

노령층 급성 골수성 백혈병에서 관해유도요법후 조혈촉진인자의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 석 · 민유홍 · 서형찬 · 정소영 · 한지숙 · 고윤웅

= Abstract =

The Effect of Hematopoietic Growth Factors after Induction Chemotherapy in Elderly Patients with Acute Myelogenous Leukemia

Seok Lee, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Hyung Chan Suh, M.D.
So Young Chong, 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 : The unfavorable outcome of acute myelogenous leukemia(AML) at higher age is due both to biological features of the disease, which are known to be related to inherent drug resistance, and to poor tolerance to standard-dose chemotherapy. For these reasons, severe infections due to myelosuppression were responsible for most of the early fatal complications during chemotherapy. Thus, reducing the phase of critical myelosuppression using hematopoietic growth factors(HGFs) would allow effective antileukemic chemotherapy.

Methods : From January 1990 to December 1994, 24 patients over the age of 60 years with newly diagnosed AML who underwent remission induction chemotherapy were entered in this study. We have analyzed the effect of HGFs[granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)] and therapeutic outcomes.

Results :

- 1) Twenty-four patients entered the study and 9 of them received HGFs started on day 11 after chemotherapy. The two groups were well balanced for all initial characteristics.
- 2) The recovery time of neutrophils to $500/\mu\text{L}$ after chemotherapy was 24 ± 9 in the patients who received HGFs and 43 ± 21 days in the controls($P=0.02$). And the recovery time of platelets to $50,000/\mu\text{L}$ was significantly shorter in the patients who received HGFs than in the controls(26 ± 11 vs 40 ± 19 , $P=0.04$). Infectious complications were less frequent and less severe in the group received with HGFs(66.7% vs 100% , $P=0.02$). There was no evidence that HGFs accelerated the regrowth of leukemic cells.

이석 : 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 내과학교실
Tel : (02)361-5438 Fax : (02)393-6884

3) The use of HGFs had not substantial effect on the complete remission(CR)(55.6% vs 53.3%). The frequency of deaths during bone marrow hypoplasia was lower in patients who received with HGFs than in the controls(0% vs 26.7%, P=0.04).

4) The rate of relapse was not different in the two groups, and survival analysis after a median follow-up of 366 days revealed no significant influence of the use of HGFs on CR duration and overall survival.

Conclusion : These results suggested that HGFs were safe in elderly patients with AML after induction chemotherapy, accelerating neutrophil recovery and thereby reducing the incidence of documented infection without affecting the regrowth of leukemic cells. Further evaluations about more intensive chemotherapy and supportive cares involving the use of HGFs may be warranted.

Key Words : Hematopoietic growth factor, Acute myelogenous leukemia, Elderly

서 론

조혈촉진인자, 특히 G-CSF 혹은 GM-CSF는 조혈과정에 관여하는 당단백으로, 최근 유전자 재조합으로 대량생산이 가능해진 이후 이러한 인자들의 생리적 기능 및 임상적 효능에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 현재까지의 보고에 의하면 골수내 조혈모세포의 집락형성을 자극하여 세포의 증식 및 분화를 촉진시키며, 과립구의 기능을 증폭시키는 것으로 알려져 있다^{1, 2)}. 특히 노령층 환자에 있어서는 보다 미성숙한 조혈모세포 단계에서 클론이 기인한 경우가 빈번하고^{3~6)}, 빈번한 염색체 이상의 동반^{7~11)}, 고령화에 따른 심폐기능 및 신기능 저하로 인한 화학요법에 대한 적응성 감소 및 화학요법 후 골수저형성기에 정상적인 골수 예비능의 저하로 인한 치명적인 조기 합병증의 병발 등이 문제로 되고 있는 바^{7, 11~14)}, 전체 급성 골수성 백혈병 중 상당한 비도를 차지하고 있는 노령층 환자에 대한 효과적인 치료방침을 결정하는 것은 매우 중요한 문제라 할 수 있다.

이러한 노령층 급성 골수성 백혈병에서의 효과적인 치료법에 대해서는 아직까지 정립되지 못하고 있으며, 현재까지의 치료방침으로는 크게 수혈 등의 지지요법만을 시행하는 경우, 저용량 cytosine

arabinoside 요법, 고식적인 골수억압성 관해유도요법을 시행하는 경우로 구분할 수 있다^{9, 10)}. 현재까지 보고된 다기관 임상성적을 검토하면 관해유도요법시 모든 연령층에서 치료후 골수부전에 의한 사망률은 17~32%이고, 이중 60세 이상의 노령층 환자에서는 27~52%로 그 비도가 증가함을 알 수 있으며^{7, 15~24)}, 과립구감소시 발생하는 감염증에 대부분 기인된다^{7, 9, 10, 14, 15, 24~26)}.

