



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

제주도민 담낭암에 대한
기술역학 연구

제주대학교 대학원

의학과

차병효

2014년 1월 15일

제주도민 담낭암에 대한 기술역학 연구

지도교수 배종면

차병효

이 논문을 의학 석사 학위 논문으로 제출함

2014 년 1 월 15 일

차병효의 의학 석사 논문을 제출함

심사 위원장 : 김수영 교수님

심사 위원 : 맹영희 교수님

심사 위원 : 배종면 교수님

제주대학교 대학원

A descriptive Epidemiologic Study of Gallbladder
cancer in Jeju Self-governing province in Korea.

Byung Hyo Cha

(Supervised by professor Jong-Myon Bae)

Jan. 15th, 2014

This thesis submitted in pairal fulfillment of the requirement for the
degree of Master of Science.

This thesis has been examined and approved.

Date : Jan. 15th, 2014

Department of Medicine

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

목 차

목 차	i
LIST OF TABLES	iii
LIST OF FIGURES	iv
ABSTRACT.....	v
I. 서 론	1
II. 방 법.....	2
1. 연구 대상	2
2. 연구방법	2
3. 통계분석	3
III. 결 과	5
1. 전체 환자의 인구학적 임상적 특성	5
2. 우연발견군과 의심확진군 비교 분석	9
III. 토 론	19

1. 남:녀 성비	1 9
2. 비만과 당뇨병	2 0
3. 출산 횟수	2 0
4. 담석증과 당뇨병 용종 질환	2 1
5. 만성 염증성 질환	2 2
6. 우연당뇨병과 비우연당뇨병의 비교분석	2 3
IV. 요 약	2 6
감 사 의 글	2 9
이 력 서	3 0

LIST OF TABLES

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013. (Total)	6
Table 2. Comparison of demographic, clinical, and laboratory manifestations with clinical outcomes between two diagnostic groups among total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013 (Female).	10
Table 3. Comparison of demographic, clinical, and laboratory manifestations with clinical outcomes between two diagnostic groups among total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013 (Male).	13
Table 4. Multivariate analysis of clinical risk factors related survival rates by Cox proportional regression models in gallbladder cancers.	18
Table 5. Preoperative Diagnoses of Incidental Gallabladder Cancer Patients	24

LIST OF FIGURES

Figure 1. Comparison of stages between two IGBC and NIGBC among total gallbladder cases.16

Figure 2. Comparison of cumulative survival rates between two diagnostic groups among total gallbladder cancer patients who admitted in Cheju Halla General Hospital 2007-2011. (Two survival curves were calculated by Kaplan-Meier survival analysis and statistical difference of survival rates between two groups was assessed by Log rank test.)17

ABSTRACT

Background

Gallbladder cancer (GC) is a rare malignant disease but shows highly invasive and poor survival. Recently, Jeju island has been scored the highest incidence area of gallbladder cancer in Korea. The purpose of this study is to describe the clinical characteristics of patients diagnosed with GC in order to suggest some new hypotheses for identifying modifiable risk factors of this disease.

Methods & Materials

From November 2008 to November 2011, all newly diagnosed patients with GC were enrolled consecutively in Digestive Disease Center and Department of Internal Medicine, Cheju Halla General Hospital. Data of all included patients were collected from their medical records retrospectively and family interviews by telephone contacts.

Results

Total 79 enrolled cases were enrolled. The median (and range) age was 70 (43-93) years old and female superiority was shown. (F/M=2.59) Mean number of pregnancy in women was 4.35 +/- 2.24 and mean body mass index (BMI) was 22.4 +/- 3.6 kg/m². Of subjects, 20 (25.3%) had concurrent gallstone disease (GSD) and 13 (16.5%) were diagnosed GBC with gallbladder polyps (GBP). When the total subjects were grouped into incidental GBC (IGC) and non-incidental GBC, significant differences were noticed in the median survival rates. (11.4 vs. 4.0 months, p=0.008)

Conclusions

In this descriptive research, we found that old age, female sex, parity, gallstone disease, and gallbladder polyps could be candidates for predictive values of GBC. And also incidental GBC showed better clinical prognosis than non-incidental GBC.

Key Words : Gallbladder cancer, Incidental, Non-incidental, descriptive epidemiology

I. 서 론

담낭암은 1777년 Maximilian Stoll에 의해 처음 소개된 이후 매우 치명적이며 사망률이 높은 암으로 알려져 있다(Nevin, et al. 1976, Misra, et al. 2003). 이처럼 담낭암의 생존률이 낮은 이유는 초기 담낭암의 증상이 특이한 것이 없고 진단될 시기에는 이미 진행된 경우가 많기 때문이라고 할 수 있다(Henson, et al. 1992). 담낭암의 발생률은 민족과 지역에 따라 차이가 큰 편으로 대략 인구 10만 명당 1 - 23명으로 보고 된 바가 있다(Lazcano-Ponce, et al., 2001, Randi, et al. 2006). 한국 역시 인도, 파키스탄과 함께 다른 지역에 비해 담낭암 발생률이 높은 곳 이라고 할 수 있다(Misra, et al. 2003, Randi, et al. 2006). 최근 한국중앙암등록본부의 발표를 근거로 한 지역별 담낭암 발생률 차이에 관한 연구에서 제주도 여성의 담낭암 발생률이 국내 다른 지역에 비해 높은 것으로 나타났다(Bae 2012, 배종면 2012). 이런 배경에서 본 연구의 목적은 제주도내에서 발생한 담낭암 환자들의 임상적인 특성을 파악하여 담낭암의 위험인자에 대한 새로운 연구가설을 제안하는 것에 있다.

