

공복 혈당과 간암 발생 위험에 관한 코호트 연구

곽진¹⁾, 황승식²⁾, 고광필¹⁾, 전재관¹⁾, 박수경¹⁾, 장성훈³⁾, 신혜림²⁾, 유근영^{1,4)}

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 국립암센터 국가암관리사업지원평가연구단²⁾, 건국대학교 의과대학 예방의학교실³⁾, 국립암센터⁴⁾

Fasting Serum Glucose and Subsequent Liver Cancer Risk in a Korean Prospective Cohort

Jin Gwack¹⁾, Seung-Sik Hwang²⁾, Kwang-Pil Ko¹⁾, Jae Kwan Jun¹⁾, Sue Kyung Park¹⁾,
Soung-Hoon Chang³⁾, Hai-Rim Shin²⁾, Keun-Young Yoo^{1,4)}

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine¹⁾;
Research Institute for National Cancer Control and Evaluation, National Cancer Center²⁾;
Department of Preventive Medicine, Konkuk University College of Medicine³⁾; National Cancer Center⁴⁾

Objectives : Chronic infections with hepatitis B or C and alcoholic cirrhosis are three well-known major risk factors for liver cancer. Diabetes has also been suggested as a potential risk factor. However, the findings of previous studies have been controversial in terms of the causal association. Therefore, the aim of this study was to evaluate the association between serum glucose levels and liver cancer development in a Korean cohort.

Methods : Thirty-six liver cancer cases were identified in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC). Baseline information on lifestyle characteristics was obtained via questionnaire. Serum glucose levels were measured at the study's enrollment. Relative risks (RRs) were estimated using a Cox proportional hazard regression model. The adjusting variables included age, gender, smoking history, alcohol consumption, body mass index, and hepatitis B surface antigen (HBsAg) seropositivity.

Results : The RRs of serum glucose for liver cancer were

1.20 (95% CI = 0.48-2.99) for the category of 100 to 125 mg/dL of serum glucose and 2.77 (95% CI = 1.24-6.18) for the >126 mg/dL serum glucose category (both compared to the <100 mg/dL category). In a subgroup analysis, the RR of serum glucose among those who were both HBsAg seronegative and non-drinkers was 4.46 (95% CI = 1.09-18.28) for those with glucose levels >100 mg/dL.

Conclusions : The results of this study suggest that a high level of serum glucose can increase liver cancer risk independently of hepatitis infection and drinking history in Koreans. This study implies that glucose intolerance may be an independent risk factor for liver cancer.

J Prev Med Public Health 2007;40(1):23-28

Key words : Liver neoplasms, Diabetes mellitus, Blood glucose, Cohort studies, Korea

서론

간암은 한국인에서 흔하게 발생되고 있는데, 세계적으로도 우리나라는 간암 호발지역에 속한다 [1]. 간암은 위암, 폐암에 이어 세 번째로 높게 발생하고 있고, 사망률에 있어서도 3위를 차지하고 있다 [2]. 간암의 주요 위험요인으로는 만성 B형간염, 만성 C형간염, 알코올성 간경변, 아플라톡신의 섭취 등이 제시되고 있다. 우리나라의 경우 간암환자의 약 75%에서 만성 B형간염의 과거력을 갖고 있어 만성 B형간염이 가장 큰 원인으로 생각되고 있다

[3]. 그러나 만성 간염 및 알코올성 간경변 등과 같이 이미 알려져 있는 위험요인을 보유하지 않은 사람에서 발생하는 원인 미상 간암 (cryptogenic liver cancer)의 경우도 전체의 10% 정도를 차지하고 있는데, 이에 대해서는 앞서 언급한 위험요인 외에 당뇨, 흡연 및 기타 원인에 의한 간경변 등을 그 위험요인으로 거론하고 있다 [4,5].