따라서 관해유도요법시 과립구감소증 기간을 단축시켜 감염 등 치명적인 합병증으로 인한 사망률을 줄이기 위해서는 조혈촉진인자에 대한 검토가 충분히 이루어져야 하며, 또한 현재까지 보고된 다기관 임상성적을 검토하면 관해유도요법시 위에서 언급한 화학요법에 대한 내성을 극복하고 보다 높은 완전관해율 등의 치료성적을 위해서 고식적인 골수억압성 화학요법이 선호되고 있는 추세이며, 이는 특히 지지요법의 발전, 새로운 항암제의 개발 및 조혈촉진인자의 사용 등으로 최근 활발히 시행되고 있다^{16~30)}. 저자 등은 최근 5년간 연세의대 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 노령층 환자를 대상으로 조혈촉진인자 투여에 따른 치료성적을 검토하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1994년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에 내원하여 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 24례의 노령층(≥ 60 세) 환자를 대상으로 하였다. 관해유도요법으로는 표준화된 TAD 병용요법(6-thioguanine $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~7일; cytosine arabinoside $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~7일; daunorubicin $30\sim45\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~3일)이 시행되었다. 관해유도요법후 조혈촉진인자의 효과를 분석하고자 최근의 연속된 9례에서 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 혹은 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 $250\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 용량을 절대과립구수가 $1,000/\mu\text{L}$ 이상 3일간 지속될 때까지 피하로 투여하였으며, 이를 조혈촉진인자를 사용하지 않았던 15례(historical control)의 치료성적과 비교·분석하였다. 조혈촉진인자 투여시작 시기는 관해유도요법후 혈액학적 소견상 백혈구수가 $500/\mu\text{L}$ 이하 혹은 절대과립구수가 $0/\mu\text{L}$ 에 도달한 시점에서 골수검사를 시행, 골수아세포가 관찰되지 않은 경우로 결정하였다. 관해후 화학요법으로는 TAD 병용요법(6-thioguanine $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~5일; cytosine arabinoside $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~5일; daunorubicin $30\sim45\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~2일) 혹은 MEC 병용요법(mitoxantrone $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~2일; etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~3일; cytosine arabinoside $2\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 1~4일)이 시행되었다.

2. 치료 반응

완전관해는 관해유도요법 개시후 21~28일째 골수검사를 시행하여 골수아세포가 골수내 유핵세포의 5% 미만이면서 정상적인 조혈기능을 나타내는 경우로 정의하였다. 관해유도실패는 골수부전에 의한 사망과 불응성 백혈병으로 구분하였는데, 골수부전에 의한 사망은 관해유도요법 시행기간 혹은 화학요법후 골수저형성시기에 사망한 경우로 정의

하였으며, 그 외의 경우에는 불응성 백혈병으로 판단하였다. 생존기간은 진단시부터 사망일 혹은 최종 추적일까지의 기간으로 하였다.

3. 통계 분석

관해유도요법시 치료성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 관해서는 chi-square test와 비모수통계 (Mann & Whitney's U test)를 이용하였고, 생존기간에 대한 분석은 Kaplan-Meier method와 log-rank statistics를 사용하여 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자의 평균 연령은 $66\pm4(60\sim76)$ 세, 남녀비는 13:11이었다. 조혈촉진인자를 투여한 경우는 9례(37.5%)로 관해유도요법 시작일로부터 $10\pm3(6\sim16)$ 일째 투여하기 시작하였고, 평균 투여기간은 $11\pm5(3\sim17)$ 일이었으며, 조혈촉진인자를 투여하지 않은 경우는 15례(62.5%)이었다. 양군간의 임상상, 초진시 말초혈액소견 및 골수검사소견간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 조혈촉진인자의 투여에 따른 임상양상 및 혈액학적 변화

