

희귀등록질환 중 류마티스질환에 대한 새로운 이해

이 주 하 · 박 성 환* | 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 류마티스내과

New concepts in systemic rheumatic diseases that are registered as rare diseases in Korea

Jennifer Jooha Lee, MD · Sung-Hwan Park, MD*

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Sung-Hwan Park, E-mail: repark@catholic.ac.kr

Received December 12, 2011 · Accepted December 26, 2011

This new classification system redefines the current paradigm of rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and ankylosing spondylitis (AS), by focusing on the features of the disease at earlier stages. The new classification criteria of RA was devised to facilitate early diagnosis. They include the use of positive anti-cyclic citrullinated peptide antibody test and the presence of the increased level of acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein. As compared to the old criteria in which only plain radiography was used to determine the joint damage, ultrasound can be regarded as a valuable tool for examining the extent of synovitis in the new criteria. In terms of SLE, immunologic criteria were intensified in the new classification criteria. They include hypocomplementemia as a single criterion and the presence of anti β 2GPI antibody is considered to meet the antiphospholipid antibody criterion. The new concept of neuropsychiatric lupus is applied as well. The most recent classification criteria for AS were provided by Assessment of Spondyloarthritis International Society. They cover the whole spectrum of axial spondyloarthritis (SpA) and peripheral SpA and use magnetic resonance imaging as an important tool to assess early sacroiliac changes. In addition, they emphasize the presence of HLA-B27 gene as an important criterion. In order to prevent the undesirable organ damages, it is crucial to diagnose rheumatic diseases at early stages according to these new classification criteria and to start an early aggressive treatment. The accurate diagnosis and early targeted therapies will contribute to the improved quality of life and increased overall survival of the patients with rheumatic diseases.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Systemic lupus erythematosus; Ankylosing spondylitis; Classification; Diagnosis

서 론

희귀난치성질환은 동일질환의 국내 환자 수가 2만 명 이하이며 적절한 치료방법과 대체의약품이 개발되지 않

은 병을 의미하며, 희귀난치성질환자 산정 특례 대상 138종 질환군으로 확인 받은 자가 등록절차에 따라 의료보험공단에 신청한 경우 본인 부담률을 10%로 경감하는 산정특례제도와 의료비지원제도를 통해 정부에서 관리하고 있다. 이들

Table 1. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

| |
|---|
| Target population (who should be tested?): patients who |
| 1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling) |
| 2) with the synovitis not better explained by another disease |
| Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA) |
| A. Joint involvement |
| 1 Large joint |
| 2-10 Large joints |
| 1-3 Small joints (with or without involvement of large joints) |
| 4-10 Small joints (with or without involvement of large joints) |
| >10 Joints (at least 1 small joint) |
| B. Serology (at least 1 test result is needed for classification) |
| Negative RF and negative ACPA |
| Low-positive RF or low-positive ACPA |
| High-positive RF or high-positive ACPA |
| C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification) |
| Normal CRP and normal ESR |
| Abnormal CRP or abnormal ESR |
| D. Duration of symptoms |
| <6 wk |
| ≥ 6 wk |

From Aletaha D, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1580-1588, with permission from BMJ Publishing Group [3].

RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

희귀난치성질환 중 많은 종류의 질환이 근골격계 및 결합 조직질환이며, 이들 중 대표적인 질환인 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 강직성척추염이 2010년부터 새로운 진단 및 분류기준이 제시되고 있어 이들 질환의 진단 및 새로운 치료 개념에 대해 간략히 소개하고자 한다.

류마티스관절염

류마티스관절염은 관절의 활막염으로 관절의 부종과 압통을 나타내며, 연골 및 뼈의 손상으로 관절 파괴를 초래하고 조기 사망에 이르게 하는 만성 진행성 염증질환이다[1]. 류마티스관절염의 진단은 특징적인 임상 증상이나 한 가지의 특이검사 소견에 바탕을 두는 것이 아니라 임상 증상과 신체검사, 진단검사 소견, 영상검사 소견을 종합하여 이루어진다. 최근에는 새로운 항류마티스 약물과 생물학적 제제가 소개되면서 이들 약제의 조기 투여가 질병을 조기에 조절할 수 있게 되고 관절 손상도 줄일 수 있다는 많은 증거가 밝혀지고 있다[2]. 따라서 류마티스관절염을 다른 관절염과 조기

에 구분하여 적극적인 치료가 필요한 환자를 진단하는 방법의 중요성이 증가하고 있다. 대부분의 류마티스질환의 경우, '진단기준(diagnostic criteria)'이라는 용어 대신에 '분류 기준'이라는 용어를 사용하고 있는데 이는 '어떤 기준을 만족하지 않으면 특정질환을 진단할 수 없다'는 의미 대신에, '어떤 기준을 만족할 때 특정질환으로 분류될 수 있다'는 의미를 내포하고 있다고 볼 수 있다. 현재까지 류마티스관절염의 진단에 많이 이용되고 있는 1987년도에 개정된 미국류마티스학회의 류마티스관절염의 분류기준은 조기진단에 어려움이 있다. 따라서 관절통을 호소하는 환자 중 만성으로 진행되거나 뼈의 손상을 초래하는 관절염으로 진행할 위험도가 높은 사람을 구별하고 조기에 항류마

티스 약물을 적극적으로 사용해야 할 필요가 있는 환자를 구별하기 위한 목적으로 새로운 분류기준을 만들 필요성이 제기되었고 이러한 배경하에 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회에서는 2010년 9월에 류마티스관절염 분류기준을 새롭게 제안하였다(Table 1) [3].

