

## 류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis) (2)

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<sup>®</sup>)과 bDMARD인 IL-6 억제제 Sarilumab(사릴루맙, 제품명: 케브자라 주, Kevzara<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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.

## 약물치료

과거 RA의 치료는 휴식, 물리치료, 교육, 약물치료(아스피린, NSAID) 등 일차적으로 치료하고 치료에 반응하지 않거나 관절 손상 발생시 부작용이 적은 DMARD 부터 시작하여 강한 면역억제제로 단계적으로 올라가는 피라미드식 접근(pyramidal approach)을 사용하였다.

하지만 피라미드식 접근법이 관절의 기능적, 임상적, 방사선학적 손상을 예방할 수 없고 이차 약제의 부작용이 크게 문제되지 않았다. 따라서 질병의 진행이 빠르고 심할 것으로 예상되는 환자들을 선별하여 조기에 강력한 표적 치료 접근(treat-to-target approach)을 시도하되 치료에 따르는 부작용이 적은 치료제를 선택하는 것이 최근 약물치료의 핵심이라고 할 수 있다.

또한 RA의 진행 정도 및 예후는 환자 개개인에 따라 다양하므로 치료는 개별화되어야 한다. 이는 어떤 환자는 초기에 장기간의 관해기에 들어가는 반면, 어떤 환자는 치료 약제에 반응하지 않고 수개월 혹은 수년 내에 말기까지 진행하여 관절의 불구를 초래하기 때문이다.

현재 RA의 치료 목표는 염증 억제를 통한 관절 손상을 예방해 환자의 삶의 질을 높이는 것이다. 이러한 목표에 도달하기 위해서 미국 ACR과 유럽 EULAR에서 단계적 치료 방법들을 제시하고 있다. 환자 특성에 맞는 목표 지향적 치료(treat to target) 전략에 따른 적절한 치료 방법을 선택해 치료 성공률을 높이는 것이 중요하다.

미국 ACR 및 유럽 EULAR에서의 치료 권고안들을 살펴보면 초기에 methotrexate를 주축으로 하는 적극적인 항류마티스약제 치료가 강조될 뿐만 아니라 3~6개월간의 전통적인 항류마티스약제 치료에 반응이 불충분하거나 높은 류마티스 인자, 항CCP 항체, 높은 질병 활성도, 조기 관절손상 등의 나쁜 예후 인자가 있을

때 TNF- $\alpha$  억제제와 같은 bDMARD들을 보다 빨리 사용하도록 권장하는 추세이다.

또한 당뇨병이나 고혈압처럼 RA에서도 질병 활성도 지표를 이용하여 치료목표인 임상적 관해 혹은 낮은 질병 활성도를 달성할 때까지 1~3개월에 한 번씩 환자를 평가하면서 약제를 조절하여 치료하도록 하고 있다. 따라서 RA으로 진단된 환자가 csDMARD 치료에 최소 3~6개월 이내에 반응하지 않을 경우, 류마티스 전문의에게 빨리 의뢰하는 것이 치료 결과에 매우 중요하다고 권고하고 있다.

RA의 치료약제에는 비스테로이드 항염제(nonsteroidal antiinflammatory Drug, NSAID), 글루코코티코이드(glucocorticoid), 면역억제제(immunosuppressant), 질병완화 항류마티스제(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)가 있다.

질병완화 항류마티스제(항류마티스제, DMARD)에는 크게 합성 항류마티스제(synthetic DMARD, sDMARD)와 생물학적 항류마티스제(biological DMARD, bDMARD)로 나눌수 있다. 다시 합성 항류마티스제(sDMARD)는 전통적 합성 항류마티스제(conventional synthetic DMARD, csDMARD)와 표적 합성 항류마티스제(target synthetic DMARD, tsDMARD)로 나눈다, 또한 생물학적 항류마티스제(bDMARD)는 생물학적 오리지날 항류마티스제(biological original DMARD, boDMARD)와 바이오시밀라 항류마티스제(biosimilar DMARD, bsDMARD)로 나누기도 한다.

표 3. 류마티스관절염 치료제 분류 및 특징

Drug category	Description
Drugs that control inflammation and symptom of the disease	
NSAIDs	Non-selective or cox-2 inhibitors NSAIDs
Glucocorticoid	Low dose $\leq$ 10 mg/day of prednisone (or equivalent)
Drugs that can affect the disease itself	
Conventional DMARD	Traditional/conventional DMARDs including HCQ, LEF, MTX, or SSZ (excludes azathioprine, cyclosporine, minocycline, and gold) <sup>a)</sup>
DMARD monotherapy	Most often defined as the use of MTX monotherapy, but may also be SSZ, HCQ, or LEF
DMARD combination therapy	Double or triple traditional/conventional DMARD therapy
Double DMARD therapy	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ, or combinations with LEF
Triple DMARD therapy	MTX+SSZ+HCQ
Biologic DMARDs	TNFi biologic or non-TNF biologic (excludes anakinra) <sup>b)</sup>
TNFi biologics	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab
Non-TNF biologics	Abatacept, rituximab, or tocilizumab (excludes anakinra)
Tofacitinib	Oral synthetic small molecule

Modified from Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:1-26 [5].  
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HCQ, hydroxychloroquine; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; SSZ, sulfasalazine; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.  
<sup>a)</sup>Azathioprine, cyclosporine, minocycline, and gold were considered but not included in these guidelines due to their infrequent use in rheumatoid arthritis and/or lack of new data since 2012; <sup>b)</sup>Anakinra was considered but not included in these 2015 American College of Rheumatology guidelines due to its infrequent use in rheumatoid arthritis and lack of new data since 2012.

▣ 치료 가이드라인

■ 2015 ACR 류마티스관절염 치료 권고 알고리즘

가. 이전에 DMARD 치료 경험 없는 조기 류마티스관절염(DMARD naive Early RA)

· 치료접근 방법은 Treat to Target(목표 지향적 치료)-강력권고

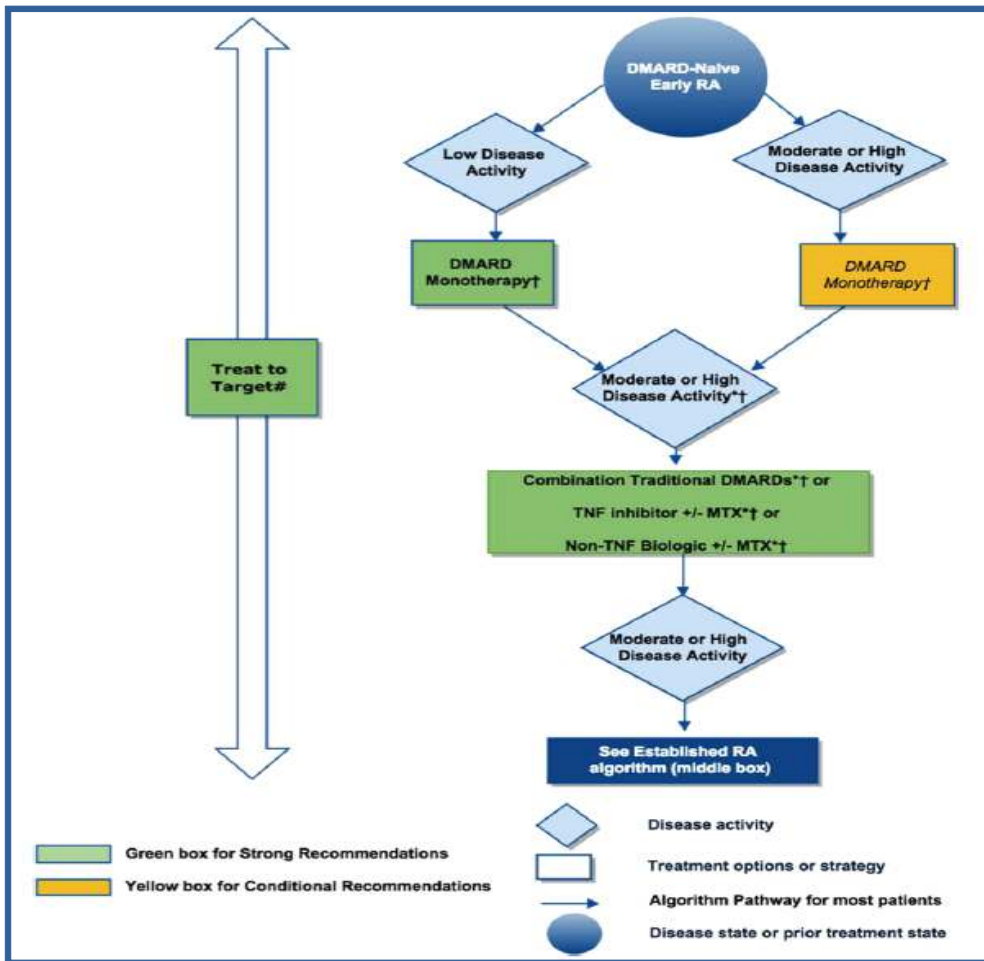
1-1. 저질병활성도; DMARD 단독요법-강력 권고

1-2. 중등도질병활성도; DMARD 단독요법-조건부 권고

2. 중등도 혹은 고질병활성도; 기존 DNARD 병용요법 혹은 TNF 억제제+/-MTX 혹은 non-TNF biologic+/-MTX -강력 권고

3. 중등도 혹은 고질병활성도; 확정 류마티스관절염 치료 알고리즘으로 이동

2015 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of Early rheumatoid arthritis (RA)



(조기 류마티스관절염은 6개월이내로 증상을 가지고 있는 경우로 규정하였다.)

