

담낭암의 역학과 위험인자

가천대학교 길병원 내과

김연석

Epidemiology and Risk Factors of Gallbladder Cancer

Yeon Suk Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Gallbladder cancer (GBC) is an uncommon malignancy of the gastrointestinal tract, but it is highly fatal. Despite recent advances in diagnostic and therapeutic modalities, 5-year survival rate of patients with GBC is less than 5%. Most cases are diagnosed in advanced stage and the efficacy of treatment has been disappointing. In this review, an overview of epidemiology and risk factors of GBC with the focus on the recent researches of the predisposing factors is provided. Women are more frequently afflicted than men with female to male ratio of 3 to 1. Incidence of GBC varies widely depending on geography and ethnicity. The highest incidence in the world is seen in women from Chile, Poland, and northern part of India. High rate of GBC is reported in Korea. The most important risk factor for the development of GBC is cholelithiasis. The association between cholelithiasis and GBC is confirmed by many case control studies. Up to 95% of GBC are associated with gallstones. Other predisposing factors include gallbladder polyp, gallbladder wall thickening, chronic cholecystitis, porcelain gallbladder and primary sclerosing cholangitis. Dietary and environmental factors are also supposed to play various roles in the pathogenesis of GBC. However, most gallbladder cancers are diagnosed after a cholecystectomy and only a third of cases are recognized preoperatively. Therefore, early detection and referral for cholecystectomy are essential for the improvement of overall survival of patients with GBC.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2018;23(1):7-14

Received Dec. 5, 2017

Revised Dec. 31, 2017

Accepted Jan. 3, 2018

Corresponding author : Yeon Suk Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University
Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beongil,
Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel. +82-32-460-3778 Fax. +82-32-460-3408
E-mail: drkim@gilhospital.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Gallbladder neoplasms, Epidemiology, Risk factors

서론

담낭암은 5% 정도의 5년 생존율을 보이는 예후가 매우 불량한 소화기 암이며 발생 빈도는 드물지만 담도계암 중에서는 가장 흔한 암으로 알려져 있다.^{1,2} 초기 증상이 비 전형적이며 조기암의 특징적 영상 소견이 없어 조기 발견이 어려워 진단 시에는 많은 경우에서 진행성 암으로 발견되며 최근의 암

치료법의 발전에도 불구하고 진행성 암의 치료 효과는 미미한 실정이다.¹ 담석증이 가장 중요한 위험인자로 알려져 있으며² 그 외에도 담낭 용종, 선근종의 일부 등을 포함하는 담낭 벽의 비후, 석회화 담낭, 담췌관 합류 이상 등이 담낭암의 위험인자들이며 비만이나 원발성 경화성 담관염도 담낭암과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 본 고찰에서는 담낭암의 역학을 살펴보고 현재까지 알려진 여러 위험인자들에 대하여

간략히 살펴보고 최근의 위험인자들에 대한 연구를 소개하고자 한다.

본 론

1. 역학

담낭암은 비교적 드문 소화기계 암이며 전 세계적으로 인구 십만 명당 2-3명 정도의 발생률을 보인다.^{1,2} 예후는 매우 불량하나 조기에 발견되면 75% 정도의 5년 생존율을 보여 조기 진단이 중요하나 수술 전에 담낭암으로 진단된 경우는 전체 담낭암 환자의 1/3 정도이고² 대부분의 환자들은 다양한 담낭 질환의 수술 후에 우연히 발견된다. 일반적으로는 복강경 담낭절제술 환자들의 0.09-2% 사이에서 담낭암이 발견되는 것으로 알려져 있다.²

담낭암은 인종적, 지역적 특징을 보이며 여성에서 남성에 비해 3배 정도 더 흔하게 발생하며 백인에서 흑인에 비해 50% 정도 더 높은 발생위험을 보인다.³ 지역적으로는 칠레, 북부 인도, 동아시아(일본, 한국), 폴란드에서 높은 빈도를 보이며 인종적으로는 칠레의 Mapuche 인디언, 뉴 멕시코 American Indian에서 높은 빈도를 보이며⁴ 또한 나이가 들수록 발생률이 증가한다.⁵ 국내에서의 조발생률은 2014년에 인구 10만 명당 11명이었다.⁶

지난 20년간 발생률은 어느 정도 감소하고 있는데 이는 담낭절제술이 활발하게 시행되고 있기 때문으로 생각된다.^{7,8} 특히 중년 여성에서 발생률 감소가 가장 뚜렷하다. 발생 부위는 담낭 바닥(fundus)에서 60%, 몸통(body)에서 30% 그리고 목(neck)에서 15%이며⁸ 여러 가지 전암 병변들이 알려져 있으나 다른 암과 마찬가지로 유전적 요인들을 포함하는 여러 가지 요인들이 환경적 요인들과 합쳐졌을 때 발생한다.

