

베체트병 환자에서 발생한 간내 및 복부 피하조직 전이를 동반한 간의 원발성 평활근육종 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 병리과학교실², 진단방사선과학교실³

권기민 · 장병국 · 정우진 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 강구정¹ · 강유나² · 권중혁³

Abstract

A Case of Primary Hepatic Leiomyosarcoma with Intrahepatic and Abdominal Subcutaneous Metastasis in Behcet's Disease

Ki Min Kwon, M.D., Byoung Kuk Jang, M.D., Woo Jin Chung, M.D., Kyung Sik Park, M.D., Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D., Koo Jeong Kang, M.D.¹, Yu Na Kang, M.D.² and Jung Hyeok Kwon, M.D.³

Departments of Internal Medicine, Surgery¹, Pathology², and Diagnostic Radiology³, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Primary hepatic leiomyosarcoma is a very rare tumor of the liver and primary hepatic leiomyosarcoma with Behcet's disease has not been reported previously. Behcet's disease is a multisystem disorder presenting with recurrent oral and genital ulcerations as well as ocular lesions; it has rarely been reported in association with malignant disease. We report a case of primary hepatic leiomyosarcoma with intrahepatic and abdominal subcutaneous metastasis in a patient with Behcet's disease; this is the first report of these findings in Korea. (Korean J Hepatol 2005;11:386-391)

서 론

평활근육종은 주로 자궁 및 위장관에서 발생하며 간혹 후복막강, 연조직, 방광, 혈관 등 여러 장기의 평활근에서 발생하는 비교적 드문 종양이다.¹ 간에 발생하는 원발성 악성 종양은 간세포암종, 담도암, 간모세포종, 맥관육종 및 평활근육종 등이 있으

며 간세포암이 90% 이상으로 대다수를 차지한다. 간의 원발성 육종은 모든 원발성 악성 간종양의 1-2%를 차지하며 그 중 평활근육종은 더욱 드물다.² 국내에서도 소수의 예만이 보고되었는데³⁻⁵ 자가면역질환인 베체트병을 가진 환자에서 발생한 예는 아직 국내뿐 아니라 전세계적으로도 보고된 예가 없었다. 저자들은 과거 본원 류마티스내과에서 베

Key Words: Live, Leiomyosarcoma, Behcet's disease

◇ 접수 2005년 1월 3일; 수정본 접수 2005년 3월 16일; 승인 2005년 6월 23일

◇ Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CEA, carcinoembryonic antigen; GIST, gastrointestinal stromal tumor; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HLA, human leukocyte antigen; PT, prothrombin time; SMA, smooth muscle actin

◇ 책임저자 : 황재석, 대구시 중구 동산동 194번지 계명대학교 의과대학 소화기내과 (우) 700-712

Phone: 053) 250-7734; Fax: 053) 250-7088; E-mail: gastro@dsmc.or.kr

체트병을 진단받았으며 1개월 전부터 발생한 심와부 동통을 주소로 내원한 40세 여자 환자에서 발생된 간내 및 복부 피하조직 전이를 동반한 간의 원발성 평활근육종 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

40세 여자가 1개월 전부터 심와부 및 우상복부 동통, 식욕부진, 피로감을 호소하였으며 내원 하루 전부터 더욱 심해진 심와부 동통을 주소로 응급실



Figure 1. Arterial phase contrast-enhanced abdominal CT scan at the level of umbilical portion of left portal vein shows a large inhomogeneous hypoattenuating mass relative to liver parenchyma in the left lateral segment of the liver. Another small sized mass is also seen in the posterior segment of right lobe of the liver, abutting on IVC.



Figure 2. Delayed phase contrast-enhanced abdominal CT scan at the level of the kidney shows a small nodule (arrow) of the subcutaneous fatty layer of the ventral abdominal wall.

