

류마티스관절염에서 치료 시기가 질병 활성도 및 관절 손상에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

길지훈 · 정세진 · 최상태 · 강은진 · 이상원 · 박민찬 · 박용범 · 이수곤

= Abstract =

The Effect of Early Diagnosis and Treatment on the Disease Activity and Joint Damages in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis

Jee Hoon Ghil, M.D., Se Jin Jung, M.D., Sang Tae Choi, M.D., Eun Jin Kang, M.D.,
Sang Won Lee, M.D., Min Chan Park, M.D., Yong Beom Park, M.D., Soo Kon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: We investigated the effect of the early diagnosis and treatment on the disease activity and joint damage in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: We enrolled 242 RA patients (male 50 patients, female 192 patients, mean age 49.7±13.5 years old) in this study. They were divided into two groups according to lag-time to diagnose RA from the onset of symptoms. 136 RA patients whose lag-time did not exceed 12 months were classified into early diagnosed RA group and 106 RA patients whose lag-time over 12 months were classified into delayed diagnosed RA group. Baseline data were assessed at the time of diagnosis. Disease activity was assessed by sums of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) during first year after diagnosis. Radiological joint damages were evaluated using modified Sharp score.

Results: At the time of diagnosis, the age of patients, ESR and platelet counts were significantly decreased, and hemoglobin level was significantly increased in early diagnosed RA group. Early diagnosed RA group showed lower sums of ESR and CRP than delayed diagnosed RA group significantly. Modified sharp score at the time of diagnosis and after treatment were significantly lower in early diagnosed RA group than delayed diagnosed RA group. The difference

< 접수일 : 2006년 8월 2일, 심사통과일 : 2006년 8월 23일 >

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2228-1947, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

of modified sharp score between at the time of diagnosis and after treatment were lower in early diagnosed RA group than delayed diagnosed RA group too.

Conclusion: The early diagnosis and treatment of RA reduced extent of joint damage and provoked better response to treatment significantly.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Early diagnosis, Early treatment, Prognosis

서 론

류마티스관절염은 성인 인구의 약 1%에서 이환되어 있는 관절의 염증성 질환이다. 대부분의 환자에서 만성적인 경과를 취하며 관절의 파괴 및 변형이 발생하고 이로 인한 기능 장애와 삶의 질의 감소 등을 초래한다 (1-3). 류마티스관절염이 초기 발생한 시점부터 면역 반응의 이상과 염증 반응과 관절의 손상이 시작되므로, 비가역적인 반응이 일어나기 이전인 초기부터 적절한 치료를 시작하는 것이 중요하다 (4,5).

지금까지 류마티스관절염의 조기 진단과 적절한 치료가 질병의 경과를 좋게 하고 관절의 손상을 줄인다는 보고가 있어 왔다 (6,7). 또한 최근의 연구에 따르면 항-TNF- α 제제(tumor necrosis factor- α inhibitors) 등의 생물학적 약제를 기존의 항류마티스 약제와 함께 질병 초기단계에 투여함으로써 활막염 및 관절 손상의 진행이 유의하게 호전되었다 (8). 하지만, 류마티스관절염은 질병의 초기 단계에서 다른 관절염과의 감별이 용이하지 않고, 환자 대다수에서 나타나는 임상증상은 악화와 호전을 반복하기 때문에 질병 초기에 류마티스관절염을 진단하는 것은 쉽지 않다. 이러한 이유로 류마티스관절염 치료의 시작이 늦어지는 경향을 보이고 있다 (9,10).

본 연구에서는 우리나라 류마티스관절염 환자에서 진단과 치료시기가 류마티스관절염의 임상 양상, 질병 활성도 및 관절 손상에 미치는 영향에 대해 조사하여 조기 진단과 치료의 필요성에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 1월부터 2005년 2월까지 연세대학교 의과

대학 세브란스병원 외래에서 류마티스관절염을 처음 진단 받은 242명의 환자들(남성 50명, 여성 192명, 평균 연령 49.7 \pm 13.5세)을 대상으로 하였고, 2006년 2월에 후향적 분석을 통해 조사하였다. 모든 대상 환자들은 1987년 개정된 미국류마티스학회 류마티스관절염 진단 기준을 적어도 4개 이상 만족하였다 (11). 증상이 시작된 시점부터 류마티스관절염을 진단받은 시점까지 소요기간에 따라 대상 환자들을 두 개의 그룹으로 나누었다. 소요기간이 12개월을 넘지 않는 환자군을 조기 류마티스관절염 환자군으로 규정하였고(136명), 소요기간이 12개월을 초과하는 환자군을 지연 류마티스관절염 환자군으로 정의하였다 (106명).

