

유아혈관종의 최신 약물적 치료: 베타차단제를 중심으로

이 석 종^{1,2*} · 이 상 범³ · 정 호 윤⁴ · 이 중 민⁵ · 허 승⁶ | 경북대학교 의학전문대학원 ¹피부과학교실, ²혈관기형센터, ³소아청소년과학교실, ⁴성형외과학교실, ⁵영상의학학교실, ⁶외과학교실

Current drug therapies for infantile hemangioma: focused on beta blocker

Seok-Jong Lee, MD^{1,2*} · Sang-Bum Lee, MD³ · Ho Yun Chung, MD⁴ · Jong Min Lee, MD⁵ · Seung Huh, MD⁶

¹Department of Dermatology, ²Vascular Anomalies Center, Departments of ³Pediatrics, ⁴Plastic Surgery, ⁵Radiology and ⁶Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

*Corresponding author: Seok-Jong Lee, E-mail: seokjong@knu.ac.kr

Received June 27, 2011 · Accepted July 10, 2011

Infantile hemangioma (IH), a common vascular tumor from vascular birth marks, used to be untreated due to its natural course of spontaneous regression with few exceptions like cosmetic disfigurement, functional or life impairment. It has been treated through a variety of methods like the topical and systemic corticosteroid, surgery, laser, etc. Among them, systemic corticosteroid, which has been used most commonly, may sometimes cause troublesome side effects such as temporary growth retardation or personality change, so it is often clinically inapplicable. Recently, however, it was reported that treatment using beta blocker for IH is more effective with fewer side effects than conventional treatments. Oral beta blocker has been used for IH patients who concerns about presenting ulcerative lesions, impending cosmetic sequelae or functional and life impairment. Before the administration of beta blocker, the patient goes through inquiry about clinical history, physical examination, electrocardiogram and echocardiography in order to determine the applicability. During the hospital stay, vital signs and blood glucose level are checked regularly to rule out side effects of beta blocker, and the dosage is increased gradually up to 2 mg/kg/day and the same dose is maintained continuously after discharge with same dosage. After considering many previous studies about beta blocker for IH patients, we reached an interim conclusion. The treatment of IH using beta blocker is effective, highly satisfactory and safe with no side effects though the selection from various beta blockers, evaluation methods of therapeutic efficacy and its duration and end point of treatment need to be confirmed.

Keywords: Beta blocker; Corticosteroid; Infantile hemangioma

서 론

기존의 선천성 혈관병변의 진단에는 병변의 주된 구성요
소인 혈관내피세포(endothelial cell)에 대한 고려 없

이 주로 임상적 소견과 때로 초음파, 자기공명영상(magne-
tic resonance imaging, MRI)과 혈관조영술 등의 방사선학
적 검사 등이 사용되어 왔다. 그 결과 주로 임상-방사선 형태
학적인 소견에 근거하여 선천성 혈관병변은 주로 ‘angioma’

© 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.

또는 'birthmark'라는 용어로 명명되었다. 그런데 1982년 Dr. Mulliken에 의해 거의 모든 선천성 혈관병변을 혈관종(hemangioma)과 혈관기형(vascular malformation)으로 분류한 기념비적인 논문이 발표되었다[1]. 이 분류법은 이후 약간의 변형을 거쳐 1996년에 열린 International Society for the Study of Vascular Anomalies 학회에서 모든 선천성 혈관질환들을 혈관종양(vascular tumor)과 혈관기형(vascular malformation)으로 나누는 공식적인 분류법으로 인정되었다(Table 1) [2].

이 분류법의 근거로는 병변을 구성하는 혈관내피세포의 역동학(dynamic)이 가장 중요하다. 즉, 이 분류법에 의해 혈관병변은 혈관내피세포의 증식으로 능동적으로 성장하는 혈관종양과, 내피세포의 증식 없이 시간 경과에 따라 단순히 확장되지만 하는 혈관기형으로 크게 분류되었다. 이 외에 형태학적 연구와 최근 개발된 새로운 표지자들을 이용하여 구성 혈관의 내피세포의 성상을 자세히 분류하고 새로운 방사선학적 기법을 동원하여 좀 더 정확한 진단이 가능하게 되었다[3].

