

폐렴 발생 후 자연 괴사된 간세포암종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이시훈 · 김 철 · 이상철 · 김성은* · 박영년* · 송건훈 · 한광협 · 전재윤 · 문영명

Abstract

A Case of Spontaneous Necrosis of Hepatocellular Carcinoma after Development of Pneumonia

Sihoon Lee, M.D., Cheol Kim, M.D., Sang Chul Lee, M.D., Sung Eun Kim, M.D.*,
Young Nyun Park, M.D.*, Kun Hoon Song M.D., Kwang-Hyub Han, M.D.,
Chae Yoon Chon, M.D., and Young Myoung Moon M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is an extraordinarily rare phenomenon. Fewer than 20 occasions have been reported in the English medical literature. There have only been 5 case reports in Korea. Understanding of the mechanism of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma will help us to establish new treatments for the disease. In this case report, we present a 53 year-old Asian male who showed spontaneous necrosis of hepatocellular carcinoma confirmed with pathology. He developed a febrile condition secondary to pneumonia for 2 weeks. After that hepatocellular carcinoma was observed to have been necrosed on an MRI scan and hepatic angiography. A right lobectomy of the liver was done because the possibility of residual microscopic cancer cells could not be ruled out. The pathologic finding confirmed the spontaneous near-total necrosis of hepatocellular carcinoma. The patient has recovered uneventfully and has been followed up for 7 months. (Korean J Hepatol 2001;7:330-335)

서 론

간세포암의 자연 소실은 매우 드물어 국내에서는 5예 만이 보고되어 있고,¹⁻⁴ 전 세계적으로도 20예 내외의 산발적인 보고가 있을 뿐으로,⁵⁻¹² 아직 그 기전이나 연관된 인자에 대해서는 연구 자료가 부

족한 실정이다.

저자 등은 우연히 발견된 간우엽의 간세포암종으로 내원한 53세의 남자 환자에서 폐렴이 병발하여 2주 간 발열이 있은후 복부 자기공명촬영과 간동맥 조영술에서 간세포암종의 자연 괴사가 관찰되었고, 간우엽 절제술을 시행하여 병리학적으로

Key Words: Neoplasm/Liver/Hepatocellular Carcinoma, Spontaneous Necrosis, Pneumonia

◇ 접수 2001년 3월 29일; 수정본 접수 2001년 6월 18일; 승인 2001년 7월 9일

◇ Abbreviations: AFP, alphafetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; MRI, magnetic resonance image; PIVKA, protein induced by vitamin K absence; TNF, tumor necrosis factor

◇ 책임저자: 문영명, 서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우) 120-752
Phone: 02) 361-5434; Fax: 02) 393-6884; E-mail: mymoon@yumc.yonsei.ac.kr

당뇨, 간염의 과거력은 없었으나, 20년 전 결핵성 늑막염으로 항결핵제를 투약하고 완치 판정을 받은 바 있었다. 음주력과 흡연력은 없었고, 가족력상 특이 사항도 없었다.

진찰 소견에서 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 90회/분, 체온은 38.2°C였으며, 급성 병색을 보였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달 소견은 없었으며, 경부 정맥의 울혈이나 림프절 비대 소견은 없었다. 좌측 폐야에 호흡음이 감소되어 있었고, 복부에 종물은 촉진되지 않았다. 하지에 함몰부종은 없었고 기타 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.5 g/dL, 헤마토크릿 39%, 백혈구 13,940/mm³ (호중구 82%), 혈소판 446,000/mm³였고, 혈청 생화학 검사상 BUN/Cr 18.9/1.0 mg/dL, AST/ALT 38/30 IU/L, alkaline phosphatase 150 IU/L, total protein/albumin 8.2/4.2 g/dL였다. 혈청 전해질 검사상 Na/K/Cl/CO₂ 135/3.5/95/23 mEq/L였고, total bilirubin 0.3 mg/dL이었으며, prothrombin time은 28.4 sec (100%)였다. HBsAg과 IgG anti-HBc는 양성이었다고, anti-HBs는 음성이었으며, HBeAg과 anti-HBe는 모두 음성이었다. 혈청 종양 표지자 검사에서 AFP은 2.08 ng/mL였으나, PIVKA-II는 56.6 mAU/mL(0-40 mAU/mL)로 증가되어 있었다. 간엽절제를 위한 indocyanine green (ICG) R₁₅은 6.6%였다.