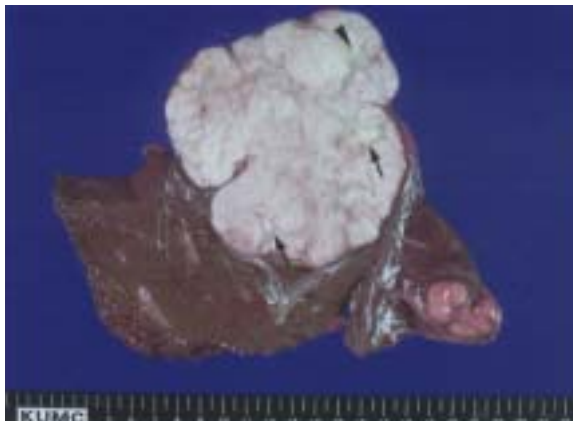


Figure 3. The cut surface of the large multinodular mass in the liver shows a well demarcated, pale tan to white, solid, and fish flesh like appearance with areas of myxoid change (arrow head) and necrosis (arrow).

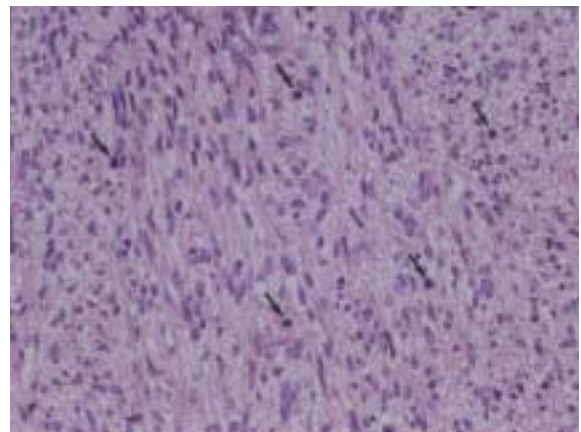


Figure 4. Microscopic findings of the hepatic mass consist of spindle-shaped cells with frequent mitotic figures (arrow) (H&E stain, $\times 200$).

을 방문하였다. 과거력상 7년 전에 자주 재발하는 구강 및 성기궤양, 안구증상, 그리고 양쪽 슬관절의 동통 등으로 본원 류마티스내과에서 베체트씨병을 진단받고 외래에서 추적관찰하며 약물치료 받아오던 중 2년 전부터는 자의로 치료 없이 지냈다. 6년 전에는 자궁의 평활근종으로 전자궁절제술 및 양측난관난소절제술을 시행받았으며 가족력은 특이 소견 없었다. 신체진찰 소견에서 체온, 맥박, 호흡, 혈압은 정상이었으며, 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달도 없었다. 복부진찰상 압통이나 반발통은 없었고 4횡지 크기의 간비대가 있었으나 비장이나 림프절종대는 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $8,580/\text{mm}^3$, 혈색소 12.5 g/dL , 적혈구용적률 35.7% , 혈소판 $254,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학검사에서 총 단백 7.8 g/dL , 알부민 4.1 g/dL , 총 빌리루빈 0.2 mg/dL , ALP 62 IU/L , AST 26 IU/L , ALT 9 IU/L , BUN 11 mg/dL , 크레아티닌 0.7 mg/dL , 공복혈당 81 mg/dL , PT 11.6초, aPTT 29.8초였다. 간염표지자검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성이었다. 종양 표지자는 AFP 2.1 ng/mL , CEA 2.5 ng/mL , CA 19-9 0.58 U/mL 였다. 흉부 및 복부단순엑스선검사에서 정상 소견을 보였으며 상부위장관 내시경 및 대장내시경검사는 모두 정상이었다. 복부전산화 단층촬영에서 간좌엽에 내부가 불균일하고 경계가 명확한 직경 9.7 cm 크기의 거대한 종괴와 간우엽에 직경 1 cm 크기의 작은 종괴가 관찰되었는데, 간경변증이나 복수 및 담관확장과 같은 소견은 없었고 간 외에 이상 종괴 소견도 없었다(그림 1). 초음파 유도하에 시행한 간조직검사에서 간좌엽의 종양은 방추형 세포로 구성되어 있는 악성 종양으로 평활근육종을 의심하였다. 수술 소견상 복부 피하조직에서 직경 0.5 cm 크기의 작은 결절을 우연히 발견하고 적출하였다(그림 2). 종양은 간좌엽에 직경 10 cm , 간우엽에 직경 2 cm 크기의 비교적 경계가 명확한 단단한 고형종이었으며 복강내 전이의 소견은 보이지 않았다. 간좌엽절제술 및 간우엽종괴적출술을 시행하였다. 육안으로 종괴의 절단면은 회황색을 띠며 단단한 생선살과 같은 느낌을 주었고 내부

