

담낭암 발생에서 담췌관합류이상의 역할 규명과 암화과정에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 소화기병연구소†

한기준 · 송시영 · 정재복 · 이세준 · 김호근* · 강진경

Carcinogenesis of Gallbladder Cancer in Anomalous Pancreaticobiliary Ductal Union

Ki Joon Han, M.D., Si Young Song, M.D., Jae Bock Chung, M.D.,
Se Joon Lee, M.D., Ho Kun Kim, M.D.* and Jin Kyung Kang, M.D.

Departments of Internal Medicine, Pathology and Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: To clarify the carcinogenesis of gallbladder cancer (GBC) in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union (APBDU), we investigated the expression of mutated p53 protein and c-erbB2, the cell proliferation indices of Ki-67 and the histopathologic changes in gallbladder carcinoma and noncancerous mucosa which are associated with APBDU. **Methods:** In the clinical review, we analysed 62 patients (27 patients of GBC with APBDU and 35 patients of GBC without APBDU) who were diagnosed in Sevrance Hospital from January, 1992 to December, 1994. Immunohistochemical staining and histologic examination were performed on the specimens obtained from surgically resected gallbladders from the patients. For comparative study, the specimens were grouped as follows: 5 cases of carcinoma with APBDU, 4 cases of noncancerous mucosa with APBDU associated with GBC, 11 cases of noncancerous mucosa with APBDU not associated with GBC, 19 cases of carcinoma without APBDU and 7 cases of chronic inflammatory mucosa of gallbladder stones as controls. **Results:** GBC developed in 33.3% of patients with APBDU (especially, 66.7% of PC type) and showed no gallbladder stones. The frequency of papillary carcinoma was higher and depth of invasion was less in GBC with APBDU than in GBC without APBDU. Among 15 cases of noncancerous mucosa with APBDU, isolated dysplasia and adenomyomatous hyperplasia were noted in 10 cases and 4 cases, respectively. In one case of APBDU with GBC, the expression of p53 protein was noted in the focal area of low grade dysplasia. Cell proliferation indices of Ki-67 were stepwise increased with the progression of histologic findings from inflammation, papillary hyperplasia, metaplasia and adenomyomatous hyperplasia to dysplasia. Particularly, remarkable

접수: 1998년 1월 12일, 승인: 1998년 4월 8일

연락처: 강진경, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: (02) 361-5427, Fax: (02) 365-2125

increase was observed in adenomyomatous hyperplasia and dysplasia. **Conclusions:** The high incidence of isolated dysplasia and adenomyoma accompanying with increased cell proliferative indices seems to be closely related to the carcinogenesis of GBC in patients with APBDU. Additionally, the mutation of p53 may contribute to early event of carcinogenesis in some patients with APBDU. (Kor J Gastroenterol 1998;32:525 - 535)

Key Words: Carcinogenesis, Gallbladder cancer, Anomalous pancreaticobiliary ductal union

서 론

담췌관합류이상(anomalous pancreaticobiliary ductal union: APBDU)은 담관 및 췌관의 합류가 십이지장벽 외부에서 이루어지고 공통관의 길이가 1.5 cm 이상 비정상적으로 긴 선천적 담관계 기형으로 담낭암 및 담췌관염 등의 양성질환은 물론 담낭암 또는 담관암 등의 악성종양과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 발암기전으로는 담관과 췌관의 합류 부위가 유두부괄약근의 영향을 받지 않는 상태에서 췌액이 담관내로 역류되고 이로 인해 담즙내에 발암물질이 형성되어 화학적 암화 과정이 진행되는 것으로 추정된다.

담췌관합류이상의 병리조직학적 변화를 보고한 연구들에 의하면 장상피화생과 배상세포, 브르너선 및 호은성 세포 등의 상피화생과 이행성이 담낭점막에서 빈번히 관찰되어 암화 과정과 관련 있을 것으로 추측하고 있다. 그러나 지금까지의 연구들은 대상조직을 담낭암이 이미 동반된 담췌관합류이상 환자들의 담낭점막을 대상으로 하거나, 비교적 짧은 기간 동안 췌관을 담낭에 연결한 동물실험으로 한정되어 있다. 아직까지 담췌관합류이상에서 담낭암을 동반하지 않은 환자의 담낭점막을 대상으로 병리조직학적 변화 및 전암 병변을 규명한 연구는 없으며 또한 유전적변이와 세포 증식능을 근거하여 발암과정을 조사한 보고도 없다.

저자 등은 담췌관합류이상에서 담낭암 발생의 전암 병변을 규명하고 암화 과정에서 유전자 변이 및 세포 증식능의 역할을 밝히기 위하여 담낭점막의 병리조직학적 변화와 p53 돌연변이 단백질, c-erbB2의 발현양상 및 Ki-67의 발현정도를 알아보고자 하였으

며, 또한 임상적 자료분석을 통해 두 질환의 관련성 정도 및 이에 영향을 미치는 요소를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 임상적 자료 분석

1992년 1월부터 1994년 12월까지 신촌 세브란스 병원에 내원하여 담췌관합류이상으로 진단받았던 27명의 환자(담낭암을 동반한 9예 포함)와 같은 시기에 담췌관합류이상을 동반하지 않고 담낭암으로 진단받았던 35명을 대상으로 하였다. 담췌관합류이상의 진단은 내시경적 역행성 담췌관 조영술상 공통관의 길이가 15 mm 이상인 경우로 하였다.

