

□ 원 저 □

폐암에 의한 악성 흉막삼출환자에서 OK-432와 Doxycycline 흉막유착술의 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 폐질환연구소²,
BK21 의과학사업단³, 암전이연구센터⁴, 인하대학교 의과대학 내과학교실⁵

정재호¹, 박무석¹, 정재희¹, 김영삼¹, 장 준^{1,2},
김주형^{1,2,3}, 박승민⁵, 김성규^{1,2}, 김세규^{1,2,3,4}

= Abstract =

Comparison of OK-432 and Doxycycline Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions Caused by Lung Cancer

Jae Ho Chung, M.D.¹, Moo Suk Park, M.D.¹, Jae Hee Cheong, M.D.¹,
Young Sam Kim, M.D.^{1,2}, Joon Chang, M.D.^{1,2}, Joo Hang Kim, M.D.^{1,2,3},
Seung Min Kwak, M.D.⁵, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,2}, Se Kyu Kim, M.D.^{1,2,3,4}

*Department of Internal Medicine¹, The Institute of Chest Disease², and
Brain Korea 21 Project for Medical Sciences³, Cancer Metastasis Research Center⁴,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inha University, Sungnam, Korea⁵*

Background : Lung cancer is the leading cause of malignant pleural effusions, which is currently most commonly treated using pleurodesis via bedside thoracostomy. Several agents had been used for the treatment of pleural sclerosis, but with differing efficacies and associated side effects. Our purpose with this study was to compare the efficacy, side effects and disease free survival times of patients being treated with OK-432 and doxycycline sclerotherapy in lung cancer induced malignant pleural effusions.

Patients and Methods : 79 patients who underwent pleurodesis with OK-432 and doxycycline, between Jan.

*본 연구는 연세대학교 암전이 연구센터를 통한 한국과학재단의 우수연구센터 지원금에 의한 것입니다.

Address for correspondence :

Se Kyu Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,

CPO Box 8044, Seoul, Korea

Phone : 82-2-361-5429 Fax : 82-2-393-6884 E-mail : sekyukim@yumc.yonsei.ac.kr

1994 and Aug. 2001, were retrospectively reviewed. Responses 30 days following pleurodesis were determined from chest radiographs, with the disease free survival time being evaluated according to the response.

Results : The success rates, 30 day followint pleurodesis, with OK-432 and doxycycline 83 and 87%, respectively ($p=0.677$). With regard to the side effects, fever was more common when OK-432 was used (59%, $p=0.001$), and pain was more common with doxycycline use (73%, $p=0.008$). There was no significant difference in disease free survival times between OK-432 (13.6 Months) and doxycycline (11.6 Months) ($p=0.532$).

Conclusions : with the use of OK-432, for pleurodesis, was as effective as doxycycline, can be considered as an alternative treatment for malignant effusion in patients with lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 590-596)

Key words : OK-432, Doxycycline, Pleurodesis.

서 론

폐암은 악성 흉막염의 가장 흔한 원인¹으로 진단 당시 이미 15%에서 악성 흉막액이 발견되거나, 병이 진행하면서 적어도 50%에서 동반된다. 이러한 환자들의 평균예상 잔여수명은 3개월내외로 대부분 6개월 이내에 사망하게 되며², 전신적 항암약물요법이나 방사선 치료에 반응하지 않는 환자에게 흉막유착술을 시행하는 것이 현재 가장 우수한 일차 치료법이다³.

흉막유착술에 사용되는 약제에는 talc, tetracycline 및 그 유도체들, bleomycin같은 항암제 등이 사용되어 왔으며, 최근에는 *Streptococcus pyogenes*의 SU strains에서 분리한 OK-432가 흉막경화제로 사용 되고 있으나 이들 경화제의 종류 및 투여방법에 따라 효과 및 부작용은 차이가 있다.

이에 저자들은 경화제 중 대표적인 doxycycline과 새로운 약제인 OK-432와의 효과 및 부작용의 차이점을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1994년 1월부터 2001년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원한 폐암환자 중 흉막액 세포진 검사 혹은 흉막 조직 검사상 악성 흉막염이 확인되어 흉관삽관 후 doxycycline이나 OK-432로 흉막유착술을 시행한 79명을 대상으로 후향적조사를 시행하였

다. 환자는 배액 12시간에서 24시간 이내에 폐의 완전한 팽창이 일어나고, 예상 잔여 생존기간이 1개월 이상이었는 환자를 대상으로 하였으며, 어느 한쪽에 국한된 흉수, 이전에 흉막천자 혹은 흉막유착술을 시행하였거나 doxycycline 혹은 OK-432사용에 부작용이 있었던 환자는 제외하였다.

