

# 류마티스 관절염의 최신 치료 경향

## Recent Trend in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

유대현

한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스병원 류마티스내과

류마티스 관절염은 최근의 학문적 발전에도 불구하고 완치법이 아직 개발되지 않고 있는 만성 염증성 질환이며 관절의 손상을 초래하여 여러 가지 심각한 문제를 유발할 수 있다. 그러나 다방면의 의학 발전에 힘입어 류마티스 관절염의 치료는 최근 10년 간 괄목할 만한 발전을 거두고 있다. 치료에서 최근 약 십 여 년간 나타난 가장 큰 변화는 우선 과거와는 다른 새로운 개념의 치료 약제의 개발로서 한 가지 물질을 목표로 개발된 화합물 및 생물학적 제제의 등장을 들 수 있고, 류마티스 관절염의 활성을 적절하게 종합적으로 측정할 수 있는 outcome measure들의 활용이 가능해졌으며, 과거 사용하던 단계적인 치료법에서 탈피한 새로운 치료 방침, 즉 초기부터 강력한 병합 요법을 비롯하여 질병의 활성도를 조절함으로써 환자의 임상 증상을 조절하고, 나아가서는 관절의 변형을 억제하여 삶의 질을 개선할 수 있게 되었다. 본 고에서는 최근 치료의 발전을 정리하고 향후 우리의 나아갈 방향에 대하여 토의하고자 한다.

**색인단어:** 류마티스 관절염, 치료, 생물학적 제제, outcome measure, 활성도, 조기관절염, 관해

## 서 론

류마티스 관절염은 가장 흔한 염증성 관절염의 하나이며 다수의 관절을 동시에 침범하는 자가면역질환으로서 만성 관절염에 의한 관절 손상 이외에도 다양한 종류의 장기 침범 증상을 가져오는 전신 질환이다. 이 질환의 문제점은 만성적인 관절염으로 인한 관절의 통증과 변형으로 인하여 환자의 신체 장애가 나타나고, 삶의 질이 지속적으로 저하되기 때문에 사회 경제적으로 막대한 손실을 가지고 온다는 점이다.<sup>1)</sup>

류마티스 관절염의 직접적인 원인은 아직 규명되어 있지 않으나 30-40%의 유전적인 소인과 60-70%의 환경적인 요인들이 복합적으로 작용하여 관절염이 발생되는 것으로 추정하고 있다.<sup>2)</sup> 과거의 인식과 달리 최근 십 여 년 간, 면역학의 발달과 생명공학의 발달에 힘입어 류마티스 관절염도 당뇨병, 고혈압 등의 다른 만성적인 내과 질환과 마찬가지로 지금까지 개발된 다양한 치료법을 잘 이용하면 일부 소수의 환자를 제외하고는 대부분의 환자

들을 충분히 치료할 수 있게 되었다. 특히 최근 십년 간, 의학의 발전에 따른 다양한 약물의 개발로 과거에 비해 대단히 향상된 치료 성적을 보이고 있다. 필자는 최근 류마티스 관절염의 치료에서 나타난 발전상을 단계적으로 기술하여 류마티스 관절염 환자의 치료에 대한 이해를 돕고자 한다.

## 류마티스 관절염의 치료의 발전

류마티스 관절염의 치료에서 최근 약 십 여 년간 나타난 가장 큰 변화는 다음과 같이 세 가지로 분류해서 생각할 수 있다. 1) 과거와는 다른 새로운 개념의 치료 약제, 즉 한 가지 물질을 목표로 개발된 화합물 및 생물학적 제제의 등장을 들 수 있으며, 2) 류마티스 관절염의 활성을 적절하게 종합적으로 측정할 수 있는 outcome measure 들의 활용이 가능해졌고, 3) 과거 사용하던 단계적인 치료법에서 탈피한 새로운 치료 방침을 거론할 수 있다.<sup>1,3-6)</sup>

### 1. 최신 치료 약제의 개발과 임상 적용

과거부터 류마티스 관절염의 치료에 사용되었던 항류마티스제제 및 세포독성 제제들은 임상적으로 효과를 나타내었지만 몇 가지 문제점을 가지고 있었다. 열거하면 1) 비특이적인 면역조절 기전을 가지고 있으며, 2) 치료 후 수주에서 수개월 후에 치료 효과가 발생하고, 3) 비스테로이드성 항염제 혹은 소량의 스테로이드와

접수일 2010년 5월 7일 게재확정일 2010년 8월 11일

교신저자 유대현

서울시 성동구 행당동 산 17, 한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스병원 류마티스내과

