

연구보고서 2015-20-008

www.nhimc.or.kr

내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자의 장기간 추적결과를 통한 진료 적정성평가

서정훈 · 박병규 · 박해용

NHIS

2015 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의
공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

연구보고서

2015-20-008

내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자의 장기간 추적결과를 통한 진료 적정성평가

서정훈 · 박병규 · 박해용



국민건강보험 일산병원
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

머리말

국민건강보험 일산병원은 신포괄수가제, 포괄간호서비스 등 다양한 정책과제를 수행하면서 진료의 적절성 제고를 위해 노력하고 있고 그 동안의 성과는 국내외료정책 결정에 중요한 근거를 제공하였다. 거시적인 측면에서의 정책 연구는 지속되어야 한다고 판단되지만 방대한 빅데이터를 이용한 의학적 연구도 병행하여 학문적인 성과로 정책연구의 가치를 높여야하는 시점이다.

최근 인구의 고령화로 담석증 환자가 증가하고 있고, 내시경적 총담관담석제거술 후 재발하는 환자가 많고 재발 시 대부분 중증의 증상으로 응급실로 내원한다. 이와 같이 총담관담석은 심각한 합병증을 유발하기 때문에 증상이 나타나기 전에 적절한 추적검사를 통하여 재발을 조기에 발견하고 적절한 치료를 한다면 국민보건과 삶의 질 향상 뿐 아니라 중증질환으로의 진행을 예방하여 의료비 절감에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 아직까지 총담관담석의 재발률과 재발의 고위험군 그리고 재발여부를 확인하기 위한 추적검사가 필요한지에 대해서 알려진 바가 거의 없기 때문에 임상에서는 의사의 판단에 따라 다양한 방법으로 진료가 이루어지고 있다.

본 연구에서는 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 총담관담석 재발을 확인하여 재발률 및 누적재발률을 분석하였고, 재발횟수와 담낭절제술 유무가 총담관담석의 재발에 미치는 영향을 세분화하여 추적검사 시기를 제안하였다. 이를 근거로 진료의 표준화를 제시하여 적정성평가에 도움이 되었으면 한다. 그리고 대규모의 환자를 대상으로 독창적인 틀로 연구를 진행하기에 추후에 유수의 학술지에 논문을 게재한다면 국내 건강보험자료의 우수성의 세계적으로 홍보할 수 있는 기회가 되고, 이를 근거로 유사연구의 기저연구 역할이 되기를 기대한다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2015년 12월

국민건강보험 일산병원장 강 중 구
일산병원 연구소 소 장 장 호 열

목 차

내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자의 장기간 추적결과를 통한 진료 적정성평가

요 약	1
제1장 연구의 배경 및 목적	13
제1절 연구의 배경 및 필요성	15
제2절 연구 목적	18
제2장 연구 내용 및 방법	19
제1절 연구 대상	21
제2절 통계분석	23
제3절 연구의 틀	24
제3장 담석증의 의학적 정의와 특징	25
제1절 담석증	27
제2절 총담관담석	45
제4장 내시경적 총담관담석제거술 현황	67
제1절 연도별 시행건수 변화	69
제2절 대상 환자의 특성	70

제5장 총담관담석 재발 현황	75
제1절 총담관담석의 재발률	77
제2절 재발환자의 특성	79
제6장 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석 재발 현황 ...	87
제1절 대상자 분포	89
제2절 담낭절제술 시행군과 미시행군에서 총담관담석 재발양상의 차이	90
제7장 결론 및 고찰	101
제1절 결론 및 고찰	103
제2절 제언	107
제3절 연구의 제한점	108
참고문헌	109

Ⅰ 표 목 차 Ⅰ

〈표 1-1〉 최근 6년간 연도별 담석증 진료현황	15
〈표 2-1〉 총담관담석 및 담낭담석 진단코드	21
〈표 2-2〉 시술 또는 수술 코드	22
〈표 3-1〉 무증상 담석증의 자연경과	36
〈표 3-2〉 내시경적 유두괄약근 절제술의 합병증	58
〈표 3-3〉 총담관담석의 재발율	64
〈표 4-1〉 연도별 내시경적 총담관담석제거술을 받은 환자수와 시행건수	69
〈표 5-1〉 연령대에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도	79
〈표 5-2〉 재발한 환자에서 연령대별 2회 재발의 상대 위험도	80
〈표 5-3〉 2회 재발한 환자에서 연령대별 3회 재발의 상대 위험도	81
〈표 5-4〉 성별에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도	82
〈표 5-5〉 도시형태별 총담관담석 재발의 상대 위험도	83
〈표 5-6〉 소득수준별 총담관담석 재발의 상대 위험도	84
〈표 5-7〉 성별, 연령, 도시형태, 소득 수준 등이 총담관담석재발률에 미치는 영향 (다변량분석)	85
〈표 6-1〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군 환자의 특성	90
〈표 6-2〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 재발횟수별 총담관담석 재발의 상대 위험도	91
〈표 6-3〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도 (연령구분: 50세 미만, 50대, 60대, 70세 이상)	92
〈표 6-4〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 50세 미만	93
〈표 6-5〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 50대	94

〈표 6-6〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60대	95
〈표 6-7〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 70세 이상	96
〈표 6-8〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60세 미만	97
〈표 6-9〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60세 이상	98

Ⅰ 그림목차 Ⅰ

[그림 1-1] 2012년 연령별 담석증 진료인원	16
[그림 2-1] 연구의 틀	24
[그림 3-1] 담낭과 담관의 구조	27
[그림 3-2] 담석의 육안적 소견	29
[그림 3-3] 국내건강검진자에서 담낭담석의 연도별 유병률	31
[그림 3-4] 국내건강검진자에서 담낭담석의 연령별 유병률	32
[그림 3-5] 담낭담석의 초음파소견	38
[그림 3-6] 담낭담석의 CT소견	39
[그림 3-7] 정상 ERCP소견	40
[그림 3-8] 담낭담석의 ERCP/MRCP소견	40
[그림 3-9] 이차성 담관담석의 MRCP	47
[그림 3-10] 총담관담석으로 인한 급성 화농성 담관염	49
[그림 3-11] 총담관담석의 초음파소견	50
[그림 3-12] 총담관담석의 CT소견	51
[그림 3-13] 총담관담석의 MRCP 소견	52
[그림 3-14] 총담관담석의 EUS 소견	53
[그림 3-15] 다양한 크기의 총담관담석으로의 ERCP 소견	54
[그림 3-16] 대한체담도학회 총담관담석의 진단 가이드라인	54
[그림 3-17] 내시경적 유두괄약근 절개술	57
[그림 3-18] 내시경적 유두괄약근 절개술 후 바스켓을 이용한 담석제거	57
[그림 3-19] 내시경적 유두괄약근 절개술 후 풍선을 이용한 담석제거	58
[그림 3-20] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(출혈)	59
[그림 3-21] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(급성췌장염)	59
[그림 3-22] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(천공)	59
[그림 3-23] 내시경적 유두부 풍선확장술	60
[그림 3-24] 총담관담석의 기계식 쇄석술	61

[그림 4-1] 연도별 내시경적 총담관담석제거술을 받은 환자수와 시행건수 변화	· 70
[그림 4-2] 대상자 정의 (2004년-2013년) 71
[그림 4-3] 연도별 총담관담석제거술 환자의 평균 연령 71
[그림 4-4] 총담관담석제거술 환자의 연령 분포 72
[그림 4-5] 총담관담석제거술 환자의 지역별 분포 73
[그림 5-1] 대상 환자의 총담관담석 재발률 77
[그림 5-2] 내시경적 총담관담석제거술 후 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)	· 78
[그림 5-3] 내시경적 총담관담석제거술 후 추적기간동안 재발횟수별 누적재발률 변화	· 78
[그림 5-4] 연령대에 따른 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률) 79
[그림 5-5] 재발한 환자에서 연령대별 2회 재발의 확률곡선(1-재발률) 80
[그림 5-6] 2회 재발한 환자에서 연령대별 3회 재발의 확률곡선(1-재발률) 81
[그림 5-7] 성별에 따른 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률) 82
[그림 5-8] 도시형태별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률) 83
[그림 5-9] 소득수준별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률) 84
[그림 6-1] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 재발횟수별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률) 91
[그림 6-2] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 50세 미만 93
[그림 6-3] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 50대 94
[그림 6-4] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60대 95
[그림 6-5] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 70세 이상 96
[그림 6-6] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60세 미만 98
[그림 6-7] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60세 이상 99

요약

내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자의 장기간 추적결과를 통한 진료 적정성평가

| 요 약 |

I. 서론(연구의 배경 및 필요성)

- 담석증은 평균 수명이 연장되고 식생활이 서구화되면서 환자가 증가하고 있고 최근 6년간(2007~2012년) 담석증으로 진료받은 인원이 연평균 7.3%씩 증가하고 있음.
- 총담관담석은 증상을 일으키면 급성 담관염, 담도성 패혈증, 급성 췌장염 등 심각한 합병증을 초래하고 이로 인하여 사망할 수도 있는 질환임. 따라서 증상이 없는 환자에서도 총담관담석이 진단되면 합병증 예방을 위하여 총담관담석을 반드시 제거하여야 함.
- 총담관담석은 과거에는 수술적으로 제거하였으나 내시경적역행성 담췌관조영술 및 유두괄약근 절개술 등을 이용한 내시경 치료가 주된 치료법이 됨.
- 총담관담석의 재발률은 15년 추적검사에서 4~24%의 범위로 보고되고 있으나 한두 기관의 환자를 대상으로 한 소규모 연구이며 이마저도 재발시기 대한 세부적인 분석은 없었음.
- 본 연구에서는 내시경적 총담관담석제거술의 연도별 시행건수, 2회이상 총담관담석 제거술을 시행받은 환자를 대상으로 재발율, 연령별 또는 재발횟수에 따른 재발양상의 차이, 총담관담석제거술 후 추가적인 담낭절제술이 총담관담석 재발에 미치는 영향 등을 조사함.
- 이를 근거 내시경적 총담관담석제거술 후 재발여부 확인을 위한 추적검사 시기를 제시하여 표준화를 통한 적정진료의 유도, 환자의 삶의 질 향상, 합병증으로 인한 중증환자 치료에 필요한 의료비를 절감할 수 있음. 또한 총담관담석 환자에서 담낭석이 동반되었을 때 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술이 유용한 환자군을 정의하여 관례적으로 시행되고 있는 담낭절제술에 대한 효율성을 재고하고자 함.

II. 연구 대상 및 연구의 틀

1. 내시경적 총담관담석제거술 현황

- 국민건강보험공단 데이터베이스에 적제된 총담관담석과 담낭담석의 진단 코드(표 1), 내시경적 총담관담석제거술 시술 및 담낭절제술 수술 코드를 이용함(표 2).

〈표 1〉 총담관담석 및 담낭담석 진단코드

진단명	진단코드
Common bile duct stone	K80.50
Common bile duct stone with obstruction	K80.51
Common bile duct stone with cholangitis with obstruction	K80.31
Common bile duct stone with cholangitis without obstruction	K80.30
Common bile duct stone with cholecystitis with obstruction	K80.41
Common bile duct stone with cholecystitis without obstruction	K80.40
Gallbladder stone	K80.20
Gallbladder stone with obstruction	K80.21
Gallbladder stone with acute cholecystitis without obstruction	K80.00
Gallbladder stone with acute cholecystitis with obstruction	K80.01
Gallbladder stone with (chronic) cholecystitis without obstruction	K80.10
Gallbladder stone with (chronic) cholecystitis with obstruction	K80.11

〈표 2〉 시술 또는 수술 코드

시술 또는 수술명	코드명 (EDI)
경유두적 총담관담석제거술 (transpapillary stone removal)	Q7764
담낭절제술 (cholecystectomy)	Q7380

- 전국적으로 2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31까지 총담관담석 상병명으로 내시경적 총담관담석제거술을 시술받은 52,214명을 대상으로 환자를 등록함. 등록시점이 재발에 의한 시술의 가능성을 최대한 배제하기 위하여 2002년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 2년동안 같은 질환으로 치료받은 환자는 제외함.
- 국민건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 성별, 연령, 소득수준, 지역별 분포, 치료날짜, 추적기간을 확인함.

2. 총담관담석 재발 현황

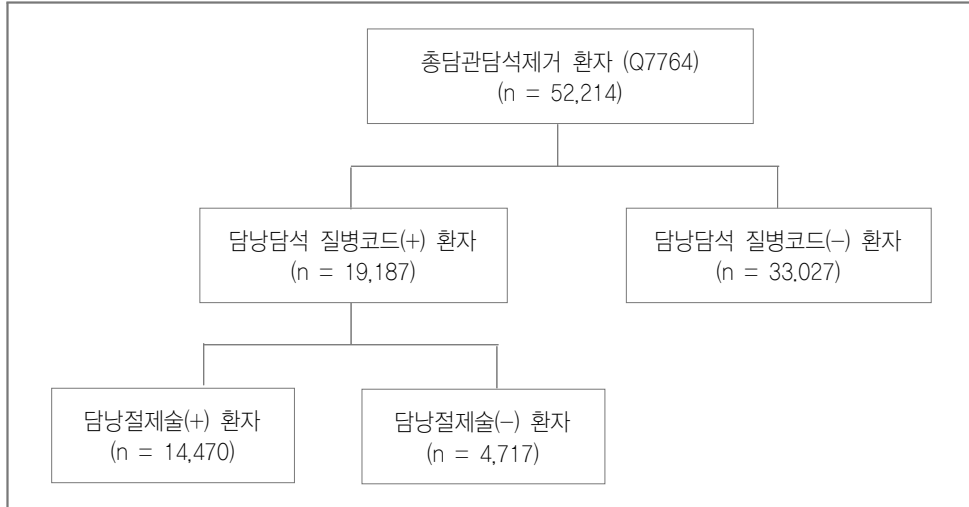
- 내시경적 총담관담석제거술을 시행받고 등록된 환자중 추적기간에 다시 내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 기록이 있으면 재발로 정의하였으며, 6개월 이내에 2회 이상의 시술을 받은 경우는 잔류담석으로 판단하여 재발에서 제외함.
- 내시경적 총담관담석제거술 후 추적기간동안 총담관담석의 재발률과 이를 근거로 재발횟수에 따른 연도별 누적재발률을 확인하였고, 연령, 성별, 도시형태, 소득수준에 따른 총담관담석 재발률의 상대 위험도를 확인함.

3. 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석 재발 현황

- 내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자에서 시술시 담낭담석 상명병이 기록되어 있을 때 담낭담석으로 확인하였고, 담낭절제술 수술코드를 확인하여 담낭절제술 시행군과 미시행군으로 분류함.
- 담낭담석을 동반한 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군에서의 총담관담석 재발을 비교하였고, 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도를 확인함.

4. 대상자 정의

- 등록환자 52,214명 중 총담관담석제거술 당시 담낭담석 질병코드가 있었던 환자는 19,187명이었고, 나머지 33,027명은 담낭담석 유무에 대한 정보를 얻을 수 없었다. 담낭담석이 있던 환자 중에 추적기간동안 담낭절제술을 시행 받은 환자는 14,470명이었고, 수술을 시행 받지 않은 환자는 4,717명이었음[그림 1].



[그림 1] 대상자 정의 (2004년-2013년)

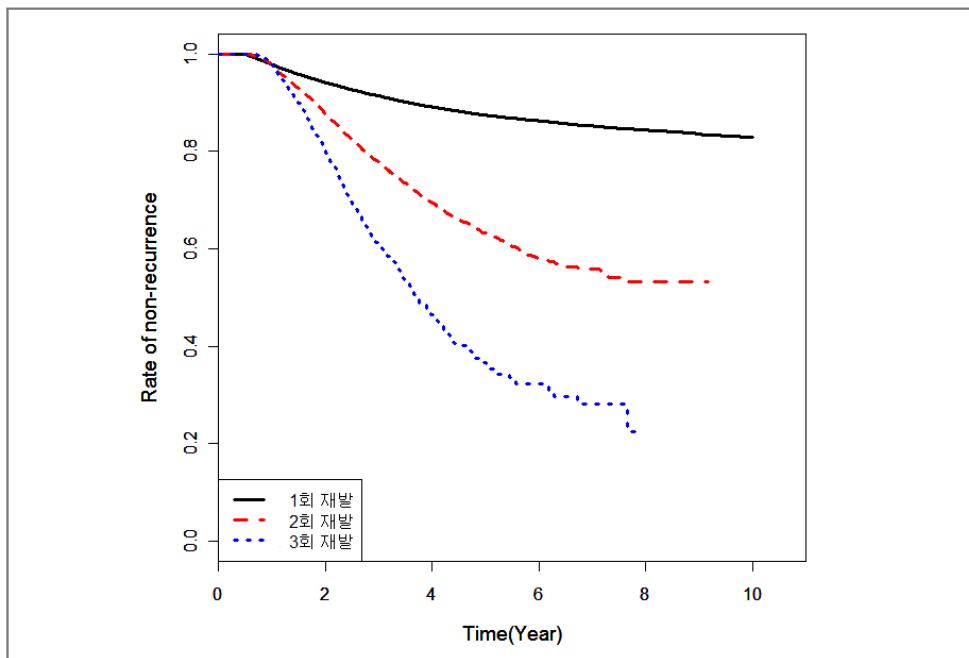
5. 통계분석

- SAS 9.2ver, R 12.0 통계패키지를 이용함. 총담관담석제거술 후 재발 시기를 알아보기 위하여 누적한계추정법(Kaplan-Meier곡선)을 통한 생존곡선을 제시하고, 로그-순위 검정(log-rank test)을 이용하여 담낭절제술 유무에 따른 재발분포를 비교함.
- 총담관담석 재발의 위험인자와 그 인자들과의 영향력 있는 정도를 조사하기 위해 콕스-비례위험모형(Cox-proportional hazard model)을 이용하여 위험비(hazard ratio)를 산출함.

Ⅲ. 연구 결과

- 내시경적 총담관담석제거술을 시술받는 환자는 2004년부터 2013년까지 10년간 52,214명이었음. 대상 환자의 평균연령은 64.7 ± 15.5 세이었으며 남자 27,401명, 여자 24,813명이었음.

- 대상 환자의 추적기간 중앙값은 4.3년이었음. 대상 환자 52,214명 중 총담관담석은 5,281명(10.1%)에서 재발함. 재발한 5,281명의 환자 중에 2회 재발한 환자는 1,223명(23.2%)이었고, 2회 재발한 1,223명의 환자 중에 3회 재발한 환자는 408명(33.4%)이었음.
- 성별에 따른 재발은 남자는 2,601/27,401명(9.5%), 여자 2,680/24,813명(10.8%)이었고, 연령에 따른 재발은 40세 미만 77/4,531명(1.7%), 40대 158/4,253명(3.7%), 50대 628/7,750명(8.1%), 60대 1,419/12,125명(11.7%), 70세 이상 2,999/23,555명(12.7%)이었음.
- 추적기간 중 총담관담석의 누적재발률은 1년 2.2%, 2년 5.9%, 3년 8.6%, 4년 10.9%, 5년 12.6%, 6년 13.7%, 7년 14.8%, 8년 15.6%, 9년 16.5%, 10년 17.1% 이었음. 총담관담석이 재발한 환자에서 2회 누적재발률은 8년에 46.8%였으며, 2회 재발한 환자 중 3회 누적재발률은 8년에 77.5%이었음[그림 2].



[그림 2] 내시경적 총담관담석제거술 후 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

- 총담관담석 재발의 상대 위험도는 50대 미만을 1로 정의할 때 50대 3.091배, 60대 4.388배, 70세 이상 5.177배로 연령이 증가할수록 재발률이 높았음(표 3).

〈표 3〉 총담관담석 재발의 연령대에 따른 상대 위험도

연령	대상 환자수	재발한 환자수	재발률	상대 위험도	95% CI	p-value
≤49	8,784	235	2.7%	1		
50-59	7,750	628	8.1%	3.091	2.661 - 3.591	<.0001
60-69	12,125	1,419	11.7%	4.388	3.823 - 5.038	<.0001
≥70	23,555	2,999	12.7%	5.177	4.533 - 5.912	<.0001

- 재발한 환자에서 2회 재발의 상대 위험도는 50세 미만을 1로 정의할 때 50대 1.970배, 60대 2.386배, 70대 2.463배로 차이가 있었음. 한편 2회 재발한 환자에서 3회 재발의 상대 위험도는 50세 미만을 1로 정의할 때 50대 1.284배, 60대 1.516배, 70대 1.495배로 차이가 없었음.
- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 미시행군이 담낭절제술 시행군에 비하여 총담관담석 재발의 상대 위험도가 1.305배 높았고, 2회 이상의 총담관담석 재발에는 양군간에 차이가 없었음(표 4).

〈표 4〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 재발횟수별 상대 위험도

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	1.305	1.192 - 1.429	<0.0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0.893	0.741 - 1.077	0.2361
3회 재발	Yes	1		
	No	0.914	0.674 - 1.241	0.5647

- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행 여부에 따른 총담관담석 재발률을 연령대에 따라 분석한 결과 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 총담관담석 재발 상대 위험도가 50세 미만에서는 2.32배 높았고, 50대에서는 1.76배 이었으나, 60대에선 1.093 배로 양군간에 차이가 없었고, 70세 이상에서는 상대 위험도가 0.842로 담낭절제술 시행군에서 총담관담석 재발률이 더 높았음(표 5).

〈표 5〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도 (연령구분: 50세 미만, 50대, 60대, 70세 이상)

Age group	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
<50	Yes	1		
	No	2,320	1,549 - 3,476	<0.0001
50-59	Yes	1		
	No	1,760	1,328 - 2,338	<0.0001
60-69	Yes	1		
	No	1,093	0,902 - 1,324	0,362
≥70	Yes	1		
	No	0,842	0,75 - 0,946	0,0037

- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군에서 연령에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도 차이를 보였기 때문에 대상 환자의 연령을 60세 기준으로 구분하여 60세 미만과 60세 이상의 군으로 나누어 분석한 결과, 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 총담관담석 재발의 상대 위험도는 60세 미만에서 2.197배로 높았으나, 60세 이상에서는 0.961배로 차이가 없었음. 2회 이상의 총담관담석 재발은 60세 미만과 60세 이상군 모두에서 담낭절제술에 유무에 따른 차이를 보이지 않았음(표 6, 표 7).

〈표 6〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도: 60세 미만

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	2.197	1.744 - 2.769	<0.0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0.967	0.573 - 1.635	0.9015
3회 재발	Yes	1		
	No	0.802	0.802 - 8.058	0.1128

〈표 7〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도: 60세 이상

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	0.961	0.87 - 1.06	0.4256
2회 재발	Yes	1		
	No	0.883	0.723 - 1.078	0.2224
3회 재발	Yes	1		
	No	0.844	0.612 - 1.163	0.2992

IV. 결론 및 고찰

1. 내시경적 총담관담석제거술을 처음 시행받은 환자

□ 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 52,214명의 환자를 추적 관찰한 중앙값은 4.3년이었고, 10.1%인 5,281명에서 총담관담석이 재발하였으며, 총담관담석이 재발하는데에는 평균 2.5 년의 기간이 걸렸음. 총담관담석의 재발률이 비교적 낮았고 총담관담석의 누적재발률은 1년 2.2%, 2년 5.9%, 3년 8.6%, 4년 10.9%, 5년 12.6%로 시간이 경과함에 점차 증가하였음.

- 총담관담석의 2년 이내에 재발률이 5.9%에 불과하여 총담관담석 제거 후 2년 이내에 증상이 없는 환자를 추적검사를 하는 것은 임상적 유용성이 낮을 것으로 판단됨. 또한 2년 이후에도 점차적으로 발생이 증가하지만 재발이 증가하는 특정 기간은 없고 재발이 뚜렷이 증가하지 않으며, 2년 이상 경과 후에 추적검사를 하는 임상적 어려움 등을 고려하면 2년 이후에도 추적검사를 하는 것은 권고되지 않겠음.
- 따라서 처음으로 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 연령이 증가함에 따라 총담관담석 재발률이 증가하는 경향을 보였으나, 연령에 관계없이 정기적인 추적검사는 추천되지 않으며 총담관담석 재발을 시사하는 임상 소견이 있을 때에 재발유무에 대한 검사를 진행하는 것을 제안함.

2. 내시경적 총담관담석제거술을 시행받고 재발한 환자

- 총담관담석이 재발한 5,281명의 환자 중 23.2%인 1,223명에서 2회 총담관담석이 재발하였음. 누적재발률은 2년 12.4%, 4년은 30.6%, 6년 42.1%, 8년 46.8% 이었음.
- 총담관담석이 재발한 환자에서 2회 재발은 1회 재발에 비해 발생률이 증가하고 6년 경과 시까지 꾸준히 증가하였으므로 총담관담석이 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 추적검사를 시행하고, 이후 2년 간격으로 6년 경과 시까지 추적검사를 시행하는 것을 제안함.

3. 내시경적 총담관담석제거술을 시행받고 2회 재발한 환자

- 총담관담석이 2회 재발한 1,223명의 환자 중 33.4%인 408명에서 3회 총담관담석이 재발하였음. 누적재발률은 2년 20.3%, 4년 53.7%, 6년 68.4%, 8년 77.5%로 재발률이 높고 해마다 크게 증가하였음.
- 총담관담석이 2회 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 추적검사를 시행하고, 이후 매년 6년 경과 시까지 추적검사를 시행하는 것을 제안함.

4. 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행 유무

- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후에 추적관찰기간동안 담낭절제술 시행군과 미시행군에서 총담관담석의 재발률은 60세 미만에서는 담낭절제술 미시행군에서 높았으며 60세 이상에서는 양군간에 차이를 보이지 않았음. 이는 60세 미만에서는 콜레스테롤 담석이 비중이 높고 총담관담석이 담낭에서 이동한 이차성 총담관담석이 많기 때문이며, 반대로 60세 이상은 색소성 담석 비중이 높고 총담관에서 생성된 일차성담석이 많기 때문으로 판단됨.
- 그러므로 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 담낭담석이 있는 경우에 60세 미만에서는 총담관담석의 재발을 줄이기 위해서는 담낭절제술을 시행하는 것이 도움이 되겠으나, 60세 이상에서는 담낭절제술에 따른 재발률의 차이를 보이지 않았으므로 총담관담석의 재발을 줄일 목적보다는 담낭담석에 의한 증상이나 합병증 발생 여부에 따라 담낭절제술을 결정하는 것이 합리적이라 판단됨.

5. 연구의 의의

- 본 연구에서는 국내에서 총담관담석으로 진단받고 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자의 장기간 추적결과를 통하여 총담관담석의 재발률을 확인하였음. 이 결과를 바탕으로 총담관담석으로 치료받은 환자에서 향후 총담관담석의 재발에 대한 추적검사의 필요성 여부에 대한 근거 자료를 제시할 수 있게 되었음.
- 또한 담낭담석이 동반된 총담관담석 환자에서 총담관담석제거술 시행 후 총담관담석의 재발에 대한 담낭절제술의 영향을 알아볼 수 있었으며 연령에 따른 담낭절제술의 효과를 제시할 수 있었음.
- 현재까지 총담관담석으로 내시경적 총담관제거술을 시행 받은 환자의 재발률과 향후 추적검사 여부에 대한 명확한 연구결과 없는 실정에서 이번 연구를 통하여 이에 대한 중요한 자료를 제공하게 되었으며, 이 결과를 바탕으로 향후 총담관담석 환자의 치료 후 추적검사 및 진료의 적정성을 제공할 수 있을 것으로 기대됨.

