

원광대학교 의과대학 내과학교실
양 세 훈

Pleural Disease

Sei Hoon Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

서 론

지난 1년간 발간된 흉막질환에 관한 논문들 중에 주목할 만한 것은 치료에 관한 논문들이 많았다. 그래서 저자는 흉막질환의 치료에 대하여 최근 정리된 내용과 상반된 내용에 대하여 논하고자 한다. 질환으로는 empyema와 complicated parapneumonic effusion 치료에 대한 2편의 논문, 원발성 자발성 기흉환자에서 효과적인 흉막유착방법 2편, 악성 흉수의 진단과 치료에 대한 최신 지견, 악성 흉막 중피종의 항암치료 그리고 여출성 삼출액에서 흉막 염종의 표식자를 찾는 논문들이다. 이런 논문을 하나씩 자세히 분석하고 각 논문이 가지고 있는 제한점을 정리하고자 한다.

1. Tokuda Y, et al. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusion: a meta-analysis *Chest* 2006; 129:783-90.

배 경: 성인 환자에서 농흉과 complicated parapneumonic effusion 치료로 흉강내 섬유소용해제 요법의 역할에 대해 randomized controlled trials에서 상반된 소견을 보였다.

목 적: 농흉과 complicated parapneumonic effusion 환자에서 흉강내 섬유소용해제 사용에 대한 최근 근거를 요약하고 임상적 유효성을 평가한다.

방 법: 생리식염수(위약) 또는 섬유소용해제를 사용하는 군을 비교하는 모든 randomized trial을 meta-analysis를 시행하였고 연구결과는 사망과 수술적 중재의 감소에 1차적 목적을 두었다.

결 과: MIST1(Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1)을 제외한 각각의 시도는 환자수가 적어 총 5개 시도, 575명을 대상으로 하였다. 식염수와 흉강내 섬유소용해제 요법(intrapleural fibrinolytic therapy) 비교 시 사망과 수술 필요성을 의의있게 감소시키지 못했다(치료군; 27.6%, 대조군; 32.8%; random-effects pooled risk ratio, 0.55%; 95% confidence interval, 0.28-1.07; heterogeneity, p=0.023). 사망 또는 수술 필요성에 대하여 개별적으로 분석하여도 의의가 없었다(Table 1).

결 론: 흉관배액이 요구되는 농흉 또는 complicated parapneumonic effusion을 갖은 모든 환자에서 일상적으로 섬유소용해제의 사용은 요구되지 않는다. 그러나 여러 시도 중에는 다양한 치료효과를 보이는 경우가 있어 이 치료에 효과있는 환자를 선택하는 것이 필요하다.

논문 분석: 이 논문에서는 흉강내 섬유소용해제 요법이 사망과 수술의 필요성을 감소시키지 못했다고 분석하였지만, 위의 4가지 논문에서 보듯이 작은 sample 크기의 무작위 대조연구에서는 효과가 있었고, 2005년 *New England Journal of Medicine*에 실린 대규모 연구(MIST1)에서는 효과가 없음을 보고하고 있다. 이렇게 상반된 결과를 보이면서도, 결과적으로 부정적인 결과를 보인 이유는 2005년 MIST1 결과가 큰 영향을 주기 때문이다. 그 이유로는 첫째로, MIST1은 좋은 quality profile로 기존 연구들과 다른 study quality를 가지고 있다. 둘째로, 다른 연구와 비

Address for correspondence: Sei Hoon Yang, M.D.
Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital, 344-2 Shinyong-dong, Iksan, Jeonbuk, 570-711, Korea
Phone: 063-859-2582, Fax: 063-855-2025
E-mail: yshpul@wonkwang.ac.kr

Table 1. Outcomes of the individual trials and pooled RRs*

| Trial, Year | Surgery or Death | | Surgery | | Death | |
|--------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | Fibrinolysis | control | Fibrinolysis | control | Fibrinolysis | control |
| Davies et al, 6 1997 | 0/12 (0) | 3/12 (25) | 0/12 (0) | 3/12 (25) | 0/12 (0) | 0/12 (0) |
| Bouros et al, 7 1999 | 2/15 (13.3) | 6/16 (37.5) | 2/15 (13.3) | 6/16 (37.5) | 0/15 (0) | 0/16 (0) |
| Tuncozgun et al, 19 2001 | 7/24 (29.2) | 15/25 (60) | 7/24 (29.2) | 15/25 (60) | 0/24 (0) | 0/25 (0) |
| Diacon et al, 5 2004 | 4/22 (18.2) | 11/22 (50) | 3/22 (13.6) | 10/22 (45.5) | 1/22 (4.5) | 1/22 (4.5) |
| MIST1, 8 2005 | 64/206 (31.1) | 62/221 (28.1) | 32/206 (15.5) | 32/221 (14.5) | 32/206 (15.5) | 30/221 (13.6) |
| Total | 77/279 (27.6) | 97/296 (32.8) | 44/279 (15.8) | 66/296 (22.3) | 33/279 (11.8) | 31/296 (10.5) |
| Pooled RR (95% CI) | 0.55 (0.28-1.07)† | | 0.71 (0.28-1.02)† | | 1.14 (0.72-1.79)‡ | |
| Q statistic (p value) | 11.4 (0.023) | | 8.60 (0.072) | | 0.01 (0.923) | |

*Data are presented as No. of patients/total patients (%) unless otherwise indicated, † Pooled estimation was performed using DerSimonian & Laird method, ‡ Pooled estimation was calculated using 2 studies by Diacon et al and MIST1.

