대한척추외과학회지 제 12 권 제 4 호
Journal of Korean Spine Surg.
Vol. 12, No. 4, pp 299~309, 2005

만성 요통에 대한 Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg 복합제제와 Cyclo-Oxygenase-2 (Celecoxib) 억제제의 유효성 및 안전성 비교 연구 - 다기관, 무작위 배정, 비교 임상 연구 -

전창훈 · 김동재# · 김동준§ · 이환모+ · 박희전* · 김학선+ · 신동은‡ · 민한터

아주대학교 의과대학 정형외과학교실, 가톨릭대학교 통계학과#,
이화여자대학교 의과대학 정형외과학교실§, 연세대학교 의과대학 정형외과학교실+,
연세대학교 원주 의과대학 정형외과학교실*, 포천중문의과대학 정형외과학교실‡

Comparative Study of the Safety and Effectiveness of Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg Combined Tablets and Cyclo-Oxygenase-2 (Celecoxib) Inhibitor for the Treatment of Chronic Low Back Pain - A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study -

Chang-Hoon Jeon, Dong-Jae Kim#, Dong-Jun Kim§, Hwan-Mo Lee+, Heui-Jeon Park*, Hak-Sun Kim+, Dong-Eun Shin‡, Han-Ter Min

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea#
Department of Orthopedic Surgery, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea§
Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea+
*Department of Orthopedic Surgery, Yonsei Wonju University College of Medicine, Wonju, Korea**
Department of Orthopedic Surgery, Pochun Junmoon College of Medicine, Bundang, Korea‡

– Abstract –

Study Design: This is a multicenter, randomized comparative outpatient study on a 8-week administration of Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen and 325 mg (Tramadol/APAP) combination tablets and Cyclo-Oxygenase-2 inhibitor (Celecoxib).

Objectives: We wanted to evaluate the efficacy and safety of Tramadol/APAP combination tablets and Celecoxib for the treatment of chronic low back pain.

Summary of the Literature Review: Tramadol/APAP combination tablets have an analgesic efficacy for the treatment of chronic low back pain. The conditions for which COX-2 inhibitors were be used included a variety of musculoskeletal conditions. However, further analyses are needed to determine the efficacy and safety of Tramadol/APAP combination tablets and Celecoxib for the treatment of chronic low back pain.

Address reprint requests to
Chang-Hoon Jeon, M.D.
Department of Orthopedic Surgery, Ajou University Medical Center,
San 5 Youngtong-gu Wonchun-dong , Suwon, Korea
Tel: 82-31-219-5220, Fax: 82-31-219-5229, E-mail: chjeon@ajou.ac.kr
* 연구비 지원 기관: 주식회사 한국얀센.

Materials and Methods: One hundred twenty-five patients with chronic low back pain (pain visual analogue scale [VAS] scores >40 mm on 100 mm scale) were randomized to take the Tramadol/APAP combination tablets or Celecoxib for 8 weeks. The primary outcome measure was the pain VAS score, pain relief score and the Korean-version of Oswestry Disability Index (KODI).
Results: The study enrolled 125 patients (56 in the Tramadol/APAP tablets group and 69 in the Celecoxib group). There were no significant differences between Tramadol/APAP combination tablets and Celecoxib with regard to the pain VAS scores (VAS; 27.99±21.22 vs 24.56±16.58, respectively, p>0.05), the pain relief score and the mean decreased disability score on the KODI (0.42±0.59 vs 0.46±0.05, respectively). The adverse drug reactions showed a statistically significant difference (p<0.05).
Conclusions: The results of this study suggest that Tramadol/APAP combination tablets are just as effective as celecoxib for relieving chronic low back pain.

Key Words: Chronic low back pain, Tramadol/Acetaminophen, COX-2 inhibitor

서 론

작업과 관련된 병변으로 최대 원인이며, 외래에서 치료를 요하는 병변 중에서 두번째로 많은 병변으로 알려진 요통은 매년 의료비의 상승에 큰 영향을 미치고 있다[1,2]. 일반적인 요통에 사용되는 비스테로이드성 진통 소염제는 급성 요통에 대해서는 효과가 있다고 알려져 있으나, 만성요통에 대해서는 치료 효과가 보고된 바가 없으며[3], 많은 만성 요통 환자는 여러 가지 약물 치료로도 큰 효과를 얻지 못하고 장기간 투약으로 인한 여러 가지 부작용들이 보고되고 있기에[4], 만성 요통의 치료에 사용되고 있는 새로운 약제의 유효성과 안전성에 대한 연구가 필요하다.

Tramadol은 mu-Opioids 수용체와의 결합력이 약하며, Norepinephrine과 Serotonin의 재흡수를 줄이는 기전을 통해서 진통 효과를 나타낸다. 이런 기전으로 Tramadol은 유해자극(nociceptive) 동통 및 신경병증 (neuropathic) 동통의 치료에 이용되므로써 요통, 당뇨병성 신경증성, 만성 골관절염에 효과가 있는 것으로 알려져 있다[5-8].

Acetaminophen은 일반적으로 급성 및 만성 동통의 치료에 일차로 사용이 권장되는 약제로[9], N-methyl-D-aspartate (NMDA) 또는 Substance P에 의해 중재되어 생산된 Nitirc oxide의 합성을 억제하고[10], 척수(spinal cord)에서의 Prostaglandin-E2의 분비를 억제하는 기전을 통해 주된 진통 효과를 나타낸다[10,11].

Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg (Tramadol/APAP) 복합제제는 Tramadol과 비교해서 진통효과가 빠르게 나타나며, Acetaminophen에 비해 작용시간이 긴 것이 특징이다[12]. 이제까지 연구에서 Tramadol/APAP 복합제제는 다양한 약리 기전을 가지고 있으며, 골관절염, 근막 통증증후군 및 치과 수술시 효과가 있으며[13-15], 만성요통에 대해서도 효과가 있다고 보고되고 있다[16,17].

Cyclo-Oxygenase-2 (COX-2) 억제제 (inhibitor)는 다양한 근골격계 질환으로 인한 급성 동통의 조절에 효과가 있는 것으로 알려져 있다[18]. COX-2 억제제는 전통적인 비스테로이드성 진통 소염제가 갖고 있는 진통 효과와 소염작용 외에도 Cyclo-Oxygenase-1 (COX-1)을 억제함으로써 일반적인 비스테로이드성 진통 소염제의 가장 많은 합병증인 위장 장애가 적은 것으로 보고되고 있다[19]. 이런 이유로 COX-2 억제제는 다양한 원인으로 발생하는 만성 요통의 치료에 비스테로이드성 진통 소염제를 대신하여 사용되고 있다[20]. 그러나 최근에 COX-2 억제제 투약시 약제로 인한 합병증들이 보고되면서[21,20], COX-2 억제제의 사용시 각별히 주의를 요한다는 연구결과가 있다[18,22].

만성 요통의 치료에 비스테로이드성 진통 소염제, Tramadol/APAP 복합제제, COX-2 억제제 및 근이완제가 사용되고 있으나[16,20], 각 약제들의 투약 형태에 대한 연구에서 각 약제들의 임상적 유효성보다 환자 개인의 교육 정도, 가계 수입의 차이, 인종간의 차이, 사회 환경의 차이 및 지역별 차이가 각 약제들의 투약빈도에 주로 영향을 주며, 약제 사용의 경제적인 면도 투약 빈도에 영향을 미친다는 연구 결과도 있다[20].

본 연구의 목적은 최근에 사용량이 증가하고 있는 Tramadol/APAP 복합제제와 COX-2 억제제의 하나인 Celecoxib에 대한 유효성 및 안전성을 비교 연구하여, 상기 약제들을 투여 시 나타나는 이상 반응 및 요통의 감소형태를 연구하였다. 본 연구에서는 만성 요통이 있는 피험자들을 대상으로 다 기관, 무작위 배정, 비교 연구로 8주 투약의 과정을 통해서 약물의 유효성 및 안정성에 대해서 평가하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상 피험자

본 연구는 보행 가능하며, 본 연구의 목적을 충분히 이해하고, 본인이 직접 연구 계획서로 작성할 수 있으며 최소한 3개월 이상의 보존적 치료에도 불구하고 지속되는 요통을 경험한 만 18세 이상 75세 미만의 만성 요통이 있는 남녀 피험자 183명을 대상으로 하였다. 피험자의 선정 기준은 3개월 이상의 요통을 경험하였고 통증강도(pain visual analogue scale: VAS)가 중증에 해당하는 40 mm 이상인 피험자를 대상으로 하였다. 대상 피험자 중 이전에 투약을 시행하던 피험자의 경우에는 이전의 투약을 중지하고(wash out), 2주 후 투약 전에 비해 통증강도가 VAS로 평가 시에 10 mm 이상 증가한 경우에만 연구 대상으로 하였다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우는 연구 시작 시에 임신 검사 반응 검사상 음성이며, 적절한 방법으로 피임을 하고 있는 여성만을 대상으로 하였다. 피험자의 건강 상태는 과거의 병력, 투약력 및 이학적 검사에서 연구 목적 및 방법에 부합하며 혈액검사, 일반 뇨검사 및 간기능 검사 등에서 검사 수치가 정상범위에 해당하는 경우에만 대상으로 하였다.

제외 기준은 타약제의 투약력을 확인하고 연구 전 30일 이내에 Tramadol의 투약력이 있는 경우와 상기 약제 투여로 증상에 호전이 없거나, 약제로 인한 이상 반응이 있는 경우는 제외하였다. 연구 전 3주 이내에 항우울제, 항경련제, 또는 Cyclobenzaprine 제제를 복용했거나, 진통제, 최면 진정제, 국소요법제, 마취제, 근이완제를 2주 이전에 사용하거나, 연구 전 4주 이내에 Glucosamine을 투약한 경우, 3개월 이내에 Corticosteroid 제제의 주사나 전신성 Steroid 제제 사용한 경우는 제외하였다. 또한 방사선 검사상 수막 또는 척수에 종양이나 감염이 있거나 급성 골절이 있는 경우는 제외하였고, 요통 이외의 병변인 후복막의 병변으로 인해 통증이 심하거나, 수면 장해 또는 치매와 같은 중대한 불안정 정신 신경계 질환, 담도, 신장 및 간에 질환이나 이상이 있는 경우, 시험 약제의 흡수 이상, 과다 축적, 대사 및 배설 장해로 일으킬 수 있는 기능 이상이나 질병이 있는 경우, 약물의 남용이나 만성 알코올의 남용력이 있는 경우와 30일 이내에 다른 임상 시험에 참여했거나, 간질환이나 발작 질환이 있는 경우도 제외하였다.

