

연구보고서 2016-20-013

www.nhimc.or.kr

국민건강보험자료를 이용한 담낭절제술을 시행 받은 환자에서 간암 및 담도암, 췌장암의 발생 위험률 분석

이진호 · 권국환 · 강창무 · 최기홍 · 박해용

NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

 국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2016-20-013

국민건강보험자료를 이용한 담낭절제술을 시행 받은 환자에서 간암 및 담도암, 췌장암의 발생 위험률 분석

이진호 · 권국환 · 강창무 · 최기홍 · 박해용



국민건강보험 일산병원 연구소

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

머리말

담낭절제술은 복강경 도입으로 인해 과거에 비하여 수술이 간단해지고 회복이 빠르며, 미용적으로도 탁월한 결과를 보여주고 있어 10년 사이 거의 두배가량의 수술적 치료의 증가를 보이고 있다.

그러나 코호트 연구 및 메타분석에서 담낭절제술로 인해 간암, 담도암, 췌장암은 물론 대장암 발생의 증가를 초래하였다는 보고들이 있는 반면, 담낭절제술과 암발생은 무관하다는 연구들이 상반되는 연구보고들을 하고 있는 실정이다. 국내에서는 이러한 연구의 보고가 없어서 실정이며, 대부분의 담낭절제술을 시행 받은 환자는 특별한 사유가 없는 한 추적 관찰은 거의 시행되고 있지 않는 상황에 있다. 따라서 국내 환자에서의 담낭절제술에 따른 암의 발생과의 상관관계 여부에 대한 연구가 필요하다 하겠다.

그러므로 본 연구는 담낭절제술을 시행 받은 환자에서 연령, 성별, 소득수준에 따른 암발생에 대한 비교 분석을 통해 수술 후에 추가적인 추적 관찰 여부를 판단하는 근거자료로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 국민건강보험공단 일산병원 외과 이진호 교수를 중심으로, 일산병원 권국환 교수, 연세대학교 의과대학 외과 강창무 교수, 최기홍 교수, 일산병원 연구소 박해용 연구원이 참여하였다. 이번 연구결과가 향후 우리나라의 담낭질환 치료 및 진료에 대한 정책 마련에 중요한 참고자료로서 도움이 되기를 바란다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험공단 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2016년 11월

국민건강보험공단 일산병원장

강종구

일산병원 연구소 소장

장호열

목 차

요 약	1
제1장 서 론	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구목적	10
제2장 연구대상 및 연구자료	13
제1절 연구 대상 및 연구자료	15
제2절 연구방법	16
제3장 연구 결과	19
제1절 연구결과	21
제2절 전체암 발생률 비교 분석 결과	22
제3절 간암(C22) 발생률 비교분석 결과	26
제4절 담도암(C24) 발생률 비교분석 결과	30
제5절 췌장암(C25) 발생률 비교분석 결과	33
제6절 대장암(C189) 발생률 비교분석 결과	37
제4장 결론 및 고찰	41
제1절 고찰	43
제2절 연구 결론	44
참고문헌	47

표목차

〈표 1-1〉	년도별 인구 십만 명당 담낭절제수술 건수 통계	10
〈표 2-1〉	담낭절제술을 시행 받은 후 암 발생 환자	15
〈표 3-1〉	담낭미절제군과 담낭절제군 사이의 암 발생 비교분석 결과	23
〈표 3-2〉	1:2 성향점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM) 및 Cox 비례회귀분석을 이용한 양군간의 암 발생 비교분석 결과	24
〈표 3-3〉	연령, 성별, 소득별 전체암 발생 비교	25
〈표 3-4〉	연령, 성별, 소득별 간암 발생비교	28
〈표 3-5〉	담낭절제와 간암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌	28
〈표 3-6〉	연령, 성별, 소득별 담도암 발생비교	31
〈표 3-7〉	담낭절제와 담도암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌	31
〈표 3-8〉	연령, 성별, 소득별 췌장암 발생 비교	34
〈표 3-9〉	담낭절제와 췌장암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌	34
〈표 3-10〉	연령, 성별, 소득별 대장암 발생 비교	38
〈표 3-11〉	담낭절제와 대장암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌	38

그림목차

[그림 1-1] 년도별 인구 십만 명당 담낭절제수술 건수 통계 그래프	11
[그림 2-1] 표본코호트 DB 자료의 환자 구성	15
[그림 2-2] 중도탈락 유형	18
[그림 3-1] 시간에 따른 전체암 발생 누적확률	25
[그림 3-2] 연령별 시간에 따른 전체암 발생 누적확률	26
[그림 3-3] 시간에 따른 간암 발생 누적확률	29
[그림 3-4] 연령별 시간에 따른 간암 발생 누적확률	29
[그림 3-5] 시간에 따른 담도암 발생 누적확률	32
[그림 3-6] 연령별 시간에 따른 담도암 발생 누적확률	32
[그림 3-7] 시간에 따른 췌장암 발생 누적확률	36
[그림 3-8] 연령별 시간에 따른 췌장암 발생 누적확률	36
[그림 3-9] 시간에 따른 대장암 발생 누적확률	40
[그림 3-10] 연령별 시간에 따른 대장암 발생 누적확률	40

요

약



요약

I. 연구의 배경 및 목적

1. 연구의 배경 및 필요성

- 담낭절제술은 1886년대에 Langenbuch에 의해서 처음으로 5명에게 시행되었으며 당시 사망률은 12%에 달하였으나¹⁾, 그 후로 현재에 이르기까지 담낭절제술은 담낭결석에 의한 담낭염 환자에서 가장 중요한 일차적인 치료법으로 시행되어지고 있음
- 또한 1980년대 말 이전까지는 개복 담낭절제술이 시행되어져 왔으나 1980년대 말 복강경을 이용한 담낭절제술이 도입되면서 담낭결석증 치료에 있어 획기적인 변화가 일어나게 되었음
- 복강경을 이용한 담낭절제술은 개복수술에 비해 회복이 빠르고 미용효과가 우수하며 통증이 적어 재원기간의 단축 및 빠른 사회복귀를 가능하게 하였으며 현재는 담낭절제술에 있어 일차적인 치료 방법으로 자리잡게 되었음
- 담낭절제술의 적응증은 증상 있는 담낭결석증, 급성담낭염, 만성담낭염, 무결석담낭염(acalculous cholecystitis), 담석의크기가 3cm 이상인 경우, 비기능성 담낭, 담체과 합류이상을 동반한 환자(anomalous pancreato-biliary duct union), 담낭 벽의 비후, 석회화담낭 또는 도재 담낭(porcelain GB), 담낭용종, 담낭 종괴, 장티푸스 보균자, 무증상의 겸상적혈구성 빈혈환자(Sickle-cell disease) 등
- 우리나라에서 인구 10만 명당 담낭절제수술 건수는 해마다 증가하고 있으며 10년 사이 두 배 가까운 증가폭을 보이고 있음
- 동양과 서양에서 보고된 연구들에 따르면 담낭절제술을 시행 받은 환자군에서, 그렇지 않은 군에 비하여 암 발생 비율이 증가한다는 보고들이 있었으나 국내에서는 아직까지 이러한 연구가 보고된 예가 없어 연구를 시작하게 되었음

2. 연구목적

- 연구의 목적은 국내에서 담낭절제술을 받은 환자군과 담낭절제술을 시행 받지 않은 군에서 간암, 담도암, 췌장암, 대장암의 발생이 증가하는 가를 비교 분석하여, 과연 담낭절제술에서 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 증가하는 지를 확인하는 것이 일차 목적임
- 또한 담낭절제술 후 간암, 담도암, 췌장암 등이 발생 시기를 분석하여 담낭절제술 후 적절한 추적관찰 시기를 제시하여 간암, 담도암, 췌장암, 대장암을 조기에발견할 수 있는 근거마련이 이차 목적임

II. 연구 대상 및 연구 방법

1. 연구대상

- 본 연구는 2002년부터 2013년까지 국내에서 이전에 간, 담도, 췌장암을 진단 받은 적이 없는 환자 중 담낭절제술을 시행 받은 군과 담낭절제술을 시행 받지 않은 군을 대상으로 시행함

2. 연구 방법

- 본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 DB 자료를 이용하였으며 연구기간은 2002년부터 2013년까지 국내에서 무작위로 100만 명을 선출한 코호트 데이터 세트에서 담낭절제술을 시행 받은 환자는 9,474명과 담낭 절제술을 시행 받지 않은 990,526명을 대상으로 함
- 담낭절제술을 시행 받고 3개월 이내에 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 발생한 환자는 분석에서 제외하였으며 연령, 성별, 소득계층에 따른 분석을 통해 간암, 담암, 췌장암, 대장암의 발생이 증가하는지를 비교 분석함
- 모든 분석은 SAS v9.4를 통해서 시행 함

III. 연구결과

- 2002년부터 2013년까지 100만명 표본코호트 자료를 이용하였고 wash-out period를 고려하여 2002년부터 2003년까지의 환자는 분석 대상에서 제외하였다. 이들 중 담낭절제술을 시행 받은 군은 8,781명이며 담낭절제술 후 1년 이내에 암으로 진단받은 환자를 제외하면 총 8,201명이었으며 담낭절제술을 시행 받고 1년 이후로 암 진단을 받은 환자는 135명(1.65%)이었고 간암은 51명(0.63%), 담도암 15명(0.19%), 췌장암 23명(0.28), 대장암 45명(0.95%) 이었다. 또한, 담낭 절제술을 시행 받지 않은 군은 853,123 명이었으며 1년 이내 암이 발생한 환자를 제외한 852,222명이 최종 분석 대상이었다. 이들 중 16,608명이 암 진단을 받았으며, 간암 6,540명(0.78%), 담도암 685명(0.08%), 췌장암 1,677명(0.2%)이었으며 대장암은 7,419명(0.88%)인 것으로 분석됨
- 1:2 성향점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM)을 통한 암 발생 비교분석 결과 담낭 미절제군과 담낭절제를 시행 받은 군에서 간암(0.84% vs. 0.51%, $p=0.0041$)과 대장암(0.97% vs. 0.44%, $p<0.0001$)은 담낭 미절제군에서 발생률이 높았으며, 담도암(0.13% vs. 0.14%, $p=0.9199$), 췌장암(0.3% vs. 0.24%, $p=0.37$)은 두 군간의 발생률 차이가 없었음
- 담낭절제를 시행 받은 군에서 담낭절제 후 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 발견되기까지의 기간을 분석한 결과 여성, 60대 이상의 연령에서 수술 후 간암, 담도암, 췌장암 발생이 지속적으로 상승하는 것으로 분석됨

IV. 결론

- 담낭절제술은 앞에서 살펴본 바와 같이 여러 경우에서 불가피하게 시행 되나 담낭절제술을 시행 받은 경우에서 간암, 담도암, 췌장암 발생과 연관성이 있는 것으로 보임
- 그러므로 담낭절제 후 정기적인 추적 관찰을 통해 간암, 담도암, 췌장암, 대장암 등을 조기에 발견할 수 있을 것으로 기대됨. 따라서, 담낭절제를 시행 받은 환자 중 여성, 60대 이상인 경우에는 보다 적극적으로 정기적인 추적 관찰을 시행하여 간암, 담도암, 췌장암 발생을 조기에 진단할 수 있을 것으로 기대됨

제1장

서론

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 연구목적	10

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

담낭절제술은 1886년대에 Langenbuch에 의해서 처음으로 5명에게 시행되었으며 당시 사망률은 12%에 달하였으나¹⁾, 그 후로 현재에 이르기까지 담낭절제술은 담낭결석에 의한 담낭염 환자에서 가장 중요한 일차적인 치료법으로 시행되어지고 있다.

또한 1980년대 말 이전까지는 개복 담낭절제술이 시행되어 왔으나 1988년 복강경을 이용한 담낭절제술이 도입되면서 담낭결석증 치료에 있어 획기적인 변화가 일어나게 되었다. 복강경을 이용한 담낭절제술은 개복수술에 비해 회복이 빠르고 미용효과가 우수하며 통증이 적어 재원기간의 단축 및 빠른 사회복귀를 가능하게 하였으며 현재는 담낭절제술에 있어 일차적인 치료 방법으로 자리 잡게 되었다²⁾.

