대한소아혈액종양학회지
제2권 제2호 1995

□원 저□

호중구감소증 환아에서 과립구 집락자극인자 및 과립구 대식세포 집락자극인자의 임상시도

연세대학교 의과대학 소아과학교실

조현상 · 오승환 · 유철주 · 양창현 · 김길영

=**Abstract**=

Clinical Trial of Granulocyte-Colony Stimulating Factor and Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor on Neutropenia

Hyun Sang Cho, M.D., **Seung Hwan Oh,** M.D., **Chuhl Joo Lyu,** M.D.
Chang Hyun Yang, M.D. and **Kir Young Kim,** M.D.

Background: Colony stimulating factor(CSF) has been shown to accelerate neutrophil recovery after chemotheraphy, aplastic anemia and Kostmann disease. The efficacy of G-CSF and GM-CSF in children has been evaluated in a variety of clinical settings.

Method: We administered CSF(Filgrastim) in 25 neutropenic patients-in 16 patients after chemotheraphy in the treatment of acute leukemia(7 with acute myelogenous leukemia and 9 with acute lymphocytic leukemia) and in 6 patients with aplastic anemia and in 3 patients with Kostmann disease. Dosage of CSF was 5 μg/kg/day and continued for 7 days.

Results: In the 4 patients with Kostmann disease, CSF therapy reduced the duration of fever and infection and an increase in the number of neutrophils was noted. In the 6 patients with aplastic anemia, the average absolute neutrophil count increased from 434/μl to 1597/μl. In 2 of the 7 patients with acute myelogenous leukemia, the absolute neutrophil count incresed significantly and all 9 patients with acute lymphocytic leukemia increased significantly.

Conclusion: The efficacy of CSF in neutrupenia due to bone marrow suppression is different in a variety of clinical settings. We conclude that CSF is useful in the treatment of neutropenia in children. But their long term efficacy, toxicity, the optimal dose and dosing schedule to be used for each indication remains to be determined and further investigation is needed.

Key Words: G-CSF, GM-CSF, Neutropenia

서 론

호중구감소증은 항암화학요법이나 재생불량성 빈혈과 같은 질환에 의한 골수의 골수구 형성부전이나 말초혈액 또는 조직에서 호중구의 파괴증가에 의해 생기며 그 결과 이환된 환아는 중증감염의 위험성이 증가하여 감염에 의한 합병증 및 사망율이

높아지게 된다.

조혈 집락자극인자들(hematopoietic colony-stimulating factors)은 항암화학요법으로 인한 과립구 감소에 의해 발생하는 중증감염의 지지수단으로서 임상에 이용되기 시작하였다. 임상적으로 효과가 있을수 있다고 보고하였으나 사용에 따른 경제적 부담으로 인해 적절한 사용에 대한 지침이 성인에서도 확립되어 있지 않고 있다.

임상적으로 과립구 및 과립구 대식세포 집락자극인자(colony-stimulating factor)는 선천성 및 특발성 호중구감소증, 항암화학요법후 호중구감소증, 골수이형성 증후군에 따른 호중구감소증, 재생불량성 빈혈에 따른 호중구감소증, 골수 이식시의 호중구수 증가 촉진등에 사용되고 있으나 아직 소아에서 그 효과는 확실하지 않다. 이에 연자들은 여러 질환에 의한 호중구감소증 환아에게 과립구 집락자극인자

