

종 설(Review)

류마티스 질환의 코호트 연구

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

조수경 · 김 담 · 성윤경

Observational Cohort Studies in Rheumatic Diseases

Soo-Kyung Cho, Dam Kim, and Yoon-Kyoung Sung

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

Rheumatic diseases are diverse groups characterized by a variety of clinical manifestations and disease courses in each patient. The best way to understand the course and prognosis of these patients is through observational cohort studies. The cohort studies also provide an opportunity to describe diseases outcomes including therapeutic responses and evaluate the effectiveness and safety of new therapy. It helps to understand disease pathogenesis and provide insight into the mechanisms of disease progression. The strengths of a cohort study are that it has a large number of patients over a long period of time. The patients in cohorts should be representative of the patients with diseases. Thoughtful study design and planning before establishment of cohorts will lead successful follow-up and increase data quality. The observation process must be clearly defined and followed according to the standard protocols. We reviewed numerous cohorts in rheumatic diseases and suggested the points to be considered for cohorts establishments. (Korean J Med 2014;87:548-556)

Keywords: Cohort study; Clinical research; Rheumatic disease

서 론

만성적인 질병을 대하는 우리의 자세는 우선, 그것의 발병과 진행경과를 이해하여 발병 관련 위험요인을 파악하여 예방하고자 하는 측면이 있다. 그리고 효과적이고 안전한 치료법을 찾고, 최적의 관리 방향을 제시하는 것이 중요하다. 특히 류마티스 질환은 동일한 질환의 환자라 할지라도 다양한 임상 양상과 질병 경과를 보이기 때문에, 같은 임상 특성을 보이는 세부 집단에 속한 환자의 질병경과를 이해하고

예후를 예측하기 위하여 관찰 연구의 한 형태인 코호트 연구(cohort study)의 중요성이 강조되고 있다[1]. 이러한 연구의 결과가 신뢰성을 얻기 위해서는 수집된 환자의 자료가 질환 대표성을 보여야 하므로 대규모 환자들을 대상으로 해야 하고, 시간의 경과에 따른 여러 변화들을 반영하여야 하므로 장기간 추적관찰이 필요하다. 이는 필연적으로 고비용 저효율 형태의 연구로 보여지기 때문에 국내에서는 많은 연구비 지원이 이루어지지 못하고 있다. 반면, 일찍이 이의 중요성에 대한 인식이 대두되었던 유럽과 미국, 일본 등의 선

Correspondence to Yoon-Kyoung Sung, M.D., Ph.D., MPH
Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-9250, Fax: +82-2-2298-8231, E-mail: sungyk@hanyang.ac.kr

Copyright © 2014 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.

진국에서는 대규모 코호트 자료를 이용하여 류마티스 질환의 역학, 임상양상, 치료, 예후 및 유전적 요인에 대한 연구들이 활발히 진행되어 왔으며, 이를 통하여 많은 유용한 임상정보들이 제공되었다.

본 글에서는 코호트 연구의 개념을 간략히 정리하고 대표적인 류마티스 질환들의 코호트 연구를 중심으로 현재 국내외 진행 현황 및 코호트 구축을 위해 고려해야 할 부분들을 검토하여, 이를 바탕으로 류마티스 질환에서 코호트 연구를 위해 유의할 점과 향후 나아갈 방향에 대하여 제시해 보고자 한다.

코호트 연구와 분류

코호트 연구란 특정 인구집단을 일정 기간 추적하여 특정 질병의 발생을 확인하고, 추적 관찰하여 특정 요인에 대한 폭로 유무에 따른 질병 발생률을 비교하는 역학적 연구방법이다[2]. 코호트 연구는 대상자에 따라서 지역사회 기반 코호트(population based cohort)와 질병 중심 코호트(disease specific cohort)로 분류해 볼 수 있다. 지역사회 기반 코호트에서는 위험요인에 대한 노출이 질병 발생에 미치는 영향에 대해 많은 연구 결과가 제시되었는데, 심장 질환 또는 암의 발생 관련 요인에 대한 연구들이 그 대표적인 예이다[3,4]. 질병 중심 코호트 연구에서는 질병의 속성 혹은 치료에 따라서 경과 및 결과가 달라지는 것을 관찰할 수 있고, 그러한 변화와 위험 요인과의 상관 관계를 파악할 수가 있다.

