

관절염의 치료

-류마티스 관절염과 골관절염을 중심으로-

The Management of Arthritis

김 현 아 | 한림의대 류마티스내과 | Hyun Ah Kim, MD

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine

E-mail : baladeur@hallym.or.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(8): 743 - 750

Abstract

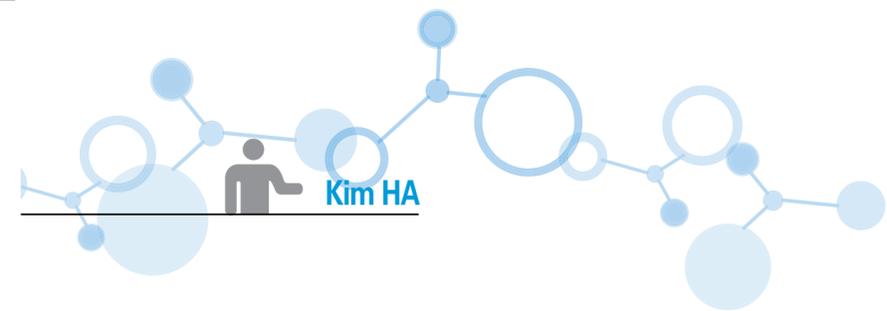
Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of the joint, for which treatment strategies have remained suboptimal for a long time. The treatment of RA has changed dramatically during the past decade due to the better understanding of its pathogenesis. Especially in early RA, early diagnosis and appropriate treatment is highlighted, with the treatment goal being clinical remission. In order to prevent joint damage and long-term disability, early use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) is a key. Aggressive treatment such as combination of DMARDs and glucocorticoids or biological agents can induce a high rate of remission, suppression of joint damage and provide better outcome than DMARD monotherapy in early RA and should be considered in high-risk patients. Timely adjustment of therapy until patients have achieved low levels of disease activity is also crucial. On the other hand, treatment for osteoarthritis has mainly been focused on the alleviation of pain, while the goal of disease modification still remains elusive. Because the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory agents poses significant risk of adverse events on the elderly, nonpharmacologic therapy including weight reduction, muscle strengthening, and exercise is recommended first. Recent advances in the understanding of the pathogenesis of osteoarthritis may provide a clue that will ultimately lead to disease modification.

Keywords : Rheumatoid arthritis; Osteoarthritis; Non-steroidal anti-inflammatory drug; Glucosamine

핵심용어 : 류마티스 관절염; 골관절염; 비스테로이드 항염제; 글루코사민

관절염 환자의 치료 목표는 크게 세 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 통증을 최소화하는 것이고, 둘째는 관절의 파괴를 막아 장기적으로 관절 변형과 장애를 최소화하는 것이고, 셋째는 환자에게 부담이 적으면서 효과가 좋은 약물을 환자 개개인에게 맞추어 적절히 이용하는 것이다. 다수의 관절염에서 일차적으로 그리고 공통적으로 쓰이는 약제가

비스테로이드 항염제(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)로 우리나라에서도 100여종 이상이 다양한 상품명으로 판매되고 있다. 비스테로이드 항염제의 적응증은 각각의 관절염에 따라 차이가 있다. 류마티스 관절염의 경우 가장 중요한 치료의 목표가 통증을 완화시키며 염증을 억제하여 관절 파괴를 저지하는 것이니 만큼 비스테로이드



항염제는 류마티스 관절염 환자들에게 처방의 중추를 이룬다. 반면 퇴행성 관절염에서는 미국류마티스학회에서 제시한 퇴행성 관절염에 대한 치료 원칙에서도 나타나듯 아세트아미노펜이 비스테로이드 항염제보다 우선적으로 처방된다. 이것은 아세트아미노펜이 비스테로이드 항염제 계열의 약물에 비해 효능에는 큰 차이가 없으면서 부작용의 빈도는 현저히 낮다는 연구 결과가 1990년대 초 보고되었기 때문인데(1), 최근 cyclooxygenase(COX)-2에 선택적으로 듣는 약제들이 개발되면서 기존의 약제 선호 양상이 바뀔 가능성도 있다.

비스테로이드 항염제의 작용기전

비스테로이드 항염제는 cyclooxygenase(COX)의 기능 중 prostaglandin(PG) H synthase의 기능을 억제하여 prostaglandin E2의 합성을 감소시키므로 통증과 염증을 억제한다. COX에는 두 가지 아형이 있고 COX-1이 대부분의 조직에 항상 발현되는데 비해 COX-2는 염증성 cytokine에 의해 신속히 발현이 유도되어 염증과 악성 종양에서 발현되는 prostaglandin 생성에 중요한 역할을 한다는 사실은 COX-2 선택적 억제제의 개발을 가져왔다. 최근의 연구 결과 고전적인 prostaglandin계 외의 다른 염증 반응에도 비스테로이드 항염제가 영향을 미칠 수 있는 것이 밝혀지고 있다. 대표적인 것으로 leukotriene 합성 억제, superoxide radical 합성의 억제, nitric oxide 합성 억제 등이 있다.

