creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

[UCI]I804:24011-200000265310

2016년 2월
박사학위 논문

2016년 2월 박사학위논문
류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제 치료 후 임상 반응 및 관찰 평가
박 선 희

류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제 치료 후 임상 반응 및 관찰 평가

조선대학교 대학원

약 학 과

박 선 희

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제 치료 후 임상 반응 및 관찰 평가

Clinical response and follow-up evaluation after anti-TNF treatment in Rheumatoid Arthritis patients.

2016年 2月 25日

조선대학교 대학원

약 학 과

박 선 희

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제 치료 후 임상 반응 및 관찰 평가

지도교수 최 은 주

이 논문을 약학 박사학위신청 논문으로 제출함.

2015年 10月

조선대학교 대학원

약 학 과

박 선 희

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

박선희의 박사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교 수 유 진 철 (인)

위 원 조선대학교 교 수 홍 준 희 (인)

위 원 조선대학교 교 수 지 준 필 (인)

위 원 전남대학교 교 수 이 익 수 (인)

위 원 조선대학교 교 수 최 은 주 (인)

2015年 12月

조선대학교 대학원

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

목 차

ABSTRACT

Ⅰ. 서론 ····· 1

A. 연구 배경 및 연구 목적 ····· 1

1. 연구배경

2. 연구목적

Ⅱ. 연구 방법 ····· 8

A. 연구 대상 ····· 8

B. 연구 범위 ····· 8

1. 포함 기준

2. 제외 기준

C. 자료 수집 ····· 9

D. 분석 항목 ····· 11

1. 연구대상의 특성 분석 항목

2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 분석 항목

3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 심혈관 질환 위험도 분석 항목

4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 안전성 분석 항목

E. 분석 방법 ····· 13

F. 통계 방법 ····· 14

Ⅲ. 연구결과 ····· 15

1. 연구대상군의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여에 따른 분류

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2. 연구대상군의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 임상적인 특성
3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전, 후 처방 패턴 분석
4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상 반응 평가
5. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여와 심혈관 질환위험도 감소 평가
6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 안전성 평가
Ⅳ. 고찰 ····· 64
Ⅴ. 결론 ····· 70
Ⅵ. 참고문헌 ····· 71

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

표 목 차

Table 1. 류마티스 관절염의 진단기준 — 2
Table 2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 특성 — 6
Table 3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 요양급여 인정 기준 — 10
Table 4. 연구대상의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 임상적 특성 — 17
Table 5. 연구대상의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 처방약물 패턴 분석 — 19
Table 6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 전 결핵반응 검사와 이에 따른 치료 — 21
Table 7. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 DMARDs의 처방양상 변화 — 22
Table 8. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 및 15개월 관찰 평가 — 23
Table 9. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 ESR, CRP의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) — 24
Table 10. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 MS, SJC, TJC, RF의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) — 30
Table 11. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 변화 — 31
Table 12. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 변화 — 32
Table 13. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 임상 반응 변화 — 33
Table 14. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 임상 수치 및 15개월 관찰 평가 — 34

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 15. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) ——— 35
Table 16. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화 ——— 39
Table 17. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화 ——— 40
Table 18. 병용 DMARDs에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화 ——— 42
Table 19. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화 ——— 44
Table 20. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 간기능 지표 임상 수치 및 15개월 관찰 평가 ——— 45
Table 21. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 AST, ALT의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) ——— 46
Table 22. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈액학적 지표 임상 수치 및 15개월 관찰 평가 ——— 48
Table 23. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 CBC의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) ——— 49
Table 24. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 신기능 지표 임상 수치 및 15개월 관찰 평가 ——— 52
Table 25. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 Scr의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월) ——— 52
Table 26. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 중 발견된 부작용 ——— 55
Table 27. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화 ——— 57
Table 28. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화 ——— 59

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 29. 병용 DMARDs에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화 ——— 61
Table 30. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 부작용 관련 인자의 임상수치 변화 ——— 63

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

도 목 차

Figure 1. Inclusion/exclusion에 따른 연구대상 모식도 ———— 15
Figure 2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 ESR의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 25
Figure 3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 25
Figure 4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 SJC의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 26
Figure 5. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TJC의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 27
Figure 6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 MS의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 28
Figure 7. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 RF의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 29
Figure 8. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 glucose의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 36
Figure 9. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TG의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 37
Figure 10. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TC의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 38
Figure 11. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 AST의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 47
Figure 12. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 ALT의 변화 비교
(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 47
Figure 13. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 WBC count의 변화
비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ———— 50

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Figure 14. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Neutrophils count 의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) - 50
Figure 15. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Hg의 변화 비교 (투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ——— 51
Figure 16. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Platelets count의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) —— 51
Figure 17. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Scr의 변화 비교 (투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월) ——— 53

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

ABSTRACT

Clinical response and follow-up evaluation after anti-TNF treatment in Rheumatoid Arthritis patients.

Sun Hee Park
Advisor: Prof. Eun Joo Choi, Pharm.D. MSPharm
Department of Pharmacy,
Graduate School of Chosun University

Rheumatoid arthritis(RA) is a chronic inflammatory disease that causes joint damage and bone erosion, and is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents are first-line biological DMARDs (Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs), which can reduce the disease activity of RA and decrease the risk for cardiovascular disease. Because of the lack of studies on anti-TNF agents in Korea, this study was conducted to observe and evaluate the clinical responses and clinical parameters inpatients with RA following anti-TNF administration, and to investigate the factors that influence them.

In this study, the medical records of patients who were administered anti-TNF agent for RA, from September 2012 to August 2015, were analyzed retrospectively. The clinical responses (ESR, CRP, swollen joint count, tender joint count), CVD monitoring factors (glucose, total cholesterol, triglyceride level), and adverse effect monitoring factors (AST, ALT, white blood cell count, hemoglobin, neutrophils count, platelet count, serum creatinine) were observed before the drug administration, and follow-up observation were also made at 3, 9, and 15-month post-administration. One-hundred-four patients of 306 patients were selected based on inclusion and exclusion criteria, and were administered etanercept (n=38), adalimumab (n=46), and infliximab (n=20). After 3 months, the clinical response significantly decreased, regardless of the type of anti-TNF agent used, and the levels were maintained up to 15 months ($p<0.05$). After

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

anti-TNF agent administration, the CRP and total cholesterol levels, which are indicators of risk of cardiovascular disease, decreased after 3 months, and these results were more significant in the group with concomitant administration of MTX. Platelet count and neutrophils count decreased after 3 months of anti-TNF agent administration, regardless of the type of anti-TNF agent used, and the levels were maintained up to 15 months ($p<0.05$). The platelet count also significant decreased, particularly in the group of patients aged 65 years and older. Serum creatinine showed constant increase over the course of 15 months, and it was not affected by the type of anti-TNF agent used. This study was conducted as an observation of the clinical responses (efficacy and safety) and follow-up evaluation of anti-TNF agent in patients with RA, and it is believed that future multi-institutional prospective studies can provide basic clinical information on anti-TNF agent administration and ensure customized patient treatment.

Key word : Rheumatoid Arthritis, Anti-TNF agent, etanercept, adalimumab, infliximab

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Ⅰ. 서 론

1. 연구 배경

류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis, RA)은 활막의 염증으로 인해 관절의 부종과 압통을 동반하는 가장 흔한 염증성 질환의 하나로, 연골과 뼈의 파괴가 발생하고, 그 결과 관절의 손상과 영구적인 기능의 장애를 초래하는 질환이다.[1,2] 류마티스 관절염의 평균 유병률은 전 세계 인구의 약 1% 정도로 추정되고 있으며, 지역 및 국민 건강 영양조사에 의한 국내 유병률도 약 1.4-2.1%로 조사되었다.[3-5]

류마티스 관절염은 관절 뿐만 아니라 관절 외 증상을 동반하며 특히 심혈관 질환 이환율은 심근경색의 경우, 정상인에 비해 약 2배가 높다고 보고되고 있고 염증 반응 촉진 cytokine과 tumor necrosis factor (TNF)가 심혈관 질환의 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.[6,7] 류마티스 관절염 환자에서 심혈관 질환 발생위험에 관한 여러 연구가 보고되었고, Avina-Zubieta JA, *et al.*의 메타분석에 의하면 류마티스 관절염 환자는 정상인에 비해 심혈관 질환의 위험도가 48% 증가하고, 이는 제2형 당뇨에서 심혈관 질환을 일으킬 위험도와 유사한 것으로 조사되었다.[8,9] 류마티스 관절염 환자에서 심혈관 질환을 일으키는 원인으로는 cytokine과 연관된 만성적인 염증의 증가, tumor necrosis factor에 의한 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 형성, C-reactive protein (CRP)증가, 혈관 내피세포(endothelium)의 변화와 관련이 있다.[6] 죽상동맥경화(atherosclerosis)의 진행과 관련하여 상승된 CRP는 류마티스 관절염 환자의 심혈관 질환의 사망률과 관계가 있음을 보여준다.[10]

류마티스 관절염의 진단은 환자의 주관적인 증상(조조강직, 통증 및 압통의 정도 등), 이학적인 검사, 방사선 검사(골다공증, 뼈의 파괴, 골미란 등), 생화학적 검사(erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, rheumatoid factor (RF), anti-nuclear antibody)를 통하여 종합적으로 판단하여 진단된다(Table 1).[11] 류마티스 관절염의 치료는 과거에는 통증조절을 위해 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)를 복용하고, 치료에 반응하지 않거나 관절의 손상이 발생될 때 DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs)와 코르티코스테로이드(corticosteroids) 등의 약물을 추가하도록 하였으나, 일단 관절 손상이 발생하면 관절의 손상 회복이 비가역적이기 때문에 관절구조의 기능적 손상을 최소화하고 심혈관 질환과 같은 다른 합병증을 예방하기 위해 빠른 시일 내에 임상적인 관해(remission) 및 낮은 질환 활성도(low disease activ

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 1. 류마티스 관절염의 진단기준[11)]

Criteria	Score
1) 적어도 하나의 관절에서 분명한 활막염의 증상을 갖는 환자	
2) 다른 질환에 의해 잘 설명되지 않는 활막염	
: 분류범주 A-D에서 10점 만점 중 합이 6점 이상이면 확실한 류마티스 관절염으로 분류	
A. 관절 침범	
큰 관절[a)] 1개	0
큰 관절 2-10개	1
작은 관절[b)] 1-3개	2
작은 관절 4-10개	3
작은 관절 1개 이상 포함 10개 이상	5
B. 혈청 검사	
류마티스인자와 항CCP항체 모두 음성	0
낮은 역가의 류마티스인자 또는 항CCP항체[c)] 양성	2
높은 역가의 류마티스인자 또는 항CCP항체 양성	3
C. 혈청 염증반응물질(ESR 또는 CRP)[d)]	
혈청 염증반응물질 음성	0
혈청 염증반응물질 양성	1
D. 증상의 발생 기간	
6주 이내	0
6주 이상	1

a) 큰 관절: 어깨, 팔꿈치, 엉덩이, 무릎, 발목; b) 작은 관절: 중수 지절관절, 근위지절간관절, 두 번째부터 다섯 번째 수근중수골관절, 근위지절간관절, 두 번째에서 다섯 번째 중족지절관절, 엄지지간절간관절, 손목혈청 c) Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; d) 염증반응물질: 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C 단백반응(C-reactive protein, CRP).
This table was translated and summarized from reference 11.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

ity)에 도달하는 것을 목표로 하고 있다.[1,12] 이에, 2012년 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)와 2014년 유럽 류마티스학회(European League against Rheumatism, EULAR) 가이드라인에서는 조기 진단 및 치료에 적합한 새로운 약물요법을 제시하였다.[13,14] ACR 가이드라인에서는 6개월 이상 지속된 류마티스 관절염 환자에서 나쁜 예후인자를 가지고 있거나 중등도 이상의 증상을 가진 류마티스 관절염 환자는 MTX (Methotrexate) 단독 요법이나 DMARDs 병용 요법을 바로 시행하고 그 후 재평가를 통해 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하도록 권고하고 있다.[13] EULAR 가이드라인에서는 MTX에 금기사항이 없는 경우는 MTX를 일차 DMARDs로 선택하고, 이 후 적절한 효과를 보이지 않는 경우에는 MTX 또는 다른 DMARDs와 생물학적 DMARDs를 병용하여 투여하도록 권고하고 있다.[14]

류마티스 관절염의 약물치료에 주로 사용되는 약제는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 코르티코스테로이드(corticosteroids), DMARDs, 생물학적 DMARDs (Biological DMARDs) 등이다.[15] NSAIDs와 corticosteroids는 항염증작용과 통증조절로 인한 조조강직 시간 및 압통 관절 수를 감소시키는 목적으로 사용할 수 있으나, 관절 손상의 진행을 막을 수 없기 때문에 DMARDs와 병용하여 투여하도록 권고하고 있다.[15] 관절 손상의 파괴를 억제하여 질병의 진행을 늦추는 목적으로 MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine, cyclosporine 등의 DMARDs가 류마티스 관절염 치료에 사용되고 있다.[1,15] MTX는 금기사항이 없는 한 일차적으로 선택할 수 있는 DMARDs로 7.5-15 mg을 주 1회 투여한다.[14] MTX와 DMARDs의 병용요법이 질병완화를 보다 빠르게 유도하고 부작용을 감소시킬 수 있다는 여러 연구결과를 바탕으로 MTX 단독 요법 보다는 1-2개의 다른 DMARDs와 병용 요법이 권고되고 있다.[16,17] DMARDs가 비특이적인 면역조절 작용을 통해 류마티스 관절염을 완화시키는 약물인 반면, 생물학적 DMARDs는 류마티스 관절염의 병인으로 알려진 여러 인자들 중 특정 인자들을 표적으로 억제하거나 이용하여 작용한다.[18] 가장 중요한 표적은 류마티스 질환에서 염증과 침범된 조직의 파괴와 관련이 있는 염증 반응 촉진 사이토카인(cytokine)인 interleukin-1 (IL-1)과 tumor necrosis factor (TNF)이다.[18] 류마티스 관절염에 승인된 생물학적 제제는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제, interleukin inhibitor, T-cell 이차신호 억제제, B-cell 제거제 등이 있고, 이 중 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 생물학적 DMARDs의 1차 선택약으로 사용되고 있다.[18]

Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab이 류마티스 관절염 치료제로 승인받아 사용되고 있는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제이고, 이에 대한 자료는 Table 2에 정리하여 기술하였다.[1,19-21] 이들 약물의 효능과 안전성은 유사하나, 각각의 약물 동태

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

학적(pharmacokinetic), 약물 동력학적(pharmacodynamic)특성 때문에 약물의 투여 방법 및 투여 간격에 차이가 있다.[1,21] ARMADA, ATTRACT, Tempo 등의 연구에서는 MTX와 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 병용하여 투여하는 것이 MTX를 단독 혹은 다른 DMARDs와 병용투여하는 것보다 질병의 호전률 및 약물의 반응률을 나타내는 ACR 20(American College of Rheumatology 20), ACR 50, ACR 70 반응률이 더 나은 것으로 조사되어, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상적인 효과를 보여주었다.[1,22-26] 또한, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 만성염증의 강력한 항 cytokine작용으로 염증, CRP, ESR을 감소시켜 lipoprotein spectrum을 변형 및 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 형성 감소, insulin resistance를 감소시켜 류마티스 관절염 환자의 심혈관 질환 발생 위험도를 감소시킨다는 연구결과들을 바탕으로, 심혈관 질환을 동반하고 있거나 발병 위험성이 높은 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 유용성이 더욱 제기되고 있다.[6,27,28] 그러나, 최근 연구에서는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 lipid profile을 증가시킨다는 보고도 있어서, 이에 대한 많은 연구가 필요하다.[29]

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 약물의 반응 부족, 부작용 등에 의해 1년에 약 21-35%의 환자가 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 사용을 중단하게 된다.[30] 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 부작용으로는 주사부위의 반응(injection site reaction, ISR), 정맥주사 시 반응(infusion reaction), 감염, 악성종양, 간기능 이상, 혈액이상, 신경계 이상, 심부전 등이 보고되었다.[31] 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 미생물 감염에 대한 숙주 반응에 중요한 역할을 하기 때문에 이들 약제의 사용 시 여러 연구에서 감염 및 결핵을 포함한 기회감염의 증가가 보고되었고, 이는 치료 첫 6개월 이내에 가장 많이 발생하는 것으로 조사되었다.[32-34] 결핵균에 의한 감염은 대부분의 감염자에게서 잠복결핵의 형태로 존재하는 것으로 알려져 있고, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 시 잠복결핵의 재활성 위험 때문에 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전에 튜베르쿨린 검사를 하는 것이 권장되고 있으며 만일 양성으로 나오는 경우에는 항결핵요법 치료를 한 후에 이들 제제를 사용하도록 하고 있다.[35,36]

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 널리 사용되고 있기는 하나, 이에 대한 여러 한계점도 제기되어 왔다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 20% 질환 호전율(20% improvement in disease activity)은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 종류에 관계없이 약 70% 정도이나, 최대 30%정도의 환자가 임상 반응의 효과가 미흡하거나 부작용으로 인해 다른 종류의 제제로 교체하거나 투여를 중단하게 된다.[37] 이러한, 임상 반응률은 환자의 성별, 나이, 병용약물 등에 따라 다르게 나타난다.[25,38] 또한, 항종양괴사

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

인자(anti-TNF) 제제 투여 후 환자의 성별, 나이, 병용약물, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간 등에 따라 심혈관 질환 위험인자와 부작용 모니터링 지표 결과들이 달라질 수 있다는 연구 결과들도 발표되었다.[32,39]

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 류마티스 관절염 환자의 관절의 손상을 감소시켜, 질병의 경과를 변화시키는 목적으로 사용되면서 국외에서는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상적 효능과 지속성, 약물 사용에 따른 안전성에 관한 여러 연구들과 이들 결과에 영향을 미치는 여러 요인들에 대한 연구들이 이루어 졌다.[22-26,32-34,38,39] 그러나, 국내의 연구는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 단기간 임상적 효능 평가에 관한 연구와 감염 및 결핵의 발생 빈도에 관한 연구들은 있었으나, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 간의 임상반응 및 이에 영향을 미치는 요인들을 분석하고, 이를 장기간에 걸쳐 추적, 관찰 평가한 연구는 미흡한 상황이다.[40-42]

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 특성[1,19-21)]

Drug	Etanercept	Adalimumab	Infliximab	Golimumab
Brand	Enbrel® 25 mg, 50 mg prefilled	Humira® 40 mg prefilled	Remicade® 50 mg vial	Simponi ® 50 mg prefilled
Structure	Dimeric fusion protein:human TNF receptor connected to Fc portion of human IgG1	Human monoclonal antibody to TNF	Chimeric mouse/human monoclinal antibody to TNF	Fully human monoclinal antibody to TNF
Usual Dose	25 mg twice/week or 50mg once/week	40 mg every second week	Initial: 3 mg/kg 0,2,6 week Mainteanace: 3 mg/kg 6-8 week	50 mg once/month
Administration	SC	SC	IV	SC
Half-time	4 days	10-20 days	8-10 days	7-20 days
Switch	Possible	Possible	Impossible	Possible
Baseline Evaluation	Screen for previous tuberculosis	Screen for previous tuberculosis	Screen for previous tuberculosis	Screen for previous tuberculosis
Potential Toxic Effect	Infection, Reactivation of latent TB, Lymphoma risk, Drug-induced lupus, Neurologic deficits	Infection, Reactivation of latent TB, Lymphoma risk, Drug-induced lupus, Neurologic deficits	Infection, Reactivation of latent TB, Lymphoma risk, Drug-induced lupus, Neurologic deficits	Infection, Reactivation of latent TB, Lymphoma risk, Drug-induced lupus, Neurologic deficits

TNF, tumor necrosis factor; SC, subcutaneous injection; IV, intravenous injection; TB, tuberculosis.

This table was summarized and modified from reference 1,19,20,21.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2.연구 목적

본 연구에서는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받은 류마티스 관절염 환자의 의무기록을 후향적으로 추적하여 DMARDs와 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 병용 투여 한 후, 유효성 관련 인자 및 생화학적, 혈액학적 모니터링 인자들의 변화와 관련된 임상반응을 조사하고 이를 약 15개월 동안 장기간에 걸쳐 추적 관찰해보고자 하였다. 또한, 환자의 성별, 나이, 병용약물, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 효능 및 안전성에 차이가 있는지 조사해 보고자 하였다. 이를 통해, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 대한 임상반응의 기초 정보를 제공하여 류마티스 관절염환자의 치료에 안전하고 효과적이며, 환자 개인의 특성에 최적화된 맞춤 약물치료의 기초 자료로 활용하고자 하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

II. 연구 방법

A. 연구 대상

본 연구는 2012년 9월부터 2015년 8월까지 조선대학교 병원 류마티스 내과 외래에서 류마티스 관절염의 치료를 위해 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 6개월 이상 투여 받은 환자를 대상으로 선정하였다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받은 날로부터 15개월간의 자료를 환자의 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 통해 후향적으로 검토하였다. 조선대학교병원은 광주광역시에 소재한 약 700병상 규모의 3차 의료기관으로 본 연구는 조선대학교 병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후(CHOSUN 2015-08-015) 진행되었다.

