

대한내과학회지: 제 76 권 부록 1 호 2009

선천성 간경변증에서 발생한 국소결절증식양 결절 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

서주희¹ · 박준용¹ · 박영년² · 박하나¹
백지현¹ · 김혜련¹ · 한광협¹

Focal nodular hyperplasia-like nodules in a young man with congenital liver cirrhosis

Ju Hee Seo, M.D.¹, Jun Yong Park, M.D.¹, Young Nyun Park, M.D.², Ha Na Park, M.D.¹,
Ji Hyeon Baek, M.D.¹, Hye Ryun Kim, M.D.¹ and Kwang-Hyub Han, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Focal nodular hyperplasia-like nodules (FNH-like nodules) are hypervascular lesions that occur in the cirrhotic liver. Histologically, they are similar to classical FNH in an otherwise normal liver. Radiologically, FNH-like nodules may mimic hepatocellular carcinoma (HCC), and they have been misdiagnosed as HCC based on radiological findings. Their pathogenesis and etiology are unclear, but they may arise from a local hyperplastic response to vascular alterations like classical FNH. Rarely, these nodules transform into malignant tumors and cause complications. We report the case of a 28-year-old man with multiple FNH-like nodules in congenital liver cirrhosis. (Korean J Med 76:S26-S30, 2009)

Key Words: Focal nodular hyperplasia; Focal nodular hyperplasia-like nodules (FNH-like nodules); Liver cirrhosis

서 론

간의 국소결절증식(Focal nodular hyperplasia, FNH)은 간경변증이 없는 간에서 발생하는 드문 양성종양으로 원인은 불명확하며 병인 또한 뚜렷이 밝혀진 바가 없다. 주로 젊은 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있으나 전 연령층에서 발견될 수 있으며¹⁻⁸⁾ 임상증상이 없이 우연히 발견되는 경우가 대부분이다. 악성종양으로 진행된 보고가 없어 특별한 치료 없이 경과관찰하는 경우가 많다⁹⁾.

최근 국소결절증식양 결절(FNH-like nodule)이라는 용어

가 제안되어 사용되고 있는데, 이는 결절의 병리학적인 특징은 국소결절증식과 유사하지만 간경변증을 동반한 환자에서 발생한다는 점이 국소결절증식과는 다르며, 특히 알코올간경변증에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 대부분은 1 cm 이하의 작은 크기로 발견되나 병변의 크기가 큰 경우에는 영상학적 소견상 간세포암과 유사하게 관찰되어 간세포암으로 오인할 수 있다¹⁰⁾.

저자들은 드문 증례로 원인 미상의 선천성 간경변증 환자에서 다양한 크기의 다발성 결절 소견으로 간세포암과 감별 진단이 필요한 상태에서 다발성 국소결절증식양 결절로

• Received: 2008. 5. 13

• Accepted: 2008. 6. 11

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

진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

28세 남자 환자가 복부전산화단층촬영에서 발견된 다양한 크기의 다발성 간종괴를 주소로 내원하였다. 과거력상 고혈압, 당뇨병, 결핵, 바이러스간염 등의 병력은 없었으며 7세 때 식도 정맥류 출혈로 내원, 당시 정맥류의 원인을 찾기 위해 혈청학적 검사, 영상학적 검사 및 간조직 검사 등을 시행하였으나 원인을 규명하지 못하고, 원인 미상의 선천성 간경변증으로 진단을 받았다. 반복적인 정맥류 출혈로 인하여 Kobayashi 수술을 시행받았으며, 가족력상 특이사항은 없었다.

내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였다. 결막의 빈혈이나 공막의 황달 소견은 없었고, 복부는 평평하고 부드러웠다. 복부촉진 시 압통이나 반발통은 없었고, 간은 만져지지 않았다. 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 6,160/uL, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 224,000/uL이었고 혈청생화학 검사상 AST/AST 78/66 IU/L, 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 1.7 mg/dL이었다. 바이러스간염표지자 검사상 HBs Ag 음성, Anti-HBc 음성, Anti-HBs 음성, Anti-HCV 음성이었다. 항핵항체, 항미토콘드리아 항체는 모두 음성이었으며, α -1 antitrypsin은 정상 범위였다. 종양표지자 검사는 혈청 AFP 2.64 IU/mL, 혈청 PIVKA-II 176 mAU/mL이었다.