2010년 분류기준은 진단을 위한 목적보다는 질병의 진행 억제에 위해 조기치료가 필요한 사람을 구별하는데 중점을 주어 만들어진 기준으로, 류마티스관절염이 진행되어 이미 뼈 및 연골의 손상으로 이미 전형적인 류마티스관절염의 영상소견이 관찰되는 환자는 류마티스관절염으로 진단하는 데 문제가 없기 때문에 이번 분류기준에는 포함되지 않았다.

2010년 기준을 만들기 위해 1차에서는 미분화성 조기 활막염 환자 중 항류마티스 약물의 사용이 필요한 대상의 임상 증상과 검사실 소견에 대한 분석이 이루어졌고, 2차로 염증이 만성으로 지속되고, 뼈 손상의 위험이 높은 환자군 선별을 위한 임상 및 검사실 소견을 영향을 미치는 정도에 따라 점수화를 시도하여 분석하였다. 1차, 2차 결과를 바탕으로 점수화제도를 시행하여 미분화성 조기 관절염환자에게 실

제 적용하여 류마티스관절염 환자를 분류해보는 3단계 시도를 거쳐 분류기준이 제안되었다(Table 1).

2010년 분류기준은 4개의 영역으로 나누어 점수화하고 총 10점 중 6점 이상이면 류마티스관절염으로 분류하고, 비록 6점에 미달하더라도 시간을 두고 재평가하여 나중에 기준에 합당하면 류마티스관절염으로 분류할 수 있다. 4개의 영역 중 첫 번째 영역은 침범 관절의 수이다. 침범 관절 중 어깨관절, 팔꿈치관절, 고관절, 무릎관절, 발목관절은 대관절로 분류하고, 손목관절과 중수지 관절, 근위부 손가락 사이 관절(proximal interphalangeal joint), 제2-5 중족지관절은 소관절로 분류한다. 원위부 손가락 사이관절(distal interphalangeal joint) 제1 손목 손허리뼈관절(carpometacarpal joint), 제1 중족지 관절(1st metatarsophalangeal joint)은 소관절 평가에서 제외한다. Table 1과 같이 소관절의 침범이 10개 이상이면 5점, 4-10개인 경우는 3점, 1-3개의 소관절 침범은 2점, 2-10개의 대관절 침범은 1점을 부여한다. 둘째 영역은 혈청학적 검사소견으로, 류마티스인자 또는 항 cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체가 정상치의 3배 이상 양성인 경우 3점을 부여하고 3배 미만으로 양성인 경우는 2점을 부여한다. 셋째 영역은 급성 반응물질로서 C-반응단백(C-reactive protein) 또는 적혈구 침강속도가 비정상인 경우는 1점을 부여한다. 넷째 영역은 증상의 지속 기간으로 6주 이상 지속되면 1점을 부여한다.

이러한 점수화 알고리즘에 따라 1곳 이상의 관절부종을 지닌 초기 관절염환자를 4개 영역에 따라 점수화하여 류마티스관절염을 분류하게 되고 전체 10점 중 6점 이상을 만족하면 류마티스관절염으로 분류할 수 있다. 각 국가별로 초기 관절염 환자를 대상으로 2010년에 제안된 분류기준의 타당도를 평가하고 있고 민감도와 특이도 모두 받아들일 수 있는 것으로 평가한 보고들이 논문으로 발표되고 있다[4].

1987년 분류기준에 포함되어있던 1시간 이상 지속되는 조조강직, 대칭성관절염, 류마티스결절과 X-ray 상 류마티스관절염의 특징적인 소견 등의 항목이 제외되고, 혈청학적 검사에서 류마티스인자 외에 항 CCP 항체가 포함되고, 급성기 반응 물질인 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)와 C-반응단백이 포함되었으며, 질병 이환 기간 6주가

필수 조건이었으나 6주 이내에도 증상과 검사소견, 진찰소견에서 관절염소견이 보이면 진단이 가능하도록 변경되었다.

최근의 연구에서는 항 CCP 항체와 류마티스인자를 동시에 검사하여 두 가지 모두 양성인 경우 류마티스관절염의 예측도가 증가하는 것으로 보고되었고, 관절초음파검사를 병행하여 활막염 동반유무를 평가한다면 조기에 류마티스관절염을 진단하는데 도움이 되는 것으로 소개되고 있다[5,6].

치료에도 새로운 가이드라인이 발표되고 있는데 이는 류마티스관절염의 기초연구결과에 근거하여 발병기전이 알려지면서 발병기전에 근거한 치료약제들이 생산되게 되었고, 이러한 약제들이 임상에 사용되면서 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회에서는 새로운 치료가이드라인을 최근에 발표하였다[7-11].

