

CASE REPORT

젊은 남성에게서 재발한 다발성 간 내 국소 결절성 과형성 1예

정 은, 박정화, 김진아¹, 한남익, 이영석, 최호중², 배시현, 박일영²

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실¹, 외과학교실²

Recurrence of Multiple Focal Nodular Hyperplasia in a Young Male Patient

Eun Chung, Chung-Hwa Park, Jeana Kim, Nam Ik Han, Young Sok Lee, Ho Joong Choi, Si Hyun Bae and Il Young Park

Departments of Internal Medicine, Hospital Pathology¹, and General Surgery², College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Focal nodular hyperplasia (FNH) is the second most common benign hepatic tumor that is usually found in women. Diagnosis of FNH mainly depends on imaging studies such as color Doppler flow imaging, computed tomography, and magnetic resonance imaging. It is characterized by the presence of stellate central scar and is nowadays incidentally diagnosed with increasing frequency due to advances in radiologic imaging technique. FNH typically presents as a single lesion in 70% of cases and generally does not progress to malignancy or recur after resection. Herein, we report a case of a young male patient with recurrent multiple FNH who underwent surgical resection for presumed hepatic adenoma on computed tomography. (**Korean J Gastroenterol 2014;64:49-53**)

Key Words: Focal nodular hyperplasia; Diagnosis

서 론

간의 국소 결절성 과형성(focal nodular hyperplasia, FNH)은 양성 간종양 중에서 혈관종 다음으로 두 번째로 흔히 발생하는 종양이다.^{1,2} FNH는 주로 20대에서 50대 사이 젊은 연령에서, 그리고 남성보다 여성에게서 8-9배 더 흔히 발생하며,³ 70% 정도에서 단일 결절의 형태로 나타난다. 영상의학적 검사 기술의 발달로 그 진단 사례는 증가하고 있고, 대부분의 경우에서는 추가적인 조직검사나 수술적 제거 없이 확진이 가능한 것이 일반적이다.⁴ 조직학적으로 단일 소핵(monoacinar)의 과형성에 의한 병변이므로 대부분의 경우 매우 안정적인 특징을 보이는 것으로 알려져 있다.^{1,5} 또한 대체로 증상이 없고 악성화 가능성 또한 나타나지 않는 것으로 알려져 있을 뿐만 아니라 출혈과 괴사 등의 합병증이 드물어 FNH로 확진하였다면 특별한 치료 없이 정기적인 경과 관찰을 한다.^{2,3,6,7}

이번 증례에서는, 22세 남자 환자로 임상적, 영상학적 검사에서 간선종이 의심되었으나 수술 후 조직학적으로 FNH를 진단한 후 수년 뒤 다시 재발한 간종괴를 다시 한 번 수술하여 FNH를 확인한 재발성 FNH 1예를 보고하는 바이다

증 례

22세 남자 환자로, 건강검진을 위하여 시행한 복부 초음파 검사에서 간의 3번 분엽에서 우연히 발견된 간 내 결절에 대하여 복부 CT 검사를 시행하였다. 병변은 3.4×3.9 cm 크기의 균질한 음영이면서 지연기에 저음영을 보이는 종괴로 그 특징이 간선종에 가까웠고(Fig. 1A, B), 양성종양을 시사하는 것으로 판단되었으나 환자가 완전한 제거를 위하여 좌측 부분 간 절제술을 시행하였다. 조직검사에서는 종괴 내에서 혈관 증식 및 담관 증식이 고루 관찰되어 FNH를 시사하였다(Fig.

Received October 7, 2013. Revised January 6, 2014. Accepted January 8, 2014.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박일영, 420-717, 부천시 원미구 소사로 327, 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

Correspondence to: Il Young Park, Department of General Surgery, The Catholic University of Korea, Bucheon St. Mary's Hospital, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea. Tel: +82-32-340-7021, Fax: +82-32-340-7227, E-mail: parkiy@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