에 점액성 변화 및 괴사 소견이 관찰되었다(그림 3). 조직검사 결과 비교적 높은 세포 밀도의 평활근을 닮은 방추형 세포들이 소용돌이 모양으로 배열되어 있었고 유사분열이 10개의 고배율 시야에서 25개 정도로 많이 관찰되었으며(그림 4) 면역조직화학검사에서 SMA에 강하게 염색되었고 desmin과 vimentin에 양성인 반면 CD 117, CD 34 그리고 S-100에는 음성을 보여 평활근육종으로 진단하였다(그림 5). 복부 피하연부조직의 결절도 간 좌우엽의 종괴의 조직 소견과 같았다. 수술 후 3개월이 지난 현재 환자는 특별한 합병증 없이 건강하게 지내고 있으며, 추적 전산화단층촬영상 재발이나 전이를 의심할 만한 소견은 없었다(그림 6).

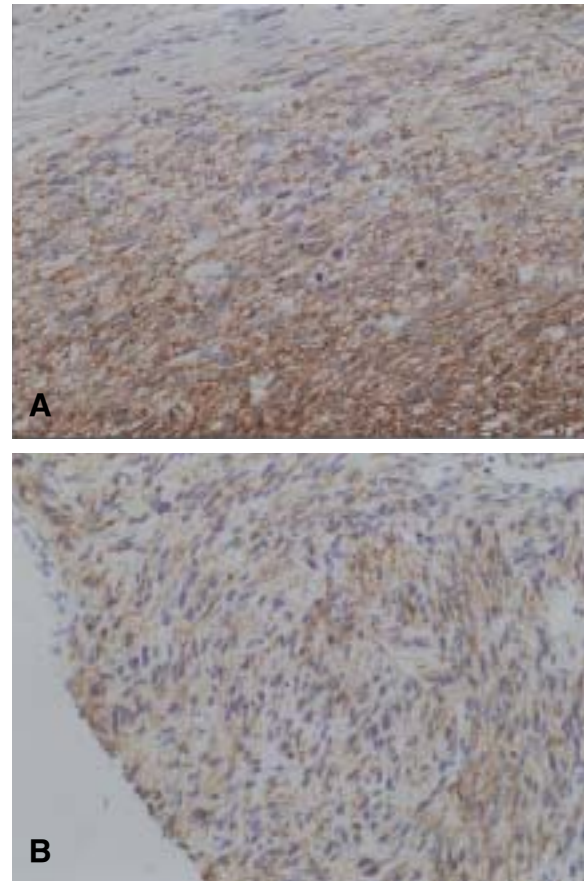


Figure 5. Immunohistochemical staining shows the whorl of interwoven spindle-shaped cells that are diffusely reactive for anti-smooth muscle actin (A) and desmin (B) ($\times 200$).

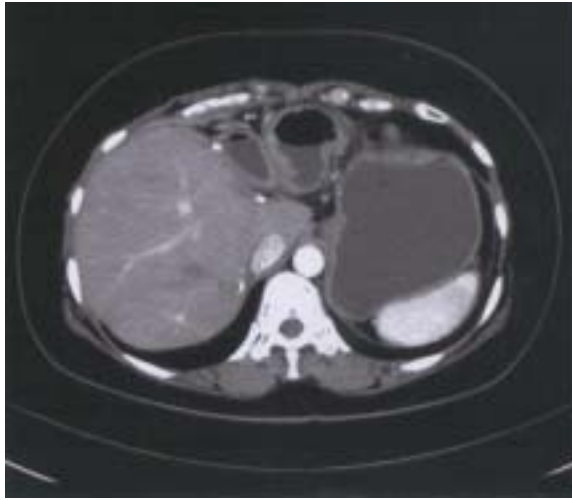


Figure 6. Post-operative abdominal CT scan after 3 months shows no demonstrable local recurrent mass or distant metastasis.

