

# 항암화학요법에 의하여 골수억제가 수반된 진행암 환자에서 Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(rhGM-CSF, LBD-005)의 제 3 상 임상연구; rhGM-CSF의 백혈구 감소증에 대한 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 연세암센터<sup>2</sup>, 아주대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>  
이화여자대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>

이경희<sup>1,2</sup> · 라선영<sup>1,2</sup> · 노재경<sup>1,2</sup> · 이종인<sup>1,2</sup> · 이혜린<sup>1,2</sup>  
박준오<sup>1,2</sup> · 조재용<sup>1,2</sup> · 정현철<sup>1,2</sup> · 김주향<sup>1,2</sup> · 한지숙<sup>1</sup>  
고 윤 웅<sup>1</sup> · 김 병 수<sup>2</sup> · 임 호 영<sup>3</sup> · 최 진 혁<sup>4</sup>

= Abstract =

## A Phase III Clinical Trial of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (rhGM-CSF, LBD-005) in Cancer Patients with Chemotherapy-induced Myelosuppression

Kyung Hee Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Sun Young Rha, M.D.<sup>1,2</sup>, Jae Kyung Roh, M.D.<sup>1,2</sup>, Jun Oh Park M.D.<sup>1,2</sup>  
Jong In Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Hae Ran Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Hyun Cheol Chung, M.D.<sup>1,2</sup>, Joo Hang Kim, M.D.<sup>1,2</sup>  
Jin Hyuk Choi M.D.<sup>3</sup>, Ho Young Lim, M.D.<sup>4</sup>, Jee Sook Hahn, M.D.<sup>2</sup>  
Yun Woong Ko, M.D.<sup>2</sup> and Byung Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>

Division of Oncology, Yonsei Cancer Center<sup>1</sup>  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>  
Ewha Womens' University College of Medicine<sup>3</sup>  
Aju University College of Medicine<sup>4</sup>

**Background:** Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF, LBD-005) may reduce chemotherapy induced myelosuppression, and thus reduce the incidence of neutropenic fever and infection after the dose intensive chemotherapy. In previous phase I and II studies, clinical efficacies and side effects of rhGM-CSF were evaluated, and the dose of 250 µg/m<sup>2</sup>/day for 10 consecutive days subcutaneous administration was recommended for the further clinical trial.

**Methods:** In this phase III trial, we evaluated the efficacy and safety of rhGM-CSF in 35 advanced cancer patients after combination chemotherapy. Every eligible patients received at least 2 cycles of chemotherapy with the same dose and schedule. At the first cycle, control period, scheduled chemotherapy was given without rhGM-CSF, and at the second cycle, treatment period, rhGM-CSF was administered for 10 consecutive days subcutaneously with the dose of

\* 현재 영남대학교 의과대학 내과학교실 재직중임.

250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$  after the same chemotherapy given previously. During observation and treatment period, clinical and pathological effects were monitored.

**Results:** All enrolled 35 patients were evaluable, and 14 patients(40%) had stomach cancer. The hematologic parameters were compared between two periods; mean nadir of WBC(neutrophil) counts during the control period and treatment period were  $1,154 \pm 485/\text{mm}^3(241/\text{mm}^3 \pm 242)$  and  $2,486 \pm 1,554/\text{mm}^3(912 \pm 1,186/\text{mm}^3)$  respectively( $P < 0.0001$ ). Also the recovery time of neutropenia was shortened( $P < 0.0001$ ). Incidence of infection and the necessities of antibiotics administration were decreased(days of antibiotics administration; 7 days during control period and 10 days during treatment period). Most patients showed mild, tolerable toxicities like chest tightness and general malaise, except 2 patients with the reduced dose of  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$  due to grade II toxicities of chest tightness and abdominal pain.

**Conclusion:** Above results suggested that the administration of rhGM-CSF after chemotherapy can reduce the degree of neutropenia and the side effects of rhGM-CSF were acceptable.

**Key Words:** rhGM-CSF, Cancer patients, Combination chemotherapy, Myelosuppression

## 서 론

항암 효과를 높이기 위하여 화학요법제의 용량을 증가시킬 경우, 가장 큰 장애는 화학요법제에 의한 골수억제와 이로 인한 심각한 감염증이다. 최근 항암 화학요법제의 발달에 의하여 악성림프종, 백혈병, 유모상피암 등의 종양은 진행된 경우라도 완치가 가능하고, 소세포 폐암, 유방암, 두경부 상피세포암 및 위선암 등에서 병용 항암 화학요법에 의한 항암효과가 확인되고 있다. 이러한 항암요법에 있어 관해율과 완치율을 높이기 위하여 항암제 용량증가의 필요성이 강조되고 있다. 그러나 증가된 용량의 항암제 투여후 골수억제에 의한 백혈구감소 및 감염증 등의 부작용이 적극적인 항암요법의 장애요인이다<sup>1,2)</sup>.

보존적 치료의 발달 및 새로운 항생제 사용으로 많은 경우 회복이 가능하나 10% 정도의 환자는 적극적인 치료에도 불구하고 사망하게 된다<sup>3)</sup>. 최근 골수전구세포의 증식을 촉진하는 조혈성장 인자에 대한 연구가 활발해지면서 이중 과립구와 대식세포의 분화, 증식, 성숙 및 활성화에 관여하는 코로니 자극인자를 유전자 재조합에 의하여 과립구-대식세포 코로니 자극인자(GM-CSF) 및 과립구-코로니 자극인자(G-CSF)등이 합성되어 백혈구 증식에 효과적이고, 이중 GM-CSF는 조혈모세포 증식에 필수적인 당단백의 일종으로, 인형 GM-CSF는 Gasson등<sup>4)</sup>에 의해 최초로 분리된 후 1987년 Groopman등<sup>4)</sup>에 의해 백혈구 감소가 있

