

GM-CSF가 방사선 치료시 발생한 호중구감소증에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 치료방사선과, 내과*

장지영 · 최일봉 · 정수미 · 김인아
계철승 · 김춘추* · 한치화* · 신경섭

= Abstract =

Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) on Neutropenia Occuring during Radiotherapy

Ji Young Jang, M.D., Ihl Bohng Choi, M.D., Su Mi Chung, M.D., In Ah Kim, M.D., Chul Seong Kay, M.D.
Chun Chu Kim, M.D., Chee Hwa Han, M.D.* and Kyung Sub Shinn, M.D.

Department of Radiation Therapy and Department of Internal Medicine,
Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

Purpose : To assess the efficacy of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) in the neutropenia by radiotherapy.

Materials and Methods : Eleven patients with various solid tumor were treated with a daily subcutaneous dose of GM-CSF(3-7microgram/kg) for 5days during the radiotherapy. Before and during the course of the study all the patients were monitored by the recording of physical examination, the complete blood count with differential and reticulocyte count and liver function test. Eight patients received prior or concurrent chemotherapy.

Results : In 10 patients, the neutrophilic nadir was significantly elevated and the lenght of time that patients had a neutrophil count below $10^3/mm^3$, a threshold known to be critical to acquiring infective complications was shortened following GM-CSF injection. A significant rise (two fold or greater) of neutrophil count was seen in 10 of 11 patients. In most patients, discontinuation of GM-CSF resulted in a prompt return of granulocyte counts toward baseline.

However the neutrophil count remained elevated over $10^3/mm^3$ during radiation therapy, and radiotherapy delays were avoided. Other peripheral blood components including monocytes and platelets also increased after GM-CSF treatment.

No significant toxicity was encountered with subcutaneous GM-CSF treatment.

Conclusion : GM-CSF was well tolerated by subcutaneous route and induced improvement in the neutropenia caused by radiotherapy.

Key Words : Recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), Neutropenia, Radiotherapy

서 론

방사선 치료시 발생하는 호중구감소는 감염증 발생의 우려가 있어 방사선 치료중에 치료를 쉬었다가 하거나 예정하였던 방사선 치료를 끝내지 못하고 중단하는 경우가 있다. 방사선 치료시 발생한 호중구감소증의 정도는 사용된 방사선량과 조사된 골수범위와 관련 있는 것으로 알려져 있으나 근래에 와서는 암치료법이 항암 화학 요법이나 수술 요법등과 병행하는 multi-modality 치료법을 사용하는 경우가 많으므로 방사선 치료부위가 크지 않더라도 방사선 치료중에 호중구 감소증이 자주 발생한다. 이렇게 호중구감소증때문에 방사선 치료를 다하지 못하거나 중단하게 되면 방사선 치료중단 기간동안 종양세포의 급격한 증식이 일어나기 때문에 이로 인하여 방사선 치료의 국소 관해율이 저하되고 환자 생존기간이 짧아질 수 있다¹⁾. 또한 호중구감소증은 방사선 치료외에 항암제 치료시에도 빈번하게 발생하여 항암제 치료 중단의 원인이 되거나 항암제 치료후 사망 원인중 하나인 감염증에 중요한 역할을 하는것으로 알려져 있어 종양 치료에 있어서 시급히 해결해야할 과제이다. 새로운 항생제의 개발에 힘입어 암환자의 감염에 의한 사망율은 과거에 비해 현저히 감소되고 있으나, 아직도 종양 치료중 일주일 이상의 체온 상승, 혹은 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이하이면 감염증 고위험군으로 간주되고 있으며, 이러한 환자중 상당수가 감염증으로 사망하게 된다²⁾.

