

담관의 관내 유두상 종양에서 발생한 간 내 담관암 1예: 8년 간의 경과관찰

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

전혜경 · 김동욱

A Case of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct with 8 Years of Follow Up

Hye Kyung Jeon and Dong Uk Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPN-B) is a rare disease characterized by multicentric proliferation of adenomatous epithelium within the bile ducts. It has better prognosis because of slow disease progression and high probability of early diagnosis, but also has potential for malignant transformation. Therefore early treatment such as surgical resection has been recommended. There are few reports about nature course of IPN-B without treatment. We report a case of papillary adenoma of intrahepatic duct that transformed into intrahepatic cholangiocarcinoma with 8 years of follow up.

Key Words: Intraductal papillary neoplasm of the bile duct, Cholangiocarcinoma, Malignant transformation

서 론

담관암은 원발성 경화성 담관암, 궤양성 대장염, 선천성 담도 확장증, 간흡충감염, 췌담관 합류이상(pancreatobiliary maljunction) 등의 만성적으로 담관에 염증이 있는 상황에서 발생 위험도가 증가한다. 현재까지 알려진 담도의 전암성 병변으로는 크게 담도상피세포종양(biliary intraepithelial neoplasia, BiIN)과 담관내 유두상 점액성 종양(intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPN-B)이 있다. 여기에 드물지만 담관 낭성종양(biliary mucinous cystic neoplasm, BCN)이 있어 이를 포함하면 3가지의 전암성 병변이 존재한다.¹ 이 중 담관내 유두상 점액성 종양은 조직학적으로는 대개 선종, 이형성, 선암까지 다양한 병기의 종양이 한 병변에 존

재하며, 악성화의 진행 가능성이 높아 전암성 병변으로 여겨지고 있다.^{2,4} 하지만 매우 드문 질환이고, 진단 시 절제술 등 적극적인 치료가 권유되고 있어 질병의 자연경과에 대한 보고는 적다. 저자들은 고령의 환자에서 다발성 담석증에 동반된 담관내 유두상 종양을 진단받은 후 8년간의 경과 관찰한 1예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

79세 여자가 수일 전부터 시작된 오한 및 복통으로 소화기 내과로 입원하였다. 환자는 내원 10년 전 담낭석, 담관석을 진단받았으나 특이 치료 없이 경과 관찰하던 분으로, 입원 당시 황달 및 지속적인 우상복부 통증을 호소하였다. 고혈압 및 허혈성 심질환으로 약물 치료 중이었고, 가족력은 특이한 사항이 없었으며, 음주력 및 흡연력도 부인하였다. 입원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박은 107회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.8℃이었다. 신체검진에서 의식은 명료하였고, 공막 황달이 관찰되었다. 복부는 편평하였고, 장음은 정상이었으나, 우상복부의 압통 관찰되었고, 종괴는 촉진되

Received: December 22, 2014

Accepted: December 29, 2014

교신저자: 김 동 욱

602-739, 부산광역시 서구 구덕로 179

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

Tel: (051)240-7225, Fax: (051)254-3127

E-mail: amlm3@hanmail.net

지 않았다. 말초혈액검사서 백혈구 13,020/mm³ (호중구 87.4 %), 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 19,400/mm³이었다. 일반 화학검사서 혈청 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, AST 105 IU/L, ALT 97 IU/L, 총빌리루빈 10.16 mg/dL, BUN 17.0 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 1,254 IU/L, gamma-GT 637 IU/L, C-반응단백질 24.30 mg/dL이었다. 암표지자 검사에서는 CEA 4.44 ng/mL (0-5 mg/mL), CA 19-9 0.838 U/mL (0-37 U/mL)로 모두 정상범위 내 결과를 보였다. 복부전산화단층촬영에서 총담관 및 간내담관의 확장 및 다발성 간내담관석이 관찰되었다(Fig. 1A). 담석에 의한 담관염으로 진단하고 경피경간담도경(percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS)을 시행하여 담석을 제거하였고(Fig. 1B), 수차례 시술 후 증상 및 혈액 검사 이상 소견은 정상화 되었다. 담석이 모두 제거된 후, 좌측 간내담관 기시부에 유두상으로 증식하는 병변이 관찰되어(Fig. 2A) 조직검사를 시행하였고 저도이형성 관상용모형선종(Tubulovillous adenoma with low grade dysplasia)으로 진단되었다(Fig. 2B). 환자는 고령 및 전신컨디션 저하 등의 이유로 추가적인 치료 거부하고 follow up loss 되었다가 4년 뒤 소화기내과 외래로 다시 방문하였다. 추적 복부전산화단층촬영에서 좌측 관내

