

류마티스 관절염 치료의 최근 경향

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김 호 연

서 론

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)은 원인이 밝혀져 있지 않는 자가면역 질환으로 대칭성, 파괴성 활막염과 때때로 여러 장기를 침범하는 특징이 있다. 대부분의 환자들은 만성 염증성 관절염이 관해기와 악화기를 겪으면서 서서히 관절 파괴가 진행된다. 때로는 관절 기능이 상실되거나 관절 불구를 초래하기도 하며 환자의 평균 수명도 감소 된다고 한다. 주로 30대 전후 인생의 활동기에 발병하여 신체 기능에 장애를 일으켜 “삶의 질”이 떨어지게 된다. 국가적으로는 근로 인력의 감소와 작업능력의 저하로 막대한 경제적 손실을 초래한다는 점이 이 질병의 중요성을 실감나게 한다. RA는 그 원인이 명확하게 밝혀져 있지 않아 근본적인 치료방법은 없지만, 최근 10여년 동안에 몇가지 의미 있는 변화가 있었다.

첫째 RA와 유사한 실험 동물의 발견으로 병인 규명과 치료접근에 큰 도움이 되고 있다(예: collagen induced arthritis, adjuvant arthritis 등등).

둘째 유전면역학 및 분자생물학의 발전으로 질병을 일으키는 물질 즉 질병 유발 유전자나 질병 악화 원인 물질의 단백질 구조를 밝혀내는 일이 가능하게 되었다(예 : 질병유발 유전자 내 epitope 발견).

셋째 새로운 면역 조절 물질의 발견과 이에 따른 면역 치료법의 개발이 급속도로 진행되고 있다(예 : Cytokines 발견).

이런 변화들로 RA에 대한 임상 접근은 과거의 고식적인 방법에서 새로운 길을 찾아야 하는 하는 전환기를 맞이하게 되었다. 그러나 만성 염증성 관절염에 대한 진단이나 치료법이 당장 달라진다는 것은 아니다. 과거부터 사용하여 오던 소염 진통제(NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)와 DMARDs

(disease modifying antirheumatic drugs)를 앞서 언급한 “변화”에서 얻은 지식을 활용하여 새로운 치료 접근이 필요하다는 것이다.

본 소고에서 최근 연구 보고되고 있는 RA에 대한 새로운 치료 접근을 요약 하고자 한다.

류마티스 관절염의 치료 접근

1. 질병 초기의 중요성

RA는 전체 성인 인구의 약 1% 정도가 발병하는 비교적 흔히 발견 할 수 있는 질병이다. 그러나 우리나라에서는 일반 개업 의사들이 흔히 보는 골관절염(퇴행성 관절염)이나 소화기계 질환 보다는 그 빈도가 훨씬 낮아 이 질환에 대한 치료 및 추적 조사 경험이 적은 편이다. RA의 진단 자체는 어렵지 않다. 양쪽 손목 관절에 부종과 통증이 오고 아침에 관절이 뻣뻣해지면 RA를 의심하게 된다. 가까운 병원에서 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)와 X 선 촬영으로 관절강 사이가 좁아 졌는지 혹은 뼈의 마모가 있는지를 확인하면 진단을 내리게 된다. 그러나 질병 초기에는 X 선 검사에서 아무런 이상이 없고 RF도 발견 되지 않는 경우가 많아 진단이 어렵고 다른 유사 관절염과의 감별 진단이 필요하므로 류마티스 전문의의 도움이 요구 된다. 발병 첫 1내지 2년에 관절 손상이나 관절 외 합병증이 많이 발생하므로 RA 환자들은 시기를 놓치지 않고 치료를 적극적으로 받는 것이 좋다¹⁾. 그러므로 소염진통제 부터 치료를 시작하여 반응이 없으면 순차적으로 DMARDs를 투여하고 다시 면역억제제를 병행하는 과거의 소위 pyramidal approach 법은 치료시기를 놓치는 경우가 있다. 특히 우리나라에서는 관절통을 감소시켜주는 여러 가지 민간요법이나 한방요법들이 널리 행해지고 있어 치료시기를 놓치고 관절 손상이 진행 된 후 비로서 병원을 찾는 경우

Table 1. RA 환자의 기초조사

주관적 소견	<ul style="list-style-type: none"> • Degree of joint pain • Duration of morning stiffness • Presence or absence of fatigue
이학적 소견	<ul style="list-style-type: none"> • Documentation of actively inflamed joints • Documentation of mechanical joint problems: Loss of motion, crepitus, instability, malalignment and/or deformity • Documentation of extraarticular manifestations
검사 소견	<ul style="list-style-type: none"> • ESR/CRP • Rheumatoid factor • CBC • Electrolytes • Creatinine • Hepatic panel • Urinalysis • Synovial fluid analysis • Stool guaiac
X-선 검사	<ul style="list-style-type: none"> • Radiography of selected involved joints

가 많은 것은 안타까운 일이다.

