

# 류마티스관절염의 약물치료

조 수 경 · 배 상 철 | 한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

## Pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis

Soo-Kyung Cho, MD · Sang-Cheol Bae, MD

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

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease that affects the joints. This chronic inflammatory condition causes joint destruction and functional disability, and reduces the quality of life of patients. Therefore, the aims of RA treatment are to control a patient's symptoms by decreasing the inflammation, to prevent joint damage, and to maintain the patient's quality of life while minimizing the progress of the disease. In recent years, the early initiation of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) has been emphasized because a window of opportunity is thought to exist in early RA, when the disease is more responsive to treatment. Recently, the treat-to-target strategy for RA treatment has also been suggested. This strategy involves setting a goal such as remission or low disease state, implementing strict monitoring, and switching the medication regimen promptly as needed. Currently, several DMARDs are available to manage RA. DMARDs form two major classes: synthetic chemical compounds (sDMARDs) and biological agents (bDMARDs), which target specific pro-inflammatory cytokines to prevent inflammation. This review summarizes the effectiveness and safety of the current DMARDs available for RA treatment. Tumor necrosis factor inhibitors, T cell costimulation inhibitor, an anti-B cell agent, and the interleukin 6 receptor-blocking monoclonal antibody are classified as bDMARDs. Tofacitinib, a new sDMARD specifically designed to target janus kinases, is also discussed in this article.

**Key Words:** Arthritis, rheumatoid; Drug therapy; Antirheumatic agents

### 서론

류마티스관절염은 특징적으로 전신 관절을 침범하는 대표적인 만성 자가면역질환이다. 주로 손과 발의 작은 관절에서 시작해서 큰 관절로 진행하는데, 활막의 염증을 시작으로 관절과 뼈를 손상시켜 변형을 유발한다[1]. 환자는 만성적으로

나타나는 관절의 통증과 시간이 경과함에 따라 나타나는 관절의 변형으로 인해 신체장애와 삶의 질의 저하를 경험하게 되며, 질병의 경과 및 약제의 장기 복용으로 인해 피부, 신장 및 폐 등 관절 외 주요 장기에 동반 질환이 발생하기도 한다 [2]. 자가 면역질환 중 비교적 흔하게 나타나는 질환으로 국내 유병률 0.3% 정도로 보고되고 있으며, 주로 여성에서 나타나고 50-60대 연령의 유병률이 높게 나타난다[3].

류마티스관절염의 약물치료는 염증조절 및 면역조절을 통해 통증을 완화하고 질병의 진행을 조절하여, 관절의 손상을 막아 신체장애를 줄이고 삶의 질을 향상시키는 것을 목표로 하게 된다[2]. 따라서, 항염증작용이 있는 비스테로이드성소염제와 글루코코르티코이드(glucocorticoids)의 사용이 중요

**Received:** December 3, 2016 **Accepted:** December 19, 2016

**Corresponding author:** Sang-Cheol Bae  
E-mail: scbae@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.

**Table 1.** Drug category and prescription for rheumatoid arthritis treatment

Drug category	Description
Drugs that control inflammation and symptom of the disease	
NSAIDs	Non-selective or cox-2 inhibitors NSAIDs
Glucocorticoid	Low dose $\leq 10$ mg/day of prednisone (or equivalent)
Drugs that can affect the disease itself	
Conventional DMARD	Traditional/conventional DMARDs including HCQ, LEF, MTX, or SSZ (excludes azathioprine, cyclosporine, minocycline, and gold) <sup>a)</sup>
DMARD monotherapy	Most often defined as the use of MTX monotherapy, but may also be SSZ, HCQ, or LEF
DMARD combination therapy	Double or triple traditional/conventional DMARD therapy
Double DMARD therapy	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ, or combinations with LEF
Triple DMARD therapy	MTX+SSZ+HCQ
Biologic DMARDs	TNFi biologic or non-TNFi biologic (excludes anakinra) <sup>b)</sup>
TNFi biologics	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab
Non-TNFi biologics	Abatacept, rituximab, or tocilizumab (excludes anakinra)
Tofacitinib	Oral synthetic small molecule

Modified from Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:1-26 [5].

