

관절염의 최신 약물 치료

박 성 환*

1. 골관절염의 약물 치료

골관절염의 내과적 치료에 대한 지침은 1995년 미국 류마티스 학회의 제안이 일반적으로 사용되어 왔다. 여기에서는 고관절과 슬관절 골관절염에 대한 미국 류마티스 학회의 2000 update를 소개한다.

Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update

골 관절염의 약물치료는 비약물 치료와 동반할 때 통증 조절에 있어서 더욱 효과적이다.

비약물 치료에 있어서 강조하고 있는 점은 자기 관리 프로그램(self-management program)에 참여하도록 유도하는 것이다.

골관절염의 치료에는 <Table 1>에 기술된 비약물 치료가 우선 고려되어야 한다.

약물치료에 있어서 경도 또는 중등도의 관절통의 조절은 비스테로이드성 항염제와 단순 진통제의 사용은 효과가 비슷한 것으로 알려져 왔으나, 최근의 보고들은 슬관절의 골관절염에 있어서 비스테로이드성 항염제가 관절의 통증 조절과 기능 유지에 효과적인 것으로 알려지고 있고 중증의 관

<Table 1> Nonpharmacologic therapy for patients with osteoarthritis

Patient education
Self-management programs (e-g., Arthritis Foundation Self-Management Program)
Personalized social support through telephone contact
Weight loss (if overweight)
Aerobic exercise programs
Physical therapy
Range-of-motion exercises
Muscle-strengthening exercises
Assistive devices for ambulation
Patellar taping
Assistive devices for ambulation
Lateral-wedged insoles (for genu varum)
Bracing
Occupational therapy
Joint protection and energy conservation
Assistive devices for activities of daily living

절통에는 비스테로이드성 항염제가 acetaminophen 같은 단순 진통제보다 더욱 효과적인 것으로 보고되고 있다. 그러나 경제적 비용, 효과, 부작용등을 고려할 때 골관절염의 초기치료로는 단순진통제 사용을 귀하고 있으며, 중등도 이상이 관절통을 가진 슬관절의 골관절염의 경우에는 관

* 가톨릭 의대 강남 성모병원 류마티스내과

절내 스테로이드 주사와 비스테로이드성 항염제를 우선 사용할 것을 권한다. 그러나 비스테로이드성 항염제 사용에 있어서 <Table 2>와 같이 상부 위장관 부작용의 위험도가 높은 경우에는 COX-2 specific inhibitor를 사용하거나 비특이성 비스테로이드성 항염제와 위장관 보호약제를 함께 사용할 것을 권하고 있다.

위장관 부작용의 위험도가 높은 경우는 <Table 2>와 같고, 약물치료는 <Table 3>과 같다.

<Table 2> Risk factors for upper gastrointestinal adverse events

Age ≥ 6.5
Comorbid medical conditions
Oral glucocorticoids
History of peptic ulcer disease
History of upper gastrointestinal bleeding
Anticoagulants

<Table 3> Pharmacologic therapy for patients with osteoarthritis

Oral
Acetaminophen
COX-2-specific inhibitor
Nonselective NSAID plus misoprostol or a proton pump inhibitor
Nonacetylated salicylate
Other pure analgesics
Tramadol
Opioids
Intraarticular
Glucocorticoids
Hyaluronan
Topical
Capsaicin
Methylsalicylate

* The choice of agent(s) should be individualized for each patient as noted in the text. COX-2 =cyclooxygenase 2; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug.

Misoprostol and proton pump inhibitors are recommended in patients who are at increased risk for upper gastrointestinal adverse events.

여기서 제시되고 있는 COX-2 specific inhibitor 에 대하여 간략하게 살펴보면 다음과 같다. NSAIDs의 주요 작용기전은 cyclooxygenase(이하 COX)를 억제하여 arachidonic acid로부터 프로스타글란딘(이하 PG)의 합성을 차단함으로써 발열, 부종, 홍반, 백혈구에 대한 화학주성(chemotaxis), 혈관 투과성 등을 낮춰 항염증 효과를 발휘하는 것이다. 대표적인 약물로 100여 년 전에 알려진 아스피린(acetylated salicylic acid)은 COX를 비가역적으로 억제하는 반면 다른 NSAIDs는 가역적으로 억제한다는 차이가 있다.

