

소아 림프구성 백혈병 환자에서 수막강내 Methotrexate 주입 후 발생한 신경 독성

이재민 · 문한구 · 하정옥
영남대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Intrathecal Methotrexate Induced Neurotoxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Jae Min Lee, Han Ku Moon, Jeong Ok Hah

*Department of Pediatrics,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Central nervous system (CNS) prophylaxis is an essential component of the treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Methotrexate (MTX) is a dispensable antimetabolite for treatment of ALL. High-dose (HD) MTX and intrathecal (IT) MTX have improved the prognosis and reduced the rate of CNS relapse. However, the drug also has a significant toxic effect on the CNS and can potentially lead to severe neurologic morbidity. The overall incidence of acute MTX induced neurotoxicity has been estimated to be 0.8~10% of treated children, depending on the amounts of MTX and leucovorin in the treatment protocol. Acute neurotoxicity generally develops within 5~14 days after IT MTX or HD MTX and may include headache, nausea, emesis, lethargy, altered mental status, blurred vision, aphasia, hemiparesis, and seizure. Diffusion weighted MRI shows restricted diffusion of water in brains of patients with ALL who experienced stroke-like event after IT MTX. We report the clinical and imaging findings of acute neurotoxicity in two patients after intrathecal administration of MTX for CNS prophylaxes of ALL.

Key Words: Methotrexate, Neurotoxicity, Acute lymphoblastic leukemia

서 론

소아의 급성 림프구성 백혈병의 치료에서 중추신경계 예방은 필수적이다.¹⁾ Methotrexate (MTX)는 소아의 급성 림프구성 백혈병 치료

에 중요한 약제로 사용되고 있으며, 고용량의 MTX 정맥내 주입과 수막강 내(intrathecal, IT) MTX 투여가 중추신경계 재발을 감소시키고 예후를 호전시킨다고 한다.²⁾ 그러나 고용량의 MTX 정맥내 주입혹은 IT MTX 투여는

