

OK-432를 사용한 소아 림프관종 치료효과

서울대학교 의과대학 외과학교실

정성은·김대연·심인보·이성철·박귀원·김우기

= Abstract =

Therapeutic Effect of OK-432 for Lymphangioma in Children

Sung-Eun Jung, M.D., Dae-Yeon Kim, M.D., In-Bo Shim, M.D.,
Seong-Cheol Lee, M.D., Kwi-Won Park, M.D., Woo-Ki, Kim, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine
Seoul, Korea

Lymphangioma is a congenital malformation of the lymphatic system that expands into the surrounding tissues in a manner similar to a malignant tumor. Surgical excision has been the treatment of choice, but the results are often unsatisfactory due to incomplete resection, fluid collection and recurrences. Intralesional injection of OK-432(lyophilized incubation mixture of Group A *Streptococcus pyogenes* of human origin) was employed in treating 24 patients with lymphangiomas between 1992 and 1997. The method was used in 21 patients as a primary therapy, and in 3 patients for unresectable or recurrent cases as a secondary treatment. The results were excellent in 8 patients (33.3 %), good in 7 patients (21.8 %) and poor in 7 patients (21.8 %). The side effects were fever under 39°C and local inflammation. However these symptoms subsided in a few days without serious sequelae. These results suggest that intralesional injection of OK-432 is safe and effective treatment for primary lymphangioma as well as a secondary therapy for unresectable or recurrent cases.

Index Words: Lymphangioma, OK-432

서론

림프관종은 50-60 %정도가 출생시 나타나 있고, 80-90 %정도가 2세 이하에서 발견되는 림프관의 선천성 기형으로 생각된다^{1,2}. 다양한 크기의 팽창된 공간을 내피 세포가 덮는 것이 특징이고, 드물게 발견되지만 상피하 모세림프관들의 확장으로 형성되

는 단순림프관종, 수많은 림프강의 미소통로 이루어진 해면상림프관종, 낭으로 이루어진 낭성림프관종 등으로 병리학적 분류가 된다². 병리조직학적으로는 양성의 소견을 띠고 있지만, 급속한 팽창에 의한 주변 중요 장기로의 광범위한 침윤을 보여 수술적 처치가 곤란하거나 간혹 기도 압박 등으로 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 경우를 유발하기도 한다³.

수술적 절제가 가장 효과적인 치료법으로 인정을 받고 있으나, 술 후 재발이 잘되고, 상처 부위의 부종, 림프액 축적과 감염증 등의 합병증을 동반하여 만족스럽지 못한 경우가 많으며, 중요 장기에 인접하여 유착이 있을 경우 혈관이나 신경조직과의 구분이 어려워 완전절제가 어려울 수도 있다³. 림프관종의 내피세포는 감염이나 화학적 자극에 취약하여 림프관종의 감염으로 인한 림프관종 크기의 감소가 드물지만 가끔씩 관찰되기도 한다⁴. 이러한 사실들과 함께 수술적 절제에 따르는 여러 가지 합병증을 줄이기 위해 몇몇 경화제재가 림프관종의 치료에 이용되었으나 만족할만한 결과를 보이지는 못하였다. 1986년 Ogita 등이 처음으로 경화제재 중 lyophilized incubation mixture of Group A *Streptococcus pyogenes* of human origin인 OK-432 (Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)를 병변내 주입을 보고한 이후 64명 이상의 환자에서 우수한 치료 효과를 경험하였다⁵. 저자들은 OK-432 병변내 주입술을 서울대학교 어린이병원 소아외과에 내원한 림프관종 환자의 치료에 적용하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 12월부터 1997년 7월까지 서울대학교 어린이병원 소아외과에서 림프관종으로 진단 받고 병변내 OK-432 주입술을 시행한 24례를 대상으로 하였다. 남자 15례이고 여자 9례이었다. 치료시 환자의 평균 연령은 23개월이었다. 이 중 수술적 절제술 후 OK-432 병변내 주입술을 받은 환자는 3례이었다.

2. 방법

환자의 병력, 병변의 위치 및 크기, 치료 방법, 치료 후 합병증, 병변의 재발 유무에 대하여 환자의 의무기록을 중심으로 후향적 조사를 하였다. 병변의 진단과 분류는 초음파나 컴퓨터 단층촬영으로 하였고, 크기는 이학적 검사 소견과 방사선 검사를 참조하였다. 평균 추적 관찰기간은 16.7개월이었고, 2례의 환자는 추적 관찰에 실패하였다.

