



류마티스 관절염의 약물요법

저자 송영천

삼육대학교 약학과 교수

약학정보원 학술자문위원

개요

Rheumatoid arthritis는 만성적인 자가면역성 염증성 질환으로 진행성인 만성 염증으로 인해 크고 작은 관절을 파괴시키며 형태를 변형시켜서 기능적 손상을 야기하기도 한다. Rheumatoid arthritis는 관절의 통증과 종창, 강직을 야기하는 만성적인 질환 중의 하나이다. 대개 증상은 손, 발, 손목 등을 침범하며 증상이 급격히 악화되곤 한다. 이러한 급격한 악화는 예측하기는 어렵지만 약물을 사용해서 그 빈도를 감소시키거나 관절이 손상되는 것을 최소화 하거나 예방할 수는 있다. 일부 Rheumatoid arthritis 환자들은 신체의 다른 부위의 문제를 가지고 있기도 하며 피로나 체중감소와 같은 보다 전신적인 증상을 가지고 있을 수도 있다. Rheumatoid arthritis가 영향을 미칠 수 있는 신체 기관은 근골격계, 피부, 혈액계, 림프계, 면역계, 신장, 심장, 신경, 폐 등과 같이 전신적이다.

키워드

류마티스 관절염, Rheumatoid arthritis, DMARD, TNF- α inhibitor

Rheumatoid arthritis의 임상 증상

Rheumatoid arthritis의 주 증상은 관절통과 관절의 종창 및 강직이다. 또한 신체의 다른 부위에 염증 증상과 전신증상을 야기할 수도 있다. Rheumatoid arthritis 증상은 수주에 걸쳐 점차적으로 진행되지만 경우에 따라 몇 일만에 나빠질 수도 있다.

증상이 다양한 만큼 환자에 따라 상이하며 나타났다 사라졌다 할 수도 있으며 시간경과에 따라 변하게 된다. 환자들은 경우에 따라 증상이 급격히 악화되는 것을 경험할 수도 있고 증상은 더 심해지게 된다. 손이나 발과 같은 작은 관절이 우선적으로 영향을 받지만 신체의 어떤 관절에도 문제를 일으킬 수 있다. 전형적인 Rheumatoid arthritis는 대칭형으로 신체의 양쪽 동일한 부위에 같은 정도로 나타나는데 항상 그런 것은 아

니다. 주요 증상은 다음과 같다.

1. 통증

Rheumatoid arthritis와 관련된 관절통은 대개 육신거리며 쭈시는 통증을 호소한다. 아침이나 무활동 기간 후 더 나빠진다.

2. 강직(stiffness)

Rheumatoid arthritis 증상이 침범한 관절은 뻣뻣함을 느끼게 되는데 손에 영향을 받은 경우 손가락을 구부리거나 주먹을 쥐 수 없게 된다. 통증과 마찬가지로 뻣뻣한 증상은 아침이나 무활동 기간 후에 증상이 심해진다. 아침에 관절이 뻣뻣해지는 조조강직은 아침 기상 후 30분 이내 점차 사라지는 골관절염에서의 증상과는 다른 형태로서 Rheumatoid arthritis의 조조강직은 더 오랫동안 지속되게 된다.

3. 종창(swelling), 온감(warmth), 발적(redness)

Rheumatoid arthritis가 침범한 관절막은 염증이 발생하게 되는데 그 관절은 붓고, 접촉 시 온감이 있고 압통이 있게 된다. 일부 환자들은 관절 주위 피부아래 rheumatoid nodule이라고 하는 단단한 부종이 형성하기도 한다.

4. 기타 증상들

관절에 나타나는 증상들 뿐만 아니라 Rheumatoid arthritis환자들은 무기력, 피로, 고온, 발한, 식욕감퇴 혹은 체중감소와 같은 전신적인 증상을 겪기도 한다. Rheumatoid arthritis와 관련된 염증은 신체의 다른 부위에도 침범하게 되는데 눈에 발생하는 경우 안구건조증이 발생 할 수 있으며 심장이나 폐에 침범하는 경우 흉통을 느낄 수 있다.