비스테로이드 항염제의 임상적 효과

1. 해열

Prostaglandin의 합성을 억제하므로 해열 작용을 갖는다.

2. 진통

Prostaglandin이 전파하는 말초 신경의 자극을 차단하므로 진통 효과가 나타난다고 생각되며 항염 효과에 비해 비교적 낮은 용량에서도 진통 효과가 나타난다.

3. 항염

류마티스 관절염의 이중맹검, 무작위 연구에서 비스테로이드 항염제는 위약군이나 아스피린 사용군보다 항염 효과가 높았고 활동성 류마티스 관절염 환자에서는 1~2주 이내에 위약군보다 우수한 항염 효과를 보였다. 비스테로이드 항염제의 특징 중 하나는 서로 다른 비스테로이드 항염제 간의 효과를 비교하는 경우 환자 개개인의 반응의 다양성이 심하다는 것인데 효과의 측면만 고려한다면 어느 한 약물이 가장 우수하다고 일반화하기는 어렵다. 다만 새로 개발되는 비스테로이드 항염제는 아스피린보다 부작용이 적어 임상적으로 사용하기에 유리하다. 비스테로이드 항염제는 류마티스 관절염의 염증 유발 증상들인 관절의 통증, 부종, 뻣뻣함을 감소시킨다. 일부 류마티스 관절염의 급성기 반응 물질이나 류마티스 인자의 역가를 호전시킨다는 제한적인 보고가 있으나 일반적으로는 염증 지표들의 호전을 가져오지는 않는다고 알려져 있다.

비스테로이드 항염제의 약동학 (Pharmacokinetics)

대부분의 비스테로이드 항염제는 소화관에서 완전하게 흡수가 되지만 음식을 먹은 경우에는 흡수가 지연될 수 있다. 요즘 나오는 비스테로이드 항염제들은 서방정의 형태이거나 장용정(enteric-coated)의 형태인 경우가 일반적이는데 장기간 혈중 농도를 일정하게 유지하기 위한 목적으로 개발되었다. 관절 활액에서는 비스테로이드 항염제의 확산이 서서히 일어나고 반감기가 짧은 비스테로이드 항염제라도 혈액 내 농도보다 활액 내 농도가 안정적이다. 비스테로이드 항염제는 혈장 단백질과 강력하게 결합하기 때문에 혈중에서 활성을 갖는 유리형의 농도는 높지 않다. 다른 질병이 있거나 혈중 알부민이 낮은 경우에는 비스테로이드 항염제의 혈장 단백질 결합이 감소할 수 있고 특히 naproxen, phenylbutazone, salicylate 등은 이런 경우 용량이 높아질수록 유리형이 많아지므로 독성이 나타날 위험이 높다. 비스테로이드 항염제는 반감기에 따라 long acting과 short acting으로 분류하는데 piroxicam과 같이 반감기가 긴 약제는 체내 유



효 농도에 도달하는 데 시간이 오래 걸리므로 최대 효과를 나타내기까지 시간이 길다. 비스테로이드 항염제의 대사는 주로 간을 경유하고 이 과정에서 활성이 없는 대사 산물이 만들어지며 이 대사 산물이 소변으로 배출된다. 신장 기능 장애가 있는 경우 ketoprofen, fenoprofen, naproxen, indomethacin의 배출은 감소된다.

비스테로이드 항염제의 부작용

1. 위장관 부작용

미란, 궤양, 천공, 출혈 등의 부작용이 나타날 수 있다. 미국의 경우 류마티스 관절염과 퇴행성 관절염 환자에서 연간 16,500명의 사망이 비스테로이드 항염제에 의한 위장관 부작용에 기인한다고 보고되고 있다. 비스테로이드 항염제에 의한 위궤양의 위험인자는 고령(65세 이상), 과거에 위궤양의 병력, 부신피질 스테로이드의 병용, 여러 장기의 기능 부전 등이다. 비스테로이드 항염제에 의한 위궤양의 치료는 다른 위장 병변의 경우와 동일하며 약제를 중지하고 histamine 수용체 길항제, proton pump 억제제, prostaglandin 유사제 등으로 치료한다. 위궤양이 있는 환자에서 헬리코박터 감염이 발견되는 경우 치료의 필요에 대한 객관적인 데이터는 불충분하지만 치료를 하는 것이 원칙이다.

2. 신장 부작용

Prostaglandin은 신장의 혈류와 사구체 여과율, renin 분비, 세뇨관 이온/수분 교환 등을 조절하는 역할을 하기 때문에 비스테로이드 항염제를 쓰는 경우 신장에 많은 영향을 미치게 된다. 특히 경도의 신기능 부전이 있는 환자에서도 비스테로이드 항염제 처방은 신중히 하는 것이 바람직하다. 비스테로이드 항염제는 사구체 기능 저하, 부종, 간질성 신염, 급성 신부전과 고칼륨 혈증을 일으킬 수 있으며 흔히 처방 2주 이내에 경도의 creatinine 상승을 관찰할 수 있으나 대부분 약제를 계속 사용해도 정상화된다. 비스테로이드 항염제에 의한 신기능 장애의 위험인자로는 과거 신장 질환의 병력, 저알부민 혈증이나 이뇨제 처방으로 생긴 수분 부족 상태, 간 질환 등이 있다.

