

자기공명영상으로 분류한 소아 임파관종 주사 요법의 평가

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아외과

김인규 · 문석배 · 신현백 · 서정민 · 이석구

서 론

소아 임파관종은 신체 어느 부위에서나 발생할 수 있는 선천성 질환이다. 이런 소아 임파관종은 주로 미용적 문제를 야기시키지만, 이뿐만 아니라 기도 압박으로 인한 호흡곤란이 나타날 수 있고, 구강 주위에 발생하여서 연하곤란 및 발음이상 등의 기능적 문제도 초래할 수 있으며, 그 외 감염, 출혈 등이 발생할 수 있어 적극적 치료의 대상이 되기도 한다^{1,2}.

기존에는 수술적 절제가 임파관종의 주된 치료였으나^{3,4} 이는 큰 반흔을 야기하기도 하고 두경부 병변의 경우에는 주위의 혈관 또는 신경 때문에 수술적 접근이 어려운 경우가 있다. 그리고 임파관종의 경계 부위가 명확하지 않고 주위 정상조직과 섞여 있어 완전한 절제가 어려운 경우가 많으며, 가끔 감염, 출혈 등 수술로 인한 합병증 등이 문제가 되기도 한다. 수술적 절제를 대신하여

1987년 Ogita가 인체 Streptococcus pyogenes의 저독성 균주를 페니실린과 함께 보존 처리한 동결건조 혼합물인 OK-432 (picibanil)을 이용한 경화요법을 소개한 이후에 그 효과를 입증하는 여러 보고들이 나오고 있어, 최근에는 임파관종의 우선치료로써 OK-432 병변내 주입을 시행하는 기관이 늘고 있다.

하지만 이러한 병변내 OK-432 주입이 모든 임파관종에 효과가 있는 것은 아니고 오히려 수술적 절제만이 효과적인 경우가 있다. 전통적으로는 거대낭성의 임파관종에서 OK-432 주입의 효과가 좋은 것으로 알려져 있지만⁵⁻⁹, 어느 경우에 OK-432 치료를 우선적으로 시행할 것인지에 대한 명확한 치료지침이 나와있지 않은 실정이다.

저자들은 자기공명영상을 시행하여 객관적으로 임파관종의 특성을 알 수 있었던 환아들을 대상으로 치료결과를 분석하여, 임파관종의 진료 지침을 세우는 데에 도움이 되고자 하였다.

접수일 : 09/8/17 게재승인일 : 09/9/22
교신저자 : 서정민, 135-710 서울 강남구 일원동 50
삼성서울병원 외과
Tel : 02)3410-0282, Fax : 02)3410-0040
E-mail: jm0815.seo@samsung.com

대상 및 방법

2001년부터 2008년까지 성균관대학교 삼성 서울병원 소아외과에서 임파관종으로 진단받고 치료를 시행하였던 환아는 총 137명이었다. 이중 자기공명영상으로 임파관종을 진단하였으며 OK-432 치료를 시행받았던 82명의 환아를 대상으로 의무기록을 조사하여 후향적 분석을 하였다.

OK-432의 병변내 주입 방법은, 수술장에서 전신마취 하에 초음파로 병변부위를 찾아 빈 주사기로 내용물을 최대한 흡인한 뒤,

OK-432 0.1 mg을 생리 식염수 10 cc에 녹여 주입하였고, 경우에 따라 약의 용량을 증감하기도 하였다.

자기공명영상을 분석하여 병변이 가장 크게 보이는 영상을 찾아 이중 2 cm 이상의 낭이 전체 병변 중 어느 정도를 차지하고 있는지에 따라 네 군으로 분류하였다. 2 cm 이상의 낭이 차지하는 비율이 전체의 75% 이상을 차지할 때 A군, 50~75%일 때 B군, 25~50%일 때 C군, 25% 미만일 경우 D군으로 정의하였다(그림 1).

