

Picibanil을 이용한 림프관종의 치료 효과

성균관대학교 의과대학 이비인후과학교실, 일반외과학교실* 삼성서울병원

손영익 · 장병찬 · 정재윤 · 백정환 · 김현학* · 이석구*

= Abstract =

Picibanil Therapy for Lymphangioma

Young Ik Son, M.D., Byung Chan Chang, M.D., Jae Yun Jung, M.D.,
Chung Hwan Baek, M.D., Hyun Hahk Kim*, M.D., Suk Koo Lee*, M.D.

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, General Surgery,
Sungkyunkwan University, College of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

Lymphangiomas are congenital malformations of the lymphatic system. Cervicofacial lymphangioma represents 75% of all lymphangiomas. Surgical excision has been the treatment of choice, however the reported results have been unsatisfactory. Various sclerosants have been tried to treat lymphangiomas, with variable results and considerable side effects. Herein we report the results of treatment using intralesional picibanil for lymphangioma.

Between January 1996 and January 1998, 16 patients with lymphangiomas, 10 boys and 6 girls, were treated with intralesional picibanil injections. All cases were treated as a primary therapy.

Eight lymphangiomas were located in the neck, and 2 in the cheek, 2 in the parotid, 2 in the trunk, 1 in the oropharynx, 1 in the thigh. Dose and method of intralesional injection was similar to that reported by Ogita in 1987.

Complete regression was observed in 10 cases and marked regression(> 75% size decrease) in 2 cases and moderate regression(75%-25% size decrease) in 2 cases and poor regression(< 25% size decrease) in 2 cases. No serious side effect was observed except fever lasting for 2-3 days.

Intralesional injection of picibanil for lymphangiomas represents a safe, easy and effective way of treatment with high success rate. Picibanil injection can be used as a primary therapy for lymphangiomas.

Key Words : Lymphangioma, Picibanil(OK-432)

교신저자 : 장병찬(Byung Chan Chang, M.D.)
135-230 서울특별시 강남구 일원동 50번지 삼성서울병원 이비인후과
Tel : 02) 3410-1226, Fax : 02) 3410-1230

I. 서 론

림프관종은 림프계의 선천성 기형으로서 미세적인 구에서부터 큰 낭종에 이르기까지 다양한 크기의 병변을 가진다. 외과적 절제가 최선의 치료로 생각되어 왔으나 보고된 결과는 만족스럽지 않았으며 특히 전체 림프관종의 75%가 두경부에서 발생하는데 다른 주요 구조를 손상시키지 않고 완전 절제를 시행하기 어려워 수술 후 재발율이 높은 편이다^{1,2,3)}. 림프관종의 내피세포는 감염이나 화학 물질의 자극에 취약하여 드물게 감염 후에 림프관종의 크기가 감소할 수 있다. 이런 현상을 이용하여 bleomycin, tetracycline 등을 이용한 경화 치료가 시도되어 왔으나 반흔 형성 및 폐섬유화증 등의 합병증이 문제가 되었다^{4,5,6)}.

림프관종의 새로운 경화 치료 방법으로서 1987년에 Ogita 등에 의하여 picibanil(OK-432)의 병변 내 주사가 도입되었다⁷⁾. Picibanil은 가열과 penicillin G로 처리한 group A Streptococcus pyogenes의 Su strain을 동결건조시킨 분말로서 염증 반응을 일으켜 낭종 벽의 유착을 유발함으로써 림프관종을 치료한다고 알려져 있다^{7,8,9,10)}. 이에 저자들은 picibanil을 이용한 림프관종의 치료 예를 고찰하여 일차 치료로서의 유용성에 대하여 알아보려고 하였다.

II. 연구 재료 및 방법

1996년 1월부터 1998년 1월까지 본원 이비인후과와 일반외과를 방문한 16명의 림프관종 환자를 picibanil을 사용하여 치료하였다. 16중례 모두 일차 치료이었다. 환자의 연령 분포는 2개월에서부터 5.7세까지이었으며 평균나이는 1.7세이었다. 그 중 남자 환자가 10명이었으며 여자 환자가 6명이었다. 추적관찰 기간은 2개월에서부터 20개월까지이었으며 평균 기간은 8.8개월이었다. 림프관종의 위치는 경부가 8례로 가장 많았으며 협부와 이하선, 체간이 각 2례이었고 구인두와 대퇴부가 각 1례이었다. 경부는 후삼각 부위가 7례이었고 악하선 부위가 1례이었다. 림프관종의 유형별로는 남성형이 15례이었으며 해면상형이 1례이었다. 치료를 시행한 횟 수로는 1회가 7례이었고