이와 같은 혈관종양의 가장 대표적 질환인 유아혈관종(infantile hemangioma)은 생후 1-4주경 발생하여 약 1세까지 크기가 커지다가 이후 퇴화하기 시작하여 대부분의 예에서 자연 소실되는 임상경과를 보인다. 이러한 임상경과로 인해 실제 대부분의 예에서 적극적인 치료 없이 관찰하는 것이 일반적이다. 그러나 예외적으로 궤양과 이에 따른 출혈이 발생하거나 피부 늘어짐 같은 부작용이나 생명이나 신체 기능에 명백한 위해가 예상되는 경우 적극적이며 즉각적인 치료가 필요하다. 치료법으로는 스테로이드 연고 도포, 국소주사와 복용 외에 색소레이저, 방사선요법, 압박요법, 실리콘 시트(silicone sheet), imiquimod 연고 도포, 병변 내 에탄올 주사 및 수술적 절제 등이 시행되어 왔다[4,5]. 그 중 질환의 중증도가 심한 경우에 흔히 사용되는 전신스테로이드요법은 성장장애, 위장장애와 성격변화 등의 부작용을 나타낼 수 있으며 치료효과도 30% 이내로 상대적으로 낮은 반면, 사용 전 효과 유무 자체를 예측하기 어려우므로 실제 임상에서 사용하기 어려운 경우가 많다[6]. 최근 들어 유아혈관종 치료에서 경구 베타차단제(propranolol)를 사용한 치

료가 부작용이 거의 없이 매우 효과적인 치료반응을 보인다는 외국 문헌의 보고가 늘고 있으며, 국내에서도 그 사용이 점차 늘고 있다. 비록 아직까지 보다 적절한 베타차단제의 선택, 적정 용량과 투여방법, 사용기간과 중단시점, 치료효과와 관정방법 등이 확립되지 못한 상태이지만 기존의 약제보다 안전하고 뛰어난 치료효과를 보이는 베타차단제의 유아혈관종 치료에 대해 기술하고자 한다.

경구 베타차단제 사용의 적용대상 및 치료방법

1. 적용대상

유아혈관종으로 진단받은 환자 중 내원 당시 궤양과 이에 따른 통증과 출혈이 있는 환자와, 현재 이미 피부 늘어짐이나 흉터가 있거나 장차 뚜렷이 예상되는 환자, 현재 또는 가까운 장래에 신체기능적 장애(시력, 호흡, 음식섭취, 배설장애 등) 또는 생명의 장애가 우려되는 환자를 대상으로 하며 스테로이드 등 기존의 치료에 대해 거부감을 가진 경우도 포함한다.

2. 치료방법

1) 사용 전 검사와 용법, 용량

모든 환자에서 베타차단제를 투여하기 전에 기본적으로 병력 청취, 신체 검사, 심전도와 심장초음파 검사를 통하여 반응성 기도질환(reactive airway disease), 지속환기(prolonged ventilation)와 심장전도차단(heart block) 등 기저심·폐질환의 존재 여부를 확인함으로써 베타차단제의 사용가능 여부를 평가한다. 아직 베타차단제의 종류와 적정용량, 사용기간 등에 대한 확립된 지침이 없으나 기존 보고들을 바탕으로 비교적 반감기가 짧고, 널리 사용되어 부작용에 대해 잘 조사되어 있는, 비선택적 베타 수용체 차단제인 propranolol이 일반적으로 사용된다. Propranolol은 시작 용량(1 mg/kg/day)을 하루 3회 분복하며, 일반적으로 6-8시간 간격으로 생체 징후(심박수, 혈압, 산소포화도)를 조사하고, 3-6시간 간격으로 혈당검사를 시행한다. 다음 날까지 부작용이 관찰되지 않을 경우 유지용량(2 mg/kg/day)으로 증량하여 2일간 하루 3회 분복 한다. 평균 3일간의 입원 기

Table 1. International Society for the Study of Vascular Anomalies classification of vascular anomalies

Vascular tumors	Vascular malformations
<ul style="list-style-type: none"> • Infantile hemangioma • Congenital hemangioma (RICH and NICH) • Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome) • Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome) • Spindle cell hemangioendothelioma • Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, etc.) • Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid heman-gioma, glomeruloid hemangioma, etc.) 	<p>Slow-flow vascular malformations</p> <ul style="list-style-type: none"> • CM Port-wine stain Angiokeratoma • VM Common sporadic VM GVM (glomangioma) • LM <p>Fast-flow vascular malformations</p> <ul style="list-style-type: none"> • AM • AVF • AVM <p>Complex-combined vascular malformations</p> <ul style="list-style-type: none"> • CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM

RICH, rapidly involuting congenital hemangioma; NICH, noninvoluting congenital hemangioma; C, capillary; V, venous; M, malformation; GV, glomuvenous; L, lymphatic; A, arterial; AV, arteriovenous; F, fistula.

