

REVIEW ARTICLE

담낭담석의 치료

유교상

한양대학교구리병원 소화기내과

Management of Gallstone

Kyo-Sang Yoo

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Gallstones are one of the most common diseases worldwide. Recently, the incidence of gallstones has increased and the pattern of gallstones has changed in Korea. Laparoscopic cholecystectomy is the standard treatment for symptomatic gallstones. Expectant management is considered the most appropriate choice in patients with asymptomatic gallstones. The dissolution of cholesterol gallstones by oral bile acid, such as ursodeoxycholic acid, can be considered in selected patients with gallstones. Although the advent of laparoscopic cholecystectomy has moved interest away from the pharmacologic treatment of gallstones, several promising agents related to various mechanisms are under investigation. (Korean J Gastroenterol 2018;71:253-259)

Key Words: Gallstones; Therapeutics

서론

담석증은 전 세계 성인 인구의 10-20%가 가지고 있는 흔한 질환이다.¹⁻³ 담낭담석은 질환 자체가 매우 흔할 뿐 아니라, 최근에는 건강검진을 위한 복부 초음파 검사 등도 많이 시행되고 있어 다양한 영상 진단 검사에서 담낭담석이 우연히 발견되는 경우도 많다. 이들 중 많은 수의 환자가 별다른 증상이 없거나 단지 소화불량 등의 비특이적인 증상만을 가지고 병원을 찾게 된다.

우리나라의 경우 전국적인 대규모 조사가 이루어지지 않아 정확한 통계를 파악하기는 어려우나 생활습관 및 식생활의 서구화에 따라 담석증의 발생 빈도가 지속적으로 증가하고 있는 것으로 보인다. 건강보험심사평가원의 2016년 담석증 진료인원 자료를 보면 2011년과 비교하여 5년 사이에 32.7%가 증가하였고 9년 전인 2007년과 비교하면 무려 71.1%나 증가하였다.

우리나라에서는 서구보다 색소성 담석이 차지하는 비율이 높았지만, 서구화되는 생활양식의 변화와 함께 최근에는 콜레스테롤 담석의 빈도가 증가하여 전체적인 유병률이 증가하는 것으로 보이며, 점차 콜레스테롤 담석이 증가하고 색소성 담석은 줄어들어 서양과 유사한 양상을 보일 것으로 생각된다. 이러한 변화는 젊은 연령대에서 특히 두드러지는데, 이전 세대에 비하여 고도비만 혹은 급격히 다이어트하는 경우가 많고, 예전에 비해 임신이나 출산 전후의 여성들에서 담석증이 진단되는 경우가 증가하기 때문으로 생각된다. 최근에는 젊은 연령의 담석증 환자도 증가하여 2014년 건강보험심사평가원 자료에서도 전체 담석증 환자 중 20-30대 연령의 환자가 14.8%로 40대 환자(15.9%)와 거의 비슷한 비율을 보였다.

증상이 있는 담낭담석은 담낭을 절제하는 외과 수술이 원칙이다. 복강경 담낭절제술이 도입된 이후 기존의 개복 담낭절제술에 비해 짧은 회복 기간과 입원 기간, 우수한 미용효과

Received April 26, 2018. Revised April 30, 2018. Accepted April 30, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 유교상, 11923, 경기도 구리시 경춘로 153, 한양대학교구리병원 소화기내과

Correspondence to: Kyo-Sang Yoo, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea. Tel: +82-31-560-2229, Fax: +82-31-560-2235, E-mail: kyoo@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

등의 장점으로 최근에는 복강경 담낭절제술이 담낭담석의 표준치료로 정립되었다. 이러한 복강경 담낭절제술이 보편화되어 최근에는 경구 담즙산 제제나 체외충격파 쇄석술 등의 비수술적 내과 치료의 비중은 감소하고 있지만, 담석의 발생이나 지방대사 기전에 대한 연구를 통하여 담낭담석 치료에 있어서 새로운 약제들도 주목을 받고 있다. 그러므로 이 종설에서는 담낭담석의 다양한 치료에 대하여 최근 문헌을 중심으로 알아보고자 한다.

본 론

1. 증상

담낭담석의 치료는 증상의 유무, 즉 증상이 없는 경우와 증상이 있는 경우에 따라 달라진다. 그러므로 증상을 판단하는 기준이 치료 계획을 수립하는데 있어서 중요하다.