2. 시험 방법

본 연구는 다기관, 무작위 배정 외래 피험자를 대상으로 두 가지 약제의 이중 대조 및 비교 임상 연구로 아주대 의료원, 신촌 세브란스 병원, 연세대 원주의과대학 부속병원, 이화대 의료원, 영동 세브란스병원, 포천중문의대부속 차병원 등에서 진행하였다.

3개월 이상 만성요통으로 진단된 피험자가 자발적으로 본 임상시험에 참여를 동의하면, 투약력을 분석하여 연구 제외대상이 되는 모든 투여 약제를 3주 동안 반드시 중지한 후에 피험자가 선정기준과 제외기준에 적합한가를 확인하였다. 이후에 무작위 배정으로 Tramadol/APAP 복합제제 또는 Celecoxib 제제를 투약하였다.

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제를 무작위로 받은 피험자는 8주간 시험약을 복용하였으며, 2주후 전화로 이상 반응 여부를 확인하고, 4주 간격으로 외래를 방문하였다 투약 방법은 Tramadol/APAP 복합제제 투여군은 1회 1정, 1일 3회 투약을 하였으며, 투약 14일째(전화통화) 및 28일째 피험자의 통증 완화가 없거나, 또는 악화된 경우에는 최대 1일 8정, 1일 4회로 증가시켰다. Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서는 본 약제의 투약시 적정과정(titration)은 거치지 않았다. Celecoxib 투여군은 1회 1정, 1일 1회 투약을 실시하였다.

3. 안전성 평가 방법

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제의 안전성 평가는 투약 중 신체 검사이상, 혈액검사, 일반 뇨검사 및 간기능 검사상 임상검사수치의 변동, 투약 중 시점간 변화 및 임상적 이상반응도 분석하였다.

4. 유효성 평가 방법

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제의 만성 요통에 대한 유효성에 대한 평가는 통증강도(VAS)의 변화, 통증의 완화 정도, 만성 요통으로 인한 전반적인 장해의 개선 정도 및 시험자와 피험자의 시험약에 대한 전반적인 평가를 이용하여 분석하였다.

통증강도의 변화에 대한 평가는 시험약 투여전 (즉 0주), 4주 및 8주째에 측정한 통증강도의 개선 정도에 대해 두 군간의 4주와 8주의 두 시점간의 VAS의 변화 수치를 이용하여 분석하였다. 통증완화 정도의 평가는 6 point Likert scale (통증 완전소실=4, 상당히 완화=3, 중등도 완화=2. 약간 완화=1, 변화 없음=0, 통증 악화=-1)을 이용하였다. 약제 투약 후 만성 요통으로 인한 전반적인 장해의 개선 정도는 Korean version of Oswestry Disability Index (KODI)[23]를 이용하여 분석하였다. 통증강도(VAS)의 평가, 통증의 완화 정도 및 장해의 개선 정도에 대한 투약 시점간의 변화도 분석하였다. 시험자와 피험자의 시험약에 대한 전반적인 평가는 5 point scale

(매우 좋다=2, 좋다=1, 그저 그렇다=0, 나쁘다=1, 매우 나쁘다=-2) 방법을 이용하여 마지막 외래 방문과 시험 중지 시 평가하였다. 연구에 참여한 시험자 및 피험자들에게는 연구과정 중에 통증강도(VAS)의 변화, 통증완화 정도 및 KODI의 변화에 대해서는 전혀 정보를 제공하지 않고 진행하였다.

유효성 평가의 전 과정은 본 연구의 목적과 과정에 대해 전혀 정보가 없는 사무원에 의해 조사되었다.

5. 통계 분석

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제에 대한 유효성에 대한 검사는 무작위 배정으로 시험 약제들을 최소한 1차례 투여 받은 피험자들로 구성된 Intention-to-treat (ITT) 대상군에서 실시하였다.

Tramadol/APAP 복합제제 투여군과 Celecoxib 투여군의 인구학적 분석에서 연령, 체중, 신장에 대한 검증은 Unpaired T-Test를 사용하였고, 성별에 대한 검증은 Chi-Square test를 사용하였다. 두 군간의 병력 및 신체검사에 대한 동질성 검증에 대해서는 Chi-Square test를 이용하였다.

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제 투여 후의 안전성 검사에서 임상검사 수치의 변화는 반복측정 분산분석법(ANOVA for repeated measurements)을 사용하여 두 군사이의 차이와 시점간의 차이를 분석하였다. 두 약제 복용 후에 나타나는 이상반응에 대해서는 Chi-Square test를 사용하였다.

유효성의 평가지표 중 통증강도의 개선 정도는 반복측정 분산분석법을 이용하여 두 군간의 차이와 시점간의 차이를 분석하였다. 약제의 투여 시점에 따른 통증완화에 대해서는 이산형 반복측정 분산 분석 및 다중비교 수정(Bonferroni Adjustment)을 이용하여 분석하였다. 투약 전, 후의 장해의 평가는 KODI의 종합 개선도, 문항별 개선도는 이산형 반복측정 분산분석으로 분석하였다. 두 약제 투여군 간의 전반적인 평가는 Fisher's Exact Test로 검증하였다.

