

## Drug Safety Report

# 항류마티스 약물(DMARDs)의 안전성 정보와 사례연구

대한약사회 지역의약품안전센터

### 개요

류마티스 관절염에 사용하는 약제는 NSAIDs(비스테로이드성 소염진통제)와 스테로이드 제제, 항류마티스 제제인 DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) 등이 있다. NSAIDs와 스테로이드 제제는 염증을 완화하여 질병의 증상을 개선할 수 있으나 진행을 억제하지 못하며 DMARDs는 질병의 진행에 영향을 미칠 수 있다. 최근에는 류마티스 관절염 질병에 대한 세포 및 분자적 단계의 이해가 깊어짐에 따라 새로운 치료 약제의 개발이 활발해졌으며 다양한 항류마티스 제제를 선택할 수 있게 되었다.<sup>1, 2</sup>

전반적으로 DMARDs의 안전성은 효능과 비교했을 때 합리적인 편으로 평가된다. 특히 메토트렉세이트나 TNF- $\alpha$  억제제는 류마티스 관절염 환자의 심혈관 질환 이환율(morbidity)을 감소시키는 것으로 나타났으며 류마티스 관절염 환자의 사망률에 대한 심혈관 합병증의 영향을 고려할 때 이러한 약제들은 이 질병으로 인한 사망을 감소시킬 수 있다.<sup>3</sup>

### 키워드

DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), 메토트렉세이트, JAK 억제제, TNF- $\alpha$  억제제, 생물학적 DMARDs, 이상반응, 이상사례, 부작용

## 류마티스 관절염 치료 약물의 안전성 프로파일

류마티스 관절염은 질병의 진행을 막기(modify) 위해 개입이 필요한 만성 질환이다. 초기 증상은 관절의 염증과 관련이 있으나 장기적인 후유증으로 관절 외 증상이 포함될 수 있다.

류마티스 관절염 치료 약물의 종류와 주요 이상반응은 [표 1]과 같다.

표 1. 류마티스 관절염 주요 치료 약물의 종류와 대표적인 이상반응<sup>1, 3, 4, 5, 6</sup>

| 분류                     | 약물  | 이상반응  |   |   |
|------------------------|---|---|---|---|
|                        |   | 일반적인 이상반응   | 심각한 독성  | 모니터링  |
| <b>합성 DMARDs</b>       |   |   |   |   |
| 전통적인 DMARDs            | 메토트렉세이트 (methotrexate)  | 오심, 설사, 구내염/구강궤양, 탈모, 피로  | 간독성, 골수억제(범혈구 감소, 무과립증상 등), 감염, 간질성 폐렴, 임부금기  | 2~3개월마다 일반혈액검사 (complete blood count, CBC), 크레아틴, 간 기능 검사   |
|                        | 하이드록시클로로퀸 (hydroxychloroquine)  | 시야장애, 오심, 설사, 두통, 발진  | 비가역적 망막 손상, 심장 독성, 혈액이상   | 12개월마다 안저 및 시각 기능 검사  |
|                        | 설파살라진 (sulfasalazine)   | 오심, 설사, 두통  | 백혈구감소증, 용혈성빈혈 (G6PD 결핍 동반)  | 초기 3개월은 2~4주마다 CBC 검사, 이후 3개월마다 검사  |
|                        | 레플루노미드 (leflunomide)  | 탈모, 설사  | 간독성, 골수억제, 감염, 임부금기   | 2~3개월마다 CBC, 크레아티닌, 간 기능 검사   |
| 표적 합성 DMARDs (JAK 억제제) | 토파시티닙 (tofacitinib), 바리시티닙 (baricitinib), 유파다시티닙 (upadacitinib)                 | 정맥혈전색전증 위험, 심혈관계 질환 위험, 대상포진(토파시티닙, 바리시티닙), B형 간염 재발(바리시티닙)   | 림프구, 호중구, 혈소판 수, 간 기능 검사, 바이러스성 감염, 지질[치료 시작 후 12주(토파시티닙은 4~8주) 및 그 후 주기적으로], 결핵 등 감염 징후, 피부 검사 |   |
| <b>생물학적 DMARDs</b>     |   |   |   |   |
| TNF- $\alpha$ 억제제      | 에타너셉트 (etanercept), 페피시티닙 (peficitinib), 인플릭시맵 (infliximab), 아달리무맵 (adalimumab) | 결핵 등 감염 위험 증가, 결핵 재발, 탈수초 질환(demyelinating disease), 경련, 재생 불량성 빈혈, 범혈구감소증, 약물 유발성 루푸스, 다발성경화증 환자의 재발(flare), 대상포진 위험 높음, 림프종, 비흑색종 피부암 |   | 일반혈액검사, 치료 시작 전 및 치료 중 결핵 검사, 치료 시작 전 B형 및 C형 간염 바이러스 검사, 감염의 징후 및 증상, 과민반응, 울혈성 심부전 환자의 이상반응 모니터링 필요, 생백신 투여 금기, 소아 류마티스 관절염 환자에게 투여 시 사전 면역 조치 필요 |
|                        | 서톨리주맵페골 (certolizumab pegol),   | 발열, 피로, 등의 통증, 관절통, 심각한 감염, 경련, 재생불량성 빈혈, 광과민반응, 시신경염, CNS 탈수초 질환, 루푸스, 기관지염, 어   |   |   |

