



류마티스관절염의 야누스인산화효소억제제 치료

장 선 희¹ · 주 지 현^{1,2}¹가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 류마티스내과²가톨릭대학교 의과대학 가톨릭 iPSC연구센터

Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis

Sun Hee Jang, MD¹ · Ji Hyeon Ju, MD^{1,2}¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, Institute of Medical Science, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea²Catholic iPSC Research Center, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory destructive disorder that affects the joints, muscles, and tendons accompanying various extra-articular manifestations. Traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) represent the basic treatment for rheumatoid arthritis. Over the last 20 years, biologic DMARDs (tumor necrosis factor inhibitors, interleukin-1 inhibitors, interleukin-6 inhibitors, T cell inhibitors, and B cell inhibitors) have been widely used as a novel class of DMARDs that have efficacy and efficiency. Discovery of the underlying pathogenesis of autoimmune disease enables us to develop new target therapies such as a Janus kinase (JAK) inhibitor. Activated JAK is known to activate signal transducers as well as activators of transcription (STAT) signaling. A JAK inhibitor is a type of medication that functions by inhibiting the JAK-STAT signaling pathway. In addition, it is easy to take a JAK inhibitor orally. In Korea, several JAK inhibitors have been approved. This review describes the types of JAK inhibitors, recommended doses, side effects, and updated European Alliance of Associations for Rheumatology guidelines. Clinicians should more often consider JAK inhibitors in the treatment of refractory rheumatoid arthritis in current rheumatology clinics

Key Words: Rheumatoid arthritis; Treatment; Antirheumatic agents; Janus kinases

서론

류마티스관절염은 관절 주위를 둘러싸고 있는 활막의 염증으로 인해 발생하는 전신성 만성염증질환으로 통증, 기형,

장애, 삶의 질 저하를 일으키고 드물지만 폐, 심장까지 침범할 수 있다. 따라서 류마티스관절염은 고혈압이나 당뇨병처럼 만성적으로 조절해야 하는 질환으로 환자의 순응도가 중요하다. 1990년대 후반부터 메토트렉세이트(methotrexate)는 류마티스관절염의 질병조절 항류마티스약물 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 중 가장 중요한 약으로 인식되어 사용되었다[1]. 류마티스관절염의 병태생리학적 기전이 새롭게 밝혀짐에 따라 생물학적 DMARDs와 같은 새로운 약물이 도입되었다. 종양괴사인자억제제, CD20세포의 B세포 억제제, interleukin (IL)-6 억제제 등의 새로운 약제들이 여기에 속한다[2]. 그러나 생물학적

Received: January 26, 2021 Accepted: February 2, 2021

Corresponding author: Ji Hyeon Ju
E-mail: juji@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Biological functions of cytokines through various JAK combinations

Cytokine	JAK	Function
γ c cytokines	JAK1 & 3	Growth/maturation lymphoid cells Inflammation Differentiation/homeostasis T cells and NK cells Switching B cells class
IL-10, type 1 IFN,	JAK1 & TYK2	Inflammation Antiviral Antitumor
IL-6, IL-11, IL-13	JAK1 & 2, TYK2	Inflammation Differentiation naïve T cells Homeostasis T cells Granulopoiesis
IFN γ	JAK1 & 2	Inflammation Antiviral Antimycobacterial
IL-12, IL-23	JAK2 & TYK2	Inflammation Innate immunity Differentiation/proliferation of Th 17 cells
EPO, TPO, IL-3, IL-5	JAK2	Erythropoiesis Myelopoiesis Production megakaryocytes/platelets Growth

Adapted from Clark JD et al. J Med Chem 2014;57:5023-5038, with permission from ACS Publications [4]. JAK, Janus kinase; IL, interleukin; IFN, interferon; TYK, tyrosine kinase; EPO, erythropoietin ; TPO, thyroid peroxidase.

DMARDs는 지속적으로 반복해서 주사로 투여받아야 하는 단점이 있었다. 이 논문에서 기술하는 최신 약물인 야누스 인산화효소(Janus kinase, JAK) 억제제는, 난치성 류마티스관절염에 치료제의 혁신을 일으킨 새로운 종류의 경구치료제이다[3].

