

류마티스 관절염의 약물치료(I): NSAID, DMARD, 스테로이드

고 은 미 | 성균관대학교 의과대학 내과학교실

Medical treatment of rheumatoid arthritis (I): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids

Eun-Mi Koh, MD

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

E-mail: emkoh@skku.edu

Received August 2, 2010 Accepted August 16, 2010

Abstract

The medical treatment of rheumatoid arthritis has been dramatically improved with the advances of newer disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologic agents during previous decades. To prevent joint damage, it is essential to start DMARD treatment early, especially within the first 3 months after diagnosis. Tight control of disease activity, and the thorough monitoring of the treatment's efficacy and the side effects of medications are also important. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are usually used to control pain and swelling of the joints. However, these drugs cannot alter the disease course of rheumatoid arthritis. It is therefore necessary to introduce DMARDs at the beginning of treatment, and, after achieving the effect of DMARDs, NSAIDs should be tapered as soon as possible. The main treatment should be DMARDs, which must be used wisely and appropriately. It is also important to adjust DMARD therapy during the course of treatment according to disease activity. Glucocorticoids have potent anti-inflammatory effects and can control inflammation dramatically. However, because of the diverse and serious side effects of glucocorticoids, the usage of glucocorticoids should be limited to low-dose oral therapy or intra-articular injection, unless otherwise indicated. Along with biologics, there are now various weapons available against rheumatoid arthritis, and it can be treated much more effectively than before.

Keywords: Rheumatoid arthritis; NSAIDs; DMARDs; Glucocorticoids

서 론

지난 10년간 류마티스 관절염 치료에는 많은 변화가 있었다. 치료의 목표가 과거에는 관해를 이루기 어려워, 질병활성도를 조절하고 통증을 경감하며 기능을 유지하여

삶의 질을 극대화하는 것이었으나[1], 현재는 관해에 도달해 유지하거나, 아니면 낮은 질병활성도 상태를 유지하는 것으로 바뀌었다. 이를 위해서는 질병초기에 치료가 시작되어야 하며 전 기간에 걸쳐 철저하게 질병활성도를 모니터링하고 이에 따라 즉각적으로 치료법을 조절해야 하며, 치료

© 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.

에 따른 부작용에 대해서도 조치가 필요하다. 이러한 적극적인 치료법이 가능하게 된 것은 과거와 달리 효과가 좋고 비교적 부작용이 적은 새로운 치료 약제들이 개발되었기 때문이다[2].

류마티스 관절염 치료를 시작할 때는 우선 질병활성도, 기능적 상태, 활막염 정도, 관절의 구조적 파괴, 관절 외 증상유무 등을 평가한다[3]. 초기치료 시 약물치료 이외에 환자교육, 물리치료와 직업치료 등도 중요하다[1]. 류마티스 관절염의 첫 약물치료는 비스테로이드성 항염제(NSAID)와 한 개 또는 복합된 DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs)를 사용하며[4] 경우에 따라서는 저용량 경구 글루코코르티코이드나 관절내 주사 등을 이용한다. 과거에는 교육과 물리치료, NSAID, DMARD 등을 단계적으로 시행하는 피라미드식 접근방법이 사용되었으나 근래에는 관절파괴가 질병 초기부터 발생한다는 것이 알려져 초기부터 DMARD를 사용하는 적극적인 치료를 하는 것이 원칙이다[5]. 현재는 류마티스 관절염 진단이 확실하면 진단 3개월 이내에 DMARD의 사용을 시작한다[1]. DMARD의 사용은 관절의 손상이 일어나기 전에 시작하는 것이 좋지만 관절손상이 이미 일어난 환자에서도 활동성 활막염이 있는 경우는 더 이상의 손상을 방지하기 위하여 반드시 DMARD를 사용하여야 한다[3].

비스테로이드성 항염제(NSAIDs; Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

류마티스 관절염 초기치료에는 통증과 관절 종창을 감소시키고 관절기능을 유지하기 위하여 NSAID가 많이 사용된다. 그러나 NSAID는 진통 효과와 항염증 작용을 모두 가지고 있지만 관절염의 경과를 변화시키거나 관절손상을 예방하지는 못한다[3].

