

## 원발담즙간경변증에서 조직학적으로 확진된 간세포암종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

하유정<sup>1</sup>·박준용<sup>1</sup>·박세미<sup>1</sup>·김경민<sup>1</sup>·표주연<sup>2</sup>·박영년<sup>2</sup>·한광협<sup>1</sup>

### A case of hepatocellular carcinoma confirmed histologically in primary biliary cirrhosis

You Jung Ha, M.D.<sup>1</sup>, Jun Yong Park, M.D.<sup>1</sup>, Semi Park, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Min Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Ju Yeon Pyo, M.D.<sup>2</sup>, Young Nyun Park, M.D.<sup>2</sup> and Kwang Hyub Han, M.D.<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary biliary cirrhosis is a chronic cholestatic autoimmune liver disease characterized by progressive bile duct injury caused by portal and periportal inflammation, resulting in fibrosis and eventual cirrhosis in a significant proportion of patients. Little is known of the incidence, survival, and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. We report the case of a 68-year-old male with primary biliary cirrhosis who developed hepatocellular carcinoma without hepatitis B or C virus infection. Histological analysis revealed well-differentiated hepatocellular carcinoma. He was treated successfully with percutaneous radiofrequency ablation and has regular follow-up evaluations without recurrence. This is the first case report of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis diagnosed with a liver biopsy in Korea. (Korean J Med 75:S733-S737, 2008)

**Key Words:** Primary biliary cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Liver biopsy

### 서 론

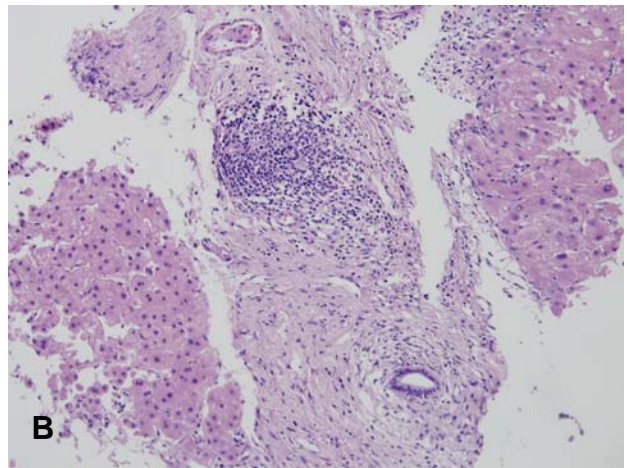
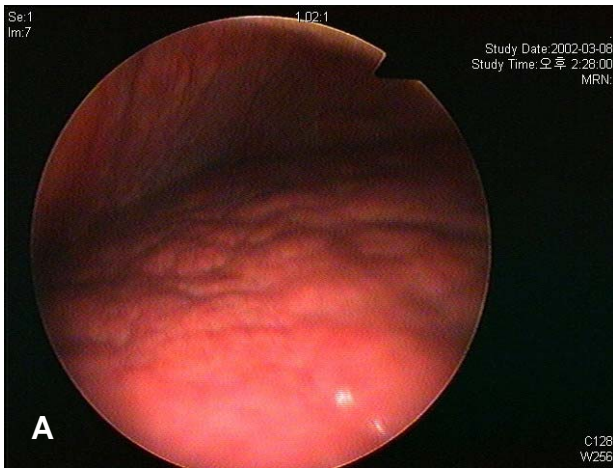
원발담즙간경변증은 자가면역 기전에 의해 간내 담관의 점진적인 파괴와 문맥 내 염증 및 섬유화를 유발시키는 만성 담즙 정체성 간질환으로 조직학적으로는 소엽내 담도 (intrahepatic bile duct)에 주로 림프구에 의한 파괴와 문맥내 염증을 특징으로 하며, 유병률은 10만 명당 2.7명에서 40명까지 보고되고 있다<sup>1</sup>. 원발담즙간경변증의 자연 경과는 매우 다양하여, 일부 환자에서는 오랜 기간 동안 무증상으로 초기 병변을 유지하나, 일부에서는 짧은 기간에 병이 진행하는 양상을 보이기도 한다. 원발담즙간경변증에서 합병증으로 간세포암종이 발생하는 경우는 드문 것으로 알려져 있으나<sup>2-4</sup>, 일부에서는 C형 간염에 의한 간경변에서의 간세포

