

= 증례보고 =

## 프로프라놀롤(Propranolol) 단독 사용에 의한 안와 모세혈관종 치료 1예

송남희 · 김대현

조선대학교 의학전문대학원 안과학교실

**목적:** 아래 눈꺼풀에 발생한 영아 모세혈관종에서 프로프라놀롤을 단독으로 이용하여 치료한 증례를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 생후 3개월 된 여아가 생후 한 달 경부터 발생한 우안 아래 눈꺼풀 내측의 적자색 종괴를 주소로 내원하였다. 경과관찰 도중 종괴의 크기가 급격하게 증가하여 시축을 가렸으며, 영상검사를 통해 혈관종으로 진단되었다. 생후 6개월경부터 경구 투여를 통한 프로프라놀롤 단독 치료를 시작하였다. 초기용량으로 0.17 mg/kg을 8시간 간격으로 2번 복용 후, 0.33 mg/kg 용량을 8시간 간격으로 2번 그리고 이후 매 회 0.67 mg/kg 용량을 8시간마다 복용하여 유지하도록 하였다. 치료 3일 후부터 종괴의 색조 변화가 보였고, 크기가 감소하기 시작하였으며, 10개월간의 경과관찰 기간 동안 전신적 부작용 및 재발은 나타나지 않았다.

**결론:** 프로프라놀롤을 이용한 영아 모세혈관종 치료는 시축을 가려서 약시 가능성이 있는 환자에서 단독으로 사용하여 볼 수 있는 효과적인 비수술적 방법으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2012;53(4):607-611〉

안와 모세혈관종은 영유아에서 흔히 나타나는 양성 종양으로 시간이 지나면서 대부분 자연 소실된다. 따라서 시기능에 영향을 주지 않으면 별다른 치료 없이 주의 깊게 경과 관찰만을 하게 된다.<sup>1-4</sup> 하지만 시축을 가리거나 난시, 사시 등을 유발하여 약시 등의 위험이 있을 때에는 치료의 적응증이 된다.<sup>1-4</sup>

일반적으로 부신 피질 호르몬의 국소주사 및 전신적 투여, 수술적 제거, 인터페론 치료 등의 여러 치료 방법이 사용되고 있으나, 아직 효과 및 안정성에서 입증된 치료는 없으며, 치료 후 피부 색소 침착, 지방위축, 중심망막동맥폐쇄 등의 부작용이 문제가 되는 경우가 종종 발생하게 된다.<sup>5-7</sup> 최근 다른 치료에 반응을 보이지 않거나 부작용을 나타내는 경우 프로프라놀롤을 대체 또는 병행하여 효과적으로 혈관종을 치료하였던 많은 연구가 보고되고 있다.<sup>8-12</sup> 국내에서는 Lee et al<sup>12</sup>이 레이저 치료를 시행하였지만, 효과가 없었던 눈꺼풀 혈관종 환아를 이차적으로 프로프라놀롤을 투여하여 효과적으로 치료한 증례를 보고한 바 있으나, 눈

꺼풀 혈관종 환자를 프로프라놀롤을 이용하여 일차적으로 치료한 증례는 아직 국내에서 보고된 바 없다. 저자들은 눈꺼풀 혈관종을 가진 영아에서 다른 치료 없이 프로프라놀롤만을 단독으로 사용하여 효과를 보았기에 이를 보고하고자 한다.

### 증례보고

생후 3개월 된 여아가 우측 아래 눈꺼풀 안쪽 구석의 적자색 종괴를 주소로 내원하였다. 종괴는 출생 한 달 후 좁쌀만한 크기로 나타났으며, 이후 지속적으로 커졌다고 하였다. 과거력과 가족력에서 특이사항은 없었으며 만삭, 자연분만 하였다. 눈 검사에서 안구 운동은 정상이었으며, 허쉬버그 검사에서 정위를 보였다. 전신소견은 정상 발육을 보이며, 신체 다른 부위에서 혈관종 또는 다른 이상 소견은 발견할 수 없었다. 일단 경과관찰을 하기로 하였지만, 종괴의 크기가 계속 증가하여 생후 6개월이 되자 우안 시축을 완전히 가리게 되었다(Fig. 1).

