

무릎골관절염(Knee Osteoarthritis) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

최근 인간의 평균 수명 증가로 인한 고령화 사회의 진행으로 퇴행성질환이 급격하게 증가하고 있다. 이중 골관절염(osteoarthritis)은 60세 이상 노인의 약 1/3에서 발생하는 흔한 질환으로 남성에서 20.2%, 여성에서 50.1%로 여성이 남성에 비해 약 3배 높은 유병률을 보인다. 골관절염은 관절을 구성하는 여러가지 성분 중에서 관절연골과 그 주위의 뼈에 퇴행성 변화가 나타나며, 체중을 많이 받는 관절인 무릎관절(슬관절), 엉덩이관절(고관절) 등에 주로 발생한다.

무릎골관절염의 약물치료에는 연골이 소실이 없거나 초기·중기 환자의 경우 주로 경구용 약제(acetaminophen, 비스테로이드항염제, 마약성 진통제, duloxetine)가 사용되고 국소용 약제(비스테로이드항염제, capsaicin) 또는 관절강 내 주사제(스테로이드제, 히알루론산) 등도 사용되고 있다. 하지만 연골이 많이 소실된 중·말기 환자는 심한 통증과 보행장애를 겪는 경우 재생의료(regeneration medicine)가 발전하면서 획기적인 치료 옵션이 될 수 있다.

재생의료는 손상된 인체 세포와 조직 또는 장기를 대체하거나 재생함으로써 정상 기능을 복원하거나 새로 만들어내는 의료기술로 정의할 수 있다. 초기의 재생의료는 주로 체세포 또는 줄기세포를 이용하여 새로운 치료용 세포와 조직을 제작하는 기술을 의미하였지만, 현재는 다양한 약물, 소재 및 의료기기 등을 이용하여 손상된 인체 부위의 재생을 촉진하는 기술까지 포괄하는 개념으로 넓혀졌으며 이에 세포치료제(cell therapeutics), 유전자치료제(gene therapeutics) 등도 포함된다.

현재 국내 개발 신약으로서 자가연골세포(autologus chondrocyte) 치료제(제품명: 콘드론, Chondron[®])와 동종제대혈유래중간엽줄기세포(allogenic umbilical cord blood derived mesenchymal stem cell, UCB-MS) 치료제(제품명: 카티스팀, Cartistem[®])가 연골재생을 촉진하는 무릎골관절염에 사용되고 있다.

이중 콘드론은 2001년 국내 생명공학 의약품 1호로서 배양한 연골세포와 생체적합성 천연접착물질인 피

브린(fibrin) 글루(glue)를 혼합한 젤 형태로 환자 자신의 세포를 이용하는 자가세포치료제이다. 또한 카티스템은 2012년 세계 최초로 UCB-MSC를 이용한 관절염 무릎연골 손상 줄기세포치료제(stem cell therapeutics)이다.

최근 2017년 7월 29번째 국내 신약 인보사-케이(Invossa-K[®] injection, 성분명: 토노젠콘셀, tonogenconcel)가 개발되었다. 이 약제는 TGF- β 1(transforming growth factor-beta1) 유전자가 도입된 동종 연골유래연골세포(allogenic human chondrocytes)를 주성분으로 하는 세계 최초의 무릎골관절염에 대한 유전자치료제이다.

이로서 우리나라는 무릎골관절염에 대한 세포치료제와 유전자치료제의 선두주자라 하여도 과언이 아니다. 이 약제들은 무릎골관절염 환자에서 통증을 줄이고 삶의 질을 높이는데 커다란 역할을 할 것으로 기대한다.

연골(Cartilage)과 연골의 항상성(Homeostasis)

일반적으로 연골은 뼈와 달리 성분에 칼슘이 들어있지 않으므로 뼈 보다 탄력성이 있고 고무처럼 부드러움이 있다. 연골에는 proteoglycan이라는 성분이 포함되어 있는데, 이는 끈적끈적한 점성이 있는 물질로 단백질의 일종이다. 뼈는 혈액 순환이 매우 활발한 조직이지만 연골에는 혈액이 흐르지 않는다.

관절연골은 연골세포(chondrocyte)의 밀도가 낮아 상대적으로 세포 외 기질이 차지하는 부분이 많고, 연골은 혈관, 신경, 림프관이 없기 때문에 손상을 받은 후 세포를 보충할 수 있는 길이 매우 제한적이다. 연골 결손부위로 공급될 수 있는 세포에는 인근 연골로부터 이주(migration)하는 연골세포, 골수와 활막 및 지방 조직에 존재하는 줄기세포 등이 있다. 이중 주위 연골로부터 이주한 연골세포는 이동 속도와 거리가 매우 제한적이기 때문에 연골 재생에 충분하지 않다.

이러한 특징 때문에 물리적 손상을 받은 연골은 다시 정상적인 기능과 구조를 가진 연골조직으로 재생되는데 있어 많은 한계점을 지니고 있다. 또한 일단 손상된 연골의 경계 부위는 기계적 압력에 취약하여 쉽게 부서지고 마모되어 결손부위는 더 커지게 된다. 아울러 연골의 부스러기(debris)는 염증을 일으키는 원인을 제공함으로써 더욱 연골을 손상시키고, 그 결과 골관절염이 빠르게 진행될 수 있다.

연골세포는 연골의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 연골세포의 변화와 사멸은 제2형 콜라겐(type II collagen), proteoglycan, aggrecan 등 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)의 생성이 감소시키고, 세포 외 기질분해효소에 의해 세포 외 기질의 분해가 촉진되어 연골의 기본구조가 파괴되어 관절 부하를 견디지 못하게 된다.

세포 외 기질분해효소 중 기질 금속함유분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)-13와 a disintegrin and metalloproteinase with athrombospondin motif(ADAMTS)-5가 골관절염 발생에 특히 중요한 역할을 한다.

