

한국인 류마티스관절염 환자에서 항 TNF 제제의 지속성에 관한 연구

조수경 · 성윤경 · 최찬범 · 엄완식 · 김태환 · 전재범 · 유대현 · 배상철

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Treatment Persistence with TNF Blocker in Korean Rheumatoid Arthritis Patients

Soo-Kyung Cho, Yoon-Kyoung Sung, Chan-Bum Choi, Wan-Sik Uhm, Tae-Hwan Kim, Jae-Bum Jun,
Dae-Hyun Yoo, Sang-Cheol Bae

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

Objective. To estimate drug persistency and the safety of TNF blocker in Korean patients with rheumatoid arthritis.

Methods. Data were extracted from medical records of rheumatoid arthritis patients who had treated with TNF blocker or are currently using TNF blocker at Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases from December 2000 to November 2009 (REtrospective study for Safety and Efficacy of Anti-RA treatment with biologiCs, RESEARCH). Comprehensive chart reviews were undertaken on all patients and data on drug usages and response of TNF blocker was collected at initiation, 3 months and the time of data collection. Persistency with treatment was examined using life-table analysis and multivariate Cox proportional hazard models were developed to examine potential predictors of discontinuation of TNF blocker.

Result. A total of 268 patients were enrolled in this retrospective study. Among them 180 patients were included in the analysis of drug persistency. The 1-year and 5-year drug persistency of TNF blocker was 74% and 46%, respectively. Concomitant use of methotrexate (hazard ratio 0.46, 95% CI 0.27-0.80) was associated with higher persistence. Comparing to etanercept, adalimumab is an independent risk factor for discontinuation (hazard ratio 2.63, 95% CI 1.43-4.84).

Conclusion. Five-year drug persistency of TNF blocker was 46% and concomitant use of methotrexate is associated with higher persistence.

Key Words. Rheumatoid arthritis, TNF-blocker, Drug persistency

서론

1990년대 후반 생물학적 제제가 도입되면서 류마티스관절염의 치료는 획기적으로 발전하였으며, 현재는 류마티스관절염의 치료에 핵심적인 역할을 담당하고 있다. 생물학적 제제의 우수한 효과와 안전성은 많은 무작위 임상시험(randomized controlled trials, 이하 RCTs)을 통하여 증명되었으며 (1-4), 현재도 다양한 종류의 약제가 임상시험을

진행 중에 있다. 그러나, RCTs에서 추출된 결과는 실제의 임상환경과 비교하여, 대상이 되는 환자가 제한된다는 점과 환자의 순응도가 높은 점 등으로 인해 실제 임상에서 보다 약제의 효과가 과측정 되는 경향이 있다 (5,6). 한편, RCTs에서의 생물학적 제제 지속율은 24주 연구 기간 동안 약 97% (1), 2년 연구기간 동안 약 75.7% (2) 등으로 실제 관찰 연구를 통한 약제의 지속율보다 훨씬 높은 경향을 보인다. 이는 임상 시험에 참여하게 되는 환자가 실제 환자에 비해서는 처음부터 유해반응이 발생할 가능성이 낮은 환자를 대상으로 하고 있기 때문으로 생각이 된다. 따라서, 생물학적 제제에 있어서 실제 임상 상황에서의 약제 효과와 유해 반응에 대한 정보를 얻고 약제의 지속율에 대한 평가를 하기 위해서는 장기간의 역학적 연구가 필수적

<접수일 : 2011년 1월 25일, 수정일 : 2011년 2월 15일, 심사통과일 : 2011년 2월 21일>

통신저자 : 배 상 철

서울시 성동구 행당동

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

이다. 실제로 유럽, 미국, 및 일본에서는 이에 대한 등록 시스템들이 구축이 되어 생물학적제제의 장기적인 효과와 유해 반응에 대해 각 국가의 의료환경에 맞는 메시지를 제공하고 있다 (7). 그러나 한국에서는 여러 차례 이에 대한 단면적인 연구는 이루어져 왔으나, 생물학적제제의 시작 시점부터 현재까지 혹은 중단시점까지의 후향적 코호트 형태의 연구는 이루어지지 못했다.

