

골관절염의 최신지견

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 류마티스내과

윤 종 현

Osteoarthritis Update

Chong-Hyeon Yoon

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea School of Medicine, Uijeongbu, Korea*

서 론

골관절염은 가장 흔한 만성 관절질환이다. 침범된 관절에 통증, 강직, 부종, 기능저하를 호소하며 노인인구에서 장애의 가장 흔한 원인이다. 고령화 사회와 비만인구의 증가로 인해 유병률은 지속적으로 증가하고 있으며 국민건강영양조사를 기초로 한 보고에 따르면 2008년 현재 한국 성인 중 10.7%가 골관절염을 앓고 있으며 연령에 따라 비율이 증가하여 80대에서는 34.5%에 이르는 것으로 추정된다[1]. 인구 고령화 시대를 맞아 골관절염으로 인한 사회경제적 비용이 증가되면서 효과적인 치료법을 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

위험인자

가장 강력한 위험인자는 연령이다[2]. 방사선 사진에 골관

절염의 특징적인 변화를 보이는 여성이 45세 이하에서는 2%인데 비해서 45-64세에 해당하는 인구의 30%로 증가하고 65세 이상 인구의 68%라는 보고가 있다. 남녀의 성별 차이도 주요 위험인자인데 45세 이하에서는 남자가 유병률이 약간 높지만 나이가 들수록 여자의 유병률이 현저히 증가한다. 55세 이상 고령화될수록 여성의 유병률이 남성보다 높아진다. 직업에 따른 특정 관절의 과도한 사용과 반복적인 외상도 위험인자이다. 비만은 체중부하를 감당하는 무릎 관절에 골관절염 발병과 진행을 예견할 수 있는 가장 중요한 위험인자로 체중을 감량하면 무릎 골관절염의 발생과 진행을 감소시킬 수 있다. 유전적 요인도 중요하게 관여되는데 39-65% 환자에서 영향이 있다고 알려져 있으며 특히 직계 여성 가족 중에 골관절염 환자가 있으면 발병 가능성이 2-5배 증가한다[3]. 제2형 콜라겐(type 2 collagen), 비타민 D 수용체 유전자 결함이 골관절염 환자에서 의미 있게 높다는 보고도 있다[4].

Correspondence to Chong-Hyeon Yoon, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 480-717, Korea

Tel: +82-31-820-3653, Fax: +82-31-820-3653, E-mail: chyoon@catholic.ac.kr

병태생리

골관절염의 가장 큰 특징은 연골의 파괴이며 골극 형성, 연골하 골경화 및 미세골절, 경증의 활막염증 등과 같은 병리학적 소견을 보인다. 연골의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하는 연골세포의 변화와 사멸로 인해 제2형 콜라겐, 프로테오글라이칸, 아그리칸 등의 세포외기질 생산이 감소하고 세포외기질 분해효소에 의한 세포외기질의 분해가 촉진되면서 연골의 기본구조가 파괴되어 관절부하를 견디지 못하게 된다. 세포외기질 분해효소 중에 matrix metalloproteinase (MMP)-13와 a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin motif (ADAMTS)-5가 골관절염 발생에 특히 중요한 역할을 수행한다. 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 사이토카인이 중요한 역할을 수행한다[5]. 이러한 연구결과를 기반으로 세포외기질 분해효소나 사이토카인을 억제하는 치료제가 개발되고 있다. 세포외기질이 파괴되면서 생성되는 C-terminal cross-linked telopeptides (CTX)-II를 소변에서 측정하거나 cartilage oligomeric matrix protein (COMP)를 혈청에서 측정하여 질병의 중증도를 평가하는 생체지표(biomarker)로 이용할 수 있다[6].

