

개 임파육종의 치료시험

김덕환 · 김교준 · 전무형 · 권오덕*

서 론

의학의 발달과 더불어 종양을 치료하고자 하는 노력이 수의분야에 있어서도 다각도로 검토되고 있다.^{1,2,5-10)} 개의 임파육종에 있어서는 최근 환경의 생명을 연장시킬 목적으로 항암제의 단독 또는 병용투여,^{1,5,6,10)} 스테로이드제제의 투여^{1,5)}, 방사선요법,¹⁾ 외과적요법,^{2,7)} 및 면역학적으로요법 등⁹⁾ 여러 각도로 치료실험이 시도되어 환경의 평균수명을 상당한 기간 동안 연장시킬 수 있었다고 보고하였다.

우리나라에서는 개 임파육종의 치료에 관하여는 현재까지 전혀 검토된 바 없다.

저자 등은 前報⁴⁾에서 임상적으로는 다중심성이며, 세포조직학적으로는 임파아구성인 개 임파육종의 1예를 보고하였는데 그 동일 증에 대하여 항암제를 이용한 치료시험을 시도하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

재료 :

患畜⁴⁾ : 임상소견, 혈액검사소견, 임파절편자액 검사소견과 골수천자액 검사소견을 종합하여 다중심성 임파아구성 임파육종으로 진단된 6살의 숫컷 Cocker spaniel이었다.

치료시험약제 : 치료시험을 목적으로 사용한 약제로는 vincristine (vincristine injection, 중외제약), L-asparaginase (leunase injection, 중외제약), cyclophosphamide (alkylosan, 중외제약) 및 methotrexate (MTX, 중외제약) 이었다.

*충남대학교 농과대학 수의학과

방법 :

치료시험약제의 투여 : 치료시험은 축주로 하여금 통원치료를 받도록 권고하여 항암제를 MacEwen 등⁵⁾의 방법에 따라 1주일 간격으로 4회 병용투여하였다. 즉, 제1차 투여에는 초진 3일 후 vincristine (0.05mg/kg, 정맥주사) 과 L-asparaginase (400IU/kg, 복강내주사)를 사용하였고, 제2차 투여는 cyclophosphamide (10mg/kg, 정맥주사)와 L-asparaginase (400IU/kg, 복강내주사)를, 제3차 투여는 제1차 투여와 동일한 약제를 사용하였으며 그리고 제4차 투여는 methotrexate (0.8mg/kg, 경구투여)와 L-asparaginase (400IU/kg, 복강내주사)를 각각 병용하여 투여하였다. 제4차 투여 이후에는 항암제의 투여를 중지하고 경과를 관찰하였다.

치료의효과 :

A. 임상소견 : 항암제의 치료효과를 알아보기 위하여 매회 항암제 투약전에 임상증상, 이학적검사소견 및 체중을 조사하였고 특히 체포임파절은 그 크기 (횡경×종경×두께cm)의 변화에 대하여 조사하였다. 최종검사는 제4차 투여 이후 항암제를 휴약하고 51일째에 검사하였다.

B. 혈액검사 : 항암제의 치료효과를 알아보기 위한 혈액상의 변화는 매회 투약전 경정맥에서 출혈하여 실시하였다. 적혈구수(RBC)와 총백혈구수(WBC)는 혈구계산판에서 상법에 따라 계산하였고, 적혈구용적(Ht)은 Wintrobe법³⁾, 혈색소량(Hb)은 Sahli-Helliaage법³⁾으로 각각 측정하였다. 백혈구의 감별계산은 혈액도말표본을 작성하여 Giemsa 염색 후 백분비를 산출하였다. 또한 최종일의 검사는 제4차 투여 이후 항암제를 휴약하고 51일째에 검사

하였다.

