

류마티스 관절염의 치료 동향과 지침

연세대학교 의과대학 내과학교실

박 용 범

Recent trends and guidelines for the management of rheumatoid arthritis

Yong-Beom Park, M.D., PhD.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The paradigm for the management of rheumatoid arthritis (RA) has shifted in the past two decades. The appreciation of increased mortality in patients with RA and the poor outcomes with conventional therapy led to the concept of the early aggressive treatment to suppress ongoing inflammation and prevent joint injury. RA results from acute and chronic inflammation in the synovium associated with proliferative and destructive processes in the joint. Affected areas may either heal without structural defects, or be irreversibly damaged if inflammation is severe and does not remit. Therefore, measures aimed at identifying early active disease and ameliorating inflammation are essential and may be highly effective in modifying disease outcome. The goal of treatment is to achieve and maintain a state of remission or, at the least, a state of low disease activity, in order to prevent joint damage and disability. This requires the initiation of treatment early in the disease process, as well as vigilant monitoring throughout the course of disease, with prompt readjustment of therapy, for flares of activity and for medication toxicity. This aggressive approach has been made possible by the increasing number of effective non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Recent trends and guidelines for the management of RA are presented here. (Korean J Med 76:18-24, 2009)

Key Words: Rheumatoid arthritis; Disease-modifying anti-rheumatic drug; Treatment; Guideline

서 론

류마티스 관절염은 아직 원인이 밝혀지지 않은 주로 관절을 침범하는 만성, 전신성, 염증성 질환으로, 조조강직, 대칭적 관절 침범, 손 관절을 잘 침범하는 등의 특징이 있다¹⁾. 관절염은 일반적으로 말초 관절부터 시작해 점점 근위 관절로 진행한다. 염증이 잘 조절이 되지 않은 경우에는 계속 자라나는 활성화된 활막조직에 의해 주위의 연골과 뼈가 파괴되어 관절의 변형이 초래된다. 치료에 충분히 반응하지 않은 환자에서는 10~20년 이내에 심각한 관절 운동장애가 오며, 평균 수명이 일반인에 비해 짧아진다고 보고된다^{2,4)}. 본 논고에서는 류마티스 관절염 치료의 최근 동향과 2008년 미국 류마티스 학회에서 제안한 치료 지침에 대해 소개하고자 한다.

류마티스 관절염 치료의 최근 동향

류마티스 관절염의 치료는 최근 20년 동안 질병의 병인과 예후에 대한 이해와 새로운 비생물학적, 생물학적 항류마티스 약제(disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)의 개발 등을 통해 무척 많이 변화하였다⁵⁾. 과거에는 휴식, 물리치료, 교육, 아스피린, 비스테로이드성 항염증제 등으로 일차적으로 치료하고, 치료에 반응 않거나 관절 손상 발생 시, 부작용이 적은 DMARD부터 시작하여 강한 면역억제제로 올라가는 피라미드식 접근에 의한 단계적 치료가 류마티스 관절염 치료의 근간을 이루었다. 이 피라미드식 접근 방법은 류마티스 관절염이 예후가 좋고 보존적 치료에 반응을 잘하는 양성 질병의 개념에서 출발한 치료 전략이다. 그런

데 1989년 Wilske와 Healey가 피라미드식 접근의 한계를 지적하고 이러한 방법이 관절의 손상을 효과적으로 억제하지 못하는 것으로 보고한 이후⁶⁾, 많은 역학 및 임상 연구 결과들을 통해 치료 패러다임이 바뀌게 되었다⁷⁻⁹⁾. 류마티스 관절염은 양성 질환이 아니고, 만성 진행성 질환이며, 피라미드식 접근 방식이 질병의 기능적, 임상적, 방사선학적 손상을 막을 수 없고, 이차 약제의 독작용이 생각만큼 심하지 않다는 것을 알게 되었다. 또한, 류마티스 관절염 환자의 사망률이 증가하여 평균 수명이 짧음을 알게 되었고²⁻⁴⁾, 방사선학적 골과괴가 환자의 70% 이상에서 질병 발생 2년 이내에 오며, 관절 손상이 첫 1년에 가장 급격히 진행됨을 알게 되었다⁸⁻¹⁰⁾. 따라서 류마티스 관절염이 진단되면 초기에 적극적인 치료를 시작하는 것이 필요하며, 관절의 손상을 예방하기 위하여 초기에 DMARD를 사용하는 것으로 치료 경향이 바뀌게 되었다^{11, 12)}.

