

슬관절 골관절염 환자에서 Tylenol-ER(extended relief)과 Naproxen의 치료 효과 및 위장관 부작용 비교: 다기관 임상연구

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실[†],
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실[†], 인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실*,
고려대학교 의과대학 내과학교실*

이상헌 · 김성일 · 류완희 · 서창희[†] · 이수곤[†] · 김진석[†]
고은미[†] · 한성훈* · 이윤우* · 지종대* · 송관규* · 김호연

— Abstract —

The Comparison of the Efficacy and Gastrointestinal Side Effects of Tylenol-ER(Extended Relief) and Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis of Knee : Multicenter Trial

Sang-Heon Lee, Sung-Il Kim, Wan-Hee Yoo, Chang-Hee Suh[†],
Soo-Kon Lee[†], Jin-Seok Kim[†], Eun-Mi Koh[†], Seong-Hun Han*,
Yun-Woo Lee*, Jong-Dae Ji*, Gwan-Gyu Song*, Ho-Youn Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Yonsei University[†], Sungkyunkwan University and
Samsung Medical Center[†], Inje University*, Korea University**

Objectives : The symptomatic treatment for knee pain due to osteoarthritis(OA) often involves drugs with antiinflammatory and/or analgesic effects, but the needs for antiinflammatory agents has been argued because of serious gastrointestinal adverse events. Accordingly, we compared the efficacy and gastrointestinal side effects of a nonsteroidal antiinflammatory agent, naproxen with those of Tylenol-ER, a newly developed sustained release form of acetaminophen.

Methods : One hundred six patients with OA of the knee were enrolled in a single blinded short term 8-week multicenter trial, randomly assigned to receive

<접수일 : 1998년 4월 28일, 심사통과일 : 1998년 6월 28일>

※통신저자 : 이 상 헌
서울시 영등포구 여의도동 62
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Tylenol-ER(acetaminophen 3900mg/day, 52 cases) or naproxen(1000mg/day, 54 cases). They were evaluated for pain score(visual analog scale, 0-10cm) and Lequesne index after 4, 8 weeks of treatment as well as the physician's and patient's global assessment at the end of study. Gastrointestinal side effects were evaluated by questionnaire for various gastrointestinal symptoms and total ingestion of antacids during the study.

Results : After 4 weeks of therapy, both Tylenol-ER(TYR) and naproxen(NPX) group had significant improvement in pain score and Lequesne index. Among studied patients, 33 patients(31.1%) did not complete 8 weeks of treatment for various reasons such as side effects and patient's intolerance, but the withdrawal rate was similar in each group. The improvement in patient's and physician's global assessment was seen in 65.7% of TYR group, 60.5% of NPX group. Gastrointestinal adverse events such as epigastric pain and dyspepsia were slightly more frequent in NPX group(29.6% vs 23.1%), and mean ingestion of antacids was slightly more in NPX group than in TYR group. Abnormal transaminase elevation was noted in minority of patients(TYR : 2, NPX : 1 case).

Conclusion : In short-term trial, the efficacy of high dose Tylenol-ER(3900mg/day), an simple analgesics, in the control of knee pain due to OA of knee was similar to that of naproxen. The frequencies of gastrointestinal side effects tended to be lower in Tylenol-ER group than in naproxen.

Key Words : Osteoarthritis, Acetaminophen, Tylenol-ER, Naproxen

서 론

골관절염은 65세 이상 노년층에서 엑스선상 이상이 약 80% 정도에서 나타나고, 이중 약 60%에서 증상이 있을 정도로 매우 흔한 질환이다²³. 골관절염은 주로 슬관절에 가장 흔히 발생하며, 이밖에 고관절, 수부관절에도 발생한다. 슬관절에 발생한 경우는 보행장애를 초래하며 심한 경우 불구 상태를 초래한다.

골관절염의 정확한 원인은 아직 모르나 관절 연골 및 연골하골에 영향을 미치는 생화학적 스트레스나 연골 및 활액막의 생화학적 변화로 인해 발생한다고 여겨지고 있다^{14,27,29}. 류마티스 관절염이나 다른 염증성 관절염과는 달리 골관절염의 경우에는 일부에서 활액막 염증이 발견되는 경우도 있으나 대부분에

서는 염증 정도가 미약하거나 없는 경우가 대부분이다²⁸. 슬관절 골관절염 환자에서 나타나는 관절통은 활액막염보다는 관절낭 또는 주변인대의 신장, 골극 형성에 의한 골막 자극, 소주 미세골절, 근육 경직 등에 의해 대부분 발생한다고 알려져 있다^{1,7,24}.

