

## 소아기 류마티스 관절염

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원

김 동 수

### Juvenile rheumatoid arthritis

Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

The diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is based on patient's age at disease onset, symptom duration, gender, and clinical manifestations. JRA is of unknown origin, begins under the age of 16, and persists for a minimum of 6 weeks. JRA is categorized into three principal types, systemic, oligoarticular and polyarticular. Infection, other connective tissue diseases, malignancy, trauma, and immunodeficiency are discussed as differential diagnoses for JRA. Because of joint damage, focusing on early diagnosis and intervention, a vigorous initial therapeutic approach must be taken in patients who have poor prognostic factors. A multidisciplinary team approach is also important for the care of patients with JRA. (*Korean J Pediatr* 2007;50:1173-1179)

**Key Words :** Juvenile rheumatoid arthritis, Diagnosis, Treatment

### 서 론

소아기 류마티스 관절염은 소아에서 가장 흔히 발병하는 류마티스 질환으로 진단의 정의는 16세 미만에서 시작된 적어도 6주 이상 지속된 특발성 관절염이다<sup>1)</sup>. 이 질환은 하나의 질병이라기 보다는 만성 염증성 관절염의 다양한 형태로 설명되고 있다. 소아기 류마티스 관절염은 성인에서 볼 수 있는 류마티스 관절염과는 원인, 병의 경과 및 예후 등 여러 가지 면에 있어서 차이가 있기 때문에 소아기 라는 말이 붙어 있다.

관절염이란 용어는 부종 또는 통증과 움직임의 제약이 적어도 한 관절 이상에서 관찰될 때 적용된다<sup>2)</sup>. 그런데 침범되는 관절의 부위와 수, 전신 증상의 존재 여부, 합병증 및 예후 등이 환자마다 다양하게 나타나기 때문에 이제까지는 발병 후 처음 6개월 내에 나타나는 증상을 바탕으로 하여 크게 3가지 형, 즉 전신형, 소수관절형, 다수관절형으로 나누어 진단하는 경향이였다<sup>3)</sup>. 이 분류가 널리 쓰이고 있는 미국 류마티스 학회 분류(American College of Rheumatology Classification)<sup>3)</sup>인데 병의 초기 단계에서 잘 진단해내기 어려운 한계성과 이로 인한 관절의 손상 진행에 대해 논란이 있어 왔다<sup>4)</sup>. 이에 다른 분류들, 유럽 류마티스 학회(European

League Against Rheumatism)<sup>4)</sup>와, 국제 류마티스 학회(International League of Associations for Rheumatology)<sup>6)</sup>의 분류들이 거론되었고, 장단점이 논의되어 왔다<sup>7)</sup>(Table 1). EULAR에서는 juvenile chronic arthritis(JCA)라는 용어를 ACR에서 정의하는 JRA 대신 사용하는데, EULAR 정의로 JRA는 관절 침범 수가 5개 이상이며 류마티스 인자가 양성인 경우로 제한된다. 관찰 기간도 3개월인 점이 차이가 있으며, 소아기 강직성 척추염, 건선 관절염, 염증성 장질환과 연관된 관절염이 추가 되어 있다. ILAR는 juvenile idiopathic arthritis(JIA)라는 용어를 사용하며, 7가지로 분류하였는데, 질병의 경과에 따라 소수관절형을 지속형과 확장형으로 나누고, 다수관절형을 류마티스 인자 양성형과 음성형으로 나누어 예후가 달라질 수 있는 임상 유형을 세분화 하였으며 건선관절염과 착부염 관련 관절염을 첨가하였다. 이제 소아기 류마티스 관절염이란 용어보다 국제 류마티스 학회 분류에 따른 소아기 특발성 관절염(JIA)이 더 보편적으로 사용될 시기가 도래한 듯하다<sup>7)</sup>.

### 본 론

#### 1. 역 학

소아기 류마티스 관절염의 빈도는 우리나라에서는 아직 조사된 바가 없다. 그러나 구미의 보고에 의하면 지역, 인종마다 차이는 있으나 매년 15세 이하 소아 100,000명당 13.9명으로, 유병률은

접수 : 2007년 9월 18일, 승인 : 2007년 10월 9일  
 책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실  
 Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.  
 Tel : 02)2228-2057 Fax : 02)393-9118  
 E-mail : dskim6634@yuhs.ac