최근 COX 효소는 내재적 형태(COX-1)와 염증성 자극에 의해 유도되는 형태(COX-2)의 2가지 동종효소(isoenzyme)로 존재함이 밝혀졌는데, 전자는 내재적(constitutively)으로 발현되어 생리적 기능 즉, 위점막의 산 분비를 억제하고, 점액 분비를 촉진하며 위·식도 괄약근의 긴장을 유지하고 신혈관을 확장하여 체액 감소 시 신혈류량을 유지하는 등의 기능을 수행하는 PG 합성에 작용하는 것이고, 후자는 염증성 자극에 의해 유도되어 염증을 유발하는 PG 합성에 작용하는 것이다. 따라서 NSAIDs와 관련된 부작용은 주로 COX-1의 억제로 인해 발생되며 항염 효과는 COX-2의 억제에 기인하리라 생각된다. 기존에 알려진 NSAIDs는 대부분 COX-1과 COX-2 모두를 억제하는 반면 최근 연구가 활발히 진행 중인 rofecoxib나 celecoxib 등과 같은 COX-2만을 선택적으로 억제할 수 있는 약물은 위장관 부작용을 감소시키는 점에 있어 기존의 NSAIDs에 비해 뛰어난 장점이 있다고 할 수 있다. 모든 범위의 용량과 농도에서 COX-2는 억제하지만 COX-1에는 아무런 영향이 없는 약물을 COX-2 specific inhibitors라 부르며 rofecoxib 과

celecoxib 이 대표적 약물이다.

관절내 주사용 hyaluronic acid 제제는 비약물 치료와 단순 진통제에 반응하지 않는 골관절염 환자의 통증 조절에 사용되며 특히 비스테로이드성 항염제를 사용하기가 어려운 환자에서 추천된다. 작용기전은 불분명하지만 염증 매개 물질인 cytokine이나 PG를 억제하고, 연골 기질 합성과 연골 분해 억제, 신경 말단에서 통증의 직접적 보호작용등이 관련되는 것으로 알려지고 있다. 관절내 스테로이드 주사보다 효과는 천천히 나타나지만 효과는 훨씬 지속적인 것으로 알려지고 있다.

tramadol 은 중추 신경에 작용하는 경구 진통제로서 norepinephrine 과 serotonin 의 재흡수를 억제하며, 중등도 및 중증의 관절통 치료에 효과적인 것으로 FDA 공인된 약물이다.

비스테로이드성 항염제 사용이 어려운 신기능 저하 환자, COX-2 specific inhibitors 의 사용이 금지인 환자, 기타 약물 치료에 반응이 없는 환자에 사용된다. 오심, 변비, 졸림등의 부작용이 흔하다.

2. 류마티스 관절염의 약물치료

류마티스 관절염은 임상 증상과 경과가 대단히 다양하기 때문에 환자의 증상과 질환의 경과를 종합적으로 평가하여 치료 약제를 선택해야 한다. 치료 목표를 달성하기 위한 치료 방식에는 서로 다른 시도가 있었으나 최근에는 고식적인 pyramid방식인 단계적 치료법 대신에 강력한 조기치료와 다양한 복합화합요법이 도입되었다. 즉 과거에 하던 단계적 치료법은 경한 증상을 보이는 환자에서는 적당하겠지만, 대부분의 환자에서는 질병의 진행을 억제하지 못하였기 때문에 처음부터 강력한 치료가 필요하다는 주장이 대두되고 있다. 류마티스 관절염의 치료약제는 크게 3가지, 즉 소염진통제(NSAIDs), 항류마티스제제 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs),

부신피질호르몬제제로 구분할 수 있다.

1) Aspirin과 NSAIDs

이 계통의 약제들은 속효성으로 작용하고 임상 증상과 염증현상을 감소시키지만 질환의 경과를 바꾸지는 못한다. 주로 prostaglandin합성을 억제함으로써 항염, 진통작용을 나타내며, 중성구 기능 억제, 대식세포의 기능억제 등도 관여할 것으로 추정되고 있다.

