

백서에서 Methotrexate에 의하여 유발된 장관장벽손상 및 장내세균전위와 중량 변화에 대한 글루타민의 효과

김은정 · 김정욱*[#]

한국보건산업진흥원 연구사업지원본부, *중앙대학교 의과대학 내과학교실
(Received September 29, 2006; Revised December 20, 2006)

Effect of Glutamine on the Methotrexate Induced Gut Barrier Damage, Bacterial Translocation and Weight Changes in a Rat Model

Eun Jeong Kim and Jeong Wook Kim*[#]

Department of Health Technology Planning and Evaluation Board, Korea Health Industry Development Institute, Seoul 156-800, Korea
*Department of Internal Medicine, Chungang University College of Medicine, Seoul 140-757, Korea

Abstract — The aim of this study was to examine whether administration of glutamine are able to prevent the methotrexate induced gut barrier damage, bacterial translocation, and weight changes. The animals with glutamine were fed with L-glutamine (1.2 and 2.4 mg/kg/day) for 7 days before methotrexate administration (20 mg/kg orally). 48 hour after methotrexate administration, intestinal permeability were measured for an assessment of the gut barrier dysfunction. Also, enteric aerobic bacterial counts, number of gram-negatives in mesenteric lymph node (MLN), liver, spleen, kidney and heart were measured for an assessment of the enteric bacterial number and bacterial translocation. Amounts of food intake, body weight changes and organ weight changes of liver, spleen, kidney and heart were measured. Methotrexate administration caused body and liver weight loss regardless amounts of food intakes. Methotrexate induced increasing intestinal permeability, enteric bacterial undergrowth and bacterial translocation to MLN, liver and spleen, but not kidney and heart. The supplements with glutamine reduced the intestinal permeability, bacterial translocation, and not influences enteric bacterial number, and body and liver weight changes. This study suggested that glutamine might effectively reduce methotrexate induced intestinal damage and bacterial translocation, but not influence body and organ weight loss.

Keywords □ methotrexate, intestinal damage, bacterial translocation, weight loss, glutamine

Methotrexate(N-10-methylaminopterin)은 혈액종양질환의 치료제이며 가장 중요한 항류마티즘 약제이기도 하다. 특히 류마티스 관절염에서 가장 선호되고 있으며 항종양과사인자차단 생물학제제의 병용요법으로 사용되고 있다. 또한 최근에는 질병의 초기단계에서 많은 용량의 methotrexate를 경구 및 주사로 투여하는 경향을 보이고 있다.¹⁾ 그러나 methotrexate는 투여받은 총 환자의 33%에서 부작용이 발생한다. 위장장애와 구내염과 같은 소화기관의 합병증이 가장 많이 발생하고,²⁾ 장관손상과 장내세균의 과증식에 의한 감염성 합병증인 장내세균전위를 유발된다.³⁾ 또한 methotrexate는 실험동물에서 투여용량에 비례하

여 체중이 감소하며,⁴⁾ 0.2 mg/kg의 저용량으로 methotrexate를 10주간 지속적으로 투여하였을 때 간의 무게가 감소한다.⁵⁾

Methotrexate와 같은 화학요법에 의한 장관손상 및 장내세균전위를 억제하기 위한 여러 가지 방법들이 시도되고 있는데 프로바이오틱스, 선택적 장오염제거를 위한 항생제의 사용, 각종성장인자들, 세포집락자극인자(colony-stimulating factor, CSF) 등이 제시되고 있으나 임상적으로 그 효과가 입증되지 않거나 내성균주의 발현이나 고비용 등의 제한점이 있다.⁶⁾

글루타민(glutamine)은 면역영양(immunonutrition)에 사용되는 물질 중에 하나로 인체 전체에 걸쳐 분포하고 있는 비필수 아미노산이다. 글루타민은 소장 및 대장 장관세포의 영양상태를 개선하고, 면역계의 상태를 개선하여 면역장벽을 강화시키고 산염기 대사에 관여하는 작용이외에 각종 산화적 스트레스에 대한 항산화작용과 장내세균전위를 억제한다.⁷⁾ 특히 장내세균전위에 대

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-748-9941 (팩스) 02-3785-0160
(E-mail) ekg001@chol.com

