

한국인 조기 류마티스 관절염
환자에서 다양한 치료 방법에 따른
효과 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

박 진 수

한국인 조기 류마티스 관절염
환자에서 다양한 치료 방법에 따른
효과 분석

지도교수 이 수 곤

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함


2014 년 12 월

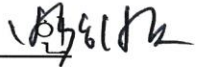
연세대학교 대학원


의 학 과

박 진 수

박진수 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 이수곤 

심사위원 _____ 박용범 

심사위원 _____ 남정모 

연세대학교 대학원

2014 년 12 월

감사의 글

저를 학생으로 받아주고 본 주제를 허락하여 여러모로 방향을 제시해주신, 지도 교수님인 이수곤 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 그리고 이 논문을 완성하도록 많은 조언과 도움을 주신 박용범, 남정모 교수님께도 감사드립니다.

또한, 류마티스 내과 전임의를 하며 여러모로 챙겨주신 이상원 선생님께 감사드리고, 같이 즐거운 시간을 보낸 박희진, 하유정 선생님께도 감사드립니다.

마지막으로, 항상 지켜봐주시는 하느님과 가족에게 감사드립니다.

저자 박진수 씀

<차 례>

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	3
1. 대상 환자	3
2. 치료 방법	4
3. 목표 평가	5
4. 독성	6
5. 통계 처리	6
III. 결과	7
1. 임상 결과	10
2. 방사선학적 결과	13
2. 유해사례	13
IV. 고찰	14
V. 결론	17
참고문헌	18
부록	20
ABSTRACT	21

그림 차례

그림 1. Study profile	7
그림 2. Clinical outcomes	10

표 차례

표 1. Baseline demographic and disease characteristics	9
표 2. Primary outcomes of the KIMERA study	11
표 3. Secondary outcomes of the KIMERA study	12

국문요약

한국인 조기 류마티스 관절염 환자에서 다양한 치료 방법에 따른 효과 분석

배경: 류마티스 관절염의 치료의 종류 및 방법은 점차 늘어나고 있지만, 관절 손상과 기능 저하를 막는 최적의 치료법에 대한 제시는 여전히 뚜렷하지 않다. 이에 우리는 한국인 조기 류마티스 관절염 환자에 적합한 치료법을 밝히고자 4가지의 서로 다른 치료 방법의 임상 및 방사선학적 결과를 연구하고자 한다.

대상 및 방법: 195명의 환자를 4개의 서로 다른 치료군: 순차적 초기 단일요법 (그룹1), 단계적 초기 병합요법 (그룹2), 고용량 스테로이드의 단계적 감량과 초기 병합요법 (그룹3), 중양피사인자 길항제와 methotrexate 병합요법 (그룹4)에 배정하였다. 임상적 관해(28개의 관절 질병활성도 점수<2.6)를 목표로 매달 평가 후 치료를 조절하였다.

결과: 일차적 결과인 건강 평가 설문은 치료 전을 제외하고 각 그룹별 시기별 차이를 보이지 않았다. 변형된 Sharp/Van der Heijde 방사선 관절 점수가 악화되는 환자는 그룹 4에서보다 그룹 1에서 좀더 자주 관찰되었으나, 통계학적인 의미는 없었다 (그룹 1에서 25% vs 그룹 4에서 6%). 이차적 결과였던 American College of Rheumatology (ACR) 치료 반응은 치료 후 3개월 쯤 ACR 20, 50이, 6개월 쯤 ACR 20, 50, 70이 그룹 1,2와 그룹 3,4간에 의미있는 차이를 보였으나, 이는 6개월이 경과하며 차이가 소실되었다.

치료 후 1년이 지났을 때 각 그룹간에는 통계학적 차이가 없었으나, 모든 군에서 약 60%의 관해율을 보였다 (각 그룹 1-4에서 54%, 61%, 62%, 62%).

결론: 한국인 조기 류마티스 관절염 환자에서, 뚜렷한 목표와 집중 관찰을 하며 치료를 적용해 나가면, 치료법과 상관 없이 높은 비율의 임상적 관해를 이룰 수 있다.

핵심되는 말: KIMERA, 조기 류마티스 관절염, 중양피사 억제제, DAS 28, HAQ

한국인 조기 류마티스 관절염 환자에서 다양한 치료 방법에 따른 효과 분석

<지도교수 이수곤>

연세대학교 대학원 의학과

박진수

I. 서론

류마티스 관절염은 다발성 관절염을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 초기에는 관절의 활액막에 염증이 발생하지만, 주위의 연골과 골로 염증이 파급되어 관절의 파괴와 변형을 초래한다.

류마티스 관절염의 유병률은 세계적으로 약 1% 내외이며, 우리나라는 약 1.4%로 보고되고 있어 우리나라에서만 약 50만명 이상이 류마티스 관절염에 이환되어 있을 것으로 추정하고 있다¹.

류마티스 관절염은 초기에 제대로 치료하지 않는 경우, 발병 후 2년 이내에 약 70% 이상에서 관절의 비가역적인 손상이 발생하여, 일상생활의 장애를 초래할 뿐 아니라, 환자의 수명을 단축시키기도 한다. 또한 활동기에 있는 연령층에서 많이 발생하므로 이에 따르는 노동 손실과 경제적 손실 및 막대한 의료비는 사회적인 측면에서도 심각하게 고려될 수 있다.