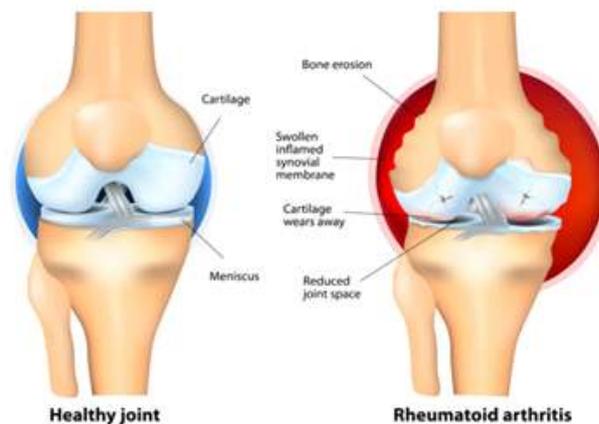


그림 1. 건강한 관절과 Rheumatoid arthritis 관절



그림 2. Rheumatoid arthritis로 변형된 관절

원인

Rheumatoid arthritis는 자가면역질환으로 면역체계가 건강한 자신의 신체조직을 공격해서 야기된다. 그러나 그 촉발원인에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않다. 정상적인 면역체계는 세균이나 바이러스와 같은 것을 공격해서 감염에 대항하는 것을 돕는 역할을 한다. 그러나 Rheumatoid arthritis 환자의 형질세포는 rheumatoid factor라고 불리는 항체를 생성하는데 이것이 활막 세포에 의해 생성되는 면역복합체에 기여하게 된다. Macrophage도 질병초기 활막으로 이주하게 된다. 활막 조직에 침윤하는 lymphocyte는 주로 CD4+T cell이다. Macrophage와 lymphocyte는 TNF- α , IL-1, IL-6, interferon- γ 와 같은 pro-inflammatory cytokine과 chemokine을 활막내에 만들어내게 하여 관절을 덮고 있는 활막의 얇은 세포층이 염증을 일으키고 근처의 뼈나 연골, 건, 인대에 손상을 일으키는 화학물질을 방출하게 한다. 만일 질병이 치료되지 않으면 이들 화학물질들은 점차적으로 관절을 손상시켜 형태나 잃게 된다. 결국은 관절이 완전히 파괴될 수도 있다.

감염이나 바이러스와 같은 것을 비롯해서 면역체계가 관절을 공격하기 시작하는 다양한 이론이 제시되고 있으나 아직 어떤 것도 증명된 것은 없다.

위험요소

Rheumatoid arthritis는 유전적 인자, 호르몬(여성이 발병률이 높음), 흡연 등이 위험을 증가시키는 요소로 알려져 있다.

치료

Rheumatoid arthritis의 치료는 관절의 염증감소와 통증완화, 관절손상의 지연시키며 장애를 감소시키고 가능한 활동적인 생활을 하게 돕는 것이다. Rheumatoid arthritis는 완치 할 수는 없지만 생활습관의 변경,

약물, 시술 또는 지지요법을 포함한 조기 치료는 관절 손상을 감소시키며 질병에 의한 영향을 최소화 할 수 있다.

1. Rheumatoid arthritis 치료의 단계



2. 질병진행의 개선

Rheumatoid arthritis의 악화를 중지시키고 추가적인 문제를 감소시키는 것을 도울 수 있는 약물들이 있다. Rheumatoid arthritis 치료제로 사용되는 이러한 약물은 disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)와 생물학제제가 있다.

1) Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

만일 Rheumatoid arthritis로 진단받았다면 초기 치료로 DMARD 계열의 경구용 약물의 조합으로 치료를 시작한다. 이들 약물들은 특히 질병의 증상을 완화시키고 질병의 진행을 더디게 하는데 효과적이다. DMARDs는 면역계가 관절을 공격하고 뼈나 건, 인대, 연골을 손상하게 하는 화학물질 방출의 효과를 차단한다. DMARD 계열의 대표적인 약물의 종류는 다음과 같다.

- methotrexate

7.5mg씩 주1회 또는 2.5mg씩 12시간 간격으로 3회 연속 투여 방식으로 7.5mg/week로 시작하여 3~6주 간격으로 증량하여 15~20mg/week까지 사용 가능 하다. 혈액, 위장관, 간 부작용을 감소시키기 위해 적어도 5mg/week의 엽산을 투여한다.

- hydroxychloroquine

말라리아 치료제인 이약은 보통 2~6.5mg/kg/day로 시작하고 투여 후 효과가 나타나기 시작하면 200mg/day로 유지한다.

1일 6.5mg/kg/day를 초과하지 않는 것을 원칙으로 한다.

