

## 췌장 선암종과 동반된 피하 지방괴사

- 1예 보고 -

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 희 정 · 이 광 길

### Subcutaneous Fat Necrosis Associated with Pancreatic Adenocarcinoma

- A case report -

Hee Jung Kim, M.D. and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Subcutaneous fat necrosis is manifested by erythematous tender nodules on the legs, buttock or trunk and is associated with pancreatic disease including acute and chronic pancreatitis, pancreatic carcinoma, pseudocyst, pancreatic stone and other diseases. Its histologic findings are pathognomonic and reveal foci of subcutaneous fat necrosis with "ghost-like" anucleated cells with thick "shadowy wall" and surrounding inflammatory infiltrate consisting of polymorphonuclear cells, eosinophils, lymphocytes, histiocytes, foam cells and foreign body giant cells.

We experienced a case of subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic adenocarcinoma manifested by subcutaneous nodules in the buttock and lower extremities and by arthralgia of the left knee in a 67-year-old woman. Therefore, we are reporting to emphasize the importance of the skin findings of the internal disease. (Korean J Pathol 1996; 30: 155~160)

**Key Words:** Subcutaneous fat necrosis, Pancreatic adenocarcinoma, Panniculitis

### 서 론

췌장질환과 직접적 관련이 있는 피하 지방괴사는 췌장질환의 0.3~2%<sup>1</sup>에서 나타나는 드문 질환으로, 췌장염과 동반된 피하 지방괴사는 1883년 Chiari<sup>2</sup>에 의해 처음 보고되었고, 췌장암과 동반된 경우는 1908년 Berner<sup>3</sup>이 보고하였다. 그 후 피하 지방괴

사와 동반된 췌장질환으로 가성낭, 췌장결석, 췌장 손상, 허혈성 췌장염, 췌장관 동정맥루 등이 보고되어 있다<sup>4,5</sup>.

피부 병변은 대개 하지에서 시작하여 둔부와 몸통으로 퍼지며 1~5 cm 크기의 발적성 피부결절로 나타나고 대개 통증이 동반된다. 피하결절은 췌장질환의 증상 없이 단독으로 나타날 수 있으며<sup>5,6,9,11</sup>, 췌장암의 경우 지방괴사로 인한 피하결절이 주된 증상인 경우는 65%나 차지한다. 또한 많은 예에서 관절염과 동반되어 있고<sup>4,13,15,18</sup>, 호산구증다증도 동반된다<sup>4,9</sup>. 연구자들은 최근 피하지방결절을 주소로 내원한 췌장암 환자를 경험하였기에 내부장기 질환의 피부

접 수 : 1995년 7월 15일, 게재승인 : 1995년 9월 11일  
주 소 : 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752  
연세대학교 의과대학 병리학교실, 이광길

소견의 중요성을 재인식하고자 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 1. 임상소견

환자는 67세 여자로서 5일 전부터 좌측 슬관절 통증과 부종, 3개월 전부터 하지, 둔부 및 흉부의 피부결절을 주소로 내원하였다. 평소 건강하게 지내오다 2년 전부터 당뇨병 진단을 받고 경구복용으로 혈당을 조절해 오고 있었으며, 최근 3개월 전부터는 하지, 둔부 및 흉부에 열감이 있으면서 통증을 동반하는 피부병변이 결절처럼 커지다가 한달뒤 사라지는 과정을 반복하던 중, 하지 피부결절에서 조직검사를 시행하여 결절홍반으로 진단받았다. 2개월간 15kg의 체중감소와 함께 전신쇠약감, 복부팽만감, 소화불량이 있었고, 이학적 검사상 환자는 창백하고 만성병색을 보였으며, 양측하지, 둔부 및 흉부에 통증을 동반한 다양한 크기의 홍반성 피부결절이 촉진되었다(Fig. 1, 2). 복부는 약간 팽만되어 있었으나 간, 비장, 신장은 촉진되지 않았고, 10년전 담낭결석으로 담낭 제거술을 받은 흔적이 남아 있었다. 양측 슬관절은 부어 있었으며 통증 및 열감을 동반하였다.

