

소아 급성 백혈병에서 항암화학요법 후 호중구 감소시 세포충실도에 따른 rhG-CSF 및 rhGM-CSF의 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

정소정 · 유철주 · 오승환 · 양창현 · 김길영

= Abstract =

Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor(rhG-CSF) and Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor(rhGM-CSF) in Children with Acute Leukemia Receiving Chemotherapy according to Bone Marrow Cellularity

So-Chung Chung, M.D., Chuhl-Joo Lyu, M.D., Seung-Hwan Oh, M.D.
Chang-Hyun Yang, M.D. and Kir Young Kim, M.D.

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

Background: An increased dosage of chemotherapy and a trial of bone marrow transplantation in acute leukemia result in severe marrow suppression. As the risk of infection associated with chemotherapy is related to the depth of the fall in neutrophil counts, recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF) and recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor(rhGM-CSF) have been used clinically to accelerate the recovery of normal myelopoiesis after intensive chemotherapy or bone marrow transplantation.

Methods: We conducted a randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of rhG-CSF and rhGM-CSF after intensive chemotherapy in 54 children with acute leukemia(29 cases of CSF treated group, 25 cases of control group).

Patients assigned to the rhG-CSF or rhGM-CSF group received 5 μ g/kg, daily, starting several days after the last day of induction chemotherapy and until the peripheral absolute neutrophil count surpassed 1000/mm³.

Results: 1) The time needed to reach neutrophil recovery of >500/mm³, >1000/mm³, and of >1500/mm³ was significantly shorten in rhG-CSF or rhGM-CSF group than control group.

2) The median administration duration of rhG-CSF or rhGM-CSF was 9.0 \pm 6.3 days

3) The hospitalization duration was shorter in rhG-CSF or rhGM-CSF group than control.

4) Bone marrow cellularity was increased from 18.5 \pm 15.1% to 38.8 \pm 28.4% after rhG-CSF or rhGM-CSF administration, but no difference was observed in control group.

5) Side effect of rhG-CSF or rhGM-CSF were observed fever(10.3%), nausea(3.4%), chest dis-

comfort(3.4%), paresthesia(3.4%), but these reactions were transient and recovered without specific treatment.

Conclusion: These results suggests that rhG-CSF or rhGM-CSF induces accelerated recovery after intensive chemotherapy in children with acute leukemia. The increase in bone marrow cellularity after rhG-CSF or rhGM-CSF administration seems to have correlation with effect of rhG-CSF or rhGM-CSF. Further long term observations are needed to evaluate the effect on leukemia relapse of rhG-CSF or rhGM-CSF.

Key Words: Acute leukemia, Colony stimulating factor

서 론

백혈병을 비롯한 악성종양 환자에서 항암화학요법후의 호중구감소증의 발생은 그로 인한 중증감염을 비롯한 합병증 및 사망의 발생이 증가하게 되므로 중요한 의의를 가지며, 심한 골수억제는 보다 강력한 화학요법을 시행하는데 있어 제한 요소로 작용하기도 한다¹⁾.

집락자극인자중 granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) 및 granulocyte macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)는 과립구계 전구세포의 증식, 분화 및 성숙을 촉진시키고, 성숙된 과립구를 골수의 저장으로부터 말초혈로 이동하도록 하는 조혈성장인자로서, 주로 T-림프구, 단핵구, 대식세포, 내피세포, 섬유모세포에서 생성되는 당단백질로 구성된 물질이다²⁾. 분자 생물학적으로 그 유전자가 밝혀지고 1986년 Souza등³⁾은 유전자 재조합법으로 과립구 집락자극 인자를 만들게 되었으며, 최근에는 rhG-CSF 및 rhGM-CSF가 임상에서 이용되어 선천성 및 특발성 호중구감소증, 항암화학요법후 발생한 호중구감소증, 골수이형성 증후군, 재생 불량성 빈혈, 골수이식 후 등에 사용하게 되었다^{4~6)}.

