

특발성 문맥압 항진증 8예의 임상 및 병리학적 분석

김경은 · 임영석¹ · 김경모² · 유은실

울산대학교 의과대학 서울아산병원
병리학교실, ¹내과학교실, ²소아과학교실

접 수 : 2006년 8월 8일
게재승인 : 2006년 9월 19일

책임저자 : 유 은 실
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과
전화: 02-3010-4552
Fax: 02-472-7898
E-mail: esyu@amc.seoul.kr

Clinicopathological Analysis of Eight Cases of Idiopathic Portal Hypertension

Kyungeun Kim, Young Suk Lim¹, Kyung Mo Kim² and Eunsil Yu

Departments of Pathology, ¹Internal Medicine and ²Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Idiopathic portal hypertension (IPH) is a rare clinicopathologic entity that shows clinical evidences of portal hypertension with no pathologic features of cirrhosis. **Methods** : The clinical and pathologic features of 8 cases with IPH were analyzed via the medical records along with the biopsy or resected liver specimens. **Results** : Six patients were male and two were female. The chief complaints were sudden variceal bleeding in seven patients and abdominal pain in one patient. Six patients were treated with varix ligation and one was treated with splenectomy after the failure of bleeding control. One patient underwent a liver transplantation due to severe symptoms of portal hypertension. The prognosis of all the patients was excellent. Microscopically, the portal tracts were variably fibrotic, and the portal veins in them were sclerotic, obliterated or dilated in 7 cases; pathologic abnormalities were absent in 1 case. Cirrhosis was absent in all cases, while septal fibrosis was present in one resected liver. **Conclusions** : IPH is a minor cause of portal hypertension. However, a liver biopsy to show the subtle portal vascular changes and fibrosis in patients who have the clinical symptoms of portal hypertension is important for making the diagnosis of IPH.

Key Words : Idiopathic portal hypertension; Liver; Biopsy; Noncirrhotic portal hypertension

문맥압 항진증이 발생하는 가장 흔한 원인은 만성간질환에 따른 간경화이다. 그렇지만 드물게 간 기능과 구조가 정상일 뿐만 아니라 문맥과 간정맥 폐색이 없음에도 위 또는 식도 정맥류 파열에 의한 토혈, 비장비대 또는 복통 등의 문맥압 항진증의 증상을 보이기도 하는데, 이런 경우를 특발성 문맥압 항진증이라고 한다. 특발성 문맥압 항진증은 간경화로 인한 문맥압 항진증보다 예후가 아주 좋기 때문에 감별을 위한 간 조직검사가 필수적이다. 진단 시 조직검사서에서 간경화 소견이 없으면서 문정맥의 확장 또는 폐쇄 등 혈관에 변화가 일어났는지를 확인하는 것이 중요하다. 국내에서도 특발성 문맥압 항진증을 보고한 사례가 있는데¹⁻⁵ 대부분이 침생검과 췌기 모양 생검을 통해 간조직의 변화를 관찰하였다.

저자들은 침생검이나 절제된 간조직의 병리학적 검색이 이루어진 예를 포함하여 특발성 문맥압 항진증으로 진단된 8예의 임상 소견 및 병리학적 소견을 조사하여 국내에서 보고된 예들과의 차이점을 비교 분석하였다.

재료와 방법

2003년 7월부터 2005년 6월까지 울산의대 서울아산병원에서 특발성 문맥압 항진증으로 진단된 8예를 대상으로 하였다. 저자들은 이들의 임상적, 영상학적, 혈액화학적 소견을 수집하고 분석하였다. 또 환자들에게서 얻은 7예의 간침생검 조직과 1예의 이식 후 간절제 조직 절편으로 헤마톡실린 에오신 염색과 Masson's trichrome 염색을 시행하였고 광학현미경으로 검색하였다.