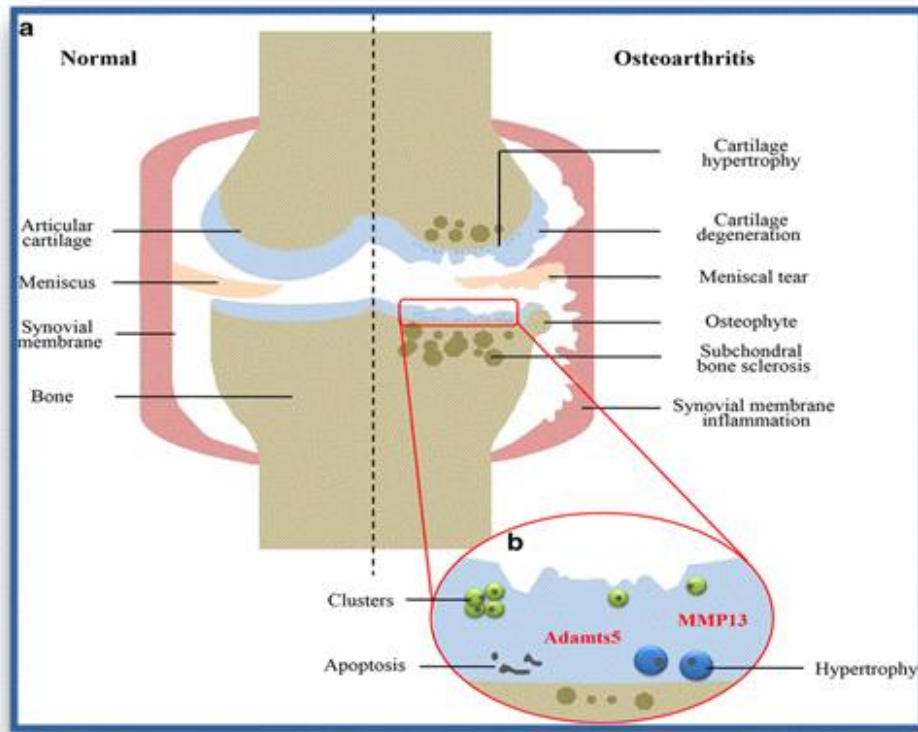


그림1. Osteoarthritis Cartilage(출처: Bone Research 4)

이러한 연골파괴 과정에 interleukin(IL)-1 β , tumor necrosis factor(TNF)- α , hypoxia-inducible factor(HIF)-2 α , transforming growth factor(TGF)- β 등과 같은 cytokines도 중요한 역할을 한다. 세포 외 기질이 파괴되면서 생성되는 C-terminal cross-linked telopeptides(CTX) 또는 cartilage oligomeric matrix protein(COMP)은 혈청 또는 소변에서 측정하여 질병의 중증도를 평가하는 생체지표(biomarker)로 이용할 수 있다.

골관절염(Osteoarthritis, OA)

골관절염은 퇴행성관절염(degenerative joint disease, DJD)이라고도 하며, 60세 이상 노인의 약 1/3에서 발생하는 흔한 질환으로 남성에서 20.2%, 여성에서 50.1%로 여성이 남성에 비해 약 3배 높은 유병률을 보인다. 골관절염은 관절을 구성하는 여러가지 성분 중에서 관절연골과 그 주위의 뼈에 퇴행성 변화가 나타나며, 체중을 많이 받는 관절인 무릎관절(슬관절), 엉덩이관절(고관절) 등에 주로 발생한다.

뼈의 끝은 원래 매끄럽고 얇은 연골로 덮여 있는데, 이는 관절에 가해진 충격을 흡수·완화시키는 작용을 하며 관절 운동을 유연하게 만든다. 뼈의 끝과 연골은 활막으로 덮여 있으며 이 활막은 활액을 생산하여 관절 연골에 영양을 공급하고 관절의 윤활작용을 한다. 활막의 바깥 층은 관절낭과 인대들로 구성되어 있어 관절의 탈구를 예방하고 관절을 보강한다.

골관절염에서 연골은 가늘고 거칠어지는 반면, 연골 바로 밑의 뼈는 더욱 두꺼워지고 관절 면으로 자라 나와 관절이 제대로 움직이지 못하게 만든다. 또한 활막에 염증이 생기면 액체가 과다하게 생산되어 관절은 붓게 되고 관절낭과 인대들은 두꺼워져 관절이 뻣뻣해진다.

골관절염은 침범된 관절에 통증, 강직, 부종, 기능저하를 호소한다. 골관절염의 가장 큰 특징은 연골의 파괴이며 골극(bone spur) 형성, 연골하 골경화(osteosclerosis) 및 미세골절(microfracture), 경증의 활막염증 등과 같은 병리학적 소견을 보인다. 따라서 골관절염이 있다고 모두 증상을 나타내지는 않으며 심한 경우에만 아프거나 관절이 제대로 움직이지 못한다. 오랜 연구에도 불구하고 아직 확실한 원인은 밝혀져 있지 않으며 아마 여러 인자가 관여 할 것으로 생각되고 있다.

■ 무릎골관절염(Knee Osteoarthritis, Knee OA)

무릎관절(Knee joint)은 인체에서 가장 긴 대퇴골(femur)과 경골사이에 위치하며, 가장 길고 강한 지렛대의 사이에 위치하여 양 끝에 가해지는 외력이 항상 가중되어 전달되는 관절이다. 무릎의 관절연골은 대퇴골과 경골의 표면을 각각 3-4mm 정도의 두께로 감싸고 있다.

무릎관절은 하중을 받으며 움직이는 곳으로 특히 무릎과 같은 다리의 관절은 서기, 걷기, 계단 오르기 등의 일상적인 동작에 의해 체중의 몇 배나 되는 힘이 가해지는 곳이다. 보통의 속도로 평지를 걷고 있을 때 무릎에는 순간적으로 체중의 5-7배나 되는 힘이 가해진다고 한다. 따라서 무릎은 신체의 여러 관절 중에서도 가장 강한 힘을 받는 관절이다.

슬개골(Patella)은 무릎을 보호하는 뼈(knee cap)로 대퇴사두근(quadriceps femor)의 건(tendon)안에 무릎 관절이 교차하는 곳에 있다. 역삼각형 모양의 슬개골은 볼록한 전면과 오목한 후면을 가지고 있는데, 후면은 다리를 쭉 뻗었을 때 대퇴골과(femoral condyles)위에 얹혀 있다. 이 슬개골은 전방에 위치하고 표재성이므로 외부 충격에 의해 골절이 되기 쉽다. 슬개골은 대퇴골과 경골 위에 무릎에 위치하고 있으며 다리가 움직일 때 무릎을 보호하고 근육의 지레 역할을 한다.

따라서 무릎골관절염 환자들은, 운동성 소실, 통증, 하지근육의 약화, 관절의 강직, 관절의 변형, 제한된

움직임, 고유수용성 감각기능의 저하가 되어 있다. 또한 보행, 앉은 자세에서 일어날 때, 계단을 오르내릴 때 요구되는 활동에 제한을 받고 있기 때문에 기능적으로 많은 제약이 뒤따르게 된다. 근육의 약화나 비대칭적 근육활동은 불안정한 관절을 유발할 수 있고, 근육을 더욱 사용하지 않게 되어 근 약화를 가중시키며, 특히 대퇴사두근의 약화를 가진다.

