

소아기 류마티스 관절염의 경과 및 예후 인자

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실*, 정형외과학교실**

신재일 · 김동수 · 이수곤* · 김현우**

= Abstract =

Disease Course and Prognostic Factors of Juvenile Idiopathic Arthritis

Jae-Il Shin, M.D., Dong-Soo Kim, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.*, Hyun-Woo Kim, M.D.**

Departments of Pediatrics, Internal Medicine, Orthopaedic Surgery**,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: To assess the disease course and prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methods: We performed a retrospective study of 136 patients between 1990 and 2000. Patients were classified with respect to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria and prognostic factors were evaluated according to the different subtypes. Poor outcome measures were persistent disease, joint destruction and physical disability.

Results: There were 73 males and 63 females and the mean follow up period was 5 years (range 2~25). Predictors of persistent disease in the systemic onset type were polyarticular involvement, symmetric arthritis, and the presence of active systemic disease at 6 months. A poor outcome in the oligoarticular onset type correlated with polyarticular extension, joint erosion, chronic arthritis (duration > 6 months), relapse, high antinuclear antibody (ANA) titers (> 1 : 160), persistently high erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP). Polyarticular extension was associated with chronic arthritis, involvement of small joints at disease onset, and positive HLA-B27. Predictors of persistent disease in the polyarticular type were chronic arthritis, relapse, and the presence of anemia at disease onset. The risk of joint destruction correlated with sex (female > male), polyarticular involvement, polyarticular extension, chronic arthritis, persistently high ESR or CRP, high ANA titers (> 1 : 160), relapse, and positive rheumatoid factor.

< 접수일 : 2003년 7월 15일, 심사통과일 : 2003년 10월 29일 >

※통신저자 : 김 동 수

서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : (02) 361-5524, Fax : (02) 393-9118, E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

Conclusion: Factors predictive of severity in JIA were identified and prognosis was related more to the disease course than the onset type of JIA. So early diagnosis and more aggressive treatment of patients with poor prognostic features could improve functional outcome.

Key Words: Juvenile idiopathic arthritis, Disease course, Prognosis

서 론

소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중 가장 흔한 질환으로 양성의 경과를 취하기도 하나 일부 관절의 기능적 불구와 실명을 유발할 수 있어 중요한 질환으로 생각된다. 소아기 류마티스 관절염은 1890년대 처음 기술되었지만¹⁾ 원인은 아직 확실히 밝혀지지 않았고 특히 발병 유형에 따라서 다른 질병의 경과와 예후를 가지게 되므로 이를 정확하게 예측하는 것은 중요하다고 할 수 있다. 과거의 소아기 류마티스 관절염의 진단 및 분류기준으로는 ACR (American College of Rheumatology)과 EULAR (European League Against Rheumatism)에 의해 제시된 기준들이 있다¹⁻⁴⁾. ACR에서는 ‘juvenile rheumatoid arthritis (JRA)’라는 용어를 사용하는데 16세 미만의 소아에서 최소한 6주 이상 지속되는 관절염이 1개 이상의 관절에서 나타나고 다른 소아기 관절염을 배제했을 때 진단할 수 있으며 첫 6개월간의 발병 양상에 따라 소수관절형, 다수관절형, 전신형으로 나눌 수 있다. EULAR에서는 ‘juvenile chronic arthritis (JCA)’라는 용어를 사용하며 16세 미만의 소아에서 만성 관절염의 기간이 3개월 이상으로 3개월 이전의 증상에 따라 소수관절형, 다수관절형, 전신형으로 분류하고 ACR 분류법과 다른점은 소아기 강직성 척추염, 건선 관절염(psoriatic arthropathy), 염증성 장질환과 연관된 관절염이 포함된다. EULAR에서의 ‘juvenile rheumatoid arthritis (JRA)’는 관절 침범수가 5개 이상인 류마티스 인자가 양성인 경우를 의미한다. 이러한 두 가지 분류법의 차이로 세계적으로 통용될 수 있는 새로운 분류법이 필요하게 되어 1994년 ILAR (International League of Associations for Rheumatology) 위원회에 따른 새로운 분류법이 제시되었고 이후 수정을 거쳐 1997년에 Durban에서 ‘juvenile

idiopathic arthritis (JIA)’라는 용어가 채택되었다⁵⁾. 국내에서는 아직 이 질환에 대한 인식이 부족하여 적절한 진단 및 치료가 시행되지 못하는 경우도 있고 지금까지 소아기 류마티스 관절염에 대한 임상적 고찰이 있었지만 질병의 다양성, 진단 기준의 차이, 치료 결과를 평가할 수 있는 방법에 대한 차이, 추적 기간과 관해의 정의에 대한 차이 등으로⁶⁾ 질병의 경과 및 예후와 연관된 인자에 대한 연구는 드문 실정이다. 이에 저자는 새로운 분류법에 따른 질병의 경과 및 예후를 알아보고 기존의 분류법과 비교하여 예후를 정확하게 측정할 수 있는 인자를 분석하여 예후의 향상을 기대하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 2000년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과, 류마티스 내과, 정형외과에서 소아기 류마티스 관절염으로 진단받은 환자 중 1997년 ILAR에서 제시한 분류 기준에 부합하는 136명을 대상으로 하였고 강직성 척추염과 다른 소아기 관절염은 대상에서 제외하였다. 대상 환자는 남자가 73명(54%), 여자가 63명(46%)으로 남자가 약간 많았으며 추적 관찰 기간은 2년에서 25년(평균 5년±3년)이었다.

2. 방법

136명의 환아들을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 조사하여 발병 시 나이, 성비, 유병기간, 유형별 분류, 임상 증상, 이학적 소견, 검사실 소견, 관절 부위 방사선 소견, 관절 외 증상, 안과적 검사, 시행한 치료 등을 분석하였고 각 유형별로 질병의 경과 및 예후 인자에 대하여 알아보았다.

분류 방법은 ILAR에서 제시한 진단 기준에 따라

7가지로 분류하였는데⁵⁾ 16세 미만의 소아에서 6주 이상 지속되는 관절염이 있으며 특징적인 발열이 있고 발진, 임파선 종대, 간이나 비종대, 장막염 중 한 가지 이상이 있는 경우 전신형(systemic arthritis)으로 정의하였다. 소수관절염(oligoarthritis)의 경우에는 증상 발현 후 6개월까지 침범된 관절 수가 4개 이하인 경우로 하였고 이후 질병의 경과 중 지속적으로 4개 이하인 경우를 지속형(persistent), 5개 이상 침범된 경우를 확장형(extended)으로 정의하였으며 건선, 가족력상 HLA-B27이 양성인 경우, 류마티스 인자가 양성인 경우, 8세 이상의 남자에서 HLA-B27이 양성인 경우는 제외하였다. 다수관절염(polyarthritis)의 경우에는 증상 발현 후 6개월까지 침범된 관절 수가 5개 이상인 경우로 하였고 적어도 3개월 이상의 간격으로 류마티스 인자를 검사하여 2번 이상 양성인 경우를 류마티스 인자 양성형(RF+), 류마티스 인자가 음성인 경우를 류마티스 인자 음성형(RF-)으로 정의하였다. 건선 관절염(psoriatic arthritis)의 경우에는 관절염과 건선(psoriasis)이 있거나 관절염이 있고 지염(dactylitis), 손발톱의 이상, 건선의 가족력 중 2가지 이상을 만족할 때로 정의하였고 류마티스 인자가 양성인 경우는 제외하였다. 착부염 관련 관절염(enthesis related arthritis)의 경우에는 관절염과 착부염이 동시에 있거나 관절염 혹은 착부염이 있고 천장골의 압통과(혹은) 척추의 염증성 통증, HLA-B27 양성, HLA-B27 관련 질환의 가족력이 있는 경우, 8세 이상인 경우, 전방 포도막염이 있는 경우 중 적어도 2가지를 만족할 때로 정의하였고 건선의 가족력이 있는 경우는 제외하였다. 이상의 분류 중 어느 한 진단 기준도 만족하지 않거나 2가지 이상 만족하는 경우에는 기타 관절염(other arthritis)으로 정의하였다.

항핵 항체는 간접 면역 형광법으로 FLUORO HEP-ANA TEST (Medical and Biological Lab. Co, Nagoya, Japan)를 사용하여 검사하였고 류마티스 인자는 nephelometry법으로 Immage (Beckman Coulter, CA, U.S.A.)를 사용하여 정량하였으며 20 IU/mL 이상일 때 양성으로 판정하였다. HLA-B27은 소림프구독성법(microlymphocytotoxicity)으로 Lymphotype HLA-B27 Common (Biotest AG, Dereieich, Germany)을 이용하여 검사하였다.

3. 방사선 검사

관절염의 유무는 심한 관절 부위의 통증과 압통, 종창이나 관절 운동에 제한이 있는 경우와 침범된 관절 부위의 X-선 검사, 자기공명 영상검사, 골 주사 검사를 시행하여 이상이 있는 경우로 하였다. 방사선학적 소견은 정상인 경우, 초기변화(관절 주위 연부 조직의 종창, 관절 주위의 골다공증, 골막(perio-steum)에 새로운 뼈가 형성된 경우)가 있는 경우를 1 단계, 진행된 변화(연골이나 골과괴, 골성 강직(bony ankylosis), 주관절의 탈구(subluxation))가 있는 경우를 2단계로 분류하였다⁷⁾.