II. 방 법

1. 연구 대상

본 연구의 대상자는 2007년 11월부터 2011년 11월까지 제주한라병원 소화기내과 입원 환자 중 담낭암으로 처음 진단 받은 모든 환자로 하였다. 확진은 영상학적 검사 결과 담낭 벽의 비후, 종괴와 주위 장기로의 침습과 전이 병변이 있는 경우와 수술이나 조직검사 후 병리조직학적으로 담낭암이 확인된 경우로 정의 하였다. 또한 조직검사나 수술을 시행할 수 없었던 환자들에서는 장기간 추적 관찰 후 영상학적 검사 결과 원발 병소의 악화 소견이 있거나 그로 인한 합병증이 발생한 경우 확진 하였다. 영상학적 검사로는 복부초음파, 조영제를 사용한 복부컴퓨터단층촬영 (contrast-enhanced computed tomography, CECT), 자기공명영상 채담도조영술 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), 양전자방출단층촬영 (Positron emission tomography, PET) 등의 검사를 이용하였으며 조직검체는 복강경하 담낭절제술(Laparoscopic cholecystectomy) 혹은 초음파 유도하에 경피적 세침흡인술 (ultrasonography guided needle biopsy) 등의 시술에 의해 획득되었다.

2. 연구방법

상기 대상자 선정기준에 따라, 총 79명의 환자들이 연구기간 동안 새로이 담낭암 진단을 받았고 이 환자들의 인구학적(나이, 주소, 성별, 흡연력, 음주력, 출산력, 체질량지수), 임상적 자료(과거력, 담석증, 담낭용종, 담도계 기형 유무, 진단방법, 병기, 치료 여부, 생존기간, 혈액검사 결과) 들을 후향적으로 수집하였다. 과제중

(overweight) 은 BMI (Body mass index) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, 비만 (obesity) 은 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 로 World Health Organization (WHO) 분류를 적용하였다([World Health Organ Tech Rep Ser.](#) 1995).

췌담도 기형 유무에 있어서 담관 낭종의 정의는 Todani 분류에 의한 정의를 사용하였으며(Todani, et al. 1977, Alonso-Lej, et al. 1959) 담췌관합류부 이상은 일본 췌담도학회의 분류법을 사용하였다(Tashiro, et al. 2003). 또한 전체 담낭암 환자를 진단 과정에 따라 두 군으로 나누어 분석하였다. 처음 진단시 증상이 발생해서 병원을 내원하였거나 영상학적 검사상 담낭암에 합당한 소견을 보였던 보였던 환자들을 의심확인군 (Suspicion-confirmed group) 으로 수술전 다른 양성 질환으로 의심되었으나 수술 후 혹은 병리조직검사상 담낭암으로 확진된 환자들은 우연발견군 (Incidental discovery group) 으로 구분하였다.

본 연구는 제주한라병원의 임상시험심사위원회 (Istitute of Review Board)의 승인을 받았다. (승인번호 : 2012-02)

3. 통계분석

연속변수들에 관하여는 평균과 중위수를 표준편차, 최대값, 최소값과 함께 계산하였으며 비연속변수들은 빈도를 퍼센트(%)로 나타내었다. 우연발견군과 의심확인군 두 군의 차이를 통계학적으로 검정하기 위하여 연속 변수들의 비교에는 T 검정을, 범주형 자료들의 분석에는 카이제곱 검정을 시행하였다. 통계적 유의수준은 0.05이하 인 경우에 의미 있는 결과로 정의하였다. 또한 두 군간의 생존률 비교에는 Kaplan-Meier 생존분석을 사용하였고 생존기간은 중위수와 95% 신뢰구간

으로 나타내었다. 본 연구의 통계분석은 SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다.

III. 결 과

1. 전체 환자의 인구학적 임상적 특성

총 79명의 당뇨병 환자의 자료를 얻을 수 있었으며 전체 환자의 특성은 표1에 나와있다. (Table 1) 여성의 비율은 전체 환자에서 72% 이며 남성에 비해 2.59배 가량 많았다. 전체 환자의 평균 체질량지수 (mean BMI) 는 22.46 kg/m² 이었고 평균 비만도를 BMI에 따라 분류하였을 때 과체중 12명 (15.2%), 비만 3명 (3.8%) 으로 나타났다. 오히려 저체중 환자가 11명 (13.9%) 있었으며 전체의 65%인 52명의 환자는 정상 범위에 있었다. 전체 여성 환자 57명의 산과력을 조사하였더니 평균 4.35회의 출산력을 가지고 있는 것으로 조사되었다. B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 과 항체 (HBsAb) 결과를 확인 할 수 있었던 환자 51명 중 4명 (5.1%) 이 표면항원이 양성인 보균자 이었으며 그 중 활동성 B형 간염 환자는 없었다. C형 간염 항체 결과가 확인된 46명의 환자 중에서 1명 (5.1%) 이 C형 간염 항체 양성인 비활동성 보균자로 확인되었다.

전체 환자 중에서 당뇨병 혹은 당뇨 결석이 있었던 환자는 20명 (25.3%), 당뇨병종을 동반한 환자는 13명 (16.5%)으로 나타났다. 진단 과정에서 수술 전 당뇨병을 의심 할 수 없었던 우연발견군의 경우 33명 (41.8%), 의심확인군은 46명 (58.2%) 으로 나타났다. 전체 6.5 개월간의 관찰기간 동안 중앙생존기간은 10.8 개월 (95% CI, 12.5 - 25.3) 이었다.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013.

Variables	Total	N=79	100%
Demographic features			
Age	Mean, SD	70.5	11.8
Sex	Male	22	27.8%
	Female	57	72.2%
	F:M	2.590909	
History alcohol ingestion	No	59	74.7%
	Yes	17	21.5%
History of smoking	No	68	86.1%
	Yes	8	10.1%
BMI, (Kg/m ²)	Mean, SD	22.4	3.6
BMI categories	Underweight (BMI<18)	11	13.9%
	Normal (BMI=18-24.99)	52	65.8%
	Overweight (BMI=25-29.99)	12	15.2%
	Obese (BMI>=30)	3	3.8%
Parity	Mean, SD	3.2	3.0
Comorbid disease			
Diabetes	No	68	86.1%
	Yes	11	13.9%
Hypertension	No	55	69.6%
	Yes	24	30.4%
CAOD	No	77	97.5%
	Yes	2	2.5%