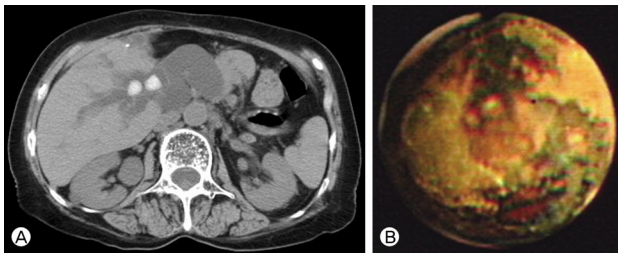


Fig. 1. (A) Abdominal CT reveals dilatation of common and intrahepatic bile duct and multiple intrahepatic stones. (B) Percutaneous transhepatic cholangioscopy reveals multiple intrahepatic stones.

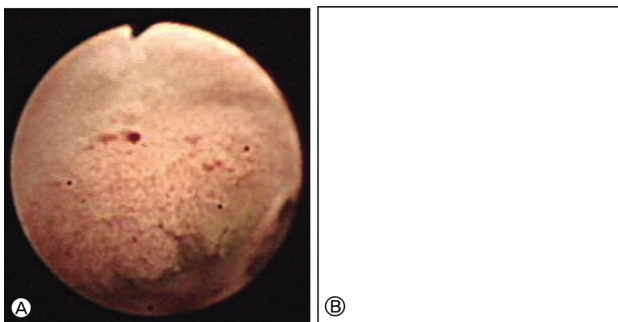


Fig. 2. (A) Percutaneous transhepatic cholangioscopy shows multiple papillary masses in the intrahepatic bile duct. (B) Microscopic examination shows tubulovillous adenoma with low grade dysplasia.

유두상 종양은 크기증가 소견 보였으나 주기적인 검사 시행 하면서 경과 관찰하기로 하였고, 15개월, 19개월 뒤 추적검사에서는 담관내 유두상 종양의 크기 변화는 보이지 않았다. (Fig. 3). 마지막 검사 4개월 뒤 간헐적인 발열 및 오한 증상 있어 내시경역행담관조영술 및 담도경 검사 시행하였고(Fig. 4A, B), 담관내 유두상 종양에 대해 조직검사 다시 시행, 고도이형성 관상용모형선종(Tubulovillous adenoma, high grade dysplasia)으로 진단되었다(Fig. 4C). 이후 2년간 2차례 반복적인 담관염 증상 있어 입원 및 항생제 치료 후 호전 소견 보였고, 담관내 유두상 종양은 치료 없이 경과 관찰하던 중 복부 통증 및 구토 증상 있어 다시 소화기내과로 입원하였다. 입원 당시 시행한 복부전산화단층촬영에 간우엽 및 주변 심이지장, 대장의 간만곡부, 횡장두부를 침범하는 6.6 cm 크기의 담관암이 발견되었고, 다발성 간 내 전이 및 담관의 확장 소견 관찰되었다(Fig. 5). 담관암에 의한 심이지장 폐쇄 소견

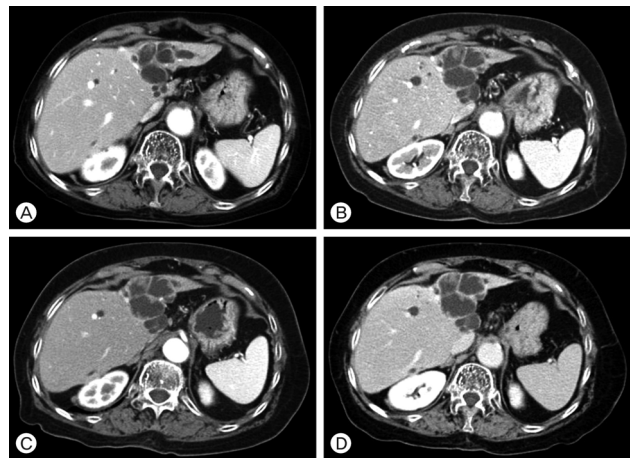


Fig. 3. (A) Abdominal CT shows papillary mass in Lt intrahepatic duct at initial admission. (B) Follow up abdominal CT after four years reveals aggravated ductal dilatation and mass in Lt intrahepatic duct. Follow up abdominal CT after 5 years (C) and 6 years (D) shows no interval change between last examination.