2. 환자의 평가와 치료 목표

RA 환자가 내원 하면 먼저 주의깊게 환자의 상태를 평가 하여야 한다. 관절통이나 조조강직 혹은 전신 피로감 같은 증상이 있는지, 질병 활동에 대한 객관적인 자료 즉 활막염이나 ESR 혹은 CRP치 증가 등이 관찰되는지 알아 보아야 한다. 관절염으로 일상 생활에 어느정도 지장이 있는지 관절 기능 장애 정도와 X선 소견과의 비교 그리고 눈, 폐, 혈관 및 기타 여러 관절의 장기에 병변이 있는지 조사 하여야 한다 (Table 1)³⁾. 이것이 나중에 치료 결과를 평가 하고 환자를 추적 조사 할 때 기초 자료가 된다.

환자의 병력을 자세히 기록하고 진찰을 주의깊게 하여야 한다. 환자와 의사의 포괄적인 평가, 압통과 부종 관절 수, visual analog scale에 의한 통증의 양적인 평가 그리고 환자의 기능적 분류 평가 등이 질병 경과를 추적하는 유용한 지표로 이용된다. RA는 아직 까지 완전 치유나 예방법은 없다. 그러나 질병 초기에 진단을 내려 알맞는 시기에 약제를 투여하여 관절 손

상을 감소시키고 질병의 진행을 막을 수 있다. RA 치료의 궁극적인 목표는 “완전 관해”를 유도하는 것이다. 완전 관해란 다음과 같은 사항이 완전히 소실되는 경우를 말한다.

- 1) 염증과 연관이 있는 관절통
- 2) 조조강직
- 3) 전신 피로감
- 4) 진찰상 활막염 소견 소실
- 5) X선 추적 조사에서 관절이나 뼈의 손상의 진행
- 6) ESR 이나 CRP 치의 상승

완전 관해 유도 전에는 꾸준히 치료를 계속 하면서 다음과 같은 사항에 치료 목표를 둔다.

- ① 질병 활동성 조절
- ② 통증의 간소화 소실
- ③ 일상 생활이나 일에 지장이 없도록 기능을 유지
- ④ 삶의 질 향상
- ⑤ 관절 손상 정도의 감소

3. RA의 치료약제 소개와 새로운 치료 경향

지난 10년 사이 RA 치료에 중요한 변화가 있었다. 과거 케양성 대장염 이나 암환자 화학 요법에 사용하던 sulfasalazine과 methotrexate 같은 약제가 RA 환자 치료에 널리 이용하게 되었다. 이 약제는 약의 효과가 수개월 이상 지나야 관찰되는 금제제나 hydroxychloroquine 같은 DMARDs 와는 달리 빠르면 2주에서 2개월 이내에 항 류마티스 효과를 나타내기 때문에 사용하기가 편리하다. 그리고 질병 관해율도, 물론 개인 차이가 있지만, 기존 약제보다 우수한 것으로 평가 받고 있다.

1) RA 치료약제 소개

RA의 약제는 크게 일차약과 이차약으로 나눈다.

(1) 일차약으로 NSAIDs들이 여기에 해당된다.

소염 작용과 진통 작용이 투약 후 빨리 그 작용을 나타낸다. 그러나 이런 약제는 질병의 진행과정을 억제시키거나 관절 파괴 등을 약화 시키지는 못한다. RA의 초기 치료에 관절통과 부종을 감소시키고 그 기능을 호전시키기 위해 NSAIDs를 사용하게 된다. 최근 이런 약제들의 부작용을 감소시키고 소염 진통 효과를 높이는 새로운 약제들이 많이 개발되고 있다. 그러나 이런 약제를 사용할 때 약의 효과와 부작용을 개개인에 따라 비교 분석하여야 한다. NSAIDs의 선택

은 가격, 작용시간, 환자의 나이, 함께 복용하는 약제 유무, 환자의 신장이나 간 등의 상태, 그리고 환자의 약제 선호도 등에 따라 결정하게 된다. 일반적으로 NSAIDs의 진통작용은 투약 즉시 그 효과가 나오지만, 염증을 감소시키는 작용은 1 내지 2주 지나야 나오게 된다. NSAIDs 사용에서 가장 문제가 되는 것은 위장관 부작용이다. 이 부작용을 감소시키기 위해 식후 바로 복용하기도하고 위장 보호제(prostaglandin 유도제⁴⁾, H2 수용체 차단제⁵⁾ 등)를 함께 투여하게 된다. 노인 환자나 소화성 궤양이나 위 장관 출혈의 병력이 있는 관절염 환자들은 더욱 주의를 요한다. 고혈압, 당뇨병, 심장, 간 및 신장 질환 환자들은 현재 복용하고 있는 약제와의 상호관계와 약제에 의한 신혈류 감소 등을 항상 고려하여 투약을 하여야 한다. 그리고 두 가지 이상 NSAIDs의 동시 투여는 부작용만 증가시킬 뿐 약 효과가 커지지 않는다는 사실을 명심하여야 한다.

(2) 이차약은 DMARDs들이다.