Table 1. Patient identification

No	Sex	Age	Disease	Used drug	Route
1.	F	2 2/12	Kostmann disease	G-CSF	SQ
2.	M	4 11/12	Kostmann disease	G-CSF	SQ
3.	F	2	Kostmann disease	GM-CSF	SQ
4.	F	11 10/12	AML (M2)	G-CSF	IV
5.	F	14	AML (M3)	G-CSF	IV
6.	M	5 1/12	AML (M5)	G-CSF	IV
7.	F	9 3/12	AML (M5)	G-CSF	IV
8.	M	10	AML (M5)	G-CSF	IV
9.	M	11	AML (M5)	G-CSF	IV
10.	M	5	AML (M5)	G-CSF	IV
11.	F	6/12	Aplastic anemia	G-CSF	SQ
12.	M	8 1/12	Aplastic anemia	GM-CSF	SQ
13.	M	12	Aplastic anemia	G-CSF	SQ
14.	F	7 2/12	Aplastic anemia	G-CSF	SQ
15.	M	10 5/12	Aplastic anemia	G-CSF	SQ
16.	M	12 9/12	Aplastic anemia	G-CSF	SQ
17.	F	8 10/12	ALL	G-CSF	SQ
18.	F	12	ALL	G-CSF	SQ
19.	F	6 1/12	ALL	G-CSF	SQ
20.	M	7 9/12	ALL	G-CSF	SQ
21.	M	8 1/12	ALL	G-CSF	SQ
22.	F	5 10/12	ALL	G-CSF	SQ
23.	M	10 5/12	ALL	G-CSF	SQ
24.	F	9 3/12	ALL	G-CSF	SQ
25.	F	8 7/12	ALL	GM-CSF	SQ

AML: Acute myelocytic leukemia
ALL: Acute lymphocytic leukemia
G-CSF:Granulocyte-colony stimulating factor
GM-CSF:Granulocyte Macrophage-colony stimulating factor

및 과립구 대식세포 집락자극인자를 투여하여 그 치료효과를 조사 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1992년 10월부터 1994년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에 입원한 환아중 과립구 감소증이 나타난 확진된 25명의 환아를 대상으로 하였다(Table 1). 과립구가 말초혈액에서 500/㎕미만인 환아를 대상으로 하였으며, 대상 환아의 질환은 재생불량성 빈혈 6례, Kostmann disease 3례, 급성 골수구성 백혈병 7례 및 급성림프구성 백혈병 환아가 9례였으며 모두 골수천자 검사로 확진하였다. 22명의 환아에 과립구 집락자극인자 Filgrastim 5 ㎍/kg/day을 피하 또는 정맥 투여 하였고,이중 Kostmann disease환아 2례에서 3 ㎍/kg/day 부터 7.5 ㎍/kg/day까지 증량하여 투여하였다. 재생불량성 빈혈 1례, Kostmann disease 1례, 급성 림프구성 백혈병 1례에서 과립구 대식세포 집락자극인자 Lucky LBD-005 5 ㎍/kg/day을 피하 투여 하였다. 투여기간은 과립구가 500/㎕미만인 날부터 7일간 투여 하였으며 급성 골수구성 백혈병 환아에서는 14일간 투여하였다.

결 과

1. Kostmann disease

증례 1의 경우 G-CSF 3 ㎍/kg/day를 피하투여 후 호중구수는 90/㎕에서 600/㎕으로 증가하였으나, 재입원한 후 동일용량을 반복 투여 하였을때 호중구의 증가는 뚜렷하지 않았고 7.5 ㎍/kg/day으로 용량을 증가하였을때 150/㎕에서 2500/㎕로 증가하였다(Fig. 1). 증례 2의 경우에서도 G-CSF 3 ㎍/kg/day를 피하투여 후 최저 호중구 210/㎕에서 1100/㎕으로 증가하였으며 재입원 후 5 ㎍/kg/day를 피하투여 후 호중구의 증가는 뚜렷하였으나 동일 용량으로 반복 투여시 호중구의 증가는 뚜렷하지 않았다(Fig. 2). 증례 3에서 GM-CSF 5 ㎍/kg/day를 피하투여후 호중구의 증가는 뚜렷하지 않았다(Fig. 3).