소염진통제는 골관절염 환자에서 가장 많이 사용되어온 약제로서 관절통 및 경직감 등을 해소시켜 증상을 완화시켜준다. 그러나 소염진통제 자체가 질병진행을 억제하지는 못하고 증상의 호전이 항염증 작용 혹은 진통작용 어느 것에 의한지도 아직 불분명하며, 일부 동물 실험에서는 오히려 proteoglycan합성을 저해하여 오히려 연골에 해로운 영향을 끼친다는 보고도 있다^{5,6}. 소염진통제는 장기간 사용할 때 프로스타글란딘 합성 억제로 인한 위궤양 발생 위험 증가, 신기능 저해등의 문제점을 지니고 있으며 노년층에서 특히 사용에 주의가 요구된다⁹. 이

런 이유로 소염진통제가 아닌 acetaminophen같은 단순 진통제를 고용량(4g/day)으로 투여하여 골관절염의 일차 약제로 선택하는 경향이 있다^{3,6)}. 그러나 아직 소염진통제와의 효과 비교 및 부작용의 발현 빈도에 대한 비교임상시험은 아직 불충분한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 대표적 소염진통제인 naproxen과 이중층으로 개발되어 이전 약제에 비해 효과가 오래 지속하고 고용량 투여가 용이해진 Tylenol-ER(acetaminophen extended relief)을 슬관절 골관절염 환자에서 투여하여 치료 효과를 평가 비교하고, 위장관 부작용의 차이를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 6월부터 10월까지 5개 병원을 방문한 슬관절 골관절염 환자 106명을 대상으로 하였다(강남성모병원 42명, 세브란스병원 28명, 삼성서울병원 25명, 서울백병원 9명, 고려대 안암병원 2명). 슬관절 골관절염의 진단은 미국 류마티스학회가 정한 기준에 따랐으며⁹⁾, 슬관절 엑스선 촬영상 Kellgren-Lawrence grade²¹⁾ I-III에 속하는 환자로 최근 3개월간 슬관절 동통의 변화가 없으면서 본 연구에 동의한 환자에 국한하였다. 그러나 심각한 위장관 질환, 간질환 및 신질환을 앓고 있거나, 점액낭염, 건초염, 섬유근통 증후군 등이 동반되어 효과 판정에 혼돈을 초래하는 경우, 통증 감각에 영향을 미치는 항정신성 약물, 마약성 진통제를 복용중인 경우, 임상시험 시작전 6주내에 스테로이드를 경구 복용하였거나 관절강내 주사를 받은 경우, 기타 소염진통제 및 acetaminophen제제에 과민성 반응의 기왕력이 있었던 경우는 제외하였다.

2. 연구 계획

본 연구는 단일 맹검시험으로 계획되었으며 대상 환자들은 Tylenol-ER 650mg 2정을 1일 3회 복용하는 군(3900mg/day)과 naproxen 500mg 1정을 1일 2회 복용하는 군(1000mg/day)으로 무작위 할당(block size 4)하여 조사하였다. 임상시험 기간동안

기준에 투여하던 진통제는 모두 중지하였으며 경구 혹은 주사용 스테로이드제제, H₂ 차단제, 제산제, misoprostol, 기타 소염진통제(첩포제 포함), estrogen, calcitonin 제제등의 병용 투여는 금하였다. 시험전 진통제를 사용하였던 경우는 3일간의 washout 기간을 거친후 약제 투여를 시작하였다. 약물 투여기간은 8주로 하였다. 시험기간중 중등도 이상의 위장관 증상(속쓰림, 상복부통, 구역, 구토, 설사등)이 나타날 경우 나누어준 제산제인 hydro-talcite 정을 복용하도록 지시하였다.

3. 효과 판정 및 부작용 평가

모든 환자는 약제 투여후 4주, 8주에 방문하도록 하여 임상적 평가를 하였다. 약제 투여전 슬관절 동통의 정도를 visual analog scale(VAS, 0-10cm)을 이용하여 측정하였고 약제 투여후 4주, 8주후에 다시 조사하여 비교하였다. 동시에 환자 및 의사의 전반적 평가는 치료 종료후 4단계(상당히 호전, 호전, 변화없음, 악화)로 나누어 기록하였다. 기능적 평가를 위해 Lequesne index²⁵⁾를 매 방문마다 기록하여 치료 전후의 일상생활능의 개선을 조사하였다. 위장관 부작용의 평가는 환자에게 설문지를 작성하여 매 방문마다 그 기간동안 있었던 위장관 부작용의 종류(소화불량, 구역, 구토, 상복부통, 설사등)를 기록하도록 하여 두 군간에 빈도를 분석 비교하였다. 중등도 이상의 위장관 증상(증상이 있어 연구자에게 호소할 정도)이 있는 경우 복용한 hydro-talcite 정을 매 방문시마다 조사하여 복용량을 기록하였다. 검사실 항목으로는 임상시험전, 종료시에 전혈검사, 혈액화학검사, 대변 잠혈반응을 조사하여 비교하였다.

