

류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

류마티스관절염은 관절을 침범하는 만성 전신성 염증성 자가면역질환으로 손가락, 발가락, 손목 등 말초 관절의 활막에 염증(활막염) 및 면역세포의 침윤, 신생 혈관의 생성 등이 발생한다. 이어 관절 연골의 파괴 및 뼈 손상이 진행되어 관절의 기능 손상과 변형이 나타난다. 류마티스관절염은 관절 증상 외에도 장기 침범(폐, 신장, 신장), 골다공증, 혈관염 등을 동반하기도 한다.

류마티스관절염의 치료약제에는 비스테로이드성 항염제(NSAID), 글루코코티코이드(glucocorticoid), 면역억제제(immunosuppressant), 질병완화 항류마티스제제(항류마티스제, disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) 등이 있다.

이 중 항류마티스제(DMARD)에는 크게 합성 항류마티스제(synthetic DMARD, sDMARD)와 생물학적 항류마티스제(biological DMARD, bDMARD)로 나눌 수 있다. 합성항류마티스제는 다시 전통적 합성 항류마티스제(conventional synthetic DMARD, csDMARD)와 표적 합성 항류마티스제(target synthetic DMARD, tsDMARD)로 나눈다.

최근 tsDMARD인 JAK억제제 Baricitinib(바리시티닙, 제품명: 올루미언트 정, Olumiant[®])과 bDMARD인 IL-6 억제제 Sarilumab(사릴루맙, 제품명: 케브자라 주, Kevzara[®])이 소개되었다.

Baricitinib은 염증 촉진성 사이토카인(pro-inflammatory)의 신호전달과정에서 JAK family 인 JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase(TyK)2 등 4가지 인산화효소의 작용 중 JAK1, JAK2만 선택적으로 억제하여 핵 내로 이동(translocation)을 차단한다. 반면 기존의 tofacitinib(제품명: 젤잔즈 정, Xeljanz[®])은 이들 4가지 효소를 모두 억제하는 작용을 가지고 있다. 특히 이들 JAK 억제제들은 기존의 bDMARD와는 달리 경구제로 투약의 편리성이 있고 체내에서 항체가 생성되지 않는 장점을 가지고 있다.

Sarilumab는 완전 인간 IgG 단클론항체이고 기존의 tocilizumab(제품명: 악템라 주, Actemra[®])은 인간화 IgG 단클론항체로 두 약제 모두 가용성 IL-6 수용체(sIL-6R) 또는 세포막 결합된 IL-6 수용체(mIL-6R)에 결합하여 IL-6와 매개된 신호전달을 차단한다. IL-6는 T 세포, B 세포, 단핵구 및 섬유아세포(fibroblast)에 의해 생성되는 다면발현성(pleiotropic) 염증 촉진성 사이토카인으로 특히 류마티스관절염의 염증 과정에서 관절 내 활막과 내피세포에서 생성된다.

이 두 신약은 ‘메토트렉세이트(MTX)를 포함한 하나 이상의 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스관절염의 치료’에 승인되어 류마티스관절염 환자의 약제 선택의 폭이 다양해질 것으로 기대할 수 있다.

류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis, RA)

▣ 정의

류마티스관절염(RA)은 몇 가지 유전자, 환경적 요인, 면역학적인 요인 등이 서로 연관되어 다양한 임상 양상을 일으키는 자가면역질환이다. 특히 한 가지가 아닌 여러 유전자가 관여하는 복잡한 유전자 질환이라 할 수 있다. 이는 RA이 잘 일어나는 가족력이 보고되고 있고 일란성 쌍생아의 일치율이 이란성 쌍생아 보다 높고 특정 유전자의 검출 빈도가 정상 대조군에 비하여 환자군에서 유의하게 높으며 유병률이 낮은 지역에서 높은 지역으로 이주하여도 여전히 유병률이 낮은 연구 결과들이 알려지고 있기 때문이다.

또한 RA은 관절을 침범하는 만성 전신성 염증성 질환으로 병리학적으로 활막(synovium)의 비후 및 염증 세포 침윤과 이로 인한 관절의 파괴를 특징으로 한다. 초기에는 면역반응에 의해 T 세포가 활성화되고 이로 인해 염증반응이 시작되는 것으로 알려졌지만 질환이 진행되어 말기로 갈수록 T 세포의 영향력은 감소하고 활막세포(synoviocyte)의 비정상적 증식 및 활성화로 인해 나타나는 연골파괴 분해효소 및 골 파괴인자의 활성화로 인해 관절 파괴가 지속적으로 나타나게 된다.

활막에 존재하는 세포는 림프구를 비롯하여, 대식세포, 단핵구, 섬유모세포, 중성구, NK세포, 비만세포 등 매우 다양하다. RA의 발생은 이런 다양한 세포와 염증 촉진성 사이토카인(TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 등)의 상호 작용에 의해 복잡하게 일어나고 이것이 RA의 다양한 증상과 관련이 있다.

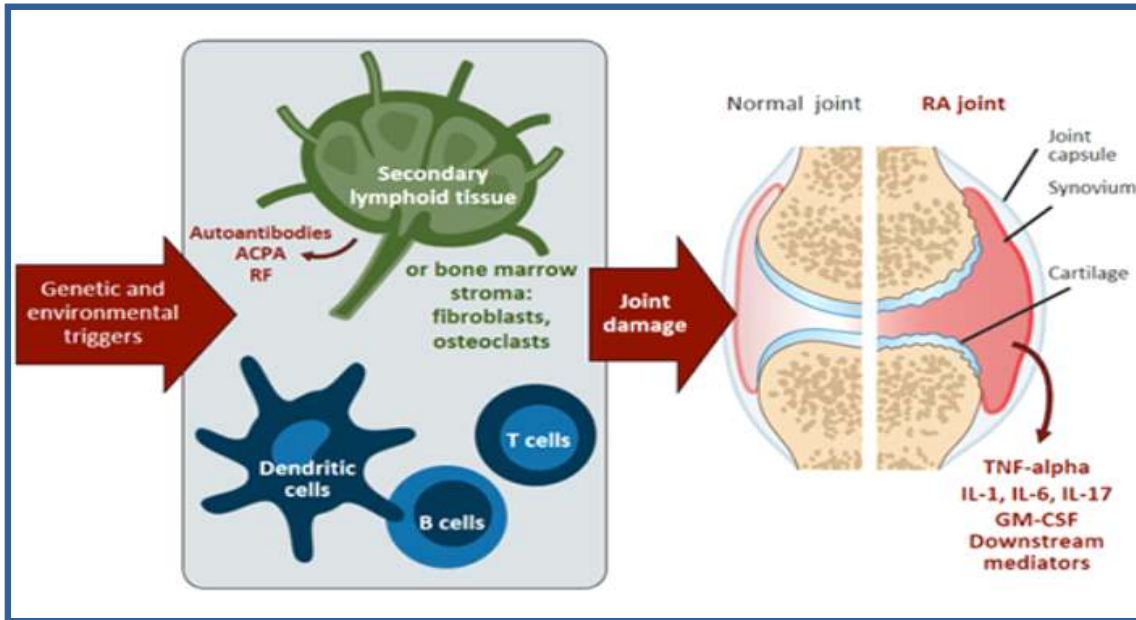


그림 1. RA Pathophysiology(출처: www.medscape.org)

RA은 손가락, 발가락, 손목 등 말초 관절의 활막에 염증 및 면역세포의 침윤, 신생혈관의 생성 등 활막염(synovitis)이 발생하고, 관절 연골의 파괴 및 뼈 손상이 진행되어 관절의 기능 손상과 변형이 나타난다. 관절 증상 외에도 장기 침범(폐, 신장, 심장), 골다공증, 혈관염 등을 동반하기도 한다.

RA은 전형적으로 여러 관절에 통증, 강직, 종창 등의 증상이 수 주에 걸쳐 서서히 나타난다. 약 2/3의 환자에서는 피로감, 식욕 부진, 전신 쇠약감, 모호한 근골격계 증상이 선행하며 이어 활막염이 발생한다. 이런 증상은 수 주에서 수 개월에 걸쳐 나타난다.

특히 조조강직(morning stiffness)은 아침에 일어나서 관절이 뻣뻣해 움직이기 힘들다가 운동을 계속하면 뻣뻣함이 호전되는 현상을 말하며 활동성 RA의 흔한 증상이다. 조조강직은 RA 뿐만 아니라 다른 염증성 관절염에서 모두 나타나는 증상이지만 한 시간 이상 지속되는 경우는 RA 이외에는 드물다.

RA은 치료함에도 충분히 반응하지 않은 환자의 경우 10~20년 이내에 심각한 관절 운동장애가 오고 방사선학적 골 파괴가 환자의 70% 이상에서 질병 발생 2년 이내에 나타나며 관절 손상이 첫 1년에 가장 급격히 진행되므로 조기 진단 및 조기의 적극적인 치료가 중요하다. 따라서 RA 치료의 궁극적인 목표는 염증을 조절하여 통증을 감소시키고 관절 손상을 예방하거나 지연시키며 관절 기능을 최대한 유지함으로써 삶의 질을 향상시키는 데 있다.