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HCQ, hydroxychloroquine; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

<sup>a)</sup>Azathioprine, cyclosporine, minocycline, and gold were considered but not included in these guidelines due to their infrequent use in rheumatoid arthritis and/or lack of new data since 2012; <sup>b)</sup>Anakinra was considered but not included in these 2015 American College of Rheumatology guidelines due to its infrequent use in rheumatoid arthritis and lack of new data since 2012.

**Table 2.** Treatment with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis treatment

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

Modified from Kasper D et al. Harrison's principle of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015 [9].

G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; CBC, complete blood count; LFT, liver function test.

하며, 항염증작용과 면역조절 작용을 통한 질병의 조절을 목적으로 사용되는 항류마티스 약제들이 기본이 된다. 최근에는 초기에 류마티스관절염을 진단하여 적절한 약물치료를 시작함으로써 관절의 변형을 예방하고 치료결과를 향상시

킨다는 근거들이 제시됨에 따라 조기진단과 초기의 적극적인 치료가 강조되고, 특히 질병의 활성도가 낮은 상태나 관해에 도달하기 위해서 3개월마다 환자 평가를 시행하여 치료 약제를 조절하도록 하는 T2T (treat to target) 개념이 소개되었다[4-6]. 본 논문에서는 비스테로이드성소염제와 글루코코르티코이드에 대한 논의는 제외하고, 항류마티스제제들을 지금까지 널리 사용되어 왔던 고전적 항류마티스제제와 생물학적제제로 분류하여 소개하고 최근 새로이 국내 승인된 소분자 억제제를 소개하고자 한다.

## 고전적 항류마티스제제

류마티스관절염의 치료의 기본이 되는 항류마티스제제는 즉각적인 증상의 완화보다는 질병 자체의 조절을 목적으로 하므로 작용기간이 수주에서 수개월이 걸릴 수 있다. 흔히 사용되는 고전적인 항류마티스 제제들은 메토트렉세이트(methotrexate), 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 설파살라진(sulfasalazine) 등이 있으며, 효과가 없는 경우 레플루노마이드(leflunomide)나 calcineurin 억제제인 타크로리무스(tacrolimus)가 사용된다[7-12]. 또한, azathioprine, cyclosporine, minocycline, bucillamine, gold와 같은 약제들이 사용되기도 하나 그 사용빈도는

적다. 항류마티스제제들은 단독 사용 또는 병합요법이 고려될 수 있다. Table 1에 최근 2015년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology) 가이드라인을 참고하여, 류마티스관절염의 약제를 분류하고 복합 용법에 대해

여 정리하였다[5]. Table 2에는 주로 사용하는 항류마티스제제의 용량, 부작용, 주의할 점을 정리하였다[9].

## 1. 메토티렉세이트

메토티렉세이트는 1986년 류마티스관절염의 치료제로 승인된 후, 효과가 좋고 모니터링이 용이하며 심각한 독성이 드물어 항류마티스제제 중에서 우선적으로 사용된다. 메토티렉세이트는 세포 내로 유입된 후 항염증 과정과 항증식 작용에 관여하는 여러 효소들에 작용한다. 대표적 작용기전으로는 아데노신을 증가시켜 림프구, 단핵구, 중성구의 표면에 있는 특정 수용체에 결합하여 염증과정을 억제하고 혈관을 확장시켜 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있다. 또, 피리미딘 합성을 억제, DNA 합성과 세포기능에 중요한 transmethylation 반응을 억제한다. 메토티렉세이트 단일요법은 효과적이지만, 메토티렉세이트 단일요법만으로는 질병의 활성도가 없는 관해 상태의 유도가 어려울 수 있기 때문에 질병 조절이 충분하지 않다면 다른 항류마티스제제를 병용투여하는 것이 필요하다. 초기용량은 일반적으로 7.5–15 mg을 주 1회 경구 복용하고 최대 25–30 mg까지 점차 증량한다. 대부분의 경우 복용이 용이한 경구제제로 투여를 시작하고 위장관 증상이나 생체이용률을 고려하여 피하 또는 근육주사로 변환하기도 한다. 주된 부작용은 구강궤양, 오심, 간독성, 골수억제, 간질폐렴이다. 피부 증상, 위장관 증상, 골수억제 등의 대부분의 부작용은 메토티렉세이트 용량 및 엽산 결핍과 관련이 있어서 용량 감량이나 엽산을 함께 복용하여 부작용을 줄일 수 있다.

