대부종괄포회지 제6권 제3호 1995
Vol. 6, No. 3, Sep., 1995

부인과 악성 종양 환자에서 항암화학요법 후의 호중구 감소에 대한 rhG-CSF(Neutrogin® 주)의 임상효과

서울대학교 의과대학 산부인과학교실
이효표 · 고창원 · 오성일 · 박창수 · 송용상 · 강순범

= Abstract =

Clinical Effects of Recombinant Human G-CSF (Neutrogin®) on Neutropenia Induced by the Cancer Chemotherapy for Gynecologic Malignancy

Hyo Pyo Lee, M. D., Chanag Won Koh, M. D., Seong Il Oh, M. D., Chang Soo Park, M. D., Yong Sang Song, M. D., Soon Beom Kang, M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

This study is undertaken to investigate the clinical effects of Neutrogin(recombinant human granulocyte-colony stimulating factor) in 25 patients with ovarian cancer who received two courses of CAP chemotherapy.

In the first course of chemotherapy as a control course, all patients were treated with CAP chemotherapy alone and during the second course, Neutrogin was given at a dose of 2μg/kg/day subcutaneously for 14 days 24 hours after completion of chemotherapy. Neutrogin significantly increased the nadir count of leukocyte and absolute neutrophil and decreased the number of days per patient on which the absolute neutrophil count was 1,000/mm^3 or less. The mean recovery time required for neutrophil to greater than 1,500/mm^3 after nadir were significantly decreased in the second course as compared with the first course. Each one patient experienced mild side effects of Neutrogin, such as fever, bone pain and malaise and recovered without treatment.

* 이 연구는 서울대학교병원 위탁임상연구비 지원에 의한 결과임.

These results showed that Neutrogin is extremely effective and useful to treat chemotherapy induced leukopenia and to accelerate the recovery from these complications.

Key words : Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor(Neutrogin®), Ovarian cancer, Chemotherapy

Ⅰ. 서 론

상피성 난소암은 아직 그 발생원인이 밝혀져 있지는 않지만 유전적 요인, 환경적 요인 및 mumps virus 등의 감염과 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 증상 및 이학적 소견이 불분명하여 조기진단이 어렵고 진단시 이미 복강내 전이가 흔하기 때문에 예후가 불량하다. 모든 난소암 환자에서 종양 축소수술 및 항암화학요법으로 치료하며 치료상태 판정과 잔류종양 제거를 위해 2차 추시개복술도 시행하지만 2년 생존율은 50%, 5년 생존율은 20%로 병기가 진행된 경우에는 생존율이 낮은 실정이다.[1]

난소암 환자에서 항암화학요법은 기존에 사용하던 약제보다 독성이 강한 항암제의 개발과 함께 암세포에 작용하는 항암제 특성의 차이에 따라 서로 다른 2가지 이상의 항암제를 병용하는 복합화학요법의 시행으로 난소암의 관해율에 향상이 있었으나,[2] 복합화학요법의 계속적인 사용과 고용량화학요법시 부작용 즉 골수독성 및 간독성, 신기능 저하, 심폐기능의 이상 등이 치료의 계속 여부 결정 및 환자의 예후에 영향을 미치는 등 임상적 이용에 제한이 되고 있다.[3-5] 특히 이들은 골수계 억제를 초래하므로[6] 치료를 반복할수록 적절한 용량의 항암치료가 어렵고 백혈구 감소로 인한 발열 및 감염증 증가로 다음 암 치료의 시기가 점차 지연된다. 호중구 감소증과 감염은 항암화학요법을 시행 받는 암환자에서 발생하는 가장 심각한 합병증으로, 호중구 감소증의 기간과 감염의 위험도 사이에는 직접적인 관계가 있다고 알려져 있다.[2] 그러므로 호중구 감소증의 예방은 항암 치료와 관련된 이환율 및 치료 비용을 감소시키고, 골수 억제를 일으키는 항암제의 용량 증가를 가능하게 함으로써 치료 성적의 향상을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.[7]