그동안 이러한 호중구감소증의 치료 및 예방을 위한 시도가 많은 분야에서 있어왔으며, 그 중 조혈성장인자를 사용하여 치료하는 방법이 가장 주목받고 있다. 조혈성장인자는 G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)와 GM-CSF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), 그리고 IL-1(interleukin 1), IL-3(interleukin³⁾, IL-5(interleukin⁵⁾, IL-6(interleukin⁶⁾ 등이 있으며, 이들은 조혈모세포와 말초 혈액 세포 증식등을 조절하는 것으로 알려져 있다. 현재 G-CSF와 GM-CSF 두 종류의 조혈성장인자가 호중구감소증을 치료하기 위해 임상에서 사용되고 있는데, G-CSF는 호중구 형성을 촉진하고 GM-CSF는 호중구뿐만아니라 단핵구의 증식에도 관여하는 것으로 알려져 있다³⁾. 이들 조혈성장인자를 사용

했을때 고단위 항암제 투여가 가능하므로 암치료 효과를 증대시킬 수 있으며, 골수기능 저하증 치료, 그리고 골수 이식시 골수 모세포를 효과적으로 harvesting할 수 있다⁴⁾. 그러나 조혈성장인자의 사용은 위에서 열거한 바와같이 항암제 요법시 호중구감소증 치료나 골수 이식등에 국한되어 왔으며, 아직까지는 방사선 치료시 발생하는 호중구감소증을 개선하기 위한 조혈성장인자의 임상적 응용은 많지 않다.

이에 저자들은 조혈성장인자를 사용할 경우 항암제 치료로 인한 호중구감소증과 마찬가지로 방사선 치료시 발생하는 호중구감소증도 개선시킬 수 있으리라고 기대되어 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

93년 3월부터 94년 6월까지 가톨릭 대학교 의과대학 성모병원에서 방사선 치료를 받은 환자 중 방사선 치료기간에 GM-CSF(Leukogen, 럭키상사, 서울, 대한민국)를 투여받았던 11명의 고탍암 환자를 대상으로 하였다. 배아세포종 2명, 설암 1명, 하인두암 1명, 유방암 1명, 대장직장암 4명, 자궁경부암 2명이었다. 환자의 연령은 18-65세까지로 평균 연령은

Table 1. Patient Characteristics

| Characteristics | No. of patients |
|--------------------|-----------------|
| Number of patients | 11 |
| Mean age(range) | 46(18-65) |
| Sex | |
| Male | 5 |
| Female | 6 |
| Diagnosis | |
| germinoma | 2 |
| tongue ca. | 1 |
| hypopharynx ca. | 1 |
| breast ca. | 1 |
| colorectal ca. | 4 |
| cervix ca | 2 |
| Radiation Field | |
| extended(CSI) | 2 |
| local | 9 |
| Chemotherapy | |
| (+) | 8 |
| (-) | 3 |

46세였으며, 남녀 구성은 남자 5명, 여자 6명이었다.

GM-CSF를 투여한 11명의 환자중 8명은 항암제 치료를 방사선 치료전 혹은 방사선 치료기간 중에 시행한 경우였고, 3명은 방사선 치료만 시행하였다. 방사선 치료부위는 extended field로 치료한 경우 전 뇌 척추 조사가 2예였으며, 그의 9명은 local field로 치료하였다. Local field로 치료한 경우는 전뇌 조사가 1예, 경부 조사 2예, 흉추와 요추부위 조사 2예, 골반부위 조사가 6예였다(Table 1). 항암제 치료에 사용된 약제는 5-FU 1명; 5-FU, ACNU, Leukovorin병합 치료군 3명; 5-FU, cis-Platin병합 치료군 1명; 5-FU, cis-Platin, Cyclophosphamide병합 치료군 1명; Bleomycin, Etoposide, cis-Platin병합 치료군 1명; Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-FU, Prednisone, Vincristine병합 치료군 1명등으로 11명 환자중 8명에서 약물 요법을 시행하였다.

GM-CSF는 총 백혈구수가 600-2,600/mm³이하로 저하되었을 때에 몸무게 kg당 3μg에서 시작하여 반응정도를 보아 7μg까지 증량하여 피하 주사하였다. GM-CSF투여시 발생할 수 있는 발열, 근육통등을 예방하기 위하여 GM-CSF투여 기간동안 피하주사하기 30분전에 acetaminophen 1,000mg을 투여하였다. 연속 5일 투여를 1회로 기준할 때 대상환자 11명중 9명은 1회 투여하였고, 2명의 환자는 2회에 걸쳐 투여했다. 두 번째 투여할때는 반응정도를 보아 용량을 증가시켜 투여하였다. 2회 투여된 환자는 각각 파종성 배아세포종과 광범위 골전이와 있는 유방암 환자였다.

