

메토트렉세이트에 대한 숨겨진 질문들

이상원

연세대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

Hidden Questions on Methotrexate

Sang-Won Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Since the 1950's, methotrexate has been the most widely used for the treatment of rheumatoid arthritis among various disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). In this review, several hidden questions on methotrexate were discussed. First, so far, methotrexate has been considered to improve rheumatoid arthritis by inhibiting cell proliferation through the reduction of synthesis regarding purine and pyrimidine. Recently, a new concept was proposed that methotrexate could increase the release of adenosine, which subsequently decreases the inflammatory function of immune cells, and can finally quench the inflammation in affected joints of rheumatoid arthritis. Second, there were only three clinical trials done to directly compare the efficacy between methotrexate and biologics. With these results, methotrexate showed comparable therapeutic efficacy to biologics, but did not prevent radiological progression. In the future, clinical trials

to directly compare the efficacy of methotrexate to biologics will be needed. Third, measuring the serum concentration of methotrexate is not appropriate, since circulating methotrexate is rapidly cleared by cellular uptake or renal excretion. Methotrexate polyglutamate is a more stable compound than methotrexate and it is more likely to relate to efficacy or adverse effects of methotrexate. Recently, the efforts to measure methotrexate polyglutamate in red blood cells have been done to increase therapeutic efficacy and reduce its adverse effects. Fourth, NSAIDs can decrease the excretion of methotrexate through renal tubular cells and it may increase the serum concentration of methotrexate and the risk of its toxicity, suggesting that physicians should pay close attention to dose adjustments concerning methotrexate combined with NSAIDs.

Key Words. Methotrexate, Action mechanism, Biologics, Polyglutamation, NSAIDs

서론

류마티스관절염은 자가면역 질환의 하나로 손가락과 발가락 등의 작은 관절을 포함한 여러 관절을 침범하는 관절질환인 동시에, 관절 외 여러 장기를 침범할 수 있는 전신질환이다 (1,2). 1950년대부터 메토트렉세이트(methotrexate)

는 류마티스관절염의 치료제로 사용되기 시작하였고, 현재는 다양한 항류마티스약제(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 중에서 가장 널리 사용되고 있다 (3,4). 메토트렉세이트는 염증성 시토카인이나 연관된 관절파괴 효소들에 의해서 시작되는 일련의 면역반응에 관여하여, 관절 파괴의 속도를 줄이는 것으로 알려져 있다 (5-7). 하지만, 이러한 효과에도 불구하고, 메토트렉세이트의 세포 증식 억제를 통한 류마티스관절염의 치료 기전 이외에는 정확한 기전에 대해서 의견이 분분한 상태이고, 장기적인 투약에 따른 전신적인 부작용에 대한 걱정도 앞선다. 최근에는 TNF-alpha 등의 시토카인을 억제하거나 B 세

<접수일 : 2012년 2월 1일, 수정일 : 2012년 2월 11일, 심사통과일 : 2012년 2월 11일>

통신저자 : 이상원

서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

E-mail : sangwonlee@yuhs.ac

포를 직접 억제하는 생물학적인 치료제가 개발되어 좋은 치료 효과를 보이고 있다(8,9). 빠른 치료 효과와 관절 파괴의 정도를 파격적으로 감소시킨 결과들이 보고되면서 류마티스관절염의 완치를 위해서 생물학적 제제에 거는 기대가 점점 높아가고 있다. 하지만, 생물학적 제제의 대규모 임상시험에서 대부분 메토트렉세이트와의 병합 요법을 메토트렉세이트와 비교하고 있으며, 단순 두 약제간의 비교를 통한 정확한 효과와 부작용에 대한 평가는 많이 않은 실정이다. 특히 생물학적 제제 중 단클론 항체에 대한 중성화(neutralizing) 항체의 발현을 억제하기 위해서 메토트렉세이트의 병용이 권고되고 있기 때문에 단독 요법으로서의 임상시험에는 한계가 있을 것이다(10-12).

최근에는 메토트렉세이트의 적정 농도 측정에 대한 논란과, 메토트렉세이트와 비스테로이드소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)의 병용 논란도 대두되고 있어, 본 종설에서는 이 내용과 더불어 methotrexate의 항염증 기전에 대한 고민과 생물학적 제제와의 치료 효과 비교를 고찰하고자 한다.

본 론

메토트렉세이트의 항염증 효과의 중심엔 핵산 염기 합성 억제만 있다?