대상 환자들의 수술기록지를 포함한 임상기록을 검토하여 환자의 연령, 성별 및 담석의 동반 여부를 알아보고, 내시경적 역행성 담췌관조영술 사진을 검토하여 담췌관합류이상의 유무, 담낭암종의 동반 유무 및 Kimura 유형¹ 등을 정하였다.

2. 담낭점막의 병리조직학적 변화

본 연구는 담낭암이 동반된 담췌관합류이상 환자의 종양조직과 비종양 부위 조직외에도 담낭암이 동반되지 않은 담췌관합류이상 환자의 담낭점막을 대상으로 한 후향적 비교 연구이다.

대상조직은 임상적 자료 분석 단계의 대상 환자 중 담낭절제를 시행하여 얻을 수 있었던 조직절편 중 현미경 검사에서 조직상태가 양호한 종양 부위 조직과 비종양 부위 담낭점막으로 하였고 대조군은 무작위로 선정된 담낭결석 환자의 담낭점막으로 하였다. 담낭암 종양 부위 조직은 임상적 자료를 분석했던 환자 중 근치적이던 고식적이던 악성종양이 절

제되어 병리검사가 가능한 24예로 하였는데 이 중 담체관합류이상이 동반된 경우는 5예였다. 담낭암이 발생되지 않은 담체관합류이상의 담낭점막은 임상적 자료를 분석했던 환자 중 복부종물, 담도염 등이 합병된 담관낭종을 절제하면서 담낭절제술을 같이 시행하였던 예 중에서 현미경 검사에서 조직의 상태가 양호한 11예로 하였다. 병리조직학적 차이점 및 면역조직화학적 염색을 이용한 검사에서의 차이점을 비교하기 위하여 대상 예의 검사 부위를 다음과 같이 세분하였다. 1군: 담체관합류이상과 담낭암이 동반된 경우의 종양 부위 5예, 2군: 담체관합류이상과 담낭암이 동반된 경우의 비종양 부위 4예, 3군: 담체관합류이상은 있으나 담낭암이 없었던 경우의 담낭점막 11예, 4군: 담체관합류이상 없이 담낭암이 발생하였던 경우의 종양 부위 19예, 5군: 담체관합류이상이 없는 담낭결석 환자의 담낭점막 7예.

모든 대상 예의 보관된 hematoxylin-eosin (H-E) 염색 표본을 다시 검경하여 담낭암 종양부의 경우는 (1군, 4군) WHO 분류²에 따라 세포 유형과 침윤도를 결정하였고, 비종양 부위의 조직(2, 3, 5군)에서는 이형성, 상피화생, 점막 과증식(선근종양 과증식: adenomyomatous hyperplasia, 유두상 과증식: papillary or regenerative hyperplasia) 및 만성염증으로 분류하였다.

3. 면역조직화학적 검사

병리조직학적 검사에 사용되었던 검체와 동일한 파라핀 block의 연속 절편을 이용하여 각각 3장씩의 5 μm 절편을 만든 다음 p53, c-erbB2 및 Ki-67의 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

항체로는 anti-p53 antibody (1:50 dilution, Zymed laboratories, San Francisco, CA-clone: BP53.12, Isotype: IgG2a, kappa), c-erbB2 Rabbit antibody (1:50 dilution, Zymed Laboratories San Francisco, CA)와 Ki-67 murine antibody (1:50 dilution, Monosan, Netherland, clone: Ki-67)를 사용했다. p53와 Ki-67의 경우는 일차 항체를 사용하기 전에 microwave (700 W, p53의 경우 10분, Ki-67의 경우 5분)를 시행하였다. p53 및 c-erbB2의 양성 대조군으로는 각각 돌연변이 단백질 양성인 대장암 조직 및 위암 조직을 이용

하였으며 Ki-67의 음성 대조군으로는 hernia sac을 이용하였다. 염색은 avidin-biotin complex kit (DAKO immunoenzymic staining kit, Copenhagen, Denmark)로 발색하였다

p53 돌연변이 단백질 및 c-erbB2의 염색결과는 400배 현미경하에서 양성세포수의 분포정도에 따라 semiquantitative 방법을 사용했는데, 전혀 발현되지 않은 경우는 음성으로, 1-5%의 경우 1+, 6-10%의 경우 ++, 11-40%의 경우 +++, 40% 이상에서 발현된 경우를 ++++로 정의하였다.

