고형암 환자에서 항암화학요법 후 발생한 호중구감소증에 대한 류코그린®(G-CSF)의 제3상 다기관 공동 임상시험

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 가천의대 중앙길병원 혈액종양내과²,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 혈액종양내과³,
울산대학교 의과대학 서울아산병원 중앙혈액내과⁴

이세훈¹, 이재훈², 임영혁³, 강윤구⁴, 김태유¹, 조은경²
김원석³, 김태원⁴, 방수미², 허대석¹, 방영주¹, 김노경¹

=Abstract=

A Multicenter, Phase III Clinical Trial of Leucogreen®(G-CSF) for Chemotherapy-Induced Neutropenia in Solid Tumors

Se-Hoon Lee¹, Jae Hoon Lee², Young-Hyuck Im³, Yoon-Koo Kang⁴,
Tae You Kim¹, Eun Kyung Cho², Won Seog Kim³, Tae Won Kim⁴,
Soo-Mee Bang², Dae Seog Heo¹, Yung-Jue Bang¹ and Noe Kyeong Kim¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul;
Department of Internal Medicine, Gachon Medical School², Incheon;
Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul;
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine⁴, Seoul, Korea

Background : Neutropenia is the main cause of therapy-related mortality in the patients who receive cytotoxic chemotherapy. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) can reduce the neutropenic severity and duration after cytotoxic chemotherapy. We performed a randomized, controlled, cross-over study of two G-CSF (Leucogreen® and control drug) in the solid tumor patients who would receive cytotoxic chemotherapy.

Methods : Patients received Leucogreen® in the first cycle and control drug in the second cycle, or vice versa. They should have received at least two cycles of same chemotherapy for their solid tumor. They were administered G-CSF 50µg/m² daily for 10 days since 24 hours after the last dose of chemotherapy.

Results : Eighty-three patients received at least one dose of G-CSF, and 61 patients completed two cycles of G-CSF without major protocol violation. The prophylactic rate of neutropenia (<1,000/mm³) of test drug is 70.5%, and 95% confidence interval (CI) of the rate is 59.3-81.7%, which is included within the identical borderline (rate of control drug ± 20%, 48.9-88.9%). Two drugs did not show any significant difference in respect of incidence of abnormal neutrophil count (<2,000/mm³), nadir neutrophil count, duration of neutropenia and duration of abnormal neutrophil count. Mild to moderate cause-related adverse events were observed during trial period and no significant difference in incidence and severity between two drugs.

Conclusion : Leucogreen® showed similar efficacies for chemotherapy-induced neutropenia to control G-CSF and could safely be given.

Key Words : Granulocyte colony-stimulating factor, Chemotherapy, Neutropenia, Leucogreen®

교신저자 : 허대석

소 속 : 서울대학교병원 내과

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28번지 (우편번호 110-744)

전 화 : 02) 760-2857 Fax : 02) 762-9662 E-mail : hseol1013@plaza.snu.ac.kr

서 론

악성종양의 치료에서 한 축을 차지하는 항암화학요법은 그 부작용으로 인하여 용량제한을 받는다. 호중구감소증은 항암화학요법의 부작용 중에서 비교적 흔하면서 그로 인한 감염에 동반된 패혈증으로 사망에 이르게 할 수 있는 잠재적 위험을 갖고 있다¹⁾. 새로운 항생제의 개발, 보존요법의 발전 등으로 호중구감소증에 의한 치명률이 감소되고는 있으나 여전히 항암화학요법 중 발생하는 치료관련 치명률의 가장 큰 부분을 차지하고 있다¹⁾.

과립구 집락자극인자(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)는 골수에 있는 전구세포의 증식을 촉진하는 작용을 가진 조혈성장인자로서 주로 과립구에 대하여 분화, 증식, 성숙 및 활성화에 관여하고²⁾ 항암화학요법 후 호중구감소증이 있는 환자에서 호중구감소증의 정도 및 기간을 줄임으로써 호중구감소증으로 인한 입원 기간의 단축, 감염증의 감소 등을 가져오는 것으로 알려져 있다³⁾.