결 과

임상소견: 체온과 맥박은 치료기간중 그다지 변화하지 않았으며 식욕은 항암제 투여개시 1주일 이후부터 좋아졌다. 청진소견으로는 초진시 폐포음이 조만하였던 것이 4차 검사시까지 완화된 소견을 나타내었다. 초진시 인정된 안결막의 충혈과 안혈관의 노장도 치료개시 이후부터 4차 검사시까지 다소 완화되었으나 최종 검사시에는 안구건조, 안검폐쇄불능과 안결막의 돌출이 인정되었다.

초진시 인정되었던 복부의 긴장감 역시 3차 검사시부터 다소 완화되었다.

배분은 항암제 투여이후 연변의 상태를 띠었으나 4차 검사시에는 정상이었다. 배뇨는 전 치료기간중 정상이었다.

파행의 증상도 1차투여 이후부터 4차 검사시까지 다소 완화되었으나 최종 검사시에는 초진시와 유사하였다. 체중은 항암제 투여전에 18kg이었는데 투여이후 감소하여 4차 검사시에는 14kg이었다(Table 1).

항암제의 병용투여에 의한 치료성적중 가장 뚜렷한 변화는 체표임파절에서 인정되었다(Table 2). 즉 4차 검사시까지 그 크기가 계속 감소한 것은 우측 악하임파절로서 4차 검사시(3.1×2.15×1.4cm)에는 초진시(5.5×6.5×6.5cm) 보다 현저하게 그 크기

Table 1. Changes of Clinical Findings with Treatment of Canine Lymphosarcoma

Examination	First	2nd	3rd	4th	Final*
Temperature(°C)	38.9	38.9	39.5	39.2	
Pulse(times/min.)	100	103	110	117	
Appetite	+	++	++	++	
Auscultation(Rough alveolar sound)	++	+	+	+	
VMM**(Congestion of conjunctiva and dilatation of blood vessel in the eye)	+++	++	+	+	+++***
Abdominal palpation(Tension)	++	++	+	+	
Defecation	Normal	Slightly soft	Soft	Normal	
Urination	Normal	Normal	Normal	Normal	
Lameness	++	+	+	+	++
Body weight(kg)	18.0	14.8	14.0	14.0	

*: Final examination was performed on the 51st day after ceasing of chemotherapy.

** : Visible mucous membrane.

*** : Drying of the eye, inability of palpebration and protrusion of the conjunctiva was observed.

+ : Slight, ++ : Moderate, +++ : Severe.

Table 2. Change of the Size of the Lymph Nodes with Treatment of Canine Lymphosarcoma

Examination	First	2nd	3rd	4th	Final
Left mandibular lymph node	5.0×5.5×5.5a	3.7×2.25×2.1	3.3×1.9×1.7	3.6×1.8×1.7	6.1×6.8×5.3
Right mandibular lymph node	5.5×6.5×3.5	4.5×2.2×1.8	3.8×2.2×1.7	3.1×2.15×1.4	5.8×6.5×4.5
Left popliteal lymph node	4.5×6.5×3.5	1.9×3.0×1.95	1.6×1.8×1.4	3.1×2.5×1.4	3.0×3.5×2.6
Right popliteal lymph node	—	1.5×2.15×1.8	2.5×2.1×1.5	2.9×2.0×1.7	3.2×4.3×1.8

a : Width×Length×Thickness(cm)

가 감소하였다. 좌측악화 및 좌측슬와임파절은 그 크기가 3 차 검사시까지 계속 감소하였으며 4 차 검사시(좌측악화, 3.6×1.8×1.7cm 및 좌측슬와임파절, 3.1×2.5×1.4cm)는 3 차 검사시보다 다소 증대되었으나 초진시(좌측악화, 5.0×5.5×5.5cm 및 좌측슬와, 4.5×6.5×3.5cm) 보다는 감소되었다. 우측슬와임파절은 2 차 검사시 1.5×2.15×1.8cm 이었는데 이후 횡경이 약간 증대되어 4 차 검사시에는 2.9×2.0×1.7cm이었다. 그러나 최종검사일에는 좌측슬와 임파절을 제외하고는 모두 그 크기가 증대되어 초진시와 유사하거나 또는 더욱 증대되어 있었으며(좌측악화 6.1×6.8×5.3cm, 우측악화 5.8×6.5×4.5cm, 좌측슬와 3.0×3.5×2.6cm 및 우측슬와 3.2×4.3×1.8cm) 또한 서혜임파절도 증대되어 있었다. (Table 2)

