

미숙아에서 모세 혈관종의 임상양상

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

김선녀·이주영·신승한·최창원·김이경·김한석·김병일·최중환

Clinical Manifestations of Capillary Hemangiomas in Preterm Infants

Seon Nyo Kim, M.D.¹, Juyoung Lee, M.D., Ph.D.², Seung Han Shin, M.D.¹, Chang Won Choi, M.D., Ph.D.², Ee-Kyung Kim, M.D., Ph.D.¹, Han-Suk Kim, M.D., Ph.D.¹, Beyong Il Kim, M.D., Ph.D.², and Jung-Hwan Choi, M.D., Ph.D.¹

Department of Pediatrics¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Department of Pediatrics², Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea

Purpose: Capillary hemangiomas occur more frequently in preterm infants. We aimed to describe the clinical course of capillary hemangiomas in preterm infants.

Methods: The records of preterm infants with a gestational age (GA) of <35 weeks who were admitted to two tertiary neonatal intensive care units from January 2004 to December 2013 and had capillary hemangiomas were reviewed retrospectively. Subgroup analysis of between infants of GA <30 weeks and GA 30-34+6 weeks were done and ad hoc analysis comparing study population and matched preterm infants without hemangioma for investigation of differences in clinical characteristics.

Results: Of the 2,772 preterm infants, 112 (4%) infants developed capillary hemangiomas. The majority (91.9 %) of them had a solitary hemangiomas with the trunk was the most commonly involved site (43%). Three quarters of the patients were treated with topical corticosteroid, propranolol or laser treatment. When we divided this population as who were born before or after GA 30 weeks, there was no difference at postmenstrual age (PMA) of onset of capillary hemangiomas (median [IQR], 36⁺⁴ [30⁺⁵-40⁺⁵] vs. 36+2 [33⁺⁶-41⁺¹] weeks, *P*=0.275). The age at involution of capillary hemangiomas was also not differ between two groups (median [IQR], 7.75 [3.75-12.25] vs. 7.5 [4-13.75] months, *P*=0.425). There were no statistical differences between preterm infants with capillary hemangiomas and their age, weight and sex matched control preterm infants without hemangiomas in the neonatal and maternal factors.

Conclusion: The development of capillary hemangiomas occurred at approximately 36 to 37 weeks of PMA regardless of prematurity in preterm infants. Capillary hemangiomas of preterm infants resolved spontaneously and disappear completely by around 7 months of corrected age.

Key Words: Preterm infant, Capillary hemangiomas

Received: 6 August 2015

Revised: 22 September 2015

Accepted: 24 September 2015

Correspondence to: Seung Han Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-7230, Fax: +82-2-2072-0590

E-mail: revival421@empas.com

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology - pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 - e-kjp.org

모세 혈관종은 영유아기에 가장 흔한 혈관 종양으로, 대부분 저절로 호전되는 경한 양성경과를 갖는 것으로 알려져 있다. 그러나, 안구주위에서 발생하는 경우 약시, 난시, 안검하수, 안구돌출 및 시신경 압박과 같은 합병증을 야기할 수 있고, 귀에 발생하여 외이도를 막는 경우 청력이 떨어지게 되며 이로 인한 언어 발달이 지연될 수 있다.¹⁻⁴ 턱과 입술, 경부에 생긴 표재성 혈관종의 경우 기도에 같이 발생할 위험이 큰 것으로 알려져 있는데, 혈관종이 두경부에 넓

게 분포된 환자의 60%에서 기도에서의 혈관종으로 인한 증상이 발생되어 이에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.⁵ 이외에도 혈관종의 빠른 증식으로 인한 혈관종의 궤양이 발생할 수 있으며, 이는 급성한 통증을 동반하고, 감염, 출혈, 흉터를 형성하기도 한다.⁴

영아에서 나타나는 모세 혈관종의 정확한 발생률은 알려져 있지 않으나, 1957년 Jacobs의 연구에서 영유아의 10%정도로 보고하였으며,⁶ 2012년에 네덜란드 인구를 대상으로 한 연구에서 전체 혈관종이 9.9%로, 이중 15%인 1.48%가 피하 혈관종이었고,⁷ 일본, 대만에서의 혈관종은 각각 1.7%,⁸ 0.2%⁹로 보고되어, 각 인종 별 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 모세 혈관종 발생의 위험 인자로는 미숙아, 저체중 출생아, 여성, 쌍태아, 고령산모가 있다고 알려져 있으며,⁴ 최근 고령산모의 출산 증가 및 미숙아 출생률의 증가로 혈관종의 발생은 점차 늘어날 것으로 예상된다. 미숙아의 모세 혈관종에 대한 연구로는, 출생 체중이 500 g 감소될 때마다 혈관종의 발생 위험이 40% 높아진다는 연구가 있었다.¹⁰

