

진행성 악성종양환자에서 항암화학요법으로 인한 호중구감소증에 대한 재조합 인 과립구-대식세포 콜로니 자극인자(rhGM-CSF)의 임상효과

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

송홍석 · 정강호 · 이춘식

서 론

근자에 이르러 항암화학요법에 있어 여러가지 강력한 약제의 개발과 복합화학요법을 통한 관해율의 향상이 이루어지고 있고 최근에는 항암제의 용량을 증강시켜 보다 나은 효과를 기대해 보려는 용량증강화학요법(dose intensity chemotherapy)의 개념이 시도되고 있어 이에 따르는 골수억제가 중요한 용량제한 인자가 되고 있다. 근래에 혈구 간세포들의 분화와 증식을 촉진하고 기능을 증가시키는 콜로니 자극인자(colony stimulating factor, 이하 CSF로 약함)가 있는 것이 밝혀지고 현재 이들 중 granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor(G-CSF), macrophage colony stimulating factor(M-CSF)와 IL-3가 유전자 재조합 기술에 의해 대량생산이 가능하게 되어 임상적인 시도와 연구가 활발히 진행되고 있다¹⁾. 이중 GM-CSF는 호중구, 호산구 및 단핵구의 전구세포 및 혈소판과 적혈구의 전구세포에도 작용하는 것으로 알려져 있는데 주된 임상적 의의는 항암화학요법 및 골수이식술 후의 백혈구 감소증과 같은 급성 백혈구감소증의 치료와¹⁻⁴⁾, AIDS³⁻⁶⁾, 골수이형성증후군²⁻⁶⁾, 재생불량성빈혈^{2-4, 6)}, Kostmann 증후군^{4, 5)}과 같은 만성 백혈구감소증에서 유효하다. 그리고 선천적^{1, 6, 7)} 혹은 특발성 백혈구감소^{1, 6)}, 주기성 백혈구감소증^{4, 5)} 및 방사선조사후의 골수부전증^{1, 7)} 등에서도 유용한 것으로 알려져 있다. 그러나 선천적 혹은 주기적 백혈구감소증에는 GM-CSF가 효과가 없고 G-CSF가 치료의

원칙이라는 보고도 있다⁸⁾. GM-CSF는 말초간세포의 수집을 증강시켜 고용량의 화학요법을 보다 용이하도록 만들고³⁾, 자가골수이식술시에는 이미 표준적인 치료에 들어와 있어 골수이식술의 성적을 향상시키기 위해서는 이러한 조혈인자들과의 병합치료가 강구되어야 하겠다⁹⁾.

이러한 상황下에서 저자들은 최근 (주)리키에 의해 유전자 재조합 기술로 국내 개발에 성공한 rhGM-CSF(recombinant human GM-CSF: Leukogen® LBD-005)를 사용하여 복합항암화학요법의 중요한 제한사항인 골수억제로 인한 백혈구 및 호중구감소증의 예방, 치료 및 감염발생예방효과에 대한 조사와 부작용에 대한 평가를 실시한 바 있어 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1994년 3월 10일부터 1994년 10월 31일까지 계명대학교 동산의료원 내과에 입원하여 치료하였던 진행병기의 위암, 폐암, 유방암, 연부조직육종, 유잉씨육종, 림프종을 대상으로 하였으며, 본 연구의 대상선정은 시험개시일 직전에 환자의 병력, 이학적 검진, 수행상태, CBC, 망상적혈구수, 간 및 신기능검사, 혈청 전해질, 프로테린 빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간, LDH, 요산, 뇨검사, 흉부 엑스선 및 심전도를 조사한 후 조직학적으로 진행성 악성종양으로 진단된 환자 중 항암화학요법후 호중구감소증이 예측되는 환자로 4주 이내에 항암요법이나 방사선요법을 받은 경험이 없으며 연령은 16세에서 70세까지이고 ECOG 수행상태가 0-2이고, 예측 생존기간이 2개월이상이며 말초혈액검사

Table 1. Characteristics of Patients

No. of Patients		23
Age(years)	Mean±SD	51.2±15.0
	<39	4
	40-49	3
	50-59	11
	>60	5
Sex	M:F	16:7
Diagnosis	Lung Ca	15
	NSCLC	9
	SCLC	6
	Breast Ca	2
	Stomach Ca	2
	Ewing's sarcoma	1
	Synovial sarcoma	1
	Non-Hodgkin's lymphoma	1
	Thymic carcinoma	1

상 혈색소치 10g/dL이상이고, 백혈구수 4,000/ μ L이상, 호중구수 2,000/ μ L이상, 혈소판수 100,000/ μ L이상이고, 총빌리루빈치가 1.5mg/dL이하, SGOT 및 SGPT가 정상범위 상한치의 2배 이하, 크레아티닌 1.5mg/dL이하, 크레아티닌 청정율이 50mL/min이상이고 기타 의학적으로 다른 중대한 질병의 합병과 rhGM-CSF에 알레르기가 없는 경우로 담당의사의 설명을 들은 뒤 자발적으로 임상시험동의서에 서명을 한 경우를 대상으로 하였다.

