

## 담낭의 화학적 섬유화에 관한 실험적 연구\*

이화여자대학교 의과대학 외과학교실  
최 용 만

= Abstract =

### Experimental Study on Chemical Fibrosis of Gallbladder

Yong Man Choi

*Department of General Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University*

Most of the progress in the diagnosis and treatment of biliary tract disease has been made in the last century, but the gallstones and their sequelae which cause most of the clinical problems, are not malady of modern times.

Alternatives to traditional cholecystectomy were developed during the 1980s and are currently under evaluation. They include oral chemolysis, extracorporeal shock wave lithotripsy, percutaneous dissolution and extraction, and laparoscopic cholecystectomy.

One of the goals of interventional surgery is to simplify patient care by performing surgical techniques percutaneously. Cholecystectomy is one technique that lends itself to interventional approach, one can envision replacing surgery with a four-step procedure, 1) percutaneous cholecystostomy 2) percutaneous stone removal 3) sclerosis and fibrosis of the gall bladder 4) cystic duct occlusion.

Both percutaneous cholecystostomy and stone removal have been performed frequently and are in the interventional repertoire. Sclerosis of biliary system may be derived from experience with chemical agents. The aim of this study is a preliminary clinical application of chemical fibrosis of gallbladder with 95% Ethanol and 5% Phenol for treatment of gallbladder diseases.

The following results were obtained :

- 1) The values of liver function test were normal on postoperative 1 day, 1 week and 4 weeks in cystic duct ligated control group.
- 2) AST, ALT and ALP were increased markedly on postoperative 1 day after 10, 30 and 60 minutes injection groups into gallbladder with both 95% ethanol and 5% phenol.
- 3) The edema, congestion and inflammatory changes of gallbladder were mildly developed on postoperative 1 day, 1 week and 4 weeks in 10, 30, and 60 minutes cystic duct ligated

\*본 논문은 1991년도 이화여자대학교 교수학술연구비 지원에 의한 것임.

\*1991년도 대한외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

control group.

4) The fibrosis of gallbladder was moderately to severely developed on postoperative 4 weeks after 10, 30 and 60 minutes injection group into gallbladder with 95% ethanol.

5) The fibrosis of gallbladder was moderately developed on postoperative 4 weeks after 10, 30 and 60 minutes injection group into gallbladder with 5% phenol.

In spite of a limited number of observation, the chemical sclerosing agents may be useful treatment method for gallstone patient if applied in selected cases and it should be opened for further study in lager experimental group.

## 서 론

담낭의 기능은 간에서 생성된 담관을 통해 담낭으로 유입되면 이를 저장시켜어 그 농도를 5~10 배로 농축시켜 필요에 따라 수축되며 담즙을 십이지장으로 유출케하는 것이다<sup>1)</sup>.

담낭에 결석이 생겼을 때 담석증이라 하며 이로 인해 염증성 변화도 동반하게 되는 것이다. 담석증에 대한 치료는 담낭절제술이 가장 좋은 방법으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 그러나 개복술을 시행하여야 담낭절제술이 가능하다는 것 때문에 개복수술로 인한 합병증 및 사망율에 대한 공포심 뿐만 아니라 경제적 부담도 고려치 않을 수 없게 되었다. 개복술에 대한 해결 방법으로 복강경을 이용한 담낭절제술이 초기단계이지만 시행되어 지고 있는 실정이며<sup>3)</sup>, 비수술방법으로 체외충격파 쇄석기를 이용해 담낭결석을 분쇄시키고져 하나 담낭결석의 성분이 각나라마다 또는 지역에 따라 차이가 있기 때문에 그로인한 치료성적의 비율이 크게 차이가 나게 마련인 것이다<sup>4)</sup>.

