

취장·담도 질환에서의 성차의학

충북대학교 의과대학 내과학교실

박선미

Sex and Gender Medicine in Pancreatobiliary Diseases

Seon Mee Park

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Sex and gender medicine investigates the impact of sex and gender differences on normal conditions, pathogenesis, and clinical features of diseases. By considering sex and gender differences during diagnosis, treatment and prevention, a person can receive the best individualized treatment based on scientific evidence. In this review, sex and gender differences in the field of pancreatobiliary diseases are described regarding gallstones, acute cholecystitis, acute and chronic pancreatitis, and cancers of the pancreas and biliary tract. In addition, recent policy on clinical and preclinical research which states that sex and gender analysis should be included during planning, conducting, and interpretation of the researches and websites containing resources about sex and gender medicine are introduced. This review highlights the importance of considering sex and gender aspect in research, clinics, and medical education.

Received Aug. 7, 2018

Revised Sep. 19, 2018

Accepted Sep. 20, 2018

Corresponding author : Seon Mee Park

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea
Tel. +82-43-269-6019 Fax. +82-43-273-3252
E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5835-2741>

Korean J Pancreas Biliary Tract 2019;24(2):55-60

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.

Keywords: Sex, Gender, Medicine, Pancreas, Biliary tract

Copyright © 2019 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

성차의학(sex- and gender-specific medicine)은 남성과 여성의 생물적·사회적 역할에 대한 이해를 바탕으로 남녀 간 차이를 질병의 예방, 검사, 진단 및 치료를 할 때 적용하는 정밀의학(precision medicine)이다.¹ 성(sex)은 남녀를 정의하는 생물적·생리적 특성을 의미하고, 젠더(gender)는 사회적으로 부여한 남녀에 적합한 역할, 행동, 활동 및 태도로 정의하고 있다.² 성 차이는 성호르몬, X- 혹은 Y-염색체에 발현되는 유전자, 체지방 분포 등의 차이에 의하여 발생한다. 사회문화적인 특성에 영향을 받는 젠더 차이는 질병과 관련된 스트레스에 대한 행동이나

생활 방식, 건강 문제에 대한 해결 방법, 의료 시스템의 사용 방식 등에 영향을 미친다. 개개인의 특성에 맞는 정밀의료는 꾸준히 발전하여 왔으나 남녀 간의 차이를 의료에 반영하는 성차의학은 심혈관 질환이나 당뇨 등의 대사이상 등 일부 질환에 국한되어 왔다.¹ 소화기 질환, 특히 취장·담도 질환에 대한 성차의학은 아직까지 연구 성과가 부족하며 향후 많은 연구들이 필요하다. 여기에서는 취장·담도 질환에 대한 성차 의학을 살펴보고 성차 의학의 연구 동향을 소개하고자 한다.

본 론

1. 췌장·담도 질환에서 성차의학

1) 췌장·담도 형태

복부 computed tomography 스캔으로 췌장의 크기를 조사한 결과에 의하면, 췌장 전체와 두부의 부피는 여성이 남성보다 작았고, 체부와 미부의 부피는 남녀 간의 차이가 없었다.³ 그러나 췌장 부피는 남녀 간 차이보다 개체 간의 차이가 더욱 컸다. 무증상의 정상 성인에서 복부 초음파로 측정된 총담관 직경은 남녀 간의 차이를 보이지 않았다.⁴

2) 담석증

담석은 남성보다 사춘기와 폐경기 사이의 여성에서 2-3배 정도 빈발하는데,⁵ 남녀 간 발생률의 차이는 30대에서 가장 크고 갱년기 이후에는 유사하다. 여성호르몬은 전체 담즙산 양의 감소 및 담즙내 콜레스테롤 양의 증가를 통하여 담즙내 콜레스테롤의 과포화를 유발하여 담석 생성을 촉진한다. 담석의 발생률은 에스트로겐에 용량-의존적으로 증가하여,⁶ 임신 회수에 비례하여 담석의 발생률이 증가하고 경구피임제나 호르몬 보충 치료를 받는 경우 담석의 상대위험도가 38% 증가하였다.⁷ 최근에 19개 연구의 556,620명을 포함한 메타분석에서도 외부에서 투여한 에스트로겐은 담석의 위험인자로 상대위험도는 1.59 (95% confidence interval [CI]: 1.44-1.75)였다. 그러나 호르몬 보충 치료는 상대위험도가 1.79 (95% CI: 1.61-2.00)로 담석의 위험인자이지만, 경구피임제는 상대위험도가 1.19 (95% CI: 0.97-1.45)로 담석의 발생을 증가시키지 않았다.⁸

