



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



**비영리.** 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



**변경금지.** 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

췌담관 합류이상이 있는 담관낭종 환자에서  
담도계 손상 기전에 대한 연구

아주대학교 대학원

의학과

정인호

# 췌담관 합류이상인 있는 담관낭종 환자에서 담도계 손상 기전에 대한 연구

지도교수 김 명 옥

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2004년 2월

아주대학교 대학원

의학과

정인호

정인호의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 김 명 옥 인

심사위원 김 옥 환 인

심사위원 유 병 무 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2003년 12월 19일

## 췌담관 합류이상이 있는 담관낭종 환자에서 담도계 손상 기전에 대한 연구

**목적:** 췌담관 합류이상의 임상양상은 담즙정체와 췌장액의 역류로 인해 발생한다고 알려져 왔는데, 췌담관 합류이상에서의 담도계 손상기전에 대한 정보를 얻기 위해 임상소견, 병리조직학적 소견, 담도와 담낭 내 amylase와 lipase 수치, 및 면역조직화학적 검사 소견의 상관관계를 분석하였다.

**대상 및 방법:** 1995년 3월부터 2003년 3월까지 본원에서 수술을 받았으며 췌담관 합류이상이 확인된 환자 23명을 대상으로 하였으며 연령, 성별, 증상 발현된 연령, 낭종의 크기, 염증성 변화의 정도, 과증식의 정도, 췌담관 합류이상의 유형, 담낭과 담도에서의 췌장효소의 수치, 및 Ki67 labeling index등의 임상적 병리학적 인자들 간의 상관관계를 분석하였다.

**결과:** 담낭과 담도의 amylase 수치는 20세 이상에서 연령에 따라 감소하였다. 담낭의 과증식은 담낭의 amylase 수치와 비례하여 증가하였다. 담낭의 염증은 연령에 따라 증가하였으나 담즙내 amylase 수치에 따라 감소하였으며, 낭종의 크기는 연령과 염증의 정도와 비례하여 증가하였다. 담낭에서의 Ki67 labeling index는 담낭의 amylase 수치에 따라 증가하였으나 약한 상관관계를 보였고, 담낭의 Ki67 labeling index는 담낭의 과증식과 비례하여 증가하는 양상이었으나 통계학

적인 의의는 없었다.

**결론:** 담낭과 담도에서의 amylase 수치는 성인에서 연령에 따라 감소하였는데, 이는 췌담관 합류이상을 동반한 성인 담관낭종에서 증상이 있는 경우 췌장액 역류의 정도가 증상의 발현과 밀접한 연관이 있음을 보여준다. 담도계 손상기전으로는, 담낭과 담도의 염증은 연령과 낭종의 크기에 비례하여 증가 하였으나 담낭의 염증이 심할수록 췌장액의 역류의 정도가 약해지는 소견을 보여 췌장액 역류에 의해서라기보다는 다른 만성적인 기전으로 심해지는 것으로 보이며, 담낭의 과증식은 췌장액 역류의 정도에 비례하여 심해지는 소견을 보였다.

---

중심 단어: 담관낭종, 췌담관 합류이상, 아밀라아제, Ki67 단백질.

## 차 례

국문요약 .....	1
차례 .....	3
그림 차례 .....	4
표 차례 .....	5
I. 서론 .....	6
II. 연구대상 및 방법 .....	8
III. 결과 .....	11
A. 임상소견 .....	11
B. 담도 및 담낭 내 퀘장역의 소견 .....	11
C. 병리학적 소견 .....	16
D. 면역조직화학검사 소견 .....	19
IV. 고찰 .....	20
V. 결론 .....	23
참고문헌 .....	24
영문요약 .....	27

## 그림 차례

Fig. 1. Pathologic and immunohistochemical patterns of gallbladder with anomalous pancreaticobiliary union. ....	10
Fig 2. Correlation of pancreatic enzymes between gallbladder and bile duct. .....	14
Fig 3. Correlation between age of onset and amylase level in bile duct and gallbladder. ....	15
Fig 4. Correlation between grade of hyperplasia and amylase in gallbladder. .....	16
Fig 5. Correlation between age and grade of inflammation of gallbladder. .....	17
Fig 6. Relationship of age, size of cyst, and inflammation grade of gallbladder and bile duct. ....	18
Fig 7. Relationship of level of amylase, Ki67 labeling index, and hyperplasia of gallbladder. ....	19



## 표 차 례

Table 1. Clinical profile of patients with choledochal cyst with anomalous pancreaticobiliary ductal union. ....	12
Table 2. Pathologic, laboratory, and immunohistochemical findings of patients with choledochal cyst with anomalous pancreaticobiliary ductal union. ....	13

## I. 서론

처음으로 1973년 Babbitt<sup>1</sup>에 의해 췌담관 합류이상의 개념이 도입된 후, 1994년 췌담관 합류이상에 대한 Japanese study group<sup>2</sup>에 의해 췌담관 합류부위가 십이지장 벽 바깥에 위치하여 괄약근의 영향이 없게 되며 이로 인해 상호적인 역류가 일어나 담도와 췌장에 다양한 병적인 상황을 초래한다고 제시하였고, 현재 널리 받아들여지고 있다. 이후 췌담관 합류이상에서의 담도계 손상기전에 대한 많은 연구와 진전이 있었지만, 정확한 기전이 밝혀져 있지는 않다.