내원 당시 시행한 식도위내시경 소견상 F1의 식도정맥류

와 F2의 위정맥류가 관찰되었다. 복부전산화단층촬영상 전반적인 간실질 내 고혈관 또는 저혈관성 다발성 결절이 분포되어 있었다(그림 1). 복부자기공명영상 소견상 다양한 크기의 다발성 결절이 관찰되며 T2강조영상에서는 등신호 강도 혹은 고신호 강도를 갖는 고혈관성 결절 소견이었다(그림 2). 간동맥 조영술상에서도 다발성 고혈관 결절을 확인할 수 있었다(그림 3). 종괴에 대한 감별진단을 위해 간조직 검사를 시행하였으며 조직 검사상 주위 조직은 간경변증 소견을 동반하고 있으면서 동모양 혈관의 현저한 확장과 반흔성 섬유화를 동반한 간세포의 과형성이 관찰되고 간세포의 형성 이상은 관찰되지 않았다. 면역조직화학염색상 Glypican 음성, CD34에서 양성을 보여 국소결절증식양 결절로 진단할 수 있었다(그림 4).

비록 국소결절증식양 결절이 악성종양으로의 전환에 대한 보고는 없었으나, 젊은 연령에서 원인 미상의 선천성 간경변증과 함께 암 발생에 대한 심리적 두려움으로 1개월 후 사체 간이식수술(at Beijing Chaoyang Hospital)을 시행받았다. 당시 수술 소견상 다발성 결절을 동반한 간경변증의 소견을 보였으며 현재 수술 12개월째로 간실질 내 이상소견 없이 외래에서 정기적인 추적관찰 중이다.

고찰

국소결절증식은 육안적으로 별모양의 반흔과 현미경상 섬유조직 내 두꺼운 근층의 혈관구조를 특징으로 하며 간경변증이 없는 간에서 발생하는 양성종양으로¹⁻⁸⁾, 주로 20-50대인 젊은 층에서 발생하나 생후 8개월부터 64세에 이르기

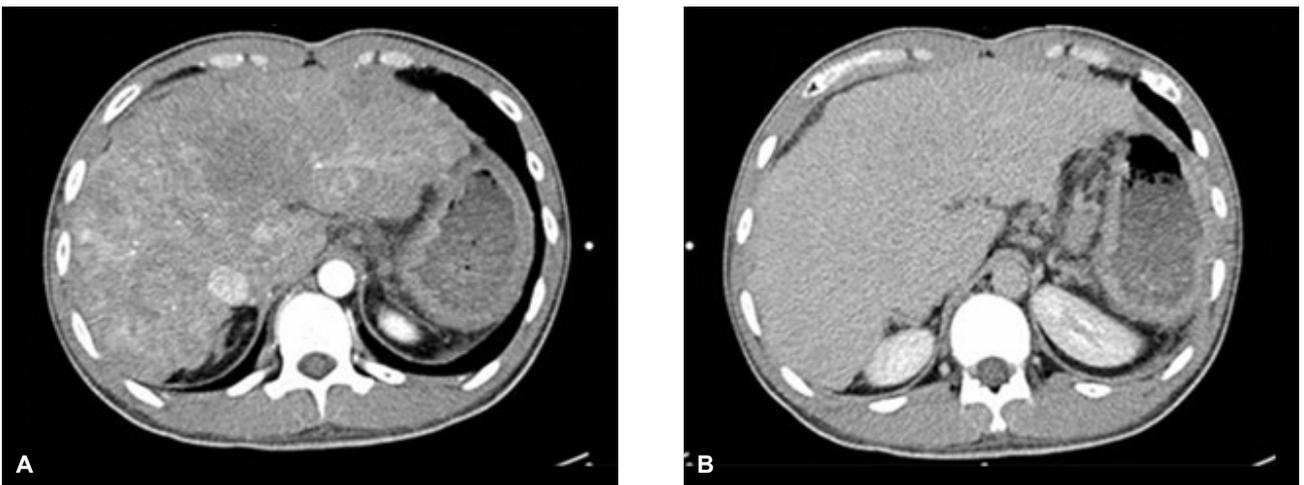


Figure 1. Liver computed tomography shows (A) multiple heterogenous hypo- or hypervascular attenuated nodules in the arterial phase, (B) with no enhancement and iso-attenuated nodules in the portal phase.

