

# 류마티스 관절염의 임상 연구 동향: 2008년 이후 국내 학술 문헌을 중심으로

한윤희\* · 우현준\* · 박수연\* · 이창훈† · 정종혁† · 이명수† · 이정환\*,†

원광대학교 한의과대학 한방재활의학교실\*, 원광대학교병원 내과학교실 류마티스내과†, 한국전통의학연구소†

## Korean Domestic Trends in Clinical Research on Rheumatoid Arthritis since 2008

Yun-Hee Han, K.M.D.\*, Hyeon-Jun Woo, K.M.D.\*, Soo-Yeon Park, R.N.\*, Chang-Hoon Lee, M.D.†, Chong-Hyuk Chung, M.D.†, Myeung-Su Lee, M.D.†, Jung-Han Lee, K.M.D.\*,†

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Wonkwang University\*, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital†, Research Center of Traditional Korean Medicine†

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HI20C1951).

RECEIVED June 16, 2021

REVISED June 25, 2021

ACCEPTED July 10, 2021

### CORRESPONDING TO

Jung-Han Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 895, Muwang-ro, Iksan 54538, Korea

TEL (063) 859-2807

FAX (063) 841-0033

E-mail milpaso@wku.ac.kr

**Objectives** To investigate the trends in clinical study on rheumatoid arthritis in all academic fields in Korea.

**Methods** We searched seven Korean web databases for clinical studies published from 2008 to 2021. All identified studies were reviewed and classified by the year of publication, academic field, and study design.

**Results** A total of 347 clinical studies were selected. An average of 26.7 studies were published each year. Regarding the distribution of studies by academic fields, 309 studies were published in the medical field and 17 studies were published during the same period in Korean medicine, and 21 studies were published in other fields. The distribution of studies by study design was as follows: 8 studies, meta-analyses; 5 studies, systematic reviews; 16 studies, experimental studies; and 318 studies, observational studies.

**Conclusions** Multidisciplinary access and management are required for the early diagnosis of rheumatoid arthritis, effective management of disease progression, and prevention of rheumatoid joint deformities. Additionally, study design with high-level of evidence on the intervention of rheumatoid arthritis are warranted. (*J Korean Med Rehabil* 2021;31(3):19-29)

**Key words** Rheumatoid arthritis, Clinical study, Review

## 서론»»»»

류마티스 관절염은 말초 관절의 기능 손상과 관절 변형을 초래하는 만성적인 전신성 자가면역 질환이다. 질병 초기에는 손허리손가락관절(metacarpophalangeal joint), 몸쪽손가락뼈사이관절(proximal interphalangeal joint), 발허리발가락관절(metatarsophalangeal joint)과 같은 말

초 관절에 호발하며 말초 관절의 활막에 신생 혈관을 생성하고 면역 세포의 침윤을 일으켜 결과적으로 관절의 골 파괴와 기능 손상을 초래한다<sup>1)</sup>.

전체 요양기관에 내원하는 류마티스 관절염 환자의 수는 최근 5년간 한 해 평균 122,578명이며 이 중 여성 환자의 수는 91,652명으로 남성 환자의 수 30,920명에 비해 약 3배 정도이고, 연령별로는 60~69세까지가 전체

의 29%, 50~59세까지가 전체의 24.3%의 비율을 차지하고 있다<sup>2)</sup>. 류마티스 관절염의 진단은 2008년 이후로 자가면역 반응 중심의 발병 기전이 밝혀진 이후 미국과 유럽에서 새로운 진료 지침을 제안하였다<sup>3)</sup>. 또한 치료는 생물학적 제제 및 항류마티스 약제 등 새로운 약물들이 임상 현장에 적극적으로 도입되었고 효과가 입증되어 활용되기 시작하였다<sup>4)</sup>. 이를 바탕으로 기존의 양성 질환에 효과적이었던 피라미드 모델의 치료 모형<sup>5)</sup>에서 류마티스 관절염의 조기 진단과 관절 손상 예방에 더 효과적인 방향으로 치료 패러다임이 전환되기 시작하였다<sup>6,7)</sup>. 류마티스 관절염은 질병의 완전한 관해에 도달하기는 어려우나 조기 진단 시 관절의 변형을 늦추고, 치료 효과의 향상을 기대할 수 있다<sup>8)</sup>. 다만 진단 이후 류마티스 질환의 진행 특성으로 인하여 이환 기간이 길어짐에 따라 피부, 신장, 폐 등 관절 외 증상과 주요 장기의 손상이 발생할 수 있고, 만성적인 관절의 통증과 변형은 환자의 삶의 질을 현격히 낮추고 기능적 장애를 유발할 수 있기 때문에 질병의 경과를 적절한 관리와 치료를 통해 효과적으로 통제해야 한다<sup>9)</sup>. 따라서 류마티스 관절염의 치료와 관리는 질병의 진단 초기부터 만성기까지의 전 과정에서 다학제적인 학문 분야의 연구와 임상이 보완적으로 이루어져야 한다.

류마티스 관절염 관련 기존의 국내 연구들을 살펴보면 의학계열에서는 류마티스 관절염의 진단과 치료<sup>10)</sup>, 질병 활동도<sup>11)</sup>, 위험 인자<sup>12)</sup>, 병리학적 기전<sup>13)</sup>을 다룬 연구가 다수 보고되었다. 한의학계열에서는 추나 치료와 관련한 메타 분석<sup>14)</sup>이 1편 발표되었고, 그 외에 류마티스 환자의 증례 보고 및 치료 효과와 관련한 관찰 연구가 주를 이루었다. 한의학계열에서는 2008년까지 임상 연구에 관한 연구 경향<sup>15)</sup>이 정리되었으나 그 이후의 연구 동향에 관한 연구는 부재하였다. 따라서 류마티스 관절염에 대한 새로운 진료 지침이 발표되어 적용된 이후 국내에서는 이러한 변화가 어떤 형태로 여러 학문 분야에서 적용되고 있는지 포괄적으로 살펴볼 필요성이 있다. 이번 보고에서는 류마티스 관절염에 대하여 2008년 이후 국내 여러 학술 분야에서 시행한 연구를 체계적으로 정리하여 연구의 경향성을 파악하고자 한다. 이는 류마티스 관절염이 만성 질환일 뿐 아니라 관절과 관절 외 증상을 포함한다는 점에서 단계에 따른 다학제적인 치료와 접근이 필요하기 때문이다. 또한 이

번 조사가 향후 류마티스 관절염에 대한 연구에 기초 자료로 활용될 수 있도록, 본 연구에서 수집한 논문들을 한국한의학연구원에서 제안한 한의학 연구 동향 분석시스템 모형을 활용하여 보고하고자 한다<sup>16)</sup>.

