



류마티스 관절염의 역학 및 원인

배상철 | 한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과, 류마티스 관절염 임상연구센타

Epidemiology and etiology of rheumatoid arthritis

Sang-Cheol Bae, MD

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases and
Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis, Seoul, Korea

E-mail: scbae@hanyang.ac.kr

Received August 10, 2010 Accepted August 24, 2010

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the joints. The prevalence and incidence of RA vary among different populations. In the majority of epidemiologic studies carried out in North America, the prevalence of RA is estimated to be 0.5-1.1%, and the incidence, 20 to 50 cases per 100,000 population. The prevalence of RA in Korea has been reported to be 1.1-2.1%. Some studies have shown a decline in both the prevalence and incidence of RA after the 1960s, but more recent trends in RA incidence are not as well-known. RA is considered to be a multifactorial disease that results from interactions among genetic and environmental factors. The genetic contribution to RA pathogenesis has been estimated to be approximately 60%, and the HLA region has consistently shown the strongest genetic association with RA. Moreover, recent genetic studies of RA have identified a number of novel RA susceptibility genes, such as *PADI4*, *PTPN22*, *STAT4*, and *TRAF1-C5*. Though several genes, including *HLA-DRB1* and *STAT4*, have been confirmed to be shared susceptibility genes among Asians and Caucasians, some of the susceptibility genes, such as *PADI4* and *PTPN22*, are restricted to specific ethnic populations, revealing the presence of genetic heterogeneity in RA. Among environmental factors, smoking has by far the strongest association with RA in both the development of the disease and worse outcomes. A major gene-environment interaction between the HLA shared epitope and smoking is one of the most important findings from recent etiologic studies of RA. Further studies of RA susceptible genes and environmental risk factors will bring us closer to understanding the pathogenesis of RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Epidemiology; Etiology

서 론

류마티스 관절염이라는 용어는 1859년 영국 의사인 Alfred Garrod에 의해 처음 소개되었고 국내에서 항

류마티스 제제의 도입 등으로 류마티스 관절염을 적극적으로 치료한 지는 30년 정도 된다. 오랜 세월동안 류마티스 관절염 환자를 포함한 일반인과 심지어 의사들에게도 생소한 질환이었고 고칠 수 없는 병으로 인식되어 여러 가지 민간

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

요법이 성행하는 병이었던 류마티스 관절염은 류마티스 분야의 활성화와 많은 홍보를 통한 인식의 전환으로 이제는 일상생활에서 흔히 쓰는 단어가 되었고 관절염 하면 가장 먼저 떠올리는 대표적인 질환이 된 듯하다.

류마티스 관절염은 대표적인 자가면역질환으로 비정상적인 면역체계가 주로 관절을 침범하여 관절의 손상을 야기하는 만성 염증성 질환이다. 눈부신 의학의 발전에도 불구하고 아직까지 류마티스 관절염의 발병원인은 확실히 밝혀지지 않았으나 병인을 규명하기 위한 연구들은 주요 선진국을 중심으로 매우 활발히 진행되고 있고, 이러한 연구의 성과로 몇몇 유력한 유전인자 및 환경적 인자가 제시되고 있다. 또한 선진국의 대규모 류마티스 관절염 코호트로부터 류마티스 관절염의 특성과 현황에 대한 다양한 연구결과들이 축적되고 있다. 최근 국내에서도 선진국 수준의 다수의 유전 역학적 연구를 통해 서양인과 한국인 류마티스 관절염의 유전적 요인의 차이, 유전적 요인과 환경적 요인과의 상호작용에 대한 결과를 발표한 바 있으며 한국인 류마티스 관절염의 역학적 특성 및 현황을 파악하기 위한 다양한 연구가 시도되고 있다. 이에 필자는 류마티스 관절염의 역학 및 발병원인에 대해서 최근 국내외 연구결과들을 토대로 하여 정리하고자 한다.

역학

류마티스 관절염은 비교적 흔한 자가면역질환으로 유병률은 주로 대규모 인구 집단을 대상으로 한 횡단면적 연구(cross-sectional study)들을 통해 조사되어 왔다. 류마티스 관절염의 유병률은 전세계적으로 약 0.5-1%로 보고되고 있는데 북아메리카와 북유럽에서는 0.5-1%, 남부 유럽에서는 0.3-0.7%, 아시아와 중동의 개발 도상국에서는 0.1-0.5%, 북아메리카 인디언에서는 5.3-6.0%, 아프리카 흑인에서는 0-0.3% 등, 인종별로 다양한 유병률을 보여주고 있다[1].

