

외상성 부종에 대한 데옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제IV상 임상시험

최형석

순천향대학교 의과대학 부속병원 정형외과

Phase IV Clinical Trial, the Evaluation of Efficacy and Safety of Deoxyribonuclease-Bromelain Tablet in Patients with Traumatic Edema

Hyung Suk Choi

SoonChunHyang University Hospital Orthopedics

There was clinical study to support the efficacy that the anti-inflammatory and analgesic properties of deoxyribonuclease, bromelain helped to reduce symptoms of inflammation. The current study investigated the effects of deoxyribonuclease, bromelain on local traumatic edema. The author used a drug containing proteolytic and mucolytic enzymes, deoxyribonuclease and bromelain, into 61 patients from 16 to 89 years old. The therapeutic response and tolerance had been excellent, which was permitted to a swift resolution on local traumatic edema and a prompt functional reestablishment. These results demonstrated that the drug was effective in local edema symptoms, pains and improving general condition suffering from trauma. Consequently, the use of the proteolytic and mucolytic enzyme(Deanase[®]) require improvement in the rehabilitation of the injured.

□ Key words – anti-inflammatory drug, deoxyribonuclease, bromelain

정형외과 환자에서 외상을 입은 경우, 이러한 증상들은 치료를 받는다 해도 완치 기간이 늦어지거나 종종 경우에 따라 환부 기능의 완전한 회복에 한계가 남기도 한다. 이러한 경우에는 부분적 순환 장애와 만성적 부종 치료에 주의를 기울여야 한다. 뼈와 연조직의 외상과 이에 관련된 마비증상 등은 모두 혈액의 흐름을 늦추는 요인이 되며, 세포 간 액체가 혈관으로 복귀하는 것이 늦어지기도 한다. 뿐만 아니라, 모세혈관 확장 및 혈류 정체와 혈소판에 미세 혈전의 형성 및 임파선의 백혈구 형성은, 환부에 정체되어 모인 액체의 압력을 증대하고 그로 인하여 세포 간 공간에 침출한다. 종종 이렇게 형성된 부종은 세포 간에 형성된 액체의 단백질 성분을 증가시켜 염증을 유발하기도 한다.

즉, 부종에 함유된 섬유소원이 부분적으로 중합된

뾰뾰한 섬유망으로 변하는데 이로 인하여 액체의 점도가 증가하여 혈관 벽의 세포 간 공간을 폐쇄하는 것이다.

이러한 증상을 치료하는 데에는 섬유소 분해 및 소염 치료를 적용하는 것이 좋는데 이는 이러한 처방이 침출액과 세포 간 침출액을 유체화하고 유동화시켜 외상 후 형성된 부종에 효과적으로 작용하기 때문이다.¹⁾

이를 위하여 데옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정(유영제약, 데나제정)을 사용하였다.

브로멜라인은 파인에플에서 추출한 성분으로 4가지 효소로 구성된 효소 제제이다. 브로멜라인 구성 효소에는 카세인, 젤라틴, 헤모글로빈, 세포 단백질 등 다양하고 복합적인 단백질을 가수분해하는 특성이 있다.²⁾ 브로멜라인은 환부의 투과성을 증대하여 임상학적 효능을 발휘하게 된다.

이 때 투여성이 향상하는 이유는 섬유소가 분해되고 이로 인하여 모세혈관과 임파선에서 형성된 침출액의 감소가 더욱 용이해지기 때문이다. 동물 실험 결과 브로멜라인은 특히 항부종 효과가 뛰어나며 경구로 투여하였을 때 그 효능이 특히 뛰어나다는 사실이

교신저자: 최형석
순천향대학교 의과대학 부속병원 정형외과
서울시 용산구 한남1동 657
Tel: 02-709-9255, Fax: 02-794-9414
E-mail: osdr@hosp.sch.ac.kr

