

류마티스 관절염 치료의 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

민 준 기

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)은 대칭적인 미란성 활막염과 일부의 경우에는 관절 이외의 기관이 침범되는 특징을 나타내는 원인 미상의 자가면역 질환이다. 대부분의 환자는 치료에도 불구하고 호전과 악화를 반복하여 점차적인 관절 파괴, 변형, 장애를 야기하고 사망에 이를 수도 있다. 류마티스 관절염의 치료에 대한 지침은 1996년에 미국 류마티스 학회에 의해 처음으로 제시되었으며 이후 새로운 약제들이 개발되고 치료 효과에 관한 결과들이 발표되면서 2002년에 미국 류마티스 학회에 의해 새로운 지침이 제시되었다. 따라서 본 강의에서는 이를 중심으로 류마티스 관절염 치료의 최신 지견을 소개하고자 한다.

류마티스 관절염 치료의 목표 (Goal of RA management)

류마티스 관절염 치료의 궁극적인 목표는 관절 손상을 예방하거나 조절하고, 기능 소실을 예방하며, 통증을 감소시키는 것에 있다. 그림 1은 류마티스 관절염 치료를 요약한 것이다.

류마티스 관절염 치료의 첫 단계는 정확한 진단, 환자 상태에 관한 기초 자료 분석, 예후 예측등을 통해 이루어진다. 류마티스 관절염 치료의 궁극적인 목표는 완전 관해 상태에 도달하는 데 있다. 완전 관해란 다음과 같은 사항이 없어야 한다.(1) 염증성 관절 통증(2) 조조 강직(3) 피로(4) 이학적 검사에서 활막염을 시사하는 소견(5) 추적 촬영한 방사선 검사에서 진행되는 소견(6) 혈액 검사에서 ESR 또는 CRP의 상승

류마티스 관절염을 치료하기 위한 약물로는 비스테로이드성 항염제(NSAIDs), 항류마티스 약제(DMARDs), 저용량의 프레드니솔론, 스테로이드 국소 주사 등이 있다.

류마티스 관절염의 초기 평가 (initial evaluation of RA)

류마티스 관절염의 초기 평가는 활동성을 시사하는 증상(관절통, 조조 강직의 지속 기간, 피곤함의 정도), 관

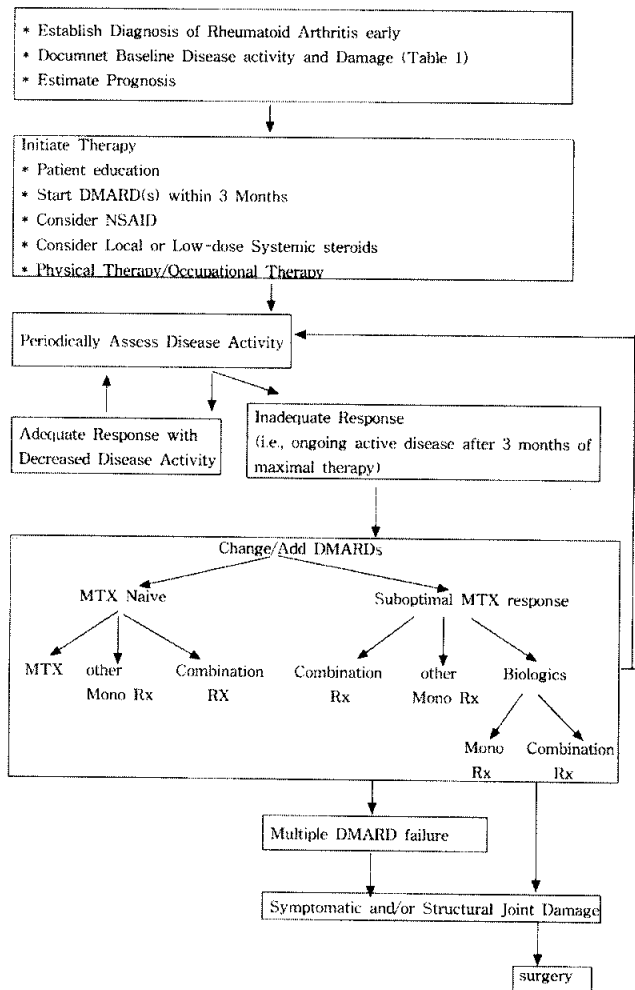


Figure 1. Outline of the management of rheumatoid arthritis.

