

# 류마티스관절염 환자의 적절한 약물치료 전략

조수경 · 성윤경

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

## Treatment strategy for patients with rheumatoid arthritis

Soo-Kyung Cho, MD · Yoon-Kyoung Sung, MD

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease affecting the joints, causing joint destruction, functional disability, and reduced quality of life in patients. The aim of RA treatment is to decrease the inflammation, prevent joint damage, and improve patients' quality of life while minimizing progression of the disease. Both early detection and intervention with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) have been reported to improve therapeutic outcomes. Treatment with DMARDs should be started immediately after the diagnosis is established, with methotrexate as the best initial drug of choice. Disease activity should be regularly monitored. Targeted therapies can be considered in patients with persistent active disease despite methotrexate therapy. Remission or low disease activity is the preferred treatment target. There are two major classes of DMARDs: conventional synthetic DMARDs and the targeted therapies specific to pro-inflammatory cytokines including biologic DMARDs and small molecule inhibitors. Recently, the importance of shared decision making, in which patients and clinicians make decisions together, and education of the patient has been emphasized in the treatment strategies of RA. This review summarizes the effectiveness and safety of the DMARDs currently available for RA treatment. Recommendations for RA management would also be discussed in this article.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis; Drug therapy; Antirheumatic agents

### 서론

류마티스관절염은 전신 관절에 만성적인 염증을 일으키는 대표적인 자가면역질환이다. 주로 손과 발의 작은 관절에서

시작해서 큰 관절로 진행하는데, 활막의 염증을 시작으로 관절과 뼈를 손상시켜 변형을 유발한다. 만성적 관절 통증과 시간이 경과함에 따라 나타나는 관절의 변형으로 인해 신체 장애와 삶의 질의 저하가 발생하고, 질병의 경과 및 약제의 장기복용으로 인해 피부, 신장 및 폐 등 관절 외 주요 장기에 동반 질환이 발생하기도 한다[1]. 자가 면역질환 중 비교적 흔하게 나타나는 질환으로 국내 유병률 0.3% 정도로 보고되고 있으며, 주로 여성에서 나타나고 50-60대 연령의 유병률이 높게 나타난다[2].

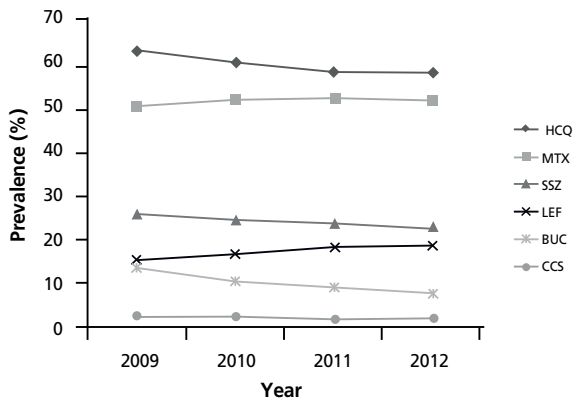
류마티스관절염은 완치가 가능한 질환으로 생각되지는 않으나 조기에 진단하여 적절한 약물 치료를 시작함으로써

Received: June 1, 2020 Accepted: June 23, 2020

Corresponding author: Yoon-Kyoung Sung  
E-mail: sungyk@hanyang.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.



**Figure 1.** Trends in conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug use in Korean patients with rheumatoid arthritis. Adapted from Won S, et al. Rheumatol Int 2018;38:649-656 [2]. HCQ, hydroxychloroquine; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; LEF, leflunomide; BUC, bucillamine; CCS, cyclosporine.

써 관절 변형을 예방하고 치료결과를 향상시킬 수 있으므로 조기 진단과 적극적인 치료가 중요하며[3], 질병 활성도를 주기적으로 측정하면서 항류마티스제를 충분히 사용하는 것이 중요하다. 류마티스관절염의 약물치료로는 항염증작용이 있는 비스테로이드성소염제와 글루코코르티코이드(glucocorticoids)의 사용이 중요하며, 항염증작용과 면역조절 작용을 통한 질병의 진행을 조율하는 것을 목적으로 사용되는 항류마티스제들이 기본이 된다[4]. 최근에는 류마티스관절염에 대한 질병의 세포, 분자적 단계에서의 이해가 깊어짐에 따라 이를 활용한 새로운 치료 약제의 개발이 활발하게 이루어져 다양한 항류마티스제들의 선택이 가능하게 되었다. 또한, 환자의 증상조절뿐 아니라, 신체장애 발생을 예방 혹은 개선하고 삶의 질을 향상시키기 위해 보다 적절한 치료전략을 수립하고자 하는 노력들이 더해지면서, 류마티스관절염에 대한 치료전략과 질병에 대한 인식은 과거와는 다르게 변하고 있다.

