비알코올 지방간에서 발생한 간세포암 1예

석 준 · 석기태 · 김동준

한림대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jun Seok, Ki Tae Suk, Dong Joon Kim

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Received Jul. 20, 2017
Revised Jan. 4, 2018
Accepted Jan. 24, 2018

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been one of the causes of cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD-associated HCC (NAFLD-HCC) have clinical features such as high body mass index, deranged lipid profiles, or diabetes mellitus. We experienced a 72-year-old woman with NAFLD associated HCC which was recurred after surgical resection. (*J Liver Cancer* 2018;18:51-54)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Non-alcoholic fatty liver disease

서 론

간세포암종의 원인은 B형간염 바이러스, C형간염 바이러스 및 알코올이 대부분을 차지하나 선진국에서는 새로 발생하는 간세포암종의 15~50% 정도는 원인이 불분명하다.¹ 최근 논문들에서는 비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)이 원인미상 간세포암종의 가장 흔한 원인이라고 보고하고 있다.^{2,3}

NAFLD는 비만 및 당뇨 인구 증가와 함께 많은 나라에서 유병률이 급격하게 증가하고 있는데, 미국에서는 비만 환자의 증가로 인해 인구의 약 30%가 NAFLD라고 추정하고 있으며, 이 중 10%가 non-alcoholic steatohepatitis (NASH)로 진행된다.⁴ NASH 환자의 약 25%가 간경변증으로 진행하며, 이 간경변증의 10-25%가 간세포암종으로 진행되어 간세포

암종 발생의 위험에 노출되어 있다.⁴ 본 저자들은 기저 질환으로 당뇨가 있던 환자에서 간세포암종이 발견되어 수술적 치료를 시도하였으나 재발한 증례를 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

72세 여자 환자가 과거에 고혈압, 당뇨, 담낭 결석, 고지혈증으로 추적 관찰하던 중 2009년과 2015년에 검진 목적으로 시행한 복부초음파 검사에서 중등도의 지방간이 발견되었다. 이후 외래 추적 관찰하던 중에 복통으로 입원하였다. 특이한 가족력은 없었고, 흡연력 및 음주력은 없었다. 문진 소견에서 경미한 우상복부 불편감을 호소하였고, 이학적 검사에서 공막의 황달, 우상복부의 압통 및 간과 비장 비대 소견은 없었다. 본원 내원 당시 시행한 혈액검사 결과 백혈구 6,380/ μ L, 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 93,000/ μ L, 총 단백 7.9 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 66 IU/L, 알라닌아미노전이효소 75 IU/L, 총 빌리루빈 1.3 mg/dL, 알칼리인산분해효소 156 IU/L, 감마글루타밀트랜스펩티다아제 58 IU/L, 프로트롬빈 시간 1.18 국제정상화 비율이었다. 혈청검사 결과 B형간염 표면 항원 음성, B형간

Corresponding author : Ki Tae Suk

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, 1 Hallimdaehak-gil, Chuncheon 24252, Korea
Tel. +82-33-240-5826, Fax. +82-33-240-2536
E-mail: ktsuk@hallym.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0002-9206-9245>

Figure 1. Computed tomography (CT) scan at admission. About a 5.5 cm arterial enhancing with subtle portal washout mass in left lower segment of the liver (white arrow). Patent portal vein. (A) Arterial phase. (B) Portal phase.

염 표면 항체 양성, C형간염 항체는 음성이었다. 그 외 자가면역 관련 검사(anti-nuclear antibody, anti-mitochondrial antibody 및 anti-smooth muscle antibody)와 철과 구리 연관 질환 검사는 음성이었다. 알파태아단백은 3,146 ng/mL, protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA)-II는 335 mAU/mL로 측정되었다. 체질량지수(BMI)는 30이었다.

2. 영상소견

복부 computed tomography (CT) 촬영 결과 간 좌엽의 5.5 cm 크기의 종양 및 만성 간질환의 소견이 관찰되었다. 종양은 동맥기 조영증강 및 지연기 미약한 조영감소를 보여, 임상적 진단 기준에 의거하여 간세포암종으로 진단하였다 (Fig. 1). 복부 내 다른 부위의 전이 소견은 없었으며 흉부 전산화 단층 촬영상 추가 전이 소견은 없었다. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT)에서 다른 부위 전이 소견 없이 간 좌엽의 종양 소견을 보여주었다 (Fig. 2).

3. 진단 및 치료경과

환자는 이전에 비알코올 지방간으로 진단받고 당뇨와 지질이상으로 치료를 받았으며 비알코올 지방간염에서 발견된 간세포암종으로 진단하였고 Child-Pugh A등급이며 단발성 종양으로 근치적 절제술을 계획하였다. 간좌엽의 left lateral segmentectomy를 시행하였다. 병리학적인 소견에서 간세포암종으로 최종 진단되었고 종양의 크기 5.5 × 4.5 cm, Edmondson-Steiner grade: 3, 혈관 침윤은 있으나 림프 침윤은 없었다 (Fig. 3). 이후 5개월 뒤 시행한 복부 CT에서 재발된 소견을 보여주어 (Fig. 4) 현재 sorafenib 사용 중으로 추적 관찰 중이다.