고 찰

평활근육종은 드문 종양으로서 자궁에서 가장 호발하며 위장관, 후복막강 등의 순서로 발생한다.¹ 간에 발생하는 원발성 악성 종양은 간세포암종, 담도암, 간모세포종, 맥관육종 및 평활근육종 등이 있으며 간세포암종이 90% 이상으로 대다수를 차지하나 간의 원발성 평활근육종은 매우 드물다.² 간의 원발성 평활근육종은 담관 및 혈관조직에서 발생한다고 생각되며,⁶ 간세포암종의 80-90%가 간경변증을 동반하고 있는 것과는 달리 대부분의 경우에서 만성 간질환을 동반하지 않아 발생 기전에 차이가 있는 것 같다. 지금까지 보고된 간의 원발성 평활근육종 환자 65예의 임상상을 분석한 Ahn 등⁴의 보고에 의하면 남녀의 발생 비율은 비슷하며 발병 당시의 평균 연령은 53세(9-70세)였다. 주소는 우상복부 동통, 간비대가 가장 많았고 그 외 체중감소, 발열, 식욕부진, 복부 팽만감, 황달, 정맥확장, 복수 등이었다. 대부분 서서히 자라고 뚜렷한 증상이 없어 진단이 늦어지는 경우가 많아 진단 당시 간비대를 관찰하기가 쉬운 것으로 생각된다. 발생 위치는 우엽에 국한된 경우가 52%로 가장 많았고 다음이 좌엽에 국한된 경우(27%), 양엽(19%)

그리고 방형엽(2%)의 순이었다. Gates 등⁷의 보고에 의하면 전이 장소로 폐 및 늑막이 12예로 가장 많았고 횡격막 6예, 부신 5예, 신장 및 장관 4예, 기타 골격, 장막, 피부, 후복막강, 림프절 등에 각 2예씩, 그리고 췌장, 중추신경계, 갑상선, 담낭 등에 각 1예씩이었으며 전이된 증례의 대부분(86%)은 다발성 종양이면서 양엽 모두를 침범하는 양상이었다. 본 증례도 좌엽의 거대한 종괴와 우엽에 작은 종괴가 있으면서 매우 드문 복부 피하조직으로의 전이를 보였던 경우였다.

복부전산화단층촬영 소견은 주로 크고 경계가 명확하며 내부가 불균일한 거대 종괴의 형태로 나타나지만 간의 원발성 평활근육종에서만 관찰할 수 있는 특이적인 소견은 없다.⁸ 간세포암종에서 보이는 동맥상에서의 조기조영과 지연상에서의 조영증강이 씻겨 나가는 양상도 평활근육종에서 관찰될 수 있으므로 간세포암종과 평활근육종을 전산화단층촬영만으로 감별하기는 매우 어렵다. 본 증례에서도 종괴의 전산화단층촬영 소견만으로는 간세포암종을 완전히 배제할 수 없었다. 그러나 환자가 과거에 간질환의 병력이 없었고 종괴 주변의 간실질에 만성 간질환을 의심할 만한 소견이 없어 다른 종양을 의심하게 되어 조직검사를 시행하였다. 평활근종과 평활근육종은 감별이 어려우며 본 증례와 같이 전이가 있을 경우 악성으로 쉽게 진단할 수 있으나 전이가 없을 경우 진단기준은 유사분열의 수로 결정하며 광학현미경 소견상 10개의 고배율 시야에서 관찰되는 유사분열의 개수가 2개 이상이면 평활근육종으로 진단한다.^{9,10} 과거에 평활근세포에서 유래하는 것으로 생각하였던 위장관 간질종양(Gastrointestinal stromal cell tumor, GIST)이 Cajal 간질세포로부터 유래한다는 것이 밝혀졌고 면역조직화학검사에서 CD 117에 양성을 보이는 특징이 있으며 평활근종과 평활근육종은 면역조직화학검사에서 CD 117에 음성이고 SMA, desmin에 양성을 보이므로 감별이 가능하다.¹¹ 본 증례는 만성 간질환의 병력이 없었고 간경변증이나 복수, 담관확장 그리고 다른 장소의 종괴 소견 없이 간의 양엽에 국한된 종괴와 복부 피하조직에