|   |                        |   |  |
|---|------------------------|---|--|
|   | 골리무맙<br>(golimumab)    | 지러움, 부비동염, 간효소 증가, 건선 악화, 다발성경화증 환자의 재발(flare), 대상포진 위험 높음, 결핵 재발   |  |
| B-cell modulation<br>(anti CD20 chimeric monoclonal antibody) | 리툽시맙<br>(rituximab)    | 투여 2시간 이내에 발열 및 오한, 발진, 가려움, 호흡곤란, 기관지 수축, 홍조, 혈관부종, 저혈압, 대상포진 위험, 드물게 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy), 때때로 혈소판감소증, 중성구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 협심증 악화, 심부전, 드물게 점막피부반응 | 2~4개월마다 일반혈액검사, 전해질, 신장 기능, 체액/수분 상태 균형 모니터링 필요, B형 간염 바이러스 검사, 결핵 등 감염의 징후 및 증상, 주사 후 심장 기능 모니터링, 진행성 다초점 백질뇌병증(반신마비, 시야결손, 인지장애, 실어증 등 국소 신경학적 결손) 징후 및 증상 |
| T-cell modulation<br>(CTLA-4-immunoglobulin)                  | 아바타셉트<br>(abatacept)   | 두통, 비인두염, 오심, 어지러움, 기침, 고혈압, 소화불량, 요로감염, 설사, 발열, 복부 발진, 사지통증, 심각한 감염 가능성(가능성 자체는 moderate), 보다 심각하게 다발성 경화증, 폐렴, 봉소염(cellulitis), 급성 신우신염, 아나필락시양 과민반응                                    | 감염의 징후 및 증상, 치료 시작 전 간염 및 결핵 검사, 정기적인 피부 검사  |
| 항 IL-6  | 토실리주맙<br>(tocilizumab) | 아바타셉트와 유사, 위장관 천공, 심각한 간부전, 중성구감소증, CNS 탈수초 질환, 간효소 증가, 지질 수치 상승, 아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군  | 치료 시작 전 잠복 결핵 검사, 치료 전 및 시작 후 4~8주, 이후 3개월마다 호중구, 혈소판 검사, 간 기능 검사, 지질 수치 검사  |

## 1. 합성 DMARDs

### 1) 전통적인 DMARDs

#### ① 메토티렉세이트

메토티렉세이트는 대부분의 환자에서 내약성이 좋은 편이나 최소 3개월마다 간 효소 및 혈구수 모니터링이 필요하다. 특히 치료 용량이 안정될 때까지, 6주 동안은 2주마다 혈구 수, 요소(urea), 전해질에 대한 모니터링과 간 기능 검사를 권장하고 이후에는 매달 모니터링하는 것이 좋다. 간독성 위험을 낮추기 위해 알코올 섭취를 제한하는 것이 일반적이다. 메토티렉세이트 투여 첫 해에는 폐렴 발생 위험이 있으며 특히 고령 환자와 당뇨병 환자에서는 폐렴 관련 합병증 위험이 증가할 수 있으므로 주의한다.