담낭절제술의 적응증은 증상 있는 담낭결석증, 급성담낭염, 만성담낭염, 무결석담낭염(acalculous cholecystitis), 담석의크기가 3cm 이상인 경우, 비기능성 담낭, 담췌과 합류이상을 동반한 환자(anomalous pancreato-biliary duct union), 담낭 벽의 비후, 석회화담낭 또는 도재 담낭(porcelain GB), 담낭용종, 담낭 종괴, 장티푸스 보균자, 무증상의 겸상적혈구성 빈혈환자(Sickle-cell disease) 등이다²⁾.

우리나라에서 인구 10만 명당 담낭절제술 건수는 해마다 증가하고 있으며 10년 사이 두 배 가까운 증가폭을 보이고 있다(국민건강보험공단, 건강보험주요수술 통계자료). 수술은 90%이상에서 복강경으로 이루어지고 있으며 상급종합병원 및 종합병원에서 거의 대부분의 수술을 시행되고 있으며 병원과 의원에서는 적은수의 수술이 시행되고 있는 것으로 보고되었다.

동양과 서양에서 보고된 몇몇 보고에 따르면 담낭절제술을 시행 받은 환자군에서, 그렇지 않은 군에 비하여 암 발생 비율이 증가한다는 보고들이 있어 왔으나 담낭절제와 소화기관의 암발생률과 직접적인 인과관계가 있는지에 대하여는 아직 명확한 근거가 없는 실정이다. 또한 최근 보고된 Coats 와 Shimi 등이 보고한 담낭절제에 따른 소화기암 발생에 대한 계통분석연구에서는 담낭절제와 소화기암 발생의 명확한 연관성이 없는 것으로 분석되었다³⁾.

문헌에 따르면 담낭절제 후 소화기관에 암을 발생 위험을 증가시키는 기전은 담즙의 흐름 변화^{4),5)}와 소화기관에 대한 담즙에 노출 증가⁶⁾, 담즙산⁷⁾ 또는 대사 호르몬의 변화⁸⁾ 등으로 제시되었다³⁾.

제2절 연구의 목적

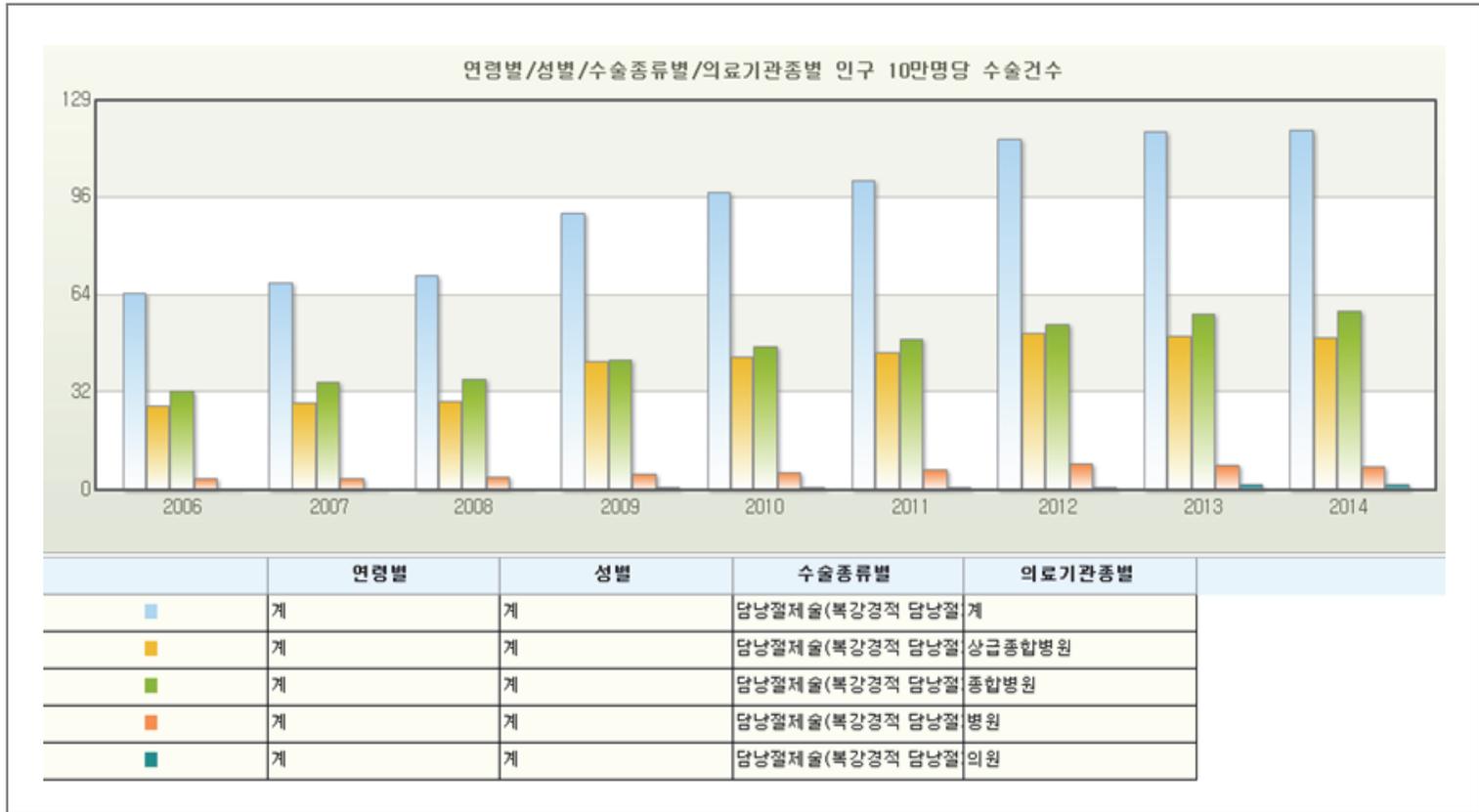
국내에서는 아직까지 이러한 연구가 보고된 예가 없어 연구를 시작하게 되었다. 연구의 목적은 국내에서 담낭절제술을 받은 환자군과 담낭절제술을 시행 받지 않은 군에서 간암, 담도암, 췌장암, 대장암의 발생이 증가하는 가를 비교 분석하여, 과연 담낭절제군에서 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 증가하는 지를 확인하는 것이 일차 목적이다.

또한 담낭절제술 후 간암, 담도암, 췌장암 등이 발생 시기를 분석하여 담낭절제술 후 적절한 추적관찰 시기를 제시하여 간암, 담도암, 췌장암, 대장암을 조기에발견할 수 있는 근거마련이 이차 목적이다.

〈표 1-1〉 연도별 인구 십만 명당 담낭절제술 건수 통계

(단위: 명)

연도	계	남자	여자
2006	64.70	60.46	68.98
2007	68.52	64.50	72.58
2008	70.57	66.36	74.82
2009	91.21	88.85	93.58
2010	97.98	95.13	100.85
2011	102.26	99.05	105.48
2012	115.74	113.11	118.37
2013	118.15	116.00	120.31
2014	118.74	116.57	120.91



*출처: 국민건강보험공단, 건강보험주요수술 통계

[그림 1-1] 연도별 인구 십만 명당 담낭절제수술 건수 통계 그래프

제2장

연구대상 및 연구자료

제1절 연구대상 및 연구자료	15
제2절 연구방법	16

제2장

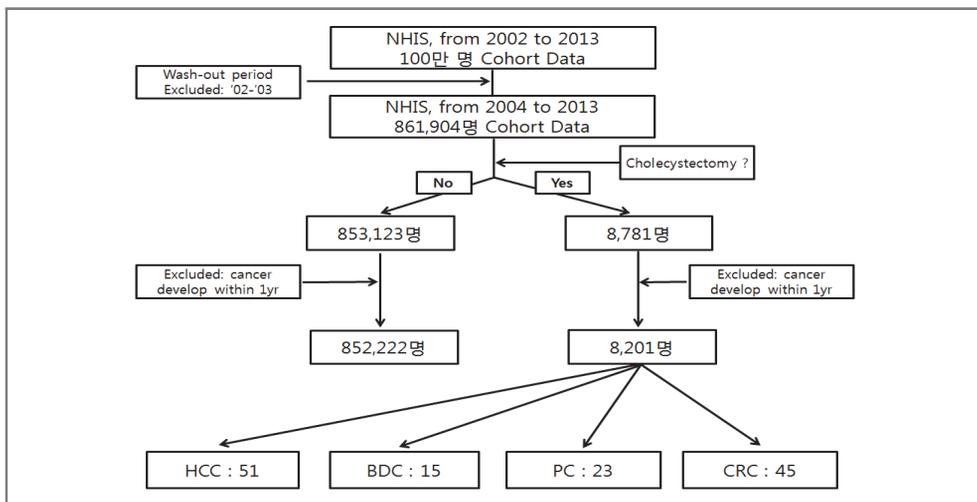
연구대상 및 연구자료

제1절 연구대상 및 연구자료

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 DB 자료를 이용하였으며 연구기간은 2002년부터 2013년까지 국내에서 무작위로 100만 명을 선출한 코호트 데이터 세트에서 2002년부터 2003년을 wash-out period고려하여 제외하여 총 861,904명 중 담낭절제술을 시행 받은 환자는 8,781명과 담낭 절제술을 시행 받지 않은 853,123명을 대상으로 하였다.

〈표 2-1〉 담낭절제술을 시행 받은 후 암 발생 환자

주산기 질환	
ICD-10	질환 명
C22	간암
C24	담도암
C25	췌장암
C189	대장암



〈그림 2-1〉 표본코호트 DB 자료의 환자 구성

제2절 연구방법

1. 연구 방법

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트 DB 자료를 이용하였으며 연구기간은 2002년부터 2013년까지 국내에서 무작위로 100만 명을 선출한 코호트 데이터 세트에서 wash-out period를 고려하여 2002년부터 2003년의 환자를 제외한 861,904명을 대상으로 하며 이중, 담낭절제술을 시행 받은 환자는 8,781명과 담낭 절제술을 시행 받지 않은 853,123명을 대상으로 하였다. 그리고 담낭절제술을 시행 받은 환자와 담낭절제술을 시행 받지 않은 환자 중 1년 이내 암이 발생한 환자를 제외하고 담낭절제술을 시행 받은 8,201명과 담낭절제술을 시행 받지 않은 852,222명을 연구의 대상으로 확정하고 두 군간의 암발생에 대하여 비교 분석을 시행하였다[그림 2-1].

담낭절제술을 시행 받고 3개월 이내에 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 발생한 환자는 분석에서 제외하였으며 연령, 성별, 소득계층에 따른 분석을 통해 간암, 담암, 췌장암, 대장암의 발생이 증가하는지 비교 분석하였다.

본 연구에서는 징수된 보험료를 기초로 소득분위를 10분위로 분류하였고 분위수가 높을수록 경제적으로 수입이 많다는 가정하에 상, 중, 하로 나누어 소득계층에 따라 담낭절제 후 암발생률에 대하여 분석하였다.

추적 기간 동안 암발생에 대한 분석은 환자의 진료개시일을 시간 순으로 정렬하여 해당 상병코드가 (C22, C24, C25, C189) 가장 처음 청구된 시점 혹은 산정특례 DB의 확진일을 기준으로 최초진단일을 추정하였다.

2. 분석방법

담낭미절제군에서의 암발생과 담낭절제군에서의 암발생을 비교 분석하기 위해 성향 점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM)을 이용하였다. 혼란변수의 영향을 통제하기 위한 방법으로 공변량을 고려하여 선택편의(Selection Bias)를 최소화 할 수 있는 장점을 갖고 있는 매칭방법이다. 그러나 매칭을 할 때 주의점으로는 첫째, 조사된 공변량 수에 비해 연구대상자수가 충분하지 않을 경우 둘째, 불충분하게 조사된 공변량

으로 성향 점수를 추정하는 경우 셋째, 공변량과 존재하는 상호작용을 무시하고 성향 점수를 추정하는 경우 마지막으로, 결측치가 많은 공변량 혹은 시간의존성이 있는 공변량을 포함하고 있는 경우 매칭 방법을 사용하기전 주의를 기울여야 한다.