메토트렉세이트는 DNA의 주요한 구성물질인 퓨린(purine)과 피리미딘(pyrimidine)의 합성을 필요로 하는 업산(folic acid)과 유사한 구조를 가진 업산 대사 억제제로서, 처음에는 종양 세포의 증식을 억제하기 위해서 개발되었

다. 1951년 첫 사례의 보고를 시작으로 메토트렉세이트는 류마티스관절염의 치료제로 사용되어 왔고, 현재는 가장 많이 사용되는 치료제로 자리 매김 하였다(13). 비록 메토트렉세이트는 처음에 종양을 치료하는 약제로 소개가 되었었으나, 류마티스관절염에서 사용되는 낮은 농도에서 단지 퓨린과 피리미딘의 합성을 저해하는 기전으로만 치료 기전을 설명하기에는 역부족이었기에 최근 몇 가지 가설이 제시되었다.

첫 번째 제시된 항염증 기전 가설은 메토트렉세이트가 빠르게 분열하는 세포에서 활성 산소(reactive oxygen species)의 합성을 유도한다는 것이다. 메토트렉세이트는 세포질의 과산화물(peroxide) 농도를 증가시켜서 세포 증식을 억제하고, 반대로 항산화 물질을 투여하면 증식 억제 기능이 감소된다(14). 하지만, 세포 증식이 원활하지 않은 일차 배양 세포(primary cell culture)나 동물모델에서는 이 가설을 뒷받침할 새로운 증거는 더 이상 나오지 못했다. 또 다른 가설은 메토트렉세이트가 다양한 생화학적인 반응에 필요한 메칠기(methyl group)의 공여물질인 tetrahydrofolate 생성을 억제하여, 염증에 필요한 transmethylation 반응을 억제하게 된다는 것이다(15). 하지만, 류마티스관절염 환자의 호중구 세포(neutrophil)에 transmethylation 반응을 저해하는 선택적인 억제제를 투약하였을 때 세포의 염증 관련 활성도에는 영향을 미치지 못했다(16).

마지막 가설은 메토트렉세이트가 염증의 강력한 억제제의 역할을 하는 adenosine의 분비를 촉진시켜서 항염증 효과를 보인다는 것이다(17). 세포질 내에서 polyglutamation

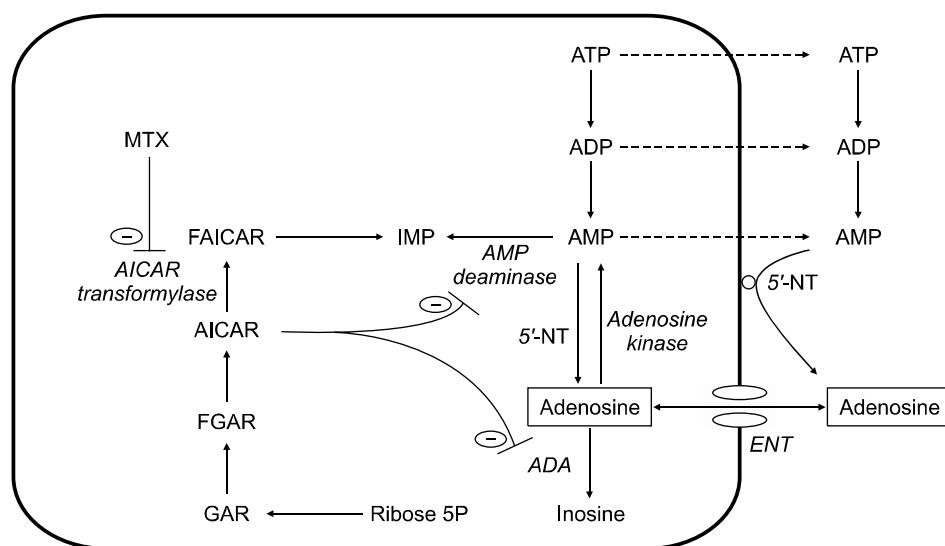


Figure 1. Simplified representation of the effect of methotrexate on adenosine metabolism. Polyglutamate methotrexate inhibits AICAR transformylase, resulting in the intracellular accumulation of AICAR, which inhibits adenosine deaminase and AMP deaminase. Consequently, irreversible degradation of adenosine to inosine is inhibited as well as the conversion of AMP in IMP. Subsequently, AMP is extracellularly converted to adenosine by the ecto-5'-nucleotidase. AICAR, 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide; ENT, equilibrative nucleoside transporter; FAICAR, 10-formyl AICAR; FGAR, 10-formyl GAR; GAR, glycinamide ribonucleotide; IMP, inosine monophosphate; 5'-NT, 5'-nucleotidase.

