

간동맥 색전술과 간엽 절제술로 치료한 영아 간내 혈관내피종 1례

을지의과대학교 노원을지병원 소아과, 소아외과*

김재선 · 문수경 · 윤혜선 · 이태석*

A Case of Infantile Hemangioendothelioma of the Liver Treated with Hepatic Embolization and Lobectomy

Jae Seon Kim, M.D., Soo Kyung Moon, M.D., Hye Sun Yoon, M.D. and Tae Seok Lee, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Pediatric Surgery*,
School of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Infantile hemangioendothelioma(IHE) of the liver is the most common vascular tumor in infants before the age of 6 months. It is a histologically benign tumor with potentially life-threatening complications. The clinical manifestations are variable, ranging from asymptomatic forms to intractable high-output heart failure. In addition, abdominal mass, intraperitoneal hemorrhage due to rupture of mass, respiratory distress, hematologic abnormalities and jaundice can occur. Diagnostic work-up is through doppler ultrasound sonography, computed tomography scan, magnetic resonance imaging and angiography. Treatment consists of medical treatment, interventional therapy, surgical resection and liver transplantation. We experienced symptomatic IHE in a premature neonate who presented with high output heart failure and respiratory distress. Initial medical treatment and steroid therapy failed to improve his condition. Coil embolization of left hepatic artery resulted in improvement of respiratory symptoms. However, a left lobectomy was performed because the mass size was not decreased with development of collateral vessels. The infant was well, after a successful discharge from the hospital.(Korean J Pediatr 2005;48:660-664)

Key Words : Infantile hemangioendothelioma, Coil embolization, Lobectomy, Liver

서 론

간내 혈관내피종은 영아의 간에 발생하는 혈관종 중 가장 흔한 형태로 대부분 양성 종양이며, 무증상인 경우에는 자발적 소실을 보이기도 하나 생명을 위협하는 증상을 동반하기도 한다. 1919년 Foote¹⁾에 의해 처음 기술되었으며 국내에서도 1984년 Kim 등²⁾에 의해 간좌엽에 발생한 혈관내피종 1례가 처음으로 보고되었다. 치료로는 심부전 치료를 포함한 내과적 치료, 종괴의 크기를 줄이기 위한 스테로이드 치료, 간동맥 색전술과 결찰술 등의 중재적 시술, 수술적 제거와 간이식 등이 있다. 본 저자들은 출생 직후 증상을 나타낸 혈관내피종에서 간동맥 색전술과 간엽 절제술로 치료에 성공한 미숙아 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 차○○ 아기, 생후 1일, 남아

주 소 : 얼굴에 국한된 점상 및 반상 출혈

출생력 및 가족력 : 환아는 양막 파수와 조기 진통으로 제태 연령 35주 2일, 출생체중 2,780 g으로 개인 병원에서 자연 질식 분만한 둘째 아이로, Apgar 점수는 1분에 7점, 5분에 9점으로 양호하였다. 산모는 산전 진찰에서 특이 소견 없었으며 가족력도 특이 소견 없었다.

현병력 : 환아는 출생 후 진찰 소견상 얼굴 부위에 국한된 점상 및 반상 출혈이 청색증으로 오인되어 출생 1시간째 본원 신생아 중환자실에 전원되어 입원하였다.

진찰 소견 : 입원시 환아의 활력 징후는 혈압 51/30 mmHg, 맥박수 142회/분, 호흡수 48회/분, 체온 36.5°C이었으며 경피적 산소 포화도는 99-100%로 측정되었다. 진찰 소견상에 외견상 기형은 없었으며 얼굴에 국한된 점상 및 반상 출혈 외에 다른 부위의 출혈 소견 없었으며 그 외 특이 소견 없었다. 환아는 입원 제

접수 : 2004년 12월 24일, 승인 : 2005년 3월 8일

책임저자 : 윤혜선, 노원을지병원 소아과

Correspondence : Hye Sun Yoon, M.D.

Tel : 02)970-8225 Fax : 02)976-5441

E-mail : yhs3211@eulji.or.kr

3병일째부터 경도의 빈호흡과 늑골하 함몰의 호흡곤란 증상이 시작되었고, 심청진상 2도 정도의 수축기 잡음이 흉골 좌연에서 청진되었다. 복부 청진상 장음은 감소되어 있었으며 우측 늑골하 연에서 3횡지 정도의 단단한 종괴로 만져지는 간비대의 소견이 발견되었다. 그 외 진찰 소견상 특이한 이상 소견은 없었다.

