

# 갑상선암과 방사선

국군수도병원 내분비내과, 핵의학과

김종순

## Thyroid Cancer and Radiation

Chong Soon Kim

*Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Department of Nuclear Medicine, The Armed Forces Capital Hospital, Seongnam, Korea*

Epidemiological studies have reported an increasing incidence of thyroid cancer worldwide. This phenomenon is unclear whether it is apparent increase or true increase. In Korea, the incidence rate of thyroid cancer in both men and women showed abrupt increase from 1999 through 2011. The possible reason of this increase is suggested as improved screening with sensitive diagnostic procedures. If the incidence increase is real, there are risk factors such as ionizing radiation, obesity, diabetes mellitus, genetic predisposition, hormones, iodine diet, Hashimoto's thyroiditis, and pollutants contributing to this increased incidence. Exposure to ionizing radiation is a well-known risk factor for thyroid cancer. This was verified by epidemiological studies from survivors after Hiroshima and Nagasaki and the Chernobyl accident. The studies demonstrated that the dose-response relationship seems to be linear. However, a statistically significant increase has hardly been described with exposure to low dose radiation (<100 mSv). In addition, with respect to the data on adult exposure, there was no proven radiation related increase of the thyroid cancer incidence. Therefore, a clear understanding for the pathogenesis of radiation induced thyroid cancer is essential. Like other cancers, there are several gene alterations thought to be involved in pathogenesis of sporadic thyroid cancer. Whereas, the exact pathogenesis of radiation induced thyroid cancer by genetic alteration has not been demonstrated until now. Recently, gene expression profiling by microarray analysis has been applied to investigate the possible pathogenesis.

**Key Words:** Radiation, Thyroid cancer, Epidemiology, Pathogenesis

### 서론

지난 수십 년간 갑상선암 발생률은 우리나라뿐만 아니라 유럽, 일본, 미국 등 전 세계적으로 계속하여 눈에 띄게 증가해 오고 있다.<sup>1)</sup> 우리나라는 1999년 인구 십만 명당 7.2건이던 발생률이 2011년 68.7건으로 증가하여 모든 암 중에서 1위를 차지하였고 성별로 구분하면 남녀 모두 약 10배 정도 증가하였다.<sup>2)</sup>

북미지역 인구 십만 명당 갑상선암 발생률은 1999년부터 2008년까지 남녀 모두에서 증가하였고 특히 55세에서 64세까지의 여자에서 가장 높은 증가율을 보였다.<sup>3)</sup> 1980년부터 2008년까지 미국의 인구 십만 명당 갑상선암 발생률을 조직형별로 분류하였을 때 갑상선유두암의 발생률 증가 폭이 갑상선여포암과 비교하여 월등히 증가하였다.<sup>4)</sup>

갑상선암의 발생률이 전 세계적으로 증가하는 현상에 대해서는 크게 두 가지로 나누어 생각할 수 있다.<sup>1)</sup>

Received April 30, 2015 / Revised May 6, 2015 / Accepted May 6, 2015

Correspondence: Chong Soon Kim, MD, PhD, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Department of Nuclear Medicine, The Armed Forces Capital Hospital, 81 Saemaeul-ro, 117 beong-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-040, Korea

Tel: 82-31-725-6500, Fax: 82-31-706-0355, E-mail: kjssoon33@naver.com

Copyright © 2015, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우선 갑상선암의 발견이 증가하여 마치 발생률이 증가된 것처럼 보일 수 있다. 예를 들면 초음파검사 횟수의 증가로 인한 발견율의 증가, 미세암의 발생률 증가, 양성 병변에 대한 갑상선전절제술의 증가, 병리학적 검사의 발전, 우연성 결절의 발견 증가, 암 등록사업의 정확성 증가 등이다. 반대로 실제로 증가되었을 가능성도 있는데, 크기가 큰 종양 및 갑상선유두암 발생률의 증가, 진행성 병기를 가진 갑상선암이 감소되지 않은 점, 특정한 나이와 성별에 따라서 발생률이 다른 점 등이다.

## 갑상선암의 원인

갑상선암의 원인은 잘 알려져 있지 않지만, 방사선은 대표적인 위험인자이며 그 외 여러 위험인자가 알려져 있다.