혈관종의 36%는 출생 시에 발견되며, 40%가 생후 4-6주 사이에,¹¹ 나머지가 생후 6개월 이내에 발생하고, 생후 6-8개월에 걸쳐 커지다가 1세 이후 자연 소실되는 것으로 알려져 있으나,⁴ 대부분의 이전 연구들은 만삭아를 대상으로 한 연구였으며, 1986년 미숙아의 모세 혈관종에 관한 연구에서 5-10개월 이내에 퇴화되는 것이 관찰되었다는 언급¹³은 있었으나 그 발생시기 및 임상 양상에 대한 연구는 부족한 실정이다.

최근에는 혈관종과 미숙아 망막증과의 관련성이 있음을 주장하는 연구결과들이 있어 주목을 받고 있는데, 혈관종의 발생기전과 미숙아 망막증에서의 혈관 증식 기전이 유사할 수 있음을 제기하기 하고 있었다.¹² 이에 본 연구에서는 미숙아에서 모세 혈관종의 임상양상 및 경과에 대해 확인하고, 미숙아 망막증의 발생과 연관이 있는지 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 10년 동

안 서울대학교병원 및 분당서울대학교병원에서 출생하여 신생아중환자실에 입원한 재태주령 35주 미만의 미숙아 2,772명 중 피부과 전문의에게 모세 혈관종으로 진단받은 112명을 대상으로 환자 및 산모의 의무기록을 후향적으로 고찰하였다. 혈관종의 발생 시기와 호전 시기, 위치, 개수, 치료력을 조사하였고, 발생 시기는 출생 후 나이(postnatal age, PNA)와 월경 후 주령(postmenstrual age, PMA)으로 나누어 확인하였으며, 호전 시기는 교정 나이(corrected age, CA)로 조사하였다. 혈관종과 미숙아 망막증의 연관성을 보고한 2014년 Praveen 등의 연구¹⁴와 미숙아 망막증이 발생하는 시기가 월경 후 주령 30주 전후¹⁵임을 고려하여, 연구집단을 재태주령 30주를 기준으로 나누어 혈관종의 발생과 경과에 차이가 있는지 살펴보았다.

또한, 본 기관의 이전 연구에서 미숙아 망막증이 재태주령 34주 출생아까지 호발하는 것을 고려하여, 34주 미만의 모세 혈관종으로 진단받은 93명의 미숙아와 출생 체중, 재태주령과 성별로 짝지은 대조군을 설정하여 미숙아 망막증을 비롯한 임상양상에 차이가 있는지 확인하기 위해 하위군 분석을 시행하였다. 대상 환자들의 부당 경량아(small for gestational age) 여부, 분만 방법, 재원 기간, 산모 나이, 용모양막염 여부, 1분과 5분 아프가 점수, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 기계 환기의 유무 및 기간, 선천 심기형, 괴사성 장염, 미숙아 망막증 등을 조사하여 비교하였다. 부당 경량아는 재태주령에 대한 출생 체중이 10백분위수 미만인 경우로 정의하였고, 중등도 이상의 기관지폐이형성증은 월경 후 주령 36주 이후에도 산소 투여가 필요한 경우로 정의하였으며,¹⁶ 괴사성 장염은 modified Bell's staging criteria¹⁷상 IIA 이상인 경우로 정의하였다. 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 호흡곤란 증상과 함께 양폐에 미만성 의 망상과립상 음영이 있으며, 적절한 산소분압을 유지하기 위해 인공호흡기의 흡입 산소농도가 40% (FiO₂>40%)를 초과하는 경우이거나, 재태주령 30주 미만 또는 출생체중 1,250 g 미만의 경우 호흡곤란의 증상이 있어 폐계면활성제를 조기투약 한 경우로 정의하였다. 미숙아 망막증은 안과 전문의가 안저 검사를 시행하여 미숙아 망막증의 국제 분류법(International Classification of