검사소견 : 입원 당시 실시한 혈액 검사상 혈색소 15.0 g/dL, 헤마토크리트 44.3%, 백혈구수 9,900/mm², 혈소판수 184,000/mm²이었고, 간기능 검사는 AST/ALT가 17/6 IU/L 이었고 기타 전해질 검사, 신장 기능 검사, 혈액 응고 검사는 정상이었다. 추적 혈액 검사상 혈소판수는 제 6병일에 113,000/mm²까지 감소되었고 prothrombin time은 11.9초, partial thromboplastin time은 36.1초, INR은 0.74의 소견을 보였다. 제 10병일에 혈소판은 176,000/mm²로 정상 소견을 보였다. α -fetoprotein은 17,700 ng/mL로 상승된 소견을 보였고 24시간 소변에서 vanillylmandelic acid(VMA)는 0.4 mg으로 정상이었다.

방사선 검사 : 단순 흉부 X선상 CT ratio 75%의 심비대 소견이 관찰되었고, 단순 복부 X선상 소장을 우측으로 편위시키는 등근 종괴 음영이 좌측 복부에서 관찰되었다(Fig. 1). 복부 초음파 검사에서 간좌엽에 경계가 분명한 저음영의 5×6 cm 크기의 거대 종괴가 관찰되었고 도플러 초음파 상에서 증가된 혈관 분포 상태(vascularity)가 관찰되었다(Fig. 2A). 복부 컴퓨터 단층촬영상 간좌엽에 5×6 cm 크기의 저음영의 종괴가 조영제 투여 후 변연부에서 중심부로 조영되는 소견 관찰되어 간내 혈관내피종으로 진단하였다(Fig. 2B).

치료 및 경과 : 진단 후 심부전에 대한 내과적 치료로 이노제와 dopamine을 투여하였고 종괴의 내과적 치료를 위해서 스테

로이드(2 mg/kg/day)를 3주간 투여하였으나 고박출성 심부전증과 호흡 부전 증세가 호전되지 않아 대퇴동맥을 통한 중재적 간동맥 색전술을 시행하였다. 간동맥 색전술 소견상 좌간동맥을 통해 영양을 받고 있는 커다란 종괴를 확인하였고 3-2 Tornado 코일(Cook, Bloomington, USA) 9개를 좌간 동맥에 삽입하여 혈류 차단을 유도하였다(Fig. 3). 시술 후 환아는 심부전 증세가 약간의 호전을 보였으나 추적 관찰한 초음파상 종괴의 크기 변화는 미미하였고 측부 혈관이 형성되었다. 환아는 색전술 후에도 호전되지 않아 간좌엽 절제술을 시행하였고(Fig. 4A), 조직학적 검사상 제 1형 간내 혈관내피종으로 진단하였다(Fig. 4B). 이후 환아는 심부전 증세 소실되었고 경구 수유 및 체중 증가가 양호하여 생후 65일째 퇴원하였다.

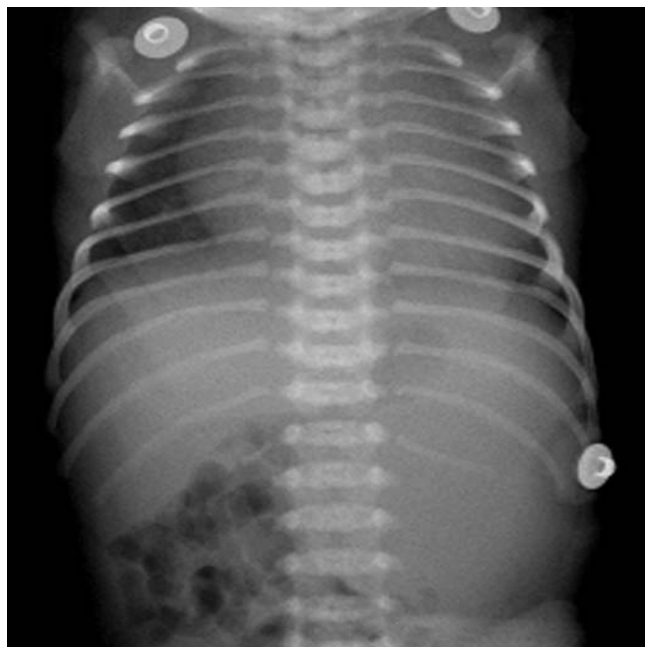


Fig. 1. Chest X-ray checked at 1 day of age reveals cardiomegaly.



