

## 간내 담석증으로 절제된 간 조직에서 간내 주담관 상피의 조직학적 변화 관찰

한운섭 · 최세경 · 성순희

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2000년 9월 25일  
게재승인 : 2000년 11월 28일

책임저자 : 한 운 섭  
우 158-710 서울시 양천구 목6동 911-1  
이대부속 목동병원 해부병리과  
전화: 02-650-5044  
Fax: 02-653-8891  
E-mail: woonshan@shinbiro.com

간내 담석증은 한국 및 일본을 포함한 동남아시아 지역에 흔하며 특히 대만에서 그 발생 빈도가 높다.<sup>1,2</sup> 담석 수술환자 중 대만은 31% 내지 51.6%,<sup>3,4</sup> 일본은 3% 내지 6%<sup>5</sup>에서 간내 담석이 발견되고 우리나라에서도 10% 내지 15%로<sup>6,7</sup> 비교적 높은 빈도로 간내 담석증이 발견된다. 오랫동안 간내 담석이 있을 경우 담즙이 정체되거나 역류를 일으키고 감염에 따른 세균의 대사에 의해 담즙과 담즙 대사물이 담관 상피세포에 자극을 주어 담관암종을 유발할 가능성이 있다.<sup>8,9</sup> 실제로 간내 담석과 담관암종이 동반되는 예가 발견되며, 지역 및 조사 방법에 따라 차이가 있으나 간내 담석증 중 대개 2.4% 내지 10% 사이에서 담관암종이 발견된다.<sup>8-12</sup> 그러나 간내 담석과 담관암종의 종양 발생기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 다만 담석 그 자

### The Observation of Histologic Changes of Major Intrahepatic Bile Duct Epithelium in the Resected Liver Tissue with Hepatolithiasis

Woon Sup Han, Sae Kyung Choi and Sun Hee Sung

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

**Background :** The relationship between hepatoliths and cholangiocarcinoma is etiologically unclear. However, histogenetic sequencing with hyperplasia, dysplasia and carcinoma can occur in the bile ducts of hepatolithiasis. **Methods :** We studied 55 cases of hepatolithiasis and examined the specimens of resected liver tissue with a microscope. The growth patterns of bile duct epithelium were divided into four types: flat, tufting, micropapillary and papillary. The dysplasia was also divided into low-grade dysplasia (LGD) and high-grade dysplasia (HGD). **Results :** Of 55 cases of hepatolithiasis, 30 cases (54.6%) were of the flat pattern, 13 cases (23.6%) the micropapillary pattern, and 11 cases (20%) the tufting pattern. Epithelial hyperplasia was noted in only 36 cases (65.5%) in the large bile ducts, but dysplastic changes were found in 19 cases. Of 19 cases of dysplasia, LGD was present in 14 cases (25.5% of total 55 cases) an HGD in 5 cases (9% of total 55 cases). The epithelial hyperplasia showed histologic growth of the flat pattern in 29 cases out of 36 cases. But LGD (14 cases) had 6 cases of the tufting pattern and 7 cases of the micropapillary pattern. HGD (5 cases) revealed 4 cases of the micropapillary pattern with one case of the tufting pattern. **Conclusion :** This study suggests that sequences of hyperplasia, low-grade dysplasia and high-grade dysplasia can play a role in the carcinogenesis of bile duct epithelium in hepatolithiasis with the histologic pattern changing from flat to micropapillary growth.