지난 20년동안 류마티스 관절염 치료에 대한 생각은 바뀌어져왔다. 치료의 목표는 단순한 통증 감소가 아니라 장기적인 관절의 구조적 손상과 기능 감소를 예방하는 것이 되었다. 이러한 변화의 배경에는 항류마티스 약물의 발전뿐만 아니라, 여러 생물학적 체제의 발견이 있었다. 이러한 치료법은 무작위 임상시험을 통해 임상적 효용성이 입증되어왔고, 이들을 통해 비가역적인 관절의 손상을 막기 위해서는 약물치료가 중단되지 않고, 조기에 시작되어야 함이 분명해졌다²⁻⁵. 게다가 종양괴사인자 길항제만큼 항류마티스 약물의 병합요법이 단일요법보다 우월함이

입증되어왔다. 마지막으로, 적절한 질병활성도 목표와 철저한 평가를 통한 항류마티스 약물의 조절은 조기치료만큼이나 결과를 향상시킬 수 있었다. 그러나, 류마티스 관절염 치료 방법이 다양해지면서 최선의 치료에 대한 해답은 여전히 물음표로 남아있어, 류마티스 관절염의 조기치료에 대한 여러 비교연구들이 현재도 시행되어 오고 있다⁶⁻¹⁰.

저자들 역시 한국인 류마티스 관절염 환자에서 최선의 치료법에 대해 고민하고 연구를 진행하였다. 저자들이 시행한 한국 조기 류마티스 관절염 치료에 대한 연구 (이하 KIMERA: Korean Intensive Management of Early Rheumatoid Arthritis)는 순차적 초기 단일요법 (그룹1), 단계적 초기 병합요법 (그룹2), 고용량 스테로이드의 단계적 감량과 초기 병합요법 (그룹3), 중양피사인자 길항제와 methotrexate(MTX) 병합요법 (그룹4)로 치료법을 구분한 단일 기관, 무작위 임상 시험이다. 여기 1년 추적관찰 자료의 결과를 보고하고자 한다

II. 재료 및 방법

1. 대상 환자

KIMERA 연구는 2007년 7월부터 2004년 10월까지 연세대학교 세브란스 병원 류마티스 내과 외래에 내원한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하였다. 이들은 1987년 American College of Rheumatology(ACR) 류마티스 관절염 분류기준에 합당하였고, 2010년에 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) 분류기준이 발표된 후에는 두 기준 중 어느 하나 이상을 만족하는 경우로 정의하였다. 이 중 증상 발생 1년 이내, 18세 이상, 질병 활성도 28 (Disease Activity Score 28, DAS28)이 3.1이상인 환자를 대상으로 하였으며, 항류마티스 약제의 사용력이 있거나, 다른 자가면역 질환을 갖고 있거나 (이차성 쇼그렌 증후군 예외),

5년 이내 악성 종양의 기왕력, 중증의 심혈관계, 소화기계, 호흡기계, 내분비계, 혈액학, 신경학적 질환을 갖고 있는 자를 제외하였다. 이외에도 감염과 관련하여 B형 및 C형 간염 보균자, 활성화된 결핵이 있는 자를 제외하였고, 임신부 혹은 임신 가능성이 있는 자를 제외하였다. 실험실 검사상 아래의 결과에 해당하는 자역시 제외하였다; 백혈구 $<3,000/\text{mm}^3$, 호중구 $<1,200/\text{mm}^3$, 혈색소 $<9\text{mg/dL}$, 혈소판 $<10,000/\text{mm}^3$, AST $>68\text{IU/L}$, ALT $>92\text{IU/L}$, 총 빌리루빈 $>2.4\text{mg/dL}$, 크레아티닌 $>1.4\text{mg/dL}$

2. 치료방법

환자는 무작위로 4가지 치료 그룹; 순차적 초기 단일요법 (그룹1), 단계적 초기 병합요법 (그룹2), 고용량 스테로이드의 단계적 감량과 초기 병합요법 (그룹3), 중양피사인자 길항제와 MTX 병합요법 (그룹4)에 배정되었다. 모든 그룹에서는 매달 DAS 28을 시행하고 DAS 28이 2.6 이하 또는 2.6 이상이지만 지난 평가에 비해 1.2 이상 향상을 보이는 경우 치료에 반응이 있는 것으로 평가하여 치료를 유지하였고, 이에 도달하지 못한 경우 치료 실패로 간주하여 정해진 방법에 따라 치료법을 조절해 나갔다 (부록)

순차적 초기 단일요법 (그룹 1)에 배정된 환자는 10mg/주 용량의 MTX로 시작하여 20mg/주까지 증량 후 MTX, sulfasalazine(SSZ), hydroxychloroquine (HCQ) 병합요법을 거쳐 MTX, leflunomide 병합요법 및 최종적으로는 MTX, 중양피사인자 길항제 병합으로 치료를 해 나갔다.

단계적 초기 병합요법 (그룹2)에 배정된 환자는 10mg/주의 MTX와 1000mg/일의 SSZ, 200mg/일의 HCQ 병합요법으로 시작하여 증량하였고, 이후에는 MTX, leflunomide 병합요법을 거쳐 MTX, 중양피사인자 길항제 병합으로 치료를 해 나갔다.