한편, 커피 섭취가 담석의 발생을 감소시킨다는 결과가 보고된 바 있는데, 이는 커피가 콜레시스토키닌의 분비를 촉진시켜 담낭의 수축력을 증가시키고, 담즙내 콜레스테롤 결정을 방해하여 담석 형성을 억제하기 때문인 것으로 알려져 있다.⁹ 그러나 최근의 메타분석에 의하면 남성에서는 커피와 담석의 발병률과는 연관성이 없었고 여성에서만 유의한 연관성이 있다는 결과가 발표되었다.¹⁰

담석증으로 담낭절제술을 시행하는 시기나 적응증도 남녀 간 차이를 보였다.¹¹ 전체 인구를 대상으로 한 스웨덴의 연구에 의하면, 여성은 평균 나이가 46.63세로 남성의 51.14세에 비하여 젊은 나이에 담낭절제술을 시행하였다. 또한, 여성은 담석성 복통으로 담낭절제술을 시행하는 경우가 많았고, 남성은 황달, 담낭염, 담관석 혹은 췌장염 등의 담석으로 인한 합병증으로

담낭절제술을 시행한 경우가 많았다. 가능한 원인으로 여성에서 빈번한 기능성 위장장애를 담석성 복통으로 진단하고 수술을 시행하였을 가능성이 있을 것으로 판단하였다.¹¹

3) 급성 담낭염

급성 담낭염의 임상 특성에 대한 호주의 연구 결과를 보면,¹² 진단 당시 평균 연령이 남성은 66세로 여성의 57세에 비하여 높았고, 당뇨, 허혈성 심질환, 만성 간질환, 폐쇄성 폐질환 등의 동반 질환의 비율이 높았다. 또한, 남성에서 중증 담낭염과 궤양성 담낭염의 비율이 여성보다 높게 관찰되었다. 그러나 급성 담낭염의 합병증, 사망률 및 재입원율은 남녀 간 차이를 보이지 않았다.¹²

4) 오디괄약근 기능이상

오디괄약근 기능이상은 중년 여성에서 빈발하는데 여성에서 콜레시스토키닌이 오디 괄약근압에 영향을 미치기 때문으로 추정하고 있다.¹³ 실험동물에 콜레시스토키닌을 투여하면 수컷에 비하여 암컷에서 위상파 진폭이 증가하였다.¹⁴ 내시경 역행담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 후 발생하는 췌장염이 남성에 비하여 여성에서 높은 이유도 오디괄약근 기능 이상이 원인일 것으로 추측하고 있다.¹³ 또한, 담낭암의 위험요소로 알려진 췌담관합류이상은 여성에서 빈발하며, 췌담관합류이상 환자 중에서 담낭암이 발생하는 빈도도 여성에서 높았다(남성 44% 대 여성 83%).¹⁵

5) 췌장 낭종성 질환

췌장 낭종성 질환의 빈도는 남녀 간의 차이를 보이는데 장액성낭종(serous cystic neoplasm), 점액성낭종(mucinous cystic neoplasm) 및 고형가유두상종양(solid pseudopapillary neoplasm, SPN)은 여성에서 빈발하고,¹⁶ 췌관내유두상 점액낭종(intraductal papillary mucinous neoplasm)¹⁷은 남성에서 빈번히 발생한다. 한편, SPN의 평균 크기가 50세 이하에서 7.6 cm이나 50세 이상에서 5.3 cm로 감소한 결과를 보여서 여성호르몬이 SPN의 성장을 촉진시킬 것으로 추측된다.¹⁸ 남성은 여성에 비하여, 진단 당시 환자들의 연령이 높고 종양의 크기가 작으며 고형성분의 비율이 높은 특성을 보였다.¹⁹ 그러나 다른 연구에서는 젊은 여성에서 진단된 SPN이 섬유성 피막과 콜레스테롤 갈라진 틈이 빈번히 발견되는 점 외에 종양의 크기나 고형성분의 비율 등은 남녀 간 차이를 보이지 않았으며,²⁰ 예후도 남녀 간의 차이를 보이지 않았다.²¹

