

병리조직학적으로 진단된 부분적 자발 퇴행 간암 환자 1예

서울대학교 의과대학 ¹내과학교실, 간연구소, ²병리학교실

유정주¹ · 이정훈¹ · 이경분² · 고재문² · 이민종¹ · 최영훈¹ · 윤정환¹

Pathologically Confirmed Spontaneous Partial Regression of Hepatocellular Carcinoma

Jeong-Ju Yoo¹, Jeong-Hoon Lee¹, Kyung Boon Lee², Jae Moon Koh², Minjong Lee¹, Young Hoon Choi¹, and Jung-Hwan Yoon¹

¹Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, and ²Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma (HCC) is extremely rare, and dozens of cases have been reported in the literature. In this report, we present a case of pathologically confirmed HCC that partially regressed without medical intervention. A 54-year-old Korean male with chronic hepatitis B had a hepatic mass detected by abdominal ultrasonography during a routine visit. A clinical diagnosis of HCC was made after measuring serum α -fetoprotein levels followed by dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging. The patient delayed surgical resection; however, after 5 months, the size of the HCC decreased from 3.2 to 1.0 cm in diameter without any treatment. At that time the mass was surgically resected. Histopathology confirmed that the hepatic mass was consistent with partially regressed HCC and showed more intra- and peri-tumoral lymphocytes consisting of greater CD4⁺ T cell infiltration than what is normally seen in resected HCC. (Korean J Med 2014;86: 198-203)

Keywords: Carcinoma, hepatocellular; Neoplasm regression, spontaneous; Lymphocytes

서 론

간암(간세포암종, hepatocellular carcinoma)은 우리나라에 서 다섯 번째로 흔한 암이지만 다른 암종에 비해 사망률이 높아 암 사망률에서는 2위를 차지하고 있다[1]. 특히 간암은 경제 활동이 왕성한 30-50대에 주로 발생하여 전체 암 중에

서 가장 사회 경제적 영향이 막대하다. 그러나 진단 및 치료 의 발전에도 불구하고 간암은 여전히 예후가 나쁘다. 특히 치료를 받지 않은 경우에는 중앙 생존기간은 1.6개월 정도로 매우 나쁜 예후를 보인다[2]. 일부 환자에서 특별한 치료 없이 간암이 자발적으로 퇴행(spontaneous regression)하는 경 우가 보고되고 있으나 그 빈도는 전체 간암 60,000-100,000

Received: 2013. 6. 7

Revised: 2013. 7. 29

Accepted: 2013. 8. 5

Correspondence to Jeong-Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-743-6701, E-mail: pindra@empal.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

레 당 한 예 정도로 매우 낮은 것으로 추정되고 있다[3]. 그러나 자발적 퇴행이 어떤 기전으로 이뤄지며 퇴행된 간암은 어떤 병리학적 특징이 있는지에 대해서는 알려진 바가 없다. 이번 증례에서 저자들은 5개월 간 부분적 자발 퇴행을 보인 간암을 수술한 후 병리조직학적 검사를 시행하였다. 이에 부분적 자발 퇴행된 간암의 사례 및 병리학적 특성을 분석하여 기존의 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

54세 남자가 건강 검진에서 발견된 복부 초음파 간 내 종괴를 주소로 소화기내과 외래에 왔다. 환자는 수직감염에 의한 만성 B형간염 환자이나 간암에 대한 주기적 검사를 받지 않았으며 이전에 항바이러스제 치료를 받은 적은 없었다. 환자는 복통, 발열, 체중 감소, 황달 등의 증상은 없었고 당뇨, 고혈압, 결핵 등의 과거력은 없었다. 외래 방문 당시 활력징후는 혈압 114/74 mmHg, 맥박은 83회/분, 호흡 수는 20회/분, 체온은 36.6°C이었다. 신체검진에서 의식은 명료하였고 결막 창백 소견이나 공막 황달은 관찰되지 않았다. 복부는 편평하였고 장음은 정상이었으며 압통이나 반발통은 없었고 종괴는 촉진되지 않았다. 일반화학검사에서 아스파테이트 전이효소 47 IU/L, 알라닌 전이효소 59 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 57 IU/L, 감마글루타밀 전이효소 99 IU/L이었다. 암표지자 검사에서는 알파태아단백(alpha fetoprotein) 32.7 ng/mL로 정상에 비해 상승되어 있었다. B형간염 표면

