대한소화기학회지 2010;55:404-409
DOI: 10.4166/kjg.2010.55.6.404

황색육아종성 담낭염 수술 후 지속적인 CA 19-9 상승으로 진단된 담관암 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소, 서울대학교 시립보라매병원 내과학교실*, 외과학교실†, 병리학교실‡

황상연 · 김준석 · 정지봉* · 김지원* · 김병관* · 이국래* · 안영준† · 장미수‡

A Case of Cholangiocarcinoma Suspected by Continuous Elevation of CA 19-9 after Surgery of Xanthogranulomatous Cholecystitis

Sang Youn Hwang, M.D., **Joon Suk Kim** M.D., **Ji Bong Jeong,** M.D.*, **Ji Won Kim,** M.D.*, **Byeong Gwan Kim,** M.D.*, **Kook Lae Lee,** M.D.*, **Young Joon Ahn,** M.D.†, and **Mee Soo Chang,** M.D.‡

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Departments of Internal Medicine, Surgery†, and Pathology‡, SMG-SNU Borame Medical Center, Seoul, Korea*

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) is an unusual and destructive inflammatory process that is characterized by thickening of the gallbladder (GB) wall with a tendency to adhere to neighboring organs. XGC is often mistaken for GB carcinoma, and the frequency of the coexistence of these two lesions is approximately 10%. Therefore, in case of severe XGC, there is chance of either overlooking the carcinoma or other significant lesions. CA 19-9 is commonly measured in the serum of patients with hepatobiliary malignancies. Although CA 19-9 can be elevated in benign conditions such as cholestasis, pancreatitis, tuberculosis, thyroid disease etc., malignancy should be considered at first in setting of its significant and persistent elevation. We report a case of a 62-year-old man who showed continuously rising level of CA19-9 over 2000 U/mL after cholecystectomy for xanthogranulomatous cholecystitis and finally was diagnosed as cholangiocarcinoma by short-term follow up. **(Korean J Gastroenterol 2010;55:404-409)**

Key Words: Cholecystitis, xanthogranulomatous; CA 19-9; Cholangiocarcinoma

서 론

황색육아종성 담낭염은 국소 혹은 미만성의 심한 염증 반응으로 담낭벽의 비후와 주위 기관과의 유착 및 누공형성을 특징으로 하는 비교적 드문 만성 담낭염으로,[1] 담낭암으로 오인되기도 하며 종종 담낭암이 동반되는 경우도 있어 진단에 혼선을 주기도 한다.[2]

CA 19-9 (carbohydrate antigen)는 간, 담도, 췌장 계통의 악성 종양에서 흔히 종양 표지자로 사용되며 일반적으로 종양 절제 후에는 수치가 감소하고 다시 상승하는 경우 재발을 의심하게 되는 생화학적 지표로 이용된다.[3]

저자들은 담낭암과의 감별이 어려워 수술을 통해 황색육아종성 담낭염으로 진단하였지만, 수술 후에 특별한 원인 없이 CA 19-9 수치의 지속적인 상승을 보인 환자에서 짧은

접수: 2009년 12월 6일, 승인: 2010년 1월 12일
연락처: 정지봉, 156-707, 서울시 동작구 보라매길 39
서울대학교 보라매병원 내과
Tel: (02) 870-2222, Fax: (02) 870-3863
E-mail: jibjeong@snu.ac.kr

Correspondence to: Ji Bong Jeong, M.D.
Department of Internal Medicine, SMG-SNU Borame Medical Center, 39, Borame-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-2-870-2222, Fax: +82-2-870-3863
E-mail: jibjeong@snu.ac.kr