NSAID는 여러가지 계열의 매우 다양한 약제가 개발되어 있으며, 각각 장단점이 있으나 전체적인 부작용과 치료효과는 서로 비슷하며 어느 약제가 타 제제에 비해 월등히 우수하지 않다. 현재까지 사용중인 NSAIDs는 대개 cyclooxygenase I을 억제하여 효과가 나타나며, 이 효소는 어느 조직에서나 발현하기 때문에 부작용도 위장관이나 신장의 장애를 비롯하여 다양하게 많이 나타났다. 그러나 이 효소의 아형인 cyclooxygenase II (COX-2)는 염증이 있는 조직에만 발현되고, 이 효소만을 선택적으로 억제하고 부작용의 빈도가 적은 COX-2 inhibitor (celecoxib, rofecoxib)가 기대를 모으고 있다.

2) Glucocorticoid

스테로이드는 가장 확실하고 빠르게 류마티스 관절염에 동반되는 활막염을 호전시킬 수 있는 유일한 약제이다. 또한 스테로이드가 관절염에 의한 골 파괴를 억제하는 등의 “disease-modifying 작용도 가지고 있는 것으로 생각된다. 문제는 이러한 장점에도 불구하고 스테로이드 장기 사용에서 오는 심각한 부작용 때문에 사용을 할 수가 없다는 것이다. 따라서 류마티스 관절염에서 고용량의 스테로이드를 사용하는 치료법은 이제는 더 이상 사용되지 않지만 현재에도 prednisolone 5mg 내지 10mg의 저용량을 아침에 한번 투여하는 치료법과 관절 내 주사법은 많이 사용되고 있다. 스테로이드가 필요한 경우는 첫째는 비스테로이드성 항염제에 의해 증상이 호전되지 않는 경우

그 작용이 서서히 나타나는 이차 약의 효과가 나올 때까지 스테로이드가 증상을 완화시켜 주는 역할을 한다.

둘째는 짧은 기간 동안 악화가 된 경우, 결혼, 입학시험 등과 같이 중요한 행사가 있을 때에 사용한다. 세 번째는 비스테로이드성 항염제와 DMARD를 적절하게 사용하였음에도 불구하고 관절염 조절이 안될 때 사용한다.

고용량의 스테로이드를 사용하는 경우는 대부분 생명을 위협하는 합병증, 특히 혈관염 같은 합병증이 있는 경우이다. 류마티스 관절염이 있으면 관절 주변에도 골다공증이 생기고 전신적인 골다공증도 많이 발생한다. 따라서 스테로이드를 사용할 때는 적은 용량이라도 이러한 부작용을 고려하여야 한다. 스테로이드를 이틀에 한번 투여하는 격일 요법을 사용하면 스테로이드에 의한 부작용의 위험이 줄어들기는 하나 류마티스 관절염 자체의 조절이 잘 되지 않는다.

3) 항류마티스 제제

DMARD는 시작 시기가 중요하다. RA가 진단된 환자는 3 개월 정도 NSAIDs 치료에 반응이 없으면, 즉 지속적 관절 통증 및 부종, 심한 조조 경직감, 활동성 활액막염, ESR, CRP의 지속적 상승이 나타나면 DMARD를 곧 이어 시작하는 것이 좋다. 관절의 손상이 오지 않도록 예방하는 것이 치료의 목적이므로 치료를 지연해서는 곤란하고, 이미 진찰 및 검사를 통하여 관절 파괴 및 활동성 활액막염이 확인된 경우는 바로 DMARD 투여를 시작한다. DMARD는 공통된 특성이 있다. 먼저 이들 약제는 대체적으로 임상적 효과가 나타나는데 NSAIDs에 비해 오랜 시간을 요구하고, 따라서 약제의 적절성 여부를 평가하는데도 상당한 기간이 소요된다. 다음으로 각각의 DMARD는 약제마다 특이한 독성 및 부작용이 있어 세심한 감독이 요구된다. 이런 약제 특이성으로 인해 환자의 전신 상태에 따라 약제의 선택

이 달라 질 수 있다. 환자 쪽에서 보면 약제 투여의 편이성, 약제 독성 추적 조사, 약제의 가격, 효과가 나타나기 까지 시간, 부작용의 빈도 및 심각성 등이 주요 고려 사항이다. 환자의 상태, 즉 순응 (compliance), 기존 질환의 유무 및 중등도, 예후 등과 의사의 약제에 대한 친숙성 및 경험이 약제 선택에 영향을 미친다.