2. 위험인자

1) 담석증

담석증은 성인 인구의 약 10-15%의 유병률을 보이며 담낭암에서의 담석 동반은 보고에 따라 69%에서 100% 정도까지이다.⁹ 담석증이 있을 때 담낭암의 상대위험도(relative risk)는 4.9이며 크기가 커질수록 위험성이 높아져서 담석의 크기가 2-2.9 cm의 경우 2.4배, 3 cm 이상의 경우에는 10배의 상대위험도를 보인다.¹⁰ 콜레스테롤성 담석이 색소성 담석에 비해 위험도가 높다.²

또한 담석의 크기뿐만 아니라 무게와 부피도 담낭암과 연관이 있는 것으로 보고되고 있어 같은 연령과 성별의 환자군에서 6 mL 이상일 경우 담낭암의 위험성이 증가하고 10 mL가 넘으면 위험도가 11배 가량 높다고 보고하고 있다.¹¹ 그러나 담석증의 높은 유병률에 비해 단지 담석 환자의 1-2%에서만 담낭암이 발생하는 것으로 알려져 있어 담석증 자체로만은 담낭암 발생의 단일 요인이라고 보기는 어렵다.¹² 담석이 발생하는 과정, 즉 간에서 콜레스테롤이 담낭 내로 배출되는 과정에서 담낭내 악성 변화를 일으킬 수 있는 다른 독성물질을 같이 배출하게 되면서 담낭암을 유발시킬 수 있다. Orphan nuclear 수용체와 adenosine triphosphate-binding cassette transporter family가 여기에 작용하는 대표적인 2가지 수용체로 알려져 있지만 단순히 담석 자체가 발암물질로 작용하기 보다는 분자기전이 함께 작용하면서 암 발생률을 높이는 것으로 생각된다.¹³ 담석에 의한 만성적인 염증이 발생하며 담낭 점막의 화생변화가 생기며 이형성, 제자리암종 그리고 침습암종으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 덴마크 연구에서는 이형성에서 진행암으로 진행하는데 약 15년의 기간이 걸리는 것으로 보고되고 있다.⁹

2) 담낭 용종

담낭 용종성 병변은 담낭의 점막이 용기된 것을 통틀어 얘기하며¹⁴ 담낭벽과 유사한 echogenicity를 보이며 담즙과 비교하여 고에코를 보이고 체위 변동에 따른 움직임이 없으며 음향 그림자(acoustic shadowing)가 없는 경우를 말한다.¹⁵ 복부 초음파를 받는 성인의 4-7% 정도에서 발견된다. 최근에 초음파나 기타 영상기술이 발전하면서 작은 용종의 발견 비율이 증가하고 있다. 일반적으로는 담낭 용종은 adenomatous, pseudotumor, malignant polyp으로 나눌 수 있으며 콜레스테롤용종이 많은 부분을 차지한다(60-90%).^{16,17}

대부분의 경우에는 양성이지만 3-8% 정도에서 악성을 동반하기 때문에 악성과 양성 폴립의 감별이 임상적으로 매우 중요하다.¹⁸ 그러나 진행성 담낭암을 제외하고 복부 초음파로는 양성과 악성 용종을 정확하게 구분하기 어렵다. 현재까지 연구에 의하면 크기가 가장 중요하며 크기가 10 mm 이상인 경우가 악성의 가장 중요한 예측인자로 알려져 있고 10 mm 미만일 경우에는 담낭암 위험성이 매우 낮다.¹⁹ 그 외에도 50세 이상이거나 단일 용종, 담석 동반된 경우 그리고 임상 증상이 있는 경우, 무경형(sessile polyp), 주변 간조직과 isoechogenicity, rapid growth가 malignancy를 예측하는 데 중요한 인자라고

알려져 있다.²⁰ 담낭벽이 두꺼워져 있거나 담낭염이 동반된 경우도 일부 연구에서는 의미가 있는 악성 예측인자로 보고하고 있다.¹⁸ 용종의 크기 변화에 대해서는 아직 논란이 많으며 일부 용종에서 커지기는 하지만 실제 악성 변화는 소수에서 발생한다고 보고하고 있다.¹⁵