2. 급성골수구성 백혈병

항암화학요법을 시행한 7명의 환아중 증례 4, 증례 5 환아에서 호중구가 각각 140/㎕, 10/㎕ 일때 G-CSF 5 ㎍/kg/day를 정맥 투여 한후 2500/㎕, 2200/㎕로 증가하였으나 다른 환아에서는 큰 효과

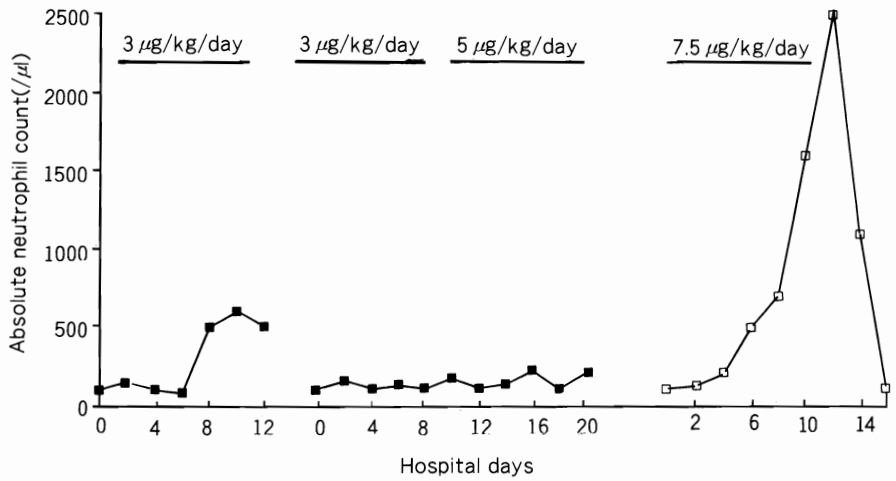

Fig. 1. The effect of G-CSF on absolute neutrophil count at Kostmann disease(case 1).

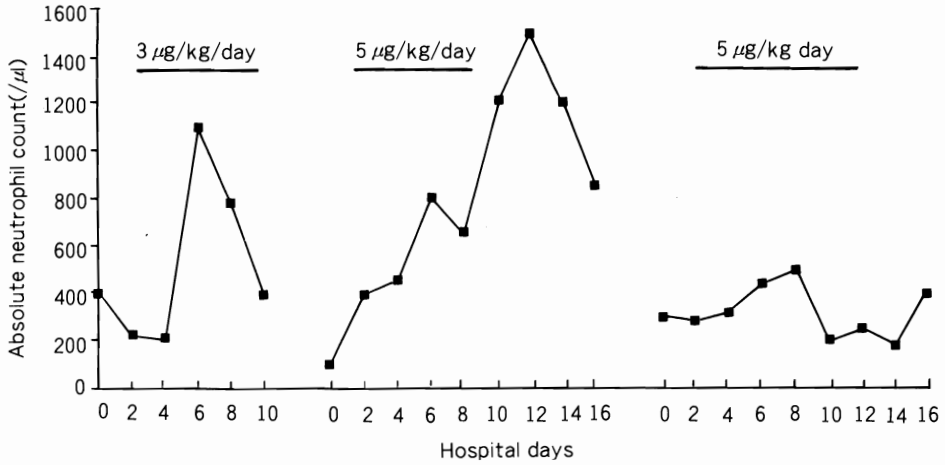

Fig. 2. The effect of G-CSF on absolute neutrophil count at Kostmann disease(case 2).

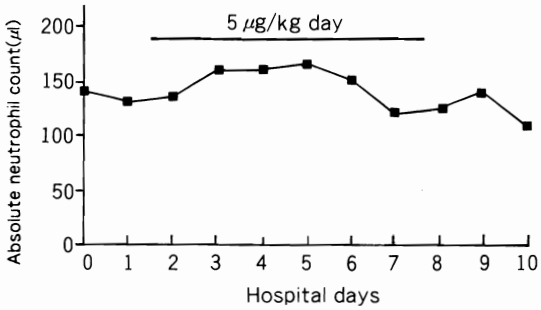

Fig. 3. The effect of GM-CSF on absolute neutrophil count at Kostmann disease.