류마티스 관절염 치료의 목표

류마티스 관절염 치료의 궁극적 목표는 염증을 조절하여 통증을 해소하고, 관절의 손상을 예방하거나 늦추어, 관절의 기능을 유지하여 환자의 삶의 질을 향상시키는데 있다. 류마티스 관절염의 진행과정과 정도 및 속도는 환자 개개인에 따라 다양하므로 치료는 개별화되어야 한다. 어떤 환자는 초기에 장기간의 관해기에 들어가는 반면, 어떤 환자는 치료 약제에 반응하지 않고 수개월 혹은 수년내에 말기까지 진행하여 관절의 불구가 초래된다. 류마티스 관절염은 증상 발현 후 2년 이내에 대부분 골미란이 발생하는데, 일단 관절의 파괴가 진행하기 시작하면 병의 진행을 억제하기가 쉽지 않다. 따라서 질병의 진행이 빠르고 심할 것으로 예상되는 환자들을 선별하여 초기에 강력한 치료를 시도하되 치료에 따르는 부작용이 적은 치료제를 선택하는 것이 약물치료의 핵심이라고 할 수 있다.

우리나라에서 조기 진단과 치료의 어려움

우리나라에서 류마티스 관절염 환자의 조기 진단과 조기 치료에 어려움을 겪는 이유들은 다음과 같다¹³⁾. 먼저 환자가 병원에 찾아오는 것이 늦다는 것이 가장 큰 이유이고, 다음으로는 류마티스 전문의에게 적절하게 의뢰되는데 지연이 되는 점이다. 최근 한국인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 조사한 바에 의하면 류마티스 전문의에게 진찰을 받을 당시 환자의 40%에서 골미란이 관찰되었다. 또한 처음 류마티스 전문의에게 찾아 왔을 때 환자의 47%가 자신의 질병

이 류마티스 관절염이라는 사실을 알고 있지 못했다. 이것은 류마티스 관절염에 대한 적절한 정보가 환자에게 전해지지 못하고 있다는 점을 시사한다. 류마티스 관절염에 관한 정보는 의사보다 주위 사람들을 통해서 전해지고 있었다. 인터넷과 신문도 역시 좋은 정보의 창구가 되어주지 못하고 있었다. 또 다른 장애 요인으로는 류마티스 관절염 치료에 대한 잘못된 인식에서 기인한다. 환자들은 류마티스 관절염이 치료하기 어려울 뿐 아니라 약물치료는 부작용이 심하다고 이해하고 있었다. 78%의 환자들이 약물에 의한 위장관계 부작용에 대한 두려움을 가지고 있었다. 88%의 류마티스 관절염 환자들이 대체의학을 경험하고 있었다. 한방의학이 31%로 가장 많은 부분을 차지하고 있고, 대체의학에 연간 100만원 이상 쓰는 환자가 50%를 넘고 있었다. 그러므로, 류마티스 관절염 환자들이 약물에 대한 올바른 인식을 가지고 정기적으로 약물을 복용함과 동시에 치료 효과에 대한 긍정적인 기대를 가지도록 교육하는 것도 중요한 점이다.