Retinopathy of Prematurity)에 따라 분류하여 진단하였으며, stage I 이상인 경우로 정의하였다. 선천 심기형은 동맥관 개존증과 및 난원공 개존, 부정맥을 제외한 구조적 심장질환만을 포함시켰다. 그 외에 경정맥 영양 기간 및 총 경구 영양 도달 시기를 확인하였으며, 총 경구 영양 도달 시기는 경구로 100 mL/kg/day 이상의 식이가 가능한 시점으로 정의하였다. 혈관종의 퇴화시기는 피부과 전문의가 진찰 후 더 이상 추적관찰이 필요하지 않다고 한 시기로 정의하였다.

통계 분석은 SPSS Statistics Version 19 (Armonk, New York, USA)를 이용하였다. 단변량 분석은 Student *t*-test와 Chi-square test를 사용하였고, 다변량 분석은 이분형 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression test)을 시행하였다. 각 재태주령에 따른 세부군 별 미숙아에서의 혈관종의 발생시기 및 퇴화시기의 비교는 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 모든 통계에서 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 것으로 정의하였다.

결 과

2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 출생한 35주 미만의 미숙아 전체 2,772명 중 112명(4.0%)에서 혈관종이 발생하였다. 전체 환자 112명 중 남아 58명(51.78%), 여아 54명(48.21%)이었으며, 남녀 비는 1:0.93이었다. 평균 출생 재태주령은 $31^{+0} \pm 2^{+6}$ 주, 평균 출생 체중은 $1,453 \pm 473$ g이었다. 단일 병변의 혈관종 부위는 두경부 36명(35%), 체간부 44명(43%), 사지 23명(22%)이 발생하였으며(Fig. 1), 2개 이상의 다발성 혈관종이 발생한 환자 중 두경부와 체간부에 같이 존재하는 경우가 3명, 두경부와 사지에 4명, 체간부와 사지에 1명이었고, 두경부, 체간부, 사지에 모두 존재하는 경우가 1명이었다. 체중별 발생률을 보면, 1,000 g 미만의 출생 환자 496명 중 22명(4.4%), 1,000–1,499 g 출생 719명의 환자 중 34명(4.7%), 1,500 g 이상 출생 체중의 1,557명 중 56명(3.6%)이 혈관종을 가지고 있었으며, 체중별 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.393$).

모세혈관종의 치료로는 국소적 코르티코스테로이드, 경

구 propranolol 투약, 레이저치료가 사용되었으며, 대상 환자 112명 중 1가지 이상의 치료를 시행했던 경우는 83명으로 74.1%, 2가지 이상의 치료가 필요한 경우는 13명으로 전체 11.6%이었다. 이중 단독으로 가장 많이 사용된 치료는 국소적 코르티코스테로이드였으며(72.3%), 그 다음으로는 레이저치료가 많이 사용되었다(20%). 추적이 안된 경우가 20명, 치료 지속하고 있는 경우는 2명으로 이들을 제외한 90명은 모두 퇴화되는 것을 관찰하였다.

혈관종이 발생한 미숙아들을 출생 재태주령 30주 미만과 30주 이상으로 나누었을 때, 30주 미만 721명 중 35명(4.9%), 30^{+0} – 34^{+6} 주에 출생한 2,051명 중 77명(3.8%)이 혈관종을 가지고 있었으며, 두 군간 유의한 차이는 없었다($P=0.197$). 혈관종 발생 시기의 중간값(사분위수)은 재태주령 30주 미만에서 생후 65일(20.5–108.5일), 재태주령 30–35주 사이에 출생한 미숙아 군에서는 생후 24일(14–59일)이었으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.009$). 그러나 두 군의 혈관종 발생일을 월경 후 주령으로 환산하였을 때, 중간값(사분위수)은 각각 36^{+4} 주(30^{+5} – 40^{+5} 주)와 36^{+2} 주(33^{+6} – 41^{+1} 주)로 통계적으로 유의한 차이는 없었으며($P=0.275$), 병변이 퇴화된 시기 역시 교정 나이로 각각 7.75개월(3.75–12.25개월), 7.5개월(4–13.75개월)로 두 군간에 유의한 차이는 없었다($P=0.425$) (Table 1).

