

영아의 간혈관내피종에 대한 비수술적 치료경험

인제대학교 해운대백병원, ¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

남소현 · 박정익 · 김대연¹ · 김성철¹ · 김인구¹

The Experience of Non-surgical Treatment for Infantile Hepatic Hemangioendothelioma

So-Hyun Nam, M.D., Jeong-Ik Park, M.D., Dae-Yeon Kim, M.D.¹, Seong-Chul Kim, M.D.¹, In-Koo Kim, M.D.¹

Department of Surgery, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan,

¹Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Hepatic hemangioendothelioma (HET) is a rare benign vascular tumor in infants. The clinical manifestations are variable from asymptomatic to life-threatening heart failure or Kasabach-Merritt syndrome (KM SD). We report our non-surgical treatment experience for infantile HET.

Methods: We analyzed 15 infants (5 males, 10 females) of HET retrospectively, from January 1989 to December 2007.

Results: All except 2 were full-term babies and median birth weight was 3,140 g. The median age at diagnosis was 15 days of life (0~157 days). Three of 5 patients diagnosed prenatally presented heart failure symptoms and the remaining 2 showed KM SD. Among 6 neonates, 3 showed cyanosis due to congestive heart failure. Nine patients showed multiple nodules at both liver lobes. Three asymptomatic patients were followed with radiologic examinations, thus HETs regressed spontaneously in two and decreased in one. Four cases that showed hepatomegaly or increase in size of subcutaneous hemangioma, were treated with prednisolone. All patients improved from tumor related symptoms and tumor size decreased. Four patients (2 patients of heart failure, 1 with rapid progressive hepatomegaly and 1 with congenital heart disease) received interferon- α . Among them, 3 showed regression of tumor and the remaining 1 showed decrease of tumor size. Two patients who suffered from severe heart failure received prednisolone and interferon- α , and then recovered. In the 2 patients with KM SD, we tried hepatic artery embolization with medical treatment. One survived but the other is not followed after failure of embolization.

Conclusion: We experienced that many patients who had clinical symptoms associated with HET very early in their life treated with an aggressive nonsurgical treatment in symptomatic patients showed favorable outcome.

(J Korean Surg Soc 2010;79:399-404)

Key Words: Infantile hepatic hemangioendothelioma, Neonate liver tumor, Kasabach-Merritt syndrome
중심 단어: 영아의 간혈관내피종, 신생아 간종양, Kasabach-Merritt 증후군

서 론

책임저자: 김대연, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
☎ 138-736, 울산대학교 서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3961, Fax: 02-474-9027
E-mail: kimdy@amc.seoul.kr

접수일: 2010년 4월 16일, 게재승인일: 2010년 7월 26일

간혈관내피종은 드문 양성 혈관종양이지만 영아에서는 가장 흔하게 발견되는 간의 혈관성 종양이다. 병리학적으로는 양성 질환이고, 증상이 없거나 저절로 소실되는 경우도 있지만, 간비대, 동정맥 단락에 의한 고박출성 심부전증

속적인 인터페론- α 투여와 보존적 치료로 산재된 종양의 범위가 감소되었으며 현재 증상 없이 생존하고 있다. 다른 1예는 폐혈증으로 스테로이드를 투여하지 못하였고 보호자의 거부로 인터페론- α 도 투여하지 못하였고 간동맥 색전술도 실패하였으며, 자의 퇴원하여 이후 추적 관찰이 불가능하였다.

추적 관찰이 가능한 14명의 환자 모두 종양으로 인한 증상은 소실되었다. 이들 중 5예는 종양이 완전히 소실되어 추적 관찰한 영상의학 검사에서 발견되지 않았으며 다발성 종양의 경우 종양의 개수와 장경이 줄어들면서 종양이 산재하는 범위가 감소하였으며, 단발성 종양에서는 종양의 최장경이 줄어드는 것을 확인하였다(Table 2).

