

간내담석의 임상적 접근 - 역학, 임상 증상 & 자연 경과

김 동 욱

부산대학교병원 소화기내과

Clinical Approach of Intrahepatic Duct Stones

- Epidemiology, Clinical Manifestation & Natural Course

Dong Uk Kim

Division of Gastroenterology & Hepatology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Hepatolithiasis is a major disease in East Asia including Taiwan, China, and Korea. With the westernization of the diet and the improvement in the quality of life, the prevalence of hepatolithiasis has been declining. However, relatively high frequency of hepatolithiasis remains unchanged in Korea, and this is thought to be related to the clonorchiasis, the traditional dietary habits, and the genetic factors. Most primary intrahepatic stones are brown-pigment stones (calcium bilirubin stones), but are likely to differ according to ethnic and environmental factors. The causes of primary intrahepatic stones are known to be

high-carbohydrate, low-fat, low-protein diet, bile stasis associated with biliary strictures and anomalies, and bile infection including *E. coli*, *Enterobacter* species, and parasites. Intrahepatic stones typical present with fever, abdominal pain, and jaundice. The recurrent pyogenic cholangitis leads to liver abscess and/or secondary liver cirrhosis. Furthermore, silent cholangiocarcinoma develops in 10% of the intrahepatic stone cases even after the removal of stones, and therefore the follow-up of these cases is of clinical importance.

key words: hepatolithiasis, epidemiology, natural history, cholangiocarcinoma

서론

담석은 동서양을 막론하고 전세계적으로 흔하게 발생하는 질환으로 발생 부위와 발생하는 담석의 성분이 지역에 따라서 차이가 있다. 이것은 지역에 따른 환경이나 사회 경제적 여건의 차이, 특히 식생활 습관의 차이가 중요하게 작용한다. 이 중 원발성 간내담석은 서양보다 한국을 비롯한 타이완, 중국 등 동아시아 지역에서 더 호발하며, 서양에서는 콜레스테롤 담석이 많은데 비하여 동양에서는 색소성 담석의

비율이 높은 것으로 되어 있다.^{1,2}

근래 들어 한국은 사회 경제 수준이 향상되고 생활습관이 서구화되면서 담석의 발생 패턴도 변화하고 있다. 전체적으로 담낭 담석의 빈도는 증가하고 총담관 담석은 감소하고는 있으나 여전히 간내담석이 상당한 비율을 차지하고 있다.^{3,4}

담낭 담석과 총담관 담석은 근치적 치료가 비교적 간단하고 재발률이 적은데 비하여 간내담석은 한 번의 수술로 근치가 힘들어 재수술의 빈도가 높고, 또한 적절한 치료를 하지 않으면 화농성 담관염, 간농양, 패혈증, 및 속발성 간경변증을 유발하여 그로 인하여 사망할 수 있는 악성 경과를 밟는 질환이다.⁵ 또한 담관암의 위험인자로서 간내담석증 환자의 약 5-10%에서 담관암이 동반된다.⁶

이에 본고에서는 서구화에 따른 한국인에서 간내담석 역학의 변화양상과 임상 특징 및 자연 경과에 대하여 논하고자 한다.

Corresponding author.

김동욱
부산대학교병원 소화기내과
602-739 부산시 서구 아미동 1가 10번지
Tel: 051-240-7869 Fax: 051-244-8180
E-mail: amlm3@hanamil.net

본론

역학

간내담석은 서양에서는 0.6-1.3%정도의 상대적 발생빈도를 가지는 드문 질환이지만,^{7,8} 동양에서는 비교적 흔히 발생하여, 전체 담석 환자에서 간내담석 환자가 차지하는 비율이 타이완은 47.3%, 중국은 38.0%를 차지하며,⁵ 우리나라는 1999년 시행된 전국적 다기관 연구에서 14.1%를 차지하고 있다.³ 일본의 경우 최근에 식이가 서구화되면서 2.1%까지 상대적 발생빈도가 감소하였으나,⁹ 우리나라의 경우는 식이가 서구화되면서 총담관 담석의 비율은 줄었으나 간내담석의 비율은 지난 20년간 거의 변화가 없는 것으로 알려져 있다.¹⁰