결 과

1. 대상 피험자군

본 연구에서 Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제중 한가지 약물을 투여 받고 안전성 평가를 시행 받은 183명 중 Tramadol/APAP 복합제제를 투여 받은 군은 91명, Celecoxib 제제를 투여 받은 군은 92명 이었다. 1회이상 안전성 및 유효성을 평가 받을 대상 피험자는 Tramadol/APAP 투여군 중 1명이 안전성 자료가 미비 되어 제외되어, Tramadol/APAP 복합제제 투여군 90명, Celecoxib 제제 투여군 92명으로 총 182명을 대상으로 하였다. 안전성 및 유효성이 확인된 182명 중 1차 안전성 및 유효성 검사 중에 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서 32명이 제외되었고, Celecoxib 투여군에서는 11명이 제외되었으며 , 1차 안전성 및 유효성 검사 후에 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서 3명, Celecoxib 투여군에서는 6명이 다시 제외되어, 안전성 및 유효성 검사를 최종으로 마친 피험자는 Tramadol/APAP 복합제제 투여군 56명(45%), Celecoxib 투여군은 69명(55%) 이었다 (Fig. 1).

연구 피험자의 연령(P=0.7223), 신장(P=0.5298)은 Unpaired T-Test를 이용한 검증에서 두 군간에 차이가 없었으며, 성별(P=0.9937)에 대한 검증에서도 Chi-Square test상 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 체중(P=0.0435)은 두 군간에 차이를 보여 체질량 지수(Body Mass Index: BMI=체중(kg)/신장^2(cm^2))로 보정한 후 실시한 Chi-Square test상 두 군간에 의미 있는 차이가 있었다(Table 1).

2. 안전성 평가 결과

두 군간의 병력 및 신체검사에 대한 동질성에 대한 Chi-Square test상 유의한 의미가 없었으며, 두 약제 투여 전, 후에 실시한 임상 수치 중 맥박, 수축기 혈압, 확장기 혈압 및 BUN 검사 치에 대해서 반복측정 분산분석법을 이용한 검증에서 두 군간에 의미있는 차이는 보이지 않았으나, 맥박, 수축기 혈압 및 확장기 혈압은 유의 수준 0.05에서 Celecoxib 투여군에서 시점간에 유의한 차이를 보였다.

두 약제들의 투여 기간 동안 이상 반응이 나타난 피험자는 전체 134명중 Tramadol/APAP 복합제제 투여군 30명(51%)에서 Celecoxib 투여군 22명(29%)에서 나타났으며, Chi-Square test상 의미있는 차이를 보였다 (P=0.0112).

3. 유용성 평가 결과

통증 강도의 평가에 대한 반복측정 분산분석법을 이용한 분석에서 VAS의 평균감소는 4주에서는 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서 22.70±22.75 mm(32.36±31.98%), Celecoxib 투여군에서 16.33±12.98 mm(23.22±27.01%)의 감소가 관찰되었으며, 8주에서는 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서 27.23±21.22 mm (40.86±31.45%), Celecoxib 투여군에서 24.56±16.58

Table 1. Demographic Data

	Tramadol/APAP (59)	Celecoxib (75)	P-value
성별	26/33 (M/F)	33/42 (M/F)	0.9937
연령	49.5±14.1	48.6±14.2	0.7223
체중	66.2±10.1	62.6±10.4	0.0435
신장	164.4±9.3	163.4±8.4	0.5298
BMI	24.5±3.4	23.4±3.1	0.0426