흉막유착술의 방법은 전처치로 meperidine HCl 25mg을 근주하고, 1% lidocaine HCl 10ml를 흉강내로 주입한 후 0.9% 식염수 30ml에 용해시킨 Vibramycin® (Doxycycline hydrate, Pfizer, USA) 500mg이나 10KE의 Picibanil® (OK-432, Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)을 흉강내에 주입한 후 흉관을 감자하고 15분마다 체위변동시킨 다음, 1시간 뒤에 자연배액을 시작하였다. 흉막경화제 투여 후 배액량을 측정하여 연속 3일 동안 1일 100ml이하가 배액되고, 흉부 X-선 사진상 폐의 완전팽창이 확인된 경우 흉관을 제거하였다.

치료 효과는 흉막유착술후 30일째 단순 흉부 X-선 사진으로 판정하였다. 완전 반응(CR, complete response)은 흉막액의 재저류가 없는 경우, 부분 반응(PR, partial response)은 재저류가 원래의 위치보다 적은 경우, 치료 실패(PD, progressive disease)는 원래의 위치보다 높게 재저류가 된 경우로 정의하였다.

치료 부작용은 치료 후 증상이 새로 나타나거나 기존의 증상이 더욱 악화된 것으로 정의하였다. 자료분

석과 통계처리는 PC-SAS version 6.12(SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용하였고, Chi square test, student t test, Fisher exact test로 검정하였으며, 무병생존기간은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, 통계적 유의 수준은 p값을 0.05이하로 하였다.

결 과

대상환자 79명중 53명에서 OK-432를, 26명에서

doxycycline을 흉막경화제로 사용하였다. 두 군간의 평균 연령(각각 64 ± 11 세, 64 ± 12 세), 성별, performance status, 병기, 조직학적 유형, 유착술 이전과 이후 항암치료방법 등에는 유의한 차이가 없었다(Table 1.). 두 군간의 흉막액 소견은 pH 각각 7.23 ± 0.20 , 7.19 ± 0.32 , glucose 각각 115mg/dl, 100mg/dl이었으며, 흉관 거치기간은 OK-432군에서 14.9 ± 7.0 일, doxycycline군에서 14.9 ± 6.7 일이었고, 흉막유착술이후 흉관제거기간은 각각 $4.2 \pm$

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	OK 432(n=53)	Doxycycline(n=26)	p*-Value
Age (yr)	64 ± 11	64 ± 12	0.831
Sex (M/F)	30/23	15/11	0.927
Performance status			0.848
ECOG 1	29(55%)	14(54%)	
2	18(34%)	10(38%)	
3	6(11%)	2(8%)	
Stage			0.601
IIIb	21(39%)	10(39%)	
IV	23(43%)	12(46%)	
Extensive	9(18%)	4(15%)	
Cell Type			0.521
Adenocarcinoma	41	18	
Squamous cell Ca	5	4	
BAC ¹	0	1	
NSCLC ²	1	0	
SCLC ³	6	3	
Prior treatment			
Chemotherapy	21	5	0.070
Radiation	12	2	0.102
Operation	3	3	0.354
Post treatment			
Chemotherapy	19	10	0.821
Radiotherapy	3	2	0.727

¹BAC : bronchioalveolar cell carcinoma. ²NSCLC : non-small cell carcinoma.

³SCLC : small cell carcinoma.

Table 2. Malignant pleural effusion characteristics

Effusion	OK-432	Doxycycline	<i>p</i> *-Value
pH	7.23 ± 0.20	7.19 ± 0.32	0.550
Glucose, mg/dl	115	100	0.990
Drainage time, day	14.9 ± 7.0	14.9 ± 6.7	0.991
Time after Tx, day	4.2 ± 2.7	4.7 ± 1.8	0.339
Drainage fluid			
After day 1, ml	108 ± 108	113 ± 85	0.836
After day 2, ml	87 ± 84	69 ± 32	0.625

Table 3. Efficacy of pleurodesis after 30 days

Response	OK-432(n=53)	Doxycycline(n=26)	<i>p</i> *-Value
Success	44(83%)	21(87%)	0.677
CR ²	7(13%)	4(16%)	
PR ³	37(70%)	17(71%)	
PD ⁴	9(17%)	3(13%)	

¹Success : CR + PR. ²CR : complete response, ³PR : partial response, ⁴PD : progressive disease.