담석에 의하여 발생하는 복통은 담도성 통증(biliary pain)이라고 하는데 특징적인 소견을 보인다.⁴ 이러한 담도성 통증은 담석이 담낭 경부 혹은 담낭관을 일시적으로 막아 강직성 연축이 발생하게 됨으로써 이로 인한 내장성 통증이 유발되어 발생한다. 염증의 동반 여부와는 무관하게도 발생할 수 있다.⁵

담석에 의하여 발생하는 담도성 통증은 상복부 혹은 우상 복부에 적어도 30분 이상 수시간 지속되며, 강도는 중등도 이상으로 대체로 일정한 특징을 보인다. 이런 통증이 6시간 이상 지속되는 경우에는 단순한 담도성 통증보다는 급성 담낭염으로 진행하였을 가능성을 시사한다.⁵ 또한 통증이 주로 밤에 증상이 나타나는 경우가 많고 때로는 등이나 우측 어깨로의 방사통을 호소할 수도 있으며, 증상이 나타나는 간격은 수개월에서 수년에 이르기까지 불규칙하다.⁶ 흔히 식사 특히 지방식을 섭취한 후에 증상이 유발된다고 알려져 있으나 절대적인 것은 아니며 실제로 그렇지 않은 경우도 흔하다.⁷

이러한 담도성 통증의 특징 중에서 가장 중요한 것은 통증이 수분 간격으로 반복되는 간헐적인 통증이 아니고 적어도 30분 이상은 꾸준히 지속된다는 점이다. 외래를 방문하는 담석증 환자들이 흔히 호소하는 증상 중에서 수분 정도로 짧은 시간 지속되며 주기적으로 반복되는 통증은 담석에 의한 통증으로 생각하기 어렵다. 따라서 통증의 강도가 일정하게 지속되는 양상으로 나타나기 때문에 통증의 악화와 완화가 반복되는 산통(colic)과는 구분이 되므로 흔히 사용하는 담도 산통(biliary colic)이라는 용어는 잘못된 용어라고 할 수 있다.⁸

또 다른 특징으로는 전형적인 담도성 통증이 한동안 지속된 이후에는 통증이 거의 소실된다는 점이다.⁹ 대부분 밤에 지속적인 심한 통증을 겪고 난 이후에 새벽에는 증상이 소실되어 다음 날 혹은 그 이후에는 흔히 증상이 없거나 미미한 경우가 많기 때문에, 환자가 병원을 방문하지 않거나 방문하

더라도 초음파 검사 등을 원하지 않는 경우가 많아 담낭담석을 진단하지 못하는 경우도 많다. 이러한 담도성 통증을 한 번이라도 경험하였던 환자들은 58-72%의 높은 빈도로 통증이 재발하며 합병증의 발생 위험이 1-2%로 증상이 없는 환자의 0.1-0.2%와 비교하여 높다.^{10,11}

담낭담석 치료의 기준이 되는 증상이 있는지의 여부는 이러한 담도성 통증의 유무를 의미하며, 소화불량, 상복부 불쾌감, 복부 팽만감, 트림 등의 증상들은 담석증 환자들이 흔히 호소하는 증상이지만 담석과의 인과관계는 명확하지 않아 일반적으로 담석에 의한 증상으로 간주하지 않는다.

이러한 담도성 통증은 특징적인 증상을 통해 담석증의 가능성을 의심하여 이를 진단하는 데에도 도움을 주지만, 담낭담석이 진단된 후에도 치료로 담낭절제술을 시행할 것인지를 결정하는 기준이 될 수 있기 때문에 매우 중요하다. 담낭담석을 가지고 있는 환자라고 하더라도 담석과는 관련이 없는 여러 다른 원인에 의하여 복통이 발생할 수 있으므로, 복통의 특징을 잘 평가하여 원인이 담석에 의한 것인지 감별 진단하는 것이 반드시 필요하다. 단순히 담낭담석 환자가 복통을 호소한다고 하여 증상이 있는 담낭담석 환자로 간주하여 수술을 권유하는 경우, 필요 없는 담낭절제술을 시행할 수 있을 뿐 아니라 수술 후에도 복통이 지속될 수 있으므로 매우 주의하여야 한다.⁹

