대한내과학회지 : 제66권 제2호 2004

원발성 간 혈관육종 1예
- 1예 보고 및 기존 국내 보고 증례들의 검토 -

계명대학교 의과대학 내과학 교실, 병리학 교실*

이영석 · 황준영 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈 · 강유나*

=Abstract=

A case of primary hepatic angiosarcoma
- Report of a case and review of previous Korean cases -

Yung Seok Lee, M.D., **Jun Young Hwang,** M.D., **Kyung Sik Park,** M.D.,
Kwang Bum Cho, M.D., **Jae Seok Hwang,** M.D., **Sung Hoon Ahn,** M.D. and **Yu Na Kang,** M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology,*
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Primary hepatic angiosarcoma, which is malignant tumor originated from endothelial cell of vessel, is rare condition and is found at only one of fifty thousand autopsy cases. Six cases of hepatic angiosarcoma have been reported in Korea. Two of them were thought as be metastasized from spleen and other four were primary. In spite of foreign reports that lung and spleen is frequent metastatic sites of this tumor, metastatic case had not been reported in Korea yet. So we report a case of primary hepatic angiosarcoma presenting as hemoptysis and metastasized to lung and spleen with review of previously reported cases.(Korean J Med 66:224-229, 2004)

Key Words : Hemangiosarcoma, Hemoptysis, Metastasis, Lung, Spleen

서 론

혈관육종은 혈관 내피세포에서 기원하는 악성 종양들 가운데 하나로 비교적 드물며 이 중 원발성 간 혈관육종은 50,000예의 부검 중 1예에서만 발견될 정도로 드문 질환이다[1, 2]. 우리 나라에서는 현재까지 6예[3-8]의 간 혈관육종 증례들이 보고 되었으며 이 중 2예[3, 4]는 간과 비장을 동시에 침범하였으나 비장의 병소가 더 커서 비장으로부터의 간 전이가 의심된 증례들이었고, 나머지 4예[5-8]는 타 장기로의 전이 없이 간에서만 발견되어 원발성 간 혈관육종으로 진단된 증례들이었다. 폐 및 비장으로의 전이가 비교적 흔하다는 외국의 보고들[1, 2]과 달리 국내에서는 아직 이러한 형태의 증례가 보고된 바 없으며 질환의 양상에 있어서도 국내 보고들과 외국 보고들 사이에는 다소간 차이가 있다. 이에 저자들은 최근 객혈을 주소로 내원하여 폐와 비장으로의 전이를 동반한 원발성 간 혈관육종으로 진단된 1예를 보고하면서 기존 국내 보고들을 검토하고자 하였다.

증 례

환 자 : 조○오, 남자, 64세
주 소 : 소량의 객혈

• 접 수 : 2003년 8월 18일
• 통 과 : 2003년 10월 2일
• 교신저자 : 박경식, 대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과(700-712)
E-mail : seenae99@dsmc.or.kr

현병력 : 내원 2개월 전부터 전신 피로감을 느껴왔으며 내원 1개월 전부터 기침과 객담이 동반되었고, 내원 10일 전부터 혈액이 섞인 객담, 노작성 호흡곤란이 지속되었다. 내원 1일 전 모 병원을 방문하여 시행한 컴퓨터단층촬영에서 양측 하부 폐야 및 간에 이상 소견이 발견되어 본원 응급실로 전원되었다.

과거력 : 6년 전 급격한 어지럼증을 주소로 내원하여 시행한 컴퓨터단층촬영에서 뚜렷한 출혈 병소 없이 혈복강 소견을 보였으며 복막 천자로 확인되었고, 수혈 이외의 특별한 처치 없이 자연적으로 호전된 바 있었다.

음주 및 흡연력 : 과거 20여년간 하루 막걸리 1병 이상씩 거의 매일 섭취하였으나 수년 전 중단하였으며 음주시 간헐적으로 소량의 흡연을 하였으나 금주와 함께 금연하였다.