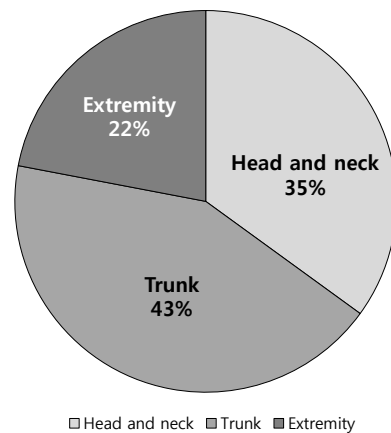


Fig. 1. The majority (91.9%) of the preterm infants had a solitary hemangiomas, and 9 (34.5%) had two to three lesions. Lesions were most commonly found on the trunk (43%), head and neck (35%), and extremities (22%).

혈관종이 발병한 군(n=93)과 출생체중, 재태주령 및 성별을 짝지은 대조군(n=93)의 임상적인 특징을 비교하였을 때, 부당 경량아 여부, 다태아 여부, 분만 방법, 재원기간, 산모나이, 용모양막염 여부, 조기양막파수, 1분과 5분 아프가 점수, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증 여부, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 기계환기 유무 및 기간, 선천 심기형, 괴사성 장염, 미숙아 망막증 발생은 두군 간 유의한 차이가 없었다(Table 2).

고 찰

혈관종의 성장과 퇴화에 대한 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 최근 정상 혈관의 발달과 혈관형성(angiogenesis)에 대한 연구의 발전으로 혈관종의 임상양상에 대해 몇 가지 기전이 제시되고 있다.¹⁸ 혈관종은 작은 모세혈관들이 밀집된 형태로 나타나며 모세혈관의 내피세포의 비정상적인 증식에 발생하는 것으로 보고 있으나,⁴ 이러한 이상 증식의 병태생리는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않고, 빠른 증식기 뒤에 저절로 퇴화하는 생활주기의 조절 기전도 밝혀져 있지 않다. 광범위하게 분포한 혈관종을 가진 몇몇의 환자에서의 연구에서, 태생기 초기인 재태주령 8-10주경 동맥의 발생이 비정상적인 구조를 이룬다는 보고가 있으며,^{19,20} 임신 초기에 채취한 용모막에 비정상적 동맥 형성이 있는 경우 혈관종의 발생 위험이 10배 이상 증가했다는 보고도 있다.²¹ 태아에서의 혈관구조(vasculature)의 비정상적인 이상 성숙은 혈관이 정상적으로 발달해야 할 시기에 혈관 내피세포의 휴면을 야기하고, 이로 인하여 출생 후에 성숙되지 못한 혈관의 내피세포들이 정상 속도보다 더 빠르게 증식하게 된다. 만삭아보다 미숙아에서 혈관종이 더 흔하게 발생한다고 알려져 있는데, 이는 같은 맥

락에서 미숙아들의 혈관 내피세포들이 정상적인 발달 과정이 출생과 동시에 미성숙한 채로 갑자기 중단되고, 여기에 여러 가지 외부 자극에 의해 비정상적인 증식이 야기되는 것과 관련되었을 가능성이 있다.^{13,22} 그렇다면 미숙아에서의 혈관종의 발생 시기는 모세혈관의 내피세포들이 멈추었던 발달 과정을 다시 시작하는 시기와 비슷할 것으로 예상할 수 있으나, 미숙아의 혈관종 발생 시기에 대한 보고는 많지 않다. 이번 연구 결과, 출생 재태주령 35주 미만의 미숙아에서 월경 후 주령 36주 경 혈관종이 발생하고, 이전에 알려진 것보다 이른 시기인 교정 나이 7-8개월 경 혈관종이 퇴화하는 것을 확인하였다. 미숙아에서 교정 나이 7-8개월 경에 혈관 내피세포 사멸에 관여하는 세포신호전달이 혈관종의 퇴화와 어떻게 연관되는지 후속 연구가 필요하겠

