

## 발열환자에서 Naproxen의 효과

가톨릭대학 의학부 내과학교실

노진탁 · 윤건호 · 박동준 · 구완서  
김철민 · 심규식 · 강문원

= Abstract =

### The Effect of Naproxen in Febrile Patients

Jin Tark Nho, M.D., Kun Ho Yoon, M.D., Dong Jun Park, M.D., Wan Suh Koo, M.D.

Chul Min Kim, M.D. and Kyu Sik Shim, M.D. and Moon Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

We studied the effect of Naproxen as an antipyretic agent of fever in malignancies, autoimmune disease and infectious diseases for the differentiation of causes for fever.

1) 8 out of 13 malignancies showed complete response (61.8%) and 4 showed partial response (30.7%).

2) 3 out of 6 other disease (autoimmune diseases 4 angioimmunoblastic lymph adenopathy 2) showed complete response (50%) and 2 showed partial response (33.3%).

3) Only 1 out of 13 infectious disease showed complete response (7.7%) and 10 showed no response (76.9%).

4) The complete response rate in malignancies showed statistically higher than that in infectious disease ( $P < 0.005$ ).

The complete response rate in malignancies showed statistically higher than that in infectious disease ( $P < 0.05$ ).

The complete response rate in malignancies was slightly higher than that in other disease, but there was no statistical difference between in both group ( $P > 0.1$ ).

These results suggested that Naproxen was an effective antipyretic in patients with cancer. It may be useful as a means of differentiating fever secondary to malignancy from that due to infection.

### 서론

발열의 원인이 되는 질환들은 무수히 많으나 이들의 원인은 세균검사를 위시한 각종 검사에도 불구하고 어려운 경우가 종종 있으며, 이들 불명열의 원인의 약 70%는 감염질환, 악성종양 및 자가면역성질환<sup>1)</sup>이다. 특히 항

암제 투여를 받아 혈중 백혈구수가 감소하고 열이 동반된 악성 종양환자에서는 그 원인이 감염증인지 종양자체인지 구별이 힘들며 이들에게 신속하게 정확한 원인규명과 적절한 치료를 조기에 함으로서 감염으로 인한 사망을 줄일 수 있을 것이다.

최근 Naproxen이 발열의 원인을 감별하는데 도움이 된다는 보고<sup>2,3)</sup>들이 있어 저자들은 발열의 원인규명에 있어서 Naproxen의 효과를 알아보기 위하여 악성종양, 자가면역성질환 및 감염질환을 대상으로 Naproxen을 투

\*이 논문은 1988년도 가톨릭 중앙의료원 임상연구보조비로 이루어 졌음.

여하여 그 결과를 이에 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1986년 3월부터 1987년 12월까지 가톨릭 의과대학 부속 성 빈센트병원 내과에 입원하여 조직검사 및 여러 혈액검사들에 의해 악성종양 및 자가면역성 질환으로 확진된 환자들을 대상으로 하였다.

대상 환자들의 선택은 대부분 광범위 항생제를 2가지 이상 수일간 투여하는데도 불구하고 발열이 장기간 지속되며 이학적 소견 및 각종 세균검사상 특이한 감염소견을 발견할 수 없었던 악성종양환자 13명과, 기타질환군으로 자가면역성질환 환자 4명 및 혈관면역아구성임파선종 2명을 대상으로 하였다.

대조군으로는 세균학적 검사 및 조직학적 검사에서 결핵감염이 증명되고, 항결핵제 투여에도 불구하고 발열이 지속되며, 이들에 특이한 동시감염이 없었던 13명의 환자를 대상으로 하였다.

### 2. Naproxen의 투여방법 및 효과판정

Naproxen은 250 mg씩 12시간간격으로 하루 2회 경

구투여 하였고 해열반응에 관계없이 3일동안 모든 환자에게 일률적으로 투여하였다.