본 연구의 제외 기준은 30% 이상의 골수에 방사선 치료를 받은 경우, 스테로이드로 계속 치료를 받아야 하는 경우, 감염증이 있는 경우, 임산부나 수유중인 환자나 시험개시 2주내에 대수술을 받은 경우, 정신의학적 무능력, 증추신경계 전이 또는 긴질 발작이 있는 경우들은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

대상기준을 만족하는 환자에서 첫번째 화학요법주기를 대조기로 하여 대조기 화학요법 후 백혈구수가 2,000/ μ L 혹은 호중구가 1,000/ μ L이하로 떨어진 경우에만 연구를 진행하여, 제2주기의 화학요법이 완료된 24시간후부터 rhGM-CSF(Leukogen[®]) 250 μ g/m²을 매일 1회씩 10일간 피하주사하며 투여 도중 백혈구수가 10,000/ μ L이상이면 일시 투여를 중지하고 백혈구수가 다시 10,000/ μ L이하인 경우 재투여하였다. 본 연구기간 동안 cepharanthin, adenine제제, inosin제

제, cytochrome-C제제 및 lithium carbonate 등과 같은 백혈구수를 증가시킬 수 있는 약제나, 스테로이드계 약제 및 Krestin, OK-432, Bestatin 등의 면역 요법제들의 사용은 금지하며, 백혈구 성분수혈이나 방사선요법도 금지하였다. 체온, 혈압, 체중 및 환자의 증상들은 매일의 문진 및 이학적 검사를 통하여 확인하고 전혈구계산치, 백혈구백분율 그리고 망상적혈구는 2일 간격, 간 및 신기능검사는 1주일 간격으로 측정하며, 프로트롬빈시간, 부분트롬보플라스틴시간, 흉부 엑스선 및 심전도는 매 치료시작일에 측정하였다. 치료중단은 grade III 이상의 허용할 수 없는 독성이 발생하거나, ECOG 수행상태가 4로 진행된 경우, 환자나 보호자에 의해 투여중지의 요청이 있는 경우, 질환이 급속하게 진행한 경우 그리고 기타 원인으로 담당의에 의해 투여중지가 필요하다고 판단된 경우는 치료를 종결하였다.

3. 치료효과판정 및 통계처리

RhGM-CSF의 사용이 항암화학요법에 수반되는 백혈구감소의 정도를 경감시킬 수 있는지 여부를 알아보기 위해 2일간격으로 측정한 전혈구계산치를 통해 대조기와 GM-CSF 투여기 각각에서 백혈구 및 호중구의 최저치와 백혈구수 1,000/ μ L, 2,000/ μ L 및 4,000/ μ L 미만일수와 호중구수 500/ μ L, 1,000/ μ L 및 2,000/ μ L 미만일수를 비교하였고 다음으로 화학요법 후 골수억제로부터 회복되는데 걸리는 기간의 비교를 위해서 백혈구수가 최저치로부터 2,000/ μ L 및 4,000/ μ L까지 회복되는데 걸리는 기간 및 호중구수가 최저치로부터 1,000/ μ L 및 2,000/ μ L까지 회복되는데 걸리는 기간을 측정 비교하였으며 화학요법 개시일로부터 최저치를 경과하여 백혈구수 2,000/ μ L 및 4,000/ μ L 및 호중구수 1,000/ μ L 및 2,000/ μ L 이상 회복되는데 소요되는 기간들을 각각 측정하여 이들의 평균치를 student's T test로 비교분석하여, 95% 신뢰구간으로 검증하였다. 아울러 대조기와 투여기 사이의 감염의 빈도, 38°C 이상의 발열기간 및 감염발생에 따른 항생제 사용기간 등의 항목도 조사하여 이들 각각의 평균치도 student's T test로 비교분석하였다.

RhGM-CSF의 부작용 평가는 부작용으로 생각되는 증상 및 소견의 출현시에 그 증상과 증상의 정도, 출현시간, 총기간 등을 기록하며, 부작용의 정도는

Table 2. Clinical Effect of GM-CSF on Myelotoxicity Induced by Chemotherapy (1)

	Control	GM-CSF	P value
Nadir counts of WBC(μL)	1,563.9 \pm 954.0*	2,638.7 \pm 1,421.4	<0.001**
Nadir counts of neutrophil(μL)	295.1 \pm 295.4	1,042.8 \pm 1,004.5	0.001
Nadir counts of platelet($\times 10^3/\mu\text{L}$)	103.8 \pm 57.3	113.3 \pm 74.3	0.615
Duration of WBC \leq 4,000/ μL (days)	11.3 \pm 6.8	6.5 \pm 7.4	0.027
Duration of WBC \leq 2,000/ μL	5.0 \pm 4.4	1.7 \pm 2.9	0.001
Duration of WBC \leq 1,000/ μL	0.7 \pm 1.6	0.4 \pm 1.9	0.526
Duration of neutrophil \leq 2,000/ μL	11.1 \pm 6.1	6.2 \pm 6.3	0.010
Duration of neutrophil \leq 1,000/ μL	6.0 \pm 4.0	2.8 \pm 3.3	<0.001
Duration of neutrophil \leq 500/ μL	3.7 \pm 3.8	1.3 \pm 2.7	0.001

* Mean \pm SD ** 95% Confidence interval

Table 3. Clinical Effect of GM-CSF on Myelotoxicity Induced by Chemotherapy (2)

	Control(days)	GM-CSF(days)	P value
Recovery time of WBC from nadir to 4,000/ μL	7.7 \pm 5.1*	5.2 \pm 5.1	0.108**
Recovery time of WBC from nadir to 2,000/ μL	3.8 \pm 3.7	1.8 \pm 2.6	0.011
Recovery time of neutrophil from nadir to 2,000/ μL	6.9 \pm 3.5	4.1 \pm 4.3	0.020
Recovery time of neutrophil from nadir to 1,000/ μL	4.6 \pm 2.6	2.5 \pm 2.8	0.006
Recovery time of WBC from chemotherapy to 4,000/ μL	19.8 \pm 6.4	14.4 \pm 9.2	0.026
Recovery time of WBC from chemotherapy to 2,000/ μL	13.0 \pm 8.3	7.5 \pm 9.3	0.007
Recovery time of neutrophil from chemotherapy to 2,000/ μL	21.0 \pm 4.8	15.8 \pm 8.8	0.018
Recovery time of neutrophil from chemotherapy to 1,000/ μL	18.6 \pm 3.8	12.1 \pm 10.2	0.007

* Mean \pm SD ** 95% Confidence interval

WHO scoring system에 준하여 평가하고 기록하였다.