여성호르몬인 에스트로젠은 여러 가지 기전으로 정상 갑상선 여포세포의 증식, 분화, 세포자멸을 조절하며, 갑상선 성장과 기능에 직접 영향을 미친다.<sup>5-7)</sup> 갑상선결절은 남자보다 여자에서 3-4배 발병률이 높고 특히 젊은 여성에서의 갑상선결절이 증가하는 것과 관련이 있을 것이다.<sup>8)</sup>

당뇨병은 인슐린 저항성과 관련된 인슐린 유사 성장인자-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 경로 활성화로 인한 세포증식과 세포 자멸, 원발성 갑상선기능 저하에 의한 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 분비증가, 고혈당에 의한 산화스트레스증가 등으로 갑상선암을 발생시키는 것으로 추정된다.<sup>9,10)</sup>

대사증후군의 하나인 비만은 남녀 모두에서 갑상선유두암의 원인으로 추정된다. 미국, 이탈리아, 독일에서 시행한 환자-대조군 연구들에서 체중과 체질량지수(body mass index, BMI), 체지방률, 체표면적이 관련이 있었고 특히 체질량지수와 체지방률은 유의한 상관관계를 보였다.<sup>11)</sup>

요오드 섭취(어류와 조개류)는 요오드 섭취가 부족한 지역의 주민들에서 갑상선암에 대한 위험을 낮추는 효과가 있는 것으로 추정하고 있다.<sup>12)</sup> 십자화과 채소류, 육류, 비타민제제, 질산염과 아질산염 등은 발병위험을 높이는 것으로 알려져 있다.<sup>13-16)</sup> 그러나 요오드 섭취를 포함하여 상기 식품과 갑상선암의 상관관계는 연구자마다 결과가 다르므로 기전에 관한 연구가 필요하다.<sup>17)</sup>

갑상선암은 다른 암에 비해 유전적 소인이 높은 것으로 알려져 있다. 특히 한국, 중국, 일본 등 동아시아

인의 경우 유전적 소인의 영향이 2.2배 더 높다고 한다.<sup>18)</sup> 또한 동아시아인의 과다한 요오드(해산물) 섭취 역시 BRAF 유전자 변이의 한 원인으로 추정하고 있다.<sup>19)</sup> 갑상선암의 유전적 감수성과 관련하여 흔히 언급되고 있는 가족성 비수질갑상선암이 있다. 주로 젊은 나이에 발현하고 전이가 빠른 경향이 있으며 조직학적으로 갑상선유두암이 가장 많다.<sup>20,21)</sup> 염색체 9q22 부근에 위치한 forkhead box protein E1 (FOXE1)이 대표적인 유전적 위험인자로 알려져 있고 전장 유전체연관분석연구(genome wide association study, GWAS)를 통하여 새로운 유전자들이 발견되고 있다.<sup>22,23)</sup>

하시모토 갑상선염은 흔히 알려진 갑상선암의 위험인자이다. 그 기전은 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT 경로와 관련된 것으로 추정되고 있다.<sup>24,25)</sup> 또 혈중 갑상선자극호르몬의 경우 정상범위를 넘지 않아도 그 수치가 높다면 독립적인 갑상선암의 위험인자로 갑상선암 발암 기전에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>26)</sup>

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs),<sup>27)</sup> bisphenol A (BPA),<sup>28)</sup> polychlorinated biphenyls (PCB),<sup>29)</sup> polyhalogenated aromatic hydrocarbons (PHAHs),<sup>27)</sup> benzene,<sup>30)</sup> formaldehyde<sup>30)</sup> 등은 환경오염물질로 지금까지 동물 또는 사람을 대상으로 한 연구에서 갑상선기능에 영향을 미치는 것이 증명되었다. 특히 PHAHs는 화학구조가 갑상선호르몬과 비슷하여 갑상선운반 단백질과 갑상선수용체에서 갑상선호르몬과 경쟁적으로 결합하고 PBDEs는 갑상선호르몬 대사에 관여하는 효소들을 활성화시켜서 갑상선호르몬 수치를 감소시켜 각 혈중 갑상선자극호르몬을 증가시킨다.<sup>27)</sup>

## 방사선과 갑상선암-역학적 연구

방사선은 가장 대표적인 갑상선암의 원인으로 이미 널리 알려져 있다. 방사선 치료와 같이 외부피폭이나 히로시마와 나가사키의 원폭 생존자, 체르노빌 원전사고 주변 주민을 대상으로 하는 많은 연구에서 갑상선암의 발생 증가가 확인되었다.<sup>31-36)</sup> 2011년 발생한 후쿠시마 원전사고로 인하여 갑상선암이 증가될 가능성이 있으나 현재까지는 추적관찰 중이다.

