Granulocyte colony-stimulating factor와 granulocyte, macrophage colony-stimulating factor의 임상적 이용

계명대학교 의과대학 내과학교실

권 기 영

Clinical application of granulouyte colony-stimulating factor and granlocyte, Macrophage colomy-stimulating factor

Ki Young Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

서 론

근래 조혈모세포의 성상과 자가복제, 증식 및 분화에 대한 지식이 축적되고 이 과정에 다양한 cytokine이 관여하여 조절을 한다는 사실이 알려졌으며 이들 cytokine을 유전자 재조합 등으로 대량생산하여 임상에 널리 사용하고 있다. 이러한 cytokine 중 과립구집락자극인자(G-CSF)와 과립구, 대식세포 집락자극인자 (GM-CSF)는 주로 호중구의 증식과 분화에 작용하나 이외에도 G-CSF는 Il-6, Il-11, Il-12, Flt-3 ligand, thrombopoietin 및 leukemia inhibitory factor 등과 같이 휴지기 상태로 존재하고 있는 조혈모세포를 활동성의 세포주기로 이동시키며 GM-CSF는 Il-3나 Il-4와 함께 세포주기 내의 조혈전구세포를 증식기 상태로 유지시켜 수임된 조혈전구세포의 성장과 분화자극 및 대식세포의 활성화를 일으키는 역할을 하고 있다고 알려져 있다[1,2]. 그리고 이들 두 cytokine 모두 골수의 조혈전구세포를 말초 혈액으로 가동을 일으킬 수 있어 이를 말초혈액 조혈모세포 이식에 이용하고 있다[3]. G-CSF와 GM-CSF는 호중구로 수임된 조혈전구세포의 성장을 자극하고 호중구의 성숙과 기능을 증진시키므로 호중구 감소증이 동반된 여러 질환의 치료에 이용이 되는데 이들의 효과는 유사하여 사용자의 판단에 따라 선택하는 경향이 있으며 이러한 경우 이들간에 효과나 부작용, 비용 등을 정확히 비교 분석한 보고는 거의 없는 실정이다. 이들 cytokine은 부작용이 적어 비교적 안전하게 투여할 수 있는데 G-CSF는 골통증 외에는 특별한 부작용이 없으며, GM-CSF는 독감과 유사한 발열, 근육통, capillary leak syndrome 등이 나타날 수 있으나 근래 효모에서 생산된 GM-CSF는 이런 부작용이 줄어들어 사용이 훨씬 용이하여졌다. 최근 G-CSF를 투여하고 시행한 동종골수이식에서 급성 이식편대 숙주반응의 빈도가 증가하고 말초혈액 조혈모세포의 건강공여자에서 혈전 형성의 증가와 혈소판 응집능의 감소 가능성이 보고되어 있으나 더 많은 연구로 확실한 검증이 필요하리라 보여진다[4,5]. 그리고 근래 일각에서 이러한 cytokine들의 광범위한 사용으로 인한 의료비의 증가에 대한 우려가 있어 이들의 사용에 대한 적절한 지침의 설정이 있어야 한다는 의견도 제시되고 있다[6-8].

본 론

골수의 조혈모세포로부터 말초혈액의 호중구로 진행되기까지 여러 단계의 분화와 증식이 필요하며 이 과정에 많은 종류의 조혈성장인자가 역할을 담당하고 있으나 이 중 G-CSF와 GM-CSF의 2가지가 주로 임상에 이용되고 있다. GM-CSF는 127개의 아미노산으로 이루어져 있으며 5번 염색체 장완의 25-31 위치에 존재하는 유전자에 의해 조절되고 있는 반면 G-CSF는 174개의 아미노산으로 구성되어 있고 17번 염색체 장완의 18-22에 위치한 유전자에 의해 조절되고 있다. 이들의 가장 효과적인 투여량에 대해 여러 방법이 제시되고 있으며