본 연구는 항 TNF 제제를 사용한 적이 있거나 사용중인 환자를 후향적으로 시작시점으로 돌아가 약물의 지속율, 장기간의 안전성, 약제 중단의 원인 등에 대해서 분석하는 것을 목표로 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2000년 12월부터 2009년 11월까지의 기간에 한양대학교 류마티스병원을 방문하여 생물학적제제 사용을 시작한 류마티스관절염 환자 291명을 선별하여 후향적으로 의무기록을 검토하였다(REtrospective study for Safety and Efficacy of Anti-RA treatment with biologiCs, RESEARCH, 본 연구는 1차로 단일기관에서 실시된 RESEARCH I임). 이들 중 항 TNF 제제를 사용한 환자는 268명이었으며, 임상시험 대상자를 제외한 총 분석 대상자 수는 180명이었다(그림 1).

연구 방법

자료의 수집과 처리

대상 환자들에 대하여 성별, 나이, 질병의 이환 기간, 동반질환, 수술력 및 골절력 등을 조사하고, 생물학적 제제와 관련된 내용으로는 약제 종류, 사용기간, 사용시작 전 복용 약물력을 조사하였다. 약제 투여에 따른 임상 소견 및 혈액 검사 결과의 시간에 따른 변화를 조사하고, 투여 중지 사유 및 이상반응 등을 조사하였다. 이를 위해 대상 환자들에 대한 의무기록 검토하였으며 후향적 조사를 수행한 기간은 2009년 11월부터 2010년 1월까지 2개월간이었다. 자료의 수집은 스캔 가능한 case report forms (CRF)을 이용하였으며, 이것을 스캔 프로그램을 이용하여 엑셀

파일 형태로 최종 자료 산출하였다.

자료의 분석

총 180명의 환자를 대상으로 하여 약제 지속율 분석을 시행하였다. 약제 지속율은 생명표 방법(lifetable analysis)을 이용하여 분석하였고, 각각의 항 TNF 제제에 대하여 분석을 시행하여 약제간의 차이는 Wilcoxon (Gehan) 수치를 통하여 비교하였다. 약제의 지속율에 영향을 미치는 위험 요인에 대한 분석을 Cox hazard 분석법을 이용하여 시행하였다.

항 TNF 제제의 효과에 대한 분석은 약제 지속율 분석의 대상이 되었던 180명 가운데 약제 시작 당시와 약제 사용 3개월 쯤의 질병의 활성도의 측정을 위한 임상 데이터가 충분한 환자 125명을 대상으로 압통 관절, 종창 관절, ESR 수치를 이용한 DAS28 수치를 산출하여 분석하였다 (3).

통계 처리는 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, p값 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

환자들의 인구학적 및 임상적 특성

268명의 항 TNF 제제를 사용하는 류마티스관절염 환자 중 임상시험 대상자를 제외한 총 분석 대상자는 180명이었다. 대상자는 여자 환자가 86.1%, 약제 시작 시의 평균 연령은 50.5 ± 13.2 세였다. 약제 시작 시 평균 유병기간 9.5 ± 6.6 년, 류마티스인자 양성률은 72.6%였고, 항 CCP 항체 양성률은 86.5%였다.

항 TNF 제제를 사용하기 전 동반되어 있는 질환들과 과거 병력을 조사한 결과, 골다공증 및 척추협착증, 척추증을 포함한 근골격계 질환이 32.2%, 심혈관계 질환이 23.9%, 위장관계 질환이 21.1%로 많이 동반되어 있었으며, B형 간염과 악성 종양도 각각, 3.9%, 2.2%가 동반되어 있었다.

