

퇴행성 슬관절염에서 Ketorolac의 관절강내 주사 효과

서울대학교병원 마취과학교실 통증치료실

김태형 · 안재석 · 박학수 · 임영진 · 이상철

= Abstract =

Effects of Intra-articular Injection of Ketorolac in Degenerative Arthritis of Knee

Tae-Hyeong Kim, M.D., Jae-Seok Ahn, M.D., Hak-Su Park, M.D.
Young-Jin Lim, M.D., and Sang-Chul Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Intra-articular injection is a commonly performed procedure in patients with degenerative osteoarthritis of the knee. Several drugs are used for relief of pain in such cases. Local anesthetics, clonidine and steroids have been confirmed to be effective when used in an intra-articular injection. Ketorolac has recently become one of the most commonly used and potent NSAIDs. There have been many studies about the effect of ketorolac.

Methods: Sixty-four patients were divided into 2 groups. In Group I (n = 31), 0.5% bupivacaine 3 ml and sodium hyaluronate 20 mg were used and in Group II (n = 33), 0.5% bupivacaine 3 ml, sodium hyaluronate 20 mg and ketorolac 5 mg were used. We observed the pain relief scale (PRS) at 15 minutes, 1 week and 1-3 months after injection.

Results: After 15 minutes, PRS scores were 6.6 ± 2.7 (Group I) and 5.1 ± 3.1 (Group II), so there was a statistical difference between the two groups. After 1 week, the PRS scores were 5.9 ± 2.0 (Group I) and 5.8 ± 2.4 (Group II). At 1-3 months later, PRS scores were 5.6 ± 3.0 (Group I) and 5.1 ± 2.7 (Group II). Thus, there were no significant statistical differences between the two groups at 1 week or 1-3 months later, although some patients were more satisfied with pain relief in Group II at 1-3 months.

Conclusions: Ketorolac provides more rapid pain relief of degenerative arthritis when used in intra-articular injection. And there was no statistical difference of effect after 1 week or 1-3 months later. Further studies are required on the effect of the intra-articular use of ketorolac.

Key Words: Analgesia, Intra-articular injection, Ketorolac

서 론

퇴행성 관절염은 전세계적으로 가장 흔한 질환 중

에 하나이며, 그중 슬관절의 퇴행성 변화로 인한 통증은 통증치료실을 방문하는 주요한 원인 중에 하나이다.¹⁾ 과거부터 스테로이드의 과다 사용으로 사회적으로 문제가 되기도 하였으나, 최근 하이알루론산이 개발되어 그 치료에 상당한 도움이 되고 있다.²⁻⁶⁾

그리고 국소 마취제, 스테로이드 제제, 클로니딘 등의 약제들도 슬관절 내 주사 시 효과가 있어서 사용되고 있고, 연골 이식술 등 새로운 치료법들이 연구되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 비스테로이드성 소염제는 경구투여,

책임저자 : 이상철, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교병원 마취과 통증치료실
우편번호: 110-744
Tel: 02-760-3484, Fax: 02-747-5639
E-mail: sangclee@snu.ac.kr

국소도포, 근육 내 주사로 진통에 효과가 있어서 널리 사용되고 있는데, 장기 투여시 위장 질환, 혈액 응고 장애 등의 부작용이 발생하는 것은 이미 잘 알려진 사실이고, 이러한 부작용을 줄이기 위해 최근 cyclooxygenase-2를 선택적으로 차단하는 약제들이 개발되었다.¹⁰⁾ Ketorolac은 pyrroleacetic acid 유도체로서 비스테로이드성 소염진통제 중 효과가 강한 약으로 수술 후 통증 조절 등에 많이 사용되고 있는 약제로서, 저자들은 퇴행성관절염이 있는 슬관절에 직접 주사하여 그 효과에 대해 알아보았다.¹¹⁾

