RESEARCH UPDATE

무증상 총담관담석 환자에 대한 경과관찰 치료전략

이윤석

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

“Wait-and-See” Strategy for Asymptomatic Patients with Common Bile Duct Stones

Yoon Suk Lee

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Article: Natural History of Asymptomatic Bile Duct Stones and Association of Endoscopic Treatment with Clinical Outcomes (*J Gastroenterol* 2020;55:78-85)

요약: 최근 건강검진의 활성화와 영상학적 검사의 발달로 인해서 무증상 상태의 담석질환이 많이 발견되고 있다. 이러한 담석질환 환자를 진료하는 데 담석급통증(biliary colic) 및 담석 관련 합병증 동반 여부를 확인하는 것은 치료방침을 결정하는 데 중요하다.^{1,2} 또한, 담석의 발생 위치에 따라서 담낭담석(gallbladder stones)과 총담관담석(common bile duct stones)으로 구분되는데, 각각에 대해서 다른 치료전략이 권고된다. 즉, 담낭담석은 담석급통증이 동반되어 있는 유증상 상태라면 담낭절제술(cholecystectomy)이 권고되지만, 그렇지 않은 무증상 상태라면 특별한 치료없이 경과관찰(wait-and-see)이 추천된다. 하지만, 총담관담석의 경우에는 환자의 상태가 허락된다면 담석 증상의 동반 여부에 상관없이 총담관담석을 제거하는 것이 권고된다.³⁻⁵ 그 이유로는 총담관담석의 경우 무증상 상태라도 추후 급성담관염 및 급성췌장염과 같은 담석 관련 합병증이 약 25% 정도로 높게 발생하기 때문으로 알려져 있다.⁶ 그런데, 총담관담석에 대한 근거들을 확인해보면 자연경과에 대한 연구자료가 충분하지 않다. 더욱이 무증상 총담관담석 환자를 대상으로 한 연구는 거의 없기 때문에 무증상 총담관담석 환자에 대해서도 담석 제거를 시도

하는 치료전략이 적절한지에 대해서는 좀 더 명확하고 잘 고안된 연구가 필요한 실정이다.⁷ 그런데, 최근 일본에서 발표된 연구 중에 무증상 총담관담석 환자의 자연경과를 알 수 있는 임상 결과가 발표되어 그 내용을 소개하고자 한다.⁸

Hakuta 등⁸에 의한 이번 연구는 단일기관에서 수행된 후향적 코호트 연구로 도쿄대학교(the University of Tokyo) 병원에서 수행되었다. 담석 증상이 동반되지 않은 무증상 총담관담석 환자를 연구 대상으로 하였고, 내시경적 총담관담석 제거를 시도한 중재군(intervention group)과 내시경적 제거를 시도하지 않고 추적관찰을 시행한 경과관찰군(wait-and-see group)으로 분류하여 두 군의 임상 결과를 비교하였다. 총 191명의 환자가 참여 대상으로 선정되었고 내시경적 제거를 시도한 중재군에 77명, 경과관찰을 시행한 군에 114명의 환자가 배정되었다. 주된 관찰 항목(primary endpoint)은 담석에 의한 합병증 발생이었고, 급성담낭염, 급성담관염, 급성췌장염 그리고 간내농양의 누적발생률을 확인하였다. 또한, 내시경적 총담관담석 제거술과 관련된 합병증(procedure-related adverse events)의 발생도 확인하였다.

무증상 총담관담석에 대해서 경과관찰을 시행하였던 114명

© 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 © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이윤석, 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