는 AIDS 환자에게 처음 rhGM-CSF를 투여하여 백혈구 증가를 관찰하였다. 우리나라에서 yeast cell을 숙주로 rhGM-CSF(LBD-005, Lucky Biotech Institute, Korea)의 생산이 가능하여 제 1 상 임상연구<sup>6,7)</sup>에서 약제의 안전성과 독성이 확인되었고, 저자들은 진행암 환자를 대상으로 비교적 심한 골수억제가 예상되는 항암요법을 시행한 후, rhGM-CSF 비투여기와 투여기로 구분하여  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ ,  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ ,  $350 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 세 군에서 용량 비교를 시행하는 제 2 상 임상연구를 시행하였다.  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ ,  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ ,  $350 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 세 군 모두에서 rhGM-CSF 투여기에서 비투여기에 비해 백혈구 및 호중구의 저하 감소 및 회복 기간의 단축이 관찰되었으며 특히  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$  군에서의 효과 및 부작용이  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ ,  $350 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$  군등에 비해 우월한 것으로 보고하였다<sup>8)</sup>.

이에 저자들은 진행암 환자를 대상으로 골수억제가 심할 것으로 예상되는 항암 화학요법제 투여후, 제 2 상 연구에서 결정된 최적 임상권장량인  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 부작용과 이의 임상유효성을 평가하는 제 3 상 임상연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 연구대상

1994년 3월 1일부터 1994년 10월 30일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 및 연세 암센터에 내원

한 진행암 환자중 비교적 골수억제가 심할 것으로 예상되는 항암 화학요법을 시행할 예정인 환자를 대상으로 하였다.

대상환자의 선정기준은 만 16세 이상 70세 이하로, 병리 조직학적으로 악성종양으로 진단받은 외과적 절제가 불가능한 국소진행암, 재발암 또는 전이암 환자이었다. 악성 림프종인 경우 stage II 이상, intermediate grade인 경우로 적극적인 전신 병용 화학요법이 요구되는 환자를 대상으로 하였다. 환자의 수행상태가 ECOG 0, 1, 2에 해당되어야 하며, 환자의 수명이 본 연구 참여시부터 최소 2개월 이상으로 기대되고, 본 임상시험 개시 최소 4주 이내에 방사선 요법이나 항암 화학요법을 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 하였다. 환자는 적절한 골수기능(백혈구 4,000/mm<sup>3</sup>이상, 호중구 2,000/mm<sup>3</sup>이상, 혈소판 100,000/mm<sup>3</sup>이상, 혈색소 10 g/dl이상), 신기능(혈청 creatinine 1.5 mg/dl 이하) 및 적절한 간기능(bilirubin 1.5 mg/dl 이하, SGOT, SGPT 정상 최고치의 1.5 배 이하)을 갖고 있는 환자로, 환자 자신 또는 친권자 자의에 의하여 본 연구에 자발적인 참여를 동의하는 임상 연구 동의서에서 서명을 한 환자를 대상으로 하였다.

본 연구의 제외대상은 ① 30% 이상의 골수에 방사선 치료를 받은 경우, ② 코르티코스테로이드로 계속 치료받아야 하는 경우, ③ 감염증이 있는 경우, ④ 임신부나 수유중인 여성, ⑤ 시험개시 2주내에 대수술을 받은 경우, ⑥ 정신의학적 무능력, 중추신경계 전이 또는 간질 발작이 있는 경우로 하였다.

본 연구계획서는 연세의료원 임상시험 기준에 부합되었고, 임상시험 심사위원회의 승락을 얻어 본 연구

를 시행하였다.

2) 연구 방법

본 연구는 환자 개개인 자신이 대조군이 되는 동일한 비교실험으로써, 대상 환자는 자기 동일한 용량 및 용법의 항암 화학요법을 최소 2회 시행하고, 첫회는 rhGM-CSF의 투여없이 항암제만을 투여하고 혈액학적 변화를 보는 대조기, 2회 째는 항암제 투여 후 rhGM-CSF를 투여하여 혈액학적 영향을 알아보는 투여기로 나누어 비교 관찰하였다(Fig. 1).

임상시험 적합성 판정은 상세한 병력, 이학적 검사, 임상병리검사, 방사선학적 검사 등 중재보고서에서 요구하는 사항들을 시험개시 2주 이내에 시행하여 판정하였다. 임상시험 기간중 환자병력, 이학적 검사, 수행상태(ECOG), 흉부 X-선, CBC with differential count, 혈청화학 검사, 혈청 전해질 검사, 소변검사를 주 1회 시행하였다.

rhGM-CSF는 럭키 바이오텍 연구소에서 임상 시험용으로 공급받아, 250 µg/m<sup>2</sup>/일의 용량으로 항암요법이 완료된 후 24시간 후부터 10일간 연속 매일 1회 피하주사하였다. grade III의 독성이 관찰될 때는 한 단계 낮은 용량을 투여하여 부작용이 grade II이하로 되는 경우 계속 투여하였고, grade III 또는 grade IV 이상의 독성이 관찰되면 치료를 중단하였다.

본 연구기간 동안 백혈구수를 증가시킬 수 있는 약제(cepharanthin, adenine 제제, inosin 제제, cytochrome C제제, lithium carbonate, leucovorin), 면역요법제(krestin, OK-432, bestatin 등), 방사선요법, 스테로이드계 약제 등의 사용은 금지하였

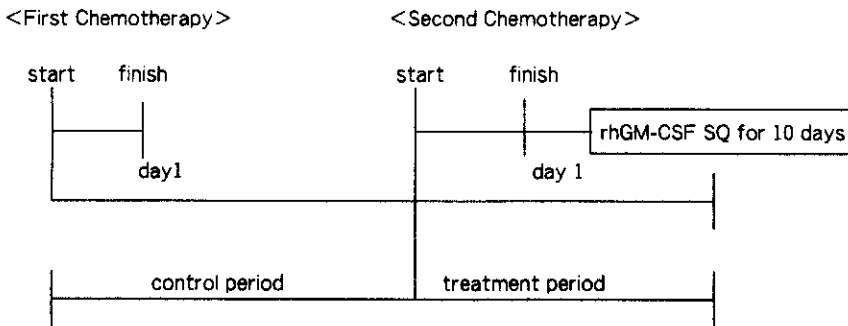


Fig. 1. Treatment schedule of the patient.