4. 치료 및 결과

약물 치료로는 아스피린(aspirin) 및 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs), 스테로이드 제제, methotrexate (MTX), 호전 유도 항류마티스 제제(disease modifying antirheumatic drugs)를 사용하였고 최근 관찰 시점에서의 질병의 활성도는 EULAR에 따라 4가지로 구분하였다. 약물 치료에도 불구하고 침범된 관절 수가 증가하는 경우를 활동성(active), 침범된 관절 수는 증가하지 않지만 여전히 약물치료가 필요한 경우를 지속성(stable), 약물치료를 중단한 지 2년 이내로 활동성 활막염이나 관절의 증상의 증거가 없는 경우를 비활동성(inactive), 약물을 중단한 후 2년 이상 활동성 활막염이나 관절의 증상의 증거가 없는 경우를 관해(remission)로 정의하였다.

5. 예후 평가

관절에 대한 예후 평가를 위해 처음 진단 당시와 최근 관찰 시점에서 수정된 Steinbrocker 분류법을 사용하여 관절의 기능적 분류를 시행하였다(표 1)^{8,9)}.

6. 통계 분석

각 인자들 사이의 통계적 의미를 평가하기 위해 chi-square test, Fisher's exact test를 시행하였고 p-값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Modifications of Steinbrocker's criteria for functional classes

Class I	Recovery without sequela
Class II	Recovery with slightly restricted function - Complaints of stiffness in knee, wrist, or spine - Short morning stiffness - Intermittent hydrops of knee
Class III	Recovery with moderately restricted functional capacity - Needs assistance for dressing and washing - Flexion contractures of knee, ankylosing of wrist - Ulnar deviation of fingers and extension deficit
Class IV	Needs assistance for activities of daily living - Had a major orthopaedic intervention as total hip prosthesis, osteotomy or total knee prosthesis

Table 2. Patient characteristics

	M : F	Median age, yrs (range)	Duration until diagnosis, yrs (range)	Median disease duration, yrs (range)
Systemic	26 : 23	6.7 (0.8~14.8)	0.2 (0.1~5)	3.2 (0.4~10)
Oligoarthritis (P)*	20 : 11	7.2 (1.5~13.8)	0.3 (0.2~6)	4 (0.6~20)
Oligoarthritis (E)**	1 : 5	9.8 (2.5~15.9)	0.5 (0.2~2)	9.8 (3~25)
Polyarthritis RF+***	1 : 8	9.5 (3~13.5)	1.4 (0.2~9)	9.1 (1~25)
Polyarthritis RF- [†]	3 : 8	7.3 (2.8~12.7)	0.5 (0.2~3)	3.4 (0.3~7)
ErA [‡]	15 : 0	11.3 (8~15.9)	0.3 (0.2~0.8)	4.1 (1~10)
Other arthritis (N) ^{††}	3 : 7	7.0 (1.5~13.8)	1.3 (0.2~6)	2.8 (1~10)
Other arthritis (M) ^{‡‡}	4 : 1	12.3 (9.1~15)	0.2 (0.2~0.4)	3.2 (1~5)
Total	73 : 63	7.9 (0.8~15.9)	0.5 (0.2~9)	4.2 (0.3~25)

*Persistent oligoarthritis, **Extended oligoarthritis, ***Positive rheumatoid factor, [†] Negative rheumatoid factor, [‡] Entesitis related arthritis, ^{††} Not fit any other category, ^{‡‡} Fit more than one category

결 과

1. 환아들의 특성

환아들의 일반적인 특징은 표 2와 같다. 전체 남녀 비는 1.2 : 1이었고 여아의 경우 3세와 8세경에 발병이 높았으나 남아의 경우에는 8~10세 사이에 발병률이 높았으며 전체적으로도 3세 이전과 8~10세 사이에 이중점 분포양상(bimodal distribution)을 보였다(그림 1). 발병에 계절적인 차이는 보이지 않았으며(112명 중 봄 25명, 여름 29명, 가을 29명, 겨울 29명), 전체 발병 연령은 평균 7.9±4.0세였고 작부

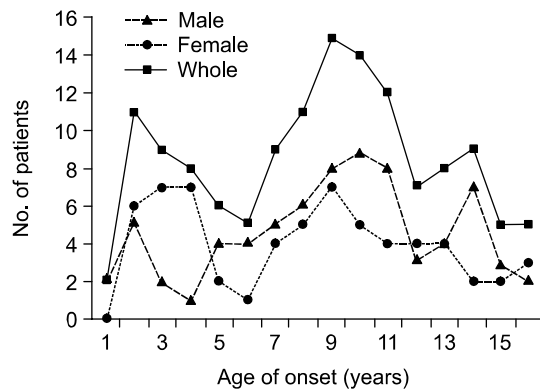


Fig. 1. Age distribution of juvenile idiopathic arthritis.

염 관련 관절염과 두 개 이상의 진단 기준을 만족하는 기타 관절염의 경우에는 모두 8세 이상에서 발생하였다. 증상 발현 후 진단까지 걸린 기간은 5±15 개월이었고 평균 유병 기간은 4.2±3.9년이였다.

2. 임상 증상

환자들의 진단 시 관절 외 임상 증상을 보면 전신형의 경우 특징적인 발열 양상은 100%에서 관찰되었고 미열의 경우에는 전체적으로 28명(21%)에서 나타났다. 피부 발진은 전신형에서 26명(53%)으로 높게 나타났고 소수관절형과 다수관절형에서도 일부 관찰되었다. 전신형의 경우 특징적인 임상 양상은 임파선 종대 19명(39%), 간종대 18명(37%), 비종대 12명(25%), 심막염 5명(10%), 늑막염 3명(6%), 복막염 2명(4%), 범발성 혈관 내 응고증 2명(4%)의 순으로 나타났다(표 3).

3. 침범 관절의 양상

침범 관절의 양상, 발병 시 침범 관절 수 및 방사선 소견은 표 4와 같다. 전체적으로 관절의 대칭적 침범은 61명(47%), 비대칭적 침범은 69명(53%)이었다. 침범된 관절 수에 따른 분포를 보면 전신형의 경우 6명(12.2%)에서는 특징적인 관절 증상이 나타나지 않았고 34명(69.3%)에서는 4개 이하 소수 관절의 침범이었으며 9명(18.3%)에서는 5개 이상의 다수관절이 침범되었다. 전체적으로 1개의 관절이 침범된 경우가 23명(16.9%), 2개의 관절이 침범된 경우가 33명(24.3%), 3개의 관절이 침범된 경우가 14명(10.3%), 4개의 관절이 침범된 경우가 27명(19.9%), 5~9개의 관절이 침범된 경우가 21명(15.4%), 10~14개의 관절이 침범된 경우가 5명(3.7%), 15개 이상의 관절이 침범된 경우가 7명(5.1%)이었다. 방사선 검사는 104명(82%)에서 시행하였는데 전체적으로는 정상인 경우

Table 3. Clinical manifestations of the patients at diagnosis

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- ErA (n=11)	Other (N) (n=15)	Other (M) (n=10)	Total (n=136)
Mild fever	0	4 (13%)	3 (50%)	6 (67%)	5 (46%)	5 (33%)	4 (40%)	28 (21%)
High spiking fever	49 (100%)	0	0	0	0	0	0	49 (36%)
Rash	26 (53%)	2 (7%)	2 (33%)	1 (11%)	2 (18%)	0	0	33 (24%)
Lymphadenopathy	19 (39%)	3 (10%)	0	0	1 (9%)	0	0	23 (17%)
Hepatomegaly	18 (37%)	1 (3%)	0	0	0	0	0	19 (14%)
Splenomegaly	12 (25%)	1 (3%)	0	0	0	0	0	13 (10%)
Pleuritis	3 (6%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.2%)
Pericarditis	5 (10%)	0	0	0	0	0	0	5 (4%)
Peritonitis	2 (4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)
DIC*	2 (4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)

*DIC: disseminated intravascular coagulation

Table 4. Involved joints and radiologic stage at onset

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
Patterns									
Symmetric	21/43 (48%)	14 (45%)	4 (67%)	3 (33%)	7 (64%)	2 (13%)	8 (80%)	2 (40%)	61 (47%)
Asymmetric	22/43 (52%)	17 (55%)	2 (33%)	6 (67%)	4 (36%)	13 (87%)	2 (20%)	3 (60%)	69 (53%)
No. of involved joint									
0	6 (12.2%)	-	-	-	-	-	-	-	6 (4.4%)
1	8 (16.3%)	5 (16.1%)	3 (50%)	-	-	6 (40%)	-	1 (20%)	23 (16.9%)
2	12 (24.5%)	15 (48.4%)	-	-	-	2 (13%)	4 (40%)	-	33 (24.3%)
3	6 (12.2%)	6 (19.4%)	-	-	-	2 (13%)	-	-	14 (10.3%)
4	8 (16.3%)	5 (16.1%)	3 (50%)	-	-	5 (34%)	6 (60%)	-	27 (19.9%)
5~9	7 (14.3%)	-	-	6 (66.7%)	7 (63.6%)	-	-	1 (20%)	21 (15.4%)
10~14	1 (2%)	-	-	1 (11.1%)	1 (9.1%)	-	-	2 (40%)	5 (3.7%)
15~20	1 (2%)	-	-	1 (11.1%)	-	-	-	1 (20%)	3 (2.2%)
>21	-	-	-	1 (11.1%)	3 (27.3%)	-	-	-	4 (2.9%)
Radiologic stage									
Normal	14/38 (37%)	9/21 (43%)	1/5 (20%)	2/8 (25%)	2/9 (22%)	3/10 (30%)	1/8 (12.5%)	2/5 (40%)	34/104 (33%)
Stage I	20/38 (53%)	9/21 (43%)	2/5 (40%)	1/8 (13%)	4/9 (45%)	5/10 (50%)	6/8 (75%)	2/5 (40%)	49/104 (47%)
Stage II	4/38 (10%)	3/21 (14%)	2/5 (40%)	5/8 (63%)	3/9 (33%)	2/10 (20%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20%)	21/104 (20%)

가 33% (34/104), 1단계가 47% (49/104), 2단계가 20% (21/104)였고, 관절의 파괴가 심한 2단계의 빈도는 류마티스 인자 양성 다수관절형이 63% (5/8), 확장형 소수관절형이 40% (2/5), 류마티스 인자 음성 다수관절형이 33% (3/9)의 순으로 나타났다.

