

부분 간절제술을 통한 개의 간세포암종 치료에

이충호¹ · 최재훈* · 정성목 · 김완희 · 김대용* · 윤정희 · 남치주 · 권오경

서울대학교 수의과대학, *농생명공학부

Partial Hepatectomy in a Canine Hepatocellular Carcinoma

Chung-ho Lee¹, Jae-hoon Choi*, Seong Mok Jeong, Wan-hee Kim, Dae-yong Kim*, Jung-hee Yoon, Tchi-Chou Nam and Oh-Kyeong Kweon

College of Veterinary Medicine and *Agricultural Biotechnology, Seoul National University

Abstract : Primary hepatocellular carcinomas are rare in dogs. A 12-year-old 5.4 kg female Poodle was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital with abdominal distension and mild anorexia. In this case, an extensive soft tissue mass was clearly palpable in the upper abdomen and radiography revealed a spherical mass of soft tissue density in the abdomen but its origin was not clear. In following an exploratory laparotomy, a partial hepatectomy was performed. Surgical complications were minimal. The survival time was seven months before dyspnea lead to a sudden and rapid decline.

Key words : Partial hepatectomy, hepatocellular carcinoma, dog

서 론

원발성 간종양은 개에서 1% 미만으로 발생하는 매우 드문 종양이며^{1,2,5,7}, 이중 약 52%가 간세포 암종이다⁸. 개의 평균 발생 연령은 약 11~12년령으로 노령견에서 다발하고, 일반적인 임상증상없이 지내다가 복부팽만, 기면, 허약, 식욕부진, 다음다뇨, 구토 등의 증세를 보인다^{1,9}. 신체검사상 대부분의 개에서 복부팽만과 간비대가 촉진되며, 방사선학적 검사를 통해 종괴를 확인할 수 있다. 대부분 좌측엽에서 잘 발생하고 이로 인한 위장관의 변위가 확인된다⁵.

간세포 암종은 단일 간엽에서 주로 발생하나 결정성 혹은 미만성으로 여러 엽에서 발생할 수 있다^{2,5}. 단일 간엽에서 발생한 종양의 경우, 수술적인 절제가 지시된다^{5,7}. Kosovsky 등⁵은 간세포 암종에 이환된 18마리의 개를 부분 간절제술로 치료한 후, 8마리는 수술 후 평균 308일(1-548일) 생존하였고, 다른 10마리는 수술 후 평균 377일(195-1025일 이상) 이상 생존하고 있다고 하였다. 살아있는 10마리중 1마리에서 수술 후 240일에 재발이 확인되었고 나머지는 임상적으로 무증상이었다. 그러나 대부분의 연구에서 간세포 암종의 예후는 불량하다고 하였다.

이에 본 증례에서는 12년령의 암컷 푸들에서 발생한 간세포 암종에 대한 임상증상, 진단 및 치료경과 등을 보고하고자 한다.

증 례

병력 및 임상증상

체중 5.4 kg의 12년령 암컷 푸들이 심한 복부팽만과 최근 며칠간의 식욕저하를 보여 본 대학 부속동물병원에 의뢰되었다. 내원전 다른 동물병원에서 검사시 복강내 종괴가 촉진되고 혈액검사상 간관련 수치의 상승을 보여 간종양이 의심되었다. 사료는 일반 사료음식을 급여하였으나 최근 식욕저하를 보였고, 일반적인 예방접종 및 구충은 모두 실시하였다. 내원 당시 점차적인 복부 팽만 및 약간의 식욕 감소를 보인 것을 제외하고는 특별한 임상증상은 보이지 않았다.

신체검사 및 혈액학적 검사

신체 검사시 체온, 심박수 그리고 호흡수는 정상이었고, 복부촉진시 다소 팽만된 것이 확인되었다. 혈액검사시 백혈구 수치는 38,520개/ μ l로 약간의 증가를 보였고, ALP 및 AST가 각각 2,348 U/L과 119 U/L로 상승한 것을 제외하고는 다른 수치는 정상범위내에 있었다.