코호트는 시간적인 연구 설계에 따라 전향적 코호트 연구와 후향적 코호트 연구로 분류하기도 하는데, 결과에 대한 위험 요인 혹은 폭로를 잘 파악하기 위해서는 전향적 코호트가 유리한 측면이 있고, 추적관찰에 따른 탈락의 위험성을 회피하고 단기간에 연구를 완성하기 위해서는 후향적 코호트가 유리한 측면이 있다. 코호트를 활용한 연구분석은 가설 검정의 실시여부에 따라서 특정 질병의 발생률이나 임상특성 등을 살펴보는 기술연구와 특정 요인과 질병 발생과의 관련성을 규명하는 분석연구로 분류할 수 있다. 또한, 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)는 구축된 코호트 내에서 관찰하고자 하는 질병이 있는 환자군과 해당 질병이 발생하지 않은 대조군을 선정하여 자료를 분석하는 방법으로 위험요인에 대한 폭로여부를 검사하는 과정이 복잡하거나 비용이 많이 드는 경우 특히 유용한 연구 방법이다.

이러한 차이점이 엄연히 존재하나 대체적으로 통합하여

말할 수 있는 코호트 연구의 장점은 다양한 관심 사건의 발생률을 측정할 수 있고 장기 관찰을 통해 질병의 진행 과정을 살펴볼 수 있으며, 특정 요인과 질병과의 인과관계를 알아볼 수 있다는 점이다. 단점은 비용, 대상자 수, 시간과 노력이 많이 필요하며 중도탈락이 높을 경우 결과의 정확도에 문제가 생길 수가 있다는 것이다[2].

주요 류마티스 질환 코호트 연구의 국내외 현황

류마티스 질환에 속한 여러 질환들은 임상양상의 다양성 및 결과의 심각성, 진단 기준 및 환자 분류의 모호성 및 타당성 측면에서 현격한 차이가 있다. 따라서 각각의 질환 코호트는 획일적으로 정의할 수 없는 포함 기준(inclusion criteria)과 배제 기준(exclusion criteria)을 가지고 있으며, 국가 혹은 인구 및 질환 유병률에 따라서 코호트가 이미 구축되어 운영되기도 하고, 구축이 불가능한 경우도 있다. 또한 매우 드문 질환의 경우에는 다국가 협력을 통한 코호트가 구축되기도 한다. 그러므로 질환에 따른 국내외 현황을 살펴보는 것은 향후의 연구 수행을 위해 큰 시사점을 준다고 할 수 있다.

류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis)

류마티스관절염은 만성 진행성 염증성 관절염으로 발병 원인이 아직 뚜렷하게 밝혀져 있지 않으나 명확한 관련 항체가 존재하고, 비교적 통일된 분류기준이 존재한다. 그러나 치료에 대한 반응은 환자마다 차이를 보이며 장기간에 걸쳐 진행되는 관절의 손상과 장애의 정도가 매우 다양하다. 류마티스관절염은 코호트 연구가 가장 활발하게 이루어지고 있는 질환으로, 미국과 일본, 그리고 국내에서 구축된 대규모 코호트를 소개하고자 한다.

The Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System (ARAMIS)은 북미에서 1970년대에 설립된 코호트로 류마티스관절염뿐만 아니라 골관절염과 골다공증 환자를 포함하고 있다. 특히 류마티스관절염에 있어서는 많은 후속 코호트에 영감을 준 선구적인 코호트로 여겨지며 스탠포드 대학에서 주관하였다. 류마티스관절염의 분류기준과 Health Assessment Questionnaire (HAQ)가 개발되었고 장기적인 예후 등에 대한 유용한 연구논문들을 다수 발표하였다[5].

The consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA)는 2002년에 북미 33개 주, 83개 기관의 200명의 류마티스 의사가 참여하는 대규모 코호트로 시작하였으

며, 컴퓨터 입력 시스템을 이용하고 개별 연구자들이 데이터를 이용하여 임상연구를 시행할 수 있는 시스템을 갖추고 있다[6]. 질병의 발병, 진행과 활성도 및 억제 효과 등 다양한 측면에서의 유용한 임상연구 결과들을 꾸준히 발표하고 있으며, 미국의 대규모 청구자료와의 연계를 통하여 코호트의 대표성을 보여주기도 하였다[7]. 특히 데이터의 수집과 활용과정에서의 적절한 경제적 보상과 비용 지불을 통해서 단순히 연구비에만 의존하는 형태의 기존 코호트와 차별화되어 있으며, 장기 유지에 대한 명확한 방향을 제시하고 있다. 아울러 2만 명을 초과하는 많은 환자수로 인하여 코호트 내 환자대조군(nested case-control) 혹은 코호트(nested cohort) 연구가 가능하다는 특성이 있어 향후 다양한 연구결과가 기대된다.