## 대상 및 방법»»»

### 1. 연구 대상

자료 검색은 2021년 4월 1일부터 4월 30일까지 진행하였고, 2018년 1월 1일부터 2021년 4월 31일까지 국내 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였다. 논문의 검색은 국내 전자데이터베이스 중 ‘한국의학논문데이터베이스(KoreaMed)’, ‘의과학연구정보센터(KMbase)’, ‘국가과학기술정보센터(National Digital Science Library)’, ‘한국학술정보(Koreanstudies Information Service System)’, ‘전통의학정보포털(Oriental medicine Advanced Searching Integrated System)’, ‘학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service)’, ‘한국과학기술정보연구원(Korea Institute of Science and Technology Information)’ 등 총 7개의 데이터베이스를 기본 대상으로 하였다. 검색어는 ‘류마티스’ 혹은 ‘류마티스 관절염’, ‘rheumatoid’, ‘rheumatoid arthritis’를 검색한 뒤 논문의 제목과 초록의 내용을 바탕으로 류마티스 관절염과 관련된 내용을 선별하였다.

### 2. 자료 선별

각 데이터베이스에서 검색된 논문 중 중복 논문을 제외하고 제목을 검토한 후 주제와의 관련성을 파악하여 1차 선별하였다. 이후 초록을 검토한 후 자료와 본 연구의 관련성을 파악하여 2차 선별을 진행하였다. 연구 대상이 류마티스 관절염 환자이면서 연구 내용이 관절 증상 또는 관절 외 증상을 다루는 연구는 모두 포함하였다. 다만 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하였으나 관절 증상이나 관절 외 증상 이외에 류마티스 관절염과 무관한 증상을 호소하는 환자를 연구대상으로 한 것은 배제하였다. 연구 대상자의 진료 시점에 대해서는 2008년 이전의 류마티스 관절염 환자가 후향적 연구에 포함되었더라도 배제하지 않았다. 이는 만성 질환의 특성상

2008년 이전의 환자가 후향적으로 연구되었다 하더라도 2008년에 변경된 진료 지침이 국내 임상 현장에서 적용되는 데 시간 소요가 필요할 것으로 판단하였기 때문에 지침의 변경 전 치료 단계를 유지하는 환자군을 포함하였다. 최종 선별된 문헌은 전문을 바탕으로 내용을 정리하였고, 대상 항목은 연구 번호, 저자, 출판 연도, 연구 대상, 연구 방법, 중재, 평가 지표, 실험 결과 또는 결론을 포함하였다.

## 결과»»»»

### 1. 연구 선정

국내 데이터베이스에서는 총 1,142편의 논문이 검색되었다. 1차 선별에서 중복 논문 344편, 제목을 기준으로 주제와 연관성이 없는 342편을 또한 제외하였다. 동

물 실험은 의학계열 14편, 한의학계열 48편을 제외하였다. 또한 류마티스 관절염 병력이 있는 환자 중 류마티스 관절 증상 또는 관절 외 증상과 무관한 주제를 다루는 논문 8편을 제외하였고, 국외 문헌 25편을 배제하여 361편의 문헌을 선정하였다. 2차 선별에서는 전체 대상 논문 361편의 초록과 원문을 검토하였다. 초록을 검토하여 비임상 논문 10편을 배제하였고, 원문을 검토하여 내용이 불완전하여 전체 내용을 파악할 수 없는 연구 4편을 최종적으로 배제하여 최종적으로 347편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

### 2. 자료 분석

#### 1) 문헌의 연도별 분포

대상 논문 347편의 출간연도를 분석한 결과 2008년 19편의 연구를 시작으로 현재까지 매년 연구가 발표되었으며 한 해 평균 26.7 편의 연구가 발표되었다. 특히

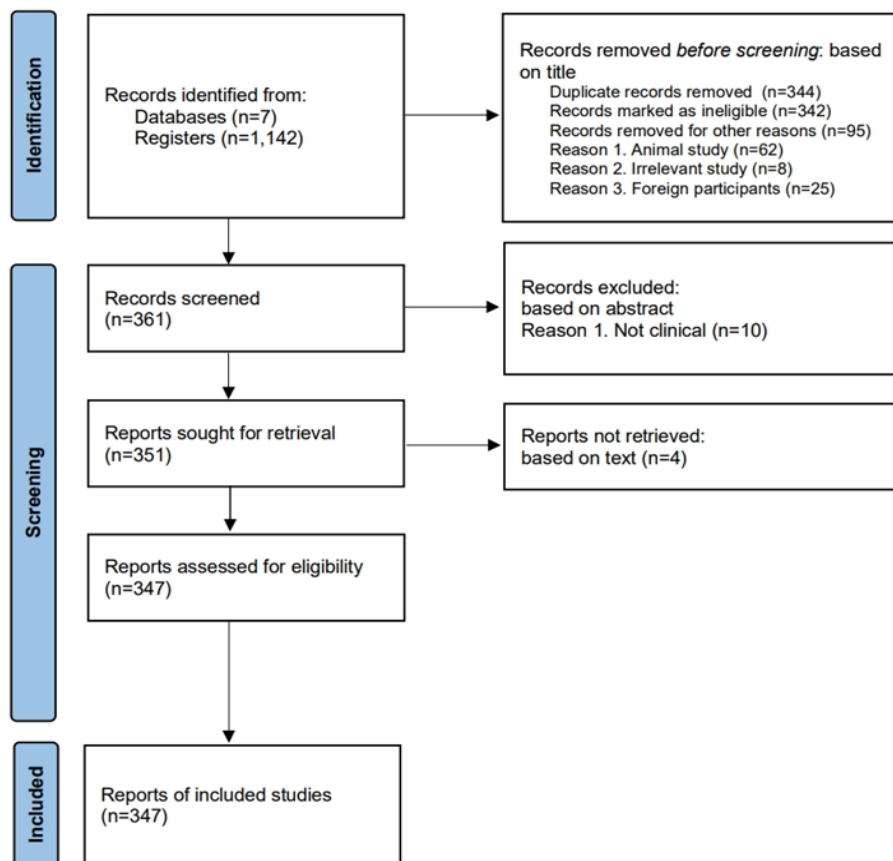


Fig. 1. Flow diagram of study selection.