결 과

임상소견

특발성 문맥압 항진증 환자 8명의 연령은 11세부터 55세 사이로 평균 연령은 30.1세였다. 남녀의 비는 3:1로 남자에게서 많았

다(Table 1). 8예 중 7예는 갑자기 발생한 토혈 때문에 병원을 찾았으며 1예는 복통과 황달로 내원하였다. 7예에서 출혈 원인을 찾고자 위식도 내시경 검사를 시행하였는데 위와 식도에서 정맥류가 확인되었다. 7예 중 6예는 응급 내시경적 정맥 묶음술만으로

지혈되었고 1예는 지혈에 실패하여 비절제술을 받았다. 응급 처치 후 간경화를 의심하여 복부 초음파 검사와 전산화단층촬영 검사를 시행하였다. 검사 결과 간 표면의 소결절 형성(1예), 비장 비대(6예), 그리고 복수(2예) 등을 근거로 7예 모두를 간경화로 판단하였다(Fig. 1). 이 중 6명의 환자에게는 간침생검 조직검사를 시행하였고, 한 환자는 심한 간기능 저하와 문맥압 항진증상으로 간이식을 받았다.

Table 1. Clinical features of 8 patients with idiopathic portal hypertension

Patient No.	Age (year)/ Gender	Follow-up (year)	Chief complaint	Varix	Spleno-megaly	Ascites	Treatment
1	11/M	3	Hematemesis	E	+	+	EVL
2	32/M	2	Hematemesis	E/G	+	-	EVL
3	35/F	4	Hematemesis	E/G	+	-	EVL
4	29/M	2	Abdominal pain	E/G	+	-	EVL
5	17/M	1	Hematemesis	E	+	-	EVL
6	25/M	11	Hematemesis	E	+	-	EVL
7	55/F	1	Hematemesis	E/G	+ with infarct	-	EVL Splene- ctomy
8	37/M	8	Hematemesis	E	+	+	EVL LT

E, esophageal varix; G, gastric varix, EVL, endoscopic variceal ligation, LT, liver transplantation.

Table 2. Hematologic examination data of 8 patients with idiopathic portal hypertension

Patient No.	Hb (g/dL)	WBC (mm ³)	PLT (× 10 ⁹ /mm ³)
1	13.8 (12.16) ^a	22.1	154
2	7.9 (9.50) ^a	0.9	25
3	10.3 (11.85) ^a	5.8	60
4	13.8 (11.39) ^a	5.8	213
5	12.9 (15.00) ^a	8.4	284
6	16.9 (16.92) ^a	4.8	217
7	8.8 (10.15) ^a	3.7	230
8	13 (10.45) ^a	4.4	95

^aAt first visit (Mean value during follow-up).

Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell; PLT, platelet.

Table 3. Biochemical examination data of 8 patients with idiopathic portal hypertension

Patient No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γGT (IU/L)	Bilirubin (mg/dL)	PT (%)	Albumin (g/dL)
1	57/81.5	49/69.5	70/193.2	37/82.1	1.9/1.04	75/84.5	2.7/3.3
2	39/41.2	19/17.9	83/75.4	85/68.7	1.5/1.54	49.5/52.8	3.8/3.4
3	32/49.7	21/39.1	114/90.3	25/57.7	1.8/1.77	82.5/72.7	3.8/3.4
4	93/55.7	132/57.5	329/318.8	202/175.5	1.3/2.48	58/75.9	4.3/3.6
5	15/27.2	14/32.8	58/90.9	12/47.0	2.0/1.29	103.9/103.3	3.8/4.0
6	43/34.2	69/44.0	108/105.9	146/115.3	1.4/1.39	106/91.8	4.3/4.0
7	18/41.3	12/30.1	113/84.8	ND	0.6/1.64	92.6/70.7	4.0/3.6
8	35/52.6	27/66.4	88/188.5	22/17.8	5/11.7	76.6/73.4	2.9/3.7

At first visit /Mean value during follow-up.

ND, not done; ALP, alkaline phosphatase; PT, prothrombin time.