류코그린(Leucogreen®, (주) 녹십자바이오텍, 서울, 한국)은 국내에서 개발된 G-CSF 제제로 진행성 악성종양 환자에서 비교적 골수 억제가 심할 것으로 예상되는 항암화학요법을 시행받는 환자에서 류코그린®의 호중구감소증에 대한 효능을 확인하기 위하여 기존의 G-CSF와 비교하는 제3상 임상연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 임상시험의 설계 및 대상 환자

본 연구는 무작위배정, 대조약물 대조, 공개, 제3상, 교차시험으로 설계되었고 4개 임상시험기관에서 시행되었으며 2001년 1월부터 2001년 8월까지 환자를 등록하였다. 선정기준은 다음과 같았다. 1) 병리조직학적으로 진행성 악성 종양으로 확인된 환자,

2) 골수억제가 심할 것으로 예상되는 항암화학요법을 시행받을 예정인 환자, 3) 동일한 항암화학요법을 2회 이상 시행할 예정인 환자, 4) 환자 또는 친권자에 의하여 임상시험 참여를 동의하고 서면동의서에 서명한 환자, 5) 만 15세 이상 80세 이하, 6) 일상생활 수행능력이 ECOG 0-2에 해당하는 환자, 7) 3개월 이상의 생존이 예상되는 환자, 8) 적절한 골수기능을 가진 환자로 백혈구수가 $3,000/\text{mm}^3$ 이상, 호중구수가 $2,000/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판수가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상인 환자, 9) 적절한 신기능을 가진 환자로 혈청 creatinine이 정상 최고치의 1.5배 이하인 환자, 10) 적절한 간기능을 가진 환자로 bilirubin, SGOT, SGPT가 정상 최고치의 1.5배 이하인 환자로 하였다. 제외기준으로는 1) 30% 이상의 골수에 방사선치료를 받은 환자, 2) 항암화학요법 이외에 골수에 영향을 미치는 약물로 계속 치료를 받는 환자, 3) 전신적으로 영향을 미칠 수 있는 감염증이 있는 환자, 4) 임신부나 수유중인 여성, 5) G-CSF에 알려진 기왕력이 있는 환자, 6) 기타 불안정한 정신질환자 등 임상시험 담당자가 본 시험에 부적절하다고 판단한 환자로 하였다. 이 임상연구는 각 병원의 임상시험심사위원회 및 식품의약품안전청으로부터 승인을 받았고 환자에게 서면 동의를 얻었다.

2) 투여방법

임상시험에 참여하기로 한 환자는 무작위배정을 통하여 결정된 순서에 따라 A군과 B군으로 나누었다. A군은 시험약(류코그린®)을 제 1주기에 투여받고 대조약(그라신®, (주) 제일약품, 서울, 한국)을 제 2주기에 투여받았고 B군은 대조약을 제 1주기에 투여받고 시험약을 제 2주기에 투여받았다. 대조약과 시험약은 공히 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 를 1일 1회 10일간 피하 투여하였는데 단 초회는 마지막 항암제 투여후 24시간째에 실시하였고 10일간 투여함을

원칙으로 하되 호중구수가 최저치를 나타낸 다음 $5,000/\text{mm}^3$ 에 다다르거나 $2,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되어 3일 이상 지속되거나 중단사유로 인하여 탈락되는 경우에는 투여를 중지하였다. 피험자의 골수, 신장 및 간기능은 정상상을 회복하고 호중구수가 $2,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복된 것을 확인한 후 제 2 주기의 항암화학요법이 시행되도록 하였다.

3) 시험 중 검사 및 추적검사

시험개시전 병력 청취, 이학적 검사, 일상생활 수행능력 평가를 실시하고 일반혈액검사, 화학검사, 소변검사를 실시하여 피험자의 선정기준 및 제외기준에 적합한지를 확인하였다. 항암제 투여 종료일에 이학적 검사, 일반혈액검사, 화학검사, 소변검사를 실시하였고 G-CSF 투여일을 기준으로 제 3, 6, 8일과 이후 종료일까지 2일 간격(제 10, 12, 14 일 등)으로 일반혈액검사를 실시하였으며 종료일에는 이학적 검사, 일반혈액검사, 화학검사, 소변검사를 실시하였다.