가 없었다(Fig. 4).

3. 재생 불량성 빈혈

증례 11의 경우 G-CSF 5 μg/kg/day를 피하투여 후 호중구수는 250/μl에서 1200/μl으로 증가하였으며, 증례 12 환아에서도 450/μl 에서 2200/μl로 증가 하였다. GM-CSF 5 μg/kg/day를 피하투여한 증례 13 환아에서400/μl에서1100/μl로 일시적으로 증가하였다. G-CSF 5 μg/kg/day를 투여한 증례

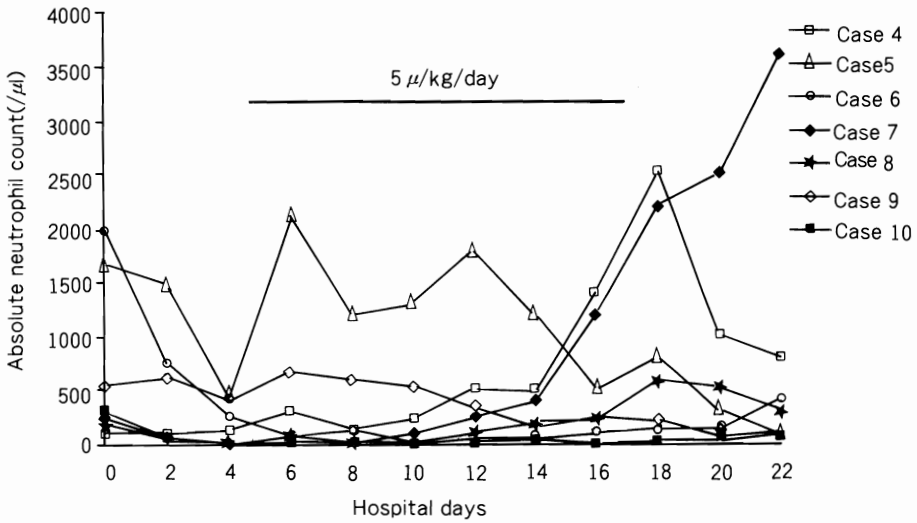

Fig. 4. The effect of G-CSF on absolute neutrophil count at AML(case 4-10).

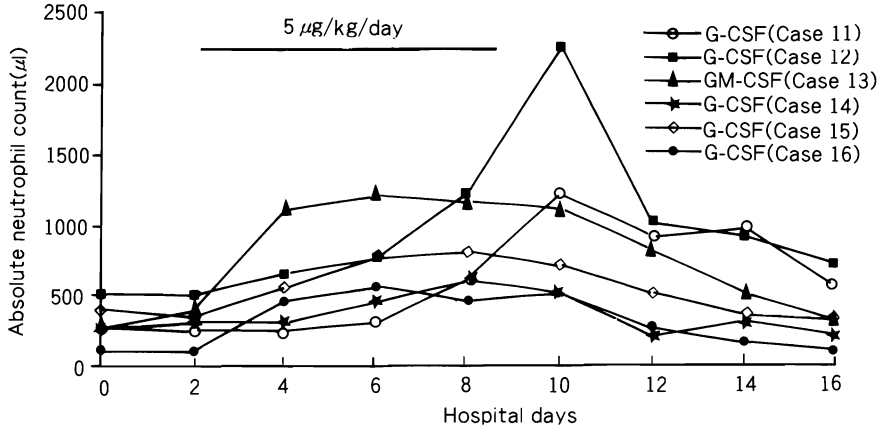

Fig. 5. The effect of CSF on absolute neutrophil count at Aplastic anemia(case 11-16).

