

## 류마티스질환에서 B 세포 표적 치료

### 서 창 희

아주대학교 의과대학 류마티스내과학교실

### B Cell Targeted Therapy in Rheumatic Disease

Chang-Hee Suh

Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

B cells play an important role in the pathogenesis of auto-immune disease. B cells not only produce pathogenic auto-antibodies, but also present self-antigens to T cells and provide costimulatory signals for self-reactive T cells. Recently, biologics have been tried in several autoimmune diseases as immune modulators with some promising results. Among them, several biologic agents that target B cells have led to improved patients' outcomes and quality of life in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. These agents either deplete B cells

by targeting B cell surface antigens, such as CD20 and CD22, or block B cell survival by inhibiting the activity of B cell survival factors, such as BlyS and APRIL. Initially, I discuss briefly the role of B cells in driving autoimmune diseases, and then focus on the efficacy and safety data of the B cell-targeted therapy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.

**Key Words.** B cell, Target, Treatment, Rheumatoid arthritis, Lupus

### 서 론

우리 몸의 면역기능은 매우 다양한 면역세포와 이들에서 분비되는 염증물질과 항염증물질의 항상성에 의해 유지되고 있다. 최근 면역학의 발달로 인해, 면역계를 구성하고 있는 다양한 면역세포들의 정상면역반응과 이상면역반응(자가면역반응)이 자세히 밝혀지게 되었다.

여러 연구 결과를 통하여 대표적인 자가면역질환인 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스(이하 루푸스)에서 염증성 시토카인(inflammatory cytokine, 종양괴사인자, 인터루킨1, 인터루킨6 등)이나, T 세포, B 세포의 이상에 의한 비정상적인 면역반응이 이들 질환의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 이들 중 B 세포는 여러 자가항체를

생성하여 다양한 자가면역질환의 발생과 지속적인 진행에 중요한 역할을 한다. 뿐만 아니라 B 세포는 T 세포에게 항원전달세포로도 작용하여 T 세포의 활성화에 중요한 역할을 하고, 염증성 시토카인을 분비하여 병적인 염증반응의 진행에 중요한 역할을 하기도 한다.

자가면역질환에서 이러한 B 세포의 역할이 알려지면서, B 세포를 표적으로 하는 생물학적 치료제의 개발에 관심을 가지게 되었으며, 최근, 류마티스관절염과 루푸스에서 B 세포 표적 치료가 효과가 있음이 증명이 되어 실제로 이들 질환에서 사용되고 있다 (1-4).

여기에서는 B 세포의 면역과정에서의 역할을 간단히 살펴보고, 실제로 현재 사용이 되거나 곧 사용될 수 있는 생

<Received : April 5, 2012, Revised : April 17, 2012, Accepted : April 17, 2012>

Corresponding to : Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

물학적 치료제를 살펴보도록 하겠다.

## 본 론

### B 세포

정상 B 세포의 성장은 골수에서 시작이 되며, 초기에는 면역글로블린 중쇄(heavy chain)의 V, D, J 절편의 유전적인 재조합과 이 후의 경쇄(light chain)의 V, J 절편의 재조합이 일어나는 pro-B 세포와 pre-B 세포 시기이며, 이후 중쇄와 경쇄가 합쳐져서 세포막에 표현이 되는 미성숙 (immature) B 세포가 생성이 된다 (5). 미성숙 B 세포는 외부 항원과 반응하지 않았으므로 많은 수의 B 세포가 자가 항원과 반응을 할 수 있으므로 잠재적인 자가반응 B 세포를 제거하는 과정을 거치게 된다.

이러한 잠재적인 자가반응 B 세포의 제거는 골수와 말초에서 일어나게 되는 데, 이를 각각 중앙관용(central tolerance), 말초관용(peripheral tolerance)이라 하며, 이 기전에 의해 자가 항원에 반응을 하는 B 세포들이 제거된다 (6). 자가 항원에 반응하는 B 세포를 제거하는 기전으로는 세 가지가 실험적으로 확인되었다; 수용체 교정(receptor revision), B 세포 클론 결손(clonal deletion) 그리고 B 세포 무반응(nergy).