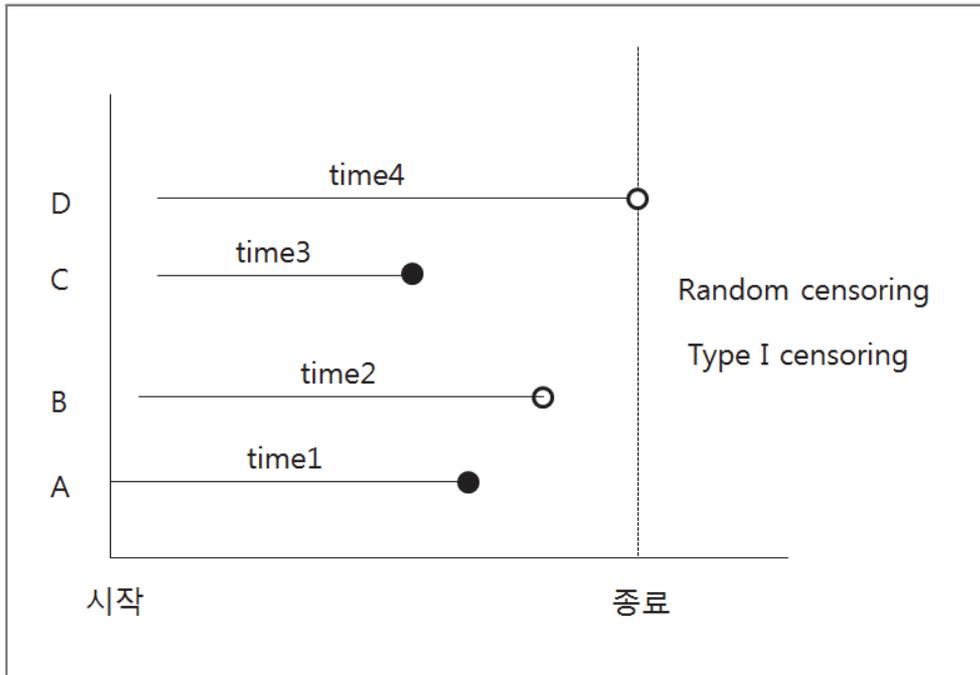
대표적인 생존함수 추정법으로 누적한계추정법(Kaplan-Meier곡선)은 사건(event)이 발생한 시점마다 구간생존율을 구하여 이들의 누적으로서 누적생존율을 추정하는 방식이다. 작은 표본에서도 사용할 수 있는 누적한계추정법이 훨씬 더 폭넓게 사용된다. 담낭제거술을 시행 받은 후 간암, 췌장암, 담도암의 발생을 알아보기 위하여 누적한계추정법을 통한 생존곡선을 제시한다. 총담관담석 재발의 위험인자와 그 인자들과의 영향력 있는 정도를 조사하기 위해 콕스-비례위험모형(Cox-proportional hazard model)을 이용하여 위험비(hazard ratio)를 산출한다. 여러 가지 혼란변수를 통제한 상태에서 집단들간의 생존확률을 비교하여야 하는 경우가 많고, 관심 있는 변수들이 생존시간에 미치는 영향을 알아보고자 다변량분석법 중 Cox가 제안한 proportional hazard regression model을 사용한다.

Cox비례회귀분석에서 위험함수의 정의는 $h(t|x)$ 를 t 시점에서 공변량(covariate) X 를 갖는 위험함수(hazard function)으로 정의하고 $h_0(t)$ 를 모든 공변량 값이 0인 경우의 기저 위험함수(baseline hazard function)로 정의하면 비례위험 회귀모형은 다음과 같다.

$$h(t|x)=h_0(t)e(\beta x)$$

여기에서 $h_0(t)$ 는 기저 위험함수이고 β 는 공변량의 회귀계수이고, 비례위험모형중 로그선형관계를 가지는 모형을 의미한다. $h_0(t)$ 는 식에 시간이 포함되어 있으므로 시간에 의존적이며, $e(\beta x)$ 는 일정하다고 볼 수 있다.

생존분석에서 중요하게 고려되어야 하는 부분은 중도탈락으로, 종류가 다양하지만 본 연구에서는 임의중도탈락과 제1형 중도탈락만 고려하기로 하였다.



[그림 2-2] 중도탈락 유형

Cox비례모형 분석방법 중 특징으로는 예측 변수로 모수적 특성의 독립변수와 비모수적 특성의 독립변수가 같이 포함되어 있는 경우 결과변수에 대한 영향을 분석해 주는 다변수 분석방법이다. 그리고 기본적으로 생존함수는 지수분포를 한다는 가정을 갖고, 이분형 변수이든 연속형 변수이든 모두 처리가 가능하다. 마지막으로 상대위험비가 계산되므로 임상연구에 많이 이용한다.

자료 분석은 SAS 9.4 version을 이용하였다.

제3장

연구결과

제1절 연구결과	21
제2절 전체암 발생률 비교 분석 결과	22
제3절 간암(C22) 발생률 비교분석 결과	26
제4절 담도암(C24) 발생률 비교분석 결과	30
제5절 췌장암(C25) 발생률 비교분석 결과	33
제6절 대장암(C189) 발생률 비교분석 결과	37

제3장

연구결과

제1절 연구결과

2002년부터 2013년까지 전체 100만명 코호트 중에서 2002년부터 2003년까지를 wash-out period로 보고, 이기간의 대상 인구를 제외하였다. 또한 2004년부터 1년 이내에 암이 발생한 대상을 제외한 연구 대상 인원은 담낭절제술을 시행 받은 군은 8,201명 이었으며 담낭 절제술을 시행 받지 않은 군은 852,222명이었다. 담낭절제군에서 발생한 전체 암은 135명이 발생하여 1.65%에서 암이 발생하는 것으로 분석되었다. 이 중 간암은 51명이 발생하여 0.63%를 차지하였고 담도암은 15명에서 발생하여 0.19%, 췌장암은 23명으로 0.28%, 대장암은 45명으로 0.95%를 차지하였다. 이에 반해 담낭미절제군에서 발생한 전체 암은 16,608명으로 1.95%에서 암이 발생하였고 간암은 6,540명으로 0.78% 담도암은 685명으로 0.08%, 췌장암은 1,677명으로 0.2%를 대장암은 7,419명으로 0.88%를 차지하였다<표 3-1>.

본 연구에서는 전체 환자를 대상으로 하는 분석에서는 담낭절제군에서의 연령대가 담낭미절제군에 비하여 상대적으로 고령층이 많은 것으로 분석되었고, 두 군간의 성별에는 차이가 없었다. 그리고 두 군간의 전체암 발생비는 담낭 미절제군에서 많았으며 ($p=0.0483$) 담도암($p=0.0013$)과 대장암(0.0018)의 발생은 담낭절제군에서 많은 것으로 분석되었고 간암(0.1296)과 췌장암(0.0931)은 두군간의 암발생 비의 차이가 없는 것으로 분석되었다<표 3-1>.

또한, 본 연구에서는 징수된 보험료를 기초로 소득분위를 10분위로 분류하였고 분위수가 높을수록 경제적으로 수입이 많다는 가정하에 상, 중, 하로 나누어 소득계층에 따라 담낭절제 후 암발생률에 대하여 분석하였다. 2002년부터 2013년까지 표본코호트 자료를 분석한 결과 <표 3-1>에서 보이는 바와 같이 담낭절제군에서 소득 수준이 담낭

절제군에 비하여 다소 높게 분석되었다. 그러나 전체암 발생에 있어 소득수준에 따른 전체암 발생에는 차이가 없는 것으로 비교분석 되었다<표 3-3>.

하지만, 본 연구에서 성향점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM)을 사용한 1:2 매칭 비교 분석 및 Cox비례회귀분석을 사용하여 두 군간의 암발생 비율을 비교 분석하여 본 결과 전체암 및 간암, 담도암, 췌장암이 담낭절제군에서 발생 위험율이 높아지는 것으로 분석되었고 대장암은 담낭미절제군에서 보다 발생 위험율이 높은 것으로 분석되었다<표 3-2>.

제2절 전체암 발생률 비교 분석 결과

전체암 발생률을 비교 분석한 결과, 두 군간의 전체암 발생비는 담낭 미절제군에서 많았으며($p=0.0483$) 담도암($p=0.0013$)과 대장암(0.0018)의 발생은 담낭절제군에서 많은 것으로 분석되었고 간암(0.1296)과 췌장암(0.0931)은 두군간의 암발생 비의 차이가 없는 것으로 분석되었다<표 3-1>. 하지만, 본 연구에서 성향점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM)을 사용한 1:2 매칭 비교 분석 및 Cox비례회귀분석을 사용하여 두 군간의 암발생 비율을 비교 분석하여 본 결과 전체암 및 간암, 담도암, 췌장암이 담낭절제군에서 발생 위험율이 높아지는 것으로 분석되었고 대장암은 담낭미절제군에서 보다 발생 위험율이 높은 것으로 분석되었다<표 3-2>.

또한, 암발생 위험률은 연령이 증가함에 따라 더 증가하는 것으로 분석되었으며 70대 이상 고령에서는 80배 이상 증가하는 것으로 분석되었다<표 3-3>[그림 3-2]. 그리고 여성이 남성에 비하여 1.627배가량 암발생의 위험이 증가하는 것으로 분석되었으나, 소득수준에는 영향을 받지 않는 것으로 분석되었다. 그리고 담낭절제군에서 시간에 따른 암 발생 누적확률을 분석한 결과 60%가 5년 내에 발생하였고 10년 이후까지 꾸준하게 발생하는 것으로 분석되었다[그림3-1].

〈표 3-1〉 담낭미절제군과 담낭절제군 사이의 암 발생 비교분석 결과

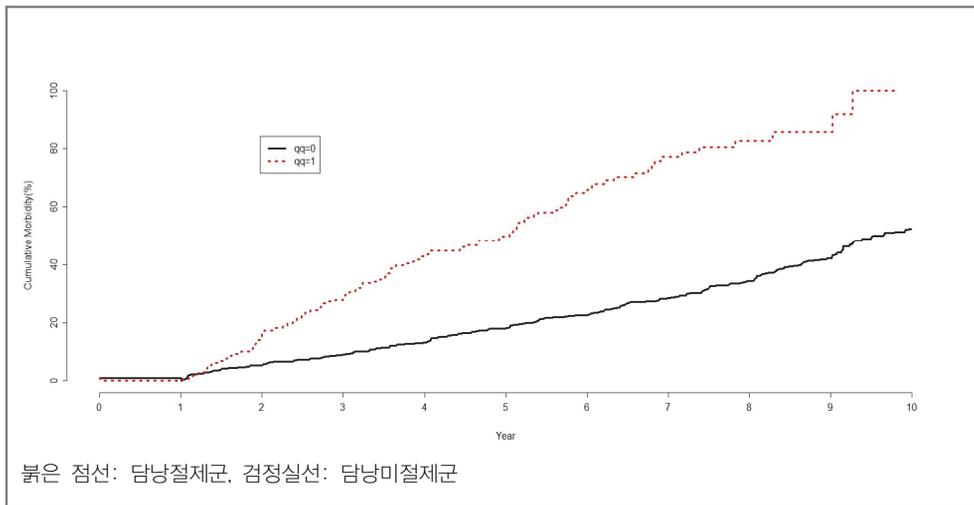
		담낭미절제군(N:852,222) N(%)		담낭절제군(N:8,201) N(%)		P-value
연령						<.0001
	≤30대	480,090	56.33	2,630	32.07	
	40대	162,280	19.04	1,881	22.94	
	50대	95,937	11.26	1,609	19.62	
	60대	70,784	8.31	1,471	17.94	
	≥70대	43,131	5.06	610	7.44	
성별						0.9193
	남	423,487	49.69	4,074	49.68	
	여	428,735	50.31	4,127	50.32	
소득						<.0001
	상	332,111	38.97	3,464	42.24	
	중	337,239	39.57	3,169	38.64	
	하	182,872	21.46	1,568	19.12	
cancer						0.0483
	-	835,614	98.05	8,066	98.35	
	+	16,608	1.95	135	1.65	
간암						0.1296
	-	835,614	99.22	8,066	99.37	
	+	6,540	0.78	51	0.63	
담도암						0.0013
	-	835,614	99.92	8,066	99.81	
	+	685	0.08	15	0.19	
췌장암						0.0931
	-	835,614	99.8	8,066	99.72	
	+	1,677	0.2	23	0.28	
대장암						0.0018
	-	835,614	99.12	8,066	99.45	
	+	7,419	0.88	45	0.95	

〈표 3-2〉 1:2 성향점수 매칭 방법(Propensity score matching; PSM) 및 Cox 비례회귀분석을 이용한 양군간의 암 발생 비교분석 결과

