대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 16, No. 3, September, 2009
DOI:10.4078/jkra.2009.16.3.204

□ 원 저 □

# 한국인 류마티스관절염 환자의 특성 - 단일 기관 코호트 연구

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

**김윤정 · 최찬범 · 성윤경 · 이혜선 · 배상철**

**= Abstract =**

## Characteristics of Korean Patients with RA: A Single Center Cohort Study

**Yun Jung Kim, Chan-Bum Choi, Yoon-Kyoung Sung, Hyeseon Lee, Sang-Cheol Bae**

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

**Objective:** The aim of this study is to describe the general characteristics and potential susceptibility genes of a large cohort of Korean rheumatoid arthritis (RA) patients.

**Methods:** After giving consent, the patients were invited to undergo a structured interview and clinical examination that were performed by rheumatologists and a specially trained research nurse. When appropriate, the information obtained by interview was supplemented by information from the patient's medical record. We reviewed the genetic studies for the subjects in the Hanyang RA cohort to investigate the genetic characteristics of Korean RA patients.

**Results:** The mean age of the Hanyang RA cohort was 51.6±12.4 years, and 88.1% were women. The unemployment rate was 19.6%, and 52.2% of the patients had limitation of everyday life or their work life. The mean age at the time of disease onset was 41.0±12.9 years and the duration from disease onset to initiation of treatment was 23.6±57.1 months. The smoking rate of the Hanyang RA cohort was 16.8%, and 30.8% of the patients were exposed to passive smoking. Total joint arthroplastys were performed in 158 (10.3%) patients, and the most common operation site was the knee. On the review of the genetic studies for the Hanyang RA cohort, the representative susceptibility genes for the development of RA were *HLA-DRB1, PADI4, STAT*4 and *TRAF1-C5*.

**Conclusion:** This data of Korean RA patients can be used as the preliminary data for important

＜접수일 : 2009년 7월 28일, 수정일 : 2009년 8월 7일, 심사통과일 : 2009년 8월 8일＞

※통신저자 : 배 상 철
서울시 성동구 행당동
한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과
Tel : 02) 2290-9203, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

본 연구는 일부 보건복지가족부보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A084794).

studies. Establishment of a large prospective, multicenter cohort is imperative to determine the characteristics of Korean RA, and the Hanyang RA cohort is expected to play a lead role for this.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, Cohort, Korean

## 서 론

류마티스관절염은 비교적 흔한 자가면역질환으로 전세계적으로 인구의 약 1%에서 이환된 것으로 알려져 있고 2005년 시행된 제 3기 국민건강영양조사에서 국내 류마티스관절염의 유병률은 천명당 21.1명으로 조사되었다 (1). 발병 원인은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 유전적 감수성과 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있으며 아직까지는 뚜렷한 완치방법이 없어 만성적인 경과를 취하며 관절의 손상 및 기능 장애를 야기할 수 있는 질환이다.

이와 같은 높은 유병률과 질병의 특성으로 류마티스관절염 환자의 전반적인 특성과 치료, 치료에 따른 부작용, 질병의 결과와 예후, 삶의 질, 사회경제학적 부담 등에 대한 연구의 중요성이 강조되고 있다. 그리고 생물학적 제제의 도입 등으로 류마티스관절염의 치료는 새로운 국면을 맞게 되었고 류마티스관절염의 유전학 연구도 매우 빠른 속도로 발전하고 있어 새로운 약제에 대한 치료 효과 및 안전성 문제에 대한 연구와 질병과 연관된 유전자를 찾는 연구의 중요성 또한 높아지고 있다. 서구 및 일본 등 주요 선진국에서는 대규모의 류마티스관절염 코호트를 구축하여 역학, 유전학, 임상 및 치료 등, 다방면으로 많은 연구들이 활발히 진행되고 있으나 국내에서는 이러한 연구가 많지 않은 실정이며 국내 류마티스관절염 환자의 관리 및 치료에 있어 상당부분 다른 나라의 연구 결과들을 토대로 하고 있다. 그러나 나라와 민족에 따라 역학적, 임상적 특성 및 치료 환경에 차이가 있고 유전적 특성의 차이 또한 크기 때문에 (2-4) 국내 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 환자 코호트 구축과 이를 이용한 연구를 통해 국내 고유 자료를 생성하는 것은 매우 기본적이며 중요한 문제이다.

