

항암화학요법에 의하여 골수억제가 수반된 진행암 환자에서 Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(rh GM-CSF, LBD-005)의 제 2 상 임상연구; rh GM-CSF 용량에 따른 효과비교

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세암센터², 서울대학교 의과대학 내과학교실³
이화여자대학교 의과대학 내과학교실⁴, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁵

라선영^{1,2} · 노재경^{1,2} · 이경희² · 정현철^{1,2} · 이종인^{1,2}
조재용^{1,2} · 이혜란² · 유내춘^{1,2} · 김주형^{1,2} · 허대석³
최진혁⁴ · 임호영⁵ · 한지숙¹ · 김병수²

= Abstract =

A Phase II Clinical Trial of Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (rh GM-CSF, LBD-005) in Cancer Patients with Chemotherapy induced Myelosuppression ; Dose-response Effect of rh GM-CSF

Sun Young Rha^{1,2}, M.D., Jae Kyung Roh^{1,2}, M.D., Kyung Hee Lee^{1,2}, M.D., Hyun Cheol Chung^{1,2}, M.D.
Jong In Lee^{1,2}, M.D., Jae Yong Cho^{1,2}, M.D., Hea Ran Lee^{1,2}, M.D., Nae Choon Yoo^{1,2}, M.D.
Joo Hang Kim^{1,2}, M.D., Dae Seok Huh⁴, M.D., Jin Hyuk Choi⁴, M.D. and Ho Yung Lim⁵, M.D.
Jee Sook Hahn², M.D. and Byung Soo Kim¹, M.D.

*Division of Oncology, Yonsei Cancer Center¹, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine²
Seoul University College of Medicine³
Ewha Womens' University College of Medicine⁴
Aju University College of Medicine⁵*

Background; Rh GM-CSF is known to stimulate the growth of granulocyte-macrophage precursors and can prevent the neutropenia and infection after high dose chemotherapy. We planned to evaluate the efficacy and toxicities of rh GM-CSF and to determine the clinically recommended dose of yeast-derived rh GM-CSF(LBD-005), based on the biologically active doses from phase I clinical trial.

Methods; Open non-randomized phase II study was carried out in 40 cancer patients with chemotherapy induced myelosuppression. After the control period(chemotherapy without rh GM-CSF), rh GM-CSF was started 24 hours after the second chemotherapy to 3 groups of pa-

*본 연구 내용의 요지는 1994년 제 20회 대한 암학회 학술대회에서 구연 발표하였음.

tients with the doses of 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ by once-daily subcutaneous administration for 10 days.

Results; Of the 40 enrolled patients, two patients refused to be followed and one patient couldn't finish the study due to the disease progression. So 37 patients were evaluable and the number of patients at the dose of 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ were 12, 12 and 13 patients, respectively. They were consisted of 12 with stomach cancers, 10 with breast cancers, 5 with osteosarcoma and 10 patients with other malignancies, and received chemotherapeutic agents like VP-16, cisplatinum, adriamycin.

When we compared the hematologic parameters between the control and treatment periods, the mean nadir of WBC counts(/ mm^3) at the dose of 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ were 1480, 2085, each, 1280, 1997 at the dose of 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, and 1091, 1788 at the dose of 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ respectively. Also the recovery days of WBC counts from nadir to 4000/ m^3 were improved from 8 days in control period to 4.7 days in treatment period at the dose of 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. There were the same results at the dose of 250 and 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, such as from 7.4 days to 4.4 days and from 8.5 days to 5.2 days, respectively. In view of neutrophils, we could find the same results($p < 0.05$).

There are trends that the recovery from nadir at the dose of 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ or more is rapid, rather than 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Two patients with 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ complained of severe (WHO toxicity grade III) skin reaction and chest tightness, but they tolerated well after reduction to 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ dose.

Conclusion; This study suggested the effects of yeast-derived rh GM-CSF with the dose of 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, S.Q. for 10 days to prevent the chemotherapy induced neutropenia. And when we considered the efficacy and tolerability, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ is appropriate for phase III clinical trial.

Key Words: Cancer patients, Myelosuppression, rh GM-CSF

서 론

최근 항암화학요법의 발달에 의하여 악성임파종, 백혈병, 용모 상피암등의 종양은 진행된 경우라도 완치가 가능하고, 소세포 폐암, 유방암, 두경부 심피 세포암 및 위선암 등에서 병용 항암화학요법에 의한 항암효과가 확인되고 있다. 그러나 고용량 항암화학요법 후 가장 흔한 부작용은 골수억제에 의한 백혈구 감소와 이에 따른 감염증 및 혈소판 감소이다. 혈소판 감소에 의한 출혈은 혈소판 분획수혈에 의하여 예방 및 치료에 상당한 성과를 거두고 있으나, 백혈구 감소는 백혈구 분획수혈에 의한 예방 치료 효과가 미미하며, 특히 백혈구 감소에 의한 균혈증이 항암화학요법에 가장 중요하며 심한 부작용이다. 최근 유전자 재조합에 의하여 합성된 rh GM-CSF(recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor) 및 rhG-CSF (recombinant human granulocyte colony stimulating factor)는 생체

의 실험에서 조혈전구세포(hematopoietic progenitor cells)의 증식과 분화를 촉진시키고, 성숙과립구 및 거식세포의 기능을 자극하는 당단백으로 콜로니 자극인자의 이러한 기능은 생체내 실험에서도 확인되고 있으며, 전임상 및 다른 임상 실험에서 백혈구 증가 및 항암화학요법에 의한 백혈구감소의 조기 회복이 가능하다고 보고되고 있다.

(주) 럭키 중앙 연구소에서 개발된 rh GM-CSF (LBD-005)은 yeast(*Saccharomyces cerevisiae*)에서 생산된 glycosylated CSF로 아미노산 127개로 구성되어 있으며, 분자량 14.5~15.5 kd, specific activity는 5×10^7 units/mg protein 이상을 가지고 있고, 다른 제품과 유사하게 백혈구 회복에 기여할 것으로 기대되어, 제1상 연구가 이등(1992)과 노동(1993)에 의하여 시행되었다. 이등(1992)은 진행암 환자에서 항암화학요법을 시행하지 않은 상태에서 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 까지 증량하였으나 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서도 grade III 이상의 부작용은 관찰되지 않아 MTD에는 이르지 못하였으나 호중구 증가율이 고평부(pla-

teau)를 보인 150~350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량이 생물학적 권장량(Biologically active dose, BAD)로 사료되었다. 노등(1993)도 항암화학요법을 시행한 진행암 환자에서 항암요법 후 익일부터 50~700 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량의 rhGM-CSF를 단계별로 증량하였으나 700 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량에서도 MTD에는 도달하지 않았다. 총 백혈구수 및 호중구의 증가는 150~500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량에서 현저하게 나타났으나 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이상에서는 plateau를 나타내, BAD는 150~500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 으로 사료되었다.