간내담석은 담석이 발생한 원발 병소가 어디냐에 따라 원발성과 이차성의 두가지 형태로 나눌 수 있다. 원발성 간내담석은 동아시아 지역에서 주로 발견되며, 애초에 간내담관에서 담석이 형성된 경우를 말한다. 이차성 간내담석은 주로 서양에서 잘 발생하며, 담낭에서 생겨 간내로 이동한 경우를 말한다. 원발성 간내담석의 경우 총담관 담석과 병발하는 경우가 거의 70%에 달하며, 주로 좌측 담관에 위치하고 담관의 협착을 동반한 경우가 70-90%에 이른다.¹¹ 좌측 담관은 총담관과 상대적으로 예각을 이루며 담관협착이 동반된 경우 담즙 정체를 의하여 간내담석이 발생할 확률이 높아지는 것으로 알려져 있다. 남녀 비율은 거의 비슷하거나 남성에서 조금 더 많이 발생하며, 발생연령은 주로 40-50대가 많고 담관 낭종과 같은 선천성 담도 기형을 동반한 경우에는 20-30대의 이른 나이에 발생할 수 있다.¹²

원발성 간내담석의 발생기전은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 서양에 비하여 동아시아에 흔히 발생하는 것으로 보아 인종적, 선천적 및 환경적 요인이 관여할 것을 예상할 수 있다. 환경적 요인으로 부실한 영양상태, 불결한 환경, 감염 등이 많은 관여를 한다. 일본에서 고탄수화물, 저지방, 저단백질 식이를 하였던 1950년대에는 간내담석이 많이 발생하였으나 최근에는 경제적 발전과 삶의 질이 높아지면서 간내담석의 발생이 점점 줄어들어 2%미만으로 알려져 있다.⁹ 우리나라도 경제발전과 함께 식생활이 서구화되기는 하였으나, 아직도 쌀을 주식으로 하는 근본 식생활 습관이 변하지 않았고 변화될 수 없는 한국인의 유전적 소

인으로 인하여 간내담석이 줄지 않는 것으로 생각된다. 대만에서 있었던 대규모 연구에서는 6명 이상의 자녀를 둔 경우, 교육 수준이 낮은 경우, 장기간 지하수를 복용한 경우에서 간내담석이 발생하는 경우가 많았다.¹³ 또한, 같은 나라에서도 도시보다 시골에서 더 잘 발생하고, 사회경제적으로 낮은 계층에서 더 흔했다.¹¹ 담도계에 반복적인 세균 감염이나 간디스토마와 같은 기생충 감염이 있는 경우에도 잘 발생하였다.¹⁴ 장내 세균의 담관내 감염으로 주로 *E. coli*가 생성하는 β -glucuronidase에 의하여 bilirubin diglucuronide가 가수 분해되어 비포합 빌리루빈이 되고, 이것이 칼슘이온과 결합하여 갈색색의 주된 성분인 calcium bilirubinate가 되어 침전된다. 간디스토마 등의 기생충은 간내담석의 발생에 미치는 영향에 대하여 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 가끔 담석 내에서 기생충 알이나 몸체가 발견되는 것으로 보아 원인인자로 작용했을 가능성이 있어 보인다. 담관 낭종과 같은 선천성 담도 기형을 가진 경우 담즙의 정체를 야기하여 간내담석의 형성에 관여할 것으로 생각하고 있다 (Fig. 1).

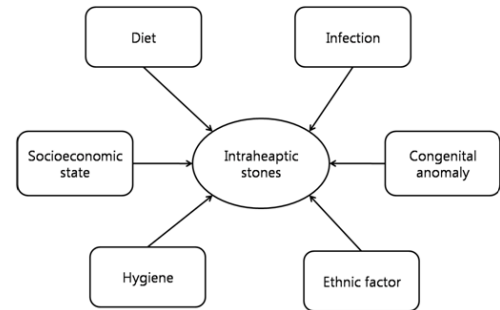


Fig. 1. Risk factors for intrahepatic stones

증상

간내담석은 반복적인 화농성 담관염에 의한 복통, 발열, 황달 등의 증상 및 증후를 나타낸다. 입원 당시의 호소 증상은 간헐적인 우상복부 동통 및 압통이 제일 많으며, 일부에서는 심와부 동통을 호소하기도 하는데, 대개 좌엽 간내담석 환자에서 심와부 동통을 호소하며, 우엽 간내담석에서 우상복부 동통이 주증상인 경우가 많다. 통증은 수시간에서 수일 간 지속되며, 소화불량 등의 비특이적인 만성적인 병력을 가지기도 한다. 황달은 담관의 폐색으로 인하여 발생하며, 대개 담관의 완전 폐색은 드물어 총담관 담석을