직업력 : 사무직 회사원

진찰소견 : 내원 당시 혈압 130/70 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 20회/분, 체온 37℃였다. 이학적 검사에서 경미한 공막 황달이 있었고, 흉부 청진에서 양쪽 폐야에 호기시 천명음이 들렸으며 간장이나 비장은 촉지되지 않았고 우상복부의 압통은 없었다.

검사실 소견 : 혈액검사에서 백혈구 4,570/mm^3, 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 110,000/mm^3이었고, 혈청 생화학검사에서 ALP 114 IU/L, AST 48 IU/L, ALT 34 IU/L, 총단백 5.2 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 2.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.2 mg/dL이었다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 12.8초였고, HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HBc 양성, anti-HCV 음성이었다. 종양표지자는 α-FP 2.06 ng/mL, CEA 3.54 ng/mL 그리고 CA19-9 9.03 U/mL로 모두 정상 범위였다.

방사선 소견 : 흉부 단순촬영에서 양쪽 폐야의 변연부에 희미한 결절형의 음영들이 여러개 관찰되었다. 흉부 컴퓨터단층촬영에서는 여러개의 다양한 크기의 결절들이 늑막 하에 위치한 혈행성 전이암 소견이 보였고(그림 1), 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 간은 전반적으로 불규칙한 결절형의 표면을 가진 간경변 소견을 보였다. 간의 우엽에 불규칙한 경계를 가진 거대한 저밀도의 종괴가 관찰되었고, 변연부에 조영증강이 관찰되었으며 지연기에도 조영증강이 지속되었다. 비장은 크기가 증가되어 있었고 1.9 cm 크기의 둥근 저밀도의 종괴가 관찰되었다(그림 2).

병리소견 : 컴퓨터단층촬영 유도하 경피적 간생검을 통한 현미경적 조직소견에서는 과염색성의 역형성 내피세포들로 둘러싸인 혈관들이 문합하는 소견과 이를 콜라겐이 지지해주고 있는 소견이 관찰되었으며(그림 3), 이들 종양세포는 vimentin, 제 8인자(factor VIII) 그리고 CD34에 대한 면역조직화학염색에서 양성 소견을 보였다(그림 4).

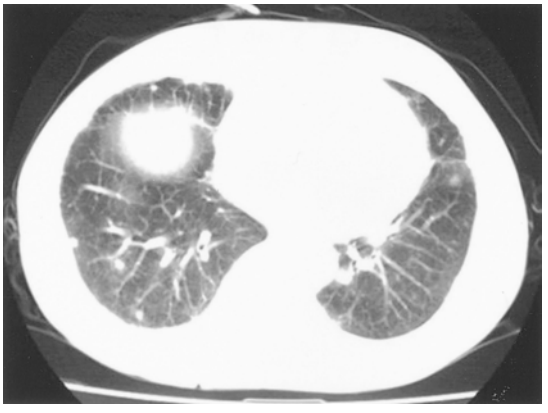

Figure 1. Chest CT scan shows multiple, variable sized nodules at subpleural area of both lungs

치료 및 경과 : 환자는 전신 상태가 좋지 못하여 통증 조절 및 대증 요법으로 치료하던 중 본인 및 가족들의 원의에 의해 입원 11일째 퇴원하였으며 이후 환자 본인은 내원하지 못한 상태로 가족들이 내원하여 진통제 및 거담제를 처방 받았으며 지속적으로 호흡곤란, 영양 섭취 장애가 심해졌으나 내원 하지 않은 상태로 진단 3개월 후 자택에서 사망하였다.

고 찰

혈관육종은 인체 내 여러 장기들의 혈관 내피세포에서 발생하는 드문 악성 종양으로 악성 혈관내피종(malignant hemangioendothelioma), 혈관내피육종(hemangioendothelial sarcoma)이라고도 하며, 간에 발생한 경우 Kupffer 세포 육종(Kupffer cell sarcoma)이라고도 한다[1, 2]. 간을 침범한 혈관육종의 경우 외국에서는 비교적 다수의 증례가 보고 되었으나 우리나라에서는 현재까지 6예[3-8]만이 보고 되고 있으며 이 중 2예[3, 4]는 비장으로부터의 전이가 의심된 증례들이었던 바 원발성 간 혈관육종은 4예[5-8]뿐이었다.

