

# 한국인 염증성 관절염환자의 치매 또는 뇌졸중 발생에 관한 연구

이준홍 · 이기정 · 박진수 · 최정규 · 한민경

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

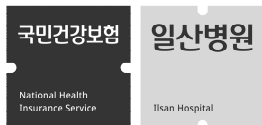
일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서
2021-20-012

# 한국인 염증성 관절염환자의 치매 또는 뇌졸중 발생에 관한 연구

이준홍 · 이기정 · 박진수 · 최정규 · 한민경



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 신경과	이준홍
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 신경과	이기정
	국민건강보험 일산병원 류마티스내과	박진수
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	최정규
	국민건강보험공단 빅데이터전략본부	한민경

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-256

NHIMC 2020-12-030

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

# 머리말

국민건강보험 일산병원은 보험자 직영 공공병원으로 노인들의 만성질환이 늘어나는 고령화 시대에서 이러한 노인 질환을 적절하게 관리하고 이를 위한 정책적 방향을 제시하는 역할이 요구되고 있다.

인구 고령화와 기대 수명 증가로 노인성 질환인 뇌졸중과 치매의 유병률이 점차 높아지고 있는 추세이며, 관리 및 치료비용 역시 증가하고 있어 뇌졸중 및 치매 환자 발생에 영향을 주는 만성질환의 관리가 중요하다. 뇌졸중 및 치매의 발병원인으로 만성적인 전신염증이 역할을 하는 것으로 생각되어 지고 있으며, 염증성 관절염은 대표적인 만성적인 전신 염증 질환으로 자가면역질환의 대다수에서 동반되고 급성/만성으로 나타날 수 있으나 일반적으로 염증성 관절염이라 하면 류마티스 관절염, 척추관절염(강직성 척추염, 건선성 관절염 등), 소아 관절염 등을 칭한다.

본 연구에서는 국민건강보험 데이터를 이용하여 2010년부터 산정특례 신규 등록된 염증성 관절염 환자 중, 강직성 척추염환자, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염환자 그리고 건선성 및 장병증성 관절염증환자를 대상으로 뇌졸중 및 치매의 발생위험을 관찰하였으며 염증성 관절염의 치료 중 생물학적 제제 투약 및 그 종류에 따른 뇌졸중 및 치매의 발생위험의 변화를 관찰하였다.

본 연구 결과들이 우리나라의 대표적인 노인성 질환인 염증성 관절염 환자 및 뇌졸중, 치매환자 관리에 도움을 주고, 이에 대한 전략을 수립하는 정책 개발의 근거자료로 활용될 수 있길 바라며, 연구 과정에 많은 도움을 준 공단 및 일산병원 연구소 관계자와 그 외에 많은 도움을 주신 분들에게 감사 را 드린다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2022년 2월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

이천준

# 목차

요약 .....	1
제1장 서론 .....	11
제1절 연구의 배경 .....	13
제2절 연구의 목적 .....	15
제2장 선행연구 분석 .....	17
제1절 염증성 관절염 .....	19
제2절 염증성 관절염과 뇌졸중, 치매 .....	23
제3절 생물학적 제제 .....	24
제3장 연구 대상 및 방법 .....	31
제1절 분석자료 및 연구 대상 .....	33
제2절 연구 내용 .....	35
제3절 분석 방법 .....	36
제4장 분석 결과 .....	37
제1절 연도별 발생 현황 .....	39
제2절 인구사회학적 특성 .....	42
제3절 뇌졸중 발생 위험요인 .....	45
제4절 치매 발생 위험요인 .....	51
제5절 강직성 척추염 환자와 대조군에서 연령대별 위험요인 .....	57
제6절 의료비 현황 .....	61
제5장 고찰 및 제언 .....	63
제1절 고찰 .....	65
제2절 제언 .....	68
참고문헌 .....	71
부록 .....	83

## 표목차

<표 2-1> 척추관절염의 분류기준 (ASAS) .....	22
<표 3-1> 개정된 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류 기준 .....	33
<표 3-2> 방사선학 천장관절의 변화 .....	34
<표 3-3> 강직성 척추염의 개정된 뉴욕 분류기준(1984년) .....	34
<표 3-4> 방사선학 천장관절의 변화 .....	35
<표 3-5> 뇌졸중 관련 시술코드 .....	35
<표 3-6> 생물학적 제제 분류 .....	36
<표 4-1> 인구사회학적 특성(강직성 척추염) .....	42
<표 4-2> 인구사회학적 특성(혈청검사 양성인 류마티스 관절염) .....	43
<표 4-3> 인구사회학적 특성(건선성 및 장병증성 관절병증) .....	44
<표 4-4> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 전체) .....	45
<표 4-5> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 구분) .....	46
<표 4-6> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인 (생물학적 제제 전체) .....	47
<표 4-7> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인 (생물학적 제제 구분) .....	48
<표 4-8> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 발생 위험요인 (생물학적 제제 전체) .....	49
<표 4-9> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 발생 위험요인 (생물학적 제제 구분) .....	50
<표 4-10> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 전체) .....	51

<표 4-11> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 구분) .....	52
<표 4-12> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 치매 발생 위험요인 (생물학적 제제 전체) .....	53
<표 4-13> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 치매 발생 위험요인 (생물학적 제제 구분) .....	54
<표 4-14> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 치매 발생 위험요인 (생물학적 제제 전체) .....	55
<표 4-15> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 치매 발생 위험요인 (생물학적 제제 구분) .....	56
<표 4-16> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(50대 이상) .....	57
<표 4-17> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(60대 이상) .....	58
<표 4-18> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(70대 이상) .....	58
<표 4-19> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(50대 이상) .....	59
<표 4-20> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(60대 이상) .....	60
<표 4-21> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(70대 이상) .....	60
<표 4-22> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비 .....	61
<표 4-23> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비 .....	61
<표 4-24> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비 .....	62
부록표 1. 뇌영상검사 코드 .....	85
부록표 2. 고혈압 관련 약제 .....	86
부록표 3. 당뇨 관련 약제 .....	89
부록표 4. 이상지질 관련 약제 .....	90
부록표 5. 우울증 관련 약제 .....	91

## 그림목차

[그림 2-1] 류마티스 관절염 치료에 대한 유럽 류마티스 학회의 권고(2016)에 기초한 알고리즘 .....	20
[그림 2-2] 강직성척추염에 동반되는 관절외 증상의 빈도와 종류 .....	22
[그림 4-1] 연도별 강직성 척추염 환자 .....	39
[그림 4-2] 연도별 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자 .....	40
[그림 4-3] 연도별 건선성 및 장병증성 관절염 환자 .....	41





요 약





## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

염증성 관절염은 활막의 만성염증으로 인한 연골의 퇴화 및 관절 인접 뼈의 침식이 특징이다. 염증성 관절염 초기에는 과립구, 림프구, 단핵구/대식세포와 같은 염증 세포들이 혈행에서 활액막내로 유입 및 활액 내로 축적된다. 염증 세포뿐 아니라 혈장 단백질, 신경조직과 혈관내피세포와 같은 조직세포에서 많은 염증매개물질이 분비가 되어 염증 반응이 진행된다. 이러한 염증 반응은 관절의 통증, 부기 및 발적을 유발하며 기능장애를 유발한다. 만성 관절염의 경우에는 이러한 염증 반응으로 인해 주변 관절조직의 파괴를 유발하여 변형이 나타난다.

염증성 관절염은 자가면역질환의 대다수에서 동반되고 급성/만성으로 나타날 수 있으나 일반적으로 염증성 관절염이라 하면 류마티스 관절염, 척추관절염(강직성 척추염, 건선성 관절염 등), 소아 관절염 등을 칭한다.

류마티스 관절염을 비롯한 염증성 관절염은 일반 인구와 비교해 보았을 때 혈관 질환의 위험이 상당히 높아져 있다. 이에 염증성 관절염에서 심뇌혈관 질환의 위험요인에 대한 적극적인 관리를 권장하고 있다. 염증성 관절염의 혈관 질환 위험성 증가는 전통적인 위험요인 뿐만 아니라 질병 자체의 만성 염증이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

단기적인 전신 염증에 비해 만성적인 전신 염증은 치매에서 중요한 역할을 한다는 여러 연구가 있다. 말초 염증이 중추 신경계 염증과 관련되고 염증 물질이 미세아교세포 활성화와 연관되어 있음을 시사하는 여러 연구가 있다. 여러 염증성 사이토카인(TNF 등)의 혈청 농도가 알츠하이머병 환자에서 상승한 것으로 밝혀졌고, 증가된 TNF 사이토카인과 치매 진행과의 연관성도 알려져 있다.

인구 고령화와 기대 수명 증가로 노인성 질환인 뇌졸중과 치매의 유병률이 점차 높아지고 있는 추세이며, 관리 및 치료비용 역시 증가하고 있어 뇌졸중 및 치매 환자 발생에 영향을 주는 만성질환의 관리가 중요하다. 뇌졸중 및 치매의 발병원인으로 만성적인 전신염증이 역할을 하는 것으로 생각되어 지고 있으며, 염증성 관절염은 대표적인 만성

적인 전신 염증 질환이다. 기존 연구에 따르면 심장 마비와 뇌졸중의 위험 증가는 류마티스 성 관절염의 염증이 심장 염증을 일으키는 것으로 설명 할 수 있다고 하였다. 치매도 염증성 병리 과정을 가지고 있으며 혈관성 치매의 경우 심뇌혈관의 위험과도 연관성이 있어 류마티스 환자에서 치매의 위험도가 높아진다는 보고가 있다. 그러나 아시아지역 및 우리나라 연구가 부족한 상황으로 추가적인 연구가 우리나라 환자들을 대상으로 필요한 것으로 사료된다.

본 연구는 한국에서 염증성 관절염과 뇌졸중 및 치매 발생 위험과의 관련성 및 염증성 관절염 치료에 따른 뇌졸중 및 치매 발생의 변화양상, 그리고 뇌졸중 및 치매발생에 따른 의료비용의 변화 등을 알아보려고 한다.

## 2. 연구 결과

국민건강보험 청구 자료에서, 2009년까지 강직성 척추염(M45, V140)를 진단 받은 환자, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염(M05, V223)을 진단 받은 환자, 건선성 및 장병증성 관절병증 (arthritis related to inflammatory bowel disease)(M071-073, V237)을 진단 받은 환자를 제외하고, 2010년부터 신규 등록된 빈도를 연도별로 분석하였다.

2010년부터 산정특례 신규 등록된 염증성 관절염 환자 중, 강직성 척추염 산정특례환자수는 35,686명이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 29% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 97%를 차지하였고 이들과 매칭한 대조군은 178,430명이었다. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자수는 102,366명이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 9.3% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 57%를 차지하였고 이들과 매칭한 대조군은 511,830명이었다. 건선성 및 장병증성 관절병증 산정특례환자수는 4,062명 이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 38% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 36%를 차지하였고 이들과 매칭한 대조군은 178,430명이었다. 강직성 척추염 발생환자는 역학적으로 남자가 많았으며 40대 미만이 절반이상 차지하였으며, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 발생환자는 역학적으로 여자가 월등히 많았으며 50세이상 이 절반이상 차지하였고, 건선성 및 장병증성 관절병증 발생환자는 사례수는 적었지만 최근 증가하는 추세이며 50세이상 이 절반이상 차지하였다.

강직성 척추염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있으며,

여성이 남성에 비해, 소득수준 중 5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 강직성 척추염 환자에서 뇌졸중 발생위험은 통계적으로 의미가 없었으며 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 강직성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

혈청검사 양성인 류마티스 관절염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 여성이 남성에 비해, 소득수준 중 3,4,5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 HR 1.11, 95% CI 1.02~1.20 ( $p=0.0119$ )로 더 많은 뇌졸중의 발생과 연관이 있었다, 그러나 생물학적 제제의 사용과 뇌졸중의 발생은 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 더 많은 뇌졸중의 진단과 연관 있었다 (HR 1.11, 95% CI 1.02~1.20,  $p=0.0119$ ). TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 사용한 환자에서 뇌졸중 발생에 의미 있는 차이는 없었으나 Non-TNF blocker 제제를 사용한 환자에서 뇌졸중 발생이 감소하는 경향을 보였다.

건선성 및 장병증성 척추염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있었으며, 여성, 이 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관 있었다. 사회보장 유형이나, 소득수준, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증은 뇌졸중 발생과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 또한, 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 뇌졸중의 발생은, 건선성 및 장병증성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 건선성 및 장병증성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

강직성 척추염, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 그리고 건선성 및 장병증성 척추염에서 이상지질증을 진단받은 것이 뇌졸중의 발생위험을 낮춘다는 결과가 나왔는데, 해석에 유의가 필요하겠다. 왜냐하면, 이상지질증 유무를 약제 투약 여부로 확인하였기 때문

에, 약을 투약하여 이상지질증이 잘 조절되는 사람들일 가능성이 있겠다. 즉, 실제 이상지질증이 있다고 분류된 사람들의 콜레스테롤 수치가 없다고 분류된 사람들보다 더 좋게 조절되고 있을 가능성이 있어 해석에 유의해야 하겠다.

강직성 척추염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 여성, 사회보장 유형 중 의료급여, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 소득 수준 중 4분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 치매의 발생은 강직성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과는 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 강직성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

혈청검사 양성인 류마티스 관절염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 여성, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 소득수준 중 2,4,5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 HR 1.10, 95% CI 1.02-1.20 ( $p=0.0159$ )로 더 많은 치매의 발생과 연관이 있었으며, 생물학적 제제를 사용한 군에서 사용하지 않은 군 보다 치매의 발생이 더 적었다 (HR 0.46, 95% CI 0.33-0.65,  $p<0.0001$ ). 혈청검사 양성인 류마티스 관절염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도, 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 더 많은 치매의 진단과 연관이 있었다 (HR 1.10, 95% CI 1.01-1.19,  $p=0.0222$ ). 생물학적 제제 중 Non-TNF blocker 를 사용한 군에서는 치매의 발생이 의미 있게 적게 나타났다 (HR 0.37, 95% CI 0.21-0.65,  $p=0.0005$ ).

건선성 및 장병증성 척추염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있었으며, 성별, 사회보장 유형이나, 소득수준, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증은 치매 발생과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 또한, 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 치매의 발생은, 건선성 및 장병증성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 이 분석 대상군에서는 40대 이하에서는 치매의 발생이 관찰되지 않았다. 건선성 및 장병증성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제

와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

젊은 환자군이 많은 강직성 척추염 환자의 경우 연령대별 세부분석에서도 강직성 척추염 진단여부가 뇌졸중과 치매 발생에 유의한 영향을 미치지 않았다

환자군과 대조군 사이의 의료비 사용을 비교한 결과, 모든 염증성 관절염 환자에서 뇌졸중과 관련 없는 외래진료에 사용된 의료비가, 환자군에서 대조군보다 높았다. 이러한 의료비는 염증성 관절염이 주로 외래에서 진료 및 투약이 이루어진다는 것을 반영하는 결과로 볼 수 있겠다.

입원치료에 사용된 의료비는 염증성 관절염 환자와 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 다만, 뇌졸중 발생의 차이를 보였던 류마티스 관절염의 경우, 비록 p 값은 0.0837로 marginal 하지만, 뇌졸중 관련 입원치료에 사용된 의료비가, 환자군에서 대조군에 비하여 320만원 정도의 차이로 높은 경향을 보였으며, 강직성 척추염의 경우 환자군에서 대조군에 비하여 550만원 정도의 차이로 높은 경향을 보였다.

### 3. 결론 및 제언

본 연구는 국민건강보험 청구자료를 이용하여 강직성 척추염, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염, 건선성 및 장병증성 관절병증 환자 중 희귀난치성 질환에 해당하는 산정특례 환자를 대상으로 한 연구로 진단의 비교적 높은 정확도와 다소 중증 환자군을 대상으로 한 특징이 있다. 본 연구에 포함되지 않은 반응성 관절염의 경우, 강직성 척추염, 건선성 관절염과 같은 척추관절염 군에 속하고 질병의 특성이 이들과 크게 다르지 않다고 생각될 수 있겠다.

혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과와 유사하게 본 연구에서도 뇌졸중과 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있다. 생물학적 제제의 투약에 따른 변화에 있어 이전의 연구에서는 항 TNF 길항제가 뇌졸중 및 치매의 발병위험을 낮추어 준다는 결과를 보여 주었지만 본 연구에서는 생물학적 제제 투약이 뇌졸중 발병위험을 줄여주는 효과는 보여주지 못하였지만 치매의 발병위험은 낮추어주는 결과를 보여 주었고 항 TNF 길항제보다는 Non-항 TNF 길항제의 경우에 통계학적으로 의미있게 감소하는 결과를 보여 주었다.

강직성 척추염의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과에서는 뇌졸중 또는 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있는 경우도 있었으며, 또한 생물학적 제제 투약이 뇌졸중



등의 발병위험을 낮추어 준다는 결과를 보여 주는 경우도 있었지만 본 연구에서는 사례 수가 적은 영향인지 통계학적으로 의미 있는 결과를 보여 주지 못하였으며, 이는 나이를 세분화하였을 때에도 마찬가지였다.

건선성 및 장병증성 관절병증의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과에서는 뇌졸중 또는 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있는 경우도 있었으나, 본 연구에서는 통계학적으로 의미 있는 결과를 보여 주지 못하였다.

이러한 결과는 뇌졸중과 치매 발병 위험도를 관찰하기에는 추적기간이 짧았고 강직성 척추염이나 건선성 및 장병증성 관절병증의 경우 사례수가 적은 한계, 그리고 환자가 60대 이전에 많이 분포 하고 있어 노화로 인한 영향이 충분하지 않는 군들이 들어가면서 차이를 보이지 않았을 가능성 등이 본 연구에 있었지만, 뇌졸중과 치매의 발병원인 중 하나로 생각되어지고 있는 만성 전신 염증의 경우, 산정특례에 해당되는 혈청검사 양성인 류마티스 관절염에서 강직성 척추염이나 건선성 및 장병증성 관절병증보다 그 정도가 심할 수 있다는 추측을 하여 볼 수 있겠다.