2001년부터 시작된 한양 류마티스관절염 코호트는 단일기관에서 구축되었으나 국내 최대 규모의 류마티스관절염 코호트이며 고른 지역적 분포를 가지고 있어 이 코호트를 이용한 연구는 국내 류마티스 관절염 환자의 고유한 특성을 밝히는 데 큰 기여를 하고 있다. 또한 2008년 이후 구축되고 있는 전국적인 전향적 류마티스관절염 코호트의 기초자료로 활용되고 있다. 이에 저자들은 2001년 1월부터 2009년 5월까지 한양 류마티스관절염 코호트에 등록된 1,645명의 환자를 대상으로 시행한 설문지 조사 및 의무기록 조사를 분석하고, 지금까지 류마티스관절염의 위험 유전자로 여러 연구에서 일관성 있는 결과를 보여주었던 감수성 유전자를 한양 류마티스관절염 코호트 환자를 대상으로 분석한 결과들을 정리하여 한국인 류마티스관절염 환자의 특성을 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2001년 1월부터 2009년 5월까지 류마티스 병원을 방문하여 American College of Rheumatology (ACR)에서 개정한 류마티스관절염의 진단 기준 (5)을 만족한 환자 중, 코호트 등록에 동의한 1,645명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 개별 면담을 통한 조사

코호트에 등록된 환자들을 대상으로 신체 계측을 시행하고 연구자 및 숙련된 연구원에 의한 1 : 1 개별 면담을 통해 ① 사회인구학적 특성 ② 생활 습관 ③ 질병 관련 항목 ④ 질병 특이 건강 상태 등을 조사하였다.

**(1) 사회인구학적 특성:** 전 대상자에 대해서 성별, 연령, 가족 구성원 수, 거주 지역, 결혼 상태, 직업

상태, 교육 연한, 경제적 상태, 월평균 의료비, 동반 질환, 과거병력, 가족력 등을 조사하였다.

**(2) 생활 습관:** 음주 관련 사항 및 흡연 관련 사항으로 나누어 음주 여부, 음주 기간, 음주의 종류와 평균 횟수, 흡연 여부, 간접 흡연 노출 여부(가정 및 직장), 흡연 기간, 흡연량, 흡연 시작 나이 등을 조사하였다.

**(3) 질병 관련 항목:** 류마티스관절염과 관련하여 발병 나이, 치료시작 나이, 치료 기간, 발병부터 치료 시작까지의 기간, 기능 장애 분류 등을 조사하였다.

**(4) 질병 특이 건강 상태 측정:** 관절염 환자의 건강 상태를 평가하는 도구인 Health Assessment Questionnaire (HAQ)을 교차-문화적 적응 작업과 확인 과정을 시행한 한국어판 KHAQ (6)으로 측정하였다.

**2) 의무기록을 통한 조사**

환자들을 대상으로 의무기록을 검토하여 류마티스관절염 ACR 분류기준 만족 항목, 기능 장애 분류, Steinbrocker 등에 의해 제시된 방사선학적 병기 (7), 악성종양・심혈관 질환・뇌혈관 질환・간질성 폐질환・결핵 동반 여부, 관절 치환술 여부 및 횟수 등을 조사하였다.

**3) 감수성 유전자 연구**

현재까지 여러 연구에서 류마티스관절염의 발병과 일관된 연관성을 보여 주었던 대표적인 유전자는 Human Lekocytes Antigen *(HLA)-DRB1*, Protein Tyrosine Phosphatase N22 (*PTPN22*), Peptidylarginine deiminase 4 (*PADI4*), Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (*STAT4*), Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 1-Complement component 5 (*TRAF1-C5*) 등으로 각각의 유전자를 한양 류마티스관절염 코호트 환자들을 대상으로 분석하여 발표되었거나 발표 예정인 연구들의 내용을 정리하여 한국인 류마티스관절염의 유전적 특성을 알아보았다.

## 결 과

### 1. 사회인구학적 특성 및 생활습관

1,645명의 류마티스관절염 환자 중 남성 196명, 여성 1,449명으로 남 : 여 비율이 1 : 7.3이었고 평균 연령은 51.6±12.4세이었다. 결혼 상태는 기혼 상태가

