

신생아에서 발생한 Kasabach-Merritt Syndrome을 동반한 간혈관종의 약물적 치료와 혈관 색전술

연세대학교 의과대학 소아과학교실

신정욱 · 이 철 · 남궁란 · 박민수 · 박국인

= Abstract =

The Treatment of Liver Hemangioma Associated with Kasabach-Merritt Syndrome in Neonates

Jung Wook Shin, M.D., Chul Lee, M.D.,

Ran Namgung, M.D., Min Soo Park, M.D. and Kook In Park, M.D.

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

Hemangioma is the most frequent liver tumor in infancy. The treatment of hepatic hemangioma includes medical, surgical, and non-operative interventional therapy. There are no standard medical regimens currently considered consistently effective. MDMP (megadose methylprednisolone) and α -interferon can be used for medical treatment. Interventional occlusion of feeding arteries in symptomatic hepatic hemangioma is considered a safe and effective alternative to early open surgery. Untreated symptomatic patients with heart failure have a high mortality rate. For this reason symptomatic patients with heart failure may require non-operative treatment such as interventional embolization, because hepatic resection is burdened with high risk. We report our experiences of two patients with neonatal liver hemangiomas whose clinical courses were complicated by cardiac failure to whom medical treatment and/or interventional vascular occlusion were done. Both patients had Kasabach-Merritt syndrome complicated with cardiac failure. Initially, the masses were considered unresectable. In one case, we performed interventional therapy in addition to medical treatment. In another case, we tried medical therapy with megadose steroid and α -interferon. Unfortunately, in spite of the treatments, the patients died of severe hemorrhage. (**J Korean Soc Neonatol 2005;12:179-184**)

Key Words : Liver hemangioma, Kasabach-Merritt syndrome, Megadose Methylprednisolone, α -Interferon, Interventional embolization

서 론

혈관종(hemangioma)은 소아기의 양성 종양 중 가장 흔한 질환으로 간혈관종에는 성인에서 주로 발생

하는 해면상 혈관종과 소아에서 주로 발생하는 혈관 내피종이 있다. 그 중 영아 혈관내피종(infantile hemangioendothelioma)은 거의 85%에서 생후 8주 이내에 발병하며, 약 1%의 유병률을 보이는 소아에서 가장 흔한 간종양이다^{1,2)}. 증상은 무증상부터 난치성 심부전, 간비대, 파종 혈관 내 응고장애, 빈혈, 혈소판 감소증을 보이는 Kasabach-Merritt syndrome (이하 KMS) 등으로 다양하다. 증상이 있는 환자에서 치료를 하지 않는 경우에는 사망률이 높다. 초음파, 도플

책임저자 : 이 철, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
서울시 서대문구 신촌동 134
Tel : 02)2228-2062, Fax : 02)393-9118
E-mail : lchul63@yumc.yonsei.ac.kr

러 초음파, 자기공명영상, 컴퓨터 단층 조영술, 그리고 혈관조영술 등이 진단에 이용될 수 있으며, 추후 경과 관찰을 위해서도 사용된다. 치료는 내과적 또는 수술적 방법이 이용될 수 있으며, 증상이 있는 간혈관종에서 전신적인 스테로이드 치료를 시도할 수 있으나 반응이 없는 경우가 많다³⁾. 그 외에 α -interferon, vincristine, 그리고 cyclophosphamide 등이 약물적 치료로 보고되고 있다. 하지만 심부전이 온 경우에는 이러한 약물적인 치료에 대한 반응이 현저히 떨어진다⁴⁾. 외과적인 시술로 혈류공급 혈관의 외과적 절제이나, 간엽절제, 그리고 간이식 등이 가능하며⁵⁾, 이외 coil이나 embosphere를 이용하여 혈관 색전술을 시행하기도 한다. 저자들은 KMS를 동반한 간혈관종의 치료로써 약물요법과 증계적 혈관 색전술을 시행한 1례 및 약물요법만 시행했던 1례에 대한 임상 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아 : 이○○ 애기, 남자

주 소 : 태아 곤란증(후기 심박수 저하)

출생력 : 제태주령 35주 1일, 출생 체중 2,450 g으로 제왕절개로 태어난 첫번째 아기로, Apgar 점수는 1분에 5점, 5분에 7점이었다. 산모 기왕력은 없으며, 가족력 상 특이 소견은 없었다.

현병력 : 제태주령 26주에 산전 초음파로 간혈관종을 진단 받았고 출생 직전 시행한 초음파에서 심비대 및 심낭 삼출이 발견되었다. 수축 스트레스 검사(contraction stress test, CST)상 후기 심박수 저하 소견을 보여 태아 곤란증 진단 하에 응급 제왕절개술을 시행하였다.

