

생물학적 제제 사용 권고 안

가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과

주 지 현

생물학적제제란?

생물학적 제제는 유전자재조합 기술을 이용하여 만들어진 항체나 그와 유사한 생물활성 물질로서, 류마티스관절염의 발병에 관여할 것으로 생각되는 타겟물질이나 세포의 기능을 차단하는 역할을 함으로써 치료에 이용된다. 기존 항류마티스약제에 효과가 부족한 환자들을 대상으로 증상과 예후를 호전시킬 수 있어서 각광을 받고 있으며, 표적물질을 직접 차단하는 생물학적제제들의 연구와 실제 응용이 증가되고 있다. 현재 사용되고 있는 주요 생물학적제제들은 1) cytokine의 기능을 억제하는 약제와 2) 세포의 활성화를 억제하는 약제, 3) 소분자 화합물로 크게 분류된다.

1. 항cytokine 치료제

1) 항종양괴사인자 제제(Etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)

종양괴사인자는 우리 몸을 보호하는 중요한 역할을 하지만, 비정상적으로 조절될 때 염증반응을 유발하여 자가면역질환이 나타나게 된다. 항종양괴사인자제제는 생물학적 제제 중 가장 먼저 개발되어 사용되고 있는 약제로 종양괴사인자 기능을 억제하여 염증 유발 시토카인 생성을 감소시키고, 관절 내 림프구의 이동을 억제하며 관절 안의 혈관 생성을 감소시켜 효과가 나타난다. 항 종양괴사인자 제제는 주로 메토크세이트와 병행하여 사용한다. 항종양괴사인자제제는 약제에 따라 작용 기전 및 약물 용량 및 주입방법이 조금씩 다르다. Infliximab은 정맥 투여 약제로 주사 시 반응이 나타날 수 있는데, 두통, 오심, 두드러기, 가려움, 열, 호흡곤란이 생길 수 있으며 아세트아미노펜, 항히스타민, 단기작용 스테로이드 등을 사용하여 치료한다. Etanercept나 adalimumab은 피하 주사로

주사 부위의 통증, 발적, 가려움, 두드러기 등이 발생할 수 있으나, 발생빈도가 적고 약물을 중단할 만큼 심한 경우는 드물다. 약제에 대한 항체가 발생하여 면역 복합체를 형성하거나 과민증을 보일 수 있으며, 메토크세이트와 병용 사용하는 경우 infliximab과 adalimumab에서 항체 생성률을 감소시킬 수 있다. 최근에는 항 종양괴사인자 제제들에 대한 바이오시밀러(biosimilar) 제제들의 개발이 국내 제약사들을 중심으로 활발히 진행되어 현재는 진료 현장에서 함께 사용 중이며, 바이오시밀러 제제들은 기존의 오리지널 제제와 비교하여서 유사한 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다. 종양괴사인자는 육아종 발생에 중요한 역할을 하기 때문에 항종양괴사인자제제를 사용시 마이코박테리아 감염에 적절한 숙주방어를 하지 못해 결핵 발생의 위험이 높아진다. 따라서, 항종양괴사인자제제를 사용하기 전 잠복결핵 검사를 시행하여 치료하는 것이 권고된다. 국내에서는 잠복결핵의 선별검사로 투베르쿨린 피부반응 검사와 인터페론감마반응 검사를 실시하여 한 가지라도 양성인 경우 예방 치료를 권장하고 있다. 림프종 발생 비율이 약간 증가하는 연구 결과가 있으나, 고형 종양의 발생은 증가시키지 않는다. 심부전의 악화, 치료 초 기에 범혈구감소증 또는 재생 불량빈혈의 발생, 간독성 발생이 보고되어 적절한 모니터링과 주의가 필요하다.

2) Interleukin 6 표적 항interleukin 6 수용체 항체(tocilizumab)

Interleukin 6는 류마티스관절염의 발병기전에 중추적인 역할을 하는 시토카인 중 하나로, tocilizumab은 인간 유도 단클론 항체로 Interleukin 6의 수용성 수용체나 세포막 수용체와 결합하여 염증반응을 억제한다. Tocilizumab은 단독요법 또는 메토크세이트와 병용사용이 모두 가능하다. Tocilizumab의 흔한 부작용은 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치 감소, 콜레스테

를 수치 증가가 나타날 수 있다. 심각한 감염의 비율은 다른 생물학적제제와 차이가 없었으며, 장 천공, 연부 조직 감염이 종종 보고되어 이에 대한 주의가 필요하다.