다. 혈관 생성과 관련이 있다고 밝혀진 Wnt/Frizzled 신호전달체계는 태아 혈관의 발달에 중요한 역할을 하며, 특히, Wnt 신호전달은 태아의 모세혈관 생성과 망막 혈관의 신생물 다에 관여하는 것으로 알려져 혈관종과 미숙아 망막증의 관련성을 시사한다.¹⁴ 이와 관련하여 Hyland 등¹¹은 미숙아에서 혈관종과 미숙아 망막증의 발생의 연관성에 대해 보고한 바 있다. Iowa 어린이병원과 Pécs 산부인과에서 2007년 5월부터 2010년 12월까지 32주 미만의 미숙아를 대상으로 한 연구에서, 혈관종과 미숙아 망막증이 승산비(odds ratio) 1.84로 관련성이 있는 것으로 나타났다.¹¹ 그러나 이번 연구에서 성별, 체중, 재태주령을 짝지은 두 군에서 혈관종의 유무에 따른 미숙아 망막증의 발생 차이는 없었다. 다만, 흥미로운 것은 혈관종의 발생 시기가 출생 후 시점은 두군 간에 차이가 있었으나, 월경 후 주령으로 보았을 때 공통적으로 34주를 전후에 발생하였다. 이는 미숙아 망막증이 발생하는 시기에서 크게 벗어나지 않아 앞선 두

Table 1. Diagnosis and Improved Time of Capillary Hemangiomas According to GA Subgroups

	GA <30 wk (n=34)	GA 30-34 [†] wk (n=77)	P-value
Onset of hemangiomas			
PNA (days)	65 (20.5-108.5)	24 (14-59)	0.009
PMA (weeks)	36 ^{†4} (30 ^{†5} -40 ^{†5})	36 ^{†2} (33 ^{†6} -41 ^{†1})	0.275
Involution time (CA, month)	7.75 (3.75-12.25)	7.5 (4-13.75)	0.425

Values are expressed as median (IQR).

Abbreviations: GA, gestational age; PMA, postmenstrual age; PNA, postnatal age; CA, corrected age.

Table 2. Neonatal and Maternal Characteristics of the Case and Control Groups (GA <35 weeks)

	Hemangiomas (n = 93)	Control (n = 93)	P-value
Baseline characteristics			
Gestational age, median (IQR), wk	30+3 (28 ⁺² -32 ⁺⁰)	30+3 (28 ⁺² -32 ⁺⁰)	0.98
Gender (male:female)	49:44 (1:0.89)	51:42 (1:0.82)	0.77
Birth weight, mean (SD), g	1,310 (421)	1,303 (419)	0.91
Small for gestational age (<10 percentile)	28 (30.1)	19 (20.4)	0.129
Multiple birth	44 (47.3)	43 (46.2)	0.88
Vaginal delivery	32 (34.4)	34 (36.5)	0.76
Length of hospitalization (day), median (IQR)	46 (33-80)	55 (30-74)	0.964
Maternal factors			
Maternal age median (IQR), year	32 (31-34)	32 (30-34)	0.540
Preeclampsia	20 (21.5)	12 (12.9)	0.12
GDM	7 (7.5)	10 (10.7)	0.445
PROM (>18hr)	40 (43.0)	42 (45.1)	0.768
Antenatal steroids	60 (64.5)	62 (66.6)	0.758
Chorioamnionitis	29 (31.1)	42 (45.1)	0.05
Oligohydramnios	11 (11.8)	12 (12.9)	0.824
Clinical factors			
1-min Apgar score, median (IQR)	5 (4-7)	5 (3-6)	0.106
5-min Apgar score, median (IQR)	7 (6-8)	7 (6-8)	0.159
Respiratory distress syndrome	52 (55.9)	42 (45.2)	0.142
PDA	41 (44.1)	36 (38.7)	0.457
Moderate to severe BPD	15 (16.1)	16 (17.2)	0.844
Mechanical ventilator care	72 (77.4)	76 (81.7)	0.467
Mechanical ventilation, median (IQR), day	7 (1-40)	8 (3-40)	0.431
Congenital heart disease	14 (15.1)	6 (6.5)	0.058
Hypothyroidism	17 (18.3)	16 (17.2)	0.848
Necrotizing enterocolitis	9 (9.7)	6 (6.5)	0.419
Retinopathy of prematurity	23 (34.7)	28 (30.1)	0.411
Duration of TPN, median (IQR), day	11 (5-19)	10 (6-17)	0.672
Full feeding reach (full feeding r median (IQR), day	11 (7-18)	10 (6-17)	0.246

Values are reported as No. (%) unless otherwise indicated.