조혈촉진인자의 투여에 따른 임상양상 및 혈액소견을 비교한 결과, 관해유도요법후 발생한 발열의 빈도는 조혈촉진인자 투여군에서 대조군에 비해 적은 경향을 보였으나 서로 유의한 차이는 없었다 ($77.8\% \text{ vs } 100\%, P>0.05$). 관해유도요법 시작일로부터 과립구가 $500/\mu\text{L}$ 이상으로 회복한 시기는 24 ± 9 일 $\text{vs } 43\pm21$ 일로 조혈촉진인자 투여군에서 유의하게 단축되었으며($P=0.02$), 혈소판이 $50,000/\mu\text{L}$ 이상 회복되는 시기 또한 양군간의 차이가 관찰되었다($26\pm11 \text{ vs } 40\pm19, P=0.04$). 감염증의 빈도에 있어서도 조혈촉진인자 투여군에서는 9례중 6례(66.7%), 조혈촉진인자를 투여하지 않은 환자군에서는 15례 모두(100%)에서 발생함으로써, 양군간의 유의한 차이가 관찰되었다($P=0.02$)(Table 2).

Table 1. Initial Characteristics of Elderly Patients with Acute Myelogenous Leukemia

	Growth factor (n=9)	Historical control (n=15)	Difference between groups
Sex(M:F)	5:4	8:7	NS
Age(yr)	66±5	66±4	NS
Hemogram			
Hb(g/dL)	7.9±2.5	7.2±2.7	NS
WBC($\times 10^9/L$)	38.7±34.4	29.3±39.5	NS
Platelet($\times 10^9/L$)	56±51	50±42	NS
BM findings			
Cellularity(%)	83±18	82±20	NS
Blast(%)	72±24	60±21	NS

NS: not significant

Table 2. Therapeutic Outcomes according to Use of Hematopoietic Growth Factors for Elderly Patients with Acute Myelogenous Leukemia

	Growth factor (n=9)	Historical control (n=15)	Difference between groups
Days to neutrophils $\geq 0.5 \times 10^9/L$	24±9	43±21	P=0.02
Days to platelets $\geq 50 \times 10^9/L$	26±11	40±19	P=0.04
Number of febrile episode(%)	7(77.8)	15(100.0)	NS
Number of infection(%)	6(66.7)	15(100.0)	P=0.02
Number of complete remission(%)	5(55.6)	8(53.3)	NS
Number of deaths during BM hypoplasia(%)	0(0)	4(26.7)	P=0.04
Number of relapse(%)	3(60.0)	4(50.0)	NS
Median survival(day)	385	316	NS

NS: not significant

하지만 조혈촉진인자의 투여에 의한 백혈병세포의 유의한 증가현상은 나타나지 않았으며, 조혈촉진인자를 투여한 총 9례의 환자중 골압통과 발열이 각각 1례씩 있었으나 그 정도는 WHO grade I으로 가역적이었고, 다른 중증의 부작용은 관찰되지 않았다.

3. 조혈촉진인자 투여에 따른 치료 성적

전체 환자의 완전관해율은 24례중 13례로 54.2%

이었고, 조혈촉진인자의 투여에 따른 완전관해율의 차이는 관찰되지 않았다(55.6% vs 53.3%). 관해유도요법후 골수부전에 의해 사망한 경우는 4례가 있었는데 이들 모두 조혈촉진인자 비투여군이었으며(26.7%), 조혈촉진인자 투여군에서는 관찰되지 않았다(P=0.04)(Table 2).

4. 재발률 및 생존기간

완전관해에 도달한 13례의 환자중 7례(53.8%)에

노령층 급성 골수성 백혈병에서 관해유도요법후 조혈촉진인자의 효과

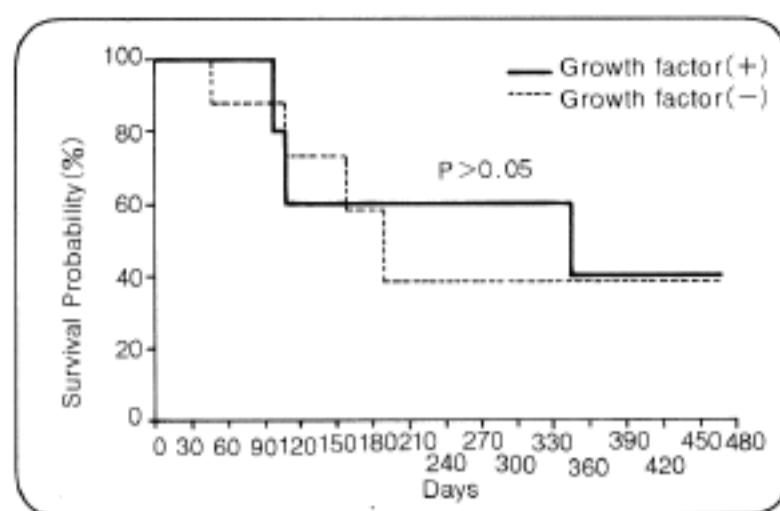


Fig. 1. Probability of disease-free survival according to the use of hematopoietic growth factors.