## 2. 하이드록시클로로퀸

경증이거나 중증의 환자에서 다른 항류마티스제제와 병합요법으로 고려한다. 약염기성으로 세포막을 통과하여 세포질 소포 내에 축적되고 pH를 높인다. 소포 내 pH가 높아지면 리소좀 막이 안정되고 항원 처리와 표현의 감소, 세포 매개 세포독성이 억제되어 대식세포와 단핵구의 기능이 억제된다. 또한 interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor 같은 염증성 사이토카인 생성을 억제하고 자가반응림프구를 제거함으로써 자가면역을 감소시킨다. 경구 제제로 안구 독

성을 막기 위해서는 하이드록시클로로퀸은 6.5 mg/kg 이하, 일반적으로 하루에 최대 400 mg을 넘지 않게 사용한다. 피부발진, 두드러기, 광과민성, 탈모, 탈색이 일어날 수 있으나, 투약 중지 후에는 대부분 신속히 소실된다. 망막독성은 가장 심각한 부작용으로 적절한 용량 사용과 모니터링이 필요하다. 망막병증의 위험인자로는 고용량(>5 mg/kg), 긴 사용기간(>5년), 총 누적 투여량 >1,000 g, 신기능 장애, 고령이 있다[13,14]. 진행되면 비가역적인 시력 손실이 오고 약물을 중단 후에도 지속될 수 있기 때문에 초기에 진단하는 것이 필요하다.

## 3. 설파살라진

설파살라진은 1938년 류마티스관절염 치료제로 소개된 항성물로 주로 메토티렉세이트와 하이드록시클로로퀸과의 병합요법으로 사용된다. 설파살라진은 5-아미노살리실산(aminosalicylic acid)과 설파피리딘의 합성물로, 과거에는 항균작용으로 장관 내 세균총을 변화시켜 염증성 관절염을 일으키는 면역 반응을 억제할 것이라고 생각되었으나 최근 항염증작용과 면역조절 작용이 더 주된 기전으로 알려져 있다. 메토티렉세이트처럼 아데노신 분비를 촉진하고, 중성구의 화학주성과 이동, 단백 분해효소의 생산과 분비를 감소시키고 류마티스관절염의 활막염에 관여하는 내피 세포와 섬유모세포의 분화와 혈관신생을 억제한다. 500 mg 하루 2회 복용으로 시작하여 점차 증량하여 1,500–3,000 mg을 매일 2회로 나누어 복용한다. 소화기계 부작용, 두통, 어지러움, 발진이 주로 나타난다.

## 4. 레플루노마이드

레플루노마이드는 1997년 류마티스관절염의 치료제로 승인되었고 단일요법 및 메토티렉세이트와의 병합요법 모두 효과적이다. 레플루노마이드는 전구약물로서 체내에서 흡수되면 빠르게 활성 물질인 A77 1726으로 변환된다. 류마티스관절염에서의 정확한 기전은 알려져 있지 않지만, 주된 작용으로 피리미딘 합성 경로에 필수적인 디히드로오로트산 탈수소효소(dihydroorotate dehydrogenase)를 억제하고 고농도에서는 티로신 키나아제를 억제하여 세포 신호 전달을 방해