밝혀졌다.³⁾

이에 비하여 테옥시리보뉴클레아제는 소의 채장에서 추출된 점액질 분해효소로⁴⁾, 점도가 아주 높은 점액 고름 침출액의 유체화에 사용되고 있다. 테옥시리보뉴클레아제는 점액 침출물과 고름 침출물 및 퇴화한 세포의 핵에 효과적으로 작용하며 건강한 세포 및 조직에는 어떠한 손상도 입히지 않는다. 치료에 있어서의 테옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정 복합체의 효과는 브로멜라인의 단백질 가수분해 효과와 테옥시리보뉴클레아제의 부종 및 염증 치료 효과에 기인한다.⁵⁾ 본 연구에서는 위의 약을 외상을 입은 환자들을 대상으로, 하루에 3정씩 투입하는 치료를 일주일-4주일 동안 병행하였다. 테옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정은 이태리에서 전임상시험 및 임상시험을 통하여 그 유효성과 안전성이 입증되었으며⁸⁾ 국내에서의 임상성적에 관한 자료의 수집을 목적으로, 정형외과 영역에서의 외상성 부종에 대한 그 유효성과 안전성을 객관적으로 평가하고자 한다.

대상 및 임상시험 방법

대상약물

테옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정을 연구 대상으로 시험을 실행하였다. 이 약은 장용성이며 그 성분 함량은 다음과 같고, 외상에 의한 부종 환자들에게 투여되었다.

테옥시리보뉴클레아제 60 mg(180,000 크리스텐센단위)
브로멜라인 13.3 mg(24 GDU)

대상자

이 시험은 외상성 부종 환자 총 61명을 대상으로 행하여 졌으며 구체적인 사항은 다음과 같다. 무릎 외상 환자 13명, 넓적다리 외상 환자 9명, 어깨 외상 환자 8명, 척추 외상 환자 9명, 발 외상 환자 7명, 엉덩이 외상 환자 5명, 손목 외상 환자 4명, 손 외상 환자 4명, 팔 외상 환자 2명이다.

환자 총 61명의 대상자 중 남성이 39명으로 63.9%였고, 여성이 22명으로 36.1%였다. 연령은 16~89세로 분포되어 있고, 자세한 내용은 Table 1과 같다.

환자의 투여 전 특성

시험을 실행함에 있어서 고려한 변수는 부종 및 통증의 정도로 시험개시 전, 시험 종료 시 염증 및 통증의 정도를 표시한다. 염증 및 통증의 정도를 0~3으로 나누어 0: 염증/통증이 없음, 1: 염증/통증이 약간 있음, 2: 염증/통증이 심함, 3: 염증/통증이 매우 심함으로 표시한다.

Table 1. 환자 배경 별 특성

	전 체 환 자	환 자 수
성별	남	39명 (63.9%)
	여	22명 (36.1%)
	합계	61명 (100.0%)
	Mean ± S.D.	44.4 ± 18.2
	Min.~Max.	16.0~89.0
연령	10세 미만	-
	10~19세	5명 (8.2%)
	20~29세	12명 (19.7%)
	30~39세	8명 (13.1%)
	40~49세	12명 (19.7%)
	50~59세	11명 (18.0%)
	60~69세	7명 (11.5%)
	70세 이상	6명 (9.8%)
	합계	61명 (100.0%)
	진단명 종류	외상에 의한 부종

유병기간

총 61례 환자의 투여전 유병기간을 보면 1~30일이 10명(16.4%), 31~60일이 37명(60.7%), 61~90일이 7명(11.5%), 그리고 91일 이상이 7명(11.5%)이었다(Table 2).

Table 2. 유병기간

유병기간	환자수 (구성비%)
	61명 (100.0%)
Mean ± S.D.	38.3 ± 24.4
Min.~Max.	1.0~120.0
1~30일	10명 (16.4%)
31~60일	37명 (60.7%)
61~90일	7명 (11.5%)
91일 이상	7명 (11.5%)

투여 전 질환력

총 61례 환자중 투여 전 질환이 있었던 환자는 3명(4.9%)이었다(Table 3).

