

항암화학요법을 받은 유방암환자에서의 Filgrastim 사용 현황

정혜진^a · 신완균^b · 김영주^c

^a이화여자대학교 임상보건과학대학원, ^b서울대학교 약학대학, ^c국립암센터 약제과

The Patterns of Filgrastim Uses in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Hye Jin Jung^a, Wan Gyoon Shin^b, and Young Joo Kim^c

^aGraduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, 120-750, Korea,

^bCollege of Pharmacy, Seoul National University, 151-742, Korea,

^cDepartment of Pharmacy, National Cancer Center, 411-769, Korea

Filgrastim is used as an indispensable adjuvant drug to reduce the degree and duration of chemotherapy-induced neutropenia. The purpose of this research is to study the use of filgrastim by reviewing retrospective medical records of breast cancer patients who have been treated by filgrastim in the National Cancer Center. 84 patients have received 323 cycles of chemotherapy, of which 134 cycles were treated by filgrastim (41.5%). Among those 134 cycles, 34 were for prophylaxis (21.6%), and 100 for treatment of neutropenia (74.6%). The frequency of filgrastim usage was more than 50% in frequency with regimens containing docetaxel. For prophylaxis, the median of filgrastim initiation was measured on the day of chemotherapy (-3rd-13th). For the treatment, on the other hand, the median appeared on the 9th day (4th-21st) after chemotherapy, which showed very wide distribution. Time to filgrastim initiation ranged between the 7th and the 9th day after chemotherapy in docetaxel+doxorubicin combination regimen and docetaxel single regimen, whereas it showed after the 10th day in doxorubicin+cyclophosphamide combination regimens. For the treatment, 48 out of 65 patients (73.8%) in 63 cycles have experienced fever, had to visit the emergency room, required hospitalization, caused infection, transfusion, dosage reduction and schedule changes in spite of using filgrastim with chemotherapy. For prophylaxis, 11 out of 19 patients (57.9%) in 11 cycles have experienced the same results. In conclusion, the guideline of time to the initiation and the last is required for cost-effective administration of filgrastim because of the difference occurring ANC nadir, the severity and duration of neutropenia by chemotherapy regimens.

□ Key words - filgrastim, breast cancer, chemotherapy, neutropenia

항암화학요법으로 인한 호중구감소증은 감염의 빈도를 증가시키고, 치명적인 감염을 유발하여 암환자의 사망률과 유병률을 증가시키는 중요한 원인이 된다.^{1,2)} Filgrastim, a recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)는 호중구의 progenitor 세포를 자극하여 말초혈액에서 호중구 수를 증가시키고 호중구의 세균탐식능을 증가시킨다. 호중구감소증이 감염에 미치

는 영향은 Pizzo등³⁾에 의해서 ANC (Absolute Neutrophil Count)가 1,000 cells/mm³이하로 떨어지면 감염에 대한 감수성이 높아지고, 감염의 위험 및 감염으로 인한 사망률도 증가한다고 보고 되었다. 그러므로 filgrastim은 항암화학요법 후 호중구 감소의 정도와 기간을 감소시키고 발열성 호중구감소증을 50% 이상 감소시킴으로써,^{4,5)} 감염의 빈도와 항생제 사용기간, 입원일수 등을 감소시키는 효과가 인정되어 항암화학요법의 필수 보조약제로 사용되고 있다.⁶⁾

미국종양학회에서 발표한 Colony-Stimulating Factors (CSFs)의 사용지침에 따르면 발열성 호중구감소증 발생확률이 40% 이상인 regimen의 화학요법을 받는 환

교신저자: 신완균

서울대학교 약학대학

서울특별시 관악구 신림동 산 56-1

Tel: 02-880-8261, Fax: 02-747-2592

E-mail: wgshin@plaza.snu.ac.kr

자에게는 1차 예방목적으로, 또는 발열성 호중구감소증을 경험한 환자나 호중구감소증이 심하여 항암제의 용량을 감소하거나 치료시기를 지연할 필요가 있는 환자에게는 2차 예방목적으로 사용하는 것이 비용 효과적이라고 하였다.³⁾ 투여 시작과 중단 시점에 대해서는 항암화학요법 후 24시간에서 72시간 사이에 시작하고 ANC 10,000 cells/mm³이 될 때까지 투여하도록 하고 있으나 치료비용을 고려하여 투여 종료시점을 줄이는 것도 타당하다고 하였고³⁾ 최근에는 ANC 500-1,000 cells/mm³으로 안정하게 유지될 때까지 사용하라는 보고도 있다.⁴⁾ 그러나 아직도 고가인 filgrastim에 대하여 비용 효과가 큰 투여시점과 종료시점에 대한 지침이 마련되어 있지 않은 실정이다.

