

‘췌장낭종이 췌장암의 발생위험을 증가시키는가’에 대한 연구: 40세 이상의 한국인 대상으로

김용환¹, 김용광¹, 정요한¹, 신현규¹, 김미혜¹, 동재준², 심재용¹, 이덕철^{1,*}

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실, ²연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 가정의학교실

Do Benign Pancreatic Cysts Increase the Incidence Risk of Pancreatic Cancer?: For Korean Aged over 40 Years

Yong-hwan Kim¹, Yong-gwang Kim¹, Yohan Jung¹, Hyun-gyu Shin¹, Mi-hye Kim¹, Jaejun Dong², Jae Yong Shim¹, Duk-chul Lee^{1,*}

¹Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine; ²Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Whether pancreatic cysts such as mucinous cystic neoplasm and intraductal papillary mucinous neoplasm have malignant potential is known. However, whether patients with benign pancreatic cysts have a higher risk of pancreatic cancer (PaCa) has not been established yet.

Methods: We evaluated data from the National Health Insurance Service-National Sample Cohort (2002–2006) of the Korean National Health Insurance Service. Patients with pancreatic cysts detected on computed tomography/magnetic resonance imaging were identified using the Korean Classification of Diseases, 6th Edition. Patients aged >40 years with and those without pancreatic cystic lesions were followed up until 2010 (389,777 patients).

Results: During the study period, PaCa was diagnosed in 2 of 71 patients with pancreatic cysts and in 1,605 of 389,706 patients without pancreatic cyst. The incidence rates of PaCa were 2.82% and 0.41%, respectively. The hazard ratio of PaCa in all the patients with cysts was 9.839 (95% confidence interval, 2.461–39.332; P=0.0012) when compared with the rest of the patients without cysts.

Conclusion: Patients aged >40 years with pancreatic cysts have a significantly higher risk of PaCa.

Keywords: Pancreatic Cysts; Pancreatic Neoplasms; Incidence; Risk

서론

2016년 통계청 자료에 따르면 췌장암은 국내 전체 암종 발생률 8위(3.0%), 조발생률로 매년 10만 명 당 남성은 13.2명, 여성은 11.7명 수준¹⁾으로 보고되었다. 췌장암은 주요암 사망분율을 기준으로 보면, 사망률이 7.2% 수치로써 전체 순위 5위로 높게 집계 되었다.²⁾ 췌장암은 유전, 환경적인 요소가 복합적으로 작용해 발생하며,³⁾ 발생률 대비 사망률이 높은 질환으로 생존 및 예후를 호전시키기 위하

여 위험요인 및 전암병변에 대한 연구가 필요하다.

최근 췌장낭종에서 암으로 변화할 수 있는 잠재성에 대한 보고들이 있었는데,^{4,5)} 췌장낭종 중 점액성 낭성 종양 및 췌관 내 유두상 점액종양 등^{6,7)}은 전암병변의 가능성이 높아 추적관찰 또는 수술적 절제가 필요하다.^{8,9)} 최근 초음파 검사의 수기 및 해상도 발전과 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사의 증가로 췌장낭성 병변 빈도가 많아지나,¹⁰⁻¹²⁾ 현재 국내에서 췌장암의 조기진단법이 규정되어 있지

Received September 9, 2016 Revised September 27, 2016

Accepted October 2, 2016

Corresponding author Duk-chul Lee

Tel: +82-2-2019-3483, Fax: +82-2-3463-3287

E-mail: FAITH@yuhs.ac

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9166-1813>

Copyright © 2018 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

않은 상태로 췌장낭종과 암 발생의 연관성에 대한 연구가 부족하다.

이번 연구는 우리나라 국민건강보험공단에 매년 수록되는 빅데이터를 표본으로 한 표준 데이터로부터 췌장낭종 및 췌장암으로 보고된 군의 상관관계를 알아보고 이를 근거로 우연히 발견되는 췌장낭종이 췌장암의 발생위험을 올리는지에 대한 연관성을 알아보기 위해 시행하였다.

