Pharmacotherapeutics

pISSN 1975-8456 **eISSN** 2093-5951

J Korean Med Assoc 2026 September; 69(9):729

https://doi.org/10.5124/jkma.26.0051

류마티스관절염의 약물치료

남보라

한양대학교류마티스병원 류마티스내과

Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: a narrative review

Bora Nam, MD, PhD

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Purpose: This review summarizes the mechanisms of action, safety profiles, and monitoring strategies of the major pharmacological agents currently used to treat rheumatoid arthritis (RA) in Korea.

Current concepts: RA is a chronic systemic autoimmune disease characterized by persistent synovial inflammation that can lead to progressive joint destruction, functional impairment, and reduced quality of life. The primary treatment goal is remission or low disease activity, and regular disease activity assessment within a treat-to-target strategy has become an international standard. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are the cornerstone of RA pharmacotherapy and are classified as conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), biologic DMARDs, or targeted synthetic DMARDs. Methotrexate-based csDMARD therapy remains the usual starting point, whereas the introduction of multiple biologic agents and Janus kinase inhibitors has expanded treatment options. In addition, the broad availability of biosimilars for major biologic agents has improved treatment accessibility.

Discussion and conclusion: Drug selection should account for patient characteristics and comorbidities. The identification of biomarkers that predict response to specific DMARDs, together with long-term pharmacoepidemiological data in Korean patients, will be important for advancing precision medicine in RA.

Keywords: **Antirheumatic agents; Biological therapy; Drug therapy; Janus kinase inhibitors; Rheumatoid arthritis**

서론

배경

류마티스관절염(rheumatoid arthritis)은 활막의 지속적인 염증을 특징으로 하는 만성 전신성 자가면역질환이다. 주로 손가락·손목·발가락 등 소관절을 침범하고, 무릎·어깨 등 대관절도 동시 또는 이후에 이환 될 수 있다. 활막 염증이 지속되면, 관절의 만성적인 통증뿐 아니라 연골·골 파괴와 관절 변형, 기능 장애로 진행하며, 폐, 심혈관계 등 주요 장기의 전신 합병증이 동반되기도 한다[1]. 국내 유병률은 약 0.3–0.5%이며, 여성에서 남성보다 3–3.5배 높은 발생률을 보이고, 50–60대 연령층에서 가장 호발한다[2].

류마티스관절염의 치료 목표는 염증을 조기에 억제하여 관절 손상의 진행을 차단하고, 신체 기능과 삶의 질을 보존하는 데 있다. 이를 위해 질병 활성도를 정기적으로 평가하고, 미리 설정한

Received: May 4, 2026 **Accepted:** June 6, 2026

Corresponding author: Bora Nam
E-mail: rmbora@hanyang.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

목표(관해 또는 낮은 질병 활성도)에 도달할 때까지 치료를 단계적으로 조정해 나가는 치료 목표 도달 전략(treat-to-target)이 국제 표준으로 정립되어 있다[3,4].

현재 류마티스관절염 치료에 사용되는 항류마티스제제(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)는 크게 세 범주로 분류된다(Table 1). 첫째, 화학적 합성 화합물인 고전적 합성 항류마티스제제(conventional synthetic DMARDs, csDMARDs), 둘째, 유전자 재조합 기술로 제조된 생물학적 항류마티스제제(biologic DMARDs, bDMARDs), 셋째, 세포 내 특정 신호 전달 경로를 선택적으로 차단하는 표적 합성 항류마티스제제(targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)이다. 2012년 이후 야누스 키나아제(Janus kinase, JAK) 억제제를 중심으로 한 tsDMARD가 새로운 약제 분류로 확립되었고, 최근 주요 bDMARD에 대한 바이오시밀러(biosimilar)의 급속한 확산으로 치료 선택의 폭이 크게 넓어졌다[5].

이처럼 치료 옵션이 다양해진 만큼 각 약제의 특성을 정확히 이해하는 것이 그 어느 때보다 중요하다.

목적

이 논문에서는 표준 류마티스학 교과서와 최신진료지침에 기반하여, 류마티스관절염 치료에 사용되는 주요 약제를 작용 기전, 임상 적용, 부작용 측면에서 정리하고, 이를 통해 환자 개별 특성에 맞춘 최적의 치료 전략 수립에 도움이 되고자 한다[3,4,6-8].

