

류마티스 관절염의 초치료와 불응성 류마티스 관절염의 치료에 있어 Bucillamine의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

송창호 · 이지수 · 이찬희 · 이충원 · 서창희 · 송정식 · 이수곤

— Abstract —

The Effect of Bucillamine in the Initial Treatment of Rheumatoid Arthritis and Treatment of Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

Chang-Ho Song, M.D., Jisoo Lee, M.D., Chan-Hee Lee, M.D.,
Choong-Won Lee, M.D., Chang-Hee Suh, M.D.,
Jungsik Song, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.

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

Objective : To assess the clinical effect of bucillamine in rheumatoid arthritis (RA), we performed an open clinical trial for 3 months.

Methods : 10 out of 12 patients completed bucillamine trial(200mg/day) for their initial treatment against arthritis, and 9 out of 11 patients with refractory RA completed the bucillamine trial. Disease activity was assessed by the duration of morning stiffness(MS), visual analogue pain scale(VAPS), functional capacity(FC), tender joint counts(TJC), swollen joint counts(SJC), ESR, and CRP every month. Adverse effects were monitored monthly.

Results : At the end of trial, all parameters were decreased in the initial treatment group except of CRP. No parameters were decreased in the refractory group. Gastrointestinal disturbance was the most common adverse effect. Skin rash, stomatitis, proteiuria and elevated hepatic enzyme were minor adverse effects.

Conclusion : Bucillamine was effective in the initial treatment of rheumatoid arthritis, but not effective in the patients with refractory rheumatoid arthritis. Bucillamine is relatively safe in the treatment of rheumatoid arthritis in both groups.

Key Words : Rheumatoid arthritis, Bucillamine

서 론

Bucillamine은 d-penicillamine과 화학적 구조가 유사한 Cysteine유도체로 분자내에 두개의 thiol(SH)기를 가지고 있는 disease modifying antirheumatic drug(DMARD)의 일종이다. 작용기전으로 d-penicillamine은 주로 T세포의 억제 효과를 보이는 반면 bucillamine은 T세포의 억제 효과 외에 대사유도체를 통한 B세포의 억제 효과를 가진 것으로 알려져 있다^{2,9)}. 최근류마티스 관절염의 치료는 DMARD에 반응하지 않는 불응성 환자에 대하여 신약의 개발과 기존 DMARD의 병합치료로 극복해 보려는 시도가 진행 중에 있다. 이에 본 연구는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 초치료와 다른 항류마티스제에 반응하지 않는 불응성 류마티스 관절염의 치료에 있어 bucillamine의 효과를 살펴 보고자 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

대상환자는 1987년에 개정된 미국 류마티스학회의 진단기준에 합당한 류마티스 관절염 환자로 항류마티스제의 복용 경력이 없는 환자와 불응성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하였으며, 불응성 류마티스 관절염 환자는 여러 종류의 DMARD 사용에도 불구하고 종창관절이 6개 이상 또는 압통관절이 6개 이상인 환자로 정의하였다. 환자들 중 1) 17세 이하의 소년이나 75세 이상의 고령 환자, 2) 심혈관 질환, 간 질환, 신 질환, 혈액 질환, 중앙 및 다른 결합 조직 질환을 가진 환자, 3) 임신의 가능성이 있거나 임신 및 수유중인 환자, 4) 경구용 steroid로 1일 prednisolone 7.5mg 이상을 필요로 하거나 최근 1개월 이내에 관절내 스테로이드 주입을 한 환자, 5) 최근 이환부위에 수술을 받아 그로 인한 영향이 예상되는 환자 및 6) 연구자가 생각하기에 부적합하다고 판단되는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

Bucillamine은 1정 중에 100mg을 함유하는 백색

의 필름으로 싸여 있는 원형의 정을 사용하였다. 약물은 1일 200mg, 2회로 나누어 매 식후에 경구 복용하였고 불응성 류마티스 관절염 환자는 복용중인 DMARD를 1개월간 끊고 bucillamine을 사용하였으며, 비스테로이드성 항염제와 기존의 사용하고 있던 1일 prednisolone 7.5mg 이하의 스테로이드는 허용하였다.