(1) 항말라리아제

Hydroxychloroquine이나 chloroquine은 1950년대 초기부터 관절염 치료에 사용되어 왔으나 그 작용기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. 이 약제들이 충분한 혈장농도에 도달하기 위해서 약 3, 4개월이 필요하다. 항말라리아 약제는 류마티스 관절염과 전신성 홍반성 루푸스에 효과가 있는데 chloroquine의 효과는 hydroxychloroquine과 같으나 부작용이 조금 많은 편이다. 주 부작용은 소화장애, 피부발진, 시력장애, 망막병변 등이 있다. Hydroxy-chloroquine의 사용 용량은 1일 5-6 mg/kg/day(300-400mg/day)이고 이 용량에서는 망막의 변화는 거의 일어나지는 않지만 6개월마다 안과 검사를 하는 것이 권장되고 있다.

타 DMARD와의 병용 투여에 대해서는 gold 및 D-penicillamine과의 병용투여는 커다란 잇점이 없지만 Methotrexate (MTX)와의 병용 투여시는 MTX에 의해 나타나는 간 효소치의 상승 및 결절 형성을 줄여 줄 수 있다는 보고가 있어 임상에서 많이 사용되는 병용투여 방법이다.

(2) 금 제제

금은 1920년대부터 류마티스 관절염 치료에 사용되기 시작했다. 금은 임파구, 단핵구, 중성호구의 기능을 저하시키고 항체생산을 감소시킨다. 금은 주사용 (aurothiomalate)과 경구용 (auranofin)의 두 가지 형태로 사용할 수 있는데 주사용이 더 효과적이거나 부작용이 경구용에 비하여 많다. Auranofin은 1일 6mg(3mg bid)를

사용하며 주사제의 경우는 첫회에 10mg을 근육 주사하고 부작용을 유심히 관찰한 다음 (facial flushing, tachycardia, dizziness등), 이상이 없으면 둘째주부터 25mg을 주사하고 부작용이 없으면 그 다음 주부터 주사 총량이 1.0g에 도달하거나 효과가 나타날 때까지 매주 50mg을 주사한다. 이 시기가 지나면 환자의 상태를 보아가며 2주 혹은 1달에 1회로 주사 간격을 늘려 조절할 수 있다.

부작용으로는 단백뇨, 혈소판 및 호중구 감소증 등 신장 및 혈액계 이상이 나타날 경우 약제를 피하는 것이 좋으며 주사제의 경우는 유지 용량에 도달하기 전까지는 1-2 주 간격으로 CBC를 측정해야 하는 불편함이 있다.

(3) D-Penicillamine (DPN)

D-Penicillamine은 항체생산을 억제하고 과립구와 임파구의 작용을 억제함으로써 치료효과를 나타낸다. 보통 류마티스 관절염 때는 600-1500mg을 사용하는 데, 많이 사용할 경우에는 부작용의 가능성도 증가하게 된다. 부작용으로는 피부발진, 단백뇨, 혈뇨, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등이 나타날 수 있다. 사용 시에는 반드시 저용량부터 서서히 증량해 나가야 한다. 따라서 D-Penicillamine은 효과가 있기는 하지만 사용가가 불편하고 드물기는 하지만 종종 근무력증이나 Goodpasture's disease와 같은 심한 부작용이 나타날 수 있기 때문에 널리 이용이 되지는 않는다.

(4) Sulfasalazine

Sulfasalazine은 독성이 적고 조기의 경증 RA에서 효과가 있다. 이 약제는 장내에서 sulfapyridine과 5-amino salicylic acid로 분해된다. 작용기전은 활성화된 다형핵 백혈구에서 유리된 reactive oxygen species와 product를 제거하고, 혈소판에서 유래되는 여러 pros-

stanoids(leukotriene B₄, 5-HETE, thromboxane A₂) 형성을 억제하고 류마티스 인자 형성에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Sulfasalazine은 그 효과가 금이나 DPN과 유사한 것으로 알려져 있으며 사용 후 6 주정도 지나면 효과가 나타나기 시작한다.