• sulfasalazine

보통 0.5g/day로 시작하여 매주 증량시켜 1~2g/day를 2~4회 분할 투여한다.

• leflunomide

빠른 정상상태의 혈중농도를 얻기 위해서 부하용량 1회 100mg씩 1일 1회 3일 투여하나 부하용량 투여를 생략할 경우 이상반응의 위험을 감소시킬 수 있다. 유지용량으로 20mg/day씩 투여한다.

경증인 경우 hydroxychloroquine 이나 sulfasalazine을 사용하기도 하나 관절염이 심하거나 나쁜 예후가 예상되는 경우 비교적 효과가 빠른 편인 methotrexate가 Rheumatoid arthritis 치료에 첫번째로 선택되는 약제이고 종종 다른 DMARD와 통증을 완화하기 위한 단기간 corticosteroids와 함께 사용된다. 다음에서 언급하는 생물학적 치료와 병합하기도 한다. Methotrexate의 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 탈모, 피부작열감, 설사, 오심, 구토, 구내염 등이 있다. 또한 간수치 증가와 경우에 따라 혈소판감소증이나 백혈구감소증과 같이 혈구수치에도 영향을 줄 수도 있어서 이를 모니터링하기 위해 정기적인 혈액검사를 해야 한다. 빈도가 낮기는 하지만 methotrexate는 폐에도 영향을 줄 수 있기 때문에 복용을 시작할 때 흉부 X-ray와 호흡기 검사를 하고 약물을 복용하는 동안 호흡곤란이 있거나 지속적인 마른 기침이 있는 경우 검사 결과와 비교해야 한다. 그러나 대부분 사람들은 methotrexate에 대한 내약성은 좋은 편이다. 기타 약제로 gold제제(국내 미시판, 과거 리도라®로 생산되던 제품), penicillamine 등이 있다.

DMARD제제들의 중요 이상반응을 정리하면 다음과 같다.

| | 이 상 반 응 |
|--------------------|--|
| Methotrexate | 두통, 피로, 탈모, 피부작열감, 설사, 오심구토, 구내염 등이 있다. 또한 간수치 증가와 경우에 따라 혈소판감소증이나 백혈구감소증 |
| Hydroxychloroquine | 시야장애, 망막증, 피부발진, 구역, 구토, 설사, 식욕부진 등 위장장애, 근무력, 피로, 난청, 백혈구감소증, 혈소판감소증 |
| Sulfasalazine | 백혈구감소증, 혈소판감소증, 간염, 오심, 구토, 식욕부진, 두통, 발열, 발진, 간효소수치 상승 간장애, 뇨량감소, 과민반응 |
| Leflunomide | 탈모, 설사, 두통, 구역, 구토, 식욕부진, 간수치의 상승, 피부발진, 호흡기감염, 복통, 관절통, 혈압상승, 무과립구증, 빈혈, 체중감소 |

DMARD 작용의 효과를 인지하는 데는 수개월이 걸릴 수 있다. 그러므로 처음 약물이 효과를 인지하지 못한다 하더라도 약물을 지속적으로 복용하는 것이 중요하다. 또한 환자에게 가장 적절한 약물을 찾기까지 2~3종류의 DMARD를 시도 할 수 있다. 일단 가장 적절한 DMARD를 찾게 되면 장기간 복용하게 된다.

2) 생물학적 제제

생물학적 제제는 새로운 Rheumatoid arthritis 치료제로 알려져 있으며 TNF- α inhibitor biologics 제제와 non-TNF- α inhibition biologics 제제들이 있다. 대개는 methotrexate나 다른 DMARD와 조합해서 사용하고 이 약제들 만으로는 효과적이지 못한 것으로 알려져 있다. 생물학적 제제들은 대부분 주사로 투여되며 관절을 공격하는 면역계를 활성화시키는 혈액내 특정 화학물질을 억제하는 것을 통해 작용하는 것이다. Rheumatoid arthritis에 대한 생물학적 치료제의 이상반응은 주사부위의 피부반응, 감염증, 구토감, 발열, 두통 등으로 대개 경증이다. 일부 환자들은 보다 중증의 이상반응을 보일 수 있는데 과거 결핵의 병력이 있었던 경우 결핵과 같은 감염증에 재감염 되는 경우가 그것이다.