**Key Words :** Hepatolithiasis, Dysplasia, Cholangiocarcinoma, Bile duct

체로만 담관 암종을 유발시키지는 못하며 일반적으로 담석과 함께 다른 요인들이 복합적으로 작용하여 담관암종이 발생된다고 생각한다.<sup>11</sup> 간내 담석증 발병시 유발되는 조직학적 변화로는 세균 감염 및 담즙과 담석으로 인한 기계적 자극에 의해 점막에 선종성 증식증을 동반하는 만성 증식성 담관염이 관찰된다.<sup>8,9,13-15</sup>

이때 이러한 만성 증식성 담관염에서 장차 담관암종으로 진행될 수 있는 비정형 상피증식을 일으킬 수 있다.<sup>8,9</sup> 그러나 이러한 보고들은 병리조직학적으로 세밀한 관찰이 드물고 상피 이행성의 빈도 및 정도에 대해 구체적인 기술이 잘 되어 있지 않았다. 따라서 간내 담석증에서 병리조직학적으로 담관내 상피 세포의 변화를 관찰하는 것은 담관암종의 발생과정을 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 생각하여 본 연구를 시행하였다.

## 재료와 방법

### 연구 재료

연구 재료로는 1993년 10월부터 2000년 3월까지 이대 부속 목동병원에서 간내 담석증으로 절제된 간조직 총 55예를 대상으로 하였다. 간내 담석증으로 간조직이 절제되었으나 담관암종의 동반이 확인된 경우는 제외하고, 단순한 간내 담석증인 경우를 대상으로 하였다.

### 연구 방법

#### 임상적 소견

환자의 연령, 성별 및 수술소견을 검토하였고 임상 검사 및 방사선학적 소견을 참고로 하였다.

#### 병리조직학적 소견

간조직은 10% 중성 포르말린에 고정 후 간내 담석 병변에서 10내지 15개의 절편을 만들어 통상적으로 HE 염색을 시행한 후 광학현미경으로 관찰하였다. 현미경 검색에서는 모든 슬라이드를 검색하여, 담석이 있는 주담관의 상피 세포의 성장 양상을 다음과 같이 4가지로 구분하였다. 이는 전립선에서 발생하는 상피내 종양에 적용한 성장유형 분류<sup>16</sup>를 참고로 하였다.

조직학적 성장 유형을 크게 편평형, 융기형, 미세유두형, 유두형으로 구분하였다. 편평형(flat pattern)은 상피세포들이 평면을 이루며 배열하는 유형으로 정하였고, 융기형(tufting pattern)은 상피세포들이 층층 배열을 이루어 담관 내강으로 돌출되어 자라난 유형으로, 미세유두형(micropapillary pattern)은 상피세포들이 담관 내강으로 돌출하면서 작은 유두상 배열을 하고 중심 부위에 결체조직이 적고 얇은 유형으로, 유두형(papillary pattern)은 상피세포들이 담관 내강으로 돌출하면서 큰 유두상 배열을 하고 중심부위에 결체조직이 많고 넓은 유형으로 정하였다.

담관 세포는 모양이 입방형이나 다소 키가 큰 세포들로 정상 담관 세포의 핵의 크기나 염색질과 비교하여 다음과 같이 분류하였다. 세포들의 핵과 세포의 크기가 정상 세포와 유사하며 단지 그 수적 증가를 나타낼 때 과증식으로, 피세포들의 핵이 정상에 비해 증대되면서 핵내 염색질이 다소 과염색되고 핵소체가 관찰되지만 그 크기가 현미경 100배(대안 렌즈 10×, 대물렌즈 10×) 시야로 보아 뚜렷하지 않거나 작은 핵소체가 여러 개 나타날 때 저등급 이형성(low-grade dysplasia)으로 정의하였다.

고등급 이형성(high-grade dysplasia)은 세포의 핵이 심하게 증대되고 과염색된 염색질과 특징적으로 핵소체가 크고 뚜렷하여 현미경 100배 시야에서도 잘 관찰될 경우, 혹은 세포의 핵이 증대되면서 핵소체가 크고 심한 다형성 및 염색질의 과염색이 심하여 상피내암종의 소견일 때로 정의하였다.

