[UCI]I804:24011-200000231781

2004학년 8월

석사학위논문

악성 늑막 삼출액에서 Viscum album의 치료

- Viscum album therapy in malignant pleural effusion -

2004년 8 월 일

조선대학교

100284541 2004-10-15

조선대학교 대학원

의 학 과

김 정 중

악성 늑막 삼출액에서 Viscum album의 치료

지 도 교 수 : 최 형 호

이 논문을 의학석사 학위신청 논문으로 제출함.

2004년 4 월 16 일

조선대학교 대학원

의 학 과

김 정 중

김정중의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 임 진 수 인

위 원 조선대학교 교수 이 석 기 인

위 원 조선대학교 교수 최 형 호 인

2004년 5 월 31 일

조선대학교 대학원

목 차

ABSTRACT ····· 3
Ⅰ. 서론 ····· 5
Ⅱ. 방법 ····· 6
Ⅲ. 결과 ····· 8
Ⅳ. 고찰 ····· 12
Ⅴ. 결론 ····· 15
REFERENCE ····· 16

표 목 차

Table 1. Patient profile ····· 8
Table 2. Result ····· 9
Table 3. Comparison of data between the complete and fail group ····· 10

ABSTRACT

Viscum album therapy in malignant pleural effusion

Kim Jeong Jung, M.D.

Advisor : Prof. Choi Hyung-Ho, M.D., PhD.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Background. Malignant pleural effusion are a common clinical problem in neoplastic patients. With the diagnosis of a malignant pleural effusion, palliative therapy was done. The one of treatment was a chemical pleurodesis. Talc was most commonly used a scleroing agent, but the quality of patient life was not improved. We was evaluated by other agent, Viscum album for relief of malignatnt pleural effusion

Methods. From November 2001 to October 2003, 17 patients who underwent to chemical pleurodesis on the malignant pleural effusion. We compared with talc(group I : 10 patients) and Viscum album(group II : 7 patients). We analysed them retrospectively in term of various factor and results.

Results. There were signigicant differences between group I and group II in the sex ratio, mean age, origin of primary cancer and site, but, group I was better than group II in the successful rate(80%:71%) and length of chest tube stay. Group II was better than group I in the Karnofsky performance and recurrence. The failed treatement group was related to the pleural fluid pH and interval of initial chemical pleurodesis after thoracostomy.

Conclusions. Although the chemical pleurodesis with Viscum album was slightly lower than talc in the successful rate, there was an alternative method instead of the chemical pleurodesis with talc to improve the quality of patient's life in malignant pleural effusion.

Key-words : Pleural effusion, Malignancy, Chemical pleurodesis

I. 서 론

악성 늑막 삼출액은 폐암, 유방암, 위장관 악성종양, 임파종 및 중피종에 의하여 늑막 및 종격동 림파절의 전이로 인하여 림파절 배액을 막아서 발생한다[1-2]. 림파종에 의한 늑막 삼출액은 전신적인 항암 요법에 반응을 하지만, 나머지 악성 종양에 의한 악성 늑막 삼출액은 치료에 어려움이 많다[1-2].

치료는 흉강 천자, 화학적 늑막 유착술(tetracylcine, doxycycline, talc, bleomycin, Corynebacterium parvum, 항암제) 혹은 물리적 늑막 유착술, 늑막강내 cytokines(interleukin 2, interferon β 및 interferon γ)을 직접 주입한 화학 요법 (chemotherapy), 늑막 절제술 및 흉강-복강 단락술 등 방법 중에서 tal를 이용한 화학적 늑막 유착술을 가장 많이 사용하고 있다[1-2]. 이 방법은 다른 방법에 비하여 높은 성공률을 보이고 있지만, 심한 통증, 발열 및 심한 경우에는 호흡 부전 등 합병증이 발생할 수 있다[3].

늑막 유착술에 적합한 경화제는 호흡곤란, 기침 및 흉통 등 임상 증상을 호전시키면서, 재발을 방지하여 삶의 질을 향상 시키는 것이다. 이런 조건을 충족시키는 경화제를 찾기 위하여 저자들은 각종 악성 종양 및 간염 C형 등 만성 염증성 질환 치료로 사용되어지고 있는 미슬토(mistletoe:겨우살이)에서 추출한 Viscum album L.과 보편화되어 있는 talc을 이용한 늑막 유착술과 비교 분석하였다.