TEL 02-2290-9202, FAX 02-2298-8231

E-mail dhyoo@hanyang.ac.kr

함께 투여해야 하며, 4) 다양한 부작용이 있으므로 장기 투여 시에는 약제의 부작용을 잘 알고 추적 검사해야 하므로 장기간 사용할 수 있는 항류마티스제제는 많지 않았다.<sup>4,5)</sup>

질병완화 항류마티스제제(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 중에서 비교적 안전하고 효과가 좋은 약제는 methotrexate (MTX), sulfasalazine, hydroxychloroquine 등으로 가장 흔히 처방되는 약제이며 단독 투여보다는 대개 2-3제를 병용 투여한다.<sup>4,5)</sup> 일차약제에 효과가 없는 경우에는 leflunomide 등이 고려되는데, leflunomide도 최근 약 10년 전부터 사용되기 시작한 약제로서 pyrimidine 합성을 억제하여 효과를 나타내며, 간기능 장애와 간질성 폐렴의 발생에 주의하여야 한다.<sup>7,8)</sup> Tacrolimus는 주로 일본에서 관절염 치료에 사용되는 calcineurin 억제제로서 최근에 류마티스 관절염에서 사용되고 있다. 그 외 세포독성 제제로서

azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, mizoribine 등이 있으나 효과와 부작용을 고려하여 사용하여야 한다.

류마티스 질환의 치료는 최근 면역학적 발병 기전에 대한 지식이 축적되고, 그에 입각한 치료제와 치료 방식이 많이 개발되어 과거에 비해 질병의 활성을 보다 더 효율적으로 조절할 수 있는 여러 가지 방법이 고안되고 있다. 비특이적인 면역조절작용을 통한 치료가 과거에 개발된 치료 약제의 특징이라면, 현재와 미래의 치료는 특정한 한 가지 물질을 억제하거나 이용하는 방법으로 개발되었고 생명공학의 발달로 다양한 생물학적 제제나 small molecule을 이용한 치료법 등이 개발되고 있다(Table 1).

생물학적 제제는 류마티스 관절염의 발병에 관여할 것으로 생

**Table 1. Therapeutic Approaches Based on Pathogenesis**

Trans-endothelial migration:

Monoclonal antibodies against adhesion molecules have not been proved as useful yet.

Neovascularization: Suppression of new vessel formation

Soluble mediators: cytokines

Induction of inflammatory cell death

- T lymphocytes
- B lymphocytes
- Synovial fibroblast

Blocking of inflammatory cell activation

- Macrophage
- T lymphocytes
- Osteoclast

**Table 2. Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis**

Cytokine inhibitors

TNF antagonist:

Monoclonal antibody: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-pgol

TNF- $\alpha$  R II-Ig fusion protein: Etanercept

IL-17 antibody

IL-12/23 antibody(anti-p40 antibody)

IL-1R antagonist: Anakinra

IL-6R antibody: Tocilizumab

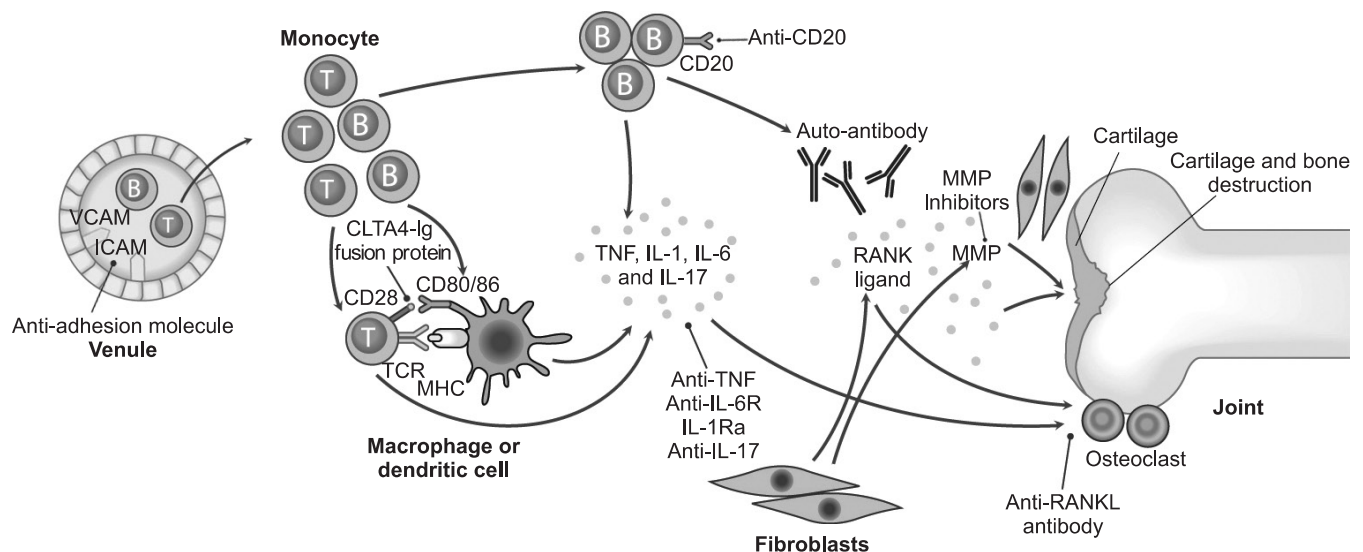
Blocking of accessory signal:

CTLA-4-Ig fusion protein: Abatacept

B cell death:

Anti-CD20 antibody: Rituximab

IL, Interleukin; CTLA-4, Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4; TNF, tumor necrosis factor; TNF- $\alpha$  RII-Ig, tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor II-Immunoglobulin.



**Figure 1.** Therapeutic approaches based on the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

각되는 물질이나 세포의 기능을 유전자 재조합 기술을 이용하여 차단하는 항체 또는 그 유사물질을 개발하여 치료에 이용하는 것이다. 현재까지 개발된 생물학적 치료제는 목표로 하는 물질과 세포에 따라 크게 몇 가지로 구분할 수 있다. 1) Cytokine의 기능을 억제하는 cytokine 차단제, 2) T 림프구의 활성을 차단하는 약제, 3) 발병 기전에 관여하는 특정 세포군을 제거하는 약제로 크게 구분할 수 있다(Table 2, Fig. 1).

### 1) Cytokine 억제제

우선 cytokine 억제제는 류마티스 질환의 발병 기전에 관여할 것으로 생각되는 cytokine으로 알려진 interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), IL-6 등의 생체 내에서의 기능을 억제하는 물질로서 최근 유전공학적인 기법을 이용하여 개발되어 현재 임상에서 사용되고 있다. Cytokine의 기능을 차단하는 방법은 다음과 같은 두 가지가 실용화되었다. 1) 우선 soluble cytokine을 monoclonal antibody나 soluble receptor를 이용하여 neutralization함으로써 수용체에 부착하는 것을 방해할 수 있다. 예를 들면 TNF 억제제 중 monoclonal antibody인 infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab과 Type II TNF receptor-Fc fusion protein인 etanercept가 여기에 속하며, 최근 임상 시험 중인 항IL-17 항체도 이 부류에 속한다. 2) 또 다른 방법은 cytokine이 부착할 수용체에 수용체 항체나 수용체억제제로 하여금 미리 반응하여 cytokine이 부착하여 염증성 반응을 유발하지 못하도록 하는 것이며 대표적인 예는 IL-6수용체 항체인 tocilizumab이며,<sup>9)</sup> recombinant IL-Ra인 anakinra도 대표적인 약제이다.<sup>3)</sup>

### 2) T림프구의 활성을 억제하는 약제

류마티스 관절염 환자의 활막 내에는 많은 활성화된 T림프구가 단핵구, 대식세포, B림프구, 활막세포 및 파골세포의 활성화에 관여하여 관절염의 진행에 관여하는 조정자의 역할을 하고 있다. T림프구가 활성화되기 위해 필요한 accessory molecule 중 가장 대표적인 것이 CD28-CD80/CD86의 관계이다. CTLA-4는 activated T cell에서 발현되고 CD28에 비해 CD80에 대한 친화력이 월등하게 강하여 CD28-CD80/CD86 interaction을 차단하는 기능이 있다. Recombinant CTLA-4-Ig fusion protein을 이용하여 CD28-CD80/CD86 interaction을 차단하여 T림프구의 활성을 억제하고, 2차적으로 다른 염증 현상을 억제하도록 하는 것이다.<sup>3)</sup> Recombinant CTLA-4-Ig fusion protein인 abatacept는 국제적인 임상을 거쳐 TNF 억제제에 반응하지 않는 류마티스 관절염 환자의 치료제로 2006년 중에 미국 FDA의 승인을 받았으며 국내에서 동일한 조건으로 최근 허가를 받았다.<sup>3)</sup>

