

CASE REPORT

간좌엽 및 췌장절제 수술이 필요했던 간내담관 및 췌장관 내에 발생한 동시성 유두모양 점액선암

문덕복, 이승규, 정동환, 박길준, 박요한, 박형우, 김명환¹, 이성구¹, 유은실², 김지훈²

울산대학교 의과대학 서울아산병원 간이식 및 간담도외과학교실, 내과학교실¹, 병리학교실²

Synchronous Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Bile Duct and Pancreas Requiring Left Hepatectomy and Total Pancreatectomy

Deok-Bog Moon, Sung-Gyu Lee, Dong-Hwan Jung, Gil-Chun Park, Yo-Han Park, Hyung-Woo Park, Myung-Hwan Kim¹, Sung-Koo Lee¹, Eun-Sil Yu² and Ji-Hoon Kim²

Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Department of Internal Medicine¹, Department of Diagnostic Pathology², Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (IPMN-B) and intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN-P) have striking similarities and are recognized as counterparts. However, simultaneous occurrence of IPMN-B and IPMN-P is extremely rare. A 66 year-old female presented with recurrent epigastric pain and fever. During the past 9 years, she had three clinical episodes related to intrahepatic duct stones and IPMN-P in the pancreas head and was managed by medical treatment. Laboratory test results at admission revealed leukocytosis (12,600/mm³) and elevated CA 19-9 level (1,200 U/mL). Imaging study demonstrated liver abscess in the Couinaud's segment 4, IPMN-B in the left lobe, and IPMN-P in the whole pancreas with suspicious malignant change. Liver abscess was drained preoperatively, followed by left lobectomy with bile duct resection and total pancreatectomy with splenectomy. On histologic examination, non-invasive intraductal papillary mucinous carcinoma arising from various degree of dysplastic mucosa of the liver and pancreas could be observed. However, there was no continuity between the hepatic and pancreatic lesions. This finding in our case supports the theory that double primary lesions are more likely explained by a diffuse IPMN leading to synchronous tumors arising from both biliary and pancreatic ducts rather than by a metastatic process. Herein we present a case of simultaneous IPMN of the bile duct and pancreas which was successfully treated by surgical management. (Korean J Gastroenterol 2014;63:129-133)

Key Words: Simultaneous; Malignant intraductal papillary mucinous neoplasms; Bile duct; Pancreas

서론

관내 유두모양 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)은 췌관 혹은 담관에 발생하고 유두모양으로 관내에서 주로 증식하는 양상을 보이는데, 다양한 이형성으로 가진 점액 분비 원주세포들에 의한 점액의 과분비와 관련된 반복적인 췌장염, 담도염 등의 임상소견을 보이고 침습

성 선암으로 발전할 수 있다. 췌장의 관내 유두모양 점액종양(IPMN of pancreatic duct, IPMN-P)은 종양에 의해 과다한 점액의 분비가 원인으로 비교적 흔하고 잘 알려진 질환이다. 반면 담도내 점액을 분비하는 담도내 점액분비성 유두모양 종양(IPMN of bile duct, IPMN-B)은 훨씬 드문 질환인데, 임상양상 및 조직학적으로 IPMN-P와 많은 면에서 유사하다.¹ IPMN-B는 분비된 점액이 담도를 채우게 되고, 간내담도 전

Received April 3, 2013. Revised June 17, 2013. Accepted June 25, 2013.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이승규, 138-736, 서울시 송파구 아산병원길 86, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 간이식 및 간담도외과

Correspondence to: Sung-Gyu Lee, Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86 Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3485, Fax: +82-2-474-9027, E-mail: sglee2@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

