

## 무릎 골관절염에서의 초음파 소견에 따른 소염진통제와 아세트아미노펜의 유효성 비교

계명대학교 의과대학 내과학교실\*, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

도주호\* · 허성은 · 백승인 · 나종명 · 김충현  
이상현 · 박성환 · 조철수 · 김호연 · 김완욱

= Abstract =

### Comparison of Clinical Efficacy between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Acetaminophen in Knee Osteoarthritis according to Ultrasonographic Findings

Ju-Ho Do, M.D.\*, Sung-Eun Hur, M.D., Seung-In Paek, M.S.,  
Jong-Myoung Nah, M.D., Choong-Hyun Kim, M.D., Sang-Heon Lee, M.D.,  
Sung-Hwan Park, M.D., Chul-Soo Cho, M.D., Ho-Youn Kim, M.D.,  
Wan-Uk Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea\*, Department of  
Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

**Objective:** To compare the clinical efficacy between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen in knee osteoarthritis according to ultrasonographic findings.

**Methods:** We administered 12 mg of NSAIDs (lornoxicam) plus misoprostol 300µg or 1,950 mg of acetaminophen in 40 randomly selected patients who fulfilled the ACR criteria for knee osteoarthritis. The effectiveness of these drugs on osteoarthritis was assessed by the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score. In addition, we performed ultrasonography of the knee joints and assessed length of capsular distension, length of medial and lateral osteophyte, amount of joint effusion, and the presence of synovial proliferation.

**Results:** There were significant correlations between WOMAC score and length of capsular distension and length of medial/lateral osteophyte. At 6 weeks, both lornoxicam and

---

<접수일 : 2003년 8월 14일, 심사통과일 : 2004년 1월 13일>

※통신저자 : 김 완 욱

경기도 수원시 팔달구 지동 93

성 빈센트병원 류마티스 내과

Tel : 031) 249-8204, Fax : 031) 249-7060, E-mail : wan725@catholic.ac.kr

acetaminophen-treated patients had significant lower levels of WOMAC score compared to the entry into the trial ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively). As compared the clinical efficacy between the two groups, the lornoxicam-treated patients showed a greater decrease in WOMAC score than patients treated with acetaminophen ( $p = 0.026$ ). When we further divided the patients into the subgroups according to the sonographic severity, the patients with severe capsular distension ( $\geq 0.7$  cm) or severe medial osteophyte (length of osteophytes  $\geq 0.4$  cm) showed better responses to lornoxicam than to acetaminophen in terms of the reduction of WOMAC score ( $p = 0.008$  for severe capsular distension,  $p = 0.03$  for severe medial osteophyte). However, in the subgroup with mild forms of capsular distension ( $< 0.7$  cm) or medial osteophytes ( $< 0.4$  cm), no difference was found in the reduction of WOMAC score 6 weeks after treatment with lornoxicam versus acetaminophen.

**Conclusion:** Patients with osteoarthritis of the knee had significantly greater improvements in pain score over 6 weeks with lornoxicam than with acetaminophen, particularly in patients with severe forms of capsular distension and medial osteophyte on joint ultrasonography. Ultrasonography could be an useful tool to determine the usage of NSAIDs versus acetaminophen in knee osteoarthritis patients.

**Key Words:** Osteoarthritis, Ultrasonography, Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Acetaminophen

## 서 론

골관절염은 가장 흔한 형태의 관절질환 중 하나로써 수지부, 무릎, 요추부 등의 관절에 심각한 기능장애를 유발할 수 있으며 사회적으로도 상당한 의료비의 지출을 가져온다<sup>1-3</sup>. 골관절염의 치료약제로서 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs, 이하 NSAIDs)와 순수 진통제인 acetaminophen의 유효성과 부작용을 비교하는 많은 연구가 있었다. 2000년 발표된 미국 류마티스 학회의 보고를 포함한 여러 연구들에 의하면 acetaminophen은 NSAIDs에 비해 관절통증의 경감 효과는 유사하나 약제의 장기적인 안정성과 경제적인 면에서 보다 우월하므로 무릎 골관절염의 일차 치료제로서 권장하고 있다<sup>4-12</sup>. 이는 골관절염이 흔히 발생하는 노인 인구에서 NSAIDs로 인한 위장관 및 신장 독성이 빈번하게 발생한다는 점과 더불어 통증의 경감이 골관절염 치료의 일차적인 목적이라는 측면이 강조된 지침이라고 판단된다. 그러나 최근의 연구들은 경-중등도 통증이 있는 골관절염 환자의 경우는 acetaminophen과 NSAIDs 간에 유효성에서 차이가 없으나 심한 통증이 수반된 환자는 NSAIDs가 acetaminophen보다 통증의 경감에 있어

우월하다고 보고하였다<sup>13-17</sup>. 게다가 골관절염의 병인에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 와 같은 염증매개 물질이 역할을 한다고 알려지고, 부작용이 적은 선택적 cyclooxygenase-2 억제제가 개발되면서 골관절염의 진행을 늦추기 위해서는 소염 작용을 가진 NSAIDs의 투여가 우선되어야 한다는 주장이 제시되고 있다<sup>18,19</sup>. 이러한 보고들<sup>13-19</sup>은 기존의 골관절염 치료지침과는 상반된 견해로서 아직까지 골관절염에서 acetaminophen과 NSAIDs를 선택하는 분명한 기준은 없는 실정이다.