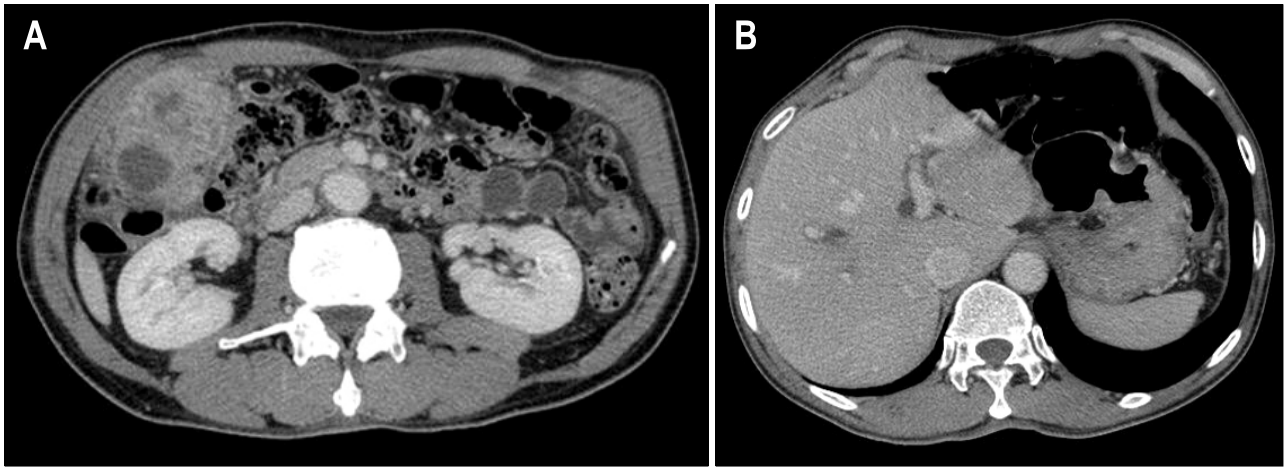

Fig. 1. Preoperative gallbladder CT findings. (A) Approximately 8×5.1 cm sized heterogeneously enhancing mass with invasion to adjacent liver (segment 5/6) on gallbladder bed and overt peritoneal seeding and invasion or adhesion to adjacent colon. (B) Mild dilatation of both right and left intrahepatic bile ducts was seen.

