

호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증에서 Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor(rhG-CSF)의 투여 용량에 따른 치료 효과

울지병원 소아과, 봄빛병원 소아과*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†

최문영 · 정연숙 · 손동우* · 안효섭†

Therapeutic Effect of Different Doses of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor(rhG-CSF) on Neonatal Sepsis Complicated by Neutropenia

Moon Young Choi, M.D., Yeon Sook Jung, M.D.
Dong Woo Son, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji Hospital, Bombit Hospital*,
Department of Pediatrics†, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea.

Purpose : The aim of this study is to determine and compare the effects of adjunctive therapy with different doses of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor(rhG-CSF) on reversing sepsis-associated neonatal neutropenia, and their survival rate in a group I/II-type trial.

Methods : RhG-CSF was injected subcutaneously to 10 septic-neutropenic neonates with doses of 10 µg/kg from Oct. 1995 to Sep. 1996, and was administered to another 12 septic-neutropenic neonates with doses of 5 µg/kg from Oct. 1996 to Sep. 1997. Neutrophilic responses and the outcomes of both groups were compared.

Results : In the rhG-CSF 10 µg/kg treated group and in the 5 µg/kg treated group, the absolute neutrophil count(ANC) was 1,065±89(mean±SEM) and 1,053±131, respectively. The only difference between the two groups was the peak ANC at 48 hours. Eight patients from the remaining nine of rhG-CSF 10 µg/kg treated group(88.9%) and ten in 5 µg/kg treated group(83.3%) survived the sepsis and were discharged without any problems.

Conclusions : RhG-CSF can increase the neutrophil count in critically ill septic neutropenic neonates. The survival rate of both groups were up to 90%. This finding suggests that both doses of rhG-CSF may be effective in a therapeutically useful time frame to treat septic neonates with neonatal neutropenia attributable to bone marrow suppression or neutrophil consumption. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:439-448)

Key Words : Neonatal sepsis, Recombinant human granulocyte colony stimulating factor, Neutropenia

접수 : 2001년 10월 23일, 승인 : 2001년 11월 24일

책임저자 : 최문영, 울지병원 소아과

Tel : 02)970-8023 Fax : 976-5441

E-mail : mrkorila@hanmail.net

에서 10명의 빈도로 발병하며, 미숙아는 만삭아 보다 3-4배 더 높고¹⁾, 극소 저출생 체중아는 50배까지 더 흔한 것으로 보고되었다²⁾. 신생아 패혈증에 의한 사망률은 원인균, 합병증, 재태주령에 따라 15%에서 75%까지 보고되고 있고¹⁾, 생후 첫 3일간의 사망원인 중 4%, 생후 2주 이후 사망원인 중 45%가 신생아 패혈증 때문이며, 이와 같은 유형은 지난 15년간 변화가 없었다^{3, 4)}. 신생아 패혈증에서 호중구 감소증은 흔히 나타나며^{5, 6)}, 사망의 위험인자로 작용한다⁷⁾. 신생아 패혈증에서 나타나는 호중구 감소증의 기전은 호중구의 반감기가 6.3시간에서 4시간 이하로 줄어들고⁸⁾, 호중구 증식풀(neutrophil proliferative pool)의 생성을 조장할 능력이 제한되고, cytokine의 생성에 문제가 생기며 균혈증 동안 호중구 저장풀(neutrophil storage pool, NSP)의 소모가 일어난다⁹⁾. 결과적으로 나타나는 호중구 감소증은 패혈증에 의한 사망위험을 더욱 증가시켜 사망률이 90%까지 증가하게 된다^{3, 10-12)}. 이를 토대로 호중구의 공급을 늘려주는 치료가 신생아 패혈증 치료에 보탬이 될 것이라고 유추할 수 있다.

Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)는 과립구 형성과정을 항진시키고, 미성숙 호중구를 말초 순환에 동원시키며^{13, 14)}, 성숙 호중구의 killing 효과를 증진시킨다고 알려져 왔다¹⁵⁾. 그런데 만삭아와 비교하여 불 때 미숙아에서 G-CSF의 생성이 현저히 줄어든 것이 관찰되었으나^{16, 17)}, G-CSF에 대한 과립구세포군의 수용체는 성인만큼 존재하는 것으로 발견되었다¹⁸⁾. 이에 착안하여 신생아, 미숙아에게 G-CSF를 공급하여 주면 도움이 될 수 있다고 생각할 수 있다. 실제 생후 1일된 신생아에게 Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF)를 투여하여 호중구 증다증을 일으킬 수 있다는 것이 발견되었으며¹⁹⁾, 신생아에 치사량의 group B 연쇄구균을 투여한 후 rhG-CSF를 일회 투여하였을 때 항생제만으로 치료한 군보다 생존율이 높았다는 보고가 있었다²⁰⁾. 근자에 신생아에게 rhG-CSF를 투여하여 호중구 증다증을 일으킨 경험들이 보고되고 있다²¹⁻²⁶⁾. Gillan 등²²⁾은 신생아 패혈증으로 생각되는 환아들을 대상으로 rhG-CSF가 호중구 증다증을 일으켰다고 보고하였으나, 대상이 된 환아들 대부분이 호중구 감소증이 없는 상태였다. 본 연구에서는 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환아들을 대상으로 서로 다른 용량의 rhG-CSF를 투여하여 호중구 감소

증 치료의 효과 및 독성, 그리고 임상경과를 비교하여 보았다.

