

류마티스 관절염의 최신지견

Recent Advance in Rheumatoid Arthritis

고 혁 재 · 김 호 연 | 가톨릭의대 류마티스내과 | Hyeok Jae Ko, MD · Ho Youn Kim, MD

Department of Rheumatology, The Catholic University of Korea College of Medicine

E-mail : kohj8804@catholic.ac.kr · ho0919@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 657 - 664

Abstract

Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory, autoimmune disorder of unknown origins. Enhanced understanding of molecular pathogenesis has enabled the development of new biologic treatment that focuses on selective parts of immune system. Combined genetic and environmental factors in association with the risk of rheumatoid arthritis have received increased attention. Research undertaken on the longitudinal disease process and molecular pathology of joint inflammation has contributed to the development of new therapeutic strategies that promote early use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) with tight disease control and measurable treatment outcome. Such approach can be beneficial for control of inflammatory activity and joint destruction. We need to find out how to tailor the best individualized treatment in accordance with different cases.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Inflammation; DMARDs

핵심용어: 류마티스 관절염; 염증; DMARDs

서론

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)은 만성 염증성 자가면역 질환이다. 최근에 빠르게 병인 규명에 진전을 보이고 있어, 원인을 알 수 없는 증후군(syndrome)에서 치료 및 예방적인 목적으로 여러 위험인자들이 밝혀지면서 전신성 자가면역 질환의 하나로 자리잡고 있다. 최근 새롭게 밝혀진 병인에 대한 연구 결과로 인해 획기적인 치료 약제가 개발되고 있다. 그리고 질병의 초기에 적극적인 치료로 장기적인 관절 손상을 줄일 수 있게 됨으로써 최근 새롭게 사용되는 약제의 높은 비용이 환자화 의료진에게 문제가 되고 있다.

임상 양상과 분류

RA의 진단은 한 가지 확실한 임상적, 방사선학적, 또는 혈청학적 검사로 이루어지는 것이 아니라 다른 여러 류마티스 질환과 비슷하게 특징적인 임상증상, 검사소견, 방사선학 소견 등을 종합하여 진단을 하게 된다. 즉 1987년도에 미국류마티스학회에서 제정한 분류 기준(classification criteria)으로 다른 류마티스 질환과 감별하여 진단하게 된다(1). 이 기준은 임상 연구시 류마티스 환자 분류 기준으로 만들어졌지만 진단 기준으로도 사용된다(Table 1). 이 분류기준 7가지 중에서 류마티스 결절과 방사선 검사에서의 골 미란은 질병 초기, 즉 첫 1년에서 6개월 이전에는 잘 보

Table 1. ACR criteria for rheumatoid arthritis

1. Morning stiffness lasting at least 1h, present for at least 6 weeks
2. At least three joint areas simultaneously with soft-tissue swelling or fluid, for at least 6 weeks
3. At least one area swollen in a wrist, metacarpophalangeal, or proximal interphalangeal joint, for at least 6 weeks
4. Simultaneously involvement of the same joint areas on both sides of the body, for at least 6 weeks
5. Subcutaneous nodules seen by a doctor
6. Positive rheumatoid factor
7. Radiographic changes on hand and wrist radiographs (erosions or unequivocal bony decalcification)

A patient is said to have rheumatoid arthritis if he or she meets at least four criteria.
Patients with two clinical diagnoses are not excluded.

이지 않는다. 따라서 조기진단과 치료를 위해서는 보다 예민하고 새로운 기법의 분류기준과 검사가 필요하다고 본다.

RA를 이해하기 위해서는 RA의 장기적인 경과에 대한 이해가 필요하다(Figure 1)(2). RA의 적합한 유전자, 특이한 환경적인 요인이 병적인 면역반응과 항체형성을 활성화시킬 수 있다. 시간이 지나면서 관절외상이나 감염이 관절 부위의 면역반응에 의해 관절에 염증을 초래하여 질환의 발달에 영향을 줄 수 있다. 만약 이러한 염증이 만성화가 되고 RA 분류기준을 모두 만족하게 되면 결국 관절 파괴와 동반 이환을 증가를 가져오는 전신적인 합병증에 이르게 된다. 그러므로 최근 초기에 적극적인 치료가 많이 이루어지지만 여전히 류마티스 관절염은 임상적으로 중요한 만성 질환이고 여러 가지 합병증과 동반질환을 초래할 수 있다(3).