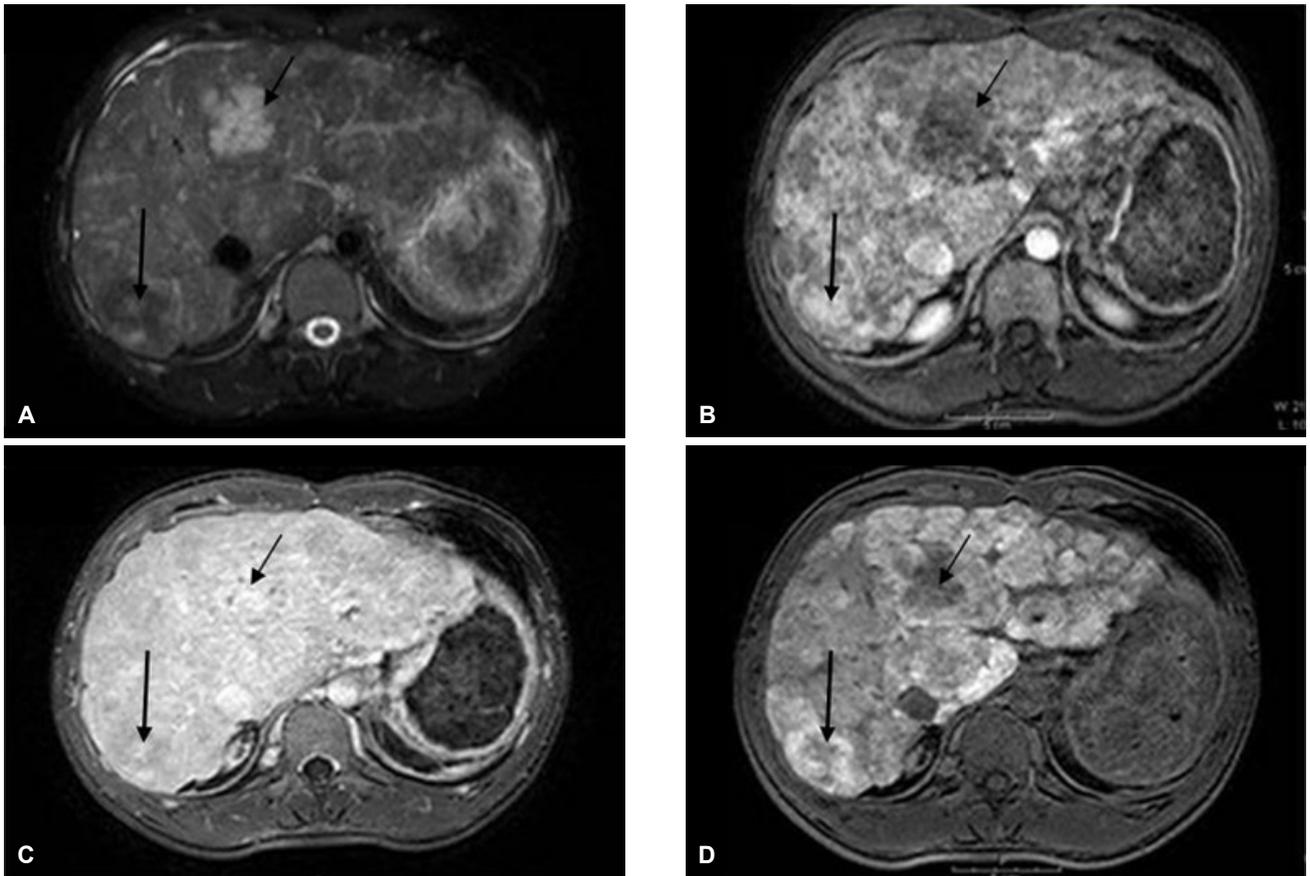


Figure 2. (A) Liver T2-weighted magnetic resonance imaging shows an intensely enhanced nodule (arrow) and hypo- or isointense enhancement (long arrow). (B) In the arterial phase T2-weighted image, no enhancement is observed (arrow) while similar enhancement of the surrounding liver is seen (long arrow). (C) Equilibrium phase imaging shows iso- or hypointense nodules. (D) The hepatobiliary phase shows hypointense (arrow) and hyperintense (long arrow) nodules, indicating that multiple nodules have normal functional hepatocytes.

