



소아 급성림프모구백혈병 및 비호지킨림프종 환자에서 고용량 methotrexate 투여 후 배설지연

윤혜원 · 이윤선 · 송효숙 · 김재송 · 손은선*

연세대학교 의과대학 세브란스병원 약무국
(2019년 2월 19일 접수 · 2019년 4월 28일 수정 · 2019년 5월 8일 승인)

Delayed Elimination After High-dose Methotrexate in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma

Hye Won Yoon, Yoon Sun Ree, Hyo Sook Song, Jae Song Kim, and Eun Sun Son*

Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
(Received February 19, 2019 · Revised April 28, 2019 · Accepted May 8, 2019)

ABSTRACT

Background: High doses of methotrexate (MTX) are often used in various chemotherapy protocols to treat acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in children, but its delayed elimination increases the occurrence of adverse events, such as bone marrow suppression. The aim of this study was to investigate the elimination of MTX at 24 and 48 hours. **Methods:** We retrospectively analyzed electronic medical records of ALL or NHL pediatric patients who received 5 g/m² MTX infusion over 24 hours (between June, 2012 and July, 2018) at the Yonsei University Health System, Korea. The delayed elimination of MTX concentrations was assessed with 100 or 150 μM MTX at 24 hours, and 2 or 5 μM at 48 hours. **Results:** Among the 85 MTX cycles administered, 23 cycles were classified in delayed elimination group, and 62 cycles showed normal elimination. At 24 hours, the delayed elimination group with MTX concentration > 100 μM showed higher percentage than group with MTX concentration < 100 μM (45.8% vs. 19.7%, *p* = 0.015). However, no differences were observed at 150 μM MTX (*p* = 0.66). At 48 hours, the delayed elimination was higher than the normal elimination at both concentration baselines (*p* < 0.001 at 2 μM, *p* = 0.024 at 5 μM). **Conclusions:** MTX concentrations greater than 100 μM show high probability of delayed elimination at 24 hours. When MTX levels are above normal, leucovorin and hydration regimens should be continued to prevent delayed elimination.

KEY WORDS: Methotrexate, acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, delayed elimination

고용량 methotrexate (MTX)는 소아 급성림프모구백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 및 비호지킨림프종 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 치료의 중요한 약물이다.¹⁾ MTX의 용량은 2.5 mg부터 12 g/m²까지 적응증 및 치료요법에 따라 다양하게 사용되며, 일반적으로 1 g/m² 이상일 경우 고용량 MTX 라고 정의한다.²⁾

고용량 MTX가 투여될 경우 골수억제, 신독성, 간독성, 위장관계 점막염, 신경독성 등이 나타날 수 있으며, 특히 배설지연이 일어날 경우 골수억제 등의 부작용이 심각해질 수 있다.^{3,4)} MTX는 dihydrofolate reductase (DHFR)를 가역적으로 억제

함으로써 dihydrofolates (FH₂)로부터 핵산 합성에 필수적인 tetrahydrofolate (FH₄)가 만들어지는 것을 저해하여 항암효과를 나타낸다.⁵⁾ Leucovorin은 folic acid의 활성 대사체로 leucovorin을 많이 투여하게 되면 MTX가 존재하더라도 FH₄가 생성될 수 있어, 고용량 MTX의 배설 지연 예방을 위해 혈중 MTX 농도를 모니터링하며 leucovorin을 투여한다.⁶⁾ 그러나 혈중농도가 높다고 판단될 때 hydration과 leucovorin 구제요법을 적절하게 증가시키지 못한다면 MTX의 배설 지연과 부작용이 증가할 수 있다.

ALL 및 NHL의 여러 프로토콜에서는 MTX 5 g/m²를 24시

*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983
E-mail: sespharm@yuhs.ac

간 동안($5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$) 투여하고 있다. 그러나, 연구마다 MTX 5 g/m^2 을 24시간 투여한 후 leucovorin을 증량하도록 권고하는 24, 48시간째 혈중 MTX 농도의 기준과 leucovorin 구제요법의 용량, 용법이 상이하다. 한 상급종합병원에서는 2012년 6월부터 Larsen 등의 연구를 바탕으로 ALL 및 NHL 치료에 MTX $5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ 요법을 적용하기 시작하였으며,⁷⁾ Children's Oncology Group (COG)의 AALL0031 연구를 바탕으로 MTX 투여 후 24, 48, 72시간째에 혈중 MTX 농도를 측정하여 24시간째 혈중 MTX 농도($[\text{MTX}]_{24\text{h}}$)가 $100 \mu\text{M}$ 이상이거나 48시간째 혈중 MTX 농도($[\text{MTX}]_{48\text{h}}$)가 $2 \mu\text{M}$ 이상인 경우 leucovorin을 증량하고 있다.⁸⁾ 그러나 더 최근에 나온 COG AALL0434 연구에서는 $[\text{MTX}]_{24\text{h}}$ 가 $150 \mu\text{M}$ 이상이거나 $[\text{MTX}]_{48\text{h}}$ 가 $5 \mu\text{M}$ 이상인 경우에 leucovorin을 증량하도록 권고하고 있다.⁹⁾ 따라서 본 연구에서는 한 상급종합병원에서 현재 사용중인 요법인 $[\text{MTX}]_{24\text{h}}$ 가 $100 \mu\text{M}$ 이상이거나 $[\text{MTX}]_{48\text{h}}$ 가 $2 \mu\text{M}$ 이상일 때 leucovorin을 증량하는 것이 MTX 배설지연을 예방하기에 적절한지 확인하고자 하였다.