1986년 체르노빌 원전사고 이후 이웃 나라인 벨라루스, 러시아로 방사성요오드가 확산되면서 어린이와 청소년의 갑상선등가선량이 증가되었다. 사고 당시 방사성요오드에 의한 갑상선등가선량은 100-2000 mSv로 추정하고 있다.<sup>37)</sup> 2008년 유엔과학위원회(The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic

Radiation, UNSCEAR)에서 발표한 보고서에 의하면 선량에 따른 갑상선암의 유병률은 비례하지만 100 mSv 미만의 선량에서는 통계적으로 유의한 증가는 없었다. 우크라이나의 체르노빌에서 1986년 사고 당시 18세 이하였던 어린이와 청소년 중 1991년부터 2005년까지 6848명이 갑상선암으로 확진되었다. 14세 미만에서는 5127건이 발생하였다. 1986년에서 1990년까지의 소강 상태였던 갑상선암 발생률은 1991년부터 1995년 사이에 급격히 증가하기 시작하였고 특히 여자 어린이와 청소년들은 2001년에서 2005년까지 인구 백만 명당 120명까지 증가하였다. 한편 사고 당시 10세 이하였던 벨라루스 어린이의 1986년에서 1990년까지 백만 명당 5명이었던 갑상선암 발생률이 1991년에서 1995년 사이에는 남자가 4배, 여자는 7배 정도 증가하였으나 1986년 이후 출생한 어린이들의 경우에는 변화가 없었다.<sup>31)</sup> 따라서 갑상선암이 증가한 이유는 원전사고로 인한 방사성요오드의 흡입과 음식물을 통한 섭취로 추정된다.

반면 피폭된 성인에서 갑상선암의 증가는 없는 것으로 알려져 있다. 심지어 복구 작업에 동원된 근로자들에게서 갑상선암 발생의 증가는 있었지만 외부피폭에 의한 선량과의 관련성은 명확하지 않다. 아울러 평소에 체르노빌 주민들이 요오드 섭취가 부족했다면 갑상선암 발생률이 증가된 하나의 이유가 될 것이다. 갑상선암 발생률은 요오드 결핍지역에서 약 3배가 더 높게 나타나(RR=3.2, 95% 신뢰구간: 1.9, 5.5), I-131 노출과 요오드결핍 사이에 강한 교호작용 효과가 존재함을 보여주었다. 체르노빌 사고 이후 러시아에서 가장 오염된 브란스크 지역의 청소년과 성인에 대한 갑상선암 연구에서는 남성과 여성 모두 갑상선암의 표준화발생비(standardized incidence ratio, SIR)가 증가하였지만 방사선량과 갑상선암 위험도와와의 관련성은 관찰되지 않았다.<sup>32)</sup>

또한 생태학적 연구에서 갑상선암 발생의 증가가 관찰되었다 하더라도 체르노빌 사고와 관련된 갑상선암은 유전적 감수성, 요오드 결핍 효과 및 집단검진에 의한 잠재암 발견 효과(screening effect)가 교란 인자로 작용하므로, 이를 고려하여 그 결과를 신중하게 해석하여야 한다.<sup>33)</sup> 또한 여러 연구에 의하면, 체르노빌 사고로 인한 방사선과 관련된 성인의 갑상선암 위험의 증가는 없는 것으로 보고되고 있다.<sup>34-36)</sup>

2011년 3월 11일 동일본대지진이 발생하고 쓰나미에 의한 사망자가 속출하는 가운데 후쿠시마 현에 있는 후쿠시마 원전의 비상발전기가 멈추었다. 이후 1호기부터 4호기까지 수소폭발이 일어나고 방사성요오드,

세슘 등이 방출되었다. 2013년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 중간보고서에 의하면 갑상선등가선량은 후쿠시마 현 내 오염이 심각한 지역의 주민은 10-100 mSv, 기타 후쿠시마 현 내 지역은 성인 1-10 mSv, 아동 10-100 mSv이었으며, 다른 현은 1-10 mSv, 세계 다른 나라는 0.01 mSv로 추정되고 있다.<sup>38)</sup> 2011년 10월부터 후쿠시마 의과대학이 건강관리검사(health management survey)의 일환으로 후쿠시마 현 내 소아를 대상으로 초음파검사를 시작하였다.<sup>37)</sup> 2011년 47,780명을 시작으로 매년 검사인원 목표를 정하였고 초음파검사상 이차적인 검사가 필요한 경우 세침흡인검사(fine-needle aspiration cytology, FNAC)를 시행했다. 악성이 의심되는 104명 중 58명이 수술을 받았고 이 중 55명이 갑상선유두암, 2명은 갑상선저분화암, 1명은 양성 결절로 진단받았다. 후쿠시마 현 내 방사선량이 가장 높은 지역(20 km 이내)에서 피폭을 받은 영아가 받을 수 있는 최대영향(lifetime attributable risk)을 방사선에 노출되지 않았을 경우 예상되는 기준값(lifetime baseline risk)과 비교한다면 여자 영아의 생애 기간 갑상선암 위험도는 0.77%이며 방사선으로 인한 갑상선암 위험도 증가는 0.5% 수준으로 추정된다.<sup>38)</sup>

