

원 거

## 최근 RA와 관련된 임상 및 실험 논문의 경향

김영태 · 이재동 · 이윤호

경희대학교 한의과대학 침구학교실

### Abstract

## The direction of the study regarding the treatment of Rheumatoid Arthritis

Kim Yung-tae, Lee Jae-dong and Lee Yun-ho

Department of Acupuncture & Moxibustion,  
College of Oriental Medicine Kyung-Hee University

*Objective* : To research the trend of the study related to rheumatoid arthritis(RA) and to establish the hereafter direction of the study on RA.

*Methods* : We have selected 12 medical report about RA in Arthritis & Rheumatism and Journal of Rheumatology recently, reviewed them, and investigated their methods.

*Results & Conclusions* : The pattern of study was as follows: physical & serologic research in 2 articles, immunologic research in 7 articles, and genetic research in 3 articles. There is now evidence of the benefit of treatment early in the disease course and evidence of the impact of treatment on outcomes. New classes of therapeutic agents have also been introduced. Wherever possible, these revised guidelines are evidence-based. By the above results, it would be needed further research on RA mechanism related immunologic and genetic process

*Key Words* : rheumatoid arthritis, RA, immunologic process, genetic process

· 접수 : 2002년 7월 12일 · 수정 : 8월 1일 · 채택 : 9월 14일  
· 교신저자 : 김영태, 부산시 북구 덕천 2동 399-16 행림한의원  
Tel. 051-334-8484 E-mail : omd10776@netian.com

## I. 緒 論

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, 이하 RA)은 알려지지 않은 병인에 의한 만성, 전신성, 염증성 질환으로 대칭성, 미관성 활액막염 및 어떤 경우에 있어서는 관절외 증상을 수반하는 자가면역질환이다.<sup>1)</sup> 인구의 1~2%에서 이환되며 주로 30~50대의 여성에게서 호발하는 질환으로 여자에서 약 2~4배 많다.<sup>2)</sup>

이 질병의 발병원인 및 병인에 대하여 아직도 완전히 규명되지 못하였고, 또한 아직도 이 질병을 완치시킬 수 있거나 질병의 진행을 막을 수 있는 치료방법이 정립되지 않은 실정이다.

최근 분자 생물학, 생화학, 미생물학 및 면역학의 발달로 RA에 대한 개념은 최근 10여년 동안 많은 변화가 있었다.

첫째, RA와 유발물질들(type II collagen 및 Gp 39 등)의 발견과 실험동물로 분자 면역학적인 병인 규명과 치료접근에 발전이 있었다.(예: Type II collagen specific T cell 규명, Collagen induced arthritis, adjuvant arthritis 등) 둘째, 질병을 일으키는 유발유전자나 질병악화 원인물질의 단백질 구조를 밝혀내는 일이 가능하게 되었다. 즉 질병 유발 유전자(예: HLA-DR4내 disease susceptibility epitope)나 관절염 유발인자의 immunodeterminant sequence들이 밝혀지고 있다. 셋째 새로운 면역조절 물질(biological response modifiers)의 발견과 분자 면역치료법의 개발이다.(예: 세포표면 단일클론 항체, 항염증 관련 cytokines과 그 수용체 그리고 관련 유전자 전달체계 개발)

이상과 같은 연구동향의 발전으로 인해, 최근엔 면역학적인 그리고 유전학적인 임상 및 실험논문들이 RA 치료에 있어서 주종을 이루고 있다. 따라서 본 글에서는 RA의 치료에 관한 최신 임상 및 실험 논문을 ① Physical & serologic research, ② Immunologic research, ③ Genetic research를 통해 살펴보고, 이를 토대로 한의학적인 치료에 대한 임상이나 실험보고에 있어서 도움이 되고자 한다.

## II. 本 論

RA와 관련된 실험 및 임상논문은 2001년 이후의 SCI(science citation Index : SCI)중 Arthritis & Rheumatism과 J. of Rheumatology에 수록된 논문 중 12편을 대상으로 하여 Physical & serologic research 2편, Immunologic research 7편, Genetic research 3편으로 분류하여 연구 결과에 대하여 살펴보면 다음과 같다.

