

강직성 척추염에서 methotrexate의 임상적 유용성

고신대학교 의과대학 정형외과학교실

손정환, 정구희

The Efficacy of Methotrexate on Ankylosing Spondylitis

Jung Hwan Son, M.D., Jung Gu Hee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Methotrexate is used frequently as high-dose anticancer therapy and a disease modifying antirheumatic drug for rheumatoid arthritis. This study was designed to evaluate the efficacy of methotrexate treatment in patients with ankylosing spondylitis(AS) who were not improved for NSAIDs and physical therapy.

Materials and Methods: Fifty-six patients with AS who were follow-up more 12 months from 1998 to 2004 year were distributed into 2 groups. In group I(n=30), treated with methotrexate and in group II(n=26), not methotrexate, patients were evaluated and analysed using independent samples t-test for the changes of visual analogue scale(VAS), erythrocyte sedimentation rate(ESR) and c-reactive protein(CRP).

Results: The changes of VAS, ERS & CRP in groups were significantly($p<0.05$). The side effects were transiently observed in 27 cases and included elevation of liver enzymes(13 cases), dyspeptic syndrome(12 cases), increased vascular marking on CPA(1 cases), and dizziness(1 cases).

Conclusion: The our results suggest that the use of methotrexate is efficient for early treatment in ankylosing spondylitis.

Key words : Ankylosing spondylitis, Methotrexate

서론

염증성 척추병증(spondyloarthritides)이라 함은 축성관절 및 천장관절이 주로 침범되면서 하부 요통을 야기하는 만성 염증성질환으로 강직성 척추염(ankylosing spondylitis, AS), 반응성관절염(reactive arthritis, ReA), 건성관절염(Psoriatic arthritis, PsA), 장병성 관절염(enteropathic arthritis, EnA), 미분류성(undifferentiated spondyloarthritides, sSpA) 관절염으로 분류할 수가 있다.

염증성 척추병증의 전형적인 형태를 취하면서 가장 심각한 척추침범을 동반하는 강직성 척추염은 염증성 배부동통과 함께 20-35%에서 말초 관절염이 동반되며 이외에 포도막염, 대동맥관 폐쇄부전증 및 심전도 장애, 폐상엽의 섬유화, 만성 전립성염, 유전분증 및 Ig A 신증등의 관절외 증상이 잘 동반되는 질환으로 정확한 병인에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 강직성 척추염의 유병율은 지역과 인종, HLA-B27 양성율에 따라 다양하게 보고되고 있으며 일반적으로 1%로 비교적 낮은 편이다. 이 질환은 인식 부족으로 인하여 기계적인 요통이나 다른 질환으로 오인하고 쉽고, 특징적인 증상이 있어도 천장골염에 의한 방사선 변화가 경미한 경우에는 진단이 쉽지 않다^{1,2)}.

교신저자 : 손 정 환

주소: 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 정형외과학교실
TEL. 051-990-6467 FAX. 051-243-0181
E-mail: jhson@ns.kosinmed.or.kr

지난 수십 년 동안 강직성 척추염의 치료 방법은 매우 제한적이었고 항류마티스 약제(Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)를 주치료로 하는 류마티스 관절염과는 달리 비스테로이드성 소염제(Non-steroidal antiinflammatory drugs)에 의한 증상조절과 운동 요법이 주된 치료였다. 최근 몇 년 동안 sulfasalazine, methotrexate와 같은 항류마티스 약제의 효과에 대한 보고 및 중양괴사인자 길항제인 inflixmab, etanercept의 효과에 대한 대규모 무작위 대조연구의 결과가 발표되면서 강직성 척추염 치료는 놀랄만한 발전을 이루었다^{3,12}.

Dihydrofolate reductase 효소를 억제하여 DNA 합성을 억제하는 엽산(folate) 동종물질인 methotrexate는 항암요법에서 고용량 용법으로 오랫동안 사용된 약제로 염증성 다발성 관절염인 류마티스 관절염에서 저용량 용법으로 사용되어 왔지만 기전은 정확히 밝혀지지 않았다.^{13,14} 최근에 알려진 바로는 관절염 환자에서 중성구 중화성(neutrophil chemotaxis)을 억제하며 급성 염증반응시 내측벽세포와 백혈구사이의 친화력을 약하게 하는 효과 및 관절염환자에서 말초단핵구 세포의 lectin 유도성 증식을 억제하여 염증을 억제한다고 가능성을 설명하고 있다⁷.

