

RESEARCH UPDATE

## 급성췌장염 첫 진단 후 췌장암 발생 위험의 증가

한지민

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### Increased Risk of Pancreatic Cancer Following a First-time Diagnosis of Acute Pancreatitis

Jimin Han

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

**Article:** Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study (*Am J Gastroenterol* 2018;113:1711-1719)

**요약:** 본 코호트 연구는 스웨덴 전체 인구를 대상으로 급성췌장염과 췌장암의 연관성에 대하여 조사하였다. 1997년 1월 1일과 2013년 12월 31일 사이에 급성췌장염 첫 진단을 받고 입원한 18세 이상의 스웨덴인을 모두 포함하였다. 참고집단은 급성췌장염이 없는 3명까지 나이, 성별, 진단일 및 거주지에 대하여 무작위로 짝지어 선정하였다. 급성췌장염, 췌장암과 잠재적인 교란 요인들에 대한 정보는 잘 정리되어 있고 정확성이 검증된 스웨덴 국민등록정보 5가지를 이용하였다. 이들은 각각 the Swedish Patient Register, the Swedish Cancer Register, the Cause of Death Register, the Register of the Total Population, the Swedish Educational Register였다. 이들 모두 과거 다른 연구를 통하여 급성췌장염 진단의 양성 예측치가 83-98%에 달하고 사망 원인의 정확도가 99.2%임이 증명되었다. 조사한 공변량으로는 학교를 다닌 기간, 출생 국가, Charlson comorbidity index, 음주 관련 질환이 있었다. 연구 대상 제외 기준으로는 1) 주민등록번호가 중복되거나 잘못 입력된 자, 2) 연구 대상에 포함된 후 5년 이내 악성 종양으로 진단받은 자, 3) 연구 대상에 포함하기 전 췌장암으로 진단받은 자, 4) 연구 대상에 포함된 후 첫 3개월 이내 만성췌장염으로 진단받은 자였다.

급성췌장염 첫 진단을 받은 총 49,749명(급성췌장염군)과 급성췌장염이 없는 총 138,750명의 짝지어진 참고집단(짝지어진 참고집단)이 연구에 포함되었다. 나이의 중앙값은 각각 62세와 61세였다. 짝지어진 참고집단에 비하여 급성췌장염군은 학교를 다닌 기간이 짧았고 동반이환의 숫자가 많고 알코올 남용의 비율이 높았다. 급성췌장염군의 추적 기간 중앙값은 5.32년이었고 총 추적 기간은 292,192인년이었다. 추적 기간 중 급성췌장염군에서 536예(1.1%)의 췌장암이 있었다. 이 중 175예(32.6%)는 첫 2개월 이내에 췌장암으로 진단받았다. 304예(56.7%)는 첫 2개월과 5년 사이에 췌장암으로 진단받았다. 42예(7.8%)는 5년과 10년 사이에, 나머지 15예(2.9%)는 10년 이후에 췌장암으로 진단받았다. 짝지어진 참고집단의 추적 기간 중앙값은 5.51년이었고 총 추적 기간은 899,942인년이었다. 추적 기간 중 짝지어진 참고집단에서 233예(0.2%)의 췌장암이 있었다. 이 중 3예(0.1%)는 첫 2개월 이내에 췌장암으로 진단받았다. 126예(54.1%)는 첫 2개월과 5년 사이에 췌장암으로 진단받았다. 65예(27.9%)는 5년과 10년 사이에, 나머지 39예(16.9%)는 10년 이후에 췌장암으로 진단받았다.