B. 연구 범위

1. 포함 대상

18세 이상의 성인으로 만성 류마티스 관절염(Chronic Rheumatoid Arthritis)진단을 받은 환자 중 DMARDs을 6개월 이상 투여하여도 증상에 호전을 보이지 않아서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여한 환자를 대상으로 하였으며, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받은 이후 15개월간의 환자정보를 추적 조사하였다.

2. 제외 대상

의무기록이 정확하게 기재되어 있지 않은 환자, 18세 이하의 소아 환자, 여러 가지 약물을 번갈아 가며 투여해서 한 종류의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 15개월 이상 지속적으로 사용하지 않은 환자, 투여 도중 다른 병원으로 전원하여 추적 관찰이 불가능한 환자는 제외하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

C. 자료 수집

본 연구는 류마티스 관절염의 치료를 위해 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여받은 환자의 의무기록을 활용하여 연구대상의 기본적인 배경, 병용 처방되는 약물, 투여된 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제, 기저 질환, 임상 반응결과, 생화학적, 혈액학적 임상수치를 포함한 환자의 정보를 조사하는 후향적 연구로 진행되었다. 환자의 정보는 미리 작성한 증례기록지에 수기로 기록한 후 환자의 개인정보 보호를 위해 코딩하여 분석하였다. 인구학적 정보, 처방약물 정보, 임상수치 정보 등을 코딩 작업 후 2명의 연구자가 각각 입력 및 검토(double checking)하였다.

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 연구 당시 국내에서 류마티스 관절염의 치료로 승인을 받아 사용 중인 4가지의 제제 중, 본 연구 기관에서 사용 중인 etanercept (Enbrel® 25 mg, 50 mg prefilled), adalimumab (Humira® 40 mg prefilled), infliximab (Remicade® 50 mg vial)이 사용되었다. 각각의 약물은 Table 2에 제시된 류마티스 관절염으로 승인 받은 용량과 투여 간격으로 지속적으로 투여되었으며, 두 가지 종류 이상(MTX 포함)의 DMARDs로 6개월 이상(각 3개월 이상) 치료하였으나 치료효과가 미흡한 경우에 사용되었다. 연구대상은 etanercept, adalimumab, infliximab의 세 군으로 나누어 조사하였고, 각각의 임상수치에 대한 자료는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 관한 보건복지부 고시 2008-69호, 2011-172호, 2013-36호를 기준으로 이들 약제를 투여하기 전의 시점과 사용 후 처음 3개월에 임상결과 및 생화학적 검사 수치를 평가 하였으며, 이후 지속적으로 6개월마다 이들 지표를 평가하였다(Table 3).[43-45]

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 요양급여 인정 기준[43-45)]

Drug	요양급여 세부인정 기준
Etanercept Adalimumab Infliximab	Ⅰ. 성인의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염, 소아에서 다발적으로 진행는 만성적 활동성 류마티스 관절염 가) 투여대상(다음 1), 2) 조건을 동시에 충족하는 경우) 1) 미국 류마티스학회(ACR) 표준진단기준에 부합하는 류마티스 관절염 환자: 중증의 활동성 만성 류마티스 관절염 환자로서 다음 각호의 조건을 동시에 충족하는 경우 (가) ESR> 28 mm/hr 이거나 CRP> 2.0 mg/dL (나) 아침 강직이 45분 이상 지속되는 경우 (다) 활성관절 수가 적어도 20 관절 이상이거나 다음 중 4개의 대관절을 포함한 6관절 이상인 경우 - elbow, wrist, knee, ankle : 압통 및 부종으로 평가 - shoulder, hip : 수동적 관절운동(passive movement)의 제한 및 통증으로 평가 2) 두 가지 종류 이상(MTX 포함)의 DMARDs로 6개월 이상(각 3개월 이상) 치료하였으나 치료효과가 미흡하거나, 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한 환자: 다만 MTX 사용이 불가능한, 간질환 혹은 신부전 등의 경우에는 MTX를 제외한 두 가지 종류 이상의 DMARDs 사용 나) 평가방법 - 동 약제를 3개월간 사용 후 평가 시 :ESR 28 mm/hr 이하이거나 CRP 2.0 mg/dl 이하인 경우 또는 동 검사(ESR 또는 CRP) 수치가 최초 투여시점 보다 20%이상 감소한 경우로서 - 활성관절 수(압통 및 부종)가 최초 투여시점 보다 50%이상 감소된 경우 추가 6개월간의 사용을 인정함. - 이후에는 지속적으로 6개월마다 평가하여 첫 3개월째의 평가결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함.

anti-TNF, anti-tumor necrosis factor. ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP, C-Reactive Protein; MTX, Methotrexate; DMARDs, Disease modifying anti-rheumatic drugs.

This table was summarized and modified from reference 43,44,45.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

D. 분석항목

1. 연구대상의 특성 분석 항목

연구대상의 기본적인 특성을 분석하기 위해 나이, 성별, 평균 질병 이환 기간, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 평균 질병 이환 기간, 기저질환, 이전에 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 여부를 조사하였다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 투여 받은 약물의 처방 유형 및 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 종류, 결핵반응 검사에 따른 항결핵요법의 패턴도 조사하였다. 미국 류마티스학회(ACR) 가이드라인과 국내 보험기준자료를 바탕으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 효능에 대한 임상 반응 수집항목으로는 ESR, CRP, 조조강직, 압통 및 종창의 관절 수를 조사하였다.[13,43] 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 복용한 약물은 류마티스 관절염 환자의 치료제로 사용되는 corticosteroids, NSAIDs, DMARDs 및 기타 약물들의 처방정보를 수집하였다. 잠복결핵여부를 조사하기 위한 결핵반응 검사의 정보도 수집하였다. 잠복결핵은 경결이 5-10 mm 이상이면서 과거 결핵치료를 받은 적이 없거나 부적절하게 치료를 받았던 경우, 흉부 단순 촬영사진에서 섬유화된 비활동성 결핵병변이 있으면서 과거 결핵치료의 경험이 없는 경우 잠복결핵 양성으로 정의되어 있다.[35,36] 본 연구에서는 흉부 단순 촬영사진의 활동성 여부와 결핵반응검사에서 경결 mm를 조사하였고, 이에 따라 잠복결핵의 조건에 부합한 연구대상의 항결핵 약물사용 패턴을 조사하였다.

2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 분석 항목

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응을 평가하기 위해 약물 투여 전과 투여 3개월, 9개월, 15개월 후의 종창 및 압통 관절수(swollen joint count & tender joint count)의 변화, 조조강직 시간의 변화, ESR, CRP, RF (Rheumatoid factor)의 변화를 관찰 평가하였다.[11,43] 미국 류마티스학회(ACR)가이드라인에서 제시하는 임상 반응률은 ACR 20 (American College of Rheumatology 20)을 기준으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 후 종창 및 압통 관절수(swollen joint count & tender joint count)가 20%이상 감소하고, 다음의 5가지 항목 중 세 가지 이상에서 20%의 개

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

선효과가 나타나는 것으로 정의된다.[13,46]

5가지 항목: ① 통증(pain)

② 환자 종합평가(patient global assessment)

③ 물리적 종합 평가(physical global assessment)

④ 자가 평가된 물리적 장애(self assessed physical disability)

⑤ 초기진행 반응의 정도(levels of acute phase reactant)

그러나 본 연구에서는 환자의 종합평가에 대한 정보를 의무기록에서 알 수 없어서 국내 요양급여 기준에서 제시한 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 평가방법 항목에 포함되는 임상수치 변화를 중심으로 관찰 평가하였다(Table 3).[43-45]

3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 심혈관 질환 위험도 분석 항목

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 심혈관 질환(cardiovascular disease)의 위험성을 감소시키는지 조사하기 위한 항목으로 심혈관 질환의 독립인자로 알려져 있는 염증반응인자인 CRP와 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 형성의 위험인자인 glucose, total cholesterol, triglyceride의 수치를 조사하였다.[47-49] 본 연구의 연구대상에서는 약물 투여 후 이상지질혈증(TG >500 mg/dL, TC >240 mg/dL) 및 고혈당(glucose >126 mg/dL)으로 나타난 경우가 약물 투여 전 후의 인과 관계가 분명하지 않기 때문에 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전과 투여 후의 각각의 모니터링 수치의 감소 및 증가 추세를 시간의 경과에 따라 관찰 평가하였다.[48,49]

4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 안전성 분석 항목

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 안전성 분석을 위한 항목은 채혈에 의한 혈액학적, 생화학적 모니터링 인자와 약물 투여 중에 발견되는 부작용과 관계되는 질환 및 증상으로 구분하여 조사, 분석하였다.[31] 약물 투여 중에 발견되는 부작용은 주사부위의 반응(injection site reaction, ISR)과 관계되는 홍반, 가려움증 등의 증상을 호소하거나 이로 인해 약물을 복용한 적이 있는지 조사하였고, 정맥주사 시 반응(infusion reaction)과 관계되는 두드러기, 소양증, 발진, 두통, 안면홍조, 발열, 오

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

한, 구토, 빈맥, 호흡곤란의 증상을 호소하거나 이로 인해 약물을 복용한 경험이 있는지, 정맥주사 시 반응(infusion reaction)의 예방을 위해 미리 혹은 약물을 투여하는 동안 코르티코스테로이드와 항히스타민 주사제의 투여 여부를 조사하였다.[31] 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 관계되는 감염과 관련된 부작용으로는 결핵의 재활성화, 감기, 상기도 감염, 요도 감염, 부비동염, 인후염 등의 증상을 호소한 경험이 있거나 이로 인한 약물 사용 여부를 조사하였다.[31]

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 간기능의 변화와 관련된 AST (Aspartate aminotransferase), ALT (Alanine aminotransferase)를 조사하였고, 혈액학적 부작용을 조사하기 위해 WBC (white blood cell) count, Hg (hemoglobin), neutrophils count, platelet count를 조사하였으며, 신기능 지표인 Scr (serum creatinine)의 변화를 조사하였다.[31] 그 외, 의무기록에 기록된 내용을 바탕으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 하는 도중 발견된 부작용과 관련된 모든 자료들을 조사하였다. 본 연구에서는 약물 투여 후 빈혈(남자 Hg <13 g/dL, 여자 Hg <12 g/dL)의 발현이 약물 투여 전, 후의 차이가 명확하지 않고 혈소판 감소증(platelet count <50,000 /mm^3) 및 비정상적인 간기능 수치(AST, ALT의 임상수치가 정상 수치의 3배 이상)가 관찰되지 않았기 때문에, 약물 투여 전과 비교하여 투여 후의 각각의 임상수치의 감소 및 증가 추세를 시간의 경과에 따라 관찰 평가하였다.[50,51]

E. 분석방법

연구대상의 기본 배경, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전, 후의 처방양상을 파악하고, 각 약물투여 군으로 분류하여 이들의 차이를 비교 분석하였다. 각 분석항목은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 용법에 맞게 지속적으로 투여 받은 연구대상의 임상결과 및 임상 수치를 투여전과 국내 의료 급여 적용 기준에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 평가 간격인 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후 시간의 흐름에 따라 관찰 평가하였다.[43-45] 또한, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 의한 효능 및 안전성이 환자의 성별, 나이, 병용 DMARDs유형, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간과 연관성을 분석하기 위해 각각의 변수별로 분석항목에 대한 임상 수치를 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여전과 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후 시간의 흐름에 따라 관찰 평가하였다.[32,38,39]

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

F. 통계방법

수집된 자료는 SPSS 21.0 (PASW statistics)을 사용하여 통계분석을 진행하였다.

연구대상의 기본특성(나이, 성별, 기저질환, 류마티스 관절염의 발병기간, 약물 처방 내용, baseline에서의 임상수치) 중 불연속변수(범주형 변수)에 대한 비교 분석은 빈도(n)와 비율(%)로 표현하였고, 연속형 변수의 평균 비교를 위해 평균 ± 표준편차로 표현하였으며, 이를 위해 빈도분석, 교차분석 또는 t-test의 통계법이 이용되었다. 그룹(그룹이 3개 이상)과 시간에 따른 모니터링 지표들의 비교는 반복측정 분산분석(repeated two-way ANOVA test)을 통하여 분석하였으며, 모든 통계 분석에 대한 유의수준은 $p<0.05$일 때, 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

III. 연구 결과

1. 연구대상군의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여에 따른 분류

조사 병원에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 6개월 이상 투여 받은 환자 총 306명 중 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis), 크론병(Crohn's disease), 18세 미만의 소아환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받은 182명을 제외한 124명이 류마티스 관절염의 치료 목적으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받았다. 이 중 15개월 미만 약물을 투여한 환자 14명, 의무기록에 약물을 투여하는 도중 타 병원으로 전원을 희망하여 전원 되었다는 기록이 있는 환자 2명, 의무기록의 내용이 정확하지 않아서 본 연구에 적합하지 않은 환자 4명을 제외한 총 104명의 환자를 연구대상에 포함시켰다.(Fig 1.)

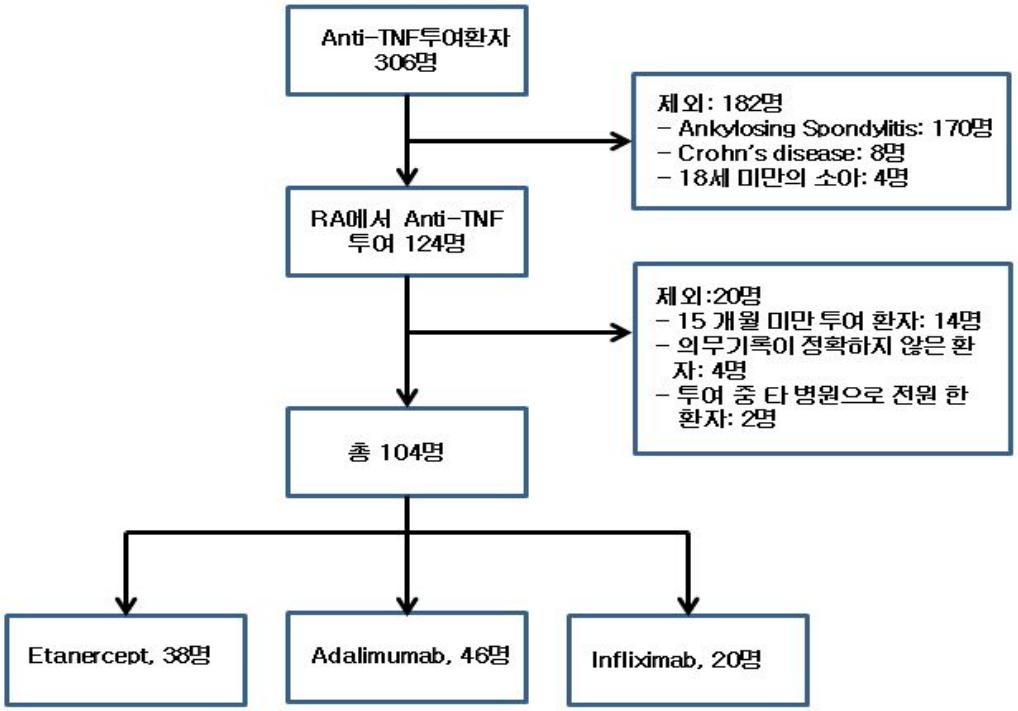

Figure 1. Inclusion/exclusion에 따른 연구대상 모식도

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2. 연구대상군의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 임상적인 특성

전체 연구대상 306명 중에서 15개월 동안 지속적으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여한 연구대상은 104명으로 etanercept를 투여 받은 군은 38명이었고 adalimumab을 투여 받은 군은 46명, infliximab을 투여 받은 군은 20명이었다. 연구대상은 Table 2에 제시된 바와 같이 정해진 용량과 투여 간격에 의해 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받고 있었다. Etanercept는 일주일에 2회 25 mg을 피하 주사하거나 50 mg을 일주일에 1회 피하 주사하였고, adalimumab은 40 mg을 이 주일에 한 번씩 피하 주사하였으며, Infliximab은 3-5 mg/kg을 초회 투여 후 2주, 6주 후에 정맥투여 한 후, 8주마다 투여하였고, 각각의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 MTX 또는 DMARDs과 병용하여 약물을 투여하였다. 조사대상의 평균 나이는 56.34 ± 11.39세이었고, 각 약물별로 차이를 보이지 않았다. 기저질환은 chronic gastritis가 35.58%로 가장 많았으며, 고혈압, 당뇨, 심혈관질환도 각각 9.20%, 16.56%, 5.52%으로 조사되었다. 각 약물을 투여하기 전에 다른 종류의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 받은 적이 있는 조사대상은 27명(25.96%)으로 Infliximab 투여 군에서 51.85%로 조사되었다. 각각의 약물투여 당시의 임상수치는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 4. 연구대상의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 임상적 특성

Variable		Total	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	p-value
SEX	Male	37 (35.6)	16 (43.24)	16 (43.24)	5 (13.51)	0.428
	Female	67 (64.4)	30 (44.77)	22 (32.83)	15 (22.38)	
Age (Years), mean ± SD		56.34 ± 11.39	56.74 ± 12.00	56.97 ± 11.54	54.2 ± 9.855	0.649
RA duration (Months)		111.21 ± 80.14	130 ± 84.14	93 ± 49.00	102 ± 53.11	
Anti-TNF 사용시점 (Months)		56.13 ± 63.06	62.28 ± 78.692	41.45 ± 43.13	69.9 ± 50.439	
Underlying disease n, (%)	Hepatitis	4 (2.45)	2 (50)	2 (50)	-	0.595
	DM	27 (16.56)	13 (48.14)	10 (37.03)	4 (14.81)	0.779
	CVD	9 (5.52)	6 (66.67)	3 (33.33)	-	0.218
	HTN	15 (9.20)	8 (53.33)	3 (20.00)	4 (26.67)	0.145
	Chronic gastritis	58 (35.58)	27 (46.55)	18 (31.03)	13 (22.41)	0.342
	Osteoporosis	19 (11.65)	8 (42.10)	7 (36.84)	4 (21.05)	0.38
	기타	31 (19.01)	13 (41.94)	11 (35.49)	7 (22.58)	0.968
ESR (mm/hr), mean ± SD		63.8 ± 28.10	62.26 ± 29.01	65.26 ± 24.215	64.55 ± 33.694	0.882
CRP (mg/dL), mean ±SD		2.90 ± 2.86	3.095 ± 3.115	2.856 ± 2.842	2.533 ± 2.327	0.859
MS (min), mean ± SD		80.07 ± 46.01	88.61 ± 52.535	84.08 ± 36.996	52.8 ± 35.821	0.207
SJC, mean ± SD		20.56 ± 6.99	21.76 ± 7.288	19.63 ± 6.926	19.55 ± 6.312	0.298
TJC, mean ± SD		20.05 ± 7.33	20.67 ± 7.525	19.61 ± 7.262	19.45 ± 7.28	0.742
Large joint, mean ± SD		6.34 ± 2.38	6.35 ± 2.396	6.21 ± 2.57	6.55 ± 2.089	0.877
RA factor (IU/mL), mean ± SD		129.69 ± 181.26	105.55 ± 157.33	0.87 ± 0.343	140.77 ± 192.71	0.345
Previous anti-TNF사용 n, (%)		27 (25.96)	7 (25.92)	6 (22.22)	14 (51.85)	0.000

RA, Rheumatoid arthritis; Anti-TNF, anti-Tumor necrosis factor; DM, Diabetes Mellitus; CVD, Cardiovascular disease; HTN, Hypertension; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; MS, Morning stiffness; SJC, Swollen joint count; TJC, Tender joint count.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전, 후 처방 패턴 분석

1) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 처방약물 패턴 분석

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전, 연구대상은 코르티코스테로이드, NSAIDs, DMARDs, 위장관에 작용하는 약물, 엽산 등을 복용하고 있었다. 코르티코스테로이드는 평균 6.75 ± 2.25 mg의 프레드니솔론을 복용하고 있었고, 8.83 ± 3.47 mg의 deflazacort를 복용하고 있었다. NSAIDs는 50.9%가 2가지 이상의 약물을 병용하여 복용하고 있었고, 가장 빈번하게 처방되고 있는 NSAIDs는 celecoxib를 단독으로 사용하거나 다른 NSAIDs와 병용하여 처방되었다. DMARDs은 평균 1.75 ± 0.760 개가 처방되고 있었고, MTX 단독으로 사용하거나 다른 DMARDs 과 병용하여 MTX를 복용하고 있었다. MTX는 10 mg을 1주일에 한번 경구 복용 하는 경우가 59.34%로 가장 많은 비율로 처방되었고 7.5 mg을 1주일에 한번 경구 복용 하는 경우가 14.28%이었다. 만성적인 질병으로 인해 80.8%의 연구대상에서 위장 관에 작용하는 약물을 복용하고 있었고, 40.47%가 PPI (Proton pump inhibitor) 계통의 약물을 처방받고 있었다. 연구대상 중 10.6%는 statin계통의 약물을 투여 받고 있었다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전의 연구대상의 투여약물 패턴을 Table 5 에 제시하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 5. 연구대상의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전 처방약물 패턴 분석