고용량 스테로이드의 단계적 감량과 초기 병합요법 (그룹3)은

10mg/주의 MTX와 1000mg/일의 SSZ, 60mg/일의 prednisolone으로 시작하여, prednisolone을 8주에 걸쳐 매주 40, 25, 20, 15, 10, 7.5 순으로 감량하였다. 이후에는 MTX, SSZ, HCQ 병합요법 및 MTX, leflunomide 병합요법, MTX, 종양괴사인자 길항제 병합 순으로 변경하여 나갔다.

종양괴사인자 길항제와 MTX 병합요법 (그룹4)은 10mg/주의 MTX와 종양괴사인자 길항제 (etanercept, adalimumab, infliximab중 택1)로 시작하였고, 이후에는 MTX증량 및 종양괴사인자 길항제 변경의 순으로 조절을 하였다.

종양괴사 인자 길항제 치료 전, 모든 환자는 결핵에 대해 투베르쿨린 피부 반응검사와 혈청 잠복 결핵환자 진단검사 및 흉부 x-선 촬영을 시행하였다. 잠복결핵이 양성인 경우, isoniazid 300mg/일을 3주간 먼저 투약 후 종양괴사 인자 길항제를 시작하였다.

치료 그룹과 상관없이 비스테로이드 항염증제 병용과 저용량의 당질 스테로이드 (prednisolone \leq 10mg/일) 병용은 허용되었다. MTX를 복용하는 모든 환자에서 일 1mg이상의 엽산을 투여하였다. 관절강 내 당질 스테로이드 주사 역시 횟수의 제한 없이 허용되었다.

3. 목표 평가

매달, 숙련된 외래 간호사를 통해 모든 그룹의 환자가 DAS 28을 포함하여 기능적 능력을 평가하였고, 실제 통계는 매 3개월마다의 결과를 대상으로 하였다. 일차 목표점은 건강 평가 설문(Health Assessment Questionnaire, HAQ) 점수를 통한 기능적 능력 평가와 변형된 Sharp/Van der Heijde score (MSS)를 통해 방사선학적 관절 손상을 평가하였다. MSS는 연구 시작 시와 1년 추적관찰 후에 각각 손과 발의 방사선 사진을 평가하여 0부터 448까지의 범위로

나타내었다. 방사선 사진은 훈련된 평가자가 환자의 이름, 치료법, 시행일자 등을 맹검한 채 독립적으로 평가하였다. 관찰자 내 상관계수는 0.89 였다. MSS가 1년뒤 1이상 증가한 경우 방사선학적으로 관절 손상이 있다고 정의하였다. 이차 목표점은 ACR 반응 기준¹¹에 따라 20%, 50%, 70%의 호전 달성 여부와 DAS 28 2.6미만으로 정의되는 임상적 관해로 정하였다.

4. 독성

매 방문 시 마다, 아래의 실험실적 검사를 시행하였다: C-반응 단백질, ESR, 일반 혈액 검사, 일반화학 검사(칼슘, 인, 혈당, BUN, 크레아티닌, 요산, 총 콜레스테롤, ALP, AST, ALT, 총 빌리루빈) 연구자에 의해 모든 유해사례가 기록되었고, 중대유해사례는 생명에 지장이 있는 상황 또는 사망, 일시적 또는 영구적 장애, 악성 종양, 입원 또는 입원의 연장으로 정의하였다.

5. 통계처리

통계 처리는 Statistical Package for Social Science for Window TM release 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A)프로그램을 이용하였고, $p < 0.05$ 인 값을 통계학적인 의미가 있다고 간주하였다.

기본 특성에서 각 그룹별 정규분포의 연속형 변수의 비교에는 일원배치 분산분석을 사용하였고, 평균과 표준편차(SD, standard deviation)을 표기하였다. 성별, 류마티스 인자 양성과 같은 범주형 변수를 각 그룹간 비교할 때에는 chi-square 검정을 이용하였다. MSS의 변화값에 대해서는 각 그룹별 평균±SD로 표기하였다. 각 그룹에서 시기별 DAS 28, HAQ의 변화값 비교를 위해서 선형혼합모형을 도입하였다. 각 그룹별 ACR 20, 50, 70 달성도를 비교 시에는 각각 3개월, 6개월, 9개월, 1년째에 chi-square 검정을 시행하였다.

III. 결과

195명의 환자가 연구에 참여하였고, 4개 중 1개의 치료 그룹으로 무작위 배정되었다: 49명의 환자가 순차적 초기 단일요법 (그룹1)에, 54명의 환자가 단계적 초기 병합요법 (그룹2)에, 45명의 환자가 고용량 스테로이드의 단계적 감량과 초기 병합요법 (그룹3)에, 47명의 환자가 중양피사인자 길항제와 MTX 병합요법 (그룹4)에 배정되었다.

총 29명(1-4 그룹별 각각 3, 9, 7, 10명)의 환자가 중도 탈락하였다 (Figure 1). 이중 14명의 환자가 자의 치료 중단, 타병원 전원 등의 사유로 중도 탈락하였고 (1-4 그룹별 각각 3, 6, 3, 2명), 부적절한 치료 스케줄 및 순응도 저하로 8명 (2-4 그룹별 각각 1, 3, 4명)이 중도 탈락하였다. 순응도 저하로 그룹 4에서 중도 탈락한 4명 중 3명은 치료 약제 가격에 대한 부담으로 치료법을 변경하였다. 그 이외에 사망 1명 (그룹 2) 및 감염, 주사부위 발적 반응 등의 유해사례로 총 7명 (2-4 그룹별 각각 2, 1, 4명)이 중도 탈락하였다.