한 글루타민의 효과에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔는데, 이는 글루타민이 장관세포의 영양 개선에 의한 손상된 장관 장벽의 회복을 기대 할 수 있으며 면역장벽의 강화기능으로 인하여 숙주의 면역력을 높일 수 있기 때문이다. 하지만 methotrexate에 의한 장관손상이나 장내세균전위에 대한 글루타민의 효과에 대해서는 다양한 보고가 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 글루타민은 간을 절제한 실험동물에서 잔여 간을 증식시키고,¹¹⁾ 정맥으로 지속 투여하였을 때 체중이 증가한다.¹²⁾

이에 본 연구에서는 백서에서 methotrexate에 의한 장관손상, 장내세균전위, 체중과 장기무게 변화에 대한 글루타민의 효과를 알아보았다.

실험재료 및 방법

대상

7주령의 체중 180~200 g 정도의 수컷 Sprague-Dawley 백서 24마리를 오리엔트 바이오사(Orient Bio Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 공급받아 실험 전 7일간 적응시켰다. 백서의 사육 시 12시간 간격으로 낮과 밤을 구별하고 사육 온도는 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하였으며 고형사료인 Basal diet 5053(PMI Nutrition International, Inc., Richmond, CA, USA)와 물을 자유롭게 섭취하게 하였다. 백서들은 실험 시작 전 감염이나 기타 이상소견이 관찰되지 않았다. 백서들은 모두 4군으로 나누었으며 대조군, methotrexate 투여군, methotrexate 및 글루타민(glutamine) 1.2 g/kg/day 투여군, methotrexate 및 글루타민 2.4 g/kg/day 투여군으로 하였으며 각 군 당 백서 6마리를 배정하였다. 실험기간 동안 백서의 몸무게와 식이와 음용수의 섭취량을 측정하였다.

Methotrexate에 의한 장관손상 유발과 글루타민의 투여

백서들은 실험기간 동안 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하게 하였으며 매일 물과 사료의 섭취량과 몸무게의 변화를 측정하였다. 밀망을 설치하여 배설물이나 깔짚 등 음식물이 아닌 것을 섭취하는 것을 방지하였다. 글루타민 투여군은 methotrexate 투여 시작 7일 전부터 L-glutamine(Daesang, Co., Ltd., Seoul, Korea)을 각각 1.2 g/kg/day와 2.4 g/kg/day의 용량으로 일일 한 차례 금속 경구 투여관을 이용하여 강제로 경구투여 하였으며 대조군과 methotrexate 투여군은 대조약물로 생리식염수를 같은 방법으로 경구투여 하였다. Methotrexate에 의한 장관손상은 methotrexate(Choongwae Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea)을 20 mg/kg 용량으로 일회 강제 경구투여 하여 유발하였다.

장투과성의 측정

Methotrexate 투여 48시간 후에 5 mg의 phenolsulfonphthalein

(PSP, Sigma Chemical Co.)을 금속 경구 투여관을 이용하여 백서에 경구 투여 후 대소변을 분리하여 채취할 수 있는 대사케이지(metabolic cage)에서 PSP 투여 1시간 후부터 20시간 동안 소변을 수집하였다. 채집된 소변에서의 PSP 농도를 구하기 위하여 10 ml의 10% NaOH로 알칼리화 시킨 후 100 ml의 증류수를 이용하여 부피를 보정한 후에 559 nm의 파장에서 분광광도계(Smartspect 300, Biorad, Hercules, CA, USA)로 측정하였다.¹³⁾ 측정치를 계산하여 복용한 PSP 중 회수된 양을 백분율로 표시하였다.

수술

장투과성 검사를 위한 24시간 소변 채취 후 백서는 ketamine hydrochloride 100 mg/kg 및 xylazine hydrochloride 60 mg/kg를 근주하여 마취한 후에 무균조작으로 복부를 정중양에서 절개하였다. 절개 직후 소장의 대장의 발적이나 부종과 같은 육안적인 손상을 관찰하였고 맹장으로부터 상방 20 cm의 회장에서 장 내용물을 100 mg을 채취하였다. 이후 횡경막을 절개하고 심장에서 혈액을 채취하여 백서를 사망시켰다. 채취한 혈액에서 혈액검사와 지질과산화 측정을 위하여 혈청과 혈장을 분리하였다. 무균조작으로 장간막 림프절, 간, 비장, 신장 및 심장을 채취하여 무게를 측정한 후 이중 100 mg을 장내세균전위를 측정하기 위하여 채취하였다. 맹장의 장내세균수를 측정하기 위하여 맹장을 1 cm 정도 절개한 후 대변 100 mg을 채취하였다.

