creative commons

COMMONS DEED

저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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

[UCI]I804:24011-200000240127

2010년 8월

석사학위

논문

난치성 류마티스 관절염에서 타크로리무스제제의 효과 평가

조선대학교 대학원

의 학 과

조 홍 성

난치성 류마티스 관절염에서 타크로리무스제제의 효과 평가

Assessment of tacrolimus efficacy in refractory rheumatoid arthritis

2010년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

조 홍 성

난치성 류마티스 관절염에서 타크로리무스제제의 효과 평가

지도교수 김 현 숙

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

조 홍 성

조홍성의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김 현 리 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 상 용 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 현 숙 (인)

2010년 5월

조선대학교 대학원

ABSTRACT i

Ⅰ.서론 1

Ⅱ. 대상 및 방법 3

Ⅲ.결과 4

Ⅳ. 고찰 7

Ⅴ. 요약 10

참고문헌 12

표 목 차

Table 1 _____ I

도 목 차

Figure 1 _____ i

Figure 2 _____ ii

Figure 3 _____ iii

Figure 4 _____ iv

ABSTRACT

Assessment of tacrolimus efficacy in refractory rheumatoid arthritis

Chough Hong-Sung
Advisor : Prof. Kim Hyun-Sook M.D. Ph.D
Department of Medicine,
Graduate School of Chosun University

(Background) Early aggressive treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and tumor necrosis factor (TNF) inhibitor can lead to clinical and radiological remission in large proportion of rheumatoid arthritis (RA) patients. Although DMARDs and TNF inhibitor have proved to be effective for refractory RA, many patients are resistant or intolerant to them. Also, they are even contraindicated because of pulmonary complication such as pulmonary tuberculosis. For the reason of endemic area of pulmonary tuberculosis, Korean physicians had limited options for treating a refractory RA patients.

Tacrolimus has been used for immunosuppressive therapy in patients with various solid organ and other types of transplants or autoimmune disease. Correlation between tacrolimus and pulmonary tuberculosis or its aggravation has not been well known. It is, therefore, meaningful to look into whether the efficacy of tacrolimus in the refractory RA patient in

Korea.

The aim of this study is to evaluate efficacy of tacrolimus on refractory RA patients.

(Method) Thirteen patients regarded refractory rheumatoid arthritis were included at Chosun University Hospital from May 2009 to September 2009. We have analysed retrospectively. Whether to be or not the effect of tacrolimus has been examined in two ways : one is comparing erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) before and after tacrolimus treatment; the other is also doing ESR and CRP in the same method for the refractory RA patients, non-effect group when the usage of biologics before tacrolimus treatment was applied.

(Result) Both ESR and CRP in the after tacrolimus treatment group have been changed for the better than before tacrolimus treatment group. The differences between them are statistically significant ($p<0.016$, $p<0.013$). In the group of usage of biologics before tacrolimus treatment, ESR and CRP have also been improved after tacrolimus treatment, and in this case the differences between after tacrolimus treatment group and before tacrolimus treatment group can be said to have statistical significance ($p<0.018$, $p<0.028$).

(Conclusion) Tacrolimus is effective for refractory RA patients who have non-effect in spite of the usage of DMARDs or biologics.

Key word : Tacrolimus, Refractory rheumatoid arthritis, Tuberculosis

I. 서론

류마티스 관절염은 활막염 및 이로 인한 골, 연골의 손상을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로, 유병율은 전 인구의 약 0.5~1%정도이다(1). 질병 발병 첫 2~3년 이내에 골 파괴 및 관절 손상이 빠르게 진행하고 이로 인한 기능 장애와 삶의 질 감소 등을 유발한다(2). 따라서 과거에는 피라미드식 접근에 의한 단계적 치료를 하고 효과가 불충분하거나 골 미란이 발생하면 항류마티스 약물 (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)를 추가하는 방법을 사용하였으나, 2002년 개정된 미국 류마티스 학회의 류마티스 관절염 치료 지침에는 항류마티스 약물을 질환의 초기부터 사용할 것을 권장하고 있다(3). 즉, 치료의 개념이 조기 진단과 더불어 강력한 치료를 시행함으로써 질병 진행을 억제하는 것이 환자 예후에 중요한 것으로 개념이 바뀌었다. 따라서 최근 류마티스 관절염 치료에 여러 혁신적 변화가 있어 왔고, 과거에 비해 뚜렷한 치료 효과를 보이고 있다. 즉, 과거에 사용하였던 methotrexate (MTX), 항말라리아제 (hydroxychloroquine, HCQ), sulfasalazine에 이어 새로이 leflunomide나 항종양괴사인자 (anti-Tumor necrosis factor, TNF inhibitor), rituximab과 같은 생물학적 제제가 추가되어 치료 효과를 더욱 향상시키고 있다(4,5). 이전부터 cyclophosphamide, azathioprine 등의 세포독성 약제가 류마티스 관절염의 치료제로 사용되었으나 DMARDs보다 부작용의 빈도가 높은데 비하여 우월한 치료 효과가 입증되지 못해 사용되지 않으며 간질성 폐질환 및 혈관염 등 제한된 경우에만 사용된다. 그러나, 이들 제제로도 효과가 불충분하거나 MTX, leflunomide 사용시 간 독성, 간질성 폐렴 등의 합병증(6,7), TNF 억제제 사용시 결핵 등의 부작용으로 사용이 어려운 경우가 종종 발생하여 치료에 어려움이 있다(8).