건선 관절염, 반응성 관절염, 전신성 경화증, 류마티스 관절염과 같은 질환에서는 methotrexate의 유용성이 확립되어 널리 사용되고 있는 것에 반해 강직성 척추염에서는 아직 임상적 유용성이 확립되지 않았다. 본 연구에서는 강직성 척추염으로 진단된 환자에서 초기부터 methotrexate를 투여하여 임상적, 혈액학적 변화 및 methotrexate 부작용을 평가하여 강직성 척추염에서 methotrexate의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년 1월부터 2004년 1월까지 본원 정형외과에 강직성 척추염으로 진단된 환자들 중 16세 이상, 12개월 이상 추시관찰이 가능하였던 56례의 환자를 대상으로 하였고, 진단기준은 Modified New York Criteria(Table 1)을 사용하였다. methotrexate를 추가로 사용하여 치료한 군은 30례이며, methotrexate를 투여하지 않은 군은 26례로 내원 전 장기간 항류마티스 약제를 복용하였던 환자와 저용량 항

암제 요법에 대한 거부반응을 보인 환자들로 구성되었다.

Table 1. Criteria for Ankylosing Spondylitis (Modified New York, 1984)

Domain	Instrument
1. Lower back pain at least 3 months duration improved by exercise and not relieved by rest	
2. Limitation of lumbar spine in sagittal and frontal planes	
3. Chest expansion decreased relative to normal values for age and sex	
4. Bilateral sacroilitis grade 2-4	
5. Unilateral sacroilitis grade 3-4	
Define ankylosing spondylitis if unilateral grade 3 or 4, or bilateral grade 2-4	
sacroilitis and any clinical criterion	
sacroilitis grade 0 Normal I Suspicious II Minimal sacroilitis	
III Moderate sacroilitis IV Ankylosis	

2. 연구 방법

Methotrexate(엠텍세이트 정®, Pharmachemie, Holland) 복용시작시 치료 호응도를 위하여 치료약제의 종류, 성상 및 복용방법에 대해 설명을 하였으며 methotrexate 투여용법은 매주 1회, 7.5mg에서 15mg을 경구 복용하였다. 본 연구에서는 강직성 척추염의 임상적 개선과 질병의 진행여부를 평가하기 위해 Visual Analogue Scale(VAS)(Table 2), 적혈구 침강속도(ESR), C-반응 단백(CRP)의 변화를 이용하여 methotrexate 사용군과 비사용군을 비교 평가하였으며 methotrexate 복용에 의한 부작용도 같이 평가하였다.

Table 2. Assessment for methotrexate therapy of Ankylosing Spondylitis

Domain	Instrument
1. Pain	VAS* - global evaluation by patients (daily activity pain, night pain, resting pain)
2. Stiffness	VAS - global evaluation by patients (duration of morning stiffness)
3. Spinal mobility	VAS - global evaluation by patients (chest expansion and modified schober test distance)
4. Involved peripheral joints	Arthralgia & stiffness

*VAS: Visual Analogue Scale

3. 통계적 분석

검사결과에 대한 자료 분석은 윈도우용 SPSS(Statistical Package for the Social Science) 통계 프로그램(version 11.0 2002 USA)을 이용하였다. 연구 시작 전과 후에 측정된 VAS, ESR, CRP값 사이에 변화 정도가 methotrexate 사용군과 비사용군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 알기 위하여 독립 표본 t-검정을 시행하였고, 자료 분석시 유의 수준은 0.05로 하였다.

Table 3. Distributions of patient age

group age	MTX group*	Non-MTX group
10 - 20yrs	2	0
21 - 30yrs	5	6
31 - 40yrs	9	8
41 - 50yrs	8	6
51 - 60yrs	5	5
61 - 70yrs	1	2

MTX group is treated with methotrexate weekly

결 과

대상 환자의 염증성 배부동통, 관절통 및 건부착통이 나타난 연령별 분포는 16세에서 68세이며 30세에서 50세 사이에 가장 많았으며(Table 3), 남자 45례, 여자 11례를 차지하였고 평균 유병기간은 31개월(2개월-20년)이었다. 관절의 증상으로 전방 포도막염 4례, 골부착부염 16례가 있었으며(Table 4), 발병초기 염증성 배부동통을 제외한 동반증상으로는 관절부위별로 하지에서는 고관절동통(18례) 및 슬관절동통(8례), 족근부동통(6례)이 있었고, 상지에서는 견관절 동통이 2례 있었다(Table 5). 대상 환자에서 HLA-B27 검사시 47례(84%)가 양성이었다.

