

## 류마티스관절염 치료에서 종양괴사인자억제제 사용에 대한 고찰

중앙대학교 의과대학 내과학교실

송 정 수

= Abstract =

### Review of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Rheumatoid Arthritis

Jung-Soo Song, M.D., Ph.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea*

Advanced knowledges of cellular and molecular biology led to the development of therapies of rheumatoid arthritis (RA). The introduction of biologic agents into clinical practice has had a profound effect on the current management of RA. These agents can rapidly enhance functional status and inhibit the progression of joint damage from the disease.

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are the representative biologic agents for the treatment of RA. Their clinical efficacy and safety were revealed through many clinical trails. Novel TNF inhibitors and other biologic agents for the treatment of RA are developing continuously. Promising biologic agents such as TNF inhibitors have become an important part of treatment armamentarium for RA, although they have some side effects and problems to be solved. These agents may contribute to achieve the sustained remission and eventually cure of RA. Currently available TNF inhibitors in Korea include etanercept, infliximab and adalimumab.

This review article introduces past, present, and future of the TNF inhibitors and suggests guidelines for the proper use of them on RA.

---

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, Treatment, Tumor necrosis factor inhibitors, Biologic agents

---

< 접수일 : 2007년 2월 19일, 심사통과일 : 2007년 3월 5일 >

※ 통신저자 : 송 정 수

서울특별시 동작구 흑석동 224-1

중앙대학교병원 류마티스내과

TEL : 02) 6299-1409, Fax : 02) 825-7571, E-mail : drsong@cau.ac.kr

## 서 론

류마티스관절염이 난치병이나 불치병이라는 인식이 우리나라 국민들에게 조금이나마 줄어들기 시작한 것은 불과 몇 년 전부터이다. 여기에는 류마티스내과 의사들의 끊임없는 연구와 헌신적인 진료가 가장 큰 공헌을 하였지만, 분자생물학 등의 기초의학의 발전, 류마티스관절염의 조기 진단방법의 개발, 다양한 종류의 항류마티스제제의 개발, 생물학적 제제의 도입, 질병 초기부터 강력한 치료를 시작하는 파라다임의 변화 등이 중요한 역할을 하였음을 부정할 수 없다. 류마티스관절염의 치료를 위해 새로 개발된 약물 중에 가장 대표적인 것이 바로 생물학적 제제(biologic agents)이고 그 중에 가장 많이 개발되고 사용되는 약물들이 종양괴사인자억제제(tumor necrosis factor inhibitors)이다.

생물학적 제제란 그 동안 축적된 기초의학의 발전을 바탕으로 한 위에 이루어진 생물학적 기법을 이용하여 만든 유전자적으로 재조합된 단백질 제제로 염증성시토카인(proinflammatory cytokine)들의 기능을 차단하거나 항염시토카인(anti-inflammatory cytokine)들의 기능을 증대시켜 침범된 조직의 염증과 파괴를 억제하는 역할을 하는 물질이다 (1,2). 꾸준한 생명공학의 발전에 의해 1990년대 후반에 얻어진 생물학적 제제의 개발은 과거 1940년대 후반의 스테로이드, 1980년대 중반의 methotrexate (MTX)의 도입과 더불어 류마티스관절염 치료의 파라다임을 바꾸는 혁명적인 사건으로 기록되고 있다.

기존의 류마티스관절염 치료 약물이 임상에서의 경험적 근거에 의해 발전된 사실에 비하면 이런 생물학적 제제는 최근까지 밝혀진 이 질병의 복잡한 병태생리의 과학적 근거를 배경으로 개발하기 시작한 첫 번째 약물로 볼 수 있다. 생물학적 제제의 특징을 한마디로 표현하면 표적치료(targeted therapy)다. 즉, 질병을 유발하거나 악화시키는 병적인 물질을 찾아 표적으로 삼고 그 활성을 선택적으로 억제하거나 차단하는 약물이다. 1990년대부터 이러한 질병의 병태생리에 관여하는 중요한 물질들이 연구되기 시작하였고, 1998년부터는 생물학적 제제라는 새로운 이름의 약물로 창조되어 임상에 사용되기 시작

하였고 여러 연구에서 기존의 항류마티스제제에 반응하지 않는 심한 류마티스관절염 환자에게서 극적인 치료 효과를 보였다.

우리나라에서는 현재까지 etanercept (Enbrel<sup>®</sup>)가 생물학적 제제로는 국내에서 최초이자 유일하게 한국 식품의약품안전청(식약청)으로부터 류마티스관절염의 치료로 승인을 받아 사용되고 있다. 또한 조만간 infliximab (Remicade<sup>®</sup>)과 adalimumab (Humira<sup>®</sup>)이 한국 식약청으로부터 류마티스관절염의 치료제로 허가를 받고 시판될 예정이다. 그 이외에 golimumab, certolizumab pegol 등과 같은 약물들이 연달아 개발되면서 류마티스관절염의 치료에 사용되는 종양괴사인자억제제들이 많아지고 이들을 주로 사용하는 류마티스내과 의사들이 임상에서의 사용을 위해 이들 약물에 대한 구체적인 지식이 필요하게 되었다.

따라서 여기에서는 약물 사용의 근거가 되는 류마티스관절염에서 시토카인의 역할과 치료에 사용되는 다양한 종류의 종양괴사인자억제제의 전반적인 소개와 사용 방법, 부작용, 주의사항 등에 대하여 최신 자료를 이용하여 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 류마티스관절염에서의 시토카인의 역할

시토카인은 세포와 세포 사이의 화학적 매개물로 작용하여 세포의 성장과 분화, 조직의 치유와 재형성, 그리고 면역반응을 조절하는 과정에 관여하는 단백질 또는 당단백질로 현재까지 약 150여 가지 이상의 다양한 시토카인들이 발견되고 있다. 이들은 다른 세포뿐만 아니라 자신들을 생산하는 세포들에게도 광범위하고 다양한 효과를 나타낸다. 정상적인 생리 작용에서 시토카인은 염증반응의 강도, 성상, 기간 등을 조절함으로써 항상성(homeostasis)을 유지하는데 중요한 역할을 한다 (3).

류마티스관절염에서 시토카인은 염증반응의 과정에서 세포의 활성도를 조절한다. 시토카인은 염증을 증폭시키는 역할뿐 아니라 염증을 차단하는 역할까지 다양한 기능을 가지고 있다. 종양괴사인자-알파(TNF- $\alpha$ ), 인터루킨-1 (IL-1), 인터루킨-6 (IL-6)은 염증을 촉진시키는 염증성 시토카인의 역할을 하고 인터루킨-4 (IL-10)와 인터루킨-10 (IL-4)은 염증을 감소

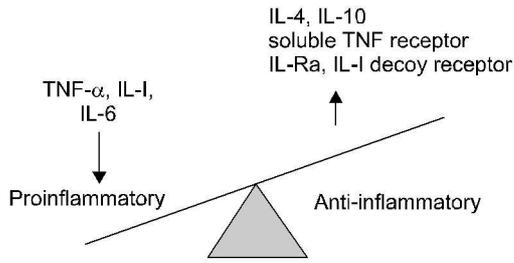


Fig. 1. Key cytokines in rheumatoid arthritis.