▣ 류마티스관절염의 병리학적 원인

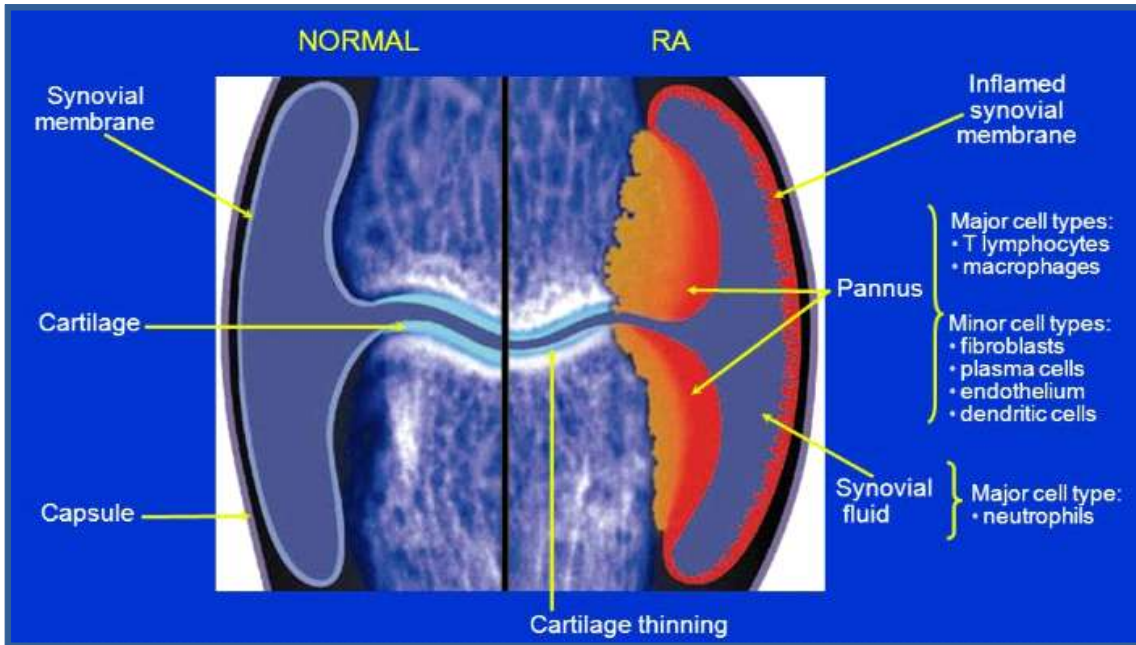


그림 2. Synovitis and Joint Destruction(출처: Ann Rev Immunol, 1998)

■ 활막염(Synovitis)

활막염은 RA이 활막의 염증에 기인하기 때문에 가장 중심적인 병리 소견이 된다. 정상적인 활막은 1~2층의 얇은 활막세포로 덮여있는 조직인데 비해 RA의 활막은 활막세포의 증식, 염증세포의 침윤, 신생혈관의 생성(angiogenesis), 세포 표면의 유착 물질(adhesion molecule)의 발현 증가 및 다양한 사이토카인과 단백질 분해 또는 분해 억제 물질의 발현 등이 가장 뚜렷이 관찰되는 변화이다.

활막에 침윤한 염증 세포들은 대개 단핵구들로서 T 세포, B 세포, 대식세포 및 형질세포(plasma cell) 등의 세포로 이루어져 있다. 활막에서 신생혈관은 계속 증식하여 절대적인 혈관의 수는 증가되어 있지만 조직 증식이 혈관 증식보다 활발하기 때문에 국소 저산소증이 나타나고 혈관 생성이 더욱 촉진된다.

이러한 염증성 활막은 현저한 저산소증을 동반하며, 관절 운동 등에 의한 관절 내의 산소 분압의 변화는 저산소증재관류의 순환을 초래한다. 이들에 의해 생성된 산화반응의 대사물질과 생화학적 변화는 대부분의 염증성 질환의 병인에 중요한 역할을 하며, RA에서도 관절의 구성 성분인 결합조직 등에 직접적으로 산화적 손상(oxidative damage)을 주고 면역성 염증반응에 관련된 다양한 단백질의 유전자 발현에 영향을 주어 염증반응에 관련된다.

특히 염증 전구물질, 주요 구조적합체의 항원과 유착 분자의 발현을 증가시키며 vascular endothelial

growth factor(VEGF)의 증가를 통해 신생혈관 생성에 관여하고, 기질금속단백분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)의 발현을 증가시켜 관절 연골과 주위 조직의 파괴에 관련하는 것으로 알려져 있다.

따라서 활막 혈관의 내피세포는 고내피 세정맥(high endothelial venule) 형태로 형질 변환(transformation)되어 백혈구의 유입을 증진시키며 침윤한 세포들과 어울려 림프 소절(lymphoid follicle)과 유사한 조직 구조를 만들기도 한다.

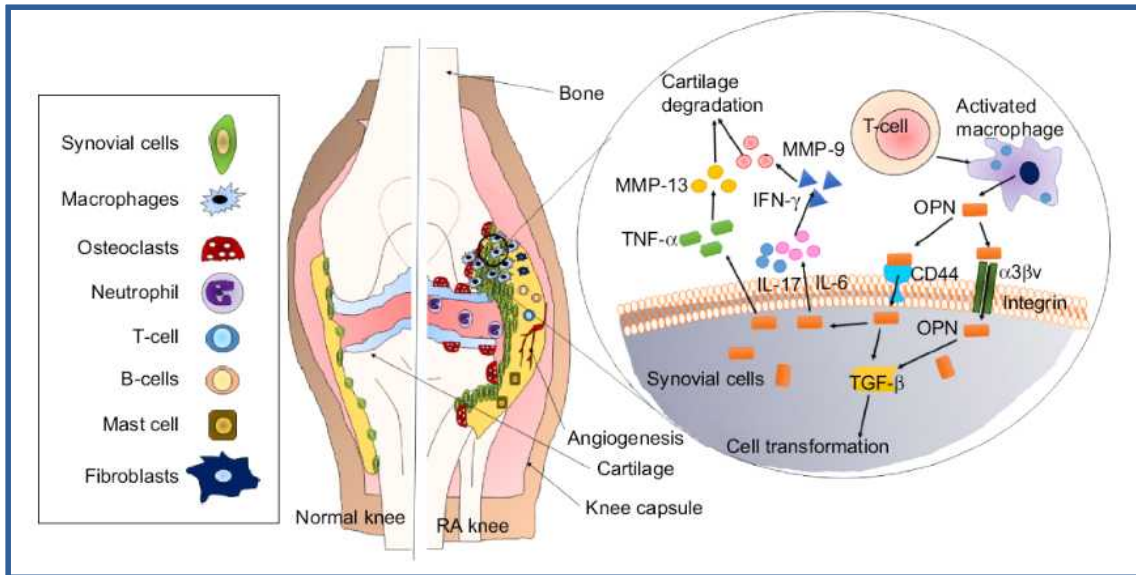


그림 3. Synovitis(출처: www.dovepress.com)

■ 파누스(Pannus)

활막세포의 증식과 침윤한 염증세포로 인해 두꺼워진 활막 중 일부는 인접하는 연골과 골로 침습하는 성질을 갖게 되는데, 이는 RA과 다른 염증성 관절염을 구분하는데 가장 큰 특징이 된다. RA의 특징인 “Pannus”는 주변 조직을 파괴하는 활막조직 덩어리로 이에 의해 국소적으로 파괴된 골은 흔히 방사선학적 검사에서 특징적인 가장자리 미란(marginal erosion)으로 나타난다.

RA에서 염증성 활막은 지속적으로 증식하여 pannus를 형성하는데 특히 pannus의 활막 섬유모세포는 관절 연골에 유착하고 파괴성 성장(invasive growth)을 하는 종양조직과 유사한 특성을 갖고 있으며 관절의 파괴에 관여하는 것으로 알려져 있다.

■ 연골 및 골 파괴(Cartilage and bone degradation)

RA의 연골과 골의 파괴는 주로 활막 내 세포들에서 만들어지는 단백질분해효소와 기질 내로 파괴되는

pannus의 침투로부터 시작된다. RA 환자의 활막 섬유모세포는 MMP, cathepsin 등에 의해 연골 파괴가 증가되는 것으로 알려져 있다.

한편 골 미란의 경우에는 RANK(receptor activator of nuclear factor kB)와 RANK ligand(RANKL)가 중요한 역할을 하는데, T 세포와 활막세포에서 발현되는 RANKL과 파골 세포의 RANK가 상호작용하면서 파골세포로의 분화가 촉진된다. RANKL의 가용성 유혹 수용체(soluble decoy receptor)인 osteoprotegerin(OPG)은 골 흡수와 파골세포의 기능을 억제한다. 즉 OPG와 RANKL의 불균형은 결국 파골 세포에 의한 골 파괴를 일으키게 한다. 그러나 OPG는 염증이나 연골 손상에는 큰 영향을 미치지 않는다.