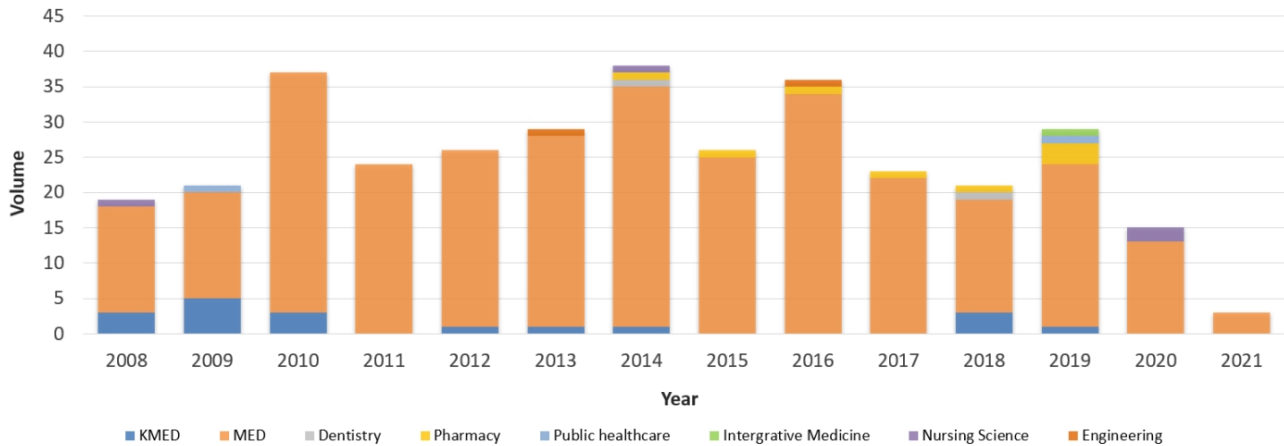


Fig. 2. The number of the studies sorted by published year. KMED: Korean medicine field, MED: medical field.

2010년, 2014년과 2016년에 각 37편, 38편, 36편으로 많은 수의 논문이 발표되었으며 2020년에는 15편으로 가장 적은 수의 논문이 발표되었다(Fig. 2).

## 2) 문헌의 학계별 분포

347편의 논문 중 의학계열에서 309편이 발표되었고, 제1저자를 기준으로 세부 분과별로는 내과에서 244편, 정형외과 22편, 피부과 10편, 신경외과 6편, 재활의학과 5편, 소아청소년과 5편, 진단검사의학과 4편, 기타 분과에서 13편의 연구가 있었다(Fig. 3).

같은 기간 동안 한의학계열에서는 17편의 연구를 발표하였으며 학회지를 기준으로 대한한방소아과학회에서 4편, 대한침구학회, 척추신경추나의학회, 대한상한금계학회, 대전대한의학연구소에서 각 2편, 한방재활의학과학회, 대한한방내과학회, 경락경혈학회, 대한한방부인과학회, 대한한의학정보학회에서 각 1편을 발표하였다(Fig. 4).

치의학계열에서는 2편의 연구가 발표되었고, 간호학계열에서 4편의 논문을 등재하였다. 또한 약학계열에서 8편, 공중보건계열 2편, 공학계열 2편, 통합의학계열 3편을 발표하였다.

## 3) 연구 유형별 분포

대상 논문을 임상연구 분류에 관한 연구를 참고하여 임상연구의 근거 수준 순으로 아래 내용을 정리하였다<sup>17,18)</sup>. 또한 체계적 문헌고찰 중 메타 분석이 수행된 경우에는 메타 분석으로 분리하였다.

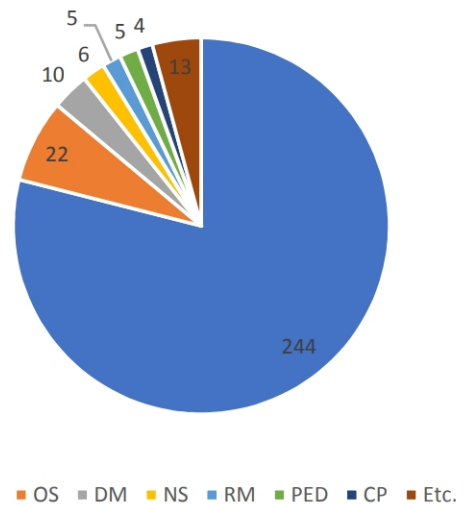


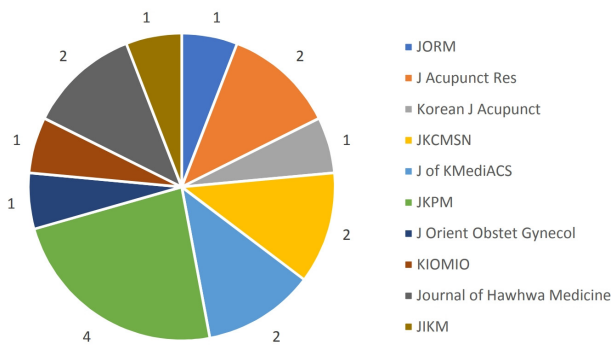
Fig. 3. The number of the published studies according to the special academic field. IM: Internal Medicine, OS: Orthopedic Surgery, DM: Dermatology, NS: Neurosurgery, RM: Rehabilitation Medicine, PED: Pediatrics, CP: Laboratory Medicine.

### (1) 메타 분석(meta-analysis)

메타 분석은 총 8편이 보고되었으며 의학계열 6편, 한의학계열 1편, 약학계열에서 1편 발표되었다. 세부분과 별로는 내과에서 4편, 정형외과에서 2편이었고, 이 중 내과 4편은 모두 류마티스 전문의가 제1저자로 참여하였다.

### (2) 체계적 문헌고찰(systemic review)

체계적 문헌고찰은 총 5편이 보고되었으며 5편 모두 의학계열에서 보고하였다. 연도별로는 2017년 2편, 2013



**Fig. 4.** The number of the published studies according to the Korean Medicine journal. JORM: Journal of Korean Medicine Rehabilitation, J Acupunct Res: Journal of Acupuncture Research, Korean J Acupunct: Korean Journal of Acupuncture, JKCMSN: The Journal of Chuna Manual Medicine for Spine & Nerves, J of KMediACS: The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe, JKPM: The Journal of Pediatrics of Korean Medicine, J Orient Obstet Gynecol: The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology, KIOMIO: The Korea Institute of Oriental Medical Informatics, JIKM: The Journal of Internal Korean Medicine.