Normal value: AST& ALT, <40 IU/L; ALP, 40-120 IU/L; γGT, 11-63 IU/L; Bilirubin, 0.2-1.2 mg/dL; PT, 70-140%; Albumin, 3.3-5.3 g/dL.

복통과 황달로 내원한 1명의 환자는 영상학적 검사 후 Klatkin 증양을 의심하여 우측 간엽절제술을 시행받았으나 육안과 현미경으로 관찰한 결과 증양의 증거는 없었으며 담관 주변부 섬유화를 동반한 만성 활동성 담관염 소견만 있었다. 그 후 경과를 관찰하기 위해 전산화단층촬영을 시행한 결과 비종대가 있었으며, 간경화를 의심하여 간침생검과 상부 위장관 내시경 검사를



Fig. 1. Abdominal CT of case 8 shows the markedly shrunken liver with irregular surface and massive ascites as well as esophageal varices (arrow).

시행하였다. 내시경 검사에서는 식도 정맥류가 확인되었다.

내원 당시 7예에서는 급성 출혈로 인한 빈혈 소견 이외의 특이한 혈액학적 소견은 없었으며, 한 예는 적혈구, 백혈구, 혈소판의 감소로 범혈구 감소 현상을 보였다(Table 2). 내원 당시 간효소치는 1예에서 AST와 ALT가 93 IU/L과 132 IU/L로 현저하게 증가해 있었으며 7예에서는 약간 증가했거나 정상이었다. Alkaline phosphatase와 glutamyltransferase는 각각 5예와 4예

에서 증가하였으며 빌리루빈은 6예에서 증가하였다. 프로트롬빈 시간은 6예에서는 정상이었고 2예에서는 오히려 감소해 있었다(Table 3). HBsAg과 항HCV 항체는 8예 모두에서 음성이었으나 HbeAg는 2예에서 양성이었다.

진단 후 7예는 정기적인 내시경 검사와 예방적인 내시경적 정맥 묶음술을 시행하며 경과를 관찰하고 있으며 모든 예에서 토혈의 재발이나 간기능 이상 소견은 없었다. 간이식을 받은 환자