진단 시 이환된 관절의 수를 보면 전체적으로 가장 많이 침범된 관절은 슬관절로 81명(60%)이었고, 그 다음으로 족관절 54명(40%), 손목관절 32명(24%), 중수지절관절(metacarpophalangeal joint) 24명(18%), 근

위지골간관절(proximal interphalangeal joint) 24명(18%), 고관절 24명(18%) 순이었다. 지속형 소수관절형은 슬관절(81%), 발목관절(35%), 고관절(19%)로 55%에서 비대칭적으로 하지의 주관절을 침범하였고 확장형 소수관절형은 슬관절(83%), 중수지절관절(50%), 고관절(33%)로 수지관절의 침범도 빈번하게 나타났다. 류마티스 인자 음성 다수관절형에서는 근위지골간관절의 침범이 73%였고 류마티스 인자 양성 다수관절형에서는 발목관절(78%), 슬관절(67%) 등의 주관절도

Table 5. Sites of affected joints at onset

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
Knee	23 (47%)	25 (81%)	5 (83%)	6 (67%)	5 (45%)	9 (60%)	3 (30%)	5 (100%)	81 (60%)
Ankle	16 (32%)	11 (35%)	0	7 (78%)	4 (36%)	7 (47%)	6 (60%)	3 (60%)	54 (40%)
Wrist	12 (24%)	2 (6%)	1 (17%)	5 (56%)	5 (45%)	1 (7%)	4 (40%)	2 (40%)	32 (24%)
MCP	8 (16%)	0	3 (50%)	4 (44%)	4 (36%)	3 (20%)	0	2 (40%)	24 (18%)
PIP*, finger	3 (6%)	3 (10%)	1 (17%)	6 (67%)	8 (73%)	1 (7%)	1 (10%)	1 (20%)	24 (18%)
Hip	5 (10%)	6 (19%)	2 (33%)	3 (33%)	2 (18%)	3 (20%)	1 (10%)	2 (40%)	24 (18%)
Elbow	10 (20%)	0	0	4 (44%)	4 (36%)	0	0	1 (20%)	19 (14%)
Shoulder	7 (14%)	0	0	2 (22%)	2 (18%)	0	1 (10%)	2 (40%)	14 (10%)
Neck	7 (14%)	0	1 (17%)	1 (11%)	1 (9%)	0	0	0	10 (7%)
Spine	5 (10%)	0	0	0	0	0	0	2 (40%)	7 (5%)
DIP**, finger	1 (2%)	0	1 (17%)	2 (22%)	2 (18%)	0	0	1 (20%)	7 (5%)
IP***, toe	2 (4%)	0	0	0	3 (27%)	1 (7%)	0	1 (20%)	7 (5%)
MTP [†] , toe	3 (6%)	0	0	0	0	2 (13%)	1 (10%)	0	6 (4%)
Sacroiliac	0	0	1 (17%)	0	0	2 (13%)	0	1 (20%)	4 (3%)
Achilles	0	0	0	0	0	1 (7%)	0	0	1 (0.7%)
Rib	1 (2%)	0	0	0	0	0	1 (10%)	0	2 (1.5%)
TM [‡]	0	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)

*Proximal interphalangeal, **Distal interphalangeal, ***Interphalangeal, [†] Metatarsophalangeal, [‡] Temporomandibular

침범하였지만 근위지골관절(67%), 중수지절관절(44%)로 수지관절의 침범이 빈번하였다(표 5).

4. 검사실 소견

환자들의 검사실 소견은 표 6과 같다. 백혈구 증가는 전신형의 경우에만 20명(41%)으로 관찰되었고, 빈혈은 전체적으로 79명(58%)에서 나타났으며 이 중 전신형의 경우가 38명(78%)으로 높은 빈도로 나타났다. 혈소판 증가는 전체적으로 49명(36%)에서 관찰되었고, 이 중 전신형에서 27명(55%)으로 가장 높은 빈도로 나타났다. AST/ALT의 증가는 전신형에서 21명(43%)으로 가장 높게 나타났고 연쇄구균과의 연관성을 알아보기 위하여 ASO검사를 시행하였는데, ASO는 전체적으로 37명(41%)에서 증가되어 있었다. 혈침 속도는 100%의 환자에서 모두 증가되어 있었고 C-반응 단백질은 95명(70%)에서 증가되어 있었다. 혈침속도의 증가 기간은 평균 2.1년이었고 확장

형 소수관절형은 5.8±5.9년, 류마티스 인자 양성 다수관절형은 4.6±6.4년이었으며 전체적으로 108명(79%)에서 정상화되었다. C-반응 단백질의 증가 기간은 평균 1.3년으로 치료 시에 혈침속도보다 평균 7개월 정도 먼저 정상화되는 소견을 보였다. C-반응 단백질은 현재 시점에서 116명(85%)에서 정상 소견을 보여 8명(6%)에서는 혈침속도가 여전히 증가되어 있는 상태였다. 항핵 항체는 전체적으로 45명(33%)에서 양성 소견을 보였고 발병시부터 양성인 경우가 31명(69%)이었고 추적기간 중 양성으로 나타난 경우가 14명(31%)이었다. 항핵 항체는 1 : 40이 31명(69%)으로 가장 많았고 유형별로는 균질형(homogenous)이 22명(49%)으로 가장 많았다. 추적 관찰 중에 다른 유형으로 바뀐 경우가 14명(31%)이었고 치료 중에 역가가 감소한 경우가 37명 중 25명(68%), 음성으로 전환된 경우가 37명 중 20명(54%)이었다. 항핵 항체는 여아(p<0.0001), HLA-B27 음성군(p=0.007)과 혈

Table 6. Laboratory findings of the patients

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
Leukocytosis	20 (41%)	0	0	0	0	0	0	0	20 (15%)
Anemia	38 (78%)	11 (36%)	4 (67%)	5 (56%)	5 (46%)	9 (60%)	3 (30%)	4 (80%)	79 (58%)
Microcytic & hypochromic	26 (53%)	7 (23%)	2 (33%)	1 (11%)	4 (36%)	5 (33%)	2 (20%)	3 (60%)	50 (37%)
Thrombocytosis	27 (55%)	6 (19%)	1 (17%)	2 (22%)	3 (27%)	3 (20%)	5 (50%)	2 (40%)	49 (36%)
AST/ALT elevation	21 (43%)	1 (3%)	0	0	2 (18%)	2 (13%)	0	1 (20%)	27 (20%)
Increased ASO*	13/34 (38%)	4/18 (22%)	2/4 (50%)	2/5 (40%)	4/7 (57%)	7/10 (70%)	4/9 (44%)	1/3 (33%)	37/90 (41%)
ESR (mm/hr)**	54±23	33±25	52±18	49±27	46±19	49±28	30±16	60±15	46±25
Duration of increased ESR (yrs)	1.8±1.9	1.2±1.5	5.8±5.9	4.6±6.4	1.7±1.3	2.4±2.4	1.4±2.0	2.3±1.6	2.1±2.9
Normalized ESR	40 (82%)	28 (90%)	4 (67%)	4 (44%)	10 (91%)	11 (73%)	8 (80%)	3 (60%)	108 (79%)
Increased CRP***	45 (92%)	12 (39%)	5 (83%)	7 (78%)	7 (64%)	11 (73%)	3 (30%)	5 (100%)	95 (70%)
CRP (mg/dL)	8.9±8.2	1.2±2.3	3.6±2.8	2.0±2.9	5.3±11.7	3.7±3.9	4.4±9.7	2.4±1.0	5.0±7.3
Duration of increased CRP (yrs)	1.3±1.9	0.3±0.9	3.3±5.8	3.3±6.8	0.6±1.0	1.4±2.4	0.6±1.3	2.0±1.9	1.3±2.7
Normalized CRP	42 (86%)	29 (94%)	5 (83%)	6 (67%)	10 (91%)	12 (80%)	9 (90%)	3 (60%)	116 (85%)
ANA (+) [†]	15 (31%)	11 (36%)	3 (50%)	5 (56%)	4 (36%)	1 (7%)	4 (40%)	2 (40%)	45 (33%)
RF (+) [‡]	2 (4%)	0	0	9 (100%)	0	2 (13%)	10 (100%)	0	23 (17%)
Normalized RF	2/2 (100%)	0	0	2/9 (22%)	0	1/2 (50%)	7/10 (70%)	0	12/23 (52%)
HLA-B27 (+)	3/17 (18%)	2/13 (15%)	0/2 (0%)	-	0/2 (0%)	13/13 (100%)	1/6 (17%)	4/4 (100%)	23/57 (40%)

*Anti-streptococcal O titer, **Erythrocyte sedimentation rate, ***C-reactive protein, [†] Antinuclear antibody, [‡] Rheumatoid factor

침속도가 지속적으로 증가되어 있는 환자 군(p=0.01)에서 양성률이 유의하게 높았다(표 7).

류마티스 인자는 전신형에서 2명(4%)에서 양성이었으며, ILAR 분류에서 류마티스 인자가 양성인 경우에는 소수관절형에서 제외되므로 기타관절염 중

어떤 기준도 부합하지 않는 경우 10명이 모두 류마티스 인자 양성이었다고 착부염 관련 관절염에서는 2명(13%)에서 양성 소견을 보였다. 류마티스 인자는 전체적으로 52% (12/23)에서 정상화되었고 전신형의 경우 100% (2/2), 류마티스 인자 양성 다수관절형의

경우 22% (2/9), 착부염 관련 관절염 50% (1/2), 기타 관절염(어떤 기준도 부합하지 않는 경우) 70% (7/10) 였다. 류마티스 인자가 양성인 군에서 여아가 많았고(p=0.014), 골 미란(erosion)을 포함한 관절의 파괴 성 변화를 보였다(p=0.046). 또한 혈침속도(p=0.016) 및 C-반응 단백(p=0.019)이 지속적으로 증가되어 있

었으며 다발성 관절염의 질병 경과(p=0.068)와 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다(p=0.067)(표 8).

