

견관절 통증을 동반한 동결견 환자에게서 Buprenorphine transdermal patch의 효과: 단기 추시 결과

성균관대학교 의과대학 정형외과학교실, 재활의학과학교실¹

홍진호 · 박용복 · 류호영 · 전상준¹ · 박원하¹ · 유재철

The Effectiveness of Buprenorphine Transdermal Patch on Patients with Shoulder Pain: Short-Term Follow-up Study

Jin Ho Hong, M.D., Yong Bok Park, M.D., Ho Young Ryu, M.D., Sang Jun Jeon, M.S.¹, Won Ha Park, M.D.¹, Jae Chul Yoo, M.D.

Department of Orthopedic Surgery and Physical & Rehabilitation Medicine¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Purpose: The effectiveness of transdermal buprenorphine patch on the patients with frozen state of frozen shoulder was evaluated.

Materials and Methods: Between March and September in 2013, 127 patients with pain and limited range of motion in shoulder joint over 6 months were included. Every patient was confirmed the diagnosis through MRI or ultrasonogram and each patient received intra-articular injection of steroid once. After 2~4 weeks, every patient was interviewed via telephone survey and finally 105 patients were included, 54 patients received only oral NSAIDs (NP group) while 51 patients received additional transdermal buprenorphine patch (BP group). Pain and functional visual analog scale (PVAS, FVAS), American Shoulder Elbow Society (ASES) score was checked.

Results: Generally, every outcome variables showed improvements in both groups ($p < 0.001$). PVAS score after treatment showed superior result in NP group but it was not significant ($p = 0.088$). In ASES score, NP group had superior result than BP group and it had significant difference. Similarly in FVAS, NP group showed superior result but the data before treatment was significantly different ($p = 0.028$)

Conclusion: Transdermal buprenorphine patch didn't show superior treatment result in the patient with frozen state of frozen shoulder which was applied with oral NSAIDs after single intra-articular glenohumeral steroid injection in short-term follow-up.

Key Words: Shoulder, Frozen shoulder, Adhesive capsulitis, Ultrasonogram, Conservative, Buprenorphine, Patch

서 론

늘어나는 견관절 통증에 대한 진료 및 치료적 처

치에 대한 수요 처치는 함께 늘어나고 있으며 원인 질환에 따른 적절한 통증 조절에 대한 관심도 높아지고 있다. 견관절 통증을 호소하는 환자들의 원인 질환으로 회전근개 파열, 견관절 불안정성, 동결견, 외상, 감염, 관절염 등 여러가지 질환을 고려해 볼 수 있다.

이 중 동결견(유착성 피막염)은 견관절 단순 방사선 소견상 골감소증과 석회성 건염 이외의 두드러진

통신저자: 유 재 철

서울특별시 강남구 일원로 81

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과

Tel: 02-3410-3501, Fax: 02-3410-0061

E-mail: shoulderyoo@gmail.com

병리적 소견을 동반하지 않은 환자에서 건관절의 능동적, 수동적 기능 제한을 보이는 상태로 정의되며 원인 인자에 따라 일차성 및 이차성 동결건으로 분류된다.¹⁾ 이는 전체 일반인구에서 2~5%의 유병률을 보이며 연령대 40~60세 사이의 여성에서 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 양측성 침범이 흔하고 편측을 침범한 경우에도 반대측 침범도 흔하나 동측 건관절을 다시 침범하지는 않는다고 한다. 질병의 시기에 따라 결빙기(freezing), 동결기(frozen), 해동기(thawing)로 나눌 수 있다.²⁾ 특히나 동결건 환자들은 초기나 중기인 결빙기나 동결기에 심한 통증을 호소하여 이 시기의 통증 조절이 중요하다.

경우에 따라 동결건의 수술적 치료도 시행되고 있으나 보존적 치료가 우선 선택되는데, 동결건의 보존적 치료로는 감독하 경과 관찰(benign neglect), 경구 NSAIDs 제제 투여, 경구 스테로이드 제제 투여, 관절 내 스테로이드 주사요법, 물리치료 등이 있으며 Levine 등³⁾은 보존적 치료를 한 환자 군에서 89.5%의 증상 호전을 보이며 52.4%에서는 물리치료 및 경구 NSAIDs 제제 만으로, 37.1%에서는 추가적인 1회 또는 이상의 관절 내 스테로이드 주사요법으로 증상의 호전을 보였다고 보고 하기도 하였다. Lorbach 등⁴⁾은 동결건 환자의 통증 조절을 위해 경구 스테로이드를 투여한 경우에 비해 관절 내 스테로이드 주사요법을 시행한 경우 더 우월한 통증 감소 효과를 보였다고 보고하였다.