첫째, 수용체 교정(receptor revision)은 B 세포의 수용체가 자가 항원과 반응하면 미성숙 B 세포를 pre-B 세포 단계로 돌려보내 경쇄의 재조합을 다시 일어나게 해서 자가 항원과 반응이 일어나지 않게 한다. 둘째, B 세포 클론 결손은, 수용체 교정에도 자가 항원에 반응이 교정되지 않으면 세포자멸사(apoptosis)를 통하여 제거되는 기전이다. 셋째, 자가항원과 반응을 할 수 있지만, 활성화 과정에 이상이 있어서 정상적으로 자가 항원이 B 세포 수용체에 결합을 하더라도 활성화가 되지 않는 상태(B 세포 무반응)로 B 세포가 존재하는 것이다. 무반응(nergic) B 세포가 존재한다는 것은 잠재적으로 강력한 면역반응이 있을 경우에는 이런 무반응 B 세포가 활성화되어 자가면역 반응이 생길 수 있을 수 있음을 의미한다 (7,8).

골수에서 중앙관용을 통과한 미성숙 B 세포가 말초로 나오게 되며 이런 B 세포를 이행(transitional) B 세포라고 하며, 여전히 자가항원에 대한 반응에 따른 선택이 일어나게 되는데, 이를 말초관용이라고 한다. 선택된 B 세포는 성숙(mature) B 세포가 되어 배중심(germinal center) 반응을 통하여 항원에 대한 반응성이 증가하는 변화(affinity maturation)가 일어나고, 기억(memory) B 세포로 분화 및 면역글로블린 클래스전환(isotype switching)이 일어나게 된다(9).

### 자가면역질환에서 B 세포의 역할

B 세포의 성장 과정에서 중앙관용과 말초관용의 과정을 통하여 제거되지 못한 자가반응 B 세포는 여러 가지 기전으로 자가면역질환을 유발한다 (10). 이러한 기전은 질환에 따라 다르며, 형질세포(plasma cell)로 전환되어 자가항

체를 생성하거나, 면역복합체를 형성하여 조직에 침착되어 염증 반응을 일으키거나, 자가항원을 T 세포에 전달하여 자가 항원 반응 T 세포를 활성화시키거나, 염증성 시토카인을 분비하거나, 이상부위에 임파구성 조직의 형성(예: 류마티스관절염에서 활막, 루푸스신염에서 신장 사구체) 등을 통하여 자가면역질환을 유발하고 진행하게 한다.

### 생물학적 치료제

생물학적 치료제는 분자생물학적인 방법으로 생성된 복잡한 단백질로써 원핵(prokaryotic) 또는 진핵(eukaryotic) 세포배양으로 생성된다. 이들의 생물학적인 활성은 주로 특정 시토카인이나 세포표면의 수용체에 결합하거나 반응하여 생물학적인 효능을 나타내므로, 이론적으로 효과나 독성의 예측이 가능하지만 항상 그런 것은 아니다 (11).

생물학적 치료제는 크게 단클론성 항체(monoclonal antibody)와 결합 단백질(fusion protein)로 분류된다 (4). 단클론성 항체는 인간의 표적 단백질에 결합할 수 있게 생쥐와 같은 다른 종에서 생성하거나 재조합 공정을 통하여 만들어진다. 키메라(chimeric) 단클론성 항체는 생쥐에서 생성된 단클론성 항체의 Fab 부위를 인간의 Fc 부위와 결합을 시킨 것으로 전체 단백질의 1/4은 생쥐의 단백질이며, 3/4은 인간의 단백질이다. 인간화(humanized) 단클론성 항체는 상보결정부위(complementarity-determining regions, CDRs)만이 생쥐 단백질이어서 약 95%가 인간 단백질이다. 인간 단클론성 항체는 Epstein-Barr 바이러스 변형 인간 B 세포에서 유전적 재조합에 의해서 생성된다. 일반적으로, 단클론성 항체에서 인간 단백질이 많을수록 면역원성(immunogenicity)이 떨어져 항 단클론성 항체에 대한 면역반응이 낮은 것으로 알려져 있다.

