

성인 급성 골수성 백혈병에서 과립구 및 과립구-대식세포 집락촉진인자가 감염증에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 민유홍 · 이 석 · 정소영 · 유내춘 · 한지숙 · 고윤웅

= Abstract =

Effect of Granulocyte or Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factors on Infection in Adult Acute Myeloid Leukemia

Seong Cheol Kim, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Seok Lee, M.D.

Soh Young Chong, M.D., Nae Choong Yoo, M.D.

Jee Sook Hahn, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Through recent progress in chemotherapy and bone marrow transplantation, patients with acute myeloid leukemia(AML) have shown a long-term, disease free survival. Myelosuppression from therapy and infections have been the major obstacles in the treatment of acute leukemia. Recently, in order to shorten the duration of neutropenia and reduce the rate of infection, rhG/GM-CSF(recombinant human granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) has been used in clinical trials. It has been apparent from earlier studies that rhG/GM-CSF accelerate the recovery of neutrophils after chemotherapy, but there were variable results in the rate of infection, febrile duration, and clinical responses to treatment for infection. Thus we evaluated the effect of rhG/GM-CSF on infection in patients with acute myeloid leukemia.

Methods : This study reviewed the 262 chemotherapy courses of 121 cases with AML from January 1990 to June 1995. G-CSF 5 μ g/kg and GM-CSF 250 μ g/m² was subcutaneously administrated until neutrophil count > 1,000/ μ L for three consecutive days. When febrile episodes were noted, stepwise-empiric antimicrobial therapy was started with microbial culture study. We compared recovery of neutrophils, infection rate, and clinical response to the treatment of infection in study patients with the results obtained in historical controls.

Results :

1) Of 262 chemotherapy courses, rhG/GM-CSF was administrated in 85 chemotherapy courses, and 177 courses were not. In the rhG/GM-CSF group, rhG-CSF was administrated in 37 chemotherapy courses, rhGM-CSF in 48 courses. And rhG/GM-CSF was administrated

for prophylaxis of infection in 49 courses. In the remaining 36 courses, it was used for enhancing the effect of treatment on documented infection.

2) Recovery of neutrophils over 500/ μL , 1,000/ μL and 1,500/ μL , respectively, was significantly shorter in the rhG/GM-CSF group than in the control group(P value <0.01).

3) The incidence of documented infection was significantly lower in the rhG/GM-CSF than in the control group(P value=0.03), and the recovery from neutropenia induced by administration of rhG/GM-CSF is the most important predictor in rate of infection (P value =0.03). The second important factor is the type of chemotherapy(P value=0.05).

4) The duration of febrile days and type of infection were not different between the two groups. Also, the organisms of microbiologically documented infection were not different.

5) In 55 courses with documented infection, rhG/GM-CSF was administrated in combination with antimicrobials. The clinical response to treatment of documented infection in this group was 83.6%, not significantly different from those in the control group(82.4%).

6) There was no statistical difference in the incidence of infection and clinical response according to induction timing of hypoplasia after chemotherapy.

Conclusion : With the above results, we have concluded that rhG/GM-CSF administration after chemotherapy in AML lowers the incidence of infection by accelerating the recovery of neutrophil counts. There is a need to search for earlier administration of rhG/GM-CSF to improve clinical response to treatment of documented infection.

Key Words : Acute myeloid leukemia, Recombinant human granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor

서 론

급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)은 최근 항암화학요법과 골수이식의 발전으로 장기간의 무병생존율이 개선되고 있다^{1~3)}. 그러나 이러한 치료성적을 위해서는 강력한 치료요법이 요구되며 이에 따른 장기간의 골수 억제 및 감염증은 백혈병 치료의 중요한 장애가 되고 있다.

1980년대 말부터 조혈모세포의 생존 및 증식, 그리고 분화에 영향을 미칠 수 있는 집락촉진인자가 다양으로 생산 가능해진 이후로 급성골수성백혈병 환자에서 항암화학요법과 병행하여 이러한 인자들이 사용되고 있다. 이러한 집락촉진인자 중 *in vitro* 및 *in vivo* 상 골수구계에 작용하는 인자로는 granulocyte/macrophage colony-stimulating factor

(GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), interleukin-1(IL-1), 그리고 interleukin-3 (IL-3) 등이 있는데^{4, 5)} 이들은 대상세포의 특이 수용체에 결합한 후 세포의 유전자 혹은 생화학적 단계에 작용하여 세포의 기능을 조절하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

지금까지 집락촉진인자에 대한 임상 연구의 대부분은 rhG-CSF 또는 rhGM-CSF(recombinant human granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor: 이하 rhG/GM-CSF) 투여에 대한 것으로 연구 목적에 따라 백혈병 아세포의 항암화학요법에 대한 감수성을 증진시키고자 하는 경우와 항암화학요법후 치명적 감염증 병발률을 낮추고자 투여되는 경우로 대별된다⁷⁾. 항암화학요법에 대한 감수성을 증진시키기 위한 시도는 항암

급성 골수성 백혈병에서 침략촉진인자가 감염증에 미치는 영향

화학요법 시작 1일 내지 8일전부터 rhG/GM-CSF를 투여하여 S-세포주기에 있는 백혈병 아세포수를 증가시켜 항암제의 세포 독성 효과를 향상시킨다는 이론적 근거에 의한다⁸⁾. 그러나 이러한 시도는 오히려 백혈병 아세포의 성장을 자극할 수 있으며, 항암제의 세포 독성 효과를 약화시킬 수 있고⁹⁾, 정상 조혈모세포의 항암제에 대한 감수성을 높혀 장기간의 골수 억압기를 야기하는 문제점이 있다. 감염증 병발률을 감소시키고자 하는 목적으로 투여되는 경우는 과립구수 회복을 촉진시키기 위하여 항암화학요법 종료후에 rhG/GM-CSF를 투여하는데 지금까지의 연구결과는 항암화학요법후에 적절한 용량으로 사용하였을 때 백혈병 아세포를 자극하지 않으면서 과립구 감소기간을 유의하게 단축시킨다고 알려져 있다.