Correspondence to: Yoon Suk Lee, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea. Tel: +82-31-910-7797, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: lys0326@paik.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5835-9417>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중에서 총 20명(18%)에서 담석에 의한 합병증이 발생하였고, 내시경적 담석 제거를 시도하여 성공적으로 제거된 73명 중 7명(9.6%)에서 향후 담석 관련 합병증이 발생하였다. 경과관찰 시행 시 합병증에 대한 누적발생률은 1년에 6.1%, 3년에 11%, 5년에 17%로 확인되었으나 담석 제거를 시도하였던 중재군과 비교하였을 때 유의미한 통계적 차이는 확인되지 않았으며, 다발성 기저질환으로 수행상태(performance status)가 매우 불량하였던 1명을 제외하면 합병증에 대한 치료는 모두 성공적으로 수행되었다. 뿐만 아니라, 추적관찰 중 22명(19%)의 환자에서 특별한 치료없이 총담관담석의 자연배출을 확인할 수 있었다. 내시경적 담석 제거를 시행하였던 중재군 77명 중 73명(95%)에서 담석의 완전제거가 가능하였으나, 4명에 대해서는 내시경적 담석시도가 실패하였다. 시술 관련 합병증이 총 25명(32%)에서 발생하였고, 그중 췌장염이 16명(21%)에서 가장 많이 발생하였는데 4명(5.2%)에서는 중증 췌장염으로 진행하였다. 그리고 담관염 4명(5.2%), 출혈 3명(3.9%), 위장관 천공 1명(1.3%)이 발생하였다. 선택적 담관삽관을 실패하였던 9명 중 5명(56%)에서 췌장염이 발생하였고 3명(33%)이 중증 췌장염으로 진행하였다. 따라서, 저자들은 내시경적 시술과 관련된 합병증의 발생빈도를 고려하였을 때 무증상 총담관담석 환자에 대해서 경과관찰을 시행하는 것도 치료 전략의 한 방법일 수 있을 것으로 결론을 지었다.

해설: 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)에서 2019년에 제시한 “총담관담석에 대한 내시경 치료(endoscopic management of common bile duct stones)” 진료지침에 따르면 총담관담석이 확인된 경우 환자의 상태가 허락된다면 담석 증상의 동반유무에 상관없이 제거할 것을 권고하였다.³ 이러한 치료전략은 미국소화기내시경학회(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) 및 일본소화기학회(The Japanese Society of Gastroenterology, JSGE)에서도 동일하게 채택되어 총담관담석에 대한 진료지침으로 권고되고 있다.⁵ 그런데, 권고안을 자세히 살펴보면 ESGE에서는 본 안에 대한 근거수준(level of evidence)을 낮음(low quality evidence)으로 발표하였고, JSGE에서는 권고강도(strength of recommendation) 약함(weak recommendation)으로 제시하였다. 특히, 담석 증상이 동반되지 않은 무증상 총담관담석 환자에 대해서 경과관찰(wait-and-see) 시행과 내시경적 담석 제거(endoscopic bile duct stone removal)를 비교한 전향적 비교 임상시험 연구는 보고된 적이 없어, 무증상의 총담관담석 환자에 대해서도 담석 제거를 시도하는 치료전략이 효과적인지에 대해서는 근거자료가 부족한 실정이다.⁷

2014년에 발표된 Möller 등⁶의 GallRiks 연구는 스웨덴에

서 시행된 대규모 후향적 등록 연구로 총담관담석 환자에 대한 담석 제거 필요성의 근거로 많이 인용된다. 2005년부터 2009년까지 담낭절제술(cholecystectomy) 시행 시 수술장내 담관조영술(intraoperative cholangiography)을 확인하여 총담관담석이 확인된 3,828명의 환자에 대한 연구 결과이다. 15.5% 환자에서 추가적 치료 없이 경과관찰을 하였고, 이러한 경과관찰군에서 담석 관련 합병증이 25.3%에서 발생하였다. 그런데, 총담관담석 제거를 시행한 경우에는 12.7%로 확인되어 약 56%의 위험도 감소가 확인되었다고 보고하였다. 따라서, 저자들은 총담관담석이 발견된 경우 담석 제거를 시행하는 것이 더 나은 전략이라는 결론을 내렸다. 그런데 GallRiks 연구 방법을 살펴보면 연구 대상이 무증상 상태의 환자가 아닌 것을 알 수 있다. 왜냐하면 담낭절제술을 시행한 환자를 연구 대상으로 하였기 때문인데, 일반적으로 무증상 담석 환자는 담낭절제술의 적응증이 되지 않아 담낭절제술을 시도하였다는 것은 담석급통증이 동반되어 있거나 담석 관련 합병증이 발생하였던 상태라는 것을 의미하기 때문이다.⁶ 뿐만 아니라, 이 외의 다른 총담관담석 자연경과에 대한 연구들도 대부분 담낭절제술 시행 시 총담관담석이 발견된 환자를 연구 대상으로 하였기 때문에, 우연히 발견된 무증상 총담관담석에 대한 치료전략을 결정하는 임상근거로는 제한점이 있다.⁹⁻¹¹ 이와는 반대의 결론을 보인 연구도 있는데, Collins 등¹⁰에 의한 전향적 연구에 따르면 담낭절제술 시행 중 수술장내담관조영술을 시행하여 발견된 총담관담석에 대해서 6주간의 경과관찰을 하였을 때 약 35%의 환자에서 자연배출(spontaneous migration)이 되었으며 담석 관련 합병증도 발생하지 않아서 즉각적인 제거보다는 경과관찰 전략을 제시하였다.