대상 및 방법

2001년 3월에서 11월까지 본 통증치료실에 내원한 퇴행성 슬관절염 환자 64명을 대상으로 하였다. 남자가 10명, 여자가 54명이었으며, 나이는 62.4 ± 10.4세였다(Table 1). 보행 시 또는 휴식 시에 슬관절 통증을 호소하는 환자로서, 슬관절 방사선 촬영상 관절 간격의 협소화, 골경화, 골돌기체 형성 등 퇴행성관절염 소견을 보이고 있었으며, 슬관절 치환술의 외과적 수술을 받지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 환자에게 시술에 대해 충분히 설명한 후 승낙서를 받았고, 기본 실험실 검사(CBC, ESR, Electrolyte, PT, aPTT, LFT, BUN, Cr, calcium, phosphorus, glucose, uric acid, cholesterol, protein, albumin, bilirubin, alkine phosphatase, VDRL) 및 EKG, Chest PA를 실시하여 특이 소견이 발견되는 경우에는 본 연구에서 제외하였다. 제1군은 기존에 통증치료실에서 슬관절 주사 시 사용하는 약제들의 조합으로서 0.5% bupivacaine 3 ml, sodium hyaluronate (Hyruan™ LG Ph.D, Korea) 20 mg을 혼합한 용액을 사용하였고, 제2군은 제1군의 혼합용액에 ketorolac (Tarasyn™, Roche, Switzerland)을 5 mg 추가하여 효과를 비교하였다. 슬관절의 퇴행성 변화로 본 통증치료실을 방문 시 1주일 간격으로 5회 슬관절 내 주사를 시행하고, 첫 주사 15분 후, 1주일 후, 그리고 1-3개월 후에 통증의 정도를 알아보았다. 통증의 변화는 pain relief scale (PRS)로 평가하였는데 처음에 통증치료실을 방문하였을 때의 통증을 10으로 하고 조사시의 통증의 정도를 치료전과 비교하여 남아있는 정도를 숫자로 표시하였다. 모든 결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며, 양군의 통계학적 비교는 Mann-Whitney Rank

Table 1. Dermographic Data

	Group 1 (n = 31)	Group 2 (n = 33)
Weight (kg)	57.2 ± 6.9	55.4 ± 3.8
Age (yr)	64.6 ± 9.7	59.6 ± 10.8
Sex (male/female)	5/26	5/28

Values are mean ± SD, except sex.

Table 2. Comparison of PRS

	Group 1	Group 2	P value
15 minutes later	6.6 ± 2.7	5.1 ± 3.1	P < 0.05
1 week later	5.9 ± 2.0	5.8 ± 2.4	P > 0.05
1-3 months later	5.6 ± 3.0	5.1 ± 2.7	P > 0.05

PRS is pain relief scale. Values are mean ± SD.

Sum test로 비교 분석하였다. P값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

연령, 성별, 체중은 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

슬관절 주사 15분 후에 양군을 비교해 보았을 경우에는 통계적으로 유의하게 제2군에서 통증의 감소를 보인 반면, 1주 후와 1-3개월 후에는 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, 환자들의 반응은 제2군에서 좀 더 양호한 편이었다(Table 2).

고 찰

노인 인구가 증가함에 따라 퇴행성관절염 환자 수도 이에 비례하여 증가하고 있으며, 이로 인한 의료비의 지출도 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 퇴행성 슬관절염이란 관절 연골을 중심으로 관절 구성체가 퇴행성 변성을 가져오고 만성 병변과 골극 형성, 골경화 등의 골증식을 동반하는 질환이며 무릎 통증을 일으키는 대표적인 질환이다. 중년 이후의 비만 여성에서 호발하며, 60대에는 약 80%에서,

80대에는 거의 100%에서 무릎 관절염이 있다고 한다.¹²⁾ 일상 활동에 있어서 슬관절의 역할은 다른 어느 관절에 비하여서도 비중이 크다고 할 수 있다.

퇴행성 관절염 환자에게서 가장 흔하고 고통스러운 부분은 통증이며, 따라서 비스테로이드성 소염진통제가 많이 사용되고 있다. 최근에 관절 내에 직접 주사하는 sodium hyaluronate가 개발되어 국내에서도 널리 사용되고 있으며, cyclooxygenase-2를 선택적으로 차단하는 약물들의 사용으로 비스테로이드성 소염진통제의 장기 복용으로 인한 여러 부작용을 줄이고 있다. 또한 관절염에 있는 부위의 피부에 국소적으로 도포하는 약제들도 많이 개발되어 사용되고 있다.¹³⁾

Sodium hyaluronate는 소의 초자체, 닭벼슬, 관절활액, 피부 등에 존재하는 자연 물질로서 D-glucuronic acid와 N-acetyl-D-glucosamine이 반복하여 연결된 선형 다당류이다. 고분자 물질로서 높은 점탄성으로 관절 연골의 탄력성을 회복하고, 손상된 연골 세포를 감싸고 보호한다. Proteoglycan aggregation을 형성하는데 기여하여 연골의 퇴행성 변화를 억제하고, 관절 혈액에서 감소된 hyaluronate의 분자량과 농도를 증가시키며, prostaglandin E₂의 생성을 억제하는 약리작용이 있다.^{2,6)}