방 법

1. 연구 설계 및 대상

이 연구는 국민건강보험공단에서 국민건강보험에 가입한 전국민을 대상으로 하는 국민건강정보 데이터베이스를 모집단으로 표본 추출한 표본 코호트 데이터베이스를 기반으로 하였다. 국민건강정보 데이터베이스는 2002년부터 2010년까지 대한민국 건강보험 및 의료급여권자 전체의 진료 명세서와 진료 내역, 상병 내역, 처방전 내역을 포함하며 청구일 중심으로 수집되었던 원자료를 진료 개시일 중심으로 변환한 것이다. 모집단 자료인 국민건강정보 데이터베이스를 대상으로 표본 추출한 표본 코호트 데이터베이스는 연구 조사를 통해 자료를 수집하지 않고 데이터베이스에서 표본을 직접 추출하기 때문에 비표본오차(non-sampling error)가 발생하지 않을 뿐 아니라 대규모의 표본을 추출하는 특징이 있는 자료이다. 또한, 2002년 자료로 표본을 구축한 후, 사망이나 이민 등으로 표본 개체의 자격이 상실되지 않는 한 2010년까지 해당 개체가 유지되는 코호트 자료이다.

이 표본 코호트 데이터베이스에 등재된 2002년부터 2006년까지의 누적 대상자 5,078,213명 중 명세서와 진료 내역을 비교 대조하여 국내 통계청 분류상 췌장암의 5년 발생률이 급격히 증가를 시작하는 만 40세 이상¹³⁾의 병원 기록이 있는 사람으로 한정하여 1,678,532명을 추출하였다. 본 연구는 2002년부터 2006년까지 매년 1년 뒤를 경과관찰하여 같은 대상자에서 낭종이 있어 중복되는 인구를 제외하도록 했고 이에 426,883명을 추출하였다. 이후 췌장암의 위험인자인 만성 췌장염이 있으며, 이전에 다른 부위에 암이 발생하여 전이암이 가능한 대상자 및 경과관찰하는 1년간^{14,15)} 다른 암의 발현이 있어 췌장암 발생 원인이 애매해지거나 기간 내 췌장암 발생 대상자를 제외해 389,777명을 추출하였다.

췌장암의 위험요인을 배제한 이 389,777명에서 1년 추적관찰하였을 때, 췌장낭종이 췌장암의 발생위험을 올리는지에 대한 후향적 코호트 연구를 진행하였다. 본 연구는 연세의료원 세브란스병원 임상연구센터의 승인을 받아 시행되었다(no. 4-2016-0439).

2. 측정

췌장낭종은 초음파나 CT 또는 MRI로 확진하며 췌장암의 진단은 전산화단층촬영 및 내시경 역행 췌담관조영술 및 양전자 단층촬영을 통하여 진단하며, 여러 여건상 췌장암 생검 검사의 어려움으로 수술 후 병리 조직학적 확인이 필요하다.

췌장낭종은 한국 질병분류 정보센터(www.koicd.kr)의 제6차 한국 표준질병-사인분류(Korean Standard Classification of Diseases 6, KCD6)의 질병분류표에서 '췌장의 낭, K86.2'으로 정의하였고, 췌장암은 '췌장이자의 악성신생물, C25 (C25.0-C25.9)'로 정의하였다. 또한 췌장 가성낭종은 비-전암병변에 포함시키지 않았으며, 췌장에 가까워 전이가 가능한 암인 위의 악성신생물(C16), 소장의 악성신생물(C17), 결장의 악성신생물(C18), 직장구불결장 이행부의 악성신생물(C19), 직장의 악성신생물(C20), 항문 및 항문관의 악성신생물(C21), 간 및 간내 담관의 악성신생물(C22) 그리고 담낭의 악성신생물(C23), 기타 및 담도의 상세불명 부분의 악성신생물(C24), 기타 및 부위불명 소화기관의 악성신생물(C26), 기관지 및 폐의 악성신생물(C34), 기타 및 부위 불명의 호흡기 및 흉곽 내 기관의 악성신생물(C39) 및 췌장암의 위험인자인 만성 췌장염(알코올 유발 만성 췌장염, K86.0; 기타 만성 췌장염, K86.1)이 있는 대상자를 제외하였다. 그리고 역의 인과관계(reverse causation) 가능성을 줄이기 위해 경과관찰 1년 이내에 췌장암 발생 환자군을 배제하였다.

3. 통계 분석

두 질환 간 발생위험의 연관성 확인을 위해 기간을 고려한 콕스 비례위험 분석(Cox proportional regression)을 시행하였다. 그리고 성별을 합산해 처리하여 췌장낭종의 췌장암 발생 위험비(hazard ratio, HR)를 각각 추정하였다. 희귀 자료(sparse data)의 특성을 고려해 일부 분석에서는 펄스 교정(Firth's correction)을 이용하였다. 이때 사건은 췌장낭종 발병 1년 이후 췌장암 발생으로 정의하고 사건일(duration)은 명세서에 등록된 최초 등록일부터 췌장암 발생일 혹은 데이터베이스에 등록된 마지막 날짜로 두 상황에 맞추어 정의하였다. 그리고 관측 시까지 췌장암이 발생하지 않은 경우는 중도 절단(censoring) 처리하였다.