Table 1. Cases Summary of Cystic Lymphangioma

Case	Age(yr/m)	Sex	Site	Size(cm)	No. of sclerotherapy	Result
1	1/3	F	Neck, tongue	3.0×3.0/2.0×1.0	2/2	Excellent
2	3/-	M	Neck	9.0×1.5	1	F/U loss
3	3/-	F	Neck	5.0×4.0	3	Good
4	3/-	M	Neck	6.0×5.0	1	Excellent
5	-/7	F	Face	4.0×4.0	1	Excellent
6	10/-	M	Chest	7.5×5.0	1	Good
*7	1/-	M	Neck	15.0×7.0	2	Good
8	7/-	M	Neck	5.0×5.0	1	F/U loss
9	3/6	F	Chest	3.5×1.0	3	Poor
10	-/10	M	Chest	3.0×3.0	1	Excellent
11	2/6	M	Shoulder	5.0×3.0	2	Good
12	-/2	M	Neck	3.0×4.0	3	Good
13	3/-	M	Neck	5.5×4.0	3	Excellent
14	-/8	F	Thigh	6.0×6.0	2	Excellent
+15	1/2	F	Trunk, thigh	15.0×6.0/4.0×3.0	7/2	Good
16	-/2	M	Neck	11.0×8.0	1	Poor

* ; First therapy is excision.

+ ; Carvernous lymphangioma of the retroperitoneum was excised.

결 과

1. 병변의 특징

반 이상(54 %)의 환자에서 출생 시부터 병변이 발견되었다. 병변의 평균 직경은 6 cm이었으며 (2 cm~15 cm)은 낭성림프관종이 16례(표 1), 해면상림프관종이 8례(표 2)였다. 한 환자에서 동시에 2개 이상의 병변이 존재한 경우는 4례였고, 그 중 한 환자에서는 낭성과 해면상이 동시에 존재하고 있었다. 경화요법을 시행한 병변의 위치는 낭성인 경우는 경부가 9곳, 몸통이 4곳, 두부 2곳, 사지가 2곳, 어깨가 1곳이었고, 해면상의 경우는 경부가 4곳, 두부가 3곳, 몸통이 1곳, 사지가 1곳이었다.

2. 치료 방법

Klinische Einheit(KE) 1 unit은 'lyophilized incubation mixture of Group A *Streptococcus pyogenes* of human origin' 0.1 mg과 같다⁶. 경화제재인 OK-432 1.0 KE 을 10 mL의 생리식염수에 녹인다. 먼저 주사기를 이용하여 림프관종 병변내의 액을 가능한 한 흡인한 후 같은 용적의 경화제재를 주입하였다. 최대 용량은 일회 2.0 KE를 초과하지 않게 하였다. 림프관종 병변의 액을 흡인하는 것이 어려우면 병변내의 몇몇 군데에만 주입하였다. 추적검사에서 병변이 해소되지 않으면 2달 간격으로 다시 경화제재를 주입하였다. 첫 경화요법인 경우는 가능한 입원하여 전신마취 하에 시술하고 그

다음날에 퇴원하였으나, 그 이후는 외래에서 시행하였다. 시술 후 발열이 생기면 acetaminophen을 투여하였다. 한 병변에 대하여 최대 3회까지 경화요법을 시행하였으며 최종 경화요법 후 3개월 이내에 병변의 호전이 없으면 수술적 요법을 고려하였다.

3. 치료 결과

치료 결과는 다음과 같이 3단계로 구분하였다.

우수(Excellent) : 종괴가 완전히 없어지거나 또는 약간의 잔류 종괴만 남아 있는 경우
양호(Good) : 종괴의 크기는 상당히 감소하였으나 아직도 육안상 잔류 종괴가 남아 있는 경우
불량(Poor) : 종괴의 크기가 약간만 감소하거나 전혀 크기의 변화가 없을 때

21례의 환자에서 경화요법을 일차치료 방법으로 사용하였으며 치료 결과는 우수; 7례, 양호; 6례, 불량; 6례였으며, 2례는 추적관찰 되지 않았다. 경화요법에 대한 반응이 불량군 중 5례에서 수술적 절제술을 시행하여 모두 양호 이상의 결과를 얻었다. 3명의 환자에서는 일차 수술적 절제술 후 생긴 재발 및 불완전 절제에 대한 이차적 치료로 경화요법을 사용하였는데, 양호 군이 2례이었고, 불량군이 1례이었다. 일차 경화요법 후 불량군으로 분류된 환자들에서 절제술을 시행하였을 때 이전의 경화요법 때문에 수술이 기술적으로 어려웠던 적은 없었다.