내원 당시 검사 결과 Hgb 10.0 g/dl, Hct 37.2%, WBC 14,210/mm<sup>3</sup>, ESR 42 mmHg였고, 혈청화학 검사결과 칼슘 8.6 mg/dl, 무기인 3.5 mg/dl로 정상이었고, 혈당 363 mg/dl, glycated Hgb 13.0%, 총단백 6.3 g/dl, 알부민 3.1 g/dl, triglyceride 164 mg/dl, 유리지방산 570 mEq/L, CRP 10.1 mg/dl, ASO titer 104 IU/ml였다. 양측 슬관절에서 세침흡인한 결과 노란색의 혼탁한 액체가 10 cc정도 삼출되었고, 성분 분석결과 단백 3.8 g/dl, 당 136 mg/dl, 비중 1.025, pH 6.8, 적혈구 0/mm<sup>3</sup>, 백혈구 10,400/mm<sup>3</sup>였다.

환자의 당뇨병성 신부전증에 대해 검사하던 중, 복부초음파에서 후복막강에 종괴가 있는 것이 우연히 발견되어, 복부 전산화단층촬영한 결과 내부에 피사를 동반한 커다란 고형성 종괴가 췌장의 체부와 미부에 있었고, 간 우엽에도 경계가 좋으면서 중심부에 피사를 동반한 단일 종괴가 발견되었다. 방사선학적 소견으로는 췌장암의 간 전이를 시사하는 소견이었으며, 간 종괴에서 얻은 세침흡인 검사에서 전이성 선암종으로 진단되었다.

특이적 검사를 시행한 결과, CEA 0.3 ng/ml,  $\alpha$ -fetoprotein 2 IU/ml 이하, ANA titer 1 : 40 음성, Ca 19-9 20.06 IU/ml(정상<37 IU/ml), CA-125 40.1 U/ml

(정상<35 U/ml)였고, 혈청 아밀라제 26 U/dl(정상 60~168 U/dl)로 정상범주였으나, 혈청 리파아제는 6860 IU/L(정상 0~190U/L)로 매우 상승되어 있었고  $\alpha$ 1-antitrypsin은 487.0 mg/dl(정상 140~470 mg/dl)였



Fig. 1. Egg sized erythematous tender subcutaneous nodules in the buttock.