항암화학요법 후 집락자극인자를 투여하여 호중구가 증가한다고 보고된 후^{7~10)} 이에 대한 많은 연구가 진행되었다. 백혈병 환자에서 항암화학요법 후 집락자극인자를 투여하면 호중구감소증에서 호중구수가 1000/mm³ 이상으로 회복되는 기간이 대조군

에 비해 현저히 단축되며, 중증 감염, 입원기간 및 항생제 투여기간 등이 감소한다고 보고하였다^{5,6,11~17)}. 그러나 백혈병의 경우 정상 골수 조혈간세포의 증식 및 분화뿐 만 아니라 아세포의 증식을 유발한다는 보고^{18~20)}가 있다. 또한 아세포에 집락자극인자의 수용체가 표현된 급성 골수구성 백혈병 환자에서 집락자극인자를 투여하였을 때 아세포의 증식과 분화는 관찰할 수 없었으며 안전하다는 보고^{21~23)}가 있어 백혈병 환자에서 집락자극인자의 사용은 논란의 대상이 되고 있다. Motoji등²⁴⁾은 GM-CSF가 G-CSF보다 더 전구단계세포인 다기능 간세포에 작용하므로 아세포의 증식작용이 더 크다고 보고하였다. Hansen등²⁵⁾은 rhG-CSF 및 rhGM-CSF의 투여 효과는 골수세포충실도와 연관이 있으며 정상 혹은 그 이상의 골수세포충실도를 보인 경우는 투여후 호중구수의 현저한 상승을 관찰할 수 있었다고 하였고 또한 항암화학요법 후에 발생될 호중구 감소증의 정도도 예측가능하다고 하였다.

본 연구에서는 소아 백혈병에서 항암화학요법후의 호중구감소증 환아에게 rhG-CSF 및 rhGM-CSF를 투여하여 효과 유무를 알아보고 그 효과가 골수의 세포충실도와 관계가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구의 대상은 1993년 9월부터 1995년 3월까지 세브란스병원 소아과에 입원한 15세 미만의 급성 백혈병 환자 중 항암화학요법후의 호중구감소증

이 있었던 환아를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 관해유도요법에는 급성 림프구성 백혈병의 경우 Prednisolone, Vincristine과 L-asparaginase 또는 cytosine arabinoside(Ara-C)를 사용하였고, 급성 비림프구성 백혈병의 경우에는 anthracycline 제제인 idarubicin(IDA)과 Ara-C를 사용한 병합요법을 시행하였다. 항암 화학요법 후 호중구 감소시 rhG-CSF와 rhGM-CSF를 주사하여 호중구수의 증가를 관찰하였다. 집락자극인자는 유전자 재조합기술에 의하여 생산된 rhG-CSF(Grasim[®])와 rhGM-CSF(Leukomax[®])를 사용하였고 5 µg/kg/d, 피하로 주사하였으며 집락자극인자의 투여는 호중구수 500/mm³ 이하인 경우 14일간 투여함을 원칙으로 하고 호중구수가 1000/mm³ 이상이 되면 중지하였다. 투여 전과 투여 후에 골수검사를 시행하여 세포 충실도를 관찰하였고 골수구계 세포를 포함한 세포조성의 변화를 관찰하였다. 매일 말초 혈액검사를 시행하여 호중구수의 변화를 관찰하였다. 대조군의 경우 제 14 일과 제 28 일에 골수검사를 시행하였다. rhG-CSF와 rhGM-CSF 투여효과에 대한 관찰기간은 항암화학요법 종료일을 기준으로 하여 제 30 일까지 관찰하였다. 임상양상의 변화를 관찰하였으며 발열은 38.0°C 이상인 경우로 하였고 감염 유무는 배양 검사 양성을 기준으로 하였으며, 혈액화학검사는 매주 시행하여 신장과 간 독성 유무를 관찰하였다.