간 중 부작용이 관찰되지 않을 경우 퇴원하고 이후로도 같은 용량을 지속적으로 투여하면서 경과 관찰한다.

2) 경과 관찰과 효과 평가

환자군의 성별, 연령, 유병기간, 병변의 개수 등에 따른 치료반응에 대한 연구는 아직 충분히 이뤄지지 못한 상태이며 치료효과의 판정법 역시 확립되어 있지 못한 상태이다. 따라서 의료진에 의한 환자 병변의 육안 관찰이나 보호자의 판단을 통해 치료효과 여부를 평가해 볼 수 있다. 최근 치료효과의 객관적 판단을 위해 도플러 초음파나 MRI 등의 추가적인 영상의학검사를 시행하여 결과를 분석하거나 병변의 둘레를 측정하여 치료 전후 결과를 비교하는 방법이 사용되기도 한다[7].

유아혈관종의 치료원칙: 소극적 또는 적극적 대처

대부분의 유아혈관종은 시간 경과에 따라 자연 소실되어 미용적으로 어느 정도 받아들일 만한 결과를 얻으므로 치료에 소극적인 경우가 많았다[3]. 그 예로 대부분(80~90%)의 환자는 병변이 작고 위험하지 않으므로 치료 없이 자연소실

되게 한다는 의견도 있다[2]. 그러나 실제로는 50%의 환자에서만 소실 후 정상 피부를 보이는 반면, 20~50%의 환자에서 50%의 환자에서 현저한 피부 변형을 보이는 것으로 조사되었다[8]. 더욱이 일부 연구에 의하면 약 60%의 환자가 이로 인해 나중에 추가적인 수술적 처치를 받게 된다는 의견도 있다[9]. 병변의 자연소실 동안 혈관종 조직이 지방섬유조직으로 대체되므로 피부 위축, 모세혈관확장, 저색소반이나 반상피부위축모양 피부늘어짐과 같은 피부변형이 가장 흔한 예이다. 다음으로 약 5~10%의 환자에서 병변 내 궤양이 발생하는데 특히 윗입술, 가슴, 회음부를 포함하는 간찰부와 후두부에 흔히

발생하며 궤양이 발생할 경우 통증과 영구적인 흉터가 나타나게 된다. 그 외에 드물기는 하지만 병변의 위치에 따라 약시(눈주위, 안와 혈관종), 호흡곤란, 음식섭취장애나 대소변 장애가 발생하기도 하며 매우 큰 병변인 경우 고출력 심부전을 초래할 수도 있다[3,8-11].

과거에는 피부질감의 변화나 혈관확장증 등의 경한 후유증은 문제가 되지 않는 것으로 여겨졌으나 최근에는 환자와 보호자의 미용적 기대치의 상승으로 인해 기능적, 미용적인 합병증을 초래하기 전에 적극적인 치료를 시행해야 한다는 견해도 많이 대두되고 있다[12]. 하지만 이러한 소극적-적극적 치료라는 두 견해에 관한 명확한 비교는 질병의 경과와 합병증을 고려했을 때 믿을만한 무작위 대조시험의 시행에 어려운 점이 많아 관련 연구가 부족한 실정이다. 따라서 환자 개개인의 상황에 맞추어 환자와 보호자의 사전 면담을 통해, 적극적인 치료로 인한 이점과 치료에 의해 발생할 수 있는 부작용의 득과 실을 따져 치료의 방향을 정해야 한다[13]. 1997년 발표된 미국피부과학회 관리지침에서는 생명에 지장을 주거나 장기의 기능에 손상을 줄 수 있는 경우, 오래 지속되는 미용적 이상을 초래할 수 있는 경우, 환자와 가족의 정신적 건강에 영향을 미칠 수 있는 경우, 궤양을 치료하여