GM-CSF의 효과 측정은 말초혈액을 채취하여 혈색소치, 백혈구수, 혈소판수, 호중구수, 단핵구수, 임파구수, 호산구수를 측정하였다. GM-CSF투여 전에 간 기능 검사를 시행하였으며 이상 소견이 발견되지 않을

경우 GM-CSF를 투여하였다. 통계처리는 T-test를 시행하였다.

결 과

GM-CSF 투여전 백혈구수는 600-2,600/mm³로 평균 1,727±183/mm³였으며, 투여후 최대 백혈구수는 6,741±803/mm³로서 투여 전보다 증가하였다(p=0.001). 이 중 가장 많이 증가한 예는 1,700/mm³에서 10,700/mm³로 GM-CSF투여후 약 6.3배 증가하였다. GM-CSF투여후 관찰된 평균 백혈구수는 4,120±284/mm³로서 투여전 백혈구수보다 2.4배정도 증가하였다(p=0.001, Table 2).

백혈구중 가장 많이 증가한것은 호중구로써 평균 1,128±121/mm³에서 2,764±341/mm³로 증가하는 양상을 보였고(p=0.001), 임파구의 변화는 통계적인 의의가 없었다(p=0.32). 단핵구는 평균 161±24/mm³에서 253±18/mm³로 증가하는 양상을 보였고(p=0.002), 혈색소치는 평균 10.4±0.45/mm³에서 10.9±0.53/mm³로 증가하였으며(p=0.012), 혈소판수는 127,818±14,556/mm³에서 157,001±12,158/mm³로 증가하였다(p=0.02, Table 3).

백혈구 최저치에서 3,000/mm³이상으로 회복되기

Table 2. Change of WBC Count During GM-CSF Treatment(N=11) (단위 : mm³)

| | WBC count |
|-----------------------------------|-----------|
| WBC count Before injection | 1,727±183 |
| Maximum WBC count After injection | 6,741±803 |
| Mean WBC count After injection | 4,120±284 |

*Number presents Mean±SE

Table 3. Change of Blood Count During GM-CSF Treatment(N=11) (단위 : mm³)

| | Before injection | After injection | p-value |
|------------------|------------------|-----------------|---------|
| Neutrophil count | 1,128±121 | 2,764±341 | 0.001 |
| Lymphocyte count | 615±93 | 691±47 | 0.32 |
| Monocyte count | 161±24 | 253±18 | 0.02 |
| Hemoglobin | 10.4±0.45 | 10.9±0.53 | 0.012 |
| Platelet count | 127,818±14,556 | 157,001±12,158 | 0.02 |

*Number presents Mean±SE

까지의 평균 일수는 2 ± 0.38 일이었다. 대상환자 11명중 10명은 GM-CSF투여후 double peak를 보였으며(Fig. 1), 나머지 1명은 GM-CSF에 반응이 없었다. $3,000/\text{mm}^3$ 이상에서 첫번째 peak를 나타내기까지의 평균일수는 4.8 ± 0.91 일이었으며 첫번째 peak에서 두번째 peak로 되는데 소요되는 평균일수는 9.2 ± 3.2 일이었다.

Extended field로 방사선 조사를 시행했던 2명의 환자에서 호중구수의 변화는 $1,327 \pm 394/\text{mm}^3$ 에서 $3,772 \pm 291/\text{mm}^3$ 로 2.8배 증가하였으며($p = 0.027$), local field로 치료한 9명의 환자에서 호중구수의 변화는 $1,084 \pm 129/\text{mm}^3$ 에서 $2,540 \pm 376/\text{mm}^3$ 으로 2.3배 증가하였다($p = 0.003$). 항암제 병행요법을 시행한 8명의 환자는 호중구수가 $1,055 \pm 150/\text{mm}^3$ 에서 $2,243 \pm 262/\text{mm}^3$ 로 2.1배 증가하였으며($p = 0.027$), 항암제 치료를 받지 않은 3명의 환자에서는 $1,371 \pm 231/\text{mm}^3$ 에서 $4,152 \pm 416/\text{mm}^3$ 으로 약 3배정도 증가하였다($p = 0.004$, Table 4). GM-CSF에 의한 부작용은 1예에서 피하 주사부위의 홍반이 있었으며, 다른 1예에서는 홍통이 있었으나 대증요법 후에 회복되었다.