HLA-B27은 57명(42%)의 환아에서 시행하였고, 이 중 40% (23/57)의 환아에서 양성되었고 ILAR 분류 기준상 8세 이상의 HLA-B27 양성인 경우에 착부염 관련 관절염이 되고, 또한 착부염 관련 관절염의 진단 기준과 다른 또 하나의 기준을 만족한 경우 기타 관절염(두 개 이상의 진단기준을 만족하는 경우)으로 분류되어 이들 두 가지 경우에는 100%에서 HLA-B27 양성 소견을 보였다. HLA-B27 양성률은 10세 이상(p=0.009), 남자(p=0.038), 항핵 항체 음성군(p=0.007)에서 유의하게 높았고, HLA-B27이 양성일 경우 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다(p=0.056)(표 9).

Table 7. Antinuclear antibody

	ANA (+) (n=45)	ANA (-) (n=91)	p-value
Male:Female	14 : 31	59 : 32	< 0.0001
HLA-B27 (+)	2/14 (14%)	21/37 (57%)	0.007
Persistently elevated ESR at F/U	15 (33%)	13 (14%)	0.01

Table 8. Rheumatoid factor

	RF (+) (n=23)	RF (-) (n=113)	p-value
Male : Female	7 : 16	66 : 47	0.014
Joint destruction	7/19 (37%)	14/85 (16%)	0.046
Persistently elevated ESR at F/U	9 (39%)	19 (17%)	0.016
Persistently elevated CRP at F/U	7 (30%)	13 (11%)	0.019
Polyarticular involvement	9 (39%)	24 (21%)	0.068
Remission+ inactive	12 (52%)	81 (72%)	0.067

5. 안과적 합병증

안과적 합병증은 6명(4%)에서 발생하였고 녹내장이 1명, 급성 포도막염이 5명이었다. 급성 포도막염

Table 9. HLA-B27

	HLA-B27 (+) (n=23)	HLA-B27 (-) (n=34)	p-value
Age > 10 years	15 (65%)	10 (29%)	0.009
Male : Female	20 : 3	21 : 13	0.038
ANA (+)	2 (9%)	14 (41%)	0.007
Remission+ inactive	12 (52%)	26 (76%)	0.056

Table 10. Ocular manifestations of the patients

Case	ILAR	Onset age	Sex	Ocular manifestation	Uveitis onset (yrs)	ANA	RF	HLA-B27	Ocular outcome
1	Systemic	6.8	F	Glaucoma	-	(-)	(-)	(-)	Death
2	Oligoarthritis (P)	2.8	F	Acute uveitis	3	(+)	(-)	-	Improved
3	Oligoarthritis (P)	6.9	M	Acute uveitis	0.3	(-)	(-)	-	Improved
4	Oligoarthritis (E)	2.5	F	Acute uveitis	3.5	(-)	(-)	-	Improved
5	Polyarthritis RF+	12	F	Acute uveitis	2	(+)	(+)	-	Improved
6	Other arthritis (M)	12	M	Acute uveitis	0.6	(+)	(-)	-	Improved

은 남아가 2명, 여아가 3명으로 성별의 차이는 없었고($p=0.53$), 항핵 항체의 발현 유무와도 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.33$). 포도막염의 발병시기는 관절염 발병 후 3개월에서 3.5년으로 다양하였으며 5명 모두 국부 스테로이드 제제 사용 후 완치되었고 녹내장이 있었던 환아는 사망한 경우였다(Table 10).

6. 치료

시행한 치료는 표 11과 같다. 비스테로이드성 항염제만으로 치료한 경우가 37명(27%), 비스테로이드성 항염제와 스테로이드를 같이 사용한 경우가 26명(19%), 비스테로이드성 항염제와 methotrexate (MTX)를 같이 사용한 경우가 22명(16%), 비스테로이드성 항염

Table 11. Treatment

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
NSAID*	7 (14%)	17 (55%)	0	1 (11%)	2(18%)	5 (33%)	4 (40%)	1 (20%)	37 (27%)
NSAID +PL**	19 (39%)	5 (16%)	0	0	0	2 (13%)	0	0	26 (19%)
NSAID +MTX***	2 (4%)	6 (19%)	1 (17%)	2 (22%)	3 (27%)	3 (20%)	4 (40%)	1 (20%)	22 (16%)
NSAID +PL+MTX	19 (39%)	2 (7%)	2 (33%)	4 (44%)	6 (55%)	2 (13%)	2 (20%)	2 (40%)	39 (29%)
NSAID +DMARD [†]	0	1 (3%)	2 (33%)	0	0	2 (13%)	0	1 (20%)	6 (4%)
NSAID +DMARD +MTX	0	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
NSAID +DMARD +PL+MTX	2 (4%)	0	1 (17%)	1 (11%)	0	1 (7%)	0	0	5 (4%)
Duration of Tx [‡] , yrs	2.2±2.2	2.9±4.0	7.1±4.7	5.1±5.9	3.3±1.8	3.6±2.5	1.4±1.0	2.6±1.4	3.0±3.4
NSAID									
Naproxen	37	23	4	7	10	9	10	3	103 (76%)
Aspirin	14	4	0	3	1	3	0	0	25 (18%)
Piroxicam	5	4	1	2	2	3	0	3	20 (15%)
Indomethacin	8	0	1	0	1	4	0	0	14 (10%)
Trimax	0	5	1	0	1	1	0	0	8 (6%)
Pontal	3	0	0	1	0	0	0	0	4 (3%)
Relafen	0	1	0	0	0	1	0	1	3 (2%)
Brufen	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5%)
No. of NSAID									
1	34 (70%)	27 (87%)	5 (83%)	5 (56%)	8 (73%)	10 (67%)	10 (100%)	2 (40%)	101 (74%)
2	10 (20%)	2 (6.5%)	1 (17%)	4 (44%)	2 (18%)	4 (27%)	0	3 (60%)	26 (19%)
3	5 (10%)	2 (6.5%)	0	0	1 (9%)	1 (6%)	0	0	9 (7%)

*Nonsteroid anti-inflammatory drug, **Prednisolone, ***Methotrexate, [†] Disease modifying antirheumatic drug, [‡] Treatment

제와 스테로이드, MTX를 같이 사용한 경우가 39명 (29%)이었고 호전유도 항류마티스 제제도 12명(9%)에서 사용하였다.

비스테로이드성 항염제는 naproxen이 103명(76%)으로 가장 많이 사용하였고, aspirin은 과거에 25명(18%) 사용하였으나 이후 다른 비스테로이드성 항염제로 대체되었고, piroxicam (COX-2 억제제)도 20명(15%)에서 사용되었다. 사용한 비스테로이드성 항염제의 수는 전체적으로 1가지만 사용한 경우가 101명(74%)였고, 2가지 이상 사용한 경우가 35명(26%)이었다.

7. 치료 결과

환아들의 치료결과를 보면 표 12와 같다. 전체적

으로 관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환아는 68% (93명)였고, 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환아는 32% (43명)였으며 전신형의 경우 한 환아에서 발치 후 다발성 두경부 농양 및 폐혈증으로 사망하였다. 치료 결과가 관해 및 비활동성인 비율이 전신형 76% (37/49), 지속형 소수관절형 87% (27/31)로 높았으나 확장형 소수관절형의 경우 33% (2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형의 경우 33% (3/9)로 낮았다. 관해가 될 경우 관해될 때까지의 기간은 평균 1.6±1.4년이었고, 심한 관절의 구축은 확장형 소수관절형에서 33% (2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형에서 33% (3/9)로 높은 소견을 보였다. 최근 관찰 시점에서 관절의 기능적 분류를 시행한 결과 전체적

Table 12. Treatment outcome of 136 patients

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
1. Active	4 (8%)	1 (3%)	1 (17%)	4 (45%)	0	1 (7%)	1 (10%)	0	12 (9%)
2. Stable	7 (14%)	3 (10%)	3 (50%)	2 (22%)	6 (55%)	5 (33%)	1 (10%)	3 (60%)	30 (22%)
3. Inactive	9 (18%)	11 (35%)	2 (33%)	2 (22%)	2 (18%)	3 (20%)	2 (20%)	1 (20%)	32 (23%)
4. Remission	28 (58%)	16 (52%)	0	1 (11%)	3 (27%)	6 (40%)	6 (60%)	1 (20%)	61 (45%)
5. Death	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)
Duration until 3+4, yrs	1.4±1.5	1.4±1.1	3.2±1.7	1.2±1.1	2.4±1.7	2.5±1.6	1.0±1.0	2.0±0.7	1.6±1.4
Severe contracture	1 (2%)	1 (3%)	2 (33%)	3 (33%)	2 (18%)	2 (13%)	1 (10%)	0	12 (8.8%)

Table 13. Functional classes for 136 patients at onset and present

	Systemic (n=49)	Oligo (P) (n=31)	Oligo (E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other (N) (n=10)	Other (M) (n=5)	Total (n=136)
At onset									
Class I	10 (20%)	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	11 (8%)
Class II	32 (65%)	25 (81%)	3 (50%)	4 (44%)	3 (27%)	10 (67%)	8 (80%)	4 (80%)	89 (66%)
Class III	7 (15%)	4 (13%)	3 (50%)	4 (44%)	7 (64%)	5 (33%)	2 (20%)	1 (20%)	33 (24%)
Class IV	0	1 (3%)	0	1 (12%)	1 (9%)	0	0	0	3 (2%)
At present									
Class I	39 (80%)	27 (87%)	4 (67%)	3 (33%)	7 (64%)	10 (67%)	8 (80%)	2 (40%)	100 (73.5%)
Class II	8 (16%)	3 (10%)	0	3 (33%)	2 (18%)	3 (20%)	1 (10%)	2 (40%)	22 (16%)
Class III	1 (2%)*	1 (3%)	2 (33%)	2 (22%)	2 (18%)	2 (13%)	1 (10%)	1 (20%)	12 (9%)
Class IV	1 (2%)	0	0	1 (11%)	0	0	0	0	2 (1.5%)

*On death

으로는 기능적 분류 I이 73.5% (100명), II가 16% (22명) III가 9% (12명), IV가 1.5% (2명)였고 기능적 분류 III, IV도 확장형 소수관절형에서 33% (2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형에서 33% (3/9)로 높았다(표 13).