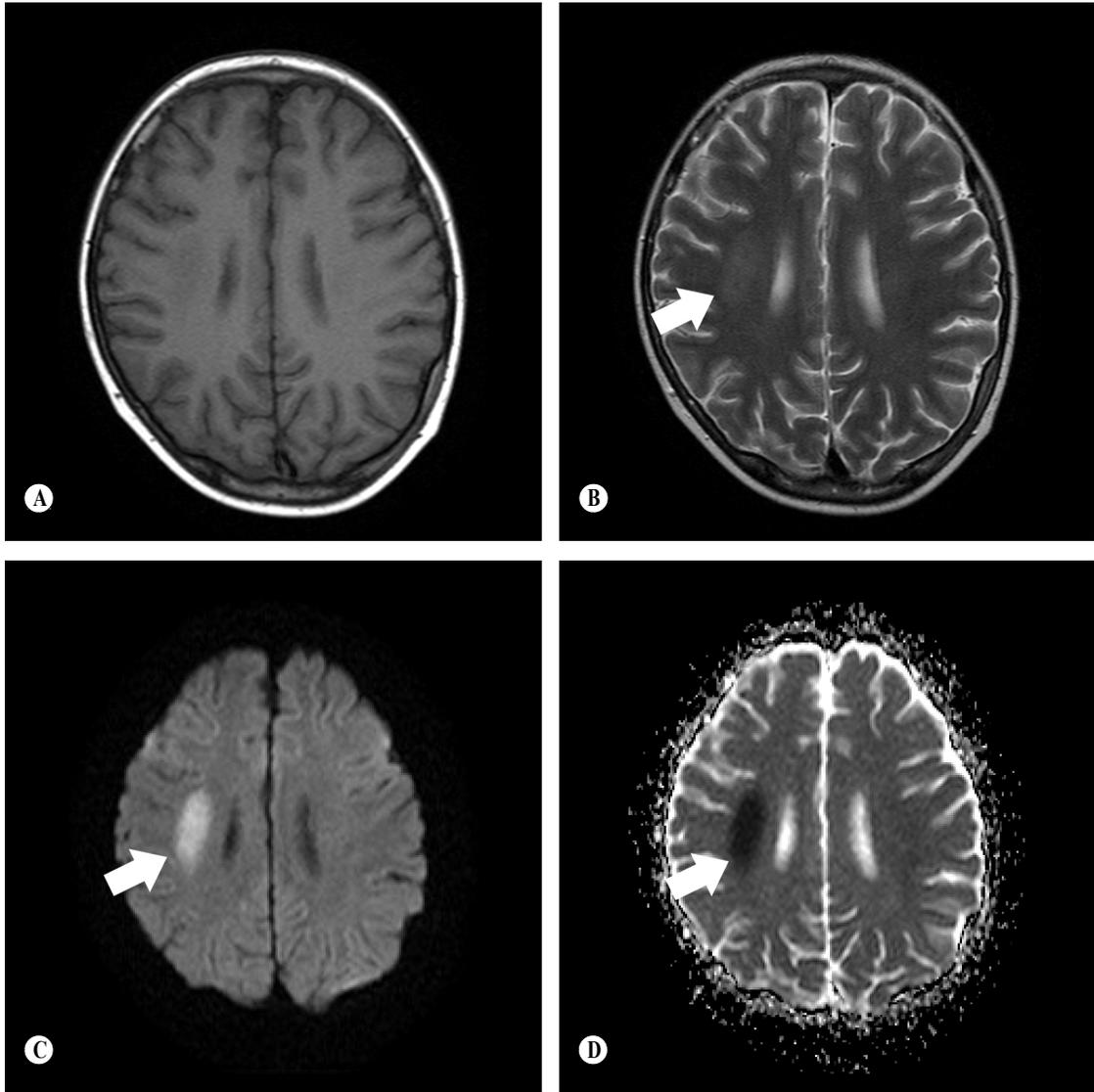


Fig. 1. T1-weighted images showed no abnormal finding (A). Subtle signal abnormality in right periventricular white matter on T2-weighted image (B). Diffusion weighted imaging (C) showed restricted water diffusion(arrow) in the deep white matter of right cerebral hemisphere and low signal(arrow) on apparent diffusion coefficient map (D).

중추신경계의 심각한 독성 작용을 유발할 수 있으며, 장기적으로 신경학적인 장애를 나타낼 수 있다.³⁻⁵⁾ MTX로 인한 급성 독성 증상으로 약제 주입 후 수시간 이내에 발생하는 무균성 뇌수막염이 있으며, 아급성 신경학적 증상으로 편마비, 의식장애, 실어증, 경련, 보행 장애 등

이 있다. 저자들은 IT MTX 투여 후 합병증이 발생했던 급성 림프구성 백혈병 환자 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