대상 및 방법

본 연구는 1995년 10월부터 1997년 9월까지 노원 을지병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들을 대상으로 시행되었다. rhG-CSF를 투여한 대상아들은 감염의 전신적 증상 등이 있어 임상적으로 패혈증으로 진단된 환아들 중 매일 시행한 혈액검사상 호중구 감소증이 있는 환아로 하였다. 호중구 감소증은 총 호중구 수가 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 미만인 경우로 정의하였으며⁷⁾, 호중구 감소증이 출현한 경우 혈액검사를 반복하여 확인하였다. 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)는 총 백혈구 수에 말초혈액의 다핵구와 대상형(band form)의 백분율을 곱하여 계산하였다. 총 백혈구 수는 Coulter counter(SE9000, SYSMEX, USA)로 측정하여 유핵 적혈구를 보정하여 구하였으며, 말초 혈액을 도말 하여 직접 현미경하에서 측정하는 방법으로 백혈구 백분율 계산(differential count)을 하였다.

임상적으로 패혈증은 새로운 증상(호흡곤란, 무호흡, 체온조절 이상 등을 비롯한 패혈증의 제증상)의 출현과 혈액의 이상조건(백혈구 증다증, 호중구 감소증 등)이 있는 경우 또는 설명되지 않는 대사성 산증과 저혈압(나이를 고려한 정상범위 이하로의 혈압저하)²⁷⁾이 있는 경우에 진단하였다. 균배양검사 양성인 패혈증은 이와 같은 증상 및 징후가 있는 환아에게서 혈액 배양에서 균이 발견되었을 때 진단하였다. 괴사성 장염은 임상적 증상(장마비, 혈변, 담즙성 위장관 배액 등)과 방사선 사진상의 이상조건(pneumatosis intestinalis)이 있을 때 진단하였다²⁸⁾.

연구기간을 1995년 10월부터 1996년 9월까지와 1996년 10월부터 1997년 9월까지의 두 기간으로 나누어 제 1기에는 rhG-CSF(Lenograstim; Neutrogen, Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)를 $10 \mu\text{g/kg}$ 투여하였으며(rhG-CSF $10 \mu\text{g/kg}$ 투여군), 제 2기에는 $5 \mu\text{g/kg}$ 를 투여하였다(rhG-CSF $5 \mu\text{g/kg}$ 투여군). 투여 전에 보호자에게 충분한 설명을 하였다. 투여경로는 피하주사를 하였으며, 투여 6시간 후에 호중구 감소증이 지속되면 첫 투여 24시간 후에 재투여를 실시하기로 하였다. 두 기간에 패혈증의 치

료는 적절한 항생제의 투여, 산소 또는 기계적 환기요법이 필요한 경우에 시행하였으며, 경정맥 수액요법 및 승압제(dopamine) 등으로 이루어졌다. rhG-CSF 투여 후 6, 24, 48, 72, 120시간 후에 혈액검사를 하여 기계적 방법으로 백혈구 수를 구하였으며, 현미경을 통한 수작업으로 백혈구 백분율 계산을 하였다. 이 기간 이후에는 혈액검사 소견이 정상일 때까지 필요에 따라 비정기적으로 혈액검사를 시행하였다. 이 동안 지속적 심폐 감시가 이루어졌으며, 필요에 따라 동맥혈 가스 분석, 전해질 등을 포함한 화학적 검사가 이루어졌다. 수혈은 최소한으로 제한하여 시행하였다.

결과 분석은 PC-SAS 6.04를 이용하여 각 군의 치료 전 혈액성상과 rhG-CSF 투여 후 각 시간들의 혈액성상의 비교에는 반복 측정법 분산분석(repeated measure ANOVA)과 Kruskal-Wallis test를, 치료 전과 후 각 시간의 변화를 비교할 때에는 각 군내에서 paired t-test 및 Wilcoxon signed rank test를, 각 군의 일반 자료 비교시 연속변수의 경우(체중 등)는 student t-test와 Wilcoxon rank sum test, Median test를 적용하였고, 비율자료에는 χ^2 test를 적용하였다. P-value가 0.05 미만인 경우 유의하다고 판정하였다. 모든 수치자료는 mean \pm SEM(standard error of mean)으로 표시하였다.

결 과

대상이 된 환자의 수는 총 22명으로 제 1기에 10명이 rhG-CSF 10 μ g/kg 투여 받았으며(rhG-CSF 10 μ g/kg 투여군), 제 2기에는 12명이 5 μ g/kg를 투여 받았다(rhG-CSF 5 μ g/kg 투여군). 각 군의 일반적 특징은 Table 1과 같으며 유의한 차이가 없었다. rhG-CSF 10 μ g/kg 투여군 중의 1명과 5 μ g/kg 투여군 중 1명에서 조발형(early-onset)의 신생아 패혈증이 있었으며, 두 환자 모두 조기양막파수와 동반된 주산기 폐렴이 있었고, 양수검사에서 다수의 백혈구가 발견되었으나 세균배양 검출은 되지 않았다. rhG-CSF 10 μ g/kg 투여군 중 9명과 5 μ g/kg 투여군 중 11명에서는 지발형(late-onset) 신생아 패혈증(생후 4일 이후의 발병)이 있었다(Table 2). 조발형의 신생아 패혈증 환아들은 출생 시부터 호중구 감소증이 동반되어 있었으며, 지발형의 신생아 패혈증 환아들은 출생 이후의 호중구 수는 정상이었다가 지발형

패혈증 또는 괴사성 장염의 출현 이후 호중구 감소증이 나타났다. 지발형의 신생아 패혈증 환아들은 세균배양 검사에서 음성인 환아는 rhG-CSF 10 μ g/kg 투여군에서 4명, 5 μ g/kg 투여군에서 3명이었으나 이