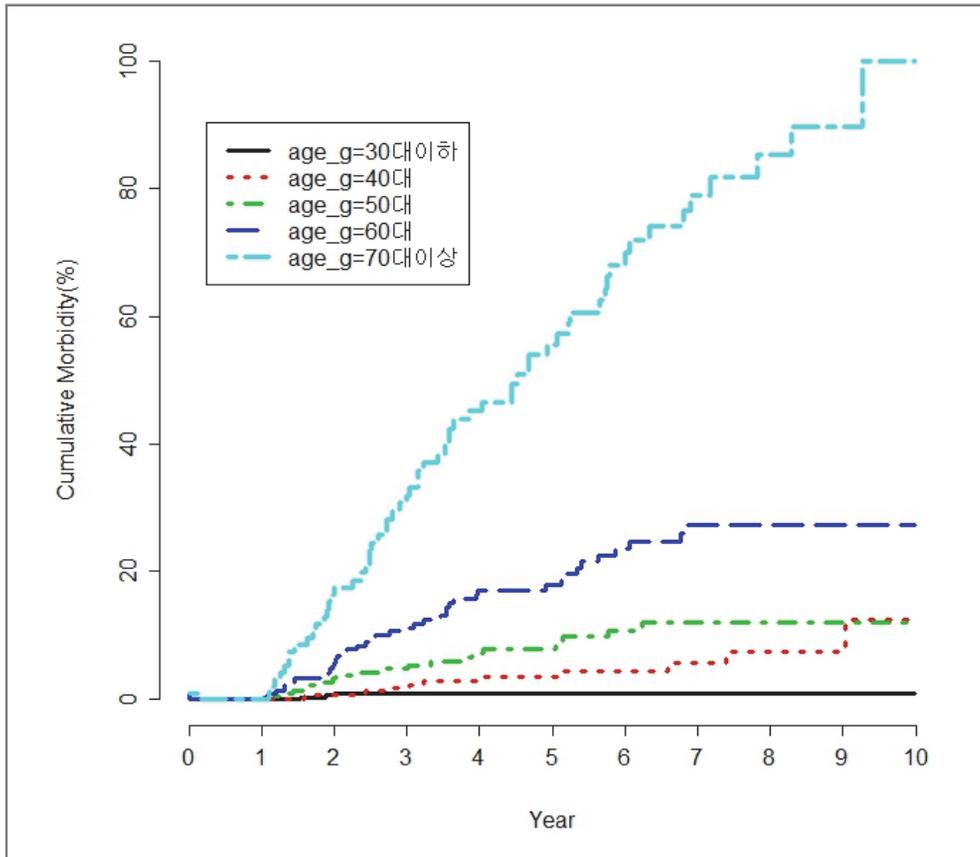
	담낭미절제군(N:16,344) N(%)		담낭절제군(N:8,172) N(%)		P-value
연령					1
	≤30대	5,256 32.16	2,628 32.16		
	40대	3,754 22.97	1,877 22.97		
	50대	3,212 19.65	1,606 19.65		
	60대	2,930 17.93	1,465 17.93		
	≥70대	1,192 7.29	596 7.29		
성별					1
	남	8,116 49.66	4,058 49.66		
	여	8,228 50.34	4,111 50.34		
소득					1
	상	6,890 42.16	3,445 42.16		
	중	6,328 38.72	3,164 38.72		
	하	3,126 19.13	1,563 19.13		
Cancer					<.0001
	-	15,984 97.8	8,065 98.69		
	+	360 2.2	107 1.31		
간암					0.0041
	-	15,984 99.16	8,065 99.49		
	+	135 0.84	41 0.51		
담도암					0.9199
	-	15,984 99.87	8,065 99.86		
	+	21 0.13	11 0.14		
췌장암					0.37
	-	15,984 99.7	8,065 99.76		
	+	48 0.3	19 0.24		
대장암					<.0001
	-	15,984 99.03	8,065 99.56		
	+	156 0.97	36 0.44		

〈표 3-3〉 연령, 성별, 소득별 전체암 발생 비교(Analysis of Maximum Likelihood Estimates)

Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
담낭절제	무				
	유	<.0001	1.786	1.411	2.262
연령	≤30대				
	40대	<.0001	7.768	3.674	16.426
	50대	<.0001	14.501	7.005	30.02
	60대	<.0001	32.269	16.524	68.303
	≥70대	<.0001	80.287	39.442	163.432
성별	남자				
	여자	<0.0001	1.627	1.349	1.964
소득	하				
	중	0.6849	0.945	0.719	1.242
	상	0.1143	1.221	0.953	1.564



[그림 3-1] 시간에 따른 전체암 발생 누적확률



[그림 3-2] 연령별 시간에 따른 전체암 발생 누적확률

제3절 간암(C22) 발생률 비교분석 결과

간암은 전체 당뇨병제군 중 51명에서 발생하였고 0.63%를 차지하였다. <표 3-4>에서 보는 바와 같이, 간암 발생률 비교 분석결과도 역시 당뇨병제군에서 발생률이 1.985배 가량 높은 것을 볼 수 있다. 그리고 연령이 증가할수록 암발생률이 높으며 70대 이상은 30대 이하에 비하여 44.034배가 증가하는 것으로 분석되었다.

또한 당뇨병제 후 간암은 여성에서 남성에 비하여 높게 발생하는 것으로 분석되고 발생 위험률은 1.77배 높은 것으로 분석되었다. 그러나 소득계층에 따른 분석에서는 소득분위가 높은 군과 소득 분위가 낮은 군이 암 발생률의 차이가 없는 것으로 분석되었다.

그리고 담낭절제술에서 시간에 따른 간암 발생 누적확률을 분석한 결과 60%가 5년 내에 발생하였고 수술 후 8년까지 지속적으로 암발생이 증가하는 것으로 보고되었다 [그림 3-3]. 그리고 연령별 시간에 따른 간암 발생 누적확률을 분석한 결과 고령층에서는 시간이 흐름에 따라 암발생이 꾸준히 증가한 반면 젊은 층에서는 수술 후 초기에 암 발생이 증가한 후 시간이 흐르면 거의 변화가 없는 것으로 보여 지고 있다[그림 3-4].

간암 발생의 주요 위험인자로는 B형간염, C형간염, 알콜성 간질환, 비알콜성 지방간 질환 등이 있으며, 이보다 덜 중요한 인자로는 유전성 혈색소 침착증, 알파-1-항 트립신 결핍증, 자가면역성 간염, 일부 포르피린증, 윌슨씨병 등이 보고되었다⁹⁾.

Langergren 등¹⁰⁾은 비교대조군 연구에서 담낭절제 후 간암 발생이 증가한다고 보고 하였으며 이는, 담낭절제술 후 간내 담도의 압력이 증가하고, 이로 인한 간조직 주위로 만성 염증이 유발되게 되는데¹¹⁾ 이러한 만성 염증은 간세포(hepatocyte)의 증식과 함께 간세포암의 증식을 유발하게 된다고 보고하였다¹²⁾.

또한 Tao Li 등¹³⁾도 초기 간암의 근치적 절제술 후 조기 재발에 있어 담낭절제술에 비하여 담낭절제술에서 조기 재발이 더 많은 것으로 (Recurrence, early/late: 59/47 vs 236/333, $p=0.007$) 보고하였다.

계통 분석을 통한 담낭절제와 소화기관 암 발생에 대한 연구보고에서는 <표 3-5>에서 보는바와 같이 비교대조군 연구에서는 담낭절제술과 간암 발생이 연관성이 있으며 담낭절제술의 과거력이 간암의 발생빈도를 증가시킬 수 있다고 보고하였다(OR=1.26, 95% CI:1.12-1.41). 이러한 결과는 담낭절제술이 간암에 대하여만 암발생을 증가시키고 담도암 발생과는 연관이 없는 것으로 보고하였다. 그러나 나머지 세 개의 코호트 연구에서는 담낭절제술이 간암 발생을 증가시키지 않는 것으로 분석하여 보고하였다.

〈표 3-4〉 연령, 성별, 소득별 간암 발생비교 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)

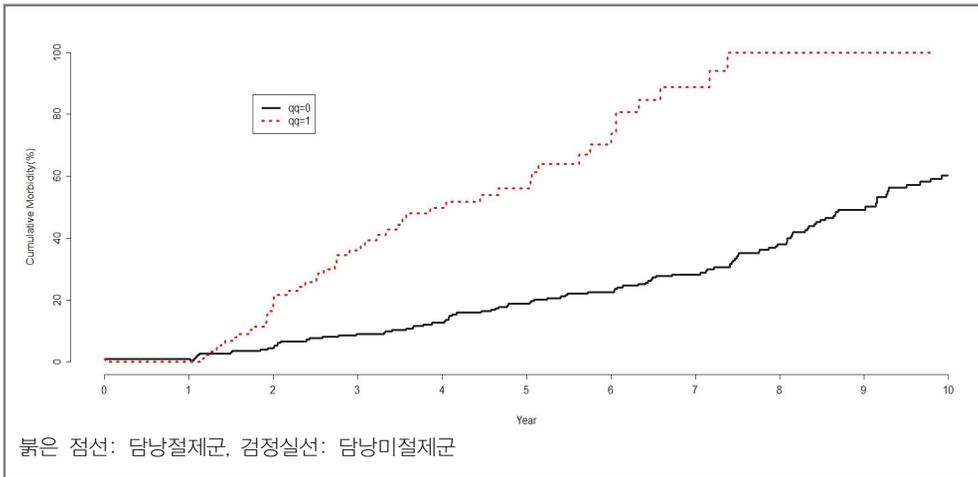
Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
담낭절제	무				
	유	0.0005	1.985	1.35	2.919
연령	≤30대				
	40대	<.0001	5.433	3.469	8.509
	50대	<.0001	16.148	10.614	24.567
	60대	<.0001	24.488	16.041	37.384
	≥70대	<.0001	40.719	26.602	62.325
성별	남자				
	여자	0.0003	1.77	1.30	2.412
소득	하				
	중	0.1443	1.414	0.888	2.252
	상	0.1064	1.442	0.925	2.249

〈표 3-5〉 담낭절제와 간암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌

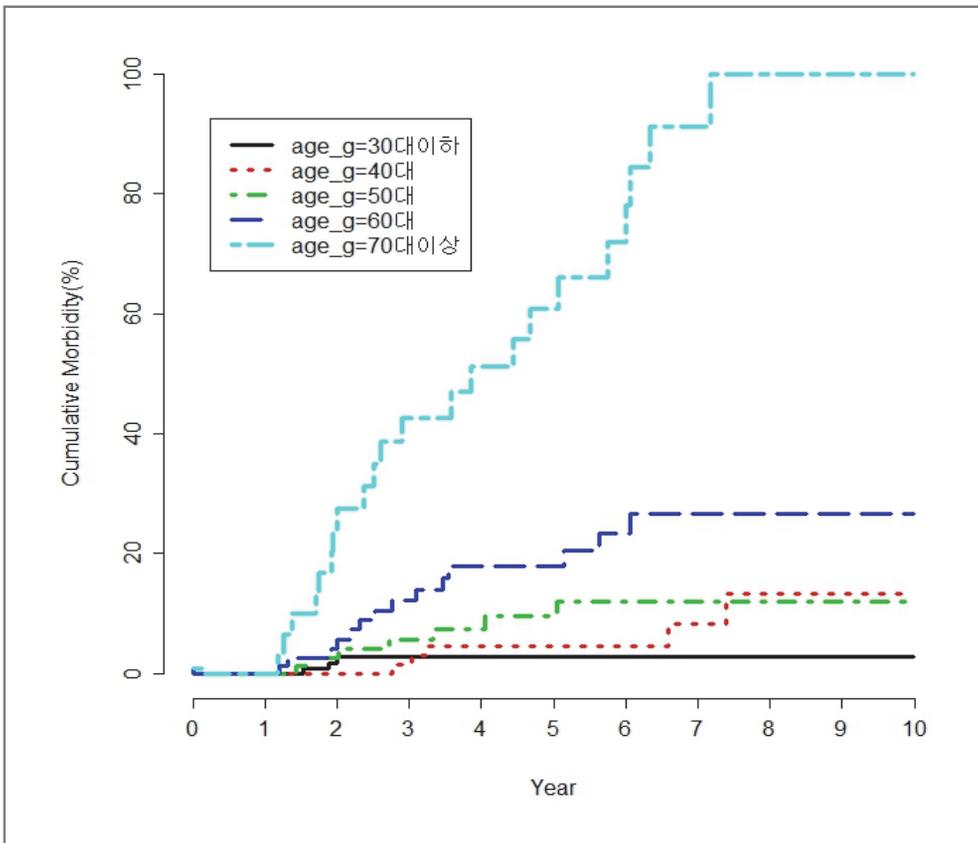
참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertainment	Outcome ascertainment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Nogueira et al ¹⁴⁾ , 2014	1992-2005	Case control	332/10219	2572/100000	Medicare database	Cancer registry	> 6	OR = 1.23 (1.15-1.33)	Age, gender, diabetes	49
Chow et al ¹⁵⁾ , 1999	1977-1993	Cohort	48/42461	NA	National registry	Cancer registry	≥ 4	1.1 (0.7-1.5)	Age, gender, obesity, years of follow-up, other comorbidities	33
Goldacre et al ¹⁶⁾ , 2005	1963-1999	Cohort	38/39245	306/334813	NHS database	Cancer registry	NA	0.91 (0.64-1.25)	Age, gender, calendar year, residence	36
Chen et al ¹⁷⁾ , 2014	2000-2010	Cohort	87/5850	163/5850	National database	Cancer registry	10	1.17 (0.90-1.52)	Age, gender, comorbidities	53

NA: Not available

출처: Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: Asystematic review



[그림 3-3] 시간에 따른 간암 발생 누적확률



[그림 3-4] 연령별 시간에 따른 간암 발생 누적확률

제4절 담도암(C24) 발생률 비교분석 결과

담도암은 전체 담낭절제군 중 15명에서 발생하였고 0.19%를 차지하였다. <표 3-6>에서 보는 바와 같이, 담도암 발생률 비교 분석결과도 간암에서와 같이 담낭절제군에서 담도암 발생률이 2.554배가량 증가하는 것으로 분석되었다. 그리고 연령이 증가할수록 암발생률이 높으며 40대 이전에는 담도암 발생이 없으나 50대 이후로 증가하며 70대 이상에서는 10.755배가량 증가하는 것으로 분석되었다.