고용량 MTX의 배설지연에 영향을 미친다고 알려져 있는 요인으로는 투여 전 낮은 알부민 수치,¹⁰⁾ 신기능의 저하, 불충분한 hydration, MTX 투여 기간 중 병용 약물과 같은 여러 요인이 있는데,¹¹⁾ 본 연구에서는 고용량 MTX 요법 중 5 g/m^2 을 24시간 투여할 때에도 이러한 위험인자가 영향을 미치는지에 대해서도 확인해보고자 하였다. 또한 MTX 투여 시에 배설지연 여부에 따른 부작용 양상을 확인하고, leucovorin 구제요법의 시행방법을 분석하여 효과적인 leucovorin 구제요법을 모색하고자 하였다.

연구방법

연구대상

2012년 6월부터 2018년 7월까지 MTX $5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ 투여 받은 만 19세 미만 ALL 또는 NHL 환자의 각 MTX 투여 주기를 대상으로 하였으며, MTX를 감량하거나 투여시간을 변경한 주기는 연구 대상에서 제외하였다.

MTX 투여

5 g/m^2 MTX를 투여 받는 환자들은 적어도 MTX 투여 4시간 전부터 sodium bicarbonate 20 mEq/L 이상이 포함된 수액을 125 mL/h/m^2 로 투여 받았으며, urine pH가 7.5 이상을 유지하기 위해서 필요 시 추가로 sodium bicarbonate를 정맥투여 받았다. MTX는 24시간 동안 투여되었으며, 혈중 MTX 농도는 MTX 투여 시작 후 24, 48, 72시간째 또는 혈중 MTX 농도가 $0.2 \mu\text{M}$ 이하가 될 때까지 측정하였으며, 72시간째 혈중 농도가 없는 환자는 72시간째에 가장 근접한 시점의 혈중 MTX 농도로 대체하였다.^{12,13)} Leucovorin은 MTX 투여 36시간째에

75 mg/m^2 을 1회 투여하고 이후 6시간 마다 15 mg/m^2 을 투여하여, 혈중 MTX 농도가 $0.2 \mu\text{M}$ 이하가 될 때까지 지속하였다. 다만, $[\text{MTX}]_{24\text{h}}$ 가 $100 \mu\text{M}$ 이상인 경우에는 즉시 leucovorin 100 mg/m^2 를 투여하고 3시간마다 반복 투여하였다. 본 연구는 연세대학교 세브란스병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 연구계획을 승인받았다(IRB number: 4-2018-0909).

배설지연의 예측

MTX 배설지연은 72시간째의 혈중 MTX 농도($[\text{MTX}]_{72\text{h}}$)가 $0.2 \mu\text{M}$ 이상인 경우로 정의하였으며,¹¹⁾ COG AALL0031 연구와 COG AALL0434 연구를 비교하고자 $[\text{MTX}]_{24\text{h}}$ 를 $100 \mu\text{M}$ 이상과 미만, $150 \mu\text{M}$ 이상과 미만으로 나누어 배설지연과의 연관성을 분석하였다. 또한 $[\text{MTX}]_{48\text{h}}$ 를 $2 \mu\text{M}$ 이상과 미만, $5 \mu\text{M}$ 이상과 미만으로 나누어 마찬가지로 배설지연과의 연관성을 분석하였다.

위험인자 분석

기존 연구를 바탕으로, 나이, 성별, BMI, 기저 신기능과 간기능, $5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ MTX의 누적 투여 횟수, MTX 투여 전까지 hydration을 진행한 총 시간인 prehydration 시간, 상호작용 유발 약물 병용을 대상으로 배설지연과 유의한 연관성을 갖는 위험인자를 확인하였다.¹⁴⁾

신기능은 blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), creatinine clearance (CrCl)로 평가하였고 CrCl은 Schwartz식^{15,16)}으로 계산하였다. 간기능은 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 알부민 수치로 평가하였다. 상호작용 유발 약물은 혈중 MTX의 농도에 영향을 줄 수 있는 약물 중 Lexicomp® drug interaction grade C 이상인 약물로 정의하였다.

MTX 부작용

MTX 투여 후 다음 항암화학요법 주기 시작 전까지 나타난 신독성, 간독성과 혈액독성에 대해 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 기준으로 분석하였다(Table 1). 신독성, 간독성은 가장 높은 creatinine 수치, AST 수치, ALT 수치로서 creatinine 증가, AST 증가, ALT 증가를 평가하였다. 혈액독성은 가장 낮은 수치에 대해 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소와 빈혈로 평가하였다.

