이번 호의 간 병리(34)

간경변증에서 발생한 국소결절증식양 결절

분당서울대학교병원 병리과, 연세대학교 의과대학 병리학교실¹

김혜령 · 박영년¹

Abstract

Focal nodular hyperplasia-like nodule in liver cirrhosis

Haeryoung Kim, M.D., Ph.D., Young Nyun Park, M.D., Ph.D.¹

Department of Pathology, Seoul National University Bundang Hospital and

¹Department of Pathology and Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

최근 영상의학기술의 발달로 1 cm 이하의 작은 간결절들을 발견하는 빈도가 증가되고 있다. 이러한 간결절들은 간세포암종의 초기 병변이나 이형성 결절과 같은 악성 또는 전암성 병변일 수도 있으나 간세포샘종(hepatocellular adenoma), 국소결절증식(focal nodular hyperplasia), 국소결절증식양 결절(focal nodular hyperplasia-like nodule) 등의 양성 결절일 수도 있다. 여러 가지 영상검사에서 특징적인 소견으로 이들의 진단이 가능한 경우도 있으나, 많은 경우 감별진단을 위해 조직검사가 필요하다. 특히 국소결절증식양 결절의 경우 간경변증에서 발생하면서 영상소견상 간세포암종과 유사한 소견을 보이는 것이 특징이므로 진단 시에 꼭 감별 대상에 넣어야 할 병변이다.^{1,2}

다음 52세 환자에서 췌기절제술 후 간경변증에서 발생한 국소결절증식양 결절로 진단한 증례를 바탕으로 그 병리 소견을 살펴보기로 한다.

사 례

52세 남자가 복부전산화단층촬영상 우연히 발견된 간결절에 대한 치료를 위하여 내원하였다. 환자는 지난 30년 동안 매일 소주 4병의 음주력이 있었던 만성 알코올중독자로 1년 전부터 알코올간경변증으로 추적관찰을 받던 중이었다.

내원 시 문진 및 신체검사상 환자는 복통이나 압통 등을 호소하지 않았으며, 촉진되는 종괴도 없었다. 검사 소견상 혈액검사와 소변검사는 정상이었으며, 일반화학검사는 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 3.5 g/dL였고 총 빌리루빈 4.1 mg/dL, 총 콜레스테

Key words: Focal nodular hyperplasia-like nodule; Cirrhosis

◆ Corresponding author: Young Nyun Park, E-mail: young0608@yuhs.ac; Phone: (02) 2228-1768; Fax: (02) 362-0860
주소: 서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 병리학교실 (우)120-752

를 158 mg/dL, aspartate aminotransferase 49 IU/L, alanine aminotransferase 30 IU/L, alkaline phosphatase 97 IU/L였다. 바이러스표지자는 음성이었다. 종양표지자는 알파태아단백 14.8 ng/mL, PIVKA-II 74 mAU/mL였다. 상부소화기내시경상 식도정맥류 및 문맥고혈압성 위병증의 소견이 관찰되었다.

복부전산화단층촬영 소견상 간경변증이 관찰되었으며 간 우엽의 5번 분엽에 간표면 밖으로 돌출되는 2.2 cm 크기의 종괴가 있었다. 종괴는 동맥기에서 주변 간실질보다 약간의 조영증강이 관찰되었고 문맥기에서는 조영증강이 되지 않았다. 자기공명영상 소견상 종괴 내부에 쿠퍼세포의 소실이 없었고 신호 강도의 양상은 주변 간실질과 동일하게 관찰되었다. 간세포암종의 가능성을 배제하기 어려워 췌기절제술을 시행하였다.