결 과

1. 대상환자의 일상적 특성

본 연구에서 평가 가능한 환자는 총 23명으로 나이는 17세에서 70세까지로 평균연령이 51.2 ± 15.0 세였으며, 남자가 16명(69.6%) 여자가 7명(30.4%)이었으며, 폐암이 15예(65.2%)로 가장 많았고 유방암 및 위암이 각기 2예(8.7%)였고, 유임씨 육종, 연부조직육종, 흉선암 및 림프종이 각기 1예(4.3%)였다(Table 1).

2. 혈액학적 변화

대조기와 투여기에서 말초혈액의 백혈구수와 호중구수의 경시적 변화를 비교평가하였는데, 백혈구와 호중구의 최저치는 rhGM-CSF의 투여기에서 각각

$2,639 \pm 1,421/\mu\text{L}$ 과 $1,024 \pm 1,010/\mu\text{L}$ 으로 대조기의 $1,563 \pm 954.0/\mu\text{L}$ 과 $295.1 \pm 295.4/\mu\text{L}$ 에 비하여 유의하게 상승하였으나($p < 0.001$, $p < 0.005$), 혈소판수의 최저치는 대조기와 투여기에서 차이가 관찰되지 않는다. 또한 백혈구수 4,000/ μL 및 2,000/ μL 미만의 기간은 대조기에서는 각각 11.3 ± 6.8 및 5.0 ± 4.4 일이고 투여기에서는 6.5 ± 7.4 1.7 ± 2.9 일로 투여기에서 유의하게 기간이 단축되었으며, 호중구수 2,000/ μL , 1,000/ μL 및 500/ μL 미만일수도 대조기에서 11.1 ± 6.1 , 6.0 ± 4.0 및 3.7 ± 3.8 일 투여기에서 6.2 ± 6.3 , 2.8 ± 3.3 및 1.3 ± 2.7 일로 투여기에서 유의하게 단축되었다(Table 2). 백혈구수가 최저치에서 2,000/ μL 이상으로 그리고 호중구수가 2,000/ μL 및 1,000/ μL 이상으로 회복되는데 소요되는 시간도 투여기에서 대조기보다 유의하게 감소하였으며, 화학요법 개시일부터 최저치를 경과하여 백혈구수가 4,000/ μL 및 2,000/ μL 이상으로 그리고 호중구수가 2,000/ μL 및 1,000/ μL 이상으로 회복되는데 걸리는 시간도 대조기에 비하여 투여기

Table 4. Efficacy of GM-CSF Related with Infection

	Control	GM-CSF	P value
Hospital days related with infection	2.2±5.3*	0.7±2.6	0.040**
Duration of fever>38°C(days)	2.2±5.3	0.9±2.6	0.092
Days of antibiotic administration	3.3±6.7	1.5±6.1	0.092

* Mean±SD ** 95% Confidence interval

Table 5. Side Effects of GM-CSF (n=23)

Grade	1	2	3	Total
Myalgia	3	1	2	7(30.4%)
Fever	4	2	0	6(26.1%)
Abdominal pain	2	1	0	3(13.0%)
Dyspnea	2	0	1	3(13.0%)
Vomiting	0	2	0	1(4.3%)
Bone pain	0	0	1	1(4.3%)
Fatigue	1	0	0	1(4.3%)
Diarrhea	0	1	0	1(4.3%)

에서 유의하게 단축되었다(Table 3).

3. 발열 및 감염빈도

감염과 관련된 입원일수는 대조기에서 2.2±5.3일 투여기에서 0.7±2.6일로 투여기에서 기간이 유의하게 단축되었으나($p=0.040$), 발열기간 및 항생제 사용일수는 대조기에 비해 투여기에서 짧았지만 통계적으로 의의는 없었다(Table 4).

4. 부작용

전체 23명 가운데 전혀 부작용이 관찰되지 않은 경우는 12예(52.2%)였으며, 부작용이 관찰된 11예(47.8%) 가운데 6예는 별다른 처치없이 계속 투여가 가능하였으며, 2예는 증상치료와 함께 투여가 가능하였으나, 3예(13.0%)는 grade 3의 근육통, 골동통 및 호흡곤란으로 일시적으로 휴약이 요구되었는데, 골동통은 휴약만으로 증상이 자연소실되었고, 근육통 및 호흡곤란은 증상치료로 호전이 되어 다시 GM-CSF를 재투여한 결과 증상의 재발현이 없이 계속 치료를 시행할 수 있었다. 전체적으로 보면 근육통이 7예(30.4%)로 가장 빈번하였으며 발열이 6예(26.1%), 복통 및 호흡곤란이 각기 3예(13.0%)였고, 구토가 2예(8.7%), 골동통, 피로감 및 설사가 각기 1예(4.3%)에서 관찰되었다(Table 5).

