

OK-432를 이용한 몰입성 하마종의 경화치료

성균관대학교 의과대학 마산성심병원 이비인후과학교실¹, 영상의학교실²

김순곤¹, 이준호¹, 김명구¹, 노명호²

=Abstract=

The Sclerotherapy of Plunging with the Use of OK-432

Sun Gon Kim¹, M.D., Jun-Ho Lee¹, M.D., Myung Gu Kim¹, M.D., Myung Ho Rho², M.D.

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Radiology Masan Samsung Hospital,

Sungkyunkwan University School of Medicine Masan, Korea

Background and Objectives: A plunging ranula represents a mucus escape reaction occurring because of the disruption of the sublingual salivary gland. It is commonly a condition of young adults, although the reported age range is 6-43 years. There is said to be a slightly female preponderance of about 1.9:1(F:M). Surgical incision has been considered the definite treatment, but sometimes complete excision is very difficult.

Non-surgical treatment of these lesions has been attempted, but the results have not been satisfactory. In this study, we present our experiences with picibanil (OK-432) sclerotherapy for a plunging ranula.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 41 patients who have undergone sclerotherapy with picibanil for plunging ranula.

Information was collected on age, sex, a number of injection, post-sclerotherapy side effect and outcome of treatment.

Results: 17 patients (41.5%) showed a complete response, and 20 patients (48.7%) showed intermediate response. No response was seen in 4 patients (9.8%). As a side effect of intracystic OK-432 injection therapy, fever (26.8%) and pain(39.0%) were observed. However, fever and pain disappeared after several days in all cases.

Conclusion: The results are showing that OK-432 injection is an effective and safe treatment for plunging ranula.

Key Words : Sclerotherapy · Plunging ranula

1. 서 론

몰입성 하마종은 설하선으로부터 생기는 점액 유출에 의한 가성낭종이 설하 공간을 지나 악하공

간까지 침범된 것으로 무통성, 파동성의 측경부 팽대로 나타나며 연하와 섭식과는 무관하다. 몰입성 하마종의 치료로는 다양한 술식이 시도되고 있으며 단순절제 또는 조대술을 시행하는 경우 재발하는 예가 많아 조대술과 단순 설하선 절제술을 동시에 시행하는 술식, 경부접근법을 통한 하마종과 설하선을 동시에 절제하는 술식 등이 시도되고 있다. 그러나 낭종의 피막이 얇고, 주요 구조물인

교신저자 : 김순곤, 630-522, 경남 마산시 회원구 합성2동 50
성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 이비인후과
전화 : 055-290-6068 FAX : 055-299-8652
E-mail : drksg@hanmail.net

신경과 혈관이 인접되어 있는 경우 불완전한 수술을 시행하여 재발하는 경우가 많다.¹⁾ 게다가 수술 시 신경 손상 등의 합병증이나 미용적인 문제도 발생할 수 있다.²⁾ 특히 염증반응이 있었던 경우 박리가 어렵고, 가성 낭종이 다른 조직으로 파고드는 경향이 있어 수술시 합병증 발생의 위험성이 더욱 증가된다.³⁾ 위와 같은 문제로 인하여 수술이외의 방법으로 경화치료 등 새로운 치료법의 필요성이 대두하게 되었다. Picibanil을 이용한 몰입성 하마종의 치료는 1994년 Ikarashi 등에 의해 처음으로 시도되었다. 저자들은 최근 6년간 시행한 picibanil을 이용한 몰입성 하마종의 치료의 효용성에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

대상

2001년 3월 1일부터 2007년 4월 30일까지 본원 이비인후과에서 몰입성 하마종으로 진단 받고 OK-432 경화요법을 시행 받은 41명을 대상으로 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 필요한 경우 전화설문을 통하여 각 환자의 연령, 성별, 경화요법 시행횟수, 재발 여부, 수술 여부, 부작용 등을 조사하였다. 41명의 환자에서 남녀비는 1.9:1이었으며, 평균 연령은 20.6(6~43)세 이었다 (Table 1).

