

60 세 이상에서 발생하는 류마티스
관절염의 임상 특성 및 경과

연세대학교 대학원

의 학 과

정 세 진

60 세 이상에서 발생하는 류마티스
관절염의 임상 특성 및 경과

지도 이 수 곤 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 세 진

정세진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 아낌없는 배려와 충고로 이끌어주신 이수곤 교수님께 고개 숙여 감사 드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언으로 도움을 주신 박용범 교수님, 이봉기 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 아울러 어려움 속에서도 보이지 않게 끊임없이 격려해 주신 부모님과 장인, 장모님, 항상 곁에서 끝없는 사랑으로 용기를 북돋아준 사랑하는 아내에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

<차례>

표 차례

| | |
|-------------------|-----|
| 국문요약 | iii |
| I. 서론 | 1 |
| II. 대상 및 방법 | 4 |
| 1. 연구 대상 | 4 |
| 2. 연구 방법 | 4 |
| 가. 대상군의 정의 | 4 |
| 나. 임상양상 | 4 |
| 다. 검사실소견 | 5 |
| 라. 방사선학적 소견 | 5 |
| 3. 통계 | 6 |
| III. 결과 | 7 |
| 1. 대상환자 | 7 |
| 2. 임상양상 | 7 |
| 3. 검사소견 | 12 |
| 4. 방사선학적 소견 | 13 |
| IV. 고찰 | 16 |
| V. 결론 | 23 |
| 참고문헌 | 25 |
| 영문요약 | 30 |

표 차례

| | |
|--|----|
| Table 1. Clinical characteristics in patients with LORA and YORA | 9 |
| Table 2. Extra-articular features in patients with LORA and YORA | 10 |
| Table 3. Medications in patients with LORA and YORA | 11 |
| Table 4. The laboratory findings in patients with LORA and YORA | 14 |
| Table 5. Modified Sharp score in patients with LORA and YORA | 15 |

국문요약

60세 이상에서 발생하는 류마티스 관절염의

임상 특성 및 경과

60세 이상의 노년층에서 발생하는 류마티스 관절염(late-onset rheumatoid arthritis, LORA)은 젊은 나이에 발생하는 관절염(younger-onset rheumatoid arthritis, YORA)에 비해 남녀 발생률이 비슷하고, 증상이 심해지는 속도가 빠르고, 건관절을 포함하여 큰 관절을 침범하는 비율이 높고, 전신 증상이 많이 나타나나 국내 보고는 아직 부족하다. 노인 인구가 점점 증가하는 상황에서 LORA에 대한 우리나라의 정확한 특성에 대한 연구가 필요하다.

2002년 1월부터 2005년 2월까지 세브란스 병원에서 1987년 개정된 미국 류마티스 협회의 진단 기준에 의해 류마티스 관절염으로 처음 진단 받은 환자 242명을 대상으로 60세 이상에서 발병한 경우를 LORA로 정의하여 후향적으로 성별비, 나이, 유병기간, 침범 관절, 내원 당시 검사실 소견, 방사선 소견, 사용한 약제 등에 대해 조사하였으며, 적혈구 침강 속도 및 C-반응성

단백질은 발병 후 1년간의 검사결과를 곡선 아래 구역(area under curve, AUC)으로 구하였다.

LORA (n=71)의 경우 YORA (n=141)에 비해 남자의 발생 빈도가 높았으며 (남녀비 1:1.54, 1:6.43, $p<0.001$), 증상 발생과 진단까지의 기간도 LORA의 경우가 YORA에 비해 길었다(25.2 ± 27.0 개월 vs 18.5 ± 22.2 개월, $p<0.05$). 조조 강직의 경우 LORA가 2.7 ± 2.3 시간으로 길었으나($p<0.05$), 압통 관절수, 부종 관절수, 침범 관절의 경우도 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 관절의 증상의 경우 간질성 폐질환이 LORA에서 3예가 있었다. 내원당시의 적혈구침강속도, C-반응단백, 류마티스 인자, 혈소판도 LORA의 경우에 유의하게 높았으며($p<0.05$), 적혈구침강속도, C-반응단백의 AUC는 LORA의 경우 403.7 ± 252.2 mm/hr, 25.6 ± 41.1 mg/dL로 YORA(281.4 ± 201.3 , 12.0 ± 15.0)에 비해 유의하게 높았다 ($p<0.05$). 내원 시의 modified Sharp score는 차이가 없었다. 1년간 사용한 약제를 비교하였을 때 항류마티스 약제의 사용 빈도는 차이가 없었으나 LORA의 경우 스테로이드를 사용한 빈도가 YORA에 비해 비율이 높았다(63명 vs 132명).

