

한국인에서 류마티스관절염의 치료적 관해

홍익병원 류마티스내과¹, 이화여자대학교 의학전문대학원 류마티스내과²,
삼성서울병원 진단검사의학과³

이 유 현¹ · 이 지 수² · 강 은 숙³

= Abstract =

Defining Remission of Korean Patients with Rheumatoid Arthritis

You-Hyun Lee¹, Jisoo Lee², Eun-Sook Kang³

*Department of Rheumatology, Hongik Hospital¹,
Department of Rheumatology, Ewha Womans University Mokdong Hospital²,
Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center³, Seoul, Korea*

Objective: To define the state of remission based on American College of Rheumatology (ACR) preliminary criteria in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: A hundred three patients of RA, followed up over 1 year, were selected at Ewha medical center from May 2000 to May 2006. Remission was defined by ACR preliminary criteria. Data were obtained from the initial and the last visit. Data on initial tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC), treatment, disease duration, remission duration were collected. Initial ESR, CRP, rheumatoid factor (RF), TJC and SJC were also performed at the last clinical visit or at the time of remission.

Results: Patients in remission were 35%. The maintenance duration of remission was 4.8 ± 9.0 (mean \pm SD) months. Remission group had shorter disease duration (20.2 ± 34.7 vs. 58.2 ± 83.2 months, $p=0.010$), were at earlier stage of the disease (<2 years of symptom onset) (80.6 vs. 52.2%, $p=0.006$) compared to non-remission group. Percentage of patients showing decrease in RF titer was significantly higher in the remission group compared to the non-remission group ($p=0.049$). However, seronegative conversion of RF was not related to remission status (15.6 vs. 14.8%). In the non-remission group, pain was the most persistently non-satisfying clinical variable of the ACR preliminary criteria.

Conclusion: Patients at early stage of disease achieved clinical remission in higher rate. Changes of RF titer was affected by clinical remission status.

< 접수일 : 2008년 4월 28일, 심사통과일 : 2008년 6월 16일 >

※통신저자 : 이 지 수

서울시 양천구 목 6동 911-1

이화여자대학교 목동병원 류마티스내과

Tel : 02) 2650-2790, Fax : 02) 2655-2076, E-mail : leejisoo@ewha.ac.kr

Key Words: Rheumatoid arthritis, Remission, Criteria

서 론

류마티스관절염(RA)은 다발성 관절염을 주 증상으로 하는 전신 질환으로 진행이 되면 관절 파괴와 그에 따른 관절 기능 손실을 초래한다. RA 환자를 치료하는 것은 질병의 염증 활성도를 조절하여 관절 손상의 진행을 막고, 궁극적으로는 질병 관해(remission)의 상태를 이루는데 있다. 관해 상태를 판단하기 위한 여러 항목들이 환자 치료 반응 평가에 이용되었고 이를 통합한 일관화된 평가 기준의 필요성이 대두되어, 1981년 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology : ACR)는 RA 환자의 치료 중 질병 관해 여부를 판단하는 ACR 관해 기준을 제시하였다 (1). 이 기준은 15분 이내의 조조 강직, 피로감 없음, 관절통 없음, 관절 압통 없음, 관절 부종 없음과 정상 적혈구침강속도(ESR) 수치(남자 < 20 mm/hr, 여자 < 30 mm/hr)의 6가지 항목 중 5가지 이상이 최소한 2개월 이상 만족하는 경우를 관해로 정의했다. 그러나 당시 RA치료제의 개발이 아직 미흡한 단계로 RA의 완치는 어려운 것으로 인식되었고, 대부분의 임상 연구들이 질병 관해 상태보다는 염증의 활성도를 측정하는데 중점을 두어왔기 때문에 ACR 관해 기준은 실제 임상에서는 널리 이용되지 않았다. 관해를 질병활성도가 낮은 상태로 보는 관점 때문에 ACR의 관해기준보다는 Disease Activity Score (DAS) (2), ACR 질병활성도 기준 (3)등의 질병활성도 평가 기준이 치료 후 관해의 도달을 측정하는데 적용되었다. 한편 적절한 평가 기준을 만들기 위한 노력이 진행되었으며 ACR 관해 기준에서 일부 항목이 제외된 기준이 질병 평가에 적용되기도 하였다. 이렇게 관해 기준을 정의하고자 하는 시도가 있었으나 통합된 결과는 아직 없으며 RA 관해와 관련된 요인도 제대로 정립되어 있지 않다. 이렇게 ACR 관해 기준의 실제적인 임상 적용은 잘 되지 않고 있는 실정이다.

