대한내과학회지 : 제 56 권 제 1 호 1999

류마티스 관절염에서 Methotrexate-Hydroxychloroquine 병합치료와 Methotrexate 단독치료의 비교연구

연세대학교 원주의과대학 내과학교실*, 의과대학 내과학교실

송창호*·박용범·이봉기*·이원기·이충원·서창희·이찬희·이지수·이수곤

서 론

류마티스 관절염의 가장 이상적인 치료는 발병초기에 염증반응을 억제하여 관절의 손상을 예방하고 기능을 보존하는데 있다. 그러나 치료효과가 좋고 부작용이 적은 약제의 개발은 꾸준한 노력에도 불구하고 만족스럽지 못한 상태이며, 현실적인 최선의 선택은 기존의 항류마티스제를 적절히 배합하여 치료효과를 극대화하고 부작용을 최소화 하는데 있다. 항류마티스제의 병합치료에 대한 많은 연구 결과가 보고되어 있지만 일관된 결과를 보이지 못하고 있는 실정이다. 근년에 가장 흔히 사용되는 약물 중의 하나인 methotrexate(MTX)는 disease modifying antirheumatic drug(DMARD)중 치료효과가 빠르고 우수한 약물로 평가되고 있으며[1], 기존의 chroloquine과 함께 사용할 때 효능이 증가된다는 보고[2]가 있어 관심을 끌고 있다. 이에 저자 등은 류마티스 관절염 환자에서 MTX와 hydroxychloroquine(HCQ)의 병합치료와 MTX 단독치료의 효능과 부작용을 비교 분석하고자 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 5월 부터 1996년 12월 사이에 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원한 환자로 미국 류마티스학회의 류마티스 관절염의 진단기준에 합당하고 DMARDs의 복용경력이 없는 환자를 대상으로 하였다. 대상환자들은 Steinbrocker's classification stage I - III에 속하였으며, stage IV인 환자는 대상에서 제외하였다. 환자들 중 스테로이드를 필요로 하는 경우는 일일 프레드니솔론 7.5mg 을 넘지 않는 범위에서 사용하였으며, 다음의 문제가 있는 환자는 선정대상에서 제외하였다. 1. 심한 합병증이나 질병의 기왕력이 있는 환자(심혈관 질환, 간질환, 신질환, 혈액질환, 소화성궤양, 대장염, 루푸스 등의 다른 결합 조직 질환, 약물에 대한 과민반응, 악성종양, 감염 등) 2. 가임여성, 수유부, 아버지가 되려는 남자환자 3. 최근 이환부위에 수술을 받았거나 관절강내 스테로이드 주사를 맞아 이에 의한 영향이 의심되는 환자 4. 기타 연구자가 부적합하다고 판단하는 환자 등이다.

2. 방법

상기 환자들을 대상으로 무작위로 MTX-HCQ 병합치료군과 MTX 단독치료군으로 나누어 저용량의 MTX(5-15 mg/week)를 단독 투여하거나 HCQ(300-400 mg/day)와 함께 투여하였다. 임상적 평가는 치료전과 치료시작 3, 6개월에 환자가 스스로 설문지의 modified health assessment questionnaire(MHAQ) 각 항목에 답하고, 조조강직의 지속시간 morning stiffness(MS), pain visual analogue scale score(PVAS)를 기록하도록 하였으며, 담당의사가 physician's global assessment(PGA)를 기록하도록 하였다. 혈액학적 검사소견으로는 Erythrocyte sedimentation rate(ESR, Westergren's method), C-reactive protein(CRP, fluorescent assay), Hematocrit, 혈소판수, 간기능 검사를 시행하였다. 관절지수 평가는 미국 류마티스학회의 관절지수 평가에 따라 68개의 관절 중 압통이 있는 관절의 수, 양측 고관절을 제외한 66개의 관절 중 종창이 있는 관절의 수와 기능분류를 확인하였다. 부작용에 대한 평가는 치료시작 후 매달

접 수 : 1998년 2월 2일
통 과 : 1996년 11월 25일
본 논문의 요지는 1997년 제1회 한일류마티스 학술대회에서 발표되었음
본 논문은 1996년 연세대학교 의과대학 일반과제연구비로 이루어졌음

문진, 이학적 검사, 검사실 소견을 통해 확인하였다. 각 치료군 및 양 군간의 효능평가는 paired 혹은 unpaired student's t-test를 이용하였으며, 양군간의 부작용 비교에는 Mann-Whitney-Wilcoxen Rank sum test를 이용하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$ 로 정의하였다.