Variable		Total*	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Drug history					
Cortico-steroid use, n, (%)	Prednisolone, mean ± SD	50 (48.54), 6.75 ± 2.25 mg			
	Deflazacort, mean ± SD	53 (51.45), 8.83 ± 3.47 mg			
NSAIDs use, n, (%)	Celecoxib	27 (26)	17 (63)	8 (29.6)	2 (7.4)
	AAP + tramadol	6 (5.8)	4 (66.7)	-	2 (33.3)
	Meloxicam	9 (8.7)	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)
	Naproxen	2 (1.9)	-	-	2 (100)
	Celecoxib + aap + tramadol	26 (25)	6 (23.1)	15 (57.7)	5 (19.2)
	Celecoxib + zaltoprofen	3 (2.9)	-	-	3 (100)
	Meloxicam + aap + tramadol	10 (9.6)	7 (70)	2 (20)	1 (10)
	Zaltoprofen	8 (7.7)	1 (12.5)	4 (50)	3 (37.5)
	Aceclofenac + aap + tramadol	2 (1.9)	1 (50)	-	1 (50)
	Zaltoprofen + tramadol	2 (1.9)	1 (50)	1 (50)	-
	Zaltoprofen + aap + tramadol	4 (3.8)	2 (50)	2 (50)	-
	Aceclofenac	3 (2.9)	1 (33.3)	2 (66.7)	-
	기타	2 (1.9)	-	2 (100)	-
DMARDs use, n, (%)	DMARDs use , mean ± SD	1.75 ± 0.760	1.88 ± 0.719	1.72 ± 0.766	1.75 ± 0.79
	MTX use	91 (87.5)	39 (42.85)	32 (35.16)	20 (22.2)
	7.5 mg/week	13 (14.28)	3 (23.1)	3 (23.1)	7 (53.8)
	10 mg/week	54 (59.34)	22 (40.7)	23 (42.6)	9 (16.7)
	12.5 mg/week	17 (18.68)	10 (58.8)	4 (23.5)	3 (17.6)
	15 mg/week	6 (6.59)	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.7)
	>15 mg/week	1 (1.09)	1 (100)	-	-
	Hydroxychloroquine use	35 (100)	13 (37.1)	14 (40)	8 (22.9)
	Leflunomide use	46 (44.2)	24 (52.2)	16 (34.8)	6 (13)
	Other DMARDs use	44 (42.3)	22 (50)	14 (31.8)	8 (18.2)
Statin사용 여부 n, (%)		11 (10.6)	5 (45.5)	2 (18.2)	4 (36.4)
위장관약	Total	84 (80.8)	33 (39.3)	33 (39.3)	18 (21.4)

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

사용, n, (%)	PPI	34 (40.47)	14 (41.2)	13 (38.2)	7 (20.6)
	H2-blocker	6 (7.14)	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.7)
	Domperidone	2 (2.38)	1 (50)	1 (50)	-
	Rebamipide	18 (21.42)	11 (61.1)	6 (33.3)	1 (5.6)
	기타	24 (28.57)	4 (16.7)	11 (45.8)	9 (37.5)
Folic acid 사용여부, n, (%)		100 (96.2)	43 (43)	37 (37)	20 (20)

*, % of all patients receiving anti-TNF; RA, Rheumatoid arthritis, anti-TNF, anti-Tumor necrosis factor; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drug; DMARDs, Disease-modifying antirheumatic drugs; AAP, acetaminophen; MTX, Methotrexate; PPI, Proton pump inhibitor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 결핵반응 검사와 이에 따른 치료

국내 의료보험기준에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 잠복결핵여부를 조사하기 위해 시행한 결핵반응 검사에서 모든 연구대상이 단순 흉부촬영검사에서는 비활동성으로 조사되었다. 결핵 피부반응검사에서 5 mm이상이 나타나 잠복결핵양성으로 항결핵 약물요법을 시행한 연구대상은 17.4%였다. 연구대상 중 9명(8.7%)이 INAH (isonicotinic acid hydrazide) 300 mg을 9개월간 복용하였고, 6명(5.8%)의 연구대상이 rifampicin 600 mg을 4개월 동안 복용하였다. INAH와 rifampicin의 병합요법으로 항결핵약을 투여 받은 연구대상은 3명(2.9%)이었다. 항결핵약을 투여 받은 연구대상들은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여받기 1달 전부터 이들 약제를 사용하였으며, 이 후에는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 병용하였다.

Table 6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 전 결핵반응 검사와 이에 따른 치료

variable		Total	Aalimumab	Etanercept	Infliximab
결핵반응검사 n, (%)		104 (100)	46 (44.2)	38 (36.5)	20 (19.2)
mm, mean ± SD		2.05 ± 4.86	2.07 ± 4.932	2.47 ± 5.36	1.20 ± 3.69
항결핵약물 치료 n, (%)	INAH 300 mg for 9 months	9 (8.7)	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)
	RIF 600 mg for 4 months	6 (5.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	-
	INAH 300 mg + RIF 600 mg for 3 months	3 (2.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	-
	사용안함	86 (82.7)	37 (43)	31 (36)	18 (20.9)

INAH, isonicotinic acid hydrazide; RIF, Rifampicin.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 DMARDs의 처방양상 변화

연구대상은 1-2종류의 DMARDs를 투여 후 증상의 개선이 보이지 않을 때 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제로 변경하여 투여하였고, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 1-2종류의 DMARDs와 병용하여 투여하였다. 대부분 MTX와 병용투여(77.9%)하거나 MTX + 다른 1종류의 DMARDs와 병용투여(6.7%)하였으며, MTX외 다른 DMARDs와 병용 투여하는 경우도 13.4%였다. 항종양괴사인자 제제 투여 후 DMARDs의 처방변화 양상을 Table 7에 기술하였다.

Table 7. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 DMARDs의 처방양상 변화

Variable n, (%)	Total	Adalimumab	Etanercept	Infliximab
Only anti-TNF	2 (1)	1 (50)	-	1 (50)
Anti-TNF + MTX	81 (77.9)	36 (44.4)	28 (34.6)	17 (21)
Anti-TNF + other DMARDs	12 (11.5)	5 (41.7)	6 (50)	1 (8.3)
Anti-TNF + MTX + other DMARDs	7 (6.7)	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)
Anti-TNF + 2other DMARDs (without MTX)	2 (1.9)	-	2 (100)	-

anti-TNF, anti-Tumor necrosis factor; DMARDs, Disease-modifying antirheumatic drugs. MTX, Methotrexate.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상 반응 평가

1) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 결과 및 관찰 평가

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응의 평가 변수는 ESR (Erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein), RF (Rheumatoid factor), SJC (swollen joint count), TJC (tender joint count), 조조강직시간(Morning stiffness)으로 하였다. 임상 반응의 평가는 국내의 보험기준에 근거하여, 약물을 투여하기 전과 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후에 시행하였다.[43-45] 연구 결과, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 15개월 동안(3개월, 9개월, 15개월)의 ESR, CRP, RF, SJC, TJC, 조조강직시간은 유의성 있게 감소하였다(Table 8).

Table 8. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 및 15개월 관찰 평가

Variable [a)]	baseline	3months	9months	15months	p-value*
ESR (mm/hr)	64.39 ± 28.031	34.70 ± 23.745	30.13 ± 25.781	31.94 ± 26.578	0.000
CRP (mg/dL)	2.898 ± 2.856	0.795 ± 1.034	0.795 ± 2.261	1.208 ± 2.912	0.000
MS (min)	81.98 ± 44.705	34.87 ± 24.267	27.87 ± 20.027	25.35 ± 23.05	0.000
SJC (count)	20.70 ± 6.994	8.25 ± 4.928	6.11 ± 4.758	5.63 ± 5.383	0.000
TJC (count)	20.17 ± 7.357	8.06 ± 4.922	6.15 ± 4.60	5.55 ± 5.184	0.000
RF (IU/mL)	129.687 ± 181.261	77.330 ± 146.201	159.497 ± 113.320	44.677 ± 80.636	0.000

a) Values are means(±standard deviation); ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, Rheumatoid factor; MS, Morning stiffness; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.
* : repeated measures ANOVA

각각의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 ESR, CRP의 변화를 약물 투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월에 조사하여 Table 9에 제시하였다. Adalimumab, etanercept, infliximab을 투여한 군에서 시간의 흐름에 따라 ESR수치의 변화는 약물 투여 전(62.91 ± 28.369 vs 65.26 ± 24.215 vs 66.15 ± 34.633 mm/hr)과 비교하여 3개월 후에는 유의하게 감소하였고(33.91 ± 21.715 vs 31.53 ± 24.63 vs 42.552 ± 23.80 mm/hr) 9개월, 15개월 후까지 임상 반응 결과가 지속되었다.(Fig 2). 그러나 세

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

약물간의 ESR 변화는 유의하지 않았다(p=0.628).

CRP의 시간에 따른 임상수치의 변화는 adalimumab과 etanercept을 투여 전(3.093 ± 3.106 vs 2.855 ± 2.842 mg/dL)과 비교하여 3개월 후에는 현저히 감소하였고(0.672 ± 0.887 vs 0.790 ± 1.019 mg/dL) 9개월, 15개월 후까지 임상 반응 결과가 지속되었다.(Fig 3). Infliximab을 투여한 후 CRP의 시간에 따른 변화는 투여 전(2.533 ± 2.327 mg/dL)과 비교하여 3개월 후에는 1.087 ± 1.337 mg/dL로 유의하게 감소하였으나 9개월 후에는 임상 반응 결과가 유의하게 지속되지 않았다(Fig 3). 세 약물간의 CRP 변화는 유의하지 않았다(p=0.470).

Table 9. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 ESR, CRP의 변화(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*	
ESR (mm/hr)	Adalimumab	62.91 ± 28.369	33.91 ± 22.715	29.72 ± 18.826	31.0 ± 23.051	0.000	0.628
	Etanercept	65.26 ± 24.215	31.53 ± 24.63	25.42 ± 26.501	31.58 ± 29.759	0.000	
	Infliximab	66.15 ± 34.663	42.552 ± 23.80	40.05 ± 35.322	34.80 ± 28.904	0.000	
CRP (mg/dL)	Adalimumab	3.093 ± 3.106	0.672 ± 0.887	0.515 ± 0.544	1.082 ± 1.838	0.000	0.470
	Etanercept	2.855 ± 2.842	0.790 ± 1.019	0.680 ± 0.1.488	1.524 ± 4.232	0.002	
	Infliximab	2.533 ± 2.327	1.087 ± 1.337	1.66 ± 4.659	0.898 ± 1.663	0.222	

a) Values are means(±standard deviation); ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

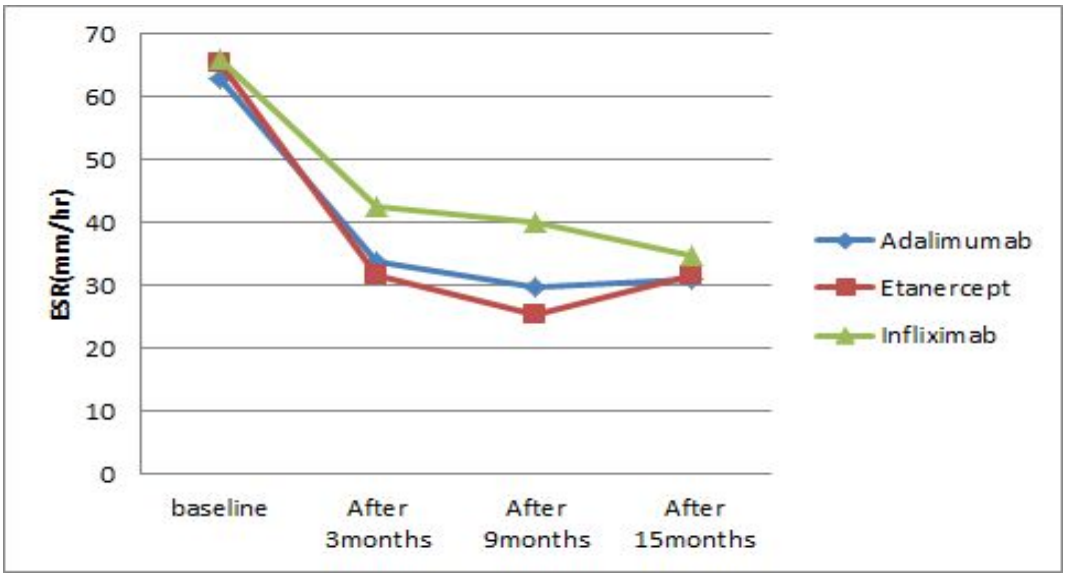

Figure 2. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 ESR의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: ESR, Erythrocyte sedimentation rate; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

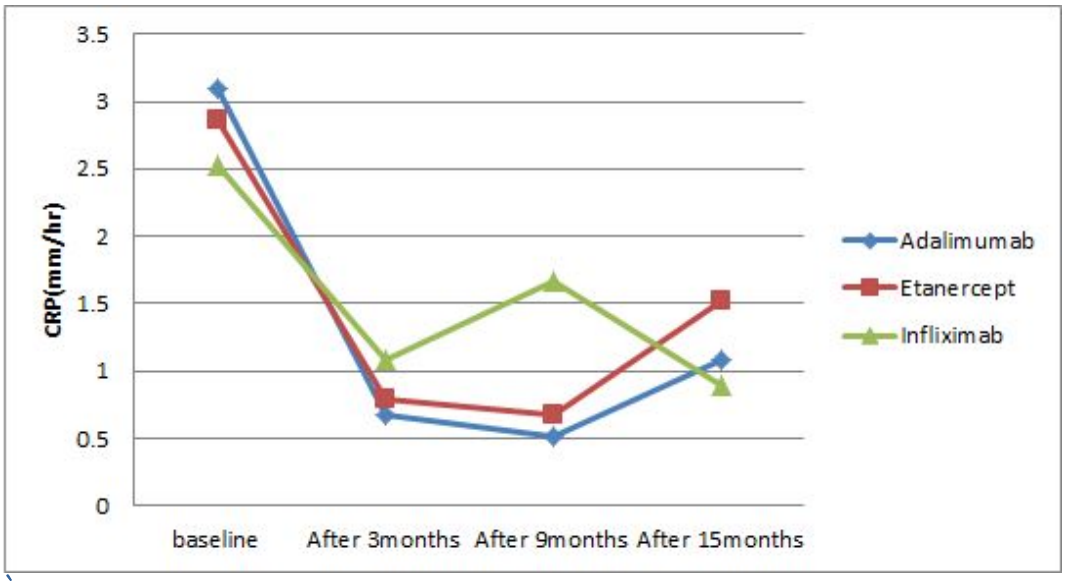

Figure 3. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: CRP, C-Reactive Protein; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 RF (Rheumatoid factor), SJC (swollen joint count), TJC (tender joint count), 조조강직시간의 변화를 약물 투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월에 조사하여 Table 10에 제시하였다.

SJC (swollen joint count)의 시간에 따른 변화는 adalimumab, etanercept, infliximab을 투여한 군에서 투여 전(21.76 ± 7.288 vs 20.03 ± 6.965 vs 19.55 ± 6.312)과 비교하여 약물 투여 3개월 후(8.35 ± 5.221 vs 8.18 ± 4.837 vs 8.15 ± 4.637)에 유의하게 감소하였고, 15개월 동안 임상 반응 결과가 지속되었다. 그러나 세 그룹간의 SJC (swollen joint count)의 변화는 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 10, Fig. 4).

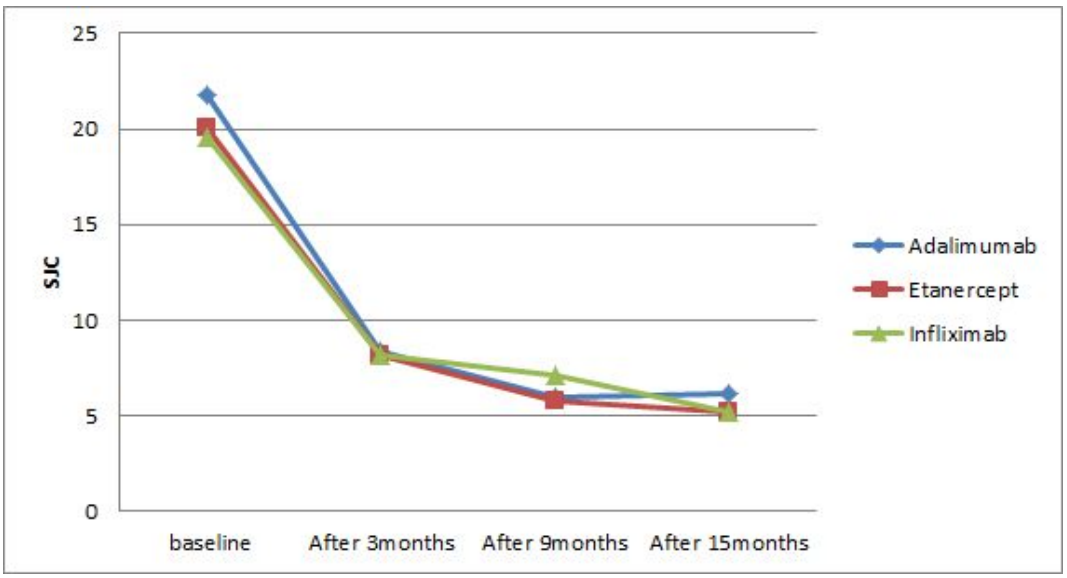

Figure 4. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 SJC의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: SJC, swollen joint count; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TJC (tender joint count)의 변화는 adalimumab, etanercept, infliximab을 투여한 군에서 투여 전(20.67 ± 7.525 vs 19.95 ± 7.345 vs 19.45 ± 7.28)과 비교하여 약물 투여 3개월 후(8.02 ± 5.027 vs 7.92 ± 4.806 vs 8.40 ± 5.134)에 통계적으로 유의하게 감소하였고, 15개월 후까지 임상 반응 결과가 지속되었다. 그러나 세 그룹간의 TJC (tender joint count)의 변화는 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 10, Fig. 5).

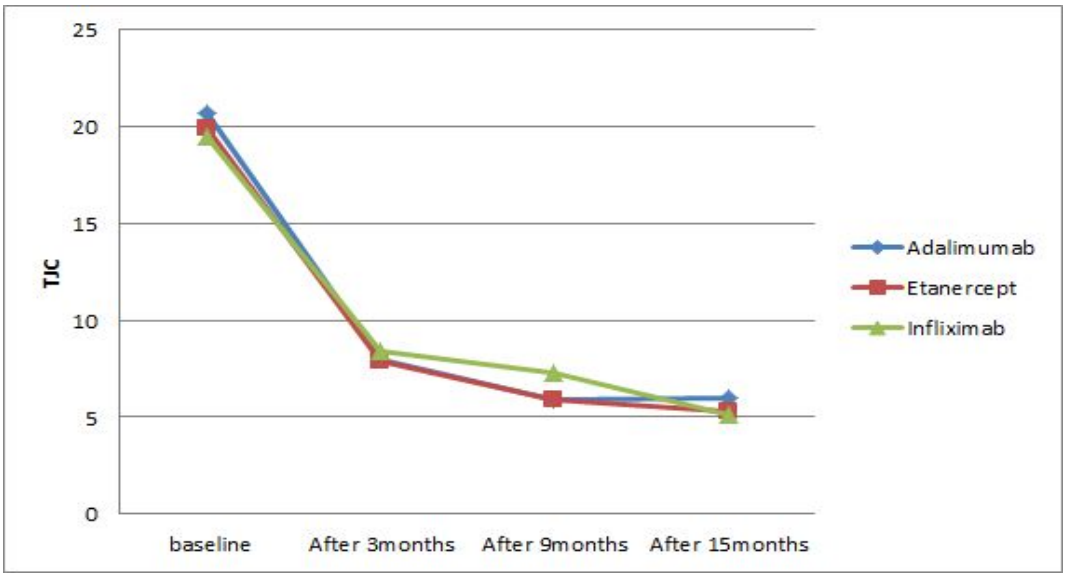

Figure 5. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TJC의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: TJC, tender joint count; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 조조강직시간은 adalimumab을 투여 한 군에서는 약물 투여 전(90.78 ± 51.695 min)과 비교하여 투여 3개월(35.78 ± 28.878 min)에 유의하게 감소하여 9개월(25.07 ± 18.731 min), 15개월(22.76 ± 22.394 min)후까지 임상 반응 결과가 지속되었고, etanercept을 투여한 군에서도 약물 투여 전(85.26 ± 35.066 min)과 비교하여 투여 3개월(39.61 ± 18.541 min)에 유의하게 감소하여 9개월(32.11 ± 16.008 min), 15개월(32.50 ± 25.276 min)후까지 임상 반응 결과가 지속되었다. Infliximab을 투여한 군에서의 조조강직의 시간에 따른 변화는 약물을 투여 전(55.5 ± 34.101 min) 과 비교하여 3개월 후, 9개월 후, 15개월 후(17.7 ± 16.384 min)까지 지속적으로 유의하게 감소하였고, 세 그룹간의 유의한 차이를 보였다(Table 10, Fig. 6).

