

악성종양환자에서 항암화학요법으로 인한 호중구 감소증에 대한 DA-3030(rhG-CSF)의 유효성 및 안정성에 대한 제 3 상 다기관 공동 임상 연구

서울의대 내과¹, 성균관의대 삼성서울병원 내과², 울산의대 서울중앙병원 내과³
이대호^{1*}, 김태원³, 서원원³, 윤성수², 박근철², 박찬형², 허대석¹, 방영주¹, 박선영¹, 김병국¹, 김도경¹

목적: 악성종양 환자에서 중등도 이상의 골수독성을 지닌 항암화학요법후 발생하는 호중구 감소증에 대한 예방적 목적으로 동야제약에서 개발한 rhG-CSF인 DA-3030의 투여에 대한 유효성 및 안전성을 평가하였다.
방법: 총 65명의 환자를 대상으로 병원별, 항암화학요법별로 계층화한 후 무작위 배정을 하여 실험군의 환자에게 항암화학요법이 완료된 후 24시간 후부터 DA-3030(rhG-CSF)를 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 로 10일 동안 피하주사하였으며, 대조군은 rhG-CSF의 투여없이 항암화학요법만을 시행하였다..
결과: 호중구 감소증($<1000/\text{mm}^3$)은 실험군 9/31 명(29%), 대조군 32/34명(94%)이 나타났으며 (상대위험도 3.24[95%신뢰구간:1.85-5.67] $p=0.001$), 심한 호중구 감소증($<500/\text{mm}^3$)의 경우는 실험군 8/31명(25%), 대조군 27/34명(79%)이 나타났다.(상대위험도 3.07[95%신뢰구간:1.65-5.73], $p=0.001$) 평균호중구 감소기간은 실험군 평균 0.74일[95%신뢰구간:2.6-4.11일], 대조군 평균 7.30일[95%신뢰구간:0.85-15.4일]로 두 군 사이에 차이를 보였다($p=0.001$) 최소 호중구는 실험군 $2685/\text{mm}^3$ [95%신뢰구간:1293-6664/ mm^3], 대조군 $416/\text{mm}^3$ [95%신뢰구간:918-1750/ mm^3]으로 역시 두 군사이에 차이를 보였다($p=0.0001$). 반면 항암화학요법으로 인한 부작용외의 약물과 관련된 부작용은 실험군 12명으로 대조군에 비하여 유의한 수준($p=0.001$)의 차이를 보였다.(근골격계 동통 8명, 감각이상 1명, 근골격계동통 및 감각이상 3명) 그러나 대부분 경미하여 경과관찰만으로 완화되었다. 발열을 동반한 호중구 감소증을 보인 환자는 대조군에서 1명만이 나타났으며, 양군에서 호중구 감소로 인한 약제용량의 감소나 치료시기의 지연은 대조군에서 10명이 관찰되었으나 실험군에서는 없었다.
결론: 호중구 감소증이 예상되는 항암화학요법에서 예방적 DA-3030(rhG-CSF)의 투여는 심각한 부작용없이 화학요법중의 최소 호중구수를 증가시키고, 호중구감소기간을 감소시키며, 치료시기의 지연이나 약제용량의 감소를 예방할 수 있었다.

위암 환자에서 에후인자로서의 혈장 vascular endothelial growth factor(VEGF)

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 병리학교실²

이규택^{*}, 백소호, 박성규, 원종호, 홍대식, 박희숙, 이문수¹, 송옥평¹, 김창진²

고형암의 성장과 전이에 맥관형성(angiogenesis)은 필수적인 단계이다. 종양의 맥관형성은 종양세포에서 분비되는 맥관형성인자에 의해 조절되는 것으로 생각하고 있으며, 이들 중 vascular permeability factor로도 알려진 VEGF는 가장 중요한 맥관형성인자 중의 하나로 혈관내피세포의 성장을 선택적으로 자극하여 맥관형성을 유도하며, 혈관투과를 증가시킨다. 최근 여러 연구에서 몇몇 암세포주와 고형암에서 VEGF의 생성과 발현이 증명되었고, 임상적으로 VEGF의 발현 정도는 종양조직내 미세혈관수와 관련이 있고, 대장암, 위암, 유방암, 신장암, 난소암 등의 환자에서 혈청 VEGF치가 증가하며, 암진행과 전이의 지표로 이용할 수 있다는 보고 등이 있다.

본 연구에서는 혈장 VEGF가 위암의 진행 정도와 수술전 질환의 상태를 평가할 수 있는 임상적 지표로 이용할 수 있는지를 알아보기 위하여 조직검사상 위선암으로 확진된 환자에서 혈장 VEGF치를 측정하여 위암 병기에 따라 VEGF치의 변화를 알아보고, 위암수술 전과 후에 VEGF치를 비교하여 보았고, 위암조직에서 factor VIII에 대한 단클론항체를 이용한 면역조직화학검사를 시행하여 미세혈관에 종양세포의 침범 유무에 따라 혈장 VEGF치를 비교하여 보았으며 결과는 다음과 같았다.

1. 위암환자(n=88)의 혈장 VEGF치는 401.6 \pm 308.3로 정상대조군(n=32)의 134.6 \pm 66.7 pg/ml보다 유의하게 증가하였다($p<0.0001$).
2. 위암의 병기에 따른 VEGF(M \pm SD, pg/ml)

T(n)	N(n)	M(n)	Stage(n)
1(21) 242.2 \pm 117.2	0(33) 277.8 \pm 183.7	0(76) 373.9 \pm 279.7	I(29) 268.7 \pm 153.4
2(16) 297.0 \pm 165.8	1(29) 464.4 \pm 332.6 [*]	1(12) 577.0 \pm 423.8 [*]	II(14) 284.7 \pm 197.8
3(30) 370.5 \pm 221.8 [*]	2(26) 488.5 \pm 362.0 [*]		III(23) 380.4 \pm 209.9 [*]
4(21) 685.0 \pm 431.9 ^{**}			IV(22) 673.2 \pm 425.1 ^{**}

* $p<0.05$ T1 vs T2, ** $p<0.05$ T3 vs T4 # $p<0.05$ N0 vs N1, N2, + $p<0.05$ M0 vs M1

[^] $p<0.05$ stage I, II vs stage III, ^{^^} $p<0.05$ stage I, II, III vs stage IV

3. 위암 수술전후(n=48) VEGF치는수술전 425.3 \pm 318.4, 수술후 292.4 \pm 150.2 pg/ml로 수술후 VEGF치가 유의하게 감소하였다($p<0.05$).
4. 위암조직에서 factor VIII 단클론항체를 이용한 면역조직화학검사를 미세혈관에 종양 침범이 관찰되는 경우(n=19) VEGF치는 568.1 \pm 409.3, 안되는 경우(n=13) 242.2 \pm 127.3 pg/ml으로 미세혈관에 종양 침범이 관찰되는 환자군에서 유의하게 높았다($p<0.05$).