**Table 1.** Sociodemographic characteristics of the Hanyang RA cohort

| | Total (n=1,645) | Men (n=196, 11.9%) | Women (n=1,449, 88.1%) |
|---|---|---|---|
| Age (yrs) (mean±SD) | 51.6±12.4 | 54.7±13.1 | 51.2±12.2 |
| Marriage status | | | |
| Single | 111 (6.91%) | 14 (7.29%) | 97 (6.86%) |
| Married | 1,299 (80.8%) | 171 (89.06%) | 1,128 (79.77%) |
| Widowed | 153 (9.53%) | 4 (2.08%) | 149 (10.54%) |
| Divorce/Separate | 43 (2.68%) | 3 (1.56%) | 40 (2.83%) |
| Monthly income (US$) | | | |
| ＜1,000 | 390 (25.93%) | 44 (24.44%) | 346 (26.13%) |
| 1,000～2,000 | 405 (26.93%) | 49 (27.22%) | 356 (26.89%) |
| 2,000～3,000 | 329 (21.88%) | 36 (20.00%) | 293 (22.13%) |
| 3,000～4,000 | 197 (13.1%) | 26 (14.44%) | 171 (12.92%) |
| ≥4,000 | 183 (12.7%) | 25 (13.89%) | 158 (11.93%) |
| Education (yrs) (mean±SD) | 10.2±4.5 | Employment duration (month) | 205.8±163.4 |
| Last educational background | | Occupation | |
| No education | 121 (7.5%) | Unemployed | 318 (19.6%) |
| Elementary school graduate | 360 (22.4%) | Housewife | 786 (48.5%) |
| Middle school graduate | 261 (16.2%) | Muscular laborer | 45 (2.8%) |
| High school graduate | 506 (31.5%) | Skilled laborer | 44 (2.7%) |
| College graduate | 325 (20.20%) | Salesman | 124 (7.7%) |
| Higher college graduate | 35 (2.2%) | Office worker | 125 (7.7%) |
| | | Professional worker | 38 (2.3%) |
| | | Etc. | 140 (8.6%) |

가장 많았으며 평균 교육연수는 10.2±4.5년 이었다(표 1). 코호트 환자의 거주지역은 서울이 38.6%, 경기도 28.6%, 경상도 13.5%, 충청도 10.1%, 전라도 5%, 강원도 2.9%, 제주도 0.98%의 분포를 보였다(그림 1).

음주 관련 사항에서는 61.4%에서 음주를 하지 않았고 28.6%에서 음주를 하였으며 과거에는 했으나 현재는 금주가 10%로 나타났다. 흡연 관련 사항에서는 전체 환자 중 7.6%에서 흡연 중인 것으로 조사되었는데 남녀를 구분하였을 때 남자 환자의 38.34%, 여자 환자의 3.38%가 흡연을 하고 있었다. 과거에는 흡연을 하였으나 현재는 금연이 9.2%였으며 30.8%에서 간접흡연에 노출되어 있었다. 흡연자의 평균 흡연 기간은 300.2±155.7개월이었고 흡연 시작 나이는 24.1±7.9세였으며 흡연량은 19.3개/일이었다(표 2).

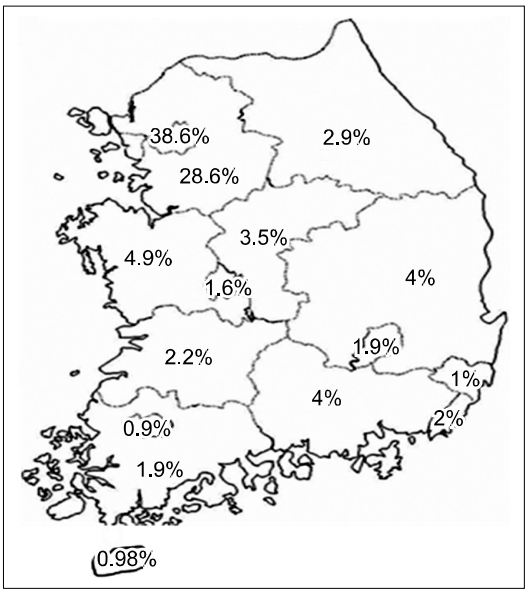


**Fig. 1.** Regional distribution of the Hanyang RA cohort.

### 2. 임상적 특성

류마티스관절염 발병시 평균 나이는 41.0±12.9세, 치료시작 나이는 42.9±12.7세 이었다. 발병 후 평균 23.6±57.1개월 후 치료를 시작하는 것으로 조사되었고 발병기간은 평균 126.1±103.2개월, 치료 기간은 평균 103.4±90.9개월이었다. K-HAQ 장애 지수 점수는 0.9±0.6이었고 시각연속통증척도는 44.1±26.9로 나타났다.

류마티스인자 양성률은 89.30%였고 방사선학적인 변화가 나타나지 않은 stage 1은 21.54%, stage 2 이상은 78.46%였다.

환자들의 기능장애 분류시 일상생활에 제한이 따르는 경우가 24.6%, 일상생활은 가능하나 직업활동이 불가능한 경우는 27.6%로 50% 이상에서 질병으로 인한 생활의 제한이 있는 것으로 조사되었다. 류마티스관절염으로 인한 관절손상으로 관절 치환술을 받은 환자는 10.3%였고 관절 치환술 횟수는 2회가 가장 많았다. 관절 치환술을 받은 부위는 슬관절이 전체 환자수 대비 11.26%로 가장 흔했고 그 다음으로 고관절, 팔꿈치관절, 어깨관절 순이었다(표 3).