II. 방 법

조선대학교부속병원에서 2001년 11월부터 2003년 10월까지 조직병리학적으로 진단된 악성 종양 환자 중 악성 늑막 삼출액으로 화학적 늑막 유착술을 받은 환자 17명을 대상으로 사용한 경화제에 따라서 talc(group I: 10명)와 Viscum album(group II: 7명)을 나누어서, 연령 및 성별, 원발성 종양 세포형, 발생 부위, 늑막 삼출액 pH, 흉강 천자 횟수, 시술후 임상 증상, 흉관 유지 기간, 재발 여부 및 합병증 등을 전향적으로 관찰하여 늑막 유착 효과를 비교하여 보았다.

가능한 흉강 천자 및 늑막 조직 검사를 통하여 악성 종양 전이에 의한 악성 늑막 삼출액으로 진단한 후 반복된 흉강천자에서 해결되지 않은 경우를 대상으로 하였다. 남아 있는 늑막 삼출액을 제거하기 위한 28 Fr 흉관을 가장 배액이 잘 되는 위치에 국소마취하에 폐쇄성 흉강삽관술을 시행하여, 충분한 배액으로 폐가 확장되어 있는 것을 확인한 후에 화학적 늑막 유착술을 시행하였다.

Talc 경우(group I)에는 시술 전에 충분한 통증 조절을 하고 무균 상태로 석면이 들어 있지 않은 100% talc 2gm을 0.9% 생리식염수 50ml에 섞어 액체로 만들어 흉강내로 주입한 후 2 - 3시간동안 배액을 시키지 않고, 골고루 분포하게 위하여 체위 변동을 수시로 하였으며, 시술 48시간후에도 배액양이 감소가 없으면 다시 동일한 방법으로 시행하였으며, 하루당 배액양이 50ml미만 일때 흉관을 제거하였다.

Viscum album(group II)는 특별한 시술전 처치없이 0.9% 생리식염수 50ml에 100mg으로 시작하여, 200mg, 300mg, 400mg 그리고 마지막으로 500mg을 혼합하여 2일에 한번씩 흉강내로 투여하였으며, 2 - 3시간동안 배액을 시키지 않는 채로 체위를 수시로 바꿔어 국소적으로 유착되는 것을 방지하고, 배액량이 50ml미만으로 배액 되면, 늑막 유착이 발생한 것으로 간주하고 흉관을 제거하였다.

두군 사이의 치료 효과로 시술 전후 임상적 증상 변화(호흡곤란, 기침, 수면, 통증 및 식욕)를 Karnofsky performance scale로, 흉관 유지 기간, 투여 회수 및 합병증을 비교하였으며, 치료 결과는 완전 치료(늑막 삼출액과 관련된 증상 없이 사망시까지 재발이 없는 경우), 부분 치료(늑막 삼출액과 관련된 증상은 많이 좋아졌으나

치료 전보다 삼출액량이 50%미만으로 더 이상 치료가 필요하지 않는 경우) 및 실패한 치료(시술에 관계없이 지속적으로 배액이 되어서 흉관 제거가 어려운 경우)로 분류하여 비교하였다. 전례에서 사망시까지 추적 관찰하였다.

통계 분석은 의무기록을 후향적 분석으로 2004년 3월까지 추적 관찰 완료하여 SPSS 10.0을 이용하였으며, 두 군간의 통계적 차이는 연속변수인 경우 student t-test와 Mann-Whitney test, 비연속변수인 경우 likelihood ratio test 및 Fisher's exact test로 분석하였다. 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계적 유의성 기준은 p-value 0.05이하로 하였다.

III. 결 과

환자 연령은 group I 69.8±11.7 세(52 - 85), group II 71.5±8.5 세 (62 - 83)로 Group II에서 약간 높았으며, 남녀비는 group I 6:4, group II 4:3으로 양군 모두에서 남자가 많았으나 성별 및 연령별 분포에서는 통계학적 유의성은 없었다(Table 1).

원발성 종양의 병리학적 소견은 폐암이 group I 7례, group II 5례로 가장 많았으며, 선암이 평편세포암보다 더 많은 빈도를 보였으며, 그 외에도 유방암 및 위암 등이었다(Table 1).