4. 통계분석

통계 소프트웨어인 SPSS(version 6.0)을 이용하여 데이터 분석을 하였고, 각 군에서 치료 전후의 VAS 및 Lequesne index는 Wilcoxon검정으로 분석하였고, 환자 및 의사의 전반적 평가, 부작용의 빈도 차이는 Chi-square 검정을 이용하였다. 통계학적 유의성은 P value가 0.05이하인 경우로 하였다.

결 과

전체 106명 환자중 무작위 할당에 의해 Tylenol-ER군이 52명, naproxen군이 54명으로 임상시험을 시작하였다. 임상 시험전 두 군간에 나이, 성별, 체중, 유병기간, 방사선학적 병기, 통증 지수 및 일상생활능에서 차이는 없었다(Table 1). 약물 투여후

환자의 통증 지수는 두군 모두에서 4주부터 유의한 통증 감소를 보였고 치료 종료시까지 지속되었다(Fig. 1). Tylenol군에서 naproxen군에 비해 통증 감소 정도가 더욱 현저하였으나 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 치료후에 기능적 호전여부를 알아보기 위해 야간통증, 조조 경직감, 보행시 통증, 보행 능력, 계단오르내리기 등을 종합한 Lequesne index를 조사하였다. 두 군 모두에서 치

Table 1. Patient demographics before treatment

	Tylenol group(n=52)	Naproxen group(n=54)
sex (F:M)	3:49	4:50
age (year)	59±8.1	60.9±8.7
body weight (kg)	60.1±8.2	60.7±7.8
duration (month)	76.4±70.9	88.2±90
pulse (rate/min)	68.7±7.4	70.4±9.6
syst BP (mmHg)	128.7±17.9	131.7±21
diast BP (mmHg)	81.3±9.1	79.4±14.1
Radiographic grade		
% grade 1	17.3	13
% grade 2	50	42.6
% grade 3	32.7	42.6
pain score (cm)	5±2	5.1±1.5
LI*	9.9±3.7	9.7±2.8

LI* :Lequesne index (Scand J Rheumatol 1987;(Suppl 65): 85-9.)

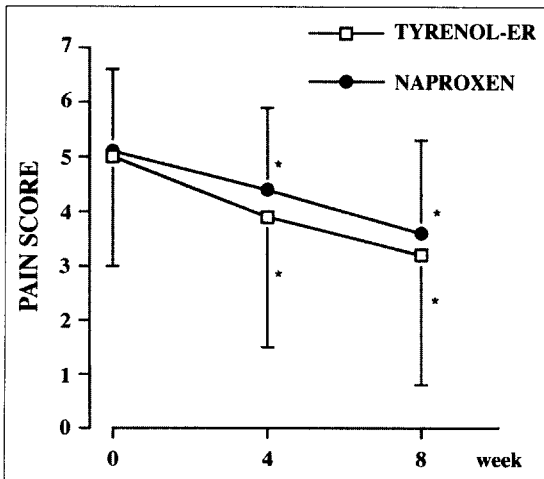


Fig. 1. Change of pain score after treatment over study periods(*: P<0.05 compared to baseline value)

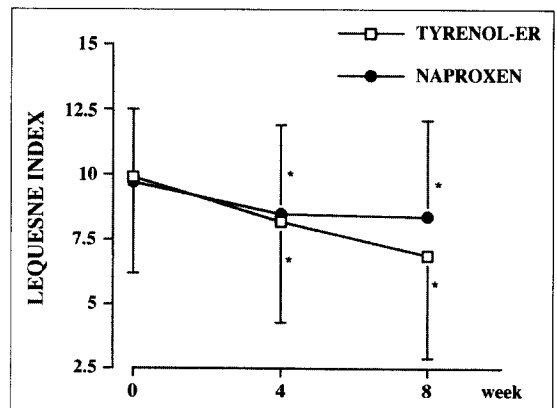


Fig. 2. Change of Lequesne index after trial of Tylenol-ER and naproxen during study periods(*: P<0.05 compared to baseline value)

료 4주 후부터 유의한 기능적 호전을 보이기 시작하였고 연구 종료시 더욱 호전되는 소견을 보였다. Lequesne index역시 Tylenol군에서 더욱 뚜렷한 감소되는 경향을 보였으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 연구 종료후 의사의 전반적 평가에서 호전된 경우가 Tylenol-ER군, Naproxen군에

서 각각 65.7%, 60.5%로 나타났고, 치료 전후에 차이가 없는 경우가 31.4%, 31.6%, 악화된 경우가 2.9%, 7.9%로 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 3). 환자의 전반적 평가에서도 이와 거의 동일한 소견을 보였다(Fig. 4).

