

## 진행성 폐 종양 환자에서 종양 내 OK-432 주입술의 효과

정수현 · 김성빈 · 박진희 · 탁희상 · 육철호 · 장태원 · 정만홍 · 천봉권\*

고신대학교 의과대학 복음병원 내과학교실 · 병리학교실\*

## The Effect of Percutaneous Intratumoral OK-432 Injection for Treatment of Advanced Lung Cancer

Su-Hyeon Jung · Sung-Bin Kim · Jin-Hee Park · Hee-Sang Tag · Chul-Ho Oak  
Tae-Won Jang · Man-Hong Jung · Bong-Kwon Chun\*

Department of Internal Medicine  
Department of Pathology\*, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### Abstract

**Background:** 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. We adopted this technique for treating locally advanced lung cancer. The object of this study is to evaluate the local therapeutic efficacy, side effects of injection for treating symptomatic mass.

**Methods:** Twenty lung cancer patients (13 males and 7 females) underwent sonography guided OK-432 injection. We analyzed relationships between response of OK-432 and response of skin test, histology and age. Pain that patients feel was evaluated by VAS (Visual Analog scale).

**Results:** A significant decrease of tumor size was observed. The mean pre-injection diameter of the lesions was  $54.7 \pm 11.3$  mm, PR rate were 15.0% (3/20) and minimal change ( $50\% < \text{tumor size decreased}$ ) patients were 35.0% (7/20). The VAS score before injecting OK-432 into the lesion was  $5 \pm 3$ , this was decreased to  $2.5 \pm 1.5$  ( $p=0.04$ ). Object response was significantly correlated with skin response, adenocarcinoma, and age.

**Conclusion:** A significant decrease of tumor size and pain was observed. So OK-432 is a valuable treatment option for patients with symptomatic lesion from advanced lung cancer who are not amenable to further therapy.

**Key words :** OK-432, advanced lung cancer

### 서 론

폐암은 최근 암 사망율 1위의 불량한 예후를 보이는 암으로 병의 경과 과정 중 중심성 기도폐쇄에 의한 호흡 곤란과 주변 장기나 원격 전이에 의한 통증이 발생하며<sup>1)</sup> 통상적인 약물치료나 방사선 치료에 반응이 없을 경우 병소가 커지면서 여러 가지 증상을 초래하게 되어 환자의 삶의 질이 급격히 저하된다. 따라서 증상의 호전과 삶의 질을 유지하는 보존적이고 지지적인 치료가 요구된다. 최근 이러한 환자들에게 천연물질을 사용한 보존적 치료가 많이 연구되어지고 있는데 그중 하나가 OK-432

(Picibanil)이다. OK-432는 폐니실린에 의해 불활성화된 *Streptococcus pyogenes*의 다당체를 정제한 것으로 인체 면역 체계에서 대식세포나 수지상 세포를 기능적으로 분화, 성숙시키고 IL-12, Interferon-gamma 등을 분비시켜서 TH1 면역반응을 유도한다. 국내와 일본에서는 악성 흉수의 흉막 유착술이나 항암 약물치료 시에 생물학적 반응 조절제 (Biologic Response Modifiers)의 하나로 사용되고 있어서 OK-432은 면역을 활성화시키는 생물학적 반응 매개제로 종양의 치료에 사용 되어왔고 폐암에서는 악성 흉수 치료에 사용되고 있다.<sup>2)</sup> 주로 Carcinoembryonic Antigen (CEA)가 표현되는 소화기 계통의 선암에서 항암 면역 치료의 효과가 입증되었고 현재 계속적인 연구가 진행 중이다.<sup>3)</sup> 소화관 종양과 간암인 경우 전신적인 주입술과 복막 투여보다 종양 내 직접 주입하는 것이 혈중 알파 피토 프로테인의 수치를 낮추는 항암효과가 있

Table 1. Patient Demographics

Characteristics	number
Male: Female	17 : 3
Age(yr)	63.0 ± 9.0
Performance	
ECOG 0 - 1	7(35%)
ECOG 2 - 3	13(65%)
Lung cancer	20
Adenocarcinoma	9(45%)
Squamous carcinoma	9(45%)
Small cell carcinoma	1(5%)
Invasive thymoma	1(5%)
Mass size(mm)	54.7 ± 11.3
Pain score(visual pain score)	5 ± 3

다는 연구도 있다.<sup>4)</sup> 본 연구에서는 기존의 치료에 불응한 통증이 있는 전이병소를 가진 폐암환자에서 종양 내 OK-432 주입 시 반응율과 부작용을 조사하였다.