2. 연구방법

대상 환자들의 진단받을 당시 일반혈액검사, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF), 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA), 압통관절(tender joint)과 종창관절(swollen joint)의 개수, 조조강직의 지속시간을 조사하였다. 대상 환자들의 치료 약제와 동반된 질환에 대해서 조사하였다.

류마티스관절염의 활성도는 ESR과 CRP의 진단 후 첫 1년간의 검사결과를 곡선 아래 영역(area under the curve, AUC) 총합으로 구하였다 (12). 골미란과 관절 강협강 등의 방사선학적 관절 손상의 정도는 양쪽 손과 손목 관절에 국한된 modified Sharp score를 이용하였다 (13). 진단 당시 207명의 단순 수부 엑스선과 평균 19.3 \pm 9.9개월간의 치료 후에 추적 관찰한 92명의 단순 수부 엑스선 검사를 통해 modified Sharp score를 구하였다.

조기 류마티스관절염 환자군과 지연 류마티스관절염 환자군의 임상적 특징, 진단 검사학적 특징, 방사선학적 특징을 비교하였다. 또한 지연 류마티스관절

염 환자군 중에서 증상 발현부터 진단까지의 소요기간이 12개월에서 24개월 사이인 환자 50명(남성 12명, 여성 38명)을 따로 분류하여 조기 류마티스관절염 환자군을 비교하였다.

3. 통계 분석

모든 기술적 자료(descriptive data)는 평균값±표준편차 및 백분율(%)로 나타났다. 진단 당시 연령, 총백혈구, 혈색소, 헤마토크릿, 혈소판 수치, RF, ESR, CRP와 조조강직, 압통관절수, 종창관절수와 치료 첫 1년간의 ESR과 CRP의 AUC 총합과, 진단 당시와 치료 후의 modified Sharp score의 두 군 간의 차이는 독립표본 t 검증을 통해 분석하였다. 환자의 성별과 사용한 치료 약제와 ANA와 RF 양성 여부 및 동반된 질환의 두 군 간의 차이는 chi-square 검증을 통해 분석하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS (Windows ver. 13.0) package를 이용하여 수행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특징

진단 당시, 조기 류마티스관절염 환자 136명의 평균 연령은 47.1±13.1세(남성 28명, 여성 108명)였고, 지연 류마티스관절염 환자 106명의 평균 연령은 53.0±13.3세(남성 24명, 여성 82명)로 조기 류마티스관절염 환자군에서 진단 당시 연령이 낮았다(p=0.001). 증상이 발현한 시점부터 진단받을 때까지 걸린 소요기간은 평균 21.2±25.4개월이었다. RF 양성률은 지연 류마티스관절염 환자군이 79.3%으로 조기 류마티스관절염 환자군 65.4%보다 높았다(p=0.022). 이외에 성별, ANA 양성률과 치료 약제의 종류와 수, 동반된 질환 등은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

지연 류마티스관절염 환자군에서 조기 류마티스관절염 환자군에 비해 혈색소 수치(p=0.010)와 헤마토크릿(p=0.040)이 통계적으로 유의하게 낮았고, 혈소판 수치(p=0.014)와 ESR (p=0.035)은 통계적으로 유의하게 높았다. 진단 당시 총 백혈구 수치와 CRP는 지연 류마티스관절염 환자군에서 통계적으로 유의하지는

않지만 조기 류마티스관절염 환자군에 비해 높은 경향을 보였다. 진단 시 RF의 역가, 조조강직의 지속기간, 종창관절수 및 압통관절수는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 2).

