

담낭 용종의 자연 경과 및 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과

방 승 민

Natural Course and Treatment Strategy of Gallbladder Polyp

Seungmin Bang, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The polypoid lesions of gallbladder have explosively increased with enhanced feasibility of transabdominal ultrasonography. Most of small polyps less than 10 mm are benign and remain static for a long period. In small polyps, three to six month interval ultrasonography is warranted in the initial follow-up, but the duration of follow-up period is not clarified. The polypoid lesions larger than 10 mm show a quite different feature. They showed a remarkable risk of malignancy (34-88%) and should be treated by surgery. Furthermore, age more than 50 years and combined gallstone are important factors predicting malignancy in polypoid lesions of gallbladder. In addition, other factors including solitary polyp and the presence of symptoms are considered as risk factors. Laparoscopic cholecystectomy is a golden standard therapy for these polyps unless the suspicion of malignancy is high. The gallbladder polyps remain a problem of concern to both doctors and patient with the worry of malignancy. Thus, the comprehensive understanding of natural course of gallbladder polyp and risk factors of malignancy should be kept in mind. (**Korean J Gastroenterol 2009;53:336-340**)

Key Words: Gallbladder polyp; Cholesterol polyp; Neoplastic polyp; Gallbladder cancer

서 론

담낭의 용종 병변은 복부초음파 검사가 건강검진 등을 포함한 임상 진료에 도입된 이래 발견 빈도가 큰 폭으로 증가하고 있다. 특히 우리나라는 담낭암을 포함한 담관계 악성 종양의 발생률이 전체 암 발생의 약 3% 가량을 차지하여, 8 번째로 흔한 악성 종양으로 간주되고 있음을 감안하면, 증상이 없이 우연히 발견되는 담낭의 용종 병변에 대한 환자들의 걱정은 무시할 만한 수준을 넘어선다고 하겠다.¹ 담낭의 용종 병변에 대한 자연 경과와 치료방법에 대해

인다는데는 이견이 없으나, 조기 담낭암과의 감별이 쉽지 않은 실정이다. 현재까지는 통상 용종의 크기가 1 cm를 초과하는 경우 증상이 없더라도 복강경을 통한 담낭 절제술을 권하고 있다. 즉, 달리 말하면 크기가 크지 않은 작은 용종은 주기적인 초음파 검사 등을 통한 경과 관찰이 요구되는데, 이는 환자들에게 암 발생의 위험성 등에 대한 일정 부분의 불안감 등을 감내하기를 요구하여야 한다는 윤리적인 문제를 가지고 있다. 본고에서는 현재까지 발표된 문헌들을 토대로 담낭의 용종 병변의 자연 경과와 치료방법에 대해 알아보려고 한다.

연락처: 방승민, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과
Tel: (02) 393-6884, Fax: (02) 2228-1995
E-mail: bang7028@yuhs.ac

Correspondence to: Seungmin Bang, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Sungsan-ro, Sudaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-393-6884, Fax: +82-2-2228-1995
E-mail: bang7028@yuhs.ac

담낭 용종의 분류

담낭 용종은 담낭벽의 점막층 표면에 융기된 병변들을 통칭하는 것으로 엄밀히 말하면 “담낭의 용종 병변”으로 부르는 것이 올바른 표현이라 하겠다. 담낭 용종은 양성 용종과 악성 용종으로 나누고, 양성 용종은 다시 양성 종양 용종과 양성 비종양 용종으로 분류한다(Table 1).^{2,3} 양성 종양성 용종은 상피세포에서 기원하는 선종과 상피세포를 제외한 담낭내 세포로부터 발생하는 혈관종, 지방종, 근종 등이 있다.

콜레스테롤 용종은 양성 비종양 용종으로 전체 담낭 용종 병변의 약 60% 가량을 차지하여 가장 흔한 용종 병변이다.⁴ 이는 진성 용종이 아니고 콜레스테롤증의 한 형태로 지질 함유 포말양 대식세포(lipid-laden foamy macrophage)가 점막 내 고유층에 침착되어 용종의 형태를 나타내는 대표적인 양성 용종이다(Fig. 1). 콜레스테롤증은 대부분 미만형으로 담낭벽 전체에 걸쳐 나타나지만, 약 30%에서는 용종의 모양을 나타내며 한 개 혹은 여러 개의 용종 병변이 점막에 가늘고 약한 경부로 연결되어 있다. 콜레스테롤 용종은 전형적으로 크기가 작고, 얇은 목을 가진 유경성이며, 한 개로