**Table 3.** Treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in RA

Group	Target	Drug	Dosage	Injection
Anticytokines 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
		Golimumab	50 mg	Once/4 wk, SC
		Certolizumab	200 mg (or 400 mg)	Once/2 wk (or once/4 wk), SC
	IL-6 receptor blockade	Tocilizumab	8 mg/kg (SC, 162 mg)	Once/4 wk, SC (once/2 wk, SC)
Inhibitors of cellular activation	IL-1 blockade	Anakinra (not approved in Korea)	-	-
	T-cell modulation (CTLA-4-Ig)	Abatacept	500 mg (or 750 mg) (SC, 125 mg)	0, 2, 4 wk, then every 4wk, IV (once/wk, SC)
	B-cell modulation (anti-CD20 antibody)	Rituximab	1,000 mg	Two doses is administered on 0 and 2 wk, then every 6 mo, IV

TNF, tumor necrosis factor; SC, subcutaneous; RA, rheumatoid arthritis; IV, intravenous; IL, interleukin; CTLA 4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.

할 것으로 생각된다. T 세포 활성화 과정에는 새로운 피리미딘과 퓨린 생합성이 필요한데, 이 과정을 방해하여 휴지기의 림프구보다는 주로 활성화된 T 림프구를 감소시켜 면역 조절 작용을 한다. 일반적으로 매일 20 mg 복용을 유지하고, 부작용이 있거나 질병이 잘 조절될 경우 10 mg으로 감량한다. 주된 부작용은 간기능 악화, 설사, 발진, 탈모이다. 주성분인 A77 1726은 반감기가 길기 때문에 투약을 중단한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있고, 심각한 부작용이 발생하는 경우, 콜레스티라민을 투여하여 제거하여야 한다.

## 생물학적 제제

생물학적 제제는 유전자 재조합 기술을 이용하여 만들어진 항체나 그와 유사한 물질로서, 류마티스관절염의 발병에 관여할 것으로 생각되는 물질이나 세포의 기능을 차단하는 역할을 함으로써 치료에 이용된다. 기존 항류마티스약제에 효과가 부족한 환자들의 증상 및 예후 호전을 위하여 표적 물질을 직접 차단하는 생물학적 제제들의 연구 및 사용이 증가되었다[15,16]. 현재 사용되고 있는 주요 생물학적 제제들은 관련 물질과 세포에 따라서 cytokine의 기능을 억

제하는 약제와 세포의 활성화를 억제하는 약제로 나누어 표적물질과 사용법을 Table 3에 정리하였다.

## 1. 항시토카인 치료

### 1) 항 종양괴사인자 제제(Etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)

종양괴사인자는 우리 몸을 보호하는 중요한 역할을 하지만, 비정상적으로 조절될 때 염증반응을 유발하여 자가면역질환이 나타나게 된다. 항 종양괴사인자 제제는 생물학적 제제 중 가장 먼저 개발되어 사용되고 있는 약제로 종양괴사인자 기능을 억제하여 염증 유발

시토카인 생성을 감소시키고, 관절 내 림프구의 이동을 억제하며 관절 안의 혈관 생성을 감소시켜 효과가 나타난다. 항 종양괴사인자 제제는 주로 메토크세이트와 병행하여 사용한다. 항 종양괴사인자 제제는 약제에 따라 작용 기전 및 약물 용량 및 주입방법이 조금씩 다르다. Infliximab은 정맥 투여 약제로 주사 시 반응이 나타날 수 있는데, 두통, 오심, 두드러기, 가려움, 열, 호흡곤란이 생길 수 있으며 아세트아미노펜, 항히스타민, 단기작용 스테로이드 등을 사용하여 치료한다. Etanercept나 adalimumab은 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, 메토크세이트와 병용 사용하는 경우 infliximab과 adalimumab에서 항체 생성물을 감소시킬 수 있다. Certolizumab은 국내 허가되어 있으나 사용되지는 않고 있다. 최근에는 항 종양괴사인자 제제들에 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[17]. 종양괴사인자는 육아종 발생에 중