\* DMARD 시작시 중등 혹은 고질병 활성도를 가진 환자 또는 DMARD 실패 혹은 생물학적제제 실패한 환자에서는 저용량 글루코코티코이드(prednisolone 1일 10mg 이내 혹은 동등량)의 추가를 고려한다.

† 또한 류마티스관절염 촉발(flare)을 위해 단기간 글루코코티코이드 사용(3개월 이내 치료)을 고려한다. 글루코코티코이드는 가능한 가장 최저 용량을 가능한 가장 짧은 기간 사용하여야 한다.

# 치료 목표는 이상적으로 저질병활성도 혹은 관해로 하여야 한다.

나. 이전에 DMARD 치료 경험 없는 확정 류마티스관절염(DMARD naive Established RA)

· 치료접근 방법은 Treat to Target(목표 지향적 치료)-강력 권고

1-1. 저질병활성도; DMARD 단독요법-강력 권고

1-2. 중등도질병활성도; DMARD 단독요법-제한 권고

2. 이후 중등도 혹은 고질병활성도; 기존 DNARD 병용요법 혹은 TNF 억제제+/-MTX 혹은 non-TNF biologic+/-MTX 혹은 tofacitinib+/-MTX -강력 권고

3-1. 중등도 혹은 고질병활성도에서 단독 TNF 억제제 실패한 경우; non-TNF biologic+/-MTX 혹은 TNF 억제제+/-MTX 추가-조건부 권고

3-2. 이후 중등도 혹은 고질병활성도에서 단독 non-TNF biologic 실패; non-TNF biologic+/-MTX 추가-제한 권고

4-1-1. 중등도 혹은 고질병활성도에서 두 약제(TNF 억제제+non-TNF biologic)에 실패한 경우; 다른 non-TNF biologic+/-MTX 혹은 tofacitinib+/-MTX 추가-조건부 권고

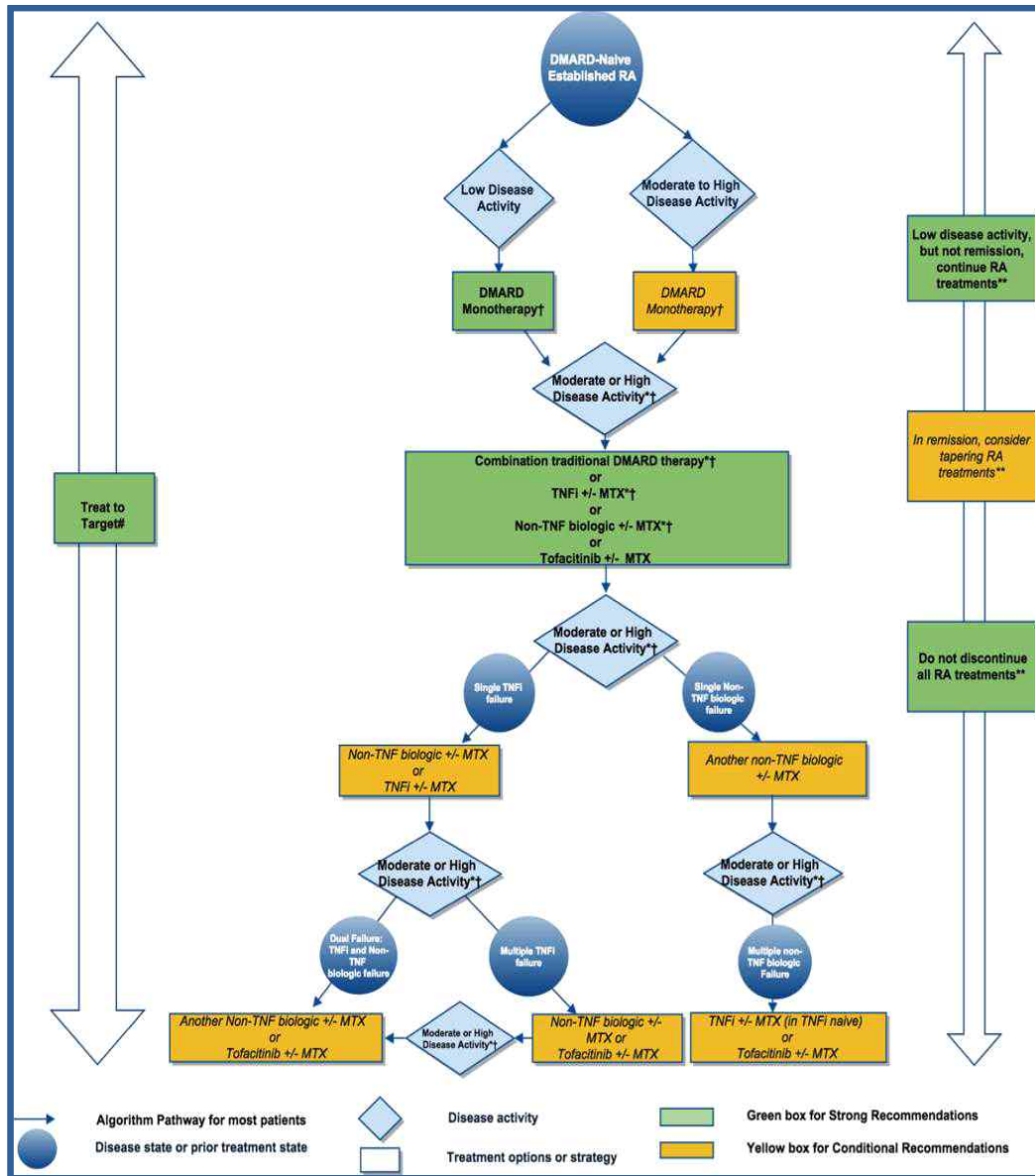
4-1-2. 중등도 혹은 고질병활성도에서 여러번 non-TNF biologic에 실패한 경우; ‘non-TNF biologic+/-MTX’ 혹은 ‘tofacitinib+/-MTX’ 추가-조건부 권고

4-2. 중등도 혹은 고질병활성도에서 여러번 non-TNF biologic에 실패한 경우; ‘이전에 사용 경험이 없는 TNF 억제제+/-MTX’ 혹은 ‘tofacitinib+/-MTX’ 추가-조건부 권고

4-1-2. 중등도 혹은 고질병활성도에서 여러번 non-TNF biologic에 실패한 경우; ‘non-TNF biologic+/-MTX’ 혹은 ‘tofacitinib+/-MTX’ 추가-조건부 권고

4-2. 중등도 혹은 고질병활성도에서 여러번 non-TNF biologic에 실패한 경우; ‘이전에 사용 경험이 없는 TNF 억제제+/-MTX’ 혹은 ‘tofacitinib+/-MTX’ 추가-조건부 권고

2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Established rheumatoid arthritis (RA)



확정 류마티스관절염은 6개월이상 증상을 가지고 있는 경우 혹은 1987 ACR classification criteria로 규정하였다.

\* DMARD 시작시 중등 혹은 고질병 활성도를 가진 환자 또는 DMARD 실패 혹은 생물학적제제 실패한 환자에서는 저용량 글루코코티코이드(prednisolone 1일 10mg 이내 혹은 동등량)의 추가를 고려한다.

† 또한 류마티스관절염 촉발(flare)을 위해 단기간 글루코코티코이드 사용(3개월 이내 치료)을 고려한다. 글루코코티코이드는 가능한 가장 최저 용량을 가능한 가장 짧은 기간 사용하여야 한다.