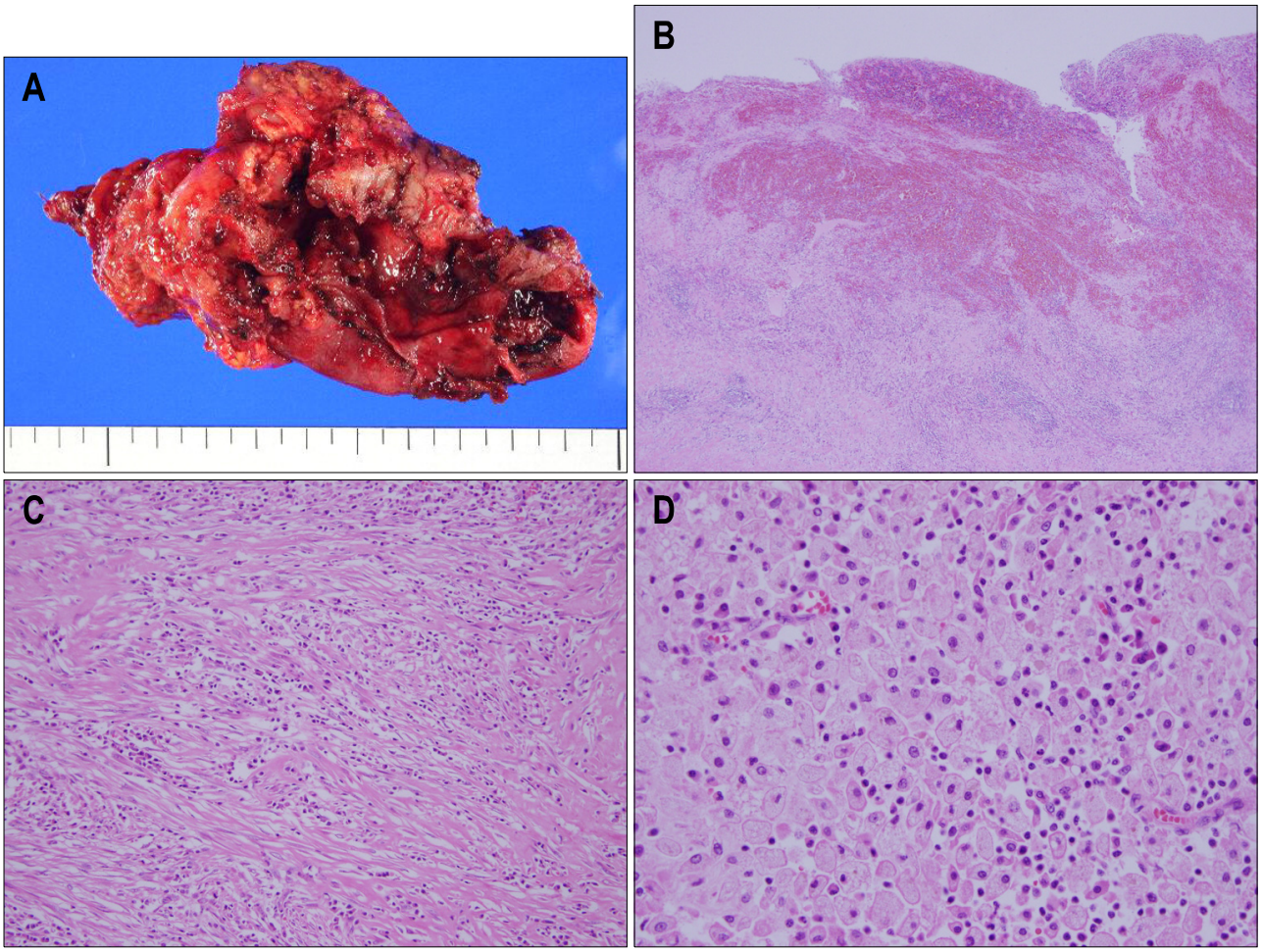

Fig. 2. Pathologic findings of xanthogranulomatous cholecystitis. (A) Gross features of the resected gallbladder. Note whitish yellow and thickened wall, up to 4 cm in wall thickness. (B-D) Microscopic features. (B) Mucosa was hemorrhagic and ulcerated, and wall was fibrotic (H&E, ×40). (C) Inflammatory cells heavily infiltrated in fibrotic stroma (H&E, ×200). (D) Numerous foamy histiocytes were admixed with various inflammatory cells (H&E, ×400).