2. 무증상 담낭담석

복통 등의 증상이 없이 정기적인 건강검진 등을 통하여 우연히 발견된 담낭담석의 경우에는 특별한 치료 없이 경과를 관찰할 수 있다.^{1,12,13} 증상이 없는 담낭담석을 치료해야 하는가 아니면 치료하지 않고 그대로 두고 경과를 관찰해도 되는가에 대해서는 1980년대 초까지만 해도 논란이 있었다. 과거에는 거의 모든 담석이 증상을 초래한다고 믿어 “innocent gallstone a myth”로 표현하기도 하였다.¹⁴ 그러나 1980년대 이후 담낭담석의 자연경과에 대한 장기간에 걸친 여러 연구들을 통하여 담낭담석의 자연경과에 대한 재평가가 이루어지게 되었다.

1982년 Gracie와 Ransohoff¹⁵는 무증상 담낭담석으로 진단된 123명을 대상으로 최장 24년까지 장기간 추적 조사하여, 누적 증상 발생 위험률이 5년 후 10%, 10년 후 15%, 15년 후에는 18%에 불과하였으며 15년이 경과한 다음에는 더 이상 증상 발생의 위험성은 없는 것으로 보고하면서 담낭담석에 대한 이전의 표현과 비교하여 “the innocent gallstone is not a myth”라고 하였다. 이후로 무증상 담낭담석에 대하여 여러 유사한 연구 결과들이 보고되었다. 이들의 결과를 종합하면 무증상 담석증의 증상 발생률은 매년 1-4%이고¹ 전체적인 증상 발생 빈도는 10-25%이며,¹⁵⁻¹⁹ 첫 증상으로 심각한 합

병증이 발생할 수 있는 빈도는 0.1% 정도로 매우 드물다.^{20,21} 최근 연구에서도 이전 연구들과 유사한 결과를 보였다. 2010년 이탈리아 연구에서는 무증상 담낭담석 환자 580명을 평균 8.7년 동안 추적 관찰하였을 때 21.9%에서 통증이나 합병증으로 인하여 담낭절제술을 시행받았다고 보고하였다.²² 최근 덴마크의 대규모 코호트 연구에서는 664명의 무증상 담낭담석 환자를 평균 17.4년간 추적 관찰하였을 때 전체의 19.6%에서 증상이나 합병증이 발생하였고 8%에서 합병증이 발생하였다고 보고하였다.²³ 이러한 연구들은 연구 방법이나 대상 환자 선정 등에 있어서 차이가 있기 때문에 몇몇 연구 결과만으로 결론을 내리기는 어렵지만, 일반적으로 복부 초음파 검사에서 우연히 발견되는 담낭담석은 거의 80%에서 증상이 없이 유지된다.^{6,12} 진단 후에는 증상이나 합병증이 발생할 위험은 낮아서 매년 1-4%이고, 5년 내에 단지 10%, 20년 내에는 약 20%의 환자에서 증상이 발생한다.^{12,24}

또한 무증상 담낭담석 환자에서 합병증이 발생하는 경우에는 대부분 합병증이 발생하기 전에 담도성 통증이 먼저 선행되어 발생한다는 특징이 있다. 그러므로 많은 수의 무증상 담낭담석 환자가 오랜 기간 동안 증상이나 합병증이 없이 지낼 수 있다는 연구 결과와 함께 합병증이 발생한다고 하더라도 담도성 통증이 선행한다는 점을 고려하면, 증상이 없는 담낭담석은 우선 경과를 관찰하다가 담도성 통증을 나타내거나 합병증이 발생하면 담낭절제술을 시행하는 관망치료 원칙이 합리적이라고 생각된다.^{1,13,25} 또한 무증상 담낭담석으로 진단받고 일정 기간 이상 통증이 발생하지 않은 경우에는 이후에 새로 증상이 나타날 가능성이 더욱 감소한다는 점도 고려해야 한다.