교하여 MIST1은 다른 환자군을 가지고 있었다. 셋째로, MIST1은 다른 중재방법을 사용하였는데 randomization 후에 streptokinase을 연구기관에 보냈고 이 과정은 섬유소용해 치료를 지연시켰다. 또한 비교적 작은 흉관을 사용하였다. 마지막으로 MIST1은 수술적 중재의 필요성을 결정할 때 객관적인 protocol 없이 임상적인 판단으로 결정하였다. MIST1 연구에서만 결과 평가 기간을 3개월로 다른 연구와 달리 비교적 길게 관찰하였다. 그래서 다른 기관의 연구보다 사망이 높았다.

하지만 아직까지도 섬유소용해 치료는 약간의 역할이 있다. 흉관배액이 잘 안되고 흉수가 많이 차 있는 증상이 있는 환자에서는 효과가 있을 수 있다. 새로운 약제인 deoxyribonuclease을 사용하면 농흉의 점성이 감소하여 배액이 잘 되기 때문에 섬유소용해제와 병합투여 할 수 있다. 특히 외과적인 배액을 하기 어렵고 지속적인 패혈증이 있는 환자에서도 사용해 볼 수 있다.

비 판: 이 논문은 몇가지 제한점이 있다. 첫째로, MIST1을 포함하여 적절하게 무작위추출된 trial 분석 일지라도 trial 수와 등록된 환자수가 많지 않다는 점이다. 그 결과, 이 trials의 heterogeneity 원인을 찾을 만한 통계적인 능력(statistical power)이 약하다는 점이다. 둘째로, 수술적인 중재(surgical intervention) 필요성을 분석하는데 임상적인 판단으로 하였는데 이로 인해 생길 수 있는 bias를 고려할 필요가 있을 수 있다. 셋째로, meta-analysis는 definition에 의한 후

향적 연구이므로 방법론적인 부족(methodologic deficiency)을 가져오기 쉽다. 그래서 이 연구를 시작하기 전에 표준 protocol 개발로 bias의 가능성을 최소화하려고 하였다.

2. Zhu Z, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) combined with human recombinant deoxyribonuclease (rhDNase) is effective therapy for empyema in rabbit model. *Chest* 2006; 129:1577-83.

목 적: 농흉치료에 있어 tPA 또는 rhDNase의 효능에 대한 대조군 연구가 없었다. 체외연구로서 rhDNase가 없는 streptokinase가 농성 물질(empyemic material)을 녹이지 못하지만 streptokinase, streptodornase 그리고 rhDNase 복합투여는 농(pus)을 녹인다. 이 연구의 목적인 tPA 또는 rhDNase 또는 두 약제의 복합투여가 토기의 농흉치료에 있어 식염수보다 효과가 있는지를 알아보려고 하였다.

방 법: 수술적으로 흉관을 통해 10^9 pasteurella multticoda 균을 넣어 농흉을 만들고 맹검 연구자가 다음 4가지 치료 중에 한가지를 흉관을 통해 투여하였다(식염수 3 ml; alteplase(recombinant tPA) 4mg; rhDNase 1mg;alteplase(recombinant tPA) 4mg+ rhDNase 1mg). 약제는 12시간마다 6일동안 투여하였다. 10일째에 죽어 육안적으로 농흉과 pleural peel 정도를 0에서 4로 나누어 점수화하였다.

Table 2. Total volume of pleural fluid, empyema score, and pleural score in each group

| Variables | Saline solution Group (n=7) | rhDNase group (n=6) | Alteplase group (n=7) | Combination group (n=6) |
|-------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Gross pleural fluid, mL | 5.79±14.01 | 0.75±1.60 | 2.31±77 | 141±79 |
| Empyema score | 3.86±0.38 | 3.17±0.75 | 3.71±0.49 | 1.83±0.75 |
| Pleural score | 3.86±0.38 | 3.83±0.41 | 3.86±0.38 | 2.67±1.21 |

Data are presented as mean ± SD.

결 과: tPA와 rhDNase 복합투여군에서 다른군에 비해 유의하게 낮은 평균 농흉 점수(1.83±0.75)를 보였다(식염수군; 3.86±0.38 p=0.001, rhDNase군; 3.17±0.75, p=0.012, alteplase군: 3.71±0.49, p=0.02). 흉수액의 전체량은 복합군(142±79.79.1 ml) 또는 alteplase군(231±78.0 ml)이 rhDNase군(0.8±1.6 ml), 식염수군(5.8±14.0 ml)보다 현저하게 높았다(Table 2).

결 론: alteplase와 rhDNase 복합치료가 토끼 농흉 치료에 있어 더욱 효과적이다. 흉막강 내에 Alteplase 단독치료 또는 rhDNase와 복합치료가 많은 양의 흉수 만든다.