요한 역할을 하기 때문에 항 종양괴사인자 제제를 사용시 마이코박테리아 감염에 적절한 숙주방어를 하지 못해 결핵 발생의 위험이 높아진다[18]. 따라서, 항 종양괴사인자 제제를 사용하기 전 잠복결핵 검사를 시행하여 치료하는 것이 권고된다. 국내에서는 잠복결핵의 선별검사로 투베르쿨린 피부반응 검사와 인터페론감마반응 검사를 실시하여 한 가지라도 양성인 경우 예방 치료를 권장하고 있다[19]. 림프종 발생 비율이 약간 증가하는 연구 결과가 있으나, 고형 종양의 발생은 증가시키지 않는다. 심부전의 악화, 치료 초기에 범혈구감소증 또는 재생불량빈혈의 발생, 간 독성 등의 발생이 보고되어 적절한 모니터링과 주의가 필요하다.

## 2) Interleukin 6를 표적으로 하는 항 interleukin 6 수용체 항체(tocilizumab)

Interleukin 6는 류마티스관절염의 발병기전에 중추적인 역할을 하는 시토카인 중 하나로, tocilizumab은 인간 유도 단클론항체로 Interleukin 6의 수용성 수용체나 세포막 수용체와 결합하여 염증반응을 억제한다. Tocilizumab은 단독요법 또는 메토티렉세이트와 병용사용이 모두 가능하다. Tocilizumab의 흔한 부작용은 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치 감소, 콜레스테롤 수치 증가가 나타날 수 있다. 심각한 감염의 비율은 다른 생물학적제제와 차이가 없었으며, 장 천공, 연부 조직 감염이 종종 보고되어 이에 대한 주의가 필요하다[20].

## 2. 세포의 활성화를 억제하는 약제

### 1) T 세포를 표적으로 하는 abatacept

T 세포가 활성화되기 위해서는 T 세포 수용체에 주조직 적합복합체가 결합하여 발생하는 항원-특이 신호뿐 아니라 T 세포 표면의 CD28과 항원제시세포의 CD80/CD86의 결합에 의한 항원-비특이 이차신호가 필요하다. 활성화된 T 세포는 표면에 cytotoxic lymphocyte-associated antigen-4를 발현시키고, CD80/CD86과 결합하여 T 세포의 활성화를 억제하게 된다. 이러한 면역 메커니즘을 표적으로 만들어진 약제가 abatacept이다. Abatacept는 cytotoxic lymphocyte-associated antigen-4의 세포 외 domain을 면역글로불린 G1의 Fc 부위에 결합시킨 수용

성 단백질로, CD80/86과 결합하여 T 세포의 활성을 억제한다. 메토티렉세이트 치료에 불충분한 반응을 보이는 경우 사용하며, 단독 및 항류마티스제제와의 병용치료 모두 가능하다. 흔한 합병증은 두통, 상부호흡기감염, 인후두염 및 오심이다. 항체반응과 관련된 부작용은 보고되지 않았으며, 결핵의 발생 또는 잠복결핵의 활성화가 동물실험에서 발견되지는 않았지만, 실제 임상에서는 항 종양괴사인자 제제와 동일하게 치료 전 잠복결핵에 대한 검사 및 예방치료를 시행한다.