총 106명의 환자중 Tylenol-ER군에서 17명(32.7%), naproxen군에서 16명(29.6%)에서 여러 이유로 시험을 종료할 수 없었다(Table 2). 이 중 부작용으로 인한 중단이 각각 19.2%, 20.4%로 가장 많았고, 환자의 순응 부족, 규칙 위반등의 순이었다. 연구기간중 나타난 부작용은 Table 3에 열거되어 있다. 위장관 부작용은 Tylenol-ER군에서 23.1%, naproxen군에서 29.6%로 naproxen군에서 보다 많이 발생하는 경향을 보였으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 반면에 부종감은 Tylenol-

Table 2. Reasons for failure to complete treatment

	Tylenol [®] -ER(n=52) No. (%)	Naproxen(n=54) No. (%)
side effects	10(19.2)	11(20.4)
non-compliance	4(7.7)	3(5.6)
protocol violation	2(3.8)	2(3.7)
low efficacy	1(1.9)	0
total	17(32.7)	16(29.6)

Table 3. Side effects observed during the study period

	Tylenol [®] -ER(n=52) No. (%)	Naproxen(n=54) No. (%)	P-value
gastrointestinal	12 (23.1)	16 (29.6)	NS*
edema	5 (9.6)	1 (1.9)	NS
rash	1 (1.9)	3 (5.6)	NS
liver function abnormality*	2 (3.8)	1 (1.9)	NS
dizziness	1 (1.9)	0	NS
insomnia	0	1 (1.9)	NS
hypertension	0	1 (1.9)	NS
abnormal sensation	0	1 (1.9)	NS

* rise of transaminase above the two fold of normal value

* statistically not significant

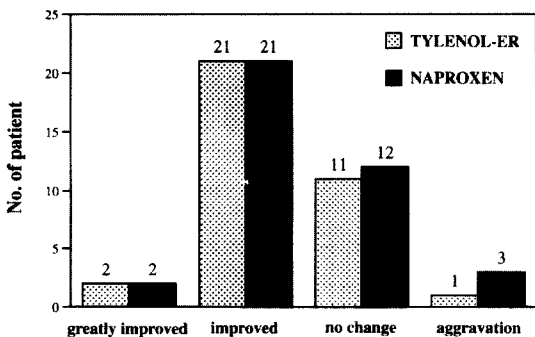


Fig. 3. The distribution of physician's global assessment

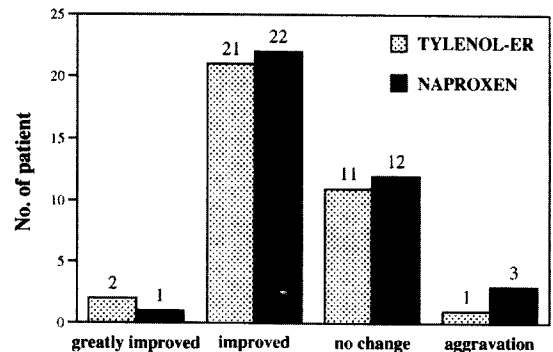


Fig. 4. The distribution of patient's global assessment

ER군에서 9.6%, naproxen군에서 1.9%로 Tylenol-ER군에서 더 많이 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다. 피부 발진은 naproxen군에서 3명 발생되었으며 이중 1명은 증상이 심하여 입원 치료를 받았다. 정상 간기능 범위의 2배 이상으로 transaminase가 증가한 경우는 Tylenol군에서 2명, naproxen군에서 1명으로 두 군에서 각각 1명에서 간염의 기왕력이 있었던 경우로 SGPT가 80-110 IU/ml 범위에서 증가되었다. 이밖에 불면증, 혈압상승, 감각이상 등이 naproxen군에서 소수 발견되었다. 위장관 부작용은 환자에게 설문지를 나누어주고 매 방문시마다 의사가 확인하였는데 가장 흔한 부작용으로 상복부 동통, 다음으로 소화불량, 구역 및 구토, 설사등의 빈도로 나타났다(Table 4). 상복부 동통은 naproxen군에서 18.5%, Tylenol-ER군에서 11.5%, 소화불량도 각각 14.8%, 9.6%로 naproxen투여군에서 보다 흔한 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 평균 제산제 복용량도 naproxen군에서 평균 16.2정으로 Tylenol-ER군의 9.2정에 비해 많았으나 의미있는 차이는 보

지 않았다. 두 군간에 치료 전후의 검사실 수치의 차이를 비교한 결과는 Table 5에 기술되어있다. 헤마토크릿은 naproxen군에서 Tylenol-ER군에 비해 감소되는 소견을 보였으나 혈청 크레아티닌은 두 군간에 차이가 없었다. 간기능 검사중 SGPT는 Tylenol군에서 naproxen군에 비해 치료후 증가되는 소견을 보였다.