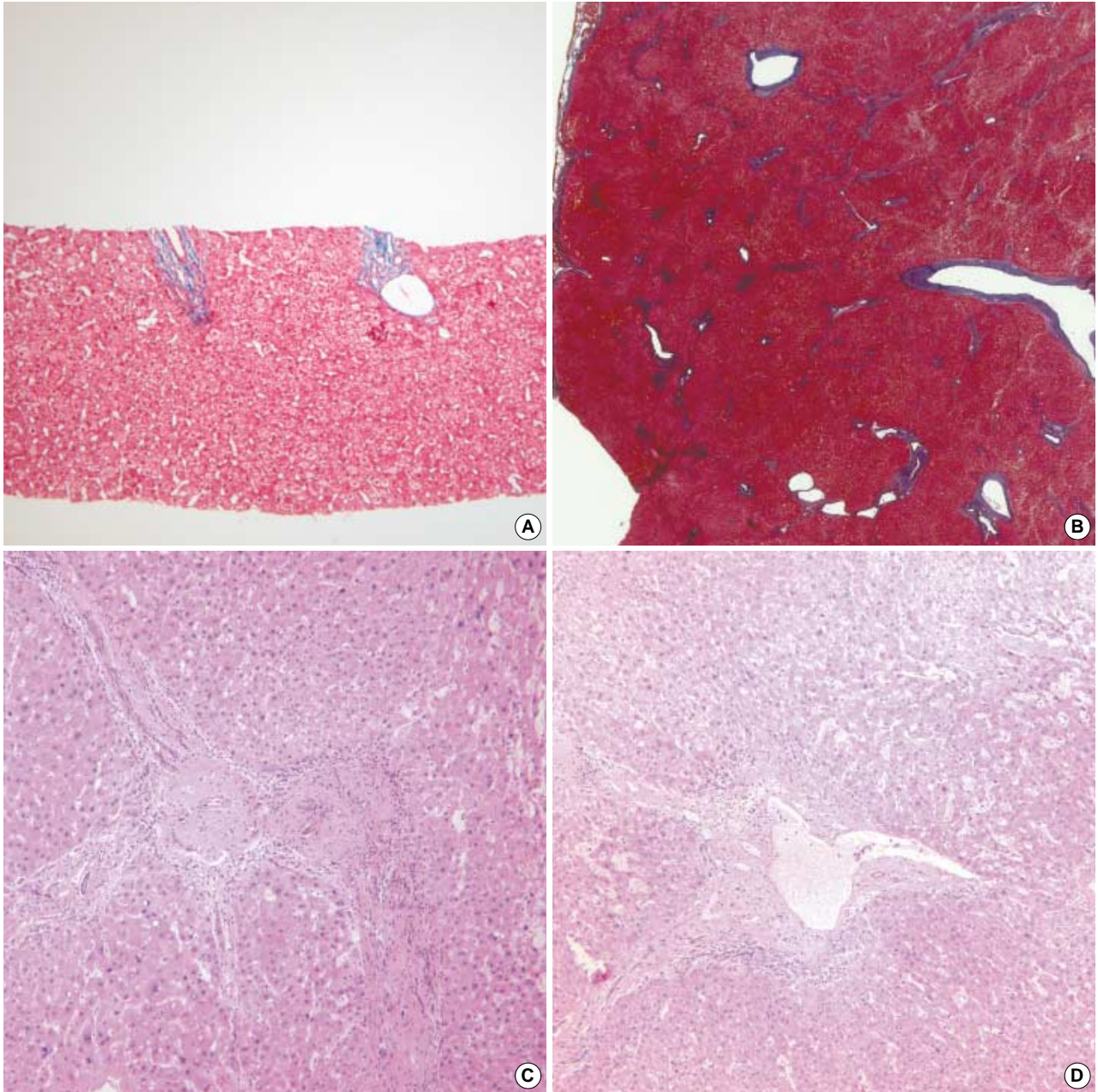


Fig. 2. (A) Microscopic features of the liver needle biopsy specimen from case 3. Portal veins are markedly dilated. There is no evidence of cirrhosis except portal fibrosis. (B) Microscopic features of the explanted liver specimen: The liver capsule is slightly irregular and portal tracts show short septae. (C) Portal tracts contain sclerotic or obliterative portal veins and a narrowed hepatic artery without accompanying portal vein. (D) Rare portal tracts show dilatation of the portal vein extending into the hepatic lobule.

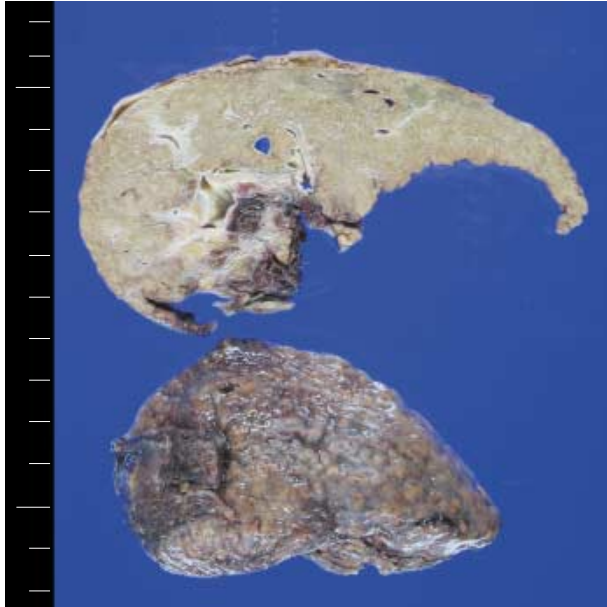


Fig. 3. Explanted liver of case 8. The liver capsule is irregularly undulated, but representative cut section shows only vague nodularity without circumferential fibrosis and regenerating nodule throughout the liver parenchyma.

도 수술 후 8개월 동안 양호한 경과를 보이고 있다.