항 TNF 제제 사용 전 처방 현황

항 TNF 제제 사용 전 투여력이 있는 DMARDs는 methotrexate가 98.3%, sulfasalazine 69.4%, hydroxychloroquine

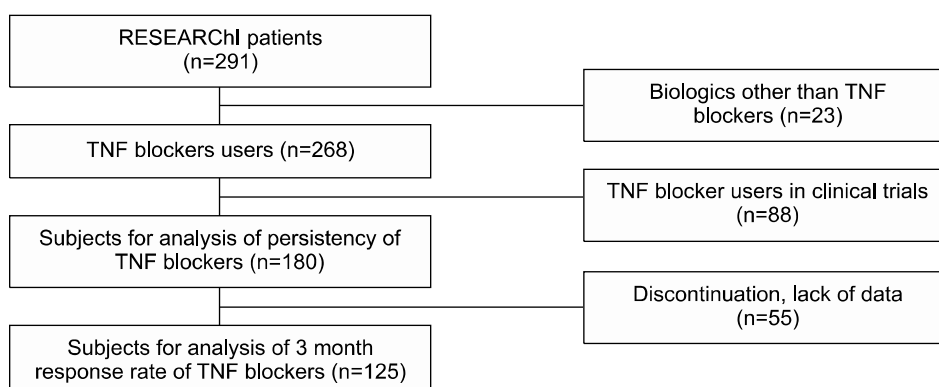


Figure 1. Flow chart of patients included in the analysis.

Table 1. Demographic and clinical features in rheumatoid arthritis patients with TNF blockers

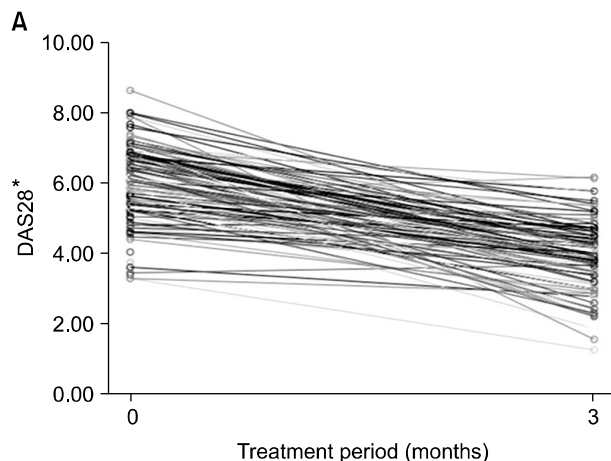
Subjects for analysis (total n=180)	Number, Mean±SD	Etanercept (n=107)	Adalimumab (n=58)	Infliximab (n=15)	p
Age at start (years)	50.5±13.2	51.4±12.9	48.8±12.9	51.3±16.2	0.47
Female, No (%)	155 (86.1)	92 (86.0)	51 (87.9)	12 (80.0)	0.73
Disease duration at start (years)	9.5±6.6	9.6±6.3	9.3±7.0	9.5±7.9	0.97
RF positive ever, No (%) (n=180)	130 (72.2)	83 (77.6)	36 (62.1)	11 (73.3)	-
Anti-ccp positive, No (%) (n=96)	83 (86.5)	36 (85.7)	44 (88.0)	3 (75)	-
Treatment duration (months)	26.0±22.3	32.2±22.7	12.5±8.2	33.9±32.9	<0.001*

RF: rheumatoid factor, *Significant difference between etanercept and adalimumab based on Tukey's multiple comparison test

Table 2. Cox proportional hazard analysis for discontinuation

Variable	HR	95% CI	p-value
Drug			
Infliximab	1.46	0.56~3.84	0.44
Adalimumab	2.63	1.43~4.84	0.002
Etanercept	1		
Gender (Female)	1.63	0.69~3.82	0.26
Comorbidity (+)	0.88	0.46~1.69	0.56
Disease duration at start*	0.96	0.92~1.01	0.08
Age at starting TNF blockers < 40	1		
40~49	1.68	0.76~3.70	0.20
50~59	1.06	0.49~2.30	0.88
60≤	1.28	0.58~2.86	0.54
Concomitant use of MTX	0.46	0.27~0.80	0.005

HR: hazard ratio, *Time duration from diagnosis of RA to beginning of TNF blocker

**B**

Response at 3 months using EULAR response criteria

DAS 28* at endpoint	Improvement in DAS28 from baseline		
	1.2<	0.6<and≤1.2	≤0.6
≤3.2	23	1	1
3.2<and≤5.1	67	11	8
5.1<	5	5	4

Figure 2. Response at 3 months. (A) DAS28 change during first 3 months, (B) Response at 3 months using EULAR response criteria, *DAS 28 means 3-variable DAS28 using tender joint count, swollen joint count and ESR.