2. 질병의 활성도 및 관절 손상 정도

AUC를 이용한 ESR (p=0.017)과 CRP (p=0.019)의 진단 후 첫 1년 동안의 측정된 수치의 총합은 모두 조기 류마티스관절염 환자군에서 지연 류마티스관절

Table 1. Clinical characteristics of the patients with RA according to lag time to diagnosis

	Delayed diagnosed RA (n=106)	Early diagnosed RA (n=136)	p-value
Age (years)	53.0±13.3	47.1±13.1	0.001
Sex (man/woman)	24/82	28/108	0.408
Lag-time to diagnosis (months)	40.6±28.0	6.0±3.6	<0.001
RF positivity, n (%)	84 (79.3)	89 (65.4)	0.022
ANA positivity, n (%)	44 (41.5)	59 (43.4)	0.436
Combined disease, n (%)			
Hypertension	16 (15.1)	12 (8.8)	0.157
Diabetes mellitus	10 (9.4)	9 (6.6)	0.284
Cardiovascular disease	3 (2.8)	6 (4.4)	0.387
Malignancy	3 (2.8)	5 (3.7)	0.505
Osteoarthritis	4 (3.8)	4 (2.9)	0.495
Thyroid disease	6 (5.7)	2 (1.5)	0.237
Medications, n (%)			
Methotrexate	93 (87.7)	127 (93.4)	0.176
Hydroxychloroquine	29 (27.4)	28 (20.6)	0.226
Sulfasalazine	50 (47.2)	54 (39.7)	0.295
NSAIDs	101 (95.3)	131 (96.3)	0.752
Prednisolone	88 (83.2)	107 (78.7)	0.418
Leflunomide	15 (14.2)	24 (17.7)	0.487
Anti TNF-α blocking agents	2 (1.2)	8 (5.9)	0.193

Data are expressed as mean±SD. Lag-time to diagnosis means duration from the onset of symptom to diagnosis. Medications include all medications that a patient has ever been treated with in the course of disease. ANA: anti-nuclear antibody, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor, TNF: tumor necrosis factor

Table 2. Comparison of baseline clinical and laboratory characteristics between patients with delayed and early diagnosed RA

	Delayed diagnosed RA (n=106)	Early diagnosed RA (n=136)	p-value
Morning stiffness (min)	132.8±116.4	122.7±94.5	0.485
Tender joint count	8.9±6.5	8.4±6.4	0.492
Swollen joint count	5.8±4.7	5.4±3.9	0.465
White blood count (/ μ L)	8,516.4±3,051.9	7,905.0±2,531.5	0.090
Hemoglobin (g/dL)	11.8±1.6	12.3±1.5	0.010
Hematocrit (%)	36.0±4.3	37.1±3.8	0.040
Platelet count (10^3 / μ L)	369.4±134.2	332.4±98.7	0.014
ESR (mm/hr)	42.1±27.9	34.8±25.3	0.035
CRP (mg/dL)	2.54±3.43	2.03±3.30	0.245
RF (IU/mL)	329.2±641.5	223.5±400.8	0.118

Data are expressed as mean±SD. CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor

Table 3. Comparison of area under the curve of acute phase reactants between patients with delayed and early diagnosed RA

	Delayed diagnosed RA (n=106)	Early diagnosed RA (n=136)	p-value
ESR, AUC	355.9±235.3	287.2±210.7	0.017
CRP, AUC	20.5±35.0	12.5±15.7	0.019

Data are expressed as mean±SD. AUC: area under the curve, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, RA: rheumatoid arthritis

염 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(표 3).

방사선학적 관절의 손상 정도를 평가한 modified Sharp score는 진단 당시 조기 류마티스관절염 환자군이 6.3±13.4로 지연 류마티스관절염 환자군 15.6±26.0에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(p=0.001). 평균 19.3±9.9개월간의 치료 후에 단순 수부 x-ray로 추적 관찰한 92명 중 조기 류마티스관절염 환자군(47명)의 modified Sharp score는 32.4±20.7로 지연 류마티스관절염 환자군(45명, 59.1±38.1)보다 통계적으로 유의하게 낮았다(p=0.022). 추적 관찰한 시점과 진단 당시의 modified Sharp score의 차이(Δ)도 마찬가지로 조기 류마티스관절염 환자군에서 유의하게 낮았다(p=0.023). 추적기간은 조기 류마티스관절염 환자군과 지연 류마티스관절염 환자군이 각각 21.3±7.9개월과 17.3±8.6개월로 통계학적으로 유의한