무릎 골관절염에 대한 방사선학적 검사로는 일반 X-ray 검사 이외에도 컴퓨터 단층촬영(computed tomography), 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 그리고 관절 초음파검사(ultrasonography) 등이 있다. 골관절염의 심한 정도를 구분하기 위한 방법으로는 통증과 관절기능의 제한에 대한 문진에 의하거나 일반 X-ray 검사에 의한 Kellgren-Lawrence grade (K/L grade)<sup>20</sup>를 조사하는 방법이 있다. 그러나 문진에 의한 조사는 객관성이 떨어지며, K/L grade 방법은 골관절염 통증의 원인으로 알려져 있는 관절낭의 팽창, 활막 염증, 관절주위 인대를 포함한 연부 조직의 병변 등을 충분히 반영하지 못한다는 한계가 있다. 이에 반해 관절 초음파검사는 인체에 무해하고 간편

하고 경제적이면서도 인대, 섬유, 지방, 활막, 신경, 그리고 혈관과 같은 관절 주위 연부 조직을 세밀하게 관찰할 수 있는 장점이 있다<sup>21-23</sup>. 최근 연구자들은 골관절염 환자에서 무릎 관절 초음파를 시행한 결과 다수의 환자에서 삼출액, 활막 비후 등의 소견이 관찰되었으며 관절통증의 정도와 삼출액의 유무 혹은 관절낭 팽창(capsular distension) 간에 긴밀한 상관관계가 있음을 보고한 바 있다<sup>24</sup>. 이러한 결과는 X-ray에서 발견하기 어려운 연부 조직의 이상이 골관절염 환자에서 통증의 유발 혹은 악화에 관여함을 시사한다.

본 연구에서 저자들은 관절 초음파에서 발견되는 연부 조직 이상소견이 골관절염 환자의 통증 완화를 위해 사용되는 약물의 종류, 즉 NSAIDs 혹은 acetaminophen의 투여를 결정짓는 기준이 될 수 있는지 알아보려고 하였다. 이를 위해 무릎 골관절염 환자에게 NSAIDs 중 하나인 lornoxicam 또는 acetaminophen을 투여한 후 통증의 변화를 조사하였다. 또한 이 약물들의 투여 직전에 무릎 관절 초음파 검사를 시행하여 초음파 소견에 따른 lornoxicam과 acetaminophen의 유효성의 차이를 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자 및 투약방법

본 연구는 무릎 골관절염 환자 40명을 대상으로 무작위배정법에 의한 공개 비교 임상연구법으로 수행되었다. 환자는 50세 이상의 성인으로서 임상시험 시작 전 동의서에 서명하고 미국 류마티스 학회가 정의한 무릎 골관절염의 임상적, 방사선학적 기준<sup>25</sup>에 부합하는 환자를 대상으로 하였다. 위장관 장애를 가지고 있는 자, 임신부나 수유부, 윤희낭염(bursitis) 혹은 인대염(tendinitis)을 가지고 있는 자, 알코올이나 마약 중독자, 최근 6주 이내에 스테로이드 제제의 투약이나 관절강 내 주사를 맞은 자, 최근 4주 이내에 다른 관절통 치료제를 사용한 자, NSAIDs에 과민증이 있는 자, 심혈관 질환이 있는 자, 혈중 크레아틴(creatinine)이 2.0 mg/dL 이상, 그리고 AST/ALT가 각각 100 mg/dL 이상인 경우는 제외하였다. 대상환자들은 하루에 lornoxicam 12 mg과 misoprostol 300µg을 3회 분복하여 6주간 투여하는

군과 하루에 acetaminophen 1,950 mg을 3회 분복하여 6주간 투여하는 군으로 무작위 할당하였다.

### 2. 임상적 경중의 판정

임상적 위중도의 판정은 투약 시작과 끝나는 시점에 각각 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score를 측정하였다<sup>26,27</sup>. WOMAC score는 통증(pain)에 대하여 5항목, 관절 강직(stiffness)에 대하여 2항목, 그리고 신체적 기능(physical function) 17항목에 대하여 visual analogue scale (0~10)로 측정하였다. 각 항목마다 증상이 가장 심하면 10점, 증상이 없으면 0점으로 하여 설문지 조사를 하였으며 따라서 WOMAC score의 범위는 통증 0~50, 관절 강직 0~20, 신체적 기능 0~170이었다. 대상환자는 투약시작 이후 2주, 4주, 그리고 6주에 내원하여 임상적 위중도와 부작용 유무 등을 조사하였다.

### 3. 방사선학적 검사

투약 시작 직전에 lornoxicam 투여군과 acetaminophen 투여군 모두에서 일반 X-ray에 의한 K/L grade와 무릎관절 초음파 검사를 시행하였다. K/L grade<sup>20</sup>는 관절간격이 비교적 양호하고 경미한 골극이 있는 경우를 grade I, 약간의 관절간격의 축소와 확실한 골극이 있는 경우를 grade II, 관절 간격이 3 mm 이하이고 심한 관절 내 불규칙성과 골극 형성이 뚜렷한 경우를 grade III, 그리고, 관절간격이 보이지 않고 변형과 경화현상이 심한 경우를 grade IV로 정하였다. 초음파는 이전의 보고<sup>24</sup>와 유사한 방법으로 수행하였으며 7.5 mHz 선형 탐촉자(SONOACE 8800, Medison, Korea)를 사용하였다. 검사 항목으로는 관절낭 팽창 길이(length of capsular distension), 내측과 외측 골극의 길이(length of medial & lateral osteophytes), 무릎관절 삼출액(effusion)의 양과 유무, 그리고 활막 증식(synovial proliferation)의 유무 등을 조사하였다. 관절낭 팽창 길이는 무릎관절의 내측에서 대퇴골(femur)과 경골(tibia)을 연결하는 가상의 선으로부터 내측 측부 인대(medial collateral ligament)의 안쪽까지의 길이로 하였으며, 내측과 외측 골극의 길이는 가상의 선으로부터 대퇴골과 경골의 골극 첨단부까지의 수직 길이를 측정하여 둘 중에서 큰 수

치를 내측 혹은 외측 골극의 길이로 하였다. 삼출액의 양은 초음파상에 관찰되는 슬개골상 오목(suprapatella recess)의 확장된 길이를 슬개골 상방 1 cm 부위에서의 수직길이를 측정하여 간접적으로 수치화하였으며 수직길이 0.15 cm 이상인 경우에 삼출액이 존재하는 것으로 임의로 정하였다. 슬개골 상 오목에서 활막 증식소견을 관찰할 수 있는 경우에 활막 증식이 있는 것으로 간주하였다(그림 1).