타 장기와 달리 원발성 간 혈관육종의 원인으로 비소[9],

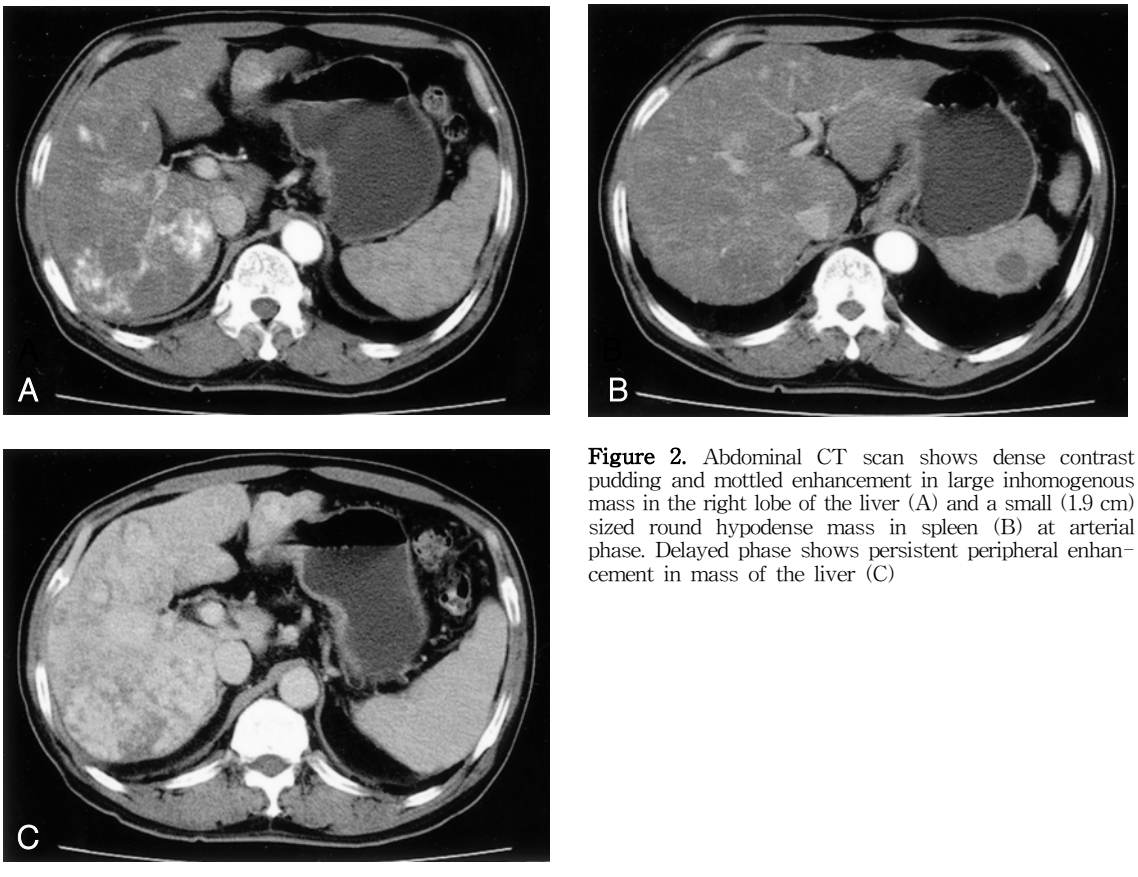

Figure 2. Abdominal CT scan shows dense contrast pudding and mottled enhancement in large inhomogenous mass in the right lobe of the liver (A) and a small (1.9 cm) sized round hypodense mass in spleen (B) at arterial phase. Delayed phase shows persistent peripheral enhancement in mass of the liver (C)