### 2) B 세포를 표적으로 하는 rituximab

Rituximab은 성숙한 B 세포의 표면에만 선택적으로 발현하는 CD20에 직접적으로 반응하여 B 세포를 제거하는 단클론 항체이다. Rituximab이 B 세포를 제거하는 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 항체 의존 세포독성 및 보체 의존 세포독성을 통해 세포자멸사를 유발하고 세포를 파괴시킨다. 이를 통해, B 세포의 항원제시세포 기능을 막고, 관련된 시토카인의 생성을 막아 T 세포의 활성을 억제시키는 것으로 알려져 있다. Rituximab은 항 종양괴사인자 제제의 치료에 반응이 없는 환자들을 대상으로 단독 및 메토티렉세이트와 병합 치료를 시행한다. 부작용은 주사 시 반응이 가장 흔하며, B 세포가 파괴되면서 다량의 시토카인이 방출되면서 나타나는 것으로 알려져 있다. 첫 번째 치료 시 주입반응이 나타나는 빈도가 가장 높으며, 이후에는 점차 감소하는 것으로 알려져 있으며, rituximab 치료 전 스테로이드를 정맥 투여하면 발생을 예방할 수 있다. 드물지만 다초점 뇌백질증후군이 발생할 수 있으며, 심부전 환자, B형 간염, HIV 감염, 백혈구 감소증, 저감마글로불린혈증 환자에서는 주의해야 한다.

## 소분자 억제제

소분자억제제라는 새로운 시도의 약제는 류마티스관절염의 발생기전에 기반하여 표적 분자를 정한다는 점에서 생물학적 제제와 유사하지만, 항체의 형태가 아닌 화합물의 형태로 제조된다는 차이점이 있다. 따라서 표적 합성 항

류마티스제제로 명칭되기도 한다. “Small molecules”은 1 kDa 미만의 화합물 분자로 세포 내에서 일어나는 다양한 염증반응을 차단하고자 하며, 반감기가 짧고, 생물학적 제제들과 달리 경구복용이 가능하며 제조 비용을 낮추는 것이 가능하다는 큰 장점이 있다. 대표적인 소분자억제제로 Janus activated kinase (JAK) 억제제인 tofacitinib이 많은 임상시험이 진행되어 최근 임상에서 사용이 가능해졌으며, 국내에서도 승인이 되었다. JAK 분자는 염증성 사이토카인의 세포 내 수용체에 위치하여, 염증성 사이토카인의 시그널을 세포 내로 전달하는 역할을 하며, tofacitinib은 JAK 분자 중에서도 JAK-1과 JAK-3을 차단하는 것으로 알려져 있다[21].

대표적인 임상시험 결과, tofacitinib은 항류마티스제 및 생물학적제제에 효과가 없는 환자를 대상으로 투여하였을 때에 모두 위약군에 비하여 효과적인 것으로 나타났으며, 한 연구결과에서는 adalimumab과 유사한 효과를 보이기도 하였다[22]. 또한, methotrexate를 동반 사용하였을 때와 하지 않았을 때에 모두 효과를 보였다. 주로 보고되었던 안전성 관련 문제는 감염이었는데, 상기도 감염이 주로 보고되었고, 결핵 발생, 최근에는 대상포진의 발생과의 관련성 보고가 있었다. 또한, 콜레스테롤의 상승, 간 수치 상승, 혈구수치 감소 등의 관련성이 제시되었다[23]. 국내 환자를 대상으로도 진행된 연구에서도 tofacitinib은 류마티스관절염의 방사선허적 진행에 효과를 보였다[24].

국내에서는 2015년 메토크세이트에 효과가 없는 중등도 이상의 활성도를 보이는 류마티스관절염 환자에서 단독 용법 또는 항류마티스제제 병용요법으로 승인이 되었다. 현재 국내 급여기준은, 적어도 1개 이상의 생물학적제제에 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등도 이상의 활성도를 보이는 류마티스관절염 환자의 경우에 한정된다.

## 결론

류마티스관절염이 발생하는 직접적인 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 최근 눈부신 과학의 발전에 힘입어 질병