전이성 결절을 보였던 경우로서 상하부위장관내 시경검사 및 복부전산화단층촬영을 통해 다른 장기에 원발 병소가 없음을 확인하였고, 조직검사상 10개의 고배율 시야에서 25개 정도로 빈번한 유사분열을 보이는 평활근을 닮은 방추형 세포들이 소용돌이 모양으로 배열되어 있었으며 면역조직화학검사상 SMA에 강하게 염색되었고 desmin과 vimentin에 양성인 반면 CD 117, CD 34 그리고 S-100에는 음성을 보여 간의 원발성 평활근육종으로 최종 진단하였다.

간의 원발성 평활근육종은 매우 드문 질환이므로 치료법에 대한 확실한 평가를 내리기는 어려우나 간경변증이 대부분 동반되어 있어 수술적 치료의 예후가 좋지 못한 간세포암종과는 달리 한 엽에 국한되어 있거나 원격전이가 없는 경우 현재까지는 수술적 제거가 가장 좋은 치료로 알려져 있다.² 또한 수술 전후에 시행하는 항암요법으로 생존기간의 연장을 가져올 수 있으리라는 의견이 제시되고 있으나⁷ 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며 양엽 모두에 다발성으로 발생한 경우에는 항암치료를 해볼 수 있으나 예후는 좋지 않다.² 본 증례의 경우 간내 전이로 양엽 모두를 침범하였으나 우엽의 종괴는 한 개의 크기가 작은 종괴로 제거가 용이할 것으로 생각되었고 환자의 나이도 비교적 젊어 보다 적극적인 치료 방법으로 수술을 시행하였으며 앞으로 항암치료를 계획하고 있다.

한편 자가면역질환 중 암을 동반할 위험이 높은 것으로 알려진 것은 류마티스관절염, 전신경화증, 쇼그렌 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 근염, 복합 교원성 질환 등이나¹² 베체트병에서 암의 발생은 매우 드물다.¹³ 베체트병에 동반된 암 40예를 분석한 Cengiz 등¹³의 보고에 의하면 악성 림프종이 9예로 가장 많았고 백혈병이 8예, 자궁암과 대장암이 각 3예, 위암, 췌장암, 갑상선암, 우측하지의 악성 횡문양종양이 각 2예 그리고 방광암, 유방암, 골수이형성증, 인두암, 폐암, 다발성 골육종, 갈색세포종, 간세포암종, 원발 부위 불명암이 각각 1예씩이었다. 한편 국내의 베체트병에 동반된 암에 대한 보고는 골수이형성증이 동반된 4예가 전부였

으며¹⁴⁻¹⁷ 베체트병 환자에서 발생한 간의 원발성 평활근육종의 예는 지금까지 보고된 적이 없었다. 베체트병에 드물게 동반되어 발생하는 암의 원인으로 이 병의 자가면역적 특성 또는 치료 시 사용되는 면역억제제와 연관이 있을 것이라는 추측들이 제시되어 왔는데, Abe 등¹⁸은 조력 T세포, 호중구 그리고 대식세포의 면역기능 이상이 베체트병 환자에서 악성 림프종 발생과 관련이 있다고 하였으며, cyclophosphamide, chlorambucil, thalidomide 등의 약물을 베체트병에서 백혈병 발생의 원인으로 보았던 보고들도 있었다.^{19,20} 그러나 간의 평활근육종을 동반한 예는 아직 전세계적으로 보고가 없었기 때문에 베체트병과 간의 평활근육종 사이의 연관성에 대해서는 현재까지 알려진 바 없다. 이에 저자들은 이러한 증례가 좀더 축적된다면 두 질환 사이의 연관성 여부를 밝힐 수 있을 것으로 생각하고 본 증례를 보고하게 되었다. 본 증례의 경우는 과거력상 7년 전에 자주 재발하는 동통을 동반한 구강 및 성기궤양, 안구증상, 양쪽 슬관절의 동통, 그리고 HLA-B51 양성 등으로 베체트병을 진단받고 외래에서 추적관찰하며 약물치료를 받아오던 환자로서 면역억제제의 사용은 없었다.