영상검사

단순방사선 사진에서 관절연골 파괴와 손실에 따른 관절 간격의 감소, 골극, 연골하 골경화 등의 소견을 보이며 무릎과 엉덩관절 골관절염 진단에 중요하다. 최근에는 MRI와 초음파를 이용하여 연골의 변화를 직접 관찰하고 관절내 염증 및 골 내부의 변화를 평가하려는 시도가 많이 이루어지고 있다. MRI를 통해 연골의 두께와 부피 측정뿐만 아니라 연골의 생화학적 구성을 평가할 수 있어 연골의 변화를 관찰하는데 도움이 되지만 비용과 시간에 따른 제약이 있고 초음파는 골 표면에 초음파가 반사되는 한계로 인해 관절을 전체적으로 관찰할 수 없고 주관적이라는 한계가 있지만 비용이 적게 들고 진료실에서 쉽게 이용할 수 있다[7].

치 료

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 노력한다. 골관절염에 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. 대부분의 경우에 환자의 상태와 위험요소를 고려하여 이 방법들을 병용한다. 세계골관절염학회(Osteoarthritis Research Society International)가 권장하는 골관절염 치료를 위한 근거중심 지침[8]은 치료 방법을 결정하는데 많은 도움을 준다.

비약물적 치료

환자의 행복을 증진하고 증상을 관리하는 과정에 환자 스스로 참여할 수 있도록 환자를 중심으로 설계된 자가관리 프로그램이 치료의 질을 개선하는데 중요하다[9]. 환자에게 질병을 이해할 수 있는 정보를 제공하고 치료목표, 생활 습관 개선의 중요성 등을 교육하는 것만으로도 증상을 개선시킬 수 있다(효과크기 effect size < 0.2) [8]. 통증에는 수면장애, 외로움, 기분장애 등 여러 요인들이 작용하기 때문에 일부 환자에서는 정신적 사회적 안녕이 중요한 치료목표가 될 수 있다[10]. 골관절염의 발병에 중요한 요인인 관절에 과도한 기계적 부하를 경감시키면 통증이 감소한다. 체중을 감량하고 관절통을 유발하는 무리한 동작이나 활동을 줄이고 운동을 통해 관절 주변의 근력을 강화하거나 관절보호대, 지팡이 등을 이용하면 증상 개선에 도움이 된다[8]. 무릎이나 엉덩관절 골관절염은 운동치료를 통해서 운동능력을 회복하는 것이 중요하다. 가장 효과적인 특별한 운동방법이 규명되지 않았으나 근력을 강화하고 유산소운동능력을 개선시키는 운동이 다른 종류의 운동에 비해 더 효과적이라고 알려져 있다[11].

관절의 운동범위를 유지하기 위한 운동이 관절 기능을 유지하는데 도움이 되며 무릎 골관절염 환자는 대퇴사두근 근력강화 운동이 통증과 육체적 활동능력을 개선시키는데 도움이 된다. 운동이 오히려 관절통을 악화시킬 수 있게 때문에 환자 개개인에게 필요한 운동요법을 계획해야 한다. 물속에서 운동을 시행하는 것은 무릎이나 엉덩관절에 기계적 부

하를 감소시킬 수 있어 평지 운동을 힘들어하는 비만 환자에게 도움이 된다[12]. 비만인 경우에는 체중 감량이 무릎과 엉덩관절의 통증과 기능을 개선시키는데 효과적이다. 또한 체중 감량으로 연골의 구조적 개선과 연골 및 뼈의 생체지표가 개선되는 효과를 얻었다고 한다[13]. 관절표면에 시행하는 얼음마시지는 무릎관절의 운동 범위, 기능 개선에 효과적이고 쉽게 적용할 수 있는 방법이다[14].

약물치료

관절통을 개선시키기 위한 1차 약제로 아세트아미노펜이 추천되며 하루에 4 g까지 사용할 수 있다. 아세트아미노펜은 NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug)나 마약성 진통제에 비해서 상대적으로 부작용이 적은 장점이 있지만 효과가 강하지 않다는 한계가 있다[8].