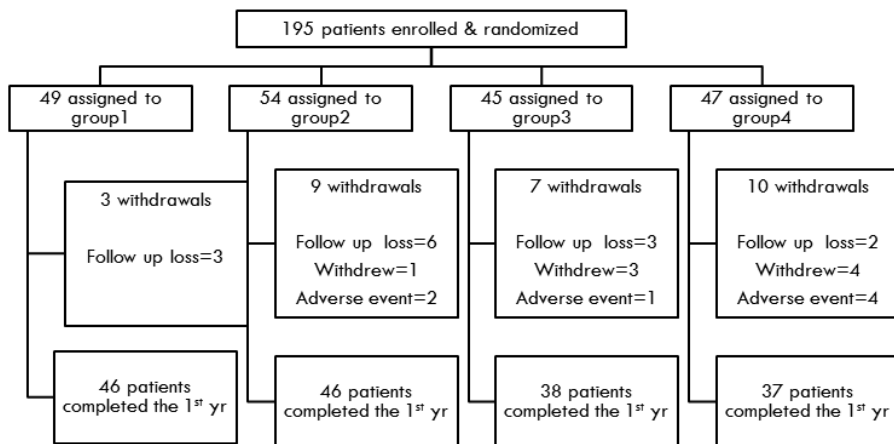


Figure 1. Study profile.

4그룹간 항 CCP항체를 제외하고 인구통계학적으로도 차이는 없었다 (Table 1). 이 연구에 참여한 환자는 증상 발현 기간이 평균 5.3 개월로 조기 류마티스 관절염 환자의 구성을 보였고, DAS 28의 평균은 5.18로 높은 질병활성도를 보였다.

하지만, DAS 28 (1-4 그룹별 각각 평균±SD; 4.79±1.18, 5.10±1.23, 5.34±1.24, 5.54±0.95; $p = 0.016$)과 HAQ (그룹 1-4별 각각 평균±SD 0.73±0.66, 0.97±0.63, 0.83±0.66, 1.07±0.51; $p = 0.045$)은 각 그룹별 (특히 그룹 1과 그룹 4간) 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다.

Table 1. Baseline demographic and disease characteristics

	Treatment group					P value
	Group1 (n=49)	Group2 (n=54)	Group3 (n=45)	Group4 (n=47)	Total (n=195)	
Age, yrs mean±SD	47.6 ±15.8	50.4 ±14.5	47.4 ±13.9	48.6 ±13.8	48.6 ±14.4	NS
Female, %	41(84)	41(76)	34(76)	40(83)	156(80)	NS
RF +, %	44(92)	48(89)	34(76)	41(85)	167(86)	NS
Anti CCP Ab +, %	45(94)	51(94)	34(76)	45(94)	175(90)	0.005
Symptom duration, months mean±SD	5.6±3.5	5.4±3.6	5.2±2.9	5.2±3.6	5.3±3.4	NS
DAS 28, mean±SD	4.79 ±1.18	5.10 ±1.23	5.34 ±1.24	5.54 ±0.95	5.18 ±1.18	0.016
HAQ, mean±SD	0.73 ±0.66	0.97 ±0.63	0.83 ±0.66	1.07 ±0.51	0.90 ±0.62	0.045
Total MSS, mean±SD	2.68 ±6.05	2.38 ±3.67	3.35 ±8.78	3.18 ±7.03	2.83 ±6.26	NS
Erosive score, mean±SD	1.33 ±3.83	2.21 ±3.55	1.51 ±5.76	0.89 ±2.59	1.51 ±4.05	NS
Narrowing score, mean±SD	1.28 ±2.83	1.25 ±2.46	1.16 ±3.48	1.65 ±3.68	1.33 ±3.09	NS

RF = rheumatoid factor, CCP = citrullinated cyclic peptide, DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; HAQ = Health Assessment Questionnaire; MSS = modified Sharp/Van der Heijde score; SD = standard deviation. See Patients and Methods for description of treatment groups; NS = not significant.

1. 임상결과

각 치료 군별로 치료 시작 3-6개월에 그룹 1과 2보다 그룹 3과 4의 환자들이 좀더 빠른 DAS 28의 변화를 보이는 양상을 보이지만, 선형혼합 모델로 적용 시에 각 그룹간의 변화는 차이가 없었다 (Figure 2).