Naproxen의 투여후 효과판정은 Chang 등<sup>2)</sup> 같이 Naproxen 투여중지후 3일이상 지속적으로 정상체온을 유지하는 경우를 완전 해열반응으로, Naproxen투여후 해열반응이 일시적으로 있었으나 72시간이내에 열이 재발생한 경우를 부분해열반응으로, Naproxen투여에도 해열반응이 전혀 없었던 경우를 무반응으로 정의하였다.

발열의 원인을 규명하기 위하여 입원 환자에게 실시하는 일반적인 기본검사를 포함하여 객담, 소변, 대변 및 혈액의 세균 배양검사와 특이 세균에 대한 혈청학적 검사를 함께 사용하였다.

### 3. 통계 처리

각 환자군간의 Naproxen반응의 비교는  $X^2$ -검정법으로 통계학적 유의성을 검토하였다.

## 결 과

### 1. 악성종양 환자군

악성종양 환자군은 폐암환자 4명, 간암환자 2명, 십이지장암환자 1명, 위암환자 1명, 신장암(renal cell Ca)

Table 1. Naproxen Response in Malignant Diseases

Patient number	Age/Sex	Diagnosis	Antibiotics	Lysis of fever with Naproxen	Comment
1	40/M	Malignant lymphoma		Complete lysis	
2	65/M	Lung ca. (squam. cell)		Complete lysis	Acetoaminophen for again
3	58/M	Tongue ca. (squam. cell) with lung metastasis	Cefazolin Gentamicin	Complete lysis	
4	64/M	Malignant lymphom	"		
5	70/M	Renal cell ca. with lung metastasis	"	"	
6	70/M	Duodenal adenoca.	"	"	
7	50/F	Hepatocellular ca.	"	"	
8	35/M	Chronic myelocytic leukemia	"	"	
9	51/M	Lung ca. (oat cell)	"	Partial lysis	
10	52/M	Lung ca. (squam. cell)	"	"	
11	65/M	Lung ca. (adenosquam. cell)	"	"	Central necrosis of tumor
12	47/M	Hepatocellular ca.	"	"	Central necrosis of of tumor
13	55/M	Stomach adenoca. with liver metastasis	"	No lysis	

환자 1명, 설암(tongue Ca) 환자 1명, 악성임파종환자 2명, 급성 과립성 백혈병환자 1명 등 총 13명이었으며, 평균연령은 55.5세(35~70세)였으며 남자 12명, 여자 1명이었다.

총 13명중 8명(61.5%)에서는 완전해열반응을, 4명(30.7%)에서는 부분해열반응을, 1명(7.7%)에서는 무반응이었다(Table 1).

부분해열반응을 나타낸 4명은 폐암환자 3명, 간암환자 1명으로 이중 폐암환자 1명과 간암환자에서는 심한 중심종양괴사(central tumor necrosis)가 동반되었으며, 무반응을 보인 1명은 위암환자로 심한 간전이까지 일어난 환자였다.

## 2. 기타 질환군

류마티성 관절염(rheumatoid arthritis) 환자 2명, 공피증(systemic sclerosis)에 자궁암이 동반된 환자 1명, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus) 환자 1명, 혈관면역아구성 임파선종(angioimmunoblastic lymphadenopathy) 환자 2명 등 총 6명으로 평균연령은 47.8세(38~58세)이었고, 남자 3명, 여자 3명이었다.

이중 3명(50%)에서는 완전해열반응을, 2명(33.3%)에서는 부분해열반응을, 1명(16.6%)에서는 무반응을 보였다.

류마티성 관절염환자 2명중 1명은 완전해열반응을 나타냈고 1명은 무반응이었는데 후에 prednisolone을 투여하여 해열반응을 관찰하였다. 혈관면역아구성 임파선종환자 2명중 1명은 완전해열반응을 나타냈고 1명은 부분해열반응을 나타냈는데 열이 재발생후 치료목적으로

prednisolone을 투여하였으나 발열에는 영향을 주지 않았다(Table 2).