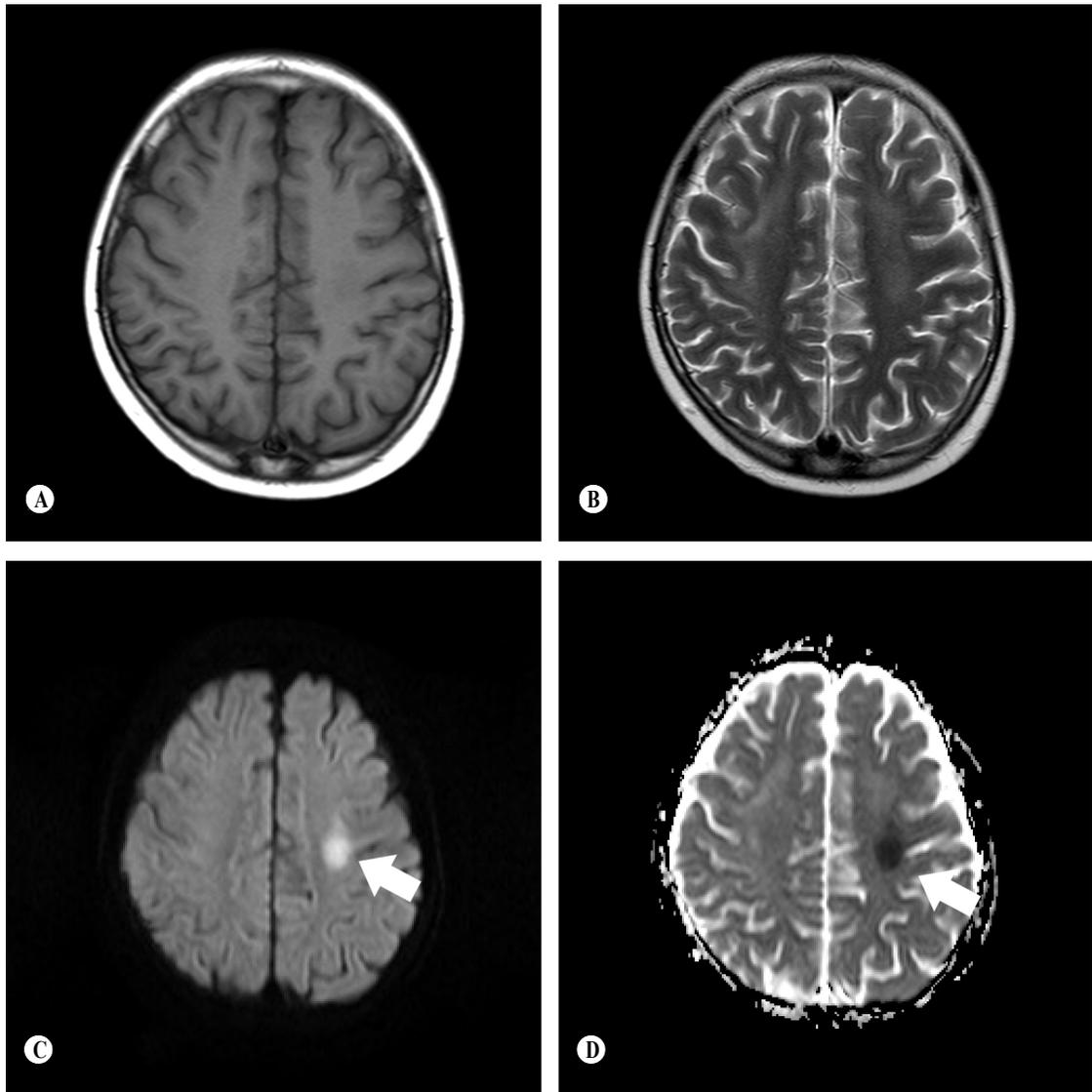


Fig. 2. T1, T2-weighted images showed near normal findings (A,B). Diffusion weighted imaging(C) showed restricted water diffusion(arrow) in the deep white matter of left cerebral hemisphere and low signal(arrow) on apparent diffusion coefficient map (D).

증례 1

평소 건강하게 지내던 13세 남자 환아로 내원 3주전부터 운동하다가 자주 멍이 들고 출혈이 생겨 입원하였다. 진찰소견에서 결막은 창백했고, 편도와 인후의 발적은 없었으나, 림프절이 양쪽 경부, 좌측 겨드랑이, 좌측 서혜부에서 촉진되었으며, 가슴과 몸통, 사지의 점상출혈이 관찰되었다. 검사소견은 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.4 g/dL, 백혈구 10,150/uL, 혈소판 4,000/uL 이었으며, 말초 혈액 도말 검사에서 60%의 모세포(blast)가 관찰되었다. 골수검사로서 B-precursor 형의 급성 림프구성 백혈병으로 진단되었으며, 뇌척수액 검사는 정상이었다.