결 과

1. 환자의 특성 : 총 58명의 환자를 대상으로 하였으며 MTX와 HCQ의 병합치료군이 26명, MTX 단독치료군이 32명이었다. 임상 연구를 마친 환자들의 임상적인 특성은 Table 1과 같으며 양군간의 임상적 지표와 검사실 소견에 유의한 차이는 없었다. 병합치료군에서 4명, MTX 단독치료군에서 6명의 중도 탈락자가 생겼으며, 중도탈락의 원인은 Table 2와 같다.

Table 1. Characteristics of patients

	MTX+HCQ	MTX
Patient(n, completed study)	22	26
Sex(m/f)	2/20	8/18
Age(years)	38.9±12.0	41.8±12.4
Disease duration(months)	21.4±16.4	16.2±19.9
Positive rheumatoid factor(n)	22	26
MTX dose(mg/wk)	10.1±1.2	10.4±1.36
Prednisolone dose(mg/d)	3.1±3.18	2.8±3.40
Functional class		
I, II	9	10
III, IV	13	16
Anatomical stage		
I, II	16	19
III	6	7

Table 2. Dropouts that occurred during the study

MTX/HCQ(%)	3 patients(13.6)=insufficient efficacy
	1 patient(0.5)=poor compliance
MTX alone(%)	3 patients(11.5)=insufficient efficacy
	2 patients(7.7)=poor compliance
	1 patient(3.8)=systemic illness

2. 임상적 지표의 변화 : 압통관절의 수는 병합치료군에서 치료 시작시 19.5±3.28(평균±표준오차)에서 치료 종료시 7.8±1.46으로 유의한 감소를 보였으며($p=0.001$), MTX단독치료군에서도 치료 시작시 13.4±2.22에서 치료 종료시 5.2±1.32로 유의한 감소를 보였으나($p=0.013$) 양 군간의 치료전후 압통관절수의 감소 정도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.298$)(Table 3).

종창관절수의 변화는 병합치료군에서 치료 시작시 11.7±2.84에서 치료 종료시 4.2±1.17로 유의한 감소를 보였으며($p=0.008$), MTX 단독치료군에서도 치료 시작시 8.0±1.79에서 치료 종료시 2.4±0.62로 유의한 감소를 보였다($p=0.003$). 그러나 두군간의 치료 전후의 종창관절의 수의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.529$).

조조강직의 지속시간은 병합치료군이 치료시작시 189.6±29.68분에서 치료 종료시 56.6±16.18분으로 유의하게 감소하였으며($p=0.001$), MTX 단독치료군에서 치료 시작시 134.8±23.93분에서 치료종료시 65.8±17.64분으로 유의하게 감소하였다($p=0.012$). 두 군간의 치료 전후 조조강직 지속시간의 감소 정도는 유의한 차이가 없었다($p=0.076$).

일주간의 통증지표(VAPS)는 병합치료군이 치료 시작시 6.5±0.61에서 치료 종료시 3.8±0.44로 유의하게 감소하였으며($p=0.001$), MTX 단독치료군에서도 치료 시작시 5.1±0.46에서 치료 종료시 3.8±0.43으로 유의하게 감소하였다($p=0.019$). 통증지표의 감소 정도는 병합치료군에서 41.5%로 단독치료군의 25.5%에 비하여 유의하게 큰 것을 알 수 있었다($p=0.047$).

환자의 MHAQ는 병합치료군에서 치료 시작시 1.8±0.15에서 치료 종료시 1.2±0.06으로 유의하게 감소하였으며($p=0.001$), MTX 단독치료군에서는 1.7±0.11에서 1.4±0.11로 유의하게 감소하였다($p=0.005$). MHAQ의 호전 정도는 병합치료군에서 33.3%로 단독치료군의 17.6%에 비해 더 유의한 감소를 보였다($p=0.037$).

주치의의 환자에 대한 질병평가도(PGA)는 병합치료군이 치료 시작시 6.8±0.60에서 치료 종료시 4.5±0.56으로 유의하게 감소하였으며($p=0.005$), MTX 단독치료군에서는 5.9±0.35에서 3.6±0.40으로 감소하여 유의하였다($p=0.001$). 하지만 양 군간의 감소의 정도는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.979$).