체 혹은 구역지를 특징적으로 확장시킨다. 병리조직 소견에서 다양한 정도의 세포 이형성을 가진 점액 분비 원주세포들이 담도내에 유두모양으로 자라는 종괴를 형성하고, 이형성증-샘종-암종의 단계(dysplasia-adenoma-carcinoma sequence)를 거쳐 악성으로 변화할 수 있는데, 담도벽을 뚫고 주변으로 침윤하기보다는 담도 내에 국한되어 담관을 따라 파급된다.^{2,3} 췌장과 담관은 발생학적으로 같은 기원을 갖기 때문에 이들 조직 중 하나에서 IPMN이 발생할 수 있으나 동시에 발생하는 경우는 매우 드물다. 두 종양이 같이 악성화를 동반한 경우는 1예가 보고된 바 있지만,⁴ 이번 증례는 오랜 기간 동안의 병력과 컴퓨터 단층촬영(CT) 영상의 변화, 그리고 술 후 조직 검사 소견 등 이형성증-샘종-암종의 단계를 간접적으로 잘 보여주는 최초의 증례이므로 이에 보고하는 바이다.

증 례

66세 여자가 재발성 복통과 열감을 주소로 2차 의료기관을 거쳐 본원에 내원하였다. 환자는 9년 전에 심와부 복통과 고열이 동반되어 2차 의료기관에서 시행된 복부 CT 검사에서 간내담석에 기인하는 간 좌측 외구역 간내농양으로 진단되어 경피적 농양 흡인술과 항생제 치료를 받았다. 당시 췌장 두부 주체관 및 분지관의 확장도 동반되었는데, IPMN-P가 의심되었으나 악성을 의심할 만한 소견은 없어 경과 관찰하였다

(Fig. 1A). 4년 전 고열은 없었으나 복부 팽만감과 복통으로 2차 의료기관에서 복부 CT 검사를 다시 시행하였다. CT 소견에서 간내 및 총수담관 담석을 동반한 담도 확장이 있었고, 좌측 간내 담관의 확장이 특히 심하였다. 췌장 두부의 주체관 및 분지관 내 IPMN은 악성 변화를 시사하는 소견은 없었으나, 이전보다 췌장관의 확장 및 범위가 악화되었다(Fig. 1B). 수술을 권유받았으나 보존적 치료만으로 증상이 호전된 후 더 이상의 치료를 받지 않고 지내던 중 내원 5일 전부터 심와부 복통과 발열이 있었다. 내원 시 이학적 검사에서 37.9°C의 미열과 경미한 저혈압(100/60 mmHg)이 있었고 심와부와 우상 복부에 압통이 있었다. 임상검사에 백혈구($12,600/\text{mm}^3$) 및 호중구(81.0%), CRP (15.6 mg/dL), 그리고 lipase (127 U/L)가 증가되어 있었고, 종양표지자 CA 19-9도 1,200 IU/L로 많이 상승되어 있었지만, AST와 ALT, 총빌리루빈, 그리고 아밀라제 수치는 정상 범위였다.

복부 CT에서 간은 4분 분절에 5 cm 크기의 농양이 있었고 3분 분절의 담관에 특히 심한 담도확장이 있었으며, 췌장은 췌장관의 벽에 결절이 보여 악성화를 동반한 주체관 및 분지형 IPMN이 의심되었고 경한 췌장염을 시사하는 췌장 부종도 동반되었다(Fig. 1C). 체내 염증반응을 완화시킬 목적으로 우선 간농양과 낭성 모양으로 심하게 확장된 좌측 간내담관에 대해 경피적 배액술을 시행하였으며, 진단 목적으로 시행한 역행성 췌담도내시경(ERCP) 검사에서 췌장관과 담관이 점액