남성이 해면상보다 경화요법에 대한 치료 결과가

Table 2. Case Summary of Carvernous Lymphangiomas

Case	Age(yr/m)	Sex	Site	Size(cm)	No. of sclerotherapy	Result
1	2/-	M	Neck	5.0 × 3.0	3	Poor
*2	1/11	M	Tongue	5.0 × 3.0	1	Good
3	4/-	F	Face	3.0 × 4.0	3	Poor
4	1/10	F	Neck	8.0 × 6.0	4	Good
*5	-/6	M	Neck, tongue	12.0 × 7.0/4.0 × 3.0	5	Poor
6	-/7	F	Chest	8.0 × 8.0	3	Poor
7	4/-	M	Thigh	4.0 × 3.0	1	Excellent
8	-/7	M	Neck	3.0 × 3.0	3	Poor

*First therapy is excision.

더 좋았다. 낭성은 추적 관찰이 가능하였던 14례 중 12례에서 양호 이상의 결과를 얻었으며, 해면상의 경우에는 8례 중 3례에서 양호 이상의 결과를 얻었다. 치료결과가 좋았던 경우는 대부분 3회 이내의 경화요법으로 좋아졌다.

5. 술 후 합병증

경화요법을 시행한 환자 중 18례(75 %)에서 발열이 발생하였으나 39℃를 넘지 않았으며, 모두가 4일 이내에 호전되었다. 대부분의 환자에서 병변의 발적, 압통, 종창 등의 국소 염증이 발생하였으나 모두가 일주일 이 내에 호전되었으며 특별한 처치를 시행하지 않았다. 나중에 흉터가 남은 경우는 한 예도 없었다. 경화요법과 관련된 사망은 없었다.

고 찰

림프관종은 외과적 절제가 치료의 원칙이다³. 그러나 양성질환임에도 불구하고 중요 장기에 인접하여 유착되어 있을 경우 중요한 혈관과의 박리가 어렵고 신경조직과의 구분이 어렵기 때문에 완전한 외과적 절제가 불가능하다. 이는 술 후 재발의 원인이 되기도 하고 림프액의 저류, 감염 등의 합병증이 빈발할 수 있다⁴. 림프관종의 내상피세포가 감염이나 화학적 자극에 취약하여, 드물지만 림프관종이 감염된 후 자연 위축이 관찰되는 경우가 있다. 이에 착안하여 인위적으로 염증 반응을 일으켜 림프관종을 치료하고자 하는 것이 경화요법이다⁷.

1933년 Harrower⁸가 sodium marrhuate 을 경화제재로 림프관종의 치료에 사용한 이래, alcohol⁹, cyclophosphamide¹⁰ 등이 사용되어 왔지만, Bleomycin과 OK-432가 대표적인 경화제재다. Bleomycin 은 Yura¹¹ 등이 1977년 그 효용성을 보고한 이래, 최근에 Okada 등⁷ 이 29명의 환자를 대상으로 긍정적인 결과를 보고 하였지만 약의 용량과는 상관없이 발생하는 폐 섬유화라는 치명적인 합병증 때문에 그 이용에 많은 제한이 있어 왔다. OK-432가 피하 주사시에 반흔을 남기지 않고 적당한 강도의 염증 반응을 일으키며, 악성 늑막 삼출액의 치료 시에 흉강 내에 직접 주입하면 염증반응을 유발시켜 늑막을 유착시키는 효과를 발휘하는 것에

착안하여 폐 섬유화를 일으킬 수 있는 Bleomycin의 대체 경화제재로 고안되었다⁵. OK-432 는 저독성의 SU strain (type 3, Group A) *Streptococcus pyogenes*와 페니실린 G의 혼합 배양물인 면역증강제재로서 주로 일본에서 악성종양 환자의 면역요법에 사용되어 왔으며 생화학적으로 호흡에 영향을 미치지 않고, 지방산, 단백질, 핵산의 합성이 없고, streptolysin-O, S를 생산하지 않지만, glycolytic activity와 상당한 효소 활성이 남아있다¹². OK-432의 항 종양 활성의 기전에 대한 Hayashi 등의 연구에 의하면¹³, OK-432를 병변내에 주입하면 중성구, 대식구, NK세포와 lymphokine activating killer cell을 포함하는 림프구가 종양이 있는 곳으로 유도되고, IL-1, IL-2, interferon, TNF 등의 활성화된 cytokines가 OK-432에 의해 유도된다. 이런 활성화된 세포와 cytokines 사이의 상호작용이 종양세포와 축적된 액을 제거한다고 여겨진다. 림프관종에서도 OK-432 주입 후 대식구와 중성구의 증가가 일어나고 TNF의 생산이 증가되고, 이에 의해 유도된 cytokines이 림프관종을 위축시킨다고 보고된다¹².