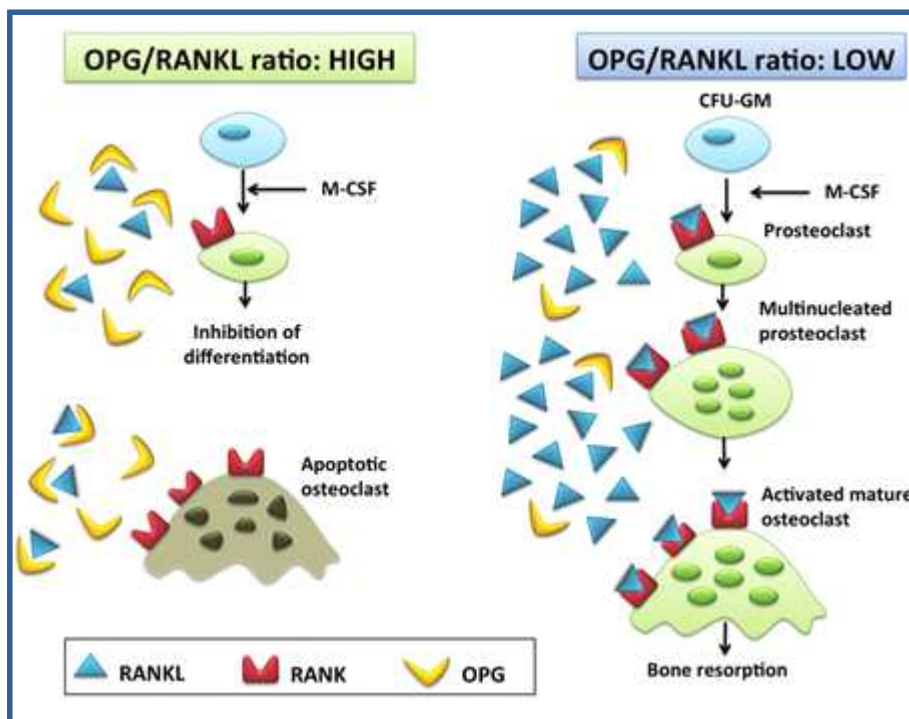


그림 4. OPG/RANKL Ratio(출처: www.researchgate.net)

▣ 류마티스관절염의 면역학적 원인

현재 면역학적 원인으로 B 세포, T 세포 및 여러 사이토카인들이 중요한 병인으로 알려져 있다. 즉 대부분 염증이 있는 활막에 활성화된 B 세포와 T 세포가 존재하고, 관절 파괴와 관련해서는 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 등 염증 촉진성 사이토카인들이 파골세포 활성화를 일으키고 RANKL의 활성화와 함께 골 파괴를 일으킨다는 점이다.

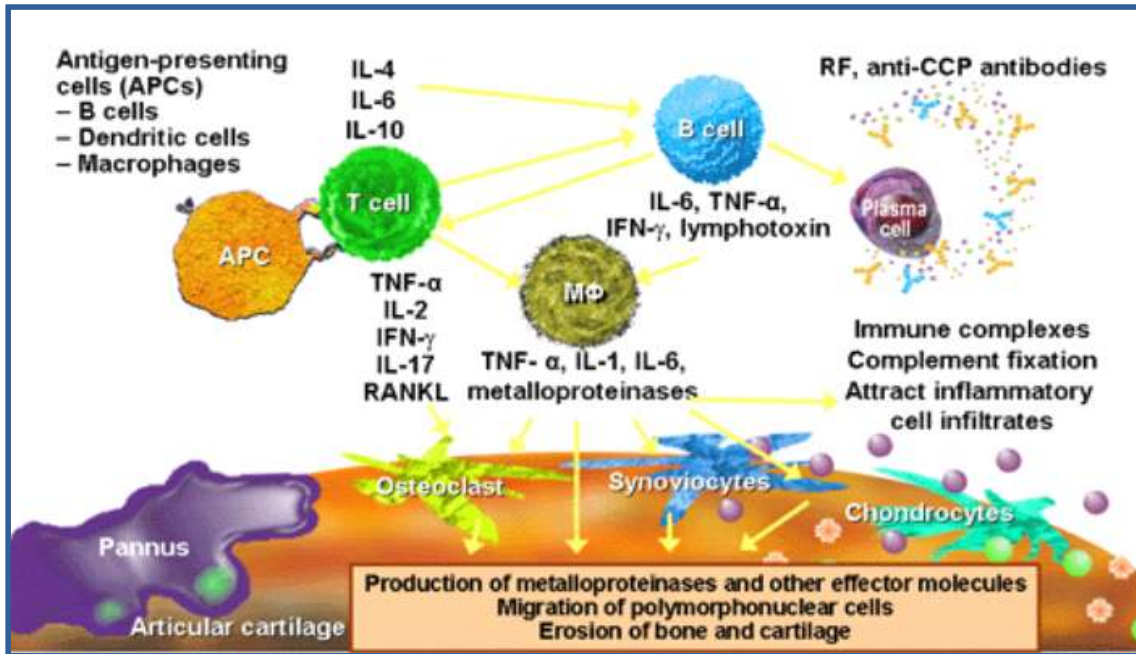


그림 5. Inflammation and Pathogenesis of RA(출처: www.medscape.com)

RA에서 관절의 염증 기전은 활막염증 내부에서는 여러 다른 면역세포들이 서로 상호작용을 하면서 존재하고 있다. 항원제시세포(Antigen presenting cell)가 T 세포 수용체(T-cell receptor, TCR)와 MHC의 상호작용에 의해 T 세포와 신호전달을 하면 T 세포 활성화가 일어나는데 이때 CD28-B7 수용체 집단(CD80/86)을 통한 공동자극신호(co-stimulatory signal)들이 꼭 필요하다.

B 세포는 항원제시세포의 능력과 항체 생성 기능을 모두 가지고 있다. T 세포로부터의 신호와 면역복합체로 인해 활성화된 대식세포는 TNF, IL-1, IL-6, IL-17 등과 같은 여러 가지 염증 촉진성 사이토카인들을 형성하게 되고 결국 세포 유착 분자들과 다른 사이토카인의 발현을 증가시킨다. 이때 활성화된 T 세포는 T-helper 17(Th-17) 세포와 같은 표현형을 나타낸다.

Th-17 세포는 IL-6 자극에 의존하고 IL-17을 생성한다. IL-17은 사이토카인 생성을 유도하고 MMP 같은 효소 발생과 연골 파괴 등이 일어나고 그 결과 골 파괴에 관련된 사이토카인인 TNF-α, IL-1 등이 증가하여 RANKL 등의 발현이 증가되어 골 파괴의 결과를 초래한다.

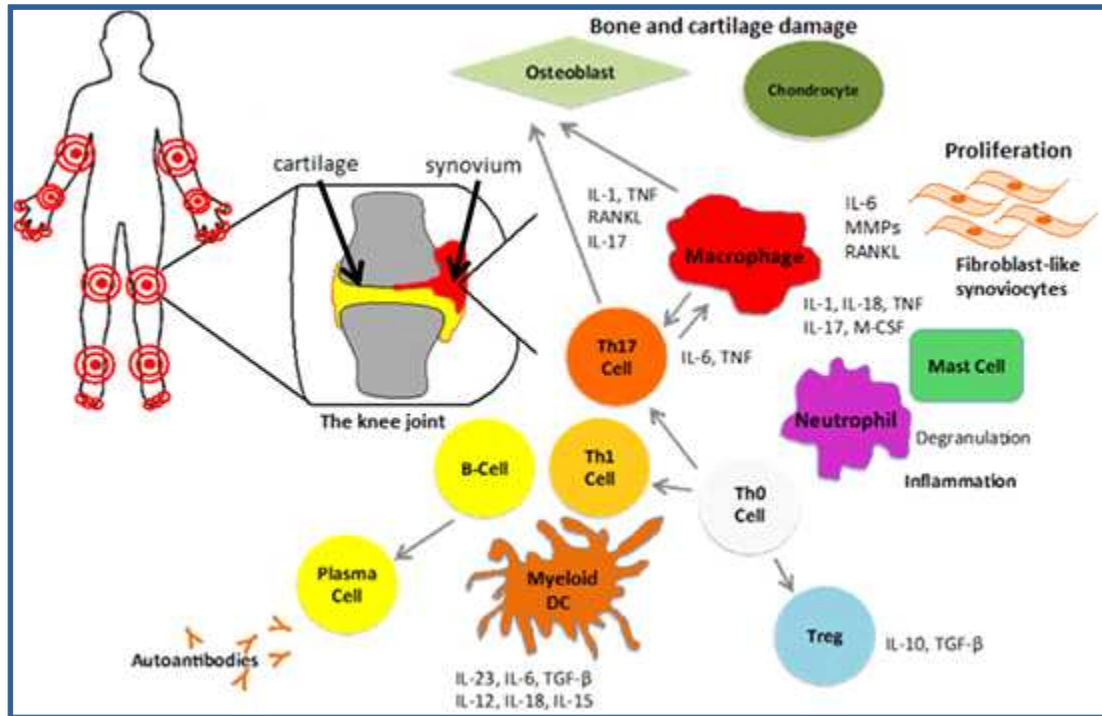


그림 6. Cytokines in RA (www.immunology.org)

■ B 세포

B 세포(형질세포)는 류마티스 인자나 항CCP항체와 같은 자기항체(autoantibodies)를 생성하고 자체적으로 다양한 염증 촉진성 사이토카인을 분비하며 HLA-Class II molecule을 통하여 T 세포를 활성화시키는 항원 제시세포의 기능도 가지고 있다. RA 환자의 활막에는 일정 부분의 B 세포가 존재하며 RA의 활성화 및 진행에 중요한 역할을 한다.