최근 생물학적 제제 및 새로운 치료제의 개발로 RA 질병 활성도의 조절이 향상되었으며 관해를 이루기 어려웠던 RA에서 기대치를 높일 수 있게 되었

다 (4,5). 항류마티스 약제(Disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) 치료 후 RA의 관해를 ACR 관해 기준으로 설명한 외국의 연구 자료들에서는 7~37%의 관해율을 보여주었다 (6-8). DMARDs를 통해 RA의 질병 활성도만을 줄이는 것이 아니라 관해를 이룰 수 있는 빈도가 높아짐으로 인해 임상에서 관해 기준을 치료에 적용하여 치료 목표로 삼을 수 있게 되었다. 그러나 한국인에서는 RA 관해가 어느 정도 이루어지는지는 아직 연구된 바가 미흡하며, 이에 본 연구는 ACR 관해 기준에 근거하여 한국인 RA 환자에서 약물유도 질병 관해의 정도를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 측정 항목

2000년 5월에서 2006년 5월까지 6년의 연구 기간 동안 이화여자대학교 부속 목동병원 류마티스 내과 외래에 내원한 환자 중, 1987년 ACR 진단 기준에 따라 RA로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 최소한 1년 이상 경과 관찰이 가능한 환자 중 103명을 무작위로 선택하여 투여 받은 DMARDs의 수, RA의 유병 기간, 경과 관찰한 기간을 조사하였다. 종양괴사인자(TNF) 길항제를 투여한 환자는 포함되지 않았다. 이학적 검사로 동통이 있는 관절수(tender joint count; TJC), 종창이 있는 관절수(swelling joint count; SJC)를 검사하였고 혈액 검사는 ESR, C 반응성단백(CRP), 류마티스인자(RF)를 처음 방문할 때와 마지막 방문했을 때 측정하였다. 치료 경과 관찰 중 ACR 관해 기준에 만족할 경우 관해로 판단하여 동일한 이학적 검사와 혈액 검사를 측정하였고 관해까지의 기간, 관해 유지 기간을 조사하였다. ESR은 Test-1 (Alifax, Italy)을 사용하여 측정하였으며, CRP와 RF는 Behring Nephelometer II (BN II, Dade Behring GmbH, Marburg, Germany)를 사용하여 분석하였다.

2. 관해의 평가

연구 시작 시점과 이후 경과 관찰 중 각각 질병 상태를 ACR 관해 기준에 근거하여 평가하였다(표 1).

Table 1. American College of Rheumatology preliminary criteria for remission (1)

Five or more of the following criteria must be fulfilled for a least 2 consecutive months
1. Duration of morning stiffness not exceeding 15 minutes
2. No fatigue
3. No joint pain by anamnesis
4. No joint tenderness or pain on motion
5. No soft tissue swelling in joints or tendon sheath
6. ESR<30 mm/hr for a female or 20 mm/hr for a male

Table 2. Clinical and demographic characteristics of RA patients

Variable	n=103
Female, %	83.5
Mean age, years	54.7±14.9
Mean age at onset of RA, years	50.9±14.9
Mean disease duration, months	44.9±72.3
with early arthritis (<2 years), %	62.1
Mean follow-up duration, months	41.7±16.4
Rheumatoid factor positive, %	83.5

평가 항목은 조조 강직의 지속 시간이 15분 이내, 피로감 없음, 관절통 없음, 관절 압통 없음, 관절이나 건막의 조직 부종 없음, ESR의 감소(여성인 경우 30 mm/hr 미만, 남성인 경우 20 mm/hr 미만)로 이중 5항목 이상이 최소한 2개월 이상 연속하여 지속되는 경우를 관해로 보았다.