일본 원폭 생존자 연구에 의하면, 105,401명을 1958-2005년 동안 추적 관찰한 결과 갑상선암 등 고형암 위험도는 방사선량에 선상의 비례를 보였다. 특히 갑상선암은 피폭 시 나이가 어릴수록 위험도는 증가하였으나 나이가 증가함에 따라 급격히 감소하였고 30세 이후에는 위험도의 증가를 관찰할 수 없었다. 20세 이전에 피폭된 사람의 갑상선암 경우에 약 36% 정도만 방사선 피폭에 기인된 것으로 추정되었으며, 20세 이전에 5 mSv 미만의 선량에 피폭되었을 때 갑상선암 위험도 증가는 없었다. 20세 이후에 피폭된 사람에서 갑상선암 위험의 유의한 증가는 관찰되지 않았으며 이는 성인시기의 방사선 피폭에 의한 갑상선암 위험에 대한 기존의 연구결과와 일치한다.<sup>31,39,40)</sup> 한편 100 mSv 미만의 선량에서는 통계적으로 의미 있는 위험도의 증가는 없었다.<sup>41)</sup>

이상과 같이 100 mSv 이상의 방사선량과 갑상선암 발생과는 비례관계가 있음에도 불구하고 100 mSv 미만의 경우 갑상선암의 의미 있는 증가는 관찰되지 않았다. 만약에 극히 일부 영향이 있다 하더라도 지난 25년간 갑상선암 진단기술의 발전으로 급격히 증가하는 일반 갑상선암 숫자 속에 가려질 수 있다. 즉 현재의 역학조사를 통한 인과관계 규명에는 한계가 있는 것으로 보인다. 따라서 선량과 발암 관계를 해결하기 위해

서 분자생물학적인 발암 기전을 정확하게 밝히는 것이 필요하다.

## 방사선과 갑상선암-분자생물학적 연구

갑상선암은 다양한 유전자 변이에 의해 유발되는데 특정 변이는 특정 갑상선종양을 일으키는 경향을 보인다. 10번 혹은 1번 염색체상 RET 유전자에 생기는 다양한 유전자 재배열(RET/PTC, NTRK)은 티로신인산화효소(tyrosine kinase) 활성을 통해 종양 형성 능력을 갖추게 되는데, tyrosine kinase/ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호전달경로를 활성화시켜 갑상선유두암을 유발한다(10-40%). BRAF 변이는 갑상선유두암에서 가장 흔한 유전적 손상이며(40-50%), RAS 변이(20-30%) 역시 MAPK 신호전달경로를 활성화시켜 갑상선유두암 혹은 갑상선유두암의 여포성 변종을 유발한다.<sup>42)</sup>

전리방사선은 직접 또는 간접작용으로 주로 DNA의 2중 나선 구조를 파괴하여 염색체불안정과 세포형질전환을 일으킨다. 일반적으로 세포형질전환은 종양유전자의 활성화와 종양억제유전자의 불활성화 같은 다수의 유전자 변이로 인하여 발생한다. 방사선 조사가 염색체절단을 유발하고 이어서 유전자 재배열과 종양억제유전자의 소실을 통해 갑상선암이 발생된다. 방사선에 의한 갑상선암은 주로 갑상선유두암이고, 이와 관련된 몇 개의 유전자 변이 중 RET/PTC 재배열이 가장 대표적으로 산발성 갑상선유두암과 같이 RET-RAS-BRAF (MAPK) 신호전달경로의 활성화가 대부분에서 관찰된다. 특히 10번 염색체에서 RET 유전자 재배열이 체르노빌 사고 후 발생한 갑상선암에서 다수 관찰되었다.<sup>43)</sup>

