



급성 림프모구성 백혈병 환자의 입원과 외래에서 고용량 메토트렉세이트 투여에 관한 비교

최선희 · 김광성 · 김경언 · 김재원

서울성모병원

Comparison of High Dose Methotrexate Administration Between the Inpatient and Outpatient Setting in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Choi, Sun Hee · Kim, Kwang Sung · Kim, Kyung Eon · Kim, Jae Won

BMT Center, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Methotrexate (MTX) is one of the most widely used anticancer agents, with indications and established protocols in a range of childhood and adult cancers. High dose MTX (HD-MTX) requires aggressive care to prevent toxicity. Limited inpatient conditions are forcing major changes in health care delivery patterns and decisions. We conducted a retrospective study to describe the safety, feasibility and cost-effectiveness of HD-MTX administration in the outpatient setting. **Methods:** Patients with acute lymphoblastic leukemia who underwent HD-MTX (3 g/m²) administration in either the inpatient (N = 70) or outpatient setting (N = 70) from January to July 2012 were included. In the outpatient setting, HD-MTX was administered intravenously (IV) over 6 hours and included hydration with sodium bicarbonate (2000 ml/m²/ for 12 hours). Daily visits to the outpatient setting followed. Leucovorin was given 24 hours after MTX at a standard dose (15 mg/m² IV bolus) every 6 hours. We compared the serum drug levels of MTX, hematologic and renal toxicity, hepatotoxicity, frequency of subsequent unscheduled outpatient visits and readmission episodes, medical expenses and duration of hospital stay between the two groups. **Results:** HD-MTX administrations were successfully completed in both groups. No significant differences were found between the two groups for the parameters studied. Patients who received HD-MTX in the inpatient setting had 2.37 times and 2.24 times greater medical expenses and duration of hospital stay respectively than outpatient recipients. **Conclusion:** This study suggests that HD-MTX administration done with aggressive monitoring in the outpatient setting is safe and efficient, without a greater incidence of major toxicities.

Key words: Methotrexate, Acute Lymphoblastic Leukemia, Outpatient Setting

서 론

1. 연구의 필요성

2010년 통계청 자료에 의하면 우리나라 소아암 발생자의 수는 1124명으로 해마다 증가하고 있으며, 그 중 급성 림프모구성 백혈병

이 전체 백혈병의 20%로 가장 높은 비율을 차지한다.¹⁾ 또한, 소아암 중에서도 완치율이 가장 높은 질환 중 하나로 5년 생존율이 약 80%에 이르며²⁻⁴⁾ 치료 과정은 총 3년 정도로 관해 유도요법, 중추신경계 예방요법, 공고요법, 강화요법, 유지요법으로 나뉜다.⁵⁾ 메토트렉세이트(MTX)는 급성 림프모구성 백혈병, 골육종, 비호지킨 림프종을 포함한 다양한 소아암 치료에 가장 보편적으로 사용하는 약제⁶⁾ 급성 림프모구성 백혈병에서는 공고와 유지요법에서 중요한 약제로 사용된다.^{7,8)} MTX는 대사 길항제(Antimetabolites)로 dihydrofolate (FH2)가 tetrahydrofolate (FH4)로 되는데 필수 효소인 dihydrofolate reductase와 결합하여 tetrahydrofolate (FH4) 생성을 억제하여 DNA, RNA, 단백질 합성을 저해함으로써 항증식성 세포독성 효과를 나타내는 약제이다.⁹⁾ 고용량 투여 시 투여량의 90%가 소변으로 배출되므로, MTX의 배설은 신장 기능과 밀접한 관련이 있다.^{10,11)} MTX

주요어: 메토트렉세이트, 급성 림프모구성 백혈병, 외래주사실

Address reprint requests to: Kim, Kwang Sung

BMT Center, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: +82-2-2258-2786 Fax: +82-2-2258-2780 E-mail:bm.coor@cmcnu.or.kr