### 3) B림프구를 치료 목표로 하는 치료제

B림프구는 항체를 생성하는 기능 뿐만 아니라 자체적으로 다양

한 염증성 cytokine을 분비할 수 있으며 HLA-Class II molecule을 통하여 T림프구를 활성화시키는 antigen presenting cell의 기능도 가지고 있는 세포이다. 류마티스 관절염 환자의 활막에는 일정 부분의 B림프구가 존재하며 이들이 위에 언급한 기능으로 관절염의 진행에 관여하고 있다고 인정된다. 그러므로 B림프구의 여러 표면 항원 중에서 premature B cell에서부터 activated mature B cell에서 발현되는 CD20를 target으로 하는 항체가 치료에 이용되고 있다.<sup>3)</sup> Lymphoma의 치료제로 사용 중인 anti-CD20 chimeric monoclonal antibody인 rituximab은 임상에서 사용 중이나 우리나라에서는 사용 횟수에 제한이 있었으나 최근에 해제되었다.

### 4) 임상적 효과 및 부작용

기존의 DMARDs에 비해 임상 증상의 개선 효과가 매우 빠르고 임상적 효과도 월등하게 우월하며, 관절의 방사선학적인 진행도 유효하게 방지하여 변형과 불구를 방지할 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 삶의 질과 고용 상태까지 호전시키는 것으로 보고되고 있다.<sup>10)</sup>

그러나 TNF 억제제는 모든 환자가 반응을 보이지는 않으며 약 30% 정도의 환자는 부작용이나 효과가 없거나, 또는 초기에는 반응을 보이다가 2차적으로 나타나는 내성때문에 효과가 없어져서 투여를 중단할 수 있다. 또한 효과적이긴 하지만 약 50%의 환자는 ACR50 이상의 임상적 반응을 보이지 않기 때문에 특히 우리나라와 같이 보험인정이 제한된 환자는 경제적 부담으로 탈락율이 증가할 수 있다. 이때는 다음과 같은 방법을 강구할 수 있는데 1) 다른 TNF 제형으로 변경하여 투여하는 방법, 2) 다른 종류의 생물학적 제제로 변경 투여하는 방법이 있겠다. 다른 생물학적 제제로는 (1) Rituximab (Anti-CD20 antibody), (2) Abatacept (CTLA-4-Ig fusion protein)가 사용될 수 있고, 향후에는 현재 국내 허가임상시험 중인 (3) Tocilizumab (IL-6R antibody)도 사용할 것이다. Anakinra (IL-Ra)는 우선 추천되지는 않지만, 다른 약제에 반응이 없을 경우에나 고려해 볼 수 있다. 그러나 이러한 새로운 계열의 약제들도 ACR50 이상의 반응률은 항 TNF 억제제와 유사한 문제점이 아직 남아 있다.<sup>3,9,10)</sup>

### 5) Small molecule의 활용

류마티스 질환의 치료는 질병의 발병 기전에 대한 면역학적 이해가 축적되고, 생명과학의 발전과 더불어 향후에 이용될 small molecule을 이용한 세포내 신호 전달의 조절로 염증 현상을 조절하기 위한 시도가 있어 왔다. 아직 임상 적용 단계는 아니지만, 약성 종양의 치료에 사용되는 protein tyrosine kinase와 같이, 류마티스 관절염에서도 Jak3 inhibitor인 tasocitinib (CP-690,550)가 의욕적인 다국가 3상 임상 시험을 시행하고 있으며 고무적인 phase IIa 결과가 이미 지상 발표되었다.<sup>11)</sup> 이외에도 syk kinase inhibitor 등도 임상 시험이 시도되고 있으며 실용화까지는 아직 많은 시간

이 필요할 것으로 생각된다.<sup>12)</sup>

## 2. Outcome measure의 발달

관절염 치료에서 약물치료에 대한 치료 효과를 정확하게 측정하는 것이 중요하며, 따라서 질병의 활성도를 측정할 수 있는 객관적이고 정량적인 도구의 개발이 무엇보다도 중요하다. 과거에는 류마티스 관절염의 치료 효과를 관절 평가(Richie articular index),<sup>13)</sup> 조조 강직의 지속 시간, grip strength, ESR, CRP 등의 단편적인 것으로 관절염의 활성도를 평가하였고 질병의 활성도를 종합적으로 판정할 수 있는 측정 기구가 발달하지 않았다. 그러나 최근 임상연구의 발달과 역학적 연구의 발전으로 인하여 류마티스 관절염의 활성도를 정량적으로 판정할 수 있는 많은 도구들이 개발되어 임상적인 연구에 활용되고 있다. 그러나 실제 환자를 대하는 임상에서도 사용 중에 있으나 아직 만족할 만한 수준으로 널리 이용되고 있지는 않은 것이 사실이다.<sup>14)</sup>