3. 검사실 소견의 변화 : ESR은 복합치료군에서 치료 시작시 56.5±6.79 mm/hr에서 치료 종료시 27.1±4.26 mm/hr로 유의한 감소를 보였으며($p=0.001$), MTX 단독치료군에서는 50.2±5.61 mm/hr에서 31.1±4.05 mm/hr로 유의한 감소를 보였으나($p=0.004$) 양 군간의

Table 3. Comparison of mean values of clinical and laboratory parameters at baseline and 6 months

	MTX+HCQ(n=22)			MTX(n=26)			Group
	mo 0	mo 6	p-value	mo 0	mo 6	p-value	difference
VAPS(1-10)	6.5	3.8	< 0.001	5.1	3.8	< 0.05	0.047
MS(min)	189.6	56.6	< 0.001	134.8	65.2	< 0.05	NS
MHAQ(1-4)	1.8	1.2	< 0.001	1.7	1.4	< 0.05	0.037
PGA(0-10)	6.8	4.5	< 0.05	5.9	3.6	< 0.001	NS
TJC(0-68)	19.5	7.8	< 0.001	13.4	5.2	< 0.05	NS
SJC(0-66)	11.7	4.2	< 0.05	8.0	2.4	< 0.05	NS
ESR(mm/hr)	56.5	27.1	< 0.001	50.2	31.1	< 0.05	NS
CRP(mg/dl)	2.36	0.78	0.057	2.76	1.05	< 0.05	NS

* NS: not significant

Table 4. Adverse effects reported during the study

	MTX+HCQ(%)	MTX(%)
Stomatitis	1(4.5)	1(3.8)
Oral ulcer	4(18.2)	2(7.7)
GI trouble	4(18.2)	2(7.7)
Menstrual irregularity	1(4.5)	0
Elevated hepatic enzymes*	6(27.3)	11(42.3)

* Elevated hepatic enzyme was defined by SGPT > 30 IU/L

ESR 감소 정도의 차이는 유의성이 없었다(p=0.237).

CRP는 병합치료군에서 치료 시작시 2.4±0.77 mg/dl에서 치료 종료시 0.8±0.34 mg/dl로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었으며(p=0.057), MTX 단독치료군에서는 2.8±0.68 mg/dl에서 1.0±0.34 mg/dl로 의의 있게 감소하였다(p=0.028). 그러나 이 역시 감소의 정도를 비교하면 양 군간의 통계적 유의성은 없었다(p=0.091).

SGOT(AST)는 병합치료군에서 치료시작시 13.4±1.23 IU/L에서 치료종료시 14.3±0.99 IU/L로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었으며(p=0.415), MTX 단독치료군에서는 15.2±1.09 IU/L에서 20.5±2.13 IU/L로 유의한 증가를 보여(p=0.023) MTX와 HCQ의 병합치료군에서 SGOT의 증가 정도가 적음을 알 수 있었다. 그러나 치료에 따른 SGOT의 증가 정도는 양 군간에 통계적 유의성이 없었다(p=0.094).

SGPT는 병합치료군에서 13.1±1.98 IU/L에서 치료종료시 18.0±3.14 IU/L로 증가 되었으나 통계적 유의성은 없었으며(p=0.170), MTX 단독치료군에서도 15.4±2.76 IU/L에서 25.6±4.20 IU/L로 증가하여 통계적으로 유의하였다(p=0.033). 하지만 증가정도를 양 군간에 비교할 때 통계적 유의성은 없었다(p=0.369).

4. 부작용 : 부작용은 양군에서 각각 17예로 빈도의 차이를 보이지 않았으며 간기능 장애, 구강궤양, 위장관 장애의 순으로 많았다(Table 4).

고 안

류마티스 관절염의 치료에 가장 많이 사용되고 있는 MTX는 다른 DMARDs에 비해 효과가 빠르고 투여방법이 간편하며, 독성이 적고 임상효과는 용량에 비례하여 증가하는 약물로 알려져 있다[1,3,4]. 작용기전으로는 dihydrofolate reductase와 thymidylate synthetase의 억제에 의한 세포증식의 억제[5], adenosine 축적에 의한 호중구의 유착과 화학주성의 억제[5], collagenolytic protease의 생성 억제에 의한 관절파괴의 예방[6], 림프구, 억제 T 세포, 단핵구와 류마티스 인자의 감소 및 활막에서의 혈관증식을 억제하여 효과를 나타낸다[5]. 한편 HCQ는 독성이 적어 부작용으로 인한 사용중단이 드문 약물로[4,7,8], IL-1 매개에 의한 연골파괴를 막고 항원 항체의 반응과 면역복합체의 생성을 억제하는 면역학적 효과를 가지고 있다[5]. 가장 많이 사용되고 있는 이 두가지 약물의 병합치료에 관한 관심의 증가로 Fries 등[9]은 증례 중심의 역학적 조사를 통해 MTX로 치료중인 환자에 HCQ를 추가하여 더 이상의 호전을 가져오지는 않으나 HCQ가 MTX의 간독성을 약화시킨다고 보고하였으며, Ferraz 등[2]은 다기관 관리화 시험을 통해 MTX와 Chloroquine의 병합요법이 MTX 단독요법에 비해 더 효과적이지만 부작용의 빈도가 증가했다고 보고하였다.