Table 1. Base line evaluation of disease activity and damage in patients with rheumatoid arthritis

Subjective

- Degree of joint pain
- Duration of morning stiffness
- Duration of fatigue
- Limitation of function

Physical examination

- Activity inflamed joints(tender and swollen joint counts)
- Mechanical joint problems: loss of motion, crepitus, instability, malalignment, and/or deformity
- Extraarticular manifestations

Laboratory

- Erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein level
- Rheumatoid factor*
- Complete blood cell count
- Electrolyte levels
- Creatinine level
- Hepatic enzyme levels(AST, ALT, and albumin)
- Urinanalysis
- Synovial fluid analysis
- Stool guaiac

Other

- Functional status or quality of life assessment using standardized questionnaires
- Physician's global assessment of disease activity
- Patient's global assessment of disease activity

Radiography

Radiographs of selected involved joints

*Performed only at baseline to establish the diagnosis. If initially negative, may be repeated 6-12 months after disease onset.

절 기능 상태, 관절염 활성도의 객관적인 증거(ESR, CRP, 압통, 부종등에 의해 평가되는 활막염의 정도), 기계적인 관절 문제(운동 기능 소실, 열발음, 부정렬, 변형), 관절외 증상 유무, 방사선학적인 손상 여부 등을 포함해야 한다(표 1).

적절한 치료 방법을 선택하려면 예후를 평가하는 것이 필요하다. 불량한 예후를 시사하는 소견으로는 조기 발병, 고 역가의 류마티스 인자, ESR의 상승, 20 관절 이상의 부종, 류마티스 결절, 쇼그렌 증후군, 부공막염, 공막염, 전신적인 혈관염, Felty's syndrome과 같은 관절 외 증상 등이 알려져 있다.

질병 활성도의 평가

(Assessment of disease activity)

환자가 외래를 방문할 때마다 질병이 활성화 상태인

지 비활성화 상태인지를 평가해야 하며 항목은 표 2와 같다. 가끔 관절 조사가 질병 활성도를 적절하게 반영할 수 없는 경우가 있으므로 정기적인 ESR, CRP 측정과 방사선학적인 검사가 필요하다.

**류마티스 관절염의 약물 치료
(Pharmacologic treatment of RA)**

류마티스 관절염의 약물 치료는 흔히 비스테로이드성 항염증제, 항류마티스 약제, 스테로이드등의 병용 투여로 이루어진다.

1. 비스테로이드성 항염제(NSAIDs)

류마티스 관절염 환자에게 관절 통증과 부종을 감소시키고 관절 기능을 호전시키기 위해 우선적으로 비스

Table 2. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis

At each visit, evaluate for subjective and objective evidence of active disease

Degree of joint pain(by visual analog scale)

Duration of morning stiffness

Duration of fatigue

Presence of actively inflamed joints on examination(tender and swollen joint counts)

Limitation of function

Periodically evaluate for disease activity or disease progression

Evidence of disease progression on physical examination

(loss of motion, instability, malalignment, and/or deformity)

Erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein elevation

Progression of radiographic damage of involved joints

Other parameters for assessing response to treatment(outcomes)

Physician's global assessment of disease activity

Patient's global assessment of disease activity

Functional status or quality of life assessment using standardized questionnaires