### 1. Physical & Serologic research

#### 1) RA의 초기 혈청양성반응에서의 치료<sup>3)</sup>

RA의 초기 혈청 양성반응에서 minocycline의 효능을 비교하기 위하여 DMARD인 hydroxy chorquine을 대조군으로 설정하여 2년째에 American College of Rheumatology(ACR) 50% 호전 (ACR 50)과 prednisone의 용량을 비교하였다. minocycline은 RA의 초기 혈청 양성반응에서 효과적인 치료제로서 ACR 50 반응에서 minocycline로 치료를 받은 환자가 hydroxychorquine로 치료를 받은 환자보다 성과가 있었으며 부신피질호르몬인 prednisone의 용량을 줄이는데 효과적이었다.

2) RA치료에서 methotrexate와 Interleukin-1 receptor antagonist인 anakinra의 결합치료<sup>4)</sup>

RA치료에서 methotrexate(MTX)와 결합된 anakinra의 효능과 안전성에 대해 실험한 논문으로 MTX만을 사용한 placebo group과 MTX에 anakinra 0.04, 0.1, 0.4, 1.0 or 2.0mg/kg을 결합한 group로 나누어 실험하였다. 12주째에 있어 ACR20으로 관찰한 결과 MTX와 결합된 5개의 group에서 MTX만을 사용한 placebo group보다 유의한 차이가 있었다.(P=0.001) 특히 anakinra 1.0mg/kg(46%; P=0.001)과 anakinra 2.0mg/kg(38%; P=0.007) 용량 group에서 placebo group(19%)보다 유의성이 높았다. 이상으로 보아 지속적인 활동성 RA에 있어 anakinra와 MTX의 결합은 안전하며, MTX 단용치료보다 복합치료가 임상적으로 큰 우위가 있었음을 나타내었다.

2. Immunologic research

1) RA에서 lymphocyte 증식과 cytokine 생산물에 대한 dexamethasone의 효과<sup>5)</sup>

dexamethasone(Dex)은 부신피질 호르몬으로 concanavalin-A(Con-A)에 자극된 peripheral blood mononuclear cell(PBMC)의 증식에 길항작용을 한다. Con-A 자극후에 lymphocyte 증식을 관찰하였는데, 그것은 Dex의 각각 다른 용량에서 억제되었다. Basal의 INF- $\gamma$  level은 대조군과 비교해서 약간 높았다. Con-A 자극은 기본증식에 비해 IL-4나 IN-6를 증가시키지 않았지만 IL-10은 유의성 있게 증가하였다. IN-6과 IN-10은 Dex  $10^{-6}$  M에 의해 유의성 있게 억제되었다. Con-A 자극은 TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ 를 유의성 있게 증가시켰다. 위 실험에서 Th1 cell은 RA 환자의 부신피질호르몬 저항을 관찰하는데 지표로 사용될 수 있다.

2) 활동성인 RA치료에 있어 CD4의 양은 anti-CD4 단일 클론제인 primatized의 효과를 입증하는 지표가 된다. 그러나, CD4의 결손과는 무관하다.<sup>6)</sup>

4주간 정맥주사로 placebo와 keliximab(40, 80, 120, 140mg/1주일에 2회, 240mg/1주일에 1회)처치 후 ACR 20 으로 평가하였다. study 1 group에서는 placebo와 keliximab 40, 80, 140mg/1주일에 2회를 사용하였는데 각각 19%, 42%, 51%\*, 69%\* (\*P<0.05)효과가 있었다. study 2 group에서는 80, 120mg/1주일에 2회, 240mg/1주일에 1회 사용하였는데 30%, 39%, 46%, 47%의 효과가 있었다. 2개의 group에서 CD+ T cell은 약 용량에 따라 독립적인 증가를 보였다. 그러나 CD4 결손에 있어서는 다른 양상을 나타내었다. 따라서 keliximab로 인한 CD+ T cell의 양은 임상반응에서 중요한 인자가 된다. 그러나 CD4 결손과는 무관하다.