고 찰

1968년 유아의 간혈관내피종에 대한 수술적 치료의 경험이 국내에 처음 발표된 이래(5) 여러 증례보고를 통해 간혈관내피종의 임상 양상과 다양한 치료 방법이 소개되었다. 성인의 간혈관내피종은 저악성의 병변으로 종양의 성질을 예측할 수 없기 때문에 적극적인 수술적 치료를 권하는 것에 비해(6) 소아에서는 내과적인 치료로도 좋은 성적을 기대할 수 있기 때문에 진단시 나이를 고려한 치료적 접근이 필요하다.

간혈관내피종의 유병률은 약 1% 정도로 남녀비는 1:2로 여자에서 더 많이 발생하며, 85% 정도의 환자가 생후 8주 이내에 발현한다.(3,7) 신생아기에 발견되는 복부 종양의 5%가 간의 고형 종양이며 이 중 가장 흔한 양성 혈관종이 간혈관내피종이다.(8)

동반되는 선천성 기형으로는 양측 혹은 편측 신 무발육, 심방 중격 결손, 총담관이 없는 경우 등이 보고되었다.(1) 혈관내피종은 1개월에서 6개월 정도 지속되는 증식기를 지나면 생후 12개월에서 18개월에 걸쳐 자연적으로 퇴축되는 양성질환으로 알려져 있다.(9-11) Becker와 Heitler(12)의 보고에 따르면 32%가 단일 결절이었고, 68%가 다발성의 결절로 나타났으며, 종양의 장경은 0.3 cm부터 13 cm에 이르기까지 다양한 것으로 보고되었다.(1,13) 진단을 위해서 생검을 하는 것은 매우 위험하기 때문에(2,14) 주로 초음파 검사, 컴퓨터 단층 촬영, 자기 공명 영상, technetium을 이용한 방사선 동위원소 검사 및 혈관 조영술 등의 영상 의학 검사를 이용한다.(2,15-17) 초음파 검사에서 종양은 비교적 경계가 분명하지만 내부가 불균일한 음영을 보이는 복잡한 양

상을 보이며, 간정맥이 크고 간동맥 기시 후 대동맥의 크기가 작아지는 소견을 보인다.(3,12,16) 컴퓨터 단층 촬영을 시행하면 조영 전에는 저음영의 종양으로 보이다가 조영을 시행한 후에는 변연부에서 중심쪽으로 조영제가 채워지는 특징적인 소견과 병변의 원위부 대동맥이 가늘어진 것을 볼 수 있다.(2,15-18) 자기 공명 영상에서는 T2 강조 영상에서 특징적인 고신호 강도를 보이며,(16,19) 섬광조영술(scintigraphy)에서는 혈관 조영기에 지속적인 복강내 활동 증가를 보이다가 안정기에는 부분적으로 중심부의 결여된 모습을 볼 수 있다.(6,14) 이러한 영상 의학적 검사와 종양 표지자 검사를 통하여 영아기에 발생하는 간의 고형 종양인 간모세포종, 중배엽 과오종, 배아 육종, 해면상 혈관종, 전이성 신경 모세포종 등과 감별 진단이 필요하다.(18)

증상이 없이 우연히 발견되는 경우도 있으나, 종양의 크기와 위치에 따라 다른 증상을 보일 수 있고, 많은 경우 종양 자체로 인한 복부 종양이나 복부 팽만, 간비대 등으로 나타난다.(18) 그러나, 종양 내 동정맥 단락으로 인한 고박출성 심부전, 종양 파열로 인한 복강 내 출혈, 심울혈과 종양 압박으로 인한 호흡 부전, 혈소판 감소증을 동반한 소모성 응고 장애 등의 증상을 보이는 경우, 적극적인 치료를 하지 않으면 사망률은 90%에 이른다.(7,12,20) 불량한 예후 인자로는 간 전반을 침범하는 다발성 결절, 이른 발병 나이, 심한 울혈성 심부전, 심한 황달, 조직학적으로 해면상 분화가 없는 경우 등을 들 수 있다.(13,21)