Ki-67을 이용한 분열기 세포 검색 결과는 종양 부위 조직에서는 400배 현미경하에서 각 염색 표본당 최소 500개의 악성 세포 중 Ki-67이 발현된 세포수를 기준으로 세포 증식능을 산출하였다[세포 증식능 PI (Proliferation Index)=Ki-67 양성 세포의 수/총 악성세포수×100]. 비종양 부위 담낭점막에서는 병리조직학적 분류에 따라 검색 부위를 나누어 세포 증식능을 산출하였다. H-E 염색 표본의 검사 소견에 따라 이형성, 상피화생, 점막 과증식 및 만성염증으로 분류하여 해당 부위를 표시한 후 동일한 block내의 Ki-67로 염색한 연속 절편에 일치하는 부위를 표시하였다. 400배 현미경하에서 부위당 최소 200개 이상의 세포를 관찰한 후 Ki-67 양성 세포의 수를 기준으로 세포 증식능을 산출하였다[세포 증식능 PI (Proliferation Index)=Ki-67 양성 세포의 수/부위별 총 점막상피세포수×100].

4. 통계적 분석

임상적 자료 분석과 병리조직학적 염색 결과를 분석할 때는 chi-square와 t-test를 사용하였고, 세포 증식능의 비교는 Wilcoxon rank sum test로 검증하였다.

결 과

1. 담낭암과 담체관 합류이상의 연관성

담체관합류이상이 있는 경우 담낭암이 동반될 확률은 33.3%, 체담관형의 경우는 66.7%로, 같은 기간 동안 내시경적 역행성 담체관 조영술을 통하여 담체관합류이상이 없는 것으로 확인되었던 2,056명의 담

Table 1. Strength of Relation between Gallbladder Cancer and APBDU

Associate conditions	No. of cases (%)	Significance
GBC/APBDU (+)	9/27 (33.3%)	p<0.001
GBC/APBDU (-)	35/2,056 (1.7%)	
GBC/PC type, APBDU (+)	6/9 (66.7%)	p<0.001
GBC/CP type, APBDU (+)	3/18 (16.7%)	
APBDU/GBC (+)	9/44 (20%)	p<0.001
APBDU/GBC (-)	18/2,039 (0.8%)	

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union; GBC, gallbladder cancer, PC type, Kimura type 1; CP type, Kimura type 2.

Table 2. Characteristics of the Patients with APBDU according to the Association of Gallbladder Cancer

	Gallbladder cancer		p-value
	Presence (n=9)	Absence (n=18)	
Age (year)	61.1±10.2	38.7±14.4	<0.004
Sex (M:F)	1:8	9:9	0.09
Type of APBDU (PC:CP)	6:3	3:15	<0.001
Choledochal cyst	2 (22%)	16 (88%)	<0.001

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union; PC type, Kimura type 1; CP type, Kimura type 2.

Table 3. Characteristics of the Patients with Gallbladder Cancer according to the Association of APBDU

	APBDU (+)(n=9)	APBDU (-)(n=44)	p-value
Age (year)	61.1±10.2	60.8±12.0	NS
Sex (M:F)	1:8	17:27	
Associated gallstone	0/9	25/44 (56.8%)	<0.01

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union.

낭암 발생을 1.7%에 비하여 통계적으로 유의있게 높았다(Table 1).

2. 담췌관합류이상 환자 중 담낭암의 동반여부에 따른 임상적 차이

담췌관합류이상 중 담낭암이 동반된 군이 동반되지 않은 군에 비하여 평균 연령이 높았고 여자가 많은 경향을 보였으며 췌담관형이 통계적으로 유의있게 많은 반면 담관낭종의 동반율은 낮았다(Table 2).

3. 담낭암 중 담췌관합류이상의 동반유무에 따른 임상적 차이

평균 연령은 담췌관합류이상이 동반된 경우 61.1세, 동반되지 않은 경우는 60.8세로 비슷하였고, 담석이 동반된 경우는 합류이상을 동반하지 않은 경우는 56.8%이었으나, 합류이상을 동반한 경우는 9예 중 1예도 없었다(Table 3).

Table 4. Differences in Histopathologic Findings, p53 & c-erbB2 Expression and Cell Proliferation Index of Ki-67 in Patients with Gallbladder Cancer according to the Association of APBDU

	Gallbladder cancer		Significance
	APBDU (+), (n=5)	APBDU (-), (n=19)	
Cell type			NS
Papillary adenocarcinoma	3 (60%)	5 (26%)	
Adenocarcinoma	2 (40%)	12 (63%)	
Others	0	2 (11%)	
Depth of invasion			NS
Mucosa	1 (20%)	2 (10.5%)	
Fibromuscular layer	2 (40%)	1 (5.3%)	
Perimuscular connective tissue	0	10 (52.6%)	
Adjacent organ	2 (40%)	6 (31.7%)	
Expression of mutated p53 protein	1 (20%)	7 (36.8%)	NS
Expression of c-erbB2	0	3 (15.8%)	NS
Ki-67 index (positive cell%)	50.0±8.4	50.1±12.7	NS

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union; adenosquamous carcinoma 1 case, pleomorphic giant cell carcinoma 1 case.