1. 작용기전

NSAID의 작용기전은 아라키돈산을 프로스타글란딘, 프로스타사이클린, 트롬복산 등으로 전환시키는 효소인 cyclooxygenase (COX)를 차단하는 것이다. 이외에도 브

라디키닌 방출을 억제하고 림프구 반응을 변화시키며 과립구의 이동, 탐식작용 등을 억제할 수도 있다[6]. COX는 한 가지가 아니라 적어도 두 개의 동종효소로 이루어져 있다는 것이 알려져 있다. COX-1은 여러 조직에 존재하며 신장혈류와 위장점막을 유지하고 혈소판 응집기능 등과 같은 생리적 기능을 유지하는데 필요하다. COX-2는 주로 백혈구, 혈관평활근, 류마티스 활막세포 등에서 시토카인, 내독소, 분열촉진물질 등에 의하여 자극을 받아 생성되며 염증반응에 관여한다[7].

2. NSAID 의 부작용

NSAID의 부작용은 매우 다양하며 특히 류마티스 관절염 환자는 골관절염 환자에 비해 부작용이 나타날 가능성이 2배 정도 증가한다. NSAID의 위장관 부작용으로는 미란성 위염, 소화성 궤양, 천공, 상부 또는 하부 위장관 출혈, 소장 및 대장의 염증 및 투과성 변화 등이 있다. NSAID와 관련되어 궤양이 생길 위험이 큰 경우는 65세 이상, 소화성 궤양의 과거력이 있는 경우, 코르티코스테로이드나 항응고제를 같이 사용하고 있는 경우, 고용량의 NSAID를 사용하거나 여러 종류의 NSAID를 사용하는 경우 및 심한 기저질환이 있는 경우이다[1]. NSAID에 의한 위장관 부작용의 위험이 높은 경우에는 NSAID 대신 저용량의 글루코코르티코이드를 사용하든지, nonacetylated salicylate나 선택적 COX-2 억제제를 사용한다. 또는 위장관보호제를 사용하는데 여기에는 고용량의 H2-억제제, proton pump inhibitor (PPI), misoprostol 등이 있다[1, 4]. 최근 연구에서 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib 200 mg bid 단독요법과 diclofenac 25 mg bid+omeprazole 20 mg qd 요법을 비교한 이중맹검 무작위배정 연구에서 celecoxib 단독요법이 위장관 부작용이 더 적었다고 보고되었다[8].

선택적 COX-2 억제제가 널리 사용되면서 이 약제의 심혈관계 부작용에 대해 관심이 높아졌다. 혈관에서 PGI₂의 생성은 COX-2에 의해 이루어지는데 PGI₂는 혈소판 활성화를 억제하고 혈관 확장을 일으키는 중요한 물질이다. 따라서 COX-2를 선택적으로 억제하면 PGI₂도 감소하여 심혈관계 질환이 증가하는 것 아닌가 생각되지만, 아직은 일반적인

NSAID나 선택적 COX-2 억제제가 얼마나 위험도를 올리는지 확실하지 않으며 그리 높지 않을 것으로 추측된다[6].

NSAID는 가역적인 사구체 기능저하, 부종, 간질성 신염, 신유두괴사, 급성 신부전, 고칼륨혈증 등을 유발한다. NSAID에 의하여 신장기능 이상이 올 가능성이 높은 요인으로는 과거에 신장질환이 있었던 경우, 이뇨제나 저알부민증과 연관되어 체액이 부족한 상태, 간 질환이 있는 경우 등이다. 따라서 신장질환이 심하지 않은 경우라도 NSAID를 처방할 때는 매우 조심해야 한다. 그 외에 일시적인 간기능 검사 수치 증가, 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 재생불량성 빈혈 등도 일어날 수 있다. 모든 NSAID는 혈소판 응집기능을 저하시키는데 선택적 COX-2 억제제는 혈소판에 영향을 주지 않기 때문에 수술하거나 항응고 치료를 해야 하는 경우에 이용될 수 있다. NSAID에 의한 피부 부작용은 대부분 경미하고 약을 중단하면 곧 바로 소실된다. 천식은 주로 아스피린에 의하여 유발되지만 다른 NSAID에 의해서도 유발되고 악화될 수 있다[6].

3. 류마티스 관절염에서 NSAID의 사용

의사가 환자에게 NSAID를 처방할 때 고려할 사항은 우선 반드시 NSAID를 사용해야 하는 질환인가를 고려한다. 환자의 질환이 반드시 NSAID를 사용해야 한다면 그 다음으로는 사용하려는 약의 효능, 안전성, 가격, 순응도, 의사의 자신의 경험 등을 고려한다[1]. 특히 위장관 손상의 가능성, 신장기능, 심부전 등의 사항을 NSAID 처방 전에 반드시 고려한다[4]. 약의 효능은 NSAID간에 차이가 없으나 부작용면에서는 차이가 나므로 환자 상황에 맞게 선택해야 하고 가능하면 적은 용량을 사용한다[9].