고전적 합성 항류마티스제제

csDMARD는 류마티스관절염 약물치료의 출발점으로, 즉각적인 증상 완화보다는 질병 자체의 진행을 억제하는 것을 목적으로 한다. 비교적 낮은 비용과 오랜 사용 경험을 바탕으로 한 풍부한 안전성 자료가 장점이나 작용 발현까지 수주에서 수개월이 소요된다. 주요 약제로는 메토트렉세이트(methotrexate, MTX), 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 설파살라진(sulfasalazine), 레플루노마이드(leflunomide)가 있으며, 칼시뉴린(calcineurin) 억제제인 타크롤리무스(tacrolimus)도 국내에서 사용된다. 아자티오프린(azathioprine), 사이클로스포린(cyclosporine), 부실라민(bucillamine) 등도 사용되나 그 빈도는 상대적으로 적다. 이들 약제는 단독 또는 병합요법으로 사용 가능하며, 주요 약제의 용량, 부작용, 모니터링 항목을 Table 2에 정리하였다.

메토트렉세이트

MTX는 1988년 류마티스관절염 치료제로 승인된 이래 현재까지 csDMARD의 중심 약제(anchor drug)로 가장 널리 사용된다. 폴레이트(folate) 대사 길항제로서 디히드로폴레이트 환원효소(dihydrofolate reductase)를 억제하여 퓨린(purine) 및 피리미딘(pyrimidine)의 *de novo* 합성을 차단한다. 동시에 퓨린 대사 경로에서 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR)의 축적을 유도하여 세포 외 아데노신(adenosine) 분비를 증가시키고, 아데노신은 염증 세포의 A2A 수용체에 결합하여 활성화 T세포의 증식을 억제하고 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)-α, 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6) 등 염증성 사이토카인(cytokine)의 생성을 감소시킨다. 이러한 복합적 기전을 통해 MTX는 항염증 및 면역조절 효과를 나타낸다[9].

투여 경로는 경구 또는 피하 주사이며, 주 1회 7.5-15 mg으로 시작하여 치료 반응과 내약성에 따라 최대 25 mg까지 증량할 수 있으나, 국내 임상에서는 15-20 mg/주 범위에서 유지하는 경우가 많다. 경구 흡수율이 낮거나 위장관 부작용이 문제가 되는 경우에는 피하 주사로 전환함으로써 생체이용률을 높이고 부작용을 줄일 수 있다.

주요 부작용으로는 구강궤양, 오심, 간독성, 골수억제, 간질성 폐렴이 있다. 이들 부작용의 대부분은 엽산(folic acid) 결핍과 관련되므로, 엽산 매일 1 mg 혹은 매주 5 mg을 병용 처방하면, 치료 효과에는 영향을 주지 않고 오심, 구내염, 탈모 등의 부작용을 유의하게 줄일 수 있다. 투여 전 흉부 X선, 혈액검사, 간기능검사를 시행하고, 투여 초기(특히 첫 3개월)에는 2-4주 간격으로, 이

Table 1. Drug categories for rheumatoid arthritis treatment

Drug category	Drugs
Conventional synthetic DMARDs	Methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide
Biologic DMARDs	
TNF inhibitors	Adalimumab, certolizumab pegol[a], etanercept, golimumab, infliximab
Non-TNF biologics	Abatacept, rituximab, tocilizumab
Targeted synthetic DMARDs	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib

The table was made by the author.
DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; TNF, tumor necrosis factor.
[a]Certolizumab pegol has been approved in Korea but is not currently used in clinical practice.

Table 2. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis

Drug	Dosage	Common side effects	Serious toxicities	Monitoring
Methotrexate	7.5–15 mg/wk to start, titrate to 15–25 mg/wk (oral or SC)	Nausea, diarrhea, stomatitis/mouth ulcers, alopecia, fatigue	Hepatotoxicity, myelosuppression, interstitial pneumonitis	Baseline: CBC, LFT, Cr, HBV/HCV serology, chest X-ray; < 3 mo: CBC, Cr, LFT q2–4 wk; 3–6 mo: CBC, Cr, LFT q8–12 wk; > 6 mo: CBC, Cr, LFT q12 wk
	Folic acid 1 mg/d or 5 mg weekly to reduce toxicity			Avoid in pregnancy; stop 1–3 mo before conception
Leflunomide	10–20 mg/day orally	Diarrhea, alopecia, rash, nausea	Hepatotoxicity, myelosuppression, infection	Baseline: CBC, LFT, Cr, HBV/HCV serology, chest X-ray; < 3 mo: CBC, Cr, LFT q2–4 wk; 3–6 mo: CBC, Cr, LFT q8–12 wk; > 6 mo: CBC, Cr, LFT q12 wk
				Avoid in pregnancy; cholestyramine washout or stop ≥ 3.5 mo (5 half-lives) before conception
Hydroxychloroquine	≤ 5 mg/kg/day for actual body weight; keep under 400 mg/day for severely obese patients	Nausea, diarrhea, headache, rash	Irreversible retinopathy (dose/duration-dependent), cardiotoxicity (rare)	Baseline ophthalmic exam (OCT+FAF); soon after initiation
				Annual OCT+FAF; defer first 5 y if no risk factors
Sulfasalazine	Initial: 500 mg orally once or twice daily; maintenance: 1,000–1,500 mg twice daily	Nausea, diarrhea, headache	Granulocytopenia, hemolytic anemia (with G6PD deficiency), hepatotoxicity (rare)	Baseline: CBC, LFT, Cr; < 3 mo: CBC, LFT, Cr q2–4 wk; 3–6 mo: CBC, LFT, Cr q8–12 wk; > 6 mo: CBC, LFT, Cr q12 wk