악성 늑막삼출액이 발생한 병변 위치는 group I 6:4, group II 4:3으로 우측에서 더 많은 빈도를 보였다(Table 1).

Table 1. Patient profile

	Group I (n=10)	Group II (n= 7)	P value
Sex (Male : Female)	6 : 4	4 : 3	NS
Age (years)	69.8±11.7	71.5±8.5	NS
Primary tumor			
Lung cancer	7	5	
Adenoca	5	3	
Squamous cell ca	2	2	
Breast	1	1	
Stomach	2	1	
Site (Right : Left)	6 : 4	4 : 3	NS

Karnofsky performance scale (%)	53.0±4.8	53.3±5.2	NS
Follow up period (months)	8.2±3.2	10.5±4.5	p < 0.05

NS : non specific

경화제 투여 횟수는 group I 3.5±1.7회(1 - 5), group II 3.3±1.2회 (1 - 4)로 양군에서 비슷하였으며, 시술 후 흉관 유지 기간은 성공한 경우는 group I 10.1±5.0 일, group II 7.0±6.4 일로 group II에서 더 길었으며(P<0.05), 배액이 지속된 경우가 group II에서 2례가 있었다(Table 2).

늑막 삼출액에 의한 기침, 통증 및 호흡곤란 등의 임상 증상 호전 여부를 판단하기 위하여 Karnofsky prformance scale(Talbe 2)를 치료 종료 4주 후에 평가하였는데, 시술 전 group I 53.0±4.3%, group II 53.3±5.2%였으며, 시술 후 group I 62.0±11.6%, group II 75.0±12.6%로 group II에서 더 호전된 양상을 보였다 (P<0.05).

Table 2. Result

	Group I (n=10)	Group II (n= 7)	P value
Instillation time	3.5±1.7	3.3±1.2	NS
Post procedure length of the chest tube stay (days)	10.1±5.0	7.0±6.4	p < 0.05
Persistent drainage (%)	0	2	

Karnofsky performance scale (%)	62.0±11.6	75.0±12.6	$p < 0.05$
Recurrence (%)	2 (20%)	0 (0%)	$p < 0.05$
Complication			
Empyema	1	2	NS

NS : none specific

Group II의 2례를 제외하고는 원발성 종양과 관련되어서 사망하였는데, 평균 추적 관찰 기간(생존율)은 group I 8.2±3.2, group II 10.5±4.3였으며, 평균 생존율이 group II에서 더 높았다($p < 0.05$).

추적 관찰 기간 중에 악성 늑막 삼출액이 재발로 반복된 흉강 천자를 시행하였던 경우가 group I에서 2례가 있었으며, 농흉이 발생하였던 경우가 group I 1례, group II 2례가 있었다(Table 2).

최종적으로 완전 치료가 되었던 경우가 group I 8례(80%), goup II 5례(71%)였다(Table 3). 초기 악성 늑막 삼출액 pH가 7.2 이하일 경우와 악성 늑막 삼출액으로 진단후 시술일까지 기간이 길수록 통계학적 유의성이 있는 실패할 가능성이 더 많았다(Table 3, $p<0.05$).

Table 3. Comparison of data between the complete and fail group

	Group I (n=10)	Group II (n= 7)	P value
Complete treatment	8	5	
Fail treatment	2	2	
Pleural fluid pH	7.3±0.1	7.4±0.1	$p < 0.05$
	7.1±0.1	7.2±0.1	

Interval of initial chemical pleurodesis after thoracostomy (days)	7.1±5.8	4.5±1.0	$p < 0.05$
	10.0±1.7	12.0±11.3	

IV. 고 찰

악성 늑막 삼출액은 폐암, 유방암, 위장관암, 악성 임파종 및 중피종 등 악성 종양이 진행됨으로 42에서 77%까지 동반되는 심각한 합병증으로 삶의 질을 감소시킨다[4].

악성 늑막 삼출액이 발생하는 기전은 종양 조직이 장측 늑막에서 벽측 늑막으로 전이로 늑막 투과성이 증가되어 단백질 투과가 늘어나거나, 종양이 직접 침습되어 장측 및 벽측 임파관 혹은 종격동 임파절을 폐쇄되거나, 혈액을 통한 전이 때문이다[4-5].