한편 일본의 Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis (IORRA)는 2000년 10월에 일본의 동경여자과대학에서 류마티스관절염의 치료 형태 변화 및 질병의 상태를 파악하기 위한 목적으로 구축한 단일기관 류마티스관절염 환자 코호트이다. IORRA는 봄, 가을의 연 2회 추적관찰을 시행하고 있으며, 외래에 내원한 환자들이 30페이지의 설문지를 환자들이 직접 작성하여 회신하는 형태로 진행되는데, 환자의 적극적인 협조로 약 98% 정도의 응답률과 높은 회신율을 보이는 것으로 알려져 있다. 현재 약 5,000명의 류마티스관절염 환자의 임상 자료를 기반으로 유용한 정보들을 제공하고 있다[8,9]. 데이터셋의 가장 큰 특징은 내원한 전수의 환자를 대상으로 하고 있다는 점인데, 그런 측면에서는 단면 연구의 반복이라 할 수 있는 형태로 명확한 형태의 코호트 연구 디자인을 갖고 있지는 못하다. 그럼에도 불구하고 많은 환자들 중 추적관찰된 환자들만 이어서 별도의 데이터셋을 만든다면 실질적인 추적관찰률 등을 제시할 수 있을 것으로 본다.

또 다른 대표적인 단일기관 류마티스관절염 코호트로는 미국의 하버드대학의 Brigham and Women's Hospital에서 만든 The Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study (BRASS)가 있고, 2003년부터 시작된 전향적 관찰 연구로 약 1,300명의 류마티스관절염 환자를 지속적으로 연 2회 추적관찰을 시행하여 구축된 자료이다[10]. 류마티스관절염 질병의 성과지표(outcomes)에 관한 연구들[11]과, 유전자 연구가 지속적으로 수행되고 있다[12]. 최근 추적관찰 과정에서의 환자 수가 줄어 2012년부터 새로운 환자 등록을 개시하였다.

국내에서는 2008년 보건복지부의 지원을 받아 대규모의 다기관 류마티스관절염 환자 코호트(Korean Observational Study Network for Arthritis, KORONA)가 구축이 되었으며 약 5,300여 명의 류마티스관절염 환자가 전국의 23개 대학병원에서 등록되어, 매년 추적관찰이 이루어지고 있다[13]. KORONA 코호트는 풍부한 임상자료를 표준화된 프로토콜을 통하여 수집하고 있으며 매년 중심기관인 한양대학교의 류마티스관절염 임상연구센터에서 자체적으로 참여기관의 자료 점검을 시행하여 자료의 질관리를 위해 힘쓰고 있다. 또한, 참여 환자에게는 건강 보고서를 작성하여 제공하고 있어 환자들의 진료에도 실제적인 도움이 되고자 노력하고 있으며, 참가한 개별 연구자들이 자료를 이용한 임상연구를 진행할 수 있도록 시스템을 갖추고 있다. 현재 KORONA 코호트 자료를 이용하여 한국인 환자들을 위한 치료 및 진료에 도움이 되는 근거를 마련하기 위한 연구들이 진행되고 있다. 향후 추적관찰 자료들이 축적되고, 별도로 진행되고 있는 생물학적 제제 코호트와 함께 분석을 시행하면서 더욱 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

전신 홍반성 루푸스(Systemic lupus erythematosus)

전신 홍반성 루푸스(이하, 루푸스)는 자가항체 및 면역복합체에 의한 조직손상을 특징으로 하여 다양한 임상양상을 보이는 대표적인 자가 면역 질환으로 그 유병률과 임상양상, 치료의 반응에서 인종 간 차이를 보이는 특징이 있다. 루푸스는 일반인에 비해 높은 사망률을 보이는 질환이며, 환자들의 삶의 질이나 사회적 관점에서의 생산성 손실과 사회적 비용이 증가하는 질환이다. 따라서 루푸스는 발병 기전과 치료 메커니즘 규명을 위한 기초연구만큼이나 환자의 임상양상과 치료 반응, 그리고 성과에 대한 임상연구의 중요성이 강조되는 질환이다[14]. 구미의 여러 나라에서는 다양한 가설을 가지고 전향적 코호트를 이용한 여러 가지 형태의 임상연구들을 진행하여 최신 치료 과정의 향상에 지대한 공헌을 하였다.

존스홉킨스 루푸스 코호트(Johns Hopkins Lupus cohort)는 1987년에 단일 기관에서 시작되어 2,000여 명이 넘는 루푸스 환자를 보유한 커다란 데이터베이스를 구축하여, 일년에 4회 정도 추적관찰하고 있다. 추적기간 동안에 질병활성도가 높아지거나 부작용이 생기면 추적 관찰을 더 자주함으로써 질병 양상을 반영하는 특징이 있다. 백인과 흑인이 코호트

내에 상대적으로 다수 분포하고, 아시아인과 히스패닉 계통은 적은 수를 차지하는 제한점이 있다. 존스홉킨스 루푸스 코호트는 루푸스 환자의 임상양상이나 기관침범 양상, 약물 치료의 특성을 파악하고 루푸스 환자에서 심혈관 질환 및 신경정신 루푸스에 대한 개념을 널리 알려 루푸스 환자의 치료에 막대한 영향을 미친 것으로 평가된다[15,16].

Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture (LUMINA)는 1993년 미국 National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Disorders (NIAMS)의 제안으로 시작된 전향적 루푸스 코호트로 1994년에 환자 등록을 시작하였고, 2001년부터 Hispanic계를 다양화하기 위한 NIAMS의 요청으로 University of Puerto Rico Medical Sciences Campus (UPR)가 추가로 참여하게 되었다. LUMINA 코호트에서는 루푸스 환자의 인종 간의 차이에 주목하여 다인종의 환자를 포함한 코호트를 이용하여 임상적으로 중요한 연구결과들을 다수 발표하였다[17,18].

Euro-Lupus cohort는 1991년 유럽 7개 국가에서 40명 이상의 연구자들과 3차 의료기관인 12개의 대학병원에서 시작한 코호트로 전신인 “European Working Party on SLE” 네트워크로부터 시작되었다. 1,000명의 환자가 무작위로 등록되었으며, 이후 10년간 전향적인 추적관찰을 진행하였다. 루푸스의 질병 경과, 중증도, 치료반응에 대하여 소아 발병 루푸스, 고령 발병 루푸스, 남성 루푸스 환자 등 환자군에 따른 특징이 있음을 제시하였다[19,20].

Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL)는 1997년 남미 9개국 34센터가 참여하여 수립한 전향적 루푸스 코호트로 1,000명 이상의 루푸스 환자 자료를 보유하고 있으며, 다인종 환자가 포함되어 있다. 6개월에 한 번 인구학적, 사회경제적 자료와 함께 루푸스 질병 활성도, 질병 경과에 대한 자료를 수집하고 있으며, 항말라리아제의 유용한 효과에 대해 보고하여 전세계 루푸스 환자의 치료에 영향을 미친 중요한 연구 결과를 발표하였다[21,22].

Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group은 1991년 North America, Europe, Asia의 11개국, 30개 기관을 대표하는 연구자 37명이 참여한 세계적 코호트로 최근 루푸스 진단을 받은 환자들을 등록하여 전향적 코호트를 구성하고, 이들을 대상으로 임상정보와 혈액을 수집, 채취하고 있다. SLICC group에서는 코호트 연구를 통하여 루푸스 환자의 죽상경화(atherosclerosis), 신경계 침범(neuropsychiatric SLE), 악성 종양(malignancy) 발생률에 대한 연구를 진행해

오고 있다. 루푸스 환자의 장애정도를 측정하는 damage index를 확립하기도 하였다[23].

국내에서는 일부 대학에서 단일기관 혹은 단일 연구자에 의한 코호트가 구축되어 나름의 의미 있는 국내 근거를 제시해 왔다. 그러나 코호트의 가장 기본적인 요소인 대표성을 갖추기 위해서는 다기관 연구의 수행이 매우 중요한 부분이다. 2014년 질병관리본부의 지원을 받아 다기관 루푸스 환자 등록을 위한 네트워크가 구축되었으며, 환자들의 임상자료 수집을 진행 중이다. 체계적인 관리와 충실한 추적관찰이 진행된다면, 한국인 루푸스 환자의 특성 규명 및 새로운 치료에 대한 근거확보 등 유용한 임상적 근거들을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis)

척추관절증 코호트는 지난 15년간 유럽을 중심으로 여러 국가에서 구축되어 연구결과들을 발표해 왔으며, 최근 5년간 다양한 연구 목적을 가지고 코호트 연구들이 활발히 진행되고 있다[24].

Registro español de espondiloartritis de la sociedad española de reumatología (REGISPONSER)는 2004년 스페인의 류마티스 학회를 중심으로 만들어진 척추관절증 환자들의 코호트로 질병의 발생부터 임상 특징, 질병의 진행을 규명하는 것을 목표로 하였다[25]. 한편, The Ibero-American Registry of Spondyloarthritis (RESPONDIA)는 2005년 10개의 중남미 국가들을 중심으로 100개 이상의 대학병원을 중심으로 이루어진 대규모 코호트로 REGISPONSER의 프로토콜을 동일하게 이용하여 환자들의 임상 정보, 삶의 질의 자료 등의 국가들 간 비교가 가능하여 다양한 의료 환경의 임상적 영향을 생각해 볼 수 있는 자료를 제공하고 있다[26].

북미에서는 시작시기와 인원수에 차이가 있는 개별 코호트를 합쳐서 만든 새로운 자료를 만들어 연구하는 형태도 있다[27-29].