2006년 캐나다 Consensus conference에서 NSAID 사용에 대해 권고한 사항은 다음과 같다[10]. NSAID 사용 전, 환자에게 효과와 부작용에 대해 충분히 설명한다. 골관절염과 류마티스 관절염 환자에서 NSAID는 아세트아미노펜에 비하여 진통작용이 더 크지만 사용시에는 반드시 가능한 한 저용량을 사용한다. 만일 소화성궤양의 위험인자가 있는 환자에게 NSAID를 사용해야 하고 심혈관계 위험인자가 없다면 선택적 COX-2 억제제가 첫 선택이다. 65세 이상의 환자이거나

신장기능에 이상이 있을 가능성이 있는 환자에게는 NSAID 사용 전에 신장기능을 확인한다. 선택적 COX-2 억제제도 마찬가지이다. 고혈압 약을 복용하는 환자에게 NSAID를 처방하면 수 주 후에 다시 혈압을 측정한다. 만일 혈압이 더 증가하였다면 NSAID를 줄이거나 고혈압 치료를 변화시킨다. 과거 rofecoxib가 심혈관계 질환을 증가시킨 것으로 보고되었고 현재는 이러한 심혈관계 위험은 NSAID 모두의 class effect로 생각된다. 따라서 NSAID 사용 전 NSAID사용에 따른 이익과 위험성에 대해 충분히 고려한다[10].

대부분의 환자는 NSAID 사용 시작 후 7-10일 사이에 반응을 나타내므로 이 기간 동안 사용하여도 증상의 호전이 없는 경우에는 이 약제를 중단하고 다른 약제를 시도해 본다. 여러 종류의 NSAID를 같이 사용하는 것이 더 효과가 좋다는 증거는 없으며 오히려 부작용만 가중될 가능성이 있으므로 사용하지 않는다[3].

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

DMARD는 류마티스 관절염 환자에서 관절과괴를 감소시키거나 예방하고, 관절기능을 유지시키기 위하여 사용한다. DMARD 효과가 서서히 나타나기 때문에 임상적 효과가 확실히 나타나려면 1-6개월이 지나야 한다[3]. 또한 DMARD는 직접적인 소염, 진통 효과가 없기 때문에 치료 초기에는 NSAID와 같이 사용된다[11]. 특정 환자에서 DMARD가 효과가 있을 지는 예측하기 어렵지만 전체적으로 약 3분의 2의 환자에서 효과가 있다[3]. 각각의 DMARD는 그 약제에 특이한 부작용을 가지고 있으므로 사용할 때는 이러한 부작용이 나타나지 않는가를 잘 관찰한다.

1. 많이 사용되는 DMARD

(1) Hydroxychloroquine (HCQ)

HCQ나 chloroquine은 1950년대 초기부터 관절염 치료에 사용되어 왔으나 확실한 작용기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. HCQ 단독으로는 방사선허적 진행을 예방하지 못하지만 초기 류마티스 관절염에 사용하면 병의 조절에 도움이

된다. HCQ가 충분한 혈장농도에 도달하기 위하여는 3, 4 개월이 필요하고 따라서 그 효과가 나타나기 시작하는 시기가 1-6개월 사이로 변화가 심하다. HCQ는 류마티스 관절염 외에 전신홍반루푸스에도 효과가 있다. 부작용으로는 소화장애, 설사, 피부발진 등이 있으나 대부분 복용하는데 큰 문제는 없다[1]. 다른 부작용으로는 시력장애, 망막병변 등이 있다. 실제로는 현재 사용하고 있는 용량에서 망막변화는 거의 일어나지 않지만 용량이 6 mg/kg/day를 초과하거나[1] 장기간 사용한 경우에는 망막변화의 가능성이 높아지므로 정기적으로 안과 검사를 하는 것이 권장된다. 다른 부작용으로는 피부나 손톱이 검은색으로 변하는 것이 있다.

(2) Sulfasalazine

Sulfasalazine은 장내에서 sulfapyridine과 5-amino salicylic acid로 분해되며 작용기전은 림프구 등과 같은 염증세포의 기능을 억제하고 NF-κB의 활성화를 억제하는 것으로 알려져 있다[12]. Sulfasalazine은 HCQ보다 효과가 빨라 1개월 내에 효과가 나타날 수도 있으며 류마티스 관절염의 방사선편행도 지연시키는 것으로 알려져 있다. 부작용으로는 피부발진, 오심, 복부 통증, 간기능 수치 이상, 소변과 땀의 변색 등이 나타날 수 있고 드물기는 하지만 골수억제 등의 소견도 있을 수 있기 때문에 혈액검사를 할 필요가 있다. 효과는 대부분 투여 후 4개월이면 나타나므로 약을 바꿀 지의 여부는 투약 후 4개월째에 결정한다[1].