68.9% 등의 순으로 조사되었다. 또한 항 TNF 제제 투여 전에 사용해 본 DMARDs의 수는 세가지 종류의 DMARDs를 사용해 본 경우가 42명으로 가장 많았으며 네가지 종류의 DMARDs 사용자가 36명, 다섯가지 종류의 DMARDs 사용경험 있는 환자가 30명, 여섯가지 종류의 DMARDs 사용환자 28명의 순으로 나타났다.

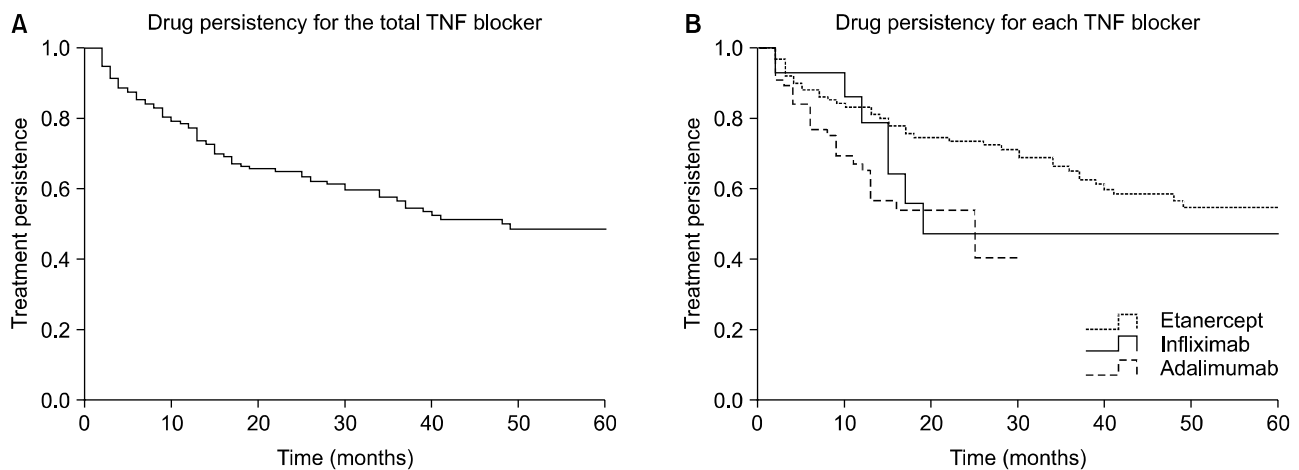
항 TNF 제제의 지속율

총 180명의 사용 약제의 종류는 etanercept 107명, adalimumab 58명, infliximab 15명이었다. 약제별 인구학적 특성이나 임상적 특성은 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1). 약제 지속율은 lifetable 방법으로 60개월 동안의 분석을 하였을 때, etanercept와 adalimumab 두 약제간의 지속율에는 통계적으로 의미있는 차이가 있었으며(p=0.007), Cox propor-

Table 3. Reasons for discontinuation of TNF blocker users

Reasons for discontinuation	All TNF blocker users (n=180), 390 PY	Etanercept (n=107), 287.3 PY	Adalimumab (n=58), 60.3 PY	Infliximab (n=15), 42.4 PY
Adverse events, N (%)	11 (6.1)	5 (4.7)	6 (10.3)	2 (13.3)
Puffy face, N	1	1		
Skin eruption, N	2	2		
Infection, N	2	1	1	
Malignancy, N	5	1	3	1
Headache, N	2	1	1	
Pulmonary nodule/dyspnea, N	2		1	1
Inefficacy, N (%)	20 (11.1)	7 (6.5)	9 (15.5)	4 (26.7)
Intention of patients, N (%)	22 (12.2)	17 (15.9)	5 (8.6)	0
Operation and hospitalization, N (%)	8 (4.4)	7 (6.5)	1 (1.7)	0
Follow up loss, N (%)	11 (6.1)	5 (4.7)	5 (8.6)	1 (6.7)