최근 효과적인 조기치료로 장기적인 류마티스 관절염의 경과는 많은 변화를 가져오고 있다. 따라서 이 질환의 임상적인 면도 변화가 오고 있는데 이전부터 문제가 되고 있는 관절 외 합병증인 아밀로이드증, 장막염, 공막염, 상 공막염, 피하 결절 등의 빈도가 감소하고 있다(4). 또한 장기적인 문제인 심혈관 질환이나 림프선암과 단기적인 문제인 통증이나 피로감에 대한 이해와 치료의 중요성이 강조되고 있다.

최근 RA의 예방이나 치료의 효과적인 전략을 위해서 RA를 나누어 구분하려는 시도가 있다. 이러한 분류 중 이전부터 있어왔던 것이 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)의 유무에 따른 분류이다. 그러나 최근에는 Anti-CCP

(cyclic citrullinated peptide)의 유무에 따라 나누는 경향이 증가하고 있다(5). Anti-CCP는 류마티스 인자에 비해 특이도가 높고 초기 질환의 진단적인 가치가 높다. 이러한 류마티스 인자와 Anti-CCP 양성인 환자군에서 관절 파괴나 관절 외 합병증 등의 이환율이 의미있게 증가하는 것으로 알려지고 있다(5).

RA의 자가면역 원인

RA는 몇 가지 유전자, 환경적 요인, 면역학적인 요인 등이 서로 연관되어 다양한 임상 양상을 일으키는 자가면역 질환이다. 특히 한 가지가 아닌 여러 유전자가 관여하는 복잡한 유전 질환의 일종이라고 말할 수 있다. RA를 유전 질환이라고 말할 수 있는 근거는 류마티스 관절염이 잘 일어나는 가족력이 이미 보고되고 있고, 일란성 쌍생아의 일치율이 이란성 쌍생아 보다 4배가 높고, 특정 유전자의 검출 빈도가 정상 대조군에 비하여 환자군에서 유의하게 높고, 유병률이 낮은 지역에서 높은 지역으로 이주하여도 여전히 유병률이 낮은 연구 결과들이 알려지고 있다(6).

최근 연구 결과들은 Anti-CCP 또는 RF 양성인 류마티스 관절염과 HLA-DR4의 B1 allele의 shared epitope들과 PTPN22 alleles 등과 같은 위험 유전자 등이 서로 관련이 있다는 자료들을 보이고 있다. 그리고 최근 새롭게 알려져 있는 환경적인 위험인자로는 흡연이 있다. 이러한 유전적 요인, 환경적 위험인자, Anti-CCP 또는 RF 양성인 류마티스 관절염과의 발병에 있어서 상호 연관성을 밝히는 연구가 현재 진행 중에 있다(7~9).

면역학적 병인 (Immunopathogenesis)

현재 사이토카인(cytokine)에 대한 여러 연구 결과를 보면 관절염증에서 tumor necrosis factor (TNF)의 결정적인 역할이 알려졌다(10). 비슷한 연구 결과에서 류마티스 관절염의 병인에서 interleukin 6 (IL-6), 그리고 최근 보고에 의하면 TNF- α , IL-6, IL-1 뿐만 아니라 IL-17이 RA 병인에