현재까지의 연구들에 의하면 일반적으로는 용종 크기가 1 cm 이상이면서 나이가 50세 이상인 이 2가지 요소가 악성의 가장 중요한 예측인자들이다.²⁰ 10 mm 미만의 용종에서는 일반적으로 수술적 치료의 적응증이 되지 않으나 작은 용종에서도 일부에서 악성 변화(1.3%)를 보고하고 있으며, 일부 연구에서는 4-10 mm 사이의 용종에서 probability of malignancy (p) \geq 18%인 경우를 수술의 적응증으로 보고하였다.²¹

추적관찰 기간에 대해서도 논란이 많으나 이형성증에서 암까지 약 10년 정도의 세월이 걸리는 것으로 보고하고 있어 담낭 용종의 추적 기간도 상당히 긴 시간이 필요할 것으로 예상된다.¹⁸ 용종의 크기가 6 mm 미만인 경우는 악성 위험성이 거의 없어서 잦은 추적관찰은 필요하지 않다고 하며 10 mm 미만의 경우에는 최소 2년간 6개월 간격으로 추적관찰을 하고 크기가 커진다면 수술을 권유한다.¹⁸

복부 초음파에 비해 초음파 내시경이 좀 더 정확한 진단에 도움을 주나 최근 들어 진단의 정확도를 높이기 위한 새로운 검사방법들이 제시되고 있다. 2세대 조영제를 이용한 조영증강 고해상도 복부초음파 및 조영증강 하모닉 초음파 내시경이 그 대표적인 검사들이며 기존의 초음파 내시경(endoscopic ultrasound, EUS) 검사시 scoring system을 사용하여 진단율을 높일 수 있는 방법들이 제시되고 있다.²²

조영증강 복부 초음파 검사에서 inhomogeneous enhancement pattern 및 rapid contrast washout,^{18,21} gallbladder wall discontinuity 등을 악성을 예측하는데 중요 소견들로 제시되고 있다.²³ Contrast harmonic EUS 연구들에서 irregular vessel pattern, perfusion defect, inhomogeneous enhancement, early washout, discontinuous inner or outer layer, branched or linear intralésional vessel 등을 악성을 시사하는 소견으로 제시되고 있다.^{24,25} Real time elastography에서 모든 양성 병변은 high elasticity properties를 보여서 감별에 도움이 될 수 있으나 아직까지는 보조적인 수단으로 사용되어야 하며²⁶ 향후 많은 연구가 필요하다. 현재 국내의 소화기내과와 소화기 외과에서는 담낭 용종의 크기가 10 mm 이상일 경우 치료를 권유하고 있다.^{27,28}

3) 담낭벽 비후

가. 황색 육아종성 담낭염(xanthogranulomatous cholecystitis)

담낭벽이 비정상적으로 두꺼워지면서 심한 fibrosis 및 다수의 yellowish brown intramural nodule이 생기는 것을 특징으로 하는 질환이다.²⁹ 기전은 아직 잘 모르며 담석증과 동반된 급, 만성 염증 및 담낭의 압력이 높아지면서 시작되는 것으로 생각된다. 압력이 올라가면서 Rokitsansky-Aschoff sinuses (RAS)의 rupture를 유발하거나 점막에 궤양이 생기면서 담즙이 간질조직 내로 빠져나가며 결과적으로 황색 육아종성 염증 반응이 생기는 것으로 추정되고 때로는 주변의 장기로까지 파급되어 단단하게 유착되고 이로 인해 큰 염증성 종괴가 생긴다. 드문 만성 담낭염의 일종으로 수술한 조직의 1.3-5.2%에서 발견된다.²⁹

조직학적으로는 조기(early stage)에서는 clear lipid-containing cytoplasm을 가지는 foamy histiocyte와 급성 염증 세포들이 보인다.²⁹ 후기(later stage)에서 fibrous reaction이 일어난다. 복부 전산화 단층촬영에서 이런 histiocyte가 담낭벽에 축적되어 결절처럼 보인다. 초음파의 특징은 비교적 심하게 담낭벽이 두꺼워져 있고 타원형의 저에코성 결절이 보인다. 12%에서는 담낭암이 동반되어 있다는 보고가 있어 일부에서는 이 병변을 전암 병변으로 보고하고 있다.²⁹

나. 선근종증(adenomyomatosis)