대부분의 경우 담관낭종이 동반되어 있고, 대개 담관낭종이 동반된 경우에 췌담관 합류이상에 의한 담도계 손상기전을 유추하는 문헌이 많이 발표되었는데, 중요한 병인으로 췌장액의 역류와 담즙정체가 있다.<sup>3</sup> 췌담관 합류이상에서 췌장액의 역류가 일어나는 경우 이에 의한 담도내의 생화학적 변화 및 담즙정체가 간 내 외 담도 및 담낭에서의 병리학적인 변화, 즉 상피세포의 파괴 및 다발적인 선조직의 형성을 초래하며 암화과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-6</sup> 또한 많은 문헌에서 췌담관 합류이상이 있는 경우 담도계 내의 amylase 수치는 췌장액의 역류를 판단하는 유용한 생화학적인 지표로 이용되어 왔으며, 담도에서의 amylase 수치와 담도 상피의 병리학적인 변화가 관련이 있다고 보고하였다.<sup>6</sup>

췌담관 합류이상이 있는 환자에서 담관낭종을 포함한 담도 질환의 증상 발현 양상과 발현 시기가 다른 것은 흥미로운 점이며, 이에 저자들은 본원에서 경험한 췌담관 합류이상 환자의 담낭과 담도에서 담즙을 채취하여 amylase와 lipase 수치를 측정하여 분석하였다. 또한 췌담관 합류이상의 담도계 손상기전에 대한 정보를 얻기 위해 임상소견, 췌담관 합류이상의 형태, 병리조직학적 소견,

담낭 및 담도의 amylase와 lipase의 수치, 및 면역조직화학검사를 이용한 Ki67 labeling index의 상관 관계를 분석하였다.

## II. 연구대상 및 방법

1995년 3월부터 2003년 3월까지 본원에서 수술을 받았으며 내시경적 역행성 담도 조영술 및 자기공명 담도 조영술을 통해 췌담관 합류이상이 확인된 23명을 대상으로 하였다. 나이, 성별, 증상, 증상발현시기, 검사소견은 환자의 임상기록과 병리진단지를 검색하여 역행적으로 조사하였다. 담관낭종의 크기는 낭종절제술후 가장 크기가 큰 부위를 직접 측정하여 기록한 병리진단지 및 수술기록지를 역행적으로 조사하였다. 영상학적 진단 및 담도계의 해부학적 유형은 Todani 분류법<sup>7</sup>에 의한 담관낭종의 유형 및 Kimura 분류법<sup>8</sup>에 의한 췌담관 합류이상의 유형으로 2명의 내시경 전문의와 1명의 방사선과 전문의가 판독하였다.

담도 및 담낭에서의 췌장액 수치는 개복후 다른 시술에 앞서 10cc 주사기를 이용하여 담도와 담낭에서 각각 담즙을 채취하여 당일 amylase와 lipase를 측정하였고, 담낭의 amylase는 15명, 담도의 amylase는 14명, 담낭의 lipase는 10명, 담도의 lipase는 10명에서 측정하였다.

담낭 및 담도의 병리조직학적 소견은 담낭 및 담도의 과증식증의 정도와 염증성 변화의 정도에 대해 2명의 해부병리 전문의가 판독하였다(Fig 1). 염증성 변화의 정도는 염증세포의 침윤과 미만성 변화에 따라 정상에서부터 grade 3까지 분류하였는데, grade 0은 정상, grade 1은 소수의 림프구의 침윤이 있는 경우, grade 2은 림프구의 중등도 침윤이 있으면서 국소다발적인 응집이 있는 경우, 그리고 grade 3은 광범위한 침윤으로 표면에 미란 및 궤양이 형성되는 경우로 분류하였다. 과증식증은 구성 상피세포가 증식하여 유두 모양을 나타낸 경우로 유

두상 증식이 점막에서 차지하고 있는 면적에 따라 정상에서부터 grade 3까지 분류하였는데, grade 0은 정상, grade 1은 차지하는 면적이  $\frac{1}{3}$ 이하인 경우, grade 2은 차지하는 면적이  $\frac{1}{3}$ 에서  $\frac{2}{3}$ 인 경우, 그리고 grade 3은  $\frac{2}{3}$ 이상인 경우로 분류하였다.

상피세포의 증식력을 알아보기 위해 Ki67 labeling index에 대한 면역조직화학검사를 시행하였다(Fig 1).<sup>9</sup> H & E stain을 했던 슬라이드 중에 자가용해가 적으면서 상피세포가 가장 많이 남아있는 슬라이드를 선택하여 monoclonal mouse anti-Ki67 (clone.7B11, Zymed laboratories Inc. U.S.A)을 이용하여 염색한 후 양성 부위 중 상피세포의 핵에 염색된 세포를 400배 배율에서 네 개의 범위를 직접 계산하여 전체 상피세포에 대한 염색된 상피세포의 비율로 표시하였다. 또한 정상인의 담낭과 췌담관 합류이상 환자의 담낭의 상피세포의 증식력을 비교하기 위해 10명의 간세포암 환자에서의 담낭 조직에서도 같은 방법으로 시행하였다.

통계처리는 환자의 나이, 성별, 증상, 증상 발현 시기, 검사실 소견, 영상학적 진단 방법, 담도계의 해부학적 유형, 낭종의 크기, 담낭 및 담도의 병리조직학적 소견, 담도와 담낭내 amylase와 lipase의 수치, Ki67 labeling index의 면역조직화학검사 소견과의 상관관계를 알기위해 SPSS (version 11.0)를 이용하여 spearman test와 산포도에서의 상관계수(correlation coefficient)와 결정계수(Rsq)를 구하였고, T test을 이용하여 분석하였다.