상피세포의 성장 양상은 주담관에서 여러 유형이 관찰되었으나 상피세포 이상이 없을 경우는 주된 성장 양상을 표기하였고, 상피세포의 이상이 있을 경우는 이상 세포들의 주성장 양상을 표기하였다. 담관 상피세포 이상이 있을 경우는 증식증 및 이형성이 함께 동반되어 나타나는 경우가 대부분이고, 이형성인 경우 가장 그 정도가 심한 부위를 관찰하여 이형성 정도를 판정하였다.

## 결 과

### 임상적 소견

총 55예의 남녀 비는 1대 1.39로 다소 여성에서 호발되었으며 연령 분포로는 40대가 14예, 50대가 26예로 40대에서 50대 사이에 호발하였고, 평균 연령은 52.3세였다. 절제된 간조직은 좌측 간엽이 39예, 우측 간엽이 14예, 좌우측 간엽이 2예였다.

### 간내 주담관 상피의 조직학적 성장 유형

조직학적 성장 유형은 편평형, 융기형, 미세유두형 및 유두형이 서로 혼합되어서 나타나는 경우가 흔하였으나, 주된 유형을 관찰한 결과 편평형이 30예(54.6%)로 가장 많았고 미세 유두형이 13예(23.6%), 융기형이 11예(20%)의 순으로 나타났다(Fig. 1, 2). 절제된 좌우측 간엽에 따른 차이는 없었다(Table 1).

### 간내 주담관상피의 조직학적 소견

담관 상피세포의 조직학적 변화로 증식증, 저등급 이형성 및 고등급 이형성 변화를 관찰한 바 총 55예 중 증식증 소견이 36

Table 1. Microscopic epithelial growth patterns of major intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis

Growth pattern	Right lobe	Left lobe	Both lobes	Total (%)
Flat	10	18	2	30 (54.6)
Tufting	2	9		11 (20.0)
Micropapillary	2	11		13 (23.6)
Papillary		1		1 (1.8)
Total	14	39	2	55 (100)

Table 2. Histologic changes of epithelium in major intrahepatic bile ducts of hepatolithiasis

Growth pattern	Right lobe	Left lobe	Both lobes	Total (%)
Hyperplasia	12	22	2	36 (65.5)
Low-grade dysplasia	1	13		14 (25.5)
High-grade dysplasia	1	4		5 (9.0)
Total	14	39	2	55 (100)

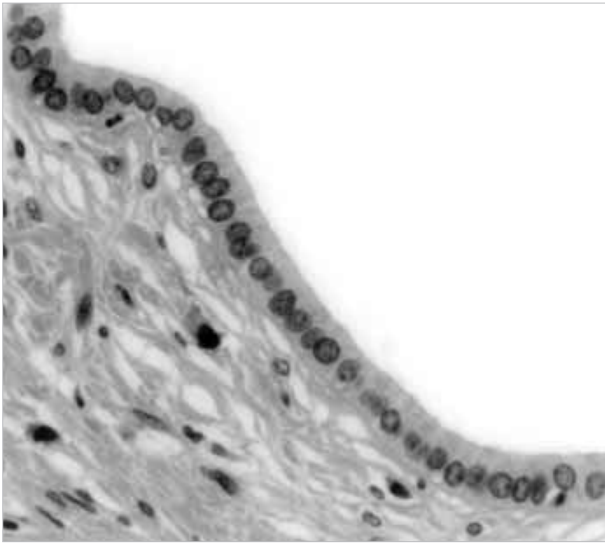


Fig. 1. Dilated large bile duct has a single layer of normal epithelium lined by cuboidal cells with round to ovoid nuclei.