임상 증상으로는 늑막 삼출액 양이 500ml이하 일때는 별다른 증상이 없으나, 500ml 이상일 경우에 호흡곤란 및 기침이 절반이상에서 발생하며, 원발성 암이 진행에 따라서 체중 감소, 식욕 감퇴 및 통증이 있을 수 있다[6].

치료는 반복적인 흉강 천자, 흉강삽관술, 화학적 늑막 유착술, 물리적 늑막 유착술, 늑막내 화학 요법(chemotherapy), 늑막 절제술 및 흉강-복강간 단락수술 등이 있으나, 환자 전신 상태에 따른 제한이 있기 때문에 가장 보편적으로 사용되어지는 방법은 경화제를 이용한 화학적 늑막 유착술이다[1-2].

화학적 늑막 유착술에서 성공률을 높이기 위한 가장 중요한 것은 폐의 완전한 팽창 유무이다. 그래서, 폐 중앙부에 있는 기관지 병변이거나 폐가 완전히 팽창하지 않는 경우에는 늑막 유착술이 실패한 경우가 많다고 하였으며[1] 늑막 삼출액 pH ≤ 7.2이하일 경우에는 늑막 유착술이 성공할 가능성이 낮다고 하였다[6]. 저자들 경우에도 실패한 군에서 평균 pH가 각각 group I 7.1±0.1, group II 7.2±0.1로 7.2보다 낮았으며, 진단후 화학적 늑막 유착술 시행까지 기간이 성공한 group I 7.1±5.8일, group II 4.5±10일에 비하여 실패한 group I 10.0±1.7일, group II 12.0±11.3일로 더 길었다. 초기 늑막 삼출액 pH ≤7.2이거나 폐가 완전히 팽창하는데 10일이상 걸리는 경우에는 화학적 늑막 유착술에 대하여 다시 한번 고려를 해보아야 할 것 같다.

경화제로는 tatracycline, doxycycline, Corynebacerium parum, talc, bleomycin, 항

암제 혹은 cytokines ; interleukin 2, interferon β 및 interferon γ 등이 있다[1-2]. 그 중에서도 가장 성공률이 좋은 경화제는 talc를 액체상태(slurry)로 흉관에 직접 주입하거나 분무상태(poudrage)로 흉강경을 이용해서 80 - 90%정도 완전치료를 보여주고 있으나, 발열 및 통증과 심한 경우에는 talc에 의한 호흡부전이 발생할 수 있고[3], 유발 인자와 관련되는 것은 사용한 양 및 입자 크기라고 하였으며, 1회 사용량이 5g을 넘지 않으며, 양측 동시에 사용하는 것을 금지할 것을 권유하였다[7].

저자들은 늑막 유착을 일으켜 재발을 방지하고, 증상 호전 및 삶의 질 향상을 시킬 수 있는 경화제로 유럽에서 악성 종양 및 C형 간염 등의 만성 염증성 질환 치료에 많이 되어지고 있는 Viscum album을 사용하였다.

Viscum album은 미슬토(mistletoe) 종(species)으로 우리나라에서는 겨우살이로 알려져 있으며, 여러 종류의 숙주나무(전나무, 사과나무, 서양물푸레나무, 떡갈나무, 소나무 등)에 반기생하는 녹색 관목으로서 현재 지구에 1천여종이 존재하며, 한방에서는 상기생이라는 이름의 약재로 요통, 동맥경화, 동상 등의 치료에 쓰이고 있다[8].

미슬토는 세포막 수용체 단백질에 결합하여 세포내 안으로 들어가서, ribosomal RNA를 가수분해로 단백질 합성을 차단하여 세포괴사(apotosis)을 일으키는 항종양 효과 (Bussing 등), 임파구로부터 대식세포 자극인자(macrophage-stimulating factor)가 촉진되어서 interferon , interlukin 및 종양괴사인자(tumor necrotizing factor)분비가 증가하고 NK 세포 활동성이 증가하여 면역 작용(Franz 등) 및 β-endorphin 분비 증가로 인한 암성 통증을 감소시킨다[8-14].