고형암에서 항암화학요법의 용량유지 목적으로 CSFs를 투여하는 것은 생존율이나 disease-free survival에 대한 효과가 증명되지 않아 권장하고 있지 않으나, 치료 가능한 초기 유방암이나 비호지킨림프종 등에 대해서는 아직 논란의 여지를 남기고 있다.³⁾ 유방암의 보조치료가 있어서 용량의 강도는 중요한 변수이다. 여러 연구를 통해 보조 항암화학요법의 계획된 용량을 이행하지 못하고 적정용량 이하로 투여를 받은 유방암환자들에게서 재발 위험이 높고 생존율이 떨어진다고 보고 되었다.⁷⁻⁸⁾ Filgrastim은 호중구감소증을 예방하여 항암화학요법의 계획된 용량을 유지하게 함으로써 유방암환자의 생존율을 향상시킬 수 있다. 또한 용량유지를 위해 filgrastim을 투여하는 경우는 호중구감소증 치료의 목적으로 투여할 때보다 투여기간을 줄일 수 있다. 그러므로 최근 여러 논문에서 초기 유방암에 대한 용량유지 목적으로 filgrastim을 사용하는 것이 비용 절감 효과가 있다고 하였다.^{20-21,24)}

2000년 우리나라 유방암 발생빈도는 인구 10만 명당 22.9명으로 해마다 2% 이상 증가하고 있고 연령별 분포를 보면 40대가 가장 많은 것으로 조사되고 있다.⁹⁾ 아직 사회적으로 활동이 많은 젊은 유방암 환자들에게 항암화학요법 후 삶의 질을 유지하기 위하여 filgrastim과 같은 보조약제의 사용은 필수적이라고 생각된다. 그러나 현재 우리나라의 filgrastim 보험급여기준은 ANC 500 cells/mm³이하에서 투여를 시작하여 ANC 1,000 cells/mm³이하까지 투여하는 것을 인정하고 있다.¹⁹⁾ 이는 호중구감소증이 발현된 후 이를 치료하기 위한 목적으로 사용할 때만 보험 급여를 하고 있는 것이다. 따라서 본 연구 목적은 항암화학요법을 받은 유방암환자들을 대상으로 하여 filgrastim 사용현황과 현행 보험급여기준을 중심으로 하여 filgrastim을 투여 받는 환자들의 응급실 내원 빈도 및 입원 빈도 등을 분석함으로써 비용 효과 및 삶의 질을 고려한 filgrastim 사용지침을 제시하기 위한 근거를 마련하고자 하였다.

연구방법

1. 연구 대상

국립암센터에서 2002년 4월 1일부터 2002년 9월 30일까지 입원 및 외래에서 항암화학요법을 받은 유방암환자 중 filgrastim을 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 단, 대상환자 중 비호지킨림프종과 급성골수성백혈병으로 병명이 추가된 유방암환자와 타 병원에서 항암화학요법 후 국립암센터에서 filgrastim을 투여 받은 유방암환자는 제외하였다.

2. 자료수집 및 연구방법

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 미국종양학회에서 발표한 2000년 Hematopoietic Colony-Stimulating Factors-Clinical Practice Guideline을 기초로 하여 투여 목적, 사용방법, 이상반응, 사용결과에 관한 항목 등 4개의 범주로 나누어 사용상태를 분석하였다.

1) 환자기초정보: 성별, 나이, 유방암 진행단계, 방사선치료 병행 여부, 항암화학요법 전 수술시행 여부, 이전의 항암화학요법 시행 여부, 항암화학요법 regimen, filgrastim 투여 받은 항암화학요법 주기, 항암제 용량, 항암화학요법 치료일

2) Filgrastim 투여정보: 투여목적, 투여일자, 1일 투여용량, 총 투여일수, 투여 전일 ANC, 투여 마지막 날 ANC, 투여 종료 후 다음날 ANC

3) 투여결과: 38.3°C이상 발열, 응급실 내원, 입원기간, 균주가 확인된 감염, 수혈, 항암화학요법 후 다음 주기에서 항암제 용량감소, 투여일정 변경, regimen 변경, 치료 중단 여부

3. 용어 정의

1) 호중구감소증(Neutropenia): 고형암에서 호중구(ANC)<500 cells/mm³인 경우¹⁰⁾

2) 발열(Fever): 체온이 38.3°C(101°F)상이거나, 38°C(100.4°F)의 열이 1시간 이상 지속되는 경우¹¹⁾

3) ANC(Absolute Neutrophil Counts): Total white blood cell counts × (percentage segments + percentage bands)¹⁰⁾