Table 1. Demographic Characteristics of Study Patients

	rhG-CSF 10 μ g/kg treated group (n=10)	rhG-CSF 5 μ g/kg treated group (n=12)
Birth weight, g		
Mean \pm SEM	1,748 \pm 210	1,826 \pm 145
Median	1,473	1,640
Range	1,050-2,840	1,230-2,720
Gestational age, wk		
Mean \pm SEM	32 \pm 1	33 \pm 1
Median	32	33
Range	27-38	30-39
M : F	3 : 7	4 : 8
Apgar score at 1 min.		
Median	6.5	6
Apgar score at 5 min.		
Median	8	8

Table 2. Clinical Characteristics of Sepsis

	rhG-CSF 10 μ g/kg treated group (n=10)	rhG-CSF 5 μ g/kg treated group (n=12)
Early-onset sepsis	1	1
Late-onset sepsis(NEC)	9(1)	11(2)
Ventilatory support	3	3
Vasopressor	8	8
Onset of G-CSF administration, days		
Mean \pm SEM	7 \pm 1	11 \pm 2
Median	6	11
Range	3-13	3-30
Cultured bacteria		
Klebsiella pneumoniae	4	3
Pseudomonas spp.	1	1
Enterococcus	0	2
Candida albicans	0	1
Coagulase negative Staphylococcus	0	1
Methicillin resistant Staphylococcus aureus	0	1
Survival, n	8	10
Death, n	1	2

들 모두 신생아 패혈증을 보여주는 증상 및 검사상의 이상을 동반하고 있었다. 세균배양 양성인 신생아 패혈증 중 총 7명에서 *Klebsiella pneumoniae*가 자랐고, 2례에서 *Pseudomonas* sp.가, 2례에서는 *Enterococcus*가 자랐으며, 그 중 1명은 *Candida albicans*도 배양되었다. *Coagulase negative staphylococcus*가 1명에서 자랐으며, 재대류를 갖고 있던 1명의 환아에서 재대류 도말 및 혈액배양검사서 모두 methicillin resistant staphylococcus가 자랐다. 3명의 환아에서 임상적 및 방사선적으로 증명된 피사성 장염이 있었으나 배양검사에서는 자란 것이 없었다. 각 군에서 세균 배양 양성율이나 분포는 의미 있는 차이가 없었다.

대상이 된 모든 환아들은 rhG-CSF 투여 후에 별다른 이상 반응을 보이지는 않았으며, 심폐 감시 상이나 전해질-수분 균형, 피부발진, 보챔이나 호흡이상 등의 변화를 보이지도 않았다. 모든 환아들은 신생아 패혈증의 치료로 10일에서 14일 이상의 항생제 투여가 필요하였다. 조발형 신생아 패혈증이 있었던 환아 2명과 지발형 신생아 패혈증이 있었던 환아들 중 4명이 신생아 패혈증 치료 중 기계적 환기요법이 필요하였으며(rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 10명 중 3명 vs 5 µg/kg 투여군 12명 중 3명, P=NS), 승압제(dopamine)가 각 군 모두 8명씩에게 투여되었다(P=NS).

rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 10명 중 1명과 5 µg/kg 투여군 12명 중 2명이 사망하였다. rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 중 사망한 1명은 조발형 신생아 패혈증으로 조기 양막파수와 양막염에 의한 주산기 폐렴 환아로 rhG-CSF를 투여한 후 24시간 이내에 사망하였다. rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 중 또 다른 환아는 지발형 패혈증에 의한 호중구 감소증이 있었으며, rhG-CSF 투여로 호전된 재태주령 27주 출생체중 1,050g의 여아로 rhG-CSF 투여 7일 후 보호자가 자의 퇴원하여 생존을 분석에서는 제외하였다. rhG-CSF 5 µg/kg 투여군 중 사망한 1명은 피사성 장염이 합병되었던 환아로 rhG-CSF 투여 11일 후 장괴사에 의한 복수와 원인을 알 수 없는 요도폐색에 의한 신부전으로 사망하였고, 다른 한명은 *Pseudomonas*에 의한 패혈증으로 확인된 환아로 패혈증에 의한 쇼크로 사망하였다. 자의 퇴원 환아를 제외한 각 군의 사망률은 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 11.1%, 5 µg/kg 투여군 16.7%로 의미 있는 차이는 없었다.

rhG-CSF 투여 전의 각 군의 절대 호중구 수

(ANC)는 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군이 1,065±89/mm³(범위 630-1,454/mm³), 5 µg/kg 투여군이 1,053±131/mm³(범위 261-1,483/mm³)로 의미 있는 차이가 없었다. 투여 후 6시간에 호중구 감소증이 지속되었던 환아는 각 군 모두 2명씩으로(2/10 vs 2/12, P=NS), 이들 두명씩은 첫 투여 후 24시간에 rhG-CSF 재투여를 받았다. 첫 투여 후 24시간에 호중구 감소증이 지속된 환아는 없었다. 투여 후 6시간에 두 군 모두에서 약 4배의 ANC 증가가 있었고, 투여 후 24시간에 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군에서는 약 7배, 5 µg/kg 투여군에서는 약 6배의 ANC의 증가가 관찰되었으며, 투여 후 48시간에 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군에서는 10배 이상의 ANC 증가로 최고치에 도달하였고, 5 µg/kg 투여군에서는 약 6배의 ANC 증가를 보였다. 투여 후 48시간의 ANC는 두 군간에 유의한 차이가 있었다(P<0.05). 투여 후 72시간의 ANC는 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군은 약 8배, 5 µg/kg 투여군은 약 4배 증가된 상태였고, 투여 후 120시간의 ANC는 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군 약 8배, 5 µg/kg 투여군 약 4배로 증가된 상태였다. 두 군 모두에서 rhG-CSF 투여 후 6, 24, 48, 72, 120시간의 ANC는 투여 전에 비하여 모두 의미 있게 증가하였고(by repeated measure ANOVA and Kruskal-Wallis test, within subject effects), 두 군 사이의 ANC는 투여 후 48시간을 제외하고는 의미 있는 차이가 없었고, repeated measure ANOVA(between subject effects)를 통한 검증에서도 rhG-CSF의 투여 용량에 따른 두 군간의 차이는 보이지 않았다