**Table 1.** Summary of Classification of Chronic Arthritis in Children

ACR (1977)*	EULAR (1977)†	ILAR (1997)‡
<b>Juvenile rheumatoid arthritis</b>	<b>Juvenile chronic arthritis</b>	<b>Juvenile idiopathic arthritis</b>
Systemic	Systemic	Systemic
Polyarticular	Polyarticular JCA	Polyarticular RF-negative
	Juvenile rheumatoid arthritis	Polyarticular RF-positive
Pauciarticular	Pauciarticular	Oligoarticular
		Persistent
		Extended
	Juvenile psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis
	Juvenile ankylosing spondylitis	Enthesitis-related arthritis
		Other arthritis

\*American College of Rheumatology, †European League Against Rheumatism, ‡International League of Associations for Rheumatology<sup>8)</sup>

대략 소아 100,000명당 113명 정도로 알려져 있다<sup>8,9)</sup>. 소아기 류마티스 관절염의 면역 유전학적 감수성은 소수관절의 발병을 가진 소아, 특히 6세 이하의 어린 소아에서 가장 확연하며 전신형의 경우 계절적인 발병에 차이가 있어<sup>10)</sup> 환경적인 영향이 있음을 시사한다. 성비의 경우, 일반적인 자가면역성 질환에서와 마찬가지로 전신형을 제외하고는 여아가 남아보다 2배 정도 많이 발생하며 포도막염의 경우에도 여아가 남아보다 5-6배 정도 발병률이 높다<sup>9)</sup>.

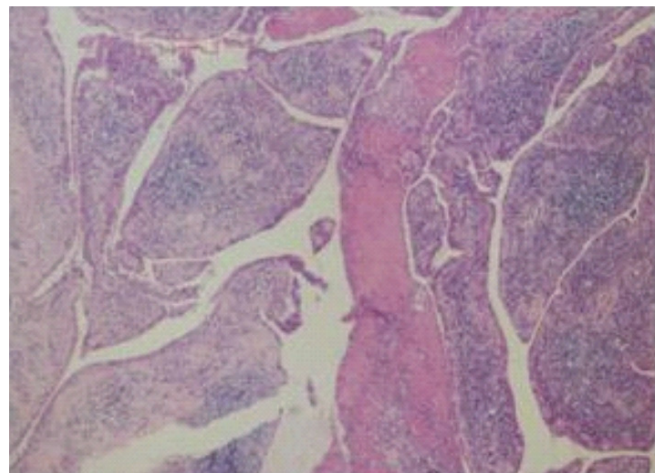
## 2. 원 인

이 질환의 원인은 잘 알려져 있지 않으나 외부 환경적인 항원의 노출과 개인의 감수성에 의한 것으로 생각되고 있다. 다음 두 가지가 소아기 류마티스 관절염의 원인과 병태생리를 설명하는데 중요한데, 하나는 자가 면역 질환이라는 점과 또 다른 하나는 유전적 성향이다<sup>8, 11-19)</sup>.

먼저, 소아기 류마티스 관절염이 자가 면역 질환이라는 증거는 만성 활막염에서의 T 세포의 이상, Th1/Th2의 불균형이 관찰되며<sup>8)</sup>, 또한 IgM 류마티스 인자가 포함되어 있는 면역 복합체, 보체 활성화<sup>11)</sup>, 염증성 cytokines (IL-1, IL-6와 TNF- $\alpha$ )의 증가<sup>12-16)</sup>, 다양한 자가항체, 말초혈액에서의 mitogen에 대한 반응성 감소가 발견되기도 한다<sup>17)</sup>.

유전적 배경으로는 비멘델성 유전형태로 다양한 유전자들이 연관되어 있으며 6번 염색체의 주 조직 적합성 항원내의 유전적 경향이 이 질환의 일부와 연관되어 있다<sup>18, 19)</sup>. HLA Class I 항원과 연관성으로 A2, B27, B35의 증가된 빈도가 보고 되었고, HLA Class II 항원과의 연관성도 보고 되고 있다. 기타 다른 자가면역 질환, 염색체 이상과도 동시에 발생하는 예들이 이러한 원인론을 뒷받침해 주고 있다<sup>8)</sup>.

이외에 정신적인 스트레스, 신체적인 외상, 호르몬 이상, 감염 (parvovirus B 19, rubella, Epstein-Barr virus) 등과의 연관성이 보고되기도 한다<sup>8)</sup>.



**Fig. 1.** Photomicrograph of synovial tissue from a patient with JRA shows villous hyperplasia and hypertrophy, edema, proliferation of new blood vessels, and infiltration by mononuclear cells.

## 3. 병태생리

소아기 류마티스 관절염의 활막염은 활막 하 조직의 비대, 증식, 부종으로 나타나며 혈관 내피세포의 증식과 단핵 세포와 형질 세포의 침윤이 뚜렷하다. 병이 진행되면 판누스(pannus)가 형성되고 관절 연골이 점차 파괴된다<sup>20)</sup>(Fig. 1).