G-CSF의 경우 부작용이 별로 없어 안전범위가 넓으므로 대량을 사용하였을 때 얻어지는 이점이 많다는 보고도 있으나 일반적으로 성인에서 1일 체중 1kg당 5μg을 피하 또는 정주하여 사용하도록 권장하고 있다. GM-CSF는 1일 체표면적 m²당 250μg을 역시 피하 또는 정주하게 되며 이들 인자의 용량을 증가하여 투여하였더라도 나타나는 효능의 증대가 경제적인 측면과 비교하여 훨씬 뛰어나지는 않으므로 용량의 증가는 권장되지 않고 있다[6-8]. 그리고 이들 인자의 투여 시작시점과 투여기간은 항암화학요법을 시작한 후 24-72시간 사이에 투여를 시작하는 것이 가장 효과적이고 절대호중구수가 최하점을 지나 10,000/μL에 이를 때까지 계속 사용하며 골수이식에 사용하였을 때에는 G-CSF 투여량을 절대호중구수가 1,000/μL 이상이 3일 이상 지속되는 시점에서 1일 10μg/kg를 5μg/kg로 감량하여 3일 이상 더 호중구수가 유지될 경우 중단하도록 하고 있다. GM-SCF는 자가골수 이식의 경우 골수를 투여하는 날부터 21일간 사용하며 마지막 항암화학요법 후 24시간이 지난 시점과 가장 최근의 방사선 조사 12시간 이후부터 투여함을 원칙으로 하고 있으나 임상적으로 호중구의 수 증가가 더 일찍 일어나거나 호중구의 수가 적절하다고 판단되면 투여기간을 단축하는 것이 바람직하다고 여겨지고 있다[6 8].

G-CSF 및 GM-CSF의 주된 적응증은 항암치료로 백혈구 감소가 동반되어 감염의 위험도가 높아질 가능성이 있는 환자에서 백혈구 감소가 나타나는 기간과 재원일자 및 기회감염의 빈도나 그 정도를 감소시키려는 목적의 예방적인 사용과 말초혈액으로 조혈전구세포의 가동, 중증 만성 호중구감소증, 항암치료 후 발생한 백혈구 감소증, 고용량 화학요법과 조혈모세포 이식치료, 급성 백혈병과 골수 이형성증후군, 재생불량성 빈혈 및 심한 감염증 등에 널리 이용되고 있다[6 8].

항암화학요법 후 발생한 백혈구 감소로 인해 일어나는 감염을 예방하기 위해 항암제의 용량을 감소하거나 약물 투여 시점을 늦추거나 예방적인 항생제의 투여 또는 조혈전구세포를 수집하여 보충하는 등의 방법이 이용되고 있으나 G-CSF나 GM-CSF를 사용함으로써 치료도중의 백혈구 감소를 극복할 수 있어 항암제를 감량하지 않고 원래의 치료 계획에 따라 치료주기를 제 시간에 지연 없이 실시할 수 있을 뿐 아니라 재원기간의 단축과 더불어 항암제 투여량의 증가도 가능하게 되었다. 그러나 이들 인자의 사용에도 불구하고 항암치료에 대한 반응율이나 무병 생존률 및 전체 생존률에는 큰 영향을 미치지 못한다는 결과가 얻어진 연구도 많으며[8-10] 또한 1997년 미국 임상암학회(ASCO)에서 실시한 성장인자의 사용실태에 대한 조사로 환자의 상태에 따라 5-46%에서 사용 근거가 아직 확립되지 않았거나 미비한 경우에도 투여하고 있다는 보고도 있어[8] 최근까지 알려진 내용을 중심으로 사용에 필요한 지침을 알아보고자 하였다.

1. G-CSF 및 GM-CSF의 예방적 사용

예방적인 목적으로 사용하는 데에는 심한 호중구 감소증이 예상되는 화학요법을 시작하기 전 즉 항암치료의 첫 번째 주기부터 투여하는 일차적인 예방적 사용과 이전 화학요법시 심한 호중구 감소증이 일어났거나 호중구 감소로 인해 약제의 감량 또는 치료 주기의 지연이 필요하였던 환자에 차후의 항암치료시 사용하는 이차적인 예방적 투여로 나눌 수 있다.