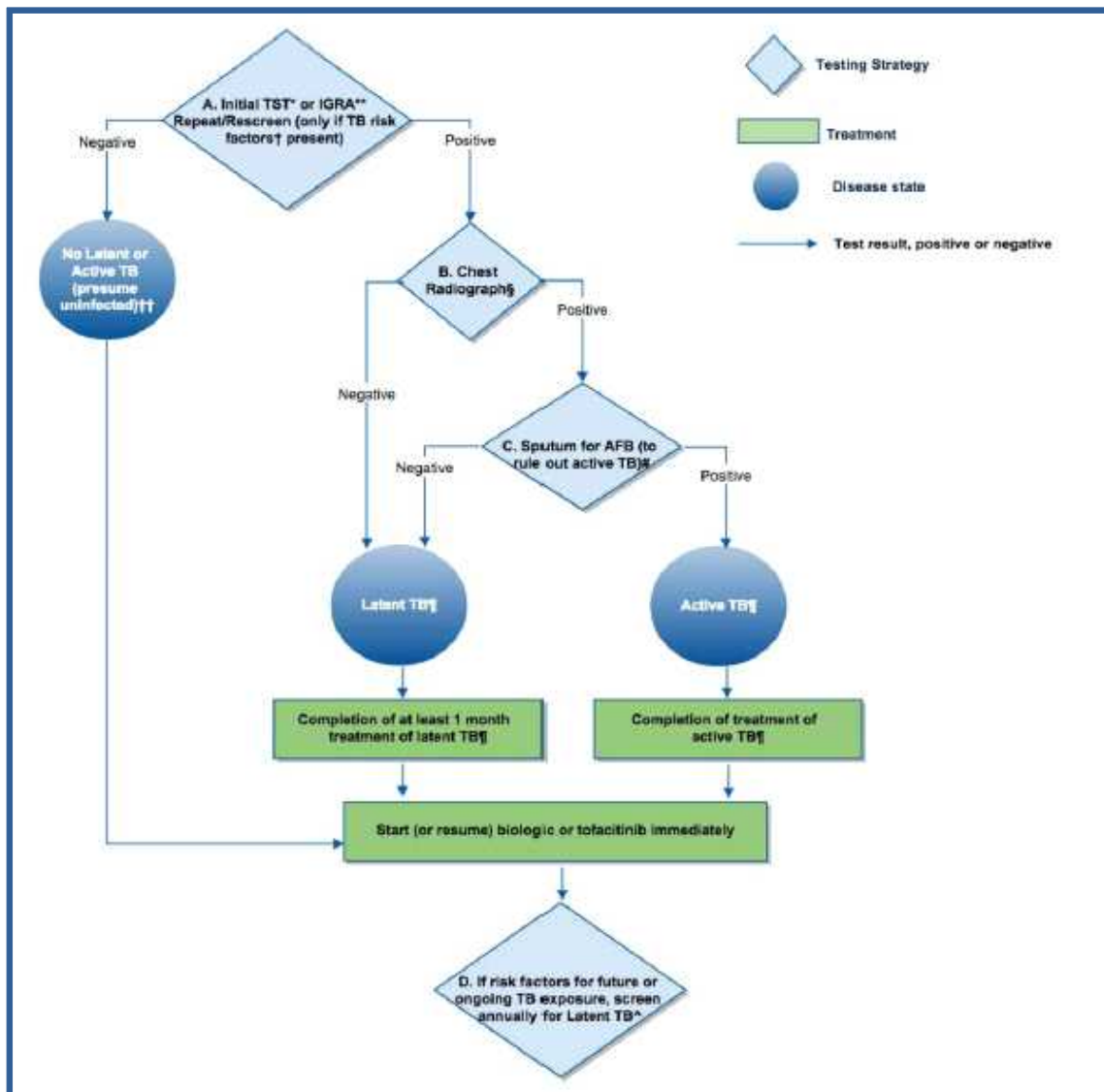
# 치료 목표는 이상적으로 저질병활성도 혹은 관해로 하여야 한다.

\*\* 감량은 scaling back therapy(용량 혹은 투여 빈도 감소)를 나타내며 중단은 나타내는 것이 아니며 만약 중단하려면 서서히 또는 주의하여 시행하여야 한다.

다. 생물학적제제 혹은 tofacitinib의 결핵 선별 알고리즘

1. TST(Tuberculin skin test) 혹은 IGRA(Interferon-gamma release assay) 실시
- 2-1. TST/IGRA 음성인 경우 생물학적제제 혹은 tofacitinib 치료 바로 시작
- 2-2. TST/IGRA 양성인 경우 흉부방사선 검사 실시
  - 2-2-1. 흉부 방사선 검사 음성인 경우 Latent TB 진단 후 최소 1m치료후 생물학적제제 혹은 tofacitinib 치료 시작
  - 2-2-2. 흉부 방사선 검사 양성인 경우 AFB 객담 검사 실시
    - 2-2-2-1. AFB 객담 검사 음성인 경우 Latent TB 진단 후 최소 1개월 치료 후 생물학적제제 혹은 tofacitinib 치료 시작
    - 2-2-2-2. AFB 객담 검사 양성(활동성 결핵)인 경우 결핵 치료 종결 후 생물학적제제 혹은 tofacitinib 치료 시작

Tuberculosis(TB) screening algorithm for biologics or tofacitinib



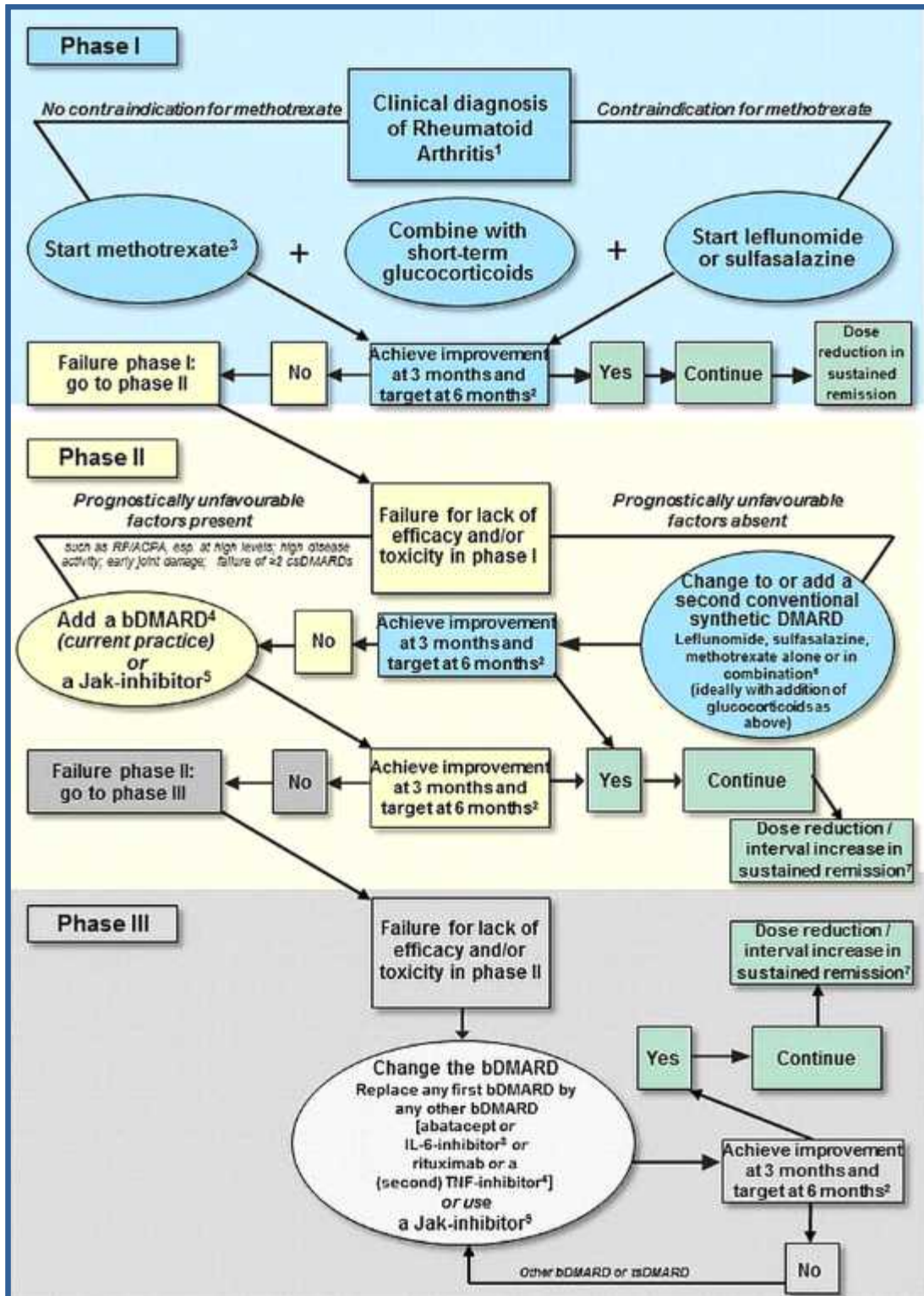
■ 2016 EULAR 류마티스관절염 치료 권고 일고리듬(2016 update)

