

부인암 환자의 항암제 투여 후에 발생한 백혈구 감소증에 대한 rhG-CSF 약제사용의 임상적 효과

고신대학교 의과대학 산부인과학교실, 부산 세강병원 산부인과*
최인석 · 손정미* · 김 현 · 유건상 · 안준모 · 김원규 · 박은동

= Abstract =

The Clinical Effect of Recombinant Human Granulocyte - Colony Stimulating Factor to the Leukopenia During Chemotherapy in the Patients with Gynecologic Malignancies

In Suk Choi, M. D., Jung Mi Son, M. D.,* Hyun Kim, M. D., Gun Sang Yoo, M. D.,
Jun Mo An, M. D., Won Gue Kim, M. D., Un Dong Park, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin Medical College,
*Department of Obstetrics and Gynecology, Seigang Hospital, Pusan, Korea**

An increase in the dose of chemotherapy enhances the response of many experimental and clinical cancers, but the extent of chemotherapy dose escalation and repeated use is often limited by myelosuppression.

The side effects of chemotherapy including bleeding and infection due to myelosuppression have resulted in delayed therapy and a reduction in the therapeutic dose, therefore it is necessary to overcome myelosuppression especially leukopenia in patients with gynecologic malignancies who recieved chemotherapy.

This study is undertaken to investigate the clinical effects of rhG-CSF(recombinant human Granulocyte-colony stimulating factor) in 29 patients with gynecologic malignancy who recieved chemotherapy.

It was given at a dose of 100 microgram bid/day subcutaneously until significantly increase of leukocyte count in leukopenic patient.

The results showed, the rhG-CSF has significantly increased the number and function of leukocyte. The use of rhG-CSF was effective and useful to treat chemotherapy induced leukopenia and to accelerate the recovery from this complications.

Key words : rhG-CSF, chemotherapy, gynecologic malignancy, myelosuppression.

I. 서 론

부인암 치료에 있어서 항암제의 사용은 필수적인 치료법으로 널리 이용되고 있는데 이 항암제 사용의 가장 큰 단점은 반복 투여와 복합화학요법으로 인한 부작용 즉 골수기능억제와 간, 심폐기능, 신장에 대한 독성이 두드러져 환자의 치료 및 예후에 악영향을 미쳐 임상적 이용에 큰 제한을 주고 있다.

특히 골수독성에 의한 골수기능부전은 백혈구 등의 감소로 인한 출혈과 감염의 기회를 증대시켜 항암화학요법의 사용 용량과 빈도, 입원기간 등에 많은 영향을 주고있다.¹⁻⁵⁾ 따라서 골수독성의 예방 및 치료가 암치료의 보다 향상된 결과를 위해선 필수 불가결한 요건이 되고 있다.

조혈인자(hemopoietic factor)의 발견은 1960년대 중반에 쥐의 과립구와 대식구, 집락을 증식 성숙시키기 위한 반고형 배양기법(semisolid culture technique)이 발달하면서부터 가능해졌고 10여 년전에 처음으로 분리되어 colony stimulating factors(CSFs)로서 그 생물학적 특성이 알려지게 되었다.⁶⁻⁸⁾

이 colony stimulating factors(CSFs)는 과립구 혹은 단핵구-대식구 이와 관련된 어떠한 조혈세포 등의 증식 및 분화를 제어할 수 있는 4개의 당단백질 조절자로서 구성되어 있는데 이 중 granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)는 골수에 있는 호중구 전구세포에만 특이적으로 작용하여 호중구 세포의 증식과 분화를 촉진시키는 역할을 담당하고 있다.⁹⁻¹⁶⁾

위에서 언급한 바 세포배양기법의 발달과 조혈모세포의 분화단계와 각 단계에 작용하는 집락형성인자들(colony stimulating factors)이 알려지면서 유전공학적 기술에 의한 유전자 재조합 기술의 발달로 몇 가지 CSF의 대량생산이 인공적으로 가능하게 되었으며^{17,18)} 특히 최근에 호중구 집락형성인자(Granulocyte-colony stimulating factor)의 인공생산이 가능해 짐으로써 부인암 항암화학요법의 가장 큰 난제라 할 수 있는 골수기능부전에 의한 여러 부작용과 그와 동반된 여러 문제^{19,20)}들을 극복하는데 많은 기여를 할 수 있게 되었다.

따라서 본 연구는 항암화학요법 치료를 받고 있는 여러 부인암 환자들을 대상으로 백혈구 감소로 인한 항암화학요법의 한계를 극복하기 위해 rhG-CSF(recombinant human Granulocyte-colony sti-

mulating factor)의 임상적 이용에 따른 효과를 조사하였다.