테로이드성 항염제를 사용한다. 이 약제들은 진통, 항염 작용을 가지고 있으나 병 경과를 바꾸거나 관절 파괴를 예방할 수는 없다. 따라서 류마티스 관절염 치료로 NSAIDs를 단독 사용해서는 안된다. 수 많은 NSAIDs 중 어떠한 NSAIDs를 사용할 것인가는 효능, 안정성, 편리함, 가격등을 고려해서 결정해야 한다. 비스테로이드성 항염제는 cyclooxygenase(COX)의 동형체(isoform)인 COX-1과 COX-2를 둘 다 억제하거나 또는 주로 COX-2만을 억제하여 prostaglandin 생성을 감소시키는 역할을 한다. COX-1은 혈소판, 위·장 점막 세포, 혈관 내피 세포 등에서 항상 일정하게 만들어진다. COX-2 생성은 염증 부위에 있는 세포에 의해 수 배 이상으로 증가한다. 여러 연구에 의하면 선택적 COX-2 억제제는 비선택적인 NSAIDs에 비해 심각한 위장관계 부작용의 발생 위험성은 현저하게 줄이지만 항염작용 정도는 차이가 없으며 치료비용은 15배 내지 20배 정도까지 더 비싼 것으로 알려져 있다. NSAIDs 사용에 따른 위·십이지장 궤양 발생의 위험 인자로는 75세 이상의 연령, 궤양의 과거 병력, 스테로이드 또는 항응고제와의 병용 투여, 고용량의 NSAIDs 투여, 두 가지 이상의 NSAIDs 병용 투여, 심각한 기저 질환 등이 있다.

궤양 발생의 위험 인자를 가지고 있는 류마티스 관절염 환자들에게 NSAIDs를 투여할 경우 이러한 위험성을 줄이기 위한 방법으로는 NSAIDs 대신 저용량의 스테로이드 투여, non-acetylated salicylate 사용, 선택적인

COX-2 억제제 사용, 위장관 보호 약제와의 병용 투여 등이 있다. 위장관 보호 약제로는 고용량의 H₂ blocker, proton-pump 억제제, 경구 프로스타글란딘 제제 등이 있다.

H₂-blocker를 투여하면 소화불량(dyspepsia)의 증상은 완하시킬 수 있으나 한 연구에 의하면 위장 증상이 없는 류마티스 관절염 환자가 NSAIDs와 저용량의 H₂ blocker를 복용하게 되면 NSAIDs 단독 투여에 비해 위장관 합병증 발생 빈도가 높다고 알려져 있다. 따라서 소화불량 또는 NSAIDs에 의한 궤양 발생을 예방하기 위해 H₂ blocker를 일상적인 투여는 추천되지 않는다. 최근에 시행된 선택적 COX-2 억제제와 비선택적 NSAIDs를 비교한 연구에서 선택적 COX-2 억제제를 투여받은 군에서 위장관 부작용의 발생은 현저하게 감소되었음이 확인된 바 있다. 그러나 선택적 COX-2 억제제를 사용할 때 몇 가지 유의할 점이 있다. 만일 항 혈소판제 투여가 필요한 상황이라면 COX-2 선택적 억제제는 비선택적 COX 억제제에 비해 혈소판 부착(adhesion)이나 응집(aggregation)에 미치는 영향이 없기 때문에 저용량의 aspirin과 같은 약제를 같이 투여해야 한다. 그런데 저용량의 aspirin을 투여하게 되면 선택적 COX-2 억제제에 의한 위장관 보호 효과가 상쇄될 수 있다. 한 연구에 의하면(VIGOR study) 선택적 COX-2 억제제가 비선택적 COX 억제제에 비해 급성 심근 경색의 발병율을 높인다고 알려져 있다. 일반적으로 NSAIDs는 심부

Table 3. Dosages, approximate time to benefit, and monitoring of toxicities of DMARDs in the treatment of RA