Ketorolac은 pyrroleacetic acids 유도체로서 중등도 이하의 통증에는 아주 효과적이거나 소염 작용은 크지 않아 주로 진통제로 사용된다. 수술 후에 발생하는 경도 내지 중등도의 통증에도 사용이 가능하며 마약의 진통 효과를 상승시키는 작용도 가진다. 대부분 비경구적으로 투여하나 경구제 형태로도 가능하며 위장관 자극 증상, 구역, 진정감과 말초 부종 등이 생길 수 있다. Ketorolac은 아편양제제와는 달리 호흡 억제, 장운동 저하, 정신운동 장애, 습관성 등의 부작용이 없으나, 장기간 사용하면 소화성 궤양과 신장 합병증의 발생이 증가되며, 99% 이상이 혈장 단백과 결합하여 간에서 대사되어 신장으로 배설된다.¹⁴⁾

Fong 등이¹⁵⁾ 실험쥐의 정상 슬관절에 스테로이드와 비스테로이드성 소염진통제를 투여한 결과 유해한 조직적 변화를 일으킬 수 있다고 보고하였으나, 결과에 대해서는 아직 확실히 설명하지 못하고, 좀 더 진행된 연구의 필요성을 언급하였다.

Romsing 등은 arthroscopy를 시행한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제를 관절강내로 투여하여 조사한 여러 논문을 분석하고 관절강내 비스테로이드성

소염진통제의 투여가 수술 후 진통에 유의한 효과가 있다고 결론을 지었다.^{16,17)}

본 통증치료실에서는 슬관절의 퇴행성 관절염을 가진 환자가 내원 시 bupivacaine, hyaluronic acid의 혼합액을 1주일 간격으로 5회 관절강내 주사를 통상적으로 시행한다. 여기에 ketorolac을 혼합할 경우 어느 정도의 상승작용과 진통의 조기 시작, 진통기간의 지속을 기대하며 이 연구를 시작하였다. 첫 방문 시 15분 후에 양군을 비교한 것은 시술 후 초기 통증을 비교한 것으로서, ketorolac을 혼합한 군이 조기 진통에 효과적임을 알 수 있다. 1주 후에 양군을 비교한 것은 처음 주사 후 1주일 지나서 방문 시 다음 주사를 놓기 전에 비교한 것으로 그 전 주에 투여한 약제의 효과 지속 정도를 알아본 것이다. 그리고 1-3개월 후 비교는 기본적으로 5회 치료를 끝낸 후 전화 통화나 면담으로 통증의 정도를 양군에서 알아 보았다.

본 연구에서는 주사 15분 후에는 ketorolac을 혼합한 군에서 진통에 유의한 차이를 보인 반면 1주일과 1-3개월 후의 진통에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만 환자들의 만족도로 보아 어느 정도의 효과는 있는 것으로 생각된다.

결론적으로 슬관절의 퇴행성 관절염을 가진 환자에게서 ketorolac의 혼합은 조기 진통에는 도움이 되는 것으로 볼 수 있고, 지속적인 효과의 발현에 대해서는 좀 더 진행된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. John DL, Stephen HB, Richard CC: Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp1611.
2. Marshall KW: Intra-articular hyaluronan therapy. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 468-74.
3. Adams, Mark E, Lussier, Andre J, Peyron, Jacques G: A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug Safety 2000; 23: 115-30.
4. Uebelhart, Daniel, Williams, James M: Effects of hyaluronic acid on cartilage degradation. Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 427-31.
5. George E: Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1998; 57: 637-40.

6. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT: Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001; 1: 130-43.
7. Creame S, Paul K: Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Orthop* 2000; 11: 66-70.
8. Hammerschmidt DE: Synovial cell proliferation in inflammatory arthritis. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 476.
9. LaPrade RF, Swionkowski MF: New horizons in the treatment of osteoarthritis of the knee. *JAMA* 1999; 281: 876-8.
10. Matheson AJ, Figgitt DP: Rofecoxib: A review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2001; 61: 833-65.
11. John DL, Stephen HB, Richard CC: Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp1677-9.
12. 민병우: 요, 하지통. *통증의학, 둘째판*. 대한통증학회. 군자출판사. 2000, 130-1.
13. Manek NJ: Medical management of osteoarthritis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 533-9.
14. 김정길: 통증의 약물치료. *통증의학, 둘째판*. 대한통증학회. 군자출판사. 2000, 324.
15. Fong SY, Ang KC, Chew JT, Sim JS, Low YP: Effect of intra-articular injection of steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug on articular cartilage of normal rat rabbit knee joints. *J Bone Joint Surg* 1999; 81: 332-9.
16. Romsing J, Moiniche S, Ostergaard D, Dahl JB: Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 672-83.
17. Elhakim M, Nafie M, Eid A, Hassin M: Combination of intra-articular tenoxicam, lidocaine and pethidine for outpatient knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 803-8.