폐색전증에 의한 급성 폐경색으로 발견된 간세포암종 1예

임채준 · 홍지윤 · 전충환 · 최성규 · 조성범

전남대학교 의과대학 내과학교실

Acute Pulmonary Infarction Complicated with Thromboembolism as the First Manifestation of Hepatocellular Carcinoma

Chae June Lim, Ji Yun Hong, Chung Hwan Jun, Sung Kyu Choi, Sung Bum Cho

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Received Jul. 13, 2017

Revised Jul. 31, 2017

Accepted Jul. 31, 2017

Acute pulmonary infarction by tumoral thromboemboli is an extremely rare fatal complication as the first clinical manifestation of hepatocellular carcinoma (HCC) patient with tumoral thrombi in the inferior vena cava. The treatment method has not been established and shown to very poor prognosis despite of trying various modalities such as anticoagulation, radiotherapy and thromboembolism. Here, we describe a 74-year-old man who was diagnosed with HCC that presented as pulmonary thromboembolism and subsequent pulmonary infarction as the first manifestation. (*J Liver Cancer* 2017;17:163-167)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Infarction; Pulmonary embolism

서론

간세포암종의 혈관 침범은 불량한 치료 반응 및 예후와 직접적인 연관이 있는 인자로 암종이 진행됨에 따라 20-65% 정도 환자에서는 간문맥 혈전을 보이며 6% 정도 환자에서는 하대정맥이나 우심방과 같은 전신혈관계 혈전색전증을 보이는 것으로 알려져 있다.^{1,2}

간세포암종에서 폐혈전색전증(pulmonary thromboembolism)의 정확한 발생률은 알려져 있지 않지만 드물게 발생하며 광범위하게 진행 시 급성 호흡부전으로 진행하여 사

망할 수 있는 중증 합병증이다. 폐혈전색전증이 발생하는 기전은 크게 두 가지로 알려져 있다. 첫째는 하대정맥이나 우심방을 침범하는 진행성 간세포암종에서 폐동맥으로 종양 색전이 발생하는 경우, 둘째는 경동맥화학색전술(trans-arterial chemoembolization, TACE)과 같은 시술과 연관되어 시술 환자의 0.05-1.8%에서 드물게 발생하며, 간동맥정맥 단락이나 간폐 단락과 같은 해부학적인 단락이 존재하거나 과도한 리피오돌(lipiodol) 사용 등 위험요인이 있는 환자에서 시술과 관련되어 리피오돌이나 종양 색전이 발생하는 경우이다.^{3,4} 폐경색증(pulmonary infarction)은 여러 원인에 의한 폐동맥 폐색에 의해 발생하며 가장 흔한 원인은 폐혈전색전증이나 풍부한 폐혈관 단락에 의하여 폐혈전색전증이 발생하더라도 폐경색으로 진행되는 경우는 매우 드물다.⁵ 이 증례에서는 첫 임상증상으로 갑자기 발생한 호흡곤란과 객혈로 내원하여 간세포암종에 의한 폐혈전색전증과 이에 동반된 폐경색증으로 진단한 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

Corresponding author : Sung Bum Cho

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel. +82-62-220-6296, Fax. +82-62-225-8578
E-mail; portalvein@naver.com
<http://orcid.org/0000-0001-9816-3446>

증례

1. 임상소견

74세 남자가 3일 전부터 갑자기 발생한 호흡곤란과 기침에 동반된 소량의 객혈로 응급실로 내원하였다. 과거력은 통풍으로 5년 전부터 타 병원 치료 중이며 최근 통풍이 악화되어 보행이 어려웠다. 그 외 고혈압이나 당뇨병은 없었다. 환자는 20여년 전부터 1주일에 3일 이상 하루 평균 알코올 108 g 가량 음주하였으나 1년 전부터는 금주 상태였다. 흡연은 하지 않았다. 내원 시 신체 검진에서 혈압 140/90 mmHg, 맥박 108회/분, 호흡 수 28회/분, 체온 37.3℃였으며, 산소포화도는 91%였다. 의식은 명료하였고, 심장 청진상 특이 소견은 없었으나 흉부 청진에서 좌하폐야의 호흡음 감소 및 수포음이 들렸다. 복부는 부드럽고 평평하였으며, 간이나 비장은 촉진되지 않았고 압통이나 반발통도 없었다. 이동탁음이나 하지 부종도 관찰되지 않았다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 12,700/mm³, 혈색소 15.0 g/dL, 혈소판 247,000/mm³였고, C-반응단백질은 7.21 mg/dL로 증가해 있었다. 총 단백질 7.4 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, 아스파르테이트 아미노산전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 44 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 56 IU/L, 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase) 222 mg/dL, 혈중요소질소 13.3 mg/dL, 크레아티닌 1.09 mg/dL였다. 프로트롬빈 시간은 13.7초(International normalized ratio [INR]; 1.06)였고 D-dimer 0.77 mg/L (참고치; 0-0.83mg/L), Fibrinogen 706 mg/dL (참고치; 180-350mg/dL), antithrombin III 116% (참고치; 82-122%)였다. 종양표지자 검사에서 알파태아단백질(alphafetoprotein, AFP) 58.2 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) 761 mAU/mL로 증가되어 있었다. 바이러스간염표지자 검사에서는 HBsAg(-), Anti-HBs(-), Anti-HBc(-), Anti-HCV(-)였다.