동반하지 않은 경우는 임상적으로 잘 나타나지 않거나 경하게 나타난다. 심한 화농성 염증이 동반된 경우에는 혈압 저하와 의식저하까지 동반되어 매우 불량한 예후를 나타내기도 한다. 반복적인 화농성 담관염은 담즙의 정체를 야기하여 황달과 가려움증을 야기하며, 간농양과 같은 합병증을 야기하기도 한다.

임상적으로 간내담석을 구별하는 표준은 아직 없다. 하지만 임상적으로 치료의 방침을 결정하기 편리하게 하기 위하여 몇몇 항목을 확인하는 것이 유용하다.: 1) 간외담석의 동반유무, 2) 일측성 혹은 양측성인지, 3) 담낭 담석의 동반유무, 4) 간내담관의 협착 유무, 5) 증상의 유무, 6) 간내 농양과 같은 합병증의 동반유무 (Table 1). 간내담석에서 총담관 담석을 동반한 경우는 69%, 일측성으로 좌측 담도에 발생한 경우는 45%, 담낭 담석을 동반한 경우는 48%, 간내 담관의 협착을 동반한 경우는 76% 정도로 보고하고 있다.⁹

Table 1. Classification of intrahepatic stones

Intraheaptic and/or extrahepatic ducts
Right and/or left lobe involvement (unilateral or bilateral)
With or without gallbladder stones
Location of strictures in intrahepatic bile duct
Symptomatic or asymptomatic
Complications

자연 경과

간내담석은 임상적으로 복통, 발열, 황달이 반복되며, 병리학적으로 확장된 담관과 다발성의 협착을 특징적으로 나타낸다. 이로 인하여 이차적인 간경변증을 야기하기도 한다. 증상이 있는 간내담석의 경우 치료를 시행하고 장기간 추적 관찰한 결과에 대한 연구가 다수 있으나 증상이 없는 간내담석 환자를 장기간 관찰한 연구는 많지 않아 간내담석의 자연 경과에 대하여는 아직 명확하지 않은 부분이 있다.

증상이 있는 경우 반복적인 감염과 담즙의 정체를 치료하여 간경변과 같은 이차적인 변화를 예방하여야 한다. 간내담석으로 수술적 혹은 비수술적 치료를 시행한 427명의 환자들을 4-10년간 장기간 관찰한 연구에서 간내담석이

재발한 경우는 29.6%, 간경변증이 발생한 경우가 6.8%, 간내담관암이 발생한 경우가 2.8%였으며, 간내담석과 연관된 사망률은 10.3%에 달했다. 하지만, 간엽절제술을 시행한 경우에 간내담석이 재발한 경우가 9.5%, 이차적인 간경변증이 발생한 경우가 2.1%, 간내담관암이 발생한 경우가 0%로 좋은 치료성적을 보여 반복적인 감염과 담즙 정체를 완전히 해소해 주는 것이 장기적인 예후에 도움이 된다고 하였다.¹⁵

최근 영상학적 진단방법이 발달하고 건강 검진을 시행하는 사람이 증가함에 따라 증상 없이 우연히 발견되는 간내담석 환자들이 증가하고, 이들에게서 치료 없이 장기간 경과 관찰하는 경우도 증가하여 간내담석의 자연 경과를 연구하는 것이 가능해 졌다. 보통, 발열, 황달 등의 증상이 발생하는 경우는 영상학적 진단에서 간의 위축이 동반되어 있거나 간외담석을 가지는 경우가 많았다. 일본에서 증상이 없는 112명의 간내담석 환자를 대상으로 치료를 시행하지 않고 9개월에서 7.3년까지 경과관찰을 시행한 연구에서 14명의 환자(11.5%)에서 복통, 간농양, 담관염, 담관암과 같은 증상이 발생하였다. 간의 위축이 있는 환자의 92.9%에서 증상이 발생하였으나, 간위축이 없는 환자에서는 단지 13%에서 증상이 발생하였다. 14명의 환자들 중 2명은 담관암으로 사망하였으며, 1명은 간부전으로 사망하였고, 11명은 치료 후 호전되어 생존해 있다. 이러한 연구 결과에 기초하여 저자들은 간외담석이나 간위축이 동반되지 않은 무증상의 간내담석은 경과관찰할 수 있다고 주장하였다.¹⁶