분석 결과에서 $P < 0.05$ 인 경우를 유의미하다 정의하고 분석은 SAS program version 9.4 (SAS Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였다.

결 과

전체 연령에서 췌장암을 일으키는 전체 발생률은 0.41%의 수치를 보였으며 성별 비교 시 남자는 181,617명 중 췌장암이 없는 인구는

Table 1. Risk of pancreatic cancer (PaCa) in patients with pancreatic cyst

Variable	Cyst	Total	PaCa	Hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
Sex	Men	181,617	780 (0.43)	Reference	0.0015
	Women	208,160	827 (0.40)	1.171 (1.062–1292)	
Total*	No	389,706	1,605 (0.41)	Reference	0.0012
	Yes	71	2 (2.82)	9.839 (2.461–39.332)	

Values are presented as number only or number (%).

*Firth's correction.

180,837명, 췌장암이 있는 인구는 780명이었다. 여자에서는 208,160명 중에서 췌장암이 없는 인구는 207,333이었고 827명이 췌장암이 발견되었다.

남녀 전체에서 비교해 보았을 때 총 389,777명 중 이중 췌장낭종이 없었을 때 췌장암이 생긴 인원은 0.41%이며, 췌장낭종이 있는 경우 췌장암이 생긴 인원은 2.82%였다(HR [95% confidence interval, 95% CI], 9.839 [2.461–39.332]; P=0.0012) (Table 1).

고 찰

본 연구에서는 췌장암 발생률이 1만 명당 41명 수준인 0.41%로 2013년 국가암 등록사업 연례보고서의 0.11% 통계보다 높게 측정되었다. 그 이유는 단순 건강검진에서 영상을 통해 우연히 발견되고, 증상 동반 시 내원하여 영상검사를 통해 췌장암을 발견했기 때문으로 추정된다.

췌장낭종은 환자 사망 후 부검 시에 24.3%가 나온다고 보고되었고, 이 중 3.4%가 상피내암이었다.¹⁶⁾ 이중 점액성 낭종종양인 경우 악성종양의 빈도는 3.9%–36%였고,^{17,21)} 결가지 췌관 내 유두상 점액종양인 경우 악성종양의 빈도는 6.3%–46.5%, 주췌관의 췌관 내 유두상 점액종양인 경우 11%–81%였다.^{22,23)} 본 연구에서는 췌장낭종이 발견된 대상자에서 1년간 경과관찰 후 생긴 췌장암의 발생률은 2.82%로 췌장낭종이 없는 환자에 있어 췌장암이 생긴 빈도 0.41%와 비교해 위험도를 평가한 결과 9.839배 높게 나왔다.

Munigala 등²⁴⁾이 2015년 발표한 논문에서 국제 질병 사인분류(International Classification of Diseases, ICD9) code를 사용하여 1998년부터 2007년까지 15세 이상에서 낭종 진단 후 1년간 경과관찰 시 췌장암 발생률은 1년에 1,000명 중 0.32였고 췌장낭종이 없는 환자와 비교 시 낭종이 있는 241명 중 5명(2.1%)으로 위험비가 18.80 (95% CI, 7.80–45.31; P<0.0001)으로 높았는데 이는 이번 연구를 뒷받침하는 결과다.

따라서 이 연구를 통해 국내 최초로 건강보험에 가입된 국민건강보험공단의 표본 코호트 데이터에서 2002년부터 2006년까지 만 40세 이상의 우리나라 건강보험 대상자에 대해서 췌장낭종과 췌장암

의 발생위험 간 연관성을 확인하였다.

이번 연구의 한계점은 췌장낭종 및 췌장암의 진단이 KCD6 질병 분류표에 따라 분류한 것으로 각 병원의 전문가들의 수준 및 시각에 따라 보고되지 않은 경우가 있을 수 있고 췌장낭종과 췌장암의 분류가 병리적인 확정 진단이 이루어지지 않은 점이 있다.

또한, 췌장낭종의 발생이 71명밖에 없을 정도로 췌장낭종의 발생률이 매우 낮았는데 이는 양성 췌장낭종 시에 관련자들의 기재의 누락 가능성이 있으며, 이 연구의 계획 시 다른 위험요인을 배제한 단순 췌장낭종에서 발생한 췌장암의 연관 관계를 알고자 췌장암의 위험요인으로 해당되어 배제한 대상자 수가 많아 상대적으로 발생률이 낮았다.