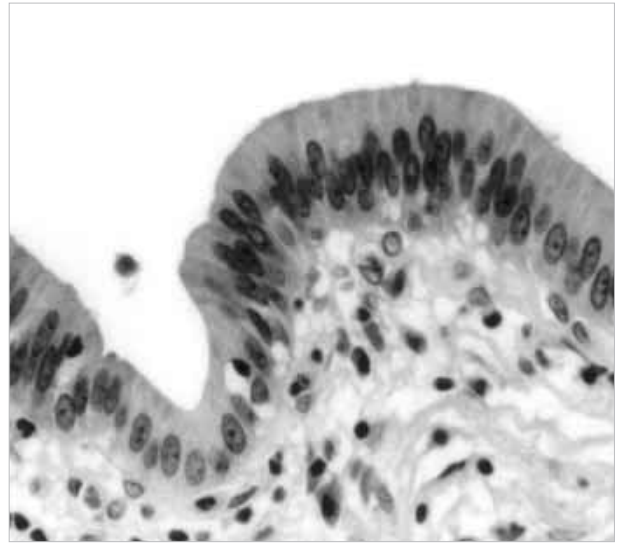


Fig. 2. Ductal epithelial hyperplasia shows multilayers of tall cuboidal cells with slightly elongated nuclei.

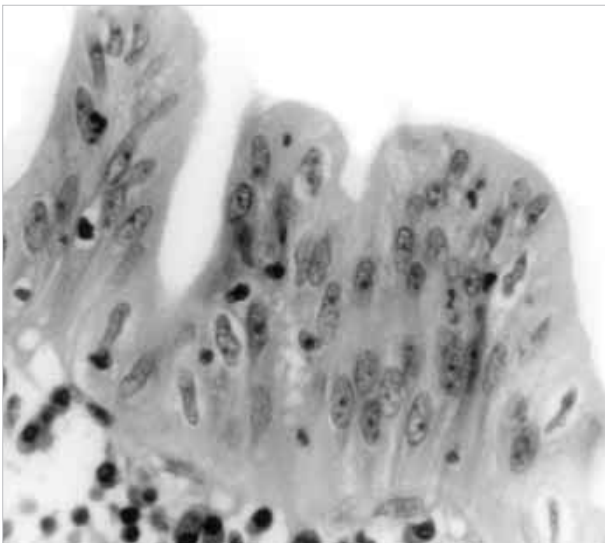


Fig. 3. The low-grade dysplasia grows in a tufting pattern having enlarged nucleated cells with one or two micronucleoli.

예(65.5%)로 가장 많이 관찰되었다. 그러나 저등급 이형성 변화도 14예(25.5%)에서 관찰되었으며 고등급 이형성 변화는 5예(9%)에서 관찰되었다. 이들 변화의 빈도는 좌우엽에 따른 큰 차이는 없었다(Table 2)(Fig. 3, 4).

#### 간내 주담관 상피의 조직학적 성장유형과 상피세포의 변화와의 관계

간담관의 상피세포가 증식증을 나타내는 경우 36예 중 29예가 편평형 성장 유형을 나타냈다. 그러나 저등급 이형성 변화를

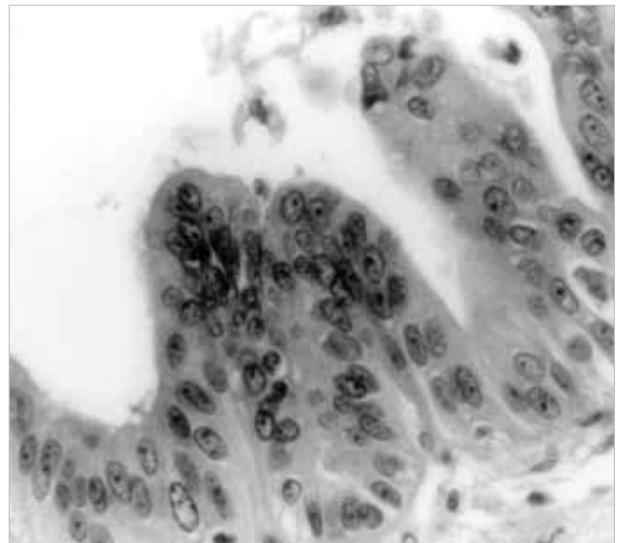


Fig. 4. The micropapillary growth pattern of low-grade dysplasia is composed of hyperplastic cells with enlarged nuclei containing small nucleoli.