8. 치료 약제의 합병증

치료 약제의 합병증을 보면 아스피린은 과거에 많이 사용하였고 16%에서 급성 간염이 나타났으며 naproxen을 사용한 103명 중 1명(1%)에서 다형 홍반이 나타났다. 스테로이드 제제는 70명에서 사용하여 12명(17%)에서 쿠싱 증후군이 발생하였고 골다공증이 9명(13%), 위궤양 5명(7%), 성장지연 4명(6%), 무혈관성 췌사 2명(3%)이었다. MTX는 67명에서 사용하였는데 3명(5%)에서 구강내 점막염이 발생하였다. 스테로이드 제제나 MTX를 사용한 경우 93명 중 14명(14%)에서 감염이 발생하였고 진균 감염이 5명, 결핵이 3명, 봉와직염이 3명, 패혈증이 1명, 대상포진 1명, 세균성 장염 1명이었다.

9. 예후

1) 일반적 예후 인자: 관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환아 군 93명(68%)과 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환아 군 43명(32%) 사이에 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈 수 있는 위험인자를 분석한 결과 10세 이상인 경우($p=0.033$), 여자($p=0.003$), 발병 시 다수관절을 침범한 경우($p<0.0001$), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행된 경우($p=0.001$), 천장관절염이 있는 경우($p=0.009$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우($p<0.0001$), 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우($p<0.0001$), 재발하는 경우($p<0.0001$), 내원시 빈혈이 있는 경우($p=0.024$), 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우($p=0.001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P<0.0001$), 항핵 항체의 역가가 1 : 160 이상인 경우($p=0.015$), 항핵 항체가 음성이지 않는 경우($p=0.015$)였고 류마티스 인자가 양성인 경우($p=0.067$)와 HLA-B27이 양성인 경우($p=0.056$)에도 활동성 및 지속성인 환아군에서 많은 경향을 보였다. 수지관절을 침범한 경우에는 두 군 간에 유

Table 14. Prognostic factors of JIA

	Remission + inactive (n=93)	Active + stable (n=43)	p-value
Age > 10 years	26 (28%)	20 (47%)	0.033
Male : Female	58 : 35	15 : 28	0.003
Polyarticular involvement	14 (15%)	19 (44%)	< 0.0001
Polyarticular extension	4/73 (5%)	8/24 (33%)	0.001
Sacroiliac joint involvement	0	4 (9%)	0.009
Chronic course (> 6mo)	33 (35%)	41 (95%)	< 0.0001
Joint destruction	3 (3%)	18 (42%)	< 0.0001
Relapse	24 (26%)	35 (81%)	< 0.0001
Anemia	48 (52%)	31 (72%)	0.024
Increased CRP at onset	57 (61%)	38 (88%)	0.001
Persistently elevated ESR at F/U	3 (3%)	25 (58%)	< 0.0001
Persistently elevated CRP at F/U	2 (2%)	18 (42%)	< 0.0001
ANA titer > 1 : 160	5/90 (6%)	8/42 (19%)	0.015
Persistently elevated ANA titer	6/21 (29%)	11/16 (69%)	0.015
RF (+)	12 (13%)	11 (26%)	0.067
HLA-B27 (+)	12/38 (34%)	11/19 (58%)	0.056
Small joint involvement	29 (31%)	16 (37%)	0.487

의한 차이는 보이지 않았다(p=0.487)(표 14).

2) 관절의 파괴성 변화: 방사선 검사는 104명(82%)에서 시행하였는데 20% (21/104)의 환자에서 관절의 파괴성 변화를 보였고, 관절의 파괴성 변화는 여성(p=0.036), 발병 시 다수관절을 침범한 경우(p=0.005), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행된 경우(p=0.003), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우(p<0.0001), 재발하는 경우(p=0.003), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는

경우(p<0.0001), 항핵 항체의 역가가 1 : 160 이상인 경우(p=0.002), 류마티스 인자가 양성인 경우(p=0.046)에서 유의하게 높은 소견을 보였다. HLA-B27 양성률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.308)(표 15).

3) 소수관절에서 다수관절로의 진행: 발병 후 첫 6개월간 소수관절을 침범한 경우가 97명(71%)이었고, 이 중에서 다수관절로 진행된 경우가 12명(12%)이었는데 전신형이 1명, 확장형 소수관절형이 6명, 착부염 관련 관절염이 4명, 기타 관절염(어느 한 진단 기준도 만족하지 않는 경우)이 1명이었다. 두 군 간에 다수관절로 진행되는 위험인자를 분석한 결과 수치 관절을 침범한 경우(p=0.007), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우(p<0.0001)였고,

Table 15. Factors associated with articular destruction

	Destruction (+) (n=21)	Destruction (-) (n=83)	p-value
Male : Female	6 : 15	45 : 38	0.036
Polyarticular involvement	11 (52%)	18 (22%)	0.005
Polyarticular extension	5/10 (50%)	5/63 (8%)	0.003
Chronic course (>6 mo)	19 (90%)	39 (47%)	< 0.0001
Relapse	16 (76%)	33 (40%)	0.003
Persistently elevated ESR at F/U	12 (57%)	13 (16%)	< 0.0001
Persistently elevated CRP at F/U	11 (52%)	7 (8%)	< 0.0001
ANA titer >1 : 160	6/20 (30%)	5/81 (6%)	0.002
RF (+)	7 (33%)	12 (14%)	0.046
HLA-B27 (+)	5/10 (50%)	11/34 (32%)	0.308

Table 16. Polyarticular extension in oligoarticular involvement

	Polyarticular extension (+) (n=12)	Polyarticular extension (-) (n=85)	p-value
Small joint involvement	6 (50%)	14 (16%)	0.007
Chronic course (>6 mo)	12 (100%)	36 (42%)	< 0.0001
HLA-B27 (+)	6/8 (75%)	14/40 (35%)	0.053

Table 17. Prognostic factors of systemic JIA

	Remission+ inactive (n=37)	Active+ stable (n=12)	p-value
Polyarticular involvement	4 (11%)	5 (42%)	0.029
Symmetric involvement	12/31 (39%)	9/12 (75%)	0.045
Fever >6 mo	0	7 (58%)	<0.0001
Persistently elevated ESR at F/U	1 (3%)	8 (67%)	<0.0001
Persistently elevated CRP at F/U	1 (3%)	6 (50%)	<0.0001
Relapse	11 (30%)	10 (83%)	0.002
Steroid use at 6 mo	20 (54%)	12 (100%)	0.004
Joint destruction	1/27 (4%)	3/11 (27%)	0.065
Hip joint involvement	2 (5%)	3 (25%)	0.087
Persistently elevated ANA titer	1/8 (13%)	3/4 (75%)	0.067
Age <8 years	21 (57%)	8 (67%)	0.544
Lymphadenopathy	13 (35%)	6 (50%)	0.358
Small joint involvement	6 (16%)	4 (33%)	0.201
Normalized platelet at 6 mo	7/12 (58%)	2/8 (25%)	0.142

HLA-B27이 양성인 경우에도 다수관절로 진행된 군에서 높은 경향을 보였다($p=0.053$)(표 16).

4) ACR과 ILAR의 예후 인자 비교

(1) 전신형; ACR에서 전신형으로 분류되었던 환자 49명은 ILAR 분류상 모두 전신형으로 동일하게 분류되었고 관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환자 37명(76%)과 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환자 12명(24%) 사이에 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈 수 있는 위험인자를 분석한 결과 발병 시 다수관절을 침범한 경우($p=0.029$), 관절을 대칭적으로 침범한 경우($p=0.045$), 6개월 이상 특징적인 발열이 지속되는 경우($p<0.0001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P<0.0001$), 재발하는 경우($p=0.002$), 발병 후 6개월 후에도 전신 증상을 가라앉히기 위해 스테로이드 제제를 사용하는 경우($p=0.004$)에 활동성 및 지속성인 환자군에 유의하게 많았고, 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우($p=0.065$), 고관절을 침범한 경우($p=0.087$), 치료 후 항핵 항체의 역가가 감소하지 않는 경우($p=0.067$)에도 활동성 및 지속성의 환자군에 많은 경향을 보였다. 반면 발병 시 나이($p=0.544$), 임파선 종대($p=0.358$), 수지관절을 침범한 경우($p=0.201$), 치료 6개월 후 혈소판 수의 정상화($p=0.142$)에는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 17).