모든 RA 환자들은 이 약제들의 투여 대상이 된다. 활동성 RA는 앞서 언급 한바와 같이 질병 초기에 영구적인 관절 파괴가 일어나므로 NSAIDs 투여로 반응이 없는 경우 이차적으로 DMARDs 치료를 한다는 과거의 생각은 바꾸어 져야 한다고 생각한다. 이런 관점에서 DMARDs를 이차약으로 분류하는 것도 문제가 있다고 본다. 비록 NSAIDs와 스테로이드 투여로 관절통이 소실되고 다른 증상이 호전 되더라도 관절 손상은 계속되고 질병이 진행 될 수 있으므로 반드시 DMARDs 치료를 함께 하는 것이 추천된다. RA에서 DMARDs 사용목표는 관절 손상을 감소시키거나 예방하고 관절의 기능을 보전하는 것이다. 그리하여 RA 환자들의 건강 관리 비용을 줄이고 사회생활로 복귀시키는 데 그 목적이 있다.

지금까지 사용되고 있는 DMARDs는 효용면에서 몇가지 제한이 있다. RA 중 상당 부분의 환자들은 질병이 조절되고 있더라도 관절의 손상을 완전히 예방할 수 없다. 그리고 그 효과를 지속적으로 유지 시키기도 어렵고 약제의 독성(부작용)에 대한 문제가 해결이 되고 있지않다.

RA에서 DMARDs 치료 시기는 매우 중요하다. RA 진단 초기 대개 3개월 이내에 투약하는 것이 좋다³⁾. CRP나 ESR의 상승, 조조강직이나 관절염 증

상이 계속되면 DMARDs를 선택하여야 한다. DMARDs 치료 목표는 관절 손상이 일어나기 전에 시작하여 더 이상의 관절 파괴를 예방하는데 있다. DMARDs는 치료 후 1 내지 6개월이 지나야 임상적 반응이 나타난다. 치료 효과는 예측하기 어렵지만 환자의 약 2/3에서 그효과가 나타난다. RA환자에서 어떤 DMARDs를 선택하기 위해서는 여러 가지 영향을 주는 인자를 고려하여야 한다. 약물 투여의 편의성, 가격, 부작용 정도 그리고 투여 중 질병의 활동도 점점 및 하여야 할 정기검사 등을 고려하여야 한다. 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology)에서 제시한 약물 치료시 지침을 참조하는 것이 추천된다. RA 환자에서 어떤 DMARDs가 가장 좋은지는 환자 개개인에 따라 큰 차이가 있다.

① Hydroxychloroquine(HCQ) : DMARDs 중 비교적 부작용이 없는 무난한 약제로 초기 증상이 가벼운 환자에 많이 사용된다. 장기 투여시 가장 염려가 되는 부작용은 밤눈이 어두워지고 주변 시야의 감소 등이 동반되는 retinal toxicity이다. 이 부작용은 70세 이상의 고령 환자에서 약 800g 이상 복용하였을 때 잘 나타난다고 한다. 그러나 신장이나 간기능이상을 가진 환자는 눈 부작용의 상대위험도가 높아지므로 안과외사의 정기 검진이 요구된다⁶⁾. 대개 6개월 이상 투여 후 6개월 마다 시야검사를 일반 혈액 검사(CBC, 간기능 검사, 콩팥기능 검사 등)와 함께 실시 하는 것이 좋다. 다른 부작용으로 가벼운 위장관 장애, 근육염, 비 정상적인 피부 색소 침착 그리고 말초신경염 등이 있다.

② Sulfasalazine(SSZ) : 다른 DMARDs에 비해 치료 후 작용시간이 빨리 나타나는 약제이다. 부작용이 심하지 않는 안전한 약제 중의 하나로서 드물게 백혈구 감소, 혈소판 감소 혹은 용혈성 빈혈 같은 혈액 합병증을 조사하기 위해 정기적으로 CBC 검사가 필요하다. 투여 첫 6개월에 잘 동반되는 백혈구 감소⁷⁾는 약의 용량을 감소시키거나 투약 중단을 함으로서 회복된다. 혈액 합병증 외 피부 발진, 두통, 무드 변화, 그리고 기타 위장관 증상들이 동반 될 수 있다⁸⁾.

③ Methtraxate(MTX) : 류마티스 전문의 들이 가장 많이 사용하는 약제로서 다른 어떤 DMARDs 보다 효과가 뛰어나고 투약 중단을 적다. 이 약은 folic acid를 함께 투여함으로서 구강염, 오심 및 구

역, 설사 그리고 탈모 현상을 어느정도 방지 할 수 있다. 장기 투여시 간기능 이상이 가장 문제가 된다. 우리나라처럼 간염 바이러스가 만연 되어 있는 지역은 세심한 관찰을 요하며 정기적으로 간기능 검사를 하여야 한다. 투약 중 혹은 투약 중지 후 간 기능 이상이 발견 되면 간생검 조사가 요구되기도 한다^{9, 10)} 당뇨병 환자나 잦은 알코홀 섭취는 MTX에 의한 간합병증 빈도를 증가 시킨다. 신장기능이 감소되어 있는 관절염 환자에서의 MTX 장기 투여는 조혈기능 억제를 초래하여 빈혈, 백혈구 혹은 혈소판 감소를 경험 할 수 있다. 이런 경우 매 4 내지 8주 마다 신 및 간기능 검사와 함께 CBC가 필요하다. MTX 투여 중 드물게 호흡곤란과 함께 X 선 상 폐침윤이 발생하기도 한다. 그러므로 심 폐기능이 감소되어있는 폐 질환 환자들은 이 약제의 투여를 삼가는 것이 좋다¹¹⁾.