무릎골관절염의 약물치료

무릎골관절염(Knee OA)은 관절연골이 소실되거나 퇴행성 변화로 국소적인 염증과 통증이 나타나는 질환이다. 따라서 치료는 통증과 강직의 경감, 관절 운동 능력 유지 및 개선, 장애의 최소화를 일차적 목표로 한다. 더 나아가 추가적인 관절 손상을 억제하고 삶의 질을 개선시키기 위해 노력해야 한다.

무릎골관절염에 의한 관절통과 관절 기능저하는 관절에 염증, 근력 저하, 관절 불안정 등에 의해서 유발되므로 이러한 부분에 대한 치료를 고려해야 한다. 치료방법은 비약물적 치료, 약물치료, 수술적 치료의 세 가지가 있다.

무릎골관절염의 약물치료에는 경구용 약제, 관절강 내 주사제 및 세포치료제 등이 있다. 경구용 약제에는 acetaminophen, 비스테로이드항염제(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs), 마약진통제(opioid analgesics), duloxetine(selective norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), capsaicin, 질병조절골관절염약제(disease modifying osteoarthritic drugs, DMOADs) 등이 있다. 관절강 내 주사제(intraarticular injection)로는 스테로이드제(steroids), 히알루론산(hyaluronic acid) 등이 있다.

또한 연골이 많이 소실된 중·말기 환자는 심한 통증과 보행장애를 겪는 경우 연골재생을 촉진하는 자가 연골세포(autologus chondrocyte)치료제, 줄기세포(stem cell)치료제 등을 주입하거나, 수술요법으로 관절경 수술(arthroscopic surgery), 인공관절 치환술(arthroplasty) 등을 시행하기도 한다.

무릎골관절염은 손상된 연골을 조기에 재생시켜주는 것이 매우 중요하다. 현재 연골 결손의 재생을 위한 방법이 다양하게 제시되고 있으나, 아직 정상적 초자연골(hyaline cartilage)의 재생에는 미치지 못하고 있다. 1994년 자가연골세포이식술이식술(autologous chondrocyte implantation, ACI)이 소개된 이래 세포를 이용한 연골의 재생치료법이 급속히 발전하고 있다. 세포이식에 의한 연골의 재생치료 방법은 크게 나누어 결손된 부위에 세포를 공급하거나 인공적으로 배양된 관절연골을 이식하는 방법이 있다.

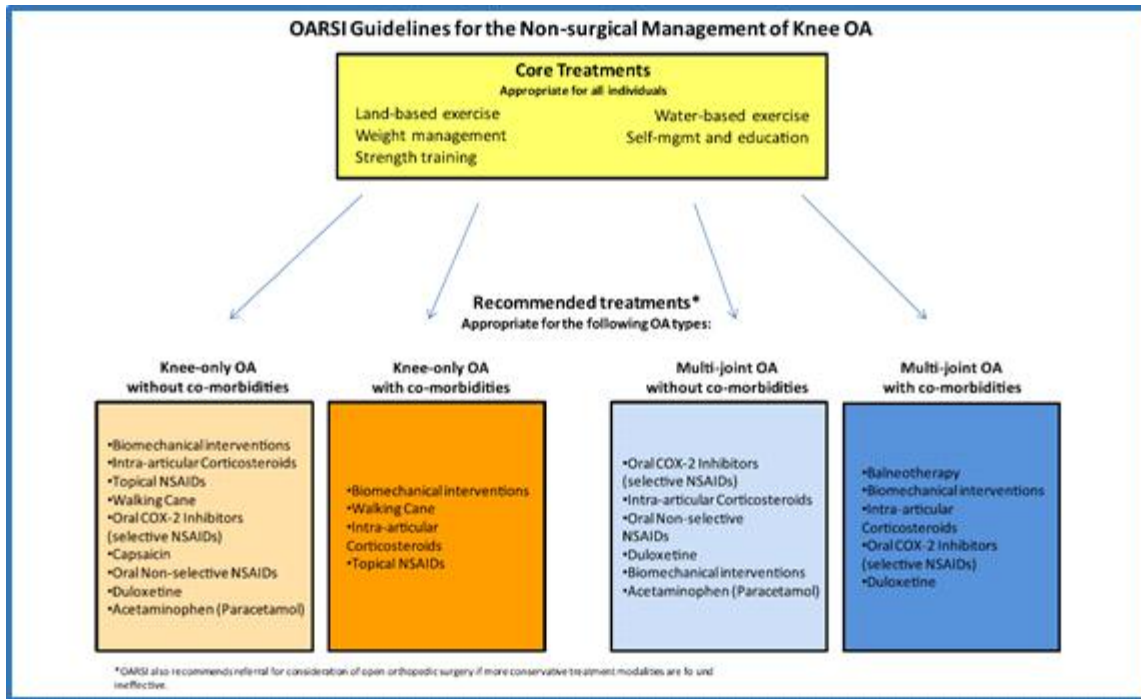


그림 2. 2014 OARSIS Guidelines(출처: Osteoarthritis and Cartilage)

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSIS(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반질환(co-morbidity) 유무에 따라 무릎골관절염(knee-only OA)와 다관절골관절염(multi-joint OA; 고관절, 척추 등)로 구분하여 권고하고 있다.

이 가이드라인에서는 질병완화골관절염약제(DMOADs), 관절강 내 hyaluronic acid 주사, 세포치료제, 유전자 치료제에 대한 언급은 없다.

치료약제

▣ 경구용 약제

▲ Acetaminophen(Para-acetylaminophenol, paracetamol)

Acetaminophen은 골관절염의 치료에 1차로 사용되는 약제이다. 이 약제의 작용기전은 염증반응을 유도하는 일산화질소(nitric oxide, NO) 합성효소의 상향조절(upregulation) 및 이로 인한 일산화질소의 증가와 관련이 있는데, 이 약제는 척추에서 일산화질소 및 substance P를 억제하여 작용하고 중추성 COX 억제효과가 보고되고 있다.

이 약제는 관절통을 개선시키기 위해 1일 4g까지 사용할 수 있으며, NSAIDs와 달리 위장관계 부작용이나 신장, 심장, 골수 등에 대한 부작용이 현저히 적으므로 미국류마티스학회나 유럽류마티스학회에서도 골관절염에 1차 치료약제로 권유하고 있다.