Table 3. 투여 전 질환력

투여 전 질환력	환자수 (구성비%)
	61명 (100.0)
유	3명 (4.9)
무	58명 (95.1)

투여 전 합병증

총 61례 환자중 투여 전 합병증이 있었던 환자는 1명(1.6%)이었다(Table 4).

Table 4. 투여 전 합병증

투여 전 합병증	환자수(구성비%)
	61명 (100.0)
유	1명 (1.6)
무	60명 (98.4)

투여 전 알리지력

총 61례 환자중 투여 전 합병증이 있었던 환자는 1명(1.6%)이었다(Table 5).

Table 5. 투여 전 알리지력

투여 전 알리지력	환자수(구성비%)
	61명(100.0)
유	1명(1.6)
무	60명(98.4)

투여 전 약제 과민체질

총 61례 환자중 투여 전 약제 과민체질이 있었던 환자는 1명(1.6%)이었다(Table 6).

Table 6. 투여 전 약제 과민체질

투여 전 약제 과민체질	환자수(구성비%)
	61명(100.0)
유	1명(1.6)
무	60명(98.4)

투여 전 임신여부

총 61례 환자중 투여 전 임신을 하고 있었던 환자는 1명 (1.6%)이었다(Table 7).

Table 7. 투여전 임신여부

투여 전 임신여부	환자수(구성비%)
	61명 (100.0)
유	1명 (1.6)
무	60명 (98.4)

투여 전 증증도

총 61례의 투여 전 증증도는 경도 9명(14.8%), 중등도 36명(59.0%) 그리고 중증 16례(26.2%)이었다(Table 8, 9, 10).

Table 8. 투여 전 증증도(염증 및 통증)

투여 전 증증도	환자수 (구성비%)
	61명(100.0)
경 증(염증, 통증이 0-1)	9명 (14.8)
중등도(염증, 통증이 1-2)	36명 (59.0)
중 증(염증, 통증이 하나라도 3이상)	16명 (26.2)

Table 9. 투여 전 증증도(염증)

투여 전 증증도(염증)	환자수(구성비%)
	61명(100.0%)
없음	4명(6.6%)
약간 있음	27명(44.3%)
심함	25명(40.9%)
매우 심함	5명(8.2%)

Table 10. 투여 전 증증도(통증)

투여 전 증증도(통증)	환자수(구성비%)
	61명 (100.0%)
없음	1명(1.6%)
약간 있음	18명(29.5%)
심함	35명(57.4%)
매우 심함	7명(11.5%)

투여기간 및 투여량

약제 투여기간은 적응증별로 1-4주간으로 하고, 투여량은 이 약을 1회 1정, 1일 3회 투여한다. 모든 피험자에게 1일 3회, 매 식사 30분후에 경구투여하였다.

투여기간별로는 7일 이하 10명(16.4%), 8일 이상 14일 이하 32명(52.5%), 15일 이상 21일 이하 16명(26.2%), 22일 이상 28일 이하 3명(4.9%)이다(Table 11).

Table 11. 투여기록

총 환자수(명)	61명
1일 투여량	1회 1정, 1일 3회, 식후 30분
	61명(100%)
	Mean±S.D.
	14.4±5.0
	Min.~Max.
	7.0~26.0
	7일 이하
	10명(16.4%)
투여기간	8일 이상 14일 이하
	32명(52.5%)
	15일 이상 21일 이하
	16명(26.2%)
	22일 이상 28일 이하
	3명(4.9%)

병용 약제 사용여부와 종류

시험약의 효과와 부작용에 영향을 미친다고 생각되는 약제의 병행을 하지 않는 것을 원칙으로 하고, 필요한 경우 항생제를 투입하기도 하였다. 항생제 치료 시에도 이 약을 병용하면, 그 효과가 월등한데 이는 이 약이 항생제의 환부 침투를 용이하게 하기 때문이다. 총 61명 중에서 61명 모두가 15종의 병용 약제를 사용하였으며, 이 중 애니탈정(소화제)을 사용한 환자수가 37명으로 60.7%, 이알정(정장제)을 사용한 환자수가 23명으로 37.7%를 차지하였다.