4) 미생물학적 확인 감염(Microbiologically Defined Infection, 이하 MDI): 신뢰할 수 있는 임상 검체에서 의미있는 균이 확인된 경우¹⁰⁾

5) 초기 유방암 환자: Stage 0 - II의 유방암 환자¹²⁾

4. 통계분석

통계분석은 Microsoft Excel 97 program을 사용하였고, 조사 결과의 빈도분석은 대상환자에 대한 해당환

자의 백분율로 나타내었다.

결 과

1. 대상환자의 특성

국립암센터에서 항암화학요법을 받은 환자 중 2002년 4월 1일부터 2002년 9월 30일까지 유방암센터에서 filgrastim을 투여 받은 환자는 모두 87명이었고, 이 중 자료가 미비한 환자 3명을 제외하고 나머지 84명을 대상으로 하였다. 대상환자 84명 중 초기 유방암환자는 23명이었고 진행된 또는 다른 장기로 전이된 유방암환자는 61명이었다. 대상 환자 84명은 모두 여자였고 중앙 연령은 47세였으며 연령범위는 28세-70세 였다.

환자 84명에게 6개월 동안 시행된 항암화학요법은 총 323주기였고 이 중 filgrastim이 투여된 주기는 134주기(41.5%)였다. 초기 유방암환자는 121주기 중 27주기(22.3%), 진행된 유방암환자는 202주기 중 107주기(53.0%)에서 filgrastim을 사용한 것으로 조사되었다.

항암화학요법 1주기 후 filgrastim을 사용한 경우가 총 69주기 중 45주기(65%)로 다른 주기보다 높게 나타났다으며 2주기 후에는 39%, 3주기와 4주기 후에는 35%, 5주기 후에는 42%, 6주기 이상에서는 23%로 나타났다.

대상환자 중 항암화학요법 전에 수술을 받은 환자는 58명(69%)이었고, 이전에 다른 항암화학요법을 받았던 환자는 36명(43%)이었다. 항암화학요법 중에 방사선 치료를 병행한 환자는 1명(1%)으로 대부분은 방사선 치료와 항암화학요법을 병행하지 않는 것으로 조사되었다(Table 1).

Filgrastim을 높은 빈도로 사용한 regimen은 진행된 유방암환자에게 사용하는 docetaxel + capecitabine과 docetaxel + vinorelbine이었는데 각각 총 9주기 중 6주기(67%)에서 filgrastim을 투여한 것으로 조사되었다. 그 다음으로는 irinotecan 단독으로 사용한 경우에 5주기 중 3주기(60%)에서 filgrastim을 사용하고 있었고, herceptin + vinorelbine, docetaxel, vinorelbine 등의 regimen에서 50% 이상의 높은 빈도로 filgrastim을 사용하고 있었다(Table 2).

2. 사용 현황

가. 사용목적

유방암환자에게 filgrastim을 호중구감소증 예방 목적으로 사용한 경우는 총 134주기 중 34주기(25.4%)였고 이 중 24주기에서는 항암화학요법을 하기 전 환자의 ANC를 검사한 후 ANC가 1500 cells/mm³이하일

Table 1. Characteristics of breast cancer patients

Variables	Patients (%)	Total No. of cycles	Cycles using filgrastim (%)
Total	84	323	134(41.5%)
Sex			
Female	84(100%)		
Male	0		
Age (years)			
Median	47		
Range	28-70		
≤ 55	69(77%)		
Stage of breast cancer			
Early stage (Stage 0~II)	23(27%)	121	27(22.3%)
Advanced or metastatic	61(73%)	202	107(53.0%)
Surgery before chemotherapy			
Yes	58(69%)		
No	26(31%)		
Prior chemotherapy			
Yes	36(43%)		
No	48(57%)		
Concomitant radiotherapy			
Yes	1(1%)		
No	83(99%)		

Table 2. Regimens with which filgrastim was used

Regimens	Total No. of cycles	Cycles using filgrastim	
		No.	%
Doxorubicin+docetaxel	123	55	45
Doxorubicin+cyclophosphamide	59	23	39
Fluorouracil+doxorubicin +cyclophosphamide	46	14	30
Docetaxel	20	11	55
Gemcitabine+vinorelbine	22	8	36
Docetaxel+capecitabine	9	6	67
Herceptin+docetaxel	17	5	29
Herceptin+vinorelbine	7	4	57
Irinotecan	5	3	60
Docetaxel+vinorelbine	3	2	67
Vinorelbine	2	1	50
Cyclophosphamide+methotrexate +fluorouracil	4	1	25
Docetaxel+epirubicin	6	1	17
Total	323	134	41

때 항암제의 용량을 유지하기 위하여 filgrastim을 투여한 것으로 조사되었다. 호중구감소증 치료의 목적으로 filgrastim을 사용한 경우는 100주기(74.6%)였으며

이 중 afebrile neutropenia 치료에는 68주기(50.7%), febrile neutropenia 치료에는 32주기(23.9%)에서 사용하였다.