조혈인자는 30년전 혈청 내에서 발견된 이후로 1980년대에 방광암 세포주 5,637에서 처음으로 분리되어 colony stimulating factor(CSF)로서 그 생물학적 특성이 알려지게 되었다.[7-9] 조혈인자 중 granulocyte CSF(G-CSF)는 여러 조직과 암세포주에서 생성되는 호르몬 유사성의 당단백질로 조혈작용을 조절하는 역할, 즉 골수에 있는 호중구 전구세포에 특이하게 작용하여 골수에서 말초혈액으로 호중구 방출을 촉진시키고 다능성 간세포(pleuripotent stem cell)와 호중구 전구세포의 분화와 증식을 촉진시키며 호중구의 기능을 항진시키고 수명도 연장시키는 역할을 한다.[10-13] 최근 G-CSF 유전자 규명과 함께 유전자 재조합 기술의 발달로 생물학적 역가가 균일한 recombinant human G-CSF (rhG-CSF)의 대량생산이 가능해졌고 임상적 적용이 시도되고 있다.[14,15] G-CSF는 백혈구 및 호중구 수 감소와 기능저하를 회복시키는 효과가 커서[16] 항암화학요법후 발생하는 백혈구 감소증의 예방과 치료에 큰 역할을 할 수 있어서[17,18] 백혈구 감소의 기간을 단축함으로서 항암제 투여의 지연없이 지속적인 복합화학요법 및 고용량화학요법도 가능할 수 있으리라 사료된다.[19,20]

본 연구에서는 rhG-CSF인 Neutrogin의 임상적 효과를 평가하고자 상피성 난소암 환자를 대상으로 cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin(CAP)의 복합화학요법으로 유발된 백혈구 및 호중구 감소증에 대한 Neutrogin의 임상적 유효성, 안전성, 유용성을 연구하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 대상

1994년 6월부터 1995년 10월까지 서울대학교병원 산부인과를 내원한 부인과 악성종양환자 중에서 난소암으로 진단받고 치료받은 25예를 대상으로 하였다.

대상환자는 이전에 화학요법, 방사선요법 또는 면역요법을 받은 과거력이 없거나 치료후 4주가 경과하였으며 동일한 화학요법을 2회 이상 시행하였던 환자로 대조기에 호중구수가 화학요법 전에는 2,000/mm^3 이상이고 화학요법 시행 후에 1,000/mm^3 미만으로 감소한 환자로 하였다. 연령은 15-75세이고 환자의 활동도(performance status)는 ECOG 기준으로 0-2이어야 하며 예측 생존기간은 3개월 이상이었다. 또한 환자의 골수, 간장, 신장, 심장기능이 정상인 환자로 화학요법전 전혈구 검사상 혈색소량이 10g% 이상, 백혈구수 4×10^3/mm^3 이상(호중구수 2,000/mm^3), 혈소판수가 1×10^5/mm^3 이상이며 간기능 검사상 bilirubin은 2.0mg/% 이하이고 혈청 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT)와 glutamic pyruvic transaminase(GPT)가 정상치의 2배 이하, 혈청 creatinine이 2.0mg/% 이하, creatinine clearance rate(Ccr)은 50ml/min 이상, prothrombin time, 활성화 부분 thromboplastin 등의 응고검사치가 정상이며 정상 EKG 및 다른 중대한 질병의 합병과 Neutrogin에 대한 과민성이 없는 환자를 대상으로 하였다. 1회 화학요법후 암의 진행이 현저하거나 Neutrogin 투여를 중도에 거부하거나 관정부적격, 투약중 중증의 부작용이 발생하여 시험의 계속이 어렵다고 판단되는 환자는 투약을 중지하고 본 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

대상환자는 모두 CAP 복합화학요법을 동일한 용량과 동일한 스케줄로 3주 간격으로 2회 투여받았는데 제1회 화학요법시에는 항암제만 투여하여 대조기로 정하였고 제2회 화학요법시에는 항암제와 동시에 Neutrogin을 투여하여 투여기로 정하였다 (Table 1).

한편 본 연구결과에 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 백혈구감소증 치료제, 면역요법제, BRM 제제, 백혈구 성분수혈 및 방사선요법의 병용은 금지하였으며, 부득이 필요한 경우는 그 약제명 또는 병용요법명, 용량, 사용기간 등을 명기하도록 하였으며, 화학요법제의 부작용인 구토의 억제를 위한 경우 스테로이드계 약제를 사용하였으나 제1회 사용한 경우는 제2회 G-CSF 사용기에도 같은 조건의 스테로이드 투여를 하였다.

