

남성 담도 확장을 동반한 담도 유두종증 1예

박유미, 이광원, 윤선옥¹, 하지윤, 박소영, 이정호, 장성일

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Biliary Papillomatosis with Cystic Dilatation of Bile Duct

Yoo Mi Park, Kwangwon Rhee, Sun Och Yoon¹, Ji Yoon Ha,
So Young Park, Jung Ho Lee, Sung Ill Jang

Department of Internal Medicine, ¹Pathology, Gangnam Severance hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A 61-year-old male who complained of right upper quadrant pain was referred to the authors for evaluation after his computed tomography suggested biliary adenocarcinoma. The lesion consisted of multiple cysts with papillary mass and peri-ampullary mass. The patient underwent an operation due to a clinical suspicion of biliary cystadenocarcinoma, but the pathology confirmed biliary papillomatosis (BP) after diagnosing intrahepatic papillary neoplasm with high-grade dysplasia and invasive adenocarcinoma with papillary neoplasm from the distal common bile duct to the duodenum. BP is a disease characterized by multiple papillary masses. Its cause has yet to be discovered. It commonly manifests as bile duct dilation but rarely as a ductal cystic change. Under computed tomography or magnetic resonance imaging, both the BP and the cystic neoplasm can show bile duct dilation and a papillary mass, which makes their differential diagnosis difficult. A confirmative diagnosis can be made through a pathologic examination. BP is classified as a benign disease that can become malignant and may recur, though rarely. Its treatment of choice is surgical resection. Laser ablation or photodynamic therapy can be used for unresectable lesions. In the case featured in this paper, biliary papillomatosis was difficult to differentiate from cystic adenocarcinoma due to diffusely scattered multiple large cystic lesions in the liver, and it was histologically confirmed to have become malignant with cystic duct dilation after the operation. This case is reported herein with a literature review.

Key Words: Papilloma, Cystadenocarcinoma, Biliary tract neoplasm

서론

담도 유두종증은 원인이 밝혀지지 않은 담도의 드문 질환으로, 간내담도 혹은 간외 담도에 다발성의 유두상 종양을 특징으로 한다.^{1,2} 담도낭성 종양은 담도세포에서 다발상 낭

이 만들어지는 것으로 낭종 내에 낭벽이나 조영이 되는 용기성의 종괴 혹은 결절이 동반하여 나타날 수 있어 영상학적 검사에서 담관 내 유두상 종양과 감별이 어려울 수 있다.³ 두 질환 모두 악성 변화가 가능하므로 정확한 진단과 적절한 치료가 요구된다. 담도 유두종에서 국소적인 담관의 확장은 흔하게 동반되나 낭성 변화가 두드러지는 경우는 드물다. 낭성 종양과 유두종의 감별이 어려웠던 증례 보고가 외국에서 있었으나 국내에서는 없다. 저자들은 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 다발성 낭종이 발견되어 낭선암을 의심하여 내원한 환자가 수술적 절제술 시행 후 간 내의

Received: September 5, 2012, Accepted: October 2, 2012

교신저자: 장성일, 135-720, 서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원, 소화기내과
Tel: (02) 2019-3310, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: AEROJSI@yuhs.ac

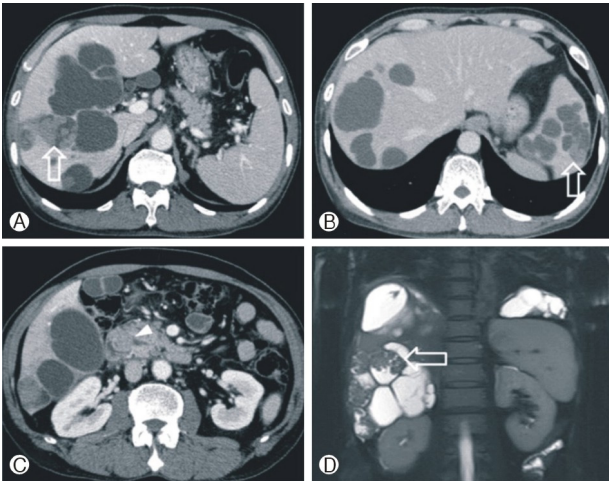


Fig. 1. Abdominal computed tomography (CT) and liver magnetic resolution image (MRI) findings of biliary papillomatosis in liver. Abdominal CT shows multiple cystic lesions with solid enhancing portions (arrow) in liver and solid enhancing lesion (arrowhead) noted in periampullary portion (A-C). T2-weighted MR image shows multiple cystic lesions with papillary solid components (arrow) (D).

