

What's new?

# 축형 척추관절염의 새로운 약물 치료

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 류마티스내과

이소연 · 이상훈

## A New Medical Therapy for Axial Spondyloarthritis

So Yun Lee and Sang-Hoon Lee

Department of Rheumatology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been the first choice of treatment for axial spondyloarthritis (axSpA); cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors reduce both inflammation and bone formation. When NSAID treatment fails, tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) can be used to treat active axSpA, but, presently, TNFi cannot completely prevent radiographic progression. Theoretically, as TNF is a strong pro-inflammatory cytokine triggering bone resorption, TNFi should stimulate bone formation. Recently, it was discovered that the IL-23/-17 axis is associated with enthesitis development and bone formation in a mouse model. The anti-IL-23 monoclonal antibody ustekinumab has been approved as treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. However, in axSpA patients, ustekinumab effectiveness was low and a phase 3 clinical trial was terminated. The anti-IL-17A monoclonal antibody secukinumab has been approved as treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. In a 3-year extension of the MEASURE 1 observational study, the mean change in modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) from baseline to week 104 was  $0.30 \pm 2.53$  among patients with evaluable X-rays originally randomized to secukinumab (n = 168). Such patients exhibited less radiographic progression compared to other TNFi studies. Several new drugs are in clinical trials exploring their effects on axSpA; these include ixekizumab (an anti-IL-17A monoclonal antibody), brodalumab (an anti-IL-17 receptor monoclonal antibody), and the Janus kinase (JAK) inhibitors tofacitinib and upadacitinib. The IL-23/-17 axis is important in terms of axSpA inflammation and bone formation. However, to date, no drug has completely prevented radiographic progression in axSpA patients. (Korean J Med 2018;93:424-429)

**Keywords:** Spondyloarthritis; Ankylosing; Ankylosing spondylitis; Medicine

### 서 론

척추관절염은 만성 자가염증 질환으로 척추 주위 관절

의 염증으로 인한 염증성 요통과 부착부염을 특징으로 하며, 자가항체가 검출되지 않으며, 관절 외 증상으로 포도막염, 피부건선, 염증성장질환이 잘 동반된다[1]. 염증으로 인

Correspondence to Sang-Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Rheumatology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, College of Medicine, Kyung Hee University, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

Tel: +82-2-440-8149, Fax: +82-2-440-8150, E-mail: boltaguni@gmail.com

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 본 론

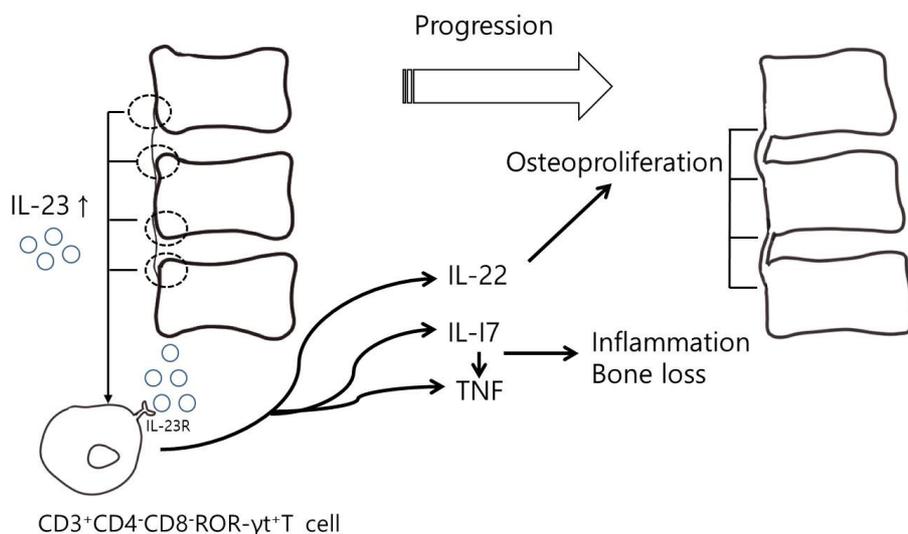
한 천장관절의 확연한 변형이 단순 방사선 검사에서 확인이 되면 modified New York criteria에 따라 강직척추염으로 분류하며[2], 아직 단순 방사선 검사에서 천장관절의 변형이 확인하지 않으면서 증상이 있는 경우 Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) criteria에 따라 비방사선 축형 척추관절염(axial spondyloarthritis)으로 분류하고[3], 척추 증상은 없으면서 말초 관절만 침범한 경우 ASAS criteria에 따라 말초형 척추관절염(peripheral spondyloarthritis)으로 분류한다[4].

