골관절염 치료효과 및 안전성에 있어 S-Adenosylmethionine과 Ibuprofen의 비교 연구

가톨릭 대학교 의과대학 내과학교실¹, 한림대학교 의과대학 내과학교실²
계명대학교 의과대학 내과학교실³

김대성², 정영욱², 도주호³, 고혁재¹, 백승인¹, 이상현¹, 김호연¹

=Abstract=

Comparative Study of S-Adenosylmethionine and Ibuprofen for Effectiveness and Safety in the Treatment Osteoarthritis of Knee

Dae-Sung Kim², Young Ok Jung², Ju-Ho Do³, Hyek-Jae Koh¹,
Seung-In Baek¹, Sang-Heon Lee¹, Ho-Youn Kim¹

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea²

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea³

Objective : To compare the efficacy and safety of S-adenosyl-methionine (SAME) and ibuprofen in the treatment of patients with knee osteoarthritis.

Methods : Sixty patients with knee osteoarthritis (OA) were enrolled in this study. Patients received a daily oral dose of 1200mg of SAME and 1200mg of ibuprofen for 4 weeks. Treatment efficacy was evaluated with clinical parameters as Lequesne's functional index and visual analog scale (VAS) of pain. Adverse effects were monitored from patient interviews and blood sampling.

Results : The treatment efficacy evaluated by clinical parameters was not different in both groups. Gastrointestinal adverse effects were more frequently observed in ibuprofen group than in SAME.

Conclusion : SAME was equally effective to ibuprofen in efficacy and better tolerated in short term treatment of patients with knee OA.

Key Words : SAME, Ibuprofen, Osteoarthritis.

교신저자 : 이상현

소 속 : 가톨릭 대학교 의과대학 내과학교실 류마티스 내과

주 소 : 서울시 서초구 반포동 505 강남성모병원 류마티스 내과 우)137-040

전 화 : (02) 590-2708 Fax : (02) 599-4287 E-mail : shlee@catholic.ac.kr

서 론

골관절염(osteoarthritis)은 가장 흔한 관절 질환 중 하나로서 특히 가장 빈번히 침범 하는 무릎 골관절염은 노령 인구의 기능적 장애를 초래하는 중요한 원인이다¹⁾. 골관절염의 발병에는 성별, 인종 등 여러 가지 요인들이 영향을 미치며 임상 발현 양상과 그 임상적 위중도도 개인적으로 심한 편차를 보이는 것으로 알려져 있다²⁾. 위중도가 가벼운 질병 군에서는 관절 보호에 대한 교육과 간헐적 진통제가 치료제로 선택될 수 있으나 증상이 심한 경우 장기간 약물적 치료가 필요한 경우가 흔히 있다³⁾. 비스테로이드성 항염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)는 골관절염의 약물 치료제로서 자주 선택되는 약제로 통증 경감효과가 뛰어나다²⁾. 그러나 특히 고령의 환자에서 장기간 사용하였을 때 궤양, 위장관 출혈 등 위장관 부작용이 있으며⁴⁾ 신기능 이상도 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

S-adenosyl-methionine(SAMe)은 methyl기와 sulfur기의 공여역할을 하는 생리학적 물질로서⁶⁾ 생체 내에서 methylation 반응에 참여하며 glutathione과 같은 황화 물질(sulfated compound) 들의 전구물질로 알려져 있다^{7,8)}. 또한 골관절염의 동물 모델에서 진통, 항염효과 및 연골보호 작용이 있는 것으로 보고되었다^{9,10)}. 현재 SAMe은 골관절염 환자의 보조 치료 요법으로 자주 처방 되는 약물 중 하나로¹¹⁾ NSAIDs와 함께 처방 되는 예가 많다. 본 연구는 골관절염의 치료에 있어 NSAIDs와 SAMe 단독 요법

의 치료효과와 안전성을 비교하고자 하였다. Comparative study of S-Adenosylmethionine and ibuprofen for effectiveness and safety in the treatment osteoarthritis of knee.

