

간세포암종의 담관내 성장에 속발된 담관성 간경변증*

—1증례 보고—

서울대학교 의과대학 병리학교실⁺

내과학교실*, 외과학교실** 및 부설 간연구소

송형근⁺ · 김용일⁺ · 김정룡* · 김수태**

서 론

이차성 담관성 간경변증(secondary biliary cirrhosis)은 간의 담관계의 지속성 폐쇄에 의하여 유발되는 간경변증을 총칭하나, 종양성 병변에 의한 경우는 매우 드물며, 설사 그런 경우에도 주로 담관계 악성종양 내지 ampulla 주변 종양에 기인하고 있다^{1,2)}. 간세포암종이 주위 담관계를 침범하는 빈도는 1-5%에 이르며³⁾ 간혹 혈담증(hemobilia)의 중요한 요인이 되고 있으나⁴⁾ 임상적 의의를 나타낼 정도로 높지 않으며, 담관성 간경변증을 유발하는 경우는 극히 예외적이다. 저자들은 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 발생한 원발성 간세포암종이 담도를 침범하여 간내외 담도 폐쇄를 일으키고 이에 속발한 전형적인 담관성 간경변증 1예를 경험하고 그 희유성에 대한 이유를 분석코자 하였다.

증 례

임상소견 요약

35세된 남자가 폐쇄성 황달의 정확한 원인의 규명과 치료를 위해 1986년 3월 15일 다른 병원으로부터 서울대학교병원으로 移院되어 왔다. 환자는 입원 2개월 전부터 심한 피로감과 전신무력증, 식욕감퇴와 오심을 호소하기 시작하였고 황달과 함께 소변색깔이 검어지는 것을 발견하여, 일차 다른 병원을 방문하여 급성 B형 바이러스성 간염으로 진단받고 투약하였으나 상태의 호전은 없었다. 입원 4주전 부터는 2.5 kg의 체중감소가 있었고, 그때 시

행된 복부 초음파검사와 전산화 단층촬영검사서 담도의 확장과 췌두부의 종괴 및 췌체부와 미부의 미만성 종대를 의심하였다. 입원 3주전 부터는 황달이 더욱 심해졌으며 입원 직전에는 고열과 우상복부 동통을 동반하였다. 환자 자신은 3년전부터 혈청 HBsAg가 양성임을 알고 있었고, 술은 소주 2홉들이 3-4병을 1주 1-2회 마셨다.

이학적 소견상 전신상태는 비교적 양호한 편이었으며 체온은 37°C, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡 15회/분이었다. 피부와 공막은 황달을 보였다. 간은 3횡지 촉진되었으며 간연은 비교적 예리하였고 압통을 동반하였다. 복수는 없었고 비의 끝부분이 일부 촉진되었다. Spider angioma나 수장 홍반(palmar erythema)은 관찰되지 않았다.

입원 당시의 검사소견은 아래와 같다. 혈색소 7.0 g/dl, 혈구용적 20%, 백혈구 5,500/mm³(호중구 60%, 림프구 34%, 단핵구 5%, 호산구 1%), 혈소판 243,000/mm³, 뇨 bilirubin(##), 뇨 백혈구 3-5/HPF, BUN/Cr 9/0.9 mg%, 혈청 bilirubin 14.7 mg/dl, conjugated bilirubin 11.6 mg/dl, 혈청단백 7.3 g/dl(albumin 4.0 g/dl, globulin 3.3 g/dl), SGOT/SGPT: 132/135 U; alkaline phosphatase 350 IU, amylase 133 u/l, 혈청 HBsAg(+), HBsAb(-), HBcAb(+), HBeAg(-), HBeAb(+), α -fetoprotein 1,000 ng/ml, CEA 5.6 ng/ml. 복부 초음파 및 전산화 단층촬영과 역행성총담관-췌관 내시경 검사상 간 좌엽 내측에 종양성 음영이 관찰되었으며 좌측 간내 담관의 폐쇄성 소견을 보였다. 총수담관의 확장은 관찰되지 않았다. 혈담증(hemobilia)과 급성 담관염을 동반한 원발성 간암으로 진단되어 외과로 전과되었고 제 70병일에 개복술을 시행하였다.

* 본 논문의 요지는 1986년 5월 23일 대한병리학회 제11차 춘계학술대회에서 발표 되었음.