3. 심장 부작용

염분 저류, 부종, 고혈압 등이 일어날 수 있고 고혈압 약제나 이뇨제를 함께 쓰는 환자에서 약제의 효능을 떨어뜨릴 수 있다.

4. 간장 부작용

일시적인 간 효소 수치의 상승이 흔하나 치료를 계속해도 정상화되는 경우가 많다. Sulindac과 diclofenac은 정도의 담즙 저류를 일으킬 수 있다.

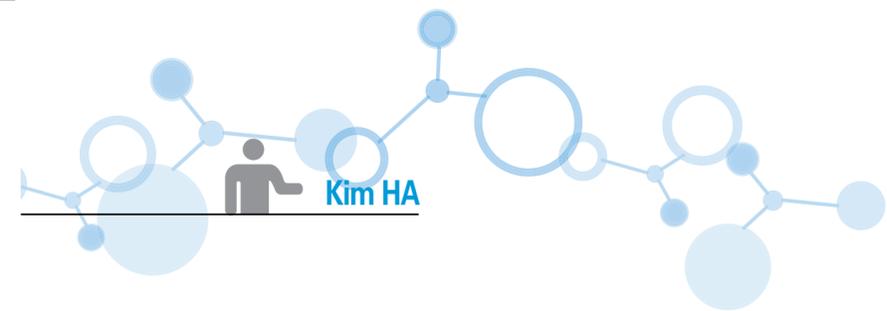
5. 혈액학적 부작용

빈혈, 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 재생 불량성 빈혈 등이 보고된 바 있다. 모든 비스테로이드 항염제는 혈소판 응집을 방해할 수 있는데 아스피린이 비가역적인 혈소판 응집 저하를 가져 오는 반면, 대부분의 비스테로이드 항염제는 가역적으로 작용하며 일반적으로 반감기의 3배가 지나면 혈소판 기능이 정상화된다.

선택적 Cyclooxygenase-2 차단제

COX 효소가 두 종류가 있고 이 중 COX-1은 전신적으로 발현이 되면서 위점막과 같은 장기의 보호 역할을 주로 하는 반면 COX-2는 주로 염증이 있는 조직에서 발현이 유도되어 염증과 통증을 매개한다는 사실이 알려진 이후 많은 연구자들이 선택적으로 COX-2만을 차단할 수 있는 약제를 개발하려고 노력을 경주하였다. 이론적으로 COX-2 차단제는 비선택적 차단제가 가지는 많은 부작용들을 감소시킬 것으로 기대되고 있다. 그러나 COX-1이 류마티스 관절염 환자의 활막과 같은 염증 조직에서도 일부 발현이 되고 COX-2가 뇌조직이나 신장에 정상적으로 분포한다는 것이 알려지면서 생체내 반응이 기대한 것처럼 단순하지 않을 가능성도 제기되고 있다.

류마티스 관절염 환자와 퇴행성 관절염 환자에서 COX-2 차단제의 효과는 기존의 비스테로이드 항염제와 비슷한 것으로 알려져 있다. 한편 내시경 상의 위점막 미란, 증상이 있는 궤양, 궤양 합병증 등의 소화기 부작용이 기존의 비스테



로이드 항염제보다 적다는 증거들은 다양한 임상연구에서 증명되었다. 그러나 신장이나 순환기에 미치는 영향은 기존의 비스테로이드 항염제와 비슷한 정도일 것으로 생각되며 따라서 COX-2 차단제를 투여할 때에도 신부전, 간경화, 심부전이 있는 환자에서는 주의가 필요하다.

Rofecoxib가 시장에서 퇴출된 후 많은 연구자들은 비스테로이드 항염제들의 심혈관계 위험에 대해 관심을 가져왔다. COX-2 선택적 제제들에 비해 전통적 비스테로이드 항염제들의 심혈관계 위험을 조명하는 연구는 거의 이루어진 바가 없다. 다시 강조할 사실은 COX-2 선택성이 둘로 양분되는 성질이 아닌 비스테로이드 항염제 계열 약물 안에서 연속적인 스펙트럼을 보이는 성질이라는 점으로 일부의 COX-2 비선택적 비스테로이드 항염제들은 시험관 내에서 celecoxib와 비슷한 선택성을 보인다. 이 중 diclofenac은 전 세계적으로 가장 많이 쓰이는 COX-1 비선택적 제제이고 meloxicam은 rofecoxib와 valdecoxib가 시장에서 퇴출되면서 처방이 크게 증가하였다. 실제 CLASS 임상 연구에서 diclofenac과 celecoxib은 위장관계 부작용이나 심혈관계 부작용의 빈도에 있어서 차이가 없어 두 약제가 비슷한 성질을 갖는다는 것을 시사했다. 두 번째로 ibuprofen과 같이 COX-1을 억제하는 약제의 경우 저용량의 아스피린과 약동학적으로 작용하여 아스피린의 심혈관계 보호작용을 상쇄할 가능성이 있다. 실제로 한 소규모 역학 연구에서 심근 경색 환자에서 ibuprofen과 아스피린을 동시에 투여하는 경우 심근 경색의 재발 감소 효과가 적어진 반면 diclofenac에는 그런 효과가 없음이 관찰되었다.