이에 저자들은 yeast-derived rh GM-CSF를 진행암 환자에서 항암화학요법제 투여후 각 환자군마다 상기 I상 연구들에서 BAD로 권장된 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량을 투여하여, 용량에 따른 rhGM-CSF의 부작용 및 혈액소견에 미치는 영향과, 감염의 빈도, 감염발생에 따른 항생제 사용기간 등을 관찰하여 이의 임상 유효성을 평가하고 제 3상 시험에 사용될 수 있는 임상 권장량을 결정하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 대 상

1993년 2월부터 1994년 2월까지에 내원한 진행암 환자중 비교적 심한 골수억제가 예상되는 항암화학요법을 시행 예정인 환자를 대상으로 하였다. 연구 적합 기준은 병리조직학적으로 악성종양을 진단 받은 환자중 진행암, 재발암 또는 전이암을 가진 환자를 대상으로, 연령은 70세 미만, 환자의 수행상태는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 기준 0~2, 최소 기대수명은 8주 이상이며, 본 연구시행 3주 이내에 항암화학요법이나 방사선요법을 시행받은 적이 없어야 되었다. 적절한 골수기능(백혈구 3,000/ mm^3 이상, 혈소판 100,000/ mm^3 이상, 혈액색소치 10.0 gm/dl 이상), 간기능(SGOT, SGPT 및 총 bilirubin; 정상치의 1.5배 이하) 및 신장기능(BUN, Creatinine; 정상치의 1.5배 이하)를 가지며 환자 자신 또는 친권자 자의에 의하여 연구 참여동의서에 서명한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구 계획서는 연세의료원 임상시험 기준에 부합되었으며, 임상시험 심사위원회의 승락을 얻어 본 연구를 시행 하였다.

본 연구의 제외기준은 30% 이상의 골수에 방사선

치료를 받은 경우, 코르티코스테로이드로 계속 치료 받아야 하는 경우, 감염증이 있는 경우, 임신부나 수유 중인 여성, 시험개시 2주 내에 대수술을 받은 경우, 정신의학적 무능력, 중추신경계 전이 또는 간질발작이 있는 경우 대상환자에서 제외하였다.

임상시험 시작 전에 질병에 대한 완전한 검사 및 평가를 시행하고, 이에 대한 상세한 기술을 하였으며 본 연구는 rh GM-CSF의 골수기능억제 예방효과를 관찰하기위한 제 II 상 연구이므로, 항암요법에 의한 항종양효과를 평가하기 위한 계측가능 병변을 요구하지는 않으나 계측가능 병변이 있을 경우 임상시험 시작 전 이를 기록하고 종양의 반응을 관찰하였다.

2) rh GM-CSF

Rh GM-CSF(LBD-005)는 럭키 바이오텍연구소에서 임상시험용으로 공급하였다. 시험약은 동결건조 진공포장 상태로 용액과 같이 공급되었으며, 보관은 광선이 차단된 상태에서 4°C 냉장 보관하여, 임상시험시첨부용액으로 rh GM-CSF용해후 2시간 이내 사용하였다.

3) 연구 방법

(1) 임상 시험: 본 연구는 환자 개개인이 자신의 대조군이 되는 교차 실험으로써, 대상환자는 각기 동일한 항암화학요법을 최소 2회 시행하고 2회중 첫 회는 rh GM-CSF의 투여없이 항암제만을 투여하고 백혈구 등 수치의 변동상황을 관찰하는 대조기, 2회째는 항암제 투여 후 rh GM-CSF를 투여하여 혈액학적 변화를 관찰하는 투여기로 나누어 시행하였다. 임상시험 적합성은 상세한 병력, 이학적 검진, 임상병리검사, 방사선학적 검사등 증례보고에서 요구하는 사항들을 시험개시 2주 이내에 시행하여 판정하였다. 임상시험 기간 중 환자병력, 이학적 검사, 수행상태(ECOG), 체중 및 신장, 흉부 X-선, EKG, CBC with differential count, SMA 12, serum electrolyte, PT/PTT, Urinalysis 및 종양측정(optional)을 주 1회 시행하였다. 말초 혈액 검사는 2일 간격으로 시행하고 백혈구가 3000/ mm^3 미만으로 떨어질 경우 3000/ mm^3 이상으로 회복될 때까지 매일 시행하였다.

rhGM-CSF는 항암화학요법 제 2주기(rhGM-CSF 투여기) 익일부터 시작하여 10일간 삼박 삼각근

부위의 피하에 주사하였으며, 먼저 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 로 투여하여 경과 관찰이 끝난 후 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 으로, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군의 연구가 끝나고 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 으로 증량하여 시행하였다.

본 연구 기간 동안 백혈구수에 영향을 줄 수 있는 약제나 치료는 금지하였다. 연구 진행과정 중 ECOG 수행상태가 4로 된 경우(Performance status of 4), 환자가 치료를 계속하기를 거부한 경우(Patients who refuse to continue treatment), 또는 질환이 급속하게 진행된 경우(Patients with rapidly progressive disease)에는 약물투여를 중단하고 연구에서 제외하였고, grade IV의 독성 발현시 연구에서 제외하였으나 grade III의 독성을 보인 환자에서는 한 단계 낮은 용량으로 감량하여 투여하였고, 감량한 경우에서도 grade IV의 독성으로 환자가 적용하지 못하는 경우에는 연구에서 제외하였다.

(2) 결과 판정 기준 및 임상사용량 결정방법: Rh GM-CSF의 부작용의 정도는 WHO 부작용 기준에 따라 평가하고 기록하였으며 WHO 기준 grade III의 독성이 관찰될 때는 한 단계 낮은 용량을 투여하여 부작용이 grade II이하로 되는 경우 계속 투여하였고, grade III 이상의 신경독성이 관찰되면 치료를 중단하였다.

각 용량의 rhGM-CSF 사용이 항암화학요법에 수반되는 neutropenic episode의 정도를 경감시킬 수 있는지 여부는 ① 최저 호중구수, 최저 백혈구수, ② 호중구수(백혈구수)가 1,000/ μl (2,000/ μl)미만인 기간, ③ 호중구수(백혈구수)가 최저치로부터 2,000/ μl (4,000/ μl)로 회복되는데 소용되는 기간, ④ 치료기간중 감염, 항생제 사용 유무 및 발열의 빈도수를 관찰하여 최대의 유효성을 나타내는 rh GM-CSF의 농도중 적정용량을 임상 사용 권장량으로 결정하였다. 유효성 평가기준은 Table 2에 준하여 시행하였다.

(3) 통계적 검정: rh GM-CSF의 대조기와 투여기의 백혈구 및 중성구, 혈소판의 변화에 대한 효과 비교는 Wilcoxon matched-pairs signed-rank test 로 시행하였다.

