

류마티스 관절염 환자에서 Bucillamine 단독요법과 Bucillamine과 Methotrexate 병용요법의 치료효과에 대한 비교연구

이영란^a · 서옥경^b · 정성수 · 전재범 · 유대현 · 이숙향^b · 신현택^b · 김성윤

The Comparison Study on the Efficacy of Bucillamine Monotherapy and Bucillamine plus Methotrexate Combination Therapy in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Young Ran Lee^a, Okkyung Suh^b, Sung Soo Jung, Jae Bum Jun, Dae Hyun Yoo,
Suk Hyang Lee^b, Hyun Taek Shin^b, and Seong Yoon Kim

^aDepartment of Pharmacy, Hanyang University Medical Center,

Haengdang-Dong 17 Sungdong-Gu, Seoul 133-792, Korea

The Hospital for Rheumatic Diseases, Department of Internal Medicine,

Hanyang University College of Medicine

^bGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,

Chungpa-Dong 2-Ka Yongsan-Gu, Seoul 140-742, Korea

Rheumatoid arthritis (RA) is a common systemic inflammatory disease which DMARDs have been widely used as a treatment modality both as monotherapy and combination therapy. Bucillamine, one of newer DMARDs, has recently proven its efficacy as monotherapy in the treatment of RA. The objective of this study was to compare the efficacy and the safety of bucillamine monotherapy and bucillamine plus methotrexate combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Forty-nine mild RA patients were enrolled in this prospective, open-trial and were assigned to receive bucillamine 200 mg/day (n=18) or bucillamine 200 mg/day and methotrexate 7.5-15 mg/week (n=31) orally for 16 weeks. Concomitant use of NSAID and prednisolone <5 mg/day or equivalent dose of steroid were allowed. Both monotherapy group and combination therapy group have shown significant improvement in disease activities (Ritchie index, painful joints, swollen joints, morning stiffness, grip strength, ESR, RF, CRP, patient's self assessment of pain, physician's global assessment of disease activity) from the baseline. However, there was no statistically significant difference between two groups. The adverse effects were more frequently shown in combination therapy group than monotherapy group. In conclusion, in patients with mild RA monotherapy has shown to be equally efficacious as combination therapy with less side effects. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(1): 1-12)

□ Keywords – Rheumatoid Arthritis (RA), Bucillamine, Methotrexate, Monotherapy, Combination therapy

류마티스 관절염 (Rheumatoid Arthritis: RA)은 만성

교신저자: 서 옥 경

숙명여자대학교 약학대학

서울시 용산구 청파동 2가 53-12

TEL. 02-710-9570, FAX. 02-710-9693

염증성 질환으로서 관절내 활막의 염증에 의한 관절의 부종성 종창을 보이며 여러 종류의 단구세포와 임파구의 침윤이 있는 병리학적 소견을 갖는 자가면역 질환이다.¹⁾ 질병이 진행되면서 심각한 관절의 기능

장애가 나타나고, 관절외 장기인 신장, 심막, 피부 등에 합병증이 발생하여 이로 인한 조기사망률이 증가된다. 따라서 류마티스 관절염은 환자 개인은 물론 막대한 사회경제적 손실을 초래하고 있다.²⁾ 그러나 질병의 발병 원인 및 병인에 대하여는 아직도 완전히 규명되지 않았으며, 또한 이 질병을 완치시킬 수 있거나 질병의 진행을 완전히 막을 수 있는 치료법이 정립되지 않은 실정이다.

최근의 치료 경향을 보면 질병경과변경약물(disease modifying antirheumatic drug: DMARD)을 질병의 초기에 시작하고 1개의 DMARD를 사용하기보다 여러가지 DMARD들의 병용요법을 빈번하게 사용하고 있다. 그러나 치료 시점에 대해서 여전히 확실하게 정립되지 않았으며, 2개의 DMARD가 동시에 투여될 때 개개의 DMARD에 비해 독성 발현율이 높아진다는 연구 결과도 있다.^{1,3,8)} 그러므로 DMARD의 병용요법을 사용할 경우 치료효과와 더불어 약물의 부작용도 고려해야 할 것이다.

Bucillamine (BUC)은 D-penicillamine (D-PA)의 효과는 유지하면서 부작용을 줄일 목적으로 개발되었다. 현재 단독요법 또는 병용요법으로 사용되고 있으며 다른 DMARD 중 Methotrexate (MTX)와 병용요법으로 가장 빈번하게 사용되고 있으나 이에 대한 임상연구가 없는 상태이다. 그러므로 BUC와 MTX 병용요법의 효과와 안전성에 대한 연구가 요구된다. 본 연구에서는 BUC 단독요법과 BUC와 MTX 병용요법의 치료효과와 안전성을 비교 평가해 보고자 하였다.

연구방법

연구대상

본 연구는 1997년 2월부터 7월까지 한양대의료원 류마티스병원을 내원하여 치료를 받은 경증 RA 환자를 대상으로 전향적 공개시험을 실시하였다.

연구대상은 1997년 2월부터 한양대의료원 류마티스병원을 내원한 환자 중 1987년도 개정된 미국 류마티스 학회의 류마티스 관절염에 대한 진단 기준⁹⁾을 만족하며 6개월 이상 활동성 질환을 나타내는 class I, II 환자를 대상으로, 다음의 기준 중 적어도 3가지 이상을 만족하는 환자들을 담당의사들에 의해 분류하여 포함하였다.: 1) 조조 강직(morning stiffness) 기간이 30분 이상, 2) 양손의 악력(grip strength)이 80 lb 이하, 3) 적혈구 침강 속도(ESR)가 여성은 30 mm/hr, 남성은 20 mm/hr 이상, 4) 통증이 있는 관절(painful joint)

수가 6개 이상, 5) 종창 관절(swollen joint) 수가 3개 이상.