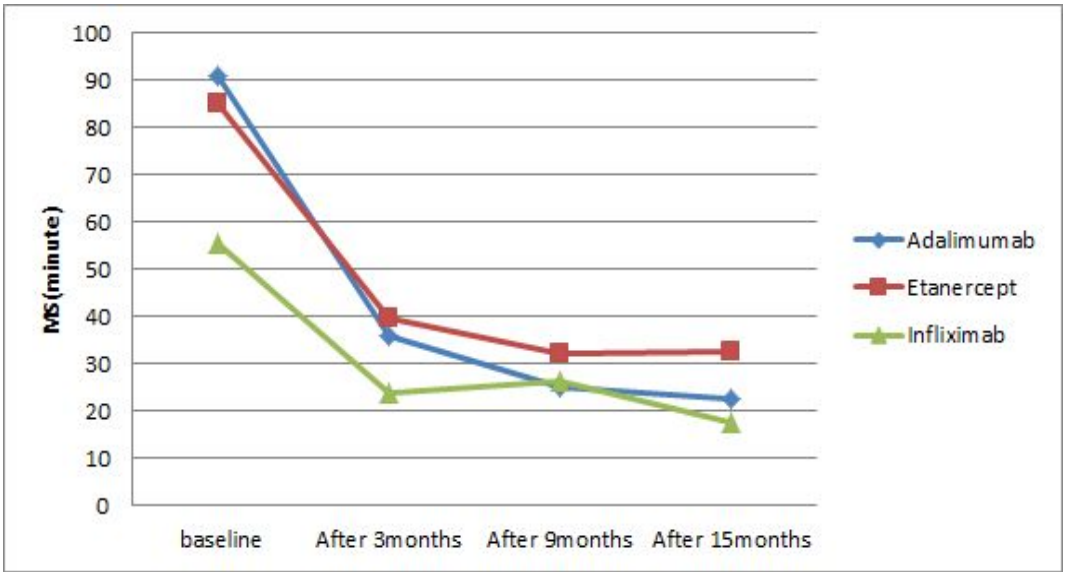

Figure 6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 MS의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: MS, Morning stiffness; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 RF (Rheumatoid factor)수치의 변화는 adalimumab과 etanercept을 투여한 군에서 투여 전(105.551 ± 157.33 vs 153.067 ± 202.32 vs 140.775 IU/mL)과 비교하여 약물 투여 3개월 후(36.054 ± 60.724 vs 82.629 ± 156.562 IU/mL) 유의하게 감소하였고, 9개월 후(36.727 ± 61.683 vs 63.955 ± 117.333 IU/mL)와 15개월 후(24.101 ± 32.213 vs 51.211 ± 81.081 IU/mL)까지 임상수치가 지속되었다. Infliximab을 투여한 군에서 약물을 투여 전(140.775 ± 192.714 IU/mL)과 비교하여 투여 3개월(162.201 ± 218.275 IU/mL)에는 상승하였고, 9개월(103.398 ± 174.889 IU/mL), 15개월 후(79.587 ± 132.648 IU/mL)에 지속적으로 감소하여 유의한 변화를 보였으나, 세 그룹간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 10, Fig. 7).

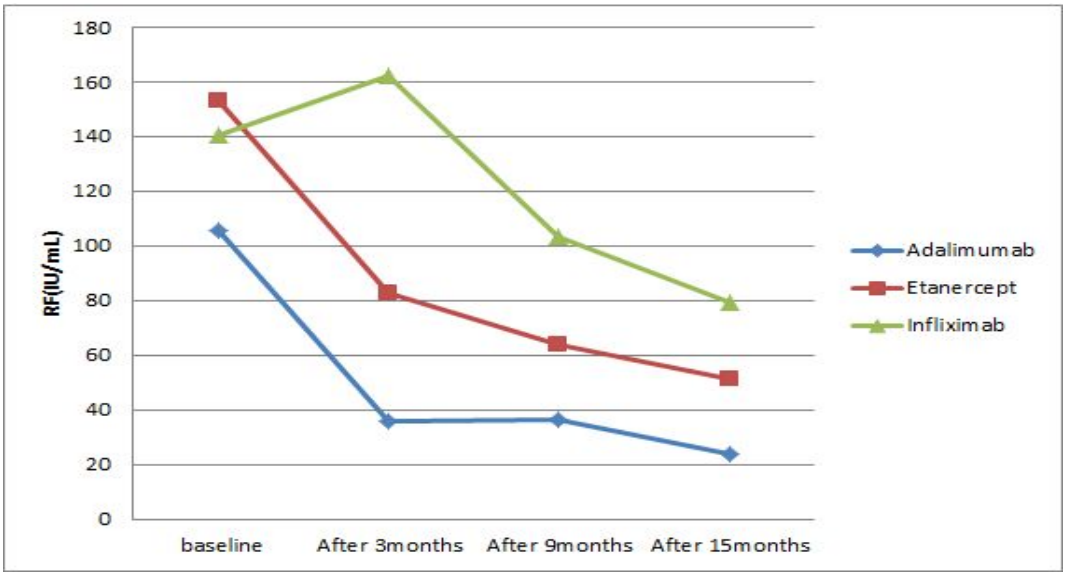

Figure 7. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 RF의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: RF, Rheumatoid factor; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table10. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 MS, SJC, TJC, RF의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	P-value*	
MS (min)	Adalimumab	90.78 ± 51.695	35.78 ± 28.878	25.07 ± 18.731	22.76 ± 22.394	0.000	0.003
	Etanercept	85.26 ± 35.066	39.61 ± 18.541	32.11 ± 16.008	32.50 ± 25.276	0.000	
	Infliximab	55.5 ± 34.101	23.75 ± 19.254	26.25 ± 28.045	17.7 ± 16.384	0.000	
SJC	Adalimumab	21.76 ± 7.288	8.35 ± 5.221	5.93 ± 4.155	6.13 ± 5.999	0.000	0.621
	Etanercept	20.03 ± 6.965	8.18 ± 4.837	5.79 ± 4.662	5.24 ± 5.533	0.000	
	Infliximab	19.55 ± 6.312	8.15 ± 4.637	7.10 ± 6.181	5.20 ± 3.334	0.000	
TJC	Adalimumab	20.67 ± 7.525	8.02 ± 5.027	5.89 ± 4.10	5.96 ± 5.672	0.000	0.834
	Etanercept	19.95 ± 7.345	7.92 ± 4.806	5.87 ± 4.319	5.26 ± 5.436	0.000	
	Infliximab	19.45 ± 7.28	8.40 ± 5.134	7.30 ± 6.071	5.15 ± 3.345	0.000	
RF (IU/mL)	Adalimumab	105.551 ± 157.33	36.054 ± 60.724	36.727 ± 61.683	24.101 ± 32.213	0.000	0.181
	Etanercept	153.067 ± 202.32	82.629 ± 156.562	63.955 ± 117.333	51.211 ± 81.081	0.000	
	Infliximab	140.775 ± 192.714	162.201 ± 218.275	103.398 ± 174.889	79.587 ± 132.648	0.042	

a) Values are means(±standard deviation); MS, Morning stiffness; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; RF, Rheumatoid factor.

* : repeated measures ANOVA

dCollection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제투여 후 임상 반응에 영향을 주는 인자.

연구대상의 성별, 나이(65세 이상), 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간이 약물 투여 후 임상 반응의 변화에 영향이 있는지 조사하였다. 임상 반응 결과를 성별에 따라 분류하여 분석한 결과를 Table 11에 제시하였다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 RF 수치는 남성과 여성에서 유의한 차이가 있었다. 남성은 시간에 따라 지속적인 감소를 보인 반면, 여성은 약물 투여 전(88.925 ± 129.665 IU/mL)과 비교하였을 때, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 3개월 후(154.624 ± 99.693 IU/mL)에는 상승하였다가 점차 감소하였다(p=0.008). 그 외 다른 임상 반응 결과는 성별에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 11. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
ESR (mm/hr)	male	57.89 ± 26.927	29.11 ± 22.789	26.89 ± 128.79	23.41 ± 21.226	0.543
	female	67.99 ± 28.177	37.79 ± 23.863	31.93 ± 24.0	36.66 ± 28.165	
CRP (mg/dL)	male	3.334 ± 2.489	1.079 ± 1.469	0.800 ± 1.522	1.598 ± 4.163	0.751
	female	2.658 ± 3.031	0.638 ± 0.650	0.793 ± 2.591	0.993 ± 1.912	
MS (min)	male	76.89 ± 32.239	31.76 ± 19.693	28.24 ± 18.938	25.38 ± 23.753	0.567
	female	84.79 ± 50.294	36.58 ± 26.44	27.66 ± 20.74	25.33 ± 22.835	
SJC	male	18.54 ± 7.324	7.19 ± 4.772	5.68 ± 3.966	5.05 ± 4.938	0.173
	female	21.90 ± 6.558	8.84 ± 4.95	6.34 ± 5.157	5.94 ± 5.624	
TJC	male	18.78 ± 7.284	7.27 ± 5.026	5.49 ± 3.404	5.00 ± 4.876	0.772
	female	20.94 ± 7.338	8.49 ± 4.847	6.52 ± 5.130	5.85 ± 5.358	
RF (IU/mL)	male	203.498 ± 233.427	118.448 ± 200.592	87.065 ± 155.273	61.822 ± 97.626	0.008
	female	88.925 ± 129.665	154.624 ± 99.693	44.273 ± 78.919	35.208 ± 68.504	

a) Values are means(±standard deviation); ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, Rheumatoid factor; MS, Morning stiffness; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

연령에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 투여 전과 15개월 후의 임상 반응을 분석한 결과를 Table 12에 제시하였다. 65세 미만 군과 65세 이상 군 모두 임상수치가 투여 시간의 흐름에 따라 감소하였고 조조강직 시간의 감소와 RF 수치의 감소는 두 개체 간에 유의하게 감소하였다. 조조강직 시간의 감소는 65세 이상 군에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 전(106.67 ± 57.822 min)과 비교하여 투여 15개월 후(28.33 ± 35.643 min)에 수치가 유의하게 감소하였고(p=0.01), RF 수치는 65세 이상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제투여 전(214.542 ± 210.149 IU/mL)과 비교하여 15개월 후(49.008 ± 79.513 IU/mL)에 유의한 감소를 보였다(p=0.00). 그 외의 임상수치는 연령에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 12. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
ESR (mm/hr)	65세 미만	63.22 ± 28.858	34.22 ± 24.437	31.25 ± 27.512	31.39 ± 25.586	0.382
	65세 이상	69.05 ± 24.080	36.62 ± 21.226	25.71 ± 17.144	34.14 ± 30.782	
CRP (mg/dL)	65세 미만	2.861 ± 2.871	0.865 ± 1.123	0.894 ± 2.513	0.946 ± 1.609	0.101
	65세 이상	3.047 ± 2.863	0.519 ± 0.579	0.407 ± .4991	2.242 ± 5.628	
MS (min)	65세 미만	75.73 ± 38.721	33.55 ± 21.605	27.81 ± 120.056	24.59 ± 18.832	0.001
	65세 이상	106.67 ± 57.822	40.05 ± 32.917	28.10 ± 20.401	28.33 ± 35.643	
SJC	65세 미만	20.67 ± 7.002	8.72 ± 4.984	6.20 ± 4.582	5.59 ± 4.505	0.351
	65세 이상	20.81 ± 7.132	6.38 ± 4.318	5.71 ± 5.506	5.76 ± 8.123	
TJC	65세 미만	20.49 ± 7.354	8.52 ± 5.083	6.20 ± 4.458	5.58 ± 4.599	0.468
	65세 이상	18.90 ± 7.409	6.24 ± 3.807	5.95 ± 5.239	5.43 ± 7.187	
RF (IU/mL)	65세 미만	108.217 ± 167.89	76.697 ± 147.736	64.979 ± 124.111	43.581 ± 81.359	0.000
	65세 이상	214.542 ± 210.14	79.837 ± 143.473	37.832 ± 48.592	49.008 ± 79.513	

a) Values are means(±standard deviation); ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, Rheumatoid factor; MS, Morning stiffness; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 약물 투여 후 임상 결과를 Table 13에 제시하였다. ESR의 변화는 질병 이환 기간이 5년 미만인 군에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하였을 때 통계적으로 유의하지는 않았지만, 5년 이상에서 투여한 군보다 15개월 후 더 많이 감소하였다. CRP, RF, SJC, TJC, 조조강직 시간의 변화 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 13. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 임상 반응 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
ESR (mm/hr)	5년 미만[b)]	66.66 ± 27.990	39.00 ± 25.712	28.27 ± 23.330	30.02 ± 24.725	0.051
	5년 이상	64.32 ± 29.555	30.59 ± 22.106	32.05 ± 28.962	36.73 ± 31.410	
CRP (mg/dL)	5년 미만	2.959 ± 2.996	0.837 ± 1.114	0.587 ± 0.929	1.209 ± 3.387	0.947
	5년 이상	3.189 ± 2.924	0.850 ± 1.050	1.034 ± 3.406	1.419 ± 2.546	
MS(min)	5년 미만	78.32 ± 48.533	35.80 ± 27.482	27.38 ± 16.988	25.84 ± 20.386	0.862
	5년 이상	83.38 ± 40.070	35.41 ± 18.907	29.05 ± 23.388	25.54 ± 28.057	
SJC	5년 미만	20.87 ± 6.793	8.11 ± 5.211	5.36 ± 4.087	5.27 ± 5.231	0.136
	5년 이상	19.92 ± 7.942	9.19 ± 4.358	7.59 ± 5.530	6.65 ± 5.964	
TJC	5년 미만	19.88 ± 7.331	7.64 ± 5.199	5.32 ± 4.010	5.05 ± 4.684	0.656
	5년 이상	20.43 ± 8.126	9.22 ± 4.473	7.68 ± 5.323	6.62 ± 6.215	
RF (IU/mL)	5년 미만	129.408 ± 176.180	91.357 ± 151.575	63.889 ± 106.155	48.589 ± 81.785	0.595
	5년 이상	123.091 ± 171.861	48.308 ± 116.054	44.967 ± 94.947	36.875 ± 65.055	

a) Values are means(±standard deviation); b) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간이 5년 미만인 경우; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; RF, Rheumatoid factor; MS, Morning stiffness; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

5. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여와 심혈관 질환위험도 감소 평가

1) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 시간에 따른 CRP, Glucose, TG, TC의 변화 관찰 평가

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 심혈관 질환의 위험인자인 CRP, glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC)변화를 약물 투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월에 조사하였다. 조사 결과, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여한 후 CRP 수치의 변화는 약물 투여 3개월과 9개월 후에 감소하다가 15개월 후에는 상승하였으나, 투여 전(2.899 ± 2.856 mg/dL)과 시간의 변화에 따른 투여 15개월 후(1.208 ± 2.913 mg/dL)의 변화는 유의성 있게 감소하였다. TC의 시간에 따른 변화를 조사한 결과, 약물 투여 전(181.45 ± 36.091 mg/dL)과 비교하여 3개월 후(162.93 ± 75.234 mg/dL)에는 TC의 수치가 감소하였고, 9개월 후(182.49 ± 54.213 mg/dL)에는 3개월 후와 비교하여 상승하였다가, 다시 15개월 후(177.65 ± 42.104 mg/dL)에는 투여 전보다 감소하였고, 시간에 따라 유의한 변화가 관찰되었다(p=0.045). 그 외 glucose와 TG의 수치 변화는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 시간에 따라 유의한 변화가 없었다(Table 14).

Table 14. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 임상 수치 및 15개월 관찰 평가

Variable [a)]	baseline	3months	9months	15months	p-v
CRP (mg/dL)	2.899 ±2.856	0.7949 ± 1.034	0.7954 ± 2.261	1.208 ± 2.913	0
Glucose (mg/dL)	117.625 ± 49.204	98.616 ± 73.365	108.303 ± 52.938	108.986 ± 43.8746	0
TG (mg/dL)	111.88 ± 67.729	103.36 ± 74.773	118.13 ± 66.153	112.51 ± 59.479	0
TC (mg/dL)	181.45 ± 36.091	162.93 ± 75.234	182.49 ± 54.213	177.65 ± 42.104	0

a) Values are means(±standard deviation); CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP의 시간에 따른 임상수치의 변화는 adalimumab과 etanercept을 투여 전(3.093 ± 3.106 vs 2.855 ± 2.842 mg/dL)과 비교하여 3개월 후에는 현저히 감소하였고(0.672 ± 0.887 vs 0.790 ± 1.019 mg/dL) 약물 투여 15개월 후(1.082 ±1.838 vs 1.524 ± 4.232 mg/dL mg/dL)에는 9개월과 비교하여 수치가 상승하였으나, 약물을 투여전과 비교하여서는 유의성 있게 감소하였다(Fig. 3). Infliximab을 투여한 후 CRP의 시간에 따른 변화는 투여 전(2.533 ± 2.327 mg/dL)과 비교하여 15개월 후(0.898 ±1.663 mg/dL)에 임상수치가 감소하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 15, Fig 3). 세 약물간의 CRP의 변화는 유의하지 않았다(p=0.470).

Table 15. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 CRP, Glucose, TG, TC의 변화(투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	P-va
CRP (mg/dL)	Adalimumab	3.093 ± 3.106	0.672 ± 0.887	0.514 ± 1.543	1.082 ± 1.838	0.000
	Etanercept	2.855 ± 2.842	0.790 ± 1.019	0.680 ± 1.488	1.524 ± 4.232	0.002
	Infliximab	2.533 ± 2.327	1.087 ± 1.337	1.660 ± 4.659	0.898 ± 1.663	0.222
Glucose (mg/dL)	Adalimumab	122.42 ± 56.467	91.324 ± 63.972	109.385 ± 59.107	110.148 ± 48.116	0.045
	Etanercept	114.726 ± 41.606	109.279 ± 94.590	110.068 ± 48.441	112.887 ± 46.796	0.920
	Infliximab	112.105 ± 45.796	95.13 ± 41.148	102.46 ± 47.99	98.90 ± 23.382	0.570
TG (mg/dL)	Adalimumab	120.80 ± 74.54	99.76 ± 79.128	122.96 ± 72.126	117.67 ± 69.861	0.184
	Etanercept	95.68 ± 44.828	106.82 ± 72.876	113.21 ± 62.065	116.03 ± 39.003	0.292
	Infliximab	122.10 ± 83.469	105.05 ± 71.271	116.35 ± 61.589	112.95 ± 67.14	0.738
TC (mg/dL)	Adalimumab	183.54 ± 39.467	154.35 ± 84.927	179.41 ± 69.317	175.67 ± 54.636	0.060
	Etanercept	179.08 ± 35.56	168.50 ± 67.763	186.82 ± 33.465	177.34 ± 27.8	0.190
	Infliximab	181.15 ± 29.793	172.10 ± 65.804	181.35 ± 48.065	182.80 ± 31.587	0.855

a) Values are means(±standard deviation); CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 종류에 따른 약물 투여 후 glucose의 임상수치 관찰 평가를 Table 15에 제시하였다. Adalimumab을 투여한 군에서는 약물 투여 전(122.42 ± 56.467 mg/dL)과 비교하여 투여 15개월 간에 유의하게 감소하였고, etanercept, infliximab을 투여 한 군에서 약물 투여 전(114.726 ± 41.606 vs 112.105 ± 45.796 mg/dL)과 비교하여 15개월 간에 시간의 변화에 따라 감소하였으나 유의하지 않았다. 세 약물간의 glucose의 변화 또한 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 15, Fig. 8)

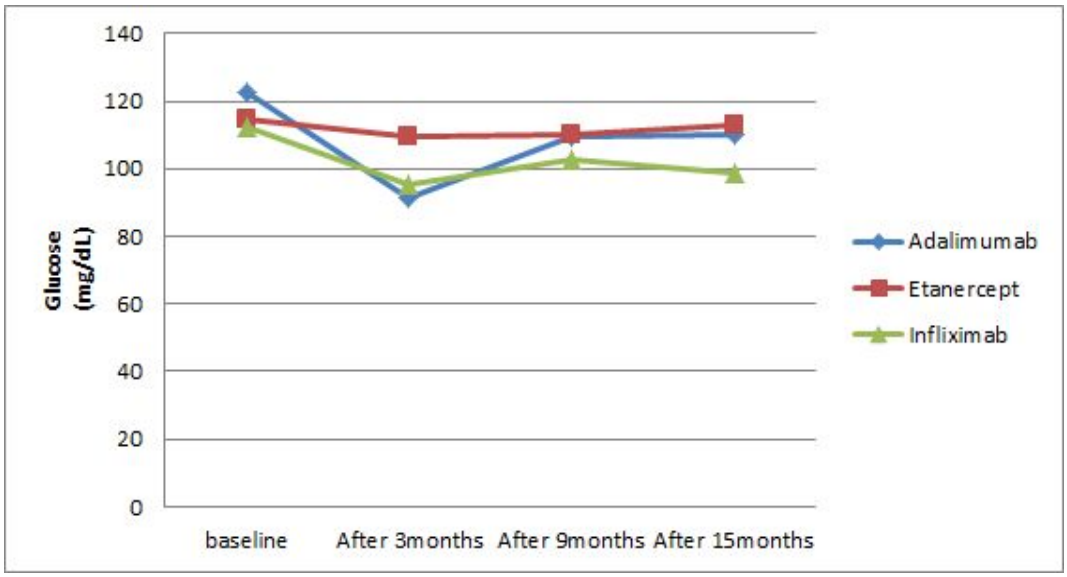

Figure 8. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 glucose의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviation: anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 종류에 따른 약물 투여 후 TG의 임상수치 관찰 평가를 Table 15에 제시하였다. TG의 약물 투여 후 시간에 따른 변화는 adalimumab, etanercept, infliximab을 투여 한 군에서 약물 투여 전(120.80 ± 74.54 vs 95.68 ± 44.828 vs 122.10 ± 83.469 mg/dL)과 비교하여 시간의 흐름에 따라 15개월 간 세 군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 15, Fig. 9).