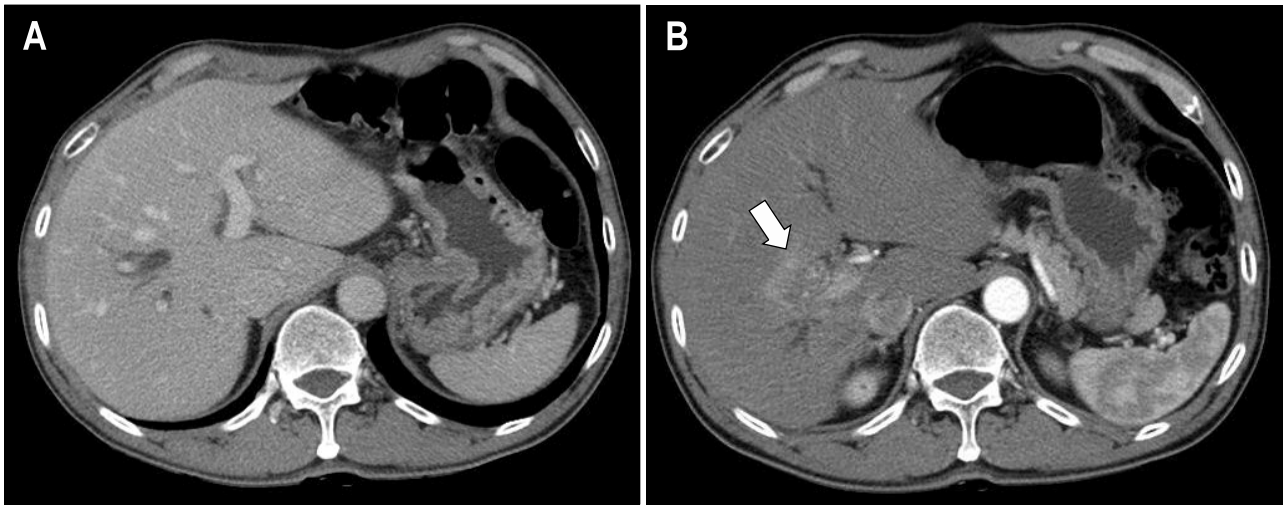

Fig. 3. Postoperative abdominal CT findings. (A) Mild dilatation of both right and left intrahepatic bile ducts considering postoperative change was seen. (B) An overtly enlarged mass with infiltration in right hepatic lobe (about 3.8 cm) was seen (arrow).

간격의 추적 관찰을 통해 담관암을 진단한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

62세 남자환자가 최근 우상복부의 촉지되는 종괴를 주소로 인근 병원 방문하여 시행한 복부 초음파 검사에서 담낭 종괴가 발견되어 정밀 검사 위해 본원으로 전원되었다. 환자는 2개월간 4 kg의 체중 감소 이외에 특별한 증상은 없었다. 과거력 및 가족력에서 30갑년의 흡연력 이외에 특이 사항은 없었다. 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.6 g/dL, 백혈구 10,660/mm^3, 혈소판 349×10^3/uL였고, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 알칼리 포스파타제 304 IU/L, AST/ALT 38/40 IU/L, 알부민 3.6 g/dL, CRP 6.6 mg/dL, 아밀라아제 45 U/L, CA 19-9 200 U/mL로서 백혈구, 알칼리 포스파타제와 CA 19-9이 증가된 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 복부 전산화단층촬영(CT)에서 이질적 조영 증강 소견과 간 5, 6 구역으로의 침윤 소견을 동반한 8.0×5.1 cm 크기의 우상복부 종괴와 복막 파종, 종괴의 횡행 결장으로의 침범 소견이 동시에 관찰되었다(Fig. 1A). 양측 간관의 경한 확장 소견(Fig. 1B)과 소량의 복수도 관찰되어 담낭암의 복막 파종 가능성이 가장 높을 것으로 생각하고 수술 절제 가능성이 없다고 판단하여 고식적 항암 치료를 위해 CT 유도 생검을 시행하였다. 