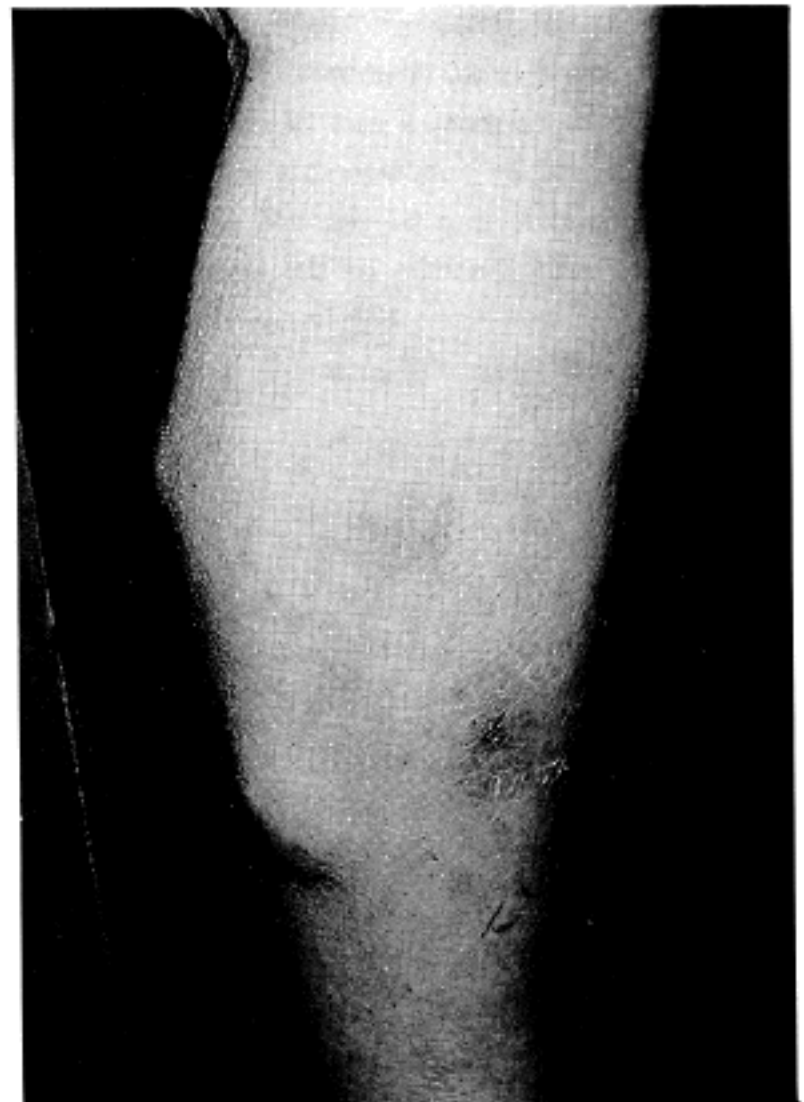


Fig. 2. Multiple subcutaneous tender nodules in the lower legs.

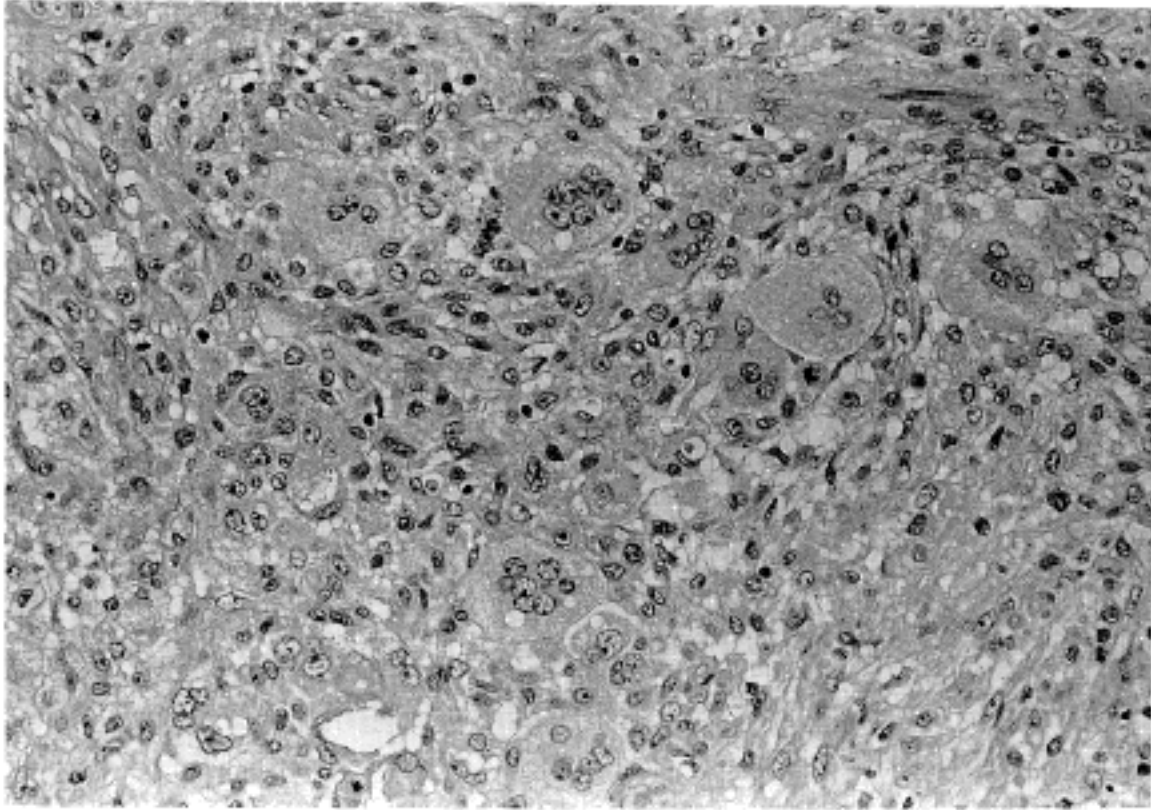


Fig. 3. Multinucleated giant cells admixed with chronic inflammatory cells and histiocytes.