투 고 일: 2014년 3월 27일 심사완료일: 2014년 5월 8일

계재확정일: 2014년 6월 20일

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

투여 후 배설이 지연되면 약물의 축적으로 인한 부작용이 발생할 가능성이 높아지므로 투여 후 약물 농도 모니터링이 매우 중요하다.¹²⁾ MTX 투여 후 발생할 수 있는 흔한 부작용으로는 간독성, 신장 독성, 혈액학적 독성, 구내염, 신경학적 증상들이 있으며¹³⁾ 독성으로 인한 사망률이 약 5-6%로 보고 되었다.¹⁴⁾ 이러한 고용량 메토포렉세이트(HD-MTX) 투여의 위험성 때문에 대부분 병원에서는 최소 72 시간 이상 입원시켜 투여하고 있다.^{6,15)} 그러나 적절한 수액요법, 류코보린 투여, 소변의 알칼리화, MTX 약물 농도 검사, 부작용 관찰로 치료 관련 사망률을 0.1% 이하로 낮출 수 있다.¹⁴⁾ 이를 근거로 외국의 선행 연구에서는 HD-MTX를 입원시키지 않고 외래주사실에서 안전하게 투여하였다고 보고하였다. 또한, 정서적 측면에서 아동은 입원 치료과정을 고통스러운 경험으로 기억하며 제한된 활동, 변화된 식사, 낯선 환경 등으로 스트레스를 받게 될 뿐만 아니라⁶⁾ 의료환경과 진료 환경이 변화함에 따라 외래 주사실에서의 항암 화학요법이 진행되고 있다.^{6,15,16)} 또한, 병원에 입원하지 않고 외래주사실에서 항암화학요법을 시행하므로 재원일수는 감소되고, 정상적인 생활을 가능하게 하며, 환아와 부모의 삶의 질은 높아지고, 비용도 적게 발생한다고 보고되었다.^{6,15)} 이에 본 연구에서는 입원 병실의 부족으로 항암일정이 지연되는 것을 해결하고 정상적인 생활 유지가 가능한 가정에서 통원 치료 가능성을 알아보기 위해 급성 림프모구성 백혈병 환자의 유지요법시 HD-MTX를 외래주사실에서 시행하게 되었다. 가정과 외래주사실을 이용한 HD-MTX에 대한 국외 연구는 있으나 국내 연구는 전무한 상태로 급성 림프모구성 백혈병으로 진단받고 외래주사실과 입원해서 HD-MTX를 투여 받은 환자의 의무 기록을 후향적으로 조사하여, 역작용과 안정성 여부를 검토하여 외래주사실에서의 항암화학요법에 대한 기초자료를 제공하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 급성 림프모구성 백혈병 환자의 입원과 외래 주사실에서 HD-MTX 투여 후, 역작용 증상과 안정성을 비교하기 위함이며 그 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 두 군간에 MTX의 약물농도를 비교한다.

둘째, 두 군간에 혈액학적(중성구, 혈색소, 혈소판)수치 변화를 비교한다.

셋째, 두 군간에 신장기능(크레아티닌), 간기능(serum glutamic oxaloacetic transaminase: SGOT, serum glutamic pyruvic transaminase :SGPT) 수치를 비교한다.

넷째, 두 군간에 역작용으로 인한 예기치 않은 방문, 재입원을 비교한다.

다섯째, 두 군간에 병원 진료비와 병원에 체류한 시간을 비교한다.

3. 용어 정의

1) 급성 림프모구성 백혈병

미성숙 림프계 세포의 증식으로, 조혈기능장애와 백혈병 세포의 여러 조직 침윤을 특징으로 하는 조혈조직의 악성종양이다.

2) 고용량 메토포렉세이트(High Dose Methotrexate: HD-MTX)

보통 체표면적당 1 g 이상의 MTX를 투여하는 것으로 정의하며 본 연구에서는 체표면적당 3 g을 6시간에 걸쳐 투여하는 것으로 정의하였다.¹⁷⁾ 항암화학요법 유지 기간동안 1회부터 9회까지 Modified CMCP-ALL-2005 프로토콜에 의해 12주 간격으로 체표면적당 3g을 투여하였다.