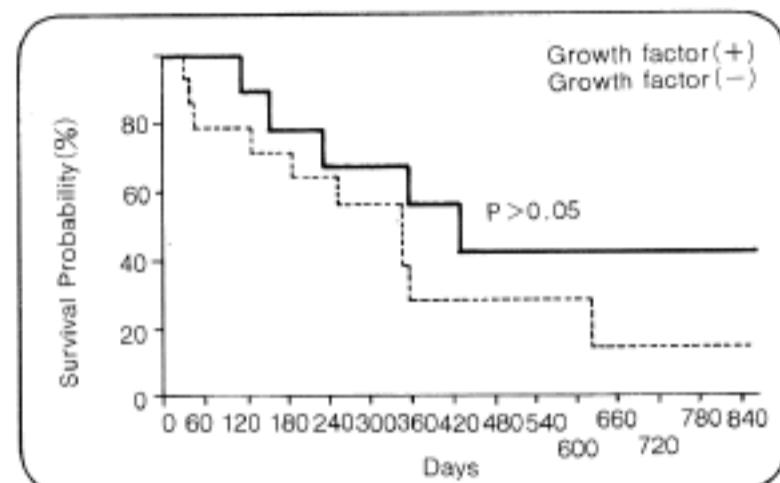


Fig. 2. Probability of overall survival according to the use of hematopoietic growth factors.

서 재발하였으며, 조혈촉진인자 투여에 따른 양군 간의 재발률의 차이는 없었다(Table 2). 또한 조혈 촉진인자 투여군에서의 관해지속기간과 전체생존기 간의 중앙치는 각각 215일, 385일로 조혈촉진인자 비투여군에서의 161일, 280일과 비교시 차이는 없었다(Fig. 1, 2).

고 칠

급성 골수성 백혈병에서 조혈촉진인자의 사용은 대부분 노령층 환자 등 고위험군 환자의 화학요법 시 시도되었다^{25, 27~37)}. 노령층 환자에서 관해유도 요법후 G-CSF를 투여한 결과 보다 높은 완전관해율(70% vs 47%)을 보였던 다기관 무작위연구³⁸⁾ 및 GM-CSF 투여에 따른 생존율의 향상을 보고한

ECOG randomized study 결과를 볼 때³⁹⁾, 노령층에서 관해유도요법시 조혈촉진인자의 투여에 대한 긍정적인 측면을 제시하고 있다. 대부분의 연구결과를 종합해서 보면 급성 골수성 백혈병에 있어서 화학요법후 조혈촉진인자의 사용은 관해유도요법후 과립구가 500/ μ L 이상 회복되는 기간을 단축시키되 백혈병세포의 증식을 촉진시키지 않으며, 감염 등 합병증에 의한 사망률 감소 및 관해율을 높일 수 있는 가능성이 크다고 할 수 있겠다. 그러나 무병 생존율, 재발률 등 장기적인 측면에서의 치료성적에 미치는 영향에 대해서는 아직 긍정적인 연구보고가 없는 바, 앞으로 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

노령층 급성 골수성 백혈병에 있어서 최근 고식적인 골수억압성 화학요법이 선호되고 있는 추세로, 이로 인해 비노령층에 필적하는 완전관해율 등의 치료성적을 보이고 있다^{7, 9, 10, 14~31)}. 본원에서 노령층 환자를 대상으로 저용량 cytosine arabinoside 요법과 고식적인 골수억압성 관해유도요법의 성적을 비교한 결과, 고식적인 골수억압성 관해유도요법을 받은 경우에서 비노령층에 필적하는 팔목 할 만한 치료효과가 관찰되었다²⁴⁾. 하지만 보다 나은 치료성적을 위해서는 강력한 항암요법이 요구되며, 이에 따른 장기간의 골수억압 및 감염증 등은 백혈병 치료의 중요한 장애요소가 되고 있는 바, 독성을 줄이면서 적절한 백혈병세포 제거기능을 유지할 수 있는 새로운 항암제의 개발 및 적절한 용량의 결정, 그리고 조혈촉진인자의 사용 등은 적극적으로 검토되어야 할 것이며, 관해유도요법시 daunorubicin 대신 독성이 적은 idarubicin의 투여와, idarubicin을 8mg/m²/일로 감량하여 보다 높은 완전관해율을 보고한 최근의 연구결과에 대해서도 앞으로 지속적인 관찰이 필요하겠다^{2, 32~34)}.