결 과

1) 대상 환자

대상환자는 40예로, 37예(150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 군 12예 중

Table 1. rhGM-CSF 투여 환자들의 임상 양상

GM-CSF 용량	150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	350 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
No. of patients	12	12	13
Median age(Range)	44(27~64)	39(9~60)	45(18~69)
Male: Female	2:10	5:7	4:9
ECOG	0~2	0~2	0~2
Primary site			
Stomach	4	4	4
Breast	6		4
Nasopharynx	1		
Lymphoma	1		
Osteosarcoma		4	1
Thymoma			2
Colon		1	
Lung		1	
Choriocarcinoma			1
Ovary		1	
Carcinomatosis		1	1
Treatment			
FAC	6		2
Platinum based	5	5	4
ADOC			2
AP		4	1
기 타	1	3	4

FAC: 5FU/adriamycin/cytosin

Platinum based: FEAP, EAP, FP, FAP

ADOC: adriamycin/cisplatin/vincristine cytosin

AP: adriamycin 60~90 mg/m^2 , IV, cisplatin 120 mg/m^2 , IA

12예, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 군 12예 중 12예, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 16예 중 13예)에서 평가가 가능하였다(Table 1). 연구를 마치지 못한 3예 중 2예는 환자 자의로 검사 및 추적 관찰을 거부하였고, 1예는 치료기중 패혈증 및 병의 진행으로 계획된 경과 관찰을 시행하지 못하였다. 남녀비는 11:26, 중앙연령 42세(9~69) 이었고, 대상질환은 위선암 12예, 유방암 10예, 골육종 5예, 악성 흉선종 2예 이었고, 악성림프종, 비인강암, 난소암, 대장암, 폐암, 용모상피종, 암종종 및 원발병소 불명암이 각 1예씩 이었다. ECOG 수행상태는 0~2이었고, 과거에 항암화학요법을 시행받은 환자는 7예, 받지 않은 환자는 30예 이었다. 항암화학요법은 rhGM-CSF 비투여기와 rhGM-CSF 투여기에서 동일한 병용 요법을 용량의 변경없이 동일용량을 사용하여 rhGM-

Table 2. 호중구수에 따른 유효성 판정 기준

판정방법	1) 호중구수(백혈구수) 최저치	score
rhGM-CSF 투여후의 실험관찰기와 투여전의 대조관찰기를 비교하여	일본 암치료학회 기준	
	-Grade 1단계 이상의 개선	+1
	-Grade에 변화 없음	0
	-Grade 1단계 이상의 악화	-1
1)2)3) 항목의 점수(score) 합계에 따라 다음과 같이 판정한다.	2) 호중구수 1000 mm ³ (2000 mm ³) 미만의 기간	
	-호중구수 최저치가 1000mm ³ (2000mm ³) 이상이거나 또는 그 기간이 3일 이상	
최효 +3	단축된 경우	+1
유 효 +2	-0-2일의 단축	0
약간유효 +1	-단축되지 않았다.	-1
무 효 <1	3) 화학요법 개시후 호중구수의 최저치에서 호중구수 1500 mm ³ (백혈구수3000mm ³) 이상으로의 회복일 수	
	-7일 이상 단축	+1
	-0-6일 단축	0
	-단축되지 않았다.	-1

Grade	0	1	2	3	4
백혈구수(mm ³)	4000이상	3999-3000	2999-2000	1999-1000	1000미만
호중구수(mm ³)	2000이상	1999-1500	1499-1000	999-500	500미만

CSF의 골수기능에 대한 변화를 각 환자에서 비교 가능하게 하였다.

병용화학요법은 위암의 경우 5-FU 750 mg/m²/d, continuous IV infusion, d 1~3, + doxorubicin 40 mg/m²/d, IV bolus d2 + [etoposide 100 mg/m²/d, IV drip, d 1~3 + cisplatin 80 mg/m²d IV with hydration and diuresis] or mitomycin-C 10 mg/m²(F-EAP, FAM)를 매 3주마다, 유방암의 경우 5-FU 500 mg/m² IV, d1 + doxorubicin 50 mg/m², IV d1 + cyclophosphamide 500 mg/m², IV d1(FAC)를 매 3주마다, 골육종의 경우 Cisplatin 120 mg/m², IA, d1 + doxorubicin 20 ~30 mg/m², 3 days continous IV infusion d2~4 를 3주마다 반복하였다. 그 외 다른 종양에서도 약성 임파종 doxorubicin 40~50 mg/m²를 포함하는 병용요법(vincristine 1.2 mg/m²+cyclophosphamide 500 mg/m²+methotrexate 200 mg/m² with leucovorine rescue+prednisolone 60 mg/m²), 폐암 VP-16 120 mg/m²/d d1-3, + cisplatin 100 mg/m², ±5-FU 1.0 g/m²/d d1-3등 doxorubicin과

cisplatin을 포함하는 비교적 골수독성이 심할 것으로 예상되는 다제 병용요법을 매 3주마다 시행하였다.

2) GM-CSF 투여에 대한 말초 혈액소견 변화

rhGM-CSF 투여전의 대조 관찰기와 rhGM-CSF 투여시의 시험기의 혈액학적 소견의 변화는 다음과 같았다.

평균 총 백혈구 최저치는 150 µg/m²/d 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 1480.0 ± 687.4/mm³, 2085.0 ± 893.6/mm³ (p=0.049), 250 µg/m²/d 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 1280.0 ± 733.6/mm³, 1997.5 ± 1408.5/mm³(p=0.099), 그리고 350 µg/m²/d 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 1091.9 ± 685.7/mm³, 1788.5 ± 1133.5/mm³(p=0.028)이었다 (Table 3).

평균 호중구 최저치는 150 µg/m²/d 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 422.1 ± 457.4/mm³, 819.1 ± 550.2/mm³(p=0.049), 250 µg/m²/d 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 198.6 ± 275.1/mm³, 769.1 ± 1031.7/mm³(p=0.028), 350 µg/m²/d 용량군에서 대

—항암화학요법에 의한 골수억제에서 rh GM-CSF의 용량에 따른 효과비교—

Table 3. 용량에 따른 rhGM-CSF 투여 전후의 혈액학적 검사소견: Evaluation of Nadir(mm³)

GM-CSF용량	150 µg/m ² /d (n=12)		250 µg/m ² /d (n=12)		350 µg/m ² /d (n=13)	
	투여전	투여후	투여전	투여후	투여전	투여후
백혈구 (/mm ³)	1480.8±687.4 (1680)	2085±893.6 (2020)	1280.0±733.6 (1335)	1997.5±1408.5 (1800)	1091.9±685.7 (865)	1788.5±1133.5 (1700)
	p=0.049		p=0.099		p=0.028	
호중구 (/mm ³)	422.1±457.4 (331)	819.1±550.2 (763)	198.6±275.0 (55)	769.1±1031.7 (45)	291.4±367.5 (143.5)	809.0±854.1 (380)
	p=0.049		p=0.028		p=0.019	
혈소판 (×10 ³)	145.5±63.0 (155)	141.4±61.4 (145)	113.7±71.2 (108)	88.6±47.3 (70.5)	109.4±76.8 (80.5)	86.6±48.3 (83)
	p=0.929		p=0.213		p=0.754	