#### 4. lornoxicam과 acetaminophen의 유효성 비교

무릎 골관절염 초음파 소견에 따른 lornoxicam과 acetaminophen의 임상적 유효성의 차이를 알아보기 위하여 초음파에서 발견되는 여러 소견과 WOMAC score 간의 상호 연관성을 조사하였다. 또한 lornoxicam 혹은 acetaminophen 환자군은 WOMAC score와 연관성이 있는 초음파 소견의 위중도에 따라 다시 세부군(subgroup)으로 나누었으며 각 세부군에서 lor-

noxiam 혹은 acetaminophen 투약 전과 후에 WOMAC score의 호전 정도를 비교하였다.

#### 5. 통계처리

결과치는 중앙값(최소값, 최대값)으로 표시하였고 통계처리는 Windows용 SPSS 10.0 프로그램(SPSS, Chicago, IL)을 사용하여 분석하였다. 치료 전후 임상적 유효성 평가는 Wilcoxon 부호순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을 응용한 Intention to treatment 분석법을, 두 약제 간의 유효성 차이 평가는 비모수적 검정(Mann-Whitney U test)을 사용하였다. 상관분석은 비모수 상관계수(Spearman's rho correlation coefficient)를 사용하여  $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

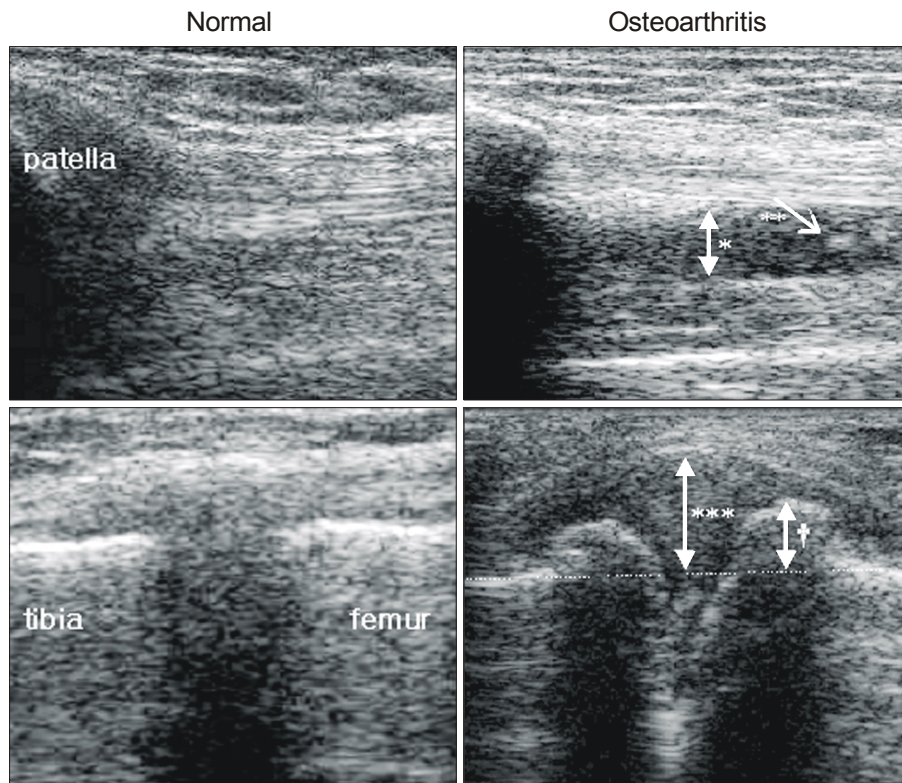


Fig. 1. Knee ultrasonographic findings of normal and osteoarthritis patient \*effusion, \*\*synovial proliferation, \*\*\*capsular distension, † osteophyte.

## 결 과

### 1. 대상 환자

총 40명의 골관절염 환자가 대상이 되었으며 이들  
에 대한 기본적인 자료는 표 1에 나타나 있다. 임상  
시험 시작 전 실시한 일반 X-ray 소견, 초음파 소견,  
그리고 WOMAC score 등은 lornoxicam과 acetamino-  
phen 투여군 사이에서 차이를 보이지 않았다. 임상  
시험 종료까지 7명이 중도 탈락하였으며 탈락자는  
lornoxicam 투여군이 4명 acetaminophen 투여군이 3  
명이었다. NSAIDs군의 탈락 원인으로는 보통 3명

그리고 하지 부종 1명이 있었고, acetaminophen군의  
탈락 원인으로는 무릎 통증의 지속으로 환자 본인이  
시험중단을 요구한 경우가 3명이었다.