Table 3. ANC Responses of Septic and Neutropenic Neonates after Treatment with RhG-CSF 10 µg/kg or RhG-CSF 5 µg/kg

Time after rhG-CSF administration	rhG-CSF 10 µg/kg treated group	rhG-CSF 5 µg/kg treated group
Baseline level	1,065±89	1,053±131
6 hours	4,094±990*	5,174±1,211*
24 hours	7,801±1,427*	6,779±1,475*
48 hours	11,340±2,890* [†]	6,024±1,524* [†]
72 hours	8,756±3,103*	4,781±724*
120 hours	8,443±4,377*	4,755±536*

*P<0.05, vs cell count values at baseline upon entry into protocol tested by paired t-test and Wilcoxon signed rank test, [†]P<0.05, 10 µg/kg vs 5 µg/kg at 48 hours

Table 4. Monocyte Responses of Septic and Neutropenic Neonates after Treatment with RhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or RhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Time after rhG-CSF administration	rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group	rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group
Baseline level	440 \pm 79	302 \pm 92
6 hours	693 \pm 138	908 \pm 327*
24 hours	899 \pm 215*	938 \pm 257*
48 hours	1,289 \pm 306*	752 \pm 198*
72 hours	1,220 \pm 232*	1,069 \pm 238*
120 hours	835 \pm 220*	911 \pm 155*

* $P < 0.05$, vs cell count values at baseline upon entry into protocol tested by paired t-test and Wilcoxon signed rank test

(Table 3).

단핵구의 수는 두 군 모두에서 투여 전보다 의미 있게 증가하였으며, rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 의미 있는 증가는 투여 후 24시간부터 시작되었으나, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 투여 후 6시간 후부터 단핵구의 증가가 관찰되었다. 투여 용량에 의한 두 군간의 의미 있는 차이는 없었고, 두 군 모두에서 단핵구의 수는 정상범위를 넘지는 않았다(Table 4). 림프구 수도 두 군 모두에서 투여 전보다 증가하였으며, rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 의미 있는 증가는 투여 후 24시간부터 시작되었으나, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 투여 후 6시간 후부터 림프구의 증가가 관찰되었다. 두 군간에 각 시기에 림프구의 수가 의미 있게 차이가 있는 경우는 없었고, 두 군 모두에서 림프구 수는 정상범위를 넘지는 않았다(Table 5). 헤마토크리트는 두 군 모두에서 투여 전보다 감소하였으며, rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 의미 있는 감소는 투여 후 6, 48, 72, 120시간으로 점차 진행하였으며, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 투여 후 6, 24, 72, 120시간으로 진행하였으며, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 투여 후 6, 24, 72, 120시간으로 진행하였다. 헤마토크리트의 감소된 정도는 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 더 심하게 보이는 하나 120시간의 두 군간의 헤마토크리트의 차이는 통계학적으로 의미는 없었다($P=0.065$)(Table 6). 본 연구에서는 가능한 한 수혈은 제한하였기 때문에 기계적 환기요법을 하였던 환아나 저혈압이 있었던 환아들 이외에는 수혈을 하지 않았다. 혈소판의 수는 투여 전 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군이 209 \pm 53($\times 10^3/\text{mm}^3$)(Mean \pm SEM), 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군이 172 \pm 39

Table 5. Lymphocyte Responses of Septic and Neutropenic Neonates after Treatment with RhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or RhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Time after rhG-CSF administration	rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group	rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group
Baseline level	2,777 \pm 719	1,976 \pm 374
6 hours	2,981 \pm 503	4,156 \pm 784*
24 hours	4,452 \pm 974*	3,910 \pm 949*
48 hours	4,294 \pm 875*	4,225 \pm 706*
72 hours	5,881 \pm 549*	3,874 \pm 560*
120 hours	5,593 \pm 573*	4,257 \pm 538*

* $P < 0.05$, vs cell count values at baseline upon entry into protocol tested by paired t-test and Wilcoxon signed rank test

Table 6. Hematocrit Responses of Septic and Neutropenic Neonates after Treatment with RhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or RhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Time after rhG-CSF administration	rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group	rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group
Baseline level	33.3 \pm 2.9	35.7 \pm 1.3
6 hours	29.1 \pm 2.0*	33.8 \pm 1.4*
24 hours	31.9 \pm 2.1	31.9 \pm 1.2*
48 hours	27.6 \pm 1.9*	32.6 \pm 2.6
72 hours	26.6 \pm 1.7*	31.3 \pm 2.0*
120 hours	25.0 \pm 1.8*, [†]	30.0 \pm 1.7*, [†]

* $P < 0.05$, vs cell count values at baseline upon entry into protocol tested by paired t-test and Wilcoxon signed rank test

[†] $P=0.065$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at 120 hours with student t-test and Wilcoxon rank sum test

Table 7. Platelet Responses of Septic and Neutropenic Neonates after Treatment with RhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or RhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Time after rhG-CSF administration	rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group	rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ treated group
Baseline level	209 \pm 53	172 \pm 39
6 hours	215 \pm 55	172 \pm 40
24 hours	236 \pm 55	165 \pm 35
48 hours	268 \pm 62	175 \pm 51
72 hours	248 \pm 69	219 \pm 57
120 hours	329 \pm 69	269 \pm 62

($\times 10^3/\text{mm}^3$)였고, 각 기간간에 의미 있는 변화는 없었다(Table 7).