Ibuprofen, indomethacin, flubiprofen등과 같이 COX-2에 비해 COX-1의 억제 효과가 더 강한 약제들은 전통적인 비스테로이드 항염제들 중에서도 따로 분류를 하게 되는데 소규모의 단기간 연구들이기는 하지만 이들 약제로 시행한 임상연구에서 심혈관 부작용의 위험은 아직까지 관찰되고 있지 않다. 그러나 이들 약제들도 COX-2 선택적 제제보다는 낮지만 심혈관계 위험을 증가시킬 가능성은 있다. 혈전증 외에도 COX-2 비선택적, 선택적 제제의 공통적인 특징으로 승압 작용이 잘 알려져 있는데 이는 염분과 수분 배출 저해, 혈관 반응성의 변화에 기인하는 것으로 생각된

다. 최근 Acetaminophen도 COX 저해 효과가 있는 것이 알려졌는데 가장 흔히 쓰이는 용량인 1,000mg에서 COX-1과 2를 모두 50% 억제하는 것으로 관찰되었다.

비스테로이드 항염제 처방의 실제

비스테로이드 항염제는 화학적 성분이나 작용 지속 기간에 따라 분류한다. 사용 목적은 단순한 통증의 감소이고 염증을 가라앉히는 효과도 있지만 류마티스 관절염 경과에 영향을 미치지 않는다는 통증을 경감시키는 효과는 24시간 이내에 나타나지만 염증을 가라앉히는 효과는 7일 정도 지나야 나타나므로 항염 효과는 1~2주 정도 기다려 보는 것이 타당하다. 직장인이나 학생과 같은 경우는 하루 1회 복용하는 약제를 선호하는 반면 노인 환자에서는 분복을 선호하는 경향이 나타난다. 또 수술을 앞두고 있는 경우에는 비스테로이드 항염제의 투여를 적어도 반감기 5배가 되는 기간 동안은 중지하여야 한다.

두 개 이상의 비스테로이드 항염제 병합 치료는 효능을 높이지 못하고 부작용만 증가시키므로 지양해야 하며 염증이 없는 퇴행성 관절염 환자 등에서는 acetaminophen과 같은 단순 진통제를 병합하여 비스테로이드 항염제를 최소한의 용량으로 유지하고 장기간 처방하지 않도록 한다. 비스테로이드 항염제를 중단할 때에는 며칠에 걸쳐 점진적으로 감량해야 반발통이나 염증 반응의 재발을 최소화할 수 있다.

류마티스 관절염의 치료

류마티스 관절염의 약물치료는 네 가지 영역의 약제들을 경우에 따라 단독, 혹은 혼합하여 투여한다. 가장 먼저 사용되는 약제가 비스테로이드 항염제들로 이들은 신속히 통증을 억제하며 약한 염증 억제 효과도 함께 갖는다. 그러나 이들 약제 단독으로는 질환의 경과에는 영향을 미치지 못한다. 두 번째 단계가 저용량의 경구 스테로이드이다. 스테로이드는 부작용에 대한 우려로 만성 질환에서는 매우 제한적으로 사용되어야 하는 약제로 인식되고 있으나 최근의 연구 보고들은 스테로이드가 염증을 신속히 가라앉히는 효과뿐 아니



라 장기적으로 골 미란과 관절의 파괴도 예방하는 효과를 갖는다는 방향으로 결과가 나타나고 있다. 세 번째의 약제가 DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug)이다. 이들 약제는 신속한 진통 효과는 갖지 않고 효과가 2~3개월 이상 장기간에 걸쳐 서서히 나타나면서 객관적인 염증 소견들을 호전시키는 효과를 갖기 때문에 류마티스 관절염의 관절 파괴 경과를 수정할 수 있을 것으로 생각되고 있다. 면역억제제와 cytotoxic drug들도 여기에 포함시킨다. 네 번째 영역이 관절강 내 스테로이드 주사 치료이다. 스테로이드 관절 주사는 경구 약물의 효과가 나타나기 전, 혹은 경구 약물로 충분한 염증 조절에 실패했을 경우 국소 관절의 증상을 일시적으로 조절하는 역할을 한다. 최근 개발되는 생물학적 제제는 새로운 영역의 류마티스 치료제로 자리잡고 있다.