## 3. 감염 환자군

감염환자군은 장기간 치료를 요하는 결핵환자들만을 대상으로 선택하였다. 이들은 폐결핵 6명, 임파선결핵 4명, 결핵성늑막염 2명, 결핵성 복막염 1명 등 총 13명이었고, 평균연령은 33.9세(21~58세)이었고, 남자 10명, 여자 3명이었다. 대상환자들은 모두 항결핵제를 복용하고 있었고, 타세균에 의한 동시감염 소견은 찾을 수 없었다.

이들중 1명(7.7%)에서는 완전해열반응을, 2명(15.3%)에서는 부분해열반응을, 10명(76.9%)에서는 무반응을 나타냈다.

무반응을 나타낸 환자와 부분해열을 보여 열이 재발생된 환자들중 4명에서 prednisolone을 투여하여 2명에서는 해열반응을 관찰하였으나 2명에서는 무반응이었다(Table 3).

## 4. 종양환자군, 기타 질환군 및 감염질환군간의 Naproxen 반응 비교

악성종양군의 완전해열반응율은 감염질환군의 완전해열반응율보다 통계학적으로 유의하게 높았으며( $P < 0.005$ ), 기타 질환군의 완전해열반응율도 감염질환군의 완전해열반응율보다 통계학적으로 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ). 그러나 악성종양군의 완전해열반응율은 기타 질환군의 완전해열반응율보다 다소 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다( $P > 0.1$ ) (Table 4).

Table 2. Naproxen Response in Other Diseases

Patient number	Age/Sex	Diagnosis	Antibiotics	Lysis of fever with Naproxen	Comment
1	38/F	Systemic lupus erythematosus		Complete lysis	
2	39/F	Rheumatoid arthritis	Cefazolin Gentamicin	"	
3	57/M	Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia	"	"	
4	46/F	Systemic sclerosis with cervix squamous cell carcinoma	"	Partial lysis	
5	55/M	Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia	"	"	No fever lysis with prednisolone
6	52/F	Rheumatoid arthritis	"	No lysis	Fever lysis with prednisolone

Table 3. Naproxen Response in Tuberculosis

Patient number	Age/Sex	Diagnosis	Antibiotics	Lysis of fever with Naproxen	Comment
1	21/M	Tuberculous peritonitis	Isoniazid, Rifamfin, Pyrazinamide, Streptomycin	Complete lysis	
2	26/F	Tuberculous pleurisy	"	Partial lysis	Fever lysis with prednisolone
3	28/F	Tuberculous pleurisy	"	"	No fever lysis with prednisolone
4	27/M	Tuberculous lymphadenitis	"	No lysis	
5	21/F	Tuberculous lymphadenitis	"	"	
6	51/M	Pulmonary tuberculosis	"	"	
7	25/M	Tuberculous lymphadenitis	"	"	No fever lysis with prednisolone
8	26/M	Pulmonary tuberculosis	"	"	
9	68/M	Pulmonary tuberculosis	"	"	
10	56/M	Pulmonary tuberculosis	"	"	
11	21/M	Tuberculous lymphadenitis	"	"	Fever lysis with prednisolone
12	42/M	Pulmonary tuberculosis	"	"	
13	29/M	Pulmonary tuberculosis	Cycloserine, Rifampin, Pyrazinamide, Streptomycin	"	

Table 4. Naproxen Response in the Different Disease States

Disease Response	Malignant disease (n=13)	Autoimmune disease (n=6)	Tuberculosis (n=13)
Complete response	61.5%	50%	7.7%
Partial and no response	38.4%	50%	92.3%

P value between malignant disease and tuberculosis ;  
p < 0.005

P value between autoimmune disease and tuberculosis ;  
p < 0.05

P value between malignant disease and autoimmune disease ;  
p > 0.1

## 고 안

일반적으로 불명열의 주요원인은 감염질환, 악성종양 및 자가면역질환등<sup>1)</sup>이 있지만, 빠른 시간내에 정확한 원인을 규명하여 치료하기는 용이하지 않다. 특히 악성질환 및 자가면역성질환에서는 발열이 감염으로 발생할 수도 있으며 질환 자체로도 일어날 수 있다<sup>4~7)</sup>.