경피 Buprenorphine 제제는 암을 비롯한 타 질환과 관련한 만성적 고도의 통증 조절에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 한번의 투여로 72시간 동안의 장기간 통증 조절 효과를 보였음이 보고되어⁵⁾ 그 처방 영역이 넓어지고 있으며 정형외과 영역에서도 골관절염과 관련된 만성 통증에서의 효과⁶⁾ 및 근골격계 만성 통증에서 장기간의 ibuprofen/diclofenac을 대체할 수 있는 대체 제제로서의 효과가 발표된 바 있다.⁷⁾ 하지만 정형외과 영역에서 세분화된 영역에서의 통증 조절 효과에 대한 연구는 아직 미비한 것으로 사료되어 이에 본 연구에서는 건관절 통증을 호소하는 동결기의 동결건 환자에게 투여한 경피 Buprenorphine 제제의 통증 조절 효과에 대해 알아보고자 하였다. 저자들은 경피 Buprenorphine 제제를 투여한 환자 군에서 우월한 통증 조절 효과를 관찰할 수 있을 것이라는 가설을 세웠다.

대상 및 방법

2013년 3월에서 9월 사이의 기간 동안 건관절 통증을 주소로 본원 외래를 방문한 모든 환자들을 대상으로 시행한 이학적 검사상 건관절 운동범위의 제한이 확인되고 5~6개월 이상 건관절 통증이 지속되었으나 자기공명 영상 검사나 초음파 진단 검사상 다른 병리적 소견이 발견되지 않아 최종적으로 동결기 상태의 동결건으로 진단 받은 총 127명의 환자들을 대상으로 하였다. 동결건 진단 후 모든 환자들은 3인의 정형외과 전문의에 의하여 전방 도달법에 의한 관절와-상완 관절 내 스테로이드 주사요법을 시행 받았다. 동일 관절의 이전 외상력, 현성 감염의 증거, 이전 수술력, 류마티드 관절염이나 퇴행성 관절염과 같은 관절 질환이 존재하는 환자는 연구 대상에서 제외되었다.

모든 대상 환자는 첫 외래 방문 이후 2~4주 후 전화를 통한 설문을 시행 받았으며 전체 127명의 대상 환자 중 22명의 환자가 전화 설문을 거부하여 최종 105명의 환자가 대상이 되었으며 이중 경구 NSAIDs 제제와 함께 경피 Buprenorphine 제제를 처방 받은 실험군(Buprenorphine patch group, BP group)은 51명, 경구 NSAIDs 제제 만을 처방 받은 대조군(No patch group, NP group)은 54명이었다. 치료 효과의 평가를 위하여 첫 외래 방문 시 및 전화 설문 시 시각적 통증 점수(pain visual analog scale, PVAS), 시각적 기능 점수(functional visual analog scale, FVAS), 미국 정형외과 건관절 점수(ASES score)를 측정하였다.

Baseline demographics 및 임상 결과 자료는 불연속 범주형 변수는 카이-검정을 시행하였고, 연속 변수는 독립 t -검정 및 대응 t -검정을 시행하였으며 모든 통계는 SPSS 프로그램(version 18.0; SPSS, Chicago, IL)을 이용하였으며 p value<0.05의 유의 수준을 채택하였다.

결 과

Baseline demographic data상 두 군은 연령, PVAS, ASES에서는 차이를 보이지 않았으나 FVAS 및 dosing period는 NP group에서 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났으며 나타났다(Table 1).

전반적인 통증 및 기능 임상 점수에서 양 군 모두 투여 후에 호전되는 추세를 보였다. 모든 점수의 투여 후 결과는 투여 전과 비교하여 통계적으로 의미 있는 변화를 나타내었다.