그러나 rhG/GM-CSF가 강력한 항암화학요법으로 심한 손상을 받은 정상 조혈모세포에 효과를 나타낼 수 있을지에 대한 의문이 있으며 또한 과립구 감소기간과 감염증의 직접적인 상관관계에도 불구하고¹⁰⁾, rhG/GM-CSF 투여로 인하여 과립구 감소기간이 단축되면 통계적으로 유의하게 감염증 병발률이 감소한다는 보고자에 따라 일치하지 않으며 발열기간 및 감염증의 치료반응률에도 보고마다 다른 결과를 나타내고 있다.

이에 저자 등은 최근 5년 6개월간 연세대학교 세브란스병원에서 항암화학요법을 위하여 입원한 급성 골수성 백혈병환자를 대상으로 rhG/GM-CSF 사용이 감염증에 미치는 영향에 대하여 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1995년 6월까지 연세의대 세브란스병원 내과에서 성인 급성 골수성 백혈병으로 진단받은 121명의 262회 항암치료를 대상으로 하였다. 이중 50명의 85회 항암치료에서는 rhG/GM-CSF를 사용하였으며, 나머지 71명의 177회에서는 rhG/GM-CSF를 사용하지 않았다(이하 본문 및 표

의 대상수는 항암화학요법의 횟수를 의미함).

2. 치료 방법

G-CSF는 5ug/kg, GM-CSF는 250ug/m²의 용량으로 피하 주사하였으며, 감염증 병발전에 예방적으로 투여된 경우와 병발후 감염증 치료효과를 높히기 위하여 투여된 경우로 구분하여 사용되었고, 과립구수가 1,000/ μ L 이상으로 3일간 유지될 때까지 투여하였다. 발열시 경험적 항생제요법은 초기 β -lactam계의 항생제 및 aminoglycoside 병용요법을 시작하였으며, 치료 개시후 72시간내에 반응을 보이지 않을 경우 vancomycin 혹은 teicoplanin을 추가하였다. 초기 발열 7일까지 반응이 없는 경우 amphotericin-B를 추가하였고, 균주가 동정된 경우에는 항생제 감수성 검사에 따라 그램음성계 항생제를 변경하였다.

3. 연구설계 및 정의

rhG/GM-CSF를 투여하는 동안 매일 말초혈액검사를 시행하여 항암화학요법 시작일부터 과립구수가 500, 1,000 그리고 1,500/ μ L 이상으로 유지되는 기간을 측정하였고, rhG/GM-CSF로 인한 부작용의 유무를 관찰하였다. 발열은 액화체온이 38.3°C 이상이거나, 38°C로 1시간 이상 지속된 경우로 정의하였으며, 발열시 혈액, 소변, 대변, 인후부, 객담 및 의심되는 기타 부위에서 세균 및 진균에 대한 배양검사를 최소한 2회 이상 시행하였고, 중심 정맥 카테터가 삽입된 환자에서는 중심 정맥으로부터 혈액 배양검사를 병행하였다. 기초검사로서 흉부 X 선 촬영, 부비동 방사선 촬영을 시행하였으며 필요한 경우 병변에서 세침 흡인생검, 조직생검 등을 실시하였다. 감염증은 감염에 의한 증상이 있으며 미생물학적 혹은 임상적으로 확인된 감염으로 정하였고, 감염증의 치료반응은 임상적, 방사선학적 그리고 미생물학적으로 감염의 증거가 소실된 경우로 정의하였다. Amphotericin-B에 대한 초기반응은 amphotericin-B 투여 72시간내에 발열이 소실되고, 감염의 증상 및 징후가 호전되며 이러한 상태가 최소 72시간 이상 지속되는 경우로 정의하였다.

4. 통계분석

통계적인 분석은 rhG/GM-CSF 투여 여부에 따른 과립구 감소기간의 차이를 비교하기 위해서 student's t 검정을 사용하였다. 감염증 병발률 및

감염증의 종류 그리고 감염증의 치료 반응률을 비교하는데는 카이제곱(χ^2)검정을 사용하였고, 감염증 유발인자의 다인자 분석을 위해서는 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Characteristics	rhG/GM-CSF		P value
	(+)	(-)	
No. of patients	50	71	
No. of chemotherapy	85	177	
Age(yr)			
Median	39	40	0.95
Range	16-99	15-76	
Sex(M/F)	41/44	99/78	0.86
Type of chemotherapy			
Remission induction(%)	40(47.1)	126(71.2)	0.03
Consolidation(%)	28(32.9)	39(22.0)	0.04
Salvage(%)	17(20.0)	12(6.8)	0.04
WBC(/ μ L) at diagnosis	4,840±186	4,800±205	0.92
BM blast(%) at diagnosis	38±9.0	40±11.5	0.89

Table 2. Clinical Characteristics of Patients According to the Type of rhG/GM-CSF

Characteristics	rhG-CSF	rhGM-CSF	Total
No. of patients	23	27	50
No. of chemotherapy	37	48	85
Type of chemotherapy			
Remission induction(%)	17(45.9)	23(45.7)	40(47.1)
Consolidation(%)	11(29.7)	17(35.4)	28(32.9)
Salvage(%)	9(24.3)	8(16.7)	17(20.0)
Timing of rhG/GM-CSF			
Before infection(%)	19(51.4)	30(62.5)	49(57.6)
After infection(%)	18(48.6)	18(37.5)	36(42.4)
Days after initiation of chemotherapy	14.7(4~49)	12.3(2~39)	13.3(2~49)
Duration of usage(days)	16.9(3~38)	14.6(3~32)	15.8(3~38)
Side effect			
Fever	1	2	3
Bone pain	1	1	2
Skin rash	1	0	1
Increased blast	1	0	1