환자의 2.8%에서 악성종양을 진단받았고 심혈관질환과 뇌혈관질환이 동반된 경우는 각각 3.6%, 2.1%였고 고해상흉부단층촬영 및 일반 흉부방사선 검사

**Table 2.** Details related to smoking

| | Items | T, Number (%) | M, Number (%) | W, Number (%) |
|---|---|---|---|---|
| Smoking history | Never | 1,344 (83.2) | 28 (14.51) | 1,316 (92.55) |
| (T=1,615, M=193, W=1,422) | Ex-smoker | 149 (9.2) | 91 (47.15) | 58 (4.08) |
| | Smoking | 122 (7.6) | 74 (38.34) | 48 (3.38) |
| Exposure to passive smoking | Yes | 495 (30.8) | 51 (27.42) | 444 (31.29) |
| (T=1,605, M=186, W=1,419) | No | 1,110 (69.2) | 135 (72.58) | 975 (68.71) |
| Exposure to passive smoking | ≤3 days a week | 88 (21.5) | 3 (18.75) | 85 (21.63) |
| at home (T=409, M=16, W=393) | >3 days a week | 321 (78.5) | 13 (81.25) | 308 (78.37) |
| Exposure to passive smoking at the | ≤3 days a week | 34 (26.6) | 10 (25.64) | 24 (26.97) |
| work place (T=128, M=39, W=89) | >3 days a week | 94 (73.4) | 29 (74.36) | 65 (73.03) |

T: total, M: men, W: women

에서 간질성 폐질환이 동반된 경우는 3.7%였다. 결핵은 전체 환자의 12.6%에서 동반된 것으로 조사되었다.

### 3. 감수성 유전자 연구

#### 1) *HLA-DRB1*

류마티스관절염의 가장 강력한 위험 유전자로 알려져 있으며, 2004년 한양 류마티스관절염 코호트 환자 574명과 대조군 392명을 대상으로 분석한 연구에서 *0405와 *0901 대립유전자 및 이들의 이형접합체가 류마티스관절염의 발병과 강한 연관성이 있음을 밝혀내었다 (8). 이후 한양 류마티스관절염 코호트 환자 1,482명과 대조군 1,119명을 대상으로 분석한 2009년 연구에서도 *0405 대립유전자는 교차비

**Table 3.** Clinical characteristics of the Hanyang RA cohort

| Variables | Total number | | Number (%) |
|---|---|---|---|
| Functional disorder | 1,615 | Doesn't interfere with daily life, work ability and hobbies | 366 (22.70) |
| | | Unable to perform hobby, but doesn't interfere with daily life | 405 (25.10) |
| | | Unable to work, but daily life is possible | 446 (27.60) |
| | | Unable to perform duties of daily life | 398 (24.60) |
| Joint replacement | 1,535 | No | 1,377 (89.71) |
| | | Yes | 158 (10.29) |
| Number of joint replacement operations (percentage for total RA patients) | 158 | 1 | 51 (3.32) |
| | | 2 | 93 (6.06) |
| | | 3 | 9 (0.59) |
| | | 4 | 4 (0.26) |
| | | 5 | 1 (0.07) |
| Site of joint replacement operation (including overlapping operations) (percentage of total RA patients) | 158 | THR | 79 (4.76) |
| | | TKR | 187 (11.26) |
| | | TER | 16 (0.96) |
| | | TSR | 3 (0.18) |
| RF | 1,645 | Positive | 1,469 (89.30) |
| | | Negative | 176 (10.70) |
| Radiographic severity | 1,639 | Stage 1 | 353 (21.54) |
| | | Stage 2 | 569 (34.72) |
| | | Stage 3 | 486 (29.65) |
| | | Stage 4 | 231 (14.09) |
| K-HAQ | 1,604 | 0.9±0.6 (0～2.88) | |
| K-INDEX (pain) | 1,588 | 44.1±26.9 (0～100) | |
| Age at onset (yrs) | 1,641 | 41.0±12.9 (5～80) | |
| Duration of disease (months) | 1,620 | 126.1±103.2 (0～597) | |
| Duration of treatment (months) | 1,621 | 103.4±90.9 (0～1,305) | |
| Age at initiation of treatment (yrs) | 1,641 | 42.9±12.7 (5～83) | |
| Duration from disease onset to initiation of treatment (months) | 1,643 | 23.6±57.1 (0～444) | |