Table 1. Dosage and schedule of CAP chemotherapy

Regimen	Dosage	Route	Injection day
Cyclophosphamide	500mg/m^2	iv	day 1
Adriamycin	50mg/m^2	iv	day 1
Cisplatin	50mg/m^2	iv	day 1

iv : intravenous route

rhG-CSF는 중외제약의 Neutrogin(1 Vial, 250μg의 G-CSF 함유)을 과민증 유무 확인 후(0.01ml 피내주사 20분 후 과민증 판정) 사용하였는데 대조기인 제1회 화학요법시에는 CAP 화학요법만 실시하고 투여기인 제2회 화학요법시에는 CAP 화학요법 종료후 24시간 즉 투여기 제2일부터 제15일까지 14일간 2μg/kg/day의 Neutrogin을 매일 한번씩 피하주사하였다.

본 연구에서는 Neutrogin 투여 도중 백혈구수가 10,000/mm^3 또는 호중구수가 5,000/mm^3 이상으로 증가되었을 경우 Neutrogin 투여를 중단하였고 이 때에는 중단 후 2일 간격으로 백혈구수 검사를 하여 정상치 이하로 감소되면 Neutrogin을 재투여하였다. 또한 Neutrogin 투여 도중 중증의 부작용이 발생하여 지속적인 투여가 어렵다고 판단되는 경우나 환자 또는 가족에 의하여 투여 중지의 요청이 있는 경우에는 투여를 중지하였다.

임상효과와 부작용 판정을 위하여 체중, 체온, 혈압, 발열, 발진, 골통, 두통, 권태감, 소화장애, 구내염, 소양감 등 임상소견을 매일 관찰하였고 말초혈액의 hemoglobin, hematocrit, leukocyte와 differential count 검사는 호중구수(백혈구수)가 1,000/mm^3(2,000/mm^3)로 감소할 때까지는 주 1-2회로 하고 1,000/mm^3(2,000/mm^3) 이하는 격일로, 500/mm^3 (1,000/mm^3) 이하로 감소한 경우는 1,500/mm^3 (3,000/mm^3) 이상이 될 때까지는 매일 시행하였다. 즉 G-CSF 투여기 화학요법 후 G-CSF 투여까지는 3일마다 이후부터는 다음 화학요법까지는 2일마다 검사하였다. Platelet 검사는 2일 간격으로 혈청 protein, albumin, bilirubin, GOT, GPT, Cholester-

ol, LDH, alkaline phosphatase, urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, potassium, chloride 및 요중 protein, glucose, urobilinogen은 화학요법 개시 전(1, 2회 모두)과 G-CSF 종료후 검사하였다.

3. 결과판정

CAP 화학요법후 발생된 백혈구 및 호중구 감소증에 대한 Neutrogin의 임상적 유효성, 안전성 및 유용성은 다음의 기준에 의하여 판정하였다. 유효성은 화학요법 시행 후의 호중구 최저치(nadir), 호중구수 1,000/mm^3 미만의 일수 및 화학요법 개시로부터 호중구 감소상태를 거쳐 호중구수가 1,500/mm^3 이상으로 회복될 때까지의 일수를 기준으로 대조기와 관찰기를 비교하여 4단계 '탁월한 효과', '유효', '약간 유효', '무효'로 판정하였다. 안전성은 Neutrogin 투여 직후 부작용의 발현한 상황과 임상검사치의 이상을 기준으로 3단계로 판정하였는데 부작용이 전혀 관찰되지 않은 경우는 '안전', 부작용이 있지만 다른 치료없이 계속 투여가 가능한 경우는 '거의 안전', 부작용 때문에 투여를 중지한 경우에는 '안전성에 의문'으로 판정하였다. 유용성은 유효성과 안전성을 기준으로 하여 종합적으로 판단하여 '극히 유용', '유용', '약간 유용' 및 '무용'의 4단계로 판정하였다(Table 2).