고 찰

GM-CSF는 용량과 비례하여 조혈증가를 초래하는데^{10, 11)}, 투여시 골수의 세포증식도가 증가하고 S기의 골수계 전구세포(myeloid progenitor)율이 증가하게 된다¹²⁾. GM-CSF는 다능성(multipotent) 조혈간세포의 성장을 촉진시킬 뿐만 아니라, committed-간세포의 성장도 촉진시킨다고 알려져 있다¹³⁾. GM-CSF는 항암화학요법시의 이종맹검연구에서 백혈구감소기간이 단축되어^{14, 15)} 다음 치료를 정해진 시간에 실시할 수 있었다고 하며, 이때 백혈구수의 최저치는 차이가 없기도 하고¹²⁾ 투여시 높게 나타나는 등^{3, 16, 17)} 다양하게 나타난다고 한다. 백혈구수치의 증가시 이의 주된 부분은 호중구, 호산구 및 단핵구이며^{10, 11, 18)}, GM-CSF는 전구세포의 분화와 증식을 촉진시킬 뿐 아니라 성숙세포에도 작용하여 산화대사, 탄식작용 및 리소좀분비 등을 증강시키고, 암세포에 대한 항체의 존성 세포매개형 세포독성을 증강시켜 성숙세포의 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다^{13, 19)}. 혈소판이나 적혈구에 대해서는 혈소판감소기간이 차이가 없거나^{18, 20, 21)} 혹은 단축되어^{14, 22-24)} 혈소판수율이 감소된다고 하며²⁴⁾, 적혈구수에는 영향이 없거나²¹⁾ 증가가 온다는 보고²²⁾들로 다양한데, Thompson 등¹⁰⁾은 이형성증후군에서 일시적인 혈소판증가와 망상구증가가 관찰된다 하였고, Vadhan-Raj 등²⁵⁾은 총림프구수나 림프구의 아형의 변화는 없다고 하였다. GM-CSF 투여시 대체로 입원기간이 단축되고¹⁵⁻¹⁷⁾ 입원비가 절약된다고 하는데²⁶⁾, Anderson 등²⁷⁾은 감염빈도가 비슷하다는 보고도 있었지만 대체로 GM-CSF 투여시 전체감염의 빈도를 감소시키거나^{3, 15)} 패혈증이 감소되어^{12, 24)} 항생제 사용기간을 단축시키고^{16, 17, 28)}, 드물게 점막염의 빈도도 감소된다 하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 발열기간 및 항생제사용일수가 투여기에서 다소 짧았으나 통계적으로

유의하지는 않았다. GM-CSF에 의한 백혈구감소의 예방효과는 계속 화학요법을 하는 경우 효과가 적어지며 축적적인 혈소판감소가 치료제한을 주게 되는데, 저세포총실도의 골수가 된 경우는 치료 반응이 다소 낮으며¹¹⁾ 치료를 중단하면 백혈구증가는 5일이내에 치료전 수치로 환원된다¹⁸⁾.

최근 용량증강화학요법의 개념이 도입되면서 용량 증강시 GM-CSF의 역할에 대한 연구가 진행되어 일부 보고들에서는 GM-CSF를 사용하여 용량증가가 가능하였고^{20, 29, 30)} 치료반응율이 높아진다고 하였다³⁰⁾. 이와같은 고용량의 치료를 하기 전에는 용량에 비례하여 항암효과가 있다는 무작위성 이중맹검임상시험에서 증명되고 난 뒤에 표준적인 치료법으로 사용되어야 하겠다²⁰⁾. 실제 항암화학요법제의 용량증가로 인하여 치료반응이 증가되고 때로는 무병생존율 및 전체생존율이 좋아지는데³¹⁻³³⁾. 용량증가는 치료용량을 증가시키거나 치료간격을 단축시켜 1.3-2배 정도의 증가가 가능하지만 그 이상의 증가는 축적적인 혈소판감소와 비혈액학적 독성때문에 어려운 점이 많다. 대체로 알킬화제제는 골수억제때문에 단지 2-3배 정도의 중등도의 용량증가가 가능하나, 약제내성을 극복하기 위해서는 보다 많은 용량증가가 필요한데 조혈보조수단을 이용하면 10-2,090배의 용량증가가 가능하다고 한다²⁹⁾. 용량증가의 유효성에 대하여서는 림프종이나 백혈병에서 연구가 많이 되어 있는데, 특히 암세포가 적은 경우에 가장 유효하다고 알려져 있으나³⁴⁾ 이들의 용량증가에 대한 정확한 역할은 보다 많은 연구를 필요로 한다²⁹⁾.

현재 GM-CSF의 치료용량, 주입경로, 주입방법 및 장기간의 치료효과에 대한 연구들이 진행중에 있으나, 적절한 투여경로 및 투여용량은 아직도 확립되어 있지 않은데, Crowther³⁵⁾는 계속정주하는 방법이 급속정주나 피하주사보다 효과가 높다 하였으나, 대체로 많은 임상보고에서 피하주사가 가장 효과적이라고 보고하는데^{11, 35)}, Ruef 등³⁶⁾은 정맥주사보다 피하주사가 부작용이 적으로 보다 바람직하다 하였으며, Jones³⁷⁾는 백혈구감소의 호전은 투여경로에 상관없이 치료용량과 관계있으며 피하주사를 하는 경우는 정맥주사에 비해 효과가 하루정도 연기되지만 효과는 보다 지속적이라고 하였다. 투여용량은 5-10 μ g/kg정도의 용량이 적절한데^{3, 37, 38)}, Bokemeyer 등³⁹⁾은 5 μ g/kg와 10 μ g/kg