연구와 같은 맥락에서 두 질환의 발생 기전의 연관성을 암시한다고 볼 수 있겠으나, 본 연구 결과가 그 이상을 시사하지는 않는다.

모세 혈관종은 단일 병변으로 발생하는 것이 80%, 다발성이 20% 정도로 알려져 있으며,²³ 본 연구에는 112명 중 9명(12.4%)이 다발성 병변을 가지고 있었다. 이전 호주의 연구에서 모세 혈관종의 발병률은 만삭아가 3%였던 것에 반해 미숙아는 12.5%까지 발병률이 높게 보고된 바 있으나,²⁴ 본 연구에서는 재태주령 35주 미만의 미숙아에서 혈관종의 발병률은 약 4%로 낮았다. 미숙아의 혈관종 발

병률의 차이는 인종 차이에 의한 것으로 보이나, 이번 연구가 국내 2개 연구 기관의 35주 미만의 미숙아만을 대상으로 한 후향적 연구라는 점을 고려해볼 때, 한국에서 미숙아 혈관종의 전체 발생률을 확인하는 데에는 한계가 있으며, 이를 확인하기 위해서는 다기관으로 구성된 대규모 연구가 필요하겠다.

혈관종의 치료는 환자의 나이, 병변의 크기 및 위치를 고려하여 결정하고 있으며, 치료 적응증과 치료 방법은 아직 확립되지 않았으나 일반적으로 기능적인 문제, 통증, 흉터를 줄이거나 생명을 위협하는 합병증을 막기 위해 치료를

시작한다. 상대적으로 작은 표피성 혈관종의 경우 성장기에서 국소요법을 하였을 경우 일부에서 효과적이라는 보고가 있었으며,²⁵ 국소요법의 투약은 병변 내 주사로 코르티코스테로이드인 triamcinolone을 1-2 mg/kg의 용량으로 3-6주 간격 반복 투약한다. Propranolol은 매우 빠르고 극적인 효과를 나타낸다고 알려져 있으며, 성장기 이후에도 효과적으로 알려져 있으나,²⁶ 저혈압, 저혈당, 서맥의 부작용 등이 발생할 수 있어 본 연구의 환자 군에서도 propranolol을 투약을 시작하는 경우 입원하여 2 mg/kg/day까지 점진적으로 증량하였으며, 활력징후 및 혈당을 주기적으로 확인하였고, 부작용이 관찰된 경우는 없었다. 레이저치료는 표피성 혈관종이나 퇴행기에 흉터를 제거할 목적으로 이용하는 것으로 알려져 있으며, 이것의 효과도 아직 논란이 있다. 본 연구에서 모세혈관종의 대부분의 환자는 국소 스테로이드치료를 받았으며, 자연적으로 호전되는 결과를 보였으나, 국소적인 치료에도 효과가 없는 경우 레이저치료를 병행하였고, 레이저치료에도 효과가 없을 경우 경구약물로 propranolol을 투약하였다. 병변의 크기가 크거나 여러 곳에 산재해 분포한 경우 propranolol을 우선적으로 투약 시작하였으며, propranolol을 투약한 총 8명에서 모두 치료에 대한 반응을 보여 다른 연구 결과와 유사하게 propranolol이 혈관종의 치료에 효과적일 것으로 보인다.

결론적으로, 본 연구에서 제태 35주 미만으로 출생한 미국아에서 혈관종의 발생은 주로 체간부에 발생하며, 출생 제태주령과 상관없이 월경 후 주령 36-37주 경 나타나 이전에 알려진 시기보다 이른 7-8개월경 소실되는 것을 확인하였다. 이번 연구는 후향적 연구라는 한계가 있으나, 미국아에서의 혈관종이 발생하고 호전되는 시기를 밝힘으로 아직 명확하게 밝혀져 있지 않은 혈관종의 자연경과와, 발생 및 퇴화 조절 기전의 연구 및 치료 시기를 결정하는데 자료를 제공할 수 있었다는 것에 의의가 있다.