류마티스관절염의 새로운 치료제: JAK 억제제

JAK 계열은 JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase 2로 구성되어 있다. 많은 사이토카인 수용체(IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 등)가 본질적인 인산화효소 활성이 결여되어 JAK와 같은 tyrosine kinase에 의존하여 세포 외 환경에서 핵으로 신호를 전송하게 된다[2,4]. 즉, 사이토카인이 세포표면수용체와 결합하면 수용체 관련 JAK가 근접, 활성화되어 인산화된다. 활성화된 JAK는 STAT(signal

transducers and activators of transcription)를 활성화할 수 있으며 면역세포의 분열, 생존, 활성화에 관련된 유전자의 전사를 허용한다[5]. 이들은 두 개의 kinase domain을 가지는데 진정한 kinase와 pseudo-kinase로 구성되어 로마의 신인 야누스로부터 이름이 유래되었다. 다양한 JAK 조합을 통한 신호전달의 생물학적 중요성을 Table 1에 기술하였다[4]. 현재 다양한 JAK 억제제들이 상용되고 Table 2는 우리나라, 미국, 유럽, 그리고 일본에서 승인된 시기이다[2].

JAK 억제제가 메토티렉세이트에 반응하지 않은 류마티스관절염 환자에서 상당히 높은 반응률을 보여주는 연구 결과를 보였고, 이에 따라 2019년 갱신된 EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 가

이드라인에서 이를 반영하여 메토티렉세이트 및 스테로이드, 합성 항류마티스제 치료에도 불구하고 3개월 후 호전이 없거나 6개월 후 치료목표에 도달하지 않는 환자군에서 나쁜 예후 인자가 있을 경우 생물학적 항류마티스제 또는 표적치료제로서 JAK 억제제를 이차 치료제로 사용하도록 권고하고 있다(Figure 1) [6].

류마티스관절염 환자에서 JAK 억제제 치료로 가장 자주 보고되는 부작용은 감염이다. 호흡기, 하기도 및 요로 감염과 같은 일반적인 감염의 발생률은 일반 인구에 비해 높지만, 종양괴사인자 억제제, 리툭시맙 및 토실리주맙 같은 생물학적 항류마티스제제를 사용할 때 발생률과 비교 시 심각한 감염의 위험도는 비슷한 것으로 보고되었다[7,8]. 이 외에도 대상포진, 혈구감소증, 정맥혈전증 등이 부작용으로 나타날 수 있다[2]. 종양괴사인자 억제제를 사용하기 전 잠복성결핵 감염에 대한 검사 및 치료를 하는 것처럼 JAK 억제제도 사용하기 전 스크리닝 및 치료전략이 권장된다[9].

Table 2. Types, targets, recommended dose, and approval date of JAK inhibitors

JAK inhibitor	Target	Recommended dose	MFDS (Korea) approval	FDA approval	EMA approval	Japan approval
Tofacitinib (Xeljanz)	JAK1 & 3 (strong/high) JAK2 & TYK2 (minor)	5 mg BID 11 mg QD	Apr 2014	Nov 2012	Mar 2017	Mar 2013
Baricitinib (Olumiant)	JAK1 & 2 (strong/high) TYK2 (moderate) & JAK3 (minor)	2 mg QD 4 mg QD	Dec 2017	May 2018	Feb 2017	Jul 2017
Upadacitinib (Rinvoq)	JAK1 (strong/high)	15 mg QD	Jun 2020	Aug 2019	Dec 2019	Jan 2020
Peficitinib (Smyraf)	JAK3 (moderate) JAK1 & 2 & TYK2 (minor)	100 mg QD 150 mg QD	Jan 2020			Mar 2019

Adapted from Harrington R et al. J Inflamm Res 2020;13:519-531, according to the Creative Commons license [2]. Data of MFDS are from Ministry of Food and Drug Safety (<https://www.mfds.go.kr/>). MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; JAK, Janus kinase; TYK, tyrosine kinase; BID, twice a day; QD, daily.