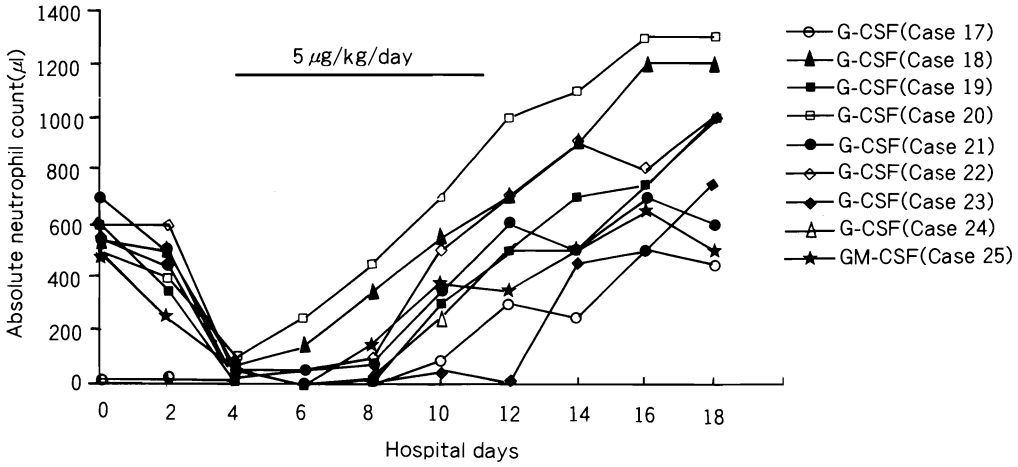

Fig. 6. The effect of CSF on absolute neutrophil count at ALL(case 17-25).

14, 15, 16 환아들에서도 일시적인 호중구의 증가가 있었다(Fig. 5).

4. 급성 림프구성 백혈병

항암화학요법후 호중구가 평균 50/μl까지 감소한 9명의 급성 림프구성 백혈병 환아에 G-CSF 및 GM-CSF 피하 투여한후 호중구는 평균 450/μl로 증가하였다(Fig. 6).

고 찰

과립구 및 과립구대식세포 집락자극인자는 백혈구 전구세포에 작용하여 분화, 증식을 촉진 시킴과 동시에, 성숙 호중구의 기능도 항진시키는 당단백질로 구성된 물질로서 주로 T 림프구, 단핵구, 대식세포, 내피세포, 섬유모세포에서 생성된다[1].

1985년 Welte등[2]이 사람의 방광 암세포군 5637

에서 committed myeloid stem cell progenitor의 집락자극인자를 분리해 내었고, 1986년 Souz등[3]이 G-CSF를 유전자 재조합에 의해 정제 및 집락화에 성공하여 선천성 및 특발성 호중구감소증, 항암화학요법후 호중구감소증, 골수이형성 증후군에 따른 호중구감소증, 재생불량성 빈혈에 따른 호중구감소증, 골수 이식시의 호중구수 증가 촉진에 이용되기 시작하였다.

Kostmann 증후군은 지속적이고, 심한 절대적 호중구감소증(500/㎕ 이하)을 특징으로 하는 선천성 질환으로 대부분 생후 수주나 수개월 이내에 반복되는 세균성 감염(특히 중이염, 폐렴, 치은염, 요로감염, 피하농양)이나, 국소적 감염이 진행되어 패혈증, 뇌막염이나 복막염으로 인한 높은 사망률과 이환율을 보인다. Kostmann[4]은 무과립구증을 일으키는 원인을 이론적으로 ① 골수생성조직의 파괴, ② 골수세포의 성숙정지, ③ 골수에서 과립구가 유리되는 단계에서의 장애, ④ 말초에서 백혈구 용해가 일어나는 것으로 구분하였고, 생후 수일이내에 심한 과립구 저하가 있는 것으로 볼 때 태생기에는 태반을 통한 인자때문에 골수구 조혈이 일어나고 골수세포 배양검사를 통해 골수구조혈을 자극하는 혈청인자의 결핍이 있거나 억제하는 인자가 있음을 시사하였다.