By Wilcoxon matched-pairs signed-rank test
mean±S.D.(median)

Table 4. 용량에 따른 rhGM-CSF 투여 전후의 혈액학적 검사소견: 골수 억제 기간

GM-CSF용량 (일)	150 µg/m ² (n=12)		250 µg/m ² (n=12)		350 µg/m ² (n=13)	
	투여전	투여후	투여전	투여후	투여전	투여후
백혈구(/mm ³)						
<1000	0.9±1.7 (0.0)	0.3±0.9 (0.0)	1.4±2.0 (0.0)	0.3±0.4 (0.0)	2.6±3.4 (2.0)	1.3±2.0 (0.0)
	p=0.109		p=0.059		p=0.183	
<2000	3.4±2.8 (3.0)	1.3±1.6 (1.0)	3.9±2.9 (4.0)	1.9±2.1 (1.5)	6.2±4.4 (6.0)	3.2±3.8 (2.0)
	p=0.028		p=0.036		p=0.065	
호중구(/mm ³)						
<500	2.8±3.4 (1.0)	0.7±1.4 (0.0)	5.1±3.5 (6.0)	1.9±2.8 (1.0)	3.6±3.4 (4.0)	2.7±3.0 (2.0)
	p=0.028		p=0.026		p=0.234	
<1000	5.0±3.2 (5.0)	2.0±1.8 (0.0)	6.3±3.4 (6.5)	3.3±2.8 (3.0)	7.5±3.8 (8.0)	4.2±3.8 (4.0)
	p=0.028		p=0.042		p=0.047	
혈소판 ×10 ³	1.5±2.9 (0.0)	0.9±2.4 (0.0)	2.6±4.4 (0.5)	3.3±3.3 (3.0)	3.9±4.1 (2.5)	5.2±5.4 (4.0)
	p=0.109		p=0.237		p=0.374	

By Wilcoxon matched-pairs signed-rank test
mean±S.D.(median)

조기와 시험기에서 각각 281.4±367.5/mm³, 8090±854.1/mm³(p=0.019)이었다(Table 3).

백혈구치가 2,000 이하로 계속되는 평균 일수는

150 µg/m²/d 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 3.4±2.7일, 1.3±1.6일(p=0.028), 250 µg/m²/d 용량에서는 대조기와 시험기에서 각각 3.9±2.9일, 1.9

Table 5. 용량에 따른 rhGM-CSF 투여 전후의 혈액학적 검사소견:
Evaluation of the rhGM-CSF on bone marrow recovery

GM-CSF용량 (일)	150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (n=12)		250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (n=12)		350 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (n=13)	
	투여전	투여후	투여전	투여후	투여전	투여후
최저치-백혈구($/\text{mm}^3$)						
<1000	0.6 \pm 0.9 (0.0)	0.2 \pm 0.6 (0.0)	1.1 \pm 1.5 (0.0)	0.6 \pm 0.9 (0.0)	1.4 \pm 1.9 (1.0)	1.0 \pm 1.5 (0.0)
	p=0.109		p=0.225		p=0.624	
<2000	2.3 \pm 1.7 (2.5)	1.3 \pm 1.4 (1.0)	3.1 \pm 2.7 (2.5)	2.0 \pm 2.1 (1.5)	4.6 \pm 2.9 (5.0)	2.4 \pm 2.8 (1.0)
	p=0.139		p=0.0353		p=0.050	
<3000	5.7 \pm 1.6 (5.0)	2.8 \pm 1.8 (3.0)	6.3 \pm 2.6 (6.0)	4.0 \pm 2.1 (4.0)	6.7 \pm 2.7 (7.0)	4.1 \pm 3.0 (4.0)
	p=0.003		p=0.018		p=0.059	
<4000	8.1 \pm 1.9 (8.0)	4.8 \pm 2.3 (4.5)	7.4 \pm 3.3 (7.0)	4.4 \pm 2.0 (5.0)	8.5 \pm 2.7 (9.0)	5.2 \pm 3.6 (5.0)
	p=0.015		p=0.015		p=0.039	
최저치-호중구($/\text{mm}^3$)						
<500	2.1 \pm 2.1 (2.0)	0.8 \pm 1.4 (1.3)	3.3 \pm 2.1 (3.5)	1.3 \pm 1.1 (1.5)	3.9 \pm 3.5 (4.0)	1.3 \pm 1.5 (1.0)
	p=0.028		p=0.019		p=0.066	
<1000	3.8 \pm 1.8 (4.0)	2.1 \pm 1.8 (2.5)	4.8 \pm 3.3 (4.0)	2.6 \pm 2.4 (2.0)	5.2 \pm 3.8 (4.0)	2.2 \pm 2.1 (2.0)
	p=0.066		p=0.055		p=0.046	
<1500	5.8 \pm 2.0 (2.0)	2.8 \pm 2.0 (3.0)	6.3 \pm 3.2 (6.0)	3.2 \pm 2.3 (3.0)	6.7 \pm 3.8 (6.0)	3.1 \pm 2.8 (3.0)
	p=0.005		p=0.021		p=0.036	
<2000	6.8 \pm 1.8 (7.0)	3.6 \pm 1.8 (3.0)	6.4 \pm 3.7 (5.0)	3.3 \pm 2.1 (3.0)	8.2 \pm 3.2 (7.0)	3.6 \pm 2.7 (4.0)
	p=0.003		p=0.003		p=0.010	
최저치-혈소판						
<10 \times 10 ³	0.6 \pm 1.2 (0.0)	0.8 \pm 2.3 (0.0)	1.6 \pm 2.3 (0.0)	1.6 \pm 1.8 (0.5)	2.5 \pm 2.5 (2.0)	2.4 \pm 3.1 (1.5)
	p=1.000		p=0.844		p=0.647	

By Wilcoxon matched-pairs signed-rank test
mean \pm S.D.(median)

± 2.1 일(p=0.036) 그리고 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서는 각각 6.2 \pm 4.3일, 3.2 \pm 3.8일(p=0.065) 이었다(Table 4).

호중구치가 1,000 이하로 계속되는 평균 일수는 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 5.0 \pm 3.2일, 2.0 \pm 1.8일(p=0.028), 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 대조기와 시험기에서 각각 6.3 \pm 3.4일, 3.3

± 2.8 일(p=0.042) 그리고 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서는 각각 7.5 \pm 3.8일, 4.2 \pm 3.8일(p=0.047) 이었다(Table 4).