Ogita 등이 1986년에 처음으로 낭성 림프관종에 성공적인 OK-432 치료를 보고한 이래, OK-432의 병변내 주입에 의한 림프관종의 치료가 많이 보고되고 있고^{5, 14-18}, 낭성 병변이 해면상 병변보다 좋은 결과를 보여주고 있다⁵. 저자들의 경우에도 일차요법으로 OK-432 경화요법을 시행한 경우 낭성 병변이 해면상 병변보다 경화요법에 대한 치료결과가 더 좋았다. 이것은 낭성이 해면상보다 낭이 크고 병변내 낭 사이의 교통로가 잘 발달되어 있기 때문이라고 생각되어진다. 경화요법후의 합병증은 발열과 병변 주입부위의 염증성 반응이다⁵. 발열은 39℃를 넘는 경우가 없고 대부분 4일 이내에 해소되었고 acetaminophen등의 해열제에 잘 반응하여 큰 문제가 되지 않는다. 경화제재 주입 후 병변의 종창은 일주일 이내에 저절로 해소되어 큰 의미가 없으나 기관주위의 림프관종일 경우 호흡곤란 등이 문제될 수 있다³. 다른 경화제재를 사용했을 경우 낭 벽의 경화가 일어나 병변주변부의 반흔이 잘 생길 수 있지만 OK-432를 사용했을 경우는 1례도 보고되지 않았고 본 연구에서도 없었다. 이런 반흔조직 생성

은 경화요법에 이은 수술적 절제술을 어렵게 할 수 있다¹³.

결 론

OK-432를 사용한 병변내 경화제재 주입술은 림프관종에 심각한 합병증 없이 시도될 수 있는 일차 치료법이다. 낭성 병변이 해면상 병변보다 경화제재에 더 효과가 있었고, 이전의 경화요법이 이차 수술적 절제의 난이도에 영향을 미치지 않았다. 저자들의 경험으로 보면 경화요법의 적응증의 기준은 크기, 병변의 분류와 중요장기와의 인접성이 될 것으로 생각되나, 외과적 절제술과 경화요법에 대한 전향적인 연구로 두 치료법 사이의 정확한 적응증을 확립할 수 있다고 본다.

참 고 문 헌

1. Levine C: Primary disorders of the lymphatic vessels-A unified concept. J Pediatr Surg 24:233-240, 1989
2. Bill AH, Sumner DS: A unified concept of lymphangioma and cystic hygroma. Surg Gynecol Obstet 120:79-86, 1965
3. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Lorenzo MD, Blanchard H: Complications of lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 27: 220-226, 1992
4. Emery PJ, Bailey CM, Evans JNG: Cystic hygroma of the head and neck: A review of 37 cases. J Laryngol Otol 98:613-619, 1984
5. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 29: 784-785, 1994
6. Torisu M, Katano M, Kimura Y, Itoh H, Takesue M: New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation OK-432. Improvement of host immunity and prolongation of survival. Surgery 93:357-364
7. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S: Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. J Pediatr Surg 27:440-443, 1992
8. Harrower G: Treatment of cystic hygroma of the neck by sodium marrhuate. Br Med J 2:148-149, 1933, cited from Mikhail M, Kennedy R, Smith T: Sclerosing of recurrent lymphangioma using OK-432. J Pediatr Surg 30:1159-1160, 1995
9. Saba C, Bossi MC, Barlette A: Therapy of subcutaneous cystic lymphangioma with ultrasound-guided puncture and alcoholization. Radiol Med Torino 83:270-272, 1992, cited from Mikhail M, Kennedy R, Smith T: Sclerosing of recurrent lymphangioma using OK-432. J Pediatr Surg 30: 1159-1160, 1995
10. Dickerhoff R, Bode VU: Cyclophosphamide in non-resectable cystic hygroma. Lancet 335:1474-1475, 1990
11. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, et al: Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. Arch Jpn Chir 46:607-614, 1977, cited from Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S: Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. J Pediatr Surg 27: 440-443, 1992
12. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N: OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? J Pediatr Surg 31: 477-480, 1996
13. Hayashi Y, Torisu M: New approach to management of malignant ascites with streptococcal preparation OK-432. III. OK-432 attracts natural killer cells through a chemotactic factor released from activated neutrophils. Surgery 107:74-84, 1990

14. Schmidt B, Schimpl G, Hollwarth ME: OK-432 therapy of lymphangiomas in children. Eur J Pediatr 155:649-652, 1996
15. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N: OK-432 therapy in unresectable lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 26: 263-270, 1991
16. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T: Intracystic injection of OK-432: a new sclereosing therapy for cystic hygroma in children: Br J Surg 74:690-691, 1987
17. Hase T, Kodama M, Sano H, Mizukuro T, Ohta S, Shimada M: Successful treatment of a recurrent large cystic hygroma in a child with intracystic injection of OK-432. Eur J Pediatr 155:424, 1996
18. 이명덕, 이도상, 김진, 김인철: 피시바닐을 이용한 임파낭종과 혈관종의 경화요법. 대한의학 협회지 34:881-888, 1991