Table 4. Complications after pleurodesis

Complications	OK-432(n=53)	Doxycycline(n=26)	<i>p</i> *-Value
Fever(>38℃)	31(59%)	2(8%)	0.001
Chills	5(9%)	1(4%)	0.378
Pain	22(41%)	19(73%)	0.008
Dyspnea	1(2%)	1(4%)	0.602
Leukopenia	1(2%)	0(0%)	0.481

2.7일, 4.7 ± 1.8일로 유의한 차이를 보이지 않았다. 흉막유착술이후 배액된 흉막액은 흉막유착술후 1일째 각각 108 ± 108ml, 113 ± 85ml이었으며, 2일째 87 ± 84ml, 69 ± 32ml로 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Table 2.). 흉막유착술후 30일째의 성공률은 OK-432군에서 83%(44/53), doxycycline군에서 87%(21/24)로 두 군간에는 유의한 차이를 보이지 않았다. OK-432군에서 완전 반응과 부분 반응은 각각 13%(7/53), 70%(37/53)이었고, 치료 실패는 17%(9/53)이었다. Doxycycline군에서는 완전 반응과 부분 반응은 각각 16%(4/24), 71%(17/24)이었

고, 치료 실패는 13%(3/24)이었다(Table 3.). 시술 후 부작용은 액와체온 38℃ 이상의 발열이 OK-432군에서 31예(59%), doxycycline군에서 2예(8%)로 OK-432군에서 유의하게 많았으며(*p*=0.001), 중등도 이상의 통증은 OK-432군에서 22예(41%), doxycycline군에서 19예(73%)로 doxycycline군에서 통계적으로 유의하게 많았다(*p*=0.008)(Table 4.). 모든 부작용은 보존적 치료로 호전되었으며, 중한 합병증이나 사망은 없었다. 무병생존 기간은 OK-432군에서 13.6개월, doxycycline군에서 11.6개월로 OK-432군에서 길었으나 유의하지는 않았다(*p*=

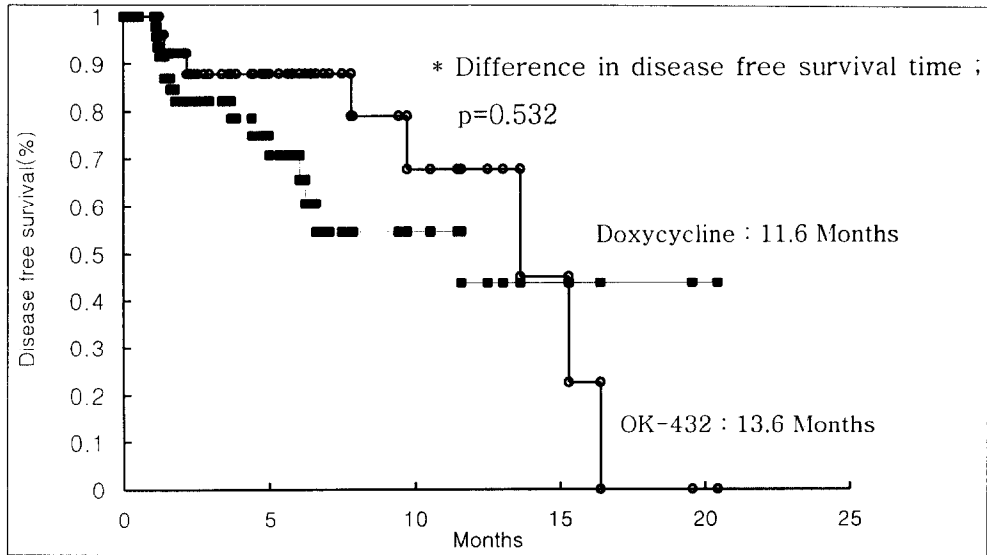


Fig. 1. Kaplan-Meier effusion-free period of patients after pleurodesis with OK-432 and doxycycline.

0.532)(Fig. 1).