류마티스관절염 환자는 관절염뿐 아니라 관절 외 증상을 동반하며, 폐, 심장, 신장 등 여러 장기를 침범하는 것으로 알려져 있고, 특히 심뇌혈관 질환의 위험도가 증가하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 관절 외 증상과 심뇌혈관 질환은 류마티스관절염 환자의 사망률 증가와 평균 수명이 짧아지는 것과 관련이 있으며, 류마티스관절염 염증 자체가 심뇌혈관 질환의 주요위험인자로 알려져 있다[12]. 따라서 류마티스관절염을 더욱 적극적으로 치료해야 하며, 류마티스관절염 환자에서 심혈관질환의 위험도를 평가하고 관리하는 권고사항이 발표되고 있다[13]. 치료에 충분히 반응하지 않은 환자에서는 10-20년 이내에 심각한 관절 운동장애가 오며, 방사선학적 골괴괴가 환자의 70% 이상에서 질병 발생 2년 이내에 나타나며, 관절 손상이 첫 1년에 가장 급격히 진행되는 것으로 알려지면서 조기진단 및 조기의 적극적인 치료의 중요성이 강조되고 있다.

과거에는 휴식, 물리 치료, 교육, 아스피린, 비스테로이드 항염증제 등으로 일차적으로 치료하고, 치료에 반응이 부족하거나 관절 손상 발생시, 부작용이 적은 항류마티스 약물(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD)부터 시작하여 강한 면역억제제로 올라가는 피라미드식 접근에 의한 단계적 치료가 류마티스관절염 치료의 근간을 이루었다. 그런데 이러한 피라미드식 접근방법이 관절의 손상을 효과적으로 억제하지 못하는 것으로 보고한 이후, 많은 의학

및 임상연구 결과들을 통해 치료 패러다임이 바뀌게 되었다. 류마티스관절염은 양성질환이 아니고, 만성진행성질환이며, 피라미드식 접근방식이 질병의 기능적, 임상적, 방사선학적 손상을 막을 수 없고, 이차 약제의 독작용이 생각만큼 심하지 않는 것을 알게 되었다. 따라서 류마티스관절염이 진단되면 초기에 적극적인 치료를 시작하는 것이 필요하며, 관절의 손상을 예방하기 위하여 초기에 DMARD를 사용하는 것으로 치료 경향이 바뀌게 되었다.

류마티스관절염 치료의 궁극적 목표는 염증을 조절하여 통증을 해소하고, 관절의 손상을 예방하거나 늦추어, 관절의 기능을 유지하여 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 있다[1]. 류마티스관절염 치료는 질병의 활성도를 평가하는 방법과 나쁜 예후와 관련된 인자 등이 밝혀지면서 치료의 개념이 과거에 비해 달라지고 있다. 특히 관절염의 발병기전에 근거한 생물학적 제제의 개발과 새로운 항류마티스 약물의 개발로 인해 과거 10년 전에 비해 관절 손상의 진행이 더디게 되고 뼈 손상이나 관절기능 소실로 인한 기능장애의 빈도가 줄게 되었다. 또한 초기에 류마티스관절염을 진단하는 방법도 새롭게 도입되면서 초기부터 적극적인 치료를 하는 것이 환자의 좋은 예후를 나타낸다는 증거가 밝혀지고 있다.

류마티스관절염의 진행 정도 및 예후는 환자 개개인에 따라 다양하므로 치료는 개별화되어야 한다. 따라서 질병의 진행이 빠르고 심할 것으로 예상되는 환자들을 선별하여 초기에 강력한 치료를 시도하되 치료에 따르는 부작용이 적은 치료제를 선택하는 것이 약물치료의 핵심이라고 할 수 있다.

류마티스관절염의 약물치료에 흔히 사용되는 약제는 비스테로이드 항염제, 글루코 코르티코이드, 항류마티스 약물, 생물학적 제제 등이다. 글루코코르티코이드는 하루 10 mg 미만의 용량을 필요한 최소용량으로 유지하면서 점점 줄일 것을 권고하고 있으며 사용 시에는 골다공증에 대한 예방을 고려할 것을 권고하고 있다. 항류마티스 약물 중 대표적 약제는 methotrexate (MTX)이며, 단독요법, 다른 항류마티스 약물과의 병합요법, 생물학적 제제와의 병합요법 등으로 사용된다. MTX를 사용할 경우에는 시작 전에 부작용에 대한 위험인자를 평가해야 하며 유럽의 가이드라인에는 초기 시작 용량을 10-15 mg/wk로 권고하지만 국내에서는 7.5-