Leucovorin 구제요법

MTX 투여 후 첫 leucovorin의 투여시점과 용량(mg/m^2), leucovorin 총 투여일수 및 총 투여용량에 대해서도 확인하였다. 또한 다른 연구에서 leucovorin 구제요법의 사용방법에 대한 정보를 수집하여 분석하였다.

Table 1. Common terminology criteria for adverse events version 5.0

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Creatinine increased	>ULN ^e -1.5 x ULN	>1.5-3.0 x baseline	>3.0 x baseline	>6.0 x ULN
AST ^a increased	>ULN-3.0 x ULN	>3.0-5.0 x ULN	>5.0-20.0 x ULN	>20.0 x ULN
ALT ^b increased	>ULN-3.0 x ULN	>3.0-5.0 x ULN	>5.0-20.0 x ULN	>20.0 x ULN
WBC ^c decreased (10 ³ /μL)	< LLN ^f -3.0	< 3.0-2.0	< 2.0-1.0	< 1.0
ANC ^d decreased (10 ³ /μL)	< LLN-1.5	< 1.5-1.0	< 1.0-0.5	< 0.5
Platelet decreased (10 ³ /μL)	< LLN-75.0	< 75.0-50.0	< 50.0-25.0	< 25.0
Anemia (Hemoglobin, g/dL)	< LLN-10.0	< 10.0-8.0	< 8.0	Life-threatening

^aAspartate aminotransferase

^bAlanine aminotransferase

^cWhite blood cell

^dAbsolute neutrophil count

^eUpper limit of normal

^fLower limit of normal

통계 방법

대상 환자에 대한 혈중 MTX 농도 등의 자료는 전자의무기록을 후향적으로 조사하여 분석되었다. 위험인자 분석 등에서 배설지연이 나타나지 않은 정상배설군과 배설지연군을 비교할 때, 연령, BMI와 같은 연속형 변수는 student t-test를 사용하였다. 성별, 진단명과 같은 범주형 변수를 비교하거나 24시간제, 48시간제 혈중 MTX 농도를 범주화하여 배설지연과의 연관성을 확인할 때에는 chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 사용하였다. 위험인자는 위와 같이 단변수 분석을 시행하여 $p < 0.1$ 인 인자에 대해 다중회귀분석을 추가로 시행하도록 계획하였다.¹⁷⁾ 모든 분석에서 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였으며 자료 분석과 통계는 Microsoft Office Excel 2010과 IBM SPSS statistics ver. 24.0 (IBM Co. Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였다.

연구 결과

대상환자의 특성

2012년 6월부터 2018년 7월까지 5 g/m²/24 h MTX 요법을 진행한 만 19세 미만 ALL 또는 NHL 환자는 34명이며 고용량 MTX는 115주기 투여되었으나, 이 중 MTX를 감량하거나 투여시간이 변경된 30주기는 제외하였다. 최종적으로 29명의 고용량 MTX 85주기를 대상으로 연구하였으며, 이 중 배설지연군은 23주기, 배설지연이 나타나지 않은 정상배설군은 62주기였다(Fig. 1).

총 85주기 중 ALL은 77주기로 이 중 정상배설군이 59주기(76.6%), 배설지연군이 18주기(23.4%)였으며, NHL은 8주기로 이 중 정상배설군이 3주기(37.5%), 배설지연군이 5주기(62.5%)로 NHL 환자가 고용량 MTX를 투여 받은 주기에서 배설지연군의 비율이 유의하게 높았으며($p = 0.018$, Table 2), NHL 환자는 모두 T-cell lymphoblastic lymphoma였다.

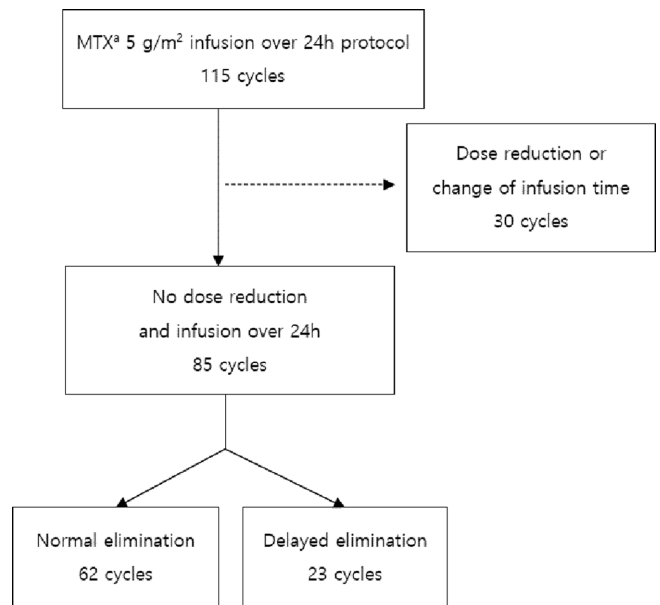


Fig. 1. Study flow chart. ^aMethotrexate

24시간제 혈중 MTX 농도는 85주기 모두 측정되었으나, 48시간제 혈중 MTX 농도는 70주기에서만 측정되었는데, 이 중 정상배설군은 49주기, 배설지연군은 21주기였다. [MTX]_{24h}의 평균은 배설지연군에서 104.7 ± 75.5 μM로 정상배설군에서의 77.38 ± 39.51 μM보다 유의하게 높았으며($p = 0.033$), [MTX]_{48h}의 평균도 배설지연군에서 2.08 ± 2.07 μM로 정상배설군에서의 0.35 ± 0.30 μM보다 역시 유의하게 높았다($p = 0.001$). 그 외 성별, 나이, 키, 체중, BSA 기저 혈액수치에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