3. 통계적 방법

측정 결과는 평균±표준 편차(SD)로 표시하였고 통계 처리는 SPSS 12.0 (SPSS, Chicago, IL)을 사용하여 분석하였다. 관해군과 비관해군간의 비교는 χ^2 -test와 student t-test를 사용하였고 p값은 0.05미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성

환자는 총 103명으로 평균 나이는 54.7±14.9세였고, 여성이 86명(83.5%)으로 많았다. RA 증상이 시작된 평균 나이는 50.9±14.9세이었고 평균 유병기간

Table 3. Remission status of RA patients

Variable	
Remission, n (%)	36 (35)
No remission, n (%)	67 (65)
Mean duration until remission, mean±SD, months	15.6±7.9
< 12 months, n (%)	13 (36.1)
12~24 months, n (%)	16 (44.4)
> 24 months, n (%)	7 (19.4)
Mean maintenance duration of remission, mean±SD, months	13.8±10.5
< 12 months, n (%)	21 (58.3)
> 12 months, n (%)	15 (41.7)

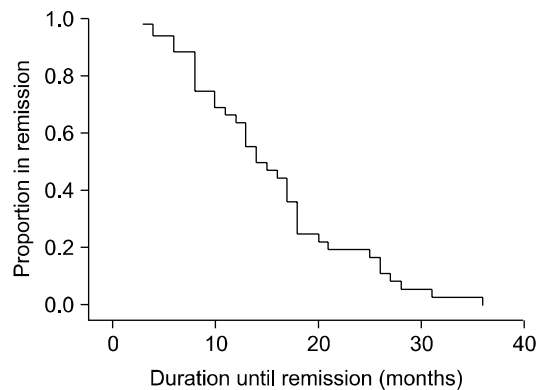


Fig. 1. Distribution of remission duration in remission group is shown by Kaplan-Meier analysis. Patients on remission within 12 months are 36.1% (13/36).

은 44.9±72.3개월, 평균 경과 관찰 기간은 41.7± 16.4개월이었다. 이들 중 관해염이 2년 이내에 발생하여 치료했던 초기의 RA 환자는 62.1%였으며 RF 양성인 환자의 비율은 83.5%였다(표 2).

2. 질병 관해의 양상

연구기간 동안 질병 관해에 도달한 환자는 36명으로 35%를 차지하였고 관해에 도달하지 못한 환자는 67명(65%)이었다. 관해에 도달하기까지 평균 기간은 15.6±7.9개월이었고, 관해 유지 평균 기간은 13.8± 10.5개월이었으며(표 3) 관찰 1년째 13명(36.1%)에서 관해를 이루었고 2년째 16명(44.4%), 3년째 7명(19.4%)이 관해를 이루었다(그림 1). 이 중, 12개월 이상 관해를 유지한 환자는 41.7%이었다(표 3).

Table 4. Comparison of clinical and demographic characteristics of RA patients according to the state of remission

	Remission (n=36)	No remission (n=67)	P
Female, %	86.1	82.1	NS
Mean age, years	53.8±14.0	55.2±14.4	NS
Mean disease duration, months	20.2±34.7	58.2±83.2	0.010
With early arthritis (<2years), %	80.6	52.2	0.006
Follow up duration, months	42.3±16.5	41.4±16.5	NS
Rheumatoid factor positive, %	88.9	80.6	NS
Initial titer of rheumatoid factor, IU/mL	290.6	252.4	NS
Mean number of initial tender joint	8.7±8.0	7.1±6.7	NS
Mean number of initial swollen joint	7.3±7.8	5.4±5.5	NS
Initial ESR, mm/hr	38.8±32.5	43.5±28.9	NS
Initial CRP, mg/dL	2.2±4.0	1.9±2.6	NS
Mean number of DMARDs used, no. (range)	2.2 (1~4)	2.5 (1~5)	NS
Methotrexate, %	97.2	98.5	NS
DMARDs combination therapy, %	86.1	89.6	NS

Table 5. Comparison of rheumatoid factor changes during the follow up period in seropositive RA patients between the remission group and the non-remission group