2회가 5례, 3회가 4례이었다. 주사하게 될 용액은 0.1mg picibanil을 생리 식염수 10cc에 희석하여 준비를 하였다. Picibanil 1 vial에는 0.1mg 또는 0.5mg의 picibanil이 들어있으며 picibanil 분말 1mg은 10 KE(Klinische Einheit)의 picibanil에 해당되고 1 KE에는 1×10^8 개의 연쇄상구균이 들어있다¹¹⁾. 주사 시행 이전에 림프관종 내액의 흡인이 가능하면 흡인을 먼저 시행한 후 흡인을 시행한 양이 20ml 이하인 경우에는 동일한 양을 병변 내 주입하였다. 흡인된 양이 아무리 많아도 최대 주입량은 20ml(0.2mg)를 넘지 않도록 하였다. 림프관종의 흡인이 힘든 경우에는 림프관종의 몇 군데를 주사한 후에 약간 용기가 되는 정도로 주입을 해주었다. 추적 관찰 도중에 병변이 줄어들지 않는 경우에는 대개 3주 내지 6주 후에 두 번 째 치료를 시행하여 주었다. 추적 관찰은 13례에서 초음파 검사를 이용하였으며 2례에서 초음파와 컴퓨터 단층 촬영을 사용하였고 1례에서 초음파와 자기공명영상을 이용하였다.

III. 결 과

1996년 1월부터 1998년 1월까지 저자들이 경험한 림프관종 16례를 대상으로 picibanil을 이용한 경화요법을 시도하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 완전 소실을 보인 경우가 10례(62.5%)이었고(Fig. 1, 2), 75% 이상의 크기 감소를 나타낸 경우가 2례(12.5%)이었으며, 75% 내지 25%의 감소를 나타낸 경우가 2례(12.5%), 25% 이하 감소의 미약한 반응을 보인 경우가 2례이었다(Table 1). 실패한 2례는 해면상인 경우와 림프관종이 경부에서부터 쇄골 아래까지 파급되어있으며 내부에 고형 성분을 포함하고 있는 경우이었다. 합병증으로는 거의 모든 환자에서 38도 내외의 경한 발열이 2-3일 정도 나타났었다. 한 증례에서 일시적인 다모증이 나타난 것 이외에는 피부 경결 또는 섬유화 등의 기타 합병증은 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

이상의 결과로서 picibanil을 이용한 림프관종

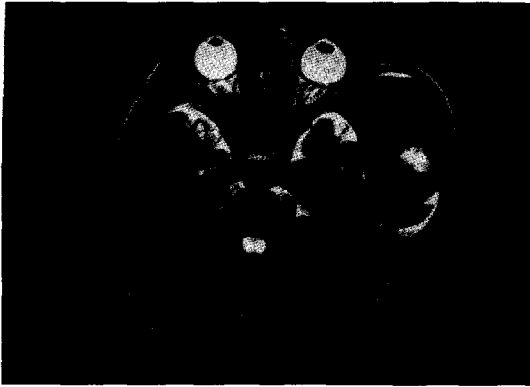


Fig. 1. T2 weighted image, axial view.: There is a huge cystic mass at left superficial temporal space.



Fig. 2. T2 weighted image, axial view.: This image was taken 3 months after picibanil injection. A cystic mass in Fig. 1 has completely disappeared.

의 경화요법은 성공률이 높으며 안전한 방법이라는 것을 확인할 수 있었다. 림프관종은 낭성형, 해면상형, 혼합형으로 분류될 수 있다. 림프관종은 대개 천천히 커지는 무증상의 종괴로 나타나지만 기도 폐색이나 연하 곤란, 미용상의 문제를 유발할 수도 있다. 림프관종의 치료방법으로는 외과적 절제가 선호되어온 방법이지만 완전 절제가 항상 가능한 것은 아니다. 외과적 절제 후에 재발하는 확률은 13%-53% 정도로 보고되고 있으며 특히 문헌에 따라서는 설골 위에 위치해있는 림프관종은 81%의 높은 재발율을 보고하는 경우도 있다¹⁾. 림프관종의 경화요법으로서는 doxycycline, tetracycline, sodium morrhuate, alcohol, iodine, cyclophosphamide, bleomycin, 50% glucose, 저장성 식염수 등을 이용하여왔으나 주사 부위의 반흔 형성이나 통증, 폐색유화증 등이 문제가 되어왔다. 특히 주사 부위의 반흔 형성은 다음의 수술을 더욱 어렵게 만드는 단점이 있었다^{4,5,6)}.

Picibanil은 NK effectors cell과 cytotoxic T cell, macrophage, polymorphic leukocytes, LAK cells를 활성화시키고 IL-1, IL-2, INF-r, TNF 등의 생산을 유발하여 염증 반응을 일으킴으로서 생물학적 반응 조절제로 작용한다¹²⁾. Picibanil은 림프관종 이외에도 악성 삼출, 간암, 방광암, 자궁경부암, 전염성 연속증¹³⁾, 심상성 우체¹⁴⁾ 등에서 이용될 수 있다. 림프관종의 유형별로는 낭성형이 92%에서 호전이 되고 해면상형이 44%에서 호전된다는 보고가 있었다⁹⁾. 그러나 저자들의 치험 예에서는 해면상인 경우가 1례뿐이어서 림프관종의 유형에 따라서 치료결과를 분석할 수는 없었으나 낭성형에서 좋은 반응을 보인다는 것을 확인할 수 있었다.