1985년 Kawaguchi등[5]은 골수배양 검사에서 외부 집락자극인자 투여에 의하여 정상 과립구로 분화됨을 관찰하여 Kostmann증후군 환아의 간세포는 정상증식 및 분화능력이 있음을 주장하였고, 또한 1990년 Mizuno등[6]도 선천성 무과립구증 환아는 다른 만성 과립구 감소 환아와는 반대로 G-CSF가 매우 적음을 관찰하였다. 현재 선천성 무과립구증은 세포자체의 이상보다는 G-CSF와 같은 골수전구세포의 성장에 필요한 내적인자의결핍이라는 주장이 우세하여 1989년 rhG-CSF가 처음 임상에 시도된이후 많은 연구가 이루어지고 있다. Mary등[7]선천성 무과립구증 환아 5명에서 rhG-CSF를 시도하여 절대적 과립구 증가 및 임상증상의 호전과 항생제의 정맥투여량 감소를 보고하였으며 1991년 Weston 등[8]과 Glasser등[9]도 같은 보고를 하였으며 Welte 등[2]은 G-CSF가 GM-CSF보다 과립구 증가가 뚜렷하다고 보고하였으며 국내에서는 차등[10]이 G-CSF를 투여하여 같은 결과를 보고하였다.

본 연구에서도 G-CSF를 투여한 2명의 환아에서 호중구의 증가 및 임상증상의 호전이 있었으나 GM-CSF를 투여한 환아에서 그 효과는 뚜렷하지 않았으며 이는 Welte등의 보고와 같았다. 또한 G-CSF를 같은 용량으로 반복 투여시 효과가 없는 이유에 대해서는 동일 용량의G-CSF에 반응하는 전구세포군의 소멸(burn out)등을 추측할 수 있으나 좀 더 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

재생불량성 빈혈은 골수 기능 부전에 의한 전혈구 감소를 특징으로 하는 혈액질환으로 그 병인론에 대해서는 아직 정확히 확립되어 있지 않지만 조혈세포의 결손 내지는 결함[11,12], 골수 미세환경의 미숙 그리고 면역학적 기전으로 설명되고 있다[11]. 최근 골수 공여자가 있는 중증 재생불량성 빈혈 환자에서는 골수 이식으로 70%이상의 장기 생존이 가능하게 되었으나[13], 골수 공여자가 없거나, 골수 이식에 따른 합병증의 발현 빈도가 높아 이식의 성공률이 떨어질 것으로 생각되는 경우 및 중등도 재생불량성 빈혈의 경우에는 antithymocyte globulin 또는 antilymphocyte globulin을 이용한 면역조절요법으로 약 50%의 생존율을 보고하고 있다[14]. 그러나 골수 공여자가 없고 면역요법에 효과가 없는 환자에게 대증적 보조요법과 더불어 androgen,lithium 및 비적출술 등이 시도되었으나 중증 재생불량성 빈혈의 경우 1년 생존율은 약 20%에 불과하였으며 새로운 항생제와 선택적 수혈 등 보조요법의 개선에도 불구하고 중증 환자의 생존율에는 큰 변화가 없었다[15]. 그러나 최근 이러한 환자에 집락자극인자를 투여하여 골수에서 조혈작용을 촉진시켜 중증 감염의 기회 감소로 생존기간을 연장시키는 연구들이 진행되고 있다. 1989년 Champlin등[16]에 의하면 15명의 중증 재생불량성 빈혈 환아에 4~

64 μg/kg 의 GM-CSF를 정맥 투여하여 10명에서 호중구, 호산구, 단핵구의 증가가 뚜렷하였으며, 이 중에서 투여전 호중구수가 300/μl 이상의 환자에서 투여후 평균 3100/μl으로 증가 하였으며, 300/μl 이하의 환자에서는 평균 900/μl의 과립구의 상승이 있었으나 치료 중지 후 기저치로 감소하였다고 보고 하였으며, Kojima등[17]은 20명의 중증 재생불량성 빈혈 환자에 G-CSF를 400 μg/m² 투여 한후 12명의 환자에서 최고 28배의 호중구 증가가 있었으며 부작용은 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 6명의 재생불량성 빈혈 환자 중에서 G-CSF를 투여한 2명의 환자에서 과립구의 증가가 뚜렷하였으나 GM-CSF를 투여한 1명의 환자에서는 호중구수에 큰 변화가 없었다.