남성 담도 확장을 동반한 유두종과 원위부 담도에서 십이지장으로 침범한 유두종을 보여 담도 유두종증이 진단된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

증례

61세 남자 환자가 2012년 3월, 내원 2주 전부터 간헐적으로 발생하는 우상복부 통증을 주소로 타병원을 내원하였다. 복부 CT에서 췌대부 주변 종괴를 동반한 간 내 담도암이 의심되어 시행한 간 조직검사상 선암(adenocarcinoma) 소견을 보여 본원으로 전원되었다. 만성 병색을 보였으며, 2주간 4 kg의 체중감소가 있었다. 30갑년의 흡연력 이외에 특이 내과적 과거력은 없었다. 내원 당시 이학적 검사 상 특이 소견도 관찰되지 않았다. 말초혈액검사 상 혈색소는 10.4 g/dL로 감소해 있었고, 혈청 생화학검사서 AST 36 U/L, ALT 43 U/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, alkaline phosphatase 171 IU/L, Gamma-GT 86 IU/L, amylase 65 U/L, Lipase 32 U/L였다. 간염 바이러스 검사 상 HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HCV (-)였다. Alpha-fetoprotein 1.5 ng/mL (참고범위: 1.1-5.0 ng/mL), CEA 1.9 ng/mL (참고범위: 0.2-5 ng/mL)로 정상 범위였으나, CA 19-9는 159.4 U/mL (참고범위: 0.8-24.0 U/mL)로 상승되어 있었다. 복부 CT 상 고형성 병변이 포함된 다발성 낭성병변이 우측 간엽(5-8 분절)과 좌측 간엽의 외측(2번 분절)에서 발견되었

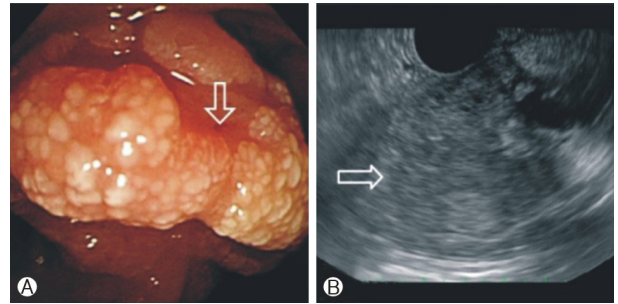


Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic ultrasonography (EUS) findings of biliary papillomatosis in periampullary portion. ERCP shows papillary featured periampullary mass which invaded to duodenum from distal CBD and biopsy was done (A). EUS shows a inhomogeneous and hypoechoic well-demarcated mass in periampullary lesion (B).