Table 4. Extra-articular manifestation of ankylosing spondylitis

Symptoms	No.(patients)
Uveitis	4
Inflammatory bowel disease	0
Heart disease	0
Cutaneous Symptoms	0
Enthesitis	16
Total	20(16)

Table 5. Peripheral arthritis of ankylosing spondylitis

Joints	No.(patients)
Shoulder	2
Hip	8
Knee	18
Ankle	7
Total	35(26)

1. Visual Analogue Scale의 변화(Fig. 1)

Methotrexate을 사용하여 치료한 그룹에서 최초 진단 시 및 추시관찰 12개월에서 VAS의 호전정도는 평균 8.1 ± 1.8 점에서 3.5 ± 1.7 점으로 감소하여 평균 4.6 ± 2.3 점의 감소치를 보였고, methotrexate를 사용하지 않고 치료한 그룹에서는 평균 6.9 ± 1.9 점에서 4.3 ± 2.3 점 감소하여 평균 2.6 ± 1.5 점의 감소치를 보였다. 이를 독립 표본 t-검증을 이용하여 분석한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다($p < 0.05$). 유병기간에 따른 VAS의 감소에 대한 통계적 유의성은 본 연구에서는 대상 환자수가 적어 관찰되지 않았다. 10년 이상의 유병기간을 가지고 내원한 환자(3례)들에서는 methotrexate 투여 후에 염증지수는 감소하는 경향이 관찰되었으나 VAS의 감소는 없었으며, 5년 이상의 유병기간을 가진 환자(5례)에서는 3례에서 VAS의 감소가 있었으나 2례에서는 감소되지 않았다. 또한 2년 미만의 유병기간을 가진 환자에서는 현저한 감소가 관찰되었다.

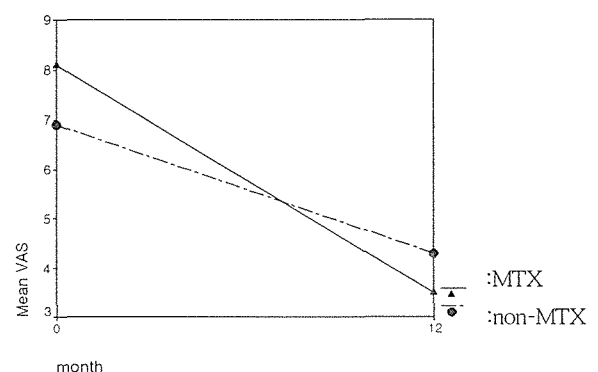


Fig.1. Changes of VAS in global evaluation by patients. The changes from initial VAS to last VAS at the 12th month are statistically significant between two groups($p < 0.05$).

2. 혈액학적 염증지수의 변화

(1) 적혈구 침강속도

Methotrexate를 사용하여 치료한 그룹에서 환자 각각 최초 진단 이후 3개월 간격으로 4차례 추시 관찰 결과, 평균 11.80 ± 5.4 , 19.1 ± 1.9 , 24.2 ± 2.8 , 28.8 ± 1.7 의 ESR 감소수치가 나왔으며 methotrexate를 사용하지 않고 치료한 그룹에서는 평균 5.80 ± 1.3 , 11.8 ± 2.7 , 16.5 ± 1.5 , 21.0 ± 2.1 의 ESR 감소수치가 나왔고, 이들 모두는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$, Fig. 2).