II. 연구 대상 및 방법

연구 대상은 1994년 3월 1일부터 1995년 7월 31일까지 고신의료원에 입원중인 난소암, 자궁경부암, 유모상피암 환자 29명을 대상으로 시행되었다.

조사대상 환자의 연령은 16세에서 69세(평균 연령 49세)로서 나이에 따른 면역기능의 차이를 고려해 15세 이하 70세 이상의 환자들은 조사대상에서 제외되었고 결과에 영향을 줄 수 있는 중대한 질병을 앓고 있거나 이전의 병력에서 다른 질병으로 인해 항암화학요법이나 방사선치료 등의 기왕력이 있었던 환자들도 제외되었으며 혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 신기능검사, 심폐기능검사 등을 시행하여 특별한 문제가 없는 사람을 대상으로 시행하였으며, 조사 도중 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 백혈구 성분수혈이나 면역치료 등은 시행하지 않았다.

조사대상 환자들은 그 암의 종류에 따라 PAC, VAC, FP, EMA-CO 등의 regimen으로 약물치료를 시행하였다(Table 1).

rhG-CSF의 투여 기준은 백혈구 수가 3000개 이하인 환자들 대상으로 100 microgram을 하루에 두 번 피하주사 하였으며 백혈구 수치의 의미있는 증가가 있을 때까지 반복 피하주사 하였다. 백혈구 수치의 의미있는 증가는 백혈구 수가 $3000/\text{mm}^3$ 이상으로 규정하였다.

또한 rhG-CSF의 예방적 투여효과의 판정을 위해 백혈구 수치에 관계없이 약물치료 시작 전에만 rhG-CSF를 투여한 군과 약물치료 시작 전과 후에 각각 rhG-CSF를 투여한 군을 각각 5예씩 나누어 조사하였다.

항암치료 기간 동안에 시행한 혈액검사는 자궁경부암의 경우 항암화학요법 전 그리고 시작 후 2, 4, 6일째 약물치료 끝난 후 1주일과 2주일째에 각각 시행하였고 난소암의 경우 약물치료 시작 전과 약물치료 마치는 날 그리고 약물치료 마친 후 1주일과 2주일째에 각각 시행하였다(Table 2).

또한 rhG-CSF의 효과 판정을 위한 혈액검사는 rhG-CSF 투여 후 24시간 간격으로 WBC가 3,000

Table 1. Patients characteristics

Age	
Median	49
Range	16-69
Diagnosis	
Ovarian cancer	18
serous	9
mucinous	2
others	7
Cervical cancer	9
Chorio carcinoma	2
Course of chemotherapy	
Median	4.3
Range	1-8
Chemotherapy regimen	
PAC	17
FP	9
VAC	1
EMA-co	2
Previous therapy	
Surgery	23
Radiotherapy	
immunotherapy	
none	6
others	

PAC : Platocin, Adriamycin, Cytosan.

FP : 5-Fluorouracil, Platocin.

VAC : Vincristine, Adriamycin, Cytosan.

EMA-co : Etoposide, Methotrexate, Actinomycin-D, Cytosan, Vincristine.

개/mm³ 이상으로 증가할 때까지 시행하였다. 약물치료에 대한 과민성이 있거나 열감, 피로, 피부발진, 골통증 및 흉통이 심각하게 나타나는 환자에 대해서는 rhG-CSF의 투여를 즉각 중지하였고 투여효과의 판정은 rhG-CSF의 투여 전과 후에 나타나는 백혈구 수치의 증가율과 약물치료 기간, 입원기간, 이에 따른 부작용의²¹⁻²⁴⁾ 빈도 등으로 비교 판정하였다.

III. 결 과

본 연구는 난소암 18명, 자궁경부암 9명, 용모상피암 2명 등 모두 29명의 환자를 대상으로 조사되

었는데 모두 57회의 rhG-CSF의 투여가 이루어졌으며, rhG-CSF의 투여 횟수는 환자의 반응에 따라 1회에서 7회까지 다양하였다(Table 3).

조사대상자 29예 중 rhG-CSF 투여 이전에 백혈구 수치가 3,000개/mm³ 이상인 3예를 제외한 26예에서 백혈구 수치가 3,000개/mm³ 이하로서 이들에게 rhG-CSF를 투여한 결과 1예를 제외한 25예에서 백혈구 증가 수치가 평균 389%로서 통계학적으로 의미있는 증가가 있었고 rhG-CSF의 투여에도 불구하고 백혈구 증가가 미비하여 재투여가 요구된 경우는 1예에 불과했다(Table 4).