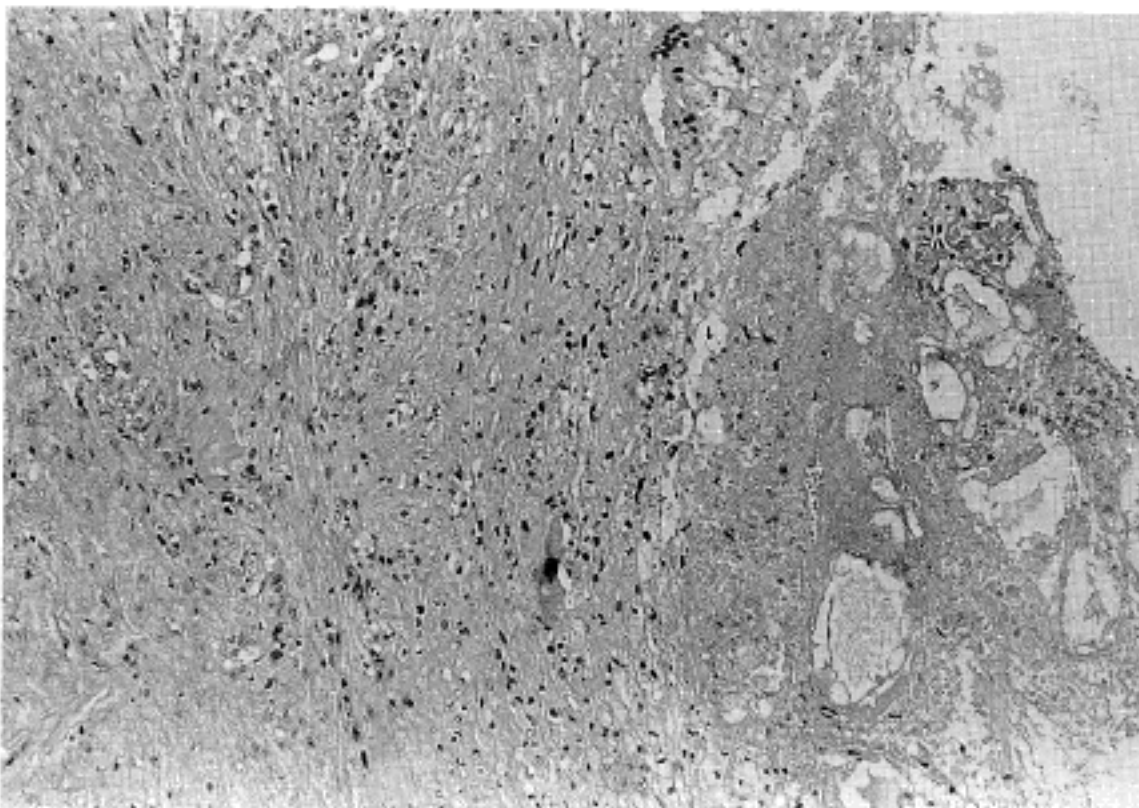


Fig. 4. A focus of fat necrosis in the first biopsy. It is the only area of fat necrosis that can be seen in the specimen.

다.

## 2. 병리조직학적 소견

하지 피하결절에서 시행한 첫번째 조직검사에서 상피와 진피에서는 특이한 변화가 없었고, 지방층염의 소견으로서 침윤된 세포들은 대부분이 풍부한 세포질을 가지는 포말성 조직구였고, 림프구와 호중구도 다수 관찰되었으며, 곳곳에 정체할 수 없는 연갈색 색소들이 침윤해 있었다. 또한, 다핵거대세

포들이 있었으며 일부의 거대세포는 연갈색 색소들을 탐식하고 있었다(Fig. 3). 조직의 극히 일부분에서는 지방세포의 윤곽만 남아 있는 지방괴사 소견이 보였다(Fig. 4). 연갈색 물질의 정체를 알아보기 위해 von-Kossa염색을 시행한 결과, 부분적으로 까맣게 염색되는 부분이 있었으나 대부분은 연갈색 그대로 존재하였다. 환자의 대퇴부 결절에서 다시 시행한 조직생검의 소견은 처음 조직생검 소견과 마찬가지로 지방층염으로서 섬유격막에 의해 나뉘



