

한국인 류마티스관절염 환자의 특성-단일 기관 코호트연구

고려대학교 의과대학 류마티스내과학교실

이 영 호

Characteristics of Korean Patients with RA: A Single Center Cohort Study

Young Ho Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

코호트란 같은 특성을 가진 집단을 의미하며 코호트연구란 특정 인구집단(코호트)을 일정 기간 추적하여 특정 질병에 대한 발생률과 시간경과에 따라 추적 관찰하여 특정 요인에 폭로유무에 따른 질병 발생률을 비교하는 역학적 연구방법이다 (1). 코호트연구는 특정 질병의 발생률이나 임상특성 등을 살펴보는 기술연구와 특정 요인과 질병발생과의 관련성을 규명하는 분석연구가 있고 연구 설계에 따라 전향적 코호트연구와 후향적 코호트 연구로 분류된다. 코호트연구의 장점은 다양한 결과의 발생률을 측정할 수 있고 장기 관찰을 통해 질병의 진행과정을 살펴볼 수 있으며 위험요인을 알아보거나 특정 요인과 질병과의 인과관계를 알아볼 수 있다. 단점은 비용, 대상자수, 시간과 노력이 많이 필요하며 중도탈락이 높을 경우 결과의 정확도에 문제가 생긴다 (1). 코호트내 환자-대조군연구(nested case-control study)는 코호트를 구축한 후에 관찰하고자 하는 질병이 있는 환자군과 해당 질병이 발생하지 않은 사람을 대조군

으로 선정하여 대상 환자군과 대조군에서 자료를 수집하는 방법으로 위험요인에 폭로여부를 검사하는 과정이 복잡하거나 고가일 때 특히 유용하다.

류마티스관절염은 만성 진행성 관절염으로 발병원인이 아직 명확하게 밝혀져 있지 않고 치료에 다양한 반응을 보이며 장기간에 걸쳐 진행하여 관절의 손상과 장애를 유발한다. 따라서 류마티스관절염 코호트연구를 이용하여 역학, 임상, 치료, 유전학 및 예후에 대한 중요한 연구가 가능하여 일본과 서양에서는 대규모 류마티스관절염 코호트를 이용한 연구가 활발히 진행 중이다. 대표적인 코호트로 The Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS)는 1974년 만들어진 미국 국립 관절염 코호트로 미국과 캐나다의 여러 자료 은행 센터를 포함하여 관절염이 있는 17,000명의 환자를 대상으로 정기적으로 역학, 사회경제적 상태, 임상양상, 치료 및 비용 등에 대해서 추적관찰하고 있다 (2). ARAMIS 코호트를 이용하여 류마티스관절염의 분류기준과 Health

<접수일 : 2009년 11월 27일, 수정일 : 2009년 11월 30일, 심사통과일 : 2009년 12월 2일>

※통신저자 : 이 영 호

서울시 성북구 안암동 5가

고려대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Tel : 02) 920-5645,

Fax : 02) 922-5974,

E-mail : lyhcgh@korea.ac.kr

Assessment Questionnaire (HAQ) 등이 개발되었고 장기적인 예후 등에 대한 연구를 하였으며 ARAMIS 코호트를 사용한 800개 이상의 연구들이 발표되었다. 일본의 경우 2000년에 시작된 단일기관 Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis (IORRA) 코호트와 (3) 2002년 시작된 다기관 NinJa 코호트가 있다 (4). IORRA 코호트는 약 5,000명의 환자를 대상으로 일년에 두 번 Disease activity score 28 (DAS28), American College of Rheumatology (ACR) 반응기준을 측정하였고 NinJa 코호트는 약 4,000명의 환자를 대상으로 일년에 한번 DAS28, ACR core set을 측정하고 있다. 2000년에서 2006년 동안 전향적인 IORRA 코호트연구를 통해 일본 류마티스관절염 환자의 질병 활성도가 호전되었고 이는 methotrexate 사용 증가와 연관이 있음을 보고하였다 (5). 이외에도 1996년 시작된 스웨덴의 Epidemiological Investigation of Rheumatoid arthritis (EIRA) 연구 등이 있다 (6).

지난 9월호에서 Kim 등은 2001년부터 시작된 단일기관 한양 류마티스관절염 코호트에서 개별 면담 조사와 의무기록 조사를 통하여 1,645명의 한국인 류마티스관절염 환자의 임상특성과 류마티스관절염의 발병과 연관이 있는 것으로 알려진 human leukocytes antigen (HLA)-DRB1 등 5개의 대표적인 유전자의 감수성 연구결과를 보고하였다 (7). 이 연구에서 한국인 류마티스관절염의 발병연령은 40대 초반이 가장 많았고 남녀비율은 1 : 7.3으로 여성환자가 88.1%이었으며 치료시작 시기는 평균적으로 발병 23개월 후이고 환자의 50% 이상에서 일상 활동 및 직업 활동에 제한이 있었다. 류마티스인자 양성률은 89.3%이었고 10.3%에서 관절치환술을 받았고 슬관절이 11.26%로 가장 흔하였다. HLA-DRB1, protein tyrosine phosphatase N22 (PTPN22), peptidylarginine deiminase 4 (PADI4), signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4), tumor necrosis factor receptor-associated factor 1-complement component 5 (TRAF1-C5) 등의 유전자연구에서 PTPN22를 제외한 모든 유전자가 서양인처럼 한국인 류마티스관절염 발병과 연관이 있었다. 그러나 PTPN22 (rs2476601)는 서양 류마티스관절염 환자의 감수성과 연관이 있으나 한국인에서는 유전자 다형성이 관찰되지 않아 서양인과 다른 한국인의 유전적 특성을 보여주었다.