Fig. 2. (A) Abdominal ultrasound reveals a large, hypoechoic, discrete mass in the lateral segment of the left lobe of the liver. On Doppler flow, increased vascularity and left hepatic vein of high velocity are seen. **(B)** Abdominal CT scan enhanced with contrast demonstrates a heterogeneous, large mass in the lateral segment of the left lobe of the liver. This mass is well circumscribed with dense peripheral nodular enhancement, typical for a hemangioendothelioma. The central low density is consistent with necrosis or hemorrhage.

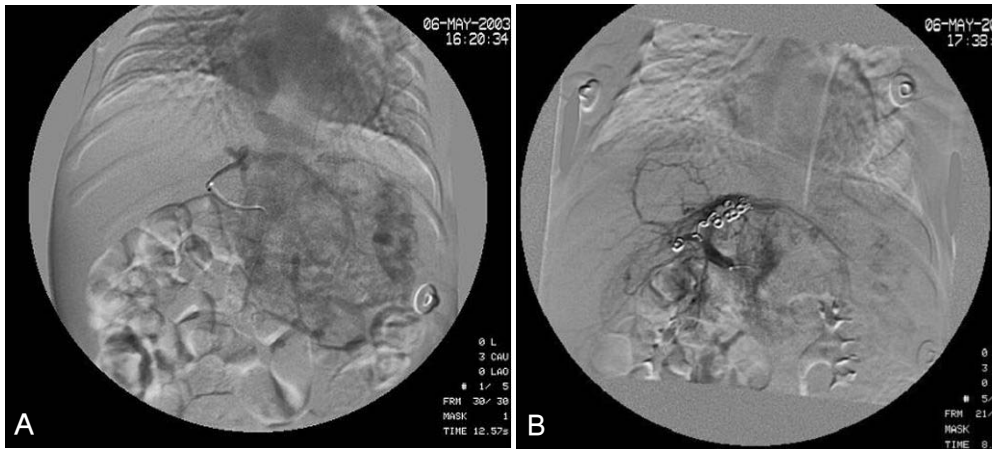


Fig. 3. (A) Hepatic arteriography. A large hypervascular mass lesion supplied from left hepatic artery is seen. Dilated vascular structure owing to arteriovenous shunt is visible in the lateral side of the mass. (B) Postembolization of left hepatic artery using nine 3-2 Tornado coils. No flow of left hepatic artery is seen and staining of medial portion of mass owing to intrahepatic collateral supply remained.

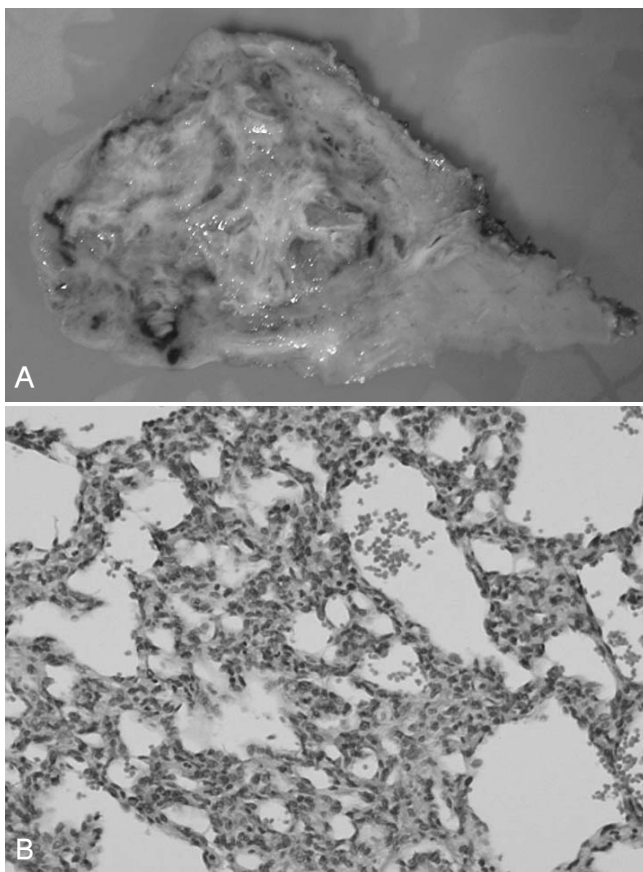


Fig. 4. (A) Cut surface shows a well defined nodular mass, up to 4.0 cm in diameter, that is mostly congested and myxoid in appearance. (B) On histopathologic examination, the tumor shows diffuse necrosis with small foci of calcification and variable sized-vascular channels at periphery of the tumor. Small bile ducts are scattered between the vascular channels (H&E stain, $\times 40$).