혈액검사소견 : 항암제의 치료효과를 알아보기 위하여 혈액검사를 실시하였다. RBC는 2 차 검사시 ($4.5 \times 10^6 / \mu l$) 에 초진시보다 약간 증가하였으나 그 이후 다소 감소하였으며 최종검사일에는 $3.46 \times 10^6 / \mu l$ 이었다. Ht치는 2 차 검사시(45%) 에 초진시(35%) 보다 약간 증가하였으나 이후 감소하여 최종일에는 초진시와 동일하였다. Hb는 초진시(8.0g/100ml) 보다 증가하여 4 차 검사시에는 9.0g/100ml 이었으나 최종검사일에는 7.0g/100ml로 재차 감소하였다(Table 3).

Table 3. Fluctuations of Erythrocytic Series with Chemotherapeutic Treatment of Canine Lymphosarcoma

Examination	First	2nd	3rd	4th	Final
RBC($\times 10^6 / \mu l$)	4.1	4.5	3.7	3.3	3.46
Ht (%)	35.0	45.0	38.5	36.4	35.0
Hb(g/dl)	8.0	8.5	8.7	9.0	7.0

한편, 항암제의 투여에 따른 말초혈액의 변화초는 WBC가 가장 현저하였는데 2 차검사시($9.075 \times 10^3 / \mu l$) 에는 초진시($41 \times 10^3 / \mu l$) 보다 현저하게 감소하였고 4 차검사시($12.5 \times 10^3 / \mu l$) 에 약간 증가하였으나 초진시와 비교하면 현저한 감소소견이었다. 그러나 최종일($220 \times 10^3 / \mu l$) 에는 재차 현저하게 증가하였다.

또한 백혈구감별계산에 있어서는 임파구수는 4 차검사시($4.250 \times 10^3 / \mu l$) 까지 초진시($26.650 \times 10^3 / \mu l$)보다 감소하였으나 최종일($136.4 \times 10^3 / \mu l$) 에는 초진시보다 더욱 증가하였다. 이들중 이상임파구수의 변화를 보면 총 임파구수의 변화와 마찬가지로 4 차검사시($0.25 \times 10^3 / \mu l$) 까지 초진시($4.1 \times 10^3 / \mu l$) 보다 현저하게 감소하였으나 최종일($17.6 \times 10^3 / \mu l$) 에는 초진시 보다 더욱 증가하였다.

호중구수의 변화를 보면 2 차검사시($1.718 \times 10^3 / \mu l$) 는 초진시($13.53 \times 10^3 / \mu l$) 보다 현저하게 감소

Table 4. Changes of Total and Differential Leukocyte Counts with Treatment of Canine Lymphosarcoma

Examination	WBC ($10^3 / \mu l$)	Differential leukocyte counts (%)							
		Lymphocyte		Neutrophils		Monocyte	Eosinophil	Others	
		Normal	Abnormal	Segmented	Band			Erythroblast	
						mic	Polychromatophilic		
First	41.0	55 (22.55)*	10 (4.1)	31 (12.71)	2 (0.82)	0	1 (0.41)	1 (0.41)	
2nd	9.075	70 (6.806)	3 (0.272)	8 (0.72)	11 (0.998)	1 (0.090)	0	3 (0.272)	3 (0.272)
3rd	8.5								
4th	12.5	32 (4.00)	2 (0.25)	57 (7.125)	7 (0.875)	0	0	2 (0.250)	0
Final	220.0	54 (118.8)	8 (17.6)	28 (61.6)	6 (13.2)	0	0	3 (6.60)	0

*: absolute number

하였으나 4 차검사시 ($8.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$) 에는 증가하였으며, 최종일 ($74.8 \times 10^3 / \mu\text{l}$) 에는 현저하게 증가하였다. 이들중 미성숙호중구는 최종일 ($13.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$) 을 제외 하고는 매검사시 절대치에 있어 비슷한 수치이었다(Table 4).