고 찰

비스테로이드성 소염진통제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 골관절염의 치료에 가장 많이 사용되어온 약제로서 증상의 호전을 가져오지만 위장관 미란 및 궤양을 자주 유발하여 이로 인한 심각한 문제를 일으키기도 한다^{15,22,30}. 골관절염 환자에서 실제로 염증 반응은 미미한 경우가 많아 NSAIDs의 사용은 진통 효과외에 부가적 이점은 없다는 의견도 있다¹⁷. 이런 이유로 미국 류마티스 학회의 골관절염의 내과적 치료에 대한 지침에서도 단순 진통제인 acetaminophen (4g/day) 투여를

Table 4. Gastrointestinal adverse events during the study period

	Tylenol [®] -ER (n=52)	Naproxen (n=54)	P-value
	No. (%)		
epigastric pain	6(11.5)	10(18.5)	NS*
dyspepsia	5(9.6)	8(14.8)	NS
nausea & vomiting	2(3.8)	2(3.7)	NS
diarrhea	3(5.8)	1(1.9)	NS
constipation	0	1(1.9)	NS
others	3(5.8)	3(5.6)	NS
mean ingestion of antacid(tablet)	9.2±15.1	16.2±21.5	NS

* statistically not significant

Table 5. Changes in laboratory variables after treatment

variable	Tylenol [®] -ER	Naproxen	P-value
Hematocrit(%)	0.37±1.7	-.05±1.7	0.041
serum creatinine(mg/dl)	-0.002±0.2	0.023±0.1	0.424
SGOT (IU/ml)	2.5±10.2	-0.167±10.0	0.261
SGPT (IU/ml)	7.66±19.7	-1.83±11.8	0.015
total protein(g/dl)	0.079±0.39	-0.33±1.23	0.057

The data are expressed as mean±SD of difference at the end of treatment period

우선적으로 권고하고 있다¹⁹⁾.

본 연구에서 사용된 Tylenol-ER(extended relief)정은 이전 regular-strength acetaminophen제제가 325mg을 함유하는 것과 달리 이중층(bilayer)으로 구성되어 650mg을 함유하고 있고, 바깥층이 우선적으로 유리된 다음 안쪽층이 서서히 유리되는 특성이 있어 투여 20분후 최고 혈중 농도에 도달하여 빠른 약효를 나타낼 뿐 아니라, 안쪽 서방층에 의해 8시간까지 지속적인 효과를 나타낸다는 잇점으로 개발된 약물이다¹¹⁾. 따라서 기존 제제가 지속적 효과를 나타내기 위해 1일 4회 투여해야 하는 불편함에 비해 1일 3회 복용만으로 골관절염의 권장용량을 투여할 수 있는 장점이 있다. 아직 우리나라에서는 골관절염 치료에서 NSAIDs와 단순 진통제와의 비교 연구가 없고 특히 본 연구에서와 같은 1일 4g에 근접하는 고용량의 acetaminophen을 투여하여 조사한 경우는 없었다. 본 시험에서 나타난 결과와 같이 골관절염 환자의 동통 치료에서 고용량의 acetaminophen투여로 대표적인 NSAIDs인 naproxen과 동등한 치료 효과를 보였다. 본 연구는 두 약제의 투여 횟수 및 모양이 달라 이중 맹검 시험의 효과를 달성할 수 없었으나 환자는 투여 약을 알 수 있었지만 검사자인 의사는 환자의 통증 평가 및 부작용 평가만을 담당하고 약제의 투여 횟수 등에 관한 정보를 알지 못하도록하여 최대한 검사자의 선입견이 배제된 객관적 평가가 되도록 하였다. 다기관 임상 연구이므로 검사자가 여러 명으로 이들 간의 차이가 나타날 수 있었으나 치료 반응률에서 병원간의 차이는 보이지 않았다. 표1에서 보는 바와 같이 연구 시작전 두 군간의 연령, 성별, 엑스선 등급, 통증 정도등에서 거의 차이가 없는 동질한 군으로 무작위 할당되어 결과의 객관성을 높였다.