병리소견

7예의 침생검 간조직 중 4예는 출혈의 위험을 고려하여 목정맥을 통해서, 나머지 3예는 경피적으로 얻었다. 조직이 매우 작은 예도 있었으나 모두 4개(4-11개) 이상의 문맥을 포함하고 있어 간조직의 조직학적 소견을 평가하기에 적당하였다. 6예의 간침생검 조직에서는 경미한 문맥 주변 섬유화만 관찰되었고 1예는 정상이었다(Fig. 2A). 간경화의 소견이 관찰되는 예는 없었다. 소엽간 문맥의 문정맥은 3예에서 정상이었고 3예에서는 벽이 두꺼워져 있거나 내강이 막혀 있었다. 1예에서는 반대로 문정맥이 심하게 확장되어 있었다. 또한 1예에서는 중심 정맥의 확장이 관찰되기도 하였다. 간소엽의 간세포는 약간 위축되어 있었으나 배열과 모양은 정상이었다.

이식으로 절제된 간조직은 727 gm으로 위축되어 있었다. 표면은 다소 주름이 지고 울퉁불퉁하여 간경화와 비슷하였다. 절단면에서 불규칙한 섬유화가 관찰되었으나 재생성 결절은 형성되어 있지 않았다(Fig. 3). 현미경으로 살펴본 결과, 부위에 따라 다른 섬유화를 보였는데 문맥은 섬유화로 확장되어 있거나 긴 사이막을 형성한 부분도 있었다. 그러나 완전한 섬유화 격막과 재생 결절은 관찰되지 않았다(Fig. 2B). 일부 문정맥은 내강이 막혀 문정맥임을 알아볼 수 없었고(Fig. 2C) 또 다른 문정맥은 확장되거나 간실질 내로 분지하였다(Fig. 2D).

고 찰

비중대, 비기능 항진증과 문맥압 항진이 있으나, 원인이 될 만한 간문맥이나 간정맥의 폐색이 없고 조직학적으로도 다른 질환이 없는 경우를 특발성 문맥압 항진증이라고 한다.⁵ 이를 반티 증후군(Banti's syndrome), 간문맥경화증(Hepato-portal sclerosis), 비경화성 문맥압 항진증(Noncirrhotic portal hypertension), 비경화성 문맥섬유화증(Noncirrhotic portal fibrosis) 등으로 명명하다가 최근에는 일반적으로 특발성 문맥압 항진증이라고 부른다.¹

특발성 문맥압 항진증은 동양권에서 흔한 질환으로 인도나 일본에서는 문맥압 항진증의 약 25% 정도를 차지한다.^{7,8} 우리나라에서의 통계적 보고는 없으나 적지 않게 발생하고 있을 것으로 추정된다.

이 보고에 포함된 8예의 경우 평균연령이 30.1세로, 이미 국내에서 보고된 특발성 문맥압 항진증 환자들의 평균 연령(23세와 28세)과 다소 차이가 있었다.⁴⁻⁶ 특히 이번 보고에는 11세 소아환자가 포함되어 있는데 임상적 그리고 병리학적 소견이 어른들과 다르지 않았다.

이 보고에 포함된 환자 8명은 모두 내시경 검사에서 위 또는 식도 정맥류가 확인되었고, 신체검사와 영상학적 검사 결과 복수와 비장비대가 각각 2예와 5예에서 관찰되어 간경화에 따른 문맥고혈압이 의심되었다. 그러나 과거에 간질환을 앓은 적 없이 갑자기 토혈이 있었던 점(7예), 내원 시 albumin 수치가 정상이었던 점(6예), 그리고 범혈구감소증 등의 혈액학적 이상이 없었던 점(6예) 등은 간경화로 인한 문맥고혈압의 전형적인 임상소견과 맞지 않았다.