3) RA초기와 재발관절염을 치료하지 않은 환자들에 있어 steroid hormone은 interleukin-6과 tumor necrosis factor와 관련하여 부적절하게 낮게 관찰되었다.<sup>7)</sup>

RA초기와 재발관절염(reactive arthritis: ReA)을 치료하지 않은 환자들에 있어 steroid hormones의 수치를 cytokines과 비교하고 cortisol 또는 dehydroepiandrosterone(DHEA)을 다른 adrenal hormones과 비교하였다.

RA환자들에게서는 IL-6, TNF, cortisol, and DHEA의 수치가 타군에 비해 높았고 ACTH와 DHEAS는 차이가 없었다. 그러나 RA와 ReA환자들은 건강한 사람에 비해 ACTH, cortisol, ASD, DHEAS 그리고 17-OH-progesterone의 수치가 IN-6과 TNF의 수치보다 현저하게 낮았다. 이 실험에서 RA 초기와 재발관절염을 치료하지 않은 환자들은 건강한 사람들에 비해 ACTH와 cortisol의 수치가

IN-6과 TNF의 수치보다 비교적 낮았다. 이 논문으로 염증과 관련하여 adrenal steroid 분비는 부적절하게 낮았다. RA와 ReA에서 hormone의 수치변화는 비슷하지만 RA 환자에게 steroid의 수정이 필요할 것이다.

#### 4) RA의 활성도에 있어 CD4+, CD57+ T cells의 관련성<sup>8)</sup>

RA환자의 말초의 CD57+ T cells의 빈도와 이학적 상태의 관련성을 평가하고 CD57+ T cells의 세포독성 분석에 대해 관찰하였다. RA의 임상적 평가는 modified Health Assessment Questionnaire (M-HAQ), joint score, face scale, and visual analog scale(VAS)을 통해 통증과 활동성을 평가한다. CD4+, CD57+ T cells의 빈도는 erythrocyte sedimentation rate(ESR)과 유의성 있는 관련성을 보였지만, CD8+, CD57+ T cells과 ESR은 관련이 없었다.

또한 CD4+, CD57+ T cells의 빈도는 mHAQ score, VAS 그리고 face scale에서 유의성 있는 관련성을 나타내었다. RA환자에서 CD3+ cells 중의 CD4+, CD57+ T cells의 빈도는 ESR과 유의성이 있는 관련성을 나타내었을 뿐 아니라 환자의 이학적 상태와 관련이 있다. CD4+, CD57+ T cells은 IFN- $\gamma$ 를 합성할 수 있고 RA의 면역학적 병인과 관련성을 가지고 있다.

#### 5) Cyclosporine은 rheumatoid synovocytes에서 만들어진 interleukin-10, interleukin-15 그리고 tumor necrosis factor를 선택적으로 조절한다.<sup>9)</sup>

활막세포에서 enzyme-linked immunosorbent assay를 통해 만들어진 인자는 IL-10, IL-15, and TNF- $\alpha$ 이다. cyclosporin A (CSA)은 IL-10의 생산을 증가시켰지만 IL-15, and TNF- $\alpha$ 의

수치는 용량에 따라 감소하였다. SA는 rheumatoid synovocytes에서 만들어진 생산물을 선택적으로 조절하고 cAMP-dependent pathway를 가진다.

#### 6) RA의 관절 파괴 진행에서 Interleukin 10(IL-10)은 관련이 있지만 IL-4 또는 interferon- $\gamma$ 는 관련성이 없다.<sup>10)</sup>

오직 IL-10이 RA의 경증 환자 중에서 유의성 있게 증가하였다. RA의 관절 파괴 진행에서 높은 IL-10은 보호되어야 할 것이다.

#### 7) Collagen induced arthritis(CIA)에서 anti-Fas antibody의 치료 효과<sup>11)</sup>

anti-Fas monoclonal antibody(Mab, RK-8) 치료는 CIA를 거의 완전하게 막았다. 관절의 부종을 감소시키는데 유의한 결과를 가져왔으며, 소염작용과 연골 손상을 억제하였다. anti-Fas Mab은 RA의 초기단계에서 유용한 치료방법이 될 것이다.