이산화토륨(thorotrast)[10], 염화비닐[11] 등이 특정 발암물질로 알려져 있기는 하나 아직은 많은 환자에서 원인을 밝히지 못하고 있다. 국내 보고의 경우 4예 중 2예[6, 8]는 직업이 농부여서 비소가 원인일 것으로 추정되었으며 1예[7]는 기간이 짧기는 했지만 피혁 공장에 근무한 과거력이 있어 염화비닐(vinyl chloride)이 가능한 원인으로 추정되었고, 나머지 1예[5]는 원인 미상이었다. 본 증례에서도 특별한 원인을 찾을 수 없어서 국내의 경우 60%에서 원인 추정이 가능하였다. 국내에서는 시행된 예가 없었지만 유전자 분석 기법을 이용할 경우 염화비닐에 의해 발생한 혈관육종 환자에서 특징적으로 p53 암억제 유전자의 점돌연변이가 관찰되는 반면 원인 미상이나 다른 원인에 의한 혈관육종 환자에서는 점돌연변이의 빈도가 매우 낮다는 보고가 있으며 염화비닐의 발암성 대사물인 chloroethylene oxide이 관련된다고 알려져 있다[12].

이 질환은 여자에 비해 남자에서 85% 정도로 더 많이 발생하며 50~60대에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져

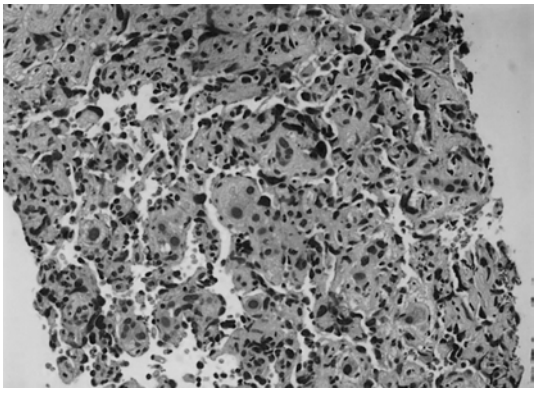

Figure 3. Microscopic examination of the liver biopsy specimen shows interanastomosing vascular channels lined by the atypical endothelial cells with hyperchromatic nuclei line (H&E stain. ×200)

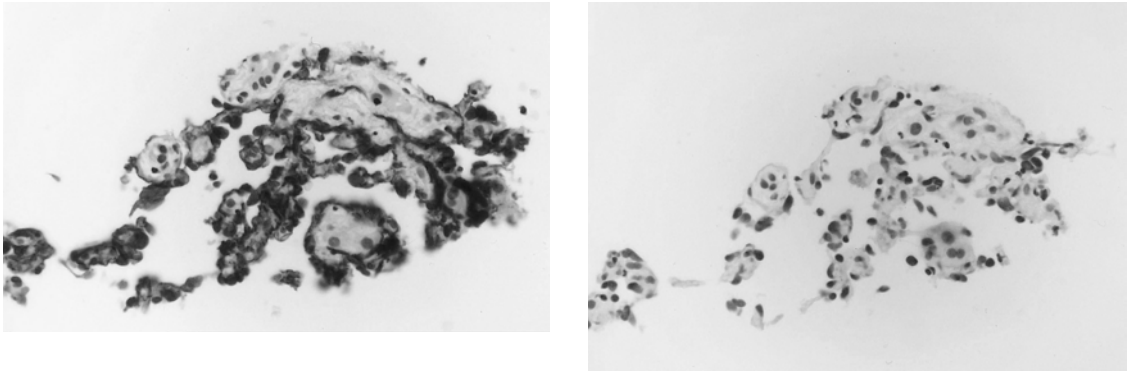

Figure 4. Immunohistochmistry stain shows atypical endothelial cells which was appeared as brown color. CD34 stain (A) and factor Ⅷ stain (B) was used (×400)

있다[1, 2]. 본 증례를 포함한 국내 보고들에서는 전원이 남자였으며 20대 1명[7], 40대 1명[5], 60대 1명, 70대 2명[6, 8]으로 고령에서 발병한 경우가 많았다. 이는 원인이 된 물질에 노출될 가능성이 직업과 연관되어 남자에서 더 높기 때문으로 생각되며 원인 물질별로도 노출 후 발병을 일으키기까지 기간에 차이가 있는 것으로 보인다.