3) 역작용

혈액학적 수치(중성구 1000/mm³ 미만, 혈색소 10.0 g/dL 미만, 혈소판 75,000/mm³ 미만), 신장 기능(크레아티닌 1.2 mg/dL 이상) 간기능(SGOT 60 U/L 이상, SGPT 60 U/L 이상)으로 정의 하였다.^{18,19)}

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 급성 림프모구성 백혈병 환자의 HD-MTX 투여 시 입원치료와 외래주사실에서 투여한 환자들의 경험과 임상적 특성을 비교하기 위한 후향적 조사 연구이다. 기존의 입원치료 후 HD-MTX 투여군을 입원군으로, 외래에서 주사실을 이용한 군을 외래군으로 하였고, 후향적으로 비교연구 하였다(Fig. 1).

2. 연구 대상 및 자료 수집 방법

2012년 1월 1일부터 7월 31일까지 가톨릭대학교 서울성모병원에서 급성 림프모구성 백혈병으로 HD-MTX를 투여 받은 0-18세 이하 환자 185명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 입원군과 외래군은 병원과의 거리, 항암제 투여 지연 기간, 병원 체류 기간 등을 치료 전에 설명 후 개인 선호도에 따라 선택하도록 하였고, 서울성모병원의 임상연구심의위원회의 승인을 받은 후(승인번호: KC12RI SE0651) 연구자가 직접 의무기록을 증례기록지에 기록하는 방법으로 후향적으로 조사하였다. 항암화학요법과 골수검사가 동일시 행되는 유지 1차와 9차에는 진통제와 마취제 등의 약물이 추가 투여되므로 이에 해당하는 45명은 제외하였다. 또한, 혈액 수치에 영향을 주는 글리백, 다사티닙등의 약물을 복용하면서 유지 항암화학요법을 받는 환자 3명과 재판해 이후 유지 항암화학요법을 받는 환자 2명은 제외하여 총 140명을 전수 조사하였고 입원군, 외래군은 각각 70명이었다.

Items		Pre-1 day	Chemotherapy day	Post 1 day	Post 2 days	Post 7 days
Out-Patient.	Hydration	Oral 500 - 1,000 mL	IV 2,000 mL/m ² /12hrs	IV 2,000 mL/m ² /12hrs	IV 2,000 mL/m ² /12hrs	
	Rescuovorin	Rescue		3 times (q 6 hrs)	3 times (q 6 hrs)	
Treatment		MTX 3 g/m ² /6hrs				
In-Patient.	Hydration	IV 2,000 mL/m ² /12hrs	IV 4,000 mL/m ² /24hrs	IV 4,000 mL/m ² /24hrs	IV 2,000 mL/m ² /12hrs	
	Rescuovorin	Rescue		4 times (q 6 hrs)	3 times (q 6 hrs)	
Evaluation			CBC, BC	CBC, BC, MTX level	CBC, BC, MTX level	CBC, BC, Unexpected visit Readmission Medical expense Duration of stay

Hydration = fluid 5% dextrose + (K⁺ 30 mEq Na⁺ 77 mEq Cl⁻ 97 mEq with 8.4% sodium bicarbonate)²⁶; Rescuovorin = 15 mg/m² Every 6 hrs; IV = Intravenous; CBC = complete blood count; BC = blood chemistry; MTX = methotrexate.

Fig. 1. Design of study.