Table 1. Histologic Classification of Gallbladder Polyps

Benign neoplastic polyps	Benign non-neoplastic polyp	Malignant polyp
Epithelial	Hyperplasia	Adenocarcinoma
Adenoma, papillary	Adenomatous	Miscellaneous
Adenoma, nonpapillary	Adenomyomatous	Mucinous cystadenoma
Supporting tissues	Heterotopia	Squamous cell carcinoma
Hemangioma	Gastric mucosa	Adenoacanthoma
Lipoma	Intestinal mucosa	
Leiomyoma	Pancreas	
Granular cell tumor	Liver	
	Polyp	
	Inflammatory	
	Cholesterol	
	Miscellaneous	
	Fibroanthogranulomatous inflammation	
	Parasitic infection	
	Others	

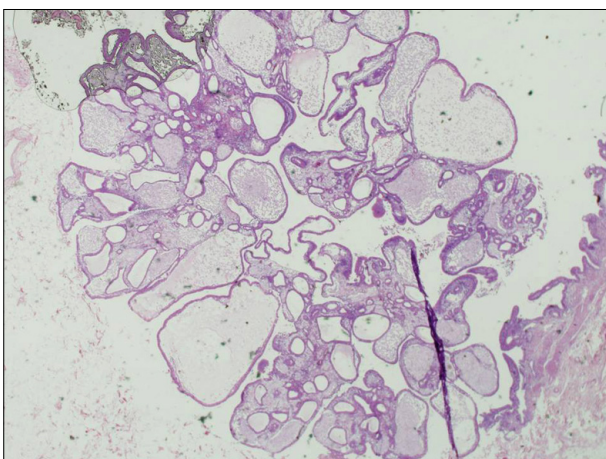


Fig. 1. Microscopic feature of cholesterol polyp. Lipid laden macrophage containing polyp was observed (H&E staining, $\times 100$).

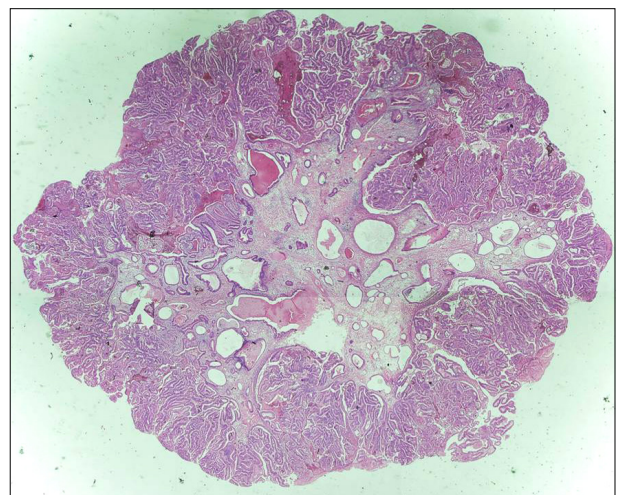


Fig. 2. Microscopic feature of the adenomatous polyp. The polyp composed of glandular structure with tall columnar epithelium and fibrous stroma. In the center, dilated gland and vessels surrounded by loose connective tissue was noted (H&E staining, $\times 40$).

발견되는 경우보다는 다발성으로 발견되는 경우가 많고, 추적 관찰 기간동안 점막 개수가 늘어난다.⁵ 대부분에서 증상을 나타내지 않는 양성 의 질병 경과를 보이지만, 드물게는 용종이 점막에서 떨어져 나와 크기가 작은 담낭결석과 유사한 증상이나 합병증을 보일 수도 있다.^{6,7}

담낭의 선근증은 염증 등으로 인해 점막이 비정상적으로 증식되고 점막층이 두꺼워지며 하부의 근층으로 함몰이 발생되어 생성되며, 미만형, 분절형 또는 국소형으로 나눌 수 있다.⁶ 이때 과증식된 점막층이 근층으로 함몰되어 발생하는 담낭벽의 낭상 구조를 Rokitsky-Aschoff sinus라 하며, 증식된 점막층이 용종의 모양을 보일 수 있다.