References

- 1) Robb RM. Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. *Am J Ophthalmol* 1977;83:52-8.
- 2) 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.
- 3) 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. *Ophthalmol* 1979;86:760-92.
- 4) Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-81.
- 5) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-6.
- 6) Jacobs AH. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. *Calif Med* 1957;86:8-10.
- 7) Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:156-62.
- 8) Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* 1986;3:140-4.
- 9) Shih IH, Lin JY, Chen CH, Hong HS. A birthmark survey in 500 newborns: clinical observation in two northern Taiwan medical center nurseries. *Chang Gung Med J* 2007;30:220-5.
- 10) Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008;153:712-5, 15 e1.
- 11) Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-76.
- 12) Hyland RM, Komlosi K, Alleman BW, Tolnai M, Wood LM, Bell EF, et al. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: clues to the regulation of vasculogenesis. *Eur J Pediatr* 2013;172:803-9.
- 13) Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986;3:331-2.
- 14) Praveen V, Vidavalur R, Rosenkrantz TS, Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics* 2009;123:e484-9.
- 15) Kim JS, Kim SY, Lee JY, Kim JH, Kim EK, Kim HS, et al. Optimal timing of the first screening examination for retinopathy of prematurity. *Neonatal Med* 2013;20:454-61.
- 16) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 17) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;

- 33:179-201.
- 18) Ji Y, Chen S, Li K, Li L, Xu C, Xiang B. Signaling pathways in the development of infantile hemangioma. *J Hematol Oncol* 2014;7:13.
 - 19) Pascual-Castroviejo I, Viano J, Moreno F, Palencia R, Martinez Fernandez V, Pascual-Pascual SI, et al. Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol* 1996;17:461-71.
 - 20) Kishnani P, Iafolla AK, McConkie-Rosell A, Van Hove JL, Kanter RJ, Kahler SG. Hemangioma, supraumbilical midline raphe, and coarctation of the aorta with a right aortic arch: single causal entity? *Am J Med Genet* 1995;59:44-8.
 - 21) Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995;15:209-14.
 - 22) Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894-900.
 - 23) Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:517-84.
 - 24) Sidoroff A. Epidemiology of cutaneous vascular neoplasms and malformations in childhood. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2009;41:65-9.
 - 25) Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:106-14.
 - 26) Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.

= 국 문 초 록 =

목적: 미숙아 혈관종의 발생률과 발생시기, 퇴화시기를 포함한 임상 양상을 확인하고자 한다.

방법: 2004년 1월부터 2013년 12월까지 서울대학교병원 및 분당서울대학교병원 신생아집중치료실에 입원하였던 재태 주령 35주 미만의 미숙아 중 피부과 전문의에 의해 혈관종으로 진단받은 환자의 기록을 후향적으로 연구하였다.

결과: 전체 2,772명의 미숙아 중 혈관종으로 진단받은 미숙아 112명(4%)을 분석하였고, 단일 병변의 혈관종이 91.9%로, 체간부(43%)에 주로 발생하였다. 74%의 환자가 치료를 받았으며, 치료는 국소적 코르티코스테로이드, 경구 propranolol, 레이저치료로 추적 중단 및 치료 지속한 경우를 제외한 모든 경우에서 혈관종이 호전되는 것을 관찰하였다. 발생 시기는 재태주령 30주 미만의 미숙아에서는 생후 65일, 재태주령 30-35주 출생 미숙아에서는 생후 24일로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.009$). 그러나 월경 후 주령으로 환산하였을 때 혈관종의 발생시기는 각각 36^{+4} 주(30^{+5} - 40^{+5} 주)와 36^{+2} 주(33^{+6} - 41^{+1} 주)로 두 군간의 차이가 없었으며, 퇴화시기도 교정 주수로 각각 7.75개월(3.75-12.25개월), 7.5개월(4-13.75개월)로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 혈관종 환자 중 재태 34주 미만에 출생한 미숙아 93명을 대상으로 출생 재태주령, 체중, 성별로 짝지은 대조군과 비교 분석하였을 때, 두 군간의 다태아 여부, 재원기간, 산모나이, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증 여부, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 기계환기 유무 및 기간, 미숙아 망막증 등 통계학적으로 차이가 나는 주산기 항목은 없었다.

결론: 미숙아에서 혈관종의 발생은 출생 시의 재태주령과 관계없이 월경 후 주령 36-37주 경 발생하며, 만삭에서 알려진 퇴화 시기보다 이른 7-8개월 경 소실되는 것을 확인하였다. 미숙아의 혈관종 발생 및 퇴화 시기와 혈관형성 기전과 어떠한 연관성이 있는가에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

중심 단어: 미숙아, 모세 혈관종