복강경 담낭절제술은 합병증 발생률이 2-4%, 사망률은 0.1% 미만으로 보고되는 안전한 치료법이다.²⁶ 복강경 담낭절제술의 기법과 경험이 증대되어 합병증이 감소하고 있지만 무증상 담낭담석 환자에서 일률적으로 예방적 담낭절제술을 시행하는 것은 권고하지 않고 비용-효과적인 측면에서도 합리적이지 않다.^{1,25}

다만 임상적으로 담낭암의 위험 발생률이 높거나 담석으로 인한 합병증 발생이 높을 것으로 예견되는 몇 가지 경우에는 예방적 담낭절제술을 고려할 수 있다.²⁵ 담낭암의 발생 위험이 증가한다고 알려진 3 cm 이상의 큰 담석,^{27,28} 췌담관 합류 이상을 동반한 경우, 1 cm 이상의 담낭 용종과 동반된 경우 및 석회화 담낭²⁹ 등과 이식 환자, 만성 용혈성 빈혈질환,³⁰ 총담관담석을 동반한 경우 등에서는 예방적 담낭절제술을 시행하는 것이 보편적으로 받아들여지고 있다. 한편 비만대사 수술 중에 예방적 담낭절제술을 일률적으로 시행하는 것은 권고하지 않는다.³¹ 비만대사 수술을 시행받고 담석증이 발생한 환자의 90% 이상에서 증상 없이 지낼 수 있기 때문에³²⁻³⁴ 비만대사 수술 중에 담낭절제술은 증상이 있는 담낭담석이나 담

낭의 기능이 비정상인 환자에 국한한다.³⁵

3. 증상을 동반한 담낭담석

담낭담석에서 특징적인 담도성 통증이 동반되거나 담낭염 등의 합병증이 발생한 경우에는 담낭을 절제하는 것이 원칙이다.^{1,13,25} 여러 메타분석에서도 증상이 있는 담낭담석에서 수술을 표준치료로 제시하였다.³⁶⁻³⁸ 담낭의 절제는 과거에는 복부를 절개하는 개복 담낭절제술을 시행하였으나 최근에는 복강경을 이용한 복강경 담낭절제술이 일차적인 표준치료이다. 복강경 담낭절제술은 개복 수술에 비하여 수술 상처가 작고, 수술 후에도 통증이 적으며, 입원 및 회복 기간이 짧아 빨리 일상생활에 복귀할 수 있는 장점이 있다.³⁹ 다만 담낭 및 주변의 해부학적 구조가 변형되어 있거나 심한 염증으로 인하여 주변 장기와 유착이 심한 경우는 복강경 담낭절제술을 시행하기 어려운 경우가 있다.

복강경 담낭절제술 혹은 대안으로 시행되는 소절개 담낭절제술은 모두 안전하여 0.1-0.7% 정도의 유사한 사망률을 보이고,^{36,39} 두 수술 모두 개복 담낭절제술과 비교하여 비용-효과면에서도 우월하다.³⁷ 복강경 담낭절제술이 개복 담낭절제술과 비교하여 재원 기간과 회복이 짧고 비용도 더 낮았다.³⁹ 복구 수술이 필요한 담관 손상은 전체 발생률은 0.1-0.3%이고⁴⁰⁻⁴² 중증 합병증 발생률은 6-9%이다.⁴³ 이전 대규모 연구에서는 복강경 담낭절제술의 합병증 발생률은 2-4%, 수술 후 사망률은 0.04-0.08%로 보고하였다.^{26,44}

4. 내과 치료

증상이 경미하고 전형적인 담도성 통증을 의심하기 어려운 경우나, 환자가 수술을 원하지 않거나 혹은 수술을 시행하기 어려운 경우에는 내과적인 치료를 고려할 수 있다. 현재 담낭담석의 치료에 시도해볼 수 있는 비수술적 방법에는 담석을 용해시키는 방법으로 경구 담석용해제 또는 담낭 안에 직접 약물을 주입하여 담석을 용해시키는 방법이 있고, 담석을 분쇄, 제거하는 방법으로 체외충격파 쇄석술과 경피경간 담낭경을 이용하여 담석을 제거하는 방법이 있다. 그러나 최근 20년간 복강경 담낭절제술이 보편화되면서 내과 치료의 비중이 감소하고 있는 추세여서 이들 중에서는 일부 환자에서 경구 담석용해제를 투여하는 것 외에 나머지 치료는 치료 효과에 비하여 비용이나 합병증의 발생 위험이 높아 최근에는 거의 시행되고 있지 않다.