가장 흔한 증상은 상복부 동통이며 그 외 복부 팽창, 급속한 간 부전, 전신 무력감, 체중 감소, 식욕 저하, 오심, 구토 등이 있을 수 있고, 증상의 발현 기간은 다양하여 간 종양 발생 후 1주 내지 6개월에서 발생 한다[1, 2]. 국내 환자들의 경우 기존 보고들의 전 례에서 우상복부 통증을 주소로 내원하였으나 본 증례에서는 객혈을 주소로 내원하였으며 전신 무력감, 식욕 저하 등의 비특이적 증상만을 보였을 뿐 상복부 통증은 호소하지 않았다. 증상 발현 기간은 2주~2개월로 비교적 짧은 경향이었다.

이학적 소견으로는 거의 대부분 간종대가 동반되며 문맥압 항진에 의하거나 간의 섬유화에 따른 비종대가 동반되기도 하고, 간 표면이 결절성이거나 또는 압통이 동반되는 종괴가 촉지되기도 한다[1, 2, 13, 14]. 때로는 동맥성 잡음이 청진되기도 하며 이것은 동정맥 단락이 있음을 의미한다[15]. 국내 환자들의 경우 촉진에서 간 비대는 2예[6, 7](40%)에서 존재하였으며 간경변은 본 증례에서만 확인되었다.

혈액검사 소견으로는 AST, ALT가 증가하는 경우가 많으며 말기에는 bilirubin의 증가 및 간 기능의 악화를 보이는 경우가 많다. 혈소판 감소는 간 혈관육종의 가장 현저한 혈액학적 이상 소견이며 약 54~62%에서 관찰된다[13]. 혈소판 감소의 원인으로 종양내의 혈관내에서 혈소판이 격리 혹은 파괴되거나, 종양의 골수로의 전이, 범발성 혈관내 응고, 문맥고혈압에 의한 경우 등이 있으나 확실하지 않다[13]. 본 증례를 포함한 국내 환자들의 경우 전 례에서 간기능 이상 소견을 보였으며 혈소판 감소는 60%에서 관찰되었다.

이 질환에서 α-FP, CEA 등의 종양 표지자는 일반적으로 상승하지 않으며 B형 또는 C형 간염 바이러스와의 관련성도 입증된 바 없다[13]. 국내 보고들에서도 1예[6]에서만 경미한 CEA의 상승이 있었을 뿐 간염 바이러스나 종양 표지자들과의 관계는 없었다. 그러나 본 증례에서는 과거의 과다한 음주로 인한 간경변증도 의심해 볼 수 있는 상황이었으며 이 사실이 질환의 발생 및 경과에 어떠한 영향을 미치는지는 더 많은 증례를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

방사선학적 소견으로는 초음파 검사에서 주변과의 경계가 명확히 지워지는 거대 종괴로 내부의 혼합에코를 보이는 예가 가장 많으며 컴퓨터단층촬영에서는 주변과의 경계가 명확한 거대 종괴로 나타난다[16, 17]. 조영제 주입 후 종괴 변연부의 불균질한 조영증강을 동반하는 비교적 큰 균질한 저음영의 종괴로 나타나거나, 간혹 종괴의 내부에 광범위한 괴사 혹은 낭성 변화를 동반한다[17]. 본 증례를 포함한 국내 전 예들에서도 이러한 소견들이 관찰되었다. 본 증례에서는 시행하지 못하였지만 선택적 간동맥 조영술이 양성율이 높으면서 합병증이 적어 간 혈관육종의 진단 및 치료반응의 평가에 있어서 유용한 방사선학적 방법으로 알려져 있으며, 병의 초기 진단은 대부분 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상으로 이루어진

다. 그러나 최종진단은 전적으로 조직 생검 소견에 의한다[13].