년 1편, 2010년 2편이 보고되었다. 세부분과 별로는 내과에서 3편, 정형외과와 소아과에서 각 1편을 보고하였다.

#### (3) 실험 연구(experimental study)

실험 연구는 총 16편으로 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)는 7편, 비무작위 대조군 실험(non-randomized controlled trial)은 9편이 보고되었다. 학계별로는 의학계열에서 13편, 간호학계열 2편, 통합의학계열에서 1편의 연구를 보고하였다. 이 중 무작위 대조군 연구는 의학계열에서 5편, 간호학계열에서 1편, 통합의료계열에서 1편의 연구를 보고하였다. 의학계열에서 보고한 5편의 무작위 대조군 연구는 5편 모두 류마티스 전문의가 제1저자로 참여하였다.

#### (4) 관찰 연구(observational study)

관찰연구는 총 318편의 연구가 보고되었고 이 중 분석연구는 49편, 기술연구는 269편이었다. 관찰 연구는 대조군의 존재에 유무에 따라 분석연구(analytical study)와 기술연구(descriptive study)로 분류하고 분석연구를 다시 연구 방법의 시제열에 따라 전향적(prospective), 후향적(retrospective), 단면적(cross-sectional)으로 정리하여 각각 코호트 연구(cohort study), 환자대조군 연구(case control study), 단면조사 연구(cross sectional study)로 분류하였다.

코호트 연구는 총 6편이 보고되었으며, 의학계열에서 4편, 약학계열에서 1편, 통합의학계열에서 1편을 보고하였다. 연도별로는 2021년 1편, 2019년 1편, 2018년 1편, 2009년부터 2011년까지 매년 1편의 연구가 등재되었다. 환자대조군 연구는 총 40편이 보고되었으며 의학계열에서 39편, 치의학계열에서 1편을 보고하였다. 연도별로는 2020년 3편, 2019년 7편 등 2010년부터 2020년까지 매해 3.6편의 연구가 꾸준히 발표되었다. 단면조사연구는 총 3편이 보고되었으며 모두 의학계열로 2014년 2편, 2013년 1편의 연구를 발표하였다. 기술연구는 269편의 논문이 발표되었으며 학계별로는 의학계열 239편, 한의학계열 16편, 약학계열 6편, 간호학계열 2편, 공중보건계열 2편, 공학계열 2편, 치의학계열 1편, 통합의학계열 1편이었다. 기술연구 중 환자 증례 보고(case report)는 142편으로 의학계열 126편, 한의학계열 15편, 약학계열 1편이었다.

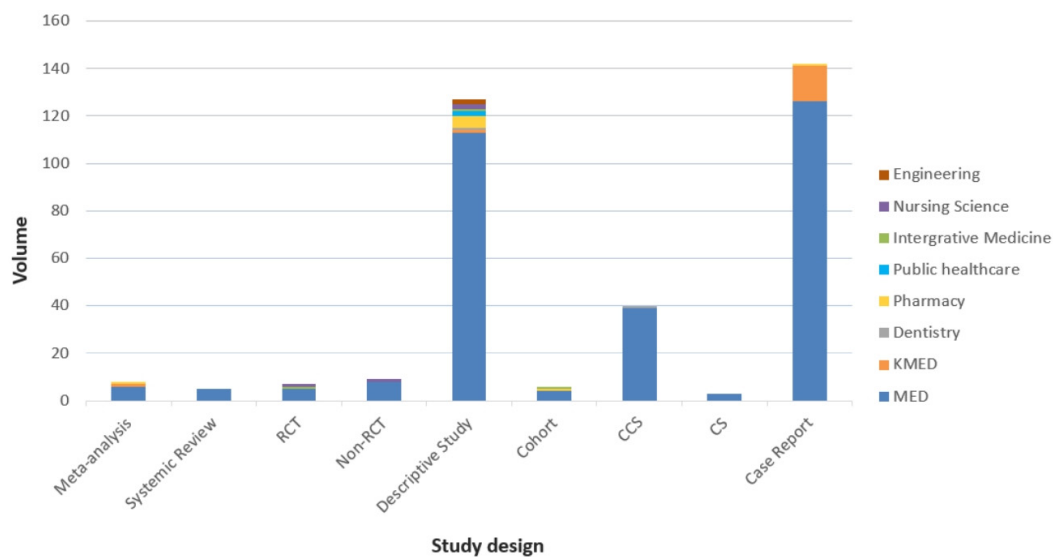
### 4) 학계별 연구 유형 분포(Fig. 5)

#### (1) 의학계열

의학계열은 해당 기간에 309편의 연구를 발표하였으며, 연구 유형별로는 메타 분석이 6편, 체계적 문헌고찰이 5편, 무작위 실험연구가 5편, 비무작위 실험연구가 8편, 코호트 연구 4편, 환자대조군 연구 39편, 단면연구 3편 그리고 환자 증례 보고 126편을 제외한 기술연구가 113편이었다. 이 중 내과에서 244편의 연구를 발표하였고 류마티스 전문의가 제1저자로 참여한 연구는 121편이었다. 류마티스 질환의 접근과 치료에 대한 체계적 문헌고찰이 발표되었고 류마티스 질환에 대한 포괄적인 내용을 다루었다. 정형외과에서는 22편의 연구를 발표하였고 약물 불응성 류마티스 관절염 환자의 말초 관절의 수술과 관련한 내용이 주를 이뤘다. 피부과에서는 10편의 연구를 발표하였고, 류마티스 관절염의 관절 외 증상에 관한 내용이 주를 이뤘다.

#### (2) 한의학계열

한의학계열은 해당 기간에 17편의 연구를 발표하였다. 대상 논문은 메타분석이 1편, 환자 증례 보고 15편을 포함한 기술연구 16편이었다. 연구 내용은 류마티스 관절염의 한방 치료와 증세의 효과에 관한 내용이 주를 이뤘다. 증세는 크게 한약, 약침을 포함한 침, 뜸으로 구분되었다. 한약은 15개의 보고에서 23종의 제제를 사



**Fig. 5.** The number of the studies according to the study design. RCT: randomised controlled trial, CCS: Case control study, CS: Cross-sectional study, KMED: Korean medicine field, MED: medical field.