3. 연구 도구

MTX치료약물 농도는 Drug information handbook with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX (LEXI-COMP)²⁰과 Pediatric Oncology Group Protocol 9351에서 제시한 Normogram of plasma Methotrexate Concentration Over time, Providing Indication for Increased Leucovorin Rescue (Lanzosky)^{21,22}를 근거로 하였고, 기존의 항암화학요법 교육과 경험을 바탕으로 증례 기록지를 작성 후 내용타당도를 높이기 위해 전문가 집단인 소아과 전문의 2인과 소아 혈액종양 전문간호사 2인으로부터 내용 타당도를 검증 받아 자문 후 수정·보완하여 작성하였다. 외래주사실과 입원해서 HD-MTX를 투여 받은 대상의 채혈시간은 진료를 위해 아침 8시에 동시에 채혈하는 기준에 따랐다. HD-MTX 치료약물 농도는 투여 후 14시간째, 38시간째 조사하였다. HD-MTX 투여를 시작하기 전 혈액 수치는 The Pediatric Chemotherapy and Biotherapy Curriculum의 기준에 의해 진행하였고, 간기능과 신장기능 정도는 Common Terminology Criteria for Adverses Events (CTCAE) 4.02 의 grade 1의 허용범위를 기준으로 하였다. 또한, 혈액학적 수치(중성구, 혈색소, 혈소판)와 신장기능(크레아티닌), 간기능(SGOT/PT)은 항암화학요법 당일, 치료 후 1일째, 2일째와 혈액학적 수치가 저하되는 7일째 조사하였다.²³ 또한, 치료를 받은 환아가 역작용으로 인해 병원에 예기치 않게 방문하거나, 재입원한 건수와 총 진료비용, 병원에 체류한 시간을 조사하였다.

4. 자료 분석 방법

수집된 자료는 Statistics Analysis System (SAS)/WIN 9.2 프로그램을 사용하여 분석하였다. 연구 대상자의 일반적인 특성과 임상검사 특성은 빈도와 백분율 및 평균과 표준편차, Fisher's exact test로 분석하였다. 두 군간의 혈중 MTX농도를 비교하기 위해서 paired t-test와

unpaired t-test로 분석하였으며, 두 군 간의 시점별 혈액학적 수치, 신장기능, 간기능을 파악하기 위해 repeated ANOVA와 사후검정으로 Bonferroni 다중비교법을 이용하였으며, 그룹별 차이는 unpaired t-test로 분석하였다. 예기치 않은 방문건수, 재입원을, 진료비용과 병원에 체류한 시간을 비교하기 위해서 빈도와 백분율 및 평균과 표준편차, t-test를 사용하였다.

연구 결과

1. 대상자의 일반적, 임상검사 특성

대상자의 일반적인 특성으로 외래주사실에서 항암화학요법을 받은 군의 나이는 평균 7.54 세, 입원해서 항암치료를 받은 군의 나이는 8.98세였고, BSA에는 차이가 없었다. 임상 검사상 특성으로 항암치료 전의 전신상태를 측정하는 ECOG (European Cooperative Oncology Group의 Performance Status)는 1점 이하인 경우가 외래군이 100%, 입원군이 98.6%, 치료 횟수는 2회부터 8회까지로 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 임상적인 특성으로 외래군과 입원군의 중성구 수는 1000/mm³ 이상이 각각 87.1%, 74.3%, 혈색소 수치가 10.0 g/dL 이상이 98.6%, 92.7%, 혈소판이 75,000/mm³ 이상이 100%, 98.6%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 신장 기능 검사로서 크레아티닌이 1.2 mg/dL 이하인 경우는 외래군과 입원군에서 98.6%, 100%, 간기능 검사로서 SGOT가 60 U/L 미만인 경우는 외래군과 입원군에서 100%, 94.3%, SGPT가 60 U/L 미만인 경우는 92.9%, 82.9%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 혈중 MTX 농도, 혈액학적 수치, 크레아티닌, 간 효소 수치 비교

HD-MTX 투여 1일 후 혈중 MTX 약물농도는 외래군 1.90 μM, 입

원군 2.44 μM로 두 군 모두 정상 범위로 두 군 간에 차이가 없었으며($p=.119$), 투여 2일 후 약물농도는 외래군 0.09 μM, 입원군 0.11 μM로 두 군 간에 차이가 없었다($p=.133$) (Table 2). HD-MTX투여 후 혈액학적 검사에서 중성구와 혈소판의 변화는 두 군과 시점 간의 유의한 교호작용이 있었으며, 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 시점에 따라서는 유의한 차이가 있었다. 혈색소와 크레아티닌은 두 군과 시점 간에 유의한 교호작용이 있었으며, 두 군 간 유의한 차이가 있었으며, 시점에 따라서 유의한 차이가 있었다. SGOT는 두 군과 시점 간에 유의한 교호작용이 없었으며, 그룹 별로 비교 분석하였으나 두 군 간에 차이가 없었다. 하지만 입원군의 SGOT는 시점에 따라 유의한 차이가 있었으며($F=3.19, p=.024$), 항암치료 시작일에 비해 항암 후 1일, 항암 후 2일에 각각 유의하게 증가하였다($p<.001, p=.002$). SGPT는 두 군과 시점 간에 유의한 교호작용이 없었으며,