Table 5. Differences in Histopathologic Findings, p53 & c-erbB2 Expression and Cell Proliferation Index of Ki-67 of Normal Mucosa in Patients with APBDU according to the Association of Gallbladder Cancer

	Group 2 (n=4)	Group 3 (n=11)	Group 5 (n=7)	Significance
Histopathology				p<0.01
Isolated dysplasia	3/4 (75%)	7/11 (64%)	0 (0%)	
Metaplasia	3/4 (75%)	4/11 (36%)	0 (0%)	
Hyperplasia	3/4 (75%)	7/11 (64%)	3/7 (43%)	
Chronic inflammation	2/4 (50%)	3/11 (27%)	5/7 (71%)	
Expression of mutated p53 protein	1/4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Expression of c-erbB2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Ki-67 index	49.3%	34.0%	12.7%	P<0.01

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union; Group 2, normal mucosa of APBDU with gallbladder cancer; Group 3, normal mucosa of APBDU without gallbladder cancer; Group 5, normal mucosa with gallstone.

4. 담낭암 중 담체관합류이상의 동반유무에 따른 병리조직학적 차이와 p53, c-erbB2 발현율 및 세포 증식능의 차이

세포 유형은 담체관합류이상을 동반한 경우에 유두상 선암이 60%로 많은 반면 합류이상을 동반하지 않은 경우는 선암이 63%로 많았다. 담체관합류이상

을 동반한 군의 경우 침윤 정도는 점막층과 섬유근층까지 침윤된 것이 각각 1예, 2예로 조기담낭암이 전체의 60% 정도인 반면 합류이상이 동반되지 않은 군에서는 근육층 주위 결체조직 이상을 침윤한 것이 84.3%로 대부분이 진행된 상태였다. p53 돌연변이 단백질 발현율은 각각 20%, 36.8%로 차이가 없었고, c-erbB2 발현율은 합류이상이 동반되지 않은 군에서

만 15.8%로 나타났으며, 세포 증식능에는 차이는 없었다(Table 4).

Fig. 1. In the case of APBDU with gallbladder cancer, strong nuclear p53 positivity can be seen in the focal low grade dysplasia (A) (ABC, ×400) as well as overt carcinoma, but absence of p53 staining in the metaplastic epithelium was noted in the vicinity of the tumor (B) (ABC, ×100).

Fig. 2. Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen of microwave-processed paraffin section. In the adenomyomatous hyperplasia, the percentage of Ki-67 positive cell (cell proliferation index) was over 50% (A) (ABC, × 400), compared with relative low percentage (range 15-30%) in papillary hyperplasia (B) (ABC, ×400).

Table 6. Cell Proliferation Index of Ki-67 at Different Histopathologic Stages of Carcinogenesis of Gallbladder Mucosa

	Ki-67 index		Significance
	APBDU (n=15)	Control (n=7)	
Carcinoma	50.1%		
Dysplasia	62.1%		
Metaplasia	39.7%		
Hyperplasia	37.9%	34.1%	NS
Adenomyomatous	57.9%		
Regenerative	26.6%	34.1%	NS
Chronic inflammation	5.7%	1.5%	NS
Ki-67 index (mean)	38.6%	12.7%	

APBDU, anomalous pancreaticobiliary ductal union; Control, normal mucosa of gallstone.

5. 담체관합류이상에서 비종양 부위의 점막변화

담체관합류이상 환자에서 담낭암을 동반하지 않은 예들의 담낭점막(3군)과 담낭암을 동반한 예들의 비종양 부위 담낭점막(2군)을 대조군인 담낭결석을 동반한 담낭 조직(5군)과 비교해 보았다.

병리조직학적 검사에서 담체관합류이상의 경우 이형성 부위가 15예 중 10예(2군 4예 중 3예, 3군 11예 중 7예), 선근종양 점막 과증식은 15예 중 4예(2군 4예 중 1예, 3군 11예 중 3예)에서 관찰되었으나 대조군에서는 관찰되지 않았다(Table 5).

p53 돌연변이 단백질이 발현되었던 예는 담낭암을 동반한 담체관합류이상 환자로서 종양조직 뿐 아니라 다른 block에 있는 비종양 부위 담낭점막에도 p53 돌연변이 단백질이 +++로 강하게 발현되었는데 이 부위는 H&E 염색에서 분화도가 비교적 높은 이형성 소견을 보였던 부위였다(Fig. 1).

6. 병리조직학적 분류에 따른 세포 증식능의 차이

Ki-67 발현에 의한 세포 증식능을 병리조직학적 분류에 따라 층화 분석하여 비교해 보면 만성염증, 유두상 점막 과증식, 장상피화생, 선근종양 점막 과증식, 이형성으로 갈수록 단계적으로 증가되는 현상을 관찰할 수 있었고, 특히 선근종양 과증식과 이형성군에서 통계적으로 유의하게 증가되었다(Table 6). 담체관합류이상의 점막 과증식군에서 유두상 과증식의 경우는 대조군의 유두상 과증식과 유사한 평균 30% 이하의 Ki-67 발현율을 보인 반면 선근종양 점막 과증식군은 평균 57.9%의 높은 발현율을 보였다(Fig. 2).