This table was made by the author based on the cited references.
SC, subcutaneous; CBC, complete blood count; LFT, liver function test; Cr, creatinine; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; q, every; OCT, optical coherence tomography; FAF, fundus autofluorescence; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

후에는 8-12주 또는 12주 간격으로 혈액검사를 모니터링한다. 신기능 저하 시 배설이 지연되어 독성이 증가할 수 있어 주의가 필요하다. 임신에 절대적 금기이며, 임신 시도 1-3개월 전 중단이 권고된다[8].

하이드록시클로로퀸

하이드록시클로로퀸은 항말라리아제로서 약염기성 특성을 이용해 세포 내 엔도솜-리소좀(endosome-lysosome) 구획의 pH를 높여 항원 처리 및 Major Histocompatibility Complex class II 제시를 방해하고, 내인성 Toll-like receptor (TLR7/9) 신호 전달을 차단하며, 자가포식(autophagy)을 억제한다. 이들 기전의 복합 작용으로 IL-1, IL-6, TNF 등 염증성 사이토카인의 생성을 억제하여 항염증 및 면역조절 효과를 나타낸다. 경증-중등도 류마티스관절염에서 단독 또는 병합요법으로 사용하며, 체중 기준 5 mg/kg/일을 초과하지 않는 범위에서 하루 200-400 mg을 복용한다.

하이드록시클로로퀸의 가장 심각한 부작용은 망막독성으로, 고용량(>5 mg/kg/일), 5년 이상 장기 복용, 만성 신질환, 고령에서의 투여 개시, 타목시펜(tamoxifen) 병용이 위험인자이다. 망막병증은 진행하면 비가역적인 시력 손실로 이어질 수 있으므로, 투여 개시 직후 가능한 조기에 기저 안과 검진(안저, 빛간섭단층촬영[optical coherence tomography, OCT], 안저자가형광[fundus autofluorescence, FAF])을 시행하여 기존 망막 질환을 배제하고 향후 비교 기준을 확보한다. 이후 매년 OCT와 FAF를 통한 정기 선별 검사가 권고되며, 유의한 위험인자가 없는 경우 정기 선별은 첫 5년간 유예할 수 있다. 동아시아인은 유럽인의 전형적인 부황반(parafoveal) 패턴과 달리 황반주변(pericentral) 손상을 보이는 경우가 많으므로, 표준 OCT 외에 광역(wide-pattern) FAF를 통한 광범위 영역 평가가 필요하다[10]. 그 외 피부발진, 광과민성, 두통 등이 발생할 수 있으나 대개 경미하다.

설파살라진

설파살라진은 5-아미노살리실산(aminosalicylic acid)과 설파피리딘의 합성물로, MTX와 마찬가지로 퓨린 대사 경로의 AICAR transformylase를 억제하여 세포 외 아데노신 축적을 유도하고, IκB 키나아제 억제를 통해 nuclear factor kappa-B 경로를 차단하며, 활성화 림프구의 세포사멸을 유도하는 등 복합적 기전을 통해 항염증 작용을 나타낸다. 500 mg 1-2회/일로 시작하여 1,000-1,500 mg 2회/일로 증량하며, 필요 시 최대 3 g/일까지 사용할 수 있다.

대부분의 부작용은 투여 초기 수개월 이내에 발생하며, 사용 기간이 길어질수록 감소하는 경향을 보인다. 초기에 가장 흔한

증상은 오심, 소화불량 등 소화기계 부작용과 두통, 어지러움, 피부발진이다. 혈액계 부작용은 3% 미만으로 드물게 발생하며, 주로 첫 3개월 이내에 나타난다. 백혈구감소증이 가장 흔하고, 빈혈, 무과립구증, 혈소판감소증, 호산구증가증 등이 보고되나 대부분 약물 중단 후 호전된다. Glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍 환자에서는 용혈성 빈혈의 위험이 있다.