Table 2. Criteria of Usefulness

Safety	Clinical Efficacy			
	Excellent	Good	Fair	None
Safe	극히 유용	유용	약간 유용	유용성 없음
Almost safe	유용	약간 유용	유용성 없음	유용성 없음
Almost unsafe or Unsafe	유용성 없음	유용성 없음	유용성 없음	유용성 없음

4. 통계적 검정

rhG-CSF의 유효성 비교는 paired t-test로, 유용성, 감염여부 및 부작용의 비교는 Chi-square test로 하였으며, 통계해석은 위험율 5% 미만을 유의한 차가 있는 것으로 하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상환자의 특성

본 연구 환자는 총 25예으로 탈락된 환자없이 대상환자 전원에서 평가가 가능하였다. 환자의 평균 나이는 42.5±14.0세이었고 활동도는 0이 22예, 1이 3예이었다. 25예 중 25예가 상피성 난소암으로 장액성 난소암이 12예, 점액성 난소암이 9예, 기타의 난소암이 4예이었다(Table 3).

Table 3. Patient Characteristics

Characteristics	No. of Patients
No. of patients controlled	25
Age(years)*	42.5±14.0
Performance status	
0	22
1	3
Diagnosis	
Ovarian cancer	25
Serous	12
Mucinous	9
Others	4
Chemotherapy regimen	
CAP	25
Previous therapy	
Surgery	25

* : Mean±Standard Deviation

2. Neutrogin이 조혈계에 미치는 영향

백혈구수의 최저치는 대조기가 1487.0±106.4/mm^3이고 투여기가 3207.0±405.6/mm^3으로 투여기가 대조기에 비하여 유의하게 상승되었고($p<0.01$), 호중구의 최저치도 대조기가 304.5±407.9/mm^3이고 투여기가 1666.5±357.2/mm^3로 투여기가 의미있게 상승되었다($p<0.01$). 호중구수가 1,000/mm^3 미만으로 감소한 기간은 대조기가 11.9±1.2일로 투여기의 0.6±0.2일에 비하여 연장되어 있었으며($p<0.01$), 호중구수가 최저치에서 1,500/mm^3 이상으로 회복되는데 걸린 기간도 대조기의 28.1±1.4일에 비하여 투여기의 7.1±1.5일로 의미있게 단축되어 있었다($p<0.01$). 혈소판의 최저치는 대조기와 투여기에 차이를 보이지 않았으며 Neutrogin의 투여를 중지하였던 증례는 없었다(Table 4).

Table 4. Comparison of Two Chemotherapy Course according to Parameters of Neutropenia

	Control course	Treatment course	p value*
Nadir of WBC (/mm3)	1487.0±106.4	3207.0±405.6	p<0.01
Nadir of ANC (/mm3)	304.5±407.9	1666.5±357.2	p<0.01
Duration of neutropenia(days)	11.9±1.2	0.6±0.2	p<0.01
Rapidity of recovery(days)	28.1±1.4	7.1±1.5	p<0.01

* Paired t-test
Values are Mean±S.E.M(Standard Error of Mean)

3. 감염증 및 부작용

감염에 의한 염증 및 발열은 대조기에서만 1예(4.0%)에서 발생하였는데 항생제 치료가 필요하였고 투여기에서는 발생되지 않았다(Table 5).

Table 5. Clinical Incidence of Febrile Illness

	Control course	Treatment course
Fever with neutropenia	1(4.0%)	0

Neutrogin에 의하여 발생된 부작용은 골통이 1예(4.0%), 권태감이 1예(4.0%)있었으나 정도는 경증으로 별다른 치료없이 회복되었다(Table 6).

Table 6. Side-effects of G-CSF Administration

	No. of patients	Severity	Treatment
Bone pain	1(4.0%)	Mild	No
Malaise	1(4.0%)	Mild	No

4. Neutrogin의 종합평가

Neutrogin의 임상적 유효성, 안전성 및 유용성을 평가한 결과 유효성은 대상환자 25예 중 22예(88.0%)에서 '탁월한 효과'가 있었고 나머지 3예(12.0%)에서는 '유효'한 효과가 있어 100.0%에서 임상적 유효성이 인정되었다(Table 7). 안전성에 관하여는 23예(92.0%)에서는 안전성에 전혀 문제가 없었으며 부작용은 2예(8.0%)에서 관찰되었으나 일과성이며 경증으로 안전성에 문제가 된 환자는 없었다. 유용성은 유효성과 안전성을 근거로 종합 판정하였는데 25예 모두에서 극히 유용 또는 유용하였다.