고 찰

영아의 간내 혈관내피종은 비교적 드문 질환이지만 영아의 간에 생성되는 혈관종 중 가장 흔한 것으로, 90% 이상이 6개월 이내의 영아에서 발생되며 2:1 정도로 여아에서 많다. 대개 단독 결절로 발생하지만 다결절로 발생할 수도 있고 결절의 크기는 0.3 cm에서 13 cm까지 다양하다^{3, 4)}. 1919년 Foote¹⁾에 의해 처음 기술되었으며 국내에서도 1984년 Kim 등²⁾이 생후 21일된 여아에서 복부팽만과 좌상복부의 종괴를 보인 간좌엽의 혈관내피종 1례를 처음으로 보고하였고, 1997년 Jo 등⁵⁾이 4개월된 영아에서 제 2형 간내 혈관내피종을 보고하였으며, 2004년 Lunetta 등⁶⁾은 건강하던 3개월 영아에서 제 2형 혈관 내피종과 관련된 돌연사를 보고한 바 있다.

종양의 기원이 증식성 혈관 종양인지 선천성 혈관 기형인지에 대한 의문이 제기되어 왔는데 일반적으로 증식성 혈관 종양으로 이해되고 있으며³⁾, Andrzej 등⁷⁾은 17명의 환아를 대상으로 한 후향적 연구에서 영아성 혈관내피종이 모두 증식성 양상을 보인다고 보고하였다. 원인은 잘 알려져 있지 않지만, 혈관 신생인자인 vascular endothelial growth factor(VEGF), aFGF and acidic and basic fibroblast growth factor(bFGF) 등이 조직의 저산소증, 조직의 염증, 악성종양인 경우 과도 발현됨이 밝혀졌으며 실제로 영아성 혈관 내피종 환아에서 VEGF치가 상승된 소견을 보여주었다⁸⁾. 또한 Daller 등⁹⁾은 여러 가지 성장 인자들이 종양 덩어리, 임상 증상과 잘 연관되어 있다고 하였다.

증상은 종괴의 크기와 위치에 따라 다른데 무증상으로부터 생명을 위협할 수 있는 고박출성 심부전증에 따른 사망에 이르기까지 다양하다. 주로 복부 종괴와 간비대가 흔하며 고박출성 심부전증, 종괴 파열로 인한 복강내 출혈, 심울혈로 인한 호흡

부전, 황달, 구토, 설사, 복부 비대와 같은 위장관 증상, 성장 부진, 수유력 감소를 나타내며 뇌, 피부, 위장관 등 다른 기관의 기형을 동반하기도 한다^{4, 10, 11}). 간의 혈관중에 동반되는 선천성 기형으로는 양측 혹은 편측 신 무발육, 심방중격결손, 총담관이 없는 경우 그리고 미숙아 등이 보고되었다⁴). 혈관중은 간 이외에도 피부(45%), 폐(10%), 점막, 췌장, 림프절, 뼈 등에서도 나타날 수 있으며 음낭과 부신에서도 보고된 바 있다⁴). 혈액학적 이상 소견으로 빈혈, 혈소판 감소증 및 소모성 응고장애를 보일 수가 있는데 이 경우 Kasabach-Merritt 증후군으로 잘 알려져 있으며 이외에 백혈구 증가증, 과빌리루빈혈증, AST, ALT의 상승, α -fetoprotein 수치 상승이 관찰될 수 있다¹²).