본 글에서는 류마티스관절염의 약물치료의 기본이 되는 항류마티스제들을 지금까지 널리 사용되어 왔던 고전적 항류마티스제와, 다양한 생물학적제제 및 최근 국내 승인된 소분자 억제제에 대해 소개하고자 한다. 더불어, 다양한 치료 약제들을 안전하고 효과적으로 사용하여 질병을 성공적으로 조절하기 위하여 주요 류마티스학회들에서 제안하고 있는 가이드라인 또는 권장사항들을[5-8] 정리하여 류마

티스관절염의 기본적인 치료전략을 소개하고자 한다.

## 류마티스관절염의 약물치료의 종류

### 1. 고전적 항류마티스제

류마티스관절염의 치료의 기본이 되는 항류마티스제는 즉각적인 증상의 완화보다는 질병 자체의 조절을 목적으로 하므로 작용기간이 수주에서 수개월이 걸릴 수 있다. 흔히 사용되는 고전적인 항류마티스제제들은 메토트렉세이트(methotrexate), 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 설파살라진(sulfasalazine) 등이 있으며, 효과가 없는 경우 레플루노마이드(leflunomide)나 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor)인 타크롤리무스(tacrolimus)가 사용된다[9]. 항류마티스제들은 단독 사용 또는 병합요법이 고려될 수 있다. 과거에는 일반적인 자가면역질환에 흔히 사용되는 면역억제제인 아자치오프린(azathioprine)이나 사이클로스포린(cyclosporine)도 많이 사용되었고, 금이나 페니실라민(penicillamine) 부실라민(bucillamine)도 많이 사용되었으나, 최근 효과 좋고 안전한 약제의 개발로 말미암아 거의 사용하지 않고 있다. 국내 류마티스관절염 환자들에서의 항류마티스제 사용 경향을 청구 자료를 이용하여 분석한 결과로 Figure 1에 제시하였다[2]. Table 1에는 주로 사용하는 항류마티스제의 용량, 부작용, 정기적으로 필요한 검사들을 정리하였다.

#### 1) 메토트렉세이트

항류마티스제 중 대표 약제인 메토트렉세이트는 효과가 검증되어 있고 심각한 독성이 드물어 항류마티스제 중에서 우선적으로 사용된다. 메토트렉세이트 단일요법으로 효과적일 수 있으나 단일요법으로 질병 조절이 충분하지 않다면 다른 항류마티스제를 병용 투여하는 것이 필요하다. 대부분의 경우 복용이 용이한 경구제제로 투여를 시작하나 위장관 증상이나 생체이용률을 고려하여 피하 주사로 변환하기도 한다. 경구 복용 시에는 부작용을 방지하기 위하여 1주 1회 투여를 원칙으로 하며, 최대 20 mg (2.5 mg 알약으로 8알)까지 허용된다. 15 mg 이상 투여 시 부작용이 증가하는

**Table 1.** Conventional disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis treatment

Drug	Dosage	Common side effects	Serious toxicities	Monitoring
Methotrexate	10–25 mg/wk orally or SQ, folic acid 1 mg/day to reduce toxicities	Nausea, diarrhea, stomatitis/mouth ulcers, alopecia, fatigue	Hepatotoxicity, myelosuppression, infection, interstitial pneumonitis, pregnancy category X	CBC, creatinine, LFTs every 2–3 months
Hydroxychloroquine	200–400 mg/day orally (≤6.5 mg/kg)	Nausea, diarrhea, headache, rash	Irreversible retinal damage, cardiotoxicity, blood dyscrasia	Funduscopic and visual field testing every 12 months
Sulfasalazine	Initial: 500 mg orally twice daily, Maintenance: 1,000–1,500 mg twice daily	Nausea, diarrhea, headache	Granulocytopenia, hemolytic anemia (with G6PD deficiency)	CBC every 2–4 weeks for first 3 months, then every 3 months
Lefluomide	10–20 mg/day	Alopecia, diarrhea	Hepatotoxicity, myelosuppression, infection, pregnancy category X	CBC, creatinine, LFTs every 2–3 months

Adapted from Korean College of Rheumatology. Text book of rheumatology. 2nd ed. Seoul: Panmun Education; 2018 [4].  
SQ, subcutaneous; CBC, complete blood count; LFT, liver function test; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

경향이 관찰되므로 주의가 필요하다. 주된 부작용은 구강궤양, 오심, 간독성, 골수억제, 간질성 폐렴이다. 피부 증상, 위장관 증상, 골수억제 등의 대부분의 부작용은 약제의 용량 및 엽산 결핍과 관련이 있으므로 약제 용량을 적절히 조절하고 엽산을 함께 복용하는 것이 중요하다.