최근에는 장기 이식 후 거부반응 억제를 위해 사용해 온 사이클로스포린, 타크로리무스 등이 효과가 있다고 보고되고 있다(9,10). 그 중, 신장 혹은 간 이식 시에 면역 억제제로 사용되었던 타크로리무스는 칼시뉴린 (calcineurin)을 억제하여 인터루킨 2 (Interleukin-2, IL-2), TNF-α 등의 cytokine 유전자의 전사를 억제하여 T 세포를 억제시키는 제제로(11), 최근에 류마티스 관절염에서도 효과가 있음이 입증되어 그 사용이 증가하고 있다(12). 특히 타크로리무스는 아직까지 결핵을 유

발하거나 악화시키는 부작용은 보고되지 않았으나 난치성 류마티스 관절염 환자에서의 사용 후 평가나 결핵이 동반된 환자에서의 안정성 등에 대한 조사가 필요하다.

이에 한 가지 이상의 생물학적 제제에도 효과가 불충분하였거나 결핵, 폐 섬유화 등의 부작용으로 생물학적 제제나 기타 항류마티스 약물을 사용하기 어려운 난치성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 타크로리무스의 효과에 대해서 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2009년 5월부터 2009년 9월까지 단일 류마티스 센터에서 미국 류마티스 학회의 류마티스 관절염 진단기준에 만족하는 13명을 대상으로 하였다. 환자군은 한 가지 이상의 생물학적 제제에도 효과가 불충분하였거나 결핵, 폐 섬유화 등의 부작용으로 생물학적 제제나 기타 항류마티스약물을 사용하기 어려운 환자였다.

2. 방법

모든 환자에서 타크로리무스를 사용하기 전과 후에 채혈을 하였다. 혈액은 원심분리하여 혈청을 모아 -20℃ 냉동고에 보관하였다. 환자 군의 임상 양상 평가는 환자의 전체 임상 평가 (patient global assessment, PGA) 및 폐 섬유화 및 결핵 악화 가능성을 평가하기 위한 흉부 X선 촬영, 신기능을 평가하기 위한 크레아티닌 수치를 측정하였다.

적혈구 침강 속도 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C 반응성 단백 (c-reactive protein, CRP)을 관절염 활성화 지표로 보기 위해 측정하였다. 앞의 지표를 모두 타크로리무스 사용 전후로 측정하였으며 환자들은 생물학적 DMARDs와 일반적 DMARDs 사용력이 있는 환자로 분류하여 이전의 DMARDs 사용 종류와 더불어 최근 1달간 사용한 스테로이드 용량을 같이 조사하였다.

결과는 비모수 검정을 이용하였고, 각 환자의 전과 후를 비교 분석하기 위해 대응 2표본 비모수적 검정으로 윌콕슨의 부호 순위 검정 (wilcoxon signed rank test)를 사용하였으며 통계 프로그램 SPSS 17.0을 사용하였다. 또한 근사 유의 확률이 0.05보다 작게 나오면 통계적으로 두 군 간의 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

III. 결과

1. 임상적 특징

대상에 포함된 난치성 류마티스 관절염 환자는 총 13명 이었고, 나이의 중앙값은 58.3세 (최저 38세, 최고 73세)였고 유병 기간의 중앙값은 3.73년 (최저 0.17년, 최고 10.33년)이었다. 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 7명, DMARDs만 사용한 환자는 6명 이었다. 전체 성비는 남자 6명, 여자 7명으로 여자가 1명 더 많았다.