## 대상 및 방법

고신대학교 복음병원에서 치료에 반응이 없는 진행성 폐암으로 진단받은 환자 중 경부 림프절, 피부, 흉벽에 통증을 유발하는 병소가 있는 20명을 대상으로 하였다. 남자 13명, 여자 7명이었으며 환자 연령의 중앙값은 63세였고 조직학적으로 편평 상피암이 9명, 선암이 9명, 소세포 폐암이 1명, 침습성 흉선종이 1명이었다. 종괴에 의한 통증은 VAS (Visual Analog Scale) score로 측정하였고 시술 전 대상 환자들의 평균 통증 점수는 VAS 5±3 점이었다(Table 1). 먼저 OK-432 1.4mg을 피하에 주사한 후 다음 날 피부반응을 확인, 도플러 초음파(10MHz, Aloca, USA) 유도 하에 25G 주사침을 종괴의 중앙부에 삽입하여 OK-432 2.8mg을 주입하였다. OK-432 주입 후 통증의 변화와 부작용, 그리고 초음파 검사로 종물의 크기 변화를 측정하였다 (Fig. 1).



Fig. 1. Intratumoral injection of OK-432 under sonoguidance  
a. The Tip of needle was placed at the center of tumor  
b. The hyperechoic density was noted after OK-432 injection.

## 결과

종양 내 OK-432 주입 술이 시행된 종물의 수는 모두 25개였고, 종괴의 장축의 평균은 54.7±11.3mm, OK-432 주입 후 평균 추적기간은 24일 (14-39일)이었다. 종괴 직경이 50%이상 감소한 경우가 3명 (15.0%), 50% 미만인 경우가 7명 (35.0%), 변화가 없었던 경우가 10명 (50.0%)으로 확인되었다(Fig. 2). 시술 후 반응이 있었던 환자의 통증 점수는 평균 VAS 5±3점에서 VAS 2.5±1.5로 유의한 감소가 있었다( $p=0.04$ ). 주입 술 전 피부반응이 있는 경우와 연령이 낮을수록, 그리고 선암인 경우가 편평상피세포암보다 치료효과가 좋았다(Table 2). OK-432 주입 후 부작용으로 통증과 발열이 각각 10명 (50.0%)에서 발생하였고 전신 근육통이 7명 (35.0%) 피부괴사가 1명 (4%)에서 발생하였고 1명에서 농양의 형성이 있었으나 이들 모두는 보존적 치료로 호전되었다(Table 3).

Table 2. Association between Response and Skin reaction, Age, Pathology

Variables	Responder	Non-responder	P value
Skin reaction			
Strong (>50)	7	4	<0.05
Weak (<50)	3	6	
Age			
<50	8	3	<0.05
>50	2	7	
Pathology			
Squamous	2	7	<0.05
Adenocarcinoma	6	3	

Table 3. Characteristics of Procedure.

Characteristic	Number(%)
Total procedure	25
Complication	
Pain	10(50%)
Fever	10(50%)
Myalgia	7(35%)
Skin necrosis	1(4%)
Abscess formation	1(4%)

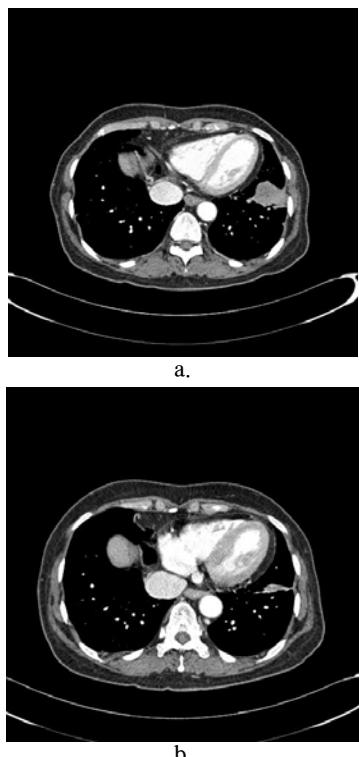


Fig. 2. Radiologic finding after OK-432 injection

- a. 3\*3cm sized enhancing mass at the left lower lobe on chest CT scan before OK-432 injection  
 b. Mass size was significantly decreased after OK-432 injection.