Table 7. Results of Clinical Efficacy, Safety and Usefulness of G-CSF

Safety	Clinical Efficacy			
	Excellent	Good	Fair	None
Safe	20(80.0%)	3(12.0%)	0	0
Almost safe	2(8.0%)	0	0	0
Almost unsafe or Unsafe	0	0	0	0
Total	22(88.0%)	3(12.0%)	0	0

Ⅳ. 고 찰

상피성 난소암은 증상 및 이학적 소견이 불분명하여 조기진단이 어렵고 진단시 이미 복강내 전이가 흔하기 때문에 예후가 불량하다. 모든 난소암 환자에서 종양축소수술 및 항암화학요법으로 치료하며 치료상태 판정과 잔류종양 제거를 위해 2차 추시개복술도 시행하지만 2년 생존율은 50%, 5년 생존율은 20%이다.[1] 이에 난소암치료 성적을 높일 수 있는 치료법이 절실히 요구되는 실정이다. 현재, 서로 다른 2가지 이상의 항암제를 병용하는 복합화학요법으로 난소암의 관해율에 향상이 있었으나[2] 반복 사용함에 따라 골수억제 등과 같은 심한 부작용이 증가하며[4,5] 더욱 강력한 항암제의 사용이나 최근 단위 시간 내에 투여하는 항암제의 용량을 증가시켜 항암치료 효과를 증대화시키는 대량화학요법[3]은 임상적 적용이 불가능하다.

항암제의 부작용 중 암치료에 가장 심각한 영향을 미치는 조혈계의 억제작용을 방지하기 위해 전혈이나 성분 수혈을 하고 있으나 백혈구수 특히 호중구수 감소를 전적으로 극복할 수는 없으며[6,21] 백혈구수 감소의 정도와 기간에 비례하여 유발되는

감염증을 치료하고자 항생제 등을 사용하고 있으나 아직까지 현저한 치료효과를 보지 못하고 있다.[4] 만일 항암제에 의한 백혈구수와 호중구수 감소를 방지할 수 있다면 항암제 투여기간의 지연없이 투여량 증량도 가능하기 때문에 암치료 성적이 크게 상승되리라 사료된다. 혈구의 분화와 증식은 각 혈구계의 조혈인자에 의하여 조절되는데 조혈인자는 granulocyte CSF(G-CSF), granulocyte-macrophage CSF(GM-CSF), macrophage CSF(M-CSF), 그리고 interleukin-3(multi-CSF) 등의 4종류로 각종 조혈모세포 성장인자의 분리 및 유전자 구조가 밝혀지면서 기능이 알려지게 되었다.[6,13] 이 중 특히 G-CSF는 대식세포, 단핵세포, 혈관 내피세포, 골수지지세포, 호중구에서 생산되어 골수에 있는 호중구 전구세포에 특이하게 작용하여 골수에서 말초혈액으로 호중구 방출을 촉진시키고 다능성 간세포(pluripotent stem cell)와 호중구 전구세포의 분화와 증식을 촉진시키며 호중구의 기능을 항진시키고 수명도 연장시키는 역할을 한다.[10-13]