또한 예방적으로 약물치료 시작 전에만 rhG-CSF를 투여한 군에서는 평균 430.7%의 백혈구 증가율을 보였고 추적검사가 행해진 증례들에 한해 1주일과 2주일 후의 평균 백혈구 수는 각각 1233개/mm³와 2067개/mm³였으며, 약물치료 시작 전과 후에 각각 예방적으로 rhG-CSF를 투여한 군에 있어서는 약 338.6%의 평균 백혈구 증가율을 나타냈고 1주일과 2주일 후의 평균 백혈구수는 각각 3700개/mm³와 5350개/mm³로서 약물치료 끝난 후에 예방적 rhG-CSF의 추가 투여는 백혈구 증가폭과 지속시간에 영향을 미침을 알 수 있었다(Fig. 1, 2).

즉 Fig. 3에서 나타난 바와 같이 chemotherapy 시작 전에 rhG-CSF를 예방적으로 투여한 군과 chemotherapy 시작 전후에 각각 rhG-CSF를 투여한 군에 대한 백혈구 감소폭의 비교에서 rhG-CSF의 chemotherapy 시작 전후에 각각 투여한 군에서 백혈구 감소폭이 비교적 완만하고 1주, 2주 후의 경과 관찰에서 다소 높은 백혈구 수를 유지하는 것으로 나타났다.

한편 rhG-CSF의 사용 횟수에 따른 rhG-CSF의 누적 혹은 반복 효과는 통계학적으로 별의의가 없는 것으로 나타났다(Fig. 4).

tumor type에 따른 항암약물치료의 평균 입원기간은 자궁경부암의 경우 13일에서 10.5일로 난소암의 경우 12.5일에서 9.1일로 용모상피암의 경우 9일에서 7일로서 rhG-CSF의 항암약물치료와의 병용은 환자의 입원기간이 의미있게 단축되었다(Table 5).

rhG-CSF의 사용에 따른 platelet의 수는 난소암의 경우 미비하게나마 증가소견을 보이나 통계학적으로 유의성은 없었다(Fig. 5). rhG-CSF의 사용에 따른 부작용으로 발열이나 오한, 근육통, 피로, 피부발진,

Table 2. CBC follow up method

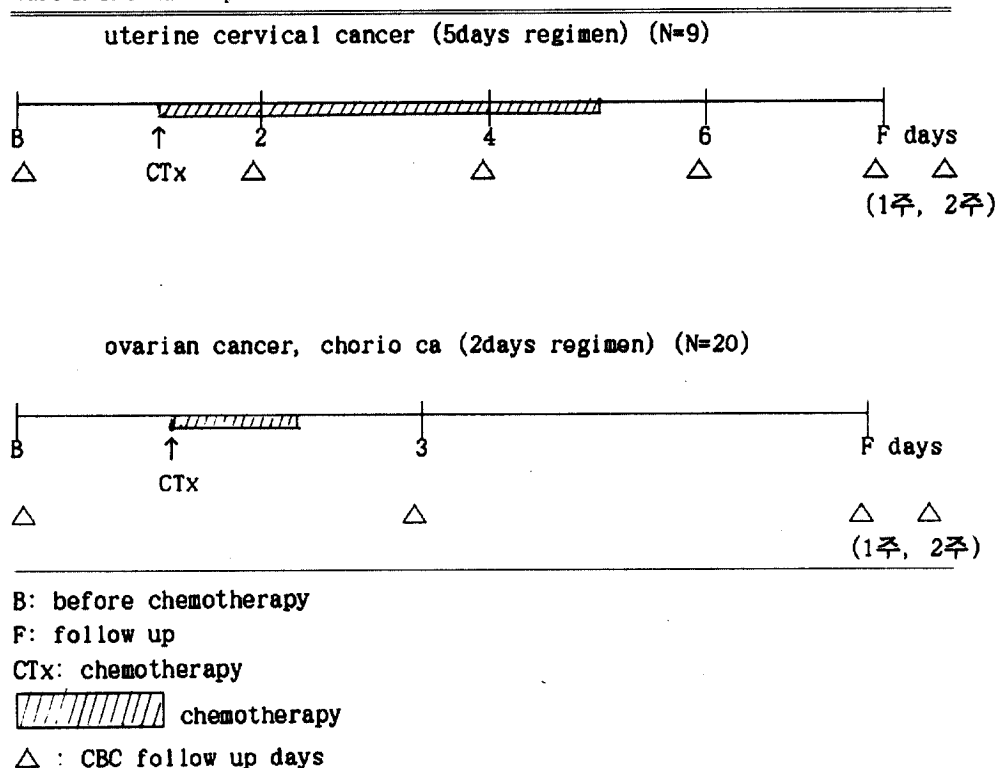


Table 3. frequency of rhG-CSF Use

use No	patients No
1	14
2	6
3	2
4	2
5	2
6	0
7	1

심전도상의 이상소견(ST depression), 흉통, 배부통 등이 20%에서 나타났으나 이 중 15%는 저절로 회복되었으며 5%에서는 acetaminophen 등과 같은 간단한 약물의 투여로 모두 회복되었다(Table 6).