나타낸 14예는 7예가 미세유두형, 6예가 용기형을 나타냈고 편평형은 1예만 있었다. 또한 고등급 이형성 변화를 나타낸 5예에서는 4예가 미세유두형 성장 양상을 보였고 1예는 용기형 성장을 보였으나 편평형은 없었다(Table 3)(Fig. 5, 6).

#### 고 찰

간내 담석증은 서구보다는 동남아시아에서 흔히 발생되며 담석 형성에 동양식 음식이나 간흡충이 주요한 요인<sup>17</sup>으로 알려져

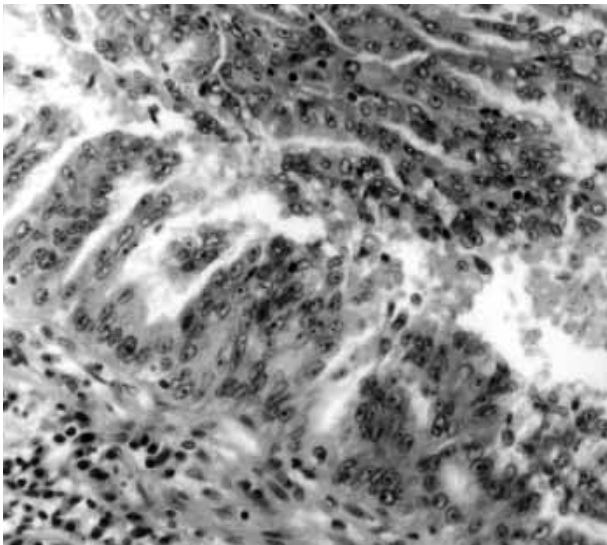


Fig. 5. Complicated micropapillary growth patterns of high-grade dysplasia are noted with hyperplastic enlarged nucleated epithelial cells having prominent single nucleoli and thickened nuclear membrane.

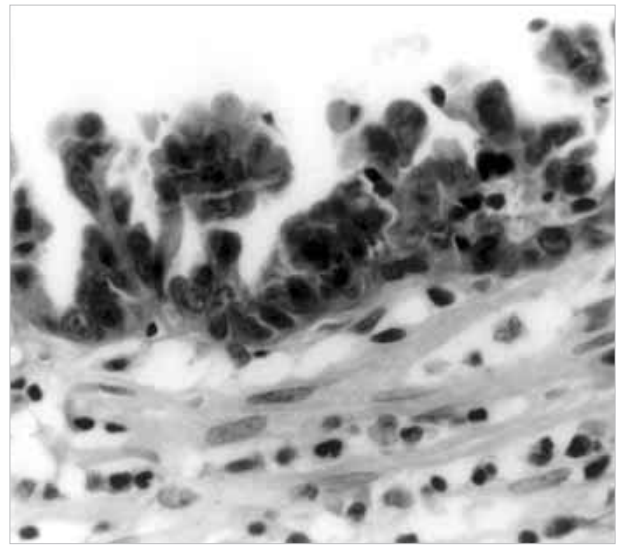


Fig. 6. High-grade dysplasia sometimes reveals consistent features of carcinoma *in-situ* which show enlarged hyperchromatic and pleomorphic nuclei.