레플루노마이드

레플루노마이드는 체내에서 활성 대사체 A77 1726으로 전환되어 피리미딘 합성의 핵심 효소인 디히드로오로트산 탈수소효소(dihydroorotate dehydrogenase)를 억제함으로써 활성화된 T 림프구의 증식을 차단한다. MTX와 유사한 효능을 보이며, 단독 또는 MTX와의 병합요법으로 사용 가능하다. 유지 용량은 10–20 mg/일이며, 질병활성도가 잘 조절되거나 부작용이 심한 경우 10 mg으로 감량한다.

주요 부작용으로 간독성, 탈모, 설사, 간질성 폐렴이 있다. 활성 대사체 A77 1726은 장간순환(enterohepatic circulation)을 거치기 때문에 반감기가 길어 투약을 중단하여도 체내에 장기간 남아 있어 이상반응이 새로 나타나거나 지속될 수 있다. 따라서 심각한 부작용 발생 시에는 콜레스티라민(cholestyramine) 8 g을 하루 3회, 11일간 투여하여 체내 약물을 신속히 제거해야 한다. 레플루노마이드는 임신 시 금기로, 임신 전 반감기의 5배(약 3.5개월) 이전에 중단하거나, 콜레스티라민 제거 요법을 시행하여야 한다[8].

생물학적 항류마티스제제

csDMARD로 충분한 치료 목표 달성이 어려운 경우, bDMARD가 다음 단계 치료로 권고된다. bDMARDs는 유전자 재조합 기술로 제조된 단백질 제제로, 류마티스관절염의 발병기전에 핵심적인 역할을 하는 사이토카인 또는 면역세포를 표적으로 차단한다. 대부분의 bDMARD는 csDMARD (특히 MTX)와 병합 시 효능이 증가하나, 일부 약제(예: 토실리주맵[tocilizumab])는 단독요법의 근거가 상대적으로 강하여 csDMARD 병용이 어려운 경우 단독 투여도 고려할 수 있다. 투여 전 잠복결핵(투베르쿨린[tuberculin] 피부반응 검사 또는 인터페론감마(interferon gamma)반응 검사로 선별), B형 간염, C형 간염 여부를 반드시 확인하여야 한다. 약제별로 타겟, 투여 경로, 투여 간격에 차이가 있어 이를 Table 3에 정리하였다.

항사이토카인제제

항종양괴사인자 제제(에타너셉트, 아달리무맵, 인플릭시맵, 골리무맵, 세르톨리주맵 페골)

TNF는 류마티스관절염의 병태생리에서 중추적 역할을 하는 염증성 사이토카인이다. 활막 내 대식세포와 섬유모양활막세포(fibroblast-like synoviocytes)가 주된 생산원으로, TNF는 IL-1, IL-6, 과립구대식세포콜로니자극인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 등 하위 염증성 사이토카인의 연쇄적 생성을 유도한다. 또한 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) 발현을 증가시켜 파골세포 분화를 촉진함으로써 골 미란을 유발하고, 활막 내 혈관내피세포의 활성화를 통해 혈관신생(angiogenesis)과 면역세포 침윤을 촉진하며, 급성기반응물질 유도와 전신적 염증 반응에도 기여한다.

TNF 억제제는 이러한 TNF의 다중적 작용을 직접 차단함으로써 활막 염증의 연쇄 반응을 억제하고, 파골세포 매개 골 파괴를 감소시키며, 관절 내 혈관신생과 림프구 침윤을 줄인다. TNF 억제제는 에타너셉트(etanercept), 아달리무맵(adalimumab), 인

Table 3. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs available for rheumatoid arthritis in Korea

Class	Agent	Target	Dosage
TNF inhibitors	Etanercept	TNF-α/β	25 mg SC twice weekly, or 50 mg SC q1wk
	Adalimumab	TNF-α	40 mg SC q2wk
	Infliximab	TNF-α	3 mg/kg IV at weeks 0, 2, 6, then every 8 wk, or 120 mg SC q2wk (initiated 4 wk after IV induction with 3 mg/kg at weeks 0, 2)
	Golimumab	TNF-α	50 mg SC q4wk, or 2 mg/kg IV at weeks 0 and 4, then every 8 wk
IL-6R inhibitor	Tocilizumab	IL-6R	8 mg/kg IV q4wk, or 162 mg SC q2wk (may increase to q1wk based on response)
T-cell co-stimulation blockade	Abatacept	CD80/CD86 (CTLA-4-Ig)	IV (weight-based) at weeks 0, 2, 4, then every 4 wk: <60 kg: 500 mg 60–100 kg: 750 mg; >100 kg: 1,000 mg or 125 mg SC q1wk
B-cell depletion	Rituximab	CD20	1,000 mg IV×2 (days 0 and 14), may repeat course every ≥6 mo