시키는 항염세포인자의 역할을 한다 (3). 류마티스관절염에서 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6이 중요한 역할을 한다는 사실은 다음과 같은 세 가지 증거가 입증해 주고 있다. 첫째, 침범된 관절 내에 이러한 세포인자들이 많이 발견되고 이들은 염증성 호중구와 단핵구의 유입을 증진시킨다 (4,5). 둘째, 염증이 진행되는 활막의 세포들이 아교질분해효소(collagenase)와 스트로멜리신(stromelysin)과 같은 단백분해효소의 생산을 자극하여 조직을 변성시킨다 (6). 셋째, 이 세포인들은 무기력이나 피로 같은 전신 증상을 유발한다.

류마티스관절염 환자에게서 수용성 TNF- $\alpha$  수용체, IL-1 수용체 길항제(IL-1 Ra), 수용성 IL-1 수용체 등과 같은 TNF- $\alpha$ 와 IL-1에 대한 자연내부억제제(natural endogenous inhibitor)들이 발견되고 있는데 이들은 TNF- $\alpha$ 와 IL-1의 생물학적 기능을 억제하는 역할을 한다. 정상인에게서는 염증성 세포인자, 항염 세포인자, 자연내부억제제 사이에 균형이 이뤄져 염증 반응이 일어나지 않지만 이 물질들 중 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 등이 상대적으로 과도하게 증가되어 그 균형이 깨지면 염증이 발생된다(그림 1). 따라서 이 세포인자들의 불균형을 정상화하는 것이 류마티스관절염의 치료 방법의 표적 중 하나이다. 그 이외에도 다양한 생물학적 기법을 이용한 치료 약물들이 개발 중이다(표 1) (7).

## 2. 종양괴사인자

종양괴사인자에 대한 연구는 이미 100여 년 전부터 종양 및 패혈증 환자를 주 대상으로 시작되어왔다. 대식세포, B와 T 림프구를 포함한 면역세포와 비면역세포, 그리고 다양한 종양세포에 의해 생성되는 종양괴사인자는 정상적인 생리적 염증반응과 후천성

Table 1. Biological interventions investigated in rheumatoid arthritis

Cell surface-directed therapy
Anti-CD3 mAb, anti-CD4 mAb, anti-CD5 mAb, anti-CD7 mAb, anti-CD20 mAb (rituximab), anti-CD25 mAb, anti-CD28 mAb, anti-CD52 mAb, IL2 fusion protein, anti-ICAM-1, CTLA-4Ig (CD86 binding)
Cytokine targeted therapy
TNF antagonists (mAb, soluble TNF receptor)
IL-1 receptor antagonist
IL-6 antagonist (mAb against IL-6 or IL-6 receptor)
Administration of cytokines (IL-4, IL-10, IFN, and IFN- $\beta$ )
Tolerance induction
Application of antigens (collagen II, HCGP-39)
T cell or T cell receptor vaccination
Interference with T cell activation (CTLA-4Ig)
Inhibition of chemokines
Inhibition of complement activation
High dose intravenous immunoglobulins
Plasmapheresis, immunoadsorption column
Autologous bone marrow transplantation

CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen-4, ICAM: intracellular adhesion molecule, IFN: interferon, Ig: immunoglobulin, IL: interleukin, mAb: monoclonal antibody, TNF: tumor necrosis factor

및 선천성 면역에 중요한 역할을 담당한다 (3). 그러나 류마티스관절염과 같은 염증성 질환에서 종양괴사인자가 부적절하게 많이 생산될 경우에는 그 이름에서 알 수 있듯이 면역 체계의 다양한 세포를 활성화시켜 세포독성 효과를 유발하고 염증, 조직 파괴, 장기 손상 등의 병적인 반응들이 일어난다 (8). 종양괴사인자의 주요 생물학적 작용은 다음의 세 가지로 요약될 수 있다. 첫째, 다양한 형태의 세포에서 성장, 분화, 대사를 조절하고 둘째, 지방분해를 자극하고 지방세포에 존재하는 지질단백 지질분해효소(lipoprotein lipase) 활성을 억제하고 간내 지방형성(hepatic lipogenesis)을 자극하여 악액질(cachexia)을 유발하고 셋째, 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다 (9).

종양괴사인자는 유리형(free form)으로 존재하기도 하고 세포막에 결합된 형태(membrane-bound form)로 존재하기도 한다. 이 두 가지 형태의 종양괴사인자

는 매우 강하게 세포의 염증 반응을 유발하고 조직 내의 질병상태를 촉진시킨다. 세포막에 결합된 종양괴사인자는 세포대 세포 접촉을 통해 세포독성과 염증효과를 나타내며, adamalysin이라고 불리는 종양괴사인자전환효소(TACE)에 의해 세포막에서 유리형으로 떨어져 세포 밖에 존재하게 된다. 종양괴사인자는 혈중에서 두 가지 수용체, 즉 TNF type I 수용체(p55) 또는 TNF type II 수용체(p75)와 결합하여 생물학적 활성을 나타낸다 (10).

임상적으로 볼 때 과잉 생산된 종양괴사인자는 류마티스관절염 환자의 대식세포를 자극하여 염증반응을 증폭시키는 염증성 매개체(proinflammatory mediator)를 생산하고, 혈관내피세포에서 부착분자를 발현하게 하여 더 많은 염증세포들이 염증이 일어난 부위로 모일 수 있도록 하며, 섬유아세포로 하여금 단백분해효소를 생산하게 하여 연골, 뼈, 인대 등에 손상을 입혀 질병을 악화시킨다 (11).

### 3. 종양괴사인자억제제

종양괴사인자억제제의 역사는 그리 오래되지 않았다. 1992년 3월에 처음으로 종양괴사인자억제제를 사용하여 류마티스관절염을 치료하였고 1994년도에 속임약-대조시험(placebo-controlled trial)을 처음으로 시도하였다. 그 후 급속도로 연구가 진행되어 1998년 11월에 etanercept가 미국 식약청으로부터 류마티스관절염의 치료제로 최초로 승인받아 상용화되어 판

매되기 시작한 후 infliximab과 adalimumab 등이 시판되고 있으며(표 2), 기존 약물의 효과와 부작용을 개선한 새로운 약물들이 개발되고 있다.

종양괴사인자억제제의 적응증은 일반적으로 methotrexate (MTX)와 같은 항류마티스 약물을 사용함에도 치료반응이 만족스럽지 못한 활성 류마티스관절염에 사용된다. 그러나 종양괴사인자억제제는 MTX를 사용하지 않았던 환자들에게 더 치료 효과가 좋다는 보고가 많다 (12-18).

환자 개인별로 볼 때 종양괴사인자억제제에 대한 치료 반응은 다양하게 나타난다. 이는 질병의 활성도와 이에 상응하는 구조적 손상, 질병에 의한 삶의 질에 대한 영향, 질병에 의해 발생된 증상과 후후가 환자 개인에 따라 다르기 때문이다. 또한 중요한 요소는 약물에 대한 감수성, 효과의 발현양상, 부작용 등이 또한 다르기 때문이다. 다양한 종류의 종양괴사인자억제제 사이에도 각각의 구성물질, 구체적인 작용기전, 약리기전, 생물학적약제학적 성질(biopharmaceutical properties) 등이 다르다.