본 연구에서 LORA는 남녀비가 동등하고, 조조강직 시간, 유병기간 등이 길어지며, 류마티스 인자, 혈소판, 적혈구침강속도, C-반응단백 및 곡선 아래구역을 통한 적혈구침강속도, C-반응단백도 LORA군에서 높아 LORA의 질병활성도가 크며, 치료 반응이 좋지 않음을 알 수 있었다.

핵심되는 말: 류마티스 관절염, 노인

60 세 이상에서 발생하는 류마티스 관절염의 임상 특성 및
경과

<지도교수 이수곤>

연세대학교 대학원 의학과

정세진

I. 서 론

류마티스 관절염은 성인에서 발생하는 가장 흔한 염증성 관절염으로 전체적으로 1~2%의 발병률을 가지며, 노인 인구에서는 2~2.3%의 발병률을 보인다.¹ 류마티스 관절염은 주로 30~40 세에 주로 발생하나 때로는 어린 시절이나 노년에도 발생하기도 한다.

60 세 또는 65 세 이상에서 발생하는 경우를 고령에서 발생하는 류마티스 관절염 (Late onset Rheumatoid arthritis, LORA)으로

기술하였고 60세 미만에서 발생하는 경우를 저연령에서 발생하는 관절염(Younger onset Rheumatoid arthritis, YORA)으로 기술하였다.² Schnell 등은 류마티스 관절염의 약 10%가 60세 이상에서 발생한다고 발표하였으며, 특징적인 임상적인 특성을 나타내어 고령에서 발생하는 관절염이 하나의 다른 분류로 제안되어 연구되어야 한다고 발표하였다.³ 하지만 Cecil 등은 나이에 따라 분류해서 비교해 보았을 때 뚜렷한 차이가 없다고 발표하였다.⁴ 최근 연구에 의하면 YORA는 여성에서 남성보다 2~4 배 많이 발생하는데 비해 LORA는 남녀 발생율이 비슷하고, 증상이 심해지는 속도가 빠르고, 견관절을 포함하여 큰 관절을 침범하는 비율이 높고, 전신 증상이 많이 나타나서 일반적 류마티스 관절염과 다른 독립된 질환으로 구분되고 있다.⁵ 또한 류마티스 다발성근육통은 목, 어깨, 골반대 등의 근육에서 적어도 4 주간의 통증과 경직을 주소로 나타나게 되며, 말초성 윤활막염도 동반되는 경우가 많아 LORA와 임상 양상이 비슷하여 감별 진단이 어려우며, 함께 동반되어 진단시기가 늦어 지는 경우가 많다.⁶

하지만, 국내에서 60세 이상에서 발생한 류마티스 관절염의

특징을 조사한 바에 의하면 LORA가 YORA와 비교하여 임상적 특징이나 방사선적 소견상 특이한 차이를 발견할 수 없었으나 검사 소견상 LORA의 적혈구 침강 속도 및 항핵주위인자의 양성을 조기 류마티스 관절염에서 LORA의 류마티스 인자 역가 차이를 발견하였다고 하였다.⁷

최근 급격한 노인 인구의 증가에 따라 만성적인 노인 질환에 대한 관심이 커지고 있으며, 노인의 많은 수에서 호소하는 관절 질환, 특히 류마티스 관절염에 대한 정확한 정보가 필요할 것으로 사료된다.

이에 저자 등은 LORA의 임상양상, 검사실 소견, 방사선 소견, 사용한 약제들을 YORA와 비교 분석하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2002 년 1 월부터 2005 년 2 월까지 세브란스 병원 류마티스 내과에서 1987 년 개정된 미국 류마티스 협회 진단 기준⁸에 의해 류마티스 관절염으로 처음 진단 받은 환자 242 명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 타병원에서 진단 받고 다시 내원한 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

가. 대상군의 정의

LORA는 60 세 이상에서 류마티스 관절염이 발생하였을 때로 정의하였고, YORA는 발병시기가 60 세 미만일 때로 정의하였으며, 조기 류마티스 관절염은 질병 이환기간이 2 년 이내인 경우로 정하였다.

나. 임상양상

처음 증상을 느낀 시점에서 처음 병원에 방문할 때까지 걸린 시간,

처음 증상을 느낀 관절부위, 관절 외 증상, 조조강직의 시간에 대해 조사하였다. 압통과 수동적인 운동에 통증을 느끼는 관절, 종창이 있는 관절을 조사하였다.