간내담석은 담관암의 확실한 위험인자로 알려져 있으며, 간내담석 환자의 5 - 10%에서 담관암이 발생한다.⁶ 간내담석에서 담관암이 발생하는 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지는 않으나, 간내담석과 담즙 정체로 인한 지속적인 염증 반응이 담관 상피세포에 손상을 주어 이형성을 야기하고 결국 선암을 유발시킨다는 가설이 가장 유력하다.¹⁷

간내담석과 동반된 담관암의 진단은 매우 어렵다. 대개 발병 초기에는 증상이 없거나 상복부 동통, 황달 등의 간내담석과 유사한 증상을 호소하여 감별이 어렵고, 병이 진행된 이후에야 체중 감소 등의 증상이 유발되기 때문이다. 또한 상당수의 간내담관암이 뚜렷한 종괴를 형성하지 않고 담관 주위 침윤의 형태로 나타나기 때문에 영상학적으로 양성 협착과 감별이 어려우며,¹⁸ 담관암의 조직 특성상 섬

유조직이 풍부하여 다양한 조직학적 검사 방법에도 정확한 진단을 위한 조직을 얻기가 힘들어 진단율이 떨어진다.¹⁹ 허 등²⁰의 연구에서는 간내담석으로 수술을 시행한 72명의 환자에서 간내담관암을 동반한 경우에서도 임상증상 및 CA 19-9을 포함한 검사실소견에서 차이점을 발견하지 못하여 간내담석의 치료를 시행할 때에는 반드시 간내 담관암의 가능성을 염두에 두어야 한다고 했다. 반면, 김 등²¹의 연구에서는 40세 이상, 오랜 기간 간내담석의 병력이 있는 환자, 혈청 CEA가 4.2 ng/mL 이상인 환자에서 담관암이 동반될 가능성이 높다고 하였다. 최근에는 간내담석에 동반된 담관암의 다단계 발암기전에 다양한 암유전자와 암억제유전자가 관여하는 것이 밝혀졌으며, 특히 cyclin D1, p53, p16 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²² 이러한 담관암과 관련한 유전적 변화는 이형성을 야기하는 초기 단계에서도 발견되기 때문에 담관암의 조기진단에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다.

간내담석의 자연 경과에 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 증상이 없더라도 간실질의 위축이 동반된 경우 혹은 간외담석이 동반된 경우 복통, 담관염, 간농양, 및 간경변 등의 증상이 발생할 위험이 높으며, 간내담관암이 동반되었을 가능성을 항상 염두에 두고 있어야 할 것이다. 담도경을 이용한 제거를 시도할 때는 담관암의 가능성을 고려하여 의심되는 부위는 적극적인 조직검사를 시행하여야 한다.

결론

간내담석은 최근 식이가 서구화 되었음에도 불구하고 우리나라에서는 아직 발생빈도의 변화가 없는 상태이다. 대개 간내담관에서 발생한 갈색석인 경우가 많아 쌀이 주식인 우리의 식습관과 한국인에서 특이적인 유전적 소인이 작용할 것으로 생각된다. 간의 위축이 동반되어 있거나 간외담석이 동반된 경우 반복적인 화농성 담관염이 발생하여 이차적인 변화를 야기할 수 있으므로 간엽절제술을 포함한 적극적인 치료가 필요하다. 간내담석에 동반하여 최대 10%정도의 환자에서 간내담관암이 발생하는 것으로 알려져 있으므로, 간엽절제술이나 담도경을 이용하여 완전히 간내담석을 제거하였을지라도 정기적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요약