여기에서는 현재 사용 중이거나 개발 중인 여러 종류의 종양괴사인자에 대해 살펴보겠다.

**1) Etanercept:** Etanercept는 IgG<sub>1</sub>의 Fc portion (rh TNFR:Fc)에 접합되어 있는 수용성 p75 (type II) TNF- $\alpha$  수용체로 dimeric 형태로 존재하면서 종양괴사인자의 수용체 부위에 강한 친화력으로 결합하여 종양괴사인자의 작용을 경쟁적으로 억제하여 효과를

**Table 2.** Characteristics of TNF inhibitors for treating rheumatoid arthritis

Agent	Specificity	Structure	Mechanism of action	Half-life
Etanercept	Soluble and membrane-bound TNF and lymphotoxin- $\alpha$	Dimeric fusion protein: human TNF receptor connected to Fc portion of human IgG1	Binds soluble and cell-bound TNF, thereby inhibiting the interaction of TNF with cell-surface TNF receptors	4 days
Infliximab	Soluble and membrane-bound TNF	Chimeric mouse/human monoclonal antibody to TNF	Binds soluble and cell-bound TNF, thereby preventing interaction with cell-surface TNF receptors	8~9.5 days
Adalimumab	Soluble TNF	Human monoclonal antibody to TNF	Binds TNF, thereby preventing interaction with cell-surface TNF receptors	11~13.7 days

TNF: tumor necrosis factor, Fc: constant region fragment, IgG1: immunoglobulin G1

나타내는 가장 먼저 류마티스관절염 치료제로 승인을 받고 사용된 생물학적 제제로 반감기는 약 4일이다 (19).

Etanercept는 1998년 11월에 미국 식약청으로부터 류마티스관절염 치료에 최초의 생물학적 제제로 승인되었고, 우리나라에서는 2003년 10월에 한국 식약청으로부터 류마티스관절염의 치료로 승인을 받아 2003년 12월부터 사용되기 시작하였다. Etanercept는 가장 먼저 개발되고 시판된 중양과사인자억제제이기 때문에 그 효과와 안전성을 확인하기 위한 임상시험은 다른 약물들에 비해 많은 편이다. 기존의 항류마티스제에 반응하지 않는 234명의 불응성 류마티스관절염 환자들을 대상으로 처음 시도된 속임약-대조 시험에서 etanercept 투여 6개월 후 ACR 20, 50, 70 반응률은 각각 59%, 40%, 15%였고 이 효과는 5년 이상 지속되었다 (20). 또한 etanercept를 투여한 환자의 약 1/3에서 스테로이드 투약을 중단할 수 있었고 건강평가설문에서 현저한 증상의 호전을 볼 수 있었다 (21). 2004년에 발표된 TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) 연구에서는 etanercept나 MTX를 단독으로 투여한 환자군에 비해 etanercept와 MTX를 병합투여한 환자군에서 52주 후에 ACR 20, 50, 70 반응률이 85%, 69%, 43%로 나타나 더 우수한 임상적 효과를 보였고 방사선적 손상의 진행도 유의하게 준 결과를 보였다 (22).

현재까지 우리나라에서 사용되는 적응증은 두 가지 이상의 항류마티스제에 치료 효과가 불충분한 중등도 또는 심한 류마티스관절염, 강직척추염, 건선관절염 환자에게 사용할 수 있다 (23). 류마티스관절염의 경우 우리나라 건강보험심사평가원에서 제시한 구체적인 투여인정기준은 1987년에 개정된 미국류마티스학회의 분류기준에 적합해야하고, 적혈구침강속도가 28 mm/hour 이상 또는 C-반응단백이 2.0 mg/dL 이상, 아침강직시간이 45분 이상 지속되어야 하고, 활성대관절 수 4개 이상을 포함하여 총 활성관절 수가 20개 이상이 되어야 보험적용이 되면서 투여할 수 있다. 소아의 경우 다발적으로 진행되는 중증의 만성적 활동성 류마티스관절염 환자(4~17세)로서 5개 이상의 부종 관절이 있으면서 동시에 3개 이상의 압통 또는 운동제한 관절이 있어야 한다. 그

리고 MTX를 포함한 두 가지 종류 이상의 항류마티스제(다만 MTX 사용이 불가능한, 간질환 혹은 신부전 등의 경우에는 MTX를 제외한 두 가지 종류 이상의 항류마티스제 사용)로 6개월 이상(각 3개월 이상) 치료하였으나 치료효과가 미흡하거나, 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한 환자에게 보험적용이 되면서 최대 27개월 동안 투여할 수 있다 (23).

성인 류마티스관절염 환자에게 etanercept를 투여하는 방법은 이전에는 25 mg을 72시간에서 96시간의 간격을 두고 일주일에 2회 피하주사하는 것만 인정되었지만 2006년 12월 19일 이후에는 50 mg을 일주일에 한 번 피하주사하는 방법도 인정되었다. 4세에서 17세의 다관절성 소아류마티스관절염 환자의 경우에는 1회에 0.4 mg/kg (1회 최대 용량 25 mg)을 72시간에서 96시간의 간격을 두고 일주일에 2회 피하주사한다 (19).

속임약-대조시험에서 발생된 부작용을 살펴보면 가려움증, 통증, 부종, 발적 등의 주사부위 부작용이 37%로 가장 많이 나타났고 감염 35%, 두통 17%, 비염 12%, 어지럼증 7%, 구역질, 복통, 소화불량, 구토, 구강궤양 등의 소화기계 부작용이 10% 정도 발생되었다. 그 이외에 보고된 부작용들은 일반 인구와 같은 비율로 나타난 악성종양, 5% 이하에서 나타났고 임상적인 의미가 없었던 항etanercept항체의 발생, 항핵항체(11%), 항dsDNA항체(3~15%) 양성 등이 있고 기타 드문 부작용으로는 울혈심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심부정맥혈전증, 혈전정맥염, 담낭염, 췌장염, 위장관 출혈, 윤활낭염(bursitis), 다발근육염, 뇌허혈, 우울증, 다발성 경화증, 호흡곤란, 폐색전증, 막성 토리롱궤염(membranous glomerulonephritis) 등이 있다. Etanercept나 그 산물에 과민반응의 기왕력이 있거나, 심한 감염, 만성 감염, 당뇨병이 조절되지 않는 환자, 수술을 앞둔 환자, 패혈증 환자에게는 사용 금기이다.