(3) Methotrexate (MTX)

MTX는 엽산과 비슷한 구조를 가진 물질로 dihydrofolate reductase에 dihydrofolic acid가 결합하는 것을 방해하여 세포내 대사 작용을 억제한다. MTX의 세포내 작용은 알려져 있지만 어떻게 류마티스 관절염을 호전시키는 지는 아직 확실하지 않다. 현재로서는 항염증 작용을 가지는 adenosine의 농도를 높이는 것이 아닌가 생각되고 있다. Sulfasalazine은 MTX가 세포내로 들어가는 과정을 억제하여 같이 사용할 경우 MTX의 효과를 감소시킬 가능성이 있는데 이의 임상적인 의미는 확실하지 않다[13].

대부분의 류마티스내과 의사들은 활동성 관절염이 있는 경우 처음부터 MTX를 사용한다. 이유는 효과가 좋고 부작용이 적으며, 가격이 저렴하고 과거 연구에 의한 많은 자료

가 있기 때문이다[1]. 따라서 새로운 약제가 개발될 때도 항상 대조약으로 MTX가 선택된다. MTX는 주당 7.5 mg부터 시작하여 증상에 따라 서서히 증량하여 최대 용량은 25 mg이며, 효과가 나타나는 시기가 1-2개월로 다른 DMARD에 비하여 빠르고 6개월에 최고 효과를 나타낸다[11]. MTX는 신독성이 있는 약은 아니지만 신장으로 배설되는 약물이므로 만일 신장기능이 저하되어 있다면 첫 용량을 7.5 mg보다 적게 시작해야 하고 정기적인 신장기능 검사를 해서 용량 조절을 한다[4]. 일부 의사들은 처음 용량을 10-15 mg으로 높게 사용하기도 하며, 매주 25 mg을 사용해도 효과가 불충분한 경우에는 피하 주사로 투여할 수도 있다[13].

MTX를 사용하기 시작하면 MTX의 효과와 부작용을 평가하기 위하여 매 4-8주 간격으로 모니터링을 한다. 특히 치료 초에는 4주 간격으로 보는 것이 좋다. 일반적으로 MTX를 사용하는 류마티스 관절염 환자들은 영구적으로 MTX를 필요로 한다. 치료 후에 호전이 되면 이주에 한번 투여하는 방법을 시도할 수 있다[13].

부작용으로는 식욕감퇴, 오심, 구내염 등이 흔하지만 염산을 같이 투여하면 증상이 호전된다[3]. 따라서 매일 엽산 1 mg, 또는 매주 folic acid 5 mg을 투여한다[4]. 중요한 부작용으로는 드물기는 하지만 간 섬유화가 있는데 대부분의 환자에서 MTX를 장기간 사용하기 때문에 간 기능검사, 때에 따라서는 간 조직검사도 실시하게 된다. 그러나 간독성의 위험도는 높지 않다. 간혹 과민성 반응으로 드물게 폐에 이상이 생기는 경우도 있다. MTX를 복용하는 환자에서 림프세포증식질환이 매우 드물게 발생하기도 하는데 인과관계는 확실하지 않다[1]. 간 질환, 신장기능 저하, 폐 질환이 있거나 술을 많이 마시는 사람은 MTX 사용의 상대적인 금기증이 된다[3]. 만일 추정되는 사구체 여과율이 30 ml/min이 안 된다면 MTX는 절대 사용하지 않는다[13]. MTX를 사용하면 기형아 출산의 가능성이 있으므로 사용 중에는 피임을 해야 한다.

(4) Leflunomide

Leflunomide는 피리미딘 합성을 억제하며 T 세포의 증식을 억제한다. 임상시험을 통해 MTX와 비견할 만한 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 관절과피의 진행도 늦추는

것으로 밝혀졌다. Leflunomide는 MTX를 사용하기 어려운 환자나 MTX에 만족할 만한 효과를 보이지 않았던 환자에서 사용할 수 있다. Leflunomide의 효과는 중간 용량의 MTX를 사용하였을 때와 유사하다. 또 MTX를 충분히 사용하였는데도 효과가 없었던 환자에서 MTX와 leflunomide를 같이 사용하여도 도움이 된다. Leflunomide 역시 주요 부작용은 간기능 이상이다. 또한 기형아 출산 가능성도 있기 때문에 사용 중에는 피임을 해야 하고, 만일 이 약을 사용하던 환자가 임신을 원하는 경우에는 이 약이 체내에서 제거되는데 2년까지 걸릴 수 있으므로 cholestyramine wash-out 치료를 해야 한다. Leflunomide의 금기증으로는 폐색성 담도질환, 간질환, 바이러스성 간염, 심한 면역결핍증, 불충분한 피임 등이 있다[14].