다. 검사실 소견

적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 capillary photometry를 사용하였고, 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)와 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)은 nephelometry로 측정하였다. 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)는 간접면역 형광법으로 측정하였으며, 내원 당시 백혈구, 혈색소, 혈소판을 측정하였다. 류마티스 관절염의 활성도는 적혈구침강속도와 C-반응성단백의 진단 후 첫 1년 동안에 측정된 값들의 곡선 아래 영역(area under curve, AUC)을 통해 구하였다.

라. 방사선학적 소견

골미란과 관절강 협착 등의 방사선학적 관절 손상의 정도는 양쪽 손과 손목관절에 국한된 modified Sharp score를 이용해서 계산하였다.

3. 통계

연구결과는 평균값 \pm 표준편차로 표시하였고, 통계처리는 윈도우용 SPSS (statistical package for the social science) 13.0 버전의 프로그램을 이용하여 분석되었다. LORA와 YORA간의 차이는 범주형 변수의 경우 chi-square test를 사용하였고, 정량 변수의 경우 독립표본 t 검증을 통해 분석하였다. 통계학적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. 대상환자

전체 대상환자는 242 명이었으며, LORA는 71 명이었고 YORA는 141 명이었다. 발병 연령은 LORA 66.1 ± 5.2 세, YORA 42.6 ± 9.4 세였다($p < 0.05$). 그 중 남자는 LORA의 경우 28 명(39.4%), YORA의 경우 23 명(13.5%)으로, 남녀비는 1:1.54, 1:6.43으로 LORA군에서 통계적으로 유의하게 남자의 발생 비율이 높았다 ($p < 0.05$) (표 1).

2. 임상양상

가. 유병기간: 관찰한 전체 환자가 처음 증상을 느낀 시점에서 본원 내원 후 진단까지 걸린 시간은 LORA 25.2 ± 27.0 개월, YORA 18.5 ± 22.2 개월로 LORA군에서 유병기간이 길었다($p < 0.05$).

나. 조조강직: 두 군에서 조조강직을 호소하는 경우는 LORA 64 명(90.1%), YORA 151 명(88.3%)에서 나타났으며 통계학적 차이는 없었다. 하지만, 조조강직의 지속 시간은 LORA 2.7 ± 2.3 시간,

YORA 1.5 ± 1.3 시간으로 LORA군에서 통계학적으로 유의하게 길게 나타났다($p < 0.05$).

다. 압통 관절, 부종 관절의 수 및 침범 관절 분포: 압통 관절과 부종 관절의 수는 LORA의 경우 각각 9.0 ± 6.3 개, 5.9 ± 4.2 개였으며, YORA의 경우 8.5 ± 6.5 개, 5.4 ± 4.3 개로 두군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 침범한 관절 분포를 보았을 때 LORA의 경우 근위지간관절, 주 관절을 침범한 경우가 각각 34명(47.9%), 25명(35.2%)로 YORA의 경우 각각 111명(64.9%), 37명(21.6%)으로 LORA군이 근위지간관절 침범이 작았으며, 주관절의 침범은 많았다($p < 0.05$). 그 외 중수지간관절, 손목관절, 어깨관절, 고관절, 무릎관절, 발목관절, 종족지간관절 침범 분포는 양군간에 차이를 보이지 않았다(표 1).

Table 1. Clinical characteristics in patients with LORA and YORA

| Characteristics | LORA (n=71)(%) | YORA (n=171)(%) | p-value |
|--|-------------------|--------------------|---------|
| Age (mean \pm S.D.) (years) | 66.1 \pm 5.2 | 42.6 \pm 9.4 | <0.001 |
| Female/male | 1.54 | 6.43 | <0.001 |
| Male | 28 | 23 | |
| Female | 43 | 148 | |
| Disease duration (mean \pm S.D.) (months) | 25.2 \pm 27.0 | 18.5 \pm 22.2 | <0.05 |
| Morning stiffness(mean \pm S.D.) (hours) | 2.7 \pm 2.3 | 1.5 \pm 1.3 | <0.05 |
| Tender joint count | 9.0 \pm 6.3 | 8.4 \pm 6.5 | NS |
| Swollen joint count | 5.9 \pm 4.2 | 5.4 \pm 4.3 | NS |
| Joint involvement | | | |
| PIP | 34(47.9) | 111(64.9) | <0.05 |
| MCP | 30(42.3) | 94(55.0) | NS |
| Wrist | 54(76.1) | 115(67.3) | NS |
| Elbow | 25(35.2) | 37(21.6) | <0.05 |
| Shoulder | 22(31.0) | 39(22.8) | NS |
| MTP | 13(18.3) | 43(25.1) | NS |
| Ankle | 19(26.8) | 47(27.5) | NS |
| Knee | 41(57.7) | 81(47.4) | NS |
| Hip | 2(2.8) | 3(1.8) | NS |