OASIS (Outcome Assessments in Ankylosing Spondylitis International Study)는 1996년에 구축된 다국가 코호트로 네덜란드, 프랑스, 벨기에 환자들 217명의 자료이다. 항TNF제제를 사용하지 않고 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)를 사용하는 환자들로 이루어졌기 때문에 항TNF제제 사용 연구들의 대조군으로 유용하게 이용되기도 하였다[30]. 국내에서는 일부 대학병원에서 본격적으로 프로토콜 개발 작업을

진행 중에 있으며, 아직 다기관 연구는 이루어지지 못하고 있다.

경피증(Scleroderma)

경피증(scleroderma)의 질병의 이해와 연구를 위하여 이루어진 대표적인 코호트로 유럽류마티스학회를 중심으로 이루어진 European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research (EUSTAR)가 있다. 현재 179기관에서 10,019명의 환자들의 자료를 모아 12개월 간격으로 추적관찰을 하고 있으며, 최근 질병의 진행에 관련되는 요인들을 찾아 제시하였다[31]. 이 또한 국내에서는 주요 대학병원별로 별도의 코호트가 구성 진행되고 있다.

기타 류마티스 질환

최근 베체트병 및 쇼그렌 증후군 등 희귀난치성 질환에 대한 코호트 구성이 활발히 진행되고 있으며, 비교적 흔한 질환인 골다공증에 있어서도 골밀도와 같은 골질의 위험요인에 따른 코호트 및 골절 환자를 대상으로 한 코호트가 구성되어 있다. 이러한 질환에서의 아쉬운 부분은 다학제적 연구가 반드시 필요한 질환임에도 참여하고 있는 연구자가 일부 전공분야로 제한되어 있다는 점이다. 이런 경우 환자의 대표성에 큰 의문을 갖게 되며, 추적관찰 및 성과 지표에 대한 분석에 있어서도 커다란 제한을 가져오게 된다.

류마티스 질환에서의 코호트 구축의 특징

질환의 경과 및 예후를 파악하기 위한 질병 중심 코호트

일반적으로 코호트가 특정한 위험요인에 의한 폭로여부에서 가설과 추적관찰이 시작되는데, 류마티스 질환을 앓는 것을 폭로로 간주하고 이환된 환자를 이환되지 않은 환자와 비교하는 상대위험도 및 사망률 비교는 너무도 방대한 자료의 축적이 필요하다. 따라서 현실적으로 이러한 연구는 대부분 지역사회 코호트에서 이루어지며, 질환을 중심으로 한 코호트는 질환내에서의 경과 및 예후, 특히 심각한 후유장애 및 사망을 성과 지표로 한 연구가 많이 진행된다.

약제의 효과 및 유해반응을 파악하기 위한 약제 중심 코호트

약제를 중심으로 구축되는 코호트로 시간 경과에 따른 사용 약제의 효과와 유해반응을 측정하는 것을 목표로 하게 되며, 관련된 몇 가지 질병을 함께 포함하기도 한다. 따라서 많은 경우에 제약회사 또는 국가 지원을 받게 되며, post-

marketing surveillance 자료로 이용되기도 한다. 그 대표적인 경우의 코호트를 아래에 소개한다.

British Society for rheumatology Biologics Register (BSRBR)는 2001년도에 구축된 시스템으로 영국류마티스학회와 national institute for clinical excellence (NICE)의 권고에 의해 생물학적 제제를 사용하는 류마티스관절염 환자를 의무적으로 등록하고 있다[32]. 생물학적 제제 사용자를 전통적 항류마티스제제 사용자의 결과와 비교하여 약제의 장기 안전성에 대한 유용한 결과들을 꾸준히 제시해 왔는데, 특히 최근에는 20,494명의 류마티스관절염 환자(16,720명의 생물학적 제제 사용 환자와 3,774명의 전통적 DMARDs 사용 환자)를 대상으로 항TNF제제의 사용이 암발생에 유해하지 않다는 내용을 발표하였다[33].

노르웨이의 NOR-DMARD register는 2000년 12월 설립되어 5개 센터에서 2005년 1월까지 database를 구축한 시스템이다[34]. 약제 사용을 중심으로 한 대표적 코호트로 항류마티스제제를 사용하는 염증성 관절병증을 류마티스관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염, 연소자형 류마티스관절염, 그 외 질환으로 총 5개의 그룹으로 나누고 약물 사용에 대한 장기적인 추적관찰을 진행하였다. 이후, 다양한 염증성 관절염에서 약제사용 전략에 근거가 될 수 있는 결과들을 제시해 왔으며, 최근에는 2002년부터 2011년까지 시간 경과에 따라 생물학적 제제의 사용이 지속적으로 증가하고 있음을 보여 주었다[35].