생후 6개월에 시행한 자기공명영상촬영에서 조영증강 후 지방 감쇄한 T1 강조 영상에서 불균질의 고강도신호를 갖는 종괴가 우측 아래 눈꺼풀 전체를 침범하고 있었으며(Fig. 2), 도플러 초음파검사서 경계가 좋으며 매우 풍부하고 복잡한 혈류가 관찰되는 2.4×2.6 cm 크기의 종괴를 관찰할 수 있었고, 또한 생후 3개월째 시행했던 검사소견에

■ 접수 일: 2011년 1월 10일 ■ 심사통과일: 2011년 7월 5일  
■ 게재허가일: 2012년 3월 7일

■ 책임저자: 김 대 현

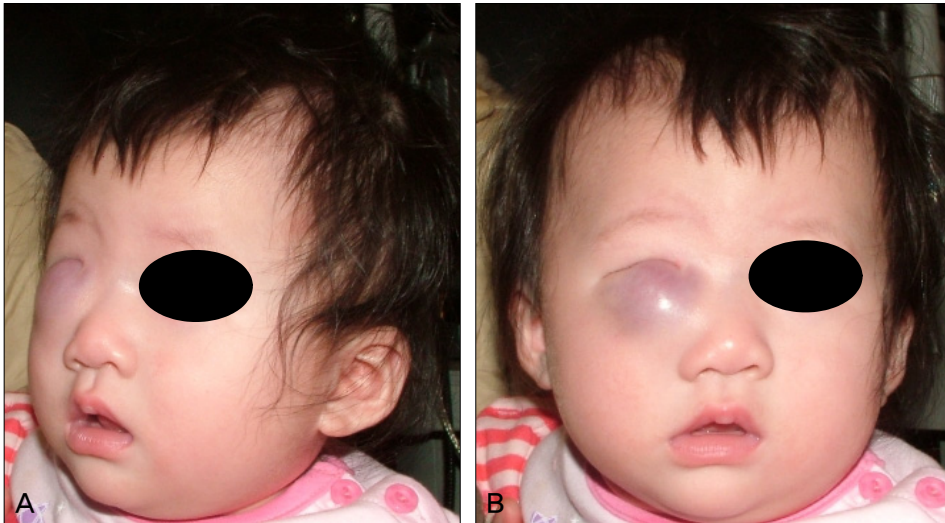
광주시 동구 필문대로 365

조선대학교병원 안과

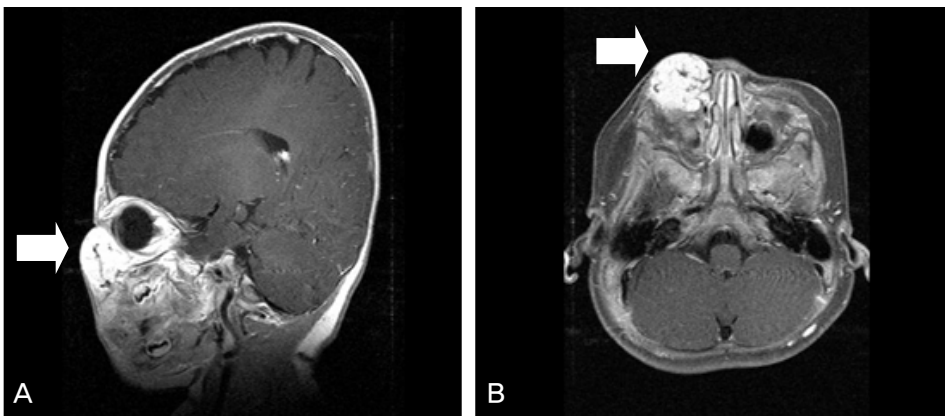
Tel: 062-220-3190, Fax: 062-225-9839

E-mail: eyelovehyun@hanmail.net

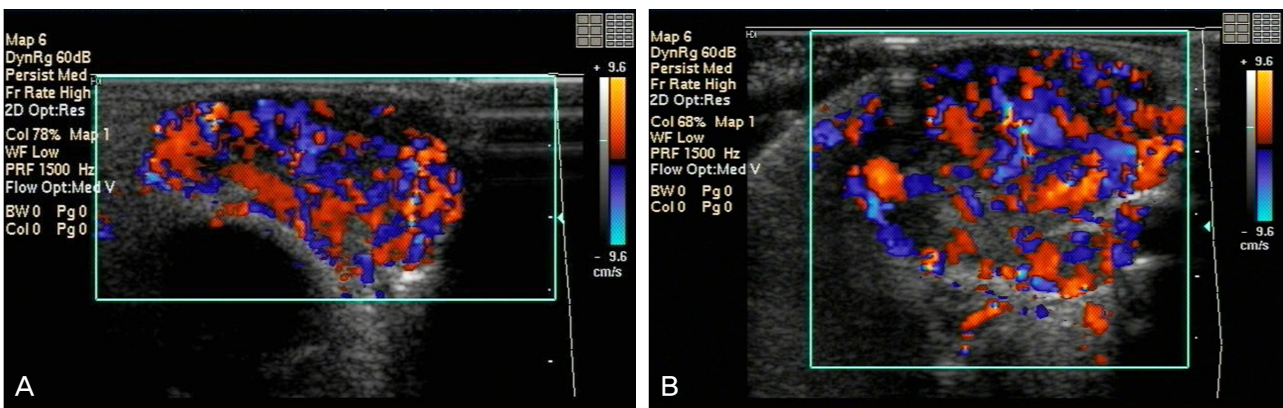
\* 이 연구의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 e-포스터로 발표되었음.



**Figure 1.** Clinical photographs. (A, B) Before the treatment, a large, raised, dome-shaped mass occupied almost the entire right lower eyelid of the patient. The reddish purple mass was firm and fairly well circumscribed with smooth surface. The visual axis of the right eye is completely obscured by the mass.