1) 일차적인 예방적 투여

소세포성 폐암 환자의 cyclophosphamide, doxorubicin 및 etoposide (CAE) 치료[11]와 비호지킨씨 림프종 환자에 대한 vincristine, cyclophosphamide, bleomycin doxorubicin, prednisolone, etoposide (VAPEC-B) 치료[12]에서 호중구의 회복이 더 신속히 일어나며 열을 동반한 백혈구 감소증의 빈도가 약 50%정도 감소되었다고 보고되어 있다. 일반적으로 과거 치료받지 않은 환자에서 대부분의 항암화학요법시 일차적인 성장인자의 투여는 randomized trial에서 대조군 보다 발열을 동반한 호중구 감소증의 빈도가 40% 이상 높은 경우를 제외하고는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하고 있다. 다만 원래의 질병에 의해 백혈구 감소증을 지니고 있거나 과거 강도가 높은 항암화학요법의 투여를 받았다거나 골반 또는 골수의 상당부분에 방사선 치료를 받은 경우, performance가 좋지 않으며 진행암을 지닌 환자, 면역저하, 개방성 상처나 조직의 감염이 있는 경우에는 각각의 상황을 판단하여 사용할 수도 있다고 제시되어 있다[8].

2) 이차적인 예방적 투여

전회의 항암치료 주기에서 발열을 동반한 호중구 감소증이 일어난 환자에 성장 인자의 투여로 그 빈도나 정

도를 경감시킬 수 있으므로 예방적인 투여가 가능하며 또한 호중구 감소기간 동안 열이 발생하지 않았더라도 심한 용량의 감소나 다음 주기의 지연이 필요했던 경우에도 사용할 수 있다[6, 7]. Crawford 등[11]에 의하면 소세포성 폐암 환자에서 첫 번째 화학요법으로 호중구 감소증이 나타난 경우 같은 용량을 투여한 두 번째 주기에는 G-CSF를 사용하였을 때 호중구 감소기간이 6일에서 2.5일로 단축되었고 발열은 100%에서 23%로 감소되었다 한다. 그러나 항암제 용량을 원래의 계획대로 유지하여 투여할 수 있다 하더라도 환자의 예후와의 관계가 확실치 않은 예가 많으므로 성장인자의 투여를 대신하여 항암제 용량의 감소나 다음 치료 시점을 연기하는 방안도 반드시 고려되어야 할 것이다.

2. 호중구 감소증 환자에 대한 치료적 사용

1) 발열이 없는 경우

Hartmann 등[13]에 의하면 열을 동반하지 않고 단순히 호중구 감소증만 있는 환자에 G-CSF를 투여하였을 때 호중구 감소가 나타나는 기간을 2일간 단축 시킬 수 있었으나 임상적인 결과에는 차이가 없었다고 하며 이러한 경우에도 G-CSF나 GM-CSF를 사용함으로써 성장인자에 의해 활성화가 일어난 호중구는 열의 예방이나 감염원의 제거에 더 효과적일 수 있고 호중구 감소기간을 단축시킨다는 장점을 지닐 수 있으나 일반적으로 사용하지 않는 것을 원칙으로 하고 있다. 호중구 감소증이 나타난 시점에서 그 환자에게 후일 열이 발생할 것인지 예측할 수 없으므로 어떤 환자에 성장 인자를 투여해야 할지 선택하기에 어려움이 있게 마련인데 최근의 발표에 의하면 절대 림프구수가 700/μL 미만인 경우 49%의 환자에서 열이 발생한 반면 700/μL 이상일 때는 11%에서 열이 나타났다고 하며[14] 유방암 환자의 수술 후 항암화학요법에서 헤모글로빈 이나 절대 호중구수가 첫 번째 주기에서 감소한 경우 차후 열이 일어날 가능성이 높다는 보고[15]도 있지만 이러한 예측과 연관된 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

2) 발열이 동반된 경우

대부분의 환자에서 항생제 치료에 부수적으로 치료시작 시점부터 성장 인자를 사용하였을 때 열의 지속기간이나 항생제 사용기간이 줄어들지 않았으며 호중구 감소증의 기간도 1일 단축되었다는 보고가 있는 반면 재원기간이 11일 이상 줄어들고 경험적인 항진균제 사용의 필요성이 감소되었다는 등의 다양한 결론도 제시되어 있다[9].