**2) 하이드록시클로로퀸**

하이드록시클로로퀸은 경증이거나 중증의 환자에서 다른 항류마티스제와 병합요법으로 고려한다. 일반적으로 하루에 최대 400 mg을 넘지 않게 사용한다. 유해반응으로는 피부발진, 두드러기, 광과민성, 탈모, 탈색이 일어날 수 있으나, 투약 중지 후에는 대부분 신속히 소실된다. 다만, 망막 독성은 가장 심각한 부작용으로 적절한 용량 사용과 모니터링이 필요한데, 망막병증의 위험인자로는 고용량(5 mg/kg 이상), 긴 사용기간(5년 이상), 총 누적 투여량 1,000 g 이상, 신기능 장애, 고령이 있으므로 처방 시 주의가 필요하다. 진행되면 비가역적인 시력 손실이 오고 약물을 중단 후에도 지속될 수 있기 때문에 초기에 진단하여 본 약제를 중단하는 것이 필요하다. 이를 위하여 정기적인 안과 검진을 권유한다.

**3) 설파살라진**

설파살라진은 주로 메토트렉세이트와 하이드록시클로로퀸과의 병합요법으로 사용된다. 500 mg 하루 2회 복용으로 시작하여 점차 증량하여 1,500–2,000 mg을 매일 2회로 나누어 복용한다. 소화기계 부작용, 두통, 어지러움, 발진이 주로 나타난다.

**4) 레플루노마이드**

레플루노마이드는 단일 요법 및 메토트렉세이트와의 병합요법 모두 효과적이다. 매일 1회 10 mg에서 20 mg을 복용한다. 우리나라에서는 복합적인 이유로 사용량이 많은 편이나 일본과 미국에서는 우리나라에서 보다는 드물게 사용하는 약제이다. 특히 메토트렉세이트와는 약물의 작용기전뿐 아니라 부작용의

발생기전과 종류도 유사한 측면이 있어, 병합요법은 신중히 결정하는 것이 바람직하다. 주된 부작용은 간기능 악화, 설사, 발진, 탈모이다. 반감기가 길기 때문에 투약을 중단한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있고, 감염 등의 심각한 부작용이 발생하는 경우, 콜레스티라민을 투여하여 약제의 효과를 제거하여야 한다. 태아에 미치는 영향은 메토트렉세이트만큼 심각하고, 복용 시 장기간 영향을 미칠 수 있기 때문에 가임기 여성에서는 사용에 주의하는 것이 바람직하다.

**2. 표적치료제**

메토트렉세이트와 같은 고전적 항류마티스제가 일차 치료제로 사용되고 있지만, 일부 환자에서 충분한 치료효과를 얻을 수 없다는 제한점이 있다. 비약적인 생명공학 발전에 힘입어 2000년 이후에는 표적치료제가 등장했고 기존의 항류마티스제와 함께 혹은 단독으로 사용되기 시작했다. 초기 표적치료제는 생물학적제제로 분류되는 종양괴사인자 억제제, 인터루킨-6 억제제를 포함해 T세포, B세포 활성 억제제 등이 주사제로 개발되었다. 최근에는 세포 내 염증전달물질

**Table 2.** Targeted therapy for rheumatoid arthritis patients approved in Korea

Group	Target	Drug	Dosage	Interval of injection of taking pills
Anti-cytokines or cytokine receptor antagonists	TNF inhibitors	Etanercept	25 mg (or 50 mg)	Twice/wk (or once/wk), SC
		Adalimumab	40 mg	Once/2 wk, SC
		Infliximab	3 mg/kg (RA)	0, 2, 6 wk, then every 8 wk, IV
Inhibitors of cellular activation	IL-6 receptor blockade	Golimumab	50 mg	Once/4 wk, SC
		Tocilizumab	8 mg/kg (SC, 162 mg)	Once/4 wk, SC (once/2 wk, SC)
	T-cell modulation (CTLA-4-immunoglobulin)	Abatacept	500 mg (or 750 mg) (SC; 125 mg)	0, 2, 4 wk, then every 4 wk, IV (once/wk, SC)
		B-cell modulation (anti-CD20 antibody)	Rituximab	1,000 mg
Inhibitors of small molecule	JAK	Tofacitinib (JAK1/3)	5 mg	Twice/day
		Baricitinib (JAK1/2)	4 mg	Once/day
		Peficitinib (JAK1/2/3, Tyk2)	100 mg	Once/day
		Approved in Korea on January 2020		

Adapted from Korean College of Rheumatology. Text book of rheumatology. 2nd ed. Seoul: Panmun Education; 2018 [4].  
 TNF, tumor necrosis factor; SC, subcutaneous; IL, interleukin; CTLA 4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; IV, intravenous; JAK, Janus activated kinase.

인 야누스 키나아제(Janus kinase, JAK)를 표적으로 하는 소분자억제제가 개발되어 경구 제제로도 사용할 수 있게 됐다. 이러한 약제들은 기존의 항류마티스제제에 대한 치료반응이 불충분한 경우에 사용되며, 류마티스관절염 염증 조절뿐만 아니라 관절변형 예방에도 뚜렷한 효과를 보이고 있다. 하지만 이러한 약제들의 사용 시에는 잠복결핵 재활성을 포함한 감염에 대한 취약성을 고려하여야 한다. 국내 류마티스관절염의 치료제로 승인된 표적치료제들의 표적물질과 사용법을 Table 2에 정리하였다[4].