항원(HBsAg) 양성, 표면 항체(anti-HBs) 음성, e 항원(HBeAg) 음성, e 항체(anti-HBe) 양성이었으며 B형간염 바이러스 DNA는 119,000 IU/mL였다. 복부 초음파상에서 종괴는 간우엽에 위치하였으며 저음영과 고음영이 섞여있는 모습으로 관찰되었다. 입원 후 시행한 역동적 간 컴퓨터단층촬영에서 종괴는 3.2×1.6 cm으로 경계가 불분명하였고 간실질과 비교하여 동맥기 조영 증강과 문맥기 조영 감소를 보였다(Fig. 1). 추가로 시행한 역동적 간 자기공명영상에서는 같은 위치에 3.2×1.6 cm의 종괴가 T1-강조영상에서 저신호 강도, T2-강조영상에서 고신호 강도를 나타내었다. 조영영상에서는 동맥기 조영 증강과 지연기 조영 배출이 관찰되었으며 원발성 간세포암에 합당한 소견으로 보였다(Fig. 2A and 2B). 알파태아단백의 상승 및 두 가지 영상학적 검사 소견, 환자의 만성 B형간염 병력을 고려하여 환자는 임상적으로 간암으로 진단할 수 있었다[4]. 환자는 Child-Pugh등급 A이고, 신체 활동 능력에 이상이 없어 간 절제술을 권유받았으나 개인적인 이유로 치료를 연기하기를 원하여 치료가 가능한 시점까지 엔테카비어만 사용하면서 경과를 관찰하기로 하였다. 5개월 후 환자는 치료를 위하여 입원하여 역동적 간 자기공명영상을 촬영하였고 간우엽 종괴가 2.0×1.0 cm으로 5개월 전에 비해 부피가 60% 이상 감소하였다(Fig. 2C and 2D). 환자가 치료에 우엽 절제술(right hepatic lobectomy)을 시행하였으며 조직학적 검사에서 간암으로 최종 확인되었다(Fig. 3A). 병리조직결과에서 종양 및 종양 주위 섬유화 조직으로 염증 세포의 침윤이 많았으며 이는 일반적인 간암의 병리 결과와 구분되는