전통적인 치료 방법으로 스테로이드 요법과 인터페론- α 투여, 항암 화학 요법, 간동맥 색전술, 외과적 절제, 방사선 치료 등이 다양하게 제시되었는데, 심부전을 동반한 환자들 대부분은 전신 상태가 좋지 않기 때문에 우선적으로 보존적 치료 방법을 시도하게 된다. 그러나, 문헌 고찰을 통하여 살펴본 간혈관내피종의 치료는 치료의 여부, 시작 시점, 치료 제제, 용량 및 기간에 대한 표준화된 지침이 없었으며, 증례 보고를 통한 성공적 치료법이 각 기관에 따라 달랐다.(4,6,22) 이는 본 연구에서도 지적할 수 있는 부분이다.

스테로이드 단독 치료는 30%에서 종양의 소실을, 30%는 반응이 없고, 40%에서 증상의 호전을 기대한다고 알려져 있으나(23) 적절한 용량과 투여 기간은 정해져 있지 않다. 스테로이드가 간혈관내피종의 치료에 관여하는 기전은 명확하지 않다. 다만, 실험에서 스테로이드가 부신을 절제한 쥐의 장관막 혈관의 반응성을 회복시키는 것으로 보고되었으며,(24) 스테로이드가 간혈관내피종내의 혈관을 구성하고 있는 미성숙한 내피세포의 혈관수축을 일으키는 것이

아닐까 추측하고 있다.(25) 통상적인 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우 메틸프레드니솔론 충격요법(pulse therapy)이나 인터페론- α 을 고려한다. 단독으로 메틸프레드니솔론 충격요법만으로도 치료에 성공한 보고가 있으며,(21) 인터페론- α 와 vincristine까지 투여하여 성공한 증례도 보고되었다.(26) 인터페론- α 는 혈관 내피세포의 증식과 이동, 혈관 생성을 억제하는 것으로 알려져 있으며(20,27-29) 부작용으로 바이러스 감염과 골수 억제 등이 있으나 대개 투여 범위에서 감당할 수 있는 경한 증상을 보인다. 간동맥 색전술은 간혈관내피종을 지배하는 동맥의 혈류를 차단하여 종양을 줄이는 좋은 방법이지만, 이차적으로 결핵관이 생겨 재발할 수도 있다.(30) 방사선 치료는 현재 시행되지 않고 있으며, 수술적 치료는 다발성 간혈관내피종에 대해서는 적용하기 어렵지만 단발성이거나 악성 종양과의 감별이 어려울 때 유용한 방법이다.(4)

본 연구의 대상 환자는 1세 미만의 영아로만 국한하였는데, 그 이유는 같은 기간 내에 진단된 만 16세 미만의 소아 간혈관내피종 환자가 단 한 명뿐이기 때문이다. 산전 진단이나 신생아기의 증상이 발현된 경우가 전체 환자의 73%에 해당하는 것은 간혈관내피종의 증상 발현 시점이 매우 이르다는 것을 알 수 있었다. 심부전의 증상을 동반하는 경우가 40%였으며 이 중 절반이 산전에 이상 소견을 보였다는 점은 산전에 발견된 간의 종양에 대해 출생 즉시 적극적인 모니터링이 필요하며 치료 방침을 정해야 한다는 것을 시사한다. 어떠한 경우에 스테로이드나 인터페론- α 를 선택하여 치료를 시작할 것인지는 어려운 결정이다. 저자들의 경험으로는 증상이 발현한 환자 중에서 간비대나 복부 팽만, 피부 병변의 증가 등을 보이는 경미한 증상이 있을 때에는 스테로이드만으로도 좋은 성적을 얻을 수 있었고, 심부전의 증상이 수반되어 호흡 곤란이나 청색증 등을 보이는 경우에는 인터페론- α 를 투여하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 두 약제를 함께 투여하여도 약물로 인한 부작용은 발생하지 않았다. 심부전에 대한 치료와 함께 간혈관내피종에 대한 적극적인 약물 치료만으로도 종양이 소실되었다. Kasabach-Merrit 증후군을 보였던 환자에서는 약물 치료와 적극적인 색전술을 시도하였으나 신생아에서 시도되는 색전술 자체가 기술적으로 쉽지 않았으며, 혈관성 종양에서 종양으로 분지하는 동맥을 선택하는 것이 쉽지 않았다. 색전술 이후 종양의 감소를 확인하기까지는 상당시간이 소요되는 것으로 보아, 스테로이드나 인터페론- α 등의 약물 치료가 색전술 이후에도 지속적으로 필요할 것으로 생각한