그룹 별로는 항암치료 시작일부터 항암 후 7일까지 입원군이 외래군보다 유의하게 높았다. 또한, 외래군의 SGPT는 시점에 따라 유의한 차이가 있었으며($F=3.09, p=.028$), 항암치료 시작일에 비해 항암 후 1일, 항암 후 2일에 각각 유의하게 증가하였다($p<.001, p=.001$). 입원군의 SGPT는 시점에 따라 유의한 차이가 있었으며($F=8.54, p<.001$), 항암치료 시작일에 비해 항암 후 1일, 항암 후 2일, 항암 후 7일에 각각 유의하게 증가하였다($p<.001, p<.001, p=.006$) (Table 3).

3. 환자의 역작용으로 인한 예기치 않은 방문, 재입원, 총 진료 비용과 재원시간 비교

두 군 모두 예기치 않은 방문은 없었고, 입원군에서 1명이 간수치 상승으로 재입원하여 추가 투약을 받았다. 총 진료비용은 외래군이 평균 563,390원, 입원군이 1,340,026원으로 입원군이 2.37배 높았

Table 1. General and Clinical Characteristics of Subject

(N= 140)

Characteristics	Categories	Out-patient (n=70)		In-patient (n=70)		χ^2 or t	p
		n (%) or M±SD		n (%) or M±SD			
Age (year)		7.5±4.3		8.9±4.0		2.03	.044
BSA (m ²)		1.0±0.4		1.1±0.4		1.80	.074
ECOG	0-1 2	70 (100.0) 0 (0.0)		69 (98.6) 1 (1.4)			1.000*
Cycle of chemotherapy	2 3 4 5 6 7 8	7 (10.0) 17 (24.3) 8 (11.4) 11 (15.7) 11 (15.7) 7 (10.0) 9 (12.9)		9 (12.9) 8 (11.4) 8 (11.4) 9 (12.9) 11 (15.7) 13 (18.6) 12 (17.1)		5.91	.432
ANC (mm ³)	≥1,000 <1,000	61 (87.1) 9 (12.9)		52 (74.3) 18 (25.7)		3.71	.053
Hemoglobin (dL)	≥10 <10	69 (98.6) 1 (1.4)		65 (92.7) 5 (7.1)			.208*
Platelet (mm ³)	≥75,000 <75,000	70 (100.0) 0 (0.0)		69 (98.6) 1 (1.4)			1.000*
Creatinine (mg/dL)	≥1.2 <1.2	1 (1.4) 69 (98.6)		0 (0.0) 70 (100.0)			1.000*
SGOT (U/L)	<60 ≥60	70 (100.0) 0 (0.0)		66 (94.3) 4 (5.7)			.119*
SGPT (U/L)	<60 ≥60	65 (92.9) 5 (7.1)		58 (82.9) 12 (17.1)		3.28	.070

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ANC = Absolute Neutrophil Count.
* Fisher's exact test.

Table 2. Differences of MTX Level Variables between Two Groups

(N= 140)

MTX level (M)	Post 1 day	Post 2 day	t*	p	Difference	t†	p
	M±SD	M±SD			M±SD		
Out-patient (n=70)	1.90±2.45	0.09±0.04	6.20	<.001	-1.81±2.44	1.51	.134
In-patient (n=70)	2.44±1.50	0.11±0.11	13.34	<.001	-2.32±1.45		

*Paired t-test; †Unpaired t-test.

고, 체류한 시간은 외래군이 평균 32.2시간, 입원군이 72.1 시간으로 입원군이 2.24배 길었다(Table 4).