최저 백혈구치에서 백혈구치가 4,000/ mm^3 이상으로 회복되는 평균일수는 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 8.1 \pm 1.9일, 4.8 \pm 2.3일(p=0.015), 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 각각 7.4 \pm 3.3일,

Table 6. rhGM-CSF 투여 환자들의 독성 및 부작용

GM-CSF 용량	150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=12)	250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=12)	350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=13)
Alergy			
acute allergic reaction	1	1	2
fever with drug			
chest tightness		2	2
hypotension			1
capillary leak syndrome			
CNS symptoms			
Dermatologic			
alopecia			
skin reaction			1
G-I symptoms			
abdominal pain		2	
diarrhea			
nausea/vomiting			
stomatitis			
General symptoms			
myalgia	2	1	2
chills			1
weakness	1		1
headache	1	1	
Hematologic			
Liver dysfunction			
Infection			
Pulmonary dysfunction			
Renal dysfunction			
기 타(back pain)			1
Total	5(42%)	7(58.3%)	11(84.6%)

4.4±1.9일(p=0.015), 그리고 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 8.5±2.7일, 5.2±3.6일(p=0.039)이었다(Table 5).

최저 호중구치에서 호중구치가 2,000/mm³ 이상으로 회복되는 평균일수는 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 6.8±1.8일, 3.6±1.8일(p=0.003), 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 각각 6.4±3.7일, 3.3±2.1일(p=0.003), 그리고 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 8.2±3.2일, 3.6±2.7일(p=0.010)이었다(Talbe 5).

rhGM-CSF 투여전의 대조 관찰기와 rhGM-CSF 투여시의 시험기의 혈액학적 소견을 비교 검토하였을

때 평균 중성구 최저치는 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 세 용량군에서 모두 관찰기에 비해 시험기가 통계적으로 유의있게 증가하였고, 평균 총 백혈구 최저치는 150, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군은 통계적으로 유하게 차이가 있었고 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군은 차이가 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 최저 백혈구치에서 백혈구치가 4,000/mm³ 이상으로 회복되는 평균일수와 최저 호중구치에서 호중구치가 2,000/mm³ 이상으로 회복되는 평균일수는 세 용량군 모두에서 관찰기에 비해 시험기가 통계적으로 유의있게 증가함을 관찰하였다.

3) rh GM-CSF투여에 대한 임상양상의 변화

Dose intensified 항암화학요법후 중성구 감소에 의한 발열은 대상 37예에서 rhGM-CSF 비투여기(대조기)에서 18예에서 관찰되었고, rhGM-CSF 투여기(시험기)에서는 8예에서 관찰되었다($p=0.32$). rhGM-CSF 비투여기의 발열기간은 5~7일 이었고, 투여기의 발열기간은 2~3일 이었다($p=0.32$). 각 용량별에서 neutropenic fever의 발현율은 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량시 비투여기의 2예, 투여기에서 1예 이었다. 동일 환자의 GM-CSF 투여기의 발열기간은 2일 이었으나 비투여기의 발열기간은 7일이었다. 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서 대조기에서 발열을 보인 환자는 7예이었으나 시험기에 발열을 보인 환자는 2예이었다. 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서 대조기에 발열을 보인 환자는 9예, 투여기에 발열을 보인 환자는 5예이었다. 임상 양상을 비교하였을 때 세 용량군 모두에서 통계적으로 유의있는 차이는 없었으나, 발열의 발현율이 시험기에서 대조기에 비하여 낮았으며 발열일 수도 짧았고 항생제 사용일수도 투여기에서 16일, 비투여기에서 11일로 rhGM-CSF 투여기에서 그 기간이 짧았다.

4) GM-CSF 투여에 따른 부작용

연구된 rhGM-CSF 150, 250, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 10일 연속 피하주사에 따른 부작용은 Table 6과 같았다. rhGM-CSF 투여는 각 환자의 화학요법 제 2주기 전례에서 투여되었으며, rhGM-CSF투여에 의한 사망이나 생명에 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았다.

rhGM-CSF에 의한 부작용은 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 3예의 환자에서 Grade I의 전신쇠약감, 근육통이 rhGM-CSF투여 1일에 관찰되었으나 연속 투여시는 관찰되지 않았고, rhGM-CSF 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 2예의 환자에서 rhGM-CSF 투여후 grade I의 복통, 2예에서 심계항진 및 흉부압박감, 1예에서 근육통이 관찰되었으나 특별한 조치없이 회복되었다. 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 13예중 11예(84.6%)에서 WHO grade I-II 정도의 전신쇠약, 전신열감, 흉부압박감, 호흡곤란 등을 호소하는 flue-like syndrome이 나타났으며, 이 중 투여 1일째 WHO grade III 정도의 피부반응이 나타난 1예와 chest

tightness를 호소한 1예에서는 rhGM-CSF 용량을 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 로 감량 투여 후 상기 증상이 소실되어 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량으로 감량이 불가피 하였다. 이상 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 및 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군 모두에서 grade IV 이상의 중대한 부작용은 발현되지 않았으며, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 grade IV 이상의 중대한 부작용은 발현되지 않았으나 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 grade I-III 부작용이 관찰되어 150, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량이 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에 비해 안전하게 투여 될 수 있었다.

고 안

코로나 자극인자 (colony stimulating factors, CSFs)는 glycoprotein계의 인자로 조혈세포계의 분화, 증식, 성숙 및 활성화를 조절하며, 최근 여러 조혈계 growth factor들의 gene이 cloning되어 재조합형 단백질이 생산되어 정제되었다¹⁻⁷⁾. 사람 GM-CSF (Granulocyte-Macronhage Colony Stimulatg Factor)는 Gasson등⁸⁾에 의하여 최초로 분리되고 Wong등²⁾에 의하여 cloning되어 mammalian cell에서 표현시킬수 있었다. rhGM-CSF는 반고형 배지에서 과일구 및 단핵구 colony의 성장을 촉진하며⁹⁾ 조혈계의 초기단계에서도 성숙을 촉진한다⁹⁻¹¹⁾. In vitro상 rhGM-CSF는 성숙된 대식세포와 중성구 및 호산구를 자극하여 항종양작용과 식균작용을 나타낸다¹²⁻¹⁵⁾.