장내 호기성 세균수 및 장내세균전위에 대한 검사

회장 및 맹장에서 획득한 장내용물 중 100 mg을 취하여 연속적으로 희석한 후 장내 호기성균수를 측정하기 위하여 혈액한천배지와 장내 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C 로 48시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 집락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g으로 표시하였다. 장내세균전위를 알아보기 위하여 장간막 림프절 및 간, 비장, 신장 및 심장 100 mg을 소독된 Ten Broeck 조직파쇄기를 이용하여 균질화한 후 연속적으로 희석하고 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C 로 48시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 집락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g로 표시하였다.

통계 처리

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하고 각 군 간의 차이는 SPSS 11.5 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 Mann-Whitney 검정법으로 p값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Table I – Body weight changes and amounts of food Intakes in the animals during experimental period (10 days)

Trial population	IBW (g)	Body weight change (g/100 g IBW)	Chow intakes (g/100 g IBW)	Calorie intakes (g/100 g IBW)	Water intakes (g/100 g IBW)
Control	263.7±3.7	216.51±65.75	118.51±15.12	365.00±46.57	194.84±34.72
MTX	263.5±4.4	150.68±24.76*	124.43±14.38	383.25±44.30	188.06±22.23
GLN 1.2	266.3±2.3	75.73±28.34*	111.82±14.66	356.41±45.17	181.89±18.21
GLN 2.4	264.2±7.4	104.18±46.96*	121.01±9.82	396.71±30.24	168.27±16.55

IBW, initial body weight; Control, control group; MTX, group with methotrexate 20 mg/kg; GLN 1.2, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 1.2 g/kg/day; GLN 2.4, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 2.4 g/kg/day.

*p<0.05 compared with control group.

Table II – Weight changes of liver, spleen, kidney and heart

Trial population	Liver (g/100 g BW/day)	Spleen (g/100 g BW/day)	Kidney (g/100 g BW/day)	Heart (g/100 g BW/day)
Control	4.124±0.354	0.245±0.042	0.486±0.031	0.367±0.049
MTX	3.515±0.099*	0.264±0.030	0.480±0.017	0.369±0.038
GLN 1.2	3.493±0.242*	0.237±0.032	0.464±0.041	0.440±0.031
GLN 2.4	3.414±0.185*	0.232±0.023	0.479±0.038	0.350±0.054

BW, body weight; Control, control group; MTX, group with methotrexate 20 mg/kg; GLN 1.2, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 1.2 g/kg/day; GLN 2.4, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 2.4 g/kg/day.

*p<0.01 compared with control group.

결 과

식이량, 체중과 장기무게의 변화

정상대조군과 methotrexate를 단독 투여한 군, 글루타민을 병합투여한 군에서 섭취한 식이량과 열량, 음용수의 양, 체중변화는 차이가 없었다. Methotrexate 단독투여군에서 대조군에 비해 체중이 감소하였고 장기의 무게는 간에서만 적었다. 글루타민의 병합투여는 이와 같은 체중감소와 간의 무게감소를 개선하지 않았다(Table I, II).

장투과성의 변화

장관장벽의 기능을 나타내는 장투과성은 대조군보다 methotrexate 단독 투여군에서 증가하였다. 글루타민 1.2 g/kg/day 투여군에서는 methotrexate 단독투여군과 장투과성의 차이가 없었으나 글루타민 2.4 g/kg/day 투여군에서는 장투과성이 감소하였다(Fig. 1).