Chronic Hepatitis B	No	47	59.5%
	Yes	4	5.1%
	Missing	28	35.4%
Chronic hepatitis C	No	45	57.0%
	Yes	1	1.3%
	Missing	33	41.8%
Biliary stone disease	No	58	73.4%
	Yes	20	25.3%
Gallbladder polyps	No	66	83.5%
	Yes	13	16.5%
Choledochal cyst	No	78	98.7%
	Yes	1	1.3%
AUPBD	No	78	98.7%
	Yes	1	1.3%
Clinical menifestions			
Motive of diagnosis	Incidental gallbladder cancer	33	41.8%
	Non-incidenta gallbladder cancer	46	58.2%
Stages (TNM)	Tis	6	7.6%
	I	5	6.3%
	II	15	19.0%
	IIIA	7	8.9%
	IIIB	11	13.9%
	IVA	2	2.5%
	IVB	32	40.5%
Differentiation	Gx, Undetermined	6	7.6%
	G1, Well differentiated	16	20.3%
	G2 Moderate differentiated	16	20.3%
	G3 Poorly differentiated	7	8.9%
	G4 Undifferentiated	0	0.0%
Cell type	Adenocarcinoma	43	54.4%

Adenosquamous cell carcinoma	2	2.5%
Papillary adenocarcinoma	2	2.5%
Spindle cell tumor	1	1.3%
Squamous cell carcinoma	1	1.3%

Clinical Outcomes

Surgery	No	40	50.6%
	Yes	36	45.6%
Chemotherapy	No	42	53.2%
	Yes	30	38.0%
Radiation therapy	No	58	73.4%
	Yes	8	10.1%
Survival	No	38	48.1%
	Yes	41	51.9%
Survival Time	Median, Min-Max	10.8	1.9-19.6
Follow up duration	Median, Min-Max	6.5	0.3-55.9

Laboratory findings at admission

CRP	Mean, SD	8.8	19.3
WBC	Mean, SD	10025.5	17319.3
ESR	Mean, SD	54.8	35.3
Ferritin	Mean, SD	554.4	511.1
CA19-9	Mean, SD	500.1	1401.8

SD, standard deviation; BMI, body mass index; CAOD, coronary artery occlusive disease; AUPBD, anomalous union of pancreatobiliary ducts; Tis, tumor in situ; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentate rate; CA, carbohydrate antigen.

2. 우연발견군과 의심확진군 비교 분석

앞서 기술한 전체 환자들의 특성을 토대로 연구자는 전체 환자 군을 진단 경로에 따라 두 개의 군으로 나누어 각 군의 특성을 비교하여 분석하여 표 2와 3에 정리하였다. (Table 2, 3) 전체 79명의 환자 중 의심확인군 환자는 51명 (64.6%) 이었고 28명 (35.4%) 의 환자가 우연발견군 환자이었다.

Table 2. Comparison of demographic, clinical, and laboratory manifestations with clinical outcomes between two diagnostic groups among total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013 (Female).

			Incidental GBC N=22	Non-incidenta l GBC N=35	Total N=57	p Value
Age	Mean		70.0	71.5	70.9	0.643
	SD		12.3	12.6	12.4	
No of Pregnancy	Mean		4.3	2.6	3.2	0.049
	SD		3.4	2.5	3.0	
alcohol consumption	No	N	19	30	49	0.358
		Row %	86.4%	93.8%	90.7%	
	Yes	N	3	2	5	
		Row %	13.6%	6.3%	9.3%	
smoking	No	N	22	32	54	100.0%
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
BMI(Kg/m2)	Mean		22.7	21.8	22.1	0.368
	SD		3.5	3.9	3.8	
History of diabetes	No	N	20	32	52	0.946
		Row %	90.9%	91.4%	91.2%	
	Yes	N	2	3	5	
		Row %	9.1%	8.6%	8.8%	
Histry of hypertension	No	N	17	24	41	0.447
		Row %	77.3%	68.6%	71.9%	
	Yes	N	5	11	16	
		Row %	22.7%	31.4%	28.1%	
History of coronary artery disease	No	N	22	35	57	100.0%
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
Biliary stone	No	N	12	29	41	0.011
		Row %	54.5%	85.3%	73.2%	
	Yes	N	10	5	15	
		Row %	45.5%	14.7%	26.8%	

		Row %	45.5%	14.7%	26.8%	
GB polyp	None	N	13	35	48	<0.001
		Row %	59.1%	100.0%	84.2%	
	Yes	N	9	0	9	
		Row %	40.9%	0.0%	15.8%	
GB adenomyomatosis	No	N	21	35	56	0.203
		Row %	95.5%	100.0%	98.2%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	4.5%	0.0%	1.8%	
Chronic hepatitis B	No	N	14	17	31	0.855
		Row %	87.5%	89.5%	88.6%	
	Yes	N	2	2	4	
		Row %	12.5%	10.5%	11.4%	
Chronic hepatitis C	No	N	13	17	30	0.263
		Row %	92.9%	100.0%	96.8%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	7.1%	0.0%	3.2%	
Helicobacter pylori infection	No	N	3	2	5	0.066
		Row %	16.7%	6.3%	10.0%	
	Yes	N	2	0	2	
		Row %	11.1%	0.0%	4.0%	
	Unchecked	N	13	30	43	
		Row %	72.2%	93.8%	86.0%	
Choledochal cyst	No	N	21	35	56	0.203
		Row %	95.5%	100%	98.2%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	4.5%	0%	1.8%	
AUPBD	No	N	21	35	56	0.203
		Row %	95.5%	100%	98.2%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	4.5%	0%	1.8%	
Stage I II vs III V	Stage 0, I and II	N	20	2	22	<0.001
		Row %	90.9%	5.7%	38.6%	
	Stage III and, IV	N	2	33	35	
		Row %	9.1%	94.3%	61.4%	
Operation	No	N	1	27	28	<0.001
		Row %	4.5%	77.1%	49.1%	
	Yes	N	21	8	29	
		Row %	95.5%	22.9%	50.9%	
ChemoTx	No	N	14	19	33	0.191

		Row %	73.7%	61.3%	66.0%	
	Yes	N	5	12	17	
		Row %	26.3%	38.7%	34.0%	
RTx	No	N	15	24	39	0.981
		Row %	88.2%	82.8%	84.8%	
	Yes	N	2	5	7	
		Row %	11.8%	17.2%	15.2%	
Survival	No	N	17	11	28	0.001
		Row %	77.3%	31.4%	49.1%	
	Yes	N	5	24	29	
		Row %	22.7%	68.6%	50.9%	
Survival Time	Median		12.0	4.1	5.6	0.013
(months)	Min-Max		0.8-55.9	0.4-25.6	0.4-55.6	

RR, Relative risks; SD, Standard deviation; BMI, body mass index; CAOD, coronary artery occlusive disease; AUPBD, anomalous union of pancreatobiliary.

