

외과적 절제술과 OK-432 경화요법을 병용한 임파관종의 치료: 증례보고

조주연 · 차두원 · 백상흠 · 이주덕
대구파티마병원 치과

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2006;32:267-271)

TREATMENT OF LYMPHANGIOMA BY SURGICAL EXCISION AND SCLEROTHERAPY WITH OK-432 : A CASE REPORT

Ju-Yeon Cho, Duwon Cha, Sang-Heum Baek, Ju-Duck Lee
Department of Dentistry, Daegu Fatima Hospital

Lymphangiomas are benign tumors of the lymphatic system characterized by congenital lymphatic malformation such as anastomosis or obstruction of the lymphatic channels.

They are most frequently diagnosed in children younger than 2 years, and the lymphangiomas in head and neck represent about 50-75% of all lymphangiomas.

Spontaneous regression is rare, and rapid enlargement occurs secondary to infection or trauma. Enlargement may cause serious sequence such as airway obstruction, feeding difficulties, and cosmetic problems. Treatments previously used for lymphangiomas include surgical excision and intralesional injection of sclerosing agents. Problems associated with surgical excision include the risk of scarring, damage to surrounding vital structure and the high risk of incomplete excision.

The sclerosing agents previously used have numerous local and systemic side effects as their problems.

We present a case of lymphangioma occurred in tongue that was treated by surgical excision and sclerotherapy with OK-432.

Key words: Lymphangioma, Surgical excision, OK-432, Sclerotherapy, Intralesional injection

I. 서 론

임파관종은 임파계에서 발생하는 양성종양으로서, 임파관의 문합이나 폐쇄와 같은 선천적인 기형이 그 특징이라 할 수 있다. 임파관종은 주로 2세 이하의 어린이에게서 나타나며, 두경부에 발생하는 경우가 50-75%를 차지한다^{1,2)}.

구강내에 혀, 입술, 혀점막 등에서 발견되고 혀의 전방 2/3에 호발하며 포도송이와 같은 병소의 군집을 이루게 된다. 크기는 수 mm 에서부터 수 cm의 큰 병소에 이르기까지 다양하고 혈관종과는 달리 자연적인 소실은 드물다. 일반적으로 증상은 없으나 2차적인 감염이나 외상에 의해서 급속히 커지기도 하는데 이러한 경우 기도폐쇄이나 발음, 저작, 연하시의 불편감

이 있을 수 있고 대설종의 원인이 될 수 있으며 심미적인 문제를 야기할 수 있다^{2,3,10,21)}.

일반적인 치료법은 외과적 절제술이고, 그 외 병소내 경화제 주입요법이 주로 사용되어져 왔다.

외과적 절제술은 임파관종에 대한 가장 적절한 치료법이지만 병소의 위치나 범위, 그 양상 등 여러 가지 해부학적 문제로 인해 병소의 완전한 절제가 힘든 경우도 있고, 비심미적으로 치유되거나 주위의 주요 구조물들이 손상될 수 있다²⁰⁾.

이러한 단점을 극복하기 위해 여러 가지 비외과적인 술식이 시도되어 왔다. 그러나 그 결과들은 외과적 절제술에 비해 성공률이 떨어지며, 이 또한 여러 가지 후유증을 남길 가능성이 있다. 또한 대표적인 비외과적 치료인 경화요법에 쓰이는 기존의 경화제들에 대한 국소적, 전신적 부작용들이 보고되고 있다.

본 과에서는 혀에 발생한 임파관종을 외과적 절제술과 함께 OK-432 경화제의 국소적 주입을 통하여 치료한 바 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

차 두 원

701-600 대구시 동구 신암동 576-31

대구파티마병원 치과

Duwon Cha

Department of Dentistry, Daegu Fatima Hospital

576-31, Sinam-dong, Dong-gu, Daegu, 701-600, Korea

Tel: 82-53-940-7390 Fax: 82-53-954-7417

E-mail: cha@fatima.or.kr

II. 증례보고

6세 남자 환아가 혀의 우측부에 종창을 주소로 내원하였다 (Fig. 1). 특이한 과거력은 없었으며 첫 내원 1달 전부터 혀의 우측 부위의 점진적인 종창이 발생하였으나 절개 생검 결과 특이한 이상소견은 없었다. 6개월 정도 경과관찰 중 종창이 점차 증가하여 세침흡인검사를 시행하였으나 역시 특이소견이 나오지 않았다. 이후 지속적인 종창의 증가가 관찰되었다.