Bradley⁴⁾은 NSAIDs와 acetaminophen의 효과를 알아보고자 ibuprofen을 항염증 용량인 2400mg/day와 진통 효과만 있는 1200mg/day 두 군으로 나누고 acetaminophen 4g/day 투여군과 비교하였다. 결과적으로 세 군 모두에서 유사한 효과를 보여 골관절염에서 NSAIDs의 효과는 진통적 작용에 의한 것이고 프로스타글란딘 합성 억제 작용이 없는

acetaminophen도 이와 동등한 효과를 나타낸다는 것이 확인되었다. 본 연구에서도 단순 진통제인 acetaminophen을 대량 투여할 경우 항염증 작용을 가지는 naproxen과 동등한 효과를 나타내며 환자의 기능적 호전을 평가하는 Lequesne index 역시 4주후부터 감소하여 8주후 더욱 호전되는 양상을 보여 역시 naproxen에 비해 동등하거나 다소 우월한 효과를 보였다. Lequesne index는 고관절 및 슬관절 기능을 평가하는 지수로서 통증, 일상 생활능, 보행거리 능력등을 종합한 것으로 주로 본 연구와 같은 단기간 약제 투여시 반복관적 평가 지수로서 많이 이용된다³³⁾. 주관적 평가인 환자 및 의사의 전반적 평가에서도 두 군 모두 약 60% 이상의 호전을 나타내어 이전의 다른 골관절염 임상 시험 결과와 유사한 반응율을 보였다^{4,34)}. Mazzuca²⁶⁾이 200명의 류마티스 전문의를 대상으로 골관절염 환자의 처방 유형을 조사한 결과를 보면 내과적 합병증이 없는 경우 약 76%에서 NSAIDs를 처방하며 위궤양, 신기능 저하 등의 합병증이 있는 경우는 51%에서 단순 진통제를 처방하는 것으로 나타났다. 그러나 실제로 골관절염에서 활액막염이 나타나지 않는 경우가 많고²⁸⁾, 항염증 용량으로 투여한 NSAIDs가 단순 진통제에 비해 우월한 잇점이 없다는 보고^{12,32,36)} 역시 본 연구 결과를 뒷받침한다.

본 임상 시험에서 관심을 가지고 관찰한 것은 위장관 부작용의 발생 빈도에 대한 것이다. NSAIDs는 cyclo-oxygenase(COX)억제로 인한 프로스타글란딘 합성 억제로 위궤양의 발생율을 증가시키며 특히 노인 환자 및 위궤양의 과거력이 있는 경우 위험률은 더욱 높아진다^{10,16,31)}. 골관절염의 경우 주로 노년층에 발생하므로 이에 대한 세심한 주의가 요구된다. 일부 보고에 의하면 65세 이상 환자에서 소화성 궤양으로 입원한 경우의 약 20-30%가 NSAIDs사용이 원인으로 알려져 고령 환자에서 NSAIDs 사용에 주의를 주고 있다^{15,16)}. 이런 NSAIDs유발 위장관 합병증을 예방하기 위해 H₂ 길항제 및 합성 prostaglandin E₂제제인 misoprostol이 사용되지만 경제적인 면에서 효용성이 떨어진다^{13,18)}. 따라서 효과가 비슷할 경우 COX 억제작용이 미약한 acetaminophen의 사용이 우선시되는 이유도 여기에 있