경화요법의 방법

OK-432 1 Vial(IKE:Klinische Einheit)을 1cc 생리식염수에 녹인 후, 9cc 생리식염수 용액에 희석하여 주사기에 미리 담아 준비하였다. 그 후에 초음파로 낭종의 크기 및 위치를 확인하고 천자할 부위의 피하조직에 2% 리도카인을 이용하여 부분마취를 한 다음, 20G angio-catheter를 초음파 유도하에서 낭종의 중심부위에 위치시키고 나서 10cc 주사기를 장착하고 가능한 많은 양의 내용액을 뺀 뒤에, 낭종의 크기가 많이 줄었을 때 catheter가 낭종의 바깥으로 빠지지 않도록 조심해서 뽑아내었다. 그 후 10cc OK-432 용액이 담긴 주사기를 angio-catheter에 장착시켜 초음파 유도하에서 천천히 주입하되 낭종의 바깥으로 용액이 새지 않도록 주의하였으며 용

액은 뽑아낸 양만큼 주입하였다. 그러나 뽑아낸 용액이 20cc를 넘을 경우 20cc까지만 OK-432 용액을 주입하였다. 시술 후 이학적 검사와 더불어 초음파나 컴퓨터 단층촬영으로 추적 관찰하였으며 시술 후 2주, 1개월, 6개월, 1년 간격으로 부피의 축소

Table 1. The age and sex distribution of patients.

Case No.	Age(y)/Sex	No*	Result	F/U(months)**
1	28/M	1	TS [†]	24
2	28/M	2	MS [§]	48
3	10/M	2	MS	12
4	11/M	1	TS	13
5	20/F	3	MS	2
6	30/M	2	NR [¶]	11
7	30/M	3	NR	14
8	43/M	2	TS	22
9	30/F	2	TS	24
10	41/M	1	TS	2
11	16/M	1	TS	32
12	7/M	1	MS	22
13	21/F	1	NTS [‡]	13
14	24/M	2	MS	36
15	10/M	3	PS	22
16	20/M	1	TS	24
17	29/M	1	TS	6
18	32/F	1	PS	23
19	19/M	2	NR	3
20	17/M	1	TS	21
21	15/F	1	PS	23
22	23/M	1	PS	23
23	25/F	2	PS	23
24	32/F	1	NR	34
25	19/F	1	TS	12
26	15/F	1	TS	4
27	18/M	1	TS	12
28	31/M	1	TS	13
29	9/F	2	TS	23
30	6/M	1	PS	12
31	21/M	1	PS	23
32	11/F	1	PS	34
33	29/F	1	PS	3
34	24/M	2	NTS	24
35	16/M	1	MS	6
36	7/F	1	TS	8
37	11/M	2	MS	12
38	25/M	1	MS	9
39	22/M	1	TS	6
40	9/M	1	TS	8
41	10/F	1	PS	8

* Number of injection

† Total shrinkage

‡ Near total shrinkage

§ Marked shrinkage

|| Partial shrinkage

¶ No response

** Duration of follow-up(months)

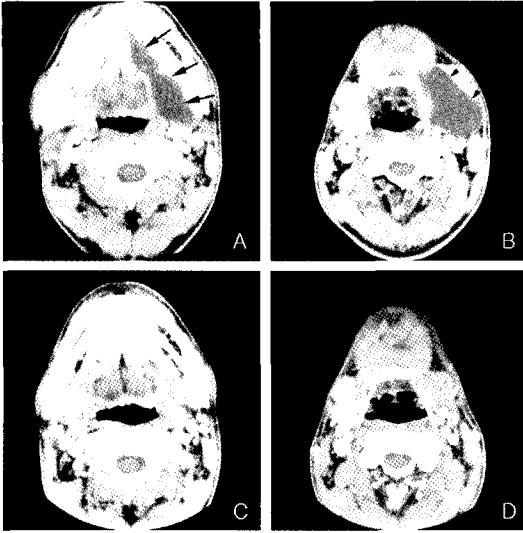


Fig 1. Case No.17 A 29-year-old man with severe left submandibular swelling shows total shrinkage after a single OK-432 injection. A and B, Initial contrast-enhanced CT scan shows a large plunging ranula in the left sublingual (arrows) and submandibular spaces (arrowheads) with extending to the upper neck. C and D, Follow-up postcontrast CT scan obtained 6 months after OK-432 sclerotherapy depicts total shrinkage of the plunging ranula.

정도나 재발 및 합병증 여부를 면밀히 관찰하였다. 재발이 확인되었다면 다시 경화요법을 시행하여 상기 기간으로 다시 처음부터 추적관찰을 하였다. 경화치료후 결과비교를 위해서 “Total shrinkage”는 경화요법 후 초음파나 컴퓨터 단층 촬영상 낭종을 발견하지 못한 경우이며, “Near total shrinkage”는 90%이상의 부피감소, “Marked shrinkage”는 70%이상의 부피감소, “Partial shrinkage”는 70%이하의 부피감소를 보인 경우라고 지칭하였다.