척추관절염이란 병명은 류마티스관절염에서는 침범하지 않는 척추에도 침범한다는 의미로 붙여진 이름이나, 실제로 척추 침범을 반드시 하는 것은 아니기 때문에 병명 자체에 혼란의 여지가 많다. 척추관절염으로 분류되는 질환 안에는 좀 더 특이적인 병명인 강직척추염, 건선관절염, 염증성장질환 관련 관절염, 반응성 관절염, 분류되지 않는 척추관절염이 포함된다[1].

이들 질환들은 발병 기전에 있어 서로 유사한 면이 있으며, 유전적 배경도 서로 공유하는 면이 있어 종종 동시에 존재하므로 척추관절염으로 분류되었으나 치료에 있어서는 약에 대한 반응이 조금씩 달라 각 질환별 허가된 치료 약제가 다르다. 기본적인 관절염의 병태생리는 인대나 힘줄이 뼈에 붙는 접합 부위의 염증으로 시작되며 인접해 있는 윤활막의 윤활막염, 골미란, 인대의 골화가 동반되는 특징이 있다[1]. 본고에서는 축형 척추관절염의 강직척추염의 새로운 치료제에 대해서 기술하고자 한다.

축형 척추관절염의 기본 치료 약제는 비스테로이드항염제이다. 2005년 Wanders 등[5]이 비스테로이드항염제의 꾸준한 복용이 강직척추염의 단순 방사선에서 보이는 진행을 억제한다고 보고한 이후, 축형 척추관절염에서는 기본 치료제로 투여되고 있다. 척추관절염은 류마티스관절염과 달리 T세포나 B세포의 분화와 증식이 큰 영향을 미치지 않고, 주로 대식세포 등 단핵구들의 과도한 선천면역(innate immunity) 반응에 의하여 염증이 주가 되고 이후 파괴된 인대와 뼈의 접합 부위의 재생 과정에서 뼈로 대체되므로 염증억제가 진행을 억제하는 효과를 가져올 수 있는 것으로 이해하고 있다[6]. 비스테로이드항염제는 cyclooxygenase-2를 억제함으로써 골형성 자체를 억제하는 효과도 있다[7]. 실제로 류마티스관절염에 효과가 좋은 T세포억제제나 B세포억제제 혹은 면역세포의 증식을 억제하는 메토포렉세이트 같은 약제가 축형 척추관절염에서는 거의 효과가 없고 치료 효과에 대한 분명한 근거가 부족하여 추천하지 않는다[8]. 다음으로 가장 먼저 실용화되었던 사이토카인억제제인 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 억제제가 투여되고 있다. TNF 억제제는 여러 염증성 질환에서 투여 가능한데 류마티스관절염, 강직척추염, 염증성대장질환, 건선, 건선관절염에서 폭넓게 효과가 있다[9].

척추관절염에만 특이적인 발병 기전은 Lories와 McInnes[6]가 2012년에 IL-23 과발현 쥐 모델에서 부착부염의 발생과 인대



**Figure 1.** Schematic representation of IL-23/17 axis pathway, which induces enthesitis and osteoproliferation [6]. TNF, tumor necrosis factor.

접합부의 골형성을 발견하여 설명한 이후, IL-23/IL-17축의 억제제들이 신약으로 출시되게 되었다. 치료제별로 기술하도록 하겠다(Fig. 1).

### IL-23 억제제

IL-23은 p19와 p40으로 구성되어 있는데, ustekinumab은 p40에 대한 단클론항체이다. p40은 IL-12의 구성물질이기도 해서 ustekinumab은 IL-12도 같이 억제하게 된다(Fig. 2). IL-23은 T17세포의 IL-23 수용체에 결합하여 활성화시켜 IL-17과 IL-22를 분비하므로 ustekinumab은 T17세포를 억제하게 된다. Sherlock 등[10]의 동물 연구에서는 innate T17세포가 부착부염 부위에 발현되었으나 사람에서는 Th17이 관련 있는 것 같다. IL-17은 TNF 등의 염증성 사이토카인을 증가시켜 염증을 일으키며, IL-22는 골형성을 일으키는 것으로 동물 연구에서 알려졌다. Ustekinumab은 현재 크론병, 건선, 건선관절염에 허가를 받아 투여 가능하다. 그러나 2017년 축형 척추관절염의 3상 임상시험에서 효과가 기대보다 못하여 조기 종료하여 강직척추염에서는 허가를 포기하였다.