NSAID는 아세트아미노펜에 비해서 통증개선 효과가 높아서 손, 무릎, 엉덩관절 골관절염에 가장 흔히 사용되는 약물이다. 대표적인 NSAID로 cyclooxygenase (COX)-1과 COX-2를 모두 억제하는 비선택적 NSAID인 naproxen, aceclofenac, meloxicam, etodolac 등이 있으며 선택적으로 COX-2만 억제하는 celecoxib가 있다. NSAID는 상대적으로 부작용이 심하기 때문에 가능한 최소 용량을 단기간 사용하도록 권장된다 [8]. 부작용으로 속쓰림, 오심, 상부위장관 궤양 및 출혈 등과 같은 상부위장관 독성과 부종, 콩팥 기능저하, 혈압상승 및 심혈관계 독성, 혈소판 기능 억제로 인한 출혈위험 등이 있으며 이 중에서 상부위장관 부작용이 가장 흔하다. 두 종류 이상의 NSAID를 동시에 처방하는 경우에 부작용이 커지기 때문에 금기이다. 아세트아미노펜도 혈압 상승과 상부위장관 부작용 유발 위험을 드물게 유발할 수 있어 NSAID의 부작용을 증가시키므로 병용처방하지 않는다. 특히 상부위장관 궤양 또는 출혈의 병력이 있는 환자, 60세 이상의 고령자, 항응고제 또는 부신피질호르몬을 복용하고 있는 환자, 다른 질환이 동반되어 건강상태가 좋지 않은 환자에서 상부위장관 부작용이 일어날 위험이 높다. NSAID에 의한 상부위장관 부작용을 감소시키기 위해서 식사 직후에 바로 복용하도록 권장하고 비선택적 NSAID의 경우에는 위장관 보호제 (misoprostol 또는 proton-pump inhibitor)를 반드시 함께 사용한다. NSAID에 의한 상부위장관 출혈이 상부위장관 증상을 동반하지 않고 발생하는 경우가 흔하기 때문에 주의가 필요하다. 선택적 COX-2 억제제는 비선택적 NSAID에 비해서 상

부위장관 부작용을 현저히 개선하였다. CONDOR (celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis)라고 명명된 무작위 대조군 시험에 따르면 비선택적 NSAID와 PPI를 병용투여한 군과 선택적 COX-2 억제제를 단독투여한 군 사이에 상부위장관 부작용의 빈도가 유사한 것으로 알려져 있다[15]. 하지만 비선택적 NSAID와 PPI를 병용투여한 군에서 빈혈이 더 많이 발생하여 하부위장관 부작용 발생 위험에 대한 추가적인 분석의 필요성이 제기되었다[16]. 선택적 COX-2 억제제는 비선택적 NSAID와 비교하여 부종, 콩팥 기능저하 발생빈도는 유사하지만 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 NSAID를 주의해서 사용해야 하며 꼭 필요한 경우에는 최소 용량으로 투여한다. 현재까지 연구결과에 따르면 naproxen이 가장 안전하다. 그러나 비선택적 NSAID는 아스피린과 경쟁적으로 혈소판의 COX-1에 결합하여 아스피린의 혈전예방 효과를 떨어뜨리기 때문에 주의해서 사용해야 한다. 베타차단제 또는 ACE 억제제를 복용하고 있는 고혈압 환자에게 NSAID를 투여하면 혈압상승과 부종이 증가한다. 따라서 NSAID를 복용하는 고혈압 환자에게는 칼슘통로차단제 또는 이뇨제 사용이 권장된다[17]. NSAID 국소제제를 바르거나 붙이는 방법은 경구용 NSAID에 의한 부작용을 피하기 위한 대체요법으로 효과가 있다[18].