투여 전 PVAS 점수는 두 군간 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났으나 투여 후 BP group에서 3.55, NP group에서 2.87로 BP group에서 오히려 0.68 높은 것으로 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.088$). 투여 전 ASES 점수는 두 군간 차이를 보이지 않았던 반면 투여 후 점수는 BP group에서 57.31, NP group에서 64.24로 6.93의 의미 있는 차이를 보였으나 NP group에서 더 높았다($p<0.05$). 반면 FVAS는 두 군 모두 호전되는 추세는 보였으며 역시 NP group에서 높았으며 투여 후 점수에서 통계적으로 유의한 차이를 보

였으나($p<0.05$) 투여 전 점수간에도 통계적 차이가 있었다($p=0.028$) (Table 2).

환자들의 patch 처방에 대한 순응도의 측면에서 보았을 때 처방을 받은 65명의 환자 중 51명의 환자가 실제 patch를 성실히 사용했던 것으로 나타나 78.5%의 순응도를 보였다. 두 명의 환자에서 위장관계 부작용을 보고하였으며, 한 명은 변비 증상을, 한 명은 오심 증상을 호소하였다.

고 찰

본 연구에서는 경피 Buprenorphine 제제를 투여하지 않은 군과 투여한 양 군 모두에서 투여 전보다 투여 후 통증 및 기능 임상 점수 상의 호전을 보이고는 있었으나 경피 Buprenorphine 제제를 사용한

Table 1. Baseline demographics

Variables	NP group	BP group	<i>p</i> value
Patient counts (No.)	54	51	
Age (years)	53.78±8.04 (32-76)	54.61±7.94 (38-83)	0.596
Gender			0.289
Male	12	16	
Female	42	35	
Follow up duration (days)	28.30±7.22	18.84±6.66	<0.001*
Comorbid conditions			
Diabetes Mellitus	11	8	0.533
Thyroid Dz.	7	8	0.69
Initial score			
PVAS	6.76±1.86	7.22±1.57	0.178
FVAS	4.67±2.01	3.81±1.87	0.028*
ASES	36.13±16.52	31.27±14.99	0.119

* statistically significant difference

Table 2. Comparison of the clinical results

PVAS	NP group	BP group	<i>p</i> value
Initial	6.76±1.86	7.22±1.57	0.178
Post	2.87±2.06	3.55±1.97	0.088
FVAS	NP group	BP group	<i>p</i> value
Initial	4.67±2.01	3.81±1.87	0.028*
Post	6.91±1.86	6.08±1.66	<0.05*
ASES	NP group	BP group	<i>p</i> value
Initial	36.13±16.52	31.27±14.99	0.119
Post	64.24±15.24	57.31±15.44	<0.05*

* statistically significant difference

군에서 우월한 효과를 보이지 않았다.

견관절 통증의 원인 질환으로서 동결견의 비중이 커지고 있는 만큼 동결견의 치료 방침에 대한 연구가 많은 관심을 받고 있다. 동결견 치료의 중심은 보존적 치료이며 이에 대한 보존적 치료의 여러 방법 간의 비교 연구들도 많이 보고되었다.^{3,4,8-12)}

Lorbach 등⁴⁾은 동결견 환자를 대상으로 경구 스테로이드 제제와 관절 내 스테로이드 주사요법의 효과를 비교하는 연구를 진행하였는데 40명의 동결견 환자를 대상으로 1년 추시 관찰하였으며 무작위 추출한 환자에 대해 경구 스테로이드 투여 또는 3회의 관절 내 스테로이드 투여 후의 치료 효과를 비교하여 경구 및 관절 내 투여 양군의 환자 모두 빠른 통증 완화 및 운동 범위 회복을 보였다고 하였으며 객관적 견관절 점수 및 운동 범위, 환자 만족도 면에서 관절 내 스테로이드 주사요법을 시행한 군에서 통계적으로 우월한 결과를 보였음을 보고하였다.

본 연구에서는 견관절 통증을 호소하는 동결견의 동결견 환자를 대상으로 기본적으로 양 군의 모든 환자가 경구 NSAIDs 제제 및 1회의 관절 내 스테로이드 주사요법을 기본적으로 동일하게 시행받았으며 2주에서 한 달이라는 비교적 짧은 추시 기간 후에도 양 군 모두에서 PVAS, FVAS, ASES 세 가지의 모든 통증 및 기능적 임상 점수에서 통계적으로 유의한 호전을 보여 경구 NSAIDs 및 관절 내 스테로이드 주사요법의 동결견 환자에게 보존적 치료 방법으로서의 효용성을 확인할 수 있었다.