**Figure 2.** MRI. (A, B) Before the treatment, MRI with post-contrast fat-suppressed T1-weighted image shows well circumscribed, lobulated, intraorbital mass (arrow) of the entire right lower eyelid. The lesion enhancement is intense and homogenous. (A) Coronal view. (B) Axial view.

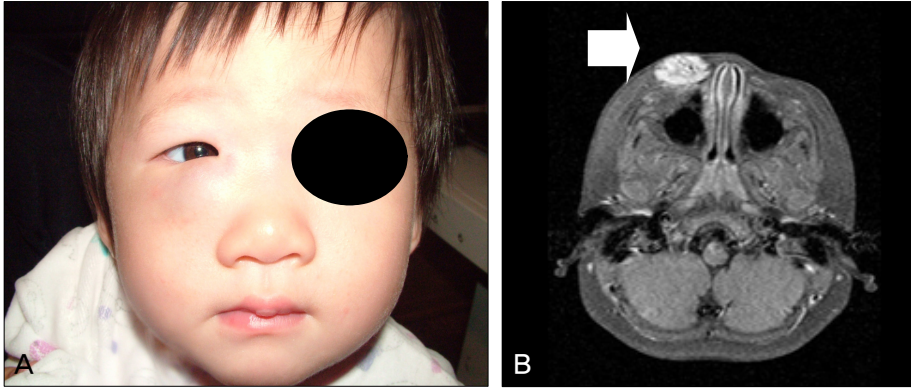


**Figure 3.** Color Doppler imaging of the nasal aspect of the right lower eyelid. (A) At the first visit, the image of the nasal aspect of the right lower eyelid demonstrated an intraorbital hypoechoic lesion ( $1.8 \times 1.2$  cm) with regular border and multiple intercalating networks of blood vessels within (arrow). (B) 3 months after the first visit, it was found that the size of the mass had increased ( $2.4 \times 2.6$  cm).

비해 그 크기가 증가한 소견을 보였다(Fig. 3).