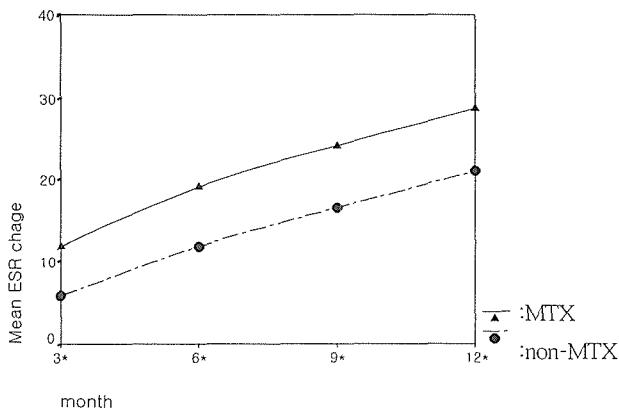


Fig.2. ESR changes in ankylosing spondylitis. The difference of ESR reduction is statistically significant between two groups(*: $p < 0.05$).

(2) C-반응 단백

Methotrexate를 사용하여 치료한 그룹에서 환자 각각 최초 진단 이후 3개월 간격으로 4차례 추시 관찰 결과, 평균 1.4 ± 0.2 , 1.8 ± 0.1 , 2.0 ± 0.03 , 2.3 ± 0.1 의 CRP 감소 수치가 나왔고 methotrexate를 사용하지 않고 치료한 그룹에서는 평균 0.46 ± 0.1 , 0.80 ± 0.05 , 1.15 ± 0.03 , 1.34 ± 0.02 의 CRP 감소수치가 나와, 통계적으로 의미 있음을 보여 주었다($p < 0.05$, Fig. 3).

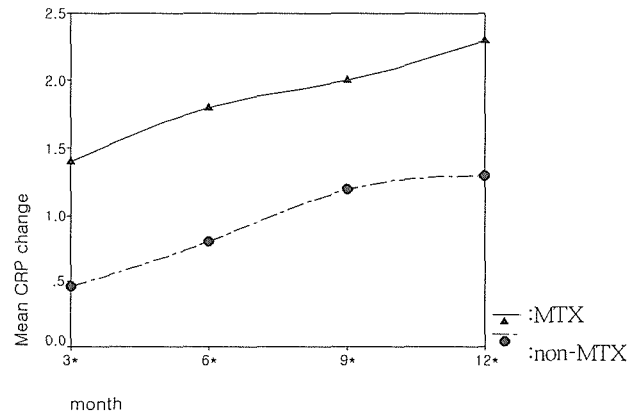


Fig.3. CRP changes in ankylosing spondylitis. The difference of CRP reduction is statistically significant between two groups(*: $p < 0.05$).

3. 약물 부작용 및 거부

Methotrexate를 복용한 환자들 중 27례에서 부작용이 발생하였으며, AST 및 ALT의 상승이 13례, 오심, 구토, 설사, 복통등의 소화기 증상이 12례에서 관찰되었고 그 외 흉부단순방사선 촬영상 혈관음영 증가와 어지럼증이 각각 1례씩 관찰되었다. 발생한 약물 부작용은 모두 가역적인 반응이었고 부작용으로 인한 약물 중단은 발생하지 않았다(Table 6).

Table 6. Side effects of methotrexate

Symptoms & signs	No.(patients)
Elevation of AST & ALT	13
Dyspeptic syndrome	12
Vascular marking on CPA*	1
Dizziness	1
total	27(19)

*CPA is the chest PA view of plain x-ray

고 찰

염증성 장병증(Inflammatory bowel disease, IBD)과 강직성 척추염의 관련성은 이미 잘 알려져 있는 부분으로 sulfasalazine을 이용한 성공적인 치료로 인하여 장내세균이 강직성 척추염의 발생에 중요한 역할을 할 것이라는

전해도 있으나 HLA-B27 양성유무, 종족에 따른 유병율의 차이 외에는 강직성 척추염의 원인이 잘 알려져 있지 않은 상태이다¹⁵⁾.

염증성배부 동통이라 함은 천장골염에 의해 나타나는 증상으로서 서서히 진행되며 휴식에 의해 악화되고 운동에 의해 호전되는 3개월 이상 지속된 요통으로 정의되며, 염증성 척추 병증의 가장 큰 특징이면서 조기 진단에 중요한 역할을 하게 된다. 해부학적으로 정상 천장관절을 보면 상부의 인대성 관절은 연부 결체 조직, 지방 조직 및 골간 천장골 인대로 구성되어 있고, 전하부의 활막 관절은 위아래로 향하며, 천골측 관절연골은 4mm까지 되는 초차양 연골, 장골측 관절 연골은 2mm 이하로 보다 얇은 섬유성 연골로 되어 있으며, 후상부에서는 관절의 두께가 평균 3.1mm, 전하부에서는 평균 2.4mm이고, 이러한 해부학적인 관절의 특징으로 인하여 관절에 염증이 시작되는 경우 천골측보다는 장골측에, 후상부보다는 전하부의 활막 관절을 먼저 침범하는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾.