결론적으로 간의 원발성 평활근육종은 매우 드문 질환으로 특히 자가면역질환 중 암의 발생이 드물다고 알려진 베체트병과 동반된 경우는 전세계적으로 보고가 없는 실정인데, 저자들은 베체트병 환자에서 발생된 간내 및 복부 피하조직 전이를 동반한 간의 원발성 평활근육종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 간, 평활근육종, 베체트병

참 고 문 헌

1. Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA. Leiomyosarcoma of the uterus. Cancer 1972;29:1512-1527.
2. Cioffi U, Quattrone P, De Simone M, et al. Primary multiple epithelioid leiomyosarcoma of the liver. Hepatogastroenterology 1996;43:1603-1605.
3. Baek IH, Kim JH, Lee MS, et al. A case of primary leiomyosarcoma of the liver. Korean J Hepatol 2002;8:481-

- 485.
4. Ahn HJ, Lee JH, Lee JK, et al. A case of primary leiomyosarcoma of the liver. *Korean J Gastroenterol* 1998; 31:691-695.
5. Kim JW, Kwak KS, Choi YH, Chung JM. A primary leiomyosarcoma of the liver with salmonella group C liver abscess. *Korean J Intern* 1986;30:427-431.
6. Bloustein PA. Hepatic leiomyosarcoma: ultrastructural study and review of the differential diagnosis. *Hum Pathol* 1978;9:713-715.
7. Gates LK Jr, Cameron AJ, Nagorney DM, Goellner JR, Farley DR. Primary leiomyosarcoma of the liver mimicking liver abscess. *Am J Gastroenterol* 1995;90:649-652.
8. Soyer P, Blumke DA, Riopel M, Hruban RH, Fishman EK. Hepatic leiomyosarcomas: CT features with pathologic correlation. *Eur J Radiol* 1995;19:177-182.
9. Kiyabu MT, Bishop PC, Parker JW, Turner RR, Fitzgibbons PL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. Flow cytometric quantitation of DNA and nuclear antigen content and correlation with histologic grade. *Am J Surg Pathol* 1988;12:954-960.
10. Roy M, Sommers SC. Metastatic potential of gastric leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract* 1989;185:874-877.
11. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252-261.
12. Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1130-1133.
13. Cengiz M, Altundag MK, Zorlu AF, Gullu IH, Ozyar E, Atahan IL. Malignancy in Behcet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001; 20:239-244.
14. Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 1999;14:685-687.
15. Kim JH, Kim BS, Nam DG, et al. A case of myelodysplastic syndrome with Behcet's disease. *Korean J Hematol* 2001;36:262-264.
16. Kwon NH, Jeon KM, Park SH, et al. Two cases of allogeneic bone marrow transplantation in patients with Behcet's disease and hematologic malignancies. *Korean J Hematopoietic Stem Cell Transplantation* 2001;6:222-228.
17. Suk KT, Kim HS, Kim JM, et al. A case of intestinal Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome with chromosomal trisomy 8: A case report. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:224-228.
18. Abe T, Yachi A, Yabana T, et al. Gastric non-Hodgkin's lymphoma associated with Behcet's disease. *Intern Med* 1993;32:663-667.
19. Hamza MH. Cancer complicating Behcet's disease treated with chlorambucil. *Ann Rheum Dis* 1986;45:789.
20. Louzir B, Othmani S, Gritli N, et al. Erythroleukemia in a patient with Behcet's disease under long-term thalidomide therapy. *Ann Med Interne* 1992;143:479-480.