TNF- α inhibitor

TNF- α inhibitor는 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab와 같은 monoclonal antibody와 etanercept와 같은 수용체 융합단백질이 있다. 이 중 infliximab은 methotrexate를 포함한 DMARD요법제에 대해 반응이 불충분한 경우 사용할 수 있으며 human-mouse chimeric 형인 특성상 마우스 단백질의 중화항체 출현을 억제하기 위해서 사용이 불가능하지 않는 한 methotrexate를 병용한다.

| 성분명 | infliximab | adalimumab | golimumab | certolizumab | etanercept |
|-------|--|------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| 대표상품명 | 레미케이드 렘시마 | 휴미라 | 십퍼니 | 퍼스티맙 | 엔브렐 |
| 특징 | Chimeric human-mouse recombinant IgG1 Mab MTX와 병용 투여함. | 100% human recombinant IgG1 Mab | 100% human recombinant IgG1 Mab | PEGylated humanized Fab 중등증~중증에 사용 | Fully human TNF Receptor DMARD치료실패시 60~70%에서 반응 나타냄. |
| 투여방법 | 0,2,6주에 투여 후 8주 간격으로 3mg/kg IV | 40mg씩 2주 1회 SC | 2mg/kg를 30분간 주입, 0, 4주에 주입 후 8주마다 IV 주입 | 400mg 씩 0,2,4주에 투여 후 200mg 격주 SC | 1주1회 50mg 혹은 25 mg 씩 1주 2회 SC |
| 주요부작용 | 주입관련반응, 결핵을 포함한 감염 위험 증가, 악성종양, 심부전 | 국소주사부위 반응, 감염위험 증가, 악성종양 | 인두염, 후두염, 비염 등의 상기도감염, 결핵, 감염 증가, 악성종양 | 감염증, 악성종양, COPD, 심부전 | 감염증, 드물게 수초 탈락으로 인한 전신 경화증, 종양 |

Non TNF- α inhibitor

- tocilizumab (Actemra inj)

IL-6 수용체에 대한 인간화 monoclonal antibody로서 methotrexate를 포함한 한가지 이상의 DMARD에 반응이 적절치 않거나 불내성인 경우 methotrexate와 병용 또는 단독 사용 한다. 혈장지질 증가, 간효소치의 증가, 주입관련 이상반응이 있다.

- rituximab (Mabthera inj)

B 세포에서 발현되는 CD20에 대한 monoclonal antibody로서 B 세포를 고갈시킨다. Rheumatoid arthritis에 있어서 methotrexate와 병용할 경우 효과적이다. 말초부종, 고혈압, 피로, 오한, 신경병증, 림프구 감소증, 빈혈, 감염, 기침 및 주입관련 부작용 등이 있다.

- abatacept (Orentia inj)

T 세포 활성화에 필요한 CD80/CD86-CD28 co-stimulatory pathway를 억제한다. Rheumatoid arthritis에 단독사용하거나 TNF inhibitor를 제외한 DMARD와 병용가능 하다. 두통, 감염, 기관지염, 대상 포진, 약성종양, 주입관련 부작용 등이 있다.

- tofacitinib (Xeljanz oral)

Janus activated kinase (JAK) inhibitor로서 IL-6와 IFN- γ 신호전달에 관여하는 JAK-1과 proinflammatory cytokine(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)의 신호전달에 관여하는 JAK-3를 차단 한다. 이 계열의 약제(Jak inhibitors)는 중등증에서 중증의 Rheumatoid arthritis 환자들에게 사용 될 수 있는 새로운 약제이다. 이 약물은 1일 1회 또는 2회 투여하는 것으로 methotrexate와 대개 병용한다. 이들 약물은 이미 DMARD나 생물학제제들을 투여 중이지만 효과가 없거나 투여 할 수 없는 성인에게 적당하다. 코인두염, 폐렴과 같은 감염, 약성종양, 백혈구감소증, 이상지질혈증, 두통, 고혈압 등이 있다.