장관 내 세균수와 장내세균전위

Methotrexate 단독 투여군에서 대조군보다 맹장의 그람음성균만 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 글루타민 투여군에서는 methotrexate 단독 투여군에 비해 원위부 회장 및 맹장의 장내세균수의 차이가 없었다(Table III). Methotrexate 단독 투여군에서 대조군보다 장관막 림프절, 간 및 비장에서 그람음성균의 장내세균전위가 증가하였다. 글루타민 1.2 g/kg/day 투여군에서는 methotrexate 단독투여군과 장관막 림프절, 간 및 비장에서의 그람음성균의 장내세균전위가 차이가 없었으나, 글루타민 2.4 g/kg/day 투여군에서는 장내세균전위가 감소하였다(Table IV).

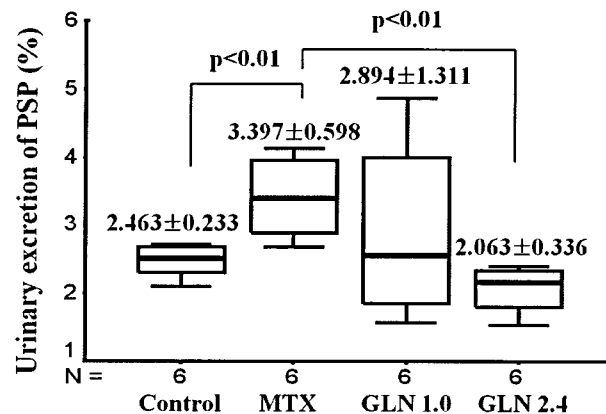


Fig. 1 – The Changes of intestinal permeability measured by 24 hour urinary excretion of PSP (phenolsulfonphthalein). Values are means±SD. Control, control group; MTX, group with methotrexate 20 mg/kg; GLN 1.2, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 1.2 g/kg/day; GLN 2.4, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 2.4 g/kg/day.

고 찰

Methotrexate와 같은 면역억제제는 세포의 성장을 억제하고 특히 디옥시리보핵산 합성경로를 방해하여 골격의 성장을 방해하여 체중을 감소시킨다. 이는 약물을 단기간에 고용량으로 투여하였을 때도 발생하지만 저용량으로 장기간 투여 시에도 관찰된다.^{5,14-16} Methotrexate에 의한 장기 성장의 억제는 저용량으로 장기 투여하였을 때 간과 비장에서 관찰되지만⁵ 이번 연구에서는 고용량으로 단기 투여한 결과 간에서만 장기의 무게가 적었다. 이와 같은 methotrexate에 의한 체중과 간의 무게 감소는 엽산(folic acid 또는 folinic acid)을 보충하면 개선되지만^{15,16} 엽

Table III – Changes of the number of enteric bacterial numbers in the small intestine and colon

Trial population	Small intestine		Cecum	
	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)
Control	7.823±0.573	6.220±0.451	8.443±0.336	7.719±0.335
MTX	6.596±1.853	5.659±2.028	8.070±0.682	7.253±0.261*
GLN 1.2	6.636±0.506	5.794±0.742	8.239±0.368	7.399±0.715
GLN 2.4	5.545±1.341	4.857±1.149	7.588±0.381	7.505±0.520

Control, control group; MTX, group with methotrexate 20 mg/kg; GLN 1.2, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 1.2 g/kg/day; GLN 2.4, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 2.4 g/kg/day.

*p<0.05 compared with control group.

Table IV – Gram negative bacterial colony counts obtained from culture of the mesenteric lymph node, liver, spleen, kidney and heart

Trial population	MLN (log CFU/g)	Liver (log CFU/g)	Spleen (log CFU/g)	Kidney (log CFU/g)	Heart (log CFU/g)
Control	2.141±1.092	1.271±1.031	1.627±0.868	1.917±0.964	0.646±1.012
MTX	4.672±0.717*	3.945±1.496*	2.978±0.702*	2.035±1.084	1.638±1.155
GLN 1.2	4.867±1.334	3.355±1.510	3.252±1.214	3.025±0.700	0.333±0.816
GLN 2.4	3.525±0.769 [†]	1.228±0.981 [‡]	1.000±1.112 [‡]	0.976±1.230	0.849±2.081

MLN, mesenteric lymph node; Control, control group; MTX, group with methotrexate 20 mg/kg; GLN 1.2, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 1.2 g/kg/day; GLN 2.4, group with methotrexate 20 mg/kg and glutamine 2.4 g/kg/day.