The table was made by the author. Infliximab, golimumab IV, and rituximab should be administered in combination with methotrexate.
TNF, tumor necrosis factor; SC, subcutaneous; q, every; IV, intravenous; IL-6R, interleukin-6 receptor; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.

플릭시맵(infliximab), 골리무맵(golimumab), 세르톨리주맵 페골(certolizumab pegol)이 있는데, 세르톨리주맵 페골은 국내에 허가는 되어 있으나 사용되고 있지 않아, 실제 국내 임상에서 사용 가능한 TNF 억제제는 4종이다. 에타너셉트는 p75 TNF 수용체(TNFR2) 세포외 도메인-IgG1 Fc 융합 단백질이며, 아달리무맵, 골리무맵은 완전 인간 단클론항체, 인플릭시맵은 키메라 단클론항체이다. 무작위 임상 연구들에서도 오리지널 제제와 임상적 동등성이 확인된 바이오시밀러가 주요 TNF 억제제(인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리무맵)에 대하여 다수 허가·급여되어 있다[11,12].

주요 부작용으로 상기도감염을 포함한 감염 위험 증가가 있으며, 특히 TNF가 육아종 형성에 중요한 역할을 하므로 TNF 억제제 사용 시 결핵 재활성화 위험이 증가한다. 따라서 TNF 억제제 사용 전 잠복결핵 선별이 필수적이며, 양성 시 예방치료를 먼저 시작하고 최소 3주 이후에 생물학적 제제 투여를 시작한다[13]. 중증 심부전(NYHA class III/IV)에서는 심부전 악화 위험으로 금기이며, 탈수초 신경질환(다발성경화증 등), 범혈구감소증, 루푸스 유사 반응(drug-induced lupus) 등이 드물게 보고되어 있다. 피하 주사 약제들에서는 주사 부위 반응(통증, 발적, 소양감)이 흔하고, 인플릭시맵 정맥 주사 시에는 주입 반응(두드러기, 호흡곤란, 저혈압)이 발생할 수 있는데, 증상에 따라 아세트아미노펜, 항히스타민, 스테로이드 등을 사용할 수 있다. TNF 억제제는 다른 bDMARD에 비해 임신 중 상대적으로 안전한 것으로 알려져 있어, 질병활성도가 높은 임신부에게 고려할 수 있다[8].

항인터루킨-6 수용체 억제제(토실리주맵)

IL-6은 류마티스관절염에서 활막 염증, 급성기반응, 빈혈, 피로 등 전신 증상의 발생에 중추적인 역할을 하는 사이토카인이다. IL-6는 활막 섬유모양활막세포의 증식과 파골세포 분화를 촉진하며, 간에서 C-reactive protein (CRP)와 섬유소원(fibrinogen) 등 급성기반응물질의 합성을 유도하고, 조혈모계 억제를 통해 빈혈을 유발한다. 토실리주맵은 IL-6 수용체에 대한 단클론항체로서 수용성 IL-6 수용체와 세포 표면의 IL-6 수용체 모두에 결합해서 IL-6 작용을 억제한다. 정맥 주사 또는 피하 주사 제형이 있으며, MTX와의 병합 또는 단독 투여가 가능하다. 단독 투여 효과가 다른 bDMARD에 비해 상대적으로 높다는 점에서 csDMARD 병용이 어려운 환자에서의 이점이 있다. 또한, 간질성 폐질환(interstitial lung disease)을 동반한 류마티스관절염 환자에서 선호되는 약제이다[14,15].

주요 부작용으로 상기도 감염, 인후염이 제일 흔하고 간수치 상승, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 콜레스테롤 수치 상승이 있다. IL-6 억제로 인해 CRP와 erythrocyte sedimentation rate가 정상화되므로, 이들 지표만으로 질병 활성도를 평가할 경우 실제 염증이 잔존함에도 관해로 판단할 위험이 있어 임상 소견을 종합한 복합적 평가가 필요하다. 게실염 병력 등 장 천공 위험이 있는 환자에서는 주의해야 한다[16].