### 2. 무릎 초음파 소견과 임상적 위중도와의 관계

무릎 초음파 검사 결과에서 골관절염 소견의 심한  
정도 즉, 관절낭 팽창 길이, 내측과 외측 골극의 길  
이, 삼출액의 양, 그리고 활막 증식 유무와 WOMAC  
score로 측정된 임상증상의 위중도와의 연관성을 비  
교해 보았다. 투약 전 lornoxicam군과 acetaminophen  
군 간의 WOMAC score는 lornoxicam군에서 다소 높  
게 나타났으나 두 군 간의 통계적인 차이는 없었다.

**Table 1.** Baseline characteristics by treatment group

|                                  | Treatment group   |                      |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|
|                                  | Lornoxicam (n=22) | Acetaminophen (n=18) |
| Age (years)                      | 61.5 (49, 74)     | 59.0 (40, 73)        |
| Height (m)                       | 1.56 (1.47, 1.77) | 1.54 (1.47, 1.70)    |
| Weight (kg)                      | 62.5 (55, 80)     | 59.5 (50, 82)        |
| BMI*                             | 25.6 (21.8, 31.6) | 24.7 (22.0, 32.9)    |
| Study knee (right-left ratio)    | 6 : 9             | 7 : 6                |
| Duration of disease (month)      | 36.0 (1, 120)     | 48.0 (1, 240)        |
| Simple X-ray finding             |                   |                      |
| Kellgren-lawrence grade (n=)     |                   |                      |
| I                                | 5                 | 6                    |
| II                               | 13                | 10                   |
| III                              | 4                 | 2                    |
| IV                               | 0                 | 0                    |
| Effusion present (n=)            | 5                 | 4                    |
| Ultrasonographic finding of knee |                   |                      |
| Medial osteophyte (cm)           | 0.34 (0.14, 0.98) | 0.27 (0.10, 0.59)    |
| Lateral osteophyte (cm)          | 0.16 (0.00, 0.45) | 0.21 (0.00, 0.51)    |
| Effusion (cm)                    | 0.15 (0.05, 0.64) | 0.16 (0.00, 1.04)    |
| Capsular distension (cm)         | 0.64 (0.35, 1.26) | 0.64 (0.34, 0.97)    |
| WOMAC** score                    |                   |                      |
| Pain                             | 24.0 (14, 29)     | 19.0 (13, 26)        |
| Stiffness                        | 1.0 (0, 6)        | 0.0 (0, 3)           |
| Function                         | 72.0 (49, 101)    | 60.5 (38, 78)        |
| Total                            | 94.0 (64, 130)    | 82.5 (55, 100)       |

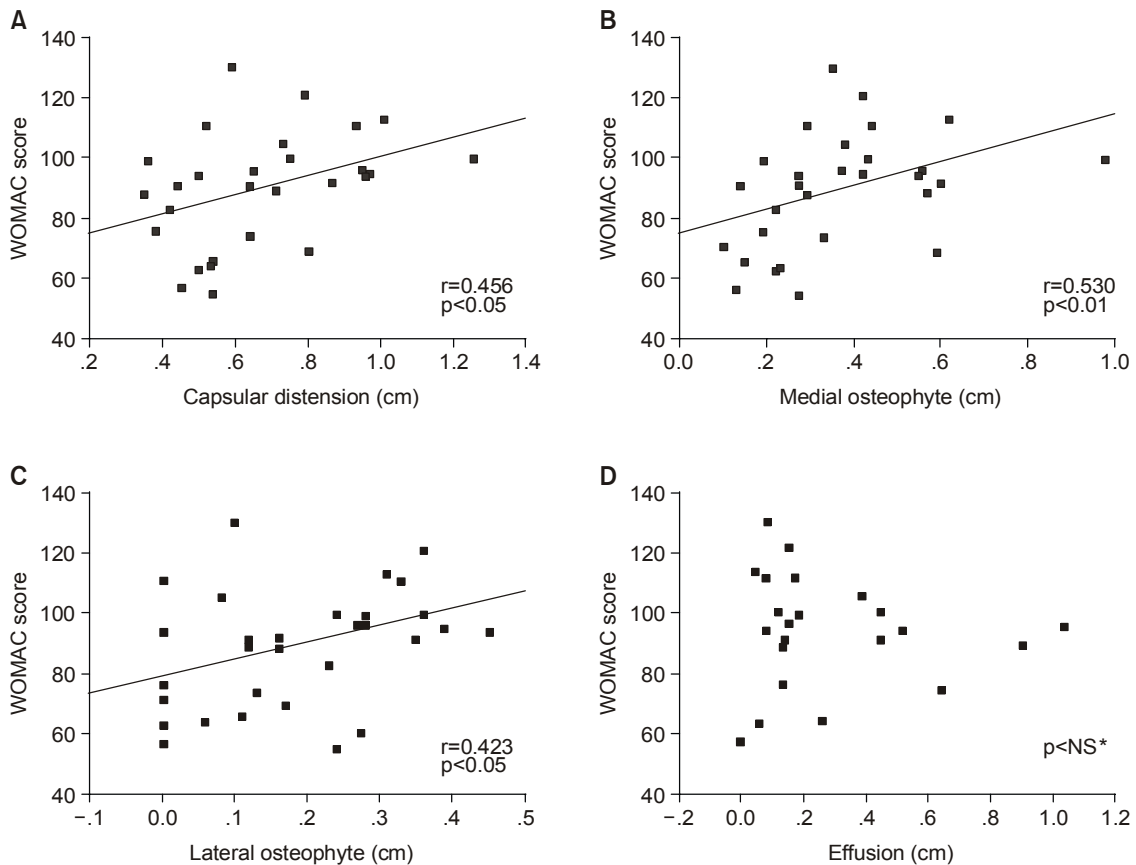
Values represent median (minimum, maximum), \*body mass index, \*\*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