강직성 척추염으로 진단하기 위해서는 진단 기준표(Table 1)에 의하여 정확하게 진단이 되는 경우는 적으며 염증성 배부통증의 존재와 병력상 홍채염, 건선, 염증성 장병증, 염증성 척추병증의 가족력이 있는 경우에는 강직성 척추염 의진 하에 골반부위 단순 방사선 촬영을 시행하게 되나 초기에는 단순 방사선상 변화가 관찰되지 않아 진단이 어려우므로 추가적인 검사가 필요한 경우가 대부분이다.

천장골염의 유무는 진단 및 치료에 중요한 요소이므로 조기 발견이 중요한 데, 임상증상, 이학적 소견으로 천장골염이 의심되는 경우 생화학적 검사, 방사선검사 및 동위원소 검사가 이용되고 있으나 특이도와 방사선 노출 등의 문제가 있다. 단층 컴퓨터 촬영은 방사선 노출이 많아(검사당 약 15-20mGy) 특히 가임 여성에서 추천이 곤란할 뿐 아니라 많이 진행된 후 만성시기에 골 미란이나 연골하 경화 소견이 있어야 진단할 수가 있는 반면 자기공명영상은 지원희등의 2004년 보고에 의하면 단순 방사선상 정상인 환자에서도 천장관절염을 진단할 수 있을 뿐만 아니라 활액막 조영증강 신호는 ESR 수치 및 CRP 수치의 합이 30보다 큰 경우에는 보다 흔하게 관찰되어 질병의 활동성과 밀접한 관련이 있다고 보고하였다¹⁷⁾.

염증성 관절염에서 관절염의 조기소견으로 연골하 골

수 부종이 알려져 있고 부종이 계속되면 골미란, 지방침착, 연골하 경화가 나타나고 질환이 더욱 진행된 후기에 관절간격이 좁아지고 강직이 되는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Johanna등¹⁹⁾에 의한 천장골염의 자기공명영상소견에 대한 연구에서 연골하 골수부종은 염증의 초기에 나타나는 반응이므로 연골하 골수 부종이 없는 천장골염에 비해 골수 부종이 동반된 천장골염은 초기반응이므로 강직성 척추염 환자의 조기진단에 이용할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 모든 환자에서 자기 공명영상을 시행하지는 않았으며 천장골염이 강력히 의심이 되나 단순 방사선상 이상 소견이 없는 경우에 한하여 시행하여 조기진단에 이용할 수 있음을 확인하였으나 시행한 자기공명영상이 많지 않아 ESR과 CRP 수치에 따른 질병활동도의 측정에는 연관성을 관찰할 수가 없었다.

연소형 강직성 척추염은 16세 이전에 발병하여 진행하면서 천장골염이 발생하며 대개 전체 강직성 척추염 환자중 9-21%를 차지하나 한국에서는 40% 이상을 차지한다는 보고²⁰⁾가 있을 정도로 흔하며 성인과 동일하게 천장관절염 소견을 동반하나 말초관절 증상이 자주 동반되어 연소형 류마티스 관절염으로 오진하여 늦게 진단되는 경우가 흔하다고 알려져 있다. 하지만 본 연구에서는 환자의 기억에 의해 증상발현 시기를 기록하여 회상 편향(recall bias)의 가능성을 내포하지만 내원전 연소형 류마티스 관절염으로 치료 받은 환자는 없었으며 또한 16세 이전에 발병한 연소형 강직성 척추염 환자를 제외하여 시행하였다.