암종 발생률과 비슷하다는 보고도 있다<sup>5</sup>. 국내에서는 대한간학회에서 시행한 전국 규모의 다기관 조사 자료에 의하면 전국 228명의 환자를 추적관찰하였을 때 6명(7.1%)의 환자에서 원발성 간암이 발생하였다<sup>6</sup>. 그러나 이는 주로 영상학적 검사와 간암 표지자 검사를 통한 종양 진단으로, 국내에서는 조직학적으로 확진된 원발담즙간경변증에서 영상학적으로 복부전산화 단층촬영과 간동맥혈관조영술로 간세포암종을 확진한 한 증례가 있었으나<sup>7</sup>, 원발담즙간경변증에서 원발성 간암이 조직검사로 확진된 보고는 아직 없었다. 저자들은 원발담즙간경변증 진단 후 경과관찰 중에 간세포암종이 발생하여 조직학적으로 확인한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• Received: 2007. 8. 21

• Accepted: 2007. 9. 20

• Correspondence to: Kwang Hyub Han, M.D. Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, 120-752, Seoul, Korea E-mail: gihankhys@yuhs.ac



**Figure 1.** (A) Peritoneoscopic findings: The liver has a nodular surface. (B) Histologically, the liver showing loss and damage of the interlobular bile ducts and duct proliferation (H & E stain,  $\times 100$ ).

## 증 례

68세 남자 환자가 3개월간 지속된 복부 팽만감을 주소로 내원하였다. 환자는 2002년 건강 검진상 간기능에 이상이 있다는 이야기를 듣고 시행한 검사상 항핵항체 양성, 항 미토콘드리아 항체 양성으로 복강경 검사 및 간조직검사를 시행하였다(그림 1). 병리소견상 소엽내 담도의 손상과 소실, 비정형 담관의 증식 소견 보여 2기 원발담즙간경변증 진단 받았다. 이후 환자는 ursodesoxycholic acid를 복용하며 정기적으로 외래 추적관찰하던 중 2006년 4월 약 3개월 전부터 복부 팽만감이 지속되어 시행한 복부 초음파 검사상 제7 분절에 2.5 cm 크기의 저음영 결절 보여 이에 대한 추가적인 검사를 받고자 내원하였다. 음주력은 없었으며 가족력상 특이 사항 없었다. 진찰 소견에서 혈압은 135/100 mmHg, 맥박수 분당 77회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.5°C였고, 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보이지는 않았다. 결막 및 공막은 정상이었으며 경부 진찰상 만져지는 종물은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 정상이었고, 심음도 정상이었다. 복부 진찰상 우측 상복부에서 간이 2횡지 크기로 촉지되었으며 압통이나 반사통은 없었다.

말초 혈액검사상 백혈구 4,700/uL (과립구 65.3%), 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 72,000/uL이었다. 생화학 검사상 AST 62 IU/L, ALT 56 IU/L, alkaline phosphatase 200 IU/L, 총 단백 6.8 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 총 빌리루빈 1.7 mg/dL,  $\gamma$ -GTP 114 IU/L이었다. 혈액응고 검사상 프로트롬빈 시간은 11.3초 (INR=0.89)이었다. HBsAg 음성, anti-HBs 양성이었으며, anti-

