

급성백혈병 환자에서 관해유도 항암화학요법 후 발생한 호중구감소증에 대한 류코카인의 효과 -전향적 이중 비교의 다기관 임상연구-

¹가톨릭의대, ²경북의대, ³서울의대, ⁴연세의대, ⁵전남의대 소아과학교실, ⁶울산의대 내과학교실

김선영¹, 장필상¹, 정낙균¹, 정대철¹, 조빈¹, 김학기¹, 이건수², 강형진³
최형수³, 신희영³, 안효섭³, 유철주⁴, 양창현⁴, 황태주⁵, 이규형⁶

Effect of Leukokine® in Patients with Acute Leukemia Receiving Induction Chemotherapy

Sun-Young Kim, M.D.¹, Pil-Sang Jang, M.D.¹, Nak-Gyun Chung, M.D.¹,
Dae-Chul Jeong, M.D.¹, Bin Cho, M.D.¹, Hack-Ki Kim, M.D.¹, Kun-Soo Lee, M.D.²
Hyoung-Jin Kang, M.D.³, Hyoung-Soo Choi, M.D.³, Hee-Young Shin, M.D.³
Hyo-Seop Ahn, M.D.³, Churl-Joo Lyu, M.D.⁴, Chang-Hyun Yang, M.D.⁴
Tai-Ju Hwang, M.D.⁵, and Kyoo-Hyung Lee, M.D.⁶

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,

²Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu,

³Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁵Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, ⁶Hematology-Oncology, Department of Internal Medicinc, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Neutropenia is common in patients receiving myelotoxic chemotherapy. The aim of this study is to compare the efficacy, safety and adverse events between prophylactically administered Leukokine® and Grasin®. **Methods:** An open-label, randomized, phase III study was designed to compare the effects of a subcutaneous injection of Leukokine® (CJ Corp.) 100 µg/m² with Grasin® (Jeil Pharm. Inc.) in patients receiving induction chemotherapy for acute leukemia. All patients received one dose of G-CSF every day during the study period. Total period of G-CSF injection was not over 14 days. The administration of G-CSF began on day 14 after beginning of chemotherapy under CCG strategy. In other chemotherapies, the injection of G-CSF started on day 1 from end of chemotherapy. Injection of G-CSF stopped after absolute neutrophil count recovery was achieved. **Results:** The median numbers of times of administration were 9.6 (2~14)/cycle for Leukokine® and 8.8 (2~14)/cycle for Grasin®. The time to needed for neutrophil recovery more than 1,000/mm³ was 6.6±4.9 day and 4.7±4.8 day of the Leukokine® and Grasin®, respectively ($P=0.14$). The mean duration of neutropenia less than 500/mm³ was

책임저자 : 김학기, 서울특별시 영등포구 여의도동 62, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 150-713
Tel: 02-3779-1206, Fax: 02-783-2589, E-mail: hakkikim@cmc.cuk.ac.kr

7.6 ± 5.6 days for Leukokine® and 6.1 ± 6.0 days for Grasin® ($P=0.28$). The results for the two groups were also not significantly different in adverse events, physical examination and laboratory findings. **Conclusion:** Leukokine® was safe and well tolerated in these patients population. Injection of Leukokine® provided neutrophil recovery with safety and efficacy similar to that provided by Grasin®. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 2003;10:206~213)

Key Words: Acute leukemia, Leukokine®, Grasin®

서 론

과립구 집락자극인자(Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)는 과립구계 전구세포를 자극하여 호중구로의 분화, 증식을 촉진시키고 성숙된 호중구가 말초 혈액으로 이행하는 단계도 촉진하여 단기간에 말초 혈액에서 호중구 수를 증가시키는 내인성 물질이다. 항암제 투여 후 발생하는 호중구감소증의 정도와 기간을 단축시켜 감염 위험을 줄이는 효과가 있음이 인정되어^{1~3)}, 이미 유전자 재조합 기법을 이용하여 대장균 또는 형질 전환된 배양세포로부터 생산된 G-CSF 제제(그라신, 뉴트로진, 류코카인, 류코스팀)들이 사용되고 있다. 해외에서 수입되고 있는 G-CSF 제제(그라신, 뉴트로진)들은 이미 해외 임상시험 성적을 근거로 하여 국내에서도 백혈병 환자에게 투약 가능하도록 허가되어 있는 반면, 국내에서 개발되어 사용중인 류코카인(씨제이, Korea)은 고형암을 제외한 암환자들에 대해서는 임상시험 성적이 없어 사용이 되고 있지 않은 실정이다.