류마티스 관절염의 발병률에 대한 여러 지역의 연구를 살펴보면, 북아메리카는 20-70/100,000, 북유럽에서는 20-50/100,000, 남부유럽에서는 10-20/100,000, 일본에서는

40-90/100,000의 연간 발병률이 보고되었다[1, 2]. 류마티스 관절염은 여성에서 2-3배 많이 나타나는 것으로 알려져 있으며 40대에서 70대 사이의 연령대에 가장 흔하지만 모든 연령에서 발병할 수 있다. 여성의 발병은 45세까지 지속적으로 증가하다 그 후 유지되는 것으로 알려져 있고, 남성은 젊은 나이에서는 여성보다 적게 발병하다가 65세 이상에서는 여성과 비슷하다고 보고되고 있다.

유병률과 발병률의 변화 추이에 관한 몇몇 대표적인 연구들을 정리해보면 미국의 로체스터 역학조사에서 1985년 1.07%, 1995년 0.85%, 2005년 0.6%의 유병률 변화[3] 및 1955년에서 1964년 사이에 10만 명 당 61.2명의 발병률에서 1985년에서 1994년 사이에 10만명 당 32.7명의 발병률로 점차 감소하는 경향을 보이고[4], Pima 인디언에서 1965년에서 1990년까지 25년간의 관찰 결과, 남성에서 55%, 여성에서 57%의 발병률 감소를 보여[5] 1960년대 이후로 류마티스 관절염의 유병률과 발병률은 감소하는 추세로 생각되었다. 그러나 최근 미국 미네소타 주의 한 역학연구에서는 1995년부터 2007년까지 여성 류마티스 관절염 환자의 발병률이 증가하였다고 보고하고 있어[6] 발병률과 유병률의 추세에 대해서는 향후 다른 역학 연구 결과들을 지켜보아야 하겠다.

국내 류마티스 관절염의 특성과 현황에 대한 역학연구는 아직까지 미흡한 실정으로 국내 류마티스 관절염 환자의 관리 지침을 세우는 데 있어 상당부분 다른 나라의 연구결과들을 토대로 하고 있었으나 최근에는 한국인 류마티스 관절염에 대한 고유한 자료 수집의 필요성을 인식하여 다양한 방면으로 역학 연구가 시도되고 있다.

2003년 경기도 이천과 충북 괴산군 지역의 보건소를 통하여 두 지역사회에서 자발적으로 참여한 983명을 대상으로 조사한 연구에서 류마티스 관절염의 유병률을 1.4%로 추정하였고 남녀비는 13.5로 여자 환자의 비율이 현저히 높았다[7]. 전 국민을 대상으로 표본추출을 통해 이루어진 국민건강영양조사 자료에서 제1기와 제2기에서는 관절염 항목만 있었으나 제3기에서는 류마티스 관절염 항목을 따로 분류하여 조사되어 국가차원의 조사를 이용하여 류마티스 관절염의 유병률을 추정해 볼 수 있었다. 제3기 국민건강영

Table 1. Prevalence and Incidence of rheumatoid arthritis in various populations [1, 2, 7-9]. (prevalence rates: cases per 100 population, incidence rates: cases per 100,000 population)

Population		Prevalence rates	Incidence rates
North America	General population	0.9-1.1	20-70
	native-Americans	5.3-6.0	-
South America	Argentina	0.2	-
	England	0.8-1.1	20-40
North Europe	Finland	0.8	30-40
	Norway	0.4-0.5	20-30
South Europe	Netherland	0.9	50
	Spain	0.5	-
Asia	France	0.6	10
	Greece	0.3-0.7	20
Middle East	South Korea	1.1-2.1	-
	Japan	0.3	40-90
Africa	China	0.2-0.3	-
	Egypt	0.2	-
Middle East	Turkey	0.5	-
	Lesotho	0.3	-
	Nigeria	0	-

양조사에서 우리나라 19세 이상 성인인구의 류마티스 관절염의 유병률은 2.1%로 나타났고 남녀비는 2.6 이었다[8]. 또한 2005년 인천시 보건지표 자료를 이용하여 조사한 자료에서는 류마티스 관절염 유병률을 1.1%로 추정하였고 류마티스 관절염 환자에서 고혈압, 당뇨 등, 다른 만성질환이 동반된 경우가 전체 조사 대상자보다 높음을 보여주었다[9].

최근 단일기관에서 구축되기는 하였으나 전국적인 규모의 류마티스 관절염 코호트(BAE 코호트)의 자료를 분석하여 한국인 류마티스 관절염 환자의 현황과 특성에 대한 연구결과가 발표되었다. 상기 코호트 1,645명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 분석한 이 연구에서 남녀비는 7.3이었고 발병시의 평균 나이는 41세, 발병 후 처음 치료를 시작하기까지 기간은 24개월로 보고하였다[10]. 이후 기술하는 국내 류마티스 관절염 환자의 유전역학, 환경적 요인과 유전적 요인과의 상호작용에 관한 국내 연구들은 대부분 BAE 코호트를 대상으로 한 연구들이다.