연구대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 무릎 골관절염 환자 60명을 대상으로 무작위 배정법에 의한 단일 맹검 비교 임상 연구로 수행되었다. 45세 이상의 성인으로 자발적으로 임상 연구 참여를 희망한 환자 중 미국 류마티스 학회가 정의한 무릎 골관절염의 진단 기준을¹²⁾ 만족하는 환자들을 연구 대상으로 하였다. 대상 환자의 수는 NSAIDs의 Lequesne's index의 치료 전 후 차이가 평균 -1.5 표준편차가 2.7이었고 치료 전 후 양군의 index차가 2이상이라고 가정할 때 검정력(1- β) 80%, 유의 수준(α) 5%로 하는 양측 검정에서 필요한 환자 수를 구하여 결정하였다. 소화기 질환으로 경구제제 복용이 불가능한 환자, 이차성 골관절염, 최근 6주 이내에 경구 또는 관절강 내 스테로이드 사용한 환자, 최근 4주 이내 다른 임상시험약물 사용한 환자, 최근 3개월 이내에 외상이 있었던 환자, 윤활낭염(bursitis)나 인대염(tendonitis)이 동반된 환자, 대조약 및 본제에 대한 과민증 병력이 있는 환자, 신기능 이상(serum creatinine>2.0mg/dl), 간기능 이상 (ALT>100 IU/dL 또는 AST>100 IU/dL), 기

Table 1. Patient characteristics between the two groups before treatment

치료군	Sex(M/F)	Age (mean±SD)	VAS pain Score (mean±SD)	Lesquesne's functional Index (mean±SD)	Radiologic grade (K-L grade)				
					0	1	2	3	4
SAMe (n=30)	4/26	57±5	5.4±1.5	10.3±2.2	1	4	17	6	0
Ibuprofen (n=30)	2/28	57±7	5.1±1.6	10.4±1.6	0	5	18	7	2

관지 천식환자, 소화성 궤양으로 치료를 받고 있거나 최근 1년간 치료를 받은 환자, 와파린(warfarin) 사용중인 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 투약 방법

대상 환자들은 하루에 ibuprofen 1200mg을 3회 분복하여 4주간 투여하는 군과 SAMe 1200mg을 3회 분복하여 4주간 투여하는 군으로 무작위 할당하였다. 피험자 무작위 배정 방법은 난수표를 사용하였으며 기존에 골관절염 치료제를 사용하였던 환자는 1주일간 기존 복용약을 중단하였다가 시험약 복용을 시작하였다. 매 외래 방문 시 처방 받은 약을 지참하도록 하여 남은 약을 확인하여 복약 순응도를 확인했다.

3. 임상적 경증 및 내약성(tolerability) 판정

임상적 위중도의 판정은 투약 시작과 투약 2주, 투약이 끝나는 시점에서 각각 Lequesne's functional index¹³⁾와 통증에 대한 10 cm-visual analog scale (VAS)을 시행하여 분석하였다. 투약 2주, 4주째 방문에서 약물 복용 이후 나타난 부작용을 조사하였으며 내약성에 대한 10cm-VAS (VAS tolerability)를 시행하였다. 또한 환자가 약물의 효과에 대한 10cm-VAS (VAS effectiveness)를 평가하였다. 약물 복용 전과 복용 4주 후 혈액을 채취하여 CBC, liver function test(LFT), prothrombin time, BUN, creatinine 검사를 시행하였다.