본 연구에서 치료 시작 3개월에 병합치료군에서

VAPS, 조조강직의 지속시간, 압통관절의 수, ESR, CRP 등이 감소하였고 단독치료군에서는 VAPS, 조조강직의 지속시간, MHAQ, PGA, ESR 및 CRP가 유의하게 호전되어 양 군 모두에서 효과적이었으며, 3개월간의 치료로도 충분한 반응이 있음을 알 수 있었다. 연구의 종료시점인 6개월에는 양 군에서 대부분의 지표가 호전되었으며, 병합치료군에서 VAPS와 MHAQ가 41.5%, 33.3%씩 감소하여 MTX 단독치료군의 25.5% 및 17.6% 감소에 비하여 유의하게 우수한 결과를 보여주었다. 하지만 이러한 일부 효과의 차이에도 불구하고 압통 및 종창관절을 비롯한 객관적인 다른 지표들의 향상 정도가 양 군간에 의의있는 차이를 보이지 않아 병합치료가 뚜렷하게 효능의 우위를 가지고 있다고 결론 짓기에는 어려운 점이 있다. 한편 미국 류마티스학회에서 제안한 호전의 정의에 따라 비교해보면 병합치료군은 55.5%에서 MTX 단독치료군은 30.4%에서 호전을 보여 두가지 방법의 치료가 모두 효과적이었으며, 병합치료의 효과가 우수한 경향을 보였으나 양 군간의 통계적 유의성은 없었다 (p=0.105).

본 연구에서 나타난 MTX의 부작용으로 간기능 장애(SGPT 기준)가 17예로 가장 많았고 구강궤양(6예), 위장장애(6예), 구내염(2예) 순이었으며, 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

MTX사용시 나타나는 간기능 장애는 가장 흔한 부작용 중의 하나로 증상을 동반한 간질환 형태는 드물고 주로 SGOT와 SGPT가 증가되는데, 보고자에 따라 21%에서 많게는 88%까지 보고되어 있다[10, 11, 12]. 미국 류마티스학회에서는 간기능 장애를 확인하기 위해 SGOT와 알부민의 주기적 검사를 권장하고 있으며[13], Kremer 등[14]은 조직검사를 통해 MTX치료시 주기적인 SGOT의 측정이 간조직 상태의 유용한 지표가 된다고 주장하였다. Fries 등[9]은 역학적 조사를 통해 HCQ와 MTX를 같이 사용했을 때 간기능 장애의 감소, 특히 SGOT가 증가하지 않음을 보고하였으며, 그 기전으로 HCQ가 lysozyme의 세포막을 안정시켜 간의 염증을 억제하므로 가능하다고 하였다. Ferraz 등[2]은 다기관 관리화 임상시험을 통해 HCQ와 약동학적으로 유사한 chloroquine을 MTX와 같이 사용하여 간효소가 2배이상 증가시 간독성으로 간주할 때 병합치료군에서 6명(34명 중), 단독치료군에서 3명(34명 중)의 간독성을 경험하고 양 군간에 통계적 유의성이 없음을 보고하였다. 본 연구에서는 MTX 단독치료군에서만 SGOT가 유의한 증가를 보여 Fries 등[9]의 보고와 일치하는 소견을 보였으며, SGOT 증가 정도는 양 군간에 유의성은 없었으나 병합치료군에서 적은 경향을 보였다(p=0.078). SGPT의 경우도 단독치료군에서 유의한 증가를 보였으나 증가정도는 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 간기능의 이상을 간에 더 특이한 SGPT가 30 IU/L로 정의하여 환자의 수를 확인해 보아도 병합치료군에서는 6/22, 단독치료군에서는 11/26으로 단독치료군에서 간독성이 많은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 찾을 수 없었으며(p=0.248), 정상의 두배인 60 IU/L이상인 경우로 정의해도 복합치료군이 2예, 단독치료군이 6예로 단독치료군에서 많았으나 통계적 유의성은 없었다. SGOT는 30 IU/L이상인 경우로 비교해도 유의하지 않았으며, SGOT가 두배이상 증가한 경우는 없었다. MTX 치료에 있어 간기능 장애를 비롯한 대부분의 부작용은 용량의 조절과 보조적 치료로 회복되어 안전성이 높은 약물로 생각되었다.