Table 3. Comparison of demographic, clinical, and laboratory manifestations with clinical outcomes between two diagnostic groups among total population who admitted to Halla General Hospital in Jeju self-governing province, during 2010-2013 (Male).

			Incidental GBC N=9	Non- incidental GBC N=13	Total N=22	p Value
Age	Mean		70.8	68.2	69.2	0.564
	SD		9.9	10.5	10.1	
BMI(Kg/m ²)	Mean		24.4	22.2	23.1	0.082
	SD		2.4	3.0	2.9	
alcohol consumption	No	N	3	7	10	0.342
		Row %	33.3%	53.8%	45.5%	
	Yes	N	6	6	12	
		Row %	66.7%	46.2%	54.5%	
smoking	No	N	5	9	14	0.512
		Row %	55.6%	69.2%	63.6%	
	Yes	N	4	4	8	
		Row %	44.4%	30.8%	36.4%	
History of diabetes	No	N	8	8	16	0.157
		Row %	88.9%	61.5%	72.7%	
	Yes	N	1	5	6	
		Row %	11.1%	38.5%	27.3%	
History of hypertension	No	N	4	10	14	0.119
		Row %	44.4%	76.9%	63.6%	
	Yes	N	5	3	8	
		Row %	55.6%	23.1%	36.4%	
History of coronary artery disease	No	N	8	12	20	0.784
		Row %	88.9%	92.3%	90.9%	
	Yes	N	1	1	2	
		Row %	11.1%	7.7%	9.1%	
Biliary stone	No	N	5	12	17	0.043
		Row %	55.6%	92.3%	77.3%	
	Yes	N	4	1	5	
		Row %	44.4%	7.7%	22.7%	
GB polyp	None	N	5	13	18	0.009
		Row %	55.6%	100.0%	81.8%	

	Yes	N	4	0	4	
		Row %	44.4%	0.0%	18.2%	
GB adenomyomatosis	No	N	9	13	22	
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
Chronic hepatitis B	No	N	9	7	16	
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
Chronic hepatitis C	No	N	8	7	15	
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
Helicobacter pylori infection	No	N	0	0	0	0.237
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	11.1%	0.0%	4.8%	
	Unchecked	N	8	12	20	
		Row %	88.9%	100.0%	95.2%	
Choledochal cyst	No	N	9	13	22	
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
AUPBD	No	N	9	13	22	
		Row %	100.0%	100.0%	100.0%	
	Yes	N	0	0	0	
		Row %	0.0%	0.0%	0.0%	
Stage I II vs III V	Stage 0, I and II	N	4	1	5	0.043
		Row %	44.4%	7.7%	22.7%	
	Stage III, IV	N	5	12	17	
		Row %	55.6%	92.3%	77.3%	
Operation	No	N	0	10	11	0.002
		Row %	0.0%	76.9%	50.0%	
	Yes	N	9	3	11	
		Row %	100.0%	23.1%	50.0%	
ChemoTx	No	N	5	4	9	0.245
		Row %	55.6%	30.8%	40.9%	
	Yes	N	4	9	13	
		Row %	44.4%	69.2%	59.1%	

RTx	No	N	7	12	19	0.209
		Row %	87.5%	100.0%	95.0%	
	Yes	N	1	0	1	
		Row %	12.5%	0.0%	5.0%	
Survival	Yes	N	7	3	10	0.011
		Row %	77.8%	23.1%	45.5%	
	Yes	N	2	10	12	
		Row %	22.2%	76.9%	54.5%	
Survival Time (months)	Median		11.4	4.4	6.6	0.130
	Min-Max		4.0-18.8	2.7-20.1	1.7-20.1	

RR, Relative risks; SD, Standard deviation; BMI, body mass index; CAOD, coronary artery occlusive disease; AUPBD, anomalous union of pancreatobiliary.

우연발견군 환자들의 수술 전 진단으로는 담낭 용종과 담석증에 의한 담낭염이 각각 13례 (42%), 무결석 담낭염으로 수술한 경우가 5례(16.1%)로 나타났다. (표 3) 진단 당시 병기를 볼 때 우연담낭암 환자의 경우 TNM 병기 II 이하의 담낭암이 24명 (77.4%), 병기 III, IV 이상의 진행성 담낭암의 경우가 5명 (22.6%) 인 반면 비우연 담낭암의 경우 III, IV 기 이상 진행성 담낭암 (45례, 59%) 이 많은 것으로 나타났다. (Figure 1, $p < 0.001$)

Figure 1. Comparison of stages between two IGBC and NIGBC among total gallbladder cases.