류마티스 관절염의 인종 별 유병률 및 발병률을 Table 1에 정리하였다.

원인

류마티스 관절염의 원인은 아직 완전히 알려지지 않은 상태이나, 유전적인 소인이 있는 사람에서 여러 가지 환경적 상호작용에 의해 발병하는 것으로 생각된다. 류마티스 관절염은 여러 단계를 거쳐 발병하는 것으로 알려져 있다. 즉, 위험 유전자를 가지고 있는 사람에서(susceptibility phase) 자가항체는 형성되었으나 질환으로 이행되지 않은 상태(preclinical phase)를 거쳐서 최종적으로 임상적 증상이 나타나는 단계(clinical phase)로 진행하며 각 단계마다 유전인자 및 환경인자 그리고 이들간의 상호작용이 영향을 주는 것으로 생각된다. 그러나 이들 류마티스 관절염의 원인인자들은 밝혀내기가 매우 어려운데 그 이유는 류마티스 관절염이 ① 유전적 요인과 환경적 요인이 오랜 기간 동안 복합적으로 상호작용하여 나타나는 질환이며, ② 다수의 유전인자가 작용하는 복합유전질환이고, ③ 관련된 다수의 유전인자들간에 상호 영향이 존재하며, ④ 원인이 되는 유발인자가 인종마다 서로 다를 수 있다는 사실 등을 들 수 있다. 또한 같은 인종이라도 류마티스 관절염 자가항체의 유무에 따라 유전적 소인과 환경적 인자 등이 서로 다르다는 연구 결과들이 발표되고 있어, 류마티스 관절염의 발병 원인을 찾기 위해서는 각 인종 별로 질환의 특성이 세세하게 분류된 연구들이 필요할 것으로 생각된다. 여기서는 현재까지 알려진 류마티스 관절염의 대표적인 유전적 요인과 환경적 요인에 대해 살펴보겠다.

1. 류마티스 관절염의 유전적 요인

류마티스 관절염 환자의 형제는 일반인보다 류마티스 관절염의 발병률이 2-4배 정도 높은 것으로 알려져 있으며 특히 쌍둥이 연구에서 일란성 쌍생아(12-34%)에서 이란성 쌍생아 (2-4%)보다 발병 일치율이 높게 나타나는 것으로 보고되었다[11-13]. 또한, 일차친족(first-degree relatives) 중 류마티스 관절염 환자가 있을 경우에 없는 경우보

Table 2. Summary of genetic studies for Korean subjects with RA

RA associated genes	Patients/Controls	Allele or SNP	OR (95% CI)	P value	Association among ethnic (Korean/Caucasian/Japanese)
HLA-DRB1[19]	1,482/1,119	*0405	3.41 (2.86-4.07)	2.42×10^{-46}	
		*0901	1.83 (1.53-2.19)	4.37×10^{-11}	(+/+/+)
		*0401	2.75 (1.53-4.93)	4.26×10^{-4}	
PADI4 [22]	545/392	rs11203366	1.5 (1.2-1.8)	2.3×10^{-5}	(+/-/+)
PTPN22[30]	1,128/1,022	rs2476601	monomorphic		(-/+/-)
STAT4[32]	1,123/1,008	rs7574865	1.27 (1.11-1.45)	4.0×10^{-4}	(+/+/+)
TRAF1-C5[34]	1,316/1,006	rs7021206	1.21 (1.06-1.38)	0.0037	(+/+/+)

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

다 10배 정도 이환될 확률이 높은 것으로 나타났는데 이러한 여러 연구결과들을 종합해볼 때 유전적 요인이 류마티스 관절염 발병에 기여하는 정도(heritability)는 대략 60% 정도로 추정되고 있다. 최근 빠른 속도로 발전한 유전학과 과학 기술, 새로운 통계 분석기법의 개발 등에 힘입어 류마티스 관절염의 유전학 연구도 매우 활발히 진행되고 있고 그 결과로 여러 후보 유전자들이 제시되고 있다. 앞서 언급했지만 인종 또는 민족에 따라서 위험 유전자가 서로 다른 경우가 많기 때문에 외국의 대단위연구를 통하여 밝혀진 류마티스 관절염의 유전인자라 하더라도 한국인 류마티스 관절염 환자에서도 그러한 결과가 재현되는지 검증이 필요하다.

지금까지 류마티스 관절염의 대표적인 위험 유전자로 여러 연구에서 일관되게 제시되었고, 한국인을 대상으로 한 데이터가 있는 유전인자인 human leukocytes antigen (HLA)-DRB1, peptidylarginine deiminase 4 (PADI4), protein tyrosine phosphatase N22 (PTPN22), signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4), tumor necrosis factor receptor-associated factor 1-complement component 5 (TRAF1-C5) 등에 대하여 살펴보겠다.