간조직 생검은 종양이 고혈관성이고 혈소판 감소증이 흔하기 때문에 시행이 어렵지만, 확진을 위하여 필요하다. 현미경적 소견으로는 과염색성 핵을 가진 상피세포들이 증식되어 동모양혈관을 둘러싸는 것이 초기의 소견으로 불분명한 경계의 병소로 보이다가 간 전체에 미만성으로 나타난다. 병변이 점점 진행되면서 세포핵의 다염색성, 동모양혈관의 확장, 간평판 형태의 파괴가 증가한다. 간평판이 악성내피세포에 의해 분리되면서 동모양혈관의 공간은 더 커지며 육종세포에 의해 둘러싸인 간세포는 점점 위축된다. 처음에 한층의 망상섬유에 의해 지지되던 악성세포는 종양결절이 성장하면서 콜라겐이 축적되고 위축된 간세포는 결국 콜라겐으로 완전히 대치된다. 혈관공간이 커지면서 종양은 해면모양이 되고 이를 싸고 있는 세포는 대개 여러 층을 이루거나 동공내로 돌출하여 섬유조직과 함께 복잡한 엽사체 및 타래 모양을 이루기도 한다[11]. 혈관육종은 상피양 혈관내피종보다 악성화의 정도가 크기 때문에, 혈관구조들의 문합과 세포의 이형성의 정도로 양자를 감별할 수 있다. 혈관내피성 구조의 종양들은 혈관구조를 현미경적으로 발견하기 힘든 경우가 많기 때문에 보통 혈관내피세포에서 유래하는 제 8인자(factor VIII)에 대한 면역조직화학적 염색이나 CD34에 대한 면역조직화학적 염색을 통하여 혈관육종을 진단하는데, 최근에는 더욱 특이도가 높은 혈관내피세포 표지자인 CD31에 대한 면연조직화학적 염색을 시행하여 혈관육종을 진단하며 본 증례에서는 제 8인자(factor VIII), CD34에 대한 면역조직 화학적 염색상 모두 양성 소견을 보였다. 또한 vimentin 염색에서 양성 소견을 보여 종양이 중배엽에서 기원한 것임을 알 수 있었다.

원발성 간 혈관육종은 진행 속도 및 성장 속도가 빨라서 진단 당시에 이미 진행된 병기에 있는 경우가 많고 예후가 불량하여 치료하지 않을 경우에 대부분의 환자가 진단 후 6개월 내에 사망한다[13]. 국내 보고들의 경우도 사망 시점이 보고된 2예[5, 8] 모두 진단 후 1개월 내에 사망하였고, 본 증례에서도 진단 3개월 후 사망하였다. 일반적으로 육종의 예후는 분화도 등급이 높을수록 불량한 것으로 알려져 있으나 본 증례의 경우 경피적 간생검에 의한 얇은 조직으로 분화도 등급을 판정할 수 없었다.

이 질환은 신체의 어느 부위로도 전이가 가능하며 발견당시 50% 이상에서 원격전이를 보이는 종양으로 주로 폐(25%), 비장(16%) 등으로 전이가 된다[1, 2, 18]. 그러나 국내 보고들의 경우 질환이 상당히 경과된 시점에서 발견되었음에도 불구하고 타 장기로 전이된 예는 없었으며 본 증례에서만 진단 당시 폐와 비장으로의 전이가 동반된 상태였다. 본 증례를 포함할 경우 폐 및 비장으로의 전이 빈도는 위의 수치에 근접하지만 역시 좀더 많은 수의 증례를 대상으로 한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서 환자는 객혈을 주소로 내원하였고, 이전에 복부 증상이 뚜렷하지 않아 간 혈관육종이 발생한 후 폐와 비장으로 전이될 때까지 질환이 발견되지 않았다. 다른 장기로의 전이가 없다면 수술적 제거로 생존기간의 연장을 기대해 볼 수 있으나 전이가 동반된 경우에는 항암 화학요법 등의 치료에 대한 효과가 좋지 않다[11, 13, 14].