논 의

본 연구는 외래주사실에서 급성 림프모구성 백혈병 환자의 HD-MTX 투여 시의 의학적인 증상에서 안정성 유지와 역작용의 차이를 입원 시 치료와 비교함으로써 외래주사실에서 항암화학요법의 안정성과 효율성 등을 비교 검토하고자 의무기록을 후향적으로 검토한 연구이다. HD-MTX 투여 시 90%가 소변으로 배설되며 신장의 배설기능과 밀접한 관련이 있으며³⁾ 약물 축적 시는 부작용의 가능성이 높아지므로 혈중 약물 농도에 대한 모니터링이 중요하다.²⁴⁾ 이

러한 부작용을 방지하기 위해서는 수액요법과 류코보린의 투여가 중요하므로 기존에는 환자를 병동에 입원하여 치료를 진행하고 관찰해 왔다. 그러나 암 환자에서 항암제는 적기에 투여 되어야 재발의 기회를 낮추고 치료 효과를 향상시킬 수 있으나, 입원 시설의 부족으로 적절한 시기에 투여 되어야 할 항암제가 지연되는 점을 개선하고 의료비 상승에 대한 적절한 해결책을 제시하고 소아 환아들에게 낯선 환경에서 정서적인 어려움을 겪는 것^{1,2)}과 병원에서의 체류 기간을 최소화하는 방안으로 외래 주사실에서의 항암화학요법이 시도되고 있다. 그러나 가정에서의 수액요법은 기존의 방법과는 다르게 구강으로 수액섭취를 권장하여야 하므로 제한점이 있었고, 외래 입실 기간 동안에 수액을 빠르게 투여하는 것에는 한계가 있으므로 조심스럽게 확대하였으나, 두 군 간에 역작용에서 차이가

Table 3. Differences in Dependent Variables between Two Groups (N = 140)

Variables	Categories	Out-patient (n = 70)	In-patient (n = 70)	Source	F	p
		M ± SD	M ± SD			
ANC (mm ³)	Chemo-day	2,032.4 ± 1,063.4	1,567.5 ± 875.5	Group	1.92	.168
	Post 1 days	3,242.2 ± 1,572.4	4,293.2 ± 3,947.7	Time	38.51	<.001
	Post 2 days	3,428.1 ± 1,629.7	4,379.5 ± 2,922.8	G*T	6.09	<.001
	Post 7 days	3,080.5 ± 2,113.1	2,934.4 ± 1,526.3			
Hemoglobin (dL)	Chemo-day	12.5 ± 1.3	11.1 ± 0.9	Group	20.62	<.001
	Post 1 days	12.7 ± 1.2	11.5 ± 0.9	Time	11.07	<.001
	Post 2 days	12.4 ± 1.2	11.5 ± 0.9	G*T	79.70	<.001
	Post 7 days	12.0 ± 1.5	12.1 ± 1.1			
Platelet (10 ³ /mm ³)	Chemo-day	246.5 ± 82.4	228.1 ± 68.5	Group	0.89	.348
	Post 1 days	242.3 ± 85.0	222.1 ± 67.7	Time	11.97	<.001
	Post 2 days	240.8 ± 83.8	221.6 ± 68.0	G*T	7.03	<.001
	Post 7 days	208.0 ± 88.4	219.9 ± 80.5			
Creatinine (mg/dL)	Chemo-day	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	Group	10.29	.001
	Post 1 days	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	Time	46.60	<.001
	Post 2 days	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	G*T	10.52	<.001
	Post 7 days	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1			
SGOT (U/L)	Chemo-day	25.5 ± 6.6	28.2 ± 13.8 ^{ef}	Group	2.26	.134
	Post 1 days	31.9 ± 7.4	36.0 ± 19.8 ^e	Time	3.47	.016
	Post 2 days	32.9 ± 19.4	39.6 ± 33.3 ^f	G*T	0.40	.750
	Post 7 days	31.9 ± 62.8	41.7 ± 56.3			
SGPT (U/L)	Chemo-day	25.9 ± 20.8 ^{gh}	41.4 ± 45.0 ^{ghk}	Group	7.31	.007
	Post 1 days	31.4 ± 20.1 ^{hg}	53.0 ± 51.1 ^{bi}	Time	11.60	<.001
	Post 2 days	38.0 ± 35.5 ^{ch}	64.7 ± 76.9 ^{ci}	G*T	2.24	.082
	Post 7 days	63.1 ± 164.0 ^d	135.0 ± 257.6 ^{dk}			

ANC = Absolute neutrophil count; ^{a-d}unpaired t-test = Means with the same letter are significantly different; ^{e-h}Bonferroni test = Means with the same letter is significant difference.