**1) 생물학적제제**

생물학적제제는 유전자 재조합 기술을 이용하여 만들어진 항체나 그와 유사한 물질로서, 류마티스관절염의 발병에 관여할 것으로 생각되는 물질이나 세포의 기능을 차단하는 역할을 함으로써 치료에 이용된다. 주요 생물학적 제제들은 관련 물질과 세포에 따라 사이토카인 기능을 억제하는 약제,

세포의 활성화를 억제하는 약제로 분류할 수 있으며, 표적물질과 사용법을 Table 2에 정리하였다[4].

(1) 항사이토카인 치료

① 항종양괴사인자 억제제: 에타너셉트, 아달리무맙, 골리무맙(golimumab)  
 종양괴사인자는 우리 몸을 보호하는 중요한 역할을 하지만, 비정상적으로 조절될 때 염증반응을 유발하여 자가면역질환이 나타나게 된다. 항종양괴사인자 억제제는 생물학적 제제 중 가장 먼저 개발되어 사용되고 있는 약제로 주로 메토티렉세이트와 병행하여 사용한다. 항종양괴사인자 억제제는 약제에 따라 작용기전 및 약물용량 및 주입방법이 조금씩 다르다. 인플릭시맙(infliximab)은 정맥 투여 약제로 주사 시 반응이 나타날 수 있는데, 두통, 오심, 두드러기, 가려움, 열, 호흡곤란이 생길 수 있으며 아세트아미노펜, 항히스타민, 단기 작용 글루코코르티코이드 등을 사용하여 치료한다. 에타너셉트(etanercept)나 아달리무맙(adalimumab)은 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, 메토티렉세이트와 병용 사용하는 경우 인플릭시맙과 아달리무맙에서 항체 생성률을 감소시킬 수 있다. 서톨리주맙(certolizumab)은 국내 허가되어 있으나 사용되지는 않고 있다. 최근에는 항종양괴사인자 억제제들에 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[10,11]. 종양괴사인자는 육아종 발생에 중요한 역할을 하기 때문에 항종양괴사인자 억제제를 사용시 마이코박테리아 감염에



적절한 숙주방어를 하지 못해 결핵 발생의 위험이 높아진 다[12]. 따라서, 항종양괴사인자 억제제를 사용하기 전 잠복결핵 검사를 시행하여 치료하는 것이 권고된다. 국내에서는 잠복결핵의 선별검사로 투베르쿨린 피부반응 검사와 인터페론감마반응 검사(interferon-gamma release test)를 실시하여 한 가지라도 양성인 경우 예방 치료를 권장하고 있다[13]. 그런데, 인터페론감마반응 검사가 결과 확인을 위한 의료기관의 재방문이 필요하지 않고, 이전 Bacille-Calmete-Guerin 접종에 영향을 받지 않는다는 장점이 있으며, 단독 시행으로도 잠복결핵 검사에 충분하여 최근에는 인터페론감마반응 검사를 주로 시행하고 있다. 항종양괴사인자 억제제 사용과 관련하여 림프종 발생 비율이 증가하는 연구결과가 있으나, 고형종양의 발생은 증가시키지 않는다. 심부전의 악화, 치료 초기에 범혈구감소증 또는 재생불량빈혈의 발생, 간 독성 등의 발생이 보고되어 적절한 모니터링과 주의가 필요하다.

② 인터루킨-6를 표적으로 하는 토실리주맙

인터루킨-6는 류마티스관절염의 발병기전에 중추적인 역할을 하는 사이토카인 중 하나로, 항 인터루킨-6 수용체 항체인 토실리주맙(tocilizumab)은 인간 유도 단클론항체로 인터루킨-6의 수용성 수용체나 세포막 수용체와 결합하여 염증반응을 억제한다. 토실리주맙은 단독 요법 또는 메토티렉세이트와 병용 사용이 모두 가능하다. 토실리주맙의 흔한 부작용은 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치 감소, 콜레스테롤 수치 증가가 나타날 수 있다. 심각한 감염의 비율은 다른 생물학적제제와 차이가 없었으며, 장 천공, 연부조직 감염이 종종 보고되어 이에 대한 주의가 필요하다[14].

(2) 세포의 활성화를 억제하는 약제

① T세포를 표적으로 하는 아바타셉트

T세포가 활성화에 관여하는 이차신호를 억제하는 기전으로, 세포독성 T림프구 항원-4의 세포 외 도메인을 면역글로불린 G1의 Fc 부위에 결합시킨 수용성 단백질의 형태인 아바타셉트(abatacept)가 항원제시세포의 CD80/86과 결합하여 T 세포의 활성을 억제한다. 흔한 합병증은 두통, 상부호흡기감염, 인후두염 및 오심이다. 항체반응과 관련된 부작용은 보고되지 않았으며, 결핵의 발생 또는 잠복결핵의 활성화

가 동물실험에서 발견되지는 않았지만, 실제 임상에서는 항종양괴사인자 억제제와 동일하게 치료 전 잠복결핵에 대한 검사 및 예방치료를 시행한다.