Table 3. Correlation of microscopic epithelial growth patterns and hyperplasia or dysplasia of major intrahepatic bile duct in hepatolithiasis

Epithelial change	Flat	Tufting	Micropapillary	Papillary	Total (%)
Hyperplasia	29	4	2	1	36 (65.5)
Low-grade dysplasia	1	6	7		14 (25.5)
High-grade dysplasia		1	4		5 (9.0)
Total	30	11	13	1	55 (100)

있으나, 모든 예를 이것으로 다 설명할 수는 없다. 담석 형성 과정은 세균 감염으로 인해 빌리루빈이 유리되고 이와 함께 칼슘이 혼합되어 담석이 형성되며, 담관선 증식으로 분비가 증가된 점액이 담즙색소와 복합체를 이루어 담석의 중심핵을 만든다.<sup>18</sup> 이렇게 형성된 간내 담석은 병리조직학적으로 담관벽과 주변에 만성 염증반응과 심한 섬유화를 일으키고 많은 선증식을 동반하는데 이를 만성 증식성 담관염이라고 일컫는다.<sup>18,19</sup>

간내 담석이 담관암종의 원인이 된다는 설에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 그러나 간내 담석이 담관암종의 원인이 된다는 주장은 다음과 같은 관찰에 의거하고 있다. 첫째, 담석이 암조직내에 있거나 암조직이 침식된 담관내에서 발견되어 위치상 담석과 암종이 서로 밀접한 관계를 갖고 있고, 둘째, 담석이 암종의 동반 여부와 관계없이 간내 담석증에서 만성 증식성 담관염의 병리조직 소견이 관찰되어 이를 담관암종의 선행 병변으로 간주할 수 있고, 셋째, 담관암종을 동반하지 않는 간내 담석증에서도 담관암종의 전암 병변인 비정형 상피세포 증식을 관찰할 수 있다는 점이다.<sup>8</sup>

담관암종의 원인은 담석 이외에도 간흡충이나 thorotrast<sup>20</sup>를

들 수 있고 전암 병변으로는 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), Caroli병, 선천성 간섬유증, 총담관 낭종(choledocal cyst) 등을 들 수 있다.<sup>21,22</sup> 본 연구는 총 55예의 간내 담석증 환자의 절제 간 조직내에서 과거 우리나라에서 발생이 높았던 간흡충의 감염 소견을 관찰하였으나 모두 이를 뒷받침할 만한 조직 소견을 볼 수 없었다. 이와 같은, 전암 병변에서도 담관암종의 선행 변화인 담관 상피 세포의 비정형 증식이나 선종성 증식증을 관찰할 수가 있다.<sup>23,24</sup> 따라서 담관암종의 원인이 무엇이라도 암발생 과정에서 조직학적 단계적 변화가 상피 증식, 비정형 증식, 종양으로 진행된다고 할 때 담관 상피 세포의 비정형 변화는 중요한 전암병변이라고 간주할 수 있다.<sup>8,25</sup> 본 연구에서는 상피 세포의 비정형 변화라는 어휘 대신 이형성 변화라고 표현하여 비정형 변화가 전암 병변이라는 확고한 견해를 나타냈다.

본 연구에서 간내 담석증으로 절제된 간조직에서 담관 상피세포의 변화를 자세히 관찰한 결과, 55예 중 36예(65.5%)가 증식성 변화를 나타냈지만 19예(34.5%)에서는 상피 세포의 이형성 변화를 나타내었다. 다른 연구자들의 보고에 의하면 간내 담석증 환자에서 담관 상피 세포의 비정형 세포증식이 26예 중 8예(31%), 28예 중 6예(21.4%)에서 발견된다고 하였다.<sup>8,14</sup> 이에 비하면 본 연구에서 다소 높은 담관 상피세포의 이형성이 관찰되었다. 그러나 본 연구에서는 이형성을 다시 저등급 이형성과 고등급 이형성으로 나누어 본 결과 19예 중 5예가 고등급 이형성을 나타내 전체 55예 중 9%를 차지하였다. 타 연구는 비정형 변화라는 어휘를 쓰면서 이를 본 연구와 같이 등급을 나누어 관찰하여 보고하지 않아 비정형의 정도를 비교 분석할 수가 없었다. 본 연구의 담관 상피 세포에서 관찰된 고등급 이형성 변화

가 전체의 9%라는 결과는, 일본에서 간내 담석증의 경우 담관 암종의 동반율이 약 10%를 차지한다는 보고<sup>26</sup>와 그 비율이 유사하여 담관암종 발생 과정에서 이형성 변화가 암종의 전암 병변이라는 의미를 더욱 갖게 하였다. 국내 연구에서 간내 담석증에 대한 임상적 연구는 많이 보고되어 있으나 담관 상피에 대한 병리조직학적 연구는 문헌 검색상 찾기 어려웠다.