생검 결과에서는 염증 세포의 침윤과 섬유화만이 관찰되었고 *p53, Ki-67*에 대한 면역 조직 화학 염색에서 모두 음성으로 나와 황색육아종성 담낭염을 의심하여 개복 담낭절제술을 시행하였다. 수술 소견에서 복강 내에 파종, 간전이, 복수 등의 소견은 관찰되지 않았다. 대망, 횡행 결장, 십이지장이 담낭에 심하게 유착되어 있었고 심한 염증과 섬유화로 인하여 단단해진 담낭을 관찰할 수 있었으나 적절한 박리가 가능하여 유착 박리술 후 담낭절제술을 시행하였다. 절제된 담낭의 육안 소견과 최종 병리 조직 검사 결과 농양 형성, 심한 섬유화가 동반된 황색육아종성 담낭염으로 판명되었다(Fig. 2). 환자는 수술 후 4일째 CA 19-9 수치는 497 U/mL로 측정되었으나 담낭절제술을 시행하였기에 추후 CA 19-9 수치의 감소를 기대하고 퇴원하였다. 수술 후 37일째 시행한 말초 혈액 검사 소견 중 알칼리 포스파타제 수치는 553 IU/L, CA 19-9 수치는 750 U/mL로 수술 전보다 증가하였다. 수술 후 50일째 검사에서는 알칼리 포스파타제 수치는 494 IU/L로 감소하였으나 CA 19-9 수치는 830 U/mL로 증가하였고, 70일째 검사에서는 CA 19-9 수치가 930 U/mL까지 증가하는 소견을 보였다. 수술 후 120일째 시행한 검사에서 알칼리 포스파타제 수치는 423 IU/L, CA 19-9 수치는 2,020 U/mL으로 측정되었다. 관찰 기간 중 총 빌리루빈 수치는 정상이었다. 수술 전 검사에서 간과되었을 가능성이 있는 췌장 혹은 담관 병변의 확인을 위하여 췌담도 CT를 시행하였으나 담낭절제술 후 변화로 생각할 수 있는 양측 간관의 경한 확장이 관찰되었으며 수술 전과 비교하여 의미있는 차이를 보이지는 않았다(Fig. 3A). 또한 PET 소견에서도 섭취 증가 등의 특이 소견은 없었다. 하지만 CA 19-9의 지속적인 증가로 단기간 추적 관찰 하던 중 수술 후 150일째 시행한 복부 CT에서 우간관에 조영증강을 보이는 종괴가 관찰되어(Fig. 3B) 담관암을 의심하여 개복 우간엽절제술 및 림프절 절제술을 시행하였다. 절제된 우측 간의 육안 소견과 최종 병리 조직 검사 결과 우간관부터 총간관에 걸쳐 발생하였고, 간 침범을 보이는 간외 담관암으로 판명되었다(Fig. 4). 환자는 간절제술 후 4일째부터 CA 19-9 수치가 하강하기 시작하여 70일째에 정상으로 회복되었으며