이 약제는 권장량 복용 시 부작용은 드문 것으로 알려져 있으나 1일 2,600mg 이상 복용 시 소화불량, 구역, 복통 및 설사와 같은 위장관 부작용이 발생할 수 있다. 특히 이 약제는 오남용이 많을 수 있으며 마약 진통제 복합체를 함께 처방하는 경우 과다복용될 수 있다. 미 FDA는 2009년 acetaminophen이 간손상을 초래할 수 있는 잠재적 위험에 대한 경고를 제품 라벨에 포함하도록 결정하였다.

또한 이 약제도 혈압 상승과 상부위장관 부작용 유발 위험을 드물게 유발할 수 있어 NSAIDs의 부작용을 증가시키므로 병용하지 않는 것이 원칙이다. 특히 상부위장관 궤양 또는 출혈의 병력이 있는 환자, 60세 이상의 고령자, 항응고제 또는 스테로이드제를 복용하고 있는 환자, 다른 질환이 동반되어 건강상태가 좋지 않은 환자에서 상부위장관 부작용이 일어날 위험이 높다.

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환이 없는 무릎골관절염 환자와 다관절 골관절염 환자에게 acetaminophen을 권고하고 있다.

▲ NSAIDs

NSAIDs는 COX(cyclooxygenase)와 leukotriene의 기능을 저해하여, arachidonic acid가 prostaglandin으로 전환되는 것을 억제한다. COX에는 2종류의 동위효소(isoenzyme)가 있으며, COX-1은 대부분의 조직에서 항시 발현되는 반면, COX-2는 염증반응에 의해 유도된다. 따라서 NSAIDs와 관련된 진통효과는 COX-2 억제에 기인하는 반면 COX-1은 혈소판 응집, 위점막 보호, 신장에서의 혈류 조절 등과 관련이 있어, COX-1 억제 시 상부 위장관 출혈 및 궤양 등의 심각한 부작용을 야기할 수 있다. NSAIDs는 이외에도 일산화 질소 및 superoxide free radical 합성 억제를 통한 항염증 작용이 보고되고 있다.

골관절염의 진행은 활막의 염증, cytokine 증가, 단백질해 등으로 인한 연골 파괴를 필연적으로 수반한다. NSAIDs는 전신 및 국소 활막에서의 염증반응은 감소시키는 것으로 알려져 있지만 상기의 진행과정을 호전시킨다는 근거는 부족한 실정이다.

골관절염의 1차 치료로 acetaminophen이 효과가 없거나 심한 통증을 호소하는 경우에는 NSAIDs를 사용할 수 있다. 이 약제들은 acetaminophen에 비해 강력한 항염과 진통효과를 가지고 있어서 실제로 무릎과 손가락, 고관절에 발생한 골관절염의 약물치료에 가장 많이 사용되고 있다. 하지만 이 약제들에 대한 환자들의 반응은 다양하고 다양한 부작용이 발생할 수 있다.

이 약제들은 흔히 비선택적 COX 억제제들과 COX-2 선택적 억제제로 분류할 수 있다. 비선택적 약제로 naproxen, aceclofenac, meloxicam, ibuprofen, etodolac, diclofenac, nabumetone 등이 있다. 이 약제들의 특징은 염증을 일으키는 COX-2를 차단하여 항염과 진통, 해열효과를 나타내기도 하지만 인체를 보호해 주는 COX-1도 차단하여 위장관과 신장, 심장, 혈소판 등에 다양한 부작용을 나타내기도 한다.

한편 COX-2 선택적 약제에는 celecoxib가 있다. 이 약제들은 COX-1은 차단하지 않고 염증으로 유도되는 COX-2만 선택적으로 차단하는 약물로 항염과 진통효과는 비선택적 약제와 비슷하지만 위와 십이지장 궤양의 발생을 통계적으로 유의하게 감소시킨 약제들이다.

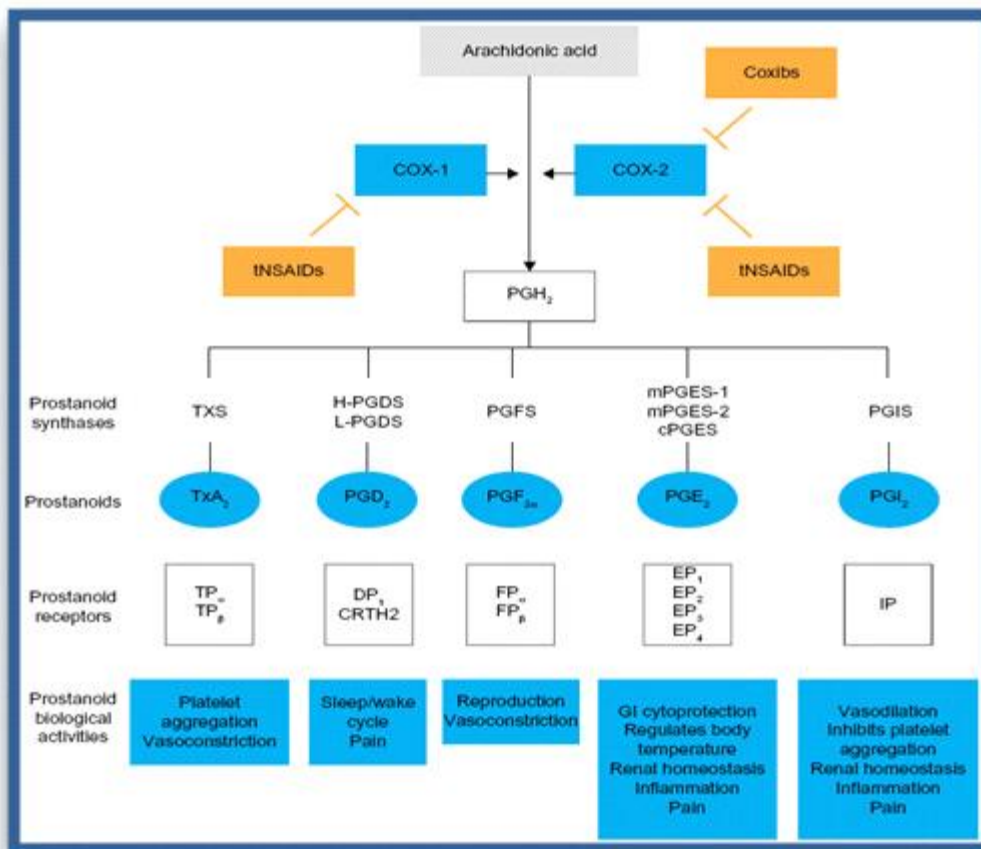


그림 3. NSAIDs(출처: Journal of Pain Research 2015, 8:105-118)

통증의 급성악화를 조절하기 위한 목적으로 가급적 단기간으로 사용하되, 2종류 이상의 NSAID의 병용 시 진통효과 증가는 명확하지 않은 반면, 부작용은 증가할 수 있으므로, 심부전 및 뇌졸중 예방을 위해 아스피린(81-325 mg/day)을 복용하는 경우 외에는 혼용을 피하는 것이 좋다.