M.D. Anderson 암센터의 자료에 의하면 열성 호중구 감소증을 지닌 모든 환자의 3%가 사망하였으나 폐렴 환자는 83%가 사망하였을 정도로 위험도의 차이가 있으므로[6] 발열을 동반한 호중구 감소증 환자에서 위험도가 높은 경우 즉 폐렴, 혈압강하, 다장기부전증(패혈증 증후군) 및 진균 감염이 있을 때에는 항생제와 같이 성장인자를 사용하도록 권장하고 있다.

3. 고용량 화학요법 및 조혈모세포 이식

조혈모세포 이식을 필요로 하지 않을 정도까지만 항암제의 투여량을 증가시키기 위해 성장 인자를 사용하는 경우 정당성은 아직 인정을 받지 못하고 있으나 만약 용량 증가로 치료 성적이 확실히 좋아질 수 있다면 발열성 호중구 감소증이 환자의 40% 이상에서 나타날 가능성이 있을 때에는 성장 인자를 투여할 수도 있다[6]. 성장인자를 이용한 단일제제 요법의 제1상 연구에서 그 독성이 주로 백혈구 감소인 경우 일반적으로 사용하는 항암제 용량의 3배까지 투여량을 증가시킬 수 있다고 알려져 있지만[16] 이로 인해 얻어지는 치료 성적의 호전에 대해서는 검토가 더 이루어져야 할 것이다.

또한 호지킨씨 및 비호지킨씨 림프종, 고환암, 소세포성 폐암, 유방암 등의 치료시 성장인자를 화학요법과 병용하게 되면 일반적으로 현재 사용되는 표준의 치료용량보다 항암제 투여량을 10%이상 증량할 수 있으며 doxorubicin의 경우 1일 체표면적 m^2당 60mg 이상을 4일간 계속 투여할 수 있을 정도로 증량이 가능하였으나 많은 수의 환자에서 무병 생존률이나 전체 생존률에 미치는 효과가 크지 않았으므로 이러한 목적으로 성장인자를 보편적으로 사용하는 것은 자제하고 있는 실정이다[8].

근래 성장인자의 사용으로 고용량 화학요법 후 조혈모세포의 이식 치료를 비교적 용이하게 시행할 수 있게 되었으며 특히, 림프종, 다발성 골수종 및 전이성 유방암 등의 치료에 고용량화학 요법의 성적이 고식적인 치료보다 좋다는 사실이 알려지면서 특히 재발이 일어난 고위험군의 비호지킨씨 림프종, 재발성 호지킨씨 림프종, 재발 또는 치료에 반응을 하지 않는 다발성 골수종 등의 치료에 고용량화학요법과 조혈모세포 이식치료가 권장되고 있

다[8,17-20]. 성장 인자의 투여로 자가 조혈모세포의 수확이 증가되어 재원 기간의 단축, 치료의 독성 감소, 혈액제제의 수혈 필요성 경감 등을 가져와 고용량 요법의 전체 비용중 20% 정도의 의료비를 절감할 수 있으므로 이 경우에는 반드시 사용하는 것으로 되어 있다. 조혈모세포를 투여한 후 성장 인자의 사용에 대해서는 이견도 있는데 즉 장점의 많은 부분이 성장인자 만의 효과라기 보다 투여된 CD34 양성세포의 수와 더 밀접한 연관성이 있기 때문이라는 의견도 제시되고 있다[22].