고 찰

본 환축에 대하여 항암제의 주기적인 병용요법에로 치료를 시도하였던 바 임상조건은 여러모로 완화되었는데 특히 체포임파절의 크기의 감소가 가장 현저하였다. 또한 혈액검사조건에서 빈혈은 호전되지 않았으나 항암제의 투여에 따른 총백혈구수, 임파구수 및 이상임파구수가 현저하게 감소되었다. 이들 조건은 항암제의 투여에 양호한 반응을 보인 것으로서 항암제가 종양세포를 파괴시키거나 또는 증식을 억제하여 임상증상을 비롯하여 체포임파절과 혈액상에 변화를 일으킨 것으로 생각된다.

본 환축은 치료약제에 대한 경제적인 부담으로 인하여 축주의 희망에 따라 안락사시켰는데 초진시부터 안락사시킬 때까지 75일간 생존하였고 발병초(내원전기간, 58일간)부터 환산하면 133일간 생존하였다.

Brick 등¹⁾은 임파육종으로 진단된 26마리의 개에 대하여 cyclophosphamide (0.3mg/kg/day) 단독투여의 경우 평균수명의 연장기간은 135일이었고, prednisolone (0.5mg/kg/day) 과 chloramlucil (0.2mg/kg/day) 을 각각 단독투여시에는 평균 75일과 105일, 병용투여시에는 평균수명 연장기간이 75일이라고 하였다. 또한 MacEwen 등²⁾은 59마리의 다중심형 임파육종의 예에 1주일 간격으로 vincristine 0.025 mg/kg, 정맥주사) 과 L-asparaginase (400IU/kg, 복강내주사), cyclophosphamide (10mg/kg, 정맥주사) 와 L-asparaginase 그리고 methotrexate (0.8mg/kg, 정맥과 L-asparaginase 를 각각 병용투여한 후에 동일한 요령으로 1주일 간격으로 유지요법을 계속 실시해 준 결과 53/59에 (89.9%) 에서 완전한 임상적 완화반응을 보였고, 4/59에 (6.8%) 는 부분적인 반응을 보였으며 나머지 2/59에 (3.4%) 가 극미한 반응을 나타내었고 이들의 평균 생존기간은 219일이었다고 보고하였다. 한편 Theilen 등³⁾은 항암제 병용요법과 항암제요법 및 자가 vaccine 을 이용한 면역학적으로 병행하여 실시하였던 결과 전자는 113~164일간, 후자는 335~360일간 각각 생

존하였다고 보고하였다.

임파육종의 치료의 효과면에 있어서는 치료개시시의 환축의 임상적 관계가 문제점으로 생각되는데, Squire 등⁴⁾은 개 임파육종의 임상적단계의 구분을 제 I 기(병변이 하나의 임파절 혹은 해부학적으로 구분가능한 한 구역의 임파절의 군에서만 인정되는 것), 제 II 기(다수의 임파절이 침해되어 있으나 횡격막의 전방 혹은 후방 어느 한 쪽에 국한된 것), 제 III 기(전신적으로 병변이 관찰되는 것으로 임파절, 비장, 편도선 및 흉선 등 임파조직에 국한된 것) 및 제 IV 기(내장, 혈액, 골수, 중추신경계 및 안구 등을 포함한 모든 비임파조직이 침해된 것)로 분류하였다.