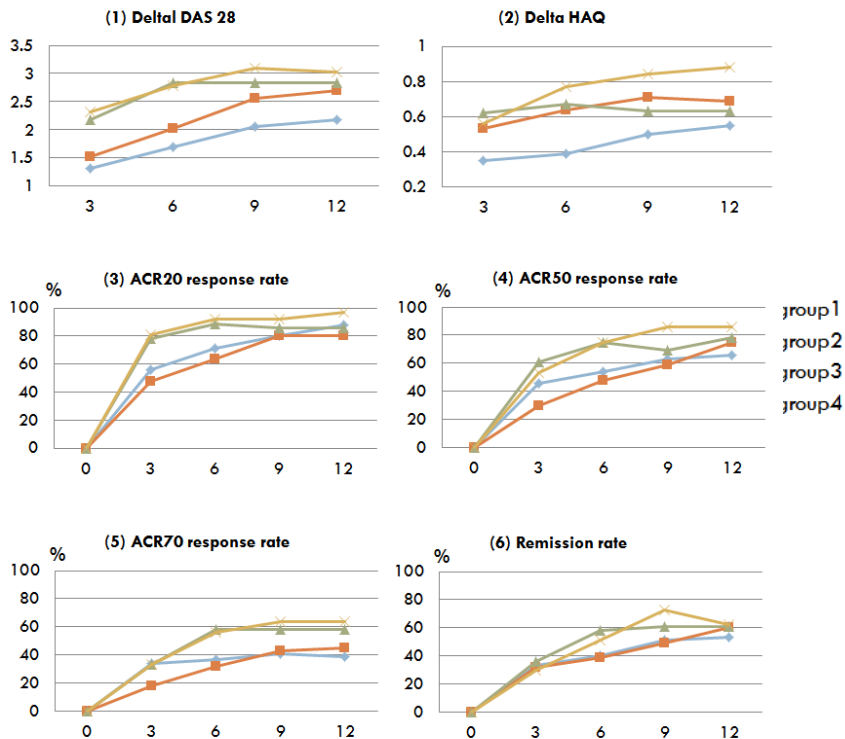


Figure 2. Clinical outcomes. DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints (DAS28 of ≤ 2.6 indicates clinical remission); HAQ = Health Assessment Questionnaire; ACR20= 20% improvement according to the ACR response criteria; ACR50= 50% improvement according to the ACR response criteria; ACR70= 70% improvement according to the ACR response criteria.

일차적 결과 중 하나인 기능적 호전을 나타내는 HAQ의 결과를 비교하여 볼 때 그룹 3에서 그룹 1, 2, 4보다 좀더 빠른 변화를 보였다 (Table 2). 3개월째 HAQ의 평균값은 그룹 1,2,4는 각각 0.37 ± 0.50 , 0.42 ± 0.46 , 0.49 ± 0.46 였고, 그룹 3은 0.19 ± 0.32 였다 ($p = 0.055$). 그러나, 통계학적 의미는 없었고, 이 역시 선형혼합모델 적용 시에 통계학적 의미는 모두 상실되었다.

Table 2. Primary outcomes of the KIMERA[¶] study

Treatment group	Initial MTX monotherapy	Step-up combination therapy	Initial combination with PL	Initial combination with TNF	P value
HAQ score, mean±SD					
Baseline	0.72 ± 0.66	0.97 ± 0.63	0.83 ± 0.66	1.07 ± 0.51	0.045
3 months	0.37 ± 0.50	0.42 ± 0.46	0.19 ± 0.32	0.49 ± 0.46	0.055
6 months	0.33 ± 0.50	0.31 ± 0.37	0.15 ± 0.28	0.28 ± 0.42	0.200
9 months	0.22 ± 0.34	0.25 ± 0.36	0.19 ± 0.36	0.21 ± 0.35	0.885
12 months	0.25 ± 0.33	0.37 ± 0.47	0.19 ± 0.38	0.18 ± 0.28	0.629
Progression of radiographic joint damage, mean±SD					
Total SHS, 0-448 scale	1.43 ± 3.54	0.38 ± 0.92	0.65 ± 1.80	0.18 ± 1.01	0.246
Erosion score, 0-280 scale	0.64 ± 1.59	0.33 ± 0.87	0.18 ± 0.73	0.12 ± 0.78	0.394
Narrowing score, 0-168 scale	0.79 ± 2.59	0.04 ± 0.20	0.47 ± 1.70	0.06 ± 0.24	0.340
patients with progression (%)	25	13	12	6	0.325

[¶]KIMERA = Korean Intensive Management of Early Rheumatoid Arthritis

이차적 결과인 ACR 반응평가는, 그룹 1,2와 그룹 3,4를 비교해 볼 때, 3개월째에는 ACR 20과 50, 6개월째에는 ACR 20, 50, 70이 의미 있게 차이가 있었다. (Figure 2, Table 3)

Table 3. Secondary outcomes of the KIMERA[¶] study

Treatment group	Initial MTX Monotherapy	Step-up combination therapy	Initial combination with PL	Initial combination with TNF	P value
ACR response, n(%)					
ACR 20					
3 months	23(56.1)	21(47.7)	28(75.7)	29(80.6)	0.006*
6 months	29(70.7)	28(63.6)	33(100.0)	33(91.7)	0.004*
9 months	33(80.5)	35(79.5)	32(86.5)	33(91.7)	0.425
12 months	36(87.8)	35(79.5)	32(86.5)	35(97.2)	0.131
ACR 50					
3 months	19(46.3)	13(29.5)	22(59.5)	19(52.8)	0.043*
6 months	22(53.7)	21(47.7)	28(75.7)	27(75.0)	0.015*
9 months	26(63.4)	26(59.1)	26(70.3)	31(86.1)	0.056
12 months	27(65.9)	33(75.0)	29(78.4)	31(86.1)	0.216
ACR 70					
3 months	14(34.1)	8(18.2)	12(32.4)	12(33.3)	0.313
6 months	15(36.6)	14(31.8)	22(59.5)	20(55.6)	0.029*
9 months	17(41.5)	19(43.2)	22(59.5)	23(63.9)	0.111
12 months	16(39.0)	20(45.5)	22(59.5)	23(63.9)	0.096
Remission rate, n(%)					
3 months	14(32.6)	14(31.8)	13(35.1)	11(29.7)	0.968
6 months	17(39.5)	17(38.6)	22(59.5)	19(51.4)	0.189
9 months	22(51.2)	21(48.8)	23(62.2)	27(73.0)	0.113
12 months	23(53.5)	26(60.5)	23(62.2)	23(62.2)	0.831

* P<0.05, 그룹 1과 2 대 그룹 3과 4

[¶]KIMERA = Korean Intensive Management of Early Rheumatoid Arthritis

각 군의 치료 목표는 DAS 28 <2.6이었고, 이는 이차적 결과 중 하나였다. 1년이 지난 시점에서, 전체 관해 도달율은 59.4%였으며, 각 그룹 별로는 각각 53.5%, 60.5%, 62.2%, 62.2%가 관해에 도달하였다. 그러나 1년째를 포함하여, 치료 시기 내내 각 그룹별 관해율의 차이는 통계학적인 의미가 없었다 (Figure 2, Table 3).

