

OK-432의 종양 내 주입 후 완전 절제한 흉부 종양 치험(2례)

김종인

고신대학교 의과대학 흉부외과학 교실

Complete Surgical Resection of Inoperable Chest Tumors After Intratumoral Injection of OK-432

Join-In Kim

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

OK-432, a penicillin-killed and lyophilized preparation of a low-virulence strain of *Streptococcus pyogenes*, stimulated dendritic cells can produce interleukin(IL)-12 and interferon(IFN)- γ , which are potent cytokines that mediate T-helper 1(Th1) cell development. Japan and Korea have been successfully used as the pleurodesis agent in malignant effusion and immunotherapeutic agent of Biologic Response Modifiers in cancer. It is considered that this strategy is useful for clinical applications as a cancer vaccine therapy for patients with CEA-expressing gastrointestinal tumors. Intratumoral injection of OK-432 produced significant antitumor effects. There are reports that OK-432 was injected directly into tumor tissue on gastrointestinal tracts and HCC tissue, producing decrease in serum alpha-fetoprotein level. It is the report for two patients whose advanced metastatic lung cancers from osteosarcoma and invasive thymoma are inoperable. We have treated surgically t₂ cases by injecting intratumor to decrease the size of tumor.

Key words : 1. Lung neoplasms, 2. Invasive thymoma, 3. OK-432

서 론

OK-432는 페니실린에 의해 불 활성화된 *Streptococcus pyogenes*의 다당체를 정제한 것으로 인체 면역 체계에서 대식세포나 수지상 세포를 기능적으로 분화, 성숙 시키고 IL-12, Interferon-gamma 등을 분비시켜서 TH1 면역 반응을 유도한다.

국내와 일본에서는 악성흉수의 흉막 유착술이나 항암 약물치료 시에 생물학적 반응 조절제(Biologic Response Modifiers)의 하나로 사용되고 있다. 주로 Carcinoembryonic Antigen(CEA)가 표현되는 소화기 계통의 선암에서 항암 면역 치료의 효과가 입증되었고 현재 계속적인 연구가 진행 중이다. 종양 내 직접 주입은 큰 항암효과가 있다고 하여 소화관 종양과 간암인 경우도 전신적인 주입술과 복막 투여 보다 종양 내 직접 주입

술이 혈중 알파 피토프로테인의 수치를 낮추는 항암효과가 있다는 연구도 있다.

본원 흉부외과에서 수술이 불가능하게 진행된 전이성 폐암(골육종)과 악성 흉선종 환자에게 종양 내 직접 주사를 하고 종양의 크기를 줄인 후 전 절제한 치험 사례이다.

증 례

Case 1

16세 여자 환자로 1개월 전부터 만져지는 왼쪽 겨드랑이 부위에 종괴가 있어 검사를 위해 본과로 내원하였다. 내원당시 혈액 검사와 심전도 검사에서 특이한 점은 없었고 기침, 가래 등의 소견도 없었으나 약간의 DOE는 있었다. 환자의 과거력상 정형외과에서 4년 전 좌측 장골의 골육종 진단 하에 좌측장골의 전절제술 시행 받고 10회에 걸쳐 항암약물치료(Doxorubicin, Cisplan)를 시행하고 외래 추적 관찰 중, 2년 전 좌상엽의 폐 전이로 본과에서

교신저자 : 김 종 인
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 흉부외과학 교실
TEL : 051-990-6257 FAX : 051-990-3066
E mail : charlie822@empal.com

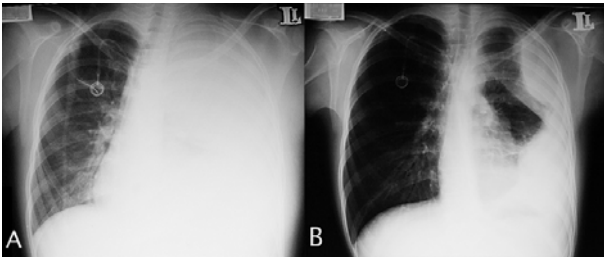


Fig.1 (A) Chest PA shows right deviation of trachea and total opacification of left lung. (B) After Intratumoral injection of OK-432, chest PA reveals left lung field and ovoid lobulated lesion in pleura.