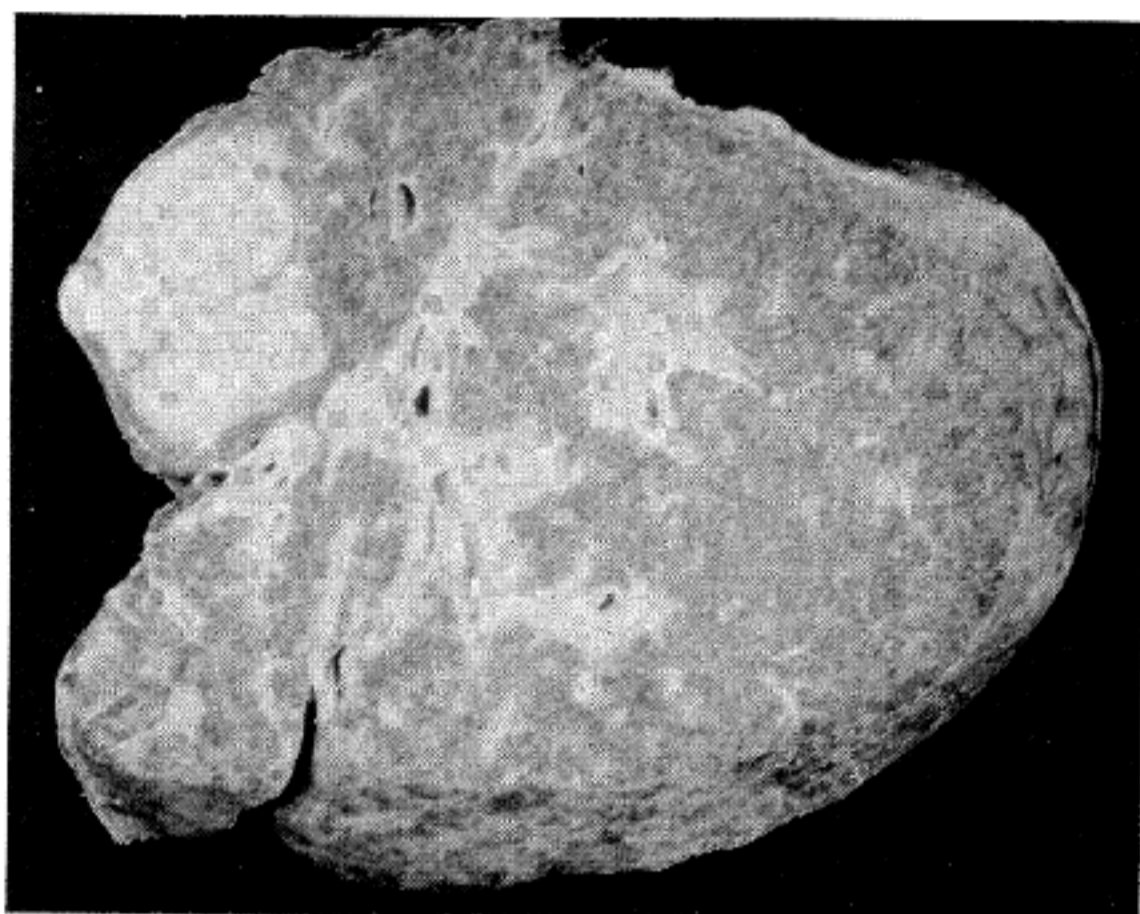


Fig. 1. Left lobectomy specimen, containing a single ovoid tumor mass, with tumor pluggings the left hepatic duct. Remaining parenchyma is heavily green-stained and hard with prominent bile ducts and fibrous speckles throughout.

개복 길에 복수는 관찰되지 않았으며, 간표면은 초록색이고 단단하였으며 작은 경변성 결핵상을 보였다. 간외염 내측에 5.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 주변 간조직과의 경계는 좋았으며 좌측 간내담도와 밀착되어 있었다. 종수낭관은 피사성 종양조직으로 완전히 막혀 있었으며 직경이 1.5 cm로 늘어나 있었다. 담낭은 12×6×5 cm로 상당히 커져 있었다. 우측 간내담관은 잘 개통되어 있었다. 두면의 합병증 없이 좌엽절제를 시행하였다. 수술후 20일(세 70병일)이 지난후 혈장 총 bilirubin치는 떨어지기 시작하여 세 107병일에는 5.8 mg%에 이르렀고, SGOT/SGPT는 56/49 U, α -fetoprotein은 180 ng/ml으로 떨어졌다.