Outcome measure로서 가장 많이 사용되고 있었던 것은 ACR response criteria이며, 반응의 정도에 따라 ACR20, 50, 70, 90, n을 구분하여 사용한다.<sup>15)</sup> 이와 달리 유럽 류마티스학회에서는 EULAR response criteria를 독자적으로 만들었으며, 초기에 사용하였던 DAS44를 임상에서 보다 간편하게 사용할 수 있도록 만든 DAS28을 많이 이용하고 있고,<sup>16)</sup> 실제로 유럽 각국에서는 생물학적 제제의 급여 기준에 해당하는 NICE criteria에 DAS28을 이용하고 있다. 그러나 DAS는 복잡한 식을 이용해야 하므로 최근에는 Aletaha와 Smolen이 clinical disease activity index (CDAI), simplified disease activity index (SDAI) 등을 제안하였다.<sup>17)</sup>

임상적인 활성도 측정 못지 않게 근래 관심을 가지고 있는 것은 방사선학적 변화에 대한 측정방법이다. 초음파, MRI 등과 같은 여러 가지 방법을 사용할 수 있으나 아직 정량화하는데 문제점들이 있으므로 임상 시험에서 가장 흔히 사용하는 방법은 손 관절의 단순 방사선 사진을 이용한 Sharp score, 또는 modified Sharp score를 이용하여 치료 전과 치료 후의 점수를 비교하여 질병의 진행 정도를 판단하고 있다.<sup>18)</sup>

최근에는 류마티스 관절염 치료에 일정한 치료 목표를 정하여 불충분한 반응을 보이는 환자에서는 초기에 약물 치료를 변경하여 질병의 활성도를 최소한으로 조절하여야 한다는 것이 주장되고 있으며, 활성도 측정은 관절 평가가 반드시 포함된 측정 도구를 사용하되, 매 1-3개월로 정하는 것이 타당하다고 권고되고 있고, 방사선의 경우는 매 6-12개월마다 측정하는 것을 권고하고 있다. 그러나 아직 얼마나 자주 활성도를 검사하는 것이 가장 적절한가에 대한 정확한 과학적 근거는 많이 부족한 실정이다.<sup>19,20)</sup>

## 3. 최신 치료 경향

류마티스 관절염은 활막의 만성적 염증 및 골 및 연골의 손상을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로서 정확한 원인이 규명되지

않아 원인에 근거한 치료법은 개발되어 있지 않다. 따라서 궁극적으로 류마티스 관절염의 치료 목표는 완치가 아니라 관해 유도에 있으며, 초기 질환인 경우에는 효율적으로 치료하면 관해를 충분히 유도할 수 있다.

류마티스 관절염에서 관절의 손상은 질병 발생 초기부터 진행하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 따라서 치료의 목표는 통증과 염증을 감소시키는 것에만 초점을 둘 것이 아니라, 골과 연골 등의 손상을 억제하여 장애 발생을 예방함으로써 정상적인 삶의 질을 유지하는 데 있다. 특히 과거에 단계적으로 약제를 추가하는 소위 피라미드 개념(step up)의 치료는 이미 과거의 개념이 되었고, 최근에는 관절의 변형이 시작되기 전에, 초기에 항류마티스제제를 병합 투여하는 적극적이고 강력한 치료를 시행함으로써 궁극적으로 치료 성적을 높이는 쪽으로 개념이 바뀌었다.<sup>1,2,19)</sup> 그 이유는 류마티스 관절염은 발병 후 2년 내에 약 60-70%에서 골 미란이 발생하고, 일단 관절의 파괴가 진행하기 시작하면 병의 진행을 억제하기가 어렵다는 것이다. 또한 여러 연구들에서 초기에 치료하였을 때, 복합 치료를 하였을 때, 활성도를 최소한으로 조절하였을 때에는 그렇지 않을 때보다 보다 만족할 만한 치료 효과를 얻을 수 있었다는 결과들이 보고되었다.<sup>20-25)</sup>

류마티스 관절염이 초기에 적절한 치료를 하면 관해를 유도할 수 있으나, 관절염이 진행된 경우에는 관해를 유도하기가 용이하지 않으므로 초기 치료가 강조되는 것이다.<sup>26)</sup> 정리하면 관절염 치료의 목적은 우선 1) 만성적으로 진행되는 염증 현상을 적절하게 조절함으로써, 2) 결과적으로 임상적 증상인 부종과 통증을 완화시키고, 3) 골과 연골의 손상과 파괴를 억제하여 관절의 변형과 신체적인 불구를 방지하고, 4) 삶의 질을 개선함으로써 사회 복귀를 촉진하며, 5) 전신적인 염증 현상을 조절하는 것이라고 할 수 있다.