고 찰

지금까지 알려진 담관계 암의 원인에는 담관계 결석, 담낭선종, 담체관합류이상, 담관낭종, 담즙정체성 간경변증 및 간흡충증 등 우리나라에서 비교적 흔한 질환들이 속해 있다. 그러나 담관계 암의 원인으로 알려진 상기 질환들과 담관계 암과의 연관성은 보고자에 따라 다양하여 발암에 미치는 직접적인 영향이 어느 정도인지 알 수 없고, 어떤 과정을 거쳐

담관계 암이 발생하는지에 대해서도 확실히 알려지지 않았다. 최근에는 여러 요인 중 담관계 선천성 기형에 관한 관심이 증가하고 있는데 이 중 담체관합류이상은 1969년 Babbit³에 의해 처음으로 임상적 의의가 보고된 이래 담관계 암의 전암병소로서의 의의를 밝히고자 많은 관심이 기울여지고 있다.^{1,4} Kimura 등¹은 합류 부위의 형태에 따라 총수담관에 체관이 연결된 체담관형(Kimura 1형, PC type)과 체관에 총수담관이 연결된 담체관형(Kimura 2형, CP type)으로 분류하였다.

담체관합류이상, 특히 체담관형의 경우는 담낭암과 연관성의 정도가 매우 높고 담낭암의 다른 원인 질환과는 독립적인 발암 요인으로 생각된다. 저자 등의 경우 담체관합류이상 전체에서 담낭암의 동반율은 33%, 특히 체담관형의 경우는 66.7%로 정상 합류에서의 담낭암 발생률 1.7%에 비하여 월등하게 높았다. 또한 담낭암에서 담체관합류이상이 차지하는 비율은 20%였는데 합류이상을 동반하지 않은 담낭암에서 담석을 동반한 경우가 56.8%인데 비하여 합류이상을 동반한 담낭암의 경우 9예 중 1예도 담석을 포함한 다른 원인질환을 동반하지 않았다. 담체관합류이상에서 발암의 기전은 담석과는 관련이 적다고 생각된다.

담체관합류이상에서 담낭암의 발생 기전은 체액의 담관내로 역류와 이로 인한 담즙내 발암 물질의 형성으로 설명되는데,^{5,6} 체액의 역류 외에도 체액의 담낭내로의 유입양 및 정체에 관여하는 해부학적 조건들이 발암율을 결정하는 중요한 인자로 생각된다. Kimura 등¹에 의하면 담체관합류이상이 있고 담관확장이 없는 경우 담낭암의 발생률이 73%로 담도확장이 있는 경우의 10% 보다 현저히 높다고 하였고, Tokiwa 등⁵은 체담관형이 담체관형에 비하여 담낭점막조직의 ornithine decarboxylase 활성도가 유의하게 높은 것으로 보고하였다. 저자 등의 경우도 체담관형의 경우는 담낭암의 동반율이 66.7%로 담체관형의 16.7%에 비하여 월등히 높았고, 담낭낭종의 동반율은 담낭암이 있는 경우 22%에 비하여 담낭암이 발생하지 않은 담체관합류이상의 경우 88%로 높았다. Kimura 유형과 담관낭종을 포함한 총수담관의 내경은 담체관합류이상에서 발암률을 결정하는 중

요한 해부학적 전암 조건 중의 하나로 생각된다.

담채관합류이상 환자에서 담낭암이 동반된 군이 동반되지 않은 군에 비하여 평균 연령이 61.1세로 38.7세 보다 높았고 남녀 비에서 각각 1:8, 1:1로 여자가 많은 경향을 보였다. 담채관합류이상에서 담낭암의 발생은 혈액의 역류 외에도 연령과 성별이 발암 과정에 관여하리라 생각되나 이는 향후 더 많은 증례를 통한 연구가 필요하리라 생각된다.

담채관합류이상의 동반 유무에 따른 담낭암의 병리조직학적 유형 및 침윤도는 합류이상이 동반된 경우에 유두상선암이 많고 점막층과 섬유근층까지만 침윤된 조기담낭암이 많은 경향을 보였는데 이는 Kimmura 등¹과 Ohta 등⁷의 보고와 일치하며, 침윤도가 얇은 것은 유두상 선암이 많기 때문으로 생각된다.

담채관합류이상의 담낭점막에서는 전암 병변인 이형성이 높은 빈도로 관찰된다. 담채관합류이상 환자의 비종양 부위에서 이형성 부위는 담낭암을 동반한 경우와 동반하지 않은 경우가 각각 75%, 64%였고 대조군에서는 관찰되지 않았다. 일반적으로 담낭암이 없는 정상합류의 담낭조직에서 이형성 부위가 발견되는 확률은 대단히 낮다. Yamagiwa⁸가 2,027예의 담낭조직을 연속절편으로 만들어 관찰하였을 때 54예의 이형성을 발견하였다는 보고를 감안하면 담채관합류이상에서 이형성의 빈도는 대단히 높은 것이다. 담낭암이 동반되지 않아도 64% 정도가 담낭점막에 확실한 전암 병변인 이형성이 있을 것이라는 점은 담채관합류이상 환자에서 제시되고 있는 예방적 담낭절제술의 필요성에 대한 증거로 생각된다. 하지만 이형성에서 최종암에 이르는 단계에 걸리는 시간에 대한 연구가 이루어져야 확실한 치료원칙을 제시할 수 있을 것이다.