담낭의 선종 용종은 양성 상피 종양이며, 수술로 적출된 담낭의 0.5% 정도에서 발견되는 것으로 보고되고 있으며, 이는 담낭 선암종보다 낮은 빈도이다. 선종은 조직학적으로 유두상과 비유두상으로 분류하며, 전형적으로 단발성이고 유경성이며, 직경이 5-20 mm 정도이다(Fig. 2). Kozuka 등⁵의 보고에 의하면 총 1,605예의 담낭 절제술에서 18예의 선종이 발견되었고, 이 중 7예에서 담낭 선암종이 동반되었다. 또한 79예의 침윤 담낭 선암종 중 15예에서 선종성 병변이 동반되었다. 이는 담낭 선암종의 선행병변이 선종임을 시사하며, 담낭암의 발암과정에 있어 형성이상-암종 순서(dysplasia-carcinoma sequence)가 유력한 기전으로 받아들여지고 있다. 즉, 담낭내 점막에서 선종이 발생하고 선암으로 발병하기까지 약 10년 정도가 필요하다는 보고가 있다. 현재까지의 문헌들에서는 선암종이 동반된 선종은 모두 12 mm 이상이었고, 10 mm 이상의 선종에서는 88%의 악성화를 동반할 위험이 있다고 보고되어 10 mm 이상의 선종은 전암 병변으로 간주할 수 있으며, 수술 절제의 적응증으로 인정되고 있다.^{8,9} 그러나 본 교실에서 조사한 바에 따르면 3년간 1,558명의 담낭용종을 가진 환자를 복부초음파를 통해 추적 관찰하였을 때 2.1%의 종양 용종을 확인할 수 있었고, 이 중 45%는 확진 당시 용종의 장경이 10 mm 이하였다.¹⁰ 따라서 현재의 수술 여부를 판단하는 기준인 장경 10 mm는 절대적인 것이라 할 수는 없다.

담낭의 악성 용종은 조직학적으로 대부분 선암종이며 드물게는 점액성 낭성암종, 편평상피세포암종 등이 보고되고 있다. 담낭 용종이 임상적인 주목을 받는 이유는 전술한 것처럼 조기 담낭 선암종과 감별이 어렵기 때문이다. 즉, 조기 담낭 선암종은 점막층이나 근층에 국한된 경우로 정의할 수 있는데, 이는 유경성, 무경성, 표재용기성 및 평편성 등으로 나눌 수 있다.^{11,12}

담낭 용종의 자연 경과

담낭암의 발암 기전에 있어 대장암의 발생기전과 유사한

“선종-선암종 순서(adenoma-adenocarcinoma sequence)”는 중요한 기전으로 인식되고 있다.¹³ 그러나 현재까지의 많은 연구들이 이에 대해 반대되는 결과들은 보여주고 있다. Eelkema 등¹⁴은 226명의 담낭 용종 환자들을 담낭조영술을 통해 추적하였다. 이들은 15년간 추적 관찰이 가능했던 113명의 환자들을 분석하여 단 한 예의 담낭암도 발견하지 못하였고, 이를 토대로 담석이 동반되지 않는 담낭 용종은 모두 양성이라고 주장하였다. 또한 Moriguchi 등¹⁵의 연구에 의하면 5년간 109예를 대상으로 정기적인 복부초음파 검사를 통한 추적관찰에서 88%의 용종은 크기에 변화가 없었고, 10 mm미만의 용종을 수술을 시행하지 않고 약 70개월간 추적한 연구에서도 크기의 변화가 없거나 오히려 작아진 예가 73.5%였다.¹⁶ 담낭 선종의 발견 빈도가 담낭 선암종보다 훨씬 낮고, 이상의 연구처럼 10 mm 미만의 담낭 용종은 장기간의 추적 관찰에서도 악성화되지 않고 양성의 경과를 취하는 것을 감안하면, 선종-선암종 순서는 담낭암의 발암기전을 설명하기에 충분하지 못하다.

그러나 10 mm 이상의 용종은 악성화의 위험성이 현저히 증가하는데, 현재까지의 문헌 보고에 의하면 37-88%까지 보고되고 있다.^{4,9,17,18} Yang 등⁴은 용종의 크기가 10 mm보다 크거나, 담낭 담석을 동반한 경우, 한 개의 용종만 존재하는 경우, 환자의 나이가 50세 이상인 경우 및 임상증상이 뚜렷한 경우는 수술 치료를 시행할 것을 권유하였고, Kubota 등¹⁷은 무경 용종, 간질질과 동일한 에코음영, 빠른 성장이 담낭 용종의 악성화를 예측하게 하는 중요한 요소임을 주장하였다. Terzi 등⁹은 100명의 환자를 대상으로 한 연구에서 26명의 악성 담낭용종을 확인하였고, 특히 악성 용종의 88%가 10 mm 이상의 장경을 가지고 있었다. 이들은 60세 이상의 나이, 10 mm 이상의 장경 및 담낭 담석의 동반이 악성화 예측에 중요한 인자임을 보고하였다. 본 교실의 연구에서도 10 mm 이상의 용종은 약 24배의 악성화 상대위험도가 증가됨을 확인하였다.¹⁰