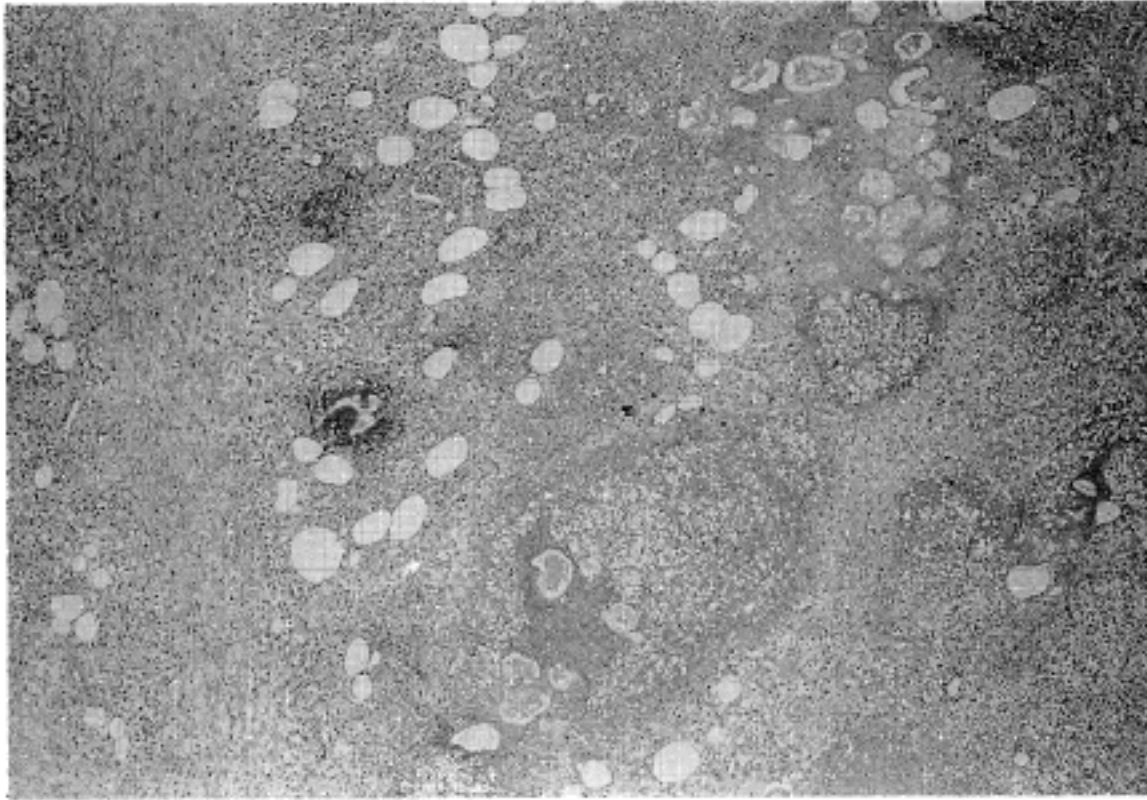


Fig. 5. The second biopsy shows multifocal area of fat necrosis.