건강보험공단 데이터의 특성상 전자기록 및 혈청검사 결과 등을 포함할수 없어 본 연구에서 질병활성도를 반영할 수 없는 것은 본 연구의 수정하기 힘든 제한점이라고 생각된다. 생물학적제제 중 항 TNF제제는 임상에서 사용된 기간이 길기에 이에 대한 연구가 몇몇 있는데, 치매의 발생에 TNF cytokine이 직접적으로 영향을 미치는 것, conventional DMARD사용자보다 TNF blocker(특히 etanercept) 사용자의 치매 발생률이 줄어드는 것 등 등의 여러 결과를 통해 질병활성도에 대한 영향보다는 항 TNF제제 자체의 효과로 추정되고 있다. 또한, 본 연구에서는 위와 같은 TNF자체에 대한 효과를 배제하기 위해 항 TNF제제를 제외한 다른 생물학적제제 사용군도 나누었던 것인데, 다른 생물학적 제제 사용군에서 오즈비가 더 낮게 나온 것에 대해서는 TNF이외 다른 IL-6을 비롯한 cytokine의 영향이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 다른 생물학적 제제는 임상에서 사용된 기간이 상대적으로 짧아 기존 연구가 없기에 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

의료 이용의 측면에서 강직성 척추염환자와 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 입원 당시 뇌졸중 관련 1년간 평균 의료비가 대조군에 비하여 다소 높은 결과를 보여 주었다.

본 연구에서 염증성 관절염 환자 중 류마티스 환자에서 뇌졸중 및 치매의 위험이 증가하였으며 이에 따른 의료이용 비용도 증가하는 결과를 보여주고 있어, 류마티스 환자의 진료 및 관리에 있어, 뇌졸중 및 치매발생 위험도 증가에 대하여 조기진단과

위험요인에 대한 개선 및 교육 홍보 같은 예방적인 조치가 필요할 것으로 사료되며, 생물학적 제제 종류에 따른 치매 및 뇌졸중 발생 억제효과 및 그 기전에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 우리나라에서 현재 염증성 관절염의 산정특례제도 및 생물학적제제 사용 기간이 10여년 정도밖에 되지 않아 뇌졸중 및 치매 발생에 대한 추적기간의 한계가 있어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.



# 제 1 장

## 서론

제1절 연구의 배경	13
제2절 연구의 목적	15



# 제 1 장 서론

## 제1절 연구의 배경

노화에 따른 근골격계의 변화로 근력의 감소, 근육의 위축, 관절과 연골의 퇴행성 변화, 골밀도의 감소 등이 초래된다. 관절의 통증은 매우 흔한 증상이나 주관적이며, 다양한 원인이 존재하고, 연관통, 신경성 통증의 동반 등이 정확한 진단을 어렵게 한다. 특히, 노인 환자에서 관절염의 진단적 접근에는 자세한 병력 청취와 신체 진찰이 중요하며, 동반된 기저질환과 약제의 영향에 대한 고려가 반드시 필요하다.

염증성 관절질환에서는 열감, 통증, 홍반, 종창과 같은 염증의 대표적 징후가 관찰되며, 피로, 발열, 체중 감소와 같은 전신증상, 적혈구침강속도, C반응단백의 증가를 보인다. 염증성 관절질환으로는 류마티스관절염, 건선관절염, 전신홍반루푸스, 반응관절염, 통풍, 감염관절염 등이 있다. 류마티스관절염 환자에서 염증과 관련된 조조강직은 아침에 증상이 심하고, 1시간 이상 지속되며, 활동이나 비스테로이드항염제 복용 후 호전되는 특징이 있다. 비염증성 관절질환은 외상, 반복적 사용, 퇴행성, 종양, 통증 전달 이상에 의한 경우들로 골관절염, 윤활낭염, 힘줄염, 회전근개 파열, 섬유근통 등이 있다. 이 질환들에서는 염증 또는 전신증상이 없으며, 종창이나 열감이 동반되지 않은 통증을 보인다. 조조강직보다는 활동 시에 주로 증상이 나타나고, 일반적으로 검사 소견은 정상이다.

류마티스관절염은 관절을 둘러싸고 있는 활막의 만성적 염증으로 인한 자가면역질환으로, 연골과 골 파괴를 초래한다. 유병률은 약 1% 정도이며, 여자가 남자보다 2-4배 더 많이 발병하고, 주로 40세 이후 생긴다. 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았으나, 유전적 감수성과 환경적 요인들의 복합적인 상호작용일 것으로 알려져 있다.

류마티스관절염은 전형적인 만성 전신성 염증관절염으로 서서히 시작하며, 양측 대칭성의 관절 통증과 부종, 강직을 보인다. 주로 손가락, 발가락, 손목 등의 작은 관절에서 시작하며, 대부분 적은 수의 관절을 침범하고, 점차 다른 관절들로 진행되어 간다. 발열, 피로, 체중감소 등의 전신 증상이 동반된다. 특징적인 소견으로 조조강직이 있는데, 기상

후 관절의 뻣뻣하고 움직이기 어려운 상태가 1시간 이상 지속되고, 이후 시간이 지나야 호전되면서 관절이 부드러워진다. 류마티스관절염 환자의 관절 외 증상은 만성 염증으로 인해 생기는데, 빈혈, 피로, 피부하결절, 심장막염, 신경침범, 공막염, 쇼그렌증후군, 혈관염 등을 초래한다. 이런 증상들은 자가면역성 염증에 의한 것으로 높은 류마티스인자와 흡연과 연관이 있다.

류마티스 관절염은 합병증으로 다른 질환들을 동반할 위험이 있고 초기에 관절 파괴가 빠르게 진행되기 때문에 조기 발견과 예방의 중요성이 보다 강조된다. 류마티스학회의 조사 결과에 따르면 류마티스 관절염 환자의 약 25%에게서 고혈압, 뇌졸중, 협심증 등 심뇌혈관계 질환이 발생했다. 이와 더불어 골다공증, 당뇨병, 호흡기 질환도 합병증으로 나타날 수 있다. 류마티스 관절염 환자는 면역력 약화로 발생하는 결핵에도 일반인보다 취약하다. 실제로 류마티스 관절염 환자는 결핵 유병률이 일반인보다 4배 이상 높다고 알려져 있다.

건선 관절염(psoriatic arthritis)은 건선(psoriasis)과 연관되어 발생하는 자가면역성(autoimmune) 관절염이다. 대부분의 건선 관절염 환자에서 류마티스 인자(rheumatoid factor)가 검출되지 않는다는 점과 척추와 말초관절을 함께 침범하는 특징적인 임상 증상과 경과로 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)이나 반응 관절염(reactive arthritis) 등과 함께 혈청음성 척추관절염증(seronegative spondyloarthropathy)의 하나로 분류되어 왔다. 건선 관절염은 30에서 50대에 주로 호발하며 남자와 여자에서 동일한 비율로 발생하고 유병률은 대략 1,000 명에서 1-2명 정도이다. 건선 관절염은 지역과 인종에 따라서 발생률의 차이를 보이는데, 백인의 경우에는 6-42%의 건선 환자에서 건선 관절염이 발생하지만 중국을 제외한 동양인의 경우에는 상대적으로 낮은 1-9%의 환자에서 건선 관절염이 발생하는 것으로 보고되었다. 약 30% 내외의 건선 관절염 환자에서는 피부에 건선이 발생하기 전에 관절염이 먼저 나타날 수 있는데, 이 중 절반의 환자에서는 관절염이 발생한 이후 1년 이상의 시간이 지난 다음에 피부에 건선이 발생한다. 유사한 임상 증상과 피부에 건선이 나타나기 전에 시작되는 관절염 등의 이유로, 건선 관절염은 강직성 척추염 및 반응 관절염이나 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)과 혼동될 수 있다. 따라서 적절한 치료를 통한 좋은 예후를 기대하기 위해서는 이들 질환들과의 감별진단이 매우 중요하다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 건선이 있는 사람들의 심혈관 위험 인자는 이 질환이 없는 사람들에 비해 높다고 알려져 있으며 이는 질병 과정에서 염증이 포함되어

있는 것과 연관이 있을 수 있다.

알츠하이머병 뇌에서 흔히 보이는 별아교세포와 미세아교세포의 과도한 증가는 A $\beta$  및 병적 타우단백 침착, 시냅스손상, 그리고 신경퇴행에 대한 이차 반응으로 여겨져 상대적으로 소외되었다. 그러나 최근 위험유전자 연구 및 단일세포 시퀀싱을 통한 기능 분석 등을 통해 이런 시각에 대한 전환 필요성이 꾸준히 제시되었다. 특히, 기본 면역반응인 선천면역 (innate immunity) 기능저하가 알츠하이머병 발병에 밀접히 연관된다는 것으로 밝혀지면서, 면역(염증)반응의 중요성이 제시되었다. 알츠하이머병과 관련된 면역반응은 ‘보호’ 효과와 ‘독성’ 효과를 동시에 가지고 있다. 분비되는 염증물질이나 염증세포 표면에 발현하는 단백질의 특성에 따라 증가된 면역(염증) 반응이 ‘보호’ 혹은 ‘독성’ 작용인지 구분하고자 노력하였다. 그러나 염증반응에서 두 가지가 명확히 구분되지 않고 섞여 있는 경우가 많고, 알츠하이머병 진행단계 및 병리 위치에 따라 염증반응의 성격 및 역할이 달라질 수 있다

## 제2절 연구의 목적

기존 연구에 따르면 심장 마비와 뇌졸중의 위험 증가는 류마티스성 관절염의 염증이 심장 염증을 일으키는 것으로 설명할 수 있다고 하였다. 그러나 이러한 현상이 특히 여성에서 나타나는 것에 대한 설명은 아직 부족한 상황이다.

치매도 염증성 병리 과정을 가지고 있으며 혈관성 치매의 경우 심뇌혈관의 위험과도 연관성이 있어 류마티스환자에서 치매의 위험도가 높아진다는 보고가 있다. 그러나 아시아 지역 및 우리나라 연구가 부족한 상황으로 추가적인 연구가 우리나라 환자들을 대상으로 필요한 것으로 사료된다.

본 연구는 한국에서 염증성 관절염과 뇌졸중 및 치매 발생 위험과의 관련성 및 염증성 관절염 치료에 따른 뇌졸중 및 치매 발생의 변화양상, 그리고 뇌졸중 및 치매발생에 따른 의료비용의 변화 등을 알아보고자 한다.





# 제2장

## 선행연구 분석

제1절 염증성 관절염	19
제2절 염증성 관절염과 뇌졸중, 치매	23
제3절 생물학적 제제	24



## 제2장 선행연구 분석

### 제1절 염증성 관절염

염증성 관절염은 활막의 만성염증으로 인한 연골의 퇴화 및 관절 인접 뼈의 침식이 특징이다. 염증성 관절염 초기에는 과립구, 림프구, 단핵구/대식세포와 같은 염증 세포들이 혈행에서 활액막내로 유입 및 활액 내로 축적된다. 염증 세포뿐 아니라 혈장 단백질, 신경조직과 혈관내피세포와 같은 조직세포에서 많은 염증매개물질이 분비가 되어 염증 반응이 진행된다. 이러한 염증 반응은 관절의 통증, 부기 및 발적을 유발하며 기능장애를 유발한다. 만성 관절염의 경우에는 이러한 염증 반응으로 인해 주변 관절조직의 파괴를 유발하여 변형이 나타난다.

염증성 관절염은 자가면역질환의 대다수에서 동반되고 급성/만성으로 나타날 수 있으나 일반적으로 염증성 관절염이라 하면 류마티스 관절염, 척추관절염(강직성 척추염, 건선성 관절염 등), 소아 관절염 등을 칭한다.

#### 1. 류마티스 관절염

류마티스 관절염은 항 CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptide antibody)와 같은 자가항체를 동반하는 자가면역질환으로 대표적인 만성 염증성 관절염이다. 염증성 관절염의 가장 흔한 형태로 생산성 저하, 장애, 치료비용 측면에 있어서 사회적 영향이 크다. 류마티스 관절염의 발병기전은 아직 완전히 이해되지 않았지만, 흡연, 유전적, 환경적 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup>

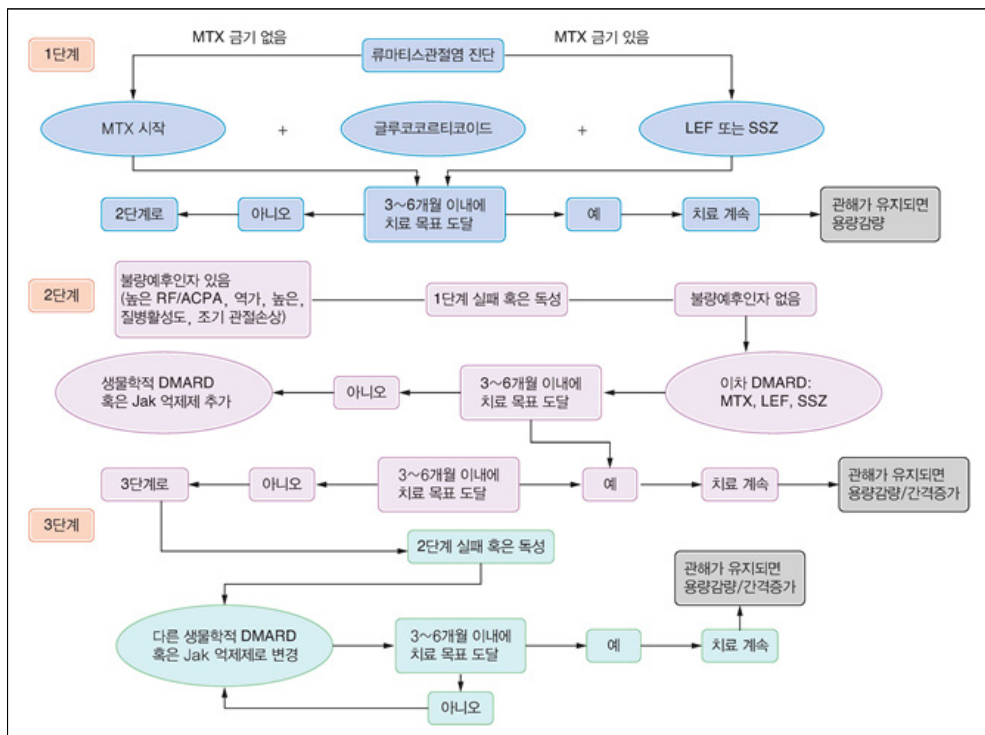
유병율은 약 0.3~1.0%이며, 남성보다 여성에서 3배가량 더 많이 발병하고 주로 40세 이후 나타난다. 한국인 건강보험 청구 자료를 이용한 연구에서는 2006-2008년 류마티스 관절염 유병율을 0.26-0.27%로 추정하고 있다.<sup>2</sup>

활막에서 발생하는 만성 염증을 특징으로 하며 주로 작은 관절들을 대칭적으로 침범하여 관절의 파괴 및 변형을 유발한다. 또한 단순 관절의 변형뿐 아니라 전신적인 관절의 증상을 유발한다. 전신통증, 미열, 체중감소, 피로감 등의 전신증상이 흔하며, 피부,

안구, 구강, 심장, 신경, 혈관, 호흡계 침범으로 인한 장기의 손상도 나타날 수 있는 전신 질환이다.<sup>3</sup>

진단을 위해서는 자가항체 검사와 염증수치 검사가 필요하나, 확진하는 증상이나 검사 소견은 없으며 임상 증상, 신체검사 및 검사 소견을 종합하여 진단한다. 1987년 미국 류마티스학회 질병 분류기준을 사용하였으나 조기 진단을 위해 개정된 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류 기준<sup>4</sup>을 주로 사용한다.