Etanercept를 투여할 때 고려해야 할 사항은 다음과 같다. Infliximab과 달리 etanercept는 단독으로 투여할 수 있고 MTX와 같이 투여할 수도 있다. 치료도중 중증 감염이 발생되면 etanercept 치료를 중단해야한다. Etanercept를 투여하는 도중 사백신의 접종은 가능하나 생백신은 불가능하다. Varicella virus에

감염된 경우에는 일시적으로 etanercept의 사용을 중단하고 면역글로불린을 이용한 예방적 치료를 고려해야 한다. 장기간의 동물실험에서 발암성의 증거는 없었다. 동물실험에서 생식능력에 장애를 보이지 않았으며 전반적인 생식독성을 보이지 않았다. 임신 안전도(pregnancy category)는 B로 동물실험에서 모체 독성, 배아독성, 또는 기형발생이 나타나지 않았다. 그러나 이 약이 혈중에서 검출되지 않을 때까지는 6개월이 걸리므로, 이 약을 마지막으로 사용한 후 최소한 6개월까지 피임해야 한다. Etanercept가 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러나 많은 약물들이 모유로 분비되므로 수유모에게 사용할 경우에는 주의를 기울여야 한다. 65세 이상의 고령환자에서 etanercept 대한 유효성 및 안정성이 그보다 더 젊은 환자와 비교해서 차이가 없었으나 일반적으로 노인환자는 감염의 위험이 높으므로 주의해서 사용해야 한다. 사람에게서 etanercept의 과량 투여를 결정짓는 최대 용량은 정해지지 않았다. 다만 원숭이를 대상으로 사람 용량의 30배까지 투여하였으나 이상 소견은 없었다 (19). 소아에서의 효과와 안전성에 대한 임상연구자료도 많이 확보되어 있어 소아 류마티스관절염에서도 안전하게 사용할 수 있다. MTX에 반응하지 않는 소아 류마티스관절염 환자 69명을 대상으로 한 임상시험에서 etanercept를 3개월 이상 투여한 환자군에서 74%의 치료반응을 보이고 심각한 부작용은 없었다 (24). 이 연구에 참여한 환자들의 투여기간을 2년 이상으로 연장한 임상시험에서도 43명의 환자 중 81%의 환자에서 좋은 치료반응을 보였고 심각한 부작용의 발생은 없었다 (25).

**2) Infliximab:** Infliximab은 1999년 11월에 미국 식약청으로부터 류마티스관절염 치료제로 승인받은 중양피사인자억제제로 중양피사인자에 대한 키메라(사람-쥐) IgG<sub>1</sub> 단클론항체로서 이 항체의 불변부위(constant region)는 사람 단백질로, 가변부위(variable region)는 쥐 단백질로 구성되어있다. 이 약물은 수용성(soluble)과 막성(transmembrane) 형태의 중양피사인자에 강한 친화력을 가져 중양피사인자가 그 수용체와 결합하는 것을 억제하여 중양피사인자의 생물학적 작용을 억제하는 작용기전을 갖는다. 이 약물의 반감기는 8~9.5일이다 (26).

우리나라에서 infliximab은 강직척추염에 대한 치

료제로 한국 식약청의 승인을 받아 사용되고 있지만, 류마티스관절염의 치료제로는 외국과는 달리 식약청의 승인을 받지 못해 건강보험에 적용을 받지 못하고 있다. 그러나 2007년 3월부터는 한국 식약청의 승인과 함께 건강보험적용이 될 예정으로 환자의 경제적 부담을 많이 줄일 수 있게 되었다.

이 약물의 효과와 안전성을 시험한 대단위 임상시험으로 가장 대표적인 것은 ATTRACT (the Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant therapy) 시험이다 (27). 이 임상시험에서 ACR 20%, 50%, 70% 반응범주(response criteria)를 비교해 볼 때 infliximab+MTX군(주당 15 mg)이 속임약+MTX군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 증상의 호전은 투여 2주 후부터 시작되어 102주 후까지 지속되었다. 단순 방사선 검사에서 손가락, 손목, 발가락 관절의 골미란 정도를 비교하여 구조학적 손상을 54주 후와 102주 후에 비교한 결과 구조적 손상이 진행되지 않은 결과가 나왔다. 건강평가설문서(HAQ)로 평가한 신체기능반응(physical function response)에서 infliximab+MTX군이 속임약+MTX군에 비해 임상적으로 현저한 호전을 보였다. 또 다른 infliximab+MTX 임상시험에서 infliximab+MTX군은 속임약+MTX군에 비해 ACR 20% (17% : 42%), 50% (8% : 21%), 그리고 70% (2% : 10%) 반응범주에서 유의한 차이를 보여 infliximab의 우수한 효과를 반영하였다.

조기 류마티스관절염 환자에 대해 infliximab을 사용한 대단위 임상시험으로는 2006년 3월에 발표된 ASPIRE (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) 시험이 있다 (28). 이 시험에서는 초기의 활동성 류마티스관절염 환자 1,004명 중에서 MTX와 위약을 사용한 환자군, infliximab 3 mg/kg와 MTX, infliximab 6 mg/kg와 MTX를 함께 사용한 환자군으로 4 : 5 : 5의 비율로 무작위 분류하여 방사선적 변화와 적혈구침강속도, C반응단백 등의 임상적 변화를 평가하였다. 그 결과 MTX만 단독으로 사용한 환자군에서는 방사선적으로 관절 손상이 진행되었으나 infliximab과 MTX를 함께 사용한 환자군에서는 방사선적 관절 손상이 거의 발견되지 않아 infliximab이 질병의 진행을 효과적으로 억제함을 증명하였다.

2006년 11월 24일에 열린 대한류마티스학회 추계 학술심포지엄에서 발표된 “한국인 활동성 류마티스관절염 환자에서 인플릭시맷의 유효성과 안정성”이라는 제목의 위약대조, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험에 따르면 시험약 투여 후 첫 번째 평가시점인 2주째에 질환 활동성의 증상과 징후가 감소되기 시작하였으며 이는 30주의 추적관찰 기간 동안 지속되었고, 22주까지의 치료기간과 30주 추적관찰 기간 동안 infliximab으로 치료받았던 환자들은 전반적으로 심각한 부작용이 나타나지 않았고, 임상시험 치료기간 동안 별 문제가 없었다. 따라서 MTX 치료에 반응하지 않는 활동성 류마티스관절염 환자들에게 이 질병의 증상과 징후를 감소시키는데 긍정적인 효과를 볼 수 있었다. 또한 infliximab으로 치료받은 환자군 중에서 결핵에 걸린 환자가 한 명도 발생하지 않아 한국 식약청의 지침에 따라 중앙괴사인자역제제의 잠재결핵검사(PPD검사와 흉부 X선 검사)를 실시하고 잠재적 결핵환자로 판단된 환자를 적절하게 예방적 치료를 한다면 결핵감염의 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있다는 희망을 보여주었다 (29).

류마티스관절염의 만성 합병증인 심혈관계의 죽상동맥경화증은 류마티스관절염의 사인에 중요한 역할을 한다. 최근에 나온 연구에서는 1년 이상 infliximab으로 치료받은 류마티스관절염 환자 7명에서 혈관내피세포의 기능이 향상된다는 보고와 (30) infliximab 치료가 부작용자의 발현에 유익한 효과가 있다는 보고가 있어 (31) 장기간의 infliximab 치료가 죽상동맥경화증으로 인한 심혈관계 합병증을 예방하는 데도 도움이 될 것으로 보인다.