MTX 투여 후 24시간, 48시간제의 혈중 MTX 농도 범위에 따른 배설지연 비교

[MTX]_{24h}를 100 μM 기준으로 나누어 배설지연에 대해 비

Table 2. Basic characteristics

		Normal (N=62)	Delayed (N=23)	p-value
Gender, n	Male	42	14	0.553
	Female	20	9	
Age (year)		9.94 ± 5.55	11.78 ± 4.54	0.157
Height (cm)		134.50 ± 31.10	147.70 ± 29.10	0.078
Weight (kg)		35.40 ± 20.50	41.80 ± 20.40	0.207
BSA ^a (m ²)		1.13 ± 0.45	1.29 ± 0.44	0.149
Diagnosis	ALL ^b	59	18	0.018
	NHL ^c	3	5	
WBC ^d (10 ³ /μL)		3.12 ± 1.87	3.31 ± 1.69	0.665
ANC ^e (10 ³ /μL)		1.98 ± 2.21	1.55 ± 1.26	0.255
PLT ^f (10 ³ /μL)		180.20 ± 119.10	155.30 ± 98.90	0.372
Hb ^g (g/dL)		9.24 ± 1.20	8.79 ± 1.16	0.125

*Mean ± standard deviation or number

^aBody surface area

^bAcute lymphoblastic leukemia

^cNon-Hodgkin lymphoma

^dWhite blood cell

^eAbsolute neutrophil count

^fPlatelet

^gHemoglobin

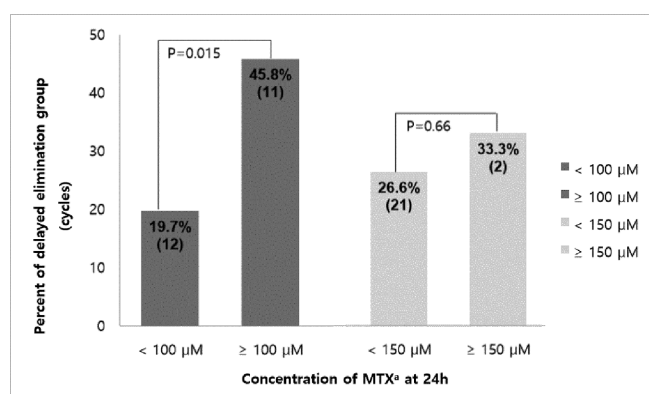


Fig. 2. Comparison of serum methotrexate concentration and proportion of delayed elimination group at 24 hours. ^aMethotrexate. *The cycles had plasma MTX concentration at 24hours are 85 cycles, 23 cycles were delayed elimination group. At the 24 hours, the percent of delayed elimination group was compared between MTX concentration greater than 100 μM and less than 100 μM. It was also compared between MTX concentration greater than 150 μM and less than 150 μM

교하였을 때, 100 μM 이상에서 배설지연은 45.8% (11주기)였으나 100 μM 미만에서는 19.7% (12주기)로, 100 μM 이상일 때 배설지연이 더 많이 나타났다($p = 0.015$). 그러나 150 μM 이상과 미만으로 비교하였을 때에는 150 μM 이상에서 배설지연이 33.3% (2주기), 150 μM 미만에서는 26.6% (21주기)로 나타나 차이가 없었다($p = 0.66$, Fig. 2).

[MTX]_{48h}을 2 μM 이상과 미만으로 나누어 배설지연에 대해 비교분석한 결과, 2 μM 이상에서는 배설지연이 100% (7주

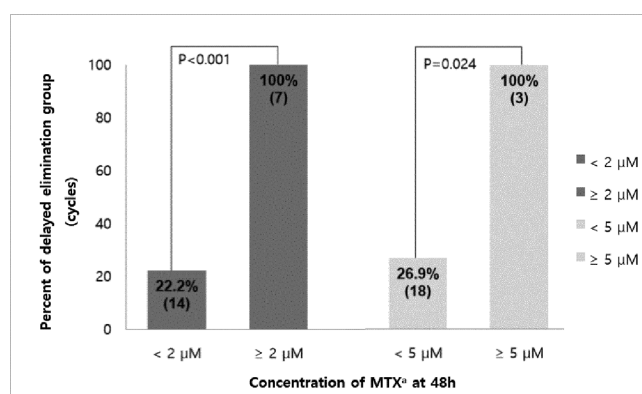


Fig. 3. Comparison of serum methotrexate concentration and proportion of delayed elimination group at 48 hours. ^aMethotrexate. *The cycles had plasma MTX concentration at 48hours are 70 cycles, 21 cycles were delayed elimination group. At the 48 hours, the percent of delayed elimination group was compared between MTX concentration greater than 2 μM and less than 2 μM. It was also compared between MTX concentration greater than 5 μM and less than 5 μM