10 mg/wk 용량으로 시작하고 임상 경과와 부작용, 순응도를 고려하여 2-4주 간격으로 5 mg씩 증량하여 15-20 mg (유럽에서는 30 mg)까지 사용할 수 있다. 류마티스관절염 약물 치료의 핵심 약제는 MTX 외에 생물학적 제제(biologic agents)이다. 생물학적 제제란 생물학적 기법을 이용하여 만든 유전자 재조합된 단백질 제제로, 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)들의 기능을 차단하거나 항염 사이토카인(anti-inflammatory cytokine)들의 기능을 증가시켜 침범된 조직의 염증과 파괴를 억제하는 역할을 하는 약물이다. 류마티스관절염의 치료 약제 중 생물학적 제제는 1990년대 후반부터 MTX와 병용 투여하여 하는 것이 강조되고 있으며, 심한 환자이거나 만성 경과를 보이는 환자, 중증 활성도를 보이는 환자에서 MTX와 병용 투여할 경우 MTX 단독 투여에 비해 관절 파괴의 진행을 억제하거나 예방할 수 있다는 결과들이 보고되고 있다. 이러한 약물의 가장 중요한 특징은 표적치료(targeted therapy)이다. 질병을 유발하거나 악화시키는 병적인 물질을 찾아 표적으로 삼고 그 활성을 선택적으로 억제하거나 차단하는 약물이다. 그 중에서 가장 많이 사용되고 있는 약물이 종양괴사인자 억제제(tumor necrosis factor inhibitors)이며 이외에도 IL-1을 표적으로 하는 anakinra, T 세포 활성화에 필요한 공동 자극인자인 CD80/86 과 T 세포 표면의 CD28의 결합을 방해하는 abatacept, CD20양성 B 세포를 표적으로 하는 rituximab, IL-6를 표적으로 하는 tocilizumab 등이 있다. 국내에서의 건강보험 심사평가원 급여기준에 따르면 2011년 10월 현재 종양괴사인자 억제제는 1차적으로 사용할 수 있는 생물학적 제제이며, 이에 실패했거나 부작용으로 사용할 수 없는 경우 rituximab과 abatacept를 2차적으로 사용할 수 있다.

2010년에는 유럽류마티스학회에서 치료지침을 발표하였는데, 중요한 차이는 치료 표적을 임상적 관해(clinical remission)로 설정했다는 것이다. 임상적 관해에 도달하지 못하면 낮은 질병활성도(low disease activity)를 유지하도록 약물치료를 3-6개월 간격으로 조절하도록 설정했다는 점이다. 나쁜 예후인자로 고역가의 류마티스인자, 항 CCP 항체 양성, 높은 질병 활성도, 초기의 관절손상 존재를 선정하고 이러한 나쁜 예후인자를 가진 환자는 초기에 생물학적 제제

의 사용을 권고하고 있다. 또한 류마티스관절염 환자의 심혈관질환의 위험도가 당뇨병 환자의 위험도와 유사한 것으로 알려지면서 심혈관질환의 위험도를 평가하고 위험인자를 교정할 것을 권하고 있다. 류마티스관절염으로 진단되면 일차적으로 MTX를 부작용이나 금기사항이 없는 한 3-6개월 단독 혹은 글루코코티코이드와 병용 사용하여 치료표적에 도달하도록 한다. MTX를 부작용이나 금기사항으로 사용할 수 없는 경우는 sulfasalazine 또는 leflunomide, 금제제의 근육주사를 사용하여 치료표적에 도달 하도록 하고 만일 실패하거나 부작용으로 사용할 수 없는 경우 phase II를 적용한다. 나쁜 예후인자가 존재하는 경우 우선적으로 항TNF (Tumor necrosis factor)제제 같은 생물학적 제제를 추가하고, 나쁜 예후인자가 없는 경우에는 sulfasalazine, leflunomide, 금제제, MTX 등의 항류마티스 약물을 단독 혹은 병용 사용하며, 글루코코티코이드는 함께 사용할 수 있다. 3-6개월 내에 치료표적에 도달하지 못하거나 부작용으로 사용할 수 없다면 phase III를 적용한다. 즉 생물학적 제제 중 다른 tumor necrosis factor (TNF) 억제제로 교체투여하거나, TNF 억제제 대신 abatacept, rituximab, tocilizumab 같은 다른 생물학적 DMARD 제제를 항류마티스 약물과 병용 투여하도록 권고하고 있다. 생물학적 제제의 사용시 주의할 점은 부작용에 대한 감시이다. 특히 잠복 결핵의 활성화나 새로운 결핵감염이 발생할 수 있으며 이를 예방하기 위해 결핵 스크리닝이 필요하다. 항 TNF- α 와 같은 생물학적 DMARD를 투여하기 전에 잠복 결핵에 대한 결핵 스크리닝검사를 수행해야 한다. 잠복결핵에 대한 표준검사는 결핵피부반응검사로 국내에서는 피부경결(induration)이 10 mm 이상일 때 양성으로 해석하며 5-10 mm의 경우는 진료하는 의사의 결정에 따라 양성유무를 판정하는 것으로 한국 식약청의 가이드라인에는 규정하고 한다. Quantiferon-TB Gold test는 결핵피부반응검사와 같이 사용할 수 있는 좋은 잠복결핵 검사법이나 아직 그 예민도와 특이도에 대한 연구가 더 필요한 상태에 있다. 잠복결핵 치료를 위해서는 6-9개월 동안의 isoniazid 경구요법 또는 3개월간의 isoniazid와 rifampicin 복합요법이 필요하며, 항TNF- α 치료 1개월 전부터 시작하는 것을 추천하고 있다.