Figure 2. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scan. A 5.5 cm sized mass with moderate increased fluorodeoxyglucose (FDG) uptake (Standardised Uptake Value [SUV] max=7.2) in lateral segment of left (Lt) hepatic lobe, suggesting malignant tumor (white arrow). No abnormal enlarged lymph node (LN) with FDG uptake in LN bearing area. Underlying chronic liver disease with splenomegaly.

고 찰

NAFLD에서 발생하는 간세포암종은 다른 원인에 의한 간세포암종에 비해 발병 연령대가 높으며, 남성의 비율이 상대적으로 낮고, 대사증후군을 갖고 있는 경우가 많으며, 분화도는 좋고, 간문맥 침범이 상대적으로 적다고 알려져 있다.⁵ 또 다른 분석에 따르면 NASH와 관련된 간세포암종의 경우 95%의 환자가 체질량지수 >25 kg/m², 64%의 환자가 당뇨, 70%의 환자가 고혈압, 50%의 환자가 이상지질혈증, 30.6%의 환자가 관상동맥 질환이나 심부전 같은 심 질환을 갖고 있었다.⁶ 국내 연구에서도 NAFLD가 원인이라 생각되는 원인미상 간세포암종 환자군의 평균 나이는 70 ± 11세였고, 남성 비율은 54%였다. 이 연구에서 대조군으로 사용된 B형간염 바이러스 (hepatitis B virus)에 의한 간세포암종 환자군의 평균 나이는 56 ± 7세였으며, 남성 비율은 78%였다. NAFLD에 의한 간세포암종 환자군은 HBV에 의한 간세포암종 환자군에 비해 연령이 높았고, 여성 비율이 높았다. NAFLD에 의한 간세포암종군에서 HBV에 의한 간세포

Figure 3. Pathology. (A) Hepatocellular carcinoma with trabecular and pseudo-glandular pattern (hematoxylin and eosin [H&E] stain, ×200). (B) Microscopic findings of non-cancerous area showing moderate periportal inflammation and fibrosis (H&E stain, ×40). (C) Vascular invasion is identified in the CD34 stained specimen (×200).

Figure 4. Follow-up computed tomography (CT) scan. (A) Newly infiltrative enhancing lesions in remnant liver. (B) Newly multiple metastatic lymph nodes at periportal, left gastric, splenic hilum (<4 cm).

암종군보다 제2형 당뇨의 유병률이 높았다(37% vs. 19%). 고혈압의 유병률(49% vs. 27%), 대사증후군(37% vs. 16%)의 유병률 그리고 체질량지수(25.3 vs. 24.1)도 HBV에 의한 간세포암종군보다 높았다.⁷

NAFLD에 의한 간세포암종 환자군에서 진단 당시 종양 병기가 바이러스 간염에 의한 간세포암종 환자군들보다 더 높았다.^{7,8} 즉 종양의 크기 및 숫자가 더 많아 간세포암종이 더 진행된 상태에서 발견되었는데, 이는 바이러스 간염 환자의 경우 정기적인 혈액 검사와 영상학적 검사 등의 감시 검사를 시행하는 반면, NAFLD 환자의 경우 특이 증상이 없고 적절한 감시검사 방법이 없어 진단이 늦어지기 때문인 것으로 사료된다. 또한 NAFLD에 의한 간세포암종의 경우 간염 바이러스에 의한 간세포암종에 비해 생존기간이 짧아 더 나쁜 예후를 보였다.⁸

일반적으로 NAFLD와 연관된 간세포암종의 경우, 다른 원인보다 간절제술 후 이환율과 사망률이 높다고 알려져 있다.⁹ 그 이유는 NAFLD 환자의 경우 동반된 대사 질환이 많아 수술 후 합병증에 이환될 확률이 더 높고, 간 내지방의 침착은 수술 후 허혈성 손상이나 재생에도 불리할 뿐만 아니라 수술부위 감염에도 취약하다.⁹ 또한 간이식 후에도 암의 재발 때문이 아니라 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 높다.⁵ 따라서 NAFLD로 인한 간세포암종의 치료에 있어서는 연령, 비만 정도, 동반된 질환 등을 고려하여 신중히 결정을

해야 한다.

본 증례에서 보는 바와 같이 NAFLD에서 간세포암종이 비교적 흔히 발생하며 치료 예후는 나쁘다. 우리나라에서도 점차 비만, 당뇨, 고혈압과 대사증후군의 유병률이 높아지고 있으며, 이에 따라 NAFLD의 발생률도 점차 높아지고 있다. 과거에는 원인미상의 간세포암종으로 여겨지던 질환이 사실은 NAFLD라는 사실들이 밝혀지면서 현재 줄어 들고 있는 간염 바이러스에 의한 간세포암종에 비해 향후 NAFLD에 의한 간세포암종은 그 발생이 더 증가하리라 생각된다. 결론적으로 비알코올 지방간 질환의 적극적인 치료 및 예방이 중요하다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

석준, 자료 정리; 석기태, 최종승인 및 검토; 김동준, 검토

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. Clin Liver Dis 2007;11:191-207, x-xi.

2. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54:1208-1216.
3. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
4. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-5661.
5. Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a problem of growing magnitude. *Semin Liver Dis* 2015;35:304-317.
6. Ertle J, Dechène A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-2443.
7. Rim MY, Kwon OS, Ha M, Kim JS, Ko KI, Kim DK, et al. Clinical features of non-alcoholic fatty liver disease in cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:292-298.
8. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838.
9. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Korita PV, Ajioka Y, Hatakeyama K. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1450-1458.