진찰소견 : 활력 징후 상 체온은 37°C, 맥박수는 160회/분, 호흡수는 50-60회/분, 혈압은 55/40 mmHg이었으며, 청색증을 보였고, 복부 진찰 상 우상방 부위에서부터 골반까지 내려오는 간으로 추정되는 종괴가 촉지되었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사 상 특별한 소견은 없었으며, 정상 혈소판 수치를 보였다. 혈액응고 검사 상

PT 71% (정상: 70-130%), PTT 63.8초(정상: 29-45 초), fibrinogen 212 mg/dL (정상: 154-328 mg/dL), FDP 양성, D-dimer 양성, AT-III 26% (정상: 88-134%)였다. 간기능 검사상 AST 30 U/L, ALT 16 U/L로 정상이었다.

방사선 소견 : 흉부 방사선 검사상 좌심실비대 소견을 보이고 양쪽폐의 침윤소견이 관찰되었다. 내원 당시 시행한 초음파 검사 상 간좌엽에 석회화를 동반한 고음영의 종괴 소견이 있었고, 내원 3일째 시행한 복부 컴퓨터 단층 조영술 소견 상 초음파와 비슷한 크기의 7×5×8.2 cm 종괴 소견과 함께 복강동맥, 간동맥과 정맥이 확장된 소견을 보였다(Fig. 1). 생후 4일째 시행한 1차 색전술 시술후 종괴로 가는 혈액공급이 거의 차단되었고(Fig. 2), 색전술 후 시행한 컴퓨터 단층 조영술상 종괴의 크기는 다소 줄어들었다(Fig. 3). 생후 9일째 2차 색전술을 시행한 후 종양으로 가는 혈액공급이 완전히 차단되었다(Fig. 4). 생후 10일째 응급으로 초음파를 시행하였으며 간조직의 경색 소견과 종양의 파열 소견이 보였다(Fig. 5).

치료 및 경과 : 출생 당시 청색증과 심부전으로 인공환기 요법을 시작하였고, 출생 시 시행한 초음파와 컴퓨터 단층 조영술 소견 상 수술적 절개가 불가능하여 megadose methylprednisolone (MDMP)을 매일 30 mg/kg을 3일 간 정맥투여 후 4일간 20 mg/kg 투여 그 이후에는 10, 5, 2 mg/kg을 각각 일주일씩

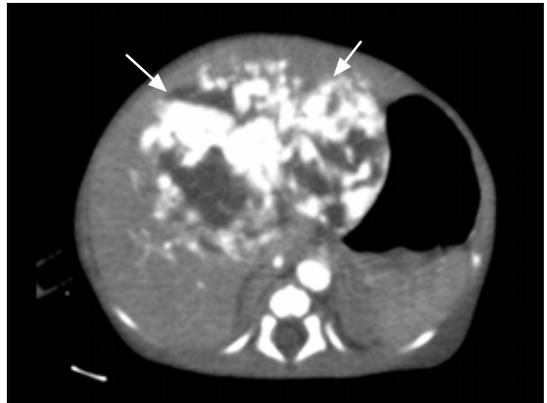


Fig. 1. Abdominal CT Scan taken at 3 days of age in patient 1 showing hypervascular mass with some calcifications seen in the left lobe of liver with dilated celiac axis, hepatic artery and hepatic veins, tortuous feeder and draining veins (arrows).

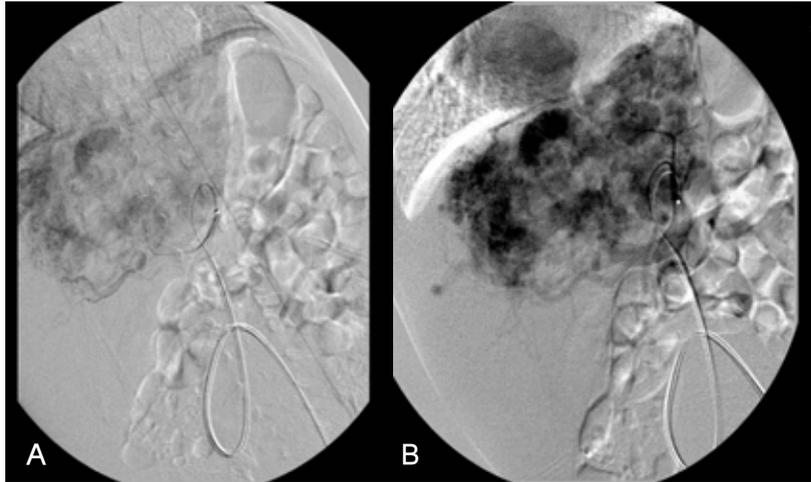


Fig. 2. Supraselective catheterization and angiography of the left hepatic artery at 4 days of age in patient 1. Angiographic findings before (A) and after (B) coil embolization showing almost complete disappearance of blood supply to the tumor.