2008년 미국 류마티스 학회 치료 지침

대부분 류마티스 관절염 환자들은 비생물학적 DMARD를 사용하고 있으며, 생물학적 제제의 사용이 증가되고 있다. 류마티스 관절염 치료에 대한 2002년 미국 류마티스 학회 치료 지침은 생물학적 DMARD에 대한 내용을 포함하지 않았으며, 비생물학적 DMARD에 대한 내용도 그 이후 갱신되지 않았다. 따라서 생물학적 제제 사용을 포함하여 근거 중심의 새로운 치료 지침을 만들기 위한 공식적인 전문가 집단 토의 과정을 거쳐 2008년 미국 류마티스 학회 치료 지침이 만들어지게 되었다. 토의는 다섯 가지 주요 안건 1) 비생물학적 DMARD와 생물학적 DMARD 사용의 적응증 2) 생물학적 DMARD 사용에 있어 결핵의 선별검사 3) 부작용의 감시 4) 임상 반응의 평가 5) 생물학적 DMARD의 결정 과정에서 비용과 환자 선호의 역할 등이 중심이 되었다. 이들에 대한 체계적 문헌 조사와 전문가 그룹 토의 과정을 통해 류마티스 관절염 치료에서 비생물학적 DMARD와 생물학적 DMARD의 사용에 대한 2008년 미국 류마티스 학회 치료 지침이 탄생하게 되었다^{14, 15)}.

치료 지침에서 1) 질병 기간을 6개월 미만은 짧은 질병기간, 6개월에서 24개월은 중간, 24개월 이상은 긴 질병기간으로 분류하였고, 2) 질병 활성도는 DAS (disease activity score) 28 점수를 기준으로 3.2 이하(≤ 3.2)는 낮음, 3.2 이상 5.1 이하는 중등도, 5.1 이상(> 5.1)은 높음으로 분류하였다. 3) 불량 예후인자로는 기능 제한(health assessment

questionnaire, HAQ¹⁶⁾), 관절의 질병소견(류마티스 결절, 이차성 쇼그렌 증후군, 혈관염, Felty 증후군, 폐 침범), 류마티스 인자 양성, 항 CCP 항체 양성^{17, 18)}, 방사선학적 골미란 등으로 정의하였다. 각 치료 상황에서 약제 선택 근거는 많은 무작위 대조실험(randomized controlled trial: RCT) 또는 메타분석(meta-analyses)이 있는 경우 A 근거등급 (level A evidence), 한 개의 무작위 실험(randomized trial) 또는 비 무작위 실험 결과가 있는 경우 B 근거등급, 전문가의 합의된 의견, 증례 연구, 또는 치료의 표준화가 있는 경우는 C 근거등급으로 하였다

류마티스 관절염에서 비생물학적 DMARD와 생물학적 DMARD의 사용에 대한 미국 류마티스 학회 추천안

1. 비생물학적 DMARD와 생물학적 DMARD의 시작과 재사용

추천안에는 물리치료나 작업치료 같은 비약물적 치료와 비스테로이드성 항염증제, 스테로이드, 진통제는 포함되지 않았고, 류마티스 관절염에서 약물을 새로 시작하거나 다시 시작하는 경우에만 초점을 두었으며, DMARD를 바꾸거나 첨가하는 것은 포함되지 않았다. 하지만 비생물학적 DMARD의 실패 후 생물학적 DMARD를 사용하는 것은 포함하였다. 비생물학적 DMARD인 hydroxychloroquine (HCQ), leflunomide (LEF), methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), minocycline (MIN) 등과¹⁹⁻²¹⁾ 생물학적 DMARD인 etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept 등이²²⁻²⁴⁾ 논의되었다.

2. 비생물학적 DMARD 치료

질병 이환 기간에 따라(6개월 이하, 6개월에서 24개월, 24개월 이상), 질병활성도(낮음, 중등도, 높음), 불량 예후인자 유무에 따라, HCQ, LEF, MTX, SSZ, MIN 단독요법 또는 MTX+HCQ, MTX+SSZ, MTX+LEF, SSZ+HCQ, MTX+SSZ+HCQ 복합요법을 추천한다.

1) 단독요법

LEF 또는 MTX 단독요법은 모든 질병 기간, 모든 질병활성도에서 불량 예후인자 유무에 상관없이 시작하도록 추천한다.

MTX 단독요법은 질병 기간이 짧고, 질병 활성도가 중등도이고, 불량한 예후인자 있는 경우에는 근거등급 A 이고, 질병 활성도가 높고, 불량 예후인자 있는 경우에는 등급

A/B이다. LEF 단독요법은 질병 기간이 길고, 질병활성도가 높고, 불량 예후인자 있는 경우에서 근거등급 A이며, 나머지 상황에서는 등급 C이다.