PY: person-year

**Figure 3.** Drug persistency for TNF blocker in the patients with rheumatoid arthritis. (A) Drug persistency for the total TNF blocker, (B) Drug persistency for each TNF blocker, $p=0.007$ etanercept vs. adalimumab by Gehan's Wilcoxon method.

tional hazard 분석에서는 methotrexate의 동반사용이 약제 지속률이 높은 결과(HR 0.46, 0.27~0.80)를 보였고 etanercept에 비해 adalimumab이 약제 지속률이 낮은 결과(HR 2.63, 1.43~4.84)를 보였다(표 2). 그러나 etanercept와 adalimumab 간의 약제 승인 기간에 차이가 있으므로, adalimumab이 승인된 2006년 7월 이후에 약제를 시작한 환자들을 대상으로 분석하였을 때에는 약제간의 지속율에는 차이가 없었다($p=0.93$). 항 TNF 제제의 약제 지속율 분석의 결과, 본 연구에서 류마티스관절염 환자의 1년 후 약제 지속율은 74%, 2년 후 63%, 3년 후 55%, 4년 후 49%, 5년 후 46%로 나타났다(그림 2). 약제 중단 이유의 경제적인 문제를 포함하여 환자의 의사에 의한 중지(23명), 효과 없음(20명) 등의 순으로 조사되었다(표 3).

항 TNF 제제의 안전성

총 180명 환자를 390인년 관찰한 결과 결핵의 발생은 3명, 악성 종양의 발생은 5명이었다. 악성 종양의 상세 부위

는 잇몸 악성 상피성 종양, 유방암, 위암 2명, 담낭암과 갑상선암 1명이었다. 잇몸 악성 상피성 종양 발생 환자는 71세 여자 환자로 생물학적 제제 노출 기간은 5개월이었으며, 유방암 발생환자는 58세 여자 환자로 7개월간 생물학적 제제에 노출 되었다. 위암 발생 환자 2명 중 한 명은 69세 여자 환자, 또 한 명은 56세 남자 환자였으며 약제 노출 기간은 각각 7개월과 1개월이었다. 또한 13개월간 생물학적 제제를 사용하였던 47세 여자 환자는 담낭암과 갑상선암이 동시에 발생하였다.

약제 사용과 관련된 유해 반응으로 약제를 중단한 경우는 대상 환자의 약 6.1%였으며, 결핵 발생 환자 중 한 명은 약제를 중단하지 않고 치료와 함께 사용하였으며, 한 명은 연구 시점 이후에 최종 결과 판정 후 중단하였으므로 감염 발생 환자수에 포함되지 않았다(표 3).

항 TNF 제제 사용의 효과

질병 활성도를 나타내는 DAS28은 압통관절, 종창관절,

ESR 수치를 이용한 3 variables로 환산을 하였으며, 시작 시 high disease activity (>5.1) 환자가 122명(81.3%), moderate disease activity 환자 28명(18.7%)에서, 약제 사용 3개월째는 high disease activity 14명(11.2%), moderate disease activity 86명(68.8%), low disease 13명(10.4%), remission 12명(9.6%)으로 호전을 보였다. 또한, EULAR response criteria로 판단해 보았을 때, 112명의 환자가 moderate 이상의 response를 보였으며, 효과적인 반응을 보이지 못한 환자가 13명이었다(그림 3).

항 TNF 제제 효과 없는 경우의 추후 처방 경향

항 TNF 제제가 효과를 보이지 않아 중단한 20명의 환자의 다음 치료 방법을 조사하였다. 그 중 12명은 DMARDs 투여, 6명은 다른 종류의 항 TNF 제제의 사용, 2명은 새로운 생물학적 제제인 항 CD20 단클론 항체를 사용하였다.