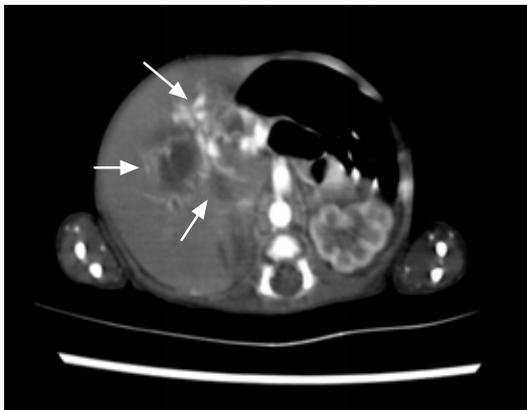


Fig. 3. Abdominal CT Scan taken at 7 days of age in patient 1 showing decreased tumor size after embolization (arrows).

투여하여 서서히 용량을 줄이기 시작하였다. 생후 4일째, 혈소판이 12,900/ μ L로 감소하였고, 위장관 및 기관지 내 출혈이 생기기 시작하여 혈관종의 응급 색전술을 시행하였다. 색전술 후 임상증상이 호전되었고, 생후 7일째 피하로 α -interferon therapy (3 million U/ m^2 /day)를 시작하였다. 생후 9일째 2차 색전술을 시행하였고, 혈관종으로 가는 혈류는 완전히 차단되었다. 생후 10일째 갑작스럽게 수축기 혈압이 떨어지고 피부가 창백해지며 복부팽만이 심해져서 응급 복부 초음파를 시행한 결과 간울혈 소견과 함께 간조직이

괴사되고 혈관종이 파열 되었으며 이후 환아는 심장 마비와 혈액량 감소성 쇼크(hypovolemic shock)로 사망하였다.

증 례 2

환 아 : 김○○ 애기, 남아

주 소 : 간종괴, 혈소판 감소증

출생력 : 제태 주령 39주 1일, 출생 체중 3,380 g으로 정상 질식 분만으로 태어난 두 번째 아기로, Apgar 점수는 1분에 3점, 5분에 5점이었다. 산모의 기왕력과 가족력상 특이한 사항은 없었다.

현병력 : 환아는 산전 초음파를 통해서 간 혈관종을 진단받았고, 치료를 위해서 본원으로 전원 되었다.

진찰소견 : 활력 징후 상 체온은 37.5°C, 맥박수는 150-180회/분, 호흡수는 40-60회/분, 혈압은 60/35 mmHg이었으며, 전신상태는 활동력이 저하되었고, 호흡음과 심음은 정상이었으나 복부가 팽만되고 장음이 감소하였고 복부 진찰 상 전 복강을 차지하는 간으로 추정되는 종괴가 촉지되었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사 결과에서 백혈구 14,110/ μ L, 혈색소 9.2 g/dL, 혈소판 80,000/ μ L였고 혈액응고 검사상 PT 67% (정상:70-130%), PTT 55 sec (정상:29-45 sec), Fibrinogen 222 mg/dL (정상:154-328 mg/dL), FDP 양성, D-dimmer 양성,



Fig. 4. Second supraselective catheterization and angiography of the left hepatic artery at 9 days of age in patient 1. Angiographic findings before (A) and after (B) embolization showing completion avascularity of the tumor during celiac arteriogram (B).



Fig. 5. Abdominal sonography at 10 days of age in patient 1 showing ruptured liver hemangioma (arrow).

AT-III 62% (정상: 88-134%)으로 혈관 내 응고 장애 소견을 보였다. 간기능 검사 상 AST 16 U/L, ALT 35 U/L로 정상 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 방사선 검사상 특이소견은 없었으며 초음파 검사상 간 전반을 차지하는 고음영의 종괴 소견이 있었다. 내원 6일째 시행한 복부 컴퓨터 단층 조영술상 약 10.2×7×9.6 cm 되는 우엽과 좌엽의 중엽을 차지하는 간혈관종의 소견을 보였다(Fig. 6).