담채관합류 이상에서 담낭점막의 상피화생을 암화 과정의 한 단계로 추정하는 연구들이 있으나 이에는 논란이 있다. Nagata 등⁹과 Ohta 등⁷은 담채관합류이상이 있는 경우 담낭점막 상피에서 상피화생이 생기고 그 일부에서 이형성 및 종양이 발생되는 것으로 추정하였다. 그 근거로 Nagata 등⁹은 담채관합류이상이 동반된 담낭암 환자의 담낭조직 14예 중 5예에서 배상세포가 발견되는 장상피화생이 비종양

부위와 종양 부위에서 모두 관찰되었고, 취관을 담낭에 연결한 동물실험에서 담낭에 장상피화생이 높은 빈도로 발견된다고 하였다. Ohta 등⁷은 담채관합류이상이 동반된 담낭암 12예의 담낭조직에서 선암의 인접 부위에 이형성 외에도 장상피화생이 높은 빈도로 관찰된다고 하였다. 그러나 정상합류에서도 연령의 증가에 따라 담낭점막의 장상피화생이 20-60% 정도로 증가한다.¹⁰ 저자 등의 경우, 장상피화생이 담낭암이 동반된 경우 75%, 담낭암이 동반되지 않은 경우 36%로 관찰되었는데, 담낭암이 동반된 경우 나이가 평균 60세 이상이고 담낭암이 없는 경우 30-40세인 점을 고려하면, 이것은 정상합류에서 장상피화생 동반을 보다 의의 있게 높은 것은 아니다. 또한 담채관합류이상 환자의 담낭점막에서 이형성이 높은 빈도로 관찰되었고, 대부분의 이형성 주변에는 상피화생이 관찰되지 않았다. 담채관합류이상에서 암화 과정의 단계는 장상피화생을 거치지 않고 담낭 점막상피에서 이형성이 발생되고 최종암에 이를 것으로 생각된다.

선근종은 점막상피의 과성장, 근육의 비후 그리고 근육내 게실 선와(crypt), 도관(sinus tract) 등의 과증식변화를 특징으로 하는데 그 형태는 전반형, 분절형 및 국소형으로 구분된다.¹¹ 수 예의 악성 변화를 하는 선근종이 보고되고 있으나^{12,13} 빈도면에서 선근종이 악성 변화를 하는 용종이라는 데는 논란이 있다. Ootani 등¹¹은 분절형의 선근종이 있는 경우에만 담낭암의 동반율이 6.4%로 의의있게 높지만 담낭 선암은 선근종 자체에서 발생한 것은 아니고 분절형 선근종에 의하여 분할된 담낭의 저부에서 발생한다고 하였다. 정상합류에서 선근종의 빈도는 5% 미만인 것으로 보고되고 있는데,¹¹ 저자 등의 경우 담채관합류이상에서 선근종양 점막 과증식이 15예 중 4예로 관찰되었고, 4예 중 2예는 이형성을 동반했고 1예는 담낭암이 동반된 환자였다. 그러나 담낭 mapping을 시행하지 않은 후향적 연구에서 선근종과 이형성의 위치 관계와 선근종의 형태를 알 수 없어 선근종에 의한 담증정체가 이형성 및 담낭암의 발생에 관여했는지는 알 수 없다. 또한 선근종양 과증식 부위의 세포 증식능이 유두상 과증식에 비하여 월등히 높은 것으로 보아 담채관합류 이상에서 담즙

내에 형성된 어떤 물질이 점막의 상피세포 외에도 점막하 조직과 근육세포의 과증식을 유도하여 선근종양 과증식이 많이 발생하리라 추정되나 향후 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

p53 돌연변이 단백질의 발현이 담낭암의 발암과정에서의 역할은 확실히 알려져 있지 않다. Kamel 등¹⁴은 담낭암의 47%에서 양성률을 보이고 8예 중 2예의 이형성에서 양성소견을 보고하였고, Wee 등¹⁵은 6예 중 2예의 이형성과 10예 중 3예의 종양 인접 부위의 이형성세포에서 양성소견을 보여 p53 돌연변이 단백질의 발현이 담낭암의 조기 악성변화에 관여할 것으로 추측하였다. 그러나 아직 담체관합류이상을 동반한 담낭암에서 p53 돌연변이 단백질의 발현을 알아본 연구는 없다. 본 연구에서는 담체관합류이상의 동반 유무에 따른 담낭암의 p53 돌연변이 단백질의 발현율은 각각 20%, 36.8%로 차이가 없었다. 비종양 부위에서 유일하게 p53 돌연변이 단백질이 발현되었던 1예는 담체관합류이상과 담낭암이 동반된 경우였는데, 종양세포의 유형은 유두상 선암이었고 종양 인접 부위에 장상피화생이 있었다. 상기 예에서 p53 돌연변이 단백질이 종양 부위에는 강하게 양성(++++)으로 발현되었지만 인접 부위의 장상피화생에서는 음성으로 나타나 명확한 경계를 보였으나, 다른 block에 있는 비종양 부위에서 발견된 이형성에서 p53 돌연변이 단백질이 강하게 발현된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 일부에서는 p53 돌연변이 단백질의 발현이 담체관합류이상에 의한 암화 과정의 조기 변화일 것으로 추측된다.