-항암화학요법에 의하여 골수억제가 유발된 진행암 환자에서 rhGM-CSF의 제3상 임상연구;  
rhGM-CSF의 백혈구 감소증에 대한 효과-

Table 1. 호중구수에 따른 유효성 판정 기준

판정방법	1) 호중구수(백혈구수) 일본암치료학회 기준	Score
rhGM-CSF 투여후의 실험관찰기와 투여전의 대조관찰기를 비교하여 1) 2) 3) 항목의 점수(score) 합계에 따 라 다음과 같이 판정한다.	-Grade 1단계 이상의 개선	+1
	-Grade에 변화 없음	0
	-Grade 1단계 이상의 악화	-1
	2) 호중구수 1,000/mm <sup>3</sup> (백혈구수 2,000/mm <sup>3</sup> ) 미만의 기간	
	-호중구수 최저치가 1,000/mm <sup>3</sup> 백혈구수(2,000/mm <sup>3</sup> ) 이상이거나, 또는 그 기간이 3일 이상 단축된 경우	+1
최 효 +3	-0 -2일 단축	0
유 효 +2	-단축되지 않았다.	-1
약간유효 +1	3) 화학요법 개시후 호중구수(백혈구수)의 최저치에서 호중구수 2,000/mm <sup>3</sup> (백혈구수 4,000/mm <sup>3</sup> ) 이상으로의 회복일 수	
무 효 <1	-3일 이상 단축	+1
	-0 -2일 단축	0
	-단축되지 않았다.	-1

Grade	0	1	2	3	4
백혈구수(mm <sup>3</sup> )	4,000이상	3,999~3,000	2,999~2,000	1,999~1,000	1,000미만
호중구수(mm <sup>3</sup> )	2,000이상	1,999~1,500	1,499~1,000	999~ 500	500미만

고, 연구 진행과정 중 grade III 이상의 허용할 수 없  
는 독성의 발현, ECOG 수행상태가 4로 된 경우, 환  
자가 치료를 계속하기를 거부한 경우, 질환이 급속하  
게 진행된 경우에는 약물투여를 중단하고 연구에서 제  
외하였다.

### 3) 평가기준, 평가방법

rhGM-CSF의 부작용은 WHO 기준에 따라 평가  
하고 기록하였으며, 효과는 대조기와 투여기에서 ①  
최저 호중구수(nadir of neutrophil count), 최저  
백혈구수, ② 호중구수(백혈구수)가 1,000/mm<sup>3</sup>(2,  
000/mm<sup>3</sup>)미만인 기간, ③ 호중구수(백혈구수)가 최  
저치로 부터 2,000/mm<sup>3</sup>(4,000/mm<sup>3</sup>)로 회복되는데  
소요되는 기간, ④ 감염의 빈도, ⑤ 감염 발생에 따른  
항생제 사용기간을 비교, 분석하였다. 각 대상 환자  
에서 rhGM-CSF의 효과 판정은 일본 암학회 판정기준  
(Table 1)을 기초로 하여 혈액학적 변화율 수치화 하  
여 +3 최효, +2, 유효, +1 약간유효, <1 무효로  
판정하여 전체 대상 환자의 유효율을 최효+유효/대상  
예수로 하여 유효율을 분석하였다.

### 4) 통계학적 방법

rhGM-CSF의 대조기와 투여기의 혈액학적 및 임

상 경과에 미치는 영향을 평가하기 위해 paired t-  
test, chi-square test로 비교분석하였다.

## 결 과

대상 환자는 35예로 전 예에서 평가 가능하였다. 남  
녀비는 19:16, 중앙연령 44세(17~64세)이었고, 대상  
질환은 위선암 15예, 유방암 5예, 골육종 5예이었고,  
악성림프종 3예, 연부조직암 4예, 하인두암, 식도암,  
요막간 종양이 각각 1예로 위선암, 유방암 및 골육종  
이 총 25예로 전체 대상환자의 71.4%를 차지하였다.  
ECOG 수행상태는 중앙값 1(0~2)이었고, 과거에 항  
암 화학요법을 시행받은 환자는 15예, 받지 않는 환자  
는 20예이었다(Table 2).

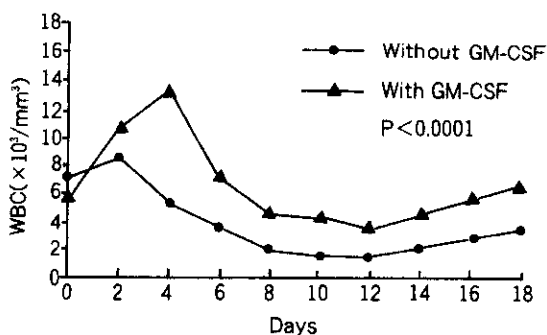
투여된 병용화학요법은 위암의 경우 5-FU 750 mg/  
m<sup>2</sup>/일, 3일간 연속정주+doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup>/d  
IV bolus d2+[etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/d 3일간 연속  
정주+cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>/d IV] or mitomycin-C  
10 mg/m<sup>2</sup>/d(F-EAP, FAM, FEP)를 매 3주마다 하  
였고, 유방암의 경우 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/d IV d1+  
doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/d IV d1+cyclophos-  
phamide 500 mg/m<sup>2</sup>/d IV d1(FAC)를 매 3주마다,  
골육종의 경우 cisplatin 120 mg/m<sup>2</sup>/d IA d1+