*p<0.05 compared with control group.

[†]p<0.05 and [‡]p<0.01 compared with MTX group.

산의 투여는 다른 면역억제제에 의한 체중과 간의 무게 감소에는 효과가 없다. 또한 엽산은 methotrexate의 효과를 감소시킬 가능성도 있다.¹⁾

글루타민은 스트레스 상황에서 필요한 아미노산으로 단백질의 분해를 억제하며 말초조직과 간으로의 질소의 운반에서 중요한 역할을 하므로, 이화작용의 증가에 의한 체중과 장기무게의 감소를 개선시킬 것으로 예상할 수 있으며 실험동물에서 간의 재생에 글루타민이 도움이 되었다.^{11,17)} 그러나 본 연구에서는 methotrexate에 의한 체중과 간의 무게 감소에 고용량의 글루타민의 단기투여는 개선효과가 없었으며, 저용량의 지속적인 methotrexate 투여에 대한 글루타민의 장기투여의 효과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

장관장벽의 기능을 나타내는 장투과성은 대조군보다 methotrexate 단독 투여군에서 증가하였다. 글루타민 1.2 g/kg/day 투여군에서는 methotrexate 단독투여군과 장투과성의 차이가 없었으나 글루타민 2.4 g/kg/day 투여군에서는 장투과성이 감소하였다(Fig. 1). 그러나 육안적으로는 백서의 소장과 대장에서 심한 장관의 염증에서 발견되는 부종이나 발적과 같은 현상이 관찰되지 않았다. Methotrexate와 같은 면역억제제는 장관세포의 재생을 억제하여 장관장벽 손상을 유발하여 장투과성을 증가시키고 이차적으로 장내세균전위를 증가시킨다.³⁾ 글루타민은 소장 과 대장의 유크세포의 증식을 증가시키는 효과가 있으며 여러 병태모델에서 장관손상을 방지하고 장내세균전위의 억제 및 예방 효과가 있다.^{18,19)}

글루타민은 methotrexate에 의한 장관염에서 소장에 위치한 급식관을 통하여 영양분을 투여하는 장관급식(enteral feeding)

등과 병합하여 사용하였을 때 장관 염증 발생의 예방효과가 입증되어 있지만,^{9,12)} 일반적인 식이와 더불어 글루타민을 투여하였을 때 장관손상을 억제하지 못한다는 연구결과가 있다.⁸⁾ 그러나 이 연구는 장관손상과 장내세균전위 실험동물 연구에 일반적으로 사용하지 않는 실험동물을 이용한 연구이며 고용량의 methotrexate를 사용하여 장관손상을 유발하였음에도 불구하고 투여된 글루타민의 양이 1.0 g/kg/day의 단일 용량이라는 제한점이 있다. 이번 연구에서는 글루타민을 1.2 g/kg/day과 2.4 g/kg/day의 용량으로 투여하였는데 2.4 g/kg/day의 용량의 투여에서 장투과성의 methotrexate 단독투여보다 감소하였다. 이번 연구의 결과로 글루타민은 경관급식과 같은 기존에 장관손상을 억제할 수 있다고 알려져 있는 물질과의 병합투여 없이 단독투여로 methotrexate에 의한 장관손상을 억제할 수 있음을 알 수 있다. 그러나 투여해야 하는 글루타민의 양이 많으므로 실제 임상적용에는 글루타민 투여양이 제한점으로 작용할 수 있으며 저용량의 지속적인 methotrexate 투여에 대한 글루타민의 장기투여의 효과에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

장관 내 세균수와 장내세균전위

Methotrexate 단독 투여군에서 대조군보다 맹장의 그람음성균만 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 글루타민 투여군에서는 methotrexate 단독 투여군에 비해 위위부 회장 및 맹장의 장내세균수의 차이가 없었다(Table III). Methotrexate 단독 투여군에서 대조군보다 장간막 림프절, 간 및 비장에서 그람음성균의 장내세균전위가 증가하였다. 글루타민 1.2 g/kg/day 투여군에서는 methotrexate 단독투여군과 장간막 림프절, 간 및 비장에서 그

람음성균의 장내세균전위가 차이가 없었으나, 글루타민 2.4 g/kg/day 투여군에서는 장내세균전위가 감소하였다(Table IV).