임상 검사상 우측 혀 부위의 종창이 관찰되며 병소 부위는 딸기 양상과 같은 작은 표면 종괴가 많이 나타나 있었다. 발음에 다소간의 장애가 있었고 특이한 동통은 호소하지 않았다.

방사선 소견에서 파노라마 사진 상 특징적인 이상소견은 나

타나지 않았다.

별도의 특수촬영은 실시하지 않았다.

임상적으로 혀에 발생한 임파관종으로 잠정 진단하여 외과적 절제술을 계획하였으며 필요시 경화제(OK-432)의 병소내 주입법을 부가적으로 계획하였다.

전신마취 하에 1차적으로 절제술 (wedge excision)을 시행하였고(Fig. 2~4), 술후 1개월 정도 후에 병소의 재발소견이 보여 5개월간 경과 관찰하면서 5회의 OK-432(picibanil®) 주입을 시행하였으며 용량은 OK-432 1KE에 생리 식염수 2ml을 혼합하여 임상 및 육안적으로 병소라 생각되는 부위 내에 직접 주입하였다.

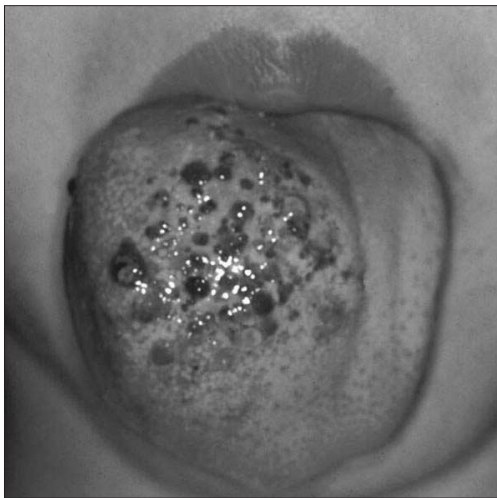


Fig. 1. Preoperative state.



Fig. 2. Resection of mass.

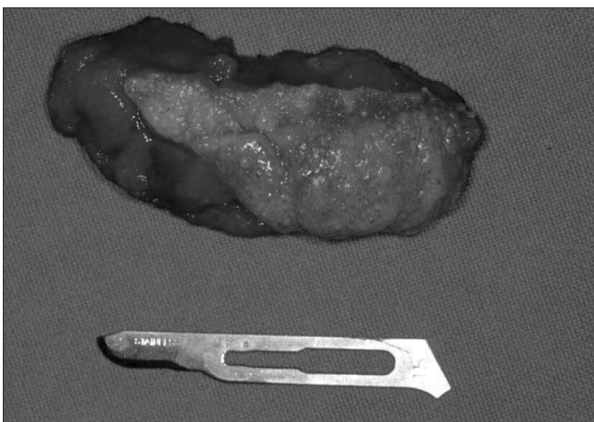


Fig. 3. Excised Mass.

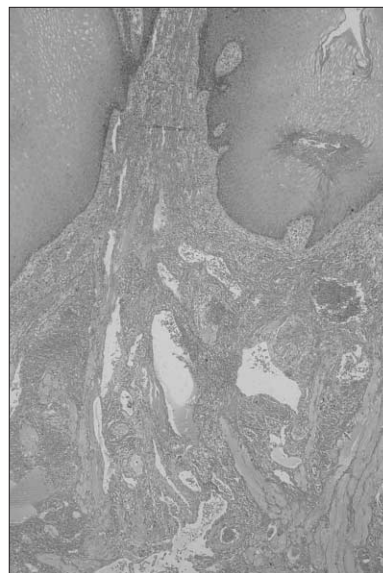


Fig. 4. Histologic view of mass with lymphocytes infiltration.



Fig. 5. Staged Excision(second operation).