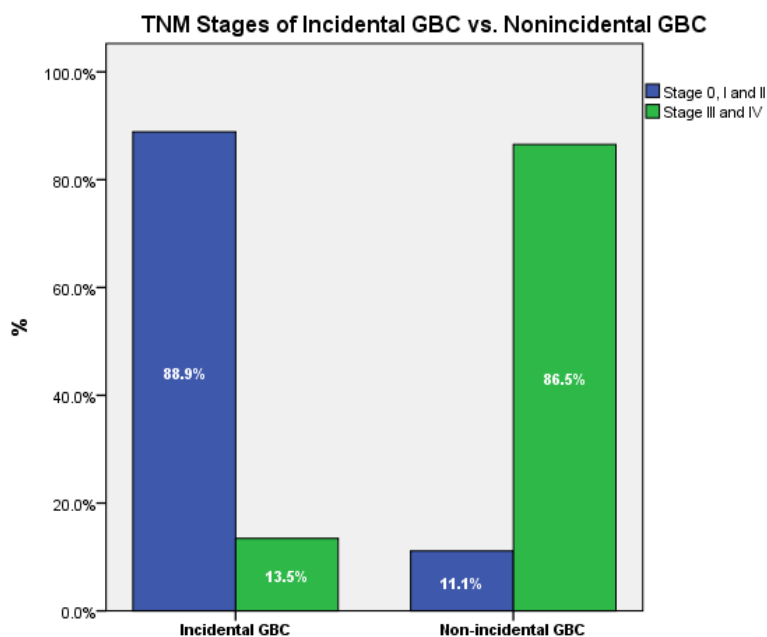
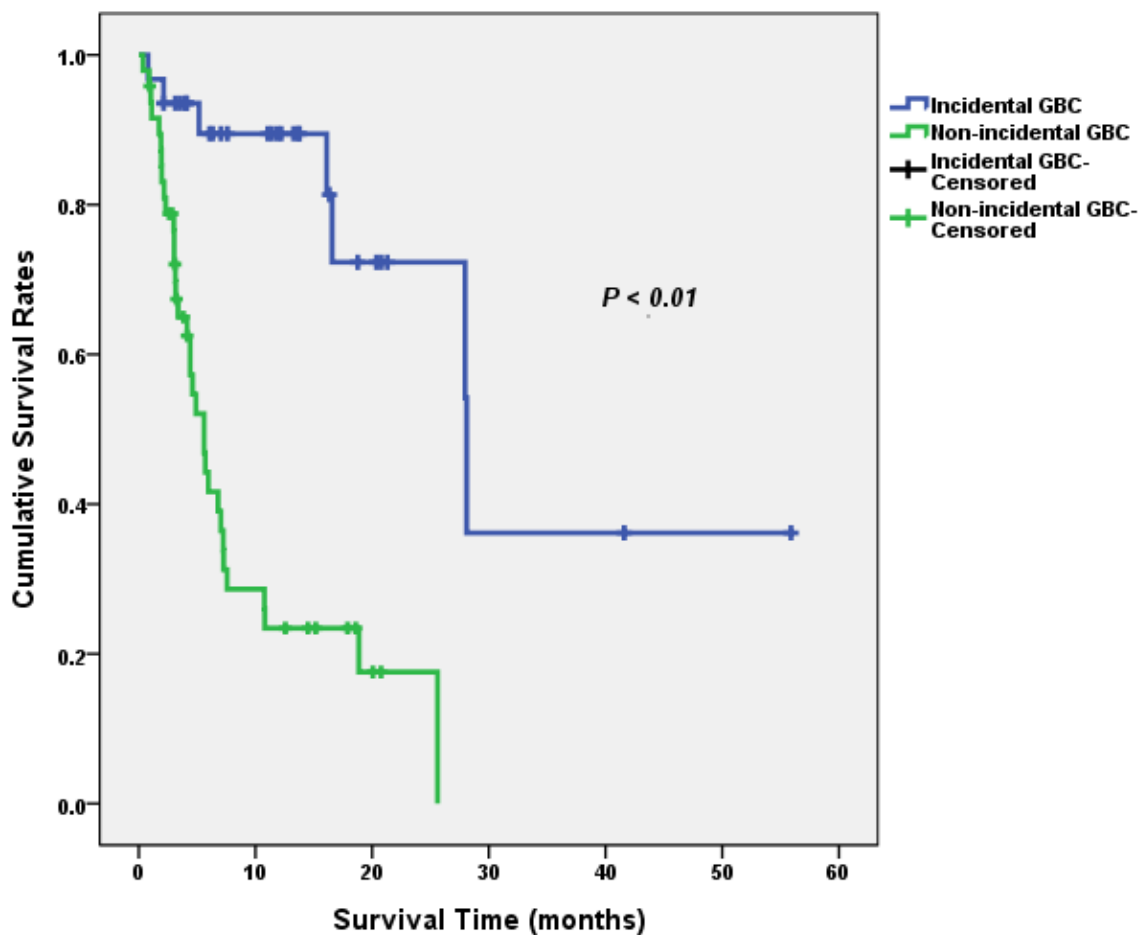


그림 1

ICGB, Incidental gallbladder cancer, NICG, Non-incidental gallbladder cancer.

마찬가지로 생존기간에서 확연한 차이를 보였는데 우연 담낭암 환자의 중앙생존기간은 28.1 개월 (95% CI, 27.83-28.36) 이었으며 비우연 담낭암의 경우 5.6 개월 (95% CI, 3.94-7.25) 로 계산되었다. (Figure 2, $p < 0.001$)

Figure 2. Comparison of cumulative survival rates between two diagnostic groups among total gallbladder cancer patients who admitted in Cheju Halla General Hospital 2007-2011. (Two survival curves were calculated by Kaplan-Meier survival analysis and statistical difference of survival rates between two groups was assessed by Log rank test.)



Cox 회귀 분석을 이용하여 생존기간과 관련성이 있을 것으로 생각되는 인자들의 다변량 분석 결과 진단 당시 병기($p = 0.042$)와 우연발견군($p = 0.016$)이 통계적으로 의미 있는 연관성이 있는 것으로 나타났다. (Table 4)

Table 4. Multivariate analysis of clinical risk factors related survival rates by Cox proportional regression models in gallbladder cancers.

Variables	<i>p</i>	Exp(B)	95% CI	
			Lower	Upper
Age	0.604	1.007	0.980	1.036
Sex (Male vs. Female)	0.831	1.078	0.540	2.154
Diagnostic Prediction (IGBC vs NIGBC)	0.016	0.260	0.087	0.777
Early Stage (\leq II vs. \geq III)	0.042	0.288	0.087	0.955

CI, Confidence interval; IGGB, Incidental gallbladder cancer, NICG, Non-incidental gallbladder cancer.
1.