진단은 특징적인 임상 증상과 함께 복부 초음파, 전산화 단층 촬영, 자기 공명영상촬영으로 가능하며 혈관 조영술이 이용되기도 하나 확진은 개복술에 의한 간 생검으로 한다^{4, 9-11, 13, 14}). 흉부 X선상 비특이적인 심비대 소견, 폐혈관 음영 증가 소견이 보이기도 하고 후기에는 늑막 삼출 소견이 관찰되기도 한다⁴). CT 상에서 조영 전에는 저음영의 종괴로 나타나고 조영 후에는 변연부에서 중심쪽으로 조영이 채워지는 특징적인 소견을 보인다. 조직학적으로 혈관내피종은 2가지 유형으로 나뉘는데 제 1형은 한 층의 전형적인 내피세포로 둘러싸인 불규칙한 혈관으로 구성되며 때로 해면상을 취하기도 하고, 제 2형은 내피세포의 중층성, 비정형세포 출현, 증가된 분열 세포수, 혈관내 유두상 증식 등을 특징으로 한다. 1형에 비해 2형이 좀더 악성이고 간질에 담관이 없는 것이 특징이며 비교적 흔하게 6번 염색체 장완의 결손, 횡격막 탈장, 다운 증후군과 같은 다른 기형을 동반하기도 한다. 간내 혈관내피종은 조직학적으로는 양성이지만 생명에 위협을 줄 수 있는 합병증을 나타내기도 하며 악성 혈관 육종으로 변성되기도 한다^{4, 13}).

간내 종양이 발견되었을 때 감별해야 할 질환으로는 간아종(hepatoblastoma), 증배엽 과오종(mesenchymal hamartoma), 배아 육종(embryonal rhabdomyosarcoma), 해면상 혈관종(cavernous hemangioma), 전이성 신경모세포종(metastatic neuroblastoma) 등이 있는데 간아종은 5세 이하에서 가장 흔한 간의 일차성 악성 종양으로 환자의 90%에서 α -fetoprotein 수치의 상승이 동반된다. 증배엽 과오종은 대개 2세 이전에 나타나는 양성 간종양으로 거대 낭종으로 구성되어 다른 간종양들과 감별되며, 배아 육종은 주로 6-10세 사이의 소아에서 발생하는 악성 종양으로 ALT, LDH 및 ALP가 상승한다. 해면상 혈관종은 모든 연령에서 가장 흔한 양성 종양으로 내피 세포의 증식이 없는 점으로 혈관 내피종과 감별된다^{10, 14}).

치료는 증상의 경중과 종괴의 크기와 양상, 침범 정도에 따라 적합한 치료를 선택해야 하는데 간내 결절이 다수일수록 내과적 치료가 어렵고 사망률도 70%에 달한다³). 대개 종괴의 완전한 절제가 불가능하고 수술의 위험성도 다르므로 우선 방사선 치료, 스테로이드 치료, 인터페론 치료 및 간동맥 결찰술 및 색전술과 같은 보존적 치료법과 고박출성 심부전에 대한 내과적 치료가

병행된다^{9, 13-15}). 특히 스테로이드는 미성숙한 혈관 내피세포와 평활근의 증식을 억제함으로써 종괴의 퇴행을 촉진시키는 치료법으로 1970년 Touloukian¹¹)이 8개월된 혈관내피종 환자에서 방사선 치료와 병행하여 성공한 예를 최초로 보고하였다. 국내에서는 2001년 Park 등¹⁶)이 다결절성 혈관내피종 환자에서 고농도의 methylprednisolone pulse therapy를 시행하여 종괴의 완전한 소실을 보인 예를 보고하였다. 그러나 고농도 스테로이드 치료에 따른 부작용과 합병증을 간과할 수 없으며 또한 스테로이드 치료의 실패가 보고되기도 하였다¹⁷). 인터페론도 위대한 혈관 신생을 억제하고 혈관내피세포의 성숙을 촉진시켜 종괴를 치료하는 방법으로 13개월된 혈관내피종 환자에서 인터페론 치료로 임상 증상의 호전과 혈장 VEGF치의 감소를 보여주었다. 내과적 치료에 반응이 없을 때 간동맥 결찰술 및 색전술과 같은 중재적 시술이 고려되는데, 한 개 이상의 혈관들로부터 종양이 영양 공급을 받는 경우에는 중재적 시술에 반응을 보이지 않을 수 있다. 간동맥 결찰술은 1967년 De Lorimier 등¹⁸)이 처음으로 보고하였고, 국내에서는 2001년 Han 등¹⁹)이 처음으로 코일을 이용한 색전술을 시행하여 성공한 예를 보고하였다. 수술적 방법으로는 부분적 간 절제술, 완전 간 절제술 후 간이식 등이 있으며, 병변이 국한된 경우에는 외과적 절제의 생존율이 92%에 달한다¹⁴). Daller 등⁹)은 영아성 간내 혈관내피종 환자 13명의 후향적 분석에서 내과적 치료에 실패했을 때 간엽 절제술을 시행해야 하며, 이 경우 중재적 시술을 시행하는 경우보다 5개월 치사율이 낮고 2년 생존율이 월등히 높다고 보고하였다.