논문 분석: 농흉과 부폐렴 흉막염의 치료는 크게 세가지 영역으로 나눈다. 첫째로, 섬유소용해성 물질은 소방형성을 가져오는 섬유막을 녹이고, 둘째는, DNase는 농 안에 있는 uncoiled DNA를 조각내어 끈적한 농의 점성을 감소시켜 액화시킨다. 셋째는, 두가지를 같이 사용하는 경우 장축 흉막을 덮고 있는 peel을 제거할 수 있다. Alteplase는 섬유소에 매우 특이적인 반응을 가진 tPA이지만, alteplase 또는 rhDNase로만은 농흉점수나 흉막점수를 감소시키지 못했다. 2000년 *Chest*에서 Simpson 등은 In vitro 실험에서 rhDNase만으로 농흉을 녹이고 점성을 낮추는 것으로 보고하였으나, In vivo에서는 rhDNase 자체로는 효과가 없었다. 이것은 DNase 효과를 평가하는데 대조군의 연구가 없었기 때문이다. 또한 Alteplase를 투여한 군에서 많은 양의 흉수가 생기는데 이것은 VEGF와 같은 cytokine에 의해 생산이 증가된다. Alteplase를 투여한 토끼군에서 높은 사망률을 보여서 tPA 또는 DNase 는 인체에 대한 안전성과 효능에 대한 대조군 연구가 되지 않는 한 임상에서 승인받지 못한다.

비 판: 몇가지 제한점이 있다. 첫째, 각 군의 토끼

실험 수가 적어서 통계적인 검증 능력이 낮았다. 둘째, 많은 양의 흉수를 가진 토끼에서 흉수를 모으지 않아 기전을 분석하기 어려웠다. 그래서 이 결과를 사람에게 적용할 수 있을지 결정하기 어렵다. 셋째, 흉강 내 tPA의 효과가 전신적 출혈을 초래할 수 있을지 평가하지 않았다. 그러나 이 연구에서는 전신적 출혈은 없었다. 넷째, 실험 동물 모델은 늑막에 직접 농흉을 유발하였으나 인간에서의 소방형 농흉은 폐렴에 의해 이차적으로 발생한다는 것이 다른점이다.

3. Cardillo G, et al. Videothoroscopic (VATS) talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax (PSP): a single-institution experience in 861 cases. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 2006;131:322-8.

목 적: 원발성 자발성 기흉 환자 861명에서 비디오 흉강경을 통한 talc 살포 결과를 평가하기 위한 연구이다.

방 법: 1995년 2월부터 2004년 1월까지 재발하는 심한 원발성 자발성 기흉 총 861명(남자 578명, 여자 283명, 평균연령:28.6세)이 흉강경 수술을 받았다. 환자들은 비디오 흉강경을 통한 talc 살포(Group A: Vanderschueren's stage I, 196명; stage II, 112명)만 받거나, 비디오 흉강경 talc 살포+ bleb/bullae stapling(Group B: stage III, 391명; stage IV 162명)을 받았다. 임상적 면담과 흉부방사선 사진으로 추적 검사를 하였다(805명). 5년 이상 추적검사한 26명에서 잔기량과 확산능을 알아보기 위해 폐기능 검사를 시행하였다.

결 과: 수술로 인한 사망은 없었다. 급성 호흡곤란 증후군도 없었다. 수술후 합병증은 2명(3.36%)였다.

Table 3. Recurrence rates in studies of VATS treatment of PSP

| First author | Year | No. | Follow-up (mo) | Recurrence (%) | Pleurodesis |
|--------------------|------|-----|----------------|----------------|---------------------------|
| Present experience | 2005 | 805 | 52.5 | 1.73 | Talc poudrage |
| Ayed | 2003 | 100 | 48 | 2 | Pleurectomy |
| Gossot | 2003 | 111 | 36.5 | 3.6 | Pleural abrasion |
| Lang-Lazdunski | 2003 | 167 | 84 | 3 | Pleural abrasion |
| Margolis | 2003 | 156 | 62 | 0 | Cautery + talc poudrage |
| Tschopp | 2002 | 59 | 60 | 5 | Talc poudrage |
| Cardillo | 2000 | 432 | 38 | 4.4 | Pleurectomy/talc poudrage |

VATS: Videothoracoscopy; PSP: primary spontaneous pneumothorax.

개흉술로 전환한 경우는 0.46%(4/861명)이었다. 52.5개월 평균 추적기간 후 14명(1.73%)이 재발하였고 재발률은 A군에서 2.41%(7/290), B군에서 1.359%(7/515)였다(X^2 value:1.207389; p:.27; odds ratio:0.56;95% confidence interval:0.20-1.62). 폐기능검사결과 26명 모두가 정상범주안(예측치의80% 이상)에 있었다.

결론: 원발성 자발성 기흉치료에서 비디오 흉강경을 통한 talc 살포는 매우 낮은 이환율과 높은 성공률을 보인다. 재발은 통계학적으로 흡연습관과 유의 있는 관계를 보여준다(p=0.37).