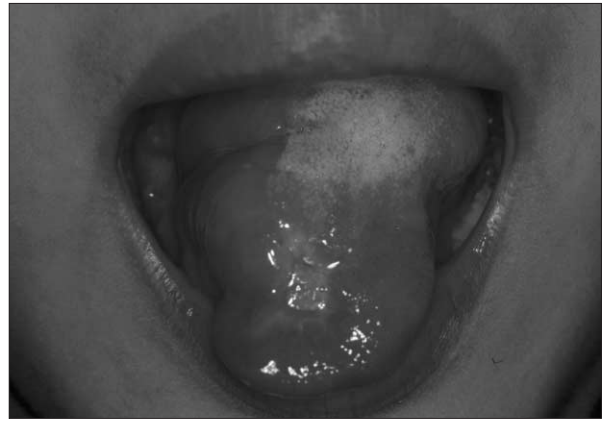


Fig. 6. Postoperative view(10 months after operation).

다시 임상적으로 지속적인 병소의 성장이 관찰되어 2차적인 절제술(staged excision, Z-plasty, dorsal tongue flap)을 시행하였다(Fig. 5). 술 후 10개월의 경과 후 이상소견은 보이지 않았다(Fig. 6).

III. 고찰 및 결론

혈관의 이형(anomaly)은 세포학적으로 보아 태생기에 발생하며 비정상적인 주기를 가지는 내피세포가 특징인 혈관종(hemangioma)과, 생후에 발생하며 정상적인 주기의 내피세포를 가지는 혈관성 기형(malformation)으로 나눌 수 있고 이 중 혈관성 기형은 해부학적으로 모세관성(capillary), 정맥성(venous), 임파관성(lymphangiomatous), 동맥성(arterial)으로 나눌 수 있다^{1,2,5}.

혈관성 기형은 병소의 본질상 파괴적인 골격 변화나 골밀도 변화가 빈번하게 나타나는 high flow와, 반면에 신체적인 과성장이나 형태 변화가 특징적으로 나타나며 석회화나 정맥석이 발견되는 low flow 병소로 나눌 수 있는데, 동맥성 병소나 동정맥 기형(arteriovenous malformation)은 high flow 병소에 속하고 임파관종은 모세관성 병소, 정맥성 병소와 함께 low flow 병소에 속한다.

임파관종은 두경부와 액와부에 호발하는 것으로 알려져 있으며, 1828년 Redenbacker에 의하여 처음 cystic hygroma에 대해 기술되었고, 1854년 Virchow는 혀에 생긴 임파관종에 대해 최초로 기술하였다.

임파관종은 양성종양, 과오종, 또는 선천성 기형으로 정의되기도 하는데 임파관으로 추정되는 도관과 낭으로 이루어져 있으며, 원시 임파관의 sequestration에서 기원되거나 혹은 국소적인 임파관의 폐색이나 확장, 염증, 기형, 선천적 결손이나 내피

세포의 증식으로 인해 생긴다고 생각되어진다.

임파계의 일반적인 형성기전으로는 첫 번째, 원심성 이론으로 초기의 정맥조직에서 원시 임파계가 기원한다는 것으로 표층에서 발생하는 작은 임파관종의 경우 원시임파계의 조직들이 부유하여 형성된다는 이론이고, 그 두 번째는 구심성 이론으로 임파계와 정맥은 독립적으로 발생되고 이차적으로 연결된다는 이론이며 이는 주로 낭성 임파관종의 발생 이론으로 여겨진다^{1,2,3,4}.

한편 Landing과 Farber 씨는 임파관종을 모세관성 임파관에 의한 단순 임파관종, 수층의 내피세포들이 확장된 임파강을 형성하는 해면성 임파관종, 그리고 이보다 더 큰 낭성 병소를 나타내는 낭성 임파관종으로 분류하였다.

임파관종의 치료방법으로는 외과적으로 절제하거나 비외과적인 보존적 치료에 의해 경화 혹은 퇴축시키는 방법이 있는데, 외과적 절제의 경우 임파관종의 전통적인 치료방법으로 완전한 병소의 제거가 중요시되지만, 특히 두경부에 발생한 임파관종의 경우 완전한 절제가 불가능할 수도 있다. 따라서 완전절제가 수술의 최종 목표지만 임파관종은 악성종양이 아니므로 중요기관을 침범하는 광범위한 수술은 지양하고 그런 경우 수술은 단계적으로 이루어져서 외과적 합병증의 위험성을 줄여야 한다^{10,21}.

조기 수술은 합병증의 가능성이 높으므로 소아에서는 보존적 처치를 위주로 하되 5세 이후에는 외과적 절제술이 가장 바람직한 치료법으로 여겨진다. 그러나 해면성 임파관종의 경우는 완전한 절제가 되지 않는 경우 그 재발률이 50%가 넘게 된다¹¹.