## 4. 임상 양상

### 1) 전신성 증상

식욕부진, 체중감소, 성장 저하가 동반된다. 심각한 피로 증상은 소수 관절형에서는 드물지만, 다수 관절형이나 전신형에서는 흔히 볼 수 있다<sup>20)</sup>.

### 2) 관절 증상

관절통은 주로 휴식 후에 관절 운동을 시작할 때 심하게 나타난다. 관절을 많이 움직이게 되면 부종이 나타난다(Fig. 2). 홍반은 잘 나타나지 않는데, 홍반이 있을 경우 화농성 관절염이나, 급

성 류마티스열, 혹은 다른 반응성 관절염에 의한 경우를 생각해 보아야 한다. 관절 주위 압통이 있으며, 염증이 있는 활액막 부위에서 더 잘 관찰 된다. 이는 뼈의 압통과 감별되어야 하며, 뼈의 압통이 있는 경우에는 다른 질환들을 고려해야 한다. 손 발의 신전부위에 건활막염도 종종 관찰 된다. 병의 경과가 만성으로 오래 지속되는 경우 관절의 구축이 초래된다(Fig. 3)<sup>20, 21</sup>.

**3) 관절 외 증상**

일반적 성장과 발달 장애가 소아기 류마티스 관절염 그 자체 혹은 치료로 인한 흔한 합병증이다. 사춘기와 이차 성징도 종종



**Fig. 2.** Joint swelling and edema of right knee joint of a patient with oligoarticular JRA.

지연되며, 국소적 성장 장애로 단지증, 다리 길이의 차이, 소악(micrognathia) 등이 초래되기도 한다.

류마티스 결절이 전체 JRA 환자의 5-10%에서 발생하고 거의 대부분이 다수 관절형에서 발생되는데 팔꿈치 머리(olecranon) 아래에서 가장 흔히 발견되며, 주로 압력을 받는 부위에서 발견된다. 대부분 류마티스 인자가 양성인 환자에서 볼 수 있으며, 불량한 예후 인자로 간주된다<sup>8</sup>.

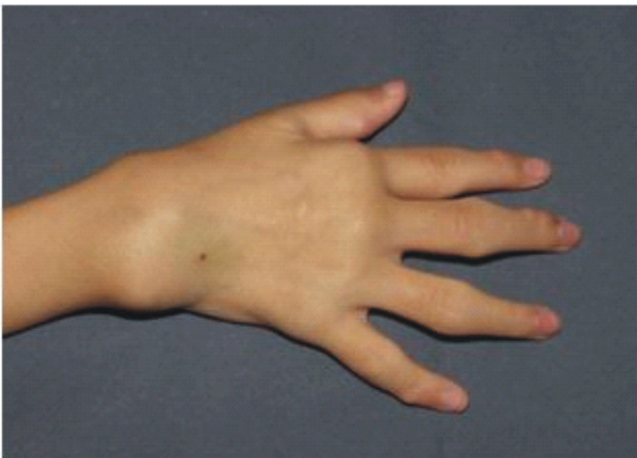
전신형에서 특징적 피부 발진이 관찰 되는데, 발열과 함께 나타나며 2-5 mm 크기의 연한 분홍색으로 가렵지 않으면서 주로 몸통과 사지 근위부에 발생하는데, 이동성이고 열이 떨어지면 흔적을 남기지 않고 없어진다. 발진 주위는 약간 창백하다. 그외 손의 작은 관절을 침범하는 다수 관절형에서는 피부가 검게 착색되는데, 이는 질병의 만성도를 반영한다. 건선이 동반되는 경우는 건선 관절염을 생각해야 한다<sup>20, 21</sup>.

그 외 임파선 종대와 비 종대, 간 종대, 혈관염, 심막염(Fig. 4), 늑막 삼출, 장의 가성 폐쇄, 간헐적인 혈뇨와 단백뇨, 중추 신경계 침범 소견이 관찰 된다<sup>8, 20</sup>.