제 1 장



연구의 배경 및 목적

제 1 장 연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성

- 담석증을 진단받는 환자는 지속적으로 증가하고 있는데 증가 이유는 고령화 사회로 접어들어 노인인구가 증가하고 현대인들의 식습관 변화로 고콜레스테롤 음식의 섭취가 늘어났으며 과거보다 진단기술이 발전하여 초음파 등의 검사로 인해 질환의 발견이 용이해졌기 때문임.
- 국민건강보험공단이 최근 ‘담석증(K80)’ 질환의 건강보험 진료비 지급자료를 분석한 결과 최근 6년간 담석증 환자가 꾸준히 증가하고 있는 것으로 나타남. 건강보험공단 분석결과에 따르면 최근 6년간(2007~2012년) ‘담석증(K80)’ 질환의 진료인원은 2007년 8만8315명에서 2012년 12만5364명으로 연평균 7.3%씩 증가했으며, 인구 10만명당 진료인원도 연평균 6.4% 는 것으로 나타남(표 1-1).

〈표 1-1〉 최근 6년간 연도별 담석증 진료현황(2007-2012년)

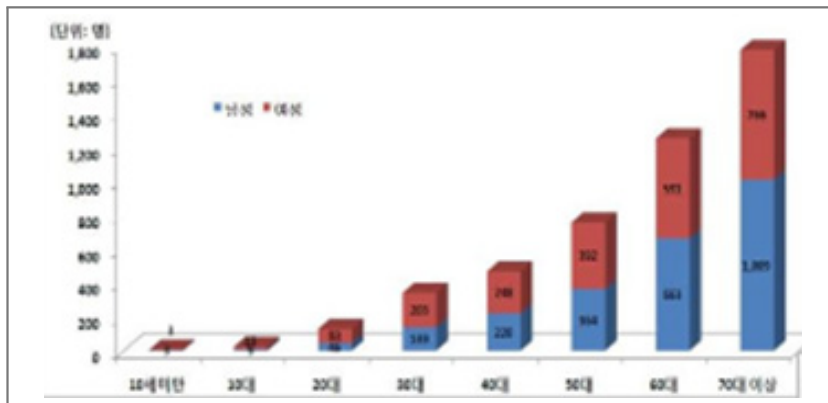
(단위 : 명, %)

구 분		2007년	2008년	2009년	2010년	2011년	2012년	연평균 증가율
진료 인원	전체	88,315	92,733	101,091	109,016	114,613	125,364	7.3
	남성	40,979	43,387	47,492	51,179	53,957	59,326	7.7
	여성	47,336	49,346	53,599	57,837	60,656	66,038	6.9
인구 10만명당 진료인원	전체	185	193	208	223	232	252	6.4
	남성	170	179	194	208	217	237	6.9
	여성	200	207	222	238	248	268	6.0

주: 6년간(2007~2012년) 전체 진료환자 연평균 증가율 1.1%

- 여성이 남성보다 많은 것으로 나타났으나, 연평균 증가율은 남성 7.7%, 여성 6.9%로 남성이 더 높음.

- 2012년 기준으로 연령별 진료인원을 살펴보면, 70대 이상(31,672명, 25.3%)이 가장 많았고, 그 다음으로 50대(28,602명, 22.8%), 60대(25,904명, 20.7%) 순으로 50대 이상이 전체 진료환자의 68.8%를 차지하는 것으로 나타났다. 연령별 인구를 보정한 인구 10만명당 진료인원 또한 70대 이상(863명), 60대(625명), 50대(378명) 순으로 나타남[그림 1-1].



[그림 1-1] 2012년 연령별 담석증 진료인원

- 최근 6년간 담석증 질환의 건강보험 진료비는 2007년 1,227억 9천만원에서 2012년 1,855억 2천만원으로 늘어 연평균 8.6% 증가한 것으로 나타남. 진료형태별로는 입원 진료가 비중이 가장 커서 2012년 기준 전체 진료비의 87.5%를 차지하였고, 다음으로 외래가 8.9%, 약국이 3.5%로 나타남.
- 담석은 구성 성분에 따라 콜레스테롤 담석과 색소성 담석으로 분류되고, 해부학적인 위치에 따라 크게 담낭담석, 총담관담석, 간내담관담석으로 구분할 수 있음.
- 총담관담석은 발생기전에 따라 담석이 형성된 장소에 그대로 남아있는 경우를 일차성 석이라 하고, 담낭에서 생성된 담석이 담관으로 이동한 경우를 이차성 담석이라 함.
- 총담관담석은 과거에는 수술적으로 제거하였으나 내시경적역행성 담췌관조영술 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 통한 내시경적 유두괄약근 절개술(endoscopic sphincterotomy, EST)이 도입된 이후 내시경적 치료가 보편적인 치료법이 됨.

- 총담관담석의 재발률은 15년 추적검사에서 4-24%의 범위로 보고되고 있으나 적은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 재발률 보고의 차이가 큼. 재발과 관련된 위험인자로는 담낭절제술 유무, 담낭담석 동반 유무, 기계적 쇄석술 시행, 담관 확장, 유두부주위 계실 등이 있음.
- 총담관담석의 재발에 의한 담관염이 발생하면 복통, 황달, 발열 등이 생기게 되고 빠른 시일내에 총담관담석을 제거하지 못하면 담도성 패혈증으로 진행되는 등 심각한 합병증을 일으킬 수 있음. 또한 대부분 담관염은 갑자기 발생하여 환자와 보호자의 일상생활에 지장을 주며, 담관염의 치료를 위해 총담관담석 제거 후에도 항생제 등의 치료가 필요하여 입원기간의 연장과 의료비 증가 등의 문제가 발생함.
- 총담관담석제거술 후 총담관담석의 재발 양상과 위험인자를 알 수 있다면 총담관담석의 재발에 의한 담관염이 발생하기 전에 총담관담석 재발을 진단하고 제거하여 환자의 삶의 질을 높이고 합병증을 예방하여 의료비 절감할 수 있는 이점이 있음.
- 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 총담관담석이 재발하는 경우를 임상에서 흔히 접할 수 있으나 총담관담석의 재발에 대한 보고는 대부분 단일 기관의 적은 수의 환자를 대상으로만 연구되어 재발율에 있어 큰 차이를 보여 신뢰할 만한 체계화된 연구는 거의 없는 실정임.
- 현재 시행되고 있거나 고려할 수 있는 이후 추적검사나 치료는 다음과 같음.
 - (1) 특별한 치료나 추적검사 없이 총담관담석의 재발이 의심되는 경우에 병원에 내원하도록 함.
 - (2) 정기적인 추적검사로 복부 CT, 복부 초음파 또는 내시경 초음파를 시행함.
 - (3) 정기적으로 내시경적역행성 담췌관조영술을 시행함.
 - (4) 총담관담석의 재발예방을 위해 담석용해제를 투여하며 경과관찰 또는 주기적인 추적검사를 시행함.
- 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 이후 추적검사와 치료는 현재 표준화된 가이드라인이 없고 어떤 방법을 선택할지 근거가 미약하여 국가, 의료기관, 의사 마다 차이를 보이고 있음.

제2절 연구 목적

- 총담관담석제거술 후 총담관담석의 재발 유무를 확인하여 성별, 연령 그리고 재발 횟수에 따른 누적재발률의 차이와 담낭절제술 유무가 재발에 미치는 영향 등을 분석함.
- 이를 토대로 총담관담석제거술 후 총담관담석의 재발을 진단하기 위한 추적검사의 필요성과 추적검사 기간을 제안하고자 함. 또한 담낭담석을 동반한 총담관담석 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술이 총담관담석 재발의 예방에 유용한지를 평가하고자 함.
- 연구의 구체적 목표
 - 내시경적 총담관담석제거술의 연도별 시행건수 확인.
 - 2회이상 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 총담관담석의 재발률 및 재발기간 확인.
 - 총담관담석제거술 후 연령별 또는 성별에 따른 재발률의 차이.
 - 재발환자의 특성을 분석하여 총담관담석 재발유무를 확인하기 위한 추적검사의 필요성과 적정할 추적검사 시기를 제안.
 - 담낭담석을 동반한 총담관담석 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석의 재발률의 차이를 분석하여 담낭절제술에 대한 유용성을 평가.
 - 진료의 표준화를 통한 적정진료의 유도과 재발을 조기에 진단하여 합병증을 예방함으로써 환자의 삶의 질 향상과 중증환자 치료에 필요한 의료비를 절감할 수 있음.

제 2 장



연구 내용 및 방법

제2장 연구 내용 및 방법

제1절 연구 대상

1. 내시경적 총담관담석제거술 현황

- 전국적으로 2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31까지 총담관담석(common bile duct stone, CBD stone)의 상병명으로 경유두적 담관담석제거술 (transpapillary stone removal) 시술받은 환자 52,214명을 대상으로 환자를 등록함.
- 국민건강보험공단 데이터베이스에 적재된 총담관담석과 담낭담석의 진단 코드 (표 2-1)와 내시경적 총담관담석제거술 및 담낭절제술 시술 또는 수술 코드를 이용함(표 2-2).

〈표 2-1〉 총담관담석 및 담낭담석 진단코드

진단명	진단코드
Common bile duct stone	K80.50
Common bile duct stone with obstruction	K80.51
Common bile duct stone with cholangitis with obstruction	K80.31
Common bile duct stone with cholangitis without obstruction	K80.30
Common bile duct stone with cholecystitis with obstruction	K80.41
Common bile duct stone with cholecystitis without obstruction	K80.40
Gallbladder stone	K80.20
Gallbladder stone with obstruction	K80.21
Gallbladder stone with acute cholecystitis without obstruction	K80.00
Gallbladder stone with acute cholecystitis with obstruction	K80.01
Gallbladder stone with (chronic) cholecystitis without obstruction	K80.10
Gallbladder stone with (chronic) cholecystitis with obstruction	K80.11

<표 2-2> 시술 또는 수술 코드

시술 또는 수술명	코드명 (EDI)
경유두적 총담관담석제거술(transpapillary stone removal)	Q7764
담낭절제술 (cholecystectomy)	Q7380

- 등록시점이 재발에 의한 시술의 가능성을 최대한 배제하기 위하여 2002년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 2년 동안 같은 질환으로 치료받은 환자는 제외함.
- 국민건강보험공단 데이터베이스를 이용하여 성별, 연령, 소득수준, 지역별 분포, 치료날짜, 추적기간을 확인함.
- 소득수준은 직장과 지역으로 구분되어있으며 소득수준의 분포는 상위 1/3, 중위 1/3, 하위 1/3로 정의함. 도시형태 구분은 대도시는 광역시와 특별시, 중소도시는 시와 구지역, 농어촌은 그외 지역으로 정의함.

2. 총담관담석 재발 현황

- 내시경적 총담관담석제거술을 시행받고 등록된 환자중 추적기간에 다시 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 기록이 있으면 재발로 정의하였으며, 6개월 이내에 2회 이상의 시술을 받은 경우는 잔류담석으로 판단하여 재발에서 제외함.
- 재발에 대한 추적기간은 최초 담관담석제거술 시술일부터 2013년 12월 31일까지 또는 환자의 사망일까지로 정의함.
- 내시경적 총담관담석제거술 후 추적기간동안 총담관담석의 재발률과 이를 근거로 재발횟수에 따른 연도별 누적재발률을 확인하였고, 연령, 성별, 도시형태, 소득수준에 따른 총담관 담석 재발률의 상대 위험도를 확인함.

3. 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석 재발 현황

- 내시경적 담관담석제거술을 시행받은 환자에서 시술시 담낭담석 상명병이 기록되어

있을 때 담낭담석으로 확인하였고, 담낭절제술(cholecystectomy) 수술코드를 확인하여 담낭절제술 시행군과 미시행군으로 분류함.

- 추적관찰중에 담낭절제술을 시행한 경우에는 담낭절제술 시행 시점 전의 자료는 담낭절제술 미시행군의 자료로, 시행 시점 이후의 자료는 담낭절제술 시행군 자료로 분류하여 분석함.
- 담낭담석을 동반한 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군에서의 총담관담석 재발을 비교하였고, 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도를 확인함.

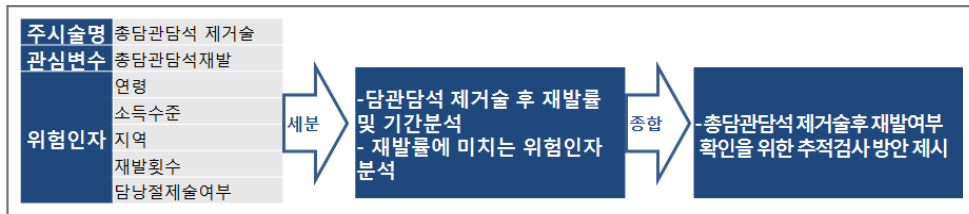
제2절 통계분석

- 대표적인 생존함수 추정법으로 누적한계추정법(Kaplan-Meier곡선)은 사건(event)이 발생한 시점마다 구간생존율을 구하여 이들의 누적으로서 누적 생존율을 추정하는 방식임. 작은 표본에서도 사용할 수 있는 누적한계추정법이 훨씬 더 폭넓게 사용됨.
- 총담관담석제거술을 시술받은 후 재발 시기를 알아보기 위하여 누적한계추정법을 통한 생존곡선을 제시하고, 로그-순위 검정(log-rank test)을 이용하여 담낭절제술 유무에 따른 재발분포를 비교함.
- 총담관담석 재발의 위험인자와 그 인자들과의 영향력 있는 정도를 조사하기 위해 콕스-비례위험모형(Cox-proportional hazard model)을 이용하여 위험비(hazard ratio)를 산출함.
- 자료분석은 SAS 9.2ver , R 12.0 통계패키지를 이용함.

제3절 연구의 틀

- 주질환명 및 시술명: 총담관담석 (common bile duct stone), 경유두적 총담관담석제거술(transpapillary stone removal).
- 위험인자: 연령, 성별, 소득 수준, 거주도시 형태, 재발횟수, 담낭절제술(cholecystectomy) [그림 2-1].

[그림 2-1] 연구의 틀



제 3 장



담석증의 의학적 정의와 특징

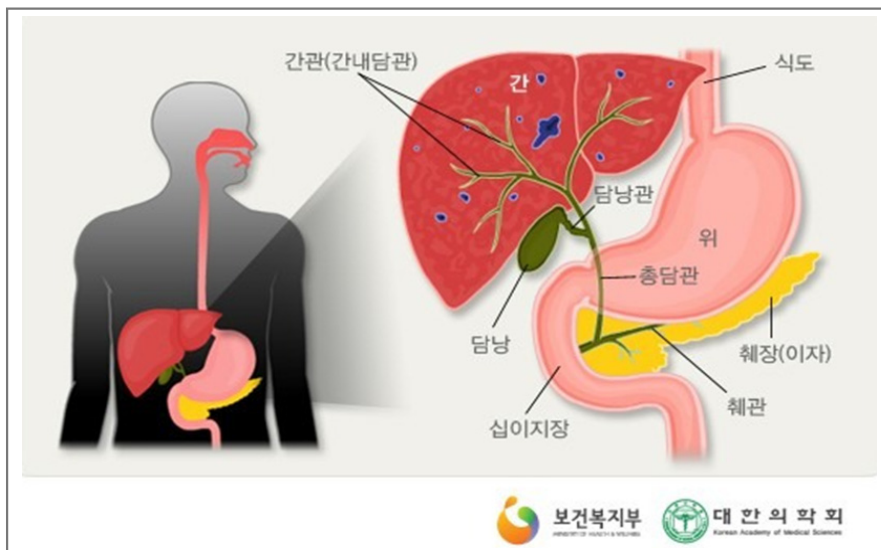
제3장 담석증의 의학적 정의와 특징

제1절 담석증

1. 담낭과 담관

1) 담낭과 담관의 구조

- 담낭은 일반적으로 쓸개라고 불리는 기관으로 간의 밑면에 일부가 부착된 주머니 모양으로 내부에는 40-60 ml의 녹갈색 담즙을 함유하고 있음. 담낭은 해부학적으로는 경부, 체부, 저부로 나눌 수 있으며 주머니의 꼭지에 해당하는 부위를 담낭관이라고 하고, 담낭관을 통하여 간과 십이지장을 연결하는 통로인 간외담관과 연결되어 있음[그림 3-1].



[그림 3-1] 담낭과 담관의 구조

2) 담관의 구분

- 담관은 담도라고도 하며 간안에 위치하는 담관을 간내담관, 간밖에 위치하는 담관을 간외담관으로 구분함. 간외담관은 다시 담낭관과 간외담관이 만나는 부위를 기준으로 상부에 있는 담관을 총간관, 하부에 있는 담관을 총담관으로 구분함.

3) 십이지장 유두부

- 담관과 췌관의 출구는 십이지장인데 이 부분은 젓꼭지(유두)모양을 하고 있어 십이지장 유두부 또는 바터씨 팽태부라 부르며 이곳을 통해 담즙과 췌장액이 십이지장으로 분비되어 소화를 돕는 역할을 함.
- 총담관과 췌관이 접합한 팽대부에서 십이지장 개구부까지는 근육층이 잘 발달되어 담즙이나 췌장액의 분비를 조절하는데 이를 오디 괄약근(sphincter of oddi)라고 부름.

4) 담즙의 역할

- 간에서 분비되는 담즙의 양은 하루에 약 500-1,000 ml정도이며, 담즙에 있는 담즙산은 음식물 속에 포함된 지방과 물을 잘 섞이게 하는 역할을 하여 지방의 소화와 흡수를 도움.
- 담즙은 지방의 소화뿐 아니라 아니라 콜레스테롤을 직접 배출 또는 담즙산으로 전환시킴으로 인체내 과다한 콜레스테롤을 제거하는데 필수적인 역할을 함. 담즙의 성분은 90%가 수분이며 이외에 3종류의 지방족 으로 구성되어 있는데 여기에는 콜레스테롤(4%), 인지질(24%), 담즙산(72%) 등이 있음.¹
- 공복시에는 담관의 출구가 오디 괄약근으로 폐쇄되어 분비된 담즙의 약 75%가 총간관에서 담낭관을 통해 담낭으로 들어가게 되고, 담낭은 수분을 90%까지 흡수하여 담즙을 농축시킴.
- 음식물이 위에서 십이지장으로 들어오면 콜레시스토티닌(cholecystokinin, CCK)이라는 호르몬 분비와 더불어 콜린성 신경을 자극하여 담낭 수축과 십이지장 유두

팔약근의 이완을 유발하여 담낭내 저장된 담즙의 50-75%정도를 담관을 통하여 십이지장으로 배출됨.

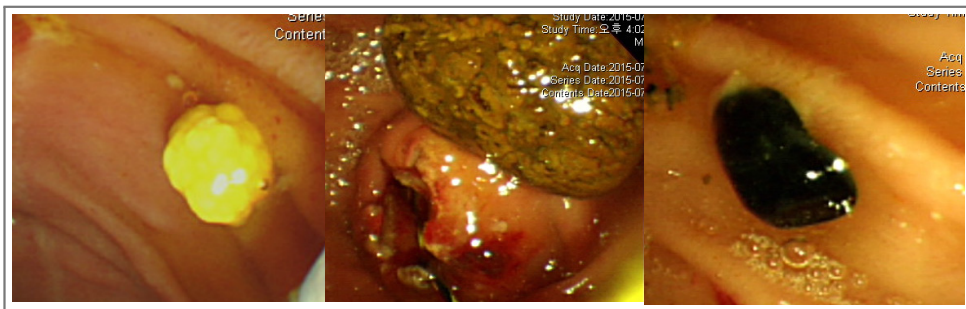
2. 담석증의 종류

1) 담석증의 정의

- 인체에 돌이 생길 수 있는 장기는 간이나 담관, 콩팥이나 방광, 침샘, 전립선, 음낭, 췌장 등이 있으며 담석은 간에서 만들어진 담즙이 담낭이나 담관에서 응결, 침착 과정을 거쳐 돌처럼 단단하게 굳어서 형성됨.

2) 구성성분 또는 육안소견에 따른 분류

- 담석은 구성 성분에 따라 콜레스테롤 담석(cholesterol gallstone)과 색소성 담석(pigment gallstone)으로 크게 나누며, 콜레스테롤 담석은 순수 콜레스테롤석과 혼합속, 색소성 담석은 갈색석과 흑색석으로 구분함[그림 3-2: 콜레스테롤 담석(좌), 갈색석(중), 흑색석(우)].



[그림 3-2] 담석의 육안적 소견

3) 위치에 따른 분류

- 담석은 위치에 따라 담낭담석, 간외담관담석, 간내담관담석으로 구분하며 각각에서 증상발현 양상이나 치료방법이 다름.

- 담낭담석에는 담낭 경부나 담낭관으로 담석이 이동하여 담낭입구를 막게되면 담낭에서 담즙배출이 막히면서 담낭내의 압력이 증가하여 담도성 통증(biliary pain)이 발생할 수 있고, 막힘이 풀리지 않고 지속시에는 급성 담낭염으로 진행된다.
- 간외담관담석은 임상에서는 총담관담석으로 총칭하는데 담낭담석이 총담관으로 이동하거나 담관자체에서 형성될 수 있음. 담석이 총담관을 폐쇄하면 담관내 압력이 증가하여 담도성 통증을 유발하고, 진행하면 급성 담관염이 발생하여 치료하지 않으면 패혈증이나 사망을 유발할 수 있음.
- 간내담관담석은 증상이 없는 경우도 있지만 반복적인 담관염, 간농양, 패혈증 등을 일으킬 수 있음.

3. 담석의 역학

1) 담석의 유병률

- 담석증은 가장 흔히 발생하는 질환 중 하나로 서구에서 더 흔함. 초음파 검사상으로 발견되는 담석의 유병률은 유럽 10-15%, 아시아와 아프리카 3-5%이고,² 미국에서는 인종에 따라 5-27%까지 다양하게 보고됨.³ 담석증 환자의 80%이상에서는 담낭질환을 인지하지 못하지만 연간 1-2%의 환자에서 합병증이 발생하여 수술을 받고 미국에서는 연간 오십만 건 이상의 수술을 시행하여 입원환자의 가장 흔한 질환임⁴.
- 서구에서는 여자에서 남자보다 2배 이상 많고, 남녀 모두 연령이 증가할수록 많이 발생하는데 70세에 이르면 약 30%까지 유병률이 증가함⁵.
- 국내에서도 서구화된 식생활로 인하여 담석증의 발생 빈도가 급격히 증가하고 있는 추세로 전국적인 통계는 없으나 일부 보고에 의하면 담석증의 유병률이 2~3%에 달하고, 우리나라 인구의 5~15%는 나이가 들면서 담석을 갖게 될 것으로 추정됨.⁶ 한편 1997년 5,126명의 건강검진자를 대상으로한 유병률은 남자에서 3.1%, 여자에서 3.4%로 보고되어 여자에 약간 많았으나 서양에 비해서는 여자에서의 담낭담석 비율이 상대적으로 낮음⁷.

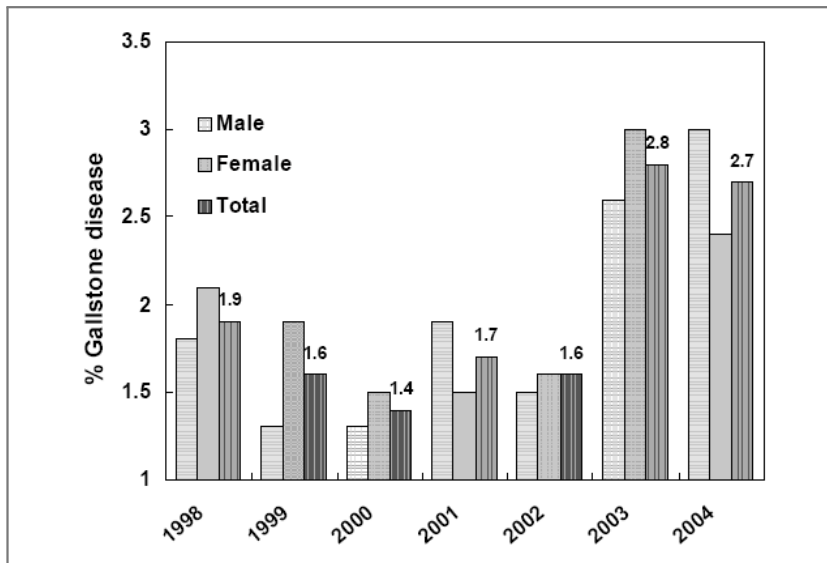
2) 지리적차이

- 담석의 형성은 유전적 요인, 식이습관, 지리적 차이 등에 따라 약간씩 차이가 있어 서양의 경우 90% 이상이 담낭 내에 발생하며 성분은 콜레스테롤 담석임.
- 국내의 경우 1980년대 이전에는 대부분의 담석이 담관내 세균에 의해 형성되는 색소성 담석이고 발생위치도 총담관이나 간내담관에서 발생하는 담석이 전체 담석증의 50% 이상을 차지하였으나, 1980년대 이후부터 사회 경제수준이 향상으로 콜레스테롤 담석 및 담낭담석이 증가하고 있음. 1990년대 말의 국내조사에서는 담낭담석중 콜레스테롤 담석은 58.1%, 색소성 담석은 37.3%를 차지함.⁸

3) 국내 건강검진자에서 담낭담석의 연도별, 성별 유병률⁹

① 연도별 유병률

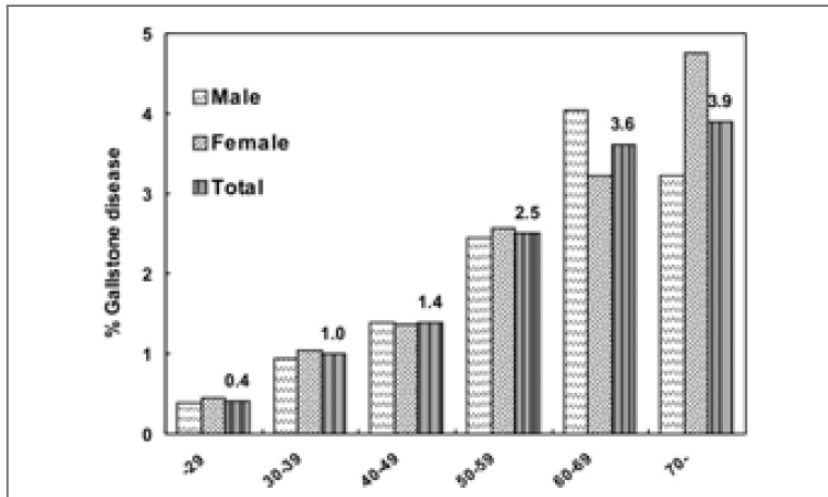
- 연도별 유병률은 1998년 1.9%, 1999년 1.6%, 2000년 1.4%, 2001년 1.7%, 2002년 1.6%, 2003년 2.8%, 2004년 2.7%였음[그림 3-3].