IV. 고 찰

혈구 생성 자극인자(colony stimulating factor)는 크게 4군으로 분류되며, 본 연구에 사용된 rhG-CSF

는 *E. coli*의 DNA 재조합기술에 의해 전개되었다. 이 rhG-CSF는 적혈구계(BFU-E, CFU-E)나 거핵구계(CFU-Meg)에는 집락(colony) 기능이 인지되지 않는 반면 과립구 macrophage colony 형성세포(CFU-GM)에는 작용하는 것으로 평가된다.

자궁경부암과 난소암은 부인과 종양을 대표하는 질환으로 특히 난소암의 경우 증상 및 이학적소견이 쉽게 드러나지 않아 조기 진단 및 치료시기를 놓치는 경우가 흔하다. 물론 과거에 비해 조기 진단의 기회가 월등히 나아졌다고는 하나 그것도 어느 정도 한계에 봉착할 수밖에 없는 것을 감안할 때 이미 진행된 부인암의 치료성적을 높일 수 있는 치료법이 절실히 요구된다 하겠다. 이에 rhG-CSF의 사용은 이것이 비록 여러 부인암의 직접적인 치료제제는 아닐지라도 항암치료를 받고 있는 많은 환자들에게서 생길 수 있는 백혈구 저하에 의한 감염 증대 등 항암치료를 지속적으로 받을 수 없게 만드는 요소를 어느 정도나마 극복할 수 있다는 견지에서 의의가 크리라 사료된다.

rhG-CSF는 여러 부인암 외 악성 임파종이나 폐

Table 4. Effects of rhG-CSF in patients with chemotherapy-induced myelosuppression

patients	Age/Sex	tumor type stage	WBC(count/mm ³)		WBC↑%
			pre	post	
1	43/f	uterine cervical ca	1900	5000	263%
		" stage IIa			
2	46/f	" stage Ib	2200	7700	240%
3	66/f	" stage IIa	3300	9600	291%
4	47/f	" stage Ib	3300	13500	409%
5	44/f	" stage Ib	2400	14900	620%
6	36/f	" stage Ib	2875	11575	403%
7	68/f	" stage IIa	2300	11500	500%
8	47/f	" stage IIa	2800	9900	354%
9	45/f	" stage IIa	2640	2550	0.97%
10	65/f	ovarian ca stage IV	2500	9200	363%
11	42/f	" stage IIIa	1800	4529	252%
12	32/f	" stage IV	2100	10450	497%
13	58/f	" stage IV	1900	8700	457%
14	69/f	" stage I	2500	5200	208%
15	26/f	" stage I	2400	9900	412%
16	33/f	" stage III	3100	7700	248%
17	59/f	" stage III	1733	7367	425%
18	43/f	" stage IV	2900	15200	524%
19	48/f	" stage IIb	2280	6460	283%
20	60/f	" stage IIIC	2900	4700	162%
21	52/f	" stage IIIB	2600	10500	404%
22	55/f	" stage Ic	2700	11475	425%
23	43/f	" stage IIIa	2800	10225	365%
24	54/f	" stage IIIC	2500	7800	312%
25	56/f	" stage IIIC	2000	8500	425%
26	55/f	" stage IIIC	2700	8500	315%
27	55/f	" stage Ic	2700	11475	425%
28	36/f	chorio ca	1200	8500	408%
29	34/f	"	2300	13825	601%

pre : rhG-CSF 투여 전

post : rhG-CSF 투여 24시간 후

암 환자 등을 대상으로 한 각종 실험에서 항화학요법 시행 후 감소된 호중구수의 회복이 촉진됨과 더불어 기타 혈액질환에 수반되는 호중구 감소증, 재생불량성 빈혈,^{25,26)} 골수이형성 증후군,²⁷⁻²⁹⁾ 선천성 무과립증,^{30,31)} 특발성 호중구 감소증 등 각종 호중구 감소증 환자를 대상으로 한 여러 시험에서 호중구는 신속하게 증가되었고 투여 기간중 높은 level

의 호중구가 유지된 것으로 보고된다.

rhG-CSF의 부작용은 그다지 염려할 것은 없는 것으로 알려졌다. 때로 식욕부진 등의 소화기 장애가 있을 수 있으며 요통, 흉부통 등의 근골격계 증상이 또한 있을 수 있으며 그 외 열(fever)이나 피부발진(skin rash) 심전도상의 변화 및 경미한 GOT, GPT 등의 상승이 보고되고 있으나 간단한 약물의 투여로 대부분이 극복될 수 있는 수준으로 조사되었다. 또한 입원기간도 rhG-CSF의 사용으로 평균 29.9%의 입원기간 감소율을 보이는데 이는 항암치료 자체의 효과는 아니지만 백혈구 감소로 인한 기회감염 등의 항암치료를 지연시킬 수 있는 기회를 줄여줌으로써 자연발생적으로 얻어지는 이차적 이득이라 할 수 있겠다.