방사선학적 검사

내원시 실시한 방사선학적 검사에서 복부 전방에 연부 조직 밀도의 종괴가 확인되었고, 이로 인해 외측상에서 위축(stomach axis)이 뒤쪽으로 변위되어 있었으며, 유두에 석회화되어 있는 것이 관찰되었다(Fig 1). 흉부 사진에서는 기관 기관지 부분의 림프절이 종대되어 있었으며, 심장이 전반적으로 비대되어 있었으며 특히 좌심실과 좌심방의 비대가 심했다. 초음파 검사에서 간에 종괴가 확인되었으며 괴사된 조직으로 보이는 무에코 부분과 저에코, 고에코가 함께 섞여

본 연구의 일부는 2000년도 두뇌한국 21사업에 의해서 지원되었음.

¹Corresponding author.
E-mail : vetho@netian.com

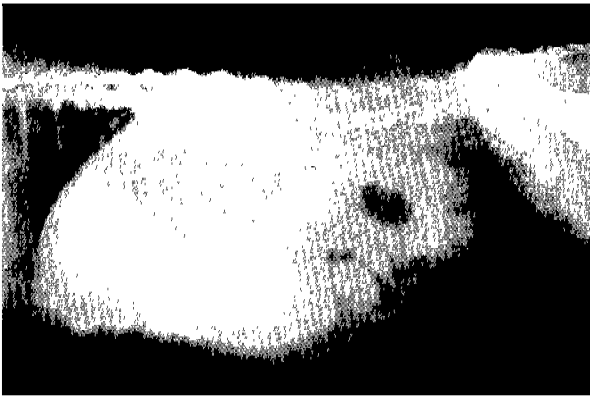


Fig 1. Lateral radiographs showing a large ventral abdominal mass of soft tissue density in the cranial abdomen.



Fig 2. At operation, a 8×7.5×6-cm relatively large firm mass was found at the right medial lobe of the liver.

있는 혼합 에코로 확인되었다. 비장이나 신장 등에 전이 소견은 보이지 않았다.

수술소견

이상의 검사 결과를 토대로 복강내 종괴 제거를 위한 개복술을 실시하였다. 수술전 ampicillin(미노탈®, 바이엘코리아) 20 mg/kg을 정맥주사하여 슬증감염에 대비하였고, 마취전 지속적인 산소공급을 하여 환축을 충분히 산소화시켰다. 간기능 저하를 의심하여 마취는 isoflurane(에어레인액®, 일성신약)과 산소로 도입 및 유지마취하였으며, 검사 돌기부터 제대까지 복부 정중절개를 통해 접근하였다. 종괴는 간의 우내엽에 8×7.5×6-cm의 크기로 자리잡고 있었으며, 종괴와 함께 우내엽의 일부를 조심스럽게 적출하였다(Fig 2). 종괴는 우내엽의 말단에 붙어 암적색의 울퉁불퉁한 공모양을 띠고 있었고, 간조직에 비해 경화된 양상을 보였다. 주변 조직과의 유착은 보이지 않았고 종괴제거후 술부를 일반적인 방법으로 봉합 폐쇄하였다.

수술후 치료 및 경과

술후 5일간 ampicillin 20 mg/kg과 enrofloxacin(바이트릴®,

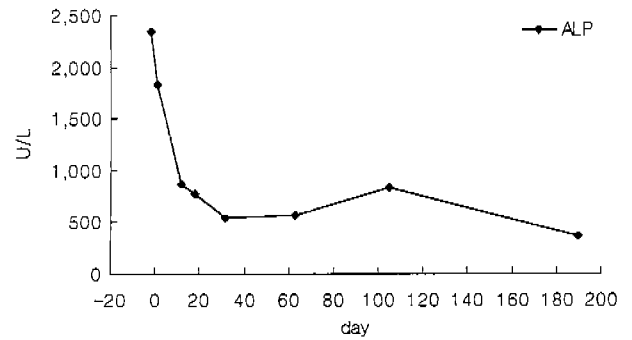


Table 1. Changes in serum concentration of ALP. After surgical treatment, ALP values were returned to normal range.