또한 담도암 발생률은 여성에서 2.271배 더 위험률이 증가하는 것으로 분석되었으며 소득계층에 따른 분석에서는 다른 암에서와 같이 소득분위는 암발생 위험률과 무관한 것으로 분석되었다. 그리고 담도암 발생률은 담낭절제군에서 시간에 따른 간암 발생 누적확률을 분석한 결과 고령층에서 4년 내에 60%가 발생하는 것으로 분석되었다 [그림 3-6].

Nordenstedt 등¹⁸⁾은 여러 문헌에 보고된 내용을 정리하여 담도암의 발생 커니즘을 만성염증에 의한 것으로 정리하여 보고하였다. 즉, 담석증 및 담낭절제술이 담도암을 유발하는 기전으로는 담석이 담도계의 염증을 유발하며, 담낭절제술은 담도의 확장을 유발하여 만성 염증이 발생하게 된다¹⁹⁾. 만성 염증에 의해 담도계가 손상 받게 되면 담관세포의 증식에 의해 손상된 부위를 교정하게 되는데 이러한 과정에서 변이가 발생하게 되고 결국 담관세포암종이 발생하게 된다고 하였다²⁰⁾. 2008년에 Komori 등²¹⁾은 염증은 담도암을 포함한 여러 암에서 발암 메커니즘이라고 하였다. 따라서 담도의 염증을 지속적으로 발생하는 상황에서 담관세포암이 발생 하게 된다¹⁸⁾.

2012년 스웨덴의 Nordenstedt 등¹⁸⁾은 192,960명의 코호트 연구에서 담석증은 간내 및 간외 담도암의 발생을 증가시키는 위험인자 이나, 담석증을 가진 환자가 담낭절제술을 시행 받을 경우 담석증이 없는 환자에서 담도암이 발생하는 비율로 발생빈도가 감소한다고 보고하였다.

그러나 2010년 Tao 등²²⁾은 case-control 연구에서 담낭절제를 시행 받은 환자군에서 간내 및 간외 담도암의 발생이 증가하는 것으로 보고하였다.

〈표 3-6〉 연령, 성별, 소득별 담도암 발생비교(Analysis of Maximum Likelihood Estimates)

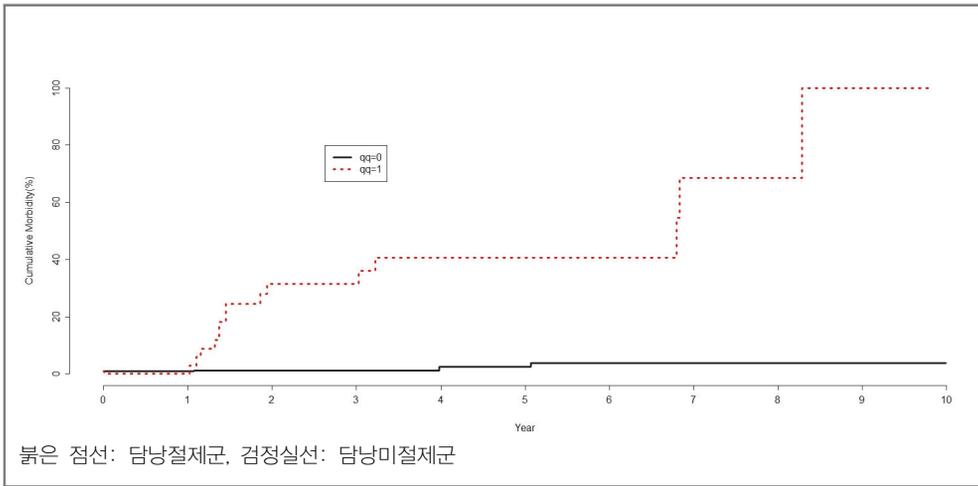
Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
담낭절제	무				
	유	0.0226	2.554	2.554	5.718
연령	≤30대	0.0005	0.9821	0	0
	40대	0.1148	5.433	0.021	1.522
	50대				
	60대	0.4653	1.534	0.487	4.833
	≥70대	<.0001	10.755	4.002	28.898
성별	남자				
	여자	0.032	2.271	1.073	4.804
소득	하				
	중	0.9542	0.97	0.345	2.731
	상	0.7272	1.18	0.465	2.996

〈표 3-7〉 담낭절제와 담도암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌

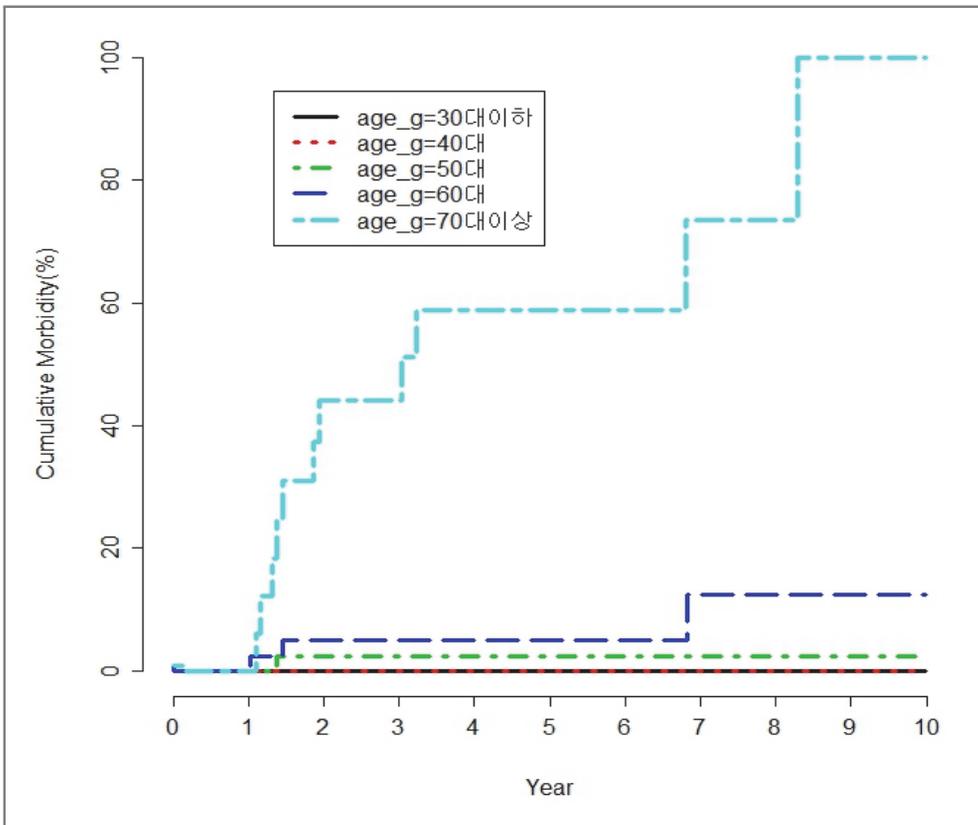
참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertain ment	Outcome ascertain ment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Nogueira et al ¹⁴⁾ , 2014	1992-2005	Case control	332/10219	2572/100000	Medicare database	Cancer registry	> 6	OR = 1.23 (1.15-1.33)	Age, gender, diabetes	49
Chow et al ¹⁵⁾ , 1999	1977-1993	Cohort	48/42461	NA	National registry	Cancer registry	≥ 4	1.1 (0.7-1.5)	Age, gender, obesity, years of follow-up, other comorbidities	33
Chen et al ¹⁷⁾ , 2014	2000-2010	Cohort	87/5850	163/5850	National database	Cancer registry	10	1.17 (0.90-1.52)	Age, gender, comorbidities	53

NA: Not available

출처: Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: Asystematic review



[그림 3-5] 시간에 따른 담도암 발생 누적확률



[그림 3-6] 연령별 시간에 따른 담도암 발생 누적확률

제5절 췌장암(C25) 발생률 비교분석 결과

췌장암은 23명에서 발생하였고 전체 담낭절제군의 0.28%를 차지하였다. <표 3-8>에서 보는 바와 같이, 담낭절제군에서의 췌장암 발생 위험률이 담낭비절제군에 비하여 2.095배 정도 증가하는 것으로 분석되었으며 40대 이전에는 발생이 없으나 50대 이후로는 연령이 증가에 따라 암 발생 비율 역시하는 것으로 분석되었다.

또한 췌장암 발생은 성별에는 무관한 것으로 분석되었으며 소득계층에 따른 분석에서도 앞의 보고에서와 같이 소득분위에 무관하게 암이 발생하는 것으로 분석되었다.

그리고 췌장암 발생률은 담낭절제군에서 시간에 따른 누적확률을 분석한 결과 2년 이후부터 발생이 증가하여 5년 내에 60%가 발생하는 것으로 분석되었다[그림 3-7]. 또한 연령별 췌장암 발생 누적확률 분석결과 50대 미만의 연령은 3년 내에 췌장암이 발생하며 이후에는 거의 발생하지 않는 것으로 보인다. 그러나 60대 이후에서는 2년 이후 발생하여 지속적으로 췌장암 발생이 증가하는 것으로 분석 되었다[그림 3-8].

Coats 등³⁾이 분석한 <표 3-9>에서 보는 바와 같이 담낭절제 후 췌장암 발생에 대한 많은 연구들이 있었으나 다른 암에서와 같이 서로 모순되는 결과들이 보고되었다. 4개의 case-control 연구^{14),23)-25)}와 4개의 코호트 연구^{15),26)-28)}에서는 담낭절제가 췌장암 발생을 증가시킨다고 보고하였으나 9개의 case-control 연구²⁹⁾⁻³⁷⁾와 6개의 코호트 연구^{16)-17),38)}에서는 담낭절제와 췌장암 발생과는 연관이 없다고 보고하였다. 2016년 Fan 등³⁹⁾에 의해 중국에서 보고된 메타분석 연구에서는 담낭절제군에서 췌장암 발생이 증가하였다고 보고하였다(RR, 1.31; 95% CI, 1.19-1.43; P < 0.001).

문헌을 참고하여 담낭절제 후 췌장암 발생이 증가하는 기전을 살펴보면, 담낭을 절제하게 되면 체내 순환되는 Cholecystokinin(CCK)이 증가하게 된다⁴⁰⁾.

또한, 2011년 Matters 등⁴¹⁾에 의해 human pancreatic cancer cellines을 이용한 In Vitro 연구에서 CCK의 자극에 의해 pancreatic cancer celline의 성장하는 것이 보고되었으며, 햄스터를 이용한 In Vivo 연구⁴²⁾에서도 CCK가 췌장암 발생에 관여하는 것으로 발표하였다.