류마티스 인자 (rheumatoid factor, RF)가 양성인 환자는 총 11명 (84.6%)이었고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 5명이었다. 또한 항CCP항체 (anti CCP Ab)가 양성인 환자는 총 10명 (76.9%) 이었다. 그리고, 타크로리무스를 1mg 사용한 군은 총 7명으로, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 4명이었고 타크로리무스를 2mg 사용한 군은 총 6명으로, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 3명이었다.

타크로리무스를 사용하기 전에 사용하였던 DMARDs로, MTX는 13명 모두 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 7명이었다. HCQ는 3명이 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 2명이었다. sulfasalazine은 2명이 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 1명이었다. leflunomide는 12명이 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 7명이었다. mizoribine은 3명이 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 없었다. Cyclophosphamide는 2명이 사용하였고, 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 1명이었다. 정리하면, 타크로리무스 사용 전에 사용했던 DMARDs 개수의 중앙값은 2.69개였다.

타크로리무스를 사용하기 전에 사용하였던 생물학적 제제는, 7명 중 etanercept은 1예, infliximab은 1예, adalimumab은 5예, rituximab은 1예가 사용되었고 rituximab을 사용한 예는 etanercept 사용 후 반응 미비로 교체 사용한 예이다.

또한 타크로리무스를 사용하기 전에 사용하였던 corticosteroid 용량의 중앙값은

7.88mg이었고 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자에서는 7.14mg으로 통계학적 차이는 없었다. 타크로리무스를 사용 후 사용한 corticosteroid 용량의 중앙값은 8.65mg이었고 그 중 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 7.14mg 이었다.

Tacrolimus 사용 후 추적 관찰 기간의 중앙값은 2.56개월이었고, 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 환자는 2.22개월이었다(Table 1).

2. 결과

타크로리무스 사용 전 ESR의 중앙값은 57.77㎜/hr, CRP의 중앙값은 2.65㎎/dℓ이었고, 타크로리무스 사용 후 ESR의 중앙값은 37.77㎜/hr, CRP의 중앙값은 1.12㎎/dℓ이었다(Figure 1). 타크로리무스 사용 전 ESR의 최소값은 20, 최대값은 120이었고, 타크로리무스 사용 후 ESR의 최소값은 18, 최대값은 120 이었으며, 근사 유의 확률이 유의수준 5%에서 0.016으로, 두 군 간의 유의한 차이가 있다. 또한, 타크로리무스 사용 전 CRP의 최소값은 0.29, 최대값은 7.13 이었고, 타크로리무스 사용 후 CRP의 최소값은 0.29, 최대값은 9.71 이었으며, 근사 유의 확률이 유의수준 5%에서 0.013으로, 두 군간의 유의한 차이가 있다.

다음으로 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전 ESR, CRP와 사용 후 ESR, CRP를 비교 분석하였다.

타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전 ESR의 중앙값은 60.28㎜/hr, CRP의 중앙값은 2.4㎎/dℓ이었고, 타크로리무스 사용 후 ESR의 중앙값은 32.28㎜/hr, CRP의 중앙값은 0.81㎎/dℓ이었다(Figure 2).

타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전 ESR의 최소값은 20, 최대값은 112 이었고, 타크로리무스 사용 후 ESR의 최소값은 8, 최대값은 54 이었으며, 근사 유의 확률이 유의수준 5%에서 0.018로, 두 군 간의 유의한 차이가 있다. 또한, 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전

CRP의 최소값은 0.29, 최대값은 7.13 이었고, 타크로리무스 사용 후 CRP의 최소값은 0.29, 최대값은 2.37 이었으며, 근사 유의 확률이 유의수준 5%에서 0.028로, 두 군 간의 유의한 차이가 있다.

타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전 환자의 전체 임상 평가 (patient global assessment, PGA)의 중앙값은 7.28 이었고, 타크로리무스 사용 후 PGA의 중앙값은 4.85 이었으며, 타크로리무스를 사용하기 전에 DMARDs만 사용한 군에서, 타크로리무스 사용 전 PGA의 중앙값은 7.16 이었고, 타크로리무스 사용 후 PGA의 중앙값은 4.16 점이었다. 즉, 타크로리무스 사용 전 후의 PGA를 그래프로 비교해 본 결과, 두 군 모두에서 타크로리무스 사용 후 PGA가 호전됨을 알 수 있었다(Figure 3).