## 4. 언제부터 DMARD를 사용해야 하나?

류마티스 관절염으로 확진된다면, DMARD의 사용을 2-3개월 이상 지체하지 말아야 한다. 왜냐하면 발병 초기에도 약 25%에서는 관절 손상이 이미 나타날 수 있으며, 초기에 치료할수록 치료 효과와 관해율을 높일 수 있기 때문이다. 이미 많이 진행된 환자에서는 치료를 하더라도 관해에 이르기 쉽지 않으며, 이때는 차선의 목표로 EULAR 기준으로 low disease activity에 해당하는 DAS28 <3.2를 유지하는 것이 제2의 목표라고 할 수 있다.<sup>19)</sup>

## 결론

류마티스 관절염의 치료는 새로운 개념의 치료제 개발, 관절염의 활성도 측정법의 활용과 함께 강력한 초기치료와 활성도 조절과 같은 치료 방침의 변화와 같은 여러 가지 요인이 상승 작용을 하여 최근 십년 간 많은 발전을 이루게 되었다. 관절염 발생 초기부



터 골 손상이 일어나므로 조기에 생물학적 제제를 포함하여 적절한 항류마티스제제를 선택하여 질병의 활성도를 조절함으로써 환자의 관절 손상을 사전에 예방할 수 있으며, 또한 많은 경우 관해에 도달할 수 있으므로 발병 초기부터 적극적인 활성도 조절이 치료에 가장 중요하다고 인정된다. 또한 류마티스내과, 정형외과, 재활의학과 등과 같이 치료와 관련된 전문 분야 간의 협진이 원활히 이루어 질수록 관절염환자의 경과에 좋은 영향을 줄 것으로 기대되며, 무엇보다 환자 스스로 치료에 적극적으로 동참할 수 있도록 환자 교육과 상담에도 노력하여 좋은 의사-환자 관계가 형성될 수 있도록 하는 것 또한 만족할 만한 관절염 치료에 중요하다고 사료된다.

## 참고문헌

- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2591-602.
- Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:262-71.
- Senolt L, Vencovsky J, Pavelka K, Ospelt C, Gay S. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2009;9:102-7.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124-34.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002;46:328-46.
- Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1360-4.
- Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum*. 2000;43:495-505.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375-82.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1895-905.
- Cohen S, Fleischmann R. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:330-5.
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1968;37:393-406.
- Pincus T, Segurado OG. Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:820-2.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35.
- Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:745-57.
- Aletaha D, Smolen JS. The simplified disease activity index and clinical disease activity index to monitor patients in standard clinical care. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:759-72.
- Yazici Y, Sokka T, Pincus T. Radiographic measures to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:723-9.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
- Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of

- systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1294-8.
21. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111:446-51.
  22. van Tuyl LH, Lems WF, Voskuyl AE, et al. Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1574-7.
  23. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
  24. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406-15.
  25. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906-14.
  26. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:975-9.

## Recent Trend in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Dae Hyun Yoo, M.D., Ph.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea*

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and destructive inflammatory disease resulting in disability. During the past 10 years, developments in medical science have improved RA treatment significantly, but have not proven curative. The most important developments over the past 10 years are the followings: 1) an emergence of new therapeutic agent against a specific single molecule or target, including biologic and chemical agents, 2) development and clinical usage of various outcome measures to detect disease activity more accurately and 3) introduction of new strategies in the treatment such as early and aggressive combination trials, depending on the disease activity. Over the course of these activities, we have been able to control clinical symptoms and signs more effectively, and slow the destruction of the joint, and finally improve the quality of life in RA patients. Here, we discuss the recent development of RA treatment and a perspective on future development.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment, biologic agent, outcome measure, disease activity, early arthritis, remission

**Received** May 7, 2010 **Accepted** August 11, 2010

**Correspondence to:** Dae Hyun Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

**TEL:** +82-2-2290-9202 **FAX:** +82-2-2298-8231 **E-mail:** dhwoo@hanyang.ac.kr