기), 2 μM 미만에서는 22.2% (14주기)로 2 μM 이상에서 배설지연이 더 많이 나타났다($p < 0.001$). 5 μM 이상과 미만으로 나누었을 때에는 5 μM 이상에서 배설지연이 100% (3주기), 5 μM 미만에서 26.9% (18주기)로 나타나 5 μM 이상에서 배설지연이 많음을 확인할 수 있었다($p = 0.024$, Fig. 3).

위험인자 분석

위험인자 파악을 위해 정상배설군과 배설지연군에 대해 단

Table 3. Univariable analysis comparison between normal elimination group and delayed elimination group

	Normal (N=62)	Delayed (N=23)	p-value
Age (year)	9.94 ± 5.55	11.78 ± 4.54	0.157
BMI ^a (kg/m ²)	29.23 ± 5.23	30.65 ± 5.25	0.271
SCr ^b (mg/dL)	0.39 ± 0.16	0.45 ± 0.15	0.126
CrCl ^c (mL/min/1.73 m ²)	221.60 ± 57.10	217.60 ± 57.70	0.775
BUN ^d (mg/dL)	8.81 ± 3.12	8.35 ± 3.69	0.575
AST ^e (IU/L)	52.39 ± 50.83	61.78 ± 64.16	0.659
ALT ^f (IU/L)	57.71 ± 79.9	61.78 ± 64.16	0.827
Albumin (g/dL)	4.15 ± 0.51	4.13 ± 0.47	0.866
Prehydration (hour)	19.08 ± 8.90	21.52 ± 11.89	0.310
Number of high dose MTX ^g cycles, n	2 (1-4)	2 (1-4)	0.131
Drugs, n (%)			
None	24 (38.7)	5 (21.7)	0.143
Furosemide	34 (54.8)	17 (73.9)	0.111
PPI ^h	12 (19.4)	3 (13.0)	0.750
NSAID ⁱ	0 (0.0)	1 (4.3)	0.271
Aminoglycoside	0 (0.0)	2 (8.7)	0.071

*Mean ± standard deviation or Median (range)

^aBody mass index

^bSerum creatinine

^cCreatinine clearance

^dBlood urea nitrogen

^eAspartate aminotransferase

^fAlanine aminotransferase

^gMethotrexate

^hProton-pump inhibitor

ⁱNonsteroidal anti-inflammatory drug

Table 4. Adverse event after administration of methotrexate

	Normal (N=62)		Delayed (N=23)	
	Total	Grades 3-4	Total	Grades 3-4
Renal and hepatic toxicities				
Creatinine increased	7 (11.3)	0 (0.0)	5 (21.7)	0 (0.0)
AST ^a increased	52 (83.9)	10 (16.1)	16 (69.6)	7 (30.4)
ALT ^b increased	48 (77.4)	7 (11.3)	19 (82.6)	3 (13.0)
Hematological toxicities				
WBC decreased	61 (98.4)	39 (62.9)	23 (100.0)	18 (78.3)
Neutrophil count decreased	52 (83.9)	35 (56.5)	21 (91.3)	14 (60.9)
Platelet decreased	43 (69.4)	11 (17.7)	18 (78.3)	5 (21.7)
Anemia	62 (100.0)	34 (54.8)	23 (100.0)	16 (69.6)

*Number (%)

^aAspartate aminotransferase

^bAlanine aminotransferase

변수분석을 수행한 결과, 유의한 인자는 없었으며, $p < 0.1$ 인 인자가 없어 다중회귀분석은 진행하지 않았다. 그러나 배설지연군에서 평균 연령이 11.78 ± 4.54 세로 정상배설군의 평균 연령인 9.94 ± 5.55 세 보다 높은 경향을 보였으며 ($p = 0.157$), 상호작용 유발약물이 병용되지 않은 경우는 정상배설군이 38.7% (24주기), 배설지연군이 21.7% (5주기)로 정상배설군에서 더 많은 경향을 보였다. 또한 furosemide를 병용한 경우는 정상배

설군이 54.8% (34주기), 배설지연군이 73.9% (17주기)로 배설지연군에서 더 많은 경향을 보였다(Table 3).