## 고 칠

진행성 말기 폐암환자의 보존적 치료는 골 전이, 중심성 기도폐쇄, 흉수저류 등에 따라 가이드 라인이 정해져 있다.<sup>5)</sup> 전이된 종괴로 인한 증상에 대한 치료로 추가적인 복합 항암요법이나 부가적인 방사선 요법을 시행하지만 항암제 내성이나 방사선 내성으로 인해 치료반응에 따른 증상완화보다는 치료에 따른 삶의 질감소가 초래하게 된다. 최근에는 이런 말기 암환자에게서 삶의 질을 유지하기 위해 보완 대체의학적인 치료가 연구되어지고 있다. 환자의 면역상태를 향상시키면서 항종양 효과를 나타내는 천연물로는 Viscum album, Polysaccharide-k OK-432 등이 있다.<sup>3,5)</sup>

OK-432는 Streptococcus의 다당체를 정제한 것으로 인체의 면역 체계에서 가장 강력한 자극원인 수지상세포 (Dendritic cell)를 성장시키고 활성 자극시켜 대식세포나 수지상 세포를 기능적으로 분화 성숙시키고 IL-12, Interferon-gamma 등을 분비시켜서 항종양 효과를 나타내는데, 체장암, 유방암, 폐암 등의 선암에서 항암 면역 치료의 효과가 입증되었고 현재 계속적으로 연구가 진행 중이다.<sup>3)</sup> 또한 두경부 암을 포함한 많은 종류의 암에서 성공적인 면역치료제로 알려져 있고 특히 구강의 편평 상피암이 있는 환자에서의 면역치료가 팔목할 만한 효과가 있다는 연구도 있다.<sup>9)</sup>

OK-432는 강력한 면역 자극효과가 있지만 5-fluorouracil과 같은 다른 항암제와 병합하여 전신적으로 투여하는 것은 큰 효과가 없으며 종양 내 직접 주입하는 것이 효과가 크다. 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 있다.<sup>4)</sup> 그러나 아직까지 폐암 환자에서의 연구가 없어서 본 연구에서는 기존의 항암치료에 반응이 없었던 진행성 폐암환자에게서 계측 가능한 병소 내에 OK-432를 주입시켰다.

본 연구에서 종괴의 장축의 평균은  $54.7 \pm 11.3$  mm이었으며 OK-432 주입 후 종괴 직경이 50%이상 감소한 경우가 3명 (15.0%), 50% 미만인 경우가 7명 (35.0%), 변화가 없었던 경우가 10명 (50.0%)으로 비교적 우수한 결과를 확인할 수 있었다. 또한 본 연구의 성격은 기존에 보고된 항암약물 치료에 저항한 환자에게서의 방사선 단독이나 복합 화학요법의 반응율과 비교 시에

도 임상적으로 의미 있는 결과라 판단된다. 김성협 등<sup>10)</sup>은 고주파 소작술, 정진용 등<sup>11)</sup>은 냉동치료, high intensity focused ultrasound (HIFU) 등과 항암치료와의 비교연구에서 보다 나은 성적을 보고한바 있다. 본 연구는 국소병변의 치료효과에 근거하여 접근 가능한 원발 병변에 대하여 일차 항암치료로 시행될 때 유용한 치료법이라 사료되며 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

또한 종괴의 크기 감소로 인한 통증완화를 통해 삶의 질이 호전될 수 있다. 본 연구에서는 평균 VAS  $5\pm3$ 점에서 VAS  $2.5\pm1.5$ 로 유의한 감소가 있었는데 이는 진행성 종양환자에서 보존적 치료측면에서 효과적인 치료방법이라 사료된다.

병소 내 OK-432 주입 시, 50세 미만의 나이와 피부반응 검사 상 강양성인 경우에서 치료 반응이 좋았다. Yamaguchi 등<sup>2)</sup>은 악성 흉수의 치료 시 OK-432를 투여하기 전 OK-432를 피하 주사하여 피부반응의 정도에 따라 치료성적이 상관관계가 있음을 보고하였는데 본 연구에서도 유사한 성적을 보였다. Ojima 등<sup>3)</sup>은 OK-432가 수지상 세포를 분화시켜 CEA항원 특이적인 세포독성 면역반응을 통해 항종양 효과를 나타냄을 보고 하였고 Shigeo 등<sup>12)</sup>은 대장의 선암세포에 대한 수지상 세포의 융합능력을 OK-432가 촉진 시킴을 보고 하였다. 본 연구에서 조직학적으로 선암인 경우 편평 상피세포암인 경우보다 치료반응이 좋았으며 치료반응을 보였던 선암 환자의 평균 CEA 값은 20ng/ml 이상의 값을 보였다. 향후에 추가적인 연구를 진행함에 있어서 젊은 연령에서 피부 반응에 따른 치료반응과 선암 환자에서 CEA가 높은 경우에 치료반응을 추가적으로 연구하는 것이 타당하다고 생각된다.