선근종증은 점막의 고유 근층(muscularis propria)의 과형성과 과도한 상피세포의 증식 및 이로 인한 담낭벽의 비후를 특징으로 한다.³⁰ 과도한 상피세포 증식이 일어나면서 고유 근층으로 싸이게 되고 epithelium-lined diverticular pouches를 형성하게 되는데 이것을 RAS라고 한다. 이 내부에 담즙이 있는데 오랜 시간이 지나면서 cholesterol crystal 침전을 일으키고 이로 인해 만성적인 염증반응을 일으켜 점막내 비정상적인 석회화를 형성하며 serosa는 침범되지 않는다.³⁰ RAS를 확인하는 것이 진단에 가장 중요하며 초음파 검사가 가장 중요한 영상 검사법이며 특징적으로 comet tail artifact, echogenic intramural foci를 보인다.³⁰ 담낭절제술을 받은 환자의 1-9% 정도에서 관찰된다.³⁰

형태적으로 annular, diffuse, localized, segmental type으로 나눌 수 있으며 annular type은 반지 형태로 나타나며 주로 담낭의 중앙부의 벽이 두꺼워지며 모래시계 형태를 보인다. Localized type은 가장 흔하게 나타나며 주로 바닥 부위에서 관찰된다. 시간이 지나면서 크기가 커질 수 있으나 그 자체가

악성을 의미하지는 않는다.³⁰

선근종증은 악성 변화가 없는 것으로 알려져 있지만 일부 연구에서는 담낭암이 선근종증에서 기인할 수 있고 특히 segmental type에서부터 악성 변화가 일어날 수 있다고 주장하고 있다.³¹ 암 발생률은 수술로 절제한 선근종증 수술 표본의 약 1-6.6% 정도로 보고하고 있으며 이들의 연구에서 diffuse type에서는 암이 동반되지 않았고 선근종증이 동반된 담낭암 환자들의 예후가 더 좋지 않았다. 그러나 선근종증이 carcinogenesis에 선행해서 나타나는지 아니면 단순히 담낭암이 담낭벽으로 침범하면서 나타나는 이차적인 변화인지는 해결해야 할 문제이다.³¹ Segmental type에서 elevated intraluminal pressure와 metaplasia가 암 발생의 위험요소로 작용한다고 보고하고 있다.³²

조영증강 복부 초음파 검사시 동맥기에 “moth eaten” 형태의 조영증강을 보이는데 이는 선근종증이 없는 담낭 벽 부위는 정상적으로 조영증강이 되고 diverticular zone은 조영증강이 되지 않기 때문이다.³² 악성 종양에서는 동맥기에 irregular tortuous extension, 지연기에는 조영제가 35-60초 안에 씻겨 나가는(washout) 양상을 보이는 것이 특징이다.³³ 양성 질환이나 악성 질환 모두 cystic artery로부터 공급을 받기 때문에 동맥기에서의 조영증강 pattern은 큰 차이가 없다.³³ 악성 변화의 특징으로 담낭벽의 파괴(disruption)가 나타나는데 동맥기에 잘 보이며 양성 질환에서는 나타나지 않는다.^{33,34}

양성과 악성 감별에 있어서 초음파 내시경 소견은 담낭벽의 두께가 10 mm 이상과 저에코성 internal echogenicity를 보일 때 odds ratio (OR)가 각기 5.01, 6.63이었다.³² 또한 harmonic EUS와 contrast enhanced harmonic EUS의 비교 연구에서는 harmonic EUS에서 12 mm 이상의 wall 두께와 disrupted wall layer structure가 악성 감별의 의미가 있는 소견이었으며 contrast 주사시 inhomogeneous distribution pattern과 wall 두께가 12 mm 이상이 악성의 감별을 시사하는 소견이었다.³⁵ EUS와 CT 그리고 magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)를 비교한 연구에서 선근종증을 진단하는데 MRCP가 가장 유용한 것으로 보고하고 있으며 “pearl necklace”의 특징적인 소견을 보인다.³⁶ 그러나 선근종증에서의 악성 변화에 대한 contrast EUS와 MRCP와의 비교 연구는 아직 없는 실정이어서 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