세포의 활성화를 억제하는 약제

T세포를 표적으로 하는 아바타셉트

류마티스관절염의 병태생리에서 T세포 활성화에는 항원제시세포의 CD80/86과 T세포의 CD28 간 공동자극 신호가 필수적이다. 세포독성 T림프구 연관 항원-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)는 CD28보다 높은 친화력으로 CD80/86에 결합하여 이 공동자극을 경쟁적으로 차단함으로써 T세포 활성화를 억제한다. 아바타셉트(abatacept)는 CTLA-4의 세포외 도메인과 IgG1 Fc를 융합한 수용성 단백질로, T세포 활성화에 필요한 CD28-CD80/CD86 공동자극 신호를 차단하여 T세포 증식과 사이토카인 생성을 억제한다.

정맥 주사 또는 피하 주사 제형으로 투여 가능하며, 단독 또는 MTX와의 병합 투여 모두 가능하다. 아바타셉트의 주요 부작용으로는 두통, 상부호흡기 감염, 오심이 있으며, 항체 형성에 의한 주입 반응은 드물다. 다른 bDMARD에 비해 중증 감염 위험이 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있고, 간질성 폐질환을 동반한 류마티스관절염 환자에게서 고려할 수 있다[15,17]. 또한 항CCP항체 양성의 혈청양성 환자에서 상대적으로 더 나은 치료반응을 보인다는 근거가 제시되고 있다[18].

B세포를 표적으로 하는 리툭시맵

B세포는 면역반응에서 항원제시, 염증사이토카인 분비, 류마티스인자(rheumatoid factor) 생산, T세포 공동자극 제공 등의 역할을 한다. 리툭시맵(rituximab)은 성숙 B세포 표면에 선택적으로 발현하는 CD20 항원에 결합하는 키메라 단클론항체로, 항체의존세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity)과 보체의존세포독성(complement-dependent cytotoxicity), 그리고 세포자멸사(apoptosis) 유도를 통해 B세포를 제거하여, 자가항체 생성을 감소시키고 T세포에 대한 항원제시 기능을 억제한다.

리툭시맵을 투여하면 말초혈액에서 B세포가 빠르게 거의 완전히 제거되며, 약 8개월 정도 지나면 미성숙(naïve) B세포 형태로 점차 회복된다. 다만 임상 재발 시점은 환자마다 차이가 커서, B세포 회복 후에도 수년간 효과가 지속되는 경우도 보고된다.

리툭시맵은 류마티스관절염에서 TNF 억제제 등 다른 bDMARD에 불충분한 반응을 보이는 환자에서 고려하는 2차약제

이며, 용법은 1,000 mg을 2주 간격으로 2회 정맥 투여하는 것이 한 주기이고, 이후 질병활성도에 따라 6개월 이상의 간격으로 재투여한다. 류마티스인자 또는 항CCP항체 양성의 혈청양성 환자에서 더 뚜렷한 효과를 보이는 것으로 알려져있으며, 간질성 폐렴을 동반한 환자에게서 고려될 수 있다[14,15,19].

주요 부작용은 주입 반응으로, 첫 번째 투여 시 가장 빈번하게 발생한다. 발열, 오한이 흔하고, 피부발진, 가려움증, 홍조, 두통, 구역 등의 증상이 발생할 수 있으며, 심한 경우 인후 부종이나 호흡곤란이 나타날 수 있다. 투여 전 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 100 mg을 정맥 투여하면 주입 반응을 현저히 줄일 수 있다. 주로 상기도 감염이 흔하고, B형 간염 보균자에서 간염 재활성화 위험이 있어 투여 전 반드시 검사하고 필요시 예방적 항바이러스 치료를 병행해야 한다. 드물게 진행성 다초점 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy)이 보고된 바 있어 신경학적 증상 발생 시 주의가 필요하다. 리툭시맵을 투여받은 환자에서는 백신에 대한 반응이 떨어지는데, 따라서 비활성 백신의 접종은 가능하다면 리툭시맵 투여 최소 2-4주 전, 투여 후에는 약 6개월 이후로 미루는 것이 좋다[20,21].

표적 합성 항류마티스제제: JAK 억제제

JAK는 IL-6, IL-2, 인터페론 등 다양한 사이토카인 수용체의 세포 내 도메인에 결합하여 신호 전달을 매개한다. 리간드인 사이토카인이 수용체에 결합하면 JAK가 활성화되고, 이어서 하위 신호 전달자인 signal transducer and activator of transcription (STAT)을 인산화시킨다. 이후 인산화된 STAT는 핵 내로 이동하여 염증 유발 유전자의 전사를 촉진하여 염증 반응을 매개한다.