검사 결과 관절낭 팽창 길이와 내측 및 외측 골극의 길이는 WOMAC score와 통계적으로 의미 있는 연관성을 보였다(관절낭 팽창 길이:  $r=0.456$  and  $p<0.05$ , 내측 골극의 길이:  $r=0.530$ 과  $p<0.01$ , 외측 골극의 길이:  $r=0.423$  과  $p<0.05$ )(그림 2). 그러나 초음파 검사 결과에서 삼출액의 양을 길이로 간접 측정한 수치와 활막 증식 유무는 WOMAC score와 연관성을 보이지 않았다( $p=NS$ )(그림 2). 또한 무릎 일반 X-선 검사로 측정된 K/L grade에 따라 대상 환자를 grade 1 이하( $n=18$ )와 grade 2 이상( $n=15$ )의 두 군으로 나누어 WOMAC score의 차이를 비교해 보았으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(data not shown,  $p=NS$ ).

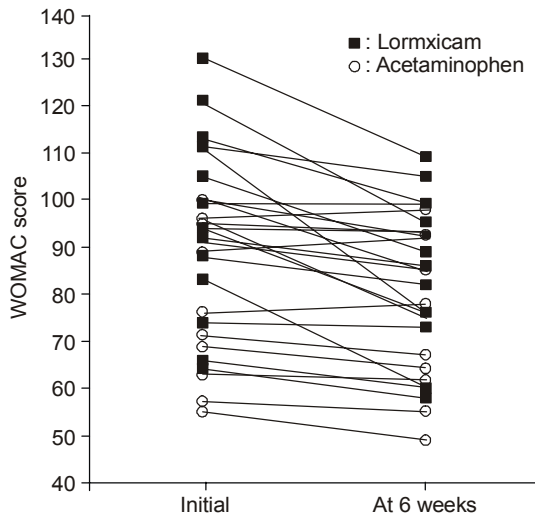
### 3. 무릎 초음파 소견의 위중도에 따른 NSAIDs와 acetaminophen의 유효성 비교

약물투여 전 그리고 lornoxicam과 acetaminophen을 투여한 후 6주에 측정된 WOMAC score는 두 군 모두에서 약물 투여 후 유의한 감소를 보였다( $p<0.01$  and  $p<0.05$ , respectively)(그림 3, 표 2). 그러나, 약물 투여 전과 후에 두 군 간의 유효성 비교에서는 lornoxicam 투여군이 acetaminophen 투여군에 비해 WOMAC score의 감소정도가 보다 컸다(lornoxicam 투여군: 투여 전 94.0 (64, 130) → 투여 후 86.0 (58, 109), acetaminophen 투여군: 투여 전 82.5 (55, 100) → 투여 후 76.5 (49, 98),  $p=0.026$ )(그림 3, 표 2).

임상시험 시작 직전에 수행한 초음파 검사 결과에



**Fig. 2.** Correlation of WOMAC score with knee ultrasonographic findings. (A) with length of capsular distension, (B) with length of medial osteophyte, (C) with length of lateral osteophyte, (D) with length of effusion, \*not significant (Spearman's rho correlation coefficient test).



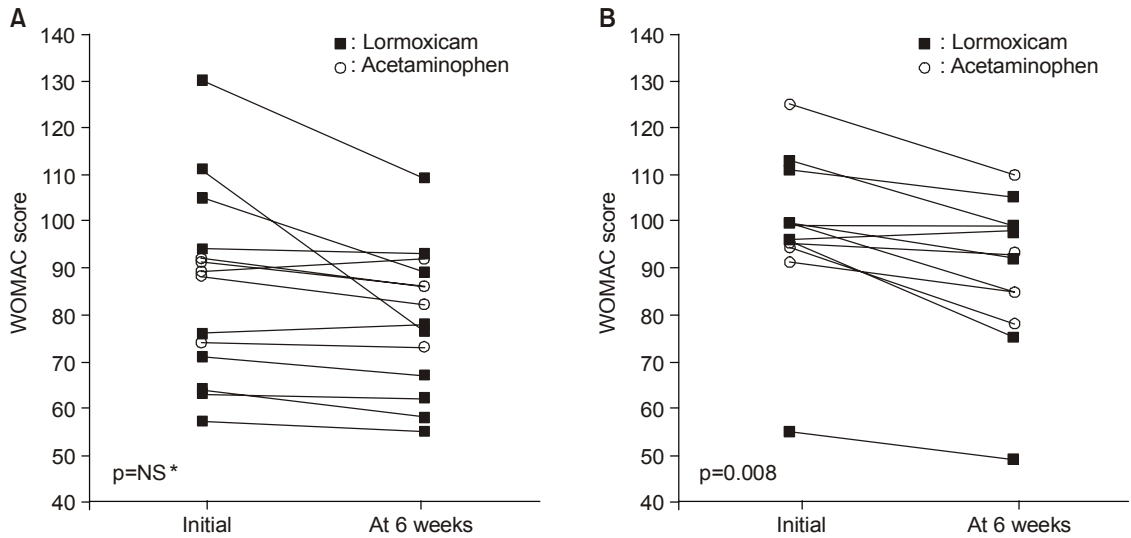
**Fig. 3.** Clinical efficacy of lornoxicam versus acetaminophen. ■: Lornoxicam, ○: Acetaminophen. Both lornoxicam and acetaminophen are effective to improve WOMAC score ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively).