(5) 기 타

과거에는 많이 사용하였으나 최근에는 그 사용이 많지 않은 약들로는 금, D-Penicillamine 등이 있다. 금은 1920년대부터 류마티스 관절염 치료에 사용되기 시작했다. 금은 주사용과 경구용의 두 가지 형태가 있는데 주사용이 더 효과적이나 부작용이 경구용에 비하여 많다. 금의 부작용으로는 단백뇨, 혈소판 감소증, 피부점막 병변 등이 있다. D-Penicillamine은 효과가 있으나 부작용이 흔하고 다른 유용한 약제들이 개발되어 더 이상 널리 이용되지 않는다. Bu-cillamine (D-penicillamine 유도체)는 주로 아시아에서 사용되고 단백뇨의 부작용이 문제가 될 수 있다[15].

그 외에 면역 억제제인 azathioprine이 류마티스 관절염 치료에 이용이 되기도 하지만 거의 사용되지 않는다[1]. 일부 경우에는 Cyclosporin A도 사용되나 신장 독성을 주의해야 한다.

2. DMARD의 선택

여러 DMARD 중 어떤 것을 사용할 지를 결정하는 데는 여러 가지 요인이 작용한다. 환자 입장에서는 복용이 편한지, 가격, 부작용, 필요한 검사, 효과가 나타나는 시기들이 중요하다. 의사 입장에서는 동반 질환의 유무, 환자 병의 중증도와 사용할 약의 투약과 부작용에 대한 자신감이 중요하다. 특히 불량한 예후를 시사하는 위험인자가 있을 시에는

좀더 강력한 약제를 사용하여 더 적극적으로 치료하는 것이 필요하다[3]. 이러한 인자에는 압통이 있거나 종창이 있는 관절 수가 많을 때, 방사선 검사상 미란이 관찰될 때, 류마티스 인자나 항-CCP 항체가 양성인 경우, 적혈구 침강속도, C-반응 단백질이 증가된 경우, HLA-DRB1를 가지고 있거나 이미 장애가 있는 경우, 관절의 증상이 동반되는 경우 등이다 [16].

HCQ는 위험인자가 없으며 비교적 관절염이 심하지 않고 병이 오래되지 않은 경우에 사용된다. Sulfasalazine 역시 위험인자가 없는 경우에 사용되나 HCQ보다는 병이 심하고 오래된 경우에도 사용될 수 있다 [16]. MTX나 leflunomide는 위험인자가 있거나 병이 심한 경우에 많이 사용된다. 일반적으로는 활동성 관절염에 위험인자를 가지고 있는 경우에는 MTX를 우선 선택한다[1]. 최근 영국에서는 초기 활동성 환자에게는 MTX를 포함하는 복합요법을 처음부터 권장하고 있다[9].

DMARD를 사용하여도 계속적으로 활동성 활막염이 있는 경우에 DMARD를 바꾸어야 할 지, 또는 더 추가해야 하는지에 대해서는 아직 통일된 의견이 없다. 치료에 잘 반응하지 않는 류마티스 관절염 환자에게 여러 가지 DMARD를 같이 사용할 경우, 반드시 류마티스 내과 의사에게 자문을 구하는 것이 좋다[3]. 여러 가지 DMARD를 같이 사용할 경우 많이 이용되는 약제는 MTX/HCQ, MTX/sulfasalazine, MTX/HCQ/sulfasalazine 등이다. MTX/HCQ/sulfasalazine의 3 약제 병합요법은 단독으로 사용시보다 효과가 좋고 부작용의 증가도 없는 것으로 알려져 있다. MTX와 cyclosporine을 같이 사용하면 MTX 단독 치료보다 효과는 좋으나 장기간 사용할 경우 고혈압이나 크레아티닌 증가가 문제가 된다. 일부 류마티스 내과 의사들은 처음부터 여러 가지 DMARD를 혼합해서 사용하다가 환자의 증상이 좋아지면 점차 줄여나가는 방법을 사용하기도 한다[1]. 이와 같은 치료를 해도 활동성 관절염이 있는 경우에는 항 TNF- α 제와 같은 생물학제제 사용을 고려한다.