고, 림프절 전이로 의심되는 췌대부 주변 종괴가 관찰되었다. 간 자기공명촬영(magnetic resolution image, MRI)에서 다발성 낭성병변이 양측 간엽에서 관찰되어 췌대부 주변 림프절 전이가 동반된 담도 낭선암이 의심되었다(Fig. 1). 양전자 방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서는 낭종 내 고형성 병변(SUV 20 전후의 다발성 병변)과 췌대부 주위의 병변에서 강한 uptake (SUV=22)가 관찰되었다. 초음파 내시경(endoscopic ultrasonography, EUS)에서 췌대부 주변에 경계가 명확한 불균일한 저 에코성(inhomogeneous hypoechoic)의 종괴가 관찰되었다. 내시경적 역행성 췌담도 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)에서 십이지장 침범이 있어 침범 부위에서 조직검사를 3회 실시하였다(Fig. 2). 타 병원에서 시행한 간 조직검사를 재판독한 결과 유두상 구조가 관찰되었으나 검체 양이 적어 병변 전체에 대한 감별이 어려웠다. ERCP를 통한 조직검사에서는 유두상 종양과 선암이 모두 관찰되어 췌대부 주변 림프절 전이가 동반된 담도암과 십이지장을 침범한 담도 유두상 종양과의 감별이 필요하였다. 영상학적으로 수술적 절제가 가능할 것으로 판단하여 췌십이지장 절제술, 간우엽 절제술, 간좌엽(2번 분절) 절제술을 시행하였다. 수술 후 병리학적 소견에서 간내 담도에는 육안적으로 2 cm 이상의 담도확장을 동반한 다양한 크기의 유두상 종괴가 있었고 췌대부 주위에서는 유두상 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 간내 담도의 종괴는 조직학적 소견에서 고도의 상피내 신생물(high grade intraepithelial neoplasia)이 포함된 낭성 담도 확장을 동반한 간 내 유두상 종양이었다. 췌대부 주위 병변은 원위부 담도 내에서 성장한 것으로 추정되는 저분화도의 침윤성선암(invasive adenocarcinoma, poorly differentiated)을

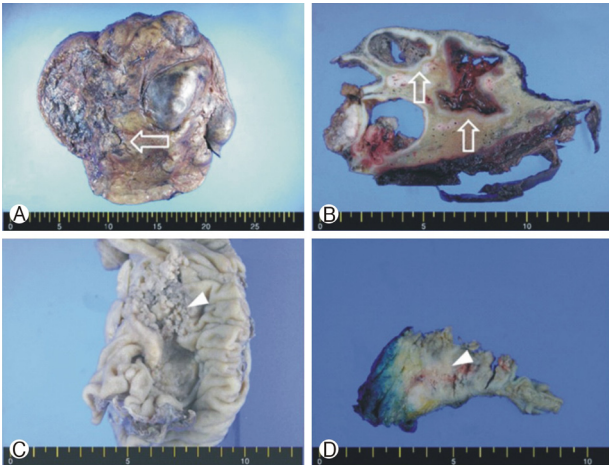


Fig. 3. Macroscopic findings show the presence of papillary tumors with cystic bile duct dilatation containing high grade dysplasia (arrow, measuring 20-30 mm in diameter) in liver (A, B) and a papillary tumor containing adenocarcinoma (arrowhead) in distal CBD to periampullary portion (C, D).

동반한 유두상 종양 소견으로 담도 유두종증을 확진하였다. 두 병변 모두 절제연은 음성이었고 림프절 전이 및 림프혈관 침범은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 환자는 수술 후 4개월 뒤 시행한 CT에서 재발은 보이지 않은 상태로 추적관찰 중이다.

고 찰

담도 유두종증은 담도의 점막 표면을 따라 다발성 유두상으로 분포한다.^{1,2} 주된 증상으로는 재발성 경련성 복통, 황달, 담도염, 체중 감소 등이 있고, 담석이나 간흡충증이 동반되기도 한다.^{4,5} 이러한 증상은 유두종에서 떨어져 나온 종양의 혈전 혹은 유두종 자체로 인한 담도의 폐색으로 발생할 수 있다.² 내시경으로 관찰되는 점액의 분비 양상에 따라 점액 과다형(mucin-hypersecreting type, MBP)와 점액을 생성하지 않는 형(nonmucin-producing type, NMBP) 두 가지로 분류되며, MBP와 NMBP 사이의 생존율이나 예후의 차이는 없다.⁵

담도 유두종증의 발생에 대한 병리 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 담석이나 담관염에 의한 담즙 정체, 간흡충증과 선천성 담도 질환 등으로 인한 만성적인 자극 및 염증이 담도 상피세포의 과증식을 일으키면서 이형성증, 선암으로 변형할 수 있다고 보고하고 있으나 뒷받침할 증거는 아직 미미하다.⁶ 담도 유두종증은 양성 질환으로 분류되나,⁷ 악성 변화가 가능하며 악성으로 진행된 증례들이 보고되었다.^{2,5,8} 본 증례는 진단 시 유두종이 상당히 진행된 상태로 저분화도