3명에게서는 폐결핵증, 난소 악성종양 등의 동반 질환이 나타났으나 모두 문맥고혈압의 직접적인 원인이라 보기 어려운 것들이다. 또한 Klatskin 종양이 의심되어 우측 간엽절제술을 받은 환자의 경우 간엽절제 검체의 병리학적 검사 결과 담관염 소견이 있었으나, 절제된 간조직이나 그 후 시행한 간침생검 조직에서는 간경화 소견이 발견되지 않았으므로 담관염이나 간엽절제를 문맥압 항진증의 원인이라고 생각하기는 힘들다.

8예 중 2예에서는 HbeAg가 양성이었으나 간생검 조직에서 활동성 간염이나 간경화 소견이 발견되지 않아 간염 바이러스가 문맥압 항진의 직접적인 원인이라고 보기 어려워 환자군에 포함하였다. 일부에서는 특발성 문맥압 항진증과 간염 바이러스의 관계를 언급한 바 있다. 그러나 만성 간염 바이러스성 간염은 간문맥 폐쇄나 간정맥 벽의 유리질 경화를 전혀 동반하지 않는다는 사실이 밝혀져 만성 간염 바이러스성 간염과 특발성 문맥압 항진증은 관련이 없는 것으로 생각된다.⁹ 또한 B형 간염이 유행하는 지역에서는 특발성 문맥압 항진증 환자의 약 10%가 HBsAg 양성을 나타낸다는 보고도 있다.¹¹

특발성 문맥압 항진증 환자의 특징으로 비중대와 비기능 항진으로 인한 범혈구 감소증을 보고한 예가 있다.⁵ 그러나 본 보고

에서는 8예 중 한 환자만이 범혈구 감소증을 나타냈고 나머지 환자들은 경한 빈혈 이외의 혈액학적 이상은 나타내지 않아, 범혈구 감소증이 특발성 문맥압 항진증의 일반적 특징이라고는 생각되지 않는다. Ibarrola 등¹¹의 연구에서는 특발성 문맥압 항진증 환자에게서 프로트롬빈 시간이 많이 지연되었다고 보고하였으나, 본 보고에서는 6예는 정상이었고 2예는 오히려 프로트롬빈 시간이 줄어들어 차이를 보였다. Al Ghumlas 등¹²은 간경화 환자의 경우 프로트롬빈 시간이 평균 약 126% 증가한다고 보고하면서, 이러한 증가 정도는 간경화의 정도와 깊은 관련이 있다고 보고 프로트롬빈 시간이 간경화의 유용한 선별검사인 동시에 예후인자로 이용할 수 있는 중요한 검사라고 하였다. 그러나 본 증례에서 보듯이 프로트롬빈 시간은 특발성 문맥압 항진증의 진단이나 예후에 도움이 되지 않는 것으로 생각된다.

이 보고에서도 관찰하였듯이 특발성 문맥압 항진증에서는 문정맥이 막히거나 확장되는 상반된 변화가 나타난다. 드물게 가지를 내 간실질 내로 밀고 들어가는 듯한 비정상적 문정맥도 관찰되는데, 이는 좁아진 다른 문정맥에 인한 혈류 감소를 상쇄하기 위한 기전으로 생각된다.^{13,14} 간실질 내의 간세포는 정상보다 조금 위축되어 있지만 정상적인 간실질 구조를 유지하고 있는 것이 재생성 간결절을 이루는 간경화와 다른 점이다.¹⁵ 이렇게 조직학적 소견은 환자마다 다르고 한 환자의 간조직에서도 부위에 따라 다를 수 있어 특발성 문맥압 항진증은 다양한 병리 소견을 보이는 질환군으로 보는 것이 타당하다.¹⁶

특발성 문맥압 항진증의 예후는 간경화로 인한 문맥압 항진보다 훨씬 좋은 것으로 보고되어 있다.¹ 본 보고에서도 6예는 내시경적 정맥류 묶음술만으로 토혈의 재발을 막을 수 있었으며 또 1예는 비장절제술을 시행할 수밖에 없었으나 수술 후에는 토혈이 재발하지 않았다. 그렇지만 간이식을 받은 1예와 같이 문맥압 항진증으로 인한 증상과 합병증이 너무 심할 때는 간이식까지도 고려해야 하는 경우가 있을 수 있음을 염두에 두어야 한다. 특발성 문맥압 항진증은 간이식 후 재발하지 않는 것으로 알려져 있으며,¹⁶ 본 보고에 포함된 예도 수술 후 8개월 동안 양호한 경과를 보이고 있다. 한편 특발성 문맥압 항진증 환자가 간경화로 오진되어 간이식을 받은 경우도 있었으므로¹⁶ 진단에 주의를 요한다.