한편 rhG-CSF의 예방적 투여의 효과는 백혈구수에 상관없이 chemotherapy 시작 전에 예방적으로 rhG-CSF를 투여한 군과 chemotherapy 시작 전 후에 각각 투여하는 두 군으로 생각할 수 있는데 chemotherapy 시작 전과 후에 각각 투여한 군에 있어서는 백혈구 감소폭이 비교적 완만하여 입원기간이나 경과 관찰중에도 백혈구 수치가 비교적 높게 유지되어 chemotherapy 끝난 후에 예방적 rhG-CSF의 투여는 입원기간이나 감염방지 및 효율적인 항암약물투여 등 여러 면에서 의미가 있는 것으로 사료된다.

rhG-CSF의 투여 용량 기준은 아직 정립되지 않았지만 본 연구에서는 100microgram을 하루에 두 번 피하주사 하였으며 중성구 수의 회복 여부에 따라 투여 횟수를 조절하였다. 본 연구에서도 입증했던 바 rhG-CSF의 부인과적 항암치료와의 병용은 항암약제의 용량이나 독성 치료기간 및 여러 제한요소들을 어느 정도나마 극복할 수 있게 해준다는 보고들에 있어서도 드러나고 있다.³³⁻³⁷⁾ 그러나 rhG-CSF 투여의 정확한 투여 기준이라든지 투여 용량 및 방법, 반복 투여에 따른 골수기능 등에 미칠 수 있는 영향 그리고 사용 후에 생길 수 있는 문제점 등에 대한 연구가 더 있어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

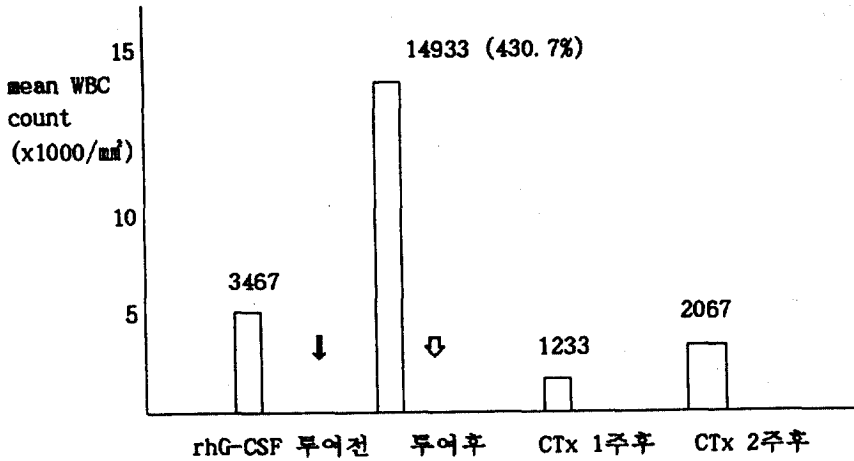


Fig. 1. Prophylactic use of rhG-CSF before chemotherapy

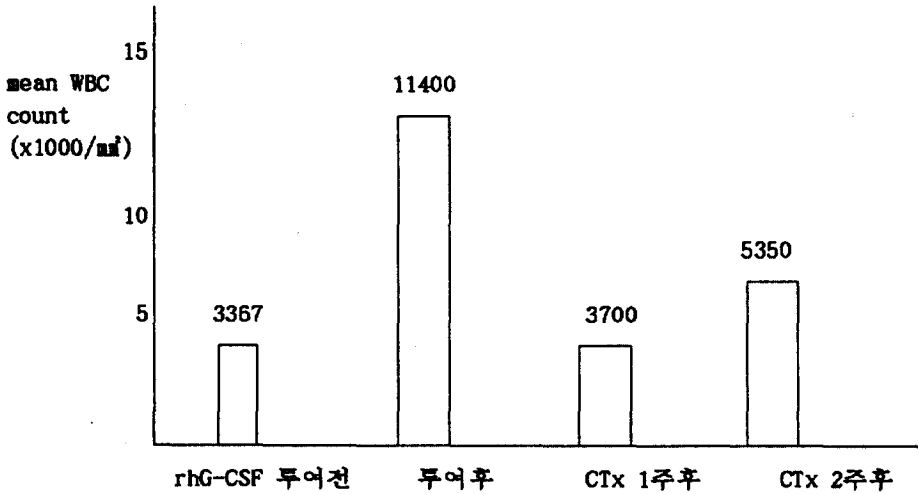


Fig 2. Prophylactic use of rhG-CSF before and after chemotherapy

일반적으로 부인암 치료에 있어서 항암요법의 가장 큰 문제점 중의 하나는 골수독성이며 이로 인한 백혈구의 감소로 감염의 기회가 증대되는 것이 문제라 할 수 있겠다.