**Table 2. Patients characteristics**

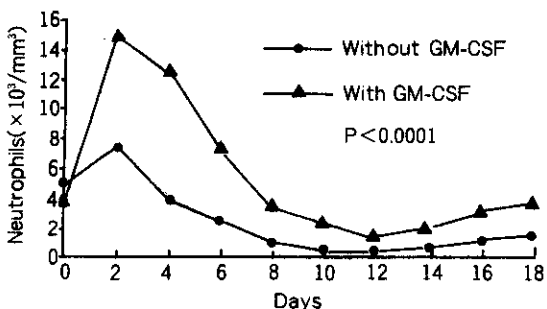
	No.(%)
Age(year)	
Median	44
Range	17-64
Sex	
Male	19(54.3)
Female	16(45.7)
Diagnosis	
Stomach cancer	15(45.2)
Breast cancer	5(14.3)
Osteogenic sarcoma	5(14.3)
Malignant lymphoma	3( 8.6)
Other	7(20)
Prior chemotherapy	
Yes	15(42.9)
No	20(57.1)
Chemotherapy regimen	
FEAP	5(14.3)
FEP	7(20)
FAC	4(11.4)
AP	5(13)
FP	4(11.4)
EP	4(11.4)
M-BACOP	3( 8.6)
FAM	2( 5.7)
FM	1( 2.9)

\* E: etoposide, A: adriamycin, P: cisplatin  
M: mitomycin-c, F: 5-FU, B: bleomycin  
O: vincristine, P: prednisolone, C: Cytosan

doxorubicin 20~30 mg/m<sup>2</sup>/d 3 days continous IV infusion d2~4를 3주마다 반복하였다. 악성림프종에서는 doxorubicin 40~50 mg/m<sup>2</sup>/d를 포함하는 병용요법(vincristine 1.2 mg/m<sup>2</sup>/d+cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/d+methotrexate 200 mg/m<sup>2</sup>/d with leucovorine rescue+prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup>/d), 두경부암의 경우 5-FU 1.0 mg/m<sup>2</sup>/d dl-d5+ cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>/d d1등 doxorubicin 과 cisplatin을 포함하는, 비교적 골수억제가 심할 것으로 예상되는 다제 병용요법을 매 3주마다 시행하였다.



**Fig. 2.** Changes of WBC count with or without 10 consecutive day subcutaneous administration of rhGM-CSF.



**Fig. 3.** Changes of neutrophil count with or without 10 consecutive day subcutaneous administration of rhGM-CSF.

**1) rhGM-CSF 투여에 의한 말초 혈액소견의 변화**

rhGM-CSF 투여에 대한 말초 혈액소견은 대조기와 투여기의 백혈구치와 중성구치의 변화에서 전체환자의 평균 총 백혈구 최저치는 대조기와 시험기에서 각각 1,154.2±484.9/mm<sup>3</sup>, 2,487.4±1,554.3/mm<sup>3</sup>(P=0.0001)으로, 평균 중성구 최저치는 대조기와 시험기에서 각각 241.1±241.8/mm<sup>3</sup>, 912.6±1,186.6/mm<sup>3</sup>(p=0.002)으로 투여기에서 통계학적으로 유의한 증가를 보였고, 백혈구치가 2,000/mm<sup>3</sup> 이하로 계속되는 평균 일수는 대조기와 시험기에서 각각 5.14±2.04 일, 2.08±3.02 일(P=0.0001)으로, 호중구치가 1,000/mm<sup>3</sup> 이하로 계속되는 평균 일수는 대조기와 시험기에서 각각 6.71±2.42 일, 3.40±3.07 일(P=0.0001)으로 투여기에서 통계학적으로 유의한 감소를

-항암화학요법에 의하여 골수억제가 유발된 진행암 환자에서 rhGM-CSF의 제3상 임상연구;  
rhGM-CSF의 백혈구 감소증에 대한 효과-

Table 3. Comparison of hematologic changes before and after rhGM-CSF

	Without rhGM-CSF(n=35)	With rhGM-CSF(n=35)	P value
Nadir(/mm <sup>3</sup> )			
WBC	1,154.2±484.9	2,486.4±1,554.3	0.0001
Neutrophil platelet (×10 <sup>3</sup> )	241.1±241.8	912.6±1,186.6	0.002
	220.0±65	219.0±90	0.97
Duration(days)			
WBC<1,000/mm <sup>3</sup>	0.87±1.5	0.29±0.9	0.07
<2,000/mm <sup>3</sup>	5.14±2.04	2.08±3.02	0.0001
Neutrophil			
<500/mm <sup>3</sup>	3.54±2.43	1.48±2.06	0.001
<1,000/mm <sup>3</sup>	6.71±2.42	3.40±3.07	0.0001
Nadir to			
WBC>4,000/mm <sup>3</sup>	7.74±2.22	3.74±3.42	0.0001
Neutrophil			
>2,000/mm <sup>3</sup>	5.88±1.90	3.54±2.51	0.0001

Mean±SD

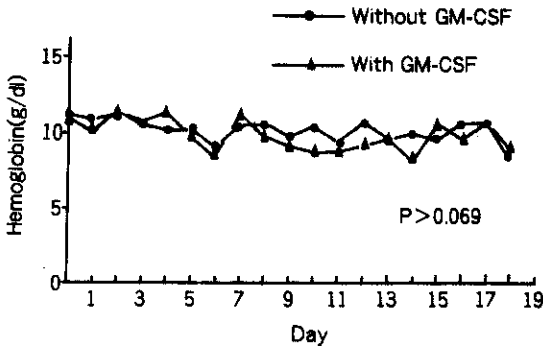


Fig. 4. Changes of hemoglobin with or without rhGM-CSF.

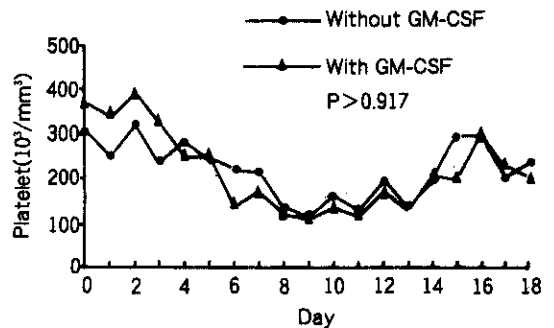


Fig. 5. Changes of platelet count with or without rhGM-CSF.