항암화학요법후 집락자극인자를 투여하여 호중구가 증가 한다고 보고[18~22]된후 이에대한 많은 연구가 진행되고 있으며 백혈병에서 고농도의 집락자극인자를 투여할 경우 아세포의 증식을 유발한다고 보고되어 집락자극인자의 투여에 대해 논란이 되어 왔다[23,24]. Vellenga등[25]은 집락자극인자가 정상 골수 조혈간세포의 증식 및 분화를 유발하지만 골수구성 백혈병에서 아세포에 표현된 집락자극인자 수용체와 결합하여 아세포의 증식을 촉진한다고 보고하였으며 Motoji등[26]은 GM-CSF가 G-CSF보다 조기의 다기능 간세포에 작용하기 때문에 아세포의 증식작용이 더 크다고 보고 하였다. 그러나 Park[27], Budel[28]등은 아세포에 집락자극인자의 수용체가 표현된 급성 골수구성 백혈병 환자에 집락자극인자를 투여하였으나 아세포의 증식,분화가 일어나지 않았다고 보고하였다. 현재 골수구성 백혈병에 대한 과립구 및 과립구대식세포 집락자극인자의 재발 및 관해유도 억제의 위험은 우려할 정도가 아닌것으로 보인다[29,30]. 1990년 Ryuzo등[31]은 백혈병 환아에 항암요법후 집락자극인자를 투여한후 호중구수가 1000/μl 회복되는 기간이 대조군에 비하여 약 12일 정도 단축되었으며 중증감염의 기회가 현저히 줄었다고 보고하였으며 1993년 정등[32]은 급성 림프구성 백혈병 환자에 G-CSF를 투여하여 같은 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 9명의 급성 림프구성 백혈병 환자에서 호중구의 증가는 뚜렷하였고 7명의 급성 골수구성 백혈병 환자에 G-CSF를 5 μg/kg/day 투여한 후 호중구수의 증가는 2명의 환자에서는 뚜렷하였지만 5명의 환자에서 그 효과가 없어 앞으로 그 이유에 대해 연구가 있어야 될 것으로 생각 된다.

결 론

1) Kostmann disease 환아에서는 과립구 집락자극인자를 같은 용량으로 반복 투여시 효과가 적었으나, 용량을 증가시키면 과립구 증가가 현저했다.

2) 재생불량성 빈혈 환아에서 집락자극인자를 투여 함으로서 일시적인 과립구 증가가 있었다.

3) 항암화학요법후 호중구감소증에 집락자극인자 투여시 급성 림프구성 백혈병에서는 효과가 있었지만 급성 골수구성 백혈병에서 반응의 정도는 환아에 따라 차이가 있었다.

참 고 문 헌

1) 김홍식: 백혈병세포의 자가성장인자. 소아과 *34: 1327-1333, 1991*

2) Welte K, Platzer E, Lu L, et al: *Purification and biochemical characterization of human pleuripotent hematopoietic colony stimulating factor. Proc Natl Acad Sci 82: 1526-1563, 1985*

3) Souza LM, et al: *Recombinant human granulocyte colony stimulating factor:effect on normal and leukemic myeloid cells. Science 4: 61-65, 1986*

4) Kostmann R: *Infantile genetic agranulocytosis (a new recessive disease in man). Acta Paediatr canad 45(suppl. 105): 1-79. 1956*

5) Kawaguchi Y, et al: *Granulopoiesis in patients with congenital neutropenia. Amer J Hematol 20: 223-234, 1985*