HCQ 또는 MIN

HCQ 단독요법은 질병 기간이 24개월이내, 질병활성도가 낮고, 불량 예후인자 없는 경우에 추천된다. Minocycline 단독요법은 질병 기간이 짧고, 질병활성도가 낮고, 불량 예후인자 없는 경우 추천된다. 이 경우 근거등급 C이다.

SSZ 단독요법은 모든 질병기간, 모든 질병 활성도에서 불량 예후인자가 없는 경우 추천된다. 질병기간이 길고, 질병활성도가 중등도, 불량 예후인자가 없는 경우는 등급 B 근거이다. 나머지 상황에서는 C이다.

2) 두 가지 DMARD 복합요법

MTX+HCQ는 질병기간이나 불량 예후인자 유무와 상관없이 질병활성도가 중등도부터 그 이상 높은 경우에 추천된다. 질병활성도가 높고, 질병기간이 길고, 불량 예후인자가 있을 때 근거등급 B이다. 질병기간이 길고, 질병활성도가 낮은 경우는 예후인자와 상관없이 근거등급 C이다.

MTX+LEF은 질병기간이 6개월이상, 질병활성도가 높을 때, 예후인자와 상관없이 추천된다. 질병기간이 길고, 질병활성도가 높고, 불량 예후인자가 있을 때 근거등급 B이다.

MTX+SSZ는 질병활성도가 높고, 나쁜 예후인자 있을 때는 모든 질병기간에서 추천된다. 질병기간이 6개월 이하 또는 24개월 이상에서는 등급 A 근거, 6개월에서 24개월 사이에서는 등급 C이다.

HCQ+SSZ는 한 가지 상황에서만 추천되는데, 질병기간이 중간이고, 질병활성도가 높고, 불량 예후인자가 없을 때 등급 C 이다

3) 세 가지 DMARD 복합요법

MTX+HCQ+SSZ 복합요법은 질병기간에 상관없이 중등도 또는 높은 질병활성도와 불량 예후인자를 갖고 있는 모든 환자에 추천된다. 질병기간이 길고, 질병활성도가 높고, 불량 예후인자가 있는 경우 등급이 A이고, 다른 경우는 C 등급이다.

3. 생물학적 DMARD 치료

질병기간을 6개월 이하와 6개월 이상으로 나누어 추천하

였다. 질병기간이 6개월 이하에서는 질병 활성도가 낮거나 중등도인 경우와 높은 경우로 나누었고, 질병기간은 3개월 이하와 3~6개월로 나누어 추천하였다

1) 조기 류마티스 관절염 환자(질병기간 6개월 이하)에서 항 TNF- α 제제

질병 활성도가 높고 DMARD를 사용한 적이 없는 조기 류마티스 관절염 환자에서는 항 TNF- α 제제와 MTX 병합에 대한 추천은 제한적이다(근거등급 C). 질병 활성도가 낮거나 중등도인 환자는 생물학적 치료에 대상으로 고려되지 않는다. 질병기간이 3개월 미만이라도 불량 예후인자가 있고, 질병 활성도가 높으며, 치료 비용에 대한 부담이 없는 환자에서는 추천된다

2) 질병기간이 6개월 이상인 류마티스 관절염 환자에서 항 TNF- α 제제

MTX 단독요법에 충분한 효과를 보이지 않고, 중등도 질병 활성도와 불량 예후인자가 있을 때 또는 질병활성도가 높은 경우 예후인자와 상관없이 항 TNF- α 제제가 추천된다. 또한 MTX 복합요법 또는 다른 비생물학적 DMARD를 순차적으로 투여했음에도 적어도 중등도 이상의 질병활성도가 있다면 예후인자와 상관없이 추천된다(질병 활성도가 높은 경우에는 근거등급 A이다). 항TNF- α 제제(etanercept, infliximab, adalimumab)은 단독으로 사용되거나, MTX와 병용투여되거나 MTX 이외의 다른 DMARD에 의해 불충분한 반응을 보인 환자에서 질병활성도를 개선하고, 활동성, 삶의 질을 개선시키며, 방사선학적인 진행을 늦추는데 효과가 있다.