담낭암에서의 c-erbB2 발현율은 Kamel 등¹⁴에 의하면 담낭암의 10%(모두 T2병기)이고 이형성 부위에서는 발현되지 않는다고 했고, Yukawa 등¹⁶은 조기담낭암의 경우는 69%이나 진행암에서는 발현되지 않는 것으로 보고하였다. 저자 등의 경우 c-erbB2 발현율은 합류이상을 동반하지 않은 종양 조직에서만 15.8%로 나타났고 담체관합류이상 환자의 종양과 비종양 부위의 조직 및 전암 병변에서 모두 발현되지 않았다.

Ki-67은 세포주기 중 G1기에서 발현되기 시작되어 S, G2, M기에서 발현율이 증가되다가 세포분열 후 급격히 발현율이 감소되어 G0기에서는 발현되지

않는 핵인단백 항원으로 세포 증식능의 유용한 지표로 알려져 있다. 초기의 Ki-67항원 자체에 대한 항체는 동결 절편만을 사용해야 했지만, 최근 개발된 Ki-67 유전자의 일부 cDNA에 대한 항체는, microwave로 고정된 조직의 항원성을 노출시킬 경우, 파라핀포매 조직에서도 사용할 수 있다.¹⁷⁻¹⁹ 본 연구에서 담낭점막의 세포 증식능 평균치를 비교하면 담체관합류이상을 동반한 경우가 38.6%로 대조군의 12.7%에 비하여 통계적으로 높다. Ki-67 발현율을 병리조직학적 분류에 따라 층화 분석해보면, 담체관합류이상군의 세포 증식능이 높은 것은 담석에 의한 담낭염 조직(대조군)에 비하여 담낭점막에 이형성, 선근종양 과증식 및 상피화생이 있기 때문이다. 특히 이형성과 선근종양 과증식에서만 세포 증식능이 통계적으로 유의있게 증가하는 현상은 담체관합류이상에서 진행되는 암화 과정의 일부를 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 즉, 기계적 자극에 의한 염증성 변화 보다는, 체액의 역류와 담낭내 유입 및 정체에 의해 담즙내에 생성된 어떤 물질에 의해서 세포 증식능의 증가가 유도되고 이것이 암화 과정의 일부에 관여할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적인 비교 연구이기 때문에 연구 대상 선정에 한계가 있다. 첫째, 담낭 mapping을 시행하지 못해서 선정된 대상조직의 담낭내 위치와 대상조직절편 상호간의 위치 관계 및 거리를 알 수 없다. 둘째, 현재까지 담낭암이 없는 담체관합류이상에서 수술을 시행하는 경우는 대부분 담체관형과 동반된 담관낭종이 합병증을 일으킨 환자들에 국한되었기 때문에,²⁰ 담낭암을 동반하지 않은 담체관합류이상의 담낭점막 조직 11예 중 담낭암과 연관성이 높은 체담관형은 3예에 불과하다.

담체관합류이상에서 담낭암의 발생률은 공통관의 길이 외에 다른 해부학적 조건에 크게 영향을 받는다. 또한 담체관계는 공통관의 길이가 14 mm 이하인 경우에도 공통관의 길이와 내경, 유두부괄약근의 기능 정도 및 합류 부위의 형태 등이 다양하다. 담체관계의 일반적인 특징인 형태학적 다양성을 고려해 볼 때, 공통관의 길이가 정상범주인 환자를 대상으로 체액의 담관내 역류와 담낭 내로의 유입 및 정체에 관여할 것으로 생각되는 해부학적 또는 기능적

요소와 현재까지 원인이 밝혀지지 않은 담낭암들과의 연관성을 찾는다면, 담낭암의 새로운 고위험군을 규명할 수 있으리라 생각된다.