B 세포(CD 20)를 선택적으로 제거하는 키메릭 단클론항체(anti-CD20 chimeric monoclonal antibody)인 rituximab(제품명: 맵테라 주)이 RA의 치료에 매우 효과적인 사실이 알려지면서부터 항원제시세포로서의 B 세포의 역할에 대해 새롭게 인식되었다.

■ T 세포

RA 환자의 활막 내에는 많은 활성화된 T 세포가 단핵구, 대식세포, B 세포, 활막세포 및 파골세포의 활성화에 관여하여 관절염의 진행에 관여하는 조정자의 역할을 하고 있다. B 세포 역할이 알려진 후 류마티스 활막에 T 세포의 침윤이 뚜렷함을 관찰되면서 T 세포가 RA 발생에 중요한 역할을 할 것으로 알게 되었다. 즉 T 세포는 활막의 하층(sublining layer)을 침윤하는 염증세포 중 많은 부분을 차지하는 면역세포로서 RA

초기에 T 세포의 활성화와 활막으로의 이동이 증가된다.

하지만 활막에 침윤한 T 세포의 증식이 매우 제한되어 있고 대부분 T 세포보다는 대식세포가 많이 차지하므로 T 세포가 직접적으로 활막염의 시작과 유지에 어떤 역할을 하는지는 확실하지 않았다. 최근 RA 초기에 유입된 T 세포들의 대다수가 IL-17을 분비한다는 것이 밝혀지면서 IL-17을 분비하는 T 세포군이 새롭게 인식되고 있다.

T 세포가 활성화되기 위해 필요한 부속 분자(accessory molecule) 중 가장 대표적인 것이 CD28-CD80/CD86의 관계이다. CTLA-4는 활성화 T 세포에서 발현되고 CD28에 비해 CD80에 대한 친화력이 월등하게 강하여 CD28-CD80/CD86 interaction을 차단하는 작용을 한다.

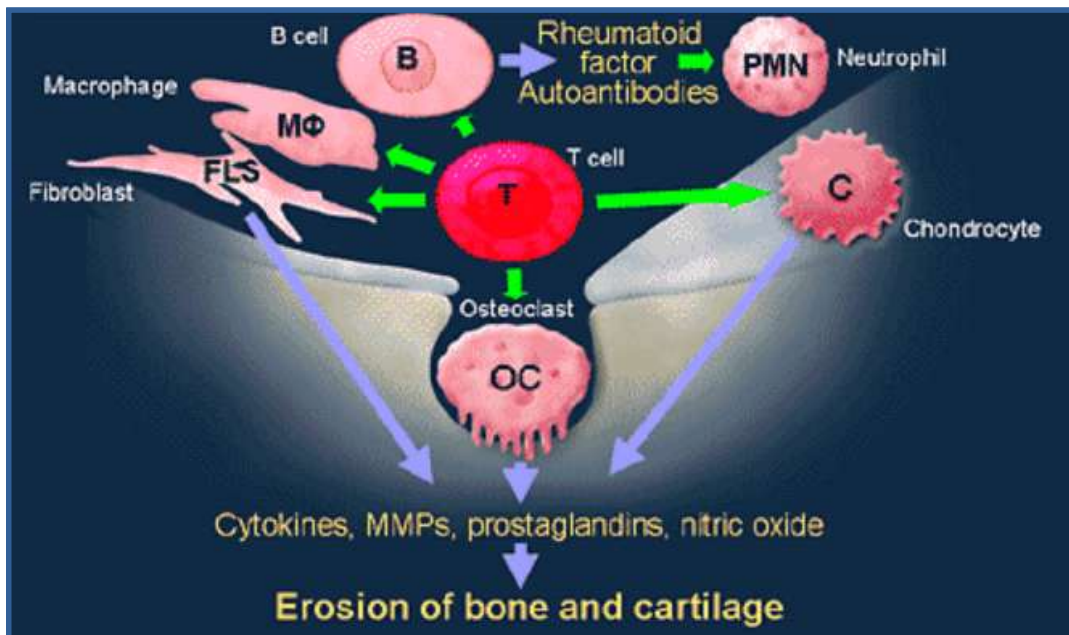


그림 7. T-Cells and B-Cells in RA Pathogenesis(출처: www.medscape.com)

■ 사이토카인(Cytokines)

RA의 병태생리에는 다양하고 복잡한 사이토카인 네트워크(network)가 작용한다. 크게 보면 RA은 염증 촉진성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)과 항염증성 사이토카인(anti-inflammatory cytokine)의 항상성(homeostasis)이 깨져 염증이 조장되는 방향으로 기울어진 상태라고 할 수 있다. 즉 RA에서 다양한 사이토카인은 활막염을 일으키는데 매우 중요한 역할을 하는데 활막 조직으로 면역세포의 침윤·활성화·생존에 관여하고 기질 퇴행(matrix degeneration)과 같은 조직 반응(tissue response)에도 관여한다.

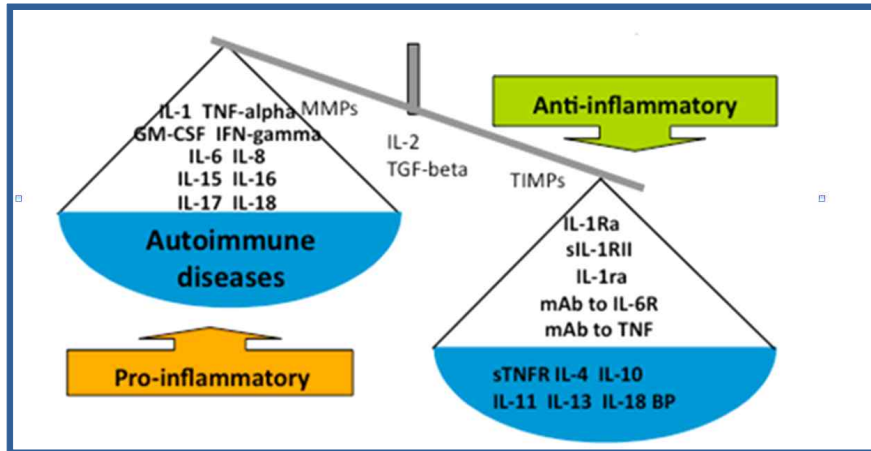


그림 8. Cytokines Dysequilibrium in Rheumatoid Synovitis(출처: www.medscape.com)

1. TNF- α (Tumor necrosis factor- α , 종양괴사인자)

RA의 활막에서 발현되는 사이토카인은 주로 대식세포와 활막세포로부터 분비되어 주변의 염증세포들을 활성화·유입시키고 활막세포의 증식을 촉진하여 활막염을 항진·지속시킨다. 활막에서 발현되는 여러 가지 사이토카인 중 대식세포에서 생산되는 TNF- α 와 IL-1은 상위(upstream) 사이토카인으로서 IL-6, GM-CSF, IL-8, 각종 케모카인(chemokine) 및 단백 분해효소와 같은 하위(downstream) 염증 매개물의 생성을 유발하여 염증을 증폭시키고 활막세포의 증식을 항진시켜 관절의 손상을 일으킨다. 현재 사용중인 TNF- α 억제제들은 RA에 높은 효과를 나타낸은 사이토카인이 염증 지속과 활막 증식에 중요한 역할을 함을 의미한다.

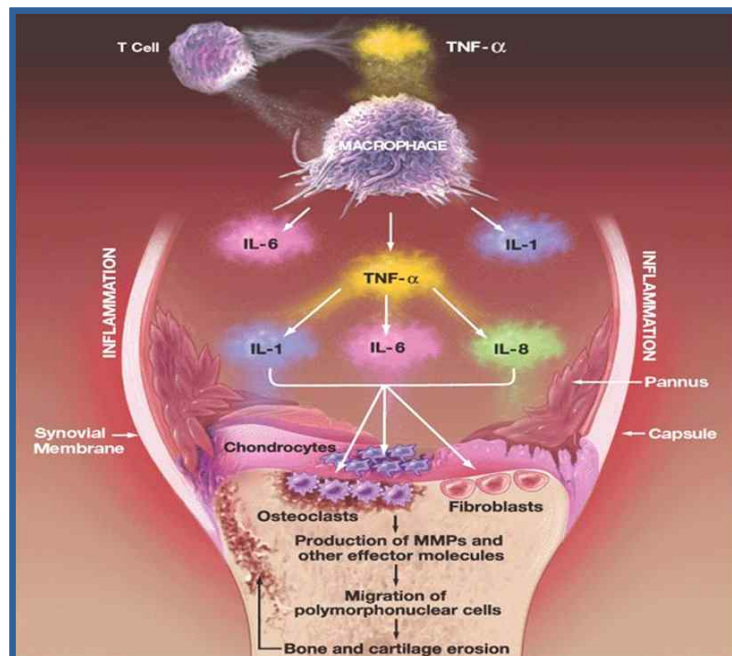


그림 9. TNF- α (출처: www.google.com)

2. IL-6

IL-6는 인체 내의 다양한 세포들에 의해 생성되며 그 생물학적 작용도 광범위 하다. 또한 IL-6는 류마티스 활막조직과 활막액에서 발현이 증가되어 있는 사이토카인 중 하나이다. IL-6의 염증 촉진 작용은 T 세포의 증식과 활성화 및 B 세포의 분화를 통해 일어나며, 조혈모세포의 분화와 증식을 일으키고 파골세포를 활성화시킨다.