고 찰

저자는 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증을 보인 환아들을 대상으로 rhG-CSF를 경피 투여하여 ANC의 증가를 관찰하였다. 투여 용량을 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 두가지로 비교한 바 Gillan 등²²⁾은 호중구 감소증이 없는 신생아 패혈증이 의심되는 환아들을 대상으로 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 매일 3일간 투여한 연구에서 투여 후 72시간에 골수 호중구 저장분이 증가하며, 말초 혈액의 ANC가 빠르게 증가한다는 것을 보고하였다. 그리고, Makhlof 등²³⁾과 La Gamma 등²⁴⁾은 신생아에서 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 투여 후 6시간 이내에 호중구 수의 빠른 증가가 관찰되고 지속된다고 보고하였다. 이들 연구들은 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 매일 3일간 정맥투여 하였고, 이와 같은 투여는 투여가 지속 될수록 ANC를 증가시키는 정도가 줄어들었고, 성인에서는 G-CSF를 4일 이상 투여하였을 경우 ANC의 증가가 수평적이 된다는 점과 유사하였다²⁵⁾. 항암제 치료 후 나타나는 호중구 감소증의 치료시 사용되는 rhG-CSF의 용량 및 용법에 대하여는 많은 연구가 진행되었고, 현재 국내에서는 많은 경우에 rhG-CSF를 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 정맥 내 또는 피하로 투여하고 있다. 그러나 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증 환아를 대상으로 하여 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 피하로 일회 주사하여 그 효능을 비교한 바는 없다.

rhG-CSF의 투여 용량을 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 각각 달리하여 두 군으로 비교한 바 두 군 모두에서 투여 후 6시간부터 의미 있는 ANC의 증가를 보였고, 투여 후 120시간까지도 양 군 모두에서 ANC의 의미 있는 증가가 유지되고 있었다. 투여 용량에 따른 ANC의 차이로는 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 ANC는 투여 후 48시간에 최고치에 도달하여 투여 전에 비하여 10배 이상의 증가를 보이나 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 투여 후 24-48시간에 최고치에 도달하였고, 6배 정도의 증가에 그쳐 두 용량에 의한 차이는 최고 절대 호중구 수에서만 의미 있는 차이를 보였고, 그 외 다른 비교에서는 차이가 보이지 않았다. rhG-CSF에 대한 호중구 증가의 변화는 패혈증 또는 폐렴이 있는 성인에서의 효과와 비슷하게 나타났다^{30, 31)}. rhG-CSF의 투여 용량에 의한 말초혈액에서의 변화

는 Gillan 등²²⁾이 패혈증이 의심되나, 호중구 감소증은 없는 환아들을 대상으로 하여 시행한 실험에서 위약투여 군과 rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 ANC 변화를 측정한 바 있다. 이 연구에서는 모든 군에서 호중구 감소증이 동반되지 않았던 바 rhG-CSF 정맥 투여 후 48시간부터 위약투여 군에 비하여 의미 있는 정도로 호중구의 수가 증가되나 rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군과 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군 사이에는 의미 있는 차이는 없었고, ANC의 최고치는 투여 후 72시간에 도달되었으며, 이 때 ANC의 최고치는 rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 투여 전에 비하여 약 4배 증가하고, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군 사이에서는 투여 전에 비하여 6배 이상 증가하여 의미 있는 차이가 있었다. 이와 같은 결과는 본 연구 결과와 흡사하나 ANC의 최고치에 도달하는 시간이 본 연구는 투여 후 48시간, Gillan 등²²⁾의 연구에서는 72시간으로 차이가 있는데, Gillan 등²²⁾의 연구에서는 rhG-CSF를 24시간 간격으로 3번 투여하였고, 본 연구에서는 각 군에서 각각 2명씩에서만 2회 투여가 이루어졌고, 대부분의 대상아들은 단 1회만 투여하였기 때문에 생기는 차이로 보인다. 그러나 Gillan 등²²⁾의 연구에서는 골수의 호중구 저장량은 rhG-CSF의 투여 용량과 비례하여 증가된다는 결과를 보여 주었고, 본 연구에서는 골수검사는 병행하지 않았다. Kocherlakota와 La Gamma²⁶⁾는 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증이 있으나 rhG-CSF를 투여하지 않은 군과 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증이 있고, rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 군과의 비교 연구에서 rhG-CSF 투여군에서 투여 후 24시간 이내에 대조군에 비하여 의미 있게 ANC가 증가하여 7-10일간 그 효과가 지속됨을 보여 주었다. 본 연구에서 rhG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군과 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서 말초혈액에서 ANC의 증가상이 차이가 없는 점을 고려할 때 rhG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여도 rhG-CSF를 투여하지 않은 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증의 호중구 자연 증가율 보다 의미 있게 뛰어난 호중구 증가를 보일 것으로 기대되나 향후 무작위 추출에 의한 위약 대조군과의 비교를 통한 검증이 있어야 할 것으로 사료된다.

