

담석증 및 담낭 용종: 내과 의사의 역할은?

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 준 규

서 론

담석증과 담낭 용종은 유병률이 지속적으로 증가하여 일차 진료 현장에서 많은 환자를 접하게 된다. 양자는 별개의 질병이지만, 치료의 방법은 담낭절제술로서 동일하다. 최근에는 대부분의 수술이 복강경적 접근으로 이루어지고 있어 비교적 가벼운 수술로 여겨지는 경향이 있다. 하지만 0.1-0.5%의 낮은 확률이긴 하더라도 담도 손상 등의 심각한 수술관련 합병증이 발생할 수 있으며, 특히 담낭암의 가능성을 미리 예상하지 못하고 수술을 시행할 경우에는 근치적 절제가 되지 않거나 수술 과정 중에 포트 부위(port-site)나 복강 내에 전이가 발생할 수 있다. 초음파의 해상도가 높아지고 내시경 초음파(endoscopic ultrasonography, EUS)가 도입되어 담낭에 대한 보다 세밀한 관찰이 가능하게 된 상황에서 질병의 자연 경과에 대한 이해를 바탕으로 적절한 치료 계획을 수립하는 내과 의사의 역할은 더욱 중요해지고 있다.

담석증의 고위험군 및 조절 가능한 인자

전통적으로 담석증의 위험 인자는 4 F's (Fat, Fertile, Female, Forty)로 요약되어 왔다. 최근에는 가계도 분석을 통해 Familial이 추가되었는데,¹ 이러한 역학적 연구 결과는 담석의 발생에 있어 유전적 소인이 관여될 수 있음을 시사한다. 특히 콜레스테롤 담석의 경우에는 위장관을 통한 흡수, 수송 매개체로 작용하는 지단백(lipoprotein)의 순환, 간에서의 분해 및 담즙으로의 분비 등 콜레스테롤 대사의 각 과정에서의 이상 및 담낭 수축력 감소에 따른 점액 분비 증가 등과 관련되어 발생할 수 있음이 알려져 있다.² 하지만 쌍둥이를 대상으로 한 스웨덴의 연구에서는 실제 유전적 소인의 영향은 약 25% 정도로 보고되어,³ 결국 다른 만성 대사성 질환과 마찬가지로

가지로 위와 같은 여러 단계에서의 유전적 배경과 환경적 인자가 결합한 유전자형-환경 상호작용(genotype-environment interaction)에 의해 발생하는 것으로 여겨진다. 따라서 내과 의사는 담석증의 예방을 위하여 개별 환자에서 특히 조절 가능한 환경적 인자에 대해 관심을 가져야 한다.

1) 비만 및 대사증후군

비만과 담석 사이의 관련성은 예전부터 알려져 왔으며, 특히 비만, 고인슐린혈증/2형 당뇨병, 이상지질혈증 등 대사증후군의 구성 요소는 콜레스테롤 담석증의 중요한 위험 인자로 알려져 있다.² 최근 덴마크에서 10여 만 명의 참여자를 대상으로 시행되었던 Mendelian randomization study에서 신체질량지수(body mass index; BMI) 상승이 증상 유발의 독립적 위험 인자로서 나타났는데, 이러한 작용은 특히 여성에서 뚜렷하였다.⁴ 영국의 대규모 전향적 코호트 연구에서는 허리둘레, 인슐린 저항성, 중성지방 상승, 고밀도지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol) 감소 등이 담석증과 관련되었다.⁵ 따라서 생활습관 개선을 통한 적정 체중 유지가 담석증의 예방에 도움이 될 것으로 여겨진다.