4) 담채관 합류 이상

담채관 합류 이상은 ERCP시 약 1.5-2%에서 발견된다.^{37,38} 담낭암의 약 10%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며 일본에서의 연구를 보면 담관 확장이 동반된 1,239명의 담채관 합류 이상의 환자에서 131예(10.6%)에서 담관계암이었는데 이 중 44예(33.6%)는 간외담관암이고 85예(64.9%)는 담낭암이었다.³⁷ 반면에 담관확장이 없는 388명의 담채관 합류 이상 환자 중에 147명이 담관암이었으며 담낭암은 137명(93.2%)이었다.^{37,38} 담관확장이 없는 경우에서 성인이 될 때 까지 동반증상이 없는 경우가 많고 진행된 병기에서 진단되는 경우가 많다. 일반적인 담낭암에 비해 10년 정도 더 빨리 발생한다.³⁸

우리나라의 경우에는 담채관 합류 이상이 있는 경우는 담낭암이 동반될 확률이 33.3%로, 특히 췌담관형의 경우는 66.7%였다. 담낭암 중 담채관 합류 이상이 동반된 경우는 20%였고 이 중 담석이 동반된 경우는 없었다. 역류된 췌장액과 함께 섞인 담즙의 장기적이고 지속적인 정체에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며 epithelial hyperplasia는 72-91%까지 보고되고 있다.³⁷ Takuma 등³⁷에 의하면 Ki-67 labeling index가 $6.1 \pm 1.5\%$ 로 올라가 있고 K-ras mutation도 13%에서 관찰되었다. 담즙내 lysophosphatidylcholine이 증가하는데 이는 췌액 내에 존재하는 phospholipase A2에 의해 담즙의 성분이 변화되어 발생한다.³⁹ 또 다른 연구에서는 deoxycholic acid와 lithocholic acid의 농도의 증가를 보고하고 있으며 담채관 합류 이상이 있는 담낭암 환자의 담낭조직에서 이형성 발생 빈도가 약 56%로 담채관 합류 이상이 없는 담낭암에서의 이형성 발생 빈도인 20%에 비해 월등히 높은 것으로 보고되고 있다.³⁹

5) 석회화 담낭(porcelain gallbladder)

담낭절제술 환자의 0.8% 정도에서 나타나며² 담낭벽에 calcium carbonate deposition이 일어나면서 발생하며 남녀비는 1:5다.⁴⁰ 만성 담낭 염증과 관련이 있으며 10-25%에서 담낭암이 발생하는 것으로 알려져 있다. 초음파 소견에서는 3가지 양상을 보이며⁴⁰ 강력한 후방 음향 그림자를 보이는 고에코성 반월형 구조(hyperechoic semilunar structure), 음향 그림자를 동반하는 biconvex curvilinear echogenic structure 그리고 반향 그림자를 동반하는 irregular clumps of echoes이다.² 만성 염증에 의해 담낭벽에 calcium 침착이 나타날 수 있으며 이중 punctual calcium을 가지는 경우에는 전암 병변으로 보여진다. Diffuse transmural calcification은 암 발생 위험성이 높지

않다. 이전의 연구들은 12-61%의 높은 암 발생률로 인해 모든 경우에서 예방적 담낭절제술을 시행하였으나 최근에는 담낭 벽에 partial calcification, stippled or multiple punctuate calcifications을 보이는 경우에만 예방적 담낭절제술을 시행하며² broad continuous band of calcification의 경우에는 담낭암 발생률이 그다지 높지 않아 예방적 담낭절제술을 시행하고 있지 않다.⁴¹

6) 비만

과체중과 비만은 각기 14%, 56%의 상대적 담낭암 발생률을 보이는데 이는 특히 여성에서 뚜렷하며 남성에서는 큰 차이는 보이고 있지 않다. 암 발생률이 높아지는 이유로 대사 증후군과의 관련성을 제시하고 있으며 비만인 성인에서 circulating insulin, insulin like growth factor, adipokines, inflammatory factors, proinflammatory prokine 등이 높으며 이런 mediator들이 암 발생에 관여할 것으로 여겨진다. 더욱이 비만과 대사증후군은 담석의 위험요소기도 하는데 담석은 또한 간접적으로 담낭암의 위험성을 높인다. 또한 여성 호르몬이 간의 담즙분비와 담낭 기능에 이상을 일으킬 수 있다. Estrogen은 콜레스테롤 분비를 증가시키고 담즙산 분비를 감소시키며 progestin은 담즙산 감소와 담낭기능 이상을 통해 담즙 저류(stasis)를 일으킨다.⁴²