방사선과 관련 없는 산발성 갑상선유두암은 주로 BRAF 변이이며 일부 RET/PTC, NTRK1 등 유전자 재배열도 관찰된다. 반대로 방사선 관련 갑상선유두암의 경우 RET/PTC 재배열 빈도가 높고 오히려 BRAF 변이 빈도가 낮다.<sup>44)</sup> 이는 갑상선 세포 내에서 생긴 DNA double strand breaks (DSB)가 복구되지 않으면, 인접한 두 유전자는 융합되어 재배열되는데 방사선은 이를 촉진시킨다. 결국 방사선에 의해 RET/PTC, NTRK1 등 유전자 재배열의 빈도가 높아지고 이에 의해 MAPK 신호전달경로를 활성화시켜 갑상선유두암을 유발한다. 방사선 관련 갑상선유두암에서 RET/PTC 재배열 여러 형태 중 RET/PTC1가 대다수이나, 방사선 노출 후 10년 이내의 짧은 잠복기 암인 경우는 RET/PTC3

빈도가 높았다.<sup>45)</sup> 산발성 갑상선유두암에서 관찰되는 PPARG 재배열을 통한 갑상선유두암의 여포성 변종은 방사선 관련 갑상선유두암에서는 극히 일부에서 관찰되었다.<sup>46,47)</sup> 원폭 생존자 연구에서 저선량에서는 산발성 갑상선유두암처럼 BRAF 변이가 높다가 방사선량이 증가할수록 RET/PTC 재배열의 빈도가 높아짐을 볼 수 있고, 피폭 후 잠복기는 RET/PTC 재배열의 경우가 BRAF 변이의 경우보다 짧은 경우가 많았다.<sup>48)</sup> 따라서 RET/PTC 재배열이 방사선 유발 갑상선암 기전에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

하지만 RET/PTC는 방사선에 노출되지 않은 젊은 갑상선암 환자에게서도 증가되고,<sup>49)</sup> 이러한 유전자 변이들은 방사선 피폭 시의 연령,<sup>50)</sup> 방사선량,<sup>51)</sup> 잠복기,<sup>43)</sup> 조직형<sup>52)</sup>과 같은 다양한 요소들과 관련이 있기 때문에 방사선에 의한 갑상선암에 생각보다 특이적이지 않다.

유전자 발현 분석(gene expression profiling)은 방사선에 의한 갑상선암을 감별할 수 있는 유용한 생체표지자이다.<sup>53)</sup> 이를 위해서 주로 마이크로어레이 칩(microarray chip)을 통한 genome wide expression analysis가 이루어지고 있으며, 증가 또는 감소되는 유전자 변형을 통하여 방사선에 의한 갑상선암을 감별할 수 있을 것으로 기대된다.<sup>54,55)</sup> 다만 방사선으로 인해 발생하는 갑상선암에 특이적인 유전자 변형을 발견하지 못한 일부 연구도 있었다.<sup>56)</sup>

특정 분자적 경로에서의 유전자발현 이상을 연구한 결과, 증가된 유전자발현과 감소된 유전자발현 각각에 대한 분자적 신호 경로를 파악하여 전반적인 경로 차원에서 증가 또는 감소를 관찰할 수 있었다.<sup>57)</sup> 특히 post-Chernobyl tumor와 post-radiotherapy tumor에 공통적인 경로 및 각각 특이적인 경로가 발견되었다.<sup>58)</sup> 그러나 비특이적인 경로도 있으므로 더 많은 유전자발현에 대한 분석이 필요하다. 흥미롭게도 HTori-3 세포주에 고선량 방사선을 조사하였을 때 상기 두 집단에서 발견되었던 유전자발현이 관찰되었다.<sup>59)</sup> 이는 향후 인체조직을 사용하지 않고도 실험실에서 방사선 조사를 통하여 연구할 가능성을 보여준다. 상기 두 집단(post-Chernobyl tumor와 post-radiotherapy tumor)의 갑상선암에 대한 결과를 이용한다면 제한적이지만 최소한 100 mGy 이상의 방사선에 피폭되었을 경우 선량, 선량률, 내부 또는 외부피폭에 상관없이 방사선에 의한 갑상선암을 감별할 수 있을 것이다.<sup>53)</sup>

## 저선량방사선과 갑상선암

저선량(100 mSv 이하, Beir VII 기준)방사선에 대해서는 실제로 세포에 영향이 얼마나 있는지 알 수 없고 따라서 감별할 수 있는 생체표지자를 현재로써는 알 수 없다.<sup>60)</sup> 저선량 방사선의 갑상선암을 포함한 방사선 영향은 역시 직접작용(30-40%)과 활성산소에 의한 간접작용(60-70%)으로 이뤄진다.<sup>61)</sup> 100 mGy의 저선량을 일시에 조사하면 oxidative DNA damage, single-strand breaks (SSB), DSB 손상이 세포 당 각각 100개 이상, 100개 이하, 4개 정도 발생한다.<sup>62)</sup> 이는 우리가 살아가면서 생기는 내인성 자유라디칼(free radical)로 인해 손상되는 양과 비교할 때 지극히 적은 양이다. 특히 1년에 걸쳐 서서히 저선량의 방사선에 노출될 때 생기는 DSB는 0.01개 이하로 정상인이 하루 생기는 세포당 DSB 0.1개에 비하면 극히 적은 양이다.<sup>63)</sup> 정상인(proliferative human cell)에서 생기는 DSB는 대부분 24시간 내 100% 복구된다. 따라서 238 mGy/h 이하의 만성적인 저선량 방사선 피폭은 오류 없이 복구된다고 볼 수 있다.<sup>64)</sup>