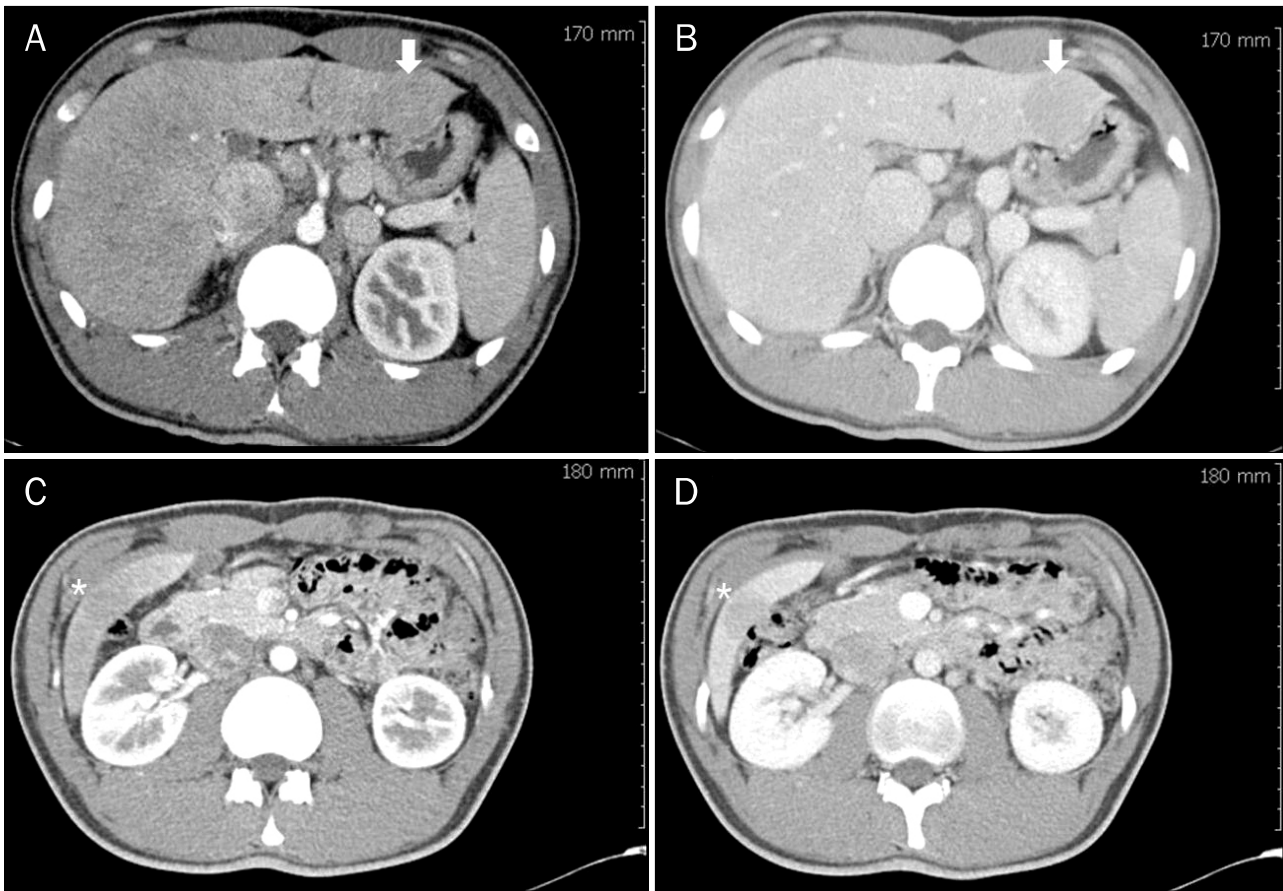


Fig. 1. Three phase CT images showing ovoid heterogeneous masses that predominantly appear as hypoattenuating lesions on portal venous phase. (A, B) Prior to the first operation, the mass (white arrows) is located in the left lateral segment. (C, D) After 3 years, a new lesion is seen in segment 6 (asterisks).

2A, B).