이에 본 저자들은 유전자 재조합 제조방법으로 국내에서 개발, 시판중인 류코카인을 급성백혈병 환자에서 관해유도 항암요법 후 발생하는 호중구감소증에 대하여 기존에 시판중인 Filgrastim 제제인 그라신(제일약품, Korea)과 비교시험을 통한 동등성을 확인하고 급성백혈병 환자에 대한 안전성 및 유효성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2001년 8월부터 2002년 7월까지 6개 대학병원(가톨릭의대, 경북의대, 서울의대, 울산의대, 연세의대, 전남의대)에 입원한 12개월 이상 65세 이하의 환자로 환자 본인 또는 친권자에 의하여 임상시험 참여를 동의한 성인 및 소아 급성백혈병 환자를 대상으로 하였다. 이전에 방사선 치료를 받은 경우, 만성골수성백혈병의 골수성 급성기로의 심되는 경우, 임산부 및 수유부 또는 임신가능성이 있거나 적절한 퇴임조치를 취하지 않는 여성, G-CSF에 알리지 병력이 있는 자, 조절되지 않는 전신성 감염증이 있는 환자, 수술 후 회복되지 않았거나 중대한 합병증이 있는 경우, G-CSF 투여 전 말초 혈액 중에 모세포가 관찰된 환자, G-CSF 투여 전 신장기능에 이상이 있는 환자(혈청 크레아티닌 정상 상한치의 1.5배 이상), G-CSF 투여 전 간기능에 이상이 있는 환자(혈청 빌리루빈 정상 상한치의 1.5배 이상), 심·폐 기능 장애 환자와 이외에도 불안정한 정신질환자 등 임상시험 담당자의 판단에서 본 시험에 부적절하다고 판단되는 환자들은 제외하였다.

2) 방법

(1) 항암요법: 대상 환자들의 관해유도 항암요법은 급성림프구성백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)의 경우 CCG요법을, 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML)의 경우 BFM, BHAC, AD요법을 사용하였다(Table 1).

(2) G-CSF 투여 방법(용법 · 용량): 류코카인과 그라신을 화학요법 종료일 다음날부터 투약하되, 투약 개시 전 말초혈액 내 모세포가 관찰되지 않

음을 확인하였으며 CCG 화학요법을 투약 받는 경우에는 화학요법 개시일로부터 15일째부터 G-CSF $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 을 1일 1회 피하 투여하였다. 14일

Table 1. Chemotherapy Protocol

| | | |
|-----|------|---|
| ALL | CCG | Vincristine $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 7, 14 (if needed, day 21) Prednisone 40 or $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ or Dexamethasone $10 \text{ mg}/\text{m}^2$, PO days 0~28. Daunorubicin or Doxorubicin $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 7, 14 (if needed, day 21) in relapsed ALL, Daunorubicin $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ or Idarubicin $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 1 L-asparaginase $6000 \text{ IU}/\text{m}^2$ IM days 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19 Cyclophosphamide $1.2 \text{ g}/\text{m}^2$ IV and Intrathecal Ara-C or MTX, day 0 were used according to risk based criteria |
| AML | AD | Ara-C $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV continuous infusion days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 Daunorubicin $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 1, 2 |
| | BFM | Ara-C $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV continuous infusion days 1, 2 and $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 3, 4, 5, 6, 7, 8 Daunomycin $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 3, 4, 5 or Idarubicin $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 1, 2, 3 VP-16 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 6, 7, 8 IT Ara-C, day 0 (<1 yr: 20 mg, 1~2 yr: 30 mg, 2~3 yr: 50 mg, >3 yr: 70 mg) |
| | BHAC | BH-AC $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 Idarubicin $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV days 0, 1, 2 6-TG $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ PO days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 IT Ara-C, day 0 (<1 yr: 20 mg, 1~2 yr: 30 mg, 2~3 yr: 50 mg, >3 yr: 70 mg) |

Abbreviations: ALL, Acute lymphoblastic leukemia; AML, Acute myeloid leukemia; CCG, Children's Cancer Group; AD, Ara-C + Daunorubicin; BFM, Berlin-Frankfurt-Munster; BHAC, 4N-behenoyl-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine + Idarubicin + 6-TG + Intrathecal Ara-C; Ara-C, cytosine arabinoside; VP-16, etoposide; MTX, methotrexate; 6-TG, 6 thioguanine; IT Ara-C, intrathecal cytosine arabinoside; yr, year