② B세포를 표적으로 하는 리툭시맙

리툭시맙(rituximab)은 성숙한 B세포의 표면에만 선택적으로 발현하는 CD20에 직접적으로 반응하여 B세포를 제거하는 단클론 항체이다. 리툭시맙은 항종양괴사인자 억제제의 치료에 반응이 없는 환자들을 대상으로 단독 및 메토티렉세이트와 병합 치료를 시행한다. 부작용은 주사 시 반응이 가장 흔하며, B세포가 파괴되면서 다량의 사이토카인이 방출되면서 나타나는 것으로 알려져 있다. 리툭시맙 치료 전 글루코코르티코이드를 정맥 투여하면 발생을 예방할 수 있다. 드물지만 다초점 뇌백질증후군이 발생할 수 있으며, 심부전 환자, B형 간염, 인체면역결핍바이러스 감염, 백혈구 감소증, 저감마글로블린혈증 환자에서는 주의해야 한다.

2) 소분자억제제

소분자억제제라는 새로운 시도의 약제는 질병의 발생기전에 기반하여 표적 분자를 정한다는 점에서 생물학적 제제와 유사하지만, 항체의 형태가 아닌 화학물의 형태로 제조된다는 차이점이 있다. 따라서 표적 합성 항류마티스제로 명칭되기도 한다. 세포 내에서 일어나는 다양한 염증반응을 차단하며, 반감기가 짧고, 생물학적 제제들과 달리 경구 복용이 가능하다. 대표적인 소분자억제제로 JAK 억제제인 토파시티닙(tofacitinib)이 가장 우선적으로 치료에 사용되기 시작하였다. JAK은 염증성 사이토카인의 세포 내 수용체에 위치하여, 염증성 사이토카인의 신호를 세포 내로 전달하는 역할을 하며, 토파시티닙은 JAK 중에서도 JAK-1과 JAK-3를 차단하는 것으로 알려져 있다[15]. 이어서 국내 승인되어 사용되고 있는 바리시티닙(baricitinib)이 있다. 메토티렉세이트를 동반 혹은 단독으로 사용할 수 있으며, 주로 보고되었던 안전성 관련 문제는 상기도 감염, 결핵 발생, 대상포진의 발생과의 관련성이며 또한, 콜레스테롤의 상승, 간수치 상승, 혈구수치 감소, 심부정맥혈전증 등의 관련성이 제시되어 주의가 필요하다[16]. 이 중에서도 대상포진이나 심부정맥혈전증은 동아시아 환자들에게서 좀

**Table 3.** Instruments for measuring disease activity of rheumatoid arthritis patients in clinical practice

Instruments	Elements	Range	Thresholds of disease activity levels
Disease activity score in 28 joints-ESR	Number of swollen joints/tender joints, acute phase reactants (ESR), visual analogue scales of patients global health (mm)	0-9.4	Remission <2.6 Low activity ≥2.6 to <3.2 Moderate activity ≥3.2 to ≤5.1 High activity >5.1
Clinical disease activity index	Number of swollen joints/tender joints, visual analogue scales of patients global disease activity (mm), visual analogue scales of evaluator global disease activity (mm)	0-76.0	Remission ≤2.8 Low activity >2.8 to 10.0 Moderate activity >10.0 to 22.0 High activity >22
Simplified disease activity index	Number of swollen joints/tender joints, acute phase reactants, visual analogue scales of patients global disease activity (mm), visual analogue scales of evaluator global disease activity (mm)	0-86.0	Remission ≤3.3 Low activity >3.3 to ≤ 11.0 Moderate activity >11.0 to ≤26.0 High activity >26

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

환 여부를 평가하여 안전한 약제를 선택하도록 해야 하며, 류마티스관절염은 골다공증의 위험요인이므로 각별한 평가와 관리가 필요하다. 특히 표적치료제를 사용할 경우, 잠복 결핵과 바이러스 감염에 대한 검사의 재실시를 고려하는 것이 바람직하고, 간질성 폐렴 동반 여부에 대해서도 자세한 영상검사를 통해서 확인하는 것이 바람직하다. 치료의 전 과정을 통해서 예방접종력을 확인하거나 부족한 접종을 실시하는 것은 감염을 예방하는 좋은 방법이다.

더 발생한 결과들이 주의를 기울일 필요가 있다. 국내에서는 페피시티닙(peficitinib)이 2020년 1월에 세 번째 소분자 억제제로 승인되어 곧 임상진료 현장에서 사용이 가능할 예정이다, 미국에서 승인된 우파다시티닙(upadacitinib)도 국내 승인을 앞두고 있어 더욱 다양한 약제들의 사용이 가능할 것으로 기대된다.