된 형태의 메토트렉세이트는 퓨린 합성에 관여하는 여러 효소보다도 aminoimidazole carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase를 더 강력하게 억제한다고 알려져 있다. 이 효소의 억제를 통해서 AICAR의 세포 내 농도가 증가하고 AMP deaminase에 경쟁적인 억제를 통해서 결과적으로 세포 내 AMP 농도를 증가시키게 된다. 증가된 AMP는 세포 밖으로 분비되고 adenosine으로 전환된다(그림 1) (17,18). 반대로 adenosine 수용체 길항제를 투여하거나 수용체를 억제하는 동물 염증 모델에서 메토트렉세이트는 adenosine을 통해서 항염증 효과를 보이는 것으로 증명되었다 (19). 이론적으로 커피에 들어있는 카페인은 adenosine 수용체의 길항제 역할을 하기에 메토트렉세이트의 항염증 효과를 반감시킬 것으로 생각되었으나, 후향적인 임상 자료나 약물유전학 연구에서 커피에 의한 메토트렉세이트의 효과를 낮춘다는 결론은 얻지 못했다 (20,21). 메토트렉세이트의 항염증 효과와 연관된 합병증 중에서 세포 증식 억제 효과는 구내염, 빈혈 및 탈모와 연관이 있는 반면, 간독성은 메토트렉세이트에 의해서 증가된 adenosine 분비와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. Adenosine은 수용체 A1과 A2B에 결합하여 간의 지방화를 촉진시키고, 수용체 A2A와 결합하여 간경화를 유발할 수 있다 (22,23).

이상에서 살펴본 바와 같이, 메토트렉세이트는 단순히 퓨린과 괴리미딘의 합성 저해를 통해서 세포의 증식을 억제하는 기전을 통해 항염증 효과를 보이는 것이 아니라, adenosine의 분비를 촉진하고, 분비된 adenosine은 류마티스관절염에서 관절 염증에 관여하는 호중구, 대식세포, 수지상세포와 임파구의 염증 유발 기능을 낮춤으로써 류마티스관절염의 치료제로서의 효과를 보인다고 할 수 있다.

메토트렉세이트는 생물학적 제제의 조력자일 뿐인가?

현재까지 메토트렉세이트를 필두로 하는 여러 DMARDs의 효과가 입증되었고, 2가지 이상의 병합 요법 시도에서 좋은 결과를 얻어왔다. 하지만, 기존의 DMARDs에 효과를 보이지 못한 환자들을 통해서 새로운 치료제에 대한 요구가 있었다. 이에 최근 TNF-alpha 억제제를 시작으로 한 다양한 생물학적 제제가 널리 사용되고 있고, 때로는 기존 약제에 불응적인 경우 이외에도 1차 약제로 시작하는 연구도 진행된 바 있다 (24,25). DMARDs에 비해서 생물학적 제제는 치료 효과가 빠르게 나타나고 환자의 만족도도 높기 때문에 향후 치료의 패러다임으로 생물학적 제제로의 편향을 예측하게 하는 것이 현실이다. 하지만, 최근에는 메토트렉세이트의 치료 효과에 대한 재조명이 이루어지고 있고, 특히 생물학적 제제에 비해서 열등한 치료 효과를 보일 것이라는 막연한 생각에 새로운 도전을 던지고 있다. 지금까지 다양한 생물학적 제제의 대규모 임상시험에 진행되어 왔으나, 대부분의 경우에는 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs에 효과가 적은 환자를 대상으로 메토트렉세이트 혹은 생물학적 제제와 메토트렉세이트 병합 요법의 효과를 비교 평가한 임상시험이었다. 이러한 연구를 통해서는 메토트렉세이트와 생물학적 제제와의 직접적인 치료효과의 비교가 어렵기 때문에, head to head로 진행된 3개의 임상시험을 통해서 두 약제의 치료 효과를 비교해 본다(표 1).

ERA trial

Etanercept와 메토트렉세이트를 직접적으로 비교한 첫 번째 임상시험으로 632명의 류마티스관절염 환자가 포함되었다. Etanercept는 일주일에 2번 10 mg과 25 mg을 투약하

Table 1. Comparison of efficacy of methotrexate to biologics in rheumatoid arthritis

	ERA	PREMIER	AMBITION
Number of subjects	632 → 512 (24 months)	799	673
Drug	1. Etanercept 10 mg, 25 mg 2. Methotrexate 7.5 mg →15 mg (4 weeks) →20 mg (8 weeks)	1. Adalimumab 40 mg 2. Methotrexate 7.5 mg →15 mg (8 weeks) →20 mg (9 weeks) 3. Adalimumab plus methotrexate	1. Tocilizumab 8 mg 2. Methotrexate 7.5 mg →20 mg (8 weeks)
Efficacy	ACR20 at 12 months Etanercept (72%) Methotrexate (65%)	ACR50 at 12 months Adalimumab (41%) Methotrexate (46%) Adalimumab plus methotrexate (62%)	ACR20 at 24 weeks Tocilizumab (69.9%) Methotrexate (52.5%) ACR50 at 24 weeks Tocilizumab (45%) Methotrexate (33%) DAS28 remission rate Tocilizumab (37.6%) Methotrexate (12.1%)
Radiological progression	Sharp total score at 24 months Etanercept (↑ 1.3) Methotrexate (↑ 3.2)	Sharp total score at 24 months Adalimumab (↑ 5.5) Methotrexate (↑ 10.4) Adalimumab plus methotrexate (↑ 1.9)	Not available