요 약

간 혈관육종은 혈관 내피세포에서 기원하는 드문 악성종양으로 원발성의 경우 현재까지 국내에 4예가 보고 되고 있다. 저자들은 그간의 국내 보고들과 양상이 다소간 차이가 나는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 질환의 양상에 있어 국내 보고들과 외국 보고들 사이의 차이점이 존재하는 바 이에 대하여 검토하고자 하였다. 본 증례와 기존 국내 증례들과의 차이점으로는 폐 및 비장으로의 전이가 대표적이며 과도한 음주력, 상복부 동통의 부재, 간 경변 소견 등을 들 수 있고 국내 보고들과 외국 보고들과의 차이점으로 국내 보고들의 경우 전 예가 남성, 증상의 발현 기간이 비교적 짧다는 점, 간 종대나 간 섬유화의 빈도가 낮다는 점, 타 장기로의 전이 빈도가 낮다는 점 등을 들 수 있으나 좀더 많은 증례를 대상으로 한 장기간의 연구가 필요하리라 생각된다.

색인단어 : 혈관육종, 객혈, 전이, 폐, 비장

REFERENCES

1) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. p. 1588, Philadelphia, Saunders, 2002*
2) de Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. p. 1178, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001*
3) 강은영, 한춘희, 설혜영, 서원혁. 간장과 비장을 침범한

혈관육종. 대한방사선의학회지 *22:1061-1065, 1986*
4) 이윤석, 이명석, 심경보, 김창덕, 류호상, 서동진, 현진해. 원발성 비장 혈관육종 1예. 대한내과학회지 *33:703-708, 1987*
5) 박상진, 전재윤, 신현승, 문희용, 한광협, 문영명, 강진경, 박인서. 간에 발생한 혈관육종 1예. 대한내과학회지 *45:818-823, 1993*
6) 이옥재, 심정우, 김기홍, 김현진, 정기문. 간의 원발성 혈관육종. 대한소화기학회지 *30:262-267, 1997*
7) 박병란, 박원규, 김병근, 김세종, 고강석, 김재홍. 간 맥관육종: 1예 보고. 대한방사선의학회지 *36:1033-1036, 1997*
8) 이완구, 김현, 김영남, 김세현, 박승민, 최수진, 이승훈, 서인석, 김은화, 최용우, 이용웅, 주명진, 이광민. 간의 원발성 혈관육종 1예. 대한간학회지 *5:246-252, 1999*
9) Regelson W, Kim U, Ospina J, Holland JF. *Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. Cancer 21:514-522, 1968*
10) Visfeldt J, Poulsen H. *On the histopathology of liver and liver tumors in thorium-dioxide patients. Acta Pathol Microbiol Scand 80:97-108, 1972*
11) Creech JL Jr, Johnson MN. *Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J Occup Med 16:150-151, 1974*
12) Soini Y, Welsh JA, Ishak KG, Bennett WP. *p53 mutations in primary hepatic angiosarcomas not associated with vinyl chloride exposure. Carcinogenesis 16:2879-2881, 1995*
13) Locker GY, Doroshow JH, Zwelling LA, Chabner BA. *The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. Medicine 58:48-64, 1979*
14) Mark L, Delmore F, Creech JL Jr, Ogden LL II, Fadell EH, Songster CL, Clanton J, Johnson MN, Christopherson WM. *Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vihy1 chloride workers. Cancer 37:149-163, 1976*
15) Neshiwat LF, Friedland ML, Schorr-Lesnick B, Feldman S, Glucksman WJ, Russo RD Jr. *Hepatic angiosarcoma. Am J Med 93:219-222, 1992*
16) White PG, Adams H, Smith PM. *The computed tomographic appearances of angiosarcoma of the liver. Clin Radiol 48:321-325, 1993*
17) Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. *Malignant vascular tumors of the liver: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 14:153-166, 1994*
18) Lloyd JW. *Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinyl chloride workers. J Occup Med 17:333-334, 1975*