고 찰

류마티스관절염의 병인에 관한 연구가 활발하게 이루어짐과 더불어, 질환의 발생과 악화에 관여하는 물질들과 세포들을 차단하여 치료하고자 하는 노력이 활발히 진행되고 있다. 이러한 생물학적 제제들이 지속적으로 개발되고 있는 가운데, 항 TNF 제제는 이미 류마티스관절염의 주요한 치료로 자리잡게 되었다. 항 TNF 제제의 훌륭한 효과는 다양한 연구들을 통해 보고되었고 (1-4) 임상에서도 실제로 경험하고 있다. 이와 함께 본 약제의 안전성에 대한 검토는 필수적인 문제가 되었다. 따라서 항 TNF 제제의 장기간 사용에 따른 안전성과 약제의 지속 및 효과에 대한 체계적이고 정확한 정보가 필요하다.

그러나 앞서 언급하였듯이 임상시험을 통해서만 장기 효과 및 장기 안전성에 대한 정보를 얻기에는 한계가 있기 때문에 유럽과 일본, 미국 등의 선진국가에서는 다양한 생물학적 제제 환자 등록 시스템을 통하여 유용한 정보들을 제공하고 노력하고 있다 (8-10). 한편, 국내에서는 생물학적 제제의 장기간 효과 및 유해반응에 대한 정보는 매우 부족한 실정이다.

본 연구는 단일 기관에서 9년간의 생물학적 제제 사용환자에 대한 후향적 코호트 연구로서, 이들 중 항 TNF 제제 사용자들을 대상으로 약제의 효과와 지속 및 유해반응을 조사하였다. 항 TNF 제제 사용환자들의 남녀 비율은 1 : 7.6으로 이전 조사된 한국인 류마티스관절염 환자의 성별과 유사하여 본 약제의 사용에 성별 간의 차이는 보이지 않았다 (11). 85% 환자가 3개 이상의 DMARDs 사용에 효과를 보지 못하고 항 TNF 제제를 사용하기 시작하였고, 본 약제 사용 시점의 질병 이환 기간은 평균 9.1년이었다. 최근 발표된 유럽 국가의 생물학적 제제 등록 시스템에서는 환자들의 질병 이환 기간이 평균 7.9년으로 조금 더 이른 시기에 사용하는 경향을 보였으며, 이는 아마도 국가 간의 사회경제학적 특성이나 의료보험 정책의 차이로 인

한 것으로 추측 해 볼 수 있다 (12). 그러나, 조금 더 이른 시기의 적극적인 항 TNF 제제의 사용이 모든 환자들에게 있어서 질병 경과와 삶의 질 향상으로 이어진다고 단정 지을 수는 없으므로 이에 대해서는 추가적인 정보 수집과 논의가 필요할 것으로 생각된다.

항 TNF 제제의 약제 지속을 분석의 결과, 본 연구에서 류마티스관절염 환자의 12개월의 약제 지속율은 74%로, 이전 스페인 생물학적 제제 등록 시스템(BIOBADASER)에서 83% (13), 노르웨이에서 65.4% (14), 영국 생물학적 제제 등록 시스템(BSRBR)에서 74% (15), 프랑스의 단일 연구기관에서 64% (16)로 발표했던 결과들과 유사하다. 그리고 본 연구에서의 1년 단위의 누적 약제 생존율은 2년 후 63%, 3년 후 55%, 4년 후 49%, 5년 후 46%로 관찰되어, 최근 발표된 네덜란드의 생물학적 제제 등록 시스템에서 1,560명의 환자들을 대상으로 5년간 관찰한 다기관 연구 결과의 누적 생존율 62%, 55%, 47%, 45%와 유사한 결과를 보였다 (17).