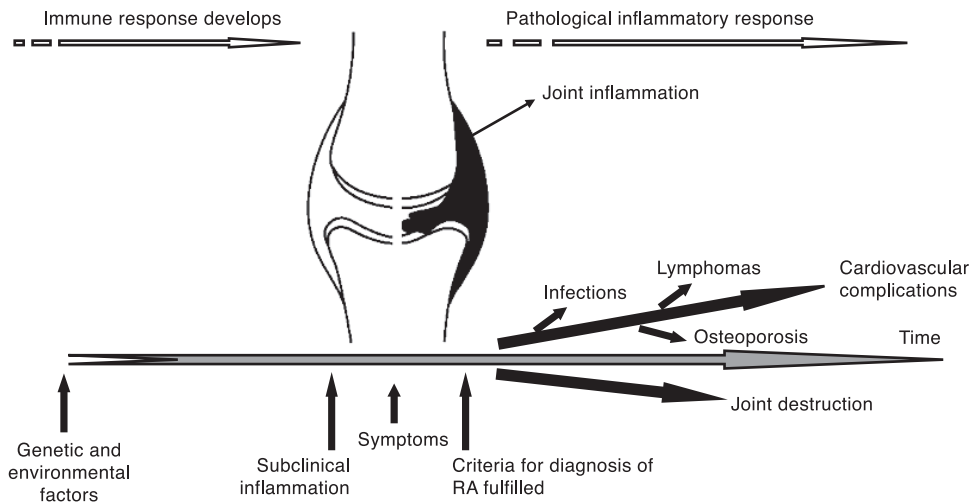


Figure 1. Longitudinal course of rheumatoid arthritis.

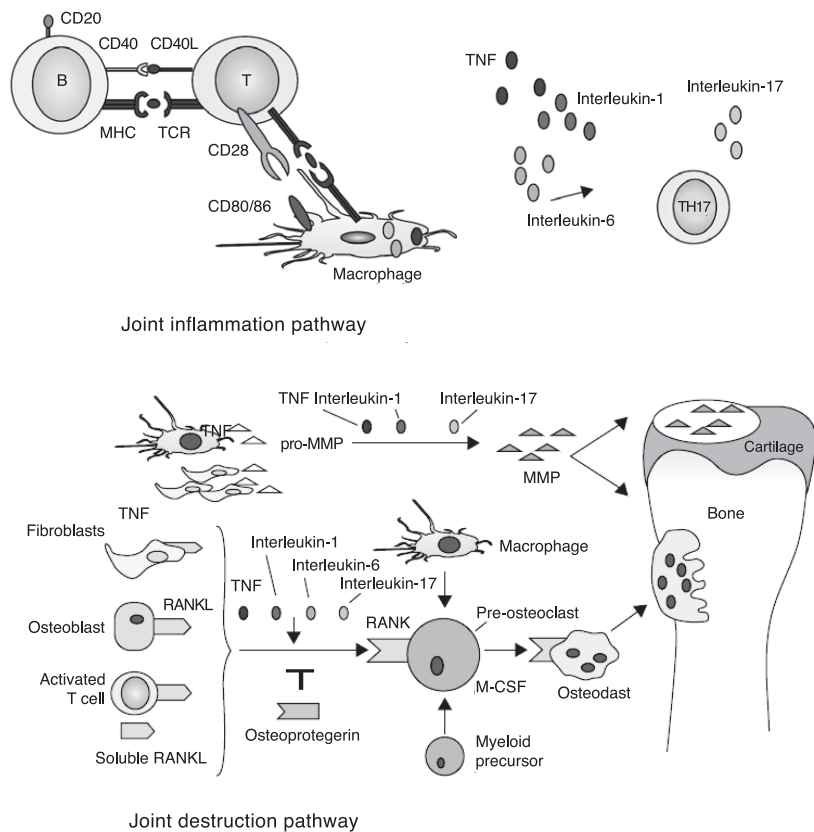


Figure 2. Immunological pathway of rheumatoid arthritis.

중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(11, 12). 대부분의 염증이 있는 활막에서 활성화된 T 림프구와 B 세포가 존재한다는 연구 결과(13)가 나오면서 이들 세포를 대상으로 하는 치료가 부분적인 염증 기전에 직접적으로 영향을 줄 수 있을 것이다. 관절 파괴와 관련해서는 이런 병인과 관련된 사이토카인들이 파골세포(osteoclast) 활성화를 일으키고 RANKL (receptor activator of NF κ B ligand)의 활성화와 함께 골파괴를 일으키게 된다(14, 15).