단클론성 항체의 명명은 마지막 4개 또는 5개의 문자로 단백질의 근원을 밝히는 데, 생쥐에서 유래된 경우 -omab, 키메라인 경우 -ximab, 인간화 항체인 경우 -zumab, 인간 항체인 경우 -umab으로 표기한다.

결합 단백질은 일반적으로 세포 표면 수용체의 세포 외 도메인(domain)을 다른 물질에 결합하여 세포의 표면 수용체와 표적물질의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 대부분의 경우에 결합물질로 인간 면역글로블린의 Fc 부위를 많이 사용하는 데, 그 이유는 결합단백의 약물동력학 특성을 증가시킬 수 있기 때문이다 (4).

### B 세포 표적치료

최근, 자가면역질환의 병인기전에 중요한 역할을 하는 B 세포를 표적으로 하는 다양한 치료방법이 시도되고 있다 (12). 치료 약제들은 B 세포 표면의 물질에 직접적으로 작용하거나, 세포 표면의 수용체에 결합하는 것을 억제하거나, 또는 T 세포의 공동자극 리간드(costimulatory ligand)를 억제하여 간접적으로 B 세포를 억제하고자 하는 방향으로 개발되고 있다.

**CD20**

B 세포는 조혈 줄기세포에서 항체를 생성하는 형질세포로 발달하면서, 발달 단계에 따라 B 세포 표면에 특이한 세포표면 표지자를 표현한다. CD20은 297개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 33 kd에서 35 kd의 세포 표지자로 후기 pre-B 세포에서부터 기억 B 세포에 이르기까지 나타난다 (13). 하지만 줄기세포(stem cell)나 항체를 생성하는 형질세포에는 CD20가 나타나지 않는다. 그러므로 CD20 양성 B 세포를 제거하더라도 형질세포에 의한 면역학적 기억을 통한 방어 면역은 유지가 될 수 있다. 또 다른 CD20 표적치료의 장점은 CD20에 항체가 결합하더라도 세포에서 떨어져 나오거나 세포내부로 들어가지 않으므로 B 세포에 대한 치료에 적절한 표적이 된다는 점이다 (14).

**리툽시맵(Rituximab)**

리툽시맵은 B 세포 표면의 CD20에 대한 키메라 단클론성 IgG1 항체이다. 작용기전으로 설명이 되고 있는 것은 보체매개 세포독성(complement-dependent cytotoxicity), 항체매개 세포성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity), 그리고 세포자멸사 유도 등이다 (15).

**류마티스관절염**

B 세포는 류마티스인자나 항 CCP (anticyclic citrullinated protein) 항체 등을 생성하고 염증성 시토카인을 분비하고 T 세포를 활성화하여 류마티스관절염의 발병에 중요한 역할을 한다. B 세포 표적 치료로 리툽시맵이 시도되었으며, 효과가 증명되어 2006년에 류마티스관절염 치료제로 승인되었다 (16). 여러 임상연구를 통하여 리툽시맵은 메토포렉세이트나 종양괴사인자 억제제에 반응하지 않는 류마티스관절염 환자에서 관절염의 증상, 기능적 상태(functional status), 삶의 질을 호전시키며, 관절의 손상을 의미하는 방사선적 진행을 억제하는 것이 증명되었다 (17-19). 류마티스관절염의 치료에는 리툽시맵 1,000 mg을 2주 간격으로 총 2회 투여하는 것을 주기로 하며, 이후 6개월마다 주기를 반복할 수 있다. 리툽시맵의 반감기는 약 3주이며, 한 번의 치료로 B 세포 제거 효과가 약 6~12개월까지 지속된다.