Swedish Biologics Register (ARTIS)는 1999년 스웨덴의 biologic register로 2003년도부터는 web page를 통하여 직접 입력하는 형태의 시스템을 갖추었다[36]. 2011년 12월 10,800명의 생물학적 제제를 사용 중인 류마티스관절염 환자가 등록되어 있고, 국가적인 류마티스관절염 코호트(67,600명) 및 일반 국민 대조군(471,024명)과 비교 연구를 수행하고 있다. 주로 생물학적 제제의 유효성, 유해반응에 대한 연구 수행을 목표로 하고 있다. 최근에는 2002년부터 2011년간의 장기 관찰 결과를 이용하여, 과거와 비교하여 생물학적 제제 사용자의 결핵 위험성이 감소하고 있지만, 여전히 비사용자보다는 높은 수치임을 보여주는 결과를 발표하였다[37].

일본의 Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL) 연구는 2005년 6월 시작되어 전국의 20여개 병원에서 생물학적 제제 사용군과 비교군을 등록하여 생물학적 제제의 주요 유해반응에 대한

파악을 목적으로 추적관찰을 시행하였다[38]. 최근에는 새로 승인되어 사용되기 시작한 생물학적 제제인 tocilizumab을 항TNF제제와 비교하여 약제에 따라 약제 중단에 차이가 있음을 제시하였다[39].

한국에서는 류마티스관절염에 특화된 Biologics pharmacoepidemiology Study (BIOPSY)와 생물학적 제제를 쓰는 여러 류마티스 질환을 포함한 Registry of Korean patients with rheumatic disease using Biologics (KOBIO) 연구가 진행 중에 있다.

류마티스 질환 코호트 연구 수행의 선행조건

류마티스 질환의 코호트 연구는 시작 전 충분한 고민과 철저한 준비를 통하여 자료의 질을 높이고 운영이 원활히 이루어 질 수 있다. 또한, 다수의 연구자들이 참여하게 되므로 각 질환에서의 중요한 성과 지표를 선정하고 실제 임상에 유용한 정보들을 산출해 낼 수 있도록 노력하는 것이 바람직하다. 일찍이 유럽에서 여러 약제 중심의 등록 시스템을 구축하였던 경험을 바탕으로 유럽류마티스학회(the European League Against Rheumatism, EULAR)에서 제시하였던 권고 사항[40]을 참고하여 류마티스 질환 코호트 연구를 수행하기 위하여 사전 고려해야 할 부분들을 제시해 보고자 한다.

분명한 연구 목적과 규모의 설정

다른 질환의 코호트와 마찬가지로 류마티스 질환의 코호트 구축에 있어서도 참여하는 다기관 연구자들이 동의하는 명확한 주목적(primary endpoint)이 있어야 한다. 이는 코호트 구축에 활용될 비용과 실제 자료 수집 가능여부를 판단하여 임상적으로도 가치가 있으면서 실현 가능한 목표가 되어야 할 것이다. 연구의 주된 목적을 수행하기 위해 근거에 기반한 적절한 대상 환자수와 충분한 자료를 모을 수 있는 연구 기간이 설정되어야 한다. 또한, 자료를 수집하게 되는 참여 기관이나 환자들이 질병의 전체 환자를 대표할 수 있는가는 반드시 염두에 두어야 할 부분이다.

적절한 연구비의 확보

코호트는 연구자 및 환자에 대한 보상 및 데이터 관리, 자료 점검 및 지속적인 개선 등에 막대한 시간과 비용이 든다. 따라서 초기 착수하는 비용만 확보한 채로 코호트를 시작하게 되면, 추적관찰에서 많은 어려움을 겪게 된다. 따라서 연구비의 안정적 확보는 코호트의 안정적 유지에 가장 중요한

선결요건이라 할 수 있다. 특히 국가 연구비일 경우에는 데이터의 공공화가 요구될 가능성이 높으며, 제약회사를 포함한 기업체의 지원을 받을 경우에는 이해관계에서 자유로울 수 있는 안전장치가 있어야만 신뢰할 만한 코호트가 될 수 있다.