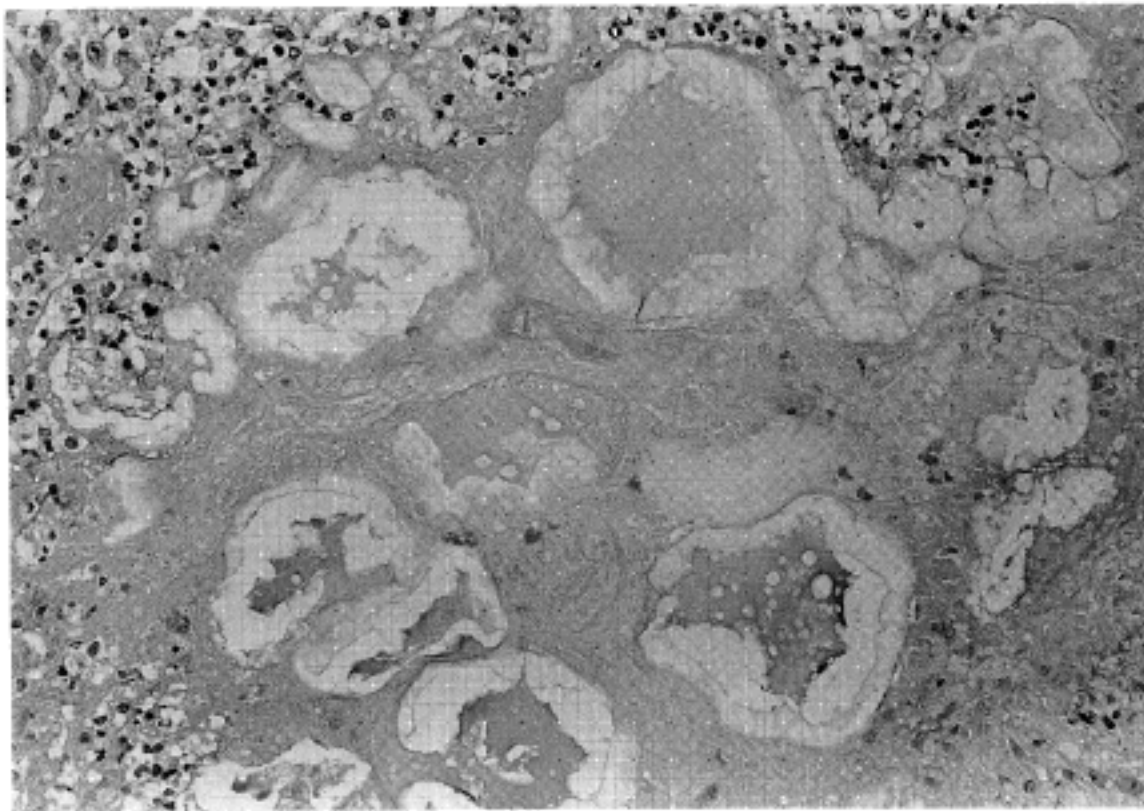


Fig. 6. Characteristic enzymatic fat necrosis with loss of nuclei and thick shadow wall ("ghost cell") and central deposition of homogeneous basophilic material.

어져 있고 호중구, 호산구, 단핵구, 조직구 등의 급만성 염증세포의 침윤이 있는 중격 지방층염이었다. 그러나 첫번째 생검과는 달리 넓은 부위에서 특징적인 소견이 관찰되어, 핵은 없고 세포의 윤곽만 남아있는 "ghost-like" 지방괴사 세포와 함께 미세과립성의 호염기성 물질의 침착이 있었다(Fig. 5, 6). 첫번째 조직검사와는 달리 거대세포들은 거의 찾아볼 수 없었고 연갈색 색소의 침착도 없었다. 이상의 소견으로 보아 췌장의 선암종과 동반되어 피하결절의

형태로 나타난 피하 지방괴사로 진단하였다.

## 고 찰

췌장질환시 보이는 피부병변에는 지방괴사로 인한 피하지방결절, 이동성 혈전성 정맥염, 복막강과 후복막강으로 출혈성 삼출액의 혈관외유출에 의한 옆구리와 제주위 부위의 출혈성 변색이 있다<sup>7</sup>. 이중 결절성 피하 지방괴사는 췌장질환이 있음을 시