(1) HLA-DRB1

류마티스 관절염에 관여하는 가장 중요한 유전자인 염색체 6번에 위치하고 있는 HLA는 1970년대에 HLA-DR4와 류마티스 관절염과의 연관성이 알려진 이후로 환자-대조군 연관연구, 광범위 유전체 연쇄연구(genome-wide linkage study), 그리고 최근 발표된 genome wide association

study (GWAS)에서도 일관되게 연관성을 보이고 있다. 그 중에서도 HLA-DRB1 대립유전자는 류마티스 관절염의 가장 강력한 위험유전자로 약 1/3정도의 유전적 기여를 하고 있는 것으로 간주된다[14]. HLA-DRB1의 'shared epitope (SE)' 설이 지금까지 가장 잘 알려져 있는 이론으로, 항원전달과 T 세포 반응에 중요한 역할을 하는 HLA-DR β 1 chain의 고변이부위(hypervariable region)라는 곳에서 동일한 아미노산 서열을 부호화(coding)하는 대립유전자를 가지고 있는 사람에서 류마티스 관절염의 발병 위험이 증가한다는 것이다[15]. 이러한 SE를 가지고 있는 대립유전자는 우리나라와 일본을 비롯한 동양에서는 *0405, 서양에서는 *0401이 가장 흔하게 발견되는 대립유전자로서 인종간의 차이를 보인다[16-19]. 또한 우리나라와 일본을 비롯한 아시아 지역에서는 SE에 포함되지 않는 HLA-DRB1*0901이 위험 대립유전자로 조사되기도 하였다[19]. 2004년 한국인 류마티스 관절염 환자-대조군 연구에서 *0405와 *0901 대립유전자의 이형접합체가 류마티스 관절염의 발병을 큰 폭으로 증가시킴을 밝혀내었고[16], 이후 진행한 환자 1,482명과 대조군 1,119명을 대상으로 분석한 2009년 연구에서도 *0405 대립유전자는 교차비(odds ratio, OR) 3.41 (95% 신뢰구간[CI], 2.86-4.07)로 일관된 강력한 연관계를 보여주었다[19].

(2) Non-HLA

최근 유전과학기술의 발전에 힘입어 수십 년간 유일하게 류마티스 관절염의 위험유전자로 알려져 있던 HLA-DRB1 이외에도 2명 이상의 형제-자매가 류마티스 관절염에 이환

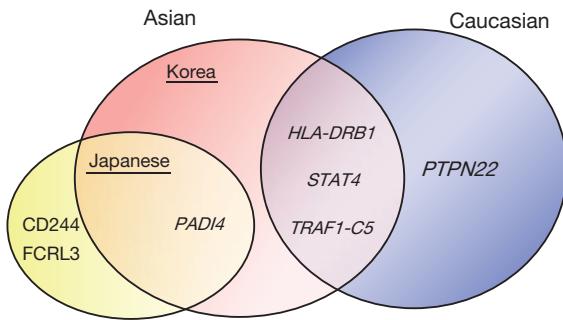


Figure 1. Genes associated with developing rheumatoid arthritis and their ethnic difference.

된 가계를 대상으로 연쇄되어 있는 염색체 부위를 찾아가는 방법인 genome-wide linkage study와 환자-대조군 연구 이면서 전체 염색체를 대상으로 하는 GWAS 등을 통해 다수의 유력한 후보유전자들이 밝혀지고 있다.

1) PADI4

항CCP항체 형성과 관련 있는 시트를린화(citrullination)에 관여하는 *PADI4*가 류마티스 관절염의 감수성 유전자로 일본인에서 밝혀졌다[20]. 이 유전자의 기능적 일배체형이 류마티스 관절염의 발병과 연관되어 있다는 일치된 후속결과들이 발표되었으나[21-23] 미국과 유럽을 비롯한 서양인에서는 연관성이 없는 것으로 보고되었다[24]. 국내에서는 2006년과 2007년 이 유전자의 기능적 일배체형이 류마티스 관절염의 발병과 연관되어 있다는 결과들이 발표된 바 있다[22, 23]. 최근 한국인 환자-대조군 연구에서 *PADI4* 유전자가 항CCP항체 양성과 음성인 환자들 모두에서 류마티스 관절염의 발병과 강한 연관성이 있음을 처음으로 밝혀내었으며, 항CCP항체 유무와 관계없이 *HLA-DRB1* SE와 *PADI4* 유전자들간의 상호작용이 발생하여 류마티스 관절염 발병을 더욱더 증가시킬을 입증하였다[25].