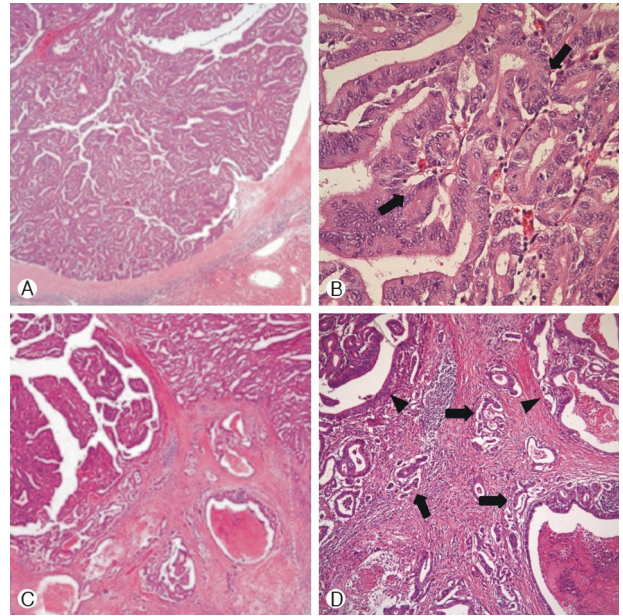


Fig. 4. Microscopic findings show that the inside of the cystic bile duct dilatation is covered with a single layer of normal columnar epithelium and papillary tumors growing from the wall of the dilated bile duct [A: $\times 40$ in liver, B: high grade dysplasia in liver (Black arrow) $\times 400$, C: $\times 40$ in duodenum, D: invasive carcinoma (Black arrow) and high grade dysplasia in duodenum (arrow head) $\times 100$; H&E stain].

선암병변과 고이형성 상피내암이 동반되어 있었다. Lee 등⁵에 의하면 유두종 환자 중 83%에서 선암이 나타나 담도 유두종증은 잠재적으로 악성 변화가 가능한 양성 질환이 아니라 전암성 병변로 분류해야 한다고 보고하였다. 유두 선종과 선암종이 혼합된 보고들이 있어, 담도 유두종증은 조직학적으로 이형성증에서 선암종에 이르는 담도 악성 종양의 연속적인 범주(adenoma-carcinoma sequence)에 포함시켜야 한다는 주장도 있다.^{5,9}

담도 유두종증에서 담도의 양성변화를 보이는 경우는 매우 드물다. 본 증례에서처럼 양성 변화가 동반된 유두종의 경우 낭선암을 비롯한 담도암과의 감별이 필요하나 영상학적으로 감별은 쉽지 않다. 특히 본 환자는 CT나 MRI에서 다발성으로 낭종이 발생하고 담도 간의 소통이 없어 담도 낭선암이 강력히 의심되었다. 담도 유두종증은 CT에서 간내, 간의 담도 확장이 흔히 관찰될 수 있으며 특징적으로 지연기에서 저음영의 간내 담도의 종괴가 나타난다.¹⁰⁻¹² 하지만 담도 낭선암 또한 CT에서 저음영의 낭성종괴가 보이며 낭종 내에 내주름, 조영이 되는 용기성 종괴를 보일 수 있어 감별이 어렵다. Aoki 등¹³의 보고에서도 간 4번엽에 국한된 2 cm 가량의 유두상 병변을 포함하는 낭종이 발견되어 영상

학적으로 낭선종으로 의심하여 수술을 시행하였으나, 담도 유두종을 진단한 증례가 있다. 따라서 감별이 어려울 경우 절제가 가능하다면 수술을 시행하여 담도 및 낭종을 육안적, 조직학적 소견을 확인하여 최종적으로 감별을 할 수 있다. 병리학적으로 담관낭성 종양은 방추세포를 포함한 기질, 난소를 닮은(ovarian-like), 중간엽기질의 특징을 가진다. 본 환자는 수술 시 육안적으로 유두상 종양 및 낭성 담도 확장을 확인하였으며 조직학적 검사 상 중간엽 기질이 없었고 낭종의 배열이 담도를 따라 자라는 모양(cyst by cyst)을 보여 유두상 종양을 시사하였다.