였고, 메토트렉세이트는 주당 7.5 mg으로 시작하여 4주 후에는 15 mg으로 8주 후에는 20 mg으로 증량하였다. 첫 6개월 동안 etanercept는 메토트렉세이트에 비해서 빠른 치료 반응을 보였지만, 그 다음의 6개월 동안에는 두 약제 간 유의한 치료 효과의 차이는 보이지 않았다. 12개월 째, 메토트렉세이트를 투약 받은 환자의 65%에서 25 mg etanercept를 투약 받은 환자의 72%에서 ACR20을 만족하였고, 두 군간 통계적인 유의성은 없었다. 방사선학적인 진행은 첫 6개월 동안 메토트렉세이트 투약 군에서 높게 관찰되었으나, 12개월 째 평가에서는 두 군간 차이는 없었다. 이후, 512명의 환자가 2년까지 연장된 시험에 참여를 하였고, 종료시 ACR response는 비슷한 결과를 보였다. 하지만, 방사선학적인 진행은 메토트렉세이트 투약 군에서 유의하게 높게 관찰되었다. Sharp total score를 보면 메토트렉세이트 투약 군에서 3.2 증가한 반면, etanercept 투약 군에서는 1.3으로 비교적 적은 진행을 보였다. 이는 아마도 첫 6개월 동안 상대적으로 낮은 용량의 메토트렉세이트가 2개월 동안 투약되었던 것에 기인하는 것으로 생각되며, 초기에 적극적인 치료에 대한 필요성으로 이해된다(24).

PREMIER trial

799명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 40 mg adalimumab과 메토트렉세이트, 그리고 두 약제의 병합요법으로 진행된 임상 시험이다. Adalimumab의 용량은 그대로 유지하였고, 메토트렉세이트는 주당 7.5 mg으로 시작하여 필요 시 8주 차에 15 mg으로 9주 차에 20 mg으로 증량하였다. 1년 후, 메토트렉세이트와 adalimumab 단독 요법 간 ACR50은 차이를 보이지 않았으나, 병합 요법에 비해서는 유의하게 낮은 비율의 환자가 포함되었다(메토트렉세이트 46%, adalimumab 41% vs combination 62%). 또한 2년 후에도 유사한 양상의 임상 반응 정도를 보였고, 특히 병합 요법에서 치료 효과가 높게 측정되었으나 두 약제의 단독 요법 투약 군간의 유의한 차이는 없었다. 반면에 방사선학적인 진행은 두 약제 간 차이를 보였다. 2년 후, Sharp total score를 보면, 메토트렉세이트 투약 군에서 10.4 증가한 반면, adalimumab 투약 군에서 5.5, 병합 요법 투약 군에서는 1.9 증가하였고, 이는 세 군간 통계적 의미를 보였다. 이 연구에서, ERA trial의 결과와 마찬가지로, 메토트렉세이트는 임상적 치료 효과에서는 adalimumab 단독 요법과 유사한 효과를 보였으나, 방사선학적 진행에서는 비등한 결과를 보이지 못했다(25).

AMBITION trial

673명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 IL-6에 대한 단클론항체인 tocilizumab과 메토트렉세이트를 비교한 연구이다. 대상 환자들은 메토트렉세이트를 복용한 적이 없거나, 최소한 연구 시작 6개월 전부터는 복용하지 않았던 환자로 규정하였다. 8 mg tocilizumab을 한 달에 한번 투약하는 군과 메토트렉세이트를 주당 7.5 mg으로 시작하여

8주까지 20 mg까지 증량할 수 있는 군으로 분류하여 평가하였다. 24주 째, 메토트렉세이트와 tocilizumab 투약 군에서 ACR20은 각각 52.5%와 69.9%였고, ACR50도 각각 33%와 45%로 나타나, tocilizumab이 메토트렉세이트에 비해서 우월한 치료 효과를 보였다. DAS28 remission rate도 12.1%와 37.6%로 tocilizumab 투약 군에서 높게 평가되었다. 이 연구에서는 방사선학적인 진행에 대한 평가는 시행하지 않았다.