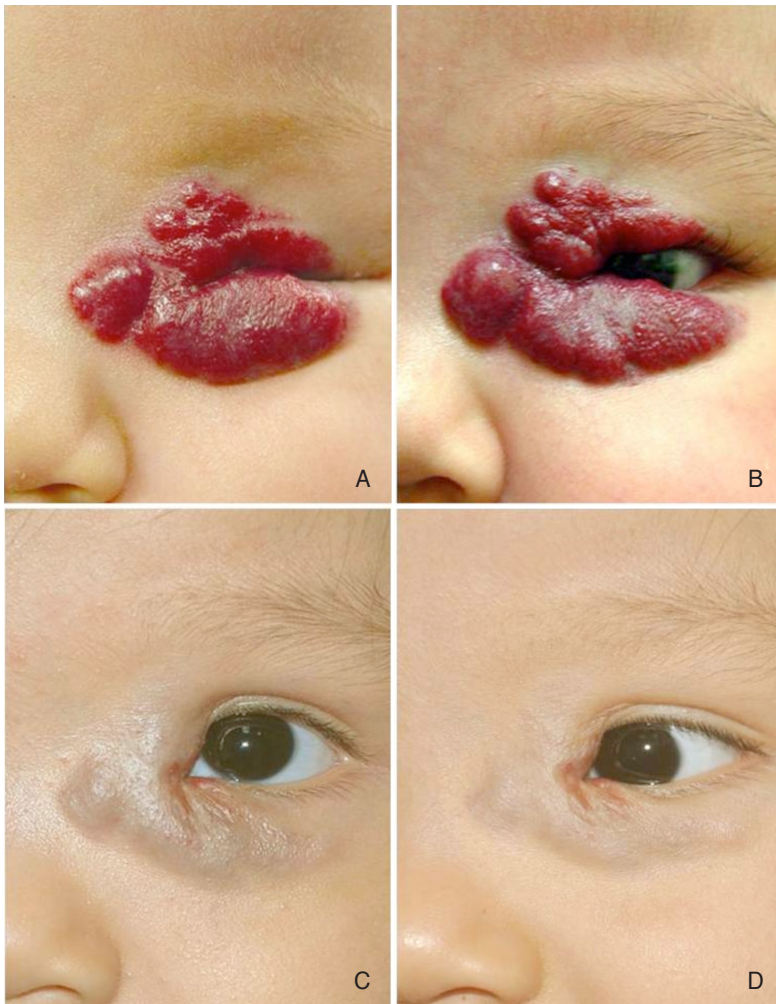


Figure 1. Patient case: (A) pretreatment, (B) no improvement after 3 months of steroid treatment, (C) marked improvement after 2 months of propranolol (Indenol®) treatment and (D) continued improvement after 4 months of treatment. Informed consent was received from parents of the patient.

흉터, 감염, 통증을 최소화 할 수 있는 경우에 한하여 적극적인 치료를 시행하도록 지시하고 있다. 반면 과도하게 치료를 시행하여 흉터를 남길 수 있는 경우에는 치료를 피하는 것이 좋다고 권고하였다[12]. 또한 흉터와 감염이 쉽게 동반될 수 있는 입 주위나 회음부 주위, 약시 등의 안과적 합병증을 유발할 수 있는 눈 주위 또는 안와부, 기도폐쇄나 음식물 섭취 장애를 초래할 수 있는 인후나 기도 부위에 위치한 혈관종의 경우에는 조기에 적극적인 치료가 필요하다는 의견

도 있다[14]. 뿐만 아니라 혈관종이 얼마나 성장할지 정확히 예측하기 어려우므로 급격한 성장을 보이며 후유증이 예상된다면 그 해결에 더 큰 시간과 비용, 특히 환자의 장애와 불편이 초래될 수도 있으므로 초기에 적극적인 치료를 시행하는 것이 경제적, 미용적 또는 정신적인 측면에서 좋은 치료적 접근이라는 견해가 많다[11,15].

최근까지 이용된 유아혈관종의 치료법 중 대표적인 것으로 스테로이드의 경구복용과 연고도포 또는 병변 내 주입요법이 있다. 전신 스테로이드(2-6 mg/kg/day, 평균 3 mg/kg/day)의 경우 사이토카인을 통해 혈관내피세포의 증식 능력을 저하시켜 혈관종의 성장을 늦추거나 멈추는 것으로 알려져 있다. 그러나 낮은 치료효과(30% 이내, Figure 1A, B) 외에 hypothalamic-pituitary-adrenal axis 억제, 쿠싱형 얼굴(Cush-ing's face), 성장장애, 성격 변화, 위장관 합병증, 고혈압, 면역저하 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있어 심한 피부변형을 초래하거나 생명에 위협을 미치는 혈관종의 치료에만 제한적으로 사용되고 있다[16]. 국소 스테로이드 주사의 경우 소동맥과 모세혈관의 수축을 유발하여 병변의 크기와