비외과적인 치료의 경우 여러 가지 경화제의 병소내 주입을 통한 경화요법(sclerotherapy)이 대표적이고, 그 외 방사선 요법이나 전기 소작법, 냉동요법, CO₂ laser를 이용한 wedge resection

이나 photocoagulation 역시 성공적인 사례가 보고 되고 있다¹¹⁾.

경화요법에 사용되는 경화제로는 bleomycin, 알콜, fibrin sealant, 스테로이드 등이 소개되어왔다^{11,12,13,22)}.

Bleomycin의 경우 효과는 좋으나 발열, 구토, 피부의 변색, 폐의 섬유화를 일으킬 수 있으며 이런 부작용은 약제의 용량과 상관성이 있다^{12,13)}. 알콜의 경우는 반흔을 남길 수 있으며 그 외 경화제들도 부작용이 보고되고 있다^{12,13)}.

또한 이러한 경화제의 병소내 주입법의 경우, 낭종성 임파관종의 경우에는 경화제의 주입이 용이하나 그렇지 않은 경우는 주위조직으로의 경화제의 확산이 일어나서 충분한 효과를 얻을 수 없다고 하였다.

최근 Ojita 등에 의해 보고 된 OK-432 (picibanil[®]: Chugai pharmaceutical, Tokyo, Japan)는 type III low virulent SU strain, group A Streptococcus pyogenes과 penicillin G potassium을 혼합하여 lyophilization한 것으로서, streptolysin S-producing ability를 완전히 없앤 것이다. 일본에서는 보통 항암치료제로 쓰이고 있으며 주로 피하나 정맥으로 투여되며 1회당 0.1-0.5mg을 주입한다.

임파관종에서 OK-432는 염증 반응을 일으켜서 낭종 벽의 유착을 발생시키고 이장 상피를 파괴하고 병소의 경화와 수축을 일으킨다. 유일한 부작용으로는 발열과 국소적 염증반응이 있다. 열은 보통 2-3일만 지속되며 해열제에 반응한다.

이 약제는 피하로 주사하면 중증도의 염증반응을 일으키지만 피부에 손상을 주거나 반흔을 남기지는 않는다. 그리고 정맥주사를 하는 경우는 흉막이나 복막강의 삼출물을 감소시키는 효과가 있다. OK-432는 낭의 이장 상피만을 손상시키고 낭벽을 유착시켜서 병소를 수축시키고 임파액의 축적을 방지한다¹⁵⁾.

이러한 점에서 낭성 병소가 해면성 병소보다 술식에 잘 반응한다¹⁶⁾.

또한 일차적인 치료로 쓰일 뿐만 아니라 외과적 절제가 완전하게 이루어지지 않은 경우나 bleomycin 주입이 실패한 경우에도 OK-432의 병소내 주입법이 쓰일 수 있다¹⁶⁾.

합병증은 드물지만, 눈 주위에 주입한 경우 안구돌출증이 일어나거나, 목 주위의 경우 봉와직염이 발생한 예가 있고, 흉강내 주입을 한 경우 천명(stridor)이나 기도폐색이 일어나는 경우가 보고 되었다¹⁷⁾.

OK-432를 임파관종 낭에 주입하면 즉시 염증반응이 일어나고 중성구와 대식세포를 포함한 염증세포의 침윤을 가져오며, IL-6의 대량 생산이 일어나 체액성 면역반응을 일으킨다.

또한 OK-432는 NK-cell의 활성도를 강화하고 helper cell과 killer T cell의 수를 증가시키는데 이러한 일련의 반응이 낭성 병소의 수축과 관련이 있다고 보여진다¹⁸⁾. TNF의 농도역시 증가하게 되는데 이 TNF는 혈관내피에 작용하여 중성구나 다른 세포에 대한 투과성을 증가시키며 OK-432로 인해 증가된 대식세포나 중성구에서 다시 TNF를 생산하게 된다.

이렇게 OK-432에 의해 활성화된 대식세포, NK cell, 그리고 다른 임파구들은 내피세포에 직접적으로 작용하여 임파관종을 쇠퇴시키는 작용을 하는 것으로 추정된다.

임파관종에 대한 OK-432의 효과는 주로 낭포성 병소에서 더 크게 나타나지만 어떤 경우에서도 기존의 경화제보다 좋은 결과를 보이는 것으로 보고되고 있다.