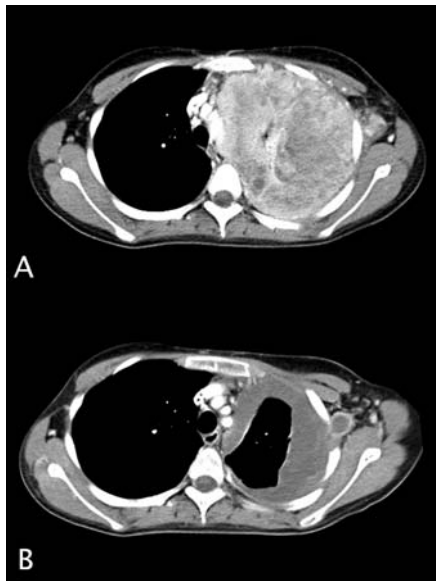


Fig 2. (A) Chest CT reveals huge mass in left lung field and axillary infiltration. (B)After Intratumoral injection of OK-432, chest CT demonstrated non-enhanced low density effusion.

좌상엽 췌기절제술을 시행하고 다시 6회에 걸친 항암약물치료(Bleomycin, Holoxan)를 받은 기왕력이 있었다.

내원 당시 시행한 단순 흉부 X선 (Fig.1 A)에서 기관이 우측으로 밀려져 있고 좌측 폐 음영이 관찰되지 않아 전이성 폐암과 악성흉수를 의심하고 촬영한 흉부단층촬영 (Fig.2 A)에서 거대한 종양이 좌측 폐야를 채우고 흉곽 외부 겨드랑이쪽으로의 침범도 있으며 종격동의 혈관들도 우측으로 밀려져 있는 것을 관찰할 수 있었다. 수술적인 방법으로 전절제술이 어렵다는 판단 하에 우선 방사선 치료 4500cGy 받으면서 OK-432 5k 2.8mg을 1주일에 2회씩 3주 동안 총 6회에 걸쳐 초음파를 보면서 종양에 직접 주입하였다. 주입 후의 통증 호소와 열, 혈액검사상의 이상 등의 부작용은 없었다.

주입 후에 비교한 단순 흉부 X선 상 우측으로 밀려있던 기관이 제자리로 위치하고 보이지 않았던 좌측 폐 음영도 보이기 시작했으며.(Fig.1 B) 흉부단층촬영에서 좌측 폐야가 보이고 거대한 종양도 없어졌으며 흉곽외부의 침범도 보이지 않았다. 종양의 조영 증가도 없이 약간의 흉수가 보이는 것을 관찰 할 수 있었다.(Fig.2 B)

그 후 수술을 통한 완전 절제가 가능하리라 판단되어 전신 마취하에 좌상엽 절제술과 흉막 박리술을 시행하였다. 좌상엽의 유착이 심하였고 수술 중 출혈 등의 합병증은 발생하지 않았다. 수술 후의 조직검사에서 골육종이 확인되었고 혈관과 기관의 절제부위, 그리고 주위 조직에서는 골육종이 관찰되지 않았다. 수술 후 10일에 흉관을 제거하였고 수술 후 20일에 퇴원하고 현재 추적관찰 중이다.

Case 2

41세 남자로 갑자기 발생한 호흡곤란과 오른쪽 눈의 안검하수(ptosis)를 주소로 응급실로 내원하였다. 내원 당시 중증 근무력증(MG crisis) 판단 하에 신경과에서 기관삽관 후 중환자실에서 집중치료를 받았다. 환자의 과거력상 10년 전 본과에서 침습성 흉선종(Invasive thymoma)로 진단받고 흉골 절개술로 종양 절제술과 좌상엽폐의 부분 절제술을 시행 받았고 수술 후 5400cGy 방사선 치료 후 퇴원하였다. 퇴원 후 3개월간의 외래 경과 관찰 후 8년 동안 추적 관찰이 되지 않았다.