3. 기타 치료

1) 통증의 완화

Rheumatoid arthritis의 진행을 통제하는데 사용하는 약제와 더불어서 통증을 경감시키는 목적으로 약물이 사용되기도 한다. 일부 경우에서 paracetamol이나 paracetamol과 codeine이 병용된 제제가 Rheumatoid arthritis와 관련된 통증을 경감시켜 줄 목적으로 사용한다. 이 약제들은 관절의 염증을 치료하지는 못하지만 통증을 완화하는 것을 도와줄 수는 있다. 예를 들어 증상이 특별히 나빠지는 기간 동안(flare-up) 혹은 추가적인 진료를 대기하는 동안 권고될 수 있다.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

위에서 언급된 진통제 이외에 NSAID가 사용될 수 있으며 여기에는 ibuprofen, naproxen, diclofenac과 같은 전통적인 NSAID와 celecoxib와 같은 COX-2 inhibitor가 있다. 시간경과에 따라 악화되는 Rheumatoid arthritis를 중단시킬 수는 없으나 관절의 염증을 감소 시키면서 통증을 완화시켜 줄 수 있다. NSAID의 문제점은 NSAID가 위산으로부터 위를 보호하는 PG합성을 저해하여 위출혈과 같은 심각한 문제의 위험이 증가 할 수 있다는 것이다. 만일 NSAID를 처방 받았다면 PPI제제와 같은 약제를 병용하는 것이 좋다. PPI는 위에서 산의 양을 감소시켜서 위점막의 손상을 감소시키게 된다.

Corticosteroids

Corticosteroids는 통증, 강직, 염증을 경감시킬 수 있는 강력한 약제이다. 투여방법은 경구용 정제, 통증 관절강내 직접주사, 병소가 다관절일 경우 근육주사가 있다. 대개는 DMARD가 효과를 보이기까지 또는 증상이 급격히 나빠지는 flare-up기간 동안 단기간 통증완화 목적으로 사용된다. Corticosteroids를 장기간 사용되는 경우 다음과 같은 심각한 이상반응이 나타날 수 있다.

- 체중증가
- 골다공증
- 쉽게 멍들
- 근육약화
- 피부가 얇아짐

이러한 약제들 이외 azathioprine(Imuran®), cyclophosphamide(Cytoxan®)등과 같은 면역억제제가 사용될 수도 있다. 또한 비약물 치료로는 물리치료와 같은 지지요법을 통해 관절을 부드럽게 할 수 있으며 근육강도와 적응력을 개선시킬 수 있다. 경우에 따라 냉, 온찜이나 피하신경전기자극이 도움이 될 수 있다. 경우에 따라 약물 치료에도 불구하고 관절의 손상이 발생할 수 있으며 이러한 경우 관절사용 능력을 회복하기 위해서 수술이 필요하기도 하다. 수술은 통증을 감소시키고 변형된 형태를 교정하기 위해 추천된다. 그 밖에 관절경을 통해 염증이 있는 관절조직 일부를 제거하는 시술이나 관절 치환술을 할 수도 있다.

약사 Point

Rheumatoid arthritis는 통증과 종창, 강직 및 관절의 기능장애를 야기하는 관절염의 한 형태이다. Rheumatoid arthritis는 다양한 관절에 영향을 주지만 일반적으로 손가락이나 손목에 영향을 주는 질환이다. 남성보다는 여성이 많으며 중년에서 시작하지만 고연령자에게 많은 편이다. 기간이나 증상이 단기간 경증으로 나타날 수도 있으나 중증의 경우 평생 지속되기도 한다. Rheumatoid arthritis는 osteoarthritis와는 다른 형태로서 관절이 외에 눈, 구강, 폐와 같은 신체의 다른 부위에도 영향을 주기도 하는 전신적인 질환이다. Rheumatoid arthritis는 일종의 자가면역질환으로 면역계가 신체를 공격해서 발생하게 된다. Rheumatoid arthritis를 야기하는 원인은 확실하게 알려져 있지 않으며 유전인자, 환경인자, 호르몬 등이 기여하는 것으로 생각되고 있다. 치료는 약물요법 비약물요법이 있으며 이러한 치료 방법들을 통해 관절의 손상을 지연시키거나 멈추게 하고 통증과 부종을 경감시켜 주게 된다.

참고문헌

1. Mary Anne Koda-Kimle : Applied Therapeutics 9th ed
2. NHS choices <https://www.nhs.uk/conditions/rheumatoid-arthritis/>
3. 임상약학회 약물치료학 4th ed
4. The Merck Manual 18th ed
5. MedlinePlus Rheumatoid Arthritis <https://medlineplus.gov/rheumatoidarthritis.html>
6. Methotrexate와의 병용 및 증량과 감량
7. <http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/report/reportSearchResultDetail.do?cn=KAR2009033024>
8. Lexi comp