최근 미국, 캐나다등에서 위의 치료 방법들을 보완하고 환자에게 부담을 덜 주는 화학적 담낭절제술, 즉 화학 물질(3~10%, phenol, 70~100% ethanol)에 의한 담낭 점막의 기능을 없애므로서 담낭절제술과 같은 효과를 기대해 보려는 노력이 시도되고 있다<sup>5)</sup>. 이에 우리나라에서도 이런 시도들이 시행되기 전에 어떤 화학물질이 담낭을 섬유화시켜 담낭기능을 없애는데(nonfunctioning gallbladder) 가장 효과적으로, 또한 전신적 변화의 상태를 알아라 하기에 본 연구에서는 화학물질을 95% ethanol과 5% phenol을 사용하여 담낭의 조직학적 변화를 관찰함으로 향후 chemical chole-

cystectomy를 시행함에 있어 그 토대를 마련하고자 하며, 이는 국내에서는 처음 시도하는 실험인 것이다.

## 재료 및 방법

무게 2~2.5kg의 잡종가토를 실험동물로 하였고, 실험에 사용된 화학물질은 95% ethanol과 5% phenol이었다.

제 1군은 대조군으로 18마리였으며, 가토를 Ketamine으로 정맥주사하여 마취한 다음 우측 subcostal skin incision으로 복막을 열고 담낭관을 확인한 후 감자로 담낭관을 잡고 26G needle로 담낭을 천자하여 담즙을 전부 제거한 후, 각각에서 10분, 30분, 60분경과후 감자를 풀고 복막과 복벽을 봉합한 후 수술을 마쳤으며 수술후 각각의 1일, 1주 및 4주후에 간기능 검사를 하고, 도살하여 담낭을 절제하여 병리조직검사를 의뢰하였다.

제 2군은 95% ethanol 군으로 18마리를 대상으로 하였으며, 대조군과 같은 방법으로 한후 0.5~1.0ml의 95% ethanol을 담낭에 주입시키고 10분, 30분, 60분 경과후 감자를 풀고 복막과 복벽을 봉합한 후 수술을 마쳤으며, 수술후 각각의 1일, 1주 및 4주후에 간기능에 검사를 한 후, 도살하여, 담낭을 절제하여 병리조직검사를 의뢰하였다.

제 3군은 5% phenol군으로 18마리를 대상으로 대조군과 같은 방법으로 한후 0.5~ml의 5% phenol을 담낭에 주입시키고 10분, 30분, 60분 경과후 감자를 풀고 복막과 복벽을 봉합한 후 수술을 마쳤으며, 수술후 각각의 1일, 1주 및 4주후에 간기능 검사를 하고, 도살하여 담낭을 절제하여 병리조직검사를 의뢰하였다.

## 결 과

제 1군의 간기능 검사중 AST ; 27 $\mu$ l(정상범위 7~27), ALT ; 20 $\mu$ l(정상범위 8~30), ALP ; 70 $\mu$ l(정상범위 8~70)로 정상범위로 하였고, 술후 1일, 1주, 4주후의 간기능 검사는 정상범위에 속했다 (Table 1).

부검시 담낭의 육안적 소견은 특히 소견은 없었으나, 현미경학적 조직소견은 담낭관 결찰을 10분, 30분, 60분 한후 1일, 1주, 4주후의 소견은 점막에 경정도의 임파구 침윤과 부종이 있었다 (Table 2).

제 2군은 95% Ethanol을 주입시킨후 10분, 30분,

60분동안 담낭관 결찰을 한후 수술후 1일제의 간기능을 검사중 AST, ALT, ALP 전부에서 높게 나타났으나 1주후 간기능이 회복되어 가며, 4주후는 거의 정상의 범위에 속했다(Table 3).

부검시 담낭의 육안적 소견은 10분, 30분, 60분 주입 1일후 담낭은 부종이 있었으나 주위 조직의 유착이 없었고, 1주후의 담낭은 창백한 색깔로 수축되어 있었으며 (Fig. 1), 4주후의 담낭은 본래의 형체는 알아보기 힘들 정도로 축소(shrinkage)되어 있었다(Fig. 2).