항 TNF 제제들 간의 지속율에 차이가 있는가에 대해서는 연구들마다 조금씩 차이를 보여 adalimumab, infliximab, etanercept 세 약제 간에 지속율의 차이가 없었던 결과를 보이기도 하였고 (18), infliximab에 비해 etanercept의 지속율이 더 좋았던 결과도 있었으며 (14,19), 오히려 infliximab이 두 약제들 보다 지속율이 더 좋았던 결과를 보이기도 하였다 (20). 본 연구에서는 etanercept에 비하여 adalimumab의 약제 지속율이 좋지 않은 결과(HR 2.54)를 보였으나, 각 약제들 간의 인원수와 관찰기간이 차이가 있어 (etanercept, adalimumab, infliximab 각각 287.3인년, 60.3인년, 42.4인년) 이에 대한 의미를 판단하는 것은 적절하지 않은 것으로 생각된다. 그렇지만 etanercept에 비하여 adalimumab의 약제 지속율이 좋지 않았던 이유 중 하나로 생각해 볼 수 있는 것은 최근 항 TNF 제제들 간의 교체 투여가 허용되었다는 점이다. 과거 항 TNF 제제 중 etanercept만이 류마티스관절염의 치료로 사용가능 했던 시기에는 가능한 etanercept를 유지하려는 노력할 수 밖에 없는 상황이었던 것에 반해, 2006년 7월 adalimumab가 승인되고, infliximab이 2008년 5월 승인된 이후 다른 약제를 사용할 수 있는 선택의 폭이 넓어졌다. 그리고 2009년 1월 이후에는 항 TNF 제제간의 교체 투여가 보험 허용이 됨에 따라, 효과가 미진하거나 유해반응으로 인해 투여에 불편함이 있는 경우 한가지 약제를 고집하지 않고, 다른 약제로 변경할 수 있는 선택사항이 넓어졌기 때문에 약제의 지속율이 낮은 결과를 보일 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 adalimumab이 승인된 2006년 7월 이후 약제투여를 시작한 사람들을 대상으로 하여 분석해 보았을 때에는 약제들간의 지속율에 차이를 보이지 않았다. 약제들간 지속율의 차이를 그 약제의 투여 방법이나 투여 간격등의 차이에 의한 것으로 단면적인 비교를 하는 것에는 주의해야 한다. 그 이유는 약제마다 승인 시기가 다르며, 시기에 따른 승인 대상이

다르고, 당시의 실제 의료 환경에서 유용하게 사용 가능한 다른 DMARD의 종류들이 다르기 때문에, 이러한 혼란 요인들을 정확히 파악하여 보정한다는 것이 현실적으로 어렵기 때문이다. 이를 극복하기 위해서는 많은 대상 환자수와 관련된 주요한 요인들에 대한 정확한 정보를 필요로 한다.

약제 지속율에 영향을 미치는 요인들에 대한 앞서 이루어졌던 연구들을 검토해 보면 높은 CRP 수치와 methotrexate의 동반사용 (19), 약제 시작 시 질환의 높은 활동성인 경우와 여성 (21)이 약제를 중단할 위험도가 낮았으며, 고령인 경우 (22)가 약제 중단에 위험도가 높았다. 본 연구에서는 methotrexate의 동반사용이 약제의 유지에 의미있는 결과($p=0.005$)를 보였으며, 성별, 나이, 동반질환의 유무, 질환 이환 기간은 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. Methotrexate의 동반 사용이 보다 효과적으로 질환의 염증 상태를 조절할 수 있었거나, 이미 알려진 바와 같이 항 TNF 제제에 대한 면역학적인 항체 생성을 억제하기 때문에 항 TNF 제제의 반응이 저하되는 가능성도 낮추고 유해 반응을 줄여, 약제를 보다 효과적으로 장기간 사용 가능하도록 하였을 수가 있다 (23). 정확한 인과관계를 파악하기 위해서는 항 TNF 제제와 methotrexate 동반 사용 환자와 항 TNF 제제 단독 사용 환자군을 비교하여 약제 지속율 분석을 해 보고, 두 군의 치료 반응과 유해 반응 발생을 비교하는 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 효과를 보이는 환자에 대해서 약제를 지속하여 가능한 좋은 결과를 이끌어 내는 것이 중요한 쟁점이며, 이를 위하여 약제를 중단하게 되는 요인을 정확히 파악하여 교정해 줄 수 있다면 환자들에게 큰 도움이 될 것으로 생각한다. 또한 약제의 효과와 지속을 예측할 만한 요인을 정확히 찾을 수 있다면 약제를 적절한 환자들에게 처방하여 사회의 비용 경제적 측면에서도 도움이 될 것이다.

