

류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis) 약물치료의 최근 경향

김 호 연*

1. 개요

관절염(arthritis)은 류마티스란 말에서 비롯되었고, 류마티스는 희랍어 '류마(rheuma)'에서 유래된 말로 히포크라테스는 이를 '병을 일으키는 나쁜 액성물질'이라고 기술하였다. 즉 류마가 머리에 있으면 두통을, 폐에 오면 폐병을, 관절에 내려오면 관절통을 일으킨다고 믿어왔다. 19세기까지도 유럽에서는 류마티스란 관절통뿐만 아니라 '질병에 의한 고통이나 동통'의 의미로 사용되어 왔다. 지금은 류마티스 질환이란 관절통이나 관절염을 일으키는 질환을 통틀어 말하며 류마티스학이란 이런 질환의 원인과 병인 규명 및 치료를 연구하는 학문을 뜻한다.

관절염을 일으키는 가장 대표적인 5가지 질환은 골관절염, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 강직성 척추염 그리고 통풍이다. 관절염의 원인은 매우 다양하여 박테리아나 바이러스 같은 병원체 감염 뿐 만 아니라 유전적인 소인과 환경적인 원인 등이 복합되어 발병한다고 보고 있다. 최근 분자 생물학이 발달하면서 보다 자세한 자가면역반응 기전이 밝혀지고 있고 새로운 치료 약제들이 개발되고 있으나 아직 해결하여야 할 많은 문제들이 남아있다.

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)은 원인이 뚜렷이 밝혀지지 않는 자가면역 질환으로 대칭성, 파괴성 활막염과 때때로 여러 장기를 침범하는 특징을 가지고 있는 질환이다. 대부분의 환자들은 만성 염증성 관절염이 관해기와 악화기를 겪으면서 서서히 관절 파괴가 진행되며 마침내 관절 기능이 상실되거나 관절 불구를 초래하기도 한다. RA는 주로 30대 전후 인생의 활동기에 발병하여 신체 기능에 장애를 일으키므로 "삶의 질"이 떨어지게 된다. 주로 인력의 감소와 작업능력의 저하로 국가적으로 막대한 경제적 손실을 초래한다는 점을 이 질병의 중요성을 실감나게 하고 있다. 또한 류마티스 관절염 환자의 평균 사망률은 정상인구의 약 2배로 수명도 줄어든다는 점이 문제이다.

RA의 진단 자체는 어렵지 않다. 손, 손목이나 발, 발목 관절에 대칭적인 부종과 통증이 오고 아침에 일어나면 관절이 뻣뻣해져 있는 증상을 느끼면 RA를 의심하게 된다. 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)와 X선 촬영으로 관절주위 골다공 소견 혹은 뼈의 미란 여부를 확인하면 진단을 내리게 된다. 그러나 질병 초기에는 X선 검사에서 아무런 이상이 없고 류마티스 인자도 음성인 경우가 많아 진단이 어렵고 다른 유사

* 가톨릭대학교 의과대학 류마티스 연구센터

관절염과의 감별 진단이 필요하므로 류마티스 전문의의 도움이 요구 된다.

2. 류마티스 관절염 치료 목표와 평가 기준

RA 환자가 내원하면 먼저 주의 깊게 환자의 상태를 평가하여야 한다. 관절통이나 조조 강직 혹은 전신 피로감등의 증상이 있는지, 질병 활동에 대한 객관적인 자료, 즉 활막염이나 ESR 혹은 CRP치 증가 등이 관찰되는지 알아보아야 한다. 관절염으로 일상생활에 어느 정도 지장이 있는지, 관절기능의 장애정도와 X선 소견과의 비교, 그리고 눈, 폐, 혈관 및 기타 관절외 장기에 병변이 있는지 조사하여야 한다. 이런 자료가 나중에 치료 결과를 평가하고 환자를 추적조사 할 때 기초 자료가 된다. 다음으로 환자의 병력을 자세히 기록하고 진찰을 주의 깊게 하여야 한다. 환자와의 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 아직까지 완전 치유나 예방법은 없다. 그러나 질병 초기에 진단을 내려 알맞은 시기에 약제를 투여하여 관절 손상을 감소시키고 질병의 진행을 막을 수 있다. RA 치료의 궁극적인 목표는 “완전 관해”를 유도하는 것이다. 완전 관해란 염증과 연관이 있는 관절통, 조조강직, 전신 피로감이 사라지고 진찰상 활막염 소견이 소실되며 X선 추적 조사에서 관절이나 뼈의 손상의 진행이 중지되고 ESR이나 CRP치가 정상화 되는 경우를 의미한다. 완전 관해 유도 전에는 꾸준히 치료를 계속 하면서 질병 활동성 조절, 통증의 감소나 소실, 일상생활이나 일에 지장이 없도록 기능을 유지, 삶의 질 향상 그리고 관절 손상 정도의 감소에 치료 목표를 둔다.