발열기전은 바이러스, 박테리아 및 기타 항원등 외인성 발열물질(exogenous pyrogen)이 체내 탐식성 단핵구(phagocytic monocyte)에 작용하면, 이 세포들은 내인성 발열물질(endogenous pyrogen; Interleukin-1)을 분비하고, 이 물질이 시상하부에서 prostaglandin E<sub>2</sub>의 합성을 유도하여 발열을 일으킨다. 정상인에서 탐식세포계의 내인성 발열물질은 여러 외인성 발열물질의 자극을 통하여서만 분비되고, 신체의 여러 장기에 영향을 주어 대사상, 혈액성 및 면역학적 변화를 유도한다<sup>8~12)</sup>. 악성종양으로 인한 발열의 기전은 확실히 알려져 있지 않지만 종양괴사로 인한 염증반응과 악성종양세포가 직접 내인성 발열물질을 분비한다는 보고들이 있다<sup>4~7)</sup>. 발열이 호발하는 악성종양은 다양하여 임파종, 급성 백혈병, 신장암, 골수육종등이 있고 기타 위암 및 간암등이 있다<sup>4)</sup> 그러나 악성종양 환자는 일반적으로 면역방어기전의 이상이 동반되어 기회감염이 흔히 있을 수 있으며, 종종 감염의 원인규명이 용이하지 않음을 염두에 두어야 할 것이다<sup>13)</sup>.

Naproxen의 화학구조는 (+)-methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthalene acetic acid이다<sup>14)</sup>. Naproxen은 경구투여

시 완전히 장내에서 흡수되어 99.9%는 혈청 알부민과 결합하고 혈청내 반감기는 13시간정도이며 작용기전은 일반적인 비스테로이드성 항소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug)와 마찬가지로 prostaglandin 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>. Naproxen의 해열 효과는 aspirin, phenylbutazon등과 동등하거나 우월하며 Indomethacin과는 비슷하나 부작용이 적은 것으로 알려져 있다<sup>3,14)</sup>. 부작용으로 특히 폐암환자에서 위장관 출혈을 일으킬 수 있고, 그의 신장염, 간기능 이상, 혈액학적 이상들을 초래할 수 있다<sup>2,3,14)</sup>. Naproxen은 일찌기 류마티스 관절염등에서 진통소염제로 사용되어 왔고 해열목적으로는 사용되지 않고 있으나, 최근 고열을 동반한 악성종양에서 Naproxen이 특이하게 해열효과가 있어, 악성종양환자에서 발생한 고열의 감별진단에 사용될 수 있다는 보고들이 있다<sup>2,3)</sup>.