상피 세포의 이형성 변화는 담석 때문에 담관에서 자주 반복되는 궤양 현상과 상피 세포 탈락 후 발생하는 세포 재생으로 인해 발생한다. 또한 흔히 반복되는 세균 감염, 지속적인 염증 반응, 담즙산물, 물리적 및 화학적 자극 등이 원형 종양유전자(proto-oncogene)를 활성화시키거나 종양 유발 인자로 작용하여 암종을 유발할 수 있다.<sup>27,28</sup> 담석이 담관암종의 원인이 된다는 사실을 규명하기 위해서는 간내 담석증 환자를 오랫동안 추적 관찰하여 담관암종이 발생하는지를 알아보는 것이 중요하다. 이와 같은 연구는 최근에 들어 몇몇의 보고가 있었다. 즉 간내 담석증 환자 427명을 처치 후 4년에서 10년 동안 추적 관찰한 결과 2.8%에서 담관암종이 발생되었고, 이때 처치 후 간내 담석이 남아 있었던 경우가 없었던 경우보다 담관암종의 발생률이 의외로 높았다고 보고하였다.<sup>29</sup> 또한 간내 담석증 환자 109예를 치료한 후 평균 8년간 추적 관찰 결과, 7예에서 담관암종이 발생되었다.<sup>15</sup> 따라서 간내 담석증과 담관암종 발생과는 서로 밀접한 관계를 지닌다고 할 수 있다. 그러나 담관암종의 발생 원인과 작용기전은 담석 이외에도 여러 가지 복합적인 요인들이 관여하리라고 추측된다.

그러나 병리조직학적 진행 과정은 담관 상피의 증식, 저등급 이형성, 고등급 이형성, 침습 암종의 순이라고 추정된다. 본 연구에서 보면 담관 상피세포가 고등급 이형성 변화를 보이는 경우라도 다른 부위의 담관이나 주변에서 담관 상피세포의 증식 및 저등급 이형성 변화를 흔히 찾아 볼 수 있어, 이러한 암 발생의 조직학적 진행 과정을 이해하는 데 주요한 소견으로 생각한다.

본 연구에서는 이러한 증식 및 이형성 변화를 보이는 담관 상피 세포들의 현미경적 성장 유형을 관찰한 바, 편평형이 55예 중 30예(54.6%)로 가장 많았지만 이형성 변화를 보인 부위의 성장 유형은 미세유두형이 많았고, 특히 고이형성 변화에서는 5예 중 1예를 제외하고는 4예 모두 미세유두형 성장 유형을 나타냈다. 문헌상 이와 같은 담관 상피세포 변화에 따른 현미경적 성장 유형에 대한 연구는 찾아보기 어렵고, 더욱이 이형성 정도에 따른 성장 유형에 대한 비교 관찰은 간내 담석증 병리조직 연구에서 찾아볼 수 없었다.

본 연구의 결과로 볼 때 간내 담석증 환자에서 담관 상피세포는 전암병변으로 인식되는 이형성 변화가 관찰되었고, 저등급 이형성에서 고등급 이형성으로 진행된다고 할 수 있으며 이형성 변화가 높아질수록 미세유두형으로 성장하는 양상을 나타내었다. 이와 같은 결과는 담석증에서 담관암종으로 이행하는 병리조직 과정을 이해하게 해주어 담관암종 진단, 치료 및 연구에 기초 자료를 줄 수 있다고 생각한다.