1) 경구 담즙산 제제

경구 담즙산 제제는 담석의 용해요법에 가장 많이 사용되는 약물로 chenodeoxycholic acid (CDCA)와 ursodeoxycholic acid (UDCA) 등이 흔히 사용된다. 1972년 처음으로

CDCA가 방사선 투과성 담석의 용해에 이용되기 시작하였고⁴⁵ 이후 1975년 친수성 담즙산인 UDCA가 CDCA의 부작용 없이 이를 대치하여 담석 용해에 이용되게 되었다.⁴⁶ 경구 담즙산 용해요법의 근거는 콜레스테롤 담석의 형성 과정에서 가장 중요한 기전이라고 할 수 있는 담즙내 콜레스테롤의 과포화를 억제시키는데 있다. CDCA나 UDCA를 경구로 투여하면 담즙산 저장고의 상당 부분이 CDCA나 UDCA로 대체되면서 담즙산 저장고의 용량이 확장되고, 콜레스테롤의 담즙내 분비는 억제되어 담즙내 콜레스테롤의 포화도가 감소하게 된다. 이렇게 콜레스테롤이 불포화된 담즙이 분비되어 담낭 내로 들어가 담석의 표면을 둘러싸면 담석 내의 콜레스테롤이 미포(micelle) 내로 용해되어 나오게 되어 담석의 용해가 일어나게 된다.⁴⁷

경구 담즙산 제제는 작용기전을 고려할 때 방사선 투과성 콜레스테롤 담석만을 용해시킬 수 있고 담석의 칼슘 성분이 많을수록 용해되기 어렵기 때문에 순수한 콜레스테롤 담석보다는 색소성 담석의 비중이 높은 우리나라에서는 환자의 선택이 용이하지 않다.

담석 용해를 위한 CDCA의 효과적인 투여 용량은 13-15 mg/kg/day인데, 최소 치료용량 이상의 용량에서 설사, 간기능 장애, 혈청 콜레스테롤 상승 등의 부작용이 흔히 발생하여 현재는 담석용해 치료로 CDCA의 단독투여는 더 이상 추천되지 않는다. 대신에 CDCA의 합병증을 줄이고 치료효과를 높이기 위하여 CDCA와 UDCA (각 5-8 mg/kg/day)의 병합요법이 이용되며,⁴⁸ 국내에서도 CDCA 114 mg과 UDCA 114 mg의 복합제제(씨앤유®; Myungmoon Pharm. Co. Ltd, Seoul, Korea)가 시판되고 있다. 한편 UDCA는 친수성 담즙산으로 간 혹은 장내세균에 의하여 형성되는 3차 담즙산이다. UDCA는 장에서의 콜레스테롤 흡수와 담즙으로의 콜레스테롤 분비를 억제하여 담즙내 콜레스테롤 포화도를 40-60% 감소시킬 수 있다.^{21,49} 담석 용해를 위해서는 10-14 mg/kg/day의 용량을 투여하는데 식사 후나 자기 전에 투여한다. CDCA와는 달리 간독성이 적고 혈중 콜레스테롤을 상승시키지 않으며, 설사는 1% 이하에서 발생한다.⁵⁰ 현재 가장 많이 사용되고 있는 경구 담즙산 용해요법은 UDCA 단독요법이고, UDCA와 CDCA 병합요법도 사용되고 있다.

경구 담즙산 용해요법은 담낭 기능이 정상인 방사선 투과성 콜레스테롤 담석에 효과가 있다.¹³ 용해 효과는 6-12개월 후 영상진단으로 평가한다. 용해 효과는 담석의 CT 영상에서 예측할 수 있으며 CT에서 60 HU 미만의 담석에서 용해 효과가 가장 좋은 것으로 알려져 있다.⁵¹⁻⁵³

치료 성적은 UDCA와 CDCA 병합요법은 15 mm 미만의 담낭담석에 투여하였을 때 52-62.8%에서 완전용해를 보였고, UDCA 단독요법에서는 24-38%의 용해율이 보고되었다.^{48,54}

UDCA와 CDCA가 담즙내 콜레스테롤 용해도를 높이는 공통된 작용기전을 가지고 있지만,⁵⁵ 효과와 안전성 면에서 UDCA가 우월하다.^{56,57}