결 과

유효성 평가

유효성 평가대상은 외상에 의한 부종을 가지고 있는 환자로서, 이 약을 1주 이상 투여 받고 90%이상 복용한 증례에 대해 실시했다.

이 약을 투여하기 전과 투여 종료 후의 통증 및 염종의 변화를 다음의 기준에 의해 평가하여, 환자의 증상 개선 정도를 종합적으로 평가하고 판단하였다.

- ① 매우 개선: 염증 및 통증이 완전히 없어진 경우
- ② 개선: 염증 및 통증이 거의 없어진 경우
- ③ 불변: 염증 및 통증이 정도에 변화가 없는 경우
- ④ 악화: 염증 및 통증이 약간 악화한 경우
- ⑤ 매우 악화: 염증 및 통증이 매우 악화한 경우

유효율은 매우 개선과 개선으로 61례중 50례(82.0%), 무효율은 불변, 악화, 매우 악화로 61례중 11례(18.0%)이었다(p value 0.0089) (Table 12).

Table 12. 유효성 종합평가

유효성 평가	환자수 (구성비%)	
유효		
① 매우 개선	16/61 (26.2%)	50/61 (82.0%)
② 개선	34/61 (55.7%)	
무효		
③ 불변	9/61 (14.8%)	11/61 (18.0%)
④ 악화	2/61 (3.3%)	
⑤ 매우 악화	0/61 (0.0%)	
합계	61/61 (100.0%)	

요인별 유효성 평가

각 요인별, 즉 성별, 연령별, 투여 기간별, 총 투여량별, 합병증 유무별, 병용 약제 유무별 유효성 평가는 아래 Table에 도식화하였다.

(1) 성 별

남자 환자 39명중 32명이 유효하여 82.1%가 유효하였고, 여자 환자는 22명중 18명이 유효하여 81.8%가 유효하였다(Table 13).

Table 13. 성별 유효성

성 별	환자수 (구성비%)		
	유효	무 효	합 계
남 자	32 (82.1)	7 (17.9)	39 (63.9)
여 자	18 (81.8)	4 (18.2)	22 (36.1)
합 계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(2) 유병 기간별

유병기간별로 유효성을 평가 시 30일 이하 환자에게는 90.0% 유효, 31-60일은 83.8%, 61-90일은 57.1%, 91일 이상은 85.7%의 유효율을 보여서 평균 82.0%였다(Table 14).

Table 14. 유병기간별 유효성

유병 기간	환자수 (구성비%)		
	유효	무 효	합 계
1~30일	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (16.4)
31~60일	31 (83.8)	6 (16.2)	37 (60.7)
61일~90일	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (11.5)
91일 이상	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (11.5)
합 계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(3) 연 령 별

연령별로 유효성을 평가하였을 때 10~19세가 80.0% 유효, 20~29세가 75.0%, 30~39세 87.5%, 40~49세 66.7%, 50~59세 81.8%, 60~69세 100.0%, 70세 이상의 환자에서는 100.0%의 환자에서 유효하여 평균 82.0%의 유효율을 보였다(Table 15).

Table 15. 연령별 유효성

연 령	환자수 (구성비%)		
	유효	무 효	합 계
10~19세	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (8.2)
20~29세	9 (75.0)	3 (25.0)	12 (19.7)
30~39세	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (13.1)
40~49세	8 (66.7)	4 (33.3)	12 (19.7)
50~59세	9 (81.8)	2 (18.2)	11 (18.0)
60~69세	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (11.5)
70세 이상	6 (100.0)	0 (0.0)	6 (9.8)
합 계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(4) 질 환 력 별

질환력 별로 유효성을 평가하였을 때 질환력이 있는 환자 중 66.7%가 유효, 질환력이 없는 환자 중 82.8%의 환자가 유효하여서, 평균 82.0%의 유효율을 보였다(Table 16).