총담관담석에 대한 치료전략을 결정하는 데 있어서 또 하나의 중요한 고려사항은 담석 제거를 위해서는 내시경역행담췌관조영술(ERCP)이 필요하며, 이러한 ERCP 시술은 췌장염, 출혈 및 천공 등을 포함한 다양한 합병증이 발생할 수 있는 고난이도 내시경 시술이라는 점이다.¹² 특히, 무증상 총담관담석은 선택적 담관삽관이 어려운 경우가 많아 시술 후 췌장염 발생의 빈도가 높고, 유두부절개술에 따른 출혈, 천공 등의 합병증 발생 위험도 높다.¹³⁻¹⁵ 더욱이 총담관담석의 경우 담석 제거술을 시행하지 않더라도 약 20-35% 정도에서 자연배출이 된다는 보고가 있다.^{10,16}

Hakuta 등⁸은 무증상 총담관담석 환자를 연구 대상으로 하였고, 경과관찰군과 ERCP를 통한 담석 제거군으로 구분하여 합병증 발생에 대한 위험을 비교하였다. 총담관담석 제거를 시도한 중재군에서 32%의 시술 관련 합병증이 발생하였고 5.2%에서 중증 췌장염이 동반되었다. 그러나, 경과관찰을 시행하였을 때는 18%에서 담석 관련 합병증이 발생하였고 19%

에서 총담관담석의 자연배출이 확인되었다. 또한, 장기간 추적관찰을 하였을 때 두 군 간에 담석 관련 합병증 발생에 대한 통계적 차이가 확인되지 않았기 때문에 무증상 총담관담석 환자에 대해서 경과관찰을 시행하는 것도 치료의 한 전략일 수 있다는 결론을 제시하였다. 본 연구는 단일 기관의 후향적 연구로 선택 비틀림(selection bias) 발생의 가능성이 있고, 3차 대학병원에서 시행되어 실제 의료현장에 전반적으로 적용하기는 어려울 수 있다. 하지만, 이러한 연구의 제한점에도 불구하고 무증상 총담관담석 환자를 대상으로 경과관찰 치료전략에 따른 자연경과를 보여준 연구라는 점에서 의미가 있을 것으로 생각된다. 추후 좀 더 잘 고안된 전향적 임상시험 결과가 발표된다면 무증상 총담관담석 환자의 치료 방침을 결정하는데 명확한 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Warttig S, Ward S, Rogers G; Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g6241.
2. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:2322-2330.
3. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019; 51:472-491.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ikenberry SO, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:731-744.
5. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017;52: 276-300.
6. Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149:1008-1013.
7. Testoni PA. No treatment for asymptomatic common bile duct stones? *Endosc Int Open* 2017;5:E1151-E1152.
8. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, et al. Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes. *J Gastroenterol* 2020;55:78-85.
9. Cox MR, Budge JP, Eslick GD. Timing and nature of presentation of unsuspected retained common bile duct stones after laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study. *Surg Endosc* 2015;29:2033-2038.
10. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28-33.
11. Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, Allen MJ, Moorehead RJ, Tham TC. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005;74:108-112.
12. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-149.
13. Kim SB, Kim KH, Kim TN. Comparison of outcomes and complications of endoscopic common bile duct stone removal between asymptomatic and symptomatic patients. *Dig Dis Sci* 2016;61: 1172-1177.
14. Saito H, Kakuma T, Kadono Y, et al. Increased risk and severity of ERCP-related complications associated with asymptomatic common bile duct stones. *Endosc Int Open* 2017;5:E809-E817.
15. Lee YS, Cho CM, Cho KB, et al. Difficult biliary cannulation from the perspective of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: identifying the optimal timing for the rescue cannulation technique. *Gut Liver* 2021;15: 459-465.
16. Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175-179.