병리학적 소견

검색된 조직은 좌엽으로 그 크기는 14×12×6 cm였고, 불규칙하고 부분적으로 동결된 단일 종괴가 관찰되었으며, 그 크기는 5×5×4 cm 이었다. 종양의 절단면은 회백색이었고 충실성이었으나 중앙부 괴사와 출혈이 관찰되었다. 종양은 피막을 형성하지 않고 침윤성이었으며 그 주변에서는 소수의 작은 종양성 결핵이 관찰되었다(Fig. 1). 종괴는 좌측 간내관을 뒤따라하고 밀착되어 있었으며 담관 침범은 그중 일부에서만 있었다(Fig. 2). 기

내 기관중 종괴혈전(tumor emboli)에 의해 완전히 막혀 있는 부위가 관찰되었다. 나머지 간 실질은 매우 단단하고 괴립성이며 연한 초록색으로 착색되어 있었고, 회백질의 가늘고 긴 섬유성 변화가 담관을 중심으로 미약상으로 관찰되었다.

현미경적으로 종양조직은 비교적 분화가 좋은 간세포성 종양세포로 구성되어 있었다. 개개의 세포는 크고 다각형이며 중등도 크기의 농산 핵과 뚜렷한 핵인을 가지고 있었다. 조직상은 석상(索狀) 배열을 주고 하고 있었고, 유동성 간질이 잘 발달해 있었으며, 부위에 따라서는 당원 및 지방 축적에 의한 투명 세포도 많이 섞여 있었다(Fig. 3). 일부에서는 방상(acinar) 또는 위선상(pseudoglandular) 배열을 하고 내강은 비어 있거나 농축된 남유전으로 채 있었다. 종양 총용적의 약 1% 내외에서 한층의 원주형 세포로 배열된 분상 또는 선관구조가 관찰되었다. 이들의 내강측 세포막에서는 석자연(brush border)이 발달하고 있었으며, 단구조 밖으로는 많은 미세막이 둘러싸고 있어서 담관세포암종의 조직상과 무관하였다. 다만 담관암종성 부위는 큰 주위 간세포암종과 혼재되거나 이행상을 보이면서 조성되었다. 종양의 분해분해된 점범은 관찰되지 않았으며 다수의 확장된 간내담관에서 수 종양조직과 동일한 투명균 간세포암종