(2) 소수관절형; ACR에서 소수관절형(pauciarticular JRA)으로 분류된 환자들은 63명으로 관해 및 비활동성인 환자 46명(73%), 활동성 및 지속성인 환자 17명(27%)이었고 ILAR에서 소수관절형(oligoarticular JIA) 분류된 환자들은 ACR 분류에서 류마티스 인자가 양성인 경우와 8세 이상 HLA-B27 양성인 남아가 제외되어 37명으로 관해 및 비활동성인 환자 29명(78%), 활동성 및 지속성인 환자 8명(22%)이었다. 두 가지 분류법에서 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈 수 있는 위험 인자를 분석한 결과 두 분류에서 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행된 경우, 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우, 재발하는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우였고 ACR 분류에서는 10세 이상인 경우($p=0.008$)와 내원 시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우($p=0.004$)도 활동성 및 지속성인 환자군에 유의하게 많았다. ILAR분류에서 10세 이상인 경우와 내원 시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우에는 두 군 간에 유의한 차이가 없었고 항핵 항체의 역가가 1 : 160 이상인 경우($p=0.019$)에 활동성 및 지속성인 환자군에 유의하게 많았으며, 여자인 경우($p=0.055$)에도 활동성 및 지속성인 환자군에 많은 경향을 보였다(표 18).

(3) 다수관절형; ACR에서 다수관절형(polyarticular

Table 18. Comparison of prognostic factors between ACR and ILAR in oligoarticular type

	Pauciarticular JRA in ACR		p-value	Oligoarticular JIA in ILAR		p-value
	Remission+ inactive (n=46)	Active+ stable (n=17)		Remission+ inactive (n=29)	Active+ stable (n=8)	
Polyarticular extension	4 (9%)	7 (41%)	0.006	2 (7%)	4 (50%)	0.013
Chronic course (>6 mo)	20 (43%)	17 (100%)	<0.0001	12 (41%)	8 (100%)	0.004
Joint destruction	2/32 (6%)	4/11 (36%)	0.029	1/20 (5%)	3/6 (50%)	0.028
Relapse	12 (26%)	15 (88%)	<0.0001	10 (35%)	7 (88%)	0.014
Persistently elevated ESR at F/U	1 (2%)	10 (59%)	<0.0001	0	5 (63%)	<0.0001
Persistently elevated CRP at F/U	0	7 (41%)	<0.0001	0	3 (38%)	0.007
Age >10 years	12 (26%)	11 (65%)	0.008	5 (17%)	4 (50%)	0.078
Increased CRP at onset	18 (39%)	14 (82%)	0.004	11 (38%)	6 (75%)	0.109
ANA titer >1 : 160	1/45 (2%)	3/16 (19%)	0.052	1/28 (4%)	3/7 (43%)	0.019
Male : Female	31 : 15	8 : 9	0.140	19 : 10	2 : 6	0.055

Table 19. Comparison of prognostic factors between ACR and ILAR in polyarticular type

	Polyarticular JRA in ACR		p-value	Polyarticular JIA in ILAR		p-value
	Remission+ Inactive (n=10)	Active+ Stable (n=14)		Remission+ Inactive (n=8)	Active+ Stable (n=12)	
Chronic course (>6mo)	5 (50%)	14 (100%)	0.006	3 (38%)	12 (100%)	0.004
Anemia	2 (20%)	11 (79%)	0.011	1 (13%)	9 (75%)	0.020
Relapse	1 (10%)	10 (71%)	0.005	1 (13%)	8 (67%)	0.028
Joint destruction	1/6 (17%)	5/12 (42%)	0.600	1/6 (17%)	7/11 (64%)	0.131
Persistently elevated ESR at F/U	1 (10%)	7 (50%)	0.079	1 (13%)	5 (42%)	0.325
Thrombocytosis at onset	1 (10%)	6 (43%)	0.172	0	5 (42%)	0.055

JRA)으로 분류된 환아들은 24명으로 관해 및 비활동성인 환아 10명(42%), 활동성 및 지속성인 환아 14명(58%)이었고 ILAR에서 다수관절형(polyarticular JIA) 분류된 환아들은 ACR 분류에서 8세 이상 HLA-B27 양성인 남아가 제외되어 20명으로 관해 및 비활동성인 환아 8명(40%), 활동성 및 지속성인 환아 12명(60%)이었다. 두 가지 분류법에서 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험 인자를 분석한 결과 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 빈혈이 있는 경우, 재발하는 경우였고, ILAR 분류에서는 내원 시 혈소판이 증가해있는 경우(p=0.055)도 활동성 및 지속성인 환아군에 많은 경향을 보였다(표 19).

고 찰

소아기 류마티스 관절염은 1897년 Still이 어른과는 다른 임상양상을 가진 소아의 관절염을 보고한 이래 많은 연구가 되어 왔지만 확실한 원인은 밝혀지지 않았고 면역병리학적인 연구가 진행되어 치료에 도움을 주고 있지만 아직도 진단과 치료에 문제점을 가지고 있는 질환이다. 소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중에서 가장 흔하고 발병률은 인구 10만명당 0.83~22.6명으로 다양하며¹⁰⁾ 발병에 계절적인 차이는 없는 것으로 보고되고 있는데¹¹⁾ 국내의 정확한 보고는 없는 실정이다.

소아기 류마티스 관절염은 여러 가지 면에서 어른의 류마티스 관절염과 차이가 있는데 소아에서는 16

세 이전에 발병하고 1개 이상의 관절에서 확실한 관절염이 6주 이상 지속되며 발병 후 첫 6개월간의 임상 양상에 따라 전신형, 소수관절형, 다수관절형으로 나뉘게 된다¹²⁾. 또한 소아에서는 전신증상 및 만성 포도막염이 흔하고 큰 관절을 주로 침범하며 피하결절과 류마티스 인자의 양성률은 낮으나 항핵 항체의 양성률이 높고 성장 장애가 나타나는 것이 특징이다^{13,14)}.

이러한 소아기 류마티스 관절염의 분류에 있어서는 과거에 미국(ACR)과 유럽(EULAR)의 두 가지 분류법이 사용되었는데 세계적으로 통용되며 또한 더욱 균일한 범주로의 통일이 필요하게 되어 1994년 ILAR (International League of Associations for Rheumatology) 위원회에 따른 새로운 분류법이 제시되었고 이후 수정을 거쳐 1997년에 Durban에서 'juvenile idiopathic arthritis (JIA)'라는 용어가 채택되었다⁵⁾. 본 연구에서도 이 분류기준을 사용하여 기존의 ACR분류에 의한 질병의 경과 및 예후와 비교하였다.

소아기 류마티스 관절염을 최근 ILAR에서 제시한 기준에 따라 아형별 발생빈도를 보면 Krumrey-Langkammerer 등¹⁵⁾은 전신형 17%, 소수관절형 27%, 류마티스 인자 양성 다수관절형 3%, 류마티스 인자 음성 다수관절형 26%, 착부염 관련 관절염 6%, 건선 관절염 5%, 기타 관절염 16%로 보고하였는데, 본 연구에서는 전신형 36%, 소수관절형 27%, 류마티스 인자 양성 다수관절형 7%, 류마티스 인자 음성 다수관절형 8%, 착부염 관련 관절염 11%, 건선 관절염 0%, 기타 관절염 11%로 외국과 비교하여 전신형의 빈도가 높고 류마티스 인자 음성형 다수관절

형과 건선 관절염의 빈도가 낮았다.

소아기 류마티스 관절염의 발병연령은 외국 보고에 의하면 모든 연령군에서 발병할 수 있으나 Laaksonen¹³⁾은 1~4세와 9~14세경에 두 번의 최고 빈도를 보인다고 하였고, Sullivan¹⁶⁾은 여아에서는 1~3세에 호발하고 남아의 경우에는 2세와 9세경에 2번 정도 최고 빈도를 보인다고 하였다. 본 연구에서는 가장 어린 발병 연령은 8개월이었고 여아의 경우 3세와 8세경에 발병이 높았으나 남아의 경우에는 8~10세 사이에 발병률이 높았으며 전체적으로도 3세 이전과 8~10세 사이에 2번 최고 빈도를 보였다.

성비는 전체적으로는 남녀 비율이 1:2 정도로 여아에서 흔하게 나타나고 전신형의 경우에는 남녀 비가 비슷하거나¹⁷⁾ 남아에서 더 많이 발생하며¹⁸⁾ 소수관절형과 다수관절형의 경우에는 여아에서 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다⁴⁾. 본 연구에서는 남녀비가 전신형의 경우 1.1:1로 비슷하였고 ILAR 분류상 지속형 소수관절염의 경우 2:1, 착부염 관련 관절염의 경우 15:0, 두 개 이상의 진단 기준을 만족하는 기타 관절염 4:1로 남아에서 많이 발생하였으며 확장형의 소수관절염에서 1:5, 류마티스 인자 양성 다수관절염 1:8, 류마티스 인자 음성 다수관절염 3:8, 어떤 기준도 부합하지 않는 기타 관절염의 경우 3:7로 여아에서 많이 발생하였다.

원인 및 발병기전으로는 바이러스 감염, 자가면역, 외상, 정신적 스트레스, 면역유전학적인 요소 등이 제기되고 있으나 아직 불분명한 상태로 단일 질환이 아닌 다양한 원인의 질환군으로 생각된다¹⁹⁾. 그러나 최근 여러 연구에서 몇몇 주조직 적합 항원이 소아기 류마티스 관절염의 유전적 위험인자로 연구되고 있는데, HLA-B27이 가장 먼저 소아기 류마티스 관절염과 관련된 것으로 보고되었다. 이는 주로 소아기 후반의 소수관절염과 연관되어 ILAR 분류상의 착부염 관련 관절염과 상관 관계에 있고¹⁾ 어린 나이에서는 관절염의 이환을 보호하나 소아기 후반에서는 위험성을 증가시키는데 본 연구에서도 10세 이상의 남자 환자에서 HLA-B27 양성률이 높았다. 또한 Murray 등²⁰⁾은 HLA-A2, DR8, DR5를 가질 경우 어린나이에 소수관절염의 관절염에 이환될 확률이 높다고 하였는데 최근 이러한 유전학적인 연구들이 진행되고 있다.