#### ② 레플루노미드

레플루노미드는 혈구감소증과 간독성을 포함하여 메토티렉세이트와 유사한 독성을 나타낼 수 있다. 따라서 레플루노미드 역시 혈구 수와 간 효소에 대한 정기적인 모니터링이 필요하다. 메토티렉세이트와 레플루노미드 요법에 대한 연구에서 유사한 비율의 간 효소 이상, 위장 장애(오심, 설사), 감염이 보고된 바 있다.

③ 하이드록시클로로퀸

하이드록시클로로퀸의 가장 심각한 독성은 망막 손상이다. 치료 기간이 길수록 위험하므로 5년 이상의 치료를 받는 환자의 경우 매년 안과 검진을 받아야 한다.

④ 설파살라진

설파살라진은 심각한 독성 위험이 낮은 편이며 복용 후 일반적으로 오심이 나타날 수 있다. 그러나 치료 초기에 백혈구감소증이 발생할 수 있으므로 치료 첫 달 동안 면밀한 모니터링이 필요하다. 설파살라진과 하이드록시클로로퀸은 감염 위험 증가와는 관련이 없는 것으로 나타났다.<sup>3</sup>

2) 표적 합성 DMARDs (JAK 억제제)

JAK 억제제에 대한 미국 FDA의 블랙박스 경고 내용은 토파시티닙과 유파다시티닙의 경우 심각한 감염, 림프종 발생 위험 증가, 바리시티닙은 심각한 감염과 림프종 및 혈전 위험 증가 등이다. 2019년에는 토파시티닙에 대해 5 mg 용량과 달리 10 mg을 복용하는 사람에게서 혈전 및 사망 위험이 증가한다는 내용이 추가되었다.<sup>1)</sup>

2021년 9월에는 5 mg의 토파시티닙이 TNF- $\alpha$  억제제에 비해 심장마비, 뇌졸중, 암, 혈전, 사망과 같은 심각한 심장 관련 사건의 위험을 증가시킨다는 내용의 경고문이 추가되었다. 이는 토파시티닙에 대한 연구 결과 밝혀진 내용이나 FDA는 세 가지 JAK 억제제 모두에 대해 동일한 경고를 표시하도록 하였다. 또한 JAK 억제제를 사용하기 전 반드시 하나 이상의 TNF- $\alpha$  억제제를 시도해야 한다는 내용을 발표하였다. 즉 FDA에 따르면 환자는 TNF- $\alpha$  억제제를 사용하기 전에 JAK 억제제를 먼저 사용할 수 없다.

토파시티닙에 의한 심혈관계 사건 발생 위험 증가에 있어 위험인자는 현재 흡연, 아스피린 병용, 남성 및 65세 이상의 나이이다. 또한, 현재 또는 과거 흡연자였거나 65세 이상인 환자의 경우 토파시티닙 투여 시 암 발생 가능성이 증가하였다.<sup>4</sup>

2. 생물학적 DMARDs

TNF- $\alpha$  억제제는 류마티스 관절염에서 과 발현된 신호전달 단백질을 차단하는 동시에 정상적인 면역

1) 국내에서 토파시티닙 5 mg은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염 치료에 허가를 받았으며 10 mg은 궤양성 대장염 치료에만 허가를 받았다.

반응에서의 중요한 신호전달 단백질을 억제한다. 그 결과 세균성 병원체, 비정형의 진균 및 기회 감염성 병원체 등에 의한 감염 위험이 증가한다. 폐렴구균 또는 인플루엔자 백신을 투여해야 하는 경우 가능하다면 TNF- $\alpha$  억제제를 비롯한 생물학적 DMARDs 치료 시작 전에 투여하도록 한다. B세포 고갈 제제(cell depleting agent)인 리툽시맵 또한 부분적으로 방어적인 면역 반응을 가지고 있으므로 필요시 치료 시작 전에 백신을 투여하는 것이 좋다.

에타너셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 서툴리주맵 페골, 골리무맵 등이 TNF- $\alpha$  억제제에 속한다. 투여 환자의 전반적인 감염률은 류마티스 관절염 질병 자체로 인해 높게 나타나는 면이 있으나, 이들 약물의 임상시험에서 치료군은 대조군이나 위약군보다 심각한 감염(입원 또는 정맥 내 항생제 사용이 필요) 발생률이 더 높게 나타났다. 약물의 심각한 감염 위험은 용량에 비례하여 증가한다. 만성 감염 및 재발성 감염 병력이 있는 환자는 가능하면 TNF- $\alpha$  억제제를 포함한 생물학적 제제 치료를 피하는 것이 좋다.