류마티스 관절염에서 관절의 염증기전은 Figure 2로 요약한다. 활막 염증 내부에서는 여러 다른 면역세포들이 서로 상호 작용을 하면서 존재하고 있다. 항원 제시 세포 (Antigen-presenting cell)가 T 세포 수용체(T-cell receptor, TCR)와 MHC의 상호작용에 의해 T 세포와 신호 전달을 하면 T 세포 활성화가 일어나는데, 이 때 CD28-B7 수용체 집단(CD80 /86)을 통한 co-stimulatory signal들이 꼭 필요하다.

B 세포는 항원 제시 세포의 능력과 항체 생성기능을 모두 가지고 있다. T 세포로부터의 신호와 면역 복합체로 인해 활성화된 대식세포(Macro-phage)는 TNF, IL-1, IL-6와 같은 여러 가지 염증촉진 사이토카인(proinflammatory cytokine)들을 형성하게 되고 결국 세포 접착분자들(cell-adhesion molecules)과 다른 사이토카인의 발현을 증가시킨다. 이 때 활성화된 T 세포는 T-helper 17 (Th-17) 세포와 같은 표현형을 나타낸다. Th-17세포는 IL-6 자극에 의존하고 IL-17을 생성한다. IL-17은 사이토카인 생성을 유도하고 MMP같은 효소 발생과 연골 파괴 촉진 등이 일어나고, 그 결과 골 파괴에 관련된 사이토카인인 TNF, IL-1 등이 증가하여 RANKL 등의 발현이 증가되어 뼈를 파괴하는 결과를 초래한다(16).

RA의 임상 경과(Outcome)

RA 환자의 성격처럼 인식되어져 왔던 피로감 “Fatigue”은 이 질환의 흔한 임상 경과 중의 하나이다. 피로감은 최근 염증촉진 사이토카인(특히 IL-6, IL-1)의 직접적인 효과에 의한 생리적 상태라고 알려졌다. 대뇌의 내피세포에 사이토

카인 수용체가 존재하고 프로스타글란딘(prostaglandin) 신호 체계를 사용하여 대뇌의 중추에 작용한다(17). 따라서 환자의 결과를 측정할 때 피로감은 꼭 확인해야 하고 최근 사이토카인 길항제(antagonist) 치료의 가장 초기의 긍정적인 효과 중의 하나가 피로감에 대한 긍정적인 효과이다(18).

골과 연골 파괴는 방사선학적으로는 골 미란과 관절 간격 감소로 나타나고 이는 RA의 중요한 임상 경과이며 이러한 관절 파괴는 때때로 질환의 경과 초기에 나타난다(19). 모두 염증과 부분적인 관련이 있지만 골 파괴와 연골 파괴의 기전은 서로 다르다(20). TNF, IL-1, IL-17같은 염증촉진 사이토카인들이 상승작용을 해서 섬유아세포(fibroblast)와 대식세포로부터 기질분해효소(matrix metalloproteinases, MMPs)의 분비에 역할을 한다. 이러한 기질분해효소는 연골의 세포의 기질 내에 있는 모든 중요 구조 단백질을 파괴시킬 수 있고 류마티스 관절염에서는 주로 MMP1, MMP3가 중요한 역할을 하고 있다.