지방 조직에서 분비하는 leptin과 adiponectin이 암 발생과 관련이 있으며 adipose tissue에서 남성과 폐경기 이후 여성에서 gonadal and adrenal androgen을 이용하여 estrogen를 만들어낼 수 있고 이런 성호르몬이 암 발생과 관련성이 제시되고 있다.⁴³

7) 만성 염증

가. 장티푸스 보균자

일부 연구에서 장티푸스 보균자에서 담낭암의 발생률이 증가한다고 보고하고 있다.⁴⁴ 영국의 Aberdeen에서 발생한 장티푸스의 대량 발생 후의 장기간의 추적관찰 연구에서 담낭암이 6% lifetime risk를 보이며 일반 대중에 비해 12배 정도의 위험성이 있다고 보고하였다.⁴⁵ *Helicobacter pilis*도 일본과 태국 연구에서 각기 OR 6.5, 5.86의 담낭암 위험성을 보고하였다.⁴¹ 감염성 혹은 비감염성 요인들로 인해 만성적인 염증이 발생하면 cytokine이나 chemokine, reactive oxygen species, prostaglandin, growth factors, miRNA 등이 분비되며 이로 인해 암 유전자의 활성화와 종양 억제 유전자의 억제 및

inflammatory related gene들의 표현이 발생하여 세포의 변환, 증식, 사멸의 억제와 신생혈관 등이 발생하여 담낭암으로 진행되는 것으로 제시되고 있다.⁴⁴

나. 원발성 경화성 담관염

원발성 경화성 담관염 환자에서는 담낭 점막의 metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence로 담낭암 위험성이 높아지며 37%에서 이형성증 그리고 14%에서 담낭암 동반을 보고하고 있다.² 미국 간학회에서는 담낭 병변 확인을 위해 일년에 한번씩 검진을 권유하고 있으며 담낭내 종괴가 보이면 높게는 51%에서 담낭암이 동반되기 때문에 크기와 관계없이 수술을 권유하고 있다.²

8) 유전 및 인종적 요인

스웨덴에서 1세대 이민자들을 대상으로 한 연구에서 인도와 칠레에서 온 여자 환자들에서 담낭암의 빈도가 높았고 북유럽에서 온 여자 환자들은 오히려 낮은 빈도를 보였다. 이를 통해 인종적인 요인이 환경적인 요인보다 더 중요하다는 것을 보고하였다.⁴⁶ 담낭암의 가족력이 있을 경우 일반 대중에 비해 암 발생률이 57배 높은 것으로 알려져 있고¹² 소수이기는 하지만 Gardner syndrome, neurofibromatosis type I, 그리고 hereditary non-polyposis colon cancer와 같은 유전적 질환과 동반되어 있고 담낭암 발생 초기 유전적 변화로 p53 mutation, cyclooxygenase type 2 overexpression, mitochondrial DNA mutation, abnormalities hyper-methylation of promoters of various tumor suppressor genes 등이 제시되고 있다.⁴⁷

9) 나이

나이는 중요한 담낭암의 위험인자이며 일반적으로 담낭암 발생의 중간 나이는 67세 정도이다. 연령대별로 보면 20세에서 49세 사이는 인구 십만 명당 0.16의 발생률을 보이는데 나이가 들수록 이 발생률은 증가하여 50-64세 사이는 1.47, 65-74세 사이는 4.91, 75세 이상에서는 8.69를 보이며 사망률도 각기 0.08, 0.77, 2.68, 5.05를 보인다.⁷

10) 여성과 출산경력(parity)

여성에서 초경이 빠르거나 혹은 첫 임신을 빨리 하였을 때, 다산 그리고 늦은 나이까지 임신을 하게 될 경우 담낭암의 위험성이 높아지며 이는 여성 호르몬의 지속적인 상승과 관련이 있다. 반면 경구 피임약(exogenous estrogen and progestin)은 담낭암 발생을 높이지 않는 것으로 알려져 있다.^{3,12}

11) 화학물질

미국 캘리포니아에서 1,808명의 담관 및 담낭암 환자들을 분석한 결과, 담낭암이 자동차공장(rubber automobile), 목재 가구 제작소(wood furnishing) 그리고 금속 제조(metal fabricating)에 종사하는 사람들에서 높은 빈도를 보였다고 보고하고 있다. 오하이주 Akron에서 시행한 연구를 보면 담관계 암 환자의 27.6%가 4곳의 대형 고무 관련 제조공장의 직원들이어서 화학물질과 담낭암과의 연관성을 제시하고 있다.¹⁰

12) 생활습관(lifestyle)