사이에 부작용의 차이는 없으나, 5 μ g/kg의 용량이 표준적인 화학요법후의 백혈구감소를 치료하는데는 적절한 용량이지만 고용량의 화학요법을 반복치료시에는 보다 많은 용량이 필요하다 하였으며, Hamm 등³⁸⁾은 20 μ g/kg은 10 μ g/kg에 비해 혈액학적 반응을 증가시키지 않으면서 grade 4의 부작용을 증가시킨다 하였다. Vadhan-Raj 등⁴⁰⁾은 치료시기는 화학요법을 마친 직후 혹은 가까운 시기에 투여하는 것이 골수보호효과가 크고 화학요법의 용량증가를 허용할 수 있다 하였으며⁵²⁾, GM-CSF를 중단하면 S기의 간세포가 급작스럽게 감소되므로 치료시기는 GM-CSF를 먼저 사용한 후 화학요법 시작직전에 끊는 것이 골수부전예방에 있어 가장 좋다 하였다. 그리고 치료기간은 적어도 5일이상이 적합하지만 고용량의 치료를 하는 경우는 10-14일이 요구된다 하였다³⁷⁾.

GM-CSF의 효과 판정은 가능하면 동일한 조건에서 평가하는 것이 원칙이나 백혈구수와 호중구수는 개인차가 많아 대조군과 투여군을 다른 환자들로 구성하여 평가하는 것은 많은 수의 환자가 필요로 하기 때문에 그 시험기간도 오래 걸리게 된다. 따라서 저자들의 경우에는 한 환자에서 제1주기의 화학요법을 대조기로 하고 제2주기의 화학요법시기에 rhGM-CSF를 투여하여 평가하였는데, 이런 조건에서는 rhGM-CSF의 효과가 실제 보다 낮게 평가된다. rhGM-CSF는 제 2주기의 화학요법이 완료된 24시간후부터 250 μ g/m²/day을 10일간 연속 매일 1회씩 피하주사하였는데, 그 결과 여러 암종에서 화학요법이후에 백혈구수 및 호중구수의 감소가 현저히 감소되었으며, 또한 백혈구수 및 호중구수의 저하기간과 회복되는 기간도 유의하게 단축됨이 증명되었다.

치료독성은 용량과 비례하고^{10, 37)} 30-40%에서 관찰되며^{36, 37)}, 대체로 경하며 견딜만 하지만^{1, 12, 36, 41)}, Bokemeyer 등³⁹⁾은 10% 가량에서 부작용으로 치료중단이 요구된다 하였는데, 골동통^{1, 12, 16, 18, 26, 36, 38, 41, 42)}, 근육통^{36-38, 41)}, 발열^{1, 10, 18, 23, 37, 41)}, 전신쇠약감^{23, 42)}, 피로감^{12, 41)}, 설사³⁸⁾, 두통^{1, 18, 41)}등의 전신적인 증상들과, 소양감³⁸⁾, 주사부위의 국소자극인 흥반소견^{16, 36-38, 41, 42)}들이 흔히 관찰되며, 그 이외 호흡곤란^{18, 26)}, 저혈압^{23, 35, 36, 42)}, 혈전색전증²⁶⁾, 늑막 및 심낭삼출²⁶⁾, 안면홍조^{18, 42)}, 일시적인 산소포화도의 감소^{35, 42)} 등의 증상이 보고되며, 일부 환자에서는 첫번째 주사후에 저산소혈증과

저혈압이 동반되는데 이는 혈청 GM-CSF 농도 및 정맥주사와 상관이 있으며³⁵⁾, Hoekman 등⁴³⁾은 피하주사하는 경우는 계속 정주방법보다 발열이나 전신쇠약감들이 적은데 이러한 차이는 GM-CSF의 생체내이용율과 dose-response 특징의 차이에 기인한다 하였는데, GM-CSF의 급성독성의 기전은 아직도 잘 알려져 있지 않은 상태이며, 최근 Denzlinger 등⁴⁴⁾은 leukotriene이 관여하는 것으로 보고하였다. 저자들의 경우에는 약 과반수에서 부작용이 관찰되었고 13%에서 일시적인 투여증기가 요구되었는데, 3도 이상의 부작용은 근육통, 호흡곤란 및 골동통이 각기 1예에서 관찰되었으나, 이를 모두에서 일시적인 휴약으로 중상 호전이 초래되어 계속적인 GM-CSF 사용에 별 지장이 없었다.

앞으로의 치료방향은 cytokine들의 상승작용 및 상가작용을 노려서 성장인자들의 복합치료와 항암제에 민감한 종양에서 고용량의 화학요법으로 인하여 치료 반응률 및 생존증가가 초래되는지를 평가하고, 악성세포를 세포주기에 넣어서 성장인자가 보다 항암력이 증가되도록 하는 방법 그리고 혈소판증가에 관여하는 성장인자를 찾는 것들이라 하겠다.