서 발견된 이상 소견들 즉, 관절낭 팽창 길이, 내측과 외측 골극의 길이에 따라 lornoxicam과 acetaminophen의 임상적 유효성(WOMAC score 감소 정도)을 비교하였다. 삼출물의 양과 활막 증식 유무는 WOMAC score와 통계적인 연관성이 관찰되지 않아 비교에서 제외하였다. 우선, 관절낭 팽창 길이에 따라 경한 군과 중한 군의 두 군으로 나누어 각각 lornoxicam과 acetaminophen 투약 전후의 WOMAC score의 변화를 비교하였다. 관절낭 팽창 길이가 0.7 cm 미만인 경우 WOMAC score는 lornoxicam 투여군( $n=10$ )이 투여 전 89.5 (64, 130)에서 투여 후 84.0 (58, 109)으로, acetaminophen 투여군( $n=9$ )이 투여 전 69.5 (55, 96)에서 투여 후 68.5 (49, 85)로 각각 감소하였으나 두 군 간에 통계적 차이는 없었다(그림 4, 표 2). 그러나 관절낭 팽창 길이가 0.7 cm 이상인 경우 WOMAC score는 lornoxicam 투여군( $n=8$ )이 투여 전 105.0 (92, 121)에서 투여 후 89.0 (76, 99)으로, acetaminophen 투여군( $n=6$ )이 투여 전 92.0 (69, 100)에서 투여 후 88.5 (64, 98)로 각각 감소하였으며 lornoxicam 투여군에서 acetaminophen 투여군에 비해 WOMAC score의 감소정도(약물 투여 전과 후 WOMAC score의 차이)가 의미 있게 컸다( $p=0.008$ )(그림 4, 표 2).

**Table 2.** Efficacy of treatment at 6 weeks represented by WOMAC score, compared with baseline, according to knee ultrasonographic parameters

|                                          | Baseline              |                       | Change at 6 weeks |               | p*    |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|---------------|-------|
|                                          | Lornoxicam            | AAP                   | Lornoxicam        | AAP           |       |
| Total                                    | 94.0 (64, 130) $n=18$ | 82.5 (55, 100) $n=15$ | -6.0 (-35, 0)     | -3.0 (-21, 3) | 0.026 |
| According to ultrasonographic parameters |                       |                       |                   |               |       |
| Capsular distension                      |                       |                       |                   |               |       |
| <0.7 cm                                  | 89.5 (64, 130) $n=10$ | 69.5 (55, 96) $n=9$   | -6.0 (-23, 0)     | -6.0 (-21, 2) | NS    |
| ≥0.7 cm                                  | 105.0 (92, 121) $n=8$ | 92.0 (69, 100) $n=6$  | -16.0 (-35, -6)   | -3.0 (-15, 3) | 0.008 |
| Medial osteophyte                        |                       |                       |                   |               |       |
| <0.4 cm                                  | 91.0 (64, 130) $n=11$ | 71.0 (55, 96) $n=9$   | -6.0 (-23, 0)     | -5.0 (-21, 2) | NS    |
| ≥0.4 cm                                  | 105.5 (92, 121) $n=7$ | 95.0 (69, 100) $n=6$  | -16.0 (-35, -6)   | -2.0 (-15, 3) | 0.03  |
| Lateral osteophyte                       |                       |                       |                   |               |       |
| <0.3 cm                                  | 91.5 (64, 130) $n=14$ | 70.0 (57, 89) $n=11$  | -6.0 (-35, -1)    | -2.0 (-20, 3) | NS    |
| ≥0.3 cm                                  | 100.0 (83, 121) $n=4$ | 95.5 (55, 100) $n=4$  | -14.0 (-26, 0)    | -6.0 (-21, 2) | NS    |

Values represent median (minimum, maximum). \*Significance of differences in the lornoxicam versus acetaminophen group at 6 weeks By Mann-Whitney U test. Negative values indicate improvement. AAP: acetaminophen, NS: not significant



**Fig. 4.** Change of WOMAC score after treatment with lornoxicam or acetaminophen according to the severity of capsular distension. (A) capsular distension <0.7 cm, (B) capsular distension ≥0.7 cm ■: Lornoxicam, ○: Acetaminophen, \*not significant.

다음은 내측 골극의 길이 0.4 cm을 기준으로 대상 환자를 두 군으로 나누어 각각에서 lornoxicam과 acetaminophen 투약 전후의 WOMAC score의 변화를 비교하였다. 내측 골극 길이가 0.4 cm 미만인 경우 lornoxicam 투여군(n=11)의 WOMAC score는 투여 전 91.0 (64, 130)에서 투여 후 86.0 (58, 109)으로, acetaminophen 투여군(n=9)에서는 투여 전 71.0 (55, 96)에서 투여 후 67.0 (49, 85)으로 감소하였으며 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다. 그러나 내측 골극 길이가 0.4 cm 이상인 경우 lornoxicam 투여군(n=7)의 WOMAC score는 투여 전 105.5 (92, 121)에서 투여 후 89.0 (76, 99)으로, acetaminophen 투여군(n=6)에서는 투여 전 95.0 (69, 100)에서 투여 후 92.0 (64, 98)으로 각각 감소하였으며, lornoxicam 투여군에서 acetaminophen 투여군에 비해 WOMAC score의 감소정도가 의미 있게 컸다(p=0.03)(그림 5, 표 2). 마지막으로, 외측 골극의 길이 0.2 cm를 기준으로 두 개의 세부군으로 나눈 후 각각에서 WOMAC score의 변화를 비교한 결과, 두 세부군 모두에서 lornoxicam과 acetaminophen 투여 후 WOMAC score 감소 정도에서 차이를 보이지 않았다(표 2).