류마티스 관절염은 치료를 하지 않는 경우 발병 후 2년 이내에 비가역적인 관절 손상이 약 60~70%의 환자에서 관찰된다. 따라서 조기에 DMARDs(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) 치료를 하도록 권고하고 있다. 증상에 따라 비스테로이드 소염제와 글루코코르티코이드를 병용할 수 있으며, 수개월 단위로 질병활성도를 평가하여 DMARDs의 변경 또는 생물학적 DMARD 및 JAK억제제로 변경을 권고하고 있다.<sup>5</sup> [그림 2-1]



DMARD: disease modifying antirheumatic drug, MTX: 메토트렉세이트, LEF: 레플루노마이드, SSZ: 설파살라진, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-citrulinated protein antibody, Jak: Janus kinase

[그림 2-1] 류마티스 관절염 치료에 대한 유럽 류마티스 학회의 권고(2016)에 기초한 알고리즘 (대한류마티스학 교과서 제2판)

약 20%의 환자는 관해를 경험하지만 재발이 흔하며 지속적인 치료를 요하는 경우가 대다수이다. 가장 흔하게 나타나는 동반질환은 감염이나, 사망률을 높이는 가장 큰 원인은 심혈관 질환이다.<sup>6</sup>

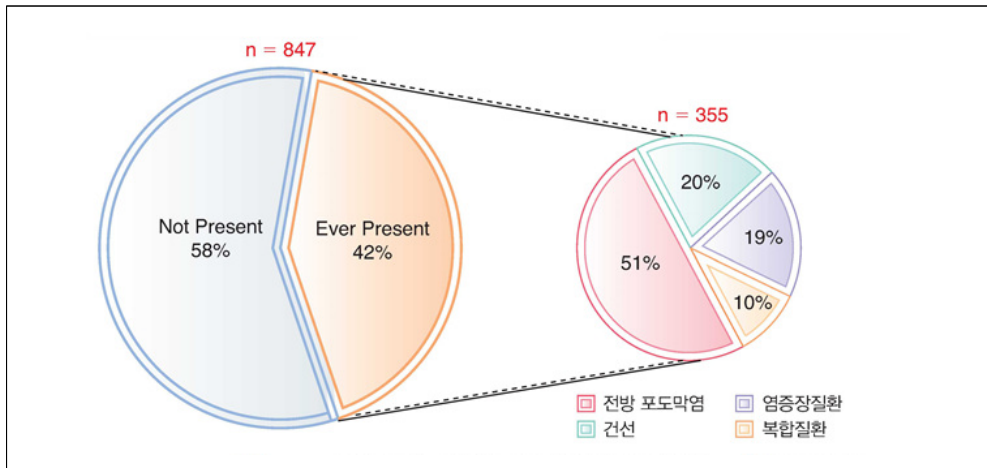
## 2. 척추관절염 (강직성 척추염, 건선성 관절염 등)

척추관절염은 HLA-B27 유전자와 연관성을 갖고 있고 천장관절염, 척추염, 부착부염, 손발가락염과 축성 관절의 관절염 등을 공통적인 특징으로 하는 질환 군이다.<sup>7</sup> 척추관절염에는 강직성척추염, 건선관절염, 반응성 관절염, 염증성 장질환과 연관된 관절염, 미분화 척추관절염 등을 포함한다.<sup>8</sup>

유병율은 HLA-B27유병율과 직접적으로 연관이 되어있기에 민족, 지역별 차이가 있으며 서구에서는 약 0.3-2.5%로 보고되고 있다. 척추관절염 환자의 70%에서, 강직성 척추염 환자의 90%에서 HLA-B27양성이 나타날 수 있으며, 발병에 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>9</sup> 척추관절염 중 강직성 척추염은 주로 10대 후반, 20대 초반에 시작되며 45세 이후의 발병은 흔치 않다. 유병율은 0.1-1.4%로, HLA-B27 양성 비율에 따라 다양하다.<sup>10</sup> 남성대 여성의 비율은 2:1~4:1 정도로 남성에게 흔한 질환이다. 건선성 관절염은 30-40대에 가장 많이 발병하며 남녀 비율을 비슷하다. 국내 건선 유병율은 0.5-1%로 그 중 약 10%에서 건선 관절염이 발생하는 것으로 알려져 0.05-0.1%정도로 추정하고 있다.<sup>11</sup>

임상증상은 염증성 등통증으로 나타나는 척추증상을 특징으로 하고, 말초관절염은 하지, 특히 무릎과 발목에서 잘 나타난다. 비대칭적이고 1~3개의 소수 중-대 관절에서 나타나나, 건선성 관절염의 경우 손가락과 같은 소관절염 및 손발톱변화를 동반할 수 있다.<sup>8,12</sup>

관절 외 증상으로 홍채염과 같은 눈의 염증 병변이 가장 흔하며 25-35%의 환자에서 나타날 수 있다.<sup>13</sup> 이외 건선과 같은 피부 증상 및 염증성장질환 등의 관절외 증상을 보일 수 있다. [그림 2-2]



[그림 2-2] 강직성척추염에 동반되는 관절의 증상의 빈도와 종류 (대한류마티스학회 교과서 제2판)

척추관절염의 진단을 위해서는 임상증상과 HLA-B27, 영상검사가 필요하며 아래의 기준을 만족할 때 진단한다. [표 2-1] 개정된 뉴욕 분류기준,<sup>14</sup> CASPAR 분류기준<sup>15</sup> 등 각각 세부 관절염 분류기준을 만족하는 경우 해당 관절염으로 분류한다.

<표 2-1> 척추관절염의 분류기준 (ASAS)<sup>16</sup>

45세 이전에 시작된 3 개월 이상의 등통증을 갖는 환자에서 다음을 만족할 때	
영상검사서 천장관절염이 있고 척추관절염의 특징이 1개 이상 또는 HLA-B27양성이고 척추관절염의 특징이 2개 이상	
<b>척추관절염의 특징</b>	<b>영상검사서 천장관절염</b>
- 염증성 등통증	- MRI에서 활동성 천장관절염
- 관절염	- 단순 X선 촬영에서 확정 천장관절염
- 부착부염(발뒤꿈치)	
- 손발가락염	
- 포도막염	
- 건선	
- 크론병/대장염	
- 비스테로이드성 소염진통제 반응	
- 가족력	
HLA-B27양성	
- CRP상승	

척추관절염의 치료는 증상에 따른 치료가 우선이다. 척추증상은 비스테로이드소염제를 기본으로 하여 효과가 없을 시 항 TNF길항제를 사용하고, 말초관절염은 류마티스관절염과 동일하게 글루코코르티코이드를 포함하여 DMARDs 및 항 TNF길항제를 사용할 수 있다.<sup>17</sup> 항 TNF길항제가 효과가 없는 경우 IL-17억제제를 사용할 수 있다.<sup>18</sup>

## 제2절 염증성 관절염과 뇌졸중, 치매

### 1. 염증성 관절염과 혈관 질환

류마티스 관절염을 비롯한 염증성 관절염은 일반 인구와 비교해 보았을 때 혈관 질환의 위험이 상당히 높아져 있다. 이에 염증성 관절염에서 심뇌혈관 질환의 위험요인에 대한 적극적인 관리를 권장하고 있다.<sup>19</sup> 염증성 관절염의 혈관 질환 위험성 증가는 전통적인 위험요인 뿐만 아니라 질병 자체의 만성 염증이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.<sup>20</sup>

류마티스 관절염과 혈관 질환 위험을 살펴보면, 사망률이 일반 인구에 비해 1.2-3.0배 높으며, 사망원인의 50%가량이 혈관 질환이다.<sup>21</sup> 당뇨병 환자의 혈관 질환의 위험성과 유사할 정도로 높다.<sup>22</sup> 질병활성도가 높을수록 혈관 질환의 위험성이 높다.<sup>23</sup> 질병활성도를 조절하는 것이 혈관 질환의 위험도를 낮추는 것에 도움을 준다.<sup>24</sup> 일부 DMARDs 및 항 TNF길항제 등은 혈관 질환의 위험도를 낮춘다.<sup>25,26</sup>

척추병증(강직성 척추염, 건선성 관절염)과 혈관 질환 위험을 살펴보면, 심혈관계 사망률은 일반 인구에 비해 1.1-1.8배 높다.<sup>27</sup> 전통적인 혈관 질환 위험요인(고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만 등)의 유병이 높다.<sup>28</sup> 진통소염제가 혈관 질환의 위험요인을 높이는지는 불분명하다. 항 TNF길항제 사용은 혈관 질환의 위험도를 낮춘다.<sup>29</sup>

### 2. 염증성 관절염과 치매

단기적인 전신 염증에 비해 만성적인 전신 염증은 치매에서 중요한 역할을 한다는 여러 연구가 있다. 말초 염증이 중추 신경계 염증과 관련되고 염증 물질이 미세아교세포 활성화와 연관되어있음을 시사 하는 여러 연구가 있다.<sup>30</sup> 여러 염증성 사이토카인(TNF 등)의 혈청 농도가 알츠하이머병 환자에서 상승한 것으로 밝혀졌고,<sup>31</sup> 증가된 TNF 사이토카인과 치매 진행과의 연관성도 알려져 있다.<sup>32</sup>

류마티스 관절염과 치매의 연관성을 살펴보면, 치매 발생이 일반인에 비해 1.1-1.6배 높다.<sup>33</sup> DMARD(특히 methotrexate의 경우 위험도: 0.6)를 사용했을 때 치매 위험도가



낮아진다.<sup>34</sup> 혈관성 치매의 경우 DMARD를 사용했을 때 치매 발생이 1.8배 높다.<sup>35</sup> 항 TNF길항제 중 etanercept를 사용한 군은 치매의 위험도가 70% 낮다.<sup>36</sup>

척추병증(강직성 척추염, 건선성 관절염)과 치매의 연관성을 살펴보면 강직성 척추염에서 알츠하이머 치매의 발생율이 1.7배 높다.<sup>37</sup> 피부 건선에서 항 TNF길항제인 etanercept와 adalimumab을 사용한 환자는 치매의 위험도가 50%이상 낮다.<sup>38</sup>

## 제3절 생물학적 제제

### 1. 서론

생물학적 제제(biologic)는 화학적 공정이 아닌 동물이나 미생물에 의한 생물학적인 공정에 의해서 생산되는 다양한 종류의 약물을 말하며, 단백질, 당, 핵산 등의 물질로 구성된다.<sup>39</sup> 류마티스질환의 치료영역에서는 기존의 질환조절항류마티스약제(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)는 상당수의 환자에서 효과가 없거나 간경화 및 폐질환 등 심각한 부작용으로 사용이 제한되었다. 최근 이러한 류마티스 관절염에서 TNF 억제제가 좋은 효과를 보임에 따라 생물학적 제제가 임상에서 널리 사용되고 있고, 이어서 다른 기전의 생물학적 제제가 잇따라 개발되어 이용되거나 임상시험 중이다. 류마티스 관절염에서 사용되는 생물학적인 제제는 임상적으로 표적이 되는 생물학적인 과정에 따라 3가지 정도로 나누어 생각해볼 수 있다.<sup>40</sup> 하나는 시토카인의 기능을 억제하는 것이고, 다른 하나는 T세포를 자극하는 이차 신호(secondary signal)를 억제하는 것, 그리고 B 세포의 기능을 억제하거나 세포를 제거하는 것 등이다. 또한, 최근에 생물학적 제제는 아니지만 면역세포들의 신호전달체계를 표적으로 면역기능을 조절하여 류마티스 관절염의 치료에 응용하는 약물들이 임상실험 중으로, 임상적으로 조만간 사용하게 될 가능성이 높다.

### 2. 본론

#### 1) 시토카인 억제

현재 류마티스 관절염에서 사용 중인 생물학적인 제제의 주류는 시토카인 억제제이다. 시토카인을 억제하기 위해서는 사용되는 방법은 대개 다음의 3가지이다.<sup>40,41</sup> 하나는 수용성 수용체(예, etanercept)이고, 다른 하나는 시토카인이나 수용체에 결합하여 억제하는 단클론항체(예, infliximab, tocilizumab)이며, 마지막으로 세포표면의 수용체에 대한 길항제(예, anakinra)가 있다. 수용성 수용체는 세포막이나 세포내에 존재하는 부분이

제거된 세포수용체로 시토카인에 대한 결합력은 유지되어 있으므로 혈청에서 시토카인과 결합하여 시토카인이 세포막에 있는 수용체에 결합하는 것을 억제한다. 특정한 시토카인에 대한 단클론항체는 수용성의 수용체보다 더 강력한 친화력을 가지고 결합하며, 대체로 혈액 내에 존재하는 시토카인뿐만 아니라 세포표면의 시토카인과의 결합할 수 있다. 단클론항체에는 다른 종에서 유래한 단백질과 인간에서 유래한 단백질을 결합한 키메라 항체(chimeric antibody)나 또는 전체 구성물질이 인간에서 유래한 단백질로만 이루어진 인간항체가 있다. 수용체 길항제는 재조합으로 만들어진 불활성의 단백질로 시토카인과 경쟁적으로 세포표면 수용체에 결합하여 시토카인의 작용을 방해한다. 이러한 수용체 길항제는 효과를 얻기 위해서는 세포표면 수용체의 90% 이상에 결합해야 하므로 다른 기전의 약제보다 많은 용량이 필요하다.

#### ① 항 TNF 제제

생물학적 제제의 대표적인 TNF 억제제는 1990년대 후반에 infliximab이 개발되었으며 곧이어 etanercept, adalimumab이 개발되었는데 이는 류마티스 관절염 환자의 치료에 많은 발전을 이루는 계기가 되었다. 앞의 3개 약물 외에도 golimumab, certolizumab을 포함한 5가지의 TNF 억제제가 미국과 유럽 등에서 임상적으로 사용이 승인된 상태이다.<sup>42,43</sup> Etanercept는 p75 TNF- $\alpha$ 수용체가 Fc 부분에 융합된 단백질로 한 분자당 2개의 TNF- $\alpha$ 분자와 결합할 수 있으며, 현재 류마티스 관절염에 대해서 주 1회 50 mg 또는 주 2회 25 mg 피하로 주사한다. Infliximab은 TNF- $\alpha$ 에 대한 키메라 단클론항체로 TNF- $\alpha$ 와 결합하는 VK, VH domain은 쥐에서 유래한 단백질이며, Fc 부분은 인간유래단백질이다. 정맥으로 주사하며 초기에 0주, 2주, 6주에 3 mg/kg로 주사하고 항정상태에 이르면 8주에 한번 씩 주사할 수 있다. Adalimumab은 인간 단클론항체로 동물에서 유래된 단백질이 없으므로 항원성이 약하여 약제에 대한 항체가 잘 만들어지지 않는다. 2주마다 40 mg을 피하 주사한다. Certolizumab은 인간화된 항 TNF항체의 Fab부분을 pegylation하여 반감기를 늘린 약제로 초기에 피하로 400 mg으로 2주 간격으로 3회 주사 후 유지요법으로 2주 1회 200 mg을 주사하며 유지 상태에서 4주 1회씩 400 mg 주사용법을 고려해 볼 수 있다. Golimumab은 인간 단클론항체로 adalimumab과 유사하며 한 달에 한번 50 mg을 피하 주사한다. 현재까지 임상시험결과 TNF 억제제는 메토티렉세이트에 불응성인 류마티스 관절염에서 임상적 호전, 기능적 호전 및, 방사선학적인 골파괴의 지연 등 효과가 증명되었으며,<sup>44-47</sup> 이어서 DMARD를 사용하지 않은 발병 3년 이내의 조기

류마티스 관절염에 대해서도 효과적임이 입증되었다.<sup>48-50</sup> 이러한 임상시험의 결과를 보면 3년 이내의 조기관절염에서 사용할 경우 임상적인 관해(clinical remission)가 50%정도의 환자에서 얻어지므로, 조기 관절염의 진단 및 치료가 집중적으로 연구되는 계기가 되었다. 최근의 임상시험은 임상적인 관해를 일차 종료점으로 하여 이전보다 한 차원 높은 단계의 질환의 조절을 목표로 하고 있다.<sup>51</sup> TNF 억제제 사용 시 발생하는 부작용으로는 주사부위 반응, 주사시 반응, 감염, 탈수초질환, 심부전, 피부 부작용, 악성종양, 자가면역반응의 유도 등이 있으나 최근 10년 이상의 사용경험이 축적되면서 이를 검토한 결과 전반적으로 약제가 안전하다고 평가된다. 주사부위의 반응은 피하주사 부위에 피부발적, 통증 등의 증상이 발생하여 수일간 지속 되는 것으로, 대개 경미하므로 크게 문제가 되지는 않는다.

정맥으로 주사하는 infliximab의 경우 유사아나필락시스(anaphylactoid) 반응이 약 10%의 환자에서 발생하며 전 처치를 하는 것이 좋고, 발생 시에는 대증적 요법으로 대개 좋아진다. TNF- $\alpha$ 는 인체 내에서 면역작용에 중요한 역할을 하고 있으므로 TNF 억제제를 사용하면 감염의 위험성이 증가한다.<sup>52</sup> 감염의 종류는 폐렴, 결핵에서 기회감염까지 다양하며, 심각한 감염의 위험성은 2배정도 증가하는 것으로 생각된다. 특히 결핵의 위험성이 증가하게 되는데, TNF 억제제를 사용하면서 발생한 결핵인 경우 통상적인 결핵과 비교하여 폐외 결핵이 증가하며, 미만성(disseminated) 감염이 증가한다. 결핵의 발생은 infliximab과 adalimumab이 위험도가 높고 etanercept는 약간 낮은 것으로 되어 있다. 따라서 TNF 억제제로 치료를 시작하기 전에는 결핵피부 반응 검사 및 흉부방사선촬영이 필수적이다. 결핵피부반응검사에서 양성인 경우 isoniazid 300- 400 mg/d을 총 6- 9개월 간 복용하여 잠복결핵에 대한 치료를 시행하며, 우선 3- 4주간 결핵 치료를 진행한 후에는 TNF 억제제를 사용할 수 있다.<sup>53</sup> 또한 HBV 만성감염자나 과거감염자인 경우 드물게 바이러스의 재활성의 우려가 있으므로 TNF 억제제 사용시 항바이러스제를 고려하는 등 각별한 주의가 필요하다.<sup>54-56</sup> TNF 억제제를 사용하는 경우 심부전 환자의 경우 질환이 악화될 수 있으므로 사용을 피하는 것이 좋다. 또한 TNF 억제제 치료는 탈수초성질환이 발생하거나 기존에 질환이 있는 사람에서 악화되는 경우가 있다. 피부반응으로 건선 및 건선과 유사한 피부병변, 습진, 루푸스 유사 피부병변, 혈관염 등이 알려져 있다. 림프종과 고형암 등 악성종양과 관련 하여서는 논란의 여지가 있으나 악성종양의 위험성을 증가 시킬 가능성이 있어 주의 깊게 사용하여야 한다.<sup>57-59</sup>

## ② Interleukin (IL)-1 억제

IL-1은 류마티스 관절염의 병태생리에 중요한 시토카인으로 다양한 방법의 IL-1 억제방법 중에 IL-1 수용체 길항제가 처음 임상에 사용되었다. IL-1 receptor antagonist protein(IL-1Ra)는 자연적으로 존재하는 당단백질로 세포표면의 IL-1 수용체와 결합하여 수용체의 활성화를 억제하고, 결과적으로 활막세포 및 연골세포에서 프로스타글란딘의 생산 및 기질분해효소(matrix metalloproteinase)의 생산을 감소시키며, 단핵세포가 관절조직에 침윤하는 것을 감소시킨다. Anakinra는 재조합된 human IL-1Ra (rHuIL-1Ra)로 류마티스 관절염에 치료제로 승인받았으나 TNF 억제제와 비교하여 효과가 적고, 폐렴, 골수염, 연부조직염, 대상포진 등 용량 의존적으로 심각한 감염이 증가하여 거의 사용 되지 않는다.<sup>60</sup> 그러나 anakinra는 성인 스틸씨병이나 TNF receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) 같은 질환에서는 매우 효과적이다.