경구 담즙산 용해요법의 문제점은 치료 기간이 길고 성공률이 낮은 반면 재발률은 높다는 점이다. 경구 담즙산 용해요법에서 5년에 약 10%에 이르는 재발 가능성이 있고,^{58,59} 약 10%에서는 담즙산 제제 투여 중 콜레스테롤 담석의 표면의 석회화가 발생할 위험성이 있다.⁶⁰ 여러 연구에서 성공적인 치료 후에도, 특히 다발성 담석에서는 재발률이 5년에 30-50%, 12년에 50-70%에 이르는 것으로 보고하였다.^{25,61-65}

그러므로 경구 담즙산 용해요법을 시작하기 전에 환자의 증상, 담석의 종류(성분), 담석의 크기와 개수, 담낭의 기능과 담낭관의 개방 여부 등을 고려하여 대상 환자를 신중하게 선정해야 한다. 우선 담도성 통증이 심하거나 빈번하게 재발하는 경우, 또는 급성 담낭염이나 급성 담관염 등의 합병증이 발생한 경우에는 적응증이 되지 않는다. 경구 담즙산 제제는 방사선 투과성 콜레스테롤 담석만을 용해시킬 수 있고 칼슘 성분이 많을수록 용해되기 어렵다. 담석이 크고 많을수록 용해 효과가 떨어지는데 크기가 더 큰 영향을 주어 5 mm 이하인 경우에 용해율이 가장 높고 15 mm 이상인 경우에는 용해율이 급격히 떨어진다. 또한 담즙산이 담낭 내로 들어갈 수 있도록 담낭관이 개방되어 있어야 하고, 담낭의 기능이 정상이어야 한다.¹³

2) 테르펜(terpene) 제제

테르펜은 침엽수나 감귤류 나무 등의 식물에서 추출되는 정유(essential oil)에서 발견되는 휘발성 불포화 탄화수소 유기화합물로 기름이나 다른 지질 성분을 용해시키는 작용을 가지고 있어서 담석의 용해에도 이용된다. 이런 테르펜 계열 제제로 고리식 모노테르펜의 혼합물 제제(로와콜®; Rowa Pharmaceuticals Ltd., Bantry, Ireland)가 시판되고 있다. 로와콜®은 멘톨, 멘톤, 피넨, 보네올, 캄펜, 시네올 등 여섯 개의 고리식 모노테르펜(cyclic monoterpene)이 적정 비율로 조합된 제제로, 1950년대부터 독일, 미국, 일본 등에서 담석의 용해에 사용해왔고 트림할 때 특유의 약물 냄새가 올라오는 것 이외에는 부작용이 거의 없는 안전한 제제로 알려져 있다. 이 약물은 담즙내 콜레스테롤 포화도를 감소시켜 콜레스테롤 담석을 용해하는 효과 외에도,⁶⁶ 담즙의 흐름을 증가시키고, 평활근 수축을 감소시켜 담도성 통증을 완화시키며, 위장관내 가스 배출 효과도 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 한편 이 약물의 주성분 중 하나인 멘톨은 대사되어 멘톨 글루쿠로나이드의 형태로 배출되면서 칼슘 카보네이트와 칼슘 포스페이트의 용해도를 증가시킬 수 있어서 이러한 기전으로 색소성 담석에도 용해 효과를 나타낸다.⁶⁷ 또한 CDCA 또는 UDCA 등 담즙산 제제와

병용투여하는 경우에도 그 효과를 향상시킬 수 있는 것으로 보고되었다.^{68,69}

3) 그 외의 약물들

한편 최근에는 담즙내 콜레스테롤의 과포화를 억제하는데 작용하여 담석의 형성 및 용해에 영향을 줄 수 있는 새로운 약물들에 대한 연구도 이루어지고 있다. 간에서의 콜레스테롤 합성 및 분비에 관여하는 HMG-CoA 환원효소 억제제인 스타틴 제제, 장에서의 콜레스테롤 흡수에 영향을 주는 ezetimibe, 간 특이적인 FXR 작용제와 LXR 대항제 등도 담석 용해에 관여할 수 있을 것으로 제시되고 있지만 이에 대해서는 추후 더 많은 연구가 필요하다.^{25,70}