현미경학적 조직소견은 10분 주입, 1일 담낭은 점막괴사가 광범위하게 나타났으며 정도의 울혈 및 부종이 나타났고 염증반응과 미란(erosion)이 심하게 나타나나 섬유화 반응은 보이지 않았다

Table 1. Liver function test in group 1

Animal No.	Min	D	Wk	AST	ALT	ALP
1	10	1		25	20	60
2	10	1		20	26	54
3	30	1		28	22	68
4	30	1		30	24	54
5	60	1		26	25	74
6	10		1	18	27	46
7	30		1	27	29	54
8	60		1	14	32	65
9	10		4	23	27	58
10	30		4	32	45	69
11	60		4	30	42	67
12	60		4	25	28	54

Min ; minute    AST ; Aspartate aminotransferase  
D ; ady         ALT ; Alanine aminotransferase  
Wk ; week      ALP ; Alkaline phosphatase

Table 3. Liver function test in group 2

Animal No.	Min	D	Wk	AST	ALT	ALP
1	10	1		132	100	161
2	10	1		80	76	79
3	30	1		106	142	102
4	30	1		96	84	136
5	60	1		146	158	179
6	60	1		83	96	164
7	10		1	46	58	79
8	10		1	32	45	68
9	30		1	52	48	64
10	30		1	42	37	58
11	60		1	34	28	47
12	10		4	36	30	53
13	30		4	23	26	47
14	60		4	29	32	59

Table 2. Histopathological findings of gallbladder in group 1

Min	D	Wk	Necrosis	Edema	Congestion	Fibrosis	Inflammation	Erosion
10	1		-	+	-	-	+	-
30	1		-	-	-	-	+	-
60	1		-	-	-	-	+	-
10		1	-	+	+	-	-	-
30		1	-	-	-	-	-	-
60		1	-	-	-	-	-	-
10		4	-	-	+	-	+	-
30		4	-	-	-	±	+	-
60		4	-	-	-	-	-	-

- : absence, + : mild, ++ : moderate, +++ : severe

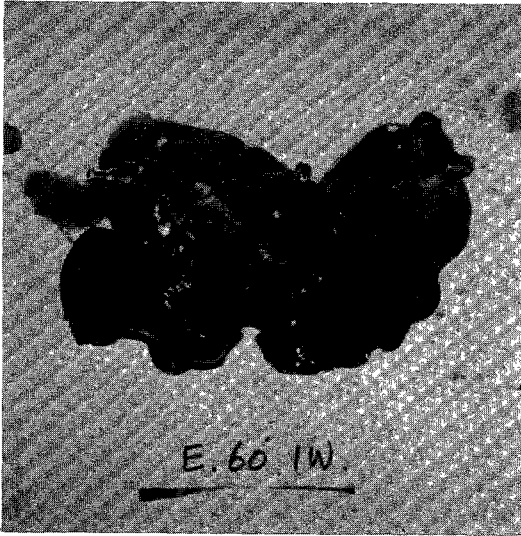


Fig. 1. Edematous pale gallbladder.  
(95% ethanol, 60min, 1wk)

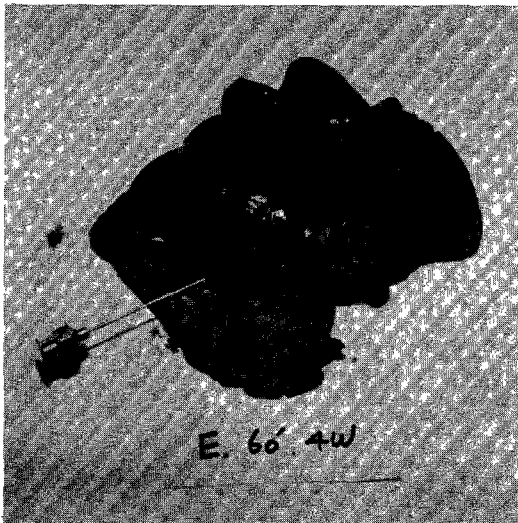


Fig. 2. Shrunken and fibrotic gallbladder.  
(95% ethanol, 60min, 4wk)

(Fig. 3). 전반적으로 10분, 30분, 60분 주입후 1주, 4주후에는 중정도 내지 고도의 섬유화 변화를 나타낸 반면 괴사, 부종, 울혈, 염증성 변화는 경도로 나타났다(Fig. 4, Table 4).