고 찰

일반 고형암 방사선 치료의 국소 방사선 조사시 발생하는 백혈구감소증은 조사되는 골수 면적이 인체에서 조혈기관이 차지하는 면적에 비해 아주 작기 때문에 전신 방사선 치료나 고농도 항암제 치료에 의해 직접적으로 골수가 파괴되어 나타나는 백혈구감소증과는 그 기전이 다르다. 즉 국소 방사선 치료시 발생하는 백혈구감소증은 방사선 조사에 의해 혈관내 감소된 백혈구를 인체내의 조혈기관들이 보충하지 않아서 생기는 일종의 homeostasis disorder이다⁵⁾. 현재까지 이러한 인체내 백혈구 감소를 인지하여 조혈 기관을

자극하는 정보 전달 체계는 확실히 알려져 있지 않으나 조혈 기관을 자극하는 cytokines은 알려져 있다. 이러한 cytokines의 한 예가 조혈 성장 인자인 것이다⁶⁾. 저자들이 사용한 조혈 성장 인자인 GM-CSF는 말초 혈액내의 호중구수를 증가시키게 되는데, 혈중 백혈구수의 대부분이 호중구로 이루어져 있으므로 호중구수의 증가는 혈중내 백혈구수의 증가를 의미한다. 그외에 GM-CSF는 G-CSF와는 달리 단핵구나 호산구등 대부분의 혈중 고형세포들의 수도 증가시킨다고 알려져 있다³⁾. 저자의 경우에서는 GM-CSF투여후 호중구수가 증가하여($p < 0.05$), 전뇌척추 방사선 조사시 G-CSF투여후 호중구수가 증가된다는 보고⁵⁾와 일치하였으나, 저자들은 GM-CSF를 사용하였기 때문에 호중구외에 단핵구도 증가하였다($p < 0.05$). Thompson⁷⁾도 항암제 치료후 GM-CSF투여했을 때에는 G-CSF투여와는 달리 호중구와 단핵구, 호산구, 임파구 등의 증가를 보고 하였다.

GM-CSF투여후 백혈구수는 저자의 경우에는 GM-CSF투여후 48시간만에 $3,000/\text{mm}^3$ 로 급격히 증가하였으며 MacManus⁵⁾도 G-CSF투여후 24시간 이내에 백혈구수의 증가가 관찰되었다고 보고하고 있다. 이는 조혈 성장 인자들이 골수내의 조혈 모세포를 자

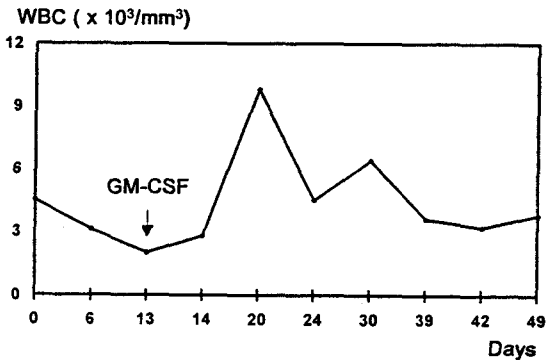


Fig. 1. Change of WBC count after injection of GM-CSF in a typical case.