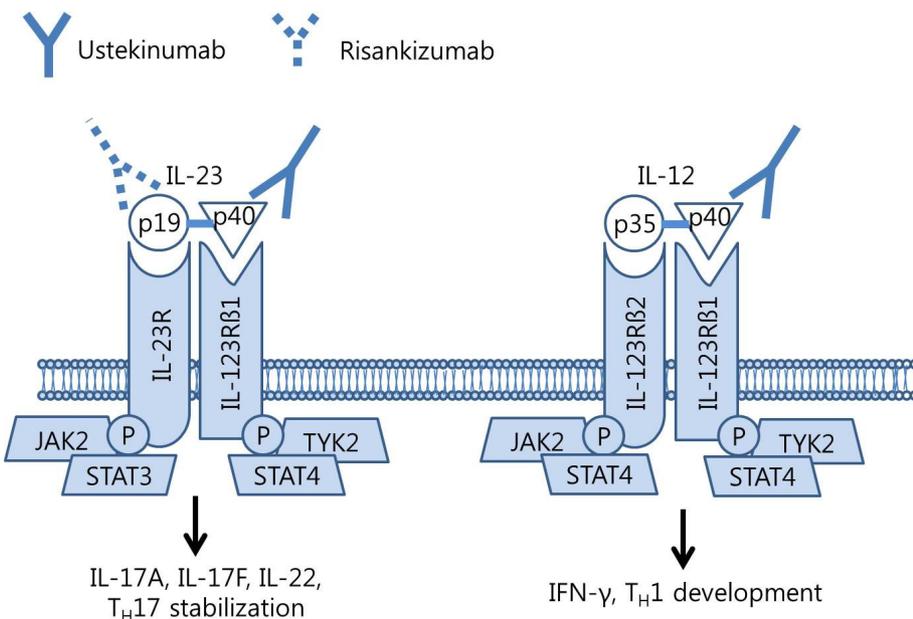
또 다른 IL-23 억제제인 risankizumab은 IL-23의 p19와 결합하여 IL-12는 억제하지 않고 IL-23만 선택적으로 억제하는 약제로 개발되었는데, 2018년 강직척추염 2상 임상시험에서 효과를 입증하는데 실패하였다[11]. 다른 IL-23 억제제들도 임상시험 중인 것들이 있는데, 현재까지의 결과들로 보아 피부건선에 좀 더 효과가 크고 관절염에는 효과가 좀 부족한

것이 아닌가 생각되고 있다.

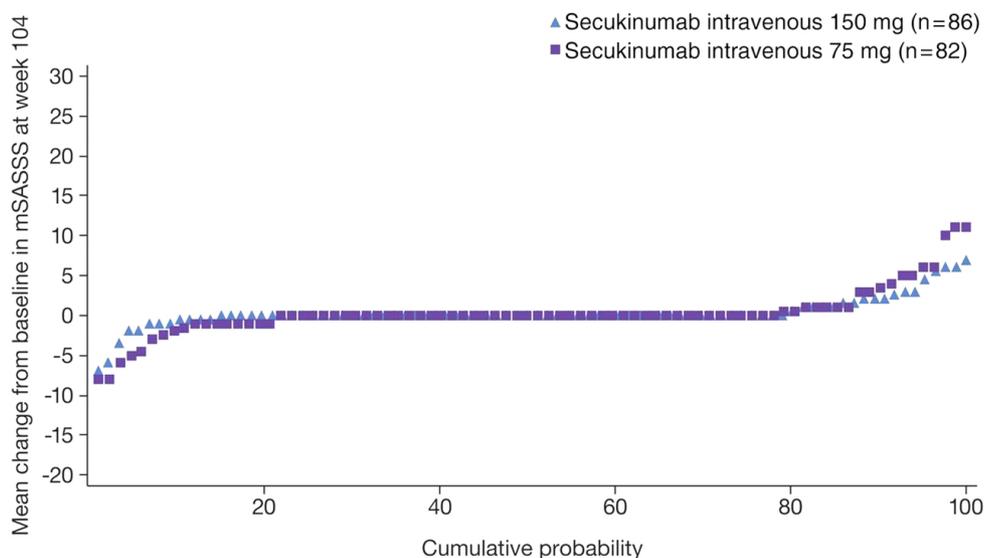
### IL-17 억제제

IL-1은 IL-23 의존적으로 분비되고, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F가 있다. IL-17F가 50% 정도 IL-17A와 유사성을 보여 가장 유사하며, 나머지는 20-30% 정도 유사성을 보인다[12].