치료 효과는 주로 외래에서 이학적 검사

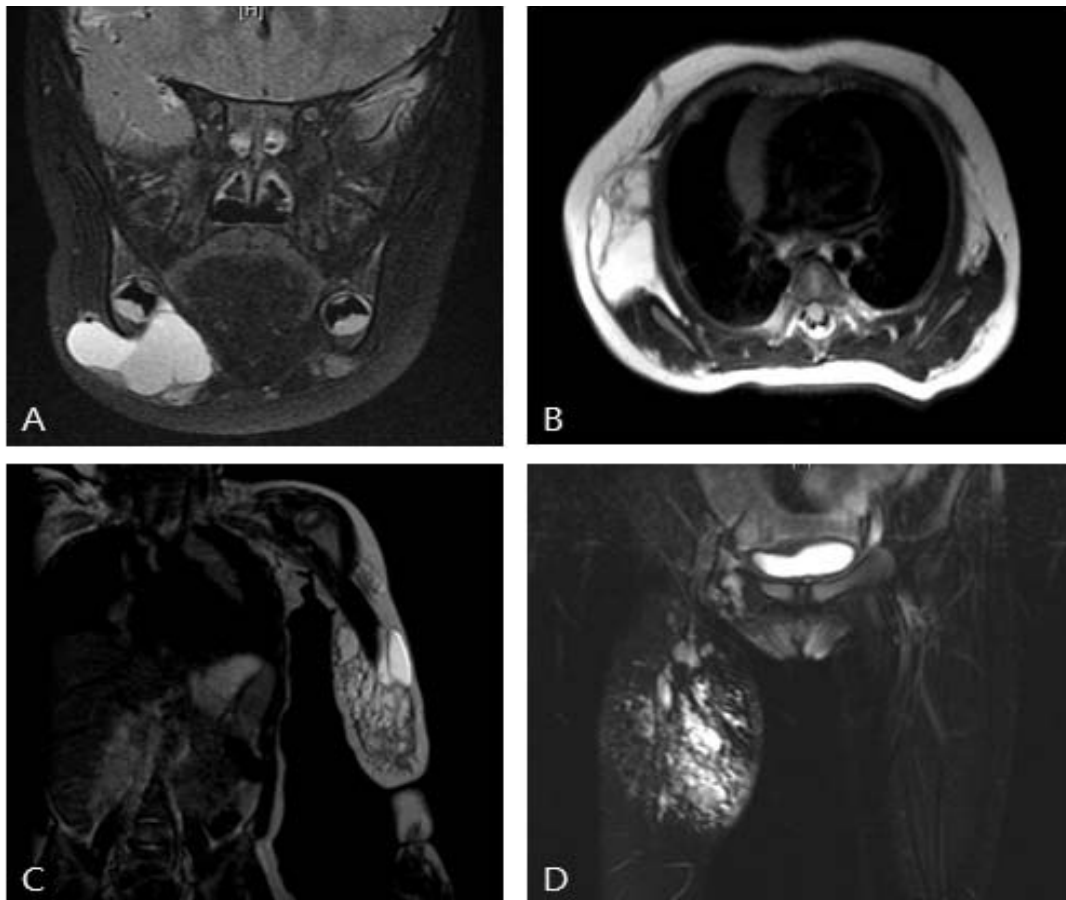


Fig. 1. Each magnetic resonance imaging scan represent the group A, B, C, D respectively. 'A' contains more than 75 % of cysts which diameter is larger than 2 cm. 'B' contains 50~75 % of the cysts in its lesion. 'C', 25~50 % and 'D' contains lesser than 25 %.

소견을 바탕으로 하였고, 초음파 또는 자기공명영상으로 추적한 경우도 있었다. 이학적 검사상 병변이 50% 이상 축소하였거나 환자나 보호자가 치료에 만족한 경우를 ‘현저 반응(marked response)’, 반응이 거의 없는 경우를 포함하여 50% 미만의 효과가 있을 경우를 크게 ‘미세반응(minimal response)’로 정의하였다.

결 과

82예 임파관종의 성별 빈도는 남아가 43예(52.4%), 여아가 39예(47.5%)였고, 내원시 연령중앙값은 29.5개월이었다. OK-432의 평균 주입 회수는 2.4 ± 2.2 (1~15)회였고, 첫번째 주입 후 평균 추적 기간은 26.1 ± 28.9 (0.2~93)개월이었다(표 1).

임파관종의 발생 부위별 빈도는 두부 및 경부가 각각 23예로 가장 많았고, 체간이 17예, 상지 및 하지는 각각 6예, 13예에서 발생하였다. 자기공명영상으로 분석한 A군은 17예(20.7%)였고, B군은 9예(10.9%)였으며, C군은 21예(25.6%), D군은 35예(42.6%)였다(표 2).