BMI: Body Mass Index: BMI

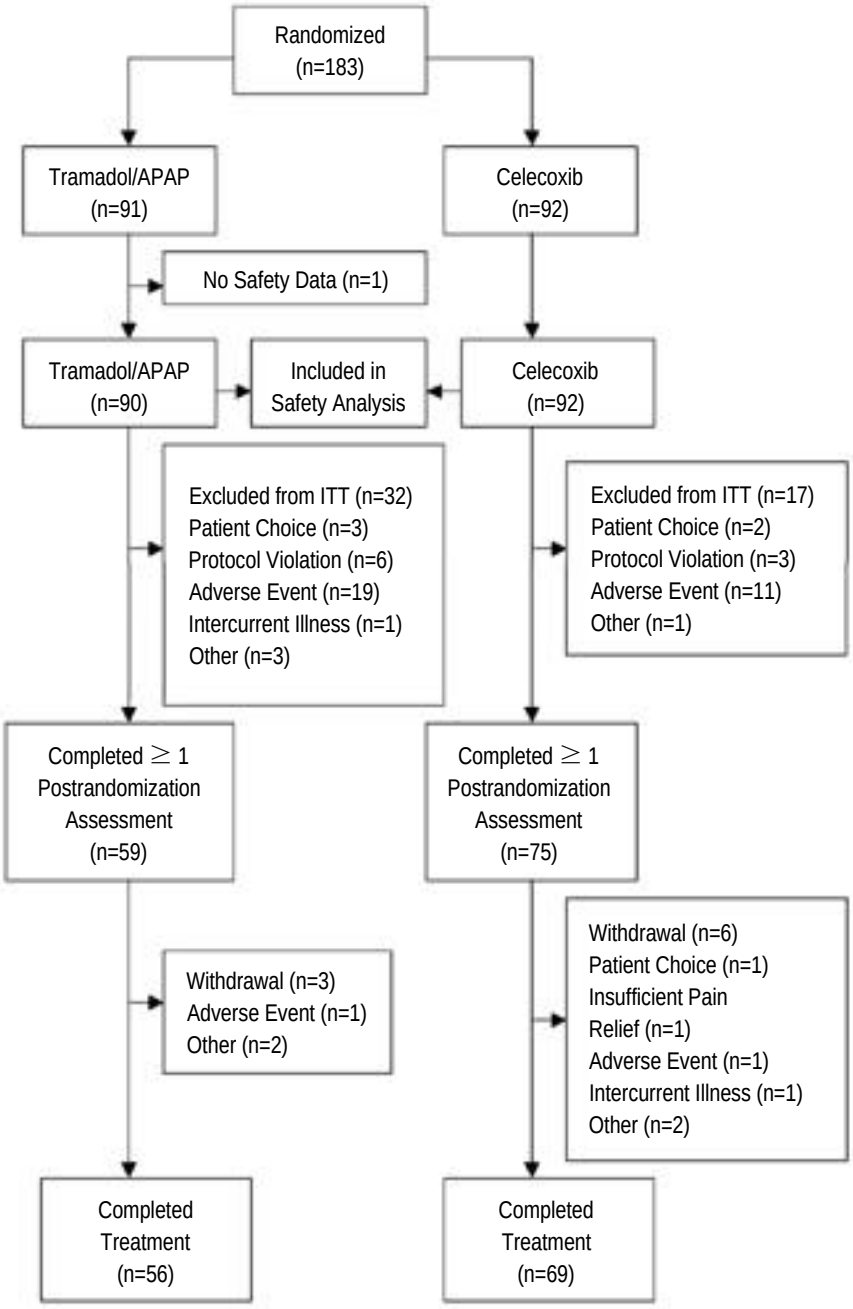

Fig. 1. Patient Disposition.

mm (37.91±30.68%)의 감소가 관찰되었으나 두 군간의 차이는 없었다(p>0.05)(Table 2). 그러나 두 약제의 투여 시점에 따른 통증 강도의 감소에 대해서는 두 약제 모두에서 시점별로 유의한 완화 정도의 차이가 관찰되었으며(P<0.05), 두 군간의 통증 강도의 감소에 대한 비열등성 검증에서도 통증 강도의 차이는 동등하였다.

통증 완화의 정도는 이산형 반복측정 분산 분석을 통해 두 시점 (방문 3과 방문 4)에 따라 유의한 통증 완화정도의 차이가 있었고(p=0.0068), 두 군간에는 유의한 차이가 없었다(p=0.4594). 통증 완화 정도는 방문 3에서 유의한 차이가 있었으므로, 다중비교 수정에 (Bonferroni Adjustment) 의한 분석 결과 시점간의 유의한 통증 완화 정도는 두 군 모두에서 유의한 차이가 관찰되었다 (p<0.05).

만성 요통으로 인한 장해의 개선에 대해서는 KODI의 평균 감소가 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서 0.42±0.59 (21.55±32.64%), Celecoxib 투여군에서 0.46±0.5 (27.53±27.03%)의 감소가 관찰되었으며, 반복측정 분산 분석 결과 종합 개선도에서 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았으며(p=0.1174), 시점간의 유의한 차이가 있었다(P<0.0001) (Table 4). KODI의 문항별 장해지수의 변화는 1항에서 7항까지 두군 모두에서 시점간의 유의한 차이가 있었으며, 장해지수의 문항별 비교에서 KODI 6항(서있기)에서 Celecoxib 투여군에서 낮은 KODI 점수를 보였다(Table 5).

두 약제에 대한 전반적인 평가는 Fisher's Exact Test상 두 군간에 차이를 보이지 않았다 (p>0.05)

고 찰

요통은 외래 및 입원 환자의 많은 수를 차지하며, 여러 가지의 치료법의 시도에도 불구하고 치료가 잘 되지 않는다고 보고되고 있다[24,25]. 특히 만성요통 환자들이 지속적으로 치료를 요하는 이유는 만성요통이 여러 종류의 치료법이나 투약으로 재발이 되며, 이로 인해 일상생활에 지장이 있기 때문이다[26]. 일반적으로 요통의 치료에 사용되는 약제 중 일차적으로 Acetaminophen 제제의 사용이 일차적으로 권장되고 있지만[27], 일반적으로 비스테로이드성 진통소염제와 근육 이완제가 복합 사용되고 있고[28], 현재 점차적으로 COX-2 억제제의 사용이 증가하고 있다[18]. 요통을 조절하기 위한 약제의 사용 빈도에 대한 연구에서 비스테로이드성 소염제 13%, COX-2 억제제 10% 및 근육 이완제 18.5% 정도로 사용되고 있다고 보고되고 있다[20]. 그러나 COX-2 억제제 투여시 소화기 계통의 합병증 발생이 적다는 것 외에는 비스테로이드성 소염제와 비교해 통증강도, 통증완화 및 요통으로 인한 삶의 질의 개선에 대해 더 우수하다는 보고는 없다. 또한 COX-2 억제제의 사용시 부작용들이 보고되면서[28,29], 최근에 COX-2 억제제의 안전성에 대해서 많은 의문이 제시되어, COX-2 억제제의 사용시 임상적 주의가 필요하다고 보고되고 있다[18,29-31].