이상의 결과를 종합해 보면, 메토트렉세이트는 etanercept나 adalimumab에 비해서는 동등한 임상적 치료 효과를 보였지만, 방사선학적인 진행을 효과적으로 막지는 못했고, 항 IL-6 단클론항체 제제인 tocilizumab보다는 낮은 치료 효과를 보였다. 세 연구 모두에서 생물학적 제제를 투약 받은 군에서 더 빠른 치료 효과를 경험하게 되는데, 이는 약리학적인 기전에 생물학적 제제가 더 빠른 약리 작용을 보이는 것과 더불어 새로운 약제에 대한 심리적인 기대도 영향을 주었을 것으로 생각된다. 또, 메토트렉세이트는 비록 TNF-alpha 억제제와 동등한 치료 효과를 보였음에도 불구하고, 방사선학적인 진행을 효과적으로 억제하지는 못했다. 이론적으로 추론하였을 때, 3가지의 이유로 정리할 수 있다; 첫째, 메토트렉세이트는 초기 2개월 동안 상대적으로 낮은 용량으로 투약되었다. 둘째, 메토트렉세이트는 적정 치료 농도까지 이르는데 생물학적 제제보다 상대적으로 긴 시간이 필요하다. 셋째, TNF-alpha 억제제는 과골세포의 기능을 억제하는 효과가 있다.

결론적으로 메토트렉세이트는 생물학적 제제보다 반드시 열등한 효과를 갖고, 따라서 생물학적 제제를 도와서 함께 병용되어야 한다는 평가절하의 고정관념에 새로운 여지를 두어야 할 것이다. 특히 메토트렉세이트를 부작용 감시를 통한 치료-적정 농도로의 빠른 용량 증가 후 감량 혹은 다른 DMARDs와의 병합요법을 통해 기존의 생물학적 제제와의 새로운 비교 임상 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

혈청 메토트렉세이트의 농도 측정이 도움이 된다?

메토트렉세이트는 비교적 안전하면서 효과가 높은 약물로 인식되고 있지만, 실제로 효과는 제한적이며, 약 30% 내외의 환자에서 메토트렉세이트에 대한 낮은 치료 효과를 보인다. 이런 환자에서 치료 효과를 높이기 위해서 새로운 생물학적 제제의 사용을 고려해 볼 수 있지만, 실제로 임상에서는 메토트렉세이트의 용량 증량을 먼저 고려하는 경향이 있다. 하지만, 치료 효과를 높이기 위해서 메토트렉세이트의 용량을 지속적으로 증량하다 보면 부작용의 빈도도 따라서 상승하기 때문에 류마티스관절염의 치료에서는 보통 주당 20~25 mg 이상의 메토트렉세이트는 처방하지 않는다. 부작용은 최소화하면서 효과를 극대화 할 수 있는 적절한 지표가 있다면 메토트렉세이트의 용량을 조금 더 안전하면서 탄력적으로 조절할 수 있을 것이

다. 하지만, 아직까지는 적정 메토트렉세이트의 농도를 모니터 할 수 있는 방법이 정착되어 있지 못한 실정이다. 메토트렉세이트는 위장관에서 흡수되어서 전신으로 순환하다가 곧 혈액에서 제거되게 된다. 메토트렉세이트 제거의 기전으로는 세포 내 이동과 소변 배출이 있는데, 90%의 메토트렉세이트는 24시간 이내에 소변으로 배출되게 된다. 메토트렉세이트는 reduced folate carrier (RFC-1)에 의해서 folinic acid와 경쟁적으로 세포 내로 흡수된다. 세포 내 메토트렉세이트는 glutamic acid residue가 더해져서 더 안정적인 polyglutamated 형태로 존재하게 된다. Glutamic acid는 순차적으로 메토트렉세이트와 결합하여 1개에서 5개의 glutamate이 결합된 형태로 존재하는데, 이것을 특별히 메토트렉세이트 polyglutamate로 부른다. 메토트렉세이트 polyglutamate은 지속적으로 세포 안에 머물면서 세포 대사에 영향을 미친다. 퓨린 합성의 억제는 메토트렉세이트 polyglutamates에 의해서 퓨린의 생합성 과정의 맨 마지막 효소인 5-aminoimidazole 4 carboxamide ribonucleotide transformylase (ATIC)를 억제하면서 이루어진다. ATIC의 억제는 나아가 AICAR의 세포 내 축적을 유발하고, 항 염증효과를 보이는 adenosine의 세포 외 농도를 증가시키게 된다. 피리미딘 합성의 억제는 이 복합체가 thymidylate synthetase를 억제하면서 이루어 진다. Glutamate residue가 메토트렉세이트에서 효소 반응을 통해서 떨어지게 되면, 비로소 메토트렉세이트는 multi-drug resistant carrier에 의해서 세포 밖으로 배출 되게 된다 (26).