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환이 없는 무릎골관절염 환자, 동반 질환의 유무에 관계없이 다관절 골관절염

환자에게 선택성 NSAIDs를 투여하여 통증을 조절할 수 있다고 권고하고 있다. 하지만 비선택성 NSAIDs는 동반 질환이 없는 무릎골관절염 환자와 다관절 골관절염 환자에게 권고하고 있다.

■ COX 선택성

COX-2 억제제는 COX-1보다 COX-2에 최소 200-300배의 선택성을 가진다. 따라서 COX-1에 의해 매개되는 혈소판 응집이나 출혈 시간에는 유의한 영향을 미치지 않으므로 이론적으로는 COX-2 적은 위장관 부작용을 가지면서 비선택적 NSAID에 상응하는 진통효과를 가지게 된다.

하지만 COX-2를 억제함으로써 신혈류와 심혈관 확장을 조절하는 prostacyclin의 생성을 저하시켜, 신독성이나 심혈전증을 악화시킬 가능성이 있다. 이는 COX-1의 혈소판 응집효과는 영향을 받지 않으면서 COX-2에 의한 prostacyclin 생성이 저하되는 불균형으로 인한 것으로 추정되고 있다.

COX-2 억제제는 ibuprofen이나 diclofenac에 비해 고혈압의 병발률은 낮은 것으로 보고되고 있으나(각각 1.7% 및 2.3%/yr), 신독성 및 승압작용은 비슷한 빈도를 보인다. 따라서, COX-2 선택성 여부에 관계없이 NSAID 장기 사용 시에는 정기적인 신장기능검사와 요 및 혈액검사, 혈압과 부종에 대한 평가가 필요하다. 반감기의 3배가 지나면 혈소판 기능이 정상화되므로 수술이 예정된 경우, NSAID 반감기의 최소 5배의 기간 전에 중지하는 것이 바람직하며, 약제 중단 시에는 점진적으로 감량하도록 한다.

■ 부작용

NSAIDs는 상부작용으로 속쓰림, 오심, 상부위장관 궤양 및 출혈 등과 같은 상부위장관 독성과 부종, 신기능저하, 혈압상승 및 심혈관계 독성, 혈소판 기능 억제로 인한 출혈위험 등이 있으며 이 중에서 상부위장관 부작용이 가장 흔하다.

- 상부위장관 부작용

비선택적 NSAIDs 복용 시 상부위장관 부작용을 감소시키기 위해서 식사 직후에 바로 복용하도록 권장하고, misoprostol, proton pump inhibitors 혹은 고용량의 히스타민 수용체 길항제(H₂-receptor antagonists)와 병용할 수 있다. 따라서 위장관 합병증은 NSAIDs의 용량에 비례하므로, 저용량에서 시작하되 2-4주 사용 후에도 통증이 적절히 조절되지 않는 경우 용량 증가 혹은 다른 약제로의 전환을 고려한다. 특히 저용량의 아스피린을 병용하는 경우에도 상부위장관의 출혈 위험이 증가할 수 있다. 아울러 NSAIDs에 의한 상부위장관 출혈은 상부위장관 증상을 동반하지 않고 발생하는 경우가 흔하기 때문에 주의가 필요하다.

이에 비해 선택적 NSAIDs는 비선택적 NSAIDs에 비해서 상부위장관 부작용을 현저히 개선하였다. CONDOR (celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis) 임상연구에서, 비선택적 약제와 PPI를 병용투여한 군과 선택적 약제를 단독투여한 군 사이에 상부 위장관 부작용의 빈도가 유사한 것으로 알려져 있다. 하지만 비선택적 NSAID(celecoxib)와 proton pump inhibitor(omeprazole)를 병용투여한 군에서 빈혈이 더 많이 발생하여 하부위장관 부작용 발생 위험에 대한 추가적인 분석의 필요성이 제기되었다.

- 신기능 저하

NSAIDs는 신장에서 혈류 및 사구체 여과율, 수분 재흡수 등을 조절하는 prostaglandin I₂ (prostacyclin)를 감소시키며 장기간 사용 시 신부전, 수분저류, 고칼륨혈증, 혈압상승 등을 초래할 수 있으므로, 경증의 신기능 저하가 있는 환자에서도 주의를 요한다. 위험인자로는 이노제 병용으로 인한 체액량 감소, 신장질환의 과거력, 간질환 등이 있다. 비선택적 약제와 선택적 약제는 부종, 신기능저하 발생빈도는 유사하다.

- 심혈관계 부작용

고혈압, 심부전 등의 위험이 상대적으로 높고, 혈소판 기능을 억제하지 않기 때문에 심혈관계 부작용의 위험이 높아 저용량으로 사용해야 한다. 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 협심증, 부종, 최근에 관상동맥우회술을 시술한 환자, 심근경색이나 심혈관계 질환의 기왕력이 있는 환자에게는 NSAIDs를 주의해서 사용해야 하며 꼭 필요한 경우에는 최소용량으로 투여한다.

하지만 비선택적 약제는 아스피린과 경쟁적으로 혈소판의 COX-1에 결합하여 아스피린의 혈전예방효과를 떨어뜨리기 때문에 주의해서 사용해야 한다. 베타차단제 또는 ACE 억제제를 복용하고 있는 고혈압 환자에게 NSAIDs를 투여하면 혈압상승과 부종이 증가한다. 따라서 NSAID를 복용하는 고혈압 환자에게는 칼슘채널 차단제 또는 이노제 사용이 권장된다.

NSAIDs는 혈소판 응집을 저해하여 위장관 출혈을 악화시킬 수 있으나, 아스피린과는 달리 가역적으로 작용한다. 또한 아스피린 과민성이 있는 환자에서는 NSAIDs는 금기이다. 부작용의 종류는 약제마다 다양한 차이를 보인다. Ibuprofen의 경우 1,600 mg 이하의 용량에서 위장관 부작용은 상대적으로 적은 반면, sulindac이나 nabumetone의 경우 상대적으로 신독성과 혈소판에 대한 부작용이 적은 것으로 알려져 있고, diclofenac은 경도의 담즙 저류를 야기할 수 있다.