관해유도요법시 조혈촉진인자의 가능성을 검토하고자 표준화된 TAD 병용요법을 시행받았던 노령층 환자만을 대상으로 비교한 본 연구의 결과, 조혈촉진인자의 투여에 따른 완전관해율의 차이는 관찰되지 않았으나, 관해유도요법 시작일로부터 과립구 및 혈소판이 각각 500/ μ L, 50,000/ μ L 이상으

로 회복한 시기 및 감염증의 빈도는 조혈촉진인자 투여군에서 유의하게 감소되었고, 골수부전에 의해 사망한 경우는 모두 조혈촉진인자 비투여군이었다. 이는 다른 보고와도 일치된 결과로, 특히 고식적인 화학요법에도 불구하고 54.2%의 완전관해율을 보였고, 조혈촉진인자를 투여함으로써 과립구감소기간이 단축됨으로써 중증 감염증 발생률 및 이에 의한 사망률을 감소시킬 수 있었던 점에 비추어 볼 때, 노령층 환자에서 관해유도요법시 발생하는 화학요법에 따른 독성과 백혈병세포 제거효과간의 균형이 치료성적에 있어서 무엇보다도 중요한 요인이라 할 수 있으며, 이를 위해서는 조혈촉진인자 투여의 고려가 바람직할 것으로 사료된다.

하지만 급성 백혈병에서 화학요법후 골수기능 회복 촉진 및 감염증 감소를 목적으로 조혈촉진인자를 사용하는 것은 백혈병세포막내 GM-CSF, G-CSF, interleukin(IL)-3 등의 수용체가 존재하고, 실험조건하에서 이러한 cytokine에 의해 백혈병세포의 집락이 증가된다는 결과에 비추어 볼 때 매우 주의깊게 접근해야 할 항목이다^{1, 25, 40, 41)}. 실제로 대부분의 임상연구에서는 조혈촉진인자의 투여가 백혈병세포의 증식에 영향을 미친다는 일부 상반된 보고도 있다^{1, 43)}. 본 연구에서는 조혈촉진인자의 투여에 의한 백혈병세포의 유의한 증가현상은 관찰할 수 없었고, 완전관해후 재발률에 있어서도 차이가 없었던 점으로 보아 조혈촉진인자의 백혈병세포 증식에 대한 영향은 없었던 것으로 간주된다. 하지만 조혈촉진인자 투여군에서 치료후 불응성 백혈병을 보인 경우가 9례 중 4례가 있었던 점으로 볼 때, 조혈촉진인자 투여로 인한 백혈병세포의 증식여부를 판단하기 위해서는 향후 보다 많은 예를 대상으로 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 이러한 불응성 백혈병의 원인 규명을 위해서는 백혈병세포의 증식 기전에 관여하는 조혈촉진인자의 역할 및 이에 대한 수용체 발현상, 약제내성을 유발하는 유전자 등에 대한 분자생물학적 접근이 요구되며, 아울러 조혈촉진인자의 종류 및 용량에 따른 백혈

병세포의 증식에 미치는 영향에 관한 연구가 반드시 이루어져야 할 것으로 판단된다.

노령층 급성 골수성 백혈병에서 관해후 화학요법에 관해서는 현재까지 정립되지 못한 상태이나, 관해유지기간의 연장 및 장기생존을 위해 보다 강화된 화학요법의 중요성이 강조되고 있고^{10, 44~48)}, Champlin 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 노령층에서 강화된 공고요법을 시행하여 25%의 2년-무병생존율을 보여 비노령층의 성적과 큰 차이가 없는 바, 노령층에서도 관해가 유도되면 적극적인 관해후 화학요법을 시행하는 것이 타당할 것으로 보인다. 또한 본원의 임상적 경험 및 CALBG 보고에 의하면 공고요법 24시간후부터 G-CSF를 투여한 결과 과립구 및 혈소판 회복이 촉진되었으나 급성 백혈병세포의 증식이 없었던 점으로 보아^{23, 31)}, 강화된 공고요법시 조혈촉진인자 투여의 의의에 대해서도 앞으로 다기관 전향적인 연구가 필요할 것이다. 본 연구에서는 조혈촉진인자의 투여에 따른 재발률, 관해지속기간 및 전체생존기간의 차이가 없었는데, 이는 관해후 공고요법의 시행 및 조혈촉진인자의 병용 여부 등과 관련이 있을 것으로 보인다. 또한 관해유도요법과 마찬가지로 환자의 주요 장기질환 및 전신상태 등에 따른 적절한 약제 용량의 조절도 고려의 대상이 될 수 있겠다.