저자들은 rhG-CSF의 투여가 혈액의 다른 세포군에 미치는 영향도 측정한 바 단핵구 수와 림프구 수도 의미 있게 증가함을 보았고, 혈소판 수는 영향이 없어 rhG-CSF의 투여로 줄어들었다고 보고한 유일

한 Bedford-Russel 등³²⁾의 보고와는 상반된 결과를 보였다. 헤마토크리트는 시간에 따라 의미 있게 감소하는 추세였으나 두 군간에 차이는 없었다. 본 연구에서는 가능한 한 수혈은 제한하였고, 신생아 패혈증에 의한 적혈구의 소모(세균이 부착된 적혈구의 비장에서 제거 등)와 혈액채취에 의한 소모로 생각되었다. 단핵구 수와 림프구 수도 의미 있게 증가되기는 하였으나 그 수는 정상 범위에 머물렀다. Makhlouf 등²³⁾과 La Gamma 등²⁴⁾의 연구에서는 단핵구의 증가가 관찰되었으나 림프구의 증가는 보이지 않았다고 보고하였고, 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증 환아들을 대상으로 한 Kocherlakota와 La Gamma²⁶⁾의 연구에서는 단핵구와 림프구의 증가가 관찰되어 본 연구 결과와 일치하였고, rhG-CSF를 투여하지 않은 대조군에서도 비슷한 정도의 단핵구와 림프구의 증가를 보여 신생아 패혈증에 의한 호중구 감소증의 자연경과로 파악된다. rhG-CSF 투여로 인한 이상반응이나 부작용은 관찰되지 않았다.

각 군의 사망률은 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군이 11.1%, 5 µg/kg 투여군이 16.7%로 의미 있는 차이는 없었으나 다른 연구에서 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증의 사망률을 90% 가까이 보고한 바¹¹⁾, 이와 비교하면 상당히 낮은 사망률을 보였다. Kocherlakota²⁶⁾은 신생아 패혈증과 호중구 감소증이 동반된 환자 중 G-CSF를 투여 받은 군과 항생제만으로 치료한 대조군과의 사망률 비교에서 투여군의 사망률은 10%, 대조군의 사망률은 55%로 의미 있는 사망률의 차이를 보였고, rhG-CSF의 투여로 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환자의 생존율을 개선시킬 수 있을 것으로 보았다. 본 연구의 두 군의 사망률도 Kocherlakota와 La Gamma²⁶⁾의 연구 중 rhG-CSF 투여군의 사망률과 유사하며, 대조군의 사망률과는 차이가 큰 것으로 나타났다. 본 연구를 진행한 노원슬지 병원은 1995년 2월에 개원하였고, 본 연구를 시작한 1995년 9월에는 이미 rhG-CSF로 신생아 호중구 감소증을 치료한 것이 보고되어 있어서^{23, 24)}, 본 연구를 시작한 1995년 9월 이후에는 모든 호중구 감소증 환아는 G-CSF 투여의 대상이 되었기 때문에 rhG-CSF를 투여하지 않은 어떤 대조군도 구할 수 없었다. 이와 같은 사망률의 개선은 동물실험과 성인을 대상으로 한 연구를 통해서 예견 할 수 있었던 것으로, 실험쥐를 통한 연구에서는 실험적으로 그룹 B 용혈성

연쇄구균을 실험쥐에 투여하며, G-CSF를 투여한 경우가 항생제만으로 치료한 경우보다 사망률을 저하시켰다고 보고되었으며²⁰⁾, 토끼를 대상으로 한 그림 음성균 패혈증과 호중구 감소증의 치료에서는 항생제만을 처방한 군에서 보다 항생제와 G-CSF를 병용한 군에서 생존율이 증가됨을 보여 주었다³³⁾. 극심한 패혈증과 다기관부전을 보인 성인들을 대상으로 한 연구에서 역시 생존율의 개선이 보고되어 있다³¹⁾. 근자에 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환아를 항생제와 rhG-CSF를 병용 치료하였을 때 사망률이 의미 있게 감소되었다는 보고²⁶⁾를 하였으나 무작위 대조실험은 아니었고, 본 연구에서도 G-CSF를 병용함으로써 문헌과 비교하였을 때 사망률이 낮았다고 하였으나 항생제만으로 치료한 대조군이 없는 단점이 있다. 향후 대단위의 환자의 무작위 맹검 추출을 통한 대조 연구로 본 연구의 생존율 개선이 의미 있는 것으로 밝혀지기를 기대한다. 이런 생존율 개선은 G-CSF가 호중구의 화학주성(chemotaxis)을 증강시키고, 식작용(phagocytosis)을 증강시키며, 과산화물(superoxide)의 생성을 증가시키며, 항체 의존성 세포세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)을 항진시키며, 호중구의 FcγRI와 C3bi 발현을 증가시키며, 호흡작용(respiratory burst)을 증가시키는 데에서 기인한다¹⁵⁾. 이런 효능이 있는 rhG-CSF로 극소 저출생 체중아를 치료함으로써 30% 이상의 패혈증 유병율이 있고, 패혈증에 의한 사망률이 50%에 달하고^{2, 10)}, 특히 호중구 감소증이 동반되어 있을 경우에 그 사망률이 더 증가되는^{2, 3, 5, 10, 12)} 극소 저출생 체중아의 치료 결과에 좋은 영향을 미치게 될 것이다. 그러나 G-CSF에 대한 우려할 점으로 대두되고 있는 문제는 저산소증이나 혈류 저하 후에 오는 혈류 재순환에 의한 손상(reperfusion injury)에서 조직내 대식세포(macrophage)의 활성화와 말초혈의 호중구의 조직내 침습이 작용하여 회복에 나쁜 영향을 미친다는 가정이 대두되고 있다^{34, 35)}. 따라서 기관지 폐이형성증, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 뇌실내 출혈 등이 rhG-CSF에 의하여 악화될 가능성도 잠재하여 있다. 그러나 현재까지 문헌에 보고된 91명의 rhG-CSF를 투여 받은 신생아 환아들과 저자가 연구한 22명의 환아에서 rhG-CSF에 의한 임상적으로 의미 있는 부작용이나 이상작용은 없었다^{21-24, 26, 36)}. 단 한 보고에서 rhG-CSF의 투여 후에 혈소판의 수가 감소되었다