▲ 마약성 진통제

마약성 진통제는 통증이 acetaminophen 또는 NSAIDs로 조절이 되지 않거나 NSAIDs 사용이 금기인 환자에게 투여한다. NSAIDs로 조절이 되지 않는 통증을 개선시키기 위해 강한 마약성 진통제(hydromorphone, oxycodone, fentanyl, morphine sulfate)가 효과적이라는 보고가 최근에 일부 있지만 관절수술을 예정하고 단기간 동안 사용하는 경우에만 추천된다.

가장 흔히 사용하는 마약성 진통제는 중독성이 심하지 않은 합성 마약인 tramadol이다. Tramadol은 중추신경에 작용하는 진통제로 항염 작용은 없다. 이 약제는 뇌의 μ -opioid 수용체의 작용과 norepinephrine과 serotonin 재흡수억제의 작용기전을 가지는 약한 합성 아편양작용제(weak synthetic opioid agonist)로 prostaglandin의 합성을 억제하지 않으므로 NSAIDs가 가지는 부작용을 나타내지 않는 장점이 있다. 메타분석에서 이 약제 투여군은 위약군에 비해 중등도 이상의 통증감소가 약 37%(95% CI, 20-50%)정도 많은 것으로 보고되고 있고, 오심, 구토, 변비, 어지러움, 졸림, 중독성 등의 부작용과 장기 사용 시 의존성이 발생할 가능성이 있으므로 주의를 요한다. 또한 발작에 대한 역치를 감소시키므로 간질 환자에서는 금기이다.

강한 마약성 진통제(Strong opioid analgesics)는 다른 약물에 효과가 없는 매우 심한 골관절염 통증치료에 고려될 수 있으나 의존성 및 남용 우려가 있어 매우 선별적인 사용이 권고된다. 이 약제들의 부작용은 구역, 변비, 기면, 졸림, 구토의 순이었다. 따라서 사용 시 저용량에서 시작하되 의존성 혹은 중독에 대한 감시가 필요하며, 고령의 환자에서는 낙상의 위험이 증가하여 골다공증성 골절이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다.

▲ 질병완화골관절염약제(Disease modifying osteoarthritic drugs, DMOADs) 또는SYSADOA(symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis)

DMOADs는 골관절염에서 기존 약물에 비해 효과가 서서히 나타나면서 진통 등의 증상호전의 효과가 있는 약물을 통칭하며, 연골파괴를 연기 혹은 예방하여 초기 골관절염의 경과에 긍정적인 영향을 기대할 때 골관절염의 진행을 차단하는 확실한 방법은 아직까지 없다. 또한 연구용 자기공명영상을 이용하더라도 연골 재생에 대한 평가는 대단히 어려워 치료효과를 증명하기 곤란하고, 일부 연구에서 확인된 방사선학적 관절 간격 감소효과와 임상적 의미와의 상관관계도 입증이 부족한 실정이다. 이러한 범주에는 glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerhein, avocado soybean unsaponifiables, S-Adenosyl-L-Methionine, hyaluronan 등이 있다.

이 약제들은 DMARDs와는 달리 이들 약물에서 나타나는 심각한 부작용은 거의 없지만 그 효과에 대한 임상적인 증거도 뚜렷하지 않다. 특히 glucosamine과 chondroitin에 대해서는 미국류마티스학회 뿐만 아니라 한국보건 의료원에서도 그 효과를 인정하지 않아 골관절염의 치료에 사용하지 않기를 권장하고 있다.

▲ Glucosamine

Glucosamine은 연골에서 세포외 기질을 구성하는 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)의 전구체이다. 증상호전에 대한 연구로, 2005년 Cochrane review에서는 중등도의 호전(ES=0.61)을 보고하였고, 2007년 국제 골관절염학회에서는 이를 근거로 증상이 있는 슬관절염 환자에서 효용이 있을 수 있다고 기술한 바 있다. 하지만 증상호전에 관한 20여 편의 무작위 대조군 연구들을 분석하면 glucosamine hydrochloride에서는 유의한 증상 호전이 관찰되지 않았고, glucosamine sulphate의 경우 중등도의 진통 효과(ES=0.58)가 관찰되나, 연구자간의 결과의 편차가 크고(I2=87%, P<0.0001), 투고 잡지에 따른 출판편향성(P =0.009)을 보이고 있다.

▲ Chondroitin sulfate

Chondroitin은 세포외 기질을 구성하는 중요한 glycosaminoglycan의 하나로 정확한 작용기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 메타분석에서 chondroitin 단독으로는 슬관절 혹은 고관절골관절염에 효과가 없고 glucosamine 복합제에서 효과가 있는 것으로 보고되었다. 또한 chondroitin의 구조개선효과에 관한 systemic review에서는 위약군에 비해 유의한 관절 간격감소 억제효과를 보고하고 있으나 그 정도는 미미하다.

기타 avocado soybean unsaponifiables은 무릎과 엉덩관절 골관절염의 통증과 기능개선에 약한 효과가 있다는 보고가 있다. Diacerein은 효과가 느리게 나타나는 단점이 있지만 증상 개선 효과가 있다고 알려져 있다.

▲ Duloxetine

Duloxetine은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)로 진통에 대한 정확한 작용기전은 밝혀져 있지 않으나 중추신경계에서 세로토닌과 노르에피네프린의 활성을 강화시켜 통증 신호를 감소시키는 것으로 알려져 있다.

이 약제는 국내에서 2007년 주요우울장애 치료제로 허가되었고 순차적으로 당뇨병성 말초신경병증성 통증, 범불안장애, 섬유근육통, NSAIDs에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증으로 적응증을 확대해 왔다. 이 약제의 시작 용량은 30mg이고, 최대 용량은 60mg이나 당뇨병성 말초신경병증성 통증 및 범불안장애에는 120mg까지 투여할 수 있다.

이 약제의 40세 이상의 무릎골관절염 환자를 임상에서 위약군 대비 통증 중증도의 30% 감소율 및 50% 감소율 또한 위약군보다 높았으며, 골관절염 증상지수(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)도 감소하였다. 이는 duloxetine을 복용한 피험자에서 통증이 감소했을 뿐 아니라 물리적 기능도 개선되었음을 의미한다.

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환이 없는 무릎골관절염 환자, 동반 질환의 유무에 관계없이 다관절 골관절염 환자에게 duloxetine을 투여하여 통증을 조절할 수 있다고 권고하고 있다.