### 3. Genetic research

#### 1) 류마티드 관절염 활액막에서의 p53 종양 억제 유전자 변이<sup>12)</sup>

류마티드 관절염 환자에서 얻어진 활액막 조직에서 p53 종양억제 유전자의 변이 유무를 분석하고자 한다. 면역 조직학적 분석에서 13명의 류마티드 관절염 환자의 표본 중 6예에서 DO-1 단클론성 항체의 염색에 대해 양성이었다.

p53 유전자 염기 서열 분석 결과 퇴행성 관절염 환자의 표본에서는 변이가 일어나지 않았으나, 13명의 류마티드 관절염 환자의 표본 중 4예에서 변이가 관찰되었다.

변이는 codon 177 (CTG to CTA, G→A), 277 (TGT to TGC, T→C)에서 검출되었고 2예에서는 codon 237(CAT to TAT, C→T)에서 변이가 관찰되었다. p53의 돌연변이는 염증반응에 의한 결과

로 류마티드 관절염의 병인에 영향을 줄 것으로 사료된다.

## 2) p53 codon 72 polymorphism and rheumatoid arthritis.<sup>13)</sup>

p53 codon 72 polymorphism와 RA에 대한 감수성에 대한 관련성을 살펴보고자 하였다.

RA환자 114명과 건강한 사람 114명의 p53 codon 72의 유전자 배열을 분석하고 유전자 타입과 관련된 Clinical/serological 징후를 분석하였다. 결과, p53 codon 72의 유전자 배열에서 RA 환자와 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

임상적으로도 발병 당시의 연령에 유의한 차이가 없었다. ESR, CRP, RF titer, extraarticular and cervical spine 관련성, 관절수술의 빈도 등에서도 차이는 나지 않았다. 이상에서 p53 codon 72 polymorphism와 RA에 대한 관련성은 나타나지 않았다. RA의 병인에서 p53 돌연변이의 역할을 밝혀내는데 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## 3) RA에 있어 HLA-DR 대립유전자의 영향 : 아르헨티나 환자의 감수성과 심각성<sup>14)</sup>

RA 환자에 대한 공통된 면역인자의 빈도에 대해 살펴보고 이 질환을 가중시키는 대립유전자의 존재에 대해 살펴보고자 한다. 양손의 방사선 자료를 Larsen's의 방법으로 평가하였다. HLA-DR 대립유전자는 PCR-SSP를 이용하였다. DR4는 RA환자에게서 더 많은 빈도를 나타내었는데, RA환자에서는 70/140의 50% 대조군은 47/202의 23.27%를 나타내었다. DR4 아형 중 \*0404와 \*0401이 가장 많이 발견되었다.(37.7%와 29%) 방어적인 역할을 하는 DR3와 DR11은 대조군에서 RA 환자군보다 통계적으로 유의성이 있었다.

방사선 평가의 중등도에 따라 2개의 그룹으로 나누어 보면 QKRAA와 QRRRA 구조를 가진 대립유

전자의 빈도는 두 개의 그룹에서 유사하였다. 아형 중 아주 적은 빈도에도 불구하고 \*1001가 종종 그룹에서 유의성 있는 빈도를 나타내었다.(P=0.03)

이 결과는 코카서스인에게서 관찰한 것으로 라틴 아메리칸 계열과는 다르다. 하지만 종종 질환을 일으키는 많은 공통된 대립유전자를 찾지는 못하였지만 아형 중 \*1001가 낮은 빈도에도 불구하고 방사선적 손상이 있는 환자에서 유의성 있게 관찰되었다.