〈표 3-8〉 연령, 성별, 소득별 췌장암 발생 비교(Analysis of Maximum Likelihood Estimates)

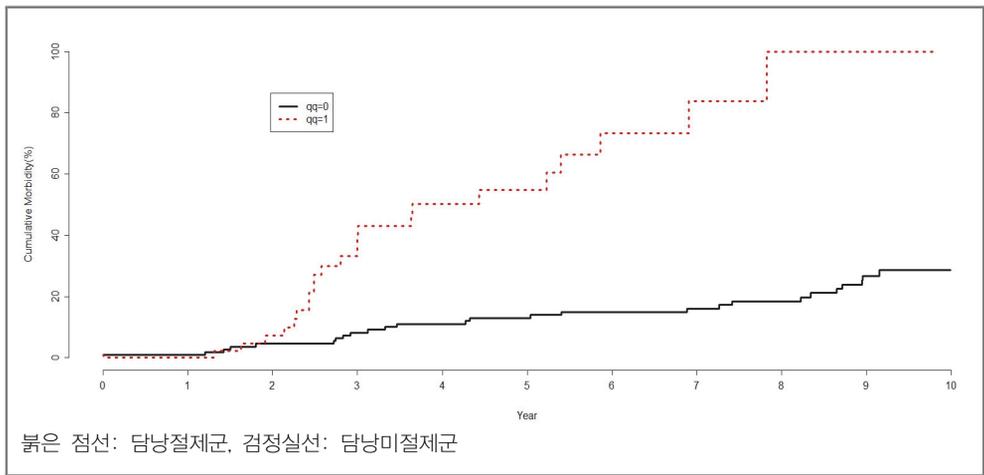
Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
담낭절제	무				
	유	0.0143	2.095	1.159	3.786
연령	≤30대	0.015	0.077	0.01	0.607
	40대	0.0671	0.295	0.08	1.09
	50대				
	60대	0.0015	3.38	1.595	7.165
	≥70대	<.0001	7.767	3.631	16.613
성별	남자				
	여자	0.1164	1.481	0.907	2.417
소득	하				
	중	0.9542	0.501	0.497	1.577
	상	0.678	0.885	0.246	1.017

〈표 3-9〉 담낭절제와 췌장암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌

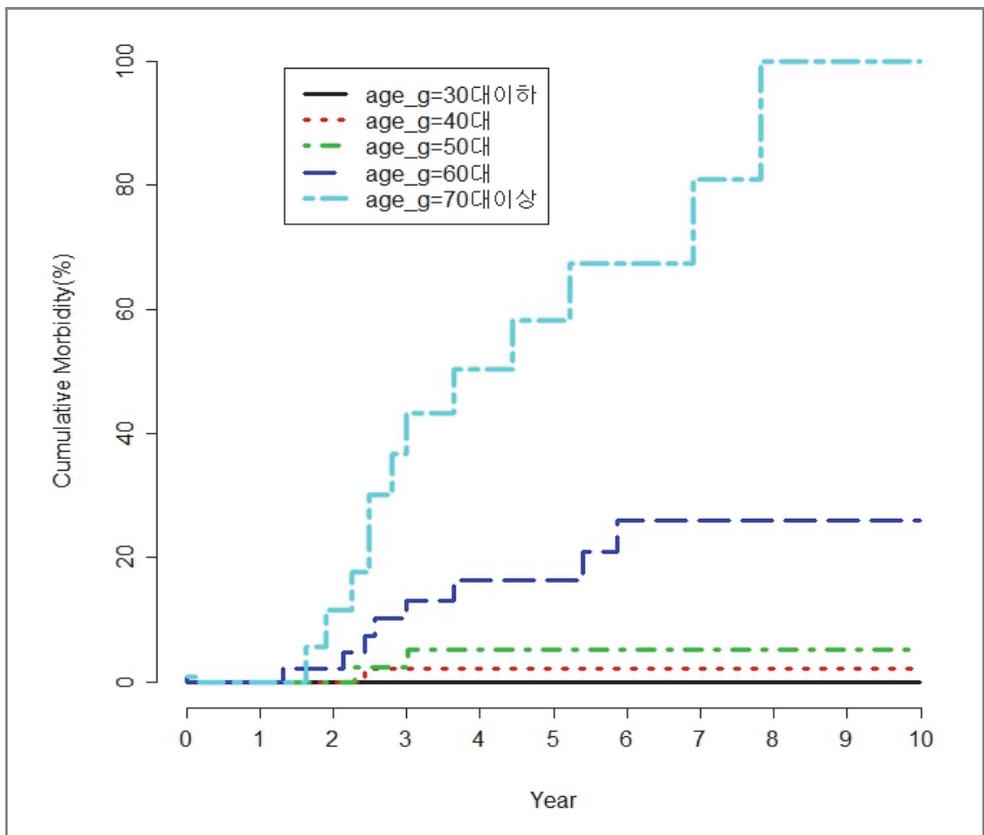
참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertain ment	Outcome ascertain ment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Wynder <i>et al.</i> ²⁷⁾ , 1973	1950-1964	Case control	11/142	16/307	Hospital records	NA	> 2	1.57 (0.76-3.24) ¹⁾	Age, gender, race, hospital	28
Haines <i>et al.</i> ³⁶⁾ , 1982	1973-1978	Case control	8/116	18/232	Hospital records	Medical records	≥ 5	0.89 (0.40-1.98) ¹⁾	Age, gender, race, year of admission	27
Mack <i>et al.</i> ³⁵⁾ , 1986	1976-1981	Case control	38/490	44/490	Hospital records	Pathology records	> 1	0.8 (0.5-1.4)	Age, gender, race	27
Cuzick and Babiker ³⁴⁾ , 1989	1983-1986	Case control	14/216	7/279	Hospital records	Medical records	NA	2.43 (0.91-7.12)	Age, gender	29
Farrow and Davis ³³⁾ , 1990	1982-1986	Case control	8/218	6/188	Hospital records	Cancer registry	≥ 3	1.1 (0.3-3.4)	Age	29
Bueno de Mesquite <i>et al.</i> ³²⁾ , 1992	1984-1988	Case control	24/176	44/487	Hospital records	Medical records	> 5	1.15 (0.55-2.40)	Age, response status, smoking	31
Lee <i>et al.</i> ³¹⁾ , 1996	1989-1994	Case control	12/282	6/282	Hospital records	Medical records	NA	2.04 (0.76-6.21)	Age, gender	43
Gullo <i>et al.</i> ²⁹⁾ , 1996	1987-1992	Case control	93/720	71/720	Hospital records	Medical records	> 1	1.00 (0.70-1.43)	Age, gender	34
Silverman <i>et al.</i> ²³⁾ , 2001	1986-1989	Case control	132/484	150/2099	Hospital records	Pathology records	> 2	1.77 (1.26-2.48) ¹⁾	Age, race, gender, smoking, alcohol consumption, BMI, Calorie intake	31

참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertain ment	Outcome ascertain ment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Ko <i>et al.</i> ²⁵⁾ , 2007	1995–1999	Case control	75/532	155/1701	Hospital records	SEER abstracts	NA	1.73 (1.29–2.33) ¹⁾	Age, gender, BMI, smoking, diabetes	36
Hassan <i>et al.</i> ²⁰⁾ , 2007	2000–2006	Case control	808	808	Hospital records	Self reported	> 2	OR = 1.1 (0.9–1.8)	Age, gender, smoking, comorbidities	35
Zhang <i>et al.</i> ²⁴⁾ , 2014	1994–1998	Case control	215	676	Self report	Pathology reports	> 2	2.11 (1.32–3.35)	Age, gender, race, smoking, physical activity, diabetes	51
Nogueira <i>et al.</i> ¹⁴⁾ , 2014	1992–2005	Case control	1106/33280	2572/100000	Medicare database	Cancer registry	> 6	OR = 1.23 (1.15–1.33)	Age, gender, diabetes	49
Ichimiya <i>et al.</i> ²⁸⁾ , 1986	1953–1984	Cohort	3/1238	NA	National registry	Death registry	NA	SMR = 0.86 (0.33–2.25) ¹⁾	Age, gender	33
Shibata <i>et al.</i> ³⁾ , 1994	1981–1990	Cohort	65/13979	NA	Hospital records	NA	> 4	RR = 2.09 (0.99–4.39)	Age, gender, smoking	32
Ekbom <i>et al.</i> ²⁸⁾ , 1996	1965–1987	Cohort	261/62615	NA	National registry	Cancer registry	> 1	1.20 (1.06–1.36)	Age, gender	28
Chow <i>et al.</i> ¹⁵⁾ , 1999	1977–1993	Cohort	184/42461	NA	National registry	Cancer registry	≥ 4	1.3 (1.1–1.6)	Age, gender, obesity, years of follow-up, other comorbidities	33
Coughlin <i>et al.</i> ²⁷⁾ , 2000	1982–1996	Cohort	3751/1.2 M	NA	Study database	Cancer registry	14	RR = 1.2 (1.0–1.5)	Age, gender, smoking, race, education, BMI, diet,	31
Ye <i>et al.</i> ⁴⁴⁾ , 2001	1965–1997	Cohort	730/268312		National database	Cancer registry	≥ 2	SIR = 1.06 (0.98–1.14)	Age, gender, calendar year	35
Schernhammer <i>et al.</i> ⁵⁾ , 2002	1976–1986	Cohort	37/145927	256/167535	Self-report	Self report and death registry	> 10	1.23 (0.86–1.77)	Age, gender, BMI, Physical activity, diabetes	34
Goldacre <i>et al.</i> ⁶⁾ , 2005	1963–1999	Cohort	127/39254	791/334813	NHS database	Cancer registry	≥ 2	1.06 (0.88–1.26)	Age, gender, calendar year, residence.	36
Arnold <i>et al.</i> ²⁶⁾ , 2009	1984–2004	Cohort	6243/1060389	NA	Hospital records	Death registry	NA	HR = 1.62 (1.02–2.55) black HR = 1.10 (1.0–1.22) white	Age, gender, BMI, smoking, FH of pancreatic cancer, diabetes	41
Chen <i>et al.</i> ¹⁷⁾ , 2014	2000–2010	Cohort	16/5850		National database	Cancer registry	10	1.13 (0.60–2.12)	Age, gender, comorbidities	53

¹⁾RR and 95% confidence intervals were calculated from raw data. NA: Not available; BMI: Body mass index.
출처: Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: Asystematic review



[그림 3-7] 시간에 따른 췌장암 발생 누적확률



[그림 3-8] 연령별 시간에 따른 췌장암 발생 누적확률

제6절 대장암(C189) 발생률 비교분석 결과

대장암은 전체 담낭절제군 중 45명이 발생하여 0.95%를 차지하였고, 분석한 4개의 암종 간암에 이어 두 번째로 많이 발생하였다. <표 3-10>에서 보는 바와 같이, 대장암 발생률의 비교 분석결과 담낭절제군에서 담낭미절제군에 비하여 두 군간의 유의한 차이는 없는 것으로 분석되었다. 그리고 30대 이전의 연령에서는 발생하지 않았으나 50대 이후로는 연령이 증가할수록 암발생률이 높으며, 70대 이상에서 암발생률이 4.896배 이상 증가하는 것으로 분석되었다.

그리고 대장암 발생률은 여성에서 1.655배가량 발생 위험률이 증가하며, 여타의 암과 같이 소득계층에 따른 분석에서는 발생의 차이는 없는 것으로 분석되었다. 또한, 대장암 발생률은 담낭절제군에서 시간에 따른 간암 발생 누적확률을 분석한 결과 5년 내에 50%가 발생하고 그 후로는 해마다 조금씩 증가하는 것으로 분석되었다 [그림 3-9]. 또한 40대 이하에서는 4년 이내에 대장암이 없으며 50대 이상에서는 담낭절제 후 2년 이후로 꾸준히 대장암이 발생이 증가하는 것으로 분석되었다 [그림 3-10].

Coats M 등³⁾은 담낭절제에 따른 대장암 발생의 연관성에 관하여 체계적 문헌고찰을 통해 분석한 보고서는 3개의 case-control 연구^{31),46)-47)}와, 3개의 코호트 연구^{17),48)-49)}에서는 담낭절제군에서 대장암 발생의 위험이 증가하였다고 보고하였으며, 6개의 case-control 연구와 코호트 연구⁵⁰⁾⁻⁵⁵⁾에서는 통계학적인 의미가 없다고 보고하였고, 5개의 case-control 연구와 코호트 연구⁵⁶⁾⁻⁶⁰⁾에서는 담낭절제와 대장암 발생의 연관성이 없다고 보고하였다 <표 3-11>.