음식과 담낭암 발생은 아직 불분명하고¹⁹ 과일 섭취가 담관계 암 예방에 효과가 있다는 보고들이 있었으나 최근의 일본 연구에서는 관련성이 없다고 보고하고 있다.⁴⁸ 흡연과 담낭암의 연관성이 제시되고 있고 커피는 발암물질로 작용할 수 있을 것으로 생각되었으나, 최근 일본 연구에서는 정기적으로 커피를 마시는 사람들에게서 담낭암의 위험성이 줄어든다고 보고하고 있다.⁴⁹

결론

담낭절제술의 활발한 시행으로 전 세계적으로 담낭암의 발생률이 어느 정도 줄어들고 있는 실정이나 우리나라를 포함한 일부 지역에서는 여전히 암 발생률은 큰 차이를 보이고 있지 않다. 또한 최근의 여러 가지 영상의학기술의 발전에도 불구하고 담낭암을 조기에 발견하는 것은 여전히 쉽지 않고 진행성 담낭암은 적극적인 치료에도 불구하고 여전히 치료의 효과가 낮은 편이다. 또한 최근 들어 복부 초음파 검사가 활발하게 시행되면서 담석증이나 담낭 용종 혹은 담낭벽의 비후 등에 대한 위험인자를 가진 환자들이 늘어나고 있어 담낭암의 다양한 위험인자들에 대한 올바른 이해가 필수적이며 이런 위험인자를 가진 환자에서의 전암 병변에 대한 정확한 판단도 또한 필요한 실정이다. 담낭암의 조기 발견을 위해 이런 위험인자들을 가진 환자들에서 기존의 여러 영상 검사법들뿐 아니라 조영증강 초음파 혹은 조영증강 초음파 내시경 등과 같은 새로운 기법을 이용한 검사법의 활발한 사용이 필요하며 앞으로 대규모의 전향적, 다기관 연구를 통해 위험인자들에 대한 추가적인 분석이 계속 필요할 것으로 보인다.

요약

담낭암은 비교적 드문 소화기계 암이다. 여자에서 더 많이 발생하며 지역적, 인종적 발생 빈도의 차이를 보인다. 5년 생존율이 5% 정도의 예후가 매우 불량한 암이며 최근 담낭절제술의 활발한 시행으로 전 세계적으로는 발생 빈도가 줄어들고 있으나 우리나라는 아직도 발생 빈도가 높은 지역에 속한다. 담석증이 가장 중요한 위험인자이며 담석의 크기가 3 cm 이상일 경우 10배 이상의 상대적 위험도를 보인다. 크기뿐 아니라 담석의 부피와 무게 또한 암 발생과 연관 관계가 있다. 담낭 용종의 경우 10 mm 이상의 크기와 50세 이상일 경우 암 발생 위험성이 증가하여 예방적 담낭절제술을 고려해야 한다. 선근중증의 일부와 황색 육아종성 담낭염에서도 암의 선행 질환으로 작용하거나 혹은 담낭암과의 구분이 어려워 담낭절제술의 적응증이 되며 선천성 담체관 합류이상 및 석회화 담낭에서도 담낭암의 발생이 증가한다. 그 외에도 장기간의 장티푸스 보균 상태나 비만 등도 고위험군에 속한다. 담낭암은 조기 발견이 매우 중요하여 담낭암의 위험인자들에 대한 충분한 이해가 필요하며 고위험을 보이는 환자들에 대한 적절한 전략을 통해 담낭암의 발생을 줄이는 시도가 필요할 것으로 보인다. 또한 향후 위험인자들에 대한 대규모의 다기관 전향적 연구가 필요하다.

국문 색인: 담낭암, 역학, 위험인자

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4627-4632.
2. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015;21:12211-12217.
3. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410.
4. Liebe R, Milkiewicz P, Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P, Krawczyk M. Modifiable factors and genetics predisposition associated with gallbladder cancer. A concise review. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:339-348.