3) Abatacept

MTX와 다른 DMARD를 병용하거나 잇달아 DMARD를 치료했음에도 불충분한 효과를 보이며 적어도 중등도의 질병활성도와 불량 예후인자가 있을 때 추천된다. 질병활성도가 높을 때는 근거등급 A이다.

4) Rituximab

MTX와 다른 DMARD와 병용투여하거나 잇달아 DMARD를 치료했음에도 불충분한 효과를 보이며, 높은 질병활성도와 불량 예후인자가 있는 경우 추천되는데, 근거등급 A이다.

5) 생물학적 DMARD의 복합요법.

높은 부작용 비율과 부가적인 효과가 미흡했던 자료를 토대로 추천되지 않는다.

비생물학적 DMARD와 생물학적 DMARD 사용의 금기

1. 감염 질환과 폐렴

활동성 세균 감염, 활동성 결핵, 활동성 대상포진, 생명을 위협하는 활동성 진균감염이 있는 상태에서는 LEF, MTX, 모든 생물학적 제제 등을 시작해서는 안된다. 감염질환이 성공적으로 치료되거나 완전히 없어진 후에 시작해야 한다.

심한 상기도 감염이나 상처가 아물지 않은 감염된 피부 궤양의 경우에는 모든 생물학적 제제는 시작해서는 안된다. 생물학적 제제 사용시 비생물학적 DMARD에 비해 심각한 세균성 감염의 비율이 높다.

HIV 감염이 되어 있는 류마티스 관절염 환자 치료시 금기 사항은 없다.

MTX와 간질성 폐질환의 관계에 대해서는 명확하지 않지만, MTX는 류마티스 관절염과 관련된 폐렴이나 원인을 모르는 간질성 폐렴이 임상적으로 있는 경우에는 금기이다. MTX 사용전에 기초검사로 흉부 방사선 사진을 찍을 것은 추천하지는 않는다.

2. 혈액 종양

백혈구 수가 $3,000/\text{mm}^3$ 이하이면, LEF와 MTX를 시작하거나 다시 사용하는 것은 금기이다. 단, Felty 증후군은 예외이다. 혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 이하이면 LEF, MTX, SSZ는 금기이다. 골수형성이상증(myelodysplasia)에서 LEF과 MTX은 금기이며, 최근 5년안에 림프구증식질환(lymphoproliferative disease)을 진단받거나 치료받은 경우 LEF, MTX, 항 TNF- α 제제는 금기이다. 다른 암에 대해서는 특별한 금기는 없다.

3. 심장

중등도 또는 심한 심부전(심장 박출 계수가 감소되어 있는 NYHA class III-IV)에서는 모든 항 TNF 제제의 사용은 금기이다(근거등급 B).

4. 간

간 효소수치(AST와 ALT)가 정상수치의 2배 이상 증가되면 LEF, MTX, SSZ를 시작하는 것은 금기이다.

B나 C형 바이러스에 의한 급성 간염이 있는 경우 LEF, MTX, SSZ, MIN, 모든 생물학적 제제는 금기이다.

만성 B형나 C형 간염의 경우, 간기능 검사 결과가 중요한 자이다. 만성 간질환에 대해서는 Child-Pugh 점수 체계를 이용하여 A형, B형, C형을 나누고, 현재 항 바이러스 약제를 투여 중인지 여부에 따라 DMARD의 투여를 결정한다.

만성 B형 간염을 치료 중에 있다면, 모든 Child-Pugh 등급에서 LEF, MTX가 금기이며, 등급 B에서는 LEF, MTX, 생물학적 제제, 등급 C에서는 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제 등이 금기이다. 반면, 만성 B형 간염을 치료 하고 있지 않다면, 모든 Child-Pugh 등급에서 LEF, MTX, MIN, SSZ가 금기이고, 등급 B에서 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제, 등급 C에서 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제, HCQ 등이 금기이다.