이후 3년간 외래 추적을 하던 중 CT에서 간의 6번 분엽 (right hepatic angle)에 2.9×2.0 cm 크기의 새로운 결절이 확인되었다(Fig. 1C, D). 이전의 만성 바이러스성 간염 과거력은 없었고 가족력에서도 특이사항이 없었으며, 수술 전 검사의 신체 활력 징후에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 결막의 빈혈이나 공막의 황달소견은 없었고, 복부는 부드럽고 팽만은 없었으며 간이나 비장은 만져지지 않았다. 검사실 소견으로는 말초혈액검사에서 백혈구 $5,030/\text{mm}^3$, 혈색소 16.3 g/dL , 헤마토크리트 36.4% , 혈소판 $180,000/\text{mm}^3$ 였다. 간기능 검사에서 총단백 6.0 g/dL , 혈청알부민 4.0 g/dL , 총 빌리루빈 1.67 mg/dL , AST/ALT $12/16 \text{ U/L}$, ALP 64 IU/L , GGT 10 U/L 였다. 전해질 검사 및 혈액응고 검사 모두 정상이었다. 간염 바이러스 표지자 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV antibody는 음성이었다고 α -fetoprotein은 1.58 ng/mL 였다. 간초음파 검사에서 간실질의 에코음영은 정상이었었고 6번 분엽에 2.9×2.1 cm 크기의 비균일한 저에코의 결절이 관찰되었으며 복수는 없었다.

금번 내원 시 시행한 CT 검사의 초기 동맥 영상에서 오른 쪽 간 하연에서 관찰되는 2.9×2.0 cm 크기의 종괴는 조영 증강이 뚜렷하지 않았으며(Fig. 1C), 지연기에서는 비균질한 저음영을 보였고 결절 내에 석회화 등의 소견은 없었다(Fig. 1D). 복부 자기공명영상(MRI)에서 T1과 T2 강조 영상에서 모두 균일한 저신호 강도의 결절과 조영제를 사용하였을 때 초기 신호강도에서 결절의 약한 조영 증강을 보였고(Fig. 3A), 이후 결절은 저신호 강도로 변화하였다(Fig. 3B). 4번 분엽에 같은 양상으로 나타나는 3개의 소결절이 관찰되었다(Fig. 3C, D). CT와 MRI에서 관찰되는 소견은 다시 한 번 간선종을 의심하게 하는 특징을 보여 새로이 관찰된 종괴 중 크기가 큰 6번 분엽의 종괴에 대하여 절제 수술을 시행하였다. 수술은 간분엽 절제술과 담낭 절제술을 시행하였다. 절제된 분엽의 절단면에서 주변 간조직과 경계가 비교적 불명확한 $2.8 \times 1.5 \times 2.0$ cm의 결절이 관찰되었는데 결절은 짙은 황색을 띠어 간실질과 비슷하게 보였으며 출혈이나 괴사소견은 관찰되지 않았다. 주위에 림프절 종대나 전이의 소견은 없었다. 수술 후 획득한 병변 조직의 현미경적 소견은 주위의 정상 간과