전신홍반루푸스

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)는 조직에 결합하는 자가항체와 면역 복합체의 침착에 의해서 기관, 조직, 세포단계에서 손상이 일어나는 자가면역질환이다[14]. 다양한 기관을 모두 침범할 수 있기 때문에 그 임상양상은 매우 다양하게 나타난다. 유병률은 미국의 경우 인구 십만 명당 50명 정도로 집계되고 있으며[15], 성인의 경우의 여성이 남성보다 9배 정도의 높은 유병률을 보인다[16]. 90% 정도의 환자가 가임기의 젊은 여성이지만, 모든 연령에서 발병할 수 있다. 정확한 질병의 원인과 병태생리는 아직 밝혀지지 않았으나 환자자신이 가지고 있는 유전적 소인에 호르몬, 환경, 면역 관련 요인들이 복합적으로 작용하여 질병이 발생한다고 알려져 있다[17].

전신홍반루푸스의 진단은 1997년 개정된 American College of Rheumatology (ACR) revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [18,19]의 분류기준에 따라 이루어지고 있다. 이 분류기준은 임상양상과 실험실 검사 결과를 항목으로 한 총 11개의 기준항목 중에서 4개 이상의 항목이 확인되면, 환자가 루푸스를 가지고 있을 가능성이 높다고 제시하는 기준이다. 11가지의 기본항목은 1) 뺨의 발진, 2) 원반모양 발진, 3) 자외선에 노출되면 발진이 발생하는 광과민성, 4) 구강궤양, 5) 두 개 이상의 말초 관절에 압통, 종창, 삼출액이 동반된 비미란성 관절염, 6) 심전도나 마찰음에 의해 입증된 흉막염 혹은 심막염을 동반하는 장막염, 7) 하루에 0.5 gm 초과 혹은 3+이상의 단백뇨 혹은 세포성 원주를 보이는 신장질환, 8) 다른 원인을 규명할 수 없는 간질 발작 혹은 정신병의 신경학적 질환, 9) 유발할 수 있는 원인 약제가 없으면서 용혈성 빈혈 혹은 백혈구감소증, 림프구감소증, 혈소판감소증이 있는 혈액학적 질환, 10) 항 dsDNA 항체, 항 Sm 항체와 항 인지질 항체 존재의 면역학적 장애, 11) 항 핵 항체(anti nuclear antibody, ANA)이며 질병의 경과 중 어느 시기든지 4가지 이상이 존재할 경우 전신홍반루푸스로 진단할 수 있다. 그러나 이 분류 기준에 해당하는 항목이 루푸스의 모든 임상양상이나 실험실결과를 반영하고 있는 것이 아니기 때문에 루푸스

가 강력하게 의심되나 분류기준 4가지 이상을 만족하지 못하는 경우가 있다. 루푸스의 경우 질병의 활성화와 호전이 반복되는 양상으로 나타나는 특징이 있으므로 이런 경우에는 질병의 경과 중에 임상양상이 추가적으로 나타나서 분류기준을 만족하게 되는 경우가 많다. 또한 ANA는 환자의 95% 이상에서 양성으로 나타나므로 ANA가 반복적으로 음성으로 나온다면 루푸스의 가능성은 희박하다고 볼 수 있다.

그런데 현재의 분류기준은 여러 가지 제한점이 발견되어 분류기준을 개정해야 한다는 의견들이 제시되고 있다. 우선 임상항목 중 4가지 항목이 피부 관련 항목으로 피부홍반성 루푸스(cutaneous lupus)쪽으로의 편향이 크다는 문제가 있다. 주요장기에 대한 침범은 신장에 대한 항목만 있으며, 그 외에 루푸스 심근염이나 루푸스 장관막 혈관염(lupus mesenteric vasculitis) 등에 대한 언급은 없다. 또한 분류기준이 제시된 이후 적립된 neuropsychiatric lupus (NP-SLE) 개념을 반영하지 못하고 있고, 중요한 역할을 하는 저보체혈증에 대한 항목이 빠져 있어 민감도가 떨어지며, 새로 발견된 자가항체에 대한 반응이 없다. 이러한 필요성에 따라 2009년 Systemic Lupus International Collaborating Clinic에서 개정된 분류기준[20]을 제시하였다. 이 분류기준에서는 임상적 분류기준과 면역학적 분류기준으로 나누어 항목들을 제시하였는데 이전에 제한점으로 제시되었던 사항들을 대폭 개선하였다. 우선 면역학적 분류기준의 역할이 크게 강화되어 있어, 이전에 항 dsDNA와 항 Sm, 항 phospholipid 항체의 유무가 하나의 항목으로 제시되었던 것과는 달리 이들이 각각 하나의 항목으로 구성되고 있고, 저보체혈증의 유무가 기준에 포함되었으며, 항 인지질 항체 anti-B2GPI가 항목으로 추가되었다. 또한 신경학적 이상 기준에는 이전에 존재하였던 간질과 정신증(psychosis)의 여부 외에 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex), 골수염(myelitis), 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 두개 신경병증(cranial neuropathy), 대뇌염(cerebritis) 항목이 추가되어 NP-SLE에 대한 증상을 적극 반영하고 있다. 이 기준에서는 임상기준 11가지, 면역학적 기준 6가지, 총 17가지 항목 중 4개 이상을 충족하면서 적어도 임상적 분류기준과 면역학적 분류기준 항목에서 1가지 이상씩을 충족할 때 루