는 보고가 있었다³²⁾. 성인을 대상으로 폐렴의 치료에 항생제와 rhG-CSF를 병용하였을 때 폐 합병증이 감소하였다는 보고가 있으며³⁰⁾, 간 이식수술 후에 혈류 재순환에 의한 손상의 가능성(reperfusion injury)이 예견됨에도 불구하고, rhG-CSF 투여로 수술 후 감염과 거부반응 발생률이 줄었다는 사실이 보고되었다³⁷⁾. 이처럼 아직까지 패혈증으로 호중구 감소증이 있는 환자에서 rhG-CSF를 이용한 치료에 의한 또는 관계 있을 것으로 보이는 부작용이 알려진 것은 없다. 그러나 향후 rhG-CSF 투여를 받은 더 많은 환자에서 부작용을 밝히려는 세심한 연구가 필요시 된다.

요 약

목적 : 신생아 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환자의 치료에 있어서 부가적으로 rhG-CSF (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor)를 투여함에 있어서 서로 다른 용량의 rhG-CSF를 투여함으로써 나타나는 신생아 패혈증에 합병된 호중구 감소증의 치료와 환자들의 생존율에 미치는 영향을 평가, 비교하려고 하였다(group I/II형 연구).

방법 : 1995년 10월부터 1996년까지 신생아 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환자는 모두 10명으로 이들에게는 10 µg/kg을 피하주사 하였고(rhG-CSF 10 µg/kg 투여군), 1996년 10월부터 1997년 9월까지 신생아 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증 환자는 모두 12명으로 이들에게는 rhG-CSF를 5 µg/kg 피하주사 하였다(rhG-CSF 5 µg/kg 투여군). 각 군의 호중구 증가 정도와 임상적 결과를 서로 비교하였다.

결과 : RhG-CSF 10 µg/kg 투여군은 조발형 신생아 패혈증 1명과 지발형 신생아 패혈증 9명으로 이루어졌고, 모두에게 호중구 감소증이 합병되었다. rhG-CSF 5 µg/kg 투여군은 조발형 신생아 패혈증 1명과 지발형 신생아 패혈증 11명이 대상이 되었고, 이들 모두 호중구 감소증이 합병되었다. 두 군간에 출생체중, 재태주령, 항생제 사용, 신생아 패혈증 시기에 기계적 환기요법 투여, 승압제로 dopamine 투여 또는 다른 지지적 요법의 투여에 있어서 차이가 없었다. rhG-CSF 투여 전의 순 호중구 수(ANC)는 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군이 1,065±89(mean±SEM), 5

µg/kg 투여군이 1,053±131로 차이가 없었다. 투여 후의 ANC의 증가는 rhG-CSF 10 µg/kg 투여군과 5 µg/kg 투여군에서 각각 투여 후 24시간에 7배, 6배, 투여 후 48시간에 10배, 6배, 투여 후 72시간에 8배, 4배, 투여 후 120시간에 8배, 4배로 투여 전에 비하여 두 군 모두에서 각 시간에 의미 있는 증가를 보였다(repeated measure ANOVA와 Kruskal-Wallis test, within subjects effect). 그러나 두 군 간의 차이는 투여 후 48시간에 ANC 최고치에서만 의미 있는 차이를 보였다(student t-test와 Wilcoxon rank sum test). 단핵구 수도 이 기간 동안 의미 있게 증가하였으나 정상범위를 넘지는 않았다. rhG-CSF 10 µg/kg 투여군에서 1명의 환자가 자의 퇴원하였고, 1명의 환자가 사망하여 신생아 패혈증에서 회복하여 문제없이 퇴원한 생존율은 자의 퇴원 환자를 제외한 9명 중 8명으로 88.9%였고, rhG-CSF 5 µg/kg 투여군은 12명 중 10명이 생존하여 생존율은 83.3%였다. 두 군 모두에서 특별한 독성이나 부작용은 관찰되지 않았다.

결론 : RhG-CSF의 투여는 호중구 감소증이 합병된 극심한 신생아 패혈증 환자에서 호중구의 증가를 일으켰다. 두가지 투여 용량에 따르는 효과는 거의 동일하였으며, 단지 투여 후 48시간에 ANC 최고치에서만 의미 있는 차이가 있었다. 두 군의 생존율은 80% 이상이었다. 이와 같은 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증에서 rhG-CSF의 투여 효과는 골수 억압이나 호중구 소모에 의하여 호중구 감소증이 합병된 신생아 패혈증에서 시기적으로 적절히 투여하면 효과적인 치료를 이룰 수 있다는 것을 시사한다. 향후 rhG-CSF의 효능과 부작용에 대하여 무작위 대조실험이 필요시 된다.

참 고 문 헌

- 1) Siegel J, McCracken G. Sepsis Neonatorum. N Eng J Med 1981;304:642-7.
- 2) La Gamma E, Drusin L, Mackles A, Machalek S, Auld P. Neonatal infections. An important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000 g at birth. Am J Dis Child 1983; 137:838-41.
- 3) Stoll B, Gordon T, Korones S. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and

Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.