## ③ IL-6 억제

IL-6은 T세포, B세포, 대식세포, 파골세포 등을 활성화시키며, 급성기 반응(acute phase reaction)을 유발하는 중요한 물질이다. IL-6는 수용체에 결합하며 세포내의 gp130과 상호작용하여 세포내 신호전달을 활성화시키며, 류마티스 관절염 환자의 관절액속에 IL-6의 농도가 증가되어 있다. 이를 바탕으로 IL-6 수용체에 대한 인간화 단클론항체인 tocilizumab가 개발되었는데 이 약제는 쥐에서 유래한 인간 IL-6 수용체에 대한 항체의 결합부위를 인간의 IgG1과 융합한 것으로 자연적으로 존재하는 IL-6 수용체에 결합하여 IL-6의 작용을 방해한다. Tocilizumab은 메토티렉세이트에 불충분한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자나 TNF 억제제를 사용해도 효과가 없거나 부작용이 있는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 메토티렉세이트와 병합하여 사용하였을 때 위약군과 비교하여 임상적으로 효과적이었고,<sup>61,62</sup> 방사선학적인 진행도 지연시켰다.<sup>63</sup> 현재 유럽 및 미국에서 DMARD 또는 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 류마티스 관절염에서 치료제로 승인받았다. 매 4주마다 4 mg/kg로 한 시간에 걸쳐서 정맥 주사한다. 가역적인 간 효소의 상승, 총 콜레스테롤 및 중성 지방의 농도 상승, HDL 콜레스테롤 및 호중구의 가역적인 감소가 있었다. 또한 심각한 감염은 tocilizumab군에서 약간 증가되었다.

## 2) T세포의 이차신호 억제 (Costimulatory Blockade)

항원제시세포에 의한 T세포의 활성화는 항원제시에 부수되는 여러 가지 이차신호 (secondary signal, costimulation)로 이루어지는데 이러한 이차신호를 표적으로 면역세포의 활성화를 조절하여 류마티스 질환을 치료하는 방법이 많이 시도되었다.

특히 류마티스 관절염에서는 이러한 이차 신호 분자 중에 CD28/CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4)와 CD80/86과의 결합이 주로 연구되었다. Abatacept는 CTLA4-Ig라고도 불리우며 CTLA-4와 IgG의 Fc부분을 융합시킨 수용성 단백질이다. CTLA4는 CD80/86과 친화성이 높으므로 CD28이 CD80/86과 결합하여 활성화되는 과정에서 경쟁적으로 CD80/86과 결합하여 세포의 활성화를 억제한다. Abatacept는 메토티렉세이트에 불충분한 반응을 보이는 류마티스 관절염 환자들에게 사용하였을 때 임상적으로 위약군과 비교하여 호전되었고 관절의 방사선학적인 골과괴를 지연시키는 효과도 보였다.<sup>64</sup>

임상시험에서 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 메토티렉세이트와의 병합요법을 비교하였는데 여기서도 임상적으로 위약보다 우수한 효과를 보였다.<sup>65</sup> 메타분석에 의하면 심각한 감염증은 12개월 째 abatacept군에서 약간 증가되었으나(odds ratio 1.91, 95% CI 1.07 to 3.42) 다른 부작용은 그렇지 않았다.<sup>66</sup> 현재 미국에서 질환조절약제나 TNF 억제제에 불충분한 반응을 보이는 중등도 및 심한 류마티스 관절염의 치료제로 승인되었다. Abatacept는 처음에는 2주 간격으로 3회 500-1000 mg을 체중에 따라 주사하며, 이후 4주 간격으로 정맥 주사한다. 부작용으로는 두통이나 구역, 피부발진, 상복부 통증 및 요통, 요로감염, 기침 등이 흔하다.

## 3) B세포 제거 (B Cell Depletion)

자가 항체를 생산하며, 여러 면역과정에 관여하는 B세포를 제거하는 것이 류마티스 질환에서 치료의 중요한 표적으로 연구되고 있다. B세포 계열의 림프구는 정상적인 발달과정에서 pre-B세포 단계부터 CD20을 발현하고, 형질세포 단계에서는 사라진다. 이러한 CD20을 표적으로 하는 항체인 rituximab은 처음에는 림프종에 대한 치료제로 임상에서 사용하다가 류마티스 질환에 적용되어 효과를 보였다.

Rituximab은 인간과 쥐의 단백질이 융합된 키메라 항체로 B세포의 CD20에 결합하여 Fcγ매개 세포독성, 항체의존성 보체매개 세포용해, 세포 자멸사 유도 등에 의해 B세포를 제거하는 것으로 생각된다. 임상시험에서 메토티렉세이트 및 TNF 억제제 모두에 대해서 치료효과가 없는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 메토티렉세이트와 병합하여 사용

할 경우 위약군과 비교하여 임상적인 면에서 호전을 보였고,<sup>67</sup> 관절파괴의 진행을 지연시키는 효과가 입증되었다.<sup>68</sup>

이러한 연구결과를 바탕으로 메토티렉세이트 및 TNF 억제제를 사용해도 효과가 없는 류마티스 관절염 환자들에게 rituximab의 치료가 승인되었다. TNF 억제제로 류마티스 관절염 치료에 실패한 경우 전향적 코호트 연구에서 적어도 하나의 TNF 억제제에 대해서 불충분한 효과를 보이거나 부작용을 보인 환자들에게 rituximab과 다른 TNF 억제제를 사용한 것을 비교해보면 rituximab이 두 번째 TNF 억제제보다 좋은 효과를 보였다. 특히 초기에 TNF 억제제에 실패한 원인 중에 효과가 불충분(inefficacy)하여 약제를 바꾼 경우에서 부작용으로 인한 경우보다 rituximab의 치료가 더욱 효과적이었다. 부작용으로 사용하지 못한 경우에는 rituximab와 다른 두 번째 TNF 억제제 사이에 차이가 없었다.<sup>69,70</sup>

Rituximab으로 치료한 후 치료효과는 수개월간 지속되나 이후 다시 증상이 발생하였을 때 재치료(retreatment)가 효과적이지에 대해서도 앞서 언급한 임상 연구자료를 보면 새로운 부작용이 증가되지 않고 초기의 치료와 비슷한 정도의 임상적 효과를 얻을 수 있었으며, 재치료에도 전체적인 부작용이나 감염율에 차이가 없었다.<sup>71</sup> 류마티스 관절염에서는 14일 간격으로 2회 각각 1g을 정맥주사를 하며 이후 필요에 따라 수개월마다 반복 투여한다. Rituximab의 주사시에는 특히 첫번째 주사시 30-45%환자에서 주사반응이 발생할 수 있고, 반복해서 주사할수록 빈도가 감소한다. 이것은 B세포가 용해되면서 시토카인 등이 방출되어서 발생하는 것으로 생각되며, 대개가 경증이거나 중등도의 반응으로 목구멍 불편감, 저혈압, 고혈압, 발진 및 가려움증, 구역, 요통 등이 흔하다. 따라서 rituximab의 치료에는 acetaminophen, diphenhydramine, methylprednisolone 등으로 전처치가 일반적으로 필요하고 또한 주사 전에 복용하는 고혈압 약을 중단할 것이 추천된다. 주사시 처음에는 속도를 천천히 하여 이상반응이 생기면 주입속도를 늦추고 이상반응이 없으면 점차적으로 증량하는 것이 좋다. Rituximab을 사용하여도 감염의 위험성이 크게 증가하지는 않는 것 같다.

한 메타분석에 의하면 위약군과 비교하여 감염이 증가하지 않았고, 감염도 상기도 감염이 가장 흔하고 기회감염이나 결핵 등은 증가하지 않았다.<sup>72</sup> 그러나 류마티스 관절염이나 다른 류마티스질환에서 rituximab을 사용한 경우 JC virus에 의한 진행다초점백색질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy)이 발생 할 수 있으므로 주의를 요한다.<sup>72,73</sup> 또한 백신에 대해서 항체반응이 감소되었다는 보고가 있으며, rituximab은

키메라 항체이므로 약제에 대한 항체가 생겨서 효과가 감소되거나 부작용을 일으킬 수 있다.<sup>74</sup> Rituximab과 유사한 기전인 CD20에 대한 인간항체 ofatumumab은 3상시험에서 효과가 있을 것으로 예상되는 반면,<sup>75</sup> 인간화항체인 ocrelizumab은 3상 임상시험이 진행되었으나 감염질환 문제로 이익보다는 위험이 상회하여 일부 임상시험이 중단되어,<sup>76</sup> 이들 약제의 향후 귀추가 주목된다.

# 제3장

## 연구 대상 및 방법

제1절 분석자료 및 연구 대상	33
제2절 연구 내용	35
제3절 분석 방법	36





# 제3장

## 연구 대상 및 방법

### 제1절 분석자료 및 연구 대상

분석에 활용한 자료는 국민건강보험 청구 자료이다. 연구대상 질병군은 염증성관절염으로 진단받은 환자이며, 염증성관절염은 강직성 척추염(M45, V140), 혈청검사 양성인 류마티스 관절염(M05, V223), 건선성 및 장병증성 관절병증(arthritis related to inflammatory bowel disease)(M071-073, V237)으로 구분하였다. 2009년까지 해당 산정특례 코드를 진단받은 환자를 제외하고 2010년부터 산정특례 신규 등록된 환자가 대상이다. 질병군별로 1:5로 매칭(propensity score matching)하여 대조군을 설정하였다. 매칭에 활용된 변수는 성, 연령이었다.

혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 검사기준은 류마티스 인자 또는 항 CCP 인자가 양성인 염증성 관절염으로 개정된 ACR/EULAR 기준에서 6점이상으로 만족하는 경우이며, 검사항목으로 특수생화학/면역학 검사, 임상진단이 있다.

<표 3-1> 개정된 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류 기준

	구분	점수
침범된 관절	큰 관절 1개	0
	큰 관절 2~10개	1
	작은 관절 1~3개	2
	작은 관절 4~10개	3
	>10개 관절 (적어도 1개의 작은관절 포함)	5
혈청 검사	류마티스인자 음성 및 항 CCP항체 음성	0
	류마티스인자 약양성 또는 항CCP항체 약양성	2
	류마티스인자 강양성 또는 항 CCP항체 강양성	3
급성기 반응물질	정상 CRP와 정상 ESR	0
	비정상 CRP 또는 ESR	1
증상 지속 기간	6주<	0
	6주≤	1

강직성 척추염의 검사기준은 방사선 사진에 천장관절염이 일측 3등급이상이거나, 양측 2등급 이상이면서 개정된 뉴욕 분류기준을 만족하는 경우이며, 검사항목으로 영상검사, 임상진단이 있다.

<표 3-2> 방사선학 천장관절의 변화

등급	설명
0	정상
1	변화가 의심됨
2	미미한 이상. 작은 국소적 미란 또는 경화. 관절간격의 변화는 없음
3	분명한 이상. 미란과 경화, 관절 간격의 협착, 확장, 부분적 강직이 있는 중등도 혹은 중증의 천장관절염
4	심한 이상, 전체 강직

<표 3-3> 강직성 척추염의 개정된 뉴욕 분류기준(1984년)

구분	설명
임상기준	요추 통증 및 경직: 최소 3개월 이상, 운동으로 호전되지만 휴식으로 호전되지 않음
	요추 운동의 제한: 전후방 및 측방 운동 제한
	흉부 확장능 감소: 연령 및 성으로 보정된 기준보다 감소
방사선학 기준	2~4등급의 양측 천장관절염 또는 3~4

건선성 척추염의 검사기준은 건선 소견 또는 병력에 동반된 염증성 관절염으로 건선관절염의 CASPAR 기준을 만족하는 경우하거나, 건선 소견 또는 병력에 동반된 영상 소견에서 천장관절 혹은 척추 침범 소견을 보이며 ASAS 축형 척추관절염 기준을 만족하는 경우이며, 검사항목으로 영상검사, 임상진단이 있다.

<표 3-4> 방사선학 천장관절의 변화

	구분	점수
건선 피부염의 존재 (아래 3가지 중 적어도 1개)	현재 건선 존재	2
	과거에 건선 피부 존재	1
	건선 가족력	0
건선에 의한 손, 발톱 변성		1
류마티스 인자 음성		1
수지염, 적어도 1개	전체 수지의 부종	1
	수지염의 병력	1
손, 발 엑스레이에서 골극이 아닌 신생골 형성 소견		1

## 제2절 연구 내용

연도별로 염증성 관절염 발생 환자를 산출하여 질병군 별 고유의 역학적 특성을 확인하였다. 염증성 관절염이 뇌졸중 및 치매 발생에 미치는 영향을 확인하였다. 강직성 척추염의 경우에는 연령대별로 뇌졸중 및 치매 발생에 미치는 영향을 확인하였다. 추가로 염증성 관절염 환자의 생물학적 제제 복용 여부가 뇌졸중 및 치매 발생에 미치는 영향을 확인하였다. 약물의 기능에 따라 생물학적 제제를 TNF와 non-TNF로 구분하였다. <표 3-6>

뇌졸중은 관련 진단(I60-64) 받고 뇌영상검사를 받거나 또는 관련 진단(I60-64) 받고 관련 약제를 처방이나 뇌혈관 내 기계적 혈전제거술이나 혈전용해술 <표 3-5> 을 받은 경우로 정의하였고 치매는 관련 진단(G300, G301, G308, G309, F000, F001, F002, F009)을 받고 관련 약제를 처방 받은 경우로 정의하였다.

환자군과 대조군의 뇌졸중 및 치매 관련 의료비를 비교하였다.

<표 3-5> 뇌졸중 관련 시술코드

구분	EDI 코드
뇌혈관 내 기계적 혈전제거술	M6636, M6637, M6638, M6639
혈전용해술	M6630, M6631, M6632, M6633, M6634, M6635

연령대는 만나이 기준으로 40대 이하, 50대, 60대, 70대 이상으로 재분류하였다. 소득 수준은 보험료 20분위를 활용하여 결측값 및 1~4분위를 1분위로, 5~8분위를 2분위로, 9~12분위를 3분위로, 13~16분위를 4분위로, 17~20분위를 5분위로 재분류하였다. 1분위는 소득 하위 20% 저소득층이며, 5분위는 소득 상위 20% 고소득층을 의미한다. 고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증은 염증성 관절염 발생연도에 관련 약제를 처방받은 경우로 정의하였다(부록). 심방세동은 주진단 또는 부진단으로 I48으로 입원하거나 또는 외래로 2회 방문한 경우로 정의하였다.

<표 3-6> 생물학적 제제 분류

	adalimumab	etanercept	golimumab	infliximab	certolizumab		
TNF	488401BIJ, 488430BIJ, 488431BIJ	455801BIJ, 455802BIJ, 455803BIJ, 455830BIJ, 455831BIJ	621201BIJ, 621202BIJ, 621203BIJ, 621230BIJ, 621231BIJ, 621232BIJ	383501BIJ, 383502BIJ	625330BIJ, 625301BIJ		
	secukizumab	ustekinumab	rituximab	abatacept	tocilizumab	tofacitinib	baricitinib
non-TNF	644601BIJ, 644602BIJ	615001BIJ, 615002BIJ, 615030BIJ, 615031BIJ, 615032BIJ	422601BIJ, 422602BIJ, 422603BIJ, 422630BIJ, 422631BIJ, 422632BIJ	512201BIJ, 512202BIJ, 512230BIJ	520401BIJ, 520402BIJ, 520403BIJ, 520404BIJ, 520430BIJ, 520431BIJ, 520432BIJ, 520433BIJ	627204ATR, 627202ATB, 627201ATB	667901ATB, 667902ATB

### 제3절 분석 방법

카이제곱 검정을 활용하여 환자군과 대조군의 인구사회학적 특성을 비교하였다. T-test를 활용하여 환자군과 대조군의 뇌졸중 및 치매 진단 후 1년간 지출된 의료비를 비교하였다. Cox proportional hazard model을 활용하여 뇌졸중 및 치매 발생에 영향을 미치는 위험요인을 확인하였으며, 보정에 활용된 변수는 성, 연령대, 사회보장유형, 소득 수준, 고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동(뇌졸중), 우울증(치매), 생물학적 제제였다. 통계학적 유의수준은 <.05 이며, 분석에 활용한 통계 패키지는 SAS 9.4이다.

# 제4장

## 분석 결과

제1절 연도별 발생 현황	39
제2절 인구사회학적 특성	42
제3절 뇌졸중 발생 위험요인	45
제4절 치매 발생 위험요인	51
제5절 강직성 척추염 환자와 대조군에서 연령대별 위험 요인	57
제6절 의료비 현황	61

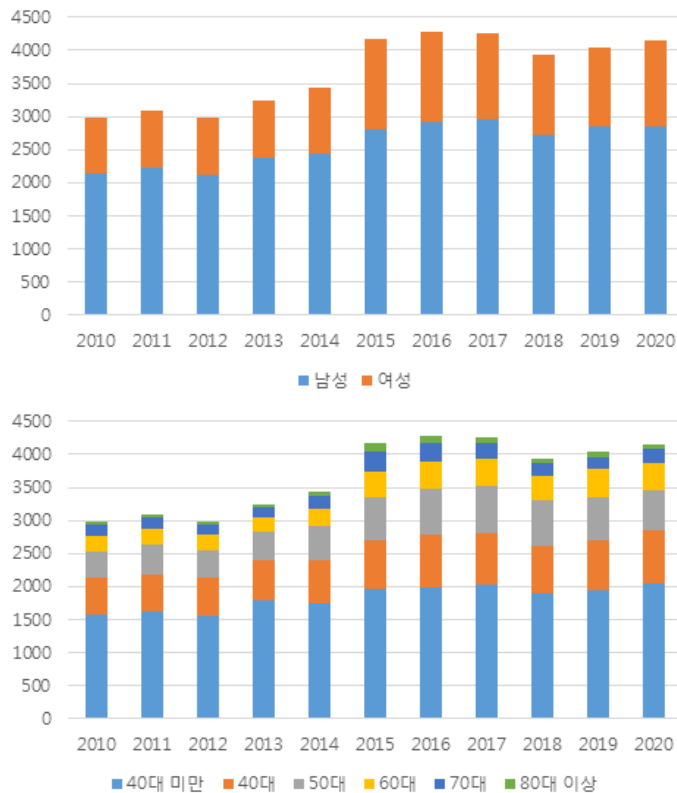


# 제4장 분석 결과

## 제1절 연도별 발생 현황

### 1. 강직성 척추염

국민건강보험 청구 자료에서, 2009년까지 강직성 척추염(M45, V140)를 진단 받은 환자를 제외하고, 2010년부터 신규 등록된 빈도를 연도별로 분석하였다. 진단되는 빈도는 연간 4000명 전후로 완만한 증가 추세이며, 성별로는 남성에서 더 많고, 연령대로는 40대 미만이 가장 많아, 주로 젊은 남자에서 많이 진단되었다.