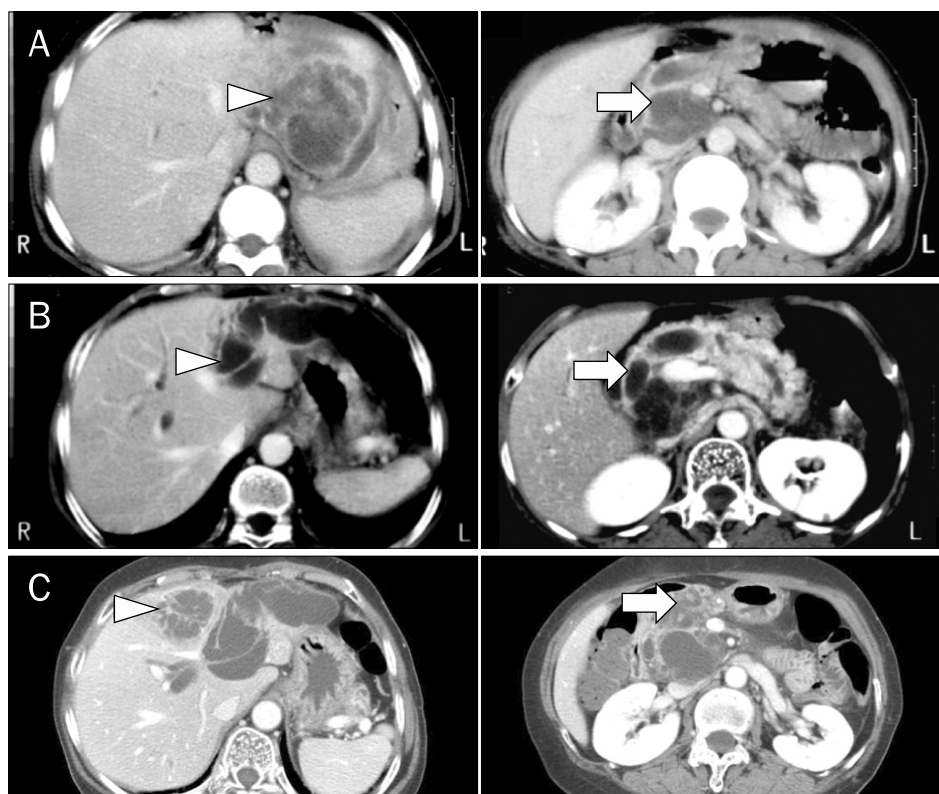


Fig. 1. Abdominal CT scans taken before the operation. (A) Abdominal CT scan taken 9 years ago reveals liver abscess at left lateral section with intrahepatic bile duct dilatation (arrowhead) and intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreatic head without malignant features (arrow). (B) Abdominal CT scan taken 4 years ago demonstrates marked dilatation of left intrahepatic duct indicating intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (arrowhead) and aggravation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (arrow). (C) Abdominal CT scan taken just before the operation shows aggravated biliary intraductal papillary mucinous neoplasm associated with liver abscess at Couinaud's segment 4 (arrowhead) and mural nodule in pancreas head, indicating malignant change of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (arrow).