결 론

전 세계적으로 흔한 질환인 담낭담석은 최근 우리나라에도 생활습관과 식생활이 서구화됨에 따라 지속적으로 증가하고 있으며, 성분에 있어서도 콜레스테롤 담석이 증가하고 색소성 담석은 줄어들어 점차 서양과 유사한 양상을 보일 것으로 생각된다. 담낭담석의 치료에 있어서 무증상 담낭담석은 특별한 치료 없이 경과를 관찰하는 관망치료가 원칙이고 증상이 있거나 합병증을 동반하는 담낭담석은 수술로 담낭을 절제하는 것이 원칙이며 최근에는 복강경 담낭절제술이 표준치료로 정립되었다. 이러한 치료방침을 결정하는데 중요한 증상의 유무는 비특이적인 소화기 증상이 아니고 특징적인 담도성 통증이 있는지에 근거하여 판단해야 한다. 증상이 경미하고 전형적인 담도성 통증을 의심하기 어려운 경우나, 환자가 수술을 원하지 않거나 수술을 시행하기 어려운 경우에는 경구 담즙산 용해요법 등을 고려할 수 있으나 대상 환자를 신중하게 선정해야 한다. 최근 담낭담석의 치료에 있어서 복강경 담낭절제술이 발전하고 보편화되어 비수술적인 담석 치료에 대해서는 관심이 많이 줄었지만, 담석 발생 기전이나 지질 대사 기전 등에 대한 연구를 통한 담낭담석의 새로운 치료법에 대한 개발 노력이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16024.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134-1144.
- Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 3:49-53.
- Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990;89:29-33.
- Lee J. Clinical manifestation and diagnosis of the gallstones. In: Chung JB, ed. *Diseases of the gallbladder and bile ducts*. 1st ed. Seoul: Koonja Publishing, 2008:189-210.
- Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990;77:368-372.
- Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, Vener KJ, Spiro HM. The circadian rhythm of biliary colic. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:409-414.
- Traverso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. *Am J Surg* 1993;165:405-409.
- Yoo KS. Diagnosis of gallstone. *Korean J Med* 2008;75:616-623.
- Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the national cooperative gallstone study. *Ann Intern Med* 1984;101:171-175.
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127-136.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-239.
- Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017;52:276-300.
- Mayo WJ. Innocent gall-stones a myth. *JAMA* 1911;LVI:1021-1024.
- Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798-800.
- Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO group. *Hepatology* 1995;21:655-660.
- McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59-63.
- Cucchiari G, Rossitch JC, Bowie J, et al. Clinical significance of ultrasonographically detected incidental gallstones. *Dig Dis Sci* 1990;35:417-421.
- Zubler J, Markowski G, Yale S, Graham R, Rosenthal TC. Natural history of asymptomatic gallstones in family practice office practices. *Arch Fam Med* 1998;7:230-233.
- Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1313-1325.
- Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013;19:5029-5034.
- Festi D, Reggiani ML, Attili AF, et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719-724.
- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A prediction rule for risk stratification of incidentally discovered gallstones: results from a large cohort study. *Gastroenterology* 2016;150:156-167.e1.
- Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399-404.
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012;3:7-20.
- Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST, Airan MC.

- Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg* 1993;165:9-14.
27. Lowenfels AB, Lindström CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77-80.
 28. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602.
 29. Ashur H, Siegal B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978;113:594-596.
 30. Bonatsos G, Birbas K, Toutouzias K, Durakis N. Laparoscopic cholecystectomy in adults with sickle cell disease. *Surg Endosc* 2001;15:816-819.
 31. Plecka Östlund M, Wenger U, Mattsson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *Br J Surg* 2012;99:864-869.
 32. Papasavas PK, Gagné DJ, Ceppa FA, Caushaj PF. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:41-46; discussion 46-47.
 33. Ellner SJ, Myers TT, Piorkowski JR, Mavanur AA, Barba CA. Routine cholecystectomy is not mandatory during morbid obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:456-460.
 34. Patel JA, Patel NA, Piper GL, Smith DE 3rd, Malhotra G, Colella JJ. Perioperative management of cholelithiasis in patients presenting for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: have we reached a consensus? *Am Surg* 2009;75:470-476; discussion 476.
 35. Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg* 2011;21:1870-1878.
 36. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006229.
 37. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006231.
 38. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004788.
 39. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, et al. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German society for digestive and metabolic diseases and german society for surgery of the alimentary tract. *Z Gastroenterol* 2007;45:971-1001.
 40. Giger UF, Michel JM, Opitz I, et al. Risk factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: analysis of 22,953 consecutive cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery database. *J Am Coll Surg* 2006;203:723-728.
 41. Tuveri M, Tuveri A. Laparoscopic cholecystectomy: complications and conversions with the 3-trocar technique: a 10-year review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:380-384.
 42. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, et al. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB (Oxford)* 2003;5:152-158.
 43. Huntington CR, Cox TC, Blair LJ, et al. Nationwide variation in outcomes and cost of laparoscopic procedures. *Surg Endosc* 2016;30:934-946.
 44. Scott TR, Zucker KA, Bailey RW. Laparoscopic cholecystectomy: a review of 12,397 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1992;2:191-198.
 45. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1972;286:1-8.
 46. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1975;72:690-702.
 47. Kim TN. Nonsurgical treatment of the gallstone diseases. In: Chung JB, ed. *Diseases of the gallbladder and bile ducts*. 1st ed. Seoul: Koonja Publishing, 2008:211-218.
 48. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, Ghezzi C, de Fazio C, Dioguardi ML. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989;96:222-229.
 49. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:523-544.
 50. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. part I. *Dig Dis Sci* 1982;27:737-761.
 51. Caroli A, Del Favero G, Di Mario F, et al. Computed tomography in predicting gall stone solubility: a prospective trial. *Gut* 1992;33:698-700.
 52. Pereira SP, Veysey MJ, Kennedy C, Hussaini SH, Murphy GM, Dowling RH. Gallstone dissolution with oral bile acid therapy. Importance of pretreatment CT scanning and reasons for nonresponse. *Dig Dis Sci* 1997;42:1775-1782.
 53. Petroni ML, Jazrawi RP, Grundy A, et al. Prospective, multicenter study on value of computerized tomography (CT) in gallstone disease in predicting response to bile acid therapy. *Dig Dis Sci* 1995;40:1956-1962.
 54. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139-148.
 55. Grundy SM, Lan SP, Lachin J. The effects of chenodiol on biliary lipids and their association with gallstone dissolution in the National Cooperative Gallstone Study (NCGS). *J Clin Invest* 1984;73:1156-1166.
 56. Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. *Gastroenterology* 1983;85:1257-1264.
 57. Erlinger S, Le Go A, Husson JM, Fevery J. Franco-Belgian cooperative study of ursodeoxycholic acid in the medical dissolution of gallstones: a double-blind, randomized, dose-response study,

- and comparison with chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1984; 4:308-314.
58. Lanzini A, Jazrawi RP, Kupfer RM, Maudgal DP, Joseph AE, Northfield TC. Gallstone recurrence after medical dissolution. An overestimated threat? *J Hepatol* 1986;3:241-246.
 59. Rabenstein T, Radespiel-Tröger M, Höpfner L, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 629-639.
 60. Bateson MC, Bouchier IA, Trash DB, Maudgal DP, Northfield TC. Calcification of radiolucent gall stone during treatment with ursodeoxycholic acid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:645-646.
 61. Portincasa P, van Erpecum KJ, van De Meeberg PC, Dallinga-Thie GM, de Bruin TW, van Berge-Henegouwen GP. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology* 1996;24:580-587.
 62. Sackmann M, Ippisch E, Sauerbruch T, Holl J, Brendel W, Paumgartner G. Early gallstone recurrence rate after successful shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1990;98:392-396.
 63. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology* 1989;97:726-731.
 64. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P, et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:695-700.
 65. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-146.
 66. Doran J, Keighley MR, Bell GD. Rowachol—a possible treatment for cholesterol gallstones. *Gut* 1979;20:312-317.
 67. Ellis WR, Rose DH, Richmond CD, Nehru AY, Middleton A, Bell GD. Radio-opaque gallstones-reduction in size and calcium content on treatment with Rowachol. *Gut* 1980;21:A910.
 68. Ellis WR, Somerville KW, Whitten BH, Bell GD. Pilot study of combination treatment for gall stones with medium dose chenodeoxycholic acid and a terpene preparation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:153-156.
 69. Handelsman B, Bonorris G, Marks JW, Schoenfield LJ. Rowachol and ursodeoxycholic acid in hamsters with cholesterol gallstones. *Am J Med Sci* 1982;284:16-22.
 70. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:245-264, viii-ix.