NS: no significance, PIP: proximal interphalangeal

MCP: metacarpophalangeal, MTP: metatarsophalangeal

라. 관절 외 증상: 내원 당시 관절 외 증상에 대한 조사 결과 안구 건조 및 구강 건조 증상을 호소하는 사람이 많았으나 쇼그렌 증후군으로 진단된 경우는 없었다. 간질성 폐질환의 경우 LORA군에서 3 예가 나타났으며, YORA 군에서는 나타나지 않으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.07$). 그 외 다른 관절 외 증상은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

Table 2. Extra-articular features in patients with LORA and YORA

| | LORA(n=71)(%) | YORA(n=171)(%) | p-value |
|---------------------------|---------------|----------------|---------|
| Fever | 3(4.2) | 5(2.9) | NS |
| Myalgia | 9(12.7) | 13(7.6) | NS |
| Fatigue | 14(19.7) | 21(12.3) | NS |
| Wt loss | 6(8.5) | 3(1.8) | NS |
| Dry eye | 11(15.5) | 20(11.7) | NS |
| Dry mouth | 14(19.7) | 21(12.3) | NS |
| Oral ulcer | 2(2.8) | 5(2.9) | NS |
| Photosensitivity | 0(0) | 9(5.3) | NS |
| Skin rash | 1(1.4) | 1(0.6) | NS |
| Neuropathy | 2(2.8) | 2(1.2) | NS |
| Rheumatoid nodule | 1(1.4) | 2(1.2) | NS |
| Raynaud's phenomenon | 3(4.2) | 6(3.5) | NS |
| Interstitial lung disease | 3(4.2) | 0(0) | 0.07 |

NS: no significance

마. 치료약제: 1년간 치료약제의 종류와 수는 steroid의 경우 LORA 군에서 63 명 (88.7%), YORA 군에서 132 명(77.2%)로 통계학적으로 유의하게 사용한 경우가 많았다. 기타 다른 치료약제의 종류와 수는 차이를 보이지 않았다(표 3).

Table 3. Medications in patients with LORA and YORA

| | LORA(n=71)(%) | YORA(n=171)(%) | p-value |
|--------------------|---------------|----------------|---------|
| NSAIDs | 68(95.8) | 164(95.9) | NS |
| Prednisolone | 63(88.7) | 132(77.2) | <0.05 |
| Methotrexate | 65(91.5) | 155(90.6) | NS |
| Sulfasalazine | 36(50.7) | 84(49.1) | NS |
| Hydroxychloroquine | 13(18.3) | 44(25.7) | NS |
| Leflunomide | 10(14.1) | 29(17.0) | NS |
| Brednine | 0(0) | 4(2.3) | NS |
| Cytokine therapy | 4(5.6) | 6(3.5) | NS |

NS: no significance, NSAID: non-steroidal antiinflammatory drug

3. 검사소견(표 4)

가. 류마티스 인자: 류마티스 인자 양성인 경우는 LORA 53명(74.6%), YORA 121명(70.8%)이었다. LORA의 경우 평균 476.5 ± 771.7 IU/mL, YORA는 186.7 ± 341.6 IU/mL로 LORA군에서 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$).

나. 질병의 활성도: 내원 당시 적혈구 침강 속도는 LORA 49.7 ± 28.7 mm/hr, YORA 33.1 ± 24.2 mm/hr, C-반응성 단백질은 LORA 3.4 ± 3.7 mg/dL, YORA 1.77 ± 3.1 mg/dL로 통계적으로 유의하게 LORA군에서 증가하였다($p < 0.001$). AUC를 이용한 적혈구침강속도와 C-반응단백의 진단 후 첫 1년 동안의 측정된 수치의 총합은 LORA 군에서 통계적으로 유의하게 높았다. LORA군에서 류마티스 인자 양성인 군과 음성인 군으로 나누어 적혈구 침강 속도, C-반응단백, AUC를 이용한 적혈구침강속도와 C-반응단백을 비교하였으나 통계학적 유의성은 없었다.