수십 년간 고식적인 치료인 운동치료와 소염제에 고착되어 있는 염증성 척추병증, 특히 강직성척추염의 치료적 선택이 항류마티스 약제와 생물학적 약제의 도입으로 인해 많은 발전이 이루어지면서 운동요법 및 비스테로이드성 소염제의 임상적 유용성이 많이 감소되었으나 2002년 Tebergen등²¹⁾에 의한 연구에서 스파와 운동요법을 소염제와 병행한 치료에서 소염제 단독치료보다 비용효과적이라는 보고와 Wanders등²²⁾에 의한 1년간의 장기적인 복용후 시행한 무작위 대조연구에서 비스테로이드성 소염제를 일정량 꾸준히 복용할 경우 흉곽확장 및 CRP의 유의한 호전이 관찰된다고 보고하여 위장장애등과 같은 합병증으로 인해 줄이려고 하는 치료적 경향에 대해 재평가가 필요할 뿐만 아니라 고식적인 운동 치료

또한 추가적인 타연구의 증명이 있어야 할 것으로 생각되나 스파를 좋아하는 정서상 치료에 도움이 적지 않을 것으로 사료된다.

현재 사용되고 있는 항류마티스 약제는 sulfasalazine, 스테로이드와 methotrexate가 있으며 sulfasalazine은 류마티드 관절염에서 주로 사용되어 왔던 약제로 Amor등은 말초관절염을 동반한 강직성 척추염의 치료에 효과적이라고 하였으며 Ferraz등은 임상적 증상 및 혈액학적 검사에서 질병 경과를 호전시키는 유의한 반응을 보인다고 하였지만 척추관절염에 대한 효과는 아직도 논란이 있는 실정이다^{2,4,10,11)}. 그러나 말초관절염이 동반된 강직성 척추염에서는 유의한 효과를 나타내는 것에는 틀림이 없으나 장기간 복용에 따른 잠재성은 평가되지 않아 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

스테로이드 경구복용은 많은 다발성 관절염에 흔히 사용되고 있으나 염증성 척추병증에는 사용하지 않으며 강직성 척추염에 일시적인 증상의 호전을 위해 메칠프레드니솔론 1000mg을 정맥 주사할 수도 있다⁴⁾.

다른 항류마티스 약제에 비해 단지 몇몇 연구들에서 강직성 척추염 환자에 대한 methotrexate의 유용성에 대해 보고를 하고 있다. Altan등⁷⁾은 강직성 척추염 환자에서 methotrexate와 naproxen을 같이 투여한 그룹이 naproxen만 투여한 그룹에 비해 증상호전정도는 통계학적인 유의성이 없으나 Global evaluation of disease activity by physician의 항목은 유의성이 있다고 하였으며, Creemers등⁵⁾이 시행한 연구에서는 methotrexate를 복용한 환자의 대부분이 증상의 호전 및 질병의 경과도 호전되었다고 보고하였으나 대조군의 부재, 균일하지 않은 환자그룹 형성에 대한 단점이 제기되었다. Gonzalez등⁸⁾은 Creemer등에 의한 연구와 달리 이중맹성 위약조절 연구(double-blind, placebo-controlled trial)을 시행하여 강직성 척추염 환자에서 methotrexate를 투여받은 후 53%에서 유의한 효과를 24주경에 보였다고 보고하여 유용성이 있음을 발표하였다.

Methotrexate와 관련된 합병증은 간독성, 폐독성, 소화기 이상 및 골수기능이상이 알려져 있으며, 이중 폐독성은 일주일에 20mg이상 투여하는 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 최근 저용량의 methotrexate 사용후에도 발생할 수 있는 것으로 보고 되었다²³⁾. 본 연구에

사용되어진 methotrexate는 7.5mg-15mg을 일주일에 한번씩 복용하였으며 복용으로 인하여 발생한 부작용은 부작용은 모두 일시적이며 가역적이었다. 투여후 질병의 경과상 악화된 환자는 없었으며 증상의 호전을 나타낸 환자는 대부분 4-12주경에 표현되었다.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상자에게 투여될 약물의 종류를 담당의가 설명함으로써 연구 대상자와 연구자에 의한 혼란 변수의 영향이 통제 되지 못한 것이 있고 내원 전 환자의 증상, 병력 및 가족력등에 대한 정보를 후향적으로 환자와 면담을 통하여 수집함으로써 연구자 편견이나 유도 질문 혹은 환자의 기억력에 의해 다르게 기술되는 '회상 편향(recall bias)' 이 있을 가능성을 배제할 수는 없는 점이다. 하지만 본 연구를 통해 강직성 척추염에서 methotrexate을 이용한 치료는 심각한 부작용의 발생 없이 증상 및 질병 경과를 호전시킬 수 있으므로 강직성 척추염 진단시 조기에 methotrexate을 복용하는 것이 유용할 것으로 생각된다.