부작용은 대개 사용을 시작한 지 처음 4개월 이내에 나타나는데 피부발진, 오심, 복통, 간기능 수치의 이상, 소변과 땀의 변색 등이 나타날 수 있다. 드물기는 하지만 골수억제 등의 소견도 있을 수 있기 때문에 혈액검사를 할 필요가 있다.

(5) Methotrexate (MTX)

MTX는 엽산과 비슷한 구조를 가진 물질로 dihydrofolate reductase라는 효소를 억제하여 DNA합성을 저해한다. MTX는 DMARD중 에서 가장 효과가 확실한 약제이다. MTX를 류마티스 관절염 환자에게 주당 7.5 내지 20 mg을 사용하였을 경우 금, 항말라리아 약제, penicillamine 등 보다 효과가 좋거나 같은 것으로 알려져 있다. MTX는 다른 항류마티스 약제에 비하여 효과가 나타나기 시작하는 시기가 1내지 2개월로 빠르고, 6개월에 최고 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 부작용으로는 식욕감퇴, 오심, 구내염 등이 흔한데 이 경우는 엽산을 같이 투여하면 증상이 호전된다. 가장 중요한 부작용으로는 간의 섬유화가 있는데 60%의 환자에서 간기능검사 수치의 증가가 관찰되지만 이러한 현상이 간 섬유화와 연관되어 있지는 않다. 간 섬유화는 드물게 보는 부작용이기는 하지만 대부분의 환자에서 methotrexate를 장기간 사용하기 때문에 간기능 검사, 때에 따라서는 간조직 검사도 실시하게 된다. 이러한 결정은 간 질환의 과거력, methotrexate의 용량과 사용시간, 다른 위험인자에 의하여 결정된다. 또한 3-5%에서 과민성 폐장염이 생긴다. 이 때는 코르티코스테로이드에 잘 반응한다. 간질환, 신장 기능 저하, 폐 질환이 있거나 술을 많이 마

시는 사람은 methotrexate사용의 상대적인 금기증이다.

실제적으로 흔한 문제는 약물투여 시작 후 중단하기가 어렵다는 점이다. 중단하면 6-8주내에 75 %에서 재발하고 다른 DMARD로 관절염을 다시 조절하기가 어렵다. 기회감염으로서 주폐포자충 폐염, 통증이 동반된 피하결절이 특히 손가락에 생긴다. 이 경우 colchicine이 효과가 있다. 또한 B세포 비호지킨 림프종이 MTX투여 중 발생할 수 있어 주의를 요한다.

(6) Bucillamine

D-Penicillamine과 화학적 구조가 유사한 약물로 일본에서 개발되어 1983년부터 Shiokawa 등에 의해 사용되기 시작되었고, 일본 국내에서 가장 많이 사용되는 DMARD중의 하나이다. 동물실험 및 임상실험에서 효과가 입증되었고, suppressor T cell 증가, T cell 증식억제, NK 세포활성도의 증가, 단핵구에서 IL-1분비 감소 등 여러 면역학적 효과가 알려졌다. 용법은 100mg/day부터 시작하여 서서히 200mg/day로 증량하여 사용하며 첫 수개월간 CBC, urinalysis을 매달 시행하여 pancytopenia, nephrotic syndrome발생에 대해 관찰을 요하지만 DPN에 비해 이런 부작용은 거의 나타나지 않는 것으로 되어 있다. 일부에서는 MTX와 병합투여시 더 좋은 효과를 보고하고 있다.

(7) Azathioprine

Purine analogue로 adenosine, guanine합성을 억제하여 DNA생성을 억제시킨다. 대개 1.5-2.5mg/kg/day(50kg 경우, 75mg-125mg)의 용량으로 사용한다.

(8) Cyclophosphamide

DNA cross linking작용이 있는 alkylating agent로 세포성숙의 모든 단계에 작용하는 약제

이다. 일반적으로 사용되는 경구 투여 용량은 1.5-2 mg/kg/day로 RA에서는 효과보다는 오히려 독성이 문제된다는 의견이 지배적이다. 흔한 부작용으로 골수억제, 생식기능 억제탈모증 등이 있으며 특히 방광염 및 방광암의 빈도가 높다는 보고가 있다. 따라서 RA에서 보편적으로 사용되지 않고 간질성 폐질환, 괴사성 혈관염 등이 합병된 경우에만 주로 사용된다.