Kim 등이 국내 단일기관 코호트를 통한 한국 류마티스관절염 환자의 임상특성 및 유전자 감수성에 대한 연구는 후향적 단면적 기술연구임에도 불구하고 한국인 류마티스관절염의 특성을 이해하는데 중요한 연구결과로 평가될 수 있다. 그러나 다음과 같은 추가적인 연구와 분석이 류마티스관절염 코호트를 이용한 연구에서 필요하고 가능할 것으로 생각된다. 첫째 최근에는 anti-cyclic citrullinated antibody (항CCP 항체)가 류마티스인자에 비해 류마티스관절염 진단에 민감도는 유사하나 특이도는 높은 것으로 알려져 있어서 한국인 류마티스관절염에서의 항CCP 항체결과에 대한 연구가 필요하다. 둘째 류마티스관절염의 질병활성도 평가에 객관적이고 유용한 DAS28, ACR 반응기준이 사용되고 있어서 이와 같은 질병활성도의 정기적인 평가가 필요하다. 셋째 disease modifying antirheumatic drug (DMARD)의 사용 패턴이나 최근 사용이 늘고 있는 항 TNF 억제제의 사용 및 치료반응에 대한 연구 및 자료가 필요하다. 넷째, 후향적 코호트연구의 제한점은 과거 기록에서 인용하는 특정 요인들이 전향적 연구에서 수집되는 자료보다 덜 정확하고 덜 상세하다는 것이다. 또한 교란변수에 대한 정보를 얻을 수 없는 경우가 많아서 이를 극복할 수 있는 전향적 코호트연구가 필요하다. 경과에 따른 류마티스관절염의 질병활성도 평가나 DMARD의 치료효과 등과 같은 연구는 전향적 코호트연구로 가능하기 때문이다. 다섯째 단일기관 코호트연구가 가지는 비뚤림을 극복하기 위한 전국적인 다기관 코호트 구축 및 연구가 필요하다. 다행히 2008년부터 전국적인 규모의 다기관 류마티스관절염 전향적 코호트 설립이 진행되고 있어서 한국인에 맞는 류마티스관절염의 임상 및 치료연구에 획기적인 발전이 있을 것으로 기대된다.

코호트연구(근거수준 II)와 후향적 차트분석은 현실 생활 경험을 보여주는 장점이 있으나 대상자들이 무작위로 특정요인이나 치료에 배정되지 않아서 비뚤림이 있을 수 있다. 이에 반해 무작위 대조군연구는 코호트연구에서 생길 수 있는 비뚤림을 줄이고 약물치료의 효과와 안전성에 대해서 양질의 근거(근거수준 I)를 제공한다 (8). 무작위 대조군연구는 연구에 영향을 미칠 수 있는 교란변수를 제거할 수 있는 가장 좋은 방법이고 가장 강력한 통계적 분석이 가

능하여 양질의 근거를 제공한다. 그러나 장기적으로 연구가 진행되기 어렵고 선택기준이 일반적으로 매우 엄격하여 일상적으로 임상에서 접하는 환자를 대변하지 못할 수 있어서 무작위 대조군연구의 결과를 현실 환자에게 그대로 적용하지 못할 수 있는 단점이 있다 (4). 류마티스관절염의 임상특성이나 치료반응은 인종이나 국가에 따라서 다를 수 있으므로 외국의 결과를 그대로 한국인 류마티스관절염 환자에 적용하기 어려운 경우가 있다. 따라서 코호트연구의 단점을 보완하고 양질의 근거를 바탕으로 한 더 효율적인 치료 및 관리를 위해 한국인을 대상으로 한 무작위 대조군연구와 전향적인 코호트연구가 모두 필요하다 (9).

결론적으로 Kim 등의 단일기관 한양 류마티스관절염 코호트연구는 단일기관이고 후향적이라는 비뚤림 가능성 때문에 한국인 류마티스관절염환자를 대표하기에는 제한 점이 있지만 한국인 류마티스관절염의 특성을 이해하는데 중요한 연구결과이다. 한양 류마티스관절염 코호트가 기초가 되어 전국적인 대규모 전향적인 류마티스관절염 코호트연구가 진행되고 있어서 향후 한국인 류마티스관절염 환자의 특징적인 임상양상, 경과, 예후 및 치료에 대한 반응 등을 밝혀서 한국인에 적합한 류마티스관절염 치료 및 관리와 한국형 진료지침 개발에 기여 할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1) Goldacre M. The role of cohort studies in medical

- research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:5-11.
- 2) Singh G. Arthritis, rheumatism and aging medical information system post-marketing surveillance program. *J Rheumatol* 2001;28:1174-9.
- 3) Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Validation of a Japanese version of the stanford health assessment questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:784-8.
- 4) Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol* 2006;16:75-6.
- 5) Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol* 2007;17:283-9.
- 6) Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1588-94.
- 7) Kim YJ, Choi CB, Sung YK, Lee HS, Bae SC. Characteristics of Korean patients with RA: a single center study. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:204-12.
- 8) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
- 9) Furst DE. Observational cohort studies and well controlled clinical trials--we need them both! *J Rheumatol* 2004;31:1476-7.