[그림 3-3] 국내건강검진자에서 담낭담석의 연도별 유병률

② 연령별 유병률

- 연령별 유병률은 30대 미만 0.4%, 30대 1.0%, 40대 1.4%, 50대 2.5%, 60대 3.7%, 70대 이상 3.9%으로 30대 미만의 연령에 비해 70대 이상에서 담석의 유병률이 10배 이상으로 증가함[그림 3-4].



[그림 3-4] 국내건강검진자에서 담낭담석의 연령별 유병률

4. 담석의 발생기전

1) 콜레스테롤 담석의 위험인자

- 여성, 다산, 담석질환의 가족력, 비만, 이상지질혈증이나 2형 당뇨병 등의 대사증후군,¹⁰ 에스트로젠 치료 여성 여성, 전립성 암 환자에서 담석의 위험성이 증가, 고콜레스테롤 식이나 고탄수화물 식이¹¹는 담석의 위험성을 증가시키지만 불포화 지방, 커피, 적당량의 알코올 섭취는 위험성을 감소시킴.
- 육체적 활동은 남녀 모두에서 담석의 위험성을 감소시키지만 급격한 체중감소¹²나 체중의 증감이 여러 번 반복되는 체중순환(요요현상)¹³은 담석 발생의 위험을 증가시키기 때문에 체중감소는 주당 1.5 kg를 넘어서는 안됨.
- 고지혈증 치료제인 피브레이트(fibrate) 계열약물은 콜레스테롤과 담즙산 합성을

방해하여 담즙내로 콜레스테롤 분비를 증가시켜 담석을 증가시킬 수 있으나, 새로운 피브레이트 약물인 클로피브레이트(clofibrate)는 담석발생의 위험을 현저히 줄인 약물임.

2) 콜레스테롤 담석의 발생

- 담낭담석의 80-90%는 담즙색소, 칼슘염, 당단백질 등과 혼합된 콜레스테롤(70%)로 구성되어 있으며, 이러한 콜레스테롤 담석 형성에는 세가지 주요 요소 즉 담즙의 콜레스테롤 과포화(cholesterol supersaturation), 핵화(nucleation), 담낭운동저하(gallbladder hypomotility) 등이 작용함.

① 콜레스테롤 과포화

- 콜레스테롤은 지방성분이기 때문에 자연상태에서는 수용성인 담즙에 용해되지 않음
- 담즙내에서 소포(vesicle)의 형태로 있는 콜레스테롤은 담즙산 및 레시틴(lecithin)이라는 인지질과 함께 미포(micelle) 또는 혼합 미포의 형태로 담즙에 녹아 있음.
- 콜레스테롤 과분비 또는 담즙산이나 인지질의 저분비로 유발된 담즙내 콜레스테롤 과포화는 일부 소포가 미포화되지 못하고 불안정한 형태로 남아있고, 이러한 소포가 모여 작은 단층판의 소포(unilamellar vesicle)을 이루게 되고 이것이 다시 모여 다층판의 소포(multilamellar vesicle)로 융합 및 응결하고, 나아가 고체의 콜레스테롤 결정(cholesterol monohydrate crystal)을 형성함.
- 담즙산-콜레스테롤-인지질의 분자비율을 나타내는 3상 상태도(ternary phase diagram)에서 콜레스테롤 결정은 낮은 인지질:콜레스테롤 비 상태에서 생성됨.
- 콜레스테롤 과포화의 주된 원인은 콜레스테롤 과분비인데 주로 간내 콜레스테롤 대사이상 즉 간내 콜레스테롤 흡수나 합성 증가 또는 담즙산이나 콜레스테롤 에스테르로의 전환 감소 등의 원인임. 담즙내 콜레스테롤의 80%이상은 식이에서 기원하고 새로운 콜레스테롤 합성은 10%정도에 불과함.¹⁴
- 담즙내 콜레스테롤 생합성에 관여하는 HMG-CoA 환원효소(3-hydroxy-3-methyl

glutaryl coenzyme A reductase)의 활성도 증가나 콜레스테롤에서 담즙산 생성하는데 관여하는 7 α -hydroxylase의 활성도 감소가 담석증 환자에서 증가됨.¹⁵

② 핵화

- 과포화된 담즙에서 담석형성의 첫번째 단계는 핵화인데, 핵화는 콜레스테롤로 과포화된 담즙에서 초현미경적 결정이나 무정형입자의 응결 또는 응집이 형성되는 과정임.
- 담관상피세포에서 분비되는 당단백(glycoprotein) 혼합체인 점액당단백이 가장 중요한 핵화인자로 결정과 담낭슬러지(sludge)를 유발함.

③ 담낭 저운동

- 담즙의 과포화는 건강한 사람에서도 흔히 관찰되는데 이것은 형성된 미세결정(microcrystal)이 식후에 담낭의 수축에 의해 담낭에서 효과적으로 배출되기 때문에 담석이 진행되지 않는 것으로 추정함.¹⁶
- 콜레스테롤 담석환자에서는 식간 담낭배출의 변화가 관찰되고, 이러한 불완전한 담낭배출은 지방농도 증가를 유발함.
- 담낭운동장애는 콜레스테롤 담석 형성의 다른 위험 요소 즉 당뇨병, 총 비경구 영양(total parenteral nutrition, TPN), 급격한 체중감소 환자에서도 흔히 관찰됨.¹⁷
- 소마토스타틴(somatostatin) 유사체인 옥트레오타이드(octreotide)로 치료받는 말단비대증 환자에서는 식후 콜레시스토키닌의 분비가 손상되어 담낭 수축이 감소하기 때문에 환자에서 담석의 위험도가 증가됨.
- 담낭운동장애를 예방하기 위해서 장기간 총 비경구 영양 환자에서 콜레시스토키닌 주사, 체중 감량 식이동안에는 저지방 식이를 권고함.¹⁸
- 담낭운동저하가 담석을 잘 형성하지만 일단 담석이 형성된 후에는 담낭배출이 활발할수록 증상발현이 잘 생김. 즉 초음파 검사에서 시험식이후 담낭배출이 55% 미만의 정체된 담낭운동 환자보다는 담낭배출이 70%가 초과하는 환자에서 증상 발생 위험도가 더 증가함.¹⁹

④ 유전적 요소

- 담석질환은 환경적 요소와 더불어 밝혀지지 않은 다양한 유전적 요소가 상호작용하여 형성됨.
- 담석형성에 유전적 요소가 관여함은 많은 가족연구로 제기되었는데 담석이 없는 대조군에 비해 담석환자의 일촌 친척에서 담석 발생율이 2-4배 높았음.²⁰
- 43,141쌍의 쌍둥이를 대상으로한 스웨덴이 대규모 연구²¹에서 일란성(6%) 쌍둥이 보다는 일란성(12%)에서 더 높은 일치율을 보였으나, 일란성 쌍둥이에서 예상했던 것보다는 일치율이 낮았기 때문에 유전적 요소이외에 환경적 요소의 중요성이 강조됨. 이를 근거로 쌍둥이에서의 표현적 분산(phenotypic variance)의 기여도는 각각 유전적 요인 25%, 공유된 환경적 요인 13%, 유일한 환경적 요인은 62%으로 담석형성에 관여함.

3) 색소성 담석의 발생

- 색소성 담석은 주 구성성분이 주로 칼슘빌리루빈염으로 25% 이하의 소량의 콜레스테롤을 함유하고 있으며 여기에는 흑색 색소성 담석과 갈색 색소성 담석이 있음.
- 갈색 색소성 담석은 아시아에서 많이 발생하는데 담즙저류나 감염의 상태에서 형성됨. 세균에 의해 담즙내 유리 빌리루빈이 많이 생성되면 이것이 칼슘과 결합하여 비용해성의 칼슘빌리루비네이트를 형성하여 담석이 됨.
- 흑색 색소성 담석은 칼슘빌리루빈염으로 구성되어 있고 용혈성 빈혈, 비효율적인 조혈, 낭포성 섬유증 환자에서 빌리루빈의 장간 순환 증가가 원인²²이 되고, 크론병이나 회장 절제 환자에서는 회장기능저하가 담즙내 빌리루빈을 증가시킴으로 담석발생이 증가함.²³

5. 담낭담석의 자연경과

- 무증상 담낭담석에 대한 15년간의 장기 추적 연구에서 담도성 통증이나 합병증 발생률은 각각 18%와 2%로 낮게 보고²⁴되었고, 이후에 시행된 유사 연구에서도 무증상 담석증의

증상 발현율은 매년 1~4%이고, 이전에 통증이 없이 첫 증상으로 담낭염이나 췌장염 등의 심각한 합병증이 발생 할 수 있는 빈도는 0.1%로 매우 드뭄(표 3-1).^{25,26}

〈표 3-1〉 무증상 담석증의 자연경과²⁶

Author	Patients (n)	Years	Biliary pain (%)	Biliary complication (%)
Gracie et al	123	15	18	2
Attili et al	118	10	26	3
Mcsherry et al	135	4	10	0
Cucchiari et al	125	5	12	2
Zubler et al	32	5	25	3

- 무증상 담낭담석 환자에서 증상이 발생할 확률은 5년에 10%, 10년에 15%, 그리고 15년에 18% 정도이고, 15년 동안 무증상인 환자들은 그 이후 추적관찰에서 증상의 발현은 매우 낮음.²⁷
- 담석증의 합병증 발현은 전형적인 담도성 통증을 경험하였던 담낭담석 환자에서 잘 발생하고, 담낭담석을 처음으로 진단된 연령이 60세 이상인 환자보다는 젊은 연령에서 진단되었을 때 증상이 발생할 가능성 높음.²⁵
- 담석의 증상발생에 대한 위험인자로는 다발성 담석, 담석의 크기가 다양하면서 작은 경우, 여성, 담낭담석의 가족력, 담낭 기능이 없는 경우, 담석의 크기가 2~3 cm 이상인 경우 등이 거론되고 있지만 보고자들마다 결과가 일치하지 않아 정확하게 위험인자를 예측할 수는 없음.

6. 담석의 증상

1) 담도성 통증의 특징

- 담석의 위치, 담낭관 및 담관의 폐쇄 여부, 합병증의 발생 및 이차 세균 감염 등에 따라 매우 다양하게 나타남.
- 증상이 있는 경우에는 담도성 통증(biliary pain)이라고 하는 특징적인 복통을 호소함. 담도성 통증은 담석이 담낭경부(입구)나 담낭관으로 이동하여 담낭에서 담관으로의

담즙 배출을 일시적으로 막게되면 담낭의 압력이 증가하고, 담낭이 늘어남으로써 내장성 통증이 발생하고 통증은 담낭염 동반과 무관하게 발생할 수 있음.²⁸

- 담도성 통증의 특징은 명치나 오른쪽 위쪽 배에 발생하는 지속적이고 심한 통증 또는 중압감이며, 우측 견갑하부나 어깨 쪽으로 통증이 퍼져 나갈 수 있음. 대개 통증은 갑자기 시작되고 30분 이상에서 수시간 동안 지속되며, 통증이 6시간 이상 지속되는 경우에는 단순한 담도성 통증이 아닌 급성담낭염으로 진행했을 가능성을 시사함.²⁹ 통증의 강도는 중등도 이상으로 일정하게 유지되다가 서서히 또는 갑자기 소실되는 경향을 보이고, 증상이 나타나는 간격은 매우 불규칙하여 1개월내에서 수년까지 다양함. 오심과 구토가 흔히 동반되고, 발열이나 오한 등이 동반되는 경우에는 담석증의 합병증으로 담낭염이나 담관염 등의 발생 가능성을 염두에 두어야 함.
- 통증은 주로 밤에 나타나는 경우가 많고, 흔히 식후 특히 지방식을 섭취한 후에 증상이 잘 발생하지만 실제로는 그렇지 않은 경우도 흔함.
- 담석으로 인한 통증은 심하기 때문에 과거에는 담도성 통증을 담도 산통(biliary colic)이라는 용어로 표현하였으나 담석에 의한 통증은 통증의 강도가 일정하게 지속되는 반면 산통은 통증의 악화와 완화가 반복되는 통증이기 때문에 엄밀한 의미에서는 잘못된 용어임.³⁰
- 담도성 통증을 한 번이라도 경험했던 환자들은 통증 재발 빈도가 58~72%로 매우 높고, 합병증의 발생 위험이 1~2%로 증상이 없는 환자의 0.1~0.2%와 비교하여 높음.³¹

2) 비전형적인 증상의 의미

- 소화불량, 상복부 불쾌감, 복부 팽만감, 트림 등의 위장 증상은 담석증 환자들이 흔히 호소하는 증상이기는 하나 담석과의 인과관계는 명확하지 않아 일반적으로 담석에 의한 증상으로 간주하지는 않음.²⁹ 따라서 치료의 기준이 되는 증상의 유무 여부는 담도성 통증의 유무로 판단함.
- 담도성 통증의 특징 중에서 가장 중요한 것은 통증이 수 분간격으로 반복되는 간헐적인 통증이 아니고 적어도 30분 이상은 꾸준히 지속 때문에 수 분 정도로 짧은 시간

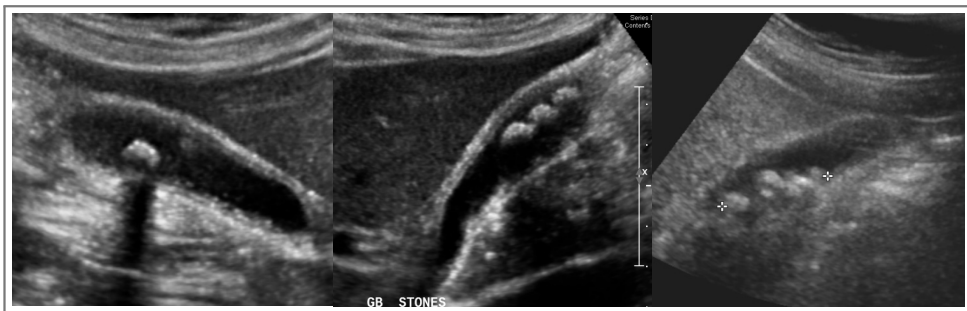
지속되며 주기적으로 반복되는 통증은 대부분 담석에 의한 통증으로 생각하기 어려움.

- 담낭담석을 가지고 있는 환자라고 하더라도 담석과는 관련이 없는 여러 원인에 의하여 복통이 발생할 수 있으므로, 복통의 특징을 잘 평가하여 원인이 담석에 의한 것인지 감별하는 것이 필요함.

7. 담석의 진단

1) 복부 초음파검사

- 초음파검사는 검사 시간이 빠르고 체내에 시술기구를 삽입하지 않는 비침습적 검사법으로 방사선 노출이 없이 담낭뿐 아니라 담관, 간, 췌장 등의 기관을 동시에 관찰할 수 있는 장점이 있기 때문에 담낭담석의 진단에서 일차적으로 선택되며 진단의 예민도와 특이도가 95% 이상으로 매우 높음.³²
- 담석은 초음파 영상에서 담낭 안의 후방음향음영(posterior acoustic shadow)을 동반하는 강한 에코로 나타나며 환자의 체위를 변동하였을 때 담석의 움직임을 관찰할 수 있음[그림 3-5: 고에코로 관찰되고 담석의 크기와 개수는 다양하며 후방음향음영을 동반함].

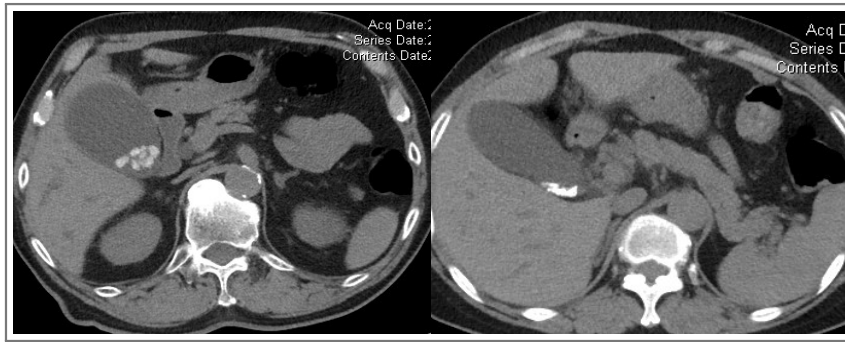


[그림 3-5] 담낭담석의 초음파소견

- 환자가 지나치게 비만하거나 담낭 주변에 인접한 장내 가스 등이 있으면 진단율이 떨어질 수 있고, 담낭관에 위치한 담석은 찾기 힘들 수 있음.³³

2) 복부 전산화단층촬영

- 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)검사는 작은 담낭담석은 놓치기 쉬우며, 콜레스테롤 담석인 경우에는 크기가 크더라도 고음영의 석회화된 병변이 관찰되지 않아 합병증을 동반하지 않은 담낭 담석의 진단에는 유용하지 않음. 따라서 담낭담석이 의심되는 환자의 CT 소견에서 담석이 관찰되지 않는다고 담석 가능성을 배제해서는 안되며, 임상적으로 담낭담석이 의심될 경우에는 추가로 초음파 검사 등으로 다시 확인해야 함[그림 3-6: 담석은 중력에 담낭하부에 고음영으로 관찰됨].



[그림 3-6] 담낭담석의 CT소견

3) 기타검사

① 경구 담낭조영술

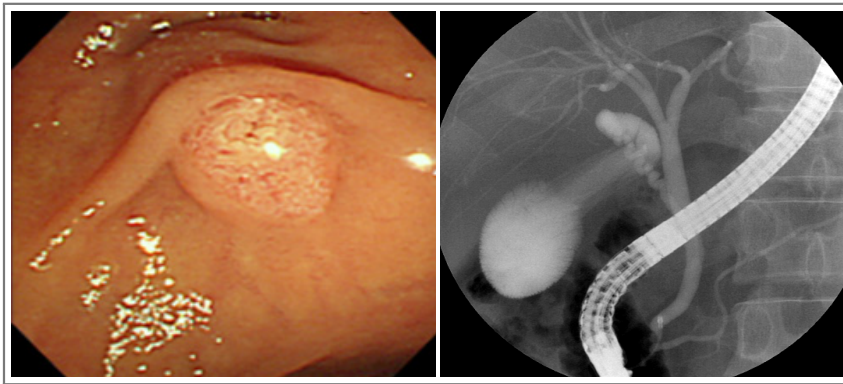
- 담낭의 배출 기능과 담낭관의 폐쇄 정도를 알 수 있고 담석의 개수 판정에 유용하기 때문에 담낭담석의 용해치료 여부를 결정할 때 이용함.

② 방사선 동위원소 스캔

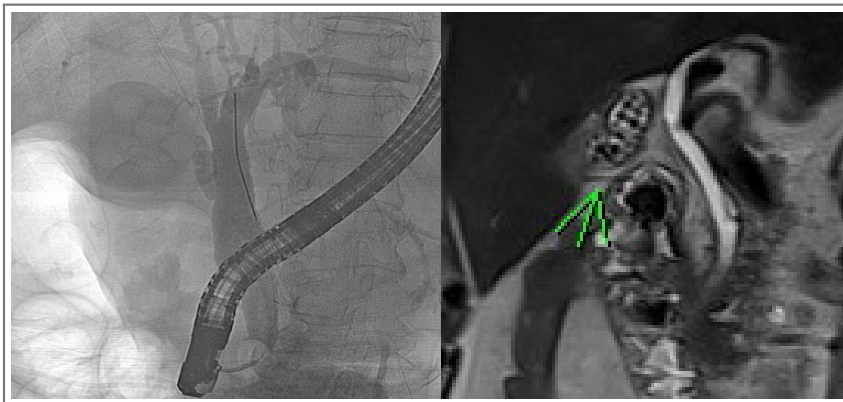
- 정맥으로 주입된 방사선 동위원소 테크네슘-99m(99m Technetium HIDA, DIDA, DISIDA 등)이 간세포에서 담즙 내로 빠르게 분비되어 담낭과 담관을 조영함.
- 담낭이 조영되지 않으면 담낭관 폐색이나 담낭염이 있다는 것을 시사함.

③ 내시경적역행성 담췌관조영술/자기공명 담췌관조영술

- 담낭담석 환자에서 간기능 이상을 보이거나 담관확장이 동반되면 총담관 혹은 간내담관에 담석이 동반될 가능성이 높으므로 내시경적역행성 담췌관조영술 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 혹은 자기공명 담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) 등의 검사를 필요로 함³⁴[그림 3-7: 십이지장 유두부(좌)를 통해 조영된 ERCP소견(우)으로 정상 담낭과 담관이 조영됨, 그림 3-8: 담낭담석의 ERCP소견에서 담낭내 총만결손이 관찰되고(좌), MRCP에서도 작은 담석의 담낭내에서 다발성으로 작은 담석이 관찰됨(우)].



[그림 3-7] 정상 ERCP소견



[그림 3-8] 담낭담석의 ERCP/MRCP소견

8. 담낭담석의 치료

1) 담낭절제술

- 1980년대 후반부터 시행된 복강경 담낭절제술이 증상이 있거나 합병증을 동반한 담낭담석환자의 표준 술식으로 자리잡음. 복강경 담낭절제술은 복부 절개 없이 복부에 3~4개의 구멍을 만들고 이를 통해 담낭을 제거하는 술식으로 개복술에 비해 통증 및 흉터가 적고, 수술과 관련된 이환율, 사망률은 0.1% 미만인 안전한 치료법임.
- 상복부 개복수술의 과거력이 있거나 출혈성 소인이 있는 환자, 심한 급성담낭염의 경우에는 복강경 담낭절제술의 합병증이 증가하므로 개복담낭절제술을 고려해야 함.

2) 내과적 요법

- 복강경 담낭절제술이 보편화되면서 내과적 치료의 비중은 현저히 감소하고 있으나 수술이 불가능한 경우나 수술을 거부하는 경우 등에서는 시도해 볼 수 있음. 비수술적 방법으로 담석을 용해시키는 방법에는 경구 담석용해제와 담낭 안에 직접 약물을 주입하여 담석을 용해시키는 방법이 있고, 담석을 분쇄하는 방법에는 체외충격파쇄석술과 경피경간담낭배액술의 누공을 통하여 담도경을 삽입한 후 담낭 담석을 제거하는 방법이 있음.

① 경구 담즙산 용해요법

- 담즙산인 UDCA(ursodeoxycholic acid), CDCA(chenodeoxycholic acid), UDCA와 CDCA복합제 등이 있으나 이중 CDCA 단독제제는 간기능장애나 위장장애가 심해 잘 사용하지 않고 복합제를 이용함.
- CDCA의 작용기전은 간에서 콜레스테롤 합성에 필요한 HMG CoA 환원효소의 활성을 저하시켜 담즙으로의 콜레스테롤 분비를 감소시키고, UDCA는 장내 콜레스테롤의 흡수를 감소시킴으로써 담즙 내 콜레스테롤의 분비를 감소시킴.³⁵
- 안전하고 간편한 방법이나 상대적으로 담석제거 성적은 가장 떨어짐.

- 경구 담즙산 용해요법은 치료기간이 길고 성공률이 낮으며 재발률이 높기 때문에 환자의 증상, 담석의 종류, 담석의 크기와 개수, 담낭의 기능과 담낭관의 개방여부 등을 고려하여 대상자를 선정해야 함.
- 담석의 크기가 5 mm이하이고 담낭의 기능이 보존될 때 담석의 용해율은 70~90%에 달하지만 직경이 5~10 mm의 담석은 50%로 감소하고, 직경이 10 mm 이상이면 담석용해율은 35%에 불과함. 약제는 담석이 완전하게 용해될 때 까지 투여를 지속하고 약물 투여 6개월 후에도 담석이 용해되지 않으면 치료를 중단함.
- 경구 담즙산 용해요법은 치료 중단 후 담석이 재발할 가능성은 매우 높아 용해 후 담석 재발률은 1년에 10%, 5년후 약 50%에 이르며 11년간 추적 연구에서 재발률이 50~70%까지 보고됨.³⁶
- 경구담즙산 용해요법은 담석용해 목적이외에 비만환자의 급속한 감량이나 완전비경구 영양법과 같은 담석이 호발하는 고위험군에서 담석형성 예방목적으로 투여 해 볼 수 있음.

② 직접 접촉 용해요법

- 경피담낭배액관이나 내시경적역행성 담취관조영술을 이용하여 담낭관을 통해 담낭내로 MTBE (MethyTert Butyl Ether), monoctanoin 등을 주입하여 담석을 용해시킴.
- MTBE는 콜레스테롤을 용해시키는 능력이 빠르지만 십이지장 점막에 접촉시 염증을 유발하고 체내에 흡수시 혈관내 용혈현상 등의 부작용으로 복강경담낭절제술이 보편화된 후 거의 사용하지 않으며, monoctanion은 상대적으로 MTBE에 비해 콜레스테롤 용해능은 떨어지나 조직에 대한 독성은 적어 간혹 담관 담석의 용해에 이용됨.

③ 체외충격파 쇄석술

- 1980년대 신장결석 환자를 대상으로 사용하기 시작한 체외충격파 쇄석술(extracorporeal shock-wave lithotripsy, 이하 ESWL)이 1986년 Sauerbruch 등³⁷에 의해 처음으로

담낭담석의 제거에 이용되었고, 담석을 잘게 분쇄시켜 담낭관을 통해 빠져 나가게 하는 치료법임.

- 체외충격파쇄석술만으로는 담석을 완전히 분쇄하기 어렵고 담석 조각이 담낭 내에 남아 있기 때문에 경구 담즙산 치료의 병용 요법이 필요함.
- 쇄석 후에도 파편들이 담낭관을 막아 담낭염의 악화를 유발할 수 있고, 담석의 재발이 빈번하며, 한국인에서는 색소성 담석이 상대적으로 많아 쇄석 이후에도 잘게 깨진 담석이 경구 용해제에 의해 완전히 제거되지 않는 경우가 많기 때문에 복강경담낭 절제술이 보편화된 후 ESWL는 거의 이용되지 않음.

④ 경피경간 담낭담석제거술

- 중증의 급성 담낭염 환자중 고령이나 심각한 동반 질환 등으로 인하여 수술의 위험도가 높은 경우에 경피경간 담낭배액술을 시도해 볼 수 있음.
- 기존의 배액관 경로로 누공을 만든 후 누공을 확장하여 직접 담도경을 담낭에 삽입하고 담석을 전기수압쇄석술(electrohydraulic lithotripsy, 이하 EHL)로 분쇄하여 담석을 제거하는 방법이나 제한점이 많음.

9. 담낭담석의 합병증

- 담낭 담석 환자의 약 2%에서 합병증이 발생하며, 담낭염은 가장 흔한 합병증임.