제 3군의 5% phenol 주입시킨후 10분, 30분, 60분 담낭관 결찰시켰을때 수술후 1일째의 간기능을 검사중 AST, ALT, ALP등의 수치는 높지 않았으며, 1주후부터 회복이 되어 가며 4주후에는

거의 정상의 범위에 속하였다(Table 5).

육안적 담낭의 소견은 10분, 30분, 60분 주입 1일 및 1주후 담낭은 부종이 있었으며 점막은 심한 미란이 있었으나 주위조직과의 유착은 보이지 않았다(Fig. 5). 4주후의 담낭은 창백한 색깔로 심하게 수축되어 있었다(Fig. 6).

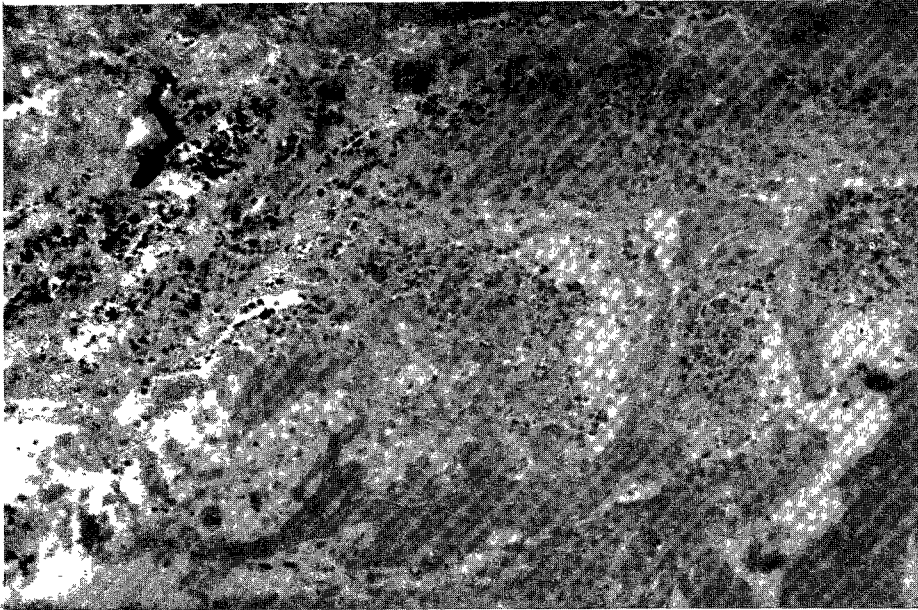
현미경학적 조직검사는 10분, 30분, 60분 주입 시킨후의 담낭의, 점막괴사는 중정도 내지 광범위하게 나타났는데 부종, 울혈은 경도로, 염증성 변화와 미란은 중정도로 나타났으나 섬유화변화는 보이지 않았고, 1주후의 소견은 경도의 울혈, 부종 및 섬유화 변화를 보였으며(Fig. 7), 4주후의 소견은 경도 내지 중정도의 섬유화 변화와 염증성 변화 때로는 경도의 부종, 울혈이 나타났다(Fig. 8, Table 6).