색의 호전을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 비교적 작고 국한되어 있는 혈관종의 치료에 사용되고 있다(Figure 1). 그러나 주사부위의 조직위축이나 모세혈관확장 등의 미용적 합병증을 남길 수 있으며, 눈 주위 혈관종의 병변 내 국소주사 시 망막혈관의 색전을 초래하여 실명 등의 합병증을 남길 수도 있다[17]. 또한, 잦은 국소주사 시 전신 스테로이드 사용과 마찬가지로 쿠싱형 얼굴, 성장장애 등의 부작용이 발생할 수 있어 그 사용에 있어 제한이 많다. 이러한 스테로이드

제제의 치료를 원치 않거나 치료 시 저항성을 보이는 환자의 경우에는 vincristine 등이 사용되었다. 그러나 vincristine 제제는 말초신경병증, 턱관절의 통증, 빈혈 등의 부작용이 있어 어린 환자들에게 사용하기에 어려운 점이 많다. 혈관 레이저 치료는 모세혈관확장이나 궤양 등의 호전을 위해서 일부 시행되고 있으나 침투 깊이의 한계로 인해 얇은 병변에서만 효과가 있어 그 사용범위가 제한적이다[18,19].

유아혈관종의 새로운 치료약제: 경구 베타차단제

1. 베타차단제의 역사

유아혈관종 환자에서 경구 베타차단제의 사용은 2008년 심폐질환을 앓고 있던 환자에서 치료하기 위해 경구 베타차단제를 사용하던 중 동반된 유아혈관종 병변이 급격한 호전을 보이는 것을 관찰하고 처음 시작되었다[20]. 첫 보고 이후 다수의 연구 그룹에서 유아혈관종 환자를 대상으로 경구 베타차단제를 사용하고 그 치료 효과의 우수성과 적은 부작용 등에 대해 보고가 급증하고 있다[21-23].

2. 유아혈관종의 작용기전

Propranolol은 임상에서 최초로 사용된 베타 아드레날린 수용체 길항제로 James W. Black에 의해 협심증의 치료제로 처음 소개된 이후 현재까지도 널리 사용되고 있다. β_1 과 β_2 수용체에 가역적으로 결합하여 심박수와 심장박출량을 감소시키며, 작용 초기에는 말초성 혈관수축을 일으키는 것으로 알려져 있다[24]. Propranolol은 혈행을 통해 분포되어 신체의 모든 부위에서 작용을 나타내며, 폐, 신장, 뇌와 심장 등에 높은 분포를 보인다. 이후 약물의 90% 이상의 용량이 간에서 대사, 제거되며 대사 산물과 소량의 대사되지 않은 propranolol은 소변으로 배출된다.

Propranolol이 유아혈관종에 어떻게 치료효과를 나타내는지 명확한 기전은 밝혀져 있지 않으나, 일부 연구에서 혈관 수축이 병변의 호전에 주요한 역할을 할 것이라 보고된 바 있다[25]. 즉, propranolol이 작용 초기에는 말초 혈관의 수축 작용을 통해 치료 시작 후 수 시간 내에 색조의 열어짐

과 병변의 부드러워짐 등의 변화를 보인다고 보고되었다. 반면 수일 이후의 작용 후기에는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 염기성섬유모세포성장인자(basic fibroblast growth factor, bFGF) 등의 혈관형성인자를 억제하고, 모세혈관내피세포의 세포자멸사를 자극함으로써 병변의 호전을 나타낸다고 보고되었다[20,26]. 최근에는 propranolol이 세포 외 기질의 재구성 및 혈관 생성에 주요한 역할을 하는 matrix metalloproteinase 9과 human brain microvascular endothelial cells에 선택적으로 작용하여 이들의 활성을 저해한다는 연구 결과도 제시되고 있다[27]. 또한 베타차단제가 hypoxia-inducible factor-1 α 의 발현을 억제한다는 연구 결과도 제시되었다[28].