까지 전 연령층에서 다양하게 보고되고 있다⁹⁾. 발생기전은 과거에는 경구피임제 복용과 연관이 있을 것이라 생각되었으나, 최근에는 경구피임제와 임신 등은 국소결절증식의 형성에 있어 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 최근 밝혀진 바에 따르면 중심에 문맥을 형성하지 못한 기형 혈관을 특징으로 하고 있으며 이로 유입되는 혈관 내 동맥의 비정상적인 혈류의 증가로 인한 과형성 반응이 원인일 것으로 추정되고 있고, 일부에서는 후천적으로 생기는 혈전증에 의해 발생한다는 보고도 있다^{11,12)}. 또 다른 연구에 의하면 간내 증가된 동맥혈류가 2차적으로 간세포의 과형성을 유도하는 것으로 보고하고 있다¹³⁾. 임상양상은 대부분의 경우 무증상이나 경우에 따라서는 우상복부의 통증, 복부불편감 등의 비특이적인 증상이 동반되는 경우도 있다.

국소결절증식의 진단을 위해서 복부초음파, 전산화단층



Figure 3. The hepatic angiogram shows multiple hypervascular nodules in both lobes.

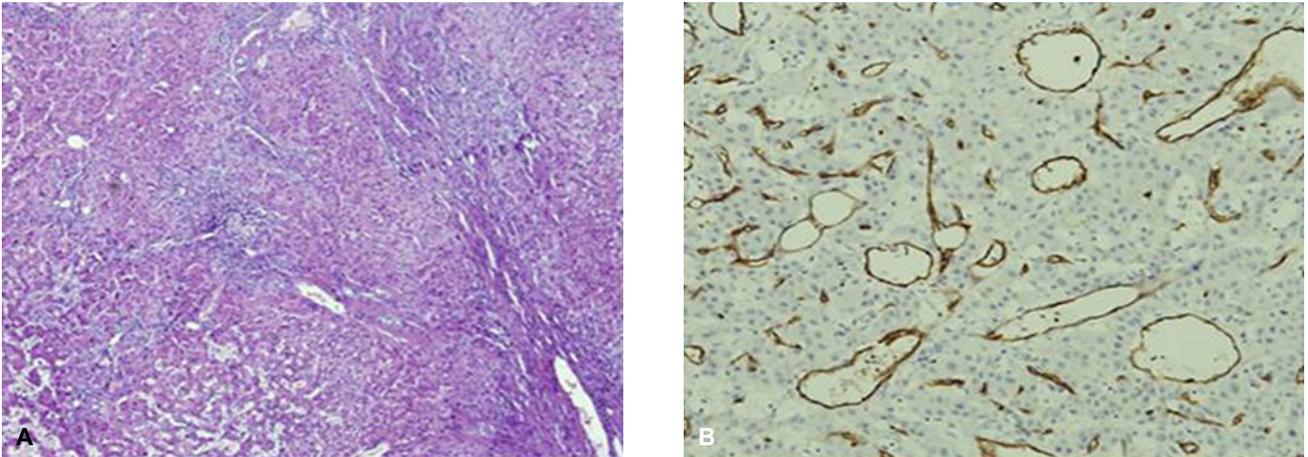


Figure 4. (A) At biopsy, the hepatic nodule contains a central scar and radiating septa with intense lymphocytic infiltration and bile duct proliferation (H&E stain, $\times 200$). (B) Increased expression of CD34 is seen along the sinusoids and abnormal vessels in the fibrous septa (immunostained for CD34, $\times 200$).

촬영, 간 동위원소 주사, 간동맥조영술, 복부자기공명영상 등의 영상학적 방법이 도움이 되나 확진을 위해서는 간조직 검사가 필요하다. 대부분 혈액 검사에서는 특이소견이 없으며 복부초음파는 국소결절증식의 진단에 있어 가장 민감한 진단 방법이나 에코의 형태가 저에코부터 고에코 또는 혼합되어 있는 등의 다양한 소견을 보여 특이적인 진단 방법은 아니다. 국소결절증식에서 관찰할 수 있는 중심성 반흔을 복부초음파에서 관찰하는 경우는 일부에 지나지 않고 또한 중심성 반흔의 경우 섬유 증판성 간암의 경우에도 보일 수 있어 진단에 있어서 특이적인 소견은 아니다. 전산화단층촬영에서 조영증강을 하지 않는 경우에는 저밀도 종괴 소견과 동맥기에는 강한 동질의 조영증강 소견을 보이고 내부는 저음영의 반흔을 보일 수 있으며 지연기에서는 간내 실질과 동일한 조영증강 소견을 보인다. 전산화촬영에서 보이는 중심성 반흔은 약 31%에서만 보일 수 있어 다른 간세포성 선종, 림프종, 섬유증판성 간암 등의 감별이 필요하다^{14,15}. 국소결절증식에서도 쿠퍼세포를 가지고 있기 때문에 간동위원소 주사에서 정상 또는 조영증강 소견으로 보여 진단에 도움을 줄 수 있으며 혈관조영술 소견에서 혈류 공급이 풍부하고 병변이 외측으로 방사되는(spoke-wheel fashion) 특징을 관찰할 수 있다.