환아는 고위험군 급성 림프구성 백혈병으로 분류되어 관해 유도 치료를 받았으며 공고 요법 시행 전에 시행한 골수 천자 검사에서 완전 관해를 보였다. 환아는 공고 요법 치료를 위해 입원하여 cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, cytosine arabinoside 등으로 치료를 시작했으며, 중추 신경계 예방 치료를 위해 MTX 15 mg 을 수막강 내로 투여하였다. IT MTX 투여 8 일 후 환아는 갑자기 좌측 상지의 감각 이상과 좌측 입술의 감각 이상 및 마비를 호소하였다. 뇌 자기공명영상 촬영 결과 T2 강조영상과 확산강조영상(Diffusion Weighted Image)에서 우측 뇌실 주위와 뇌량의 팽대 부위의 음영이 증가된 소견을 보였다(Fig. 1). IT MTX에 의한 신경 독성에 의한 증상으로 판단하고 감마글로불린(400mg/kg, 5일간)과 dexamethasone을 정맥 투여하였으며, 치료 8일 후 좌측 상지의 감각 이상과 좌측 입술의 감각이상 및 마비증상이 호전되었다. 증상 발생 15일 후 추적 관찰한 확산강조영상에서 비정상적 음영 증가 소견

은 소실되었다.

그 후 환아는 IT MTX 투여를 지속하였으나 신경학적 증상의 발생은 관찰되지 않았으나, 공고 요법과 중간 유지(interim maintenance)요법을 마치고 후기 강화(delayed intensification)를 위해 입원하여 IT MTX 15 mg 을 투여한 뒤 10일 후 이번에는 우측 상지의 마비 증상이 나타났다. 뇌 자기공명영상 촬영 결과 T2 강조영상에서 이전에 관찰되던 우측 뇌실주위의 음영 증가 소견이 보였으며, 확산강조영상에서 이전에 보이지 않던 고신호강도의 병변이 좌측 뇌실주위에서 관찰되었다(Fig. 2). 다시 Dexamethasone 과 mannitol을 정맥 투여하였으며, 다음날 우측 상지의 마비 증상이 완전히 소실되었다. 증상이 발생한 지 26일에 추적 관찰한 확산강조영상에서 병변은 관찰되지 않았다. 이 후 환아는 유지요법 치료를 지속하였으며, 치료 간격을 조정하여 5개월 뒤 다시 IT MTX 투여를 시작하였으나 더 이상 신경학적 증상은 발생하지 않았으며 현재 유지요법 치료를 지속하고 있다.

증례 2

평소 건강하게 지내던 6세 여자 환자는 내원 약 2개월전부터 자주 멍이 드는 증상이 있었으며, 내원 10일전부터 발열과 좌측 경부 림프절의 비후가 있어 개인병원에서 치료받던 중 점차 좌측 경부 림프절의 크기가 커지고 내원 전날부터 우측 경부 림프절의 비후도 관찰되어 입원하였다.

진찰소견에서 결막은 창백했고, 편도와 인후의 발적은 없었으나, 양쪽 경부에 압통이 없는 단단한 림프절이 촉진되었다. 복부는 부드러웠고, 간과 비장이 각각 4수지로 커져 있었으며, 양측 서혜부에서 림프절이 촉진되었다. 검사소

견은 말초 혈액 검사에서 혈색소 7.6 g/dL, 백혈구 55,520/uL, 혈소판 13,000/uL이었으며, LDH는 1206 U/L였으며, 말초 혈액 도말 검사에서 76%의 모세포(blast)가 관찰되었다. 흉부촬영에서 종결동의 비후가 관찰되었다. 골수검사에서 급성 림프구성 백혈병으로 진단되었으며,

뇌척수액 검사는 정상이었다.

환아는 고위험군 급성 림프구성 백혈병으로 분류되어 관해 유도 치료를 시작하였으며, 1주일째 시행한 골수 천자 검사에서 관해가 이루어지지 않았으나, 관해 유도 치료 4주째 시행한 골수 천자 검사에서 관해소견을 보였다. 환