1) 급성 담낭염

- 증상이 있는 담낭담석 환자에서 담낭관을 막고 있는 담석이 빠져 나오지 않으면 담낭관 폐쇄가 진행되어 담낭의 압력이 비가역적으로 증가하고 염증이 발생하여 급성 담낭염을 일으킴. 담낭담석 환자에서 바로 급성 담낭염으로 진행되는 경우는 흔치않고 대부분 이전에 담도성 통증을 경험한 병력이 있음.
- 전형적인 담도성 통증이 6시간 이상 지속되고, 오심, 구토, 발열 등이 동반되며, 환자의 우상복부에 손을 대고 환자에게 깊은 들숨을 쉬게 하면 통증이 심해지거나 통증으로

인해 호흡을 중단하게 되는 Murphy 징후가 있을 때는 급성 담낭염을 강력히 의심할 수 있음.

- 급성 담낭염의 합병증으로는 기종성 담낭염(담낭에 가스를 만드는 균이 침입하여 염증을 일으키는 질환), 담낭 농양(담낭내의 담즙에 세균이 증식하여 농을 형성하는 질환), 담낭수종(담낭이 맑은 액체와 점액으로 가득 차는 질환), 담낭천공, 담낭장관누공, 담석성 장폐색 등이 있음.

2) 만성 담낭염

- 담낭 담석으로 인하여 반복적으로 담낭에 염증이 발생하면 담낭은 수축되고 담낭 벽이 비후되며 섬유화되어 만성 담낭염으로 진행되는데 대부분 과거에 반복적인 담도성통증이나 급성 담낭염을 경험함.³⁸

3) 급성 췌장염

- 담석이 담췌관 합류부에 들어가 박히게 되면 담즙이 췌관으로 역류하거나 췌관 압력을 상승시킬 수 있고, 담석이 배출되면서 오디 괄약근기능 장애를 초래하여 십이지장 내용물이 췌관 안으로 역류하여 췌장염이 발생함.
- 원인미상의 췌장염 환자에서는 경험적으로 복강경 담낭절제술이 합리적인 선택이 될 수 있는데³⁹ 이유는 진단되지 않은 담석질환이나 담관 슬러지가 흔한 원인이기 때문임.

10. 담석증의 식이요법과 예방

- 담석증환자에서 식이요법의 기본 목적은 담석이 존재하는 담낭이나 담관의 수축을 예방하여 통증유발을 예방하는 것과 식이요법을 통해 담석이 발생하는 것을 예방하는 것이나 효과적인 식이요법은 없음.
- 당분은 콜레스테롤 담석의 형성을 촉진하지만 섬유질과 적당한 알코올 섭취는 예방적 효과를 나타낼 수 있음.

- 콜레스테롤 담석과 연관된 음식물에 대하여 아직 명확하게 확립된 바는 없지만 지방식이나 단백질식에 상관없이 과식은 피하는 것이 좋으며, 야채나 과일을 충분히 섭취하고 적당한 운동으로 비만이 되지 않도록 하는 것이 좋음.
- 콜레스테롤 담석질환은 생활습관변화를 통해 예방될 수도 있는데 총칼로리 섭취를 줄이는 것이 중요하고⁴⁰ 체중감소동안 경구 UDCA를 투여하면 콜레스테롤 담석 생성을 예방할 수 있음.
- 한국인에게서 흔히 발생하는 색소성 담석의 경우에는 음식과의 연관성보다는 담즙의 정체와 세균 감염, 기존에 앓고 있던 질환(간경변증, 용혈성 빈혈 등)이 중요한 원인 인자로 알려져 있으므로 이에 대한 예방이 필요함.

제2절 총담관담석

1. 서론

- 총담관담석이란 간외담관내에 담석이 존재하는 상태를 말하며 담낭 안에 있는 담석이 간외담관으로 이동하여 발생하거나 담관내에서 자체적으로 형성되기도 함.
- 총담관담석 환자 대다수는 복통, 황달, 오한 및 발열을 동반한 담관염이 발생하기 때문에 빠른 치료가 필요하며, 특히 담관염은 응급 치료가 되지 않으면 패혈증 및 쇼크 등으로 사망에 이를 수 있는 위중한 질환임.

2. 역학

- 총담관담석의 유병률은 잘 알려져 있지 않으나 증상이 있는 담낭담석으로 담낭 절제술을 시행받은 환자에서 총담관담석의 발생율은 4~20%로 보고됨.⁴¹
- 담도성 통증이 있는 환자에서 총담관 담석이 동반될 확률이 많게는 20%까지 보고되고 있지만, 담도성 통증이 있더라도 정상 혈청 빌루리빈과 복부초음파에서 정상담관 직경이 있는 경우에는 5%이하로 감소함.⁴²

3. 발생기전

- 일차성 담관담석은 담관차제에서 생긴 것이고 이차성 담관담석은 담낭담석이 담낭관을 통하여 빠져나온 것인데 일차성 및 이차성 담관담석의 빈도에 대해서는 논란이 많음.
- 서구에서의 담관담석은 대부분 담낭에서 생긴 담석이 담낭관을 통하여 담관으로 빠져나와 생긴 이차적인 것으로 담낭담석 환자의 약 15%에서 담관담석을 가지고 있으나 담관담석이 있는 환자는 95%에서 담낭에 담석을 가지고 있음.
- 국내에서는 자체에서 형성된 원발성 총담관담석의 비율이 높아서 총담관담석에 대한 전국적 조사에서 담낭에서 유래된 이차성 담석이 35.7%에 불과하고 원발성 담관담석이 64.3%였음.
- 이차성 담관담석의 성분은 담낭담석이 주로 콜레스테롤 담석이기 때문의 콜레스테롤 담석이 많지만, 일차성 담관담석은 지역이나 인종의 구별없이 색소성 담석중에서도 갈색담석이 흔함.

1) 일차성 담관담석 (primary gallstone)

- 총담관 자체에서 생성된 담석을 일차성 담관담석이라 하고, 담즙감염이나 담즙저류가 주된 원인이 됨.
- 대장균(*Escherichia coli*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 클스트리디움(*clostridium*) 등에 의한 감염은 베타글루쿠로니다아제(β -glucuronidase)에 의해 포합형 빌리루빈(conjugated bilirubin)을 비포합형 빌리루빈(unconjugated bilirubin)으로 분해하고, 세균에서 분비된 포스포리파아제 A (phospholipase A)는 팔미트산(palmitic acid) 과 스테아르산(stearic acid)를 생성함. 이러한 화합물이 칼슘과 불용성 복합체를 형성하여 갈색 색소성 담석이 됨.
- 담즙저류를 유발하는 조건 즉 담관낭종(choledochal cyst), 담관협착 (경화성 담관염, 양성 또는 악성 협착), 간관공장문합술 (hepaticojejunostomy) 등에서는 담즙이 정체되어 일차성 담관담석이 담석이 형성됨.

2) 이차성 담관담석 (secondary gallstone)

- 서구에서 관찰되는 총담관담석은 보통 담낭에서 형성되어 담관으로 이동되는 이차성 담관담석인데 담낭절제술을 시행받은 환자의 10-15%에서 담관담석이 유발되고 이중 2/3에서 증상을 유발함.⁴³
- 정상적으로는 담낭관의 직경이 2-3 mm 정도이기 때문에 담관으로 이동된 담석도 작아서 총담관을 자연적으로 폐쇄시키지는 않을 수 있으나 일부환자에서는 담낭관이 짧고 큰 직경이어서 더 큰 담석이 담관으로 이동하여 담관폐색을 일으킴. 일부에선 담석이 하트만주머니(Hartmann's pouch)에 오랫동안 박혀있어 만성염증을 일으키고 담낭과 총담관사이에 누공을 형성하여 더 큰 담석이 담관으로 이동할 수 있음[그림 3-9: MRCP에서 담낭담석과 총담관 담석의 모양이 같아 담낭관을 통한 담석의 이동을 암시함].



[그림 3-9] 이차성 담관담석의 MRCP

4. 총담관담석의 자연경과

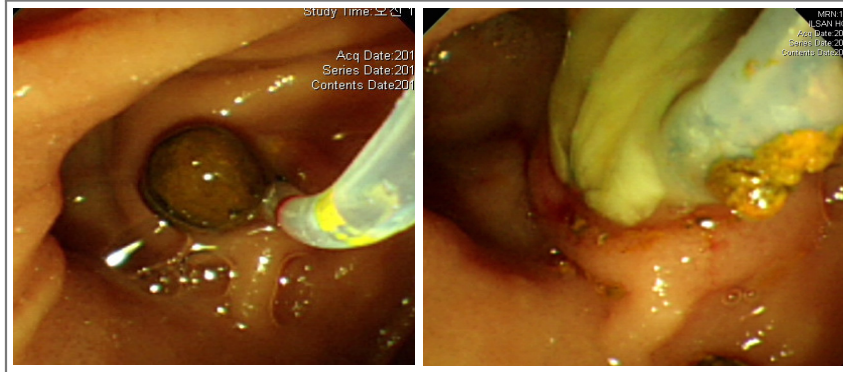
- 총담관담석의 자연경과는 명확하게 이해되고 있지 않음.
- 담낭담석처럼 총담관담석은 무증상으로 수년간 지낼 수도 있고, 일부에서는 증상 없이 십이지장내로 자연배출 되는 경우도 있음.⁴²
- 증상을 일으키는 경우에는 담관 또는 췌관의 부분적 또는 완전 폐색을 일으켜 통증, 황달, 담관염, 패혈증, 급성 췌장염을 유발하고 치료하지 않을 경우 속으로 사망할

수 있음.

- 잔류담석이 있는 환자를 6개월에서 13년간 추적관찰 하였을 때 증상의 재발을 경험한 환자는 전체 환자의 절반 이상이었고, 약 25%에서는 심한 합병증을 경험함.⁴⁴ 이를 근거로 최소 담관담석의 최소 반이상에서는 증상이 발현되는 것으로 추정할 수 있음.
- 따라서 총담관담석증은 증상이 없더라도 치료를 해야함.⁴⁵

5. 증상

- 총담관담석은 담석자체가 증상을 일으키는 것은 아니며, 담석이 담관을 막아서 증상이 발생하는데, 담관 폐쇄 발생의 급만성 여부, 담관 폐쇄의 정도, 담즙내 세균오염 등이 임상양상의 정도를 결정하는 중요한 요소임.
- 무증상으로 있는 경우도 있으며, 일부 고령의 환자의 경우에는 임상증상이 뚜렷하지 않을 수 있음.
- 발열이나 황달 등의 증상이 없이 상복부 또는 우상복부에서 시작되는 전형적인 담도성 통증만으로 나타나는 경우도 있어 담낭관 폐쇄에 의한 담석담석 통증과 구분하기 매우 어려움.
- 담도성 통증이 의심되면 담석이 담낭내에만 존재하는지 또는 총담관내에도 같이 존재하는지를 확인해야 하고, 담당절제술을 시행받은 환자에서도 총담관담석 여부를 확인하여야함.
- 담즙이 총담관에서 정체되면 세균이 번식하여 급성 담관염이 유발되고 이러한 경우 복통, 황달, 발열로 알려진 Charcot triad 라는 특징적인 임상 소견이 나타나며 세가지 증상이 모두 함께 나타나는 경우는 50~70%정도임.
- 급성 담관염은 급성 화농성 담관염으로 진행하여 간농양이나 패혈증에 의한 쇼크가 올 수 있고 더 진행하는 경우에는 사망할 수도 있음[그림 3-10: 총담관담석이 십이지장 유두부를 폐색시키고 있고, 담석제거시 담관염내의 농양이 십이지장으로 흘러나오고 있음].



[그림 3-10] 총담관담석으로 인한 급성 화농성 담관염

- 합병증으로 급성 담관염 및 담관성 패혈증뿐 아니라 담석성 췌장염을 유발하고, 장기간 담석이 담관내에 존재하는 경우 이차성 담관성 간경변증(secondary biliary cirrhosis) 까지 일으킬 수 있음.

6. 진단

1) 검사실 소견

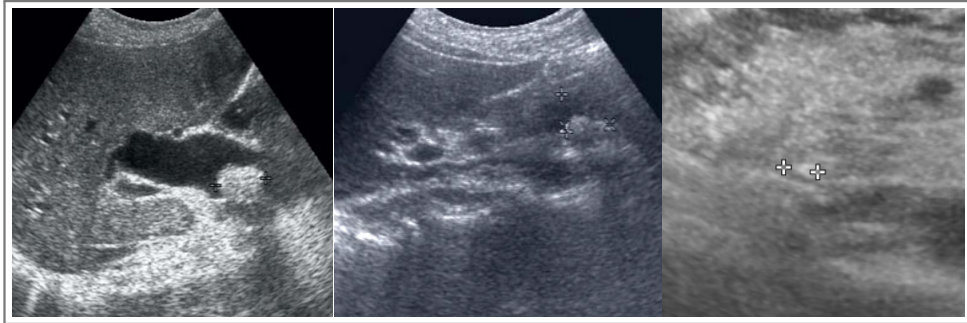
- 간기능 검사 즉 혈청 빌리루빈, AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine transaminase) 등이 상승하고, 증상이 있는 환자의 90% 이상에서 혈청 ALP(alkaline phosphatase)와 r-GT(gamma- glutamyltranspeptidase)가 상승됨. 총담관담석은 담관을 불완전하게 폐쇄하기 때문에 혈청 빌리루빈이 15 mg/dL 이상 상승하는 경우는 드뭄.

2) 방사선학적 진단

(1) 복부 초음파검사

- 총담관담석이 의심되는 환자에서 비용 및 환자안전 면에서 첫 번째 영상검사로 많이 이용되지만 담석을 직접 관찰할 수 있는 경우는 50% 미만이며, 담관확장 등 이차적 소견 등으로 담석의 가능성을 추측할 수 는 있음[그림 3-11: 총담관담석이 고에코로

관찰되고 담관확장이 동반됨(좌), 총담관 말단부에 담석이 관찰됨(중), 담석의 크기가 작아 후방음향음영이 잘 나타나지 않음(우)].

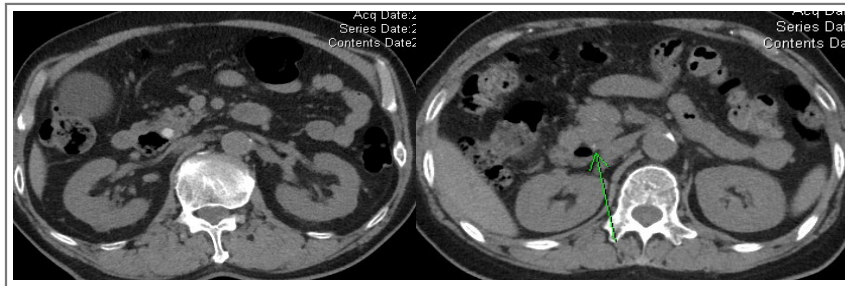


[그림 3-11] 총담관담석의 초음파소견

- 초음파검사는 담낭담석의 진단 예민도가 95%로 매우 우수하지만 총담관담석을 확인하는데는 어려운 점이 많아서 진단의 특이도가 100%일 지라도 민감도가 30%에 불과함.
- 담관 내강 속의 담석은 후방 음영이 잘 나타나지 않을 수 있고 크기도 작아서 진단이 어렵고, 특히 총담관 말단부에 담석이 존재하는 경우는 인접한 십이지장 내강의 공기로 인해 발견이 어려움.
- 담석을 관찰하지 못하더라도 영상검사에서 총담관 확장이 동반될 때 담관폐색을 강력히 의심할 수 있으며 담관담석 가능성에 대한 다변량 분석에서 담관염(Odds ratio, 이하 OR: 10.5), 초음파상 담낭담석과 함께 담관확장(OR: 7.4), AST상승 (OR: 2.9), 빌리루빈상승 (OR: 5.3) 등이 모두 동반되었을 때는 담관담석 동반 가능성이 99%였고, 이러한 예측인자가 모두 없을 경우에는 가능성은 7%까지 떨어짐.⁴⁶
- 요약하면 총담관담석의 진단적 접근에 있어 복부초음파검사는 진단에 어려운 점이 있지만 환자의 임상양상과 간기능 검사와 더불어 총담관담석 예측을 위한 초기검사 또는 일차적인 검사로 총담관담석의 확진을 위한 다음 단계의 검사를 선택하는데 있어 도움을 줄 수 있는 검사임.

(2) 복부 전산화단층촬영

- 초음파검사의 단점인 주변 공기에 의하여 영향 받지 않고 검사자 간의 주관적인 차이가 없는 객관화된 검사로 총담관 및 간내담석의 진단에 매우 유용하며 특히 총담관 원위부의 담석 진단율이 초음파 검사보다 훨씬 높음,
- 최근에 multi-detector CT(MDCT)가 도입된후 과거보다 진단율이 개선되어 총담관담석 진단의 민감도가 71%~93%(평균 80%)까지 향상됨⁴⁷[그림 3-12: 담관하부에서 총담관담석이 고음영으로 관찰됨].



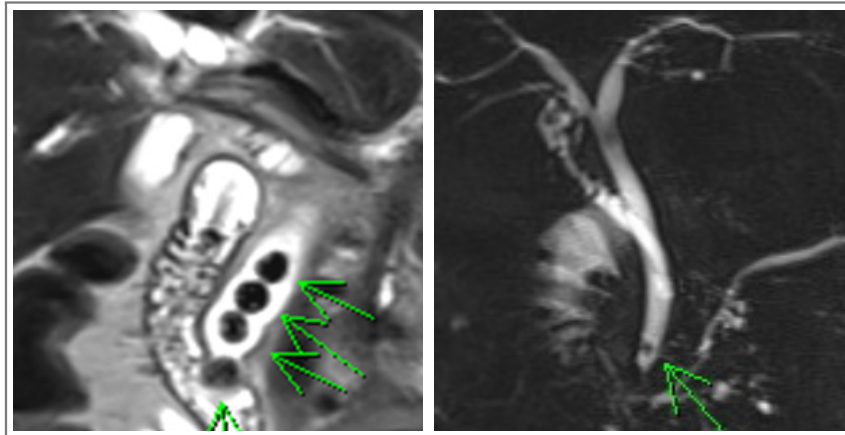
[그림 3-12] 총담관담석의 CT소견

- 총담관담석의 가장 흔한 합병증인 급성 담관염의 신속한 진단 및 합병증을 검사하는데 매우 효과적인 검사방법으로 권고됨.⁴⁸

(3) 자기공명 담췌관조영술

- 자기공명담 췌관조영술은 MR의 T2 강조영상을 이용하여 담관과 췌관속의 액체를 고신호 강도로 표시하여 별다른 조영제 사용 없이 담도와 췌관을 볼 수 있는 영상학적 진단방법.
- 방사선 노출의 위험성 및 조영제 사용에 따른 부작용이 없는 완전한 비침습적 검사법이며 담관이 완전히 폐쇄된 경우에도 폐쇄부위 상부와 하부를 모두 볼 수 있는 장점이 있음.⁴⁹
- 자기공명 담췌관조영술의 총담관담석에 진단 민감도는 85%~92%, 특이도는 93%~97%로 알려져 있고⁵⁰ 크기가 6 mm 이하의 작은 담석에서는 민감도가 33%~71%로 떨어짐.⁵¹

- 진단목적의 내시경적역행성 담췌관조영술을 대신하고 있으며 일차 검사에서 중증도 이상으로 총담관담석이 의심되는 경우 시행할 수 있는 정밀검사로 추천하고 있음^{52,53}
[그림 3-13: MRCP에서 정상담관의 고시그널안에 총담관담석은 음영결손으로 관찰됨].

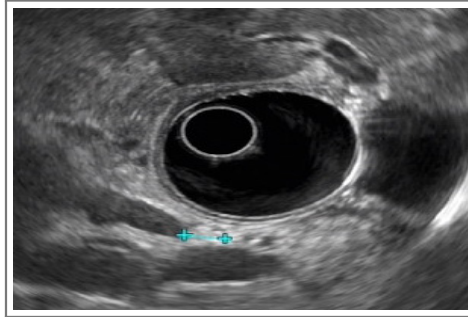


[그림 3-13] 총담관담석의 MRCP 소견

3) 내시경적 진단

(1) 내시경 초음파 (endoscopic ultrasound, EUS)

- 내시경 초음파검사는 내시경을 십이지장 근처에 삽입하여 복부 지방이나 장내 가스에 영향을 받지 않고 초음파 검사를 시행할 수 있는 방법으로 내시경적역행성 담췌관조영술과 비교하여 덜 침습적인 검사 방법이며 정상 직경 총담관 안의 담석도 진단할 수 있음.
- 시술자의 능력 및 개인에 따라 진단율에 차이를 보이며 고가의 내시경 장비가 따로 필요하다는 단점이 있음.
- 내시경 초음파의 민감도는 89%~94%, 특이도는 94%~95%로 보고되고 있고,⁵⁴ 5 mm 이하의 작은 담석의 경우에도 높은 진단율을 보임⁵⁵[그림 3-14:내시경 초음파 검사상 총담관담석이 담관하부에서 고에코로 관찰됨].

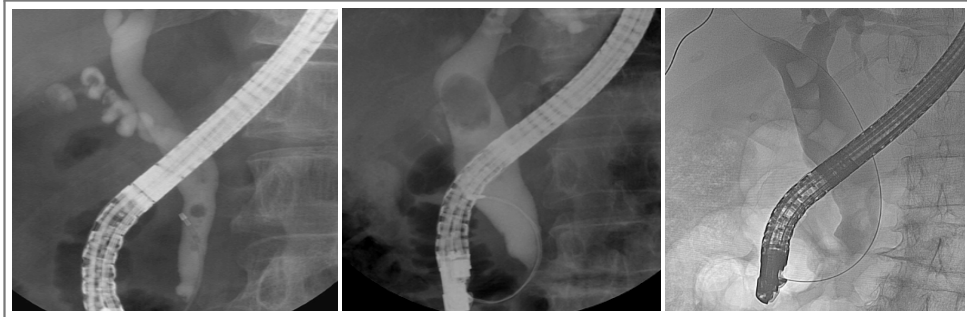


[그림 3-14] 총담관담석의 EUS 소견

- 자기공명 담췌관조영술에 비해 담석의 크기, 담도의 확장 여부에 영향을 받지 않고 정확하게 담관담석을 진단할 수 있으나 자기공명 담췌관조영술과 내시경 초음파간의 진단 정확도는 크지 않아 장비의 구비 여부, 경험, 비용 문제 등을 고려하여 결정하는 것이 적절함.⁵⁰

(2) 내시경적역행성 담췌관조영술

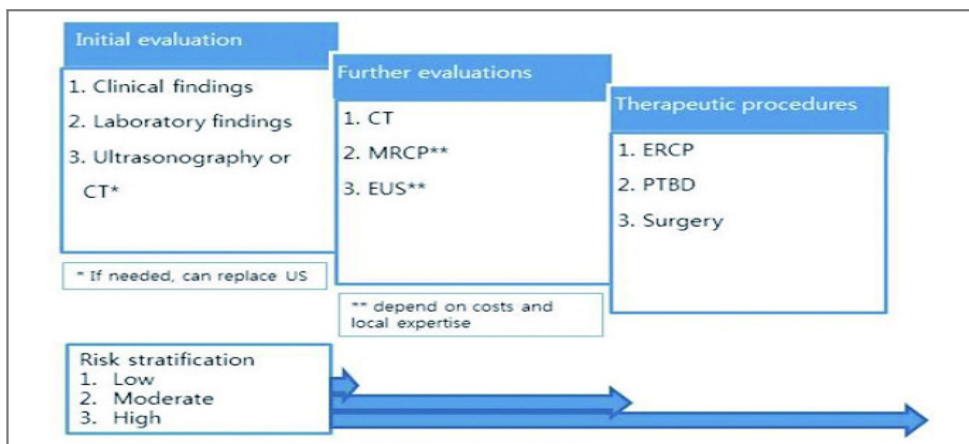
- 내시경적역행성담췌관조영술은 전통적으로 총담관담석의 진단에서 표준적인 검사방법으로 진단과 동시에 치료가 가능하다는 장점이 있으며 성공률은 70~90%정도임.⁵⁶
- 침습적인 검사방법으로 췌장염(1.3~6.7%), 감염(0.6~5.0%), 출혈(0.3~2.0%), 천공(0.1~1.1%) 등의 합병증^{57,58}을 야기할 수 있고 방사선에 직접노출되는 단점이 있음.
- 시술의 합병증으로 인하여 총담관담석의 가능성이 높은 고위험군 환자의 경우에는 내시경 치료 시술을 동시에 할 수 있는 내시경적역행성 담췌관조영술을 시행하지만, 담석의 가능성이 낮은 환자에서는 내시경적역행성 담췌관조영술과 거의 동등한 정확도를 가진 자기공명 담췌관조영술 혹은 내시경 초음파 검사를 먼저 시행하여 담석의 유무를 확인함으로써 침습적인 내시경적역행성 담췌관조영술을 불필요하게 시행하는 것을 줄일 수 있음⁴⁸[그림 3-15: ERCP에서 총담관담석의 담관내에서 움직이는 음영결손으로 관찰되며 크기와 개수는 다양함].



[그림 3-15] 다양한 크기의 총담관담석으로의 ERCP 소견

7. 총담관담석 진단에 대한 권고 (대한췌담도학회)⁵⁹

- 총담관담석의 진단방법은 여러 가지가 있으며 최적의 진단을 위해서는 검사에 대한 위험성을 최소화하면서 빠른 시간에 비용과 효율적으로 최상의 검사를 시행하는 것이 가장 이상적임.
- 총담관담석이 의심되는 상황은 어느 한가지로 이루어지는 것이 아니며, 임상양상과 생화학적 검사 및 초음파 검사가 시행된 상태에서 평가할 수 있고, 이것을 바탕으로 담관 담석이 있을 가능성이 높은 군과 낮은 군으로 구별 혹은 층화(stratification)하여 몇 개의 위험도(risk groups)로 나누어 치료 방침 및 추가 검사를 시행하는 것을 권고⁵⁹[그림 3-16].



[그림 3-16] 대한췌담도학회 총담관담석의 진단 가이드라인

1) 저위험군 (low risk)

- 권고사항: 총담관담석의 저위험군 환자에서 내시경적역행성 담취관조영술은 진단목적인 경우 우선 시행하지 않음.
- 초기 검사에서 총담관담석이 있을 확률이 10% 미만으로 환자가 담낭담석을 동반하여 담낭절제술이 필요하다면 내시경적역행성 담취관조영술을 시행하지 않고 바로 담낭절제술을 시행할 수 있음.