용하였고, 최빈도의 한약은 소시호탕합사령산(小柴胡湯合四苓散, *Sosihotang and saryungsan*)으로 2편의 연구에서 사용하였다. 그 외 감두탕(甘豆湯, *Gamdu-tang*), 월비가출탕(越婢加朮湯, *Wolbigachul-tang*), 황련해독탕(黃連解毒湯, *Hwangryunhaedok-tang*), 백호가인삼탕(白虎加人蔘湯, *Baekhoga-insam-tang*), 감수반하탕(甘遂半夏湯, *Gamsubanhatang*), 강활빈소산(羌活蘘蘇散, *Ganghwalbinsosan*), 영선제통음(靈仙除痛飲, *Youngsunjaetong-em*), 대강활탕(大羌活湯, *Daeganghwaltang*) 등의 한약이 환자의 증상 및 전반적 상태에 적합하도록 처방되었으며 체질 처방을 사용한 사례가 2편 있었다. 침 치료는 17편의 연구 중 6편에서 사용되었고, 혈위는 SP4, LR3, GB34, ST36, KI6, KI3, SP5, SP6, GB36, GB39, GB41, ST43, BL60, BL62, TE8 순으로 많이 사용되었다. 그중 2편에서는 봉독 약침, 1편에서는 신바로 약침 치료를 병행하였다. 2편의 연구에서는 뜸 치료를 병행하였으며 적용 위치는 CV12, CV6, CV4, CV3, SP6, 아시혈이었다.

### (3) 치의학계열

치의학계열은 해당 기간에 2편의 연구를 발표하였다. 대상 논문은 환자대조군 연구 1편, 기술 연구 1편으로 류마티스 관절염 환자의 관절 외 증상 중 구강 내 치주 질환과 관련된 연구를 다루었다.

### (4) 간호학계열

간호학계열은 해당 기간에 4편의 연구를 발표하였다. 대상 논문은 류마티스 환자의 발 관리 교육 효과에 관한 무작위 대조군 연구, 대중 치료법에 대한 비무작위 대조군 연구 각 1편 및 기술 연구 2편으로 그중 한 편은 COVID-19 상황에서의 외래 방문 환자 행태에 대하여 분석하였다.

### (5) 약학계열

약학계열은 해당 기간에 8편의 연구를 발표하였다. 대상 논문은 메타 분석 1편, 코호트 연구 1편, 기술연구는 환자 증례 보고 1편을 포함하여 6편을 보고하였다. 메타 분석은 류마티스 관절염에 사용되는 생물학적 약제와 고전적인 약제의 적합성 비교연구였다.

### (6) 공중보건계열

공중보건계열은 해당 기간에 2편의 연구를 발표하였다. 대상 논문은 모두 기술 연구로 그중 1편에서는 최근 연구가 활발히 진행되고 있는 류마티스 관절염 환자의 골절과 관련된 사망률을 주제로 다루었다.

### (7) 통합의학계열

통합의학계열은 해당 기간에 실험연구 1편, 코호트 연구 1편, 기술연구 1편을 발표하였다. 류마티스 환자와 당뇨병 환자의 악력과 관련한 주제 1편, 류마티스 관절염 환자의 질병 활동에 유의한 부작용과 관련한 주제



2편을 다루었다.

#### (8) 공학계열

공학계열은 해당 기간에 생명공학계열에서 2편의 기술 연구를 발표하였다.

## 고찰»»»

류마티스 관절염의 진단은 과거 1987년에 개정된 미국류마티스학회의 진단 기준을 사용해 왔으나 민감도와 특이도는 각각 81%, 57%로, 특히 조기 관절염 진단에는 특이도가 낮다는 단점이 있었다<sup>19,20)</sup>. 이후 2008년 기준 진단 기준 및 조기 진단의 한계를 보완하여 미국류마티스학회와 유럽류마티스학회에서 새로 개정된 진단 기준을 발표하였다. 새로운 진단 기준은 기존의 혈청학적 검사에 anti-cyclic citrullinated peptide antibody, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)를 포함하고, 초기에 초기 류마티스 관절염을 진단하기 위하여 영역 내의 세부 항목들을 점수화하였다. 새로운 진단 기준은 4개의 영역으로 재분류하였는데 4개의 영역은 관절 침범, 혈청학적, 이환 기간, 급성기 반응물인 ESR과 CRP의 측정으로 구분되었으며, 각각의 영역에 점수를 부여하고 점수의 총합이 6점 이상이면 류마티스 관절염으로 확진하도록 제안하였다.

의학계열에서 치료는 항염증과 면역조절 작용을 통해 질병의 진행을 늦추기 위한 목적으로 항류마티스제를 기본으로 사용한다. 최근에는 류마티스 관절염에 대한 면역학적 작용이 일부 밝혀짐에 따라 고전적 항류마티스제와 더불어 다양한 생물학적 제제 및 소분자 억제제가 적극적으로 사용되고 있다. 각각의 대표적인 약제는 과거부터 현재 순으로 고전적 항류마티스제인 메토트렉세이트(Methotrexate), 생물학적 제제 중 항종양 괴사인자 억제제인 인플릭시맵(Infliximab), 그리고 소분자억제제로 Janus kinase inhibitor의 한 종류인 토파시티닙(Tofacitinib)이 사용되고 있다<sup>21)</sup>.

한의학계열에서 류마티스 관절염은痺症의 범주로서 이 중 痛痺, 痛風, 白虎風, 歷節風과 유사한 병리를 가지고 있으며 風, 寒, 濕 外邪의 침입과 肝腎虛損이 주요인이고, 한의학적 치료는 虛實에 따라서 淸熱, 祛風, 散寒, 除濕, 活血하거나 調補氣血, 補腎助陽, 滋陰養肝하는 것

으로 알려져 있다<sup>22)</sup>.