3. 치료효과

경구 베타차단제를 사용한 외국 연구 결과를 살펴보면, 최초의 보고인 Leaute-Labreze 등[20]의 연구 결과 11명의 환자를 대상으로 10명의 환자는 2 mg/kg/day, 1명의 환자는 3 mg/kg/day의 용량으로 propranolol 치료를 시행하여 모든 환자에서 병변의 호전이 관찰되었다. 이후 스테로이드 등 기타 치료방법으로 호전을 보이지 않았던 생후 2개월 된 여아 2명을 대상으로 각각 2개월간 2 mg/kg/day, 3 mg/kg/day의 용량으로 치료를 시행하여 2명의 환자 모두에서 완전한 병변 관해가 관찰되었다[21]. 또한 안면부와 후두개 부위의 생후 24개월 혈관종 환자에서 천명파 초조 증상을 보여 수 차례의 국소부위 스테로이드 주사, 탄소레이저 소작술과 vincristine 치료를 시행하였으나 불량한 반응을 보였다. 이 환아를 대상으로 2 mg/kg/day의 propranolol을 사용하여 6개월 후 안면부 피부 병변의 호전 및 호흡기 증상의 호전을 보고하였다[22]. 최근 Sans 등[23]은 32명의 유아혈관종 환자를 대상으로 경구 베타차단제를 사용하고 치료 후 10일째와 이후 매달 임상적인 관찰을 시행하여 32명 모든 환자에서 색조의 열어짐, 병변의 부드러워짐, 혈관종으로 인한 호흡곤란 및 궤양 등 합병증의 호전을 관찰하였다. 필자들의 치료경험에서도 비슷한 정도의 치료 효과를 확인할 수 있었다(Figure 1A, C, D). 치료 시작 후 수 시간

내에 관찰되는 색조의 얼어짐과 병변의 부드러워짐 등의 변화는 베타차단제의 초기 작용에 의한 말초 혈관의 수축에 의한 것으로 생각된다. 반면 수일에서 수주 내에 나타나는 긴장도의 저하와 크기 감소는 베타차단제의 후기 작용에 관여하는 VEGF, bFGF 등의 혈관형성인자 억제 기능과 모세혈관내피세포의 세포자멸사의 자극 기전에 의한 것이라 생각된다.

국내에서도 기능 장애와 미용적 추형이 예상되는 환자 중 스테로이드 치료에 거부감을 갖고 있거나 효과가 없었던 환자를 대상으로 비선택적 베타차단제인 propranolol을 사용한 치료가 시도되었다. 그 예로 Song 등[29]과 Paik 등[30]에 의한 연구결과에서도 각각 7명과 1명에서 심각한 부작용 없이 색조의 호전, 크기의 감소 등의 호전을 보고하였다.

치료효과를 판정함에 있어서 한 가지 주의할 점은 같은 병변의 치료효과에 대해 환자 자신의 평가결과와 의료진에 의한 평가결과가 엇갈릴 수 있다는 점이다. 이는 현재까지 환자나 보호자, 의사의 주관적인 평가에 의한 판단 외에 객관적인 평가방법이 없었기 때문이다. 일반적으로 환자 보호자들은 병변 호전에 대한 기대치가 높아 병변의 호전이 관찰됨에도 불구하고 치료결과에 대해 비교적 덜 만족하게 되고 더 큰 기대치를 가질 수 있으므로 치료 시작할 때 기대 효과와 향후 경과에 대한 실직적이고도, 충분한 설명이 뒷받침되어야 할 것으로 생각한다.

최근에는 베타 차단제의 경구요법뿐만 아니라 베타차단제를 병변부에 직접 도포하는 방법도 시도되고 있다. 녹내장 치료제로 개발된 안과용 베타차단제 용액을 하루 2차례 병변부에 도포하여 1주 후 병변 크기가 50% 감소된 결과를 보고하였으며[31] 다른 연구에서도 안와부의 혈관종에 베타차단제를 도포하여 색조와 크기의 호전이 관찰됨을 보고하기도 하였다[32].