여러종류의 E.coli, yeast 및 mammalian(Cos) cell에서 유래된 rhGM-CSF가 정상 골수 소견 또는 골수억제 암환자에게 안전하게 투여되었다¹⁶⁻²³⁾. 대부분의 연구에서 중성구의 증가가 rhGM-CSF의 양과 비례하여 증가하는 것이 보고되었다¹⁶⁻²³⁾. 그러나 Hermann등¹⁶⁾은 120~1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 로 5일간 정주한 15예중 4예에서만 백혈구의 증가를 보고하였으나, 반면 rhGM-CSF를 연속 점적하였을 경우는 중성구의 증가가 훨씬 효과적이었다고 보고하였다. Rifkin등¹⁷⁾도 Hermann등의 결과와 유사한 보고를 하여, 피하 주사된 rhGM-CSF(0.3~30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 10일)는 중성구치를 2.2~10배 증가시켰으며, 용량비례반응(dose dependent response)은 0.1~1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 용량에서 나타나다가 3~15 $\mu\text{g}/\text{d}$ 용량에서는 plateau를 나타

냈다¹⁶⁾. Glycosylated 또는 non-glycosylated GM-CSF를 IV bolus 또는 연속점적주 투여는 일과성으로 중성구, 호산구, 단핵구의 감소를 보였으나^{16,18,19)} Devreux 등²⁴⁾에 의하면, 이와 같은 백혈구 감소현상은 백혈구가 폐에서 분해되기 때문이라고 보고하였다. rhGM-CSF 투여후 백혈구치가 3~7일까지 증가하다가 첫 plateau를 나타내다가 그후 다시 증가하기 시작하는 것은 골수모세포(myeloblast)가 성숙하는데는 7일정도 걸리며, CFU-GM progenitor compartment를 자극하여 증식 효과를 나타내는데는 14일 정도 소요된다고 설명하고 있다^{25,26)}. rhGM-CSF 투여후 백혈구 증가는 shift to left 현상을 보이며 고용량 (>120 ug/m²/d yeast rhGM-CSF) 투여시는 순환 myelocyte, promyelocyte, 및 myeloblast가 백혈구 2차 증가에 역할을 한다고 한다^{16,18,27~30)}.

1) rhGM-CSF의 부작용

Glycosylated 및 non-glycosylated GM-CSF 모두에서 부작용이 보고되고 있는데^{18,26,33,38)}, 발열과 골통(bone pain)이 non-glycosylated GM-CSF의 경우 가장 흔하다. 특히 non-glycosylated GM-CSF의 경우 첫주사에서 flushing, 저혈압, 일과성 저산소증 및 변색을 동반하는 소위 first dose reaction이 보고되었고, 첫 주사후 10일 이상 후 재치료 시도시에도 상기증상이 다시 나타났다고 보고하였으나²⁸⁾ 저자들의 제 Ib 및 II 상 연구에서 피하투여시는 관찰되지 않았다. Glycosylated GM-CSF의 부작용은 발열, 골통, 근육통, 전신쇠약, 권태감등으로 non-glycosylated GM-CSF에 비해 경하다고 보고되고 있으며^{16,17,19~23)}, 발열은 indomethacin에 의해 조절될 수 있는데 이는 발열이 prostaglandin에 의해 전달되는 것을 시사한다³⁹⁾. Yeast 유래 rhGM-CSF를 short IV infusion의 경우에도 dose-limiting epigastric distress, 오심 구토등이 보고된다^{16,17)}. Glycosylated 또는 non-glycosylated rhGM-CSF 모두에서 일과성 혈소판 감소가 보고되고 있다^{16,18)}.

본 연구에서 나타난 GM-CSF의 부작용은 250 µg/m²/d 용량까지에서 WHO grade I의 발열, 골통, 근육통, 권태감등이 관찰되었으나 투약의 중단이나 특별한 조치없이 모두 회복되었다. 350 µg/m²/d 용량군에서는 13예중 8예에서 WHO grade II-III정도의 전

신쇠약, 전신열감, 흉부압박감, 호흡곤란 등을 호소하는 flue-like syndrome이 나타났으며 1예에서 투여 1일째 WHO grade III 정도의 피부반응이 나타나, 이 중 2예에서는 rhGM-CSF 용량을 250 µg/m²/d로 감량투여후 상시 증상이 소실되어 250 µg/m²/d 용량으로 치료를 계속하였다. 이상 150 µg/m²/d, 250 µg/m²/d 및 350 µg/m²/d 용량군 모두에서 grade IV 이상의 중대한 부작용은 발현되지 않았으나 350 µg/m²/d 용량에서는 grade II-III 부작용이 관찰되어, rhGM-CSF가 dose intensified 항암화학요법 후 보조요법으로 사용하는 것을 감안할 때 gradeII 이상의 독성이 나타날 경우 환자의 수행상태를 떨어뜨릴 수 있어 가능한 한 부작용이 경미한 용량인 150~250 µg/m²/d을 피하투여 하는 것이 바람직하다고 사료된다.

2) rhGM-CSF의 임상 효과

Antman등은²¹⁾ 진행된 육종 16예를 대상으로 고용량 항암화학요법 후 rhGM-CSF를 escalating dose로 투여한 후의 백혈구치를, 제 2 회 치료시 rhGM-CSF를 투여하지 않으면서 화학요법을 시행한 군과 비교하여 백혈구 저하는 rhGM-CSF 투여시 현저히 개선됨을 보고하였다. 그러나 백혈구저하 기간이 짧았음에도 불구하고, cycle 1에서 14명중 2명이 패혈증으로 사망하였다. 반면 화학요법 단독 사용시는 사망이 1예도 없어, CSF에 의해 cytokine 즉 TNF 등이 자극받아 이차적으로 세균감염과 endogenous endotoxin이 상승적으로 작용한 결과가 아닌가 하는 우려도 있다³⁵⁾.

Mertelsmann등³³⁾도 고형암에서 여러 화학요법 regimen후 glycosylated GM-CSF를 투여하여 백혈구 감소증의 개선을 관찰하였다. Brandt 등³⁴⁾은 골수이식후 group당 3~4예의 환자에 glycosylated rhGM-CSF를 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0, 64.0 µg/kg/d를 3시간 정주하였을 때 historical control에 비해 총 백혈구와 판상구의 증가, 균혈증, 간 및 신독성의 감소를 관찰하였다. Nemunaitis 등³⁵⁾은 악성임파종 환자에서 yeast 유래 GM-CSF 15~240 µg/m²를 골수이식후 14일간 2시간 IV infusion을 시행하였다. 60 g/m²/d 이상의 용량에서는 9예중 5예에서 60 µg/m²/d 이하의 용량에서는 6예중 1예에서만 효

Table 7. Evaluation of efficacy of rhGM-CSF

Score GM-CSF($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$)	최저치	골수억제 기 간	골수회복 기 간	효과
백혈구				
150	1	0	0	1
250	0	0	0	0
350	1	-1	-1	-1
호중구				
150	1	1	0	2
250	1	1	0	2
350	1	1	0	2

According to Table 2.

과가 관찰되었으며, 발열기간의 감소가 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 이상의 용량에서 관찰되었다.