Table 16. 질환력별 유효성

질 환 력	환자수 (구성비%)		
	유효	무 효	합 계
유	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (4.9)
무	48 (82.8)	10 (17.2)	58 (95.1)
합 계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(5) 합병증별

합병증이 있는 환자 별로 유효성을 평가하였을 때 합병증이 있는 환자 중 100.0%가 유효, 합병증이 없는 환자 중 81.7%의 환자가 유효하여서, 평균 82.0%의 유효율을 보였다(Table 17).

Table 17. 합병증별 유효성

합병증	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
유	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
무	49 (81.7)	11 (18.3)	60 (98.4)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(6) 알리지력별

알리지력이 있는 환자 별로 유효성을 평가하였을 때 알리지력이 있는 환자 중 100.0%가 유효, 알리지력이 없는 환자 중 81.7%의 환자가 유효하여서, 평균 82.0%의 유효율을 보였다(Table 18).

Table 18. 알리지력별 유효성

알리지력	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
유	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
무	49 (81.7)	11 (18.3)	60 (98.4)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(7) 약제과민체질별

약제과민체질별로 유효성을 평가하였을 때 약제과민체질이 있는 환자 중 100.0%가 유효, 약제과민체질이 없는 환자 중 81.7%의 환자가 유효하여서, 평균 82.0%의 유효율을 보였다(Table 19).

Table 19. 약제과민체질별 유효성

약제과민체질	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
유	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
무	49 (81.7)	11 (18.3)	60 (98.4)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61(100.0)

(8) 임신여부별

임신여부로 유효성을 평가하였을 때 임신한 환자 중 0.0%가 유효, 임신 하지 않은 환자 중 81.7%의 환자가 유효하여서, 평균 80.3%의 유효율을 보였다(Table 20).

Table 20. 임신여부별 유효성

임신	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
유	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (1.6)
무	49 (81.7)	11 (18.3)	60 (98.4)
합계	49 (80.3)	12 (19.7)	61(100.0)

(9) 투여전 중증도별(염증 및 통증)

투여전 중증도별(염증 및 통증) 유효성을 평가 시 경도의 환자에서는 100.0% 유효, 중등도는 88.9%, 중증은 56.3%의 유효율을 보여서 평균 82.0%였다(Table 21).

Table 21. 투여전 중증도별 유효성

투여전 중증도	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
경도 (염증, 통증이 0~1)	9 (100.0)	0 (0.0)	9 (14.8)
중등도 (염증, 통증이 1~2)	32 (88.9)	4 (11.1)	36 (59.0)
중증 (염증, 통증이 하나라도 3이상)	9 (56.3)	7 (43.8)	16 (26.2)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61 (100.0)

(10) 투여전 중증도별(염증)

투여전 중증도별(염증) 유효성을 평가 시 염증이 없는 환자에서는 50.0%의 환자가 유효, 염증이 약간 있는 환자에서는 74.1% 유효, 심한 환자는 92.0%, 매우 심한 환자는 100.0%의 유효율을 보여서 평균 82.0%였다(Table 22).

Table 22. 투여전 중증도별(염증) 유효성

중증도(염증)	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
없음	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (6.6)
약간 있음	20 (74.1)	7 (25.9)	27 (44.3)
심함	23 (92.0)	2 (8.0)	25 (41.0)
매우 심함	5 (100.0)	0 (0.0)	5 (8.2)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61 (100.0)

(11) 투여전 중증도별(통증)

투여전 중증도별(통증) 유효성을 평가 시 통증이 없는 환자에서는 0.0%의 환자가 유효, 통증이 약간 있는 환자에서는 61.1% 유효, 심한 환자는 91.4%, 매우 심한 환자는 100.0%의 유효율을 보여서 평균 82.0%였다(Table 23).

Table 23. 투여전 중증도별 (통증) 유효성

중증도(통증)	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
없음	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (1.6)
약간 있음	11 (61.1)	7 (38.9)	18 (29.5)
심함	32 (91.4)	3 (8.6)	35 (57.4)
매우 심함	7 (100.0)	0 (0.0)	7 (11.5)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61 (100.0)

(12) 투여 기간별

투여 기간별로 유효성을 평가 시 7일 이하의 환자에서는 80.0% 유효, 8-14일 이하는 78.1%, 15-21일 이하 환자는 87.5%, 22일-28일 이하의 환자는 100.0%의 유효율을 보여서 평균 82.0%였다(Table 24).