2) 중등도 위험군(intermediate risk)

- 권고사항: 총담관담석의 중등도 위험군 환자에서는 정확한 진단을 위해 자기공명 내시경적역행성 담취관조영술 또는 내시경 초음파검사를 시행할 수 있음.
- 초기 검사에서 총담관담석이 있을 확률이 10~50%인 군이며, 총담관담석의 제거를 위한 내시경적역행성 담취관조영술이 필요한지를 알아보기 위하여 자기공명 담취관조영술이나 내시경 초음파검사의 추가 검사가 필요하며 검사의 검사의 선택은 비용 및 여건에 따라 결정함.⁵⁰
- 자기공명 담취관조영술이나 내시경 초음파검사에서 담석이 확인되지 않으면 내시경적역행성 담취관조영술은 시행하지 않고 담낭절제술이 필요한 환자에서는 바로 수술을 시행함.
- 자기공명 담취관조영술이나 내시경 초음파검사에서 총담관결석이 확인되는 경우에는 내시경적역행성 담취관조영술을 시행하고, 그 이후에 담낭절제술이 필요한 환자는 수술을 시행함.

3) 고위험군(high risk)

- 권고사항: 총담관담석의 고위험군 환자에서 내시경적역행성 담취관조영술은 진단 및 치료 목적으로 시행할 수 있음.
- 초기 검사에서 총담관담석이 있을 확률이 50% 이상인 군으로 환자 상태에 따라서는 다른 추가 검사없이 담석제거 등의 치료를 할 수 있는 내시경적역행성 담취관조영술을 바로 시행할 수 있음.⁵²

8. 치료

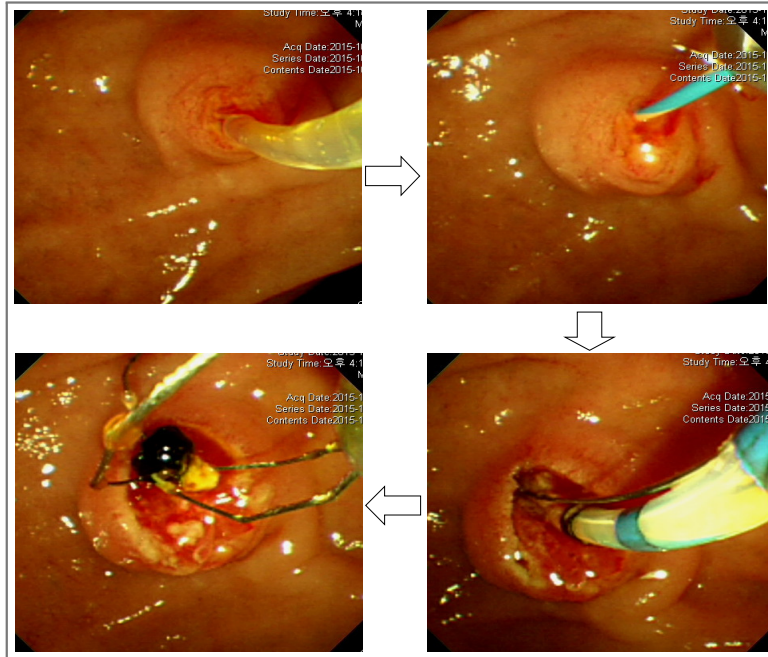
1) 서론

- 총담관담석의 내시경적 치료는 1974년 내시경적 유두괄약근 절개술(endoscopic sphincterotomy, EST)⁶⁰을 시행 후 간외담관담석의 제거에 성공함으로써 시작되었음.
- 과거에는 간외담관담석의 일차적 치료로 수술을 통하여 담석을 제거하는 것이었으나, 내시경 술기가 발달하고 복강경 담낭절제술이 도입된 후부터는 내시경적역행성 담췌관조영술 및 내시경적 유두괄약근 절개술을 이용한 내시경적 치료가 총담관담석의 주요한 치료법으로 사용되고 있음.
- 내시경적 유두괄약근절개술후 바스켓이나 풍선 카테터를 이용하여 약 85~90%에서 총담관담석의 제거가 가능함. 성공적인 담석 제거를 어렵게 하는 요인들로는 담석의 크기, 개수, 모양과 같은 담석 자체의 요인뿐 아니라, 담관 원위부의 굴곡 정도, 담관협착, 위장관계 수술로 인한 해부학적 변형 등이 있음.^{61,62}
- 담석의 내시경적 치료법은 접근 경로에 따라 경구경유두적 경로와 경피경간적 경로로 구분하고, 수술적 방법에는 개복술과 복강경 수술로 구분할 수 있음.

2) 경구경유두적 경로 (peroral transpapillary route)

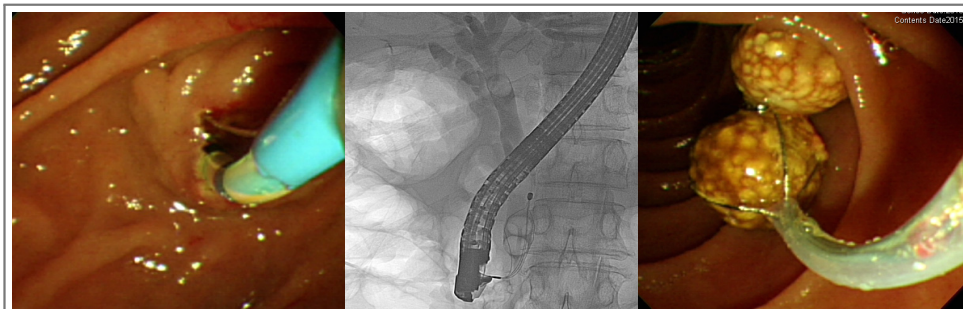
(1) 내시경적 유두괄약근 절개술

- 담관의 출구인 십이지장 유두부는 오디 괄약근으로 둘러싸여 있기 때문에 담관담석을 제거하기 위해서는 괄약근을 절개하여 출구를 넓혀줘야 함.
- 방법은 십이지장유두부를 통하여 도관(catheter)으로 담관을 미리 조영한 후 도관을 따라 가는 철사(guidewire)를 담관내에 삽입하고 절개도를 담관내에 유치시킴. 절개도의 손잡이를 잡아당겨 칼을 팽팽하게 긴장시키고 11-12시 방향으로 위치하면서 전류를 1-2초정도 짧게 통과시키면서 유두부를 절개함[그림 3-17: 유두괄약근 절개술후 담석을 제거함].

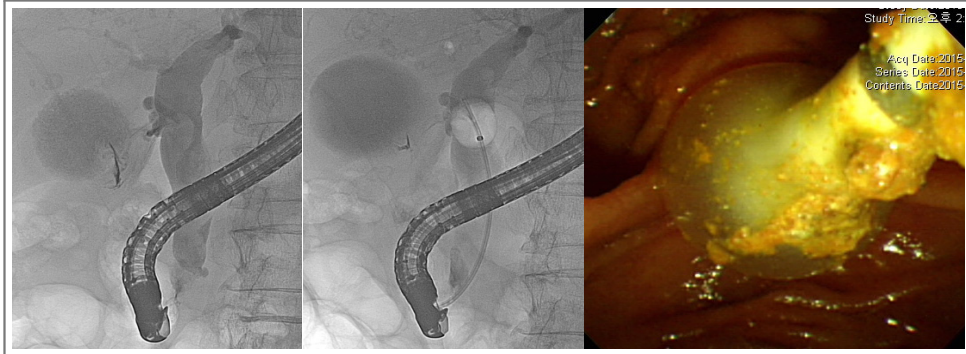


[그림 3-17] 내시경적 유두괄약근 절개술

□ 십이지장경을 통해 절개도를 유두부에 삽입한 후 전기를 통과하여 오디괄약근을 절개한 후 바스켓이나 풍선을 이용하여 담석을 포획해 넓어진 유두부를 통해 담석을 제거하는 하는데 담석 제거 성공률은 85~96%로 괄목할 만한 성적임[그림 3-18: 유두괄약근 절개술후(좌) 조영된 총담관담석을 바스켓으로 포획후(중) 십이지장 유두부로 제거함(우), 그림 3-19: 조영된 총담관담석(좌)을 제거하기 위해 담관내로 풍선을 삽입한 후(중) 십이지장으로 제거함(우)].



[그림 3-18] 내시경적 유두괄약근 절개술 후 바스켓을 이용한 담석제거

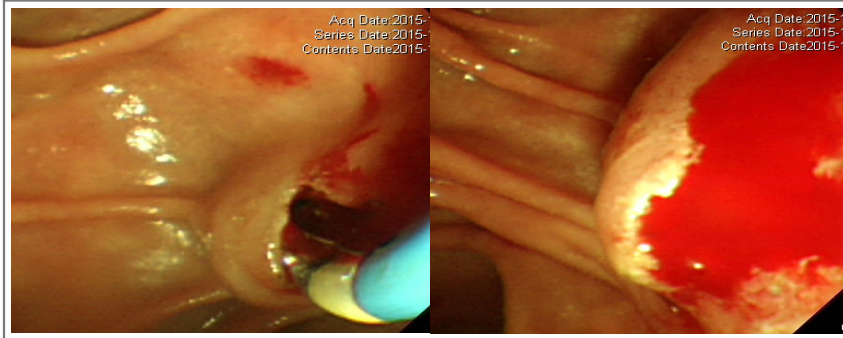


[그림 3-19] 내시경적 유두괄약근 절개술 후 풍선을 이용한 담석제거

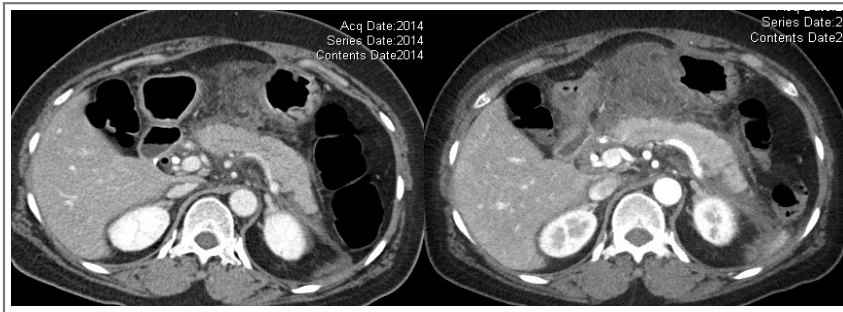
- 유두괄약근 절개술은 담관 담석의 제거뿐 아니라 오디괄약근 기능장애의 치료, 담도배액술이 필요한 양성 및 악성 담도 협착의 진단 및 치료에 적용되고 있음.
- 괄약근을 절개하는데 따른 합병증으로 출혈, 췌장염, 천공, 담관염 등의 합병증이 3~15%에서 발생하고 이로 인한 사망률도 0.3%까지 보고되는 침습적인 수기이기 때문에 숙련된 전문가에 의한 시술되어야 함^{63,64}(표 3-2), [그림 3-20: 유두괄약근 절개술후의 출혈, 그림 3-21: 췌장염이 동반되어 췌장의 부종과 함께 췌장조직주위로 액체저류 관찰됨, 그림 3-22: 유두괄약근 절개부위의 천공으로 인하여 우측신장주변으로 공기저류가 관찰됨].

<표 3-2> 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증 (n=2347)⁶⁴

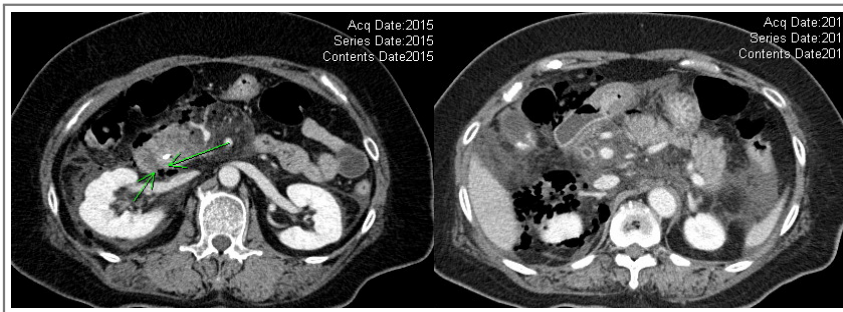
	총수 (%)	중증수 (%)	치사율수 (%)
출혈	48 (2.0)	12 (0.5)	2 (0.1)
급성췌장염	127 (5.4)	9 (0.4)	1 (<0.1)
급성담도성패혈증	24 (1.0)	2 (0.1)	1 (<0.1)
천공	8 (0.3)	5 (0.2)	1 (<0.1)
기타	25 (1.1)	8 (0.3)	5 (0.2)
총합병증	229 (9.8)	38 (1.6)	
치사합병증			10 (0.4)



[그림 3-20] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(출혈)



[그림 3-21] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(급성체장염)

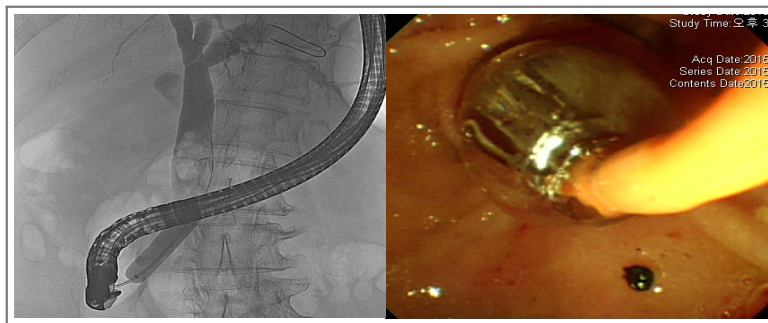


[그림 3-22] 내시경적 유두괄약근 절개술의 합병증(천공)

(2) 내시경적 유두부 풍선확장술

- 유두괄약근 절개술은 괄약근 절개에 따른 영구적 괄약근 기능 상실과 이로 인한 십이지장 내용물의 담관내 역류, 담석재발, 유두부 협착 등의 장기적 합병증이 문제점으로 제기되고 있음.

- 오디괄약근 기능보전과 EST의 합병증을 피할 수 있는 방법으로 풍선을 이용한 유두괄약근 풍선확장술(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)이 있음.
- 절개도를 이용하여 괄약근을 절개하는 대신 6~8 mm 직경의 고압력 수압풍선 (high-pressure-hydrostatic balloon)을 담도입구 유두부에 위치시킨 후 풍선을 팽창시켜 유두부를 확장시키고 넓혀진 유두부로 바스켓 등을 이용해 담석을 포획한 후 담석을 제거하는 방법.
- 풍선을 이용한 유두부의 확장 정도는 유두괄약근절개술 만큼 만족스럽지 못하여 10 mm 이상의 큰 담석을 제거하는데는 제한이 있고 췌장염의 발생빈도가 높다는 단점이 있음.⁶⁵
- 간경변증과 같은 심한 출혈성 경향이 있거나 우두부 주위에 큰 계실과 같은 형태학적 이상으로 유두괄약근 절개술이 힘든 경우에는 장점이 있음[그림 3-23: 담관조영술에서 담관담석이 관찰되고(좌) 유두부 풍선확장술을 시행함(우)].



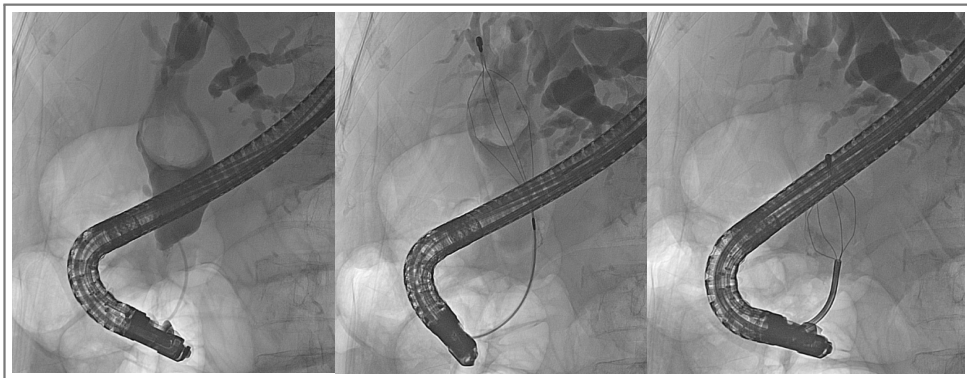
[그림 3-23] 내시경적 유두부 풍선확장술

(3) 제거가 어려운 총담관담석

- 내시경적 유두괄약근 절개술 또는 풍선확장술 후 90% 이상에서 총담관담석의 성공적인 제거가 가능하나 직경이 15 mm 이상인 거대 담석, 담도벽에 감돈된 담석(impacted stone), 담도협착의 상방에 존재하는 담석 등의 경우에는 제거하기 힘든 경우가 있음.
- 이러한 담석의 성공적인 제거를 위해서는 기계적 쇄석술이나 충격파 쇄석술로 담석을 분쇄하거나, 내시경유두 큰풍선확장술 또는 일시적 담관스텐트 삽입술이 도움이 됨.

① 기계식 쇄석술 (mechanical lithotripsy)

- 기계식 쇄석술은 유두괄약근 절개술후 바스켓이나 풍선을 이용한 담석제거에 실패하였을 경우 시행해볼 수 있는 가장 간단한 방법임.
- 담석의 크기가 크거나 담석이 바스켓에 포획된 채로 담관에 감돈된 경우 또는 담관말단부에 협착이 존재하는 경우 등이 적응증이 됨.
- EST를 먼저 선행된 후 담석을 바스켓으로 포획하고 금속 sheath를 바스켓 위로 진행시킨 후 쇄석기를 돌려 금속 sheath의 선단을 담석을 향해 전진시켜 물리적 압력을 가하여 분쇄하며 파편은 바스켓이나 풍선을 이용하여 유두부로 제거함[그림 3-24: 총담관내에 거대담석이 관찰되고(좌) 담석을 바스켓으로 포획한 후(중), 금속 sheath로 압력을 가하여 분쇄(우)].



[그림 3-24] 총담관담석의 기계식 쇄석술

- 기계식 쇄석술의 성공률은 79~92%로 보고되고 있으며, 기계적 쇄석술의 가장 흔한 실패 원인은 담석의 담관내 감돈과 담석이 매우 큰 경우로 담석의 크기가 3 cm 보다 큰 경우에는 담석이 바스켓에 완전히 잡힐 수 없으므로 크기가 3 cm 보다 작은 경우에만 기계적 쇄석술을 고려함.^{66,67}
- 기계식 쇄석술의 합병증은 6~13%이고, 췌장염과 출혈이 가장 흔하고 바스켓의 감돈이나 바스켓의 철사 줄이 끊어지는 기술적인 합병증도 발생할 수 있음.⁶⁸

② 충격파 쇄석술

- 기계식 쇄석술에도 실패시 충격파 쇄석술로 담석을 분쇄하고 내시경적으로 분쇄된 파편을 유두부를 통해 제거하는데 충격파 조사위치에 따라 체내충격파 쇄석술 (intracorporeal shock wave lithotripsy, ISWL)과 체외충격파쇄석술 (extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)로 구분함.
- ISWL은 ESWL에 비해 발생에너지가 강해 분쇄효과가 뛰어나나 담관벽의 손상이나 천공을 유발할 수 있으므로 반드시 경피경간적 경로로 담도경을 삽입하거나 십이지장경을 통하여 모자내시경을 담도내로 삽입하여 내시경직시하에서 정확히 담석을 조준한 후 쇄석하여야 하므로 특수 장비가 필요하고 비용측면에서 비싸다는 단점이 있음.
- 체내충격파 쇄석술은 담도내시경하에 전기수압 쇄석술 (electrohydraulic lithotripsy, EHL) 또는 레이저 쇄석술(laser lithotripsy, LL)의 탐침을 담석에 직접 접촉시켜 쇄석술을 시행하여 분쇄된 담석 조각을 바스켓으로 포획하여 제거하는 방법으로 거대 감돈 결석에서 가장 유용하게 사용될 수 있음.⁶⁹ 최근에는 모자내시경대신 SpyGlass Direct Visualization System이나 극세경내시경을 이용한 경구적 담관내시경검사 (peroral cholangioscopy)가 이용되고 있음.⁷⁰
- 체외충격파 쇄석술은 각종 시술에도 불구하고 담석제거술에 실패한 경우 시행해 볼수 있는데 담석의 위치나 담도협착 유무와 무관하게 적용 가능하다는 장점이 있음. 거대담석, 유두부나 담낭관에 감돈된 담석, 유두부 주위에 계실이 있거나 Billroth II 수술을 받아 EST가 불가능하거나 불충분한 경우, 담관협착부 상부의 감돈담석 등에 유용한 치료법이 될 수 있음.

③ 내시경적 유두부 큰풍선확장술

- 2003년 Ersoz 등⁷¹에 의해 EST 후 12~20mm의 풍선도관을 사용하는 내시경유두부큰풍선 확장술(endoscopic papillary large balloon dilatation, EPLBD)을 병용하는 치료가 도입되었고 이후 EST 후 EPLBD를 시행하는 방법이 제거가 어려운 거대 총담관담석의 치료에 안전하고 효과적인 방법으로 보고됨.^{70,72,73}

- 거대 담관담석 환자에서 EPLBD 시행후 담관결석의 완전 제거율은 95~100%, 기계적 쇄석술이 필요했던 경우는 1~27%로 보고되고 있으며, 출혈, 천공, 췌장염 등의 합병증은 0~16%로 보고됨.^{70,72,73.}

① 일시적 담관 스텐트 삽입술

- EST 후 거대 담관담석이거나 담석이 꼭 끼어 통상적인 내시경적 방법으로 담석제거가 힘든 경우 담관내 일시적인 도관삽입은 담즙배액을 유지시키고 추후의 담석감돈을 예방하여 담관염 및 담도성 통증의 해소에 도움이 되며, 이차적으로는 마찰에 의해 결석의 크기를 감소시켜 담석 제거를 용이하게 함.⁷⁴
- 플라스틱 스텐트를 이용한 총담관담석 치료의 적응증은 내시경 치료로 제거하지 못한 15 mm 이상의 거대 총담관담석 환자에서 고령이거나 수술에 대한 고위험군으로 수술에 따른 합병증 위험도가 높은 경우이며 스텐트를 장기간 삽입시 담관염의 발생이 높아지기 때문에 3개월 정도의 일시적 삽입이 권장됨.⁷⁵

2) 경피경간적 경로 (percutaneous transhepatic route)

- 경피경간적 담도내시경을 통한 쇄석술(Percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy, PTCSL)은 접근 경로가 되는 누공의 확장 및 완성에 시간을 요하지만 담석의 제거에 있어 높은 성공률이 보고되고 있어 경구경유두로의 접근이 어려운 경우에 유용하게 사용될 수 있음.
- 총담관담석 환자에서 PTCSL을 시행하면 비교적 어렵지 않게 총담관담석을 제거할 수 있으며,⁷⁶ Billroth II 수술, Roux-en-Y 문합술로 해부학적인 변화가 발생한 총담관결석 환자에서 ERCP를 통한 담석제거에 실패하는 경우에 PTCSL은 수술적 치료를 피할 수 있는 유용한 대안임.^{76,77}

3) 수술적 요법

- 내과적 치료로 모두 실패한 경우 시행해 볼 수 있으며 담관절개후 담석을 제거하고, 담관 협착이 동반된 경우에는 총담관 십이지장 문합술 등의 담관배액술을 같이 시행하기도 함.

- 담관절개술은 복강경 또는 개복술로 시행할 수 있으며 복강경 담관절개술은 담관이 확장된 경우에 시행할 수 있는데 숙련된 외과의사에 의해 시행해야 하고, 총담관절개술의 합병증은 2-17%, 사망률은 1-5%로 ERCP와 유사함.

9. 재발 및 추적검사

- 총담관담석제거술 시행후 재발율에 대한 보고는 연구가 극히 드물고, 이러한 보고마저도 적은 수의 환자를 대상으로 짧은 추적관찰기간이라는 한계가 있음.
- 총담관담석제거술 후 6개월을 기준으로 이전에 발견된 경우는 잔류 총담관담석으로 분류하고, 이후에는 재발로 분류하는데⁷⁸ 담관담석이 완전히 제거되었음이 확인되어도 5년 이상 장기간 추적관찰에서 재발율은 4~24%까지 매우 다양하게 보고되고 있음⁷⁸⁻⁸⁴ (표 3-3).

〈표 3-3〉 총담관담석의 재발율 (n=2347)

Authors	Study year	No. of subject	Recurrent CBD stone(%)	Mean F/U period (yrs)
Bergman ⁸⁵	1996	94	22	15.0
Prati ⁸⁰	1996	169	2	9.6
Tanaka ⁸⁶	1998	410	12	10.1
Kim ⁸⁷	2002	47	21	2.2
Lai ⁸⁸	2002	767	10	
Keizman ⁷⁸	2006	114	19.3	1.7
Jakobs ⁸⁹	2006	80	15.5	4.8
Baek ⁹⁰	2009	228	17	2.9
Ohashi ⁹¹	2009	182	7.1	9.3
Cui ⁹²	2013	232	17.7	6.0

- 총담관담석 재발의 보고된 위험인자로는 담낭결석, 기계적 쇄석술 시행, 담관확장 (15 mm 이상), 유두부주위의 계실, 총담관굴곡, 담즙정체, 담관협착, 유두부협착, 용혈성 빈혈 등이 있음.^{78,81,84}

- 색소성 담석이 대다수를 차지하는 재발성 총담관담석은 내시경적역행성 담췌관 조영술로 높은 성공률로 치료될 수 있고⁸⁸ 또한 재발성 총담관담석의 치료시에는 이전에 내시경적 유두괄약근절개술이 이루어지므로 출혈이나 췌장염의 발생 가능성이 낮아 비교적 안전하게 시행될 수 있음.⁹³
- 총담관담석의 성공적인 제거후 재발이 확인된 환자에서 담관담석의 재발과 관련된 요소 즉 십이지장 유두부주위 계실이나 15 mm 이상 현저히 확장된 담관과 같은 담즙정체를 유발하는 인자들은 근본적으로 교정하기가 어려운 경우가 많아 반복적인 재발을 일으킬 수 있음.⁶⁹
- Geenen 등⁹⁴의 보고에 의하면 적어도 두 번 이상 결석이 재발된 환자에서 매년 감시 내시경적역행성 담관조영술(surveillance ERC)을 시행하여 담관염이 발생하기 전에 재발성 결석을 제거함으로써 담관염의 발생을 줄일 수 있었으나 이 결과를 확인할 전향적 무작위배정 연구가 필요하며 환자의 개별적 상황에 맞게 적용되어야 함.