류마티스 관절염의 치료 목적은 더 이상의 관절 변형의 진행을 방지하고, 통증을 감소시키며 근력과 지구력을 향상시켜 기능적인 능력을 최대

로 유지시켜 불구가 되는 것을 예방하고 질환과 관련된 사망률을 낮추는 것이다. 류마티스 관절염의 치료방법으로 약물치료, 물리 치료, 운동치료, 보조기 치료, 수술적 치료 등이 있다. 운동 치료의 장점으로는 well-being sense를 높이고, 지구력을 증진시키며, 관절가동범위를 유지, 증진시킬 수 있고, 사회적인 관계를 높일 수 있다는 것을 들 수 있으며 근력의 증가가 가장 큰 목적이 될 수 있는데, 근력의 증가로 충격의 흡수를 높일 수 있으며 관절의 안정성을 증가시켜 관절을 보호할 수 있다.

3. 류마티스 관절염의 약물 치료

지난 10년 사이 RA 약물치료에 중요한 변화가 있었다. 그것은 과거 케양성 대장염이나 암환자의 화학 요법에 사용하던 Sulfasalazine과 Methotrexate등의 약제가 RA의 치료에 널리 이용하게 되었다. 이 약제들은 효과가 수개월 이상 지나야 관찰되는 금제제나 항말라리아제 (hydroxychloroquine)와 같은 다른 DMARDs (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs)와는 달리 최대 2주에서 2개월 이내에 항류마티스 작용을 나타내기 때문에 빠른 효과를 기대할 수 있다. 그리고 특히 Methotrexate의 경우 질병 관해율이 기존의 약제들보다 우수한 것으로 평가 받고 있다. 현재 사용되고 있는 류마티스 관절염의 치료제로 다음과 같은 약제들이 있다.

1) 비스테로이드성 소염 진통제, Non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

이 약제들의 가장 큰 장점은 소염작용과 진통 작용이 투약 후 빨리 나타난다는 것이다. 그러나 질병의 진행과정을 억제시키거나 관절 파괴 등을 감소시키지는 못한다. RA의 초기 치료에 관절통과 부종을 감소시키고 관절 기능을 유지시키기 위해 NSAIDs를 사용하게 된다. 최근 이런 약제들

의 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 선택은 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 위궤양이나 십이지장 궤양에 의한 천공이나 장출혈등 생명을 위협할 수 있는 위장관 부작용이다. 이 부작용을 감소시키기 위해 식후 바로 복용하기도 하고 위장 보호제를 함께 투여하게 된다. 노인 환자나 소화성 궤양이나 위장관 출혈의 병력이 있는 관절염 환자들은 더욱 주의를 요한다. 그리고 고혈압, 당뇨병, 심장, 간 및 신장 질환 환자들은 현재 복용하고 있는 약제와의 상호관계와 약제에 의한 신 혈류 감소 등을 항상 고려하여 투약을 하여야 한다. 또한 두 가지 이상의 NSAIDs의 동시 투여는 부작용만 증가시킬 뿐 약 효과가 커지지 않는다는 사실을 명심하여야 한다.

최근 arachidonic acid 대사에서 COX효소(cyclooxygenase)는 2가지 동종효소(isoenzyme)로 존재함이 밝혀졌는데, 내재적으로 발현되어 생리적 기능을 수행하는 프로스타글란딘 합성에 작용하는 COX1과 염증성 자극에 의해 유도되어 염증을 유발하는 프로스타글란딘 합성에 작용하는 COX2이다. 따라서 NSAID와 관련된 부작용은 주로 COX1의 억제에 의해 발생되며 항염효과는 COX2의 억제에 기인하리라 추정되고 있다. 기존의 NSAID는 다소 정도의 차이는 있으나 COX1과 COX2 두가지 모두를 억제한다. 따라서 최근 COX2 만을 선택적으로 억제하는 약물이 개발되어 임상적으로 많이 사용되고 있으며 기존의 NSAID와 비교시 효과와 부작용 감소 면

에서 뛰어난 우수성을 보이고 있지만 까다로운 보협 기준과 가격이 비싸다는 문제점을 안고 있다.

현재 FRAdptj 승인된 COX2 억제제는 다음과 같다.