마지막으로 13번째 환자의 임상 예를 소개하겠다. 이 환자는 61세 남자 환자로, 2008년 2월에 류마티스 관절염 진단을 받고 MTX, leflunomide, mizoribine, cyclophosphamide를 사용하였으나, ESR과 CRP가 호전 소견을 보이지 않고 계속 증가하여 진단 후 17개월 째 ESR이 112㎜/hr, CRP가 7.13㎎/㎗까지 상승하였다. 이에 DMARDs가 효과가 없는 난치성 류마티스 관절염으로 판단하여 타크로리무스를 사용하였고 이후 ESR은 66㎜/hr, CRP는 1.54㎎/㎗로 호전되었다(Figure 4).

Ⅳ. 고찰

류마티스 관절염은 연골의 손상과 관절의 파괴가 발병 첫 2~3년 이내에 발생하기 때문에 조기 진단과 더불어 진단 당시부터 강력한 치료를 함으로써 질병의 진행을 최대한 늦추고 억제하는 것이 치료의 목표가 되었다. 이에 류마티스 관절염의 치료도 새로 개발된 DMARDs 외에 TNF-α 억제제 같은 생물학적 제제의 사용도 증가하였고 주로 장기 이식 후 거부 반응을 억제하기 위해 사용해 온 사이클로스포린, 타크로리무스 등이 효과가 있음이 증명되었다(9,10). 최근에는 미국과 유럽에서 항체 노출 세포(antigen presenting cell)과 T 세포 사이의 신호전달을 방해하는 T 세포 상호촉진 조절제인 abatacept와 B 림프구의 표지 항원인 CD20에 대한 단일 클론 항체인 rituximab이 TNF-α 억제제 치료에 반응을 보이지 않는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 사용되었고(13), IL-6 억제제인 tocilizumab도 TNF-α 억제제 치료에 반응하지 않는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 치료 효과가 입증되어 2008년에 일본에서 류마티스 관절염의 치료제로 승인되었다(14). 그러나 현재 국내에서는 abatacept와 tocilizumab은 상용화 되지 않은 상태이다.

타크로리무스는 토양에 존재하는 곰팡이인 *Streptomyces tsukubaensis*에 의한 발효배지에서 추출한 macrolide 계통의 항생물질이다. 타크로리무스는 세포 내에서 FK506 결합 단백질(FK506 binding protein, FKBP)이라는 immunophilin과 결합하여 복합체를 형성하는데, 이 복합체는 탈인산효소인 calcineurin과 결합하여 인산화 효소(phosphatase) 활성을 저해시킨다. 그 결과, calcineurin의 기질인 neuclear factor of activated T cells (NF-AT)의 탈인산화를 억제함으로써 NF-AT의 핵 내로의 이동을 막아 NF-AT에 의한 각종 염증 유발성 cytokine의 전사를 억제한다고 보고되었고(11), 그 효과가 입증되어 2004년 캐나다와 2005년 일본에서 류마티스 관절염의 치료제로 승인되었다. 이후로 Naniwa, Yokota, Morita 등이 각각 생물학적 제제에도 효과가 없는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 타크로리무스의 효과를 증명하였고(15-17), Yocum, Akimoto, Kawai 등이 각각 tacrolimus가 류마티스 관절염 환자의 치료에서 안전한 약임을 증명하였다(18-20).

특히, 우리나라는 결핵의 풍토병 지역이므로, TNF-α 억제제 사용시 결핵의 활성

화 및 악화를 초래할 수 있어 TNF-α 억제제 사용이 제한되는 경우가 발생할 수 있다. 국내 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 infliximab으로 치료받은 류마티스 관절염 환자들에서 결핵 발생의 위험도가 일반 인구 집단에 비하여 30배 이상 증가되었음을 보고하였다(21). 국외의 보고들도 TNF 억제제의 종류에 따라 약간의 차이가 있기는 하지만, 모두 일관되게 TNF 억제제 사용 후 결핵 발생률이 일반 대중 및 TNF 억제제를 사용하지 않은 류마티스 관절염 환자보다 증가함을 보고하고 있다(22-26). 이에 반해 타크로리무스는 IL-1β, TNF-α, IL-6 등의 cytokine을 억제하는 기전을 가지고 있어(11) TNF-α 억제제와 같은 효과를 나타낼 수 있으나 TNF-α 억제제의 부작용인 결핵을 유발하거나 악화시킨다는 보고가 아직까지는 없어 TNF-α 억제제에 효과가 없거나 결핵이 동반된 난치성 류마티스 관절염 환자에서 보다 안전하게 사용할 수 있을 것으로 기대되지만 실제 임상 연구는 미약하다.