## Ⅲ. 考 察

### 1. 西洋醫學的 考察

류마티스 관절염은 원인 불명의 만성염증성 질환으로 관절내 활막의 염증이 기본병변이며, 이 염증은 서서히 진행되어 관절내 연골, 연골하뼈 및 관절주위 연체조직의 파괴를 초래한다.<sup>15)</sup> 류마티스 관절염은 전세계에 걸쳐 분포하며, 전 인구의 약 1%가 이 병에 이환되어 있다. 그러나 이 병의 발병원인 및 병인에 대하여는 아직 완전히 규명되지 못하였고, 또한 아직도 이 질병의 진행을 막을 수 있는 치료법이 정립되지 않은 실정이다.<sup>15)</sup>

최근 생화학, 분자생물학, 미생물학, 및 면역학의 발달로 류마티스 관절염에서의 염증반응의 활성화와 증폭의 기전들이 점차 규명되고 있다. 현재 류마티스 관절염은 Class II MHC 유전자와 밀접한 관계가 있으며, 원인불명의 항원들에 의한 대식세포, T 및 B 임파구들의 증식과, 이들 세포들의 생산물인 cytokines 과 면역글로불린에 의해 염증이 발생하게 되었다. 이 염증은 활액세포의 활성화와 증식을 초래하고 관절연골, 연골하뼈, 건 인대를 파괴시킨다.<sup>16)</sup>

HLA-DR4 와 RA와의 연관성은 오래전부터 잘

알려져 있다. 지난 5년간 분자유전학의 발달로 HLA-DR4와 DR1 분자 구조내, 특히 항원과의 결합 장소인 3rd hypervariable region에 RA susceptibility를 나타내는 공통 아미노산의 구조(QK/RRAA)가 밝혀지게 되었다.(Shared epitope hypothesis) 이 유전자들은 이러한 common epitope를 공유하여 RA 원인항원과 결합하여 질병발현의 빈도와 관절 파괴를 더 심하게 일으키는 것으로 밝혀졌다.

우리나라 RA 환자에서도 HLA-DR4 아형 중 HLA-DRB1 \*0405가 가장 많아 서양인 유전자인 DRB1 \*0401 혹은 \*0404 등과 형태학적으로 차이가 있으나 common epitope는 동일한 것으로 나타났다. RA 환자의 약 70% 이상은 이러한 epitope sharing이 있고 이런 군의 환자들이 관절 파괴나 관절외 전신합병증(extraarticular manifestation)이 더 심하게 발생한다.

### 1) 原因 및 病理

RA의 原因은 아직 확실하지 않은 상태이나, 일반적으로 假說的인 原因이 제시되어 있으며, 주로 感染說과 비타민의 결핍증, 호르몬 부조화설과 免疫學的 異常 反應 등을 설명한다.<sup>17)</sup> 그러나 다른 한편에서는 宿主의 遺傳的 因子, 免疫調節의 非正常과 自家免疫, 微生物感染의 지속된 자극 등의 3가지 分野에서 研究가 進行되고 있으나 주로 遺傳的인 문제점에서 免疫學的으로 原因을 설명하고 있다.<sup>18)</sup> RA의 遺傳的 感受性은 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아에게 好發되는 것으로 보아 家族的인 發生과 關係가 있는 듯하다. 主要한 組織 適合性 複合體(major histocompatibility complex, MHC)인 HLA(human leukocyte antigen)-DR4는 대부분 RA 환자에게서 의미있게 증가하며, HLA-DR4의 출현은 류마티스인자의 역가, 調節의 破壞, 류마티스 폐질환, Felty '씨 증후군과 강한 연관성을 보이고 있다. 특히, EBV(Epstein-Barr Virus)는 류마티

스인자를 포함한 自家免疫抗體의 生成을 자극할 수 있는 polyclonal B cell의 活性體로서, EBV에 감염된 B세포에서 表現되는 核抗原에 대한 抗體는 대다수의 RA 환자에게서 출현되고, 다양한 특이적인 免疫反應이 RA 환자에게서 발견이 된다. 최근에 EBV蛋白質은 RA의 민감성과 關係가 있는 HLA-DR4 분자와 같은 5개의 아미노산을 공유하는 것으로서 “分子性 흉내(molecule mimicry)”의 가능성을 높이고 있다.