고 찰

폐암은 악성 흉막액의 가장 흔한 원인으로 호흡곤란, 기침, 흉통 등의 임상증상이 생기며, 악성 흉막삼출 진단 후 평균 예상 잔여수명이 3개월내외로 대부분 6개월 이내에 사망한다². 악성 흉막삼출액을 조절하기 위하여 전신적 항암약물요법, 방사선치료, 치료적 흉막천자, 흉막 제거술 등이 시도되었지만 그 효과가 만족스럽지 못하며, 치료에 반응하지 않는 환자에게는 흉막유착술이 현재 가장 우수한 일차 치료법이다³. Bethune⁴이 talc를 이용하여 흉막유착을 보고한 이후 tetracycline유도체 (minocycline이나 doxycycline), talc, bleomycin이나 mitoxantrone같은 항암제가 주로 흉막유착술에 사용되어 왔다. 그러나 이들 약제를 이용한 연구 보고의 경우 적은 환자수, 흉막유착술 시행방법과 성공의 판정기준의 차이, 추적관찰기간의 다양성으로 인해 정확한 비교가 어렵다. Walker-Renard 등⁵은 1966년부터 1992년까지 흉막유착술을 시

행한 논문을 분석하여 약제별 성공률, 부작용 등을 발표하였는데, 시술의 성공을 흉막유착술이후 흉막액이 다시 차지 않는 것으로 정의할 때 각기 약제의 성공률은 talc 93%, *Corynebacterium parvum* 76%, doxycycline 72%, tetracycline 67%, bleomycin 54%이라고 하였다. Talc의 경우 치료 효과가 높고 가격도 저렴하나 급성호흡부전과 같은 부작용이 드물게 보고되며, tetracycline의 경우 미국에서 생산 중지되어 doxycycline이나 minocycline으로 대체 사용중이다. 국내에서는 오 등⁶의 doxycycline과 bleomycin을 비교한 연구에서 흉관 제거 후 3일째 흉부 X-선 사진상 재저류가 관찰되지 않는 것을 성공이라고 정의하였을 때 각각의 성공률은 87.5%, 50%로 doxycycline이 더 효과적이라고 하였으나 추적기간이 짧아서 다른 연구와 비교하기 어려운 점이 있었다.

흉막유착술의 성공에 영향을 미치는 인자는 Sanchez 등⁷에 의하면 pH가 7.20이하일때 43%, 7.20 이상일때 9%에서 실패하였으며, 흉수의 포도당수치가 60mg/dl이하인 경우에도 흉막유착술의 실패로 예측할 수 있다고 하였다. 그러나 이와 반대로 Heffner

등⁸에 의하면 pH 7.0이하환자의 40%에서도 흉막유착술의 성공을 보여 pH가 흉막유착술 성공의 절대적인 예측인자는 아니라고 하였다. 본 연구에서는 pH와 흉수의 포도당수치는 OK-432군에서 각각 7.23, 115 mg/dl이었으며, doxycycline군에서는 각각 7.19, 100 mg/dl이었다.

OK-432는 *S. pyogenes*의 SU strain을 페니실린과 가열처리한 후 동결 건조한 것으로, 악성종양의 면역치료제의 하나로 사용되는 약품이다^{9,10}. 건조된 구균 1 mg 당 26,900 units의 Penicillin G potassium으로 구성되어 있으며, 1 Klinsche Einheit(KE)는 건조된 streptococci 0.1 mg과 동량이다^{9,10}. OK-432는 다른 흉막경화제에 비하여 통증이 적고, 암성 유발효과가 낮아서 이미 일본에서는 OK-432를 화학적 늑막 유착제로 오래전부터 사용하여왔다^{11,12}. Kataoka 등¹³은 성공률을 75%까지 보고하였으며, 발열, 오심, 구토, 두통, 흉통 등의 경미한 부작용이 있고, 약품처리시 사용한 페니실린에 의한 과민반응이 있을 수 있다¹². 본 연구에서는 OK-432군의 31예(59%)에서 38℃ 이상의 발열이 나타났으며, doxycycline군에서는 2예(8%)에서 나타났으나 acetaminophen투여 후 모두 소실되었다. 통증의 경우 doxycycline군에서 19예(73%)로 Walker-Renard 등⁵이 발표한 40% 보다는 높았다. OK-432와 다른 흉막유착제와의 비교 연구는 많지 않으며, Luh 등¹⁴은 OK-432와 mitomycin-C를 비교한 연구에서 각각의 성공률은 88%, 67%로 두 군간의 유의한 차이는 없었지만 무병생존기간은 각각 7.0개월, 1.5개월로 OK-432군에서 유의하게 길다고 하였다. 본 연구에서 OK-432의 무병 생존기간은 13.6개월, doxycycline에서는 11.6개월로 유의한 차이가 없었다. Robinson 등¹⁵이 보고한 doxycycline을 사용한 흉막 유착술은 88%로 본 연구와 비슷하였으나 흉관 삽입기간은 평균 3.8일, 경화제투여후 흉관 제거까지의 기간은 1.7일로 각각 14.9일과 4.7일인 본 연구와 비교해 볼 때 상당한 차이가 있었다. 이는 입원경과 중 자연배액시킨 본 연구와는 달리 저압력으로 지속적인 흡인을 하