■ 국소용 약제

▲ 국소 NSAIDs(Topical NSAIDs)

국소 NSAIDs는 경구용 치료제의 부작용을 최소화하고 침범된 관절에만 항염 진통효과를 극대화하기 위해 개발된 파스나 연고형태의 약제들이다. 이 약제들은 경구용 제제와 비슷한 효능을 가지면서, 피부 흡수를 통해 위장관 부작용 및 신독성을 감소시키고자 개발되었다. 하지만 피부를 통과하여 혈류에 흡수되거나 직접 연골이 있는 심부조직까지 투과할 수는 없다.

따라서 경구제의 보조제 혹은 경구제로 인한 부작용이 예상되는 고령의 환자들에게 안전한 대체제로 사용될 수 있고, 부작용으로 피부건조 및 발적 등이 보고되고 있다.

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환의 유무에 관계없이 무릎골관절염 환자에게 국소 NSAIDs 투여하여 통증을 조절할 수 있다고 권고하고 있다.

▲ Topical capsaicin

Capsaicin은 감각신경세포의 통증수용체인 TRPV1(transient receptor potential vanilloid subtype 1)에 대한 선택적이고 강력한 작용제(agonist)이다. TRPV1은 고전적으로 열민감성·리간드관문성·비선택적 양이온채널로 분류되며 감각뉴런에서 통증자극(nociceptive stimuli)을 통합하는 것으로 알려져 있다. TRPV1은 피부, 척수, 뇌 등 모든 신경계에서 발견되며 이러한 수용체들은 열을 감지하고 염증을 촉발시키며 통증을 전달한다. 아울러 capsaicin에 의해 활성화되면 양이온이 유입되고 막 전압을 형성하여 자극이 신경계에 전달되어 통증을 유발하는 것으로 밝혀진 막 단백질이다.

TRPV1 채널은 capsaicin 뿐 만 아니라 다른 통증을 유발하는 원인이 되는 산이나 열에 의해서도 활성화가 되는 것으로 알려져 있어 통증발현 연구에 매우 중요한 역할을 하는 채널로 알려지고 있다.

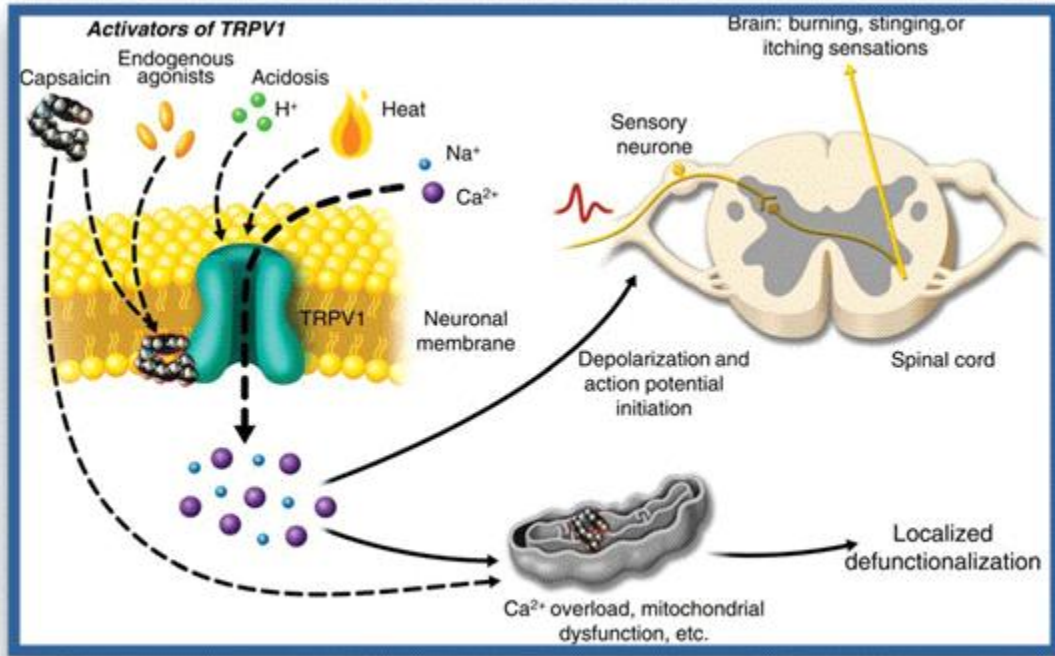


그림4. Capsaicin(출처: British Journal of Anaesthesia)

Topical capsaicin에는 capsaicin 0.75%(제품명: 다이악센 크림)이 있으며, 이 약제는 ‘당뇨병성 신경병증, 대상포진에 의한 신경통, 류마티스관절염, 골관절염에 수반하는 일시적 통증의 완화’에 사용되고 있다. 이 약제는 피부 작열감을 야기하여 unmyelinated nociceptive C fiber에서 통증전달물질 substance P를 제거함으로써 통증전달을 억제 혹은 조절하는 역할을 하는 것으로 추정되고 있다.

이 약제는 중등도 이하의 골관절염에서 경구진통제 혹은 소염제와 함께 사용될 수 있는 보조치료 혹은 대체요법으로서 고려할 수 있지만 도포 부위에 종종 나타나는 심한 작열감은 단점이다.

Knee OA의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환이 없는 무릎골관절염 환자에게 capsaicin을 투여하여 통증을 조절할 수 있다고 권고하고 있다.

■ 관절강 내 주사제

▲ 관절강 내 스테로이드제(Intraarticular corticosteroids)

관절강 내 스테로이드제로 사용되는 성분은 methylprednisolone acetate, triamcinolone acetonide, triamcinolone hexacetonide, betamethasone sodium phosphate and acetate 등이 있다. 이중 관절강 내 주사

시에는 작용시간이 비교적 긴 triamcinolone acetonide를 사용하고, 건초와 같은 연부조직에는 methylprednisolone acetate를 사용한다.

관절강 내 또는 관절주위에 스테로이드를 주사하면 수주에서 수개월동안 주사한 관절부위에 현저한 통증의 호전을 가져온다. 특히 물이 자주 차는 무릎에 스테로이드를 관절강 내 주사를 하면 항염효과와 진통효과가 우수하다. 하지만 자주 스테로이드를 주사하면 연골의 손상을 일으키는 것으로 보고되어 있기 때문에 관절강 내 주사나 관절주위 연부조직 주사를 너무 자주 맞는 것은 좋지 않을 뿐 아니라 잠재적으로 스테로이드의 전신 부작용을 나타낼 수 있기 때문에 위험할 수 있다. 또한 스테로이드의 관절강 내 주사가 골관절염의 증상을 호전시키지만 골관절염의 진행을 늦추게 한다는 보고는 없다.