논문 분석: 원발성 자발성 기흉은 젊은 남자에 발생하고 특히 흡연과 허약하게 보이는 외모인 경우 발생 위험도가 높다. 최근에 PSP수술은 VATS를 이용한 국소 수술방법을 통한 늑막유착술을 시행한다. 최근 연구들을 비교하여 볼 때 다른 흉막유착방법보다 talc 살포가 재발률이 낮았으며, talc의 용량은 보고된 논문에서 2-10 g을 사용하였는데 현재 용량에 대한 대조군 실험이 없는 실정이다(Table 3). Asbestos-free talc을 사용하여 mesothelioma의 위험도는 없었고, 또한 talc는 fiber 길이 50 μ m 이하를 사용하여서 급성 호흡곤란증후군은 발생하지 않았고 멸균된 talc의 사용으로 농흉도 발생하지 않았다.

이 논문에서 성공률이 높은 이유는 적은 인원(3명)의 흉부외과의사에 의해 짧은 시간(평균14분) 이루어졌고 learning curve가 없었고 동질성의 수술 기법으로 효과적인 talc를 사용하였다.

비판: 비슷한 시기에 Chen 등이 *American Journal of Respiratory and Critical Medicine*에 PSP환자에서 VATS 수술 후에 추가적 minocycline 흉막유착시

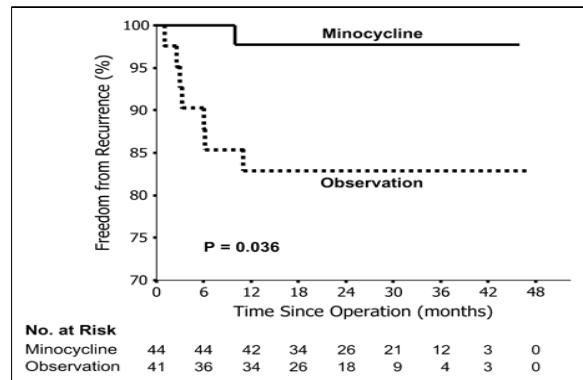


Figure 1. Freedom from recurrent pneumothorax among high recurrent risk patients with or without additional minocycline pleurodesis. High-risk patients were defined as patients with three or more blebs or for whom blebs cannot be identified. Low-risk patients were defined as patients with one or two blebs. The number of patients at risk for each 6-mo period is indicated under the corresponding time since operation (x axis).

시행 직후 흉통이 있기는 하나 안전하고 용이하며, 편측성 기흉의 재발률을 낮춰줄 수 있다는 보고가 있어 향후 talc 와 minocycline을 사용한 대조군 무작위 시도가 이어야 할것으로 사료된다(Figure 1).

4. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006;54: 1-9.

악성 흉수는 진행성 암 질환에서 흔하며 환자상태를 나쁘게 하는 합병증이다. 악성 흉수는 특히 폐암과 유방암에서 삶의 질을 저하시키는 요인이 된다. 전이

성 암을 가진 약 1/2 환자에서 호흡곤란과 기침을 유발하는 악성 흉수가 발생한다. 이런 환자에서 주된 치료의 목표는 흉수를 제거하고 다시 흉수가 차지 않게 방지하는 것이다. 적절한 치료에 대해서는 논란이 되고 있고 보편화된 표준 치료가 없는 실정이다. 치료방법으로 증상이 없는 흉수에서는 단순 흉강천자 (simple thoracentesis) 후 관찰하거나 화학적 물리적 흉막유착, pleur-X catheter 배액, 가슴막복막 단락, 흉막절제술의 침습적인 방법이 있다. 가장 좋은 결과는 허용된 이환율을 가진 흉강경을 통한 talc insufflation이다. 악성 흉수를 조절하는 새로운 방법 개발이 암 환자 완화치료의 최우선이 되어야 할 것이다. 이 논문은 최신 지식뿐만 아니라 미래의 새로운 약을 보여줄 수 있는 새로운 접근에 대한 것이다. 이 논문 목적은 각 환자마다 적절한 치료방법을 찾는 데 있다.

논문 분석: 최근에 악성 흉수의 진단에 있어 흉강경(thoracoscopy)이 매우 유용하게 이용되고 있다. 두 차례의 흉수천자로 악성 흉수의 원인을 찾을 수 없으면 VATS 시행하여 진단과 치료를 병행할 수 있다. 악성 흉수내의 낮은 pH와 포도당 농도가 환자의 생존율, 흉막유착술 성공과 관련되어 논란이 되고 있지만, 낮은 pH는 예후가 나쁘고 생존율이 짧다는 보고들이

나오고 있다. 악성 흉수의 새로운 진단 도구로는 종양 표식자, 성장인자와 염색체분석이 대두되고 있다. 종양 표식자로는 CA549, CEA, Ca15-3을 같이 검사하여 양성과 악성을 구별할 수 있다(sensitivity: 65%, specificity: 99%, accuracy: 85%). 또한 악성 흉수에서 염증요소들과 성장인자들의 평가는 새로운 진단방법이지만, 아직 확립된 방법은 아니다. 성장인자로는 vascular endothelial growth factor가 악성 흉수에서, 특히 폐암, 중피종, 유방암, 증가되어 있다. 염색체 분석은 낮은 민감도와 특이도를 갖지만 백혈병이나 림프종에 의한 악성흉수에서는 도움이 될 수 있고, 주로 Gene copy number, p53이 이용된다. 흉막유착 경화제의 효과는 Table 4에 요약되어 있다.