Imrray 등⁶¹⁾은 대장 용종이 있는 환자의 분변내 담즙산의 농도가 증가되어 있으며 대장암 호환에서 이차 담즙산의 농도가 더 증가되어 있다는 보고를 하였다. 그리고 Payne 등⁶²⁾은 Deoxycholate가 대장 상피세포에 있는 NF-kappaB(Nuclear factor kappa B)를 활성화시키는 일련의 과정을 통해 대장암의 발생을 촉진할 수 있음을 보고하였다. 그리고 Powolny 등⁶³⁾은 Deoxycholate에 의해 대장 상피세포의 DNA 손상을 유발해 대장암을 유발시킬 수 있음을 보고하였다. 이러한 예들을 살펴볼 때 담낭절제로 인한 대장상피의 지속적인 담즙에 노출이 대장암 발생의 위험인자로 작용 할 수 있음을 유추할 수 있을 것이다.

〈표 3-10〉 연령, 성별, 소득별 대장암 발생 비교(Analysis of Maximum Likelihood Estimates)

Parameter		Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
담낭절제	무				
	유	0.0917	1.4	0.947	2.071
연령	≤30대	<.0001	0.038	0.009	0.157
	40대	0.0027	0.413	0.232	0.736
	50대				
	60대	0.0001	2.196	1.473	3.274
	≥70대	<.0001	4.896	3.25	7.376
성별	남자				
	여자	0.0008	1.655	1.234	2.221
소득	하				
	중	0.7461	1.339	0.906	1.979
	상	0.1434	0.93	0.601	1.44

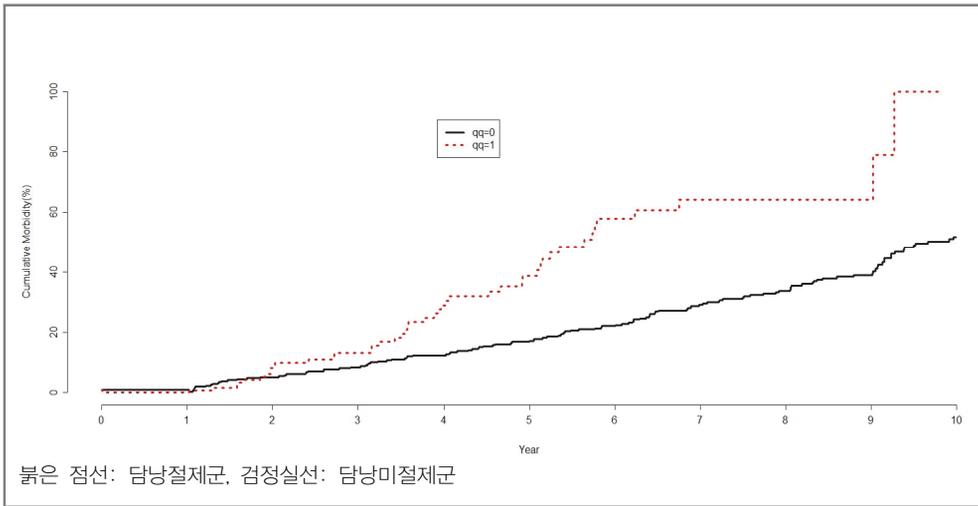
〈표 3-11〉 담낭절제와 대장암 발생과의 관계에 대한 연구 문헌

참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertainment	Outcome ascertainment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Nogueira et al. ¹⁴⁾ , 2014	1992-2005	Case control	332/10219	2572/100000	Medicare database	Cancer registry	> 6	OR = 1.23 (1.15-1.33)	Age, gender, diabetes	49
Schmidt et al. ⁵³⁾ , 2012	1992-1994	Case control	10/254	0/1043	National database	Cancer registry	24	HR = 1.20 (0.85-1.70)	Age, gender	41
Todoroki et al. ⁶⁰⁾ , 1999	1991-1994	Case control	226/1982	270/2129	Medicare database and self report	Cancer registry	≥ 2	OR = 1.1 (0.9-1.3)	Age, gender, Family history, BMI, diet, NSAIDs	48
Zeng et al. ⁵⁵⁾ , 1993	1965-1986	Case control	8/503	18/2188	Hospital records	Hospital records	≥ 2.5	OR = 1.95 (0.84-4.51)		26
Neugut et al. ⁵⁹⁾ , 1991	1986-1988	Case control	11/106	41/507	Hospital records	Self-report	2	OR = 0.96 (0.46-1.98)	Age, gender	34
Lee et al. ⁴⁷⁾ , 1989	1980-1987	Case control	40/165	19/165	Hospital records	Hospital Records	≥ 2	RR = 2.11 (1.19-3.85)		30
Kune et al. ⁵⁸⁾ , 1988	1980-1981	Case control	35/715	57/727	Hospital records	Self-reporting and hospital records		RR = 1.10 (0.7-1.1)		36
Neugut et al. ⁵⁹⁾ , 1988	1983-1985	Case control	11/56	10/84	Hospital records	Self-reporting		OR = 1.8 (0.6-5.4)	Age, socioeconomic status	38

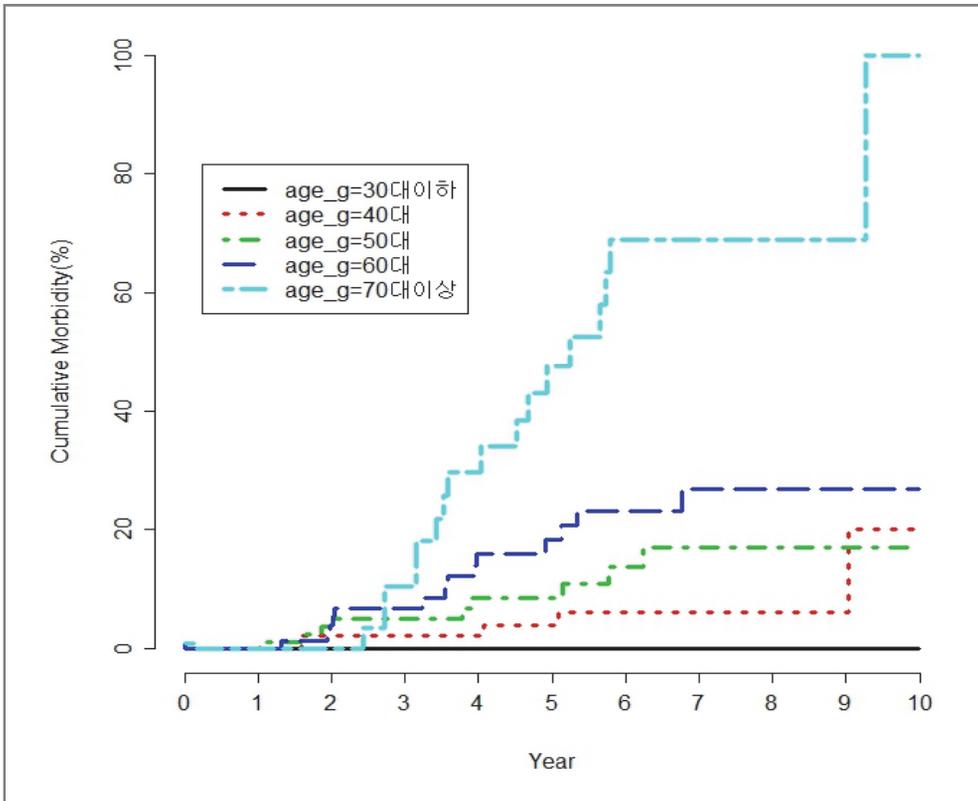
참고문헌	연구 기간	연구 설계	Case	Control	Exposure ascertainment	Outcome ascertainment	Follow-up (yr)	Effect estimate	평가	Quality of publication
Friedman et al. ⁵⁶⁾ , 1987	1971-1984	Case control	174/5898	773/27687	Medicare Database	Cancer registry	≥ 2	OR = 1.1 (0.9-1.2)	Age, gender, geographical area, calendar year	47
¹⁾ Weiss et al. ⁵⁶⁾ , 1982	1976-1977	Case control	92	687	Cancer Registry	Self-reporting	≥ 1	RR = 1.4 (0.7-2.6)		40
²⁾ Turnbull et al. ⁵⁴⁾ , 1981	1972-1976	Case control	20/305	5	Hospital records	Hospital records	> 5	RR = 2.7		33
Chen et al. ¹⁷⁾ , 2014	2000-2010	Cohort	67/5850	76/5850	National database	Cancer registry	10	HR = 1.56 (1.12-2.17)	Age, gender, comorbidities	53
²⁾ Hartz et al. ⁴⁸⁾ , 2012	1993-1998	Cohort	1207/150912	NA	National database	Self-report	8	HR = 1.36 (1.13-1.64)	Age, gender, obesity, years of follow-up, other comorbidities	48
Shao et al. ⁴⁹⁾ , 2005	1987-2002	Cohort	297/55960	574668	National database	National database	NA	IRR = 1.32 (1.16-1.48)	Age, gender, calendar year, residence	54
²⁾ Schernhammer et al. ⁵²⁾ , 2003	1982-1998	Cohort	133/6669	78515	National database of nurses	Self-report and National death registry	16	RR = 1.21 (1.01-1.46)	Age, smoking, BMI, lifestyle factors, comorbidities	57
¹⁾ Johansen et al. ⁵⁷⁾ , 1996	1977-1989	Cohort	225/42098	NA	Hospital database	Cancer registry	16	RR = 1.09 (1.0-1.2)	Age, gender, calendar year	43
Linos et al. ⁵⁰⁾ , 1981	1950-1969	Cohort	42/1681		Hospital database	Hospital records and self reporting	1-16	²⁾ RR = 1.3 (0.9-1.9) 3 RR = 1.3 (0.7-2.2)		34

NA: Not available; BMI: Body mass index; NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

출처: Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: A systematic review



[그림 3-9] 시간에 따른 대장암 발생 누적확률



[그림 3-10] 연령별 시간에 따른 대장암 발생 누적확률

제4장

결론 및 고찰

제1절 고찰	43
제2절 연구 결론	44

제4장

결론 및 고찰

제1절 고찰

우리나라에서 인구 10만 명당 담낭절제수술 건수는 해마다 증가하고 있으며 10년 사이 두 배 가까운 증가폭을 보이고 있다. 담낭절제술의 적응증은 증상 있는 담낭결석증, 급성담낭염, 만성담낭염, 무결석담낭염(acalculous cholecystitis), 담석의크기가 3cm 이상인 경우, 비기능성 담낭, 담췌관 합류이상을 동반한 환자(anomalous pancreato-biliary duct union), 담낭 벽의 비후, 석회화담낭 또는 도재 담낭(porcelain GB), 담낭용종, 담낭 종괴, 장티푸스 보균자, 무증상의 겸상적혈구성 빈혈환자(Sickle-cell disease) 등이다²⁾. 이중 증상이 있는 담석증에서 담낭절제수술을 시행하는 것이 대다수를 차지하고 있다. 보고된 연구에 따르면 아시아인에게 담석증을 유발하는 위험 인자로는 비만, 고지혈증, B형 간염, C형 간염 및 간경화 등이 보고되었다⁶⁴⁾.

담낭절제술 후에 간암, 담도암, 췌장암, 대장암이 증가하는 기전에 대하여 아직까지 뚜렷하게 밝혀진 것은 없다. 그러나 몇몇 문헌들을 고찰해 보았을 때 담낭절제 후 소화기 암 발생 증가의 기전에 대하여 그 실마리를 찾아볼 수 있겠다.