Stage 1, 2, 3 and 4 according to the radiologic criteria of Steinbrocker, et al. Stage 1 (early) RA was defined as the absence of destructive changes on radiographs, stage 2 (moderate) RA was radiographic evidence of osteoporosis, with or without slight subchondral bone destruction or slight cartilage destruction, stage 3 (severe) RA was radiographic evidence of cartilage and bone destruction, subluxation, or ulnar deviation, and stage 4 (terminal) RA was fibrous or bony ankylosis (7). THR: total hip replacement, TKR: total knee replacement, TER: total elbow replacement, TSR: total shoulder replacement, RF: rheumatoid factor, K-HAQ: K-Health assessment questionnaire, RA: rheumatoid arthritis

**Table 4.** Summary of the genetic studies for the subjects in the Hanyang RA cohort

| RA associated genes | Patients/ Controls | Allele or SNP | Allele frequency (patients/controls) | OR (95% CI) | p-value | Association among ethnic groups (Korean/Caucasian/Japanese) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *HLA-DRB1* | 1,482/1,119 | *0405 | 22.8/8.0 | 3.41 (2.86～4.07) | $2.42\times10^{-46}$ | (+/+/+) |
| (manuscript | | *0901 | 14.1/9.2 | 1.83 (1.53～2.19) | $4.37\times10^{-11}$ | |
| in revision) | | *0401 | 1.7/0.7 | 2.75 (1.53～4.93) | $4.26\times10^{-4}$ | |
| *PTPN22 (3)* | 1,128/1,022 | rs2476601 | 0/0 | Monomorphic | | (−/+/−) |
| *PADI4 (9)* | 545/392 | rs11203366 | 0.48/0.38 | 1.5 (1.2～1.8) | $2.3\times10^{-5}$ | (+/−/+) |
| | | rs11203367 | 0.48/0.38 | 1.5 (1.2～1.8) | $2.3\times10^{-5}$ | |
| | | rs874881 | 0.48/0.38 | 1.5 (1.2～1.8) | $2.1\times10^{-5}$ | |
| | | rs1748033 | 0.41/0.34 | 1.4 (1.1～1.7) | $1.1\times10^{-5}$ | |
| *STAT4 (10)* | 1,123/1,008 | rs7574865 | 0.39/0.33 | 1.27 (1.11～1.45) | $4.0\times10^{-4}$ | (+/+/+) |
| | | rs11889341 | 0.35/0.3 | 1.27 (1.12～1.45) | $3.0\times10^{-4}$ | |
| | | rs8179673 | 0.39/0.34 | 1.22 (1.07～1.38) | $2.0\times10^{-3}$ | |
| | | rs10181656 | 0.39/0.34 | 1.21 (1.07～1.37) | $2.9\times10^{-3}$ | |
| *TRAF1-C5 (11)* | 1,316/1,006 | rs7021206 | 0.30/0.26 | 1.21 (1.06～1.38) | 0.0037 | (+/+/+) |

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, CI: confidence interval, RA: rheumatoid arthritis

(odds ratio, OR) 3.41 (95% 신뢰구간, CI 2.86～4.07), *0901 대립유전자는 OR 1.83 (95% CI 1.53～2.19)으로 2004년 연구와 일관된 강력한 연관관계를 보여주었다(manuscript in revision).

**2) *PTPN22***

서양인 류마티스관절염과 연관이 있는 것으로 여러 연구에서 밝혀진 *PTPN22*를 한양 류마티스관절염 코호트 환자 1,128명과 대조군 1,022명을 대상으로 시행한 2009년 발표된 연구에서는 류마티스관절염의 발생에 연관되지 않았다는 결과를 보여주었다 (3).

**3) *PADI4***

일본인 류마티스관절염과 연관이 있는 것으로 알려진 *PADI4*를 한양 류마티스관절염 코호트 환자 545명과 대조군 392명을 대상으로 분석한 2006년 연구에서 이 유전자의 기능적 일배체형이 류마티스관절염의 발병과 연관되어 있다는 결과가 발표되었다 (OR 1.5, 95% CI 1.2～1.8) (9).

**4) *STAT4***

미국 내 백인, 유럽인, 일본인 등에서 류마티스관절염과 연관이 있는 것으로 알려진 *STAT4*를 한양 류마티스관절염 코호트 환자 1,123명과 대조군 1,008명을 대상으로 분석한 연구에서 연관성이 있다는 결과가 발표되었다(OR 1.27, 95% CI 1.11～1.45) (10).

**5) *TRAF1-C5***

북미 류마티스관절염 환자 가족 코호트에서 genome-wide association study를 통해 류마티스관절염 발병과 연관이 있다고 알려진 *TRAF1-C5*를 한양 류마티스관절염 코호트 환자 1,316명과 대조군 1,006명을 대상으로 분석한 연구에서 한국인 류마티스관절염 발병과의 연관성을 밝혀 내었다(OR 1.21, 95% CI 1.06～1.38) (11).