메토트렉세이트는 혈중에서 빠르게 제거되기 때문에 임상적으로 혈중 메토트렉세이트를 측정하는 것은 유용하지 못하다. 오히려 직접적인 치료 효과나 부작용과 관련된 안정된 화합물인 메토트렉세이트 polyglutamate의 농도를 측정하는 것이 개인마다의 맞춤 치료에 더욱 유용할 것이다. 최근에는 적혈구에서 메토트렉세이트 polyglutamate 농도를 고성능 액체 크로마토그래프(high-performance liquid chromatography, HPLC)로 측정하는 것에 대한 보고가 되고 있지만, 그 유용성에 대해서는 논란의 여지가 크다 (27). 192명의 류마티스관절염 환자에서 적혈구의 메토트렉세이트 polyglutamate의 농도를 측정하고, 관절염의 활성도를 반영하는 DAS28이나, M-HAQ, CRP 등을 분석하였을 때, 메토트렉세이트 polyglutamate의 농도와 질병의 활성도 사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (28,29). 반면에, 약리유전학적인 접근 연구에서는 메토트렉세이트 polyglutamate의 농도가 60 nmoles/liter 이상인 경우에 좋은 임상적 결과와 연관이 있다는 결과를 보고하면서 적절한 메토트렉세이트의 용량 결정에 도움이 될 것으로 보고하였다 (30). 하지만, 아직까지 HPLC를 통한 적혈구에서의 메토트렉세이트 polyglutamate 농도 측정은 임상적 적용에 있어서 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 류마티스관절염의 질병 활성도가 높은 환자와 낮은 환자 사이에 적혈구의 메토트렉세이트 polyglutamate의 농도가 겹치는 부분이 많고,

안정된 상태의 농도까지 걸리는 시간이 상대적으로 길어서 향후 기술의 개발과 많은 임상 연구가 병행되어야 할 것이다.

주당 메토트렉세이트 12.5 mg는 비스테로이드소염제로부터 자유로운가?

메토트렉세이트는 다른 DMARDs에 비해서 비교적 빠른 시간 내에 치료 효과가 나타나지만, 만족스러운 치료 효과를 보이는 치료 농도에 도달하기 위해서는 1개월 이상의 시간이 필요하다. 이에, 임상에서는 류마티스관절염이 진단되고 메토트렉세이트의 효과가 나타나기 전까지, 혹은 지속적인 메토트렉세이트가 투약되는 상황에서 류마티스 관절염의 증상 완화를 위해 비스테로이드소염제를 많은 환자에게 함께 처방하고 있다.

2011년 5월 식품의약품안전청에서는 병용금기 의약품 추가성분을 공고하였는데, 메토트렉세이트 주당 15 mg과 병용이 금지된 약물에 6항목의 비스테로이드소염제가 포함되었다; acemetacin; dexketoprofen, trometamol; ketoprofen (-lysinate 포함); meloxicam; piroxicam; tiaprofenic acid 및 trometanol, tiaprofenate. 이들 약제들은 주당 15 mg 이상의 메토트렉세이트를 복용하는 류마티스관절염 환자에서 많이 사용되어 왔던 약제들이기 때문에 두 약제간 병용금기 공고는 상당히 혼란스럽다. 메토트렉세이트와 비스테로이드소염제의 허가사항 중 ‘상호작용’ 항목에서는 ‘비스테로이드소염제는 메토트렉세이트의 신 세뇨관 분비를 감소시켜 메토트렉세이트의 혈장농도를 증가시킴으로써 약제 독성을 증가시킬 수 있기 때문에, 고용량(15 mg/주 이상)의 메토트렉세이트와 비스테로이드소염제의 병용투여를 하지 않는다’가 명시되어 있다.

메토트렉세이트와 비스테로이드소염제의 병용 투약에 대한 기존의 연구들을 살펴보면, 먼저 1997년 Hübner 등은 13명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 두 약제간의 상호작용을 조사하였다. 대상 환자들은 모두 비스테로이드소염제는 복용하지 않으면서, 주당 15 mg의 메토트렉세이트를 복용하던 환자로, 1주일 동안 비스테로이드소염제의 일종인 meloxicam을 복용하게 하였다. 이후 메토트렉세이트와 meloxicam의 혈장 농도를 측정한 결과, 혈장 메토트렉세이트의 농도는 meloxicam의 투약 전 후로 변화가 없었으며, 메토트렉세이트에 의한 합병증이나 겹사설 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이에 저자들은 meloxicam은 메토트렉세이트의 약동학적인 성상에 영향을 미치지 않는다는 결론을 주장하였다 (31).