2008년 이후 미국과 유럽에서 새로운 진단 지침이 제안된 후 국내에서 이를 진료에 효과적으로 적용하기 위한 연구들을 발표하였다. 특히 류마티스 관절염은 질환의 조기 진단과 치료, 이후의 만성적 경과 관리를 위해 다학제적 접근이 요구되고 있어 의료계뿐만 아니라 다양한 학문 분야에서도 연구 결과를 발표하고 있다. 그러나 2008년 이후의 연구를 종합하여 분류한 연구는 부재하였다. 임상 적용이 필요한 새로운 사실이나 연구가 발표되었을 때 연구 동향을 파악함으로써 임상에서 현실적 요구에 대응하도록 연구 방향을 조정할 수 있다. 따라서 각 학계에서 이루어진 연구가 다학제적 관점에서 임상적 의의에 부합하는지를 이해하고 향후 연구의 기초 자료로 사용하기 위해 2008년 이후 류마티스 관절염에 대한 연구 동향을 조사할 필요성이 있었다.

다만 연구 동향 분석을 기술하는 중 선행된 연구들을 다수 참고하였으나 기관이나 학제 간의 분류 방법이 상이하여 한국한의학연구원에서 제시한 한의학 연구 동향 분석시스템 모형을 참고하여 연도별, 학계별, 연구 유형별로 분석하였다<sup>16)</sup>.

분석 결과 2008년 이후 류마티스 관절염과 관련된 임상 연구의 연도별 편수는 13년간 평균 26.7편으로 해마다 편차가 있었다. 의학계열에서는 류마티스 관절염과 관련하여 매년 논문이 출간되었으나 한의학계열과 타 계열은 평균 2.9편의 연구를 발표하였다. 의학계열에서 연구가 매년 보고될 수 있었던 이유는 류마티스와 관련한 전문적 연구를 다루는 대한류마티스학회지(Journal of Rheumatic Disease)를 중심으로 매년 학술지의 출간이 이루어졌기 때문으로 생각된다.

문헌의 학계별 분포를 살펴보면 총 347편의 논문 중에서 의학계열에서 발표한 연구가 309편(89.0%)으로 가장 많았다. 의학계열의 논문은 류마티스 관절염의 병리, 진단, 치료 등과 관련하여 해당 분과가 가지는 관점과 약물 또는 수술 등의 임상 접근이 명확한 차이를 보였기 때문에 먼저 제1저자를 기준으로 내과, 정형외과, 피부과 등으로 분류하였다. 내과의 경우 분과 내에서도 전문 영역에 따라 류마티스 내과, 심장 내과 등과 같은 세부 분과별로 연구를 분류하였다. 의학 계열의 분과 중에서는 내과가 309편 중 244편(79.0%)으로 가장 많은 수의 연구가 발표되었고, 정형외과와 피부과가 뒤를

이었다. 내과의 연구 중 절반인 121편에 류마티스 내과 전문의가 제1저자로 참여하였다. 의학계열의 연구를 류마티스 관절염의 병리적 측면에서 살펴보면 내과에서 발표한 연구는 류마티스 관절염의 병리부터 진단, 약물 치료 및 만성적 증상의 관리까지 다방면의 연구를 다뤘고, 정형외과는 약물치료로 호전되지 않는(untractable) 일부 관절에 대한 수술적 중재를, 피부과는 피부와 관련한 관절 외 증상을 전문적이고 체계적으로 다루었다. 의학계열의 연구를 제1저자 기준으로 분류하였으나 제2저자와 제3저자까지의 분과를 분석한 경우에는 내과를 포함하는 경우가 다수 있었다. 의학계열에서는 학문 분야 내에서 전문가 집단의 공동 연구가 잘 이루어지고 있었으며, 이는 의학계열 논문의 질적 수준을 높이는데 기여한 것으로 생각된다. 한의학계열의 경우 학회지를 중심으로 주제를 분류하였다. 의학계열에서 제1저자의 분과 기준으로 연구를 분류한 것과는 달리 학회지를 중심으로 연구를 분류한 이유는 한의학에서는 전문의가 아닌 일반의의 연구가 학회지에 발표된 예가 있었고, 일반의 연구자의 전문 연구 분야를 파악하거나 명확히 기술하는 데 어려움이 있었기 때문이다. 한의학계열에서의 논문 분포를 살펴보면 한의학계열에서는 학회지별 논문 분포가 비교적 균등하였다(Fig. 4). 학회지별로는 대한한방소아과학학회에서 4편을 발표하여 가장 많은 비중을 차지하였으나 전체 13년의 기간을 고려하였을 때는 연구의 주축을 이루는 학회지를 파악할 수는 없었다. 전체 기간 동안 한의학계열에서 발표한 논문은 17편으로 1년에 1.3편의 연구가 발표되어 양적 측면에서 연구의 수가 적었다. 한방요양기관으로 내원하는 환자 수가 전체 요양기관에 내원하는 환자 수의 약 8%를 차지하고 있으며 류마티스의 한방 치료에 대한 수요가 증가하고 있기 때문에 한의학계열 연구의 양적인 증가가 우선 필요할 것으로 생각된다.

연구 유형으로 분류하여 살펴보면 347편 중 메타분석 8편, 체계적 문헌고찰 5편, 실험연구 16편, 관찰 연구 318편이었으며 관찰연구 중 코호트 연구가 6편, 환자대조군 연구가 40편, 단면조사 연구가 3편, 기술연구가 269편이었다.

269편의 기술 연구 중 환자 증례 보고는 142편으로 각 학계 내 환자 증례 보고가 차지하는 비율을 보면 의학계열 309편 중 126편(40.8%), 한의학계열 17편 중 15

편(88.2%), 약학계열 8편 중 1편(12.5%)으로 이 중 한의학계열에서 증례 보고 비율이 가장 높았다. 한의학계열의 증례 논문에서 사용한 증재는 한약, 약침을 포함한 침, 뜸으로 분류할 수 있었다. 연구의 결과 항목에서 대체로 호전을 보였으나 개별 환자군을 대상으로 한 연구이기 때문에 임상적 증상 호전을 근거로 그 효과를 일반화하기는 어려워 체계적인 연구 설계를 통한 후속 연구가 필요해 보인다. 또한 증례 보고의 수가 연구 동향 조사를 시작한 2008년 이후 15편으로 1년에 약 1편 또는 그 이하의 증례가 보고되었고 연구가 보고되지 않은 해도 있었기 때문에 한의학적 증재의 일관성을 발견하기에는 어려움이 있었다.