1. Disease Modifying Anti-rheumatic Drug

일반적으로 이들 약제의 작용발현 기간은 3~6개월이 지나야 나타나기 때문에 이들 약제는 slow-acting anti-rheumatic drug (SAARDs)로 불리우기도 한다. 이들 중 가장 먼저 선택해 볼 수 있는 것이 항말라리아제인 hydroxychloroquine과 salicylate 계통 약물인 sulfasalazine이다. 이들 약제는 DMARDs 중 효과 대 합병증의 비율이 가장 양호한 것으로 보고되는 약물들이다. Hydroxychloroquine을 복용하는 환자는 6개월 간격으로 안저 검사를 하여 망막의 변화가 있는지를 모니터할 필요가 있다. Sulfasalazine은 약효가 빠른 경우 4주부터 나타나는 약물로 부작용은 드물게 골수 억제에 의한 백혈구 및 혈소판의 감소가 나타날 수 있으므로 정기적으로 이들 혈구 수치를 검사하여야 한다.

가장 선호되는 DMARD는 역시 메토트렉세이트이다. 메토트렉세이트는 엽산의 길항제로 여성의 용모상피암에 사용되는 약제인데 응용되어 건선 피부염에 사용되기도 한다. 건선 피부염에 병발되는 관절염에 좋은 효과가 있는 것이 관찰되면서 원용하여 류마티스 관절염의 치료에도 이용되었는데 많은 임상시험 결과 다음과 같은 사실들이 입증되었다.

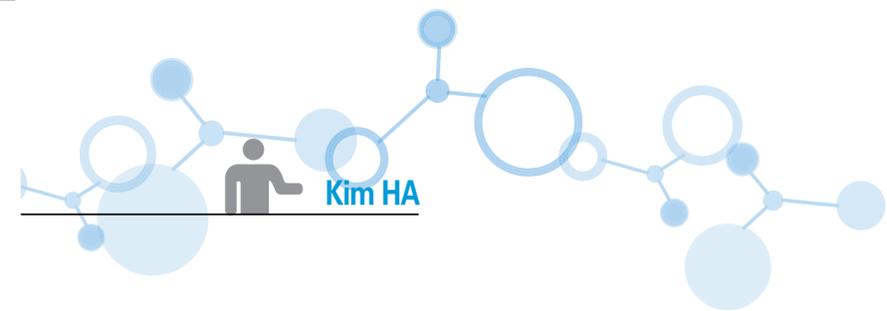
- 1) 관절염의 억제 효과는 4주에서부터 나타나고 최대 효과는 6개월째에 나타나 이후 지속된다.

- 2) 치료 전에 비하여 압통 지수는 25%, 부종 관절 수는 30%의 개선 효과가 있으며 ESR이나 CRP는 15%의 개선 효과를 보인다.
- 3) 다른 DMARD들에 비해 환자들의 순응도가 높다.
- 4) 96개월까지 장기 치료하여도 약제의 내성이나 심각한 부작용은 거의 없다.
- 5) 투약을 중지하면 대부분 관절염이 재발한다.
- 6) 가장 흔한 부작용은 구내염과 간 효소 수치 상승이다.

메토트렉세이트의 초기 용량은 7.5mg이고 경구로 투여하며 한달 간격으로 2.5mg씩 증량하여 최대 20mg까지 증량이 가능하다. 이보다 높은 용량으로 사용할 경우 비경구 투여가 가능하다. 간 효소수치가 증가했을 경우 정상치의 3배 이내에서는 용량을 조절하고 3배 이상 상승한 경우에는 약제를 중지하고 간 효소치가 정상화되는 것을 확인하여야 한다. 투약 정지 후에도 간 효소치가 정상화되지 않으면 간 조직 생검을 통하여 간의 섬유화 혹은 경화증의 유무를 확인하여야 한다. 폐의 간질성 폐렴은 메토트렉세이트에 의한 가장 심각한 부작용으로 투약을 즉시 중지하고 고용량의 스테로이드를 투여하여야 한다. 위장장애나 구내염이 흔히 생기는데 folic acid나 folinic acid를 병용 투여하면 약효의 감소 없이 부작용을 줄일 수 있다. 경구 투여 방법은 부작용을 최소화하기 위해 일주일에 1회 투여를 원칙으로 하고 분복이 필요한 경우에는 만 24시간 이내에 모든 용량을 복용하여야 한다. 알콜 중독자, 간과 신장에 문제가 있는 사람에게 투여하지 않는 것이 원칙이고 간염 바이러스 보균자에서도 안정성 결과가 없어 신중히 투여하는 것이 바람직하다. 전반적으로 안전하고 효과적인 약제임에도 불구하고 이러한 치료상의 주의사항 때문에 경험이 적은 경우 투여가 쉽지 않다.