각각의 유전자 연구에 대한 요약과 인종간의 차이는 표 4에 정리하였다.

## 고 찰

류마티스관절염은 장기간 지속되는 만성질환으로 정확한 발병 원인은 밝혀져 있지 않고 확진이 가능한 검사방법이 없으며 명확한 단일 진단기준이 없어 류마티스관절염 분류기준 및 임상의의 판단에 의해 진단되고 있다. 아직까지 완치방법이 없으며 질병의 활성도 조절을 위해서 장기간의 약물투여가 필요한 질병이며 치료에 대한 반응이 개인별로 매우 다양하게 나타나고 장기간 치료약제의 유해반응 및 감염 등의 위험에 노출되어 있다. 개인별로 질병의 경과도 현저한 차이가 있으며 관절의 손상으로 인해 장애가 초래되는 경우도 있어 병의 경과를 예측할 수

있는 예후 인자를 찾는 것 또한 중요한 과제이며 장기간의 질병 상태에 따른 삶의 질, 사회 경제적 부담에 대한 평가도 필요하다. 그 뿐 아니라, 최근 병태생리에 대한 이해와 분자생화학의 발달로 여러 가지 생물학적 제제들이 개발되어 류마티스관절염의 치료에 쓰이고 있으나 치료 경험이 부족하고 장기 부작용에 대한 지식이 축적되어 있지 않은 상태이다.

이러한 특성과 복합적인 문제가 있는 류마티스 관절염을 관리하는데 무작위 통제 실험을 통해 중요한 정보를 얻기도 하지만 무작위 통제 실험은 1~2년 정도의 단기간 동안 시행되고 대개는 병의 활성도가 높은 환자만을 대상으로 하고 연구 대상의 선택 시 연령, 임신, 동반질환, 약물 복용 등에 제한을 두기 때문에 질병의 전체적인 경과 및 장기 부작용 등을 관찰하기 어렵고 임상의들이 환자를 진료하면서 실제적으로 부딪히는 문제들에 대한 해답을 주지 못하는 경우가 많다. 반면에, 코호트를 통한 장기적인 관찰연구는 질병의 전체 기간 동안의 관찰을 통해 질병의 경과, 임상적 결과, 예후 인자 등에 중요한 정보를 제공해 왔고 대규모 코호트는 임상 역학, 유전학, 삶의 질 등 다방면의 연구를 가능하게 한다 (12).

선진국을 중심으로 다양한 형태의 류마티스관절염 대규모 코호트가 구축되어 있는데 선구적인 코호트는 북미의 the Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System (ARAMIS) (13)으로 류마티스관절염의 분류기준, 질병의 결과 등을 포함한 수많은 중요한 정보들을 제시해 오고 있다. 그 외에도 일본의 Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis (IORRA)와 iR-net (14), 스웨덴의 Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) (15) 등의 대규모 코호트에서 각국 환자를 대상으로 한 연구를 시행하고 있다.

한국인 류마티스관절염 환자의 고유한 특성에 대한 연구는 매우 부족한 실정이며 국내 류마티스관절염 환자의 관리지침은 상당 부분 다른 나라의 연구결과를 토대로 이루어져 있다. 그러나 인종 별로 류마티스관절염의 특성이 다르고 같은 인종이라도 각 국가별로 많은 차이점이 있다. 국가별, 인종별로 유병률이 다르고 유전적 소인이 다르며, 식습관, 생활습관, 미생물학적 환경, 경구피임약 복용, 교육 수준 등의 환경적 요인이 다르고 의료보험 정책이나 사회경제학적 특성이 다르기 때문에 각국의 특성에 맞는 정보 수집과 관리지침의 중요성이 강조되고 있다 (16,17).

한양 류마티스관절염 코호트는 국내 류마티스 관절염 환자의 특성과 장기적인 치료효과, 질병의 특이적인 예후 등을 알아보기 위해 2001년 시작되었고 국내에서 가장 큰 규모의 류마티스관절염 코호트이다. 이 연구는 한양 류마티스관절염 코호트에서 수집된 자료를 분석하여 한국인 류마티스관절염의 특성을 알아보고자 시행한 것으로 발병 연령은 40대 초반이 가장 많았고 남녀 비율은 1 : 7.3으로 여성 환자가 월등히 높았다. 2003년 박남규 등의 두 지역 사회에서의 조사결과에서도 류마티스관절염의 남녀 비는 1 : 13으로 일반적으로 알려진 류마티스관절염 유병률의 남녀 비보다 높았다 (18). 그러나 2005년 국민건강영양조사를 통한 유병률 현황에서 여자는 천 명당 30.4명, 남자는 천 명당 11.6명으로 조사되어 본 코호트의 유병률의 남녀 비와 차이를 보였다 (1). 국민건강영양조사는 전국적인 규모의 조사로써 의의가 있으나 유병률 조사 시, 연간 본인 인지 유병으로 유병률을 산출하였기 때문에 병원에서 진단을 받고 치료 중인 환자를 대상으로 조사한 결과와 차이가 있을 것으로 생각되며 향후 대규모의 코호트 연구를 통한 조사가 필요할 것이다.

