

림프관낭종의 경화요법

원 제 환 | 아주대학교 의과대학 영상의학과

Sclerotherapy of cystic lymphangioma

Je Hwan Won, MD

Department of Radiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Cystic lymphangioma is a congenital lymphatic malformation that occurs most commonly in the head and neck. Most lymphangiomas are asymptomatic, but progressive enlargement may cause feeding difficulty, airway, and cosmetic problems. According to the diameter of the majority of the cysts, lymphangiomas are divided into macrocystic (>1 cm), microcystic (<1 cm), or mixed types. Sclerotherapy has been recommended as a primary treatment because surgery may result in severe tissue defect or functional complication. OK-432 is the most widely used sclerosant. Typical complications include fever, local inflammation, pain and swelling, which can usually be controlled conservatively. Bleomycin has potential risk of lung fibrosis, although there has been no such report in the literature. Acetic acid is a more potent sclerosant, which may be used as a secondary drug due to the risk of adjacent nerve damage in high concentration. The lesions are punctured with a 21 G needle under ultrasound guidance. In macrocystic lesions, we inserted 6-7 F catheters for drainage and instillation of sclerosant. While OK-432 and bleomycin are not removed, alcohol and acetic acid should be removed after indwelling for 20 minutes. Overall, an excellent response (over 90% resolution) rate of 48% was achieved. Response rate was higher in macrocystic type than microcystic type. There may be a risk of airway obstruction due to swelling and inflammation in cervical lesions. Preventive tracheostomy or intubation may be necessary in those lesions. In conclusion, sclerotherapy is a safe and effective for treatment of lymphangioma. It is recommended as a first line therapy.

Key Words: Lymphangioma; Lymphatic malformation; Sclerotherapy

서론

림프관낭종은 림프관의 발생과정에서 림프계와 교통하지 못한 원시 림프낭의 잔류와 잔류된 림프조직의 선천적

증식으로 생기는 양성 낭종이다. 태어날 때 약 50%에서 발견되고, 90%에서 2세 전에 뚜렷해진다. 약 75%에서 두경부에 발생하며 그 다음으로는 액와부와 종격동에 생긴다 [1,2]. 림프관낭종은 혈관종과는 다르게 저절로 소멸되는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다[3,4]. 대부분은 증상이 없고 미용적인 문제로 병원을 방문하게 되나 간혹 기도 폐쇄, 섭식장애, 발음장애를 가져오기도 한다[4,5]. 낭종의 대부분이 직경이 1 cm 이상일 경우 거대낭(macrocystic), 1 cm 미만일 경우 미세낭(microcystic), 두 종류가 서로 섞여 있는 경우를 혼합형으로 분류하고 있다[6]. 수술적 치료는 큰 반흔을 남기기도 하고 주위의 혈관과 신경 때문에 수

Received: February 8, 2014 Accepted: February 22, 2014

Corresponding author: Je Hwan Won
E-mail: wonkwak@ajou.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

술적 접근이 어려운 경우가 있으며, 수술 후에도 높은 재 발률을 보인다[2,4]. 이러한 이유들로 지난 30년 간 다양한 비수술적 치료가 모색되었으며 대표적인 것이 OK-432를 이용한 경화요법이다. 이 논문에서는 림프관낭종의 경화요법에 사용되는 약제, 시술방법, 치료 성적 등을 소개하고자 한다.

경화요법에 사용되는 약제

1. OK-432

가장 대표적인 약물은 OK-432 (picibanil)로 1987년 Ogita 등[7]에 의해 사용된 후 가장 널리 사용되는 약물이다. OK-432는 *Streptococcus pyogenes* 중 저독성인 Su 균주를 페니실린 G와 함께 배양해서 만든 것으로 면역증강제로 사용되어 왔다. 림프관종에서의 작용기전은 lymphatic endothelial cell들을 자극하여, 결과적으로는 미세한 국소 섬유화와 함께 림프관을 폐쇄시키는 것으로 알려져 있다[8,9]. 전신적인 독작용과 국소적 조직 독성이 거의 없으며, 치료 후에도 피부변색, 변형, 조직섬유화로 인한 경화 등의 발생이 없어 일차 치료 제제로 널리 쓰인다. 거의 모든 환자들에서 OK-432 주입 후에 미열(38-39°C)이 약 6시간 정도 지속되나 2-3일간의 해열제로도 충분히 호전된다. 또한 치료 받은 환자들은 국소적인 염증반응에 의해 홍반, 부종, 약한 압통 등을 3-7일 정도 경험하게 된다. 드물게 페니실린 알러지와 유사한 shock-like 증상을 보일 수 있어서 스테로이드와 항히스타민제를 미리 준비하는 것이 좋다[1,8,9].