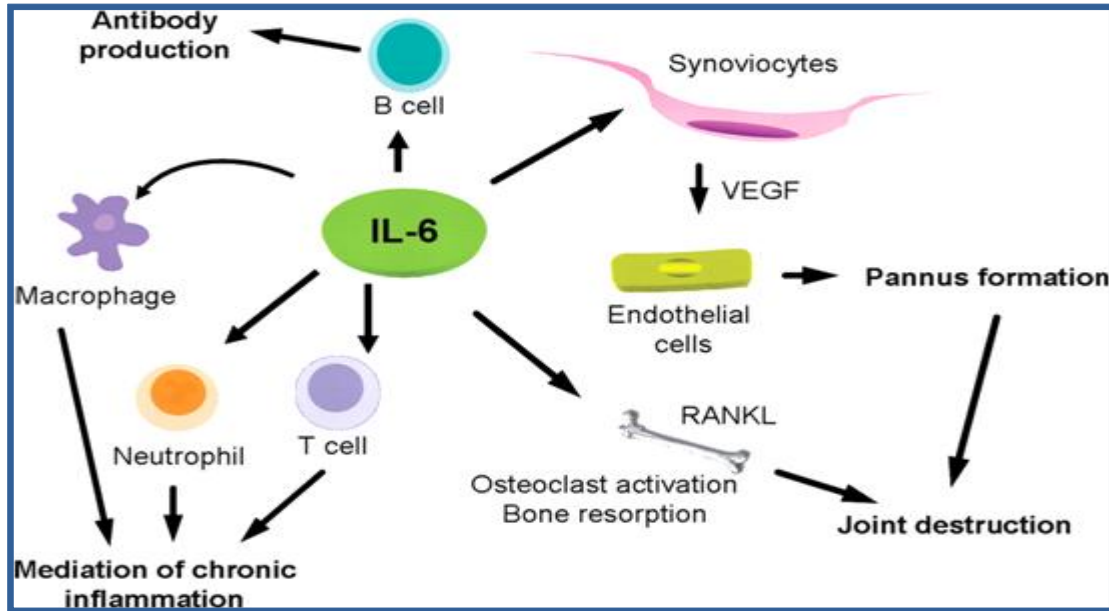


그림 10. IL-6(출처: www.researchgate.net)

혈청이나 활막액 내 IL-6 수치와 양은 RA의 질병 활성도를 반영하는 혈소판 증가증, 감마글로불린 증가증, CRP 수치와 ESR의 상승과 관련이 있고, 골수의 IL-6의 수치는 전신적인 골 감소증과 관절 주변의 골 감소증과 관련이 있다.

3. IL-17

IL-17은 관절 내 세포들(대식세포, 활막세포, 연골세포)로부터 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, 단백분해효소 등의 분비를 유도하여 염증반응을 향진시키고 RANKL 발현을 촉진하여 파골세포의 분화를 유도한다. 또한 급성 관절염을 만성화시키며 기존의 사이토카인(TNF- α , IL-1)과 상승작용을 통하여 염증반응을 더욱 악화시키는 역할을 한다.

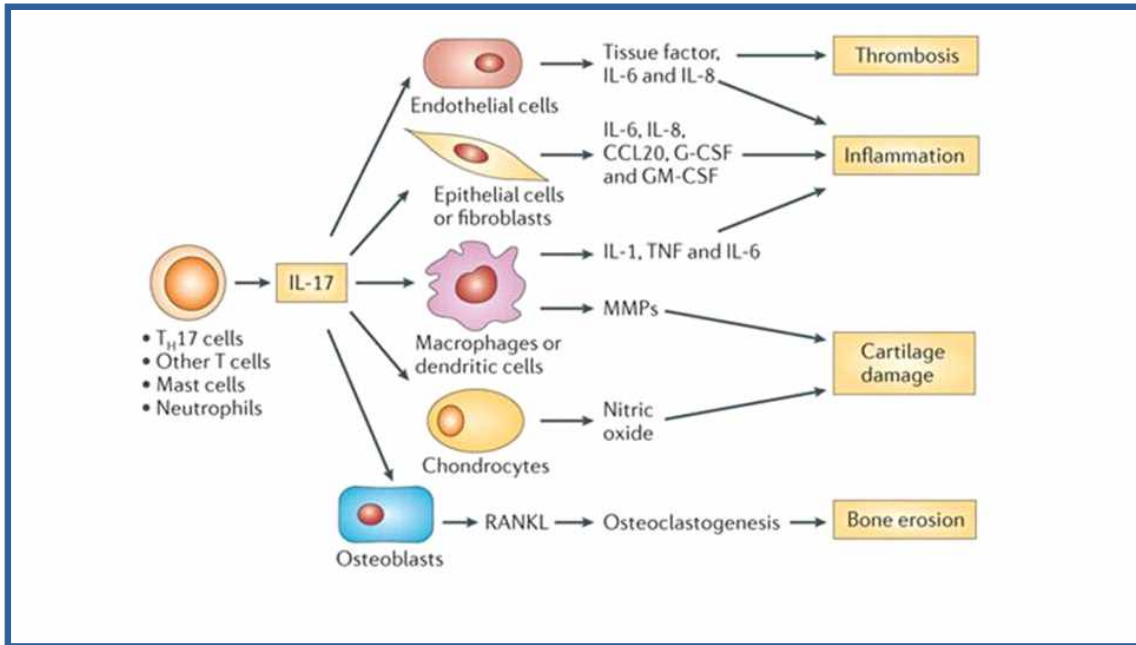


그림 11. IL-17 in RA(출처: www.fisiogenomica.es)

■ 세포 내 신호전달체계(Intracellular signal transduction system)

세포 외 사이토카인, 성장인자, 호르몬 등은 각각의 수용체와 결합한 후 세포 내 신호전달 과정을 통해 고유의 작용을 나타낸다. 세포 내 신호전달과정은 사이토카인이 수용체와 결합하면서 일련의 kinase가 cascade(연쇄반응)로 활성화되고 이 후 전사인자(transcription factor)가 활성화되어 표적 유전자(target gene)가 암호화되어 있는 펩타이드 합성(peptide synthesis)을 증가시키거나 감소시키는 방향으로 영향을 나타내게 된다.

전체 인간 단백질(human protein)의 약 30%는 kinase activity에 따라 작용이 조절되며 human kinome에는 518개의 human protein kinases가 존재하는데 그 중 tyrosine-specific protein kinase가 90종에 달한다. Tyrosine-specific protein kinase는 receptor tyrosine kinase(RTKs)인 PDGFR(platelet-derived growth factor receptor), EGFR(epidermal growth factor receptor), VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)과 receptor associated tyrosine kinase인 JAK(Janus kinase), SYK(spleen tyrosine kinase), BTK(Bruton's tyrosine kinase) 등으로 나눌 수 있다.

RA 치료제 개발을 위한 목표로 주목 받고 있는 kinase로는 JAK를 비롯하여 MAPK, SYK, PI3K, NFκB, BTK 등이 있고, JAK-STAT pathway는 RA 치료제 개발에 있어서 매우 중요한 표적이 된다.

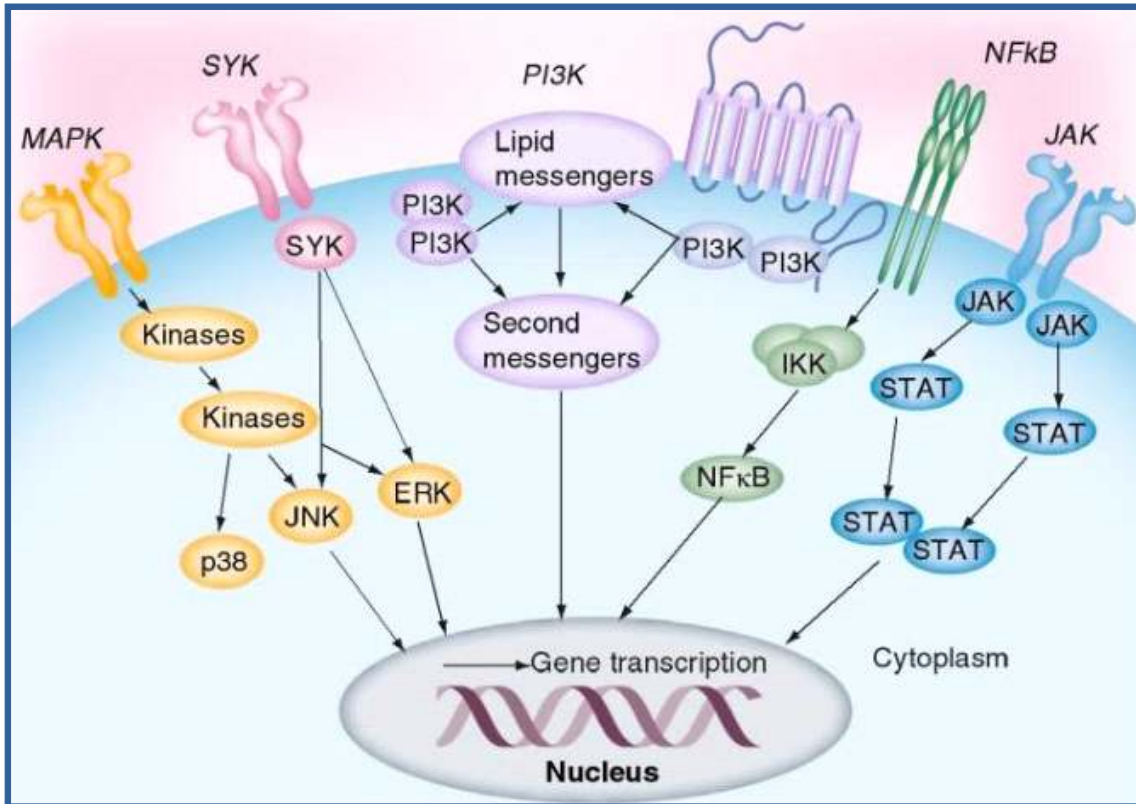


그림 12. Kinase as Therapeutic Targets in RA(출처: www.medscape.org)

• JAK-STAT pathway

JAK-STAT pathway를 이용하는 사이토카인에는 40여종이 있으며 class I/II 사이토카인과 성장인자들이 주로 이 경로를 이용한다. JAK family에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 4종류의 tyrosine kinase가 있고 이들은 적어도 2개 이상씩 짝을 이루어 작용을 나타낸다.