다제병용요법은 약물의 작용기전이 다른 2개 혹은 그 이상의 약물을 동시에 투여하는 방법으로 메토트렉세이트를 기반으로 hydroxychloroquine, sulfasalazine 등을 병용한다. 이중맹검 임상시험에서 효과가 입증되었으나 약물 부작용의 증가가 문제된다.

Pyrimidine 합성의 제한 효소인 dihydroorotate dehy-



drogenase를 저해하는 leflunomide가 개발되어 메토트렉세이트와 버금가는 임상 효과를 보이는 것이 보고되고 있고 국내 시장에서도 시판되고 있다. Leflunomide는 특히 methotrexate에 반응이 없었던 환자에서 methotrexate와 병합 치료시 효과를 보이는 것으로 알려져 관심을 모으고 있으며 장기간 사용시 방사선적 진행을 막는 새로운 DMARD로서의 효능도 보고되었다. 부작용으로 간독성이 문제가 되며 특히 methotrexate와 병합하는 경우 간독성이 배가될 수 있다.

2. 스테로이드

근래 들어 분자 생물학적 발전과 많은 임상 연구에 힘입어 스테로이드의 작용기전 및 부작용 발생에 관한 많은 정보가 축적되면서 스테로이드 약제의 이해에 변화가 필요하게 되었다.

1995년 영국의 Kirwan이 저용량 스테로이드를 쓴 환자에서 쓰지 않은 환자에 비해 관절 미란이 적었다는 것을 보고하면서 류마티스 관절염에서의 스테로이드 치료의 부정적인 측면을 재평가할 계기가 마련되었다. 이 연구는 류마티스 관절염 환자에게 각각 1일 7.5mg의 prednisolone과 위약을 투여한 후 2년간 관찰하여 스테로이드 투여군에서 비투여군에 비해 관절 미란과 통증, 기능 부전의 정도에서 모두 유의한 향상을 보였음을 보고하였다.

미국류마티스학회에서는 1996년 류마티스 관절염에서의 관절 스테로이드 주사와 저용량 스테로이드 치료에 대한 지침을 발표한 바 있는데 다른 합병증이 없는 관절 증상만의 조절을 위해서는 최대 용량을 10mg으로 정한 점, 질환의 초기에 관절강내 스테로이드 주사를 권장한 점 등이 특기할 만하다.

3. 생물학적 제제

분자 생물학의 발전과 함께 다양한 염증성 cytokine의 작용 기전이 밝혀지면서 관련 지식을 치료에 바로 접목시키려는 시도들이 있어 왔고 가장 괄목할 성과를 보인 것이 TNF- α 길항제이다. 가장 많이 쓰이는 약제가 TNF에 대한 단클론성 항체인 infliximab과 TNF수용성 수용체인

etanercept이다. 두 약제 모두 기존의 DMARD의 효능이 없는 환자에서도 유의한 임상적 호전을 가져오며 관절과 골손상을 지연하는 효과도 보고되어 주목을 받고 있다. 이들 약제의 문제점은 비용과 장기간 사용시의 부작용으로 특히 결핵과 말이집탈락 증후군(demyelinating syndrome)이 문제가 된다. 이 외에 interleukin-1에 대한 길항제도 개발되어 있다.

4. 류마티스 관절염 환자의 치료 동향

과거에는 한 가지 약제를 쓰다가 충분한 효과가 없는 경우 다른 약제를 병합하는 피라미드 처방이 주로 시행되었으나 근래에는 염증 소견이 심하고 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자에서는 진단 후 1~3개월 이내에 바로 DMARD를 처방하는 방향으로 동향이 바뀌고 있다. 또한 통증이 심하지 않더라도 방사선 소견상 관절의 파괴가 진행되는 경우에도 DMARD가 적응이 된다. 최근에는 진단 초기에 여러 약제를 병합하여 처방한 후 질환의 활성도가 조절이 된 다음 한 두가지의 약제로 유지한다는 개념의 stepped-down bridge 처방이 주장되고 있으나 그 효과에 대한 데이터는 아직 충분하지 않다.

유럽에서의 최근의 다기관 임상 연구에서 조기 류마티스 관절염 환자에서 DMARD 단독, DMARD 복합, stepped-down bridge, infliximab과 DMARD 병합 등의 다양한 치료법들이 적절한 염증 조절이라는 목표에 맞게만 처방이 되면 환자들의 장기간 예후에 대해서는 거의 비슷한 효능을 보였다는 보고가 매우 흥미롭다(3).

골관절염의 치료

골관절염의 치료 목적은 통증의 경감, 운동성의 유지와 장애의 최소화이다. 통증의 기전과 연골 대사, 생화학, 분자 생물학적인 지식이 많이 축적되었음에도 불구하고 골관절염의 치료제의 개발은 아직 요원하다. 대부분의 약제들이 골관절염의 질환 경과보다는 염증과 통증의 조절에 주 기능을 발휘한다는 현실을 감안할 때 아직까지 골관절염의 치료에서는 비약물적인 치료가 약물적인 치료보다 큰 비중을 갖는다.