III. 토 론

본 연구는 제주도내 담낭암 환자들의 특성들을 분석하여 지역 내 담낭암 발생과 연관성 있는 위험요소에 대한 가설을 수립하기 위해 시행되었다. 분석 결과 제주도내 담낭암 환자는 여성 비율이 높고 과체중 혹은 비만한 환자는 적은 반면 담석증과 담낭용종을 동반하는 경우가 많은 것으로 나타났다. 출산률이 타 지역에 비해 높고 수술 이후 진단된 우연담낭암의 비율이 높은 것도 제주도내 담낭암 환자의 특징이라고 할 수 있었다.

1. 남:녀 성비

Randi 등이 발표한 바에 의하면 파키스탄, 콜롬비아 등의 고위험지역은 여성/남성의 성비가 5배 이상 높게 나타났으나 한국과 일본, 일부 중국에서는 동일하게 발생하는 것으로 나타났다(Randi, et al. 2006). 본 연구 결과에서는 2.59:1로 여성이 남성에게 비해 높은 발생률을 보이는데 한국 전체, 동남아시아와 인도, 파키스탄 콜롬비아 등지의 중간 정도의 결과를 보여 주는 점은 특이하다고 할 만 하다. 이는 국내 다른 지역 보다 제주도 지역의 담낭암의 원인이 여성과 성별과 연관된 위험인자와 더 관련성이 높을 수 있음을 시사한다고 하겠다. 다른 한편으로는 국내 암 발생률 발표 자료의 대부분이 ICD 분류 C23과 C24를 함께 묶어서 발표하고 있는데 C24에는 남성이 우위를 차지하는 담도암과 남녀 비율이 동등한 바터팽대부 암이 포함되어 있어 여성이 우위를 차지하는 다른 지역의 자료와 다르게 나왔을 가능성도 있다. 따라서 국내 담낭암 남녀 성비를 확인하기 위해 C23 진단코드만을 따로 떼어내어 분석할 필요가 있다고 여겨진다.

2. 비만과 당뇨병

비만도가 당뇨병의 위험인자로서 여러 연구자들이 발표한 바가 있으나 (Kuriyama, et al. 2005) 일부에서는 통계적 유의성을 발견할 수 없었던 연구도 있었다.(Serra, et al. 2002) Larsson 등은 메타분석에서 체질량지수 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 이상인 경우 정상 체질량지수인 사람에 비해 당뇨병에 걸릴 확률이 남성은 1.33배, 여성에서는 1.88배의 요약비교위험도 (summary relative risk) 를 가진다고 분석결과를 발표하였다(Larsson and Wolk 2007). 같은 국내의 연구에서는 지 등이 조사한 바에 의하면 남성에서는 비만도가 당뇨병과 관련이 있어 보이나 여성에서는 관련성이 없는 것으로 나타났다(Jee, et al. 2008). 본 연구에서는 전체 환자 중 체질량지수 30이상인 경우는 3명 (3.8%) 으로 나타났는데 이는 제주도내 당뇨병 환자의 경우에는 비만과 질병 발생은 연관성이 낮음을 시사 한다고 볼 수 있다.

3. 출산 횟수

최근 몇몇의 환자-대조군 연구에서 임신 혹은 출산 횟수의 증가가 당뇨병의 위험인자로 제시되고 있다. 담석증 환자를 대조군으로 한 연구에서 Panday 등은 3명 이상의 출산력을 가진 군에서 당뇨병이 발생할 확률이 6배 이상, Alvi 등은 5명 이상의 출산력을 가진 여성 군에서 6.99 배 당뇨병의 위험도가 높다고 보고 하였다(Pandey and Shukla 2003, Alvi, et al. 2011). 금번 대상 환자들 중 여성 환자들의 출산력 또한 평균 4.35 명으로 제주도내 당뇨병의 발생이 도내

여성들의 높은 출산력과 관련이 있음을 시사한다고 하겠다. 통계청에서 발표한 자료에 의하면 1970년대의 합계출산율 (total fertility rates) 이 전국 4.5명 에 비해 제주도는 4.7 명으로 높게 보고 된 것 (통계청, 출생통계, 국가승인통계 제10103호 출생통계)으로 미루어 볼 때 같은 시기의 국내 다른 지역에 비해 제주도 여성들의 출산율이 높았던 것으로 생각되며 이는 다른 지역에 비해 제주도가 여성 당뇨병 환자가 많은 이유에 대한 간접적인 증거라고 생각된다. 실제로 많은 실험 연구에서 임신기간 당뇨의 청소율 저하 여성 호르몬의 변화가 당뇨병의 위험도를 높인다는 결과가 보고 되어있어 이러한 결과 역시 출산력이 당뇨병과 관련이 있음을 시사한다고 하겠다(Cirillo, et al. 2005).

4. 당뇨병과 당뇨 용종 질환

당뇨병환자를 장기간 추적 관찰한 여러 문헌 발표에서 당뇨병이 당뇨병의 위험인자임을 거론하고 있으나 (Chow, et al. 1999, Maringhini, et al. 1987) 아직도 당뇨병이 직접적인 당뇨병의 원인인지 아니면 다른 제3의 인자가 당뇨병과 당뇨병을 동시에 유발하는지에 대한 명확한 규명이 되지 않은 상태이다. 본 연구에서 전체 당뇨병 환자에서 20명 (25.3%), 우연발견 군에서 13명 (39.4%), 의심확인 군에서는 15.2%에서만 당뇨병을 동반한 것으로 나타났다. 이는 국내외 다른 지역의 보고 (Kwon, et al. 2009) 에 비해서 당뇨병 동반 환자의 비율이 높은 것이다. 이러한 사실은 제주도에 당뇨병의 유병률이 높거나 아니면 당뇨병 환자를 다른 지역에 비해 더 적극적으로 당뇨병절제술을 시행하는 경향이 있다고 해석할 수 있겠으나, 이와 관련된 통계자료가 현재 없어 향 후

추가적인 연구가 필요하다.