## 류마티스관절염 치료 원칙과 전략

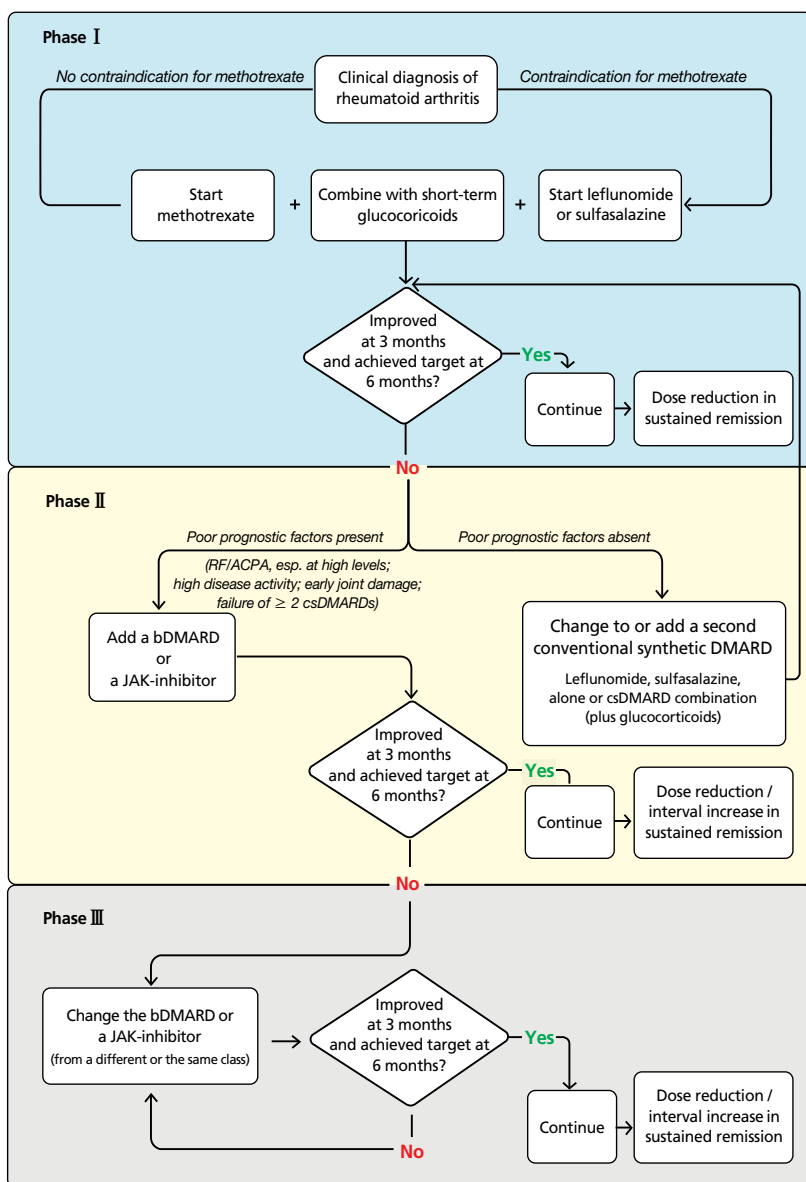
### 1. 류마티스관절염 치료의 원칙

류마티스관절염은 초기에 진단하고 적극적인 약물치료를 시작하여 관절 손상을 예방하는 것이 중요하다. 다양한 류마티스관절염의 약제들 가운데 적절한 약제를 선택하여 치료계획을 세우기에 앞서 환자를 평가하는 것이 중요하다. 특히, 환자가 불량한 예후 인자를 어느정도 가지고 있는지를 확인하는 것이 중요하여, 개별 관절을 진찰하여 평가를 통해 질병의 활성도가 어느 정도로 높은지를 측정하고, 혈액내 염증 표지자 수치, 종창관절의 수, 류마티스인자/항 cyclic citrullinated peptide 항체의 역가, 방사선 사진에서의 골손상 여부를 확인하며, 이전 항류마티스제 치료결과를 평가하여야 한다[8]. 또한, 고혈압, 당뇨, 폐질환, 심장질환, B형·C형 간염 바이러스 만성 감염 등의 동반질

### 2. 류마티스관절염 치료의 전략

류마티스관절염을 치료할 때에 치료목표는 질병의 활성도가 낮은 상태나 관해 상태에 도달하는 것을 목표로 한다. 질병의 활성도 평가는 개별 관절들을 진찰하여 압통과 종창이 있는 관절들의 개수를 확인하고 혈액검사지표, 환자가 스스로 평가하는 자신의 상태 등을 이용하여 만든 계산값을 이용한다. 류마티스관절염에서 주로 사용하는 다양한 질병 활성도의 평가도구들과 한계치의 범위를 Table 3에 정리하였다. 최근에는 1-3개월 간격으로 환자에 대한 질병 활성도 평가를 시행하고, 치료목표에 도달하지 못하였을 때에, 적극적으로 항류마티스제를 조절하도록 하는 목표 지향적 치료 개념이 강조되고 있다[6,7,17].