여러 임상시험을 통해 가장 효과가 좋아 현재 추천되고 있는 infliximab의 투여 방법은 다음과 같다. 처음에 3 mg/kg를 3시간 이상에 걸쳐 정맥 점적주사하고 2주 후와 6주 후에 추가로 3 mg/kg를 정맥 점적주사, 그 후 매 8주마다 3 mg/kg를 정맥 점적주사한다. 주사 전에 혈압, 맥박, 체온을 측정하고 주사 중에 혈압과 맥박을 30분마다 측정하고 주사 중에 발열, 오한, 두드러기, 발진 등의 급성 주사 반응이 나타나면 항히스타민제, 해열제, 스테로이드, epinephrine 등을 사용하여 증상을 경감시킨다. 증상이 심하면 주사를 일시 중단하거나 주사 속도를 늦추고 관찰한 후 증상이 없어지면 다시 주사하고 증상이

지속되면 주사를 중단한다.

Infliximab 치료 중 다양한 부작용이 나타날 수 있으며 때로는 치명적인 부작용이 나타날 수 있다. 인두염, 비염, 상기도감염, 요로감염, 폐혈증, 결핵, 침습성 진균감염, 기회 감염 등의 다양한 감염이 생길 수 있고, 두드러기, 가려움증, 오한, 저혈압, 고혈압, 호흡곤란, anaphylaxis, 지연과민(delayed hypersensitivity) 등의 급성 주사반응이 19%에서 나타났다는 보고가 있다. 또한 두통이나 말이집탈락질환(demyelinating disease) 등의 신경계 증상이나 구역질, 구토, 설사, 소화불량, 복통과 같은 소화기계 부작용이 나타날 수 있다. 루푸스 유사 증후군이나 항핵항체와 항dsDNA항체 양성(49%, 10%)인 경우도 나타날 수 있다. 악성종양(림프종), 유방암, 흑색종, 직장암, 편평세포암, 기저세포암, 범혈구감소증 등과 기타 발진, 어지럼증, 발열, 기침, 관절통, 요통, 흉통의 보고도 드물게 있다 (32). 그러므로, 쥐 단백질이나 그 산물에 과민반응의 기왕력이 있는 환자, 급성 감염, 심한 감염, 심한 울혈성 심부전(NYHA class III/IV) 환자는 사용의 금기가 되고 사용할 때 주의를 요하는 경우는 만성 감염성 질환이 있거나 재발성 감염의 병력이 있는 환자 등이다 (32).

Infliximab을 투여할 경우 고려해야 할 사항으로는 사람항인자형항체(human anti-idiotypic antibody) 또는 항키메라항체(antichimeric antibody)가 약 40%에서 나타나기 때문에 이러한 면역반응을 줄이고 약효 지속기간을 연장시키기 위해 저용량의 MTX (7.5 mg/wk)와 병용투여해야 한다. MTX 병용투여로 항키메라항체의 발생률은 감소하나 완전히 없어지지 않는다는. 질병 재발 후 infliximab으로 재치료하였을 때 치료 반응의 효과와 반응 기간은 줄었지만 질병의 활성도가 지속적으로 감소되는 것을 관찰할 수 있었다. 잠복결핵감염을 판단하기 위해 결핵피부반응검사(Mantoux test)를 시행해야 하며 만약 잠복결핵감염이 존재한다면 이를 먼저 치료한 후 infliximab을 사용해야 한다. 치료 도중 중증 감염이 발생되면 infliximab 치료를 중단한다.

동물실험에서 생식능력에 장애를 보이지 않았으며 전반적인 생식독성을 보이지 않았다. 임신 안전도는 B로 쥐를 이용한 동물실험에서 모체독성, 배아독성, 또는 기형발생이 나타나지 않았다. 그러나 이 약이

혈중에서 검출되지 않을 때까지는 6개월이 걸리므로, 이 약을 마지막으로 치료한 후 최소한 6개월까지 피임해야 한다. Infliximab이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바가 없으므로 수유를 권장하지는 않는다. 소아에게 기존의 치료에 반응하지 않는 중등도에서 중증의 크론병 환자에게는 infliximab을 사용할 수 있으나 소아 류마티스관절염, 소아 췌양성 대장염, 소아 건선에서는 그 효과와 안전성을 입증한 대규모의 임상시험은 없다 (32). 소아 강직척추염에서는 그 효과와 안전성을 보인 소규모의 증례와 (33) 임상시험이 보고되었으나 (34), 소아 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 소규모의 임상시험에서는 infliximab의 효과와 안전성을 보고한 논문들도 있고 (35,36) 그렇지 않은 논문도 있어 (37) 앞으로 소아 류마티스관절염에 infliximab을 사용하려면 대규모의 임상시험이 필요할 것으로 보인다.

ATTRACT 임상시험에서 65세 이상의 류마티스관절염 환자에 대한 유효성 및 안전성이 더 젊은 환자와 비교해서 차이가 없었으나 일반적으로 노인환자는 감염의 위험이 높으므로 주의해서 사용해야 한다 (27). 독성실험으로 동물에게 단일용량으로 20 mg/kg까지 과량투여된 적이 있으나 독성은 나타나지 않았다. 과량으로 투여된 경우에 환자에게 이상반응 또는 유해반응의 증상, 징후가 있는지 관찰하고 즉시 적절한 대응요법을 시행한다. 약은 냉장온도(2~8°C)에서 보관하며 얼리지 말아야 한다. 다른 임상시험에서는 용량을 3 mg/kg에 반응하지 않는 환자에게 10 mg/kg까지 증량하여 투여하는 경우가 있었다. 어느 환자에게서 3 mg/kg의 용량에 반응하고 어느 환자에게서 10 mg/kg에 반응하는지는 알 수 없었다 (32).

**3) Adalimumab:** Adalimumab은 phage display와 면역글로불린 chain-shuffling 기술을 이용하여 제조된 최초의 온전히 사람단백질로 재조합된 IgG<sub>1</sub> (fully human recombinant immunoglobulin G<sub>1</sub>) 항종양괴사인자-알파 단클론항체로 그 작용기전은 다음과 같다. Adalimumab은 수용성과 막성 형태(soluble and membrane form)의 종양괴사인자에 강한 친화력을 가지며 종양괴사인자가 그 수용체와 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하여 종양괴사인자의 생물학적 작용을 억제한다. 이 약물의 반감기는 11~13.7일이다 (38,39). 쥐

단백질과 사람 단백질로 구성된 키메라항체인 infliximab과 달리 온전히 사람단백질로 재조합된 IgG<sub>1</sub> anti-TNF- $\alpha$  단클론항체이므로 면역발생력이 없어 MTX 병합투여와 상관없이 이에 대한 항체가 거의 발생되지 않는다 (40,41).

Adalimumab은 류마티스관절염의 치료제로 2002년 12월에 미국 식약청의 승인을 받았고 2003년 9월에 유럽의약기관(EMA)의 승인을 받았다. 2005년 10월에는 조기류마티스관절염의 치료제로도 미국 식약청의 승인을 받았다. 강직척추염과 건선관절염의 치료제로도 미국과 유럽에서 승인받고 사용되고 있다. 우리나라에서는 류마티스관절염의 치료제로 2006년 7월에, 건선관절염과 강직척추염의 치료제로는 2006년 11월에 한국 식약청의 승인을 받았고 2007년 3월 이후 국내에 시판될 예정이다.