④ 금 제제 : 금 제제에서 주사용은 치료 효과가 비교적 뚜렷하나 처음 부터 약 20 주 정도는 매주 주사를 맞아야 하는 불편이 있다. 이런 불편을 없애기 위해 경구 투여 금제제가 나오고 있으나 효과가 투약 6개월 후에나 나타나고 효과도 주사제제만 못하다. 이

약제의 가장 뚜렷한 부작용은 빈혈, 혈소판 감소, 신장 기능 이상 그리고 폐 섬유화 병변을 일으키는 것이다. 소변검사와 혈소판 및 말초 혈액내 백혈구 수를 정기적으로 조사하여야 한다. 뇨 검사에서 혈뇨나 단백뇨 출현이 금제제에 의한 신장 합병증을 알아내는 중요한 지표가 된다¹²⁾.

⑤ D-Penicillamine(DP) : 투약 용량 조절이 용이하지 못하나 효과는 좋은 편이다. 간혹 근무력증, 루푸스, 근육근염 이나 Goodpasture's syndrome 같은 자가면역 질환이 합병되는 경우가 있다. 이 약은 소량(125-250mg/day)부터 투여하여 3개월 까지 750 mg 으로 서서히 약의 용량을 올리면 혈소판 감소증이나 단백뇨 등의 빈도를 감소를 시킬 수 있다. DP 투여시 종종 관찰되는 피부 발진, 구강궤양, 그리고 급속성 냄새 등도 장기 투여시 고려하여야 하는 부작용이다¹³⁾.

⑥ Azathiopurine(AZA) : 퓨린 유도체인 이 약은 DMARDs 중 비교적 강력한 면역억제제에 속한다. 조혈기능 억제에 잘 합병되므로 빈혈, 출혈 그리고 감염 등을 주의깊게 관찰하여야 한다. 그러나

Table 2. DMARDs 의 작용기전

Inhibits	AZA1	CSA	DP	Gold	HCQ	MTX	SSZ
Superoxide dismutase							++
PMN chemotaxis				+		+	
Dihydrofolate reductase						+	+/-
Cyclo-oxygenase, lipoxxygenase						+	+
Interleukin-1					+	+	
Interleukin-2				+			+
Other cytokines		+			+	+	
Tumour necrosis factor							+
Purines	+					+	
Thymidine	+					+	
Antigen presentation	+			+			
Monocyte activation			+				
Membrane activity			+				
Lypozymal activity				+			
T cell activation	+		+		+		
T-B cell interactions		+	+				
B cell activity	+		+	+		+	+
Other		+	+	+		+	+

¹AF = auranofin; AZA = axathioprine; CSA = cyclosporin A; DP=D-penicillamine; DST= gold sodium thiomalate; HCQ=hydroxychloroquine; MTX=methotrexate; SSZ=sulphasalazine. *(+) inhibition, (+/-) : Effect under special or unusual circumstances.

AZA의 가장 흔한 부작용은 위장관 장애로서 RA 치료 도중 투약 중지의 가장 흔한 원인이다¹⁴⁾. 현재 RA 치료에 흔히 사용하고 있는 DMARDs들의 작용기전을 Table 2에서 요약한다.

2) RA의 새로운 치료 경향

지금까지 사용하고 있는 DMARDs 들은 RA 진행을 조절할 수는 있어도 병을 완치 시키지 못한다. 이

런 이유 때문에 RA가 DMARDs 투여로 일단 “관해”가 오더라도 투약을 중단하지 못하고 일정한 유지량으로 계속 복용하여야 하는 불편이 있다. 실제로 많은 환자들이 DMARDs 투여 중단으로 재발(rebound flare)을 경험하고 있다.

최근 RA 약물치료는 새로운 국면을 맞고 있다. 첫째는 앞서 언급 한 바와 같이 질병 초기(3개월이내)에 적극적으로 NSAIDs와 DMARDs 함께 투여하여 관절 파괴를 방지한다. 그리고 관절통에서 해방되어 “삶의 질”을 높이기 위해서는 소량의 스테로이드 홀몬제를 자주 사용하는 경향이 있다. 둘째는 일차나 이차 병원에서 의뢰 하여오는, 치료에 잘 반응하지 않는 환자들은 DMARDs 병합투여를 하는 경향이 뚜렷해지고 있다¹⁵⁾. 비록 일부 임상 시험이 DMARDs 단독요법과 비교하여 효과는 뛰어나지 않으면서 부작용만 많이 나타난다는 보고가 있으나, DMARDs 병합요법의 증례는 급속히 늘어가고 있다. 가장 많이 사용하고 있는 병합요법은 MTX/HCQ, MTX/SSZ 그리고 gold/HCQ 등이다. 앞으로 어떤 병합요법이 가장 효과적인 지는 더 많은 임상연구가 필요하다^{15, 16)}. 참고로 문헌에 보고되고 있는 DMARDs 병합요법을 요약하고자 한다(Table 3).