Table 4. Change of Neutrophil Count During GM-CSF Treatment

| | Before injection | After injection | p-value |
|-----------------|------------------|-----------------|---------|
| Chemotherapy(+) | $1,055 \pm 150$ | $2,243 \pm 262$ | 0.027 |
| Chemotherapy(-) | $1,371 \pm 231$ | $4,153 \pm 416$ | 0.004 |
| Extended Field | $1,327 \pm 394$ | $3,772 \pm 291$ | 0.027 |
| Local Field | $1,084 \pm 129$ | $2,540 \pm 376$ | 0.003 |

극, 백혈구를 생산하여 혈중내로 방출하는데 최소한 10-14일이 걸리므로 이렇게 빨리 혈중내 백혈구수를 올릴 수 있다는 것은 조혈 성장 인자들이 골수나 그외 인체내 장기에서 생산되어 reserve로서 저장되고 있는 백혈구의 방출 조절 기전에 관여함을 의미한다. 즉 조혈 성장 인자들은 10일이상 소요되는 백혈구 생산에만 관여하는 것이 아니라 즉시 사용할수 있는 reserve pool내에 있는 백혈구를 방출할 수 있다. 따라서 GM-CSF를 투여하면 1-2일내에 혈중내 백혈구수를 증가시킬 수 있으므로, 방사선 치료시 백혈구감소증이 있더라도 발견 즉시 사용하게 되면 치료의 중단없이 계획된 방사선 치료를 마칠수 있는 것이다. 본 실험에서도 다발성 골수침범과 전이성 재발이 있어 치료에 전혀 반응이 없었던 한 환자만을 제외하고는 치료 중단없이 방사선 치료를 완료하였다. Mayer⁸⁾에 의해 영양류를 대상으로 실험한 결과를 보면 GM-CSF는 골수내의 조혈 모세포를 자극하여 호중구 생산을 증가시킬뿐만 아니라 골수에서 생산되었으나 혈중내에 방출되지 않고 reserve pool에 보관되어있는 호중구의 방출을 자극하는 것으로 관찰되고 있으며 이러한 reserve pool내에 있는 호중구의 양은 말초 혈액내의 호중구양의 4배정도의 막대한 양이며 이들이 다 소모되기 전에 대개는 골수내의 조혈 모세포에서 호중구가 방출되어 지속적으로 혈중내의 백혈구수를 적정치로 유지할 수가 있다고 한다.

GM-CSF투여후 호중구의 증가양상은 항암제 사용후 발생한 호중구 감소증에 조혈 성장 인자를 사용한 대부분의 저자들에서 호중구의 방출에 의해 나타나는 첫번째 peak와 그 뒤 본격적인 골수내 조혈 모세포로부터 생산된 호중구에 의해 나타나는 두번째 peak가 나타나는 bimodal형태가 관찰되었는데^{9,10)}, 본 연구에서도 11명의 환자중 10명 환자에서 두 개의 peak를 갖는 호중구 증가 양상이 관찰되었다(Fig. 1). 고형암 환자에서 G-CSF를 사용한 신¹¹⁾등에 의하면 조혈 성장 인자 투여후 첫번째 peak는 5일경에 두번째 peak는 15일경에 관찰되었다고 보고하였는데, 저자들의 경우에도 첫번째 peak와 두번째 peak가 각각 7일경과 16일경에 관찰되어 신¹¹⁾등과 비교하여 비슷한 결과를 얻었다.

방사선 치료시 조혈 성장 인자를 얼마나 오랫동안 투여해야 할 지가 매우 중요한 문제이나 아직 확정되

지 않은 부분이다. 항암제 치료시는 치료 초기에 투여하는 것이 좋다는 보고가 있으며, 대개의 경우는 장기간 투여하였다¹²⁾. 그러나 항암제 치료시 발생하는 호중구감소증의 기전이 국소 방사선 치료와는 달리 전신의 골수기능저하에 더욱 의존하므로 국소 방사선 요법시 발생하는 호중구감소증에서는 별도의 기준이 있어야 할것으로 사료된다. Thompson⁷⁾에 의하면 장기간 조혈 성장 인자를 투여할 경우에는 조혈 성장 인자의 수용체에 대한 항체가 형성되고 조혈 모세포가 고갈되면 다른 counter-regulatory receptor가 생겨나 조혈 성장 인자의 효과가 초기보다는 투여후기에 갈수록 떨어지게 되므로 장기간 사용은 좋지 않다고 한다. 본 연구에서는 대부분의 환자에서 5회 연속 5일간의 단기간 투여에 의해 계획된 방사선 치료를 중단없이 종료할 수 있었고, MacManus⁵⁾의 경우에도 전뇌 척추 방사선 조사중 조혈 성장 인자를 3-4회 수 일간격으로 투여함으로써 예정된 치료를 중단없이 할 수 있었다고 보고하고 있다. 그러므로 방사선 치료시에는 항암제 투여에서와 같이 장기간의 조혈 성장 인자를 투여할 필요는 없을 것으로 생각된다. 그러나 방사선 치료시 단기간 투여는 조혈 성장 인자를 연속적으로 3-5회를 주입하는 것과 수일 간격으로 3-5회 주입하는 것중 어느 것이 적절한 것인지는 주입양을 고려한 임상연구가 추후 필요하리라고 생각된다.