다. 본 임상 시험의 결과로 위장관 부작용의 비율이 acetaminophen군에서 23.1%로 naproxen군의 29.6%에 비해 적게 나타났으나 의미있는 차이는 보이지 않았다. 위장관 부작용중 가장 흔한 것은 상복부 동통과 소화불량으로 이들 역시 acetaminophen군에서 적게 발생하는 경향을 보였다. 이들 증상이 반드시 소화성 궤양의 발생을 의미하는 것은 아니나 아마도 acetaminophen이 naproxen에 비해 COX 억제작용이 미약하여 위장관 자극이 덜 한 것으로 생각된다. 환자가 중등도 이상의 상복부 동통 및 속쓰림이 있을 때 제산제를 복용하도록 지시하여 환자의 중도 탈락을 줄이고 최종 평가시 제산제의 평균 복용량을 비교하여 위장관 부작용의 간접적인 비교를 시도하였다. 이 또한 naproxen군에서 평균 16.2정으로 acetaminophen군의 9.2정에 비해 많은 제산제를 복용한 경향을 보였으나 의미있는 차이를 보이지는 못했다($P=0.09$). 위에서 언급한 바와 같이 acetaminophen군에서 위장관 부작용이 적은 경향을 보였으나 유의한 차이가 나타나지 않았던 것은 아마도 통계학적 차이를 보이기 위해서 보다 많은 대상 환자가 필요했을 것으로 생각된다. 또한 본 연구가 8주간의 단기간 임상시험인 관계로 위장관 부작용의 차이를 규명하기 위해서는 보다 장기적인 추적이 필요하다고 여겨진다. 한가지 특이할 만한 사항은 다른 보고와는 달리 오히려 acetaminophen군에서 부종감이 9.6%로 naproxen군의 1.9%에 비해 많이 발생했다는 사실이다. 대체적으로 부종감은 NSAIDs 투여시 수분 보유로 인해 발생하는 것이 대부분이고 다른 보고에서도 NSAIDs 투여시 더욱 자주 발생하는 것으로 알려져 있다⁴. 그러나 acetaminophen에서 현재까지 부종이 증가한다는 보고는 없어 부종감이 5예에서 발견된 결과를 설명하기 어려우나 acetaminophen자체도 약하지만 cyclo-oxygenase inhibition작용이 있고, 일부에서 신장 유두 괴사(renal papilla necrosis)을 일으키기도 하여 부종을 야기할 수도 있고, 일부에서는 과민반응의 일종으로 혈관신경부종(angioneurotic edema)처럼 나타나는 경우도 보고되어 있다³⁵. 그러나 비록 단기간 조사이기는 하나 시험기간중 신장 기능 이상 등의 부작용은 한 예

에서도 발생하지 않았다. 따라서 단기간 연구결과로 결론짓기는 힘들지만 부종감이 환자 개개인의 주관적 느낌에 의해 표현하는 경우도 많아 이같은 차이를 보인 것으로 생각되며 향후 추적 조사가 이루어져야 할 것으로 본다. 본 시험에서 관심을 가졌던 것 중의 하나가 acetaminophen의 간독성에 관한 것이다. 국내에서는 아직 acetaminophen을 하루 4 g 정도의 고용량으로 투여한 경우가 많지 않아 본 연구처럼 많은 환자에서 고용량을 투여하여 간기능에 미치는 영향을 보고한 경우는 거의 없다. 일반적으로 acetaminophen의 경우 1일 10g 이하의 용량에서 간독성은 드물지만 이 약제가 주로 간 효소에 의해 대사되므로 간염 및 알콜중독등 간기능 장애가 있는 경우는 이보다 훨씬 적은 용량에서도 간독성을 유발할 수 있다^{20, 35}. 약제 투여 전후의 검사치를 비교해 볼 때 acetaminophen군에서 SGPT가 평균적으로 7.6 IU/ml 정도 상승하여 naproxen군에 비해 차이를 보였다. 그러나 정상 간기능 수치의 2배 이상 상승한 경우는 acetaminophen군에서 2예, naproxen군에서 1예가 있었으나 대부분은 transaminase가 100 IU/ml 미만의 경미한 상승이었고 과거 간염 병력이 있었던 경우가 두 군에서 각각 1예씩 포함되어 있었다. 따라서 본 연구의 결과로 볼 때 acetaminophen 1일 4 g 정도의 용량에서 심각한 간기능 이상을 초래하지는 않으나 과거 간염 병력이 있거나 알콜성 간질환이 있는 경우는 간효소 체계의 이상으로 간독성의 위험성에 대해 주의를 해야 할 것으로 여겨진다. 피부발진 부작용은 naproxen군에서 5.6%로 타이레놀군의 1.9%에 비해 많았으며 투약중단의 원인이 된다. 아스피린 과민반응이 있는 경우 교차반응으로 NSAIDs에 대한 피부발진등의 특이체질반응이 나타날 수 있으므로 이들 환자에서 acetaminophen은 좋은 대치약제로 생각된다. 혈청 크레아티닌은 NSAIDs투여시 신장내 프로스타글란딘 합성저해로 인해 신혈류 감소를 초래하여 상승하는 것으로 보고되어 있고 Bradley⁴¹의 비교 연구에서도 증가하는 것으로 나타났다. 본 시험에서도 혈청 크레아티닌이 naproxen투여군에서 약간 상승하는 경향을 보였으나 유의한 차이는 나타나지 않았다. 신기능에 영향을 미치는 요소로는