이상의 결과들은 rhGM-CSF가 병용화학요법에 의한 골수억제를 개선하여 그 합병증과 사망율을 낮춤으로써, 현존하는 병용요법에 의한 압조절에 더욱 기여할 수 있다 하겠다. Bronchud³⁶⁾은 High Dose Doxorubicin과 rhGM-CSF와의 관계를 연구하고자 진행유방암 17예를 대상으로 doxorubicin $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n=4$), $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n=5$), $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n=5$), $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n=2$)를 투여후 rhGM-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 로 11일동안 연속정주하였다. 호중구가 12~14일후 모든 용량에서 정상으로 돌아와 High Dose Chemotherapy를 14일마다 3 cycles을 투여할 수 있었다. $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 doxorubicin을 rhGM-CSF없이 투여할 경우는 WBC가 $2,500/\text{L}$ 이상 회복되지 않았고, rhGM-CSF를 병용하면서 doxorubicin $125 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 투여한 경우 중앙관해가 12~14일까지 급격하게 일어났다. Logothelotis³⁷⁾은 escalating dose의 M-VAC과 rhGM-CSF를 병용하였다. rhGM-CSF는 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ($n=3$), $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ($n=7$), $500 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 을 ($n=6$) 10일간 연속정주하였고 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ($n=3$)를 10일간 피하주사후, 백혈구 감소의 개선과 refractory tumor인 전 15예중 2예에서 완전관해, 6예에서 부분관해를 보였다.

본 연구의 결과 항암제 치료후 rhGM-CSF를 투여한 경우, rhGM-CSF를 투여 하지 않은 대조관찰기의 백혈구 또는 호중구수와 비교하여, 이를 일본 암치료학회의 판정기준으로 평가한 유효성은(Table 7) 백

혈구수에 있어서는 rhGM-CSF $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $350 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 각각, +1, 0, -1이었으며, 호중구수에 있어서는 rhGM-CSF $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $350 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 세 군 모두 +2의 효과를 보였다. 본 연구과정의 임상적 경과 관찰중 부작용의 빈도나 정도에서, $350 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 군의 경우 환자들이 적응하지 못하는 예가 있었다. rhGM-CSF $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 두 군을 비교하였을 때 부작용의 빈도나 정도는 차이가 없었으나 평균 호중구 최저치는 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 $422.1 \pm 457.4/\text{mm}^3$, 8191.1 ± 550.2^3 , $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 $198.6 \pm 275.1/\text{mm}^3$, $769.1 \pm 1031.7/\text{mm}^3$, 호중구치가 10,00 이하로 계속되는 평균 일수는 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서는 대조기와 시험기에서 각각 5.0 ± 3.0 일, 2.0 ± 1.7 일, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 대조기와 시험기에서 각각 6.3 ± 3.3 일, 3.3 ± 2.8 일 최저 백혈구치에서 백혈구치가 $4,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되는 평균일수는 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군에서 대조기와 시험기에서 각각 8.1 ± 1.9 일, 4.8 ± 2.3 일, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에서는 각각 7.4 ± 3.3 일, 4.4 ± 1.9 일로 $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량이 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량에 비해 우월한 경향을 보여주었다. 이상의 결과와 외국의 연구결과를 종합하여 평가할 때 rhGM-CSF의 임상권장량은 $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이 적절하리라 사료된다.

본 연구에서는 rhGM-CSF를 항암요법 제 2주기에서 투여하는 연구로 시행하였으므로 대조관찰기에 투여된 항암제의 측정효과가 다음의 rhGM-CSF가 투여된 실험관찰기에도 골수기능 억제효과가 있음을 추정할 수 있음에도 불구하고 전 예에서 rhGM-CSF가 유효의 결과를 보였다. 또한 항암제 투여에 의한 골수기능 억제에 의한 감염증의 감소, 항생제의 정맥내 투여량의 감소 및 병원 재원기간의 감축소견이 관찰된 것은 rhGM-CSF의 임상응용 가능성을 뒷받침하는 결과로 사료된다.

결 론

본 연구는 진행암 환자를 대상으로 병용 항암요법 후 rhGM-CSF를 용량별 ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$, $350 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$)로 투여하여 rhGM-CSF의 안전성 특성 및 권장량을 연구하는 제 2 상 임

상시험으로 진행되었다. 제 1 단계 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$ 용량에서 12예, 제 2 단계 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$ 에서 12예, 제 3 단계 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d} \times 10\text{d}$ 에서 16예중 13예로 총 40예중 37예에서 평가가 가능하였다.

rhGM-CSF의 투여는 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군의 경우 grade II 이상의 부작용 없이 잘 적응하였으나, 350 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 용량군의 경우 grade II-III의 독성으로 용량의 감량이 필요한 경우가 2예에서 관찰되어, rhGM-CSF가 dose intensified 항암화학요법 후 보조요법으로 사용하는 것을 감안할 때 grade II 이상의 독성이 나타날 경우 환자의 수행상태를 떨어뜨릴 수 있어 가능한 한 부작용이 경미한 용량인 150~250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 을 피하투여 하는 것이 바람직하다고 사료되며 골수억제를 조절하는 효과는 용량에 따른 혈액소전에 미치는 영향과, 부작용, 감염의 빈도, 감염발생에 따른 항생제 사용기간 등을 고려하여 임상 유효성을 평가하였을 때 제 3상 시험에 사용될 수 있는 권장량(recommended dose)은 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2 \times 10\text{d}$ 가 적절하리라 사료되었다.

참 고 문 헌

- 1) Souza LM, Booen TC, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, et al: Recombinant human granulocyte colony stimulating factor; effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* **232**: 61, 1986
- 2) Wong GG, Witek JS, Temple PA, Wilkens KM, et al: Human GM-CSF; molecular cloning of complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science* **228**: 810, 1985
- 3) Wong GG, Temple PA, Leary AC, et al: Human CSF-1; molecular cloning and expression of 4 kg cDNA encoding the human urinary protein. *Science* **235**: 1504, 1987
- 4) Kawasaki ES, Lander MB, Wang AM, Van Arsdell J, Warren Mk, et al: Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage-specific colony-stimulating factor (CSF-1). *Science* **230**: 281, 1985
- 5) Yang Y-C, Ciarletta AB, Temple PA, Cung MP, Kovacic S, et al: Human IL-3 (multi-CSF); identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine IL-3. *Cell* **47**: 3, 1986
- 6) Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* **324**: 73, 1986
- 7) Dinarello CA: Biology of interleukin-1. *FASEB J* **2**: 108, 1988
- 8) Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman S, et al: Purified human granulocyte macrophage colony stimulating factor; direct action on neutrophils. *Science* **226**: 1339, 1984
- 9) Gabilove JL, Welte K, Harris P, et al: Pluripoietin: A second human hematopoietic colony stimulating factor produced by the human bladder carcinoma cell line, 5637. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 2478, 1986
- 10) Sieff C, Emerson SG, Donahue RE, et al: Human recombinant granulocyte macrophage colony stimulating factor; a multi-lineage hematopoietin. *Science* **230**: 1171, 1985
- 11) Metcalf D, Begley CG, Johnson GR: Biologic properties in vitro of a recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood* **67**: 37, 1986
- 12) Weisbart RH, Golde DW, Clark SC, et al: Human granulocyte-macrophage colony stimulating factor is a neutrophil activator. *Nature* **314**: 361, 1985
- 13) Lopez AF, Williamson J, Gamble JR, et al: Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor stimulates in vitro mature human neutrophil and eosinophil function, and surface receptor expression and survival. *J Clin Invest* **78**: 1220, 1986
- 14) Arnaout MA, Wang EA, Clark SC, et al: Human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases cell-to-cell adhesion and surface expression of adhesion-promoting surface glycoproteins on mature granulocytes. *J Clin Invest* **78**: 597, 1986
- 15) Peters WP, Stuart A, Affronti ML, et al: Neutrophil migration is defective during recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor infusion after autologous bone marrow transplantation in humans. *Blood* **72**: 1310, 1988
- 16) Herrmann F, Schultz G, Lindemann A, Me-