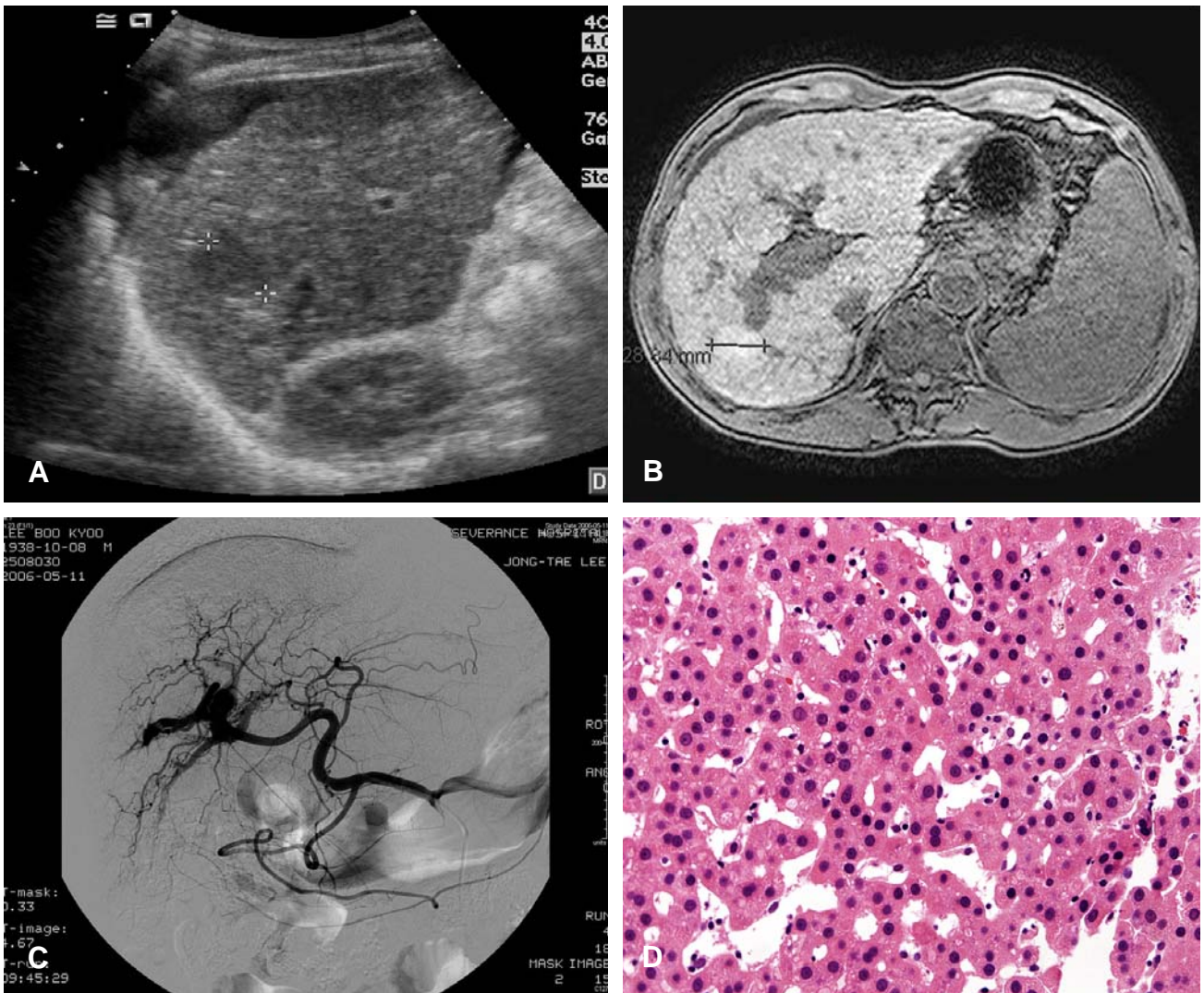
HCV는 음성이었다. 알파태아단백은 4.34 ng/mL, PIVKA II는 16 mAU/mL였다. 항 미토콘드리아 항체 양성, 항 핵항체 1:40 양성 소견을 보였으며 R15은 33.4%이었다.

단순 흉부 X-선 검사와 심전도는 정상 소견을 보였으며, 복부 초음파 검사상 간경변 소견과 비장비대(13 cm), 소량의 복수, 그리고 제7 분절에 저음영의 경계가 불분명한 2.5 cm 크기의 결절이 관찰되었다. 간 자기공명 영상을 촬영하였고, 7번 분절에 2.7 cm 크기의 과혈관성의 결절이 관찰되었으나 이형성 결절과 감별 진단이 필요하였다. 조직학적인 진단을 하고자 초음파하 간생검을 시행하였고, 조직 소견상 핵의 밀도가 정상의 2배 이상이며 핵의 이형성은 아주 뚜렷하지 않은 Edmondson-Steiner grade I의 분화도가 좋은 간세포암종에 합당한 소견을 보였고, 주변 간 조직은 광범위한 결절과 섬유화가 진행된 원발담즙간경변증 4기 소견을 보였었다(그림 2).