B 또는 C형의 만성 간염이 있는 경우에는 간염의 형태, 항바이러스 제제 치료 여부, 간 기능 등을 고려하여 DM-RAD를 선택한다. 특히 MTX나 leflunomide의 경우에 조

심해야 한다. MTX나 leflunomide는 임신을 계획하고 있는 경우에는 절대 사용하면 안되며 모유 수유 시에도 삼가는 것이 좋다[16].

치료 후 증세가 호전 된 경우에는 사용되는 DMRAD를 치료 효과를 유지하는 한에서 줄이려는 시도를 해야 한다[9].

글루코코르티코이드(Glucocorticoid)

경구용 글루코코르티코이드나 관절내 주사법은 활동성 류마티스 관절염 환자의 증상을 호전시키는데 매우 효과적이다[3]. 또한 글루코코르티코이드가 관절염에 의한 골 파괴를 억제하는 등의 “disease-modifying” 작용도 가지고 있는 것으로 생각된다[1]. 문제는 이러한 장점에도 불구하고 글루코코르티코이드 장기 사용에서 오는 심각한 부작용 때문에 사용이 제한적이다[3]. 따라서 글루코코르티코이드는 DMARD를 사용하기 시작해서 효과가 나올 때까지의 치료를 위한 약제로 간주하거나, DMARD나 생물학제제와 함께 저용량으로 환자의 관절기능을 유지하는 약제로 사용한다[17].

1. 경구 글루코코르티코이드

활동성 관절염이 있는 환자에게 프레드니손으로 7.5 mg까지의 경구용 글루코코르티코이드를 매일 사용할 수 있다[4, 11]. 과거에는 류마티스 관절염에서 저용량이라 하면 하루에 프레드니손 10 mg 이하를 말했으나[3], 최근에는 더 적게 사용하는 경향이 있다. 즉, 글루코코르티코이드 부작용이 투여용량과 투여기간에 따라 증가하므로 합병증이 없는 류마티스 관절염이라면 하루에 7.5 mg을 넘기지 말아야 하며[11], 가능한 단기간만 사용하고 또 장기간 사용해야 한다면 용량을 줄이도록 노력해야 한다[3]. 또 글루코코르티코이드의 일간주기를 유지하기 위하여 아침에 투여하는 것이 좋다[17].

일부 의사들은 글루코코르티코이드가 관절손상을 예방하므로 류마티스 관절염 초기부터 같이 사용할 것을 주장하기도 한다. 그러나 이러한 치료법은 아무리 글루코코르티코이드의 용량이 적다고 하더라도 NSAID와 같이 사용할 경

우 위장관 출혈을 일으키게 하므로 조심해야 하며 일단 증상이 호전된 후에는 역시 글루코코르티코이드를 서서히 감량하여 끊도록 노력해야 한다[4].

많은 양의 스테로이드를 사용하는 경우는 대부분 생명을 위협하는 합병증, 특히 혈관염 같은 합병증이 있는 경우이다.

류마티스 관절염이 있으면 관절주변에도 골다공증이 생기고 전신적인 골다공증도 많이 발생한다. 따라서 글루코코르티코이드를 사용할 때는 적은 용량이더라도 골밀도 검사를 정기적으로 실시하고 하루에 칼슘 1,500 mg, 비타민 D 400-800 IU를 섭취한다. 이외에도 여성 호르몬치료나 비스포스포네이트 치료를 필요에 따라 실시한다[1]. 글루코코르티코이드를 이들에 한 번 투여하는 격일 요법을 사용하면 글루코코르티코이드에 의한 부작용의 위험이 줄어들기는 하나 류마티스 관절염 자체의 조절이 잘 되지 않는다.

2. 글루코코르티코이드 관절내 주사

Triamcinolone과 같은 작용시간이 긴 글루코코르티코이드를 관절내로 주사하면 활막염을 조절할 수 있으며 특히 급성으로 악화된 관절치료를 유용하다[4]. 특히 관절내 주사는 전신적으로 글루코코르티코이드를 투여하는 것 보다 부작용을 줄일 수 있다[3]. 그러나 중요한 점은 글루코코르티코이드 관절내 주사로서 모든 것이 해결되는 것이 아니라 다른 치료도 병행해야 한다는 점이다.