병리학적인 소견은 관절 활막의 비대가 일어나고 활막하 조직의 부종 및 혈관 내피세포의 증식, 림프구와 형질세포(plasma cell)의 침윤이 관찰되며 판누스(pannus)가 형성되고 관절 연골과 인접한 골의 미란성 파괴가 일어나게 되는데 관절 연골은 재생이 불가능하므로 파괴성 변화가 진행되면 심한 기능적인 불구를 초래하게 된다²¹⁾.

소아기 류마티스 관절염의 임상 양상으로는 어른처럼 조조강직, 야간 통증이 일어날 수도 있지만 어린아이의 경우에는 대화가 불가능하여 아이를 자세히 관찰하거나 부모에게 질문하여 정보를 얻어야 하는 경우도 있다. 특히 보체는 것이 증가하거나 잘 걸으려고 하지 않거나 관절을 보호하는 자세를 취할 경우에 의심해야 하며 또한 통증을 호소하지 않더라도 관절 운동 시 통증이 있을 수 있다²²⁾. 관절염은 소수관절염에서는 주로 무릎, 발목, 주(elbow)관절 등 큰 관절을 비대칭적으로 침범하며 발병시 고관절은 거의 침범하지 않고 다수관절염이나 전신형의 경우에는 큰 관절뿐만 아니라 손발의 작은 수지관절도 대칭적으로 잘 침범하며 다수관절염의 반수에서 경추를 침범하고 측두하악 관절의 침범이 상대적으로 흔하다¹⁹⁾. 본 연구에서 ILAR 분류상 지속형 소수관절염과 착부염 관련 관절염, 기타 관절염 중 어느 한 기준도 만족하지 않는 경우에는 무릎, 발목 등의 큰 관절을 주로 침범한 반면 확장형 소수관절염과 다수관절염의 경우에는 큰 관절뿐만 아니라 수지관절의 침범도 빈번하였다. 또한 소수관절염(oligoarticular JIA)의 경우 8명에서 고관절이 침범되었는데 7명이 내원 시에 침범되어 외국의 경우와 차이를 보였다. 다수관절염 중에서는 2명만이 경추를 침범하였고 환축추 아탈구(atlantoaxial subluxation)는 관찰되지 않았다.

포도막염은 소아기 류마티스 관절염 환자의 10~20%에서 발생하고 모든 형에서 발생할 수 있으나 소아 초기에 발병한 소수관절염 여아에서 흔하고 이들은 대개 만성적 경과를 취한다고 한다²³⁾. 반면 소아 후기에 발병한 HLA-B27 양성, 항핵 항체와 류마티스 인자가 음성인 남아는 급성의 경과를 나타낸다²⁴⁾. 본 연구에서는 만성 포도막염은 없었고 급성 포도막염이 5명에서 관찰되어 외국의 경우와는 달리 포도막염의 빈도가 낮았다. 포도막염을 제외한 관절 외 증

상은 전신형의 경우에 빈번하며 발열, 피부 발진, 임파선 종대, 간비종대, 늑막염, 심낭염, 복막염 등이 나타날 수 있는데²⁵⁾ 이 중 늑막염, 심낭염, 복막염 등의 장막염은 스테로이드 제제만으로 모두 치료되었다.

검사 소견으로는 백혈구 증가, 빈혈, 혈소판 증가, 간기능 이상, ASO titer 증가, 혈침 속도 및 C-반응 단백질의 증가, 항핵 항체와 류마티스 인자가 나타난다. 특히 빈혈은 만성 질환과 철 결핍에 의한 것으로 전신형에서 심하고 소수관절형에서 경하게 나타난다. 항핵 항체는 성인의 류마티스 관절염과는 달리 소아에서는 높게 나타나고 양성률은 다양하게 보고되고 있으나 40% 정도로 균질형이나 과립형이 많고 역가는 대개 1:256 이하로 낮거나 중등도 이하이다²⁶⁾. 항핵 항체의 빈도는 어린 여아에서 증가하여 소수관절형, 포도막염이 있는 경우에 65~85%까지 높게 보고되고 소아기 후반의 남아에서는 빈도가 낮다²⁷⁾. 또한 이전의 여러 연구에서 항핵 항체의 역가 및 종류와 질병의 활성도의 연관성을 규명하지 못하였는데²⁶⁾ 본 연구에서는 항핵 항체의 역가가 1:160 이상인 경우 불량한 예후를 보였으며 항핵 항체의 종류와 질병의 활성도 사이에 유의한 관계는 보이지 않았다.

류마티스 인자는 성인의 류마티스 관절염에서 80% 이상의 높은 양성률을 보여주고 있으나 소아에서는 처음 발병 시 4% 미만에서 양성이고 Cassidy 등⁴⁾은 소아기 후반에 발병 시, 고연령군에서, 여자에서, 항핵 항체가 양성인 경우, 피하 류마티스 결절이 있는 경우에 양성률이 높고 류마티스 인자가 양성일 경우 관절의 미란(erosion), 다발성 관절염의 질병 경과, 관절의 기능적 분류가 나쁘다고 하였다. 본 연구에서도 류마티스 인자가 양성인 군에서 여아가 많았고, 골 미란(erosion)을 포함한 관절의 파괴성 변화를 보였으며 혈침속도 및 C-반응 단백질이 지속적으로 증가되어 있었고 다발성 관절염의 질병경과와 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다. 그러나 나이와 항핵 항체와는 연관성이 없었다.

HLA-B27의 양성률은 외국 보고에 의하면 9~15% 정도로 보고되고 있으나⁴⁾ 국내 보고에 의하면 54% 정도로 외국보다 높게 보고되며²⁸⁾ 본 연구에서도 40%로 높게 나타났다. Cassidy 등⁴⁾의 연구에서 HLA-

B27의 양성률은 소아기 후반에 발병 시, 남아에서, 류마티스 인자가 양성인 경우, 손목 관절 침범 시, 골 미란이 있는 경우에 높았고 항핵 항체와 만성 포도막염, 천장 관절염과 유의한 연관성은 없다고 하였다. 본 연구에서 HLA-B27 양성률은 10세 이상, 남자, 항핵 항체 음성군에서 유의하게 높았고, HLA-B27이 양성일 경우 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다. 그러나 다른 인자와는 통계학적으로 유의한 연관성을 보이지 않았다.

소아기 류마티스 관절염의 관절 부위 방사선 소견으로는 초기에 관절 삼출, 연부 조직의 종창, 골다공증, 골막염(periostitis) 등이 나타나고 후기에 골 미란, 관절면의 침식, 관절강의 축소, 아탈구(subluxation), 경화(ankylosis) 등이 일어날 수 있으며 또한 성장 장애로 인한 소견, 압박 골절 등이 관찰될 수 있다²⁹⁾.

감별 질환으로 일과성 활막염, 화농성 관절염, 소아기 강직성 척추염, 다른 결체 조직 질환, 악성 종양 등이 있으며 이 중에서 악성 종양은 관절보다는 뼈 자체에 압통이 있고 일반 혈액 검사상 백혈구 및 혈소판 감소가 오고 LDH가 증가하는 소견을 보일 수 있지만³⁰⁾ 본 연구에서 일반 혈액 검사상 정상인 경우에 골수 검사에서 백혈병이 진단된 경우가 2명 관찰되어 감별 진단으로 항상 염두에 두어야 하겠다. 소아기 류마티스 관절염의 치료는 관절통을 없애주고 관절 변형을 예방하는 데 있고 이는 여러 전문 분야의 팀 접근법(multidisciplinary team approach)으로 이루어지는데 특히 치료 원칙은 가장 단순하고 가장 안전하며 가장 보존적인 방법으로 치료한다는 것이다¹⁹⁾. 전통적인 비스테로이드성 항염제가 대부분의 소아기 류마티스 관절염 환아에서 일차적으로 사용되는데 과거에는 aspirin이 주로 사용되었으나 근래에는 다른 비스테로이드성 항염제로 대신해 가고 있고 최근에는 COX-2 억제제도 사용되고 있다³¹⁾. COX-2 억제제의 경우 아직 소아에서 완전히 연구되지 않았고 신독성과 혈전증의 부작용이 완전히 규명되지 않은 상태이나 본 연구에서 20명에서 사용하여 부작용은 관찰되지 않았다. 스테로이드 제제는 2차 약제로 사용하며 저용량과 고용량으로 사용할 수 있다¹⁰⁾. 저용량의 경우 다른 치료에 반응하지 않는 심한 다수관절형 환아나 다른 2차 약제 사용 후 치료

효과를 얻을 때까지 보조적으로 사용하며 고용량의 경우에는 전신형에서 생명을 위협하는 전신 증상이 비스테로이드성 항염제로 조절되지 않을 때 사용한다. 본 연구에서도 심한 전신형 한 명에서 정맥 methylprednisolone 충격 요법(pulse therapy)으로 성공적으로 치료되었다. 그러나 전신형을 제외한 경우에는 저용량이라 하더라도 부작용 때문에 매우 신중하게 사용하여야 한다.