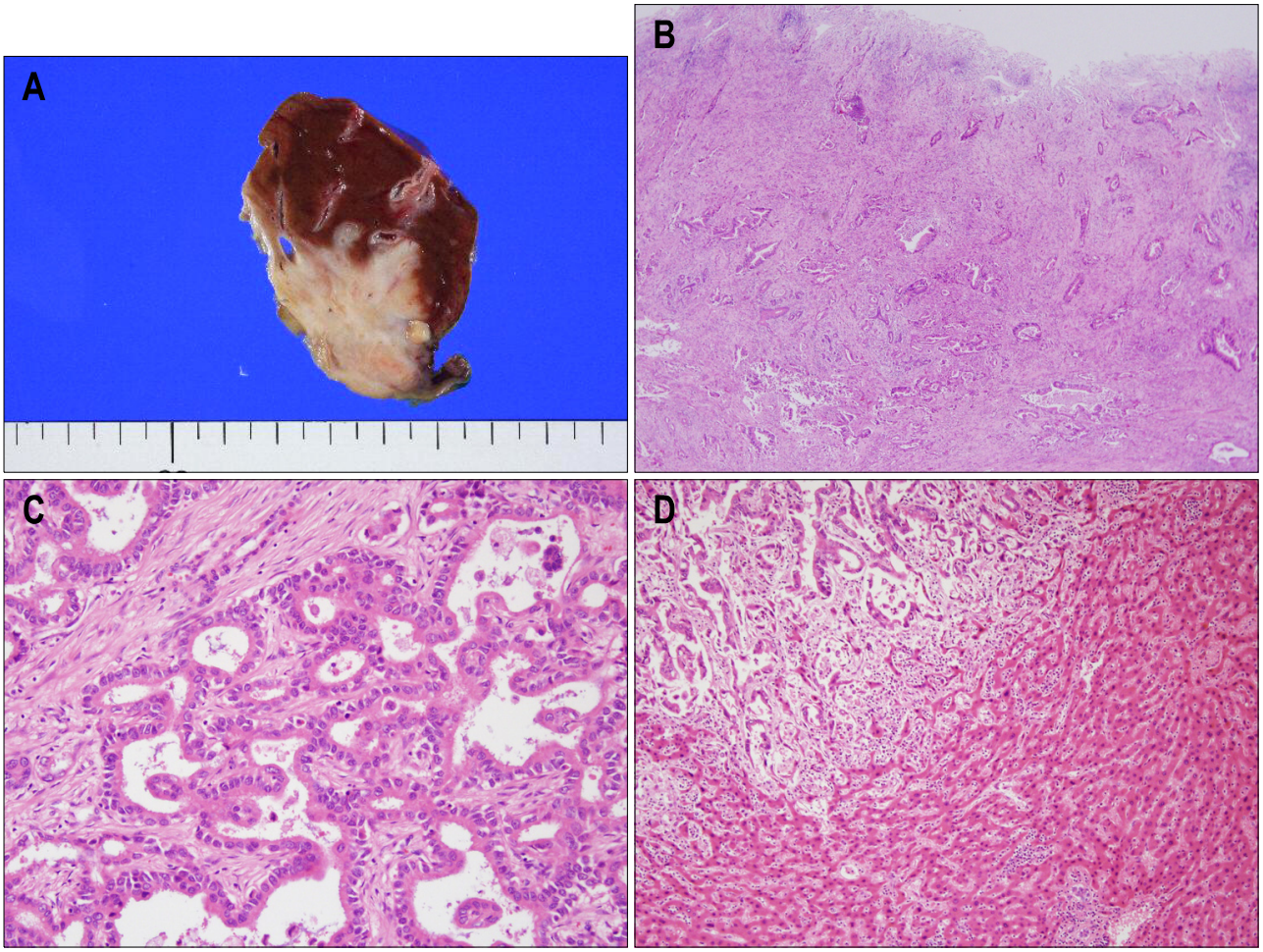

Fig. 4. Pathologic findings of adenocarcinoma. (A) Gross feature of the resected liver and intrahepatic bile duct. Note a whitish gray mass lesion at intrahepatic bile duct with invasion into liver. (B-D) Microscopic features. (B) Moderately differentiated, malignant gland formation was observed in bile duct. The uppermost surface of mucosa was totally denuded (H&E, ×40). (C) High power of B (H&E, ×200). (D) It showed that adenocarcinoma (left upper portion) invaded normal liver parenchyma (right lower protion) (H&E, ×100).

현재 외래에서 재발없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

황색육아종성 담낭염은 1976년 McCoy 등에 의하여 통일된 명칭으로 불리게 되었으며 담낭 절제 표본의 1-2%에서 발견되는 드문 만성 담낭염의 일종으로 지질을 함유하는 대식 세포들이 담낭벽을 침윤하여 국소적 또는 미만성의 심한 염증성 병변을 이루는 특징이 있다.[4] 발병 기전은 정립된 것은 없지만 Rockitansky-Ashoff sinus가 파괴되거나 담석, 담도 폐쇄 및 담즙 정체 등으로 담낭벽 손상이 발생한 후 주변 조직으로 누출된 담즙에 의하여 염증이 발생하는 것으로 생각하고 있다. 임상증상 및 징후는 명치부 혹은 우상복부 통증 오심, 구토, 우상복부 종괴 같은 급성 혹은 만성 담낭염에서 보이는 것과 크게 차이가 없다. 복부초음파에서 담낭벽에 저에코 결절이나 띠(band)가 보이거나, CT에서 담낭에 저음영의 띠가 관찰된다면 질환을 강력히 의심해 볼 수 있지만, 이러한 소견은 35% 내외에서 볼 수 있다. 담낭암과 병발되는 경우는 10% 정도로 보고되고 있다. 두 병변 간의 관련성은 명확히 밝혀져 있지 않다. 하지만 담낭에서 화생-이형성-종양속발(metaplasia-dysplasia-neoplasia sequence)이 발생할 수 있고, 담낭의 염증이 화생, 이형성 변화를 일으킬 수 있다는 것과 담낭암의 30%에서 국소적인 황색육아종성 변화를 동반하고 있는 것을 고려할 때 두 병변이 서로 관련이 있을 가능성이 있다.[5] 담관암과 병발되는 경우는 산발적인 증례로만 보고되고 있다.[6,7] 치료는 질환의 병리기전 상 담낭벽 비후, 섬유화가 심하고 단단한 황색 종괴를 형성하며 염증이 위, 대장, 간으로도 파급되어 수술 전이나 수술 중에도 담낭암과 구별이 어려울 수 있을 뿐만 아니라 위에서 언급한 두 질환의 병발 가능성 때문에 주변 장기의 동반