원자력시설 주변 지역에 사는 주민들의 갑상선암과 방사선 사이의 연관성을 조사한 여러 역학조사 사례들이 있다. 미국 질병 예방통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 실시한 헨포드(Hanford) 시설 주변 주민에 대한 갑상선질환 연구에서 시설로부터 방출된 방사선이 주민의 갑상선암을 증가시켰다는 증거는 없다고 보고하였고,<sup>65)</sup> 미국 65개 원전 주변 지역에서 갑상선암 발생과 원전으로부터의 거리와의 연관성은 없다는 연구결과도 있다.<sup>66)</sup> 최근 발표된 벨기에 원전 주변 갑상선암 연구에서도 원자력발전소 반경 20 km 이내에서 갑상선암의 증가는 없었다고 보고되었다.<sup>67)</sup>

우리나라의 갑상선암 발생은 최근 18년(1993-2011년) 사이에 15배 증가하였으나 갑상선암으로 인한 사망은 인구 10만 명당 약 0.7명으로 거의 변화가 없었다. 이는 조기검진을 통해 환자가 많이 발견되었지만 갑상선암은 그다지 생명을 위협하는 암이 아니어서 사망률에는 거의 변화가 없었다는 것을 의미한다. 또한 우리나라에서 조기검진율이 높은 지역일수록 갑상선암 발생률도 높게 나타나 갑상선암의 조기검진율과 발생률 사이에 높은 상관성을 보였다.<sup>68)</sup> 국내 대형병원에서 갑상선 초음파검사를 포함한 건강검진을 받은 15,415명의 건강한 성인을 조사한 결과, 초음파검사에 의해 발견된

갑상선결절 유병률은 39.1%였다. 갑상선결절의 유병률은 나이에 따라 증가했으나 성별 차이는 없었다. 초음파검사에 의해 발견된 갑상선결절 유병자 중 악성이 의심되거나 불확실한 결절의 경우 세침흡인검사를 실시하여 갑상선암으로 진단된 비율은 6.4%였으며, 이는 전체 초음파검사 대상자의 2.5%에 해당하였다.<sup>69)</sup> 이와 같은 결과에 근거하여 볼 때 최근 우리나라에서 여성 갑상선암이 급격한 증가율을 보이는 것은 적극적인 조기검진 효과로 판단된다.

## 결론

갑상선암은 방사선 외에도 식이, 호르몬, 오염물질, 생활습관, 유전에 의하여 발생한다. 방사선치료, 원폭 생존자, 체르노빌 원전사고 연구 등에서 100 mSv 이상의 방사선에 노출된 경우 소아와 청소년에서 갑상선암 발생률이 증가하였지만 아직 성인에서는 선량과의 관련성이 없다. 후쿠시마 사고로 인한 갑상선암 발생률은 추적관찰 중이지만 높지 않을 것으로 추정된다. 100 mSv 미만의 저선량 방사선에 노출된 경우 갑상선암의 발생과 유의한 상관관계를 보이지 않는다. 이를 규명하기 위해 방사선에 의한 갑상선암 발병기전에 대한 분자생물학적 기전 연구가 필요하다. 사고가 나지 않은 국내외 원전 역학조사에서는 갑상선암의 증가는 관찰되지 않았다. 한편 최근 국내외 갑상선암이 급격한 증가율을 보이는 것은 과도한 조기검진 효과의 결과로 판단된다.

**중심 단어:** 방사선, 갑상선암, 역학, 발생기전.

## References

- 1) Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013:965212.
- 2) Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45(1):1-14.
- 3) Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62(2):118-28.
- 4) Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid* 2013;23(8):1015-21.
- 5) Zane M, Catalano V, Scavo E, Bonanno M, Pelizzo MR, Todaro M, et al. Estrogens and stem cells in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:124.