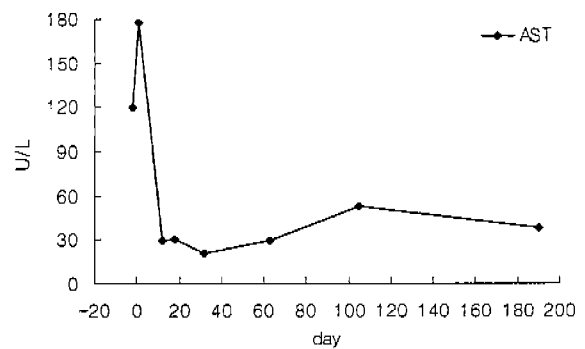


Table 2. Changes in serum concentration of AST. After surgical treatment, AST values were returned to normal range.

바이엘코리아) 5 mg/kg을 하루 두 번씩 근육주사하였고, 술부는 일반적인 방법으로 소독·세정하였다. 술후 일시적인 식욕저하를 보인 것을 제외하고는 특별한 부작용을 보이지 않아 수술 10일째 발사하고 퇴원 조치 하였다.

7개월이 경과할 때까지 정기적인 혈액 검사를 통해 간효소치의 변화상이 양호해짐을 확인하였고(Table 1 and 2), 방사선학적 검사를 통해 종양의 재발 여부 및 전이여부를 확인하였으나, 별 다른 술후 부작용 및 이상은 발견되지 않았다. 그러나 애견 미용중 갑작스런 호흡곤란을 보이고 폐사하였다는 연락을 받고 부검하였으나 종괴의 재발 등 큰 이상은 발견되지 않았다.

병리조직학적 검사

술후 병리조직학적 검사를 위해 생검 조직들을 10% 중성 포르말린에 고정한 다음 파라핀 포매후 조직절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 간 실질의 대부분은 간세포 유래의 잘 분화된 종양세포들에 의해 대체되어 있었다(Fig 3). 종양세포들은 4~7 층의 세포층을 이루면서 소주(trabeculae)를 형성하고 있었고, 주변과의 경계는 비교적 명확하였다. 그리고 팽창성 성장의 양상을 보였으나 일부 침윤성 성장을 나타내는 부분도 관찰되었다. 또한, 국소적으로 심한 괴사와 출혈이 동반되어 있었고, 섬유아세포가 증식하여 괴사부를 둘러싸고 있었다. 종양세포

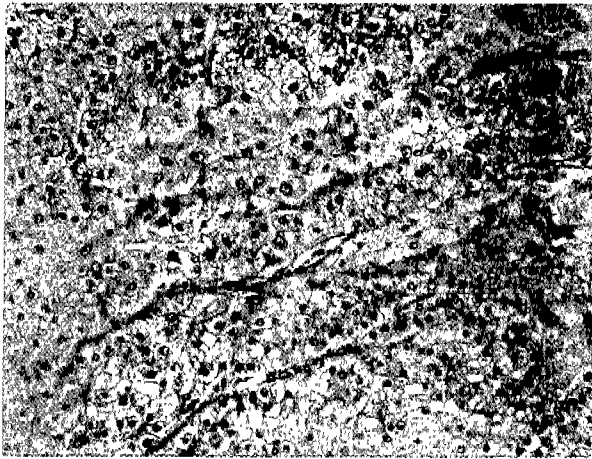


Fig 3. Well-differentiated neoplastic hepatocytes forming trabeculae, H&E, $\times 200$.

포는 핵이 둥글고 크기가 다양했으며, 세포질은 매우 풍부하고, 공포화되어(vacuolated) 있었다. 핵분열 소견은 거의 관찰되지 않았고, 혈관내에 tumor emboli가 존재하였다. 임파절은 호중구가 심하게 침윤되어 있었으며, hemosiderin을 담식하고 있는 대식구가 다수 관찰되었다. 이상의 결과로 의뢰된 생검 조직은 간세포 암종으로 진단되었다.