Table 3. Combination Regimens of RA

Hydroxychloroquine + gold
Hydroxychloroquine + methotrexate
Hydroxychloroquine + methotrexate + azathioprine
Methotrexate + D-penicillamine
Methotrexate + oral gold
Gold + D-penicillamine
Gold + azathioprine
Gold + methotrexate
Gold + sulfasalazine
Cyclosporine + hydrochloroquine
Cyclophosphamide + azathioprine + hydroxychloroquine
Methotrexate + sulfasalazine
Cyclosporine + methotrexate

Table 4. Amino Acid Sequences Conferring RA Susceptibility

		67	74
0101 (DR1, DW1)	WNSQUKD	LLEQRRAAVD	TTYCRH
0401 (DR4, DW4)	K
0404 (DR4, DW14)
0405 (DR4, DW15)
1402 (DR6, DW16)

Table 5. Clinical Heterogeneity of RA

	Rheumatoid factor	Phenotype severity	Extra-articular manifestations	HLA-DRB1 genotype
Seronegative RA	-	-	-	01
	-	+	-	0404/0408
Seropositive RA	+	-	-	0401/X*
	+	+	-	04/01
Extra-articular RA	+	+	+	0401/0404(8)
				0401/0401
				0405/0405

*X-HLA-DRB1 alleles not associated with RA.

지난 5년간 분자 유전학의 발달로 RA susceptibility를 나타내는 아미노산의 구조(QK/RAA)가 명확히 알려지게 되었다(Table 4)¹⁷⁾. 이 유전자들은 RA 환자의 약 7-80%에서 발견되며 이런 군의 환자들이 관절 파괴나 관절 외 전신 합병증이 더 많이 더 심하게 발생한다는 사실이 밝혀졌다(Table 5)¹⁸⁾. 한국인은 서양인과 달리 HLA-DRB1*0405가 많이 발견되는 특징이¹⁹⁾ 있고 RA에 의한 관절 불구 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다²⁰⁾.

RA 예후 불량 인자 (poor prognostic factor)로는 젊은 여자에서 발병하는(early onset woman), 지속적인 다발성 관절염의 진행(unremitting course and bony erosion) 그리고 고역가 류마티스 인자(high titer of rheumatoid factor) 등이다. 여기에 RA associated alleles의 존재가 새로운 예후 불량 인자로서 알려지게 되었다. 이런 예후불량인자를 가진 고위험도 환자(high risk group)들은 그렇지 않은 RA 환자 보다 더 적극적으로 더 초기에 DMARDs 병합 요법이 필요하다고 본다. 특히 고역가 류마티스 인자와 RA associated alleles가 함께 있는 환자들에게 3 drug DMARDs combination therapy도 사용하는 의사들도 있으나 아직 믿을 만한 통계자료는 나오지 않고 있다.

생물학적인 치료 소개와 전망

RA의 원인과 병인에 대한 지식이 많아지고 부작용이 적은 새로운 NSAIDs 와 DMARDs 치료법들이 나오고 있으나 질병을 완전히 정지시키거나 영구적으로 관해를 유도 할 수 있는 치료법은 아직 개발되고 있지 않다. 최근 미국을 중심으로 세계 여러 연구소에서 단일크론 항체 생산기술 및 분자생물학의 발달에 힘입어 생물학적인 치료 개발이 급속도로 이루어지고 있다. 현재 분자 유전학적인 기법으로 대량 생산된 여러 가지 생물학적인 치료 물질들이 임상 연구 중에 있다. 기존 치료약제들 보다 더 효과가 있고 더 오래 그 효과를 지속하는 새로운 치료 물질 개발을 목표로 많은 노력과 연구가 경쟁적으로 이루어지고 있다.

RA 병인에 대한 지식 즉 HLA-DRBI allele 간의 RA와 연관이 있는 공통 Sequence motif (QK/RRAA)의 발견²¹⁾ 그리고 RA 원인 물질과의 분자구

조 유사성(molecular mimicry), 질병 발현 시 T 세포의 중심 역할과 활성화, 이때 함께 형성되는 monokine과 cytokine 들 등, 이런 연관 물질들이 생물학적인 치료 목표로 이용되고 있다.

현재 보고되고 있는 생물학적인 치료들을 간략하게 소개 하면 다음과 같다.

1. 세포표면에 대한 단일크론 항체

RA에서 항 T 세포 등에 대한 단일 크론항체를 주사하여 환자의 관절염 발현과 진행에 중심 역할을 하는 세포를 제거하는 방법이다.