두 약제의 상호작용에 대한 세포 수준의 실험과 동물을 이용한 실험도 수행되었다. 세포 수준에서 비스테로이드소염제가 메토트렉세이트의 신 세뇨관 배설을 억제하는 기전이 organic anion transporter 3 (OAT3)을 통해서 이루어짐을 밝힌 첫 번째 연구결과가 발표되었다. Peritubular fluid의 여러 자극은 ERK1/2를 통해서 phospholipase (PLA)2

를 활성화 시켜서 arachidonic acids를 생성하게 되고, COX-1에 의해서 prostaglandin (PG) E2가 생성되면 adenylyl cyclase를 활성화시켜서 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)의 세포 내 농도를 증가시킨다. 증가된 cAMP는 protein kinase (PK) A를 자극하고, 활성화된 PKA는 OAT3을 활성화하게 되어서 organic anion을 세포 내로 이동시켜서 궁극적으로 lumen으로 배설하게 되는 것이다. 이때, 비선택적 cyclooxygenase (COX)-1의 억제(비스테로이드소염제)는 결국 OAT3를 down-regulation하여 organic anion의 신 세뇨관 배설을 억제하게 되는 것이다 (32). Nozaki 등은 사람의 신장 조직을 이용하여 비스테로이드소염제에 의한 메토트렉세이트의 세포 내 섭취율에 미치는 영향을 조사하였는데 비선택적 COX-1 억제제는 용량의존적으로 신장 세포 안으로의 메토트렉세이트의 이동과 축적을 감소 시켰다 (33). 또 다른 연구에서는 안정적으로 사람의 OAT3를 발현하는 신장 세포 주(renal cell line)인 S2-hOAT3와 동물모델을 이용하여 두 약제간의 상호작용을 연구하였다. Acetaminophen과 salicylate은 세포 내 [³H] 메토트렉세이트의 섭취율에 전혀 영향을 주지 않은 반면, 비선택적 COX-1 억제제와 meloxicam은 용량의존적으로 세포 안으로의 메토트렉세이트의 이동을 감소시켰다. 동물모델에서도 비선택적 COX-1 억제제와 메토트렉세이트를 동시에 투약하였을 때, 역시 용량의존적으로 비스테로이드소염제가 메토트렉세이트의 혈청 농도를 증가시키는 경향을 보였지만, 실제로 소변으로 배출되는 메토트렉세이트의 percent를 측정하였을 때에는 통계적인 유의성은 보이지 못했다 (34).

비선택적 COX-1의 억제에 의해서 PGE2의 생성이 저하되고 궁극적으로 OAT3를 통한 메토트렉세이트의 세뇨관 세포 내로의 흡수가 감소된다면 선택적 COX-2 억제제의 경우에는 이론적으로 메토트렉세이트의 혈청 농도에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 하지만, 기존의 연구에 따르면 celecoxib은 용량의존적으로 [³H] 메토트렉세이트의 세포 내 섭취를 억제 하였고, 그 정도는 같은 농도의 sulindac이나 loxoprofen과 유사한 억제 효과를 보였다. 하지만, 동물실험에서 메토트렉세이트의 혈청 농도나 소변 배출량은 celecoxib에 의해서 전혀 영향을 받지 않았다. 따라서 celecoxib의 메토트렉세이트 배설 억제 효과는 기존의 다른 비스테로이드소염제에 비해서는 높지 않을 것으로 기대한다 (35).

현재까지의 연구 결과를 보면, 비스테로이드소염제는 분명히 신 세뇨관에서 메토트렉세이트의 배설을 감소시키는 것으로 생각된다. 따라서, 메토트렉세이트와 비스테로이드소염제를 함께 복용해야 하는 환자에서는 메토트렉세이트의 용량을 가능한 한 적은 용량으로 감량을 하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 하지만, 류마티스관절염 환자에서 비스테로이드소염제에 의한 메토트렉세이트의 독성 증가에 따른 심각한 부작용 발생에 대해서는 아직도 논란

의 여지가 많고, 특히 주당 15 mg이라는 용량 기준은 모호한 기준으로 생각된다.

결 론

본 종설에서는 류마티스관절염의 중추적인 약물인 메토트렉세이트의 항염증 효과가 adenosine의 유리와 상관이 있고, 단독 요법으로서 생물학적 제제와 임상적인 치료 효과는 비견할 만 하지만, 방사선학적 진행을 늦출 수는 없는 것을 알았다. 또한 가장 적절한 메토트렉세이트의 용량을 추적관찰 할 수 있는 방법에서 적혈구의 메토트렉세이트 polyglutamate 농도의 측정에 대한 연구가 진행되고 있고, 마지막으로 비스테로이드소염제와의 병용 투여시, 용량의 조절이 필요함을 알았다.