약의 유효성 평가에 교란변수(confounding variable)로 작용할 수 있는 약물을 투여 받거나 합병증이 있는 환자로 17세 이하 또는 76세 이상의 환자, 임신부 및 수유부, 가입 연령의 여성으로 불임수술을 받지 않았거나 효과적인 피임방법을 사용하고 있지 않은 경우, 경구 부신피질 호르몬제를 투여 받는 환자 중 하루 용량이 prednisolone 5 mg, 또는 그와 동등량 이상을 복용하는 환자, 최근 이환 부위에 수술을 받았거나 관절강내 부신피질 호르몬 주사를 맞아 이에 의한 영향이 예상되는 환자, 연구 3개월 이전에 금제제, D-PA, hydroxychloroquine, sulfasalazine, BUC, MTX, 다른 면역억제제의 사용 약력이 있는 환자, 연구 약물에 과민 반응을 나타냈던 환자, 심한 합병증이나 질병의 기왕력이 있는 환자(심혈관 질환, 간 질환, 신 질환, 혈액 질환, 소화성 궤양, 대장염, 전신성 홍반성 루푸스 등의 다른 결합 조직 질환, 악성 종양, 감염 등), 기타 연구의 평가에 영향을 미칠 수 있는 조건을 가지고 있다고 판단되는 환자는 본 연구에서 제외하였다. 비스테로이드성 진통제를 투여 받던 환자는 계속 투여 받는 것을 허용했다.

연구약물과 투여방법

류마티스 관절염 환자를 대상으로 BUC(종근당(주), Rimatil[®], 100 mg tab.) 단독요법군(A), BUC와 MTX (Pharmachemie BV, Emtbexate[®], 2.5 mg tab.) 병용요법군(B)의 2개의 군으로 분류하여 실시한 전향적 공개 시험으로서 담당의사가 임의적으로 A군에는 BUC 200 mg/day를, B군에는 BUC 200 mg/day+ MTX 7.5-15 mg/week을 4개월(16주)간 경구투여하였다. 이 때 MTX는 7.5 mg/week 또는 10 mg/week에서 시작하여 4주마다 환자의 약에 대한 반응을 평가한 후 임상 수치가 20% 이상 향상되지 않았을 때 2.5 mg/month씩 증량하여 최대 15 mg/week까지 투여할 수 있게 하였다.

복약순응도 확인방법

담당의사가 진찰시 구두로 확인한 후 담당 약사가 약물의 처방일수를 의무 기록을 통해 확인하고 전화로 복약순응도를 확인하였으며, MTX의 pulse 요법에 의해 소화기장애(예. 오심)가 나타난 환자는 1주일에 하루 한번 아침 식후 복용에서 아침, 저녁 식후로 나누어 복용하게 하여 부작용을 조절하고 복약순응도를

높이도록 하였다.

유효성의 평가방법

류마티스 관절염의 질환 활성성을 측정하기 위해 미국 류마티스 학회의 추천¹⁰⁾에 의해 Ritchie 지수(0-78), 통증이 있는 관절 수(0-68), 작은 종창 관절 수(0-48), 큰 종창 관절 수(0-18), 조조 강직 기간, 양손의 악력(0-200 lb), 환자 자신의 통증 평가(Patient's self assessment of pain: PSA), 담당의사의 총체적 질환 평가(Physician's global assessment of disease activity: PGA)를 치료 시작전과 매 4주 방문 시마다 측정하였다. 검사실 검사는 적혈구 침강 속도(ESR), 류마티스 인자 역가(RF)와 c-reactive protein(CRP)을 치료 시작전과 매 8주마다 측정하였으며, 류마티스 인자는 20 IU/ml 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. 그리고 환자의 상태를 알지 못하는 방사선과 의사들이 치료 시작전(0주)에 모든 환자들의 수부 및 족부의 전후면 사진을 대상으로 Steinbrocker's staging¹¹⁾을 이용하여 stage I부터 stage IV까지 구분하였고 모든 환자들을 치료 시작전(0주)에 Steinbrocker의 기능적 등급¹¹⁾을 이용하여 class I부터 class IV까지 구분하였다.

안전성의 평가방법

안전성의 평가는 연구기간 동안 발현한 부작용의 종류, 정도, 경과를 매 4주 방문시마다 담당의사가 질문하여 측정하였다. 혈액검사(적혈구, 백혈구, 혈색소치, 혈소판 수치), 화학검사(albumin, alkaline phosphatase(ALP), total protein, blood urea nitrogen(BUN), aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), serum creatinine), 소변검사(현미경적 검사-백혈구, 적혈구, 상피세포, cast-를 포함하여 색, pH, 탁도, 비중, albumin, 당, 케톤, bile, 혈액, urobilinogen, nitrite, urobilin)와 같은 검사실 소견을 0주, 8주, 16주에 수집하여 임상적으로 유의할 만한 변화가 있는지를 확인하였다.

통계학적 분석방법

두 군의 비교에는 범주화된 자료(Categorized data)의 경우 Mann-Whitney U test(Wilcoxon rank sum test)를 적용하였고, 계량적 자료(Quantitative data)의 경우엔 Student's t-test를 적용하였다. 성별, 탈락자, 비스테로이드성 소염제 복용, prednisolone 복용 빈도는 Chi-Square test와 Fisher's exact test를 적용하여 분석하였다. 각 군의 투여 이전 시점과의 비교에는 범주

화된 자료의 경우 Wilcoxon signed-rank test를 적용하였고, 계량적 자료의 경우엔 Paired t-test를 적용하였다.

모든 통계 분석은 양측 검정법(2-tailed test)으로 하였고, 유의성 기준으로 p-value가 0.05미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 분석에는 Statistical Package for the Social Science (SPSS) software package를 사용하였다.

결 과

환자의 특성

총 49명이 연구에 참여하였고 이 중 40명이 임상연구를 마쳤다. 그 중 18명이 BUC 단독요법군에, 31명이 BUC와 MTX 병용요법군에 포함되었으며 40명의 임상적 특성은 Table 1에 나타내었으며 두 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. BUC 단독요법군에서 5명, BUC와 MTX 병용요법군에서 4명이 탈락하여 총 9명이 연구에서 제외되었고 탈락율에 있어서 각 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.434$). 탈락자를 사유별로 보면 효과에 만족하여 더 이상 내원하지 않는 경우 3예, 담당의의 연구계획 위반 5예, 환자의 보호자가 약만 가져간 경우 1예가 있었다.