Viscum album을 악성 늑막 삼출액에 치료를 시행했던 경우 완전치료율을 Salzer 등[15]은 91%(197/216), Stumpf 등[16]은 72%(14/20)으로 저자들 71%(5/7)보다 더 좋은 성적을 보고하였는데, 이들 경우는 저자들과 달리 흉강삽관술없이 흉강천자를 하여 늑막 삼출액을 배액 시킨 후에 약물을 주입하였으며, 저자들은 평균 3.3회를 투여한 것에 비해 배액이 멈출 때까지 지속적으로 투여하였다.

Viscum album은 Talc 완전 치료 80%에 비하여 더 낮았으며, 늑막 유착 효과인 늑막 염증을 유발하는 효과가 덜 하지만, 임상 증상 호전을 평가하는 Karnofsky

performance scale는 talc 62.0±11.6%보다 Viscum album 75.0±12.6%, 또 평균 추적 관찰(생존률)은 talc 에서 더 호전되는 양상이었다. 이는 talc는 단순한 늑막 염증을 발생하여 늑막 유착을 발생한 것에 비하여 Viscum album은 세포성 색전 작용, 세포괴사 및 늑막 경화를 일으키면서, 환자 면역체계를 자극하여 증상 호전 및 생존률 향상으로 삶의 질을 더 낫게 해 주었을 것으로 생각된다[8-14].

합병증으로는 양군에서 각각 1명씩 농흉이 발생하였는데, Kennedy 등[17]이 보고한 발생 빈도인 10% 비슷하였다.

V. 결 론

악성 종양에서 발생한 악성 늑막 삼출액은 심각한 합병증으로 삶의 질을 감소시키는데, Viscum album을 이용한 화학적 늑막 유착술은 단순한 늑막 유착만을 talc보다 전신적인 항암 작용 및 다소 통증을 감소시킬 수 있으므로, 초기에 선택된 환자에서 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1987-2001.

2. Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. Thorax. 1966;21(5):437-43.

3. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ, Heffner JE, Light RW. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. Chest. 2003;124(6):2229-38.

4. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. Chest. 1993 Nov;104(5):1486-9.

5. Rodriguez-Panadero F, Rorderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. Eur Respir J 1989;2:366-9.

6. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest. 2003;124(3):978-83.

7. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. Am J Surg 1999;177:437-40.

8. Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, Song SK, Lee KB, Her E, Song KS, Kim JB. Antitumor activity of the Korean mistletoe lectin is attributed to activation of macrophages and NK cells. Arch Pharm Res. 2003;26(10):861-7.

9. Zhu HG, Zollner TM, Klein-Franke A, Anderer FA. Enhancement of MHC-unrestricted cytotoxic activity of human CD56+ CD3- natural killer (NK) cells and CD3+ T cells by rhamnogalacturonan: target cell specificity and activity against NK-insensitive targets. J Cancer Res Clin Oncol. 1994;120(7):383-8.

10. Hauer J, Anderer FA. Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from Larix occidentalis. Cancer Immunol Immunother. 1993;36(4):237-44.

11. Stein GM, Pfuller U, Schietzel M, Bussing A. Toxic proteins from European mistletoe (Viscum album L.): increase of intracellular IL-4 but decrease of IFN-gamma in apoptotic cells. Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3A):1673-8.

12. Van Huyen JP, Bayry J, Delignat S, Gaston AT, Michel O, Bruneval P, Kazatchkine MD, Nicoletti A, Kaveri SV. Induction of apoptosis of endothelial cells by Viscum album: a role for anti-tumoral properties of mistletoe lectins. Mol Med. 2002;8(10):600-6.

13. Timoshenko AV, Lan Y, Gabius HJ, Lala PK. Immunotherapy of C3H/HeJ mammary adenocarcinoma with interleukin-2, mistletoe lectin or their combination. effects on tumour growth, capillary leakage and nitric oxide (NO) production. Eur J Cancer. 2001 Oct;37(15):1910-20.

14. Salzer G. Pleura carcinosis. Cytomorphological findings with the mistletoe preparation Iscador and other pharmaceuticals. Oncology. 1986;43(Suppl 1):66-70.

15. Salzer G, Muller H. Topical treatment of malignant pleural effusions with iscador, a mistletoe preparation. Prax Klin Pneumol. 1978;32(11):721-9.

16. Stumpf C, Bussing A. Stimulation of antitumour immunity by intrapleural instillation of a Viscum album L. extract. Anticancer Drugs. 1997;8(Suppl 1):S23-6.

17. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest 1994;106:1215-1222.