성장인자를 이용한 동종 말초혈액 조혈모세포의 투여시에도 동종 골수이식 때보다 재원 기간이 5일간 단축되고 단기간 동안에는 20%의 의료비용을 감소시킬 수 있으나 이는 이식편대 숙주반응의 발생 빈도나 정도와 관계 있을 수도 있으며 장기간의 관점에서 검토되어야 할 것으로 보여 현재 사용에 대한 정확한 지침이 정해지지는 않았으나 대다수의 병원에서 거의 모든 환자에게 사용되고 있다[8]. 조혈모세포 투여 후 골수의 재건에도 성장 인자를 사용함으로써 도움을 얻을 수 있으며 이 때 조혈모세포를 투여한 5일 후부터 성장인자의 사용을 시작하더라도 생착에는 영향이 없이 비용을 절약할 수 있다는 보고도 있다[23]. 말초혈액으로 조혈모세포의 가동에 G-CSF, GM-CSF, stem cell factor, interleukin-3, thrombopoietin 등을 단독 또는 복합적으로 사용하여 좋은 결과를 얻을 수 있는데 일반적으로 G-CSF나 GM-CSF, stem cell factor가 이용되고 있으며 최근에는 G-CSF와 GM-CSF의 병용 투여로 cyclophosphamide 등의 항암제를 사용하지 않고 조혈전구세포의 가동을 일으키는데 관심이 모아지고 있다[21]. Lane 등[25]에 의하면 조혈전구세포의 가동에 G-CSF, GM-CSF를 각각 또는 G-CSF와 GM-CSF를 함께 투여하여 백혈구 분반술로 채집한 세포를 분석하여 CD34 양성세포수는 G-CSF 단독 투여군에서 가장 많았고 G-CSF 및 GM-CSF 병용군, GM-CSF투여군 순이었으나 CD34 양성 세포의 유형을 비교하였을 때 이식 후 장기간 조혈재생 능력을 지니며 림프구계나 골수구계로 분화를 일으키는 CD34 양성, CD38 음성, HLA-DR 양성세포의 수는 G-CSF군이 0.37×10^6개, GM-CSF군이 1.10×10^6개, 2가지 인자를 병용한 군은 1.86×10^6개로 병용투여 하였을 때 상승효과가 나타남을 보고하며 병용투여 방법의 가능성을 제시한바있다.

4. 혈액 질환에 대한 사용

1) 급성 백혈병 및 골수이형성 증후군

골수구계의 백혈병 세포나 그 전구세포는 성장 인자의 수용체를 갖고 있으므로 성장 인자와 접촉이 일어나면 이들 세포의 증식과 분화가 일어나게 되어 약제 내성을 지닌 휴지기의 백혈병 세포가 세포주기로 들어와 약제에 감수성을 지니게 되므로 cytarabine에 의한 세포 살상능력이 증가된다는 보고도 있으며 반면 쥐의 백혈병 세포에 대해 성장인자의 투여가 cytarabine에 의한 apoptosis를 억제한다는 보고도 있다[27]. 그리고 급성 골수구성 백혈병에 대한 G-CSF의 임상 시험에서 관해 유도 및 강화요법에 도움이 되었으며 치료성적의 호전은 나타나지 않았으나 강화 요법시 재원기간이 5일간 단축되었고 나쁜 영향을 미친 결과는 없는 것으로 알려져 바 있다. 또한 GM-CSF를 사용하여 activated killer cell의 기능을 증가시켜 급성 골수성 백혈병의 면역치료 및 minimal residual disease의 치료에 도움이 될 것이란 가능성을 시사해 준 연구도 보고되어 있다[24]. 급성 림프구성 백혈병에 G-CSF를 사용한 CALGB의 연구결과 병의 진행 경과에는 영향이 별로 없었으나 입원기간이 6일간 단축되었다는 보고 등으로 1996년 ASCO 지침에 의하면 55세 이상 연령층의 급성 백혈병 환자의 관해 유도시 약물 투여가 완료된 시점에서 투여를 시작하도록 하고 약물 치료 전 또는 동시에 사용하는 것은 금하고 있다[7].