경피 Buprenorphine 제제는 부분적 MU 효능제 및 kappa 길항제로 특징 지워지는 마약성 화학적 합성물질로서 적은 전신적 부작용만 가지면서 암성 및 비암성 만성 통증에 강력한 진통 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 하지만 일반적으로 다른 진통제로 조절되지 않는 심한 근골격계 통증에만 사용하는 것이 추천되어 왔으며 다른 마약성 진통제보다 적다고는 하나 상대적 의존 위험 및 오심, 구토, 변비, 흥분, 가려움증, 식욕저하 등의 부작용도 보고되어 적용의 주의가 요구되고 있다.¹³⁾ Bohme 등⁷⁾은 만성 근골격계 통증으로 장기간의 경구 ibuprofen 또는 diclofenac을 복용하고 있는 환자 703명을 대상으로 7일간의 처방으로 경피 Buprenorphine 제제를 교체 투여하였을 때 임상적으로 의미있는 통증 점수의 감소를 보였다고 보고하였으며 Schutter 등⁶⁾은 경구 NSAIDs 처방으로 적절한 통증 조절의 결

과를 얻지 못하는 만성 골관절염 환자 4263명을 대상으로 7일 간격으로 처방한 경피 Buprenorphine 제제의 투여로 의미있는 통증 점수 감소의 결과를 얻었다고 보고한바 있다.

본 연구에서는 일반적으로 권장되는 만성 근골격계 통증 중에서 특히 동결견의 동결견 환자에서의 적용을 시도하여 보았으며 다른 치료와 분리된 단독 처방으로서가 아닌 경구 NSAIDs 제제 및 1회 관절 내 스테로이드 주사 치료에 추가된 치료로서의 효용성을 보고자 하였다. 결론적으로 추가적인 치료로서 효용성을 보이는 결과를 보이지는 못하였으나 단기 추시라는 단점과 경구 및 스테로이드 제제의 효과로 인해 경피 제제의 치료 효과의 차이를 관찰하기 힘들었을 가능성이 높을 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로 비교한 각 군의 투여 기간이 달랐다는 점이 있다. 전반적으로 NP group의 PVAS 점수가 BP group 보다 높게 나타난 것은 NP group의 추시 기간이 평균적으로 더 길었던 점도 한 가지 요인으로 고려해야 할 것으로 보인다. 전 환자에서 동일하게 관절 내 스테로이드 주사 요법을 시행받은 이후에 경피 Buprenorphine 제제를 투여 받은 점에서 주사요법의 효과때문에 상대적으로 경피 제제의 통증 조절 효과가 가려졌을 가능성도 충분히 있을 것으로 사료되며 스테로이드 주사의 시행이 세 명의 술자에 의해 행해진 점도 결과의 차이를 가져온 요인으로 배제할 수 없다. 투여 및 작용 기간이 긴 경피 Buprenorphine 제제의 특성을 고려해 보았을 때 추시 기간을 좀더 길게 하여 장기간의 통증 조절이라는 경피 제제의 특성에 더 맞는 연구 디자인을 할 경우 통증 조절 효과나 환자 만족도 면에서 경피 제제가 우월한 결과를 보일 수도 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 대상으로 한 상대적으로 적은 수의 105명보다 큰 숫자의 표본을 대상으로 연구를 진행하거나 본 연구에서 조사한 임상 결과 척도인 시각적 통증 척도(PVAS), 시각적 기능 척도(FVAS), 미국 정형외과 견관절 점수(ASES) 세 가지 외에 운동 범위를 포함한 다른 척도를 비교할 경우에도 본 연구와는 다른 결과를 보고할 수 있겠다.

결 론

동결견의 동결견 환자에게 1회 관절 내 스테로이드 주사치료 및 경구 NSAIDs 제제에 추가로 투여

한 경피 Buprenorphine 제제는 단기 추시에서 투여하지 않은 경우보다 우월한 통증 및 기능적 임상 결과를 보이지 않았다.