자료 수집의 정확성과 타당성 확보

정확하고 질 높은 자료를 수집하기 위하여 표준화된 프로토콜을 이용하는 것이 무엇보다 중요하다. 프로토콜을 통하여 수집하고자 하는 자료의 의미를 명확히 하고, 자료 수집 과정 중 최소한 얻어야 하는 자료의 범위를 규정해 두는 것은 연구 목적 달성에 도움이 될 것이다. 연구자 간의 차이를 줄이기 위하여 참여 연구자들에 대한 지속적인 표준화된 훈련 과정이 필요하다. 이는 많은 기관에서 참여하는 연구로 확대될수록 더욱 강조되어야 할 부분이다. 이를 위하여 자료 수집과 관련된 상세한 매뉴얼의 작성과 자료에 대한 설명집을 활용하는 것은 정확한 자료를 수집하는 것뿐만 아니라, 자료를 입력하고 분석하는 과정에서도 그 정확도를 높일 수 있는 유용한 방법이다. 코호트 자료는 지속적인 추적관찰이 무엇보다 중요하므로 연구자와 환자들의 참여율을 높일 수 방법을 다각도로 고민할 필요가 있다. 수집되는 자료를 이용하여 실제 진료에 도움이 될 수 있는 질병의 경과에 대한 개인 자료를 산출하여 각 연구자들과 환자들에게 제공하거나, 전체 자료에 대한 개괄을 담은 뉴스레터의 정기적인 발송, 연구자와 환자에게 대한 경제적인 보상 등을 고려해 볼 수가 있다.

자료 관리 및 통계분석의 표준화 및 체계화

수집된 자료는 말 그대로 원석에 가까운 자료이다. 이를 보석으로 만들기 위한 첫 단계는 자료의 정제과정과 통계분석의 과정이라 할 수 있다. 만일 자료정제가 일관되고 표준화되어 이뤄지지 못한다면, 같은 데이터를 이용한 분석이 천차만별로 나올 수가 있다. 따라서 이러한 표준화 작업 및 통계분석을 수행하는 주관기관은 반드시 필요하며, 능력 있는 통계 및 역학자뿐만 아니라 질환 전문가가 함께 협력하여야 체계화가 가능하다.

자료의 연계 및 개방성

코호트 자료는 환자의 개인식별이 불가능한 상태로 자료의 수집이 이루어지는 것이 타당하다. 그러나 철저히 윤리적으로 이루어진다는 전제 하에 국가의 대규모 자료(심평원,

통계청, 공단, 국립암센터 등)와 코호트 자료가 연계될 수 있다면, 임상 진료 현장에서 얻어지는 자료의 제한점을 극복하고 코호트 자료의 효과를 확대할 수 있을 것으로 기대된다. 참여 연구자들의 임상 연구 수행을 위하여 자료 접근이 용이하도록 하는 동시에, 코호트의 표준화와 양질의 자료를 유지하여 수준 높은 연구가 이루어 질 수 있도록 하는 것이 중요하다. 이를 위하여 다수의 연구자들 간의 자유로운 의견 교환과 투명하고 체계적인 코호트 자료 및 운영 시스템이 확립되어야 할 것이다. 또한 이러한 연구를 장려하기 위한 법적 장치에 대한 논의도 필요하다.

연구자의 적극적 관심과 헌신적 참여

코호트는 다기관 연구에서 그 빛을 발하는데, 일반적으로 임상시험에 비해서 환자와 연구자 모두에게 연구 참여에 대한 동기 부여가 낮은 편이다. 이는 시간적 여유가 없는 한국의 진료환경과도 관련이 있고, 환자 자료 수집 과정에서 연구자의 희생을 과소평가하는 연구비 제공기관 및 연구주관기관의 경험 부족도 한몫하고 있다. 코호트 연구의 성패가 환자 초기 등록이 아닌 추적관찰이라고 볼 때에 환자 및 연구자에 대한 적절한 보상은 연구자의 적극적 관심과 헌신적 참여를 이끌어낼 수 있는 가장 중요한 동기 부여가 될 것이다.

류마티스 질환 코호트의 필요성과 지향점

코호트 자료를 이용한 연구를 통하여 질병의 경과를 이해하고, 그것에 영향을 미치는 요인들에 대한 분석을 할 수 있다. 따라서 잘 구축된 코호트 자료는 질병의 예방(prevention) 또는 처치(intervention)의 효과 연구를 위한 기반이 된다. 구축된 코호트 간의 자료의 연결을 통하여 보다 많은 환자 수를 확보한 연구가 가능하고 요인들 간의 관련성 여부를 판단하는 데에 도움이 된다. 또한, 코호트 간의 비교 연구를 통하여 각각의 고유한 특성들이 질병에 미치는 영향 문화적, 인종적, 환경적 요인들에 대한 의미를 파악할 수 있을 것이다. 혈액채취를 함께 시행하는 코호트 연구는 풍부한 임상정보와 함께 질병의 병인을 보다 잘 이해하는 데에 도움이 될 수 있다. 특정 생체지표(biomarker)를 이용한 연구는 질병의 활성도 변화 및 경과를 예측하는 모델을 구축할 수 있는 유용한 자료가 된다.