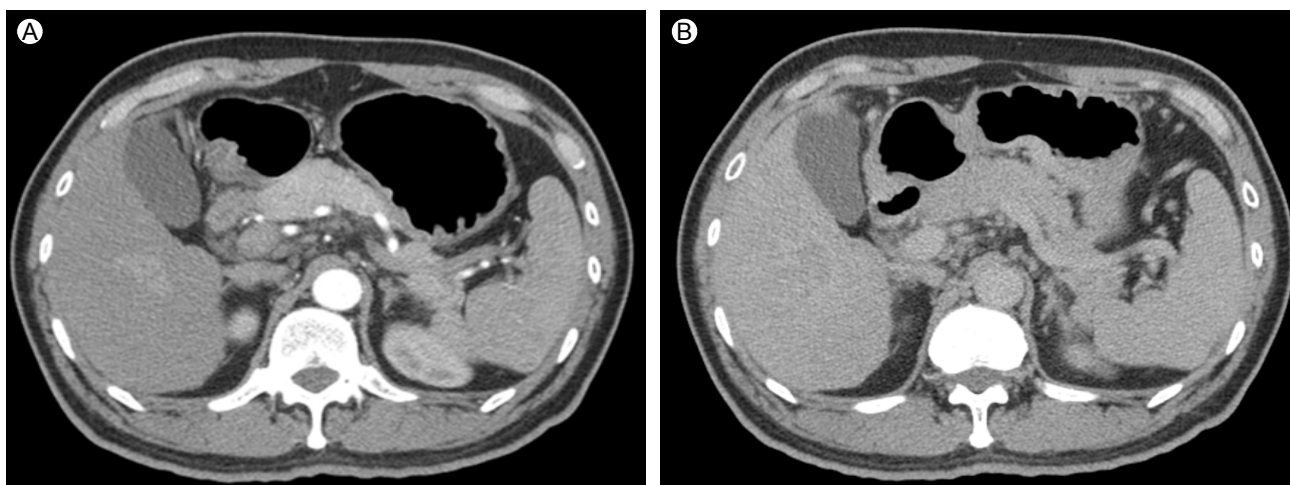


Figure 1. Computed tomography of the abdomen in August 2011 demonstrates an ill-defined lesion of 3.2×1.6 cm in the hepatic lobe with enhancement in the arterial phase (A) and a washed-out pattern in the delayed phase (B).