만성 C형 간염을 치료 중에 있다면, 모든 Child-Pugh 등급에서 LEF, MTX가 금기이며, 등급 B에서는 LEF, MTX, SSZ, 생물학적 제제, 등급 C에서는 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제 등이 금기이다. 만일, 만성 C형 간염을 치료 하고 있지 않다면, 모든 Child-Pugh 등급에서 LEF, MTX, MIN가 금기이고, 등급 B에서 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제, 등급 C에서 LEF, MTX, MIN, SSZ, 생물학적 제제, HCQ 등이 금기이다.

5. 신장

CCr <30 mL/min 인 경우에는 MTX는 금기이다.

6. 신경

다발경화증(multiple sclerosis) 또는 수초탈락질환(demyelinating disorder)에서는 항 TNF- α 제제는 금기이다 (근거등급 B).

7. 임신과 수유

임신 또는 수유시 LEF, MTX, MIN는 태기형의 가능성이 있기에 임신 중에는 금기이다. 수유시에도 추천하지 않는다. 생물학적 DMARDs에 대해서는 임상적 근거들이 복잡하기에 특별한 추천을 하지 않았다.

8. 수술시 감염 위험

생물학적 DMARD는 수술 전 1주, 수술 후 1주는 약물을 사용하지 않도록 하였다 (근거등급 C). 하지만 약동학적으로

반감기가 긴 약제는 수술전 약제 투여간격 만큼 미리 중단하는 것이 좋겠다. 백내장 같은 감염의 위험이 낮은 작은 수술의 경우는 금기는 아니다. 비생물학적 DMARD에 대해서는 자료가 일관되지 않아 추천사항을 만들지 않았다.

약물 안전성 및 위험 모니터링, 면역 접종

1. 비생물학적 DMARD

모든 약물을 시작할 때 CBC, 간기능 (transaminase), 혈청 creatinine 검사를 수행해야한다. MTX와 LEF 사용시 B형 간염, C형 간염에 대해 추가 조사해야 한다. HCQ의 경우 안과 검진을 치료시작 1년내에 하며, 간질환, 동반한 망막질환, 60세 이상의 고위험군에는 매년, 그렇지 않은 경우는 5년에 한번씩 안과 검진을 받아야 한다.

Influenza 백신의 경우는 모든 비생물학적 DMARD 약제에서 시행할 것을추천하고 있고, pneumococcal 백신의 경우는 LEF, MTX, SSZ 치료시에 추천한다. 간염 백신은 간염에 대한 위험인자가 있는 경우 즉 마약중독자, 최근 6개월 사이에 여러 성관계 파트너가 있었던 사람, 병원에서 일하는 사람 등에게 추천된다.

LEF, MTX, SSZ를 시작하거나 약물의 용량을 증량할 때는 2~4주 간격으로 3달을 모니터링하고, 3~6달 후에는 8~12 주 간격, 6달 이후에는 12 주 간격으로 CBC, 간기능 검사, 혈청 creatinine 검사를 추천하고 있다. HCQ나 MIN은 약물 시작 후 추적 피검사가 요구되지 않는다.

2. 생물학적 DMARD

주기적인 pneumococcal 백신 접종과 매년 influenza 주사 접종을 하도록 추천하고 있으며, B형 간염 접종은 고위험군에서 시행할 것을 추천한다. 생백신 접종은 생물학적 제제를 치료하는 동안은 금기이다.

생물학적 DMARD를 치료받는 환자에서

결핵 스크리닝

항 TNF- α 치료 후에는 결핵 발생률이 높기 때문에 생물학적 DMARD를 투여하기 전에 잠재성 결핵에 대한 결핵 스크리닝 검사를 수행해야 한다. 특히 노숙자, 결핵 유병률이 높은 지역에 사는 사람, 감옥이나 의료기관에 있는 사람, HIV 감염자, 저체중이나영양실조자, 마약 중독자, 당뇨, 만성 신부전, 장기 이식자, 두경부와 폐의 암을 앓는 사람, 위암절제술 받은 사람, 오랫동안 경구용 글루코코티코이드를

투여받은 사람들이 고위험군이다.