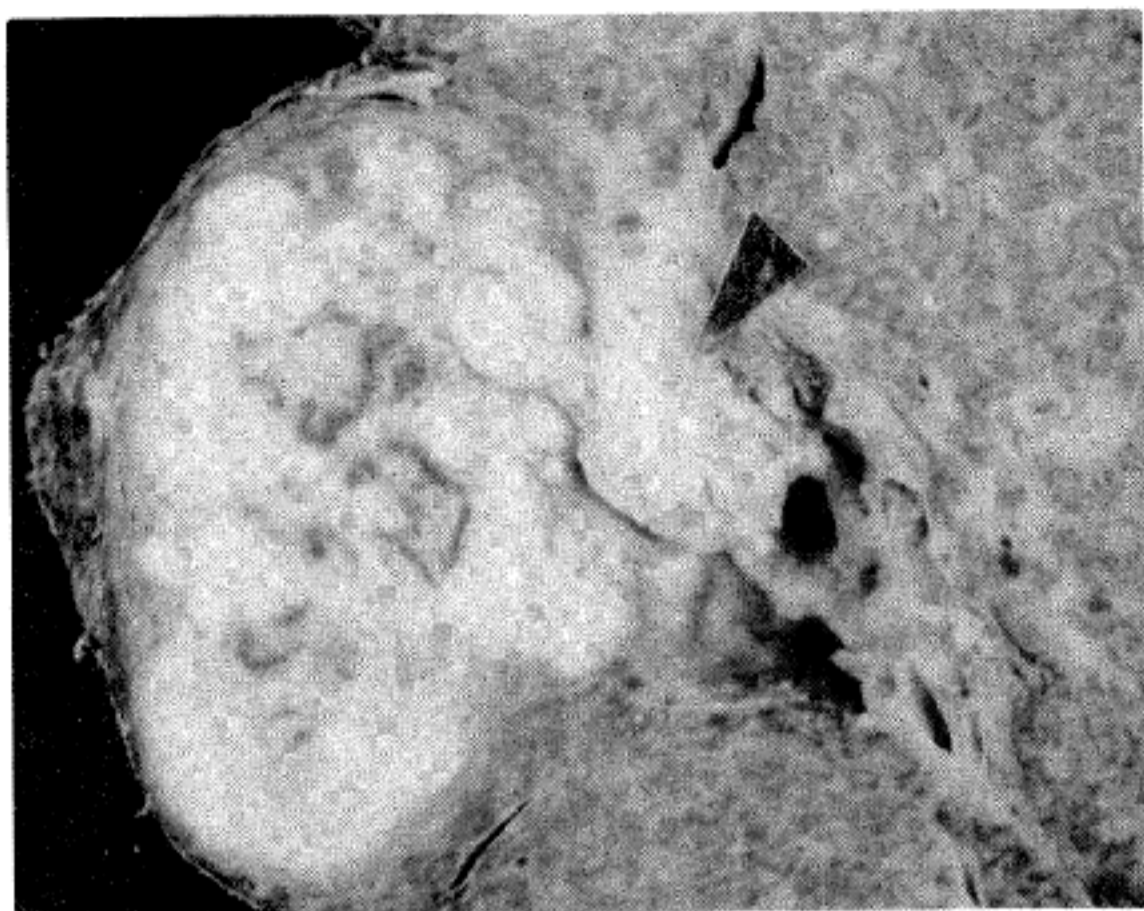


Fig. 2. Infiltrative HCC with tumor into within the hepatic duct (arrow).

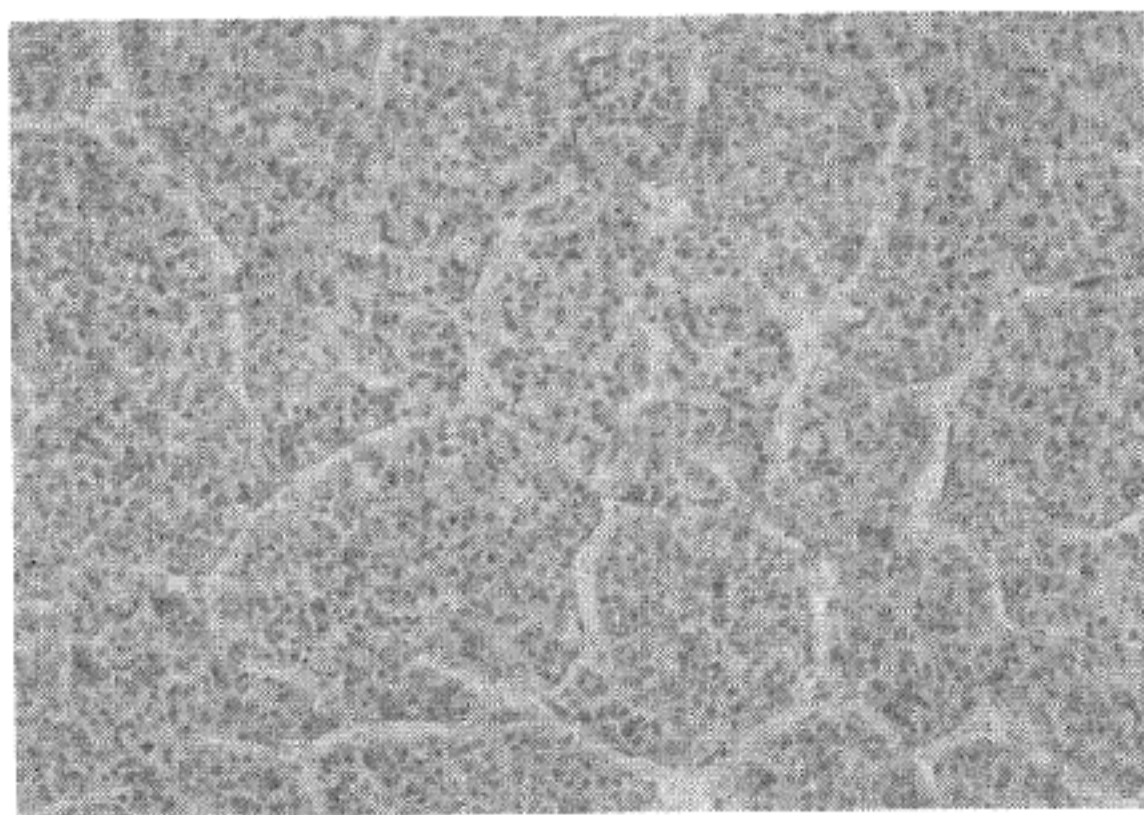


Fig. 3. Hepatocellular carcinoma, showing trabecular arrangement of neoplastic polygonal cells with eosinophilic cytoplasm admixed with clear tumor cells. Sinusoidal development is clearly manifested. H-E, $\times 100$

이 관찰되었다(Fig. 4).