2. 영상소견

흉부 전산화단층촬영 혈관조영검사(chest computed tomography angiography)를 시행하였으며, 왼쪽 주폐동맥(left main)과 엽폐동맥(lobar) 그리고 분절(segmental) 폐동맥들에서 다발성 혈전이 발견되었다. 폐 원아래엽(left lower lobe)의 위 및 뒤바닥구역(superior and posterior basal

segment)과 원위엽(left upper lobe)의 아래혀구역(inferior lingular segment)에는 썩기 모양 경화(wedge-shape consolidation)를 보여 좌측 폐동맥 혈전색전증과 이에 동반된 폐경색증을 진단할 수 있었다(Fig. 1). 종격동 내 다수의 확대된 전이성 림프절이 관찰되었으나 폐 실질의 전이 병변은 없었다. 흉부 전산화단층촬영에서 간 내부에 종괴가 관찰되어 추가로 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 간 우엽 후상구역(S7)에 9.9 × 5.2 cm 크기의 경계가 불분명한 종괴가 있었고, 동맥기에 높은 조영증강을 보이면서 문맥기와 지연기에 조영감소를 보여 침윤성 간세포암종에 합당한 소견을 보였다. 또한 이 병변은 우간문맥과 우간정맥 그리고 하대정맥을 침범하여 하대 정맥내 혈전이 관찰되었으나 우심방 혈전은 보이지 않았다(Fig. 2). 심장초음파에서는 우심방을 비롯한 심장 내 혈전은 없었고, 경도의 폐동맥 고혈압이 관찰되었으나 우심실 부전을 시사하는 징후는 없었다(Fig. 3).

3. 진단 및 치료 경과

Child-Turcotte-Pugh (CTP) 등급 A (6점)의 알콜성 간경변증 및 modified International Union Against Cancer (UICC) stage IV-B 및 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C의 하대정맥을 침범한 침윤성 간세포암종에서 발생한 폐혈전색전증에 의한 폐경색으로 최종 진단하였다. 폐혈전색전증과 폐경색에 대하여 저분자량 헤파린(low-molecular weight heparin)으로 항응고 치료와 경험적 항생제 투여를 시작하였다. 항응고 치료 2주 후 환자는 호흡곤란 증상의 저명한 호전을 보였고 간헐적인 기침은 남아있었으나 지속되는 객혈은 없었다. 침윤성 간세포암종 및 간문맥 및 하대정맥 침범에 대하여 방사선 치료 및 Sorafenib 치료를 권유하였으나 performance status (PS) score 1-2점으로 전신 상태가 좋지 못하여 항암치료는 거부하였다. 저분자량 헤파린을 Rivaroxaban 15 mg 으로 전환하여 입원 2주째 퇴원하여 외래 추적관찰 하였다. 2개월 뒤 추적 흉부 전산화단층촬영에서 폐경색은 호전되었으며, 폐혈전색전증은 악화되지 않고 변화 없이 관찰되었으나 양측 폐 실질에 새로운 다발성 폐 전이가 발생하였다. 간헐적인 소량의 객혈이 발생하여 항응고 치료는 중단하였고 다시 Sorafenib 투여를 재차 권유하였으나 환자는 항암치료를 거부하고 호스피스 치료를 위해 연고지 병원으로 전원되었다.

Figure 1. Chest CT angiography. (A, B) showed pulmonary thromboembolism in left main, lobar and segmental pulmonary arteries (white arrow). (C, D) Suggesting pulmonary infarction that showed wedge-shape consolidation with internal air capacities and perilesional ground-glass opacity in superior and posterior basal segment of left lower lobe (white arrow). CT, computed tomography.

Figure 2. Abdominal dynamic CT. (A) showed a 9.9 × 5.2 cm sized infiltrative mass with enhancement on arterial phase and right portal vein invasion in S7 of the liver. (B) This mass showed wash out on portal phase. (C, D) showed tumor thrombosis to inferior vena cava (white arrow). CT, computed tomography.