그리고 골수 이형성 증후군 환자에 성장 인자의 투여로 절대 호중구수를 증가시킬 수 있어 심한 호중구 감소와 반복적인 감염이 동반되는 환자에 대해 필요한 경우에만 간헐적으로 투여하는 것이 바람직하다고 여겨지고 있다[7].

2) 재생불량성 빈혈 및 중증 만성 호중구 감소증

재생불량성 빈혈 환자에 G-CSF나 GM-CSF를 사용하게 되면 일시적으로 호중구의 증가가 일어날 수 있으나 중증 재생불량성 빈혈 환자나 면역 억제 치료에 반응이 나타나지 않는 환자에 있어서는 역시 성장인자의 효과가 일반적으로 좋지 않다고 알려져 있다. 항흉선세포 면역글로불린 및 cyclosporine으로 면역 억제 치료를 한 경우 효과가 나타나는데 약 3개월 정도의 시간이 필요하므로 이 기간 동안 주로 G-CSF를 투여하여 감염의 위험도를 줄일 수 있으며 또 반응율도 높일 수 있다는 보

고도 있으나 여기에는 더 많은 연구가 필요하다고 보여진다. 중증 만성 호중구 감소증에는 호중구수가 100/μL 미만인 선천성 무과립구증(Kostmann's syndrome)과 hereditary cyclic neutropenia, 만성 특발성 호중구 감소증 등이 있으며 이들 환자에 G-CSF의 투여로 호중구수가 증가되고 감염의 합병증 감소, 항생제 사용 횟수 등을 감소시킬 수 있다고 여겨지고 있다.

5. 항암화학요법과 방사선 조사를 동시에 받는 환자에 대한 사용

이론적으로 cisplatin 이나 fluorouracil을 고용량의 방사선 치료에 추가하면 방사선에 대한 예민도를 증가시킬 수 있으며 폐암이나 식도암 환자에게 병합 치료로 국소적인 항암효과와 생존율의 호전을 가져올 수 있다고 알려져 있다. 그러나 병합치료시 점막의 염증이나 방사선 폐렴 등이 문제가 될 수 있으므로 이러한 경우 성장인자의 투여로 도움을 얻을 수 있으나 폐암을 대상으로 시행한 임상시험 결과 비소세포성 폐암환자에 G-CSF의 투여 및 제한병기 소세포성 폐암환자에 GM-CSF를 투여하였을 때 심한 혈소판 감소증과 폐독성이 오히려 증가하였다고 보고되어 있어 이러한 치료를 받는 환자들에게는 성장 인자의 사용을 하지 못하도록 하고 있다[7]. 신체 타부위의 방사선조사와 약물투여시에서는 일어나지 않으나 흉곽동에 대한 방사선 조사 환자에 성장 인자의 사용으로 더 심한 부작용이 나타나는 원인은 성장인자가 골수의 조혈전구세포를 가동시키게 되고 이들 세포가 심장을 통과하는 동안 방사선 조사를 받아 일어났을 것으로 여겨지고 있다[7].

6. 소아 환자에서 성장인자의 사용

일반적으로 소아 종양의 항암화학요법은 성인에서보다 더 강력한 치료를 하게 되므로 골수억제가 흔히 심하게 나타나는 경우가 보통이다. 특히 영유아들은 조혈기관이나 면역기관의 성숙도가 낮아 발열성 호중구 감소증이나 치명적인 감염이 초래되기 쉬워 G CSF를 1일 체중 1kg당 5-10μg, GM-CSF는 1일 체표면적 m^2당 500-750μg을 투여하며 소아종양은 완치율이 높은 경우가 많으므로 약물 투여와 조혈모세포 이식 치료를 시행할 때 성장인자의 보충이 우선적으로 요구되고 있다.

