

식도 절제술 후 발생한 유미흉에 대한 OK-432 흉강내 주입치료의 효과

연세대학교 의과대학 외과학교실

박 준 성 · 김 종 관 · 김 충 배

OK-432 (picibanil) Chemical Pleurodesis for the Treatment of Persistent Chylothorax after Esophagectomy

Jun Sung Park, M.D., Jong Kwan Kim, M.D. and Choong Bai Kim, M.D., FACS

Chylothorax is an uncommon but well recognized complication of esophagectomy. We present a case 65-year-old man with midthoracic esophageal carcinoma who underwent three stage radical esophagectomy by right thoracotomy. The postoperative course was uneventful until the 12th postoperative day, when the right chest tube was removed. On the 19th postoperative day the patient complained of dyspnea, and a chest roentgenogram showed massive pleural effusion in the right lower chest. A chest tube was reinserted into the right lower pleural cavity. The pleural fluid showed milky appearance and its amount was about 800 ml/day. The characteristics and composition of the pleural fluid was similar to those of chyle. Though conservative management was applied for 20 days, pleural effusion was remained. and then expo-laparotomy for thoracic duct ligation was performed near right crus, but chyle leakage persisted. We treated by intrapleural infusion of OK-432 (picibanil), without major side effects. This procedure should be considered one of the treatment of option for patient with persistent chylothorax not responding to conservative and surgical management. (*J Korean Surg Soc* 2001;61:105-109)

Key Words: Chylothorax, OK-432, Esophagectomy
중심 단어: OK-432 (picibanil), 식도절제술

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 : 김충배, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5547, Fax: 02-313-8289
E-mail: cbkimmd@yumc.yonsei.ac.kr
접수일 : 2001년 3월 22일, 게재승인일 : 2001년 6월 5일

서 론

유미흉은 보통 대동맥, 심장, 폐, 식도 수술과 같은 흉곽 수술 후에 드물지만, 종종 발생할 수 있는 합병증이다.(1) 최근에는 식도암이나 폐암 수술시 예전보다 종격동의 림프절을 광범위하게 절제하기 때문에 과거 보다 유미흉의 발생 빈도가 점차로 높아지고 있다.(2) Bolger 등(3)은 537 명의 식도 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 보고에서 유미흉이 발생한 경우는 전체 환자의 11명으로 2.0%의 발생률을 가진다고 보고하였다. 유미흉은 보존적 치료로 잘 치료가 되나 간혹 수술적 치료가 필요한 경우가 있다. OK-432 (picibanil)는 본래 암 환자의 면역치료제로 이용되었으며 동물 실험에서 OK-432 (picibanil)는 임파구와 대식 세포와 관련된 면역뿐만 아니라, 직접 암세포에 작용하는 것으로 알려져 있다.(4,5) 지금까지 알려진 기전 외에 OK-432 (picibanil)로 유미흉을 치료하였다는 보고가 간혹 있으며 저자들이 좋은 결과를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

65세 남자 환자가 2개월간의 연하곤란을 주소로 개인 의원에 내원하여 상부위장관 촬영 및 위-식도 내시경 검사를 시행한 후 식도암으로 진단 받고 세브란스병원으로 전원되었다. 과거력과 가족력상 특이 사항은 없었으며 흡연은 하지 않았고 음주력은 1주일에 소주 2병이었다. 이학적 검사상 체온은 36.5°C, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 혈압은 120/80 mmHg였다. 환자는 지속적인 연하곤란으로 만성병색을 보였으며 경부에 촉진되는 림프절은 관찰되지 않았다. 일반혈액검사와 일반화학검사는 모두 정상이었으며 소변검사 및 전해질 검사도 정상이었다.

위-식도 내시경 검사상 앞니로부터 25 cm 부위에 식도암으로 의심되는 궤양성 병변이 있었다. 흉부부 전산화단층촬영상 식도와 기관지 주변에 커져 있는 림프절은 없었다. 병리 조직 검사상 편평상피세포암으로 진단되어 우측 개흉술을 통한 근치적 식도절제술, 근위부위절제술, 종격동 및 복부림프절청소술 후 좌측 경부에서 식도-위 문합