Tramadol/APAP 복합제제의 만성요통에 대한 약제의 유효성이 보고되어 임상에서 사용되고 있지만[16], 비스테로이드성 소염제를 제외하고 만성 요통의 치료에 사용되는 다른 약제와 비교해서 그 유용성과 안전성을 비교한 연구는 없었다. 본 연구의 의의는 만성요통이 있는 피험자들을 대상으로 현재 그 사용량이 증가되는 Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제의 안전성 및 유

Table 2. Evaluation of Pain Intensity

Group	Visit	N	Mean(%)	Std Dev(%)
Tramadol/APAP	4주	59	-22.70 (32.36%)	22.75 (31.98%)
	8주	59	-27.23 (40.86%)	21.22 (31.45%)
Celecoxib	4주	75	-16.33 (23.22%)	12.98 (27.01%)
	8주	75	-24.56 (37.91%)	16.58 (30.68%)

p>0.05 , Std Dev: Standard Deviation

Table 3. Evaluation of Changes of KODI

GROUP	N	Mean (%)	Std Dev (%)
Tramadol/APAP	56	0.42 (21.55%)	0.59 (32.64%)
Celecoxib	69	0.46 (27.53%)	0.50 (27.03%)

P>0.05, KODI (Korean Oswestry Disability Index), Std Dev: Standard Deviation

효성에 대한 검사 및 비교 연구 결과를 바탕으로, 만성 요통으로 인한 통증의 감소 및 완화 정도, 투약 시점별 유효성뿐만 아니라, 생활의 질(life Quality)에 대한 변화를 문항별로 분석 및 시점별 분석을 통해 임상적으로 만성요통이 있는 환자에 대해 두 약제들의 사용기준을 실질적으로 제시하였다.

본 임상 시험에서 임상시험 시작 시 연구 중단의 이유로는 Tramadol/APAP 복합제제군에서 3명(이상반응 1명, 기타 2명), Celecoxib 제제 투여 군에서 6명(피험자 선택 1명, 효과부족 1명, 이상반응 1명, 다른 질환 발생 1명, 기타2명) 이었다.

투약 전, 후에 실시한 일반 신체검사, 혈액검사, 일반

Table 4. Overall Evaluation of the KODI

Tramadol/APAP	VISIT 2	92	ODI 01	통증정도	3.078	0.951
			ODI 02	개인위생	1.472	1.023
			ODI 03	물건들기	2.267	1.188
			ODI 04	걷기	1.211	1.127
			ODI 05	앉기	2.056	1.032
			ODI 06	서있기	2.044	1.090
			ODI 07	잠자기	1.389	1.177
			ODI 08	성생활	1.474	1.441
			ODI 09	사회생활	1.389	1.177
			ODI 10	여행	1.474	1.441
	VISIT 4	92	ODI 01	통증정도	2.175	0.984
			ODI 02	개인위생	1.088	1.074
			ODI 03	물건들기	1.719	1.048
			ODI 04	걷기	0.947	1.025
			ODI 05	앉기	1.561	0.907
			ODI 06	서있기	1.702	1.068
			ODI 07	잠자기	0.912	1.074
			ODI 08	성생활	1.600	1.630
			ODI 09	사회생활	1.211	1.221
			ODI 10	여행	1.491	1.071
Celecoxib	VISIT 2	92	ODI 01	통증정도	2.880	0.875
			ODI 02	개인위생	1.380	0.862
			ODI 03	물건들기	2.174	1.055
			ODI 04	걷기	0.924	0.940
			ODI 05	앉기	1.902	0.865
			ODI 06	서있기	1.848	1.037
			ODI 07	잠자기	1.304	1.003
			ODI 08	성생활	1.352	1.160
			ODI 09	사회생활	1.304	1.003
			ODI 10	여행	1.352	1.160
	VISIT 4	92	ODI 01	통증정도	1.899	0.957
			ODI 02	개인위생	0.783	0.855
			ODI 03	물건들기	1.565	1.007
			ODI 04	걷기	0.725	0.906
			ODI 05	앉기	1.348	0.837
			ODI 06	서있기	1.290	0.859
			ODI 07	잠자기	0.884	1.008
			ODI 08	성생활	1.000	0.929
			ODI 09	사회생활	1.116	1.119
			ODI 10	여행	1.275	0.725

ODI : Oswestry Disability Index

뇨검사, 간기능 검사에 대한 Tramadol/APAP 복합제제 군과 Celecoxib 제제군의 안전성 검사에서는 Celecoxib 제제의 투여시 BUN의 증가가 관찰되었으나 임상적인 차이는 보이지 않았다. BUN 검사 수치는 Tramadol/APAP 복합제제 투여군에서는 감소하였으며, Celecoxib 투여군에서는 증가하였다. BUN 수치의 변화 외에도 본 연구에서 비록 맥박, 수축기 혈압, 확장기 혈압의 변화는 두 군에서 차이는 없었다. 그러나 투여 시점에 따라서 Celecoxib 투여군에서 유의한 차이를 보였기에 Celecoxib 제제의 사용은 만성 요통을 호소하는 환자가 기존 질환으로 순환기 계통의 질환이나 신장 질환이 같이 있는 경우에 투약 과정 중에 혈압 및 BUN 수치의 주기적인 측정이 필요하다고 사료되었다.