MTX 부작용

모든 등급의 creatinine 증가는 정상배설군에서 7주기 (11.3%), 배설지연군에서 5주기(21.7%)로 배설지연군에서 더 많은 경향을 보였으며, 3등급 이상의 중증의 creatinine 증가는

Table 5. Administration of leucovorin

	Normal (N=62)	Delayed (N=23)	p-value
First administration time after MTX (h)	33.63 ± 4.46	31.54 ± 4.52	0.059
First dose (mg/m ²)	77.35 ± 17.59	82.06 ± 18.88	0.285
Total dose (mg/m ²)	239.56 ± 203.15	1105.05 ± 2550.37	0.118
Total period (days)	2.84 ± 0.70	4.31 ± 1.95	0.002

*Mean ± standard deviation

나타나지 않았다. 3등급 이상의 AST 증가는 정상배설군에서 10주기(16.1%), 배설지연군에서 7주기(30.4%)이었으며($p = 0.220$), 3등급 이상의 ALT 증가는 정상배설군에서 7주기(11.3%), 배설지연군에서 3주기(13.0%)로 배설지연군에서 더 높은 경향을 보였다($p = 1.000$). 3등급 이상의 백혈구 감소($p = 0.181$), 호중구 감소($p = 0.714$), 혈소판 감소($p = 0.757$), 빈혈($p = 0.220$)은 모두 배설지연군에서 더 높은 경향을 보였다(Table 4).

Leucovorin 구제요법

Leucovorin 첫 투여시점은 배설지연군에서 MTX 투여 후 31.54 ± 4.52 시간째, 정상배설군에서 33.63 ± 4.46 시간째였으며($p = 0.059$), 첫 투여용량은 배설지연군에서 82.06 ± 18.88 mg/m², 정상배설군에서 77.35 ± 17.59 mg/m²($p = 0.285$)로 모두 유의한 차이는 없었다. Leucovorin 총 투여용량은 정상배설군에서 239.56 ± 203.15 mg/m², 배설지연군에서 $1,105.05 \pm 2,550.37$ mg/m²로 배설지연군에서 높은 경향을 보였으나 유의하지는 않았다($p = 0.118$). 총 투여 기간의 경우 배설지연군이 4.31 ± 1.95 일로 정상배설군의 2.84 ± 0.70 일보다 유의하게 길었다($p = 0.002$, Table 5).

고 찰

고용량 MTX를 투여하는 경우 적절한 hydration과 leucovorin 구제요법 등에도 불구하고 MTX 배설지연으로 인해 높은 혈중 MTX 농도에 지속적으로 노출될 수 있다.¹²⁾ 이와 같은 MTX 배설지연과 관련하여 혈중 MTX 농도와 혈중 creatinine 수치의 연관성,¹⁸⁾ 혈중 MTX 농도와 부작용 등 여러 약동학적 연구가 진행되어 왔으며, Fabresse 등의 연구에서 MTX 배설지연을 예측하기 가장 좋은 지표가 혈중 MTX 농도라고 보고된 바 있다.¹¹⁾ 그러나 배설지연의 기준이 연구마다 다르며 배설지연을 예측할 수 있는 혈중 MTX 농도 기준에 대한 연구는 현재 매우 적으므로, 임상에서 적용하고 있는 기준이 적절한지 확인할 필요성이 있다고 판단하였다.

배설지연의 기준 시간과 혈중 농도를 Santucci 등의 연구에서는 [MTX]_{72h}가 0.15 μM 이상인 경우 등으로 정의하였으며,¹⁹⁾ Tiwari 등의 연구에서는 [MTX]_{72h}가 0.1 μM 이상인 경

우 등으로 정의하였다.²⁰⁾ 그러나, 본 연구에서는 Svahn 등의 연구처럼 [MTX]가 0.2 μM 이하일 때까지 혈중 MTX 농도를 측정하였고,²¹⁾ 배설지연을 Fabresse 등의 연구와 같이 [MTX]_{72h}가 0.2 μM 이상인 경우로 정의하였다.¹¹⁾ 본 연구에서 이 기준으로 정상배설군과 배설지연군을 나누어 발생한 부작용을 확인하였을 때에도 혈액독성 및 중증의 신독성, 간독성 측면에서 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한 혈중 MTX 농도를 0.15 μM 또는 0.1 μM일 때까지 모니터링하여 배설지연의 기준으로 할 경우 0.2 μM에 비해 부작용 발생률이 감소한다는 근거가 확실치 않으며, 환자의 재원기간이 불필요하게 증가할 수 있다고 사료된다. 본 연구에서 72시간째 혈중 농도가 없는 경우는 대부분 농도가 빠르게 감소하여 조기 퇴원이 가능한 환자였으며, 이는 가장 근접한 시점인 60시간째 혈중 농도로 대체하였다.

본 연구에서는 24시간 또는 48시간째의 혈중 MTX 농도를 통해 고용량 MTX의 배설지연을 예측하고자 하였다. Fabresse 등의 연구에서는 혈중 MTX 농도가 24시간째 65 μM 이상, 48시간째 0.5-0.83 μM 이상일 경우 배설지연이 예측된다고 주장하였으나 이 연구에는 소아 ALL, 림프종 환자 외에도 골육종 환자가 포함되어 있었고 MTX 용량 및 투여시간도 일정하지 않았다.¹¹⁾ 본 연구에서는 MTX 투여 24시간째 혈중 농도가 100 μM 이상인 경우에 100 μM 미만일 때보다 배설지연군의 비율이 유의하게 높게 나타났으므로($p = 0.015$) 현재 적용하고 있는 24시간째 혈중농도가 100 μM 이상인 기준이 배설지연을 예측하기에 적절하다고 볼 수 있다.