대부분의 장관장벽손상 및 장내세균전위가 유발되는 병태모델에서는 장내세균의 과증식이 동시에 관찰된다. 이번 연구에서도 methotrexate를 투여한 백서에서 대조군에 비해 장투과성이 증가 되었고, 장간막 림프절, 간, 비장으로의 장내세균전위가 증가하였다. 그러나 장내세균은 대조군보다 오히려 감소하는 양상이었으며 특히 장내세균전위의 정도에 중요한 영향을 미치는 맹장의 그람음성균의 수는 의미 있게 감소하였다. 장내세균수의 감소는 methotrexate의 항균작용에 의한 것으로 생각되며 이는 장내세균의 과증식을 보인 이전의 연구³⁾와 반대의 소견이다.

이전의 연구에서는 심한 장관의 염증이 관찰되었으나 이번 연구에서는 대조군에 비해 장관의 손상정도가 육안적으로 차이가 없었다. 이와 같이 두 연구의 장내세균수의 차이를 장관손상 정도의 차이에 의한 것으로 생각할 수 있다. Methotrexate에 의한 작은 장손상에서는 약물의 항균작용^{20,21)}으로 인해 장내세균수가 감소하나 장손상이 증가하면 장관 운동성 감소 등의 영향을 받아 장내세균의 과증식이 발생 할 수 있다. 장관운동성의 감소가 장내세균의 과증식을 유발하여 장내세균전위를 증가시키는 현상은 이미 복수를 동반한 간경화 백서에서 입증되었다.²⁴⁾

글루타민은 소장과 대장의 상피세포의 에너지원이 되지만 장내세균도 일종의 세포이므로 경구투여가 장내세균의 과증식을 유발 할 수 있으므로, 글루타민을 비경구로 투여하는 것이 유리하다는 주장도 있었다. 그러나 이번 연구에서 감소한 장내세균의 수에 영향을 주지 못하였으므로 최소한 면역억제에 투여 시 글루타민에 의한 장내세균 과증식의 가능성은 적다고 할 수 있다.

이번 연구에서 Methotrexate에 의한 장내세균전위의 증가는 장간막 림프절, 간, 비장에서만 증가하였고 신장과 심장에서는 관찰되지 않았다. 이는 이번 연구와 같은 방법으로 비스테로이드성 항염제에 의한 장관손상 및 장내세균전위에 대해 알아본 실험결과를 비교하여 보았을 때, 장관장벽의 손상이 심하지 않고 다른 병태모델과는 달리 장내세균의 과증식이 발생하지 않았으며 methotrexate의 항균작용도 어느 정도 기여했기 때문으로 생각된다.²²⁾

글루타민의 투여는 methotrexate에 의한 장내세균전위를 2.4 g/kg/day 투여용량에서 감소시켰으며 이는 장투과성, 즉 장관장벽손상의 변화와 일치하는 것으로 장내세균전위의 세가지 기전인 장관장벽의 손상, 면역력의 감소, 장내세균의 과증식 중 장관장벽의 손상이 가장 영향이 크다는 기존의 가설과 일치한다.²³⁾