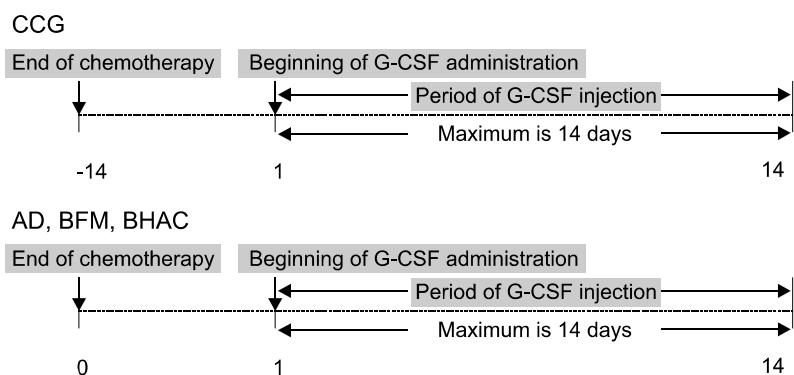


Fig. 1. The study design for G-CSF in the treatment of acute leukemia. All patients received one dose of G-CSF every day during the study period. Total period of G-CSF injection was not over 14 days. The administration of G-CSF began on day 14 after beginning of chemotherapy under the CCG protocol. In other chemotherapies, the injection of G-CSF started on day 1 from end of chemotherapy. Administration of G-CSF stopped after absolute neutrophil count recovery was achieved.

간 투여함을 원칙으로 하되 호중구 수가 $2,000/\text{mm}^3$ 이상을 회복하고 3일 이상 유지되거나, $5,000/\text{mm}^3$ 이상이 되어 더 이상의 시험약물 투여가 무의미한 경우 또는 이상반응 발생이나 시험규정 위반으로 시험을 중지하여야 할 경우에는 투여를 조기 중지하였다(Fig. 1).

(3) 신체검사 및 임상병리검사: 선별검사 시, 항암요법 종료 시 및 임상시험 종료 시에 혈압, 맥박, 호흡, 체온과 신체 기관별 검사와 혈액화학검사와 소변검사를 시행하였으며 혈액학적검사는 이외에도 G-CSF 투여기간에는 매일 검사하였다.

(4) 평가방법: 본 시험은 승인된 임상시험 계획서에 따라 시험약에 대한 맹검없이 공개로 진행되었으며 무작위 배정은 중앙배정방식으로 순서에 따라 시험약 또는 비교약 투여군을 무작위 배정하였다. 단, 항암요법별로 층화배정을 실시하여 각 요법별로 류코카인 군과 그라신 군의 비가 1 : 1 유지되도록 하여 조혈기능의 회복과 안전성을 비교 분석하였다. 혈액학적 검사는 G-CSF 투여 전일과 투여 시작 후 이를 간격으로 종료 시점 까지 실시하였고, 자타각 증상은 문진 및 관찰을 통하여 검사하였다. 발열은 38°C 의 열이 하루 이상 기록된 경우로 하였고 약물의 독성 및 안전성 평가는 WHO 독성 평가 기준에 의하여 평가하였다.

(5) 통계 분석: 성별, 연령, 체표면적, 종양의 종류, 병력 등에 대하여 무작위 배정군간(류코카인 군, 그라신 군) 차이가 있는지에 대한 분석은 카이제곱 검정 또는 *t*-test를 사용하였고 항암요법별 호중구 수 회복의 군 간 차이가 있는지에 대한 분석과 이상반응의 두 군간의 비교는 *t*-test를 사용하였으며 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

총 94례의 환자 중 11례가 항암요법 기간 동안의 철회 및 제외기준에 해당되어 G-CSF 제제 투

여 전 제외되었고 중도 탈락이 7례, 투약을 완료하였으나 프로토콜을 위반한 10례가 제외되어 계획대로 종료된 66례(류코카인 군 33례, 그라신 군 33례)에 대하여 분석하였으며 남자가 38례(57.6%), 여자가 28례(42.4%)이었다. 두 군 사이에 연령, 성별, 진단명 및 항암요법에 따른 통계학적 차이는 없었다(Table 2).