6) 급성 췌장염

췌장염의 원인으로 음주와 담석이 차지하는 비율이 남성은 48%와 22%인데 비하여 여성은 9%와 66%로 여성에서 담석성 췌장염의 빈도가 높았다.²² 한편, 담석성 췌장염의 빈도는 여성에서 높지만 담석증 환자 중에서 췌장염이 발생하는 비율은 남성이 높았다. 그 이유는 남성은 담낭관이 넓어서 담석이 잘 이동하고, 담즙이 췌관으로 빈번하게 역류하기 때문으로 추측된다.²³ 한편, 타이완에서 급성 담석성 췌장염으로 입원한 13,110명의 자료를 분석한 결과에 의하면, 남성은 여성보다 췌장염의 중증도가 높았고 예후가 불량하였다.²⁴ 남성은 병원 사망률(상대위험도 1.81, 95% CI: 1.15-2.86), 국소 합병증(상대위험도 1.38, 95% CI: 1.05-1.82), 소화기 출혈(상대위험도 1.44, 95% CI: 1.18-1.76) 및 전비경구영양(상대위험도 1.24, 95% CI: 1.00-1.52)의 비율이 여성보다 높았다.²⁴ 또한, ERCP 연관 췌장염은 여성에서 발생률이 높았다(상대위험도 1.46, 95% CI: 1.30-1.64).²⁵

7) 만성 췌장염

알코올에 의한 만성 췌장염의 비율이 여성은 29.5%로 남성의 75.7%에 비하여 현저히 낮았다.²⁶ 2017년도 우리나라 보건 통계에 의하면, 고위험음주율(1회 음주량이 남자 7잔[여자 5잔]

이상이며, 주 2회 이상 음주)이 여성은 5.1%로 남성의 20.5%에 비하여 현저히 낮았다.²⁷ 그러나 여성은 적은 양의 음주로도 심각한 질병을 일으킨다. 알코올성 만성 췌장염을 일으키는 평균 음주 기간은 여성은 23.0년으로 남성의 34.3년에 비하여 짧았고,²⁸ 비결석성 췌장염을 일으키는 음주량이 여성은 하루 24g 이상으로 남성의 하루 48g 이상에 비하여 현저히 적었다.²⁹ 이것은 남성이 여성에 비하여 알코올 대사효소인 알코올 탈수소효소가 1.5배로 많고 근육성분이 많아서 해독작용이 우수하며 체수분량이 많은데 비하여, 여성은 에스트로겐이 알코올 분해를 방해하므로 음주 후 혈액내 알코올 농도가 높기 때문이다.

8) 췌담도계 수술 이환율 및 사망률

남녀 간의 차이는 수술을 한 후 회복력에 있어서도 차이를 보여 간이나 췌장 질환으로 수술을 한 여성은 남성보다 수술 후 사망률이 낮았다.³⁰ 이것은 수술 등으로 외상성 출혈이 있을 때 여성 호르몬은 대식세포에서 프로- 및 항염-사이토카인 분비를 조절하는데 비하여, 남성 호르몬은 대식세포의 작용을 억제하기 때문일 것으로 추정된다.^{31,32} 그러나 담도계 수술 후의 예후는 남녀 간 차이를 보이지 않았다.⁵ 또한, 응급 복부 수술을 하였을 때 중증도가 중간 이상인 경우에는 남녀 간 예후는

Table 1. Sex and gender differences in pancreatobiliary diseases

Disease	Female	Male
Gallstone	Female to male ratio 2-3:1 from puberty to menopause and 1:1 after menopause Increased incidence by estrogen replacement therapy Decreased incidence by coffee consumption Cholecystectomy at younger age and more frequent biliary pain	Less frequent than female Unchanged incidence by coffee consumption Cholecystectomy at older age and more frequent for gallstone related complications
Acute cholecystitis		Cholecystectomy at older age and more frequent comorbidity and severe course
Sphincter of Oddi dysfunction	Frequent at middle aged female Cause of frequent post-ERCP pancreatitis in female	
Anomalous union of pancreatobiliary duct	More frequent incidence and more related with gallbladder cancer	
Pancreas cystic neoplasm	More frequent serous cystic neoplasm, mucinous cystic neoplasm, and solid pseudopapillary neoplasm	More frequent intraductal papillary mucinous neoplasm
Acute pancreatitis	Causes: alcohol 9%, gallstone 66%	Causes: alcohol 22%, gallstone 48% More severe and poorer prognosis
Chronic pancreatitis	Less frequent alcoholic cause Shorter duration and smaller cumulative amounts of alcohol consumption	More frequent alcoholic cause
Pancreatobiliary surgery	Better prognosis after surgery	
Pancreatic cancer		Higher incidence of pancreatic cancer