고 찰

간세포암종은 우리나라 전체 암 발생 중 6위의 암이며, 암 관련 사망 중 2위를 차지한다.⁶ 간세포암종은 증상이 별로

없어 위험군에서 스크리닝 검사 없이 조기 발견이 어려우며, 증상을 동반하는 경우 대부분 진행성 간세포암종으로 발견되는 경우가 많다. 혈관 침범 및 혈전 형성은 진행된 간세포암종 환자의 다수에서 관찰되는 특징이다. 간세포암종

Figure 3. Transthoracic echocardiography showed normal right ventricle and atrium without any tumoral thrombosis on four chamber view (A). And there's trivial TR with mild pulmonary hypertension (B: RV Tissue Doppler analysis; RV S'=13 cm/s, C: TR max pressure gradient 30.3 mmHg, D: no IVC plethora with respiratory variation). RV, right ventricle; TR, tricuspid regurgitation; IVC, inferior vena cava.

환자에서 발생하는 혈관 침범 및 혈전의 빈도는 간세포암종의 병기나 특성에 따라 달라질 수 있으나 일반적으로 가장 흔한 형태는 간문맥 혈전(20-65%)이며, 간정맥 혈전(1.4-4.9%), 하대 정맥 및 우심방 침범(0.67-3%) 순으로 알려져 있다.^{1,2,7}

간세포암종 환자에서는 항응고 기전의 균형 장애로 혈전을 초래할 수 있는 과응고 상태를 유발할 수 있다. 동반된 간경변으로 인하여 항응고인자의 결핍, 혈소판 기능 장애, 혈관내피세포 장애, von Willebrand 인자 상승 및 문맥압 항진증으로 인한 혈류 변화가 과응고 상태를 초래할 수 있다고 알려져 있다.² 또한, 간세포암종의 압박에 의한 물리적인 혈류 장애와 암종 침범에 의한 악성 혈전 등이 혈전을 유발하고 악화시킬 수 있다. 하대정맥과 우심방 혈전을 동반한 간세포암종 환자는 폐혈전색전증 및 전이를 유발하여 질환이 악화되는 경우가 있다. 한 연구에 의하면 간세포암종에 의한 혈관 혈전은 암종의 직접 침범에 의한 일차 혈전인 경우 대개 혈관벽에 부착되어 고정되어 색전이 잘 발생하지 않으나, 특히 우심방에 잘 발생하는 이차 혈전인 경우 일시적이며 쉽게 폐혈관 내로 떨어져 나가 폐색전증을 잘 유발할 수 있다고 한다.⁸ 폐색전증이 발생한 대부분의 환자는 갑작스런 호흡곤란, 가슴통증, 기침, 발열 및 객혈 등이 발생하며 광범위한 색전증인 경우 급성호흡부전으로 진행하여 사망할 수 있다. 따라서 하대정맥이나 우심방 혈전을 동반한 진행성 간세포암종 환자는 폐색전증 발생 위험이 높아 주의가 필요하나 이를 예방하기 위한 예방적 항응고제 투여와

효과에 대해서는 논란의 여지가 있다. 하지만 하대정맥이나 우심방 혈전이 동반된 환자에서는 적극적인 심장 초음파나 영상검사를 통하여 혈관 혈전의 형태 및 부착성을 고려하여 탈락의 위험이 높은 환자에서는 예방적 항응고제를 투여하거나 일부 선택적인 환자에서는 혈전 제거 수술이나 하대정맥 내 그물망 시술(inferior vena cava [IVC] filter) 등이 필요하다고 생각된다.

폐혈전색전증은 TACE와 같은 시술과 연관되어 발생할 수도 있다. 한 연구에 의하면 TACE 시행 환자의 0.05-1.8%에서 시술 후 5일 이내에 리피오돌 색전이 발생할 수 있으며 대개 자연 호전되지만 일부 환자에서는 급성호흡부전으로 진행할 수도 있다. 폐 리피오돌 색전증의 위험인자는 과량의 리피오돌 주입, 간동맥정맥 단락, 하부 횡격막 동맥과 폐동맥 연결 등이며 주입된 리피오돌 양이 가장 중요한 위험인자로, 리피오돌 양은 최대 20 mL (0.25 mL/kg)를 초과하지 않도록 권유하고 있다.⁹