Drug	usual maintenance dose	approximate time to benefit	toxicity requiring monitoring	Baseline evaluation	system review/examination
HCQ	200 mg bid	2-6 months	macular damage	None unless patient is over age 40 or has previous eye disease	vision changes, fundoscopic & visual field/yr
SSZ	1,000 mg bid, tid	1-3 months	myelosuppression	CBC, LFT	myelosuppression, rash, photosensitivity
MTX	oral 7.5-20 mg/wk inj 7.5-20 mg/wk	1-2 months	myelosuppression, hepatic fibrosis, cirrhosis, pulmonary fibrosis or infiltration	CBC, Cr, LFT, Chest X ray, Hepatitis B & C serology in high risk patients	myelosuppression, shortness of breath, N/V, L/N swelling, potentially teraogenic
Leflunomide	10-20 mg/day	1-3 months	diarrhea, alopecia, rash, headache,	CBC, Cr, LFT hepatitis B&C serology	diarrhea, alopecia, liver, renal, gall bladder dis, teratogen delayed mens
Etanercept	25 mg sc 2 times/wk	a few days to 12 wks	none recognized	assess for infection or risk factors for infection	acute or chronic infection
Infliximab+MTX	3-10 mg IV/8 wks 3-5 mg IV/4 wks	a few days to 4 months	none recognized	assess for infection or risk factors for infection	acute or chronic infection
Azathioprine	50-150 mg/day	2-3 months	myelosuppression hepatotoxicity, lymphoproliferative ds	CBC, Cr, LFT	myelosuppression
Gold, IM	25-50 mg IM/2-4 wks	3-6 months	myelosuppression, proteinuria	CBC, Cr, urinary protein	myelosuppression, edema, rash oral ulcers, diarrhea
Gold, oral	3 mg bid	4-6 months	same as Gold IM	CBC, Cr, urinary protein	same as Gold IM
Cyclosporine	2.5-4mg/kg/day	2-4 months	renal insufficiency, anemia, hypertension	CBC, Cr, LFT, uric acid, BP	hypertrichosis, paresthesia, nausea gingival hyperplasia, edema, BP

진, 신증후군, 간경변과 같이 혈과 내 용적이 감소되어 있거나 serum creatinine이 2.5 mg/dL 이상인 경우에는 사용을 삼가해야한다.

2. 항류마티스 약제(DMARDs)

모든 류마티스 관절염 환자에게 항류마티스 약제 투여를 고려해야 한다. 비록 NSAIDs와 스테로이드가 증상을 완화시킬 수는 있으나 관절 손상은 계속 진행될 수 있다. 항류마티스 약제는 관절 손상을 줄이거나 예방할 수 있으며 관절 본래의 상태(integrity)와 기능을 유지시킬 수 있다. 류마티스 관절염으로 진단 받은 환자가 NSAIDs를 투여받아도 관절통, 조조 강직, 피곤함, 활동성 활막염이 계속되거나 ESR 또는 CRP이 지속적으로 상승하는 경우, 방사선허적 소견이 진행된다면 DMARDs 사용을 3개월 이상 연기해서는 안된다.

류마티스 관절염 치료에 이용되는 항류마티스 약제로는 hydroxychloroquine(HCQ), sulfasalazine(SSZ), meth-

otrexate(MTX), leflunomide, azathioprine, D-penicillamine, gold salts, minocycline, cyclosporine, etanercept, infliximab등이 있다(표 3).

DMARDs를 선택할 때는 여러 가지 면을 고려해야 하며 안정성, 편리성, 경제성등을 고려할 때 많은 류마티스 전문의들은 HCQ와 SSZ를 우선적으로 처방하고 매우 활동성이 있는 상태이거나 예후가 불량할 것으로 추정되는 환자들에게는 MTX 단독 또는 다른 DMARD와 의 병용 처방을 하는 경우가 많다.

1) HCQ

HCQ 단독 투여는 방사선허적인 변화를 늦추지는 못하나 초기에 사용하면 장기간 동안의 치료 성과(long-term outcome)가 매우 좋다고 보고되고 있다. 발진, 복부 경련, 설사 등이 드물게 나타나는 부작용이다. HCQ를 투여하는 동안 독성에 관한 정기적인 검사는 필요하지 않지만 가역적인 망막 독성을 예방하기 위해서

는 정기적인 안전검사가 필요하다. 망막 독성의 위험성은 일일 사용량이 6 mg/kg 이상일 경우 증가한다.