4. 통계학적 분석

결과치는 평균값±표준편차로 표시하였고 통계 분석은 Windows용 SPSS 10.0프로그램을 이용하였다. 치료 전 후의 임상적 유효성 평가는 Wilcoxon 부호 순위검정(Wilcoxon signed rank test)을 응용한 in-

tention to treatment 분석법을 이용하였고 두 임상 약제 간 유효성과 내약성의 비교 분석은 Student's t test를 사용하였다. 양 군간의 부작용 발생 빈도수의 비교는 chi square test를 이용하였다. $P<0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자

SAMe군과 ibuprofen군에 각각 30명씩 무작위 배정된 환자의 평균 연령은 SAMe군 57 ± 5 (mean $\pm$ SD)세, ibuprofen군 57 ± 7 세, 성별은 SAMe군이 남:여 4:26, ibuprofen군이 남:여 2:28로 연령과 성별의 분포에서 양 군간의 차이는 없었다(Table 1). 약물 투여 전 시행한 Lequesne's functional index는 SAMe군과 ibuprofen군이 각각 10.3 ± 2.2 , 10.4 ± 1.6 으로 95% 신뢰구간에서 유의한 차이가 없었으며 VAS pain은 각각 5.4 ± 1.5 , 5.1 ± 1.6 으로 역시 양군간의 차이가 없었다. 환자의 방사선학적 위중도(Kellegren-Lawrence grade)의 분포는 Table 1과 같았다.

2. 유효성 평가

치료 전 평가한 Lequesne's functional index는 SAMe군이 10.3 ± 2.2 , ibuprofen군이 10.4 ± 1.6 으로 차이가 없었다. 치료 2주 후에는 SAMe군과 ibuprofen군에서 각각 10.1 ± 2.7 와 9.9 ± 2.4 로 치료 전에 비해 유의한 개선을 보이지 않았다. 치료 4주 후에는 SAMe군과 ibuprofen군에서 각각 9.1 ± 2.4 , 9.1 ± 2.4 로 치료 전에 비해 개선되었으며 양군간의 차이는 없었다($p<0.05$) (Fig. 1. (A)). VAS pain은 치료 전 SAMe군과 ibuprofen군에서 각각 5.4 ± 1.5 , 5.1 ± 1.6 이었으며 2주후는 각각 4.9 ± 1.0 , 4.8 ± 1.5 로 치료전과 비교하여 유의하게 개선되지 않았다. 치료 4주 후에는 각각 4.6 ± 1.8 , 4.1 ± 1.8 로 치료전과 비교

Fig. 1. (A) Changes in the mean Lequesne's functional index score after SAME or ibuprofen administration in patients with osteoarthritis during a treatment period of four weeks. *p<0.05 compared with basal time.
(B) Changes in the mean VAS pain score after SAME or ibuprofen administration in patients with osteoarthritis during a treatment period of four weeks. *p<0.05, ** p<0.01 compared with basal time.

Table 2. Number of patients with side effects (n)

	SAMe(n)	Ibuprofen(n)
No. of patients	30	30
Side effects	2 (6.7%)	8*(26.7%)
Nausea	0	1
Epigastric soreness	1	6
Indigestion	1	1
No. of prescription for GI rescue medication	0	5
withdrawal due to side effects	0	0

* p<0.05 (chi-square test)

하여 SAME군은 신뢰구간 95%, ibuprofen군은 신뢰구간 99%수준의 개선을 보였다. 치료 4주 후 양군의 VAS pain을 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1. (B)). 복용 4주 후 환자가 평가한 VAS global efficacy는 SAME군이 6.8 ± 0.8 , ibuprofen군이 5.9 ± 0.9 로 SAME군이 더 높았다(Fig. 2(B), $p<0.01$).