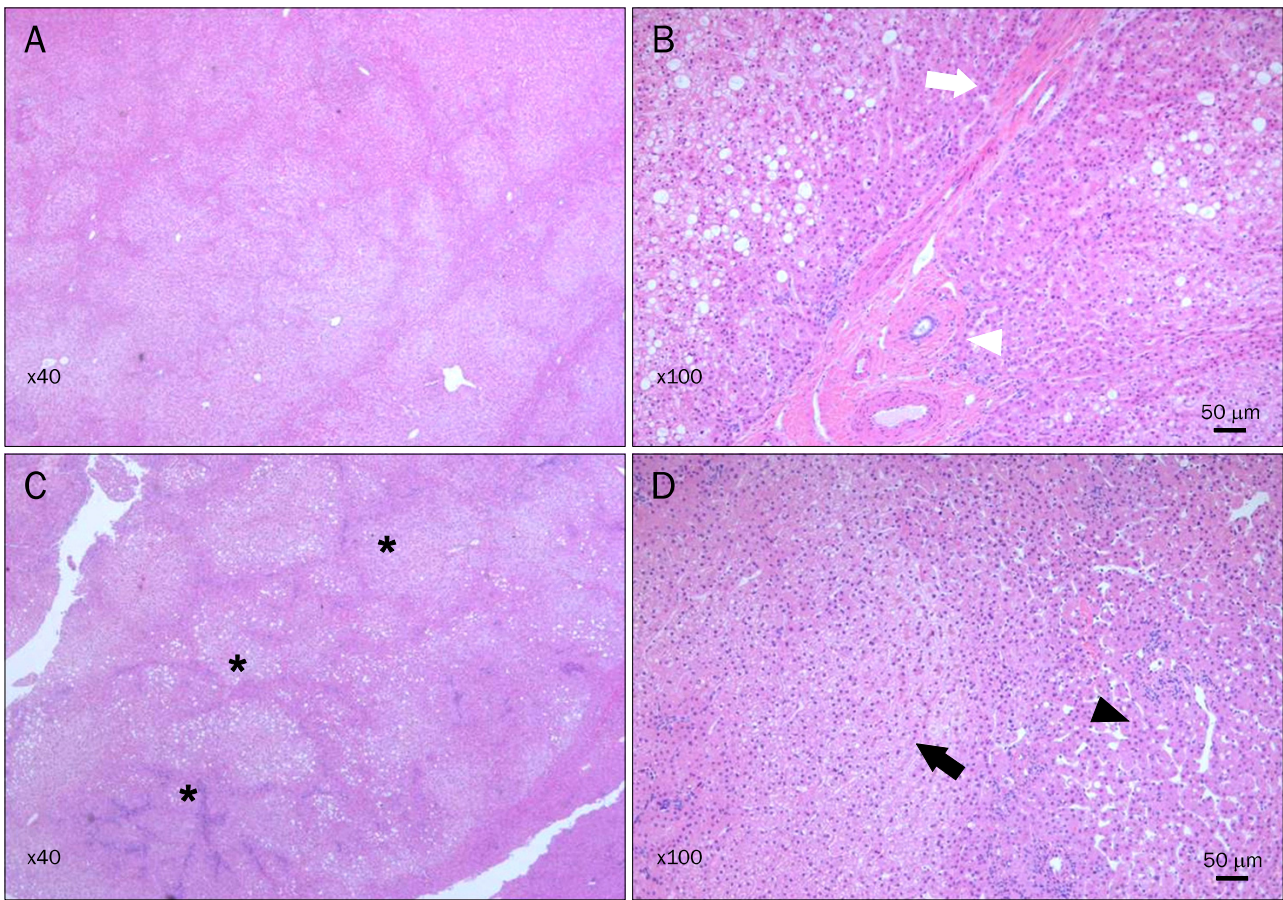


Fig. 2. (A) Microscopic findings of the specimen from the first operation shows a non-encapsulated, well defined hepatocellular nodule (H&E, $\times 40$). (B) Within the nodule, arteries with thick wall (white arrow) and reactive bile ducts (white arrowhead) are seen (H&E, $\times 100$). (C) The other specimen achieved after the second operation shows radiating fibrous septa (asterisks) dividing the tumor into nodules (H&E, $\times 40$). (D) The hepatocytes in the nodular lesion without definite capsule shows no pleomorphism or cytologic atypia (black arrow) compared to normal parenchyma at the right (black arrowhead) (H&E, $\times 100$).

명확한 경계를 보이며 종괴 내 세포 밀도가 약간 증가되어 있었고(Fig. 2C), 정상 간세포와 구별이 되지 않는 성숙된 간세포들이 불규칙한 세포삭을 이루고 있었다. 또한 중간 크기 이상의 근층을 가지고 있는 혈관과 섬유 격막과 간실질세포 사이에 담세포의 증식이 관찰되어(Fig. 2D) 수술 전 영상의학적 소견과는 달리 다시 한 번 FNH로 진단하게 되었다. 환자는 수술 후 퇴원하여 다른 합병증 없이 지내고 있다.

고 찰

일반적으로 FNH는 육안상 둥글거나 분엽성의 경계가 좋은 종괴의 형태이다.^{2,4,8} 보통은 단일 결절로 나타나며, 약 20% 정도에서만 다발성 종괴를 보이는 것으로 알려져 있다. CT의 민감도는 75%, 정확도는 92%, MRI의 민감도는 70%, 정확도는 98%에 이르는 것으로 알려져 있으며,^{4,8} CT의 동맥기에서 균일한 조영 증강과 중심성 반흔이 보이고 문맥기 및