현재 보고되고 있는 것으로는 항 CD4,²²⁾ 항 CD52 및 CD5²³⁾ 항체 치료가 있다. 말초 혈액이나 활막내 T 세포를 제거하는 치료법으로 현재까지의 임상시험 결과는 크게 만족스럽지 못하다. T 세포 제거만으로는 임상효과가 좋지 않은 이유는 아마도 남아 있는 monocyte 때문인 것으로 생각된다. 그리고 항체 자체의 독성이나 부작용(foreign body reaction)도 함께 해결되어야 할 문제로 지적되고 있다.

2. Cytokine이나 그 수용체에 대한 생물학적인 치료

RA 환자의 혈청과 활액에서 inflammatory cytokines, 특히 monokines들이 증가하고 T 세포에서 유리되는 cytokine들은 상대적으로 소량만이 발견되고 있다. 실제로 TNF 단일크론 항체를 투여하여 관절염의 진행을 호전시키고 항 CD4 항체로는 치료가 만족스럽게 되지 못하는 현상을 설명 할 수 있다. 그러나 믿을 만한 연구 결과에 의하면 비록 T 세포 유래 cytokine 들(IFN-gamma, IL-2, IL4, IL-10, and IL-12)이 비록 소량 발견 되지만 질병 초기에 염증 진행을 일으키는데 매우 중요하다고 한다. 즉 이들의 T 세포에 의한 염증이 결과적으로 monocyte/macrophage에 의한 cytokine을 증가시킨다고 한다. 그러므로 RA에 대한 생물학적인 치료는 질병 초기와 염증 진행 상태에 따라 치료제 선택이 달라질 수 있다고 본다.

1) IL-1 receptor antagonist 나 Soluble IL-1 receptor 치료는 IL-1의 생물학적인 작용을 억제시켜 초기 관절염의 진행을 억제시킨다^{24, 25)}.

2) Diphtheria toxin IL-2 fusion protein은 IL-2 수용체를 표현하는 활성화 T 세포를 제거하여 초기

염증을 억제 한다²⁶⁾.

3) Anti IL-6 단일크론 항체는 IL-6의 작용을 억제 시켜 염증 진행을 방해한다.

4) Anti TNF 단일크론 항체 및 recombinant receptor는 TNF의 작용을 억제하고 adhesion molecule의 표현을 감소시켜 염증 진행을 억제 시킨다²⁷⁾.

5) IL-10 투여로 항염증 cytokine 기능을 강화시켜 치료한다²⁸⁾.

3. Oral tolerance induction(경구 관용 유도)

항원 특이 관용(antigen specific tolerance)을 유도시키는 방법 중의 하나로 여러 실험 동물에서 자가면역 반응을 억제 시킨다고 알려져 있다. 특히 EAE(experimental autoimmune encephalomyelitis) 실험동물 모델에서 MBP(myelin basic protein)를 경구투여 하여 질병 발현을 억제 시키는 현상을 보고 하였다. 실제로 다발성 경화증 환자에게 bovine myelin antigen을 경구 투여 하여 MBP에 반응하는 T 세포의 감소를 보고하였다²⁹⁾.

경구관용은 소량의 항원의 투여시 면역억제(active immune suppression)가 일어나고 많은 양의 항원을 투여하면 무반응(clonal anergy) 상태가 유도된다. 경구 투여에 의한 면역억제는 IL-10, TGF- β 나 IL-4 같은 면역반응 억제 cytokine을 통해 자가면역 반응 세포의 기능을 조절하게 된다. 이때 gut associated lymphoid tissue 를 자극하는 항원은 주로 Th2 형의 반응을 일으킨다. EAE 뿐만아니라 홍채염, 근무력증, diabetes(in NOD mouse)³⁰⁾ 그리고 CIA(collagen induced arthritis) 실험 동물 등에서도 경구 관용이 보고되고 있다³¹⁾. 특히 RA 환자에서 Type II collagen 을 경구 투여하여 큰 부작용 없이 임상효과가 관찰 된 사실은 흥미 롭다. Type II collagen 소량을 경구투여 함으로서 Th2 형 cytokine이 형성되고 관절에 염증을 일으키는 Th1 형 cytokine 의 작용을 억제(down regulation)하여 염증진행을 억제시킨다고 설명한다²⁹⁾.

4. Gene therapy

항 염증 반응을 일으키는 단백질을, 예를 들면 cytokine이나 anticytokine 등등, 여러 가지 gene transfer technique(virus vector를 이용하거나 물리적인 방법

등)을 이용하여 관절염을 치료하는 방법이다. 아직 시험 단계에 있지만 관절염이 있는 곳에 직접 주입하여 쉽게 그 효과를 바로 관찰 할 수 있는 장점이 있다³²⁾.

5. 기 타

1) 항 HLA-DR 단일크론³³⁾항체, intercellular adhesion molecule-1에 대한 단일크론항체³⁴⁾

2) 새로 개발된 약제로 tanidap³⁵⁾, leflunomide³⁶⁾, cyclosporin A³⁷⁾, FK 506³⁸⁾, SK & F 106615³⁹⁾ 그리고 rapamycin⁴⁰⁾ 등이 있다.