2) 운동

운동과 담석증 사이의 관련성에 대해서는 세계보건기구에서 주도하여 에너지 소비와 심폐지구력(cardiopulmonary fitness)이 질병에 미치는 영향을 살펴본 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk 연구가 흥미롭다.⁶ 영국에서 25,639명의 자원자를 대상으로 하여 추적하였을 때 5년 시점에서는 135명(70%가 여성, 31%에서 합병증 동반), 14년 시점에서는 290명(68%가 여성, 54%에서 합병증 동반)의 담석증 환자가 발생하였다. 성별과 관계 없이

최고 수준 운동량은 70%의 유증상 담석증 감소 효과를 나타내었으며, 원인효과(causal effect)는 5년 이후에 관찰되었다. 고인슐린혈증은 콜레스테롤의 간으로서 과흡수 및 담즙으로의 과분비, 그리고 담석 용해 작용을 나타내는 친수성 담즙산의 분비 감소 등의 기전을 통해 콜레스테롤 담석의 발생을 조장한다. 이에 관련하여 규칙적인 운동은 담석증의 유병률과 음식의 상관관계를 나타내는데,⁷ 인슐린 혈중 농도 및 저항성의 감소, 고중성지방혈증의 개선, 지방산 의존적 담낭 점액 과분비의 감소, 혈중 고밀도지단백콜레스테롤의 증가 등의 기전이 관련되는 것으로 알려져 있다. 또한 운동은 콜레시스토키닌(cholecystokinin; CCK) 의존적 담낭 수축력을 향상시키는 효과도 나타낸다.

3) 식이

식사 습관

규칙적인 식사를 하면 규칙적으로 담즙이 분비되며 담석증의 발생과 연관된 담즙의 담낭 정체(gallbladder stasis) 억제를 통하여, 또 고섬유 및 고칼슘 식이를 하면 담즙으로의 소수성(hydrophobic) 담즙산 분비가 저하되어 담석증의 발생을 예방할 수 있다.⁸ 식단의 서구화에 따른 콜레스테롤 담석의 발생 증가는 일본에서도 확인 되었으며, 이는 총 칼로리 및 육류 섭취의 증가에 의한 것으로 보인다.⁹

불포화지방(unsaturated fat)

2004년 발표된 4만 5천명의 남성을 대상으로 14년간 추적 관찰한 전향적 코호트 연구결과에 따르면 불포화지방의 섭취량이 가장 많은 군은 상대위험도 0.82로 담석의 위험도가 감소하는 것으로 나타났다.¹⁰ 반면 포화지방의 과다 섭취는 담석질환의 위험도를 1.24까지 높이는 것으로 보고되었다.¹¹ 참고로 포화지방은 동물성 지방, 유제품, 아이스크림, 버터 등에 많고, 불포화지방은 견과류, 생선, 올리브유 등에 풍부하다.

섬유질(fiber)

중년 여성에서는 과일이나 채소 섭취의 예방 효과가 보고되었지만, 남성에서의 효과는 확실하지 않다.^{12,13} 최근 들어서는 섬유질(fiber)이 관심을 끌고 있다. 약 7만 명으로 구성된 여성 코호트를 16년 동안 추적관찰 한 2004년의 대규모 연구 결과에 따르면 5 g의 섬유질 섭취 증가에 따라 담낭절제를 하는 상대위험도는 0.94로 감소하였다.¹¹ 특히 과일에 많은 수용성 섬유질보다는 통곡물이나 채소에 풍부한 불용

성 섬유질 더 도움이 되었다. 참고로 식이섬유 5 g은 딸기 12개, 오이 1.6개, 토마토 4개 정도의 양에 해당한다.

카페인(caffeine)

카페인 섭취와 담석 형성과의 관계를 연구한 기존의 연구결과들은 일관적이지는 않다. 8만 명의 여성 코호트,¹⁴ 4만 6천명의 남성 코호트¹⁵를 대상으로 한 연구에서 카페인 섭취에 따른 담석증의 상대위험도는 각각 최대 0.85, 0.55까지 낮아지는 것으로 발표하였고, 이는 섭취량과 반비례하였다. 반면, 담석의 예방에 도움이 되지 않는다는 보고들도 역시 있으나, 코호트 연구가 아니고 대부분 단면적 연구들이다.^{16,17} 따라서 연구의 질까지 고려한다면 전향적 코호트 연구에서 용량의존적인 보호 효과를 보였다는 점에서 카페인 섭취는 담석에 어느 정도 도움이 된다고 여겨진다.