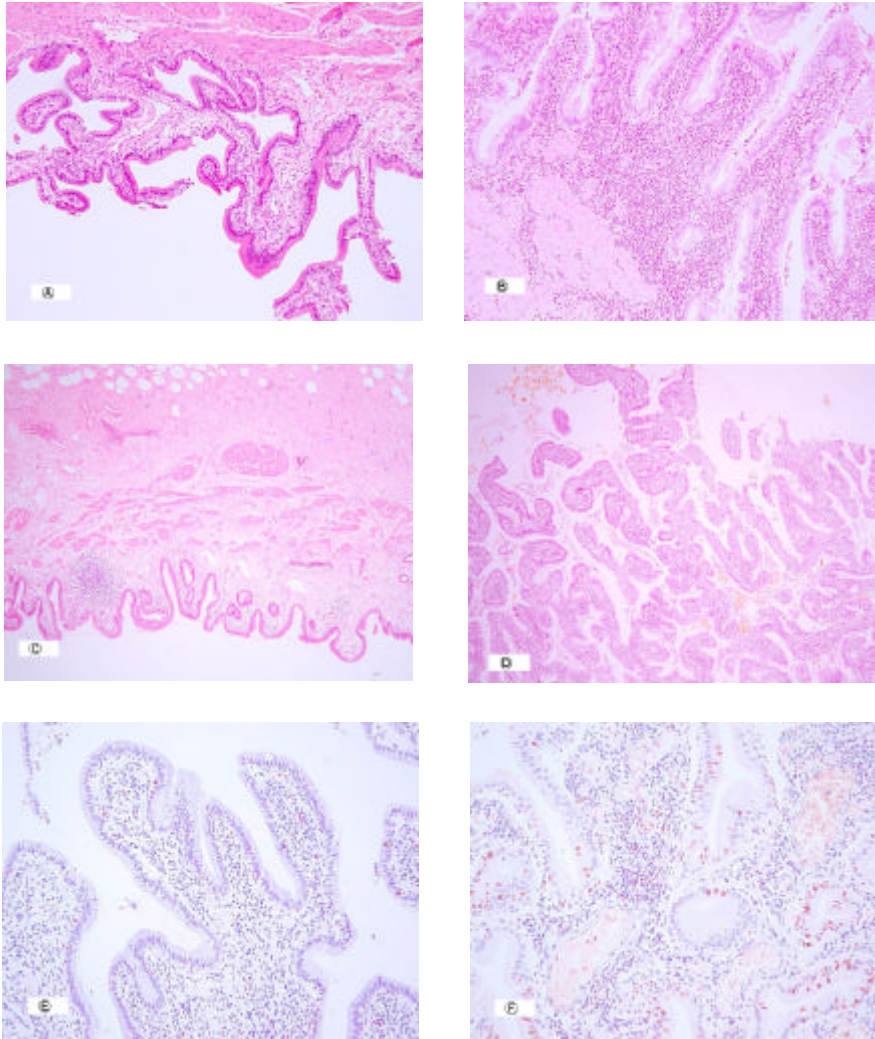


Fig 1. Pathologic(H&E stain, x40) and immunohistochemical(x200) patterns of gallbladder with anomalous pancreaticobiliary union. (A) Grade 1 of inflammatory change, (B) Grade 3 of inflammatory change, (C) Grade 0 of hyperplasia, (D) Grade 3 of hyperplasia, (E) low Ki67 labeling index, (F) high Ki67 labeling index.

### III. 결 과

#### A. 임상소견

연령은 5세부터 59세까지 다양하였으며 평균 연령은 30세이었고, 성별은 6명(26%)이 남성이었고 17명(73%)이 여성이었다. 2명은 증상 없이 우연히 발견되었으며, 17명에서 우상복부통증이, 4명은 황달과 우상복부 통증이 있었다. 증상 발현 후 수술적 치료까지의 기간은 1일에서 76개월까지 다양하였다. 담관낭종의 크기는 1.5cm에서부터 11cm까지 였으며 평균 크기는 4.9cm 이었다. 담관낭종없이 췌담관 합류기형으로 수술한 1예가 있었으며, 담관낭종의 유형에 따라 type I이 11명, type IV가 11명이었고, 췌담관 합류기형의 유형에 따라 직각형이 19명이고 예각형이 4명이었다. 또한 담도계 악성종양의 경우가 3명(13%)이었으며, 담낭암이 2명이었고 간외담도암이 1명이었다(Table 1).

#### B. 담도 및 담낭 내 췌장액의 소견

담즙내 amylase는 담낭에서 11,500 IU/L에서부터 212,000 IU/L까지, 담도에서 11,500 IU/L에서부터 212,000 IU/L까지 측정되었으며 평균 수치는 각각 66,192 IU/L와 78,521 IU/L였다. lipase는 담낭에서 14,400 IU/L에서부터 170,000 IU/L까지, 담도에서 6,000 IU/L에서부터 159,000 IU/L까지 측정되었으며 평균 수치는 각각 155,600 IU/L와 153,000 IU/L였다(Table 2).

Table 1. Clinical profile of patients with choledochal cyst with anomalous pancreaticobiliary ductal union.

Parameter	Number of patients (percentage)
Age	23
5	1 (4)
5- 15	4 (17)
15- 30	5 (21)
30- 45	10 (43)
45	3 (13)
Sex	23
Male	6 (26)
Female	17 (73)
Symptom at onset	23
none	2 (8)
jaundice	0 (0)
abdominal pain	17 (73)
abdominal pain with jaundice	4 (17)
Size of cyst	23
4cm	14 (60)
4cm	9 (39)
*Type of choledochal cyst	22
Type I	11 (50)
Type II	0 (0)
Type III	0 (0)
Type IV	11 (50)
†Type of APBDU	23
C-P type	19 (82)
P-C type	4 (17)
Combined biliary disease	
GB stone	2 (8)
BD stone	5 (21)
GB cancer	2 (8)
BD cancer	1 (4)

The type of choledochal cyst\* was classified by Todani classification, and the type of APBDU† was classified by Kimura classification. APBDU, anomalous pancreaticobiliary duct union; C-P type, choledochal type; P-C type, pancreatic type; GB, gallbladder; BD, bile duct.