종양의 산일질의 변화는 간소엽내의 침윤물, 분쇄상의 불규칙한 핵대 및 비정상 섬유화, 세생성 결절의 중심을 특징으로 하는 전형적인 담관성 간염변종의 소견이었다. 수 문맥장은 불규칙하게 확장되어 있었고 방상 염색세포의 침윤과 함께 섬유아세포의 증식 및 편지판 소

낭관 증식의 소견을 보였다(Fig. 5). 넓어진 문맥상은 간색-구개간 혹은 문맥-중앙정맥간 섬유화로 연결되고 있었으며 간소엽의 구조를 불규칙하게 변형시키고 있었다. 담관 및 조낭관의 증식의 간소의 주변부에서 특히 심했고 담관수의 섬유화를 동반하였다. 높은 3차 림판과 증식성 소낭관 네감 및 담관주위조직에 중성백혈구의 침윤



Fig. 4. Tumor cast in the dilated intrahepatic duct. H-E, $\times 40$.

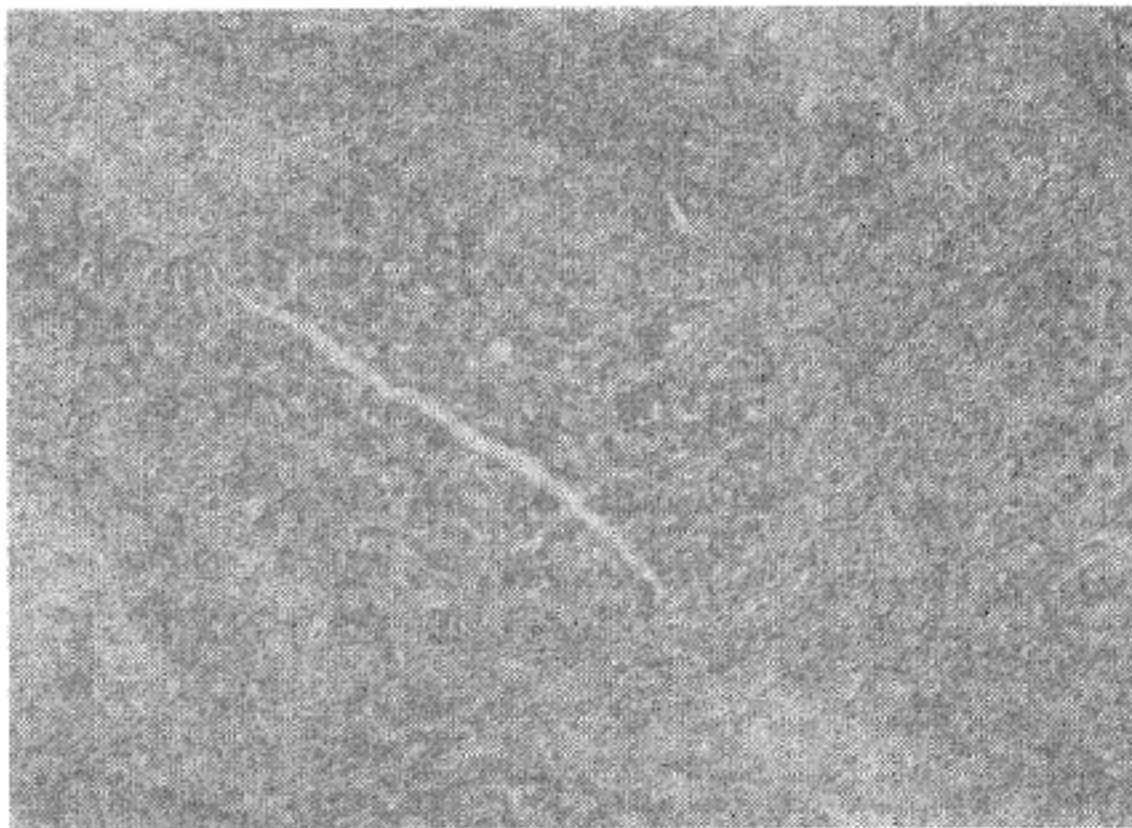


Fig. 5. Lobular parenchyma, showing disarrayed lobular architecture, wide intervening fibrous tissue bands with proliferating bile ducts and heavy infiltration of mononuclear cells. Masson's trichrome, $\times 100$

이 관찰되었고 또한 배엽세포의 불구치상을 동반함으로써 급성 담관염의 합병을 시사하였다. 한편, 넓어진 문맥강내에서 산재상으로 림프세포가 관찰되었고 소수의 형질세포 침윤을 보였으나, 문맥강 주위에서는 심한 담관중식 및 부종 그리고 급성 담관염 때문에 piecemeal necrosis의 출현여부를 확인하기 어려웠다. 간소엽내 실