유전자 재조합기술에 의하여 대장균에서 생성되는 rhG-CSF는 방광암 세포주에서 분리된 G-CSF와 생리학적으로 동일한 물질로 분자량이 18,700 KD인 당단백질이다.[14,15] 자연적 조혈인자와 같은 작용으로 rhG-CSF는 각종 호중구 감소질환, 즉 Kostmann 중후군(severe congenital neutropenia),[22] 주기성 호중구 감소증(cyclic neutropenia),[23,24] 특발성 호중구 감소증(idiopathic neutropenia),[25] 선천성 무과립증(congenital agranulocytosis),[26] 재생 불량성 빈혈(aplastic anemia),[27] 급성 백혈병(acute leukemia)환자에서 투여되어 치료효과[28] 즉 호중구수의 증가와 함께 감염의 빈도가 감소함이 보고되고 있다.[29] 또한 폐암,[19] 위암,[30] 비뇨기암,[31] 악성 임파종 등의 종양에서 항암화학요법후 유발되는 호중구 감소증과 감염에 대하여 예방 및 치료 효과가 우수함이 보고되고 있다.[32] rhG-CSF는 in vitro상 투여용량에 비례하여 백혈구수, 주로 호중구수의 12-15배의 증가를 보이며 단핵세포의 상승도 관찰된다.[15] 제1상 임상연구 결과 rhG-CSF는 항암제에 의한 호중구 감소증에는 2㎍/kg/day를, 각종 호중구 감소질환에는 5㎍/kg/day를 사용하여야 최소한의 용량으로 효과있게 치료할 수 있다고 보고되었다.[33,34] rhG-CSF는 주입한 지 30분 만에는 말초혈액의 호중구는 오히려 급속히 감소하였다가 2시간 내에 다시 증가하는 현상을 보이며 작용시간은 24시간으로, 치료수준을 유지하기 위해서는 rhG-CSF를 매일 투여하여야 하며 매일 투여시 7-8일째 호중구수는 최고치에 도달한다고 한다.[7,13] 투여방법은 정맥주사나 피하주사, 계속적인 투여방법도 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.[35]

Bronchud 등[19]에 의하면 폐암환자에서 항암화학요법 24시간 후부터 rhG-CSF를 14일간 병용투여하면 호중구수 감소기간이 항암제만 투여한 시기보다 단축되고 백혈구 수도 2주 내에 정상으로 회복된다고 하였으며, 요도상피암에서도 항암화학요법 후 rhG-CSF를 투여하면 호중구수가 1,000/mm^3 이하로 감소한 기간이 항암제만 투여시보다 단축되어 항생제 치료가 덜 필요하다고 하였다.[31] 본 연구에서도 난소암 환자에서 항암치료 24시간 후부터 rhG-CSF를 2㎍/kg/day의 용량으로 14일간 피하주사하였는데 백혈구수의 최저치와 호중구수의 최저치가 대조기에 비하여 유의하게 상승됨을 알 수 있었으며 호중구수가 nadir 1,000/mm^3 미만으로 감소한 기간도 대조기에 비하여 유의하게 단축되어 있음을 알 수 있었다. 또한 호중구수가 최저치에서 1,500/mm^3 이상으로 회복되는 데 걸린 기간도 대조기에 비하여 의미있게 단축되어 다른 연구자의 결과와 일치하였다.[17,30,31] 또 난소암환자와 유방암환자에서 항암화학요법의 효과를 증대시키기 위해 항암치료 24시간 후부터 11일 동안 rhG-CSF를 투여하면 항암제 투여량에 상관없이 12-14일 만에 호중구수가 증가하여 2주마다 고용량의 항암제 투여가 가능하였고 진행성 암의 80%에서 반응이 있었다고 하였다.[20] 폐암환자에서도 항암제와 rhG-CSF의 병용투여로 항암제 투여량을 높이고 투여간격도 줄일 수 있어 9주간 투여하여야 할 총 항암제를 4주 만에 투여함으로써 관해율을 높였다고 하였다.[19] 이는 Skipper[36]가 동물실험을 통하여 암의 관해율을 50% 정도나 향상시킬 수 있는 대량화학요법을 보고한 이후로, 각종 충실성 암에서 대량화학요법을 사용할 수 있도록[37] 이에 따른 골수억제부작용을 치료하는 데 매우 기여할 수 있다고 하겠다.

rhG-CSF 투여시 부작용은 골통이 20%로 가장 많은 빈도를 보이고 그 외에 발열, 두통, 오심, 구토, 권태감, 소양감, GOT/GPT 증가, LDH 변화 등

이 보고되나 이러한 부작용은 경미하고 일과성이었으며[13,15] 본 연구에서도 골통, 발열, 각각 1명씩 있었으나 별다른 치료가 필요하지 않았다. 따라서 본 연구결과처럼 Neutrogin은 난소암환자의 항암치료시 발생하는 백혈구 감소증 치료에 안전하고 유효한 약제라고 할 수 있다.