글루코코르티코이드 관절내 주사의 금기증은 국소적 또는 전신적 감염이 있을 때이다. 출혈경향이 있는 경우에도 피하는 것이 좋다. 과거 글루코코르티코이드 관절내 주사 치료에 반응이 없었던 경우는 반복 주사가 의미 없는 경우가 많으며 그 외에도 주사하려는 약물에 대하여 과민 반응이 있거나, 관절내 골절이 있는 경우에도 피하는 것이 좋다.

3. 글루코코르티코이드의 부작용

글루코코르티코이드 부작용은 매우 다양하게 나타날 수 있다. 이러한 부작용은 사용된 용량과 기간, 누적된 총사용량, 사용된 글루코코르티코이드의 종류에 의하여 결정된다. 반감기가 짧은 제제를 사용하는 것이 부작용을 줄여준다. 주요 부작용으로는 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제나

타날 수 있다. 즉, 글루코코르티코이드는 시상하부에서 분비되는 CRH와 ACTH생산을 억제하여 시상하부-뇌하수체-부신 축에 음성되먹임을 일으킨다. 따라서 부신위축이 일어나고 코르티솔을 분비하는 능력이 소실된다. 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제가 일어나기까지의 시간은 사용된 글루코코르티코이드 용량에 의존하지만 개개의 환자에 따라 차이가 나기도 한다. 만일 하루에 20 mg 이상의 프레드니손을 3주 이상 사용하였거나 임상적으로 쿠싱 증후군의 양상을 보인다면 이 환자들은 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되었다고 간주한다. 그 외에 쿠싱 증후군이 나타나기도 하는데 고용량의 글루코코르티코이드를 사용한 경우에는 한달 이내에 나타나기도 한다. 일부 증상은 내인성 쿠싱 증후군에 비하여 외인성 쿠싱 증후군에서 더 잘 발현하여, 여기에는 녹내장의 발생이나 악화, 백내장, 양성두개내압상승, 골괴사, 궤양염, 지방층염 등이 속한다. 골다공증은 가장 흔하고 심각한 부작용이며, 고혈압, hirsutism, 여드름, 월경불순, 발기 부전 등은 비교적 드문 증상이다[18].

4. 류마티스 질환에서 글루코코르티코이드 사용시 유럽 류마티스학회 가이드라인

2007년 유럽 류마티스학회에서 류마티스질환에서 글루코코르티코이드 사용에 대한 가이드라인을 제시하였는데 정리하면 다음과 같다[19].

(1) 사용 전에 글루코코르티코이드의 부작용을 고려하고 또한 환자와 이에 대해 상의한다.

(2) 처음 용량, 감량계획, 장기간의 유지용량 등은 환자의 기저질환, 질병활성도, 위험인자 및 환자의 글루코코르티코이드에 대한 감수성에 의하여 결정된다. 하루 중 언제 투여하는 것도 중요하다.

(3) 글루코코르티코이드 치료를 결정하였다면 동반질환이나 합병증의 위험인자를 평가하고 필요하다면 치료한다. 여기에는 고혈압, 당뇨, 소화성 궤양, 최근에 발생한 골절, 백내장이나 녹내장, 만성 감염, 이상지질혈증, 비스테로이드성 항염제의 동시투여 등이 해당된다.

(4) 장기간 사용하는 경우에는 가능한 최소 용량을 사용한다. 관해가 일어나거나 질병활동도가 낮은 경우에는 감량하도록 노

력하며, 정기적으로 꼭 계속 사용해야 하는 것을 체크한다.

(5) 치료 중에는 환자의 체중, 혈압, 말초 부종, 심부전, 혈청지질, 혈당, 요당, 안압 등을 모니터링 한다.

(6) 하루에 프레드니손 7.5 mg 이상으로 시작하여, 3개월 이상 사용하는 경우에는 칼슘과 비타민 D를 같이 투여한다. 비스포스포네이트와 같은 anti-resorptive 치료여부는 환자의 위험인자나 골밀도 검사에 의해 결정한다.

(7) 비스테로이드성 항염제를 같이 사용하는 경우에는 PPI, misoprostol과 같은 위장관 보호제를 같이 투여하거나 선택적 COX-2 억제제를 사용한다.

(8) 1개월 이상 사용하는 모든 환자는 수술 시에 부신부족(adrenal insufficiency)이 일어날 가능성 때문에 수술 전후에 적절한 글루코코르티코이드 보충이 필요하다.