한편 담낭 용종의 경우 선종성 용종 에서 악성 용종으로 발전하는 병리기전이 알려져 있고(Kozuka, et al. 1982, Roa, et al. 2006) 국내외에서 종양성 용종과 비종양성 용종의 감별을 수술 전 영상학적 검사를 통하여 시도하고 있는 연구가 많이 보고 되었다. 권 등은 다변량 분석에서 60세 이상, 2 cm 이상, sessile 한 외형을 가진 경우 담낭암의 가능성이 높은 것으로 보고하였고 (Kwon, et al. 2009) 차 등은 65세 이상의 나이, 당뇨, 15mm 이상의 크기가 악성 용종을 예측할 수 있는 척도라고 발표하였다(Cha, et al. 2011). 본 연구에서는 우연담낭암군 중에서 담낭용종을 치료하기 위해 시행한 담낭절제술 결과 담낭암이 발견된 경우가 13명 (16.5%) 이었다. 그러나 다른 연구에서 명확한 담낭용종의 분율을 확인 할 수가 없어 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다. 따라서 담석증과 담낭용종이 담낭암의 위험 인자라고 한다면 제주도민 들에게서 이러한 위험인자가 다른 지역에 비해 높은 이유에 대하여 추가적인 연구가 필요하다고 본다.

5. 만성 염증성 질환

최근 B형 간염, 살모넬라 균, 헬리코박터 등의 만성 감염 상태가 담낭암의 위험 인자가 될 수 있다는 보고가 대두되고 있다(Zhou, et al. 2013, Dutta 2012, Bulajic, et al. 2002). 본 연구에서는 일부 B형 간염 보균자가 있었으나 활동성 B형 간염 환자는 없었으며 Widal test 와 Vi serology 를 일부 환자에서 확인하였으나 모두 음성으로 보고 되었다. 12례의 환자에서 상부 위장관 내시경

하에서 시행한 Helicobacter pylori 혈청학적 검사에서 (CLO test, Campylobacter like organ test) 모두 음성 반응을 보였다. 그러나 세가지 경우 모두 결측치가 너무 많아서 담낭암과의 관련성에 대해서 명확한 결론을 내릴 수 없다고 판단된다.

6. 우연담낭암과 비우연담낭암의 비교분석

수술 후 담낭암으로 진단된 우연담낭암의 경우 담낭절제술을 받게 된 직접적인 이유인 수술전 진단명을 살펴보면 Table 5 와 같다. 담낭용종이 검진 결과에서 우연히 발견되어 수술을 한 환자들은 모두 무증상 환자였으며 담석증으로 수술을 하게 된 경우에는 무증상, 경미한 복통, 담낭염으로 응급실로 내원한 환자까지 다양한 임상증상을 보였다. 증상 유무와 관계없이 담낭 용종, 담석증 혹은 두 질환이 함께 나타나는 담낭암 고위험군 환자에게 적극적인 담낭절제술을 권유하였고 그 결과 비교적 조기 담낭암으로 진단된 경우가 다른 연구에서 보다 많은 빈도를 보였다. Goodman 등이 (Goodman MT, Cancer Causes Control. 2007) 국소 담낭암 (Localized GBC)의 경우가 18%라고 보고한 반면 본 연구결과에서는 II기 이하 조기 담낭암이 전체 79명 중 26명 (32.9%)로 다른 보고와 비교했을 때 높은 비율을 보였다. 또한 조기 담낭암의 경우 치료에 대한 반응과 예후에 있어서도 진행성 담낭암과는 현격한 차이를 보였다.

그러나 단순 담낭 용종과 담석증의 유병률이 높아 모든 담낭 용종, 담석증 환자를 수술을 권유하기에는 문제가 많이 있다. 따라서 담낭암 고위험군을 시사하는 영상학적, 인구학적, 임상적 소견에 따라 선택적으로 시행하는 것이

바람직하다고 생각된다.

Table 5. Preoperative Diagnoses of Incidental Gallbladder Cancer Patients

Categories	Frequency	%
Acalculous cholecystitis	5	16.1%
Calculous cholecystitis	13	41.9%
Gallbladder polyp	13	41.9%
Total	31	100.0%

본 연구진은 지금까지 국내외에서 알려진 담낭암의 위험인자 들이 제주도내 담낭암 환자에게서 어떤 분포를 보이는지 이 연구에서 확인하였다. 이 연구의 결과를 토대로 각각의 위험 인자들에 대하여 실제 타 지역의 담낭암 환자 혹은 도내 정상 대조군 환자와의 비교연구를 시행 함으로서 제주도내 담낭암 환자 발생에 보다 더 연관성이 있는 원인을 밝힐 수 있을 것으로 전망된다.

제주도내 담낭암 환자가 모두 제주한라병원에서 진단을 받았다고는 볼 수 없다. 따라서 제주한라병원에서 진단 받은 담낭암 환자를 연구대상으로 한 본 연구가 과연 제주도내 담낭암 환자 전체의 특성을 어느 정도 반영할 수 있는가에 대한 의문이 생길 수 있다. 제주도내에는 여러 개의 종합병원이 있고 본 연구 결과는 3차 의뢰기관이긴 하나 그 중 1개의 기관에서 이루어진 연구임에도 불구하고 연구기간 동안 제주도내에서 발생한 전체 담낭암 환자로 간주 할 수 있는 데는 다음과 같은 이유가 있다. 첫째, 연구기간 동안 채담도 질환, 특히 본 연구 주제인 담낭암 환자를 의뢰 할 수 있고 진단, 수술, 항암 방사선치료 등을 원활히 수행 할 수 있는 전문가가 있는 상급병원이 본원 밖에는 없었다는 점이다.

둘째 2006년부터 2009년까지 한국 중앙암등록본부에서 제시한 제주특별자치도내 담낭암의 발생건수를 보면 3년간 127명으로 연평균 30명 정도인데 본 연구기간 동안 분석에서 제외된 일부 환자들을 포함하면 그 수가 크게 다르지 않는 점이다 (한국중앙암등록본부 연례보고서 2012).

본 연구의 제한점으로는 제주한라병원에 입원 치료를 받은 담낭암 환자의 단일 집단에 대한 기술역학으로 후향적으로 분석한 결과이므로 이 자료가 제주도 전체 담낭암 환자를 온전히 반영 할 수는 없다고 생각된다. 둘째로, 전화 면담을 통한 조사를 병행하였으나 기본적으로 의무기록을 기초로 수집된 자료로 결측값이 많아 간염, 헬리코박터, ABO 혈액형 등에 대한 결과 해석의 신뢰도가 떨어지는 점 등의 문제가 있다.