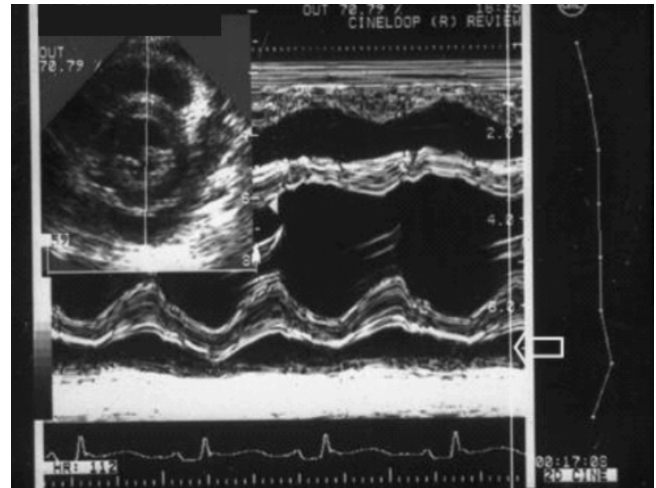
우리나라 환아에서 시행한 Kim 등<sup>22</sup>의 보고에 의하면 전신형 소아기 류마티스 관절염 환자의 96%에서 관절염이 열과 동반하여 1개월 안에 있었고 대칭적 관절 분포가 77%, 비대칭인 경우가 23%였다. 5개 미만의 소수 관절을 침범한 경우가 50%, 5개 이상의 다수 관절을 침범한 경우가 50%였다. 피부 발진은 약 78%에서 관찰되었고, 림프절 종창이 약 반수에서, 간 종대와 비 종대가 약 40%의 환자에서 관찰되었다.

**4) 포도막염**

만성 비육아중성 포도막염으로 주로 전방의 홍채 모양체염(iridocyclitis)으로 후방의 맥락막은 거의 침범하지 않는다. 항핵 항체가 양성인 소수 관절형을 가진 어린 여아에서 잘 오며, 평균적으로 소수 관절형에서는 15-20%, 다수 관절형에서는 5% 정도에서 오는 것으로 알려져 있다<sup>23</sup>. 관절염 발병 5-7년 내에 발병하



**Fig. 3.** "Swan-neck" deformities consisting of joint destruction and contracture are developing in the right hand of a patient with polyarticular JRA.



**Fig. 4.** A Echocardiogram shows a pericardial effusion in a patient with systemic-onset JRA.

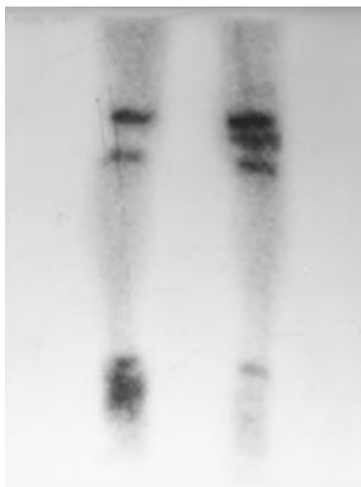
고 70-80%에서 양측으로 침범한다. 처음에는 무증상으로 서서히 발생하다가, 환자의 반 이상에서 통증, 충혈, 두통, 눈부심, 시력저하가 나타난다. 초기 검사에서 포도막염이 없는 경우 소수관절형은 첫 2년 동안 3개월마다, 이후 7년 동안 4-6개월마다, 이후 1년에 한번씩 검사하고, 다수 관절형은 5년 동안 4-6개월마다, 이후 1년마다 시행하고, 전신형은 1년마다 검사한다. 포도막염이 있는 경우 치료에 대한 반응에 따라 검사한다. 관절 침범 없이 소아에서 단독 질환으로 발생하기도 한다<sup>8)</sup>.

### 5. 검사 소견

소아기 류마티스 관절염의 진단은 주로 임상소견으로 이루어지므로, 검사 소견은 보조적으로 사용된다. 즉 염증의 증거를 제공하거나, 관절염의 진단을 보조해 주거나, 치료의 독성을 모니터링하고, 연구 도구 혹은 질병의 병태생리를 더 잘 이해하는데 도움을 준다.

검사의 종류로는 혈액에서 CBC, 말초혈액도말 검사, 적혈구 침강 속도(ESR), 혈액 배양 검사, 일반 화학 검사, C-반응단백(CRP), 각종 감염을 감별해 내기 위한 혈청학적 항체 검사가 있으며, 자가항체 검사로서 anti-nuclear antibodies(ANA)<sup>24, 25)</sup>, anti-ds DNA antibodies, anti-cyclic citrullinated protein antibodies(anti-CCP Abs)<sup>26)</sup>, C3, C4, 류마티스 인자<sup>8)</sup> 등을 조사한다.