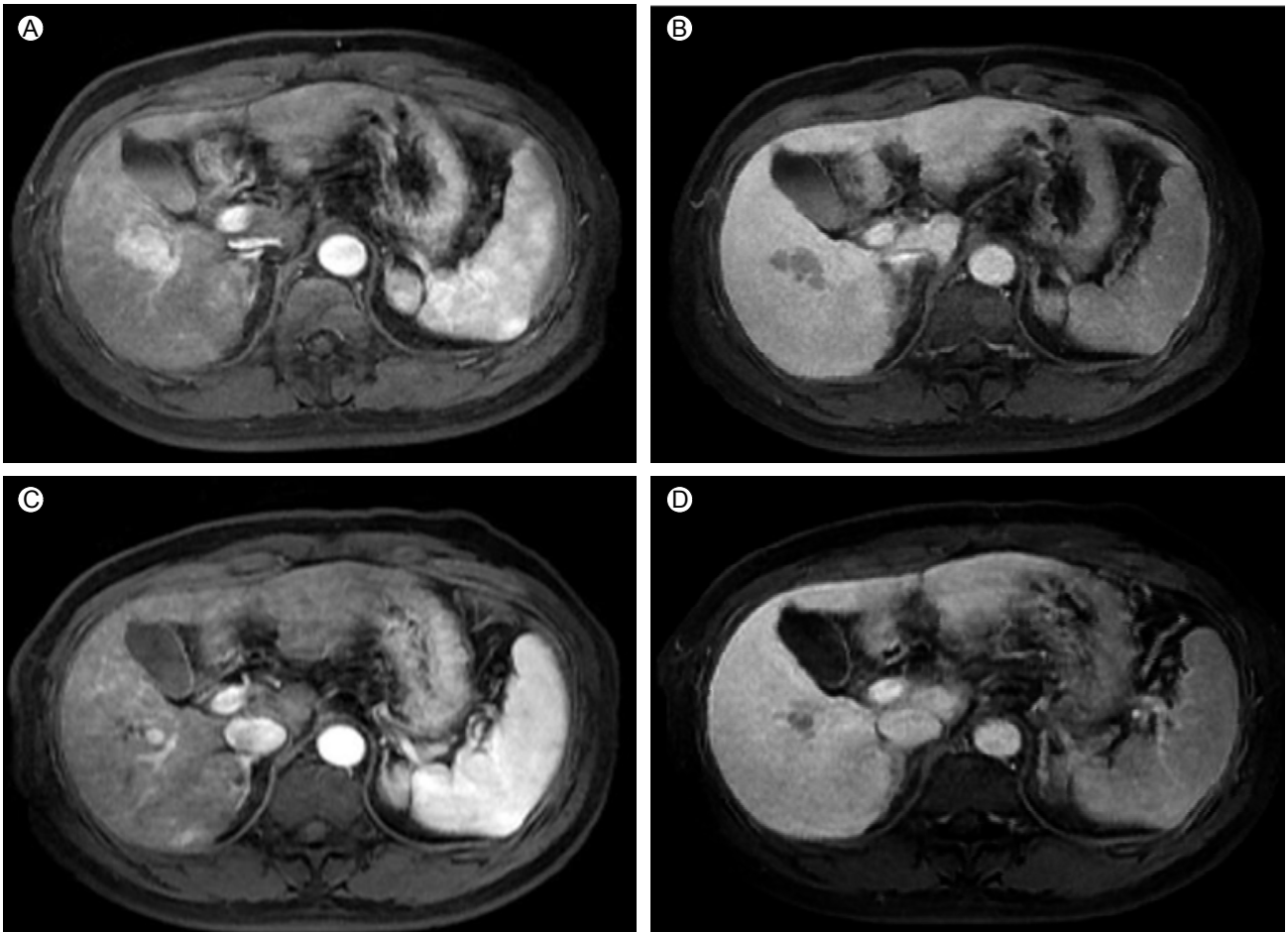


Figure 2. Magnetic resonance imaging in August 2011 showed a lobular contoured mass of 3.2×1.6 cm with enhancement in the arterial phase (A) and a washed-out pattern in the delayed phase (B). In January 2012, the mass decreased to 2×1 cm in the arterial phase (C) and delayed phase (D).

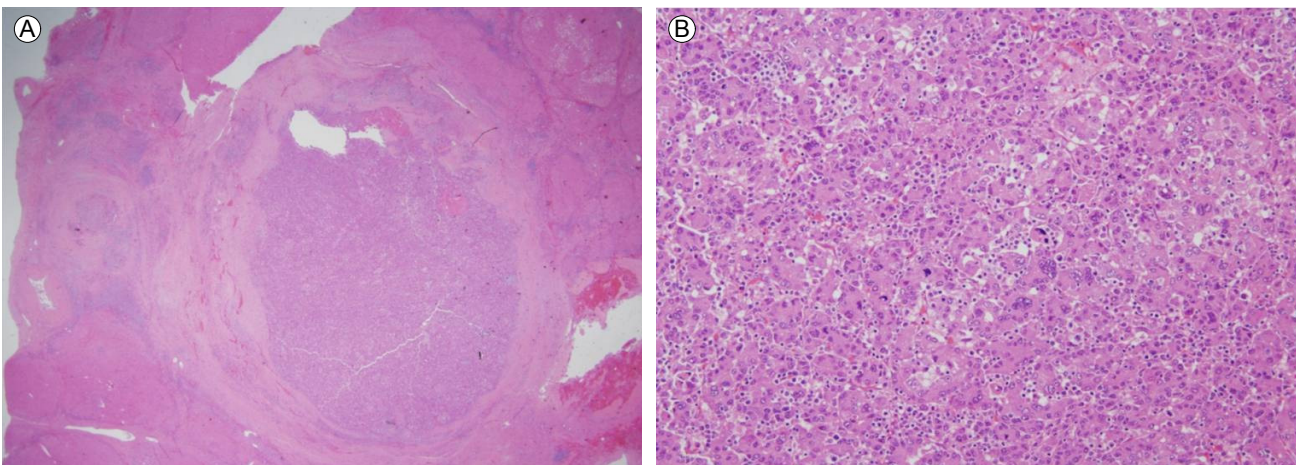


Figure 3. Histopathology findings of the specimen were consistent with hepatocellular carcinoma. Viable tumor cells were surrounded by a thick fibrous capsule (A) (H & E, $\times 40$). At a higher magnification, cells of the inflammatory infiltrate in hepatocellular carcinoma and the fibrotic capsule were visible (B) (H & E, $\times 200$).