결 과

총 262회의 항암치료 중 rhG/GM-CSF를 투여한 경우는 85회, 대조군은 177회였으며, 양군간의 연령, 성비, 그리고 항암화학요법 초기의 백혈구수 및 골수의 백혈병 아세포수는 차이가 없었으나, 대조군에서는 관해유도요법이 126회(71.2%)로, 투여군의 40회(47.1%)보다 유의하게 많았으며 ($P=0.03$), 투여군에서는 공고요법과 구제요법이 대조군보다 많았다(각각 $P=0.04$)(Table 1). 투여군에서 rhG-GM-CSF를 사용한 경우는 37회, rhGM-CSF를 사용한

경우는 48회였으며, 감염증 병발전에 예방적으로 rhG/GM-CSF를 사용한 경우는 49회(57.6%), 확인된 감염후 감염증의 치료 효과를 높히기 위하여 사용된 경우는 36회(42.4%)였다. 항암화학요법 시작 후 평균 13.3일후에 rhG/GM-CSF가 투여되었으며, 평균 사용기간은 15.8일이었다. rhG/GM-CSF를 투여하는 동안 3회에서 rhG/GM-CSF와 관련된 발열이 있었으며, 2회에서 골동통, 그리고 피부발진과 증가된 말초 백혈병 아세포를 보이는 경우가 각각 1회씩 있었다(Table 2). 항암화학요법별로 보았을 때 관해유도화학요법에서는 다른 화학요법보다 더 늦게(항암화학요법 시작 16.4일후), 그리고 더 짧은

Table 3. Use of rhG/GM-CSF According to the Type of Chemotherapy

	Remission induction	Consolidation	Salvage	<i>P</i> value
Days after initiation of chemotherapy	16.4(5~49)	10.0(6~29)	10.8(2~22)	0.24
Duration of usage(days)	13.5(3~38)	18.4(7~37)	16.9(9~31)	0.45

Table 4. Recovery of Neutrophil after Initiation of Chemotherapy

Characteristics	rhG/GM-CSF		Difference	<i>P</i> value
	(+)	(-)		
Remission induction				
AGC \geq 500/ μ L	28.1 \pm 8.6	29.9 \pm 8.9	1.8	0.20
AGC \geq 1,000/ μ L	29.6 \pm 9.8	31.6 \pm 9.0	1.9	0.20
AGC \geq 1,500/ μ L	30.5 \pm 10.3	33.4 \pm 9.1	2.9	0.03
Consolidation				
AGC \geq 500/ μ L	23.9 \pm 7.2	27.2 \pm 6.1	3.3	0.10
AGC \geq 1,000/ μ L	25.1 \pm 7.6	29.1 \pm 7.5	4.1	0.04
AGC \geq 1,500/ μ L	25.7 \pm 8.0	30.7 \pm 8.2	5.0	0.02
Salvage				
AGC \geq 500/ μ L	25.0 \pm 4.1	31.8 \pm 3.5	6.8	0.001
AGC \geq 1,000/ μ L	26.2 \pm 4.6	34.5 \pm 3.7	8.3	0.001
AGC \geq 1,500/ μ L	28.6 \pm 7.9	36.5 \pm 4.5	7.9	0.020
Total				
AGC \geq 500/ μ L	26.1 \pm 7.7	29.3 \pm 8.1	3.2	0.008
AGC \geq 1,000/ μ L	27.5 \pm 8.6	31.1 \pm 8.5	3.6	0.005
AGC \geq 1,500/ μ L	28.5 \pm 9.3	32.9 \pm 8.7	4.3	0.001

Values are expressed as a mean days \pm SD.

Table 5. Incidence of Infection

Type of chemotherapy	Use of rhG/GM-CSF before infection		<i>P</i> value
	(+)	(-)	
Remission induction(%)	9/14(64.3)	91/126(72.2)	0.20
Consolidation(%)	6/25(24.0)	19/39(48.7)	0.04
Salvage(%)	7/10(70.0)	10/12(83.3)	0.20
Total(%)	22/49(44.9)	120/177(67.8)	0.03

Table 6. Summary of Logistic Regression Models for Predicting Infection

Variable	Parameter estimate	SE	<i>P</i> value
Intercept	0.635	0.598	0.003
rhG/GM-CSF	0.982	0.352	0.03
Type of chemotherapy	0.008	0.162	0.05
Sex	0.397	0.286	0.26
Age	0.005	0.009	0.48

cf) Predicting equation : $\log(Z/1-Z) = -0.635 + 0.982(\text{rhG/GM-CSF use}) + 0.008(\text{type of chemotherapy}) + 0.397(\text{sex}) + 0.005(\text{age})$. Z, estimated probability of infection

기간동안(평균 13.5일) rhG/GM-CSF가 투여되었다 (*P*>0.05)(Table 3).

1. 과립구 감소기간

rhG/GM-CSF 투여군에서 항암화학요법 시작후 과립구수가 500, 1,000, 1,500/ μL 이상으로 회복되는 기간은 통계적으로 유의하게 대조군보다 짧았다 (*P*<0.01). 항암화학요법별로 과립구수가 1,500/ μL 이상으로 회복되는 기간은 rhG/GM-CSF 투여군에서 대조군보다 더 빨랐는데, 평균 회복기간의 차이는 관해유도화학요법시 2.9일, 공고요법시 5.0일, 그리고 구제요법시 7.9일이었다(Table 4).