전신형의 경우 열의 근원을 찾기 위해 복부 초음파, 흉부와 골격 방사선 검사, 핵의학 골 주사 검사(three-phase bone scan), Gallium scan, 골수 생검, 심초음파 검사, 그 외 필요한 경우에는 소장 검사, 대장 검사, 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI) 까지도 고려해 볼 수 있다<sup>27-33)</sup>. 단순 방사선 검사에는 초기에는 관절 주위 종창, 활액과 활막비대로 인한 관절강의 확대등을



**Fig. 5.** Positive sign of the technetium bone scan at the time of presentation in a patient with oligoarticular JRA. There were two hot uptakes in the right ankle joint and left knee joint.

관찰할 수 있으며, 후기에는 좁아진 관절강, 골 미란, subluxation, ankylosis 등을 관찰 할 수 있다<sup>8)</sup>. 핵의학 검사는 민감도는 높으나 특이도가 떨어지는 단점이 있으며 관절 염증을 조기에 발견해 낼 수 있다는 장점이 있으나 화농성 관절염이나 다른 관절 질환과 감별할 수 없다는 단점이 있다(Fig. 5). 활막 염증 정도를 파악하기 위해서는 자기 공명 영상(MRI)이 가장 좋으며(Fig. 6), 관절경은 결핵성 관절염이 의심되는 경우에만 시행하는 것으로 권장된다<sup>1)</sup>. 처음 병의 시작 후 3일 이내에 방문한 단관절염 환자의 경우 화농성 관절염을 고려해야 하며, 이 경우에는 관절 천자를 통한 활액분석과 균 배양 검사가 필수적이다<sup>8)</sup>.

혈액 검사 소견에서 백혈구 증가는 활동성 질환을 가진 환자에서 흔하고 전신형의 경우 30,000-50,000/mm<sup>3</sup>까지 증가되기도 하며 다핵형 백혈구가 주로 증가한다. 소수 관절형의 경우 경한 빈혈 외에는 거의 정상 소견을 보이며, 만성 질환에 따른 빈혈 소견을 보이거나 철 결핍이 동반될 수 있다. 혈침속도와 C-반응 단백은 다수 관절형과 전신형을 추적관찰 할 때 유용하나 약물에 대한 관절 반응과 항상 상관관계가 있는 것은 아니다. 혈청 면역 글로불



**Fig. 6.** MRI findings of left wrist in polyarticular JRA patient. Extensive synovial enhancement in radiocarpal, intercarpal, and carpometacarpal joint are shown. Additionally, there was some evidence of marginal erosions.

린 수치와 C3 혈청 보체가 증가할 수 있고, 류마티스 인자가 양성인 경우 예후가 불량한 기능적 분류를 가진다<sup>28)</sup>. 항핵 항체는 관절염의 발병이 어린 여아에서 높고 후기 소아기와 전신형에서 낮다. 역가는 대개 낮게 발견된다(<1:256)<sup>8)</sup>. 이 항체는 진단에 도움이 되지만, 증상이 없는 정상 소아들에서도 발견된다<sup>24, 25)</sup>. 항핵항체가 양성인 경우 만성 포도막염의 위험도가 올라간다<sup>28, 34)</sup>.

전체적인 검사를 시행하여, 검사를 통한 다른 질환이 배제 되면, 그 환자는 이때부터 소아기 류마티스 관절염을 가진 환자로 간주하고 치료하게 된다<sup>1)</sup>. 그렇지만 이것은 어디까지나 잠정적인 진단이고, 언제든지 중요한 진단의 실마리를 놓치지 않도록 잘 관찰해야 한다<sup>1)</sup>.

**6. 감별 진단**

전신형에서는 불명열의 원인으로 감염성 질환들, 가와사끼병, 악성 종양, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 다른 전신성 결체조직 질환 등을 감별해야 한다<sup>27-33)</sup>.

소수 관절형에서는 급성인 경우 화농성 관절염<sup>35)</sup>, 외상, 혈액 종양 질환들을 고려하고<sup>1, 8, 28, 31)</sup>, 장염 후에 오는 반응성 관절염, 소아기 강직성 척추염, 가와사끼에 동반되는 관절 증상<sup>36)</sup>, 기타 정형외과적 질환으로서 선천성 고관절 탈구, 대퇴골두의 무혈성 골괴사, 대퇴 골두 골단 분리증 등을 배제한 후 진단한다<sup>8, 28)</sup>.

다수 관절형에서는 급성 류마티스 열(acute rheumatic fever)<sup>37)</sup>, 연쇄상 구균 감염 후 반응성 관절염(poststreptococcal reactive arthritis)<sup>38, 39)</sup>, 전신성 홍반성 루푸스(SLE)<sup>40)</sup> 등을 고려

해 보아야 하고 전신성 관절염<sup>41)</sup>, 착부염을 동반한 관절염<sup>8, 28)</sup> 등이 다수 관절형으로 올 수 있다.