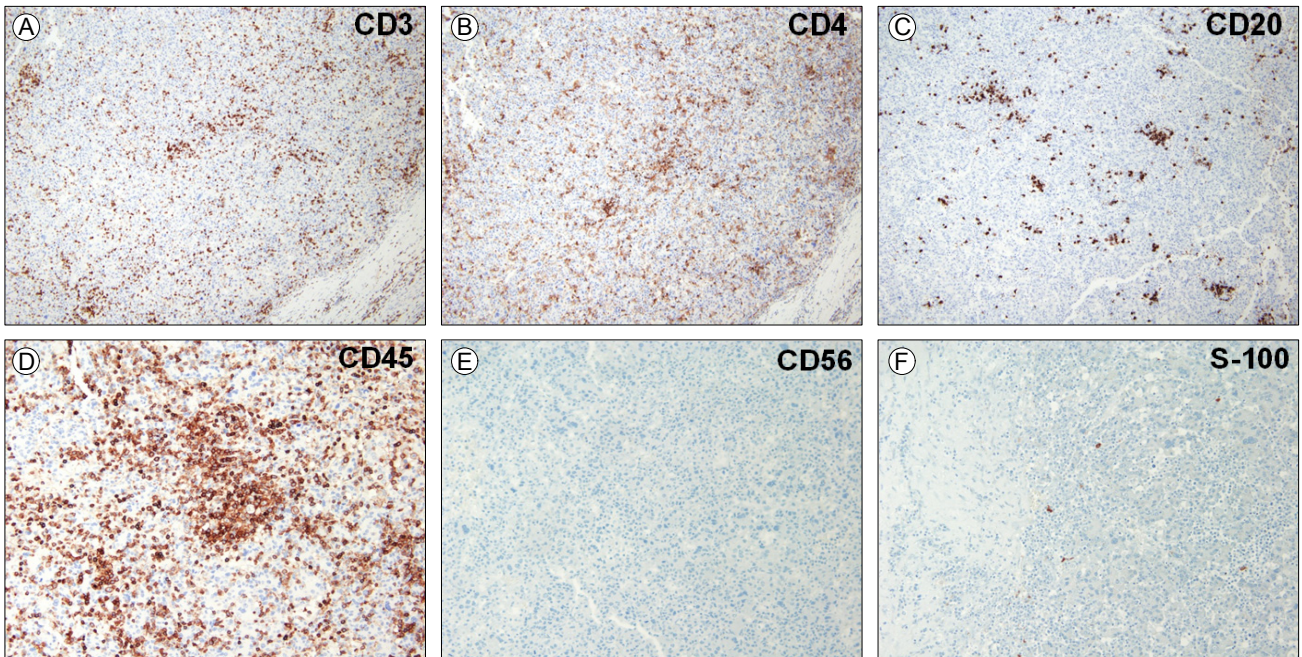


Figure 4. Immunohistochemical staining of the inflammatory infiltrate for CD3 (A), CD4 (B), CD20 (C), CD45 (D), CD56 (E), and S-100 (F), respectively. Most of the inflammatory cells were CD45⁺ lymphocytes, and infiltrating lymphocytes were predominantly CD4⁺ T lymphocytes.

소견이었다(Fig. 3B). 추가적인 면역조직화학염색 결과 염증 세포는 림프구 공통 동의하여 간항원(common lymphocyte antigen, CD45)에 양성으로 대부분 림프구로 밝혀졌다. 또한 CD3, CD4, CD20, CD56, S-100의 면역조직화학염색 결과 림프구 중에서도 주로 CD3⁺/CD4⁺ T 림프구가 많음을 확인하였다(Fig. 4). 알파태아단백은 수술 5개월 전 32.7 ng/mL, 수술 직전 29.6 ng/mL에서 수술 3개월 후 14.7 ng/mL로 감소하였으며 수술 후 17개월 현재, 재발의 증거 없이 외래에서 경과를 추적관찰하고 있다.

고 찰

본 증례에서 건강 검진에서 진단된 54세 남자의 간암이 별다른 치료 없이 5개월간 부분적 자발 퇴행한 것을 저자들은 확인하였고 이에 더해서 간암의 퇴행 도중 수술을 시행하여 간암의 퇴행 과정 중의 병리 상태를 볼 수 있었다는 데 큰 의의가 있겠다. 간암은 자발적 퇴행 변화가 매우 드문 편이며 전 세계적으로 단 86예가 보고되었다. 대부분 영상학적 소견으로 진단되었으며 이 중 21예만이 병리조직학적으로 확진되었다(Table 1). 자발 퇴행 간암 환자에서는 남성이 여