간세포암종에 대한 치료로 수술은 환자의 간기능 저하로 시행하지 못하고 간동맥 혈관 조영술을 시행하였으나 명확하게 조영 증강되는 종양은 관찰되지 않았다(그림 2). 이에 제7분절의 간세포암종에 대하여 경피적 고주파 열절제술을 시행하였다. 간세포암종 진단 후 12개월째 시행한 간 복부 전산화 단층 촬영상 재발의 증거 없었으며 현재 외래에서 정기적인 추적관찰 중이다(그림 3).

## 고 찰

원발담즙간경변증은 만성적으로 진행되는 담즙 정체성 간질환으로 항 미토콘드리아 항체 양성을 특징으로 한다.



**Figure 2.** Imaging study of HCC (A) The abdominal ultrasound shows a single 2.5-cm ill-defined hypoechoic nodule in S7. (B) Liver MRI: The gadolinium-enhanced view shows a 2.7-cm minimally hypervascular nodule in the right posterior liver. (C) Hepatic angiography showed no evidence of a tumor or HCC lesion in the AVM area. (D) The liver biopsy revealed well-differentiated hepatocellular carcinoma (H & E stain,  $\times 200$ ).

중년 여성에서 주로 호발하며 병인은 아직 확실하지 않으나 세포 면역과 체액 면역이 모두 관여하는 것으로 알려져 있다. 이는 점진적인 담도의 손상과 담도 주변의 염증으로 인해 점차 섬유화가 진행되고 결국에는 간경변으로 진행하게 된다<sup>2, 8)</sup>.

원발담즙간경변증에서 합병증으로 나타날 수 있는 간세포암종의 발생률은 0.34%에서 3.6%까지 다양하게 보고되고 있다<sup>2-5, 9, 10)</sup>. 몇몇 연구에서는 원발담즙간경변증에서 합병증으로 간세포암종이 발생하는 경우가 드물다고 보고하고 있는데<sup>2-4)</sup>, Rahman 등<sup>11)</sup>은 다른 원인에 의한 간경변증보다 원발담즙간경변증에서는 간세포의 재생 능력(regenerative feature)

이 덜 일어나기 때문에 원발담즙간경변증에서 간세포암종의 발생이 적을 것이라고 주장하였다. 반면 일부 보고에서는 원발담즙간경변증에서 간세포암종의 발생 위험이 낮지 않다고 보고하고 있고<sup>5, 9, 10)</sup>, Caballeria 등은 조직학적으로 진행된(3기나 4기) 원발담즙간경변증에서 간세포암종의 발생률은 C형 간염에 의한 간경변에서의 간세포암종 발생률과 비슷하다고 보고한 바 있다.

원발담즙간경변증에서 원발성 간암 발생의 위험인자로는 진행된 병리 병기<sup>9)</sup>, 남성<sup>9, 12)</sup>, 흡연력<sup>4)</sup>, C형 간염과의 중복<sup>4)</sup> 등이 알려져 있다. Jones 등<sup>9)</sup>은 전체 원발담즙간경변증에서 간세포암종의 발생률은 2.4% 정도이나 조직학적으로 3/4기



Figure 3. Follow-up CT shows post-radiofrequency ablation status with no recurrent lesion.

로 진행된 원발담즙간경변증에서는 5.9%로 간세포암종 발생이 증가한다고 보고하였다. Suzuki 등<sup>13)</sup>이 시행한 환자-대조군 연구에서는 고령, 남성, 수혈받은 과거력, 간문맥 고혈압의 임상적인 증후가 있을 경우를 간세포암종이 발생할 고위험군으로 보고한 바 있다. 본 환자의 경우는 위에 언급된 인자 중 고령, 남성, 간문맥 고혈압, 조직학적으로 4기로 진행된 간 경변의 위험인자가 있었고, C형 간염, 흡연력, 수혈의 과거력 등은 없었다.