나. 사용방법

투여된 filgrastim은 모두 제일기린약품(주)에서 생산되는 Grasin[®]을 사용하였으며 1회 투여량은 모두 미국 중앙학회에서 권장하는 용량인 5 mcg/kg/day에 해당하는 300 mcg 규격의 ampule을 사용하고 있었다. 총 투여량은 ANC > 500 cells/mm³에서 투여를 시작한 경우는 평균 1.4 ample이었고 ANC ≤ 500 cells/mm³에서 투여한 경우는 항암화학요법 1주기 당 평균 2 ample이었으며 투여범위는 1-6일이었다(Table 3).

투여시점은 ANC > 500 cells/mm³에서 투여를 시작한 경우 항암화학요법 후 평균 2.1일(2.1±4.1), 중앙값은 0일이었으며 범위는 -3-13일이었다. 이 중 항암화학요법의 용량을 유지하기 위해 투여한 경우는 투여범위가 항암화학요법 3일 전부터 항암화학요법일까지로 나타났는데 최고점은 항암화학요법일로 조사되었다

Table 3. Use of Filgrastim in breast cancer patients

Variables	ANC>500 (n=34)	ANC=500 (n=100)
Time to filgrastim initiation from 1st day of chemotherapy(days)		
Mean ± S.D.	2.1±4.1	10.0±3.5
Median(Range)	0(-3-13)	9(4-21)
Total dose of filgrastim (300 mcg amp)		
Mean ± S.D.	1.4±1.0	2.0±1.3
Median	1	2
Length of therapy(days)		
Mean ± S.D.	1.3±0.9	2.0±1.2
Median(Range)	1(1-4)	2(1-6)
ANC on the day of starting filgrastim (cells/mm ³)		
Mean ± S.D.	1,052±415	206±152
Median	883	176
ANC on the next day of stopping filgrastim (cells/mm ³)		
Mean ± S.D.	4,693±2,229*	3,093±2,579**
Median	3,045*	2,054**
Cycles with ANC≤500 cells/mm ³ on the day of starting therapy(%)		100(74.6%)
Cycles with ANC≤1000 cells/mm ³ on the day of stopping therapy(%)		117(87.3%)

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil counts
*n=only 6(out of 34 patients), **n=75(out of 100 patients)

(Fig. 1). ANC ≤ 500 cells/mm³에서 투여한 경우에는 투여시점이 항암화학요법 후 평균 10.0일(10.0 ± 3.5) 이었고 중앙값은 9일 이었으며 범위는 4-21일 이었다. 투여시점은 매우 넓은 분포를 보이는데 항암화학요법 7일 후에 최고점을 나타냈고, 그 이후에는 항암화학요법 regimen별로 다르게 나타났다(Fig. 2).

호중구감소증 치료의 목적으로 투여한 경우 항암화학요법 regimen에 따라 투여시점을 살펴보면 docetaxel 단독인 regimen과 doxorubicin + docetaxel regimen의 경우 항암화학요법일로부터 7-9일 후 투여가 시작되었고 doxorubicin+cyclophosphamide regimen의 경우는

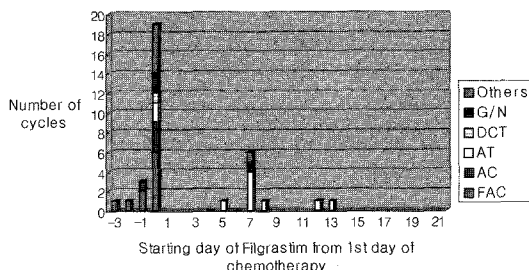


Fig. 1. Distribution of filgrastim starting day from the day of receiving chemotherapy in breast cancer patients (ANC>500).