의 세포, 분자적 단계에서의 이해가 조금씩 가능해지게 되었고 이는 새로운 치료약제의 개발로 지속적으로 이어지고 있어 환자와 임상 의사들과 환자들에게 큰 희망을 주고 있다. 또한, 다양한 다양한 기초연구 및 임상연구들 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. 특히, 항류마티스제제로 치료를 시작하고 난 후, 질병의 활성도 조절이 불충분한 경우 생물학적제제로의 변경은 항류마티스제제의 복합요법으로 변경하는 경우보다 질병 관해 도달률이 조금 높은 경향을 보였으나 다양한 성과 지표에 대한 검토와 경제적 측면이 함께 고려될 필요가 있다[25]. 또한, 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. 다양한 임상연구들을 통하여 환자의 증상조절뿐 아니라, 신체장애 발생을 예방 혹은 개선하고 삶의 질을 향상시키기 위해 보다 적절한 치료전략을 수립하고자 하는 노력들이 더해지면서, 류마티스관절염에 대한 인식은 과거와는 다르게 빠르게 변하고 있으며, 더 나아가 머지않은 미래에 진정한 의미에서의 완치 가능성을 기대해 볼 수 있을 것이다.

**찾아보기말:** 류마티스관절염; 약물치료; 항류마티스제제

## ORCID

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

Sang-Cheol Bae, <http://orcid.org/0000-0003-4658-1093>

## REFERENCES

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.

2. Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol* 2013;42:451-456.
3. Sung YK, Cho SK, Choi CB, Bae SC. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. *Rheumatol Int* 2013; 33:1525-1532.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
5. 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. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compan MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Ostor A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
7. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
8. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2010.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
10. Cecil RL, Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
11. Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. New York: Springer; 2008.
12. Lee WS, Lee SI, Lee MS, Kim SI, Lee SS, Yoo WH. Efficacy and safety of low-dose tacrolimus for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Korean J Intern Med* 2016;31:779-787.
13. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-422.
14. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-1394.
15. Hong MJ, Yoo WH. Biologic agents in rheumatic diseases. *Korean J Med* 2012;82:549-561.
16. Kim J, Song YW. Medical treatment of rheumatoid arthritis (II): current biologic agents and newly developing drugs. *J Korean Med Assoc* 2010;53:880-888.
17. Sung YK, Cho SK, Kim D, Won S, Choi CB, Bang SY, Hong SJ, Kim HA, Koh EM, Lee HS, Suh CH, Yoo DH, Bae SC. Characteristics and outcomes of rheumatoid arthritis Patients who started biosimilar infliximab. *Rheumatol Int*. In press
18. 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.
19. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 1st ed. Cheongju: Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
20. 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.
21. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2016;31:210-218.
22. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zwillich SH. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or

adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617-629.

23. Lee EB. Small molecule inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19:118-124.
24. Kim JW, Choi IA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Tofacitinib prevents radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2013;28:1134-1138.
25. Sung YK, Cho SK, Kim D, Choi CB, Won S, Bang SY, Cha HS, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, Jun JB, Kim HA, Kim J, Kim SK, Kim TH, Lee HS, Lee J, Lee J, Lee SS, Lee SW, Lee YA, Nah SS, Suh CH, Yoo DH, Yoon BY, Bae SC; BIOPSY and KORONA investigators. Comparative effectiveness of treatment options after conventional DMARDs failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2017 Jan 28 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-016-3649-2>.

## Peer Reviewers' Commentary

본 논문에서는 현재 류마티스관절염 치료에 사용되고 있는 항류마티스 약제의 기전과 표준 사용법을 소개하고 있다. 류마티스관절염은 최근 과학의 발전으로 질병의 세포, 분자 단계의 병리기전에 대한 이해가 높아졌으며, 병리기전을 근거로 한 새로운 치료약제가 개발되어 현재 치료에 빠른 속도로 적용되고 있다. 국내에서 사용가능한 고전적 항류마티스제제, 생물학적 제제 및 소분자 억제제의 효과와 부작용에 대해 국내 문헌을 포함한 최신 논문을 근거로 하여 잘 정리하고 있어 류마티스관절염 치료에 도움을 줄 것으로 판단된다. 특히 생물학적 제제의 효과뿐만 아니라 용량 및 부작용도 자세히 기술되어 있어 약물을 선택할 때 기준점이 될 수 있는 논문이다.

[정리: 편집위원회]