술을 시행하였다. 기정맥은 기정맥의 주행이 대동맥의 우측에서 좌측으로 넘어가는 위치에서 결찰을 하였으며 흉관은 기정맥을 결찰한 후에 그 보다 조금 상방인 제5흉추 부위에서 우측에서 좌측으로 주행하는 위치에서 결찰을 시행하였다. 제7늑간 사이로 흉관배액술을 시행하였다. 개복을 시행한 후에 우위동맥과 우위대망동맥을 보존하면서 위를 준비하였으며 유문성형술은 시행하지 않았다. 수술직후 특별한 문제가 없어 수술 후 2일째부터 비위관을 통해 경장영양지원을 시작하였으며 흉관으로 배출되는 양이 점차 줄어들어 수술 후 12일째 흉관을 제거하였다. 흉관 제거 후 6일(수술 후 19일) 후에 환자가 숨이 차는 증상이 있어 단순 흉부 방사선 촬영상 오른쪽 폐에 삼출

액이 고여 있는 것이 관찰되었다(Fig. 1). 흉관을 삽관하였으며 흉관 삽관 직후 약 800 ml의 삼출액이 나왔으며 삼출액은 우유빛이고 냄새가 없는 액체였으며 화학 검사상 콜레스테롤이 57 mg/dl, 중성지방이 280 mg/dl로 유미로 판명되었다(Table 1). 저자들은 중성지방이 함유된 저지방 식이와 중심정맥영양 등 보존적 치료를 시행하였으나 흉관으로 배출되는 양은 변화가 있었지만 완전히 줄어들지 않고 지속되어 수술 후 35일째 수술을 시행하였다. 수술은 개복을 한 후에 대동맥 열공 우측 하방에서 흉관을 결찰하였다(Fig. 2). 수술 후에도 지속적으로 보존적인 치료를 하였으나 흉관으로 배출되는 양은 변화가 심했으며 이는 흉관의 개통성에 따라 배출되는 양이 달라졌기 때문이다. 수술 후 46일째부터 흉관으로 배출되는 양이 50 ml 이

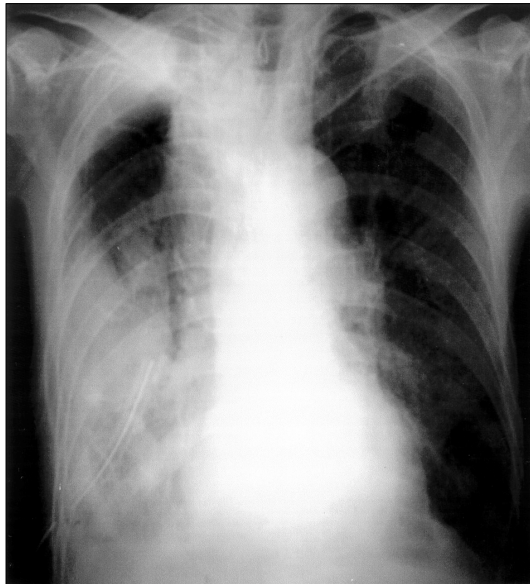


Fig. 1. Chest roentgenogram showing the pleural effusion in the right lower lung field. A chest tube was inserted into the right lower pleural cavity.

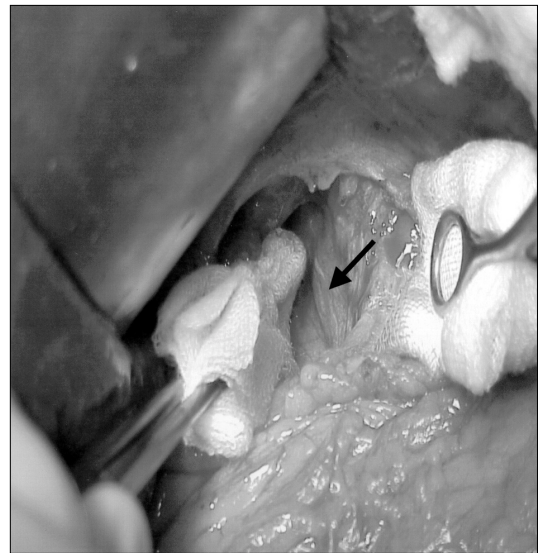


Fig. 2. In operative finding, thoracic duct (black arrow) was ligated on right lateral area of the aorta.