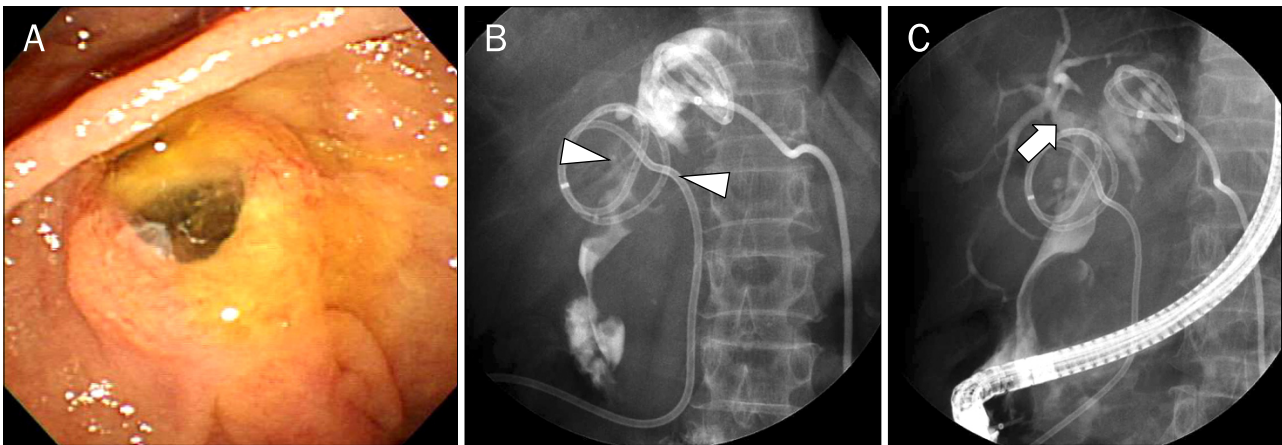


Fig. 2. Evaluation of ampulla of Vater and bile duct. (A) Duodenoscopic view of the ampulla of Vater reveals two “fish-mouth”-shaped patulous openings occupied with thick mucin, each indicating mucin filled bile duct and pancreatic duct. (B) Severe dilatation of the common and left intrahepatic bile duct with amorphous filling defects (arrowheads) is noted on cholangiography performed through percutaneous transhepatic bile drainage catheter. (C) Endoscopic cholangiography carried out after removal of mucin by using basket and balloon shows healthy right intrahepatic duct (arrow).

에 의해 확장되어 바터씨 팽대부에서 Fish-eye 모양으로 각각의 개구부가 보였고, 점액이 배출되는 것이 관찰되었다. 담도조영술에서 총수담관과 좌측 간내담관의 심한 확장과 내부에 무정형의 충만결손이 있었고, basket과 balloon을 이용해 점액을 제거 후 역행성 담도조영 시 우측 간관은 정상으로 보였다(Fig. 2).

수술 소견에서 간과 췌장에 동시 발생한 점액분비 종양 때문에 좌측 간과 췌장 전체는 점액으로 충만되어 낭종 모양으로 확장되어 있었고, 동결절편검사에서 좌측 간과 췌장 사이에 총수간관과 좌측 간관의 기시부는 종양이 없어 비장을 포함한 전췌장 절제술과 좌측간엽 절제술을 시행하였다.

절제 표본의 육안소견에서 좌측 간엽은 전체 간내담관의 확장과 아울러 담관벽도 두꺼워져 있었고, 회백색을 띠고 담관 내로 돌출된 고형병변이 보였다. 췌장은 주췌관의 미만성 확장이 있었고, 내강으로 불규칙하게 돌출된 고형병변이 보였는데, 분지췌관도 마찬가지로 소견을 보였으며 이러한 췌관의 이상은 췌장 전체에 걸쳐서 관찰되었다. 현미경 소견에서 좌측 간엽의 담관은 pancreatobiliary형이고 췌장관은 intestinal형으로 저배율에서 매우 확장된 관내에 복잡한 유두상 배열을 한 종양이 보였고, 고배율에서 종양은 장소에 따라 다양한 정도의 이형성을 보였는데 대부분의 종양세포는 중등도 이상의 세포이형성을 보였으나 전체 병변에서 기질로의 침윤은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 면역화학염색 소견에서는 두 종양 간에 cytokeratin-7은 양성으로 일치하였으나 mucin core protein (MUC)-2와 5AC는 간의 종양에서 음성, 췌장의 종양에서 경미하지만 양성으로 나와 일치하지 않았다. 간십이지장 인대 및 췌장 주위 림프절 전이가 없었으므로 간내담관과 주

췌관 및 분지췌관에 걸쳐 동시에 발생한 비침습성 악성 IPMN으로 최종 진단되었다. 환자는 수술 합병증 없이 회복되었고 인슐린으로 혈당을 잘 조절하고 있으며, 수술 후 41개월째 CT 검사에서 재발없는 상태로 건강히 지내고 있다.