유효성의 평가

질환 활성성 인자들의 변화는 Table 2, Fig. 1에 표시하였다. Ritchie 지수, 통증이 있는 관절 수, 작은 종창 관절 수, 큰 종창 관절 수, 양손의 악력, 조조 강직 기간, 적혈구 침강 속도, 환자 자신의 통증 평가, 담당의사의 총체적 질환 평가 모든 항목에서 BUC 단독요법군과 BUC와 MTX 병용요법군 모두 4주후부터 치료 시작시에 비해 통계학적으로 유의성 있는 변화($p < 0.05$)를 보이기 시작하여 16주후에 또한 유의성 있는 변화($p < 0.05$)를 보였다. 그러나 두 군간에는 16주후의 변화를 비교하였을 때 양손의 악력($p < 0.05$)을 제외하고는 유의한 차이가 없었다.

류마티스 인자는 BUC 단독요법군에서 치료 시작시 102.07 ± 153.04 IU/ml에서 치료 종료시 23.91 ± 44.55 IU/ml로 유의한 차이가 없었다($p=0.052$). 한편 BUC와 MTX 병용요법군에서는 치료 시작시 170.24 ± 180.32 IU/ml에서 치료 종료시 69.36 ± 108.92 IU/ml로 유의한 감소를 보였다($p=0.001$). BUC 단독요법군은 16주의 치료 기간 동안 치료전에 비해 유의한 차이를 보이지 않았으나 BUC와 MTX 병용요법군은 치료 8주 후부터 치료전에 비해 유의한 차이를 보이

Table 1. Baseline characteristics of patients with rheumatoid arthritis (mild disease)

Characteristic	BUC (mean ± SD) (n=18)	BUC+MTX (mean ± SD) (n=22)	P-value
Age (yr)			
Mean	44.50 ± 11.16	42.59 ± 11.02	0.591
Range	27~66	24~61	
Sex (F/M)	13/5	20/2	0.211
Stage	1.67 ± 0.59	2.05 ± 0.72	0.091
Class	1.56 ± 0.51	1.55 ± 0.51	0.950
I/II	8/10	10/12	
Duration of disease (yr)	5.34 ± 3.40	8.50 ± 9.37	0.154
≤ 2	3	2	
≤ 7	9	13	
≤ 15	6	4	
> 15	0	3	
NSAID	16	21	0.579
Prednisolone	15	19	0.789
(% of patients)	(77.8%)	(86.4%)	
Prednisolone dose (mg/day)	2.36 ± 1.35	3.30 ± 1.79	0.068
MTX dose (mg/week)		9.89 ± 2.25	
Ritchie Index (score)	8.39 ± 5.16	8.36 ± 4.08	0.774
Painful joint (n)	7.22 ± 4.40	8.27 ± 4.32	0.453
Small swollen joint (n)	2.50 ± 3.03	4.50 ± 4.38	0.109
Large swollen joint (n)	2.39 ± 1.79	3.59 ± 2.82	0.126
Morning stiffness (min.)	147.50 ± 78.03	106.59 ± 91.20	0.141
Grip strength-R (lb)	33.33 ± 14.62	25.86 ± 10.01	0.063
Grip strength-L (lb)	32.22 ± 17.33	23.77 ± 10.24	0.079
ESR (mm/hr)	33.94 ± 13.70	41.95 ± 13.59	0.072
RF (IU/ml)	102.07 ± 153.04	170.24 ± 180.32	0.211
CRP (mg/dl)	0.86 ± 1.11	1.64 ± 1.76	0.99
Hgb (g/dl)	12.07 ± 1.57	11.52 ± 1.63	0.288
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	307.89 ± 90.77	326.64 ± 84.59	0.504

ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor, CRP: C-reactive protein, Hgb: hemoglobin, PLT: platelet.

Table 2. Disease activities in the study patients (mild disease)

Characteristic	BUC (mean ± SD)	BUC+MTX (mean ± SD)	P-value
No. of patients			
baseline	18	22	
4 weeks	14	20	
8 weeks	13	19	
12 weeks	12	19	
16 weeks	12	19	
Prednisolone (mg/day)			
baseline	2.36 ± 1.35	3.30 ± 1.79	0.068
16 weeks	1.15 ± 1.30*	2.63 ± 1.55*	0.008 [†]
MTX (mg/week)			
baseline		9.89 ± 2.25	
16 weeks		12.74 ± 2.22**	

Table 2. continued

Characteristic	BUC (mean ± SD)	BUC+MTX (mean ± SD)	P-value
Ritchie Index (score)			
baseline	8.39 ± 5.16	8.36 ± 4.08	0.774
4 weeks	3.50 ± 2.98**	6.05 ± 3.30**	0.032 [†]
8 weeks	3.00 ± 2.83**	4.63 ± 2.52**	0.034 [†]
12 weeks	2.50 ± 2.84**	3.84 ± 2.12**	0.021 [†]
16 weeks	2.25 ± 2.26**	3.21 ± 1.87**	0.075
Painful joint (n)			
baseline	7.22 ± 4.40	8.27 ± 4.32	0.453
4 weeks	3.36 ± 3.08**	5.90 ± 2.99**	0.022 [†]
8 weeks	3.00 ± 2.86**	4.63 ± 2.56**	0.102
12 weeks	2.67 ± 2.93**	3.95 ± 2.27**	0.183
16 weeks	2.33 ± 2.46**	3.53 ± 2.12**	0.162
Small Swollen joint (n)			
baseline	2.50 ± 3.03	4.50 ± 4.38	0.109
4 weeks	1.14 ± 2.18*	3.05 ± 2.42*	0.025 [†]
8 weeks	1.15 ± 1.86**	1.84 ± 2.14**	0.355
12 weeks	1.08 ± 1.73*	1.58 ± 1.80*	0.455
16 weeks	0.50 ± 1.17*	1.26 ± 1.79**	0.162
Large Swollen joint (n)			
baseline	2.39 ± 1.79	3.59 ± 2.82	0.126
4 weeks	0.93 ± 1.07*	2.30 ± 3.01**	0.113
8 weeks	1.31 ± 1.44	1.74 ± 2.21**	0.543
12 weeks	1.25 ± 2.01	1.47 ± 2.25**	0.781
16 weeks	0.58 ± 0.90**	1.47 ± 2.32**	0.216
Grip Strength-R (lb)			
baseline	33.33 ± 14.62	25.86 ± 10.01	0.063
4 weeks	45.71 ± 17.25**	31.70 ± 9.69**	0.005
8 weeks	48.00 ± 15.95**	35.42 ± 10.75**	0.012 [†]
12 weeks	48.50 ± 16.07**	36.63 ± 11.88**	0.025 [†]
16 weeks	50.50 ± 13.21**	37.26 ± 12.74**	0.009 [†]
Grip Strength-L (lb)			
baseline	32.22 ± 17.33	23.77 ± 10.24	0.079
4 weeks	44.57 ± 18.40**	29.10 ± 11.12**	0.004 [†]
8 weeks	47.69 ± 21.69**	33.26 ± 11.21**	0.042 [†]
12 weeks	52.67 ± 20.55**	34.84 ± 11.02**	0.004 [†]
16 weeks	53.00 ± 18.38**	34.58 ± 11.62**	0.002 [†]
Morning Stiffness (min)			
baseline	147.50 ± 78.03	106.59 ± 91.20	0.141
4 weeks	59.29 ± 69.00**	67.50 ± 74.38**	0.746
8 weeks	37.69 ± 34.44**	46.58 ± 59.28**	0.597
12 weeks	24.42 ± 32.69**	32.00 ± 53.53**	0.663
16 weeks	34.17 ± 52.48**	35.89 ± 69.47**	0.942
ESR (mm/hr)			
baseline	33.94 ± 13.70	41.95 ± 13.59	0.072
8 weeks	27.54 ± 14.31**	35.42 ± 13.32*	0.121