급성췌장염군은 짝지어진 참고집단군에 비하여 췌장암 발생 위험이 높았다. 위험 비율은 급성췌장염 진단 첫 2개월 이

© 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.  
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 한지민, 42472, 대구시 남구 두류공원로17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

**Correspondence to:** Jimin Han, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. Tel: +82-53-650-3442, Fax: +82-53-621-4487, E-mail: jmhan@cu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-370X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

내에 가장 높아서 172.84였다(95% 신뢰구간, 54.85-544.66). 이후 시간의 흐름에 따라 서서히 감소하여 10년 이후 위험 비율은 1.27였다(95% 신뢰구간, 0.69-2.33). 만성폐쇄성폐질환 및 당뇨에 대한 보정을 시행한 후에도 위험 비율은 의미 있게 변하지 않았다. 하지만 급성재발성췌장염과 만성췌장염에 대한 보정을 시행한 후 10년 이후 췌장암 위험 비율은 0.68로 감소하였다(95% 신뢰구간, 0.28-1.67). 급성췌장염의 원인에 따른 보정을 시행한 결과 담석췌장염 진단 후 췌장암 위험 비율은 첫 4년 동안 높게 유지되다 이후 짝지어진 참고집단군 수준으로 감소하였다. 담석췌장염을 제외한 다른 원인의 급성 췌장염은 추적 기간 내내 췌장암 위험 비율이 높았고 서서히 감소하여 10년 이후 위험 비율이 2.02가 되었다(95% 신뢰구간, 1.03-3.97). 성별, 나이, 진단 시기로 나누어 분석하여도 췌장암 위험 비율은 의미 있게 변하지 않았다.

총 8,116명에서 급성재발성췌장염이 발생하였다. 첫 급성 췌장염과 재발성췌장염 사이의 기간 중앙값은 0.8년(범위: 91일-16.4년)이었다. 이 중 99명(1.2%)에서 췌장암이 발생하였다. 췌장암 위험 비율은 재발성췌장염 진단 후 2년 동안 20.80-44.44로 증가되어 있다가 2년 이후에는 1.54-7.47로 감소하였다. 3회 이상 재발성췌장염이 있었던 경우 췌장암 위험 비율이 7.47이었다(95% 신뢰구간, 4.16-13.42). 만성췌장염에 대하여 보정을 하여도 췌장암 위험 비율은 4.44였다(95% 신뢰구간, 1.81-10.89).

2.66년의 추적 기간(중앙값, 범위: 91일-16.9년) 후 급성췌장염군 중 2,363명에서 만성췌장염이 발생하였다. 이 중 58명(2.5%)에서 췌장암이 발생하였다. 만성췌장염 진단 첫 2년 이내 췌장암 위험 비율이 가장 높아서 103.59였다(95% 신뢰구간, 69.25-154.98). 이후 췌장암 위험 비율은 4.29까지 감소하였다(95% 신뢰구간, 1.97-9.33).

**해설:** 급성췌장염이 췌장암의 첫 임상증상일 수 있음은 알려져 있다.<sup>1</sup> 하지만 급성췌장염으로 인하여 발생한 췌장의 형태 변화로 인하여 영상 검사에서 췌장암과 급성췌장염을 감별하기 어려운 경우도 있고 음주력과 담석이 있는 환자에서는 급성췌장염의 원인 감별이 쉽지 않다. 따라서 급성췌장염이 동반된 췌장암 환자의 일부에서는 췌장암 진단이 늦어질 수도 있다. 이에 대한 연구는 현재까지 2014년에 발표한 Munigala 등<sup>2</sup>이 발표한 것이 유일하다.

반면에 췌장의 염증 반응이 췌장암 발생을 유도할 수도 있다.<sup>3</sup> 오랜 기간 반복되는 만성췌장염과 췌장암의 연관성은 연구 결과들이 있다.<sup>3</sup> 그러나 급성췌장염이 췌장암 발생에 어떤 역할을 하는지는 잘 연구되어 있지 않다. 현재까지 1994년 Ekblom 등<sup>4</sup>이, 1997년 Karlson 등<sup>5</sup>이 그리고 2018년 Kirkegård 등<sup>6</sup>이 발표한 세 연구가 있다. Ekblom 등<sup>4</sup>과 Karlson 등<sup>5</sup>이 발표한