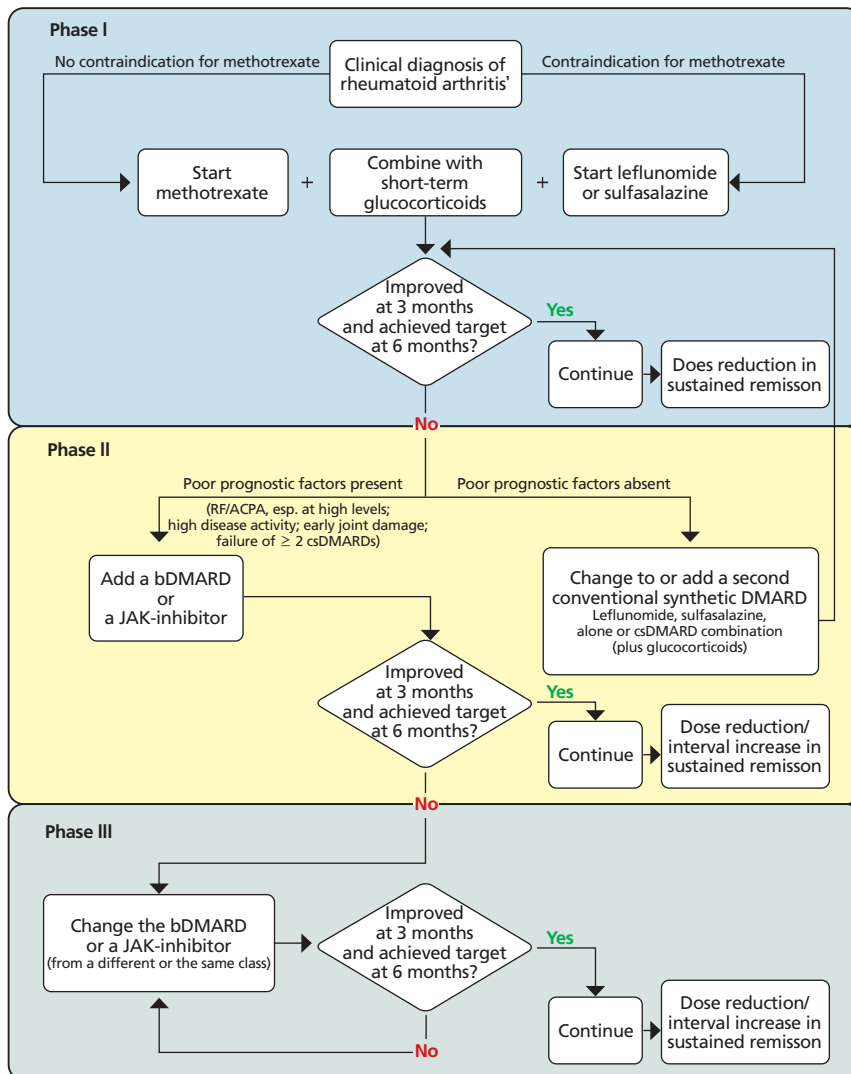


Figure 1. EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. RF, rheumatoid factor; ACPA, anticitrullinated protein antibody; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological DMARDs; JAK, Janus kinase; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs. Adapted from Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2020;79:685-699, with permission from BMJ [6].

결론

류마티스관절염은 전신성 만성염증질환으로 평생 관리를 해야 하며 환자의 순응도가 치료에 중요하다. 최근 다양한 약물들이 개발되어 치료제의 선택이 보다 넓어지게 되었다. JAK 억제제는 경구투여가 가능한 약제로서 기존 생물학적치료제의 단점인 지속적인 주사치료의 불편함을 극복하여 환자들의 순응도를 높이는 데에 도움을 줄 수 있다. 우리나라에도 다양한 종류의 JAK 억제제가 승인되고 있으며, 류마티스관절염뿐만 아니라 다양한 면역염증질환의 치료제로 사용될 것으로 예상된다.

찾아보기말: 류마티스관절염; 치료; 항류마티스약물; 아누스인산화효소

ORCID

Sun Hee Jang, <https://orcid.org/0000-0001-6604-4717>

Ji Hyeon Ju, <https://orcid.org/0000-0002-1381-5466>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: still an “anchor” drug? *Autoimmun Rev* 2014;13:1102-1108.
2. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res* 2020;13:519-531.
3. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, Brancati S, Scaglione F. JAK-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on the present and an outlook on the future. *Biomolecules* 2020;10:1002.
4. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory disease. *J Med Chem* 2014;57:5023-5038.
5. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007;282:20059-20063.
6. Smolen JS, Landewe RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Muller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*

2020;79:685-699.

7. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:234-243.
8. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, Checchio T, Tensfeldt TG, Hoffman E, Riese R, Boy M, Gomez-Reino JJ. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362.
9. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i34-i42.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 난치성 류마티스관절염의 치료에 혁신을 일으킨 야누스인산화효소(JAK) 억제제의 작용기전, 효과, 부작용을 정리하여 소개하고 있다. 실제 상품화된 JAK 억제제의 기능과 부작용을 이해하기 위한 JAK 계열의 조합과 작용 사이토카인 및 신호전달의 생물학적 기능을 표로 잘 설명하고 있으며, 우리나라, 미국, 유럽, 그리고 일본에서의 JAK 억제제가 승인된 시기도 설명하고 있다. JAK 억제제는 류마티스관절염 치료에 사용되고 있는 기존의 생물학적제제와 달리 주사제가 아닌 경구 투여가 가능해 환자들의 순응도를 높일 수 있는 장점이 있다. 또한, 최근 JAK 억제제는 난치성 류마티스관절염 이외에도 다양한 면역염증질환의 치료제로 사용 승인 혹은 임상 시도 중이다. 이 논문은 류마티스관절염과 면역염증질환을 치료하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]