JAK에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2의 4종류가 있으며, 이들이 두 개씩 짝을 이루어 사이토카인 수용체별로 다른 조합으로 신호를 전달한다. JAK3는 조혈세포에서 주로 발현하며, 공통 감마사슬(γc)을 가진 사이토카인(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) 수용체에서 JAK1과 짝을 이뤄 림프구의 활성화, 증식 및 기능에 필수적인 신호를 전달한다. JAK2는 에리스로포이에틴(erythropoietin), GM-CSF, IL-3, IL-5 등의 신호를 전달한다. IL-6, IL-10, IL-11, interferon-α/β/γ의 신호 전달에는 JAK1이 주로 관여하며 JAK2 또는 TYK2와 짝을 이룬다. TYK2는 IL-12, IL-23, 1형 인터페론의 신호를 전달하며 JAK1 또는 JAK2와 짝을 이룬다.

JAK 억제제는 세포 내 신호 전달 분자를 표적으로 하는 소분자 화합물(small molecule)이다. 단백질 제제인 생물학적 제제와 달리 화합물 형태로 제조되어 경구 복용이 가능하고 반감기가 짧으며 제조 비용이 낮다는 장점이 있다. 현재 국내에서 류마티스관절염에 허가된 JAK 억제제는 토파시티닙(tofacitinib), 바리시티닙(baricitinib), 우파다시티닙(upadacitinib), 필고티닙(filgotinib)이 있다. 이들의 JAK 선택성과 용법은 Table 4에 정리하였다.

2022년 발표된 ORAL Surveillance 연구는 50세 이상이면서 하나 이상의 심혈관계 위험인자를 가진 MTX 불충분 반응 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구이다. 토파시티닙을 TNF 억제제와 비교한 결과, 주요 심혈관계 이상반응(major adverse cardiovascular events, MACE) 및 악성 종양 발생률에서 비열등성을 입증하지 못하였고, 폐색전증을 포함한 혈전증 발생률도 유의하게 높게 나타났다[22]. 이러한 결과를 바탕으로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)은 JAK 억제제에 대해 심혈관계 이상반응, 악성종양, 혈전 및 중증 감염 위험에 대한 박스경고를 부여하였으며, 국내 건강보험 급여 기준 또한 65세 이상 고령자, 심혈관계 고위험군, 악성종양 위험군 환자에서는 기존 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 JAK 억제제를 사용하도록 변경되었다. 다만 대상이 심혈관 고위험 고령군에 한정된 만큼 모든 환자에게 일괄 적용하기에는 주의가 필요하며, 실제로 국내 건강보험 청구 데이터를 활용한 실사용 데이터 연구에서는 JAK 억제제와 TNF 억제제 간 MACE, 암, 정맥혈전색전증 발생 위험에 유의한 차이가 관찰되지 않았다[23-25]. 따라서 연구 대상군의 특성 차이와 더불어 JAK 선택성에 따른 약제별 안전성 프로파일의 차이 가능성을 함께 고려한 해석이 필요하겠다. 또 다른 주요 안전성 고려사항으로는 대상포진 위험 증가가 있으며, 특히 아시아인 환자에서 발생률이 더 높게 보고되어, 처방 전, 재조합 대상포진 백신

Table 4. JAK inhibitors available for rheumatoid arthritis in Korea

Drug	JAK selectivity	Dosage
Tofacitinib	JAK1/3	5 mg bid, or 11 mg XR qd
Baricitinib	JAK1/2	2 mg or 4 mg qd[a]
Upadacitinib	JAK1 (selective)	15 mg qd
Filgotinib	JAK1 (selective)	100 mg or 200 mg qd[b]

The table was made by the author.
JAK, Janus kinase; bid, twice daily; XR, extended release; qd, once daily.
[a]Baricitinib: 4 mg qd is the standard starting dose; may reduce to 2 mg qd once disease activity is sustainably controlled and dose tapering is appropriate. A starting dose of 2 mg qd is recommended in patients ≥65 years, with a history of chronic or recurrent infection, or at increased risk of venous thromboembolism, major adverse cardiovascular events, or malignancy; may escalate to 4 mg qd if disease activity is not adequately controlled. [b]Filgotinib: 100 mg qd recommended as starting dose in patients ≥65 years, with moderate–severe renal impairment, or at increased risk of venous thromboembolism, major adverse cardiovascular events, and malignancy; may escalate to 200 mg qd if needed.