담낭 용종의 치료 전략

담낭용종의 치료에 있어 가장 중요한 점은 악성 병변을 조기에 감별해냄으로써 근치적인 치료를 통해 완치시키는 데 있다. 그러나 담낭의 용종 병변 중 악성 병변이 존재할 가능성은 현재까지의 문헌 보고들을 살펴보면 약 3-8% 정도이다.¹¹ 또한 담낭 용종을 진단하는 데 널리 사용되는 복부초음파와 검사의 예민도와 특이도가 상당히 다양하게 보고되고 있으며, 나이가 복부초음파를 통한 담낭 용종 진단의 위양성률이 높게는 43%까지 보고되고 있음을 감안한다면,¹⁹ 현재 담낭 용종으로 인한 복강경하 담낭 절제술 중 일부는 불필요할 수 있으며, 대부분의 담낭 용종은 경과 관찰만으

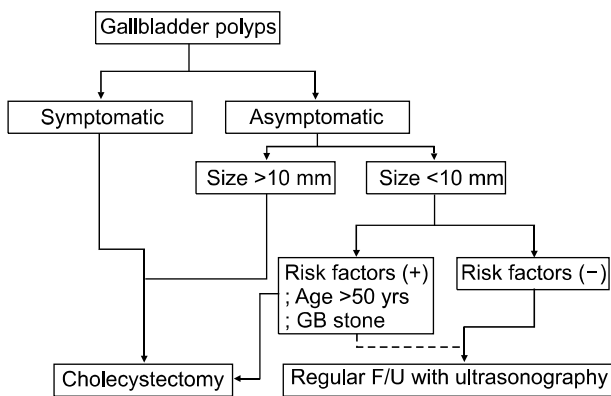


Fig. 3. Treatment algorithm of gallbladder polyps.

로 충분하다는 말이 된다. 그러나 악성 질환에 대한 환자의 불안감 및 수술 외에는 어떤 검사도 양성과 악성을 완벽하게 감별할 수 없다는 점을 감안한다면 위에 언급한 담낭 용종의 자연 경과와 악성화와 관계된 것으로 알려진 위험인자들을 숙지함으로써 환자들에게 적절한 치료방법을 제시할 수 있을 것이다.

먼저 수술 치료를 시행하는 데 있어 고려하여야 할 인자들을 살펴보면 용종의 크기(장경), 개수와 모양, 진단 당시의 연령, 담낭 담석의 동반 유무 및 증상의 유무이다(Fig. 3).

용종의 크기는 전술한 바와 같이 10 mm를 기준으로 할 때, 장경이 그 이상인 경우는 악성화의 위험도가 37-88%까지 보고되고 있어 수술을 고려하는 데 가장 중요한 요소이다. 용종의 개수와 모양도 악성화의 위험성과 관계가 있는데, 대개 악성 용종은 단독 병변으로 나타나고, 양성 용종은 다발성으로 나타난다. 그러나 이는 본 교실을 포함한 일부 연구에서 통계학적인 유의성을 보이지 않아 개수만으로 수술 여부를 결정하는 것은 무리가 있다. 또한 모양에 있어서도 유경성 용종보다 무경 용종의 경우 악성화의 위험성이 높다는 보고들이 있다. 최근에는 초음파내시경을 통한 담낭 용종의 감별진단이 시도되고 있다. 이 중 Choi 등과 Sadamoto 등은 초음파 내시경으로 관찰된 담낭 용종의 모양, 크기 및 에코음영 정도 등을 포함한 수식을 이용하여 악성화를 예측할 수 있다고 보고하였다.^{20,21} 또한 본 교실에서는 초음파 내시경검사서 용종 내부에 에코음영이 감소된 이른바 “hypochoic foci”가 관찰되는 경우 악성 및 종양성 용종의 진단이 가능함과 병리 소견상 해당 구조는 용종내부의 확장된 선양(tubule like) 구조와 혈관 및 주변의 성긴 결체조직으로 구성되어 있음을 확인하였다.²² 따라서 크기가 10 mm 미만이라고 하더라도 무경성이나 hypochoic foci 등이 관찰되는 경우는 주의를 요한다. 용종의 악성화와 환자의 연령도 상관성이 있으며, 특히 50세 이상에서 처음 진단된 담낭 용종일 경우 악성의 가능성을 의심해야 한다. 담석이

동반된 경우는 일부에서는 논란의 여지가 남아 있지만, 대체적으로 악성화의 위험인자로 간주되고 있으며, 증상을 동반한 담낭 용종은 악성화와도 관계가 있으나, 임상 증상의 존재 자체가 수술 치료의 적응증이라 하겠다.