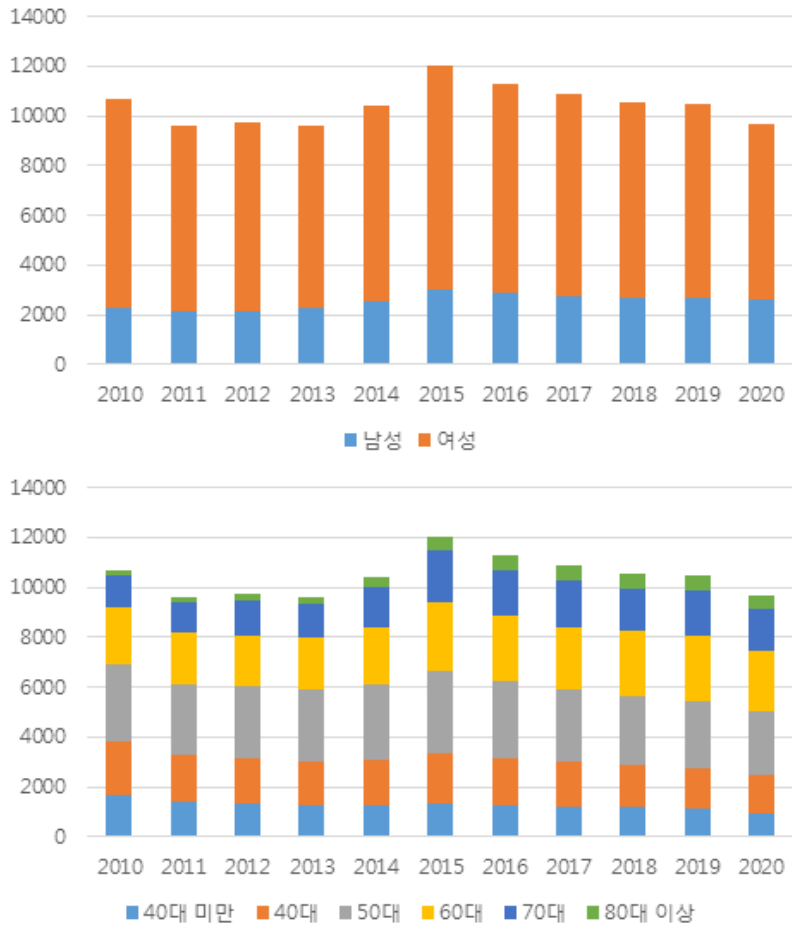


[그림 4-1] 연도별 강직성 척추염 환자



## 2. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염

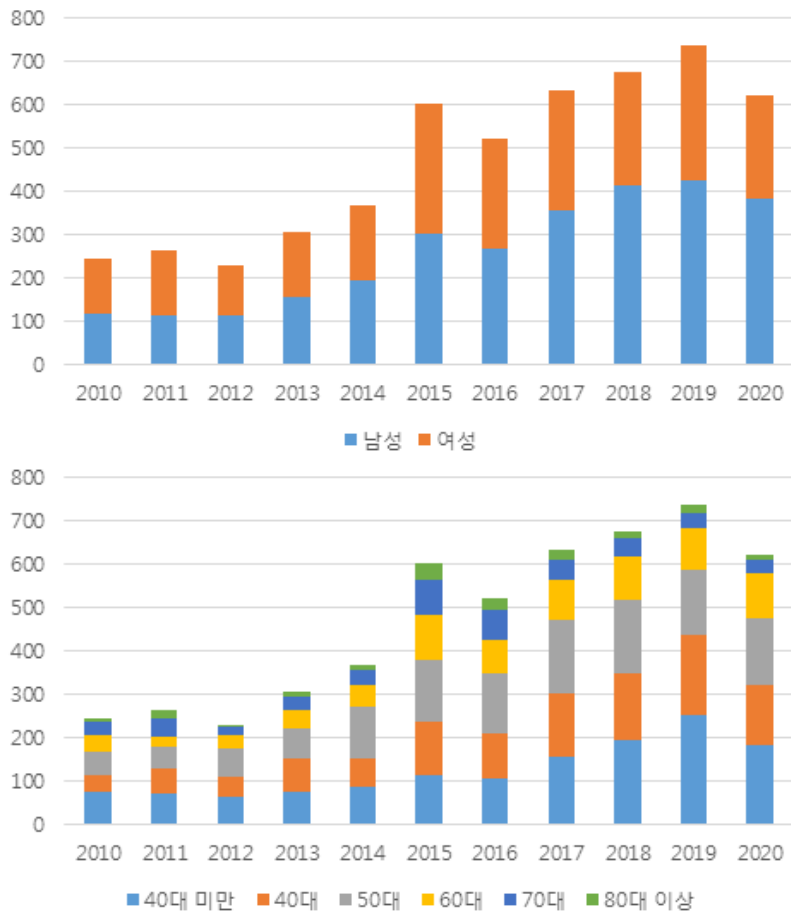
국민건강보험 청구 자료에서, 2009년까지 혈청검사 양성인 류마티스 관절염(M05, V223)을 진단 받은 환자를 제외하고, 2010년부터 신규 등록된 빈도를 연도별로 분석하였다. 진단되는 빈도는 연간 10000명 전후이며, 성별로는 여성에서 더 많고, 연령대로는 40대에서 70대에 고루 분포해 있다.



[그림 4-2] 연도별 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자

### 3. 건선성 및 장병증성 관절병증

국민건강보험 청구 자료에서, 2009년까지 건선성 및 장병증성 관절병증 (arthritis related to inflammatory bowel disease)(M071-073, V237)을 진단 받은 환자를 제외하고, 2010년부터 신규등록된 빈도를 연도별로 분석하였다. 진단되는 빈도는 2010년에는 연간 200명대였으나, 2015년 이후로는 지속적으로 500명을 넘는 등 증가 추세이다. 40대 이후에서 연령과 성별에 따른 진단 빈도의 차이는 거의 없다.



[그림 4-3] 연도별 건선성 및 장병증성 관절염 환자

## 제2절 인구사회학적 특성

### 1. 강직성 척추염

국민건강보험 청구 자료에서, 2010년부터 2020년 까지 강직성 척추염(M45, V140)을 진단 받은 환자는 총 35,686명이었으며, 이들과 매칭한 대조군은 178,430명이다. 환자군에서 사회보장 유형 중 의료급여의 비율이 높았으며, 소득수준에서도 1분위의 비율이 높았다. 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 우울증, 심방세동이 환자군에서 대조군보다 높았다. 뇌졸중과 치매의 진단은 환자군과 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

<표 4-1> 인구사회학적 특성(강직성 척추염)

		합계		대조군		환자군		p-value
	합계	214116	100	178430	83.3	35686	16.7	
성	남성	155244	72.5	129370	72.5	25874	72.5	1
	여성	58872	27.5	49060	27.5	9812	27.5	
연령대	40대이하	135516	63.3	112930	63.3	22586	63.3	1
	50대	35508	16.6	29590	16.6	5918	16.6	
	60대	23004	10.7	19170	10.7	3834	10.7	
	70대이상	20088	9.4	16740	9.4	3348	9.4	
사회보장 유형	직장	144695	67.6	121206	67.9	23489	65.8	<.0001
	지역	62419	29.2	53029	29.7	9390	26.3	
	의료급여	7002	3.3	4195	2.4	2807	7.9	
소득수준	1분위	38132	17.8	30538	17.1	7594	21.3	<.0001
	2분위	33009	15.4	27923	15.6	5086	14.3	
	3분위	41785	19.5	35449	19.9	6336	17.8	
	4분위	47490	22.2	40188	22.5	7302	20.5	
	5분위	53700	25.1	44332	24.8	9368	26.3	
고혈압	진단	32981	15.4	26618	14.9	6363	17.8	<.0001
당뇨	진단	12717	5.9	10363	5.8	2354	6.6	<.0001
이상지질	진단	23431	10.9	19215	10.8	4216	11.8	<.0001
우울	진단	42363	19.8	33103	18.6	9260	25.9	<.0001
심방세동	진단	2720	1.3	2080	1.2	640	1.8	<.0001
bio	복용	10420	4.9	182	0.1	10238	28.7	<.0001
TNF	복용	10272	4.8	74	0.0	10198	28.6	<.0001
non_TNF	복용	453	0.2	114	0.1	339	0.9	<.0001
뇌졸중	진단	808	0.4	675	0.4	133	0.4	0.8748
치매	진단	501	0.2	402	0.2	99	0.3	0.0628

## 2. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염

국민건강보험 청구자료에서, 2010년부터 2020년 까지 혈청검사 양성인 류마티스 관절염(M05, V223)을 진단 받은 환자는 총 102,366명이었으며, 이들과 매칭한 대조군은 511,830명이다. 환자군에서 사회보장 유형 중 의료급여의 비율이 높았으며, 소득수준에서도 1분위의 비율이 높았다. 고혈압, 이상지질혈증, 우울증, 심방세동이 환자군에서 대조군보다 높았다. 뇌졸중과 치매의 진단은 환자군과 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

<표 4-2> 인구사회학적 특성(혈청검사 양성인 류마티스 관절염)

		합계		대조군		환자군		p-value
	합계	614196	100	511830	83.3	102366	16.7	
성	남성	145518	23.7	121265	23.7	24253	23.7	1
	여성	468678	76.3	390565	76.3	78113	76.3	
연령대	40대이하	121974	19.9	101645	19.9	20329	19.9	1
	50대	144444	23.5	120370	23.5	24074	23.5	
	60대	166776	27.2	138980	27.2	27796	27.2	
	70대이상	181002	29.5	150835	29.5	30167	29.5	
사회보장 유형	직장	390525	63.6	326995	63.9	63530	62.1	<.0001
	지역	196647	32.0	164878	32.2	31769	31.0	
	의료급여	27024	4.4	19957	3.9	7067	6.9	
소득수준	1분위	126832	20.7	103779	20.3	23053	22.5	<.0001
	2분위	89446	14.6	75218	14.7	14228	13.9	
	3분위	102499	16.7	85707	16.7	16792	16.4	
	4분위	126716	20.6	105766	20.7	20950	20.5	
	5분위	168703	27.5	141360	27.6	27343	26.7	
고혈압	진단	193172	31.5	160224	31.3	32948	32.2	<.0001
당뇨	진단	68399	11.1	56937	11.1	11462	11.2	0.4987
이상지질	진단	135741	22.1	113367	22.1	22374	21.9	0.0395
우울	진단	208528	34.0	168844	33.0	39684	38.8	<.0001
심방세동	진단	15260	2.5	12324	2.4	2936	2.9	<.0001
bio	복용	10030	1.6	481	0.1	9549	9.3	<.0001
TNF	복용	6546	1.1	78	0.0	6468	6.3	<.0001
non_TNF	복용	5309	0.9	411	0.1	4898	4.8	<.0001
뇌졸중	진단	4478	0.7	3723	0.7	755	0.7	0.7272
치매	진단	4591	0.7	3843	0.8	748	0.7	0.495

### 3. 건선성 및 장병증성 척추염

국민건강보험 청구 자료에서, 2010년부터 2020년 까지 건선성 및 장병증성 관절병증 (arthritis related to inflammatory bowel disease)(M071-073, V237)을 진단 받은 환자는 총 35,686명이었으며, 이들과 매칭한 대조군은 178,430명이다. 환자군에서 사회보장 유형 중 의료급여의 비율이 높았으며, 소득수준에서도 1분위의 비율이 높았다. 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 우울증이 환자군에서 대조군보다 높았다. 뇌졸중과 치매의 진단은 환자군과 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

<표 4-3> 인구사회학적 특성(건선성 및 장병증성 관절병증)

		합계		대조군		환자군		p-value
	합계	24372	100	20310	83.3	4062	16.7	
성	남성	13530	55.5	11275	55.5	2255	55.5	1
	여성	10842	44.5	9035	44.5	1807	44.5	
연령대	40대이하	10212	41.9	8510	41.9	1702	41.9	1
	50대	5772	23.7	4810	23.7	962	23.7	
	60대	4434	18.2	3695	18.2	739	18.2	
	70대이상	3954	16.2	3295	16.2	659	16.2	
사회보장 유형	직장	15467	63.5	13163	64.8	2304	56.7	<.0001
	지역	7722	31.7	6576	32.4	1146	28.2	
	의료급여	1183	4.9	571	2.8	612	15.1	
소득수준	1분위	4818	19.8	3655	18.0	1163	28.6	<.0001
	2분위	3594	14.7	3072	15.1	522	12.9	
	3분위	4302	17.7	3682	18.1	620	15.3	
	4분위	5239	21.5	4461	22.0	778	19.2	
	5분위	6419	26.3	5440	26.8	979	24.1	
고혈압	진단	5690	23.3	4470	22.0	1220	30.0	<.0001
당뇨	진단	2192	9.0	1686	8.3	506	12.5	<.0001
이상지질	진단	4216	17.3	3290	16.2	926	22.8	<.0001
우울	진단	6489	26.6	5057	24.9	1432	35.3	<.0001
심방세동	진단	468	1.9	378	1.9	90	2.2	0.1329
bio	복용	1557	6.4	16	0.1	1541	37.9	<.0001
TNF	복용	613	2.5	4	0.0	609	15.0	<.0001
non_TNF	복용	1098	4.5	12	0.1	1086	26.7	<.0001
뇌졸중	진단	129	0.5	108	0.5	21	0.5	0.9057
치매	진단	97	0.4	79	0.4	18	0.4	0.6167

### 제3절 뇌졸중 발생 위험요인

#### 1. 강직성 척추염

강직성 척추염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 여성이 남성에 비해, 소득수준 중 5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 강직성 척추염 환자에서 뇌졸중 발생위험은 통계적으로 의미가 없었으며 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-4> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	0.66	0.56	0.77	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	3.32	2.63	4.19	<.0001
		60대	6.79	5.44	8.47	<.0001
		70대 이상	10.88	8.69	13.62	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.15	0.99	1.34	0.0615
		의료급여	1.47	1.09	1.99	0.0121
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.89	0.69	1.15	0.3658
		3분위	0.87	0.68	1.10	0.2411
		4분위	0.82	0.65	1.03	0.0848
		5분위	0.73	0.59	0.92	0.0063
고혈압	ref: 미진단	진단	1.32	1.11	1.56	0.0014
당뇨	ref: 미진단	진단	0.94	0.75	1.17	0.5572
이상지질	ref: 미진단	진단	0.93	0.77	1.12	0.4206
심방세동	ref: 미진단	진단	1.72	1.28	2.31	0.0003
Biologic	ref: 미복용	복용	0.82	0.54	1.26	0.3647
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	0.99	0.80	1.22	0.8924

강직성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

<표 4-5> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분			HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	0.66	0.56	0.77	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	3.32	2.63	4.19	<.0001
		60대	6.78	5.43	8.46	<.0001
		70대 이상	10.87	8.68	13.60	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.15	0.99	1.34	0.0618
		의료급여	1.47	1.09	1.99	0.0124
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.89	0.69	1.14	0.3601
		3분위	0.87	0.68	1.10	0.2391
		4분위	0.82	0.65	1.03	0.0835
		5분위	0.73	0.59	0.92	0.0062
고혈압	ref: 미진단	진단	1.31	1.11	1.55	0.0014
당뇨	ref: 미진단	진단	0.94	0.75	1.17	0.554
이상지질	ref: 미진단	진단	0.93	0.77	1.12	0.4199
심방세동	ref: 미진단	진단	1.72	1.28	2.31	0.0003
TNF	ref: 미복용	복용	0.80	0.52	1.24	0.3235
NON-TNF	ref: 미복용	복용	1.56	0.50	4.90	0.4497
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	0.99	0.80	1.22	0.8992

## 2. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염

혈청검사 양성인 류마티스 관절염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 여성이 남성에 비해, 소득수준 중 3,4,5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 HR 1.11, 95% CI 1.02~1.20 (p=0.0119)로 더 많은 뇌졸중의 발생과 연관이 있었다, 그러나 생물학적 제제의 사용과 뇌졸중의 발생은 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-6> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	0.66	0.62	0.70	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	2.82	2.34	3.41	<.0001
		60대	5.31	4.45	6.34	<.0001
		70대 이상	10.02	8.41	11.94	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.07	1.01	1.14	0.0351
		의료급여	1.37	1.21	1.57	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.95	0.85	1.05	0.2995
		3분위	0.89	0.80	0.99	0.0255
		4분위	0.87	0.79	0.96	0.0039
		5분위	0.82	0.75	0.90	<.0001
고혈압	ref: 미진단	진단	1.10	1.03	1.18	0.0042
당뇨	ref: 미진단	진단	0.99	0.91	1.08	0.8681
이상지질	ref: 미진단	진단	0.89	0.83	0.96	0.0026
심방세동	ref: 미진단	진단	1.74	1.55	1.96	<.0001
Biologic	ref: 미복용	복용	0.88	0.69	1.12	0.2981
혈청검사 양성인 류마티스 관절염	ref: 미진단	진단	1.11	1.02	1.20	0.0119

혈청검사 양성인 류마티스 관절염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 더 많은 뇌졸중의 진단과 연관이 있었다 (HR 1.11, 95% CI 1.02~1.20, p=0.0119). TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 사용한 환자에서 뇌졸중 발생에 의미 있는 차이는 없었으나 Non-TNF blocker 제제를 사용한 환자에서 뇌졸중 발생이 감소하는 경향을 보였다.