1. 비약물적 치료

(1) 관절 부하의 감소

부적절한 자세의 교정과 부하 조절이 필요하다. 무릎이나 고관절에 골관절염이 있는 환자는 장시간 서있거나 무릎 꿇거나 쪼그리고 앉아 있는 것을 피해야 한다. 비만한 경우는 체중 감량을 시도해야 한다. 구두에 썩기형 안창을 대면 무릎 내측골관절염 초기 환자의 관절통을 감소시켜 비스테로이드 항염제의 복용을 줄일 수 있다. 고관절이나 무릎에 편측성 골관절염이 있는 환자가 반대편 손으로 지팡이를 짚으면 관절의 접지력이 감소하여 관절통이 감소한다.

(2) 슬개골 고정

슬개 대퇴골의 골관절염의 경우 슬개골을 내측에서 테이프 고정시키면 동통이 현저히 감소할 수 있다. 테이프 고정은 쉽고 저렴하여 약간의 교육만 하면 환자 자신이 시행할 수도 있다.

(3) 열치료

골관절염이 있는 관절에 열을 가하면 통증과 경직이 감소한다. 가장 값싸고 손쉬운 방법은 뜨거운 물로 샤워하거나 목욕을 하는 것이다.

(4) 운동

하지의 골관절염이 있는 환자가 적어도 일주일에 3회 이상 최대 심박수의 70~85%에 이르는 강도로 운동하는 경우 관절통이 악화되거나 진통제의 증량이 없이도 건강을 유지할 수 있다. 통증으로 인하여 관절을 사용하지 않으면 근위축이 일어나는데 관절주위근육에는 스트레스로부터 관절연골을 보호하는 중요한 역할이 있기 때문에 근육 강화 운동이 중요하다.

2. 약물 치료

(1) 경구 약제

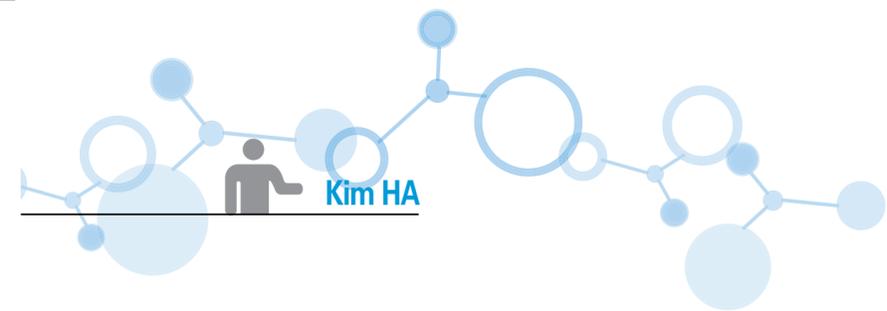
아세트아미노펜은 골관절염의 일차적인 치료제로 비스테로이드 항염제보다 우선적으로 쓰이고 있다. 근래에 주목을 받고 있는 tramadol은 중추 신경에 작용하는 진통제로 항염 작용은 없다. 임상 연구에서 tramadol은 위약에 비해 통증 억제 효과가 현저히 있으면서 의존성이 높지 않은 것으로 보고되었다. 그러나 구토, 오심, 변비, 두통 등의 부작용

용이 나타날 수 있고 의존성의 위험이 항존하고 있기 때문에 골관절염의 통증 조절에 일차적인 약제로 채택될 가능성은 낮고 아세트아미노펜이나 비스테로이드 항염제로 충분한 진통 효과를 못 보는 환자에서 보조적으로 시도해 볼 수 있을 것이다.

Opioid 계열의 진통제의 효능에 대해서도 최근 관심이 높아지고 있는데 퇴행성 관절염의 통증과 기능 장애에 대한 서방형 oxycodon에 대한 연구가 보고된 바 있다. 이 연구에서 일일 20mg의 oxycodon은 위약에 비해 통증 억제에 우월한 효과를 보였고 대다수의 환자에서 6개월 이상의 장기 치료가 가능한 것으로 나타났다. 아직까지 악성 종양 외의 환자에서 opioid 계열의 진통제를 쓰는 것에 대해서는 논란이 있으나 많은 만성 통증 환자에서 일상생활의 장애 없이 효과적인 진통 효과를 얻을 수 있다는 연구 결과들이 나오면서 퇴행성 관절염 환자 중에도 통상의 비스테로이드 항염제나 약한 진통제로 효과를 보지 못하는 환자에서 opioid 진통제가 적용이 될 가능성이 높다.