치료 및 경과: 출생시 시행한 초음파와 컴퓨터 단층 조영술상 수술적 절제가 불가능하였고, KMS이 동반되어 megadose methylprednisolone 치료와 피하

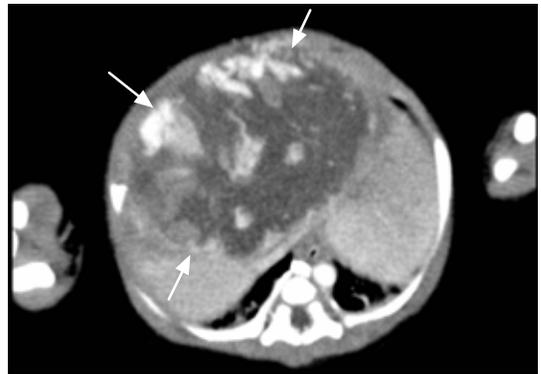


Fig. 6. Abdominal CT Scan at 6 days of age in patient 2 showing hepatic hemangioma of 10.2×7×9.6 cm in size involving right lobe and medial segment of left lobe (arrows).

α -Interferon therapy (3 million U/m²/day)를 시작하였다. 내원당시 전반적인 환자의 상태가 불안정하였고 인공 환기요법에 의존하였으며 폐출혈 소견이 보여서 혈관 색전술을 시행할 수 없었다. 이후 혈액검사상 빈혈과 혈소판 감소증 소견이 진행되었고, 수술이나 혈관 색전술을 시행할 수 없게 되었으며, 임상증상이 호전되지 않고 폐출혈 및 장출혈소견이 진행되어 갑작스런 혈압 강하로 생후 14일에 사망하였다.

고 찰

신생아기의 혈관종은 조직학적으로는 양성종양이다. 하지만 여러 가지 다른 요인에 의해 심각한 합병증이 나타날 수 있다. 간 내 동정맥 단락, 문정맥 단락, 파종 혈관 내 응고장애와 혈소판 감소증과 울혈성 심부전이 일어나고, 이것으로 인해 치사율이 높다. 치료하지 않은 간혈관종의 치사율은 거의 80%까지 보고되고 있으나, 조기의 적극적인 치료를 통해서 20%까지 낮출 수 있다⁶⁾.

Daller 등⁷⁾에 의하면 종양이 간의 한쪽엽에 국한되어 있고 임상적으로 안정적인 상태라고 판단되는 경우는 수술적 절제가 확실한 치료이며, 임상적으로 불안정하여 수술이 불가능한 경우, 혈관 색전술을 수술의 대체 요법으로 시도할 수 있고, 비록 종양이 완전히 없어지지 않더라도 즉각적인 임상 호전을 보이는 수가 있다. 색전술을 통해서 종양의 크기를 줄이고 임상적인 호전을 보이면 그 후에 수술적 치료를 고려할 수 있다. 혈관 색전술은 매우 선택적인 간혈관 접근성을 가지고 있어 간동맥 결찰술에 비해 간괴사의 위험성이 낮으며, 수술적 접근에 비해 출혈 위험도 적다⁸⁾. 특히 신생아에서는 제대혈관을 이용하여 간문맥을 통해 혈류공급 혈관을 차단할 수 있다. 최근의 연구에서 이러한 접근으로 조기에 coil occlusion하는 것이 효율적이라고 보고하고 있다⁹⁾.

KMS은 거대한 혈관종과 함께 혈소판 감소증, 소모성 응고 장애가 나타나는 경우를 말한다¹⁰⁾. KMS에 대한 표준화된 치료는 아직 확립된 바 없으며, 증상이 있는 간의 혈관종, 특히 KMS인 경우, steroids 또는 α -interferon 치료가 고려되어야 한다.

비록 혈관종에 대한 corticosteroid 투여 경험은 많이 보고되어 왔으나, 효과에 대해서는 논란이 많다. 신생 혈관생성을 줄이는 효과뿐 아니라 혈관내의 섬유소억제 작용을 통해 혈전을 형성하는 것으로 알려져 있으며 최근 megadose를 사용하는 치료법을 시도하고 있다¹¹⁾. 치료 용량으로는 매일 30 mg/kg을 3일간 간 정맥투여 후 4일간 20 mg/kg 투여하고 그 이후에는 10, 5, 2 mg/kg을 각 일주일씩 투여하는 tapering 하는 방법이 주로 사용된다¹²⁻¹⁴⁾. 본 두 증례에서 첫째

환아에게는 3일간 30 mg/kg을 투여후 이후 4일간 20 mg/kg을 투여 후 tapering하는 방법을 10일간 사용하였고 두번째 환아에서는 8일간 사용하였지만 이에 대한 효과가 뚜렷이 나타나기 전에 두 환아 모두 사망하여 megadose corticosteroid에 대해서 치료적 판단을 하기가 힘들었다.