6) Mizuno Y, et al: *Serum granulocyte colony stimulating factor levels in chronic neutropenia of infancy. Pediatr Hematol Oncol 17: 377-381, 1990*
7) Mary Ann Bonilla, et al: *Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. N Engl J Med 320 (24): 1574-1580, 1989*
8) Weston B, Todd III F, et al: *Severe congenital neutropenia:Clinical effect and neutrophil function during treatment with granulocyte colony stimulating factor. J Lab Med 117: 282-290, 1991*
9) Glasser L, et al: *Measurement of serum granulocyte colony stimulating factor in a patient with congenital agrnulocytosis(Kostmann's syndrome). AJDC 145: 925-928, 1991*
10) 차병호, 오승환, 유철주, 양창현, 김길영: *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor*로 치료한 선천성 무과립구증 2례. 대한혈액학회지 *27(2): 325-329, 1992*
11) Quesenberry P, Levitt L: *Hematopoietic stem cells(third of three parts). N Engl J Med 301: 868-872, 1972*
12) Gale RP, et al: *Aplastic anemia: Biology and Treatment. Ann Int Med 95: 477-493, 1981*
13) McGlave PB, et al: *Therapy of severe aplastic anemia in young adults and children with allogenic bone marrow transplantation. Blood 70(5): 1325-1330, 1987*
14) Champlin R, Ho W, Gale RP: *Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med 308: 113-118, 1983*
15) Slejfer DT, Mulder NH, Nieweg HO: *The value of prognostic indices in aplastic anemia. Blut 42: 69-78, 1981*
16) Champlin RE, et al: *Treatment of refractory aplastic anemia with recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Blood 73(3): 694-699, 1989*
17) Kojima S, et al: *Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 77: 937-941, 1991*
18) Antman KS, Griffin JD, Elias A: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotheraphy induced myelosupression. N Engl J Med 319: 593-598, 1988*
19) Morstyn G,Campbell L, Souza LM: *Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1: 667-672, 1988*
20) Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK: *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: 869-876, 1988*
21) Kodo H, et al: *Acceleration of neutrophilic granulocyte recovery after bone marrow transplantation by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Lancet 2: 38-39, 1988*
22) Morstyn G, et al: *Clinical experience with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Semin Hematol 26 (Suppl 2): 9-13, 1989*
23) Griffin JD, et al: *Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. Blood 67: 1448-1453, 1986*
24) Begley CG, Metcalf D, Nicola NA: *Binding characteristics and proliferative action of purified granulocyte colony-stimulating factor on normal and leukemic human promyelocytes. Exp Hematol 16: 71-79, 1988*
25) Vellenga E, et al: *The effects of GM-CSF and G-CSF in promoting growth of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. Blood 69: 1771-1776, 1987*
26) Motoji T, Takanashi M, et al: *Effect of recombinant GM-CSF and G-CSF on colony formation of blast progenitors in acute myeloblastic*

leukemia. Exp Hematol 17: 56-60, 1989

27) Park LS, Waldron PE, et al: *Interleukin-3, GM-CSF and G-CSF recepter expression on cell lines and primary leukemia cells. Blood 74: 56-65, 1989*

28) Budel LM, et al: *Granulocyte colony stimulating factor receptors in human acute myelocytic leukemia. Blood 74: 2668-2673, 1989*

29) Gianni AM: *Editorial: where do we stand with respect to the use of peripheral blood progenitor cells?Ann Oncol 5: 781-784, 1994*

30) Reiffers J, Fabers C, Boiron JM, et al: *Peripheral blood progenitor cell transplantation in 118patients with hematological malignancies: Analysis factors affecting the rate of engraftment. Blood 82: 648a, 1993*

31) Ryuzo O, et al: *Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N Engl J Med 323: 871-877, 1990*

32) 정병천, 곽동석, 최정일, 임종우, 이규보: 급성골수성백혈병 환자의 화학요법에서 *Granulocyte colony-stimulating factor*의 효과. 대한혈액학회지 *28(1): 21-30, 1993*