항 TNF 제제 사용환자들의 DAS28을 이용하여 (3) 단기 간의 치료 효과를 검토하여 약 90%의 환자에서 양호한 치료 반응을 보였다. 본 연구에서의 EULAR response criteria를 이용한 치료 효과의 검토 방법은 단기 간의 치료 반응을 판단하기에 적절하지만, 장기 간의 치료 반응은 약제의 사용 기간과 중단 여부를 반영하는 약제 지속율을 검토하는 것이 적절한 방법이라고 생각된다.

생물학적 제제는 악성 종양 발생과의 관련성이 이론적으로, 경험적으로 논란이 되고 있으며 다양한 연구결과들이 발표되고 있다 (24). 본 연구에서는 5명에서 악성 종양이 발생한 것으로 조사되었으나, 약제와의 관련성을 설명하기는 곤란하다. 약제 사용 관찰기간이 짧고, 대상 환자 수가 적기 때문에 본 연구에서 이에 대한 논의를 하는 것은 적절하지 않은 것으로 판단된다.

추후 관심을 가져야만 하는 또 하나의 주요한 부분은 효과를 보이지 않는 환자들에 대한 다음 대책을 세우는 것이다. 본 연구의 결과에서는 60% 환자에서 DMARDs 처방,

30% 환자에서 다른 항 TNF 제제로 switching, 10% 환자에서는 다른 생물학적 제제의 사용하는 방법을 취하였다. 국내에서도 최근 항 TNF 제제의 switching이 허용되었고, 다양한 종류의 생물학적 제제의 개발이 임상 시험으로 이어지고 있으므로, 의사들이 환자들에게 제시할 수 있는 다음 처방법이 다양해 질 것이다. 어떤 환자들에게 어떤 처방을 할 것인가에 대한 방침이 그 방법의 효과와 안전성에 근거하여 제시되어야 할 것이며, 이를 위하여 각각의 처방에 따른 환자들의 질환 경과 및 삶의 질 측정 등이 정기적으로 이루어져야 하는 것이다.

본 연구는 수집된 자료들이 다양하지 못하고, 경시적인 변화에 따른 임상 정보들의 변화가 함께 반영되어 분석되지 못했다는 제한점이 있으나, 한국인 류마티스관절염 환자들을 대상으로 항 TNF 제제의 약제 지속율 연구를 통하여 국내 의료환경이 반영된 약제 사용 관련 정보를 구축하고자 하였다는 의의가 있다고 생각한다. 앞서 기술한 본 연구의 제한점들을 극복하고 보다 정확하고, 중요한 정보들을 모으는 것은 국내 다기관 연구를 통해서 가능할 것으로 기대하며, 이러한 노력을 통해 다른 국가들의 대규모 등록 시스템과 결과들을 비교함으로써, 항 TNF 제제를 포함한 다양한 생물학적 제제에 대한 장기간 안전성과 유효성에 대한 정확한 정보를 구축해 나가는 것이 가능할 것이다.

결론

생물학적제제를 사용하는 류마티스관절염 환자에 대한 후향적 코호트 연구에서 항 TNF 제제의 약제 지속율은 1년에 74%, 5년에 46%로 점차 감소하는 경향을 보였다. 또한, methotrexate의 동반 사용이 약제의 지속율을 높이는 것으로 나타났다. 향후 국내 다기관 연구를 통하여 생물학적제제의 장기간 안전성과 유효성에 대한 검토와 정확한 정보제공이 가능할 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건 의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제 고유번호: A102065).

참고문헌

1. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
2. 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.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
4. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1075-81.
5. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:3399-407.
6. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-8.
7. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1240-6.
8. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv42-3.
9. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 5 Suppl 39:S205-7.
10. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
11. Kim YJ, Choi CB, Sung YK, Lee H, Bae SC. Characteristics of Korean patients with RA: a single center cohort Study. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:204-12.
12. Hetland ML. DANBIO--powerful research database and electronic patient record. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:69-77.
13. Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R72.
14. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008; 59:234-40.
15. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R52.
16. Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol* 2006;33:2433-8.
17. Kievit W, Fransen J, Adang EM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50: 196-203.
18. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii30-3.
19. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008;67:364-9.
20. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2008;30:1375-84.
21. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234-40.
22. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
23. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4: 16-22.
24. 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.