염증 촉진성 사이토카인은 세포막 수용체와 결합하여 세포 내로 유입되어 JAK-STAT pathway를 통해 핵 내로 이동되면서 표적 유전자의 전사를 조절하게 된다. 즉 사이토카인은 세포막 수용체와 결합하여 교차 결합에 의해 수용체의 중합체(polymerization)를 형성한다. 다음, 수용체와 결합해 있던 JAK가 자가 인산화(auto-phosphorylation)되고 STAT가 활성화된 JAK에 의해 인산화되며 인산화된 STAT이 수용체에서 떨어져 나오면서 이합체(dimer)를 이루어 핵 내로 이동된다. STAT 이합체는 표적 유전자의 전사를 조절하게 된다. 이러한 JAK 신호전달을 억제하는 음성되먹이 기전(feedback mechanism)도 존재하는데, 이에는 tyrosine phosphatases, suppressors of cytokine signaling(SOCS), protein inhibitors of activated stats(PIAS) 등이 있다.

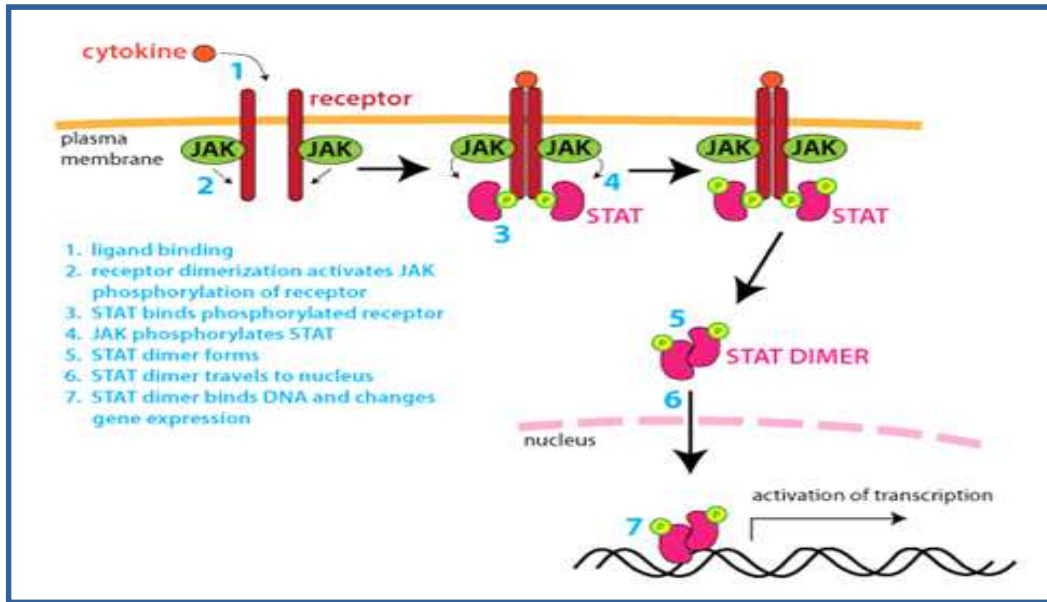


그림 13. JAK-STAT Signaling(출처: www. washington.edu)

▣ 류마티스관절염의 임상 경과

RA의 증상 중 피로감은 흔한 임상 경과 중 하나이다. 피로감은 염증 촉진성 사이토카인 특히 IL-1, IL-6 등의 직접적인 작용에 의한 생리적 상태라고 알려졌다. 대뇌의 내피세포에 사이토카인 수용체가 존재하고 프로스타글란딘 신호체계를 사용하여 대뇌의 중추에 작용한다. 따라서 사이토카인 억제제의 가장 초기의 긍정적인 치료 효과는 피로감이 감소해지는 것이다.

다음, 방사선허적으로 골 미란과 관절 간격 감소로 나타나는 골과 연골 파괴는 RA 초기에 나타나는 중요한 임상 경과이다. 이는 염증과 부분적으로 관련이 있지만 골 파괴와 연골 파괴의 기전은 서로 다르다.

연골 파괴는 염증 촉진성 사이토카인(TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 등)들이 활막 섬유아세포와 대식세포로부터 기질금속분해효소(MMP)들의 분비를 촉진시키면서 일어난다. 이러한 기질금속분해효소는 연골의 세포 외 기질내에 있는 모든 중요 구조 단백을 파괴시킬 수 있는데 RA에는 주로 MMP1, MMP3가 중요한 역할을 한다. 또한 OPG와 RANKL의 불균형은 파골세포에 의한 골 파괴를 일으키게 한다.

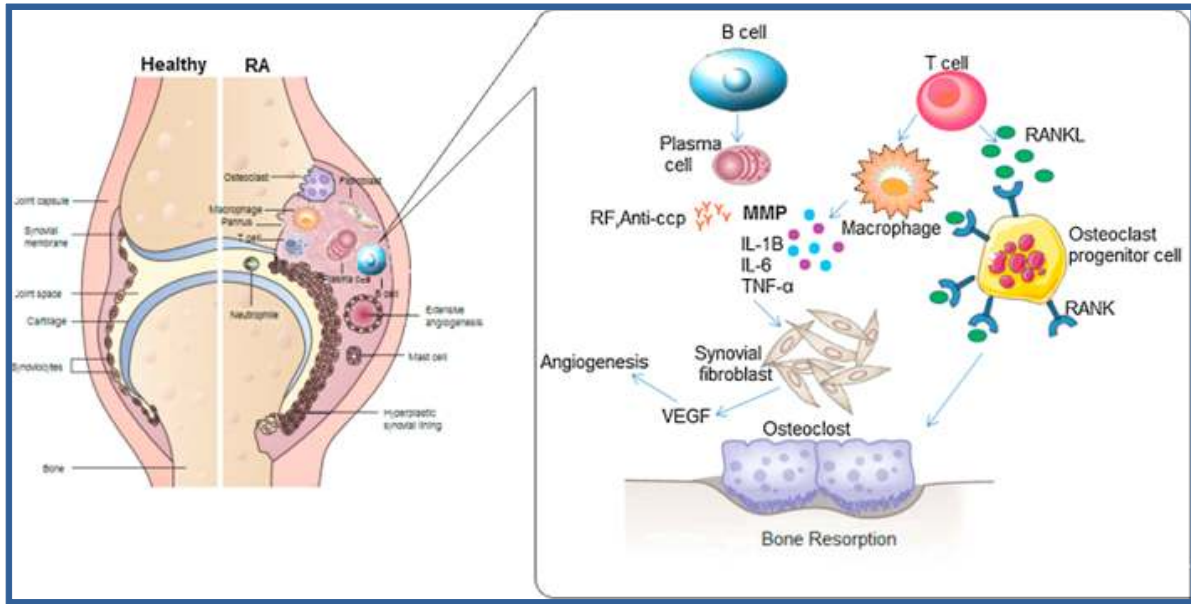


그림 14. Bone Erosion in RA(출처: www.sciencedirect.com)

RA는 부분적인 골 미란과 관절 주위 뿐만 아니라 전반적인 골 감소를 초래한다. 이 중 골 미란은 RANKL 자극에 의한 파골세포의 활성화, 활성화된 T 세포의 파골세포에 대한 직접적인 작용 및 호르몬 섬유아세포의 pannus 조직에서의 활성화에 의해 발생한다.

▣ 류마티스관절염의 증상

■ 류마티스 관절(Rheumatoid Joints)

RA에 의한 관절 침범은 인체의 모든 관절에 모두 해당되지만 특징적으로 손과 발의 관절 중 근위관절(proximal interphalangeal joint, PIP)과 중수지관절(손허리손가락관절, metacarpophalangeal joint, MCP), 원위관절(distal interphalangeal joint, DIP), 손목관절(wrist), 중족지관절(발허리발가락관절, metatarsophalangeal joint, MTP)을 침범하여 관절의 종창과 통증을 일으킨다. 발병 후 만성적 경과를 거치며 치료되지 않았을 경우 염증으로 인한 관절의 변형과 파괴로 관절 기능의 영구적 손실을 가져오기 때문에 신속한 진단과 적절한 치료가 필수적이다.