2) SSZ

SSZ는 HCQ보다 약물 효과가 빨라 때로는 투약 1개월 후부터 효과를 기대할 수 있고 반응이 있다면 4개월 내에 나타나므로 약제를 바꿀 것인가의 여부는 이 때 결정해야 한다. SSZ는 방사선학적인 악화를 늦출 수 있다고 알려져 있다. SSZ는 비교적 안전한 약제이나 오심, 복부 불편감 등의 부작용이 있을 수 있다. 이러한 부작용은 처음 투약시 저용량으로부터 시작하고 서서히 증량한다면 감소시킬 수 있다. 백혈구 감소증이 가끔 관찰되므로 정기적인 검사가 필요하다.

3) MTX

MTX는 류마티스 관절염이 활성화된 환자에게 우선적으로 사용되는 항류마티스 약제다. 구내염, 오심, 설사, 탈모 등이 부작용으로 나타날 수 있으나 folic acid나 folinic acid를 같이 투여하면 그 빈도와 증상을 감소시킬 수 있다. 간 질환, 신 기능 장애, 심한 폐 질환, 알코올 중독자 등에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다. MTX 사용에 따라 가장 흔히 나타나는 부작용은 간 효소의 증가이다. MTX 사용하는 동안 또는 MTX를 중단한 이후에도 간 효소가 계속 상승해 있다면 간 조직 생검이 필요하다. 심한 폐 독성의 부작용이 MTX 사용과 관련되어 MTX 사용 용량과 시기에 관계없이 드물게 나타나기도 한다. MTX는 태아 기형 형성과 밀접한 관련이 있으므로 가임 환자는 적절한 피임 대책을 마련해야 한다.

4) Leflunomide

Leflunomide는 MTX에 반응이 없거나 MTX 사용이 어려운 류마티스 관절염 환자에게 단독 투여 또는 MTX와 병합 투여할 수 있는 약제이다. Leflunomide 단독 투여시 약 5%, MTX와 병합 투여시 많게는 60% 정도의 환자에서 간 효소 상승이 관찰된다. Leflunomide도 태아 기형 형성 가능성이 높다. 폐쇄성 담도 질환, 간 질환, 바이러스성 간 질환, 심한 면역 결핍증, 부적절한 피임, rifampin 투여 중인 환자에게는 leflunomide를 투여해서는 안된다.

4) Cyclosporin

cyclosporin은 단독 투여로 효과를 볼 수 있으나 고혈

압, 투여 용량과 비례해서 발생하는 신 기능 저하 등의 부작용이 나타날 수 있다. 신 기능 손상 정도가 20% 미만이면 cyclosporin을 중단하면 신기능은 대부분 회복된다. 신 독성을 줄이기 위해서는 다른 항류마티스 약제들보다 조심스럽게 증량해야 한다. 많은 약제들이 혈액 내 cyclosporin의 농도를 상승시켜 신 독성의 위험성을 증가시킬 수 있다. cyclosporin은 불응성 류마티스 관절염 환자에게 사용하는 것이 바람직하다.

5) 항 종양 괴사 인자(anti-tumor necrosis factor alpha) 치료법

류마티스 관절염에서 임상적인 치료 효과가 입증된 생물학적인 제제로는 TNF- α 에 길항작용을 나타내는 두 가지의 형태의 약제가 사용되고 있다. 하나는 재조합 가용성 TNF-Fc 융합 단백질(ctanercept)이고 나머지 한 종류는 항 TNF- α 단일 클론 항체(infliximab)이다.

etanercept와 infliximab에 의한 효과는 매우 빨라 사용 2 주 후부터 호전되기도 한다.

TNF- α 는 감염 발생을 억제하는 데 관련된 싸이토카인이므로 항 TNF- α 치료제를 사용하면 감염 빈도가 증가할 수 있다. 따라서 이들 약제들은 감염 가능성이 있거나 결핵의 과거 병력이 있는 환자에게 주의깊게 투여해야 하며 현재 만성 감염이 있으면 절대 사용해서는 안되고 급성 감염이 있는 경우에는 일시적으로 투여를 중단해야 한다. TNF- α 는 종양 발생을 억제하는 역할도 하고 있으므로 항 TNF- α 치료제를 사용하면 종양 발생 빈도가 증가할 수 있으나 이에 관한 결론은 항 TNF- α 약제를 사용하지 얼마 되지 않아 정확한 판단을 내리기가 어려운 실정이다. 그리고 항 TNF- α 약제는 비경구적으로 투여해야하고 고가라는 단점을 가지고 있다.