- yenburg W, Oster W, Krumwieg D, Mertelsmann R: *Hematopoietic responses in patients with advanced malignance treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. J Clin Oncol 7: 159, 1989*
- 17) Rifkin R, Hersh E, Salmon S: *Continuous intravenous(IV) administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF) is superior to IV bolus administration; a phase I study [abstr]. Proc Am Soc Clin Oncol 7: 165, 1988*
 - 18) Leischke GJ, Maher D, Ceon J, O'Connor M, Green M, Sheridan W, Boyd A, Rallings M, Bonnem E, Metcalf D, Burgess AW, McGran K, Fox R, Morstyn G: *Effects of bacterially synthesized recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factors in patients with advanced malignancy. Ann Intern-Med 110: 357, 1989*
 - 19) Clark J, Longo D, Smith J, Urba W, Miller R, et al: *Phase I trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor(rHuGM-CSF) in cancer patients(PPTs) [abstr]. Proc Am Soc Clin Oncol 7: 614, 1988*
 - 20) Steward WP, Scarffe JH, Austen R, Crowther D, Loynds P: *Phase I study of recombinant DNA granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rGM-CSF) [abstr]. Proc Am Soc Clin Oncol 7: 614, 1988*
 - 21) Antman KS, Criffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA, Oette D, Whitley M, Frei E, Schnipper LE: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. N Engl J Med 319: 593, 1989*
 - 22) Phillips N, Jacob S, Stoller R, Earle M, Przepiorka D, Shaddock RK: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on myelopoiesis in patients with refractory metastatic cancer. Blood 74: 26, 1989*
 - 23) Vadhan-Raj S, Buescher S, LeMaistre A, et al: *Stimulation of hematopoiesis in patients with bone marrow failure and in patients with malignancy by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor Blood 72: 134, 1988*
 - 24) Devreux S, Lynch DC, Campos CD, et al: *Transient leukopenia induced by granulocyte-macrophage colony stimulating facytor. Lancet 1: 6667, 1988*
 - 25) Lindemann A, Oster W, Riedel D, Mertelsmann R, Hermann F: *GM-CSF induces secretion of monokines by human polymorphonuclear leukocytes [abstr]. Blood 70: 223, 1987*
 - 26) Horiguchi F, Warren MK, Kufe D: *Expression of the macrophage specific CSF in human monocytes treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Blood 69: 1259, 1987*
 - 27) Morstyn G, Souza LM, Keech J, et al: *Effect of granulocyte colony stimulating on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1: 6667, 1988*
 - 28) Morstyn G, Lieschke GJ, Sheridan W, Layton J, Cebone J, Fox RM: *Clinical experience with recombinant human granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Semin Hematol 26: 9, 1989*
 - 29) Socinski MA, Elias A, Schnipper L, Cannistra SA, Antman KH, Griffin JD: *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. Lancet 1: 1194, 1988*
 - 30) Aglietta M, Piacibello W, Sanavio F, Stacchine A, Apra F, Schena M, Mossettic C, Carsino F, Cappio-Caligeris F, Gavosto F: *Kinetics of human hemopoietic cells after in vivo administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Invest 83: 551, 1989*
 - 31) Cebon J, Dempsey P, Fox R, Kannomakis G, Bonnem E, Burgess AW, Morstyn G: *Pharmacokinetics of human granulocyte-macrophage colony stimulating factor using a sensitive immunoassay. Blood 72: 1340, 1988*
 - 32) Bar MH, Aronson FR: *Recombinant human GM-CSF in myelosuppression of chemotherapy (continued). N Eng J Med 320: 939, 1988*
 - 33) Mertelsmann R, Lindemann L, Wieser M, Gamm H, Oster W, Nuack 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 Am Assoc Cancer Res 30: 267, 1989*
 - 34) Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK, et al: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. N Engl J Med 318: 869, 1988*

- 35) Nemunaitis J, Singer JW, Buckner D, Hill R, Rainer S, Donnall T, Appelbaum FR: *Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in autologous marrow transplantation. Blood* **72**: 834, 1988
- 36) Bronchud MH, Howell A, Crowther D, Hopwood P, Souza LM, Dexter TM: *The use of granulocyte colony stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. Br J Cancer* **60**: 121, 1989
- 37) Logothetis L, Dexeus F, Sella A, Amatro R, Finn L, Gutterman J: *Escalated (ESC) M-VAC (MTX30 ug/ml, Adriamycin 60 ug/ml, Vinblastine 4 ug/ml Cisplatin 100 ug/ml) with recombinant human granulocyte macrophage stimulating factor (rh GM-CSF) for patients with advanced and chemotherapy refractory urothelium tumors; a phase I study [abstr]. Proc Am Soc Clin Oncol* **8**: 514, 1989
- 38) Morstyn G, Leischke GJ, Cebon J, Dührsen U, Vilival JL, Layton J: *Early clinical trials with colony stimulating factors. Cancer Invest* (inpress).
- 39) Peters WP, Shogen J, Shpall EJ, Jones RB, Kim CS: *Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor produces fever. Lancet* **I**: 950, 1988
- 40) Koligan JE, Kruisbeek AM, Shevach EM, Strober CO: *Antibody detection and preparation in "Current protocols in immunology". Wiley Interscience, 1991, p 241*
- 41) NaKane PK, Kawoi A: *Peroxidase-labelled antibody, New method of conjugation. J Histochem Cytochem* **22**: 1084, 1974
- 42) Koler G, Milstein C: *Continuous culture of fused cells secreting antibodies of predetermined specificity. Nature* **256**: 495 1975
- 43) 이정애, 김현아, 양성현, 허대석 등: 진행 폐암환자에 대한 rh GM-CSF의 제 I 상 임상연구 제 44 차 대한 내과학회 초록집 **86**(#171), 1992
- 44) Steward WP, Verweij J, Somers R, et al: *Granulocyte-macrophage colony stimulating factors allows safe escalation of dose-intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas; A study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group J Clin Oncol* **11**: 15, 1993
- 45) Ajank JA, Roth JA, Bernadette Ryan Metal: *Intensive Preoperative Chemotherapy with colony-stimulating factor for resectible adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. J Clin Oncol* **11**: 22, 1993