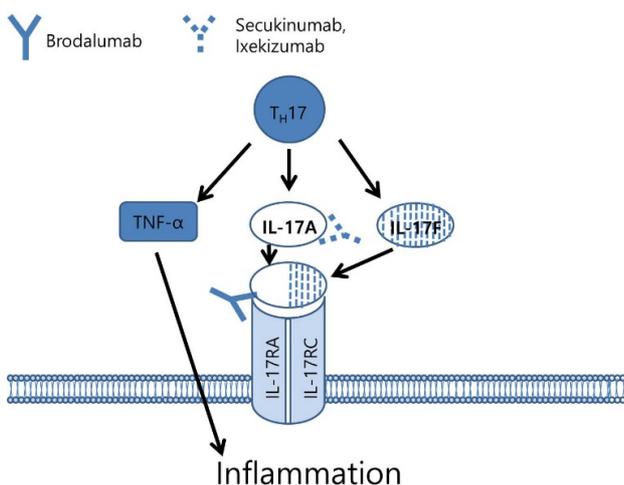
IL-17 억제제로 현재까지 강직척추염에 허가된 약제는 secukinumab이 유일하다. Secukinumab은 IL-17A에 대한 단클론항체로 IL-17A에 결합하여 IL-17이 IL-17 수용체에 결합하는 것을 막아 기능을 억제한다. IL-17은 Sherlock 등[10]이 동물 모델에서 밝힌 바에 따르면 IL-23 수용체를 가지고 있는 innate T세포(CD3+CD4-CD8-ROR- $\gamma$ t+)에 발현되어 분비되며 이 innate T17세포는 IL-22도 분비하여 골형성에도 영향을 미친다고 보고하여[11] (Fig. 1), 이론적으로는 골형성과 염증을 모두 억제할 수 있는 약제로 기대되는 약제이다. Secukinumab 이후 아직 허가받은 새로운 약이 없어 이 연구에 대해서 자세히 살펴보겠다. 대표적인 허가 3상 임상시험으로 MEASURE 1과 MEASURE 2가 있다[13]. MEASURE 1 연구에서는 secukinumab 10 mg/kg을 2주 간격 정주 투여하고 4주차 포함하여 150 mg 혹은 75 mg을 4주 간격 피하주사로 투여하였는데(우리나라는 피하주사 로딩으로만 허가받음) 16주 평가에서 150 mg 투여군에서 ASAS20 반응 비율이 61%였으며, 피하주사로 1주 간격 5회



**Figure 2.** Mechanism of IL-23 monoclonal antibody. Ustekinumab inhibits both IL-23 and IL-12, but risankizumab inhibits only IL-23. JAK, Janus kinase; TYK, tyrosine kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription proteins.



**Figure 3.** Cumulative probability plot for change from baseline in the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) at week 104 in X-ray completers randomized at baseline to secukinumab (observed data) [15].



**Figure 4.** Mechanism of IL-17 inhibitors. Secukinumab and ixekizumab inhibit IL-17A. Brodalumab inhibits IL-17 receptor. TNF, tumor necrosis factor.

로딩 후 4주 간격 피하주사로 유지한 MESURE 2 연구에서도 16주째 ASAS20 반응 비율이 61%였다. 75 mg 투여군은 조금 효과가 떨어져 150 mg으로 허가를 받았다. 이 연구는 최근 3년 추적 결과까지 나왔는데[14], MESURE 1 연장 연구에서 150 mg 투여군에서 156주째 TNF 억제제 투여 경험이 없었던 환자의 ASAS20 반응률이 80%, ASAS40 반응률이 61.4%였으며 TNF 억제제 투여 실패 환자에서도 ASAS20 반응률이 81.3%, ASAS40 반응률이 62.5%로 TNF 억제제의 투여 실패와 상관없이 비슷한 결과를 보여주었다. 16주째

반응률이 다른 TNF 억제제보다 조금 떨어지는 듯 하지만, 장기간 투여 시에는 좋은 반응을 보이고 유지됨을 알 수 있다. 이상 반응은 중대 감염이 100 subject-years 당 1.1, 크론병이 0.5, 궤양성대장염이 0.1, 종양이 0.5로 보고하였는데, 결핵은 단 한 명에게서 발생한 것으로 보고하여, TNF 억제제보다 결핵 발생률은 낮은 것으로 보여진다. 2년 추적에서 단순 방사선 검사로 척추의 구조적 진행을 분석하였는데, 80% 이상의 누적 확률로 modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS)의 증가가 없었다[15] (Fig. 3). TNF 억제제에서 75% 내외로 보고된 연구 결과에 비해서 조금 더 긍정적인 결과를 보여주었다. 그러나 강직척추염에서의 mSASSS의 평균 변화 자체가 무척 미미하여, 이 정도의 결과가 실제 임상 현장에서 어느 정도의 의미가 있는지는 의문이 있다. 최근 4년 연장 연구 결과까지 분석이 되었는데, 아직 논문으로는 발표가 되지 않았다. 현재 우리나라에서는 MESURE 2 임상시험 프로토콜로 허가를 받아 첫 4주간 0주부터 5회 1주 간격 150 mg 피하주사 후 4주 간격 피하주사로 유지하며 16주째 Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)를 평가하여 투여 전보다 BASDAI가 50% 감소 혹은 2 이상 감소하였을 시 건강보험 급여로 유지 투여가 가능한데, 아직까지는 TNF 억제제를 투여하여 실패하였던 환자에서만 급여가 되고 있다.