(9) Cyclosporine

Cyclosporine는 임상적 효과가 증명되어 있으나 비용 및 비가역적인 신장독성의 가능성 때문에 제한되어 사용하고 저용량 (2.5-5.0mg/kg/day)으로 중증의 진행성의 RA이면서 다른 DMARD에 불응성일 때 사용한다. 최근 다기관 임상연구에서 MTX단독 투여와 비교하여 cyclosporin과 MTX병합투여군에서 관절염의 20%호전이 관찰되었고 부작용에서는 의미있는 차이는 없었다.

4) 생물학적 제제를 이용한 치료

(1) 항백혈구 치료 (anti-leucocyte therapy)

류마티스 관절염의 면역학적 발병기전으로 조직적합항원 class II (MHC-class II) 의존성 (dependent) T 림프구가 관여한다는 사실이 알려짐에 따라 T 림프구를 대상으로 한 치료법이 소개되었다. 우선 T 림프구의 수를 줄이기 위해 thoracic duct drainage, leukopheresis, total lymph node irradiation 등이 시도 된바 있으나 현재는 거의 이용되지 않고 있다. 이후로 T림프구의 표면에는 표면 항원인 CD4, IL-2R, CD7, CD5, CDW52 등이 있어 이들을 통해 T 림프구를 매개로한 면역반응이 일어나므로 표면항원에 대한 단일 클론항체를 결합시켜 T림프구를 파괴하거나 면역기능을 조절하여 면역 반응을 차단하는 방법이 활발히 연구되고 있으며 이 중 가장 활발히 진행된 표면 항원은 CD4이다. CD4 표면항원에 대한 항체를 사용시 공통적으로 림프

구 감소증을 경험하게 되는 데 그 기간은 실험 동물인 쥐의 항체 (murine anti-body)를 사용시 수일에서 수 주까지 지속되나 융합(chimerized) 항체를 사용하면 수 개월까지 지속되기도 한다. 그러나 백혈구 감소와 임상 양상의 호전과는 반드시 일치하지 않아 백혈구감소 이외의 다른 기전이 있을 것으로 추측된다. CD4대항 항체 사용시 부작용은 경미하여 발열, 두통, 혈액학적 변화 등이 관찰 되었으나 백혈구 감소에 따른 감염은 매우 드물게 보고되었다.

(2) 싸이토카인 치료

(treatment with cytokine therapy)

류마티스 관절염 환자에서 cytokine은 면역조절 작용을 통해 병 진행을 호전시키고 혈액학적 소견을 개선하기 위해서 이용되고 있다. 면역조절 작용의 목적으로 시도되고 있는 가장 대표적인 cytokine은 INF- γ 로 INF- γ 가 B림프구의 활성화와 이에 따른 항체 생성 억제, 활성화 되기 전의 (pre-activated) monocyte/macrophage에서 cytokine생성 억제 작용을 이용하여 1983년부터 임상연구가 시작되었다. 현재까지의 결과를 종합하면 INF- γ 투여로 스테로이드 용량을 줄일 수 있었으며 질병 활성도의 개선이 있는 것으로 보고되고 있다.

(3) 싸이토카인에 대한 항체를 이용한 치료

(antibodies to cytokine)

류마티스 관절염 환자의 활액에 다량으로 존재하여 질병 발생과 관련있다고 알려진 TNF- α , IL-1, IL-6 등과 같은 cytokine에 대한 단일 클론 항체를 사용하여 이들의 작용을 차단함으로써 치료에 응용하려는 노력들이 진행되고 있다. TNF- α 는 주로 macrophage/monocyte등에서 분비되어 류마티스 관절염의 염증 매개체로 중요한 역할을 담당하고 있으며 혈액내 농도와 질환 활성도, 빈혈과는 서로 밀접한 관련이 있다고 보