Table 2. Pathologic(A), laboratory, and immunohistochemical(B) findings of patients with choledochal cyst with anomalous pancreaticobiliary ductal union.

A.

Parameter	Site	Grade	Number of patients (percentage)
Hyperplasia	Gallbladder		22
		0	6 (27)
		1	5 (22)
		2	10 (45)
	Bile duct	3	1 (4)
			20
		0	9 (45)
		1	9 (45)
		2	1 (5)
		3	1 (5)
Inflammation	Gallbladder		22
		0	0 (0)
		1	8 (36)
		2	9 (40)
	Bile duct	3	5 (22)
			20
		0	2 (10)
		1	9 (45)
		2	7 (35)
		3	2 (10)

B.

Parameter	Site	Number of patients	Range (IU/L)	Mean value(IU/L)
Amylase	Gallbladder	15	11,500-212,000	66,192
	Bile duct	14	11,500-212,000	78,521
Lipase	Gallbladder	10	14,400-170,000	155,600
	Bile duct	10	6,000-159,000	153,000
Parameter	Site	Number of patients	Range	Mean value
Ki67 labeling index	Gallbladder	21	0-94.48	10.32
	Bile duct	20	0-43.97	8.53

amylase와 lipase의 수치는 담낭과 담도에서 비슷하게 관찰되어 췌담관 합류이상에서의 담낭과 담도는 비슷한 정도의 췌장액의 역류에 의한 영향을 받는 소견을 보였다(amylase: 상관계수= 0.610, 결정계수= 0.8084, lipase: 상관계수= 0.842, 결정계수= 0.7581)(Fig. 2).

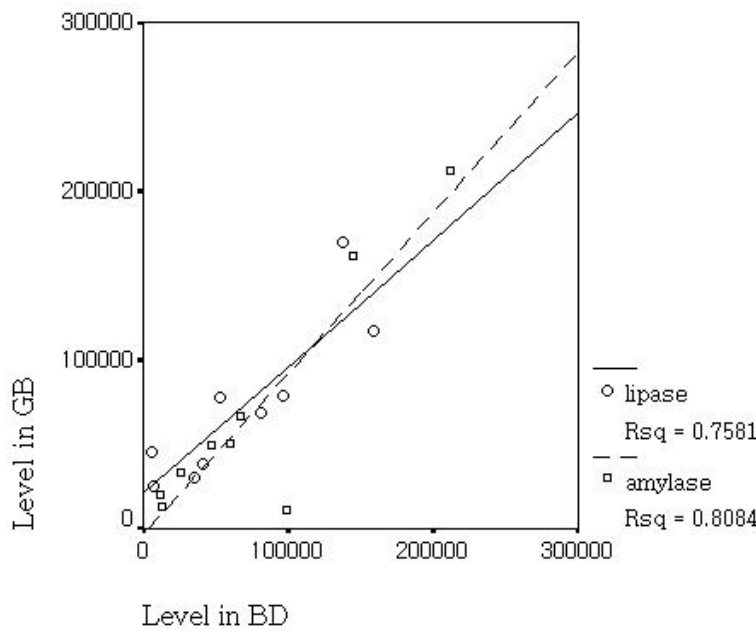


Fig 2. Correlation of pancreatic enzymes between gallbladder and bile duct. The level of pancreatic enzymes had a significant correlation between gallbladder and bile duct, that is, level of pancreatic enzymes in gallbladder was increased with that in bile duct(amylase: correlation coefficient=0.610, Rsq=0.8084; lipase: correlation coefficient=0.842, Rsq=0.7581). GB, gallbladder; BD, bile duct.

담도에서의 amylase 수치는 20세 이상에서 연령에 따라 감소하는 소견을 보였고 (상관계수= -0.900, 결정계수= 0.8079), 담낭에서도 같은 결과를 보였다(상관계수 = -0.381, 결정계수= 0.4996)(Fig. 3).

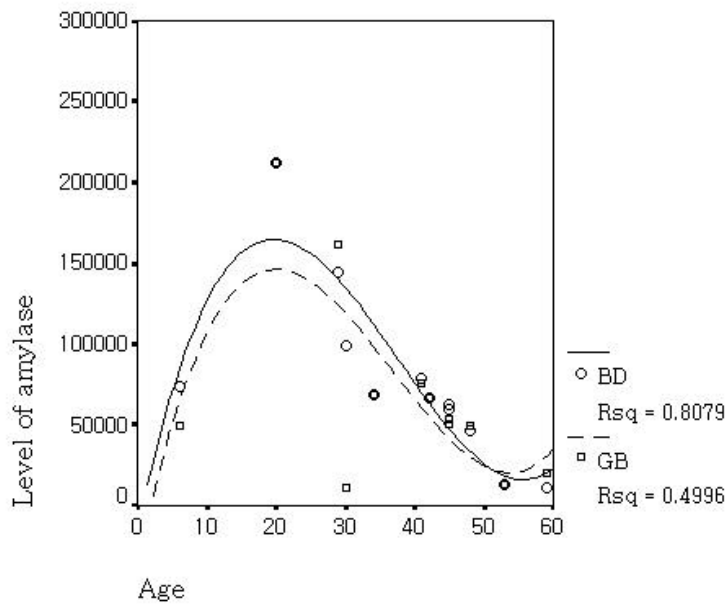


Fig 3. Correlation between age of onset and amylase level in bile duct and gallbladder -r. There was a significant correlation between age and level of amylase, that is , level of amylase was decreased with age, especially after 20 years(bile duct: correlation coefficient=-0.900, Rsq=0.8079, gallbladder: correlation coefficient =-0.381, Rsq=0.4996). GB, gallbladder; BD, bile duct.