OK-432 병변내 주입에 현저한 반응을 보인 경우가 38예(46.3%), 근소한 반응을 보인 경우가 44예(53.6%)였으며, 5예(6.1%)에서 현저하게 반응한 후에 재발을 하였다. 현

저한 반응을 보인 군 중에서 A군은 15예를 차지하였고, B와 C군에서 각각 8예, D군은 5예에서 현저한 반응을 보였다. 재발한 경우는 B군에서 1예, C와 D군에서 각각 2예였고, 반응이 미미하였던 45예의 경우에 C와 D군이 각각 13예, 28예로 전체의 91.1%를 차지하였다(표 2).

A군 17예중 15예(88.2%), B군 9예중 8예(88.8%)에서 OK-432에 현저한 반응을 보였고, C군의 38.0%, D군의 20.0%에서 현저반응을 나타내어 대체로 A와 B군에서 OK-432에 반응이 좋았던 것을 알 수 있었다(그림 2).

OK-432에 근소한 반응을 보였거나 재발한 23예에서 수술적 절제를 시행하였으며 절제 후에는 대부분의 환아에서 좋은 결과를 보았다. 경우에 따라서는 수술적 절제를 3회 시행한 예도 있었다. A군에서 OK-432에 미세반응을 보였던 2예는 수술적 절제 후 호전되어 추가 치료가 필요치 않았다. 수술로 인한 합병증은 거의 없었고, 수술부위 감염이 1예에서 있었다. 또 상완부 임파관종의 1예에서는 수술부위에 출혈이 있었고, 보존적 치료 후 호전되었다.

임파관종의 위치에 따른 OK-432의 효과는 상관관계가 없는 것으로 확인되었다. (P=0.962)

Table 1. Demographics of Pediatric Lymphangioma

	No.	M	F	Median age (range) (months)	Follow up duration \pm SD (range) (months)	Mean No. of OK-432 injection \pm SD (times)
Pediatric lymphangioma	82	43	39	29.5 (0 ~ 218)	26.1 \pm 28.9 (0.2 ~ 93)	2.4 \pm 2.2

Table 2. Characteristics of Pediatric Lymphangioma and Outcome of OK-432

	Head (n=23)		Neck (n=23)		Trunk (n=17)		Upper Extremity (n=6)		Lower Extremity (n=13)		Total (n=82)	
	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	M (%)	M (%)
Group A (n=17)	2	0	8	1	4	1	1	0	0	0	15 (88.2)	2 (11.7)
Group B (n=9)	1	0	4	0	2	1	0	0	1	0	8 (88.8)	1 (11.1)
Group C (n=21)	4	2	2	6	1	4	0	1	1	0	8 (38.0)	13 (61.9)
Group D (n=35)	0	14	1	1	3	1	1	3	2	9	7 (20.0)	28 (80.0)
Total (n=82)	7	16	15	8	10	7	2	4	4	9	38 (46.3)	44 (53.6)

M; marked effect in intralesional OK-432 injection, m; minimal effect in intralesional OK-432 injection