Table 4. Side Effects and Medical Expense, Duration between Two Groups (N = 140)

Variables	Categories	Out-patient (n = 70)	In-patient (n = 70)	χ ² ort (p)
		n (%) or M ± SD	n (%) or M ± SD	
Unexpected visit	No	70 (100.0)	70 (100.0)	
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	
Readmission	No	70 (100.0)	69 (98.6)	1
	Yes	0 (0.0)	1 (1.4)	
Medical expense (won)		563,390 ± 96,314	1,340,026 ± 955,949	16.46 (<.001)
Duration of stay (hrs)		32.2 ± 3.6	72.1 ± 21.7	15.15 (<.001)

없이 적기에 항암 화학요법을 투여할 수 있는 대체 방법으로 권장될 만하였다. 혈액수치 검사에서 호중구, 혈색소, 혈소판수가 시점에 따라 유의한 차이는 있었으나, 항암 후 1,2일째는 항암에 의한 영향이 없었고 항암제 투여 후 7일 경과 후는 통상적으로 항암제에 의한 혈구의 수치가 가장 떨어지는 시기이나, HD-MTX 투여의 경우 입원군과 외래군 모두에서 The Pediatric Chemotherapy and Biotherapy Curriculum에서 제시한 기준치 이상을 유지하여 추가적인 지지요법으로 혈액 공급이나 백혈구 촉진제 투여 없이 안전하게 관찰할 수 있는 정도였으므로, 수치의 변화가 임상적으로 추가 치료가 필요한 의미 있는 변화는 아니었다. 크레아티닌은 HD-MTX 투여 전과 후, 두 군 간에 검사 결과와 시점에 따라 차이는 있었으나 두 군 모두 모든 시점에서 정상 범위 내에 있어서, HD-MTX 투여에 따른 신장기능의 대사장애는 없었다.³⁻⁶⁾ 간기능 검사로서 SGOT의 경우 두 군 간에 차이는 없었고, 시점에 따라서는 유의하게 상승하였으나 모든 시점에서 항암화학요법에 따른 허용 범위 내에 있었다. SGPT의 경우 두 군 간에 차이가 있었고, 시점에 따라 유의하게 상승하여서 입원군의 경우 HD-MTX 투여 2일째, 외래군의 경우 HD-MTX 투여 7일째에는 허용 범위 이상으로 상승하였다. 이는 신장독성과 간독성이 HD-MTX 투여 후 가장 흔하게 발생할 수 있는 부작용⁷⁾이라는 다른 연구와 유사한 결과로서 초기부터 유의하게 관찰하여야 하는 임상지표로 사료된다. 이는 신독성 보다는 간독성을 우려한 다른 연구와도 일치하였다.^{7,8)} 간독성은 일반적으로 경하게 가역적이며 간의 섬유화까지는 진행하지 않는 것^{7,8)}으로서 초기부터 간기능 수치가 높거나 이전에 병력이 있는 환자의 경우는 입원하여 치료하거나, 간기능 악화를 예방한 후 HD-MTX 를 투여하는 것이 필요할 것이다. 그러나 정상적인 허용범위의 환자는 임상적으로 안전한 허용 범위 내에서 수치가 변화함으로 외래에서의 HD-MTX 를 투여하는 것은 안전한 것으로 보인다. 또한, 입원군에서도 수액주입과 류코보린의 투여에 대한 적절량을 제고하여 투여하는 것이 필요하며 외래 치료 시에도 사전 구강 수액 요법에 대한 표준 지침의 작성과 기록, 수액 정맥 주입량의 재조정, HD-MTX 혈중 농도에 따른 류코보린 투여 양과 횟수의 조절 등 세분화된 지침 마련 또한 필요할 것으로 보인다. 실제로 두 군 모두 HD-MTX 투여 후 예기치 않은 병원 재방문은 한 건도 없었다. 이러한 표준지침이 정리되고 환자에 대한 세심한 관찰이 이루어진다면, 급성 림프모구성 백혈병 환자의 HD-MTX의 투여는 적기에 투여가 용이하고 재원시간이나 환자 진료비 측면에서도 매우 효율적이고 비교적 안전한 외래영역에서의 항암치료 방법 중 하나로 권고할 수 있고, 환아들이 치료기간 동안에도 입원 과정 없이 정상적인 삶을 유지할 수 있고 병원과 관련된 정신적인 스트레스를 최소화 할 수 있을 것으로 사료된다.²⁾