결 론

면역억제제인 methotrexate는 장내세균의 과증식 없이 장관장벽손상을 유발하여 장내세균전위를 유발하고, 글루타민은 2.4 g/

kg/day의 고투여 용량에서 methotrexate에 의한 장관장벽손상과 장내세균전위를 억제하였다. 또한 methotrexate는 체중감소와 간의 장기무게를 감소시켰으나 글루타민의 투여는 이를 개선하지 못하였다. 그러나 이번 연구는 다량의 methotrexate의 투여에 대한 고용량의 글루타민 투여 효과에 대한 연구이므로, 저용량의 지속적인 methotrexate 투여에 대한 글루타민의 장기투여의 효과에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 실험동물 결과를 기초로 한 임상연구가 병행 되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) 박원 : 류마티스관절염 환자에서 Methotrexate 부작용의 원인과 업산 대사. 대한내과학회지 **67**, 109 (2004).
- 2) Health and Public Policy Committee, American College of Physicians : Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* **107**, 418 (1987).
- 3) Mao, Y., Nobaek, S., Kasravi, B., Adawi, D., Stenram, U., Molin, G. and Jeppsson, B. : The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* **111**, 334 (1996).
- 4) Lobo, E. D. and Balthasar, J. P. : Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice. *J. Pharm. Sci.* **92**, 1654 (2003).
- 5) Iqbal, M. P., Saeed, S. A., Pertani, S. and Mehboobali, N. : Additive effect of indomethacin and methotrexate on suppression of growth in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* **20**, 389 (1999).
- 6) Ellis, M. : Preventing microbial translocation in haematological malignancy. *Br. J. Haematol.* **125**, 282 (2004).
- 7) Miller, A. L. : Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* **4**, 239 (1999).
- 8) Marks, S. L., Cook, A. K., Reader, R., Kass, P. H., Theon, A. P., Greve, C. and Rogers, Q. R. : Effects of glutamine supplementation of an amino acid-based purified diet on intestinal mucosal integrity in cats with methotrexate-induced enteritis. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 755 (1999).
- 9) Fox, A. D., Kripke, S. A., De Paula, J., Berman, J. M., Settle, R. G. and Rombeau, J. L. : Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* **12**, 325 (1988).
- 10) Kanauchi, O., Mitsuyama, K., Saiki, T., Agata, K., Nakamura, T. and Iwanaga, T. : Preventive effects of germinated barley foodstuff on methotrexate-induced enteritis in rats. *Int. J. Mol. Med.* **1**, 961 (1998).
- 11) Passos de Jesus Mazza, R., Bertavello, P. L., Matos de Miranda Torrinhas, R., Nonogaki, S., Avancini Ferreira Alves, V., Gama Rodrigues, J. and Waitzberg, D. L. : Effect of glutamine dipeptide on hepatic regeneration in partially hepatectomized

- malnourished rats. *Nutrition* **19**, 930 (2003).
- 12) de Urbina, J. J., Jorquera, F., Culebras, J. M., Villares, C., Gonzalez-Gallego, J. and Tunon, M. J. : Effects of parenteral nutrition supplemented with alanyl-glutamine on nutrition status in rats. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* **29**, 262 (2005).
- 13) 김은정, 김정옥 : Diclofenac에 의해 유발된 장내세균전위와 지질과산화에 대한 글루타민의 효과. *약학회지* **49**, 128 (2005).
- 14) McBurney, M. W. and Whitmore, G. F. : Mechanism of growth inhibition by methotrexate. *Cancer Res.* **35**, 586 (1975).
- 15) Moell, C. and Garwicz, S. : High-dose methotrexate causes short-term suppression of growth in rabbits. *Acta. Paediatr.* **84**, 1237 (1995).
- 16) Iqbal, M. P., Ahmed, M., Umer, M., Mehboobali, N. and Qureshi, A. A. : Effect of methotrexate and folinic acid on skeletal growth in mice. *Acta. Paediatr.* **92**, 1438 (2003).
- 17) Miller, A. L. : Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* **4**, 239 (1999).
- 18) Buchman, A. L. : Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 25 (2001).
- 19) Kudsk, K. A., Wu, Y., Fukatsu, K., Zarzaur, B. L., Johnson, C. D., Wang, R. and Hanna, M. K. : Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* **24**, 270 (2000).
- 20) Ueda, Y., Saito, A., Fukuoka, Y., Yamashiro, Y., Ikeda, Y., Taki, H., Yasuda, T. and Saikawa, I. : Interactions of beta-lactam antibiotics and antineoplastic agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**, 374 (1983).
- 21) Michel, J., Jacobs, J. Y. and Sacks, T. : Bactericidal effect of combinations of antimicrobial drugs and antineoplastic antibiotics against gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**, 761 (1979).
- 22) Kim, E. J. and Kim, J. W. : The changes of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gut damage, bacterial overgrowth, bacterial translocation and organ weights in rat model. *Intestinal Research* **4**, 45 (2006).
- 23) Berg, R. D. : Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* **473**, 11 (1999).
- 24) Pardo, A., Bartoli, R., Lorenzo-Zuniga, V., Planas, R., Vinado, B., Riba, J., Cabre, E., Santos, J., Luque, T., Ausina, V. and Gassull, M. A. : Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* **31**, 858 (2000).