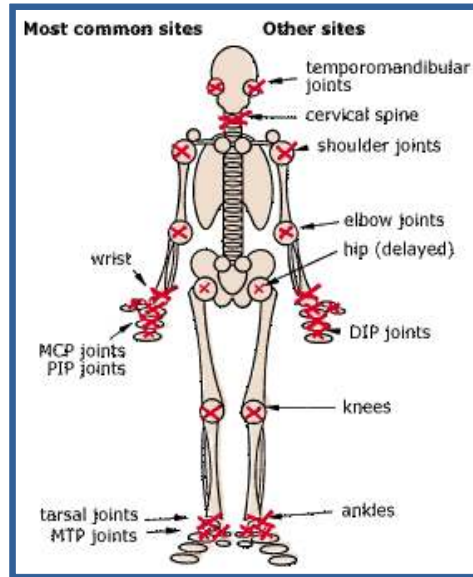


그림 15. Rheumatoid Joints(출처: www.nationwidepharmacies.co.uk)

■ 관절 증상

관절 증상은 주로 근위지관절(PIP), 중수지관절(MCP) 및 손목 관절에서 나타나지만 질병 후기에는 원위지관절(DIP)에도 드물게 나타난다. 관절염이 진행되면 가장 흔한 변형으로 중수지관절에서의 척골편위(ulnar deviation)가 발생할 수 있다. 그 외에 근위지관절의 과신전(hyperextension)과 이를 보상을 위한 원위지관절의 굽힘(flexion)에 의한 “백조목 변형(Swan neck deformity)” 및 근위지관절의 굴곡 변형과 원위지관절의 과신전에 의한 “단추구멍 변형(Boutonniere deformity)”이 나타날 수 있다. 또한 건초염 혹은 건막의 결절에 의한 방아쇠손가락(trigger finger)이 유발될 수도 있고 심한 경우에는 건파열이 생기며 4번째 5번째 수지의 신전부에 가장 호발한다. 이는 손바닥의 건초염에 동반되는 손목굴증후군(carpal tunnel syndrome)은 단순한 수지의 활막염과 감별이 필요하다.

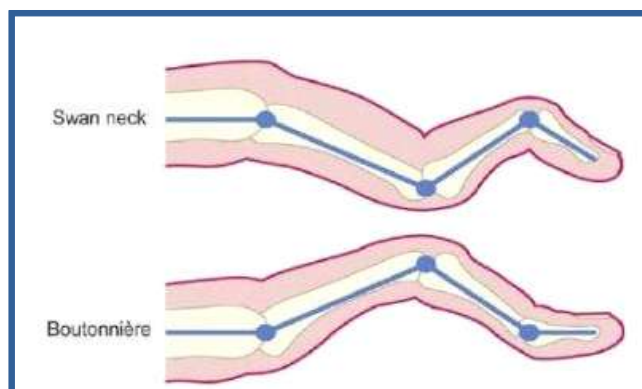


그림 16. Swan Neck Deformity and Boutonniere Deformity

발목과 족부에서는 중족지관절이 가장 호발부위이며 족부의 가장 흔한 기형을 초래하는 원인이 된다. 중족지관절의 골미란으로 인해 '망치족(hammer toe 혹은 cock-up)' 기형이 생기고 엄지발가락 외반(hallux valgus) 등의 변형도 나타날 수 있다.

■ 관절 외 증상

관절 외 증상은 주로 류마티스 인자가 양성인 환자로서 장기간 심한 경과를 취하는 경우에 잘 관찰되며 피로감, 발열, 체중 감소 등의 비특이적인 전신증상(constitutional symptom)부터 특정 장기 침범 또는 심한 다발성 장기 침범까지 다양하게 나타날 수 있다. 이러한 관절 외 증상들 중 특히 혈관염과 폐질환은 나쁜 예후와 연관될 수 있다.

1. 류마티스 결절(Rheumatoid nodule)

류마티스 결절은 RA의 특유의 증상으로 RA 환자의 약 20~30%에서 나타나고 특히 혈청 양성(seropositive)성 환자에서 대부분 나타는 증상이다. 이는 관절 주위 구조(periarticular structure), 신전근 표면(extensor surface) 또는 기계적 압력을 받는 부위에서 흔히 발견되며 팔꿈치 점액낭(olecranon bursa), 근위 부척골(proximal ulna), 아킬레스건(Achilles tendon)이 호발부위이다.

2. 신경계 질환

신경계 질환은 RA 환자의 약 10%에서 나타나는데 경추 부위의 활액막염 병변에 의한 압박성 중추신경 이상 이외에는 중추신경계의 이상보다 말초신경증이 주로 나타난다.

3. 근골격계 질환

근골격계 질환은 단순히 근육을 사용하지 않아 초래된 근위축의 경우로 염증성 근육염(myositis)이나 약물 사용과 관련된 근육염이 드물게 발생할 수 있다. 장기적인 RA을 앓고 있는 환자에서 전신적인 골다공증이 자주 심각한 병적 골절을 일으킨다.

4. 안질환

근골격계 질환은 단순히 근육을 사용하지 않아 초래된 근위축의 경우로 염증성 근육염(myositis)이나

약물 사용과 관련된 근육염이 드물게 발생할 수 있다. 장기적인 RA을 앓고 있는 환자에서 전신적인 골다공증이 자주 심각한 병적 골절을 일으킨다.

5. 혈액계 질환

혈액계 질환은 RA이 심할수록 심하게 나타나며 특히 빈혈의 정도와 질병의 활성도와 잘 연관되어 있다. 펠티 증후군(Felty syndrome)은 비장종대(splenomegaly) 및 과립 백혈구 감소증을 특징으로 하며 전체 RA 환자의 1%에서만 관찰된다.

6. 심혈관계 질환

심혈관계 질환 중 심낭염(pericarditis)은 5% 정도에서 나타나지만 임상적으로 증세를 나타내지는 않는 것이 일반적이며 류마티스 결절이 판막 또는 내막에 발생하기도 한다. 말초혈관염(peripheral vasculitis)의 가장 흔한 형태는 수지 말단부위에 재발성으로 오는 괴사성 혈관염(necrotizing vasculitis)으로 소동맥에 발생한다.

7. 호흡기계 질환

호흡계 질환 중 RA에 특징적인 폐 소견으로 흉막 삼출 간질성 폐질환(interstitial lung disease) 및 폐 실질내의 결절이 있다. 흉막 삼출에서의 늑막액은 림프구가 많고 단백질의 농도가 높으며 포도당 농도가 낮은 삼출액(exudates)이 특징이다. 때로 공동(cavity)을 형성하여 폐렴, 기관지흉막누공(bronchopleural fistula) 또는 기흉(pneumothorax)이 발생하기도 한다. Caplan 증후군은 광산 먼지에 노출력이 있는 RA 환자에서 발견되는 다발성 폐결절 질환이다.

8. 신장계 질환

RA 환자에서 동반되는 신장 증상과 RA의 인과관계는 규명하기가 쉽지 않으므로 대부분의 신장 증상이 질환 자체에 의한 경과보다는 penicillamine계의 DMARD, NSAID 등 다양한 약제에 의한 경우가 많다. RA 유병기간이 긴 경우에는 질환 자체와 연관되어 나타나는 신장 질환으로서 이차성 유전분증이 잘 알려졌으며 그 동반율이 10~30% 정도에 이른다고 한다. 또한 RA 자체가 혈관염의 형태로 직접 신장을 침범하여 신부전을 유발할 수 있다.

▣ 류마티스관절염의 분류 기준

RA 분류 기준은 2010년 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)/유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR) RA classification criteria에 따라 침범된 작은 관절의 수(A), 혈청 중 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)와 항CCP항체(anti-citrullinated protein antibody, ACPA)검사(B), 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C- 단백반응(C-reactive protein, CRP)(C), 증상의 발생 기간(D) 등을 기준으로 삼아 그 결과에 따라 총 10점 만점에 합이 6점 이상의 점수를 만족하면 RA으로 진단할 수 있다.

표 1. 2010 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류기준

점수기준의 알고리즘: A-D 항목의 최고점들을 합산; '명백한 류마티스 관절염'으로 분류하기 위해서는 6점 이상이 필요함	점수
A. 관절 침범*	
1개의 큰 관절	0
2-10개의 큰 관절	1
1-3개의 작은 관절 (큰 관절 침범과 상관없이)	2
4-10개의 작은 관절 (큰 관절 침범과 상관없이)	3
10개를 초과한 관절 (적어도 1개의 작은 관절을 포함)	5
B. 혈청검사(분류를 위하여 적어도 1개의 검사결과가 필요)	
류마티스 인자 양성인면서 ACPA 양성	0
류마티스 인자 낮은 양성 또는 ACPA 낮은 양성	2
류마티스 인자 높은 양성 또는 ACPA 높은 양성**	3
C. 급성 반응기 물질(적어도 1개의 검사결과가 필요)	
정상 CRP 그리고 정상 ESR	0
비정상 CRP 또는 비정상 ESR	1
D. 증상 지속기간	
6주 미만	0
6주 이상	1
* 이 기준은 새로 발견된 환자를 분류하기 위한 것으로 류마티스 관절염의 전형적인 골미란을 보이면서 2010년 기준에 합당한 과거력이 있는 환자는 류마티스 관절염으로 분류되어야 한다. 오랜 기간 병을 앓은 환자는 현재 질병이 활성화 되지 않았더라도 후향적으로 검토 가능한 자료를 토대로 류마티스 관절염으로 분류해야 한다.	
** 높은 양성은 정상 상한치의 3배를 초과한 경우를 말한다.	