Marked effect rate after OK-432 injection

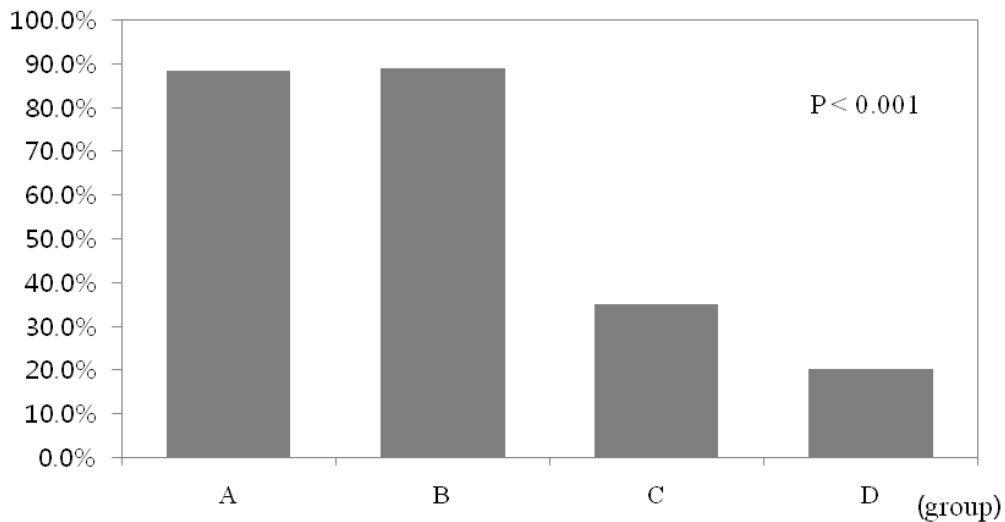


Fig. 2. This graph shows the marked effect rate of OK-432 treatment in each group. In Group A, 88.2% of the children(15 out of 17) is effective at OK-432. And group B also shows good effect rate by 88.8%(8 out of 9). In Group C, the effect rate is not effective as group A and B, but 38%(8 out of 21) is effect. Effective rate of group D is the lowest among the groups.

고 찰

본 논문은 자기공명영상이라는 객관적이고 정확한 진단도구를 이용하여 임파관종을 특성에 따라 분류하였으며 분류된 군에 따른 치료효과를 분석하였다는 점에서 의의가 있다.

1987년 Ogita가 OK-432를 임파관종의 치료로 소개한 이후에¹⁰, 많은 기관에서 수술적 절제를 대신하여 OK-432 병변내 주입을 임파관종의 우선적 치료 방법으로 사용하고 있다. 이러한 OK-432 치료는 수술보다 훨씬 간단하고, 수술로 인한 합병증을 피할 수 있으며, 수술이 불가능한 부위의 임파관종을 치료할 수 있다. 뿐만 아니라 소아에게 있어 평생의 짐이 될 수 있는 흉터로부터 해방될 수 있다는 큰 장점이 있다.

다수의 논문에서는 거대낭성 임파관종에서 OK-432 병변내 주입의 효과가 좋았던 것으로 보고하고 있다. 하지만, 거대낭에 대한 정의가 불명확하고 경우에 따라 1cm 또는 2cm을 기준으로 하는 등 합의된 정의가 없어서 어느 경우에 OK-432로 치료를 시작하는 것이 좋은지에 대한 혼란이 일어날 수 있다.

Okazaki는 낭의 직경이 1cm 이상이고, 낭의 개수가 5개 미만일 경우를 거대낭(macrocytic), 1cm보다 작거나 낭이 5개 이상일 경우 미세낭(microcytic), 낭의 개수 및 크기를 알 수 없는 경우를 해면상(cavernous)로 구분하여 수술적 절제와 OK-432의 치료효과를 비교하였고, 그 외의 논문에서도 각기 다른 기준들을 세우고 있었다^{7,11,12}. 그 외에도 낭의 개수에 따른 결과

의 차이를 보고한 논문도 있었다. 저자들은 전체 중 OK-432에 의미있게 반응할 수 있는 낭이 차지하는 부분이 전체의 어느 정도 인지가 치료 결과에 영향을 미칠 것으로 생각하였다. 의미있게 반응할 수 있는 낭은 크기가 2cm 이상인 것으로 정하였는데, 저자들의 경험상 OK-432를 병변 내에 주입시 2cm 이상일 경우 초음파에 쉽게 발견되고, 안전하게 충분한 양을 흡인한 후에 OK-432를 주입할 수 있기 때문이었다.

연구 결과, 2cm 이상인 낭이 차지하는 비율이 50% 이상인 군(A,B군)에서는 OK-432의 효과가 상당히 좋았던 것으로 나타났기 때문에, 이러한 경우 임파관종의 우선치료로 OK-432 병변내 주입을 생각해야 하겠다. 상대적으로 50% 미만이었던 C군과 D군에서는 OK-432에 큰 효과가 없었다. 하지만 C군의 38.0%에서 OK-432에 효과가 있었기 때문에, 이때는 수술적 절제보다 우선 OK-432로 반응효과를 본 후에 수술적 절제를 고려하는 것도 좋을 것으로 판단된다.