종괴의 크기가 급격하게 증가하고 시축을 완전히 가려 시자극 결핍성 약시 및 종괴에 의한 사시 발생 위험을 예방하기 위해 즉각적인 치료가 필요하다고 판단되어 프로프라

놀롤 경구 투여를 결정하였다. 치료 시작 전 소아 전문의에 의한 심기능 평가 및 전신 상태에 대한 정확한 검진이 이루어졌다. 초기 투여 용량은 유지 용량의 25%를 기준으로  $0.17 \text{ mg/kg}$ 을 8시간 간격으로 2번, 1일간 복용 후 환자의



**Figure 4.** (A) 3 months after the initiation of the treatment, the hemangioma was found to have markedly decreased in size and to no longer obscure the visual axis. The mass softened, flattened and faded in color. (B) 10 months after the initiation of the treatment, MRI with postcontrast fat-suppressed T1-weighted axial image revealed that the tumor (arrow) had decreased in size.

상태 변화를 자세히 관찰하였으며, 이후 용량을 두 배로 하여 0.33 mg/kg을 8시간 간격으로 2번, 1일간 복용하였다. 그 후에는 0.67 mg/kg을 8시간 간격으로 유지하여 10개월 동안 지속적으로 복용하도록 하였다. 치료 시작 3일 후부터 짙은 적자색을 보이던 종괴의 색깔이 옅은 자색으로 바뀌었으며, 종괴는 그 정도가 확연히 연해짐을 관찰할 수 있었다. 이후 종괴의 크기가 점점 줄어들기 시작하더니, 결국 시축을 가리지 않을 정도가 되었으며 자기공명영상촬영에서도 이를 확인할 수 있었다(Fig. 4). 치료 기간 동안 환자는 초조함, 불면증, 식은땀 등 약제 복용에 따른 부작용을 보이지 않았고, 심전도 및 혈액검사 등의 전신검사에서도 이상을 나타내지 않았다.

## 고 찰

눈 주위에 발생하는 모세혈관종은 영, 유아에서 발생하는 가장 흔한 양성 종양으로 대부분 생후 첫 수주 내에 나타나 8-18개월 동안 급격한 성장을 하는 증식기를 거쳐 5-8세 정도에 퇴화하는 자연경과를 가진다.<sup>1-4</sup> 따라서 특별한 치료가 필요하지는 않지만, 종괴로 인해 눈꺼풀 처짐, 안구돌출, 각막 노출과 부동시, 시신경 압박 등이 발생하거나 시축 가림에 의하여 시자극 결핍성 약시의 발생위험이 있다면 치료가 필요하다.<sup>1-4</sup>

일반적인 초기 치료로 전신적 스테로이드의 투여가 주로 고려된다.<sup>5</sup> 보고에 의하면 치료 시작 2주 안에 30%의 환자에서 종양의 퇴화를 관찰할 수 있지만, 환자에 따라 치료 반응의 차이가 크고, 8-12주 이상의 비교적 긴 치료기간 때문에 불면증, 고혈압, 부신 기능 저하, 성장 지연 등의 여러 가지 전신적 합병증의 위험이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 또한 치료 중단 후 재발 가능성이 큰 것도 문제점으로 보고되어 있다.<sup>5</sup>

국소적 스테로이드 주입술은 1967년 Zarem and Edgerton<sup>6</sup>이 처음 보고하였고, Kushner<sup>7</sup>에 의하여 보편화된 이후 흔

히 사용되고 있다. 이 방법은 종양이 주로 안와 앞쪽에 있고, 경계가 명확한 경우에만 제한적으로 사용되며, 부작용으로는 피부 색소 침착, 국소적 지방 위축, 중심 망막 동맥 폐쇄에 의한 망막 괴사 등이 보고된 바 있다.<sup>6,7</sup> 최근에는 면역억제제인 인터페론 알파가 단독치료로 이용되고 있는데, 이 방법은 시력을 위협하는 모세혈관종이 부신피질 호르몬제에 반응하지 않을 때 고려해 볼 수 있는 방법으로 보고되기도 하였다.<sup>13</sup> 하지만 대부분은 충분한 퇴화를 유도하는 치료기간이 9개월 이상 소요되며, 영아에서의 장기 사용 시 강직성 사지 마비, 미세 운동 장애 등이 발생할 수 있어 주의 기울여야 한다.<sup>13</sup>