흉부 단순 촬영상 우측 하폐야에 과거 결핵의 소견으로 보이는 늑막 섬유화 소견과 좌측 폐야에 늑막 삼출과 분절하 무기폐를 보이는 폐렴의 소견이 관찰되었다(사진 1). 흉부 전산화 단층 촬영에서 일부 포함된 간의 7번 분절에 약 5cm 크기의 저음영의 종괴가 관찰되었다(사진 2). 환자의 늑막 삼출액 검사에서 농흉이 진단되어 흉관 삽입 후 늑막 삼출액을 배액하였고, 항생제를 사용하였다. 감염의 임상 양상이 호전되어 2주 후 흉관을 제거하였고, 이때 시행한 복부 자기공명촬영상 간 우엽 후상방 측면부위에 4.5×5.1 cm 크기의 비교적 피막에 잘 싸인 종괴가 관찰되었고, 조영전 T1 강조 영상에서 종괴의 내부가 고신호강도로 나타나면서 조영 후 각각 30초, 60초, 90초 이후 영상에서 신호강도의 증강이 관찰되지 않아 종괴가 자연 괴사된

Figure 1. Chest roentgenography shows haziness in the left lower lobe and pleural thickening in the right lower lobe.

Figure 2. CT scan discloses 5cm sized heterogenous mass in segment VII of the liver (equilibrium phase).

간세포암종의 자연 괴사를 확인하였다.

증 례

53세 남자 환자가 좌측 흉부의 통증을 주소로 이차 병원을 방문하였으나 허혈성 심장 질환에 대한 검사상 특이 소견이 없었고, 복부 초음파 검사와 복부 전산화 단층 촬영상 간의 7번 분절에 종양이 발견되어 본원으로 전원되었다. 환자는 고혈압,

Figure 3. Liver MRI(Gd-enhanced dynamic T1 weighted images) illustrates 4.5×5.1 cm sized well-encapsulated mass in the upper posterolateral aspect of the right lobe. Pre-enhanced image (A) shows increased signal intensity of the inner portion of the mass and peripheral hyperemia which are thought to be hemorrhagic necrosed. Serial dynamic images (B, C, D) shows no enhancement of the mass. A. pre-enhanced image, B. 30 second delayed image, C. 60 second delayed image, D. 90 second delayed image.

것으로 판단하였다(사진 3). 간동맥 조영술에서도 간세포암에서 흔히 관찰되는 전형적인 다혈관분포 종괴의 양상은 보이지 않고, 종괴의 주변 부위에만 미약하게 조영되었다. 그러나 현미경적인 잔여 암세포의 잔류를 배제할 수 없어 2주 후 간 우엽 절제술과 담낭 절제술을 시행하였고, 수술 소견에서 간의 종괴는 주변 장기나 횡격막으로 침윤 소견을 보이지 않았다. 육안 소견상 간우엽의 종괴는 장경 4cm로, 주위와 경계가 뚜렷하고 피막으로 둘러싸여 있었으며 종괴 전체가 괴사된 소견을 보였다. 현미경 소견에서 종괴는 대부분 응고성 괴사 상태였고(사진 4), 일부 병소에서 피막으로 침윤하는 양상의 미세 간세포암종이 관찰되었는데, 이 암종의 크기는 약 0.5cm로 중등도의 분화를 보이고 있었다(사진 5). 주변 간조직은 만성 B형 간염에 의하여 1도의 간소엽 활성화, 1도의 문맥역/문맥주

변부 활성화 및 3도의 섬유화단계를 보였다. 수술 후 환자는 전신 상태가 호전되어 7개월 제 경과 관찰 중이다.

고 찰

간세포암종은 우리 나라를 비롯해 전세계적으로 발생 빈도가 높고 예후가 매우 불량한 종양으로¹³ 절제가 가능한 조기에 발견된 간세포암종의 경우 국소치료법과 종양의 절제술, 간이식등의 치료법이 알려져 있으나,^{14,15} 치료를 하지 않을 경우 2cm 이하의 조기 간세포암종에서는 간기능이 양호한 경우 평균 1년 이상의 생존 기간이 보고되기도 하지만,¹⁶ 대부분 4개월에서 7개월 내에 사망하게 되는 것으로 보고되고 있다.¹⁷ 절제가 불가능하게 진행된 간세포암종의 경우는 경동맥 항암화학색

Figure 4. Microscopic findings of the tumor. A. The necrotic tumor is surrounded by granulation tissue and degenerated hepatocytes (H&E stain, ×40), B. coagulation necrosis of tumor cells is noted (H&E stain, ×400).