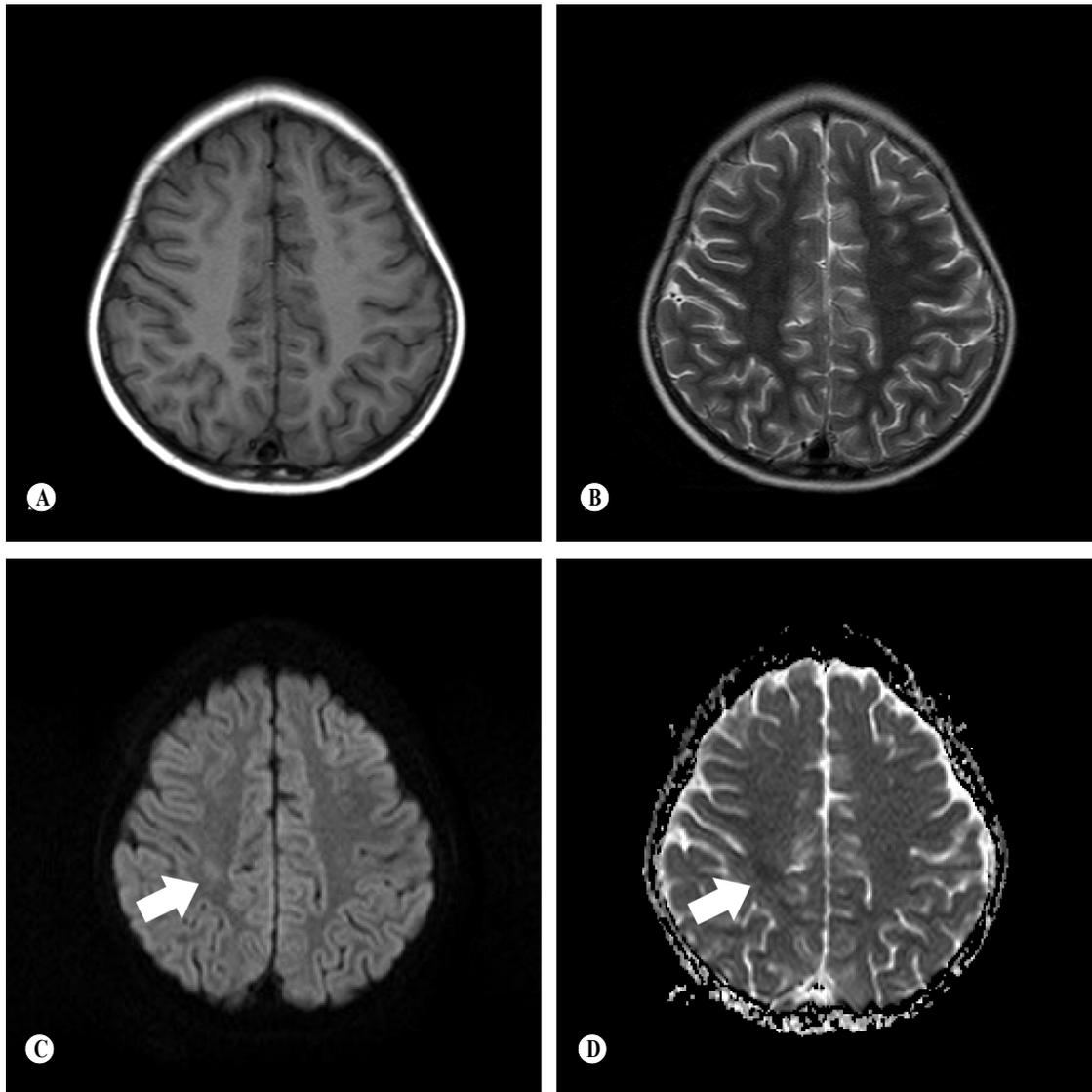


Fig. 3. T1, T2-weighted images showed no abnormal finding (A,B). Diffusion weighted imaging (C) showed restricted water diffusion(arrow) in the deep white matter of right cerebral hemisphere and low signal(arrow) on apparent diffusion coefficient map (D).

이는 공고요법과 중간유지 치료를 마치고 재관해 및 공고요법 치료를 위해 입원하여 vincristine, L-asparaginase, dexamethasone, cyclophosphamide, cytosine arabinoside 등으로 치료를 시작하였으며, 중추신경계 예방 치료를 위해 IT MTX 15 mg을 투여하였다. IT MTX 투여 7일 후 갑자기 구음장애와 좌측 편마비 증상이 발생하여 시행된 뇌 자기공명영상의 확산강조영상에서 뇌실 주위의 고신호강도의 병변이 관찰되었다(Fig. 3). IT MTX에 의한 신경 독성에 의한 증상으로 판단하고 dexamethasone을 정맥 투여하였으며, 4일 뒤 구음장애와 좌측 편마비의 증상은 완전 회복되었으며, 증상이 발생한 지 6개월 후 추적 관찰한 확산강조영상에서 이전에 관찰되던 고신호강도의 병변은 보이지 않았다. 이 후 환이는 제대혈 조혈모세포 이식술을 받았으며 현재 18개월째 추적 관찰하는 동안 재발없이 지내고 있다.