염증과정에서 體液性 免疫과 細胞性 免疫이 관여하는데, RA의 滑膜炎에서 이 면역기전의 역할이 계속 제안이 되어져 왔으며 지지를 받고 있다. 細胞性 免疫機轉으로서 DR+cell에 의해서 출현되는 不明의 抗原에 의해서 침윤된 T림프구가 계속적으로 活性化되어 T림프구에서 유도된 lymphokines이 炎症의 발생과정에 중재역할을 하며, T림프구에 의해서 활성화된 단핵세포나 대식세포의 상호작용에 의하여 생산된 IL-1은 滑膜細胞를 자극하여 collagenase와 PGE2 생산을 유발시킨다. 이 중재물질들은 骨과 軟骨의 退行性 變化를 조장하게 된다. 體液性 免疫機轉은 滑液膜안의 국소 류마티스 인자의 생성, IgM의 免疫複合體의 생성, 補體의 活性化와 消費作用에 의하여 證明이 되는데, 연속적으로 활성화된 보체는 혈관의 투과성을 증가시키고 免疫複合體에 대한 식세포의 食作用을 進行시키며, 이 免疫複合體를 탐식한 다형핵 백혈구를 ‘RA cell’ 또는 ‘Ragocytes’라고 부른다. 이렇게 하여 형성된 免疫複合體는 調節腔內의 간질 고분자인 초자연골과 섬유연골에 포착되어서 關節의 變化를 초래하며, 활액안에서 免疫複合體는 보체계, 탐식세포의 자극과 kinins, lysosome 효소방출을 활성화시켜 만들어진 화학적 중재물질은 활액세포를 증식시켜 proteinases와 PG를 생산하도록 자극한다. 이 생산물질은 關節軟骨과 結合組織 高分子의 分解를 일으키며, 섬유세포가 結合組織間質(fibrosis)을 생산하도록

活性化시킨다.<sup>17,18)</sup>

## 2) 최근 치료경향

류마티스 관절염 치료를 위하여 전통적으로 많이 사용되어온 방법은 소위 피라미드법으로 점차적으로 강한 약물을 단계적으로 추가해 가는 방식이다. 이 방법은 우선 비교적 부작용이 적은 비스테로이드성 소염제를 사용하다가 효과가 없으면 항말라리아제나 금제제를 사용한다. 이렇게 해도 효과가 없는 경우에는 penicillamine, methotrexate, azathioprine과 같은 약제를 사용하게 되며 여기에도 반응하지 않을 경우에는 여러가지 실험적인 치료법이나 세포독성제제가 이용된다. 그러나 현재는 처음부터 항류마티스제제를 적극적으로 사용하는 강력한 조기치료 및 다양한 복합화학요법이 추천되고 있다. 그 이유는 류마티스 관절염은 발병 후 2년내에 약 60~70%에서 골미란이 발생하고, 일단 관절의 파괴가 진행되기 시작하면 병의 진행을 억제하기 어렵기 때문이다. 류마티스 관절염 치료의 첫번째 목표는 동통의 감소, 염증의 억제, 부작용의 감소이며, 두번째 목표는 근육과 관절기능의 보존과 일상생활로의 빠른 복귀에 두고 있다.<sup>18)</sup>

류마티스 관절염 치료약제는 다음과 같이 구분할 수 있다.<sup>2)</sup>

첫째, 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

둘째, 부신피질호르몬제제(corticosteroids)

셋째, 항류마티스제제(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)

넷째, 세포독성 제제, 생물학적 치료제, leflunomide 및 기타 실험적인 치료법)

## 2. 韓醫學的 考察

RA는 韓醫學的으로 痺症, 歷節風, 痛風, 白虎風,

鶴膝風, 風痺, 類風濕性關節炎 등의 병증에 속한다고 볼 수 있으며,<sup>19-21)</sup>

그 중에서도 가장 포괄적이고 제반운동, 감각장애를 총칭하는 痺證을 중심으로 痛風, 歷節風, 類風濕性關節炎 등과 연계하여 이 병의 原因 症狀 治法 등을 추정하고 治療에 임해야 하리라 사료된다.