성에 비해 많았으며 자발 퇴행 간암의 원인 인자는 C형 간염 바이러스가 가장 많았다. 퇴행을 일으킨 기전으로는 간동맥 혈전증 등에 의한 종양 저산소증이 가장 많았고 면역학적 기전에 의한 퇴행, 알코올 중단, 약초에 의한 원인이 그 뒤를 이었다. 본 증례의 경우 혈관 폐쇄나 종양 주위 간 내 실질로 허혈성 변화는 없었고 특정한 간동맥 영역을 따라 종괴가 괴사된 소견은 없었다. 이에 본 증례에서 종양 저산소증에 의한 자발성 퇴행 가능성은 낮으며 알코올이나 약초 복용력도 없었다.

본 증례는 병리조직학적 검사 결과에서 간암 내부로 림프구 침윤이 많았던 점이 특징적이며 자발적 퇴행의 원인으로 CD4⁺ T 림프구에 의한 면역학적 기전을 먼저 생각해 볼 수 있겠다. CD4⁺ T 림프구에 의해 간암의 자발성 퇴행이 일어나는 기전에 대해서는 종양에서 생성하는 사이토카인(cytokine) 등에 의해 활성화된 종양 침윤 림프구(tumor infiltrating lymphocyte)가 국소 면역 반응을 일으킨다는 가설이 제시되고 있다. 부분 간 절제술 환자에서 간암 내부로 림프구 침윤이 많을 경우 그렇지 않은 경우에 비해 재발률이 낮고 예후가 좋다는 보고도 이 가설을 뒷받침한다[5]. 그러나 자발성 퇴행 간암에서 종괴 내부로 림프구 침윤이 관찰된 예는 거

Table 1. Summary of published case reports describing pathological examinations of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma

Author	Year	Age	Sex	Etiology	Regression type	Lymphocyte infiltration	IHC	Possible cause
Takahide et al.	2013	79	M	Alcohol	Partial	No	Yes	Unknown
Storey et al.	2011	52	M	Alcohol	Partial	No	No	Abstinence from alcohol
Park et al.	2009	57	M	HBV	Unknown	Yes	Yes	Immune response
Arakawa et al.	2008	78	F	HBV	Partial	No	No	Ischemia or immune response
Meza-Junco et al.	2007	56	F	HCV	Partial	No	No	Ischemia
Yano et al.	2005	71	F	HCV	Partial	No	No	Ischemia
Ohta et al.	2005	74	M	Unknown	Complete	No	No	Ischemia
Ohtani et al.	2005	69	M	HCV	Partial	No	No	Ischemia
Blondon et al.	2004	64	M	Alcohol	Partial	No	No	Immune response
Iiai et al.	2003	69	M	HCV	Complete	No	No	Ischemia
Li et al.	2003	53	M	HBV	Unknown	No	No	Immune response
Morimoto et al.	2002	73	M	Alcohol	Partial	No	No	Ischemia
Matsuo et al.	2001	72	M	HCV	Complete	No	No	Ischemia or immune response
Izuishi et al.	2000	50	M	HCV	Partial	No	No	Ischemia or immune response
Uenishi et al.	2000	65	M	HCV	Partial	No	No	Ischemia
Stoelben et al.	1998	56	M	Unknown	Partial	No	No	Immune response
Stoelben et al.	1998	74	M	Unknown	Partial	No	No	Immune response
Ozeki et al.	1996	69	F	Unknown	Complete	No	No	Herbal
Markovic et al.	1996	62	M	HBV	Partial	No	No	Immunologic
Imaoka et al.	1994	65	M	HCV	Partial	No	No	Ischemia
Mochizuki et al.	1991	61	M	Unknown	Complete	No	No	Radiation
Andreola et al.	1987	75	M	Alcohol	Partial	No	No	Ischemia

IHC, Immunohistochemistry; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus.