고 찰

중추신경계 백혈병의 치료와 재발 방지는 급성 림프구성 백혈병의 치료에 있어서 중요하다.⁶⁾ 방사선 조사는 중추신경계의 재발을 방지하는데 유용하지만 혈관 질환에서 이차적인 암의 발생등에 이르는 부작용들이 생길 수 있다. MTX는 방사선 조사를 효과적으로 대체할 수 있으며, IT MTX의 주입이나 고용량 MTX의 정맥주입은 급성 림프구성 백혈병의 치료에 있어서 생존률을 높인다고 보고되었다.²⁾

MTX는 항폴린산제(antifolate)로서 항암치료에 널리 쓰이는 항대사물질(antimetabolite)이며 백혈병, 림프종, 유방암과 두경부 종양의 치료에 주로 사용되고, 수막강내 주입은 연수막

(leptomeningeal)으로 전이된 종양의 치료와 예방을 위해 시행된다.⁷⁾

그러나 MTX는 중추신경계 독성작용이 있으며, 심각한 신경학적 합병증을 일으킬 수 있다.⁸⁻¹¹⁾ MTX로 인한 신경독성은 증상과 발생 시기에 따라 즉각적, 급성 또는 아급성, 지연성으로 구별될 수 있다. 즉각적 신경독성은 무균성 뇌수막염, 횡단척수병증, 뇌졸중 같은 증상으로 MTX 주입 후 수시간 뒤에 나타난다. 급성 또는 아급성 신경 독성 증상은 MTX 주입 후 각각 수일에서 수주일이 지나서 생기며, 경련, 편마비, 실어증, 감각이상 등의 갑작스런 국소적 신경장애 증상이 나타난다. 이때 뇌척수액 검사에서는 myelin basic protein의 증가 소견이 보이며, 뇌 자기 공명영상에서는 탈수초현상(demyelination)과 백색질뇌증(leukoencephalopathy) 소견이 보인다.¹⁾ 지연성 신경 독성 증상은 진행성 치매, 보행 장애, 편마비, 실어증 등으로 두개강내 방사선 조사와도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.¹²⁾

이 중 급성 신경 독성 증상의 빈도는 0.8~10%로 보고되고 있으며,^{9, 10, 13, 14)} MTX 주입 후 5~14일 이내에 발생한다고 한다.^{15, 16)} Rollins 등¹⁷⁾은 5명의 급성 림프구성 백혈병환자의 치료시 발생한 뇌졸중양상의 급성 신경 독성 증상을 보고하였으며, 수막강내 MTX 주입 후 6~11일째 증상이 발생하여, 모두 24~36시간 이내에 완전 회복되었다고 하였다. 본 증례들은 수막강내 MTX 주입 후 각각 4일째, 8일째, 10일째 증상이 발생하였고, 1~4일 이내에 호전되었다.

MTX가 신경 독성을 유발하는 기전은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으며, 다음과 같은 여