COX-2는 정상적으로 뇌, 신장 피질, 혈관 내피세포에서 발현이 관찰되며, 특히 신장에서 관찰되는 COX-2는 신장의 사구체방세포 (juxtaglomerular cell)에서 분비되는 고농도의 Renin에 의해 조절되어 염분의 제한 (salt restriction), 허혈성 심부전증 및 Acethylcholine (ACE) 제한을 야기시킬 수 있으며. 이런 병적인 상태에서는 사구체의 관류 (perfusion)의 유지가 중요하다고 보고 되고 있다[32]. Renin 분비를 결정하는 1차적 결정인자는 신체 내의 체액의 양 (volume status)이며, 신체 내의 체액이 감소된 상태에서 COX-2 억제제는 신장의 기능에 중대한 영향을 줄 수 있으며[32], 혈장내 (plasma) Renin의 활동의 범위도 정상인에 비해 고혈압 환자에서는 일정하지 않다[21]. 또한 COX-2 억제제와 일반적인 비스테로이드성 진통 소염제는 신장에서 Prostaglandin의 합성을 영향을 주어 신장 기능의 장해를 일으킬 수 있다[33]. 비스테로이드성 진통 소염제와 COX-2 억제제는 심장 이나 순환기계 질환 및 신장 질환이 있는 고령 환자에게는 유의해서 사용해야 한다[29]. 그러므로 고령이거나 기존에 신장 질환, 심부전증, 기능성 간질환이 있거나, ACE 억제제, 이뇨제를 복용중인 만성 요통의 환자에게는 Tramadol/APAP 복합제제의 사용이 Celecoxib 제제보다 안전하며, 상기의 환자에게 Celecoxib 제제 투여 시에는 각 질환의 상태, 혈압의 변화 및 BUN 수치에 대한 검사를 면밀히 추시하면서 사용해야안전하다.

두 약제 사용 시 발생한 임상적 이상 반응은 총 82건으로 Tramadol/APAP 복합제제가 52예, Celecoxib 제제가 32예였으며, 이상 반응에 대한 두 약제의 안전성에 대한 차이 분석에서는 두 군간에 이상반응 유무의 차이가 있었다. Tramadol/APAP 복합제제 투여시 나타나는 이상반응으로는 주로 현기증(dizziness), 구토(nausea) 등이 관찰되었으며, Celecoxib 제제 투여 시에는 식욕증가, 불면증, 체중증가가 관찰되었다. 본 연구의 결과 만성요통에 대한 Tramadol/APAP 복합제제 투여시 나타나는 이상반응 중 위장관계의 증상인 구토 증상에 대해서는 처음 이 약제의 투약을 시작할 때 용량을 점차적으로 증가시키는 적정과정을 거치면 약제에 대한 이상반응을 초기에 감지하거나, 또는 이런 이상 반응을 감소시킬 수 있고[12], 항구토(antiemetic) 약제를 같이 사용하면 상기의 이상 증상을 현저히 감소시킬 수 있다.

Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제 투여시 만성 요통에 대한 통증강도의 감소 및 통증완화의 대해 두 약제 사용 후에 모두 유의한 통증강도 및 통증완화의 감소가 있었으며, 통증강도의 차이에 대한 비열등성 검정에서도 두 군간에 의미 있는 차이는 없었으며, 투약 시점에 따른 유의성도 의미가 있기에 두 약제 모두 일정기간 사용시 만성 요통으로 인한 통증을 감소 시킬 수 있었다. KODI를 이용한 만성 요통으로 인한 장해의 개선에 대해서는 KODI의 1항에서 7항까지 두 약제 모두 유의성 있는 차이를 보였으며, 8항(성생활), 9항(사회 생활), 10항(여행)에서는 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 KODI 6항(서있기)에서 Celecoxib 제제가 Tramadol/APAP (복합제제에 비해 유의한 차이를 보였다.

본 연구에서는 Tramadol/APAP 복합제제와 Celecoxib 제제는 유효한 통증의 감소 및 완화와 투약 시점별 유효성이 검증되었고, 장해로 인한 생활의 질(life quality)의 개선도 유효하게 검증되어 다양한 원인의 만성요통에 대한 유효하고 안전한 약제로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 만성요통에 대한 치료제로 Tramadol 37.5 mg /Acetaminophen 325 mg 제제와 Celecoxib 제제를 각각 투여한 결과 통증강도의 감소 및 통증 완화가 관찰되었고, 만성 요통으로 인한 장해 정도도 감소되어 생활의 질의 개선도 함께 검증되었다. 그러므로 Tramadol 37.5 mg /Acetaminophen 325 mg 복합제제와 Celecoxib 제제는 만성요통의 치료에 매우 유용한 제제이다.

Acknowegement

본 연구의 저자들은 연구의 진행과 자료의 분석에 도움을 주신 박혜연, 정재은씨에게 감사드립니다.