임상적 평가는 치료전과 치료시작 4, 8, 12주에 조조강직의 지속시간(MS), 미국 류마티스학회의 관절지수 평가⁹⁾에 따라 68개의 관절 중 압통이 있는 관절의 수, 양측 고관절을 제외한 66개의 관절 중 종창이 있는 관절의 수 및 기능 분류를 확인하였다. 검사실소견으로는 1) 일반혈액 검사(백혈구, 적혈구, 혈색소치, 혈소판 수치), 2) erythrocyte sedimentation rate(ESR, Westergren's method), 3) C-reactive protein(CRP, fluorescent assay), 4) 간기능 검사(AST, ALT, albumin), 5) creatinine(Cr)을 0, 4, 8, 12주에 측정하였으며, 류마티스 인자의 역가를 연구 시작시와 종료시에 측정하였다. 부작용에 대한 평가는 치료시작 후 매달 문진, 이학적 검사, 검사실 소견을 통해 확인하였다. 약물의 투여 중지는 1) 시험이 부적당하다고 생각되는 부작용이 생긴 경우 2) 심한 합병증, 입신 등으로 시험의 지속이 부적당하다고 판정된 경우 3) 시험 기간 중 이환된 부위를 수술한 경우 4) 기타 의사가 투약중지가 필요하다고 판정할 경우의 중지 기준에 따라서 시행하였다.

모든 자료는 평균±표준오차로 표시하였으며 통계 처리는 statistical packages for social science (SPSS)-PC를 이용하여 연속변수의 통계는 paired 혹은 unpaired student's t-test를, 불연속변수의 통계는 Mann-Whitney-Wilcoxon Rank sum test를 이용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정의하였다.

결 과

환자의 특성 : 대상 환자는 초치료군이 12명, 불응성 환자군이 11명이었고 각군에서 두명의 중도탈락자가 생겼으며, 환자들의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 중도탈락의 원인으로는 초치료군의 경우

Table 1. Characteristics of patients

	Initial group	Refractory group
Patient (n)	10	9
Sex (m/f)	4/6	3/6
Age (years)	41.4±15.5	49.2±12.4
Disease duration (months)	19.9±20.8	130.8±123.5
Positive rheumatoid factor (n)	10	9
Bucillamine dose (mg/d)	200	200
Prednisolone dose (mg/d)	5.6±1.2	5.0±0.0
Anatomical stage		
I, II	8	2
III, IV	2	7
Functional class		
I, II	8	2
III, IV	2	7

* Dropouts

Initial group : 2 patients-poor compliance

Refractory group : 1 patient-poor compliance

1 patient-insufficient efficacy

개인사정으로 병원 방문을 포기한 경우가 1예, 경한 상부위장관 장애가 있었으나 약물의 교체를 요구한 경우가 1예 있었으며, 불응성 환자의 경우는 연락이 두절된 경우가 1예, 환자가 약물의 교체를 요구한 경우가 1예 있었다.

임상적 지표의 변화. 압통관절의 수는 초치료군에서 치료 시작시 10.2±1.7(평균±표준오차)에서 치료 종료시 4.1±1.1로 유의하게 감소하였으며(p<0.01), 불응성 환자군에서는 치료 시작시 12.0±3.0에서 7.7±2.1로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

종창관절의 수는 초치료군에서 치료 시작시 4.5±0.9에서 치료 종료시 1.3±0.4로 유의하게 감소하였으며(p<0.01), 불응성 환자군에서는 치료 시작시 5.6±2.0에서 3.0±0.9로 감소하였으나 유의하지 않았다.

일주간의 통증정도(VAPS)는 초치료군이 치료 시작시 5.1±0.8에서 2.8±0.7로 유의하게 감소하였으며(p=0.038), 불응성 환자군에서는 5.0±0.6에서 4.3±1.0로 감소하여 유의하지 않았다.

조조강직의 지속시간은 초치료군이 159.0±41.9분에서 53.0±38.8분으로 유의한 감소를 보였으며(p=0.013), 불응성 환자군이 치료 시작시 83.9±36.2분에서 치료 종료시 98.3±43.8분으로 증가하였다.