러 가지 기전에 의하여 발생하는 것으로 추정된다. 첫째, MTX는 dihydrofolate reductase (DHFR)를 방해하여 폴린산(folic acid)이 tetrahydrofolic acid(THF)로 전환되는 것을 억제한다. THF의 결핍은 세포 내 폴린산의 고갈을 초래하여 purine, pyrimidine의 합성이 감소된다. 또한 단백질과 지질, myelin 생성의 핵심적인 역할을 하는 메틸기전이(transmethylation)를 방해함으로써 탈수초화(demyelination)를 조장한다.¹⁾ 둘째, DHFR의 방해로, S-adenosylmethionene (SAM)의 결핍을 초래한다. SAM은 수초(myelin sheath)의 유지에 중요한 물질로 알려져 있으며, 이 물질의 결핍이 MTX를 투여받은 환아에게 탈수초화를 유발하는 것으로 추정된다. Clark 등¹⁸⁾은 IT MTX를 주입한 환아에서 발생한 척수병증에서 뇌척수액의 myelin basic protein이 증가됨을 보고하였으며, 뇌척수액에서 myelin basic protein의 농도가 탈수초화의 지표로 사용될 수 있으며, SAM과 역상관관계를 가진다고 하였다. 셋째, DHFR의 방해로 인하여 혈중 homocysteine 농도가 증가하여 혈관 내피 세포의 손상을 초래하여 뇌경색과 경련을 유발시킬 수 있다.^{19, 20)} 넷째, MTX의 투여로 adenosine의 혈중농도가 증가함으로 뇌혈관의 확장을 초래하며, 신경전달물질의 합성을 감소시킬 수 있다. Bernini 등²¹⁾은 aminophylline이 adenosine 수용체에 대체 결합할 수 있는 점을 이용하여 MTX로 인한 신경독성 증상을 치료하였으며 6명의 환자 중 4명에서 완전 회복되었다고 보고하였다. 그러나 Inaba 등¹³⁾은 MTX로 인한 신경독성 환자 8명중 5명에게 aminophylline을 투여하였으나 효과는 불확실하다고 보고하여 aminophylline의 효용성에 대한 점은 좀더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Mahoney 등¹⁰⁾은 MTX의 축적량, 높은 MTX: leucovorin의 비(比), 척수강 내와 정맥내 MTX의 동시투여 등이 급성 신경독성과 관련이 있다고 보고한 바가 있다. 몇몇 연구들에서는 급성 신경독성이 MTX 치료를 재개한 뒤 재발했다고 보고하였으나,^{9, 22, 23)} Inaba 등¹³⁾의 연구에서는 MTX로 인한 신경독성이 발생한 8명중 4명에서 MTX 치료를 재개하였으며 이중 1명에서 두통등의 증상이 재발하였다고 보고하였다. 본 연구에서 2명중 1명에서 MTX의 재투여 후 증상이 재발하였으며, 간격을 조정하여 다시 투여 후에는 재발하지 않았다.

MTX로 인한 신경독성의 진단에 전산화단층촬영과 T1 혹은 T2 강조 자기공명영상, 그리고 혈관조영술은 큰 도움이 되지 않는다.⁹⁾ 최근 자기공명영상 중 확산강조영상이 MTX로 인한 뇌졸중 양상의 신경독성 진단에 도움이 된다고 한다.^{17, 24, 25)} 혈관성부종과 세포독성 부종을 감별하는데 도움이 되는 확산강조영상은 초기에는 세포내 부종이 특징적인 허혈성 뇌졸중의 진단에 이용되었다.²⁶⁾ 이 후 급성 탈수초화, 두부외상, 뇌 농양 등의 뇌병변에서도 확산 제한이 관찰되어 이들 질환의 진단에 이용되었다.²⁷⁻²⁹⁾ 본 연구에서는 3회의 신경 독성 증상 발생 중 1회에서만 T2 강조영상에서 미약한 정도의 음영증가가 관찰되었으며, 나머지 2회에서는 T2 강조 영상에서는 음영변화가 관찰되지 않았으며, 3회 모두 확산강조영상에서 음영증가가 관찰되었다.

IT MTX 투여 후 발생하는 신경 독성 증상이 있을 때는 특징적인 임상증상과 더불어 확산강조영상을 확인하여 진단할 수 있으며, 대부분의 경우 신경 독성 증상이 완전 회복되므로 급성 림프구성 백혈병에서 MTX 치료의 중