마약성 진통제는 통증이 아세트아미노펜 또는 NSAID로 조절이 되지 않거나 NSAID 사용이 금기인 환자에게 투여한다. NSAID로 조절이 되지 않는 통증을 개선시키기 위해 강한 마약성 진통제(oxymorphone, oxycodone, oxytrex, fentanyl, morphine sulphate)가 효과적이라는 보고가 최근에 일부 있지만 관절수술을 예정하고 단기간 동안 사용하는 경우에만 추천된다. 오심, 구토, 변비, 어지러움, 졸림, 중독성 등 부작용으로 인해 30% 이상의 환자가 강한 마약성 진통제를 중단한다고 알려져 있으며 중독의 위험도 고려해야 한다[19]. 약한 마약성 진통제(tramadol, codeine)가 상대적으로 부작용과 중독의 위험이 낮아서 아세트아미노펜과 병용투여하는 방법이 추천된다[8].

글루코사민 설페이트(glucosamine sulphate)의 효과에 대해

서는 여전히 논쟁이 진행 중이다. 글루코사민 설페이트가 골관절염의 무릎 통증을 개선시킨다는 보고가 많지만 효과 크기는 0.3에서 0.87까지 다양하고 관절 기능이나 연골구조 개선 효과는 없는 것으로 알려져 있다[8]. 최근 메타분석 연구에 따르면 제약회사에서 연구비를 제공한 시험의 결과만 유의하게 보고된 경향이 있으며 통증, 기능 등 모든 면에서 효과가 없다고 보고되었다[20]. Avocado soybean unsaponifiables 은 무릎과 엉덩관절 골관절염의 통증과 기능개선에 약한 효과가 있다는 보고가 있다(효과크기 0.01-0.76) [21]. Diacerein은 효과가 느리게 나타나는 단점이 있지만 증상 개선 효과가 있다(효과크기 0.24) [8].

히루안(hyaluronic acid) 관절내 주사는 무릎 관절통을 개선하는 효과가 있다[22]. 부신피질호르몬을 관절에 주사하면 활막염을 억제하여 관절통을 개선시킬 수 있다.

수술적 치료

무릎 관절치환술은 통증과 기능 장애가 심해서 삶의 질이 떨어져 있는 환자에서 매우 효과적인 치료방법이다[8].

결 론

골관절염은 진단 당시에 연골파괴가 상당히 진행된 경우가 많고 환자의 대부분이 60세 이상이며 동반된 질환으로 인해 약물에 의한 부작용이 흔히 발생하기 때문에 치료에 어려움이 있다. 최근에 골관절염의 발병기전에 대한 연구가 발전하면서 연골의 파괴를 억제하고 질병의 진행을 예방하기 위한 새로운 약물의 임상시험이 활발하게 진행되고 있다. 또한 생체지표 및 영상기술을 이용하여 골관절염의 질병 상태와 경과를 정확히 평가하기 위한 연구가 계속되고 있다. 이러한 시도들을 통해 현재보다 개선된 치료를 환자 개개인에 맞추어 제공할 수 있는 시대가 도래할 것으로 예상된다.

중심 단어: 골관절염; NSAID; 치료

REFERENCES

1. Jhun HJ, Ahn K, Lee SC. Estimation of the prevalence of osteoarthritis in Korean adults based on the data from the fourth Korea national health and nutrition examination survey. *Anesth Pain Med* 2010;5:201-206.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis:

- new insights: part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-646.
3. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-943.
4. Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM, et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1456-1464.
5. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2011;21:202-220.
6. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:515-542.
7. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology* 2011;260:332-354.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-499.
9. Iversen MD, Hammond A, Betteridge N. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:955-963.
10. Wise BL, Niu J, Zhang Y, et al. Psychological factors and their relation to osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:883-887.
11. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544-548.
12. Lim JY, Tchai E, Jang SN. Effectiveness of aquatic exercise for obese patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *PM R* 2010;2:723-731.
13. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:139-144.
14. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004522.
15. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-179. Erratum in: *Lancet* 2011;378:228.
16. Chan FK, Cryer B, Goldstein JL, et al. A novel composite

- endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37:167-174.
17. Mackenzie IS, MacDonald TM. Treatment of osteoarthritis in hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:393-403.
 18. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324.
 19. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-965.
 20. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
 21. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:399-408.
 22. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113-119.