요 약

목적 : 최근 혈구의 분화와 증식을 촉진하는 것으로 알려진 여러가지 콜로니 자극인자들이 유전자 재조합기술에 의해 생산이 가능해져 이를 이용한 임상적인 시도가 활발히 진행되어 항암화학요법 등 여러가지 원인에 의한 골수억제의 예방과 치료에 이용, 연구되고 있는 실정이다. 이들중 GM-CSF는 호중구, 대식구, 호산구 및 거핵세포의 전구세포를 자극하는 것으로 알려져 이미 여러 임상시도에 의해 rhGM-CSF가 항암화학요법이나 골수이식술 후 또는 골수이형성증후군 등과 같은 여러가지 면역결핍상태에 의한 호중구감소증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 특히 최근에 국내에서도 이의 생산이 가능해져 이를 이용하여 복합화학요법을 받는 진행성 병기의 암환자에서 항암화학요법의 중요한 제한사항인 골수억제에 따른 백혈구감소증의 예방과 치료에 있어 GM-CSF의 효과와 부작용을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1994년 3월 10일부터 1994년 10월 31일

사이에 계명대학교 동산의료원 내과에 입원하였던 진행병기의 위암, 폐암, 유방암, 연부조직육종, 유잉씨육종, 림프종 환자 중 첫번째 화학요법주기를 대조기로 하여 조사한 백혈구수가 2,000/ μ L 혹은 호중구가 1,000/ μ L 이하로 감소되는 경우만을 대상으로 하여, 제2주기의 화학요법이 완료된 24시간후부터 rhGM-CSF (Leukogen®, LBD-005) 250 μ g/m²을 매일 1회씩 10일간 피하주사하며 매일의 문진 및 이학적 검사와 2일 간격으로 전혈구 계산치를 조사하여 GM-CSF의 투여없이 동일한 항암요법을 받은 첫번째 주기의 자료와 비교하여 백혈구감소의 정도와 회복양상을 관찰하였다.

결과 :

1) 환자는 총 23명으로, 폐암이 15예로 가장 많았고 유방암 2예, 위암이 2예였고, 유잉씨 육종, 연부조직육종, 흉선암 및 림프종이 각기 1예였다.
2) 평균연령은 51세였으며, 남자가 16명 여자가 7명이었다.
3) 백혈구와 호중구의 최저치는 투여기에서 유의하게 상승하였으나, 혈소판수의 최저치는 대조기와 투여기에서 차이가 관찰되지 않았으며, 백혈구수 4,000/ μ L 및 2,000/ μ L 미만의 기간과 호중구수 2,000/ μ L, 1,000/ μ L 및 500/ μ L 미만의 기간도 투여기에서 유의하게 단축되었고, 백혈구수가 최저치에서 2,000/ μ L 이상으로 그리고 호중구수가 2,000/ μ L 및 1,000/ μ L 이상으로 회복되는데 소요되는 시간도 투여기에서 대조기보다 유의하게 감소하였다. 또한 화학요법개시일부터 최저치를 경과하여 백혈구수가 4,000/ μ L 및 2,000/ μ L 이상으로 그리고 호중구가 2,000/ μ L 및 1,000/ μ L 이상으로 회복되는데 걸리는 시간도 대조기에 비하여 투여기에서 유의하게 단축되었다.

4) 감염과 관련된 입원일수는 투여기에서 유의하게 단축되었으나, 발열기간 및 항생제사용일수는 투여기에서 짧지만 통계적으로 유의하지 않았다.

5) 전체 23명 가운데 11예(47.8%)에서 부작용이 관찰되었는데 3예에서 각기 근육통, 골동통 및 호흡곤란으로 일시적으로 휴약이 요구되었으며, 근육통이 7예, 발열이 6예, 복통 및 호흡곤란이 각기 3예, 구토가 2예 그리고 골동통 피로감 및 설사가 각기 1예에서 관찰되었다.

결론 : 이상의 결과는 rhGM-CSF(Leukogen®,

LBD-005) 투여는 여러 종류의 암종의 복합화학요법에서 유발되는 골수억제에 있어 백혈구 및 호중구 최저치를 유의하게 증가시키고 백혈구수 및 호중구수의 저하기간과 회복에 필요한 기간이 유의하게 단축되어 그 임상적 유용성을 입증하는 결과로 사료된다.

=Abstract=

Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Advanced Malignancy

Hong Suck Song, M.D., Gang Ho Jeong, M.D.
and Chun Sik Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute for Medical Science, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea

Objectives : The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor(rhGM-CSF, Leukogen[®]) in ameliorating hematopoietic suppression in patients with various malignancies undergoing myelotoxic combination chemotherapy.

Methods : The efficacy of recombinant human GM-CSF was evaluated in 23 patients with various solid tumor and lymphoid malignancy in Keimyung University, Dongsan Medical Hospital during the period of March, 1994 to October, 1994. RhGM-CSF was started after 24 hours after 2nd chemotherapy at a dose of 250 μ g/m²/day subcutaneously for 10 days. The efficacy and toxicity of GM-CSF were evaluated according to the hematologic and laboratory changes between control and GM-CSF treatment period.

Results :

1) Total number of enrolled patients were 23; 15 patients with lung cancer, 2 patients with breast cancer, 2 patients with stomach cancer and 1 patient with Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, thymoma and Non-Hodgkin's lymphoma respectively.

2) The mean age was 51 and male was 16 patients.

3) The nadir count of leukocyte and neutrophil were significantly increased in GM-CSF treatment period, however that of platelet in GM-CSF treatment period were similar to control period.

4) The mean duration of WBC counts less than

4,000/ μ L, 2,000/ μ L and that of neutrophil counts less than 2,000/ μ L, 1,000/ μ L and 500/ μ L were significantly shortened in GM-CSF treatment period.

5) The recovery time of leukocyte from nadir to over 2,000/ μ L, and of neutrophils from nadir to over 2,000/ μ L, 1,000/ μ L were significantly reduced in GM-CSF treatment period.

6) The days of hospitalization due to infection was significantly reduced in GM-CSF treatment period. Days with temperature exceeding 38.5°C and days of treatment with parenteral antibiotics were decreased in the GM-CSF treatment period, but not significant to control period.