Table 1. Composition of chyle in patient

Component	Value	(normal range)
Specific Gravity	1.021	(1.012 ~ 1.025)
pH	7.5	(7.4 ~ 7.8)
Colour	Milky	(milky)
Sterile	Yes	(yes)
Lymphocytes	750/mm ³	(400 ~ 6800/mm ³)
Erythrocytes	100/mm ³	(50 ~ 600/mm ³)
Total protein	29 g/L	(20 ~ 30 g/L)
Triglyceride	280 mg/dl	
Cholesterol	57 mg/dl	
Cholesterol/TG	0.2	(<1)

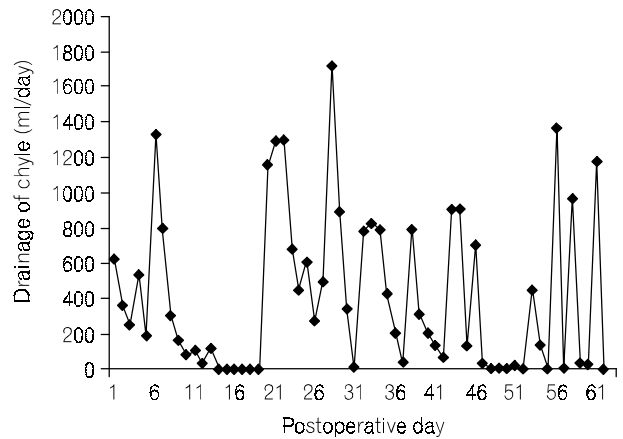


Fig. 3. Drainage of chyle after esophagectomy.

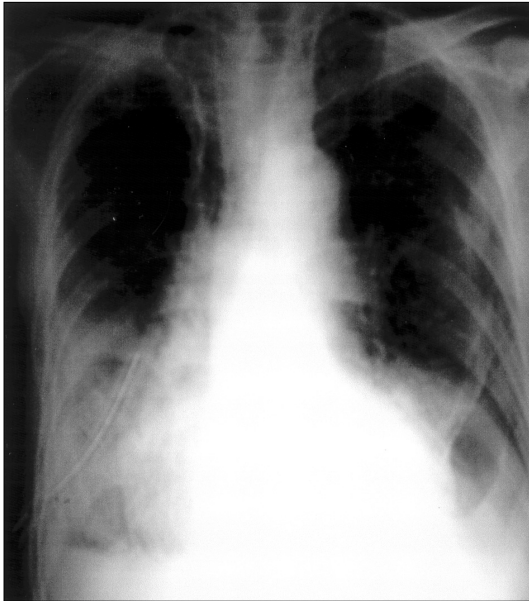


Fig. 4. Chest roentgenogram 2 days after the first application of OK-432. The right pleural effusion was remained.

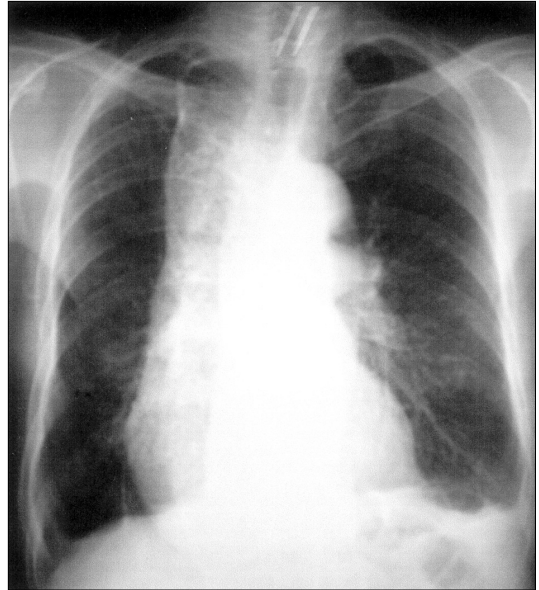


Fig. 6. Chest roentgenogram 2 months after the application of OK-432. There was no recurrence of chylothorax.

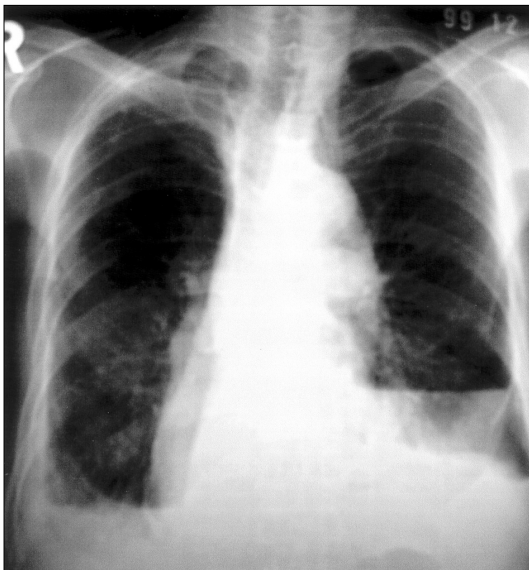


Fig. 5. Chest roentgenogram 1 day after the second application of OK-432. The right pleural effusion was decreased but left pleural effusion was developed newly.