2. Bleomycin

Anti-neoplastic antibiotics인 bleomycin은 우리나라에서는 거의 사용되지 않으나 외국에서는 OK-432 다음으로 널리 쓰이고 있다. 섬유화와 반흔화를 유발하여 악성 늑막삼출에 이용되었던 것을 착안하여 림프관종의 치료에 사용되었다. 사용되는 양은 체중 1 kg당 0.5 mg을 식염수에 섞어 (1.5 mg/mL) 림프관종에 주입하게 되는데 이

러한 양은 항암제로 사용되는 양에 비하면 적은 양이어서 bleomycin의 대표적인 합병증인 폐섬유화는 일으키지 않는 것으로 알려져 있다[10-12].

대부분의 환자에서 약물 주입 후 OK-432와 유사한 부종, 홍반, 미열, 압통이 2-3일 동안 나타난다.

3. Doxycycline

Doxycycline이 경화제로서의 작용은 낮은 pH (250 mg의 doxycycline에 30 mL의 식염수를 섞었을 때의 pH는 약 2.5) 때문에 액체를 분비하는 상피세포를 파괴하고 섬유화를 유도한다. 저혈당, 대사산증, 용혈 빈혈 등과 같은 전신적인 부작용이 올 수 있기 때문에 고용량을 쓰지 않아야 하며 특히 신생아나 영아에서는 주의를 요한다[13]. 우리나라에서는 현재 액상으로 된 doxycycline을 구하기 어려워 거의 사용되고 있지 않다.

4. Absolute alcohol

99% sterile alcohol (absolute alcohol)은 싸고 구하기 편하여 각종 낭종의 치료에 널리 쓰이고 있다. 작용기전은 국소 주입 시에 세포막의 파괴, 단백질의 변성 등의 작용으로 낭종 내벽의 내피세포파괴를 유도하여 신속하면서 효과적인 경화 효과를 보인다. 그러나 주변 정상 조직 내로 유출 시에는 피부 및 신경 손상을 유발할 수 있고 과량을 사용하였을 경우 속취, 헤모글빈뇨 및 심혈관 부작용을 야기할 수도 있다[14].

5. Acetic acid

경화제로서 사용되는 acetic acid는 40% 내외의 농도로 희석하여 사용되며 산의 단백질에 대한 탈수작용의 결과로 응고괴사를 일으키는 것으로 경화를 유도한다[5]. 강력한 응고작용으로 카테터를 이용 주입하였다가 일정 시간이 지난 다음 모두 제거 해 주어야 하며 따라서 즉각적인 용적 감소의 효과를 볼 수 있다. 주변조직으로 침투가 가능하여 neurolytic effect를 일으키므로 안면신경이 주행하는 곳에 사용할 때는 농도를 30% 정도로 낮추거나 사용을 자제해야 하며 제거 전에 식염수로 세척해주는 것이 좋다. 이와 함께 용량이 많아지면 혈뇨 등의 전신 부작용이 일어 날 수 있기

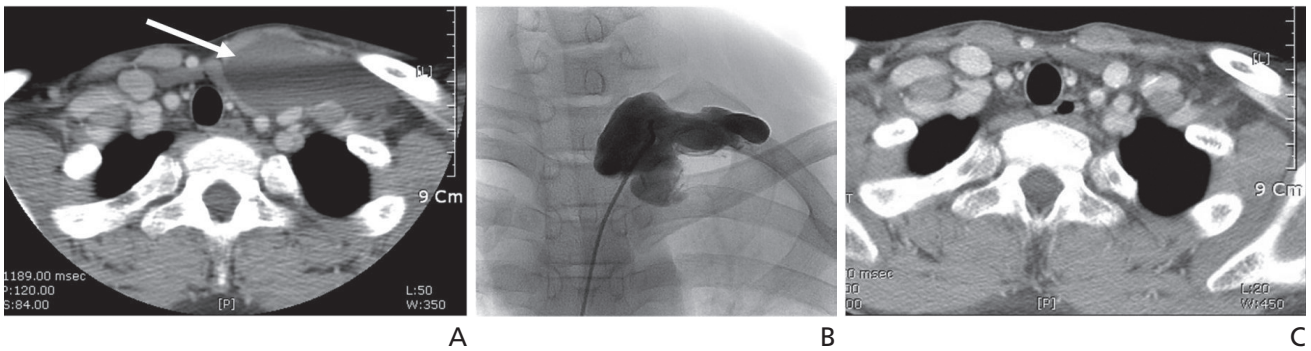


Figure 1. Sclerotherapy in patient with macrocystic lymphangioma. (A) Pre-treatment computed tomography (CT) shows the cystic lymphangioma (arrow) in left suprascapular area. (B) A 6F drainage catheter is inserted percutaneously into the lesion. A cystography shows a lobulated cystic lymphangioma. OK-432 (0.8 K, 8 mL) was injected into the cavity. (C) After 3 months, post-treatment CT shows complete resolution.