개별 권고사항>

1. 류마티스관절염이 진단되면 바로 DMARD 치료를 시작한다.
2. 치료는 모든 환자에서 관해 지속 혹은 저질병활성도를 목표에 달성하는데 있다.
3. 모니터링은 매 1-3개월마다 자주 실시하여야 한다. 만약 치료 시작 3개월 후에 개선이 안되는 경우 혹은 6개월에 목표에 도달하지 못하면 치료계획을 변경하여야 한다.
4. MTX는 첫 번째 치료제이다.
5. MTX에 금기 혹은 조기에 불내성인 경우 leflunomide 혹은 sulfasalazine이 첫 번째 치료제로 고려하여야 한다.
6. 단기간 glucocorticoid 사용은 최초 시작 혹은 csDMARD로 변경할 때 고려하여야 한다.
7. 첫 번째 csDMARD가 치료 목표에 도달하지 못하면 다른 csDMARD를 고려하여야 한다.
8. 만약 csDMARD로 치료 목표에 도달하지 못하면 bDMARD 혹은 tsDMARD의 추가를 고려하여야 한다.
9. bDMARD와 tsDMARD는 csDMARD와 병용할 수 있다. 병용요법에서 csDMARD를 사용하지 못하는 환자에서는 IL-6 억제제와 tsDMARD가 다른 bDMARD 비교해서 장점이 있을 수 있다.
10. 만약 bDMARD 혹은 tsDMARD로 치료에 실패하면 다른 bDMARD 혹은 tsDMARD 병용을 고려할 수 있다. 만약 하나의 TNF 억제제가 치료에 실패하면 다른 TNF 억제제 혹은 다른 기전의 약제를 병용할 수 있다.
11. 만약 환자가 glucocorticoid 감량 지속적으로 관해가 유지된다면 bDMARD 감량을 고려하여야 한다. 특히 csDMARD와 병용하고 있는 경우라면 더욱 그러하다.
12. 만약 환자가 지속적으로 관해가 유지되면 csDMARD 감량을 고려하여야 한다.



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



## 치료약제

### Tuberculosis(TB) screening algorithm for biologics or tofacitinib

약제 분류	기전	성분명(제품명)	용법용량
csDMARDs	항대사제 (Antimetabolites)	Methotrexate 2.5, 10mg (유한 메토티렉세이트 정 등)	성인: 치료 1주일 전 1회 5~10 mg의 시험용량을 경구투여. 1주 1회 7.5~20mg 또는 12시간 간격으로 3회에 2.5mg씩 나누어 경구투여. 1주 총 용량은 20mg을 넘지 않아야 함.
		Methotrexate 7.5, 10, 15, 20, 25mg (메토렉트 주)	이 약 7.5mg을 1주일에 1회 피하주사 또는 근육주사. 환자의 내약성 및 질병의 진행 정도에 따라 1주일에 2.5mg씩 점차적으로 증량. 총 투여용량이 1주일에 25mg을 초과하지 않도록 함.
	항말라리아제 (Antimalarials)	Hydroxychloroquine 100, 200, 400mg (할록신 정 등)	성인: 초기용량은 1일 200~400mg 경구투여, 400mg을 투여하는 경우에는 분할투여함. 투여후 효과가 나타나면 1일 200mg으로 감량, 효과가 적으면 1일 400mg으로 증량함.
	프로스타글란딘 억제제 (PG inhibitor)	Sulfasalazine 500mg (살라진 정 등)	초기용량: 성인 1일 1회 500 mg을 경구투여. 유지용량: 1회 500 mg을 1일 2~4회 경구투여.
	Immune modulating agents	Penicillamine 150, 250mg (알타민 캡슐)	1-4주: 1회 150mg 1일 1회 경구여(1일 최고 250mg). 5-8주: 1회 250mg 1일 1회 경구투여(1일 최고 450mg). 9-12주: 1회 150mg 1일 2회 경구투여(1일 최고 600mg). 13주 이후: 4-12주 간격으로 1일 50-150mg씩 증량하여 1일 750mg까지 투여. 증상에 따라 1일 1g까지 투여할 수 있음.
		Bucillamine 100mg (리마틸 정)	1회 100mg을 1일 3회 식후에 경구투여. 효과를 얻은 후에는 1일 100~300mg의 범위에서 환자의 증상, 감수성, 이 약에 대한 반응 등에 따라 적절히 증감. 1일 최대 용량은 300mg.
	Immunosuppressants	Leflunomide 10, 20mg (아라바 정)	부하용량으로서 1회 100mg씩, 1일 1회, 3일 간 경구투여. 유지용량으로서 1일 20mg씩 경구투여.
		Iguratimod 25mg (콜벳 정, Kolbet <sup>®</sup> )	성인(20세 이상): 1회 25mg 1일 1회 아침 식후에 4주 간 경구투여. 이후 1회 25mg 1일 2회 아침, 저녁 식후에 증량하여 경구투여.

bDMARDs	B-cell inhibitor (Anti-CD20 Ab)	Rituximab 10mg/ml (맵테라 주, Mabtera <sup>®</sup> )	1회 1000mg 씩 2주 간격으로 2회 점적 주사함(1코스)
	T-cell inhibitor (CTL-4-Ig)	Abatacept (오렌시아 주 250mg, 서브큐 프리필드 주 125mg, Orencia <sup>®</sup> )	1주 1회 250mg 피하주사 또는 정맥주사
	TNF- $\alpha$ inhibitors	Infliximab (레미케이드 주, Remicade <sup>®</sup> )	첫회: 3mg/kg 2주, 6주후: 3mg/kg 유지: 3mg/kg/8주
		Adalimumab (휴미라 주, 프리필드시린지주 등. Humira <sup>®</sup> )	첫회: 80mg/1회 이후: 40mg/2주
		Etanercept (엔브렐 주, 프리필드주, 마이클릭펜 주 등, Enbrel <sup>®</sup> )	25mg 1주 2회 또는 50mg 1주 1회 피하주사
		Golimumab (심퍼니 주, 프리필드 주, Symponi <sup>®</sup> )	50mg 월 1회 피하주사
	IL-1 inhibitor	Anakinra 100mg (키너렛 주, Kineret <sup>®</sup> )	1일 1회 100mg 피하주사
IL-6 inhibitor	Tocilizumab (악템라 주, Actemra <sup>®</sup> )	8mg/kg 4주 1회 정맥주사	
tsDMARD	JAK inhibitor	Tofacitinib (젤잔즈 정, Xelanz <sup>®</sup> )	1일 2회

#### ■ 비스테로이드성 항염제(Nonsteroidal antiinflammatory Drug, NSAID)

비스테로이드성 항염제(NSAID)는 RA의 염증과 통증을 신속히 완화시킬 수 있지만 관절 손상을 예방하지는 못하므로 대부분의 경우 csDMARD와 함께 사용한다. 또한 NSAID의 종류는 다양하지만 절대적인 효과의 차이는 없으므로 개별 환자에서의 반응, 부작용 및 투여 횟수, 가격 등을 고려하여 선택한다.

이들 약제의 부작용으로 소화불량, 위장관 출혈 또는 궤양, 심근경색 및 뇌경색, 신부전, 간독성, 피부 발진 등이 있다. 특히 고령자, 소화성 궤양이나 위장관 출혈 등의 병력이 있는 환자, 항응고제나 글루코코르티코이드를 사용하는 환자에는 proton pump inhibitor(PPI), misoprostol 등을 같이 투여하거나 선택적 COX-2 억제제(celecoxib 등)를 사용하여야 한다. 또한 심혈관계 질환의 위험이 높은 환자에서는 NSAID 사용을 주의하여야 한다.

#### ■ 글루코코티코이드제(Glucocorticoid, GC)

글루코코티코이드제는 강한 항염작용을 갖고 있어 활동성의 환자에게 통증 완화 및 관절기능 개선 목적으로 사용한다. 하지만 심각한 부작용으로 인하여 가급적 장기적인 사용을 피하고 다음과 같은 경우에 사용할 것이 권고되고 있다.

첫째 csDMARD의 효과가 나타나기 전까지 질병 활성을 조절하는 목적으로 사용한다. 둘째 질병 치료중 약화가 된 경우 짧은 기간 동안 사용한다. 셋째 NSAID와 csDMARD를 적절하게 사용하였음에도 불구하고 RA이 조절이 안될 때 사용한다.

이 약제는 대부분 저용량(prednisone  $\leq$  7.5mg/day)으로 사용하는 것이 바람직하며, 고용량(40~60mg/day)은 혈관염이나 간질성 폐렴과 같은 전신 질환이 있을 때에 국한하여 사용한다. 관절강 내 주사는 적은 부작용으로 한 두 관절의 염증과 통증을 완화시키는 데에 효과적이다. 하지만 과도한 관절강 내 주사는 오히려 연골 손상을 유발할 수 있으므로 최소한 3~4개월의 간격을 두고 주사하는 것이 바람직하다.