4) 평가기준 및 방법

주평가변수는 $1,000/\text{mm}^3$ 미만으로 정의되는 호중구감소증의 예방률로 하였으며 부평가변수는 호중구수 비정상치($2,000/\text{mm}^3$ 미만) 발생률, 호중구의 최저치, 호중구감소증의 기간, 호중구수 비정상치 기간으로 하였다. 시험약의 호중구감소증의 예방률의 95% 신뢰구간 전체가 동등성 경계(대조약의 $\pm 20\%$)에 들어오면 동등한 것으로 보기로 하였다.

5) 안전성 평가

시험 도중 계획된 검사 및 시험자에 의하여 필요하다고 여겨지는 추가적인 검사를 통하여 안전성을 평가하였으며 경증, 중등도, 중증의 3단계로 구분하여 평가하였다. 시험약과 대조약의 비교를

통하여 통계학적으로 유의한 차이가 있는 이상반응이 있는지를 평가하였다.

6) 통계학적 고찰

피험자 수는 주평가변수인 호중구감소증의 예방률의 동등성에 기초하여 산출하였다. 기존의 연구 결과에 기초하여 두 약제의 예상 예방률이 80%라고 하고 두 약제의 예방률의 차이가 20% 이내이면(시험약의 95% 신뢰구간 전체가 대조약의 예방률 $\pm 20\%$ 에 들면) 두 약제의 효과가 동등한 것으로 판단한다고 할 때 유의수준 0.05, 통계적 검정력 0.8에서 필요한 환자수는 64명이고 20%의 탈락률을 감안하여 총 80명의 환자를 목표로 하였다.

호중구감소증의 예방률, 호중구수 비정상치 발생률의 비교에서는 시험약물 투약군의 95% 신뢰구간을 구하고 이 신뢰구간 전체가 동등성 경계(대조약물 투약군의 $\pm 20\%$ 이내) 내에 있는지를 검정하였고 McNemar 검정법을 이용하여 두 군 간에 발생률의 차이가 있는지에 대하여 통계학적 유의성을 검정하였다. 호중구의 최저치, 호중구감소증의 기간, 호중구수 비정상치의 기간에 대해서는 paired t-test를 통하여 두 군 간의 차이를 분석하였다.

그 외의 각 집단간의 빈도비교는 chi-square법을 이용하여 통계분석을 시행하였다. 통계분석 결과 p값이 0.05이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1) 환자의 치료전 특성(Table 1, Fig. 1)

전체 89 명의 환자가 시험참가 동의를 하였는데 88명의 환자가 무작위배정되었으며 이중 1명의 환자가 선정기준 부적합으로, 4명의 환자가 동의철회로 투약 전에 탈락되어 무작위배정에 따라 시험약

Table 1. Characteristics of the study patients

Characteristics	ITT (N=83)	PP (N=61)
Age		
Mean (range)	51 (22-73)	52 (22-73)
Sex		
Male/female	46/37	35/26
Performance status		
0/1/2	27/43/13	20/31/10
Cancer type and chemotherapy regimens		
Gastric cancer	17 (20%)	14 (23%)
5-FU/(VP-16)/cisplatin	15	13
Taxane/cisplatin	2	1
NHL	14 (17%)	12 (20%)
CHOP(-B)	11	10
DHAP	3	2
NSCLC	10 (12%)	8 (13%)
Taxane/platinum	4	4
VP-16/platinum/vinblastine	5	3
Vinorelbine/Ifosfamide	1	1
Breast cancer	8 (10%)	5 (8%)
Doxorubicin/cyclophosphamide	7	5
Vinorelbine/doxorubicin	1	0
Head and neck cancer	7 (8%)	5 (8%)
5-FU/cisplatin	7	5
Colorectal cancer	6 (7%)	2 (3%)
5-FU/leucovorin	3	0
Irinotecan	1	1
(FOL)FOX	2	1
Esophageal cancer	4 (5%)	3 (5%)
5-FU/cisplatin	4	3
Other cancers	17 (20%)	12 (20%)