Celecoxib(1988), Rofecoxib,(1999), Valdecoxib(2001)

2) 이차 치료제 (DMARDs, Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs)

RA에서 DMARDs 치료 시작 시기는 중요하다. RA 진단 초기, 즉 3개월 이내에 투약하는 것이 좋다. CRP나 ESR의 상승, 조조강직이나 지속적인 다발성 관절염 증상이 있으면 DMARDs를 투여하여야 한다. DMARDs 치료 목표는 관절 손상이 일어나기 전에 투여를 시작하여 더 이상의 관절 파괴를 예방하고 감소시키는데 있다. 다만 DMARDs는 치료 후 1 내지 6개월이 지나야 임상적 반응이 나타난다는 단점이 있다. 치료 효과는 예측하기 어렵지만 환자의 약 2/3에서 효과를 보인다. 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 시행해야 할 정기검사 등을 고려하여야 한다. RA 환자에서 어떤 DMARDs가 가장 좋은지는 환자 개개인에 따라 큰 차이가 있다. 다음은 가장 흔하게 사용되고 있는 약제들에 대한 설명이다.

- (1) Hydroxychloroquine(HCQ) : DMARDs 중 비교적 부작용이 없는 무난한 약제로 초기 증상이 가벼운 환자에 많이 사용된다. 장기 투여 시 가장 염려가 되는 부작용은 밤눈이 어두워지고 주변 시야의 감소 등이 동반되는 망막독성이다.
- (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 말초혈액 검사가 필요하다.

- (3) Methotrexate(MTX) : 류마티스 전문의들이 가장 많이 사용하는 약제로서 다른 어떤 DMARDs 보다 효과가 뛰어나고 투약 중단율이 적다. 이 약은 엽산(folic acid)을 함께 투여함으로써 구강염, 오심, 구토, 설사 그리고 탈모 현상을 어느 정도 방지 할 수 있다. 장기 투여 시 간기능 이상이 가장 문제가 된다. 우리나라처럼 간염 바이러스가 만연되어 있는 지역은 세심한 관찰을 요하며 정기적으로 간기능 검사를 하여야 한다.
- (4) 금 제제 : 금 제제에서 주사용은 치료 효과가 비교적 뚜렷하나 처음부터 약 22 주 정도는 매주 주사를 맞아야 하는 불편이 있다. 이런 불편을 없애기 위해 경구 투여 금제제가 나오고 있으나 효과가 투약 6개월 후어나 나타나고 효과도 주사제제만 못하다.
- (5) D-Penicillamine(DP) : 투약 용량 조절이 용이하지 못하나 효과는 좋은 편이다. 간혹 근무력증, 루푸스, 근육근염 이나 Goodpasture's syndrome 같은 자가 면역 질환이 합병되는 경우가 있다. 이 약은 소량(125-250mg/day)부터 투여하여 3개월 까지 750mg 으로 서서히 약의 용량을 올리면 혈소판 감소증이나 단백뇨 등의 빈도를 감소를 시킬 수 있다. DP 투여 시 종종 관찰되는 피부 발진, 구강궤양, 그리고 금속성 냄새 등도 장기 투여 시 고려하여야 하는 부작용이다.
- (6) Azathiopurine(AZA) : 퓨린 유도체인 이 약은 DMARDs 중 비교적 강력한 면역억제제에 속한다. 조혈기능 억제에 잘 합병되므로 빈혈, 출혈 그리고 감염 등을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 그러나 AZA의 가장 흔한 부작용은 위장관 장애로서 RA 치료 도중 투

약 중지의 가장 흔한 원인이다.

- (7) 그 외에도 Cyclosporine A, Leflunomide, Bucillamine, Cyclophosphamide 등이 치료에 사용된다.

3) RA 약물치료의 최근 변화

최근 RA 약물치료는 새로운 국면을 맞고 있다.

첫째는 앞서 언급 한 바와 같이 질병 초기(3개월 이내)에 적극적으로 NSAIDs와 DMARDs 함께 투여하여 관절 파괴를 방지하고, 관절통에서 해방되어 "삶의 질"을 높이기 위해서는 소량의 스테로이드 호르몬을 자주 사용하는 경향이 있다.

둘째는 증상이 심하거나 치료에 잘 반응하지 않는 환자들에 대해 DMARDs 병합투여를 하는 경향이 뚜렷해지고 있다. 비록 일부 임상 시험이 DMARDs 단독요법과 비교하여 효과는 뛰어나지 않으면서 부작용만 많이 나타난다는 보고가 있으나, DMARDs 병합요법이 일반화 되어있다. 가장 많이 사용하고 있는 병합요법은 MTX/HCQ, MTX/SSZ 그리고 금제제/HCQ 등이다. Triple combination therapy(MTX/HCQ/SSZ)에 대한 연구결과가 최근 좋은 치료성적을 보이는 것으로 발표되어 초기에 심한 양상의 RA에서 치료에 적용하는 실정이다. 앞으로 어떤 병합 요법이 가장 효과적인 지는 더 많은 임상연구가 필요하다. 그러나 이러한 병합투여에도 불구하고 RA 치료는 전체 환자의 약 20%는 관해 없이 질병이 악화되고 있어 새로운 치료법의 개발이 요구되고 있다.