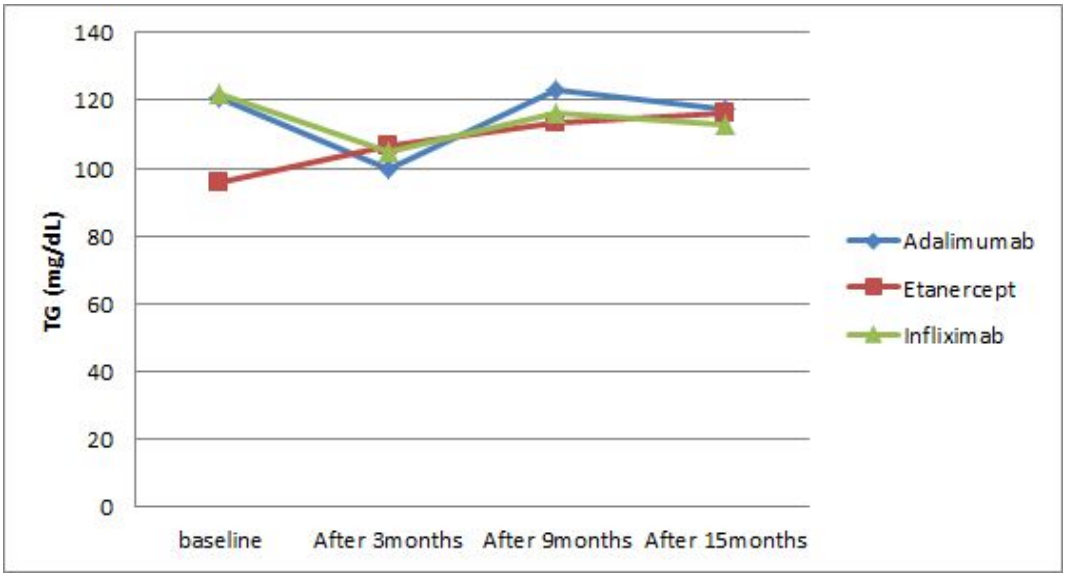

Figure 9. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TG의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviation: TG, Triglyceride; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 종류에 따른 약물 투여 후 TC의 임상수치 관찰 평가를 Table 15에 제시하였다. TC의 약물 투여 후 시간에 따른 변화는 adalimumab, etanercept, infliximab을 투여 한 군에서 약물 투여 전(183.54 ± 39.467 vs 179.08 ± 35.56 vs 181.15 ± 29.793 mg/dL)과 비교하여 15개월 후(117.67 ± 69.861 vs 116.03 ± 39.003 vs 112.95 ± 67.14 mg/dL)에 시간의 변화에 따라 감소하였으나, 세 군 모두 유의한 TG의 변화차이를 보여주지 못하였고, 세 군 간의 유의한 차이도 보이지 않았다(Table 15, Fig. 10).

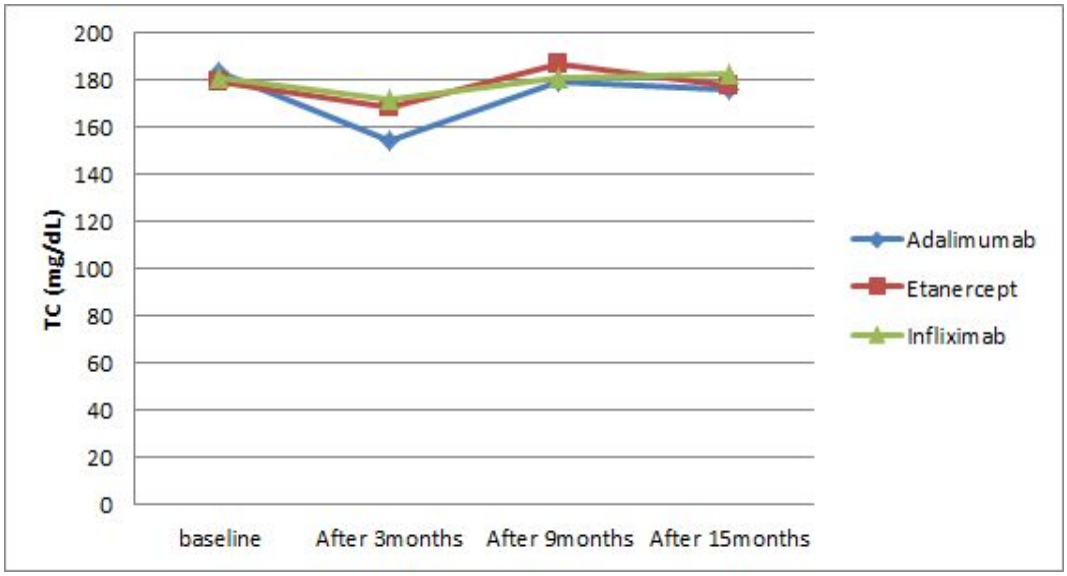

Figure 10. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 TC의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: TC, Total Cholesterol; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후 심혈관 질환 위험도 감소에 영향을 미치는 요인 조사

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후의 심혈관 질환 위험인자악화에 영향을 미치는 인자를 조사하기 위해 연구대상의 성별, 나이(65세 이상), 병용 DMARDs유형, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, glucose, TG, TC 임상수치의 변화양상을 조사하였다.

성별에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, glucose, TG, TC 임상수치의 관찰 평가 결과를 Table 16에 제시하였다. 성별에 따라 시간의 흐름에 따른 임상수치의 변화를 조사한 결과, 여성보다 남성에서 TG의 수치가 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전(90.95 ± 31.294 mg/dL)과 비교하여 투여 후(115.14 ± 44.622 mg/dL)에 상승하여 성별에 따라 유의한 차이를 보였다(p=0.009). CRP, glucose, TC의 투여 시간에 따른 임상 수치의 변화는 성별에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 16. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC의 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-
CRP (mg/dL)	male	3.334 ± 2.489	1.079 ± 1.469	0.800 ± 1.522	1.598 ± 4.162	
	female	2.658 ± 3.031	0.638 ± 0.645	0.7928 ± 2.591	0.992 ± 1.912	
Glucose (mg/dL)	male	111.024 ± 52.973	91.886 ± 34.722	85.681 ± 30.273	102.484 ± 20.212	
	female	121.27 ± 47.008	102.333 ± 87.766	120.796 ± 58.551	112.576 ± 52.387	
TG (mg/dL)	male	90.95 ± 31.294	110.54 ± 62.033	107.97 ± 69.222	115.14 ± 44.622	
	female	111.88 ± 86.729	99.39 ± 81.126	123.73 ± 64.236	111.06 ± 66.550	
TC (mg/dL)	male	173.78 ± 33.224	169.22 ± 58.225	173.57 ± 59.88	180.73 ± 24.753	
	female	185.69 ± 37.142	159.46 ± 83.365	187.42 ± 50.612	175.96 ± 49.236	

a) Values are means(±standard deviation); CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

연령에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, glucose, TG, TC 임상수치의 관찰 평가 결과를 Table 17에 제시하였다. 65세 미만과 65세 이상 군에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 후 CRP, glucose, TG, TC의 수치 변화는 유의한 변화를 보이지 않았다.

Table 17. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC의 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-va
CRP (mg/dL)	65세 미만	2.861 ± 2.871	0.865 ± 1.113	0.894 ± 2.513	0.946 ± 1.609	0.1
	65세 이상	3.047 ± 2.862	0.519 ± 0.579	0.407 ± .499	2.242 ± 5.627	
Glucose (mg/dL)	65세 미만	112.066 ± 39.83	86.542 ± 45.82	103.528 ± 46.449	101.978 ± 24.129	0.0
	65세 이상	139.595 ± 72.99	146.338 ± 126.947	127.176 ± 71.541	101.978 ± 24.129	
TG (mg/dL)	65세 미만	102.35 ± 58.052	99.41 ± 76.664	111.95 ± 61.349	105.80 ± 51.135	0.4
	65세 이상	149.52 ± 89.116	118.95 ± 66.156	142.52 ± 79.519	139.05 ± 81.07	
TC (mg/dL)	65세 미만	177.84 ± 35.456	157.75 ± 75.802	179.71 ± 53.021	176.55 ± 35.738	0.6
	65세 이상	195.71 ± 35.864	183.43 ± 70.982	179.71 ± 53.021	176.55 ± 35.738	

a) Values are means(±standard deviation); CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

DMARDs의 병용에 따라 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 15개월 동안의 CRP, TG, TC, glucose의 임상수치를 관찰하여 분석한 결과를 Table 18에 제시하였다. 조사결과, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 병용한 DMARDs의 종류 및 개수에 따라 CRP, TG, TC가 유의성 있게 변화하는 것으로 조사되었다. CRP 수치의 시간에 따른 변화는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 MTX 및 다른 DMARDs을 병용한 군 모두 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제투여 전(0.480 ± 0.679 vs 2.763 ± 2.874 vs 2.324 ± 1.487 vs 4.151 ± 2.218 vs 9.865 ± 0.332 mg/dL)과 비교하여 투여 15개월 후(0.250 ± 0.170 vs 1.379 ± 3.249 vs 0.703 ± 1.204 vs 0.677 ± 0.512 vs 0.135 ± 0.007 mg/dL)가 감소하였고, 각 병용군 간의 CRP감소는 유의한 차이가 있었다(p=0.043). TG수치의 시간에 따른 변화는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 단독으로 사용한 경우를 제외한 다른 병용그룹에서는 투여 15개월 후에 수치가 상승(111.09 ± 62.042 vs 122.92 ± 56.074 vs 110.00 ± 35.355 mg/dL)하였으나, Anti-TNF + MTX + other DMARDs를 병용한 군에서는 투여 전(103.00 ± 34.952 mg/dL)과 비교하여 투여 15개월 후(100.86 ± 36.016 mg/dL)으로 감소하였고, 각 병용군 간의 TG수치의 투여 전과 시간에 따른 변화는 유의한 차이가 있었다(p=0.041). TC 수치의 변화는 Anti TNF + MTX을 병용투여 한 군에서 투여 전(182.67 ± 37.194 mg/dL)과 비교하여 투여 15개월 후(174.21 ± 44.735 mg/dL)로 다른 병용투여 군(184.33 ± 28.433 vs 194.57 ± 16.572 vs 160.50 ± 6.364 mg/dL)과 비교하여 유의성 있게 감소하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 18. 병용 DMARDs에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화

	Variable[a)]	baseline	3months	9months	15months	p-value*
CRP (mg/dL)	Anti-TNF	0.480 ± 0.679	0.935 ± 0.870	0.210 ± 0.113	0.250 ± 0.170	0.043
	Anti TNF+MTX	2.763 ± 2.874	0.742 ± .932	0.799 ± 2.404	1.379 ± 3.249	
	Anti-TNF+other DMARDs	2.324 ± 1.487	0.463 ± 0.445	0.918 ± 2.285	0.703 ± 1.204	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	4.151 ± 2.218	1.776 ± 2.126	0.899 ± 0.907	0.677 ± 0.512	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	9.865 ± 0.332	1.360 ± 1.301	0.155 ± 0.219	0.135 ± 0.007	
Glucose (mg/dL)	Anti-TNF	117.050 ± 48.013	37.900 ± 53.599	91.500 ± 9.192	109.00 ± 32.527	0.320
	Anti TNF+MTX	115.962 ± 43.202	102.343 ± 79.195	114.040 ± 53.764	107.132 ± 44.981	
	Anti-TNF+other DMARDs	111.667 ± 19.837	79.958 ± 53.912	93.967 ± 38.721	112.067 ± 38.710	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	137.571 ± 113.197	97.857 ± 19.819	64.386 ± 45.447	112.429 ± 31.900	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	151.500 ± 103.945	123.000 ± 39.598	132.500 ± 89.803	153.500 ± 91.217	
TG (mg/dL)	Anti-TNF	223.00 ± 227.688	39.50 ± 55.861	168.00 ± 124.451	151.00 ± 86.267	0.041
	Anti TNF+MTX	109.30 ± 66.008	104.99 ± 76.426	121.33 ± 65.753	111.09 ± 62.042	
	Anti-TNF+other DMARDs	119.33 ± 58.287	96.83 ± 83.690	117.92 ± 67.161	122.92 ± 56.074	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	103.00 ± 34.952	125.29 ± 46.162	74.00 ± 56.415	100.86 ± 36.016	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	91.50 ± 9.192	63.50 ± 14.849	94.00 ± 85.485	110.00 ± 35.355	

dCollection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

	Anti-TNF	206.00 ± 24.042	84.00 ± 118.794	231.00 ± 41.012	235.00 ± 35.355	
	Anti TNF+MTX	182.67 ± 37.194	164.85 ± 74.796	187.32 ± 47.386	174.21 ± 44.735	
TC (mg/dL)	Anti-TNF+other DMARDs	175.58 ± 33.386	145.1793 ± 630	171.08 ± 62.201	184.33 ± 28.433	0.015
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	181.71 ± 30.745	191.71 ± 18.237	139.00 ± 96.874	194.57 ± 16.572	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	142.00 ± 11.314	170.00 ± 21.213	159.00 ± 5.657	160.50 ± 6.364	

a) Values are means(±standard deviation); b) Anti-TNF +2other DMARDs without MTX. CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol; DMARDs, Disease-modifying antirheumatic drugs; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.
* : repeated measures ANOVA

dCollection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 CRP, glucose, TG, TC의 15개월간의 임상수치 변화를 Table 19에 제시하였다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 CRP, glucose, TG, TC수치의 변화는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 19. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 CRP, Glucose, TG, TC 의 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
CRP (mg/dL)	5년 미만[b)]	2.959 ± 2.996	0.837 ± 1.114	0.587 ± 0.929	1.209 ± 3.387	0.947
	5년 이상	3.189 ± 2.924	0.850 ± 1.049	1.034 ± 3.406	1.419 ± 2.546	
Glucose (mg/dL)	5년 미만	127.261 ± 61.043	107.625 ± 84.678	110.716 ± 61.832	112.125 ± 55.010	0.545
	5년 이상	103.789 ± 26.396	89.681 ± 48.545	104.705 ± 36.281	103.732 ± 25.639	
TG (mg/dL)	5년 미만	108.79 ± 67.180	105.66 ± 77.073	114.12 ± 65.298	116.37 ± 69.300	0.653
	5년 이상	107.32 ± 56.202	100.84 ± 67.053	119.30 ± 66.335	103.70 ± 44.509	
TC (mg/dL)	5년 미만	182.32 ± 32.816	171.05 ± 69.995	181.64 ± 54.446	179.18 ± 50.540	0.812
	5년 이상	176.78 ± 37.637	159.89 ± 70.570	183.16 ± 48.296	171.05 ± 28.707	

a) Values are means(±standard deviation); b) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간이 5년 미만인 경우; CRP, C-reactive protein; TG, Total glyceride; TC, Total cholesterol; DMARDs, Disease-modifying antirheumatic drugs.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

6. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 안전성 평가

연구대상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하는 도중 발생한 부작용을 분석하였다. 부작용 지표는 간기능 지표, 혈액학적 지표, 신기능 지표를 나타내는 임상수치의 변화와 진료 시 심체검사나 문진을 통해서 발견되는 부작용을 구분하여 분석하였다.

1) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 간기능 지표에 관한 임상수치 관찰 평가

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 간기능 지표에 대한 임상수치의 변화는 ALT와 AST의 약물 투여 후 임상수치 변화를 관찰 평가하였고, 15개월 간(3개월, 9개월, 15개월)의 AST, ALT의 변화는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 20).

Table 20. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 간기능 지표 임상수치 및 15개월 관찰 평가

Variable [a)]	baseline	3months	9months	15months	p-value*
AST (U/L)	19.166 ± 6.566	23.60 ± 30.904	25.540 ± 44.977	22.444 ± 12.343	0.441
ALT (U/L)	18.705 ± 10.012	24.84 ± 40.179	22.212 ± 28.236	19.822 ± 10.648	0.435

a) Values are means(±standard deviation); AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase.
* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 종류에 따른 투여 후 AST, ALT의 15개월 간의 임상수치를 관찰 평가한 결과를 Table 21에 제시하였다. Adalimumab을 투여 한 군에서 약물 투여 3개월과 9개월 후에 AST 수치가 상승하였으나, 세 군 간의 AST 수치의 변화는 유의하지 않았다(p=0.539)(Fig 11). ALT의 임상수치의 변화는 adalimumab을 투여한 군에서 투여 3개월 후 상승하여 9개월 후와 15개월 후에 점차 감소하였으나, 세 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p=0.354)(Fig 12).

Table 21. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 AST, ALT의 변화 (투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	P-value*	
AST (U/L)	Adalimumab	18.44 ± 6.249	27.14 ± 45.735	31.525 ± 68.435	22.66 ± 15.236	0.242	0.539
	Etanercept	19.735 ± 6.860	22.10 ± 12.543	22.126 ± 8.431	22.383 ± 7.591	0.319	
	Infliximab	19.648 ± 6.867	18.89 ± 7.032	19.226 ± 5.101	22.10 ± 13.234	0.554	
ALT (U/L)	Adalimumab	19.071 ± 8.291	31.97 ± 57.555	28.566 ± 41.026	21.556 ± 12.813	0.118	0.354
	Etanercept	18.6 ± 12.349	20.39 ± 19.624	17.324 ± 9.107	18.118 ± 9.491	0.738	
	Infliximab	18.105 ± 9.214	17.44 ± 7.904	17.247 ± 7.980	19.132 ± 6.556	0.756	

a) Values are means(±standard deviation); AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

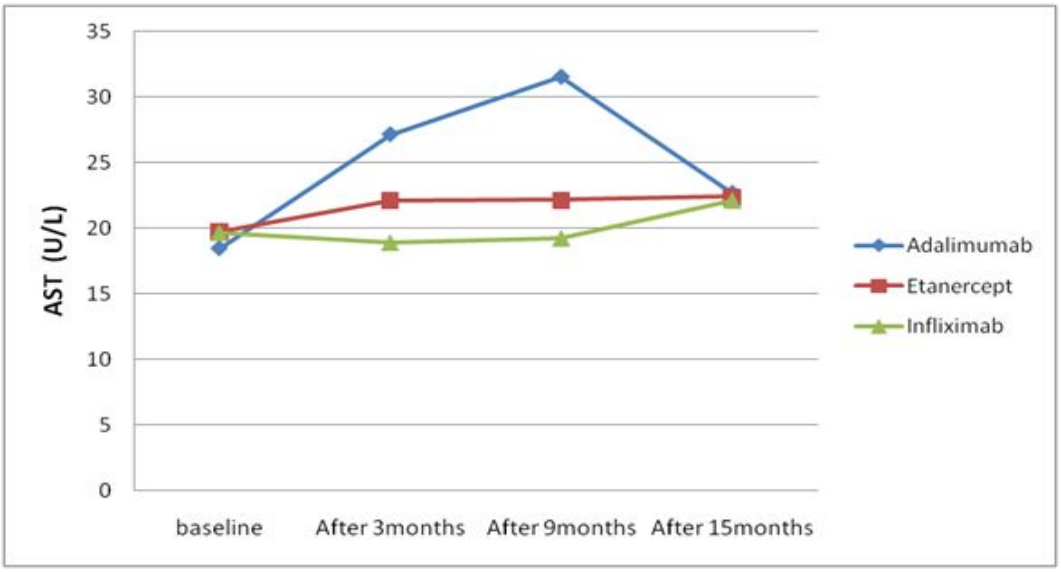

Figure 11. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 AST의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: AST, Aspartate aminotransferase; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