2. 감염증 병발률 및 유발 예측인자

감염증 병발전에 예방적으로 rhG/GM-CSF를 사용한 49회 중 22회에서 감염증이 병발되었으며 (44.9%), 이는 대조군보다(67.8%) 유의하게 낮았다 (*P*=0.03). 항암화학요법별로 감염증 병발률을 비교해 보면, 관해유도화학요법과 구제요법시에는 투여군에서 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었

Table 7. Incidence of Infection in Patients Treated with rhG/GM-CSF

Variable	Documented infection	<i>P</i> value
Type of rhG/GM-CSF		0.99
rhG-CSF	9/20(45.0)	
rhGM-CSF	13/29(44.8)	
Duration of usage		0.45
≤2 weeks	7/13(53.9)	
>2 weeks	15/36(41.7)	

으며(각각 *P*=0.20), 공고요법시에는 유의하게 투여군에서 낮았다(*P*=0.04)(Table 5). 감염증 유발여부를 예측할 수 있는 회귀분석모형에서 가장 강력한 예측인자는 rhG/GM-CSF 투여여부였으며(*P*=0.03), 그 다음으로 중요한 인자는 투여된 항암화학요법의 종류였다(*P*=0.05)(Table 6). 투여군에서 rhG/GM-CSF의 종류 및 투여기간에 따른 감염증 병발률의 차이는 없었다(Table 7).

Table 8 Profile of Infection

Characteristics	Use of rhG/GM-CSF before infection		P value
	(+) (n=49)	(-) (n=177)	
Documented infection	22	120	0.003
Febrile days	6.3±5.5	7.9±8.3	0.72
Type of infection			
Pneumonia	11	49	0.68
Septicemia	8	28	0.57
Oral mucositis	5	16	0.72
Gingivitis	5	16	0.72
Enterocolitis	4	9	0.43
Pharyngitis	2	9	0.36
Cellulitis	1	7	0.24
Others	4	13	0.65
Documented organism			
Gram (+)	8	32	0.47
Gram (-)	5	24	0.52
Fungus	2	3	0.36

Table 9. Initial Response to Amphotericin-B

Type of chemotherapy	Use of rhG/GM-CSF before infection		P value
	(+)	(-)	
Remission induction(%)	0/ 7(0.0)	7/35(20.0)	0.36
Consolidation(%)	2/ 6(33.3)	1/ 3(33.3)	1.00
Salvage(%)	2/ 7(28.6)	0/ 7(0.0)	0.20
Total(%)	4/20(20.0)	8/45(17.8)	0.61

3. 발열기간 및 감염양상

rhG/GM-CSF 투여군과 대조군간의 감염증 병발시 발열기간은 각각 6.3일, 7.9일로 투여군이 더 짧은 경향을 보였으나, 의미있는 차이가 없었다($P=0.72$). 주요 감염증으로 투여군에서는 11회의 폐렴과 8회의 폐혈증이 나타났으며, 대조군에서는 49회의 폐렴과 28회의 폐혈증이 병발되었다. 미생물학적 확인감염의 원인균주는 투여군에서 그람양성균이 53.3%(8/15), 그람음성균이 33.3%(5/15)였으며, 대조군에서는 그람양성균이 54.2%(32/59), 그람음성균이 40.7%(24/59)로 양군간의 유의한 차이는 없

었으며, 미생물학적으로 확인된 진균감염은 투여군에서 2회, 대조군에서 3회였다(Table 8). Amphotericin-B에 대한 초기반응률은 투여군에서 20.0%, 대조군은 17.8%로 의미있는 차이는 없었다(Table 9).

4. 감염증 치료반응률

확인된 감염증에서 항생제와 병용하여 rhG/GM-CSF를 투여한 경우는 55회였으며, 이 군에서 감염증의 치료반응률은 83.6%로, rhG/GM-CSF를 투여하지 않고 항생제만 투여된 군(82.4%)과 유의한 차이는 없었다(Table 10).

Table 10. Clinical Response to the Treatment of Infection

Type of chemotherapy	rhG/GM-CSF		<i>P</i> value
	(+)	(-)	
Remission induction(%)			0.86
Cured or improved	25/28(89.3)	47/60(78.3)	
Failure	2/28(7.1)	7/60(11.7)	
Not evaluable	1/28(3.6)	6/60(10.0)	
Consolidation(%)			0.82
Cured or improved	14/16(87.5)	21/23(91.3)	
Failure	2/16(12.5)	2/23(8.7)	
Not evaluable	0/16(0.0)	0/23(0.0)	
Salvage(%)			0.79
Cured or improved	7/11(63.6)	7/8(87.5)	
Failure	3/11(27.3)	1/8(12.5)	
Not evaluable	1/11(9.1)	0/8(0.0)	
Total(%)			0.83
Cured or improved	46/55(83.6)	75/91(82.4)	
Failure	7/55(12.7)	10/91(11.0)	
Not evaluable	2/55(3.6)	6/91(6.6)	

Table 11. Clinical Characteristics According to Use of rhG/GM-CSF in Patient with Hypoplasia Induced within 1 week after Chemotherapy

Characteristics	rhG/GM-CSF group		<i>P</i> value
	(+)	(-)	
Recovery of neutropenia			
AGC \geq 500/ μ L(d)	29.0	29.7	0.72
AGC \geq 1,000/ μ L(d)	30.3	31.7	0.53
AGC \geq 1,500/ μ L(d)	30.4	33.2	0.27
Rate of infection(%)	8/17(47.0)	17/27(63.0)	0.34
Clinical response(%)	22/27(81.5)	18/26(69.2)	0.19

5. 저세포 유도시기에 따른 감염증 병발률 및 치료반응률

항암화학요법시작후 1주 이내에 말초혈액 저세포(과립구수 500/ μ L 이하)가 유도된 경우, rhG/GM-CSF 투여군과 대조군 간의 과립구 회복시기, 병발률 및 치료반응률의 차이는 없었다(Table 11). 1주 이후에 저세포가 유도된 경우, 과립구 회복기간은 rhG/GM-CSF 투여군에서 대조군보다 유의하게 더 빠른 회복을 보였으나($P<0.05$), 감염증 병발률 및 치료반응률에는 유의한 차이를 관찰하지 못하였다(Table 12).