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil counts; G/N, gemcitabine, vinorelbine; DCT, docetaxel; AT, doxorubicin, docetaxel; AC, doxorubicin, cyclophosphamide; FAC, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil
Note: others - docetaxel, capecitabine; herceptine, docetaxel; herceptine, vinorelbine; irinotecan; docetaxel, vinorelbine; vinorelbine; cyclophosphamide, mehtotrexate, fluorouracil; doxetaxel, epirubicin

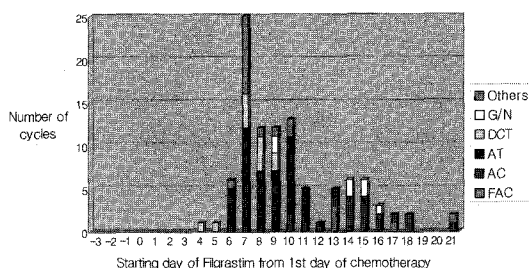


Fig. 2. Distribution of filgrastim starting day from the day of receiving chemotherapy in breast cancer patients (ANC ≤ 500).

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil counts; G/N, gemcitabine, vinorelbine; DCT, docetaxel; AT, doxorubicin, docetaxel; AC, doxorubicin, cyclophosphamide; FAC, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil
Note: others - docetaxel, capecitabine; herceptine, docetaxel; herceptine, vinorelbine; irinotecan; docetaxel, vinorelbine; vinorelbine; cyclophosphamide, mehtotrexate, fluorouracil; doxetaxel, epirubicin

10일 이후에 높은 빈도로 투여가 시작되었다(Fig. 2). ANC > 500 cells/mm³에서 투여를 시작한 경우 filgrastim 투여 전 환자의 평균 ANC는 1,052 cells/mm³(1,052±415)였고 중앙값은 883 cells/mm³이었으며, ANC ≤ 500 cells/mm³에서 투여한 경우에는 평균 ANC가 206 cells/mm³(206 ± 152)였고 중앙값은 176 cells/mm³으로 매우 낮게 나타났다. 또한 환자 중 3명은 ANC>500 cells/mm³에서 filgrastim을 1회 투여 하였으나 다시 증상이 악화되어 추가로 투여를 한 경우도 있었다. 투여 중지 후 다음날 ANC는 예방목적으로 사용한 경우는 34주기 중 6주기만 검사되었는데 평균 4,693 cells/mm³(4,693 ± 2,229)이었고 중앙값은 3,045 cells/mm³였으며, 치료의 목적으로 사용한 경우는 검사를 시행하지 않은 25주기를 제외하고 평균 3,093 cells/mm³(3,093 ± 2,579)이었고 중앙값은 2,045 cell/mm³로 조사되었다. 보험급여 인정기준에 따라 ANC ≤ 500 cells/mm³에서 투여를 시작한 경우는 134주기 중 100주기로 74.6%였고, ANC ≤ 1,000 cells/mm³에서 마지막 투여를 한 환자는 87.3%로 나타났다(Table 3).

다. 이상반응

Filgrastim 사용 중 이상반응을 발현한 경우는 19건(14.2%)이었고, 이 중 두통이 13건, back pain이 6건 있었다. 기타 dyspnea, myalgia, nausea 등을 호소한 경우가 있었으나 filgrastim으로 인한 이상반응인지 질병 자체에 의한 증상인지 구별하기 어려웠다. 그러나 대부분 특별한 치료 없이 증상이 완화되었으며 이상반응으로 인해 filgrastim을 중단한 경우는 없었다.

라. 사용 결과

환자 84명 중 59명(70.2%), 항암화학요법 치료 주기로는 74주기(55.2%)에서 항암화학요법 중 filgrastim을 사용하면서도 발열, 응급실 내원, 입원, 수혈, 감염, 항암제 용량 감소 및 치료계획 수정 등을 경험하는 것으로 나타났다. 이 중 예방의 목적으로 사용한 경우는 환자 19명 중 11명(57.9%), 11주기(32.4%)였고, 치료의 목적으로 사용한 경우는 환자 65명 중 48명(73.8%), 63주기(63%)에서 이와 같은 결과가 나타났다(Table 4).