## 고 찰

골관절염에 의한 관절의 구조적인 변화에는 기계적인 요소(mechanical factor)와 생화학적 요소(biochemical factor)가 복합적으로 작용하며, 연골, 활막(synovial membrane), 연골하 골(subchondral bone), 인대(ligament), 관절주위 근육(periarticular muscle) 등과 같은 관절 구조 전체가 영향을 받는다<sup>28,29</sup>. 기존의 일반 X선 검사에서는 관절주위 구조물을 면밀히 관찰하기에 제한이 많았으나 최근 관절 초음파검사가 도입되면서 골관절염의 진행에 따른 관절구조의 변화, 특히 연부 조직의 미세한 변화를 관찰할 수 있게 되었다. 본 연구에서 저자들은 먼저 무릎관절 초음파에서 관찰되는 골관절염의 위중도와 관절 통증과의 상관관계를 조사하였으며, 무릎 초음파상에서 발견된 관절낭 팽창, 내측과 외측 골극 등이 임상적 위중도의 지표인 WOMAC score와 순 상관관계를 보임을 확인하였다. 이러한 결과는 관절막의 긴장(capsular tension)과 골극이 골관절염에서 통증을 유발하는 주요한 요인 중 하나라는 이전의 보고<sup>30,31</sup>와 일치한다.

본 연구에서는 또한 치료약물 투여 전 관절 초음



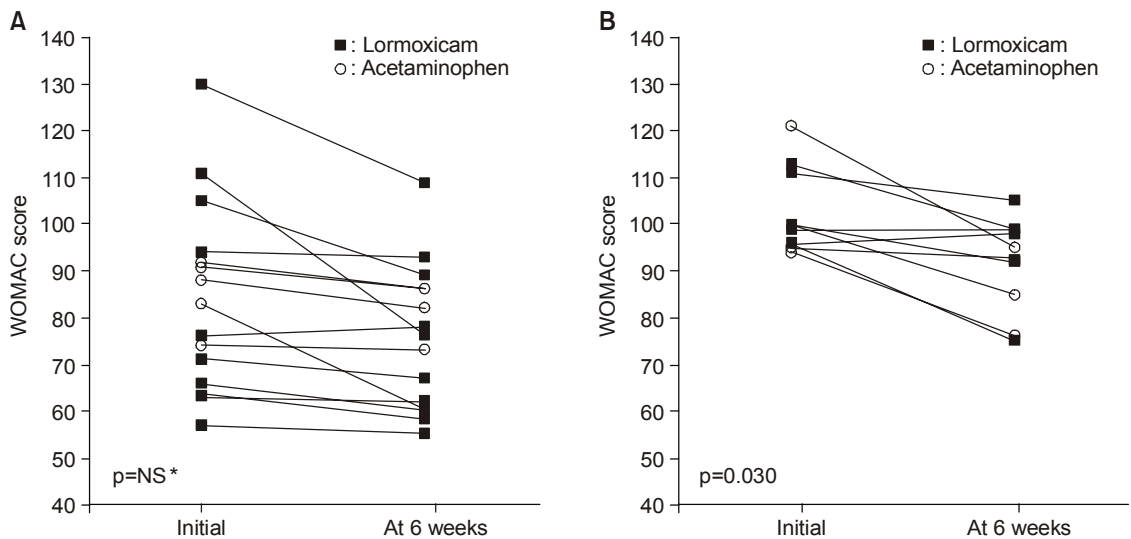


Fig. 5. Change of WOMAC score after treatment with lornoxicam or acetaminophen according to the length of medial osteophyte. A: medial osteophyte <0.4 cm, B: medial osteophyte  $\geq$ 0.4 cm. ■: Lornoxicam, ○: Acetaminophen, \*not significant.

파를 시행하여 다양한 초음파 소견들이 골관절염 환자에서 NSAIDs 혹은 acetaminophen의 투약을 선택하는 유용한 지표로서 활용될 수 있는지 조사하였다. 이를 위해 WOMAC score와 상관관계를 보였던 초음파 소견들로서 관절낭 팽창 길이와 내측/외측 골극의 길이를 기준으로 환자를 두 군으로 나누었으며 두 군에서 lornoxicam과 acetaminophen 투여 후 WOMAC score의 변화를 비교한 결과, 관절낭 팽창과 내측 골극의 길이가 짧은(경한) 환자군에서는 lornoxicam과 acetaminophen 간에 유효성의 차이가 없었으나, 길이가 긴(위중한) 환자군에서는 lornoxicam 투여군이 acetaminophen 투여군에 비해 WOMAC score의 감소가 보다 컸다. 이는 초음파 검사상 골관절염의 위중도가 심할수록 단순 진통제보다는 소염제가 효과적일 수 있음을 보여주는 최초의 결과로서, 골관절염의 위중도가 심할수록 acetaminophen보다 NSAIDs가 효과적이었다는 이전의 보고<sup>16)</sup>와 일치한다. 관절낭의 팽창은 골극의 증가, 반월상 연골(meniscus)의 돌출 등과 같은 물리적인 원인 이외에도 삼출성 염증과 화학적인 요소가 복합적으로 작용하여 발생한다. 이러한 이유로 관절낭 팽창이 심한 환자에서 lornoxicam이 acetaminophen보다 임상증상을 호전시키는데 효과적이었을 것으로 추정되며 추후 보다 많은