5. Obasaju CK, et al. Single-arm, open label study of pemetrexed plus cisplatin in chemotherapy naïve patients with malignant pleural mesothelioma : outcomes of an expanded access program. *Lung Cancer* 2007;55: 187-94.

목적: Expanded access program은 이미 효능이

Table 4. Efficacy of various approaches in therapy of malignant pleural effusion

| Agent/technique | Effectiveness (%) | Reference | Comments |
|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|
| Chemical | | | |
| -Thoracentesis only | 0 | Anderson et al. | Average control 4 days only |
| -Chest tube only | 10-30 | Groth et al. | |
| -Pleuroperitoneal shunt | 95 | Genc et al. | Usually used as secondary therapy invasive |
| -Pleurectomy | 100 | Martini et al. | |
| -Talc insufflation | 90-100 | Aelony | Requires surgery |
| -Talc poudrage | 87 | Aelony et al. | Needs steril talc powder |
| -Mechanical pleurodesis | 93 | Crnjac | |
| Antineoplastic agents | | | |
| -Bleomycin | 70 | Ong et al. | |
| -Doxorubicin | 70 | Chella et al. | |
| -Mitomycin | 70 | Cheng et al. | |
| Antibiotics | | | |
| -Tetracycline | 50 | Martinez-Moragon et al. | Not any more available |
| -Doxycycline | 80 | Putnam et al. | Requires multiple treatments |
| -Minocycline | 90-100 | Tanaka et al. | |
| Biologic agents | | | |
| -Interferon | 40 | Rosso et al. | |
| -Interleukin-2 | 72 | Lissoni et al. | Mild fever |
| -Corynebacterium parvum | 85 | Senyigit et al. | Not available in US |

Produced from current data in the literature.

Table 5. Recent first line studies of double regimens malignant pleural mesothelioma

| Author | Regimen | Patients treated | Phase | Survival | RR(%) |
|---------------|-------------------------|------------------|-------|---------------|-------|
| Current study | Penetrexed+cisplatin | 728 | IIIb | 10.9 | 20.5 |
| Van Meerbeck | Ralitrexed+cisplatin | 125 | III | 11.4 | 23.6 |
| Volgelzang | Penetrexed+cisplatin | 226 | III | 12.1 | 41.3 |
| Castagneto | Cisplatin+gemcitabine | 35 | II | 13 | 26 |
| Portalone | Epirubicin+gemcitabine | 28 | II | 12.7 | 14 |
| Ceresoli | Penetrexed+carboplatin | 102 | II | N/A(TTPD=6.0) | 21 |
| Fennell | Oxaliplatin+vinorelbine | 26 | II | 8.8 | 23 |

N/A: not available; TTPD: time to disease progression.

확인된 약제를 환자에게 상업적으로 이용하기 이전에 pemetrexed을 사용할 수 있도록 제공된 program이다. 최근 보고는 EAP에 한번도 항암요법을 받은 적이 없는 흉막 중피종을 가진 미국 환자들을 대상으로 하였다.

방 법: 대상 환자는 수술적 치료를 할 수 없는 악성 중피종을 조직학적 또는 세포학적으로 진단받은 환자로, 치료는 매 21일 주기로 cisplatin 75 mg/m²와 pemetrexed 500 mg/m²의 병합요법으로 구성되어 있다. 예방적으로 vitmin B12, folic acid, 그리고 dexamethasone 이 투여되었다. 심각한 부작용이 연구자에 의해 보고되었고 EAP에 등록된 모든 환자에게 약제 경각심에 대한 정보가 수집되어졌다.

결 과: 적어도 one dose의 pemetrexed를 맞은 환자 1,056명 중에 이전에 항암요법 경험이 없는 흉막 중피종을 가진 사람은 728명이었다. 이 그룹 평균 나이는 70세이고(23-89세), 84%가 남성이었다. 615명 환자 중 전체 반응률은 완전관해 12명(2.0%)과 부분 관해(114명)을 포함하여 20.5%였다. 또한 290명 환자(47.2%)는 변화가 없었다. 728명 환자의 평균 생존기간은 10.8개월이고(95% CI = 9.8, 12.3 ; 60.3% censorship) 그리고 1년 생존은 45.4%이다(Figure 2). 가장 흔하게 보고된 심각한 부작용은 원인에 상관없는 탈수(7.2%), 오심(5.2%), 구토(4.9%), 호흡곤란(3.8%) 그리고 폐 색전증(2.4%)이었다.

결 론: 본 논문과 같은 큰 cohort 연구에서 환자 67.7%가 1차 항암요법으로 반응을 보이거나 변화가 없었다. 이 EAP에 의한 생존 시간과 독성은 이 질환과 같이 치료하기 어려운 이 질병에 도움을 주었다.