제 4 장



내시경적 총담관담석제거술 현황

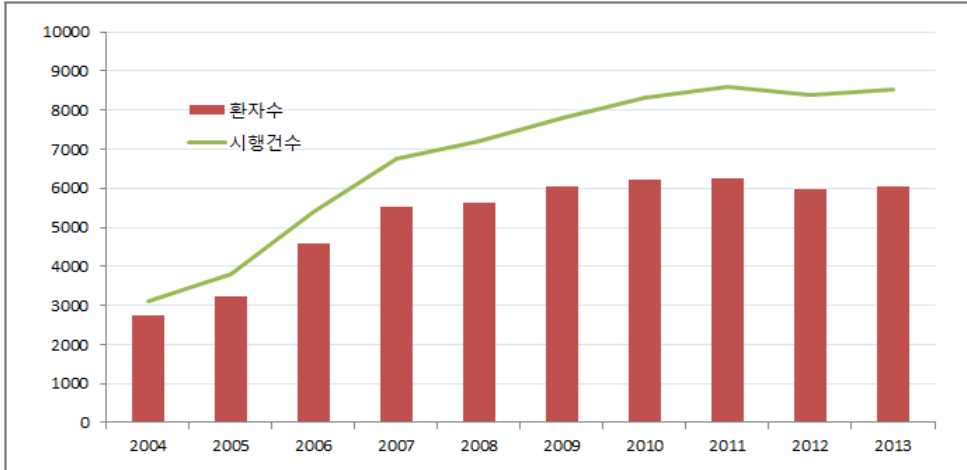
제4장 내시경적 총담관담석제거술 현황

제1절 연도별 시행건수 변화

□ 2004년부터 2013년까지 10년간 내시경적 총담관담석제거술을 시술받은 환자는 52,214명이었고, 지속적으로 증가 추세를 보여 최근 5년은 연간 약 6,000여명의 환자가 시술을 받음. 또한 총담관담석 재발로 인하여 2회 이상 시술받은 환자로 인하여 시술건수는 환자수보다 15,708건이 더 많았으며 이러한 차이는 해마다 증가함(표 4-1), [그림 4-1].

〈표 4-1〉 연도별 내시경적 총담관담석제거술을 받은 환자수와 시행건수

년도	환자수(명)	시행건수(건)
2004	2747	3106
2005	3234	3809
2006	4576	5414
2007	5530	6746
2008	5642	7207
2009	6035	7804
2010	6204	8323
2011	6236	8587
2012	5977	8384
2013	6033	8542
총합계	52214	67922

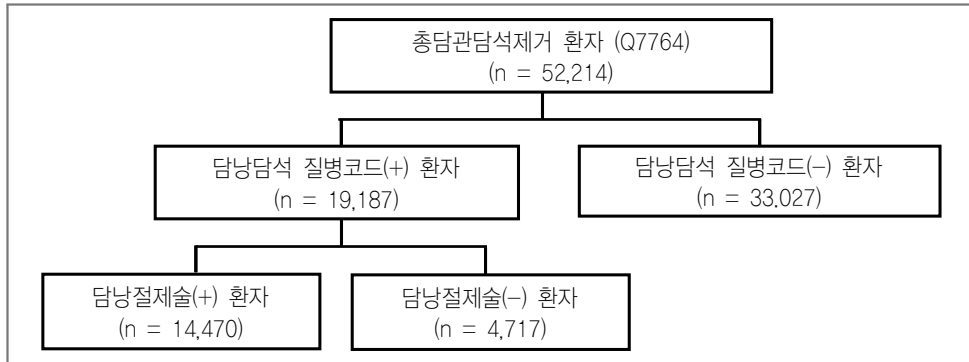


[그림 4-1] 연도별 내시경적 총담관담석제거술을 받은 환자수와 시행건수 변화

제2절 대상 환자의 특성

1. 대상자 정의

- 2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31까지 10년간 경우두적 총담관담석제거술(transpapillary stone removal)의 시술코드명(Q7764)으로 담석을 제거받은 환자는 52,214명이었고, 시행건수는 재발로 2회 이상의 시술을 받은 환자로 인하여 67,922건이었음.
- 등록환자 52,214명 중 내시경적 총담관담석제거술 당시 담낭담석 질병코드(K80.00-K80.20)가 있었던 환자는 19,187명이었고, 이중 추적기간동안 담낭절제술(코드명:Q7380)을 시행 받은 환자는 14,470명이었고, 수술을 시행 받지 않은 환자는 4,717명이었음[그림 4-2].
- 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 추적기간 중간 시점에 담낭절제술을 시행 받은 환자에서는 담낭절제술 전까지는 담낭절제술 미시행군으로, 담낭절제술 후에는 담낭절제술 시행군으로 분류하여 분석함.



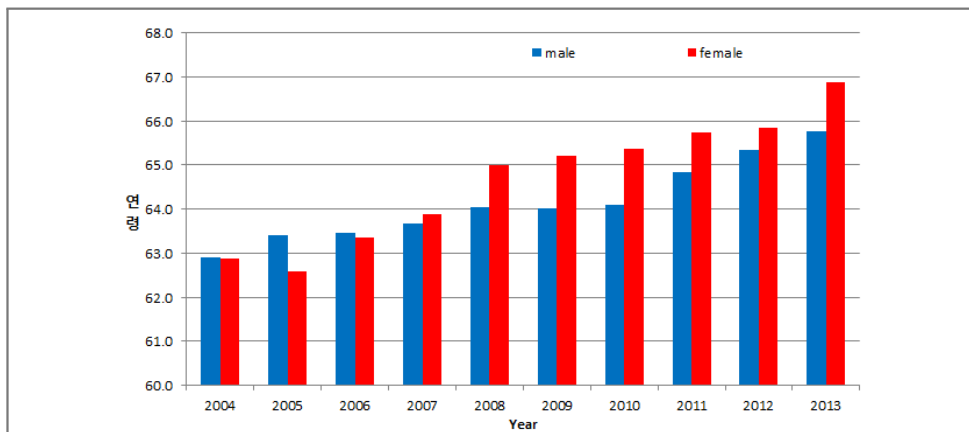
[그림 4-2] 대상자 정의 (2004년-2013년)

- 내시경적 총담관담석제거술 시술 시에 담낭담석 질병코드가 없었던 33,027명에서는 과거에 담낭절제술을 시행 받았는지 여부와 질병코드 입력오류 등의 가능성으로 인하여 정확한 담낭상태를 알 수 없었기 때문에 분석에서 제외함.

2. 대상자의 특성

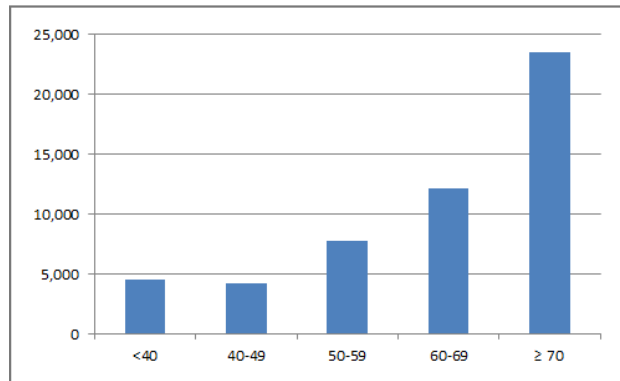
1) 연령 및 성비

- 대상 환자 52,214명의 평균연령은 64.7 ± 15.5 세 이었음. 이중 남자는 27,401명(52.5%), 여자 24,813명(47.5%)로 남자가 약간 더 많았고, 평균연령은 남자 64.4 ± 14.1 세, 여자 65.1 ± 16.9 세이었음[그림 4-3].



[그림 4-3] 연도별 총담관담석제거술 환자의 평균 연령

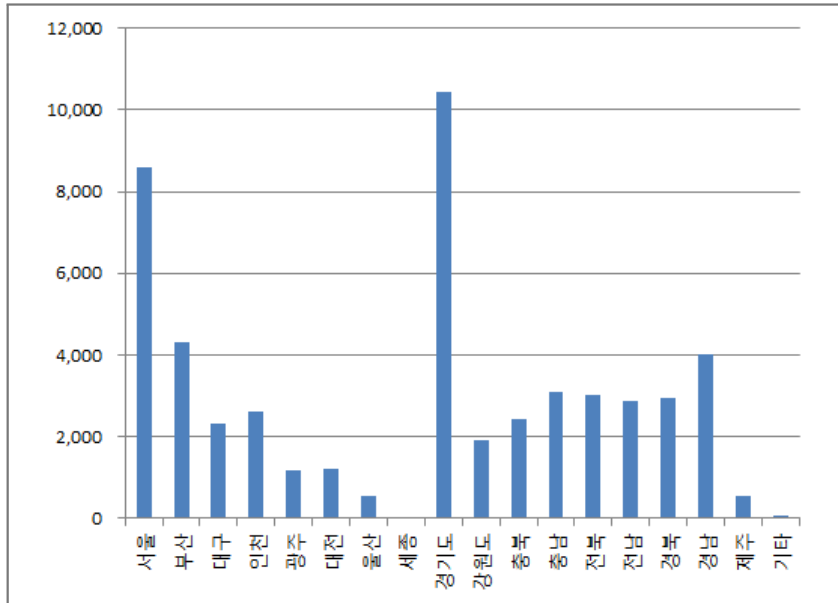
- 연령 분포는 40세 미만 4,531명(8.7%), 40대 4,253명(8.1%), 50대 7,750명(14.9%), 60대 12,125명(23.2%) 70세 이상 23,555명(45.1%)으로 60세 이상이 68.3%를 차지함[그림 4-4].



[그림 4-4] 총담관담석제거술 환자의 연령 분포

2) 지역별 분포

- 건강보험자격자료의 거주지로 등록된 주소기준별 분포는 서울특별시 8579명(16.4%), 부산광역시 4305명(8.2%), 대구광역시 2318명(4.4%), 인천광역시 2610명(5.0%), 광주광역시 1187명(2.3%), 대전광역시 1209명(2.3%), 울산광역시 542명(1.0%), 세종특별자치 45명(0.1%), 경기도 10426명(20%), 강원도 1930명(3.7%), 충청북도 2444명(4.7%), 충청남도 3114명(6.0%), 전라북도 3038명(5.8%), 전라남도 2892명(5.5%), 경상북도 2955명(5.7%), 경상남도 4014명(7.7%), 제주특별자치 544명(1.0%), 기타 62명(0.1%)이었음[그림 4-5].



[그림 4-5] 총담관담석제거술 환자의 지역별 분포

3) 도시형태별 분포

□ 도시형태별 분포는 농어촌 8,049명(15.4%), 대도시 20,760명(39.8%), 중소도시 23,405명(44.8%) 이었음.

4) 소득별 분포

□ 소득별 분포는 상위 소득 23212명(44.4%), 중위 소득 13344명(25.6%), 하위 소득 15658명(30.0%)이었음.

제 5 장

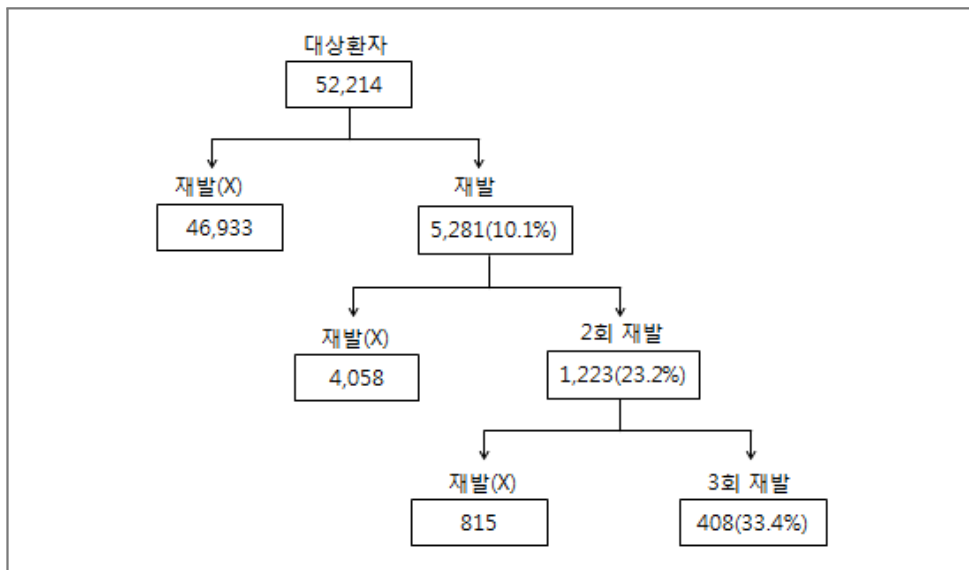


총담관담석 재발 현황

제5장 총담관담석 재발 현황

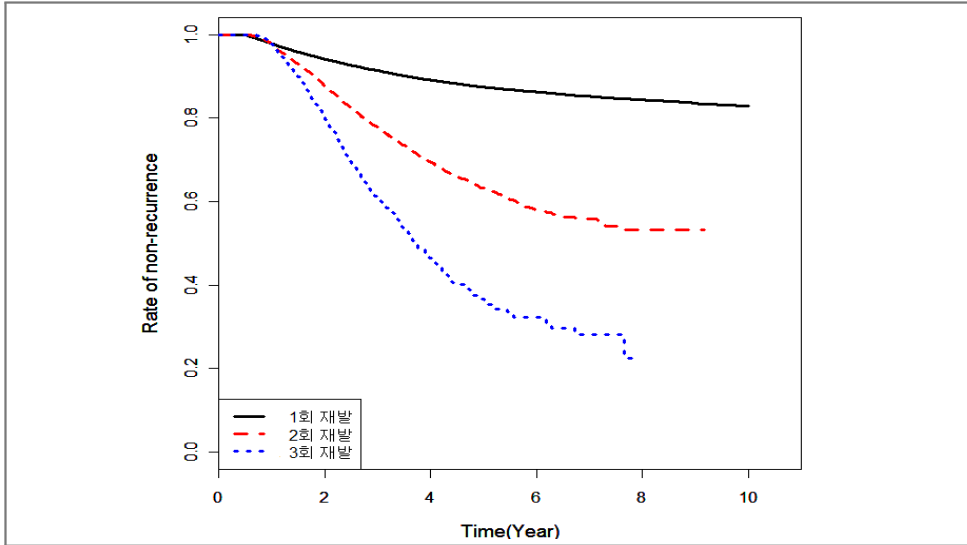
제1절 총담관담석의 재발률

- 대상 환자의 추적기간 중앙값은 4.3년(IQR:2.2-6.5)이었음. 대상 환자 52,214명 중 총담관담석은 5,281명(10.1%)에서 재발하였음. 재발한 5,281명의 환자 중에 2회 재발한 환자는 1,223명(23.2%)이었고, 2회 재발한 1,223명의 환자 중에 3회 재발한 환자는 408명(33.4%)이었음[그림 5-1].



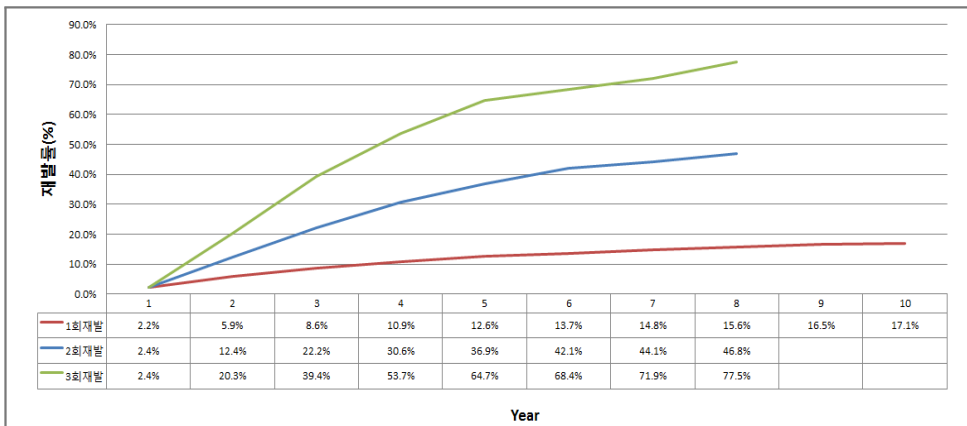
[그림 5-1] 대상 환자의 총담관담석 재발률

- 내시경적 총담관담석제거술 후 총담관담석의 재발률은 재발횟수가 증가할수록 재발률이 뚜렷이 증가하였음[그림 5-2].



[그림 5-2] 내시경적 총담관담석제거술 후 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

- 추적기간 중 1회 누적재발률은 1년 2.2%, 2년 5.9%, 3년 8.6%, 4년 10.9%, 5년 12.6%, 6년 13.7%, 7년 14.8%, 8년 이내 15.6%, 9년 16.5%, 10년 17.1%이었음.
- 총담관담석이 1회 재발했던 환자에서 2회 누적재발률은 1년 2.4%, 2년 12.4%, 3년 22.2%, 4년 30.6%, 5년 36.9%, 6년 42.1%, 7년 44.1%, 8년 46.8%이었음.
- 2회 재발환자 중 3회 누적재발률은 1년 2.4%, 2년 20.3%, 3년 39.4%, 4년 53.7%, 5년 64.7%, 6년 68.4%, 7년 71.9%, 8년 77.5%로 현저히 증가하였음[그림 5-3].



[그림 5-3] 내시경적 총담관담석제거술 후 추적기간동안 재발횟수별 누적재발률 변화

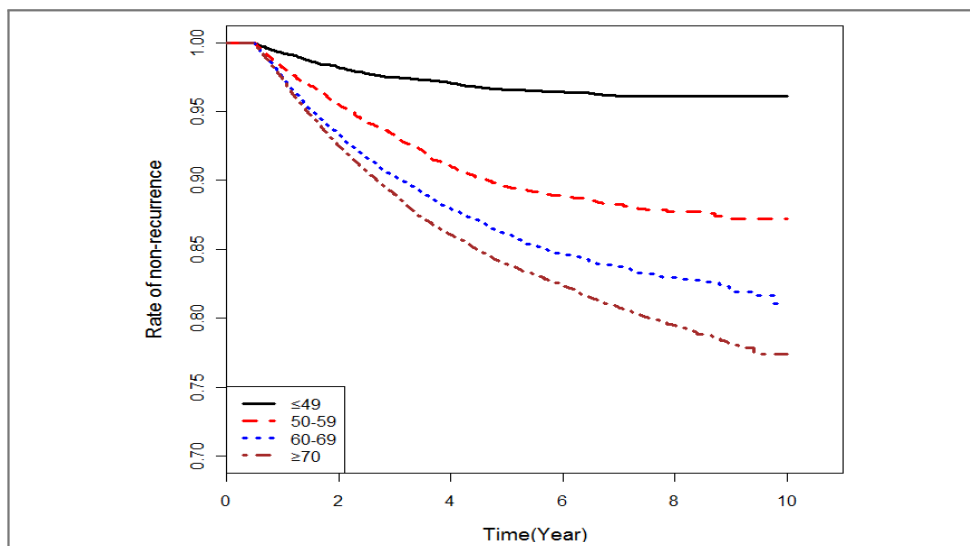
제2절 재발환자의 특성

1. 연령에 따른 총담관담석 재발률

- 연령에 따른 총담관담석의 재발은 40세 미만 77/4,531명(1.7%), 40대 158/4,253명(3.7%), 50대 628/7,750명(8.1%), 60대 1,419/12,125명(11.7%), 70세 이상 2,999/23,555명(12.7%) 이었음.
- 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 50세 미만을 1로 정의할 때 50대 3.091, 60대 4.388, 70세 이상에서는 5.177로 연령이 증가할수록 재발률이 높음(표 5-1), [그림 5-4] ($p < 0.001$).

〈표 5-1〉 연령대에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도

연령	대상 환자수	재발한 환자수	재발률	상대 위험도	95% CI	p-value
≤49	8,784	235	2.7%	1		
50-59	7,750	628	8.1%	3.091	2.661 - 3.591	<.0001
60-69	12,125	1,419	11.7%	4.388	3.823 - 5.038	<.0001
≥70	23,555	2,999	12.7%	5.177	4.533 - 5.912	<.0001

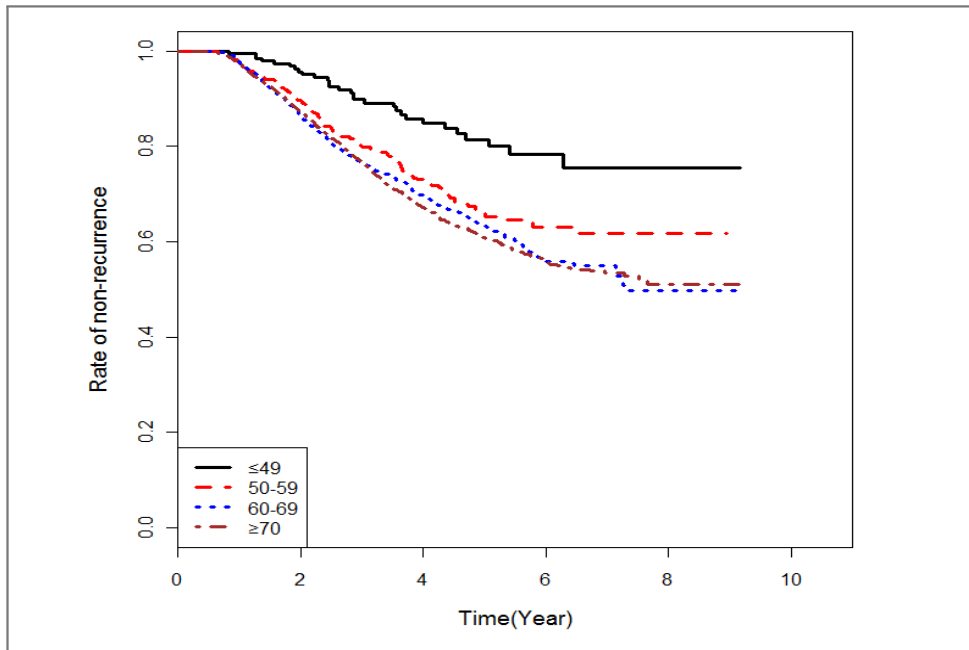


[그림 5-4] 연령대에 따른 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

□ 1회 재발한 환자에서 2회 재발할 위험도는 50세 미만을 1로 정의할 때 50대 1.970, 60대 2.386, 70세 이상 2.463으로 연령이 증가할수록 2회 재발률도 높음(표 5-2), [그림 5-5] ($p < 0.001$).

〈표 5-2〉 재발한 환자에서 연령대별 2회 재발의 상대 위험도

Characteristics	Number of patients	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
연령				
≤49	235	1		
50-59	628	1.970	1,319 - 2,943	0.0009
60-69	1,419	2.386	1,633 - 3,486	<.0001
≥70	2,999	2.463	1,699 - 3,571	<.0001

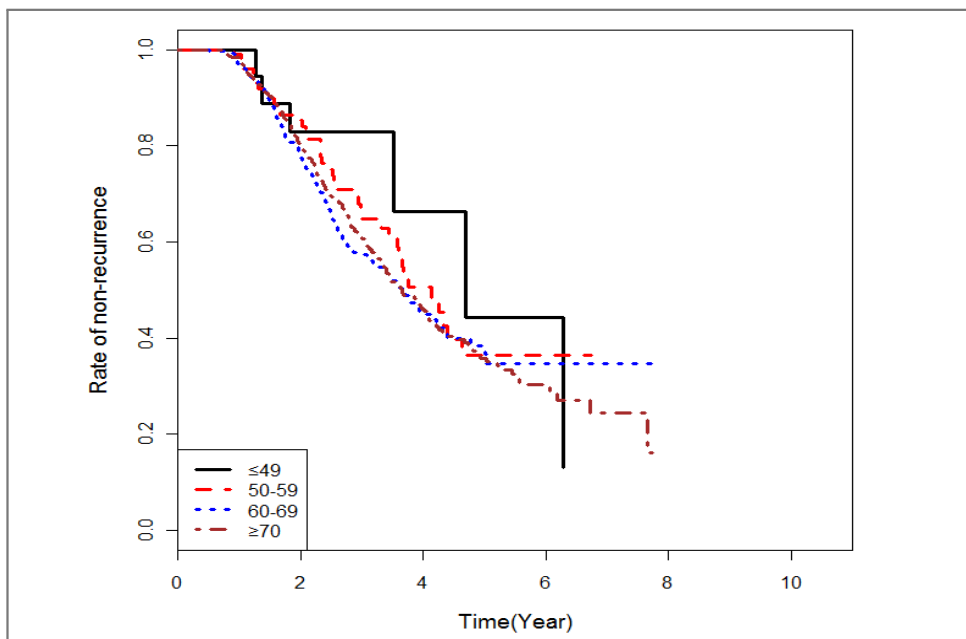


[그림 5-5] 재발한 환자에서 연령대별 2회 재발의 확률곡선(1-재발률)

- 2회 재발한 환자에서 3회 재발할 상대 위험도는 50세 미만을 1로 정의할 때 50대 1.284, 60대 1.516, 70세 이상 1.495로 연령이 증가할수록 3회 재발률이 높은 경향을 보였으나 통계학적인 차이는 없었음(표 5-3), [그림 5-6] ($p>0.05$).

〈표 5-3〉 2회 재발한 환자에서 연령대별 3회 재발의 상대 위험도

Characteristics	Number of patients	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
연령				
≤49	29	1 (reference)		
50-59	134	1.284	0.546 - 3.024	0.5665
60-69	343	1.516	0.668 - 3.441	0.3193
≥70	717	1.495	0.655 - 3.358	0.3306



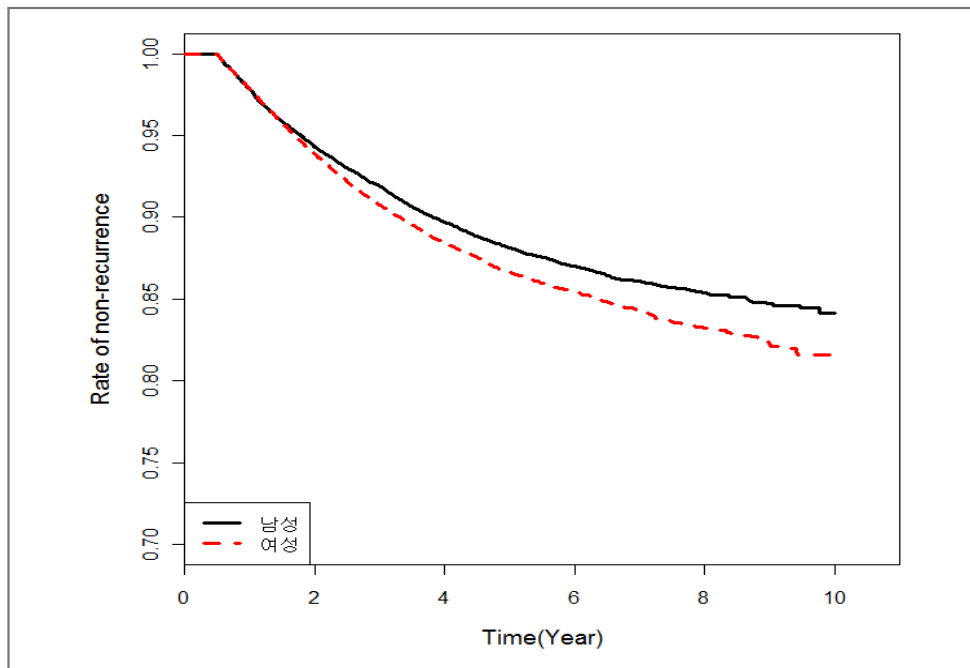
[그림 5-6] 2회 재발한 환자에서 연령대별 3회 재발의 확률곡선(1-재발률)

2. 성별에 따른 총담관담석 재발률

□ 내시경적 총담관담석제거술 후 재발은 남자 2,601/27,401명(9.5%), 여자 2,680/24,813명 (10.8%) 이었고, 상대 위험도는 남성에 대해 여성에서 1.134로 높았음(표 5-4), [그림 5-7] ($p < 0.001$).