실험군의 분류는 관해유도요법 혹은 유지요법 등 항암화학요법을 받은 환아 중에 무작위로 추출하여 집락자극인자 투여군과 비투여군으로 나누어 비교 분석하고 또한 선택된 약제가 rhG-CSF 또는 rhGM-CSF 인지에 따른 차이 여부와 원발질환이 급성 림프구성 백혈병 혹은 비림프구성 백혈병에 따라 질환 자체의 자연력과 집락자극인자의 투여 효과 사이에 연관성이 있는지 알아보려고 각 환자군의 특성과 백혈병의 종류, 선택된 집락자극인자의 종류에 따라 비교하였다. 집락 자극인자 투여군과 비투여군의 비교 분석에는 t-test를 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환아는 총 54명으로 rhG-CSF 또는 rhGM-CSF 투여군이 29명, 대조군이 25명이었다. 연령은 0세부터 14였고 중앙치는 8세였다. 성별은 남아가 38명, 여아가 16명이었다. 투여군과 비투여군 사이에 연령, 성별 및 급성 림프구성 백혈병과 비림프구성 백혈병이 차지하는 비율에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 절대호중구수의 회복

rhG-CSF 또는 rhGM-CSF 투여군에서는 항암화학요법 종료후 13.8±5.0일에 절대호중구수가 500/mm³ 이상으로 회복되는데 반하여 대조군에서는 16.6±5.8일이 소요되었으며 절대호중구수가 1000/mm³ 이상으로 회복되는데는 각각 14.8±5.0일, 18.4±6.5일이 소요되었고 절대호중구수가 1500/mm³ 이상으로 회복되는데는 각각 15.0±5.1일, 19.8±6.9일이 소요되어 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 급성 림프구성 백혈병 환자 및 급성 비림프구성 백혈병 환자를 각각 집락자극인자 투여군과 비투여군으로 나누어 비교한 결과도 급성 비림프구성 백혈병환자에서 절대 호중구수가 500/mm³ 이상으로 회복되는데 소요된 기간을 제외하고는 모두 의

Table 1. Characteristics of patients

| | CSF | Control |
|--------------------------|---------|---------|
| No. of Patients | 29 | 25 |
| Age(Yrs) : median(range) | 8(0~14) | 7(0~14) |
| Sex(M : F) | 19 : 10 | 19 : 6 |
| ALL | 14 | 14 |
| ANLL | 15 | 11 |

CSF: rhG-CSF or rhGM-CSF treated group

ALL: Acute Lymphocytic Leukemia

ANLL: Acute Nonlymphocytic Leukemia

Table 2. Recovery of absolute neutrophil counts

| | ANC | CSF (days) | Control (days) | p value |
|-------|----------------------|------------|----------------|---------|
| Total | 500/mm ³ | 13.8±5.0 | 16.6±5.8 | <0.05 |
| | 1000/mm ³ | 14.8±5.0 | 18.4±6.5 | <0.02 |
| | 1500/mm ³ | 15.0±5.1 | 19.8±6.9 | <0.005 |
| All | 500/mm ³ | 10.6±3.3 | 13.4±4.1 | <0.03 |
| | 1000/mm ³ | 11.4±3.0 | 14.6±4.1 | <0.02 |
| | 1500/mm ³ | 11.5±3.1 | 15.4±4.8 | <0.02 |
| ANLL | 500/mm ³ | 18.4±4.4 | 20.8±5.2 | NS |
| | 1000/mm ³ | 18.7±3.9 | 23.2±5.8 | <0.03 |
| | 1500/mm ³ | 19.2±3.7 | 25.5±4.6 | <0.005 |

ANC: Absolute Neutrophil Counts
 CSF: rhG-CSF or rhGM-CSF treated group
 ALL: Acute Lymphocytic Leukemia
 ANLL: Acute Nonlymphocytic Leukemia
 NS: not significant

Table 3. Administration duration of colony stimulating factors

| | Duration(days) | p value |
|----------|----------------|---------|
| CSF | 9.0±6.3 | 0.01 |
| ALL | 6.4±5.7 | |
| ANLL | 11.5±5.9 | |
| rhG-CSF | 9.7±6.9 | NS |
| rhGM-CSF | 7.0±3.4 | |

CSF: rhG-CSF or rhGM-CSF treated group
 ALL: Acute-Lymphocytic Leukemia
 ANLL: Acute Nonlymphocytic Leukemia
 NS: not significant

의있는 차이를 보였다(Table 2).