항암 화학 요법에서 조혈 성장 인자의 투여 시기는 아직 확정되어 있지 않으나 대개 화학 요법 24시간이후 조기에 예방적으로 하는것이 추천되고 있는데 그 이유는 아직 확실치 않다. 그러나 조혈 성장 인자투여 후 24시간 이내에 화학 요법을 하지 않는것이 좋다고 하며 그 이유는 이 기간중에는 조혈 모세포의 화학 요법의 감수성이 매우 증가되어 있으므로 오히려 호중구 감소를 초래할 수 있기 때문이다⁴⁾. 그러나 국소 방사선 치료에 있어서는 기능이 저하되는 골수의 양이 많지 않으므로 국소 방사선 치료시에는 화학 요법 치료시와 같이 호중구감소증이 오기 전에 미리 투여하는 것이 불필요하리라고 생각된다. 본 저자들은 호중구감소증이 발견된 후에 사용하였는데도 대부분의 환자에서 호중구감소증이 잘 극복되었으며, 본 저자들의 경우보다 조사범위가 넓었던 extended field 조사만을 시행한 MacManus⁵⁾의 경우에도 마찬가지로 결과를 얻었다.

방사선 치료시 조혈 성장 인자의 투여량은 임상적인 상황에 의해 결정되나 G-CSF는 1-10 μ g/kg/day의 용량에서부터 점차로 용량을 증가시키는 것을 원칙으로 하고 있으며, GM-CSF는 3-10 μ g/kg⁷⁾이 추천되고 있으며, 조혈 성장 인자는 어느 정도 dose-dependent하다고 알려져 있다⁴⁾. 그러나, 이 용량은 항암제 치료시의 권고량이고 임상적인 상황에 따라 용량의 가감이 있을 수 있다. 본 저자들의 경우에는 GM-CSF를 3-7 μ g/kg, MacManus⁵⁾는 G-CSF를 4 μ g/kg을 사용하였는데도 만족할만한 결과를 얻었다. 따라서 추후 조혈 성장 인자의 임상 효과와 비용 절감면에서 방사선 치료시 효과적인 용량의 결정이 필요하며 항암제 치료시 보다는 투여량이 적어도 될 것으로 예상된다.

저자의 경우에는 GM-CSF투여를 피하내로 주입하였는데 혈관내 주입보다 혈중내 half-life가 길다고 알려져 있으며, 피하 주사후 대개 14-24시간정도 유효 혈중농도를 유지할 수 있다고 한다⁷⁾. 정맥 주사할 좋은 혈관을 갖고 있지 않고 외래환자가 대부분인 방사선 치료 환자에 있어서는 정맥 주사법보다 피하 주사법이 더 손쉬운 투여 방법으로 생각된다. 피하 주사시 부작용도 정맥 주사에 비해 많지 않으며 본 저자의 경우에는 투여후 1예에서 주사 부위에 홍반이 관찰되었으나 자연 소실되었다. 예상되었던 오한과 발열의 예는 없었는데 이는 피하주사전에 예방목적으로 경구투여한 acetaminophen의 영향으로 추정된다. 그외에 1회 투여량이 많지 않아서인지 다른 저자들에 의하여 지적되었던 marked leukocytosis, bronchospasm 같은 부작용은 관찰되지 않았고^{12,13)}, 다만 1예에서 이학적 진단 방법으로는 특이 소견이 없는 일시적인 흉통을 호소하였는데, 그 원인은 알 수 없었고 흉부단순촬영상 특별한 이상소견은 없었으나 늑막성 통증 진단하에 부신피질호르몬제제를 투여한 뒤 소실되었다.