2) PTPN22

PTPN22 유전자의 단일염기다형성(rs2476601)이 류마티스 관절염과 연관되어 있음이 서양인을 대상으로 한 연구에서 발표되었으며 추가적으로 시행된 많은 환자-대조군 연구와 GWAS 연구에서도 MHC영역과 더불어 일관성 있게 의미 있는 연관성을 보였다[26-28]. 한편 한국과 일본을 비롯한 아시아지역의 류마티스 관절염 환자군에서는 이 단일염기다

형성이 발견되지 않아 주변의 다른 단일염기다형성과의 연쇄 불균형에 의한 가능성이 제시되었다[29]. 그러나 *PTPN22* 유전자의 resequencing과 *PTPN22*를 포함하는 표지 단일염기다형성(tagging SNP)을 이용하여 시행한 국내 연구에서 류마티스 관절염의 발병과 연관되지 않았다는 결과를 보여 주어, *PADI4* 유전자에 대한 연구결과와 함께 이러한 *PTPN22* 유전자 연구 결과들로 미루어 서양인과 동양인의 류마티스 관절염의 유전적 소인이 매우 다름을 알 수 있었다[30].

3) STAT4

북미 류마티스 관절염 환자 가족코호트(North American Rheumatoid Arthritis Consortium, NARAC)의 연구자들은 GWAS에서 류마티스 관절염의 위험영역으로 밝혀진 2번 염색체에 분포하는 13개의 유전자를 세밀하게 분석한 결과 *STAT4*라는 새로운 감수성 유전자를 찾아내었다[31]. 한국인 류마티스 관절염 환자 1,123명과 대조군 1,008명을 분석한 연구에서 *STAT4*는 한국인 류마티스 관절염에서도 감수성 유전자로 밝혀졌으며(OR, 1.27, 95% CI, 1.11-1.45)[32] 미국 내 백인, 유럽인, 일본인 모두에서 일관성 있게 재현되어 *HLA-DRB1*과 함께 *STAT4*는 동서양의 공통 위험 유전자로써 의미를 가진다.

4) TRAF1-C5

NARAC 연구자들은 GWAS를 통해 항CCP양성인 류마티스 관절염 환자에서 MHC와 *PTPN22*와의 강한 연관성을 다시 한번 확인하였으며 이와 함께 9번 염색체의 *TRAF1-C5*에 위치하는 한 단일염기다형성과의 연관성을 보고하였다[33]. 2009년 국내 류마티스 관절염 환자-대조군 연관연구에서도 *TRAF1-C5*가 감수성 유전자인 것으로 밝혀져(OR 1.21, 95% CI, 1.06-1.38)[34] 동서양 모두에서 연관성이 있는 것으로 보이나 대규모 서구인을 대상으로 한 다른 연구에서는 이러한 결과가 재현되지 않아 추가적인 연구가 필요하겠다.

앞서 언급한 유전자 외에 일본인 류마티스 관절염 환자에서 감수성 유전자로 보고된 Fc receptor-like 3 (FCRL3)와 CD244의 단일염기다형성에 대해서 한국인을 대상으로 환자-대조군 연구를 시행하였으나 한국인 류마티스 관절염과의 연관성은 없는 것으로 나타나[35, 36], 같은 동양인이지

만 일본인과 한국인 간에도 감수성 유전자의 차이가 있다는 사실을 알아냈고 이러한 점은 한국인 고유의 연구의 필요성을 다시 한번 강조한 것이라 할 수 있겠다.

각각의 유전자 연구에 대한 요약과 인종간의 차이는 Table 2과 Figure 1에 정리하였다.

2. 류마티스 관절염의 환경적 요인

류마티스 관절염의 병인에 있어서 유전적 소인을 제외한 상당부분은 환경적 요인이 차지할 것으로 생각되고 있는데 환경적 요인은 교정이 가능한 면이 있기 때문에 병인이 되는 환경적 요인을 찾아내는 것은 중요한 문제이다. 류마티스 관절염의 환경적 요인에 대한 연구는 주로 대규모의 환자-대조군 연구와 코호트 연구를 통해 이루어지고 있다. 최근에는 류마티스 관절염의 발현에 영향을 미치는 환경적 요인 자체에 대한 연구뿐 아니라, 특정 환경적 요인이 미치는 영향을 항CCP항체의 존재여부에 따라 나누어서 분석하고 유전적 감수성 인자와 환경적 감수성 인자의 상호작용에 대한 연구들이 많은 관심을 받고 있다.