때문에 일차약제로 사용되는 것 보다는 다른 약제로 경화요법이 실패한 거대낭에서 사용하는 것이 좋다.

시술방법

한두 개 정도의 크기가 큰 거대낭의 경우에는 초음파 유도하에 6F 카테터를 삽입하여 내부액을 모두 제거 한 다음 투시 하에 조영제를 주입하여 낭종의 유출을 확인한다(Figure 1). 대표적인 약제인 OK-432의 경우 0.1 mg (1 KE [Klinische Einheit])을 1 mL의 식염수에 녹인 후 다시 9 mL의 식염수에 희석해 사용한다. 낭종의 크기에 따라 적절히 나누어서 주입하며 전체 주입량이 0.2 mg (2 K, 20 mL)를 넘지 않아야 한다. 주입 후에는 약물이 새어 나오지 않도록 카테터를 제거 후 봉합사로 피부를 봉합 한다. 여러 개의 크기가 작은 거대낭이나 미세낭의 경우에는 초음파 유도 하에 20-21G Medicut 혹은 Vinca needle로 낭종의 중심으로 천자한 후 내용액을 가능한 모두 제거하고 OK-432 용액을 주입한다. 기도주변의 거대낭이 있을 경우는 경화요법 후 부종에 의해 기도가 눌리는 것을 막기 위해 전신 마취 후에 기도삽관을 시행 한 후 경과를 관찰 하면서 부종이 빠진 다음 삽관 튜브를 제거하는 것이 좋다. 시술 4-6주 후에 초음파를 이용한 추적검사를 통하여 결과가 만족스럽지 못한 경우에는 재시술을 고려한다. 또한 림프관종이 광범위하고 다발성인 경우 여러 번에 나누어 시술하는 것이 좋다.

Bleomycin도 OK-432와 시술방법은 동일하며 0.5 mg/kg of body weight의 bleomycin을 1.5 mg/mL로 희석하여 주입하는데 여러 개의 낭종이 있을 용량을 경우에는 나누어서 주입할 수 있다. 시술 후에 낭종이 남아 있으면 4주 마다 재시술을 할 수 있는데, 이 때 bleomycin의 최대 축적량 (maximum cumulative dose)이 5 mg/kg를 넘지 않도록 한다[10-12].

Absolute alcohol의 경우에는 흡인된 내용액 용량의 50%에 해당하는 alcohol을 주입하는데 전체 주입량이 0.5 mL/kg 이 넘지 않도록 주의한다. 주입 후에는 5분 마다 자세를 바꾸어서 alcohol이 낭종 벽에 골고루 접촉하도록 한다. 낭종의 크기가 작은 경우는 내용액과 동일한 양의 alcohol을 주입하기도 한다.

Acetic acid나 alcohol을 사용할 경우에는 시술 후 경화제를 모두 제거해야 하므로 항상 카테터를 삽입한 후 시술 해야 한다. 앞서 언급한 대로 낭종액을 모두 제거 한 다음 내용액 용량의 30-50%에 해당하는 30-40% diluted acetic acid를 넣고 매 5분 마다 위치 전환(supine, prone, both decubitus)을 한 후 acetic acid를 모두 제거한다. 이 때 식염수로 3-4차례 세척한 후 카테터를 제거 한다.

치료성적

치료의 효과는 각 연구마다 다르나 치료 후 낭종의 부피가 얼마나 줄었는가에 따라 excellent (>90%), good (50-89%),

fair (20-49%), poor (<20%) 등의 범주로 나눈다. 현재까지 치료 약제의 효과를 무작위대조시험을 통해 연구된 바는 없으며 최근까지 보고된 문헌에 나온 결과를 종합해 보면 약 48%의 환자에서 excellent 반응을 얻었다고 보고하고 있다[2]. 병변의 형태에 다른 치료효과를 보면 일반적으로 거대낭에서의 치료성적이 좋다. 보고된 결과를 종합해 보면, 거대낭에서 66%의 excellent 반응을 보인 반면 미세낭에서는 23%에서만 excellent 반응을 보였다. 50% 이상의 부피 감소를 치료성공이라고 정의 했을 때, 거대낭에서 OK-432, bleomycin이 각각 87%, 83%의 성공률을 보인 반면, 미세낭에서는 OK-432가 39%의 성공률을 보였고 bleomycin은 거의 사용되지 않았다[1,2,10-12].