다. 심한 심부전과 Kasabach-Merrit 증후군, 패혈증이 동반되었던 1명의 환자는 인터페론- α 나 색전술이 큰 도움이 되지 못하였고, 다발성 결절에 대한 수술 역시 불가능하여 사망하였을 것으로 추정하고 있다.

본 연구를 통해 저자들이 알 수 있었던 것은, 영아의 간혈관내피종이 양성 질환이지만 신생아기에 종양에 의한 호흡기 및 심혈관계 증상을 보이는 경우가 흔하고, 산전 진단이 이루어진 경우 Kasabach-Merrit 증후군을 보이는 환자들 이 더 많았다는 점이다. 그럼에도, 스테로이드와 인터페론- α 의 투여, 간동맥 색전술 등의 비수술적 치료를 통하여 증상의 호전과 종양의 소실 및 감소를 볼 수 있었다. 본 연구에 포함된 증례만으로 일반화시키기는 어렵지만, 수술적 치료는 절제가 가능한 범위의 간 종양이면서 충분한 내과적 치료에 반응이 없고 악성 종양과의 감별이 어려울 때에만 고려하는 것이 옳다고 생각한다.

결 론

영아의 간혈관내피종은 비교적 출생 후 이른 시기에 심혈관계 증상을 나타냈으며 심부전에 대한 대증적 치료와 스테로이드 요법, 인터페론- α 투여, 간색전술 등의 비수술적 치료를 통하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 무증상의 단일 종양은 정기적인 추적 관찰만으로도 좋은 예후를 기대할 수 있었다. 다른 내과적 치료에 반응이 없거나 악성 종양과의 감별이 필요한 경우에 수술적 치료를 고려하는 것이 좋겠다.

REFERENCES

- 1) Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971;92:101-11.
- 2) Stanley P, Gates GF, Eto RT, Miller SW. Hepatic cavernous hemangiomas and hemangioendotheliomas in infancy. *AJR Am J Roentgenol* 1977;129:317-21.
- 3) Dachman AH, Lichtenstein JE, Friedman AC, Hartman DS. Infantile hemangioendothelioma of the liver: a radiologic-pathologic-clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:1091-6.
- 4) Kwon HJ, Moon SB, Park KW, Jung SE. Infantile hepatic hemangioendothelioma: seventeen years of experience at a single center. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2008;14:134-43.
- 5) Kim JH, Park YK, Choi CR, Lee C. A case report of hemangioendothelioma of the liver in an infant. *J Korean Surg*