세 번째로 1998년부터 미국과 독일을 중심으로 단일 크론 항체 생산기술 및 분자생물학의 발달에 힘입어 생물학적인 치료제의 개발이 급속도로 이루어지고 있다. 현재 사용하고 있는 항 cytokine 제제를 소개하면 다음과 같다.

- (1) Etanercept (Enbrel) : 두개의 재조합 p75 수용성 TNF 수용체를 IgG Fc portion에 융합 시킨 단백 TNF 길항제로서

가장 먼저 개발되어 1998년 FDA공인을 받은 이래 임상적으로 많이 사용하고 있다.

- (2) Infliximab (Remicade) : TNF의 단일 클론 항체로서 쥐와 인간 IgG의 키메라형 항체로 1999년 FDA 공인을 받고 유럽을 중심으로 널리 사용 중이다. MTX 병용 요법은 infliximab 단독 사용 시 관찰되는 HACA(human anti-chimeric antibody)의 발현을 억제하고 infliximab으로 인한 치료 효과를 연장시키는 효과가 있어 단독 치료보다 권장되고 있다.
- (3) Recombinant human IL-1 receptor antagonist (Anakinra, kineret) : 30mg/day 또는 1.0mg/kg/day, 매일 피하주사로서 24주 치료 후 골미란의 호전을 보였으며 부작용은 주사 위치의 국소 종창, 발열 등이 있고 2001년 FDA에 공인되어 사용 중에 있다.
- (4) Adalimumab (Humira) : 완전 인간화 TNF의 단일 클론 항체로 2002년 FDA에 공인된 이래 현재 우리나라에서 강남성모 병원을 비롯한 여러 병원에서 이중 맹검 3상 임상 실험중에 있다. 현재 사용되고 있거나 어느 정도 임상 실험을 마친 단계에 있는 것은 위에 소개한 항 cytokine 치료제 외에 IL-6 길항제나 인터페론에 대한 연구가 진행중이며 IL-1ra와 항 TNF의 병용 요법도 좀 더 연구가 필요할 것이다. 또한 유전자 치료에 대한 연구도 상당한 진전을 보이고 있어 향후 병인을 선택적으로 억제하는 치료로서의 항 cytokine 치료가 치료 불응성인 경우 뿐 아니라 류마티스 관절염 치료의 새로운 근간이 될 가능성이 있으며 골관절염에 있어서도 보다 활발히 연구될 전망이다.

RA는 전체 성인 인구의 약 1% 정도가 발병하는 비교적 흔한 질병이다. 그러나 우리나라에서는 일반 개업 의사들이 흔히 보는 골관절염이나 소화기계 질환 보다는 그 빈도가 훨씬 낮아 이 질환에 대한 치료 및 추적 조사 경험이 적다. RA는 발병 첫 2년에 관절 손상이나 관절외 합병증이 많이 발생하므로 RA 환자들은 시기를 놓치지 않고 치료를 적극적으로 받는 것이 좋다. 이런 관점에서 볼 때 RA치료는 소염진통제부터 치료를 시작하여 반응이 없으면 순차적으로 DMARDs를 투여하고 다시 면역억제제를 병행하는 소위 피라미드식 치료법은 관절 손상을 예방하는 치료시기를 놓치는 경우가 생기게 된다.

아직까지 류마티스 관절염을 단번에 완치시키는 방법은 없고, 지금 치료하고 있는 약제보다 더 쉽고 빠른 치료도 없다. 그러나 완치방법이 없다는 것이 아무것도 할 수 없다는 것은 아니다. 완치에 가까운 치료는 가능하며, 실제로 그렇게 치료가 이루어진 경우가 많다.

그러나 아직 우리나라는 관절통을 감소시켜주는 여러 가지 민간요법이나 한방요법들이 널리 행해지고 있어 치료시기를 놓치고 관절 손상이 진행된 후 비로소 병원을 찾는 경우가 많은 것은 안타까운 일이다. 이러한 병에 대한 인식부족이나 부적절한 민간 한방 요법에 의한 치료의 지연을 방지하기 위해 지역사회 의사들과 보건 정책들의 변화들로 조기 진단과 치료에 대한 일반인들의 교육에 노력을 해야 할 것이다. 류마티스 관절염의 치료는 대개 수년에서 수십 년을 계속하여야 하며, 전문 의사의 의해 처방된 약물 치료와 계획된 운동과 물리 치료를 병행하는 것이 바람직하다. 담당의사의 지시와 처방도 중요하지만, 관절기능을 잘 보존하느냐 아니면 관절염으로 불구가 되느냐 하는 것은 무엇보다도 환자 자신의 역할이 중요하다.

4. 맺음말