환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

본 연구에서 사용된 acetaminophen의 용량(1,950 mg/day)은 이전 보고에서 골관절염 환자의 치료에 사용되었던 양(4,000 mg/day)보다 적다. 이전 연구는 서양인 골관절염 환자를 대상으로 한 것으로서 이 환자들의 평균 체중이 75~85 kg인 데 비해 본 환자들의 평균 체중은 62.5 kg으로 월등히 적다. Acetaminophen은 하루에 2000 mg/day 이하를 투여할 경우에는 위장관 독성이 거의 없으나, 이를 초과할 경우 상대 위험도 3.7로서 위장관 독성이 현저히 증가된다<sup>32,33)</sup>. 한국인 골관절염 환자의 치료를 위해 적절한 acetaminophen 용량은 아직 보고된 바는 없으나, 저자들은 기존의 보고들과 더불어 현재 사용되고 있는 상용량을 고려하여 acetaminophen 1,950 mg/day을 일일 투여 용량으로 결정하였다. 본 연구에서 초음파 소견상 위중도가 경한 환자군에서는 acetaminophen 1,950 mg/day과 lornoxicam 12 mg/day의 효과가 서로 유사하였다는 저자들의 결과는 흥미롭다. acetaminophen의 용량 의존적인 독성증가 현상을 고려할 때<sup>32,33)</sup>, 저자들의 결과는 골관절염의 위중도에 따라 acetaminophen의 용량 조절이 필요함을 시사한다. 특히 한국인을 포함한 동양인 골관절염 환자에서는 기존에 보고된 유효 용량보다 적은 용량의 acetamin-

ophen이 충분할 수도 있을 것으로 생각되며 이에 관해 추가적인 연구가 필요하겠다.

저자들의 연구에서는 일반 X-ray에 의한 K/L grade와 WOMAC score 사이의 유의한 연관성을 발견할 수 없었으며, 따라서 K/L grade에 의한 골관절염의 경중에 따른 lornoxicam과 acetaminophen 치료의 유효성은 비교할 수 없었다. 보다 대규모의 조사가 필요하겠지만, 이 결과는 골관절염 환자에서 초음파적 검사가 일반 X-ray 검사보다 임상적 위중도를 더욱 민감하게 반영함을 시사한다. Case JP 등<sup>13)</sup>은 골관절염 환자에서 X-ray 검사에 의한 위중도는 약물의 반응성과 유효성을 예측하는 지표가 되지 못한다고 보고하였다. 이는 골관절염 환자에서 일반 X-ray 검사와 더불어 무릎 초음파검사의 필요성을 제기하며 여러 초음파 소견들이 약물의 선택(NSAIDs와 acetaminophen의 선택), 치료에 대한 반응, 예후 평가 등의 지표로서 활용될 수 있을 것으로 전망된다. 아직까지 초음파적 검사를 통한 골관절염의 위중도에 대한 기준은 명확히 정립되어 있지 않다. 또한 본 연구는 대상환자가 적다는 데 커다란 한계를 지닌다. 더군다나 초음파 소견에 따라 다시 환자군을 나누는 과정에서 비교하는 환자수가 더 줄었다는 문제가 있었기에 추후 대규모 환자를 대상으로 보다 광범위한 조사가 이루어져야 하겠다.

## 결 론

무릎 골관절염 환자에 대하여 초음파 소견의 경중에 따른 lornoxicam과 acetaminophen의 임상적 유효성을 비교해본 결과, 무릎 초음파 소견이 경한 군에서는 두 약제의 임상적 유효성에 차이가 없었으나, 중한 군에서는 lornoxicam의 임상적 유효성이 acetaminophen보다 우월하였다. 골관절염 환자에서의 초기 치료약제 선택에 있어 초음파적 검사가 유용한 수단이 될 수 있을 것이다.

## 감사의 글

초음파 검사를 도와주신 김충현, 고혁재, 그리고 정영옥 선생님께 감사 드립니다.

## REFERENCES

- 1) Creamer P, Flores RH, Hochberg MC. The management of osteoarthritis in older adults. Clin Geriatr Med 1988;14:435-54.
- 2) Yelin E. The economics of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. p. 23, New York, NY: Oxford University Press, 1998.
- 3) Felson DT. The course of osteoarthritis and factors that affect it. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19:607-15.
- 4) Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. Ann Intern Med 1988; 109:359-63.
- 5) Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. Am J Med 1991;91:213-22.
- 6) Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Gastroenterology 1989;96:647-55.
- 7) Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;115:787-96.
- 8) Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995;38: 1535-40.
- 9) Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995;38: 1541-6.
- 10) American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43:1905-15.
- 11) Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal antiinflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. BMJ 1998;317:526-30.

- 12) Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Regular review: medical management of osteoarthritis. *BMJ* 2000;321:936-40.
- 13) Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.
- 14) Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-85.
- 15) Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1020-7.
- 16) Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
- 17) Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:64-71.
- 18) Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:1-4.
- 19) Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237-47.
- 20) Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- 21) Grobbelaar N, Bouffard JA. Sonography of the knee, a pictorial review. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:231-74.
- 22) Preidler KW, Resnick D. Imaging of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 1996;34:259-71.
- 23) Martel W, Adler RS, Chan K, Niklason L, Helvie MA, Jonson K. Overview: new methods in imaging osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1991;27:32-7.
- 24) Kang HJ, Lee SB, Lee MS, Hong SJ, Park KS, Yoon CH, et al. Correlation of sonographic findings with knee joint pain in knee osteoarthritis patients. *J Korean Rheumatism Association* 2003;10:158-65.
- 25) Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- 26) Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- 27) Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:Suppl 2:14-7.
- 28) Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis & allied conditions: a textbook of rheumatology*. 14th ed. p. 2195-245, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- 29) Nuki G. Role of mechanical factors in the aetiology, pathogenesis and progression of osteoarthritis. In: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*. p. 101-14, Berlin: Springer-Verlag, 1999.
- 30) Wojtyś EM, Beaman DN, Glover RA, Janda D. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthroscopy* 1990;6:254-63.
- 31) Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, et al. Knee effusion, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1330-7.
- 32) Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101.
- 33) Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with use of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46:3046-54.