반면, MTX 투여 후 48시간째의 혈중농도의 경우에는 2 μM 과 5 μM 이상일 때 배설지연군의 비율이 모두 유의하게 높았으므로, 이 결과만으로는 어느 기준 이상일 때 leucovorin 증량을 고려하는 것이 적절한지 판단하기는 어렵다. 다만, 미국을 포함한 국외 여러 나라에서는 MTX를 가수분해시켜 leucovorin 보다 더 효과적으로 혈중 MTX 농도를 급격히 떨어뜨릴 수 있는 carboxypeptidase G₂ (CPG₂, glucarpidase)가 사용되고 있으며, 최근 가이드라인에서는 [MTX]_{48h}가 5 μM 이상일 때 glucarpidase를 사용하도록 권장하였다.²²⁾ 그러나 glucarpidase가 도입되지 않아 MTX 구제요법으로 오직 leucovorin이라는 약물만 사용할 수 있는 현재 국내 의료상황에서는 glucarpidase의 사용기준인 [MTX]_{48h} ≥ 5 μM 보다 좀 더 보수적인 기준인

[MTX]_{48h} ≥ 2 μM일 때 leucovorin을 증량하는 것이 더 적절할 수 있다고 사료된다.

본 연구에서는 여러 선행연구에서 MTX의 배설지연에 대한 위험인자로 보고되었던 나이, 상호작용 유발 약물의 병용 여부, prehydration 시간 등이 모두 배설지연과의 연관성을 입증하지 못했다. MTX 5 g/m²을 투여 받은 소아 ALL 환자를 대상으로 한 Csordas 등의 연구에서는 14세 이상인 군에서 14세 미만보다 부작용이 증가하여 연령이 증가함에 따라 배설속도가 감소하므로 연령이 배설지연의 위험인자라고 주장하였으나,¹⁾ 본 연구에서는 배설지연군의 연령이 정상배설군의 연령보다 높은 경향성만을 보여주었다. 또한 Ranchon 등의 연구에서 혈중 MTX의 농도를 높일 가능성이 있는 약물을 병용하는 경우 MTX의 배설이 지연될 수 있다고 보고하였으나,²¹⁾ 본 연구대상에서는 혈중 MTX 농도에 영향을 줄 수 있는 병용 약물 중 유의한 차이를 나타내는 약물은 없었다.

고용량 MTX에 대한 Yanagimachi 등의 연구에서는 4시간 동안 prehydration을 한 경우에 비해 12시간 시행하였을 때 [MTX]_{48h}가 유의하게 높게 나타나, 짧은 prehydration이 MTX 배설지연의 위험인자가 될 수 있다고 주장한 바 있다.⁶⁾ 또한 Traivaree 등의 연구에서는, MTX 12 g/m² 요법 시행 시에 125 mL/h/m²의 적극적인 hydration이 필수적이라고 주장하였다.²³⁾ 그러나, 본 연구에서는 prehydration 시간이 유의한 인자가 아니었는데, 이는 지침에 4시간 이상 hydration하도록 되어있으나 실제로는 정상배설군에서 평균 19.08시간, 배설지연군에서 평균 21.52시간과 같이 지침보다 훨씬 긴 시간동안 prehydration을 하였기 때문으로 사료된다. Hydration 양은 정상배설군이 3.03 L/m²/day, 배설지연군이 2.64 L/m²/day로 정상배설군에서 더 많은 경향을 보였다.

또한, 본 연구에서는 MTX 투여 후 부작용과 배설지연의 연관성은 확인되지 않았다. MTX 3 g/m²에 대한 Traivaree 등의 연구에서는 [MTX]_{72h}가 0.1 μM 이상인 경우 0.1 μM 이하보다 점막염, 골수 억제, 신독성 등의 부작용이 높게 나타났다.²³⁾ 본 연구에서도 3, 4등급 이상의 간독성 및 혈액독성은 배설지연군에서 정상배설군보다 높은 비율로 나타나는 경향성은 보였으나, 유의한 차이는 아니었다. 다만, 신독성은 정상배설군과 배설지연군에서 모두 3, 4등급 이상의 부작용은 없었는데, 이는 권고된 프로토콜에 따라 충분히 hydration을 시행하고 leucovorin을 증량하였기 때문으로 사료된다.