2) 호중구 수의 회복

G-CSF 투여 횟수는 류코카인 군은 9.6 (2~14)회, 그라신 군에서는 8.8 (2~14)회로 두 군 간의 차이는 없었다.

호중구 수 $1,000/\text{mm}^3$ 이상 회복까지 기간은 G-CSF 투여 일로부터 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복될 때까지의 기간으로 류코카인 군에서 6.6 ± 4.9 일, 그라신 군에서 4.7 ± 4.8 일로 그라신 군에서 류코카인 군보다 다소 빠르게 회복되었으나 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았다.

Table 2. Characteristics of the Patients

| | Leukokine® (%) | Grasin® (%) |
|--------------------|---------------------|--------------------|
| Number of patients | 33 (50%) | 33 (50%) |
| Male : Female | 20 : 13 | 18 : 15 |
| Age (years) | | |
| Median (range) | 11.12 (1.0~61.0) | 9.73 (1.0~59.0) |
| < 10 | 23 (69.7) | 25 (75.8) |
| 10 ≤ < 20 | 5 (15.2) | 5 (15.2) |
| 20 ≤ < 30 | 2 (6.1) | 0 (0) |
| 30 ≤ < 40 | 0 (0) | 1 (3.0) |
| 40 ≤ < 50 | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 50 ≤ < 60 | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| ≥ 60 | 1 (3.0) | 0 (0) |
| ALL : AML | 19 : 4 | 20 : 13 |
| Chemotherapy | | |
| CCG | 19 | 20 |
| BFM | 5 | 7 |
| BHAC | 4 | 3 |
| AD | 5 | 3 |

Abbreviations: See Table. 1; ALL, Acute lymphoblastic leukemia; AML, Acute myeloid leukemia

Table 3. Recovery of Neutrophil Count to more than 1,000/mm³

| | Leukokine (day) | Grasin (day) | P value |
|-------|-----------------|--------------|---------|
| CCG | 4.3±3.3 | 2.2±1.5 | 0.018* |
| BFM | 13.0±0.0 | 12.8±1.1 | 0.876 |
| BHAC | 13.3±0.6 | 13.0±0.0 | 0.667 |
| AD | 13.0±0.0 | 12.4±1.2 | 0.852 |
| Total | 6.7±4.9 | 4.7±4.8 | 0.141 |

Abbreviation: See Table. 1, *P<0.05

Table 4. Duration of Neutrophil Count less than 500/mm³

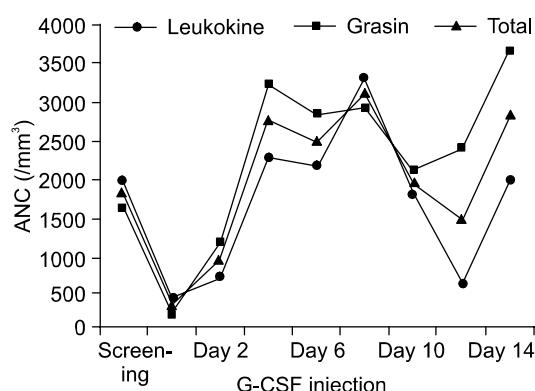
| | Leukokine (day) | Grasin (day) | P value |
|-------|-----------------|--------------|---------|
| CCG | 3.4±3.2 | 1.6±1.4 | 0.031* |
| BFM | 14.6±0.9 | 12.4±3.2 | 0.126 |
| BHAC | 13.5±1.0 | 14.0±1.0 | 0.542 |
| AD | 12.0±2.0 | 13.3±2.9 | 0.464 |
| Total | 7.6±5.6 | 6.1±6.0 | 0.284 |

Abbreviation: See Table. 1, *P<0.05

는데(P=0.14), 이러한 결과는 CCG 항암요법을 받은 환자들에서 류코카인 군의 회복기간이 4.3±3.3일로 그라신 군의 2.2±1.5일보다 길어졌기 때문에 나타난 결과였으나(P=0.018) BFM, BHAC, AD 항암요법을 받은 환자들에서는 유의한 차이가 발견되지는 않았다(Table 3).