<표 4-7> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	0.66	0.62	0.70	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	2.82	2.34	3.41	<.0001
		60대	5.31	4.45	6.34	<.0001
		70대 이상	10.02	8.41	11.94	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.07	1.01	1.14	0.0348
		의료급여	1.37	1.21	1.57	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.95	0.85	1.05	0.2975
		3분위	0.89	0.80	0.99	0.0252
		4분위	0.87	0.79	0.96	0.0039
		5분위	0.82	0.75	0.90	<.0001
고혈압	ref: 미진단	진단	1.10	1.03	1.18	0.0042
당뇨	ref: 미진단	진단	0.99	0.91	1.08	0.8691
이상지질	ref: 미진단	진단	0.89	0.83	0.96	0.0026
심방세동	ref: 미진단	진단	1.74	1.55	1.96	<.0001
TNF	ref: 미복용	복용	1.00	0.74	1.36	0.9862
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.71	0.49	1.02	0.0668
혈청검사 양성인 류마티스 관절염	ref: 미진단	진단	1.11	1.03	1.21	0.0095

### 3. 건선성 및 장병증성 척추염

건선성 및 장병증성 척추염을 포함하여, 뇌졸중 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있었으며, 여성, 이 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 사회보장 유형이나, 소득수준, 고혈압, 당뇨병, 이상지질 혈증은 뇌졸중 발생과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 또한, 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 뇌졸중의 발생은, 건선성 및 장병증성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-8> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	0.64	0.45	0.92	0.0151
연령대	ref: 40대 이하	50대	4.24	2.10	8.56	<.0001
		60대	7.81	3.95	15.44	<.0001
		70대 이상	10.07	4.99	20.33	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.36	0.94	1.96	0.0997
		의료급여	1.10	0.49	2.49	0.8167
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.94	0.50	1.77	0.8514
		3분위	0.65	0.34	1.26	0.2024
		4분위	0.95	0.54	1.69	0.8641
		5분위	0.83	0.48	1.44	0.5126
고혈압	ref: 미진단	진단	1.02	0.67	1.53	0.9393
당뇨	ref: 미진단	진단	0.99	0.58	1.70	0.9755
이상지질	ref: 미진단	진단	0.83	0.52	1.33	0.4456
심방세동	ref: 미진단	진단	2.34	1.20	4.54	0.0122
Biologic	ref: 미복용	복용	1.17	0.46	2.97	0.7355
건선성 및 장병증성 관절병증	ref: 미진단	진단	1.20	0.66	2.18	0.5469

건선성 및 장병증성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

<표 4-9> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	0.64	0.45	0.92	0.0156
연령대	ref: 40대 이하	50대	4.25	2.10	8.57	<.0001
		60대	7.85	3.97	15.52	<.0001
		70대 이상	10.15	5.03	20.50	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.36	0.94	1.96	0.1
		의료급여	1.14	0.50	2.57	0.7575
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.94	0.50	1.77	0.8511
		3분위	0.65	0.34	1.26	0.2063
		4분위	0.95	0.53	1.69	0.8618
		5분위	0.83	0.48	1.44	0.5133
고혈압	ref: 미진단	진단	1.02	0.68	1.53	0.9355
당뇨	ref: 미진단	진단	0.99	0.58	1.70	0.9725
이상지질	ref: 미진단	진단	0.83	0.52	1.33	0.4397
심방세동	ref: 미진단	진단	2.34	1.20	4.55	0.0121
TNF	ref: 미복용	복용	1.49	0.49	4.52	0.4796
NON-TNF	ref: 미복용	복용	1.25	0.45	3.44	0.6686
건선성 및 장병증성 관절병증	ref: 미진단	진단	1.12	0.62	2.04	0.7059

강직성 척추염, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 그리고 건선성 및 장병증성 척추염에서 이상지질증을 진단받은 것이 뇌졸중의 발생위험을 낮춘다는 결과가 나왔는데, 해석에 유의가 필요하겠다. 왜냐하면, 이상지질증 유무를 약제 투약 여부로 확인하였기 때문에, 약을 투약하여 이상지질증이 잘 조절되는 사람들일 가능성이 있겠다. 즉, 실제 이상지질증이 있다고 분류된 사람들의 콜레스테롤 수치가 없다고 분류된 사람들보다 더 좋게 조절되고 있을 가능성이 있어 해석에 유의해야 하겠다.

## 제4절 치매 발생 위험요인

### 1. 강직성 척추염

강직성 척추염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 여성, 사회보장 유형 중 의료급여, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 소득 수준 중 4분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 치매의 발생은 강직성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과는 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-10> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	1.34	1.12	1.61	0.0016
연령대	ref: 40대 이하	50대	40.63	5.31	310.75	0.0004
		60대	231.30	31.92	1675.93	<.0001
		70대 이상	1887.31	264.22	13481.2	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.92	0.74	1.13	0.4237
		의료급여	2.34	1.67	3.27	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.84	0.58	1.24	0.3811
		3분위	1.12	0.80	1.57	0.5076
		4분위	0.66	0.47	0.94	0.0198
		5분위	1.04	0.78	1.39	0.7924
고혈압	ref: 미진단	진단	0.88	0.73	1.06	0.184
당뇨	ref: 미진단	진단	0.94	0.74	1.19	0.5777
이상지질	ref: 미진단	진단	0.73	0.59	0.91	0.0047
우울증	ref: 미진단	진단	2.21	1.84	2.66	<.0001
Biologic	ref: 미복용	복용	0.60	0.28	1.31	0.199
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	1.01	0.79	1.30	0.9195

<표 4-11> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분	HR	95% CI	p-value	
성 ref: 남	여	1.34	1.12 1.61	0.0016
연령대 ref: 40대 이하	50대	40.61	5.31 310.59	0.0004
	60대	230.99	31.88 1673.73	<.0001
	70대 이상	1881.71	263.43 13441.3	<.0001
사회보장 유형 ref: 직장	지역	0.92	0.74 1.13	0.4233
	의료급여	2.33	1.67 3.26	<.0001
소득수준 ref: 1분위	2분위	0.84	0.57 1.24	0.3785
	3분위	1.12	0.80 1.57	0.5085
	4분위	0.66	0.47 0.94	0.0197
	5분위	1.04	0.78 1.39	0.7921
고혈압 ref: 미진단	진단	0.88	0.73 1.06	0.1841
당뇨 ref: 미진단	진단	0.94	0.74 1.18	0.575
이상지질 ref: 미진단	진단	0.73	0.59 0.91	0.0048
우울증 ref: 미진단	진단	2.21	1.84 2.66	<.0001
TNF ref: 미복용	복용	0.55	0.24 1.27	0.1612
NON-TNF ref: 미복용	복용	0.98	0.14 7.06	0.9862
강직성 척추염 ref: 미진단	진단	1.02	0.79 1.31	0.8756

강직성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.

## 2. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염

혈청검사 양성인 류마티스 관절염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 고령, 여성, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 소득수준 중 2,4,5분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 HR 1.10, 95% CI 1.02-1.20 ( $p=0.0159$ )로 더 많은 치매의 발생과 연관이 있었으며, 생물학적 제제를 사용한 군에서 사용하지 않은 군 보다 치매의 발생이 더 적었다 (HR 0.46, 95% CI 0.33-0.65,  $p<0.0001$ ).

<표 4-12> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분			HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	1.43	1.33	1.54	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	6.34	2.26	17.83	0.0005
		60대	44.03	16.45	117.84	<.0001
		70대 이상	595.53	223.82	1584.51	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.02	0.96	1.10	0.4871
		의료급여	2.48	2.22	2.76	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.81	0.72	0.92	0.0007
		3분위	0.95	0.86	1.06	0.3919
		4분위	0.82	0.74	0.91	0.0002
		5분위	0.87	0.79	0.96	0.0037
고혈압	ref: 미진단	진단	0.87	0.82	0.93	<.0001
당뇨	ref: 미진단	진단	0.96	0.89	1.04	0.3667
이상지질	ref: 미진단	진단	0.69	0.64	0.74	<.0001
우울증	ref: 미진단	진단	1.78	1.68	1.89	<.0001
Biologic	ref: 미복용	복용	0.46	0.33	0.65	<.0001
혈청검사 양성인 류마티스 관절염	ref: 미진단	진단	1.10	1.02	1.20	0.0157

혈청검사 양성인 류마티스 관절염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도, 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 진단은 더 많은 치매의 진단과 연관이 있었다 (HR 1.10, 95% CI 1.01-1.19, p=0.0222). 생물학적 제제 중 Non-TNF blocker 를 사용한 군에서는 치매의 발생이 의미 있게 적게 나타났다 (HR 0.37, 95% CI 0.21-0.65, p=0.0005).

<표 4-13> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	1.43	1.33	1.54	<.0001
연령대	ref: 40대 이하	50대	6.35	2.26	17.85	0.0005
		60대	44.08	16.47	117.98	<.0001
		70대 이상	596.30	224.11	1586.57	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.02	0.96	1.10	0.4885
		의료급여	2.48	2.22	2.76	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.81	0.72	0.92	0.0007
		3분위	0.95	0.86	1.06	0.3873
		4분위	0.82	0.74	0.91	0.0002
		5분위	0.87	0.79	0.96	0.0037
고혈압	ref: 미진단	진단	0.87	0.82	0.93	<.0001
당뇨	ref: 미진단	진단	0.96	0.89	1.04	0.3673
이상지질	ref: 미진단	진단	0.69	0.64	0.74	<.0001
우울증	ref: 미진단	진단	1.78	1.68	1.89	<.0001
TNF	ref: 미복용	복용	0.72	0.49	1.06	0.0972
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.37	0.21	0.65	0.0005
혈청검사 양성인 류마티스 관절염	ref: 미진단	진단	1.10	1.01	1.19	0.0222

### 3. 건선성 및 장병증성 척추염

건선성 및 장병증성 척추염을 포함하여, 치매 발생을 예측하는 위험요인을 분석하였을 때, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있었으며, 성별, 사회보장 유형이나, 소득수준, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증은 치매 발생과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 또한, 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 치매의 발생은, 건선성 및 장병증성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과도 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 이 분석 대상군에서는 40대 이하에서는 치매의 발생이 관찰되지 않았다.

<표 4-14> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 전체)

구분	HR	95% CI	p-value			
성	ref: 남	여	1.07	0.70	1.65	0.7499
연령대	ref: 40대 이하	50대	.	.	.	.
		60대	.	.	.	.
		70대 이상	.	.	.	.
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.01	0.64	1.60	0.9639
		의료급여	1.16	0.51	2.65	0.7251
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.63	0.24	1.66	0.3475
		3분위	1.15	0.55	2.40	0.7098
		4분위	1.10	0.55	2.21	0.7922
		5분위	0.93	0.48	1.80	0.8315
고혈압	ref: 미진단	진단	0.93	0.61	1.41	0.7335
당뇨	ref: 미진단	진단	0.89	0.52	1.55	0.6857
이상지질	ref: 미진단	진단	0.78	0.49	1.25	0.3
우울증	ref: 미진단	진단	1.93	1.27	2.92	0.002
Biologic	ref: 미복용	복용	0.43	0.06	3.29	0.4169
건선성 및 장병증성 관절병증	ref: 미진단	진단	1.41	0.78	2.58	0.2577

건선성 및 장병증성 척추염에 사용하는 생물학적 제제 중 TNF blocker 제제와 Non-TNF blocker 제제를 구분하여 분석하였을 때에도 동일한 결과를 보였다.



<표 4-15> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 치매 발생 위험요인(생물학적 제제 구분)

구분			HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	1.08	0.70	1.66	0.7313
연령대	ref: 40대 이하	50대	.	.	.	.
		60대	.	.	.	.
		70대 이상	.	.	.	.
사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.01	0.64	1.60	0.9743
		의료급여	1.20	0.53	2.75	0.6593
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.62	0.24	1.64	0.3362
		3분위	1.16	0.56	2.41	0.6953
		4분위	1.10	0.55	2.21	0.7882
		5분위	0.93	0.48	1.80	0.8312
고혈압	ref: 미진단	진단	0.93	0.62	1.42	0.7491
당뇨	ref: 미진단	진단	0.89	0.51	1.54	0.6752
이상지질	ref: 미진단	진단	0.77	0.48	1.24	0.288
우울증	ref: 미진단	진단	1.94	1.28	2.94	0.0018
TNF	ref: 미복용	복용	1.26	0.16	9.89	0.8279
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.63	0.08	4.85	0.6561
건선성 및 장병증성 관절병증	ref: 미진단	진단	1.33	0.72	2.44	0.3636

## 제5절 강직성 척추염 환자와 대조군에서 연령대별 위험요인

뇌졸중과 치매는 모두 고령에서 더 많이 발생하는 질병으로, 비교적 젊은 나이에 발생하는 강직성 척추염의 경우, 40대에서 70대 나이의 관찰 대상군이 10년이라는 짧은 관찰 기간 동안 뇌경색이나 치매가 발생하기 어렵다는 한계가 있다. 이러한 한계는 실질적으로 뇌졸중이나 치매 발생의 위험인자를 분석하는 데에 치우침을 유발할 수 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 강직성 척추염에 한하여, 연령에 따라 분석 대상군을 달리하여, 고령의 대상군에서 뇌졸중과 치매의 발생에 강직성 척추염의 진단이나, 생물학적 제제 사용이 영향을 미치는지를 다시 한 번 분석하였다.

### 1. 뇌졸중

연령에 따라 각각 50대 이상, 60대 이상, 70대 이상을 분석 대상군으로 하였을 때, 세 가지 분석 대상군에서 모두, 고령, 여성, 사회보장 유형 중 의료급여, 심방세동이 뇌졸중의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 소득수준 중 4분위에 있는 환자가 1분위에 있는 환자에 비해 뇌졸중의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 강직성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용은, 고령의 환자만 포함하였을 때에도, 뇌졸중의 발생과 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-16> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(50대 이상)

구분		HR	95% CI	p-value	
성	ref: 남	여	1.34	1.11 1.60	0.0019
연령대	ref: 50대	60대	5.69	3.09 10.48	<.0001
		70대 이상	46.41	26.55 81.14	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.92	0.74 1.13	0.42
		의료급여	2.32	1.66 3.24	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.84	0.58 1.24	0.3813
		3분위	1.12	0.80 1.57	0.5047
		4분위	0.66	0.47 0.94	0.0197
		5분위	1.04	0.78 1.39	0.7938
고혈압	ref: 미진단	진단	0.88	0.73 1.06	0.1897
당뇨	ref: 미진단	진단	0.94	0.74 1.19	0.5794
이상지질	ref: 미진단	진단	0.74	0.59 0.91	0.005
심방세동	ref: 미진단	진단	2.21	1.84 2.65	<.0001
TNF	ref: 미복용	복용	0.56	0.24 1.29	0.1694
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.98	0.14 7.05	0.9853
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	1.01	0.79 1.30	0.9214

<표 4-17> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(60대 이상)

구분			HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	1.33	1.11	1.60	0.0025
연령대	ref: 60대	70대 이상	8.25	6.14	11.10	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.91	0.74	1.13	0.3963
		의료급여	2.12	1.51	2.98	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.83	0.56	1.22	0.3424
		3분위	1.11	0.79	1.55	0.5449
		4분위	0.66	0.47	0.93	0.0183
		5분위	1.01	0.75	1.35	0.9595
고혈압	ref: 미진단	진단	0.89	0.74	1.07	0.2181
당뇨	ref: 미진단	진단	0.91	0.71	1.15	0.4245
이상지질	ref: 미진단	진단	0.74	0.60	0.92	0.0069
심방세동	ref: 미진단	진단	2.16	1.80	2.60	<.0001
TNF	ref: 미복용	복용	0.59	0.26	1.37	0.2226
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.98	0.14	7.05	0.9851
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	1.02	0.79	1.32	0.8853

<표 4-18> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 발생 위험요인(70대 이상)

구분			HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	1.44	1.18	1.75	0.0003
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.92	0.73	1.15	0.4616
		의료급여	2.18	1.51	3.16	<.0001
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.85	0.55	1.30	0.4454
		3분위	1.23	0.86	1.77	0.2612
		4분위	0.76	0.53	1.10	0.1455
		5분위	1.13	0.83	1.56	0.44
고혈압	ref: 미진단	진단	0.86	0.71	1.04	0.1265
당뇨	ref: 미진단	진단	0.93	0.72	1.19	0.5378
이상지질	ref: 미진단	진단	0.73	0.58	0.92	0.0065
심방세동	ref: 미진단	진단	1.98	1.63	2.41	<.0001
TNF	ref: 미복용	복용	0.68	0.27	1.71	0.4145
NON-TNF	ref: 미복용	복용	1.07	0.15	7.73	0.9451
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	1.00	0.76	1.32	0.9966

## 2. 치매

연령에 따라 각각 50대 이상, 60대 이상, 70대 이상을 분석 대상으로 치매 발생을 분석 하였다. 50대 이상을 분석 대상으로 하였을 때, 고령, 사회보장 유형 중 의료급여, 고혈압, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 남성에 비하여 여성이, 소득수준 중 1분위에 있는 환자에 비하여 4,5분위에 있는 환자가, 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 강직성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과 치매의 발생은 의미 있는 연관성을 보이지 않았다.

<표 4-19> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(50대 이상)

구분		HR	95% CI		p-value	
성	ref: 남	여	0.64	0.54	0.75	<.0001
연령대	ref: 50대	60대	2.07	1.67	2.57	<.0001
		70대 이상	3.36	2.72	4.16	<.0001
		사회보장 유형	ref: 직장	지역	1.09	0.92
		의료급여	1.44	1.04	1.99	0.03
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.94	0.71	1.24	0.6357
		3분위	0.89	0.68	1.17	0.4059
		4분위	0.76	0.59	0.99	0.0424
		5분위	0.77	0.61	0.98	0.0362
고혈압	ref: 미진단	진단	1.29	1.09	1.53	0.0034
당뇨	ref: 미진단	진단	0.90	0.72	1.13	0.3618
이상지질	ref: 미진단	진단	0.88	0.72	1.07	0.1972
우울증	ref: 미진단	진단	1.76	1.31	2.37	0.0002
TNF	ref: 미복용	복용	0.90	0.54	1.49	0.6745
NON-TNF	ref: 미복용	복용	1.20	0.30	4.86	0.7989
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	0.91	0.71	1.15	0.4228

60대 이상을 분석 대상으로 하였을 때, 고령, 고혈압, 우울증이 치매의 더 많은 발생과 연관이 있으며, 남성에 비하여 여성이 치매의 더 적은 발생과 연관이 있었다. 50대 이상을 분석 대상으로 하였을 때와는 달리, 사회보장 유형이나 소득수준과 치매의 발생은 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 강직성 척추염의 진단이나 생물학적 제제의 사용과 치매의 발생은, 60대 이상을 분석 대상으로 하였을 때도, 의미 있는 연관성을 보이지

않았다.