간내담석은 타이완, 중국, 및 한국을 포함한 동아시아에서 흔한 질환 중의 하나이다. 식이의 서구화와 삶의 질 향상과 함께 간내담석의 유병률은 감소 추세에 있다. 그러나 한국은 상대적으로 높은 빈도가 변하지 않고 지속되고 있다. 원발성 간내담석은 대개 갈색석 (calcium bilirubinate 성분)이 대부분이지만, 인종적 및 환경적 요인에 따라 차이를 보이는 경향이 있다. 원발성 간내담석의 원인으로 고탄수화물, 저지방, 저단백 식이, 담도계 협착과 기형으로 인한 담즙의 정체, 및 대장균, 장내세균, 기생충을 포함한 담도계 감염 등이 잘 알려져 있다. 앞서 언급한 바와 같이, 서구화된 생활패턴의 변화에도 불구하고 한국에서 아직 간내담석의 유병률이 상대적으로 높은 이유는 아직까지 한국, 특히 남서부지역에 만연하는 간디스토마증, 밥을 중요시하는 전통적인 한국인의 식이습관, 및 한국인 특유의 간내담석을 유발하는 유전인자들이 관여할 것으로 생각한다. 간내담석은 전형적으로 발열, 복통, 황달 등의 증상을 나타내며, 반복적인 화농성 담관염으로 인하여 간농양이나 이차적인 간경화로 진행하기도 한다. 담관암이 간내담석환자의 10%이내에서 발생할 수 있고, 심지어 간내담석을 완전히 제거한 후에도 발생하므로 주기적인 임상적 경과관찰이 무엇보다도 중요하겠다. 특히 고령이면서, 오랜 기간 간내담석의 병력이 있고, 혈청 CEA가 높은 간내담석 환자에서는 병발된 담관암 여부에 대한 세심한 검사 및 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

색인단어: 간내담석, 역학, 자연 경과, 담관암

참고문헌

1. Pitt HA, Venbrux AC, Coleman J, et al. Intrahepatic stones. The transhepatic team approach. *Ann Surg* 1994;219:535-537.
2. Su CH, Lui WY, P'eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan. A nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci* 1992;37:764-768.
3. Kim MH, Lim BC, Myung SJ, et al. Epidemiologic study on Korean gallstone disease: a nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci* 1999;44:1674-1683.
4. Kim MH, Choi HS, Lee SK, et al. Is the composition of

- primary intrahepatic stones changing in Korea? Korean J Gastroenterol 1996;28:85-91.
5. Nakayama F, Koga A. Hepatolithiasis: present status. World J Surg 1984;8:9-14.
 6. Chen MF, Jan YY, Wang CS, et al. A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. Cancer 1993;71:2461-2465.
 7. Lindström CG. Frequency of gallstone disease in a well-defined Swedish population. A prospective necropsy study in Malmö. Scand J Gastroenterol 1977;12:341-346.
 8. Simi M, Loriga P, Basoli A, Leardi S, Speranza V. Intrahepatic lithiasis. Study of thirty-six cases and review of the literature. Am J Surg 1979;137:317-322.
 9. Japan gallstone study group. J Jpn Biliary Assoc 1998; 12:276-293.
 10. Park YH, Park SJ, Jang JY, et al. Changing patterns of gallstone disease in Korea. World J Surg 2004;28:206-210.
 11. Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, et al. Hepatolithiasis in East Asia. Retrospective study. Dig Dis Sci 1986; 31:21-26.
 12. Nagase M, Hikasa Y, Soloway RD, Tanimura H, Setoyama M, Kato H. Gallstones in Western Japan. Factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones. Gastroenterology 1980;78:684-690.
 13. Momiyama M, Wakai K, Oda K, et al. Lifestyle risk factors for intrahepatic stone: findings from a case-control study in an endemic area, Taiwan. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1075-1081.
 14. Cetta F. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. Hepatology 1986;6:482-489.
 15. Jan YY, Chen MF, Wang CS, Jeng LB, Hwang TL, Chen SC. Surgical treatment of hepatolithiasis: long-term results. Surgery 1996;120:509-514.
 16. Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. J Clin Gastroenterol 2001;33:114-117.
 17. Tsunoda T. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. Jpn J Gastroenterol Surg. 1992;23:118-121.
 18. Yoshimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsumoto S. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis. Gastrointest Endosc 1985;31:260-263.
 19. Ros PR, Buck JL, Goodman ZD, Ros AM, Olmsted WW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. Radiology 1988;167:689-693.
 20. Hur H, Park IY, Sung GY, Lee DS, Kim W, Won JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with intrahepatic duct stones. Asian J Surg 2009;32:7-12.
 21. Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. Hepatogastroenterology 2003;50:8-12.
 22. Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:463-466.