호중구 수 500/mm³ 미만 기간은 호중구 수가 500/mm³ 미만으로 중증 호중구감소증을 보인 기간은 류코카인 군에서는 7.6±5.6일, 그라신 군에서는 6.1±6.0일로 두 군간의 차이는 없었으며(P=0.28), CCG 항암요법을 받았던 경우에만 류코카인 군이 3.4±3.2일로 1.6±1.4일의 그라신 군보다 길었고(P=0.03) BFM, BHAC, AD 항암요법을 받은 경우에는 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다(Table 4).

호중구 수 변화는 G-CSF 투여 후 호중구 수 평균값을 기준으로 시간 경과에 따른 변화를 보았

**Fig. 2.** Recovery of neutrophil count after chemotherapy.

The absolute neutrophil counts (ANC) showed rapid increase from day 2 to day 3, and it sustained until day 8. However, there was an observed rapid fall of ANC on day 12 in the Leukokine® group, but no significant difference, compared with Grasin®.

는데 두 군 간의 차이가 없으나 투여 후 12일째 류코카인 군에서 559.5±1,031.0/mm³으로 그라신 군의 2,365.7±5,287.2/mm³보다 호중구 수의 감소를 보이고 있는데 이ft는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.27) (Fig. 2). 이는 CCG 항암요법을 받은 환자들에서 류코카인 군에서 2,948.3±356.0/mm³으로 그라신 군의 12,232.5±8,281.0/mm³에 비해 감소되어 있었던 결과를 반영하는 것으로 이 결과 또한 통계학적인 차이를 보이지 않았고(P=0.25) BFM, BHAC, AD 항암요법을 받은 환자들에서도 차이를 보이지 않았다.

3) 부작용

류코카인과 그라신 투여에 따른 즉각적인 급성 부작용(알러지, 과민반응)은 전례에서 관찰되지 않았다. 류코카인 투여 시 나타난 반응 발현 증례율은 3/33명(9%)였고 그라신 군에서는 7/33명(21.2%)였으며 반응을 종류별로 보면 류코카인 군에서는 폐렴이 2례, 피부발진이 1례 있었고 그라신 군에서는 발열이 4례, 주사부위 발적이 1례, 소화기계증상이 1례, 피부발진이 1례이었다. 이러한 이상 반응들 중 G-CSF와의 연관성을 고려시

Table 5. Adverse Events of Leukokine® and Grasin®

| | Leukokine®, n (%) | Grasin®, n (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| Fever | 0 | 4 (12%) |
| Pneumonia | 2 (6%) | 0 |
| Redness | 0 | 1 (3%) |
| Nausea/vomiting | 0 | 1 (3%) |
| Tenderness | 0 | 1 (3%) |
| Rash | 1 (3%) | 0 |
| Total | 3 (9%) | 7 (21%) |

류코카인 군의 2례와 그라신 군의 6례는 관련이 없는 것으로 판단되었고 류코카인 군의 1례와 그라신 군의 1례에서는 관련성이 회박한 것으로 생각되었다(Table 5).

4. 이학적검사와 임상병리검사 결과

선별검사 시, 항암요법 종료 시 및 임상시험 종료 시 실시된 신체검사와 임상병리검사 결과를 보면 류코카인 군과 그라신 군간 통계학적 유의성을 보이는 검사 결과는 없었으나, 다만, 혈중 빌리루빈의 임상시험 종료 시 검사 결과가 류코카인 군의 경우 0.8 ± 0.5 mg/dL, 그라신 군이 1.8 ± 2.6 mg/dL로 그라신 군에서의 검사수치가 류코카인 군보다 높았고($P=0.026$), 혈중 나트륨 농도의 결과가 항암요법 종료 시 류코카인 군이 134.5 ± 3.6 mEq/L, 그라신 군이 136.1 ± 4.0 mEq/L로 류코카인 군에서 다소 낮았다($P=0.045$).

고 찰

급성백혈병 치료 시 발생하는 호중구감소증은 백혈병 환자에게 감염증을 유발하여 사망률과 유병률을 증가시키는 중요한 원인이며, 이러한 항암요법의 합병증은 항암효과(관해율, 완치율)를 높이기 위한 항암요법제의 증량이나 병용 투여를 한정시키는 심각한 장애요인이다^{3~5)}. G-CSF는 전구세포(Colony Forming Unit)를 자극하여 호중구로의 분화, 증식을 촉진시킬 뿐만 아니라 성숙된

호중구가 말초혈액으로 이행하는 단계도 촉진하여, 단기간에 말초 혈액에서 호중구 수를 증가시키는 작용을 하므로 항암제 투여 후 발생하는 호중구감소증의 정도와 기간을 단축시켜 감염증의 빈도와 입원일수 등을 감소시킬 뿐만 아니라, 회복기의 단축으로 동기간내 항암화학요법제의 증량이 가능하여 항암효과를 높이는 효과가 있다^{4~6)}.