결론

Methotrexate는 강직성 척추염으로 진단된 환자에서 초기부터 저용량 용법으로 복용함으로써 임상증상 및 질병경과를 호전시킬 수 있는 안정적이며 유용한 약물인 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 배상철 : 강직성 척추염의 임상적 분석. 대한 류마티스학회지 1:13-18, 1994
2. Barun J, Baraliakos X, Godolias G, Bohm H : Therapy of ankylosing spondylitis - a review. Part I :Conventional medical treatment and surgical therapy. Scand J Rheumatol 34:97-108, 2005
3. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P., Pacor ML., Maleknia T. and Bambara LM : Efficacy of Methotrexate in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Three-Year Open Study. Clin Rheumatol 19:114-117, 2000
4. Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BAC : Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol 20:S67-S70, 2002
5. Marjonne CW, Creemers, Marcel JAM Franssen, Levinus BA van de PUTTE, Frank WJ, GRIENAU, and PUTTE LCM. van RIEL : Methotrexate in Severe Ankylosing spondylitis: An Open

- Study. *J Rheumatol* 22(6):1104-1107, 1995
6. Sampo-Barros PD, Cosrallet LTL, Barros M, Neto JFM, and Samara AM : methotrexate in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 29:160-162, 2000
7. tlan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, and Yurtkuran M : Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 30:255-9, 2001
8. Gonzales-Lopez L, Gonzalez AG, Mercado MVD, Valle JFM, and Gamez- NAVA JI: Efficacy of Methotrexate in Ankylosing Spondylitis : A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *J Rheumatol* 31(8):1568-1574, 2004
9. Barun J, Baraliakos X, Brandt J, Sieper J : Therapy of ankylosing spondylitis. Part II: Biological therapies in the spondyloarthritides. *Scand J Rheumatol* 34: 178-190, 2005
10. Liu Y, Cortinavis D and Stone MA : Recent advances in the treatment of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 16:357-365 2004
11. Anandarajah A and Ritchlin CT : Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 17:247-256, 2005
12. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, Russel AS : Canadian Rheumatology Association Consensus on the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Directed Therapies in the Treatment of Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 30(6):1356-1363, 2003
13. Borchers AT, Keen CL, Cheema G, and Gershwin ME : The Use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis Rheum* 34(1):465-483, 2004
14. Ortendahl M, Holmes T, Schettler JD, and Friers JF : The Methotrexate Therapeutic Response in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 29(10):2084-2091, 2002
15. 이영호, 박진호, 김재선, 박영태, 이창홍, 김철환, 채양석, 송관규 : 강직성 척추염의 대장 병변에 대한 연구. 대한 류마티스학회지 3:57-63, 1996
16. 김태환, 전재범, 심승철, 장대국, 고희관, 정성수, 이인홍, 배상철, 유대현, 전의용, 주경빈, 김성운 : 조기 천장골염의 자기공명영상 소견. 대한 류마티스학회지 5:221-228, 1998
17. Jee WH, McCauley TR, Lee SH, Kim SH, Im SA, Ha KY : Sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis: association of MR finding with disease activity. *Magnetic Resonance Imaging* 22:245-250, 2004
18. Maksymowych WP : Update In Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 51(1):143-146 2003
19. Johanna C.M.Oostveen, Martin A.F.J. van de Laar : Magnetic resonance imaging in rheumatic disorders of the spine and sacroiliac joints. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 30:52-69, 2000
20. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinavis D, and Inman RD : Juvenile-Onset Ankylosing Spondylitis Is Associated With Worse Functional Outcomes Than Adult-Onset Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 53(3):445-451, 2005
21. Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, Rutten-Van Molken M, Van Der Heijde D, Hidding A : Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 47:459-467, 2002
22. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M : Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 52:1756-1765, 2005
23. 김지연, 김완옥, 김성일, 류완희, 박성환, 홍연식, 김석찬, 조철수, 김호연, 이연수 : 류마티스 관절염 환자에서 methotrexate와 관련된 간질성 폐렴 1예. 대한 류마티스학회지 5: 126-132, 1998