류마티스관절염 환자를 대상으로 한 이 약물의 대단위 임상시험연구는 etanercept나 infliximab에 비해 많지는 않다. 효과와 안전성을 확인하기 위한 이 약물의 대표적인 임상시험은 2003년 1월에 발표된 ARMADA (Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) 시험이다 (42). 이 연구에서는 MTX에 반응하지 않는 불응성 류마티스관절염 환자에게 adalimumab과 MTX를 함께 투여한 환자군과 MTX와 속임약을 투여한 환자군을 비교한 연구로 속임약, adalimumab 20 mg, 40 mg, 80 mg을 이 주에 한 번씩 피하주사하고 결과를 비교하였다. 24주 후 ACR 20 반응은 속임약군에서 14.5%였고 adalimumab을 투여한 군에서는 각각 47.8%, 67.2%, 65.8%였고 ACR 50 반응은 각각 31.9%, 55.2%, 42.5%였고 ACR 70 반응은 40 mg군에서 26.9%, 80 mg군에서는 19.2%로 속임약군에 비해 유의한 효과를 보였다. 부작용을 비교해 보았을 때 adalimumab과 MTX를 함께 투여한 환자군과 MTX만 단독으로 투여한 군 사이에 부작용 발현 빈도의 차이는 없었다. 2006년 6월에 발표된 ARMADA 4년 연장 임상시험에서도 adalimumab과 MTX를 4년 동안 사용하였을 때 심각한 부작용의 발생이 더 증가하지 않고 스테로이드와 MTX의 사용량을 줄였음에도 불구하고 임상적인 관해가 지속적으로 유지된 것을 확인할 수 있었다 (43).

현재 권장되는 약물투여 방법은 adalimumab 40

mg을 2주일에 한 번씩 피하주사하며 adalimumab 단독 또는 MTX와 병합하여 사용한다.

Adalimumab 치료 중 다양한 부작용이 나타날 수 있으며 때로는 치명적인 부작용이 나타날 수 있다. 가장 흔하고 중요한 부작용은 감염이다. 그 중 결핵이 가장 중요하고 그 외에 곰팡이감염 등 다양한 기회감염이 발생할 수 있다. 따라서 adalimumab 치료 전에 반드시 잠복결핵에 대한 검사와 치료가 필수적이다. 예방주사가 필요한 경우, 사백신은 접종이 가능하지만 생백신의 접종은 하지 않는다. Adalimumab을 투여한 후 율혈심부전이 발생되거나 악화된 경우가 발생되었으므로 이 환자들에게는 사용하지 않도록 한다. 705명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 부작용을 보면 상기도감염 17%, 부비동염 11%, 주사부위 통증 12%, 두통 12%, 발진 12%, 구역질 9%, 요로감염 8%, 복통 7%, 독감 7%, 요통 6% 등으로 나타났다. 림프종이나 피부암 등의 악성종양이 속임약군에 비해 다소 많이 발생한다. 범혈구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증 등의 혈액학적 부작용과 adalimumab에 대한 과민반응, 말이집탈락질환 등이 드물게 보고되었다. 다른 생물학적 제제 중 하나인 anakinra 또는 다른 종류의 종양괴사인자억제제와 함께 사용하면 중증 감염의 발생을 증가시키므로 병합투여하지 않는다 (38).

치료 도중 중증 감염이 발생되면 이 약물 치료를 중단한다. 동물실험에서 생식능력에 장애를 보이지 않았으며 전반적인 생식독성을 보이지 않았다. 임신 안전도는 B로 원숭이를 이용한 실험에서 모체독성, 배아독성, 또는 기형발생이 나타나지 않았다. Adalimumab이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바가 없으므로 이 약물의 치료 중에는 수유를 권장하지 않는다. 소아에게 안정성 여부는 알려진 바가 없으므로 소아에 사용은 권장하지 않는다. 65세 이상의 노인에게서 효과는 65세 미만의 환자와 비교해 떨어지지 않지만 중증감염이나 악성종양의 발생은 증가되므로 노인에게 사용할 때에는 이에 대한 주의를 기울여야 한다. Adalimumab에 과민반응의 기왕력이 있는 환자, 급만성 감염, 심한 감염, 활동성 감염, 국소 감염, 심한 율혈성 심부전 환자는 사용할 수 없다 (38).

**4) Golimumab (CNTO 148):** Golimumab은 infliximab

을 개발한 Centocor사가 fully human monoclonal antibody로 새로 개발한 종양괴사인자이다. 이는 infliximab의 일부분이 쥐 단백질로 구성되어 있어 이에 대한 항키메라항체(anti-chimeric antibody)가 발생한다는 단점을 극복하기 위해서 개발하였다. 그러나 이미 adalimumab이 fully human monoclonal antibody로 시판 중에 있고, adalimumab에 비해 효과와 안정성 면에서 더 낫다는 증거는 없는 것으로 보이며 단지 또 하나의 fully human monoclonal antibody로서만 의미가 있을 것으로 보인다.

2006년 미국류마티스학회 학술대회에서 발표된 내용을 보면 MTX에 반응이 없는 활동성 류마티스관절염 환자 172명을 MTX와 함께 속임약군, golimumab 50 mg을 4주마다 피하주사한 군, golimumab 50 mg을 2주마다 피하주사한 군, golimumab 100 mg을 4주마다 피하주사한 군, golimumab 100 mg을 2주마다 피하주사한 군 등 5군으로 나누어 그 효과와 안정성을 평가하였다. 그 결과 시험 16주와 52주에 golimumab을 투여한 4군은 MTX만 사용한 속임약군에 비해 ACR 20, ACR 50, ACR 70에서 유의한 효과를 보이고 이 효과는 52주까지 지속되었으며 임상시험과 관련되어 심각한 결핵, 림프종, 사마귀 같은 심각한 부작용은 보고되지 않았다 (44). 이 결과는 2005년 미국류마티스학회 학술대회에서의 발표와 비슷하다 (45). 그럼에도 불구하고 대단위의 임상시험에서 그 효과와 안정성이 증명되어야 할 것으로 보인다.

Golimumab의 장점으로는 4주에 1회의 피하주사로 투약하거나 3개월에 한 번씩 정맥주사로 투여할 수 있도록 개발되었기 때문에 환자에게 보다 편리한 용법을 제공할 수 있다. 현재 외국의 여러 나라에서 다기관 임상시험을 시행하고 있으며 우리나라의 일부 대학병원에서도 임상시험이 진행 중이다.

**5) Certolizumab pegol (CDP-870, Cimzia®):** Certolizumab pegol은 영국의 Celltech 회사에서 개발한 종양괴사인자억제제로 류마티스관절염과 크론병, 궤양성 대장염 등과 같은 다른 만성 염증성 질환의 치료를 목표로 하고 있다. 이 약물은 polyethylene glycol (PEG)이 부착된 사람 항종양괴사인자- $\alpha$ 항체 Fab' 분절(engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody Fab' fragment that is linked chemically to PEG)이다. 부착된

PEG 때문에 반감기가 약 14일로 비교적 길어 한 달에 한 번 피하주사로 투여할 수 있다 (46). 기존의 약물에 잘 반응하지 않는 난치성 류마티스관절염 환자 36명을 대상으로 한 이중맹검 속임약-대조 임상시험에서 certolizumab pegol을 투여한 환자군에서 ACR 20과 ACR 50에서 통계적으로 유의한 효과를 보였고 심각한 부작용의 발생도 없었다 (47). 현재 임상시험이 계속 진행 중이며 조만간 해외시장에서 시판될 예정이다.