2. 항세포치료제

1) T 세포 표적 *abatacept*

T 세포가 활성화되기 위해서는 T 세포 수용체에 주조직 적합복합체가 결합하여 발생하는 항원-특이 신호뿐 아니라 T 세포 표면의 CD28과 항원제시세포의 CD80/CD86의 결합에 의한 항원-비특이 이차신호가 필요하다. 활성화된 T 세포는 표면에 cytotoxic lymphocyte-associated antigen-4를 발현시키고, CD80/CD86과 결합하여 T 세포의 활성화를 억제하게 된다. 이러한 면역 메커니즘을 표적으로 만들어진 약제가 *abatacept*이다. *Abatacept*는 cytotoxic lymphocyte-associated antigen-4의 세포 외 domain을 면역글로불린 G1의 Fc 부위에 결합시킨 수용성 단백질로, CD80/86과 결합하여 T 세포의 활성을 억제 한다. 메토트렉세이트 치료에 불충분한 반응을 보이는 경우 사용하며, 단독 및 항류마티스제제와의 병용치료 모두 가능하다. 흔한 합병증은 두통, 상부호흡기감염, 인후두염 및 오심이다. 항체반응과 관련된 부작용은 보고되지 않았으며, 결핵의 발생 또는 잠복결핵의 활성화가 동물실험에서 발견되지는 않았지만, 실제 임상에서는 항 종양괴사인자 제제와 동일하게 치료 전 잠복결핵에 대한 검사 및 예방치료를 시행한다.

2) B 세포 표적 *rituximab*

*Rituximab*은 성숙한 B 세포의 표면에만 선택적으로 발현하는 CD20에 직접적으로 반응하여 B 세포를 제거하는 단클론 항체이다. *Rituximab*이 B 세포를 제거하는 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 항체 의존 세포독성 및 보체 의존 세포독성을 통해 세포자멸사를 유발하고 세포를 파괴시킨다. 이를 통해, B 세포의 항원제시세포 기능을 막고, 관련된 시토카인의 생성을 막아 T 세포의 활성을 억제시키는 것으로 알려져 있다. *Rituximab*은 항 종양괴사인자 제제의 치료에 반응이 없는 환자들을 대상으로 단독 및 메토트렉세이트와 병합 치료를 시행한다. 부작용은 주사 시 반응이 가장 흔하며, B 세포가 파괴되면서 다량의 시토카인이 방출되면서 나타나는 것으로 알려져 있다. 첫번째 치료 시 주입반응이 나타나는 빈도가 가장 높으며, 이후에는 점차 감소하는 것으로 알려져 있으며, *rituximab* 치료 전 스테로이드를 정맥 투여하면 발생을 예방할 수 있다. 드물지만 다초점 뇌백 질증후군이 발생

할 수 있으며, 심부전 환자, B형 간염, HIV 감염, 백혈구 감소증, 저감마글로불린혈증 환자에서는 주의 해야 한다.

3. 소분자 억제제

소분자억제제라는 새로운 약제는 류마티스관절염의 발생 기전에 기반하여 표적을 정하는 점에서 생물학적 제제와 유사하지만, 항체의 형태가 아닌 화합물의 형태로 제조되는 차이점이 있다. 따라서 표적합성 항류마티스 류마티스제제로 명칭되기도 한다. “Small molecules”은 1 kDa 미만의 화합물 분자로 세포 내에서 일어나는 다양한 염증반응을 차단하며, 반감기가 짧고, 생물학적 제제들과 달리 경구복용이 가능하고 제조 비용을 낮추는 것이 가능하다는 큰 장점이 있다. 대표적인 소분자억제제로 Janus activated kinase (JAK) 억제제인 *tofacitinib*이 많은 임상시험이 진행되어 임상에서 사용이 가능해졌으며, 국내에서도 승인이 되었다. JAK 분자는 염증성 사이토카인의 세포 내 수용체에 위치하여, 염증성 사이토카인의 신호를 세포 내로 전달하는 역할을 하며, *tofacitinib*은 JAK 분자 중에서도 JAK-1과 JAK-3을 차단하는 것으로 알려져 있다. 대표적인 임상시험 결과, *tofacitinib*은 항류마티스제 및 생물학적제제에 효과가 없는 환자를 대상으로 투여하였을 때에 모두 위약군에 비하여 효과적인 것으로 나타났고 *adalimumab*과 유사한 효과를 보이기도 하였다. 또한, *methotrexate*를 동반여부와 관계없이 모두효과를 보였다. 주로 보고되었던 안전성 관련 문제는 감염이었는데, 상기도 감염이 주로 보고되었고, 결핵 발생, 최근에는 대상포진의 발생과의 관련성 보고가 있었다. 또한, 콜레스테롤의 상승, 간 수치 상승, 혈구수치 감소 등의 관련성이 제시되었다. 국내 환자를 대상으로도 진행된 연구에서도 *tofacitinib*은 류마티스관절염의 방사선학적 진행에 효과를 보였다. 국내에서는 2015년 메토트렉세이트에 효과가 없는 중등도 이상의 활성도를 보이는 류마티스관절염 환자에서 단독 용법 또는 항류마티스제제 병용요법으로 승인이 되었다.