예후는 조직학적으로 양성이고 5-8세까지는 자발적 퇴화도 가능하여 양호한 것으로 알려져 있으나, 증상이 있는 환자의 주 사망 원인은 고박출성 심부전으로 알려져 있다. 그 외 Dehner 등⁴)은 동반된 다양한 선천성 기형과 돌연사도 주요한 사망 원인이 된다고 하였다^{3, 4}). 생후 6주 이내에 울혈성 심부전 증세가 나타나면 사망률이 높고, 치료하지 않으면 발병 2주내에 사망률이 50%로 증가하고 시간이 경과하면 악성으로 변화될 수도 있다^{4, 9, 11}). 불량한 예후 인자로는 이른 발병 나이, 심한 울혈성 심부전 증세, 심한 황달, 간 전반을 침범하는 다결절, 조직학적으로 해면상 분화가 없는 경우이다^{3, 9}).

요 약

저자들은 신생아 시기에 심부전 증세를 보인 간내 혈관내피종 환자에서 내과적 치료와 간동맥 색전술 후 호전을 보이지 않아 간좌엽 절제술을 시행하여 치료한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

- 1) Foote J. Hemangioendotheliosarcoma of the liver. JAMA 1919;73:1942-5.

- 2) Kim KT, Lee HK, Lee SY, Park YS, Kim KH, Kim YS. A case of hepatic hemangioendothelioma. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:395-400.
- 3) Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA, Hitchcock CL, Ishak KG. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology* 1994;20:39-45.
- 4) 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.
- 5) Jo HJ, Yun KJ, Lee JK, Lee JS, Moon HB. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Korean J Pathol* 1997;31:586-8.
- 6) Lunetta P, Karikoski R, Penttila A, Sajantila A. Sudden death associated with a multifocal type II hemangioendothelioma of the liver in a 3 month old infant. *Am J Forensic Med Pathol* 2004;25:56-9.
- 7) Prokurat A, Kluge P, Chrupek M, Kosciesza A. Hemangioma of the liver in children : proliferating vascular tumor or congenital vascular malformation? *Med Pediatr Oncol* 2002;39:524-9.
- 8) Szymik-Kantorowicz S, Partyka L, Dembinska-Kiec A, Zdzienicka A. Vascular endothelial growth factor in monitoring therapy of hepatic haemangioendothelioma. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40:196-7.
- 9) 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.
- 10) Zenge JP, Fenton L, Lovell MA, Grover TR. Case report : infantile hemangioendothelioma. *Curr Opin Pediatr* 2002;14: 99-102.
- 11) Touloukian RJ. Hepatic hemangioendothelioma during infancy : pathology, diagnosis and treatment with prednisone. *Pediatrics* 1970;45:71-6.
- 12) Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura : report of a case. *Am J Dis Child* 1940;59: 1063-70.
- 13) Nguyen L, Shandling B, Ein S, Stephens C. Hepatic hemangioma in childhood : medical management or surgical management? *J Pediatr Surg* 1982;17:576-9.
- 14) Stocker JT. Hepatic tumors in children. *Clin Liver Dis* 2001;5:259-81.
- 15) Goldberg SJ, Fonkalsrud E. Successful treatment of hepatic hemangioma with corticosteroids. *JAMA* 1969;208:2473-4.
- 16) Park EA, Seo JW, Lee SW, Choi HY, Lee SJ. Infantile hemangioendothelioma treated with high dose methylprednisolone pulse therapy. *J Korea Med Sci* 2001;16:127-9.
- 17) Shannon K, Buchanan GR, Votteler TP. Multiple hepatic hemangiomas : failure of corticosteroid therapy and successful hepatic artery ligation. *Am J Dis Child* 1982;136: 275-6.
- 18) DeLorimier AA, Simpson EB, Baum RS, Carlsson E. Hepatic artery ligation for hepatic hemangiomatosis. *N Eng J Med* 1967;277:333-7.
- 19) Han SJ, Cho SS, Lee GH, Im HJ, Kim SH, Kim GH, et al. Two cases of infantile hemangioendothelioma of the liver in neonates. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:1469-74.