치료 시작 시기는 평균적으로 발병 23개월 후로 나타났는데 조기 치료의 중요성에 대한 인식이 필요할 것으로 생각한다.

환자의 50% 이상에서 일상 활동 및 직업 활동에 제한이 있었고 월 평균 소득 수준 100만원 이하가 26%를 차지하고 있어 질병에 의한 생산액 손실과 저소득계층에 대한 관리대책이 요구된다.

흡연은 류마티스관절염의 발병 원인에 잘 알려진 환경적 요인으로 흡연중인 환자의 비율은 남자환자의 38.34%, 여자환자의 3.38%로 전체 환자의 7.6%였고, 과거 흡연자를 포함하면 각각 85.49, 7.46, 16.8%였다. 국민건강영양조사 제 3기 심층분석에 따르면 우리나라의 남성 성인 흡연율은 2006년 44.1%였고 여성 성인 흡연율은 2.3%으며 성인 전체의 흡연율은 22.9%였다 (19). 본 코호트와 2006년 흡연율 조사 대상과는 남녀 비의 차이와 연구 대상 연령의 차이

로 직접적인 비교는 어려웠으나 2006년 성인 흡연율 조사를 기준으로 하여 여자 환자의 경우, 일반 여성의 흡연율보다 약간 높고 남자 환자의 경우는 일반 남성의 흡연율보다 낮았다. 간접 흡연 노출 및 흡연량과 연관된 항목들은 일률적인 기준을 세우기 힘들고 환자의 주관적인 판단 및 과거 기억에 전적으로 의존한 답변이었기 때문에 신뢰도와 정확도가 떨어지는 부분이 있다고 생각한다. 흡연은 단순히 하나의 환경적 요인이 아니라 감수성 유전자와 상호 작용을 하는 요인이라는 연구결과가 발표되어 (20) 본 코호트의 자세한 흡연 관련 조사 자료가 차후 연구의 중요한 기초 자료로 활용될 것으로 기대된다.

관절 치환술을 시행받은 환자는 전체의 10.3%였는데 관절 치환술은 손상된 관절의 기능을 회복할 수 있는 효과적인 시술이지만 수술 후 환자의 삶의 질 향상이나 기능 회복의 정도에 대한 연구와 기존 항류마티스제제로 치료한 경우와 생물학적 제제를 사용한 경우 관절치환술의 시행률에 차이가 있는 지에 대한 연구가 향후 이루어져야 할 것이다.

무작위 통제 실험에서는 공존 질환이 존재하는 환자는 연구대상에서 제외되는 경우가 많기 때문에 공존 질환에 대한 문제는 코호트 연구에서 중요하게 다루어져야 할 관점이며 실제 환자의 진료에서 자주 부딪히는 문제이다 (21). 이번 조사에서 악성 종양은 환자의 2.8%, 심혈관 질환은 3.6%, 결핵은 12.6%에서 동반된 것으로 나타났고 이 자료를 기초로 일반 인구와 비교한 유병률 차이, 동반질환이 존재하는 환자들의 예후, 약제 선택 시 고려사항 등에 대한 연구가 진행되고 있다.

지금까지 한양 류마티스관절염 코호트 환자를 대상으로 많은 감수성 후보 유전자에 대해 분석을 하였고 현재도 유전적 특성을 밝히기 위해 여러 연구들이 진행되고 있다. 그 중, 이번 연구에서는 대규모의 연구에서 일관된 결과를 보여 대표적인 류마티스관절염의 위험 유전자로 입증된 다섯 유전자에 대한 분석만을 정리하였다. 이들 유전자에 대한 연구는 이전에 발표했거나 앞으로 발표가 예정된 것으로 이번 연구에서 그 결과를 발표하고자 한 것은 아니며 타 논문의 내용과 중복되는 면이 없지 않으나, 지금까지 시행했던 유전적 연구를 전체적으로 정리하여 한국인 류마티스 관절염 환자의 유전적 특성을 한눈에 알아보고 타 연구 시, 쉽게 활용될 수 있도록 결과에 포함시켜 간략히 기술하였다. 한국인 류마티스관절염 환자는 서양인과 감수성 유전자가 매우 다르다는 사실과 특히 같은 동양인이지만 일본인과 한국인 간에도 다소의 차이가 있다는 사실을 알아냈고 이러한 점은 한국인 고유의 연구의 필요성을 다시 한 번 강조한 것이라 할 수 있겠고 앞으로 국내 환자를 대상으로 한 genome wide association study 연구로 한국인 고유의 류마티스관절염의 위험 유전자를 찾으려는 노력이 필요할 것이다.