류마티스관절염 치료의 원칙은 진단 후 가능한 빨리 항류마티스제를 시작하는 것이며, 가장 우선적으로 고려하는 치료제는 메토트렉세이트이다. 만약 메토트렉세이트에 부작용이 있거나 사용할 수 없다면 레플루노마이드나 설파살라진을 선택한다. 초기에 치료를 시작하면 약 40-50% 환자에서 좋은 반응을 나타내지만, 환자가 불량 예후 인자를 갖고 있거나 치료에 반응이 없다면 항류마티스제를 병합하거나 표적치료제의 사용을 고려해야한다. 만약 표적치료제에 불충분한 반응을 보이는 경우에는 다른 약제로의 전환을 고려한다[8]. 항류마티스제 선택 과정에 대해서는 최근 유럽류마티스학회에서 개정한 가이드라인을 Figure 2로 정리하였다[8].



**Figure 2.** Treatment strategy for patients with RA in EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Reproduced from Smolen J, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:685-699, according to the Creative Commons license [8]. bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; JAK, Janus kinase; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug.

항류마티스제를 사용할 때에는 해당 약제에 대한 주요 부작용을 중심으로 모니터링을 하며 안전하게 사용하는 것이 무엇보다 중요하다. 과거에는 류마티스관절염은 당연히 변형이 수반되고 아픈 병으로 인식되어 기본적인 항류마티스제를 사용하면서 주로 글루코코르티코이드를 사용하여 증상을 조절하였다. 그러나, 효과가 좋은 표적치료제가 다수 개발되었고, 이들은 각각 다른 효과를 나타내기 때문에 적

절한 항류마티스제의 변경 없이 글루코코르티코이드만 유지하는 치료전략은 윤리적이지 않으므로 주의가 필요하다. 즉, 다양한 선택지를 가지고 있고, 각각의 용법과 부작용을 잘 알고 있는 의사가 주치의 역할을 수행해야 한다. 만일 의사가 약제에 대한 충분한 지식이 없거나 사용하지 못하는 환경이라면 환자에게 돌이킬 수 없는 상처를 줄 수도 있기 때문이다.

최근에는 환자와 의사가 함께 정보를 공유하여 약제 선택과 장기적인 치료계획을 세워 나가는 공유의사결정 개념과[18-20] 환자교육이 질병 치료결과를 향상시키는 데에 좋은 효과가 검증되면서 환자교육에 대한 중요성이 강조되고 있다[21,22]. 환자들은 인터넷과 유튜브, 그리고 환자 모임을 통해서 많은 정보를 갖고 있다. 다만, 정제되지 않은 정보는 환자-의사 관계를 어긋나게 하거나, 치료에 방해가 되기도 한다. 따라서, 담당 의사는 환자를 압도할 수 있는 충분한 의료정보를 갖고 있어야 하고 이를 차분히 설명할 수 있는 시간과 마음의 준비가 필요하다.

국내외 주요 류마티스학회를 중심으로 다양한 임상연구들을 기반으로 한 권고사항들이 잘 정리되어 발표되고 있으며[5-8], 이를 활용한 국내 전문가들의 생물학적제제 사용에 대한 권고도 제시된 바가 있다[23]. 다만, 국내의 보험 기준 및 의료전달체계 등에 고유의 특성이 있을 수 있어 미국, 유럽 등 국외 권고사항을 국내 진료현장에 그대로 적용하기에는 무리가 있으므로 다양한 환자 상황에 대한 국내 권고사항의 마련이 필요할 것이다. 또한, 국내 류마티스관절염 환자들은 미국과 유럽의 환자들에 비하여 잠복 결핵이나 B형 간염 보균자의 빈도가 높은 경향이 있어

환자 특성을 반영하여 적용할 필요가 있으며, 최근에 사용되기 시작한 소분자억제제의 안전성 측면에서도 동아시아인들에게 대상포진이 호발한다는 결과들이 발표되고 있어 약물의 안전성 측면과 더불어 약제의 효과 검증에 대한 측면에서도 국내 환자들을 대상으로 한 임상연구와 약물 역학연구들을 통해 근거를 마련해가는 것이 중요할 것이다.