결론적으로 노령층 급성 골수성 백혈병 환자에서 골수억압성 관해유도요법으로 비노령층에 필적하는 완전관해가 유도될 수 있는 바, 감염증에 따른 사망률 감소 및 관해후 내성 극복을 위한 고용량 화학요법의 가능성을 검토하기 위해서는 감염증에 대한 보다 적절한 치료의 제시 및 조혈촉진인자의 사용이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 : 노령층 급성 골수성 백혈병 환자의 예후는 일반적으로 불량한 것으로 인식되어 있으며, 그 이유는 노령층 백혈병 자체의 생물학적 특징에 기인한다고 볼 수 있다. 이는 약제에 대한 내성, 화학요법후 골수저형성기에 정상적인 골수예비

능의 저하에 따른 골수회복의 지연 등과 관련이 있다. 또한 고령화에 따른 전신적인 질환의 동반 가능성, 심폐기능 및 신기능 저하로 인한 화학요법에 대한 적응성 감소의 원인을 고려할 수 있다. 이러한 연유로 화학요법후 골수저형성기에 중증 감염증 등 초기 합병증의 빈도가 높은 바, 화학요법시 과립구감소기간을 단축시켜 감염 등에 의한 사망률을 줄이기 위해서는 조혈촉진인자에 대한 검토가 충분히 이루어져야 한다. 이에 저자 등은 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 노령층 환자를 대상으로 조혈촉진인자 투여에 따른 치료성적을 검토하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1990년 1월부터 1994년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 혈액종양내과에 입원하여 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받은 24례의 노령층 환자를 대상으로 하였다. 관해유도요법으로는 모든 환자에서 표준화된 TAD 병용요법을 시행하였으며, 일부 환자에서는 조혈촉진인자(G-CSF 혹은 GM-CSF)를 투여하였다.

결과 :

1) 대상환자는 24례로 남녀비는 13:11, 평균연령은 66 ± 4 (60~76)세이었다. 조혈촉진인자를 투여한 경우는 9례(37.5%)로 평균 투여기간은 11 ± 5 (3~17)일이었으며, 조혈촉진인자를 투여하지 않은 경우는 15례(62.5%)이었다. 양군간의 임상상, 초진시 말초혈액소견 및 골수검사소견간의 유의한 차이는 없었다.

2) 조혈촉진인자의 투여에 따른 임상양상 및 혈액소견을 비교한 결과 관해유도요법 시작일로부터 과립구 및 혈소판이 각각 $500/\mu\text{L}$, $50,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복한 시기는 조혈촉진인자 투여군에서 유의하게 단축되었으며(24 ± 9 일 vs 43 ± 21 일, $P=0.02$; 26 ± 11 vs 40 ± 19 , $P=0.04$), 감염증의 빈도에 있어서도 양군간의 유의한 차이가 관찰되었다($66.7\% \text{ vs } 100\%$, $P=0.02$). 조혈촉진인자의 투여에 의한 백혈병세포의 유의한 증가현상은 나타나지 않았으며, 비가역적인 부작용도 관찰되지 않았다.

3) 전체환자의 완전관해율은 24례중 13례로 54.2%이었고, 조혈촉진인자의 투여에 따른 완전관

해율의 차이는 관찰되지 않았다. 관해유도요법후 골수부전에 의해 사망한 경우는 4례가 있었는데 이들 모두 조혈촉진인자 비투여군이었으며(26.7%), 조혈촉진인자 투여군에서는 관찰되지 않았다 ($P=0.04$).

4) 완전관해에 도달한 13례의 환자중 7례(53.8%)에서 재발하였으며, 조혈촉진인자 투여에 따른 양군간의 재발률 및 관해지속기간, 전체생존기간의 차이는 관찰되지 않았다.