요 약

저자들은 1996년 5월부터 1996년 12월 사이에 본원 류마티스내과를 방문한 류마티스 관절염 환자 58명을 대상으로 6개월간 MTX와 HCQ병합투여와 MTX 단독치료를 시행한 후 효능을 비교하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 치료 종료시 VAPS, 조조강직, MHAQ, PGA, 압통관절의 수, 종창관절의 수 및 ESR은 두 군 모두에서 치료전에 비하여 유의하게 감소 되었다.

2. 치료에 대한 반응의 정도는 병합치료군에서 MTX 단독치료군에 비해 VAPS와 MHAQ가 유의하게 향상되었으나 조조강직, PGA, 압통관절 및 종창관절의 수는 유의한 차이가 없었다.

3. 치료약제와 관련된 부작용의 빈도는 양 군에서 각각 16예로 큰 차이가 없었다.

4. SGOT와 SGPT는 MTX 단독치료군에서만 유의하게 증가하였으나 증가정도는 양 군간에 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 MTX/HCQ의 병합요법과 MTX 단독요법은 모두 류마티스 관절염의 치료에 효과적이며, 양 군간의 뚜렷한 효능의 차이가 없음을 알 수 있었다.

=Abstract=

Open Clinical Trial of Methotrexate Alone and Combination of Methotrexate and Hydroxychloroquine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Chang-Ho Song, M.D.*, Yong-Beom Park, M.D.
Bong-Ki Lee, M.D*., Won-Ki Lee, M.D.
Choong-Won Lee, M.D., Chang-Hee Suh, M.D.
Chan-Hee Lee, M.D., Jisoo Lee, M.D.
Soo-Kon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonju Medical college, Yonsei University, Wonju, Korea*
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : To assess the relative efficacy of combination therapy of methotrexate(MTX) and hydroxychloroquine(HCQ) in rheumatoid arthritis, we performed an open clinical trial for 6 months.

Methods : We compared the efficacy of combination therapy of MTX(7.5-15mg/week) and HCQ(300-400mg/day) with that of MTX(7.5-15mg/week) alone. Twenty six and thirty two patients were allocated in each treatment arm. Disease activity was assessed by visual analogue pain scale(VAPS), duration of morning stiffness(MS), modified health assessment questionnaire (MHAQ), physician's global assessment(PGA), tender joint count(TJC), swollen joint count(SJC), ESR and CRP at 0, 3, 6 months. Adverse effects were monitored monthly.

Results : At the end of trial, all parameters were significantly decreased in both group except CRP in combination therapy group. But the extent of response was not significantly different between two groups except VAPS and MHAQ. Mean values of liver enzymes were significantly increased in MTX alone group, but incidence of hepatotoxicity and extent of elevated enzyme were not significantly different between two groups.

Conclusion : Both regimens were effective in the treatment of RA patients, but the efficacy of combination therapy was not superior to MTX alone.

Key Words : Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Hydroxychloroquine

Marginal note : Combination therapy of methotrexate and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis

REFERENCES

1) Kremer JM: *Methotrexate update. Scand J Rheumatol 25:341-344, 1996*
2) Ferraz MB, Pinheiro GRC, Helfenstein M, Albuquerque E, Rezende C, Roimicher L, Brandao L, Silva SC, Pinheiro GC, Atra E: *Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 23:231-236, 1994*
3) Furst DE, Koehnke R, Burnmeister LF, Kohler J, Cargill I: *Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. J Rheumatol 16:313-320, 1989*
4) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: *The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthritis Rheum 33:1449-1461, 1990*
5) Kremer JM: *The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: The search continues. J Rheumatol 21:1-5, 1994*
6) Firestein GS, Paine MM, Boyle DL: *Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis: Selective decrease in synovial collagenase gene expression. Arthritis Rheum 37:193-200, 1994*
7) Fries JF, Williams CA, Block DA: *The relative toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDS). Arthritis Rheum 34:S54, 1991*
8) Easterbrook M: *The ocular safety of hydroxychloroquine. Semin Arthritis Rheumatism 23(S):62-67, 1993*
9) Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE: *Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 33:1611-1619, 1990*
10) Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, Trentham DE: *Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 312:818-822, 1985*
11) Kremer JM, Lee JK: *The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 29:822-831, 1986*
12) Kremer JM, Lee JK: *A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Update after a mean of fifty-three months. Arthritis Rheum 31:577-584, 1988*
13) Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME: *Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. Arthritis*

Rheum 37:316-328, 1994

14) Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD: *Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: An analysis of 3 prospective cohorts on methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 23:459-461, 1996*