

일반 연제(I) - 4

진행폐암환자에 대한 rhGM-CSF의 제 1상 임상연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

김현아, 이정애, 양성현, 허대석, 방영주, 박선양, 김병국, 김노경

GM-CSF가 과립구(granulocyte) 및 단핵세포(monocyte)의 증식, 분화, 기능을 촉진시킨다는 사실이 알려져있고 1987년 recombinant human GM-CSF(rhGM-CSF)가 인간에게 처음 투여된 후 항암요법후 백혈구감소와 골수이식후 골수부전 환자에 게 투여가 시도되고있다.

한편 우리나라에서 처음으로 (주) 럭키에서 yeast cell을 host로 유전자 재조합 기법(recombinant DNA technology)을 이용하여 대량의 rhGM-CSF(specific activity 1×10^8 CFU/mg)의 극산화에 성공하여 in vitro 실험에서 조혈증식기능이 확인되고, 동물실험을 통한 독성검사를 완료하여 제제의 안정성이 확인된 바, 이 제제의 BAD(biological active dose), 피하주사에 따른 약물학적 특성(pharmacokinetics), 효과 및 독성을 평가하고자 제 1상 임상연구를 시행하였다.

약물치료나 방사선조사의 기왕력이 없는 조직학적으로 진단된 진행된 폐암환자로 골수, 간, 신장 기능이 적절한 환자를 대상으로 환자 3명을 한 group으로 하였다. GM-CSF level을 8등급으로 분류하여 각 용량을 $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $25 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $350 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 으로 설정하여 각 level에서 grade 3 이상의 부작용이 관찰되지않으면 그 다음 높은 용량으로 증가시켜나갔다. GM-CSF는 10일간 연속으로 피하주사하였고, 효과 평가를 위해 CBC를 매일 측정하였고 약물학적 특성(pharmacokinetics) 및 조혈모세포 분석(hematopoietic progenital cell assay)을 시행하였다.

1. 24명 환자의 연령은 48-70세(중앙치 60세), 체중은 48Kg-70Kg(중앙치 60Kg)였다.

2. Level 1 - 8의 각 group 총백혈구수 증가율의 평균치는 185%, 160%, 225%, 251%, 273%, 310%, 363%, 519%였고 ANC 증가율의 평균치는 208%, 164%, 233%, 279%, 370%, 384%, 322%, 568% 로 level 4이상에서 총백혈구수 및 ANC 증가율의 plateau를 관찰할 수 있었다.

3. 부작용은 WHO 기준에 따라 분류하였는데 grade 3 이상의 부작용은 없었으며 발열 7예(41%), 피부반응 3예(18%), 근육통 5예(29%), 결막염 2예(12%) 및 부정맥 1예(6%)가 관찰되었으나 우려할만한 부작용은 관찰되지않았으며 투약중지후 증상은 즉시 소실되었다.

본 연구 결과 rhGM-CSF는 $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 용량이 특별한 부작용없는 BAD 로 사료되었으며, 향후 항암화학요법에 수반되는 neutropenic episode의 빈도와 정도를 경감시킬수 있는지 여부는Phase II study가 시도되어져야하겠다.