보였고, 최저 백혈구치에서 백혈구치가 4,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복되는 평균일수는 대조기와 시험기에서 각각 7.74±2.22, 3.74±3.42일( $P=0.0001$ )으로, 최저 호중구치에서 호중구치가 2,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복되는 평균일수는 대조기와 시험기에서 각각 5.88±1.90, 3.54±2.51일( $P=0.0001$ )으로, 무여기에 골수기능의 회복이 빠른 것을 관찰하였다(Table 3, Fig. 2, 3).

그러나 rhGM-CSF 투여후의 혈색소 및 혈소판의 변화에는 유의한 차이가 없었다( $P=0.97$ )(Table 3,

Fig. 4, Fig. 5).

## 2) rhGM-CSF 투여시 중성구 감소성 발열 및 감염증의 변화

항암 화학요법 시행후 발열은 rhGM-CSF 대조기에서 12예에서 관찰되었고 발열기간은 4±1.78일이었으며, rhGM-CSF 투여기에서 8예에서 관찰되었고 발열기간은 5±2.57일로 rhGM-CSF 투여기에서 적게 발생하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.26$ )(Table 4).

**Table 4. Episode of infection before and after rhGM-CSF**

	Without rhGM-CSF No(%)	With rhGM-CSF No(%)	p value
<b>Infection</b>			
Neutropenic fever	7(58.3)	2(25)	
Pneumonia	1( 8.3)	2(25)	
FUO*	1( 8.3)	1(12.5)	
Oral mucositis	2(16.6)	2(25)	
Tonsillitis	1( 8.3)	1(12.5)	
<b>Total</b>	12(34.3)	8(22.9)	0.26
<b>Antibiotics use**</b>			
No.(%)	11(31.4)	8(22.9)	
Days	10.0±7.3	7.4±3.1	0.308

\* fever of unknown origin

\*\* intravenous

rhGM-CSF 투여기의 항생제 사용기간은 8명의 환자에서 7.4±3.1일간 사용하였고, 대조기에서는 11명의 환자에서 10.0±7.3일간 사용하여 rhGM-CSF 투여기에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다( $p=0.308$ ).

**Table 5. Toxicities of rhGM-CSF treatment**

Toxicity	No.(%)
Myalgia	1(3)
Malaise	2(6)
Abdominal pain	1(3)
Itching	2(6)
Bone pain	1(3)
Headache	1(3)
Rash	1(3)
Chest tightness	1(3)
Fever	1(3)

**3) rhGM-CSF 투여에 따른 부작용**

rhGM-CSF투여에 의한 사망이나 생명에 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았다. rhGM-CSF에 의한 부작용은 6예의 환자에서 grade I, 4예의 환자에서 grade II의 부작용이 발생하였다. grade I의 부작용은 근육통, 진신쇠약감, 소양감, 골통, 두통, 발진, 흉부압박감, 복통 순으로 많았고 투여 1일째에 관찰되었으며 처치없이 소실되었다. grade II의 부작용으로 복통, 호흡곤란, 근육통, 진신쇠약감이 4명의 환자에서 발생되어 두 환자에서 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$  용량으로 감량투여 후 상기 증상이 소실되었고, 다른 2명의 환자중 1명은 처치없이 관찰만으로, 다른 1명은 acetaminophen을 rhGM-CSF투여전 경구투여를 시행한 후 상기 증상이 소실되어 동량으로 계속 사용할 수 있었다. 1예에서 혈청화학검사상 transaminase치가 grade I의 경미한 상승이 있었으나 특

**Table 6. Evaluation of efficacy according to the scoring system**

	No. of patients	+3	+2	+1	<1	% of Efficacy
WBC	35	17	5	4	9	63
Neutrophil	35	7	12	5	11	54

$$\% \text{ of Efficacy} = \frac{\text{patients}[(+3)+(+2)]}{\text{Total patients}}$$

별한 조치없이 회복되었다(Table 5).

#### 4) rhGM-CSF의 효과 판정

rhGM-CSF투여에 의한 골수억제 개선효과를 일본 암학회기준을 기초로 하여 각 개인에 따라 평가하였을 때, 백혈구 수치에 대한 유효평가는 17예에서 최효, 5예에서 유효, 4예에서 약간유효, 9예에서 무효로서 전체적인 유효율은 63%였고, 중성구 수치에 대한 유효평가는 7예에서 최효, 12예에서 유효, 5예에서 약간유효, 11예에서 무효로 유효율은 54%였다(Table 6). 이들 전체평균치에서는 백혈구치는 최효로, 중성구치에는 약간유효의 결과를 나타냈다.

### 고 찰

항암치료에 항암제의 용량증가 필요성이 강조되고 있는 현 시점에서 고농도의 약물 치료후 자가골수이식이나, 또는 백혈구 감소 시기에 코로나 자극인자를 예방적으로 투여하여 감염 등의 부작용을 감소시키고 화학요법의 반응률을 높이고 보다 나아가 생존 기간을 연장시킬 수 있는지의 여부가 관심이 되고 있다.