환자의 기능 분류상 초치료군은 60%(6/10)의 환자에서 호전을 보였으며, 불응성 환자군에서는 22%(2/9)로 초치료군에서 기능의 향상이 많은 경향을 보였다(p=0.105).

검사실 소견의 변화 : ESR은 초치료군에서 치료 시작시 35.8±3.5 mm/hr에서 치료 종료시 23.4±4.0 mm/hr로 유의하게 감소하였으며(p=0.028), 불응성 환자군에서는 34.3±6.9 mm/hr에서 34.4±9.0 mm/hr로 변화를 보이지 않았다.

CRP는 초치료군에서 치료 시작시 0.97±0.27 mg/dl에서 치료 종료시 0.68±0.38 mg/dl로 감소하는 경향을 보였으며(p=0.6501),

불응성 환자군에서는 1.09±0.37 mg/dl에서 1.13±0.68 mg/dl로 증가하였다.

류마티스 인자는 초치료군에서 치료 시작시 209±54.8 IU/ml에서 치료 종료시 130±52.5 IU/ml로 감소하는 경향을 보였으며(p=0.082), 불응성 환자군에서는 194±45.4 IU/ml에서 149±32.5 IU/ml로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

혈색소 치는 초치료군에서 치료 시작시 13.2±0.5 g/dl에서 치료 종료시 12.6±0.4 g/dl로 유의한 변화를 보이지 않았으며, 불응성 환자군에서는 12.5±0.5 g/dl에서 12.6±0.5 g/dl로 변화를 보이지 않았다.

혈소판 치의 경우 초치료군에서 치료 시작시 296,500±67,099/mm³에서 치료 종료시 246,500±56,285/mm³으로 유의한 변화를 보이지 않았으며, 불응성 환자군에서는 246,500±56,284/mm³에서 치료 종료시 226,000±85,896/mm³로 유의한 차이를 보이지 않았다.

AST는 초치료군에서 치료 시작시 14.8±1.4 U/L에서 치료 종료시 17.4±2.1 U/L로 증가하였으나 유의하지 않았으며, 불응성 환자군에서 17.1±2.0 U/L에서 16.1±2.1 U/L로 변화를 보이지 않았다.

ALT는 초치료군에서 치료 시작시 13.0±2.4

U/L에서 치료 종료시 17.2 ± 3.0 U/L로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었으며, 불응성 환자군에서는 15.2 ± 4.0 U/L에서 13.6 ± 2.1 U/L로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

혈중 크레아티닌 농도는 초치료군에서 치료시작시 0.81 ± 0.53 mg/dl에서 치료 종료시 0.84 ± 0.06 mg/dl, 불응성 환자군에서는 0.82 ± 0.28 mg/dl에서 0.87 ± 0.19 mg/dl로 큰 변화를 보이지 않았다.

고 찰

류마티스 관절염의 병인에 T세포 및 B세포가 깊이 관여하고 있으며, 많은 항류마티스제의 작용은 이러한 세포의 억제에 초점이 맞추어져 있다.

Bucillamine은 d-penicillamine과 화학적 구조가 유사한 Cysteine유도체로 분자내에 두 개의 thiol(SH)기를 가지고 있는 disease modifying antirheumatic drug(DMARD)의 일종으로 immunomodulator 역할을 하여 T세포의 정상화, 면역글로블린의 저하, 류마티스 인자의 음전을 가져 오며, 활성 대사산물인 SA-981(Intramolecular disulfide form)은 d-penicillamine보다 강력하고 독특한 면역억제작용을 나타낸다^{2,9}. 임상적으로 류마티스 관절염의 치료에 효과적이고 부작용이 비교적 적은 안전한 약물로 알려져 있으며, 효과가 비교적 빨라 대부분 6-8주 이내에 나타나는 것으로 알려져 있다^{1,3,7,8,11}.