## 고 안

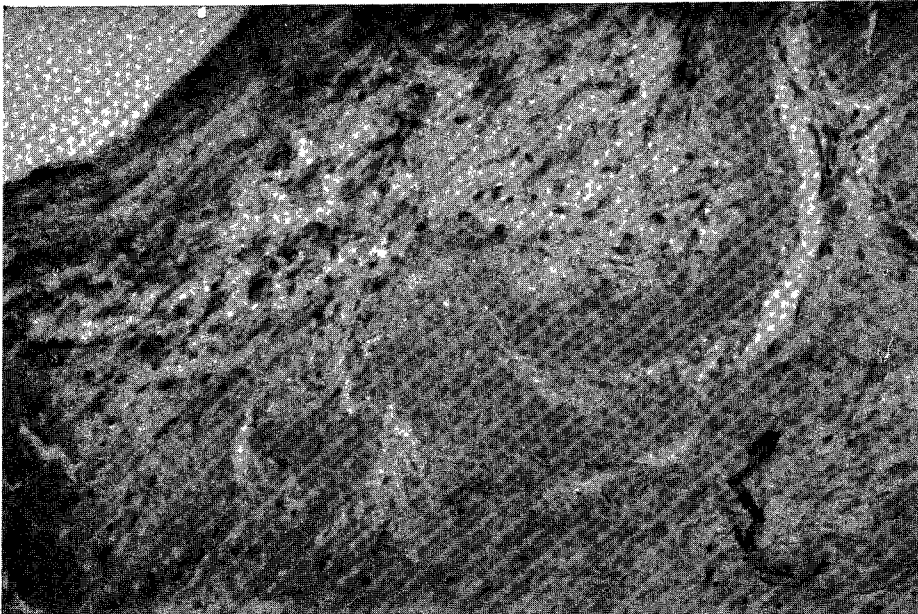
담석증이란 담낭에 결석이 존재하므로 발명된 급성복증이 하나이며 예로부터 가슴앓이라 표현해 왔었다. 담낭의 기능은 간장에서 담즙이 생성되어 간내 담관을 통해 담낭에 축적되어 있다가 음식물이 위, 십이지장을 통해 소장으로 이동될 때 담낭이 장내흡몬에 의해 수축되며, 이때 담낭이 십이지장으로 연결되는 담낭관을 통해 유출이 되며 비로서 소화가 되기 시작하는 것이다.

담석증의 발병 빈도는 국가와 지역에 따라 큰 차이가 있는데 구미에서는 60대 이상의 고령인구의 10%나 된다고 하며 이로 인해 많은 사람들이 수술을 받게 되는 것이다<sup>6)</sup>.

현재까지의 담석증 치료로는 담낭절제술이 가장 보편화 되어 있으며 그로 인한 사망을 및 이병율은 그리 높지 않지만 비수술방법으로 담석증을 치료하려는 시도가 급속화되고 있는 실정이다. 최근 복강경을 이용해서 복막을 열지 않고 담낭을 절제하려는 방법이 국내에서도 시도되고 있으며, 체외충격파를 이용한 담석 분쇄를 피하기는 하지만 담석의 구성성분이 나라마다 차이가 있기 때문에 그 결과는 보고자마다 성공율이 다르게 발표되어 지고 있다<sup>7)</sup>. Martin과 Getraxzman<sup>8)</sup>은 담낭의 기능을 없애기 위해서는 1) 담낭절제술 2) 내시경적 담낭절제술 3) 내시경적으로 담석을 제



**Fig. 3.** Extensive erosion and necrosis of the mucosa and submucosa with acute inflammation  
(95% ethanol, 10min, 1d, H-E×400)



**Fig. 4.** Marked fibrosis and focal edema.  
(95% ethanol, 60min, 4wk, H-E×400)

Table 4. Histopathological findings of gallbladder in group 2

Min	D	Wk	Necrosis	Edema	Congestion	Fibrosis	Inflammation	Erosion
10	1		D	+	+	-	+++	+++
30	1		F	+	+	-	++	+
60	1		F	++	++	-	+	+
10		1	D	+	+	+	+	++
30		1	+	+	+	++	+	+
60		1	F	+	+	++	+	+
10		4	-	+	+	+++	+	-
30		4	+	+	+	++	+	+
60		4	+	+	+	+++	+	+

D ; diffuse

F ; focal

Table 5. Liver function test in group 3

Animal No.	Min	D	Wk	AST	ALT	ALP
1	10	1		183	95	82
2	10	1		130	63	134
3	30	1		184	76	74
4	30	1		261	117	212
5	60	1		170	96	102
6	60	1		168	98	114
7	10		1	33	44	117
8	10		1	60	43	69
9	30		1	54	39	74
10	30		1	58	48	76
11	60		1	48	55	62
12	10		4	27	55	3
13	30		4	22	14	70
14	60		4	30	18	68
15	60		4	60	27	56