### C. 병리학적 소견

담낭과 담도의 염증성 변화와 과증식의 정도를 정상에서부터 grade 3까지 분류하였는데, 담도에서의 과증식성 변화는 자가용해로 인해 정확한 분류가 어려웠고 90%의 예에서 과증식의 grade 0과 grade 1에 해당하였다(Table 2). 담낭의 과증식은 담낭의 amylase 수치에 비례하여 증가하는 소견을 보였다(상관계수= 0.738, 결정계수= 0.5062)(Fig. 4). 그러나 담낭의 과증식의 정도와 연령과의 연관성은 없었다.

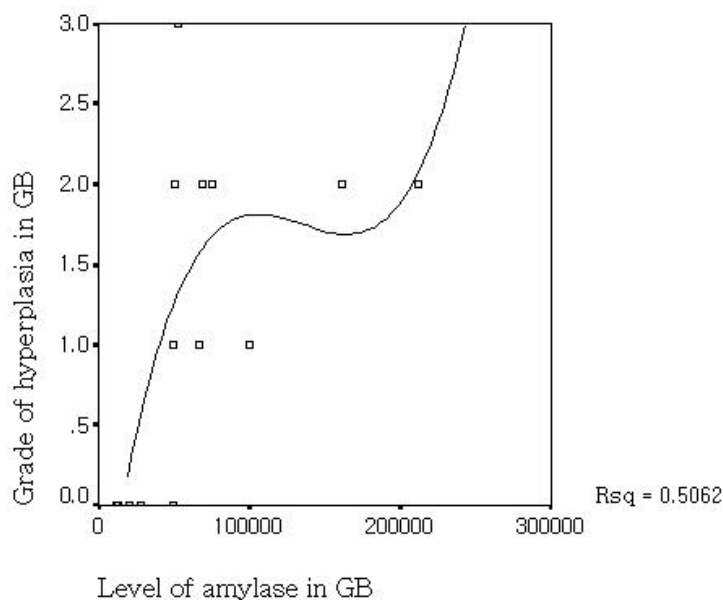


Fig 4. Correlation between grade of hyperplasia and amylase in gallbladder. There was a significant correlation between grade of hyperplasia and level of amylase in gallbladder, that is, grade of hyperplasia was increased with level of amylase in gallbladder(correlation coefficient=0.738, Rsq=0.5062). GB, gallbladder.

담낭의 염증성 변화는 연령에 따라 증가하였고(상관계수= 0.593, 결정계수= 0.4386), 담낭의 염증이 심할수록 담즙내 amylase 수치가 감소하는 소견을 보였다(상관계수= -0.517, 결정계수= 0.4707)(Fig. 5).

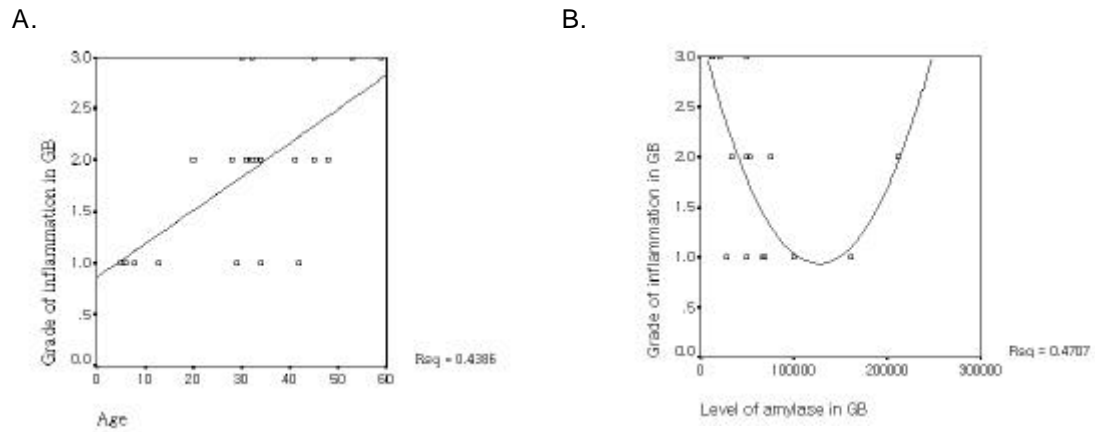
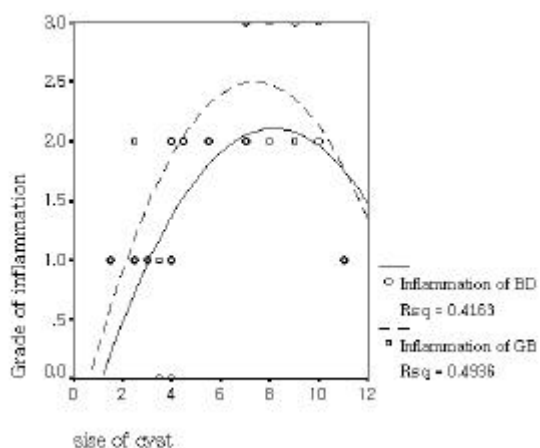


Fig 5. Relationship of age, level of amylase and grade of inflammation of gallbladder. (A) There was a significant correlation between age and grade of inflammation in gallbladder, that is, grade of inflammation was increased with age in gallbladder(correlation coefficient=0.593, Rsq=0.4386). (B) There was a negative correlation between level of amylase and grade of inflammation in gallbladder, that is, grade of inflammation was decreased with level of amylase in gallbladder(correlation coefficient=-0.517, Rsq=0.4707). GB, gallbladder.