알코올(alcohol)

여러 역학연구^{5,16,18} 및 쌍둥이 연구¹⁹에서 알코올 섭취는 담석증 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 섭취량에 대해서는 일관된 결과를 보이고 있지 않은데, 연구에 따라 기준은 다르지만 대개 중등도의 알코올 섭취가 도움이 되는 것으로 보고되었다. 그러나 알코올 섭취에 의한 영향은 개인차가 매우 심하고, 심혈관계·간·췌장 질환에 대한 영향까지 고려하여 판단해야 하므로, 단지 담석증에 대한 예방효과만을 고려하여 알코올 섭취를 권장해서는 안 된다.

비타민 C (vitamin C) 및 기타 미량 원소

비타민 C는 여러 연구에서 비교적 일관되게 담석증에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.^{20,21} 이는 비타민 C가 간세포에서 일어나는 콜레스테롤의 담즙산으로 이화(catabolism) 작용을 촉진시키기 때문으로 여겨진다. 비타민 C 결핍증 환자의 경우 담석증의 발생이 증가한다는 연구 결과도 있다.²² Gustafsson 등은 하루 비타민 C 500 mg을 하루 4회 섭취 하였을 때 담즙에서의 담즙산 조성을 변화시키고 인지질을 증가시켜 콜레스테롤 결정화시간(nucleation time)을 연장시켰다고 보고하였다.²³ 이러한 효과는 비타민 C를 많이 함유한 음식뿐 아니라 보충제를 복용할 때에도 나타나는 것으로 알려져 있다.

마그네슘 섭취가 담석증 예방에 도움이 된다는 연구결과가 있는데, 이는 마그네슘 결핍이 이상지질혈증과 연관되기 때문으로 생각된다.²⁴ 이 외에도 레시틴, 철분 등은 도움이 된다는 연구가 있으나 받아들이기에는 근거가 부족하다.²⁵

한 소규모 연구에서 홍삼은 담석에 큰 도움이 되지 않는 것으로 나타났다.²⁶

담석증의 경구 용해 치료

담석 산통에 합당한 증상이 있거나 합병증이 동반된 담석 환자에서 담낭절제술이 선택적 치료라는 데에는 논란의 여지가 없다. 하지만 전술한 바와 같은 수술 관련 합병증의 위험성으로 인하여 일부 환자에서는 ursodeoxycholic acid (UDCA) 나 chenodeoxycholic acid (CDCA) 등 담즙 내 콜레스테롤 분비를 감소시키는 담즙산(bile acid) 제제가 담석의 경구 용해 치료에 이용되고 있다. 전통적으로 방사선 투과성 담석, 크기가 15 mm 이하인 경우, 담낭관이 개통되어 있어 담낭 기능이 정상인 경우에 시도해 볼 수 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 5년 내 재발률이 25%에 이를 정도로 높아 현장에서는 전신 상태가 수술에 적합하지 않거나 수술을 거부하는 환자 및 치료를 원하는 무증상 환자에서 선별적으로 시행되고 있다. 수술을 기다리는 환자에서 증상 완화 목적으로도 투여되기도 한다. 특히 우리나라에서도 크게 증가하고 있는 초고도 비만 환자에서 베리아트릭 수술(bariatric surgery) 등 급격한 체중감소가 예상되는 경우에는 콜레스테롤 담석의 발생 가능성이 높으므로 예방적 경구 용해 치료를 고려한다.^{27,28}

담낭 용종의 종류

담낭 용종은 초음파 등 영상 검사에서 담낭벽에 고정되어 있는 상태에서 내강 쪽으로 돌출되어 있으면서 담낭벽과 비슷한 정도의 음영(echogenicity)을 가지는 병변으로 정의된다. 담석과는 달리 후방 음영이 동반되지 않거나 미미하며, 체위 변화에 따른 이동이 없다(그림 1). 병리학적 관점에서 보면 담낭 용종의 범위는 양성과 악성을 아울러 매우 넓으며, 1970년대 초 Christensen과 Ishak이 제시한 분류법이 가장 많이 사용되고 있다(표 1).²⁹ 양성 종양성 용종(benign neoplastic polyp)에는 상피세포에서 기원하는 선종(adenoma)과 상피세포를 제외한 담낭내 조직세포에서 발생하는 혈관종, 지방종, 근종 등이 있다. 양성 비종양성 용종은 가성 용종(pseudotumor)이라고도 하며, 콜레스테롤 용종, 염증성 용종, 증식성 용종 등을 포함한다. 구체적인 수치에는 다소간의 차이가 있지만 거의 모든 연구에서 콜레스테롤 용종이 가장 흔하여 전체 담낭 용종의 대략 2/3를 차지하는 것으로 나타난다. 콜레스테롤 용종은 콜레스테롤증(cholesterosis)의 한 형태로서 다수의 지질을 포함하고 있는 포말양 대식세포(lipid-laden foamy macrophage)가 점막의 고유층에 침윤하여 용종의 형태를 나타내게 된다. 콜레스테롤증은 대부분 담낭벽 전체에 걸쳐 미만형으로 나타나지만 일부에서는 한 개 혹은 여러 개의 독립적 병변이 점막층과 가늘고 약한 경부로 연결되어 용종 형태를 띠게 된다(그림 2). 콜레스테롤 용종은 대개 크기가 작고,