고 찰

IPMN은 췌관 혹은 담관에 발생하고 유두모양으로 관내에서 주로 증식하는 양상을 보이는데, 다양한 이형성을 가진 점액 분비 원주세포들에 의한 점액의 과분비와 관련된 반복적인 췌장염, 담도염 등의 임상소견을 보이고 침습성 선암으로 발전할 수 있다. IPMN-P는 1982년 Ohhashi 등⁵이 처음 보고한 이래 췌장관 내에서 유두모양으로 자라면서 점액을 분비하는 것으로 그 체계가 확립된 병이다.⁶ 그런데 담도 내에 발생하고 유두모양으로 자라면서 점액을 분비하는 IPMN-B는 그 빈도가 드물어 상대적으로 잘 알려지지 않았는데, 본원에서 Kim 등⁷이 담도성 복통, 폐쇄성 황달, 그리고 급성 담관염의 증상을 보이면서 점액을 과분비하는 담도종양 환자 9명을 모아 특징적인 십이지장내시경 및 담도조영 소견에 대해 보고한 바 있고, 당시 수술 절제 표본 검사에서 IPMN-P와 놀랄만큼 유사성이 있었는데, 담도와 췌장관이 발생학적으로 같은 기원을 갖기 때문이라고 설명하였다. IPMN-B는 비록 담도에 발생하는 종양이지만 면역염색 소견에서 MUC와 cytokeratin의 발현양상이 흔하게 잘 알려진 간내 담도암과는 명백히 다른 특징을 갖고,^{3,8} 오히려 IPMN-P와 매우 유사성을 갖는다고 하였다.⁹ 그러나 이번 증례의 경우 cytokeratin-7을 제외하곤 일치하지 않았는데 향후에 더 많은 증례를 통해 추가 연구가 필요