연구는 스웨덴 인구를 대상으로 시행하였고 급성췌장염 첫 진단 후 10년이 경과한 시점에서 급성췌장염과 췌장암 발생의 연관성은 없다고 하였다.<sup>4,5</sup> 반면에 덴마크 인구를 대상으로 조사한 Kirkegård 등<sup>6</sup>의 연구에서는 급성췌장염 첫 진단 후 10년이 경과한 시점에서 급성췌장염과 췌장암 발생의 연관성은 있었다.<sup>6</sup> 스웨덴 인구를 대상으로 한 두 연구는 짝지어진 참고집단이 없어 교란 요인을 보정할 수가 없었다.<sup>4,5</sup> 그리고 덴마크 인구를 대상으로 한 2018년 연구는 급성췌장염 첫 진단 후 발생할 수 있는 급성재발성췌장염과 만성췌장염이 췌장암 발생에 어떤 역할을 하는지 조사하지 않았다.<sup>6</sup>

본고에서 소개하고자 하는 Sadr-Azodi 등<sup>7</sup>의 연구는 스웨덴 전체 인구를 대상으로 국민등록정보를 이용하여 급성췌장염과 췌장암의 연관성에 대한 코호트 연구를 진행하였다. 10년 이상의 추적 기간을 포함하였을 뿐만 아니라 과거 연구와 달리 교란 요인을 보정하기 위하여 급성췌장염이 없는 짝지어진 참고집단을 선정하여 비교하였다. 그리고 급성재발성췌장염과 만성췌장염도 포함하여 이들과 췌장암의 연관성도 조사하였다. 그 결과 급성췌장염 첫 진단 2개월 이내 췌장암 위험 비율이 상당히 높았고 이후 서서히 감소하여 10년이 경과한 시점에서는 짝지어진 참고집단 수준으로 감소함을 알 수 있었다. 담석췌장염을 제외한 다른 원인의 급성췌장염은 추적 기간 내내 췌장암 위험 비율이 높았고 서서히 감소하여 10년 이후 짝지어진 참고집단 수준으로 감소하였다. 급성재발성췌장염과 만성췌장염으로 진단받은 이들에서도 진단 후 2년 동안 췌장암 위험 비율이 상당히 높았고 이후 서서히 감소하였다. 이 연구의 제한점은 국민등록정보를 이용한 연구 자체에서 기인한다. 예를 들자면 췌장암의 위험인자로 알려진 흡연력, 비만 등은 등록되어 있지 않기 때문에 분석 자체가 불가능하다. Sadr-Azodi 등<sup>7</sup>의 연구 결과를 종합해 보면 급성췌장염으로 발현할 경우 췌장암의 진단이 늦어질 수 있음을 시사한다. 따라서 췌장암이 호발하는 60대 이상에서는 급성췌장염에 대한 검사를 시행할 때 복부 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상을 포함하여 원인 규명을 철저히 할 필요가 있겠다. 그리고 담석췌장염을 제외한 다른 원인의 급성췌장염과 췌장암의 연관성이 있을 수 있다. 이는 정확히 알기 어려우나 급성재발성췌장염 및 만성췌장염과 관련이 있을 것으로 추정된다.

## REFERENCES

1. Li S, Tian B. Acute pancreatitis in patients with pancreatic cancer: timing of surgery and survival duration. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5908.
2. Munigala S, Kanwal F, Xian H, Scherrer JF, Agarwal B. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1143-1150.e1.

3. McKay CJ, Glen P, McMillan DC. Chronic inflammation and pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22: 65-73.
4. Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:625-627.
5. Karlson BM, Ekbom A, Josefsson S, et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997;113:587-592.
6. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark. *Gastroenterology* 2018;154: 1729-1736.
7. Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, Videhult P, Askling J, Ekbom A. Pancreatic cancer following acute pancreatitis: a population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:1711-1719.