절제나 간췌십이지장 절제술과 같은 광범위 절제가 시행되기도 한다.[6,8,9] 따라서 수술 전 세침 흡인 검사와 수술 중 동결 절편 검사를 통해 절제 범위 등의 치료 계획을 세우는 것이 유용하다.[10]

CA 19-9는 인간의 정상 췌장, 담관 소관 세포 및 위장, 대장, 침샘 등의 상피에서도 합성되는 당지질로서 간, 담도, 췌장 계통의 악성 종양에서 흔히 사용되는 종양 표지자이다. 췌장암의 경우에는 진단적 예민도는 79 (70-90)%, 특이도는 82 (68-91)%로 알려져 있어 상당히 유용한 임상 지표로 사용되고 있고,[11] 특히 Steinberg는 CA 19-9 수치가 1,000 U/mL 이상일 경우 악성 종양 진단의 특이도가 100%에 가깝다고 하였다.[12] 하지만 악성 질환이 아닌 경우, 예컨대 담관 폐색이나 양성 질환 혹은 특이 질환이 없는 경우라도 상승할 수 있다. 악성이 아닌 간, 담관, 췌장의 병변에서 CA 19-9 수치 상승은 주로 담관 폐색에 의해 혈청 빌리루빈의 상승이 동반된 경우에서 관찰되지만 원인이 해결된 후에는 대부분 정상으로 회복된다.[13,14] Clarke 등은 수술 전 CA 19-9 수치가 5,791 U/mL로 측정되고 방사선 소견에서 전이성 담낭암이 강력하게 의심되는 병변에 대하여 담낭 및 담도 절제수술을 시행한 후 황색육아종성 담낭염으로 판명된 증례를 보고하였는데 이 환자는 수술 후 CA 19-9 수치는 정상으로 감소하였다.[15]

Kim 등은 외래 환자를 대상으로 CA 19-9 수치가 37 U/mL 이상 측정되는 환자를 추적 관찰한 결과 양성 질환인 경우가 27.5%, 특이 질환이 없는 경우가 69.7%로서 CA 19-9 수치로 담관계 악성 종양을 선별하는 것은 적절하지 않다고 지적하였다. 또한 담즙 정체, 담관염, 췌장염 등의 소화기계 질환 및 결핵, 갑상선 질환, 자궁 근종과 같은 비소화기계의 양성 질환에서도 정상 수치 이상으로 상승할 수 있을 뿐만 아니라 1,000 IU/mL 이상의 수치 상승을 보일 수 있다.[16] Ventrucci 등은 악성 종양이 없으면서 100-1,100 IU/mL 정도의 CA 19-9 상승을 보이는 9명의 환자를 6년까지 추적관찰하였을 때 지속적인 상승을 보이는 경우가 있음을 보고하기도 하였다.[17]

한편 이와 같이 악성 종양이 없이도 CA 19-9이 1,000 IU/mL 이상으로 지속적으로 상승할 수 있지만, CA 19-9가 의미있게 지속적으로 상승되었을 때는 가장 먼저 악성 종양의 존재를 고려해야 한다. Marrelli 등은 담관 폐색이 있는 환자에서 담즙 배액 후에도 CA 19-9의 수치가 변하지 않거나 90 U/mL 이상으로 유지되는 경우에는 담관 폐색의 원인으로 악성 종양을 의심해 보아야 한다고 주장하였다.[18]