결론 : 이상의 결과로 노령층 급성 골수성 백혈병 환자에서 골수억압성 관해유도요법으로 비노령층에 필적하는 완전관해가 유도될 수 있는 바, 감염증에 따른 사망률 감소 및 관해후 내성 극복을 위한 고용량 화학요법의 가능성을 검토하기 위해서는 감염증에 대한 보다 적절한 치료의 제시 및 조혈촉진인자의 사용이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Teshima H, Ishikawa J, Kitayama H: *Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients: A phase I/II study*. *Exp Hematol* 17:853-858, 1989
- 2) Lieschke GJ, Burgess AW: *Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. *N Engl J Med* 327:28-35, 1992
- 3) Copplestone JA, Prentice AG: *Acute myeloblastic leukemia in the elderly*. *Leuk Res* 12:617-625, 1988
- 4) Griffin JD, Lowenberg B: *Clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia*. *Blood* 68:1185-1195, 1986
- 5) Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, Civin CI: *Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukemia: The significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (MY10)*. *Br J Hematol* 76:340-347, 1990

- 6) Killmann SA: *Preleukemia: Does it exist?* *Blood Cells* 2:81-105, 1976
- 7) Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prise PY, Tertian G, Desablens B, Amar MH, Degos L: *Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly.* *J Clin Oncol* 8:272-279, 1990
- 8) Yunis JJ, Brunning RD, Howe RB, Lobell M: *High-resolution chromosomes as an independent prognostic indicator in adult acute nonlymphocytic leukemia.* *N Engl J Med* 311:812-818, 1984
- 9) Liu Yin JA: *Acute myeloid leukemia in the elderly: Biology and treatment.* *Br J Hematol* 83:1-6, 1993
- 10) Champlin RE, Gajewsky JL, Golde DW: *Treatment of acute myelogenous leukemia in the elderly.* *Semin Oncol* 16:51-56, 1989
- 11) Bernard P, Lacombe F, Reiffers J, David B, Marit G, Bourdeau MJ, Brouster A: *Relationship between patient's age, bone marrow karyotype and outcome of induction therapy in acute myelogenous leukemia.* *Am J Hematol* 18:153-158, 1985
- 12) Preisler HD, Priore R, Azarnia N, Barcos M, Raza A, Rakowski I, Volger R, Winton EL, Browman G, Goldberg J: *Prediction of response of patients with acute non-lymphocytic leukemia to remission induction therapy: Use of clinical measurements.* *Br J Hematol* 63: 625-636, 1986
- 13) Liu Yin JA, Johnson PRE, Davies JM, Flanagan NG, Gorst DW, Lewis MJ: *Mitoxantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia.* *Br J Hematol* 79:415-420, 1991
- 14) Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ: *Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia.* *Blood* 60:309-315, 1982
- 15) Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper R, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leonc L, Holland JF: *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia. A CALBG study.* *Blood* 60:454-462, 1982
- 16) Cheson BD, Jasperse DM, Simon R, Friedman MA: *A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes.* *J Clin Oncol* 4:1857-1864, 1986
- 17) Powell BL, Capizzi RL, Muss HB, Bearden JD, Lyerly ES, Rosenbaum DL, Morgan TM, Richards F, Jackson DV, White DR, Nelson EC, Butler WM, Zekan PJ, Cruz JM, Cooper R, Buss DH, Spurr CL: *Low-dose ara-C therapy for acute myelogenous leukemia in elderly patients.* *Leukemia* 3:23-28, 1989
- 18) Bowell BJ, Cassileth PA, Gale RP: *Low dose cytosine arabinoside in myelodysplasia and acute myelogenous leukemia: A review.* *Leukemia* 1:575-579, 1987
- 19) Reiffers J, Raynal F, Broustet A: *Acute myeloblastic leukemia in elderly patients. Treatment and prognostic factors.* *Cancer* 45:2816-2820, 1980
- 20) Foon KA, Zighelboim J, Yale C, Gale RP: *Intensive chemotherapy is the treatment of choice for elderly patients with acute myelogenous leukemia.* *Blood* 58:467-470, 1981
- 21) Walters RS, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, McCredie KB, Freireich EJ: *Intensive treatment of acute leukemia in adults 70 years of age and older.* *Cancer* 60:149-155, 1987
- 22) Dillamn RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, Kopel S, Preisler