전술과 전신 항암화학요법 등의 치료법이 도입되었으나, 치료 성적 및 생존 기간에 있어서 아직까지 만족할 만한 수준은 아니다. 간세포암종의 자연 소실은 매우 드물게 보고되는 현상으로 국내에는 5예가 보고되어 있고(표1, 2),¹⁻⁴ 세계적으로도 20예 내외가 보고되어 있을 뿐이다.⁵⁻¹² 증상이 전혀 없이 우연히 자연 괴사된 채 발견된 간세포암종의 증례를 들어 간세포암종의 자연 소실은 보고되는 것만큼 드물지 않다는 주장도 있으나,⁶ 간세포암종의 자연 소실이 극히 드물게 발생한다는 것은 부정하기 어려운 사실이다. 대개는 산발적인 증례 보고에 그칠 뿐, 그 기전이나 연관 인자를 규명한 자료는 부족하지만, 간세포암종의 자연 소실에 관심을 갖게 되는 이유는 간세포암종에 대한 기존의 치료를 대치하거나 보강하는 새로운 치료법에 대한 기대 때문이다. 현재까지 가설로 제시되고 있는 간세포

Figure 5. Microscopic findings of the tumor. A. There is a focus of viable tumor cell nest with fibrosis and lymphocytic infiltration nearby the necrotic area (H&E stain, ×40), B. the viable tumor reveals moderate degree of differentiation (Edmondson-Schteiner grade II) showing irregular gland formation (H&E stain, ×200).

암종의 자연 소실에 관한 기전으로는 간종양의 급격한 성장,⁷ 대량의 위장관 출혈,⁸ 종양 혈관의 혈전으로 인한 허혈 등 직접적인 혈관 경색을 일으키는 상황과 간접적인 세포 경색을 유발하는 상황, 호르몬의 영향, 환경적 요인, 한약재 등 기전 미상의 약물,⁹ 숙주의 반응을 변화시키는 면역학적 기전, 수혈, 감염, 발열¹⁰ 등이 있다. 간세포암종의 골전이 시 전이 병변에 대한 방사선 치료만으로 간세포암종이 자연 소실된 증례 보고도 있는데,^{11,12} 방사선 치료 후 혈청에서 자연 살해 세포(natural killer cell)의 세포 파괴능을 증가시켜 면역 작용을 증강시키는 것으로 알려진 종양괴사인자(TNF- α)가 증가된 사실이 발견되었다. 이 사이토카인의 임상적 투여는 간세포암종에 있어서 치료 효과를 입증하지는 못했으나, 면역학적인 기전이 간세포암종의 자연 소실에 관여한다는 것을 강력히 시사한다.¹¹

Table 1. Characteristics of Six Cases of Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma in Korea

Author (reference no.)	Gender	Age (years)	Histologic evidence of liver cirrhosis	Histologic evidence of HCC	Excess alcohol consumption *	Seropositivity for hepatitis B	Seropositivity for hepatitis C
Lee SC et al. (1)	male	70	no	yes	no	yes	no
Lee SO et. al (2)	male	62	yes	yes	yes	yes	no
Jang TJ et. al (3)	female	54	no	yes (cytology)	no	yes	no
Lee HS et. al (4)	male	44	no	no	yes	no	yes
Lee HS et. al (4)	male	63	no	no	no	yes	no
Lee SH (this study)	male	53	no	yes	no	yes	no

HCC, hepatocellular carcinoma; *, Specified as an intake of at least 70 g alcohol per day, or if the patient was regarded by the author as alcoholic.

Table 2. Characteristics of Six Cases of Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma in Korea

Author (reference no.)	Radiologically assessed tumor size (cm)	AFP (ng/mL)	Evidences for regression of HCC			Alternative therapy	Proposed mechanism of regression
			normalization of AFP	Radiologic disappearance	Histologic confirmation		
Lee SC et al. (1)	4.0	1.47	-	complete	yes	no	infarction due to arterial thrombus
Lee SO et. al (2)	Diffuse (left lobe)	17,500	yes	complete (recurred)	no	silymarin * UDCA	-
Jang TJ et. al (3)	7.0	3.4	-	complete	no	no	ischemia due to cirrhotic changes
Lee HS et. al (4)	5.0	12,200	yes	partial (recurred)	no	no	abstinence from alcohol
Lee HS et. al (4)	11.0	1,410	yes	partial (recurred)	no	no	iatrogenic arterial thrombosis or intimal injury due to previous angiography
Lee SH (this study)	5.0	2.08	-	complete	yes	no	infarction due to fast growth triggered by infection

AFP, alphafetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; UDCA, ursodeoxycholic acid; *, Homeopathic drug.