지연기 영상에서 등음영을 보이는 것이 특징인데, 중심성 반흔은 지연기로 갈수록 조영증강이 되며 이는 풍부한 점액성 교질에 기인한다.^{2,7-9} 반면 간선종은 일반적으로 FNH에 비하여 더 크고 비균질한 양상으로 중심성이 반흔 없으며, 동맥기 조영 증강이 덜하고 지방을 함유하며 일부에서 악성 변화를 일으키기도 한다.¹ 최근의 보고에 따르면, 2 cm 이상의 간종괴를 감별하는 데에 있어 일반적인 영상검사로 간선종과 FNH를 구분짓기 어려운 경우 ¹⁸F-fluoromethylcholine PET/CT를 이용하여 감별할 수 있음을 제안하고 있다.¹⁰ 이러한 영상검사 기술의 발전으로 영상검사의 조합을 통하여 대부분의 경우 조직검사나 수술적 처치 없이 상당 수의 FNH를 진단하는 것이 가능해졌다.⁴ 그러나 여전히 비전형적인 FNH를 여타의 양성 종양 혹은 악성종양과 감별하는 것은 어려운 일인데, 간선종의 경우 출혈 경향성이 높을 뿐만 아니라 악성변화를 일으킬 수 있기 때문에 간 내 발생하는 양성종양 중 간선종과 FNH를 감별할 필요가 있다.^{1,4}