(1) 흡연

흡연은 현재까지 알려진 류마티스 관절염의 환경적 위험 요인 중에 가장 강력한 위험인자인 흡연은 남녀 모두에서 류마티스 관절염의 발병에 영향을 미치는데 이러한 영향은 금연 후에도 상당기간 지속되는 것으로 나타났고 발병 뿐만 아니라 류마티스 관절염의 임상경과에도 나쁜 영향을 미치는 것으로 보고되었다[37]. 흡연은 류마티스 인자와 항CCP 항체 등, 류마티스 관절염 관련 자가항체의 생성과 연관이 있고 류마티스 관절염의 병인에 핵심적인 염증성 싸이토카인의 발현에 영향을 미침으로써 류마티스 관절염의 발현과 임상경과에 영향을 미치는 것으로 생각되고 있다[38]. 한국인 류마티스 관절염 환자 1,482명과 대조군 1,119를 대상으로 시행한 연구에서 담배를 피운 사람의 경우에는 전체 류마티스 관절염 발병의 위험도가 2.7배 증가하였고 항CCP 항체 양성인 류마티스 관절염 발병의 위험도는 2.2배, 항CCP항체 음성인 류마티스 관절염 발병의 위험도는 2.8배로 각각 증가함을 보여주었다[19]. 흡연은 오래 전부터 류마티스 관절염의 환경적 위험요인으로 잘 알려져 있었으나

최근 류마티스 관절염의 강력한 유전적 요인과 상호작용하는 환경적 요인으로 밝혀지면서 다시 관심을 받고 있는데 이에 대해서는 유전적·환경적 요인의 상호작용이라는 주제로 다시 언급하도록 하겠다.

(2) 감염

바이러스나 세균성 감염 등이 자가면역현상을 유발하여 류마티스 관절염 발병에 영향을 미칠 것으로 생각되고 있는데 그 근거로 Epstein-Barr 바이러스나 Parvovirus B19에 대한 항체가 류마티스 관절염 환자에서 증가되어 있고 이를 바이러스의 DNA가 류마티스 관절염 환자의 활막조직에서 검출된다는 점 등이 있으나 확실한 증거는 부족하여 아직은 병인으로서의 역할은 뚜렷하지 않다.

(3) 식이인자

오메가-3 지방산을 많이 함유하고 있는 올리브유나 생선유, 조리된 채소의 섭취가 류마티스 관절염의 발병을 예방한다는 연구들이 있다. 육류 섭취의 증가가 류마티스 관절염의 위험도를 높이지는 않으며 류마티스 관절염 발병을 예방한다는 증거가 있었던 비타민 D는 최근 연구 결과들을 종합하면 그 역할이 불분명한 것으로 보인다[39]. 덴마크와 스웨덴의 코호트 연구에서 일주일에 5회 이상 음주를 하는 경우, 음주를 하지 않는 경우보다 통계학적으로 유의하게 류마티스 관절염의 발병 위험도가 낮아 음주가 류마티스 관절염의 발병을 예방한다는 결과를 보고하기도 하였다[39].

(4) 그 외 요인

류마티스 관절염의 환경적 요인에 대한 광범위한 역학조사 결과를 살펴보면 앞서 언급한 요인 이외에 하루 10잔 이상의 커피소모, 경구피임약 사용 등이 항CCP항체 양성 류마티스 관절염의 위험요인으로 조사되었고 차도에서 50m 이내에 거주하는 여성에서 200m 이상 떨어져서 거주하는 여성보다 류마티스 관절염의 위험도가 높아 차량공해를 류마티스 관절염의 새로운 환경적 요인으로 제시한 연구 결과도 있다[40]. 비만이 항CCP항체 음성인 환자군에서 위험요인으로 보고되었고 모유수유는 류마티스 관절염을 예방한다는 보고도 있다[39]. 사회경제학적 수준과 교육 수준이 낮을수록 류마티스 관절염의 위험도가 높다는 연구들도 있으나 이러한 요인들에 대한 확실한 증거는 부족하다.

3. 유전적·환경적 요인의 상호작용

2005년 스웨덴 연구자들은 흡연이 류마티스 관절염의 위험 유전자인 *HLA-DRB1* SE을 가진 사람에게서 citrullinated protein에 대한 면역반응을 유발시켜 항CCP항체 형성에 기여함으로써 유전자와 흡연의 상호작용으로 류마티스 관절염을 일으키는 것으로 보고 하였다[41]. 즉, 특정 위험유전인자를 가진 사람에서 흡연을 하는 경우 담배를 피우지 않은 사람보다 류마티스 관절염이 발병할 위험도가 큰 폭으로 증가하며, 또한 다른 위험 유전인자까지 가지고 있을 때 더욱 더 발병할 위험도가 높다는 것이다.