III. 결 과

경화요법의 치료 결과

41예의 물입성 하마종 중 14예는 한번의 시술 후, 3예는 두 번의 시술 후 낭종의 완전한 소실을 보였다. 또한 4예는 한번의 시술 후 5예는 두 번의 시술 후 1예는 세 번의 시술 후 70%이상의 부피감소를 보였다. 나머지 4예는 반복되는 경화요법에도 불구하고 재발하여 그 중 1예는 하마종과 설하선을 동시에 절제하였고, 나머지 3예는 단순 절제술을

시행하였다. 즉 3회 이하의 경화치료 후 17명(41.5%)의 환자들에게서 낭종의 완전한 소실을 보였고, 20명(48.7%)의 환자들에게서 낭종의 부피감소를 보였다. 41명의 환자 전원이 현재까지 재발 없이 지내고 있다(Table 1).

경화요법의 부작용

41명의 환자 중 29명의 환자들이 시술 후 불편함을 호소하였다. 시술 후 발열(37℃ ~ 39℃)을 호소한 환자는 41명 중 11명이었으며(26.8%), 동통을 호소한 환자는 41명 중 16명이었었다(39.0%). 41명 중 8명은 시술 부위의 혈성 분비물을 호소하였다.(19.5%) 대부분의 환자들이(58.5%) 1주일 이내의 단기간의 증상을 호소하였고, 나머지 5명의(12.2%) 환자들도 2주 이내의 증상을 호소하였다.

IV. 고 찰

하마종은 설하선이나 소타액선의 정체낭(retention cyst)으로, 일반적으로 구강저에 낭종성 종물로 나타나는 단순하마종(simple ranula)이 많고, 드물게는 악설골근(mylohyoid muscle)을 뚫고 나와 악하선 종물로 보이는 물입성 하마종(plunging ranula)도 있다. 그 중 물입성 하마종은 전체 하마종의 약 10%를 차지하며,¹⁾ 악설골근의 틈새를 통해 후면으로 빠져나와 악하선으로 확장되는 질환이다.⁴⁾ 발생연령은 2-61세로 다양하며, 여성에서 남성에 비해 1.3:1로 약간 더 빈발한다.⁵⁾ 발생 원인은 알려져 있지 않으나 선천성 기형, 외상, 설하선의 질환 등과 관련되어 있을 것으로 추정된다.⁴⁾ 경부로의 확장은 악설골근과 설골설근 사이의 악하선의 심엽을 통한 경로와 악설골근 자체의 선천적인 결손으로 인한 경로로 일어나는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

진단은 임상적 병력과 이학적 검사를 기초로 하며, 병리 조직학적 검사로 확진한다.⁷⁾ 물입성 하마종은 구강 내 특이 소견 없이 악하부 종물로 나타나는 경우가 많아 진단이 어려우며¹⁾ 이학적 검사상 대개 통증 없는 파동성의 측경부 종대로 관찰되고, 음식 섭취와는 대부분 관계가 없다.⁸⁾ 주로 악하삼각부의 중앙에 존재하며 크기는 약 4-10cm이고 위로는 부인강으로 연장되어 두개저까지 도달할 수 있

고, 아래로는 쇠골상 공간, 뒤로는 후인두 공간까지 연장될 수 있다.⁸⁾ 세침흡인검사상 낭종 내에 점액이 함유되어 있음을 관찰할 수 있으며, 생화학적 검사상 점액은 침과 비슷하여 타액성 아밀라아제와 단백질이 높은수치를 보인다.⁹⁾¹⁰⁾

또한 낭종의 벽은 혈관화된 느슨한 결합 조직으로 되어있다. 일반적으로 염증세포는 보이지 않으며, 병리 조직학적으로 가성 낭종의 벽은 상피세포로 되어있지 않고 육아 조직이나 결합조직으로 이루어져 있다.¹¹⁾ 경부의 컴퓨터 단층촬영과 자기공명영상은 병변의 정확한 위치와 진단적 가능성의 범주를 좁히는데 도움이 된다.⁹⁾ 컴퓨터 단층촬영상 균질하고 낮은 조영증강을 보이는 낭성 종물이 인접한 설하선으로부터 악하선강 또는 부인강으로 확장되는 것을 관찰할 수 있다.¹²⁾

치료는 몰입성 하마종의 병인에 근거하여 하마종을 만드는 분비선 조직에 대한 술식이 포함되어야 재발이 적다. 따라서 설하선을 제거하는 것이 이상적인 치료법이다.¹³⁾ Parekh 등⁴⁾은 각 술식에 따른 몰입성 하마종의 수술 후 재발을 조사한 결과 설하선을 제거하지 않은 술식에서는 50%이상의 재발을, 경부접근법 또는 구강내 접근법을 이용하여 설하선을 제거한 경우 단 2%에서만 재발하여 하마종과 함께 설하선을 제거하는 것이 몰입성 하마종의 치료에 좋은 술식이라고 하였다. Ichimura 등¹³⁾은 악하설골근 하측면에 이소성 설하선 조직이 있을 수 있기 때문에 구강저에 팽대가 없는 몰입성 하마종인 경우 경부접근법을 통한 설하선 절제가 가장 좋다고 주장하였다.