Glucosamine은 proteoglycan이나 glycosaminoglycan과 같은 결합 조직의 여러가지 구성 성분의 기본이 되는 아미노당류로 관절 연골 기질에도 풍부하게 함유되어 있고 세포 배양 조건에서 연골 세포 안으로 함입될 뿐 아니라 연골의 proteoglycan의 합성을 증진시키는 것으로 보고되고 있다. 유럽에서 나온 보고에서 212명의 슬관절 퇴행성 관절염 환자에게 glucosamine sulphate 1,500mg을 3년간 경구 투여한 결과 위약군에 비교하여 WOMAC 지표로 본 증상의 호전과 함께 방사선상 관절강 협착이 현저히 억제되었다. 이것은 경구 약제로 슬관절 퇴행성 관절염의 연골 보호 효과를 증명한 최초의 보고라는 의미가 있으나 두 군 사이의 관절강 협착 정도의 차이가 0.25mm로 극히 미미한 점을 유의하여야 한다. chondroitin sulfate는 흔히 glucosamine과 함께 복합체의 형태로 판매되고 있다. 최근 미국 국립보건원에서 관장한 임상연구 결과 glucosamine 단독, chondroitin sulfate 단독, glucosamine/chondroitin sulfate 복합체 모두 위약에 비해 통증에 대한 효과가 입증되지 않아 많은 논란이 있다(4).

(2) 관절 내 주사



1) 스테로이드

관절강 내 스테로이드 주사의 효능은 80~90% 정도로 보고된다. 일반적으로 진통 효과는 일시적이고 너무 자주 주사하는 경우 관절 손상이 심해지는 것으로 보고되어 4~6개월 정도 기간을 두고 주사할 것을 권한다. 최근의 연구 보고서 2년간 3개월 간격으로 무릎 골관절염 환자에게 관절강 내 스테로이드 주사를 한 경우 방사선 검사상 관찰되는 골관절염의 진행은 대조군과 차이가 없는 것으로 보고되었다(5).

2) Hyaluronic Acid

퇴행성 관절염에서는 염증 반응의 결과로 생기는 분해 효소들의 작용으로 활액 성분인 hyaluronic acid의 분해가 촉진되고 활액의 점성이 떨어지면서 결과적으로 관절 표면의 원활한 운동이 제한을 받게 된다. 이것이 악순환 고리를 형성하여 퇴행성 관절염의 연골 손상을 가중시킬 것으로 생각하면서 외부에서 부족한 hyaluronic acid를 보충해 주려는 시도가 있어 왔다. 이렇게 외부에서 hyaluronic acid를 보충해 주는 방법을 viscosupplementation(점성 보충)이라고 명명하고 최근 미국의 FDA에서도 경구 진통제로 효과를 못 보는 무릎 퇴행성 관절염 환자의 통증 억제제로 인정한 바 있다.

참고문헌

1. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.
2. Brook M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Rheumatology*, 3rd ed. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. London: Mosby, 2003; 1: 377-384.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallee C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 406-415.
4. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
5. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 370-377.



Peer Reviewer Commentary

박 성 환 (가톨릭의대 류마티스내과)

본 논문은 다양한 관절염의 치료 중 류마티스 관절염과 골관절염의 치료법에 대하여 일반적인 소개 뿐만 아니라, 최근 에 관심이 증가하고 있는 비스테로이드 항염제와 심혈관 질환과의 관계, 2000년대 들어 류마티스 관절염 치료에 혁신적인 신약으로 각광받는 생물학적 제제, 골관절염 환자의 치료 효과에 논란이 되고 있는 글루코사민 등에 관한 최신 내용들을 기술하고 있다. 또한 필자가 밝힌 대로 관절염은 병의 초기에 진단하여 통증과 염증을 환자 개개인에게 적합한 약물로 조절하여 관절염으로 인한 기능 장애와 관절 변형, 뼈의 파괴가 발생하지 않도록 하는 것이 치료의 목표이다. 비스테로이드 항염제 중 위장관 부작용이 개선된 약물이 개발되었고, 심혈관 질환의 위험성에 대한 연구 결과가 꾸준히 발표되고 있다. 류마티스 관절염에서는 항류마티스 약물의 조기 투여와 병합요법 및 생물학적 제제와의 병합요법 등으로 뼈 손상을 줄이거나 억제할 수 있는 좋은 연구 결과가 보고되고 있다. 노년 인구의 증가와 함께 치료가 필요한 골관절염 환자의 빈도가 증가하는 시점에서 관절염의 약물치료는 독자에게 좋은 정보를 제공해주고 있다. 글루코사민은 통증에 대한 효과와 연골보호 효과에 대하여 아직까지 논란이 끝나지 않고 있지만 최근까지의 연구 결과를 잘 설명하고 있다. 관절염은 만성 염증성 질환으로 삶의 질을 떨어지게 하는 대표적 질환 중의 하나이지만 최근 들어 새로운 약물의 진보는 임상 증상의 개선과 삶의 질 개선에도 많은 도움이 된다. 따라서 정확한 진단에 근거하여 환자의 위험인자, 질병 활성도 등에 적절한 약물의 선택과 이들의 병합요법이 치료의 핵심이며, 관절염의 발병기전에 근거한 새로운 약제들의 등장은 류마티스 질환의 치료에 희망을 주고 있다.