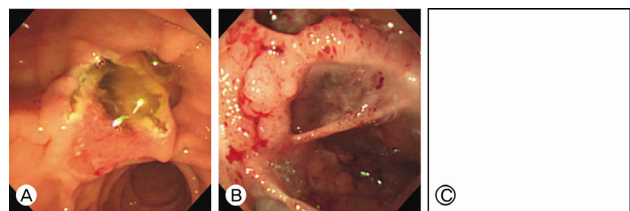


Fig. 4. (A) ERCP shows mucin on major ampulla (B) Percutaneous transhepatic cholangioscopy shows aggravated papillary masses in the intrahepatic bile duct. (C) Microscopic examination shows tubulovillous adenoma with high grade dysplasia.

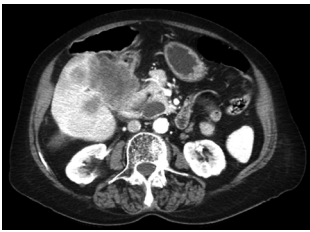


Fig. 5. Abdominal CT reveals 6.6 cm sized heterogeneously ill defined mass in right lobe of liver involving duodenum, hepatic flexure of colon and head of pancreas.

으로 스텐트 삽입술 및 보존적인 치료하였으나, 담관염 및 전신컨디션 저하로 사망하였다.

고 찰

담관내 유두상 종양은 담도암의 전암 병변 중 하나로, 담도의 안쪽상피에서 내강쪽으로 유두상 증식을 하며, 이러한 종양들이 늘어난 담도를 부분적으로 또는 전체적으로 가득 채우는 것이 특징이다.⁵ 이는 상당히 드문 질환으로 과거에는 담도내 선종(biliary papilloma)이 다발성으로 존재한다고 하여 담도유두종증(biliary papillomatosis)로 지칭되며 병리학적으로 양성질환으로 분류되기도 하였으나, 병리학적으로는 양성에서 악성까지 다양한 병기의 병변이 나타날 수 있어, 현재로는 악성질환인 담관 내 유두상 담관암을 통칭하는 용어로 담관 내 유두상 종양이라는 용어가 가장 흔하게 사용되고 있다.^{2,3} 간 내 담석증이나 원발성 경화성 담관염, 간의 기생충증 등에 의한 담관의 만성적이고 반복적인 염증이 질환의 위험요인으로 알려져 있다.^{5,6} 담관의 장기간에 걸친 염증 때문에 상피세포의 과형성과 담도 주변 점액선의 증식이 일어난다.⁶ 이 과정에서 점막 상피는 탈락과 치유를 반복하면서 유두상 병변을 만들게 된다. 유두상 종양 병변은 매우 무르고, 탈락하는 경향을 띠어서 담관 폐색을 일으켜 폐쇄성 황달과 담관염이 일어날 수 있으며, 다량의 점액에 의해 담즙의 흐름이 방해되어 담관염이 더 빈번하게 발생한다.^{2,7-9} 주로 간 내 담관을 침범하지만 약 40% 정도에서 간 내 담관 뿐 아니라, 간의 담관을 침범하기도 한다. 본 증례에서도 담관염을 주소로 처음 검사 시에 이미 담관의 심한 확장 및 염증이 관찰되어, 10년 전 진단받은 담석증으로 인한 만성적인 담관의 염증으로 관내유두상 종양이 발생했을 가능성이 높아 보인다. 영상의학적으로 초음파, 복부전산화단층촬영, 자기공명영상을 통해 병변을 확인할 수 있으며, 가장 흔한 소견은 간 내 혹은 간의 담도의 확장 소견이다. 확장된 담관 안에서 여러가지 형태의 종괴로 관찰될 수 있으나 크기가 작거나 점막 표면을 따라 분포하는 경우에는 종양을 관찰하기가 어려운 경우가 많다.^{10,11} 내시경적 역행성 췌담관조영