5. Eslick GD. Epidemiology of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:307-310, ix.
6. Statistics Korea. 2014 Korean Statistical Information Service [Internet]. Statistics Korea; 2016 December 30 Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_117N_A00022&conn_path=I2.
7. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014;6:99-109.
8. Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20:146-159.
9. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-187.
10. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol* 2012;21:e183-e191.
11. Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Muñoz S. Gallstone and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol* 2006;93:624-628.
12. Henley SJ, Weir HK, Jim MA, Watson M, Richardson LC. Gallbladder cancer incidence and mortality, United States 1999-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1319-1326.
13. Pilgrim CH, Groeschl RT, Christians KK, Gamblin TC. Modern perspectives on factors predisposing to the development of gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2013;15:839-844.
14. Ito H, Hann LE, D'Angelica M, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and follow up. *J Am Coll Surg* 2009;208:570-575.
15. Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps--systemic review of evidence. *Surgeon* 2014;12:221-226.
16. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci* 2012;4:203-211.
17. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-229.
18. Elmasry M, Lindop D, Dunne DF, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: a systemic review. *Int J Surg* 2016;33 Pt A:28-35.
19. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and Molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-364.
20. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190.
21. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Evidence based management of polyps of the gallbladder: a systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon* 2016;14:278-286.
22. Cho JH, Park JY, Kim YJ, et al. Hypochoic foci on EUS are simple and strong predictive factors for neoplastic gallbladder polyps. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1244-1250.
23. Liu LN, Xu HX, Lu MD, et al. Contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder disease: a multicenter experience. *PLoS One* 2012;7:e48371.
24. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. *Intern Med* 2011;50:1133-1136.
25. Choi JH, Seo DW, Park DH, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic EUS in the diagnosis of malignant gallbladder polyps (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013;78:484-493.
26. Teber MA, Tan S, Dönmez U, et al. The use of real-time elastography in the assessment of gallbladder polyps: preliminary observations. *Med Ultrason* 2014;16:304-308.
27. Clinical Practice Guideline Development Committee, Korean Association of HBP Surgery. Practical guidelines for management of gallbladder polyps. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2010;14:132-140.
28. Dong SH. Polypoid Lesions of Gallbladder *Korean J Gastrointest Endosc.* 2011;42(suppl 2):128-132.
29. Suzuki H, Wada S, Araki K, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: difficulty in differentiating from gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:10166-10173.
30. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, et al. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging* 2017;8:243-253.
31. Kai K, Ide T, Masuda M, et al. Clinicopathologic features of advanced gallbladder cancer associated with adenomyomatosis. *Virchows Arch* 2011;459:573-580.
32. Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of GB wall thickening. *Dig Dis Sci* 2012;57:508-515.
33. Sparchez Z, Radu P. Role of CEUS in the diagnosis of gallbladder disease. *Med Ultrason* 2012;14:326-330.
34. Lee D, Lee SK, Kim MH, et al. Endosonographic findings useful in the differentiation between malignant and benign causes of thickened gallbladder wall. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;30:12-18.
35. Imazu H, Mori N, Kanazawa K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2014;59:1909-1916.
36. Hammad AY, Miura JT, Turaga KK, Johnston FM, Hohenwalter MD, Gamblin TC. A literature review of radiological findings to guide the diagnosis of gallbladder adenomyomatosis. *HPB (Oxford)* 2016;18:129-135.
37. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Importance of early diagnosis of pancreaticobiliary maljunction without biliary dilation. *World J Gastroenterol* 2012;18:3409-3414.
38. Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:345-351.
39. Lee HS. Pathogenesis of Gallbladder carcinoma *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2004;9:33-38.
40. Revzin MV, Scoutt L, Smitaman E, Israel GM. The gallbladder: uncommon gallbladder conditions and unusual presentation of the common gallbladder pathological processes. *Abdom Imaging* 2015;40:385-399.

41. Ishiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control* 2008;19:33-41
42. Tan W, Gao M, Liu N, Zhang G, Xu T, Cui W. Body mass index and risk of gallbladder cancer: systematic review and meta analysis of observational studies. *Nutrients* 2015;7:8321-8334.
43. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanism, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1271:37-43.
44. Li Y, Zhang J, Ma H. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer Lett* 2014;345:242-248.
45. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995;76:1747-1756.
46. Hemminki K, Mousavi SM, Brandt A, Ji J, Sundquist J. Liver and gallbladder cancer in immigrants to Sweden. *Eur J Cancer* 2010;46:926-931.
47. Maurya SK, Tewari M, Mishra RR, Shukla HS. Genetic aberrations in gallbladder cancer. *Surg Oncol* 2012;21:37-43.
48. Matsuba T, Qiu D, Kurosawa M, et al. Overview of epidemiology of bile duct and gallbladder cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl 2:S150-S156.
49. Tyagi BB, Manoharan N, Raina V. Risk factors for GBC: a population based case-control study in Delhi. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2008;29:16-26.