류마티스 관절염은 부분적인 골 미란과 관절 주위 뿐만 아니라 전반적인 골 감소를 초래한다. 이 중 골 미란은 다음의 3가지 기전에 의존하여 발생하게 된다. 첫째 기전은 RANKL 자극에 의한 파골세포의 활성화이고, 둘째는 활성화된 T 세포의 파골세포에 대한 직접적인 작용이며, 셋째는 섬유아세포양 활막세포(fibroblast-like synoviocyte)의 판누스(pannus)조직에서의 활성화이다. 이러한 세 가지 기전에 대한 치료전략이 골 감소와 미란에 대응할 수 있는 약제 개발이 이루어지고 있다(21). 골 파괴 기전으로는 RANKL의 유혹 수용체(decoy receptor)인 osteoprotegerin과 RANKL의 불균형 조절이 결국 파골세포에 의한 골 파괴를 조절할 수 있게 된다. 연골 파괴와 이로 인해 동반되는 관절 간격 감소는 대부분 단백분해효소의 효과에 의존한다. 이러한 단백분해효소의 합성은 중요한 염증 초래 사이토카인들에 의해 유발될 수 있다(22). 이러한 연골과 골 파괴의 기전의 차이에 의한 임상적인 효과는 RANKL 억제제의 임상 2상 시험에서의 결과로 알 수 있다. 결과는 골 미란 예방에는 뛰어난 임상 효과가 보고되고 있다(23).

RA와 관련된 사망률의 증가는 최근 보고에 의하면, 대부분 심혈관 질환, 특히 허혈성 심질환으로 알려지고 있다(24,

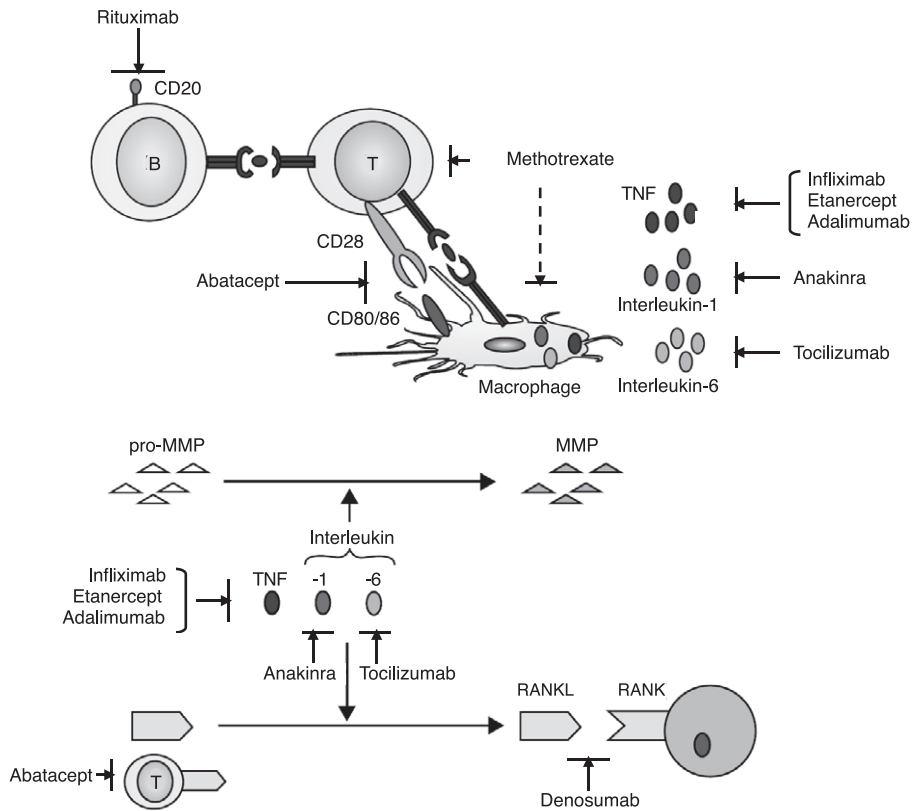


Figure 3. Mode of action of targeted treatments.

25). 즉 RA 환자들은 무증상 심장 발작(silent unrecognized heart attacks)과 돌발성 심인성 사망(sudden cardiac deaths)이 다른 일반 환자보다 많다(26). 류마티스 인자 또는 Anti-CCP Ab 양성을 보이면서 관절 외 증상을 보이는 환자에서 증가된 염증 반응이 심혈관 질환과 연관되어 있다고 할 수 있다.