	Remission n=32 (%)	No remission n=54 (%)	p
Rheumatoid factor decrease	27 (84.4)	34 (63)	0.049
Rheumatoid factor increase	5 (15.6)	20 (37)	0.049
Seronegative conversion*	5 (15.6)	8 (14.8)	NS

*decrease in rheumatoid factor titer to negative value

3. 관해군과 비관해군의 특성 비교

관해를 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 환자를 관해군과 비관해군으로 나누어 임상적 특성을 비교하였다. 두 군 사이에 나이나 성별의 차이는 없었다. 관해군의 경우 평균 질병 이환 기간이 비관해군보다 짧은 양상을 나타내었고(20.2±34.7개월 vs. 58.2±83.2개월, $p=0.010$), 2년 이내의 관절염 유병 기간을 가진 경우는 관해군에서 80.6%로 더 많았다($p=0.006$). 초기 TJC와 SJC, RF, ESR, CRP는 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 치료 약제로 사용한 DMARDs의 수는 관해군 2.2개, 비관해군 2.5개로 차이가 없었으며

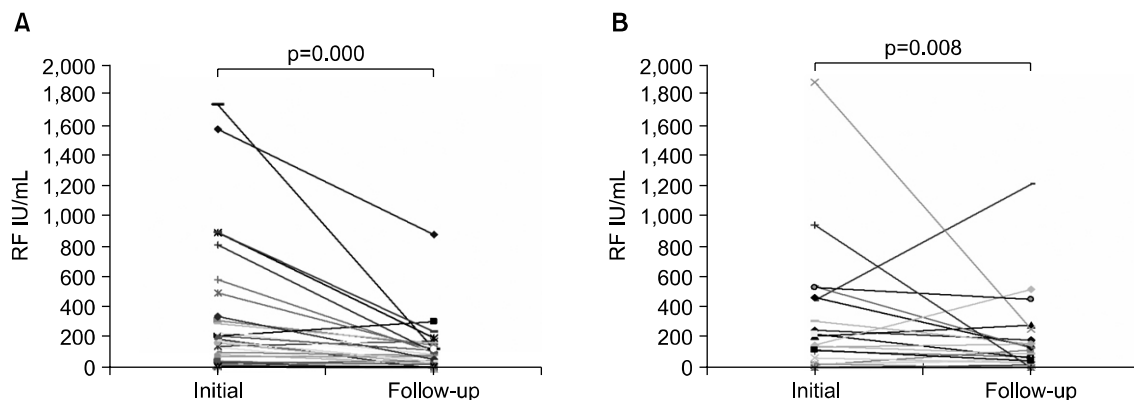


Fig. 2. Changes in rheumatoid factor titer during the follow up period in RA remission group (A), non-remission group (B).

Table 6. Distribution of ACR remission criteria in RA patients who did not achieved remission at follow up

	Criteria satisfying, n (%)	Criteria non-satisfying, n (%)
Morning stiffness < 15 min*	33 (49.3)	34 (50.7)
No fatigue*	43 (64.2)	24 (35.8)
No joint pain*	1 (1.5)	66 (98.5)
No tender joint*	33 (49.3)	34 (50.7)
No swollen joint*	28 (41.8)	39 (58.2)
Normal ESR	53 (79.1)	14 (20.9)

*p<0.05

메토트렉세이트(MTX) 등의 각 약제별 사용 여부는 양 군 간에 차이가 없었고 치료제의 병합 요법의 여부는 관해에 의미 있는 영향력을 보여주지는 않았다(표 4). RF 양성인 환자에서 초기와 추적관찰시 RF의 역가의 감소를 보이는 환자는 관해군에서 빈도가 더 높았고, 반면에 RF 역가의 증가를 보이는 환자는 비관해군에서 빈도가 더 높았다(각각 p=0.049) (표 5). RF 양성인 음성인 모든 환자를 포함하여 관해군과 비관해군을 비교하였을 때 치료 후에 양군 모두에서 RF 역가가 의미있게 감소하는 경향을 보였다(p=0.000 vs. p=0.008) (그림 2). RF의 음성 변환은 관해군에서 15.6%, 비관해군에서 14.8%로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(표 5).