치료에 따른 합병증으로는 발열, 국소염증, 통증이 가장 흔하였고 입원기간 연장이 필요한 주요합병증으로는 낭종 내 출혈, 기도폐쇄 등이 있었다. 앞서 언급한 대로 기도주변 경부의 낭종의 치료 시에는 부종에 따른 기도폐쇄를 늘 염두에 두고 사전에 기도삽관 등의 조치를 해야 한다.

저자는 12명의 환자에서 40-50%의 acetic acid를 이용하여 66.7%의 excellent, 25%의 good 반응을 얻었다[4]. Acetic acid의 장점은 강력하고 즉각적인 경화효과로 다른 치료에 반응을 보이지 않거나 재발한 병변에 효과적일 수 있다. 그러나 고농도로 많은 양이 오랜 시간 동안 머물러 있게 되면 주변으로 침투하여 neurolysis, 혈뇨 등의 합병증을 일으킬 수 있다. 저자는 두경부의 림프관낭종 치료 과정에서 일시적 안면신경마비를 경험하고 나서는 농도를 30-40%로 낮추고 유치시간도 12-15분으로 단축시키며 안면신경 주변의 낭종의 치료에서는 일차약제의 사용을 자제하게 되었다.

결론

림프관낭종의 경화술은 심각한 합병증이 거의 없는 안전하고 효과적인 치료방법이다. 경화술에 쓰이는 약제로는 OK-432가 가장 널리 사용되며 일차적 치료약제로 권장된다. 낭종의 크기가 큰 거대낭에서 치료효과가 더 우

수하며 미세낭에서는 여러 차례에 걸친 치료가 필요할 때가 많다.

찾아보기말: 림프관종; 림프관 기형; 경화술

ORCID

Je Hwan Won, <http://orcid.org/0000-0002-5901-295X>

REFERENCES

1. Kang KS, Jung PM. Clinical manifestation and treatment of lymphangioma in children: a review of 117 cases. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2002;8:95-100.
2. Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *J Pediatr Surg* 2011;46:912-922.
3. Fronkalsrud EW. Disorders of the lymphatic system. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, editors. *Pediatric surgery*. 4th ed. Chicago: Year Book Medical; 1986. p. 1506-1507.
4. Kim IK, Moon SB, Baek SH, Seo JM, Lee SK. Evaluation of intralesional injection therapy for pediatric lymphangiomas classified with MRI. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2009;15:113-120.
5. Won JH, Kim BM, Kim CH, Park SW, Kim MD. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas with acetic acid. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:595-600.
6. Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000;82:316-318.
7. 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;74:690-691.
8. Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, Wang YA, Qin ZP. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol* 2011;47:1105-1109.
9. Kim MG. The effectiveness of the sclerotherapy of benign neck cyst with the use of OK-432 and 99% alcohol. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48:1154-1160.
10. Rozman Z, Thambidorai RR, Zaleha AM, Zakaria Z, Zulfiqar MA. Lymphangioma: is intralesional bleomycin sclerotherapy effective? *Biomed Imaging Interv J* 2011;7:e18.
11. Tanigawa N, Shimomatsuya T, Takahashi K, Inomata Y, Tanaka K, Satomura K, Hikasa Y, Hashida M, Muranishi S, Sezaki H. Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion. *Cancer* 1987;60:741-749.
12. Mahajan JK, Bharathi V, Chowdhary SK, Samujh R, Menon P, Rao KLN. Bleomycin as intralesional sclerosant for cystic hygromas. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2004;9:3-7.

13. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, Hedrick H, Jacobs I, Low D. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011;46:2083-2095.
14. Impellizzeri P, Romeo C, Borruto FA, Granata F, Scalfari G, De Ponte FS, Longo M. Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature. *J Pediatr Surg* 2010;45:2473-2478.

Peer Reviewers' Commentary

본 강좌는 경부의 림프관낭종의 경피적 치료방법으로 사용되는 경화요법의 소개를 목적으로 한다. 경화요법의 개요, 방법, 성적 등 전반에 걸친 내용을 체계적인 문헌고찰을 통하여 알기 쉽게 기술되어 있으며 경화요법의 의뢰자나 술자 모두에게 교육적인 가치가 있을 것으로 보인다.

[정리: 편집위원회]