진균 및 육아종(granulomatous) 감염은 매우 드물지만 대조군에 비해 TNF- $\alpha$  억제제 투여군에서 높게 나타난다. TNF는 육아종 발생에 중요한 역할을 하므로 TNF- $\alpha$  억제제 사용 시 마이코박테리아(mycobacteria) 감염에 대해 적절한 숙주 방어를 하지 못해 결핵 발생 위험이 높아진다. 결핵 재활성화로 추정되는 사례가 보고된 바 있으며 결핵 감염은 모든 TNF- $\alpha$  억제제에서 보고되었다. 따라서 치료 전 잠복결핵 선별검사가 권고된다. 이를 통해 결핵 재활성화 위험을 줄일 수 있다.

TNF- $\alpha$  억제제로 치료받은 환자에서는 히스토플라즈마증(histoplasmosis), 콕시디오이데스진균증(coccidioidomycosis), 주폐포자충 폐렴(pneumocystis pneumonia), 리스테리아(Listeria) 및 레지오넬라(Legionella) 감염 등 비정상적인 감염이 나타날 수 있다. 이러한 감염은 지역적인 경향이 있으므로 여행을 다니는 환자의 경우 해당 지역의 감염 위험성을 인지하는 것이 좋다.

임상시험 초기 증거에서는 TNF- $\alpha$  억제제가 림프종 위험 증가와 관련 있는 것으로 나타났다. 다만 류마티스 관절염 자체가 림프종 증가와 관련이 있으므로 이를 해석하기에는 다소 복잡하다. 아달리무맵 또는 인플릭시맵으로 치료받은 어린이와 젊은 성인에서 심각한 간세포 T 세포 림프종(hepatocellular T-cell lymphoma)이 보고된 바 있다. 시판 후 조사에서는 TNF- $\alpha$  억제제가 고형 종양의 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났으나 반면 비흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer) 발생은 보다 높게 나타났다. TNF- $\alpha$  억제제 투여 시 비흑색종 피부암 위험이 증가할 수 있다.

TNF- $\alpha$  억제제의 두 가지 고유한 안전성 문제는 율혈성 심부전과 탈수초 질환(demyelinating disease)이다. 율혈성 심부전 치료를 위한 인플릭시맙의 초기 연구에서 최고 용량으로 치료하였을 때, 환자의 사망 위험이 증가하였다. 따라서 이들 약물은 NYHA (New York Heart Association) 클래스 III, IV의 심부전 환자에게 금기이다. 마찬가지로 탈수초 질환이 악화될 위험이 있으므로 다발성 경화증이나 시신경염 병력이 있는 환자에게 금기이다.

그 외의 다른 생물학적 DMARDs 제제들 역시 감염 위험을 증가시킬 수 있다. B-cell modulation 제제로서 B-세포 고갈제인 리툽시맙 사용 시 매우 드물게 JC (John Cunningham) 바이러스에 의한 중추신경계 감염이 나타날 수 있다. 그 결과 진행성 다초점 백질뇌병증이 나타날 수 있다. T-cell modulation 제제인 아바타셉트는 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자에게서 폐 감염 위험을 증가시킨다. 아바타셉트를 다른 생물학적 제제와 병용하는 것은 심각한 감염 위험을 증가시키므로 금기이다. IL-6 수용체에 대한 항체인 토실리주맙 또한 심각한 호흡기의 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 토실리주맙 치료 전 결핵 감염에 대한 스크리닝을 권장한다.

특히 토실리주맙은 위장 천공을 유발할 수 있으며 이는 사망으로 이어질 수 있다. 대부분의 천공은 게실염(diverticulitis)이 있는 환자에게서 발생하였으므로 게실염 병력이 있는 환자는 토실리주맙을 피해야 한다. 또한, 토실리주맙 투여 후 지질 상승이 나타날 수 있으므로 치료 시작 전·후로 지질에 대한 모니터링이 필요하다. 류마티스 관절염과 관련한 심혈관 질환 위험 또한 증가하므로 지질 수치가 상승하면 필요에 따라 스타틴 요법을 시작하는 것이 적절하다.<sup>3, 7</sup>