술은 점액이 동반되어 있는지 확인하는 가장 좋은 검사이며, 1/3의 환자에서 확인된다.⁹ 하지만 내시경적 역행성 췌담관 조영술 시 짙은 점액이 담관 내를 가득 채우고 있으면 담관 내 종양을 확인하기 어려울 수 있다. 반면에 담도경 검사는 직접 담관 점막을 육안으로 확인할 수 있고, 필요 시 조직검사가 가능하기 때문에 담관내 유두상 종양의 진단과 진행정도 평가에 가장 도움을 줄 수 있는 검사 방법이다.¹² 관내유두상 종양은 조직학적으로 점막의 과증식, 경도나 고도의 이형성, 선종, 선암종까지 다양한 병기의 종양을 동일 환자의 점막 상피세포에서 관찰할 수 있으며, 선종-선암의 이행단계(adenoma-carcinoma sequence)를 통해 악성화가 진행이 되는 것으로 추측할 수 있다.^{2,4,13} Holtkamp 등¹⁴의 보고에 따르면 51예의 다발성 유두종 환자 중 진단 시나 추적기간 중에 선암이 동반된 경우가 35%였으며, 이 등²은 58명의 담관 유두종 환자의 조직 소견 분석결과 48명(83%)에서 유두상 선암종이 관찰되어 높은 악성 변화 가능성을 가진 전암성 병변임을 보고하였다. 관내 유두상 종양은 매우 서서히 자라면서 복통, 황달 또는 담관염 등의 급성 증상은 조기에 나타나고 재발하는 경향을 보여 다른 담관암에 비해 조기진단 및 절제율이 높고 수술 후 장기 생존율을 기대할 수 있어,^{9,15} 진단 시 모든 환자에서 적극적인 치료를 고려해야 한다. 또한 유두상의 종양이 반복적인 담도염 및 폐쇄성 황달을 일으킬 수 있어 악성종양이 아니라도 제거를 해야 한다. 이러한 적극적인 치료 경향 및 드문 질환으로 초기의 양성 유두성 종양을 시간을 두고 추적관찰하여 악성화를 증명한 보고는 거의 없다. Chung 등¹³은 진단 후 수술을 거부하여 3년간 경과 관찰 중, 추적 담도경 검사에서 악성 변화가 보인 1예를 보고하였고, 이를 통해 유두종과 선암의 연속성을 확인하였다. 본 증례에서도 마찬가지로 다발성 담석증으로 담관의 만성 염증을 동반한 환자에서 담관내 유두상 종양을 진단받고 치료 없이 8년간의 경과 관찰 중 선종에서 경계성 종양 및 진행성 담관암으로 진행하는 임상경과를 관찰하여 만성적인 담관의 염증이 있을 때 담관내 유두상 종양의 위험이 높아지고, 유두상 종양의 성장이 느리나 악성 전환 가능성이 있는 질병임을 이해하는데 도움이 되겠다.

요 약

담관암은 예후가 불량한 암으로 전암성 병변의 병리, 임상적 특징, 예후 등의 이해가 중요할 것으로 생각된다. 관내 유두상 종양은 드문 질환으로 만성적인 담관의 염증이 동반

되어 있는 환자에서 발생 위험이 증가하며 비교적 느리게 성장하고 덜 침습적인 특징이 있으나 악성 전환 가능성이 높은 질병이므로 첫 진단 시 조직학적으로 양성이라 하더라도 적극적인 치료를 고려하도록 권고하고 있다. 이에 질병의 자연경과에 대한 보고는 적어, 저자들은 치료없이 8년간 경과 관찰하여 담관암으로 진행된 담관내 유두상 종양 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 담관내 유두상 종양, 담관암, 악성전환

REFERENCES

1. Kloppel G, Adsay V, Konukiewitz B, et al. Precancerous lesions of the biliary tree. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 2013;27:285-297.
2. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783-793.
3. Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006;44:1333-1343.
4. Seo DW, Lee SK, Kim MH. Biliary papillomatosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;51:67-67.
5. Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001;34:651-658.
6. Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histology and Histopathology* 2002;17:851-861.
7. Padfield CJH, Ansell ID, Furness PN. Mucinous Biliary Papillomatosis - a Tumor in Need of Wider Recognition. *Histopathology* 1988;13:687-694.
8. Chen MF, Jan YY, Chen TC. Clinical studies of mucin-producing cholangiocellular carcinoma - A study of 22 histopathology-proven cases. *Annals of Surgery* 1998;227:63-69.
9. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, et al. Mucin-hypersecreting bile duct tumor characterized by a striking homology with an intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Endoscopy* 2000;32:389-393.
10. Kokubo T, Itai Y, Ohtomo K, et al. Mucin-Hypersecreting Intrahepatic Biliary Neoplasms. *Radiology* 1988;168:609-614.
11. Lim JH, Kim YI, Park CK. Intraductal mucosal-spreading mucin-producing peripheral cholangiocarcinoma of the liver. *Abdominal Imaging* 2000;25:89-92.
12. Kim YS, Myung SJ, Kim HJ, et al. An analysis of nine cases of multiple biliary papillomatosis. *Korean J Gastrointest endosc* 1998;18:681-687.
13. Chung SW, Seo DW, Park TI, et al. A case of papillary adenocarcinoma of intrahepatic duct: malignant transformation from papillary adenoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;20:317-321
14. Holtkamp W, Reis HE. Papillomatosis of the Bile-Ducts - Papilloma-Carcinoma Sequence. *American Journal of Gastroenterology* 1994;89:2253-2255.
15. Yeh TS, Tseng JH, Chiu CT, et al. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Annals of Surgery* 2006;244:248-253.