푸스로 분류할 것을 제시하고 있다. 특이할 만한 점은 조직학적으로 증명된 루푸스 신장염이 있다면, ANA 혹은 항 dsDNA 항체가 양성이라면 루푸스로 분류 된다는 것이다. 실제 700명 이상의 루푸스 환자군과 대조군에 이 새로운 기준을 적용한 결과, 1997 ACR criteria에 비하여 민감도(94% vs. 86%)는 증가하며, 특이도(92% vs. 93%)는 비슷한 정도를 보이는 것으로 나타났다. 새로운 기준을 적용하면 이전에 전신홍반루푸스로 분류되지 못했던 환자들이 초기부터 진단되어 치료와 모니터링이 진행될 수 있을 것으로 기대된다.

루푸스의 치료는 환자의 임상양상에 따라 달라지게 된다. 앞서 언급하였듯이 루푸스의 경우 질병활성도의 증가와 호전이 교대로 나타나게 되므로 그 상황에 적합한 치료가 이루어져야 한다. 자외선을 피하고 금연하고 스트레스를 줄이고 규칙적인 운동을 하는 등의 비약물적 치료와 더불어 비스테로이드성 소염제, 항말라리아제, 스테로이드, 면역억제 약물 등의 약물적 치료가 함께 이루어 질 수 있다[21].

최근에는 루푸스의 면역학적 기전이 밝혀지면서 새로운 치료들이 도입되고 있다[22]. 루푸스의 발병 기전에서 B 림프구의 역할이 재조명 되면서, 이를 억제하기 위한 치료로 anti CD20 항체인 rituximab이나 anti CD22 항체인 epratuzumab이 사용되어 치료 효과를 보았다는 보고들이 있고[23], 최근에는 B 림프구의 분화와 활성을 억제하는 anti B-lymphocyte stimulator (anti-BLyS)인 belimumab이 미국 식품의약국에서 루푸스 치료약제로 승인 받았다[24]. Blys의 수용체중 하나로 알려진 TACI에 대한 수용체 융합 단백질인 atacicept도 위약에 비해 우월한 결과를 보여 임상연구 진행 중에 있다. 또한 루푸스 환자에서 유전자 발현이 향진되어 있는 인터페론에 대한 항체도 새로운 치료약제로 연구되고 있다. 인터페론 알파 단일항체인 sifalimumab의 1상 실험에 대한 결과가 최근 발표되었으며[25], 현재 2상 임상연구가 진행 중에 있다. 이외에도 T 림프구의 활성화에 필요한 co-stimulation 을 차단하는 CTLA4-Ig 인 abatacept가 치료에 도입되고 있고, 고용량 면역억제 치료 이후에 줄기세포를 이식하는 방법[26]도 도입되고 있어 기존 치료에 반응하지 않는 루푸스에 대한 치료로 기대되고 있다.

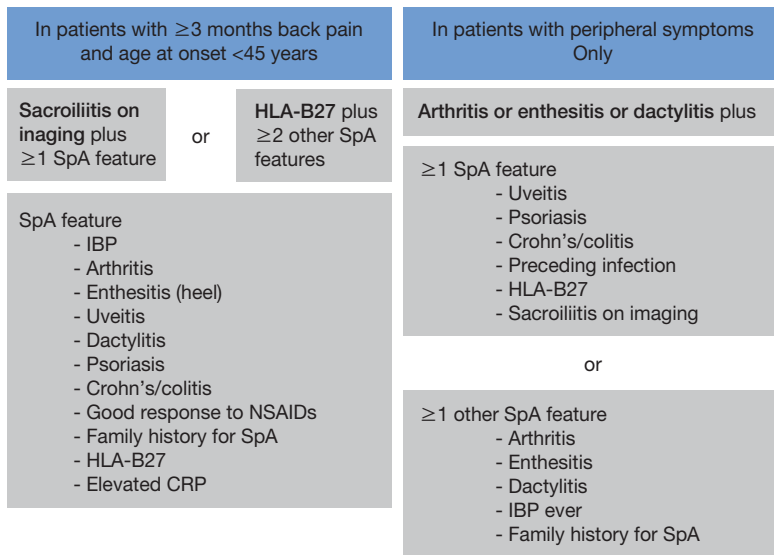


Figure 1. Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for spondyloarthritis (SpA). CRP, C-reactive protein; IBP, inflammatory back pain (From Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31, with permission from BMJ Publishing Group) [32].