병리 소견

육안으로는 간표면 밖으로 돌출된 단단하고 둥근 종괴가 한 개 관찰되었으며 그 크기는 2.5×2.2×1.0 cm였다(그림 1). 종괴는 엷상종괴로 피막으로 둘러싸여 있지 않았으며 전체적으로는 회백색이었으나 엷은 초록색의 담즙 착색이 있었고, 점상출혈이 국소적으로 있었으나 괴사는 관찰되지 않았다. 주변 간실질에는 주로 소결절성 간경변증의 소견이 관찰되었다. 조직 소견에서 종괴와 주변 간실질 사이의 경계가 명확하지 않았으며 종괴 내부에 다수의 섬유성 격막이 관찰되었으며 여러 개의 결절들이 융합되어 있는 듯한 모양이었다. 섬유성 격막 내에는 두꺼운 벽을 가진 혈관구조들과 함께 비슷한 직경의 담관구조를 동반하지 않은 동맥이 관찰되었고 섬유격막과 간실질세포 사이에 다수의 담세관의 증식이 관찰되었으나 정상적인 소엽간담관은 관찰되지 않았다(그림 2). 종괴 내 세포밀도가 약간 증가되어 있었으며, 동모양혈관이 국소적으로 확장되어 있었다. 철염색상 간세포 및 쿠퍼세포 내에 경도의 철분 축적이 관찰되었고, 혈관내피세포 표지자인 CD34에 대한 면역조직화학염색상

Figure 1. 2.5 cm-sized pedunculated nodule is bulging from the capsular surface in the gross specimen. The nodule is vaguely demarcated from the adjacent cirrhotic parenchyma.

동모양혈관의 모세혈관화를 확인할 수 있었다(그림 3A-C). Glypican-3에 대한 면역조직화학염색을 시행하였으며 병변에서 glypican-3의 발현은 없었다. 간경변증의 간실질 내에 호중구와 림프구의 침윤이 있었으며 말로리소체가 흔히 관찰되어, 알코올간질환의 소견을 보였다(그림 3D).

고 찰

간경변증에서 발생하는 국소결절증식양 결절은 정상 간에서 발생하는 국소결절증식과 매우 유사한 영상 및 병리 소견을 보인다.^{1,2} 국소결절증식은 주로 비경변성 간실질에 발생하는 과증식된 간세포의 양성 결절로 별 모양의 섬유성 반흔을 갖고 있는 것이 특징이며, 이는 악성 종양으로 진행된 보고가 없고, 특별한 치료 없이 경과 관찰한다.³ 국소결절증식양 결절 역시 악성 변화가 보고되지 않은 양성 병변이며 간경변증에서 발생하면서 국소결절증식과 유사하게 전산화단층촬영/자기공명영상 소견상 동맥기에 조영증강 및 혈관조영 시 혈관과다를 보이기 때문에 간세포암종으로 오인될 수 있다는 점에서 그 임상적인 의의가 있다고 할 수 있겠다.¹

국소결절증식양 결절은 간경변증에서 비교적 드물게 발견되는 결절로 최근 들어 여러 문헌에서 보

Figure 2. (A) Scanning view of the focal nodular hyperplasia-like nodule shows numerous intranodular fibrous septa. The adjacent parenchyme shows micronodular cirrhosis. (B-D) The scarred areas within the nodule contain numerous arteries with thick walls, reactive bile ductules and no definite evidence of well-formed interlobular bile ducts (A. H-E; B. Masson's trichrome, $\times 100$; C. Masson's trichrome, $\times 200$; D. H-E, $\times 200$).

고되었으며 그 크기는 대개 1 cm 이하로 작고 다 발성으로 발생하는 경우도 흔하다. 현재까지 보고된 1 cm 이하의 결절들은 대개 간이식을 위하여 전적출된 표본에서 우연히 발견된 경우가 많았고, 더 큰 결절들은 영상검사상 간세포암종으로 오인되어 절제된 간에서 진단되었다.^{1,2}

국소결절증식양 결절이 발견된 환자들의 간경변증의 원인은 다양하게 보고되었다. Nakashima 등이 보고한 12예의 국소결절증식양 결절은 모두 알코올간경변증에서 발생하였으나,² 그 후 Libbrecht 등의 연구에서는 국소결절증식양 결절들이 다양한 원인 즉 만성 B형 및 C형간염바이러스, 알코올, 담즙성 등의 간경변증에서 발생하였다고 보고하였다.¹