결론적으로 본 저자들은 5일간의 단기간 GM-CSF를 투여함으로써 방사선 치료시 발생하는 호중구 감소증을 부작용없이 회복시킬 수 있어서 이러한 조혈 성장 인자 치료법이 방사선 치료의 보조 요법으로서 활발히 이용되기를 기대하며 추후 조혈 성장 인자의 투여 시기나 기간, 그리고 용량에 대한 연구가 계속되어야 한다고 사료된다.

결 론

저자들은 여러 악성 종양환자에서 방사선 치료후 나타나는 백혈구 감소증에 대한 GM-CSF의 효과를 알아보기 위하여 방사선 치료에 의해 백혈구 감소증이 발생한 11명의 고형암 환자에게 몸무게 kg당 3 μ g에서 반응 정도에 따라 7 μ g까지 증량하여 GM-CSF를 투여하면서 말초 혈액중 백혈구의 변화를 관찰하였다.

1) GM-CSF 투여후 백혈구수는 1,727 \pm 183/mm³에서 최대 6,741 \pm 803/mm³로 증가하였으며(p=0.001), 백혈구 중 가장 많이 증가한 것은 호중구로써 평균 1,128/mm³에서 2,764/mm³로 증가하였다.

2) 단핵구는 평균 161/mm³에서 253/mm³로 증가하였고(p=0.002), 혈소판수는 127,818/mm³에서 157,001/mm³로 증가하였다(p=0.02).

3) 백혈구 최저치에서 3,000/mm³이상으로 회복되기까지는 평균 2일이 소요되었고, 3,000/mm³이상에서 첫번째 peak에 이르는 평균일수는 4.8일 이었고, 첫번째 peak에서 두번째 peak에 이르는 평균일수는 9.2일 이었다.

4) GM-CSF투여기간 동안 GM-CSF와 관련된 부작용이 2예에서 관찰되었으나 특별한 처치없이 호전되었다.

이상의 결과로 GM-CSF는 국소 방사선 치료후 고형암환자에서 발생하는 백혈구 감소증을 개선시킬 수 있으며, 추후 고형암의 방사선 치료시 보조요법으로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. John F. Fowler, Mary J. Lindstrom: Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23:457-467
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS: Quantitative relationships between leukocytes and infections with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966; 61:328
3. Stanley ER, Jubinski P: Factors affecting the growth and differentiation of haemopoietic cells in culture. *Clin Haematol.* 1984; 13:329

4. **손창학** : 항암 화학 요법제에서 조혈 성장 인자의 임상적 유용성. *CancerNews*, 1994; 1:NO. 4
5. **Michael P. MacManus, Jacqueline Clarke, Derek McCormick, et al.**: Use of recombinant granulocyte-colony stimulating factor to treat neutropenia occurring during craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26: 845-850
6. **Clark, S. C., Kamen, R.**: The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science.* 1987; 236:1229-1237
7. **John A. Thompson, Douglas J. Lee, Pamela Kidd, 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
8. **Mayer, C. Lam, H. Obenaus, et al.**: Recombinant human GM-CSF induces leukocytosis and activates peripheral blood polymorphonuclear neutrophils in Nonhuman primates. *Blood.* 1987; 70:206-213
9. **Leischke GJ, Burgess AW**: Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor. (first of two part) *N Engl J Med.* 1992; 327:28
10. **Leischke GJ, Burgess AM**: Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor. (second of two part) *N Engl J Med.* 1992; 327:99
11. **신상원, 남용진, 최철원 등** : 고형암의 항암제 치료후 발생하는 호중구감소증에 대한 granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)의 효과. *J Korean Cancer Assoc.* 1994; 26:144-150
12. **M. H. Bronchud, J. H. Scarffe, N. Thatcher, 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: 809-813
13. **Edhelm Herrmann, Gregor Schulz, Margit Wieser, et al.**: Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med.* 1990; 88:619-624