의 없었으며 본 증례 외에는 2009년 Park 등[6]이 발표한 증례가 유일하였다. 두 증례 모두 만성 B형간염에 의한 간암이었으며, 림프구 침윤, 특히 CD4⁺ T 림프구 침윤이 현저했다는 공통점이 있다. 반면 자발적 퇴행은 일으키지 않았으나 림프구 침윤이 현저했던 간암은 주로 만성 C형간염이 원인이었고 CD8⁺ T 림프구 비율이 높았다[5]. CD 4⁺ T 림프구와 간암과의 관계는 현재 연구 중이며 마우스와 사람을 대상으로 연구한 논문들이 참고할 만하다. 쥐에 가지 세포 백신(dendritic cell vaccine) 및 재조합 인터루킨-12(interleukin-12)를 투약하여 간암의 성장을 억제한 실험이 보고되었으며 당시 항종양 작용은 주로 CD4⁺ T 림프구에 의해 매개된 것으로 확인되었다[7]. 사람에서는 CD4⁺ 세포독성 T 림프구가 적을수록 간암의 예후가 좋지 않고 재발률이 높다는 보고가 있었다[8]. 본 증례의 결과를 종합해볼 때, CD4⁺ T 림프구는

간암에 대한 예후 인자 및 향후 간암의 새로운 치료 표적이 될 가능성이 있겠다.

자발적 퇴행이 일어나는 중에 꼭 수술이 필요한가에 대해서는 아직 정립된 의견은 없다. 그러나 자발적 퇴행 이후에도 다시 종양의 크기가 증가한 증례가 있었고[9] 또한 영상학적으로 완전 관해(complete regression)되었어도 실제 수술 후 병리 조직에서는 생존 종양(viable tumor)이 관찰된 보고가 있어[10] 저자들이 자발적 퇴행 중임에도 수술적 절제를 시행한 근거가 되었다.

본 증례를 통해 임상적으로 드문 부분적 자발 퇴행 간암을 조직학적으로 확진할 수 있었고 면역조직화학 검사에서 CD4⁺ T 림프구 침윤과 관련 있음을 알 수 있었다. CD4⁺ T 림프구가 간암의 자발적 퇴행을 일으킨 기전은 아직 뚜렷하지 않으며 향후 추가적인 연구가 필요해 보인다.

요 약

54세 남자 환자가 건강 검진에서 간 내 종괴를 진단받았다. 영상학적 소견 및 만성 B형간염 병력을 고려하여 간암으로 임상적으로 진단되었으나 개인적인 이유로 치료를 연기하였고 5개월 후 다시 검사를 시행하였다. 역동적 복부 자기 공명영상에서 60% 이상 부피가 감소하여 간우엽 절제술을 시행하였고 병리조직학적 검사에서 간암으로 확진되었다. 부분적 자발 퇴행 간암은 다른 간암에 비해 림프구, 특히 CD4⁺ T 림프구 침윤이 많았으며 CD4⁺ T 림프구가 자발성 퇴행에 미치는 영향은 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어: 간암, 퇴행, 림프구

REFERENCES

1. Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
3. Oquiénena S, Guillen-Grima F, Iñarrairaegui M, Zozaya JM, Sangro B. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:254-257.
4. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
5. Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology* 1998;27:407-414.
6. Park HS, Jang KY, Kim YK, Cho BH, Moon WS. Hepatocellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: a regressing phenomenon? *Pathol Res Pract* 2009;205:648-652.
7. Homma S, Komita H, Sagawa Y, Ohno T, Toda G. Anti-tumour activity mediated by CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes against MHC class II-negative mouse hepatocellular carcinoma induced by dendritic cell vaccine and interleukin-12. *Immunology* 2005;115:451-461.
8. Fu J, Zhang Z, Zhou L, et al. Impairment of CD4⁺ cytotoxic T cells predicts poor survival and high recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;58:139-149.
9. Lee HS, Lee JS, Woo GW, Yoon JH, Kim CY. Recurrent hepatocellular carcinoma after spontaneous regression. *J Gastroenterol* 2000;35:552-556.
10. Sasaki T, Fukumori D, Yamamoto K, Yamamoto F, Igimi H, Yamashita Y. Management considerations for purported spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case report. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:147-152.