요 약

목적: 담체관합류이상에서 담낭암 발생의 전암 병변을 규명하고 암화 과정에서 유전자 변이 및 세포 증식능의 역할을 밝히기 위하여, 담낭점막의 병리조직학적 변화와 p53 돌연변이 단백질과 c-erb B2의 발현 양상 및 Ki-67의 발현 정도를 알아보려고 하였으며, 임상적 자료분석을 통해 두 질환의 관련성 정도와 이에 영향을 미치는 요소를 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 1992년 1월부터 1994년 12월까지 신촌 세브란스 병원에서 담체관합류이상으로 진단 받았던 27명의 환자와 같은 시기에 담낭암으로 진단 받았던 35명을 대상으로 임상기록과 내시경적 역행성 담체관조영술 사진을 검토하였다. 대상 조직은 상기 환자 중 담낭절제술을 시행했던 예들로 후향적 비교연구를 위해 세분(담체관합류이상과 담낭암이 동반된 경우의 종양 부위 5예, 담체관합류이상과 담낭암이 동반된 경우의 비종양 부위 4예, 담체관합류 이상은 있으나 담낭암이 없었던 경우의 담낭점막 11예, 담체관합류이상 없이 담낭암이 발생하였던 경우의 종양 부위 19예, 담체관합류 이상이 없는 담낭결석 환자의 담낭점막 7예)하였다. 각 대상조직은 H-E 염색표본을 재검경하고, p53, c-erbB2 및 Ki-67의 면역조직화학적 염색의 검색 결과는 병리조직학적 변화에 따라 층화 분석하였다. **결과:** 담체관합류 이상이 있는 경우 담낭암이 동반될 확률은 33.3%, 특히 체담관형의 경우는 66.7% 였다. 담낭암 중 담체관합류 이상이 동반된 경우는 20%이고, 이 중 담석을 같이 동반한 예는 없었다. 담체관합류 이상을 동반한 담낭암은 유두상선암이 60%, 침윤정도가 점막층과 섬유근층으로 한정된 조기담낭암이 전체의 60%였다. 비종양 부위 담낭점막 15예 중 선근종은 4예, 이형성은 10예 관찰되었고, p53 돌연변이 단백질이 1예의 이형성에서 발현되었다. Ki-67 발현은 만성염증, 유두상 과증식, 장상피화생, 선근종양 과증식, 이형성으로 갈수록 단계적으로 증가되었고, 특히 선근종

과 이형성군에서 통계적으로 유의있게 증가되었다. **결론:** 담체관합류이상은 담낭암과 연관성의 정도가 매우 높고 담낭암의 다른 원인 질환과는 독립적인 발암요인으로 생각된다. 세포 증식능의 유의 있는 증가를 동반하는 선근종과 이형성이 호발하는 것으로 보아, 담체관합류이상의 암화 과정은 염증성 변화보다 세포 증식능의 증가가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 또한 일부에서는 p53 돌연변이 단백질의 발현이 암화 과정의 초기에 관여할 것으로 추정된다.

색인단어: 담체관합류이상, 담낭암, 암화 과정.

참 고 문 헌

1. Kimura K, Ohot M, Saisho H, et al. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985;89:1258-1265.
2. Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. The WHO histologic classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer* 1992;70:410-414.
3. Babbit DP. Congenital choledochal cyst: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. *Ann Radiol* 1969;12:231-240.
4. 정재복, 유효민, 최광준 등. 내시경적 역행성 담체관조영술로 진단된 담체관합류이상의 임상적 의의. *대한소화기내시경학회지* 1994;14:49-55.
5. Tokiwa K, Iwai N, Nakamura K, Okuzumi J, Yamane T, Takahashi T. Gallbladder mucosa ornithine decarboxylase activity is increased in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 1992;69:2440-2443.
6. Shimada K, Yanagisawa J, Nakayama F. Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology* 1991;13:438-444.
7. Ohta T, Nagakawa T, Ueno K, et al. Clinical experi-

- ence of biliary tract carcinoma associated with anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system. *Jpn J Surg* 1990;20:36-43.
8. Yamagiwa H. Mucosal dysplasia of gallbladder: Isolated and adjacent lesion to carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1989;80:238-243.
 9. Nagata E, Sakai K, Kinoshita H, Kobayashi Y. The relation between carcinoma of the gallbladder and an anomalous connection between the choledochus and the pancreatic duct. *Ann Surg* 1985;202:182-190.
 10. Kozuka S, Hachisuka K. Incidence by age and sex of intestinal metaplasia in the gallbladder. *Hum Pathol* 1984;15:779-784.
 11. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer* 1992;69:2647-2652.
 12. Kawarada Y, Sanda M, Mizumoto R, Yatani R. Early carcinoma of the gallbladder, noninvasive carcinoma originating in the Rokitansky-Aschoff sinus: a case report. *Am J Gastroenterol* 1986;81: 61-66.
 13. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. *Br J Surg* 1990;77:363-364.
 14. Kamel D, Paakko P, Nuorva K, Vahakangas K, Soimi Y. p53 and c-erbB2 protein expression in adenocarcinomas and epithelial dysplasia of the gallbladder. *J Pathol* 1993;170:67-72.
 15. Wee A, Teh M, Raju G. Clinical importance of p53 protein in gallbladder carcinoma and its precursor lesion. *J Clin Pathol* 1994;47:453-456.
 16. Yukawa M, Fujimori T, Hirayama D, et al. Expression of oncogene products and growth factors in early gallbladder cancer, advanced gallbladder cancer and chronic cholecystitis. *Hum Pathol* 1993; 24:37-40.
 17. McCormick D, Chong H, Hobbs C, Datta C, Hall P. Detection of the Ki-67 antigen in fixed and waxed-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology* 1993;22:355-360.
 18. Key G, Becker M, Baron B, et al. New Ki-67-equivalent murine monoclonal antibodies (MIB 1-3) generated against bacterially expressed parts of the Ki-67 cDNA containing three 62 base pair repetitive elements encoding for the Ki-67 epitope. *Lab Invest* 1993;68:629-636.
 19. Cattoretti G, Becker M, Key G, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:357-363.
 20. 정재복. 담췌관 합류이상. *대한췌담도연구회지* 1997; 2:96-101.