4. 경구 베타차단제의 부작용

Propranolol은 안정성과 부작용에 대해 잘 연구되어 있는 약제로 신생아와 소아에서는 고혈압과 심혈관계 질환에 국한되어 사용되고 있다[23]. 산모의 베타차단제 사용으로 인한 자궁 내 약물 노출 후 자궁 내 태아 성장 지연 등의 심각한

부작용이 보고된 바 있으나[23] 출생 후에 노출된 경우 심각한 부작용이 보고된 적은 없다. 나아가 propranolol이 개발되고 실제 임상에서 40여 년간 사용되어 오면서 약물 사용 자체로 인해 생명에 위협을 초래할 만한 부작용은 한 차례도 보고된 바 없었다. 일부에서 서맥, 저혈압, 저혈당, 홍조, 위장관 불편감, 피로감과 기관지 수축 등이 보고된 바 있으나 그 발생 가능성은 극히 낮았으며 그 보고조차도 유아혈관종의 치료에 사용되는 유지 용량(2 mg/kg/day)보다 더 높은 용량(> 3 mg/kg/day)의 사용시에만 발생하였다[33]. 유아혈관종의 치료와 관련된 베타차단제의 부작용에 관한 외국 문헌고찰에서도 베타차단제 단독 사용시에 생명에 위협이 되거나 생체 징후에 큰 변화가 발생한 유의할 만한 부작용은 한 예에서도 관찰되지 않았다. 다만, 최근 들어 혈관종의 치료에 경구 베타차단제의 사용이 늘면서 그 부작용에 대한 보고도 추가되고 있으며 스테로이드를 사용하던 환자에서 베타차단제로 치료방법을 변경하면서 스테로이드를 감량하던 도중 저혈당이 발생한 1예[34], 흉곽의 혈관종 치료에 경구 베타차단제를 사용하던 17개월 여아에서 과칼륨혈증이 발생한 1예, 설사 등의 불편을 호소한 3예 등이 보고된 바 있다. 그러나 적절한 치료를 통해 교정 가능한 정도였으며, 특히 설사의 경우 저절로 호전되는 양상을 보였다[35,36]. 필자의 치료 경험에서도 43명의 환자 중 1명의 환자에서만 일시적인 처짐(lethargy)과 신체활동저하가 관찰되었으나 특별한 치료 없이 만나절 내에 회복되어 유의한 부작용으로 판단되지 않았으며, 그 외의 부작용은 관찰되지 않았다.

5. 치료기간과 종료의 결정

치료의 기간과 그에 따르는 종료 시점에 대해서는 아직 명확한 지침이 제시되어 있지 않다. 일부 연구에서 베타차단제 사용 60일째 초음파를 촬영하여 병변의 두께 감소 및 혈관 활성도의 변화를 확인하고, 그 결과에 따라 치료의 종료 여부를 고려하였다는 보고가 있었다[23]. 따라서 임상적으로 병변의 거의 완전한 소실이 발생하는 외에도, 치료 시작 후 3-6개월째에 초음파 또는 MRI를 시행하여 혈관 분포의 변화, 부피의 감소 등을 확인함으로써 치료의 종료 시점을 판단하는 기준으로 고려해 볼 수 있다.

결 론

앞서 살펴본 최근의 보고들을 근거로 유아혈관종에 대한 경구 베타차단제 치료는 부작용을 거의 고려할 필요가 없을 만큼의 적은 용량을 사용하여 수 일 내에 치료효과가 확연히 관찰되고 수 개월 이상 안전하게 사용할 수 있는 치료방법으로 생각할 수 있겠다. 다만, 장차 propranolol을 장기간 사용하게 되면서 보다 적절한 베타차단제의 선택, 사용기간과 종료시점, 나이가 부작용과 효과관정 방법에 대한 지속적인 연구가 필요하겠으며, 이러한 연구들을 통해 유아혈관종의 치료제로 propranolol이 기존의 방법, 특히 스테로이드를 대체할 치료 방법이 될 것이다.

Acknowledgement

I would like to express my sincere gratitude to Dr. Chang Hyun Song, Department of Dermatology, Kyungpook National University School of Medicine for reviewing the manuscript.