질에서는 간세포질내 및 담관내 담즙침착이 관찰되었으며 담색전(bile thrombi) 및 담즙호(bile lake)도 관찰되었다. 비교적 잘 유지된 간소엽내의 간세포에서는 전형적인 ground glass 세포가 다수 묻혀서 또는 산재되어 관찰되었는데 이는 orcein 염색과 peroxidase-anti-peroxidase 방법에 의한 항-HBsAg 염색에 강한 양성

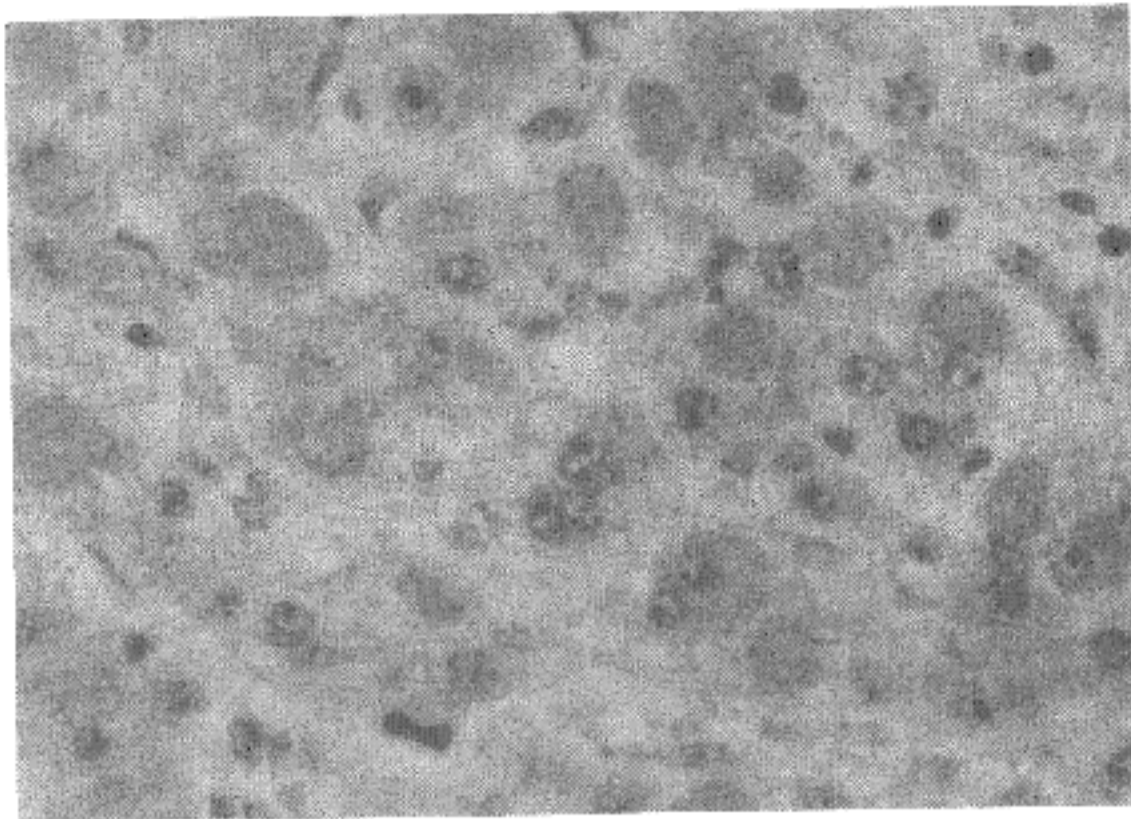


Fig. 6. Centrilobular area, showing intracytoplasmic and intracanalicular cholestasis. Ground glass inclusions are scattered in the cytoplasm of hepatocytes (arrow), which are immunohistochemically positive against HBsAg. PAP to HBsAg, $\times 200$.

반응을 보였다(Fig. 6).

고 찰

본 증례가 지닌 임상적인 의의는 크게 두가지로 부가될 수 있다. 그 첫째는 간세포암종의 간내 성장 양식으로서 담관침범이 나타내는 임상적 경과와의 상관관계이고, 둘째는 HBV 감염과 유관된 비종양성 병변의 성상이라고 하겠다.

지금까지 알려진 이차성 담관성 간경변증의 선형진후으로는 술주첨자, 결석등의 담관계 양성진후라 담도암 및 담도주변부의 악성종양등을 들 수 있으나¹⁾²⁾ 본 예에서처럼 간세포암이 직접적인 원인이 된 경우는 극히 드물다. 실제 복검된 간세포암종의 연구에서도 담관성 간경변증이 유발된 예를 관찰하지 못하였다³⁾. 이는 아마도 이래의 두가지 요소가 함께 이루어진다고 생각된다. 그 첫째는 간세포암의 담관 침범빈도가 절대적으로 낮기 때문이고⁴⁾⁵⁾, 둘째로 막성 종양자체의 성장 속도가 담관 폐쇄성 간경변증을 유발시키기에 너무 빠르기 때문이라고 추정된다.