경화치료는 1933년 처음 경화제로 sodium morrhuate를 사용한 이래로 boiling water, iodine, ethanolamine oleate, alcohol, bleomycin, tetracyclin 그리고 cyclophosphamide 등을 이용한 방법들이 시도되어 왔다.¹⁰⁾ 특히 1976년 Yura 등¹⁴⁾은 처음으로 bleomycin을 이용하여 낭성 누활액낭종(cystic hygroma)의 경화 치료를 시도하였다. 1994년 Fukumoto 등이 ethanol 주입으로 3예의 새열낭종과 2예의 감상설관낭종의 치료를 보고하였다.¹⁵⁾

Picibanil(OK-432)은 Streptococcus pyogenes(A군 3형) 중 독성이 약한 Su 균주를 penicillin G와 함께 배양하여 streptolysin S를 생성하는 능력을 완전히

제거한 제제로 활성 성분은 정제된 S. pyogenes의 세포벽이다.²⁾

1986년 Otiga 등에 의해 처음으로 림프관종의 치료에 사용되었고 그 후 소아 림프관종과 재발한 림프관종의 치료에 탁월한 효과가 있음이 입증되었다.¹⁾ 1994년 Ikarashi 등¹⁰⁾이 처음으로 몰입성 하마종에 OK-432을 이용한 경화 치료요법을 시도하였다. 특히 Bleomycin과 달리 생명을 위협하는 치명적인 부작용을 일으키지 않는다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 2006년 Roh 등¹⁷⁾에 의하면 경화치료 후 잔존 병소에 광범위한 반흔을 남기지 않으므로, 재발하는 경우 큰 어려움 없이 수술적 치료를 할 수 있으며 비용 측면에서도 수술과 비교하여 장점이 있다고 보고하였다.

경화요법의 치료기전은 다음과 같다. 염증을 일으켜 낭종 내로 염증세포의 침입을 유발하고, 면역적격세포를 자극함으로써 interleukin-6, tumor necrotic factor(TNF) 그리고 interferon- γ 등 다양한 사이토카인을 유도하여 내피의 투과성을 증가시킴으로써 병소의 림프관으로의 배출을 용이하게 만들어 결국 하마종의 수축을 유도한다. 그뿐만 아니라 자연살해세포(Natural killer cell)의 활성도도 증가시키고 T 림프구의 수도 증가시켜 하마종의 수축을 더욱 증강시킨다. 하마종의 경우 림프관종의 치유 기전과는 약간의 차이가 있으며, 림프관종은 염증 반응에 의해 외피세포가 파괴되어 낭종이 수축되는 반면에 하마종은 낭종벽에 외피세포가 존재하지 않기 때문에 다른 기전에 의해 낭종의 수축이 진행된다. 즉 염증세포와 사이토카인의 작용으로 직접적으로 점액의 생산을 감소시키고 배출을 증가시킴으로서 낭종의 수축이 진행된다.¹⁸⁾ 또한 이러한 반응은 피부이하로만 진행되기 때문에 반흔이 남지 않는다.¹⁾ 그러나 penicillin G에 알러지 반응이 있는 경우 호흡 곤란 등이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다.¹⁹⁾

Muraoka 등²⁰⁾은 부작용으로 쇼크(0.1%), 발열(21.9%) 및 압통 등의 국소적인 염증반응(12.5%)이 있다고 하였다. 그러나 실제적으로 발열은 해열제에 의해 쉽게 치료되며, 동통 등도 수일 내에 사라지는 것으로 알려져 있다. 실제로 본원에서의 연구에서도 모든 환자가 2주 이내에 부작용이 치유된 것으

로 조사되었다.

본원의 경우 경화치료는 모두 초치료로 시행되었다. Sung 등²¹⁾에 따르면 수술 후 재발한 몰입성 하마종에 대한 OK-432의 치료 효과는 매우 불량하다고 하며 경화 요법은 수술 전 초치료에 더욱 합당하다고 한다.