참고문헌

1. **Zuckerman JD, Rokito A.** Frozen shoulder: A consensus definition. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20:322-5.
2. **Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA.** Current review of adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20:502-14.
3. **Levine WN, Kashyap CP, Bak SF, Ahmad CS, Blaine TA, Bigliani LU.** Nonoperative management of idiopathic adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16:569-73.
4. **Lorbach O, Anagnostakos K, Scherf C, Seil R, Kohn D, Pape D.** Nonoperative management of adhesive capsulitis of the shoulder: Oral cortisone application versus intra-articular cortisone injections. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19:172-9.
5. **Sittl R, Griessinger N, Likar R.** Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25:150-68.
6. **Schutter U, Ritzdorf I, Heckes B.** [treatment of chronic osteoarthritis pain: Effectivity and safety of a 7 day matrix patch with a low dose buprenorphine]. *MMW Fortschr Med.* 2008;150 Suppl 2:96-103.
7. **Bohme K, Heckes B, Thomitzek K.** [application of a seven-day buprenorphine transdermal patch in multimorbid patients on long-term ibuprofen or diclofenac]. *MMW Fortschr Med.* 2011;152 Suppl 4:125-32.
8. **Dehghan A, Pishgooei N, Salami MA, et al.** Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients; a randomized clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:75-9.
9. **Kooijman M, Swinkels I, van Dijk C, de Bakker D, Veenhof C.** Patients with shoulder syndromes in general and physiotherapy practice: An observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:128.
10. **Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R.** Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: A single-site, phase iii, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther.* 2007;29:1591-606.
11. **Ohta S, Komai O, Hanakawa H.** Comparative study of the clinical efficacy of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib compared with loxoprofen in patients with frozen shoulder. *Mod Rheumatol.* 2013;24:144-9.
12. **Wahle K, Krings D, Schwenke K.** [pain therapy in the elderly: 7-day transdermal buprenorphine patch in clinical practice. Results of a non-interventional study]. *MMW Fortschr Med.* 2013;155 Suppl 1:25-31.
13. **Hamaguchi S, Ikeda T.** [buprenorphine transdermal patch (norspan tape)]. *Masui.* 2013;62:799-807.

국문초록

목적: 경피 Buprenorphine 제제는 보존적 치료의 한 방법으로 이용 범위를 넓히고 있으나 정형외과의 세분화된 영역에서의 통증 조절 효과에 대한 연구는 많지 않다. 이에 본 연구에서는 견관절 통증을 호소하는 동결기의 동결견 환자에게 투여한 경피 Buprenorphine 제제의 통증 조절 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2013년 3월에서 9월 사이의 기간 동안 5~6개월 이상 견관절 통증이 지속되고 운동범위의 제한이 확인되었으나 자기공명 영상 검사나 초음파 진단 검사상 가능한 다른 병리적 소견이 발견되지 않아 최종적으로 동결기 상태의 동결견으로 진단 받은 총 127명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 관절와-상완 관절 내 스테로이드 주사요법을 1회 시행 받았다. 첫 외래 방문 이후 2~4주 후 전화를 통한 설문을 시행하였으며 전체 127명의 대상 환자 중 22명의 환자가 전화 설문을 거부하여 최종 105명의 환자가 대상이 되었으며 이중 경구 NSAID 제제와 함께 경피 Buprenorphine 제제를 처방 받은 실험군(BP group)은 51명, 경구 NSAID 제제만을 처방 받은 대조군(NP group)은 54명이었다. 치료 효과의 평가를 위하여 첫 외래 방문 시 및 전화 설문 시 시각적 통증 점수(PVAS), 시각적 기능 점수(FVAS), 미국 정형외과 견주관절 점수(ASES score)를 측정하였다.

결과: 전반적인 통증 및 기능 임상 점수에서 양 군 동일하게 투여 전 보다 투여 후에 호전되는 추세를 보였다. 각군의 평가 점수들의 투여 후 결과는 투여 전과 비교하여 통계적으로 의미 있게 호전되었다($p < 0.001$). PVAS 점수는 BP group에서 3.55, NP group에서 2.87로 BP group에서 오히려 0.68 높은 것으로 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.088$). 투여 전 ASES 점수는 두 군간 차이를 보이지 않았던 반면 투여 후 점수는 BP group에서 57.31, NP group에서 64.24로 NP group에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 반면 FVAS는 두 군 모두 호전되는 추세는 보였으며 역시 NP group에서 높았으며 투여 후 점수에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

결론: 동결기의 동결견 환자에게 1회 관절 내 스테로이드 주사치료 및 경구 NSAID 제제에 추가로 투여한 경피 Buprenorphine 제제는 단기 추사에서 투여하지 않은 경우보다 우월한 통증 및 기능적 임상 결과를 보이지 않았다.

색인단어: 견관절, 동결견, 유착성 피막염, 초음파, 보존적 치료, Buprenorphine, 패치