## 사례연구 (1) 메토틡렉세이트와 통증 이상사례

메토틡렉세이트의 주된 작용기전은 엽산(folate)의 항대사체로 DNA 합성을 저해하는 것이다. 비가역적으로 디히드로엽산환원효소(dihydrofolate reductase)에 결합하여 퓨린과 티미딜산(thymidylic acid)의 합성을 저해한다. 그 결과 골수억제 및 신경독성을 유발할 수 있다.<sup>8</sup>

다음은 2018 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

73세 여성이 류마티스 관절염으로 인해 메토틀렉세이트를 복용한 후 몸이 괴롭고 전신이 아프다고 호소하였다. 통증에 대해 표현하기 어렵다고 하였다. 환자는 메토틀렉세이트를 임의로 간헐적으로 복용하였고 투여를 중지하면 통증이 사라지나 복용하면 동일 증상이 나타난다고 하였다. 진료 시 주치의에게 이야기하였으나 수치상 나타나는 문제가 없고 질병 치료에 반드시 필요하다고 평가되어, 처방은 변경되지 않았다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '확실함(certain)'으로 평가되었다.

메토틀렉세이트 복용 후 근육 강직 또는 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상은 종종 관절통으로 표현되기도 하는데, 일부 환자의 경우 관절통뿐 아니라 확실한 근육 이상 증상을 호소하는 경우가 있다. 메토틀렉세이트는 주로 항염증 작용을 나타내지만 골격근에 존재하는 아데노신모노인산염(adenosine monophosphate, AMP)-활성단백질키나아제(activated protein kinase, AMPK) 작용에 영향을 미칠 수 있다. AMPK가 활성화되면 말초 통각수용(nociceptive)에 관여하는 신호 경로를 억제하고 만성 통증을 촉진할 수 있다.<sup>9</sup>

## 사례연구 (2) 메토틀렉세이트와 신경계 이상사례 및 아스피린과의 약물상호작용

저용량의 메토틀렉세이트로 인한 중추신경계 독성은 드물게 보고되는데 증상은 주로 현기증과 두통으로 나타난다.<sup>10</sup> 메토틀렉세이트의 허가사항에 의하면 복용 후 3% 이하에서 어지러움, 약 1%에서 두통이 나타날 수 있다.<sup>11</sup>

한편 메토틀렉세이트는 NSAIDs 및 살리실산과 병용투여 시 신세뇨관에서 메토틀렉세이트의 배설이 지연되어 혈액학적 독성이 증가할 수 있다. 따라서 메토틀렉세이트를 고용량의 항암요법으로 사용하는 경우 NSAIDs 및 살리실산과 병용투여하지 않으며 저용량 사용 시에는 신중히 병용투여해야 한다. 아스피린 또한 메토틀렉세이트와 병용투여 시 동일한 이유로 혈액독성이 증가할 수 있으므로 고용량(15 mg/주 이상)의 메토틀렉세이트와 아스피린을 병용투여하지 않으며 저용량 또한 신중히 병용투여한다.<sup>12</sup>

다음은 2020 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

72세 여성이 최근 들어 어지러움증이 발생하였는데 환자는 오래전부터 류마티스 관절염과 심혈관계 질환으로 인해 메토트렉세이트와 아스피린을 복용해왔다. 환자의 메토트렉세이트 복용 용량은 1주 1회 7.5 mg으로 병용금지(15 mg/주 이상)에는 해당하지 않으나 환자는 상호작용 가능성에 대해 의심을 하고 있다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '가능함(possible)'으로 평가되었다.

Lexicomp® 자료에 의하면 메토트렉세이트와 아스피린의 약물상호작용은 치료 수정이 고려되는 D등급으로서 아스피린에 의해 메토트렉세이트 혈중농도가 증가할 수 있다. 아스피린은 신세뇨관 분비에 있어 메토트렉세이트와 경쟁하기 때문에 메토트렉세이트의 분비를 억제하여 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며, 또한 프로스타글란딘 합성 억제로 인해 신장 관류가 감소되어 메토트렉세이트의 제거율이 낮아질 수 있다. 심혈관 사건 예방에 사용하는 저용량의 아스피린은 크게 문제되지 않을 것으로 보이나 신중한 투여가 필요하다.<sup>13</sup>

### 사례연구 (3) 메토트렉세이트와 뇌경색 유사 이상사례

뇌경색의 증상은 혈관이 막힌 위치에 따라 반신불수, 언어 장애, 시야 장애, 어지럼증, 의식 소실 등으로 다양하게 나타난다.<sup>14</sup> 2021년 대한약사회 지역의약품안전센터에 메토트렉세이트를 약 8개월 복용 후 이와 같은 뇌경색 증상을 호소한 사례가 보고되었다.