저자들은 발열을 동반한 악성종양환자 13명을 대상으로 Naproxen을 투여하여 8명(61.5%)에서 완전해열반응을, 4명(30.7%)에서는 부분해열반응을 관찰하였다. 그러나 1명(7.7%)에서는 해열반응을 관찰하지 못하였다. 반면 Chang등<sup>2)</sup>은 악성발열환자 15명을 대상으로 Naproxen을 투여하여 14명(93.3%)에서 완전해열반응과 종양괴사를 보인 1명(6.6%)에서 부분해열반응을 관찰하여 저자들보다 높은 완전 해열 효과를 보고하였다. 또 Azeemuddin등<sup>3)</sup>도 악성종양의 소아환자 16명을 대상으로 Naproxen을 투여하여 14명에서 완전해열반응을, 후에 세균감염이 증명된 2명에서 무반응을 관찰하여 악성종양에서는 100%의 해열반응을 보고한 바 있다. 저자들의 결과로는 악성종양 환자군에서 Naproxen에 대한 완전해열반응이 62%로 Chang등<sup>2)</sup>의 93.3% 및 Azeemuddin등<sup>3)</sup>의 100%보다 떨어지는데 그 원인들로는 첫째, 환자대상에 있어서 저자들의 경우는 4명의 폐암환자중 3명이 부분해열반응을 나타내었는데 이때 객담 검사나 X-선 검사등으로 소기관지 폐색으로 인한 감염증을 완전히 배제할 수 없었다. 둘째, 기회감염질환의 유무를 위한 검사가 불충분하지 않았나 생각되며, 셋째로는 Azeemuddin등<sup>3)</sup>과는 Naproxen투여기간(7일간 투여)이 달라서 성적차이가 있지 않으나 생각된다.

종양괴사(tumor necrosis)시에 Naproxen에 대해 부분해열반응을 나타낸다고 보고<sup>2)</sup>되어 있으며 저자들의 경우도 종양괴사를 보인 폐암환자 1명과 간암환자 1명에서 부분해열반응을 관찰하였으나, 나머지 폐암환자 2명에서

는 완전해열이 되지않은 원인을 찾지 못하였다. 그러나 종양괴사 환자수가 적어서 앞으로 더 많은 종양괴사 환자에서 검토를 요할 것으로 사료된다. Naproxen에 대해 반응하지 않은 악성종양환자 1명은 위암의 간전이 환자로 왜 해열이 되지 않았는지 확실치 않으나 심한 전이(metastasis)현상과 관계된 것으로 생각되어지지만 좀더 신중한 검토가 있어야 할 것으로 사료된다.

자가면역성 질환등에서 Chong등<sup>2)</sup>의 보고에 의하면 대상환자 2명이 모두 부분해열을 보인다고 보고하였으며, 저자들은 대상환자 4명중 50%에서 완전해열반응을, 25%에서는 부분해열반응을, 나머지 25%에서는 부분해열반응을, 나머지 25%에서는 무반응을 관찰하여 Chang 등의 결과와 차이를 보였는바 이유는 확실치 않으나, 앞으로 더 많은 자가면역성질환 환자들을 대상으로 재검토를 요할 것으로 사료된다.

혈관면역아구성 임파선종환자 2명에서도 Naproxen에 대한 해열반응은 1명에서 완전해열반응, 1명에서 부분해열반응을 보였으나 이질환 역시 좀더 많은 환자를 대상으로 재검토를 요할 것으로 사료된다.

저자들은 앞선 보고자들<sup>2,3)</sup>과 달리 Naproxen의 해열 효과에 대한 대조군으로 결핵환자를 선택하였다. Naproxen에 대한 세균감염시 해열효과에 대해 저자들은 13명의 결핵환자들중 77.7%에서 무반응을 관찰함으로써 세균감염시 Naproxen의 해열효과가 없는 것을 관찰하였고, 발열을 동반한 악성종양 및 자가면역성질환에서 세균감염을 감별하는 수단으로 Naproxen이 다소 도움이 되었다.

Naproxen의 해열기전은 잘 알려져 있지 않으나<sup>2,3,14)</sup> 다른 해열제와 관계를 알아보기 위하여 Naproxen에 무반응이거나 부분해열반응을 보인 환자들중 6명(결핵환자 4명, 류마티스 관절염환자 1명, 혈관면역아구성 임파선종 1명)에게서 prednisolone을 사용하여 3명(결핵환자 2명, 류마티스 관절염환자 1명)에게서 해열반응을 관찰하였다 Naproxen과 prednisolone이 prostaglandin합성에 미치는 영향은 작용부위는 다르나 결과적으로 prostaglandin 합성억제는 동일한 것으로 알려져 있다. 그러나 Naproxen의 해열반응이 없는 환자들에게서 prednisolone에 해열반응을 보이는 경우와 해열반응이 없는 경우의 prednisolone 작용기전의 차이는 확실치 않으며 앞으로 좀더 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또 비스테로이드성 소염제중 유독 Naproxen이 다른 약제들