- H, McIntyre OR, Schiffer C: A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: A phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 78:2520-2526, 1991
- 23) Preisler HD, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, Kopel S, Levy RN, Carey R, Schulman P: Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 69:1441-1449, 1987
- 24) 이승태, 민유홍, 한지숙, 장길진, 송준현, 이선주, 고윤웅: 노령층 급성 백혈병의 치료성적. 대한내과학회지 49:228-238, 1995
- 25) 정병천, 곽동석, 최정일, 임종우, 이규보: 급성 골수성 백혈병 환자의 화학요법에서 granulocyte colony-stimulating factor(Filgastrim)의 효과. 대한혈액학회지 28:21-30, 1993
- 26) Rees JKH, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG: Principal results of the medical research council's 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 2:1236-1241, 1986
- 27) Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suciu S, Stryckmans P: On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: A randomized phase III study of the European Organization for research and treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 7:1268-1274, 1989
- 28) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, Omine M, Oh H, Nomura T, Sakai Y, Hirano M, Yokomaku S, Nakayama S, Yoshida Y, Miura AB, Morishima Y, Dohy H, Niho Y, Hamajima N, Takaku F: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 323:871-877, 1990
- 29) 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* 78:1190-1197, 1991
- 30) Bronchud MH, Dexter TM: Clinical use of hematopoietic growth factors. *Blood Rev* 3:66-70, 1989
- 31) 정소영, 민유홍, 이석, 한지숙, 고윤웅: 급성 백혈병에서 관해후 강화된 공고요법시 조혈촉진 인자의 효과. 대한내과학회초록집 47(suppl 1):273, 1995
- 32) Volger WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, Gerber MC, Banks PLC: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 10:1103-1111, 1992
- 33) Wiernik PH, Banks PLC, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weitberg AB: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79:313-319, 1992
- 34) Leoni F, Cioli G, Giuliani G, Pasquarella A, Caporale R, Salti F, Cervi L, Ferrini PR: Attenuated-dose idarubicin in acute myeloid leukemia of the elderly: pharmacokinetic study and clinical results. *Br J Hematol* 90:169-174, 1995
- 35) Bernstein SH: Growth factors in the manage-

- ment of adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:255-274, 1993
- 36) Hoelzer D, Seipelt G: *Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of myeloid leukemia*. *Curr Opinon Hematol* 2:196-203, 1995
- 37) Stone RM, Mayer RJ: *The approach to the elderly patients with acute myeloid leukemia*. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:65-79, 1993
- 38) Dombret H, Yver A, Chastang C, Degos L, and the Cooperative Study Group: *Increased frequency of complete remission by lenograstim recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF) administration after intensive induction chemotherapy in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia(AML): Final results of a randomized multicenter double-blind controlled study*. *Blood* 84:231a, 1994
- 39) Rowe JM, Anderson J, Mazza J, Bennet JM, Hayes A, Oetto D, Wiernik PH: *Phase III randomized study placebo-controlled study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) in adult patients(55-70 years) with acute myelogenous leukemia(AML): A study of the Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)*. *Blood* 82:329a, 1993
- 40) Souza LM, Boone TC, Gabrilove JL: *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells*. *Science* 232:61-65, 1986
- 41) Griffin JD, Young D, Herrmann F, Wiper D, Wagner K, Sabbath KD: *Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia*. *Blood* 67:1448-1453, 1986
- 42) 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* 16:71-79, 1988
- 43) Delwel R, Salem M, Pellens C: *Growth regulation of human acute myeloid leukemia: Effects of five recombinant hematopoietic factors in a serum-free culture system*. *Blood* 72:1944-1949, 1988
- 44) Zittoun R, Jehn U, Fiere D, Haanen C, Lowenberg B, Willemze R, Abels J, Bury J, Peetermans M, Hayat M, Suciu S, Solbu G, Stryckmans P: *Alternating V repeated postremission treatment in adult acute myelogenous leukemia: A randomized phase III study (AML6) of the EORTC Leukemia Comparative Group*. *Blood* 73:896-906, 1989
- 45) Preisler HD, Raza A, Early A, Kirshner J, Brecher M, Freeman A, Rustum Y, Azarnia N, Priore R, Sandberg A, Block AM, Browman G, Walker I, Benjer A, Miller K, D'Arrigo P, Doeblin T, Stein A, Bloom M, Logue G, Rustagi P, Barcos M, Larson R, Joyce R: *Intensive remission consolidation therapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol* 5:722-730, 1987
- 46) Cassileth PA, Begg CB, Bennet JM, Bozdech M, Kahn SB, Weiler C, Glick JH: *A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia*. *Blood* 63:843-847, 1984
- 47) Champlin RE, Gale RP: *Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy*. *Blood* 69:1551-1562, 1987
- 48) Champlin RE, Jacobs A, Gale RP, Ho W, Selch M, Lenarsky C, Feig SA: *High dose cytarabine in combination chemotherapy or with bone marrow transplantation for patients with acute leukemia: Preliminary results*. *Semin Oncol* 12:190-195, 1985