담관의 낭성확장이 발생하는 기전은 명확하게 알려진 것은 없다. 말초 담도에서 유두종이 발생하였으나 큰 담도와는 소통이 충분하지 않아 국소적으로 낭성 확장이 발생하거나 선천적으로 간내 담도의 확장이 동반된 부근에서 유두종이 발생했을 가능성이 제안된 바 있다.^{13,14} 본 증례에서는 MRI에서 말초 담도와 큰 담도와와의 소통이 없었고 각 낭성병변 사이의 소통도 관찰되지 않았다. 따라서 말초의 작은 담도들이 확장되면서 낭성병변으로 발전한 것으로 생각된다.

EUS는 췌담도 질환, 특히 담도 폐쇄의 원인 감별, 종괴발견술에 있어 검사의 민감도와 특이도는 매우 높으며, 담도벽 및 주위 조직 침습 여부, 국소적인 림프절 전이를 진단하는데 매우 유용하다.¹⁵ EUS 상에서 담도 유두종은 경계가 잘 지워지는 부드러운 가장자리를 가진 고음영의 소견이 보고되었으나,¹⁶ 본 환자는 경계가 잘 지워지는 저음영의 종괴 소견을 보였다. 담도 유두종증에서 ERCP는 다발성의 작은 음영 결손들과 불규칙한 담관벽을 확인할 수 있으며 MBP 형태의 유두종증에서는 점액뿐 아니라 입을 벌린 듯 퍼진 팽대부를 관찰할 수 있어 진단에 유용할 수 있다.^{9,10} 담도 내시경(percutaneous transhepatic cholangiography, PTCS)은 담관을 직접 관찰하고 조직검사까지 같이 할 수 있다는 점에서 이점이 있다.

담도 유두종증의 치료는 아직 명확히 정립된 것은 없으나, 국소적으로 발생한 경우에는 수술적 절제를 하는 것이 최선의 치료이다.^{17,18} 58예의 담도 유두종을 분석한 연구에서⁵ 근치적 절제술을 받은 환자의 경우 5년 생존률은 80% 정도로 매우 양호하였다. 특히 근치적 절제가 불가능하여 보존적 치료만 시행한 경우에도 평균 생존기간이 36개월로 다른 담도암에 비해 생존기간이 길었다.² 하지만 담도를 따라 다발성으로 발생하고 수술 절제면이 양성 소견 보이는 경우가 많아 재발률이 높다.¹⁹ 간경변이 동반되어 있거나 병변이 미만성이며 반복적인 재발을 보이는 환자에서는 간이식을 고