Hesselmann 등¹⁵⁾은 corticosteroid치료에 실패 후 KMS환아에 있어서 방사선 치료와 α -interferon (3 million U/m²/day) 치료로 성공한 증례를 발표하였다. 하지만 신생아에 있어서는 성장과 발달에 대한 후유증의 발생 가능성이 있으므로 방사선 치료는 권장되지 않는다. α -interferon의 치료적 효과는 신생혈관형성과 혈관 내피 세포의 이동과 증식을 억제하여 나타난다. 또한 KMS에 있어서 혈관 내피세포벽에 혈소판의 부착을 억제시켜 치료적 효과를 나타낸다. Greinwald 등¹⁶⁾은 24명의 환아에 대해 α -interferon (3 million U/m²/day)의 효과를 보고하였는데 42%에서는 완전한 치료반응을 보였고, 16%에서는 실질적(substantial)인 반응을 보였으며, 26%에서는 중간적인 반응을 보였고, 16%의 환아에서는 치료에 반응이 없었다. 하지만 α -interferon의 부작용으로 빈번히 열감, 간효소 상승, 신장애, 빈혈과 중성구 감소증, 갑상선 저하증, 골수 억제 등이 나타날 수 있다. 특히 보행장애나 기억력 저하, ataxia, 무감각증, 안구운동장애 등의 신경학적 합병증도 나타날 수 있으나, 치료 종결 후에는 회복되는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 증례 환아에 있어서는 3 million U/m²/day용량의 α -interferon을 사용하였으며, 부작용은 나타나지는 않았고 확실한 효과가 나타나기 전에 모두 사망하였다.

결론적으로 KMS을 동반한 간 혈관종의 치료로는 약물적, 수술적, 그리고 중재적인 방법을 시행할 수 있다. 적절한 치료적 접근은 종양의 크기나 위치, 영양 혈관의 해부학적 위치 및 임상적 상태를 고려해가며 소아과 전문의를 주축으로한 종양 전문의, 심장 전문의 및 방사선 전문의와의 공동 노력이 요구되어진다.

요 약

저자들은 출생 시부터 선천성 간혈관종으로 KMS과 심부전증을 나타낸 환아 2례에서 수술적 치료가

불가능하여 약물요법으로 megadose methylprednisolone (MDMP)과 α -interferon 치료를 시도하였으며, 1례에서 혈관 색전술을 이용하여 종양의 치료를 시도한 경험을 보고하였다. 두 환자 모두 급격한 출혈로 갑작스럽게 사망하였으나, 현재까지 표준화된 치료법이 확립되지 못한 상황에서는 이들과 같이 심각한 간혈관종의 치료법으로서의 적절한 약물요법 및 혈관 색전술에 대한 재논의가 요구된다.

참 고 문 헌

- 1) Samuel M, Spitz L. Infantile hepatic hemangioendothelioma: The role of surgery. *J Pediatr Surg* 1995;30:1425-9.
- 2) 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.
- 3) 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;34:98-106.
- 4) Kassarian A, Dubois J, Burrows PE. Angiographic classification of hepatic hemangiomas in infants. *Radiology* 2002;222:693-8.
- 5) Berger TM, Berger MF, Hoffman AD, Zimmerman D, Tonz O. Imaging diagnosis and follow up of infantile hepatic hemangioendothelioma: A case report. *Eur J Pediatr* 1994;153:100-2.
- 6) Berman B, Lim HW-P. Concurrent cutaneous and hepatic hemangioma in infancy: report of a case and a review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:869-73.
- 7) 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;34:98-106.
- 8) Burrows PE. Variations in the vascular supply to infantile hepatic hemangioendotheliomas. *Radiology* 1991;181:631-2.
- 9) Peuster M, Windhagen-Mahnert B, Fink C, Kardorff R, Fuchs J, Hausdorf G, et al. Interventional therapy of a hepatic hemangioendothelioma in a newborn using a venous approach. *Z Kardiol* 1998;87:832-6.
- 10) Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940;59:1063-70.
- 11) Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisolone. *J Pediatr* 1996;128:141-6.
- 12) Ozsoylu S, Irken G, Gurgey A. High dose intravenous methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr* 1989;148:403-5.
- 13) Ozsoylu S. High dose methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome. *J Pediatr* 1991;119:676.
- 14) Ozsoylu S. About the treatment of Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:727-8.
- 15) Hesselmann S, Micke O, Marquardt T, Baas S, Bramswig JH, Harms E, et al. Case report: Kasabach-Merritt syndrome: a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol* 2002;78:180-4.
- 16) Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:21-7.
- 17) Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in cancer patients. *Cancer* 1986;57:1709-15.