- 4) Stoll B, Gordon T, Korones S. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
- 5) Christensen R, Bradley P, Rothstein G. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr* 1981;98:101-5.
- 6) Wheeler G, Chauvenet A, Johnson C. Neutrophil storage pool depletion in septic, neutropenic neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1984;3:407-9.
- 7) Manroe B, Weinberg A, Rosenfeld C, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
- 8) Golde D, Groopmen J. Production, distribution and fate of monocytes and macrophages. In : Williams NJ, Butler E, Erseter AJ, Lichtman MA, eds. *Hematology*. New York, NY : McGraw-Hill; 1990:874-8.
- 9) Christensen R. Neutrophil kinetics in the fetus and neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11:215-23.
- 10) Ohlsson A, Vearncombe M. Congenital and nosocomial sepsis in infants born in a regional perinatal unit : cause, outcome, and white blood cell response. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:407-13.
- 11) Christensen R, Rothstein G, Anstall H, Bybee B. Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics* 1982;70:1-6.
- 12) Wheeler J, Chauvenet A, Johnson C, Block S, Dillard R, Abramson J. Buffy coat transfusions in neonates with sepsis and neutrophil storage pool depletion. *Pediatrics* 1987;97:422-5.
- 13) Lieschke G, Burgess A. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor(first of two parts). Review. *N Engl J Med* 1992;327:28-35.
- 14) Lieschke G, Burgess A. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor(second of two parts). Review. *N Engl J Med* 1992;327:99-106.
- 15) Dale D, Liles W, Summer W, Nelson S. Review: Granulocyte colony stimulating factor role and relationships in infectious diseases(Review). *J Infect Dis* 1995;172:1061-75.
- 16) Cairo MS, Suen Y, Knoppel E. Decreased production of G-CSF and gene expression from mononuclear cells of newborn infants. *Pediatr Res* 1992;31:574-8.
- 17) Schibler K, Liechty K, White W, Christensen R. Production of granulocyte colony-stimulating factor in vitro by monocytes from preterm and term neonates. *Blood* 1993;82:2478-84.
- 18) Bailie K, Irvine A, Bridges J, McClure B. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord and maternal serum at delivery. *Pediatr Res* 1994;35:164-8.
- 19) Cairo M, van de Ven C, Mauss D, Kommareddy S, Norris K, Sheikh K, Modanlou H. Modulation of neonatal rat myeloid kinetics resulting in peripheral neutrophilia by single pulse administration of rh granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and rh granulocyte colony-stimulating factor. *Biol Neonate* 1991;59:13-8.
- 20) Cairo M, Mauss D, Kommareddy S, Norris K, van de Ven C, Modanlou H. Prophylactic or simultaneous administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in the treatment of group B streptococcal sepsis in neonatal rats. *Pediatr Res* 1990;27:612-6.
- 21) Roberts R, Szalc C, Scates S. Neutropenia in an extremely premature infant treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Dis Child* 1991;145:808-12.
- 22) Gillan E, Christensen R, Suen Y, Ellis R, van de Ven C, Cairo M. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis : significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 1994;84:1427-33.
- 23) Makhlof R, Doron M, Bose C, Price W, Stile A. Administration of granulocyte colony-stimulating factor to neutropenic low birth weight infants of mother with preeclampsia. *J Pediatr* 1995;126: 454-6.
- 24) La Gamma E, Alpan O, Kocherlakota P. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on preeclampsia-associated neonatal neutropenia. *J Pediatr* 1995;126:457-9.
- 25) 손동우, 이현미, 신중수, 문형로. G-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)의 신생아 호중구 감소증 치료효과. *대한소아과학회 초록집* 1996:150.
- 26) Kockerlarkota P, La Gamma E. Human granulocyte colony-stimulating factor may improve outcome attributable to neonatal sepsis complicated by neutropenia. *Pediatrics* 1997;100:e6.
- 27) Zubrow A, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995;15: 470-9.

- 28) La Gamma F, Brown L. Feeding practices for infants weighing less than 1,500 g at birth and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:271-306.
- 29) Weinberg A, Rosenfield C, Manroe B, Browne R. Neonatal blood cell counts in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes and eosinophils. *J Pediatr* 1985;106:462-6.
- 30) Nelson S, Fotheringham N, Ho H, Marrie T, Movahhed H. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia(CAP). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A535.
- 31) Wunderink R, Leeper K, Schein R. Clinical response to filgrastim in pneumonia with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: A123.
- 32) Bedford-Russel A, Davies E, Ball S, Gordon-Smith E. Granulocyte colony stimulating factor treatment for neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 1995;72:F53-4.
- 33) Smith W, Sumnicht G, Sharpe R, Samuelson D, Millard F. Granulocyte colony-stimulating factor versus placebo in addition to penicillin G in a randomized blinded study of gram-negative pneumonia sepsis. Analysis of survival and multisystem organ failure. *Blood* 1995;86:1301-9.
- 34) Adan D, La Gamma E, Brown L. Nutritional management and multisystem organ failure/systemic inflammatory response in critically ill preterm neonates. *Crit Care Clin* 1995;11:751-84.
- 35) Welbourn C, Goldman G, Paterson I, Valeri C, Shepro D, Hechtman H. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78:651-5.
- 36) Rosenthal J, Healey T, Ellis R, Gillan E, Cairo M. A two year follow up of neonates with presumed sepsis treated with recombinant human granulocyte colony stimulating factor during the first week of life. *J Pediatr* 1996;128:135-7.
- 37) Foster P, Mital D, Sankary H. The use of granulocyte colony stimulating factor after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:1557-63.