4. ACR 관해 기준의 항목별 중요도

비관해군에서 나타나는 임상 양상을 ACR 관해 기준에 근거하여 검토해 보았을 때 관절통은 비관해군 66명(98.5%)에서 남아 있어 관해 기준을 만족시키지 가장 중요한 요인이었고, ESR은 비관해 상태임에도 79.1%서 정상 수치를 보여 관해의 여부를 판정하는 항목으로는 변별력이 떨어짐을 알 수 있었다(표 6).

고 찰

질병 관해의 개념은 여러 질병, 특히 종양 분야에서 발전되어 왔다. 완치의 개념과는 차이가 있을 수 있으며 이전 보고된 연구들에서 관해를 이를 경우 약제를 완전히 끊은 상태에서 관해가 유지되는 것이

아니라 약제를 유지하면서 일정 상태를 유지하는 것으로 완전 치유의 의미와는 다르다고 할 수 있다. RA에서 항류마티스제제의 발전이 있기 50여 년 전에는 관해율이 10% 정도였으나 최근 약물의 발전으로 관해율은 높아지고 있다 (9). 최근 DMARDs를 비롯한 적극적인 치료와 DMARDs의 복합 요법, 생물학적 제제의 발달로 치료 성적이 호전된 만큼 미국 류마티스학회에서 제시한 질병 호전(ACR50 혹은 ACR70)을 얻어내기는 용이해졌으나 이는 관해 상태를 반영하는 것은 아니며 현재의 추세는 관해상태의 정의를 내리는데 있어 최소한의 질병 활성상태를 이루는 것을 중요시하는 경향이다.

RA의 관해는 미국 식품의약국(FDA), 미국 류마티스학회, 유럽 류마티스학회(EULAR)의 기준에 의해 정의한다 (10-12). 각각은 측정 항목에 차이가 있으며 EULAR의 DAS28은 점수로 질병 활성도를 보는 것으로 2.6미만이 ACR 관해 기준을 만족한다고는 하나 (13), FDA와 EULAR에서 제시한 기준으로는 단시간 내에 환자의 상태 평가가 쉽지 않은 단점이 있다 (14). 이에 비하여 ACR 관해 기준은 6가지 대표적인 항목을 기준으로 하여 상대적인 증상의 변화 정도에 중점을 두었기 때문에 시간이 적게 소요되고 임상적 적용에는 용이한 면이 있다. 1981년 Pinal 등이 처음으로 ACR 관해 기준을 제시할 당시는 아직 관해를 이를 치료의 발전이 이루어지지 않은 상태였으며 그 이후로 이를 근거로 한 연구가 진행되었으나 임상적 유용성에 관한 뚜렷한 결과를 제시해 주지는 못하였다 (6,15). 그러나 1985년 Wolfe 등이 시행한 전향적 연구에서는 ACR 관해 기준의 민감도는 80.2%, 특이도는 96.2%를 나타내어 임상 적용에 대한 가능성을 높여주었다 (6). RA의 관해 기준이 적절한 지 여부에 관한 연구가 지속되었고 1996년 Prevoo 등은 피로감 없음(no fatigue)의 항목을 없애고 관절통은 VAS (visual analog scale)로 표시하자고 제안한 변형된 진단 기준을 제시하였는데 이는 정립된 것은 아니나 몇몇 연구에서 적용되었다 (16-18). 피로감은 심부전과 같은 관절 외 장기의 기능 장애와 관련되어 나타날 수 있으며 측정 기준이 모호하고, 관절통 또한 구조적으로 이미 심하게 손상된 경우와도 연관되어 있을 수 있기 때문에 제외의 기준이 될 수 있겠으나 피로감이나 조조 강직(morning

stiffness)의 항목은 수면 장애, 우울증뿐 아니라 방사선학적 악화와 운동 장애(physical disability), 사망률과 같은 장기적 예후와 관련되어 있는 것으로 알려져 있으므로 (3,19,20), OMERACT 7에서는 RA의 기준에 포함시켜야함을 제안하였다 (21).