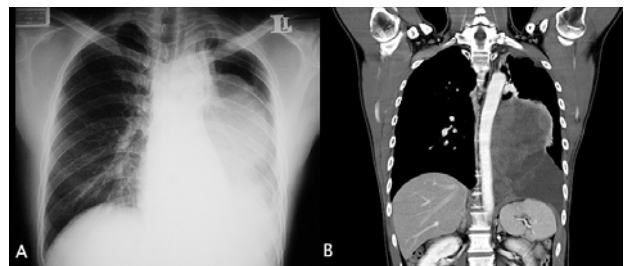


Fig. 3 (A) Chest PA reveals left low huge mass. (B) Coronal reformation view of chest CT reveals aortic and diaphragmatic infiltration.

내원 당시 단순 흉부 X선에서 좌측 후방으로의 거대한 종양이 관찰되었고(Fig.3 A) 중증 근 무력증이 조절되고 난 후 촬영한 흉부단층촬영(Fig.3 B, Fig.4 A)에서 조영증가가 없는 불균질한(heterogeneous) 종양이 근육과 비슷한 모습으로 보이고 coronary reformation view에서 하행 대동맥과 넓게 접하고 있어 박리가 어려울 것이라 판

단하였다.

그 후 OK-432 5K 2.8mg 을 1주에 1회 총 3회에 걸쳐 3주 간 초음파 보면서 종양에 직접 주입 하였다. 약물 주입 후의 통증과 발열, 그리고 혈액검사상의 합병증은 발생하지 않았다. 주입 후 대동맥과의 접한 부위도 줄어들고 현저한 종양의 크기 감소가 있었다.(Fig.4 B)

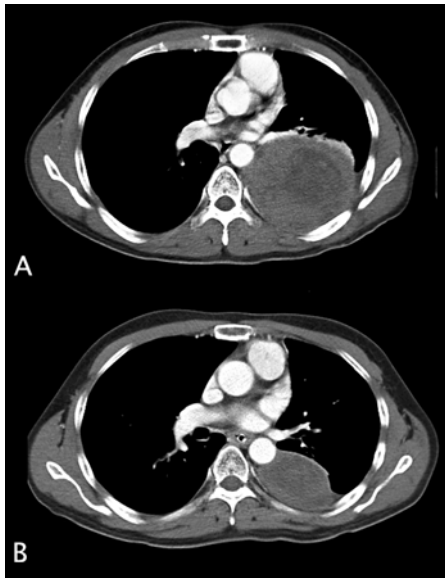


Fig. 4 (A) Chest CT demonstrates non-enhanced heterogeneous mass.
(B) After Intratumoral injection of OK-432, chest CT shows decreased mass.

수술은 전신마취 하에 좌측 흉곽 절개술로 종양의 전 절제와 여러 군데의 폐 췌기절제술 시행하였다. 수술 후 약 2주 동안 인공호흡기를 달고 있었으며 제거 후 퇴원하여 현재는 혈액 종양내과 외래에서 항암약물 치료를 받고 있다.

고 찰

OK-432는 페니실린에 의해 불활성화된 *Streptococcus pyogenes*의 다당체를 정제한 것으로 인체 면역 체계에서 대식세포나 수지상 세포를 기능적으로 분화, 성숙 시키고 IL-12, Interferon-gamma 등을 분비시켜서 TH1 면역 반응을 유도한다.