Table 24. 투여기간별 유효성

투여 기간	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
7일 이하	8 (80.0)	2 (20.0)	10 (16.4)
8일 이상 14일 이하	25 (78.1)	7 (21.9)	32 (52.5)
15일 이상 21일 이하	14 (87.5)	2 (12.5)	16 (26.2)
22일 이상 28일 이하	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (4.9)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61 (100.0)

(13) 병용 약제 유무별

병용 약제 유무별로 유효성 평가 시 병용환자의 81.7%가 유효, 병용하지 않은 환자는 100.0%로, 평균 82.0%였다(Table 25).

Table 25. 병용 약제 유무별 유효성

병용약제	환자수(구성비%)		
	유효	무효	합계
유	49 (81.7)	11 (18.3)	60 (98.4)
무	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
합계	50 (82.0)	11 (18.0)	61 (100.0)

안전성 평가

이 약을 일주일 이상 투여한 총 61례에 대해 안전성평가를 실시하였다. 이상반응이 발현된 예수는 총 0건으로 0.0%이었다. 참고로 이 약의 허가 시 사용상의 주의사항 상의 부작용은 과민증으로 발진, 발적, 소화기계 부작용으로 설사, 변비, 식욕부진, 위부 불쾌감, 구역, 구토, 혈액계 혈담 등으로 경미한 부작용이 나타난 것으로 되어있으나, 이번 조사에서는 허가 시 부작용뿐만 아니라 예측하지 못한 부작용도 전혀 나타나지 않았다.

고찰 및 결론

정형외과의 염증은 주로 NSAID에 의해 치료해왔다. 그러나 NSAID는 위장장애 등의 부작용이 크므로 오랜 기간 투여하기 어려울 뿐만 아니라, 그 외의 부작용이 크다.

이에 적용 가능한 소염제인 데옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정은 효소제로서 데옥시리보뉴클레아제와 브로멜라인의 복합제제이다. 데옥시리보뉴클레아제는 점액 침출물과 고름 침출물 및 퇴화한 세포의 핵에 효과적으로 작용하며, 건강한 세포 및 조직에는 영향을 끼치지 않는 단백질 분해 효소제이고, 브로멜라인은 항부종, 항염증, 항혈전, 섬유소 용해, 항알러지 등의 작용을 가지고 있는 단백질 분해효소로서 염증에 대하여 효과가 있다는 것이 지금까지의 여러 시험에서 밝혀졌으며 NSAID와 비교하여 그 효과가 우수하다고 밝혀졌다. 치료에 있어서 데옥시리보뉴클레아제-브로멜라인의 합성물의 효과는 데옥시리보뉴클레아제의 부종 및 염증 치료 효과와 브로멜라인의 단백질 가수분해 효과에 기인한다.

이에 이 두 제제의 합성물의 투여는 현재까지 여러 질환에서 괄목할 만한 효과를 보였다. 급성/만성 기관지 질환을 앓는 30명의 환자에게 2주 동안 투여한 결과 분비물을 유동화하여, 분비물 제거를 용이하게 하고, 기관지의 염증과 낭종을 줄여주었고²⁵⁾ 이비인후과의 급성 염증(부비강염, 중이염, 기관지염, 코 성형수술에 의한 염증)을 앓고 있는 환자 30명에게 10일 이상 투여한 결과 5일후에 50%이상의 유효율을 보였으며, 10일이 경과한 후에는 88%이상의 효과를 보였다.²⁶⁾ 또한 구강수술영역에서 구강 수술 후의 부종과 통증 증상의 치료에서 25명의 환자에게 위약 비교의 실험을 한 결과 위약과 비교하여 그 효과가 현저함을 보여주었고 구강 수술 후의 염증에 관하여 다른 효소제들과의 약효를 비교하였을 때 이 복합제제가 세라티오펜타다제 보다 통증과 종창면에서 효과가 우수하였다²⁸⁾. 산부인과의 골반 염증을 앓고 있는 60명의 환자 중 30명에게 이 제제를 투여한 결과 99.3%의 유효율을 보였고 통증 또한 완화 시켜주었다.²⁹⁾ 또한 운동기관에 외상을 입은 환자 및 골절상, 김스를 한 환자에게 물리 재활요법과 이 제제를 병용투여 하였을 때 외상 후 환부에 형성되는 부종 치료와 기능 재발을 더욱 용이하게 하는 데 효과적 이었다.³⁰⁾