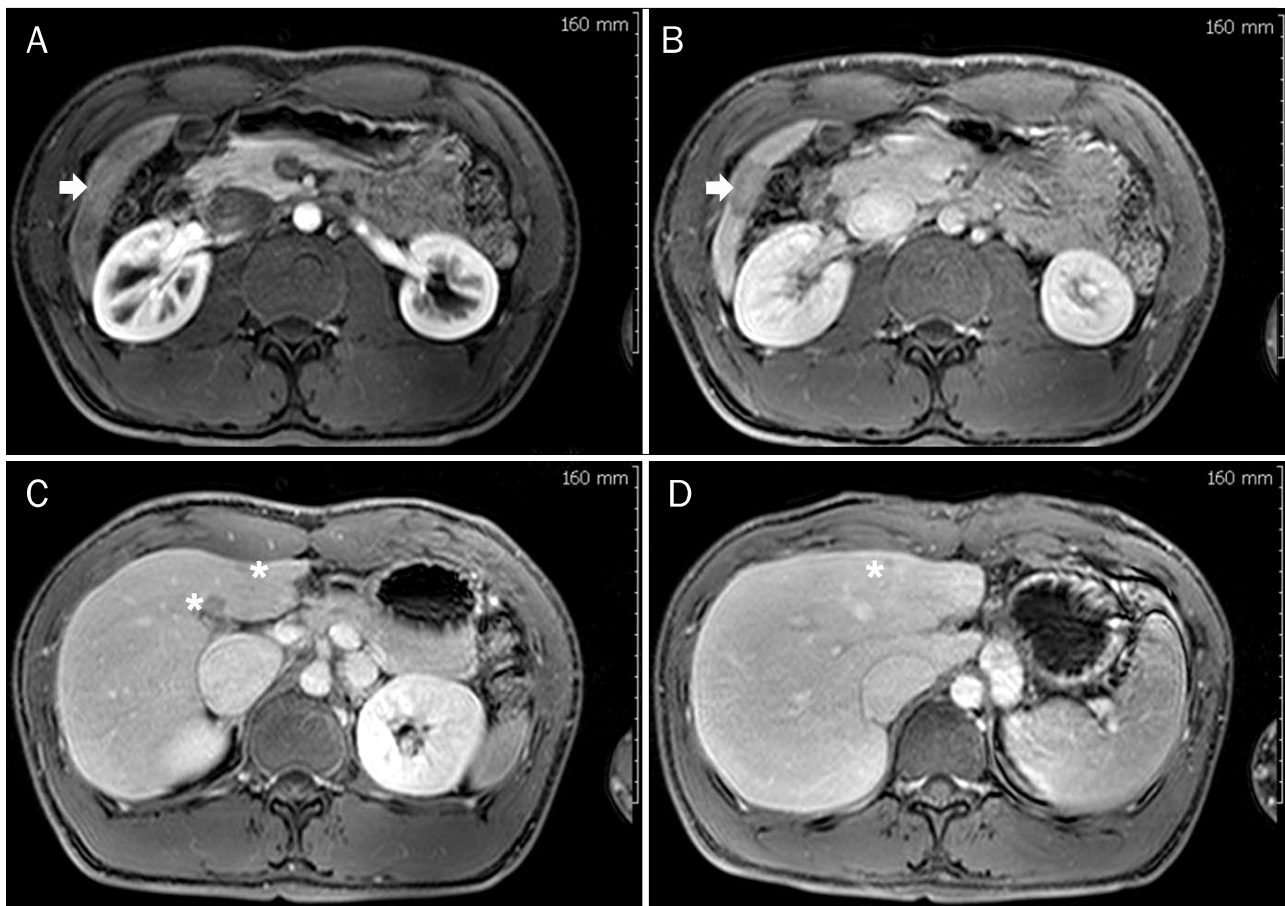


Fig. 3. MRI taken during follow-up. (A, B) The lesion (white arrows) shows iso- and subtle high signal intensity compared to the adjacent liver parenchyma on arterial phase and low signal intensity on portal phase. (C, D) Small hypodense lesions (asterisks) with similar characteristics are seen in segment 4 on portal venous phase.

치료에 있어서 FNH는 증상이 발생할 경우 수술로 제거할 수는 있겠지만 대개 무증상으로 악성 변화나 합병증의 발생이 적기 때문에 경과 관찰만이 필요한 것으로 알려져 있다.^{1,4} 전형적 FNH는 병리학적으로는 피막을 형성하지 않고 버팀질에 의한 의해 경계가 지어지는 종괴로 결절은 균질한 정상 간세포와 쿠퍼 세포로 구성되어 있으며, 방사상의 격벽을 가진 중심성 반흔, 림프구의 증식과 혈관벽의 비후와 담관의 과형성이 특징이다. 과형성 반응에 기인한 세포 증식이기 때문에 간선종과는 달리 악성 변형을 하지 않는데 간혈관종 또는 모세혈관확장증과 동반되는 경우가 있다는 것이 이를 뒷받침한다.¹⁴ 또한 장기간의 추적 기간 동안 크기의 증가 혹은 변형이 잘 관찰되지 않는 것으로 알려져 있을 뿐만 아니라 재발률이 극히 적은 안정적인 질환으로 알려져 있다.^{4,8,11}

FNH는 전 연령에서 발생할 수 있으나 남녀의 비가 약 1 : 8로 20대에서 50대 사이 가임기 여성에서 주로 관찰되는 것으로 알려져 있고,^{3,12} 50-80% 이상의 환자들에서는 무증상으로 우연히 발견된다. 이번 증례의 환자 역시 우연히 발견된 무증상 간종괴를 평가하는 과정에서 FNH를 진단하게 된 경우였

다. 다만 일반적인 경우와는 달리 첫 진단 당시 영상의학적으로 결절 내 석회 관찰되지 않고 조영 증강이 잘 이루어지지 않으면서 지연기에 저음영이 관찰되어 영상의학적으로 간선종이 의심되는 간 내 종괴를 수술적으로 절제하였고, 조직학적 검사에서 FNH를 진단하게 되었다. 이후 3년간의 추적 관찰 도중 비균질한 음영의 동맥기에 조영 증강을 보이지 않고 특징적인 중심성 반흔을 보이지 않는 간종괴가 다발성으로 재발되어 다시 한 번 영상학적 특징에 근거하여 간선종에 더 합당하다는 판단하에 수술적 치료를 시행하였으나 재발성 다발성 FNH가 진단되었다. 즉, 이번 증례의 경우, 영상의학적 검사에서 간선종이 의심되었던 간 종괴를 수술적 절제 후 조직검사에서 FNH를 진단하였고, 훗날 다시 간 내 종괴가 재발하여 또 다시 수술적 접근을 하게 되었다.