강직척추염

강직척추염(ankylosing spondylitis)은 우리 몸의 중축 골격(axial skeleton)과 근육 힘줄 뼈 부착 부위(enthesis) 만성적인 염증이 일어나는 질환으로, 드물지 않게 말초 관절을 침범하기도 한다[27]. 가장 대표적인 증상은 염증성 허리통증으로 이는 40세 이전에 서서히 발병하여 3개월 이상 지속되고 휴식에 의해 호전되지 않으며 운동에 의해 호전되는 허리통증을 지칭한다. 강직척추염의 유병률은 전세계적으로 0.1-1.4% 정도이며 남자에서 2-3배 정도 높게 나타난다. 임상양상은 크게 관절 증상과 관절 외 증상으로 나누어진다. 관절증상은 앞서 언급한 염증성 허리통증과 이에 의한 관절 가동범위 제한, 근육 힘줄 뼈 부착부위의 염증이 있으며, 관절 외 증상으로는 포도막염, 건선, 염증성 장질환 등이 있다.

강직척추염은 척추염(spondyloarthritis, SpA)군에 속하는 가장 전형적이고 널리 알려진 질환이다. SpA군에 속하는 질환으로는 이외에도 건선관절염(psoriatic arthritis), 반웅

성관절염(reactive arthritis), 장병성관절염(arthritis related to inflammatory bowel disease), 소아기 류마티스관절염의 한 아형(a subgroup of juvenile idiopathic arthritis), 미분화 성척추염(undifferentiated arthritis)이 있다[27]. 여러 가지 임상양상을 보이는 위의 질환들을 하나의 질병군으로 분류하게 된 것은 이 질환들이 모두 안질환, 근육 힘줄 뼈 부착 부위 염증을 공통적으로 나타내고, 질환군의 가족력을 보이며, HLA-B27 유전자와 관련이 되어 있기 때문이다[28]. 이 질환들을 진단하고 치료하는 데 있어 개별적인 특징에 초점을 맞출 것인지 질환군 전체에 중점을 두어야 할지는 아직 논의 중에 있으나, 최근에는 이 질환군 자체

에 대한 분류 기준(classification criteria) - 후에 언급될 Assess-ment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria - 이 널리 쓰이면서 진단과 치료의 기준이 되고 있다. 1984년에 Van der Liden 등[29]에 의해 제시된 Modified New York criteria for ankylosing spondylitis가 현재 까지도 가장 널리 사용되고 있는 분류 기준으로, 이는 3개월 이상 지속되는 허리의 통증과 뻣뻣함이 있고, 휴식으로 호전되지 않고, 운동으로 호전되는 특징이 있으며 X-ray에서 천장관절염(sacroiliitis)이 증명되어야 한다는 것을 전제로 하고 있다. 문제는 염증성 허리통증이 발생하고 나서 방사선학적 변화가 발생하는데 길게는 10년까지도 소요 된다는 것이다. 또한 이 기준은 중축 골격(axial skeleton)의 염증에 의한 증상에만 초점을 두고 있어 다른 임상 특징들이 전혀 반영하지 못한다는 제한점이 있었다. 이에 따라 이러한 제한점을 극복하고 하나의 질환군으로서 척추염을 분류하는 기준을 제시하려는 노력이 있었고, 1990년에는 Amor criteria [30], 1991년에는 European Spondyloarthropathy Study Group classification criteria [31]가 제시 되었다. 최근에는 ASAS에서 주로 중축

골격을 침범하는 척추염 그룹(axial SpA)과 말초 골격을 침범하는 척추염그룹(peripheral SpA)으로 나누어 새로운 분류 기준(Figure 1) [32]을 제시하여 널리 받아 들여지고 있다. 종축 골격 척추염을 분류하는 ASAS criteria의 가장 큰 특징은 천장관절염의 유무를 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해서도 확인한다는 점이다. X-ray에 반영되지 않는 급성 염증은 MRI에서 골수부종(bone marrow edema)이나 골염(osteitis)으로 나타날 수 있는데 천장관절염을 조기에 발견하는데 큰 도움이 된다. 또한 HLA-B27의 유무를 큰 기준으로 제시하고 있어 HLA-B27의 역할을 중요하게 다루고 있다.

실제 외래진료에서 허리 통증을 호소하는 환자가 염증성 허리통증을 호소하는지를 잘 감별하여 천장관절에 대한 영상학적 검사와 HLA-B27 유무에 대한 검사를 시행한다면 강직척추염이나 척추염 질병군을 진단하는데 있어 큰 어려움이 없을 것이다.

강직척추염의 병인은 아직도 정확하게 밝혀져 있지 않다. 전통적으로는 HLA-B27과 관련된 arthritogenic-peptide 이론이 제시되어 왔으나 최근에는 이러한 autoimmunity보다는 autoinflammation으로 HLA-B27을 역할을 설명하려는 가설들이 제시되고 있어 연구가 더 필요한 실정이다 [33,34].