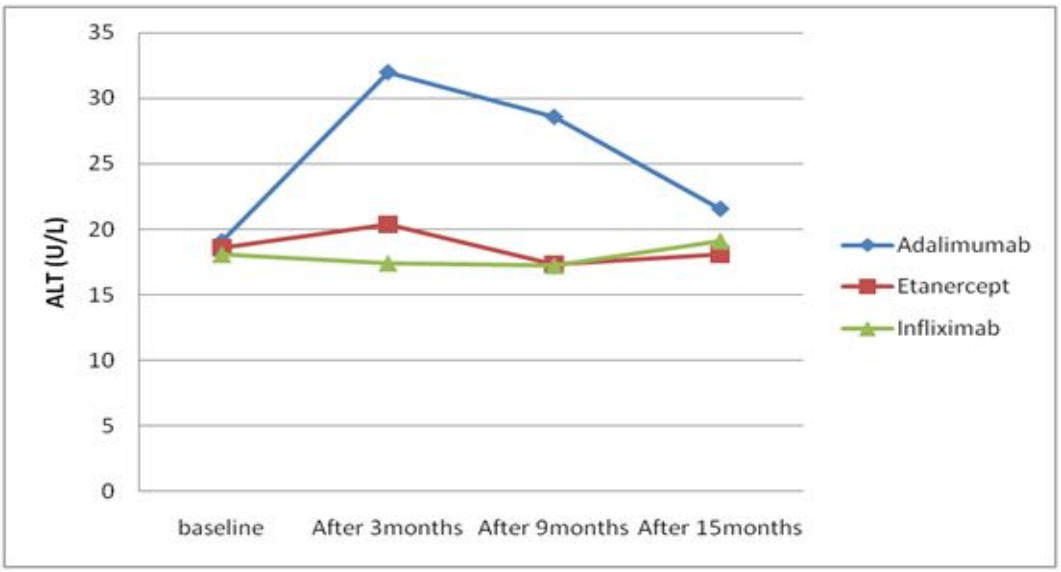

Figure 12. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 ALT의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: ALT, Alanine aminotransferase; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈액학적 지표에 관한 임상수치 관찰 평가

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈액학적 지표에 대한 임상수치의 변화는 WBC count, neutrophils count, hemoglobin (Hg), platelet count의 약물 투여 후 임상수치 변화를 관찰 평가하였고, 15개월 간 시간(3개월, 9개월, 15개월)의 흐름에 따른 임상수치의 변화는 유의한 차이를 보였다(Table 22). 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 15개월 동안 시간의 흐름에 따른 WBC count의 변화는 약물 투여 전(9.399 ± 2.682 $10^3/\mu\ell$)과 비교하여 3개월 후(8.377 ± 3.145 $10^3/\mu\ell$), 15개월 후(8.292 ± 2.978 $10^3/\mu\ell$)에 지속적으로 감소하여 유의한 변화를 보였고, Neutrophils count의 변화도 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전(6.258 ± 2.654 $10^3/\mu\ell$)와 비교하여 시간의 흐름에 따라 변화하여 투여 15개월 후(4.947 ± 2.558 $10^3/\mu\ell$)에 유의성 있게 감소하였다. Hemoglobin 수치의 변화는 연구대상에서 약물 투여 전(12.058 ± 1.504 g/dL)과 비교하여 약물 투여 3개월 후(12.081 ± 2.856 g/dL)와 9개월(12.68 ± 2.13 g/dL), 15개월 후(12.392 ± 2.129 g/dL)에 유의한 변화를 보였고, platelet count도 연구대상에서 약물을 투여 전(368.98 ± 124.901 $10^3/\mu\ell$)과 비교하여 시간의 흐름에 따라 약물 투여 15개월 후(292.76 ± 108.958 $10^3/\mu\ell$)에 유의하게 감소하였다.

Table 22. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈액학적 지표 임상수치 및 15개월 관찰 평가

Variable [a)]	baseline	3months	9months	15months	p-value*
WBC ($10^3/\mu\ell$)	9.399 ± 2.682	8.377 ± 3.145	8.288 ± 2.778	8.292 ± 2.978	0.002
Neutrophils ($10^3/\mu\ell$)	6.258 ± 2.654	4.192 ± 3.313	4.546 ± 2.820	4.947 ± 2.558	0.000
Hg (g/dL)	12.058 ± 1.504	12.081 ± 2.856	12.68 ± 2.13	12.392 ± 2.129	0.040
Platelet count ($10^3/\mu\ell$)	368.98 ± 124.901	305.35 ± 115.546	299.55 ± 97.017	292.76 ± 108.958	0.000

a) Values are means(±standard deviation); WBC, White blood cell; Hg, Hemoglobin.
* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 종류에 따른 WBC count, neutrophils count, hemoglobin (Hg), platelet count의 약물 투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후의 임상수치 결과를 Table 23에 제시하였다. 각 임상수치 변화에 대한 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다. Fig. 13에서 Fig. 16에 WBC count, neutrophils count, hemoglobin (Hg), platelet count의 약물 투여 전과 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후의 임상수치 변화를 보여주었다.

Table 23. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 CBC의 변화 (투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	P-value*	
WBC ($10^3/\mu\ell$)	Adalimumab	9.712 ± 2.772	8.191 ± 3.065	8.375 ± 3.137	8.327 ± 3.05	0.004	0.147
	Etanercept	8.914 ± 2.798	7.710 ± 2.729	7.684 ± 2.504	8.116 ± 3.440	0.024	
	Infliximab	9.601 ± 2.192	10.074 ± 3.586	9.236 ± 2.149	8.549 ± 1.691	0.076	
Neutrophils ($10^3/\mu\ell$)	Adalimumab	6.258 ± 2.654	3.585 ± 3.107	4.202 ± 3.159	4.858 ± 2.733	0.000	0.098
	Etanercept	6.258 ± 2.310	4.048 ± 2.379	4.267 ± 2.486	5.013 ± 2.382	0.000	
	Infliximab	6.341 ± 2.591	5.863 ± 4.661	5.868 ± 2.274	5.027 ± 2.589	0.223	
Hg (g/dL)	Adalimumab	12.148 ± 1.70	12.124 ± 3.062	12.652 ± 2.775	12.417 ± 2.705	0.502	0.946
	Etanercept	12.0 ± 1.323	11.848 ± 3.119	12.677 ± 1.534	12.429 ± 1.662	0.146	
	Infliximab	11.960 ± 1.402	12.425 ± 1.681	12.75 ± 1.331	12.265 ± 1.358	0.003	
Platelets ($10^3/\mu\ell$)	Adalimumab	370.43 ± 120.24	301.46 ± 117.21	294.91 ± 96.82	292.5 ± 110.15	0.000	0.938
	Etanercept	365.79 ± 107.81	295.45 ± 108.77	296.82 ± 81.07	282.66 ± 86.38	0.000	
	Infliximab	371.70 ± 166.29	333.10 ± 125.50	315.40 ± 125.25	312.55 ± 143.08	0.097	

a) Values are means(±standard deviation); CBC, complete blood cell count; WBC, White blood cell; Hg, Hemoglobin.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

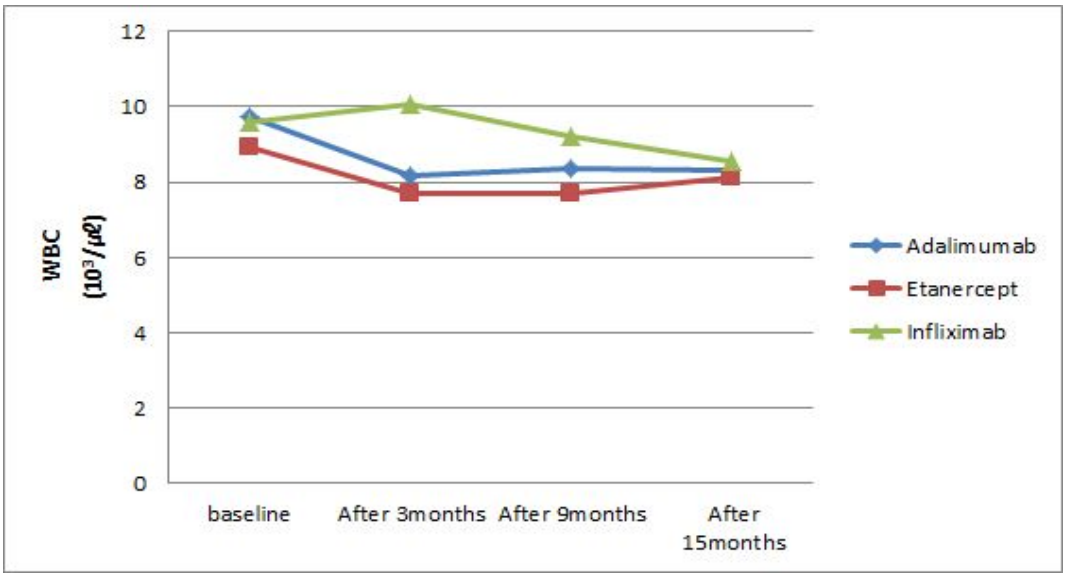

Figure 13. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 WBC count의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: WBC, White blood cell; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

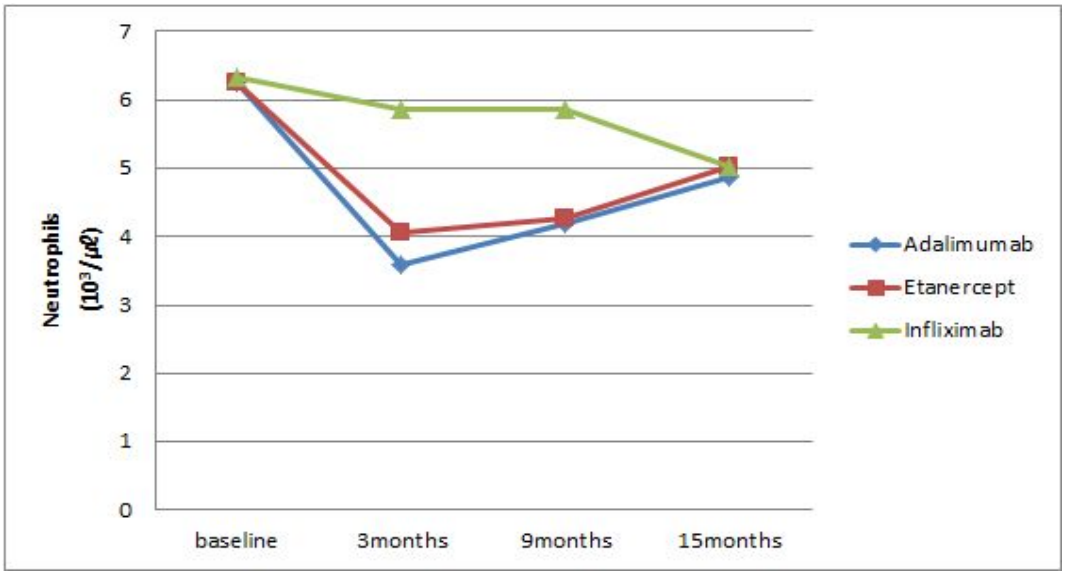

Figure 14. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Neutrophils count의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviation: anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

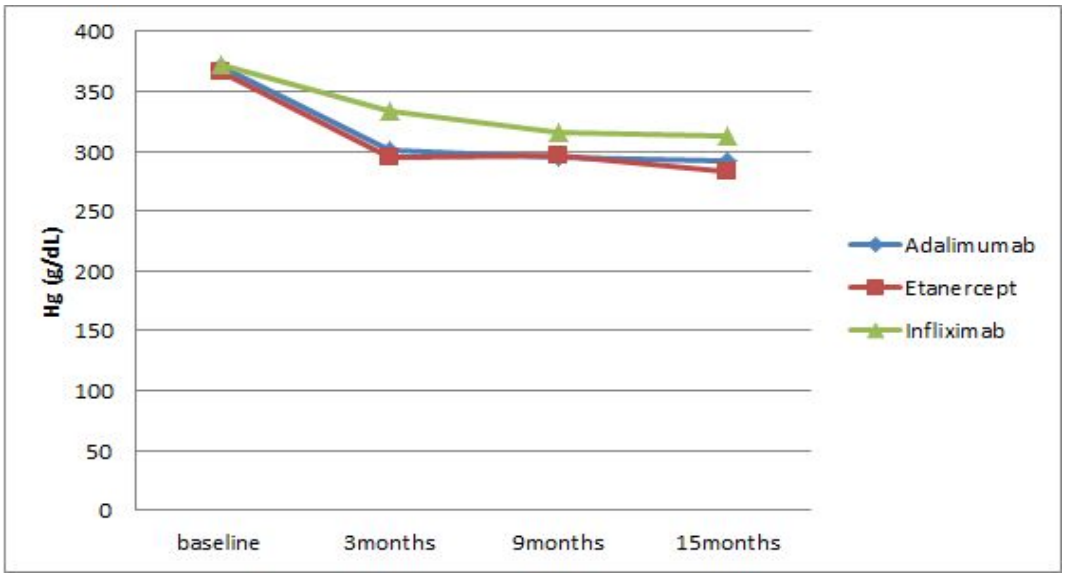

Figure 15. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Hg의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: Hg, Hemoglobin; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

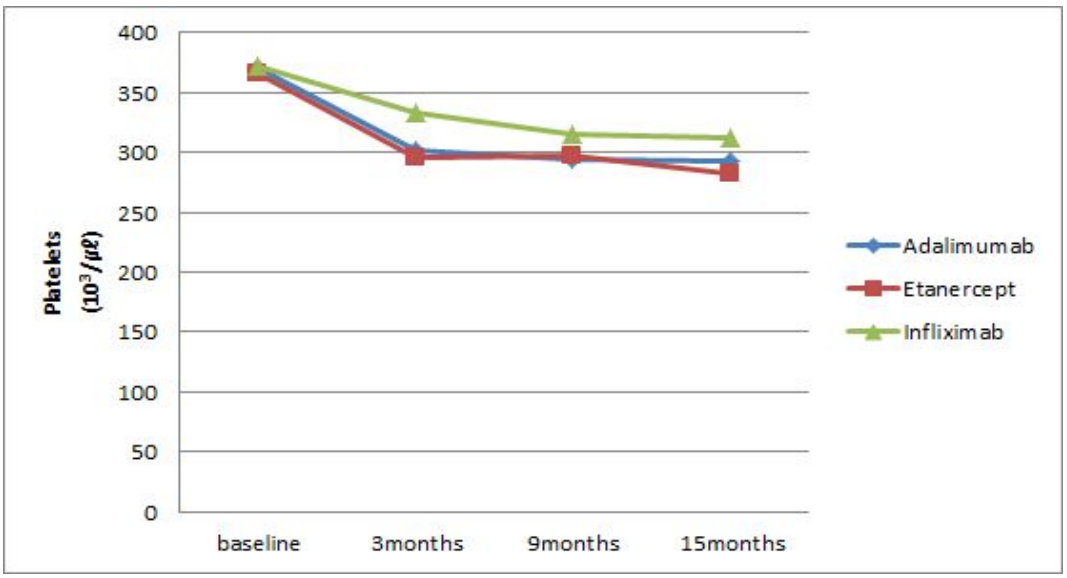

Figure 16. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Platelets count의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviation: anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 신기능 지표에 관한 임상수치 관찰 평가

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 serum creatinine의 수치 변화는 약물 투여 전(0.9511 ± 0.455 mg/dL)과 비교하여 시간의 흐름에 따라 투여 9개월(1.005 ± 0.598 mg/dL)과 15개월 후(1.044 ± 0.862 mg/dL)에 유의성 있게 상승하였다(Table 24). 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따라 약물 투여 후 15개월간 시간(3개월, 9개월, 15개월)의 흐름에 따른 serum creatinine 수치의 변화를 Table 25에 제시하였다. Adalimumab을 투여한 후 시간에 따른 변화는 투여 전(0.890 ± 0.158 mg/dL)과 비교하여 3개월 후(0.763 ± 0.360 mg/dL)에는 감소하다가 9개월 후(0.919 ± 0.221 mg/dL)와 15개월 후(0.933 ± 0.221 mg/dL)에는 지속적으로 상승하여, 유의한 변화를 보였고, etanercept과 infliximab를 투여한 후 시간에 따른 serum creatinine의 변화는 유의한 차이를 보여주지 않았다, 세 군간의 serum creatinine의 변화는 유의하지 않았다(Fig 17).

Table 24. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 신기능 지표 임상수치 및 15개월 관찰 평가

Variable [a)]	baseline	3months	9months	15months	p-value*
Scr (mg/dL)	0.9511 ± 0.455	0.879 ±0.631	1.005 ± 0.598	1.044 ± 0.862	0.015

a) Values are means(±standard deviation); Scr, Serum creatinine.
* : repeated measures ANOVA

Table 25. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 따른 Scr의 변화 (투여 전, 투여 후 3개월, 9개월, 15개월)

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	P-value*	
Scr (mg/dL)	Adalimumab	0.890 ± 0.158	0.763 ± 0.360	0.919 ± 0.221	0.933 ± 0.234	0.001	0.204
	Etanercept	1.030 ± 0.718	1.047 ± 0.926	1.138 ± 0.945	1.275 ± 1.376	0.084	
	Infliximab	0.942 ± 0.195	0.827 ± 0.306	0.948 ± 0.175	0.859 ± 0.204	0.169	

a) Values are means(±standard deviation); Scr, Serum creatinine.
* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

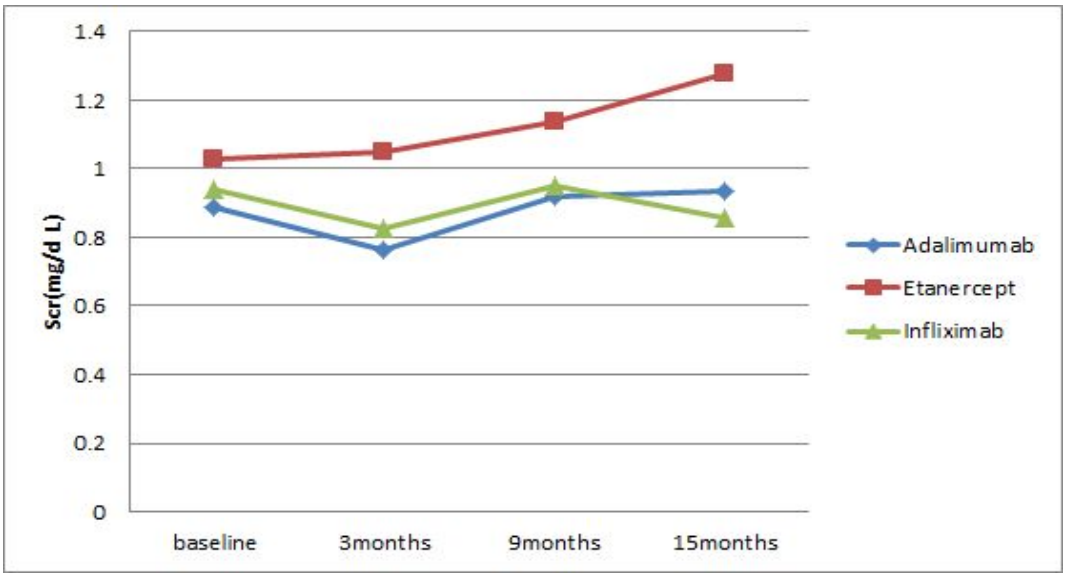

Figure 17. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 Scr의 변화 비교(투여 전, 투여 후 3개월 , 9개월, 15개월)

Abbreviations: Scr, Serum creatinine; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

4) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후 조사된 부작용

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 조사 된 부작용은 감염과 관련된 증상, 주사부위의 반응(injection site reaction, ISR), 정맥주사 시 반응(infusion reaction), 신경계통 반응 등 연구대상이 약물을 투여 하는 도중에 나타난 의도하지 않은 반응을 의무기록을 토대로 조사하였다. 소양감, 가려움증 등의 주사부위반응(Injection site reaction)은 etanercept를 투여한 군(53.3%)에서 가장 많이 발견되었으며, 대부분 항히스타민제를 단회 투여하여 증상을 조절하였다. 경미한 감염으로 분류한 요로감염, 상기도 감염, 인후염, 후두염의 부작용은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 도중 30건이 관찰되었고, adalimumab을 투여 한 군에서 가장 많이 발견되었다. Herpes zoster virus infection, 결핵과 같은 심한 감염은 4건이 조사되었고, adalimumab을 투여한 군과 etanercept를 투여한 군에서 발견되었다. Etanercept을 투여 도중 1건의 결핵의 재활성화가 관찰되었고, 이는 INAH, rifampicin, ethambutol, pyridoxine의 약물을 투여하였다. 복부통증, 설사 등의 소화기계 부작용은 adalimumab을 투여 한 군(46.2%)에서 가장 많이 발견되었고, 정맥주입반응은 infliximab을 투여 도중 2명의 연구대상에서 관찰되었다. 그 외 몸무게 감소, 전신쇠약, 불면증 등의 부작용이 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하는 도중에 발견되었다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하는 도중 발견된 부작용을 분류한 결과를 Table 26에 제시하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 26. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 중 발견된 부작용

Variable n, (%)		Total	Adalimumab	Etanercept	Infiximab
Injection site reaction,		15	5 (33.3)	8 (53.3)	2 (13.3)
Mild infection	UTI	6	3 (50.0)	1 (20.0)	2 (33.3)
	URI	18	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)
	Sinusitis or Pharyngitis	6	5 (83.3)	1 (16.7)	-
Severe infection		4	2 (50.0)	2 (50.0)	-
Insomnia		8	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)
General weakness		6	2 (33.3)	-	4 (66.7)
Abdominal pain, diarrhea		13	6 (46.2)	3 (23.1)	4 (30.8)
Weight loss		4	2 (50.0)	-	2 (50.0)
Osteoporosis		7	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)
Infusion Reaction		2	-	-	2 (100.0)
기타		18	8 (44.4)	5 (27.8)	5 (27.8)

UTI, urinary tract infection; URI, upper respiratory infection.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

5) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후의 간기능 지표, 혈액학적 지표, 신기능 지표에 영향을 미치는 요인 조사

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후 연구대상의 성별, 나이(65세 이상), 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 DMARDs의 병용, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따라 AST, ALT, WBC count, neutrophils count, hemoglobin, platelet count, Scr임상수치의 변화양상을 관찰 평가하였다.