스테로이드 국소주사는 1940년대 관절강 내 주사요법으로 처음 소개된 이후 스테로이드제가 국소주사요법의 대표적 약제로 사용되고 있다. 이 국소주사는 항염증제, 물리치료 등과 같은 포괄적인 치료의 한 부분이며, 전신 부작용을 최소화할 수 있고 손상부위에 정확히 투여할 수 있는 장점이 있다.

스테로이드제의 작용기전으로는 먼저 phospholipase A2의 작용을 차단하여 염증반응을 감소시키며, 직접적으로 C형 통각 신경섬유에 작용하여 통각신호의 전달을 차단하는 역할을 한다. 스테로이드제는 반감기, 용해도, 강도, 농도가 다양한 약제가 있는데, 이 약제들의 조직 흡수도는 corticosteroid crystal의 용해도에 달려 있는 것으로 보이며, 반감기가 긴 약제일수록 그 치료적 작용기간도 긴 것으로 알려져 있다.

이 약제는 삼출이나 국소 염증 증상을 보이면서 중등도 이상의 통증이 있는 환자에서 단기적인 증상완화의 목적으로 관절 내 주사를 고려할 수 있다. 감염 등의 다른 원인이 배제된 상황에서 관절염 통증의 급성 악화 시 일시적인 증상의 호전을 얻을 수 있으나, 반복적인 관절 내 투여는 연골 손상을 악화시킬 수 있다. 따라서 최소 3-6개월의 간격을 두고 주사할 것이 추천된다. 아울러 투여 24시간 내에 일과성의 발적 및 통증이 발생할 수 있으나 대개 48시간 이내에 호전되는 양상을 보인다. 역시 주사술기와 관련하여 감염에 주의한다.

스테로이드 국소주사는 강력한 소염 작용 외에도 조직 내 교원질 합성을 억제하여 조직의 치유를 방해할 수도 있으며, 주사 후에 증세가 빨리 좋아져서 조직의 과사용으로 인한 퇴행성 변화가 일어날 수 있다. 퇴행성 변화는 주사된 용량에 비례하므로 반복적인 국소주사는 피하도록 해야 한다.

무릎골관절염의 비수술적 치료에 관한 OARSI(osteoarthritis research society international) 가이드라인의 2014년 개정판에서는 동반 질환의 유무와 관계없이 무릎골관절염 환자, 동반 질환의 유무에 관계없이 다관절 골관절염 환자에게 무릎관절강 내 스테로이드 주사를 투여하여 통증을 조절할 수 있다고 권고하고 있다.

▲ 관절강 내 히알루론산(Hyaluronic acid, HA)제

히알루론산은 DMOAD에 해당하며, 이는 단순한 진통효과만 있는 기존의 약제와 달리 관절의 재생을 돕거나 구조적인 변형이 진행되는 것을 지연시켜 관절 구조와 기능을 유지하는 약제이다. 이런 점에서 윤활액 보충요법(viscosupplementation)이라고도 부른다.

히알루론산은 연골세포와 활막세포에서 분비되어 정상 관절의 점탄성을 유지시켜 관절연골과 세포외기질의 형태를 유지하는데 필수적인 proteoglycan 응집체(aggrecan)의 중심축이 되는 물질이다. HA의 구성 성분은 N-acetylglucosamine과 glucuronic acid로 이루어져 있으며, 관절액(활액)과 연골의 주성분으로 관절액의 점성과 탄성을 높이고 연골 표면을 보호한다.

골관절염에서는 연골의 변성과 염증반응의 결과로 생기는 분해효소들의 작용으로 HA의 분해가 더욱 촉진되어서 관절액의 점탄성이 감소하게 되며, 이는 또 다시 연골손상을 유발하게 되는 악순환으로 이어진다.

히알루론산은 정확한 약리기전은 알 수 없지만 cytokine이나 prostaglandin과 같은 염증매개체의 억제, 연골기질의 생성 촉진 및 분해 저하, 통증수용체의 감각 등으로 추정되고 있다. 따라서 관절강 내로 HA를 주입하면 관절주위 환경이 회복되어 활막세포에서 HA의 분비가 자극되고 이어 proteoglycan의 합성이 촉진되고, 염증을 유발하는 prostaglandin E2의 생성이 억제되는 것으로 보고되고 있다.

히알루론산제는 비약물요법과 단순 진통제 치료에 실패한 경우이며 비선택적 NSAIDs나, COX-2 선택적 억제제가 금기사항이 되거나, 효과가 없거나, 부작용이 있는 경우에 특히 유용하다. HA는 미 FDA에서도 경구 진통제로 효과를 보지 못하는 무릎골관절염(슬관절염) 또는 어깨골관절염(견관절염) 환자의 통증 억제제로 인정된 바 있다.

이 약제의 부작용으로는 주사 부위에 일시적인 통증이 나타나거나 일시적으로 관절통이나 종창이 악화되기도 한다. 또한 이 약제는 통증 감소 지속기간이 스테로이드제 국소주사보다 길지 못해 1주마다 1회 수 회 주사해야 하는 불편함이 있다.

이 약제는 비교적 부작용이 적은 약물로 알려져 있지만 가성화농성 관절염(pseudoseptic arthritis)이 생길 수 있고, 주사술기와 관련하여 화농성 관절염이 합병될 수 있으므로 주의를 요한다. 또한 분자량 차이에 따른 진통 효과의 차이에는 논란이 있지만 고분자량의 HA에서는 통증의 일시적 악화 및 부종이 상대적으로 호발하는 것으로 보고되고 있다.

BDDE 가교 히알루론산 나트륨(BDDE cross-linked sodium hyaluronate)은 기존의 히알루론산제의 약물 반감기를 늘린 약제로서 무릎골관절염에 6개월 이상 간격을 두고 1회 투여한다.

참고자료

국내 허가사항

BRIC View 2016-T22

BIOSAFETY Vol.8 No.3(www.biosafety.or.kr)

Bone Research 4, Article number: 15040 (2016)

Journal of Pain Research 2015, 8:105-118

Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) 363e388

Front. Immunol., 04 September 2013

British Journal of Anaesthesia 107 (4): 490-02 (2011)

J Korean Med Assoc 2013 December; 56(12): 1123-1131

대한내과학회지: 제 82 권 제 2 호 2012

J Korean Med Assoc 2009; 52(11): 1077 - 1089

각종 인터넷 자료