5-FU, 5-fluorouracil;

CHOP(-B), cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisolone(+bleomycin);

DHAP, dexamethasone+cytarabine+cisplatin;

(FOL)FOX, (leucovorin+)5-fluorouracil+oxaliplatin; ITT, intent-to-treat;

NHL, non-Hodgkin lymphoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PP, per protocol; VP-16, etoposide

또는 대조약을 1회 이상 투여받은 환자는 83명이었다. 1차 투약을 완료하지 못한 환자가 10명(동의 철회 6명, 부적합 1명, 이상반응 1명, 프로토콜 위반 2명)이고 2차 투약을 완료하지 못한 환자가 5명(동의철회 2명, 부적합 2명, 프로토콜위반 1명)으로 총 68명의 환자가 2차까지 투약을 완료하였다.

약물을 1회 이상 투약받은 환자 83명의 평균연령은 51세(범위: 22-73세)였고 남자 환자가 46명(55%) 이었다. 종양별로는 위암이 17명(20%)으로 가장 많았으며 비호지킨성림프종이 14명(17%), 비소세포성폐암이 10명(12%), 유방암 8명(10%), 이외에도 두경부암, 대장직장암, 식도암, 소세포성폐암 등의 순이었다. 항암화학약제로는 platinum제제가 44명(53%)에서 투여되었고 5-fluorouracil이 31명(37%)에서, cyclophosphamide 또는 ifosfamide가 25명(30%)에서, doxorubicin이 24명(29%)에서 투여되었고 이외에도 etoposide, vinca alkaloid, paclitaxel, steroid 등이 투여되었다.

2) 유효성 평가 환자군의 특성(Fig. 1)

시험약과 대조약의 2차 투여까지 완료한 68명 중 호중구수치에 영향을 줄 수 있는 leucovorin 병용투여가 되었던 3명, 스테로이드보조요법이 1차에서만 추가되었던 1명, 1차와 2차의 항암화학약물의 총 투여량이 10% 이상 차이가 나는 1명, 2차 항암 약물치료 시작전 GOT 수치가 정상치의 1.5배 이상으로 상승되어 있었던 2명의 환자를 제외한 61명(A군: 32명, B군: 29명)의 환자에 대하여 유효성 평가를 시행하였다. 교차시험의 특성상 유효성 평가 환자군에서 시험약과 대조약은 치료전 환자 특성의 차이가 없었다.

3) 평균 투여 횟수 및 총 투여량

유효성 평가 환자군에서 시험약과 대조약의 평

균 투여횟수는 각각 9.8회, 9.8회였고 평균 투여량은 각각 $81.2 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $81.2 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 로 차이가 없었다.

4) 유효성 평가(Table 2)

주평가변수인 호중구감소증의 예방률은 시험약과 대조약의 경우 각각 70.5%, 68.9%였다($P=0.84$). 시험약의 호중구감소증의 예방률의 95% 신뢰구간 범위는 59.3-81.7%로서 대조약의 평균값으로부터 산출된 동등성 경계인 48.9-88.9% 내에 모두 포함되어 동등한 것으로 볼 수 있었다. 추가로 McNemar 검정을 사용하여 동등성을 검정하였을 때 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다($P=0.97$).