**전신홍반루푸스**

루푸스는 면역관용의 이상에 의한 대표적인 자가면역질환이며, 다양한 자가항체가 생성되어 조직과 혈관에 면역복합체가 침착되고, 보체 활성화와 염증성 백혈구에 의해서 조직의 손상이 일어나는 질환이다 (20). 루푸스 환자에서 여러 가지의 리툽시맵의 개방표지(open-label) 연구는 B 세포 제거가 효과적인 치료가 될 수 있음을 제시하였다 (21). 이들 연구에서 말초의 B 세포가 제거 되었을 때는 증상의 호전이 있었으나, B 세포가 다시 나타났을 때 질환이 재발되었다. 치료 효과가 있었던 환자에서 항dsDNA 항

체가 감소되었으며, 이러한 결과는 항dsDNA 항체가 형질모세포(plasmablast)에서 생성되는 것을 시사한다.

하지만, 루푸스 환자를 대상으로 한 두 개의 무작위 이중맹검 위약조절 3상 임상연구에서는 실망스럽게도 위약에 비해서 임상적으로 유의한 치료효과를 보이지 않았다 (22,23). 이러한 연구 결과는 여러 가지 혼란 요소에 의해서 설명이 될 수도 있다 (3). 첫째는 대상 환자들이 개방표지 연구에서처럼 이전의 면역억제 치료에 반응이 없었던 환자가 아니라는 것이다. 둘째는 기저 치료제로 고용량의 스테로이드를 사용하였으므로 리툽시맵의 치료 효과를 보일 충분한 여지가 없을 수 있다는 것이다. 셋째는 치료 효과를 측정할 수 있는 적절한 임상 평가 도구를 사용하지 못했다는 것이다. 그러므로, 여전히 면역억제 치료제에 충분히 반응하지 않은 루푸스 환자에서 치료의 대안이 될 수는 있을 것으로 생각된다 (24,25).

**리툽시맵의 안정성**

B 세포를 제거하면 잠재적으로 면역억제의 위험성이 있을 것으로 우려되었으나, 류마티스관절염 환자를 대상으로 리툽시맵을 사용하였을 때 감염의 증가는 미미하였다 (26). 리툽시맵 치료 기간 동안에 면역글로불린은 잘 유지되었으며, 이는 리툽시맵이 CD20이 없는 형질세포에는 작용을 하지 못 하기 때문으로 해석된다. 하지만 간혹 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 단순헤르페스 바이러스(herpes simplex virus), 수두대상포진 바이러스(varicella-zoster virus), B형 간염 바이러스, JC 바이러스 등의 감염이 생길 수 있으므로 주의해야 한다. 특히 JC 바이러스는 정상인의 약 80%에서 잠재적으로 존재하는 것으로 알려져 있으나, 면역억제 환자에서는 재활성화되어 치명적인 중추신경계의 탈수초 질환인 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)을 일으킬 수 있다. 물론 PML은 주로 혈액종양 환자에서 관찰이 되었으나, 류마티스관절염이나 루푸스 환자에서도 드물게 보고되고 있다 (27).

전반적으로 리툽시맵의 부작용은 문제가 되지 않았으며, 정맥주사에 의한 반응이 가장 흔한 부작용이었으며, 이런 주사 부작용은 처음 투여할 경우 주로 발생했다 (28). 리툽시맵 치료를 할 때 주의해야 될 점은, B 세포를 제거하므로 면역백신에 대한 반응이 떨어질 수 있어, 리툽시맵 치료 전에 필요한 백신을 투여해야 한다는 점이다 (29). 그리고 리툽시맵 치료 중에는 생백신을 투여하면 안 된다.

**CD22**

CD22는 약 135 kDa의 면역글로불린 상과(superfamily)에 속하는 막경유 당단백질(transmembrane glycoprotein)로 IgM과 IgD를 같이 가진 B 세포에서 나타난다 (30). CD22는 B 세포의 공동수용체(coreceptor)로 T 세포와의 상호작용 및 B 세포의 성장과 생존에 중요한 역할을 한다. B 세포의 성장과정에서 pro-B 세포와 pre-B 세포 단계에서는

세포질 내에 존재하며, 성숙 말초 B 세포 단계에서 세포막에 나타나서, 배중심 B 세포에서는 세포막의 표현이 감소하고, 형질모세포와 완전 분화한 형질세포에서는 나타나지 않는다.