38.3°C이상의 열이 발생한 건수는 예방 목적으로 투여한 경우가 4건(11.8%), 치료일 때가 32건(32%)이었다. 또한 항암화학요법 후 호중구감소증으로 인하여 본원 응급실을 내원한 경우는 예방 목적인 경우가 5건(14.7%), 치료의 목적인 경우가 40건(40%)으로 조사되었고, 입원건수도 각각 5건(14.7%), 55건(55%)으로 높은 차이를 보였다. 평균 입원일수는 각각 6.4일, 6.5일

Table 4. Negative outcomes in breast cancer patients treated by filgrastim

Variables	No. of cycles(%)	
	ANC>500 (n=34)	ANC=500 (n=100)
Cycles with a negative outcomes	11(32.4%)	63(63.0%)
Incidence of a negative outcome was reported		
Fever ≥ 38.3°C	4(11.8%)	32(32.0%)
Emergency room visit	5(14.7%)	40(40.0%)
Hospitalization	5(14.7%)	55(55.0%)
Mean ± S.D.(days)	6.4±4.0	6.5±4.9
Median(days)	7	5
Range(days)	2-12	1-24
Transfusion	0	7(7.0%)
Infection(MDI)	2(5.9%)	18(18.0%)
Reduce dosage or delay schedule or discontinued	7(20.6%)	25(25.0%)

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil counts; MDI, microbiologically defined infection

로 차이가 없었다.

미생물학적으로 균주가 확인된 감염은 예방 목적으로 투여한 경우가 2건(5.9%), 치료일 때가 18건(18%)이었다. 수혈을 받은 경우는 치료의 경우에서만 7건(20.6%)으로 나타났다. 계획된 항암화학요법을 수정한 경우는 예방 목적으로 투여한 경우가 7건(20.6%), 치료일 때가 25건(25%)이었다. 이 중 항암제의 용량을 감소하였거나 투여시기를 수정한 경우는 19건, 감염이나 기타 부작용으로 인해 regimen의 일부 항암제를 취소하였거나 변경한 경우는 8건 있었다. 기침이나 두통이 심하거나 환자 상태가 악화되어 항암화학요법을 취소한 경우도 5건 있었다(Table 4).

고 찰

항암화학요법으로 인한 호중구감소증은 감염의 위험인자이고 호중구 감소정도, 감소속도 및 기간 또한 주요 위험인자로 작용한다. 호중구 감소의 정도는 항암제의 종류 및 용량에 따라 좌우되고 환자 상태에도 영향을 미친다. 호중구감소증이 나타나면 감염을 예방하기 위하여 ANC가 회복될 때까지 광범위 항생제를 사용하게 되고 이로 인해 입원을 하게 된다. 그러나 항생제 내성 증가로 인해 예방적 투여는 많은 문제점을 안고 있으며, 미국감염학회에서도 호중구감소증으로 인한 감염의 예방을 위해 quinolone계와 같은 항생제를 정기적으로 투여하는 것은 추천하고 있지 않다.¹⁵⁾

본 연구 결과 유방암환자의 경우 호중구감소증 예

방 목적으로 filgrastim을 사용한 경우는 25.4%였고, 나머지 74.6%는 무열성 호중구감소증이나 발열성 호중구감소증이 발생한 후 치료 목적으로 사용한 것으로 조사되었다. 미국종양학회에서는 발열성 호중구감소증 발생확률이 40%이상인 regimen의 화학요법을 받는 환자에게 1차 예방목적으로, 또는 발열성 호중구감소증을 경험한 환자나 호중구감소증이 심하여 용량감소나 치료시기를 지연할 필요가 있는 환자에게 2차 예방목적으로 사용하는 것이 비용절감 효과가 있다고 하였고,³⁾ 호중구감소증이 나타났을때는 정규적인 사용을 추천하고 있지 않고, 발열성 호중구감소증에서는 입원기간 및 항생제 사용기간에 대한 감소 효과가 입증되지 않았기 때문에 폐렴이나 저혈압, 패혈증, 진균감염의 임상상태 악화인자가 있을 때만 사용을 권장하고 있다.³⁾ 그러나 filgrastim이 사용되기 시작한 1993년 이후 10여년이 지난 지금까지 우리나라의 filgrastim에 대한 보험급여 인정기준은 $ANC \leq 500$ cells/mm³에서 투여를 시작하여 $ANC \leq 1,000$ cells/mm³에서 투여를 중지할 때까지만 인정하고 있다.¹⁹⁾ 이로 인하여 대부분의 환자가 예방적인 목적으로 사용하지 못하고 호중구감소증이 나타난 후 보험급여 인정기준 내에서 filgrastim을 사용하고 있었다. 그 결과 조사대상의 63%의 환자들이 항암화학요법 중 filgrastim을 사용하면서도 발열, 응급실 내원, 입원, 감염, 수혈 및 항암화학요법 계획 수정 등을 경험하는 것으로 나타났다. 이는 환자의 경제적인 부담을 고려하여 호중구감소증에 대한 최소한의 치료가 되고 있다고 판단되며, 그로 인해 환자는 항암화학요법 중에 정상적인 사회생활을 하지 못하고 응급실 내원과 입원을 반복하게 되는 것으로 조사되었다. 유방암환자가 해마다 늘어나고 있는 현 시점에서⁹⁾ 응급실 내원 및 입원을 하는 환자의 절대수가 늘어난다고 가정하면 직접적인 의료비용과 간접적인 사회비용도 그에 따라 크게 늘어날 것으로 예상할 수 있다. 이와 같이 보험급여 인정기준이 환자의 치료에 큰 영향을 주고 있으므로 환자의 편의성 향상과 우리나라의 전체적인 의료비용을 고려할 때 filgrastim 보험급여 인정기준의 재조정이 필요하다고 사료된다.