하로 줄었는데 흉부방사선 촬영상 오른쪽 폐에 흉막 삼출액이 관찰되어 2차례 흉강천자를 실시하였다(Fig. 3). 흉관으로 배출되는 양은 계속해서 50 ml 이하였으나 단순 흉부방사선 촬영상 우측 폐에 흉막 삼출액이 지속적으로 관찰되어 저자들은 수술 후 57일째 흉강천자로 950 ml를 배액한 후에 OK-432 (picibanil, 중외제약) 2.0 KE를 증류수 2 ml에 혼합하여 흉강천자한 자리를 통해 오른쪽 흉강내로

투여하였다(Fig. 4). 3일 후에도 흉강천자로 1,150 ml를 배액하였으며 배액한 후에 같은 방법으로 OK-432 (picibanil) 2.0 KE를 오른쪽 흉강내로 투여하였다(Fig. 5). 흉관으로는 배출되는 양이 계속해서 50 ml 이하로 관찰되어 기능이 안 되는 것으로 판단되어 OK-432 (picibanil) 투여 후 흉관을 제거하였다. OK-432 (picibanil)를 투여한 후에 환자는 발열 증상 외에 다른 합병증은 발생하지 않았다. 2차례 OK-432 (picibanil) 투여 후 단순 흉부 방사선 촬영상 우측 폐의 흉막 삼출액의 양이 점차로 감소하여 OK-432 (picibanil) 투여 후 12일째 퇴원하였다. 2개월 후 외래에서 시행한 단순흉부방사선 촬영상 흉막 삼출액은 관찰되지 않았으며 완전 치유된 소견을 보였다(Fig. 6).

고 찰

흉관은 복강내 유미조(cisterna chyli)에서부터 출발하여 대동맥 열공(aortic hiatus)를 통하여 흉곽으로 들어가서 대동맥과 기정맥 사이로 흉추의 오른쪽으로 주행하다가 제 5, 6, 7흉추 부위에서 왼쪽으로 주행한 후에 좌측 쇄골하 정맥까지 종격동을 통과하게 된다. 따라서 제5, 6, 7흉추 부위의 아래에서 손상을 입게 되면 삼출액이 오른쪽으로 생기게 된다. 유미흉의 원인은 선천성, 외상성, 비외상성 등 크게 3가지로 나뉘며 그 중 외상성이 가장 많은 원인이다.(1) 외상성 유미흉은 보통 심장, 대동맥, 식도 등을 수술하는 흉곽을 여는 수술을 시행한 후에 발생을 한다. 최근 흉곽을 여는 수술과 처치가 늘고 있기 때문에 점차로 외상성 유미흉이 늘어나고 있다. 유미(chyle)의 배출량

과 성분은 가변적이며 보통 유미액은 하루에 1,500 ml에서 2,500 ml가 배액된다. 배출액은 활동력, 장기능, 식이의 지방 함유량 등에 따라 다르다. 보통 움직이지 않거나, 금식, 위액 배액시에는 배출량은 시간당 10 ml에서 15 ml까지 줄어드나 고지방식이 한 직후에는 유미 배출은 늘어나게 된다. 유미 삼출액은 특징적으로 우유빛 색깔의 냄새가 없는 알칼리성액이다.

유미흉을 진단하는데는 임상 양상과 방사선적 진단만으로는 매우 어렵다. 만일 환자가 금식이나, 위액 배액시에는 진단이 더욱 더 어려울 뿐만 아니라, 진단하기까지 시간이 늦추어진다. 그러나 만일 환자가 고지방 경장 식이를 할 경우에는 삼출액이 증가되어 유미흉을 쉽게 진단할 수도 있다. 수단(sudan) III 염색시 지방 과립이 보이나 그렇지 않은 경우도 종종 있다. 또한 유미액을 지방단백 전기영동을 하면 유미지립(chylomicron)의 띠가 보이며, 중성지방이 아주 높은 것을 알 수 있다. 또한 콜레스테롤/중성지방의 비가 보통은 1 이하이며 림프관조영술로 유미흉을 진단하기도 한다. 보존적인 치료에 반응을 하지 않는 경우에도 림프관조영술로 누공과 막힌 곳을 찾는데 유용하다.(6) 유미흉을 진단하기 위해 흉관을 알 수 있는 다른 방법으로는 수술 전 크림(cream)을 먹거나, (6) 비위관으로 메틸렌블루(methylene blue)를 주입하는 방법도 유용하게 사용된다.(7) 투여 후 한시간이 지나면 림프관이 염색이되거나 크림으로 채워져 있어 잘 볼 수가 있게 된다.