담관낭종의 크기에 비례하여 담낭과 담도의 염증성 변화가 증가하였고(담도: 상관계수= 0.649, 결정계수= 0.4163, 담낭: 상관계수= 0.454, 결정계수= 0.4936), 담관낭종이 4cm 이상인 경우가 4cm이하인 경우에 비해 연령이 많은 소견을 보였다( $P \leq 0.05$ )(Fig. 6).

A.



B.

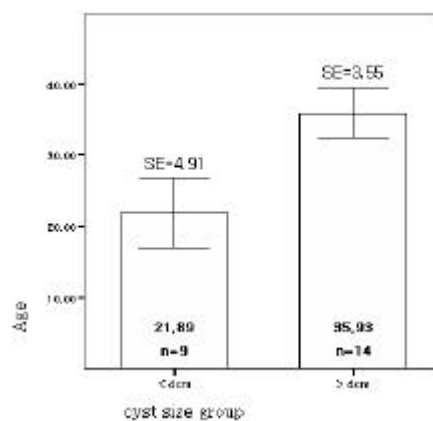
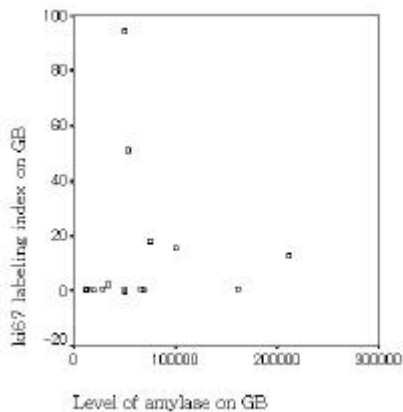


Fig 6. Relationship of age, size of cyst, and inflammation grade of gallbladder and bile duct. (A) There was a significant correlation between size of cyst and grade of inflammation, that is, the size of cyst was increased with grade of inflammation(bile duct: correlation coefficient=0.649, Rsq=0.4163, gallbladder : correlation coefficient=0.454, Rsq=0.4936). (B) When the size of cyst was grouped by 4cm, statistical significance for age was more remarkable than correlation coefficient was 0.301 ( $P < 0.05$ ). SE, standard error; GB, gallbladder; BD, bile duct.

#### D. 면역조직화학검사 소견

간절제술을 시행한 10명의 환자에서 담낭의 Ki67 labeling index는 0으로 측정되었고, 췌담관 합류이상인 환자에서의 Ki67 labeling index는 담낭에서 0에서부터 94.48까지 담도에서는 0에서부터 43.97까지 측정되어 상피 세포의 증식력 증가의 소견을 보였다(Table 2). 담낭의 Ki67 labeling index는 amylase 수치에 따라 증가하는 소견을 보였으나 약한 상관관계를 보였고(상관계수= 0.518, 결정계수= 0.1289), 과증식증의 정도에 따라 Ki67 labeling index가 증가하는 소견을 보였으나 유의성은 없었다( $P \geq 0.05$ )(Fig 7).

A.



B.

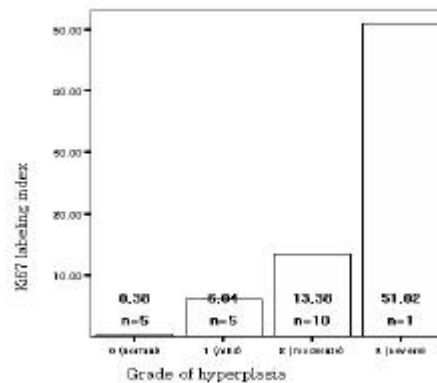


Fig 7. Relationship of level of amylase, Ki67 labeling index, and hyperplasia of gallbladder. (A) Ki67 labeling index was increased with level of amylase in gallbladder, but there was a weak correlation (correlation coefficient=0.518,  $Rsq = 0.1289$ ). (B) Ki67 labeling index was increased with grade of hyperplasia in gallbladder, but there was no statistical significance ( $P \geq 0.05$ ). GB, gallbladder.

#### IV. 고찰

췌담관 합류이상인 경우 췌장액의 역류와 담즙정체가 임상 증상의 발생, 임상 양상, 담관낭종의 발생, 담도계의 병리학적인 변화, 그리고 담도계 악성 종양의 발생과 밀접한 연관이 있다고 생각되고 있는데, 췌장액의 역류 발생과 담즙정체가 있는 경우 어떤 기전에 의해 담도의 병리학적인 변화가 일어나는지에 대해서는 불확실하다.

1990년 Reveille 등<sup>10</sup>은 2차 담즙산이 담관 상피의 병리적 변화에 중요한 역할을 한다고 하였으며, 1991년 Shimada 등<sup>11</sup>은 역류된 췌장액 성분중 조직의 괴사에 가장 강한 효소로 알려져 있는 phospholipase A2가 담즙내의 phospholipid를 변화시켜 담도계 점막의 손상 및 이행성을 일으킨다고 하였다. 1992년 Tokiwa 등<sup>12</sup>은 담낭 점막에서의 ornithine decarboxylase 활성도를 측정하여 췌담관 합류이상, 특히 직각형(C-P type)에서 증가되어 있음을 보고하였는데, ornithine decarboxylase는 아민복합체의 합성에 관여하는 효소로 종양증식의 초기 단계에서 증가하여 세포 증식 및 종양의 촉진 단계에 중요한 지표로 이용되며 이 결과는 췌담관 합류기형에서의 담낭 점막조직은 종양 촉진제에 노출되어 있음을 시사한다. 1996년 Nakamura 등<sup>13</sup>은 동물실험을 통해 담즙과 췌장액이 서로 섞인 경우에만 췌장액의 활성이 일어나며 그 결과로 phospholipase A2의 활성 및 담즙내의 lecithin의 lysolecithin으로의 전환이 일어나 이 효소들에 의해 췌장과 담관벽의 병리적 변화를 일으킨다고 하였다. 따라서 췌담관 합류이상의 암화과정에 대한 대부분의 문헌에 의하면 담즙산, trypsin, 췌장액 내의 다양한 단백질분해효소가 암화 과정의 주된 촉진물로 알려져 있다.