이상의 내용을 도식화해서 정리하면, 우선 증상이 있는 담낭 용종은 크기에 관계없이 수술 치료를 시행하여야 하며, 증상이 없는 경우는 먼저 복부초음파 검사에서 장경이 10 mm 이상인지를 확인하고, 10 mm 이상인 경우는 수술 치료를 시행하도록 추천한다. 만약 용종의 장경이 10 mm 이하인 경우는 전술한 위험요소 나이, 담낭 담석, 개수 및 모양을 고려하여 수술 치료의 필요성을 환자에게 설명한다. 이상에서 해당이 없는 10 mm 이하의 무증상 용종은 정기적인 복부초음파 검사를 통해 추적 관찰할 것을 추천한다. 그런데 경과 관찰에 있어 한 가지 고려하여야 할 것은 언제까지 추적 관찰을 하도록 해야 하는가 하는 것이다. 현재는 진단 후 처음 1년간은 3-6개월 간격으로 초음파 검사를 시행하고, 그 이후에는 매년 초음파 검사를 시행할 것을 추천하고 있지만 언제까지 추적 초음파 검사를 하는가 하는 데는 아직 정해진 바가 없다. 이에 본 교실의 연구 결과를 살펴보면 초진단 후 최대 8년 후에 악성 용종으로 진행한 예가 있었으며, 악성화의 연간 누적 위험도는 1년에 0.2%에서 5년 뒤 1%로 오히려 증가하는 것으로 나타났다. 따라서 정기적인 추적 초음파 검사는 최소한 5년 이상 지속적으로 시행되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

담낭 용종은 다양한 양, 악성 질환을 모두 포함하고 있으며, 대부분 평생 양성의 경과를 보인다. 그러나 적은 수에 있어 악성 용종으로 진행할 수 있으며, 이를 초기에 진단함으로써 완치할 수 있다. 이러한 궁극적인 목표를 달성하기 위해서는 담낭의 용종 질환들에 대한 자연경과와 악성화의 위험요소 등의 이해가 필수적이며, 이를 토대로 적절한 치료법을 환자들에게 제공할 수 있어야 하겠다.

참고문헌

1. Ministry of Health and Welfare. Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (2005 cancer incidence, 1993-2005 cancer survival). 2008
2. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch Pathol 1970;90: 423-432.
3. Weedon D. Benign mucosal polyps. In: Mosby, Pathology of the gallbladder. New York; Mason, 1984:195.
4. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gall-

- bladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-229.
5. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982;50:2226-2234.
6. Persley KM. Acalculous cholecystitis, cholesterosis, adenomyomatosis, and polyps of the gallbladder. In: Feldman M Jr, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Gastrointestinal and liver disease*. Volume 1. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:1443-1459.
7. Feldman M, Feldman M Jr. Cholesterosis of the gallbladder: an autopsy study of 165 cases. *Gastroenterology* 1954;27:641.
8. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:615-623.
9. Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Ugurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;27:622-627.
10. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:219-222.
11. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190.
12. Tsuchiya Y. Early carcinoma of the gallbladder: macroscopic features and US findings. *Radiology* 1991;179:171-175.
13. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. *Br J Surg* 1990;77:393-394.
14. Eelkema HH, Hodgeson JR, Stauffer MH. Fifteen-year follow-up of polypoid lesions of gallbladder diagnosed by cholecystography. *Gastroenterology* 1962;39:144-147.
15. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, et al. Natural history of polypoid lesions in the gallbladder. *Gut* 1996;39:860-862.
16. Albores-Saavedra J, Vardaman CJ, Vuitch F. Non-neoplastic polypoid lesions and adenomas of the gallbladder. *Pathol Annu* 1993;28:145-177.
17. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481-487.
18. Yeh CN, Jan YY, Chao TC, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:176-181.
19. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, et al. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg* 2001;234:657-660.
20. Choi WB, Lee SK, Kim MH, et al. A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS. *Gastrointest Endosc* 2000;52:372-379.
21. Sadamoto Y, Oda S, Tanaka M, et al. A useful approach to the differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder, utilizing an endoscopic ultrasound scoring system. *Endoscopy* 2002;34:959-965.
22. Cho JH, Park JY, Kim YJ, et al. Hypoechoic foci on EUS are simple and strong predictive factors for neoplastic gallbladder polyps. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1244-1250.