미국류마티스학회에서 제안한 호전의 정의⁶를 변

Table 2. Changes of clinical parameters

	Initial group			Refractory group		
	0wk	12wk	p value	0wk	12wk	p value
MS(min)	159.0±41.9	53.0±38.8	0.013	83.9±36.2	98.3±43.8	NS
VAPS(1-10)	5.1±0.8	2.8±0.7	0.038	5.0±0.6	4.3±1.0	NS
TJC(0-68)	10.2±1.7	4.1±1.1	0.01	12.0±3.0	7.7±2.1	NS
SJC(0-66)	4.5±0.9	1.3±0.4	0.004	5.6±2.0	3.0±0.9	NS
FC(1-4)						
I, II	6	9		2	3	
III, IV	4	1		7	6	

* mean±SE

* NS: not significant

Table 3. Changes of laboratory parameters

	Initial group			Refractory group		
	0wk	12wk	p value	0wk	12wk	p value
ESR(mm/hour)	35.8±3.5	23.4±4.0	0.03	34.3±6.9	34.4±9.0	NS
CRP(mg/dl)	0.97±0.27	0.68±0.38	NS	1.09±0.37	1.13±0.68	NS
Hb(g/dl)	13.2±0.5	12.6±0.4	NS	12.5±0.5	12.6±0.5	NS
Platelet($\times 10^3/mm^3$)	297±212	291±240	NS	247±199	226±232	NS
AST(U/L)	14.8±1.4	17.4±2.1	NS	17.1±2.0	16.1±2.1	NS
ALT(U/L)	13.0±2.4	17.2±3.0	NS	15.2±4.0	13.6±2.1	NS
Cr(mg/dl)	0.81±0.53	0.84±0.06	NS	0.82±0.28	0.87±0.19	NS
RF(IU/ml)	209±54.8	130±52.5	NS	194±45.4	149±32.5	NS

* mean±SE

* NS: not significant

Table 4. Adverse effects reported during the study

	Initial group	Refractory group
Gastrointestinal disturbance	3	2
Skin rash	1	0
Proteinuria	0	1
Small nodules on tongue	0	1
Elevated hepatic enzymes	0	1

* Elevated hepatic enzyme was defined by ALT >30 IU/L

형하여 압통관절과 종창 관절의 수가 20% 이상 감소하고 VAPS, ESR의 20% 감소 및 기능분류의 1 단계 이상 호전 중 2가지 이상을 만족하는 경우를 호전으로 정의할 때 초치료군에서는 60%에서 호전되어 배 등⁹⁾의 정도 이상의 개선 73%와 큰차이를 보이지 않았으나 불응성 환자군에서는 11%에서 호전되어 bucillamine은 류마티스 관절염의 초치료에 효과적임을 알 수 있었다. Sagawa 등¹⁰⁾은 이전에 다른 DMARD로 치료했던 환자들에 비해 DMARD를 사용하지 않았던 환자들에서 높은 효능을 보여주었으며, 류마티스 관절염의 초기에 투여하는 것이 중요하다고 주장 하여 본 연구와 일치되는 소견을 제시하였다. 또한 구조가 유사한 경구용 금제제, d-penicillamine 혹은 일부 MTX를 사용했던 환자들에서도 높은 유용성을 보였다⁹⁾ 주장하였으나 본 연구의 불응성 환자군은 hydroxychlorquine, MTX, sulfasalazine, D-penicillamine, azathioprine을 사용하였으며, 1년 이상에 걸쳐 3제 이상을 단독 혹은 병합치료했던 환자들이었는데 DMARD로 bucillamine을 단독으로 사용하여서는 효과적이지 않았다. 이러한 불응성 환자의 경우에 주 사용 금제제를 사용하던 환자에서 bucillamine을 추가하여 효과가 배가되었다는 보고가 있는 바¹²⁾, 본 연구에서처럼 사용중인 류마티스제를 끊고 사용하는 것보다는 기존의 항류마티스제에 bucillamine을 추가하여 병합요법의 효과를 추구하는 것이 필요하리라 생각된다.