7) Adverse reactions with rhGM-CSF were observed in 11 patients(48%) which were not life threatening, and rapidly reversible. They included myalgia in 7 patients, fever in 6 patients, abdominal pain in 3 patients, dyspnea in 3 patients, vomiting in 2 patients, and bone pain, fatigue and diarrhea in 1 patient respectively.

Conclusion : RhGM-CSF significantly elevated the nadir counts of leukocytes and neutrophils, shortened the duration and the recovery time from neutropenia. We concluded that it was useful and effective for the treatment of neutropenia induced by myelotoxic chemotherapy in patients with various advanced malignancy.

Key Words : Chemotherapy, Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, Neutropenia

REFERENCES

- 1) Balmer CM: *Clinical use of biologic response modifiers in cancer treatment: An overview. Part II. Colony-stimulating factors and interleukin-2.* DICP 25:490, 1991
- 2) Grosh WW, Quesenberry PJ: *Recombinant human hematopoietic growth factors in the treatment of cytopenias.* Clin Immunol Immunopathol 62:S25-38, 1992
- 3) Bonnem EM: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Unrealized potential.* Blood Cell Growth Factors: Their Present and Future Use. In Murphy MJ Jr, ed. Hematology and Oncology. p 3, Dayton OH, Alpha Med Press, 1991
- 4) Fleischman RA: *Southwestern internal medicine conference: Clinical use of hematopoietic growth factors.* Am J Med Sci 305:248, 1993

- 5) Crowther D: *The clinical role of the hematopoietic growth factors. Fourth International Conference on Malignant Lymphoma June 6-9, 1990, Lugano, Switzerland*, p 51, 1990
- 6) Moore MA: *Hematopoietic growth factors in cancer*. *Cancer* 65:836, 1990
- 7) Burdach S: *The granulocyte/macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF): Basic science and clinical application*. *Klin Padiatr* 203: 302, 1991
- 8) Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, Robinson W, Glaspy JA, Emerson S, Gabrilove J, Vincent M, Boxer LA: *A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia*. *Blood* 81:2496, 1993
- 9) Armitage JO: *The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bone marrow transplantation*. *Semin Hematol* 29(4 Suppl 3):14, 1992
- 10) Thompson JA, Lee DJ, Kidd P, Rubin E, Kaufmann J, Bonnem EM, Fefer A: *Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome: Toxicity, pharmacokinetics, and hematological effects*. *J Clin Oncol* 7:629, 1989
- 11) Metcalf D: *The colony stimulating factors: Molecular, cellular and clinical aspects*. *Int Congress Ser* 925:333, 1990
- 12) Vadhan-Raj S, Fenoglio C, Chawla SP, Broxmeyer HE, Guterman JU, Benjamin RS: *Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on chemotherapy-induced myelosuppression in patients (PTS) with sarcoma*. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 8:A1254, 1989
- 13) Vadhan-Raj S, Hittelman WN, Guterman JU, Broxmeyer HE: *Role of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia*. *Growth Factors*. In: Mertelsmann R and Herrmann F, eds. *Clinical Applications of hematopoietic factor*. p 247. New York, Marcel Dekker, 1990
- 14) De Vries EG, Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, Stern AC, Aalders JG, Vellenga E: *A double-blind placebo-controlled study with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during chemotherapy for carcinoma*. *Cancer Res* 51:116, 1991
- 15) Gerhardt HH, Engelhard M, Meusers P, Brittinger G, Wilmanns W, Schlimok G, Mueller P, Huhn D, Musch R, Siegert W, Gerhardt D, Hartlapp JH, Thiel E, Huber C, Peschl C, Spann W, Emmerich B, Schadek C, Westerhausen M, Pees H, Radtke H, Engert A, Terhardt E, Schick H, Binder T, Fuchs R, Hasford J, Brandmaier R, Stern AC, Jones TC, Ehrlich HJ, Stein H, Parwaresch M, Tiemann M, Lennert K: *Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas*. *Blood* 82:2329, 1993
- 16) Mertelsmann R, Lindemann L, Wieser M, Gamm H, Oster W, Noack M, Herrmann F: *Prevention of chemotherapy-induced neutropenia and associated morbidity in patients with advanced cancer by subcutaneous recombinant human GM-CSF(rhGM-CSF)*. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 30:A267, 1989
- 17) Herrmann F, Schulz G, Wieser M, Kolbe K, Nicolay U, Noack M, Lindemann A, Mertelsmann R: *Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy*. *Am J Med* 88:619, 1990
- 18) Herrmann F, Schulz G, Lindermann A, Meyenburg W, Oster W, Krumwiede D, Mertelsmann R: *Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor*. *J Clin Oncol* 7:159, 1989
- 19) Ragnhammar P, Masucci G, Frodin JE, Hjelm AL, Mellsyedt H: *Cytotoxic functions of blood monoclonal cells in patients with colorectal carcinoma treated with mAB 17-1A and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. *Cancer Immunol Immunother* 35:158, 1982
- 20) Markman M: *Conony-stimulating factor in ovarian cancer*. *International Conference on Growth Factors in Cancer Therapy*. September 25-26, 1992, Nashville, TN, 1992
- 21) Nimer SD: *The use of colony stimulating factors in primary hematologic disorders*. *National Conference on New Oncologic Agents*. February 6-8, 1991 Dallas, TX, p 25, 1991
- 22) Vadhan-Raj S, Hittelman WN, Broxmeyer HE, Keating M, Urdal D, Guterman JU: *In vivo biologic activities of recombinant human gran-*

- ulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Ann N Y Acad Sci* 554:231, 1989
- 23) Hoekman K, Wagstaff J, van Groeningen CJ, Vermorken JB, Boven E, Pinedo HM: Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelosuppression induced by multiple cycles of high-dose chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J National Cancer Inst* 83:1546, 1991
- 24) Kritz A, Crown JP, Motzer RJ, Reich LM, Heller G, Moore MP, Hamilton N, Yao TJ, Heelan RT, Schneider JG, Moore MAS, McCormick B, Gilewski TA, O'Reilly RJ, Gulati SC, Norton L: Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A randomized trial. *Cancer* 71:2515, 1993
- 25) Vadhan-Raj S, Velasquez WS, Butler JJ, LeMaistre A, Lepe-Zuniga J, Keating MJ, Koller CA, Guterman JU: Stimulation of myelopoiesis in chronic lymphocytic leukemia and in other lymphoproliferative disorders by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Hematol* 33:189, 1990
- 26) Ho AD, Del Valle F, Engelhard M, Hiddemann W, Ruckl H, Schlimok G, Haas R, Thiel E, Andreessen R, Fiedler W, Frisch J, Schulz G, Hunstein W: Mitoxantrone/high-dose ara-C recombinant human GM-CSF in the treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma. A pilot study. *Cancer* 66:423, 1990
- 27) Anderson H, Gurney H, Thatcher N, Swindell R, Scarffe JH, Weinder J: Recombinant human GM-CSF in small cell lung cancer: A phase I / II study. *Recent Results Cancer Res* 121:155, 1991
- 28) Buchner T, Hiddemann W, Koenigsmann M, Zuhlsdorf M, Wormann B, Boeckmann A, Freire EA, Innig G, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A, Schulz G: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia at higher age or after relapse. *Blood* 78:1190, 1991
- 29) Fisher DC, Peters WP: Advances in the clinical use of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to intensify cancer chemotherapy. *Curr Op Hematol* 1:221, 1994
- 30) O'Shaughnessy J, Denicoff AM, Dorr A, Martin A, Danforth D, Goldspiel B, Cowan KH: Combination chemotherapy with fluorouracil (F), leucovorin (L), adriamycin(A), and cytoxan (C) with granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for patients with stage III and stage IV breast cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 9:A180, 1990
- 31) Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MDE: The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 9:339, 1991
- 32) Cheung NKV, Heller G: Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9:1050, 1991
- 33) Gorin NC: High-dose therapy for acute myelocytic leukemia. In: Armitage JO, Antman KH, Baltimore, MD eds. In high-dose cancer therapy: Pharmacology, hematopoietins, stem cells. p 569, Williams and Wilkins, 1992
- 34) Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, Melsenberg B, Marks LB, Winer E, Kurtzberg J, Bast RC, Jones R, Shpall E: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132, 1993
- 35) Cebon J, Lieschke GJ, Bury RW, Morstyn G: The association of GM-CSF efficacy from toxicity according to route of administration: A pharmacodynamic study. *Br J Haematol* 80:144, 1992
- 36) Ruef C, Coleman DL: GM-CSF and G-CSF: Cytokines in clinical application. *Schweiz Med Wochenschr* 121:397, 1991
- 37) Jones TC: Recombinant human GM-CSF: present clinical results and potential use in oncologic and hematologic disorders. *Bull Cancer (Paris)* 78:1155, 1991
- 38) Hamm JT, Schiller J, Oken MM, Fisher R, Shepherd F, Cuffie C: Dose-ranging study of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in small cell lung cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:A1118, 1993
- 39) Bokemeyer C, Schmoll HJ, Metzner B, Beyer J, Illiger HJ, Kneba M, Ostermann H, Kynast B, Rath U, Poliwoda H: Comparison of 5 vs 10 micrograms/kg per day of GM-CSF following dose-intensified chemotherapy with cisplatin,

- etoposide, and ifosfamide in patients with advanced testicular cancer.* Ann Hematol 67:75, 1993
- 40) Vadhan-Raj S, Broxmeyer HE, Hittelman WN, Papadopoulos NE, Chawla SP, Fenoglio C, Cooper S, Buescher ES, French RW Jr, Holian A, Perkins RC, Scheule RK, Guterman JU, Salem P, Benjamin RS: *Abrogating chemotherapy-induced myelosuppression by recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with sarcoma: Protection at the progenitor cell level.* J Clin Oncol 10:1266, 1992
- 41) Hovgaard DJ, Nissen NI: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with Hodgkin's disease: A phase I/II study.* J Clin Oncol 10:390, 1992
- 42) Morstyn G, Stuart Harris R, Bishop J, Raghavan D, Kefford R, Lieschke G, Bennem E, Olver I, Green M, Rallings M, Fox R: *Optimal scheduling of granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the abrogation of chemotherapy-induced neutropenia in small cell lung cancer (SCLC).* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 8:A850, 1989
- 43) Hoekman K, Wagstaff J, van Groeningen CJ, van Rijswijk R, Vermorken JB, Pinedo HM: *High-dose chemotherapy in combination with GM-CSF given either by continuing infusion or sc: Large differences in hematological recovery and toxicity(Abstract).* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 12:A218, 1993
- 44) Denzlinger C, Tetzloff W, Gerhartz HH, Pokorny R, Sagebiel S, Haberl C, Wilmanns W: *Differential activation of the endogenous leukotriene biosynthesis by two different preparations of GM-CSF in healthy volunteers.* Blood 81:2007, 1993