강직척추염의 치료는 환자의 현재 임상증상과 질병 활동도 평가에 따라 이루어지게 된다. ASAS/European League Against Rheumatism에서 2006년에 치료 가이드라인을 제시하였다[35]. 비약물적 요법인 적절한 운동요법과 물리 치료 요법, 환자에 대한 교육은 항상 기본적으로 시행되어야 하며, 약물적 요법으로는 비스테로이드 항염제를 일차 선택 약물로 사용한다. 비스테로이드 항염제로 통증 조절이 되지 않을 경우에는 paramacet과 같은 약물을 추가적으로 사용할 수 있다. 환자의 상태에 따라 스테로이드를 관절 내로 주사할 수 있으나, 전신적인 스테로이드의 사용은 추천되지 않는다. 항 TNF 약물이 사용될 수 있으며, 일반적으로 류마티스관절염에서 중요한 methotrexate를 포함한 항류마티스 제제는 강직척추염에서는 치료효과가 없어 추천되지 않으며, 다만 sulfasalazine은 말초 관절 증상을 완화시

키는데 사용될 수 있다. 항 TNF 제제는 이러한 치료에도 불구하고 높은 질병활성도를 보이는 환자에서 사용된다. 약물적 치료에 반응하지 않는 통증이나 이미 초래된 장애가 있는 경우에는 고관절 치환술 같은 수술적 요법을 시행할 수 있다.

결론

류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 강직척추염과 같은 전신 류마티스질환의 발병기전이 밝혀지면서 이에 대한 표적 치료가 가능해지고 있다. 류마티스관절염은 관절 초음파, MRI 등을 이용하여 활막염을 조기에 진단하고, 류마티스인자 외에 새로운 항체인 항 CCP 항체 검사를 동시에 시행하고 급성기 반응물질인 적혈구 침강속도, C-반응단백 검사결과가 진단에 도움을 준다. 전신홍반루푸스는 면역학적 검사 기준이 보장되어 저보체혈중 소견과 b2GPI 항체 검사 등이 포함되었고, NP-SLE에 대한 증상이 적극 반영된 새로운 분류 기준이 제시되고 있다. 강직척추염은 종축 골격을 침범하는 척추염 그룹(axial SpA)과 말초 골격을 침범하는 척추염그룹(peripheral SpA)으로 나누어 분류하는 기준이 제시되었고, 천장관절염의 유무 판단에 MRI 검사가 도입되고, HLA-B27 검사 결과가 분류 기준에 포함된 것이다. 이들 질환을 새로운 분류 기준에 따라 조기에 정확한 진단을 하고 이에 따른 조기치료를 적극적으로 시행하는 것이 장기 손상을 예방하는 데 중요하다. 정확한 진단에 따라 선택한 표적 치료는 임상적 관해를 유도하는데 도움이 되며, 이는 회귀난치 질환인 류마티스질환 환자의 삶의 질을 개선하고 생존율 증가에 도움이 될 것으로 생각한다

Acknowledgement

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Republic of Korea (A084794).

핵심용어: 류마티스 관절염; 전신성 홍반성 루푸스; 강직성척추염; 분류기준; 진단

REFERENCES

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
2. Park SH. New diagnostic method of rheumatoid arthritis. *Korean J Med* 2009;76:7-11.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
4. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
5. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:815038.
6. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA; OMERACT Ultrasound Task Force. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol* 2011;38:2055-2062.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez-Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; 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;59:762-784.
8. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, Landewé RB, Smolen JS, Sokka T, van der Heijde DM. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:987-994.
9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
10. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M, van Riel P, Gossec L. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-1009.
11. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, Landewé R. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-1014.
12. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
13. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-1697.
14. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-939.
15. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-318.
16. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974;134:1027-1035.
17. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-596.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
20. Petri M; Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC). SLICC revision of the ACR classification criteria for SLE. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):895.

21. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
22. Yoo DH. Anticytokine therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1460-1467.
23. Dornier T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R74.
24. Chiche L, Jourde N, Mancini J. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2011;377:2080.
25. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, Kirou KA, Yao Y, White WI, Robbie G, Levin R, Berney SM, Chindalore V, Olsen N, Richman L, Le C, Jallal B, White B; Lupus Interferon Skin Activity (LISA) Study Investigators. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1905-1913.
26. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Yaung K, Verda L, Krosnjak N, Burt RK. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005;106:2700-2709.
27. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-2137.
28. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-1112.
29. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-368.
30. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-89.
31. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-1227.
32. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
33. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:277-285.
34. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Colbert RA. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002;277:23459-23468.
35. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, Bohm H, van Royen BJ, Braun J; 'Assessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 류마티스 관련 희귀 등록 질환 가운데 가장 대표적인 질환인 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 그리고 강직성척추염의 새로운 진단 기준과 치료개념들을 소개하고 있다. 최근 이들 질환들을 조기에 진단하여 조기에 치료를 시작하는 것이 앞으로의 장기 손상을 예방하는 데 중요하다는 사실이 널리 받아들여지게 됨에 따라 이들 질환들을 조기에 진단할 수 있는 새로운 진단기준들이 개발되고 있고 이에 따라 치료의 패러다임이 변화하고 있다. 본 논문에서는 이러한 내용들이 충실하게 잘 정리되어있어 임상에서 활용하기가 용이하고 치료에 관한 내용도 비교적 이해하기 쉽게 기술되어 있어 환자 진료 및 치료에 유용한 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리:편집위원회]