사하는 질병특유의 소견으로, 췌장질환의 원인으로 는 췌장염이 50%로 가장 많은 빈도를 차지하고 췌장암이 30%, 가성낭 15%, 외상이 5%를 차지한다<sup>8</sup>. Hughes등<sup>9</sup>은 피하 지방괴사 소견을 보이는 췌장염 환자 35예와 췌장암 환자 17예를 문헌 고찰한 바, 주 증상은 복통, 피부결절, 관절통 등이었고, 췌장염의 경우는 복통이 59%로 가장 많았고, 췌장암의 경우는 피부결절이 65%, 관절통이 35%를 차지하였다. 관절염은 주로 발목에 생기는 경우가 많으며, 임상적으로 호산구증다증이 69%에서 동반되고 때로 흉막유출이 동반되기도 한다. 대부분이 진단 당시 간이나 복막, 림프절의 전이가 있었다<sup>7</sup>. 피하결절은 저절로 파열되기도 하는데 유제의 무균성 물질을 함유하고 있고, 유리화 및 에스테르화된 콜레스테롤, 중화지방, 유리 지방산 등으로 구성되어 있다. 췌장암과 동반된 피하 지방괴사의 경우 암세포의 침윤은 없으며, 동반된 췌장암은 선방세포 암종이나 선암종이 대부분이다<sup>4</sup>. 췌장질환이 있을때 췌장자체와 복막이나 장간막에 지방괴사가 동반되는 것은 잘 알려진 사실이나 췌장에서 떨어진 부분에서 지방괴사가 있는 경우는 드물며, 신 피막, 방광, 전립선, 심장, 골수, 흉막, 난소, 피하지방조직 등에서 보고되어 있다<sup>10</sup>.

조직학적 소견은 그림자 모양의 두꺼운 벽과 무핵으로 구성된 괴사된 지방세포의 소견과 함께 내부에 칼슘 침착이 있고, 괴사된 조직 주변으로 염증세포들이 둘러싸는데 처음에는 호중구가 침윤해 있다가 림프구와 조직구로 대체되며, 후에는 지방 파편을 식작용함으로써 포말세포가 되고 조직괴괴에 대한 반응으로 이물거대세포를 형성한다. 임상적으로는 결절홍반, 결절성 동맥주위염, 알레르기성 혈관염, 홍반성 루푸스, 베게너육아종증, Behcet병, 약진, 패혈성 색전증, 전이성 암종 등과 감별해야 하지만<sup>7,16</sup> 조직 소견은 특징적이어서 쉽게 구분이 된다.

병인론에 있어서 현재까지는 손상받은 췌장으로부터 분비된 췌장효소들, 즉, 아밀라제, 리파아제, 트립신 등이 림프관과 혈관을 따라 흘러들어가 감수성이 높은 지방세포에 손상을 주어 지방괴사를 유발하고, 지방산에 칼슘이 축적되어 불용성 칼슘 soap를 형성하는 것으로 이해하고 있다. 따라서 급성 췌장염의 경우는 저칼슘혈증이 빈번히 동반된다<sup>15</sup>. 실험적으로 리파아제, 아밀라제, 트립신을 단독 투여시 지방괴사가 일어나지 않는 것으로 보아 이러한 혈청췌장효소 등이 복합적으로 작용하는 것으로 생각되며<sup>11</sup>, Szymanski등<sup>12</sup>은 혈청 췌장효소들의 역할

을 나누어 리파아제는 손상받은 췌장으로부터 분비되고 활성화되어 출혈성 췌장염, 가성낭종의 파열 등을 유발하고, 트립신은 리파아제가 혈액순환으로 들어갈 수 있도록 혈관벽을 녹이는 역할을 한다고 설명하고 있다. 그러나 혈청 아밀라제와 리파아제가 모든 췌장질환 환자에서 상승하는 것은 아니며, 보고된 바에 의하면 혈청 리파아제의 경우 췌장암 환자의 40.5% 정도에서 상승된다고 한다<sup>10</sup>. 췌장암환자에서 리파아제의 상승은 췌장암과 전이된 암종에서 리파아제의 활성도가 높기 때문이며 조직의 리파아제 양을 측정된 결과 췌장암 조직과 췌장암의 전이부분에서도 정상조직에 비해 높게 측정되었다<sup>10</sup>. 또한 피부병변에서 얻은 조직에서도 정상조직과 지방층염만 있는 환자에 비해 아밀라제와 리파아제의 높은 활성도를 보였다<sup>11</sup>. 혈청 아밀라제 범위는 보통 피부병변이 나타난 후 2~3일에 최고치를 나타내며 약 30일정도의 오랜 기간동안 상승되어 있고<sup>15</sup>, 혈청 아밀라제와 피부결절과의 관계를 보면 혈청 리파아제의 범위가 정상으로 돌아오면서 결절의 크기가 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>. 그 밖에 병인론에 있어서 면역학적 기전으로 설명하려는 노력이 있으나<sup>4</sup> 확실히 밝혀진 바는 없다.