7. 감염증 및 기타 질병

근래 감염성 질환의 치료에 성장인자를 사용하려는 시도가 이루어지고 있는데 호중구에 β-integrin 이나 IgG 및 보체에 대한 수용체의 발현이 증가하고 chemotaxis와 탐식능력이 활성화되며 GM-CSF는 호중구의 생존기간을 96시간에서 적어도 216시간 이상으로 증가시킨다고 알려져 있다. 이러한 변화가 Aspergillus나 포도상구균에 대한 살균력의 증가로 이어지고 치명적인 *S. aureus* 및 *P. aeruginosa* 감염을 일으킨 쥐에서 생존률의 호전을 가져온다는 결과가 보고되어 있다[24]. 그리고 후천성 면역결핍증 환자에서 Zidovudine 치료로 일어난 백혈구 감소증의 치료와 CD4 양성 세포의 증가도 관찰되었으며 *Mycobacterium avium intracellulare* 감염증의 치료에 보조적인 수단으로 사용하는 연구도 진행되고 있다. 이외에도 구내염이나 구강 및 위장관 점막 등의 염증에 국소적으로 사용하여 백혈구 감소증과 동반된 이들 부작용을 예방하거나 조기에 치료가 가능하며 대장암 환자에 5-fluorouracil 치료로 나타나는 심한 설사의 빈도를 줄일 수 있다는 보고도 있다. 또한 진피층에 주사하여 육아조직의 생성을 증가시키고 상처를 빨리 아물게 하는데에도 이용이 될 수 있으며 악성 흑색종 환자에 melanoma vaccine의 사용시 보조적인 수단으로나 치료제로의 사용 가능성도 알려져 있고 B형 간염 백신에 대한 항체 반응을 증강시킨다는 보고도 있다. 그리고 근래 고콜레스테롤혈증 환자에서 콜레스테롤치와 VLDL 치를 낮춘다든지 pulmonary alveolar proteinosis의 치료 등에 효과가 있다는 사실도 보고된 바 있다[21].

결 론

근래 조혈성장인자의 이용범위가 계속 증가중이며 이러한 추세는 더욱 진행되리라 여겨지고 있다. 현재 성장인자는 고용량 화학요법시 조혈전구세포의 가동화와 이후 보조요법에 반드시 사용해야 한다고 제시되고 있으며 그외 임상적으로 효과가 확인된 경우에 이용되고 있다. 그러나 단순히 항암제의 용량을 증가 또는 유지하기 위함이거나 일차적인 예방적 투여, 열이 있기나 또는 발열을 동반하지 않은 호중구 감소증의 치료 등에는 아직 이론적 근거가 미비하므로 환자의 상태를 면밀히 검토하여 사용하는 것이 바람직하다고 보여지며 이러한 경

우 항암제의 용량 감소나 치료시기의 지연 등이 대안으로 제시될 수 있고 이차적인 예방적 투여 등에서 사용을 고려하여야 할 것이다. 또한 얼마후 사용이 반드시 필요할 것으로 판단되는 위험군의 환자를 예측할 수 있는 성형의 마련이 중요하다고 생각되며 상처나 궤양의 치유, 점막염, 설사의 예방과 치료 등 보다 광범위한 적응증에 대한 연구가 계속되어져야할 것으로 보여진다.