코로나 자극인자(colony stimulating factors, CSFs)는 glycoprotein계의 인자로 활성화된 T세포, 내피세포, 섬유아세포, 단핵구, 대식세포 등에서 분비되어 과립구, 단핵구, 대식세포 및 호산구의 증식, 성숙 및 활성화를 조절한다는 사실이 알려져 있다<sup>4)</sup>. 여러 조혈계 growth factor들의 gene이 cloning되어 재조합형 단백질이 생산, 정제되어<sup>5-13)</sup>, Gasson등<sup>13)</sup>에 의하여 인형 GM-CSF(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)가 최초로 분리되고 Wong등<sup>8)</sup>에 의하여 cloning되어 mammalian cell에서 표현가능하게 되었다. rhGM-CSF는 다양하게 glycosylation 되어 분자량이 다양하게 보고되고 있는데 glycosylation정도가 활성도에 영향을 미치고 highly glycosylated GM-CSF의 경우 활성도가 저하되어 있는 것으로 알려져 있으나<sup>14)</sup> 대부분의 약동학적 임상연구가 unglycosylated rhGM-CSF를 이용한 것으로 glycosylated GM-CSF와의 비교연구가 불충분하여 glycosylation 정도에 의한 생물학적 활성도의 객관적인 비교가 불가능한 실정이다. rhGM-CSF는 반고형 배지에서 과립구 및 단핵구 코

로니의 성장을 촉진하며<sup>15)</sup> 조혈계의 초기단계에서도 성숙을 촉진한다<sup>16-17)</sup>. *In vitro*상 rhGM-CSF는 성숙된 대식세포와 중성구를 자극하여 항종양작용과 식균작용을 intracellular killing, ADCC, superoxide 생성 및 complement-mediated phagocytosis를 통하여 나타내며<sup>18,19)</sup>, 또한 성숙된 호산구도 rhGM-CSF에 의하여 ADCC활성도를 나타내며<sup>13)</sup>, 과립구의 세포 부착에 관련되는 Mo-1을 유도하여 과립구의 응집을 유도한다고 보고하였다<sup>20)</sup>.

국내 렉키에서 개발된 rhGM-CSF의 임상연구는 이등<sup>6)</sup>, 노등<sup>7)</sup>이 진행암 환자를 대상으로 제1상 임상연구를 시행하였고 라등<sup>34)</sup>은 진행암환자에서 항암화학요법후 rhGM-CSF를 150, 250, 350  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 을 투여하여 250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 일을 최적 임상 권장량으로 보고하여 저자들은 250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 을 투여하는 제3상 임상연구를 시행하였다.

Hermann등<sup>21)</sup>에 의하면 rhGM-CSF 투여후 일시적인 백혈구의 감소증이 발생하고 이것은 용량과 비례한다고 보고하였고, Devreux등<sup>22)</sup>은 radionuclide labelling 연구를 통하여 백혈구가 폐에서 분해되기 때문이라고 하였다. 그러나 Lieschke등<sup>23)</sup>의 연구에서는 증명되지 않았고 본 연구에서도 이러한 현상을 관찰할 수 없었다. 일반적으로 rhGM-CSF 투여후 백혈구치는 biphasic reaction이 나타나는데 첫번째 반응은 committed precursor의 유리와 빠른 성숙으로 3~7일까지 증가하다가 첫 plateau를 나타내는 시기이다. 그후 백혈구가 다시 증가하는 두번째 반응은 새로운 혈구의 생산에 의한 것으로, 골수모세포(myeloblast)가 성숙하여 백혈구가 증식되는 데는 7일정도 걸리며, CFU-GM progenitor compartment를 자극하여 증식 효과를 나타내는 데는 14일 정도 소요된다고 보고하였다<sup>23,24)</sup>. 본 연구에서도 백혈구 및 중성구는 rhGM-CSF투여 1일부터 현저히 증가하여 2~4일까지 증가추세가 지속되다가 항암화학요법에 의한 골수억제조건에 의하여 백혈구 증가추세가 감소되었으나 투여 10~12일째 부터는 다시 증가하는 형태를 보였다.

Antman등<sup>31)</sup>은 절제 불가능한 진행 육종 16예를 대상으로 항암 화학요법후 rhGM-CSF를 4, 8, 16, 32, 64  $\mu\text{g}/\text{kg}$  로 용량을 증량시키면서 투여한 후의 백혈구치를 제2회 치료시 rhGM-CSF를 투여하지



않고 화학요법만을 시행한 군과 비교하였을 때 백혈구 저하는 rhGM-CSF 투여시 백혈구 nadir는 각각 1,000/mm<sup>3</sup>, 투여하지 않았을 경우는 450/mm<sup>3</sup>로서 rhGM-CSF 투여군에서 현저히 높았고, 중성구치가 최저치에서 완전히 회복되는데 rhGM-CSF 투여시 15일, 투여하지 않았을 경우 19일이었고, 중성구치 저하가 지속되는 기간은 각각 3.5일, 7.4일이었다. 이들은 경미한 부작용과 짧은 백혈구저하 기간에도 불구하고, rhGM-CSF 투여기에서 14명중 2명이 패혈증으로 사망하였고, 반면 화학요법 단독 사용시는 사망이 1예도 없어, rhGM-CSF에 의해 cytokine, 즉 TNF (tumor necrotic factor) 등이 자극받아 이차적으로 세균감염이 유발되었고, 또한 중성구의 migration의 감소로 인해 서로 상승적으로 작용한 결과가 아닌가 하는 우려도 보고하였다. Morstyn 등<sup>26)</sup>은 소세포성 폐암에서 rhGM-CSF를 15 µg/kg/d로 피하주사하여 historical control과 비교하여, control군에서는 38%에서 grade IV(WHO 기준)의 골수독성이 나타났으나 rhGM-CSF군은 9%에서만 나타났음을 보고하였다.