또한 담즙정체도 중요한 병인으로 알려져 있는데, 1991년 Fujii 등<sup>14</sup>은 췌담관 합류이상 환자에서 핵의학적인 검사방법으로 담도내 담즙의 유동을 분석하여 담관낭종의 존재와 관계없이 정상인에 비해 담즙정체가 심하고 증상 및 병리학적인 변화와 밀접한 연관이 있음을 보고하였다.

담도계 손상기전에 대한 많은 문헌에서 담도에서의 amylase 수치는 췌장액의 역류를 판단하는 유용한 지표로 이용되어 왔으며, Davenport 등<sup>15</sup>은 황달을 주증상으로 보인 소아 담관낭종에 비해 췌장염을 주증상으로 한 소아에서 담도계 내의 amylase 수치가 높음을 보고하였고, Oguchi 등<sup>5</sup>은 성인의 담관낭종에서 담도에서의 amylase 수치와 담도 상피의 병리학적인 변화가 관련이 있다고 보고하였다.

저자들의 연구에서 증상 발현 시기가 각기 다른 점에 착안하여 담도계 내의 amylase와 lipase 수치를 측정한 결과 특이하게 20세 이후의 성인에서 연령이 증가함에 따라 감소하는 결과를 보였다. 이는 췌담관 합류이상에서 췌장액의 역류가 심한 경우 증상이 일찍 발현되어 조기에 진단이 이루어 지는 것으로 판단되며, 또한 췌장액의 역류가 심한 경우 담낭의 과증식이 더 심해지는 결과를 보여 담도계의 과증식증이라는 병리학적 변화가 심해지는 것으로 판단된다. amylase와 lipase 자체가 담도계의 병리학적 변화를 형성하는 유발인자는 아니지만 췌장염에서 혈중 amylase 수치가 올라가듯이 췌담관 합류이상의 환자에서 담도계의 amylase 수치와 증상 발현이 관련이 있고 최소한 췌장액이 담도로 역류하는 정도를 나타낼 수 있음을 시사하는 소견으로 보인다.

또한 amylase와 lipase의 수치가 담낭과 담도에서 비슷한 수치로 관찰되어 낭종 형성시 담낭과 담도가 공통관으로 역류된 췌장액의 영향을 받는 것으로 보

인 다.

췌담관 합류이상의 병리학적 소견에 대한 많은 문헌에서 췌담관 합류이상에서 담낭 점막조직의 주된 초기 변화로 상피세포의 과증식을 보고하였고, 과증식(hyperplasia), 이형성(dysplasia), 화생(metaplasia)을 담도계 악성 종양의 전구 병변으로 제안하였다.<sup>16-17</sup>

저자들의 연구에서는 담낭의 과증식은 amylase의 수치가 높을수록 심해지는 소견을 보여 췌장액의 역류와 밀접한 연관성을 보였고, 면역조직화학검사에서 amylase 수치와 세포 증식력 증가가 상관관계가 있는 소견을 보여 역류된 췌장액과 상피세포 증식력과의 관계를 보였으나 약하게 관찰되었다. 이는 췌장액의 역류가 심한 경우 종양 촉진제의 노출도 심해지고 결과적으로 담도계의 과증식 증도 심해지는 것으로 판단된다. 또한 염증성 변화에서는 담낭의 염증은 연령과 낭종의 크기에 비례하여 증가하였지만, 오히려 담즙내 amylase 수치가 증가함에 따라 염증이 감소하는 소견을 보여 담낭의 염증성 변화는 췌장액의 역류라기보다는 만성적인 과정에 의해 심화되는 것으로 판단된다.

췌담관 합류이상에서 다양한 면역조직화학검사, 즉 bromodeoxyuridine labeling index, DNA score, PCNA staining, AgNOR staining, 및 Ki67 labeling index를 통해 담도에서의 세포 증식력의 증가를 확인한 많은 문헌이 발표되었고<sup>18-21</sup>, 저자의 연구에서도 간종양으로 수술받은 담낭에 비해 췌담관 합류기형에서 Ki67 labeling index가 증가하여 상피세포의 증식력 증가를 관찰하였다.

## V. 결 론

췌담관 합류기형의 담도계 손상기전에 대한 정보를 얻기 위해, 연령, 성별, 증상 발현된 연령, 담관낭종의 크기, 염증성 변화의 정도, 과증식의 정도, 췌담관 합류기형의 유형, 담도와 담낭내 췌장액의 수치, 및 Ki67 labeling index 등의 임상적 병리학적 인자들 간의 상관관계를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

담낭과 담도에서의 amylase 수치는 성인에서 연령에 따라 감소하였는데, 이는 췌담관 합류이상을 동반한 성인 담관낭종에서 증상이 있는 경우 췌장액 역류의 정도가 증상의 발현과 밀접한 연관이 있음을 보여준다. 담도계 손상기전으로는, 담낭과 담도의 염증은 연령과 낭종의 크기에 비례하여 증가 하였으나 담낭의 염증이 심할수록 췌장액의 역류의 정도가 약해지는 소견을 보여 췌장액 역류에 의해서라기보다는 다른 만성적인 기전으로 심해지는 것으로 보이며, 담낭의 과증식은 췌장액 역류의 정도에 비례하여 심해지는 소견을 보였다.