REFERENCES

1) Ku H, Yonemura Y, Kaushansky K, Ogawa M: *Thrombopoietin, the ligand for the mpl receptor, synergizes with steel factor and other early acting cytokines in supporting proliferation of primitive hematopoietic progenitors of mice. Blood 87:4544-4551, 1996*
2) Ogawa M: *Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81:2844-2853, 1993*
3) Ho AD, Young D, Maruyama M, Corringham RET, Mason JR, Thompson P, Grenier K, Law P, Terstappen LWMM, Lane T: *Pleuripotent and lineage-committed CD 34$^+$ subsets in leukapheresis products mobilized by G-CSF, GM-CSF vs. a combination of both. Exp Hematol 24:1460-1468, 1996*
4) Berger C, Bertz H, schmoor C, Behringer D, Potthoff K, Mertelsmann R, Finke J: *Influence of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) on hematopoietic recovery and outcome following allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from volunteer unrelated donors. Bone Marrow Transplant 23:983-990, 1999*
5) LeBlanc R, Roy J, Demers C, Vu L, Cantin G: *Prospective study of G-CSF effects on hemostasis in allogeneic blood stem cell donors. Bone Marrow Transplant 23:991-996, 1999*
6) American Society of Clinical oncology: *Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2471-2508, 1994*
7) American Society of Clinical Oncology: *Update of recommendation for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : Evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 14:1957-1960, 1996*
8) Smith TJ: *Role of granulocyte- and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in clinical practice : Balancing clinical and economic concerns. American society of Clinical Oncology Educational Book 275-280, 1999*
9) Savarese DM, Hsieh C, Stewart FM: *Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. J Clin Oncol 15:2981-2995, 1997*
10) Phillips KA, Tannock IF: *Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from the toxic effects of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 16 : 3179-3190, 1998*
11) Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozi V, Rausch F, Smith R, Gradishar W, Yahanda A, Vincent M, Stewart M, Glaspy J: *Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with samll-cell lung cancer (r-metHu G-CSF). N Engl J Med 325:164-170, 1991*
12) Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM, Kane K, Bentley J, Crowther D: *Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma : a randomized controlled trial. Blood 80: 1430-1436, 1992.*
13) Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebert LP, Johnson PS, Milliard JA, Levitt R, Suman VJ, Witzig TE, Wieand HS, Miller LL, Moertal CG: *Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. N Engl J Med 336:1776-1780, 1997*
14) Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, Freyer G, Philip T, Biron P: *Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 14:636-643, 1996*
15) Uyl de Groot CA, Vellenga E, Rutten FF: *An economic model to assess the savings from a clinical application of hematopoietic growth factors. Eur J Cancer 32A : 57 62, 1993*
16) *Miller LL : Current status of G-CSF in support of chemotherapy and radiotherapy. Oncology 10:67-88, 1993*
17) Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lambardi F, Gandola L, Tarella C, Ravagnani F, Valagussa P, Bonadonna G: *High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med 336:1290-1297, 1997*
18) Linch DC, Winfield d, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, Macmillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV: *Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease : Result of BNLI randomized trial. Lancet 341:1051-1055, 1993*

19) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R: *A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 335:91-97, 1996*

20) Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD: *High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer : A randomized trial J Clin Oncol 13:2483-2489, 1995*

21) Hartmann O, Le Corroller A, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, Janvier M, Pico JL, Baranzelli MC, Rubie H, Coze C, Pinna A, Meresse V, Benhamou E: *Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas : Hematologic recovery and costs. Ann Int Med 126:600-607, 1997*

22) Shpall EF, Champlin R, Glaspy JA: *Effect of CD 34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. Biol Blood Marrow Transplant 4:84-92, 1998*

23) Bolwell BJ, Pohlman B, Andressen S: *Delayed G-CSF after autologous progenitor cell transplantation : A prospective randomized trial. Bone Marrow Transplant 21:369-373, 1998*

24) Armitage JO: *Emerging applications of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood 92:4491-4508, 1998*

25) Lane TA, Law P, Maruyama M, Young D, Burgess J, Mullen M, Mealiffe M, Terstappen LWMM, Hardwick A, Moubayed M, Oldham F, Corringham RET, Ho AD: *Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF : Potential role in allogeneic marrow transplantation. Blood 85:275-282, 1995*

26) Cannistra SA, Groshek P, Griffin JD: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the cytotoxic effects of cytosine arabinoside in acute myeloblastic leukemia and in the myeloid blast crisis phase of chronic myeloid leukemia. Leukemia 3:328-334, 1989*

27) Lotem J, Sachs L: *Hematopoietic cytokines inhibit apoptosis induced by transforming growth factor β_1 and cancer chemotherapy compounds in myeloid leukemic cells. Blood 80:1750-1757, 1992*