2. 방사선학적 결과

연구 시작 시 모든 환자는 방사선 검사를 시행하였고, 각 그룹별 미란의 숫자, 관절간격 감소, 전체 MSS는 모두 동일하였다 (Table 1). 1년이 경과한 시점에서 167명의 환자의 방사선검사가 이루어졌으며, 그룹 4에서 다른 그룹 (특히 그룹 1)에 비해 방사선학적 악화를 보인 환자의 비율이 적었고 (1-4 그룹별 각각 25%, 13%, 12%, 6%), 악화정도 역시 적은 경향성을 나타냈다 (1-4 그룹별 각각 1.43 ± 3.54 , 0.38 ± 0.92 , 0.65 ± 1.80 , 0.18 ± 1.01). 그러나 이는 통계학적인 의미는 나타내지 못하였다.

3. 유해사례

모든 환자의 69%가 한차례 이상의 유해사례를 경험하였다: 그룹별 32(65%), 36(67%), 32(71%), 35(75%) ($p = 0.753$). 소화기계 증상이 가장 흔하게 관찰되었고, 그룹별로 18(37%), 20(37%), 10(22%), 7(15%)에 해당하였으나, 통계학적인 차이는 없었다. 그 다음으로 부종 및 체중 변화가 흔하게 나타났는데, 각 그룹별 7(14%), 8(15%), 17(38%), 6(13%)으로, 3군에서 가장 흔하게 나타났고, 이는 통계학적 의미를 나타냈다 ($p = 0.005$). 감염이 흔하였으나 이는 주로 감기 등의 경증 감염이었고, 각 그룹별 7(14%), 9(17%), 5(11%), 12(26%)로 4군에서 가장 흔하였지만, 통계학적 의미는 없었다. 피부 발진 또는 구강 궤양, 탈모 등의 피부, 점막 병변은 각 그룹별 9(18%), 3(6%), 7(16%),

10(21%)로 발생하였고, 주사부위 발적은 그룹 4에서만 발생하였으며, 14(30%)에서 발생하였다. 간기능 이상이 각 그룹별로 2(4%), 0(0%), 4(9%), 4(9%)에서 발생하였고, 대상포진은 각 그룹별 1(2%), 1(2%), 1(2%), 2(4%)에서 나타났으며, 활동성 결핵을 포함한 다른 기회감염은 발생하지 않았다. 위에서 언급된 사례 이외의 유해사례로는, 생리불순 및 자궁근종 6(3%), 우울증 및 기분장애 6(3%), 불면증 5(3%), 안과적 질환 4(2%), 척추질환 4(2%), 쇼그렌 증후군 3(2), 이명 3(2%), 백혈구 감소 2(1%), 빈혈 2(1%)가 있었고, 고혈압, 당뇨, 심근경색, 뇌동맥류 등이 한 차례씩 있었다.

중대유해사례는 총 15 (8%)회 발생하였으며, 한차례의 사망을 제외하고 모두 입원사례였다. 각 그룹별로는 1(2%), 7(14%), 1(2%), 6(15%)의 빈도로 나타났고 그룹 2와 4군에서 잦은 빈도의 경향성을 나타내고 있었다 ($p = 0.07$). 그룹 1에서는 요로결석 수술로 입원을 하였고, 그룹 2에서는 요로감염, 자궁근종 수술, 심근경색, 폐렴, Epstein-Barr Virus 감염, 교통사고에 의한 입원과 한 대상자의 원인미상의 사망이 있었다. 그룹 3의 1 건은 류마티스 관절염 조절을 위해 입원한 경우였으며, 그룹 4에서는 요로감염에 의한 폐혈증, 척추전방위증 수술, 소화기 감염에 의한 폐혈증, 폐렴, 2차례의 류마티스 관절염 조절을 위한 입원이 있었다.

IV. 고찰

KIMERA 연구는, 조기 류마티스 관절염에서 관절 손상과 기능적 감소를 예방하기 위한 최선의 치료를 찾기 위해 4개의 각각 다른 치료방법의 임상과 방사선학적 효과를 비교하였다. 초기에 스테로이드 병합요법 (그룹3) 또는 항종양괴사인자 억제제 병합요법 (그룹4)은 순차적 초기 단일요법 (그룹1) 및 단계적 초기 병합요법 (그룹2)에 비해 빠르게 치료에 반응하였으며, 이는 ACR 반응평가를 통해 알 수 있다. 하지만 6개월이 경과한 시점부터는 통계학적인

차이가 소실되어 1년째에는 ACR 반응평가를 포함한 모든 평가에서 각 군별 차이를 나타내지 않았다. 또한, 1년이 경과한 후, 치료와 상관없이 모든 그룹에서 60%가량의 환자가 임상적 관해에 도달하였다. 이는 조기 류마티스 관절염에서는, 치료 방법에 따라 초기의 반응은 차이를 나타내지만, 1년이 경과하는 시점에는 치료 방법과 관계없이 높은 관해율을 보이는 것을 증명한다.