#### ■ 전통적 합성 항류마티스제(Conventional synthetic DMARD, csDMARD)

전통적 합성 항류마티스제(csDMARD)는 비생물학적(non-biologic) DMARD라고도 하며 질병의 경과를 변화시켜 관절 손상을 감소시키고 예방하는 목적으로 사용된다. 이들 약제에는 비교적 안전하고 효과가 좋은 약제로 methotrexate(MTX)를 비롯하여 hydroxychloroquine, sulfasalazine 등이 있다. MTX는 단독요법, 다른 csDMARD와의 병용요법, bDMARD와의 병용요법 등으로 사용된다. MTX를 사용할 경우에는 시작 전에 부작용에 대한 위험인자를 평가해야 한다.

csDMARD는 NSAID 보다 장기 사용시 위장계 등의 부작용에 비하여 크지 않다는 점과 RA 발병 첫 2~3년 이내에 골 미란이 발생한다는 점에서 조기에 사용하는 것이 중요하다. 따라서 RA에 대한 진단이 확실하면 바로 csDMARD를 사용할 것을 권장하고 있다.

csDMARD는 공통된 특성으로 임상적 효과가 나타나는데 오랜 시간이 요구되고 약제의 적절성 여부를 평가하는 데도 상당한 기간이 소요된다. 또한 각각의 약제마다 특이한 독성 및 부작용이 있어 세심한 주의가 요구된다. 또한 이들 약제들의 특성으로 인해 환자의 전신 상태에 따라 약제의 선택이 달라질 수 있다. 대개 경증의 RA의 경우는 안전성에 기초하여 부작용이 적은 hydroxychloroquine, sulfasalazine 등을 초기에 많이 선택되며 류마티스 인자 수치가 높고, 골 미란, 관절 외 증상 등이 나타나는 중등도 이상의 RA의 경우 다른 금기사항이 없는 한 MTX가 일차 약제로 선택된다.

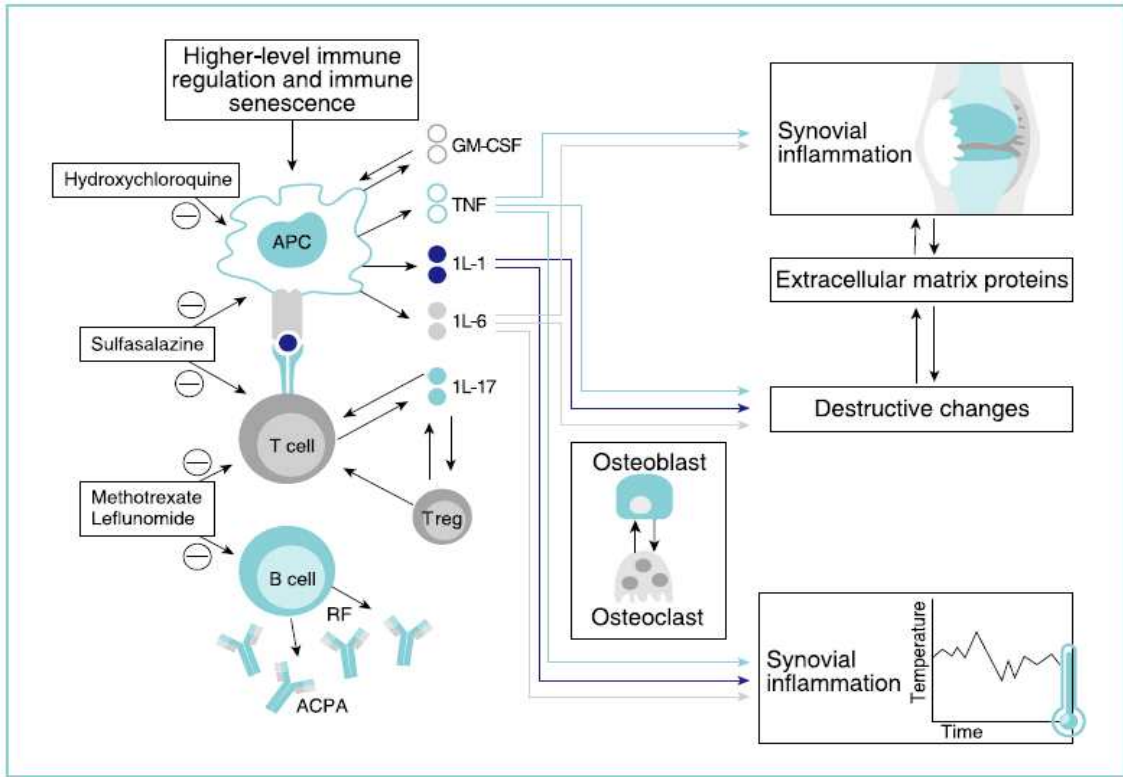


그림 17. Conventional Synthrtic DMARD

## 1. 항대사제

### • Methotrexate(MTX)

Methotrexate(MTX)는 1986년 RA의 치료제로 소개된 후 효과가 우수하고 모니터링이 용이하며 심각한 독성이 드물기 때문에 csDMARD 중에서 우선적으로 사용되고 있다. 이 약제는 항염증과 항증식 작용에 관여하는 여러 효소들에 작용하는데, 주요 기전으로 아데노신(adenosine)의 분비를 증가시켜 림프구, 단핵구, 중성구의 표면에 있는 특정 수용체에 결합하여 염증의 진행을 억제하고 혈관을 이완시키며 혈소판 응집을 억제하는 작용을 한다. 또한 피리미딘(pyrimidine) 합성을 억제하여 DNA 합성과 세포기능에 중요한 transmethylation 반응을 억제한다.

이 약제는 단독요법도 효과적이지만 단독요법만으로는 질병의 활성도가 없는 관해 상태의 유도가 어려울 수 있기 때문에 질병 조절이 충분하지 않다면 다른 csDMARD와 병용투여하는 것이 효과적이다. 이 약제의 초기 용량은 일반적으로 7.5~15mg을 주 1회 경구 복용하고 최대 25~30mg까지 점차 증량한다. 대부분의 경우 복용이 용이한 경구제제로 투여를 시작하고 위장관 증상이나 생체이용률을 고려하여 피하 또는 근육 주사로 변환하기도 한다.

이 약제의 주요 부작용은 구강궤양, 오심, 간독성, 골수억제, 간질폐렴이다. 피부 증상, 위장관 증상, 골수억제 등의 대부분의 부작용은 MTX 용량 및 엽산 결핍과 관련이 있어서 용량 감량이나 엽산을 함께 복용하여 부작용을 줄일 수 있다.

메토젝트 주(Metobject® inj)는 주사제로 다른 약물로 효과가 없는 중증 활동성 류마티스관절염 치료에 초기 투여 용량으로 MTX로서 7.5mg을 1주일에 1회 피하 또는 근육주사하는 것이 권장된다.

## 2. 항말라리아제

### • Hydroxychlorquine(HCQ)

Hydroxychlorquine(HCQ)은 경증에서 중증의 RA 환자에서 다른 csDMARD와 병용요법으로 사용한다. 이 약제는 약염기성으로 세포막을 통과하여 세포질 소포 내에 축적되어 pH를 높인다. 소포 내 pH가 높아지면 리소좀 막이 안정되고 항원 처리와 표현의 감소와 세포 매개 세포독성이 억제되어 대식세포와 단핵구의 기능이 억제된다. 또한 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 같은 염증 촉진성 사이토카인 생성을 억제하고 자가반응 림프구를 제거함으로써 자가면역을 감소시킨다.

이 약제는 피부발진, 두드러기, 광과민성, 탈모, 탈색 등의 부작용이 일어날 수 있지만 투약 중지 후에는 대부분 신속히 소실된다. 망막독성은 가장 심각한 부작용으로 적절한 용량 사용과 모니터링이 필요하다. 망막병증의 위험인자로는 고용량(>5mg/kg), 장기 사용기간(>5년), 총 누적 투여량 >1,000g, 신기능 장애 및 고령의 환자 등이 있다.

## 3. Prostaglandin 억제제

### • Sulfasalazine(SSZ)

Sulfasalazine(SSZ)은 1938년 RA 치료제로 소개된 합성물로 주로 MTX와 HCQ의 병용요법으로 사용된다. 이 약제는 aminosalicylic acid과 sulfapyridine의 복합제로 과거에는 항균작용으로 장관 내 세균총을 변화시켜 염증성 관절염을 일으키는 면역 반응을 억제할 것이라고 생각되었으나 최근 항염증작용과 면역조절작용이 더 주된 기전으로 알려져 있다.