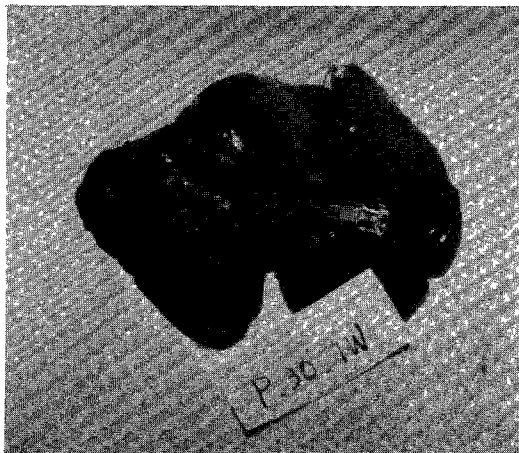


Fig. 5. Edematous gallbladder.  
(5% phenal, 60min, 1d)

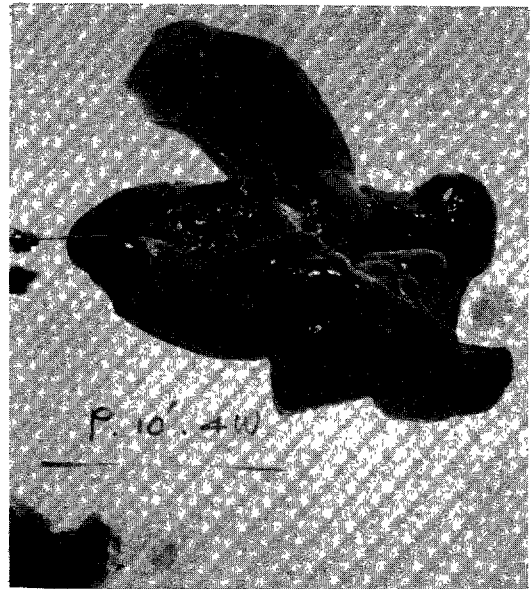


Fig. 6. Shrunken and fibrotic gallbladder.  
(5% phenal, 10min, 4d)

거한후 sclerosing agent를 주입시켜 담낭을 섬유화 (fibrosis) 시키거나 4) 담낭관을 폐쇄시키므로 담낭기능을 없애볼수 있다고 하였다. 담낭관 폐쇄는 수술로 결찰을 하든지 embolization으로 할수 있는 것이라고 하였다. 이러한 방법중 내시경 담낭조루술로 담석을 제거한 후 sclerosing agent를 주입시켜 담낭을 섬유화시키는 것이 가장 이상적일 것으로 보고하고 있다.

Becker등<sup>9)</sup>은 8명의 담낭염과 담석증을 가진 환자에서 내시경 담낭조루술로 담석을 제거한 후 95% ethanol 과 3% sodium tetradecyl sulfate를 담낭에 주입시켜 담낭의 점막을 경화(sclerosing)

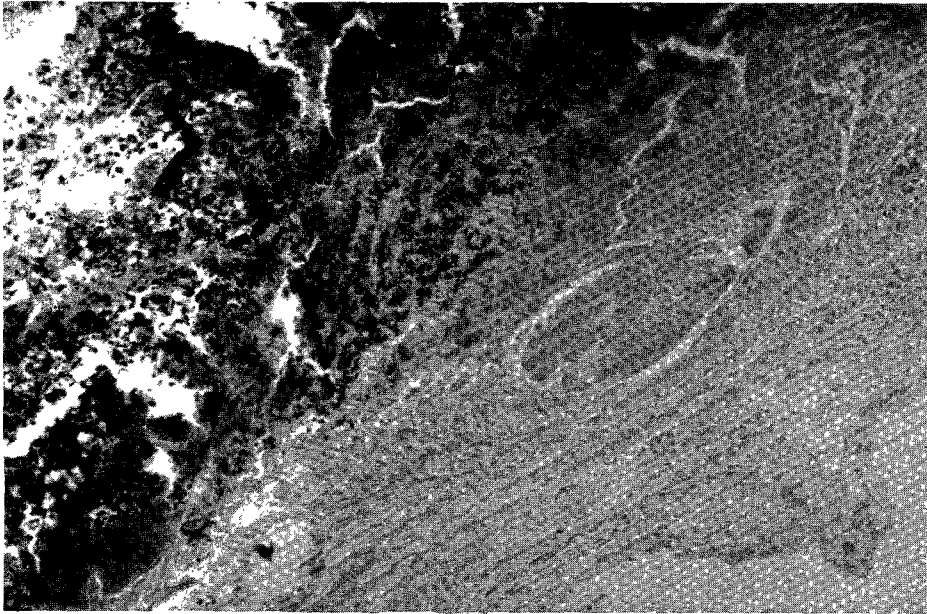


Fig. 7. Diffuse extensive necrosis of the mucosa and submucosa with acute inflammation  
(5% phenol, 60min, 1wk, H-E $\times$ 400)