항암화학요법으로 인한 골수억제는 대부분 용량 제한적인 부작용이다. 골수억제의 정도는 항암제의 종류에 따라 차이가 있는데 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine 등과 같은 신약들은 특히 골수억제의 정도가 심한 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ Vinorelbine은 일주일 간격으로 정맥투여 시 Grade 3 이상의 호중구감소증이 14%-52%로 관찰되고 nadir는 7일에서 10일 사이에 나타난다.²⁸⁾ Docetaxel은 75mg/m²의 용량으로 3주간격으로 투여 시 Grade 3이상의 호중구감소증이 67%에서 나타나고 Grade 4이상의 발열성 호중구감소증은

38%에서 나타나며, 투여 후 5일에서 9일 사이에 호중구감소증이 관찰되고 중앙값은 7일이었다.^{3,29)} 본 연구 결과에서도 regimen에 따라 filgrastim 사용빈도가 다르게 나타났는데, docetaxel을 포함하는 regimen과 irinotecan, vinorelbine과 같은 약품을 투여 받은 경우 다른 치료법에 비해 filgrastim의 사용빈도가 높았다 (Table 2). 그러므로 호중구감소증의 발현빈도 및 심각도가 높은 항암제의 경우 치료비 측면에서나 환자의 삶의 질 측면에서 합리적인 filgrastim 사용지침을 작성하고, 이를 환자의 치료에 효과적으로 적용함이 타당할 것으로 사료된다.

결론

국립암센터에서 항암화학요법을 받은 유방암환자 중 filgrastim을 투여받은 환자 84명을 대상으로 filgrastim 사용을 검토한 결과는 다음과 같았다.

1. 환자의 74.6%가 호중구감소증의 치료 목적으로 filgrastim을 사용하고 있었고 예방 목적으로 사용한 경우는 21.6%로 조사되었다. 투여시점에서 74.6%, 투여 중단 시점에서 87.3%가 우리나라 보험인정기준 내에서 사용되고 있었다.

2. 호중구감소증 치료의 목적으로 filgrastim을 사용한 경우에는 항암화학요법 중 filgrastim을 투여 받으면서도 발열, 응급실 내원, 입원, 수혈, 감염, 항암제 용량 감소, 치료계획 수정 등을 경험하는 경우가 63%로 높게 나타났다. 또한 투여 전의 ANC는 평균 206 cells/mm³이고 중앙값은 176 cells/mm³으로 매우 낮게 조사되었다. 이는 환자의 경제적인 부담을 고려하여 현행 보험급여 인정기준 안에서 호중구감소증 치료를 위해서만 filgrastim을 사용하고 있고, 이 경우에도 환자가 증상을 느끼고 응급실을 내원했을 때 최소한의 치료가 이루어지고 있으므로 환자의 삶의 질을 고려하여 현행 보험급여 범위를 완화하는 것이 타당하다고 사료된다.

3. 치료의 목적으로 filgrastim을 사용한 경우 항암화학요법 regimen별로 호중구감소증이 나타나는 시기가 다르므로 투여시점이 다양하게 나타났다. Doxorubicin+docetaxel regimen 및 docetaxel 단독요법인 경우에는 평균 항암화학요법 7.9일 후에 투여가 시작되었고, doxorubicin+cyclophosphamide regimen에서는 10일 후에 투여가 시작된 것으로 나타났다. 또한 regimen에 따라 filgrastim 사용 빈도도 다르게 나타났는데, docetaxel을 포함하는 regimen과 irinotecan, vinorelbine은 투여 주기의 50%이상에서 filgrastim을 사용하고 있었다. 그러므로 안전하고 비용절감 효과가 큰 filgrastim에 대한 사용을 위하여 투여목적별, regimen별로 예상되는

투여시점 및 종료시점, 사용일수 등을 참고하여 사용 지침이 필요하다고 사료된다.