OK-432 치료 후 반응이 없어 수술적 절제를 시행할 경우에 수술이 더 어려워지는 않는다고 보고되고 있으며^{6,13}, 이는 실제 저자들의 경험과도 일치하였다. 수술적 절제 후에는 대부분의 경우 병변이 줄어들어 볼 수 있었고, 두경부 병변에서 신경 등 중요 구조물 때문에 수술의 위험도가 높은 경우는 무리해서 수술을 진행하지는 않았다. 수술로 인한 합병증으로는 1예의 출혈과 1예의 상처감염이 있었다.

임파관종의 발생 부위가 두부나 경부일 경우 OK-432에 반응이 좋다고 보고한 논문

도 있었다¹⁴. 그러나 저자들이 연구한 결과 발생부위와 OK-432의 반응과는 통계적으로 유의한 직접적인 관계는 없었다. 하지만 두 부에는 C그룹과 D그룹이 많은 반면 경부에는 A그룹의 임파관종이 많아서, 경부의 예에서 OK-432의 반응이 더 좋았던 것으로 관찰되었다.

OK-432의 반응 메커니즘은 현재 명확히 알려진 바가 없다. 단지 OK-432가 염증 반응을 유발시켜 임파관종을 둘러싸고 있는 상피벽의 파괴를 유발하고, 이후 경화로 인하여 병변이 축소되는 것으로 생각되고 있다^{7,15}. 이러한 OK-432의 치료는 염증반응을 유발하는 것이기 때문에 시술 후에 열 및 시술부위 발적, 종창 등이 동반된다. 그래서 본 연구에서 다루지는 못하였지만 저자들의 경험상 이러한 염증반응이 유발된 경우에 시술의 효과가 좋았던 것으로 판단된다. Fugino 등¹⁶(2003)은 OK-432가 병변 내에 1주일 가량 정제하면서 염증 반응을 일으킨다고 하였다. 그래서 임상적으로 나타날 수 있는 염증 반응은 1주일 이상 경과관찰 하는 것이 필요하겠다.

OK-432의 반응은 서서히 일어나기 때문에 반응 효과를 보고자 할 때에는 수 주 이상의 시간이 필요하다. 시술의 간격은 기관에 따라 6주, 8주, 12주 등 다양하게 시행되었는데^{17,18}, 저자들은 필요한 경우 12주 간격으로 시술을 반복하였다. 그리고 시술에 효과가 없을 시 수술적 절제로 전환해야 하는데, 이러한 시점은 무엇보다 경험이 많은 소아외과 의사가 결정하는 것이 중요하다고 생각한다.

OK-432는 큰 부작용이 없고 안전한 약으

로 알려져 있다. OK-432는 페니실린과 합성하여 만들어지기 때문에 알레르기 반응이 일어날 수 있다^{6,7}. 저자들의 경우는 약 자체의 부작용을 경험한 적은 없었다. 하지만 좌측 경부에 있었던 8cm 크기 임파관종의 예에서 시술 후에 부종으로 인한 기도압박으로 호흡곤란이 야기되어 시술 8일째에 수술적 절제를 시행한 적이 있었다. 따라서 경부 임파관종의 시술 시에는 시술 후 야기될 수 있는 염증반응을 고려하여 집중적 관찰이 필요하겠다.

결 론

저자들은 임파관종의 자기공명영상을 분석한 결과 A와 B군에서 OK-432 병변내 주입이 상당히 효과적이라는 사실을 알 수 있었다. 그러므로 2cm 이상의 낭이 병변의 50% 이상을 차지하는 임파관종에서는 OK-432 병변내 주입을 일차 치료로 시행하는 것이 좋겠다. 만일 낭이 25~50%를 차지하는 임파관종의 경우에는 우선적으로 OK-432 병변내 주입을 먼저 시도해 본 후에 추후 결과에 따라 수술적 절제를 고려해 볼 수 있겠다. 낭이 25% 미만인 경우는 수술적 절제가 우선적으로 고려되어야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, Mancuso AA, Cacciarelli AA, Madrazo BL, Mafee MF, Dalen K: *Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis*. Radiographics 12:1175-1189, 1992