고된 바 있다. 직접적으로 TNF를 중화하는 약물은 TNF- α 에 대한 융합(chimeric, human/mouse) 단일 클론 항체로서 정맥 주사제인 infliximab 이 있다. Infliximab 은 75 %는 인간 단백질로, 25%는 쥐 단백질로 이루어진 chimeric monoclonal antibody 이다. 인간 단백질은 Fc 부위를, 쥐단백질은 가변부위를 구성하고 있다. 류마티스 관절염환자에게 투여한 결과 임상 증상의 호전과 함께 혈청내 CRP, serum amyloid, serum IL-6과 같은 검사실 소견의 호전이 있었다고 보고 하였다. 용해된 (soluble) TNF 수용체에 인간 IgG1의 Fc 부위를 부착시킨 유전자 재조합 연결 단백질(recombinant fusion protein) 인 Etanercept 는 1주일에 2회 피하 주사로 류마티스 관절염의 임상 증상 개선과 관절 손상을 막아준다는 여러 보고가 있다. 스테로이드, pentoxifylline, thalidomide등은 TNF의 합성을 일부 억제하여 류마티스 관절염에 효과를 나타낼 수 있다고 알려져 있다. 이외에도 IL-1과 IL-6의 작용을 차단하기 위해 단일 클론 항체를 이용한 치료 방법들이 소개되고 있다.

(4) 유착 물질에 대한 항체를 이용한 치료

(antibodies to adhesion molecules)

류마티스 관절염 환자의 활액에서 발견되는 염증 세포들은 혈액에서부터 이동한 것으로 혈관 내피의 ICAM(intercellular adhesion molecule)이 염증 세포의 CD18과 결합하여 염증세포가 혈관벽으로 빠져나와 관절내로 이동하게 되므로 단일 클론 항체를 이용하여 CD18과 ICAM-1의 결합을 차단하려는 방법이 시도되고 있다. TNF- α 는 강력하게 혈관 내피세포를 활성화 시켜 ICAM-1의 발현을 증가시키므로 TNF- α 와 ICAM-1의 차단은 공통적으로 백혈구의 이동을 억제하는 과정을 통해 면역조절 효과가 나타난다고 알려져 있다.

참 고 문 헌

(5) Oral tolerisation (경구 면역 관용 유도)
류마티스 관절염의 원인 물질 중 정상 인체에 서 항원성을 갖게 하는 물질로는 관절 연골에 풍부하게 함유되어 있는 제2형 교원질 (type II collagen)이 잘 알려져 있다. 1977년 Trentham 과 A.H. Kang 등에 의해 처음으로 실험동물에서 type II collagen을 피하 주입하여 류마티스 관절염과 유사한 다발성 염증성 관절염을 유발시킴으로써 type II collagen이 자가면역 반응을 일으킬 수 있다는 사실이 입증되었다. 사람 type II collagen내 면역작용을 주로 나타내는 펩타이드 (immunodominant peptide)로 보고되어 있는 아미노산 250에서 270 peptide (GPKGQTGKPGIAGFKGEQGPK)를 합성한 후 생쥐에 지속적으로 경구 투여하여 oral tolerance가 유도되는 것을 관찰하였고 1993년 Trentham등은 류마티스 관절염 환자에서 소량의 type II collagen을 매일 경구 투여하여 치료 효과가 있음을 보고하였다. Type II collagen의 경구 투여는 무엇보다도 그 동안 항류마티스 치료제가 갖고 있던 많은 부작용을 없앨 수 있어 이에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

(6) Leflunomide

isoxazole-based immunomodulator로서 다른 DMARD와는 달리 uridine monophosphate의 생산과 관련된 dihydroorotate dehydrogenase를 억제하여 활성화된 임파구의 성장을 억제하는 약물이다. 류마티스 관절염의 치료에 있어서 임상 증상의 개선과 치료효과가 인정되는 많은 보고가 있으며 미국, 영국등에서 널리 사용되는 약물이다. 국내에서는 아직 시판되지 않고 있다.

- 박성환 (1996). 류마티스 관절염의 약물치료. 대한 의사협회지, 39, 1272-1274.
- 박성환 (1999). 관절통의 원인과 치료. DMARD. 대한의사협회 1999년 종합학술대회 초록집.
- Fries, J. F. (2000). Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 39:30-35.
- Simon, L. S., and Yocum, D. (2000). New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. Rheumatology, 39: 36-42.
- _____. (2000). American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum, 43: 1905-1915.
- Golde, B., and Abramson S. B. (1999). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Rheum Dis Clinics North Am. 25: 359-372.
- Simon, L. S. (1999). Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Rheum Dis Clinics North Am, 25: 345-357.
- Wolfe, M. M. (1999). Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1888-1899.