본 논문에서 다루지 못한 췌장암의 위험인자로 흡연 및 BRCA1, BRCA2, STK11 mutation이 있는데 500만 명의 표본 코호트 데이터 중 이 위험인자를 포함한 건강검진 데이터베이스는 약 2만 명밖에 없어 이를 배제하지 못한 점은 이 연구의 한계점이다.

이번 연구를 통하여 만 40세 이상의 한국인에서 췌장낭종이 있는 경우 췌장암의 발생 가능성이 높아짐을 발견할 수 있었다.

요 약

연구배경: 췌장낭종 중 점액성 낭성 종양 및 췌관 내 유두상 점액종양 등은 전암병변으로 감시 또는 수술적 절제가 필요하다. 그러나 단순 췌장낭종의 경우 췌장암의 위험요인에 대해서는 확립된 연구가 없다. 본 연구에서는 단순 췌장낭종과 췌장암의 관련성을 알아보고자 한다.

방법: 본 연구는 2002년에서 2006년까지의 국민건강보험에 등재된 인구 대상을 국민보험공단에서 표본화한 표본 코호트 자료를 기반으로 한 후향성 코호트 연구이다. 연구 대상자의 선별은 전산화단층촬영이나 자기공명영상 등으로 분류하여 표기한 제6차 한국 표준질병 사인분류(KCD6)를 기준으로 하였다. 만 40세 이상의 표본 코호트에서 췌장낭종이 없는 대상자와 있는 대상자를 1년간 경과관찰하여 1년 내 췌장암으로 진단받았거나 췌장암의 위험인자인 만성췌장염이 있는 인구 및 췌장에 가까운 전이암으로 추정되는 암

발생자를 제외한 389,777명을 대상으로 2010년까지 췌장암의 발생 여부를 확인하였다.

결과: 연구 기간 동안 췌장낭종이 있는 71명 중 2명(2.82%)이 췌장암 진단을 받았고, 췌장낭종이 없는 389,706명 중 1,605명(0.14%)이 췌장암 진단을 받았다. 췌장낭종이 있는 환자군의 췌장암 비교 위험도(HR)는 9.839 (95% CI, 2.461–39.332; $P < 0.01$)였다.

결론: 만 40세 이상의 췌장낭종을 가진 한국인에서 췌장낭종이 없는 대상자보다 췌장암 발생의 위험도가 높음을 알 수 있었다.

중심단어: 췌장낭종, 췌장암, 발생률, 위험

REFERENCES

1. Statistics Korea. 2013, 61 cancer, by age, cancer incidence number, relative frequency, crude incidence rate, age-standardized incidence rate [Internet]. [cited 2015 Nov 20]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_117N_A00025&vw_cd=&list_id=&scrId=&seqNo=&lang_mode=ko&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=K1&path=
2. Korean National Cancer Information Center [Internet]. [cited 2015 Nov 20]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T645C646/contents.do>
3. Korean Ministry of Health and Welfare [Internet]. [cited 2015 Nov 20]. Available from: https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C221/cancer/view.do?cancer_seq=5117
4. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002; 223: 547-53.
5. Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 401-4.
6. Parra-Herran CE, Garcia MT, Herrera L, Bejarano PA. Cystic lesions of the pancreas: clinical and pathologic review of cases in a five year period. *JOP* 2010; 11: 358-64.
7. Klibansky DA, Reid-Lombardo KM, Gordon SR, Gardner TB. The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 555-8.
8. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1759-64.
9. Tang RS, Weinberg B, Dawson DW, Reber H, Hines OJ, Tomlinson JS, et al. Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 815-9.
10. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 806-11.
11. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802-7.
12. Simeone DM. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1475-7.
13. Statistics Korea. 2013, 24 cancer, by gender/by age (by 5 yr age group) 5 yr cancer incidence number, Incidence rate [Internet]. [cited 2015 Nov 20]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_117N_A00023&vw_cd=MT_ZTITLE&list_id=101_11744&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=E1
14. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010; 7: 754-73.
15. Brook OR, Beddy P, Pahade J, Couto C, Brennan I, Patel P, et al. Delayed growth in incidental pancreatic cysts: are the current american college of radiology recommendations for follow-up appropriate? *Radiology* 2016; 278: 752-61.
16. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 197-206.
17. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlow T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-6.
18. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003; 138: 427-3.
19. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011; 40: 67-71.
20. Das A, Wells CD, Nguyen CC. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1657-62.
21. Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, Zuccaro G, Vargo J, Dumot J, et al. Natural history of indeterminate pancreatic cysts. *Surgery* 2005; 138: 665-70.
22. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17-32.
23. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
24. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 81-6.