메토트렉세이트는 류마티스관절염 치료에서 가장 널리 사용되는 약물이다. 다른 DMARDs에 비해서 상대적으로 안전하고 높은 치료 효과를 보이는 약물로, 치료에 적용된 세월만큼 수없이 많은 연구 결과로 깊은 신뢰를 쌓아왔지만, 새로운 생물학적 제제가 앞 다투어 개발되고 임상에 적용되면서 메토트렉세이트는 점차로 생물학적 제제보다 열등한 약물 혹은 생물학적 제제의 보조적인 약물로 인식되어 온 것이 사실이다. 하지만, 지금까지의 생물학적 제제의 여러 임상 연구를 보면, 메토트렉세이트를 일차적으로 사용 후 치료 효과가 미미한 환자를 대상으로 하거나, 메토트렉세이트를 사용하지 않은 환자에서도 생물학적 제제와의 병합 요법으로서 그 위치를 굳건히 하고 있는 것을 알 수 있다. 더불어 메토트렉세이트의 단독 요법도 생물학적 제제와 비견할 만한 치료 효과를 보이는 연구 결과도 있었다. 따라서 메토트렉세이트는 앞으로도 대체 약물이 개발되지 않는 한 지속적으로 류마티스관절염 치료에 중요한 역할을 담당할 것으로 예상된다.

참고문헌

- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
- Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:716-29.
- Paulus HE. The use of combinations of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:113-20.
- Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Merriman RC, Solomon SD, Wall B, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: effects on disease activity in a multicenter prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:334-8.
- van Riel PL, van der Heijde DM, Nuver-Zwart IH, van de Putte LB. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of 3 comparative trials. *J Rheumatol* 1995;22:1797-9.
- Mello SB, Barros DM, Silva AS, Laurindo IM, Novaes GS. Methotrexate as a preferential cyclooxygenase 2 in-

- hibitor in whole blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:533-6.
7. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). *Arthritis Rheum* 1998;41: 2205-10.
 8. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
 9. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1484-92.
 10. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010; 11:180-210.
 11. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohtamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-6.
 12. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1739-45.
 13. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176-82.
 14. Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J Pharmacol* 2003;138:501-11.
 15. Nesher G, Osborn TG, Moore TL. In vitro effects of methotrexate on polyamine levels in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:395-9.
 16. Smith DM, Johnson JA, Turner RA. Biochemical perturbations of BW 91Y (3-deazaadenosine) on human neutrophil chemotactic potential and lipid metabolism. *Int J Tissue React* 1991;13:1-18.
 17. Riksen NP, Barrera P, van den Broek PH, van Riel PL, Smits P, Rongen GA. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum Dis* 2006;65:465-70.
 18. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernández P, Cronstein BN. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum* 2007;56: 1440-5.
 19. Montesinos MC, Desai A, Delano D, Chen JF, Fink JS, Jacobson MA, et al. Adenosine A2A or A3 receptors are required for inhibition of inflammation by methotrexate and its analog MX-68. *Arthritis Rheum* 2003;48:240-7.
 20. Nesher G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:571-2.
 21. Benito-Garcia E, Heller JE, Chibnik LB, Maher NE, Matthews HM, Bilics JA, et al. Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1275-81.
 22. Peng Z, Borea PA, Varani K, Wilder T, Yee H, Chiriboga L, et al. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:582-94.
 23. Peng Z, Fernandez P, Wilder T, Yee H, Chiriboga L, Chan ES, et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) -mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis. *FASEB J* 2008;22:2263-72.
 24. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
 25. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. 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.
 26. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005; 57:163-72.
 27. Danila MI, Hughes LB, Brown EE, Morgan SL, Baggott JE, Arnett DK, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12: 342-7.
 28. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, James J, Frampton C, et al. Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2010;62:359-68.
 29. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Frampton C, James J, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60:2248-56.
 30. Dervieux T, Furst D, Lein DO, Capps R, Smith K, Caldwell J, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1180-5.
 31. Hübler G, Sander O, Degner FL, Türck D, Rau R. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:845-51.
 32. Soodvilai S, Chatsudhipong V, Evans KK, Wright SH,

- Dantzler WH. Acute regulation of OAT3-mediated estrone sulfate transport in isolated rabbit renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F1021-9.
33. Nozaki Y, Kusuvara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:1162-70.
34. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, Endou H, Saito K, Miyamoto E, et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008;596:166-72.
35. Maeda A, Tsuruoka S, Ushijima K, Kanai Y, Endou H, Saito K, et al. Drug interaction between celecoxib and methotrexate in organic anion transporter 3-transfected renal cells and in rats in vivo. *Eur J Pharmacol* 2010; 640:168-71.