호중구수 비정상치 발생률은 시험약이 45.9%, 대조약이 47.5%로 통계학적으로 유의한 차이는 없

Table 2. Clinical end points of test and control drug

	Test drug (Leucogreen [®])	Control drug (Grasin [®])	P-value
Prophylactic rate of neutropenia	70.5% (59.3-81.7%)*	68.9% (57.3-80.5%)*	0.97 [†]
Incidence of abnormal neutrophil count	45.9% (33.3-58.5%)*	47.5% (35.0-60.0%)*	0.86 [†]
Nadir neutrophil count (mean±SD)	2424±1790/mm ³	2388±1831/mm ³	0.86 [‡]
Duration of neutropenia (mean±SD)	2.5±1.0 days	2.8±1.8 days	0.37 [‡]
Duration of abnormal neutrophil count (mean±SD)	4.3±2.1 days	3.9±2.2 days	0.74 [‡]

*95% confidence interval; [†] McNemar test; [‡] paired t-test

Neutropenia is defined as less than 1,000/mm³, and abnormal neutrophil count as less than 2,000/mm³

SD, standard deviation

Table 3. Adverse events of drugs

	Test drug (Leucogreen [®]) (N=75)	Control drug (Grasin [®]) (N=76)
Constitutional		
Fever	4 (5%)	6 (8%)
Weakness	5 (7%)	6 (8%)
Musculoskeletal		
Arthralgia	12 (16%)	9 (12%)
Myalgia	13 (17%)	15 (20%)
Gastrointestinal (GI)		
Anorexia	3 (4%)	4 (5%)
Nausea	12 (16%)	11 (14%)
Vomiting	10 (13%)	6 (8%)
Diarrhea	5 (7%)	4 (5%)
Abdominal pain	5 (7%)	2 (3%)
Nonspecific GI symptom	13 (17%)	11 (14%)
Nervous system		
Headache	12 (16%)	13 (17%)
Dizziness	7 (9%)	9 (12%)
Tingling sense	3 (4%)	5 (7%)

Adverse events more than 5% are presented in this table.

있고 ($P=0.86$) 시험약의 95% 신뢰구간은 33.3-58.5%로서 대조약물의 평균값으로부터 산출된 동등성 경계인 27.5-67.5% 내에 모두 포함되어 동등함을 확인할 수 있었다. 호중구 최저치의 평균은 시험약이 $2424/\text{mm}^3$ (표준편차: $1790/\text{mm}^3$), 대조약이 $2388/\text{mm}^3$ (표준편차: $1831/\text{mm}^3$)로 유의한 차이는 없었다($P=0.86$). 호중구감소증의 기간은 시험약이 2.5일(표준편차: 1.0일), 대조약이 2.8일(표준편차: 1.8일)로서 두 약제간에 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.37$). 호중구수 비정상치 기간에서는 시험약이 4.3일(표준편차: 2.1일), 대조약이 3.9일(표준편차: 2.2일)이었다($P=0.74$).

5) 안전성 평가(Table 3)

안전성은 시험약 또는 대조약을 1회 이상 투약 받은 환자 83명을 대상으로 평가하였다. 시험약 투약시에 나타난 이상반응의 발현빈도는 시험약은 145건, 대조약은 128건이었고 발현증례는 두 가지 약제가 모두 29명씩으로 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

시험약 및 대조약 투여에 따른 급성 이상반응(알러지, 과민반응)은 관찰되지 않았다. 중증 이상반응은 총 4예에서 발생하였는데 시험약 투여시와 대조약 투여시에 각각 2예에서 발생하였다. 시험약 투여시 발생한 2예는 봉와직염으로 인한 경부의 통증과 종창, 간기능수치 상승이었으며 대조약 투여시 발생한 2예는 위암환자에서의 출혈, 호중구감소성 발열이었다. 중증 이상반응 4예는 모두 시험약이나 대조약과의 인과관계가 희박한 것으로 판단되었다.

혈소판 및 혈색소치는 시간에 따른 변화가 통계적으로 유의했으나 시험약과 대조약 사이의 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 임상시험은 국내에서 새로 개발된 G-CSF인

류코그린®의 효능 및 안전성을 평가하기 위하여 고안되었다. 대부분의 G-CSF에 대한 제3상 임상시험이 위약 대조군과 비교하는 형태였으나^{4,6)} 본 임상시험은 기존의 약물과 비교하는 제3상 임상시험이면서 개체에 따른 차이를 최소화하기 위하여 교차시험법을 채택하였다. 또한 전치료 지속효과 가능성을 고려하여 무작위 배정을 통하여 피험자 별로 선투여약물을 결정하여 시험약물과 대조약물 투여군 간의 다른 교란변수가 최소화하도록 노력하였다.