본원에서 1990년부터 2000년까지 소아기 류마티스 관절염이 고려되었다가 제외된 51례를 보면<sup>42)</sup>, 다른 류마티스 질환 13명(26%), 감염 연관성 관절염 31명(61%), 골 종양 3명(6%) 등이었고, 질환으로는 일과성 활막염이 22명(43%), 소아기 강직성 척추염 5명(10%), 화농성 관절염 5명(10%)의 순이었다(Table 2).

**7. 치료**

**1) 치료적 접근**

치료의 목적은 통증을 조절하고 운동 범위, 근력과 기능을 유지하며 전신적인 합병증을 치료하고 정상적인 영양과 성장, 신체적 그리고 정신적 발달을 도모하는 것이다. 이상적인 접근은 소아 류마티스 전문가, 정형외과 의사, 안과 의사, 간호사, 영양사, 사회사업가, 물리치료사, 작업치료사, 심리치료사 등으로 구성된 팀 접근에 의해 이루어 져야 한다<sup>1, 8, 43)</sup>.

질병이 시작되었을 때 환자의 예후를 예측하는 것은 불가능하지만, 알려진 예후인자들을 고려하고, 기능 장애를 유발할 수 있는 관절의 손상이 진행 되지 않도록 초기 치료적 접근이 강도 높게 시작하면서 질병의 경과에 따라 조절되어야 한다.

**2) 비스테로이드성 항염제**

대부분의 환자에서 비스테로이드성 항염제 중 하나를 기본적으로 사용하게 되는데 기전은 cyclooxygenase 1과 2의 활성도를 억제하는 것이다. 미국에서는 오직 소수의 비스테로이드성 항염제(naproxen, tolmetin, ibuprofen)만이 소아에서 사용이 허가 되었고, 다른 종류의 소염제가 이보다 효과가 더 우월하지는 않다.

Naproxen은 하루 15-20 mg/kg(2번으로 나누어 음식과 함께 분복)의 용량으로 관절 염증을 조절하는 데 효과적이다. 다른 비스테로이드성 항염제보다 하루 두번 복용한다는 간편성 때문에 환자들의 순응도가 높은 것이 장점이다. Ibuprofen은 상대적으로 약한 항염증제로서 35 mg/kg/day를 하루 네 번, tolmetin은 25-30 mg/kg/day를 세 번에 나누어 복용한다.

**3) Methotrexate**

Methotrexate는 상대적으로 효과가 빨리 나타나고, 독성이 심하지 않아, 많은 환자에서 초기에 2차 약제로 고려될 수 있다. 장 점으로는 상대적으로 적은 용량에서도 효과적이고, 경구 투여가 가능하며, 암유발 및 불임의 가능성이 희박하다. 적절한 치료 기간은 3-6 개월이고 골수, 간, 폐에 독성이 올 수 있어 1-2개월 마다 일반혈액검사, 간기능 검사를 시행하는 것이 바람직하다. 경구 methotrexate는 1주일에 1번 투여하는데(최소 시작용량은 10 mg/m<sup>2</sup>/week, 0.3 mg/kg/week) 아침 먹기 전 물과 함께 공복상태에서 투여한다.

**4) Disease-modifying antirheumatic drugs(DMARDs)**

항말라리아제제, 주사용과 경구 gold, sulfasalazine, D-Penicillamine이 여기에 속한다. 이러한 약제들에 대한 연구는 대부분 비대조 연구이고 수주-수개월간 이로운 효과가 나타나지 않는 경

**Table 2.** Differential Diagnosis of Juvenile Rheumatoid Arthritis

	No. of cases	%
Rheumatic disease		
Juvenile ankylosing spondylitis	5	10
Systemic lupus erythematosus	2	4
Dermatomyositis	2	4
Scleroderma	1	2
Polymyositis	1	2
Polyarteritis nodosa	1	2
Fibromyalgia	1	2
Infection-related arthritis		
Transient synovitis	22	43
Septic arthritis	5	10
Acute rheumatic fever	2	4
Reactive arthritis	1	2
Tuberculous arthritis	1	2
Bone tumor		
Leukemia	2	4
Neuroblastoma	1	2
Others		
Immunodeficiency syndromes	2	4
Synovial chondromatosis	1	2
Avascular necrosis	1	2

This data from Severance Childrens Hospital in 1990-2000



우도 있어 정확하게 소아기 류마티스 관절염에서의 역할을 논하는 것은 어렵다<sup>44)</sup>. 또한 이들 약제의 독성도 보고되고 있어 다소 제한적으로 사용된다. 그러나 이들 약제는 현재까지 비스테로이드성 항염제가 반응을 보이지 않는 다수 관절형 환아에서 여전히 이차 약제로 사용되고 있다. 최근 methotrexate의 도입이 이들 약제의 사용을 대체하게 되었지만, 비스테로이드 항염제와 methotrexate의 조합으로도 반응이 불완전한 경우 사용되기도 한다. 최근 TNF- $\alpha$  억제제의 도입은 또한 새로운 치료적 접근을 가능하게 하였다.