- 6) Santin AP, Furlanetto TW. *Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. J Thyroid Res* 2011;2011:875125.
- 7) Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, van Hasselt CA. *Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. Curr Cancer Drug Targets* 2008;8(5):367-77.
- 8) Derwahl M, Nicula D. *Estrogen and its role in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T273-83.
- 9) Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. *Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. Exp Diabetes Res* 2012; 2012:578285.
- 10) Tamez-Perez HE, Martinez E, Quintanilla-Flores DL, Tamez-Pena AL, Gutierrez-Hermosillo H, Diaz de Leon-Gonzalez E. *The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. Med Clin (Barc)* 2012;138(11):475-7.
- 11) Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, et al. *Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies. Thyroid* 2014;24(6):966-74.
- 12) Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, et al. *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. Cancer Causes Control* 2001;12(4):375-82.
- 13) Bosetti C, Negri E, Kolonel L, Ron E, Franceschi S, Preston-Martin S, et al. *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). Cancer Causes Control* 2002;13(8):765-75.
- 14) Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. *Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. Nutr Cancer* 2008;60(2):131-44.
- 15) Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D. *Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. Ann Epidemiol* 2002;12(6):395-401.
- 16) Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V, et al. *Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. Lancet Oncol* 2006;7(8):628-9.
- 17) Choi WJ, Kim J. *Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. Clin Nutr Res* 2014;3(2):75-88.
- 18) Mousavi SM, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. *Risks of papillary and follicular thyroid cancer among immigrants to Sweden. Int J Cancer* 2011;129(9):2248-55.
- 19) Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. *Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1612-7.
- 20) Sadowski SM, He M, Gesuwan K, Gulati N, Celi F, Merino MJ, et al. *Prospective screening in familial nonmedullary thyroid cancer. Surgery* 2013;154(6):1194-8.
- 21) Navas-Carrillo D, Rios A, Rodriguez JM, Parrilla P, Orenes-Pinero E. *Familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical, molecular and genetic findings. Biochim Biophys Acta* 2014;1846(2):468-76.
- 22) He H, Li W, Liyanarachchi S, Jendrzewski J, Srinivas M, Davuluri RV, et al. *Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma: involvement of FOXE1, TSHR, and a novel lincRNA gene, PTCSC2. J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):E164-72.
- 23) Wang YL, Feng SH, Guo SC, Wei WJ, Li DS, Wang Y, et al. *Confirmation of papillary thyroid cancer susceptibility loci identified by genome-wide association studies of chromosomes 14q13, 9q22, 2q35 and 8p12 in a Chinese population. J Med Genet* 2013;50(10):689-95.
- 24) Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. *Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3K/Akt pathway. J Am Coll Surg* 2007;204(5):764-73; discussion 73-5.
- 25) Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. *Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. Endocr Relat Cancer* 2014;21(6):845-52.
- 26) Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, Cho JS, Kweon SS, Kang HC. *Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(3):472-7.
- 27) Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, et al. *Do Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Increase the Risk of Thyroid Cancer? Biosci Hypotheses* 2008;1(4):195-9.
- 28) Andra SS, Makris KC. *Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2012;30(2):107-51.
- 29) Patrick L. *Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. Altern Med Rev* 2009;14(4):326-46.
- 30) Wong EY, Ray R, Gao DL, Wernli KJ, Li W, Fitzgibbons ED, et al. *Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China. Int Arch Occup Environ Health* 2006;79(3):251-8.
- 31) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and Effects of Ionizing Radiation (UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes C, D and E), Vol. II. New York (NY): United Nations; 2011.*
- 32) Ivanov VK, Gorski AI, Maksioutov MA, Vlasov OK, Godko AM, Tsyb AF, et al. *Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. Health Phys* 2003;84(1):46-60.
- 33) Chernobyl Forum. *Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Geneva: World Health Organization; 2006*
- 34) Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice JD Jr, Hall P. *Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. Int J Cancer* 2003; 106(4):580-7.
- 35) Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY, Maksioutov MA, Tumanov KA, Vlasov OK, et al. *Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). Radiat Prot Dosimetry* 2012;151(3):489-99.
- 36) Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. *A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):897-903.
- 37) Miyakawa M. *Radiation exposure and the risk of pediatric thyroid cancer. Clin Pediatr Endocrinol* 2014;23(3):73-82.
- 38) World Health Organization. *Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami. Geneva: World Health Organization; 2013.*
- 39) Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res* 1995;141(3):259-77.