(9) 임신 중에 글루코코르티코이드를 사용하는 것은 산모나 태아에게 추가적인 위험부담이 되지 않는다. 그러나 골다공증, 당뇨, 고혈압 등은 임신 자체에 의해서도 발생할 수 있기 때문에 글루코코르티코이드를 사용하는 것이 이런 가능성이 있는 환자에서는 더 위험부담이 될 수 있다. 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론은 태반에서 불활성화되기 때문에 산모에게 투여한 용량의 10% 미만만이 태아에게 전달된다. 텍사메타손은 태반에서 불활성화가 안 일어나 임신 중 태아를 치료할 때 사용된다.

(10) 글루코코르티코이드를 사용하는 소아환자는 키가 잘 자라는지를 정기적으로 확인하고 필요한 경우에는 성장호르몬 치료를 고려한다.

결론

최근 류마티스 관절염 치료는 획기적으로 발전하였다. 새로운 DMARD와 생물학제제의 개발과 더불어 질병 초기부터 적극적으로 관해를 목표로 치료함으로써 과거와는 비교할 수 없을 정도의 성과를 거두고 있다. 류마티스 관절염이 성인 인구의 1% 정도로 아주 흔한 질환은 아니므로 실제 의사들이 류마티스 관절염 치료에 익숙하지 않은 경우가 있지만 과거와 달리 많은 치료법의 발전이 있으므로 이에 대한 관심이 필요하다.

핵심용어: 류마티스 관절염; 비스테로이드성 항염제;
DMARD; 글루코코르티코이드; 스테로이드

REFERENCES

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Clinical Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis; 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
2. Bathon JM, Cohen SB. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Where the rubber meets the road. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 757-759
3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
4. Schur PH, Maini RN. Treatment of early, moderately active rheumatoid arthritis in adults. UpToDate Website. Available at: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=rheumart/15723&selectedTitle=1%7E150&source=search_result. Accessibility verified on July 21, 2010.
5. Wilske KR, Healey LA: Remodeling the Pyramid-a Concept Whose Time Has Come. *J Rheumatol* 1989; 16: 565-567.
6. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2008. Chapter 41, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; p634-643
7. Hawkey CJ: COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
8. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 173-179.
9. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b702.
10. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006; 33: 140-157.
11. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Korean Language Edition). 17th ed. McGraw-Hill; 2009. Chapter 316, Rheumatoid arthritis; p 2506-2516.
12. Hochberg MC, Silman AJ, eds. *Rheumatology*. 4th ed. London: Mosby; 2008. Chapter 42, Disease-modifying antirheumatic drugs 2:sulfasalazine; p437-447.
13. Kremer JM. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate Website. Available at: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=rheumart/5450&selectedTitle=6%7E151&source=search_result, Accessibility verified on July 21, 2010.
14. Hochberg MC, Silman AJ, eds. *Rheumatology*. 4th ed. London: Mosby; 2008. Chapter 44, Disease-modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide; p461-469.
15. Hochberg MC, Silman AJ, eds. *Rheumatology*. 4th ed. London: Mosby; 2008. Chapter 47, Other drugs in rheumatic disease; p487-493.
16. 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 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-768.
17. Small RE: Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate Website. Available at: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=rheumart/8827&selectedTitle=45%7E150&source=search_result#, Accessibility verified on July 21, 2010.
18. Nieman LK: Pharmacologic use of glucocorticoids. UpToDate Website. Available at: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=adrenal/12178&selectedTitle=2%7E150&source=search_result#, Accessibility verified on July 21, 2010.
19. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JA, Esselens G, Guillemin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovinsky J, Russel A, Saag KG, Svensson B, Westhoven R, Zeidler H, Bijlsma JW. EU-LAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-1567.



Peer Reviewers' Commentary

류마티스 관절염의 치료로 쓰이는 소염제, 항류마티스 약물, 스테로이드에 대한 전반적인 내용이다. 류마티스 관절염의 치료에서 최근 생물학적 제제가 많이 쓰이고 있지만 아직 일차치료 약물로 소량의 스테로이드, 소염제, 그리고 항류마티스 약물이 기본적으로 쓰인다. 이러한 약물에 대한 기초적인 이해는 류마티스 관절염 환자를 관리하고 향후 치료 방침을 세우는데 있어서 근간을 이루는데, 이 논문은 상기 약물을 체계적으로 정리한 좋은 논문으로 생각된다. 최근 유럽류마티스 학회의 권고사항에 의하면 일차적 치료로 스테로이드의 중요성이 강조되고 있으며, 불량한 예후를 가지거나 기존의 일차 치료에 실패한 환자에서 생물학적 제제와 항류마티스 약물의 복합요법이 권장되고 있다. 스테로이드와 항류마티스 약물에 대한 이해는 이러한 치료 계획을 수립하는데 자침이 될 수 있을 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]