성별에 따라 시간의 흐름에 따른 임상수치의 변화를 조사한 결과, 남성이 여성보다 ALT의 수치가 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제투여 전(19.154 ± 12.068 U/L)과 비교하여 15개월 후(22.886 ± 9.159 vs 18.005 ± 11.117 U/L)로 유의하게 증가하였으나, 정상 간기능 수치를 벗어나지 않았다. 헤모글로빈 수치도 남성에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제투여 전(12.684 ± 1.436 g/dL)와 비교하여 투여 3개월 후(13.495 ± 1.135g/dL)로 유의하게 상승하여 투여 15개월 후까지 지속되어 여성에 비해 유의하게 증가하였다(p=0.021). 그 외 AST, WBC count, neutrophils count, platelet count, Scr 임상수치는 성별에 따라 유의한 변화를 보이지 않았고, 이에 대한 자료는 Table 27에 제시하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 27. 성별에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
AST (U/L)	male	20.319 ± 7.818	30.39 ± 48.542	33.748 ± 71.983	25.294 ± 14.372	0.203
	female	18.450 ± 5.607	19.38 ± 8.008	20.445 ± 7.066	20.674 ± 10651	
ALT (U/L)	male	19.154 ± 12.068	36.09 ± 63.345	26.194 ± 43.561	22.886 ± 9.159	0.024
	female	18.439 ± 8.670	18.17 ± 10.711	19.849 ± 12.277	18.005 ± 11.117	
WBC ($10^3/\mu\ell$)	male	19.330 ± 2.432	8.695 ± 2.227	8.131 ± 2.973	8.807 ± 3.282	0.256
	female	9.437 ± 2.828	8.202 ± 3.556	8.375 ± 2.684	8.008 ± 2.781	
Neutrophils ($10^3/\mu\ell$)	male	6.754 ± 2.279	4.209 ± 2.947	4.013 ± 2.646	5.1778 ± 2.526	0.095
	female	6.001 ± 2.586	4.182 ± 3.519	4.841 ± 2.888	4.819 ± 2.586	
Hg (g/dL)	male	12.684 ± 1.436	13.495 ± 1.135	13.292 ± 2.720	13.527 ± 1.532	0.021
	female	11.712 ± 1.437	11.300 ± 3.275	12.342 ± 1.649	11.766 ± 2.162	
Platelet ($10^3/\mu\ell$)	male	340.84 ± 83.310	300.00 ± 67.527	282.03 ± 93.877	286.84 ± 106.57	0.283
	female	384.52 ± 140.95	308.30 ± 135.36	309.22 ± 98.055	296.03 ± 110.92	
Scr (mg/dL)	male	1.016 ± 0.221	1.040 ± 0.253	1.058 ± 0.484	1.232 ± 1.130	0.058
	female	0.915 ± 0.851	0.789 ± 0.751	0.975 ± 0.654	0.940 ± 0.658	

a) Values are means(±standard deviation); AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; WBC, White blood cell: Hg, Hemoglobin; Scr, serum creatinine.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

연령에 따라 AST, ALT, WBC count, neutrophils count, hemoglobin, platelet count, Scr수치를 조사한 결과, 65세 미만과 65세 이상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 한 후 platelet count만이 유의한 변화를 보였다. 65세 미만에서 보다 65세 이상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하였을 때 약물 투여 전(368.06 ± 130.51 vs 372.62 ± 102.44 $10^3/\mu\ell$)과 비교하여 투여 15개월 후(307.24 ± 111.29 vs 235.52 ± 77.78 $10^3/\mu\ell$)에 유의하게 감소하였고, 특히 투여 3개월 후(306.84 ± 126.39 vs 129.43 ± 56.755 $10^3/\mu\ell$) 혈소판 수치가 가장 많이 감소하였다(p=0.013). 그 외 AST, ALT, WBC, neutrophils count, hemoglobin (Hg), serum creatinine의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상수치 변화는 연령에 영향을 받지 않았다. 이에 대한 자료는 Table 28에 제시하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 28. 연령에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
AST (U/L)	65세 미만	19.207 ± 6.723	24.92 ± 34.632	26.776 ± 50.553	22.439 ± 12.810	0.722
	65세 이상	19.015 ± 6.106	18.72 ± 5.894	20.966 ± 7.403	22.460 ± 10.734	
ALT (U/L)	65세 미만	18.724 ± 9.804	26.64 ± 44.979	22.954 ± 31.453	19.884 ± 9.467	0.599
	65세 이상	18.635 ± 11.017	18.20 ± 8.365	19.465 ± 9.557	19.5956 ± 14.509	
WBC ($10^3/\mu\ell$)	65세 미만	9.314 ± 2.745	8.373 ± 3.344	8.381 ± 2.839	8.587 ± 2.737	0.052
	65세 이상	9.733 ± 2.454	8.395 ± 2.257	7.918 ± 2.552	7.127 ± 3.628	
Neutrophils ($10^3/\mu\ell$)	65세 미만	6.358 ± 2.454	4.175 ± 3.459	4.695 ± 2.832	5.191 ± 2.181	0.407
	65세 이상	5.957 ± 2.698	4.258 ± 2.731	3.961 ± 2.759	3.984 ± 2.181	
Hg (g/dL)	65세 미만	12.117 ± 1.468	11.977 ± 3.122	12.584 ± 2.187	12.551 ± 1.740	0.066
	65세 이상	11.824 ± 1.656	12.491 ± 1.353	13.058 ± 1.888	11.767 ± 3.227	
Platelet ($10^3/\mu\ell$)	65세 미만	368.06 ± 130.51	306.84 ± 126.39	304.59 ± 102.33	307.24 ± 111.29	0.013
	65세 이상	372.62 ± 102.44	129.43 ± 56.755	279.62 ± 70.83	235.52 ± 77.78	
Scr (mg/dL)	65세 미만	0.962 ± 0.504	0.877 ± 0.687	1.012 ± .666	1.066 ± 0.953	0.788
	65세 이상	0.907 ± 0.145	0.884 ± 0.341	0.974 ± 0.153	0.958 ± 0.311	

a),Values are means(±standard deviation); AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; WBC, White blood cell; Hg, Hemoglobin; Scr, serum creatinine.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 DMARDs의 병용약물의 유형이 AST, ALT, WBC count, neutrophils count, hemoglobin, platelet count, Scr수치의 변화에 영향이 있는지를 조사한 결과, serum creatinine 수치만 유의성 있게 변화하는 것으로 조사되었다. 약물을 투여 후 신기능 지표인 serum creatinine이 정상범위를 벗어나지는 않았지만, MTX를 포함하지 않은 DMARDs를 병용투여 하였을 때 약물 투여 후 serum creatinine 수치가 MTX를 포함한 군보다 더 많이 상승하였고, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 단독으로 사용하였을 경우는 투여 15개월 후 serum creatinine 수치가 감소하였다(p=0.016). 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 병용한 DMARDs의 종류 및 개수에 따라 AST, ALT, WBC, neutrophils count, hemoglobin (Hg), platelet count의 수치는 약물 투여 전과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 이에 대한 자료는 Table 29에 제시하였다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Table 29. 병용 DMARDs에 따른 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 부작용 관련 인자의 임상수치 변화

Variable[a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
AST (U/L)	Anti-TNF	14.900 ± 0.000	20.40 ± 0.000	18.100 ± 0.000	19.200 ± 0.000	0.998
	Anti-TNF+MTX	18.999 ± 6.687	24.01 ± 34.351	26.748 ± 50.897	22.322 ± 13.536	
	Anti-TNF+other DMARDs	20.082 ± 4.891	25.27 ± 18.134	23.964 ± 9.199	20.564 ± 5.024	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	17.629 ± 3.437	17.51 ± 2.461	18.586 ± 4.723	26.786 ± 9.208	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	27.750 ± 16.900	22.35 ± 14.779	18.155 ± 1.492	23.650 ± 5.586	
ALT (U/L)	Anti-TNF	13.700 ± 0.000	14.30 ± 0.000	25.100 ± 0.000	26.100 ± 0.000	0.861
	Anti-TNF+MTX	18.367 ± 9.095	24.62 ± 43.930	23.336 ± 31.666	19.638 ± 11.082	
	Anti-TNF+other DMARDs	20.591 ± 13.233	34.30 ± 30.222	19.382 ± 9.8001	20.300 ± 9.110	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	15.071 ± 7.019	16.04 ± 6.451	17.714 ± 8.251	22.500 ± 9.728	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	35.900 ± 23.759	17.20 ± 6.788	11.050 ± 1.202	11.400 ± 8.202	
WBC ($10^3/\mu\ell$)	Anti-TNF	8.565 ± 0.361	12.955 ± 3.684	10.615 ± 1.464	8.960 ± 0.905	0.378
	Anti-TNF+MTX	9.367 ± 2.816	8.188 ± 3.330	8.109 ± 2.919	8.390 ± 3.133	
	Anti-TNF+other DMARDs	9.492 ± 2.955	8.520 ± 1.968	8.718 ± 2.065	7.391 ± 2.485	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	9.841 ± 1.063	9.386 ± 1.813	9.491 ± 2.228	8.884 ± 2.561	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	9.415 ± 0.827	7.085 ± 0.615	6.410 ± 1.188	7.015 ± 1.605	
Neutrophils($10^3/\mu\ell$)	Anti-TNF	5.555 ± 1.068	9.235 ± 5.296	7.420 ± 1.768	6.675 ± 2.836	0.545
	Anti-TNF+MTX	6.239 ± 2.525	3.932 ± 3.318	4.526 ± 2.861	5.005 ± 2.616	
	Anti-TNF+other DMARDs	6.766 ± 2.459	4.673 ± 2.869	4.888 ± 2.394	4.802 ± 1.851	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	6.221 ± 3.152	4.759 ± 3.362	3.471 ±3.437	4.207 ± 3.365	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	5.830 ± .438	4.810 ± 1.005	4.185 ± 1.025	4.325 ± 1.308	

dCollection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Hg (g/dL)	Anti-TNF	13.200 ± 0.000	13.800 ± 0.283	13.400 ± 0.707	13.200 ± 1.131	0.984
	Anti TNF-+MTX	11.935 ± 1.557	11.825 ± 3.111	12.561 ± 2.234	12.272 ± 2.285	
	Anti-TNF+other DMARDs	12.438 ± 1.440	13.042 ± 1.761	12.883 ± 2.144	12.650 ± 1.765	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	12.529 ± 1.069	12.457 ± 0.680	13.257 ± 1.302	12.743 ± 0.966	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	11.700 ± 1.273	13.650 ± 0.778	13.550 ± 0.636	13.700 ± 0.707	
Platelet ($10^3/\mu\ell$)	Anti-TNF	237.50 ± 106.773	190.50 ± 139.300	212.50 ± 157.685	207.00 ± 173.948	0.730
	Anti TNF-+MTX	371.28 ± 123.566	305.57 ± 116.855	305.99 ± 100.029	299.20 ± 113.253	
	Anti-TNF+other DMARDs	349.17 ± 157.694	303.83 ± 132.390	271.67 ± 73.102	263.08 ± 87.503	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	398.57 ± 89.643	346.43 ± 69.392	323.71 ± 77.927	326.57 ± 55.913	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	422.50 ± 24.749	276.50 ± 41.719	208.50 ± 20.506	177.50 ± 16.263	
Scr (mg/dL)	Anti-TNF	0.830 ± 0.071	0.440 ± 0.622	0.795 ± 0.120	0.790 ± 0.127	0.016
	Anti TNF-+MTX	0.892 ± 0.164	0.811 ± 0.310	0.922 ± 0.193	0.911 ± 0.211	
	Anti-TNF+other DMARDs	1.348 ± 1.234	1.295 ± 1.643	1.588 ± 1.619	1.962 ± 2.351	
	Anti-TNF+MTX+other DMARDs	1.004 ± 0.166	1.051 ± 0.199	1.027 ± 0.220	1.097 ± 0.296	
	Anti-TNF+2other DMARDs[b)]	0.885 ± 0.120	0.940 ± 0.000	0.990 ± 0.127	0.990 ± 0.042	

a) Values are means(±standard deviation); b) Anti-TNF +2other DMARDs without MTX; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; WBC, White blood cell; Scr, Serum creatinine; Hg, Hemoglobin; DMARDs, Disease-modifying antirheumatic drugs, Anti-TNF, anti-tumor necrosis factor.

* : repeated measures ANOVA

dCollection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간이 AST, ALT, WBC count, neutrophils count, hemoglobin, platelet count, Scr수치의 변화에 영향이 있는지를 관찰 평가한 결과, 각 임상수치의 변화에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 이에 대한 분석 결과를 Table 30에 제시하였다.

Table 30. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간에 따른 부작용 관련 인자의 임상수치 변화

Variable [a)]		baseline	3months	9months	15months	p-value*
AST (U/L)	5년 미만[b)]	18.739 ± 5.617	20.65 ± 11.797	20.349 ± 6.898	20.992± 7.495	0.311
	5년 이상	19.315 ± 8.041	28.30 ± 48.597	32.315 ± 73.112	23.826 ± 17.347	
ALT (U/L)	5년 미만	17.806 ± 7.911	22.37 ± 21.010	18.842 ± 9.214	19.279 ± 9.263	0.496
	5년 이상	18.851 ± 11.470	28.85 ± 60.867	25.971 ± 43.492	18.637 ± 9.239	
WBC ($10^3/\mu\ell$)	5년 미만	9.647 ± 2.810	8.853 ± 3.198	8.242 ± 2.820	8.332 ± 3.317	0.383
	5년 이상	9.098 ± 2.490	8.077 ± 3.095	8.469 ± 2.897	8.157 ± 2.566	
Neutrophils ($10^3/\mu\ell$)	5년 미만	6.356 ± 2.527	4.620 ± 3.464	4.485 ± 2.735	4.757 ± 2.584	0.301
	5년 이상	6.206 ± 2.394	3.798 ± 3.385	4.538 ± 2.981	5.199 ± 2.487	
Hg (g/dL)	5년 미만	12.113 ± 1.296	12.059 ± 2.718	12.663 ± 2.320	12.332 ± 2.239	0.782
	5년 이상	11.797 ± 1.824	12.173 ± 2.710	12.697 ± 2.028	12.468 ± 2.051	
Platelet ($10^3/\mu\ell$)	5년 미만	366.79 ± 125.669	310.73 ± 122.392	290.79 ± 103.362	290.46 ± 106.374	0.798
	5년 이상	310.73 ± 122.392	302.84 ± 110.531	302.86 ± 93.943	288.27 ± 115.056	
Scr (mg/dL)	5년 미만	1.011 ± 0.603	0.977 ± 0.790	1.072 ± 0.800	1.155 ± 1.152	0.511
	5년 이상	0.879 ± 0.136	0.795 ± 0.314	0.938 ± 0.162	0.889 ± 0.211	

a) Values are means(±standard deviation); b) 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 시작 당시 질병 이환 기간이 5년 미만인 경우; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; WBC, White blood cell; Scr, Serum creatinine; Hg, Hemoglobin.

* : repeated measures ANOVA

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

IV. 고찰

류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis, RA)은 관절의 부종과 심한 통증, 강직을 특징으로 하는 만성적으로 진행되는 전신성 염증질환으로, 연골과 골파괴로 인해 관절의 기능 소실과 변형을 초래하고, 심혈관 질환 등의 합병증와 연관된 사망률이 증가할 수 있다.[1,6] 따라서, 관절의 손상을 최소화 하고 질병의 예후를 좋게 하기 위한 치료법으로 ACR/EULAR 가이드라인에서는 DMARDs를 일정 기간 투여해도 증상의 변화가 없으면, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 일차 치료제로 선택하여 투여하도록 하고 있고, 국내의 류마티스 관절염 환자 치료에도 이와 같은 치료 가이드라인이 적용되고 있다.[13,14,43] 국내의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여한 후 장기간의 시간의 흐름에 따른 약물투여 후 임상반응 및 이에 대한 관찰 평가가 미흡한 시점에서, 본 연구는 국내의 3차 병원에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 사용하는 연구대상의 시간의 흐름에 따른 임상 반응의 변화와 임상수치를 관찰 평가하여 효능 및 안전성을 후향적으로 분석하고 이에 대한 영향인자를 조사하는데 그 의의가 있다고 할 수 있다.

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 처방패턴은 ACR/EULAR 가이드라인에서 제시한 바와 같이, MTX를 포함한 1-3가지의 DMARDs를 사용 후에도 증상이 개선되지 않으면 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제인 etanercept, adalimumab 또는 infliximab를 DMARDs와 병용하여 사용하고 있었다.[13,14] 또한, 조사대상의 80.8%에서 위장관 관련약물을 사용하고 있었고, PPI 계통의 약물(40.47%)이 가장 많이 처방되었다. 이는 류마티스 관절염이 만성적인 질환으로, 본 연구에서도 평균 111 ± 68.92 개월의 질병 이환 기간이 조사되었고, 이로 인한 장기적인 NSAIDs의 투여가 영향을 미쳤을 것이라 사료된다. NSAIDs의 투여 시 위장관 질환이나 위장관 출혈의 위험성 및 기왕력이 있는 환자는 celecoxib와 PPI를 병용 투여하도록 권고하고 있고, 심혈관 질환이 존재하거나 위험성이 있는 환자는 celecoxib가 심혈관 질환의 증상을 악화시킬 수 있기 때문에 naproxen, ibuprofen, piroxicam을 투여하도록 권고하고 있다.[52] 본 연구에서도 53.9%의 연구대상이 celecoxib를 단독 혹은 다른 NSAIDs와 병용투여하고 있었다. 그러나, 심혈관 질환의 기저질환이 있는 9명의 연구대상도 celecoxib을 단독 혹은 다른 진통제와 병용 투여하고 있었다. 이는 ACR에서 제시하는 가이드라인과 다른 결과로, 연구대상들의 장기간 관찰 평가를 통해 심혈관 질환의 악화 여부를 추적해 볼 필요가 있다.