첫째 이유를 뒷받침하는 자료로는 Kojiro 등이 439예의 원발성 간암 부검예를 조사한 바, 수반원 간경변증은 거대 결절형 또는 미세결절형이었으며 담관성 경변증은

1예도 없었고⁶⁾ Peters 등의 자료에서도 동일한 결과를 제시하고 있다⁷⁾. 실제로 대부분의 간세포암은 간경변증을 선형병변으로 하고 있어서 간경변증이 이차성으로 오는 소위 악종성 간경변증(carcinomatous cirrhosis)은 극히 드물다. 둘째 이유와 관련하여, 간세포암이 담관계를 침범하는 경우는 역시 혈관침범에 비하여 매우 드물지만 현미경적 수준에서의 침범은 생각보다는 드물지 않다⁸⁾⁹⁾. 실제 혈담증을 동반하지¹⁰⁾ 담관 폐쇄를 주소로 검색된 간세포암종은 1.2~9%에 이르고 있다¹¹⁾. 더 민 이러한 소견이 급성 담관폐쇄 증상을 일으키기 때문에 임상적인 원인 추구과정에서 비교적 용이하게 원인 제거를 위한 처치가 시행된다. 따라서 장기간에 걸친 담관 폐쇄를 전위로 하는 담관성 간경변증의 발생은 임상 임상적 검색과정에서는 거의 불가능한 것이다. 다만 본 증례처럼 간세포 암종이 담관을 침범하는 경우 폐쇄성 황달의 세 증상을 나타내기 때문에 진단 초기과정에서는 원발성 간세포암종 보다는 담도주위의 양성 및 악성 종양의 가능성을 먼저 고려하게 되어 간별진단에 어려움을 겪을 뿐 아니라 수술전 진단에 도달하는데 상당한 기간이 경과된다. 이런관점에서 본때 본 증례도 그 예외는 아니며 간세포암은 검사과정에서 부수적으로 발견되었던 것이다. Kojiro 등이 지적한 바와 같이 허저한 간세포 손상의 근거가 없는 상황에서 간암종 환자가 진행성 폐쇄성 황달이나 우등성 황달 및 혈담증을 보일 때는 반드시

간세포암종의 담관내 성장을 의심하여야 한다³⁾.

본 예의 경우 비 종양성 간세포의 세포질내에 orcein 염색과 PAP 방법에 의한 항 HBsAg 염색 모두에서 양성소견을 보이는 다수의 ground glass 세포가 관찰되었다. 이는 B형 간염 바이러스 감염에 의한 선형성 간염의 존재를 시사하며 만성간염이나 간경변증으로의 이행 가능성도 추정해 볼 수 있다. 특히 B형 간염에 의한 간경변증-간세포암종간의 높은 상관관계를 고려해 본다면 폐쇄성 담관병변 이전에 만성간염 또는 간경변증이 선행하였을 가능성을 추측해 볼 수 있다. 즉 간세포암종의 80%가 결절성 간경변증을 수반하고 있으며, HBsAg 양성 환자에서는 더욱 그 가능성이 높다. 그러나 조직학적으로 관찰된 소견은 간실질내 심한 담즙출체의 소견 및 간소엽 주변부의 심한 담관증식과 급성 담관염 그리고 간소엽중심부의 구조가 비교적 유지되고 있는 점 등, 전형적인 담관성 간경변증에 잘 부합되어¹⁰⁾ 최소한 선형 결절성 간경변증이 복합되어 있었을 가능성은 적은 것으로 생각되었다. 다만 넓어진 문맥강에서 산재성으로 관찰된 림프여포의 형성은 만성 간염의 중요한 소견임을 감안할 때, 비록 문맥강 주변부의 piecemeal necrosis가 담관내압 증가에 의한 담관 증식성 변화와 담관염으로 mask 되었을 가능성이 있기 때문에, 만성 활동성 간염이 선행하였을 가능성을 완전히 배제하기는 어렵다. 그러나 만성 담관염에서도 림프여포가 간혹 출현하고 있어서, 오히려 HBsAg 보균 상태로 있었을 가능성도 있다. 따라서 ground glass 세포의 출현만이 형태학적 소견으로 남아 있던 증 간암종이 발생하고 이 간암종의 담관침범에 의하여 담관폐쇄성 변화를 보였다고도 할 수 있다. 요컨대 본 증례의 임상경과와 형태학적 소견을 종합 검토해보면, 이 환자는 B형 만성 간염 보균상태로 지속되던 과정에서 간세포암종이 발생하고 이 암종의 담관내 성장의 결과로 지속성 담관폐쇄를 유발하여 폐쇄성 황달이 생김으로써 비로서 임상적 추적이 가능케 되었으나 失機함으로써 이미 간절제 당시에는 담관성간 경변증으로 이행되었던 것이다.