2. 안전성 평가

환자가 약 복용 후 호소한 부작용의 빈도는 SAME

군이 2명, ibuprofen군이 8명으로 ibuprofen군에서 의미 있게 높았다($p<0.05$, Table 2). 관찰된 부작용은 모든 예에서 상복부 불편감, 소화불량 등 소화기 증상이었다. ibuprofen군에서 발생한 8예의 부작용 중 5예에서 제산제 등 소화기계 약물 처방을 필요로 하였으나 부작용으로 인한 시험 탈락은 없었다. SAME군에서 발생한 2례의 부작용은 소화불량, 상복부 불편감이었으며 증상이 경미하여 약물 처방을 필요로 하지 않았다. 약 복용 4주 후 시행한 혈액 검사에서 ibuprofen 군에서 기저치에서 2배 미만의 간효소치 상승이 2예에서 관찰되었다(Patient 1; 복

Fig. 2. (A) Mean VAS effectiveness score evaluated by patients at 2 and 4 weeks after SAME or ibuprofen administration. $P < 0.05$

(B) Mean VAS tolerability score evaluated by patients at 2 and 4 weeks after SAME or ibuprofen administration. $P < 0.05$

용 전: AST/ALT 35/56 IU/dL, 복용 후: 40/77 IU/dL, Patient 2; 복용 전: AST/ALT 29/32 IU/dL, 복용 후: 41/56 IU/dL). 환자가 매 방문마다 평가한 VAS tolerability는 4주 방문에서 SAME군이 6.9 ± 0.6 , ibuprofen군이 6.1 ± 1.3 으로 SAME군에서 더 높았다($p < 0.01$, Fig. 2(B)).

고 찰

본 임상시험 결과 무릎 골관절염의 단기 치료에 있어 SAME단독 요법이 NSAIDs의 하나인 ibuprofen단독 요법과 비교하여 유사한 효과가 있었으며 약물 내약성에 더 우수하였다. 통증과 functional index의 호전에서 ibuprofen과 동등한 효과가 있었으며 약 복용 4주 후에 환자가 평가한 약물 효과(VAS-effectiveness)는 ibuprofen보다 우수하였다. 또한 내약성에 있어서는 경미한 소화불량을 호소한 2명(6.7%)의 환자 외에는 특별한 부작용을 호소하는 환자가 없었으며 약 복용 4주 후에 환자가 평가한 내약성(VAS tolerability)도 ibuprofen군에 비해 점수가 높았다. 반면 ibuprofen군에서는 8명의 환자(26.7%)가 소화기 증상을 호소하였고 그 중 5명

(16.5%)에서 증상에 대한 약물 투여가 필요하였다.

Maccagno 등에 의한 SAME과 piroxicam의 이중 맹검 시험에 의하면 SAME의 통증 개선 발현이 piroxicam보다 늦고 약을 끊은 후에도 효과가 지속되는 것으로 보고하였다¹⁴⁾. 최근 celecoxib와 SAME의 골관절염 치료효과에 대한 연구결과에서도 첫 한 달 동안은 celecoxib가 진통 효과가 우수하였으나 두 번 째 달부터는 동등한 효과를 보였다¹⁵⁾. 본 연구에서는 환자의 functional index와 통증 점수가 2주째는 약 복용전과 비교하여 통계적으로 유의한 변화가 없었으나 4주째에는 양군에서 모두 개선되는 양상을 보여 약효 발현 시간에는 차이가 없었다.

본 임상 연구에 사용한 SAME은 S-adenosyl-L-methionine 200mg에 sulfate-p-toluenesulfonate기를 이용하여 안정화 시킨 제제를 사용하였다. 이 제제에서 현재까지 보고된 부작용으로는 소양증, 오심, 구토, 두통 등이 있으나 본 연구에서는 소화불량 및 상복부 불편감을 호소한 환자가 각각 한명씩 있으며 다른 증상에 대한 호소는 없었다.