Bucillamine 사용할 때에 가장 흔한 부작용은 피부발진과 소양증으로 보고되어 있고^{3,10)}, 부작용을 줄이기 위해서는 용량을 점진적으로 증량하는 것이 좋으며, 경미한 부작용의 경우에는 투약의 중단 없이 계속 사용할 것을 제안하고 있다^{4,10)}. 본 연구에서

는 위장장애가 가장 흔한 부작용이었으나 계속 사용과 보조제의 처방으로 해소 또는 완화되었으며, 피부 발진 1예와 혀에 좁쌀 모양의 결절이 1예에서 있었으나 경미하여 계속 사용 중에 소실되었다. 배 등⁹⁾은 bucillamine 투여 환자의 10%에서 단백뇨가 나타나고 약물의 투여 중에도 불구하고 지속되었으나 본 연구에서는 1예에서 약물 사용 2개월째에 30 mg/dl의 단백뇨가 나타났다가 3개월째 추적관찰에서 정상화되었다. 간기능 장애가 1예에서 나타나 비교적 간기능 장애가 적은 약물로 생각되며, 최근에 많이 사용되는 약물들의 흔한 부작용이 간기능 장애인 점을 생각하면 DMARD로서의 상호 보완적인 장점을 가진다고 하겠다.

요 약

저자들은 DMARD를 사용한 경험이 없는 류마티스 관절염의 초치료 환자 10명과 DMARD에 반응이 없는 불응성 류마티스 관절염 환자 9명을 대상으로 bucillamine을 투여하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 치료 종료시 초치료군에서 조조강직의 지속시간, VAPS, 압통관절의 수, 종창관절의 수, ESR 및 CRP가 치료전에 비하여 유의하게 감소 하였으나 불응성 환자군에서는 대부분의 지표가 감소하지 않았다.
2. 치료약제와 관련된 부작용은 초치료군에서 4예, 불응성 환자군에서 5예에서 발생하였으며, 상부위장관 장애가 양군을 합하여 5예로 가장 흔하였다.

이상의 결과로 bucillamine은 류마티스 관절염의 초치료에 효과적이며 비교적 안전한 약제임을 알 수

있었다.

REFERENCES

- 1) 김현아, 송영욱: 류마티스 관절염 환자에서 d-penicillamine과 bucillamine의 효과에 관한 비교 연구. *대한류마티스학회지* 2:164-173, 1995
- 2) 박성환, 임순자, 민준기, 박재호, 홍연식, 이상현, 조철수, 김호연: Bucillamine의 항류마티스 작용중 입파구에 대한 효과. *대한류마티스학회지* 3:172-178, 1996
- 3) 배상철, 이인홍, 유대현, 김성윤: 류마티스 관절염 환자에서 N-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-Cysteine(SA96)의 임상시험. *대한내과학회지* 44:416-424, 1993
- 4) Eguchi K. Clinical and side effects of bucillamine for rheumatoid arthritis. *J New Remedies & Clinics*. 38:1942-1957, 1989
- 5) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams J, Wolfe F. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36:729-740, 1993
- 6) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R, Paulus H, Strand V, Tugwell P, Weinblatt M, Williams J, Wolfe F, Kieszak S. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:727-735, 1995
- 7) Gotto M, Yamada T, Nishioka K. The longterm effects of bucillamine in the treatment of early-stage rheumatoid arthritis. *Int J Immunotherapy* VIII(3):147-151, 1992
- 8) Kashiwazaki S, Shiokawa Y: Bucillamine: A new immunomodulator. *Int J Immunother* 3:1-6, 1987
- 9) Mita S, Matsunaga K: Differences in the effects of anti-rheumatic drugs, bucillamine and D-penicillamine, on mitogen-induced proliferation of mouse spleen cells. *Agents Actions* 30:363-368, 1990
- 10) Sagawa A, Watanabe I, Katsumata K, Nakabayashi T, Baba Y, Amasaki Y, Yoshigawa M, Mukai M, Yasuda I, Nakagawa S: Effect of bucillamine, a novel anti-rheumatic drug, on rheumatoid arthritis: Classification of patients with prior therapy. *Int J Immunotherapy* VIII(2):57-65, 1992
- 11) Tohuama CT, Murasawa A, Nakazono K, Ishikawa H, Hanyu T, Nosawa S. The therapeutic value of bucillamine in rheumatoid arthritis. *Int J Immunotherapy* IX(4):235-238, 1993
- 12) Yasuda M, Sakai K, Oribe M, Yoshioka K, Takahashi H, Ohtsuka E, Wada T, Shiokawa S, Yamamoto M, Ichibangase Y: Efficacy of additive DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis. Double blind controlled trial using bucillamine and placebo with maintenance dose of gold sodium thiomalate. *J Rheumatol* 21:44-50, 1994