교란변수의 영향을 최소화하기 위하여 본 연구는 2주기를 시행하면서 교차를 하고 선투여약물을 무작위배정함으로써 임상시험 진행 과정이 비교적 복잡하여 중도탈락되는 환자가 많았다. 이러한 중도탈락이 결과에 미치는 영향을 간접적으로 살펴 보기 위하여 결과에서 보여준 2주기를 모두 마친 환자만을 대상으로 한 유효성 평가와 별도로 1주기만이라도 마친 환자 73명을 대상으로 하여 유효성 평가를 실시하였다. 주평가변수인 호중구감소증의 예방률, 부평가변수인 호중구수 비정상치 발생률, 호중구의 최저치, 호중구감소증의 기간, 호중구 비정상치 기간 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 유효성 평가에서 환자의 중도탈락이 결과에 영향을 미쳤을 가능성은 떨어질 것으로 여겨진다. 결과에서 유효성 변수로 살펴 보지는 않았으나 시험약과 대조약을 투여했던 1예씩에서 임상적으로 발현된 감염이 발견되었고 감염증은 적절한 항생제치료로 호전되어 심각한 후유증이나 사망에는 없었다.

안전성 면에서 시험약은 대조약과 비교하여 이상반응의 빈도 및 중증 이상반응의 빈도에서 유의한 차이를 발견할 수 없었으며 시험약과 관련된 2예의 중증 이상반응 모두 시험약과는 무관한 것으로 생각되어졌다.

급성백혈병 환자에서 호중구수의 감소정도, 기간, 진행속도 등이 치명적인 감염증의 발생에 영향을 준다는 보고가 있는 이래로⁷⁾ 호중구수의 감소

정도 및 기간을 줄임으로써 항암화학요법에 발 생하는 호중구감소증으로 인한 사망률을 낮출 수 있을 것이라는 기대가 커졌다. 이후 다양한 악성질 환을 대상으로 하여 예방적 G-CSF 투여가 감염 증, 입원기간, 사망률 등의 주요 임상적 변수를 호 전시킬 수 있는지에 대하여 연구가 있어 왔다³⁾.

급성 골수구성 백혈병의 경우에는 무작위배정, 대조군 연구를 통하여 관해유도요법에 CSF의 추가가 호중구감소증의 기간을 단축시키고 입원기 간을 단축시키는 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 더구나 최 근의 연구에서는 백혈병세포에 대한 시동효과로 인하여 표준위험군 환자에서 G-CSF를 유도요법 전부터 투여하는 경우 전체생존기간 및 무병생존 기간이 연장됨이 보고되었다¹⁰⁾.

이에 반하여 고형암의 경우에는 항암화학요법에 대한 반응이 좋은 림프종, 소세포폐암, 고환암, 유 방암을 중심으로 항암화학요법의 용량강도를 증가 시키기 위하여 예방적으로 투여되는 G-CSF에 대 한 연구가 있어 왔다¹¹⁾. 일부 연구에서 G-CSF의 예방적 투여가 용량강도를 증가시키고 발열성 호 중구감소증의 빈도를 줄인다는 연구 결과가 있었 으나^{12,13)} G-CSF 사용에 의해 증가된 약간의 용량 강도로는 생존율의 향상을 가져오기 어려운 것으 로 생각이 된다¹⁴⁾. 따라서 미국암학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서는 발열 성 호중구감소증을 일으키는 빈도가 40% 이상으 로 예상되는 항암화학요법에서는 약 50% 가량 발 열성 호중구감소증의 빈도를 감소시키지만 초치료 로 이용되는 대부분의 항암화학요법이 40% 이상 발열성 호중구감소증을 유발시키는 경우는 거의 없으므로 초치료하는 항암화학요법 환자에서 G-CSF의 예방적 투여의 적응증은 거의 없다고 하 였다¹¹⁾.