논문 분석: 본 연구는 미국 내 462명의 독립적인 연

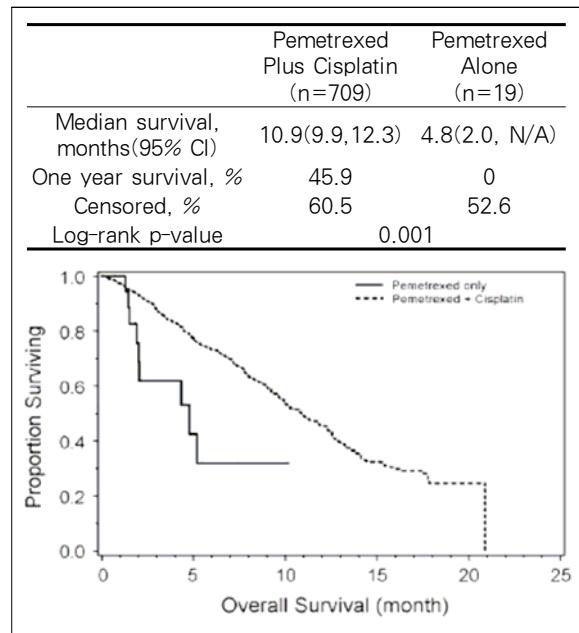


Figure 2. Survival analysis by treatment administered.

구자가 수술할 수 없는 악성 흉막 중피종 환자에게 1차로 pemetrexed을 사용한 현재까지 가장 큰 연구지만(전체 728명), 엄격하게 시도되지 않은 expanded access program으로 non-randomized, open-label study이다. 최근에 악성 흉막 중피종 항암치료에 있어 두가지 약제의 병합투여에 대한 많은 연구가 시작되었다(Table 5). 2003년 Vogelzang NJ와 2005년 van Meerbeeck는 *Journal of Clinical Oncology*에서 cisplatin alone보다는 cisplatin 병합요법이 survival time, time to progression, response rate가 높다고 보고하였다.

비 판: 악성 흉막 중피종은 매우 치명적인 종양으로 아직까지는 수술이 비교적 긴 생존율을 가진다. 하

지만 수술할 수 있는 환자는 겨우 5%정도뿐이고 나머지 환자는 항암치료나 보존적 치료가 이루어지고 있다. 2007년도 2개의 논문을 보면 항암치료가 보존적인 치료보다 중앙 생존율과 반응률이 높았다고 보고하고(*Lung cancer* 2007;55:379), cisplatin alone보다는 두가지 병합요법이 생존율이나 반응률이 높았으나 약제간의 차이는 없었다. 그러나 아직까지도 병기와 세포유형에 따라 항암치료가 잇점이 있는지에 대한 확실한 증거가 없는 실정이다.

6. Kalomenidis I, et al. Angiopoietin-2 levels are elevated in exudative pleural effusions. *Chest* 2006; 129: 1259-266.

목 적: 흉수를 가진 환자에서 angiopoietin (Ang)-1, Ang-2, VEGF(vascular endothelial GF)의 혈청과 흉수 수치를 검사하였다.

방 법: 총 115명 환자를 대상으로, 심부전에 의한 여출성 흉수 16명과 99명 삼출성 흉수 환자(악성 40; 부폐렴 24; 결핵 13; 기타 원인; 22)를 연구에 포함시켰다. 흉수와 혈청에서 enzyme-linked immunosorbent assay를 사용하여 성장인자(growth factor)를

측정하였다.

결 과: 흉수 Ang-2와 VEGF level(Ang-1제외)은 여출액보다 삼출액에서 높았다 (p<0.001). 흉수 Ang-2는 결핵성 흉수가 다른 원인에 의한 흉수 보다 높았으며, 심부전에 의한 흉수가 낮았다. 가장 높은 흉수 VEGF level은 악성 흉수와 부폐렴성 흉수에서 관찰되었다. 가장 낮은 흉수 VEGF level은 여출액에서 관찰되었다. 흉수에서 Ang-2 level은 VEGF levels(p<0.001), RBC count(p=0.002), nucleated cell count(p<0.001), total protein levels(p<0.001), LDH levels(p<0.001) 모두와 관련이 있었다. 흉수 Ang-1 level은 삼출액(p<0.001), 여출액(p=0.001) 모두 혈청 Ang-1 level보다 낮았다. 흉수 Ang-2 level은 삼출액 (p<0.001)와 여출액(p=0.045) 환자 모두 혈청 Ang-2 level보다 높게 나왔다. 흉수 VEGF levels은 악성 흉수(p<0.001)와 부폐렴 흉수(p=0.003)환자 모두 혈청 VEGF levels 보다 높게 나왔으나, 심부전(p<0.001)환자는 혈청 VEGF level보다 낮게 나왔다. 결핵성 흉수와 기타 원인의 삼출성 흉수는 흉수와 혈청 VEGF level이 의미있게 차이가 없었다(Table 6, Figure 3).

결 론: Ang-1이 아닌 Ang-2 level은 삼출성 흉수

Table 6. PF and serum levels in patients with pleural exudates and pleural transudates*

| Variables | Exudates | Transudates | p Value† |
|--------------|------------------|------------------|----------|
| VEGF, pg/mL | | | |
| PF | 426 (114-1,675) | 44 (20-91) | <0.001 |
| Serum | 234 (130-379) | 282 (69-470) | 0.97 |
| p Value‡ | 0.001 | <0.001 | |
| Ang-1, ng/mL | | | |
| PF | 0.33 (0-1.04) | 0.62 (0-2.25) | 0.46 |
| Serum | 10.14 | 16.18 | 0.15 |
| p Value‡ | (5.04-17.02) | (4.90-18.7) | |
| | <0.001 | 0.001 | |
| Ang-2, ng/mL | | | |
| PF | 11.64 | 3.71 (2.73-6.82) | <0.001 |
| Serum | (7.51-19.21) | 1.89 (0.53-2.80) | 0.029 |
| p Value‡ | 0.84 (0.31-1.77) | 0.045 | |
| | <0.001 | | |

*Values are given as the median (IQR), unless otherwise indicated, † Corresponds to the difference in PF or serum levels of a growth factor between exudates and transudates, ‡ Corresponds to the difference between PF and serum levels of a growth factor.