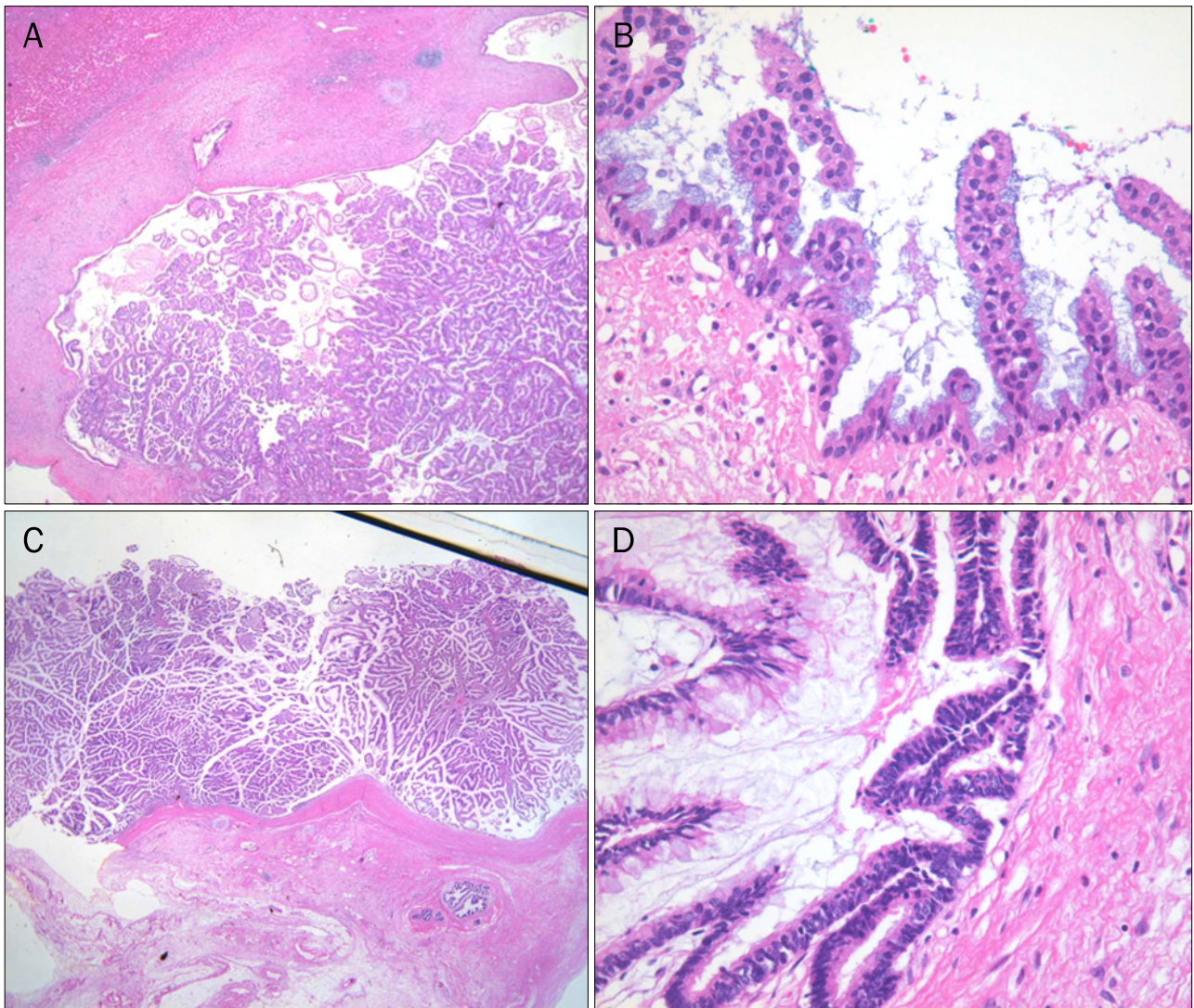


Fig. 3. Histologic findings of tumors of the intrahepatic bile duct (A, B) and the pancreatic duct (C, D). Both tumors show variable cytological atypia with no stromal invasion. (A) Intraductal tumor of the liver shows complex branching papillary structure (H&E, $\times 20$). (B) Tumor cells show eosinophilic cytoplasm with moderate amount of apical intracellular mucin and basally located round to oval nuclei (H&E, $\times 200$). (C) Intraductal tumor of the pancreas shows complex branching papillae (H&E, $\times 20$). (D) The tumor cells have elongated and pseudostratified nuclei and show clear cytoplasm with abundant intracytoplasmic mucin (H&E, $\times 200$).

한 사항으로 생각된다. 매우 드물게 췌장관내 유두모양 점액종양(intraductal papillary mucinous tumor, IPMT)과 함께 존재할 수도 있는데, 2000년 Joo 등¹⁰이 처음으로 보고하였고 췌장관 내와 담관 내에 점액을 분비하는 두 종양의 임상 및 병리학적 유사성을 근거하여 담관의 유두모양 점액종양으로 명명할 것을 제안하였다. 간과 췌장에 유두모양 점액종양이 동시에 발생한 증례가 보고된 적이 있었지만,¹⁰⁻¹² 둘 다 암종으로 진단된 경우는 2005년 Yamaguchi 등⁴의 보고가 유일했고 이번 증례가 두 번째이다. 환자는 9년 전과 4년 전 CT 검사에서 간내 담도 및 췌장관에 각각 점액분비성 양성종양이 의심되었으나, 수술 전 종양표지자 CA 19-9의 상승(1,200

IU/mL)과 CT에서 악성화된 소견이 있었고, 수술 후 조직검사에서 좌측 간내담관과 췌장관 내에 발생한 비침습성 악성 IPMN으로 최종 진단되었다. 이러한 장기간의 병력은 매우 특별한 경우로 췌담도관에 발생한 유두모양 점액종양은 그 정도의 차이가 있지만 동시에 발생하여 이형성증-샘종-암종의 단계를 거쳐 악성으로 변화할 수 있다는 개념¹²을 충분히 뒷받침할 수 있는 증거라고 생각된다. 한편 췌장과 간에 동시에 유두모양 점액종양이 발생한 원인에 대해 췌장의 유두모양 점액종양 환자들이 췌장 밖에 종양을 가질 확률이 높다는 보고¹³ 때문에 우연의 일치로 설명될 수 있지만, 담관과 췌장관이 같은 발생학적으로 같은 기원을 갖는다는⁷ 점을 고려할 때

Izawa 등¹⁴은 췌담도 내 다발성으로 발생하는 유두모양 점액 종양은 “field cancerization”의 개념에 오히려 부합한다고 하였다.