### 에프라투주맵(Epratuzumab)

에프라투주맵은 CD22에 대한 인간화 단클론성 IgG1 항체로 CD22와 결합하여 세포내로 이동하게 된다 (31,32). 에프라투주맵은 리톡시맵과는 달리 보체매개 세포독성이나 세포자멸사를 유도하지는 않으나 항체매개 세포성 세포독성을 유도하여 말초의 B 세포를 30~45% 정도 감소되는 것이 관찰되었다. 이러한 사실은 에프라투주맵이 세포독성 효과보다는 B 세포 수용체(B cell receptor)를 매개로 한 면역조절효과를 통해서 효과를 나타내는 것을 시사한다.

루푸스 환자를 대상으로 용량반응과 투여 주기를 평가하기 위한 2상 임상연구에서 에프라투주맵이 중등도나 중증 루푸스 환자에게 사용될 경우 British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)으로 측정된 질병활성도를 감소시키는 것으로 확인되었다 (31). 또한, 최근에 루푸스 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구가 전세계적으로 진행이 되고 있다.

루푸스 환자를 대상으로 한 연구에서 에프라투주맵은 전반적으로 큰 부작용이 없었으며, 주로 경미하거나 중등도의 주사관련 부작용이 대부분이었으며, 감염도 대조군과 차이가 없었다. 또한 에프라투주맵 주사 전에 잠복결핵에 대한 선별검사가 시행되었으며, 아직까지 결핵의 발생은 보고되지 않았다 (32).

### B 세포 생존 인자(survival factor)

B 세포의 생존과 성숙에는 특정한 인자를 필요로 하는데, TNF 상과(superfamily)에 속하는 BlyS (B lymphocyte stimulator protein, 혹은 BAFF (B-cell activating factor)로도 사용됨)와 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 이 잘 알려져 있다 (33). BlyS는 중성구, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 그리고 T 세포 등 다양한 면역세포에서 생성이 된다. BlyS와 APRIL은 처음에는 막경유 단백질로 생성이 되지만 이 후에는 푸린(furin)에 의해서 절단되어 가용성 형태로 존재하며, 혈청 내에서는 동중 삼합체(homo-trimer)나 이종 삼합체(hetero-trimer)로 존재한다 (34). BlyS는 B 세포에 존재하는 3가지의 다른 수용체에 결합을 한다: BAFF-R (BAFF receptor), TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor), 그리고 BCMA (B-cell maturation antigen). 하지만 APRIL은 TACI와 BCMA에만 결합할 수 있다.

BlyS와 BAFF-R의 상호작용은 성숙 B 세포의 생성과 유지에 중요한 반면에, TACI 수용체와의 상호작용은 T 세포 비의존 B 세포 활성화, 면역글로불린 클래스전환, 그리고 B 세포 항상성에 관여한다 (35). BlyS와 BCMA의 상호작

용은 형질세포의 분화와 생존에 중요한 역할을 한다.

BlyS와 APRIL은 혈액 내에서 이형 삼합체를 형성해서 존재하며, 류마티스관절염과 루푸스 환자에서 증가되어 있음이 확인되었다 (36,37). 이러한 사실은 BlyS나 BlyS와 APRIL의 작용을 억제하는 것이 이들 자가면역질환의 치료에 이용될 수 있음을 시사한다.

### 벨리무맵(Belimumab)

벨리무맵은 수용성 BlyS에 결합하는 재조합 인간 단클론성 IgG1  $\lambda$  항체로 BlyS가 BAFF-R에 결합하는 것을 억제한다 (38). 작용 기전으로는 BlyS에 의한 B 세포의 생존을 억제하여, 즉 활성화 B 세포와 형질모세포의 세포자멸사를 유도하여 자가항체를 생성하는 B세포의 생성과 유지를 억제한다.