57세 남성이 류마티스 관절염 치료를 위해 메토트렉세이트를 8개월 복용 후 뇌경색 유사 증상을 경험하였다. 환자는 두통이 심하고 말이 어눌해졌으며 심한 어지러움을 느꼈다. 이후 약물 복용을 중단하였으며 증상에서 회복되었다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '상당히 확실함(probable)'으로 평가되었다.

메토트렉세이트의 이상반응으로 나타나는 신경독성은 대체로 경미하나 척추강내 또는 정맥 투여 시 심각한 뇌병증(encephalopathy)이 나타날 수 있다. 또한, 드물게 장기간 저용량의 메토트렉세이트를 경구 복용한 환자에게서도 뇌병증이 나타난 사례가 있다.

4년간 매주 25 mg의 메토트렉세이트를 경구 복용한 68세 남성 환자에게서 진행성 구음 장애, 운동 실조 및 인지 기능 장애가 나타났는데 MRI 검사 결과 소뇌의 고강도 병변이 관찰되었다. 환자는 약물 투여를 중단하였고 증상이 점차 호전되었다. 이를 통해 메토트렉세이트 유발성 백질뇌병증(leukoencephalopathy)은 저용량 투여에도 발생할 수 있음이 알려졌다.

정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 혈액-뇌 장벽에 약물이 누적되어 독성이 나타난 것으로 추정된다. 이러한 독성은 주로 뇌의 후두엽에 영향을 미치며 소뇌에 침범하는 경우는 매우 드물다. 약물에 의한 뇌병증은 상태를 조기에 인식하고 약물을 빨리 중단할수록 예후가 좋다.<sup>15</sup>

## 사례연구 (4) 유파다시티닙과 혈중 콜레스테롤 농도 상승 이상사례

JAK 억제제인 유파다시티닙은 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL), 콜레스테롤을 비롯한 지질 변수 상승을 유발할 수 있으며 스타틴 치료 시 정상 수치로 회복될 수 있다. LDL 및 HDL 콜레스테롤 상승은 8주차에 최고조에 이르렀고 이후에는 안정적으로 유지되었다. 치료 시작 12주째 및 그 이후에 고지질혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 모니터링해야 한다.<sup>16</sup>

다음은 2020 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

42세 여성이 류마티스 관절염 치료를 위해 유파다시티닙 15 mg 복용을 시작한 후 혈중 콜레스테롤 수치가 상승하였다. 환자는 현재 아토르바스타틴 10mg을 복용하고 있으며 이후 약물 용량 조절의 필요성에 대해 주치의와 상담할 예정이다.

이 사례에서 약물과 이상사례 간 인과성은 WHO-UMC 평가기준에 근거하여 '가능함(possible)'으로

평가되었다.

류마티스 관절염 환자는 전신적으로 활성화된 염증에 의해 순환 콜레스테롤의 수치가 낮아져 있는 경우가 있다. 따라서 치료에 의해 염증이 감소하면 순환 콜레스테롤이 증가할 수 있다. 류마티스 관절염 환자 에게서는 대체로 콜레스테롤 수치가 건강한 사람에 비해 낮게 나올 수 있으며 반면 콜레스테롤 에스테르 분획 이화율(cholesterol ester fractional catabolic rate)은 높게 나타난다. 즉 염증성 물질은 콜레스테롤의 에스테르 이화작용을 증가시켜 수치를 감소시킬 수 있으나 치료에 의해 염증성 물질이 감소하면 이화작용이 감소하여 콜레스테롤 수치가 증가하는 것이다. 이때 특히 HDL 콜레스테롤의 증가는 심혈관계에 유리한 작용을 할 수 있다.<sup>17</sup>