핵심용어: 베타차단제; 코르티코스테로이드; 유아혈관종

REFERENCES

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-422.
- Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
- Chi SG, Jung HD, Lee SJ, Kim BS, Lee WJ, Kim DW, Chung HY, Yoon GS. Clinicopathological observation of hemangioma of infancy: the diagnostic usefulness of GLUT-1 immunohistochemical stain. *Korean J Dermatol* 2009;47:386-394.
- Ahn HH, Kim YJ, Hwang ES, Kim IH. Clinical trial of 5% imiquimod cream for eleven cases of infantile hemangioma. *Korean J Dermatol* 2004;42:718-723.
- Lee YS, Jung SW, Sim HS, Seo JK, Lee SK. Infantile hemangioma treated with dermal injection of ethanolamine oleate. *Korean J Dermatol* 2010;48:627-630.
- Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-1623.
- Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a growing hemangioma and assess response to therapy. *Pediatr Dermatol* 2006;23:187-190.
- DL Kellogg Jr. Skin changes due to other physical and chemical factors. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 837-841.
- Waner JS, Suen JY. The natural history of hemangiomas. In: Waner M, Suen JY, editors. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. New York: Wiley-Liss; 1999. p. 27-29.
- Yang YJ, Min J, Choi YJ, Kim HJ, Lee G, Kim WS. Infantile hemangioma presenting as perianal ulcers. *Korean J Dermatol* 2011;49:28-31.
- Chung HJ, Chung KY. Clinical and histopathological analysis of infantile hemangiomas. *Korean J Dermatol* 2004;42:1263-1270.
- Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-637.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-1576.
- Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. *Dermatol Clin* 1992;10:653-661.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:477-493.
- Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF. Effects of five commonly used glucocorticoids on haemangioma in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:140-144.
- O'Keefe M, Lanigan B, Byrne SA. Capillary haemangioma of the eyelids and orbit: a clinical review of the safety and efficacy of intralesional steroid. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:294-298.
- Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* 2004;114:1231-1236.
- Moore J, Lee M, Garzon M, Soffer S, Kim E, Saouaf R, del Toro G, Yamashiro D, Kandel J. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg* 2001;36:1273-1276.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
- Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1168-1172.
- Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for

- airway hemangiomas: case report of novel treatment. *Laryngoscope* 2009;119:2051-2054.
23. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-e431.
 24. Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug class review on beta adrenergic blockers: final report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2007 [cited 2011 Jul 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10440/>.
 25. Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol* 2009;24:178-184.
 26. Léauté-Labrèze C, Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:860-862.
 27. Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Béliveau R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Res* 2009;60:438-445.
 28. Shyu KG, Lu MJ, Chang H, Sun HY, Wang BW, Kuan P. Carvedilol modulates the expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in a rat model of volume-overload heart failure. *J Card Fail* 2005;11:152-159.
 29. Song CH, Jun JH, Chi SG, Lee SJ, Kim HY, Lee WJ, Kim DW. Seven cases of infantile hemangioma treated with beta blocker (Indenol®). *Korean J Dermatol* 2010;48(Suppl 1):145.
 30. Paik SH, Kim YG, Kim KH. Novel treatment of infantile hemangioma with propranolol: the first Asian case report. *Korean J Dermatol* 2010;48(Suppl 1):286.
 31. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol* 2011;164:886-888.
 32. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128:255-256.
 33. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:338-342.
 34. Breur JM, de Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report. *Pediatr Dermatol* 2011;28:169-171.
 35. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, Zutt M, Lakomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics* 2010;126:e1589-e1593.
 36. Abbott J, Parulekar M, Shahidullah H, Taibjee S, Moss C. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy (HOI). *Pediatr Dermatol* 2010;27:558.



Peer Reviewers' Commentary

유아혈관종(infantile hemangioma)은 모든 유아의 5~10%에서 볼 수 있을 정도로 유아기 양성 종양 중 가장 흔한 종양이다. 대부분의 유아 혈관종은 시간 경과에 따라 자연 소실되어 미용적으로 어느 정도 받아들일 만한 결과를 얻으므로 치료에 소극적인 경우가 많았다. 따라서 그동안 유아혈관종의 치료는 기능상의 문제, 심각한 미용상의 문제를 야기하는 특별한 경우에만 적극적으로 치료를 해 왔으나 추후에 야기될 수 있는 단순한 미용상의 문제까지 예방할 수 있도록 초기에 적극적으로 치료하는 경향으로 최근 치료 관점이 변화되고 있다. 유아혈관종 치료에 있어 주로 사용되어 왔던 스테로이드제의 부작용을 극복하고, 치료의 효과를 높힐 수 있는 치료제로 경구 베타차단제(propranolol)가 2007년 이후 새로 등장하여 전 세계적으로 매우 우수한 효과와 안전성이 보고되어 있다. 저자가 언급한 대로 적절한 베타차단제의 선택, 사용기간과 종료시점, 부작용과 효과판정 방법에 대한 지속적인 대단위 연구가 남아 있지만 유아혈관종의 치료로 어떤 약제를 1차로 선택해야 하는가에 논란이 있을 즈음에 베타차단제를 국내 의료진에게 소개한다는 점에서 본 논문은 의의가 있다 하겠다.

[정리:편집위원회]