위와 같이 항암화학요법시 rhG-CSF의 사용은 항암치료시의 가장 심각한 문제점을 개선하여 항암제 투여지연을 방지하고 오히려 항암제 투여 간격을 3주 이내로 단축함으로써 항암치료의 성적을 높일 수 있고 합병증으로 발생하는 감염증도 줄일 수 있다. 또한 항암제의 용량증가에 의한 대량화학요법도 가능하게 하여 암치료의 새로운 장을 열 수 있으리라 사료된다. 그러나 Neutrogin을 14일간이나 투여함으로써 환자에게 줄 수 있는 경제적 부담을 줄이기 위하여 동일한 효과를 나타내는 최소한의 용량과 기간을 알아보고자 계속적인 연구가 필요하며 골수에 있는 호중구 전구세포에 작용하여 골수에서 말초혈액으로 호중구 방출을 촉진시키는 Neutrogin을 여러 번 계속투여하여도 골수의 기능에 영향을 미치지 않는지 연구가 필요하다고 사료된다.

V. 결 론

항암화학요법에 의하여 유발된 백혈구 및 호중구 감소증에 대한 Neutrogin(rhG-CSF)의 임상적 효과를 평가하기 위하여 25예의 난소암 환자에서 CAP 복합화학요법을 3주 간격으로 2회 실시하였는데, 제1회 화학요법시는 항암제만 투여하여 대조기로 하였고, 제2회 화학요법시는 항암제와 rhG-CSF를 병용투여하여 투여기로 하여 대조기와 투여기의 말초혈액에서의 백혈구수 및 호중구수를 비교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 백혈구수의 최저치는 대조기가 1487.0±106.4/mm^3(Mean±S.E.M), 투여기가 3207.0±405.6/mm^3이고 호중구의 최저치도 대조기가 304.5±407.9/mm^3, 투여기가 1666.5±357.2/mm^3로 대조기에 비하여 투여기가 의미있게 상승되었다($p<0.01$).

2. 호중구수가 1,000/mm^3 미만으로 감소한 기간은 대조기가 11.9±1.2일, 투여기는 0.6±0.2일로 의미있게 단축되었다($p<0.01$).

3. 호중구수가 최저치에서 1,500/mm^3 이상으로 회복되는 데 걸린 기간도 대조기의 28.1±1.4일에 비하여 투여기는 7.1±1.5일로 의미있게 단축되어 있었다($p<0.01$).

4. 감염에 의한 염증 및 발열은 대조기에서만 1예(4.6%)에서 발생하였다.

5. Neutrogin에 의하여 발생된 부작용은 2예로 골통이 1예(4.0%), 권태감이 1예(4.0%) 있었으나 별다른 치료없이 회복되었다.

6. Neutrogin의 유효성은 대상환자 25예 중 22예(88.0%)에서 '탁월한 효과', 3예(12.0%)에서는 '유효'한 효과가 있었으며 안전성은 25예 모두에서 문제가 없었고 유용성은 25예 모두에서 극히 유용 또는 유용하였다.

결론적으로 부인암 환자에서 복합화학요법을 이용한 치료시 골수억제에 의한 말초혈액의 백혈구 및 호중구 감소증에 대하여 Neutrogin(rhG-CSF)의 투여로 예방이 가능할 것으로 사료된다.

- References -

1. Bertelsen K, Jakobsen A, Anderson JE : A randomized study of cyclophosphamide and cisplatinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987;28:161.
2. Parker LM, et al. : Combination chemotherapy with adriamycin-cyclophosphamide for advanced ovarian carcinoma. Cancer 1980;46;669.
3. Coldman AJ, Goldie JH : Impact of dose intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. Semin Oncol 1987;14(Suppl 4):29.
4. Hoagland HC : Hematologic complication of cancer chemotherapy. Semin Oncol 1992;9:95.
5. Gastineau DA, Hoagland HC : Hematologic effects of chemotherapy. Semin Oncol 1992;19:543.
6. Morstyn G, Burgess AW : Hemopoietic growth factors, a review. Cancer Res 1988;48:5624.
7. Welte K, Platzer G, Lu L : Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony stimulating factor. Proc Natl

Acad Sci USA 1985;82:1526.