Table 2. continued

Characteristic	BUC (mean \pm SD)	BUC+MTX (mean \pm SD)	P-value
RF (IU/ml)			
baseline	102.07 \pm 153.04	170.24 \pm 180.32	0.211
8 weeks	37.10 \pm 56.04	96.79 \pm 125.34**	0.119
16 weeks	23.91 \pm 44.55	69.36 \pm 108.92**	0.200
CRP (mg/dl)			
baseline	0.86 \pm 1.11	1.64 \pm 1.76	0.099
8 weeks	0.49 \pm 0.56	1.23 \pm 1.40**	0.049 [†]
16 weeks	0.57 \pm 0.65	1.06 \pm 1.20*	0.217
PSA (score)			
baseline	4 \pm 0	4 \pm 0	
4 weeks	2.71 \pm 1.07**	3.00 \pm 0.56**	0.278
8 weeks	2.46 \pm 0.88**	2.42 \pm 0.61**	0.817
12 weeks	2.17 \pm 0.94**	2.05 \pm 0.71**	0.810
16 weeks	1.92 \pm 0.90**	1.74 \pm 0.73**	0.600
PGA (score)			
baseline	4 \pm 0	4 \pm 0	
4 weeks	2.50 \pm 1.22**	2.85 \pm 0.59**	0.295
8 weeks	2.15 \pm 0.99**	2.26 \pm 0.56**	0.661
12 weeks	1.83 \pm 1.03**	1.89 \pm 0.66**	0.555
16 weeks	1.67 \pm 0.99**	1.68 \pm 0.75**	0.637

ESR: erythrocyte sedimentation rate, RF: rheumatoid factor, CRP: C-reactive protein

PSA: patient's self assessment of pain, PGA: physician's global assessment of disease activity

[†]: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$)

*: Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$)

** : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.01$)

기 시작했다(모두 $p=0.001$). 그러나 치료 시간 경과에 따른 류마티스 인자의 감소에도 불구하고 류마티스

인자의 감소정도는 두군사이에 어느 시기에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2, Fig. 1).

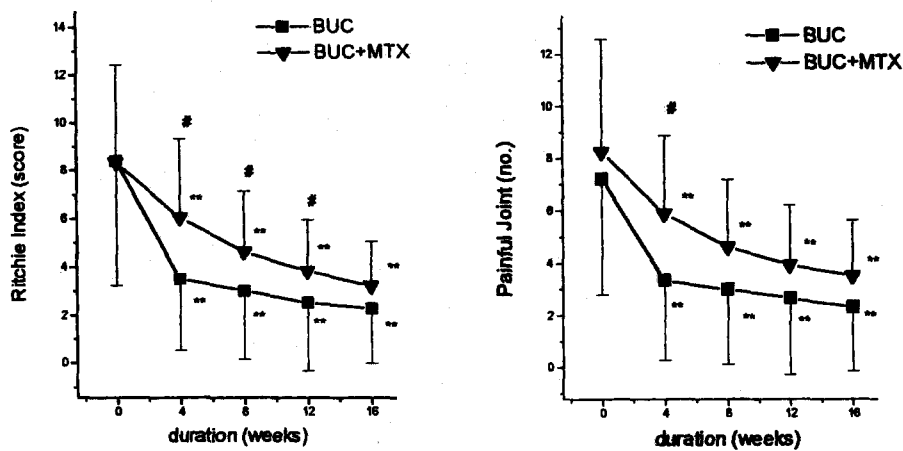


Fig. 1. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (Ritchie index, painful joint).

: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).

* : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$).

** : Statistically significant difference between two groups ($p < 0.01$).

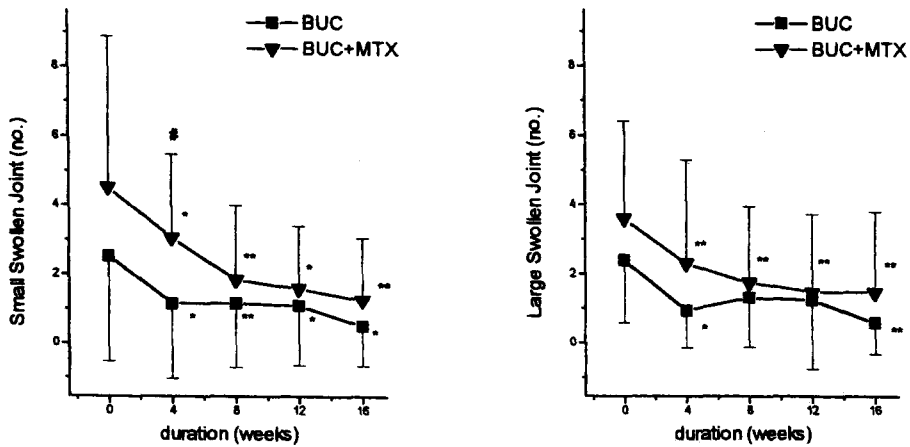


Fig. 2. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (small swollen joint, large swollen joint).