연구의 학계에 따른 유형별 분포를 살펴보면 의학계열에서는 체계적 문헌고찰이 5편, 메타 분석이 6편, 무작위 실험연구가 5편, 비무작위 실험연구가 8편, 코호트 연구 4편, 환자대조군 연구 39편, 단면연구 3편 그리고 환자 증례 보고 126편을 제외한 기술연구가 113편이었다. 이번 연구에서 체계적 문헌고찰 중 메타 분석이 시행된 논문은 추후 연구의 기초 자료로 사용하기 용이하도록 별개의 유형으로 분류하였다. 전체 논문 중 의학계열의 논문은 연구의 수와 설계의 다양성이 높았으며 근거 수준이 높은 체계적 문헌고찰과 메타 분석이 타 계열과 비교하면 그 수가 많았다. 특히 메타 분석은 체계적 문헌고찰 중 이차적인 정량평가가 가능한 설계를 대상으로 시행하였기 때문에 실제 임상에서 근거로 활용하기 가장 적합하다. 의학계열에서 상대적으로 많은 수의 메타 분석이 나올 수 있었던 배경은 연구의 양적인 누적과 충분한 연구자 및 실험 모델 개발자 구성이 뒷받침되었기 때문으로 생각된다. 한의학계열에서는 17편이 보고되었고, 그중 메타분석이 1편, 환자 증례 보고 15편을 포함한 기술연구 16편이었다. 약학계열은 8편의 연구를 발표하였는데 메타 분석 1편, 코호트 연구 1편, 기술연구는 환자 증례 보고 1편을 포함하여 6편을 보고하였다. 간호학계열은 4편의 연구를 발표하였고, 무작위 실험연구와 비무작위 실험연구 각 1편과 기술연구 2편을 포함하였다. 간호학계열의 한 연구에서는 COVID-19 대유행 상황에서 류마티스 환자의 특이 외래 방문 행태에 관한 연구를 진행하였고, 2020년 2월부터 6월까지 외래를 한 차례 이상 취소한 환자는 해당 기관에 등록된 환자의 17.2%라고 밝혔다<sup>23)</sup>. 1년 이상



지속되는 감염병 상황에서 거리 두기 등 사회적 격리 때문에 발생한 외래 방문의 행태 변화에 관한 조사는 만성 질환의 관리에 중요한 논점이며, 외래에서 지속적인 관리가 필요한 만성 질환자의 외래 방문 순응도를 높이기 위한 노력 또한 동반되어야 할 것으로 보인다. 통합의학계열은 실험연구 1편, 코호트 연구 1편, 기술 연구 1편을 보고하였으며 치의학 계열은 총 2편으로 환자재조금 연구 1편, 기술연구 1편을 보고하였다. 치의학계열의 한 연구에서는 류마티스 관절염 환자의 관절 외 증상 중 구강에서 발생하는 조절되지 않는 염증 반응과 치주염에 대해 기술하였다<sup>24)</sup>. 류마티스 관절염 환자는 앞서 언급하였듯 관절 외 증상이 흔히 동반되는데, 류마티스 관절염과의 적절한 연관성을 인식하지 못하여 별개의 질환으로 오인하는 경우가 있을 것으로 생각되며, 이는 류마티스 관절염 환자의 경과를 악화시킬 수 있다. 그러므로 각 계열에서 류마티스 관절염의 병리를 이해하고, 병의 경과에 따른 적절한 조치가 마련되어야 할 것이다. 공중보건계열과 공학계열은 각 2편씩의 기술 연구를 발표하였다. 다만 한의학, 치의학, 간호학, 약학, 공중보건, 통합의학, 공학계열의 연구는 전반적으로 의학계열과 비교하면 연구의 수나 설계의 다양성이 낮아 질환에 대한 중재의 타당성을 확보하기 위하여 후속 연구의 양적, 질적 측면의 확장을 고려할 필요성이 있어 보인다.

이번 연구에서는 류마티스 관절염에 대한 다학제적 분야의 연구들을 총괄하였는데 2008년 이후로 여러 계열의 연구자가 류마티스 관절염의 임상 연구에 관심을 가지고 있었으며, 이전 연구를 개략적으로 살펴보면 좁게는 류마티스 관절염의 병리, 진단과 그 이후 질환의 만성 경과와 같은 질병 자체에 대한 논의부터 넓게는 외래와 입원 시의 행태, 삶의 질과 같은 문제까지 전 분야에 걸쳐 폭넓은 연구가 이뤄지고 있는 사실을 확인할 수 있었다. 류마티스 관절염은 이환된 관절에만 국한된 질병이 아니며 관절 외 증상이 병증의 나쁜 예후를 초래할 수 있어 임상에서의 세심한 관찰이 요구되는 질환으로 요양기관에서의 진단과 치료 이후에도 만성적인 증상에 관한 지속적인 관찰과 관리가 필요하다. 따라서 각 분야의 강점을 활용하여 질환에 적용할 수 있다면 질환의 치료 효과를 높일 수 있을 것이다. 이와 관련하여 류마티스 관절염은 협진에 대한 환자의 호응과 만족

도가 높은 편으로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 국내 한 의료기관의 연구에 따르면 일반적인 협진의 행태는 한방에서 양방으로 이뤄지나 류마티스 관절염은 양방에서 한방으로 더 많이 의뢰된 질환이며 협진 유지 비율이 높고, 한의학 진료에서 중도 탈락한 환자의 수가 적었다고 발표하였다. 또한 류마티스 관절염 환자의 협진율이 높은 이유에 대해서는 한·양방 협진이 체계화되어 있는 입원 치료 방식을 언급하였다<sup>26)</sup>. 현재는 류마티스 관절염과 관련하여 각 계열별로 또는 계열 내에서의 임상 연구가 진행되고 있으나 환자의 보다 나은 치료 결과를 위해 다학제적인 연구가 수행 가능한 연구 모델이 필요하다. 예를 들어 약물 불응성 류마티스 관절염의 경우, 일부 관절의 수술 전과 후의 병원 내, 병원 외의 관리, 가정 또는 요양 시설에서 만성 경과 또는 재발의 징후 관찰과 보고와 같은 다양한 주제에서 기존의 연구를 바탕으로 각 계열에서 관점을 공유하면 보다 나은 환자의 치료 효과를 이끌어 낼 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구는 류마티스 관절염에 대하여 2008년 이후 보고된 국내의 연구 동향을 살펴보고 다학제적인 관점에서 연구들을 포괄적으로 수집하여 분류하였다는데 의의를 지닌다. 다만 연구의 한계점으로는 첫째, 다학제적 분야의 연구를 포함하였음에도 내용 분석은 다소 의학계열과 한의학계열에 편중된 모습을 보였다. 이는 타 분야의 임상 연구의 양이 적고 유의미한 양적, 질적 확장을 관찰하지 못하였기 때문이었다. 둘째, 연구자들이 자료 수집과 선별 과정을 반복적으로 검토했음에도 불구하고 누락의 가능성이 있다. 다만 이 누락된 자료가 결과에 영향을 미칠 정도의 규모가 아닐 것으로 생각된다. 셋째, 임상 연구 동향 파악의 대상이 국내 저자와 국내 환자로 한정된 점과 넷째, 분자생물학 수준의 세포실험과 동물실험이 다수 보고되었으나 본 연구에 포함하지 못한 점으로 추후 연구에서는 연구 대상을 더 넓은 범위로 설정할 필요가 있다. 다섯째, 보건 의료 빅데이터(건강보험심사평가원)의 통계자료에서 진단 코드 M05를 활용하였는데, 이는 혈청학적 양성 류마티스 질환으로써 기타 류마티스 질환 코드인 M06 환자를 포함하지 못하여 환자의 수나 의료비가 과소평가 될 여지가 있었다. 마지막으로 연구 설계면에서 체계적 고찰이 아닌 단순 고찰의 방법론적 측면의 한계를 지니고 있다.