RA의 평가

DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs)를 가장 적절히 사용하고 질환의 상태를 평가하기 위해 질환의 활성도, 기능 상태, 관절 손상 측정을 위한 타당하고 유용한 방법이 발달되었다. 질환의 활성도 평가에는 American College of Rheumatology response criteria, DAS

(disease activity score), European League Against Rheumatism response criteria 등이 이용된다. 기능상태 평가는 HAQ (health assessment questionnaire) for arthritis가 전통적으로 많이 사용된다. 관절 손상의 정도를 평가하는 방법은 단순 방사선 사진을 통한 양적인 측정이 아직까지 표준이다. 최근에 단순 방사선 사진보다 초음파나 MRI를 통해 보다 초기에 골 미란을 발견할 수 있다는 보고가 있다(27, 28). 따라서 골 파괴의 초기 징후를 평가하기 위한 새로운 기준이 앞으로 필요한 상태이다.

RA의 치료

최근 십년 동안 RA의 치료는 크게 다음 3가지 새로운 개념으로 변화가 있었다고 요약된다. 첫째는 가능한 빠르고

지속적인 염증의 감소가 치료의 열쇠라는 것이고, 둘째는 질환의 병인에서 특정한 분자 기전이 치료의 대상이 되었고, 셋째는 RA는 다양하고 유동적인 질환이므로 환자 개개인에 따라 다른 치료방법과 적절한 치료시점이 필요하다는 개념 등이다.

최근 연구 결과 초기에 적극적인 전통적 DMARDs를 이용한 치료가 관절 염증과 골 미란의 발생을 조절하기에 매우 유용하였다는 절대적인 증거를 제시하였다. 이러한 DMARDs에는 Methotrexate, sulfasalazine, hydroxy-chloroquine, leflunomide, glucocorticoid 등이 해당된다(29, 30). 이 중 Methotrexate는 최근에 가장 많이 사용되는 DMARDs로 다음과 같은 특성이 있다. ① 관절염 억제 효과는 4주에서부터 나타나고 최대 효과는 6개월째에 나타나고 이후 지속된다. ② 다른 약제에 비하여 순응도가 우수하다. ③ 장기간 치료하여도 약제의 내성이 없고 폐렴 등의 심각한 부작용이 적다. ④ 투약을 중지하면 대부분 관절염이 다시 재발한다. ⑤ 가장 흔한 부작용은 구내염과 간 효소 수치의 상승이다.

최근 특정 분자와 기전을 대상으로 한 치료가 발전하고 있다. 이 중 가장 처음으로 나온 것이 TNF 길항제이다. 현재 임상적 사용이 입증된 것으로는 infliximab (chimeric anti-TNF), etanercept (soluble TNF receptor), adalimumab (humanized anti-TNF) 등이 있다. 그 외 염증기전을 대상으로 한 생물학적 치료로 나온 것이 anakinra (human IL-1-receptor antagonist)이다. 하지만 임상적 효과는 TNF 길항제를 따라가지 못했다(12). Tocilizumab (monoclonal antibody against IL-6-receptor)은 일본에서 개발되어 임상적 효과가 입증되고 있으나 아직 세계적으로 상용화 되지는 않고 있으나 관절 염증과 골 미란을 감소시킨다고 알려져 있다(31). 최근에 또한 T와 B 세포를 대상으로 하는 치료 물질들이 입증되었다(32, 33).

Abatacept (CTLA4 Ig)는 T 세포 활성화에 필수적인 costimulatory signal을 억제한다. Rituximab (anti-CD20)은 Pre-B와 mature B 세포에 작용하여 치료효과를 나타낸다. 이 외에도 여러 단계의 다른 대상에 대한 치료 약제들이 개발중이거나 임상시험중이다(Figure 3).

현재까지 이러한 생물학적 치료제와 DMARD의 치료 결과는 환자에 따라 다양하다. 이러한 결과에 대한 정확한 기전은 아직은 알 수 없으나 최근 몇 가지 예비연구 결과에서 보면 관절 내에 TNF의 발현이 높은 환자에서 TNF 길항제의 반응이 가장 좋았고, 많은 양의 류마티스 인자와 anti-CCP Ab를 가지고 활막에 B 세포가 많은 환자에게 B 세포를 대상으로 하는 치료 약제(Anti-CD20 anti-body)가 좋은 효과가 있다는 보고가 나오고 있다 (34, 35).