3) Proteinkinase나 leukotriene 합성 억제제 등도 임상 시험 중이다⁴¹⁾.

앞으로 생물학적인 치료 전망은 질병의 원인물질을 명확히 규명 할 수 있는나에 따라 달라진다고 본다. 관절염을 일으키는 물질의 구조와 병리학적인 경로를 밝히면 이 원인 물질을 제거시키는 치료를 개발하게 된다. 그리고 이 반응 물질(epitope or mimotope)과 연관이 있는 유전자를 알아내어 그 방어 유전자를 발견 혹은 발현 시켜 치료 응용할 수도 있다. 부작용이 없는 새로운 생물학적 치료 물질을 개발하기 위해 분자 면역학에 대한 기술 축적도 요구된다. 끝으로 새로운 drug delivery system의 개발로 새로운 약제를 부작용 없이 효과적으로 이용하는 법도 연구되어야 할 과제이다.

REFERENCES

- 1) Michael J Plant, Jacqueline Saklatvala, Andrew A Borg, Peter W Jones, Peter T Dawes: *Measurement and Prediction of Radiological Progression in Early Rheumatoid Arthritis. The Journal of Rheumatology* 21(10):1808-13, 1994
- 2) LBA Van De Putte, PLCM Van Riel: *Rheumatoid arthritis. New trends in therapy. Clinical and Experimental Rheumatology* 13(Suppl 12): S27-230, 1995
- 3) American College of Rheumatology AD HOC Committee on Clinical Guidelines: *Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology* 39(5):713-722, 1996
- 4) Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS: *Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: A comparison of three regimens. Ann*

- Intern Med* 123:344-350, 1995
- 5) Sembler EL, Wu WC: Antiinflammatory drugs and gastric mucosal damage. *Semin Arthritis Rheum* 16:271-286, 1987
 - 6) Easterbrook M: Ocular effects and safety of antimalarial agents. *Am J Med* 85:23-29, 1988
 - 7) Keisu M, Ekman E: Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972-1989. *Eur J Clin Pharmacol* 43:215-218, 1992
 - 8) Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B: Sulfasalazine for rheumatoid arthritis: Toxicity for 774 patients monitored for 1 to 11 years. *BMJ* 293:420-423, 1986
 - 9) Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME: Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 37:316-328, 1994
 - 10) Bergquist SR, Felson DT, Prashker MJ, Freedberg KA: The cost-effectiveness of liver biopsy in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 38:326-333, 1995
 - 11) Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE: The relationship of pre-existing lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22:1043-1047, 1995
 - 12) Gordon DA: Gold compounds in the rheumatic diseases. In, *Textbook of Rheumatology. Fourth edition. Edited by WN Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia, WB Saunders, 1993*
 - 13) Edited by WN Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge: Jaffe IA: Penicillamine. In, *Textbook of Rheumatology. Fourth edition. Philadelphia, WB Saunders, 1993*
 - 14) Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA: Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis: A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum* 32:837-843, 1989
 - 15) MF Kahn: Aggressive therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 13(Suppl 12):S31-S34, 1995
 - 16) Paulus HE: Combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 23:1-91, 1993
 - 17) Toni I Evans, Jinfeng Han, Rovinder Singh, George Moxley: The Genotypic Distribution of Shared-Epitope DRB1 Alleles Suggests a Recessive Mode of Inheritance of the Rheumatoid Arthritis Disease-Susceptibility Gene. *American College of Rheumatology* 38(12):1754-1761, December 1995
 - 17) Winchester R: The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. Annotation: Excellent review on genetics in RA. *Adv Immunol* 56:389-466, 1994
 - 18) Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ: Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 89:220-224, 1992
 - 19) Ho-Youn Kim, Tai-Gyu Kim, Sung-Hwan Park, Sang-Heon Lee, Chul-Soo Cho, Hoon Han: Predominance of HLA-DRB1 0405 in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 54:988-990, 1995
 - 20) Ho-Youn Kim, Jun-Ki Min, Hyung-In Yang, Sung-Hwan Park, Yeon-Sik Hong, Won-Hee Jee, Sang-Heon Lee, Chul-Soo Cho, Tai-Gyu Kim, Hoon Han: The Impact of HLA-DRB1 *0405 on Disease Severity in Korean Patients with Seropositive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 3/9, s250, 1995
 - 21) Merryman PF, Crapper RM, Lee S, Gregersen PK, Winchester RJ: Class II major histocompatibility complex gene sequences in rheumatoid arthritis. The third diversity regions of both DR β 1 genes in two DR1, DRw10-positive individuals specify the same inferred amino acid sequence as the DR1 β 1 and DR1 β 2 genes a DR4 (Dw14) haplotype. *Arthritis Rheum* 32:251-8, 1989
 - 22) Van der Lubbe PA, Reiter C, Breedveld FC, Kruger K, Schattenkirchner M, Sanders ME, Riethmuller G: Chimeric CD4 monoclonal antibody cM-T412 as a therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36:1375-1379, 1993
 - 23) Nancy J Olsen, Raye H Gold, Grant W Cannon, Christopher G Jackson, W Joseph McCune, David A Fox, The Xoma Ra Investigator Group, Betty Nelson, Todd Lorenz, Vibeke Strand: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Anti-CD5 Immunoconjugate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology* 39(7):1102-1108, July 1996
 - 24) Lebsack ME, Paul CC, Marindale JJ, Catalano MA: A dose and regimen-ranging study of IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36:S39, 1993
 - 25) Drevlow B, Capezio J, Lovis R, Jacobs C, Landay A, Pope RM: Phase I study of recombinant human interleukin-1 receptor(RHUIL-1R)