- 40) Boice JD Jr. *Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl*. *JAMA* 2006;295(9):1060-2.
- 41) Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, *et al*. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013;132(5):1222-6.
- 42) Nikiforov YE. *Molecular diagnostics of thyroid tumors*. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(5):569-77.
- 43) Unger K, Zurnadzhy L, Walch A, Mall M, Bogdanova T, Braselmann H, *et al*. RET rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas with a short latency analysed by interphase FISH. *Br J Cancer* 2006;94(10):1472-7.
- 44) Nikiforova MN, Ciampi R, Salvatore G, Santoro M, Gandhi M, Knauf JA, *et al*. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett* 2004;209(1):1-6.
- 45) Rabes HM, Klugbauer S. *Molecular genetics of childhood papillary thyroid carcinomas after irradiation: high prevalence of RET rearrangement*. *Recent Results Cancer Res* 1998;154:248-64.
- 46) Boaventura P, Pereira D, Celestino R, Mendes A, Nakasawa T, Teixeira-Gomes J, *et al*. Genetic alterations in thyroid tumors from patients irradiated in childhood for tinea capitis treatment. *Eur J Endocrinol* 2013;169(5):673-9.
- 47) Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Trovisco V, *et al*. PAX8-PPARGgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):213-20.
- 48) Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, *et al*. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008;68(17):7176-82.
- 49) Smida J, Salassidis K, Hieber L, Zitzelsberger H, Kellerer AM, Demidchik EP, *et al*. Distinct frequency of ret rearrangements in papillary thyroid carcinomas of children and adults from Belarus. *Int J Cancer* 1999;80(1):32-8.
- 50) Powell N, Jeremiah S, Morishita M, Dudley E, Bethel J, Bogdanova T, *et al*. Frequency of BRAF T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol* 2005;205(5):558-64.
- 51) Tuttle RM, Lukes Y, Onstad L, Lushnikov E, Abrosimov A, Troshin V, *et al*. ret/PTC activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout. *Thyroid* 2008;18(8):839-46.
- 52) Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, Williams ED, Nerovnya A, Cherstvoy ED, *et al*. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4232-8.
- 53) Ory C, Ugolin N, Schlumberger M, Hofman P, Chevillard S. *Discriminating gene expression signature of radiation-induced thyroid tumors after either external exposure or internal contamination*. *Genes (Basel)* 2011;3(1):19-34.
- 54) Detours V, Delys L, Libert F, Weiss Solis D, Bogdanova T, Dumont JE, *et al*. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers. *Br J Cancer* 2007;97(6): 818-25.
- 55) Port M, Boltze C, Wang Y, Roper B, Meineke V, Abend M. *A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers*. *Radiat Res* 2007;168(6): 639-49.
- 56) Detours V, Wattel S, Venet D, Hutsebaut N, Bogdanova T, Tronko MD, *et al*. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers. *Br J Cancer* 2005;92(8):1545-52.
- 57) Ugolin N, Ory C, Lefevre E, Benhabiles N, Hofman P, Schlumberger M, *et al*. Strategy to find molecular signatures in a small series of rare cancers: validation for radiation-induced breast and thyroid tumors. *PLoS One* 2011;6(8):e23581.
- 58) Ory C, Ugolin N, Levalois C, Lacroix L, Caillou B, Bidart JM, *et al*. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):193-206.
- 59) Sanzari JK, Nuth M, Kennedy AR. *Induction of cytokine gene expression in human thyroid epithelial cells irradiated with HZE particles (iron ions)*. *Radiat Res* 2009;172(4):437-43.
- 60) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation; Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. *Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- 61) Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, Baltimore, New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 62) Ward JF. *DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability*. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1988;35:95-125.
- 63) Pollycove M, Feinendegen LE. *Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage*. *Hum Exp Toxicol* 2003;22(6):290-306; discussion 307, 315-7, 319-23.
- 64) Rothkamm K, Kuhne M, Jeggo PA, Lobrich M. *Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks*. *Cancer Res* 2001; 61(10):3886-93.
- 65) Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L; Hanford Thyroid Disease Study Team. *Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site*. *JAMA* 2004;292(21):2600-13.
- 66) Watase H. *Association between thyroid cancer incidence and the distance from nuclear power plants in the U.S. [Master's dissertation]*. Portland (OR): Oregon Health & Science Univ. 2012.
- 67) Bollaerts K, Fierens S, Van Bladel L, Simons K, Sonck M, Poffijn A, *et al*. *Thyroid cancer incidence in the vicinity of nuclear sites in Belgium, 2000-2008*. *Thyroid* 2014;24(5):906-17.
- 68) Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. *Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis*. *N Engl J Med* 2014; 371(19):1765-7.
- 69) Oh EY, Jang HW, Lee JI, Kim HK, Kim SW, Chung JH. *Prevalence of thyroid nodules and cancer detected by ultrasonography in healthy Korean adults: clinical features and the risk for malignancy*. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3(2):142-8.