다. 혈청학적 소견: 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 양성율은 LORA 35%, YORA 45%로 YORA군에서 높게 나타났으나, 통계학적 유의성은 없었다. 항 Ro항체, 항 La항체를 시행한 50명의 경우도

두 군간의 차이를 보이지 않았다.

라. 그 외 검사실 소견: 백혈구 및 혈소판 또한 LORA군에서 유의하게 증가하였으나, 혈색소의 경우 경한 빈혈 소견을 두 군에서 보이는는 하나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 방사선적 소견

내원 당시의 방사선 사진의 열람이 가능한 경우는 207명이었고, 이 중 LORA는 61 명, YORA는 146 명이였다. 두 군간의 modified Sharp score를 비교하였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 5).

Table 4. Laboratory findings in patients with LORA and YORA

| | LORA (n=71) (%) | YORA (n=171)(%) | p-value |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| ESR (mean ± S.D.) (mm/hr) | 49.7 ± 28.7 | 33.1 ± 24.2 | <0.001 |
| CRP (mean ± S.D.) (mg/dL) | 3.4 ± 3.7 | 1.7 ± 3.1 | <0.001 |
| ESR (AUC) (mean ± S.D.) (mm/hr) | 403.7 ± 252.2 | 281.4 ± 201.3 | <0.001 |
| CRP (AUC) (mean ± S.D.) (mg/dL) | 25.6 ± 41.1 | 12.0 ± 15.0 | <0.001 |
| RF (mean ± S.D.) (IU/mL) | 476.5 ± 771.7 | 186.7 ± 341.6 | <0.001 |
| WBC (mean ± S.D.) (/mm ³) | 9170.8 ± 2988.6 | 7758.4 ± 2589.7 | <0.001 |
| Hb (mean ± S.D.) (g/dL) | 11.9 ± 1.4 | 12.1 ± 1.8 | NS |
| Plt (mean ± S.D.)(10 ³ /mm ³) | 377.5 ± 123.7 | 336.6 ± 112.0 | <0.05 |
| ANA | 45(63.4) | 94(54.0) | NS |
| Anti Ro | 2(14.3) | 7(19.4) | NS |
| Anti La | 1(7.7) | 3(8.3) | NS |

NS: no significance, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, AUC: area under curve, RF: rheumatoid factor, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, Plt: platelet, ANA: antinuclear antibody

Table 5. Modified Sharp score in patients with LORA and YORA

| | LORA (n=61) | YORA (n=146) | p-value |
|----------------------|-------------|--------------|---------|
| Modified Sharp score | 13.8 ± 21.6 | 8.9 ± 19.7 | NS |

NS: no significance

IV. 고 찰

여러가지 자가면역 질환들은 발생하는 연령에 따라 증상, 치료, 예후 등에 다소 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 류마티스 관절염은 정확한 원인을 모르는 자가 면역 질환으로 관절에 염증성 파괴를 일으켜 질병 발생 2년 안에 방사선학적으로 보이는 관절의 미란을 약 60%에서 보이게 된다.⁹ 1941년에 Schnell 등³이 노인 환자에서 발생한 류마티스 관절염이 젊은 나이에 발생한 류마티스 관절염과 다른 특징을 가진다고 처음 보고한 이후로, 노인 환자에서 발생한 류마티스 관절염의 진단, 치료, 예후적인 측면에서 다양한 관심이 늘어 났으며, 연구가 진행되었다.

국내에서는 60세 이상에서 발생하는 류마티스 관절염의 특징에 대해 유태석 등⁷이 1999년 보고하였는데, 외국에서 보고된 바와 달리 임상적인 양상에는 크게 차이가 없음을 보고하였다. 하지만, 최근의 일본인을 대상으로 한 LORA의 인체조직적합항원(human leukocyte antigen, HLA) 연구 결과에 의하면, HLA-DRB1 alleles의 발현이 LORA군이 YORA에 비해 증가되어 있다고 보고 하였으며,

이는 두 군에서 분명한 질병 발현의 차이를 보여주는 면역유전학적 배경이라고 주장하였다.¹⁰ 이는 우리나라에서도 LORA가 YORA에 비해 다른 특징을 가질 수 있는 배경이 될 수 있다고 생각된다.