결론

HD-MTX 투여 시 입원군과 외래군 모두 MTX 혈중 농도는 시점에 따라 정상적으로 떨어졌고, 혈액학적 독성, 크레아티닌의 상승, 간기능 수치인 SGOT, SGPT의 상승이 두 군 간에 유의한 차이가 없이 정상 허용 범위 내에 있었다. 두 군 모두에서 예기치 않은 병원 방문은 없었고, 병원진료비와 체류시간은 입원군이 유의하게 높았다. 이상과 같은 결과를 토대로 HD-MTX 투여는 외래에서 안전하게 투여 할 수 있는 항암화학요법이나, HD-MTX 투여 전에 간기능의 저하가 우려되는 환자의 경우 입원해서 세심히 관찰하여야 하며, 두 군 모두 추후 권장 구강수액 양의 관찰, 기록, 정맥 수액량, MTX 농도에 의한 류코보린 투여 등의 재조정이 필요하다. 이 후 연구에서는 외래 주사실과 입원 치료 시 환자의 정서적인 면과 삶의 질 등을 고려한 재연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Statistics Korea. <http://kostat.go.kr>. Accessed September 1, 2013.
2. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011; 29:551-65.
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535-48.
4. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265-84.
5. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:374-80.
6. Mahadeo KM, Santizo R, Baker L, Curry JO, Gorlick R, Levy AS. Ambulatory high-dose methotrexate administration among pediatric osteosarcoma patients in an urban, underserved setting is feasible, safe, and cost-effective. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1296-9.
7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-43.
8. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol*. 2006;134:20-6.
9. Allerga CJ, Grem JL. Antimetabolites. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1997:432-65.
10. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied pharmacokinetics*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 1992:29-42.
11. Wilke WS, Mackenzie AH. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Current status. Drugs*. 1986;32:103-13.
12. Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol*. 2002;13:327-30.
13. Schmigelow K. Advances in individual prediction of methotrexate

- toxicity: a review. *Br J Haematol.* 2009;146:489-503.
14. Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesumaga L. Pharmacodynamics of high-dose methotrexate in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1344-50.
 15. Zelcer S, Kellick M, Wexler LH, Gorlick R, Meyers PA. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience with outpatient administration of high dose methotrexate with leucovorin rescue. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1176-80.
 16. Wong DL, Hockenberry MJ, Wilson D. Wong's nursing care of infants and children. 9th ed. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier; 2009:1253-63.
 17. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med.* 1983;309:1094-104.
 18. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
 19. Nancy E, Joy E. The pediatric chemotherapy and biotherapy curriculum. 3rd ed. Glenview, IL: Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011:106.
 20. American Pharmacists Association. Drug information handbook with international trade name index. Lexicomp; 2012.
 21. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. Amsterdam, Boston: Academic Press; 2010.
 22. Rahiem Ahmed YAA, Hasan Y. Prevention and management of high dose methotrexate toxicity. *J Cancer Sci Ther.* 2013;5:106-12.
 23. Martha E, Janet D, Shirley E. Oncology nursing. 5th ed. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier; 2007.
 24. Mir O, Ropert S, Babinet A, Alexandre J, Larousserie F, Durand JP, et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:1059-63.
 25. 2013 CMC medical index. The catholic medical center; 2013: 881.