특발성 문맥압 항진증 환자들의 간조직에서 관찰되는 조직학적 소견은 이 질환만의 특징은 아니다. 그러나 갑작스러운 토혈과 비종대 때문에 병원을 찾은 젊은 환자라면 반드시 특발성 문맥압 항진증의 가능성을 염두에 두고 간침생검을 실시해야 한다. 그리고 간침생검의 조직학적 검사로 간경화의 증거 없이 앞에서 언급한 문맥과 문정맥의 다양한 변화를 확인함으로써 특발성 문맥압 항진증을 병리학적으로 최종 진단할 수 있다. 이를 위해서 임상 의사, 방사선 의사와 병리 의사 모두가 특발성 문맥압 항진증의 임상병리학적 소견에 대해 잘 알고 있어야 한다. 더불어 병리학적으로는 “특발성 문맥압 항진증”이라는 임상 진단명과 함께 병리소견을 충분히 나타내는 “비경화성 문맥 섬유화증”이나 “비

경화성 문맥압 항진증”이라는 진단명을 함께 기술하는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. Lee JH, Kang DH, Lee CH, Song GA, Cho M, Yang US. Clinical and pathological manifestations of idiopathic portal hypertension. *Korean J Hepatol* 2000; 6: 187-96.
2. Kim IY, Yoo SY, Kim YJ, Jung SH. A case of idiopathic portal hypertension. *Korean J Gastroenterol* 1992; 24: 881-8.
3. Kim SY, Kim BH, Lee SH, *et al.* A case of idiopathic portal hypertension treated with partial splenic embolization. *Korean J Gastroenterol* 2001; 38: 48-52.
4. Seo YJ, Choi YK, Kim SH. Idiopathic portal hypertension. *J Korean Surg Soc* 1993; 45: 249-55.
5. Kim MB, Yoon DS, Kim JC, *et al.* Five cases of idiopathic portal hypertension. *Korean J Gastroenterol* 1998; 32: 546-53.
6. Kang KS, Lee ET, Lee MS, Kim JJ, Chung JM, Choi HJ. A clinical study on idiopathic portal hypertension. *Korean J Int Med* 1989; 37: 387-95.
7. Basu AK, Boyer J, Bhattacharya R, Mallik KC, sen Gupta KP. Non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: a new syndrome. I. Clinical and function studies and results of operations. *Indian J Med Res* 1967; 55: 336-50.
8. Futagawa S, Fukazawa M, Horisawa M, *et al.* Portographic liver changes in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134: 917-23.
9. Aikak BK, Bhusnurmath SR, Chhuttani PN, Mitra SK, Dutta DV. The pathology of noncirrhotic portal fibrosis: a review of 32 autopsy cases. *Hum Pathol* 1979; 10: 405-18.
10. Okuda K, Kono K, Ohnishi K, *et al.* Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. *Gastroenterology* 1984; 86: 600-10.
11. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003; 42: 251-64.
12. Al Ghumlas AK, Abdel Gader AG, Al Faleh FZ. Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 329-35.
13. Krasinskas AM, Goldsmith JD, Burke A, Furth EE. Abnormal intrahepatic portal vasculature in native and allograft liver biopsies: a comparative analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1382-8.
14. Ohbu M, Okudaira M, Watanabe K, Kaneko S, Takai T. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20: 302-8.

15. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 59-72.
16. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC.

Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11: 627-34.