Table 4. Comparison of modified Sharp score between patients with delayed and early diagnosed RA

Modified sharp score	Delayed diagnosed RA	Early diagnosed RA	p-value
Baseline (n)	15.6±26.0 (90)	6.3±13.4 (117)	0.001
Follow-up (n)	59.1±38.1 (45)	32.4±20.7 (47)	0.022
Difference (Δ) (n)	40.8±17.1 (45)*	23.6±17.6 (47)**	0.023

Data are expressed as mean±SD. Difference (Δ): the difference of modified sharp score between at the time of diagnosis and after treatment, RA: rheumatoid arthritis. *: Interval between at the time of diagnosis and after treatment is 17.3±8.6 months, **: Interval between at the time of diagnosis and after treatment is 21.3±7.9 months

차이가 없었다(p=0.473)(표 4).

3. 소요기간이 12~24개월인 지연 류마티스관절염 환자군

증상 발현부터 진단까지 소요 기간이 12~24개월인 지연 류마티스관절염 환자군(50명, 남성 12명, 여성 38명)을 조기 류마티스관절염 환자군을 비교해 보았다. AUC를 이용한 ESR (p=0.007)과 CRP (p=0.002)의 진단 후 첫 1년 동안의 측정된 수치의 총합은 소요 기간이 12~24개월인 지연 류마티스관절염 환자군에서 역시 조기 류마티스관절염 환자군보다 유의하게

Table 5. Comparison of clinical parameters between patients with early-delayed and early diagnosed RA

	Early-delayed diagnosed RA (n=50)	Early diagnosed RA (n=136)	p-value
Age (years)	51.4±14.1	47.1±13.1	0.055
Sex (men/women)	12/38	28/108	0.616
Lag-time to diagnosis (months)	19.5±4.6	6.0±3.6	< 0.001
RF positivity, n (%)	38 (76.0%)	89 (65.4%)	0.214
ESR, AUC	388.9±259.6	287.2±210.7	0.007
CRP, AUC	26.9±48.1	12.5±15.7	0.002
Modified Sharp score			
Baseline (n)	12.1±25.4 (44)	6.3±13.4 (117)	0.064
Follow-up (n)	52.4±35.6 (23)	32.4±20.7 (47)	0.085
Difference (Δ) (n)	35.7±17.3 (23)*	23.6±17.6 (47)**	0.068

Data are expressed as mean±SD. Early-delayed diagnosed RA: delayed diagnosed RA whose lag-time between 12 and 24 months. Lag-time to diagnosis means duration from the onset of symptom to diagnosis. AUC: area under the curve, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor. *: Interval between at the time of diagnosis and after treatment is 18.2±8.3 months, **: Interval between at the time of diagnosis and after treatment is 21.3±7.9 months

높았다. 진단 당시 연령이나 modified Sharp score는 통계적으로 유의하지는 않지만 소요기간이 12~24개월인 지연 류마티스관절염 환자군에서 조기 류마티스관절염 환자군보다 높은 경향을 보였다(표 5).

고 찰

본 연구에서 증상이 발현한 지 12개월 이내에 류마티스관절염을 진단 받고 항류마티스 약물을 투약받기 시작한 환자들이 질병의 활성도 및 방사선학적 관절 손상의 정도가 12개월을 초과한 환자들보다 양호하다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 지연 류마티스관절염 환자군에서 진단 당시 혈소판 수치가 유의하게 높았고 혈색소와 헤마토크릿 수치가 유의하게 낮았다. 류마티스관절염의 질병 활성도가 높을수록 일반 혈액 검사상 빈혈과 혈소판 과다증을 보인다고 알려져 있다 (14,15).