### 5) 스테로이드

스테로이드는 조절되지 않거나 생명을 위협하는 전신질환이 있는 경우, 만성 포도막염의 치료(안약이나 주사), 관절강 내 주사 등 다양한 용도로 사용된다,

전신적 스테로이드의 사용은 잘 고려된 치료계획을 가지고 명확한 임상적 목적 하에 사용되어야 한다. 경구 및 정맥으로 사용할 수 있으며 관절보다는 전신 질환에 더 적합하다. 관절 염증을 감소시키기 위해 스테로이드 단독으로 사용하는 것은 좋은 방법이 아니나, 다른 치료제에 반응하지 않는 심한 다수관절염에서 저용량 혹은 격일로 투여하는 것은 이로울 수 있다. 저 용량의 경우 0.1-0.2 mg/kg/day 정도로 사용하고 심한 조절되지 않는 전신 질환의 경우 하루 0.25-1.0 mg/kg/day(최대 40 mg)을 아침에 1번 투여하거나 더 심한 경우 3번에 나누어 투여한다. 전신 증상이 만족할만하게 조절되거나 조절이 잘 되지 않는 것으로 판단되는 경우, 다른 치료를 시행하며 서서히 감량한다.

### 6) 기타

정맥용 면역 글로불린은 전신형의 경우 효과가 있다는 보고도 있으나 아직 결론이 나지 않은 상태이다<sup>45)</sup>. 세포 독성 약제, 면역 억제제, cyclosporine 등도 사용되고 있으며 최근 tumor necrosis factor를 억제시키는 etanercept(TNF- $\alpha$  receptor p75 fusion protein)와 infliximab(TNF- $\alpha$ 에 대한 단클론 항체)도 사용되고 있다<sup>46)</sup>. 또한 자가 골수 이식도 조심스럽게 시행되고 있다<sup>47)</sup>.

## 8. 장기적 결과

과거에는 전반적으로 소아기 류마티스 관절염을 가진 환자의 70-90%는 심각한 장애 없이 회복되는 양호한 결과를 가진다고 언급되어왔다. 그러나 이러한 낙관적 예후를 뒷받침할 구체적 근거는 희박하며, 실제로 10-17%의 환아가 심한 기능적 장애를 가지고 성인기에 접어들었다<sup>48)</sup>. 평균 7년 정도 추적 관찰하고 있는 환자의 60%가 일상 생활 활동에 어느 정도 어려움을 겪고 있으며, 50%에서는 여전히 약을 필요로 하고 있었다<sup>48)</sup>. 10년 이상 추적 관찰하고 있는 환아에서는 약 30%가 심각한 기능적 제한을 가지고 있었다<sup>49)</sup>. 따라서 예후가 안 좋을 수 있는 환자들을 미리 예측하고 그에 대한 충분한 설명과 적극적인 치료를 조기에 시작하는 것이 장기적으로 의사-환자 관계에서 신뢰를 형성하는 데에 필요하겠다.

최근 문헌에 의하면<sup>50)</sup> 이러한 좋지 않은 결과를 예측할 수 있

는 예후 인자에는 다음과 같은 것들이 있다. 전신성 류마티스 관절염이 6개월까지 활동성일 경우, 다수 관절형을 가진 여아, 지속적인 조조강직, 건활막염, 피하결절, 항핵항체를 가지고 있는 경우, 초기에 손 발 관절 등 소관절들을 침범한 경우, 미란(erosion)이 초기에 관찰되는 경우, 소수 관절형에서 침범 관절수가 증가하는 '확장형' 경과를 보일 때 등이다.

소아기 류마티스 관절염의 사망률은 약 0.3% 정도이고 주요 사망 원인은 대식 세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome), 면역 억제 치료에 의한 감염, 심장 합병증 등으로 특히 대식세포 활성화 증후군은 치명적일 수 있으므로 심한 다발성 장기 침범이 있기 전에 빨리 인식하여 치료하는 것이 결과를 향상시킬 수 있다.