- administered intraarticularly in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36:S39, 1993
- 25) Barbara E Drevlow, Rosa Lovis, Mary Ann Haag, James M Sinacore, Cindy Jacobs, Consuelo Bloosche, Alan Landay, Larry W. Moreland, Richard M Pope: *Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Type I in the Treatment of Patients with Active Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology* 39(2):257-265, 1996
 - 26) Sewell KL, Poures KP, Woodworth TG, Reuben J, Swartz W, Trentham Di: *DAB 486 IL-2 fusion token in refractory arthritis. Arthritis Rheum* 26:1223-233, 1993
 - 27) Paul P Tak, Peter C Taylor, Ferdinand C, Breedveld, Tom JM Smeets, Mohamed R Daha, Philip M Kluin, A Edo Meinders, Ravinder N Maini: *Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology* 39(7):1077-1081, July 1996
 - 28) Pia Isomaki, Reijo Luukkainen, Riitta Saario, Paavo Toivanen, and Juha Punnonen: *Interleukin-19 Functions as an Antiinflammatory Cytokine in Rheumatoid Synovium. American College of Rheumatology* 39(3):386-395, 1996
 - 29) Miller A Lider O, Weiner HL: *Antigen-driven bystander suppression after oral administration of antigens. J Exp Med* 174:791-798, 1991
 - 30) Khoury SJ, Hancock WW, Weiner HL: *Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis are associated with downregulation to inflammatory cytokine and differential upregulation of transforming growth factor beta, interleukin 4, prostaglandin expression in the brain. J EXP Med* 176:1355-1364, 1992
 - 31) Zhang ZJ, Davidson L, Eisenbarth G, Weiner HL: *Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. Proc Natl Acad Sci USA* 88:10252-10256, 1991
 - 32) Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell KL, Hafler DA, Weiner HL: *Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. Science* 261:1669-1670, 1993
 - 33) I Nita, SC Ghivizzani, J Galea-Lauri, G Bandara, HI Georgescu, PD Robbins, CH Evans: *Direct Gene Delivery to Synovium. American College of Rheumatology* 39(5):820-828, 1996
 - 34) Gonzalez-Gay MA, Nabozny GH, Bull MJ, Zannelli E, Douhan J, Griffiths MM, et al: *Protective role of major histocompatibility complex class II Ebd transgene on collageninduced arthritis. J Exp Med* 180:1559-64, 1994
 - 35) Arthur F Kavanaugh, Laurie S Davis, Lisa A Nichols, Stephen H Norris, Robert Rothlein, Linda A Scharschmidt, Peter E Lipsky: *Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1. American College of Rheumatology* 37(7):992-999, July 1994
 - 36) Leeming MRG and the Tenidap early RA group: *A doubleblind randomised comparison of tenidap versus auranofin plus diclofenac in early rheumatoid arthritis(RA). Clin Rheumatol* 13:355 (Abstract), 1994
 - 37) Domljan Z, Popovic M, Mladenovic V et al: *Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 36:S108(Abstract), 1993
 - 38) G Wells P, Tugwell Cyclosporin a in Rheumatoid Arthritis: *Overview of Efficacy. British Journal of Rheumatology* 32(Suppl 1): 51-56, 1993
 - 39) Trentham DE: *Novel immunomodulating and immunotherapies, and novel. therapies and strategies for inflammatory arthropathy. Current opinion in Rheumatology* 4(3):322-4, Jun 1992
 - 40) Jeremy N Bradbeer, Rasesh D Kapadia, Susanta K Sarkar, Hugh Zhao, George B Stroup, Barbara A Swift, David J Rieman, Allison M Badger: *Disease-Modifying Activity of SK&F 106615 in Rat Adjuvant-Induced Arthritis. American College of Rheumatology No. 3:504-514, March 1996*
 - 41) Carlson RP, Hartman DA, Tomchek LA, Walter TL, Lugay TR, Calhoun W, Sehgal SN, Chang JY: *Rapamycin, a Potential. disease-modifying antiarthritic dwy. Journal of pharmacology & enperimental therapeutics* 266(2):1125-38, 1993
 - 42) Cheryl L, Nickerson-Nutter, Eugene D Medvedeff: *The Effect of Leukotriene Synthesis Inhibitors in Models of Acute and Chronic Inflammation. American College of Rheumatology* 39 (3):515-521, March 1996