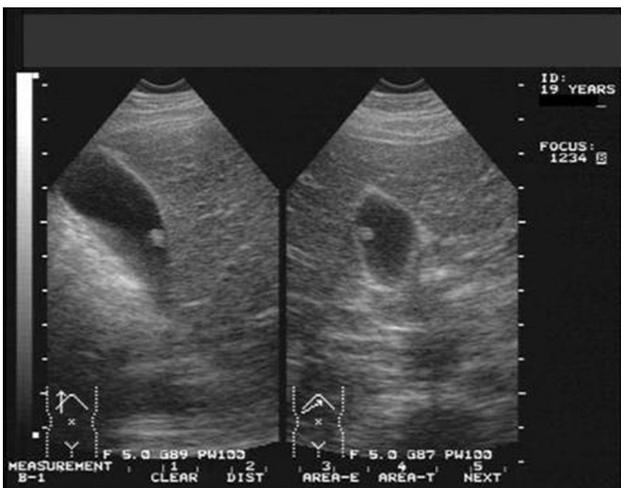


그림 1. 담낭 용종 및 담낭 결석의 초음파검사 소견의 비교

담낭 용종의 경우 담낭벽과 비슷하거나 다소 높은 정도의 초음파 음영을 보이며, 체위 변화에 따른 이동이 없다(좌). 담낭 결석에서는 특징적인 후방 음영이 관찰된다(우)

표 1. 담낭 용종의 병리학적 분류

Benign neoplastic polyp	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	
	Imflammatory	
	Cholesterol	
	Miscellaneous	
	Fibroxanthogranuloma	
	Parasitic infection	
	Others	



그림 2. 콜레스테롤 용종의 초음파검사 소견. 콜레스테롤 용종은 대개 크기가 작고, 다발성인 경우가 많으며, 추적 관찰 기간 동안 점차 개수가 늘어나는 경향을 보인다.

단발성인 경우보다 다발성인 경우가 많으며, 추적 관찰 기간 동안 점차 개수가 늘어나는 경향을 보인다. 악성화 되는 경우는 없으며, 대다수에서 증상을 나타내지 않지만 드물게는 용종이 점막층에서 떨어져 나와 작은 담석과 비슷한 증상이나 합병증을 일으키기도 한다.

담낭에 발생하는 악성 용종은 대부분 선암종(adenocarcinoma)이며, 드물게 편평상피암종(squamous cell carcinoma), 점액성 낭성암종(mucinous cystadenoma), 선극세포종(adenocanthoma)

등이 보고된다. 선종은 선암종보다 드물어서 수술로 적출된 담낭의 약 0.5% 정도에서 발견된다. 대개 단발성이고, 유경성(pedunculated)이며 크기는 5-20 mm 정도이다.