이 약제는 MTX 처럼 adenosine 분비를 촉진하고 중성구의 화학주성과 이동, 단백 분해효소의 생산과 분비를 감소시키고 RA의 활막염에 관여하는 내피 세포와 섬유모세포의 분화와 신생혈관의 생성을 억제한다. 이 약제는 1일 2회 500mg 복용으로 시작하여 점차 증량하여 1,500~3,000mg을 복용한다. 이 약제는 부작용

으로 소화기계 부작용, 두통, 어지러움, 발진이 주로 나타난다.

#### 4. 면역조절제(Immune modulating agent)

##### 1) Penicillamine(D-penicillamine)

Penicillamine은 기전이 정확히 밝혀지지 않았지만 IgM 류마티스 인자를 현저하게 감소시키고 T 세포의 기능을 선택적으로 억제하여 세포 매개성 면역반응을 저하시킨다. 또한 리소좀 효소와 산소 라디칼의 유리를 억제함으로써 염증 부위에서 생성된 과산화수소의 유해작용으로부터 림프구를 보호하여 항염증작용을 나타낸다. 이 약제는 윌슨(Wilson)병과 씨스틴(cystine)노증에도 사용된다.

##### 2) Bucillamine

Bucillamine은 D-penicillamine과 화학적 구조가 유사한 약제로서 일본에서 개발되어 사용되기 시작되었다. 용법은 1일 100mg 부터 시작하여 서서히 200mg으로 증량하여 사용하며 첫 수 개월간 CBC(complete blood count), 요검사 등을 매달 시행하여 범혈구 감소증, 신증후군 발생에 대해 관찰을 요하지만 penicillamine에 비해 이런 부작용은 현저히 적은 것으로 알려져 있다.

#### 5. 면역억제제(Immunosuppressant)

##### 1) Leflunomide(LEF)

Leflunomide는 1997년 RA의 치료제로 소개되었고 단독요법 및 MTX과 병용요법 모두 효과적이다. 이 약제는 전구약물로서 체내에서 흡수되면 빠르게 활성 성분으로 변환된다. 이 약제의 RA에서의 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 피리미딘(pyrimidine) 합성 경로에 필수적인 dihydroorotate dehydrogenase를 억제하고 고농도에서는 tyrosine kinase를 억제하여 세포 신호 전달을 방해할 것으로 알려졌다. T 세포 활성화 과정에는 새로운 pyrimidine과 purine 생합성이 필요한데 이 과정이 차단되면 휴지기의 림프구보다는 주로 활성화된 T 세포를 감소시켜 면역 조절 작용이 나타난다.

이 약제는 일반적으로 매일 20mg 복용을 유지하고, 부작용이 있거나 질병이 잘 조절될 경우 10mg으로 감량한다. 주된 부작용은 간기능 악화, 설사, 발진, 탈모이다. 이 약제의 활성성분은 반감기가 길기 때문에 투약을 중단한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있고, 심각한 부작용이 발생하는 경우, cholestyramine을 투여하여 제거하여야 한다.

## 2) Iguratimod

Iguratimod는 염증 촉진성 사이토카인 및 면역글로불린 생성 억제제로 일본에서 개발되어 2013년 국내에서 RA에 승인되었다. 이 약제는 화학구조상 기존의 csDMARD와 유사성이 없는 chromone 골격을 가지며 in vitro에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ , IL-6 등의 염증 촉진성 사이토카인 및 면역글로불린의 생성을 억제한다. 분자 수준의 작용기전은 충분히 설명되어 있지는 않으나 전사인자 NF $\kappa$ B의 활성화 저해에 대한 기전으로 알려져 있다.

### ■ 기타 약제

기타 약제에는 cyclophosphamide(제품명: 알키록산 정 등), azathioprine(제품명: 아자프린 등) 등의 세포독성제(cytotoxic drug) 및 cyclosporin(제품명: 사이폴렌 정 등), mizoribine(제품명: 브레디닌 정) 등이 있다. 이들 세포독성제들은 csDMARD에 비해 부작용의 빈도 및 심각도가 높는데 비하여 우월한 치료 효과는 입증되지 않았다. 다만 관절 외 증상, 특히 간질성 폐질환 및 혈관염 등 제한된 경우에만 사용되는 경향이다. 또한 tacrolimus(제품명: 프로구랍 등)는 calcineurin 억제제로서 최근에 RA 치료에 사용되고 있다.

### ■ 생물학적 항류마티스제(biological DMARD, bDMARD)

RA에서 중요한 역할을 하는 세포들은 활막세포, 대식세포, B 세포, T 세포 등이며, 염증을 촉진하는 대표적인 사이토카인은 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 등이다. 과거 RA의 치료는 주로 광범위한 면역조절 약제에 의한 비특이적인 치료에 의존하였으나 최근에는 병인에 관여하는 중요한 세포 또는 염증매개 인자를 목표로 하는 bDMARD들이 개발되어 실제 임상에서 매우 효과적으로 사용되고 있다.

bDMARD는 RA 발병에 관여하는 물질 또는 세포의 기능을 유전자 재조합 기술을 이용하여 차단하는 생물학적제제이며 항체 또는 그 유사물질들이 이에 해당한다. 이들 약제들은 염증 촉진성 사이토카인들의 기능을 차단하거나 항염증성 사이토카인들의 기능을 증가시켜 침범된 조직의 염증과 파괴를 억제하는 작용을 한다.

이들 약제 중 가장 대표적인 약제가 TNF- $\alpha$  억제제로 RA의 치료에 도입되어 치료의 목표가 단지 증상을 조절하고 질병 진행을 늦추는 것에서 질병의 관해를 유도하는 것으로 바뀌는 것과 같이 치료 개념의 획기적인 전환을 가져오게 되었다.



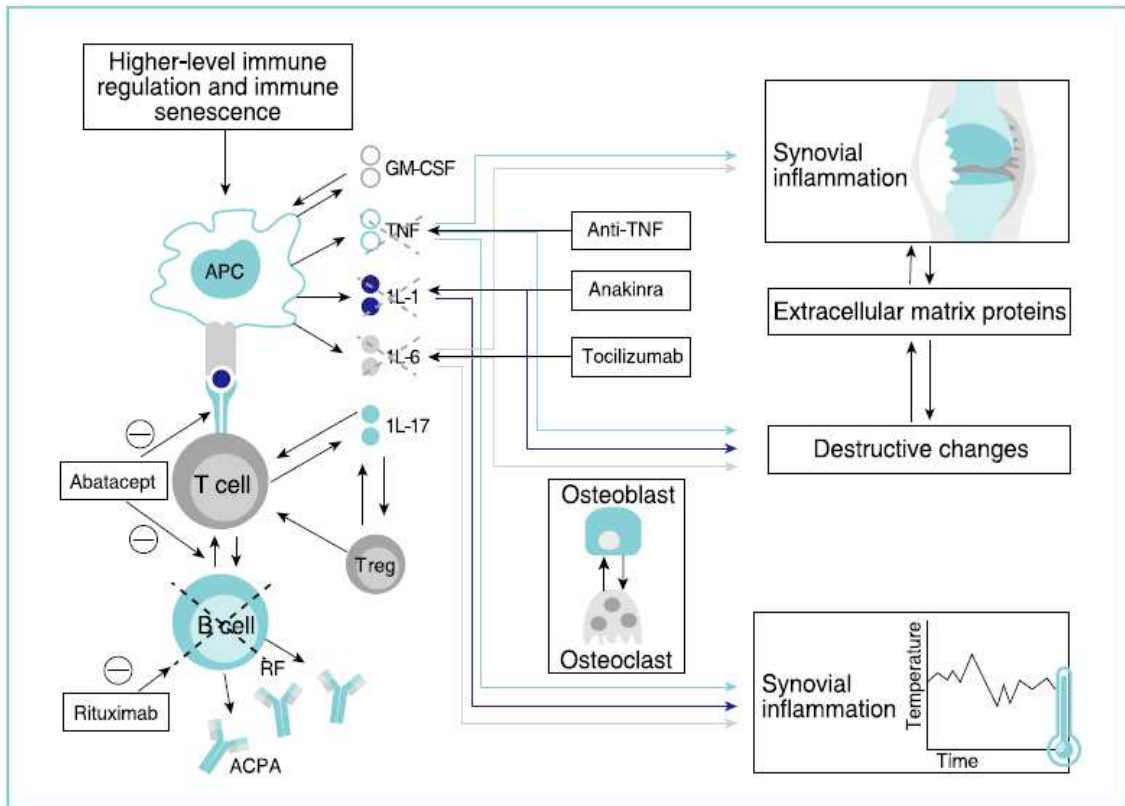


그림 18. Biological DMARD

현재까지 개발된 bDMARD는 치료를 목표로 하는 물질과 세포에 따라 사이토카인의 기능을 억제하는 약제, T 세포의 활성을 차단하는 약제 및 발병 기전에 관여하는 특정 세포군을 제거하는 약제로 구분할 수 있다.