3. 집락자극인자 투여시작시기와 사용기간

집락자극인자 투여시작시기는 항암화학요법 종료 후 7.3±5.3일이었고 급성 림프구성 백혈병과 급성 비림프구성 백혈병에 따른 차이나 rhG-CSF와 rhGM-CSF 투여에 따른 차이는 없었다.

Table 4. Total hospital days

| | CSF | Control | p value |
|----------|-----------|-----------|---------|
| Total | 42.6±15.8 | 53.1±16.9 | <0.01 |
| ALL | 42.0±16.8 | 48.1± 8.5 | NS |
| ANLL | 43.1±15.4 | 59.5±22.6 | <0.03 |
| rhG-CSF | 42.1±17.1 | | NS |
| rhGM-CSF | 44.1±11.8 | | |

CSF: rhG-CSF or rhGM-CSF treated group
 ALL: Acute Lymphocytic Leukemia
 ANLL: Acute Nonlymphocytic Leukemia
 NS: not significant

Table 5. Changes in bone marrow cellularity

| | Before | After | P value |
|---------------|-----------|-----------|---------|
| CSF(n=13) | 18.5±15.1 | 38.8±28.4 | <0.01 |
| rhG-CSF(n=9) | 15.6±25.4 | 31.1±33.5 | NS |
| rhGM-CSF(n=4) | 25.0±23.4 | 56.3±33.5 | <0.01 |
| Control(n=7) | 21.4±12.5 | 26.4±13.8 | NS |

CSF: rhG-CSF or rhGM-CSF treated group
 NS: not significant

집락자극인자 사용기간은 9.0±6.3일이었다. 급성 림프구성 백혈병에서는 6.4±5.7일, 급성 비림프구성 백혈병에서는 11.5±5.9일로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. rhG-CSF와 rhGM-CSF 투여에 따른 차이는 없었다(Table 3).

4. 총 입원일

rhG-CSF 또는 rhGM-CSF 투여군에서는 42.6±15.8일이었고 대조군에서는 53.1±16.9일로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 급성 림프구성 백혈병과 급성 비림프구성 백혈병으로 나누어 투여군과 대조군으로 비교한 결과 각각 42.0±16.8일과 48.1±8.5일, 43.1±15.4일과 59.5±22.6일로 유의한 차이를 보였다. rhG-CSF와 rhGM-CSF 투여에 따른 유의있는 차이는 없었다(Table 4).

Table 6. Adverse reaction of rhG-CSF or rhGM-CSF

| | No. of cases(%) |
|------------------|-----------------|
| Fever | 3(10.3) |
| Nausea | 1(3.4) |
| Chest discomfort | 1(3.4) |
| Paresthesia | 1(3.4) |

5. 골수세포총실도와 호중구수의 회복

집락자극인자 투여전과 투여후에 각각 골수검사를 시행한 결과 투여전에는 평균 $18.5 \pm 15.1\%$ 에서 투여후에는 $38.8 \pm 28.4\%$ 로 증가하였고($p < 0.01$) rhG-CSF군에서는 증가하였으나 의미는 없었고 rhGM-CSF에서는 통계학적으로 의미가 있었다. 대조군의 경우는 제 14일과 제 28일에 시행한 골수검사상 세포총실도가 각각 $21.4 \pm 12.5\%$, $26.4 \pm 13.8\%$ 로 통계학적으로 차이가 없었다(Table 5).

6. rhG-CSF 또는 rhGM-CSF투여의 부작용

rhG-CSF 또는 rhGM-CSF를 투여받은 환자 29명 중 발열 3예, 오심, 흉부불편감, 사지의 이상감각이 각각 1예씩 관찰되었으나 간기능 이상이나 신장기능의 이상은 없었다(Table 6). 증상의 정도는 경미하였고 별다른 치료없이 자연히 회복되었다.