체액량, 고혈압 유무, 약제 등 여러 요인이 작용하므로 단기간 연구로 이에 대한 결론을 내리기는 힘들며 향후 장기적 연구로 이에 대한 조사가 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 임상시험 결과로 Tylenol-ER(acetaminophen extended relief)정은 1일 3회 복용으로 기존 acetaminophen제제에 비해 투여가 간편하며 기존에 골관절염에 사용하던 NSAIDs와 동등한 진통 효과 및 기능적 호전을 나타냄을 알 수 있었다. 단기간 임상시험으로 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나 위장관 부작용도 적게 발생하는 경향을 보여 골관절염의 내과적 치료에서 NSAIDs보다 우선적으로 선택해야 할 약제로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Altman RD, Hochberg MC. Degenerative joint disease. *Clin Rheum Dis* 1983;9:681-93.
- 2) Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Classification of osteoarthritis*. *Arthritis Rheum* 1986;29: 1039-1049.
- 3) Amadio P Jr, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983;34: 59-66.
- 4) Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
- 5) Brandt KD. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on chondrocyte metabolism in vitro and in vivo. *Am J Med* 1987;83 (suppl 5A):29-34.
- 6) Brooks PM, Potter SR, Buchanan WW. NSAID and osteoarthritis: help or hindrance? *J Rheumatol* 1982;9:3-5.
- 7) Bullough P. Synovial and osseous inflamma-

- tion in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11(Suppl 1):146.
- 8) Calin A. Pain and inflammation. *Am J Med* 1984;77(3A):9-15.
- 9) Coles LS, Fries JF, Kraines RG, Roth SH. From experiment to experience : side effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1983;74:820-8.
- 10) Collier DS, Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 1985;26:359-363.
- 11) Douglas DR, Sholar JB, Smilkstein MJ. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products(Tylenol extended relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med* 1996;3:740-744.
- 12) Doyle DV, Dieppe PA, Scott J, Huskisson EC. An articular index for the assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:75-78.
- 13) Edelson JT, Tosteson ANA, Sax P. Cost effectiveness of misoprostol for prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal bleeding. *JAMA* 1990;264:41-47.
- 14) Goldberg VM, Ketteldamp DB, Colyer RA. Osteoarthritis of the knee. In:RW Moskowitz, DS Howell, VM Goldberg et al., editors. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders;1992. p.233-p252.
- 15) Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-263.
- 16) Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988;109:359-363.
- 17) Griffin MR, Brandt KD, Liang MH, Pincus T, Ray WA. Practical management of osteoarthritis: Integration of pharmacologic and non-pharmacologic measures. *Arch Fam Med* 1995;4:1049-55.
- 18) Hilman AL, Bloom BS. Economic effects of prophylactic use of misoprostol to prevent gastric ulcer in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*

- 1989;149:2061-2065.
- 19) Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-1546.
 - 20) Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JWD. Acetaminophen : a practical pharmacologic overview. *Can Med Assoc J* 1984;131:25-32.
 - 21) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501.
 - 22) Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after use of ibuprofen, aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1984;77(suppl 1A): 19-24.
 - 23) Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthrosis: prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966;25:1-24.
 - 24) Lempberg RK, Amoldi CC. The significance of intraosseous pressure in normal and diseased states with special reference to intraosseous engorgement-pain syndrome. *Clin Orthoped* 1978;136:143-56.
 - 25) Lequesne M. Indexes of severity for OA of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987; 65:85-89.
 - 26) Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Li W, Stewart KD. Therapeutic strategies distinguish community based primary care physicians from rheumatologists in the management of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20: 80-86.
 - 27) Mow VC, Setton LA, Guilak F, Ratcliffe A. Mechanical factors in articular cartilage and their role in osteoarthritis. In: Kuettner TE, Goldberg V., editors. *Osteoarthritic Disorders*. Illinois: American Academy of Orthopedic Surgeons; 1995
 - 28) Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, Braunstein EM, Shelbourne KD, Heck DA, Kalasinski LA. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17:1662-69.
 - 29) Poole AR. Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. In: Kuettner TE, Goldberg V., editors. *Osteoarthritic Disorders*. Illinois: American Academy of Orthopedic Surgeons; 1995
 - 30) Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:307-19.
 - 31) Somerville K, Faulkner G, Langmen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:462-464.
 - 32) Stamp J, Rhind V, Haslock I. A comparison of nefopam and flurbiprofen in the treatment of osteoarthrosis. *Br J Clinical Pract* 1989;43: 24-26.
 - 33) Theiler R, Ghosh P, Brooks P. Clinical, biochemical and imaging methods of assessing osteoarthritis and clinical trials with agents claiming 'chondromodulating' activity. *Osteoarthritis and Cartilage* 1994;2:1-23.
 - 34) Tyson VCH, Glynne A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* 1980;6: 132-138.
 - 35) Whitcomb DA, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272:1845-1850.
 - 36) Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, Field EH, Skosey JL, Alarcon GS, Willkens RF, Paulus HE, Russel IJ, Sharp JT. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-1206.