원발담즙간경변증 환자에서 간세포암종의 조기 진단을 위한 선별검사의 필요성과 검사 시행 간격, 검사 방법 등을 어떻게 할 것인가는 아직 확립되어 있지 않다<sup>9)</sup>. 하지만 위에 언급한 위험인자가 있는 경우에는 선별 검사에 대해 더욱 관심을 기울일 필요가 있을 것으로 생각된다.

원발담즙간경변증에서 발생한 간세포암종의 치료는 다른 간경변증에서 발생한 간세포암종의 치료와 크게 다르지 않으나 간경변증이 진행된 상태에서 간세포암종이 발견되는 경우가 많아서 저하된 간기능으로 인해 수술적인 치료가 쉽지 않은 경우가 많다. 따라서 경피적 에탄올 주입술이나 고주파열절제술과 같은 국소적 치료나 경간동맥 화학색전술 등이 많이 시행되고 있다. 본 증례에서는 간기능이 불량하여 수술적 절제가 용이하지 않았으며, 혈관조영술에서 조영되는 종양이 없었고, 경피적으로 접근이 가능하여 고주파 열절제술을 시행하였다.

원발담즙간경변증은 우리나라에서는 매우 드문 질환으로 알려져 있으나 최근 그 진단이 증가하고 있는 추세에 있다.

이 질환의 합병증으로 나타날 수 있는 간세포암종에 대하여 얼마나 자주 어떤 방법으로 검사해야 하는지는 아직까지 정립된 바 없으나, 원발담즙간경변증 환자에서 특히 위험인자가 동반된 경우에는 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것이다.

### 요 약

저자들은 원발담즙간경변증으로 정기적인 외래 추적관찰 중 저음영의 결절이 관찰되어 간조직검사를 시행, 조직학적으로 원발성 간암을 진단하고 고주파열치료 후 완전관해 상태로 유지 중인 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 원발담즙간경변증; 간세포암종; 간 생검,

### REFERENCES

- 1) Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, Yawn BP, Petz JL, Melton LJ 3rd, Dickson ER. *Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. Gastroenterology* 119: 1631-1636, 2000
- 2) Dickson ER, Fleming CR, Ludwig J. *Primary biliary cirrhosis. Prog Liver Dis* 6:487-502, 1979
- 3) Wakai T, Shirai Y, Tsukada K, Aono T, Kurosaki I, Hatakeyama K. *Hepatocellular carcinoma associated with precirrhotic primary biliary cirrhosis successfully treated by a right hepatic lobectomy: report of a case. Surg Today* 26:723-726, 1996
- 4) Floreani A, Baragiotta A, Baldo V, Menegon T, Farinati F, Naccarato R. *Hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. Hepatology* 29:1425-1428, 1999
- 5) Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. *Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. Am J Gastroenterol* 96:1160-1163, 2001
- 6) Chon CY. *Primary biliary cirrhosis in Korea. Korean J Hepatol* 10:53-54, 2004
- 7) Lee JS, Seo KD, Kang DH, Song GA, Cho M, Yang US. *Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: a case report. Korean J Hepatol* 6:519-523, 2000
- 8) Talwalkar JA, Lindor KD. *Primary biliary cirrhosis. Lancet* 362:53-61, 2003
- 9) Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. *Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. Hepatology* 26:1138-1142, 1997
- 10) Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. *Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. Hepatology* 29:1396-1398, 1999
- 11) Rahman SM, Itakura H, Motoda A. *Regenerative pattern of*

- liver cells in primary biliary cirrhosis, alcoholic cirrhosis, posthepatic cirrhosis (HBV-related) and hepatocellular carcinoma: comparative analysis by computerized morphometry. Pathol Int 46:267-273, 1996*
- 12) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, Shibata M, Takatori M, Sekiyama K, Hashimoto N, Amaki S, Komatsu T, Morizane T. *Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 35:1172-1178, 2002*
- 13) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, Mendes F, Angulo P, Lindor K. *Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 5:259-264, 2007*