■ 사이토카인의 기능을 억제하는 약제(사이토카인 억제제)

사이토카인 억제제에는 RA의 발병 기전에 관여하는 사이토카인인 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 등의 생체 내에서 기능을 억제하는 약제로서 유전공학적 기법을 이용하여 개발되어 현재 임상에 사용되고 있다. 사이토카인의 기능을 차단하는 방법에는 가용성 사이토카인을 단클론항체나 가용성 수용체를 이용하여 중화(neutralization)함으로써 수용체에 부착하는 방법(TNF- $\alpha$  억제제)과 사이토카인이 부착할 수용체에 수용체 항체나 수용체 억제제로 하여금 미리 반응하여 사이토카인이 부착하여 염증성 반응을 유발하지 못하도록 하는 방법(IL-1 억제제 및 IL-6 억제제)이 있다.

## 1. TNF- $\alpha$ 억제제

TNF 억제제에는 infliximab를 비롯하여 adalimumab, golimumab, certolizumab(생산중지)이 있고 type II TNF receptor-Fc fusion protein으로서 etanercept이 있다. 이들 약제들은 bDMARD 중 가장 먼저 개발되어 사용되고 있는 약제로 TNF- $\alpha$  기능을 억제하여 염증 촉진성 사이토카인 생성을 감소시키고 관절 내 림프구의 이동을 억제하며 관절 내 혈관 생성을 감소시켜 효과가 나타난다. TNF- $\alpha$  억제제는 주로 MTX와 병용하며 약제에 따라 작용 기전 및 약물 용량 및 주입방법이 조금씩 다르다.

임상시험에서 나타난 TNF- $\alpha$  억제제의 부작용들은 감염, 악성 종양, 말이집탈락성 질환 (demyelinating disease), 울혈성 심부전, 자가면역질환, 주사부위의 발적 및 주입 반응 등이 있다. 가장 문제가 되는 부작용 중에 하나는 잠복결핵의 활성화이다. 잠복결핵은 마이코박테리아 감염에 적절한 숙주방어를 하지 못해 결핵 발생의 위험이 높아진다.

따라서 TNF- $\alpha$  억제제를 사용하고자 하는 모든 환자들은 흉부 X선 검사와, 투베르쿨린 피부반응 검사 또는 interferon-gamma release assay(IGRA)로 잠복결핵 존재 여부에 대한 평가를 받고 잠복결핵이 진단되는 경우 이를 치료하면서 TNF- $\alpha$  억제제를 사용하도록 되어 있다. 국내에서는 잠복결핵의 선별검사로 투베르쿨린 피부반응 검사와 인터페론감마반응 검사를 실시하여 한 가지라도 양성인 경우 예방 치료를 권장하고 있다.

### 1) Infliximab(레미케이드 주, Remicade®)

Infliximab은 키메릭 IgG 단클론항체로 세포막에 결합된 TNF- $\alpha$ 에 까지도 영향을 미쳐 매우 강력한 TNF- $\alpha$  억제력을 가지고 있는 약제이다. 이 약제는 MTX를 포함한 DMARD에 대한 반응이 불충분한 활성 류마티스관절염을 비롯하여 성인 및 소아의 크론병, 궤양성대장염, 성인 활성진행성 건선성관절염, 강직성 척추염에 사용할 수 있다.

### 2) Adalimumab(휴미라 주, Humira®)

Adalimumab은 TNF- $\alpha$ 에 대한 재조합 인간형 IgG1 단클론항체로 항체의 불변(constant) 및 가변(variable) 부위 모두가 인간 단백질로 이루어져 있다. 이 약제는 류마티스관절염, 건선성관절염, 강직성척추염, 건선, 크론병, 궤양성대장염에 승인되었다. 이 약제는 대규모 임상시험을 통해 류마티스관절염 환자에서 장기간의 데이터를 통해 효능과 안전성을 모두 검증받았다. 특히 임상적(혈액 수치나 증상 완화), 기능적(신체 기능 호전), 구조적(방사선학적 관절 변형 억제) 측면 등 포괄적으로 질환을 관리 조절하는데 있어 그 효과가 입증되었다.

### 3) Etanercept(엔브렐 주, Enbrel®)

Etanercept는 가용성 p75 TNF- $\alpha$  수용체(soluble TNF receptor, sTNFR- $\alpha$ )와 IgG1 Fc의 융합 단백질(fusion protein)으로서 약제의 반감기와 친화력을 증가시켰으며 TNF- $\alpha$ 와 결합하여 이의 작용을 억제한다. 이 약제는 최초의 fully human soluble TNF- $\alpha$  억제제로서 부착 물질(adhesion molecule)의 발현, 기질 금속단백분해효소-3(MMP-3) 농도 및 각종 사이토카인 농도 등을 조절하는 과정에도 관여한다. 이 약제는 류마티스관절염, 건선성관절염, 강직성척추염, 건선, 소아특발성관절염에 승인되었다.

특히 이 약제는 감염 등 이상반응의 위험이 높은 65세 이상의 류마티스관절염 환자에게 있어서도 장기적인 효과와 안전성을 보였고 짧은 반감기를 가지고 있기 때문에 체내에서 빠른 배출을 보여 수술이 필요한 환자나 임신부, 감염 위험이 있는 환자를 치료하는 임상상황에서 도움을 줄 수 있다. 또한 다른 TNF- $\alpha$  억제제(infliximab, adalimumab 등)와 대비해 결핵 발병 위험이 가장 낮다.

### 4) Golimumab(제품명: 심포니 주, Symponi®)

Golimumab은 완전 인간 IgG 단클론항체로 류마티스관절염외에도 건선성 관절염, 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염에도 승인되었다. 이 약제는 분자량이 큰 항체 약물이지만 인간화 항체이므로 항 약물 항체 생성률이 낮으며 피하 주사 및 정맥 주사가 모두 가능하다. 이 약제는 낮은 항체 발현율과 기존 TNF- $\alpha$  억제제들에 비해 주사의 통증이 적다.

## 2. IL-1 억제제

### • Anakinra(제품명: 키너렛 주, Kineret®)

Anakinra는 재조합된 인간 IL-1 수용체에 대한 길항제로 사이토카인이 부착할 수용체에 미리 반응하여 염증 촉진성 사이토카인이 수용체에 부착하여 염증성 반응을 유발하지 못하도록 한다. 이 약제는 ‘한 가지 이상의 항류마티스제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스관절염의 증후와 증상을 경감시키고 구조적 손상의 진행을 늦추기 위한 목적’에 승인되었다.

## 3. IL-6 억제제

### • Tocilizumab(제품명: 악템라 주, Actemra®)

Tocilizumab은 인간화 IgG 단클론항체로 IL-6의 가용성 수용체나 세포막 수용체와 결합하여 사이토카인

이 부착하여 염증성 반응을 유발하지 못하도록 하는 작용을 한다. 이 약제는 ‘메토트렉세이트를 포함한 이전에 한 가지 이상의 항류마티스제에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염의 치료’와 ‘메토트렉세이트와의 병용 투여시 관절 손상 진행 속도의 감소와 신체 기능의 향상’에 승인되었다. 또한 ‘비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 및 전신성 코르티코스테로이드에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 전신형 소아 특발성 관절염 환자의 치료’와 ‘메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 다관절형 소아특발성관절염 환자의 치료’에도 승인되었다.

## ■ 세포의 활성화를 억제하는 약제

### 1. T 세포의 활성을 차단하는 약제(T 세포 억제제)

류마티스관절염 환자의 활막 내에 있는 활성화된 T 세포는 단핵구, 대식세포, B 세포, 활막세포 및 파골세포의 활성화에 관여하여 관절염의 진행에 관여 한다. T 세포가 자극되어 활성화되기 위해서는 T 세포와 항원제시세포 사이의 여러 가지 2차 신호(secondary signal)가 필요하다. 2차 신호 중 T 세포의 CD28/CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4)와 항원제시세포의 CD80/86의 결합이 필요하며, 이 결합에 의해서 T 세포가 활성화(CD28) 또는 억제(CTLA-4)된다.

#### • Abatacept(제품명: 오렌시아 주, Orencia®)

Abatacept는 CTLA-4의 세포 외 domain을 IgG1의 Fc 부위에 결합시킨 가용성 단백질로서 CD80/86과 결합하여 T 세포의 활성을 억제한다. 이 약제는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스관절염을 가진 성인 환자에 단독 또는 TNF- $\alpha$  억제제를 제외한 DMARD와 병용으로 투여할 수 있다.