췌장에 발생한 종양이 간에 전이되었을 가능성이 이번 증례에서도 고려될 수는 있으나, 두 암성 병변이 조직병리학적으 매우 유사하고 각각 림프절 전이나 정맥침범이 없다는 점과 췌장관과 담도 사이에 육안 및 현미경적으로 연속성이 없는 독립된 병변으로서 다양한 정도의 상피 이형성증과 상피 내 세포암이 공존하는 사실에 의거할 때 전이의 가능성을 배제할 수 있다. Zalinski 등¹²에 의하면 담관과 췌장관에 각각 동시에 발생한 IPMN은 전이라기보다 췌장관에 동시에 발생할 수 있는 미만성 췌담관 질환으로 보아야 한다고 하였다. 따라서 담관과 췌장관 내 발생한 IPMN을 단일 질환으로 간주해야 하고 IPMN이 담관과 췌장관 중 한 곳에서 처음 발견 되더라도 담관과 췌장관 양쪽에 대한 검사가 필요하다고 하였다.

일반적으로 IPMN-P와 IPMN-B는 근치절제를 하는 경우 5년 누적생존율 80% 이상으로 예후가 매우 양호하다고 알려져 있는데,¹⁵⁻¹⁷ 이번 증례는 수술 후 추적기간이 아직 41개월 밖에 되지 않기 때문에 추가적인 관찰이 필요하다.

이번 증례는 문헌에서 악성 IPMN이 간내담관과 췌장에 동시에 발생한 두 번째 보고이지만, 장기간에 걸친 병력과 영상 소견, 그리고 병리조직 검사를 통해 IPMN이 이형성증-샘종-암종의 경과를 거친다는 것을 간접적으로 보여주는 매우 의미 있는 증례라고 생각된다.

REFERENCES

- Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.
- Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* 2002; 17:851-861.
- Shibahara H, Tamada S, Goto M, et al. Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors: two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:327-338.
- Yamaguchi Y, Abe N, Imase K, et al. A case of mucin hyper-secreting intraductal papillary carcinomas occurring simultaneously in liver and pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;61: 330-334.
- Ohhashi K, Murakami Y, Maruyama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc* 1982;20:348-351.
- Loftus EV Jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology* 1996;110:1909-1918.
- Kim HJ, Kim MH, Lee SK, et al. Mucin-hypersecreting bile duct tumor characterized by a striking homology with an intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Endoscopy* 2000;32:389-393.
- Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006;44:1333-1343.
- Klöppel G, Kosmahl M. Is the intraductal papillary mucinous neoplasia of the biliary tract a counterpart of pancreatic papillary mucinous neoplasm? *J Hepatol* 2006;44:249-250.
- Joo YH, Kim MH, Lee SK, et al. A case of mucin-hypersecreting intrahepatic bile duct tumor associated with pancreatic intraductal papillary mucinous tumor. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:409-412.
- Ishida M, Seki K, Honda K, et al. Intraductal mucinous tumors occurring simultaneously in the liver and pancreas. *J Gastroenterol* 2002;37:1073-1078.
- Zalinski S, Paradis V, Valla D, Belghiti J. Intraductal papillary mucinous tumors of both biliary and pancreatic ducts. *J Hepatol* 2007;46:978-979.
- Sugiyama M, Atomi Y. Extrapancratic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-473.
- Izawa T, Obara T, Tanno S, Mizukami Y, Yanagawa N, Kohgo Y. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2001;92:1807-1817.
- Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998;228:685-691.
- Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001;34:651-658.
- Suh KS, Roh HR, Koh YT, Lee KU, Park YH, Kim SW. Clinicopathologic features of the intraductal growth type of peripheral cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2000;31:12-17.