**6) tgAAC94:** 이 약물은 TNFR:Fc 유전자에 대한 cDNA를 함유하는 adeno-associated virus vector로 새로 개발된 종양괴사인자억제제로 관절강 안으로 주사하도록 개발된 약물이다. 2006년도 미국류마티스학회 연례학술대회에서 발표된 연구에서 41명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 관절주사를 한 결과 심각한 부작용이 없이 좋은 효과를 보였다 (48). 이 약물이 장기적으로 많은 환자들에게 효과를 보인다면 지속적으로 염증이 진행되는 관절에 대한 치료 선택의 폭을 넓힐 수 있는 기회가 될 것이다.

**7) AME-527:** 피하주사로 투여하는 새로운 온전히 사람단백질로 제조된 단클론항체 형태의 종양괴사인자억제제인 이 약물은 18명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 일주일에 한 번 10 mg씩 1년 동안 피하주사한 임상시험에서 효과와 안정성을 보여 주었지만 (49), 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 효과와 안전성을 시험하는 임상시험이 이루어져야 할 것으로 보인다.

#### 4. 종양괴사인자억제제의 교체와 병합요법

한 가지 종양괴사인자억제제를 사용한 후 효과가 나타나지 않거나 부작용이 발생된 경우에 다른 종류의 종양괴사인자억제제로 바꾸어 투여한 결과 효과와 부작용에서 좋은 결과를 보여 준 임상시험이 많으므로 etanercept에서 infliximab으로 또는 infliximab에서 etanercept로의 교체사용은 권장된다 (50,51). 하지만 우리나라 건강보험 심사평가원 규정은 종양괴사인자억제제의 교체 사용을 금지하고 있다. 따라서 한 가지의 종양괴사인자억제제로 치료가 실패하거나 부작용이 발생되어 더 이상 그 약물을 사용하지 못하여 건강상태가 절박해진 환자들을 위해서는 이 규정을 가급적 빠른 시일 내에 고쳐야 할 것이다.

한편 MTX를 포함한 항류마티스약물끼리의 병합요법은 근래 류마티스관절염 치료의 황금률로 당연히 시행해야 하지만, 현재까지 종양괴사인자억제제들을 포함한 생물학적 제제끼리의 병합요법은 효과가 더 증가되지 않으면서 중증감염과 같은 부작용의 발생은 더 증가되기 때문에 피해야한다 (19,32,38,52).

#### 5. 해결해야 할 과제

그 동안 발생되었던 다음과 같은 다양한 문제들이 해결되지 않는 한 종양괴사인자억제제들이 류마티스관절염의 표준 치료로 널리 사용되기는 어려울 것이다. 이러한 생물학적 제제들이 즉각적인 효과가 좋게 나타났지만 10년 이상 장기적으로 사용할 때도 같은 효과를 유지할 수 있는 것인가 하는 문제에 대한 해답은 아직 나오지 않았다. 또 언제까지 사용해야 하는지, 실제로 류마티스관절염을 완치시킬 수 있는지에 대한 해답도 아직 나오지 않았다. 대한류마티스학회지 2006년 3월호 종설에서 이미 언급한 바와 같이 종양괴사인자들은 공통적이고도 다양한 부작용을 나타낼 수 있다 (53). 지금도 논란의 여지가 있지만 장기간 종양괴사인자억제제를 사용한 후 감염이나 종양 발생에 위험이 높지 않다고 아직 보장할 수 없다 (54,55). 만일 독성이나 부작용이 나타난다면 이를 조기에 발견할 수 있는 방법을 개발해야 할 것이다. 또한 이 제제도 기존의 항류마티스제제와 마찬가지로 치료 반응이 좋은 환자나 그렇지 않은 환자들이 있다. 약 20~40%의 환자들은 종양괴사인자억제제에 치료반응이 없다는 보고가 있다 (56). 이런 차이를 생물학적으로 설명할 수 있어야 한다.

의료경제 면에서 볼 때 보험에 적용이 된다 하더라도 종양괴사인자를 비롯한 생물학적제제의 비용이 너무 비싸기 때문에 장기간 사용하는 환자들에게 과연 비용-효과 면에서 만족을 할 수 있는지 의문이다. 이 제제의 사용 적응이 질병의 진행을 완전히 막는 목적으로 사용을 해야 하는지 아니면 단순히 심한 증상을 호소하는 환자의 증상을 완화하는 목적으로 사용을 해야 하는지도 결정되어야 할 것이다. 얼마나 오랜 기간을 사용하여야 확실한 효과를 보면서도 부작용 발생의 빈도를 줄일 수 있는지에 대한 과학적 근거도 제시되어야 할 것이다. 또한 이 제제를

질병의 초기의 치료에 먼저 사용할 것인지 어느 정도 진행이 된 다음에 사용할 것인지를 결정해야 할 것이다.

일부 연구에서는 좋은 결과를 보였지만 (57,58), 종양괴사인자억제제가 류마티스관절염 환자에게 심뇌혈관계 질환의 발생을 줄일 수 있는지 확인하는 것도 장기적으로 해결해야 할 과제이다. 그리고, 간염을 앓고 있는 환자는 물론 B형이나 C형 간염바이러스의 무증상 보균자에게도 안전하게 사용할 수 있는지도 역시 검증되어야 할 것이다. 또한 우리나라와 같이 특히 결핵의 유병률이 높고, 이미 결핵을 치료받은 많은 사람에게서나 결핵의 과거력이 없음에도 불구하고 결핵피부반응검사가 양성으로 나타날 때 이런 생물학적 제제의 사용 여부도 검증이 되어야 할 것이다. 종양괴사인자억제제 치료와 관련된 결핵에 대한 대처에 대해서는 더 자세한 논의가 필요하다.

## 결 론

류마티스관절염의 치료에 있어서 종양괴사인자억제제를 비롯한 생물학적 제제가 도입된 것은 최근의 일이며 장단기적으로 증상이 심한 환자와 조기 류마티스관절염 환자들에게 그 효과가 기존의 치료방법에 비해 상당히 우수하다는 것이 입증되고 있다.

류마티스관절염의 치료에서 이러한 종양괴사인자들의 개발은 고혈압 치료의 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitors)나 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 고콜레스테롤혈증 치료의 스타틴 제제, 만성 골수백혈병 치료의 이마니티브(imanitinib, Gleevec<sup>®</sup>), 골다공증 치료에서 비스포스포네이트 등과 같이 불과 몇 년 전까지 황금률(gold standard)처럼 믿고 있었던 질병 치료의 틀과 목적을 근본적으로 변화시키는 영향력이 사건으로 볼 수 있다. 이러한 새로운 약물의 출현으로 인해 류마티스관절염 환자들은 물론 류마티스내과 의사들도 더욱 다양한 치료의 선택을 갖고 희망과 기대로 부풀어 있다. 또한 질병의 병인, 경과, 예후에 대해 더 많은 지식을 갖게 되고 이에 따라 질병의 활성도를 평가하는 방법도 개선되었다.