본 연구는 유방암환자 중 filgrastim을 사용한 환자를 대상으로 하였기 때문에 전체 항암화학요법을 받은 환자 중 호중구감소증의 치료경향을 충분히 반영하지 못하였으며 국립암센터에서 항암화학요법을 받고 타 병원에서 호중구감소증에 대한 치료를 받은 환자의 경우는 포함되지 않았다. 추후 많은 환자를 대상으로 유방암 환자에게 filgrastim을 예방 목적으로 사용할 때 비용 효과적인 투여시점 및 종료시점을 정하고, 호중구감소증으로 인한 평균 입원비, 수반되는 치료금액 및 filgrastim 사용금액 등을 비교하여 환자 개인뿐만 아니라 전체적인 의료비 절감을 위한 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

- Vincent T, Samuel H, Steven A, et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Chapter 53 Hematopoietic therapy, 6th edition, 2002; 2798-2800
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 23A, 319-324 (1993)
- Ozer H, Armitage JO, Bennet CL et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-based, Clinical Practice Guidelines, *J Clin Oncology* 18(20), 3558-3585 (2000).
- Philip A. Pizzo. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 328, 1323-1331 (1993)
- 신상원, 남용진 외. 고형암의 항암제 치료 후 발생하는 호중구감소증에 대한 Granulocyte Colony Stimulating Factor(G-CSF)의 효과. *Jornal of Korean Cancer* 26(1), (1994)
- Morstyn G, Campell L, Souza LM, Alton NK, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1, 667 (1988)
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332, 901-906 (1995).
- Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330, 1253-1259 (1994)
- 박희숙. 유방암의 역학. *Current Diagnosis & Management of Cancer* 1(3), 182-187 (2001)
- Yarbro, Frogge, Goodman, Groenwald. *Cancer Nursing: Principles and practice*, Chapter 20 Chemotherapy: Toxicity management, Fifth Edition, 450-454 (2002)
- Val R. Philip D et al: *Oncology Pharmacy Practice specialty certification examination on-line review course. module17:Supportive Care.*
- 김태유. 유방암의 수술후 보조요법. *Current Diagnosis & Management of Cancer.* 1(3), 164-170 (2001)
- John G. Kuhn. Chemotherapy-associated hematopoietic toxicity. *Am J Health-syst Pharm* 59(15), S4-7 (2002)
- Shane Scott. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health-syst Pharm* 59(15), S16-19 (2002)
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelines for the use of microbial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25, 551-573 (1997)
- Cathy R. Whalen, Tamare L. Watson, Timothy Baize and Amy Ball. Formulary management of colony-stimulating factors. *Am J Health-syst Pharm* 59(8), S21-7 (2002)
- Bernstein BJ, Blanchard LM. Economic and clinical impact of a pharmacy-based filgrastim protocol in oncology patients. *Am J Health-syst Pharm* 56(13), 1330-1333 (1999)
- Gary H. Lyman, Nicole M. Kuderer N, Benjamin Djulbegovic. Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor in patients receiving Dose-intensive cancer chemotherapy : A meta-analysis. *Am J Med* 112, 406-411 (2002)
- 의료보험 연합회, 진료비 심사지침 및 사례집 241-244 (2001)
- Silber JH, Friedman M, Dipaola RS, et al. First cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 16(7)2392-2400 (1998)
- Silber JH, Friedman M, Dipaola RS, et al. Modeling the cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor use in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 16(7), 2435-2444 (1998)
- Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, et al. Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Comparison of 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology Surveys Regarding ASCO Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 17(11), 3676-3681 (1999)
- Swanson G, Bergstrom K, Stump E, et al. Growth Factor Usage Patterns and Outcomes in the Community Setting: Collection Through a Practice-Based Computerized Clinical Information System. *J Clin Oncol* 18(8), 1764-1770 (2000)
- Ribas A, Albanell J et al: Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 14(5), 1573-1580 (1996)
- Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 7, 1554-1562 (1989)
- Amy Wells Valley. New treatment options for manag-

- ing chemotherapy -induced neutropenia. *Am J Health-syst Pharm* 59(15), S11-16 (2002)
27. Robert K. Sylvester. Clinical applications of colony-stimulating factors: A historical perspective. *Am J Health-syst Pharm*. 59(8), S6-12 (2002)
28. Marty M, Extra JM, Dieras V, et al. A review of the antitumor activity of vinorelbine. *Drugs* 44(4), 29-35 (1992)
29. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12(6), 1238-1244 (1994)
30. Lyman GH, Kuderer N, Greene J et al. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 34, 1857-1864 (1998)