유해사례 등을 미루어 보면, 그룹 3에서 주로 나타난 부종, 체중증가나 그룹 4에서만 나타난 주사부위 발적을 제외하고는 각 그룹간 유해사례의 차이는 뚜렷하지 않았다. 중대유해사례 역시 통계학적인 의미는 없었지만, 그룹 2와 그룹 4에서 중대유해사례의 빈도가 잦은 경향성을 보였고, 다른 그룹에 비해 감염에 의한 입원이 많은 부분을 차지 하였으며, 그룹 4의 경우에는 패혈증을 동반한 중증 감염이 발생하였던 것이 보고되었다.

위의 결과들을 종합하였을 때, 그룹 3,4는 초기 치료 반응이 빨라 삶의 질 향상이 도드라지지만, 그룹 2,4는 중증 감염의 빈도가 잦았던 것을 알 수 있다. 부종 및 체중증가 등의 비교적 경한 부작용을 감수한다면, 초기에도 효과가 빠르고, 중증 감염의 빈도가 높지 않은, 그룹 3가 우리나라 조기 류마티스 관절염 치료에 있어 가장 적절할 것으로 조심스럽게 예측해 볼 수 있다. 하지만, 1년이 경과하는 시점에서 치료 반응은 치료 방법에 영향을 받지 않고, 중대유해사례의 차이가 통계적으로 의미있지 않으며, 체중증가로 인한 장기 부작용에 대한 결과가 부족하다. 현재로서는, 치료의 종류나 방법보다는 뚜렷한 목표를 가지고 집중적으로 평가를 하여 치료법을 변경해 나가는 것이 중요함을 알 수 있다.

본 연구는 몇가지 제한점이 있다. 첫째, 무작위 배정을 시도하였으나, 연구자 주도 연구였고, 국내의 보험실정을 고려하지 않을 수 없어 무작위 배정이 깨질 수 밖에 없었다. 문제가 되는 군은 그룹 4였으며, 국내에서 류마티스 관절염 환자에서

중양괴사인자 억제제는 2종류이상의 항류마티스제를 총 6개월 이상 사용하였으나 치료에 실패한 경우에만 보험으로 인정을 하고 있다. 보험으로 투여가 가능한 경우와 불가능 한경우는 비용적인 면에 있어 10배 이상 차이가 나기 때문에 무작위 배정 시 경제적인 부담을 느낀 환자 중 상대적으로 질병활성도나 기능적 저하가 적은 환자가 다른 군으로 이동하게 되었다. 이에 초기 질병 평가에서 DAS 28과 HAQ이 각 군별 의미있는 차이를 보이게 되었다. 이는 선형혼합모델 적용을 하여 영향을 최소화하려 하였으나, 무작위 배정이 이루어 지지 않은 것에 대해서는 변함이 없어 결과에 영향을 끼치게 되었다.

두번째, 연구에 참여된 환자의 수가 예측 표본 크기에 미치지 못하였다. 근거논문⁷상의 각 치료군별 MSS의 평균 및 표준편차를 일원배치 분산분석을 사용하여 80%의 power를 갖는 표본 크기로 예측하였을 때, 최소 각 군별 127명, 총 508명의 인원이 필요함을 알게 되었다. 중도 탈락율이 5%임을 감안할 때, 533명의 인원이 필요함을 알게 되었으나, 실제 표본의 수 (총 195명)는 이에 도달하지 못하였다. 이는, 3차 병원 단일기관으로 대상자를 모집하는 과정에 있어서, 치료를 받은 적이 없는 류마티스 관절염 환자를 단기간에 모집하기가 현실적으로 힘들었던 것으로 생각된다. 이에 따라, 일차적 결과 중에 하나였던 방사선학적 악화 정도가 각 그룹별 경향성만 보인 채 통계학적인 의미를 갖지 못하는 결과를 초래하게 되었다.

하지만, 본 연구는 (1) 1년미만, 평균 5.3개월의 조기 류마티스 관절염을 대상으로 하였고, (2) 임상적 관해 (DAS 28 < 2.6)라는 명확한 목표를 갖고, (3) 매달 외래에 내원하여 치료에 대한 집중적 평가를 시행하고, (4) 이에 맞추어 매달 치료를 단계적으로 변경했다는 것을 강점으로 들 수 있다. 앞서 서론에서 언급한 연구들⁶⁻¹⁰은 매 3개월마다 평가하여 투약을 변경하였으며, 매달

평가 및 변경을 한 연구는 많지 않다¹². 이에 앞에서 언급한 이 연구의 높은 관해율은 좀더 엄격히 목표를 맞춰 치료를 변경해 나간 결과라고 할 수 있다.

이번 논문은 KIMERA 연구의 일부 환자에 대한 중간 보고이며, 마지막 참여된 환자가 1년을 경과하는 시점에 각 군별 1년간의 치료 단계를 포함하여 추가로 보고할 예정이며, 추후 2, 3년 데이터를 연장 보고 할 예정이다.