고 찰

개와 고양이에서 간세포 암종은 드물게 발생하고, 다른 종양과 마찬가지로 10년령 이상의 노령견에서 발생하는 것으로 알려져 있다^{1,5,6,8}. 대부분의 연구에서 간세포성 암종은 특별한 임상증상없이 발생한다고 한다. 따라서 초기 진단이 어렵고, 본 증례의 환축도 12년 동안 특별한 질병없이 지내다가, 점차적인 복부의 팽만을 보여 간종양이라는 진단을 받게 되었다. 내원 당시에도 심한 복부팽만과 일시적인 식욕저하를 보인 것을 제외하고는 특별한 임상증상을 보이지 않았다. Evans¹는 간세포 암종시 관찰되는 가장 일반적인 임상증상은 기면, 침울, 허약 등과 같은 일반적인 불쾌감(65%)이라 하였고, 그 외에 식욕저하(43.5%), 다음다뇨(43.5%), 구토(43.5%), 체중감소(30.4%), 그리고 경련(27.2%)이라 하였으나 다른 보고들과 마찬가지로 특별히 간과 관련된 임상증상은 발생하지 않았다고 하였다. Kosovsky 등⁵은 간세포 암종에 이환된 18마리중 5마리는 임상적으로 무증상이었고, 그 외에 다음다뇨, 구토, 설사, 식욕저하, 체중감소, 그리고 기면 등을 보였다고 하였다. 대형 종양에서는 경련과 함께 저혈당증을 보이기도 한다⁸.

복강내 종괴 발견시 간종양, 간정맥 확장, 혈관육종, 임파종, 화농, 기생충성 육아종, 그리고 비장, 위, 췌장 등 다른 복강 장기의 질환과 감별진단해야 한다^{1,2,9}. 이를 위해서 초음파 검사, CT, 핵의학검사 등의 영상진단학적 방법 등을 통해 간종양을 감별해 내야하고, 임상증상과 신체검사, 혈액학적인 이상 유무도 확진을 위해 반드시 실시해야 하는 검사

들이다!

원발성 간종양의 진단에 방사선학적 검사는 필수적이며, 주로 위장관의 후방 변위를 일으키는 전복측 복부 종괴 소견으로 나타나게 된다! 본 증례에서도 내원시 실시한 방사선학적 검사를 통해 복부 전방에 연부 조직 밀도의 종괴를 확인하고 초음파 검사를 통해 간과 관련이 있음을 확인하였다. Kosovsky 등⁵은 방사선과 초음파검사를 통해 복부 종괴의 진단이 100% 가능했다고 하였다. 초음파 검사는 종괴의 판별에 도움이 될 뿐 아니라, 초음파 검사시 Tru-Cut[®] needle 생검을 통한 샘플의 세포학적인 검사는 확진을 내릴 수 있는 검사법이다². 그러나 생검을 실시하기 전에 응고계 검사를 포함하는 간기능 검사를 반드시 실시하여 생검후 발생할 수 있는 부작용에 대비해야 한다.

본 증례의 환축은 내원 당시 혈액검사상 백혈구 증가증과 ALP, AST의 상승을 보였다. 이는 다른 보고들과 일치하는 것으로^{5,8}, 간효소치의 증가는 간세포의 괴사나 종양조직에 의한 효소생산 때문이다. ALP의 상승은 종양조직에 의한 isoenzyme 생산으로 인해 정상적인 합성 및 방출보다 증가하게 되어 일어난다. 이외에 저단백혈증 및 고빌리루빈혈증을 보이기도 한다^{4,5}.

이러한 검사방법과 함께 조직화적인 검사를 실시해야만 정확한 진단이 이루어 질 수 있다! 간종양은 대부분 상피성이고 Evans¹는 개에서 발생하는 간종양의 75%가 간세포 암종이라고 하였다. 간세포 암종은 간세포 선종(hepatocellular adenoma)과 감별되어야 한다. 일반적으로 간종양은 양성보다 악성이 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 본 예의 경우 1)출혈과 괴사가 동반될 정도로 심한 침윤성 성장을 하고 있다는 점, 2)핵의 크기가 다양한 점, 그리고 3)혈관내에 tumor emboli가 존재하는 점 등으로 미루어 보아 악성종양임을 확인할 수 있었다. 분화가 잘된 간세포 암종의 경우에는 핵분열 소견은 거의 관찰할 수 없고, 종종 정상 간세포 또는 간세포 선종과 매우 유사한 양상을 띤다⁶.