<표 4-20> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(60대 이상)

구분		HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	0.68	0.56 0.82	<.0001
연령대	ref: 60대	70대 이상	1.64	1.36 1.97	<.0001
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.94	0.77 1.14	0.507
		의료급여	1.20	0.83 1.75	0.3272
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.85	0.61 1.18	0.3301
		3분위	0.83	0.61 1.13	0.2396
		4분위	0.80	0.60 1.08	0.1449
		5분위	0.88	0.67 1.15	0.3389
고혈압	ref: 미진단	진단	1.16	0.97 1.40	0.1123
당뇨	ref: 미진단	진단	0.87	0.68 1.11	0.25
이상지질	ref: 미진단	진단	0.82	0.66 1.01	0.0656
우울증	ref: 미진단	진단	1.63	1.18 2.24	0.0028
TNF	ref: 미복용	복용	0.68	0.35 1.33	0.2604
NON-TNF	ref: 미복용	복용	0.82	0.12 5.90	0.8465
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	0.97	0.74 1.27	0.8317

70대 이상을 분석 대상으로 하였을 때는, 여성이 남성에 비해 더 적은 치매 발생과 연관이 있었고, 그 이외에 나머지 요인은 모두 치매 발생과 의미 있는 연관성이 없었다.

<표 4-21> 강직성 척추염 환자의 치매 발생 위험요인(70대 이상)

구분		HR	95% CI		p-value
성	ref: 남	여	0.73	0.58 0.92	0.0081
사회보장 유형	ref: 직장	지역	0.83	0.64 1.08	0.1661
		의료급여	1.30	0.81 2.09	0.27
소득수준	ref: 1분위	2분위	0.79	0.49 1.29	0.3537
		3분위	0.95	0.62 1.46	0.7999
		4분위	0.89	0.60 1.32	0.5676
		5분위	1.13	0.80 1.61	0.4892
고혈압	ref: 미진단	진단	1.03	0.81 1.30	0.8136
당뇨	ref: 미진단	진단	0.87	0.64 1.16	0.3384
이상지질	ref: 미진단	진단	0.77	0.59 1.01	0.0592
우울증	ref: 미진단	진단	1.40	0.95 2.07	0.0916
TNF	ref: 미복용	복용	0.75	0.27 2.10	0.5822
NON-TNF	ref: 미복용	복용	.	.	.
강직성 척추염	ref: 미진단	진단	0.96	0.68 1.36	0.828

## 제6절 의료비 현황

염증성 관절염 환자와, 성 및 연령을 매칭한 대조군을 분석 대상으로 하였을 때, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자에서 대조군에 비해 더 많은 뇌졸중 발생이 관찰되었다. 환자군과 대조군 사이의 의료비 사용을 비교한 결과, 모든 염증성 관절염 환자에서 뇌졸중과 관련 없는 외래진료에 사용된 의료비가, 환자군에서 대조군보다 높았다. 이러한 의료비는 염증성 관절염이 주로 외래에서 진료 및 투약이 이루어진다는 것을 반영하는 결과로 볼 수 있겠다.

입원치료에 사용된 의료비는 염증성 관절염 환자와 대조군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 다만, 뇌졸중 발생의 차이를 보였던 류마티스 관절염의 경우, 비록 p 값은 0.0837로 marginal 하지만, 뇌졸중 관련 입원치료에 사용된 의료비가, 환자군에서 대조군에 비하여 320만원 정도의 차이로 높은 경향을 보였으며, 강직성 척추염의 경우 환자군에서 대조군에 비하여 550만원 정도의 차이로 높은 경향을 보였다.

<표 4-22> 강직성 척추염 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비

구분		대상자	의료비	P-value
입원	뇌졸중 이외	대조군	122	7,466,829
		환자군	33	9,697,314
	뇌졸중 관련	대조군	185	11,731,855
		환자군	40	17,244,390
외래	뇌졸중 이외	대조군	418	785,330
		환자군	89	1,993,311
	뇌졸중 관련	대조군	414	267,589
		환자군	71	246,975

<표 4-23> 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비

구분		대상자	의료비	P-value
입원	뇌졸중 이외	대조군	794	6,737,637
		환자군	253	8,331,187
	뇌졸중 관련	대조군	890	13,397,471
		환자군	197	16,642,673
외래	뇌졸중 이외	대조군	2,364	850,524
		환자군	511	1,659,574
	뇌졸중 관련	대조군	2,299	280,860
		환자군	471	292,008

<표 4-24> 건선성 및 장병증성 관절병증 환자의 뇌졸중 진단 이후 1년간 의료비

구분		대상자	의료비	P-value
입원	뇌졸중 이외	대조군	27	6,690,496
		환자군	6	3,043,907
	뇌졸중 관련	대조군	34	9,494,688
		환자군	6	7,050,742
외래	뇌졸중 이외	대조군	67	679,620
		환자군	13	4,840,685
	뇌졸중 관련	대조군	66	315,341
		환자군	11	150,677

# 제5장

## 고찰 및 제언

제1절 고찰	65
제2절 제언	68





# 제5장

## 고찰 및 제언

### 제1절 고찰

본 연구에서는 국민건강보험 청구 자료에서, 2009년까지 강직성 척추염(M45, V140)을 진단 받은 환자, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염(M05, V223)을 진단 받은 환자, 건선성 및 장병증성 관절병증 (arthritis related to inflammatory bowel disease) (M071-073, V237)을 진단 받은 환자를 제외하고, 상기 병명으로 2010년부터 신규 등록된 환자들을 분석하였다.

강직성 척추염 산정특례 환자수는 35,686명이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 29% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 97%를 차지하였다. 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 환자수는 102,366명이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 9.3% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 57%를 차지하였다. 건선성 및 장병증성 관절병증 산정특례 환자수는 4,062명 이었으며 이들 중 생물학적 제제 투약은 38% 환자에서 이루어 졌으며 항 TNF 길항제가 36%를 차지하였다. 강직성 척추염 발생환자는 역학적으로 남자가 많았으며 40대 미만이 절반이상 차지하였으며, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염 발생환자는 역학적으로 여자가 월등히 많았으며 50세이상 이 절반이상 차지하였고, 건선성 및 장병증성 관절병증 발생환자는 사례수는 적었지만 최근 증가하는 추세이며 50세 이상 이 절반이상 차지하였다.

뇌졸중 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 심방세동)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 환자에서 뇌졸중 발생위험이 높았으며 (HR: 1.11, P=0.0119), 생물학적 제제 투여에 따른 뇌졸중 발생위험 감소 효과는 통계적으로 의의가 없었다. 그러나 생물학적 제제 중 Non-항 TNF 길항제의 경우 감소하는 경향을 보여 주었다.

치매 위험요인(고혈압, 당뇨, 이상지질, 우울증)을 포함한 다변량 분석에서 혈청검사 양성인 류마티스 환자에서 치매 발생위험이 높았으며 (HR: 1.103, P=0.0157), 생물학적 제제 투여에 따른 치매 발생위험 감소 효과는 혈청검사 양성인 류마티스 환자에서 통계적으로 의의가 있었고 ( HR 0.461, P<0.001), 세부적으로 항 TNF 길항제는 통계학적인

로 의미가 없었으나 Non-항 TNF 길항제의 경우에는 통계학적으로 의미 있게 감소하였다 (HR: 0.372, P=0.0005)

젊은 환자군이 많은 강직성 척추염 환자의 경우 연령대별 세부분석에서도 강직성 척추염 진단여부가 뇌졸중과 치매 발생에 유의한 영향을 미치지 않았다. 건선성 및 장병 증성 관절병증 산정특례환자의 경우 사례수가 적은 한계가 있어 뇌졸중과 치매 발생에 유의한 영향을 보여주지 못하였다.

강직성 척추염환자와 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 입원 당시 뇌졸중 관련 1년간 평균 의료비가 대조군에 비하여 330-550만원 정도 높았다.

동맥경화는 혈관내피세포의 기능 이상과 염증에 의해서 발생 및 진행된다는 것이 최근의 견해이다. 특히 염증 반응은 동맥경화반의 발생 및 진행과 과열에 중요한 역할을 하며, 따라서 인터루킨(interleukins), 인터페어(interferons), 종양괴사인자 및 성장인자와 집락자극인자(colony-stimulating factor) 같은 다양한 시토카인(cytokine)이 임상적으로 중요하게 평가되었다. 혈관 내 염증반응은 뇌경색의 발생과 진행에 밀접한 연관을 갖는 것으로 알려져 있는데, 특히 뇌경색 발생 후 혈장 CRP 농도는 뇌경색의 예후와 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다.

치매의 발병기전으로 면역(염증)반응의 중요성이 제시 되고 있다. 별아교세포는 뇌에 가장 많은 세포로 대사항상성, 시냅스형성 및 가소성유지, 신호전달, 신경 세포 보호 및 대사조절 기능을 수행한다. 별아교세포의 이상증식(아교증, gliosis)이 알츠하이머병 뇌에서 흔히 나타난다. A $\beta$ 를 포식하면서 다양하게 신경세포 기능을 조절할 수 있는 별아교세포가 증가한다는 점에서 신경세포 보호역할로 작용할 수 있다. 그러나 이 상태가 과도하거나 장기간 지속되면 오히려 염증물질 및 활성산소 분비, A $\beta$  생성 및 타우병적 변화 등이 증가하여 신경세포 퇴행이 유도된다. 미세아교세포는 뇌의 주된 면역세포로서 면역반응을 수행할 뿐 아니라 뇌의 항상성 유지에 도 중요한 역할을 한다. 위험유전자 중 complement receptor 1 CR1 , ATP-binding cassette transporter7, CD33 antigen 및 Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 TREM2 등의 기능은 면역반응 및 포식작용과 연관된다. 알츠하이머병 발병 위험을 높이는 이 유전자 내 변이는 주로 미세아교세포의 A $\beta$  및 독성타우단백에 대한 반응(대표 적으로 포식)을 저하시키는 것으로 알려졌다. 미세아교세포는 알츠하이머병 환경에서 특징적인 mRNA 전사 및 단백질 발현 양상을 보이는데 이를 'DAM disease- associated microglia' 변화라고 한다. DAM변화는 뇌를 보호하기 위한 방향으로 작용하다가 지속되면 오히려 신경퇴행을 유도하고 증가시

키는 방향으로 작용한다.

류마티스관절염 환자는 관절염뿐 아니라 관절의 증상을 동반하며, 폐, 심장, 신장 등 여러 장기를 침범하는 것으로 알려져 있고, 특히 심뇌혈관 질환의 위험도가 증가하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 관절 외 증상과 심뇌혈관 질환은 류마티스관절염 환자의 사망률 증가와 평균 수명이 짧아지는 것과 관련이 있으며, 류마티스관절염 염증 자체가 심뇌혈관 질환의 주요위험인자로 알려져 있다. 따라서 류마티스관절염을 더욱 적극적으로 치료해야 하며, 류마티스관절염 환자에서 심혈관질환의 위험도를 평가하고 관리하는 권고사항이 발표되고 있다. 치료에 충분히 반응하지 않은 환자에서는 10-20년 이내에 심각한 관절 운동장애가 오며, 방사선학적 골파괴가 환자의 70% 이상에서 질병 발생 2년 이내에 나타나며, 관절 손상이 첫 1년에 가장 급격히 진행되는 것으로 알려지면서 조기진단 및 조기의 적극적인 치료의 중요성이 강조되고 있다.

## 제2절 제언

본 연구는 국민건강보험 청구 자료를 이용하여 강직성 척추염, 혈청검사 양성인 류마티스 관절염, 건선성 및 장병증성 관절병증 환자 중 희귀난치성 질환에 해당하는 산정특례 환자를 대상으로 한 연구로 진단의 비교적 높은 정확도와 다소 중증 환자군을 대상으로 한 특징이 있다. 본 연구에 포함되지 않은 반응성 관절염의 경우, 강직성 척추염, 건선성 관절염과 같은 척추관절염 군에 속하고 질병의 특성이 이들과 크게 다르지 않다고 생각될 수 있겠다.

혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과와 유사하게 본 연구에서도 뇌졸중과 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있다. 생물학적 제제의 투약에 따른 변화에 있어 이전의 연구에서는 항 TNF 길항제가 뇌졸중 및 치매의 발병위험을 낮추어 준다는 결과를 보여 주었지만 본 연구에서는 생물학적 제제 투약이 뇌졸중 발병위험을 줄여주는 효과는 보여주지 못하였지만 치매의 발병위험은 낮추어주는 결과를 보여 주었고 항 TNF 길항제보다는 Non-항 TNF 길항제의 경우에 통계학적으로 의미 있게 감소하는 결과를 보여 주었다.

강직성 척추염의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과에서는 뇌졸중 또는 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있는 경우도 있었으며, 또한 생물학적 제제 투약이 뇌졸중 등의 발병위험을 낮추어 준다는 결과를 보여 주는 경우도 있었지만 본 연구에서는 사례수가 적은 영향인지 통계학적으로 의미 있는 결과를 보여 주지 못하였으며, 이는 나이를 세분화하였을 때에도 마찬가지였다.

건선성 및 장병증성 관절병증의 경우, 이전의 다른 연구들의 결과에서는 뇌졸중 또는 치매의 발생위험이 높은 결과를 보여 주고 있는 경우도 있었으나, 본 연구에서는 통계학적으로 의미 있는 결과를 보여 주지 못하였다.

이러한 결과는 뇌졸중과 치매 발병 위험도를 관찰하기에는 추적기간이 짧았고 강직성 척추염이나 건선성 및 장병증성 관절병증의 경우 사례수가 적은 한계, 그리고 환자가 60대 이전에 많이 분포 하고 있어 노화로 인한 영향이 충분하지 않는 군들이 많이 들어가면서 차이를 보이지 않았을 가능성 등이 본 연구에 있었지만, 뇌졸중과 치매의 발병원인 중 하나로 생각되어지고 있는 만성 전신 염증의 경우, 산정특례에 해당되는 혈청검사 양성인 류마티스 관절염에서 강직성 척추염이나 건선성 및 장병증성 관절병증보다 그 정도가 심할 수 있다는 추측을 하여 볼 수 있겠다.

건강보험공단 데이터의 특성상 전자기록 및 혈청검사 결과 등을 포함할수 없어 본

연구에서 질병활성도를 반영할 수 없는 것은 본 연구의 수정하기 힘든 제한점이라고 생각된다. 생물학적 제제 중 항 TNF제제는 임상에서 사용된 기간이 길기에 이에 대한 연구가 몇몇 있는데, 치매의 발생에 TNF cytokine이 직접적으로 영향을 미치는 것, conventional DMARD사용자보다 TNF blocker(특히 etanercept) 사용자의 치매 발생률이 줄어드는 것 등 등의 여러 결과를 통해 질병활성도에 대한 영향보다는 항 TNF제제 자체의 효과로 추정되고 있다. 또한, 본 연구에서는 위와 같은 TNF자체에 대한 효과를 배제하기 위해 항 TNF제제를 제외한 다른 생물학적 제제 사용군도 나누었던 것인데, 다른 생물학적 제제 사용군에서 오즈비가 더 낮게 나온 것에 대해서는 TNF이외 다른 IL-6을 비롯한 cytokine의 영향이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 다른 생물학적 제제는 임상에서 사용된 기간이 상대적으로 짧아 기존 연구가 없기에 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

의료 이용의 측면에서 강직성 척추염환자와 혈청검사 양성인 류마티스 관절염의 입원 당시 뇌졸중 관련 1년간 평균 의료비가 대조군에 비하여 다소 높은 결과를 보여 주었다.

본 연구에서 염증성 관절염 환자 중 류마티스 환자에서 뇌졸중 및 치매의 위험이 증가하였으며 이에 따른 의료이용 비용도 증가하는 결과를 보여주고 있어, 류마티스 환자의 진료 및 관리에 있어, 뇌졸중 및 치매발생 위험도 증가에 대하여 조기진단과 위험요인에 대한 개선 및 교육 홍보 같은 예방적인 조치가 필요할 것으로 사료되며, 생물학적 제제 종류에 따른 치매 및 뇌졸중 발생 억제효과 및 그 기전에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 우리나라에서 현재 염증성 관절염의 산정특례제도 및 생물학적 제제 사용 기간이 10여년 정도밖에 되지 않아 뇌졸중 및 치매 발생에 대한 추적기간의 한계가 있어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.



참고문헌





## 참고문헌

1. Bang, S.Y., et al., *Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status*, *Arthritis Rheum*, 2010. 62(2): p. 369-77.
2. Sung, Y.K., et al., *Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea*, *Rheumatol Int*, 2013. 33(6): p. 1525-32.
3. Lee, D.M. and M.E. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis*, *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 903-11.
4. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*, *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(9): p. 1580-8.
5. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update*, *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(6): p. 685-699.
6. Dadoun, S., et al., *Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis*, *Joint Bone Spine*, 2013. 80(1): p. 29-33.
7. van Tubergen, A. and U. Weber, *Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon*, *Nat Rev Rheumatol*, 2012. 8(5): p. 253-61.
8. Dougados, M. and D. Baeten, *Spondyloarthritis*, *Lancet*, 2011. 377(9783): p. 2127-37.
9. McHugh, K. and P. Bowness, *The link between HLA-B27 and SpA--new ideas on an old problem*, *Rheumatology (Oxford)*, 2012. 51(9): p. 1529-39.
10. Dean, L.E., et al., *Global prevalence of ankylosing spondylitis*, *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(4): p. 650-7.
11. Shin, D., et al., *Clinical features of psoriatic arthritis in Korean patients with psoriasis: a cross-sectional observational study of 196 patients with psoriasis using psoriatic arthritis screening questionnaires*, *Rheumatol Int*, 2016. 36(2): p. 207-12.
12. Ritchlin, C.T., R.A. Colbert, and D.D. Gladman, *Psoriatic Arthritis*, *N Engl J Med*, 2017. 376(10): p. 957-970.