(recombinant zoster vaccine) 접종이 권고된다[26]. 이외에 상기도 감염, 지질 수치 상승, 헤모글로빈 감소 등의 부작용이 보고된다.

결론

류마티스관절염의 약물치료는 MTX를 중심으로 한 csDMARD를 근간으로 하며, 여기에 다양한 생물학적 제제와 JAK 억제제가 도입되면서 치료 선택지가 한층 넓어졌다. 특히 주요 생물학적 제제에 대한 바이오시밀러의 확산은 치료 접근성 개선에 중요한 역할을 한 의미 있는 변화로, 이처럼 치료 옵션이 다양해진 만큼 어떤 환자에게 어떤 약제를 어느 시점에 사용할 것인지에 대한 개별화된 판단의 중요성도 점차 커지고 있다.

실제로 간질성 폐질환을 동반한 환자에서의 약제 간 치료 이점 차이, 임신 등 특수 상황, 혈청양성 환자에서의 치료 반응 차이 등 환자 특성에 따른 약제 선택의 근거가 꾸준히 축적되고 있다[8,14,15,18,19]. 아직 모든 임상 상황을 설명하기에는 다소 부족한 부분이 있으나, 치료 옵션이 늘어나고 약제별 안전성 고려가 환자군에 따라 달라질 수 있는 만큼, 향후 약제별 치료 반응을 예측할 수 있는 바이오마커가 개발되고 국내 환자를 대상으로 한 장기 약물역학 연구가 뒷받침된다면 보다 정밀한 개인 맞춤 치료에 한 걸음 더 다가설 수 있을 것으로 기대한다.

다만 이러한 개별화 치료가 실효를 거두기 위해서는 각 약제의 작용 기전, 임상적 효능, 부작용 및 모니터링 전략에 대한 충분한 이해가 그 바탕이 되어야 하며, 이를 토대로 환자와 함께 치료 방향을 결정해 나가는 공유 의사결정(shared decision making)이 이루어질 때 보다 나은 치료 성과로 이어질 수 있을 것이다.

ORCID

Bora Nam, https://orcid.org/0000-0003-0215-3855

Conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Data availability

Not applicable.

References

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376:1094–1108.
2. Lee H, Lee SI, Lim H, et al. Incidence trends of rheumatoid arthritis in Korea for 11 years (2006-2017). Clin Pract 2024;14:2475–2483.
3. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. Ann Rheum Dis 2026;85:991–1009.
4. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021;73:924–939.
5. Park JK, Ghang B, Han SW, Ju JH. Current and future treatment of rheumatoid arthritis. J Rheum Dis 2026;33:7–18.
6. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky GA, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology, 2-volume set. 11th ed. Elsevier; 2020.
7. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 21st ed. McGraw Hill Medical; 2022.
8. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. Ann Rheum Dis 2025;84:910–926.
9. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2019;86:301–307.
10. Marmor MF, Ahn SJ, Ehlers JP, et al. Special AAO report: recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy (2025 revision). Ophthalmology 2026;133:439–450.
11. Sung YK, Jung SY, Kim H, et al. Factors for starting biosimilar TNF inhibitors in patients with rheumatic diseases in the real world. PLoS One 2020;15:e0227960.
12. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. RMD Open 2019;5:e000900.

13. Lee SH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2015;78:56–63.
14. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheumatol 2024;76:1182–1200.
15. Del Galdo F, Thornton LE, George PM. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a multidisciplinary, evidence-based approach to best management. Eur Respir J 2026;67:2501973.
16. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. Arthritis Res Ther 2015;17:74.
17. Chen SK, Liao KP, Liu J, Kim SC. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020;72:9–17.
18. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. Ann Rheum Dis 2016;75:709–714.
19. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72:329–336.
20. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2020;79:39–52.
21. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2023;75:449–464.
22. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2022;386:316–326.
23. Min HK, Kim H, Jeong HJ, et al. Risk of cancer, cardiovascular disease, thromboembolism, and mortality in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors: a real-world retrospective observational study using Korean health insurance data. Epidemiol Health 2023;45:e2023045.
24. You SH, Cho SK, Kim JY, et al. Risk of major adverse cardiovascular events following targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis: a real-world analysis stratified by cardiovascular risk. Semin Arthritis Rheum 2025;73:152721.
25. Song YJ, Cho SK, Kim JY, et al. Risk of venous thromboembolism in Korean patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors: a nationwide population-based study. Semin Arthritis Rheum 2023;61:152214.
26. Nash P, Kerschbaumer A, Konzett V, et al. Expert consensus statement on the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: 2024 update. Ann Rheum Dis 2025;84:664–679.