Methotrexate (MTX)는 활동성 관절염이 지속될 경우 2차 약제로 사용될 수 있으며 Giannini 등³²⁾이 소아기 류마티스 관절염 환자에서 처음 사용하였고 10 mg/m²/wk 용량으로 시작하여 치료 2~4개월 후 효과가 있었는데 이 용량은 대개 부적절하여 치료 2~4개월 후 1 mg/kg/wk로 부작용 없이 증량할 수 있다. 이후 여러 연구에서 MTX는 확장형 소수관절형에서 반응이 가장 좋고 전신형에서는 반응이 뚜렷하지 않으며 MTX는 관절 연골의 파괴 속도를 늦추는 것으로 보고하였다³³⁻³⁵⁾. 본 연구에서도 2차 약제로 MTX를 사용하였는데 전체적으로 67명의 환자에서 MTX를 사용하여 35명(52%)의 환자에서 관해 및 비활동성에 속하였고 유형별로는 확장형 소수관절형 4명과 전신형 23명에서 사용하여 두 군 모두 약 50%의 환자에서(확장형 소수관절형 2명, 전신형 12명) 관해 및 비활동성에 속하였다. 부작용으로 MTX의 간독성에 대한 장기적인 효과는 Hashkes 등이 >3000~4000 mg/1.73 m² 이상 투여받은 경우에 간 조직 검사를 시행하여 심각한 정도의 섬유화는 없었지만 1~2단계의 간 손상이 있었고 간 기능 이상과 비만이 위험 인자로 보고하여³²⁾ MTX를 투여받는 경우 4~8주마다 일반 혈액 검사 및 간효소, 알부민 검사를 정기적으로 시행해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서 간 기능 이상은 한 명도 관찰되지 않았다. 또한 MTX를 투여 받는 환자에서 수두에 걸릴 경우 심하고 때로는 치명적인 합병증이 발생할 수 있어 MTX나 다른 면역억제제를 사용하기 전에 수두 항체를 검사하여 항체가 검출되지 않을 경우 MTX를 투여하기 적어도 4주 전에 백신 접종을 하는 것을 고려하여야 한다¹⁰⁾.

Sulfasalazine도 2차 약제로 소아기 후반에 발병한 소수관절형과 척추염이 있는 경우 효과가 좋은 것으로 보고되고 있고³²⁾ 최근에는 tumor necrosis factor

(TNF) 억제제인 infliximab과 etanercept도 불응성의 소아기 류마티스 관절염의 치료로 좋은 효과를 보고하고 있다³⁶⁾. 또한 자가 조혈 모세포 이식도 약물 치료로 불응성인 소수의 환아들에게서 완치의 가능성을 제시하고 있다³⁷⁾.

소아기 류마티스 관절염 환자의 치료 결과 및 예후에 대한 평가는 질병의 분류법, 환자 선택 방법, 추적기간의 차이, 평가 방법의 차이, 관해의 정의에 대한 견해의 차이 등으로 서로 다른 결과가 보고되기도 한다. 관절 기능에 대한 평가로는 전통적으로 Steinbrocker 분류가 사용되며 CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) score로 관절의 기능을 더욱 정확하게 측정할 수 있다. 과거의 장기 추적 연구에서는 23~48%의 환아들이 Steinbrocker 분류 III, IV에 속하였으나 최근에는 9~17%로 더 나은 결과를 보고하고 있는데 이는 고관절 성형술같은 수술의 발전과 MTX의 사용에 의해 기능적 결과가 향상되었기 때문으로 생각된다³⁸⁾. 본 연구에서는 1982년 Dequeker 등⁸⁾이 Steinbrocker 기준을 수정한 분류법으로 관절 기능을 평가하였는데 10.5%의 환자에서 Steinbrocker 분류 III, IV에 속하였고 확장형 소수관절형과 다수관절형에서 높은 빈도로 나타났다.

예후는 소아기 류마티스 관절염의 발병 시 유형보다는 질병의 경과와 연관된 것으로 생각되는데 중요하게 생각되는 불량한 예후 인자로 전신형은 전신 증상이 지속되고 첫 6개월간 다수관절을 침범하는 경우³⁹⁾, 소수관절형은 발병 후 2년 내에 다수관절로 진행되는 경우, 다수관절형은 류마티스 인자가 양성인 경우, 관절의 파괴성 변화가 있는 경우로 보고되고 있다⁴⁾. 본 연구에서는 불량한 예후인자로 관절의 파괴성 변화와 활동성 및 지속성인 상태로 예후를 평가하여 보았을 때 관절의 파괴성 변화는 여성, 발병 시 다수관절을 침범한 경우, 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우, 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 재발하는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우, 항핵 항체의 역가가 1:160 이상인 경우, 류마티스 인자가 양성인 경우에서 유의하게 높은 소견을 보였다. 또한 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈 수 있는 위험인자를 분석한 결과 10세 이상인 경우, 여자, 발병 시 다수관절을 침범한 경우, 소수관절로 발

병하여 다수관절로 진행된 경우, 천장관절염이 있는 경우, 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우, 재발하는 경우, 내원 시 빈혈이 있는 경우, 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우, 항핵 항체의 역가가 1 : 160 이상인 경우, 항핵 항체가 음성인 되지 않는 경우였고 류마티스 인자가 양성인 경우와 HLA-B27이 양성인 경우에도 활동성 및 지속성인 환아군에서 많은 경향을 보였다. 이러한 소아기 류마티스 관절염의 예후는 ACR과 ILAR 기준을 비교하여 보았을 때 분류 기준에 의한 유형보다는 질병의 경과가 더 중요한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

소아기 류마티스 관절염의 사망률은 미국에서 0.3% 정도로 낮지만 같은 나이의 표준화 사망률보다는 높고 사망의 약 2/3는 전신형에서 발생한다³⁹⁾. 전신형에서 사망의 주요 원인은 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome), 면역억제 치료에 의한 감염, 심장 합병증으로 특히 대식세포 활성화 증후군은 치명적일 수 있으므로 심한 다발성 장기 침범이 있기 전에 빨리 인식하여 치료하는 것이 결과를 향상시킬 수 있다⁴⁰⁾.

결 론

본 연구를 통해 ILAR 분류에 따른 소아기 류마티스 관절염의 임상 양상과 경과 및 예후를 평가하였다. 질병의 초기에 불량한 예후 인자를 예측하는 것은 어렵지만 불량한 예후는 소아기 류마티스 관절염의 발병시 유형보다는 질병의 경과와 연관된 것으로 나타났는데 치료 후에도 질병의 활성이 지속되는 경우, 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행되는 경우, 관절의 파괴성 변화가 있는 경우였다. 최근 유전학적인 연구와 싸이토카인(cytokine)과 같은 면역학적인 연구가 진행되어 새로운 치료제가 개발 및 적용되고 있으며 자가 조혈 모세포 이식의 발달로 약물 치료에 불응성인 소아기 류마티스 관절염에서 적용하여 시행되고 있다. 따라서 불량한 예후인자를 가질 경우 관절 기능의 보존과 질병의 진행에 따른 합병증을 예방하기 위해 더욱 적극적인 치료가 필요할

것으로 생각되며 국내에서 한국인의 소아기 류마티스 관절염의 예후 향상을 위하여 다기관 공동 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Petty RE. Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:181-90.
- 2) Brewer EJ, Bass JC. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1973; 23:712-9.
- 3) Wood PH. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The care of rheumatic children*. p. 47-50, Basel (Switzerland), European League Against Rheumatism, 1978.
- 4) Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-81.
- 5) Petty R, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25: 1991-4.
- 6) Graham TB, Lovell DJ. Outcome in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:434-9.
- 7) Cassidy JT, Martell W. Juvenile rheumatoid arthritis: clinicoradiologic correlations. *Arthritis Rheum* 1977; 20(Suppl):207-11.
- 8) Dequeker J, Mardjuadi A. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;9:909-15.
- 9) 한운수, 김중곤. 소아기 류마티스 관절염에 대한 연구. *소아과* 1995;38:386-96.
- 10) Rayfel S, Murray HP. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:503-30.
- 11) Feldman BM, Birdi N, Boone JE, Dent PB. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;129:513-8.
- 12) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 13) Laaksonen AL. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis analysis of 544 cases. *Acta Paediatr Scand* 1966;166:1-163.
- 14) 임창빈, 차성호, 김윤택, 안돈희, 손근찬. 소아 류마티스 관절염에 대한 임상적 관찰. *대한의학회지* 1984; 27:561-9.

- 15) Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2544-7.
- 16) Sullivan DB. Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978;21(Suppl):34.
- 17) Alepa FP. Juvenile rheumatoid arthritis. *Primary Care* 1984;11:243-58.
- 18) Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis. A general review and report of 100 patients observed for 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1976;5:257-98.
- 19) Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. 4th ed. p. 1189-208, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1993.
- 20) Murray KJ. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42:1843-53.
- 21) Wynne-Roberts CR, Anderson C, Turano AM. Light and Electron-microscopic findings of juvenile rheumatoid arthritis synovium: Comparison with normal juvenile synovium. *Semin Arthritis Rheum* 1978;7:287.
- 22) Hagglund KJ, Alberts KR, Cassidy JT, et al. Predicting pain among children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8:36.
- 23) Chylack LJ. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20(Suppl):217-23.
- 24) Giannini EH, Malagon CN, Kerckhove CV. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1394-7.
- 25) Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis. Mode of onset as key to early diagnosis and management. *Postgrad Med* 1981;70:120-33.
- 26) Rosenberg AM. The clinical associations of antinuclear antibody in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;49:19-27.
- 27) Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:224.
- 28) 오광택, 정성수, 유태석, 이제경, 송용호, 정자현 등. 소아기 류마티스 관절염의 임상적 특성에 관한 연구. *대한 류마티스학회지* 1997;4:121-30.
- 29) Christel W, Paul B, Marylin R. Radiologic mimics of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol* 2001;31:315-26.
- 30) Cabral DA, Tucker L. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-7.
- 31) Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-15.
- 32) Giannini EH. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043-9.
- 33) Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:297-302.
- 34) Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999;135:316-20.
- 35) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
- 36) Lahdenne P, Honkanen V. Infliximab versus etanercept in the treatment of severe juvenile chronic arthritis (JCA). *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):381.
- 37) Wulfraat NM, Kuis W. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:929-31.
- 38) Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:891-905.
- 39) Schneider R, Lang BA, Reilly BJ, Laxer RM, Silverman ED, Ibanez D, et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:200-5.