이에 1994년 3월 1일부터 1995년 7월 31일까지 고신의료원에서 항암요법을 시행한 부인암 환자 29명을 대상으로 rhG-CSF를 사용한 후 임상결과 및 부작용을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 조사대상자 29명에 대한 rhG-CSF의 사용 중 1명을 제외한 28명의 환자에서 백혈구수 증가율이 389%로서 통계학적으로 의미있는 증가가 있었고 rhG-CSF의 투여에도 불구하고 백혈구 증가가 미

비하여 재투여가 요구된 경우는 1예에 불과했다.

2. chemotherapy 시작 전에 만 rhG-CSF를 예방적으로 투여한 군과 chemotherapy 시작 전후에 각각 rhG-CSF를 투여한 군의 백혈구 감소폭의 비교에서 후자의 군에서 백혈구 감소폭이 비교적 완만하고 1주, 2주 후의 경과관찰에서 다소 높은 백혈구수를 유지하는 것으로 나타났다.

3. tumor type에 따른 항암약물치료의 평균 입원기간의 단축은 자궁경부암의 경우 13일에서 10.5일, 난소암의 경우 12.5일에서 9.1일, 용모상피암의 경우 9일에서 7일로서 항암약물치료와 rhG-CSF의 병용은 환자의 입원기간을 평균 29.9% 단축시켰다.

- 부인암 환자의 항암제 투여 후에 발생한 백혈구 감소증에 대한 rhG-CSF 약제사용의 임상적 효과 -

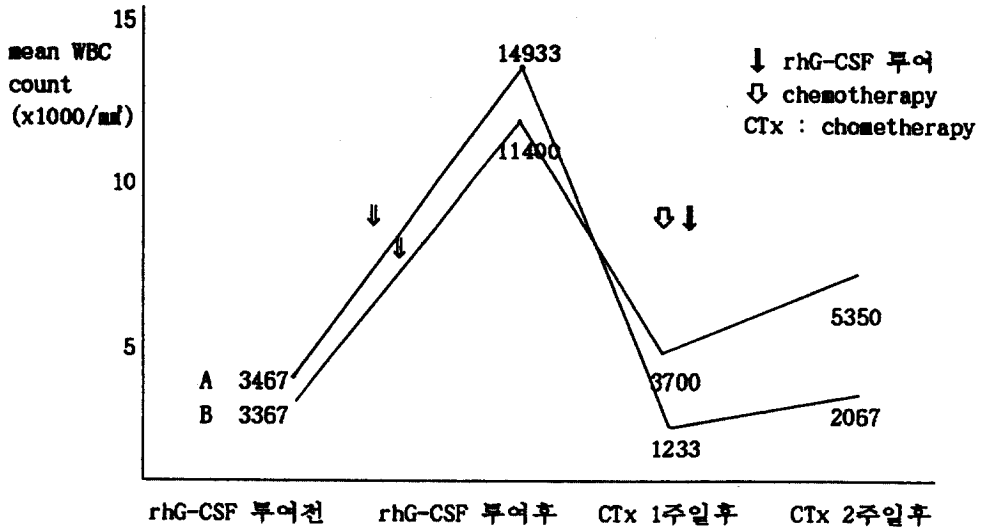


Fig 3. CTx 시작 전에만 rhG-CSF를 예방적으로 투여한 군과(A)
CTx 전후에 각각 rhG-CSF를 투여한 군(B)에 대한 백혈구 감소폭의 비교