현재까지 전 세계에서 류마티스관절염의 치료 목적으로 효과와 안전성을 인정받은 종양괴사인자억제제는 etanercept, infliximab, 그리고 adalimumab 등의 세 종류이다. 이들의 효과와 안전성은 여러 임상시험에서 이미 증명되었다. 또한 종양괴사인자억제제 이외에 B 세포 활성억제제(B cell ablation agent)인 rituximab (MabThera<sup>®</sup>)도 난치성 류마티스관절염의 치료제로 한국 식약청의 승인을 받았다. 인터루킨-1 억제제(interleukin-1 inhibitor)인 anakinra (Kineret<sup>®</sup>)와 2005년 9월에 미국 식약청으로부터 류마티스관절염 치료제로 허가를 받은 T-세포 공동 촉진 조절제(T-cell costimulation modulator)인 abatacept (Orencia<sup>®</sup>)도 해외에서 류마티스관절염의 치료에 사용되고 있고 조만간 국내에도 들어올 전망이다. 인터루킨-17 차단제(interleukin-17 blocking agent)인 tocilizumab, CD20에 대한 사람 단클론항체인 ocrelizumab, BLYS의 수용체인 TACI에 대한 면역글로불린인 atacicept, 또 다른 B 세포 조절제인 TRU-015와 BR3-Fc, CD20에 대한 또 다른 사람 단클론항체인 HuMax와 그 이외에 다양한 생물학적 제제의 개발이 진행되고 있으므로 가까운 미래에 이러한 생물학적 제제를 이용하는 방법이 류마티스관절염의 가장 희망적인 치료가 될 것임을 의심할 여지는 없다.

그러나 종양괴사인자억제제를 비롯한 생물학적 제제가 탁월한 효과에도 불구하고 나타날 수 있는 다양한 부작용의 잠재적 위험성과 예측하지 못한 반응 때문에 투여 전에 환자들에게 효과와 부작용에 대해 충분히 설명하고 투여동의서(informed consent)를 받기를 권장한다 (59).

향후 국내에서 종양괴사인자억제제의 사용이 보편화된다면 그 치료반응과 부작용에 대한 조사가 더욱 광범위하게 이루어져야 할 것이다. 또한 이를 바탕으로 부작용을 최소화하고 효과를 증대시킨 새로운 제제들이 개발된다면 이들 종양괴사인자들을 비롯한 생물학적 제제들이 류마티스관절염으로부터 많은 환자들을 해방시켜 지속적인 관해뿐만 아니라 완치까지도 바라볼 수 있도록 해 주기를 기대한다.

## REFERENCES

- 1) Cush JJ, Kavanaugh AF. Biologic interventions in

- rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:797-816.
- 2) Fox D. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:437-44.
  - 3) Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a primer for clinicians. 2nd ed. Thousand Oak (CA), Amgen, 2000.
  - 4) Chikanza IC, Kingsley G, Panayi GS. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  during active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:600-6.
  - 5) Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  but not tumor necrosis factor  $\beta$  in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
  - 6) Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:145-9.
  - 7) Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-33.
  - 8) Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
  - 9) Zhang M, Tracey KJ. Tumor necrosis factor. In: Thompson A, ed. the cytokine handbook. 3rd ed. p. 517-48, San Diego, Calif: Academic Press, 1998.
  - 10) Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- $\alpha$  from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
  - 11) Saklatvala J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986;322:547-9.
  - 12) Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2004;18:121-39.
  - 13) Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
  - 14) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
  - 15) Smolen JS, Han C, Bala M, Maini R, Kalden J, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-30.
  - 16) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive, rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
  - 17) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
  - 18) Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy - a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
  - 19) Enbrel<sup>®</sup> [package insert]. Seattle, WA: Immunex Corporation; 2002.
  - 20) Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
  - 21) Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002;46:2553-63.
  - 22) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
  - 23) 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제) 개정 고시(보건복지부 고시 제2006-33호, 06.5.1 시행). <http://>

- //www.hira.or.kr/cms/rf/rfe/stdinfo\_01/1185585\_1238.html. 건강보험심사평가원, 2006.
- 24) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
  - 25) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
  - 26) Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
  - 27) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
  - 28) Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
  - 29) 유대현, 박성환, 송관규, 박 원, 조철수, 송영욱. 한국인 활동성 류마티스관절염 환자에서 인플릭시맵의 유효성과 안정성. *대한류마티스학회지* 2006; 13(Suppl 2): S39-S47.
  - 30) Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor -  $\alpha$  antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-50.
  - 31) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:373-9.
  - 32) Remicade<sup>®</sup> [package insert]. Malvern, PA: Centocor, Inc; 2006.
  - 33) Schmeling H, Horneff G. Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2004;24:173-6.
  - 34) Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2103-8.
  - 35) Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-7.
  - 36) Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-9.
  - 37) Katsicas MM, Russo RA. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:545-8.
  - 38) Humira<sup>®</sup> [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2003.
  - 39) Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D, Robert A, Kamen R. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7 [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):S57.
  - 40) Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):ii70-3.
  - 41) van de Putte LBA, Salfeld J, Kaymakcalan Z. Adalimumab. In: Morelang LW, Emery P, eds. TNF-inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. Martin Dunitz, London, 2003:71-93.
  - 42) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
  - 43) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37.
  - 44) Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate: a phase II, randomized,

- double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. 2006 ACR/ARHP Annual Science Meeting; November 15, 2006; Washington DC, Presentation 2123.
- 45) Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Subcutaneous injection of CNTO 148 compared with placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, dose-ranging trial. 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; November 12-17, 2005; San Diego, CA. Presentation 1921.
- 46) Kaushik VV, Moots RJ. CDP-870 (certolizumab) in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5: 601-6.
- 47) Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DG, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology* 2002;41:1133-7.
- 48) Mease P, Wei N, Fudman E, Kivitz A, Hobbs K, Anklesaria P, et al. A phase 1/2 clinical study of intra-articular administration of a recombinant adeno-associated vector containing a TNF- $\alpha$  antagonist gene in inflammatory arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 70th Annual Meeting; November 11 ~ 15, 2006; Washington, DC. Presentation 925.
- 49) Tutuncu ZN, Boyle D, Breitmeyer J, Kavanaugh A. AME-527, a fully human monoclonal antibody to TNF- $\alpha$  is well tolerated and reduces signs and symptoms of rheumatoid arthritis (RA). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 70th Annual Meeting; November 11 ~ 15, 2006; Washington DC, Presentation 936.
- 50) Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1098-102.
- 51) Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: 795-800.
- 52) Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. (20000223 Study Group.) Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
- 53) 허민영, 신동혁, 김태환. 강직성척추염의 치료. *대한류마티스학회지* 2006; 13: 1-9.
- 54) Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
- 55) Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
- 56) Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.
- 57) Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447-50.
- 58) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:373-9.
- 59) Furst DE, Breedvelt FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (Suppl III):iii2-5.