이 약제의 흔한 합병증은 두통, 상부호흡기감염, 인후두염 및 오심이다. 항체반응과 관련된 부작용은 보고되지 않았으며, 결핵의 발생 또는 잠복결핵의 활성화가 동물실험에서 발견되지는 않았지만, 실제 임상에서는 항 종양괴사인자 제제와 동일하게 치료 전 잠복결핵에 대한 검사 및 예방치료를 시행한다.

### 2. 발병 기전에 관여하는 특정 세포군을 제거하는 약제(B 세포 억제제)

B 세포는 항체를 생성하는 기능 뿐만 아니라 자체적으로 다양한 염증 촉진성 사이토카인을 분비할 수 있으며 HLA-Class II molecule을 통하여 T 세포를 활성화시키는 항원제시세포의 기능도 가지고 있다.

류마티스관절염 환자의 활막 내에 있는 일정 부분의 B 세포는 관절염의 진행에 관여하고 있으므로 B 세포

의 여러 표면 항원 중에서 미성숙 B 세포에서 부터 활성화된 B 세포에서 CD20이 발현된다.

- Rituximab(제품명: 맵테라 주, Mabtera®)

Rituximab은 성숙한 B 세포의 표면에만 선택적으로 발현하는 CD20에 직접적으로 반응하여 B 세포를 제거하는 단클론 항체이다. 이 약제의 B 세포 제거 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 항체 의존 세포독성(antibody dependent cytotoxicity, ADC) 및 보체 의존 세포독성(complement dependent cytotoxicity, CDC)을 통해 세포자멸사(apoptosis)를 유발하고 세포를 파괴시킨다. 이를 통해 B 세포의 항원제시세포 기능을 차단하고 관련된 사이토카인의 생성을 막아 T 세포의 활성을 억제시키는 것으로 알려져 있다. 이 약제는 TNF- $\alpha$  억제제의 치료에 반응이 없는 환자들을 대상으로 단독 및 MTX 와 병용 치료를 시행한다.

이 약제의 부작용으로는 주사 시 반응이 가장 흔하며 첫 번째 치료 시 반응이 나타나는 빈도가 가장 높으며, 이후에는 점차 감소하는 것으로 알려져 있다. 이는 치료 전 스테로이드를 정맥 투여하면 발생을 예방할 수 있다. 드물게 다초점 뇌백질증후군이 발생할 수 있으며, 심부전 환자, B형 간염, HIV 감염, 백혈구 감소증, 저감마글로불린혈증 환자에서는 주의해야 한다.

#### ▣ 표적 합성 항류마티스제(target synthetic DMARD, tsDMARD)

표적 합성 항류마티스제(tsDMARD)는 RA의 발생 기전에 기반하여 표적 분자를 정한다는 점에서 생물학적제제와 유사하지만 항체의 형태가 아닌 화합물의 형태로 제조된다는 차이점이 있다. 이 약제들은 1 kDa 미만의 소분자(small molecule) 화합물로 세포 내에서 일어나는 다양한 염증반응을 차단하며 반감기가 짧고, 생물학적 제제들과 달리 경구복용이 가능하다는 장점을 가지고 있다.

지금까지 개발되어 온 대부분의 bDMARD는 사이토카인을 표적으로 하는 단클론항체 또는 가용성 융합 단백질 제제이었다. 하지만 tsDMARD들은 세포 외 사이토카인(extracellular cytokine)과 결합하여 이를 직접 억제하거나 사이토카인이 그들의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 작용을 한다. 이들 약제에는 JAK 활성 및 JAK-STAT 경로를 통한 세포 내 신호전달(intracellular signaling)를 조절하는 작용하는 JAK 억제제들이 최근 소개되고 있다.

JAK 억제제는 JAK의 ATP 결합 부위에 가역적과 경쟁적으로 결합하여 STAT의 인산화를 차단하고 핵 안으로 STAT 이동과 유전자 전사의 활성을 차단하는 작용을 한다. 대표적인 JAK 억제제인 tofacitinib은 많은 임상시험이 진행되어 미 FDA와 국내에 승인되었다.

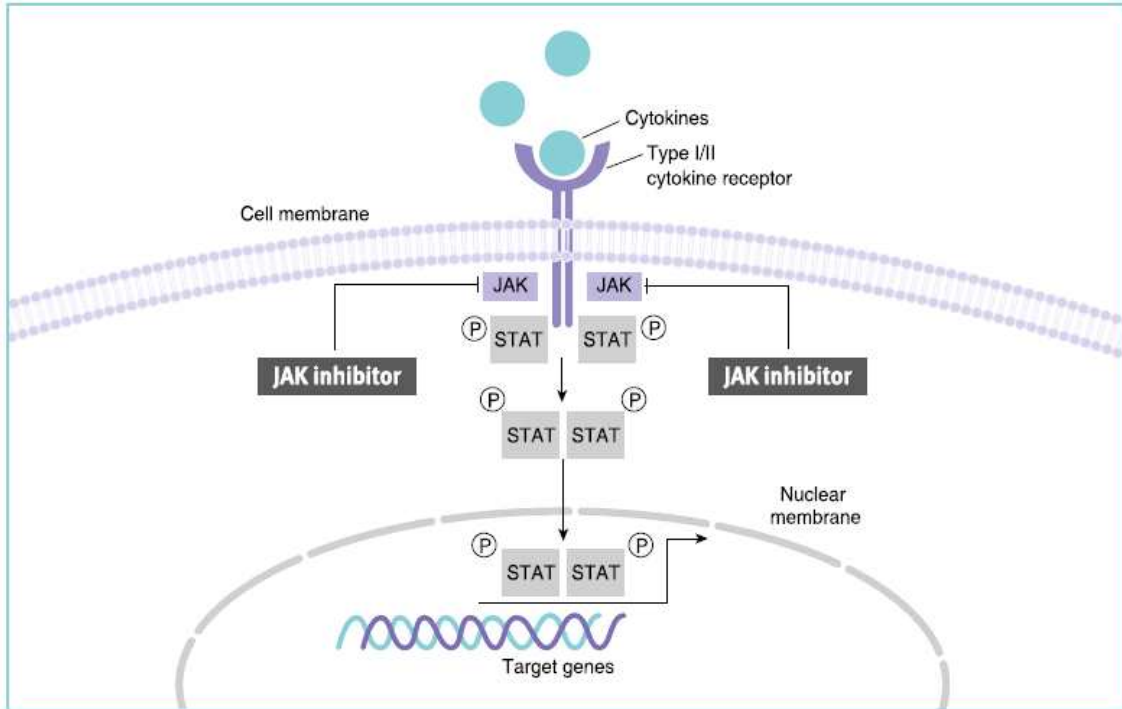


그림 19. JAK Inhibitor

- Tofacitinib(토파시티닙 정, 제품명 : 젤잔즈 정, Xeljanz<sup>®</sup>, Xeljanz XR<sup>®</sup>, 화이자)

Tofacitinib은 2012년 미 FDA, 2014년 2월 국내에서 ‘메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료에 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여’에 승인되었다.

이 약제에는 1정 5mg(1일 2회 복용) 및 11mg(XR, 1일 1회 복용) 등 두 제형이 있다. 두 제형은 중등도에서 중증에 이르는 류마티스관절염 및 활동성 건선성 관절염에도 모두 사용이 가능하다. 하지만 생물학적 제제 또는 azathioprine 및 cyclosporine 등의 면역억제제들과의 병용요법에는 권고되지 않았다.

이 약제는 염증 촉진성 사이토카인이 사용하는 세포 내 신호전달경로인 JAK 경로(JAK1, JAK2, JAK3와 소량의 TyK2)를 억제하여 이들 사이토카인의 전달을 억제시키는 경구용 소분자 다중 키나제(small molecule multi-kinase) 억제제이다. 특히 이 약제는 JAK1과 JAK3를 차단하는데 JAK1은 IL6와 interferon- $\gamma$ 의 신호 전달에 관여하며, JAK3는  $\gamma$  사슬을 공통적으로 갖는 염증 촉진성 사이토카인(IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21)의 신호전달을 차단한다.

따라서 정상적으로 JAK-STAT 신호전달경로는 사이토카인이 수용체와 결합하면서 수용체와 결합해 있던 JAK들이 활성화되면서 STAT가 인산화된다. 인산화된 STAT이 수용체에서 떨어져 나오면서 이합체(dimer)

를 이루어 핵 내로 이동되고 유전자 전사를 활성화시킨다. 이 약제는 JAK의 ATP 결합 부위에 가역적과 경쟁적으로 결합하면서 STAT의 인산화를 차단하여 핵 내로 STAT 이동과 유전자 전사의 활성을 차단하는 작용으로 류마티스관절염을 치료한다.

## 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