담낭 용종의 수술 적응증

담낭 용종의 치료에 있어서 핵심은 담낭암의 가능성이 있는 병변을 완전한 절제가 가능한 초기 상태에서 발견하여 담낭절제술을 시행하는 것이다. 현재까지 알려진 악성을 시사하는 가장 중요한 소견은 용종의 크기이다. 많은 연구들에서 10 mm 이상의 용종을 악성의 위험인자로 보고하고 있는데, Babu 등의 체계적 문헌고찰(systematic review)에 의하면 10 mm 이상의 용종의 경우 8.5%에서 악성이 발견되어 6-9 mm 크기에서의 1.2%와 비교하여 훨씬 높았던 반면, 5 mm 미만의 용종에서 담낭암이 발견된 경우는 없었다.³⁰ 한편 이외에도 추적 검사에서 커지는 경우, 개수가 하나인 경우, 50세 이상의 나이, 증상의 동반, 무경성(sessile)이거나 간과 비교하여 같거나 낮은 음영도를 보이는 경우, 담석이 동반된 경우 등이 위험 인자로 거론되고 있다.^{31,32}

수술을 시행하지 않을 경우 추적 검사의 방법이나 간격은 아직까지 정립되어 있지 않지만, 처음 1-2년 동안은 3-6개월 간격으로 초음파 검사를 시행하고 용종의 크기에 변화가 없으면 이후에는 1-2년마다 재검사를 시행하는 것이 일반적이다.

요약 및 결론

담석증의 경우 생활 습관 및 식단의 서구화에 따라 콜레스테롤 담석을 중심으로 발생 빈도가 증가하고 있는 것으로 여겨지며, 이러한 변화는 특히 젊은 연령대에서 두드러진다. 내과 의사는 담석증에 대한 일반적인 사항을 숙지하고 예방을 위하여 개별 환자에서 특히 조절 가능한 환경적 인자에 대해 관심을 가져야 한다. 즉 생활 습관과 식이 조절, 운동을 통해 적절한 체중을 유지하고, 대사증후군을 예방함과 동시에, 당지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 인자가 있는 지 확인한다. 특히 급격한 체중 감소가 예상되는 경우에는 예방적 약물요법을 고려한다. 담낭 용종의 경우 일반적으로 1 cm 이상의 큰 병변에서는 담낭절제술이 권유되고, 이보다 작은 병변에서는 다른 위험 인자들을 고려하여 정기적으로 추적할지 혹은 수술을 시행할지를 결정한다.

REFERENCES

1. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L et al. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002; **235**: 842-9.
2. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; **368**: 230-9.
3. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 2005; **41**: 1138-43.
4. Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology* 2013; **58**: 2133-41.
5. Banim PJ, Luben RN, Bulluck H et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23**: 733-40.
6. Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ et al. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 983-8.
7. Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981; **304**: 1396-8.
8. Portincasa P, Di Ciaula A, Grattagliano I. Preventing a Mass Disease: The Case of Gallstones Disease: Role and Competence for Family Physicians. *Korean J Fam Med* 2016; **37**: 205-13.
9. Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology* 2004; **51**: 1271-4.
10. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 514-22.
11. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 1364-70.
12. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* 2006; **119**: 760-7.
13. Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study of women and men. *Eur J Nutr* 2016.
14. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC et al. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1823-30.
15. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999; **281**: 2106-12.
16. Walcher T, Haenle MM, Mason RA et al. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 1345-51.
17. Kratzer W, Kachele V, Mason RA et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 953-8.
18. Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003; **78**: 339-47.
19. Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C et al. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *J Intern Med* 2007; **262**: 581-7.
20. Walcher T, Haenle MM, Kron M et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol* 2009; **9**: 74.
21. Simon JA, Hudes ES, Browner WS. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in U.S. adults. *Epidemiology* 1998; **9**: 316-21.
22. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000; **160**: 931-6.
23. Gustafsson U, Wang FH, Axelsson M et al. The effect of vita-

- min C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997; **27**: 387-91.
24. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term effect of magnesium consumption on the risk of symptomatic gallstone disease among men. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 375-82.
25. Gaby AR. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Altern Med Rev* 2009; **14**: 258-67.
26. Lee JK, Kang HW, Kim JH et al. Effects of Korean red ginseng as an adjuvant to bile acids in medical dissolution therapy for gallstones: a prospective, randomized, controlled, double-blind pilot trial. *Food Funct* 2013; **4**: 116-20.
27. Johansson K, Sundstrom J, Marcus C et al. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2014; **38**: 279-84.
28. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; **238**: 467-84; discussion 84-5.
29. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol* 1970; **90**: 423-32.
30. Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2015; **400**: 455-62.
31. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004; **188**: 186-90.
32. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; **39**: 359-67, x.