류마티스관절염의 활동성을 나타내는 지표로 ESR과 CRP가 많이 사용되고 있다. ESR은 검사 방법이 간편하기 때문에 널리 사용되고 있으나 연령, 성별, 온도, 빈혈 정도, 체혈에서 측정 때까지의 기간 등과 같은 외부적 요인에 영향을 받는 비특이적 방법이다 (16). 이에 반해 CRP는 정상인에서도 소량 존재하지

만 조직 손상을 받으면 몇 시간 이내에 급격히 상승하며, 만성적으로 염증 반응이 있는 경우 지속적으로 높아 있고, 여러 다른 인자에 의해 별로 영향을 받지 않는 검사 방법이다 (17). 본 연구에서도 지연 류마티스관절염 환자군은 증상이 시작된 지 오래되어 염증 반응이 더 진행되어 있으므로 진단 당시 ESR이 유의하게 증가되어 있고 CRP는 높은 경향을 보였다. 하지만 대부분의 류마티스관절염의 경과가 변동이 심한 염증성 경과를 보이기 때문에 한 시점의 급성기 단백은 전체적인 질병 활성도를 반영할 수 없다.

전체적인 질병 활성도와 치료에 대한 반응을 나타내는 지표로 ESR이나 CRP의 AUC를 이용한 첫 1년 동안의 총합을 이용한다 (12). 치료제가 시작된 이후부터 관절의 염증과 손상이 가장 많이 진행되는 12개월 이내에 환자의 염증 정도를 나타내는 지표라고 할 수 있겠다. 실제로 van Leeuwen 등은 급성기 단백질과 방사선학적 관절의 손상 간에 상관관계가 있음을 보고하였다 (18). 앞의 결과에서 보았듯이 조기 류마티스관절염 환자군의 총합이 지연 류마티스관절염 환자군의 총합에 비해 유의하게 낮았다. 양 군간에 치료 약제의 차이가 없었기 때문에, 증상 발현 초기에 류마티스관절염의 치료를 시작할 때 관절 및

전신성 염증이 더 잘 조절된다는 것을 의미한다. 염증이 만성적으로 지속되는 경우 관절의 구조적 손상이 유발될 가능성이 크므로 조기 진단과 치료가 질병의 조절과 관절의 손상 방지에 매우 중요한 역할을 한다.

이전의 위약-대조 연구에서 류마티스관절염의 조기 진단 및 적절한 치료가 2년 후 방사선학적 관절 손상의 진행을 유의하게 감소시켰다고 보고하였다 (19). 본 연구에서도 방사선학적 관절 손상의 지표인 modified Sharp score는 지연 류마티스관절염 환자에서 진단 당시와 일정 기간 동안 치료 후에 추적 관찰한 시점에서 높은 수치를 보였다. 이는 지연 류마티스관절염 환자군이 지연 기간이 길었던 만큼 실제 유병 기간이 길었고, 첫 1년 동안 ESR이나 CRP의 총합이 보여준 것과 같이 지속적인 염증에 의해 관절의 손상이 악화되었기 때문이다. 일정 기간 동안 치료를 받고 단순 수부 x-ray로 추적 관찰한 92명의 류마티스관절염 환자에서 치료 전후의 modified Sharp score의 차이(Δ)도 지연 류마티스관절염에서 높았다는 것은 치료를 지연시킴으로써 관절 및 전신적 염증이 잘 조절되지 않고 치료에 잘 반응하지 않아 관절의 손상이 더 진행되었다는 것을 보여준다. 방사선학적 관절 손상 정도의 측정은 10년 후의 관절 기능에 대한 가장 중요한 결정요인이 될 수 있으므로 (20), 질병 초기에 적절한 치료를 시작함으로써 향후 환자의 삶의 질이 악화되는 것을 예방하여야 한다.

지연 류마티스관절염 환자군 중에서 증상 발현부터 진단까지 소요기간이 12개월에서 24개월 사이인 환자들(50명)을 따로 분류하여 조기 류마티스관절염 환자군과 비교하였을 때에도 이와 유사한 결과가 나왔기 때문에 본 연구에 신뢰도가 높다고 하겠다.

고령에 발생한 관절 통증은 다른 관절염과의 감별이 어렵고 노화에 따른 자연적인 증상으로 생각해 병원에 늦게 오는 경향 때문에, 본 연구에서는 지연 류마티스관절염 환자군에서 평균 연령이 유의하게 높았다. 고령에서 발생한 류마티스관절염이 젊은 나이에 발생한 류마티스관절염 환자에 비해 질병의 활성도가 높으므로 (21), 지연 류마티스관절염 환자군에서 평균 연령이 높아서 질병의 활성도를 높이고 관절의 손상이 더 진행되었을 수 있다.