OK-432는 생물학적인 반응조절제의 하나로 종격동의 임파선 박리 술 후에 발생하는 유미흉과 Chyloma에 intrapleura로 직접 주입이 치료 효과가 있다는 연구가 있

고¹⁾ 폐엽 절제술 후의 지속적인 공기유출이 있거나 악성흉수가 있는 경우 유착술을 함에 있어 일본에서는 기본적인 유착술의 약제로 사용되고 Tetracycline과 Talc 등의 약제보다 통증도 작고 치료 효과도 좋다. 유착 효과의 원리는 비 특이적인 염증 반응으로 자가 혈액과 섞어서 사용하면 치료효과가 더 좋고 사강에 대한 성공적인 치료 효과도 있다²⁾.

OK-432가 인체의 면역 체계에서 가장 강력한 자극원인 수지상 세포(Dendritic cell)를 성장시키고 활성 자극시켜 주로 Carcinoembryonic Antigen(CEA)가 표현되는 대장암, 췌장암, 유방암, 폐암 등의 선암에서 항암 면역 치료의 효과가 입증되었고 현재 계속적인 연구가 진행 중이다³⁾. 두경부 암을 포함한 많은 종류의 암에서 성공적인 면역치료제로 알려져 있고 특히 구강의 편평 상피암이 있는 환자에서 OK-432의 면역치료가 괄목할 만한 효과가 있다는 연구도 있다⁴⁾.

비록 OK-432는 강력한 면역 자극효과가 있지만 여러 가지 치료를 받는 암환자에서 5-fluorouracil과 같은 다른 항암제와 병합하여 전신적으로 투여하는 것은 큰 효과가 없다. 반면에 종양 내 직접 주입은 큰 항암효과가 있다고 하여 소화관에 존재하는 암은 내시경적인 접근방법으로 직접 주입술이 사용되고 간암인 경우도 전신적인 주입술과 복막 투여 보다 종양 내 직접 주입술이 혈중 알파 피토프로테인의 수치를 낮추는 항암효과가 있다는 연구도 있다⁵⁾.

본원에서 수술과 항암치료를 반복 하였지만 수술이 불가할 정도로 악화된 흉부종양을 가진 16세 여자 골육종 환자와 41세 남자 악성 흉선종 환자에게 종양의 종류와 상관없이 초음파 유도 하에 OK-432 5K 2.8mg을 각각 6회와 3회에 걸쳐 종물에 직접 주입하였다. 그 후 추적관찰을 통해 종물의 크기가 현저하게 줄었음을 확인하고 수술로 치험 한 사례를 보고하는 바이다.

수술이 불가하고 여러 가지 치료에 반응이 없는 진행성 흉부 종양 환자에게 보존적 치료로 초음파 유도 하 종물 내 OK-432 주입은 경제적이고 안전한 방법이지만, 환자의 면역상태에 대한 자료와 약물의 용량, 그리고 국소 조절의 효용성, 합병증과 치료 효과의 판정에 대한 추가적인 조사와 연구가 많이 필요한 단계이다.

참고문헌

- 1) Suzuki K, Yoshida J, Nishimura M, et al: Postoperative Mediastinal Chyloma. Ann Thorac Surg. 68:1858-60, 1999
- 2) Yokomise H, Satoh K, Ohno N, et al : Autoblood Plus OK-432 Pleurodesis With Open Drainage for Persistent Air Leak After Lobectomy. Ann thorac Surg. 65:563-5, 1998
- 3) Ojima T, Twahashi M, Nakamura M, et al : Streptococcal preparation OK-432 promotes the capacity of dendritic cells(DCs) to prime carcinoembryonic antigen(CEA)-specific cytotoxic T lymphocyte responses induced with genetically modified DCs that express CEA. Int J Oncol 32:459-66, 2008
- 4) Okamoto M, Oshikawa T, Tano T, et al : Involvement of Toll-Like Receptor 4 Signaling in Interferon-gamma Production and Antitumor Effect by Streptococcal Agent OK-432. J Natl Cancer Inst 95:316-26, 2003
- 5) Homma S, Sagawa Y, Komita H, et al : Mechanism of antitumor effect on mousehepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation. Cancer Immunol Immunother 56:1265-74, 2007