에스트로젠이 체액성 면역을 증가시키고, 성호르몬이 자가면역 질환의 발현에 영향을 미치는 것으로 되어 있어, 주로 자가면역 질환은 주로 여성의 발생 비율이 높은 것을 특징으로 하고 있다.¹¹ 류마티스 관절염 환자의 남녀 비는 연령 군에 따라 차이가 있지만 남성보다 여성에서 2~4배정도 발병률이 높은 것으로 알려져 있으나 LORA는 남녀 발병률이 거의 동등한 것으로 보고하고 있다.^{12, 13} 본 연구에서는 남녀비가 1 : 1.54 로 동등한 관계를 보였으며, YORA와 비교하였을 때도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

조조강직의 경우, Deal 등¹⁴ 은 두 군간에 차이가 없다고 보고하였으나, Pease 등¹⁵은 LORA 군에서 YORA군보다 조조강직 시간이 길어 진다고 보고하였다. 본 연구에서는 LORA 군에서 통계학적으로 유의하게 조조강직 시간이 길었다.

LORA 환자의 많은 수에서 류마티스 다발성근육통과 유사한

증상을 가지게 된다.¹¹ 말초 관절, 특히 양쪽 손에 관절염이 발생하는 것은 LORA와 류마티스 다발성근육통과의 감별에 중요한 점으로, 두 질환의 감별이 힘들어 LORA의 경우 진단이 늦어지는 경우가 있다고 한다.¹⁶ 또한, 노인 환자는 급성 발병의 경우가 많고, 작은 관절 침범과 함께 건관절과 같은 큰 관절에 침범하는 비율이 높고, 전신적 증상을 많이 동반하는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 본 연구에서는 류마티스 다발성근육통과 유사한 증상을 가지는 경우는 발견하지 못하였으며, 유병 기간이 LORA 군이 YORA에 비해 길었고, 근위지간 관절 침범 수가 LORA에서 통계학적으로 유의하게 감소하였으며, 주관절의 경우 증가하였다. 또한 어깨관절이나 무릎관절은 침범한 경우가 많았으며, 고관절 침범하는 경우가 적었으나 통계학적 유의성은 없었다. 관절 외 증상의 경우 두 군에서 통계학적인 차이를 보이지는 못하였으나 간질성 폐질환의 경우 LORA군에서 3예가 있었다. 통계학적인 유의성을 일관되게 보이지는 못했지만, 근위지간 관절의 침범이 적고 건관절을 포함한 큰 관절의 침범이 상대적으로 많은 형태를 띄고 있으므로 LORA 환자에서는 큰 관절 침범 및 관절 외 증상의

관찰에 대한 주의 깊은 조사가 필요할 것이다..

류마티스 인자의 양성율은 LORA에서 YORA군에 비해 낮거나 같은 정도로 보고하고 있으나 일부에서 LORA에서 높은 양성률을 보고 하고 있다.^{18, 19} 류마티스 인자에 대한 상반적인 보고를 보이는 이유는 LORA의 경우 류마티스 다발성근육통, 미란성 골관절염 등과 감별이 어려워 이러한 질환이 포함되어 류마티스 인자가 낮게 나올 수 있고¹⁹, 류마티스 인자는 나이가 들어감에 따라 위양성률이 증가하여 양성율을 높게 보고할 수 있다. 대부분의 보고에서는 LORA에서 류마티스 인자가 음성이고, 유전적 표식자인 HLA-DR4의 존재가 낮게 관찰되며, 이로 인해 LORA의 예후가 좋다는 보고가 있다.¹⁴ 하지만 본 연구에서는 류마티스 인자 양성률은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 오히려 LORA 군에서 류마티스 인자가 통계학적으로 유의하게 높게 나왔다. 류마티스 인자가 높을수록 질병 예후가 좋지 않으므로, LORA가 예후가 좋지 않을 것으로 생각되며, 노인의 경우 다른 질환과 동반되는 경우가 많으므로 주의를 요해야 할 것이다.