2. Orvidas LJ, Kasperbauer JL: *Pediatric lymphangiomas of the head and neck*. Ann Otol Rhinol Laryngol 109:411-421, 2000
3. Fageeh N, Manoukian J, Tewfik T, Schloss M, Williams HB, Gaskin D: *Management of head and neck lymphatic malformations in children*. J Otolaryngol 26:253-258, 1997
4. Riechelmann H, Muehlhaff G, Keck T, Mattfeldt T, Rettinger G: *Total, subtotal, and partial surgical removal of cervico-facial lymphangiomas*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125:643-648, 1999
5. Claesson G, Kuylensstierna R: *OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children)*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 65:1-6, 2002
6. Greinwald JH, Jr., Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM, Smith RJ: *Treatment of lymphangiomas in children: an update of Picibanil (OK-432) sclerotherapy*. Otolaryngol Head Neck Surg 121:381-387, 1999
7. Brewis C, Pracy JP, Albert DM: *Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil)*. Clin Otolaryngol Allied Sci 25:130-134, 2000
8. Peters DA, Courtemanche DJ, Heran MK, Ludemann JP, Prendiville JS: *Treatment of cystic lymphatic vascular malformations with OK-432 sclerotherapy*. Plast Reconstr Surg 118:1441-1446, 2006
9. Jung SE, Kim DY, Shim IB, Lee SC, Park KW, Kim WK.: *Therapeutic Effect of OK-432 for Lymphangioma in Children*. J Korean Assoc Pediatr Surg 4:131-136, 1998
10. 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 74:690-691, 1987
11. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A: *Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases*. J Pediatr Surg 42:386-389, 2007
12. Schmidt B, Schimpl G, Hollwarth ME: *OK-432 therapy of lymphangiomas in children*. Eur J Pediatr 155:649-652, 1996
13. Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, Rautiainen M, Airaksinen M: *OK-432 (Picibanil) therapy for lymphangiomas in children*. Eur Arch Otorhinolaryngol 259:274-278, 2002
14. Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, Roebuck DJ, Kiely EM, Drake DP, Spitz L, Pierro A: *Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children?* Surgery 133:238-242, 2003
15. Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M: *Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432*. Arch Dis Child 82:316-318, 2000
16. Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y, Hoshino K, Watanabe T, Shimojima N, Kitajima M: *A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism*. J Pediatr Surg 38:1806-1809, 2003
17. Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, Zanon GF, Toffolutti T, Tregnaghi A: *Further experience with OK-432 for lymphangiomas*. Pediatr Surg Int 21:969-972, 2005
18. Kim KH, Kim HH, Lee SK, Seo JM, Chang WY, Lee BB.: *OK-432 Intralesional Injection Therapy for Lymphangioma in Children*. J Korean Assoc Pediatr Surg 7:142-146, 2001

Evaluation of Intralesional Injection Therapy for Pediatric Lymphangiomas Classified with MRI

**In Kyu Kim, M.D., Suk-Bae Moon, M.D., Sin Hyen Baek, M.D.,
Jeong-Meen Seo, M.D., Suk-Koo Lee, M.D.**

*Division of Pediatric surgery, Department of Surgery, Samsung
Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine
Seoul, Korea*

Pediatric lymphangioma can occur at any site. However the neck is the most common site. There are two treatment modalities (surgical excision and intralesional injection) for lymphangiomas. But, the treatment guide line for lymphangioma has not been established, yet. The aim of this study is to establish the treatment guide line based on our experience with lymphangiomas. Medical records of 82 cases of lymphangioma were reviewed retrospectively. On MRI (magnetic resonance image) findings, lymphangiomas were divided into 4 groups by the proportion of the cyst bigger than 2 cm in diameter of the tumor; group A-proportion of cyst occupies more than 75 %, group B-proportion of the cyst 50~75 %, group C-25~50 %, and D in less than 25 %. All patients were treated with OK-432 intralesional injection as the initial treatment. The effective response rates of OK-432 in group A & B were 88.2 % and 88.8 %, respectively. Group C response was 38.0 % and D only 20.0 %. Twenty-three patients received surgical excision. The result of surgical excision was generally satisfactory. Surgical site infection occurred in 1 case and postoperative bleeding in 1 case. Theses results indicate that intralesional injection of OK-432 could be the first line therapy in group A & B. In group C, OK-432 would be better as the first line therapy than surgery. For the group D, surgical excision should be the first line of treatment.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 15(2):113~120), 2009.

Index Words : *Lymphangioma, OK-432, MRI*

Correspondence : *Jeong-Meen Seo, M.D., Department of Pediatric Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, #50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea*

Tel : 02)3410-0282, Fax : 02)3410-0040

E-mail: jm0815.seo@samsung.com