고 찰

급성백혈병은 항암화학요법과 골수이식의 발전으로 치유가능한 질병이 되었으나 소아의 급성 비립프구성 백혈병은 다른 소아의 악성종양에 비하여 아직까지 장기생존율이 저조한 실정이고 완치를 위해서는 보다 강력한 화학요법으로 관해를 유도하는 것이 필수요건이다²⁶⁾.

강력한 화학요법후에는 골수억제와 호중구 감소기간이 연장되어 그로 인한 감염, 출혈이 치명적이 될 수 있으므로 사망률이 증가하게 된다. 최근에는

골수 조혈세포의 증식과 분화를 촉진하는 성장인자들이 밝혀지고²⁾ 유전자 재조합기술의 발전으로 집락자극인자들이 대량생산되고 널리 보급되어 백혈병을 비롯한 악성종양환자에서 사용하게 되고 항암화학요법후의 심한 호중구감소증과 감염의 빈도를 감소시켜 보다 강력한 항암화학요법을 가능하게 하였다^{7,27)}.

rhG-CSF와 rhGM-CSF는 정상 과립구 전구세포의 증식, 분화와 성숙을 촉진하는 물질로서 각종 항암화학요법 후 또는 골수이식 후에 호중구의 회복을 촉진시키는 것으로 알려졌고²⁷⁾ rhGM-CSF는 호중구외에 단핵구, 호산구등도 증가시킨다²⁾. 본 연구에서는 유전자 재조합기술에 의하여 생산된 rhG-CSF(Grasim[®])와 rhGM-CSF(Leukomax[®])를 사용하였고 용량은 이미 보고된 임상연구 결과¹⁸⁾에 따라 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 을, 피하로 주사하였으며 집락자극인자의 투여는 항암화학요법 종료후 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이하로 감소한 경우 시작하여 14일간 투여함을 원칙으로 하고 호중구수가 $1000/\text{mm}^3$ 이상이 되면 투여를 중지하였다. 관해유도요법후에는 제 14일과 제 28일에 골수검사를 시행하여 세포총실도를 관찰하였다. 평균 투여시작일은 항암화학요법 종료후 7.3 ± 5.3 일이었고 대조군에서 호중구수가 최저로 감소한 9.4 ± 5.0 일보다는 약 2일 앞섰다. 집락자극인자 평균 투여기간은 9.0 ± 6.3 일이었다. 절대호중구수의 회복을 살펴보면 항암화학요법 종료 후 13.8 ± 5.0 일에 절대호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되었고 14.8 ± 5.0 일에 $1000/\text{mm}^3$ 이상으로, 15.0 ± 5.1 일에 $1500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되는데 반하여 대조군에서는 각각 16.6 ± 5.8 일, 18.4 ± 6.5 일, 19.8 ± 6.9 일이 소요되어 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 투여군 중 급성 림프구성 백혈병과 급성 비립프구성 백혈병으로 나누어 비교한 결과는 급성 림프구성 백혈병의 경우에는 항암화학요법 종료 후 10.6 ± 3.3 일에 절대호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되었고 11.4 ± 3.0 일에 $1000/\text{mm}^3$ 이상으로, 11.5 ± 3.1 일에 $1500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되었고, 급성

비림프구성 백혈병의 경우에는 18.4 ± 4.4 일에 $500/\text{mm}^3$ 이상으로, 18.7 ± 3.9 일에 $1000/\text{mm}^3$ 이상으로, 19.2 ± 3.7 일에 $1500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되어 차이를 나타냈다. 그러나 이 차이는 질환 자체와 관련되어 보다 강력한 화학요법을 시행함에서 기인한 것으로 사료된다.

급성 림프구성 백혈병 환자 및 급성 비림프구성 백혈병환자를 각각 집락자극인자 투여군과 비투여군으로 나누어 비교한 결과는 유의있는 차이를 보였다(Table 2), 총 입원기간은 42.0 ± 16.8 일과 48.1 ± 8.5 일, 43.1 ± 15.4 일과 59.5 ± 22.6 일로 급성 비림프구성 백혈병의 경우에는 유의한 차이를 보였다(Table 4). rhG-CSF와 rhGM-CSF 투여에 따라 절대호중구수의 회복, 총 입원일, 사용기간을 비교한 결과 유의있는 차이는 없었다.