痺는 閉而不通의 意味로서, 氣血이 막히고 經絡이 不暢하여 肌肉, 皮膚 등에 酸醋, 疼痛, 重着, 麻木이 생기며, 그 原因과 症狀의 虛實에 따라 病程에 多様な 變化가 있다.<sup>22)</sup> 痺症의 原因은 黃帝內經<素問 痺論篇><sup>23)</sup>에서 “風寒濕 三氣雜至, 合而爲痺, 其風氣勝者 爲行痺, 寒氣勝者, 爲痛痺, 濕氣勝者 爲着痺也”, “其入臟者死, 其留連節骨間者 疼久. 其留皮膚間者 易也.”로 언급되었고, 喻<sup>24)</sup>는 “諸痺 風寒濕 三氣雜至, 合而犯其經絡之陰也.”라 하였으며, 林<sup>25)</sup>은 營衛가 먼저 虛하여 주리가 不密하니 風寒濕邪가 虛를 틈타 침입하여 痺症이 발생한다고 하였다. 王<sup>26)</sup>은 痺症의 原因에 瘀血說을 주장하였으며, 唐<sup>27)</sup>은 痺症에서도 痛症이 심한 것을 痺痛이라 하여, 原因으로는 血虛에 外風邪가 虛한 틈을 타서 침입하여 발생한다고 하였다. 後世에는 痺症이 歷節風, 白虎歷節風, 痛風 등으로 불리었으며, 最近에 催<sup>28)</sup>는 痺症은 起居失常, 熱傷氣血, 以腠理開泄, 臟腑經絡 先有蓄熱, 復感風寒濕 三氣之邪外束, 熱閉于內, 氣不得通하여 發한다고 하였다. 董<sup>29)</sup>은 風寒濕熱之邪가 肢體, 關節에 侵入하여 氣血이 痺阻不通하여 筋脈關節이 濡養을 잃어서 발생한다고 하였다. 鄭<sup>30)</sup>은 痺症이 關節에 나타날 때는 風寒濕熱의 邪氣가 人體의 營衛를 失調시키면 腠理가 空疎하고 正氣가 虛弱해진 틈을 침입하여 關節에 凝滯하거나 氣血循行이 順調롭지 못한 것이 原因이 되어 나타난다고 하였다

RA를 診斷하고 辨證하게 되면, 治療에 임하게 되는데, 治療의 방법에는 크게 藥物, 鍼灸, 附缸, 物理治療 등이 있다.

韓醫學에서도 RA를 診斷하는데 患者의 關節症狀 과 全身狀態를 잘 파악한 후에 免疫血清學的 檢査 등의 임상적인 檢査成績을 참고하여 RA의 診斷에 이용하고, 또 환자에게 關節의 重要性和 에너지의 節約方法, 關節의 運動이 重要하다는 사실을 인지시켜 환자 스스로가 平素에 關節의 관리를 積極的으로 할 수 있도록 해야 하며 藥物治療, 鍼灸, 附缸瀉血療法, 物理治療 등을 포함한 韓方的 治療方法을 토대로 RA의 治療에 대한 臨床的 研究가 免疫學的, 遺傳學的으로 활발히 進行되어야 할 것으로 思料된다.

#### IV. 結 論

RA의 치료에 관한 최신 임상 및 실험논문을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 서양의학에서도 아직까지 정확한 원인이 밝혀지지 않았지만 최근엔 면역학적인 그리고 유전학적인 임상 및 실험논문들이 RA 치료에 있어서 주목을 이루고 있다.

2. 세포표면에 대한 단일클론 항체로서 항 CD4, 항 CD52 및 CD5 항체를 주사하여 환자의 관절염 발현과 진행에 중심 역할을 하는 세포를 제거하는 방법이 이용되고 있으나 임상실험 결과는 크게 만족스럽지 못하다.

3. Cytokine이나 그 수용체에 대한 치료로서 질병 초기와 염증 진행상태에 따라 치료제 선택이 달라질 수 있다.

4. 경구 관용 유도는 항원 특이 관용을 유도시키

는 방법 중의 하나로 여러 실험동물에서 자가면역 반응을 억제시킨다.

5. Gene therapy 나 Gene transfer technique 를 이용한 방법으로 anti-inflammatory cytokine 이나 anti-inflammatory mediator gene 혹은 antisense oligonucleotide 등을 사용한다.