이에 외상을 입은 정형외과 환자에게 이 제제가 부종과 통증을 줄일 수 있는지 알아보고자 위와 같은 실험을 하였으며, 그 결과는 위의 표에서도 알 수 있듯이 점액질 분해 효소와 단백질 가수분해 효소 복합제인 데옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정을 투여했을

경우 부종과 통증에 있어서 그 결과가 월등하고 신속하게 나타나는 것을 알 수 있었다. 또한 포괄적인 연령대인 16세부터 89세까지의 환자들에게 이 약의 약효 유효성을 성별, 연령별, 유병기간별, 염증 및 통증의 투여 전 중증도별, 투여기간별로 알아본 결과 각각의 경우에서 우수한 약효 유효율을 나타내었다. 또한 실험기간 동안 모든 환자에게 어떠한 부작용도 나타나지 않았다.

그러므로 테옥시리보뉴클레아제와 브로멜라인의 복합제제인 테옥시리보뉴클레아제-브로멜라인정은 정형외과 환자의 부종과 통증을 줄이는데 유효하고 안전한 제제이다.

참고문헌

- Cuomo A. *Enzimi proteolitici e mucolitici in associazione alla fisiochinesiterapia per la riduzione funzionale dei motulesi*. La Riforma Medica 1974; 88(1): 1172-1177.
- Murachi T, Neurath H. Fractionation and Specificity studies on Stem Bromelain. *J Biol Chem* 1960; 235: 99-107.
- Seligman B. Oral bromelains as adjuncts in the treatment of acute thrombophlebitis. *Angiology* 1969; 20(1): 22-26.
- Kunitz M. Crystalline deoxyribonuclease I. Isolation and general properties spectrophotometric method for the measurement of deoxyribonuclease activity. *J Gen Physiol* 1950; 33: 349-362.
- Marsoni V, Pizzolon G. L'associazione desossiribonucleasi-bromelina nella terapia delle flogosi pelviche ginecologiche (Combination of deoxyribonuclease and bromelin in the therapy of gynecologic pelvic inflammations). *Riv Ital Ginecol* 1975; 56(2): 103-107.
- L'informatore Farmaceutico. 58th edizione 1998: 317 ANNUARIO ITALIANO DEI MEDICINALI E DEI LABORATORI ITALIAN DIRECTORY OF MEDICINES AND MANUFACTURERS
- Mozzo W, Calvelli C. Studio clinico-sperimentale sulla associazione desossiribonucleasi e bromelina in oto rinolaringoiatria. *IL VALSALVA* 1980; 4: 308-318.
- Bucci E, Signoriello G. Comparazione clinico-farmacologica tra antiinfiammatori di tipo enzimatico nel post-operatorio in chirurgia orale (Clinico-pharmacological comparison between enzyme-type anti-inflammatory agents postoperative). *Minerva Stomatologica* 1986; 35 : 503-506.
- Bucci E, Bucci P, Sorrentino F. L'impiego dell'associazione farmacologica desossiribonucleasi bromelina nel post-operatorio in chirurgia orale (Use of a drug combination of deoxyribonuclease and bromelain in post-operative oral surgery). *Riv Ital Stomatol* 1984; 53(10) : 685-689.
- Longhihi I, Fregna G. Utilita degli enzimi proteolitici nella terapia delle broncopatie acute e croniche (The use of proteolytic enzymes in the therapy of acute and chronic bronchopathies). *Minerva medica* 1969; 60(67): 3060-3071.
- Mizuno S. Inflammation and anti-inflammatory agents. Application of non-steroid anti-inflammatory drugs to gynecology. *Nippon Rinsho* 1968; 26(1): 138-143.
- Walker AF, Bundy R, Hicks SM, et al. Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well-being in a dose-dependent fashion in an open study of otherwise healthy adults. *Phytomedicine* 2002; 9: 681-686.
- Ryan RE. A double-blind clinical evaluation of bromelains in the treatment of acute sinusitis. *Headache* 1967; 7(1): 13-17.