고형암에서 항암화학요법 후 발생한 호중구감소 증에 대한 G-CSF 사용에 대해서는 무작위배정, 대조군 연구가 많지 않아 논란이 있는 부분이 많

으나 ASCO에서는 고위험군 (호중구수가 100/ μ L 미만, 조절되지 않는 원발암, 폐렴, 저혈압, 다기관 부전, 패혈증, 침습성 진균 감염) 이외의 단순 발 열성 호중구감소증 및 비발열성 호중구감소증에 대하여서는 G-CSF 사용을 추천하지 않는다고 하 였다¹¹⁾.

항암화학요법을 시행받는 고형암 환자에서 G-CSF는 호중구감소증의 기간 및 빈도를 줄여 주는 것으로 알려져 있으나 임상에서의 사용에 대하여 서는 환자의 인구학적, 의학적 특성, 기저 악성종 양의 종류, 기저 악성종양의 조절상태, 항암화학요 법의 강도에 따라 달라질 수 있으며 아울러 경제 적 요인도 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

항암화학요법을 시행받는 고형암 환자에서 류코 그린®은 기존에 임상에서 사용되고 있는 대조약과 비교하여 호중구감소증의 예방률, 기간, 최저치 면 에서 효능이 다르지 않았으며 시험약과 관련된 이 상반응은 대조약과 비슷하고 심각하지 않았다.

참 고 문 헌

1. Segal BH, Walsh TJ, Holland SM. *Infections in the cancer patient*. In: DeVita VT Jr, Hellam S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, p. 2815-2868, 2001.
2. Dale DC. *Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients*. *Drugs* 2002;62 Suppl 1:1-15.
3. Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, Lianes P, Colomer R, Lopez-Brea M, Lopez E, Paz-Ares L, Hitt R, Garcia-Ribas I, Cubedo R, Alonso S, Cortes-Funes H. *Im-*

- proving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. J Natl Cancer Inst 1995;87(11):803-808.*
4. 신상원, 남용진, 최철원, 송관규, 김준석, 김순덕, 김열홍. 고형암의 항암제 치료후 발생하는 호중구감소증에 대한 Granulocyte Colony Stimulating Factor(G-CSF)의 효과. *대한암학회지 1994;26:144-150.*
5. 이대호, 서철원, 박근철, 김태원, 김정균, 김원석, 강원기, 허대석, 방영주, 김노경. 악성종양환자에서 항암화학요법으로 인한 호중구감소증에 대하여 DA-3030 (rhG-CSF)의 유효성 및 안전성에 대한 제3상 다기관 임상실험. *대한암학회지 1999;31:995-1002.*
6. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M, Sheridan WP, Kefford RF, Cebon J, Olver I, McKendrick J, Toner G, Bradstock K, Leischke M, Cruickshank S, Tomita DK, Hoffman EW, Fox RM, Morstyn G. *Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1994;121(7):492-501.*
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64(2):328-340.*
8. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, Noens L, Szer J, Ganser A, O'Brien C, Matcham J, Barge A. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. Blood 1997;90(12):4710-4718.*
9. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, Mandelli F, Ferrant A, Auzanneau G, Tilly H, Yver A, Degos L; AML Cooperative Study Group. *A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. N Engl J Med 1995;332(25):1678-1683.*
10. Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, Gmur J, Verdonck L, Sonneveld P, Fey M, Schouten H, de Greef G, Ferrant A, Kovacsics T, Gratwohl A, Daenen S, Huijgens P, Boogaerts M; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349(8):743-752.*
11. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. *2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 2000;18(20): 3558-3585.*
12. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, van Groeningen CJ, De

- Mulder PH, Stenning S, Lallemand E, De Pijck L, Collette L. *Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol 1998;16(2):716-724.*
13. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Kohne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. *Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. Ann Hematol 1996;72(1):1-9.*
14. Savarese DM, Hsieh C, Stewart FM. *Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. J Clin Oncol 1997;15(8):2981-2995.*