: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).

* : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$).

** : Statistically significant difference between two groups ($p < 0.01$).

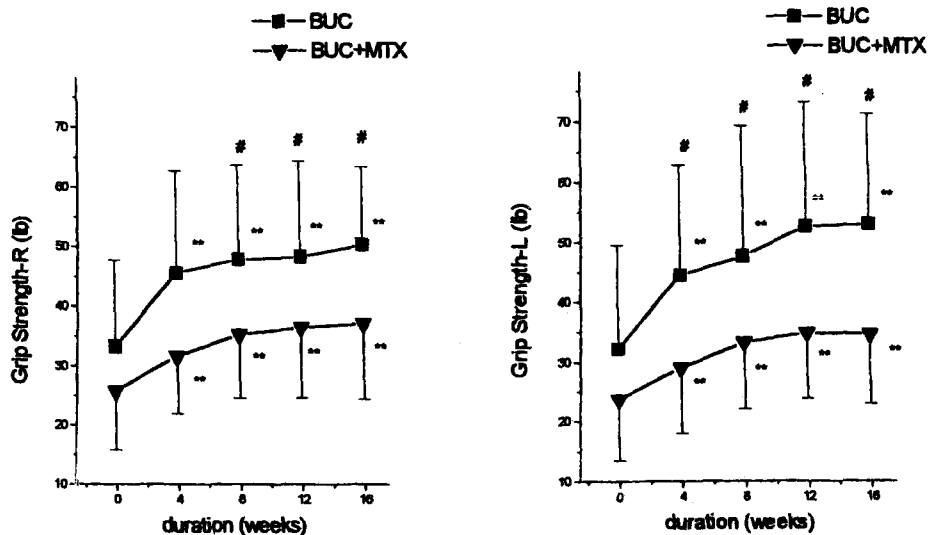


Fig. 3. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (grip strength-R, grip strength-L).

: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).

* : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$).

** : Statistically significant difference between two groups ($p < 0.01$).

CRP는 BUC 단독요법군에서 치료 시작시 0.86 ± 1.11 mg/dl에서 치료 종료시 0.57 ± 0.65 mg/dl로 유의한 차이가 없었다($p=0.065$). 한편 BUC와 MTX 병용요법군에서는 치료 시작시 1.64 ± 1.76 mg/dl에서 치료 종료시 1.06 ± 1.20 mg/dl로 유의한 감소를 보였다($p=0.016$). BUC 단독요법군은 16주의 치료 기간 동안 치료전에 비해 유의한 차이를 보이지 않았으나 BUC

와 MTX 병용요법군은 치료 8주 후부터 치료전에 비해 유의한 차이를 보이기 시작했다($p=0.009, 0.016$). 그러나 두 군 사이에 치료 전후의 CRP의 감소 정도는 8주 후에 통계적으로 유의한 차이를 보였으나($p=0.049$) 16주 후에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2, Fig. 1).

사용한 prednisolone 용량은 두 군 모두에서 치료

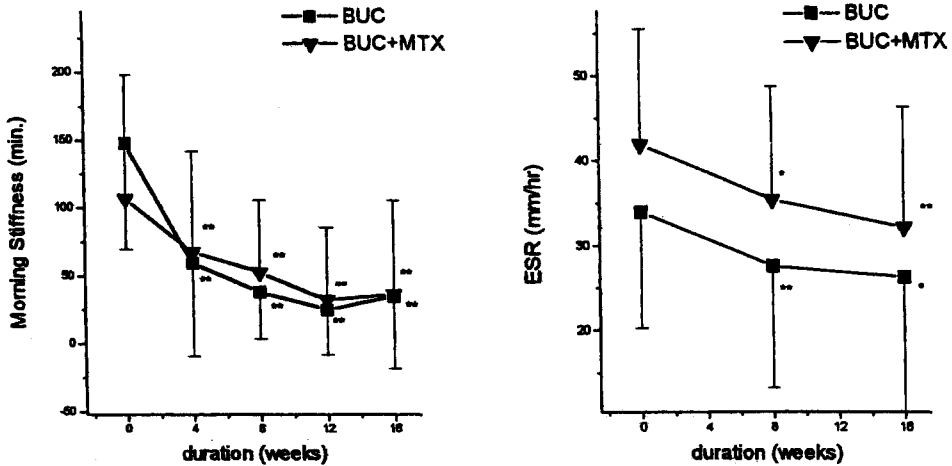


Fig. 4. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (morning stiffness, ESR).

: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).
 * : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$).
 ** : Statistically significant difference between two groups ($p < 0.01$).

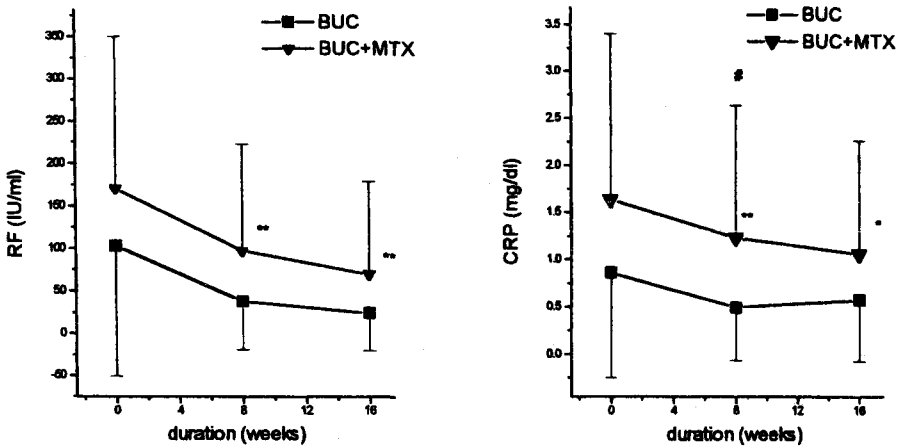


Fig. 5. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (RF, CRP).

: Statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).
 * : Statistically significant difference from the baseline ($p < 0.05$).
 ** : Statistically significant difference between two groups ($p < 0.01$).

시작시에 비해 감소하였으나 치료 종료시 병용요법군이 상대적으로 단독요법군에 비해 많은 양을 투여 받았다($p < 0.05$).

안전성(safety)의 평가(Table 3)

안전성은 검사실 소견 및 부작용의 발현으로 평가했다. 각 군별 일반혈액검사와 일반화학 검사의 이상소견은 Table 3과 같다. 환자의 대부분(61.96%)에서 헤모글로빈이 낮은 빈혈 소견을 보였으며 특히 MTX 병용

요법군에 BUC 단독요법군보다 헤모글로빈이 낮은 환자가 많았다. 그리고 연구기간 동안 AST, ALT가 정상보다 상승하거나 혈청 creatinine 수치의 이상을 나타낸 예는 1예도 없었다. 그러나 BUN과 alkaline phosphatase의 이상 수치를 보인 예는 각각 5예(12.20%), 4예(9.76%)가 있었다. 전체 이상소견 발생빈도 중 각군의 차지 비율은 BUC 단독요법군에서 29.27%, BUC와 MTX 병용요법군에서 70.73%였으며, 이상소견은 BUC 단독요법군 환자 중 38.89%, BUC와 MTX 병용

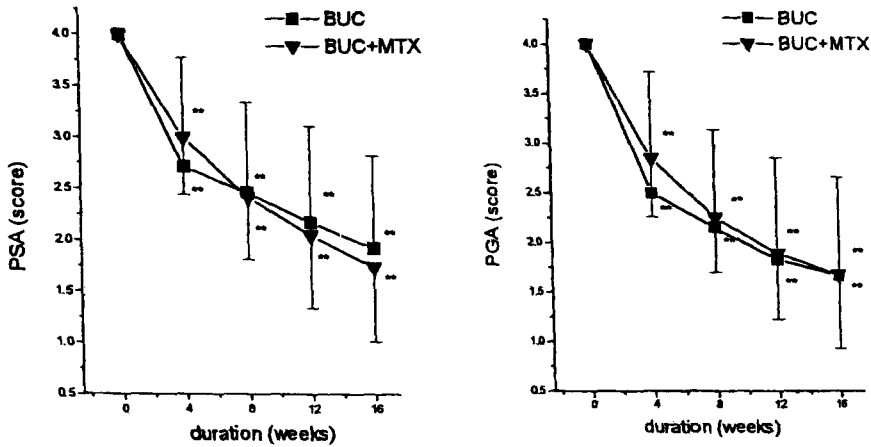


Fig. 6. Disease activity vs duration of treatment: mild disease (PSA, PGA).

#: Statistically significant difference between two groups (p<0.05). *: Statistically significant difference from the baseline (p<0.05). **: Statistically significant difference between two groups (p<0.01).

Table 3. Abnormal laboratory findings and side effects

	BUC	BUC+MTX
Hemoglobin	7 ↓	20 ↓
Platelet	1 ↑	
ALP	1 ↑	3 ↑
BUN	3 ↑	2 ↑
Total protein		2 ↓
Albumin		2 ↓
Amorphous phosphate		1
Albumin	1	1
Blood		3
Ketone	1	2
Nitrite		1
Bacteria		2
Taste bud change	1	
Salty taste	1	
Itching	1	1
Eye fatigue		1
Dry eye		1
Cramping pain of lower leg		1
Cough (including URI)		1
Nausea	1	6
Indigestion	1	1
Stomachache		3
Headache		1
Dizziness		1
Total (%)	19 (22.73)	56 (77.27)

↑: above normal range, ↓: below normal range, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, URI: upper respiratory infection.

요법군 환자 중 64.52%에서 발생하였다.

한편, 소변검사 소견상 BUC 단독요법군에서 단백뇨, 케톤뇨의 소견이 각각 1예만 관찰된 반면에, MTX 병용요법군에서는 여러 소견이 발견되었다(Table 3). 전체 이상소견 발생빈도 중 각 군의 차지 비율은 BUC 단독요법군에서 16.67%, BUC와 MTX 병용요법군에서 83.33%였으며, 이상소견은 BUC 단독요법군 환자 중 11.11%, BUC와 MTX 병용요법군 환자 중 16.13%에서 발생하였다.

연구기간 동안 나타난 부작용으로는 소화기 부작용이 12건으로 전체의 54.55%를 차지하며, 입맛의 변화(짠맛), 혀 바늘 돋음(taste bud change)은 BUC 단독요법군에서만 나타났다. 그리고 대부분의 부작용은 MTX 복용에 의해 나타났으며 전체 부작용 발생빈도 중 각 군의 차지 비율은 BUC 단독요법군에서 22.73%, BUC와 MTX 병용요법군에서 77.27%였으며, 부작용은 BUC 단독요법군 환자 중 16.67%, BUC와 MTX 병용요법군 환자 중 38.71%에서 발생하였다(Table 3).

고 찰

본 연구는 BUC 단독요법과 BUC와 MTX 병용요법을 비교한 전향적 공개시험이었다. 지금까지 발표된 시험결과를 살펴보면 BUC 단독요법의 효과를 본 시험은 있으나 BUC와 MTX 병용요법의 효과를 연구한 시험은 없었다.

Sagawa 등¹²⁾은 8.0±5.3 년의 이환기간을 갖는 RA 환자를 대상(class I-III)으로 DMARD 투여 경험이 전혀 없는 환자와 BUC 이외의 다른 DMARD의 투여

경험이 있는 환자로 구분하여 BUC(100-300 mg/day)를 24주간 투여하여 비교한 결과 Lansbury 활동 지수, 활성화된 CD4+, CD8+ 세포수가 8주부터 DMARD 투여 경험이 없었던 환자군에서 훨씬 감소되었음을 보고하였다. 본 연구에서는 BUC 단독요법군에서 좀더 빨리 4주 이후부터 Ritchie 지수, 양손의 악력, 조조 강직기간에서 유의한 효과가 나타났으나 이환기간은 5.34 ± 3.4 년으로 다소 짧은 편이었다.