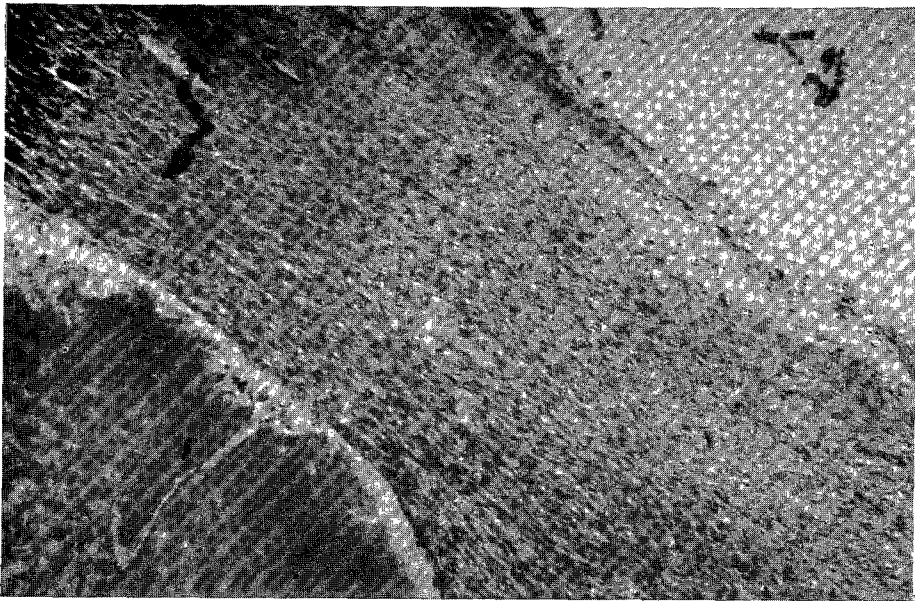


Fig. 8. Diffuse extensive fibrosis and focal edema.  
(5% phenol, 10min, 4wk, H-E $\times$ 400)

Table 6. Histopathological findings of gallbladder in group 3

Min	D	Wk	Necrosis	Edema	Congestion	Fibrosis	Inflammation	Erosion
10	1		D	++	+	-	++	+++
30	1		++	+	+	+	+	++
60	1		D	+	+	-	++	++
10		1	++	+	+	+	+	+
30		1	-	+	+	-	+	-
60		1	+	+	+	+	+	+
10		4	-	+	+	++	+	-
30		4	-	+	+	++	+	-
60		4	-	+	+	++	+	+

시켰는데, 7명의 환자에서 좋은 결과를 얻었다고 보고한 바있다. 그러나 적은수의 임상보고에 지나지 않으며, 장기간 환자를 관찰해야만 하는 단점을 지니고 있기도하다.

본 실험에서 사용된 95% ethanol group에서 10분 주입후 1후일의 담낭 점막은 광범위한 점막 괴사와 울혈 및 부종이 나타났으며 섬유화 반응은 보이지 않다가 1주 내지 4주 뒤에는 섬유화 변화를 보였으며, 5% phenol group에는 95% ethanol group에서보다 1일후의 담낭 점막이 더 심한 점막 괴사와 울혈 및 부종이 나타났으나, 4주후의 섬유화 변화는 심하지 않았다.

담낭섬유화를 위한 화학물질의 종류와 농도에 따라 그 결과는 각각 다르게 나타날 것으로 사료되며 실제 임상에 이용하는데까지는 더 많은 실험과 임상응용이 있어야만 할 것으로 생각된다.