루푸스 환자를 대상으로 한 1상 임상연구에서 안정성이 확인되었으며, 말초의 B 세포 수 감소와 항dsDNA 항체의 감소가 관찰되었다 (39). 이 후, 루푸스 환자 449명을 대상으로 한 2상 임상연구에서는 24주에서 질병활성도(SELENA-SLEDAI)와 52주에서 처음 증상 악화까지의 시간으로 측정된 1차 임상 목표를 충족시키지 못하였다 (40). 그러나, 사후 분석(post hoc analysis)을 통하여 혈청 양성 루푸스환자(항핵항체의 역가가 1 : 80 이상 양성이거나 항dsDNA 항체 양성)만을 대상으로 했을 때 벨리무맵을 치료한 환자에서 유의한 치료효과를 확인하였다. 이를 바탕으로 벨리무맵의 치료 효과를 판정하기 위한 루푸스 반응 지수(SLE responder index, SRI)가 제안되었다 (41).

최근에 루푸스 환자를 대상으로 한 2개의 대규모 3상 임상연구(865명과 826명)에서 치료 52주에 질병 활성도의 악화없이 SRI의 반응율이 벨리무맵을 치료한 군에서 위약군에 비해 유의하게 높았다 (42). 아시아와 남미, 동유럽을 대상으로 한 BLISS-52 연구에서는 52주의 SRI 반응율이 위약군에서는 44%, 1 mg/kg 벨리무맵 군에서는 51% (p=0.013)로, 그리고 10 mg/kg 벨리무맵 군에서는 58% (p=0.0006)로 벨리무맵 치료의 효과를 증명하였다. 그리고 미국, 캐나다, 유럽을 대상으로 한 BLISS-76 연구에서도 52주의 SRI 반응율이 각각 34%, 41% (p=0.009), 43% (p=0.017)로 유의한 치료 반응을 보였다. 하지만 BLISS-76 연구에서 76주에서는 벨리무맵 군에서 SRI 반응율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 사실은 76주에 평가한 연구 환자군의 수가 충분하지 않기 때문이거나, 정말로 벨리무맵의 치료 효과가 지속되지 않기 때문일 수도 있다. 하지만 1,415명의 환자를 대상으로 한 5년 이상의 개방표지(open-label) 연장연구에서는 안정된 SRI 반응율과 질병악화의 감소가 관찰되었다.

이상들의 결과로 50년 만에 벨리무맵이 2011년 3월에 미국 식품의약청으로부터 루푸스의 새로운 치료제로 승인을 받았다. 앞으로 남은 문제는 어떤 환자에게 얼마동안 치료를 할 것인가를 결정하는 것이다. 대상 환자는 2상과 3상

임상연구를 통하여 효과가 있음이 증명된 항핵항체 또는 항dsDNA 항체 양성인 환자이어야 할 것이며, 2상 임상연구에서 프레드니솔론을 7.5 mg/d 이상 복용하고 있던 환자에서 효과가 있었으므로 질환을 조절하기 위해 프레드니솔론을 7.5 mg/d 이상 복용하고 있는 환자가 대상이 되어야 할 것으로 생각된다 (43). 치료기간은 52주까지 지속적으로 반응률이 증가하였으므로 최소한 1년간은 치료가 지속되어야 하며, 그 이후는 추가적인 연구결과가 나오지 않는 한 주치의의 판단에 따라야 치료 지속 여부를 결정해야 할 것이다.

반면, 류마티스관절염을 대상으로 한 2상 임상연구에서 B 세포와 류마티스인자의 감소는 보였으나 관절염의 질병 활성도를 호전시키는 데는 실패하였다.

**아타시셉트(Atacicept)**

APRIL은 BLYS와는 달리 수용성 리간드로만 작용하며, TACI와 BCMA에 결합하지만 BAFF-R에는 결합하지 않는다. 비록 APRIL 자체로는 B 세포에 효과가 미미하지만, 혈중에서 BLYS/APRIL 이중 삼합체로 존재하며 B 세포에 작용한다.

아타시셉트는 TACI의 세포 외 도메인과 인간 IgG1의 Fc 분절이 결합된 재조합 융합 단백질로 APRIL과 BLYS에 의한 TACI의 활성화를 방해한다. 초기의 류마티스관절염과 루푸스 환자를 대상으로 한 1상 연구에서 아타시셉트는 별다른 부작용이 없이 안정성이 확인되었으며, 말초의 B 세포와 혈청 면역글로불린을 감소시켰다 (44,45).