본 임상시험에 사용된 약품(류코카인 및 그라신)의 약리작용은 호중구 수 증가 및 분화 촉진이며^{7,8)}, 이러한 약리 효과를 객관적으로 비교하기 위해 호중구감소증 치료에 대한 비교로 항암요법 후 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되기까지의 기간과 중증 호중구감소증 상태로 볼 수 있는 호중구 수 $500/\text{mm}^3$ 미만의 기간을 치료 효과를 확인할 수 있는 지표로 측정하고 비교 분석하였는데 전체적으로 보면 두 그룹간의 의미 있는 차이를 보이지는 않았지만 항암요법별로 볼 때 ALL 환자들의 경우 CCG 항암요법 후 호중구의 회복은 그라신을 투여 받은 군에서 빠른 것으로 나타났다. CCG 항암요법을 투약 받은 ALL 환자들에서는 G-CSF 투약 후 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상 회복될 때까지의 기간이 류코카인 군은 4.26 ± 3.25 일, 그라신 군에서 2.20 ± 1.47 일로서 대부분 투약이 조기 종료되었으므로, 임상적으로 G-CSF 사용 기간이 4~8일 정도면 충분할 것으로 판단된 반면, BFM, BHAC 및 AD요법을 시행 받은 AML 환자들에서는 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상 회복될 때까지의 기간이 양 군 모두 $11 \sim 14$ 일로서 현재의 사용방법과 같이 화학요법 종료 다음 날부터 14일간 연속 투여하는 것이 AML 환자에서는 임상적으로 유용할 것으로 판단되었다.

G-CSF 투여 시 가장 흔한 부작용은 골통이지만^{9,10)} 이전의 염증 반응의 악화되는 경우도 있고^{11~13)}, 피부발진¹⁴⁾, 알러지 반응¹⁵⁾, Sweet 증후군¹⁶⁾, 주사부위의 통증이나 발적¹⁷⁾ 등이 보고된 바 있다. 임상시험 결과, 류코카인 군에서는 3례, 그라신 군에서는 7례에서 발열, 폐렴, 발적, 피부발진 등이 나타났으나 이러한 반응이 G-CSF 투여로 인한 것인지 항암요법과 연관된 것인지 명백히 구분할 수는

없었고 이를 중 8례는 연관이 없는 것으로 2례는 관련성이 희박한 것으로 판단되었으며 두 군에서 이러한 반응의 발현 증례율이나 빈도에서 유의한 차이가 없었다($P=0.18$). 폐렴이 있었던 2례가 사망하여 사망률은 2/66명 (3.03%)으로 나타났는데 이는 통상적으로 소아 급성백혈병 환자 치료 시 관찰되는 사망률과 차이가 없었다^{18,19}.

G-CSF는 고용량을 사용할 경우 시험관내에서 백혈병세포의 집락 형성을 자극한다는 보고들이 있는데^{20~22} 저자들은 모든 대상 환자들에서 G-CSF 투여 시에나 투여 종료 후에도 말초혈에서 모세포를 관찰할 수는 없었다.

이상의 결과로부터 본 임상시험의 시험약물인 류코카인은 급성백혈병을 대상으로 항암화학요법 후 발생하는 호중구감소증에 대하여 치료요법으로서 기준에 시판되어 사용되는 G-CSF 제제와 동등한 유효성 및 안전성이 있다고 판단된다.

요 약

목적: 호중구감소증은 항암요법을 받는 환자들에게 흔하게 볼 수 있는 상태로 본 연구에서는 급성백혈병 환자에서 관해유도 항암요법 후 발생하는 호중구감소증에 대하여 류코카인과 기존에 시판중인 Filgrastim 제제인 그라신 비교시험을 통한 동등성을 확인하고 급성백혈병 환자에 대한 안전성 및 유효성을 평가하고자 하였다.