- Soc 1968;10:519-22.
- 6) Daller JA, Bueno J, Gutierrez J, Dvorchik I, Towbin RB, Dickman PS, et al. Hepatic hemangioendothelioma: clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg* 1999;34:98-105.
 - 7) Jackson C, Greene HL, O'Neill J, Kirchner S. Hepatic hemangioendothelioma. Angiographic appearance and apparent prednisone responsiveness. *Am J Dis Child* 1977;131:74-7.
 - 8) Jung HJ, Yu JE, Pai KS, Ahn MS, Jung WC, Park MS, et al. Giant neonatal hemangioendothelioma of the liver diagnosed by ^{99m}Tc-RBC scintigraphy. *J Korean Soc Neonatol* 2005;12:105-11.
 - 9) Roos JE, Pfiffner R, Stallmach T, Stuckmann G, Marincek B, Willi U. Infantile hemangioendothelioma. *Radiographics* 2003;23:1649-55.
 - 10) Zenge JP, Fenton L, Lovell MA, Grover TR. Case report: infantile hemangioendothelioma. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:99-102.
 - 11) Nguyen L, Shandling B, Ein S, Stephens C. Hepatic hemangioma in childhood: medical management or surgical management? *J Pediatr Surg* 1982;17:576-9.
 - 12) Becker JM, Heitler MS. Hepatic hemangioendotheliomas in infancy. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:189-200.
 - 13) Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA, Hitchcock CL, Ishak KG. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology* 1994;20:39-45.
 - 14) Kim KU, Yoo SY, Cho MY. Two cases of infantile hemangioendothelioma of the liver. *Korean J Gastroenterol* 1993;25:1356-61.
 - 15) Holcomb GW 3rd, O'Neill JA Jr, Mahboubi S, Bishop HC. Experience with hepatic hemangioendothelioma in infancy and childhood. *J Pediatr Surg* 1988;23:661-6.
 - 16) Goo JM, Kim WS, Kim IO, Yoon CH, Yeon KM, Choi CG. Infantile hemangioendothelioma of liver. *J Korean Radiol Soc* 1993;29:547-52.
 - 17) Lucaya J, Enriquez G, Amat L, Gonzalez-Rivero MA. Computed tomography of infantile hepatic hemangioendothelioma. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:821-6.
 - 18) Kim JS, Moon SK, Yoon HS, Lee TS. A case of infantile hemangioendothelioma of the liver treated with hepatic embolization and lobectomy. *Korean J Pediatr* 2005;48:660-4.
 - 19) Weinreb JC, Cohen JM, Armstrong E, Smith T. Imaging the pediatric liver: MRI and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:785-90.
 - 20) Woltering MC, Robben S, Egeler RM. Hepatic hemangioendothelioma of infancy: treatment with interferon alpha. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:348-51.
 - 21) Park EA, Seo JW, Lee SW, Choi HY, Lee SJ. Infantile hemangioendothelioma treated with high dose methylprednisolone pulse therapy. *J Korean Med Sci* 2001;16:127-9.
 - 22) van der Meijs BB, Merks JH, de Haan TR, Tabbers MM, van Rijn RR. Neonatal hepatic haemangioendothelioma: treatment options and dilemmas. *Pediatr Radiol* 2009;39:277-81.
 - 23) Touloukian RJ. Hepatic hemangioendothelioma during infancy: pathology, diagnosis and treatment with prednisone. *Pediatrics* 1970;45:71-6.
 - 24) Zweifach BW, Shorr E, Black MM. The influence of the adrenal cortex on behavior of terminal vascular bed. *Ann N Y Acad Sci* 1953;56:626-33.
 - 25) Rocchini AP, Rosenthal A, Issenberg HJ, Nadas AS. Hepatic hemangioendothelioma: hemodynamic observations and treatment. *Pediatrics* 1976;57:131-5.
 - 26) Yoon HS, Lee JH, Moon HN, Seo JJ, Im HJ, Goo HW. Successful treatment of retroperitoneal infantile hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome using steroid, alpha-interferon, and vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:952-4.
 - 27) Fok TF, Chan MS, Metreweli C, Ng PC, Yeung CK, Li AK. Hepatic haemangioendothelioma presenting with early heart failure in a newborn: treatment with hepatic artery embolization and interferon. *Acta Paediatr* 1996;85:1373-5.
 - 28) Friesel R, Komoriya A, Maciag T. Inhibition of endothelial cell proliferation by gamma-interferon. *J Cell Biol* 1987;104:689-96.
 - 29) Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. *N Engl J Med* 1989;320:1211-2.
 - 30) Fellows KE, Hoffer FA, Markowitz RI, O'Neill JA Jr. Multiple collaterals to hepatic infantile hemangioendotheliomas and arteriovenous malformations: effect on embolization. *Radiology* 1991;181:813-8.