## 약사 Point

- 류마티스 관절염의 1차 치료제인 메토트렉세이트는 1주 총 용량이 20 mg을 넘지 않아야 하므로 환자에게 복용법에 대해 자세히 알릴 필요가 있다. 간독성, 골수억제 등 심각한 독성반응이 나타날 수 있으므로 주의한다. 엽산과 함께 복용하도록 한다.
- JAK 억제제와 생물학적 DMARDs는 감염 위험을 증가시킬 수 있으므로 환자의 감염 징후에 대해 면밀히 살피는 것이 좋다. 특히 TNF- $\alpha$  억제제 사용 시 결핵 발생 위험이 높아지므로 사용 전 잠복결핵 검사를 시행 및 치료할 것을 권고한다.
- JAK 억제제는 경구 복용할 수 있어 생물학적 DMARDs 보다 환자의 편의성이 증대되었으나 심혈관계 질환 발생 위험을 증가시킬 수 있다.
- 생물학적 DMARDs의 경우 주사를 자가 투여해야 하는 경우가 많은데 이때 환자의 자가 투여가 가능한지 재확인할 필요가 있다. 특히 환자가 중증의 류마티스 관절염이 있거나 손이나 손목에 기형 가능성이 있는 경우 자가 투여가 힘들 수 있다.

## 참고문헌

1. "류마티스 관절염", 서울대학교병원 N의학정보, 2022년 3월 31일 접속, <http://www.snuh.org/health/nMedInfo/nView.do?category=DIS&medid=AA000052>
2. 조수경 & 성윤경. (2020). 류마티스관절염 환자의 적절한 약물치료 전략. J Korean Med Assoc ; July; 63 (7):422-430.
3. Eric M. Ruderman. (2012). Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology, Volume 51, Issue suppl\_6, Pages vi37-vi43, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes283>
4. Gurvisha Sandhu & B. K. Thelma. (2022). New Druggable Targets for Rheumatoid Arthritis Based on Insights From Synovial Biology. Front. Immunol., 21 February, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834247>
5. Kiran Panesar. (2011). Maintenance Therapy for Rheumatoid Arthritis. US Pharm. 36(10):60-68.
6. "Monitoring parameters", Lexicomp®, accessed Mar, 31, 2022, <https://online.lexi.com/lco/action/home>
7. 주지현. (2019). 생물학적 제제 사용 권고 안. 대한내과학회 추계학술발표논문집 2019권 2호.
8. "메토트렉세이트 성분정보", 약학정보원, 2022년 3월 25일 접속, [https://www.health.kr/searchIngredient/detail.asp?ingd\\_code=I002207](https://www.health.kr/searchIngredient/detail.asp?ingd_code=I002207)
9. Rosa María Papale. (2020). Methotrexate and Muscle Spasm. Analyses of reports in the WHO global database of individual case safety reports, VigiBase, Jul.
10. Wernick, R., & Smith, D. L. (1989). Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment. Arthritis and rheumatism, 32(6), 770-775. <https://doi.org/10.1002/anr.1780320616>
11. "Methotrexate", Lexicomp®, last modified Mar 29, 2022, accessed Mar 31, 2022, [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/4668977?cesid=8iBLmaITfNL&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmethotrexate%26t%3Dname%26va%3Dmethotrexate#black-box-warn](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668977?cesid=8iBLmaITfNL&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmethotrexate%26t%3Dname%26va%3Dmethotrexate#black-box-warn)
12. "유한메토트렉세이트정", 약학정보원, 2022년 3월 28일 접속, [https://www.health.kr/searchDrug/result\\_drug.asp?drug\\_cd=A11A0450A0312](https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11A0450A0312)
13. "상호작용", Lexicomp®, accessed Mar 28, 2022, <https://online.lexi.com/lco/action/interact>

14. "뇌경색", 서울아산병원 질환백과, 2022년 3월 31일 접속, <https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=31996>
15. González-Suárez, I., Aguilar-Amat, M. J., Trigueros, M., Borobia, A. M., Cruz, A., & Arpa, J. (2014). Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. *Cerebellum* (London, England), 13(1), 178-183. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0528-1>
16. "린버크서방정15mg", 약학정보원, 2022년 3월 28일 접속, [https://www.health.kr/searchDrug/result\\_drug.asp?drug\\_cd=2020060500002](https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=2020060500002)
17. Charles-Schoeman, C., Fleischmann, R., Davignon, J., Schwartz, H., Turner, S. M., Beysen, C., & McInnes, I. B. (2015). Potential Mechanisms Leading to the Abnormal Lipid Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis Versus Healthy Volunteers and Reversal by Tofacitinib. *Arthritis & Rheumatology*, 67(3), 616-625. doi:10.1002/art.38974