그 외 다른 약물치료로 빈크리스틴과 싸이클로포스파마이드, 이미퀴모드 등이 있지만 그 효과와 안정성에 대해서는 아직 많은 보고가 없는 상태이다.<sup>14</sup> 이 외에 수술적 제거와 레이저를 시행할 수 있는데, 수술적 치료는 심한 출혈과 혈관 소작 후 피부 흉터를 일으킬 수 있으며, 증식기에 시행하면 재발률이 매우 높은 것으로 알려졌다.<sup>15,16</sup> 따라서 현재는 증식기 이후에도 종양이 남아 있을 경우에만 제한적으로 사용되고 있으며, 영아의 경우, 혈관조직이 매우 풍부하여 수술 도중 과다 출혈을 일으킬 수 있어 더욱 조심스럽게 접근하여야만 한다.<sup>15</sup>

비선택적 베타 차단제인 프로프라놀롤은 활로의 사정후(tetralogy of Fallot), 비후성 심근병증 등의 심장질환 있는 환자에서 오랜 기간 동안 치료제로 사용되었다.<sup>8</sup> Leaute-labreze et al<sup>8</sup>이 최초로 프로프라놀롤의 모세혈관종에 대한 치료효과를 보고한 이후 이를 이용한 여러 연구 결과들이 보고되었으며,<sup>9-12</sup> Haider et al<sup>10</sup>는 하루 치료용량을 2 mg/kg/day를 기준으로 제시하였고, 초기에는 치료용량의 25%인 0.5 mg/kg/day의 용량을 2-3일간 투여 후, 1.0 mg/kg/day, 1.5 mg/kg/day 순으로 증량하고 최종적으로 2 mg/kg/day를 유지할 것을 권하였다. 또한 용량을 변경할 경우 혈압 및 맥박에 대한 세밀한 관찰을 하여야 하고, 치료기간은 혈관종이 완전히 소실될 때까지 또는 환자의 나

이가 평균 9-11개월 이상 될 때 또는 시축 가림을 유발하지 않을 정도로 퇴화할 때까지 지속할 것을 주장하였으며, 치료 중단 시에는 2주에 걸쳐 프로프라놀롤을 점차 감량하여야 한다고 하였다.<sup>10</sup>

최근 Holmes et al<sup>11</sup>에 따르면 영아 모세혈관종의 단독치료로 프로프라놀롤을 3 mg/kg/day 용량으로 하루 세 번에 나누어 투여한 결과 74%의 환자에서 72시간 내에 혈관종의 증식이 멈추었으며, 55%의 환자에서 2주 안에 혈관종이 퇴화하는 양상을 보였다고 하였다. 그리고 복용 중단 후의 재발률을 보면 치료종결 시점에서 환자의 나이가 어릴수록 재발률이 높게 나타났는데, 이는 종양이 치료 중 퇴화하는 과정이라도 증식기 동안에는 다시 재발할 가능성이 크기 때문이며, 따라서 치료 기간은 환자의 나이를 고려하여 나이가 7-8개월 이상 될 때까지 또는 4주 이상 꾸준한 감소효과를 보일 때까지 지속하여야 한다고 보고하였다.<sup>11</sup>

모세혈관종의 성장과 퇴화의 조절 기전에 대해 아직 명확하게 밝혀진 것은 없지만, 일부 연구에서 혈관 증식기에 혈관 형성 인자인 기본 섬유모세포 성장인자(basic fibroblast growth factor)와 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor)가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다.<sup>8</sup> 프로프라놀롤은 이러한 혈관 형성 인자의 발현에 영향을 주어 하향조절(down regulation) 과정을 유발하며, 이 때문에 종양의 퇴화를 일으킨다고 알려져 있다.<sup>8</sup> 또한 모세혈관 내피세포의 세포자멸사(apoptosis) 촉진 등이 프로프라놀롤의 치료기전으로 여겨지고 있다.<sup>8</sup>

프로프라놀롤은 오랜 기간 동안 소아과 영역에서 사용되어 온 심장질환 치료제로 영아에서 안전한 약으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 하지만 베타 차단제의 경우 기도 연축, 전신적 저혈압, 서맥, 저혈당 현상의 차폐를 유발할 수 있으므로 치료를 시작하기 전 심기능 평가 및 혈압, 맥박 및 혈당에 대한 검진이 정확하게 이루어져야 하며 전신상태에 대한 검진은 유지 용량 전까지 세밀하게 시행되어야 한다.<sup>17,18</sup>

본 환자의 경우 급격히 크기가 커진 혈관종 때문에 시축 가림이 나타나 시각적 결핍성 약시의 위험이 있어 신속한 치료가 필요하였으나, 수술적 치료는 출혈에 대한 위험성과 수술 후 남을 수 있는 흉터에 대해 보호자의 동의를 구할 수 없었고, 기존의 보존적 치료 방법은 부작용이 있을 수 있어 프로프라놀롤을 사용하였다.