과는 달리 중양환자의 발열에만 작용하는지는 더욱 기초적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

저자들은 발열의 원인규명에 있어서 Naproxen의 효과를 알아보기 위하여 악성종양, 자가면역성질환, 감염질환을 대상으로 Naproxen을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 악성종양환자 13명중 완전해열반응은 8명(61.5%), 부분해열반응은 2(30.7%)이었다.

2) 자가면역성질환 환자 6명중 완전해열반응은 3명(50%), 부분해열반응은 2명(33.3%)이었다.

3) 감염환자 13명중 1명(7.7%)에서만 완전해열반응을 보인 반면 10명(76.9%)에서는 무반응이었다.

4) 악성종양환자군의 완전해열반응율은 감염환자군의 완전해열반응율보다 통계학적으로 유의하게 높았으며 ( $P < 0.005$ ), 기타질환군의 완전해열반응율도 감염질환군의 완전해열반응율보다 통계학적으로 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ). 그러나 악성종양군의 완전해열반응율은 기타질환군의 완전해열반응율보다 다소 높은 경향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다 ( $P > 0.1$ ).

이상의 결과로 발열성 악성종양환자의 열의 원인규명에 Naproxen이 다소 도움이 되리라 사료된다. 그러나 좀더 많은 환자에서 재검토가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Jacoby GA, Swartz MN: *Fever of Undetermined Origin*. *N Engl J Med* 289:1407-1410, 1973
- 2) Chang JC, Gross HM: *Utility of Naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined*

- origin in patient with cancer*. *Am J Med* 76:597-603, 1984
- 3) Azeemuddin SK, Vega RG, Kim TH, Ragab AH: *The effect of Naproxen on fever in children with malignancies*. *Cancer* 59:1966-1968, 1987
- 4) Bodell P: *Tumor and Fever*. *Ann NY Acad Sci* 230: 6-13, 1974
- 5) Rawlins MD, Luff RH, Craston WI: *Pyrexia in renal carcinoma*. *Lancet* 1:1371-1373, 1970
- 6) Bodell P, Ralph P, Wenc K, Long JC: *Endogenous pyrogen production by Hodgkin's disease and human histiocytic lymphoma cell lines in vitro*. *Clin Invest* 65: 514-518, 1980
- 7) Bodell P: *Pyrogen release in vitro by lymphoid tissue from patients with Hodgkin's disease*. *Yale J Biol Med* 47:101-112, 1974
- 8) Dinarello CA: *Interleukin-1*. *Rev Infect Dis* 6:51-87, 1984
- 9) Epstein FH: *Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response*. *N Engl J Med* 311:1413-1418, 1984
- 10) Dinarello CA, Wolff SM: *Pathogenesis of fever in man*. *N Engl J Med* 298:607-612, 1978
- 11) Rodbard DR: *The role of regional body temperature in the pathogenesis of disease*. *N Engl J Med* 305: 808-813, 1981
- 12) Ansel JC, Lugar TA, Green I: *Fever and increased serum IL-1 activity as a systemic manifestation of acute phototoxicity in New Zealand White Rabbits*. *J Invest Dermat* 21:32-36, 1987
- 13) Wingard JR, Santos GW, Saralr: *Differences between first and subsequent fever during prolonged neutropenia*. *Cancer* 59:844-849, 1987
- 14) Bowers DE, Dyer HR, Fosdick WM, Keller KE, Rosenberg AL, Sussman P, Vancil ME: *Naproxen in rheumatoid arthritis*. *Ann Int Med* 83:470-475, 1975