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

차이가 없었으나, 중증도가 낮은 경우 여성의 사망률이 유의하게 낮았다(남성 25% 대 여성 10%).³³

9) 담도암과 췌장암

우리나라의 암 통계에 의하면 2015년도 췌장암은 남성 3,359예, 여성 2,983예로 남성의 비율이 높았고 담낭 및 기타 담도암은 남성 3,220예, 여성 3,031예로 남녀 간 유사한 발생률을 보였다.³⁴ 암 발생률이 남녀 간 차이를 보이는 것은 성호르몬의 작용이 일부 관여할 것으로 추측된다. 정상 췌장에는 발현되지 않는 에스트로젠 수용체가 태아 및 췌장암의 세포질과 핵에서 발현되며,³⁵ 실험실 연구에서 에스트로젠은 췌장암을 억제하는 효과가 입증되었다.^{36,37} 또한, 고지방식 후 췌장에서 발생하는 산화스트레스의 양은 암컷 쥐에서 수컷 쥐에 비하여 적었다.³⁸ 이러한 연구 결과를 근거로 에스트로젠이 췌장암을 억제하는 기전으로 여성에서 췌장암의 발생률이 낮을 것으로 추측된다. 그러나 에스트로젠 이외에도 남성에서 높은 췌장암의 다른 위험인자들이 함께 작용할 것으로 추정된다.

이상을 요약하여 췌장 및 담도 질환 분야에서 성차의학을 Table 1에 정리하였다.

2. 성차의학 연구 동향

성차의학은 1991년에 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)이 Women's Health Initiative를 설립하였고, 1995년에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)이 Office on Women's Health (OWH)를 설립하면서 기초를 마련하였다.³⁹ 이후 성차의학은 유럽과 아시아로 전파되면서 2006년에 International Society of Gender Medicine이 설립되어 성차의학에 대한 연구 및 학술대회를 하고 있다.⁴⁰

한편, NIH는 2014년에 척추동물과 인간에 대한 연구를 할 때 실험동물이나 세포를 사용하는 전임상 연구부터 남녀를 모두

연구계획에 포함시켜야 한다는 원칙을 발표하였다.⁴¹ 이에 따라 2016년부터 미국 NIH에 제출하는 척추동물 이상을 대상으로 하는 연구계획서에는 성별을 생물학적 주요 변수로 고려하여 암수를 모두 포함시키거나 그럴 필요성이 없는 경우에는 그 근거를 제시해야 한다.⁴¹ 유럽은 Horizon2020 사업에서 젠더 연구 방법을 제시하는 것이 연구비 심사의 필수항목으로 채택하는 등 젠더 연구는 국제적으로 중요성이 부각되고 있다. 우리나라는 제3차 여성과학기술인 육성 지원 기본계획(2014-2018)에서 연구를 기획하는데 젠더분석을 의무화하는 제도를 제시하였으나 아직까지 정책으로 확립되지 않았다.⁴² 향후 정부 지원을 받는 과학기술 분야 연구는 젠더분석을 연구 계획, 실행 및 분석의 전 과정에 포함하여야 할 것으로 생각한다.

성차의학에 대한 중요한 정보를 제공하는 인터넷 사이트를 소개하면 다음과 같다(Table 2).

1) International Society of Gender Medicine (<http://www.isogem.eu/>)

성차의학을 연구, 교육 및 환자 진료 분야에서 적용시켜 나가는 것을 목적으로 설립되었으며, 과학자와 임상사들을 연결시키는 역할을 하고 있다.

2) GenderMed Database and the Pilot Project Gender in Medicine (<http://gendermeddb.charite.de/>)

성차의학교육에 활용할 수 있는 모듈을 제공하고 성차와 연관된 혁신적인 연구를 지원하며 참여자들끼리 의견을 교환할 수 있는 플랫폼을 제공한다.