조직학적으로는 이러한 병변들은 중등도의 세포

밀도 증가, 불규칙적인 간세포삭 모양, 중간 크기 또는 커다란 크기의 두꺼운 근층을 가지고 있는 혈관구조, 섬유 반흔 및 비슷한 직경을 가진 담관구조를 동반하지 않는 혈관을 특징으로 한다. 이외에 결절들은 동모양혈관의 미만성 모세혈관화와 간세포 및 쿠퍼세포 내의 중등도 또는 경도의 철분 침착을 보인다. 두꺼운 근층을 가지고 있는 혈관들, 담관구조를 동반하지 않는 혈관들, 동모양혈관의 미만성 모세혈관화 등으로 인하여 국소결절증식양 결절은 영상 소견상 조영증강이 잘 되는 혈관과다성 결절로 나타나게 되며, 이러한 혈관과다로 인하여 국소결절증식양 결절이 발생하였을 것으로 여겨지고 있다.^{4,5} 최근 glypican-3 단백질의 발현이 작은 간세포암종과 국소결절증식양 결절 등 간결절의 감별에 유용하다는 보고가 있다.⁶ 본 증례의 경

Figure 3. (A) Focal nodular hyperplasia-like nodule shows slightly increased cell density of the hepatocytes with trabeculae of 1 to 2 cell thickness, (B) sinusoidal capillarization and (C) iron deposition in the hepatocytes and Kupffer cells. The cirrhotic nodule shows neutrophilic infiltration and Mallory bodies, consistent with findings of alcoholic liver disease (A. H-E, $\times 100$; B. Immunohistochemical stain for CD34, $\times 40$; C. Prussian blue, $\times 100$; D. H-E, $\times 200$).

우 glypican-3에 대한 면역조직화학염색을 시행한 결과 발현이 관찰되지 않아 간세포암종보다는 양성 결절의 가능성이 높음을 시사한다.

국소결절증식양 결절의 발생기전은 아직 잘 밝혀져 있지 않으나 국소결절증식, 결절재생과다형성 등의 다른 양성 결절들과 같이 문맥 또는 동맥계의 기형 등으로부터 비롯된 간혈류의 이상으로 인하여 형성된 것으로 생각하고 있다. 국소결절증식양 결절의 발생기전에서 간혈류 이상이 중요한 역할을 차지할 것이라는 가설은 이러한 병변들이 홍미롭게도 거의 항상 식도정맥류가 있는 간경변증 환자에서 관찰되었다는 점이 뒷받침할 수 있을 것이다.¹ 식도정맥류가 있는 간경변증 환자들에게는 심한 문맥고혈압이 있으며, 이는 결국 간 내에 문맥가지들의 작은 혈전 등과 같은 심한 혈류 변화

가 존재한다는 것을 시사하게 된다. 따라서 식도정맥류가 없는 간경변증 환자에서 영상 소견상 작은 혈관과다성 결절이 관찰되는 경우에는 국소결절증식양 결절보다는 간세포암종이나 이형성 결절의 가능성이 더 높을 수도 있을 것이라는 의견도 있다.¹

결론으로 간경변증에서 1 cm 전후의 결절성 병변이 관찰되는 경우에는 결절을 생검하여 병리학적 검색을 하는 것이 도움이 되며, 특히 임상 및 방사선학적 검사에서 간세포암종의 특성을 확실하게 보이지 않는 경우에는 생검하여 병리학적 소견을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

색인단어: 국소결절증식양 결절, 간경변증

참고문헌

1. Libbrecht L, Cassiman D, Verslype C, Maleux G, Van Hees D, Pirenne J, et al. Clinicopathological features of focal nodular hyperplasia-like nodules in 130 cirrhotic explant livers. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2341-2346.
2. Nakashima O, Kurogi M, Yamaguchi R, Miyaaki H, Fujimoto M, Yano H, et al. Unique hypervascular nodules in alcoholic liver cirrhosis: identical to focal nodular hyperplasia-like nodules? *J Hepatol* 2004;41:992-998.
3. Jin SY. Focal nodular hyperplasia. *Korean J Hepatol* 2005; 11:293-297.
4. Kondo Y. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 1319-1328.
5. Moon JH, Ahn CM, Chung HS, Ahn SH, Park YN. A case of hypervascular hyperplastic nodules in a patient with alcoholic liver cirrhosis. *Yonsei Med J* 2006;47:881-886.
6. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3 and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725-734.