본 연구는 후향적으로 의무기록을 조사하였기 때

문에 여러 가지 제한점이 있다. 100 mm 시각 척도를(visual analogue scale) 이용한 환자의 통증 평가(patient's pain assessment), 환자의 전신상태 평가, 의사에 의한 환자 전신상태 평가, Disease Activity Score 28 (DAS28), 환자의 건강평가질문서(health assessment questionnaire, HAQ) 등은 류마티스관절염의 활성도를 평가하는 데 중요한 척도이나 의무기록에 누락되어 있어 조사할 수 없었다. 발 관절의 손상이 손이나 손목 관절의 방사선학적 손상에 선행할 수 있으므로 발 관절을 초기 류마티스관절염의 방사선학적 평가 시에 조사하는 것이 중요하지만 (22) 단순 족부 엑스선이 누락된 경우가 많아서 부득이 발 관절은 제외하였다. 또한 ESR, CRP 및 단순 수부 엑스선 등을 추적 관찰하는 시간 간격이 일정하지 않고 환자들에 따라 차이가 있었다. 비록 통계학적으로 차이가 있지는 않았지만 이 차이가 결과에 영향을 미칠 수 있다.

결론

류마티스관절염을 처음 진단받은 환자들을 대상으로 조기 진단과 치료가 질병 활성도 및 관절의 손상에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 조기 류마티스관절염 환자군에서 지연 류마티스관절염 환자군에 비해 진단 당시 연령과 혈소판 수치와 ESR이 유의하게 낮았고, 혈색소 수치와 헤마토크릿은 유의하게 높았다. CRP와 백혈구수치는 통계학적으로 유의하지는 않았지만 조기 류마티스관절염 환자군에서 더 낮은 경향을 보였다.

2. ESR과 CRP의 치료 첫 1년 동안 AUC의 총합은 조기 류마티스관절염에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 증상 발현부터 진단까지 소요 기간이 12~24개월 사이인 지연 류마티스관절염 환자군과 비교하였을 때도 마찬가지로 조기 류마티스관절염 환자군에서 의미 있게 낮았다.

3. 진단 당시와 일정 기간 치료 후에 추적 관찰한 단순 수부 엑스선 검사에서 조사한 modified Sharp score는 모두 조기 류마티스관절염 환자군에서 지연 류마티스관절염 환자군에 비해 유의하게 낮았다. 추적 관찰한 시점과 진단 당시의 modified Sharp score

의 차이(Δ)도 조기 류마티스관절염 환자군에서 더 유의하게 낮았다.

이상의 결과로 류마티스관절염의 조기 진단과 치료는 통계적으로 유의하게 환자의 질병 활성도와 관절의 손상을 감소시키고, 질병의 초기 단계에서 염증을 낮춤으로써 좋은 치료 효과를 보였다.

REFERENCES

- 1) Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:123-51.
- 2) Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
- 3) Wolfe F. The determination and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 2):11-5.
- 4) Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meijers KA, Brand R, et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum* 1997;40:217-25.
- 5) 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* 1989;16:585-91.
- 6) Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 290-7.
- 7) Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwiderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
- 8) Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
- 9) Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-53.
- 10) van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2): 74-8.
- 11) 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.
- 12) Hassell AB, Davis MJ, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF, et al. The relationship between serial measures of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1993;86:601-7.
- 13) van der Heijde DM. Plain X-ray in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:435-53.
- 14) Mowat AG. Hematologic abnormalities in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1972;1:195-219.
- 15) Bennett RM. Haematological changes in rheumatoid disease. *Clin Rheum Dis* 1977;3:433-65.
- 16) Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic disease: a practical review. *South Med J* 2005;98: 185-91.
- 17) 이문호, 최성재, 박석건. 류마티스관절염에서 혈청 C-반응성단백에 관한 연구. *대한내과학회지* 1984; 27: 271-5.
- 18) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32(Suppl 3):9-13.
- 19) Borg G, Allander E, Lund B, Berg E, Brodin U, Pettersson H, et al. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1988;15:1747-54.
- 20) Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwidermann AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
- 21) van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwiderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
- 22) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.