였기 때문으로 생각된다. 사용된 약가의 원가만을 계산하면 doxycycline은 975원/500mg, OK-432는 260,540원/10KE으로 doxycycline이 훨씬 더 경제적이었다.

본 연구는 최근 사용되고 있는 OK-432와 대표적인 흉막경화제인 doxycycline의 흉막유착술에 대한 비교 연구로 폐암으로 인한 악성 흉막액을 치료하는데 OK-432는 doxycycline과 비슷한 흉막유착술치료 효과가 있었음을 알 수 있었다. 이 연구는 후향적 연구로 앞으로 전향적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

폐암은 악성 흉막 삼출액의 가장 흔한 원인으로 흉관 삽입후 흉막유착술을 시행하는 것이 치료에 널리 이용되어왔다. 흉막경화제는 여러 종류가 알려져 있으나 그 효과나 부작용은 약제마다 차이가 있다.

이에 저자들은 대표적 흉막경화제인 doxycycline과 새로운 약제인 OK-432의 효과, 부작용 및 무병기간의 차이를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1994년 1월부터 2001년 8월까지 흉막천자 세포진검사 혹은 흉막조직검사상 악성 흉막암이 확인된 폐암환자 중 OK-432나 doxycycline으로 흉막유착술을 시행한 79명의 환자에게서 흉막 유착술 후 30일째의 성공률을 조사하였으며, 약제의 부작용과 무병 생존기간을 후향적으로 조사하였다.

결 과 :

OK-432와 doxycycline을 이용한 흉막유착술 후 30일째의 성공률은 각각 83%와 87%으로 유의한 차이가 없었으며($p=0.677$), 부작용으로 발열은 OK-432군(59%, $p=0.001$)에서 유의하게 많았고, 통증은 doxycycline군(73%, $p=0.008$)에서 유의하게 많았다. 무병기간은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(OK-432 : 13.6개월, doxycycline : 11.6개월)

($p=0.532$).

결 론 :

폐암으로 인한 악성 흉막액을 치료하는데 OK-432는 doxycycline과 비슷한 흉막유착술치료 효과가 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
2. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura : an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
3. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974;33:916-22.
4. Bethune N. Pleural poudrage : new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935;4:251-61.
5. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
6. 오원섭, 최 진, 김용수, 도용희, 장태원, 정만홍. 악성 흉막삼출액에서 Doxycycline과 Bleomycin을 이용한 흉막경화요법의 치료효과 비교. *결핵 및 호흡기 질환* 1997;44:85-92.
7. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993;104:1482-5.
8. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117:79-86.
9. Oshimi K, Kano S, Takaku F, Okumura K. Augmentation of mouse natural killer cell activity by a streptococcal preparation, OK-432. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:1265-9.
10. Christmas SE, Meager A, Moore M. Studies of the enhancement of natural cytotoxicity by the streptococcal immunopotentiator OK-432. *Int J Immunopharmacol* 1986;8:83-92.
11. Reshad K, Inui K, Takeuchi Y, Takahashi Y, Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. *Chest* 1985;88:393-7.
12. Nagao K. Studies on treatment of pleural carcinomatosis, with special reference to effect of OK-432. *Chiba Med J* 1982;58:345-53.
13. Kataoka M, Morishita R, Hiramatsu J, Ueoka H, Nakata Y, Ohnoshi T, et al. OK-432 induces production of neutrophil chemotactic factors in malignant pleural effusion. *Intern Med* 1995;34:352-6.
14. Luh KT, Yang PC, Kuo SH, Chang DB, Yu CJ, Lee LN. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. *Cancer* 1992;69:674-9.
15. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA. Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1115-21.