류마티스 관절염에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 결과를 평가하기 위해 여러 연구에서는 ACR의 가이드라인에서 권고하는 바와 같이, ACR 20의 반응률을 조사하였다.[22-26] 본 연구는 의무기록을 이용한 후향적인 연구로 환자 종합평가

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

(patient global assessment), 물리적 종합 평가 (physical global assessment), 자가 평가된 물리적 장애 (self assessed physical disability)에 대한 정보를 의무기록을 통해 알 수 없어서 정확한 ACR 20의 반응률을 구하기는 어려웠다.[46] 그러나, 본 연구는 국내의 의료보험급여 기준에서 제시한 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 평가 항목인 종창 및 압통 관절수(swollen joint count & tender joint count)와 ESR, CRP의 변화 양상을 약물 투여 전에 조사하고 급여 기준에서 제시한 투여 후 3개월, 9개월, 15개월 후의 임상결과를 관찰 평가하였다는데 의의가 있다고 할 수 있다. 연구 결과, 세 약물 모두에서 종창 및 압통 관절수, ESR 수치는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 3개월 후에 유의하게 감소하여 15개월까지 임상 반응 결과가 지속되었다 (Table8). 이는 ARMADA, ATTRACT, Tempo 등의 여러 연구 결과에서 보여준 것과 같이 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상적 효능을 입증한 결과이다.[22-26] 또한, 본 연구에서는 질병 이환이 5년 미만에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 시 통계적으로 유의하지는 않았지만, 5년 이상에서 투여 한 것보다 ESR이 더 감소하였다. 따라서 류마티스 관절염의 치료를 위해 진단 조기부터 적극적인 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 투여는 질병의 증상 완화 및 경과를 지연시키는 유용성이 있을 것으로 사료된다. ARMADA, ATTRACT, Tempo 등의 여러 연구가 24-54주의 장기간에 걸친 연구에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상적 효능 및 안전성을 입증한 반면, 국내의 임상적 효능에 대한 연구는 Choi, Byung Ryul, *et al.*와 국립보건연구원의 완료된 임상시험 자료에 의하면 3-12주의 단기간의 연구결과들만이 보고되어 있다.[22-26,40,53] 따라서, 본 연구가 의무기록을 이용한 후향적 연구이기는 하나 약 60주 동안 장기간에 걸쳐 여러 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 종합적인 비교 분석연구이고, 한국인만을 대상으로 한 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상적 효능을 입증하고 안전성을 약물 사용 후 평가하였다는 점에서 본 연구의 의의가 있다. 국내의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제에 관한 급여 인정 기준은 약물 투여 후 3개월 후에 약물의 반응률을 조사하여 Table 3에서 제시한 평가지침에 부합되면 의료보험에 적용이 되고, 이 후 6개월마다 평가하여 약물의 임상 반응률이 지속될 때 보험이 인정된다.[43-45] 본 연구의 결과에서 보험인정 기준에는 해당하지만, infliximab 투여 군에서 CRP가 약물을 투여 전에는 2.533±2.327 mg/dL이었고, 투여 3개월 후에 1.087±1.337 mg/dL로 감소하였다가, 투여 9개월 후에는 1.66±4.659 mg/dL로 증가하였다. Soyoung Won, *et al.* 은 10개 나라의 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 시 보험급여 적용의 기준을 약물을 투여시점과 약물 사용을 유지하기 위한 조건으로 구분하여 조사하였다.[54] 조사 결과, 일본이나 덴마크, 타이

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

완, 프랑스 등의 나라에서는 활성 관절수 와 ESR, CRP가 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하는 시작기준에 포함되고, 약물의 유지여부는 환자의 임상증상 및 통증감소 정도에 따라 의사의 판단에 자율적으로 결정하도록 하고 있다.[54] 반면, 국내의 경우 보험급여의 기준이 다른 나라에 비해 많은 요소를 포함하고 있기 때문에 우리나라의 보험기준에 충족하지 못하더라도 다른 나라의 기준에는 충족하는 환자가 발생하게 된다. 이에 한 종합병원에 국한된 자료가 아닌 multi-center의 국내 자료를 종합해서 오랜 시간 지속적인 관찰 연구된 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 임상 반응의 시간에 따른 임상 반응 개선률의 자료는 국내 보험기준을 완화시키는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 심혈관 질환의 위험도 감소를 관찰 평가한 결과, 심혈관 질환의 독립위험인자인 CRP와 죽상경화판(atherosclerotic plaque) 형성의 원인이 되는 total cholesterol 수치는 약물 투여 전(CRP vs TC; 2.899±2.856 mg/dL vs 181.45 ± 36.091 mg/dL)에 비해 투여 3개월 후(CRP vs TC; 1.208±2.913 mg/dL vs 162.93 ± 75.234 mg/dL)에 유의하게 감소하였다(Table 14). 이는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여는 심혈관 질환의 독립위험인자인 CRP와 죽상경화판(atherosclerotic plaque)의 형성의 위험인자인 lipid수치를 감소시켜 류마티스 관절염 환자의 심혈관 질환 발생 위험도를 감소시킨다는 기존의 연구결과와도 일치한다.[6,7,27,28] 그러나, 본 연구가 의무기록을 이용한 후향적 연구로, 죽상경화판(atherosclerotic plaque)형성의 주요 독립인자인 LDL (Low-density-lipoprotein) cholesterol은 조사할 수 없어서, 기존의 연구 결과와 비교하는 데 어려움이 있다. 따라서, 전향적 연구를 통한 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 LDL cholesterol 변화의 관찰 평가가 필요하리라 사료된다. 또한, 심혈관 질환의 위험인자를 평가하는 임상수치들을 병용하는 DMARDs의 조합에 따라서 CRP, total cholesterol, triglyceride의 유의성 있는 변화를 관찰할 수 있었다. MTX를 포함한 1-2개의 DMARDs과 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 병용투여가 MTX를 포함하지 않은 DMARDs과의 병용에 비해 CRP (p=0.043), total cholesterol (p=0.041), triglyceride (p=0.015)의 수치가 감소하였다(Table 18). 이는 Jacobsson LTH, *et al.*의 연구에서 MTX 투여가 심혈관 질환의 위험도를 낮추고 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제가 CRP의 수치를 감소시켜, 심혈관 질환의 발생을 줄일 수 있다는 연구결과와 일치하는 결과로, 이에 대한 대단위 추가 연구는 심혈관 질환의 위험성이 있는 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제와 병용하는 DMARDs을 선택 시 기초자료 제시에 도움이 되리라 사료된다.[55]

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 사용 시 치료효과가 불충분한 경우와 투여 도중 부작용이 발현된 경우는 치료를 중단하는 주요 원인이 될 수 있다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 부작용으로는 주사부위의 반응(injection site reaction, ISR), 정맥주사 시 반응(infusion reaction), 감염, 악성종양, 간 기능 이상, 혈액이상, 심부전등이 보고되고 있고, 부작용의 발생 빈도는 약물에 따라 차이가 있는 것으로 조사되었다.[31] 홍반, 가려움증, 압통 또는 부종이 동반하는 주사부위의 반응(injection site reaction, ISR)은 etanercept에서 많이 보고되고 있으며, infliximab은 정맥주사 시 반응(infusion reaction)이 etanercept이나 adalimumab보다 부작용 발생빈도가 높다고 보고되고 있다.[31,56] 감염의 부작용은 infliximab이나 etanercept을 사용 시 adalimumab투여 시보다 부작용의 빈도가 높으며, infliximab이나 adalimumab 사용 시 etanercept 사용 시 보다 결핵 발병률이 더 높다고 최근 연구 결과들은 보고하고 있다.[31,56] 또한, 범혈구 감소증이나 재생 불량성 빈혈 등과 같은 혈액학적 부작용은 etanercept나 infliximab에서 상대적 발생 빈도가 높고, B형이나 C형 간염의 활성화 빈도는 etanercept에서 상대적으로 낮은 것으로 연구되고 있다.[31,56] 연구 결과, 간기능과 관련된 AST, ALT의 시간에 따른 수치의 변화는 유의한 증가는 보이지 않았다. 본 연구대상 중 4명이 B형 간염으로 entecavir를 복용하고 있었고, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 시간에 따른 AST, ALT의 유의한 증가는 관찰되지 않았다. 만성 B형 간염의 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 사용할 경우 항바이러스제의 예방적 사용이 B형 간염의 활성화를 예방한다는 최근의 연구 결과들과 본 연구의 사례를 종합해 볼 때, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전, 환자의 기저질환 및 이에 대한 검사를 시행하여 예방적인 약물요법이 필요하리라 사료된다.[57] 기존의 연구들에서 보고된 바와 같이, 본 연구에서도 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 호중구 수와 혈소판 수는 임상수치가 비정상범위에 도달하지는 않았지만 약물 투여 3개월 후에 유의하게 감소하여 약물 투여 15개월 후까지 감소가 지속되었다. 또한, 65세 이상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈소판 수가 약물 투여 3개월 후에 유의하게 감소하였다. 따라서 고령에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여 시에는 투여 초기에 적극적인 혈액학적 모니터링이 필요하다고 사료되고, 이를 뒷받침할 수 있는 고령에서의 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여에 관한 추후 연구는 부작용 모니터링 자료를 제시할 수 있는 기초 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제는 면역체계에 중요한 역할을 하는 사이토카인을 억제함으로써 감염과 결핵의 발병을 일으킬 수 있다. 국내 연간 결핵 환자 발생률이 10만명당 약 70~90명으로 OECD국가 중 가장 높은 비율을 차지하고 있고, 류마티스 관절염

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

에서의 결핵의 유병률은 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 사용하고 있는 환자에서 일반집단에 비해 높음이 여러 연구 결과를 통해 보고되었다.[34-36] 본 연구대상 중 etanercept투여 군에서 1명이 약물 투여 도중 결핵이 발견되어 항결핵약을 투여하였다. 국내의 경우 높은 결핵 유병률 때문에 다른 나라와는 달리 잠복결핵에 대한 진단 및 지침을 따로 만들어서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기로 한 모든 환자에 한해서 잠복결핵의 감염여부를 확인하도록 하였다.[36] 잠복결핵의 치료 대상자는 투베르쿨린 반응 검사 (Purified Protein Derivative, PPD)를 통해 경결의 크기가10 mm 이상이면서 과거 결핵 치료력이 없거나, 부적절하게 치료 받은 자 혹은 PPD 검사에서 경결의 크기가 5～10 mm 사이에 속하는 의사의 판단에 따라 치료가 필요하다고 판단되는 자는 잠복결핵의 치료를 시행하도록 하고 있다.[35,36] 잠복결핵의 치료는 환자의 상태에 따라 isoniazid 5 mg/kg을 9개월 혹은 최소6개월 이상 투여하거나 rifampicin을 몸무게에 따라(>50kg: 600 mg/day, <50kg: 450 mg/day) 4개월을 투여하도록 하며, 이들의 병합요법을 투여하는 경우에는 3개월의 기간동안 항결핵약을 투여하도록 하고 있다.[35,36] 본 연구의 결과에서도 17.4%의 연구대상이 PPD 검사에서 직경이 5 mm이상으로 항결핵요법을 시행하였고, 이에 대한 치료법은 식품안전청에서 제시한 'TNF길항제 사용 시 잠복결핵 치료 지침 '과 일치하였다.[36] 또한, 본 연구결과에서 감염의 발생빈도는 adalimumab을 투여한 군에서 55.8%가 보고되었으나, 89.4%가 상기도 감염이나 인후염 등의 경한 감염이고, 항생제와 항히스타민제, 기타 증상 조절제를 통해 치료되었다. 주사부위의 감염 또한, 15건(14.4%)건이 발견되었고, 정맥주사 시 반응도 2건만이 보고되었다. 이는 이미 여러 연구결과들을 통해서 알려진 부작용임을 감안하여 약물투여시 적절한 예방요법 및 치료(항히스타민제 주사 및 경구투여)를 하고 있었다.

본 연구가 갖는 몇 가지 제한점은 환자의 전자 의무기록을 활용하여 후향적으로 자료를 수집·분석하였기 때문에 일부 관찰 조사에 제한점이 있었다. 예를 들면, ACR 20반응률 조사에 필요한 환자 종합평가 (patient global assessment)는 환자 설문지를 통해 얻을 수 있는 자료이고, 이에 대한 내용이 의무기록에 입력되지 않아서 정보를 수집할 수 없었다. 또한, 3차 단일 의료기관의 외래환자만을 조사대상으로 하였기 때문에 연구대상의 수가 제한적이고, 임상수치 검사 간격이 입원환자에 비해 길고 의료보험기준에 부합한 검사만 하기 때문에 필요한 정보를 얻는데 한계점이 있었다. 그러나 본 연구의 결과가 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 대표적인 성분 세 가지 성분을 종합적으로 비교 분석한 후향적 연구이고, 국내 류마티스 관절염 환자를 대상으로 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 치료 후 유효성 관련 인자 및 생화학적, 혈액학적 모니터링 인자들의 변화와 관련된 임상반응을 조사하고 이를 약 15개월 동안 장기간에 걸쳐

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

추적 관찰하여 평가하였다는 데 그 의의가 있다고 볼 수 있다. 또한, 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제의 효능 및 안전성에 영향을 주는 인자 연구는 약물을 선택함에 있어서 환자 개인의 특성을 고려한 최적의 약물 정보를 제공할 수 있을 것이다. 향후 이를 뒷받침할 수 있는 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제를 포함한 생물학적 DMARDs의 유효성과 안전성에 대한 지속적이고 추가적인 전향적인 분석 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

V. 결 론

본 연구는 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상 반응 및 관찰 평가를 목적으로 시행하였다.

항종양괴사인자(anti-TNF) 제제를 투여하기 전 조사대상은 MTX를 포함한 2-3가지의 DMARDs를 사용하고 있었고, 3개월이 경과한 이후에도 증상의 개선이 발견되지 않으면 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제인 etanercept, adalimumab 또는 infliximab를 DMARDs와 병용하여 사용하였다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상적 효능 평가항목인 종창 및 압통 관절수(swollen joint count & tender joint count)와 염증수치의 직접인자인 ESR, CRP는 약물 투여 3개월 후에 유의하게 감소하였고($p=<0.05$), 이 후 15개월까지 지속적으로 임상 반응이 지속되었다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 심혈관 질환 발생의 위험인자인 CRP와 total cholesterol 수치는 약물 투여 15개월 동안 지속적으로 감소하였고, MTX를 병용한 군에서 더 유의하게 나타났다. 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 혈소판과 호중구 수의 감소는 3개월 후에 유의하게 감소하여 15개월까지 지속되었다. 혈소판 수치의 감소는 연령의 영향을 받았고 65세 이상에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 3개월 후에 유의하게 감소하였다. 본 연구 결과, 17.4%가 잠복결핵의 치료를 위해 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 전에 항결핵요법을 시행하였고 연구기간동안 1건의 결핵의 재활성화가 관찰되었다. 그 외 경미한 감염과 부작용이 조사되었으나 약물 투여로 치료나 예방되었다.

국내의 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 치료 후 임상 반응 및 관찰 평가에 대한 연구가 미흡한 시점에서, 본 연구는 항종양괴사인자(anti-TNF) 제제 투여 후 임상반응 및 이에 영향을 미치는 요인을 조사하고, 15개월에 걸쳐 임상 반응을 추적, 관찰 평가하였다. 본 연구의 결과는 류마티스 관절염 환자에서 항종양괴사인자 제제(anti-TNF) 사용 후 유효성과 안전성에 대한 임상 기초정보를 제공하고, 효과적이며 최적화된 약물치료에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Ⅵ. 참고문헌

1. Ma, Xixi, and Shengqian Xu. "TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review)." Biomedical reports 1.2 (2013): 177-184.

2. O'Dell, James R. "Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis." New England Journal of Medicine 350.25 (2004): 2591-2602.

3. Hur, Nam-Wook, et al. "The prevalence and trend of arthritis in Korea: results from Korea National Health and Nutrition Examination Surveys." The Journal of the Korean Rheumatism Association 15.1 (2008): 11-26.

4. Bae, Sang-Cheol. "The current status of surveys on prevalence of rheumatic diseases in Korea." The Journal of the Korean Rheumatism Association 17.1 (2010): 1-3.

5. Park, Nam Gyu, et al. "Prevalence of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in two communities in Korea." The Journal of the Korean Rheumatism Association 10.2 (2003): 151-157.

6. Solomon, Daniel H., et al. "Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF-α blockade with nonbiologic DMARDs." The American journal of medicine 126.8 (2013): 730-e9.

7. Solomon, Daniel H., et al. "Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis." Circulation 107.9 (2003): 1303-1307.

8. Avina-Zubieta, Juan Antonio, et al. "Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies." Annals of the rheumatic diseases 71.9 (2012): 1524-1529.

9. Van Halm, V. P., et al. "Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation." Annals of the rheumatic diseases 68.9 (2009): 1395-1400.

10. Sattar, Naveed, et al. "Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis." Circulation 108.24 (2003): 2957-2963.

11. Initiative, Collaborative. "2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria." Arthritis & Rheumatism 62.9 (2010): 2569-2581.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

12. Smolen, Josef S., et al. "Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force." Annals of the rheumatic diseases 69.4 (2010): 631-637.
13. Singh, Jasvinder A., et al. "2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis." Arthritis care & research 64.5 (2012): 625-639.
14. Smolen, Josef S., et al. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs." Annals of the Rheumatic Diseases 73.3 (2014): 492-509.
15. Pisetsky, David S., and E. William St Clair. "Progress in the treatment of rheumatoid arthritis." Jama 286.22 (2001): 2787-2790.
16. Katchamart, Wanruchada, et al. "The efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy vs. MTX combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis." Annals of the rheumatic diseases (2008).
17. Capell, Hilary A., et al. "Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study." Annals of the rheumatic diseases 66.2 (2007): 235-241.
18. Gibbons, Laura J., and Kimme L. Hyrich. "Biologic therapy for rheumatoid arthritis." BioDrugs 23.2 (2009): 111-124.
19. Goffe, Ben, and Jennifer Clay Cather. "Etanercept: an overview." Journal of the American Academy of Dermatology 49.2 (2003): 105-111.
20. Tracey, Daniel, et al. "Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review." Pharmacology & therapeutics 117.2 (2008): 244-279.
21. Radner, Helga, and Daniel Aletaha. "Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview." Wiener Medizinische Wochenschrift 165.1-2 (2015): 3-9.
22. Weinblatt, Michael E., et al. "Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial." Arthritis & Rheumatism 48.1 (2003): 35-45.

23. Schiff, M., et al. "Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate." Annals of the rheumatic diseases 67.8 (2008): 1096-1103.

24. Maini, Ravinder, et al. "Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial." The Lancet 354.9194 (1999): 1932-1939.

25. Hetland, Merete Lund, et al. "Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry." Arthritis & Rheumatism 62.1 (2010): 22-32.

26. Klareskog, Lars, et al. "Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial." The Lancet 363.9410 (2004): 675-681.

27. Greenberg, Jeffrey D., et al. "Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis." Annals of the rheumatic diseases 70.4 (2011): 576-582.

28. Cacciapaglia, Fabio, et al. "Lipid Profile of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Drugs Changes According to Disease Activity and Predicts Clinical Response." Drug development research 75.S1 (2014): S77-S80.

29. Curtis, Jeffrey R., Ani John, and Onur Baser. "Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy." Arthritis care & research 64.9 (2012): 1282-1291.

30. Blom, Marlies, et al. "The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis." The Journal of rheumatology 36.10 (2009): 2171-2177.

31. Nanau, Radu M., and Manuela G. Neuman. "Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients." Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences 17.3 (2014): 324-361.

32. Curtis, Jeffrey R., et al. "Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists." Arthritis & Rheumatism 56.4 (2007): 1125-1133.

33. Salmon-Céron, Dominique, et al. "Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry." Annals of the rheumatic diseases 70.4 (2011): 616-623.

34. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register(BSRBR). Ann Rheum Dis 2010. 69(3):522-8.

35. Shim, Tae Sun, et al. "Treatment of latent tuberculosis infection in Korea." Tuberc Respir Dis 65.65 (2008): 79-90.

36. TNF 길항제 사용 시 잠복결핵 치료지침. 식품의약품 안전청 2004.

37. Hyrich, Kimme L., et al. "Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study." Arthritis & Rheumatism 56.1 (2007): 13-20.

38. Cuchacovich, Miguel, et al. "Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients." Clinical rheumatology 33.12 (2014): 1707-1714.

39. Costa, Luisa, et al. "Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients." Clinical rheumatology 33.6 (2014): 833-839.

40. Choi, Byung Ryul, et al. "The efficacy and safety of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate." Korean Journal of

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

Medicine 66.5 (2004): 513-520.

41. Kim, Hyun-Ok, et al. "The incidence of serious infection among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor antagonists." The Journal of the Korean Rheumatism Association 17.3 (2010): 246-253.

42. 이상국, et al. "3 차 대학 병원에서 10 년간 조사한 종양괴사인자 억제제와 마이코박테리움 감염과의 관계." 대한결핵및호흡기학회 추계학술발표초록집 114.단일호 (2012): 278-278.

43. 요양급여의적용기준및방법에관한세부사항(약제) 개정고시(보건복지가족부 고시 제2008-69호, 2008.7.1 시행). 건강보험심사평가원 2008. Available at: http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030010000000&cmsurl=/cms/law/03/05/01/1189697_25105.html.

44. 요양급여의적용기준및방법에관한세부사항(보건복지가족부 고시 제2008-80호, 2008. 7.28).건강보험심사평가원 2008. Available at: http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030010000000&cmsurl=/cms/law/03/05/01/1189905_25105.html.

45. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2012-135호, 2012.10.23.). 건강보험심사평가원 2012. Available at: http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030010000000&cmsurl=/cms/law/03/05/01/1213676_25105.html.

46. Pincus, T. "The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative" patient only" indices to assess rheumatoid arthritis." Clinical and experimental rheumatology 23.5 (2005): S109.

47. Wim, K., and T. Willem. "C-reactive protein as a Cardiovascular Risk Factor." Circulation 100 (1999): 96-102.

48.American Diabetes Association (ADA). "Standards of Medical Care in Diabetes - 2015: Classification and diagnosis of diabetes." Diabetes Care (2015);38 (suppl 1):S8-16.

49. Expert Panel on Detection, Evaluation. "Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)." Jama 285.19 (2001): 2486.

50. Bessissow, T., et al. "Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy." Alimentary pharmacology & therapeutics 36.4 (2012): 312-323.

Collection @ chosun

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

51. Castillo, Natalia E., et al. "Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population." The American journal of gastroenterology 110.8 (2015): 1216-1222.
52. Yood, Robert A., and American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. "Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update." (2002): 328.
53. Clinical Research Information Service. 국립보건연구원. (2011) Available at: https://cris.nih.go.kr/cris/search/search_result_st01.jsp?seq=1288
54. Won, Soyoung, et al. "Prediction for TNF Inhibitor Users in RA Patients According to Reimbursement Criteria Based on DAS28." Journal of Rheumatic Diseases 21.2 (2014): 64-73.
55. Jacobsson, Lennart TH, et al. "Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis." The Journal of Rheumatology 32.7 (2005): 1213-1218.
56. Cush, John J. "Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs." Rheumatic Disease Clinics of North America 30.2 (2004): 237-255.
57. Roux, C. H., et al. "Safety of anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis." Rheumatology 45.10 (2006): 1294-1297.

Collection @ chosun