6) 항류마티스 약제의병합 투여

항류마티스 약제를 단독으로 투여할 경우 증상을 완화시키거나 질병 진행을 억제하는데 실패하는 경우가 종종 있다. 이런 경우 항류마티스 약제를 병합 투여하면 효과를 기대할 수 있다. 예로 MTX와 cyclosporin 병합 투여는 MTX 단독 투여에 비해 좀 더 효과적이며 MTX, SSZ, HCQ 삼제 병합 투여는 MTX 단독 또는 HCQ, SSZ 병합 투여에 비해 독성이 증가하지 않으면서도 치료 효과는 더욱 좋다는 보고들이 있다.

앞으로도 새로 개발되는 약제들을 중심으로 한 병합 투여 효과에 관한 보고들이 계속해서 이어질 것으로 예상된다.

7) glucocorticoids

저용량의 스테로이드(<10 mg of prednisolone/일에 해당되는 스테로이드 투여)와 국소적인 스테로이드 투여는 활동성 류마티스 관절염 환자의 증상 완화에 매우 효과적일 수 있다. 최근 연구에 의하면 저용량의 스테로이드는 관절 손상 속도를 늦출 수 있다고 알려져 있다. 그러나 스테로이드는 골다공증, 고혈압, 체중 증가, 체액 저류, 당뇨병, 백내장, 조기 죽상 경화증과 같은 다양한 부작용이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

스테로이드에 의한 골다공증을 치료 또는 예방하기 위해서는 하루 1,500mg 정도의 calcium, 400-800 IU 비타민 D 섭취가 필요하고 경우에 따라서는 bisphosphonate와 같은 약제 투여를 고려해야 한다. 스테로이드를 관절 내 또는 관절 주변에 주사하는 것은 안전하고 효과적이며 경우에 따라서는 극적인 효과를 얻기도 하지만 일시적이다. 한, 두 관절에 류마티스 관절염이 악화된 경우에 경구 약물을 바꾸지 않고 스테로이드 관절 또는 관절 주변부 주사로 효과를 기대할 수 있다. 그러나 류마티스 관절염 치료 도중 관절 통증이 악화되는 것이 반드시 질병 악화 때문만이 아니라 관절 감염, microcrystalline 관절염등에 의해서도 발생할 수 있으므로 스테로이드 주사 전에 이런 상황을 배제해야 한다.

일반적으로 동일 관절에 3개월 이내에 스테로이드를 반복주사하는 것은 피해야 한다.

류마티스 관절염의 수술적 치료 (Surgical treatment of RA)

류마티스 관절염 환자가 극심한 통증을 호소하거나, 관절 운동 범위의 소실, 관절의 구조적인 손상으로 인한 기능 제한 등이 있을 때는 수술적 치료를 고려해야 한다. 수술적 치료 방법으로는 carpal tunnel release, synovectomy, resection of the metatarsal heads, total joint arthroplasty, joint fusion 등이 있다.

요 약(Summary)

류마티스 관절염은 만성적이며 점차적으로 진행되는 다발성 관절염으로 결국에는 상당한 장애와 경제적인 손실을 가져올 수 있는 질환이다. 관절 손상과 기능 소실을 예방하기 위해서는 조기 진단과 적절한 항류마티스 약제를 사용하는 것이 필요하다. 치료의 목표는 질병 악화를 멈추고 관해를 유도하는 데 있다. 비록 관해에 도달하는 환자는 드물지만 적절한 약물 또는 수술적 치료를 통해 많은 효과를 기대할 수 있다. 류마티스 관절염 환자를 치료하면서 전신적이고 규칙적인 질병 활성도의 평가, 환자 교육, 재활 치료, 항류마티스 약제 사용, 국소 또는 저용량의 스테로이드 경구 투여, 치료 효과에 대한 판정, 양호한 전신적인 건강 상태를 유지하는 것이 반드시 필요하다.