SAME은 생체 내에서 methyl기와 sulfur기 공여 작용을 함으로써 관절 연골의 주요 구성 성분의 하나인 glucosamine sulfate, chondroitin sulfate의 생

성을 촉진하는 것으로 알려졌다^{6,9)}. SAME이 골관절염 환자에서 얻은 연골세포 배양 실험에서 proteoglycan합성을 증가시키는 것으로 보고되었으며¹⁶⁾ 활액 세포에서는 TNF- α 의 의한 세포 손상을 억제하는 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 또한 동물의 골관절염 모델에서 관절염 발현을 억제 시키는 것으로 보고되었다⁹⁾. 이상과 같은 연구 결과 SAME은 연골 세포와 활막세포에서 골관절염의 발생을 억제하고 보호하는 약리작용을 가진 것으로 보인다. 또한 SAME 치료 전과 치료 후 골관절염 환자 에서 자기공명영상검사(magnetic resonance image; MRI)로 연골 신호 강도를 조사하였더니 치료 3개월 후부터 신호강도가 변화하여 연골의 질적인 향상이 이루어졌음을 반영하였다¹⁸⁾. NSAIDs는 진통 소염 효과가 탁월하여 골관절염 환자의 치료에 널리 쓰이고 있으나 장기간 사용시 연골에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 소염 효과가 있어 골관절염의 진행을 억제한다는 보고가 있는 반면¹⁹⁾을 관절 연골의 손상을 가져올 수 있다는 보고도 있어²⁰⁾ NSAIDs의 장기 사용이 골관절염의 질병 진행을 늦추거나 연골을 보호하는 효과는 있는지에 대해서는 아직 연구가 필요한 실정이다.

본 연구에서 유효성의 비교 평가에 있어 중요한 수단으로 Lequesne's functional index of severity의 치료 전과 후의 합계 차이로 평가하였다. Lequesne's functional index는 골관절염의 위중도와 치료에 대한 반응을 평가하는데 널리 쓰이는 지표이며 한글로 번역되어 골관절염 환자에게 적용하였을 때 그 신뢰도가 확인된 것으로 보고되었다²¹⁾. 본 연구에 사용된 Lequesne's functional index는 영문을 한글로 번역하여 사용하였으며 한글로 번역한 뒤 따로 신뢰도를 확인하는 별도의 연구는 시행하지 않았다.

Bradley 등은 방사선 검사에서 경한 골관절염을 가진 환자 군에서만 SAME의 치료효과가 있는 것으로 보고하였다²²⁾. 본 임상시험에 참여한 무릎 골관절염 환자들은 단순 X-선 촬영에서 K-L grade를

평가하였을 때 grade 2 이하의 경한 관절염 환자가 SAME군은 24명(80%), ibuprofen군은 23명(76.7%)으로 전체 환자에서 경한 관절염 환자가 차지하는 비중이 높았다. SAME과 ibuprofen의 치료효과가 동등하게 나타난 것은 대상 환자 군에 경한 환자가 많았던 것이 한 이유가 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 치료효과 평가를 위한 수단으로 환자들의 통증과 일상생활에서의 기능 향상을 지표로 삼았다. 최근 연골의 대사 이상을 반영하는 각종 생화학적 지표가 골관절염 환자의 예후와 치료 효과 판정에 객관적인 지표로 사용되고 있다²³⁾. 향후 SAME의 치료 후 연골의 생화학적 지표의 변화에 대한 연구가 이루어지면 MRI 등 영상학적 자료를 뒷받침하며 SAME의 골관절염 치료 기전에 대해 좀 더 잘 이해할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 상대적으로 심한 관절염을 가진 환자에서의 진통 및 기능 향상에 대한 치료효과에 대해서도 향후 연구가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 본 임상 연구결과 SAME은 경증의 무릎 골관절염 환자에서의 단기간 치료에 있어 효과 및 위장관 안전성 면에서 우수하며 연골의 질적 향상도 기대할 수 있는 유용한 약제로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Felson DT. *Epidemiology of osteoarthritis*. In: Brandt KF, Doherty M, Lohmander LJ, Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press, p. 13-22, 1998
2. Schnitzer TJ, Lane NE. *Osteoarthritis*. In: Goldman L, Ausiello D, Cecil text book of medicine. 22nd ed. Saunders, Philadelphia PE, p.1698- 1701, 2003
3. Calabro JJ. *Principles of drug therapy*. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, Osteoarthritis, diagnosis and ma-