참고>

1. 증상에 따라 다양한 감별진단이 있을 수 있으나, 전신홍반루푸스나 건선관절염, 통풍 등이 포함될 수 있고, 관련된 감별진단을 생각하기 어려울 경우에는 류마티스 전문의에게 의뢰해야 한다.
2. 6점 미만의 환자를 류마티스관절염으로 분류하지는 않으나, 환자의 상태는 재평가해야 하며 시간이 경과하면서 분류기준을 만족시킬 수 있다.

3. 관절의 침범은 부종이 있거나 통증이 있는 관절을 말한다. 원위지절간관절과 첫 번째 수근중수골관절, 첫 번째 중족지절관절은 평가에서 제외한다. 관절의 분류는 위치와 포함된 관절 수에 따라 달라지며, 관절 침범의 형태는 가장 상위 분류로 결정한다.
4. 큰 관절은 어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 발목을 말한다.
5. 작은 관절은 중수지절관절, 근위지절간관절, 두 번째부터 다섯 번째 수근중수골관절, 근위지절간관절, 두 번째에서 다섯 번째 중족지절관절, 엄지지간절간관절, 손목을 말한다.

▣ 혈청 검사 및 급성 반응기 물질

■ 혈청 검사

1. 류마티스 인자(RF)

RA은 류마티스 인자(RF)라는 자가항체(autoantibody)가 환자의 혈액에서 검출되면서 자가면역질환으로 인식되기 시작했다. RF가 양성일 경우 심한 질병 경과와 불량한 예후를 의미하지만 일부 정상인들 및 다른 염증성 질환에서도 RF가 존재하기 때문에 RF만으로 RA의 특이한 증상들을 설명하기 어렵다.

RF는 면역 글로불린(IgG)의 Fc portion에 결합하는 자가항체로서 면역 복합체 형성에 관여되고 면역체계의 활성화를 유도할 수 있다. 하지만 RA의 증상 유발이나 병인에 직접적인 역할이 명확히 밝혀지지 않았다. 또한 RA이 아니면서 양성인 경우가 다양하게 존재하며 음성인 경우에도 RA으로 진단 할 수 있다.

2. 항CCP항체(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)

항CCP항체는 RA에서 발견되는 자가항체 중 류마티스 인자와 같이 임상적으로 의미가 있다. 이들 항체는 RA 환자의 약 60~70%에서 관찰되며 진단과 예후 판정에 유용하다.

항CCP항체를 가진 50%의 환자에서 cyclic citrullinated peptide를 포함한 면역 복합체가 환자의 혈청과 pannus에 침착되고 조직 내에서 이들 면역 복합체와 C3가 동일 부위에 존재함이 밝혀졌다. 항CCP항체를 포함한 면역 복합체는 보체를 고정 및 활성화 시키고 보체 활성화를 통해 면역세포의 소집과 활성화를 가져온다.

한편 시트룰린화(citrullination) 효소는 염증반응 중 생성되는 세포들이 사멸하는 과정에서 유출되는데 특히 과립구와 대식세포에 존재한다. 이 효소는 관절 내 기질 단백들을 시트룰린화시킨다. 이 단백질에 대해 항체를 생성하게 되면 이들 항체에 의해 면역 복합체가 생성되고 보체 활성화를 통해 염증 반응이 지속된다.

따라서 단백질의 시트룰린화와 적절한 유전적 소인이 있을 경우 RA의 지속 단계뿐 아니라 촉발 단계에도 관여할 수 있음이 밝혀졌다.

■ 급성 반응기 물질(Acute phase reactants)

급성기 반응은 염증반응에 동반되는 주요 병태생리학적 반응으로 감염, 외상, 종양 및 염증성 관절염 등에서 증가된다. 급성 반응기 물질은 염증 반응 동안 혈청에서 적어도 25% 이상의 변화가 있는 단백을 말하며 대부분 염증이 발생하면 수 배에서 수 백 수 천 배까지 올라가는 반면, albumin, transferrin, transthyretin 등과 같이 내려가는 물질도 있다.

급성 반응기 물질은 진단적인 특이성은 부족하나 RA을 포함한 염증성 관절염의 여부에 대한 선별에 이용되고 질환의 활성도를 대변해주는 추적검사에 이용한다. 이 중 임상에서 가장 널리 사용되는 검사는 적혈구 침강속도(ESR)와 C-반응성 단백질(CRP)이다. 이들은 질병의 활동성 여부, 치료에 대한 반응을 보는 평가 방법 중 하나여서 임상에서 주기적으로 측정한다.

■ 주요 평가지표

1. ACR(American College of Rheumatology, 치료 달성율(관해율))

ACR은 RA의 치료 후 백분율(%)로 평가한다. ACR은 미국류마티스학회가 규정한 류마티스질환 치료법의 유효성 평가지수로 총 7가지 항목 중 압통 관절수(tender joint count), 부종 관절수(swollen joint count) 등 증상 관련 2가지 측정 항목이 있다. ACR20은 지수가 모두 20% 이상 개선되고 VAS(시각아날로그척도, visual analog scale)에 의한 환자 자신의 통증 평가(patient assessment of pain), 환자의 질환 활동성 평가(patient assessment of disease activity), 의사의 질환 활동성 평가(physician global assessment of disease activity) 및 환자의 신체기능 평가(patient assessment of physical function)하며 염증 지표(markers of inflammation, CRP 또는 ESR) 측정 등 5항목 중 3항목 이상이 20% 이상 개선된 상태를 의미한다. 아울러 ACR50, ACR70은 관련 증상이 기저치로부터 50%, 70% 이상 개선된 상태를 뜻한다.

표 2. ACR20

Sidebar	
American College of Rheumatology Definition of 20% Improvement in Rheumatoid Arthritis (ACR20)⁸	
≥20% improvement required in both of the following measures of disease activity:	
Tender joint count	
Swollen joint count	
≥20% improvement required in at least 3 of the following measures of disease activity:	
Patient assessment of pain	
Patient global assessment of disease activity	
Physician global assessment of disease activity	
Patient assessment of physical function	
Markers of inflammation	

2. DAS(Disease Activity Score, 질병 활성도를 평가)

DAS는 EULAR 기준의 관해율(DAS 28, Disease Activity Score in 28 joints)을 사용하여 평가한다. DAS 28은 질병 활성도를 결정하는 3가지 요소를 적용한 공식에 의하여 계산한다. 즉 28개 관절중 압통 관절수(TJC)와 부종 관절수(SJC), 환자가 평가한 전반적 상태보고(VAS)를 이용한다.

<p>※ DAS28(Disease Activity Score in 28 joints)</p> <p>• $DAS28(ESR) = 0.56 \times \sqrt{(TJC-28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC-28)} + 0.014 \times VAS + 0.70 \times \ln(ESR)$</p> <p>• $DAS28(CRP) = 0.56 \times \sqrt{(TJC-28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC-28)} + 0.014 \times VAS + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.96$</p> <p>TJC: 압통 관절수 SJC: 부종 관절수 VAS: 환자의 전반적인 상태보고</p>
--

DAS 28을 측정하여 DAS 28 > 5.1은 높음(high disease activity), 3.2 < DAS 28 ≤ 5.1은 중등도(moderate disease activity), DAS 28 ≤ 3.2는 낮음(low disease activity), DAS 28 < 2.6은 관해(remission) 상태로 분류하며 점수가 높을수록 질병활성도가 높은 것이다.

최근에는 DAS는 복잡한 식을 이용해야 하므로 clinical disease activity index(CDAI), simplified disease activity index(SDAI) 등이 제안되고 있다.

3. HAQ(Health Assessment Questionnaire disability index, 환자의 신체 기능상태 평가)

HAQ는 RA 환자의 신체 기능상태 평가로서 6개월 시점에서 정상적 신체 기능 여부를 측정하는 건강평가 설문 장애지수로서 일반적으로 많이 사용하고 있다.

4. mTSS(modified Total van der Heijde Sharp Score, 관절의 손상 정도)

mTSS는 관절 손상의 정도를 나타내는 평가 방법으로 단순 방사선 사진을 통한 양적인 측정이다. 하지만 단순 방사선 사진보다 초음파나 MRI를 통해 보다 초기에 골미란을 발견할 수 있다.

이 측정은 방사선학적 관절염 진행(radiographic progression) 억제 효과를 평가하는 지표로 0점(정상)부터 398점(모든 관절파괴) 범위로 점수를 측정한다. 1년에 3점 이상 증가하면 뼈와 연골이 빠르게 손상된 것으로 간주한다.

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
유럽 EMA 허가사항
2016 유럽 EULAR recommendations
2015 미국 ACR recommendations
J Korean Med Assoc 2017 February; 60(2):156-163
The Korean Journal of Medicine: Vol. 87, No. 4, 2014
Journal of Rheumatic Diseases Vol. 21, No. 2, April, 2014
Journal of Rheumatic Diseases Vol. 19, No. 3, June, 2012
J Korean Med Assoc 2010 October; 53(10): 862-870
대한내과학회지: 제 79 권 부록 2 호 2010
Korean Med Assoc 2009; 52(7): 657 - 664
대한내과학회지: 제 76 권 제 1 호 2009
대한내과학회지: 제 75 권 부록 2 호 2008
기타 인터넷자료