## 결 론

화학물질인 95% ethanol과 5% phenol을 사용하여 담낭의 섬유화를 시도해보려고, 실험동물을 토끼로 하여 담낭관을 감자로 결찰한 후에 담낭 내의 담즙을 26G needle로 흡인(aspiration)한후 95% ethanol과 5% phenol을 담낭의 용적(cavity) 내로 약 0.5~1.0ml 주입시킨 후 10분, 30분, 60분 동안 기다렸다가 다시 흡인하고서 수술후 1일, 1주, 4주 후에 간기능 검사와 조직병리학적 검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 간기능 검사는 정상의 대조군에서는 10분, 30분, 60분 결찰후 1일, 1주, 4주후에도 정상의 범위였다.

2) 95% ethanol 주입군에서 10분, 30분, 60분 결찰후 1일째의 간기능 검사중 AST, ALT, ALP가 현저히 상승하였으며, 1주째가 되면 회복하기 시작하여 4주째는 거의 정상 범위에 속하였다.

3) 5% phenol 주입군에서도 10분, 30분, 60분 결찰후 간기능 검사중 AST, ALT, ALP가 현저히 상승하였으며, 1주째가 되면 회복하기 시작하여 4주째는 거의 정상범위에 속하였다.

4) 담낭의 현미경학적 조직소견은 정상대조군에서는 10분, 30분, 60분 담낭관 결찰후 1일, 1주, 4주째에 경도의 부종, 울혈, 염증성 변화만 보였다.

5) 95% ethanol 주입군에서 10분 담낭관 결찰후, 1일후에 담낭은 광범위한 점막괴사와 경도의 울혈 및 부종이 나타났으며, 염증반응과 미란이 고도로 나타났다. 그러나 섬유화 반응은 보이지 않았으며, 전반적으로 10분, 30분 60분 결찰후 1주, 4주후에는 중정도내지 고도의 섬유화 변화를 나타낸 반면 괴사, 부종, 울혈 및 염증성 변화는 경도로 나타났다.

6) 5% phenol 주입군에서 10분, 30분, 60분 담낭관 결찰후 1일후의 담낭의 점막괴사는 중정도내지 광범위하게 나타났으며 부종, 울혈은 경도로, 염증성 변화와 미란은 정중도로 나타났다. 그러나 1주일후의 소견은 경도의 부종, 울혈 및 섬유화 변화가 보였으며, 4주후의 소견은 경도내지 중정도의 섬유화 변화를 보였다.

이상의 결과로 95% Ethanol을 주입한후 담낭의 섬유화가 1주일부터 나타나기 시작하여 4주째가 되어야 중정도 내지 고도화 되며 이를 임상에 응용하려면 앞으로 더많은 예의 연구가 필요할 것으로 생각된다.



## References

- 1) Sabiston : *Textbook of Surgery, Saunders 14th 1991* : Ed. : 1042
- 2) McSherry CK and Glenn F : *The incidence and causes of death following surgery for nonmalignant biliary tract disease. Ann Surg 1980 : 191 : 271*
- 3) Werbel GB, Nahrwold DL, Joehl RJ, Vogelzang RL and Rege RV : *Percutaneous cholecystectomy in the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in the high risk patient. Arch Surg 1989 : 124 : 782*
- 4) Sauerbuer T, et al : *Fragmentation of gall stone by extracorporeal shock wave. New Engl J Med 2986 : 714 : 818*
- 5) Becker CD, Quenville NF, Burthene HJ : *Gall Bladder ablation through radiologic intervention ; an experimental alternative to cholecystectomy. Radiology 1989 : 171 : 235*
- 6) Ganey JB, Johnson PA, Prillaman PE and McSwain GR : *Cholecystectomy Clinical experience with a large series. Am J Surg 1986 : 151 : 352*
- 7) Sackman M, Melinus M, Saunbauer T, Holl J, Weber W, Ippison E : *Shockwave lithotripsy of gall bladder stones : the first 175 patients. N Eng J Med 1988 : 318 : 393*
- 8) Martin EC and Getrajdman GI : *Does the gall bladder have a future ? : Biliary Radiology 1989 : 170 : 969*
- 9) Becker CD, Fachè JS, Malone DE, Stoller JL, Barhene HJ : *Ablation of the cystic duct and gallbladder : Clinical observation : Radiology 1990 : 176 : 687*