- nagement. Saunders, Philadelphia PE, p 317-32, 1984
4. Graham DY. Peptic ulcer disease. In: Goldman L, Ausiello D, Cecil text book of medicine. 22nd ed. Saunders, Philadelphia PE, p.827-833, 2003
5. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999(suppl 5B):106:S13-S14
6. De La Haba G, Cantoni GL. The enzymatic synthesis of S-adenosyl-L-homocysteine from adenosine and homocysteine. *J Biol Chem* 1959;234(3):603-8
7. Paredes SR, Juknat de Geralnik AA, Batlle AM, Conti HA. Beneficial effect of S-adenosyl-L-methionine in lead intoxication. Another approach to clinical therapy. *Int J Biochem* 1985;17(5):625-9
8. Stramentinoli G, Catto E, Algeri S. Decrease of noradrenaline O-methylation in rat brain induced by L-dopa. Reversal effect of S-adenosyl-L-methionine. *J Pharm Pharmacol* 1980;32(6):430-1
9. Barcelo HA, Wiemeyer JC, Sagasta CL, Macias M, Barreira JC. Effect of S-adenosyl-methionine on experimental osteoarthritis in rabbits. *Am J Med* 1987; 83(suppl 5A):55-9
10. Gualano M, Stramentinoli G, Berti F. Anti-inflammatory activity of S-adenosyl-L-methionine in animal model. *Int J Tissue React* 1985;7(1):41-6
11. Soeken KL, Lee WL, Bausell RB, Agelli M, Berma BM. Safety and efficacy of S-adenosyl-methionine(SAMe) for osteoarthritis: A meta-analysis. *J Fam Pract* 2002;51(5):425-30
12. 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(8):1039-49
13. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987;suppl 65:85-9
14. Maccagno A, Di Giorgio EE, Caston OL, Sagasta C. Double-blind comparative clinical trial of S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *Am J Med* 1987; 83(5A):72-7
15. Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. S-adenosylmethionine(SAM) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: A double blind cross over trial. *BMC musculoskelet disord* 2004;5(1):6
16. Harmand MF, Vilamitjana J, Malohe E, Duphil R, Ducassou D. Effects of S-adenosylmethionine on human articular differentiation: an in vitro study. *Am J Med* 1987;83(suppl 5A): 48-54
17. Gutierrez S, Palacios I, Sanchez-Pernaute O, Hernandez P, Moreno J, Egiado J, Herrero-Beaumont G. SAME restores the changes in the proliferation and in the synthesis of fibronectin and proteoglycans induced by tumour necrosis factor alpha on cultured rabbit synovial cells. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):27-31
18. Konig H, Stahl H, Sieper J, Wolf KJ. Magnetresonanztomographie der fingerpolyar-

- throse:morphologie und knorpelsignalverhalten unter ademetonintherapie. Akt radiol 1996;5: 36-40*
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(6): 1237-47*
 20. Jaffre B, Watrin A, Loeuille D, Gillet P, Netter P, Laugier P, Saied A. *Effects of antiinflammatory drugs on arthritic cartilage: a high-frequency quantitative ultrasound study in rats. Arthritis Rheum 2003;48(6):1594-601*
 21. Bae SC, Lee HS, Yun HR, Kim TH, Yoo DH, Kim SY. *Cross cultural adaptation and validation of Korean Western Ontario McMaster Universities(WOMAC) and Lequesne osteoarthritis indices for clinical research. Osteoarthritis Cartilage 2001;9(8):746-50*
 22. Bradley JD, Flusser D, Katz BP, Schumacher HR Jr, Brandt KD, Chambers MA, Zonay LJ. *A randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous loading with S-adenosylmethionine followed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. J Rheumatol 1994;21(5):905-11*
 23. Gamero P, Rousseau JC, Delmas PD. *Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint disease. Arthritis Rheum 2000;43(5): 953-68*