이상의 제한점에도 불구하고 본 연구 결과는 제주도와 국내 담낭암 발생의 원인 인자를 찾고자 하는 향후 환자-대조군 연구를 위한 기초 가설을 제시하는 데 있어서 의미가 있을 것이라고 여겨진다.

IV. 요 약

본 연구에서는 제주도민의 담낭암 발생과 연관된 위험인자들을 찾고 가설을 제시하고자 수행이 되었고 그 결과 고령, 여성, 담석증, 담낭 용종, 다산 등 지금까지 국내외에서 알려진 담낭암의 위험인자들이 제주도내 담낭암 환자에게서 어떤 분포를 보이는지 이 연구에서 확인하였다. 또한 우연발견 담낭암 환자 군과 의심확인 담낭암 환자 군 간에 생존률이 유의하게 차이가 있는 것도 확인 하였다. 따라서 본 저자는 향후 제주도민 담낭암 발생의 원인을 밝히기 위해 앞서 기술한 위험인자들에 대한 보다 체계적인 환자-대조군 연구를 시행 하여 볼 수 있다고 생각한다.

V. 참고문헌

- JE Nevin, TJ Moran, S Kay and R King. 1976. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. 37 (1):141-148
- S Misra, A Chaturvedi, NC Misra and ID Sharma. 2003. Carcinoma of the gallbladder. 4 (3):167-176
- DE Henson, J Albores-Saavedra and D Corle. 1992. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. 70 (6):1493-1497
- EC Lazcano-Ponce, JF Miquel, N Munoz, R Herrero, C Ferrecio, Wistuba, II, P Alonso de Ruiz, G Aristi Urista and F Nervi. 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. 51 (6):349-364
- G Randi, S Franceschi and C La Vecchia. 2006. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. 118 (7):1591-1602
- JM Bae. 2012. Regional Differences in the Occurrence of Cancers on Biliary System in Korea: A descriptive epidemiological study. 38 (2):49-55
- 배종면. 2012. 한국인 담도계암 발생의 지역별 차이: 기술역학연구. 대한보건협회. 38 (2):49-55
- T Todani, Y Watanabe, M Narusue, K Tabuchi and K Okajima. 1977. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. 134 (2):263-269
- F Alonso-Lej, WB Rever, Jr. and DJ Pessagno. 1959. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. 108 (1):1-30
- S Tashiro, T Imaizumi, H Ohkawa, A Okada, T Katoh, Y Kawaharada, H Shimada, H Takamatsu, H Miyake and T Todani. 2003. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. 10 (5):345-351
- S Kuriyama, Y Tsubono, A Hozawa, T Shimazu, Y Suzuki, Y Koizumi, Y Suzuki, K Ohmori, Y Nishino and I Tsuji. 2005. Obesity and risk of cancer in Japan. 113 (1):148-157
- I Serra, M Yamamoto, A Calvo, G Cavada, S Baez, K Endoh, H Watanabe and K Tajima. 2002. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. 102 (4):407-411
- SC Larsson and A Wolk. 2007. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. 96 (9):1457-1461
- M Pandey and VK Shukla. 2003. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. 12 (4):269-272
- AR Alvi, NA Siddiqui and H Zafar. 2011. Risk factors of gallbladder cancer in Karachi-a case-control study. 9 164
- DJ Cirillo, RB Wallace, RJ Rodabough, P Greenland, AZ LaCroix, MC Limacher and JC Larson. 2005. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. 293 (3):330-339
- WH Chow, C Johansen, G Gridley, L Mellemkjaer, JH Olsen and JF Fraumeni, Jr. 1999. Gallstones,

cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. 79 (3-4):640-644

A Maringhini, JA Moreau, LJ Melton, 3rd, VS Hench, AR Zinsmeister and EP DiMagno. 1987. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. 107 (1):30-35

W Kwon, JY Jang, SE Lee, DW Hwang and SW Kim. 2009. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. 24 (3):481-487

S Kozuka, N Tsubone, A Yasui and K Hachisuka. 1982. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. 50 (10):2226-2234

I Roa, X de Aretxabala, JC Araya and J Roa. 2006. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. 93 (8):615-623

BH Cha, JH Hwang, SH Lee, JE Kim, JY Cho, H Kim and SY Kim. 2011. Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. 17 (17):2216-2222

Y Zhou, Q Zhou, Q Lin, R Chen, Y Gong, Y Liu, M Yu, B Zeng, K Li and Z Li. 2013. Evaluation of risk factors for extrahepatic cholangiocarcinoma: ABO blood group, hepatitis B virus, and their synergism.

U Dutta. 2012. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome? 27 (4):642-653

M Bulajic, P Maisonneuve, W Schneider-Brachert, P Muller, U Reischl, B Stimec, N Lehn, AB Lowenfels and M Lohr. 2002. Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease. 95 (9):1946-1953

감 사 의 글

본 연구의 설계, 자료 분석, 논문 원고 작성에 까지 아낌 없이 많은 도움을 주신
배종면 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

이 력 서

성 명 : 차 병 효

생년월일 : 1972 년 12 월 15 일

학 력

2000 년 2 월 -----부산 고신대학교 의학과 졸업

2013 년 10 월 현재 ----- 제주대학교 일반대학원 의학과 재학중

경 력

2001 년 3월 ~ 2002 년 2월 ----- 부산 고신대학교 부속 복음병원 인턴 수료

2003 년 3 월 ~ 2007 년 2 월 ----- 안양 샘병원 내과 레지던트 수료

2007 년 3 월 ~ 2008 년 2 월 ----- 안양 샘병원 호흡기내과장 재직

2008 년 3 월 ~ 2009 년 2 월 ----- 용인서울병원 내과 과장 재직

2009 년 3 월 ~ 2010 년 2 월 -----분당 서울대학교병원 소화기내과
전임의 수료

2010 년 3 월 ~ 현재 ----- 제주한라병원 소화기내과 과장 재직중