본 연구에서는 배설지연군에서 leucovorin을 유의하게 더 오랫동안 투여하였으며, 총량도 더 많은 경향을 보였는데, 이로 인해 신독성 등 부작용 발생률이 높지 않았다고 사료된다. 고용량 MTX 투여 후 혈중 MTX 농도가 높았던 소아 및 성인 환자만을 후향적으로 분석했던 Flombaum의 연구에서는 MTX 투여 후 전체 환자의 SCr 중앙값이 2배 상승하였으나, 0.4 g/일 이상의 고용량 leucovorin사용과 적절한 지지요법으

로 신기능은 모두 회복되어, 고용량의 leucovorin이 MTX로 인한 신독성 감소에 효과적임을 증명하였다.²⁴⁾ Cohen도 2.5 g/m² MTX 투여 시에는 leucovorin을 총 75 mg/m², 5 g/m² MTX 투여 시에는 leucovorin을 총 105 mg/m² 투여하도록 권고하면서 MTX를 고용량 투여할수록 leucovorin도 고용량 투여해야 하며, 이러한 leucovorin 투여는 암 치료효과를 떨어뜨린다는 근거가 없으면서도 MTX의 신경독성을 감소시킬 수 있다고 주장하였다.²⁵⁾ 따라서 혈중 MTX 농도가 기준치 이상이라면 MTX의 부작용을 예방하기 위해서라도 적극적으로 leucovorin 용량을 증가시켜야 할 것으로 사료된다.

본 연구는 5 g/m²의 MTX 투여 시 배설지연이 나타날 가능성이 높은 24시간째, 48시간째 혈중 MTX 농도 기준을 확인했다는 점에 의의가 있다. 그러나 대상 환자수가 많지 않았으며, MTX 치료효과에 대한 분석을 진행하지 않았다는 한계점이 존재한다. 혈중 MTX 농도가 기준치보다 높을 때 leucovorin을 조기에 투여하거나 증량함으로써 배설지연을 예방할 수 있겠으나, 혈중 MTX 농도가 빨리 감소되므로 ALL 또는 NHL의 치료효과에 악영향을 미치는지에 대한 우려가 있을 수 있으므로, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

이번 연구를 통해 MTX 투여 후 24시간째의 혈중농도가 100 μM 이상인 경우 배설지연이 나타날 가능성이 높다는 것을 확인하였다. MTX의 배설지연은 골수억제와 같은 독성 증가로 이어질 수 있으므로 24시간째 혈중농도가 100 μM 이상인 경우 leucovorin 구제요법을 적극적으로 적용하여 배설지연을 예방하는 것이 중요하다. 적절한 leucovorin 구제요법을 찾기 위해 추후 leucovorin 투여로 인한 혈중 MTX 농도 감소가 치료효과에 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Csordas K, Hegyi M, Eipel OT, *et al.* Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs* 2013;24(2):189-97.
2. Cerninara Z, Duffy A, Nishioka J, *et al.* A single center retrospective analysis of a protocol for high-dose methotrexate and leucovorin rescue administration. *J Oncol Pharm Pract* 2017; doi:10.1177/1078155217729744. 1078155217729744.
3. Mao J, Zhang L, Shen H, *et al.* Creatinine clearance rate and serum creatinine concentration are related to delayed methotrexate elimination in children with lymphoblastic malignancies. *Neoplasma* 2014;61(1):77-82.
4. Xu W, Tang Y, Song H, *et al.* Retrospective study on elimination delay of methotrexate in high-dose therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;

- 29(10):688-93.
5. Howard SC, McCormick J, Pui CH, *et al.* Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471-82.
 6. Yanagimachi M, Goto H, Kaneko T, *et al.* Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy. *Int J Hematol* 2013;98(6):702-7.
 7. Larsen EC, Devidas M, Chen S, *et al.* Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2380-8.
 8. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, *et al.* Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5175-81.
 9. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, *et al.* Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol* 2018;36(29):2926-34.
 10. Reiss SN, Buie LW, Adel N, *et al.* Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol* 2016;95(12):2009-15.
 11. Fabresse N, Devictor B, Pissier C, *et al.* Plasma 7-Hydroxy-methotrexate Levels Versus Methotrexate to Predict Delayed Elimination in Children Receiving High-Dose Methotrexate. *Ther Drug Monit* 2018;40(1):76-83.
 12. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, *et al.* Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7).
 13. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, *et al.* Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2279-87.
 14. Wiczer T, Dotson E, Tuten A, *et al.* Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(3):430-6.
 15. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984;104(6):849-54.
 16. Schwartz GJ and Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985;106(3):522-6.
 17. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, *et al.* Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949-59.
 18. Skarby T, Jonsson P, Hjorth L, *et al.* High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(4):311-20.
 19. Santucci R, Leveque D, Kemmel V, *et al.* Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res* 2010;30(3):963-5.
 20. Tiwari P, Thomas MK, Pathania S, *et al.* Serum Creatinine Versus Plasma Methotrexate Levels to Predict Toxicities in Children Receiving High-dose Methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(8):576-84.
 21. Ranchon F, Vantard N, Henin E, *et al.* Delayed methotrexate elimination: Incidence, interaction with antacid drugs, and clinical consequences? *Hematol Oncol* 2018;36(2):399-406.
 22. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, *et al.* Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist* 2018;23(1):52-61.
 23. Traivaree C, Likasitthananon N, Monsereenusorn C, *et al.* The effect of intravenous hydration strategy on plasma methotrexate clearance during intravenous high-dose methotrexate administration in pediatric oncology patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:4471-8.
 24. Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, *et al.* Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. *Pharmacotherapy* 2018; doi:10.1002/phar.2145.
 25. Cohen IJ. Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate for childhood acute lymphatic leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(3):156-63.