6. 관해유도 및 지속적인 완전관해율

rhG/GM-CSF 투여군 중 관해 여부의 확인이 가능한 경우는 80회였으며, 이 중 관해유도 및 완전관해가 지속적으로 유지된 경우는 51회(63.7%)로 대조군(52.9%)과 유의한 차이는 없었다(Table 13).

급성 골수성 백혈병에서 집락촉진인자가 감염증에 미치는 영향

Table 12. Clinical Characteristics According to Use of rhG/GM-CSF in Patient with Hypoplasia Induced beyond 1 week after Chemotherapy

Characteristics	rhG/GM-CSF group		<i>P</i> value
	(+)	(-)	
Recovery of neutropenia			
AGC ≥ 500/ μ L(d)	23.4	29.2	0.01
AGC ≥ 1,000/ μ L(d)	24.7	30.9	0.01
AGC ≥ 1,500/ μ L(d)	25.4	32.3	0.01
Rate of infection(%)	5/16(31.2)	23/53(43.4)	0.30
Clinical response(%)	18/25(72.0)	27/53(50.9)	0.08

Table 13. Rate of Complete Remission

Type of chemotherapy	rhG/GM-CSF		<i>P</i> value
	(+)	(-)	
Remission induction(%)	19/39(48.7)	51/122(41.8)	0.52
Consolidation(%)	25/28(89.3)	35/ 40(87.5)	0.72
Salvage(%)	7/13(53.8)	6/ 12(50.0)	0.55
	51/80(63.7)	92/174(52.9)	0.60

고 찰

rhG/GM-CSF는 조혈과정에 관여하는 당단백으로, 최근 유전자 재조합으로 다양생산이 가능해진 이후로 이러한 인자들의 생리적 기능 및 임상적 효능에 대한 연구가 활발히 이뤄지고 있는데 지금까지 밝혀진 바로는 골수구계 조혈모세포의 집락형성을 자극하여 골수구계 세포의 증식 및 분화 그리고 성숙을 촉진시키며, 분화된 과립구의 식균 및 멸균 기능을 증진시킨다고 알려져 있다^{4, 5, 11, 12)}. 급성 백혈병환자에서 rhG/GM-CSF를 사용하면 환자의 감염증에서 가장 중요한 위험요소인 과립구 감소기간을 단축시키고 과립구 기능을 활성화시키기 때문에, 항생제 치료의 보조요법으로써 최근 널리 이용되고 있다. 그러나 rhG/GM-CSF 투여가 감염증 병발률 및 생존율에 미치는 영향은 아직까지 논란이 있으며, 또한 비용-효과면을 고려해 볼 때 항암화학요법을 시행받는 모든 백혈병환자에서 rhG/GM-

CSF를 투여해야 한다는데는 반론이 있다^{7, 13, 14)}. 이에 저자 등은 급성 골수성 백혈병환자에서 rhG/GM-CSF 사용이 감염증의 예방 및 치료에 미치는 영향을 검토하여 이러한 집락촉진인자의 임상적 효과를 분석하였다.

본 연구에서 rhG/GM-CSF 투여여부에 따른 비교분석을 위한 양군간의 연령, 성비 그리고 항암화학요법시작시 백혈구수 및 골수의 백혈병 아세포비율에는 차이가 없었다. 하지만 항암요법별로 비교해 보면, 관해유도요법에서는 40회에서만 rhG/GM-CSF가 투여되었고 126회에서는 투여되지 않았는데 이러한 빈도의 차이는 관해유도요법시 상대적으로 다른 화학요법보다 골수억압정도가 적으며, 화학요법시작시 골수의 백혈병 아세포수가 많아 rhG/GM-CSF 투여로 백혈병 아세포의 증식을 촉진할 위험성이 높기 때문으로 생각된다. 또한 이러한 이유로 rhG/GM-CSF 투여군내에서도 관해유도요법시 rhG/GM-CSF 투여시기는 항암화학요법시작 후 평균 16.4일로 다른 화학요법때보다 더 늦게 투여되었으

며, 투여기간도 평균 13.5일로 더 짧았다.

rhG/GM-CSF 투여시기는 논란이 있는데 항암화학요법 치료전부터 rhG/GM-CSF를 투여하여 S-세포주기에 있는 백혈병 아세포수를 증가시켜 항암제 치료효과의 증진 및 관해유도율이 향상되었다는 보고가 있으며¹³⁾, rhG/GM-CSF, 특히 rhGM-CSF는 *in vivo*에서 백혈병 아세포를 자극하는 것으로 알려져 있어^{15, 16)} 과립구수의 초기 회복을 목적으로 rhG/GM-CSF를 투여할 때는 백혈병 아세포의 자극을 피하기 위하여 과립구 회복을 촉진하는데 필요한 최소 요구량을 최소 기간동안 투여해야 한다. 최근에는 말초 혈액에서 백혈병 아세포가 존재하지 않거나, 세포총실도가 낮은 골수에서 백혈병 아세포가 20%미만으로 존재할 때 rhG/GM-CSF를 투여하기 시작하여 과립구수가 1,500/ μ L 이상 유지되면 투여를 중지할 것을 권장하고 있다¹⁴⁾. 본 연구에서는 항암화학요법 시작후 평균 13.3일에 rhG/GM-CSF를 투여하여 백혈병 아세포가 충분히 억제된 후 rhG/GM-CSF를 투여하였으며, 평균 사용기간은 15.8일로 이 기간동안 관찰되는 부작용은 발열이 3회, 골통통이 2회 그리고 피부발진이 1회로 대부분 경미한 부작용이었으며 1회에서는 투여 도중 말초 백혈병 아세포수가 증가하였으나, 투여 중지후 백혈병 아세포수가 감소하여 rhG/GM-CSF 투여군의 대부분에서 백혈병 아세포를 자극하지 않는 범주내에서 rhG/GM-CSF를 투여하였음을 보여 주고 있다.