본 논문은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 약제를 사용하는 난치성 류마티스 관절염 환자의 집단이 너무 작아서 타크로리무스의 효과를 제대로 입증하는 데 문제가 있다. 즉, 본 논문에서는 타크로리무스를 사용하기 전과 후의 ESR, CRP 변화와 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스를 사용하기 전과 후의 ESR, CRP 변화가 모두 통계학적으로 의의가 있었다고는 하나, 모집단이 너무 작아서 그 신뢰성에 의문을 제기하지 않을 수 없다. 따라서, 좀 더 많은 환자들을 대상으로 오랜 기간 동안 조사할 필요가 있다.

둘째, 류마티스 환자의 질병 활성도를 나타내는 질병 활성 척도 (Disease Activity Score 28, DAS28)을 이용한 객관적인 평가가 모두 이루어지지 않아 평가 항목에서 제외되고 단지 ESR, CRP의 변화로 타크로리무스의 효과를 증명하려 하였다. 부종 관절 수, 통증 관절 수 등의 항목이 포함된 DAS28을 측정하여 좀 더 객관적으로 tacrolimus의 효과를 증명해야 할 것으로 생각된다.

셋째, 결핵의 재활성화를 보는 데 흉부 X선 만으로 평가하려고 하였다. 의사 개인의 능력 및 관점에 따라 흉부 X선 만으로 결핵의 재활성화를 확인하는 데 한계

가 있으며 잠복결핵 여부를 검사하는 Interferon-γ 등도 검사하여 정확한 평가가 이루어져야 한다. 덧붙여 오심, 구토, 복통, 설사 등의 소화기계 부작용, 다른 장기의 감염, 고혈압, 고혈당 등의 부작용이 발생하였는지 좀 더 자세한 조사가 필요하다(19-21). 향후, 상기 문제점들을 보완하여 좀 더 장기적, 전향적 연구를 추가할 것을 계획 중이다.

V. 요약

목적

DMARDs나 TNF-α 억제제의 사용에도 불구하고 효과가 없는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 tacrolimus의 효과 여부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법

한 가지 이상의 생물학적 제제에도 효과가 불충분하였거나 결핵, 폐 섬유화 등의 부작용으로 생물학적 제제나 기타 항류마티스약물을 사용하기 어려운 조선대학교 의과대학 부속병원의 류마티스 관절염 환자 중, 2009년 5월부터 2009년 9월까지 타크로리무스를 처음으로 사용한 13명의 난치성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하였다.

타크로리무스를 사용하기 전 ESR, CRP와 타크로리무스를 사용한 후 ESR, CRP를 비교하여 타크로리무스의 효과 여부를 살펴보았고, 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스를 사용하기 전의 ESR, CRP와 타크로리무스를 사용한 후의 ESR,CRP를 비교하여 생물학적 제제 사용에도 효과가 없는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 타크로리무스의 효과 여부를 알아보았다.

결과

타크로리무스를 사용한 후의 ESR과 CRP가 타크로리무스를 사용하기 전의 ESR과 CRP보다 호전되었고 두 개 모두 통계학적으로 유의하였다. ($p<0.016$, $p<0.013$). 특히, 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군에서, 타크로리무스를 사용한 후의 ESR과 CRP가 타크로리무스를 사용하기 전의 ESR과 CRP보다 호전되었고 두 개 모두 통계학적으로 유의하였다 ($p<0.018$, $p<0.028$). 또한, 타크로리무스를 사용하기 전에 생물학적 제제를 포함한 DMARDs를 사용한 군과 DMARDs만 사용한 군 모두에서 타크로리무스 사용 후 PGA가 타크로리무스 사용 전 PGA보다 호전되었다.

결론

DMARDs나 생물학적 제제의 사용에도 불구하고 효과가 없는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 타크로리무스는 통계학적으로 유의하게 효과가 있었다. 특히, TNF-α 억제제 사용시 결핵 등의 부작용이 발생하여 약제 사용에 제한이 있는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 타크로리무스가 대안이 될 수 있으나 좀 더 많은 환자를 대상으로 하고 오랜 기간의 연구가 진행되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 22:1-12, 2004.

2. Wolfe F. The determination and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4(Suppl 2):11-15, 2002.

3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 46:328-346, 2002.

4. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 344:907-916, 2001.

5. Hyrich KL, Deighton C, Watson KD, Symmons DP, Lunt M. Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. Rheumatology (Oxford) 48:1323-1327, 2009.

6. Chang JH, Jung ES, Lee JH, Yoon BY, Lee CH, Lee YW. Hepatotoxicity of combination treatment with leflunomide and methotrexate in RA patients. J Korean Rheum Assoc 16:16-22, 2009.

7. Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 38:11-14, 2009.

8. Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anti-cytokine

therapies in the rheumatic diseases. J Intensive Care Med 19:320-334, 2004.

9. Yocum DE, Pincus T, Choy EHS, Scott DL, Richardson C, Emery P, et al. Cyclosporin in the treatment of severe rheumatoid arthritis and the emerging role of a microemulsion-based formulation. Drugs 50(Suppl.1), 1995.

10. Yocum DE, Furst DE, Bensen WG, Burch FX, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, et al. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. Rheumatology (Oxford) 43(8):992-999, 2004.

11. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II: immunosuppressive eVect of FK-506 in vitro. J Antibiot (Tokyo) 40:1256-1265, 1987.

12. Kondo H, Abe T, Hashimoto H, Uchida S, Irimajiri S, Hara M, Sugawara S. Efficacy and safety of tacrolimus (FK506) in treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, placebo controlled dose-Wnding study. J Rheumatol 31(2):243-251, 2004.

13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 59:762-784, 2008.

14. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics:

results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 67(11):1516-1523, 2008.

15. Naniwa T, Watanabe M, Banno S, Maeda T. Adding low dose tacrolimus in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. Rheumatol Int 29:1287-1291, 2009.

16. Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. Rhumatol Int 29:459-461, 2009.

17. Morita Y, Sasae Y, Sakuta T, Satoh, T, Sasaki T, Kashihara N. Efficacy of low-dose tacrolimus added to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in Japan: a retrospective study. Mod Rheumatol 18:379-384, 2008.

18. Yocum DE, Furst ED, Bensen WG, Burch FX, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Wisememandle W, Mekki QA; Tacrolimus RA study group. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. Rheumatology 43:992-999, 2004.

19. Akimoto K, Kusunoki Y, Nishio S, Takagi K, Kawai S. Safety profile of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 27:1393-1397, 2008.

20. Kawai S, Tanaka K, Ohno I, Utsunomiya K, Seino Y. Safety of long-term tacrolimus therapy for rheumatoid arthritis: an open-label, uncontrolled study in non-elderly patients. Mod Rheumatol 18:345-353, 2008.

21. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 34:706-711, 2007.
22. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 345:1098-1104, 2001.

23. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis 43:717-722, 2006.

24. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum 52:1986-1992, 2005.

25. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 50:372-379, 2004.

26. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 48:2122-2127, 2003.

Table 1. Demographics and baseline characteristics of all 13 cases.

Baseline characteristics	All cases	Previous Biologics DMARDs use	Previous conventional DMARDS use
Numbers of patients	13	7	6
Age (median,min-max)	58.3,38-76	57.28,38-66	59.5,42-76
Sex (male/female)	6/7	4/3	2/4
Rheumatoid factor positive (%)	11 (84.6)	5 (71.4)	6 (100)
Anti CCP Ab positive (%)	10 (76.9)	5 (71.4)	5 (83.3)
Duration of RA (median,year)	3.73	2.96	4.625
Dose of tacrolimus			
1mg (n, %)	7 (53.9)	4 (57.1)	3 (50)
2mg (n, %)	6 (46.1)	3 (42.9)	3 (50)
Initial serum Cr level (㎎/㎗)	0.923	0.928	0.918
Previous DMARDs use (n)			
Methotrexate	13	7	6
Hydroxychloroquine	3	2	1
Sulfasalazine	2	1	1
Leflunomide	12	7	5
Mizoribine	3	0	3
Cyclophosphamide	2	1	1
Previous biologics use (n)			
Etanercept		1	0
Infliximab		1	0
Adalimumab		5	0
Rituximab		1	0
Recent prior corticosteroid use (mg)	7.884	7.142	8.75

Figure 1. The change of ESR and CRP before and after tacrolimus treatment.