Goto 등¹³⁾은 3년 이하의 이환기간을 갖는 기능 등급 class I-II의 류마티스 인자 양성(seropositive)의 류마티스 관절염 환자에서 BUC(200 mg/day)의 장기간(12개월)에 걸친 치료효과를 연구한 결과 악력에서 4개월 이후에 유의한 효과가 있었으나 관절 지수는 유의한 차이가 없었다. 적혈구 침강 속도와 면역 글로불린 G는 12개월 동안 유의한 차이가 있게 계속 향상되었으나 헤모글로빈과 면역 글로불린 M은 4개월째에만 일시적인 향상을 보였다. 본 연구에서는 16주에 악력, 관절 지수, 적혈구 침강 속도는 유의한 차이가 있게 향상되었으나 류마티스 인자와 CRP는 치료전에 비해 16주 후에도 유의한 차이가 없었다. 이러한 차이는 본 연구에서 류마티스 인자 양성 환자로 제한을 하지 않았다는 점과 16주의 짧은 연구기간 때문으로 생각된다.

Kim 등¹⁴⁾은 류마티스 관절염 한국인 환자에게 BUC(300 mg/day)를 16주 동안 투여하여 평가한 결과 Ritchie 지수, 통증이 있는 관절 수, 종창 관절 수, 조조 강직 기간, 걷는 시간, 적혈구 침강 속도는 8주 이후 유의한 차이가 있게 향상되었고 류마티스 인자, CRP도 향상되었다. 본 연구에서는 BUC 200 mg/day를 투여했는데도 4주 이후부터 Ritchie 지수, 통증이 있는 관절 수, 종창 관절 수, 조조 강직 기간, 걷는 시간, 적혈구 침강 속도는 유의한 차이가 있게 효과가 나타났다. 환자들이 본 연구와 비슷한 이환기간을 갖고 있지만 Kim 등의 연구에는 class I 환자가 8명, class III 환자가 22명으로서 더 진행된 질환의 환자들이기 때문에 약물에 반응하는 속도 차이가 발생한 것으로 사료된다.

Sagawa 등, Goto 등, Kim 등의 연구와 본 연구결과를 통해 BUC 200 mg/day의 용량에서는 심한 부작용의 발현은 드물고 질환이 덜 진행된 환자일수록 BUC의 효과가 더 빨리 나타나는 것을 알 수 있다.

지금까지 발표된 BUC 연구를 살펴보면 BUC의 장기 복용시 부작용은 30-45%의 환자에서 나타나며 주로 피부발진,¹⁵⁾ 소양증,¹⁵⁾ 신장독성,¹⁶⁻²⁰⁾ 무과립구증,²¹⁾ 폐손상²²⁻²⁵⁾ 등이 문제되는 것으로 알려졌다. 부작용 중 발진과 소양증이 가장 빈번히 일어났으나 대체로

심하지 않았으며 일반적으로 BUC의 계속된 투여에도 불구하고 증상이 호전되었다. 최근에는 BUC가 황색 손톱을 유도²⁶⁾하는 것이 발표되기도 하였으나 류마티스 관절염 치료에 효과적이고 부작용이 비교적 적은 약물로 보고되고 있다.²⁷⁻²⁹⁾

본 연구에서 검사실 소견 중 일반혈액 검사와 일반 화학 검사의 이상 소견은 BUC 단독요법군의 38.89%, BUC와 MTX 병용요법군의 64.52%에서 관찰되었고 소변검사의 이상소견은 BUC 단독요법군의 11.11%, BUC와 MTX 병용요법군의 16.13%에서 관찰되었다. 그리고 부작용의 발현은 BUC 단독요법군의 16.67%, BUC와 MTX 병용요법군의 38.71%에서 관찰되었고 MTX에 의한 소화기 부작용이 전체의 54.55%를 차지하였다. 그러나 연구를 중단할 정도로 심각한 부작용은 발생하지 않았다.

DMARD가 류마티스 관절염 치료에 빈번하게 사용되고 있고 지금까지 DMARD의 단독요법 혹은 병용요법에 대한 많은 연구가 있었다. 그러나 아직까지 DMARD의 투여시기와 병용요법의 효과에 대해 명확히 밝혀지지 않았고 최적의 치료법이 없는 실정이다. 그러므로 본 연구에서는 임상에서 흔히 사용되는 DMARD인 MTX와 가장 최근에 개발된 DMARD인 BUC의 병용요법을 BUC 단독요법과 비교하여 연구한 결과 RF와 CRP를 제외하고는 두 군에서 모두 치료 시작전에 비해 치료 종료시 유의한 차이를 보였다. 경증 상태의 환자에서 BUC와 MTX 병용요법은 초기에 작은 종창 관절 수와 CRP에 빠른 효과를 보였으며, BUC 단독요법군은 Ritchie 지수, 통증이 있는 관절 수, 악력에서 BUC와 MTX 병용요법에 비해 유의한 차이가 있게 향상되었다. 그러나 치료 종료시 단독요법과 병용요법을 비교했을 때 양손의 악력에서만 단독요법이 병용요법에 비해 유의한 차이있게 향상되었다. 그 외의 부분에서는 16주의 전 연구기간동안 두 군이 만족할 만한 치료효과를 나타냈으며 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 부작용의 발현은 BUC 단독요법군이 BUC와 MTX 병용요법군보다 현저하게 낮았다. 그러므로 BUC 단독요법과 BUC와 MTX 병용요법은 경증 환자에 사용할 때 그 효과가 비슷하나 부작용면에서는 BUC 단독요법이 그 발현이 낮은 것으로 나타났다.