## 결론

류마티스관절염의 약물치료와 치료전략은 기초 연구를 바탕으로 한 새로운 치료 약제의 개발과 임상연구에 기반한 체계적인 치료전략의 수립 덕분에 현재 류마티스관절염의 치료목표와 치료방법, 결과는 과거와는 비교할 수 없을 만큼 향상되었다. 그러나, 약제들의 장기간 사용과 관련한 효과와 안전성 문제뿐 아니라, 새로운 약제들의 고비용과 관련된 개인적, 사회적 측면에서의 경제적 문제가 여전히 남아있다. 게다가, 약제 선택의 폭이 넓어짐에 따라서 어떤 환자들에게 어떤 약제를 선택하는 것이 가장 적절할 것인가에 대한 고민 등은 새롭게 대두된 중요한 문제이므로 이러한 부분을 해결하기 위한 약물역학연구가 더욱 활발히 이루어질 필요가 있다. 또한, 국내의 보험 기준 및 의료전달체계 등에 고유의 특성이 있을 수 있으므로, 미국, 유럽 등 국외 권고사항을 진료 현장에 그대로 적용하기에는 무리가 있고, 국내 류마티스관절염 환자들의 임상 특성을 반영한 국내 권고사항의 정리가 필요할 것이다.

**찾아보기말:** 류마티스관절염; 약물치료; 항류마티스제

## ORCID

Soo-Kyung Cho, <https://orcid.org/0000-0003-4493-8837>

Yoon-Kyoung Sung, <https://orcid.org/0000-0001-6691-8933>

## Conflict of Interest

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

## References

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
2. Won S, Cho SK, Kim D, Han M, Lee J, Jang EJ, Sung YK, Bae SC. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. *Rheumatol Int* 2018;38:649-656.
3. Kim D, Choi CB, Lee J, Cho SK, Won S, Bang SY, Cha HS, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, Jun JB, Jung YO, Kim J, Kim SK, Kim TH, Kim TJ, Koh E, Lee HS, Lee J, Lee J, Lee SH, Lee SS, Lee SW, Shim SC, Yoo DH, Yoon BY, Sung YK, Bae SC; KORONA investigators. Impact of early diagnosis on functional disability in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2017;32:738-746.
4. Korean College of Rheumatology. Textbook of rheumatology. 2nd ed. Seoul: Panmun Education; 2018.
5. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauro JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Ng CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:357-375.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1-25.
7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poor G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960-977.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, 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, Kouloumas M, Li Z, Mariette X, Muller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysen-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.
9. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2011.
  10. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open* 2019;5:e000900.
  11. Sung YK, Jung SY, Kim H, Choi S, Im SG, Lee YS, Jang EJ, Cho SK. Factors for starting biosimilar TNF inhibitors in patients with rheumatic diseases in the real world. *PLoS One* 2020;15:e0227960.
  12. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Lee JT, Bae SC. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-711.
  13. Lee SH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: the updated 2017 Korean guidelines. *Korean J Med* 2018; 93:509-517.
  14. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:74.
  15. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2016;31:210-218.
  16. Lee EB. Small molecule inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19:118-124.
  17. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis - are we there yet? *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:180-186.
  18. Harrison M, Bansback N, Aguiar M, Koehn C, Shojania K, Finckh A, Hudson M. Preferences for treatments to prevent rheumatoid arthritis in Canada and the influence of shared decision-making. *Clin Rheumatol* 2020 Apr 4 [Epub]. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05072-w>.
  19. Barton JL, Trupin L, Tonner C, Imboden J, Katz P, Schillinger D, Yelin E. English language proficiency, health literacy, and trust in physician are associated with shared decision making in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:1290-1297.
  20. Legare F, Witteman HO. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice. *Health Aff (Millwood)* 2013;32:276-284.
  21. Taibanguay N, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Narongroeknawin P. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:119-129.
  22. Cho SK, Kim D, Choi J, Lee S, Bae GE, Kim HK, Yoo D, Sung YK. Impact of patient education on the satisfaction of rheumatoid arthritis patients: a randomized trial of nurse-led versus medical doctor-led education. *J Rheum Dis* 2016; 23:109-117.
  23. Park EJ, Kim H, Jung SM, Sung YK, Baek HJ, Lee J. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs for inflammatory arthritis in Korea: results of a Korean expert consensus. *J Rheum Dis* 2020;27:4-21.

### Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 류마티스관절염의 다양한 치료제와 치료 패턴에 대해 최신 지식을 잘 정리하여 기술하고 있다. 류마티스관절염에서 관절 변형과 통증은 어쩔 수 없는 숙명이며, 이로 인한 장기간 스테로이드 치료가 필요한 것으로 알려져 왔다. 그러나, 병리기전에 기반한 표적치료제인 생물학적제제와 소분자억제제의 등장으로 환자에게 새로운 치료 기회를 제공할 수 있게 되었고, 더불어 관절 변형 예방도 기대할 수 있게 되었다. 최근, 미국과 유럽 류마티스 전문가집단에서 제안한 류마티스관절염 치료 지침에 따르면, 초기부터 적극적인 치료를 통해 질병의 활성도를 낮추고, 빠르게 완화시키는 것을 목표로 하고 있다. 또한, 기존 치료제에 충분한 효과를 획득하지 못한 경우, 표적치료제의 적극적인 사용을 권하고 있다. 이 논문은 임상 현장에서 류마티스관절염 환자를 진료하는 데 있어 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]