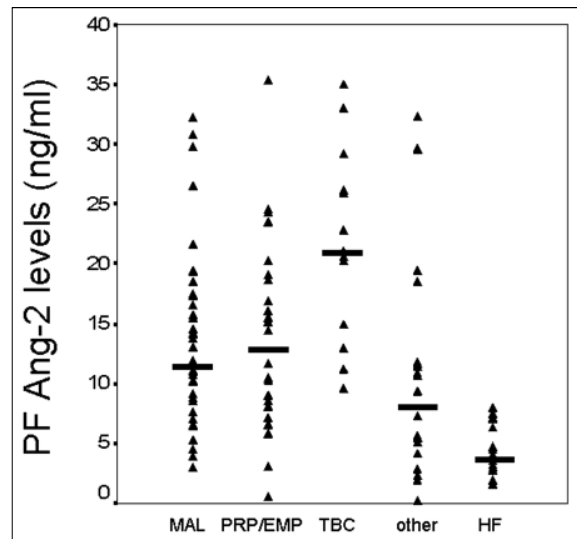


Figure 3. PF Ang-2 levels in patients with malignant PEs (MAL), parapneumonic PEs or empyema (PRP/EMP), tuberculous PEs (TBC), miscellaneous exudates (other), and heart failure (HF). Horizontal lines represent median values.

에서 증가하였고 이는 흉막 염증의 markers와 VEGF level과 연관이 있다. 따라서 VEGF와 Ang-2는 흉막 염증과 삼출성 흉수의 병리기전에 관여하고 있을 가능성이 있다.

논문분석: 여출성 흉수의 병리학적인 기전은 정확히 알려져 있지 않다. 2002년에 Grove 등은 VEGF가 여출성 흉수 생성에 주요한 역할을 한다고 보고 한 이래 VEGF를 blockage하면 염증과 내피세포의 과투과성이 억제되어 여출액 축적을 감소시킨다고 보고하고 있다. 또한 Angiopoietin(Ang)-1, -2는 VEGF와 결합하는 receptor tyrosine kinase로 Ang-1은 항염증과 항투과성을 가지며, 흉강에서는 생성되지 않고 Ang-2는 VEGF와 같이 과투과성과 염증 기능을 가지고, 여출액에서는 흉강내의 내피세포나 혈관주위세포에서 생산되어 흉막 염증에 관여한다.

비 판: 아직까지도 여출액과 삼출액을 구별은 흉수의 세포 분석 및 생화학적인 기준에 의해 이루어지고 있는데 그래서 최근에는 growth factor의 흉수와 혈청사이의 차이를 비교하여 구분하고자 하는 노력이 있다. 특히 VEGF는 혈관 과투과성과 염증에 관여하는 것으로 알려져 있지만 Sack 등의 연구결과로는 VEGF는 흉수의 구별에 유용한 표식자로 사용되지 못한다고 보고하고 있다. 그래서 Ang-2가 사용될 수 있을 것으로 사료되나 향후 지속적인 동물 model에서 증명되어야 할 것이다.

결 론

농흉 또는 complicated parapneumonic effusion을 갖은 모든 환자에서 일상적으로 섬유용해제의 사용은 필요하지 않으며, 효과가 있는 환자를 선택하는 것이 중요하다. 또한 배액이 잘 되지 않는 상황에서 human recombinant deoxyribonuclease(rhDNase) 병합치료의 시도가 향후 필요할 것으로 사료된다. 원발 자발성 기흉 치료에서는 비디오 흉강경을 통한 talc 살포는 매우 낮은 이환율과 높은 성공률을 보이나, 향후 minocycline과의 비교 연구가 필요하다. 악성 흉수의 조절은 현재까지는 흉강경을 통한 talc insufflation이 좋은 방법으로 되어 있지만, 향후 새로운 치료 방법

개발이 요구된다. 수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에서 1차 항암요법으로 pemetrexed와 cisplatin 병용요법이 반응율과 생존율을 증가시켰다. 흉수 진단시 흉수에서 angiopoietin-2와 VEGF를 측정함으로써 삼출액과 여출액을 구분하기 어려운 경우에 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52:416-21.
2. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Sifakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema: a randomized, double blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:37-42.
3. Tuncozgun B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001;55: 658-60.
4. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:49-53.
5. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U. K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-74.
6. Tillett WS, Sherry S, Read CT. The use of streptokinase streptodornase in the treatment of postpneumonic empyema. *J Thorac Surg* 1951;21: 275-97.
7. Cameron R, Davies H. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002312.
8. Light RW, Nguyen T, Mulligan ME, Sasse SA. The in vitro efficacy of Varidase versus streptokinase or urokinase for liquefying thick purulent exudative material from loculated empyema. *Lung* 2000;178: 13-8.
9. Simpson G, Roomes D, Heron M. Effects of streptokinase and deoxyribonuclease on viscosity of human surgical and empyema pus. *Chest* 2000;117: 1728-33.