과립구 감소기간은 연구대상 환자수가 적은 일부 보고를 제외하고는 대부분의 연구에서 rhG/GM-CSF를 투여하였을 때 과립구 감소기간이 유의하게 단축되었다고 보고하고 있다^{13, 14, 17~21)}. 동일한 양의 rhG/GM-CSF를 사용한 관해유도화학요법 및 골수이식환자를 대상으로 한 제 2상 임상실험에서 대조군보다 약 1주일정도 과립구 감소기간이 단축되었으며²²⁾, 본 연구에서도 투여군에서 상대적으로 대조군보다 더 강력한 화학요법이 사용되었으나 유의하게 회복기간이 단축되었다. 본 연구의 과립구 회복기간의 단축기간은 3일 내지 4일 정도로 다른 기관의 1주일보다 짧았는데 이러한 단축기간의

차이는 항암화학요법 종료 직후에 rhG/GM-CSF가 투여된 경우 이외에 이미 골수억압이 상당기간 진행된 경우에 rhG/GM-CSF가 투여되어 충분한 약제 효과를 나타내지 못한 항암치료가 포함되었기 때문으로 생각된다. 실제로 항암화학요법별로 비교해 보면 공고요법 및 구제요법에서는 항암치료 직후 골수억압초기에 rhG/GM-CSF가 투여되어 같은 종류의 화학요법을 시행한 대조군보다 회복기간이 약 1주일정도 단축되었으며, 이는 다른 기관의 연구와 비슷하였다^{7, 14, 18, 23)}.

감염증 병발률은 보고마다, 같은 기관내에서도 상반된 결과를 보이는데 Ohno 등¹⁷⁾의 초기연구에 의하면 재발한 급성 백혈병환자에서 항암화학요법 종료 2일후 rhG/GM-CSF를 투여하였을 때 투여군에서 대조군보다 유의하게 감염률이 낮았으나($P=0.03$), 다른 환자군을 대상으로 한 최근 보고에 의하면 양군간의 감염증 병발률의 유의한 차이가 없었다¹⁴⁾. 본 연구에서는 투여군(44.9%)에서 대조군보다(67.8%) 유의하게 낮은 감염증 병발률을 보였으며($P=0.03$), 항암화학요법별로 보았을 때 관해유도화학요법과 구제요법시에는 투여군에서 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었으며, 공고요법 시에는 유의하게 투여군에서 낮았다($P=0.04$). 이러한 감염증 유발에 있어서 rhG/GM-CSF 투여여부와 감염증에 영향을 미칠수 있는 다른 요인들을 동시에 다인자 분석하였을 때 가장 강력한 감염증 유발 예측인자는 rhG/GM-CSF 투여여부였으며($P=0.03$), 이러한 결과는 감염증 병발률이 감소하는 원인으로 rhG/GM-CSF 투여에 따른 과립구 감소기간의 단축이 가장 중요한 요소임을 보여 주고 있다. 하지만 rhG/GM-CSF 투여에 따른 감염증 병발률의 유의한 차이에도 불구하고, 폐렴 및 폐혈증같은 중증 감염증의 빈도에는 양군간에 유의한 차이가 없었으며, 일단 감염증이 유발되면 발열기간은 투여군에서 더 짧은 경향을 보였으나 의미있는 차이는 없었다. 이 결과는 일부 연구에서 과립구 감소기간에 rhG/GM-CSF를 투여하면 잔여 과립구수가 증가하고 과립구의 기능이 호전된다고 보고하고 있으나^{24~26)}, 강력한 항암화학요법으로 골수억압정도가 심한 백

혈병환자에서는 잔여 과립구수 및 기능의 회복 효과가 미약하여 감염증의 임상양상 및 경과에 큰 영향을 주지 못함을 의미한다. 이러한 점을 고려해 볼 때 향후 잔여 과립구의 기능 개선을 위한 새로운 집락촉진인자의 개발 및 집락촉진인자간의 병합 투여 등이 검토되어야 할 것으로 생각된다.

Link 등²²⁾에 의하면, 급성 백혈병환자에서 골수 이식후 rhGM-CSF를 투여하였을 때 유의하게 세균 감염, 특히 그람양성균주가 감소하였으며, Roilides 등²⁷⁾에 의하면 rhG-CSF가 과립구의 식균작용 및 산화대사를 촉진시켜 *S. aureus*에 대한 멸균작용을 증진시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 양군간에서 원인균주의 차이는 관찰되지 않았다. 세균감염에 대한 효과외에 rhG/GM-CSF는 과립구 감소시기에 잔여 과립구 및 대식세포의 기능을 활성화시켜 진균감염증의 빈도를 감소시키는 것으로 알려지고 있으나, Roilides 및 Pizzo⁶⁾는 실제로는 확인된 진균감염의 예가 적어 진균감염증의 빈도의 차이를 정확히 구분할 수 없었다고 보고하였다. 본 연구에서도 확인된 진균감염은 투여군에서 2회, 대조군에서 3회 뿐으로 빈도의 차이를 확실히 비교할 수는 없었다. 최근 진균감염의 진단이 어려운 점을 고려하여 항진균제인 amphotericin-B의 치료반응을 비교한 연구가 보고되고 있는데, 본 연구에서는 amphotericin-B 투여시 amphotericin-B 초기반응률은 투여군에서 높았으나 유의성은 없었다. 추후 이러한 진균감염에 대한 rhG/GM-CSF의 효과에 대해서는 좀더 많은 환자수를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감염증의 치료반응률은 rhG/GM-CSF를 투여하여 과립구 회복을 촉진시킴으로써 감염증의 치명적인 합병증에 노출될 위험기간을 얼마나 단축시켰는지와 직접적인 상관관계가 있다. Estey 등²⁸⁾은 급성 골수성 백혈병환자를 대상으로 항암화학요법 종료 3일후 rhGM-CSF를 투여한 연구에서 12명의 투여군 중 4명에서 과립구수의 조기회복으로 인한 임상적 효과를 얻기도 전에 사망한 결과를 보고하면서 rhGM-CSF 투여시기가 너무 늦어 의미있는 임상효과를 얻지 못하였다고 주장하였다. 본 연구