3) 젠더혁신 프로젝트(영문: <http://genderedinnovations.stanford.edu>, 한글: <http://genderedinnovations.gister.re.kr>)

성과 젠더분석을 통한 편향성이 없는 연구를 과학 기술 연구와 제품 개발에 활용하여 생활의 질과 편의성을 높이는 자는

Table 2. Websites of resources about sex and gender medicine

Titles	Web sites	Contents
International Society of Gender Medicine (IGM)	http://www.isogem.eu/	Information about IGM. Useful links about gender medicine resources. Provide information about congress and summits about gender medicine.
GenderMed Database and the Pilot Project Gender in Medicine	http://gendermeddb.charite.de/	Systematic collection of scientific publications in the medical fields analyzing sex and gender differences.
Gendered Innovations	http://genderedinnovations.stanford.edu (English), http://genderedinnovations.gister.re.kr/ (Korean)	Sex/gender analysis methods, terms, checklists, and case studies. Research design methods about gender medicine.
Gendered Innovation Research Center	http://gister.re.kr/	Research cases in various fields about sex and gender analysis. Database about gender medicine.

젠더혁신의 개념, 연구 방법 및 사례 연구 등을 소개한다.

4) 젠더혁신연구센터(<http://gister.re.kr/>)

국내 사이트로 다양한 분야에서 성과 젠더분석을 도입한 사례를 발굴하고 관련 연구에 대한 데이터베이스를 제공하고 있다.

결 론

지금까지 이루어진 연구성과를 토대로 하여 췌장·담도 질환에서 남녀 간의 차이를 보이는 질환들의 특성에 대하여 알아보았다. 성 호르몬의 차이, 효소의 양, 체성분 및 음주나 흡연 등의 사회문화적 차이 등이 관여하여 성차를 나타낸다. 그러나 실험실 연구나 소규모의 후향적 연구들이 대부분이어서 성차가 임상 결과나 예후에 미치는 효과를 충분히 밝히지 못하고 있다. 향후 전향적인 연구를 토대로 임상에서 환자들을 진단하거나 치료할 때 남녀 간의 차이를 고려한 성차의학에 대한 의학적 근거를 마련하는 것이 필요하다. 또한, 세계 각국에서 연구의 설계, 실행 및 분석에 이르는 과정에서 성과 젠더의 분석을 필수항목으로 규정하고 있다. 향후 연구, 진료 및 의학교육 분야에서 성과 젠더의 차이를 고려한 성차의학을 발전시켜 나가야 할 것으로 생각한다.

요 약

성차의학은 성과 젠더의 차이가 정상상태, 병리기전 및 질병의 특징에 미치는 영향을 중요하게 다루고 있다. 성과 젠더의 차이를 고려해서 질병의 진단, 치료 및 예방을 한다면 개개인은 과학적 근거를 갖춘 최적화된 진료를 받을 수 있다. 여기에서는 담석증, 급성 담낭염, 급성 및 만성 췌장염, 담도 및 췌장암 등의 췌장·담도 질환에서 성과 젠더의 차이에 대하여 고찰하였다. 또한, 임상 및 전임상 연구에서 연구의 계획, 실행 및 분석에 성과 젠더분석을 반드시 포함시켜야 한다는 최근의 정책 방침과 성차의학에 관한 정보를 갖춘 웹사이트들을 소개하였다. 이 고찰을 통하여 연구, 진료 및 의학교육 분야에서 성과 젠더의 관점을 갖추는 것이 중요하다는 점을 강조한다.

국문 색인: 성, 젠더, 의학, 췌장, 담도

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(214):3-22.
2. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & society series on sex and science*. EMBO Rep 2012;13:596-603.
3. Syed AB, Mahal RS, Schumm LP, Dachman AH. Pancreas size and volume on computed tomography in normal adults. *Pancreas* 2012;41:589-595.
4. Lal N, Mehra S, Lal V. Ultrasonographic measurement of normal common bile duct diameter and its correlation with age, sex and anthropometry. *J Clin Diagn Res* 2014;8:AC01-AC04.
5. Kim JW, Oh HC, Do JH, Choi YS, Lee SE. Has the prevalence of cholesterol gallstones increased in Korea? A preliminary single-center experience. *J Dig Dis* 2013;14:559-563.
6. Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr* 2006;156:527-533.
7. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501.
8. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6556.
9. Zhang YP, Li WQ, Sun YL, Zhu RT, Wang WJ. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:637-648.
10. Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Inverse association between coffee consumption and risk of cholecystectomy in women but not in men. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1096-1102.e1.
11. Pålsson SH, Sandblom G. Influence of gender and socioeconomic background on the decision to perform gallstone surgery: a population-based register study. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:211-216.
12. Nikfarjam M, Harnaen E, Tufail F, et al. Sex differences and outcomes of management of acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:61-65.
13. Small AJ, Kozarek RA. Sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:749-763.
14. Tierney S, Qian Z, Yung B, et al. Gender influences sphincter of Oddi response to cholecystokinin the prairie dog. *Am J Physiol* 1995;269 (4 Pt 1):G476-G480.
15. Kamisawa T, Munakata W, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Sex-based differences in gallbladder cancer associated with pancreaticobiliary maljunction. *Hepatogastroenterology* 2008;55:21-23.