국소결절증식은 간경변증이 없는 간에서 육안 검사상 정상 종괴로 주로는 피막 가까이 위치하고 있어 간표면 밖으로 돌출되고 간실질보다는 밝은 갈색으로 피막이 없이 주위와 잘 경계가 지워진다. 호발 위치는 주로 간의 우엽과 좌엽 측분절에 단발성이나 약 10%에서는 다발성으로 나타날 수

있으며 종괴의 내부는 섬유 격막에 의해 작은 결절로 다시 나뉘고 이런 섬유띠가 결절의 중심부로 보여 주변보다 다소 패인 반흔을 형성하면서 마치 별모양처럼 보여 이러한 별모양 반흔(central stellate scar)이 국소결절증식의 특징적인 소견이라고 할 수 있다¹⁶. 현미경상 이 반흔 내에 두꺼운 근층을 가진 혈관 구조가 진단에 필수적인 소견이며 이러한 혈관의 비후는 내막하층의 섬유화 또는 섬유근 증식 및 탄력 섬유의 파괴 등으로 불규칙하게 비후되며 혈관의 주변에는 담관 구조가 없는 것이 정상 문맥구조와 비교시 차이점이 있다. 레티쿨린 염색상 두 층의 세포삭 구조를 확인할 수 있고, CD34에 대한 면역조직화학염색상 동모양 혈관의 모세혈관화 현상이 나타나는 것이 특징적이다.

최근에 국소결절증식과 구분하여 국소결절증식양 결절이 보고되었는데 이는 위에서 서술한 국소결절증식의 면역조직화학염색 소견과 병리학적인 특징을 가지면서 간경변증 환자에서 관찰되는 경우 비간경변 환자에서 보이는 국소결절증식과 구분하여 국소결절증식양 결절로 분리위치가 되었다. 이는 결절의 병리학적인 특징이 기존의 국소결절증식과 비슷하지만 간경변증 환자에서 발생하는 점이 다르며, 특히 알코올간경변증에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 현미경 소견상 국소결절증식과 유사한 소견으로 나타나며 CD34 면역조직화학염색 양성 소견을 보인다. 반면 간세포암 진단에 도움이 되는 Glypican 염색에는 음성이다. 또한 기형적인 동맥이 있는 방사선의 섬유화 및 결절내부의 철분이 침착이 감별에 도움이 된다¹⁸.

국소 결절증식양 결절은 간경변증 환자의 15%에서 발생

되나 약 75%에서는 1 cm 이하의 작은 크기이고 이러한 병변이 1 cm 정도로 커지면 영상학적 소견상 과다 혈관성 병변으로 관찰되어 이는 간세포암종 및 이형성결절과 감별이 어렵다^{10,17)}. 국소 결절증식 및 국소결절증식양 결절의 경우 다른 질환과 임상증상, 방사선학적이거나 영상학적 진단으로 감별을 시도하고 있으나 감별이 어려우며 결국 수술 후에 조직학적 감별로 확진이 되는 경우가 대부분이다.

국소결절증식 및 국소결절증식양 결절의 자연 경과를 보면 반 이상에서는 자연적으로 크기가 감소하고 일부에서는 자연 소실되는 것으로 보고된 바 있으며 악성화의 가능성은 보고된 바 없다¹⁸⁾. 발생기전에 있어 혈류 변화에 의한 이차적인 증식성 병변으로 간세포암종의 발생과는 연관이 없다. 대부분의 경우는 치료가 필요 없어 정기적으로 복부초음파 등으로 외래 추적관찰만 하면 되나 증상이 있거나 합병증, 종괴의 염전, 출혈이나 괴사 등이 있을 수 있으며 이는 2.5%에서 있을 수 있다고 하며 이러한 경우나 진단이 불확실할 경우에는 수술적인 절제로 확진이 필요할 수 있다¹⁾.