본 증례의 경우 첫번째 시행한 하지 피하결절 조직생검에서는 지방괴사 소견이 아주 부분적으로만 관찰되었으며 대부분이 포말성 조직구로 구성되어 있고 정체를 알수없는 연갈색 색소들이 침윤해 있어 조직학적 진단을 하기가 어려웠으나 두번째 시행한 조직생검에서는 본 증례의 특징적인 소견인 "ghost-like" 지방괴사 세포가 넓은 부위에서 관찰되었다. 환자 혈청 아밀라제는 정상범주인 반면, 리파아제는 높은 수치로 상승되어 있었다.

이러한 췌장질환과 동반된 피하 지방괴사의 치료는 기본적으로 췌장질환을 치료하는 것이 중요하며, 피부결절 및 관절염의 치료를 위해 전신적인 스테로이드를 투여하는 것은 도움이 되지 않는다. 피하 지방괴사 소견은 내부에 췌장질환이 있음을 시사하는 질병특유의 소견으로서, 췌장암의 경우 췌장질환의 다른 증상없이 피하결절의 소견을 보이는 경우가 많으므로, 피하 지방결절이 있을시는 조직검사를 반드시 시행함과 동시에 췌장의 검색이 필요하며, 따라서 본 예를 경험으로 내부장기의 피부소견의 중요성을 인식함이 필요하리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Farmer ER, Hood AF. Pathology of the Skin. East

- Norwalk: Appleton & Lange, 1990; 300-1.
2. Chiari H. Über die sogen annte fettne korse. Prager Med, Wochenschr 1883; 8: 285-6.
  3. Berner O. Subkutane fettgenebsnekrose. Virchows Arch [A] 1908; 193: 510.
  4. Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome of pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis and polyserositis. Am J Med 1975; 58: 417-23.
  5. Trapp RG, Breuer RI, Crampton AR, et al. Pancreatic duct arteriovenous fistula and metastatic fat necrosis syndrome. Dig Dis Sci 1979; 24: 403-8.
  6. Bennett RG, Petrozzi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis. Arch Dermatol 1975; 111: 896-98.
  7. Sibrack LA, Gouterman IH. Cutaneous manifestations of pancreatic diseases. Cutis 1978; 21: 763-68.
  8. Goldman MP. Ascites, gastrointestinal bleeding, and leg nodules. Arch Dermatol 1975; 121: 673-78.
  9. Hughes PSH, Apisarnthanarax P, Mullins JF. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic disease. Arch Dermatol 1975; 111: 506-10.
  10. Jackson SH, Savidge RS, Stein L, Varley H. Carcinoma of the pancreas associated with fat necrosis. Lancet 1952; 15: 962-67.
  11. Forstrom L, Winkelmann RK. Acute, generalized panniculitis with amylase and lipase in skin. Arch Dermatol 1975; 111: 497-502.
  12. Szymanski FJ, Bluefarb SM. Nodular fat necrosis and pancreatic disease. Arch Dermatol 1961; 83: 224-29.
  13. Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritits and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. Arthritis Rheum 1973; 16: 388-92.
  14. Robertson JC, Eeles GH. Syndrome associated with pancreatic acinar cell carcinoma. Br Med J 1970; 2: 708-9.
  15. Swerdlow AB, Berman ME, Gibbel MI, Valaitis J. Subcutaneous fat necrosis associated with acute pancreatitis. JAMA 1960; 18: 765-69.
  16. Sehrier RW, Melmon KL, Fenster LF. Subcutaneous nodular fat necrosis in pancreatitis. Arch Intern Med 1965; 116: 832-36.
  17. Berman B, Contreas C, Smith B, Leong S, Hornbeck III L. Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. J. Am Acad Dermatol 1987; 17: 359-64.
  18. Fine RM. Subcutaneous fat necrosis, pancreatitis and arthropathy. Int J Dermatol 1983; 22: 575-6.
-