유미흉의 사망률은 8.7%에서 83.3%로 보고자에 따라서 상당한 차이가 있으며, Bolger 등(3)은 식도 절제술 후 생기는 유미흉의 사망률이 46%에 이른다고 보고하였으며 보존적 치료나, 수술적 치료의 성공률은 비슷하다고 발표하였다. 사망의 주요 원인은 고칼로리와 단백질의 손실로 인한 영양 결핍이다. 최근에 중심정맥영양과 같은 영양공급으로 인하여 사망률은 줄어들고 있다. 유미흉의 치료 원칙은 아직도 논란이 많다. 그러나 대부분의 저자들은 흉관 삽입, 중간계 중성지방이 함유된 저지방(1 g/L 이하)식이, 중심정맥영양 같은 보존적 치료를 권유한다. 이런 보존적 치료에도 유미흉이 지속되는 경우에는 수술적 치료를 고려해야 한다. 수술적 치료는 1948년 Lamposon(8)에 의해 처음으로 시도되었다. 수술적 치료의 기준은 기왕의 질환, 누공의 발병 기간, 하루에 배액되는 총량, 영양과 면역학적 합병증의 정도에 따라 결정을 한다. Selle 등(9)은 어른일 경우에는 유미액이 하루에 1,000~1,500 ml 이상으로 7일 동안 배액될 때, 누공의 발병 기간이 보통 2주가 넘을 때를 기준으로 하였으며, 소아인 경우에는 2주에서 3주 동안 100 ml/day/age 이상이 되었을 때를 수술의 기준으로 삼았다. 수술적인 치료는 흉관을 찾아서 결찰하는 것으로 성적은 좋지만 한번 수술을 시행하였기 때문에 쉽지가 않다. 흉관을 찾아 결찰을 하게 되면 대부분 유미흉은 좋아지게 되지만 수술에 따른 합병증 때문에 수술시

기와 수술을 결정하는 것은 매우 어려운 일이다.(10,11) 수술적인 치료 후에도 유미흉이 좋아지지 않는 경우는 극히 드문 경우인데 그 원인으로서는 흉관의 주행방향이 일정하지 않을 뿐만 아니라 여러 개가 존재하여 완전히 결찰하지 못했기 때문이다. 수술적 방법 이외에도 타르(Talc), 테트라사이클린(Tetracycline)과 Bleomycin 같은 화학적인 흉막유착술로 치료를 하기도 한다.(12-14) 그러나 타르를 이용할 때는 2 gm 이상을 사용하면 폐의 섬유화로 인하여 폐기능이 저하되기도 한다.(12) Akaogi 등(2)은 폐 절제후에 생긴 유미흉에 섬유소 아교(fibrin glue)를 이용하여 치료를 하기도 하였다고 보고하였다. 저자들은 OK-432 (picibanil)를 이용하여 화학적 흉막 유착술을 시행하였다. OK-432 (picibanil)는 초기에는 암의 면역학적 치료를 위하여 나온 약물이다. Katano 등(15)은 OK-432 (picibanil)의 주입시 유발된 염증 세포가 암 세포를 파괴할 뿐 아니라, 악성 복수를 줄이는 작용을 한다고 보고하였다. 이것을 기초로 하여 Nakano 등(16)은 식도 절제 후 생긴 유미흉에 OK-432 (picibanil) 10.0 KE와 doxycycline hydrochloride (DOXY)를 흉강내 주입함으로써 치료에 성공하였다. 이런 문헌 보고를 이용하여 저자들은 보존적 치료와 수술적 치료에도 불구하고 지속된 유미흉의 치료에 OK-432 (picibanil)를 2번 이용하였다. OK-432 (picibanil) 치료시 나타나는 합병증으로는 열감, 흉통, 통증을 제외하고는 심각한 합병증은 보고되지 않고 있으며, 진통제로 조절이 잘 된다. 본 증례에서도 OK-432 (picibanil) 주입 후 열감이 있었으나 해열제로 조절이 잘 되었으며 다른 합병증은 생기지 않았다. Ishihara 등(17)은 OK-432 (picibanil)로 유미흉을 치료 한 후에 2~3개월 후에 폐기능 검사를 하였으나, 수술 전후와 큰 차이가 없다고 보고하였다.