TNF 길항제의 부작용으로는 주사부위 반응, 정맥주사시 반응, 결핵 등의 감염, 탈수조 질환, 심부전 및 림프종이 있을 수 있다. 결핵의 위험성 때문에 TNF 길항제 투여 전에 미리 tuberculin 검사를 해야 하며 양성으로 나오면 예방적 치료를 하는 것이 좋다. 우리나라에도 TNF 길항제 사용시 잠복결핵 치료지침을 만들어 사용하고 있다.

RA 치료에 있어 중요한 점을 요약하면 다음과 같다.

① 조기 치료가 가장 좋은 결과를 가져 온다: DMARDs를 가능한 발병 초기에 투여를 시작함으로써 최상의 치료의 기회를 확보할 수 있다. ② 목표를 정해서 치료하자: DAS28, HAQ 또는 다른 평가 방법을 사용하더라도 결국 목표는 질환이 완전히 없어지고 정상적인 관절 기능을 보이는 완치가 목표이다. ③ 관절 손상의 정도를 파악하자: 단순 수부 방사선 사진을 진단시부터 매년 시행하여 새로운 골 미란이나 관절 간격감소가 발생했는지 확인한다. 임상적인 상태 악화는 보이나 단순 방사선 사진에서는 정상이거나 변화가 없을 때에는 초음파나 MRI를 이용할 수 있다. 이전 사진에 비해 손상이 증가하고 임상적인 상태도 변하면 질환의 조절이 실패했다는 명백한 징후가 된다. ④ 최상의 치료약물 조합을 사용하자: 치료약물에 변화가 오면 반드시 질환의 활성도와 손상 진행 정도를 같이 기록해야 한다.

류마티스 관절염 치료의 궁극적인 목표는 염증을 조절하여 통증을 감소시키고 관절 손상을 예방하거나 늦추며, 관절 기능을 최대한 유지함으로써 삶의 질을 향상시키는 데 있다. 류마티스 관절염은 단계를 거치며 진행을 하므로 각 병기에 따라 치료의 방법 또한 결정되어 진다. 그러나 개개인에 따라 질병의 진행 속도, 과정, 정도가 다양하므로 치료는 달라져야 한다.

결 론

RA는 양측에 다발성으로 관절 활막에 발생하는 만성적인 자가 면역성 염증 질환이다. 대부분 수 년에 걸쳐서 관절의 파괴를 가져오며 특히 연골의 비가역적 손상을 초래하여 관절의 기능 저하를 가져온다. 이로 인해 삶의 질이 감소하고 환자의 수명을 단축시킬 수도 있다. RA는 특히 활동기에 있는 젊은 연령에서 많이 발생하므로 이에 따르는 노동력의 손실, 경제적 손실 그리고 많은 의료비는 사회적인 손실이다.

RA의 치료는 지난 10년간 의학의 발전과 생물학적 제제 개발과 같은 다양한 치료법의 발달로 인해 과거보다 나은 치료성적을 보이고 있다. 하지만 아직까지 이러한 치료를 가장 적절한 환자에게 가장 효과적인 시기에 적용하는 치료법이 정립되어 있지 않다. 또한 환경적인 위험인자인 흡연에 대한 임상적인 예방활동이 아직까지는 그다지 적극적이거나 충분하지 않은 실정이다. 또한 이러한 위험요소에 대한 연구도 아직 충분치 않은 상태이다.