생물학적제제사용에 대한 국내 전문가 권고안

대한류마티스학회에서는 생물학적제제의 사용이 증가함에 따라 한국실정에 맞는 사용에 대한 전문가권고안을 마련하였다. 각종 외국의 가이드라인이 발표됨에 따라서 한국에서도 추가적인 사용가이드라인이 발표될 것으로 예상된다. 2018년 11월 발표된 권고안은 아래와 같다.

1. 생물학적 항류마티스약제는 류마티스 질환의 진단과 치료 경험이 있으며, 입증된 측정 도구를 사용해 질병활성도를 평가하고 부작용을 감시할 수 있는 류마티스 전문의가 처방해야 한다.
2. 생물학적 항류마티스약제를 사용할 때 환자에게 약제 관련 교육을 제공해야 한다.
3. 류마티스 관절염에서 일차적으로 전통적 항류마티스약제를 적절히 사용한 후에도 치료 목표에 도달하지 못한 경우, 특히 환자가 나쁜 예후 인자를 가지고 있다면 생물학적 항류마티스약제를 고려해야 한다.
4. 강직성 척추염에서 비스테로이드 항염제 등 기존 치료법 사용에도 불구하고 질병 활성도가 지속적으로 높은 환자에게 생물학적 항류마티스약제를 고려해야 한다. 일반적으로 중양괴사인자 길항제로 시작한다.
5. 류마티스 관절염에서 생물학적 항류마티스약제를 사용하는 경우 메토트렉세이트와 같은 전통적 항류마티스약제와 병용 투여해야 한다.
6. 강직성 척추염에서 척추 침범만 있는 경우 전통적 항류마티스약제 없이 생물학적 항류마티스약제를 단독 투여한다.
7. 류마티스 관절염에서 일차 생물학적 항류마티스약제 치료가 실패한 경우 다른 생물학적 항류마티스약제로 바꾸는 것을 고려해야 한다. 만약 한가지 중양괴사인자 길항제 치료에 실패한 경우 다른 종류의 중양괴사인자 길항제나 다른 기전의 생물학적 항류마티스약제의 사용을 고려할 수 있다.
8. 강직성 척추염에서 일차 중양괴사인자 길항제 치료가 실패한 경우 다른 종류의 중양괴사인자 길항제나, 인터루킨-17 길항제로 바꾸는 것을 고려해야 한다.
9. 염증성 관절염 환자에서 생물학적 항류마티스약제를 사용하기 전 질병의 활성도 및 손상 정도, 기능상태, 질병의 관절 외 전신증상, 감염, 종양과 심부전을 포함한 동반 질환, 예방접종 기왕력 및 가임 여성의 경우 임신상태에 대한 평가를 해야 한다.
10. 생물학적 항류마티스약제를 사용하기 전 반드시 활동성 결핵 및 잠복 결핵에 대한 선별검사를 시행해야 한다. 잠복 결핵이나 활동성 결핵이 진단되면 생물학적 항류마티스약제 시작 전 적절한 항결핵제 치료를 해야 한다.
11. 생물학적 항류마티스약제를 사용하기 전 B형 간염 여부에 대한 선별검사를 시행해야 한다. 활동성 B형 간염 또는 치료 받지 않은 만성 B형 간염 환자의 경우 생물학적 항류마티스약제를 시작하기 전에 반드시 적절한 항바이러스제 치료를 고려해야 한다.
12. 생물학적 항류마티스약제를 사용하는 환자에서는 질병의 활성도 및 손상 정도, 기능상태, 질병의 관절 외 전신증상, 동반 질환, 약제의 부작용 및 합병증에 대한 추적 평가를 해야 한다.