본 증례에서 프로프라놀롤의 단독 투여는 사용 중 전신적 부작용 및 재발이 없었고, 단기간에 종괴의 감소 효과를 보여 프로프라놀롤이 다른 치료방법의 보조적, 대체적 치료로써 뿐만이 아니라 단독으로도 효과적인 치료방법이 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 앞으로 치료용량, 치료기간, 치료시작 시기에 대한 정확한 지침과 장기간 사용에 의한

부작용 및 안전성, 그리고 치료기전에 대한 연구도 추가적으로 필요할 것으로 여겨진다.

## 참고문헌

- 1) Shields JA. Diagnosis and Management of Orbital Tumors. Philadelphia: WB Saunders, 1989;124.
- 2) Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology* 1979;86:760-92.
- 3) Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, Pechous BP. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol* 1994;38:399-426.
- 4) Stigmar G, Crawford JS, Ward CM, Thomson HG. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelids and orbit. *Am J Ophthalmol* 1978;85:806-13.
- 5) George ME, Sharma V, Jacobson J, et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;140:963-9.
- 6) Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg* 1967;39:76-83.
- 7) Kushner BJ. Local steroid therapy in adnexal hemangioma. *Ann Ophthalmol* 1979;11:1005-9.
- 8) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
- 9) Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E, et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 1978;92:141-4.
- 10) Haider KM, Plager DA, Neely DE, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS* 2010;14:251-6.
- 11) Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:445-51.
- 12) Lee EK, Choung HK, Kim NJ, et al. A case of periorbital infantile capillary hemangioma treated with propranolol. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1513-9.
- 13) Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-63.
- 14) Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG, et al. Low-dose Cyclophosphamide and Interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 2007;114:1007-11.
- 15) Kim BJ, Kim YD. Surgical treatment of a capillary hemangioma with preoperative embolization. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002; 43:805-13.
- 16) Landthaler M, Hohenleutner U, el-Raheem TA. Laser therapy of childhood haemangiomas. *Br J Dermatol* 1995;133:275-81.
- 17) Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2009;26:610-4.
- 18) Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-31.



**=ABSTRACT=**

## A Case of Periorcular Capillary Hemangiomas Treated With Propranolol as a Single Therapy

Nang Hee Song, MD, Dae Hyun Kim, MD, PhD

*Department of Ophthalmology, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea*

**Purpose:** To report a case of periorbital infantile capillary hemangioma treated with propranolol as a single therapy.

**Case summary:** A 3-month-old girl with a growing red-purple mass on the right lower eyelid visited our clinic. The patient was diagnosed with capillary hemangioma by imaging studies. The mass had grown rapidly, and the visual axis was obscured in the follow-up. Oral propranolol therapy was initiated at a starting dose of 0.17 mg/kg at 8-hour intervals. After 2 doses, the propranolol was doubled, and after another 2 doses, the daily dose of 0.67 mg/kg divided into 3 was maintained. Three days after the initiation of the treatment, the color of the hemangioma had changed from red-purple to light purple, and the hemangioma had softened. The hemangioma continued to respond well with no side effects in the following 10 months.

**Conclusions:** The authors suggest that oral propranolol treatment as a possibility of an effective and safe option for the vision-threatening periorbital capillary hemangioma as a single therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(4):607-611

**Key Words:** Periorbital hemangiomas, Propranolol, Single therapy

---

Address reprint requests to **Dae Hyun Kim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Chosun University Hospital

#365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea

Tel: 82-62-220-3190, Fax: 82-62-225-9839, E-mail: eyelovehyun@hanmail.net