전이는 간세포 암종에서 다발하고, 약 60%에서 주변 임파절이나 간엽으로 전이되며, 경우에 따라서는 복막, 폐, 심장, 비장, 신장, 장, 뇌 등으로도 전이될 수 있다^{5,6}. 단일간엽에 크게 발생한 간세포 암종은 오히려 여러 엽에서 동시에 발생한 종양보다 전이율이 낮다. Evans¹는 간종양에 이환된 22마리중 3마리에서 흉부 방사선검사시 결정성 간질 패턴을 확인하였다고 하였다. 따라서 술전 흉부 방사선 사진과 복부 초음파 검사는 전이 및 임파계의 이상유무를 확인하는데 도움이 된다⁷.

간세포 암종은 주로 단일 간엽에서 발생하는데^{4,6}, Patnaik 등⁸은 간세포 암종의 61%(30/49)가 단일 간엽에서 발생했다고 하였다. 또한 간세포 암종은 주로 좌내엽 또는 좌외엽에서 다발하는데^{5,6,8}, 이는 간실질의 대부분이 간의 좌측에 위치해 있기 때문이다⁵. 그러나 Evans¹는 방사선학적으로 우측 전복측에서 복부 종괴가 다발하고 이로 인해 위장관의 좌후측 변위를 일으킨다고 하였다. 본 증례에서는 술전 종괴의 정확한 위치 및 다른 질환과의 감별이 이루어지지 않아 탐색

적 개복술을 실시하였다. 개복후 우내엽에서만 종괴가 확인되어 부분 간절제술이 지시되었다. 단일 간엽에서 발생한 간세포 암종은 시간이 지남에 따라 주위 엽으로 전이가 일어나고, 여러엽에서 다발성으로 발생한 종양의 경우 그 예후가 불량하다⁵. 따라서 발병 초기에 진단이 내려진 단일 간엽 발생의 간세포 암종이라면 간엽절제술(lobectomy)이나 부분 간절제술(partial hepatectomy)이 가장 일반적으로 선택되어지는 치료방법이다^{3,5,8}. Fry와 Rest³는 간세포 암종으로 부분 간절제술을 받은 두 마리의 개에서 정상적인 회복과 함께 6개월 간의 정상적인 삶을 보고하였고, Kosovsky 등⁵은 수술적 치료후 수술 부작용은 적었고, 수술을 받은 18마리중 10마리가 평균 377일 이상 생존하였다고 하였다. 본 증례에서도 수술 좋은 회복 양상을 보였고, 7개월동안 임상증상의 재발 및 전이는 보이지 않았고, 간호소치도 정상적으로 회복됨이 확인되었다. 간은 거대한 대사 저장고의 역할을 하는 장기로 약 70%를 절제해내도 간기능에는 큰 변화가 없고, 약 6-8주후면 완전한 재생이 일어난다^{3,5}. 절제후 바로 보상성 비대와 재생이 나타나기 시작하여, 삼일 이내에 최대에 도달하며, 일반적으로 절제해낸 간조직이 많을 수록, 생화학적인 기능이 정상으로 회복되는 데 필요한 시간은 길어지게 된다. 간과 관련된 수술에 있어 가장 일반적이고 심각한 수술 부작용은 출혈과 연관 간조직의 손상이므로 수술중 조작에 주의한다².

수술적 방법 이외의 치료방법으로는 종양과 관련된 혈관의 결찰 등으로 영양공급을 차단하여 종양을 억제하는 방법이 지시되나 실용적이지 않고⁴, 다른 일반 종양과는 달리, 현재까지 간종양의 치료를 위한 항암제의 사용을 보고한 예는 별로 없다⁷.