Johnsen등²⁸⁾은 rhG-CSF 및 rhGM-CSF의 투여 후 골수세포충실도가 증가하고, 총세포수가 증가한다고 하였고 Sheridan등²⁷⁾은 골수세포충실도 증가 외에 현저한 과립구계 세포증식과 함께 적혈구계 세포의 증가도 있었으나 거핵세포의 증가는 없다고 하였다. 최근에 Jensen등²⁹⁾은 비침습적인 Magnetic Resonance Spectroscopy(MRS)와 Magnetic Resonance Imaging(MRI)를 이용하여 집락자극인자 투여 전후의 세포충실도의 변화를 간접적으로 알수 있다고 보고하였고 집락 자극인자 투여 후 5~10배의 세포충실도의 증가를 관찰할 수 있었으며 절대호중구수와 M : E ratio의 증가와 일치한다고 하였다. 자기공명영상을 이용하면 검사방법이 비침습적으로 반복검사를 하는 것이 해롭지 않아 잦은 골수검사를 피할 수 있다는 장점이 있으나 백혈구아세포의 증식과 정상 골수세포의 증식을 감별하는 데에는 한계가 있다²⁹⁾. Hansen등²⁵⁾은 rhG-CSF 및 rhGM-CSF의 투여효과는 골수세포충실도와 연관이 있으며 정상 혹은 그 이상의 골수세포충실도를 보인 경우는 투여후 호중구수의 현저한 상승을 관찰할 수 있었다고 하였고, 항암화학요법후에 발생할 호중구 감소증의 정도도 예측이 가능하다고 하였다.

본 연구에서도 집락자극인자투여 전후에 있어서 투여전에는 평균 $18.5 \pm 15.1\%$ 에서 투여후에는 $38.8 \pm 28.4\%$ 로 골수세포충실도 증가가 있었다. 그러나 집락자극인자 투여 전후의 골수세포충실도 증가치와 호중구수의 회복사이에 유의있는 상관관계는 없었다.

백혈병 환자에서 집락자극인자를 사용할 때 가장 우려되는 것은 백혈병 아세포의 증식 촉진과 백혈병 자체의 재발 가능성이다^{3,18~20)}. 집락자극인자가 정상 조혈 간세포의 증식 뿐만 아니라 아세포의 증식을 유발한다는 보고가 있는 반면, 급성 백혈병 환자에서 집락자극인자를 투여하였을 때 백혈병아세포의 증식과 분화, 성장이 촉진된다는 증거가 없다는 보고가 있어^{21~24,30)} 논란의 대상이 되고 있다.

본 연구기간동안 저자들은 집락자극인자 투여후 백혈병 아세포가 말초혈액에 출현한 경우를 5예 경험하였다. 3예는 rhGM-CSF를 사용한 경우이고 2예는 rhG-CSF를 사용한 경우였다. 집락자극인자 투여 제 2일째 혹은 제 3일째에 백혈병 아세포가 말초혈액에 나타났으며 집락자극인자 투여는 중지하였다. 그 후 골수검사를 시행한 결과 세포충실도는 모두 40% 이상이었고 백혈병아세포가 10~15%였다. 이러한 백혈병 아세포의 증가가 rhGM-CSF 또는 rhG-CSF의 모세포 자극으로 인한 결과인지 화학요법자체의 실패에서 비롯된 것인지 단정지어 결론을 내릴 수는 없었다. 집락자극인자의 투여를 중지하였으므로 일시적인지 혹은 지속적으로 나타나는 현상인지 관찰하지는 못하였다.

G-CSF는 GM-CSF보다 조금 더 분화된 단계의 과립구 전구세포를 자극하므로 백혈병세포의 집락형성과 그 정도가 유의있게 낮아 더욱 안전하게 사용할 수 있다고 하였다²⁴⁾. 또한 G-CSF 혹은 GM-CSF가 생체내에서 백혈병 아세포를 자극한다면 휴지기의 백혈병 아세포보다는 증식기에 있는 백혈병 아세포의 수를 증가시키기 위하여 화학요법 전에 집락자극인자를 사용하므로써 투여할 항암화학요법에 대한 감수성을 높이고 내성을 방지할 목적으

로도 사용될 수 있을 것이라는 견해도 있어³¹⁾ 향후 재관해유도요법의 시행 결과와 관해유지기간등에 대한 보다 더 장기적인 추적관찰이 요구된다.