여러 암과 혈전색전증의 관련성에 대해서는 잘 알려져 있으며, 혈전색전증을 진단한 후 악성종양을 추가로 진단하는 계기가 되는 경우가 있다. 급성 폐혈전색전증에 의한 증상으로 처음 발현하여 간세포암종을 진단하는 증례가 산발적으로 보고되었다.^{10,11} 하지만 이번 증례처럼 폐혈전색전증과 이에 동반된 폐경색증으로 인한 첫 증상이 발생하여 간세포암종을 진단한 경우는 매우 드물다. 폐경색증은 여러 원인에 의한 폐동맥 폐색에 의해 발생하며, 가장 흔한 원인은 폐혈전색전증이다. 하지만 폐는 기관동맥 순환(bronchi-

al-arterial circulation)과 폐동맥 순환(pulmonary-arterial circulation)의 폐포세혈관 전단계(pre-pulmonary-capillary level)의 문합(anastomosis)을 갖고 있어 폐동맥 폐색이 있더라도 폐경색증이 쉽게 발생하지 않는다.⁵ 폐경색증은 주로 흉부 전산화단층촬영에서 폐혈전색전증과 동반되어 썩기 모양의 음영이나 부분적인 경결을 보이면 진단할 수 있다.¹²

간세포암종 환자에서 폐혈전색전증의 예후는 매우 좋지 못하며 치료 역시 정립되어 있지 않다. 한 연구에 의하면 대부분의 환자는 우심방이나 하대정맥을 침범한 진행성 간세포암종이고 평균 기대 여명은 2개월 이내로 유일한 치료는 일부 선택된 환자에서 수술적 혈전 제거임을 강조하고 있다.¹¹ 실제 임상에서는 진행성 간세포암종에서 수술적 혈전 제거를 고려하기는 쉽지 않으며 항응고 치료의 효과 및 안정성에 대해서는 이견이 있으나 보존적 치료를 하는 경우가 많다. 이번 증례도 저분자량 헤파린과 new oral anticoagulant (NOAC)에 의하여 폐혈전색전증이 악화되지 않고 유지되었다. 하지만 환자는 전신상태가 좋지 못해 항암치료를 거부하였고 이후 폐 전이가 발생하고 암종이 악화되었으나 5개월째 생존 중이다.

이번 증례는 첫 증상으로 갑자기 발생한 호흡곤란으로 내원하여 폐혈전색전증과 폐경색으로 진단된 후 침윤성 간세포암종 및 하대정맥 침범을 최종 진단한 매우 드문 증례이다. 따라서, 하대정맥 또는 우심방을 침범한 진행성 간세포암종 환자에서는 폐혈전색전증 발생 가능성을 염두에 두고 혈관 혈전에 대한 적극적인 진단 및 치료를 고려해야 할 것으로 생각되며, 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

Author contributions

Chae Jun Lim wrote the manuscript with support from Ji Yun Hong. Chung Hwan Jun and Sung Kyu Choi contributed to discuss and supervise this work. Sung Bum Cho selected this case and supervised the final version of manuscript as corresponding author.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Huang J, Pan ZY, Li L, Jiang BG, Gu FM, Wang ZG, et al. Hepatocellular carcinoma with inferior vena caval and right atrial tumor thrombi and massive pulmonary artery embolism: A case report. *Mol Clin Oncol* 2017;6:111-114.
2. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, Mantry P, Bozorgzadeh A, Abt P, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 2008;122:299-306.
3. Hatamaru K, Azuma S, Akamatsu T, Seta T, Urai S, Uenoyama Y, et al. Pulmonary embolism after arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an autopsy case report. *World J Gastroenterol* 2015;21:1344-1348.
4. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 2006;59:407-412.
5. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, Howe JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977;296:1431-1435.
6. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Lee DH, Lee KH. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2017. *Cancer Res Treat* 2017;49:306-312.
7. Jun CH, Sim DW, Kim SH, Hong HJ, Chung MW, Cho SB, et al. Risk factors for patients with stage IVB hepatocellular carcinoma and extension into the heart: prognostic and therapeutic implications. *Yonsei Med J* 2014;55:379-386.
8. Panduranga P, Al-Mukhaini M, Ratnam L, Al-Harthi S. Mobile right atrial thrombus with pulmonary thromboembolism in a patient with advanced hepatocellular carcinoma and disseminated tumor thrombosis. *Heart Views* 2011;12:173-177.
9. Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1993;187:689-693.
10. Wilson K, Guardino J, Shapira O. Pulmonary tumor embolism as a presenting feature of cavoatrial hepatocellular carcinoma. *Chest* 2001;119:657-658.
11. Lin HH, Hsieh CB, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Acute pulmonary embolism as the first manifestation of hepatocellular carcinoma complicated with tumor thrombi in the inferior vena cava: surgery or not? *Dig Dis Sci* 2007;52:1554-1557.
12. He H, Stein MW, Zalta B, Haramati LB. Pulmonary infarction: spectrum of findings on multidetector helical CT. *J Thorac Imaging* 2006;21:1-7.