개와 고양이에서 발생한 간세포 암종의 예후는 일반적으로 불량하다²⁴. 특히 미반성으로 발생한 종양의 경우, 간의 대부분에 비 캡슐화된 매우 침습적인 종양조직의 침윤으로 치료가 어렵다⁶. 종괴의 크기는 예후에 큰영향을 미치지 않으나, 수술적 처치를 어렵게 한다.

이상의 결과를 볼 때, 간세포 암종은 임상증상 및 신체검사, 방사선학적 검사, 혈액학적 검사, 그리고 세포학적인 검사로 진단이 가능하고, 조기 진단시 수술적 절제로 종양의 재발과 전이를 막을 수 있다. 그러나 전이가 발생하기 쉽고 여러엽에 다발할 경우 치료가 어려우므로 가능한 조기에 발견하여 수술적으로 제거하는 것이 가장 좋은 치료법이라 사료된다.

결 론

체중 5.4 kg의 12년령 암컷 푸들이 심한 복부팽만과 최근

변환간의 식욕저하를 보여 본 대학 부속동물병원에 의뢰되었다. 복부촉진시 복강내 종괴가 확인되었고, 백혈구수, ALP 및 AST가 상승되어 있었다. 내원시 실시한 방사선학적 검사에서 복부 전방에 연부 조직 밀도의 종괴가 확인되었고, 초음파 검사에서 간 기원으로 보이는 종괴가 확인되어 탐색적 개복술을 실시하였다. 종괴는 간의 우내엽에 8×7.5×6 cm의 크기로 자리잡고 있었으며, 종괴와 함께 우내엽의 일부를 조심스럽게 적출하였다. 수술 특별한 부작용은 보이지 않았고 7개월이 경과할 때까지 정기적인 혈액검사와 방사선학적 검사를 통해 임상증상의 재발 및 전이, 그리고 간호소치도 정상적으로 회복됨을 확인하였다. 그러나 원인불명의 호흡곤란으로 폐사하여 부검하였으나 종괴의 재발 등 이상은 발견되지 않았다.

수술 실시한 병리조직학적 검사결과 간세포 암종으로 진단되었으며, 간 실질의 대부분은 간세포 유래의 잘 분화된 종양세포들에 의해 대체되어 있었다. 국소적으로 심한 괴사와 출혈이 동반되어 있었고, 종양세포는 핵이 농글고 크기가 다양했으며, 세포질은 매우 풍부하고, 공포화되어 있었다. 핵분열 소견은 거의 관찰되지 않았고, 혈관내에 tumor emboli가 존재하였다.

참 고 문 헌

1. Evans SM. The radiographic appearance of primary liver neoplasia in dogs. *Vet Radiol* 1987; 28(6): 192-196.
2. Fossum TW. Surgery of the liver. In: *Small animal surgery*. St Louis: Mosby 1997: 386-388.
3. Fry PD, Rest JR. Partial hepatectomy in two dogs. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 192-195.
4. Klausner JS, Hardy RM. Hepatic neoplasia. In: *Textbook of small animal surgery*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1993: 2096-2099.
5. Kosovsky JE, Manfra-Marotta S, Matthiesen DT, Patnaik AK. Results of partial hepatectomy in 18 dogs with hepatocellular carcinoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989; 25: 203-206.
6. Magne ML, Withrow SJ. Hepatic neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1985; 15: 243-256.
7. Ogilvie GK, Moore AS. Hepatic and pancreatic neoplasia. In: *Managing the veterinary cancer patient: A practice manual*. Trenton: Veterinary Learning Systems 1995: 361-366.
8. Patnaik AK, Hurvitz AI, Lieberman PH, Johnson GF. Canine hepatocellular carcinoma. *Vet Pathol* 1981; 18: 427-438.
9. Tilley LP, Smith FWK Jr. Hepatocellular carcinoma. In: *The 5 minute veterinary consult canine and feline*. Baltimore: Williams & Wilkins 1997: 667.