OK-432 주입 시 각각 10명(40%)의 환자가  $39^{\circ}\text{C}$  이상의 발열과 근육통을 호소하였으나 보존적인 치료를 통해 완화되었으며 속이나 아나필락시스와 같은 급성부작용은 발생하지 않았다. Yokomise 등<sup>13)</sup>도 본 연구에서와 같이 시술에 따른 발열에 대한 부작용을 보고하였으나 보존적 치료법으로 완화되었음을 보고하였다. 따라서 시술 전에 반응율과 부작용을 알아보고자 피부반응 검사를 시행하는 것과 해열진통제의 전처치를 시행하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 연구에 포함된 환자수가 적고 추적기간이 짧았으며, 생존율에 대한 분석이 없었으며 환자 개개인의 면역 상태를 반영하는 지표가 없

었다. OK-432 투여 후에 IL-12나 INF- $\gamma$ 의 수치와 반응과의 상관성을 증명하지 못하였으며 또한 OK-432 치료 용량이 소량인 점 등 연구의 제한점이 있었다. 따라서 향후 추가적인 연구가 필요할 것이며 또한 초 치료 시에 국소조절의 효용성에 대한 연구가 요구된다.

## 결 론

진행성 폐 종양환자에서 보존적 치료로 초음파 유도하 종물 내 OK-432 주입술은 경제적이고 안전한 방법이었다. 그러나 유용성을 더 인정받기 위해서는 향후 장기적인 추적 관찰과 재발률, 생존율에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) 유홍준, 최평락, 박은호, 양재홍, 김형준, 김주훈, 옥철호, 조현명, 장태원, 정만홍 : 중심성 폐암환자의 악성기도폐쇄에서 전기 탐침과 투열 올가미를 사용한 전기소작술의 효과. 결핵 및 호흡기 질환. 59(5): 504-509, 2005
- 2) Yamaguchi Y, Noma K, Miyahara E, Funakoshi M, Takashima I, Kawami H : Skin reaction to OK-432 and its dosage for locoregional administration. Gan To Kagaku Ryoho 21: 2108-10, 1994
- 3) Ojima T, Takahashi M, Nakamura M, Matsuda K, Nakamori M : 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) Homma S, Sagawa Y, Komita H : Mechanism of antitumor effect on mouse hepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation. Cancer Immunol Immunother 56:1265-74, 2007
- 5) Alberts WM, Parker S : Lung cancer guidelines. Chest 123: 284S-311S, 2003
- 6) Blonski K, Schumacher U, Burkholder : Binding of recombinant mistletoe lectin (aviscumine) to resected human adenocarcinoma of the lung. Anticancer Res 25:3303-7, 2005.
- 7) Jeong Sang Lee, Young Joon Surh : Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention. Cancer letters 224:171-184, 2005.
- 8) Nakamoto T, Yoshimura H, Honda T : Treatments for the activating macrophages that reduces surgical stress and postoperative mortalities from bacterial infections and tumor metastases. In Vivo 21:357-64, 2007.
- 9) Okamoto M, Oshikawa T, Tano T, Ohe G, Furuichi S, Nishikawa H : 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
- 10) 김성협, 정규식, 이승룡, 정만홍, 박성달: 외과적 절제술이 불가능한 원발성 폐암의 고주파 소작술. 대한영상의학회지 51:417-425, 2004
- 11) 정진용, 이승룡, 김대현, 이경주, 이은주: 중심성기도폐쇄를 동반한 폐암에서 냉동치료의 임상적 유용성 및 부작용. 결핵 및 호흡기질환 64:272-277, 2008.
- 12) Shigeo Kido, Eiichi Hara, Sadamu Homma, Akira torii, Makoto mitsunaga: Streptococcal Preparation OK-432 Promotes Fusion Efficiency and Enhances Induction of Antigen-Specific CTL by Fusions of Dendritic Cells and Colorectal Cancer Cells. J immunology 178: 613-622 , 2007
- 13) Yokomise H, Satoh K: Autoblood plus OK-432 pleurodesis with open drainage for persistent air leak after lobectomy. Ann Thorac Surg. 65:563-5, 1998.