끝으로 본원의 경화치료의 효과에 대한 연구에서 정확한 분석을 위해서는 수술적 치료를 받은 환자군, 경화 치료를 받은 환자군 등에 대한 비교가 필요하다고 생각되나 본 연구에서 본원에서는 picibanil 치료 실패인 경우를 제외하고는 수술을 거의 시행하지 않았기 때문에 대조군의 설정이 불가능하였다. 또한 본원의 경우 picibanil 치료 실패인 경우 1예에서 재발의 가능성을 줄이기 위해서 하마종과 설하선을 동시에 절제하는 술식을 시행 했으며 또한 단순 절제술을 시행한 3예 모두 완치되었으나 통계적으로 크게 의미는 없다고 생각된다.

V. 결 론

몰입성 하마종의 Picibanil을 이용한 경화치료는 안전하고 효과적이다. 본원의 연구조사결과 3차례 이하의 경화요법 시행 후 41명의 환자 중 17명(41.5%)의 환자에서 종괴의 완전 소실을 보였으며, 20명(48.7%)의 환자에서 종괴 크기의 감소를 보였다. 또한 약제 주입 후 국소적인 염증반응과 일시적인 발열 등이 동반되었으나 대부분(58.5%)의 경우에서 1주 이내에 증상이 사라졌다. 그러나 향후 재발 여부를 조사하기 위해서는 지속적인 추적 관찰이 필요할 것이다.

중심단어 : 경화요법 · 몰입성 하마종

References

1. Woo JS, Hwang SJ, Lee HM. Recurrent plunging ranula treated with OK-432. *Eur Arch otorhinolaryngol* 2003;260:226-8.
2. Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Nakajima H, Yagi T. Local injection of OK-432 in the treatment of ranula: A case report. *Ear Nose Throat J* 2002;81:97-8.
3. Shigeru F, Nobuo O, Kazutoshi I, Masaru A. Treatment of ranula with intracystic injection of the streptococcal preparation OK-432. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:214-20.
4. Parekh D, Stewart M, Joseph C, Lawson HH. Plunging ranula: A report of 3 cases and review of the literature. *Br J Surg* 1987;74:307-9.
5. Langlois NE, Kohle P. Recurrent ranula: A case report and a literature review. *Hum Pathol* 1992;23:1306-8.
6. Mair IW, Schewitsch I, Svendsen E, Jaugeto OK. Cervical ranula. *J Laryngol Otol* 1979;82:853-66.
7. Mandel L, Miremadi R. CT scanning of the plunging ranula. Case report. *N Y State Dent J* 1997;63:38-42.
8. Michael JD, Randall PM, Nicholas PM. Plunging ranula : Clinical observations. *Head & Neck* 1998;20:63-8.
9. Tavill MA, Poje CP, Wetmare RF, Faro SH. Plunging ranulas in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:405-8.
10. Ikarashi T, Inamura K, Kumura A. Cystic lymphangioma and plunging ranula treated by OK-432 therapy: A case report of two cases. *ACTA Otolaryngol Stockh* 1994;S511:196-9.
11. McClatchey KD, Apelblatt NH, Zarbor RJ, Merrell DM. Plunging ranula. *Oral Surg* 1984;57:408-12.
12. Coit WE, Hamsberger HR, Osborn AG, Smoker WR, Stevens MH, Lufkin RB. Ranulas and their mimics: CT evaluation. *Radiology* 1987;163:211-6.
13. Ichimura K, Ohta Y, Tayama N. Surgical management of the plunging ranula: A review of seven cases. *J Laryngol Otol* 1996;110:554-6.
14. Yura J, Hashimoto S, Mizuno T. Cervical tumors and cysts of children with special reference to bleomycin therapy for cystic hygroma. *Japanese Journal of Surgery and Internal Medicine*. 1976;8:279-85.
15. Fukumoto K, Kojima T, Tomonari H. Ethanol injection sclerotherapy for Baker's cyst, thyroglossal duct cyst, and branchial cleft cyst.. *Ann Plast Surg* 1994; 33:615-9.
16. Kwon SU, Han JW, Kim HS, Yoon SW. A case of

- the treatment of a cystic hygroma with the use of picibanil. Korean J otolaryngol 2001;44: 1346-9.*
17. Roh JL, Sung MW, Kim KH, Park CI. *Treatment of branchial cleft cyst with intracystic injection of OK-432. Acta Oto-Laryngologica 2006;126:510-4.*
 18. 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;74:690-1.*
 19. Schmidt B, Schipl G, Hollwarth ME. *OK-432 therapy of lymphangioma in children. Eur J Pediatr 1996;155:649-52.*
 20. Muraoka M, Taniguchi T, Harada T. *OK-432 injection therapy for plunging ranula. Eur J Plast Surg 2002;25:99-100.*
 21. Sung MW, Lee DW, Kim DY. *Sclerotherapy with Picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. Laryngoscope 2001;111:1430-3.*