8. Nomura H, Imazeki I, Oheda M : Purification and characterization of human granulocyte colony stimulating factor(G-CSF). Embo 1985;5:871.
9. Clark SC, Kamen R : The human hematopoietic colony stimulating factors. Science 1987;236:1229.
10. Crosier PS, Clark SC : Basic biology of the hematopoietic growth factors. Semin Oncol 1992;19:349.
11. Asano S, Ono M : Human granulocyte colony stimulating factors : Its biological actions and clinical implication. Acta Hematol Jpn 1987;50:1550.
12. Itoh Y, Kurtasuji T, Tsunawaki S, et al. : In vivo effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on normal neutrophil function and membrane effector molecule expression. Int J Hematol 1991;54:463.
13. Glaspy JA, Goldie DW : Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) : Preclinical and clinical studies. Semin Oncol 1992;19:386.
14. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, et al. : Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony stimulating factor. Nature 1986;319:415.
15. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, et al. : Recombinant human granulocyte colony stimulating factor : Effects on normal and leukemic myeloid cells. Science 1986;232:61.
16. Morstyn G, Campell L, Lieschke G, et al. : Treatment of chemotherapy induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. J Clin Oncol 1989;7:1554.
17. Terashima Y, Ochiai K, Hashimoto M, et al. : A clinical study of recombinant human G-CSF in gynecological tumor patients with neutropenia due to chemotherapy. J Jpn Soc Cancer Ther 1990;25:1461.
18. Morstyn G, Campell L, Souza LM, et al. : Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1988;1:667.
19. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, et al. : Phase I/II study of recombinant human granulocute colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. Br J Cancer 1987;56:809.
20. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. : The use of granulocyte colony stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. Br J Cancer 1989;60:121.
21. Schiff CA : Granulocyte transfusion therapy. Cancer Treat Rep 1983;67:113.
22. Mempel K, Pietsch T, Menzel T, et al. : Increased serum levels of granulocyte colony stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. Blood 1991;77:1919.
23. Hammond WP, Price TH, Souza LM, et al. : Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. N Engl J Med 1989;320:1306.
24. Hammond WP, Chatta GS, Andrews RG, et al. : Abnormal responsiveness of granulocyte committed progenitor cells in cyclic neutropenia. Blood 1992;79:2536.
25. Jakubowski AA, Souza LM, Kelly F, et al.: Effects of human granulocyte colony stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1989;320:38.
26. Bonilla MN, Gillio AP, Ruggeiro M, et al. : Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. N Engl J med 1989;320:1574.
27. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, et al. : Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. Blood 1991;77:937.
28. Ohno Ryuao, et al. : Effect of granulocute colony stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N Engl J Med 1990;323:871.
29. Bodey GP, Buckey M, Sathe YS, et al.: Quantative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int med 1966;64:328.
30. Shimada A, Kumai K, Isobe Y, et al. : A clinical study on the effect of recombinant human G-CSF on neutropenia induced by chemotherapy for gastric cancer. Biotherapy 1992;6:1371.
31. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al.: Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemo-

therapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. N Engl J Med 1989;318:1414.
32. Eguchi K, Sasaki S, Tamura T, et al. : Dose escalation study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with advanced malignancy. Cancer Res 1989;49:5221.
33. Fukutani H, Ogawa M, Horkoshi N, et al. : Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor(rhG-CSF) in patients receiving chemotherapy phase I study. Jpn J Cancer Chemotherapy 1989;16:2005.
34. Ogawa M : Phase Ⅰ, Ⅱ studies of recombinant granulocyte colony stimulating factor. Jpn J Cancer Chemotherapy 1989;16:3537.
35. Welte K, Bonilla MA, Gillio AP, et al. : Recombinant human granulocyte colony stimulating factor : Effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide treated primates. J Exp Med 1987;165:941.
36. Skipper HE : Criteria associated with destruction of leukemia and solid tumor cells in animals. Cancer Res 1967;27:2636.
37. Henderson IC, Hayes DF, Gelman R : Dose response in the treatment of breast cancer. J Clin Oncol 1988;6:1501.