앞에서 살펴본 바와 같이 간암은 담낭절제술 후 간내 담도의 압력이 증가하고, 이로 인한 간조직 주위로 만성 염증이 유발되게 되는데¹¹⁾ 이러한 만성 염증은 간세포(hepatocyte)의 증식과 함께 간세포암의 증식을 유발하게 된다고 보고하였다¹²⁾. 또한 Tao Li 등¹³⁾도 초기 간암의 근치적 절제술 후 조기 재발에 있어 담낭미절제군에 비하여 담낭절제군에서 조기 재발이 더 많은 것으로 (Recurrence, early/late: 59/47 vs 236/333, p=0.007) 보고하였다. 담도암은 Nordenstedt 등¹⁸⁾의 보고에 따르면 만성염증에 의한 것으로 정리하여 보고하였다. 즉, 담석증 및 담낭절제술이 담도암을 유발하는 기전으로는 담석이 담도계의 염증을 유발하며, 담낭절제술은 담도의 확장을 유발하여 만성 염증이 발생하게 된다¹⁹⁾. 만성 염증에 의해 담도계가 손상 받게 되면 담관세포의 증식에 의해 손상

된 부위를 교정하게 되는데 이러한 과정에서 변이가 발생하게 되고 결국 담관세포암종이 발생하게 된다고 하였다²⁰⁾. 2008년에 Komori 등²¹⁾은 염증은 담도암을 포함한 여러 암에서 발암 메커니즘이라고 하였다. 따라서 담도의 염증을 지속적으로 발생하는 상황에서 담관세포암이 발생 하게 된다¹⁸⁾. 그리고 췌장암은 담낭절제 후 췌장암 발생이 증가하는 기전을 살펴보면, 담낭을 절제하게 되면 체내 순환되는 Cholecystokinin(CCK)이 증가⁴⁰⁾하고 이로 인한 CCK의 자극에 의해⁴¹⁾⁻⁴²⁾ 췌장암 발생할 수 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 대장암 발생이 담낭절제와는 무관한 것으로 분석되었으나 문헌에서는 담낭절제후 대변내 증가한 담즙산과 이차담즙산, Deoxycholate 등에 의해⁶¹⁾⁻⁶³⁾ 대장암의 발생을 촉진할 수 있고 보고 하였다.

이러한 예들을 살펴볼 때 담낭절제로 인한 담도 내압의 상승으로 인한 간에 발생하는 일련의 염증 반응으로 간암이, 담도의 지속적인 염증반응으로 담도암, 담낭절제 후 CCK의 증가로 인한 췌장암 발생, 대장상피의 지속적인 담즙에 노출이 대장암 발생의 위험인자로 작용 할 수 있음을 유추할 수 있을 것이다.

2002년부터 2013년까지 표본코호트 자료를 분석하여 소득분위수가 높을수록 간암, 담도암, 췌장암, 대장암 발병률이 높은 것으로 분석 되었다. 이는 경제적으로 부유할수록 의료의 접근성이 용이하여 조기진단율이 증가한 것 인지 아니면 다른 요인들이 작용한 것인지에 대하여 향후 연구 및 조사가 필요할 것으로 사료된다.

제2절 연구 결론

담낭절제술은 수술의 적응증일 경우에 대하여 불가피하게 시행 되나, 담낭미절제군에 비하여 담낭절제군에서 간암, 담도암, 췌장암 발생이 증가하였으나 대장암 발생에는 영향이 없는 것으로 분석되었다. 또한 고령일수록 암발생의 위험률은 증가하였고 췌장암을 제외한 간암, 담도암, 대장암은 여성일 경우 암발생의 위험률이 증가하는 것으로 분석되었다. 그러나 소득수준에 따른 암발생 위험의 차이는 없는 것으로 분석되었다.

그러므로 담낭절제 후 정기적인 추적 관찰을 통해 간암, 담도암, 췌장암, 대장암 등을 조기에 발견할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서, 담낭절제를 시행 받은 환자 중 여성, 60대 이상인 경우에는 보다 적극적으로 정기적인 추적 관찰을 시행하여 간암, 담도암, 췌장암 발생을 조기에 진단할 수 있을 것이다.

참고문헌

참고문헌

1. Traverso LW. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. *The American Journal of Surgery*. 1976;132(1):81-2.
2. 김 선희, 서 경석. *간담췌외과학*. 제3판 ed. 도서출판 의학문화사; 2013.
3. Maria Coats Sami M Shimi. Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers:A systematic review. *世界胃肠病学杂志：英文版*. 2015;21(12):3679-93.
4. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):130-41.
5. Reid FD, Mercer PM, harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Feb;31(2):160-9.
6. Mahid SS, Jafri NS, Brangers BC, Minor KS, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones. *Arch Surg*. 2009 Feb;144(2):180-7.
7. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):593-621.
8. Sonne DP, Hare KJ, Martens P, Rehfeld JF, Holst JJ, Vilsbøll T, et al. Postprandial gut hormone responses and glucose metabolism in cholecystectomized patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Feb 15;304(4):413.
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118-27.
10. Lagergren J, Mattsson F, El-Serag H, Nordenstedt H. Increased risk of hepatocellular carcinoma after cholecystectomy. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):154-6.
11. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Change in bile duct pressure responses after cholecystectomy: loss of gallbladder as a pressure reservoir. *Gastroenterology*. 1984 Nov;87(5):1154-9.
12. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76.
13. Li T, Wang S, Zhi X, Zhou J, Dong Z, Zhang Z, et al. Cholecystectomy is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival after curative resection for early stage hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016 Jun 20;6:28229.
14. Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, Warren JL, Castro F, Koshiol J. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol*. 2014 Mar 15;179(6):731-9.
15. Chow WH, Johansen C, Gridley G, Møller L, Olsen JH, Fraumeni JF. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer*. 1999 Feb;79(3-4):640-4.

16. Goldacre MJ, Abisgold JD, Seagroatt V, Yeates D. Cancer after cholecystectomy: record-linkage cohort study. *Br J Cancer*. 2005 Apr 11;92(7):1307-9.
17. Chen Y, Yeh J, Lin C, Peng C, Sung F, Hwang I, et al. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study. *J Gastroenterol*. 2014 May;49(5):923-31.
18. Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5):1011-5.
19. Chung SC, Leung JW, Li AK. Bile duct size after cholecystectomy: an endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Br J Surg*. 1990 May;77(5):534-5.
20. Tavoloni N, Schaffner F. The intrahepatic biliary epithelium in the guinea pig: is hepatic artery blood flow essential in maintaining its function and structure? *Hepatology*. 1985 Jul-Aug;5(4):666-72.
21. Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, et al. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):888-96.
22. Tao L, He X, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Liver Int*. 2010 Feb;30(2):215-21.
23. Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog , Carcinog Mutagen*. 2001;21(1):7-25.
24. Zhang J, Prizment AE, Dhakal IB, Anderson KE. Cholecystectomy, gallstones, tonsillectomy, and pancreatic cancer risk: a population-based case-control study in Minnesota. *Br J Cancer*. 2014 Apr 29;110(9):2348-53.
25. Ko AH, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007 Oct;18(8):809-19.
26. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Sep;18(9):2397-405.
27. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control*. 2000 Dec;11(10):915-23.
28. Ekblom A, Yuen J, Karlsson BM, McLaughlin JK, Adami HO. Risk of pancreatic and periampullar cancer following cholecystectomy: a population-based cohort study. *Dig Dis Sci*. 1996 Feb;41(2):387-91.
29. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Risk of pancreatic cancer associated with cholelithiasis, cholecystectomy, or gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 1996 Jun;41(6):1065-8.

30. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey J, Pisters PW, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2696-707.
31. Lee CT, Chang FY, Lee SD. Risk factors for pancreatic cancer in orientals. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996 May;11(5):491-5.
32. Bueno de Mesquita, H B, Maisonneuve P, Moerman CJ, Walker AM. Anthropometric and reproductive variables and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer*. 1992 Aug 19;52(1):24-9.
33. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer*. 1990 May 15;45(5):816-20.
34. Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer*. 1989 Mar 15;43(3):415-21.
35. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst*. 1986 Jan;76(1):49-60.
36. Haines AP, Moss AR, Whittemore A, Quivey J. A case-control study of pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1982;103(1):93-7.
37. Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N, Fortner JG. A case control study of cancer of the pancreas. *Cancer*. 1973 Mar;31(3):641-8.
38. Ichimiya H, Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nakayama F, Kuratsune M. Cancer mortality among patients undergoing cholecystectomy for benign biliary diseases. *Jpn J Cancer Res*. 1986 Jun;77(6):579-83.
39. Fan Y, Hu J, Feng B, Wang W, Yao G, Zhai J, et al. Increased Risk of Pancreatic Cancer Related to Gallstones and Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016 Apr;45(4):503-9.
40. McDonnell CO, Bailey I, Stumpf T, Walsh TN, Johnson CD. The effect of cholecystectomy on plasma cholecystokinin. *Am J Gastroenterol*. 2002 Sep;97(9):2189-92.
41. Matters GL, McGovern C, Harms JF, Markovic K, Anson K, Jayakumar C, et al. Role of endogenous cholecystokinin on growth of human pancreatic cancer. *Int J Oncol*. 2011 Mar;38(3):593-601.
42. Chu M, Rehfeld JF, Borch K. Chronic endogenous hypercholecystokininemia promotes pancreatic carcinogenesis in the hamster. *Carcinogenesis*. 1997 Feb;18(2):315-20.
43. Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer*. 1994 Jul 1;58(1):46-9.
44. Ye W, Lagergren J, Nyrén O, Ekblom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden. *Gut*. 2001 Nov;49(5):678-81.
45. Schernhammer ES, Michaud DS, Leitzmann MF, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Gallstones, cholecystectomy, and the risk for developing pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002 Apr 8;86(7):1081-4.

46. Weiss NS, Daling JR, Chow WH. Cholecystectomy and the incidence of cancer of the large bowel. *Cancer*. 1982 Apr 15;49(8):1713-5.
47. Lee SS, Cha S, Lee RL. The relationship between cholecystectomy and colon cancer: an Iowa study. *J Surg Oncol*. 1989 Jun;41(2):81-5.
48. Hartz A, He T, Ross JJ. Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2012 Oct;23(10):1599-605.
49. Shao T, Yang Y. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1813-20.
50. Linos D, Beard CM, O'Fallon WM, Dockerty MB, Beart RW, Kurland LT. Cholecystectomy and carcinoma of the colon. *Lancet*. 1981 Aug 22;2(8243):379-81.
51. Neugut AI, Johnsen CM, Forde KA, Treat MR, Nims C, Murray D. Cholecystectomy and adenomatous polyps of the colon in women. *Cancer*. 1988 Feb 1;61(3):618-21.
52. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):79-83.
53. Schmidt M, Småstuen MC, Søndena K. Increased cancer incidence in some gallstone diseases, and equivocal effect of cholecystectomy: a long-term analysis of cancer and mortality. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Dec;47(12):1467-74.
54. Turnbull PR, Smith AH, Isbister WH. Cholecystectomy and cancer of the large bowel. *Br J Surg*. 1981 Aug;68(8):551-3.
55. Zeng ZS, Zhang ZF. Cholecystectomy and colorectal cancer in China. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):311-9.
56. Friedman GD, Goldhaber MK, Quesenberry CP. Cholecystectomy and large bowel cancer. *Lancet*. 1987 Apr 18;1(8538):906-8.
57. Johansen C, Chow WH, Jørgensen T, Mellekjaer L, Engholm G, Olsen JH. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones. *Gut*. 1996 Sep;39(3):439-43.
58. Kune GA, Kune S, Watson LF. Large bowel cancer after cholecystectomy. *Am J Surg*. 1988 Nov;156(5):359-62.
59. Neugut AI, Murray TI, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, Waye JD, et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal adenomatous polyps and carcinoma. *Cancer*. 1991 Oct 1;68(7):1644-7.
60. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, Potter JD, Samowitz W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):41-6.
61. Imray CH, Radley S, Davis A, Barker G, Hendrickse CW, Donovan IA, et al. Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps. *Gut*. 1992 Sep;33(9):1239-45.
62. Payne CM, Weber C, Crowley-Skillicorn C, Dvorak K, Bernstein H, Bernstein C, et

- al. Deoxycholate induces mitochondrial oxidative stress and activates NF-kappaB through multiple mechanisms in HCT-116 colon epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2007 Jan;28(1):215-22.
63. Powolny A, Xu J, Loo G. Deoxycholate induces DNA damage and apoptosis in human colon epithelial cells expressing either mutant or wild-type p53. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Feb;33(2):193-203.
64. Hung S, Liao K, Lai S, Li C, Chen W. Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2011 Oct 17;11:111.

연구보고서 2016-20-013

**국민건강보험자료를 이용한 담낭절제술을 시행 받은
환자에서 간암 및 담도암, 췌장암의 발생 위험률 분석**

발행일 2016년 12월 30일
발행인 강 중 구
편집인 장 호 열
발행처 국민건강보험공단 일산병원 연구소
주 소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전 화 031) 900 - 6982 ~ 6987
팩 스 031) 900 - 6999
인쇄처 지성프린팅 (02 - 2278 - 2493)

〈비매품〉



국민건강보험 일산병원 연구소



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

2016 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