이번 증례의 경우 영상의학적으로 담관암의 증거가 없는 시점으로부터 담관암이 명확하게 의심될 때까지의 시간이 짧은 것을 고려할 때 이미 수술 전에 황색육아종성 담낭염과 함께 담관암이 동반되었을 수 있다. 다만 수술 전에는 담관벽의 비후나 종괴 등의 형성없이 담관의 경한 확장만을 동반하고 있었고, 황색육아종성 담낭염 자체가 간 및 대장, 복막 등의 주위 장기 염증과 유착이 동반되어 있었다. 물론 수술 이후에 추적 CT 검사에서 우측 담관벽의 경한 비후가 관찰되었지만 이것 또한 수술 전과 비교하여 담관의 확장이 진행되지 않았으며 PET에서 섭취증가가 없어서 수술 후에 발생하는 변화라고 생각하였고 CA 19-9 상승의 원인으로 미세한 담즙정체 혹은 발견되지 않은 양성 질환이나 비특이적 상승으로 고려할 수 있지만 황색육아종성 담낭염 자체가 심한 유착 등의 염증성 반응으로 인해 담낭암을 포함한 병발된 병변들을 간과하게 할 수 있고, 수술 후에 총 빌리루빈이 정상이면서 CA 19-9의 지속적인 상승하여 짧은 간격으로 추적 관찰을 하였고 담관암을 진단할 수 있었다. 따라서 특별한 원인없이 CA 19-9의 의미있는 상승이 동반되거나, 담즙 정체 혹은 다른 양성 질환이 해결된 후에도 CA 19-9의 지속적인 상승이 동반되어 있는 경우에는 반드시 악성 종양의 가능성을 먼저 염두해 두고 악성 종양이 완전히 배제될 때까지 면밀한 임상적 추적 관찰 및 검사가 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Lee KC, Yamazaki O, Horii K, et al. Mirizzi syndrome caused by xanthogranulomatous cholecystitis: report of a case. Surg Today 1997;27:757-761.
2. Benbow EW, Taylor PM. SSimultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and primary adenocarcinoma of gallbladder. Histopathology 1988;12:672-675.
3. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:182-186.
4. McCoy JJ Jr, Vila R, Petrossian G, McCall RA, Reddy KS. Xanthogranulomatous cholecystitis. Report of two cases. J S C Med Assoc 1976;72:78-79.
5. Kwon AH, Matsui Y, Uemura Y. Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. J Am Coll Surg 2004;199:204-210.
6. Seo SH, Park JI, Kim JS, Kim KH, Choi CS, Choi YK. Xanthogranulomatous cholecystitis: a retrospective analysis of 36 cases. J Korean Surg Soc 2009;76:371-377.
7. Song SH, Nam SW, Roe IH, et al. A clinical analysis on patients with xanthogranulomatous cholecystitis. Korean J Gastroenterol 2003;41:133-137.
8. Pinocy J, Lange A, König C, Kaiserling E, Becker HD, Kröber SM. Xanthogranulomatous cholecystitis resembling

carcinoma with extensive tumorous infiltration of the liver and colon. Langenbecks Arch Surg 2003;388:48-51.
9. Enomoto T, Todoroki T, Koike N, Kawamoto T, Matsumoto H. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking stage IV gallbladder cancer. Hepatogastroenterology 2003;50:1255-1258.
10. Spinelli A, Schumacher G, Pascher A, et al. Extended surgical resection for xanthogranulomatous cholecystitis mimicking advanced gallbladder carcinoma: a case report and review of literature. World J Gastroenterol 2006;12:2293-2296.
11. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2007;33:266-270.
12. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol 1990;85:350-355.
13. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol 2000;26:474-479.
14. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. Dig Dis Sci 2008;53:3213-3217.
15. Clarke T, Matsuoka L, Jabbour N, et al. Gallbladder mass with a carbohydrate antigen 19-9 level in the thousands: malignant or benign pathology? Report of a case. Surg Today 2007;37:342-344.
16. Kim BJ, Lee KT, Moon TG, et al. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? Dig Liver Dis 2009;41:364-369.
17. Ventrucci M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. Dig Liver Dis 2009;41:357-363.
18. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg 2009;198:333-339.