에서도 투여군에서 의미있게 치료반응률이 향상되지 못하였다. 그 원인으로는 상대적으로 투여군에서 강력한 항암요법인 공고요법과 구제요법이 차지하는 비율이 많아 치명적 감염증의 위험요소가 더 많았다는 것 이외에 rhG/GM-CSF 투여시기가 항암화학요법시작후 평균 13.3일로 다른 연구보다 더 늦게 투여되어 과립구 회복기간의 단축 효과가 미약하였으리라고 생각된다. 그러므로 감염증 병발률 및 치료반응률을 향상시키기 위해서는 백혈병 아세포를 자극하지 않는 범주내에서 가능한한 rhG/GM-CSF의 조기투여가 요구되며, 특히 노령층 환자 및 강력한 항암화학요법으로 장기간 과립구 감소기간이 예상되는 재발성 혹은 불응성 백혈병환자와 같은 고위험도환자에 있어서는 이에 대한 적극적인 연구 검토가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 급성 골수성 백혈병환자의 항암화학요법에서 적절한 골수억압이 유도된 상태에서 rhG/GM-CSF를 투여하였을 때 과립구 감소기간이 의미있게 단축되고 감염증 병발률 또한 의미있게 감소하는 것을 관찰할 수 있었으며, 감염증 임상양상 및 치료반응률의 향상을 위해서는 보다 조기에 rhG/GM-CSF를 투여하는 방법이 고려되어야 할 것이다.

요 약

연구배경 : 성인 급성 골수성 백혈병은 항암화학요법과 골수이식의 발전으로 장기간의 무병생존율을 보여주고 있으나, 강력한 항암요법에 따른 장기간의 골수 억압 및 감염증은 치료의 중요한 장애가 되고 있다. 최근 들어 이러한 과립구 감소기간 및 감염증 병발률을 감소시키고자 하는 목적으로 과립구 및 과립구-대식세포 집락촉진인자(rhG/GM-CSF; recombinant human granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor)를 항암화학요법과 병용하여 사용하고 있다. 하지만 rhG/GM-CSF를 투여하였을 때 과립구 회복기간을 유의하게 단축시킨다고 보고되고 있으나, 감염증 병발률, 발열기간 및 감염증의 치료반응률에

는 보고자마다 상이한 결과를 나타내고 있다. 이에 저자 등은 급성 골수성 백혈병환자를 대상으로 하여 rhG/GM-CSF 사용이 감염증에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 대상환자는 1990년 1월부터 1995년 6월까지 연세의대 세브란스병원 내과에서 성인 급성 골수성 백혈병으로 진단받은 121명의 262회 항암치료를 대상으로 하였다. G-CSF는 5ug/kg, GM-CSF는 250 μ g/m²의 용량으로 피하 주사하였으며, 과립구수가 1,000/ μ L 이상으로 3일간 유지될 때까지 투여하였다. 발열이 동반된 경우에는 군주 배양 검사와 함께 단계적인 경험적 항생제요법을 시행하였다. 이러한 방법으로 얻어진 과립구 회복기간, 감염증 병발률, 그리고 감염증 치료반응률 등을 rhG/GM-CSF를 투여하지 않은 대조군의 결과와 비교분석하였다.

결과 :

1) 262회의 항암치료 중 85회 항암치료에서 rhG/GM-CSF를 사용하였으며, 나머지 177회에서는 rhG/GM-CSF를 사용하지 않았다. 투여군에서 G-CSF를 사용한 경우는 37회, GM-CSF를 사용한 경우는 48회였으며, 감염증 병발전에 예방적으로 rhG/GM-CSF를 사용한 경우는 49회(57.6%), 확인된 감염후 감염증의 치료 효과를 높히기 위하여 사용된 경우는 36회(42.4%)였다.

2) rhG/GM-CSF 투여군에서 항암화학요법시작 후 과립구수가 500, 1,000, 1,500/ μ L 이상으로 회복되는 기간은 통계적으로 유의하게 대조군보다 짧았다($P<0.01$).

3) 감염증 병발 전에 예방적으로 rhG/GM-CSF를 사용한 49회 중 22회에서 감염증이 병발되었고(44.9%), 이는 대조군보다(67.8%) 유의하게 낮았다($P=0.03$). 감염증 유발여부를 예측할 수 있는 회귀 분석모형에서 가장 강력한 예측인자는 rhG/GM-CSF 투여여부였으며($P=0.03$), 그 다음으로 중요한 인자는 투여된 항암화학요법의 종류였다($P=0.05$).

4) rhG/GM-CSF 투여군과 대조군간의 감염증 병발시 발열기간 및 감염증 종류의 차이는 관찰되지 않았으며, 미생물학적 확인감염에서 동정 군주

의 차이도 관찰되지 않았다.