13. de Winter, J.J., et al., *Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*. *Arthritis Res Ther*, 2016. 18(1): p. 196.
14. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(4): p. 361-8.
15. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2665-73.
16. Deodhar, A., et al., *The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. 66(10): p. 2649-56.
17. Taurog, J.D., A. Chhabra, and R.A. Colbert, *Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis*. *N Engl J Med*, 2016. 374(26): p. 2563-74.
18. Deodhar, A., et al., *Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2020. 395(10217): p. 53-64.
19. Agca, R., et al., *EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update*. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(1): p. 17-28.
20. Sattar, N., et al., *Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis*. *Circulation*, 2003. 108(24): p. 2957-63.
21. Wolfe, F., et al., *The mortality of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(4): p. 481-94.
22. van Halm, V.P., et al., *Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation*. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(9): p. 1395-400.
23. Arts, E.E., et al., *The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients*. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(6): p. 998-1003.

24. Zhang, J., et al., *The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73(7): p. 1301-8.
25. Micha, R., et al., *Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease*. *Am J Cardiol*, 2011. 108(9): p. 1362-70.
26. Bili, A., et al., *Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. 66(3): p. 355-63.
27. Liew, J.W., S. Ramiro, and L.S. Gensler, *Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018. 32(3): p. 369-389.
28. Peters, M.J., et al., *Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2004. 34(3): p. 585-92.
29. Atzeni, F., et al., *Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review*. *Expert Opin Biol Ther*, 2020. 20(5): p. 517-524.
30. Cunningham, C., et al., *Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration*. *J Neurosci*, 2005. 25(40): p. 9275-84.
31. Swardfager, W., et al., *A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease*. *Biol Psychiatry*, 2010. 68(10): p. 930-41.
32. Holmes, C., et al., *Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease*. *Neurology*, 2009. 73(10): p. 768-74.
33. Mason, A., C. Holmes, and C.J. Edwards, *Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments?* *Autoimmun Rev*, 2018. 17(9): p. 919-925.
34. Judge, A., et al., *Protective effect of antirheumatic drugs on dementia in rheumatoid arthritis patients*. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2017. 3(4): p. 612-621.
35. Chou, M.H., et al., *DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: A propensity score-matched case-control study*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017. 334: p. 217-222.

36. Chou, R.C., et al., *Treatment for Rheumatoid Arthritis and Risk of Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Analysis*. *CNS Drugs*, 2016. 30(11): p. 1111-1120.
37. 3Jang, H.D., et al., *Relationship between dementia and ankylosing spondylitis: A nationwide, population-based, retrospective longitudinal cohort study*. *PLoS One*, 2019. 14(1): p. e0210335.
38. Zhou, M., et al., *Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents are associated with lower risk for Alzheimer's disease in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis*. *PLoS One*, 2020. 15(3): p. e0229819.
39. Center for Biologics Evaluation and Research. "What is a biological product?". U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/ucm133077.htm>. Accessed 2010-1-10.
40. Stone JH. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. Uptodate. <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=treatme/11280>. Accessed 2010-1-10.
41. Moreland LW. Cytokines as targets for anti-inflammatory agents. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 88-96.
42. Kukar M, Petryna O, Efthimiou P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying antirheumatic drugs. *Biologics* 2009; 3: 443-457.
43. Song JS. Review of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Rheumatoid Arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007; 14: 1-14
44. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939
45. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*.

N Engl J Med 2000; 343: 1594-602.

46. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: doubleblind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
47. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411
48. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3432-3443.
50. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
51. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-382.
52. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and

malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.

53. Guidelines for treatment of latent tuberculosis in patients treated with TNF-alpha blockers. Korea Food and Drug Administration. <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=70&pageNo=4&cd=147&cmd=v&seq=4281>. Accessed 2010-1-10.
54. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36: 2416-2420.
55. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Kim TY, Sohn JH, Lee HS. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010; 37:346-350.
56. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi JP, Alcaraz P, Balandraud N, Thomachot B, Roudier J, Gérolami R. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R179
57. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, Manesis EK, Archimandritis AI. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1352-1355.
58. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, Cook EF, Carney G, Schneeweiss S. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757-2764.
59. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-2895.
60. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R45.
61. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in

the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1412-1419.

62. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
63. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
64. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-1167.
65. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexateresistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
66. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123.
67. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007277.
68. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and



- safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
69. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:216-221.
  70. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417-1423.
  71. Chatzidionysiou K, Carli CC, Van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one or more anti-TNFs in an observational cohort: The SARASTRA study (Abstract). Presented at the 2009 EULAR scientific meeting, Stockholm, Sweden.
  72. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908.
  73. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebocontrolled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
  74. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3225-3228.
  75. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIVnegative patients: a report of 57 cases from the Research

on Adverse Drug Events and Reports project, *Blood* 2009; 113:4834-4840.

76. [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009\\_us\\_pressrelease\\_10047.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_us_pressrelease_10047.htm), Accessed 2010-7-30.

77. [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2010-03-08.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-03-08.htm), Accessed 2010-7-30.



# 부 록





# 부록

부록표 1. 뇌영상검사 코드

HE101	기본자기공명영상진단-뇌·해마-뇌-일반
HE102	기본자기공명영상진단-뇌·해마-해마-일반
HE135	기본자기공명영상진단-혈관-뇌혈관-일반
HE136	기본자기공명영상진단-혈관-경부혈관-일반
HE501	기본자기공명영상진단-뇌·해마-뇌-3 차원
HE502	기본자기공명영상진단-뇌·해마-해마-3 차원
HE535	기본자기공명영상진단-혈관-뇌혈관-3 차원
HE201	기본자기공명영상진단-뇌·해마-뇌-조영제주입전·후 촬영판독
HE235	기본자기공명영상진단-혈관-뇌혈관-조영제주입전·후 촬영판독
HE236	기본자기공명영상진단-혈관-경부혈관-조영제주입전·후 촬영판독
HE301	기본자기공명영상진단-뇌·해마-뇌-중재적시술유도제 2 회부터
HE302	기본자기공명영상진단-뇌·해마-해마-중재적시술유도제 2 회부터
HF101	특수자기공명영상진단-확산
HF102	특수자기공명영상진단-관류[3 차원자기공명영상포함]
HF103	특수자기공명영상진단-분광영상
HF104	특수자기공명영상진단-영화[3 차원자기공명영상포함]
HF105	특수자기공명영상진단-Dynamic
HF106	특수자기공명영상진단-이중조영
HF107	특수자기공명영상진단-기능적[3 차원자기공명영상포함]
HF201	특수자기공명영상진단-확산-기본검사와동시실시
HF202	특수자기공명영상진단-관류[3 차원자기공명영상포함]-기본검사와동시실시
HF203	특수자기공명영상진단-분광영상-기본검사와동시실시
HF305	특수자기공명영상진단-Dynamic-3 차원
HF306	특수자기공명영상진단-이중조영-3 차원
HA441	일반전산화단층영상진단-두부-제한적 CT
HA451	일반전산화단층영상진단-두부-조영제를사용하지않는경우
HA461	일반전산화단층영상진단-두부-조영제를사용하는경우

부록표 2. 고혈압 관련 약제

100801ACH	125001ATB	165303ACS	201402ACS
100802ATB	125002ATB	170801ATB	201402ATB
101501ATB	125003ATB	173401ATB	201402ATR
104201ATB	125004ACR	173402ATB	201403ATR
104202ATB	125005ATB	173403ATB	201404ATR
106901ATB	125006ACR	174401ATR	201405ATR
107601ATB	125007ACR	174402ATB	201406ATR
107601ATD	125008ACR	174403ATB	201407ACS
107602ATB	129101ATB	174404ATB	201408ATR
107602ATD	133001ATB	177301ATB	201409ATR
107901ATB	133002ATB	177302ATB	201701ATB
107902ATB	133003ATB	177303ATB	201702ATB
111401ATB	133101ATB	178901ATB	201901ATB
111402ATB	133102ATB	178902ACR	202301ATB
111403ATB	136501ATB	180201ATB	202401ACS
112901ATB	137001ATB	180301ATB	202401ATB
114001ACH	140901ATB	180302ATB	202402ACS
114002ACH	140902ATB	180303ATB	202402ATB
114003ACH	145701ACR	182001ATB	209801ATB
114701ATB	145703ACR	182002ATB	211301ATB
114702ATB	145705ACR	184501ATB	211302ATB
114703ATB	145706ATB	185701ATB	212701ATB
115101ATB	145706ATR	185702ATB	213801ACH
115102ATB	145707ACR	188001ATB	216801ATB
115103ATB	145707ATB	188002ATB	216802ATB
115104ATB	145707ATR	188003ATB	216803ATB
116801ATB	145801ATR	189201ATB	221901ATB
116803ATB	149101ATB	192701ATB	222401ACH
117001ATB	149102ATB	193802ATB	222401ATB
117002ATB	149103ATB	194003ATR	222402ACH
117003ATB	149104ATR	194004ATR	222402ATB
117901ATB	151601ATB	194005ATR	222403ACH
117902ATB	151602ATB	196102ATB	222404ACH
117903ATB	151603ATB	196801ATB	222404ATB
119901ATB	157501ATR	196802ATB	231001ATB
120001ATB	157502ATR	198301ATB	231101ATB
122601ATB	157503ATR	201001ATB	231102ATB
122602ATB	163501ATB	201002ACR	235001ATB
122603ATB	163502ATB	201002ATB	235002ATB
122901ATB	163801ATB	201003ACR	235003ATB
122902ATB	163802ATB	201401ACS	235101ATB
122903ATB	163804ASS	201401ATB	235501ACS

## 부록표 2. 고혈압 관련 약제

(계속)

235501ATB	367002ATB	468503ATB	511700ATB
235502ACS	378700ATB	469800ATB	513600ATB
235502ATB	378801ATB	469900ATB	513900ATB
235503ACS	378802ATB	470000ATB	515201ATB
235503ATB	378900ATB	470801ATB	515202ATB
242001ATB	385700ATB	472300ATB	515203ATB
242002ATB	385800ATB	472400ATB	518900ATB
242003ATB	385900ATB	472500ATB	519700ATB
242004ATB	423700ATB	476201ATB	519800ATB
242401ACH	427300ATB	477400ATB	519900ATB
242402ACH	427400ATB	479701ATB	520000ATB
243401ATB	429201ATB	483101ATB	520100ATB
244701ATB	440300ATB	483102ATB	520901ATB
247101ACH	440700ATB	483201ATB	520902ATB
247101ATB	440800ATB	483202ATB	521200ATB
247102ATB	441201ATB	483401ACH	521300ATB
247103ATB	441202ATB	486501ATB	521400ATB
247104ATB	442600ATB	486502ATB	522000ATB
247601ACR	443200ATB	486900ATB	522200ATB
247603ATR	443300ATB	489100ATB	522300ATB
247605ACR	447000ATB	489501ATB	522400ATB
247605ATR	447100ATB	489502ATB	522600ATB
247606ATB	447200ATB	490100ATB	522700ATB
247607ATB	448600ATB	492800ATB	522800ATB
249401ATB	448700ATB	492900ATB	522900ATB
261900ATB	451301ATB	495800ATB	523000ATB
262000ATB	451302ATB	497900ATB	523100ATB
262100ATB	451303ATB	499200ATB	523200ATB
262200ATB	453600ATB	499300ATB	523300ATB
262300ATB	453700ATB	500500ATB	523400ATB
262400ATR	455400ATB	500600ATB	524000ATB
262500ATB	455500ATB	501601ATB	524100ATB
262600ATB	459801ACH	501602ATB	525000ATB
262700ATB	459801ATB	501701ATB	525100ATB
262800ATB	459802ACH	502600ATB	525200ATB
356201ATB	459901ATB	502700ATB	525300ATB
356202ATB	460101ATB	503000ATB	526300ATB
356202ATR	460200ATB	510401ATB	526400ATB
356203ATB	460500ATB	510402ATB	526500ATB
356203ATR	466000ATB	510403ATB	526800ATB
356400ATB	468501ATB	511500ATB	526900ATB
367001ATB	468502ATB	511600ATB	527000ATB



## 부록표 2. 고혈압 관련 약제

(계속)

527100ATB	582400ATB	630200ATB	635100ATB
547500ATB	614500ATB	631300ATB	635200ATB
547600ATB	629400ATB	631600ATB	637400ATB
547700ATB	629500ATB	631700ATB	637500ATB
547800ATB	629600ATB	632201ATB	637600ATB
547900ATB	629700ATB	632800ATB	644100ATB
548000ATB	629800ATB	632900ATB	644200ATB
553301ATB	629900ATB	633000ATB	644800ATB
556200ATB	630000ATB	634900ATB	
582200ATB	630100ATB	635000ATB	

부록표 3. 당뇨 관련 약제

100601ATB	191501ATB	461801BIJ	520600ATB
100602ATB	191502AGR	461802BIJ	520700ATB
118301BIJ	191502ATB	461804BIJ	523600ATB
118302BIJ	191502ATR	461830BIJ	523700ATB
132001ATB	191503ATB	461831BIJ	523800ATR
165401ATB	191504ATB	461832BIJ	524700ATR
165402ATB	191504ATR	469100ATB	525500ATB
165501ATB	191505ATR	471800ATB	525600ATB
165601ACS	215601BIJ	471900ATB	525901ATB
165602ACS	215602BIJ	474200ATB	527301ATB
165602ATB	215603BIJ	474300ATB	527302ATB
165603ATR	215701BIJ	474300ATR	613301ATB
165604ATR	249001ATB	484901BIJ	613302ATB
165701ATB	249001ATD	484902BIJ	616401ATB
165702ATB	249002ATB	484930BIJ	619101ATB
165703ATB	249002ATD	484931BIJ	624201ATB
165704ATB	348001ATB	486101ATB	624202ATB
165801ATB	348002ATB	488701BIJ	624203ATB
165901ATB	348003ATB	488730BIJ	626601BIJ
167701AGN	379501ATB	488800ATB	626602BIJ
170101BIJ	379502ATB	488900ATB	626630BIJ
170102BIJ	379503ATB	489000ATB	626631BIJ
170103BIJ	406201ATB	497200ATB	626801BIJ
170130BIJ	406202ATB	498100ATB	626802BIJ
170131BIJ	417401ATB	498600ATB	626830BIJ
170201BIJ	417402ATB	500801ATB	626831BIJ
170301BIJ	421100ATB	501101ATB	627301ATB
170302BIJ	430201ATB	501102ATB	630300ATB
170401BIJ	430202ATB	501103ATB	630400ATB
170402BIJ	430203ATB	502200ATB	630500ATB
170403BIJ	431901ATB	502300ATB	630600ATB
170430BIJ	431902ATB	502300ATR	631900ATB
170431BIJ	441301BIJ	502900ATB	632000ATR
170501BIJ	441302BIJ	507000ATB	632100ATB
170502BIJ	441303BIJ	507100ATB	635600ATB
170601BIJ	441304BIJ	507401BIJ	635700ATB
170602BIJ	441305BIJ	512101BIJ	636101ATB
175201BIJ	441330BIJ	512102BIJ	637200ATB
175202BIJ	441331BIJ	512130BIJ	639601ATB
175301BIJ	441332BIJ	512131BIJ	641800ATR
175302BIJ	441333BIJ	513700ATB	641900ATR
175303BIJ	441334BIJ	513700ATR	642000ATR
175304BIJ	443400ATB	518500ATR	644900ATB
175330BIJ	443500ATB	518600ATR	645000ATR
175331BIJ	452700ATB	518800ATB	
175332BIJ	452900ATB	519600ATB	
175333BIJ	461200ATB	520500ATB	

부록표 4. 이상지질 관련 약제

111501ATB	157702ACR	227803ATB	473004ATR
111502ATB	157703ACH	227805ATB	478601ACS
111503ATB	157703ATB	227806ATB	502201ATB
111504ATB	157703ATR	263400ACS	502202ATB
117101ATB	162401ACH	395501ATB	502203ATB
117102ATR	162402ACH	410301ATB	502204ATB
130401ATB	162403ATR	430301ACH	507800ATB
130402ATB	165001ACH	454001ATB	510600ATB
130403ATB	185801ATB	454002ATB	520301ACH
130404ATB	194901ACH	454003ATB	633800ATB
130405ATB	194902ACH	462201ATB	633900ATB
134001ACH	216601ATB	470901ATB	634800ATB
134001ATB	216602ATB	470902ATB	640700ATB
136901ATB	216603ATB	470903ATB	640800ATB
156101ACS	216604ATB	471000ATB	640900ATB
156102ACS	218001ATB	471100ATB	642301ACH
156801ACH	227801ATB	473001ATR	
156802ACR	227801ATR	473002ATR	
157701ACH	227802ATB	473003ATR	

부록표 5. 우울증 관련 약제

알프라졸람	Fluoxetine
브로마제팜	Fluvoxamine
브로티졸람	Citalopram
클로르디아제폭시드	Escitalopram
클로바잠	Sertraline
클로나제팜	Paroxetine
클로라제핀	Venlafaxine
클로티아제팜	Desvenlafaxine
디아제팜	Duloxetine
에칠로플라제페이트	Milnacipran
에티졸람	Moclobemide
플루니트라제팜	Amitriptyline
플루라제팜	Nortriptyline
로라제팜	Clomipramine
멕사졸람	Trazodone
펜토바르비탈나트륨	Tianeptine
페노바르비탈	Mirtazapine
페노바르비탈나트륨	Bupropion
피나제팜	Vortioxetine
트리아졸람	
졸피뎀	



연구보고서 2021-20-012

## 한국인 염증성 관절염환자의 치매 또는 뇌졸중 발생에 관한 연구

발행일	2022년 2월 28일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)  
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049  
[www.nhimc.or.kr](http://www.nhimc.or.kr)

## 한국인 염증성 관절염환자의 치매 또는 뇌졸중 발생에 관한 연구