기타 다른 연구에서, 적혈구침강속도, C-반응단백은 YORA

군보다 LORA에서 높게 나타나는 반면에, 혈색소는 LORA 군에서 낮게 나타나는 것으로 보고 하고 있다.^{14, 17, 19} 그러나, 적혈구침강속도는 성별, 연령, 빈혈에 따라 변화되며 특히 여성에서 폐경기 이후 호르몬의 영향으로 증가되고 류마티스 인자, immunoglobulin 및 염증 반응에 의해 나타나는 섬유소원의 양을 간접적으로 반영하는^{20, 21, 22} 등 여러가지 요소에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 또한 C-반응단백은 염증 반응이 변화에 반응 속도가 빠르고 혈장에서 반감기가 짧아 활성화 및 방사선적 진행과 연관된 것으로 알려져 있다.²³ 본 연구에서는 적혈구침강속도, C-반응단백 모두 LORA에서 통계학적으로 의미 있게 증가되어 있었으나 혈색소는 차이가 없었다. 또한 혈소판이 증가한 것이 류마티스 관절염의 활성화와 관련이 있다는 보고가 있다.²⁴ 본 연구에서 LORA군이 혈소판이 유의하게 높게 나와 LORA군에서 질병 활성화도가 클 수 있겠다.

류마티스 관절염에서 활동성을 평가할 때 적혈구침강속도나 C-반응단백의 AUC를 이용한 첫 1년 동안의 총합은 치료에 대한 반응을 반영한다.²² 즉 치료제가 시작된 이후부터 관절의 염증과

손상이 가장 많이 진행하는 12개월 이내에 환자의 염증 정도를 나타내는 지표라고 할 수 있다. 두 군간의 결과를 비교하였을 때, LORA군의 적혈구침강속도, C-반응단백의 총합이 YORA 군에 비해 유의하게 높는데, 양 군간 치료약제가 스테로이드 제제 사용 빈도를 제외하면 유의한 차이가 없었기 때문에 치료를 시작하였을 때 관절 및 전신적 염증이 잘 조절되지 않았다고 볼 수 있겠다.

방사선학적 소견으로는 LORA의 경우 견관절 및 고관절 등의 큰 관절을 침범하며 관절의 파괴 정도는 보고자마다 다르게 보고하고 있다.^{14, 19, 25} 본 연구에서는 내원 당시의 수부 관절에 대해 modified Sharp score를 구하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했으며, LORA에서 잘 침범하는 큰 관절에 대한 평가가 이루어 지지 않아 방사선학적 소견에 대한 비교는 정확히 이루어지지 못했다.

본 연구의 한계점으로는 양군에 대한 비교를 후향적 관점에서 시행을 하였다는 것이다. LORA의 경우 관절 외 증상이 많이 나타난다고 보고하고 있으나 이에 대한 정확한 기록이 진행되지 못해 누락되었을 가능성이 있으며, 질병의 활성도 및 치료 반응

평가에 있어서 환자의 증상 변화에 대한 평가를 시행할 수가 없었다. 이에 대한 정확한 평가가 있었다면 LORA의 질병 활성도 및 예후를 평가하는 데 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 최근 많이 류마티스 관절염에서 검사되는 항 CCP(cyclic citrullinated peptide) 항체의 측정이 적은 수에서 되어 양군간의 차이를 발견하지 못하였다.

V. 결 론

저자 등은 2002 년 1 월부터 2005 년 2 월까지 세브란스 병원에서 류마티스 관절염으로 처음 진단받은 242명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하여 LORA와 YORA를 비교하였다. 현재까지의 연구에서는 LORA의 경우, 남녀 발생율이 비슷한 양상을 보이고, 증상이 심해지는 속도가 빠르고, 건관절을 포함하여 큰관절을 침범하는 비율이 높고, 전신 증상이 많이 나타나는 임상양상이 관찰되며, YORA와 달리 류마티스 다발성 근육통, 전신성 미란성 골관절염 등과 구별이 어려운 불균질 질환으로 생각하고 있다.^{14, 17, 19} 하지만 국내 연구에서는 YORA와 비교하여 임상적 특징이나 방사선학적 소견상 특이한 차이를 발견할 수 없고, 검사 소견상 적혈구침강속도, 항핵주위인자 양성율, 조기 류마티스 관절염에서 류마티스 인자 역가의 차이를 발견할 수 있었다고 하였다.⁷ 본 연구에서는 남녀비, 조조강직 시간, 유병기간 등에 있어 LORA에서 차이를 발견하였으며, 근위지간 관절은 침범을 작게 하며, 주관절을 침범을 많이 한다는 것을 알 수 있었다. 또한,

류마티스 인자의 역가, 적혈구침강속도, C-반응단백, 혈소판이 LORA에서 유의하게 높았으며, 질병의 활성도를 나타내는 적혈구침강속도 및 C-반응단백의 곡선아래구역 역시 LORA에서 높아 LORA의 질병활성도가 높으며, 치료반응이 좋지 않음을 알 수 있었다. 현재까지의 연구 결과 LORA는 일반적 류마티스 관절염과 다른 병의 본질을 가지고 있을 것으로 추측할 수 있으며, 질병의 활성도 및 치료 반응이 YORA에 비해 좋지 않을 수 있으므로 이에 대한 사료 깊은 치료적 접근이 필요할 것이다.