본 증례는 간우엽의 간세포암종이 우연하게 발견된 환자에게 늑막 삼출을 동반한 폐렴이 병발하여, 2주간 발열이 있는 후 시행한 복부 자기공명촬영과 간동맥 조영술에서 간세포암종의 자연 괴사를

진단하게 된 경우이다. 환자는 HBsAg 양성자로서 복부 초음파 검사와 복부 전산화 단층 촬영상 명백한 종괴가 관찰되었고, AFP는 2.08 ng/mL이지만 PIVKA (protein induced by vitamin K absence)-

II가 56.6 mAU/mL로 증가되어 있고, 피사된 간세포암종의 현미경 소견에서 0.5 cm 크기의 증등도로 분화된 잔여 암세포가 발견되어 양성 종양일 가능성을 배제할 수 있었다. 2개월간의 고열 후 간세포암종이 자연 소실되어 이후 8년 간 재발 없이 추적관찰 중이라는 보고가 있었는데,¹⁰ 본 증례에서는 2주간 미열이 지속되었지만 그 기전에는 유사점이 있을 것으로 추정된다. 상기 보고에서는 감염에 따르는 발열에 의해 암세포의 성장이 촉진되어 세포의 피사가 발생했을 것이라는 가설이 제시되었으나, 그 외에도 여러 가지 사이토카인의 활성화에 의해 암세포의 피사가 유도되었을 것이라는 면역학적 측면의 가설도 있고, 발열이라는 생체 변화에 대한 숙주의 생물학적 적응 과정 중에 암세포의 자연 소실이 발생했을 것이라는 가설도 있다. 본 증례에서는 복부 자기공명촬영과 간동맥 조영술을 시행하여 간세포암종의 전체 피사가 확인되었지만 잔여 암세포의 잔류를 배제하지 못하였기 때문에 간우엽의 절제술을 시행하였고, 병리학적으로 간세포암종의 피사를 확인하였다.

간세포암종의 자연 소실은 매우 드문 현상이나 간세포암종의 기존 치료를 대체하거나 보강할 수 있는 새로운 치료법의 개발을 위해서 보다 많은 증례가 축적되어야 할 것으로 생각된다.

색인단어: 신생물/간/간세포암종, 자연피사, 폐렴

참 고 문 헌

- 이상철, 정재복, 박영년 등. 간절제술로 확인된 간세포암의 자연피사 1예. 대한소화기학회지 2000;36:562-566.
- 이승욱, 임철수, 이수택, 김대근, 안득수. 자연퇴행 후 재발한 간세포암 1예. 대한소화기학회지 1999;33:580-586.
- Jang TJ, Lee JI, Kim DH, Kim JR, Lee HK. Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma-A Case Report. Kor J Int Med 2000;15:147-150.
- Lee HS, Lee JS, Woo GH, Yoon JH, Kim CY. Recurrent hepatocellular carcinoma after spontaneous regression. J Gastroenterol 2000;35:552-556.
- van Halteren HK, Salemans JM, Peters H, Vreugdenhil G, Driessen WM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1997;27:211-215.
- Kaczynski J, Hansson G, Remotti H, Wallerstedt S. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Histopathology 1998;32:147-150.
- Suzuki M, Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. A case report. Hepato-Gastroenterol 1989;36:160-163.
- Tocci G, Conte A, Guarascio P. Spontaneous remission of hepatocellular carcinoma after massive gastrointestinal haemorrhage. Br Med J 1990;300:641-642.
- Lam KC, Ho JC, Yeung RT. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. A case study. Cancer 1982;50:332-336.
- Markovic S, Ferlan-Marolt V, Hlebanja Z. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1996;91:392-393.
- Ohba K, Omagari K, Nakamura T, et al. Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis. Gut 1998;43:575-577.
- Mochizuki T, Takehara Y, Nishimura T, Takahashi M, Kaneko M. Regression of hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 1991;156:868-869.
- Colombo M. Hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1992;15:225-236.
- Nagashima I, Hadama C, Naruse K, et al. Surgical resection for small hepatocellular carcinoma. Surgery 1996; 119:40-45.
- Olthoff K, Rosove M, Shackleton C, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1995;221:734-745.
- Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology 1992;16:132-137.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 1985;56:918-928.