담관암종성 성분이 일부에서 혼재하고 있었기 때문에 본 증례는 혼합형 간암종으로 구분될 수도 있으나 그 양이 매우 적고 또 혼합형의 생물학적 특성은 간세포암종을 따르고 있기 때문에⁹⁾ 본 증례에서의 담관침범 역시 간세포암종의 성상으로 이해하는 데는 큰 어려움이 없다고 사료된다.

결 론

본 증례는 34세 남자로 원발성 간세포암종이 간내 좌엽담도를 침범하여 담도 및 총수담관의 종양성 폐쇄를 유발하고 이에 따른 이차적 병발증으로 담관성 간경변증을 일으킨 1예이다. 경변성 결절내에서는 다수의 HBsAg 함유세포가 관찰되었으며 선형 B형 간염 바이러스감염에 의한 만성 보균상태의 조직학적 참여를 시사해 주었다. 간세포암종에 의해 병발된 담관성 간경변증은 극히 드문 현상으로서, 간세포암종의 담관침범에 기인한 폐쇄성 황달에 대한 임상적 진단의 혼선 과정에서 조기진단의 시기를 놓친 결과에 연유하였던 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gibson WR, Robertson HE: So-called biliary cirrhosis. *Arch. Path* 28:37, 1939
- 2) Scobie BA, Summerskill WHJ: Hepatic cirrhosis secondary to obstruction of the biliary system. *Am J Dig Dis* 10:135, 1965
- 3) Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N and Nakashima T: Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinico-pathological study of 24 cases. *Cancer* 49: 2144, 1982
- 4) Johns WA, Zimmerman A: Biliary obstruction due to hemobilia caused by liver cell carcinoma. *Ann Surg* 153: 706, 1961
- 5) Elsner B, Jauregui EM: Hepatocellular carcinoma with biliary obstruction. Report of a case and review of literature. *Acta Gastroenterol Lat Am* 4:111, 1971
- 6) Gray W, Futterman S: Obstructive jaundice secondary to hepatoma. Case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 67:80, 1977
- 7) Gerson CD, Schinella RA: Hepatoma presenting as extrahepatic obstruction. *Am J Dig Dis* 14:42, 1969
- 8) Dickinson AJ, Stantulli TV: Obstruction of common bile duct by hepatoma. *Surgery* 52:800, 1962
- 9) Peters RL: Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL(eds): *Hepatocellular carcinoma*. Wiley, New York, 1976, p. 107
- 10) Sherlock S: *Disease of the liver and biliary system*. 6th ed. Blackwell, Oxford, 1981, p. 209

— Abstract —

**Secondary Biliary Cirrhosis in
A Case with Intraductal Growth of
Hepatocellular Carcinoma**

**Hyung Geun Song, M.D., Yong Il Kim, M.D.
Chung Yong Kim, M.D. and Soo Tae Kim, M.D.**

*Department of Pathology, Internal Medicine and Surgery,
Liver Research Institute
College of Medicine, Seoul National University*

A case of hepatocellular carcinoma(HCC) complicating with secondary biliary cirrhosis due to intrahepatic bile duct growth of the tumor is presented.

The patient was a 34 year-old male who had been

suffered from right upper quadrant pain with intermittent fluctuating jaundice for 4 months. Left lobectomy specimen contained a single, 4 cm sized, relatively well circumscribed and partly protruding nodular HCC in the medial segment of left lobe. It compressed the left hepatic duct, and the intra and extra-hepatic ducts were completely plugged with tumor casts (extending to the common bile duct at the operating table). Remaining hepatic parenchyma was the seat of advanced secondary biliary cirrhosis in which were abundance of HBsAg-containing hepatocytes possibly representing a HBsAg carrier status. Biliary cirrhosis in HCC is an extremely rare manifestation, reflecting the delayed adequate clinical procedure by unusual pattern of obstructive jaundice. In such a case presenting as persisting and fluctuating obstructive jaundice in HCC, an intrabiliary duct tumor growth should be suspected.