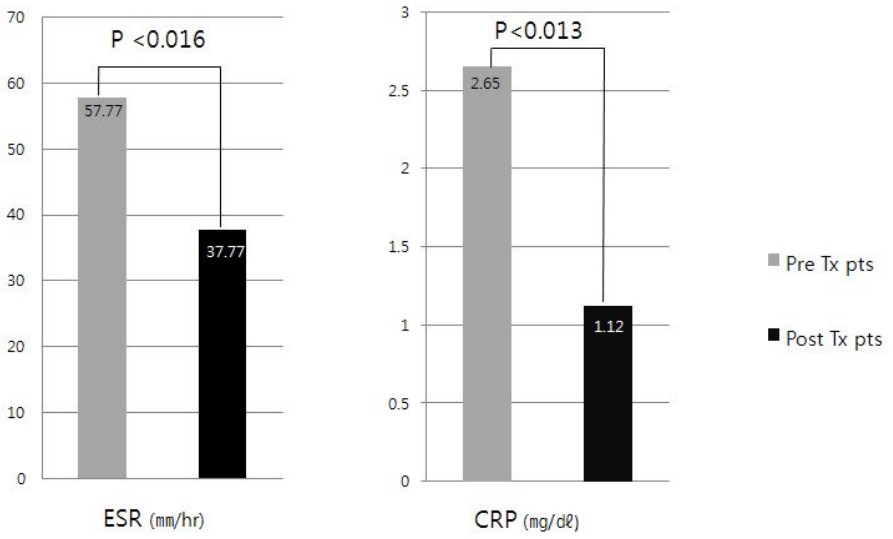


Figure 2. The change of ESR and CRP before and after tacrolimus treatment in refractory RA group when the usage of biologics before tacrolimus treatment.

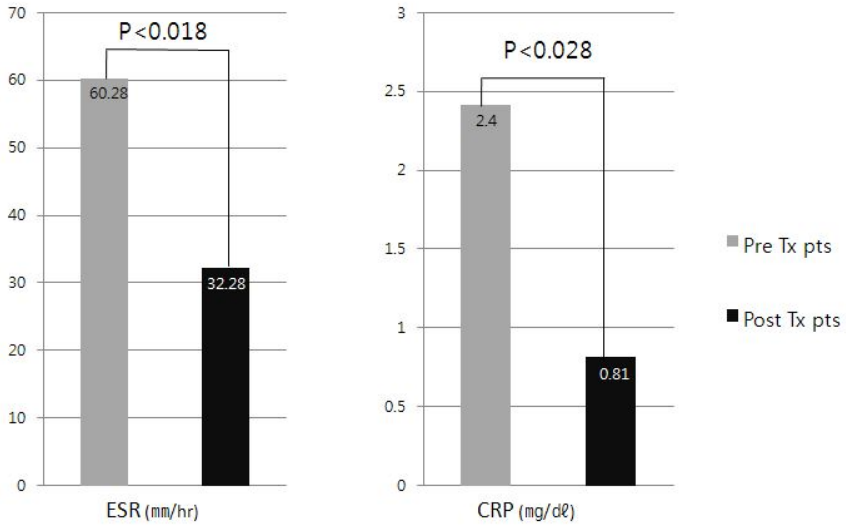


Figure 3. The change of patient global assessment before and after tacrolimus treatment in refractory RA group when the usage of biologics before tacrolimus treatment and in refractory RA group when the no usage of biologics before tacrolimus treatment.