5) 확인된 감염증에서 항생제와 병용하여 rhG/GM-CSF를 투여한 군의 감염증의 치료반응률은 83.6%로 rhG/GM-CSF를 투여하지 않고 항생제만 투여된 군(82.4%)과 유의한 차이는 없었다.

6) 항암화학요법시작후 말초혈액 저세포 유도시기(1주 이내, 1주 이후)에 따른 감염증 병발률 및 감염증 치료반응률의 유의한 차이는 없었다.

결론 : 이상의 결과로 급성 골수성 백혈병환자의 항암화학요법에서 rhG/GM-CSF를 투여하였을 때 의미있는 과립구 감소기간의 단축과 감염증 병발률의 감소를 관찰할 수 있었으며, 발열기간 및 감염증의 중증도 그리고 감염증의 치료반응률의 향상을 위해서는 rhG/GM-CSF의 조기 투여가 바람직 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Gale RP, Foon KA, Cline MJ, Zighelboim J: *Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia*. Ann Intern Med 94:753-757, 1981
- 2) Champlin R, Gale RP: *Acute myelogenous leukemia; Recent advances in therapy*. Blood 69:1551-1562, 1987
- 3) 이 석, 민유홍, 이승태, 이정운, 권오현, 한지숙, 고윤웅: 급성백혈병에서 CD34 세포면역표지자의 임상적 의의. 대한혈액학회지 29:277-286, 1994
- 4) Morstyn G, Burgess AW: *Hemopoietic growth factors: A review*. Cancer Res 48:5624-5637, 1988
- 5) Lieschke GJ, Burgess AW: *Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. N Engl J Med 327:28-35, 1992
- 6) Roilides E, Pizzo PA: *Biologicals and hematopoietic cytokines in prevention or treatment of infections in immunocompromised host*. Hematol Oncol Clin North Am 7:841-865, 1993

- 7) Estey EU: *Use of colony-stimulating factors in the treatment of acute myeloid leukemia.* *Blood* 83:2015-2019, 1994
- 8) Löwenberg B, Touw IP: *Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia.* *Blood* 81:281-292, 1993
- 9) Lotem J, Sachs L: *Hematopoietic cytokines inhibit apoptosis induced by transforming growth factor I and cancer chemotherapy compounds in myeloid leukemic cells.* *Blood* 80:1750-1758, 1992
- 10) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.* *Ann Intern Med* 64:328-334, 1966
- 11) Antman KS, Griffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA, Oette D, Whitley M: *Effect of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression.* *N Engl J Med* 319:593-598, 1988
- 12) Teshima H, Ishikawa J, Hitoshi K, Yamagami T, Hiraoka A, Nakamura H, Shibata H: *Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients: A phase I/II study.* *Exp Hematol* 17:853-858, 1989
- 13) Bettelheim P, Andreeff M, Tafuri A, Haimi J, Gorischeck C, Muham M, Sillaber C, Haas O: *Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia.* *Blood* 77:700-711, 1991
- 14) Ohno R, Naoe T, Tomonaga M, Kobayashi T, Yoshida M, Kanamaru A, Ueda T: *A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia.* *Blood* 83:2086-2092, 1994
- 15) Tafuri A, Estey E, Valent P, Bettelheim P, Godfrey L, Chen R: *Cell kinetic effects of GM-CSF as preinduction treatment in acute myeloblasts.* *Blood* 76(Suppl 1):168A, 1990
- 16) Cannistra SA, DiCarlo J, Groshek, Kanakura Y, Berg D, Mayer RJ, Griffin JD: *Simultaneous administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and cytosine arabinoside for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia.* *Leukemia* 5:230-238, 1991
- 17) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shigeru S, Masaoka T, Omine M: *Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia.* *N Engl J Med* 323:871-877, 1990
- 18) Büchner T, Hiddemann W, Koenigsmann M, Zühlksdorf M, Wormann B, Boeckmann A, Freire EA: *Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia at higher age or after relapse.* *Blood* 78:1190-1197, 1991
- 19) Estey E, Thall PF, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, Beran M, Guterman J, Deisseroth A, Keating M: *Treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) before and during continuous-infusion high-dose ara-C + daunorubicin: Comparison to patients treated without GM-CSF.* *Blood* 79:2246-2255, 1992
- 20) 정병천, 곽동석, 최정일, 임종우, 이규보: 급성 골수성백혈병환자의 화학요법에서 Granulocyte Colony-Stimulating Factor(Filgrastim)의 효과. 대한혈액학회지 28:21-30, 1993
- 21) 정소영, 민유홍, 이석, 한지숙, 고윤웅: 급성 백혈병에서 관해후 강화된 공고요법시 조혈촉진인자의 효과. 대한내과학회지 47(Suppl 1):

- 273, 1995
- 22) Link H, Boogaerts MA, Carella AM: A controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after total body irradiation, high-dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia or malignant lymphoma. *Blood* 80:2188-2195, 1992
- 23) Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, Mandelli F: A controlled study of recombinant human colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 332:1678-1683, 1995
- 24) Fleischmann J, Golde DW, Weisbart RH: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood* 68:708-711, 1986
- 25) Groopman JE, Molina JM, Scadden DT: Hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 321:1449-1459, 1989
- 26) Kletter Y, Bleiberg I, Golde DW: Antibody to Mol abrogates the increase in neutrophil phagocytosis and degradation induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Eur J Hematol* 43:389-396, 1989
- 27) Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 163:579-583, 1991
- 28) Estey EH, Dixon D, Kantarjian HM, Keating MJ, McCredie K, Bodey GP, Kuzrock R, Talpaz M: Treatment of poor-prognosis, newly diagnosed acute myeloid leukemia with ara-C and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 75:1766-1769, 1990