그러나 앞서 기술한 바와 같이 FNH는 대개 무증상일 뿐만 아니라 진행성 또는 재발성 질환이 아닌 것으로 알려져 있다. 따라서 이번 환자와 같은 경우는 흔히 관찰되는 상황이 아니라 하겠다. 다만 드물기는 하지만 변화를 동반하는 FNH가 보고된 바는 있으며, 이를 진행성 FNH (FNH, progressive

type)로 명명할 것이 제안 된 바가 있다.¹¹ 병변 자체가 간세포에서 기원하는 양성종양으로 병소 중심의 기형 동맥을 통한 혈류의 흐름이 저산소증 또는 고관류(hyperperfusion)를 일으켜 간세포의 과형성 반응을 일으킨 것으로 추정되는 면이 있다.¹³ 따라서 이번 환자에서 흔히 관찰되지 않는 FNH의 재발이 발생한 이유로는, 환자가 간 내 기형 동맥을 가지고 있어 FNH가 반복적으로 발생할 조건을 이미 가지고 있었거나 또는 첫 수술 후 발생한 간 내 혈역학적 변형이 간세포 내 산소 공급에 변화를 일으켜 새로운 FNH의 형성을 유발했을 가능성을 생각할 수 있겠다. 이번 환자의 종괴 조직에서 혈관 벽이 두터워진 동맥의 증식이 관찰되었던 점도 이러한 가능성을 뒷받침한다고 추정해 볼 수 있다. 간 내 혈역학적 변화에 따른 간 내 종괴 발생으로는 간 이식 후 partial nodular transformation, nodular regenerative hyperplasia 등도 잘 알려져 있으며,¹⁴ 최근 몇몇 보고에서 골수 이식 또는 항암화학요법 후 FNH가 발생하는 현상이 기술된 바도 있는데 이를 hepatic veno-occlusive disease 등 혈역학적 변화와 연관지어 설명하려는 시도가 이루어지고 있다.^{5,15}

결론으로, 일반적으로 FNH는 여성에서 단일 종괴로 흔히 관찰되며 영상의학적 소견만으로 확진이 가능한 경우가 많지만, 다발성 FNH의 경우 그 진단이 영상의학적 소견만으로는 어려울 수도 있다. 따라서 향후 젊은 남성에서 다발성의 간종괴가 발견되는 경우에 영상의학적으로 확진이 어렵다면, 남성에게는 흔하지 않지만 FNH의 가능성 또한 염두에 두어야 하겠다. 또한 비록 FNH가 잘 재발하는 질병이거나 전암병변은 아닐지라도 간 내 혈역학적 상황에 따라 새로운 병변이 생기거나 치료 후 재발을 할 수 있으므로 그에 대한 적정 수준의 추적 관찰이 필요함을 시사하는 바이다.

REFERENCES

1. Cristiano A, Dietrich A, Spina JC, Ardiles V, de Santibañes E. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: current diagnosis and management. *Updates Surg* 2014;66:9-21.
2. Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:705-712.
3. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
4. Shen YH, Fan J, Wu ZQ, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:52-57.
5. Sudour H, Mainard L, Baumann C, Clement L, Salmon A, Bordigoni P. Focal nodular hyperplasia of the liver following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:127-132.
6. Kim J, Nikiforov YE, Moulton JS, Lowy AM. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver in a 21-year-old woman. *J Gastrointest Surg* 2004;8:591-595.
7. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, et al. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 2002;35:414-420.
8. Procacci C, Fugazzola C, Cinquino M, et al. Contribution of CT to characterization of focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastrointest Radiol* 1992;17:63-73.
9. Finley AC, Hosey JR, Noone TC, Shackelford DM, Varadarajulu S. Multiple focal nodular hyperplasia syndrome: diagnosis with dynamic, gadolinium-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 2005;23:511-513.
10. Bieze M, Bennink RJ, El-Massoudi Y, et al. The use of 18F-fluoromethylcholine PET/CT in differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: a prospective study of diagnostic accuracy. *Nucl Med Commun* 2013;34:146-154.
11. Sadowski DC, Lee SS, Wanless IR, Kelly JK, Heathcote EJ. Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence. *Hepatology* 1995;21:970-975.
12. Shetty JB, Amrapurkar AD, Shenoy AS. Multiple focal nodular hyperplasia, an incidental finding on autopsy. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:822-824.
13. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-462.
14. Devvarbhavi H, Abraham S, Kamath PS. Significance of nodular regenerative hyperplasia occurring de novo following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1552-1556.
15. Donadon M, Di Tommaso L, Roncalli M, Torzilli G. Multiple focal nodular hyperplasias induced by oxaliplatin-based chemotherapy. *World J Hepatol* 2013;5:340-344.