## References

- 1) Jacobs JC. Pediatric rheumatology for the practitioner. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1993:231-359.
- 2) Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ, Jr., Fink CW, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:274-81.
- 3) Brewer EJ Jr., Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. Arthritis Rheum 1977;20:195-9.
- 4) Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. Arthritis Rheum 2001;44:2485-91.
- 5) European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: nomenclature and classification of arthritis in children. Basel (Switzerland), National Zeitung AG, 1977.
- 6) Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhetay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1998;25:1991-4.
- 7) Duffay CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? Arthritis Rheum 2005;52:382-5.
- 8) Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:218-321.
- 9) Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. Semin Arthritis Rheum 1996;26:575-91.
- 10) Uziel Y, Pomeranz A, Brik R, et al. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel. J Rheumatol 1999;26:1187-9.
- 11) Moore TL, Dornier RW. Separation and characterization of complement-fixing immune complexes in juvenile rheumatoid arthritis patients. Rheumatol Int 1986;6:49-52.
- 12) Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis.

- Ann Med 1997;29:145-7.
- 13) Morimoto C, Reinherz EL, Borel Y, et al. Autoantibody to an immunoregulatory inducer population in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981;67:753-61.
  - 14) De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998;25:203-7.
  - 15) De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;93:2114-9.
  - 16) Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995;38:211-20.
  - 17) Tsokos GC, Inghirami G, Pillemer SR, Mavridis A, Magilavy DB. Immunoregulatory aberrations in patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:62-74.
  - 18) Howard JF, Sigsbee A, Glass DN. HLA genetics and inherited predisposition to juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:7-12.
  - 19) Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM, et al. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum* 1983;26:35-8.
  - 20) Kim DS. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Clinical Rheumatology* Editorial Committee. *Clinical Rheumatology*. 1st ed. Seoul : Han-kuk Medicine Publishers, 2006:292-313.
  - 21) Kim JG. Pathogenesis and Clinical Manifestations of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatr Clin Immunol* 2007;1: 1-10.
  - 22) Kim JG, Jung JY, Yoon BY, Hahn YS. Clinical observations on juvenile rheumatoid arthritis (I. systemic type). *J Korean Rheum Asso* 1994;1:175-82.
  - 23) Kotaniemi K, Kaipainen-Seppanen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:119-122.
  - 24) Allen RC, Dewez P, Stuart L, Gatenby PA, Sturgess A. Antinuclear antibodies using HEp-2 cells in normal children and in children with common infections. *J Paediatr Child Health* 1991;27:39-42.
  - 25) Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson PN. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable inflammatory rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics* 1992;89:441-4.
  - 26) Avouac J, Gossec L and Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-51.
  - 27) Pizzo PA, Lovejoy FH, Jr., Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975;55:468-73.
  - 28) Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:413-42.
  - 29) Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006;95:463-6.
  - 30) Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134:53-7.
  - 31) Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:840-4.
  - 32) Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr (Phila)* 1977;16:768-73.
  - 33) Brewer EJ Jr. Pitfalls in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:1015-32.
  - 34) Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. Serologic studies in juvenile rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis and rheumatism* 1977 Mar;20(2 Suppl):260-7.
  - 35) Koo ML, Kim DS. The clinical aspects of septic arthritis in children. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:1737-44.
  - 36) Gong GW, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RS. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;148:800-5.
  - 37) Dinkla K, Rohde M, Jansen WT, Kaplan EL, Chhatwal GS, Talay SR. Rheumatic fever-associated Streptococcus pyogenes isolates aggregate collagen. *J Clin Invest* 2003;111: 1905-12.
  - 38) Ahmed S, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1081-2.
  - 39) Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:306-10.
  - 40) Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980;7:50-5.
  - 41) Southwood TR. Psoriatic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:345-55.
  - 42) Shin JI, Kim DS, Lee SK, Kim HW. Disease course and prognostic factors of juvenile idiopathic arthritis. *J Korean Rheum Asso* 2003;10:374-93.
  - 43) Kim KN. Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatr Clin Immunol* 2007;1:19-32.
  - 44) Rosenberg AM. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis: approach to patients who fail standard therapy. *J Rheumatol* 1996;23:1652-6.
  - 45) Stein LD, Roifman CM. Intravenous immunoglobulin therapy. *Bull Rheum Dis* 1995;44:3-5.
  - 46) Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol* 1999;26 Suppl 1:22-8.
  - 47) Tyndall A, Gratwohl A. Bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1-3.
  - 48) Gare BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol* 1995;22:308-19.
  - 49) Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol Suppl* 1992;33:6-10.
  - 50) Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-15.