참고 문헌

1. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):917-926
2. Healey LA. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Clin Rheum Dis* Apr 1986;12(1):173-179
3. Schnell A. The clinical features of rheumatic infection in the old. *Acta Med Scand* 1941;106:345-350
4. Cecil R, Kammer W. Rheumatoid arthritis in the aged. *Am J Med* 1951;4:588-591
5. Kerr LD. Inflammatory arthropathy: a review of rheumatoid arthritis in older patients. *Geriatrics* 2004;59(10):32-35
6. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):705-722

7. 유태석, 김태환, 전재범, 장대국, 이제경, 고희관 등. 60세 이상에서 발생한 류마티스 관절염의 특징. *대한류마티스학회지* 1999;6(2):103-109
8. 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(3):315-324
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* 1989;16(5):585-591
10. Yukioka M, Wakitani S, Murata N, Toda Y, Ogawa R, Kaneshige T, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis and its association with HLA-DRB1 alleles in Japanese. *Br J Rheumatol* 1998;37(1):98-101
11. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;42(2):225-231

12. Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(3):517-526
13. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990;17(12):1620-1622
14. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum* 1985;28(9):987-994
15. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(3):228-234
16. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Exp Gerontol* Jun 1999;34(3):463-471

17. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(9):1285-1289
18. 전재범, 김태환, 김동욱, 정성수, 이인홍, 배상철. 남자 류마티스 관절염 환자의 임상적 특징. *대한류마티스학회지* 1996;3:1-10
19. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* Jan 1993;20(1):45-52
20. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(3):513-530
21. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1994;21(7):1227-1237

22. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477-1485
23. Sanmarti R, Collado A, Gratacos J, Herrera BE, Font J, Canete JD, et al. Reduced serum creatine kinase activity in inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1996;23(2):310-312
24. Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983;42(5):545-549
25. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(12):908-911

Abstract

Clinical characteristics and progress of late-onset rheumatoid arthritis

Jung Se Jin

Department of Medicine.

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Soo-Kon Lee)

Rheumatoid arthritis of late onset (LORA) referred as the subset of rheumatoid arthritis with age of onset over 60 years old, seems to differ from younger onset disease (YORA) by more equal sex distribution, a higher frequency of abrupt disease onset, more large joints involvement, more extraarticular manifestation, high erythrocyte sedimentation rates (ESR), and less rheumatoid factor (RF) positivity. In Korea, old patients increase in

number, but there is lack of data about them. Also, In a Korean report, there were no difference of clinical characteristics between LORA and YORA except some laboratory data.

Two hundred and forty-two patients who had met the ACR (American College of Rheumatology) criteria for rheumatoid arthritis were studied retrospectively. We compared the difference with clinical manifestation, disease activity markers, serologic markers including rheumatoid factor and antinuclear antibody, and radiologic changes between LORA and YORA. Sums of ESR and C-reactive protein (CRP) during first year after diagnosis were calculated through area under curve. Radiologic joint damages were evaluated using modified Sharp score.

The mean ages of the patients with LORA (n=71) and YORA (n=171) were 66.1 ± 5.2 years, YORA 42.6 ± 9.4 years, respectively. The gender ratio (female/male) was 1.54 in LORA and 6.43 in YORA ($p < 0.001$). The duration of the diagnosis was longer in LORA than in YORA (25.2 ± 27.0 months, 18.5 ± 22.2 months, $p = 0.048$). Tender joints, swollen joint, and involvement of joints were not different in the groups. In extraarticular manifestation, there

were interstitial lung diseases in LORA (no statistical difference). ESR, CRP, platelet, and RF were higher with LORA. Sums of ESR and CRP were higher in LORA than in YORA (403.7 ± 252.2 mm/hr, 25.6 ± 41.1 mg/dL vs 281.4 ± 201.3 , 12.0 ± 15.0). There was no difference of modified Sharp score in both groups.

The LORA has an equal male/female ratio, longer morning stiffness and disease duration, and higher levels of rheumatoid factor, platelet counts, ESR, CRP, and summation of ESR and CRP, which suggests that LORA may have poorer prognosis than YORA.

Key words: late-onset rheumatoid arthritis, younger-onset rheumatoid arthritis