본 연구의 결과에서도 대조기와 rhGM-CSF 투여기의 혈액학적 소견을 검토하였을 때 평균 중성구 최저치는 모두 대조기에 비해 투여기에 증가하였고, 평균 총 백혈구 최저치 또한 증가하였으며, 혈구치가 2,000/mm<sup>3</sup> 이하로 계속되는 평균일수와 백혈구치가 2,000/mm<sup>3</sup> 이하로 계속되는 평균일수와 호중구치가 5,000/mm<sup>3</sup> 이하로 호중구치가 1,000/mm<sup>3</sup> 이하로 계속되는 평균일수는 대조기에 비해 투여기가 짧음을 관찰하였다. 최저 백혈구치에서 백혈구치가 4,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복되는 평균 일수와 최저 호중구치에서 호중구치가 2,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복되는 평균 일수는 대조기에 비해 투여기가 짧음을 관찰하였다. 중성구 감소로 인한 발열의 빈도는 대조기 20%, 투여기 9%로 감소되었지만 감염은 대조기 1명, 투여기 2명으로, 비록 대상환자수가 적고 이로 인한 패혈증으로의 사망은 없었지만 rhGM-CSF로 인한 중성구의 migration 억제에 영향을 완전히 배제할 수 없었다. rhGM-CSF 투여후 혈소판 변화는 Brandt 등<sup>2)</sup>의 보고와 같이 본 연구에서도 혈소판에는 별다른 영향을 관찰할 수는 없었다. 일본 암학회기준<sup>32)</sup>을 변형하여 임상 유효성을 각 개인에 따라 평가 하였을 때 총 35

예 중 백혈구수치에 대한 유효평가에서 17예에서 최효, 5예에서 유효, 4예에서 약간유효, 9예에서 무효로서 전체적인 유효율은 63%였고, 중성구수치에 대한 유효평가는 3예에서 최효, 12예에서 유효, 5예에서 약간유효, 11예에서 무효로 유효율은 54%였다. 이들 전체평균치에서는 백혈구치는 최효로, 중성구치에는 약간유효의 결과를 보였다.

rhGM-CSF는 대부분의 환자에서 별다른 부작용이 없이 투여가 가능한데 주로 발열과 골통이 가장 흔하다. 이러한 부작용은 rhGM-CSF에 의한 monocyte 활성화와 다른 cytokine(TNF, IL-1)에 의한 것으로, 대부분 경미하고 투여 중단 후 곧 소실되는 것으로 알려져 있다<sup>33)</sup>. 그 외 부작용으로, 특히 non-glycosylated GM-CSF의 경우 첫 주사에서 투여 후 수 시간 이내에 오심, 구토, flushing, 저혈압, 일과성 저산소증 및 변색을 동반하는 소위 first dose reaction이 드물게 보고되는데 이것은 특히 혈중내 rhGM-CSF의 최고 농도와 연관이 있어 피하주사시보다 정맥주사시 더 빈번하게 발생하는 것으로 보고하였으나<sup>26)</sup>, 저자들의 연구에서는 1예에서도 관찰되지 않았다. 본 연구에서 rhGM-CSF 투여는 각 환자의 화학요법 제 2주기에 전 예에서 투여되었으며, rhGM-CSF 투여에 의해 사망이나 생명에 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았다. rhGM-CSF에 의한 부작용은 6명의 환자에서 grade I의 전신쇠약감, 근육통, 소양감, 두통, 발진, 발열등이 rhGM-CSF 투여 1일에 관찰되었으나 치료없이 소실되었다. 4예의 환자에서 rhGM-CSF 투여 후 grade II의 복통, 흉부압박감으로 2명의 환자에서는 감량 투여 후 상기 증상이 소실되었으며 다른 2명의 환자중 1명은 acetaminophen을 rhGM-CSF 투여 전 경구투여를 시행하였고 나머지 1명은 단지 관찰만으로 상기증상이 소실되어 동량으로 계속 사용하여 rhGM-CSF 투여 동안에는 부작용을 관찰할 수 없었다. 혈청 화학검사상 transaminase의 경미한 상승이 1예에서 있었으나 특별한 조치없이 회복되었다.

## 결 론

본 연구는 진행 암환자를 대상으로 고용량 함암화학요법후 rhGM-CSF를 제 2상 임상연구에서 결정된

최적임상관장량(250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일} \times 10\text{일}$ )으로 투여하여 rhGM-CSF의 백혈구감소증에 대한 효과와 연구하는 제 3 상 임상시험으로 대상환자 35예 모두 평가가 가능하였다.

1) rhGM-CSF 투여전의 대조 관찰기와 rhGM-CSF 투여기의 혈액학적 소견은 평균 중성구 최저치 및 총 백혈구 최저치는 대조기에 비해 투여기에서 유의한 증가를 보였고( $P=0.001$ ), 백혈구치 2,000/ $\text{mm}^3$  이하로 계속되는 기간, 호중구치가 1,000/ $\text{mm}^3$  이하로 계속되는 기간, 백혈구치가 최저치에서 4,000/ $\text{mm}^3$  이상으로 회복되는 평균일수와 호중구치가 최저치에서 2,000/ $\text{mm}^3$  이상으로 회복되는 평균일수가 투여기에서 대조기에 비하여 유의하게 감소함이 관찰되었다( $p=0.0001$ ).

2) 발열은 대상 35예중 대조기에서 12예, rhGM-CSF 투여기에서는 8예에서 관찰되어 투여기에서 발열의 빈도가 낮은 경향을 보였고, 이들의 항생제 사용 기간에서도 투여기에서 대조기보다 짧은 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다( $P=0.26$ ).

3) rhGM-CSF 투여에 의한 사망이나 생명에 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았고, rhGM-CSF에 의한 부작용은 6예의 환자에서 grade I, 4예의 환자에서 grade II의 부작용이 발생하였다.

4) 일본 암학회기준에 따라 임상 유효성을 각 개인에 따라 평가하였을 때, 총 35예중 백혈구수치에 대한 유효평가에서 17예에서 최효, 5예에서 유효, 4예에서 약간유효, 9예에서 무효로서 전체적인 유효율은 63%였고, 중성구수치에 대한 유효평가는 3예에서 최효, 12예에서 유효, 5예에서 약간유효, 11예에서 무효로 유효율은 54%였다. 이들 전체평균치에서는 백혈구치는 최효로, 중성구치에는 약간유효의 결과를 나타냈다.