앞으로 담즙 내에서의 amylase와 lipase의 변화 및 phospholipase A2와 trypsin 같은 다른 췌장액 성분에 대한 측정과 더 많은 환자군의 분석이 이루어져야 할 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

1. Babbitt DP. Congenital choledochal cyst: New etiologic concepts on anomalous relationships of the common bile and pancreatic ducts. *Ann Radiol* 1969;12:231-40.
2. The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1994;1:219-21.
3. Okada A, Hasegawa T, Oguchi Y, Nakamura T. Recent advances in pathophysiology and surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:342-51.
4. Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, et al. Pancreaticobiliary maljunction: Pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:122-31.
5. Tokiwa K, Ono S, Iwai N. Mucosal cell proliferation activity of the gallbladder in children with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:213-17.
6. Oguchi Y, Okada A, Nakamura T, et al. Histopathologic studies of congenital dilatation of the bile duct as related to an anomalous junction of the pancreaticobiliary ductal system: Clinical and experimental studies. *Surgery* 1988;103:168-73.
7. Todani T, Watanabe Y, Narosue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures and review of thirty seven cases incl

- uding cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977;134: 263.
8. Kimura K, Ohto M, Saisho H. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary duct union. *Gastroenterology* 1985;89:1258.
  9. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: The immaculate deception? *Histopathology* 2002;40:2-11.
  10. Reville RM, Van Stiegmann G, Everson GT. Increased secondary bile acids in a choledochal cyst: Possible role in biliary metaplasia and carcinoma. *Gastroenterology* 1990;99:525.
  11. Shimada K, Yanagisawa J, Nakayama F. Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology* 1991;13:438-44.
  12. 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;69:2440-3.
  13. Nakamura T, Okada A, Higaki J, Tojo H, Okamoto M. Pancreaticobiliary maljunction-associated pancreatitis. An experimental study on the activation of pancreatic phospholipase A2. *World J Surg* 1996;20:543-50.
  14. Fujii H, Matsumoto Y, Yamamoto M, Miura K, Matsuda M, Sugahara K. Bile flow analysis by hepatobiliary scintigraphy in the terminal bile duct in patients with congenital malformations of the pancreatico-biliary ductal system. *J Gastroenterol Jpn* 1991;26:201-344.

15. Davenport M, Stringer MD, Howard ER. Biliary amylase and congenital choled-ochal dilatation. *J Pediatr Surg* 1995;30:474-77.
16. Tokiwa K, Ono S, Iwai N. Early mucosal changes of the gallbladder in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Gastroenterol* 1996; 110:1614-1618.
17. Sternberg SS, Popper H, Oser BL, Oser M. Gallbladder and bile duct adenocar-cinoma in dogs after long term feeding of Aramite. *Cancer* 1960;13:780-89.
18. Noguchi A. Cell kinetic studies on mucosa of the gallbladder by using anti-bro-modeoxyuridine monoclonal antibody in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1988;21:210-20.
19. Yoshioka H, Koyama K, Sato Y, Tanaka J, Matushiro T, Yamazaki T. Cell kin-etic studies on the gallbladder epithelium in patients with anomalous arragemen-t of pancreaticobiliary duct. *Jpn J gastroenterol* 1991;88:1089-1096.
20. Kobuta D, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Fujio N, Iwasa R, Hamba H. Imm-unohistochemical staining of gallbladders from patients with pancreaticobiliary maljunction by antibody to proliferating cell nuclear antigen. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:266.
21. Ono S, Tokiwa K, Iwai N. Cellular activity in the gallbladder of children with an-omalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *J Pediatr Surg* 1999;34(6): 962-6.

- ABSTRACT -

**A study of mechanism of biliary ductal injury in patients with choledochal cyst with anomalous pancreaticobiliary ductal union**

In Ho Jeong

Department of Medical sciences  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Myung Wook Kim)

**Background/Aims:** It has been known that clinical features of anomalous pancreaticobiliary ductal union(APBDU) are thought to result from cholestasis and regurgitation of pancreatic juice. The purpose of our study is to clarify the relationship of clinical findings, pathologic findings, pancreatic enzymes in bile juice, and Ki67 labelling index and to get information on mechanism of biliary ductal injury in APBDU.

**Methods:** A total of 23 patients who underwent operation for APBDU from

March 1995 to March 2003 were examined. The results of patients were analyzed for their relevance to the clinicopathological factors such as age, sex, age at onset, size of cyst, grade of inflammation, type of APBDU, level of pancreatic enzymes sampled from biliary ductal system, and Ki67 labeling index.

**Results:** There was several significant correlations among the clinicopathological factors. Level of amylase in biliary ductal system was decreased with age, especially after 20 years. The grade of hyperplasia in gallbladder was increased with level of amylase in gallbladder. The grade of inflammation in gallbladder was increased with age, but inflammation of gallbladder decreased with the level of amylase in gallbladder, and the size of cyst was increased with grade of inflammation and age. Ki67 labeling index of gallbladder was increased with level of amylase in gallbladder, but there was a weak correlation. And Ki67 labeling index was increased with grade of hyperplasia in gallbladder, but there was no statistical significance.

**Conclusion:** Level of amylase in the bile of biliary ductal system was decreased with age, especially after 20 years, which suggests that reflux of pancreatic amylase is closely related with onset of symptom in adult with APBDU. As far as mechanism of biliary ductal injury in APBDU is concerned, inflammation of biliary ductal system is increased with age and size of cyst. And hyperplasia



of gallbladder is increased with the degree of regurgitation of pancreatic juice.

---

Key words: choledochal cyst, Anomalous pancreaticobiliary ductal union, amylase, Ki67 protein.