요 약

국소결절증식양 결절은 최근 국소결절증식의 면역조직화학염색 소견과 병리학적인 특징을 가지면서 간경변증 환자에서 관찰되는 경우 국소결절증식과 구분하여 정의하고 있다. 국소 결절증식양 결절의 경우 간경변증이 동반되어 있어 추적관찰 도중 간세포암으로 오인할 수 있어 감별진단이 필요하다. 본 증례에서는 원인 미상의 선천성 간경변증 환자에서 외래추적 중 다발성 종괴가 발견되어 간세포암과의 감별 진단을 위해 조직 검사를 시행하였고, 국소결절증식양 결절을 진단하였다. 국소결절증식양 결절이 악성종양으로의 전환에 대한 보고는 없었으나, 환자의 나이와 잔여 간기능을 고려하여 간이식을 시행하였다. 저자들은 원인미상의 선천성 간경변증에서 유발된 다발성의 국소결절양증식 결절 진단 후에 간이식을 시행받은 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 국소결절증식양 결절; 국소결절증식; 간경변증

REFERENCES

1) Rogers JV, Mack LA, Freeny PC, Johnson ML, Sones PJ. *Hepatic focal nodular hyperplasia: angiography, CT, sonography, and scintigraphy. AJR Am J Roentgenol* 137:983-990, 1981

- 2) Song JH, Dong SH, Kim HJ, Kim BH, Chang YW, Lee JI, Jang R, Hong SH, Lee JH. *A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Gastroenterol* 26:1034-1040, 1994
- 3) Cha KS, Lee YH, Yoo KH, Choi BJ, Hwang IS, Kim SY, Kim YJ, Cho MK, Kim YI. *A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Med* 50:416-421, 1996
- 4) Lim CS, Lee ST, Kim DG, Ahn DS, Yu HC, Cho BH. *A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Hepatol* 3:337-343, 1997
- 5) Park SH, Kim SJ, Lee MH, Kim HS, Bong JD, Oh JY, Cho ST, Chung IK, Yang SH. *Focal nodular hyperplasia of the liver mimicking hepatocellular carcinoma. Korean J Gastroenterol* 31:541-546, 1998
- 6) Kim YS, Cho SW, Kim JH, Lee KJ, Jeoung ST, Ko YY, Ko JH, Kwon OY, Kim SD, Hahm KB, Joo HJ. *A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Gastroenterol* 32:554-558, 1998
- 7) Yu KW, Baek MJ, Lee MS, Kim HS, Kim HC, Kim CH. *Focal nodular hyperplasia of the liver. J Korean Surg Soc* 58:132-137, 2000
- 8) Park UH, Cho CM, Lee YD, Lee SY, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Chung JM, Bae HI, Ryeom HG. *A case of focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Hepatol* 6:524-529, 2000
- 9) Ishak KG, Rabin I. *Benign tumors of the liver. Med Clin North Am* 59:995-1013, 1975
- 10) Knowles DM, Wolff M. *Focal nodular hyperplasia of the liver. Hum Pathol* 7:533-545, 1976
- 11) Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. *Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology* 118:560-564, 2000
- 12) Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. *On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. Hepatology* 5:1194-1200, 1985
- 13) Wanless IR. *Epithelioid hemangioendothelioma, multiple focal nodular hyperplasia, and cavernous hemangiomas of the liver. Arch Pathol Lab Med* 124:1105-1107, 2000
- 14) Shamsi K, De Schepper A, Degryse H, Deckers F. *Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. Abdom Imaging* 18:32-38, 1993
- 15) Buetow PC, Pantongrag Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. *Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. Radiographics* 16:369-388, 1996
- 16) Hwang NC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Lee KW, Joh JW, Park CH. *Clinical features of surgically resected focal nodular hyperplasia of the liver. Korean J Hepatol* 10:135-141, 2004
- 17) YM Moon, BR Kim, JT Lee, CI Park. *Hepatocellular carcinoma. p. 66, Seoul, Koonja press, 2007*
- 18) Jin SY. *Focal nodular hyperplasia. Korean J Hepatol* 11:293-297, 2005