참고문헌

1) **Deyo RA, Weinstein JN**: *Low back pain. N Engl J Med 2001; 344:363-70.*
2) **Patel AT, Ogle AA**: *Diagnosis and management of acute low back pain. Am Fam Physician 2000; 61:1779-86.*
3) **Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA**: *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 2000; 25:2501-13.*
4) **Deyo RA**: *Drug therapy for back pain.: which drugs help which patients? Spine 1996; 21:2840-50.*
5) **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL**: *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260:275-85.*
6) **Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M**: *Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol 2000; 27:772-8.*
7) **Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al**: *Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998; 50:1842-6.*
8) **Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M**: *Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Ther Res 2001; 62:113-28.*
9) **American Pain Society**: *Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. Glenview, IL. American Pain Society, 2nd ed 1999:1-64.*
10) **Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M**: *Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. Pain 1994; 57:259-64.*
11) **Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G**: *Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. Anesthesiology 1999; 91:231-9.*
12) **Mullican WS, Lacy JR: TRAMAP-ANAG-006 Study Group**: *Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets and Codeine/Acetaminophen Combination Capsules for the Management of Chronic Pain: A Comparative Trial. Clinical Therapeutics 2001; 23:1429-1445.*
13) **Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N; CAPSS-105 Study Group**: *Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther 2002; 24:282-97.*
14) **Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N**: *Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003; 114:537-45.*
15) **Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N**: *A double-blind, single-does comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. Clin Ther 2002; 24:953-68.*
16) **PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N; Protocol TRP-CAN-1 Study Group**: *Analgesic Efficacy and Safety of Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets(Ultracet®) in Treatment of Chronic Low Back Pain: A Multicenter, Outpatient, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial. The J Rheumatology 2004; 31:2454-2463.*
17) **Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M: Protocol CAPSS-112 Study Group**: *Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets for the Treatment of Chronic Lower Back Pain: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled outpatient Study 2003; 25:1123-1141.*
18) **Cox ER, Motheral B, Frisse M, Behm A, Mager D**: *Prescribing COX-2s for Patients New to Cyclo-oxygenase Inhibition Therapy 2003; 9:735-742.*
19) **Bombardier C**: *An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. Am J Cardiol 2002; 89:3D-9D.*
20) **Katz N**: *The Impact of Pain Management on Quality of Life. J Pain Symptom Management 2002; 24:38-47.*
21) **Savage R**: *Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors: When Should They Be Used in the Elderly?. Drugs Aglng 2005; 22:185-200.*
22) **Ruoff G, Lema M**: *Strategies in Pain Management: New and Potential Indications for COX-2 Specific Inhibitors. Journal of Pain and Symptom Management 2003; 25:2S.*
23) **Jeon CH, Kim DJ, Kim DJ, Lee HM, Park HJ**: *Cross-cultural Adaptation of the Korean Version of the Oswestry Disability Index(ODI). J of Korean Spine Surg 2005; 12:146-152.*

24) **Andersson GB**: *The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer JW, ed: The Adult Spine: Principles and Prac - tice, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:93-141*.

25) **Andersson GB**: *Epidemiological features of chronic low back pain. Lancet 1999; 354:581-5*.

26) **McPhillips-Tangum CA, Cherkin DC, Rhodes LA, Markham C**: *Reasons for repeated medical visits among patient with chronic back pain. J Gen Intern Med 1998; 13:289-295*.

27) **American Medical Directors Association. Chronic Pain Management in the Long-Term Care Setting**: *Clinical Practice Guideline. Baltimore, Md: American Medical Directors Association; 1999.*

28) **Luo X, Pietrobon R, Curtis LH, Hey LA**: *Prescription of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Muscle Relaxants for Back Pain in the United States. Spine 2004;* 29:E531-E537.

29) **Savage R**: *Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors: When Should They Be Used in the Elderly? Drugs Aging 2005; 22:185-200*.

30) **Ruoff G, Lema M**: *Strategies in Pain Management: New and Potential Indications for COX-2 Specific Inhibitors. Journal of Pain and Symptom Management 2003; 25:2S.*

31) **Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, Reicin AS**: *Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. Clin Ther 2004; 1:70-83.*

32) **Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ**: *Renal effects of COX-2 selective inhibitors. Am J Nephrol 2001; 21:1-15.*

33) **Savage RL**: *A dangerous trio. Prescriber Update 2002;23:20.*

국 문 초 록

연구계획: Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg(Tramadol/APAP) **복합제제와** Cyclo-Oxygenase-2 inhibitor (Celecoxib)**의 다기관, 무작위 배정, 비교 임상 연구.**

연구목적: **만성요통 환자에 대한** Tramadol/APAP **복합제제와** Celecoxib**의 안전성 및 유효성을 비교 평가하고자 함.**

대상 및 방법: **만성 요통이 있는 피험자** 183**명을 대상으로** Tramadol/APAP **복합제제와** Celecoxib**를 무작위 배정하여** Tramadol/APAP **복합제제와** Celecoxib **제제의 안전성 평가는 투약 중 신체 검사이상, 임상검사수치의 변동 및 임상적 이상반응도 분석하였다. 유효성에 대한 평가는 통증강도**(VAS)**의 변화, 통증의 완화 정도, 만성 요통으로 인한 전반적인 장해의 개선 정도 및 시험자와 피험자의 시험약에 대한 전반적인 평가를 이용하여 분석하였다.**

결과: **본 연구에서** Tramadol/APAP **복합제제와** Celecoxib **약물을 투여 받고 안전성 및 유효성 검사를 최종으로 마친 피험자는** Tramadol/APAP **복합제제 투여군** 56**명**(45%), Celecoxib **투여군은** 69**명**(55%) **이었다.** Tramadol/APAP **복합제제 투여군과** Celecoxib **투여군은 통증강도**(VAS)**의 변화**(VAS; 27.99±21.22 vs 24.56±16.58, p>0.05), **통증의 완화 정도, 만성 요통으로 인한 전반적인 장해의 개선 정도**(0.42±0.59 vs 0.46±0.05, respectively) **및 시험자와 피험자의 시험약에 대한 전반적인 평가에서 두군 모두 유효성이 입증되었다**($p<0.05$). **이상반응은 두 군간에 차이가 있었으며,** Celecoxib **투여군에서 낮았다.**

결론: Tramadol/APAP **복합제제와** Celecoxib **제제는 만성요통의 치료에 매우 유용한 제제이다.**

색인단어: **만성요통**, Tramadol/Acetaminophen, COX-2 inhibitor

※ **통신저자 :** 전 창 훈
경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 정형외과학교실
Tel: 82-31-219-5220 Fax: 82-31-219-5229 E-mail: chjeon@ajou.ac.kr