방법: 2001년 8월부터 2002년 7월까지 6개 대학 병원(가톨릭의대, 경북의대, 서울의대, 울산의대, 연세의대, 전남의대)에 입원한 12개월 이상 65세 이하의 환자를 대상으로 공개, 무작위 배치, 3상 연구를 진행하였으며 류코카인과 그라신을 화학요법 종료일 다음날부터 투약하되 CCG 화학요법을 투약받는 경우에는 화학요법 개시일로부터 15일째부터 G-CSF $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 를 1일 1회 피하 투여하였다. 14일간 투여함을 원칙으로 하며 호중구 수가 $2,000/\text{mm}^3$ 이상을 회복하고 3일 이상 유지되거나, $5,000/\text{mm}^3$ 이상이 되어 더 이상의 시험약물 투여가 무의미한 경우 또는 이상반응이 발생

한 경우에는 투여를 조기 중지하였다

결과: G-CSF 투여 횟수는 류코카인 군은 9.6 (2~14회), 그라신 군에서는 8.8 (2~14회)로 두 군 간의 차이는 없었다. 항암요법 후 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되기까지의 기간과 호중구 수 $500/\text{mm}^3$ 미만의 기간을 치료 효과를 확인 할 수 있는 지표로 측정하고 비교 분석하였는데 전체적으로 보면 두 그룹 간의 의미 있는 차이를 보이지는 않았으며 임상적으로 유의할 만한 이상반응이 관찰되지 않았고 신체진찰소견이나 임상 병리학적 소견에서도 두 군 간 의미 있는 차이는 없었다.

결론: 본 임상시험의 시험약물인 류코카인은 급성백혈병을 대상으로 항암화학요법 후 발생하는 호중구감소증에 대하여 치료 요법으로서 기준에 시판되어 사용되는 G-CSF 제제와 동등한 유효성 및 안전성이 있다고 판단된다.

참 고 문 헌

- Groopman JE. Colony-stimulating factors: Present status and future applications. Semin Hematol 1998;25: 30-7
- 김학기, 김길영, 김홍식, 신상만, 신희영, 안돈희 등. 소아 급성 비림프구성 백혈병에서 Idarubicin과 cytosine arabinoside로 관해유도후에 과립구-집락자극인자의 효과. 대한소아혈액종양학회지 1994;1:24-31
- Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK, Kurtzberg J, Borowitz MJ, Jones RB, 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 1988;318:869-76
- Asano S, Masaoka T, Takaku F. Beneficial effect of recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor in marrow-transplanted patients: results of multicenter phase II-III studies. Transplant Proc 1991;23:1701-3
- Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N Engl J Med 1990;323:871-7
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Qua-

- ntitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966;64:328-40
7. Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72:2074-81
 8. Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, Ohta M, Miyazono K, Okabe T, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence. *Blood* 1989;74: 2144-9
 9. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-70
 10. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. *Blood* 1992;80:1430-6
 11. Ross HJ, Moy LA, Kaplan R, Figlin RA. Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer* 1991;68:441-3
 12. Negrin RS, Haenuber DH, Nagler A, Olds LC, Donlon T, Souza LM, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. A phase I-II trial. *Ann Int Med* 1989;110:976-84
 13. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, Souza L, Vincent M, Ambersley J, et al. Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med* 1988; 109:789-95
 14. Dale DC, Bounclay MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81: 2496-502
 15. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, Alton NK, Keech J, Green M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;1:667-72
 16. Park JW, Mehrotra B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med* 1992; 116:996-8
 17. Mueller BU, Jacobsen F, Butler KM, Husson RN, Lewis LL, Pizzo PA. Combination treatment with azidothymidine and granulocyte colony-stimulating factor in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1992;121:797-802
 18. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000;12:3-12
 19. Urban C, Benesch M, Lackner H, Schwinger W, Keerl R, Gadner H. The influence of maximum supportive care on dose compliance and survival. Single-center analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's-lymphoma treated within 1984-1993. *Klin Padiatr* 1997;209:235-42
 20. Vellenga E, Young DC, Wagner K, Wiper D, Ostapovicz D, Griffin JD. The effects of GM-CSF and G-CSF in promoting growth of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. *Blood* 1987;69:1771-6
 21. Nara N, Murohashi I, Suzuki T, Yamashita Y, Maruyama Y, Aoki N, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on blast progenitors from acute myeloblastic leukaemia patients. *Br J Cancer* 1987;56:49-51
 22. Begley CG, Metcalf D, Nicola NA. Binding characteristics and proliferative action of purified granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on normal and leukemic human promyelocytes. *Exp Hematol* 1988; 16:71-9