한국인 류마티스관절염의 특성을 밝히고 그에 맞는 관리대책 수립 및 한국형 치료지침 개발을 위해 2008년부터 전국적인 규모의 다기관 류마티스관절염 전향적 코호트 설립이 진행되고 있다. 이번 연구는 단일 기관 코호트에서 1회의 설문조사와 후향적 의무기록 조사를 통해 수집된 자료를 분석한 단면연구라는 큰 제한점을 갖고 있지만 코호트 연구의 경험과 문제점, 향후 설립될 코호트에서 중점적으로 다루어져야 할 과제 등을 제시하는 예비 연구로서의 의의를 가진다고 생각된다.

## 결 론

이번 연구에서 저자들은 한양 류마티스관절염 코호트를 대상으로 한국인 류마티스관절염의 특성을 알아보았다. 이번에 수집된 자료들과 코호트 연구의 경험은 한국인 류마티스관절염의 특성에 대한 더 나은 이해와 관리를 위해 꼭 필요한 다기관 전향적 코호트를 구축하는 데 있어 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

## 감사의 글

환자의 개별 면담과 자료 정리를 도와주신 여러 연구원분들께 감사드립니다.

## 참고문헌

1) Hur NW, Choi CB, Uhm WS, Bae SC. The Prevalence and Trend of Arthritis in Korea: Results from Korea National Health and Nutrition Examination

Surveys. JKRA 2008;15:11-26.
2) Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1997;27:123-40.
3) Lee HS, Korman BD, Le JM, Kastner DL, Remmers EF, Gregersen PK, et al. Genetic risk factors for rheumatoid arthritis differ in Caucasian and Korean populations. Arthritis Rheum 2009;60:364-71.
4) Ravindran V, Seah MA, Elias DA, Choy EH, Scott DL, Gordon PA. Clinical and radiological features of rheumatoid arthritis in British black Africans. Clin Rheumatol 2008;27:97-100.
5) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
6) Bae SC, Cook EF, Kim SY. Psychometric evaluation of a Korean Health Assessment Questionnaire for clinical research. J Rheumatol 1998;25:1975-9.
7) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 1949; 140:659-62.
8) Lee HS, Lee KW, Song GG, Kim HA, Kim SY, Bae SC. Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1*0405 and *0901. Arthritis Rheum 2004;50:3468-75.
9) Kang CP, Lee HS, Ju H, Cho H, Kang C, Bae SC. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. Arthritis Rheum 2006;54:90-6.
10) Lee HS, Remmers EF, Le JM, Kastner DL, Bae SC, Gregersen PK. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. Mol Med 2007;13:455-60.
11) Han TU, Bang SY, Kang CW, Bae SC. *TRAF1* polymorphisms associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Asians and Caucasians. Arthritis Rheum. In press, 2009.
12) Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23:3-12.
13) Singh G. Arthritis, rheumatism and aging medical information system post-marketing surveillance program. J Rheumatol 2001;28:1174-9.
14) Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. Mod Rheumatol 2006; 16:75-6.
15) Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. Ann Rheum Dis 2005;64: 1588-94.
16) Dadoniene J, Uhlig T, Stropuviene S, Venalis A, Boonen A, Kvien TK. Disease activity and health status in rheumatoid arthritis: a case-control comparison between Norway and Lithuania. Ann Rheum Dis 2003;62:231-5.
17) Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001; 60:453-8.
18) Park NG, Kim WK, Shin DH, Choi YM, Lee YJ, Song YW, et al. Prevalence of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis in Two Communities in Korea. JKRA 2003;10:151-7.
19) Korea Center for DiseaseControl and Prevention, Korea Institute for Health and Social Affairs. Smoking. In-depth Analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey: The Health Interview and Health Behavior Survey Part. 2007.
20) Costenbader KH, Chang SC, De Vivo I, Plenge R, Karlson EW. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. Arthritis Res Ther 2008;10:52R.
21) Rupp I, Boshuizen HC, Roorda LD, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos G. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: the role of comorbidity. J Rheumatol 2006;33:1488-95.