이상으로 rhGM-CSF를 골수억제가 예상되는 환자에게 예방 목적으로 투여시 골수억제의 정도를 감소시키고 중성구 감소성 발열 및 감염증의 발생빈도를 줄일 수 있으며 심한 골수억제 및 이로 인한 감염이 발생한 환자에서 골수회복을 촉진시키고 감염의 정도를 경감시킬 목적으로 유용하게 사용될 수 있고 부작용은 매우 경미함을 보여 주었다. 고용량 항암화학요법으로 치료의 성적이 저조하던 악성종양이 좋은 결과를 나타내는 많은 보고가 나오는 점을 고려할 때, rhGM-

CSF가 백혈구 감소증에 대한 예방 및 치료에 중대한 역할을 하여 결과적으로 치료율을 높이는 데 큰 기여를 할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Neidhart JA, Hermann F, Oster W: Hematologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with malignancy. *Blood* 74: 2644, 1989
- 2) 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, 1988
- 3) Pazzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J: A randomized trial comparing ceftazime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 315: 552, 1986
- 4) Groopman JE, Molian JM, Scadden DT: Hematopoietic growth factors: Biology and clinical application. *N Engl J Med* 321: 1449, 1989
- 5) Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman S: Purified human granulocyte-macrophage colony stimulating factor; direct action on neutrophils. *Science* 226: 1339, 1984
- 6) 이정애, 김현아, 양성현, 허대석, 방영주, 김병국, 김노경: 진행폐암환자에 대한 rhGM-CSF의 제 1 상 임상연구. *대한암학회지* 25: 520, 1992
- 7) 노재경, 최진혁, 노형근, 라선영, 이정희, 이혜란, 김범수, 한지숙, 김병수: 항암요법에 의하여 골수억제가 수반된 진행암환자에서 Recombinant Human Granulocyte-macrophage Colony Stimulation Factor (rhGM-CSF, LBD-005)의 제 1b 상 및 약동태학 연구. *대한암학회지* 26: 495, 1994
- 8) Wong GG, Eitek JS, Temple PA, Wilkens KM: Human GM-CSF; molecular cloning of complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science* 228: 810, 1985
- 9) Wong GG, Temple PA, Leary AC: Human CSF-1; molecular cloning and expression of a 4 kb cDNA encoding the human urinary protein. *Science* 235: 1504, 1987
- 10) 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
- 11) Yang Y-C, Ciarletta AB, Temple PA, Cung MP, Kovacic S: Human IL-3(multi-CSF); identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine IL-3. *Cell* **47**: 3, 1986
  - 12) 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, Takahar 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
  - 13) Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman S: Purified human granulocyte macrophage colony stimulating factor; direct action on neutrophils. *Science* **226**: 1339, 1984
  - 14) Lieschke G, Burgess W: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *N Engl J Med* **327**: 28, 1992
  - 15) Gabilove JL, Welte K, Harris P: Pluropoietin: A second human hematopoietic colony stimulating factor produced by the human bladder carcinoma cell line. 5637, *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 2478, 1986
  - 16) Sieff C, Emerson SG, Donahue RE: Human recombinant granulocyte macrophage colony stimulating factor: a multi-lineage hematopoietin. *Science* **230**: 1171, 1985
  - 17) Metcalf D, Begley CG, Johnson GR: Biologic properties in vitro of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood* **67**: 37, 1986
  - 18) Weisbart RH, Golde DW, Clark SC: Human granulocyte-macrophage colony stimulating factor is a neutrophil activator. *Nature* **314**: 361, 1985
  - 19) Lopez AF, Williamson J, Gamble JR: Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor stimulates in vitro mature human neutrophil and eosinophil function, surface receptor expression and survival. *J Clin Invest* **78**: 1220, 1986
  - 20) Arnaout MA, Wang EA, Clark SC: 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
  - 21) Herrmann F, Schultz G, Lindemann A, Meyenburg W, Oster W, Krumwieg D, Mertelsmann R: Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Clin Oncol* **7**: 159, 1989
  - 22) Devreux S, Lynch DC, Campos CD: Transient leukopenia induced by granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Lancet* **1**: 6667, 1998
  - 23) 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
  - 24) Horiguchi J, Warren MK, Kufe D: Expression of the macrophage specific CSF in human monocytes treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood* **69**: 1259, 1987
  - 25) Morstyn G, Souza LM, Keech J: Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* **1**: 6667, 1988
  - 26) 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
  - 27) Peters WP: The effect of recombinant human colony stimulating factors on hematopoietic reconstitution following autologous bone marrow transplantation. *Semin Hematol* **26**: 18, 1989
  - 28) Kaplan SS, Zdziarski VE, Basford RE, Wing E, Shadduck RK: Effect of in vivo recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on peripheral blood granulocyte function [abstr]. *Clin Res* **36**: 566, 1988
  - 29) Peters WP, Stuart A, Affronti ML: Neutrophil migration is defective during recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor infusion after autologous bone marrow transportation in humans. *Blood* **72**: 1310, 1988
  - 30) Toner GC, Jakubowski A, Crown JPL: Colony stimulating factors and neutrophil migration. *Ann Intern Med* **110**: 847, 1989

-항암화학요법에 의하여 골수억제가 유발된 진행암 환자에서 rhGM-CSF의 제3상 임상연구;  
rhGM-CSF의 백혈구 감소증에 대한 효과-

- 31) Antman KS, Griffin 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
- 32) 古江尚, et al: *J Jpn Soc Cancer Ther* **21**(5): 943, 1986
- 33) Cebon J, Lieschke GJ, Bury RW, Morstyn G: *The dissociation of GM-CSF efficacy from toxicity according to route of administration: A pharmacodynamic study. Br J Hematol* **80**: 144, 1992
- 34) 라선영, 노재경, 이경희, 정현철, 이종인, 조재용, 이혜란, 유내춘, 김주향, 허대석, 최진혁, 임호영, 한지숙, 김병수: 항암화학요법에 의하여 골수억제가 유발된 진행암환자에서 rhGM-CSF의 제2상 임상연구; rhGM-CSF용량에 따른 효과비교. *대한암학회지* **27**(3): 490, 1995