요성을 고려할 때 신경 독성 증상 회복 후 다시 투약을 지속하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ziereisen F, Dan B, Azzi N, Ferster A, Damry N, Christophe C. Reversible acute methotrexate leukoencephalopathy: atypical brain MR imaging features. *Pediatr Radiol* 2006 Mar;36(3):205-12.
2. Abromowitch M, Ochs J, Pui CH, Kalwinsky D, Rivera GK, Fairclough D, Look AT, Hustu HO, Murphy SB, Evans WE, et al. High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude Total Therapy Study X. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(5):297-303.
3. Gracia-Tena J, Lopez-Andreu JA, Ferris J, Menor F, Mulas F, Millet E, et al. Intrathecal chemotherapy-related myeloencephalopathy in a young children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995 Jul-Aug;12(4):377-85.
4. Gagliano RG, Costanzi JJ. Paraplegia following intrathecal methotrexate : Report of a case and review of the literature. *Cancer* 1976 Jun; 60(7):1026-31.
5. Fritsch G, Urban C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high dose methotrexate. *Cancer* 1984 Nov;4(4):294-5.
6. Dufourg MN, Landman-Parker J, Auclerc MF, Schmitt C, Perel Y, Michel G, Levy P, Couillault G, Gandemer V, Tabone MD, Demeocq F, Vannier JP, Leblanc T, Leverger G, Baruchel A. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007 Feb;21(2):238-47.
7. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003; 63(15):1549-63
8. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, Evans WE. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994 Aug;12(8):1667-72.
9. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, Thompson SJ, Evans WE, Pui CH. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998 Aug;12(8):1176-81.
10. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, Camitta B. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5): 1712-22.
11. Atra A, Pinkerton CR, Bouffet E, Norton A, Hobson R, Imeson JD, Gerrard M; United Kingdom Children Cancer Study Group/Non-Hodgkin Lymphoma Group. Acute neurotoxicity in children with advanced stage B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukaemia treated with the United Kingdom children cancer study group 9002/9003 protocols. *Eur J Cancer* 2004 Jun;40(9):1346-50.
12. Copeland DR. Neuropsychological and psychosocial effects of childhood leukemia and its treatment. *CA Cancer J Clin* 1992 Sep-Oct; 42(5):283-95.
13. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute

- encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008 Jan;19(1):178-84.
14. Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA, Roach ES, Rollins N, Jacaruso D, Buchanan GR. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992 Feb 19;84(4):252-6.
 15. Genvresse I, Dietzmann A, Massenkeil G, Späth-Schwalbe E, Possinger K. Subacute encephalopathy after combination chemotherapy including moderate-dose methotrexate in a patient with gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1999 Mar;10(3):293-4.
 16. Sasazaki Y, Asami K, Utsumi J. Transient subacute encephalopathy induced by high-dose methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992 Sep; 19(11):1851-7.
 17. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity : finding on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 Nov-Dec;25(10):1688-95.
 18. Clark AW, Cohen SR, Nissenblatt MJ, Wilson SK. Paraplegia following intrathecal chemotherapy: neuropathologic findings and elevation of myelin basic protein. *Cancer* 1982 Jul 1;50(1):42-7.
 19. Quinn CT, Griener JC, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen BA. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1997 Aug;15(8):2800-6.
 20. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine levels in patients with stroke: clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs*. *Drugs* 2001;15(6):437-43.
 21. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, Kane BJ, Chappell WB, Kamen BA. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995 Mar 4;345(8949):544-7.
 22. Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986 Dec;4(12):1845-50.
 23. Jaffe N, Takaue Y, Anzai T, Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer* 1985 Sep 15;56(6):1356-60.
 24. Küker W, Bader P, Herrlinger U, Heckl S, Nägele T. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J Neurooncol* 2005 May;73(1): 47-9.
 25. Haykin M, Gorman M, van Hoff J, Fulbright R, Baehring J. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol* 2006 Jan;76(2):47-9.
 26. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studies by whole brain echo planar diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995 Feb;37(2):231-241.
 27. Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003. Oct;45(10):717-21.
 28. Liu AY, Maldjian JA, Bagley LJ, Sinson GP, Grossman RI. Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 Oct;20(9):1636-41.
 29. Nadal Desbarats L, Herlidou S, de Marco G, Gondry-Jouet C, Le Gars D, Deramond H, Idy-Peretti I. Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 2003 Jul;21(6):645-50.