또한 수술이 어려운 증례에서도 일차적인 치료법으로 매우 유용하고 약제의 투여 후 수술이 시행되어도 조직의 섬유화가 없어서 술식에 어려움이 없다고 한다.

본 증례의 경우 절개 생검 및 흡입천자를 이용한 생검 시에는 이상소견을 보이지 않았으나 이후 종창의 증가로 외과적 절제술을 동반한 생검에서 해면성 임파관종으로 판명되었다.

병소의 크기가 커서 staged excision을 계획하였고, 1차 절제 후의 생검에서 병소의 단면에서 임파관의 침습이 관찰되었으며, 술후 약 1개월 후부터 임상적으로 재발의 소견을 보여 이에 대한 추가적인 요법으로 병소내 경화제 주입을 시행하였다.

OK-432 1KE(2.8mg)과 2ml 생리식염수를 혼합하여 3주 간격으로 투여하였는데, 낭종성 임파관종의 경우 경화제의 병소내 주입이 용이하지만 해면성 임파관종의 경우 종물조직에만 선택적으로 경화제를 주입하는 것이 어렵기 때문에, 본 증례처럼 1차 외과적 절제술 후의 경화요법이 병소의 재발을 완전히 차단하지 못한 것으로 생각된다.

1차 절제에서 5개월 정도 후 광범위한 병소의 완전한 절제를 위하여 staged excision으로 2차 절제술 및 생검을 시행하였다¹⁹⁾.

2차 수술후의 절제면에서는 현미경적으로 임파관의 침습이 없는 것으로 판명되었고 이후 10개월간의 경과관찰 기간동안 재발 소견이 없었다.

해면성 임파관종의 경우 주위 조직과의 명확한 경계가 없고 여러 가지 이유로 완전한 외과적 절제가 힘들 수 있으므로 이런 경우 OK-432를 병행하여 사용하면 좋은 결과를 얻을 수 있을 것이라 사료된다.

참고문헌

1. Grabb WC, Dingman RO, Oneal RM, Dempsey PD: Facial hamartomas in children: neurofibroma, lymphangioma, and hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1980;66(4):509-27.
2. Schloss MD, Sweet RC, Blais C, Tewfik TL: Lymphangioma in children. *J Otolaryngol* 1984;13(2):95-8.
3. Fonkalsrud EW: Surgical management of congenital malformations of the lymphatic system. *Am J Surg* 1974;128(2):152-9.
4. Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412-22.
5. Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, Hussain K: Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(7):1216-30.
6. Kaban LB, Mulliken JB: Vascular anomalies of the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44(3):203-13.
7. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM: 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1999;34(7):1164-8.
8. Sato M, Tanaka N, Sato T, Amagasa T: Oral and maxillofacial tumours in children: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35(2):92-5.
9. Tanaka N, Murata A, Yamaguchi A, Kohama G: Clinical features and management of oral and maxillofacial tumors in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(1):11-5.

10. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H: Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1992;27(2):220-4; discussion 224-6.
11. Balakrishnan A, Bailey CM: Lymphangioma of the tongue. A review of pathogenesis, treatment and the use of surface laser photocoagulation. *J Laryngol Otol* 1991;105(11):924-9.
12. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J: Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg* 1995;30(9):1282-7.
13. Zhong PQ, Zhi FX, Li R, Xue JL, Shu GY: Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(2):139-44.
14. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T: Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987;74(8):690-1.
15. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N: OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1991;26(3):263-8; discussion 268-70.
16. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994;29(6):784-5.
17. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al: Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(10):1137-44.
18. 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* 1996;31(4):477-80.
19. 박영욱, 심광섭: OK-432를 이용한 두경부 다발성 임파관종의 치료. *대한구강악안면외과학회지* 1996;22(4):728-735.
20. 김일규, 이성호, 오성섭, 최진호, 오남식, 김왕식 외: OK-432(Picibanil®)와 외과적 절제술을 이용한 선천성 임파관종의 치험례. *대약성외지* 2001;23(3):281-288.
21. Laranne J, Keski-Nisula L, Raurio R, Rautiainen M, Airaksinen M: OK-432(Picibanil®) therapy for lymphangiomas in children. *Eur Arch Otolaryngol* 2002;259(5):274-278.
22. Brennan T D, Miller A S, Chen S Y: Lymphangiomas of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:932-935.