- Glenn JF. Urologic uses of pancreatic dornase preliminary clinical trial. *The journal of urology* 1960; 83(4): 185-189.
- Cooney DA, Rosenbluth RJ. Enzymes as therapeutic agents. *Adv Pharmacol Chemother* 1975; 12: 185-289.
- Bennett JE, Zook EG, Ashbell TS, et al. The spreading enzymes and localized edema : a study of wringer crush injury in the rabbit. *J Trauma* 1970; 10(3): 240-248.
- Moore S. Pancreatic DNase. *The Enzymes* 1981; 14: 281-296.
- Seltzer AP. Adjunctive use of bromelains in sinusitis : a controlled study. 1967; 46(10): 1281-1288.
- Rodeheaver G, Marsh D, Edgerton MT, et al. Proteolytic enzymes as adjuncts to antimicrobial prophylaxis of contaminated wounds. *Am J Surg* 1975; 129(5): 537-544.
- Cooreman WM, Scharpe S, Demeester J, et al. Bromelain biochemical and pharmacological properties. *Pharm Acta Helv* 1976; 51(4): 73-97.
- Maurer HR. Bromelain : biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(9): 1234-1245.
- Ikeda M. A study of acid deoxyribonuclease and acid phosphatase activity in rheumatoid synovial fluid. *Igaku Kenkyu* 1988; 58(1): 32-41.
- Mori S, Ojima Y, Hirose T, et al. The clinical effect of proteolytic enzyme containing bromelain and trypsin on urinary tract infection evaluated by double blind method. *Acta Obst et Gynaec Jap* 1972; 19(3): 147-153.
- Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of Streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest* 2000; 117: 1728-1733.
- I. Longhihi, G. Fregna. Utilita degli enzimi proteolitici nella terapia delle broncopatie acute e croniche (The use of proteolytic enzymes in the therapy of acute and chronic bronchopathies). *Minerva medica* 1969; 60: 3060-3071.
- W. Mozzo, C. Calvelli. Studio clinico-sperimentale sulla associazione desossiribonucleasi e bromelina in oto rinolaringoiatr. *IL VALSALVA* 1980; 4: 308-318.
- E. Bucci, P. Bucci, F. Sorrentino, L'impiego dell'associazione farmacologica desossiribonucleasi bromelina nel post-operatorio in chirurgia orale (Use of a drug combination of deoxyribonuclease and bromelain in

- post-operative oral surgery). Riv Ital Ginecol 1984; 53 : 685-689.
28. E. Bucci, G. Signoriello. Comparazione clinico-farmacologica tra antiinfiammatori di tipo enzimatico nel post-operatorio in chirurgia orale (Clinico-pharmacological comparison between enzyme-type anti-inflammatory agents postoperativ). Minerva Stomatologica 1986; 35: 503-506.
29. V. Marsoni, G. Pizzolon, L'associazione desossiribonucleasi-bromelina nella terapia delle flogosi pelviche ginecologiche (Combination of deoxyribonuclease and bromelin in the therapy of gynecologic pelvic inflammations) Riv Ital Ginecol 1975; 56: 103-107.
30. Cuomo A. Enzimi proteolici e mucolitici in associazione alla fisiocinesiterapia per la rieducazione funzionale dei motulesi. La Riforma Medica 1974; 88: 1172-1177.