〈표 5-4〉 성별에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도

	대상 환자수	재발한 환자수	재발률	상대 위험도	95% CI	p-value
남성	27,401	2,601	9.5%	1		
여성	24,813	2,680	10.8%	1.134	1.075 - 1.197	<.0001



[그림 5-7] 성별에 따른 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

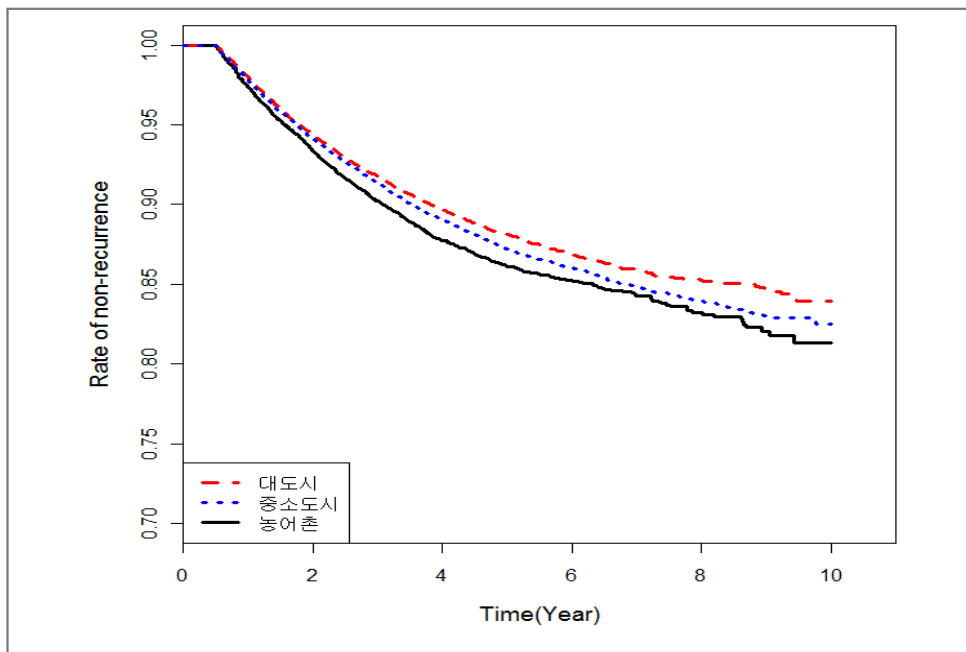
□ 1회 재발한 환자에서 2회 재발과 또한 2회 재발한 환자에서 3회 재발의 남녀 간의 통계학적인 차이는 없었음.

3. 도시형태에 따른 총담관담석 재발률

□ 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 대도시를 1로 정의할 때 중소도시 1.074, 농어촌 1.167로 의미 있는 차이가 있었음(표 5-5), [그림 5-8] ($p < 0.05$).

〈표 5-5〉 도시형태별 총담관담석 재발의 상대 위험도

Characteristics	Number of patients	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
도시				
대도시	20,760	1		
중소도시	23,405	1.074	1.013 - 1.14	0.0178
농어촌	8,049	1.167	1.078 - 1.262	0.0001



[그림 5-8] 도시형태별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

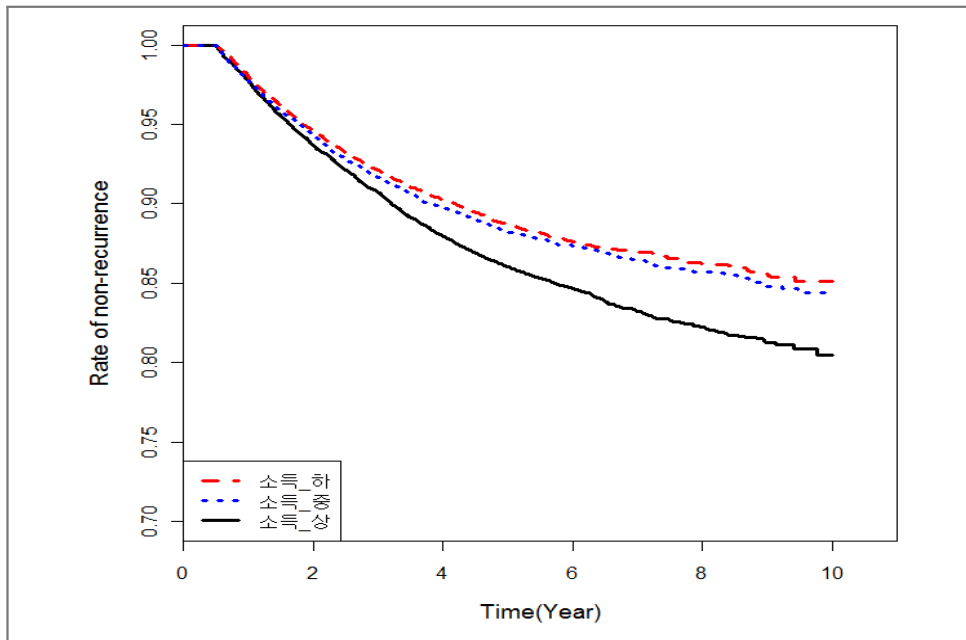
□ 1회 재발한 환자에서 2회 재발과 2회 재발한 환자에서 3회 재발은 도시형태에 따른 통계적인 차이는 없었음.

4. 소득수준에 따른 총담관담석 재발률

□ 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 하위소득을 1로 정의할 때 중위소득 1.049, 상위소득 1.265로 상위소득에서 의미 있게 높았음(표 5-6), [그림 5-9] ($p < 0.05$).

〈표 5-6〉 소득수준별 총담관담석 재발의 상대 위험도

Characteristics	Number of patients	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
소득수준				
하	15,658	1		
중	13,344	1.049	0.972 - 1.131	0.217
상	23,212	1.265	1.181 - 1.354	<.0001



〔그림 5-9〕 소득수준별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

□ 1회 재발한 환자에서 2회 재발과 2회 재발한 환자에서 3회 재발은 소득수준에 따른 통계적인 차이는 없었음.

5. 총담관담석 재발에 미치는 요소의 다변량분석

- 성별, 연령, 도시형태, 소득 수준 등이 총담관담석 재발률에 미치는 영향을 분석하기 위하여 단변량분석을 기초로 다변량분석을 시행함. 재발의 상대 위험도는 남자보다 여자에서 1.142배, 연령이 50세 미만보다는 50대 3.152배, 60대 4.437배, 70세 이상 5.096배로 높았음. 대도시보다는 중소도시 1.054배 높았고, 소득수준이 하위수준보다는 상위수준에서 상대 위험도가 1.187배 높았음(표 5-7).

〈표 5-7〉 성별, 연령, 도시형태, 소득 수준 등이 총담관담석재발률에 미치는 영향
(다변량분석)

Independent characteristics	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
성별			
남자	1		
여자	1.142	1.082 - 1.206	<.0001
연령			
≤49	1		
50-59	3.152	2.713 - 3.662	<.0001
60-69	4.437	3.863 - 5.095	<.0001
≥70	5.096	4.459 - 5.823	<.0001
도시			
대도시	1		
중소도시	1.054	0.993 - 1.118	0.0849
농어촌	1.02	0.942 - 1.104	0.6224
소득			
하	1		
중	1.09	1.01 - 1.176	0.0262
상	1.187	1.108 - 1.271	<.0001

제 6 장



총담관담석제거술 후 담낭절제술
유무에 따른 총담관담석 재발 현황

제 6 장

총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석 재발 현황

제1절 대상자 분포

- 담낭담석군은 담낭담석을 동반한 총담관담석 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술을 시행하지 않은 군으로 담낭담석의 존재가 총담관담석 재발에 미치는 영향을 분석할 수 있음.
- 등록환자 52,214명중 내시경적 총담관담석제거술 시술시 담낭담석을 동반한 환자 19,185명이었고, 이중 추적기간동안 담낭절제술 수술을 받은 환자는 14,199명, 시행받지 않은 환자는 4,988명이었음.
- 추적관찰중에 담낭절제술을 시행한 경우에는 담낭절제술 시행 시점 전의 자료를 담낭절제술 미시행군의 자료로 분류하였기 때문에 통계분석에서는 담낭절제술 미시행군은 5,642명으로 증가하였음.
- 담낭절제술 미시행군 5,642명의 평균연령은 68.4 ± 15.0 세였고, 이중 남성 2,956명의 평균연령은 67.2 ± 14.1 세이었고, 여성 2,686명의 평균연령은 69.8 ± 15.8 세였음.
- 담낭절제술 시행군 14,470명의 평균연령은 59.2 ± 16.5 세였고, 이중 남자 7,654명의 평균연령은 60.3 ± 14.6 세, 여자 6,816명의 평균연령은 57.9 ± 18.3 세였음(표 6-1).

〈표 6-1〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군 환자의 특성

	담낭절제술 시행군(명)	담낭절제술 미시행군(명)	p value
환자수	14,470	5,642	
성별			
남	7,654 (72.1%)	2,956 (27.9%)	0.52
여	6,816 (71.7%)	2,686 (28.3%)	
연령			
< 40	2,313 (87.9%)	319 (12.1%)	<.0001
40-49	1,720 (82.7%)	359 (17.3%)	
50-59	2,377 (77.7%)	684 (22.3%)	
60-69	3,412 (74.7%)	1,114 (25.3%)	
≥ 70	4,648 (59.5%)	3,166 (40.5%)	
도시형태			
대도시	6,081 (73.6%)	2,186 (26.4%)	<.0001
중소도시	6,550 (72.2%)	2,528 (27.8%)	
농어촌	1,839 (66.5%)	928 (33.5%)	
소득수준			
상	6,177 (70.5%)	2,579 (29.5%)	<.0001
중	4,568 (74.0%)	1,607 (26.0%)	
하	3,725 (71.9%)	1,456 (28.1%)	

제2절 담낭절제술 시행군과 미시행군에서 총담관담석 재발양상의 차이

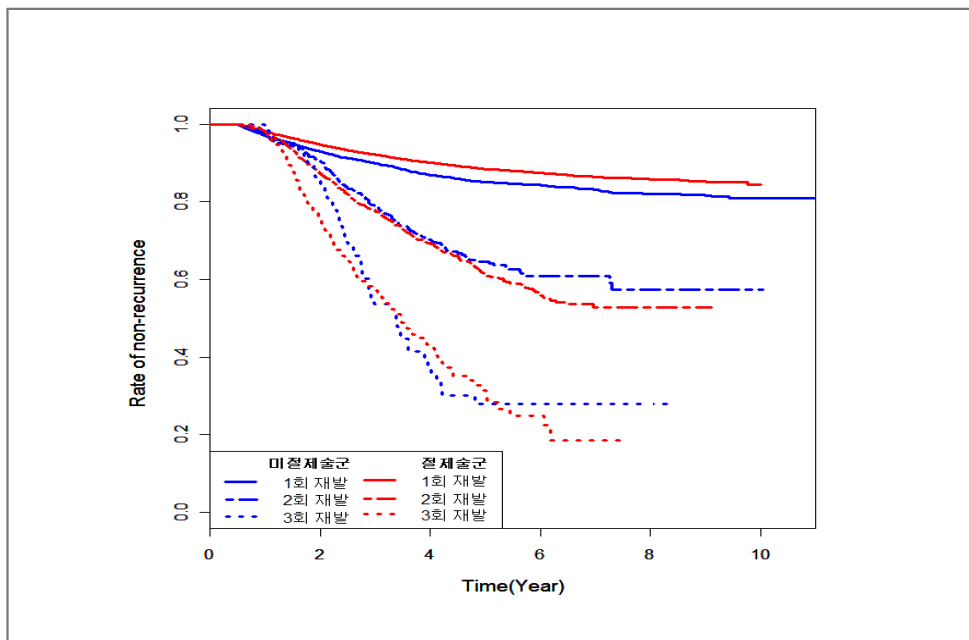
1. 담낭담석을 동반한 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행군과 미시행군에서의 총담관담석 재발의 비교

- 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 시행군보다 미시행군에서 1.305배 높음.
- 총담관담석 1회 재발 환자에서의 2회 재발 또는 2회 재발 환자에서 3회 재발 상대

위험도는 담낭절제술 시행군과 미시행군에 차이가 없었음(표 6-2), [그림 6-1].

〈표 6-2〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 재발횟수별 총담관담석 재발의 상대 위험도

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	1,305	1,192 - 1,429	<0,0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0,893	0,741 - 1,077	0,2361
3회 재발	Yes	1		
	No	0,914	0,674 - 1,241	0,5647



[그림 6-1] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 재발횟수별 총담관담석 재발의 확률곡선(1-재발률)

2. 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도 비교(연령구분: 50세 미만, 50대, 60대, 70세 이상)

- 담낭담석을 동반한 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 50세 미만에서는 담낭절제술 시행군보다 미시행군에서 2.32배 높고, 50대에서는 미시행군에서 1.76배 높음.
- 60대에선 담낭절제술 유무가 총담관담석 재발률에 영향을 주지 않았고, 70세 이상에서는 담낭절제술 시행군보다 미시행군에서 총담관담석 재발위험도가 0.84 로 낮음(표 6-3).

〈표 6-3〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도 (연령구분: 50세 미만, 50대, 60대, 70세 이상)

Age group	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value ≥70 (Chisq)
〈50	Yes	1		
	No	2.32	1.549 - 3.476	<0.0001
50-59	Yes	1		
	No	1.76	1.328 - 2.338	<0.0001
60-69	Yes	1		
	No	1.093	0.902 - 1.324	0.362
≥70	Yes	1		
	No	0.842	0.75-0.946	0.0037

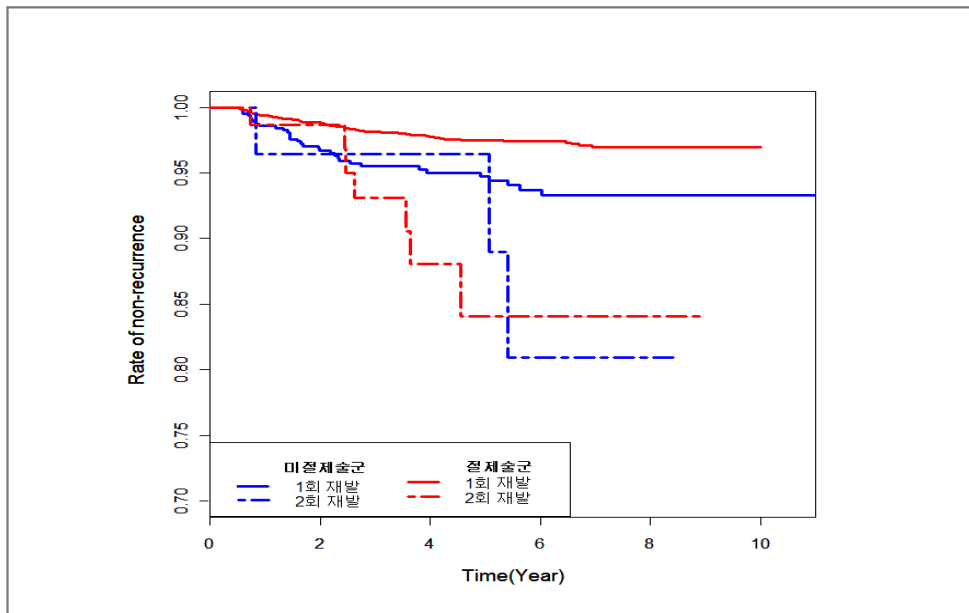
1) 50세 미만

- 50세 미만 환자에서는 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 2.32배 높음.
- 1회 재발한 환자에서 2회 재발할 상대 위험도는 차이가 없어 담낭절제술 유무가 영향을 미치지 않음.

□ 50세 미만환자에서는 3번 재발한 환자가 드물었기 때문에 분석에서 제외함(표 6-4), [그림 6-2].

〈표 6-4〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 50세 미만

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	2.32	1.549 - 3.476	<0.0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0.82	0.741 - 1.077	0.7757



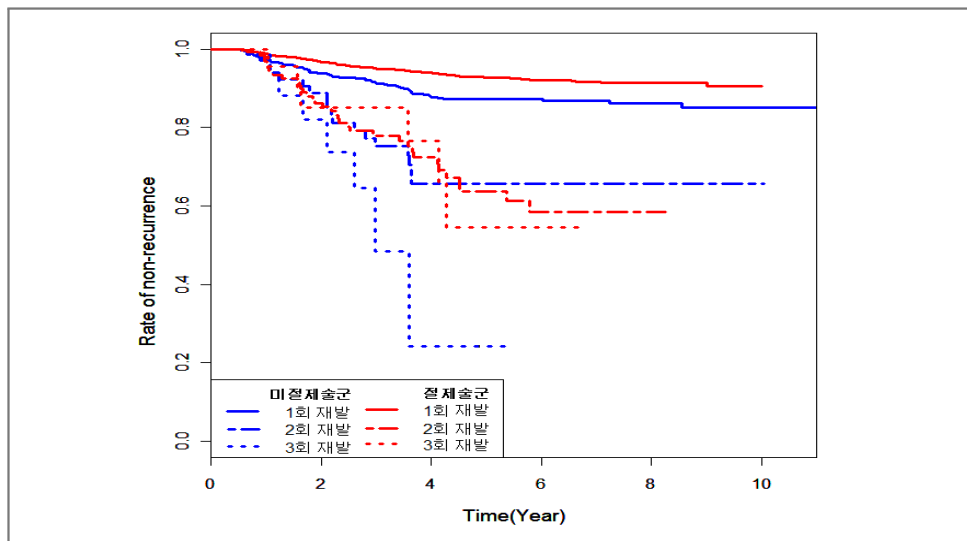
[그림 6-2] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 50세 미만

2) 50대

- 50-59세의 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 1.762배 높았음.
- 1회 재발환자에서 2회 재발 또는 2회 재발 환자에서 3회 재발의 상대 위험도는 담낭절제술유무에 따라 차이가 없었음(표 6-5), [그림 6-3].

〈표 6-5〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 50대

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	1,762	1,328 - 2,338	<0.0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0,942	0,533 - 1,663	0,8356
3회 재발	Yes	1		
	No	2,593	0,82 - 8,197	0,1046



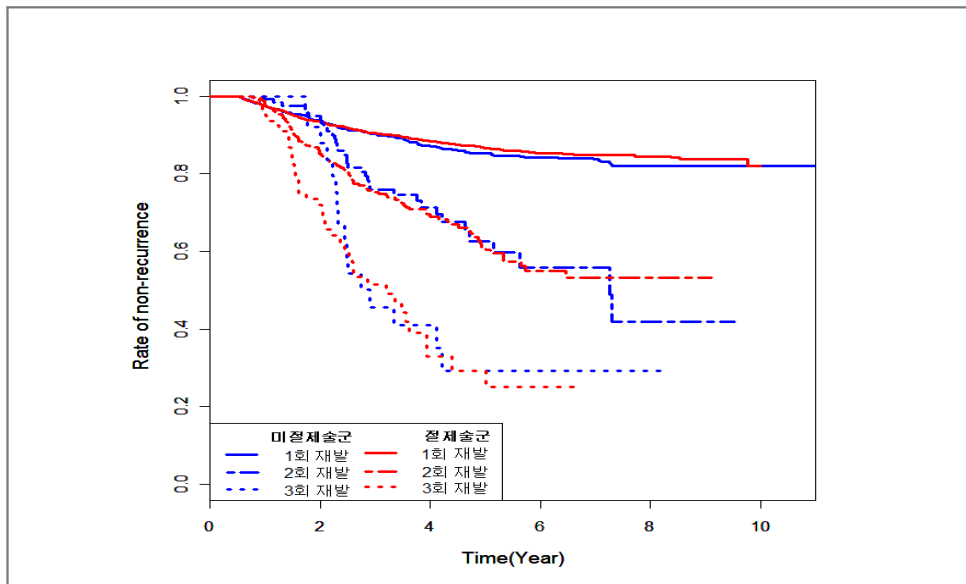
[그림 6-3] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 50대

3) 60대

□ 60-69세 환자에서는 내시경적 총담관담석제거술 후의 재발, 1회 재발환자에서 2회 재발, 2회 재발 환자에서 3회 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 유무에 따라 차이가 없었음 (표 6-6), [그림 6-4].

〈표 6-6〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60대

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	1.093	0.902 - 1.324	0.362
2회 재발	Yes	1		
	No	0.920	0.626 - 1.355	0.674
3회 재발	Yes	1		
	No	0.846	0.474 - 1.510	0.572



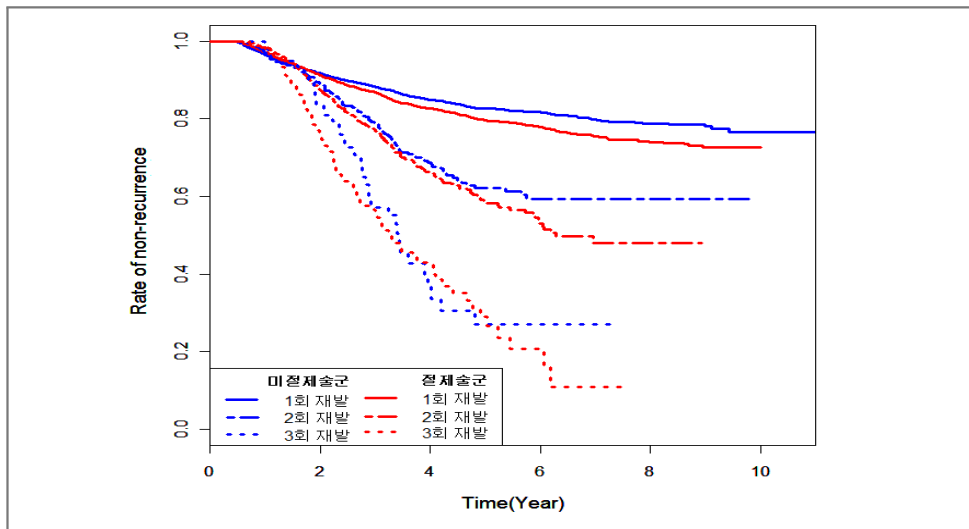
[그림 6-4] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60대

4) 70세 이상

- 70세 이상의 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 0.84 배 낮았음.
- 1회 재발환자에서 2회 재발 또는 2회 재발 환자에서 3회 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 유무에 따라 차이가 없었음(표 6-7), [그림 6-5].

〈표 6-7〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 70세 이상

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	0.842	0.75 - 0.946	0.004
2회 재발	Yes	1		
	No	0.865	0.684 - 1.095	0.2278
3회 재발	Yes	1		
	No	0.852	0.579 - 1.253	0.416



[그림 6-5] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 70세 이상

3. 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 총담관담석 재발의 상대 위험도 비교(연령구분: 60세 미만, 60세 이상)

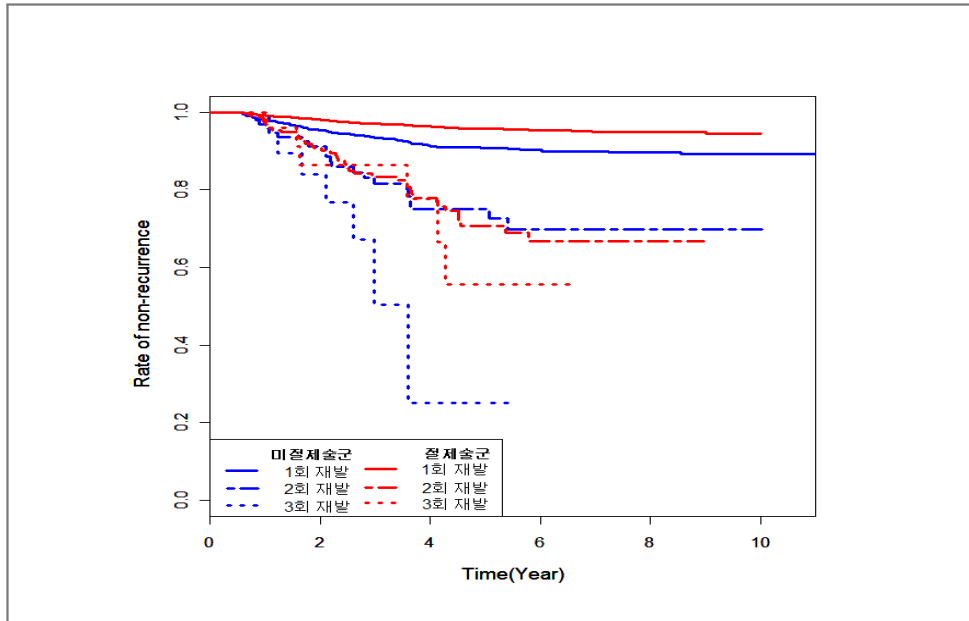
□ 60대와 70대에서는 담낭담석을 동반한 환자에서 내시경적 총담관담석제거후 추가적인 담낭절제술이 총담관담석 재발위험도를 줄이지 못하였기 때문에 연령을 60세를 기준으로 나누어서 비교함.

1) 60세 미만

- 60세 미만 환자에서는 총담관담석제거후 재발의 상대 위험도가 담낭절제술군 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 2.197배 높았음.
- 1회 재발환자에서 2회 재발 또는 2회 재발 환자에서 3회 재발의 상대 위험도는 담낭절제술 유무에 따라 차이가 없었음(표 6-8), [그림 6-6].

〈표 6-8〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60세 미만

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	2.197	1.744 - 2.769	<0.0001
2회 재발	Yes	1		
	No	0.967	0.573 - 1.635	0.9015
3회 재발	Yes	1		
	No	0.802	0.802 - 8.058	0.1128



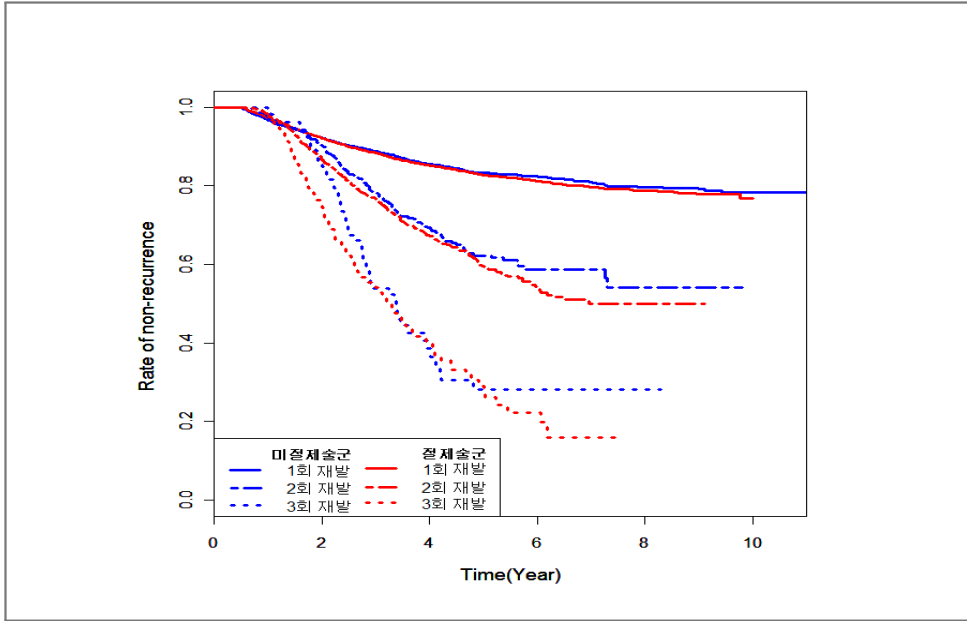
[그림 6-6] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60세 미만

2) 60세 이상

- 60세 이상의 환자에서는 내시경적 총담관담석제거술 후의 재발, 재발환자에서 2회 재발, 2회 재발 환자에서 3회 재발 위험도는 담낭절제술 유무에 따라 차이가 없었음 (표 6-9), [그림 6-7].