따라서 본 연구를 기초 자료로 삼아 추후 류마티스

관절염의 연구를 양적 및 질적으로 확대할 필요가 있다. 또한 이 과정에서 다학제적인 관점의 공유와 연구 참여가 필요하다.

## 결론»»»»

1. 2008년 이후 류마티스 관절염의 국내 임상 연구는 총 347편으로 그중 326편의 연구가 의학회열(309편)와 한의학계열(17편)에서 보고되었다. 임상 연구는 의학회열, 한의학계열, 치의학계열, 간호학계열, 약학회열, 공중보건계열, 통합의학계열, 공학계열로 총 8분류의 학계에서 시행되었다.
2. 의학회열은 관련 학회를 통해 높은 양적, 질적 수준의 연구가 발표되고 있었다. 다만 타 계열은 연구의 양적 측면의 확장이 먼저 필요하다. 그 후 류마티스 관절염의 효과적인 중재 방안과 치료의 근거 마련을 위하여 방법론적으로 수준 높은 연구가 수행될 필요가 있다.
3. 류마티스 관절염의 치료 효과 향상을 위해 의학회열, 한의학계열, 치의학계열, 간호학계열의 의료계와 약학회열, 공중보건계열, 통합의학계열 및 공학계열의 다학제적 관점 공유와 연구 참여가 필요하다.

## References»»»»

1. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York:McGraw-Hill. 2018:2083-92.
2. Health Insurance Review & Assessment Service. Disease classification (stage 3) statistics [Internet] 2021 [cited 2021 May 4]. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do>.
3. Ha YJ, Lee SK. Clinical manifestations and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Medical Association*. 2010;53(10):862-70.
4. Park EJ, Kim H, Jung SM, Sung YK, Baek HJ, Lee J. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs for inflammatory arthritis in Korea: results of a Korean expert consensus. *J Rheum Dis*. 2020;27:4-21.
5. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid: a concept whose time has come. *J Rheumatol*. 1989;16:565-7.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, GomezReino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poor G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
8. Kim D, Choi CB, Lee J, Cho SK, Won S, Bang SY, Cha HS, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, Jun JB, Jung YO, Kim J, Kim SK, Kim TH, Kim TJ, Koh E, Lee HS, Lee J, Lee J, Lee SH, Lee SS, Lee SW, Shim SC, Yoo DH, Yoon BY, Sung YK, Bae SC; KORONA investigators. Impact of early diagnosis on functional disability in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2017;32:738-46.
9. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61.
10. Lee YH. Diagnostic accuracies of anti-carbamylated and anti-citrullinated fibrinogen antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheum Dis*. 2016;23(6):373-81.
11. Song GG, Lee YH. Comparison of disease activity score 28 using C-reactive protein and disease activity score 28 using erythrocyte sedimentation rate in assessing activity and treatment response in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheum Dis*. 2016;23(4):241-9.
12. Ha YC. Meta-analysis on the risk factors for fracture in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc*. 2010;17(2):105-7.
13. Lee YH, Song GG. Circulating interleukin-37 levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their correlations with disease activity: a meta-analysis.

- J Rheum Dis. 2020;27(3):152-8.
14. Heo I, Han IS, Cha YY. Chuna manual therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Korean Society of Chuna Manual Medicine Spine and Nerves. 2018;13(1):1-10.
15. Choi SH, Yoon IJ. An analysis of the study tendency on rheumatoid arthritis -focusing on domestic theses for a degree and journal since 2004-. J Korean Med Rehabil. 2009;19(2):125-56.
16. Yea SJ, Jang HC, Kim JH, Kim C, Kim SK, Song MY. Design of models for the Korean traditional medicine research trend analysis system. The Journal of the Korea Contents Association. 2009;9(12):710-7.
17. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet. 2002;359(9300):57-61.
18. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2018;71(2):103-12.
19. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Prac Res Clin Rheumatol. 2005;19:15-72.
20. Banal F, Dougados M, Combescur C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and met-analysis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1184-91.
21. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauro JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Ng CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019;22:357-75.
22. Kim KH. Bi-symptom. Seoul:Jeongdam. 1993:23-9.
23. Kim Y, Ahn E, Lee S, Lim DH, Kim A, Lee SG, So MW. Changing patterns of medical visits and factors associated with no-show in patients with rheumatoid arthritis during COVID-19 pandemic. J Korean Med Sci. 2020;35(48):e423.
24. Shin HE, Kim JH, Jung YS, Jung EK, Kim EK, Choi YH, Song KB. Relation between rheumatoid arthritis and periodontal diseases: using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Acad Oral Health. 2014;38(4):232-7.
25. Kim DH, Lee KH. Utilizing patterns and attitude on collaborating care of Korean traditional medicine and western medicine among cerebral apoplexy patients. Korean Journal of Hospital Management. 2004;9(2):76-101.
26. Shin YJ, Kim CY, Kwon NH, Kwon SA, Lee JW, Koh HK, Woo HS, Park DS, Baek YH. Clinical study on east-west combination treatment in joint disorders. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society. 2009;26(6):121-32.