다른 IL-17A 억제제로 ixekizumab이 있는데, 현재 축형 척추관절염(강직척추염 포함)에서 글로벌 3상 임상시험을 진행 중에 있다.

IL-17 수용체에 대한 단클론항체인 brodalumab도 현재 축형 척추관절염에서 글로벌 3상 임상시험을 진행 중에 있다. 기전상 brodalumab은 IL-17 수용체의 단클론항체라서 모든 종류의 IL-17이 수용체에 결합하는 것을 억제한다. 이런 기전이 기존 IL-17 억제제보다 더 좋은 효과를 보일지, 더 부작용이 많을지는 결과를 지켜봐야 할 것 같다(Fig. 4). IL-17 억제제의 이상 반응에서 눈여겨볼 만한 점은 다른 치료제와 달리 염증성장질환을 악화시키며, 우울증을 악화시킨다는 보고가 있어[13], 실제 임상 현장에서 투여시 고려가 필요하다.

### Janus kinase (JAK) 억제제

류마티스관절염에서 허가를 받은 tofacitinib의 2상 임상시험 연구 결과가 있다. Tofacitinib은 경구 JAK 억제제로 JAK2보다 상대적으로 JAK3, JAK1을 같이 억제한다. JAK는 signal transducer and activator of transcription proteins (STAT)를 통하여 여러 염증성 사이토카인과 관련된 유전자를 활성화시켜 염증에 관련된다고 알려져 있다. 건선과 건선관절염에서 일부 효과가 있었기 때문에, 축형 척추관절염에 효과를 기대하고 임상시험이 시행되었고 2상 임상시험에서[16] 12주째 반응 평가가 하루 10 mg 2회 복용군이 ASAS20 반응률이 67.4%, 5 mg 2회 복용군은 63.0%를 보여주었다. 효과는 있었으나 기존 TNF 억제제나 IL-17 억제제에서 보였던 80% 정도 까지에 미치지 못하였기 때문에, 3상 임상시험을 진행하지 않았다가 최근 다시 연구를 진행하고 있다. 최근에는 미국에서 궤양성대장염에 투여를 허가받았다. 상대적으로 JAK1 선택억제제인 upadacitinib도 류마티스관절염에 이어 축형 척추관절염에서 2B상 글로벌 임상시험을 진행 중에 있다.

## 결 론

2000년대 초반에 TNF 억제제가 소개된 이후, 척추관절염의 치료에 획기적인 변화가 왔으나 이후 십수 년간 류마티스관절염에서 새로운 기전의 생물학적 제제와 표적치료제가 많이 쏟아져 나온 반면에 척추관절염에서는 새로운 약제가 개발되지 않았다. 최근 IL-23/IL-17 축이 척추관절염 병태생리 기전으로 알려져 이와 관련된 억제제들이 개발되고 있으며 최근에는 IL-17 억제제인 secukinumab이 허가를 받아 투여 중이며 다른 종류의 IL-17 억제제와 면역 세포내 시그널을 억제하는 JAK 억제제들이 임상시험 중으로 향후 치료제

로 쓰일 가능성이 있다. 아직까지는 획기적으로 골형성을 완전히 억제하는 약제는 없으나 향후 이런 새로운 약제들이 골형성 억제에 대한 효과를 기대하고 있다.

**중심 단어:** 척추관절염; 강직; 강직척추염; 약물

## REFERENCES

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-2137.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
5. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.
6. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1018-1019.
7. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109:1405-1415.
8. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
9. Cessak G, Kuzawińska O, Burda A, et al. TNF inhibitors - mechanisms of action, approved and off-label indications. *Pharmacol Rep* 2014;66:836-844.
10. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-1076.
11. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1295-1302.

12. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018 Jul 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0044-2>.
13. Baeten D1, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-2548.
14. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:50-55.
15. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-1077.
16. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.