새로이 결핵균에 노출된 경우에도 잠복 결핵에 대해 다시 검사해보아야 한다. 잠복결핵에 대한 표준검사는 결핵피부반응검사로 피부경결(induration)이 5 mm 이상일 때 양성으로 해석한다. QuantiFERON-TB Gold test는 결핵피부반응검사와 같이 사용할 수 있는 좋은 잠복 결핵 검사법이나 아직 그 예민도와 특이도에 대한 연구가 더 필요한 상태에 있다. 잠복 결핵 치료를 위해서는 9개월 동안의 isoniazid 경구요법이 필요하며, 항 TNF- α 치료 1개월 전부터 시작하는 것을 추천하고 있다.

요 약

최근 류마티스 관절염 치료는 새로운 항류마티스 약제와 생물학적 제제의 도입 등 여러 혁신적 변화를 통해, 과거에 비해 괄목할만한 치료 효과를 보이고 있다. 치료의 개념도 과거의 피라미드식 접근 방법에서 조기 진단과 더불어 강력한 치료를 질병 초기에 시행함으로써 질병의 진행을 억제하는 것으로 바뀌었다. 류마티스 관절염을 조기에 진단하여 질병의 초기부터 강력한 치료를 하는 것이 환자의 예후에 있어 매우 중요하다.

중심 단어: 류마티스 관절염; 항류마티스 약제; 치료; 지침

REFERENCES

- 1) Lee DM, Weinblatt ME. *Rheumatoid arthritis. Lancet* 358: 903-911, 2001
- 2) Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 16:1108-1111, 1987
- 3) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. *The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 37:481-494, 1994
- 4) Pincus T, Callahan LF. *What is the natural history of rheumatoid arthritis? Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:123-151, 1993
- 5) Quinn MA, Green MJ, Emery P. Evaluation and management of early inflammatory polyarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology, 3rd ed. p. 885-891, Edinburgh, Mosby, 2003*
- 6) Wilske KR, Healey LA. *Remodeling the pyramid: a concept whose time has come. J Rheumatol* 16:565-567, 1989
- 7) Emery P. *The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. Br J Rheum* 33:765-768, 1994
- 8) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. *Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 35:26-34, 1992
- 9) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. *Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol* 16:585-591, 1989
- 10) Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. *How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum* 46:357-365, 2002
- 11) Pisetsky DS, St Clair EW. *Progress in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. JAMA* 286:2787-2790, 2001
- 12) Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. *Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med* 111:446-451, 2001
- 13) 이수근. 류마티스 관절염의 치료. 임상류마티스학, 1판. p.271-90, 한국의학사, 2006
- 14) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008
- 15) Bathon JM, Cohen SB. *The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: where the rubber meets the road. Arthritis Rheum* 59:757-759, 2008
- 16) Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol* 28:982-989, 2001
- 17) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. *Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med* 146:797-808, 2007
- 18) Finckh A, Liang MH. *Anti-cyclic citrullinated peptide*

- antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: bayes clears the haze. Ann Intern Med 146:816-817, 2007*
- 19) Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. *Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 148:124-134, 2008*
- 20) Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. *Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. Fact or Fiction? Arthritis Rheum 52:2975-2983, 2005*
- 21) O'Dell, JR. *Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis: A step closer to the goal. Ann Rheum Dis 55:781-783, 1996*
- 22) Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL, Cantagrel A, Pavy S, Deslandre CJ, Debiais F, Combe B; Club Rheumatismes et Inflammation. *Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. J Rheumatol 33:865-869, 2006*
- 23) Hyrich, KL, Symmons, DP, Watson, KD, Silman, AJ British Society for Rheumatology Biologics Register. *Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 54:1786-1794, 2006*
- 24) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, Emery P, Keystone EC, Schiff MH, Mease P, van Riel PL, Fleischmann R, Weisman MH, Weinblatt ME. *Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. Ann Rheum Dis 66(Suppl 3):2-22, 2007*