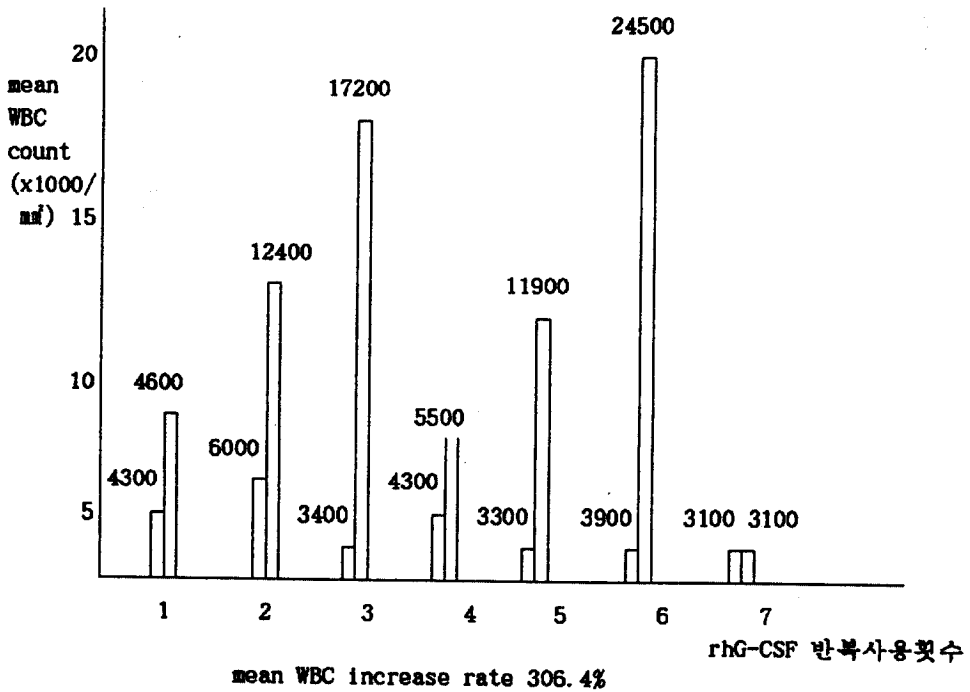


Fig 4. General response according to frequency of rhG-CSF use

4. rhG-CSF의 사용 횟수에 따른 반복 혹은 누적 효과는 특별히 관찰할 수 없었고 rhG-CSF의 사용에 따른 혈소판 수의 증가는 난소암의 경우 미비하나 증가소견이 관찰되지만 통계학적으로 유의성은 없었다.

5. rhG-CSF의 사용에 따른 부작용으로 발열이나 오한, 근육통, 피로, 피부발진이나 심전도상의 이상 소견, 흉통이나 배부통 등이 20%에서 나타났으나 이 중 15%는 저절로 회복되었으며 5%에서는 acetaminophen 등과 같은 간단한 약물의 투여로 모

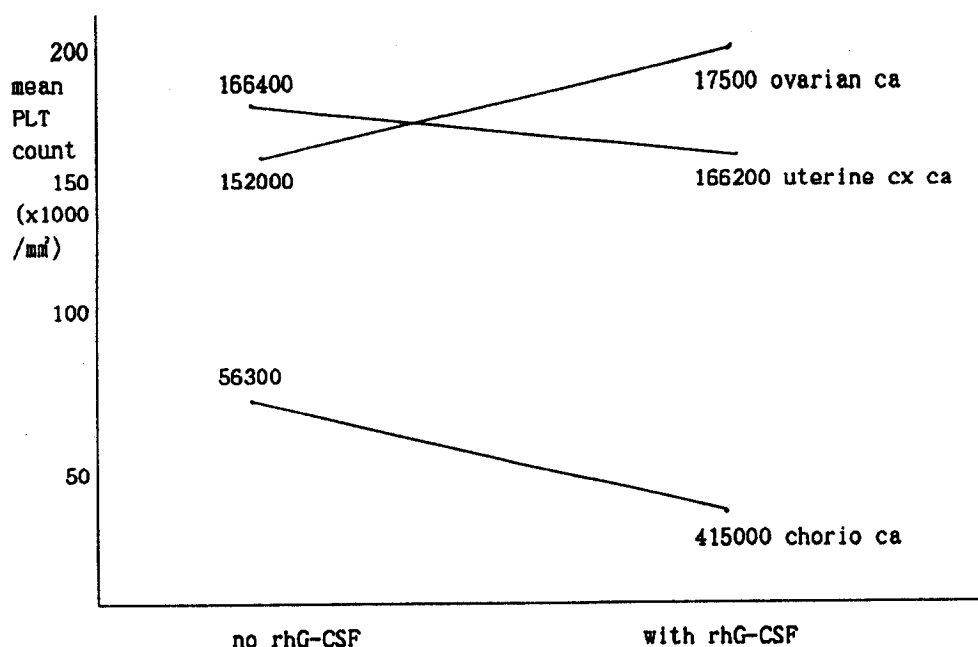


Fig 5. mean platelet count according to tumor type

Table 5. mean admission days during chemotherapy

Tumor	uterine cervical cancer	chorio carcinoma	ovarian cancer
case	10.5 days	7days	9.1days
control	13 days	9days	12.5 days
decretion rate	23.8%	28.6%	37.4%
Total			29.9%

case : rhG-CSF used group

control : rhG-CSF not used group

Table 6. Side effects associated with rhG-CSF

Fever($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	1
Fatigue	5
Myalgia	4
Pain requiring analgesics	
Skin rash	
Electrocardiographic change(ST depression)	
Chest pain, low back pain	2
Transient elevation of serum lactate dehydrogenase	

두 회복되었고 rhG-CSF의 1회 투여 후 백혈구수의 증가 기간은 평균 3.5일 이었다.