10. Simpson G, Roomes D, Reeves B. Successful treatment of empyema thoraces with human recombinant deoxyribonuclease. *Thorax* 2003;58:365-6.
11. Ayed AK. Suction versus water seal after thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax: prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1593-6.
12. Gossot D, Galetta D, Stern JB, Debrosse D, Caliandro R, Girard P, et al. Results of thoracoscopic pleural abrasion for primary spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc* 2004;18:466-71.
13. Lang-Lazdunski L, Chapuis O, Bonnet PM, Pons F, Jancovici R. Videothoroscopic bleb excision and pleural abrasion for the treatment of primary spontaneous pneumothorax: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2003;75:960-5.
14. Margolis M, Gharagozloo F, Tempesta B, Trachiotis GD, Katz NM, Alexander EP. Video-assisted thoracic surgical treatment of initial spontaneous pneumothorax in young patients. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1661-4.
15. Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG. Treatment of complicated pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax* 1997;52:329-32.
16. Cardillo G, Facciolo F, Regal M, Carbone L, Corzani F, Ricci A, et al. Recurrences following videothoroscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: the role of redo-videothoracoscopy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:396-9.
17. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994;106:1215-22.
18. Chen JS, Hsu HH, Chen RJ, Kuo SW, Huang PM, Tsai PR, et al. Additional minocycline pleurodesis after thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:548-54.
19. Chen JS, Hsu HH, Kuo SW, Tsai PR, Chen RJ, Lee JM, et al. Effects of additional minocycline pleurodesis after thoracoscopic procedures for primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 2004;125:50-5.
20. Yim AP, Liu HP. Video assisted thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:236-40.
21. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:394-9.
22. Hefner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 2002;121:1916-20.
23. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
24. Cheng D, Lee YC, Rogers JT. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor-beta isoform levels in pleural effusions. *Chest* 2000;118:1747-53.
25. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974;33:916-22.
27. Groth G, Gatzemeier U, Haussingen K, Heckmayr M, Magnussen H, Neuhauss R, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). *Ann Oncol* 1991;2:213-5.
28. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:143-6.
29. Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975;35:734-8.
30. Aelony Y. Dry talc pleurodesis via chest tube. *Chest* 2003;123:308.
31. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998;113:1007-12.
32. Crnjac A. The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusion. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:S28-S32.
33. Ong KC, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000;5:99-103.
34. Chella A, Ribechini A, Dini P, Adamo C, Mussi A, Angeletti CA. Treatment of malignant pleural effusion by percutaneous catheter drainage and chemical pleurodesis. *Minerva Chir* 1994;49:1077-82.
35. Cheng D, Chan YM, Ng TY, Cheung AN, Ngan HY, Wong LC. Mitomycin chemotherapeutic pleurodesis to palliate malignant pleural effusions secondary to gynecological cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:443-6.
36. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, Sanchis J, Sanchis F, Gil-Suay V. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380-3.
37. Putnam Jr JB, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86:1992-9.
38. Tanaka N, Takazawa K, Fujita M, Tamura S, Odani Y, Hirayama Y, et al. Adult case of isolated

- noncompaction of left ventricular myocardium revealed at hospitalization for tuberculous pleuritis. *J Cardiol* 1999;33:169-74.
39. Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, De Palma M, Cinquegrana A, Nicolò G, et al. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. *Oncology* 1988;45:253-6.
 40. Lissoni P, Mandala M, Curigliano G, Ferretti G, Moro C, Arzozioia A, et al. Progress report on the palliative therapy of 100 patients with neoplastic effusions by intracavitary low-dose interleukin-2. *Oncology* 2001; 60:308-12.
 41. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Balci AE, Satici O. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases. *Respiration* 2000;67:623-9.
 42. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-9.
 43. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
 44. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni V, Manzin E, Clerico M, Botta M. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:656[abstract 2637].
 45. Portalone L, Antilli A, Nunziati F, Crispino C, Demarinis F, Friggeri L, et al. Epirubicin and gemcitabine as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 2005;91:15-8.
 46. Ceresoli G, Zucali P, Favaretto A, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. A phase II study of pemetrexed and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;7172 [abstract].
 47. Fennell DA, C Steele JP, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI, et al. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;47:277-81.
 48. Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:294-301.
 49. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995;108:2369-79.
 50. Hamed EA, El-Noweih AM, Mohamed AZ, Mahmoud A. Vasoactive mediators (VEGF and TNF- α) in patients with malignant and tuberculous pleural effusions. *Respirology* 2004;9:81-6.
 51. Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, Chan KS, Hui DS, Gosse H, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin. *Eur Respir J* 2005;25:600-4.
 52. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol* 2000; 157:1893-903.
 53. Yano S, Herbst RS, Shinohara H, Knighton B, Bucana CD, Killion JJ, et al. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2000;6: 957-65.
 54. Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, Bucci M, Brancaleone V, Cirino G, et al. Angiopoietin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:738-44.