16. Buerke B, Schülke C. Cystic lesions of the pancreas. *Der Radiologe* 2015;55:145-156; quiz 157.
17. Ingkakul T, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions. *Pancreas* 2011;40:779-780.
18. Kurokawa S, Hirabayashi K, Hadano A, Yamada M, Tajiri T, Nakamura N. Do solid pseudopapillary neoplasms shrink after menopause?: review of the literature. *Pancreas* 2015;44:998-999.
19. Hu S, Huang W, Lin X, Wang Y, Chen KM, Chai W. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: distinct patterns of computed tomography manifestation for male versus female patients. *Radiol Med* 2014;119:83-89.
20. Hirabayashi K, Kurokawa S, Maruno A, et al. Sex differences in immunohistochemical expression and capillary density in pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:45-49.
21. Cai YQ, Xie SM, Ran X, Wang X, Mai G, Liu XB. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in male patients: report of 16 cases. *World J Gastroenterol* 2014;20:6939-6945.
22. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001;46:2470-2474.
23. Taylor TV, Rimmer S, Holt S, Jeacock J, Lucas S. Sex differences in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1991;214:667-670.
24. Shen HN, Wang WC, Lu CL, Li CY. Effects of gender on severity, management and outcome in acute biliary pancreatitis. *PLoS One* 2013;8:e57504.
25. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res* 2014;19:26.
26. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatol* 2014;14:490-496.
27. Korean Statistical Information Service. High risk alcohol consumption rate [Internet]. Korean Statistical Information Service; 2018 Nov 21. Available from: http://kosis.kr/conts/nsportalStats/nsportalStats_0102Body.jsp?menuId=11&NUM=1069.
28. Masamune A, Kume K, Shimosegawa T. Sex and age differences in alcoholic pancreatitis in Japan: a multicenter nationwide survey. *Pancreas* 2013;42:578-583.
29. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas* 2016;45:819-825.
30. Peterson CY, Osen HB, Tran Cao HS, Yu PT, Chang DC. The battle of the sexes: women win out in gastrointestinal surgery. *J Surg Res* 2011;170:e23-e28.
31. Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH. Male sex steroids are responsible for depressing macrophage immune function after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol* 1997;273(4 Pt 1):C1335-C1340.
32. Angele MK, Knöferl MW, Schwacha MG, et al. Sex steroids regulate pro- and anti-inflammatory cytokine release by macrophages after traumahemorrhage. *Am J Physiol* 1999;277:C35-C42.
33. Harten J, McCreath BJ, McMillan DC, McArdle CS, Kinsella J. The effect of gender on postoperative mortality after emergency abdominal surgery. *Gend Med* 2005;2:35-40.
34. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat* 2018;50:303-316.
35. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Estrogen receptor proteins I malignant and fetal pancreas. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:751-753.
36. Andrén-Sandberg A. Androgen influence on exocrine pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1989;4:363-369.
37. Andrén-Sandberg A, Hoem D, Bäckman PL. Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:131-135.
38. Gómez-Pérez Y, Gianotti M, Lladó I, Proenza AM. Sex-dependent effects of high-fat-diet feeding on rat pancreas oxidative stress. *Pancreas* 2011;40:682-688.
39. Shimokawa H. The history and perspective of gender-specific medicine in Japan. *Nihon Rinsho* 2015;73:547-550.
40. GenderMed DB. Database and the Pilot Project Gender in Medicine [Internet]. GenderMed DB; 2018 Sep 20. Available from: <http://gendermeddb.charite.de/>.
41. National Institutes of Health. Consideration of sex as a biological variable in NIH funded research [Internet]. National Institutes of Health; 2015 Jun 9. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-102.html>.
42. Gendered Innovation Research Center. Gendered Innovations Policy Resource [Internet]. Gendered Innovation Research Center; 2018 Aug 7. Available from: <http://gister.or.kr/#!/policy#list>.