6. RA는 韓醫學的으로 痺證, 風痺, 痛風, 歷節風, 白虎風의 病證에 속한다고 볼 수 있으며 治療法에 있어 免疫學的 遺傳學的인 방법론을 병행하는 연구가 병행되어야 할 것으로 思料된다.

#### V. 參考文獻

1. Schuna AA. Update on treatment of rheumatoid arthritis. J Am Pharm Assoc (Wash) 1998;38:728-35
2. 배상철. 류마티스 관절염 치료의 최신 기전. 2001;22(1):21-26
3. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. Arthritis Rheum 2001;44(10):2235-41.
4. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, arecombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, pl-acebo-controlled trial. Arthritis



- Rheum 2002;46(3):614-24.
5. De A, Blotta HM, Mamoni RL, et al. Effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation and cytokine production in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(1):46-51.
  6. Mason U, Aldrich J, Breedveld F, et al. CD4 coating, but not CD4 depletion, is a predictor of efficacy with primatized monoclonal anti-CD4 treatment of active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(2):220-9.
  7. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):654-62.
  8. Maeda T, Yamada H, Nagamine R, et al. Involvement of CD4+, CD57+ T cells in the disease activity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):379-84.
  9. Cho ML, Kim WU, Min SY, et al. Cyclosporine differentially regulates interleukin 10, interleukin-15, and tumor necrosis factor a production by rheumatoid synovocytes. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):42-51
  10. 한창환, 김형관 외. 류마토이드 관절염 활액막에서의 p53 종양 억제 유전자 변이. *대한정형외과학회지* 2001;36(1):9-14.
  11. Lee YH, Kim YR, Ji JD, Sohn J, Song GG. p53 codon 72 polymorphism and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(11):2392-4.
  12. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, et al. Interleukin 10(IL-10), not IL-4 or interferon-gamma production, correlates with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(9):1960-6.
  13. Citera G, Padulo LA, Fernandez G, et al. Influence of HLA-DR alleles on rheumatoid arthritis:susceptibility and severity in Argentine patients. *J Rheumatol* 2001;28(7):1486-91.
  14. Ogawa Y, Kuwahara H, Kimura T, et al. Therapeutic effect of anti-Fas antibody on a collagen induced arthritis model. *J Rheumatol* 2001;28(5):950-5.
  15. 이수곤, 류마티스 관절염의 원인 및 증상. 1993;35(10):1213-21
  16. 류마티스 관절염의 진단과 치료. 1997; 가정의학회지; 18(11)1279-90
  17. 대한정형외과학회: 정형외과학, 서울, 최신의 학사, 1992:109-120
  18. James. B. Wyngaarden: Cecil text book of Medicine, Philadelphia, WA Saunders campany 1992:1508-1515
  19. 全國韓醫科大學 再活醫學科教室 編: 東醫再活醫學科學, 서울, 書苑堂, 1995:95-114
  20. 張機: 金匱要略, 서울, 成輔社, 1985:117-119
  21. 朱震亨: 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, 1982:14-21
  22. 정석희 외: 痺證의 分類와 治療에 관한 考察, 서울, 東洋物理療法科學會誌, 1992:181-190

23. 洪元植 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院, 1985 ; 20,54,92,162
24. 喻昌 : 醫門法律,上海, 上海科技出版社 ; 1981 ;117-123
25. 林佩琴 : 類證治裁, 臺北, 旋風出版社 ; 1980; 322-336
26. 王勳臣 : 醫林改錯, 臺北, 臺聯國風出版社 ; 1984 ; 208-213
27. 唐宗海 : 血證論, 北京, 人民衛生出版社 ; 1990 ;100
28. 최용태 외 : 全國韓醫科大學 鍼灸經穴學教室編 : 鍼灸學 下, 서울, 集文堂, 1988 ; 1294-97
29. 董黎明 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, 1986;554-569
30. 정석희 외 : 痺證의 分類와 治療에 관한 考察, 서울, 東洋物理療法科學會誌, 1992;181-190