하지만 최근에 진행된 루푸스신염 환자를 대상으로 진행된 2상/3상 임상연구에서 스테로이드와 마이코페놀레이트를 복용하면서 아타시셉트를 투여받은 환자에서 감염이 증가되어 조기에 연구가 종료되었다. 신염이 없는 루푸스 환자를 대상으로 한 2상/3상 임상연구는 최근에 종료되어 결과를 분석 중이다.

**결 론**

B 세포는 면역반응의 시작과 지속에 중요한 역할을 하며, 자가면역질환의 병인기전에서도 중요한 역할을 하는 것이 밝혀졌다. 이러한 이유로, B 세포를 표적으로 하는 치료제가 개발되어 류마티스관절염에서 사용이 되고 있으며, 최근에 루푸스에서도 50년만에 새로운 치료제가 승인이 되어 사용이 되고 있다. 앞으로도 병인기전에 대한 명확한 이해를 통하여 다양한 새로운 치료제가 개발이 된다면 보다 질환에 특이하고 개개인에 대한 맞춤치료가 가능할 것으로 추측한다.

**참고문헌**

1. Mandik-Nayak L, Ridge N, Fields M, Park AY, Erikson J. Role of B cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2008;20:639-45.

2. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:433-41.

3. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010;237:264-83.

4. Lee S, Ballow M. Monoclonal antibodies and fusion proteins and their complications: targeting B cells in autoimmune diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:814-20.

5. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:564-76.

6. von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol* 2010;11:14-20.

7. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 2007;130:25-35.

8. Shlomchik MJ. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity* 2008;28:18-28.

9. Goodnow CC, Campbell JA, Rui L, Vinuesa CG. Tolerance mechanisms in the late phase of the antibody response. *Adv Exp Med Biol* 2007;596:163-8.

10. Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol* 2006;24:467-96.

11. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531-41.

12. Driver CB, Ishimori M, Weisman MH. The B cell in systemic lupus erythaematosus: a rational target for more effective therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1374-81.

13. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994;15:450-4.

14. Kehrl JH, Riva A, Wilson GL, Thévenin C. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunol Today* 1994;15:432-6.

15. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.

16. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.

17. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1158-61.

18. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.

19. Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 2008;35:1245-55.

20. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
21. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
22. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
23. Bruce IN. Re-evaluation of biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:273-7.
24. La Cava A. Targeting B cells with biologics in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1555-61.
25. Lee JW, Kim HA, Sung JM, Suh CH. Successful treatment of refractory immune thrombocytopenia with anti-CD20 antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:227-8.
26. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-908.
27. Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3:iii64-5.
28. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:900-5.
29. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64-74.
30. Nitschke L. CD22 and Siglec-G: B-cell inhibitory receptors with distinct functions. *Immunol Rev* 2009;230:128-43.
31. Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R74.
32. Traczewski P, Rudnicka L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:175-82.
33. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066-73.
34. Liu Z, Davidson A. BAFF inhibition: a new class of drugs for the treatment of autoimmunity. *Exp Cell Res* 2011;317:1270-7.
35. von Bülow GU, van Deursen JM, Bram RJ. Regulation of the T-independent humoral response by TACI. *Immunity* 2001;14:573-82.
36. Bosello S, Youinou P, Daridon C, Tulusso B, Bendaoud B, Pietrapertosa D, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1256-64.
37. Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, Hong JS, Smith R, Albert V, et al. BLyS and APRIL form biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *J Immunol* 2002;169:4314-21.
38. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003;48:3253-65.
39. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al; Belimumab Study Group. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R109.
40. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.
41. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143-51.
42. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
43. Stohl W, Scholz JL, Cancro MP. Targeting BLyS in rheumatic disease: the sometimes-bumpy road from bench to bedside. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:305-10.
44. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, Weisman M, Kavanaugh A, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:4142-50.
45. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum* 2008;58:61-72.