저자들이 직접 경험하지는 못했지만 불완전한 절제 수술 후나 다른 경화요법으로 실패한 경우에도 picibanil 경화요법을 시도한 경우가 있었으나 이 경우에는 성공률이 30% 이하로 보고된

Table 1. Results of intralesional injection of picibanil for lymphangioma.

Response	size decrease	Number of patient
Complete response	100%	10(62.5%)
Near complete response	>75%	2(12.5%)
Moderate response	75%-25%	2(12.5%)
Poor response	<25%	2(12.5%)

바 있는데 이는 아마도 이전의 치료 당시에 낭종들 사이의 교통이 폐쇄되었기 때문일 것으로 생각된다⁷⁾. 대부분의 환자가 picibanil 주사이후에 염증반응을 보이지만 피부에 반흔 형성을 나타낸 경우는 한 증례도 없었다. 이는 주사 주위로 반흔 형성이 흔히 나타나는 다른 경화 요법의 약제들과 분명히 구분되는 picibanil의 장점으로서, 저자들이 직접 경험한 바는 없으나 picibanil 경화요법 후 추가적인 수술을 하는 경우 섬유화로 인한 어려움은 없었으며 흥미롭게도 수술 후 림프관의 발생이 감소하는 것으로 보고된 바 있다^{7,9)} Picibanil의 단점으로 생각할 수 있는 점들은 도입된지 얼마되지 않았기 때문에 장기간의 추적 관찰의 결과가 정립되어 있지 않다는 점과 penicillin allergy를 가지고 있는 환자에게 사용할 수 없다는 점을 들 수 있다. 실제로 picibanil을 이용한 30,000이상의 증례 중에서 14례에서 shock과 유사한 증상이 발생한 적이 있다고 한다⁹⁾. 그 외에도 주사 직후에는 일시적인 종창이 발생하게 되는데 종격동 림프관종에 주사를 시행한 후의 종창으로 기도 폐색이 일어나서 응급으로 흡인을 시행한 경우가 보고된 바가 있으므로¹⁰⁾, 기도 근처의 림프관종에서는 각별한 주의가 필요로 하겠다.

V. 결 론

림프관종 환자 16명을 대상으로 picibanil(OK-432)을 병변내 1-3회 주입하고 평균 8.8개월 추적 관찰한 결과, 10명(62.5%)에서 완전 소실을 관찰하였으며, 2례(12.5%)에서 75% 이상의 크기 감소를 관찰하였다. 일시적인 발열 이외에는 피부 경결이나 폐섬유화 등의 특이 합병증은 관찰되지 않았다. 이상의 결과들로서 picibanil을 이용한 림프관종의 경화요법은 성공율이 높으며 안전하고 쉬운 방법으로 사료되었으며 림프관종의 일차 치료로서 매우 적절한 방법으로 사료되었다.

References

1. Ricciardelli EJ, Richardson MA: Cervicofacial cystic hygroma. *Arch Otolaryngol Head*

- Neck Surg.* 1991; 117: 546-553.
2. Fageeb N, Manoukian J, Tewfik T, Scbloss M, Williams HB, Gaskin. D: *Management of head and neck lymphatic malformations in children.* *J Otolaryngol.* 1997; 26: 253-258.
3. Gray SD, Johnson DG: *Head and neck malformations of the pediatric airway.* *Semin Pediatr Surg.* 1994; 3: 160-168.
4. Molitch HI, Unger EC, Witte CL, Van-Sonnenberg E: *Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas.* *Radiology.* 1995; 194: 343-347.
5. Dubois J, Garel L, Abela A, Laberge L, Yazbeck S: *Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of zein.* *Radiology.* 1997; 204: 651-654.
6. Takes RP, Olmos RAV, Hilgers FJM, Hoefnagel CA, Bruning PF: *Intracystic administration of Tc-99m colloid particles to study retention and drainage in lymphangioma of the neck.* *Clin Nucl Med.* 1994; 19: 792-794.
7. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N: *OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma.* *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 784-785.
8. Mikhail M, Kennedy R, Cramer B, Smith T: *Sclerosing of recurrent lymphangioma using OK-432.* *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1159-1160.
9. Smith RJH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM: *OK-432 therapy for lymphangiomas.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122: 1195-1199.
10. Schmidt B, Schimpl B, Hollwarth ME: *OK-432 therapy of lymphangiomas in children.* *Eur J Pediatr.* 1996; 155: 649-652.
11. Kitahara S, Ikeda M, Inouye T, et al.: *Inhibition of head and neck metastatic and/or recurrent cancer by local admini-*

- stration of multi-cytokine inducer OK-432. J Laryngol Otol. 1996; 110: 449-453.*
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. 1996; 31: 477-480.*
 13. Inui S, Asada H, Yoshikawa K: *Successful treatment of molluscum contagiosum in the immunosuppressed adult with topical injection of streptococcal preparation OK-432. J Dermatol. 1996; 23: 628-630.*
 14. Inui S, Asada H, Wataya-Kaneda M, Miyamoto T, Itami S, Yoshikawa K: *OK-432 therapy for recalcitrant warts. J Dermatol. 1997; 24: 301-305.*