치료시험을 시도하였던 본 환축은 임파육종 제 IV 기에 해당하였는데, 본 병으로 진단된 환견의 치료면에 있어서 보고자에 따라 평균 수명연장기간이 차이는 것은 선택된 항암제의 종류와 치료방법과 아울러 항암제요법 개시 때의 환축의 임상적 단계에 기인된 것으로 생각된다. 즉, 조기에 발견하여 치료하면 환축의 생명을 더 장기간 연장할 수 있을 것으로 추측된다.

또한 본 환축에 제 4 차 투여 이후 항암제의 투여를 중단하고 경과를 관찰하던중 51일째에 내원시에는 임상증상 및 혈액조건 등 재차 악화되는 경향이 인정되었다. 그러므로 임상증상이 완화된 후에도 적절한 사양관리와 더불어 항암제의 유지요법을 계속해야 할 필요성이 있는 것으로 생각되었다. 그리고 본 치료시험에서는 면역학적인 치료방법을 병행하여 시도하지 않았으나 금후 이 점에 관해서도 충분한 검토가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

임파육종으로 진단된 환견에 대하여 3주간 항암제(cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase 및 methotrexate)의 주기적 병용요법에 의한 치료를 시도하였던 결과, 환축은 임상증상이 호전되었고, 체포임파절의 크기가 현저하게 감소하였으며, 말초혈액의 총백혈구수와 임파구절대치가 현저하게 감소하여 항암제요법에 양호한 반응을 나타내었다. 그러나 항암제의 투여중지로 인하여 더욱 악화된 조건이 인정되었다.

參 考 文 獻

1. Brick, J. O., Roenigk, W. J. and Wilson, G. P.: Chemotherapy of malignant lymphoma in dogs and cats. JAVMA (1968) 153:47~52.
2. Carrig, C. B. and Penny, R. H. C.: Treatment of lymphosarcoma in the dog by splenectomy: A case report. Vet. Rec. (1970) 86:26~29.
3. 한홍율, 이정길, 이창우: 수의임상병리학(개정판) 기전 연구사. 서울. (1985) pp. 59~63, 70~71.
4. 김덕환, 김교준, 조성환, 전무형, 권오덕, 배규열, 이영순: 개의 淋巴瘤腫의 1例. 한국임상수의학회지. (1986) 3(2): 83~90.
5. MacEwen, E. G., Erown, N. O., Patnaik, A. K., Hayes, A. A. and Passe, S.: Cyclic combination chemotherapy of canine lymphosarcoma. JAVMA (1981) 178:1178~1181.
6. Madewell, B. R.: Chemotherapy for canine lymphosarcoma. Amer. J. Vet. Res. (1975) 36:1525~1528.
7. Moldovanu, G., Friedman, M. and Miller, D. G.: Treatment of canine malignant lymphoma with surgery and chemotherapy. JAVMA (1966) 148:153~156.
8. Squire, R. A., Bush, M., Melby, E. C., Noeley, L. M. and Yarbrough, B.: Clinical and pathologic study of canine lymphoma. Cancer Inst. (1973) 51:565~574.
9. Theilen, G. H. and Hills, D.: Comparative aspects of cancer immunotherapy: Immunologic methods used for treatment of spontaneous cancer in animals. JAVMA. (1982) 181:1134~1141.
10. Theilen, G. H., Worley, M. and Benjamini, E.: Chemotherapy for canine lymphosarcoma. JAVMA. (1977) 170:607~610.

An Approach for Treatment of Canine Lymphosarcoma

Duck-hwan Kim, Kyo-joon Kim, Moo-hyung Jun and Oh-deog Kwon

Department of Veterinary Medicine, Chungnam National University

Abstract

An attempt to treat canine lymphosarcoma with the combination chemotherapy protocol consisting of cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase and methotrexate was made for 3 weeks.

The chemotherapy to the patient showed good responses such as better changes in clinical signs, decrease in the size of the lymph nodes, and decrease of total leukocytes and absolute number of lymphocytes in the peripheral blood.

The clinical signs of the patient became worse when the chemotherapy was ceased.