결론

현재 류마티스 관절염 치료에서 DMARD를 조기에

투여하고 병용요법을 빈번하게 사용하고 있지만 본 연구 결과를 통해 약물의 치료효과와 안전성을 고려할 때, 경증 환자에게는 BUC와 MTX 병용요법 보다는 BUC의 단독요법이 사용 가능할 것으로 평가되었다. 그러나 본 연구는 16주의 짧은 연구 기간과 작은 연구 규모의 한계를 갖고 있으므로 앞으로 더 큰 규모의 장기간의 연구가 이루어져야 할 것이고, BUC의 효과가 경증 환자에서 MTX와의 병용요법과 동등한 것으로 입증되었으므로 류마티스 관절염 경증부터 중증까지의 환자를 대상으로도 BUC 단독요법과 BUC와 MTX 병용요법의 비교연구가 이루어져야겠다.

참고문헌

- Harris E.D. The rationale for combination therapy of Rheumatoid Arthritis based on pathophysiology. *J Rheumatol.* 1996;(suppl 44) 23: 2-4.
- Da Silva JA. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 6-16.
- Wilke WS, Sweeney TJ, Calabrese LH. Models of combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Early, aggressive therapy for Rheumatoid Arthritis: concerns, description, and estimate of outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23(2 suppl): 26-41.
- Jaffe IA. Combination therapy of rheumatoid arthritis. Rational and overview. *J Rheumatol.* 1990; 17,25: 24-27.
- Taggart AJ, Hill J, Astbury C, Dixon JS, Bird HA, Wright V. Sulphasalazine alone or in combination with D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1987; 26: 32-36.
- Scott DL, Dawes PT, Tunn E, Fowler PD, Shadforth MF, Fisher J, Clarke S, Collins M, Jones P, Popert AJ. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Brit J Rheumatol.* 1989; 28: 128-133.
- Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 267-276.
- Gibson T, Emery P, Armstrong RD, Crisp AJ, Panayi GS. Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis-a comparative study. *Br J Rheumatol.* 1987; 26: 279-284.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShare DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-324.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun; 36(6): 729-740.
- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1949; 140: 659-662.
- Sagawa A, Watanabe I, Katsumata K, Nakabayashi T, Baba Y, Amasaki Y, Yoshikawa M, Mukai M, Yasuda I, Nakagawa S. Effect of bucillamine, a novel anti-rheumatic drug, on rheumatoid arthritis: classification of patients with prior therapy. *Int J Immunotherapy.* 1992; 8(2): 57-65.
- Goto M, Tamada T, Nishioka K. The long-term effects of bucillamine in the treatment of early stage rheumatoid arthritis. *Int J Immunother.* 1992; 8(3): 147-151.
- Kim SY, Lee IH, Bae SC, Yoo DH. Preliminary trial of the efficacy of bucillamine in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Drug Invest.* 1995; 9(5): 284-290.
- Shiokawa Y, Abe C, Warabi H. Clinical evaluation of Sa96 on rheumatoid arthritis: Early phase II clinical study. *Jpn J Inflamm.* 1985; 5: 333-343.
- Yamauchi H, Morikawa K, Kuwano M, Hikida M, Fujimura K, Horiuchi M, Uemura O, Iso T. Pharmacological studies of N-(2-mercapto-2-methyl propionyl)-L-cysteine (SA96). VI. Effects on vitamin B6, metals and collagen in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1985 Jul; 86(1): 25-33.
- Kawano M, Nomura H, Iwainaka Y, Nakashima A, Koni I, Tofuku Y, Takeda R. Bucillamine-associated membranous nephropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1990 Jul; 32(7): 817-821.
- Isozaki T, Kimura M, Ikegaya N, Arai T, Fujigaki Y, Hishida A, Kaneko E. Bucillamine (a new therapeutic agent for rheumatoid arthritis) induced nephrotic syndrome: a report of two cases and review of the literature. *Clin Investig.* 1992 Nov; 70(11): 1036-1042.
- Yoshida A, Morozumi K, Sukanuma T, Sugito K, Ikeda M, Oikawa T, Fujinami T, Takeda A, Koyama K. Clinicopathological findings of bucillamine-induced nephrotic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Nephrol.* 1991; 11(4): 284-288.
- Baba N, nomura T, Sakemi T, Uchida M, Watanabe T. Membranous glomerulonephritis probably related to bucillamine therapy in two patients with

- rheumatoid arthritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1991 Jun; 33(6): 629-634.
21. Negishi M, Yamazaki J, Hosaka M, Iwabuchi H, Matsuda A, Kanemitsu H, Hiramatsu K, Kaga S, Hashimoto M, Kasama T. A case of rheumatoid arthritis associated with agranulocytosis during bucillamine treatment. *Ryumachi*. 1994 Jun; 34(3): 651-655.
 22. Hara A, Sakamoto O, Matsumoto M, Sakata T, Kohroggi H, Sugimoto M, Ando M, Araki S, Iwakiri T. A case of bucillamine-induced interstitial pneumonia. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992 Sep; 30(9): 1743-1748.
 23. Tanaka H, Nakahara K, Goto K. A case of bucillamine-induced pneumonitis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992 Apr; 30(4): 695-701.
 24. Negishi M, Kaga S, Kasama T, Hashimoto M, Fukushima T, Yamagata N, Tabata M, Kobayashi K, Ide h, Takahashi T. Lung injury associated with bucillamine therapy. *Ryumachi*. 1992 Apr; 32(2): 135-139.
 25. Inokuma S, Ikoma T, Inoue S, Ueda A, Urano Y, Satou T, Sayama T, Shimizu H, Hayakawa M, Negishi M. Bucillamine induced lung injury in rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1996 Feb; 36(1): 34-42.
 26. Ishizaki C, Sueki H, Kohsokabe S, Nishida H. Yellow nail induced by bucillamine. *Int J Dermatol*. 1995 Jul; 34(7): 493-494.
 27. Takasugi T. Evaluation of bucillamine in the active adult rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1988; 1: 144-151.
 28. 김현아, 송영욱. 류마티스 관절염 환자에서 d-penicillamine과 bucillamine 효과에 관한 비교 연구. 대한류마티스학회지. 1995; 2: 164-173.
 29. 배상철, 이인홍, 유대현, 김성윤. 류마티스 관절염 환자에서 N-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-cysteine(SA96)의 임상시험. 대한내과학회지. 1993; 44: 416-424.