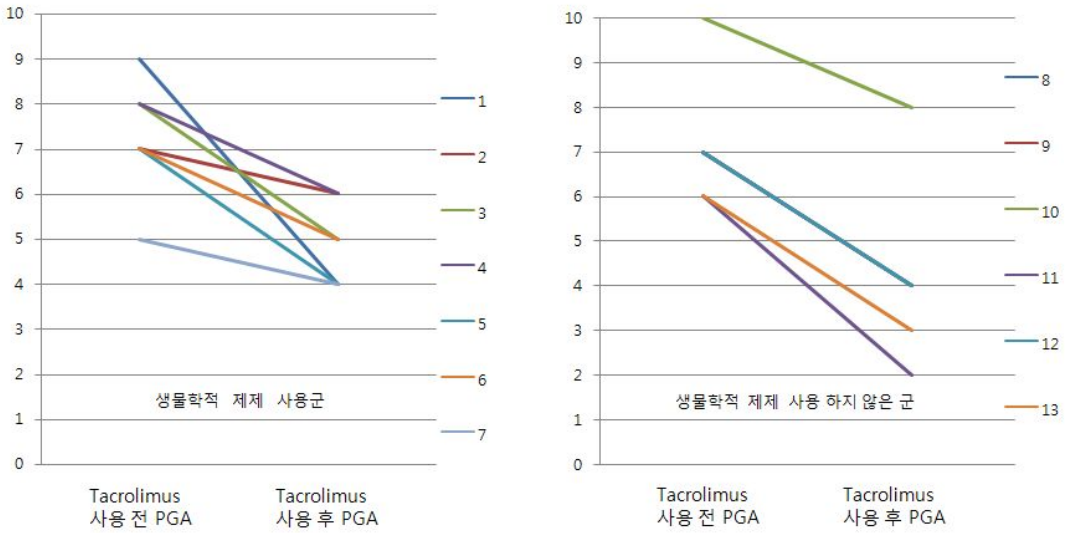
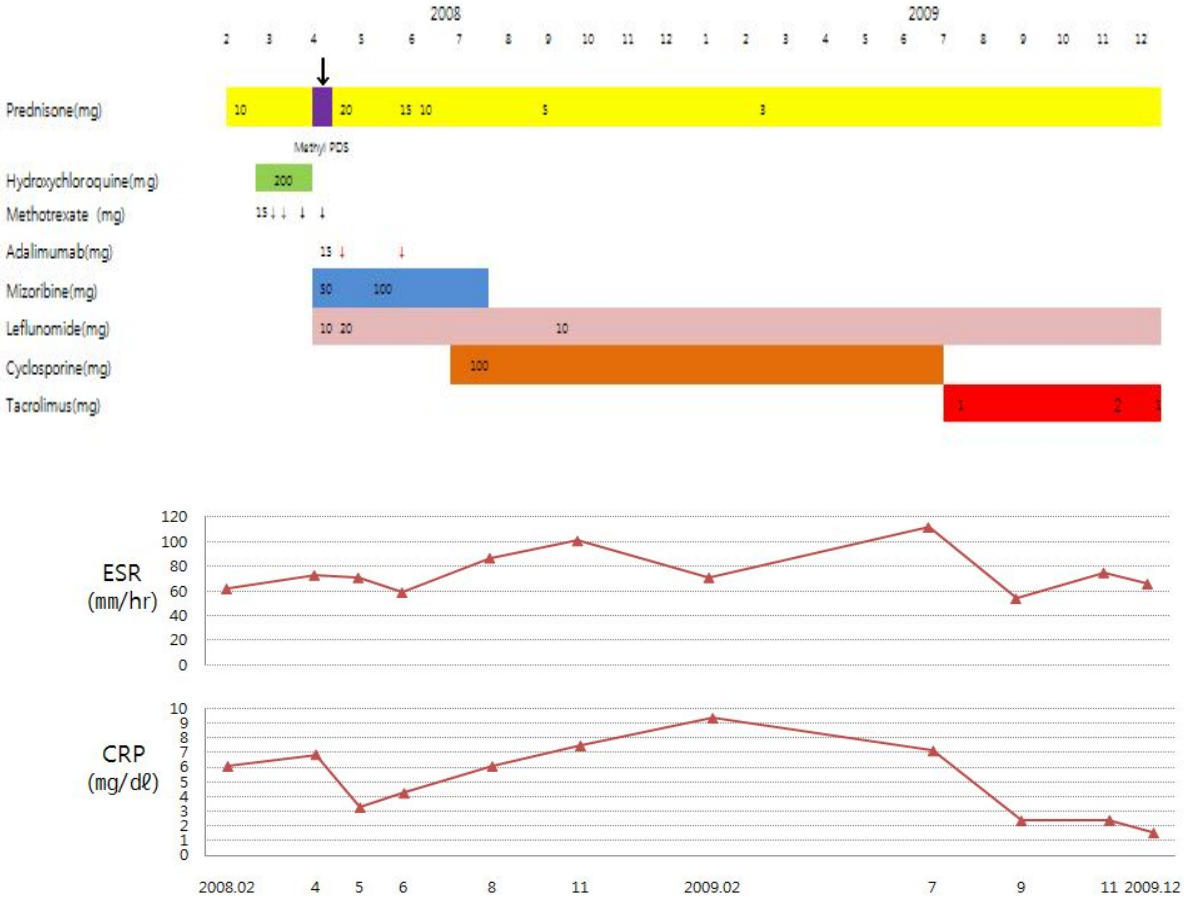


Figure 4. Clinical course of the representative case (Patient 13).



저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20087222	과 정	석사
성 명	한글: 조홍성 한문 : 趙洪晟 영문 : Chough Hong-Sung				
주 소	광주광역시 북구 용봉동 쌍용예가 103동 1604호				
연락처	E-MAIL : knighths@hanmail.net				
논문제목	한글 : 난치성 류마티스 관절염에서 타크로리무스제제의 효과 평가 영어 : Assessment of tacrolimus efficacy in refractory rheumatoid arthritis				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,
   기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가
   없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는
   1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한
   권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의
   전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(O) 반대( )

2010 년 8 월

저작자: 조 홍 성 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하