〈표 6-9〉 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 상대 위험도: 60세 이상

Number of recurrence	Subsequent cholecystectomy	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value (Chisq)
1회 재발	Yes	1		
	No	0.961	0.87 - 1.06	<0.4256
2회 재발	Yes	1		
	No	0.883	0.723 - 1.078	0.2224
3회 재발	Yes	1		
	No	0.844	0.612 - 1.163	0.2992



[그림 6-7] 담낭담석을 동반한 환자에서 총담관담석제거술 후 담낭절제술 유무에 따른 연령대별 재발의 확률곡선(1-재발률): 60세 이상

제 **7** 장



결론 및 고찰

제 7 장 결론 및 고찰

제1절 결론 및 고찰

- 건보공단 자료에 의하면 최근 6년간(2007-2012년) 담석증으로 진료받은 환자가 연평균 7.3% 증가하였음. 이를 근거로 담석증중의 하나인 총담관담석 환자의 증가를 예상할 수 있으나 이제까지 국내 전체환자를 대상으로 한 총담관담석 유병률에 대한 보고는 없었음.
- 본 연구에서는 총담관담석의 진단코드뿐 아니라 내시경적 총담관담석제거술 시술코드를 함께 조사하였기에 진단상의 오류는 없을 것으로 판단됨.
- 내시경적 총담관담석제거술을 시술받는 환자는 2004년부터 2013년까지 10년간 52,214명이고, 최근에도 지속적으로 증가 추세를 보여 최근 5년간은 연간 6,000여명의 신규 환자가 시술을 받음. 과거에는 국내 총담관담석의 발생원인이 주로 담도감염이었기 때문에 많이 발생하였으나, 최근 생활 환경이 개선되면서 감염이 감소하고 따라서 총담관담석 발병율도 감소할 것으로 추정하였으나 본 연구에서는 예상과는 달리 꾸준히 증가하는 추세를 보였음. 이러한 결과는 총담관담석 발생이 담도감염과 관련된 색소성 담석보다는 담낭담석에서 기원한 이차성 총담관담석이 증가하고 있고, 인구의 고령화로 총담관담석을 유발할 수 있는 십이지장 유두부주위 계실 및 총담관담석 재발의 증가 등이 원인이 될 것으로 추정됨.
- 총담관담석증으로 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 52,214명의 환자를 추적관찰한 중앙값 4.3년이었고, 10.1%인 5,281명에서 총담관담석이 재발하였으며, 총담관담석이 재발하는데에는 평균 2.5년의 기간이 걸렸음. 총담관담석의 재발률이 비교적 낮았고 총담관담석의 누적재발률은 1년 2.2%, 2년 5.9%, 3년 8.6%, 4년 10.9%,

5년 12.6%, 6년 13.7%, 7년 14.8%, 8년 15.6%, 9년 16.5%, 10년 17.1% 으로 시간이 경과함에 점차 증가하였음.

- 총담관담석의 2년 이내에 재발률이 5.9%에 불과하여 총담관담석 제거 후 2년 이내에 증상이 없는 환자를 추적검사를 하는 것은 임상적 유용성이 낮을 것으로 판단됨. 또한 2년 이후에도 점차적으로 발생이 증가하지만 재발이 증가하는 특정 기간은 없고 재발이 뚜렷이 증가하지 않으며, 2년 이상 경과 후에 추적검사를 하는 임상적 어려움 등을 고려하면 2년 이후에도 추적검사를 하는 것은 권고되지 않겠음. 따라서 내시경적 총담관담석제거술을 처음 시행 받은 환자에서 연령이 증가함에 따라 총담관담석 재발률이 증가하는 경향을 보이나, 연령에 관계없이 정기적인 추적검사는 추천되지 않으며 총담관담석 재발을 시사하는 임상 소견이 있을 때에 재발유무에 대한 검사를 진행하는 것을 제안함.
- 총담관담석이 재발한 5,281명의 환자 중 23.2%인 1,223명에서 2회 총담관담석이 재발하였음. 재발했던 환자에서 2회 누적재발률은 1년 2.4%, 2년 12.4%, 3년 22.2%, 4년 30.6%, 5년 36.9%, 6년 42.1%, 7년 44.1%, 8년 46.8% 이었음. 따라서 총담관담석이 재발한 환자에서 2회 재발은 1회 재발에 비해 발생률이 증가하고 6년 경과 시까지 꾸준히 증가하였으므로 총담관담석이 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 첫 추적검사를 시행하고, 이후 2년 간격으로 6년 경과 시까지 추적검사를 시행하는 것을 제안함.
- 총담관담석이 2회 재발한 1,223명의 환자 중 33.4%인 408명에서 3회 총담관담석이 재발하였음. 누적재발률은 1년 2.4%, 2년 20.3%, 3년 39.4%, 4년 53.7%, 5년 64.7%, 6년 68.4%, 7년 71.9%, 8년 77.5%로 해마다 크게 증가하였음. 따라서 총담관담석이 2회 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 첫 추적검사를 시행하고, 이후 매년 6년 경과 시까지 추적검사를 시행하는 것을 제안함.
- 대한췌담도학회 총담관담석의 진단 가이드라인에 의하면 초기 평가는 임상증상, 혈액검사, 초음파 또는 CT로 시행하고, 총담관담석이 있을 확률이 10~50%인 중등도 위험군은 내시경적역행성담췌관조영술이 필요한지를 알아보기 위하여 자기공명담췌관조영술이나 내시경 초음파로 검사를 하고, 총담관담석이 있을 확률이 50% 이상인

고위험군은 다른 추가 검사없이 내시경적역형성담취관조영술을 바로 시행할 것을 권고함.

- 총담관담석 재발을 확인하기 위한 추적검사 방법으로는 환자의 임상소견이나 혈액검사 이상 소견에 따라 결정할 수 있음. 따라서 복통, 황달, 발열 등이 없을 경우에는 혈액검사와 더불어 복부 초음파나 복부 CT를 기본으로 시행하고, 이상소견이 있거나 총담관담석에 의한 증상이 동반된 경우에는 환자의 개별적 상황에 맞게 자기공명 담취관조영술, 내시경 초음파, 내시경적역형성 담취관조영술 등을 추가적으로 시행할 것을 제안함.
- 내시경적 총담관담석제거 후 연령에 따른 총담관담석 재발의 상대 위험도는 50대 미만을 1로 정의할 때 50대 3.091배, 60대 4.388배, 70세 이상 5.177배로 연령이 증가할수록 재발률이 높았음. 이는 고령에서 십이지장 유두부주위 게실이나 담관확장 등이 증가하고 이로 인한 담즙정체가 유발되어 총담관담석이 잘 발생할 수 있는 조건이 형성되기 때문으로 추정할 수 있음.
- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 담낭절제술 시행 여부에 따른 총담관담석 재발률을 연령에 따라 분석한 결과, 담낭절제술 시행군보다 담낭절제술 미시행군에서 총담관담석 재발의 상대 위험도가 50세 미만에서는 2.32배 높았고, 50대에서는 1.76배 이었으나, 60대에선 1.093 배로 양군간에 차이가 없었고, 70세 이상에서는 상대 위험도가 0.842로 오히려 담낭절제술 시행군에서 총담관담석 재발률이 더 높았음. 이와같이 70세 이상에서는 오히려 담낭절제술 시행군에서 총담관담석의 재발률이 높았는데 이는 국내의 고령환자에서는 담관자체에서 형성된 색소성담석이 대부분이고, 담낭기능이 유지될때는 주기적인 담낭수축으로 인하여 담즙의 십이지장배출을 용이하게 하고, 결과적으로 담관내 담즙정체를 억제하여 총담관담석 발생률을 줄일 수 있을 것으로 추정할 수 있으나 이에 대한 추가적인 연구가 필요함.
- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후에 추적관찰기간동안 담낭절제술 시행군과 미시행군에서 총담관담석의 재발률은 60세 미만에서는 담낭절제술 미시행군에서 시행군보다 상대 위험도가 2.197배 높았으나, 60세 이상에서는 양군간에 차이를 보이지 않았음. 이는 60세 미만에서는 총담관담석이

담낭에서 생성되어 담낭관을 통해 담관으로 이동한 이차성 담석 및 콜레스테롤 담석이 많고, 반면 60세 이상은 총담관 자체에서 생성된 일차성 담석 및 색소성 담석이 더 흔하기 때문에 추정됨. 그러므로 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 담낭담석이 있는 경우에 60세 미만에서는 총담관담석의 재발을 줄이기 위해서는 담낭절제술을 시행하는 것이 도움이 되겠으며, 60세 이상에서는 담낭절제술에 따른 재발률의 차이를 보이지 않았으므로 총담관담석의 재발을 줄일 목적보다는 담낭담석에 의한 증상이나 합병증 발생 여부에 따라 담낭절제술을 결정하는 것이 합리적이라 판단됨.

- 담낭담석과 총담관담석이 동반된 환자에서 내시경적 총담관담석제거술 후 총담관담석 재발후의 2회 재발, 2회 재발에서 3회 재발의 상대 위험도는 연령에 무관하게 담낭절제술 유무가 영향을 미치지 않았음. 이는 젊은 연령에서도 2회 이상의 총담관담석 재발은 담낭보다는 담관자체의 요소가 더 중요한 역할을 할 것을 암시하나 추가적인 연구가 필요함.
- 결론적으로 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 재발률을 확인하기 위하여 장기간 추적관찰하여 총담관담석의 재발률 및 누적재발률을 확인하였고, 연령, 재발횟수, 담낭절제술 유무 등이 총담관담석의 재발에 미치는 영향을 분석함. 이를 통하여 재발확인을 위한 추적검사가 필요한 환자군과 검사시기 및 방법을 제안하였고, 총담관담석의 재발 방지를 위한 담낭절제술의 효과를 연령대별로 구분하여 분석함으로써 담낭절제술의 효율성을 제고할 수 있는 근거를 제시함.
- 본 연구를 통하여 내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자에서 재발 확인을 위한 추적검사의 표준화를 제시함으로써 적정 진료 유도 및 중증질환으로의 진행을 예방하여 의료비를 절감할 수 있음. 또한 국제적으로도 보고된 바가 없는 독창적인 연구의 틀로 대규모 환자를 대상으로 하였기 때문에 향후 해외논문 게재시 국내 건강보험자료의 우수성을 세계적으로 홍보할 수 있는 자료임.

제2절 제언

- 내시경적 총담관담석제거술을 처음 시행받은 환자에서는 재발률이 높지않기 때문에 재발을 확인하기 위한 추적검사를 권유하지 않음.
- 총담관담석이 재발한 환자에서 2회 재발은 6년 경과 시까지 꾸준히 증가하므로 총담관담석이 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 첫 추적검사를 하고, 이후 2년 간격으로 6년 경과 시까지 추적검사를 시행할 것을 제안함.
- 총담관담석이 2회 재발한 환자는 2년 이내에 총담관담석 재발에 대한 첫 추적검사를 시행하고, 이후 매년 6년 경과 시까지 추적검사를 시행할 것을 제안함.
- 총담관담석 재발을 확인하기 위한 추적검사 방법으로는 환자의 임상소견이나 혈액검사 이상 소견에 따라 결정할 수 있으며 혈액검사와 더불어 복부 초음파나 복부 CT를 기본검사로 제안하고, 이상 소견이 동반된 경우에는 환자의 개별적 상황에 맞게 자기공명 담췌관조영술, 내시경 초음파, 내시경적역행성 담췌관조영술 등을 추가적으로 시행할 것을 제안함.
- 내시경적 총담관담석제거술을 시행 받은 환자에서 담낭담석이 있는 경우에 60세 미만에서는 총담관담석의 재발을 줄이기 위해서는 담낭절제술을 시행하는 것이 도움이 되겠으며, 60세 이상에서는 담낭절제술에 따른 재발률의 차이를 보이지 않았으므로 총담관담석의 재발을 줄일 목적보다는 담낭담석에 의한 증상이나 합병증 발생 여부에 따라 담낭절제술을 결정할 것을 제안함.

제3절 연구의 제한점

- 등록시점이 재발에 의한 시술의 가능성을 최대한 배제하기 위하여 2년 동안 같은 질환으로 치료받은 환자를 제외하였지만 기간이 충분치 않아 2년 경과후에 재발한 환자는 신규 환자로 등록될 가능성이 있음.
- 2011-2012년에 등록된 환자들은 상대적으로 추적기간이 짧아 재발률 분석에 있어서 제한점이 있음.
- 총담관담석을 진단받고 내시경적 총담관담석제거술을 시행받지 않은 환자는 제외되었으므로 내시경적 총담관담석제거술 시행 환자수가 총담관담석의 유병률과 재발률을 완전히 반영하지는 못함.
- 총담관담석의 내시경적 치료후에 재발할 경우에는 이전에 유두괄약근 절개술이 이루어져 있기 때문에 내시경적 치료 성공률이 높아서 외과적 수술로 재발을 치료하는 경우는 드뭄. 따라서 총담관담석의 치료후 재발률 분석을 내시경적 총담관담석제거술로 분석하여도 재발률에 큰 영향은 없을 것으로 추정됨.
- 재발여부 판정을 내시경적 총담관담석제거술 2회 시행환자로 정의하였기 때문에 증상을 동반하지 않은 총담관담석 재발환자는 누락될 가능성이 있음.
- 내시경적 총담관담석제거술 시행 시점에서 담관담석 질병코드가 입력된 환자를 대상으로 담낭절제술 유무에 따른 총담관담석 재발률을 분석하였는데 질병코드 입력오류가능성을 완전히 배제할 수 없었음.
- 도시형태 따른 분석에서는 과거와 달리 도시가 광역화되어 대도시, 중소도시, 농어촌의 구분이 생활양식을 반영하는 것이 아니기 때문에 도시형태에 따른 통계학적 차이가 실제 상황을 반영하지 않을 수 있음.
- 소득별 분석에서는 건강보험공단 자료에 따른 소득으로 분류하였지만 소득을 명확히 계층화하기 어렵기 때문에 소득에 따른 차이는 통계적인 분석의 신뢰성이 저하됨.

참고문헌

참고문헌

1. Carey MC, Lamont JT. Cholesterol gallstone formation. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 1992;10:139-63.
2. Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999;27:1-7.
3. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-9.
4. 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;42:127-36.
5. Jorgensen T, Kay L, Schultz-Larsen K. The epidemiology of gallstones in a 70-year-old Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:335-40.
6. 대한췌담도연구회: 우리나라 담석증의 역학에 관한 연구; 전국적 다기관 협동조사 성적. In: 강진경, 민병철, eds. *대한소화기학회 총서 3: 담석증*, 1st ed. 1999p. 33-48, 서울, 군자출판사,1999
7. 이종균, 이풍렬, 이준혁, 이규택, 최성호, 노재형 등. 건강검진자에서 담석의 유병률 및 위험요소. *대한소화기학회지* 1997;29:85-92,
8. 김선희, 박용현, 최재운. 10년간 경험한 담석환자 1,719예의 역학적 및 임상적 특징분석. *대한소화기병학회지* 1993;25(1):159-67.
9. 정윤진, 박영대, 이호철, 조한진, 박관식, 서은희 등. 건강검진자에서 담낭담석의 유병률과 위험인자. *대한내과학회지* 2007;72(5):480-490.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
11. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2005;129:105-12.
12. Gustafsson U, Benthin L, Granstrom L, Groen AK, Sahlin S, Einarsson C.

- Changes in gallbladder bile composition and crystal detection time in morbidly obese subjects after bariatric surgery. *Hepatology* 2005;41:1322-8.
13. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369-74.
 14. Carey MC. Homing-in on the origin of biliary steroids. *Gut* 1997; 41: 721-2.
 15. Rudling M, Angelin B, Stahle L et al. Regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and cholesterol 7 α -hydroxylase mRNAs in human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4307-13.
 16. Holzbach RT, Marsh M, Olszewski M, Holan K. Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest* 1973;52:1467-79.
 17. van Erpecum KJ, Venneman NG, Portincasa P, Vanberge-Henegouwen GP. Review article: agents affecting gall-bladder motility-role in treatment and prevention of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl. 2):66-70.
 18. Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544-8.
 19. Colecchia A, Sandri L, Bacchi-Reggiani ML et al. Is it possible to predict the clinical course of gallstone disease? Usefulness of gallbladder motility evaluation in a clinical setting. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2576-81.
 20. Attili AF, De Santis A, Attili F, Roda E, Festi D, Carulli N. Prevalence of gallstone disease in first-degree relatives of patients with cholelithiasis. *World J Gastroenterol* 2005;11:6508-11.
 21. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43, 141 twin pairs. *Hepatology* 2005;41:1138-43.
 22. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black'

- pigment gallstones in adult life. *Eur J Clin Invest* 2003;33:799-810.
23. Lapidus A, Einarsson C. Bile composition in patients with ileal resection due to Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:89-94.
 24. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med*. 1982;309:78-80.
 25. 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.
 26. 김태현. 담낭담석의 치료 및 관리. *대한내과학회지*. 2008;75(6):624-32.
 27. Friedmann GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg*. 1983;165:399-404.
 28. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:1-19.
 29. 송시영. 증상 담석증. In: 강진경, 민병철, eds. *대한소화기학회 총서 3: 담석증*, 1st ed. p. 105-118, 서울, 군자출판사, 1999
 30. Traverso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. *Am J Surg* 1993;165:405-409.
 31. 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;42:127-36.
 32. Simeone JF, Mueller PR, Ferrucci JT. Nonsurgical therapy of gallstones: implications for imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:11-7.
 33. 최병인, 한준구. 담석의 방사선학적 진단. In: 강진경, 민병철, eds. *대한소화기학회 총서 3: 담석증*, 1st ed. p. 133-152, 서울, 군자출판사, 1999
 34. 이진, 임창재, 박우정, 박철희, 계세협, 장용기 등. 증상이 있는 담낭결석 환자에서 내시경적역행성담도조영술의 필요성에 관한 연구. *대한소화기내시경학회지* 1997;17:371-379.

35. Sauter GH, Thiessen K, Parhofer KG, Jüngst C, Fischer S, Jüngst D. Effects of ursodeoxycholic acid on synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects. *Digestion*. 2004;70:79-83.
36. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, Mazzella G, Festi D, Barbara L 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.
37. Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G et al. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med* 1986;314:818-22.
38. 문영수. 담낭염. In: 정재복, ed. *담도학*. 1st ed. p. 267-274, 서울, 군자출판사, 2008
39. Evans WB, Draganov P. Is empiric cholecystectomy a reasonable treatment option for idiopathic acute pancreatitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:356-7.
40. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2007; 376: 1-8.
41. Welbourn CR, Mehta D, Armstrong CP, Gear MW, Eyre-Brook IA. Selective preoperative endoscopic retrograde cholangiography with sphincterotomy avoids bile duct exploration during laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1995;37:576-9.
42. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28-33.
43. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of the common bile duct stones. *Gut* 5 Mar 2008;57:1004-21.
44. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1085-101.
45. Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery

- (E.A.E.S.) Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS): results of a consensus development conference. *SurgEndosc*. 1998;12:856-64.
46. Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *SurgEndosc*. 1997 Sep;11(9):928-32.
 47. Jiménez Cuenca I, del Olmo Martínez L, Pérez Homs M. Helical CT without contrast in choledocholithiasis diagnosis. *Eur Radiol*. 2001;11:197-201.
 48. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.
 49. Becker CD, Grossholz M, Becker M, Mentha G, de Peyer R, Terrier F. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 1997;205:523-30.
 50. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Alder DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248-54.
 51. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44:118-122.
 52. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:731-744.
 53. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008;57:1004-21.
 54. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:235-44.
 55. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y et al. "Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic

- cholangiography.” *Eur J Radiol* 2005;54(2):271-5.
56. Petelin JB, Pruett CS. Common bile duct stones. In Cameron JL, editor. *Current Surgical therapy*. 8th edition. Philadelphia:Elsevier Mosby; 2004. P.392-9.
 57. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan FR, Martin D et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multi-center study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.
 58. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-8.
 59. 김용석, 최용우, 김태현, 이태훈: 총담관결석의 진료 가이드라인: 총담관결석의 진단. *대한췌담도학회지* 2013;18(4):6-12
 60. Classen M, Demling L. Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones the choledochal duct (author’s transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496-7.
 61. Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1032-9.
 62. Lopes TL, Wilcox CM. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y anatomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:99-107.
 63. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP; a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
 64. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
 65. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JB, Bjorkman DJ et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter

- study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
66. Lee SH, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Kim YT, Yoon YB. How to predict the outcome of endoscopic mechanical lithotripsy in patients with difficult bile duct stones? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1006-10.
67. Chang WH, Chu CH, Wang TE, Chen MJ, Lin CC. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2005;11:593-6.
68. Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, Mel Wilcox C, Chark A, Rajman I et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1896-902.
69. Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:731-44.
70. Maydeo A, Bhandari S. Balloon sphincteroplasty for removing difficult bile duct stones. *Endoscopy* 2007;39:958-61.
71. Ersoz G, Tekesin O, Ozutemiz AO, Gunsar F. Biliary sphincterotomy plus dilation with a large balloon for bile duct stones that are difficult to extract. *Gastrointest Endosc* 2003;57:156-159.
72. Minami A, Hirose S, Nomoto T, Hayakawa S. Small sphincterotomy combined with papillary dilation with large balloon permits retrieval of large stones without mechanical lithotripsy. *World J Gastroenterol* 2007;13:2179-82.
73. Attasaranya S, Cheon YK, Vittal H, Howell DA, Wakelin DE, Cunningham JT et al. Large-diameter biliary orifice balloon dilation to aid in endoscopic bile duct stone removal: a multicenter series. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1046-52.
74. Katsinelos P, Galanis I, Pilpilidis I, Paroutoglou G, Tsolkas P, Papaziogas B et al. The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation

- after long-term treatment with biliary stenting for large stones. *Surg Endosc* 2003;17:1552-5.
75. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Deviere J, Laugier R, Heresbach D et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012;44:277-98.
76. Rimon U, Kleinmann N, Bensaid P, Golan G, Garniek A, Khaitovich B et al. Percutaneous transhepatic endoscopic holmium laser lithotripsy for intrahepatic and choledochal biliary stones. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:1262-6.
77. Jeong EJ, Kang DH, Kim DU, Choi CW, Eum JS, Jung WJ et al. Percutaneous transhepatic choledochoscopic lithotomy as a rescue therapy for removal of bile duct stones in Billroth II gastrectomy patients who are difficult to perform ERCP. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1358-62.
78. Keizman D, Shalom MI, Konikoff FM. An angulated common bile duct predisposes to recurrent symptomatic bile duct stones after endoscopic stone extraction. *Surg Endosc* 2006;20:1594-9.
79. Hawes RH, Cotton PB, Vallon AG. Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. *Gastroenterology* 1990;98:1008-12.
80. Prat F, Malak NA, Pelletier G, Buffet C, Fritsch J, Choury AD, et al. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Gastroenterology* 1996;110:894-9.
81. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Winter UH, Benz C, Martin WR, Adamek HE et al. Long-term results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. *Gastrointest Endosc* 1998;48:457-64.
82. Costamagna G, Tringali A, Shah SK, Mutignani M, Zuccala G, Perri V.

- Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence. *Endoscopy* 2002;34:273-9.
83. Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term (more than 10 years) follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2763-7.
 84. Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, Saito M, Ishihar T, Yamaguchi T et al. Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. *Gut* 2003;52:116-21.
 85. Bergman JJGHM, van der Mey S, Rauws EAJ, Tijssen JP, Gouma Dj, Tytgat GNJ et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years. *Gastrointestinal Endosc* 1996;44:643-9.
 86. Tanaka M, Takahata S, Konomi H, Matsunaga H, Yokohata K, Takeda T, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointestinal Endosc* 1998;48:465-9.
 87. Kim DI, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Choi WB, Lee SS, et al. Risk factors for recurrence of primary bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 2001;54:42-8.
 88. Lai KH, Lo GH, Lin CK, Hsu PI, Chan HH, Cheng JS, et al. Do patients with recurrent choledocholithiasis after endoscopic sphincterotomy benefit from regular follow-up?. *Gastrointest Endosc* 2002;55:523-6.
 89. Jakobs R1, Hartmann D, Kудis V, Eickhoff A, Schilling D, Weickert U, et al. Risk factors for symptomatic stone recurrence after transpapillary laser lithotripsy for difficult bile duct stones using a laser with a stone recognition system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:469-73.
 90. 백유흠, 김홍주, 박정호, 박동일, 조용균, 손정일 등. 총담관담석의 내시경 제거 후 총담관담석 재발의 위험 인자. *대한소화기학회지* 2009;54:36-41.
 91. Ohashi A, Tamada K, Wada S, Hatanaka H, Tomiyama T, Tano S et al. Risk

factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillary balloon dilatation: long-term follow-up study. *Dig Endosc* 2009;21:73-7.

92. Cui ML, Cho JH, Kim TN. Long-term follow-up study of gallbladder in situ after endoscopic common duct stone removal in Korean patients. *Surg Endosc* 2013;27:1711-6.
93. Bowser L, Schutz SM. The role of surveillance endoscopic retrograde cholangiopancreatography in preventing episodic cholangitis in patients with recurrent common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2000;51:247-8.86. Geenen DJ. Recurrent common bile duct stones after endoscopic retrograde cholangioscopic stone removal: Is there a role for associated periampullary diverticulum? Reply. *endoscopy* 1998;30(9):872.
94. Geenen DJ, Geenen JE, Jafri FM, Hogan WJ, Catalano MF, Johnson GK, et al. The role of surveillance endoscopic retrograde cholangiopancreatography in preventing episodic cholangitis in patients with recurrent common bile duct stones. *Endoscopy* 1998;30:18-20.

연구보고서-2015-20-008

내시경적 총담관담석제거술을 시행받은 환자의 장기간
추적결과를 통한 진료 적정성평가

발행일 2015년 12월
발행인 강 중 구
편집인 장 호 열
발행처 국민건강보험 일산병원 연구소
주 소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전 화 (031) 900 - 0114
팩 스 (031) 900 - 6999
인쇄처 경성문화사 (02-786-2999)



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2015 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l