ACR 관해 기준을 적용한 본 연구에서 관해율은 35%였는데 이는 ACR 관해 기준에 근거하였을 때 관해율이 최대 30% 내외에 머물렀던 외국의 연구와 비슷한 결과를 보였다 (6,8,15). 기존의 보고된 연구에서 투여된 DMARDs가 gold나 penicillamine과 같은 약제이거나 지역별로 투여 약제 선택에 차이가 있어 정확한 비교가 될 수 없으나 한국인에서 DMARDs의 치료 효과가 인종에 따른 차이는 보이지 않는 것으로 추정해 볼 수 있다. DMARDs는 RA의 증상 완화, 기능 향상뿐 아니라 방사선학적 악화를 늦추는 효과를 보이거나 질병 관해에 대해서는 아직 충분한 효과를 보이지 못했다. DMARDs 단일 요법으로 치료한 경우 ACR 관해 기준에 따라 관해를 보인 경우는 7~22%였으며 관해 유지 기간도 짧았다 (7,17). 그러나 DMARDs 복합 요법을 투여한 경우는 장기간 지속된 RA의 경우 관해율은 10%이내였고 (16,22), 증상이 시작된 지 2년 이내의 초기 RA인 경우 2년 이내 관해율이 0%에서 10년 이내 18%까지 다양하게 보고되었다 (23-25). 2년여에 걸친 FIN-RACo trial에서 피로감을 제외한 나머지 진단 기준을 적용하여 초기 RA환자에게 복합 치료를 하였을 때 관해율이 37%로 단일 치료를 한 경우 18%보다 높았음을 보여주었다 (8). 이와 같이 RA 환자에게 조기에 치료를 시작하며, DMARDs 병합 요법과 같은 적극적인 치료를 적용할 때 치료 결과가 좋음을 제시하고 있으나 본 연구에서는 관해군과 비관해군 간에 평균 2가지 이상의 DMARDs를 복합 치료한 환자의 비율은 거의 차이가 없었다. 또한 복합 치료는 관해까지 이르는 기간 및 관해 유지 기간에 영향을 주지 않았다(통계 자료는 보여주지 않았음).

관해가 일어나기 쉬운 인자는 유병 기간이 짧은 경우, 특히 발병 2년 이내의 초기 RA인 경우로 관찰되어 RA의 조기 진단, 조기 치료의 중요성을 확인하였다. 다양한 새로운 치료법으로 관해를 높일 수 있었던 연구들이 초기 RA를 대상으로 하였던 이유도 이와 연관되어 있다고 하겠다.

RF는 RA의 방사선학적 관절 손상이나 관절 외 증상, 또는 질병의 예후와 연관이 있는 표지자로 알려져 있다 (26-28). RF와 RA의 활성도의 관련성은 관절의 압통, 종창 등의 임상 증상과 ESR과 같은 염증 표지자에 비하면 그 중요도가 적다. 그러나 질병의 활성도와 RF 수치의 증감은 연관되어 있음을 보고하고 있고 (27), 본 연구에서 DMARDs 치료 후 두 군 모두에서 RF 역가가 의미 있게 감소하는 경향을 보였다. 이는 MTX 치료 후에 RF의 감소를 보고한 Alarcon 등의 연구와 비슷한 결과라고 할 수 있다 (29). 초기 RF 수치는 관해군과 비관해군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않아 관해 여부, 즉 DMARDs에 대한 치료 반응 예측에 치료 전 RF가 도움이 되지는 않을 것으로 보이나 DMARDs 치료 후 RF 역가가 감소하면 관해를 이룰 수 있는 가능성이 높아짐을 예측할 수 있다.