현재 우리나라에서는 항 TNF- α 제제같은 생물학적 약제에 대한 건강보험 지원은 아직 미흡한 상태이다. RA가 만성 질환임에도 불구하고 다른 나라와는 달리 우리나라에서는 현재 TNF 길항제에 대한 보험허용 시기는 최대 51개월로 제한되어 있다. RA는 조기진단과 효과적인 치료를 통해 관절 변형 등 신체적인 불구를 예방하여 환자 개인의 삶의 질 향상 뿐만 아니라 사회적인 생산성을 증가시키고 장기적인 의료비를 감소시켜 사회적 관련 비용과 부담을 절감할 수 있다. 따라서 RA에 대한 치료 약제 보험관련 규정의 재정비가 필요한 실정이다. 특히 류마티스 환자들의 대부분인 70~80%는 여성으로 상대적으로 재정적인 여건이 나쁘기 때문에 효과적인 치료 방법에 환자들의 접근을 높일 수 있는 정책적인 지원과 배려가 절실하다.

참고문헌

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- Lars K, Anca IC, Stephen P. Rheumatoid arthritis: Seminar. *Lancet* 2009; 373: 659-672.
- Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 885-906.
- Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DG. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 920-923.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1587-1593.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 30-37.
- lee AT, Li W, Liew A. The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun* 2005; 6: 129-133.
- Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3433-3438.
- Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 867-875.
- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-247.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 619-626.
- Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 879-896.
- Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999; 97: 188-196.
- Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 144-150.
- Gravallese EM, Manning C, Tsay A. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250-258.
- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
- Ek M, Engblom D, Saha S, Blomqvist A, Jakobsson PJ, Ericsson-Dahlstrand A. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001; 410: 430-431.
- Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 287-293.

19. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417-426.
20. Redlich K, Hayer S, Ricci R. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419-1427.
21. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1410-1414.
22. Rengel Y, Ospelt C, Gay S. Proteinases in the joint: clinical relevance of proteinases in joint destruction. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 221.
23. Cohen SB, Dore RK, Lane NE. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-1309.
24. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13: 841-845.
25. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562-2571.
26. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-411.
27. Freeston JE, Conaghan PG, Dass S. Dose extremity-MRI improve erosion detection in severely damaged joints? A study of long-standing rheumatoid arthritis using three imaging modalities. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1538-1540.
28. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2103-2112.
29. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-1291.
30. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360-3370.
31. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A. Effect of interleukin-6 receptor inhibitor with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
32. Kremer JM, Westhovens R, Leon M. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N Engl J Med* 2003; 349: 1907-1915.
33. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-2581.
34. Wijnbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pre-treatment TNF α expression in the synovium. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1139-1144.
35. Teng YK, Levarht EW, Hashemi M. Immunohistochemical analysis as a mean to predict responsiveness to rituximab treatment. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3909-3918.



Peer Reviewers' Commentary

본 종설은 류마티스 관절염의 진단, 병태생리 및 새로운 면역학적 치료 등에 대한 최근의 연구 성과들을 소개하고 있다. 류마티스 관절염은 골 손상 및 관절 변형 뿐만 아니라 전신 증상을 일으키는 만성 염증성 자가면역질환으로서 조기 진단 및 조기 치료가 매우 중요한 질환이다. 성공적인 류마티스 관절염 치료를 위해서는 발병 초기에 발생하는 골 손상을 막아야 하며, 최근에는 그동안의 연구 성과들을 응용하여 개발된 여러 가지 생물학적 제제들이 적극적으로 임상에서 사용되고 있다. 본 논문에서는 류마티스 관절염 발병에 관여하는 이상면역반응을 설명하면서 현재 류마티스 관절염 치료에 쓰이고 있는 infliximab, etanercept, adalimumab 등 종양괴사인자(TNF) 억제제, IL-6 수용체를 차단하는 tocilizumab, T 세포 활성화를 차단하는 abatacept, B 세포를 억제하는 rituximab 등의 작용 기전을 소개하고 있다. 특히 최근 소개된 류마티스 관절염의 신약들은 효과면에서 이전 약제에 비해 월등하고, 특히 골관절 파괴 예방에 초점을 맞추고 있다. 그러나 이런 약제의 부작용 역시 간과할 점이 아니며 많은 임상 경험을 통해 적절한 치료 가이드라인과 약제 선택이 필요할 것으로 보인다.

[정리: 편집위원회]