지금까지 발표된 서양의 연구들에서는 이 위험 *HLA-DRB1* SE 유전자와 흡연이 자가항체 양성(항CCP항체, 류마티스인자)인 류마티스 관절염 환자에서만 위험인자이며 발병위험을 높인다고 보고하여 왔다[41, 42]. 그러나 최근 연구결과에 따르면 한국인에서 *HLA-DRB1* SE 유전자와 흡연이 자가항체 양성인 류마티스 관절염 뿐만 아니라 자가항체 음성인 류마티스 관절염에서도 위험인자임이 밝혀졌다[19]. *HLA-DRB1* SE 유전자를 가진 사람이 담배를 피운 경우에는 이 유전자가 없는 비흡연자와 비교했을 때, 항CCP항체 양성인 류마티스 관절염 발병의 위험도가 36.1배나 증가하였고 항CCP항체 음성인 류마티스 관절염 발병의 위험도도 12.3배나 증가하였다[19]. 이 연구에서 *HLA-DRB1* SE 유전자와 흡연이 항CCP항체 양성인 류마티스 관절염 환자에서만 위험인자라는 기준 서양의 연구들과는 다르게 *HLA-DRB1* SE 유전자와 흡연이 항CCP항체 양성뿐 아니라 음성인 류마티스 관절염 발병위험도 모두 증가시킨 다라는 새로운 발병기전을 제시하였는데 서양 연구와 차이를 보이는 가장 큰 원인은 서양인과 한국인의 유전자 차이 때문인 것으로 여겨진다.

결 론

류마티스 관절염의 유병률은 0.5-1% 정도로 알려져 있으나 각 민족, 인종 별로 유병률의 차이가 있고 1960년대 이후로 류마티스 관절염의 유병률과 발병률은 감소하고 있는 추세로 보이나 아직까지 단정짓기는 어렵고 향후 역학연구

들의 결과를 지켜보아야 하겠다. 국내 류마티스 관절염의 유병률은 1.1-2.1%로 나타났고 남녀 비는 2.6에서 13.5까지 연구 별로 큰 차이를 보였다. 국내에서 시행된 역학 연구들은 특정 지역사회, 특정 의료기관을 대상으로 하였거나 환자의 설문조사로 이루어진 단면 조사라는 한계점으로 국내 류마티스 관절염의 현황과 특성을 제대로 이해하기에 무리가 있어 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

류마티스 관절염은 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용으로 인해 발생하는 질환으로 동서양에서 공통적이며 대표적인 유전적 요인은 *HLA-DRB1*과 *STAT4* 등이며 *PADI4*와 *PTPN22* 등의 유전자 연구들을 통해서는 서양인과 동양인의 유전적 소인이 매우 다름을 알 수 있었다. 흡연은 가장 강력한 류마티스 관절염의 환경적 요인이며 최근에는 유전적 요인과 흡연과의 상호작용에 의한 연구들에 초점이 맞추어지고 있다. 광범위한 역학 연구들로부터 흡연 이외에 다양한 환경적 요인들이 류마티스 관절염의 위험을 높이거나 혹은 예방하는 데 관련이 있다고 보고되고 있으나 확실한 증거는 부족한 상태이다.

현재까지 류마티스 관절염의 역학과 발병 요인에 관한 국내 연구는 유전 역학적 연구를 제외하고는 많이 부족한 실정이지만, 2009년부터 보건복지부가 지원하는 “류마티스관절염 임상연구센타”를 통해 전국 대부분의 대학병원이 참여하는 전향적 류마티스 관절염 코호트(Korean observational study network for arthritis, KORONA; Korean registry of biologics for RA, KORBRA)가 시작되어 한국인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 임상연구를 진행함과 동시에 기초역학 자료를 지속적으로 수집하고 있어 국내 류마티스 관절염 환자의 현황과 특성을 이해하고 한국인 고유의 유전 및 환경적 인자를 규명하는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대한다.

핵심용어: 류마티스 관절염; 역학; 발병 원인

Acknowledgements

This study was supported by a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea (A084794).

REFERENCES

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 130-136.
2. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A288-A292.
3. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15-25.
4. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 625-631.
5. Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, Pillemer S, Pettitt DJ, McCance DR, Bennett PH. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1158-1165.
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1576-1582.
7. Park NG, Kim WK, Shin DH, Choi YM, Lee YJ, Lee EB, Kim HA, Kim YK, Park BJ, Hong SC, Song YW. Prevalence of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in two communities in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 2003; 10: 151-157.
8. 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. *J Korean Rheum Assoc* 2008; 15: 11-26.
9. Choi HJ, Han WJ, Im JS, Baek HJ. The Prevalence and clinical features of musculoskeletal diseases in Incheon: results from chronic disease management surveys. *J Korean Rheum Assoc* 2009; 16: 281-290.
10. 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: 204-212.
11. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903-907.
12. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13: 899-902.
13. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 30-37.
14. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989; 36: 178-182.
15. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205-1213.
16. 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: 3468-3475.
17. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995; 22: 1032-1036.
18. Wordsworth P, Pile KD, Buckley JD, Lanchbury JS, Ollier B, Lathrop M, Bell JL. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 585-591.
19. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 369-377.
20. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiro S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34: 395-402.
21. Iwamoto T, Ikari K, Nakamura T, Kuwahara M, Toyama Y, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 804-807.
22. 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: 90-96.
23. Cha S, Choi CB, Han TU, Kang CP, Kang C, Bae SC. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1454-1463.
24. Burr ML, Naseem H, Hinks A, Eyre S, Gibbons LJ, Bowes J, Wilson AG, Maxwell J, Morgan AW, Emery P, Steer S, Hocking L, Reid DM, Wordsworth P, Harrison P, Thomson W, Worthington J; BIRAC Consortium; YEAR Consortium, Barton



A. PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 666-670.

25. Bang SY, Han TU, Choi CB, Sung YK, Bae SC, Kang C. Peptidyl arginine deiminase type IV (PADI4) haplotypes interact with shared epitope regardless of anti-cyclic citrullinated peptide antibody or erosive joint status in rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R115.

26. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 330-337.

27. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678.

28. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, Pe'er I, Burtt NP, Blumenstiel B, DeFelice M, Parkin M, Barry R, Winslow W, Healy C, Graham RR, Neale BM, Izmailova E, Roubenoff R, Parker AN, Glass R, Karlson EW, Maher N, Hafler DA, Lee DM, Seldin MF, Remmers EF, Lee AT, Padyukov L, Alfredsson L, Coblyn J, Weinblatt ME, Gabriel SB, Purcell S, Klareskog L, Gregersen PK, Shadick NA, Daly MJ, Altshuler D. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007; 39: 1477-1482.

29. Ikari K, Momohara S, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N. Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1345-1348.

30. Lee HS, Korman BD, Le JM, Kastner DL, Remmers EF, Gregersen PK, Bae SC. Genetic risk factors for rheumatoid arthritis differ in Caucasian and Korean populations. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 364-371.

31. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PI, Le JM, Lee HS, Batliwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WV, Amos CI, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Gregersen PK. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357: 977-986.

32. 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: 455-460.

33. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, Liew A, Khalili H, Chandrasekaran A, Davies LR, Li W, Tan AK, Bonnard C, Ong RT, Thalamuthu A, Pettersson S, Liu C, Tian C, Chen WV, Carulli JP, Beckman EM, Altshuler D, Alfredsson L, Criswell LA, Amos CI, Seldin MF, Kastner DL, Klareskog L, Gregersen PK. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis-a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357: 1199-1209.

34. Han TU, Bang SY, Kang C, Bae SC. TRAF1 polymorphisms associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Asians and in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2577-2584.

35. Choi CB, Kang CP, Seong SS, Bae SC, Kang C. The -169C/T polymorphism in FCRL3 is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus in a case-control study of Koreans. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3838-3841.

36. Cho SK, Han TU, Kim K, Bang SY, Bae SC, Kang C. CD244 is not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a Korean population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3153-3154.

37. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-841.

38. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H, Momohara S. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1317-1322.

39. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 279-283.

40. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1065-1069.

41. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Ronnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapaa-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.

42. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3085-3092.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근까지의 류마티스 관절염 연구들과 한국인을 대상으로 한 연구결과를 토대로 류마티스 관절염의 역학과 원인에 대한 최신지견에 대해 기술하였다. 외국에서 연구된 결과의 단순한 소개가 아닌, 대규모 한국인 코호트를 대상으로 한 유전체 연구결과를 통해 서양인과 우리나라 사람 사이에 존재하는 류마티스 관절염 발생 감수성인자의 차이와 환경적 요인이나 흡연 등이 유전자와 상호작용하는 기전을 제시하였다. 즉 외국에서 시행된 주요 유전자에 대해 모두 분석해서 국내 환자와의 차이점을 제시하고, 이의 유전적 특성을 밝힌 점은 향후 유전자 감수성에 따른 치료제 선택 (pharmacogenomics) 분야 응용에도 큰 기여를 할 것으로 기대한다. 그동안 국내에는 신뢰성을 가진 역학데이터가 절대적으로 부족하고, 그 내용도 부실했던 것이 사실이나, 최근 류마티스관절염 임상연구센터 설립과 더불어 국내전문가들에 의한 역학 자료 수집과 유전체 연구가 체계적으로 이루어지고 있어 향후 신뢰할만한 역학연구 결과가 도출될 것으로 기대하고, 이는 향후 유전체 성향에 따른 치료 감수성 차이를 밝히는데 좋은 토대가 될 것으로 기대한다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2010년 9월호 (알레르기 비염의 진단과 치료) 정답

1. ③	6. ③
2. ②	7. ③
3. ②	8. ③
4. ③	9. ④
5. ④	10. ④