집락자극인자 투여후 보고된 부작용으로는 발열, 골통, 발진, 두통, 소양증, 오심, 구토, SGOT, SGPT, ALP, LDH의 상승등이 있는데^{32,33)} 본 연구에서는 발열이 3예, 흉부불편감이 1예, 오심 1예, 사지의 이상 감각이 1예 관찰되었고, 골통이나 간 기능 이상, 신장기능의 이상은 없었다. 나타난 증상의 정도는 경미하였고 별다른 치료없이 자연히 회복되었으며 집락자극인자의 투여를 중지한 경우는 없었다. 이러한 부작용이 집락자극인자의 투여와 직접적으로 연관되어 나타났는지, 항암제에 의한 것인지 명확히 구분하기는 힘들었다.

이상의 결과를 보면 rhG-CSF 및 rhGM-CSF는 급성 백혈병의 항암화학요법후에 발생하는 골수억제시기에 호중구수의 빠른 회복을 위하여 비교적 안전하게 사용될 수 있는 것으로 사료되며 급성 림프구성 백혈병에는 물론, 보다 강력한 화학요법이 필수적인 급성 비림프구성 백혈병의 치료에 보조효과가 클 것으로 사료된다.

결 론

rhG-CSF 및 rhGM-CSF를 사용하여 골수억제와 호중구감소증을 극복하도록 도와 급성 백혈병의 치료에 보다 강한 항암화학요법을 가능하게 하므로 관해율을 높이고 생존율의 향상을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

rhG-CSF 및 rhGM-CSF 투여군에서는 골수세포충실도가 집락자극인자 투여전과 투여후에 각각 평균 $18.5 \pm 15.1\%$ 에서 $38.8 \pm 28.4\%$ 로 증가한 반면 대조군의 경우에는 골수세포충실도가 각각 $21.4 \pm 12.5\%$, $26.4 \pm 13.8\%$ 로 차이가 없는 것으로 보아 골수세포충실도와 rhG-CSF 및 rhGM-CSF 투여효과 사이에는 연관이 있을 것으로 사료되며 골수세포충실도와 더불어 백혈병 자체의 재발여부 및 각

각의 골수구성세포에 대한 향후 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ryuzo O, Masao T, Tohru K: *Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia.* N Engl J Med 323: 871-877, 1990
- 2) 김홍식: 백혈병세포의 자가성장인자. 소아과 34: 1327-1333, 1991
- 3) Souza LM, Boone TC, Gabilove J: *Recombinant human granulocyte colony stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells.* Science 4: 61-65, 1986
- 4) Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW: *Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer.* N Engl J Med 324: 1773-1778, 1991
- 5) 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
- 6) Gorin NC, Coiffier B, Hayat M: *Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with unpurged and purged marrow in non-hodgkin's lymphoma: a double blind placebo controlled trial.* Blood 80: 1149-1157, 1992
- 7) Antman KS, Griffin JD, Elias A: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression.* N Engl J Med 319: 593-598, 1988
- 8) Morstyn G, Campbell L, Souz LM: *Effect of*

- granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet* 1: 667-672, 1988
- 9) Brandt SJ, Peter 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
 - 10) Morstyn G, Liesch G, Sheridan W: *Clinical experience with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Semin Hematol* 26. Suppl 2: 9-13, 1989
 - 11) 김학기, 김길영, 김홍식, 신상만, 신희영, 안돈희, 안효섭, 오승환, 유철주, 이진수, 이경수, 이광철, 이순용, 최용목, 최우건, 하정옥: 소아급성 비립프구성 백혈병에서 *Idarubicin*과 *Cytosine arabinoside*로 관해유도후에 과립구-집락자극인자의 효과. 대한혈액종양학회지 1: 24-31, 1994
 - 12) Beisma B, Elisabeth GE, Sluiter WJ: *Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy related leukopenia and fever. Eur J Cancer* 26: 932-936, 1990
 - 13) Gerhartz HH: *Reduction of infection rates in cancer patients associated with the use of haematopoietic growth factors. Eur J Cancer* 29. Suppl 3: S14-17, 1993
 - 14) Barttleheim P, Valent M, Andreeff M: *Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. Blood* 77: 700-711, 1991
 - 15) Buchner T, Hiddemann W, Koenigsman M: *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
 - 16) Buchner T, Hiddemann W, Wormann B: *The role of GM-CSF in the treatment of Acute myeloid leukemia. Leukemia and Lymphoma* 11. Suppl 2: 21-24, 1993
 - 17) 정병천, 광동석, 최정일, 임종우, 이규보: 급성 골수성 백혈병 환자의 화학요법에서 *Granulocyte colony stimulating factor*의 효과. 대한혈액학회지 28(1): 21-30, 1993
 - 18) Griffin JD, Young D, Herrmann F: *Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. Blood* 67: 1448-1453, 1986
 - 19) 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
 - 20) Vellenga E, Young DC, Wagner K: *The effects of GM-CSF and G-CSF in promoting growth of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. Blood* 69: 1771-1776, 1987
 - 21) Ohno R: *G-CSF in the treatment of acute myeloid leukemia: is it safe? Leukemia and Lymphoma* 11. Suppl 2: 15-19, 1993
 - 22) Park LS, Waldron PE, Friend D: *Interleukin-3, GM-CSF and G-CSF receptor expression on cell lines and primary leukemia cells. Blood* 74: 56-65, 1989
 - 23) Budel LM, Touw IP, Delwel R: *Granulocyte colony stimulating factor receptors in human acute myelocytic leukemia. Blood* 74: 2668-2673, 1989
 - 24) Motoji T, Takanashi M, Fuchinoue M: *Effect of recombinant GM-CSF and G-CSF on colony formation of blast progenitors in acute myeloblastic leukemia. Exp Hematol* 17: 56-60, 1989
 - 25) Hansen PB, Johnsen HE, Ralfkiaer E: *Blood neutrophil increment after a single injection of rhG-CSF or rhGM-CSF correlates with marrow cellularity and may predict the grade of neutropenia after chemotherapy. British J of Hematol* 84: 581-585, 1993
 - 26) Lampkin BC, Lange B, Bernstein I: *Biologic characteristics and treatment of acute nonlymphocytic leukemia in children. Pediatr Clin North Am* 35: 743-764, 1988
 - 27) Sheridan WP, Wolf M, Morstyn G: *Granulocyte colony stimulating factors and neutrophil recov-*

- ery after high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation Lancet II: 891-895, 1989*
- 28) Johnsen HE, Jensen L, Gaarsdal E: *Priming with recombinant human hematopoietic cytokines before bone marrow harvest expands in vivo and enhances ex vivo recovery of myeloid progenitors in short-term liquid cultures. Exp Hematol 22: 80-86, 1994*
- 29) Jensen KE, Hansen PB, Larsen VA: *Short-Term myeloid growth factor mediated expansion of bone marrow haemopoiesis studied by localized magnetic resonance proton spectroscopy. Br J Haematol 88: 465-471, 1994*
- 30) Ohno R, Hiraoka A, Tanimoto M: *No increase of leukemia relapse in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia who received granulocyte colony stimulating factor for life threatening infection during remission inducing and consolidation therapy. Blood 81: 561-562, 1993*
- 31) Jakubowski A, Andreeff M, Tafuri A: *In vivo and vitro studies of rhG-CSF in acute non-lymphocytic leukemia. Blood 74. Supple 1: 274, 1989*
- 32) Glaspy JA, Golde DW: *Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF): Preclinical and clinical studies. Semin Oncol 19: 386-394, 1992*
- 33) Morstyn G, Burgess VW: *Hemopoietic growth factors: A review. Cancer Res 48: 5624-5637, 1988*
-