## 참고문헌

1. Sato T, Suzuki N, Takahashi W, Vematsu I. Surgical treatment of intrahepatic stones. *Ann Surg* 1980; 192: 28-32.
2. Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, *et al.* Hepatolithiasis in East Asia: retrospective study. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 21-6.
3. Chen MF, Wang CS, Chou FF, *et al.* Surgical treatment of intrahepatic gall stone (in Chinese). *Chang Gung Med J* 1982; 5: 75-8.
4. Wen CC, Lee HC. Intrahepatic stones: a clinical study. *Ann Surg* 1972; 175: 166-77.
5. Nakayama F, Furusawa T, Nakama T. Hepatolithiasis in Japan: present status. *Am J Surg* 1980; 139: 216-20.
6. Lee SW, Juen SY, Kim SY. Results of surgical management for intrahepatic stones. *J Korean Surg Soc* 1994; 47: 86-95.
7. Kim YW, Yun YK. Clinical observation on 100 cases of intrahepatic stones. *Korean J Gastroenterol* 1993; 25: 151-8.
8. Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, Ohta G. Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma etiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchow Arch [A]* 1985; 406: 45-58.
9. Koga A, Ichimiya H, Yamaguchi K, Miyazaki K, Nakayama F. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma: possible etiologic significance. *Cancer* 1985; 55: 2826-9.
10. Chen MF, Jan YY, Wang CS, *et al.* A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer* 1993; 71: 2461-5.
11. Tsunoda U. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1990; 23: 118-21.
12. Chen MF, Jan YY, Wang CS, Jeng LBB, Hwang TL, Chen SC. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 391-5.
13. Su CH, Shyr YM, Lui WY, P' Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 969-73.
14. Ohta T, Nagakawa T, Ueda N, *et al.* Mucosal dysplasia of the liver and intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer* 1991; 68: 2217-23.
15. Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, Koga A, Nakayama F. Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 279-82.
16. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, *et al.* Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993; 24: 298-310.
17. Nagase M, Hisaka Y, Saloway RD, Tanimura H, Setoyama M, Kato H. Gallstones in western Japan. Factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones. *Gastroenterology* 1980; 78: 684-90.
18. Nakanuma Y, Yamaguchi K, Ohta G, *et al.* Pathologic features of hepatolithiasis in Japan. *Hum Pathol* 1988; 19: 1181-6.

19. Ohta G, Nakanuma Y, Terata T. Pathology of hepatolithiasis. Cholangitis and cholangiocarcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1984; 152: 91-113.
20. Callea F, Sergi C, Fabbretti G, Brisigotti M, Cozzutto C, Medicina D. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol [supplement]* 1993; 3: 131-3.
21. Darioca PJ, Tuthill R, Reed RJ. Cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis. *Arch Pathol* 1975; 99: 592-5.
22. Blounstein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 40-6.
23. Hou PC. The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with *Clonorchis Sinensis*. *J Pathol* 1956; 72: 239-46.
24. Phinney PR, Austion GE, Kadell BM. Cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 194-7.
25. Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, Nagakawa T. Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic, dysplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* 1992; 21: 233-40.
26. Kinami Y, Noto K, Miyazaki I, Matsubara F. A study of hepatolithiasis related to cholangiocarcinoma (In Japanese). *Acta Hepatol Jpn* 1978; 19: 578-83.
27. Connor TH, Cantoli Forte G, Sitra P. Bile as a source of mutagenic metabolites produced in vivo and defected by *Salmonella typhimurium*. *Environ Metagenesis* 1979; 1: 269-76.
28. Goldin B, Gorbach S. Activation of carcinogens by bacterial and microsomal enzyme system. *Gastroenterology* 1983; 85: 200-1.
29. Jan YY, Chen MF, Wang CS, Jeng LB, Hwang TL, Chen SC. Surgical treatment of hepatolithiasis: Long-term results. *Surgery* 1996; 120: 509-14.