- References -

1. Brunning RD : The effects of leukemia and lymphoma chemotherapy on hematopoietic cells. Am J Med Technol 1973;39:165-174.
2. Hoagland HC : Hematologic complications of cancer chemotherapy. Semin Oncol 1982;9:95-101.
3. Hoagland HC : Hematologic complication of cancer chemotherapy. Semin Oncol 1992;9:95.
4. Gastineau DA, Hoagland HC : Hematologic effects of chemotherapy. Semin Oncol 1992;19:543.
5. Frei E III, Canellos GP : Dose a critical factor in cancer chemotherapy. Am J Med 1980;69:585-94.
6. Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman SE, et al : Purified human granulocytemacrophage colony-stimulating factor : direct action on neutrophils. Science 1984;226:1339-42.
7. Weisbart RH, Golde DW, Clark SC, Wong GG, Gasson JC : Human granulocytemacrophage colony-stimulating factor is a neutrophil activator. Nature 1985;314:361-3.
8. Fleischmann J, Golde DW, Weisbart RH, Gasson JC : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

- enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood* 1986;68:708-11.
9. Nicola NA : Hemopoietic cell growth factors and their receptors. *Annu Rev Biochem* 58:45-77, 1989.
 10. Golde DW(ed) : Hematopoietic Growth Factors. The Hematology/Oncology clinics of North America. Philadelphia, PA Saunders, 1989.
 11. Dexter TM, Garland JM, Testa NG(eds) : Colony-Stimulating Factors. Molecular and Cellular Biology. New York, NY, Dekker, 1990.
 12. Asano S, Ono M : Human granulocyte colony stimulating factors : Its biological actions and clinical implication. *Acta Hematol Jpn* 1987;50.
 13. Glaspy JA, Goldie DW : Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) : Preclinical and clinical studies. *Semin Oncol* 1992;19:386.
 14. Gasson JC, Chen IS, Westbrook CA, Golde BW : In Normal and Neoplastic Hematopoiesis. Goide DW and Marks PA, Eds.(Liss, New York, 1983) p129.
 15. Weisbart RH, Glode DW, Clark SC, Wong GG, Gasson JC : Human granulocyte macrophage colony-stimulating factor is a neutrophil activator. *Nature* 1985;314:361.
 16. Grabstein KH, Urdal DL, Tushinski RJ, Mochizuki DY, Price VL, Cantrell MA : Induction of macrophage tumoricidal activity by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Science* 1991;232:506.
 17. Clark SC, Kamen R : The human hemopoietic colony stimulating factors. *Science* 1987;236:1229.
 18. Sachs L : The molecular control of blood cell development. *Science* 1987;238:1374.
 19. Morstyn G, Burgess AW : Hemopoietic growth factors, a review. *Cancer Res* 1988;48:5624.
 20. Karen S : Antman, Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *The New England Journal of Medicine* 1988;319:593 Sept 3.
 21. Clark SC, Kamen R : The human hematopoietic Colony-stimulating Factors. *Science* 1987;198:23.
 22. Ohno R, Tomonage M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, Omine M, Oh H, Nomura T, Sakai Y, Hirano M, Yokopmaku S, Nakayama S, Yoshida Y, Miura AB, Morishima Y, Kohy H, Niho Y, Hamajima N, Takaku T : Effect of granulocyte colony stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990;323:871-7.
 23. Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, Spinolo JA, Tucker SL, Fogel B, Cabanillas FF, Hagemester FB, Souza LM : Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1791-1799.
 24. Jagannath S, Dicke KA, Arunitage JO : High-dose cyclophosphamide, carmustine, etoposide, and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986;104:163-168.
 25. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, et al. : Treatment of aplastic anemia in childrens with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* 1991;77:937.
 26. Antin JH, Smith BR, Holmes W, Rosenthal DS : Phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988;72:705-713.
 27. Vadjan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, et al. : Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987;317:1545-1552.
 28. Thompson JA, Lee DJ, Kidd p, et al. : Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome : Toxicity, pharmacokinetics and hematological effects. *J Clin Oncol* 1989;7:629-637.
 29. Ganser A, Volkers B, Greber J, et al. : Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes-A phase I/II trial. *Blood* 1989;73:31-37.
 30. Bonilla MN, Cilliu AP, Ruggiero 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.
 31. Bonilla MA, 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;320:1574-1580.
 32. Jakubowski AA, Souza LM, Kelly F, et al. : Effects of human granulocyte colony stimulating factor in a patient with idiopathic netropenia. *N Engl J Med* 1989;320:38.
 33. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, et al. : Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-13.
 34. Antman KS, Griffin JD, Elias A : Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988;319:593-8.
 35. Bronchud MH, Scarffe JH, thatcher N, et al. : Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-13.
 36. Gabrilove JL, akubowski A, Scher H, et al. : Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988;318:1414-22.
 37. Morstyn G, Campbell L, Souza LM : Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; 1:667-12.
-