관해 기준 항목은 객관적인 지표가 대부분이며 환자의 주관적 증상이 포함된 항목은 쉽게 변할 수 있으며 기준이 명확하지 않을 수 있다. Balsa 등은 RA 환자 788명을 대상으로 ACR 관해 기준의 각 항목에 대해서 양성 예측율을 조사하였는데 1) 관절통 없음, 2) 관절 부종 없음, 3) 관절 압통 없음, 4) 피로감 없음, 5) 조조 강직 15분 이내, 6) 정상 ESR의 순으로 나타나 관절통이 없는 경우가 관해와 가장 관련 있다고 하였다 (16). 관절 부종이 가장 호전되기 힘들었던 항목임을 보고된 적도 있으나 (22), 본 연구에서는 비관해군에서 관절통이 남아있는 경우가 관해의 기준을 만족하지 못한 원인이었다. 그러나 관해군에서도 관절통이 남아있는 경우가 52.8%로(자료는 제시하지 않았음), 관절통은 관해 여부를 구분하는 지표로 보기에 중요도가 적었다. ACR 관해 기준에 따라 관해를 관정 받은 환자에서 관절통이 29.4~88%까지 많이 남아 있는 결과를 보고한 연구에서 통증의 정도를 점수화하여 비교하였는데 관해가 온 경우가 통증의 강도가 더 낮은 결과를 보였다 (15). 본 연구에서도 관해군은 52.8%, 비관해군은 98.5%의 상당수 환자에서 관절통이 남아있는 양상을 보였으나 통증은 주관적인 지표이고, 통증의 강도에도 차이가 있었을 것으로 사료된다. ESR은 비관해군에서도 79.1%로 상당수에서 정상치를 보여 정상 ESR 이외 나머지 5가지의 임상 기준이 관해

기준 판단에 더욱 중요함을 보여주었다.

ACR 관해 기준이 6가지 항목 중에서 5가지 이상 만족하면 관해 상태로 정의하므로, 환자가 다른 증상은 호전되었으나 관절통이 여전히 남아있는 경우에도 관해의 상태로 정의할 수 있다. 이렇게 환자 본인이 느끼는 관해의 정도와는 차이점이 있을 수 있지만 RA의 만성 경과를 고려할 때 ACR 관해 기준은 단시간 내에 환자의 평가가 용이하고 본 연구에서와 같이 임상적인 치료 효과의 판정에 유용하다고 하겠다. 증상과 ESR 결과가 관해가 온 경우에 방사선학적 소견 및 기능적 상태도 호전되었는지의 여부는 확실치 않으며, 대부분 다른 질병의 관해 기준들과 마찬가지로 경과 관찰 중 한 시점에서 관해 기준을 만족한 경우에도 이후에 지속적인 관해 상태를 유지하는지의 여부를 예측할 수는 없다. 그러나 치료를 통한 관해가 1차적 목적이며, 관해를 이룬 경우 환자의 삶의 질을 높이기 위한 치료적 접근이 더욱 용이하고 나아가서 치료의 순응도도 높일 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

RA 환자의 질병 활성도가 심화되기 전에 초기에 적극적으로 치료할 경우, 더 높은 비율의 임상적 관해를 얻을 수 있으며, 관해가 되는 경우 RF의 역가 또한 감소하는 경향을 보였다. 일개 병원에서의 RA 환자들을 대상으로 하였으나 한국인 RA 환자의 치료에서 ACR 관해 기준은 비교적 간단하며 유용한 평가 수단으로 임상에서의 적용을 권고해 볼 수 있겠다.

참고문헌

- 1) Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
- 2) Fuchs HA. The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1863-6.
- 3) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The

Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.

- 4) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
- 5) St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
- 6) Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:245-52.
- 7) Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E, et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:892-8.
- 8) Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73.
- 9) Short CL, Bauer W, Reynold WE. Rheumatoid arthritis. p. 222-39, Cambridge, Harvard University Press, 1957.
- 10) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
- 11) van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
- 12) Food and Drug Administration. Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. US Department of Health and Human Services, FDA, February 1999.

- 13) Fransen J, Creemers MCW, van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252-5.
- 14) Sesin CA, Bingham CO, III. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:185-96.
- 15) Alarcon GS, Blackburn Jr WD, Calvo A, Castaneda O. Evaluation of the American Rheumatism Association preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 1987;14:93-6.
- 16) Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R, et al. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:40-6.
- 17) Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
- 18) Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.
- 19) Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
- 20) Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gillis CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93-9.
- 21) Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis-progress at OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005;32:2250-6.
- 22) Prevoo ML, van Gestel AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis: American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101-5.
- 23) Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003;30:1138-46.
- 24) Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Davlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their live? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:603-11.
- 25) Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1055-9.
- 26) Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-12.
- 27) van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1029-35.
- 28) van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
- 29) Alarcon GS, Schrohenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum* 1990;33:1156-61.