V. 결론

조기 류마티스 관절염 환자에서 단기간 추적관찰을 하며 정확한 목표를 잡고 집중적으로 치료를 하면 치료법과 관계없이 높은 관해율을 달성할 수 있다.

참고문헌

1. Park NG, Kim WK, Shin DH, Choi YM, Lee YJ, Lee EB, et al. Prevalence of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis in Two Communities in Korea. *J Korean Rheum Assoc.* 2003;10:151-157.
2. Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:2208-13.
3. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
4. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
5. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;48:46-53.
6. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459-66.
7. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis*

- Rheum 2005;52:3381-90.
8. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64-71.
 9. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824-35.
 10. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
 11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
 12. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.

부록

I. Group 1 (Initial methotrexate monotherapy)

- 1) MTX (10 mg/wk)
- 2) MTX (15 mg/wk)
- 3) MTX (20 mg/wk)
- 4) MTX (20 mg/wk) + SSZ (1000 mg) + HCQ (200 mg)
- 5) MTX (20 mg/wk) + SSZ (2000 mg) + HCQ (400 mg)
- 6) MTX (20 mg/wk) + LFM (10 mg)
- 7) MTX (20 mg/wk) + LFM (20 mg)
- 8) MTX (20 mg/wk) + TNF- α blocker
- 9) MTX (20 mg/wk) + another TNF- α blocker
- 10) MTX (20mg/wk) + rituximab or CsA or Tacrolimus

II. Group 2 (Initial combination(triple regimen) therapy)

- 1) MTX (10 mg/wk) + SSZ (1000 mg) + HCQ (200 mg)
- 2) MTX (15 mg/wk) + SSZ (1500 mg) + HCQ (300 mg)
- 3) MTX (20 mg/wk) + SSZ (2000 mg) + HCQ (400 mg)
- 4) MTX (20 mg/wk) + LFM (10 mg)
- 5) MTX (20 mg/wk) + LFM (20 mg)
- 6) MTX (20 mg/wk) + TNF- α blocker
- 7) MTX (20 mg/wk) + another TNF- α blocker
- 8) MTX(20mg/wk) + rituximab or CsA or Tacrolimus

III. Group 3 (Initial combination therapy with high dose steroid)

Group 3는 치료 시작 8주 후부터 치료 전략 변경 가능

- 1) MTX (10 mg/wk) + SSZ (1000 mg) + PL (60/40/25/20/15/10/7.5 mg;
weekly tapering)
- 2) (8주후) MTX (15 mg/wk) + SSZ (1500 mg) + HCQ (300 mg)
- 3) MTX (20 mg/wk) + SSZ (2000 mg) + HCQ (400 mg)
- 4) MTX (20 mg/wk) + LFM (10 mg)
- 5) MTX (20 mg/wk) + LFM (20 mg)
- 6) MTX (20 mg/wk) + TNF- α blocker
- 7) MTX (20 mg/wk) + another TNF- α blocker
- 8) MTX(20mg/wk) + rituximab or CsA or Tacrolimus

IV. Group 4 (Early treatment with TNF- α blocker)

- 1) MTX (10 mg/wk) + TNF- α blocker
- 2) MTX(15mg/wk) + TNF- α blocker
- 3) MTX(20mg/wk) + TNF- α blocker
- 4) MTX (20 mg/wk) + another TNF- α blocker (12주간 유지)
- 5) MTX (20 mg/wk) + LFM (20 mg) or rituximab or CsA or Tacrolimus

cf, Low dose PL \leq 10 mg/day, steroid injection two times per year : permitted
Tapering is permitted, if DAS28 is $<$ 2.6 during 24 weeks

ABSTRACT

Outcomes of four initial treatment strategies in Korean patients with early rheumatoid arthritis (the KIMERA study)

Jin-Su Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Soo-kon Lee)

Objective. Several treatment strategies have proven value in the amelioration of rheumatoid arthritis (RA), but the optimal strategy for preventing long-term joint damage and functional decline is unclear. We undertook this study to compare clinical and radiographic outcomes of 4 different treatment strategies, with intense monitoring in all patients.

Methods. In a single center, randomized clinical trial, 195 patients were allocated to 1 of 4 treatment strategies: initial methotrexate monotherapy (group 1), step-up combination therapy (group 2), initial combination therapy with high-dose prednisone (group 3), and initial combination with the tumor necrosis factor antagonist (group 4). Treatment adjustments were made every month in an effort to clinical remission (a Disease Activity Score in 28 joints of <2.6).

Results. Health Assessment Question, one of the primary outcome, were no statistical significant difference among the groups. The increase of modified Sharp/Van der Heijde radiographic joint score were more frequent in group 1 than group 4, but there were no significant differences (25% of group 1 patients vs 6% of group 4 patients) American College of Rheumatology(ACR) 20, 50 response rates of group 3 and 4 were higher than those of group 1 and 2 at 3 months. And, ACR 20, 50, 70 response rates of group 3 and 4 were also higher than those of group 1 and 2 at 6months. But after 6months, there are no significant differences among the groups.

After 1yr, clinical remission was reached by 60% of all patients, there were no significant difference among the groups (each group 1-4; 54%, 61%, 62%, 62%)
Conclusion. In patients with early RA, with intensive and objective monitoring of disease activity and adjustments of therapy, high rate of clinical remission can be achieved with all strategies.

Key Words: KIMERA, early rheumatoid arthritis, TNF inhibitor, DAS 28, HAQ