결 론

만성질환의 경과 관찰, 새로운 치료 약제들의 장기적 효과와 안전성의 판단 등은 실제 임상 진료의 질을 향상시키기 위하여 점점 중요성이 강조되는 분야이다. 이에 대한 결과를 도출해 내기 위해서는 질 높은 코호트 연구가 반드시 필요하다. 류마티스 질환의 코호트 연구는 의사와 환자들 모두의 협조를 바탕으로 이루어질 수 있으며 좋은 자료의 수집을 위해서는 많은 노력이 필요하다. 현재 국내 류마티스 질환의 코호트 연구는 각 질환별로 시작되는 단계로 볼 수 있다. 앞서 언급한 코호트 구축의 선행 조건들을 잘 갖추어 진행한다면, 오래 전부터 시작된 기존의 코호트들이 가지는 미비한 점을 보완하여 더욱 체계적인 연구를 수행할 수 있을 것으로 생각한다.

질 높은 코호트 자료를 이용한 임상 연구를 통하여 한국인 환자들을 대상으로 한 질병에 대한 여러 측면의 정보 획득이 가능하고, 이는 국내 진료의 질 향상으로 이어질 것이다. 또한, 국내 코호트를 이용한 국외 연구자들과의 공동연구를 통하여, 여전히 명확히 알려지지 못한 류마티스 질환의 발병 실마리를 제공하거나 새로 개발되는 약제들의 효과 및 안전성에 대한 정보 축적으로 류마티스 질환의 치료에 기여할 것으로 기대된다.

중심 단어: 코호트; 임상연구; 류마티스 질환

REFERENCES

1. Gladman DD, Farewell VT. Longitudinal cohort studies. J Rheumatol 2005;72:30-32.
2. Goldacre M. The role of cohort studies in medical research. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001;10:5-11.
3. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health 1951;41:279-281.
4. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. Br Med J 1954;1:1451-1455.
5. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Roth SH, Wolfe F, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three populations. J Rheumatol 1987;14:705-709.
6. Kremer J. The CORRONA database. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 4:iv37-41.

7. Curtis JR, Chen L, Bharat A, et al. Linkage of a de-identified United States rheumatoid arthritis registry with administrative data to facilitate comparative effectiveness research. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 Jun 6[Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22377>.
8. Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol* 2006;16:75-76.
9. Yamanaka H, Inoue E, Singh G, et al. Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol* 2007;17:283-289.
10. Iannaccone CK, Lee YC, Cui J, et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:40-46.
11. Desai SP, Liu CC, Tory H, et al. Rheumatoid arthritis quality measures and radiographic progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:9-13.
12. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2013;9:e1003394.
13. Sung YK, Cho SK, Choi CB, et al. Korean Observational Study Network for Arthritis (KORONA): establishment of a prospective multicenter cohort for rheumatoid arthritis in South Korea. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:745-751.
14. Kim D, Cho SK, Sung YK. The present and future of clinical research for Korean lupus patients. *J Rheum Dis* 2014;21: 54-63.
15. Petri M1, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991;34:937-944.
16. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1000-1009.
17. González LA1, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Time to neuropsychiatric damage occurrence in LUMINA (LXVI): a multi-ethnic lupus cohort. *Lupus* 2009;18:822-830.
18. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:817-822.
19. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne* 2002;153:530-536.
20. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-874.
21. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1-17.
22. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-862.
23. Isenberg DA, Ramsey-Goldman R, Gladman D, Hanly JG. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group - it was 20 years ago today. *Lupus* 2011;20: 1426-1432.
24. Reveille JD. A registry of ankylosing spondylitis registries and prospects for global interfacing. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:468-476.
25. Almodóvar R, Font P, Zarco-Montejo P, et al. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29: 822-827.
26. Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-America registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol* 2010;50:581-589.
27. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-638.
28. Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC Jr, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: differences in early and late disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:257-265.
29. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol* 2011; 38:2442-2444.
30. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-984.
31. Maurer B, Graf N, Michel BA, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2014 Jun 30[Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205226>.
32. Silman A, Symmons D, Scott DG, Griffiths I, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2003;62:ii28-ii29.

33. Mercer LK, Lunt M, Low AL, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014 Mar 31 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204851>.
34. Kvien TK, Heiberg, Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S188-194.
35. Lie E, Fagerli KM, Mikkelsen K, et al. First-time prescriptions of biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis 2002-2011: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1905-1906.
36. Askling J, Fored M, Geborek P, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis* 2006;65:707-712.
37. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2014 Mar 7[Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>.
38. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long term Safety. *J Rheumatol* 2011;38:1258-1264.
39. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, et al. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1820-1826.
40. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596-1602.