결 론

유미흉은 식도 수술 후 드물지만, 종종 경험하는 합병증 중의 하나이다. 유미흉은 예전에는 영양 실조와 같은 영양 결핍과 면역학적 문제로 인하여 사망률이 높았다. 유미흉의 치료방법은 아직까지 논란이 많으며 대개는 저지방식이 등과 같은 보존적 치료로 잘 치료가 되나, 유미흉이 오랫동안 지속될 경우엔 수술적 치료가 필요한 경우도 있게 된다. 본 예는 중성지방이 함유된 저지방 식이, 중심정맥영양, 흉관삽입, 흉관의 결찰과 같은 보존적, 수술적 치료에도 불구하고 유미흉이 지속되어 OK-432 (picibanil)를 흉강내로 주입하는 방법으로 유미흉이 잘 치료되었다. 저자들의 유미흉에 대한 OK-432 (picibanil)를 이용한 치료 방법은 특별한 도구나 장치가 필요 없으며 큰 합병증도 없어, 보존적인 방법으로 잘 치료되지 않는 유미흉에 대해서 사용할 수 있는 적절한 방법이라고 생각된다.

REFERENCES

1. Rusch VW, Ginsberg RJ. Chest wall, pleura, lung and mediastinum. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery. 7th ed, New York: McGraw-Hill; 1999. p.706-8.
2. Akaogi E, Mistui K, Sohara Y, Endo S, Ishikawa S, Hori M. Treatment of postoperative chylothorax with intrapleural fibrin glue. *Ann Thorac Surg* 1989;48:116-8.
3. Bolger C, Walsh TN, Tanner WA, Keeling P, Hennessy TPJ. Chylothorax after oesophagectomy. *Br J Surg* 1991;78:587-8.
4. Ishi Y, Yamaoka H, Toh K, Kikuchi K. Inhibition of tumor growth in vitro and in vivo by macrophages from rats treated with a streptococcal preparation OK-432. *Gann* 1976;67:115-9.
5. Ha WS, Kim SJ, Kim JP. Effect on rosette forming T-lymphocyte level in immunochemotherapy using picibanil and Wobemugos in gastric cancer patients. *J Korean Surg Soc* 1981; 23:1071-5.
6. Murphy TO, Piper CA. Surgical management of chylothorax. *Am Surg* 1977;43:715-8.
7. Eugevik L. Traumatic chylothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;10:77-8.
8. Lampson RS. Traumatic chylothorax. A review of the literature and report of a case treated by mediastinal ligation of the thoracic duct. *J Thorac Surg* 1948;17:778-91.
9. Selle JG, Snyder WH, Schreiber JT. Chylothorax. Indication for surgery. *Ann Surg* 1973;177:245-9.
10. Orringer MB, Bluett M, Deeb GM. Aggressive treatment of chylothorax complicating transhiatal esophagectomy without thoracotomy. *Surgery* 1983;104:720-6.
11. Marts BC, Naunheim KS, Fiore AC, Pennington DG. Conservative versus surgical management of chylothorax. *Am J Surg* 1992;164:532-5.
12. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-95.
13. Macoviak JA, Stephenson LW, Ochs R, Edmunds LH. Tetracycline pleurodesis during active pulmonary-pleural air leak for prevention of recurrent pneumothorax. *Chest* 1982;81:78-81.
14. Lim HK, Lee ML, Jeon JW, Park SG, Won JH, Baick SH, et al. Intracavitary therapy with bleomycin for the treatment of malignant pleural and pericardial effusion. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27:646-52.
15. Katano M, Torisu M. New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. II. Intraperitoneal inflammatory cell mediated tumor cell destruction. *Surgery* 1983;93:365-73.
16. Nakano A, Kato M, Watanabe T, Kawai N, Ota H, Hattori T, et al. OK-432 Chemical pleurodesis for the treatment of persistent chylothorax. *Hepato-Gastroenterol* 1994;41:568-70.
17. Ishihara K, Hasegawa T, Okazaki M, Katakami N, Sakamoto H, Lee E, et al. OK-432 chemical pleurodesis as a standard therapy of spontaneous pneumothorax. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1988;26:10-15.