려한다.²⁰ 절제 불가능한 환자에서의 국소 치료로는 담도 내 시경을 통해 레이저 소작술을 하는 방법과 광역동 치료법이 있다.^{21,22}

본 증례는 간 내의 다발성 낭종병변으로 발견된 담도 유두종증의 예이다. 간 내 낭성 병변과 팽대부 주위 병변에 대하여 수술적 절제를 하였다. 조직학적 소견에서 고도의 상피내 신생물이 포함된 낭성 담도 확장을 동반한 간 내 유두상 종양이 보였다. 또한 원위부 담도 내에서 성장하여 십이지장으로 침습한 것으로 추정되는 저분화도의 침윤성 선암을 동반한 유두상 종양이 관찰되어 담도 유두종증을 진단하였다. 담도 유두종증은 선종-암종 연속성(adenoma-carcinoma sequence)을 따를 수 있다고 제시되었으며, 현재 양성 질환으로 분류되어 있으나 악성 가능성이 높은 전암성 병변으로 고려해야 할 것이다. 다발성 낭종 형태로 담도 유두종이 보이는 경우는 극히 드물기 때문에 영상학적 검사에서 간 내 낭종이 관찰될 경우 낭선 종양 같은 담도암을 의심하는 경우가 많다. 하지만 유두상 종양이 자라면서 담도 확장에 따른 낭성 변화가 나타날 수 있다. 본 증례는 담도 유두종증이 비정형적으로 담도의 낭성변화를 동반하여 낭선종과 감별이 어려웠던 경우로 담도 유두종증의 임상적 진행에 대한 고찰이 필요하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Sotiropoulos GC, Lang H, Nadalin S, Holtmann G, Dirsch O, Broelsch CE. Papillomatosis confined to the distal biliary tract--a rare cause of obstructive jaundice: report of a case. *Surg Today* 2003;33:781-4.
2. Yeung YP, AhChong K, Chung CK, Chun AY. Biliary papillomatosis: report of seven cases and review of English literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:390-5.
3. Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Chotirosniramit A, Lertprasertsuke N. Computed tomography of biliary cystadenoma and biliary cystadenocarcinoma. *Singapore Med J* 2008; 49:392-6
4. Kim YS, Myung SJ, Kim SY, Kim HJ, Kim JS, Park ET, et al. Biliary papillomatosis: clinical, cholangiographic and cholangioscopic findings. *Endoscopy* 1998;30:763-7.
5. Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783-93.
6. Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 2002;17:851-61.
7. Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011;40: 351-4.

8. Amaya S, Sasaki M, Watanabe Y, Tsui WM, Tsuneyama K, Harada K, et al. Expression of MUC1 and MUC2 and carbohydrate antigen Tn change during malignant transformation of biliary papillomatosis. *Histopathology* 2001;38:550-60.
9. Vassiliou I, Kairi-Vassilatou E, Marinis A, Theodosopoulos T, Arkadopoulos N, Smyrniotis V. Malignant potential of intrahepatic biliary papillomatosis: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2006;4:71.
10. Ma KF, Iu PP, Chau LF, Chong AK, Lam HS. Clinical and radiological features of biliary papillomatosis. *Australas Radiol* 2000;44:169-73.
11. Hoang TV, Bluemke DA. Biliary papillomatosis: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:671-2.
12. Levy AD, Murakata LA, Abbott RM, Rohrmann CA Jr. Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: radiologic pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics* 2002;22:387-413.
13. Aoki S, Okayama Y, Kitajima Y, Hayashi K, Imai H, Okamoto T, et al. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:321-4.
14. Terada T, Mitsui T, Nakanuma Y, Miura S, Toya D. Intrahepatic biliary papillomatosis arising in nonobstructive intrahepatic biliary dilatations confined to the hepatic left lobe. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1523-6.
15. Giovannini M, Seitz JF. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy* 1994;26:579-85.
16. Lai R, Freeman ML, Mallery S. EUS in multiple biliary papillomatosis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:121-5.
17. Cox H, Ma M, Bridges R, Debru E, Bathe O, Sutherland F, Dixon E. Well differentiated intrahepatic cholangiocarcinoma in the setting of biliary papillomatosis: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2005;19:731-3.
18. Lam CM, Yuen ST, Yuen WK, Fan ST. Biliary papillomatosis. *Br J Surg* 1996;83:1715-6.
19. Ohta H, Yamaguchi Y, Yamakawa O, Watanabe H, Satomura Y, Motoo Y, et al. Biliary papillomatosis with the point mutation of K-ras gene arising in congenital choledochal cyst. *Gastroenterology* 1993;105:1209-12.
20. Vibert E, Dokmak S, Belghiti J. Surgical strategy of biliary papillomatosis in Western countries. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:241-5.
21. Gunvén P, Gorsetman J, Ohlsén H, Rudén BI, Lundell G, Skoog L. Six-year recurrence free survival after intraluminal iridium-192 therapy of human bilobar biliary papillomatosis. a case report. *Cancer* 2000;89:69-73.
22. Meng WC, Lau WY, Choi CL, Li AK. Laser therapy for multiple biliary papillomatosis via choledochoscopy. *Aust N Z J Surg* 1997;67:664-6.