이러한 인자들 중 당뇨와 간암의 관련성에 대한 연구는 주로 제2형 당뇨병을 중심으로 진행되어 왔다. 인슐린 저항성을 특징으로 하는 제2형 당뇨병은 비알코올성

지방간염 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)과의 관련성이 관찰되고 있고 [6], 원인 미상의 간경변 (cryptogenic cirrhosis)의 상당수가 당뇨를 갖고 있다는 점으로 미루어 볼 때, 당뇨가 간암의 또다른 위험요인일 가능성이 있다 [7]. 그러나 간암의 주요 위험요인인 B형간염에 감염되지 않았거나 음주를 하지 않는 대상자들에서도 당뇨만으로 간암 발생이 증가할 수 있는지에 대해서는 아직 그 증거가 부족하다.

이에 본 연구는 당뇨를 진단하는 기준이 되는 공복혈당 수준에 따른 한국인에서의 간암발생 위험 차이를 평가하고, 간암의 주요 위험요인인 B형간염 감염 여부와 음주 습관에 따른 층화분석을 통하여 당뇨

가 이들 요인에의 노출 없이 간암 발생에 독립적인 위험요인으로 작용할 수 있는지를 규명하기 위해 수행되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1993년부터 2004년까지 국내의 4개 지역(충주, 함안, 울진, 포항)에서 구축된 한국인다기관암코호트 (Korean Multi-Center Cancer Cohort, KMCC) 등록자를 기반으로 하였다 [8]. 암 발생 및 사망 여부가 추적 가능한 2002년까지 등록된 대상자 15,783명 중 등록 당시 20세 이상이며 이전에 암이 발생한 기록이 없는 등록자 13,793명을 연구대상으로 하였으며, 코호트 입적 시에 공복 혈당 혹은 B형간염 표면항원 보유여부를 측정하지 않은 대상자 6,915명을 제외하고 총 6,878명을 최종 분석 대상으로 선정하였다.

1993년부터 2002년까지의 중앙암등록자료와 통계청 사망원인조사자료에서 국제질병분류 (ICD-10)의 C22에 해당하는 자를 간암 환자로 간주하였고, 사망자료에서만 간암으로 확인된 경우 (death certificate only, DCO) 10명을 포함한 총 36명이 코호트 등록일 이후에 간암이 발생한 것으로 확인하였다.

2. 자료 수집

코호트 입적 당시 연령, 성별, 교육수준 등의 기본정보와 흡연 및 음주 습관, 신체활동, 식이 습관, 약물 복용력, 질병 과거력, 가족력, 여성력 등의 정보를 조사하였으며, 모든 자료는 숙련된 면접조사원에 의한 설문조사를 통해 확보되었다. 신장, 체중, 허리둘레와 엉덩이둘레의 표준화된 측정법을 마련하여 신체계측을 실시하였고 혈액 및 소변 시료를 제공받았다. 혈액 검사를 위한 채혈은 최소한 6시간 이상의 공복 상태에서 이루어졌다. 공복 혈당 수치는 Hexokinase법을 이용하여 측정되었고, B형간염 표면항원은 효소면역측정법 (Enzyme Immunoassay)을 통해 확인되었다. 제공받은 혈액시료는 혈청, 혈장, 적혈구 및 buffy coat의 형태로 -70 °C의 초저온 냉

동고에 보관하였고, 소변시료는 -20 °C에 냉동 보관하였다. 모든 참여자는 연구 참여에 대한 동의서를 서면으로 제출하였고, 이들만을 연구 대상으로 하여 개인정보의 침해 및 누출이 없도록 하였다. 본 연구는 서울대병원 및 국립암센터의 임상연구심의위원회 (Institutional Review Board)를 통과하였으며, 코호트 구축에 대한 연구방법은 이전 논문에서 이미 보고된 바 있다 [8].

3. 자료분석

각 대상자의 추적관찰 기간은 추적 시작 시점인 코호트 등록일로부터 추적 종료 시점까지로 정의하였는데, 간암 발생 여부에 따라 다음과 같이 달리 정의하였다. 간암 환자 중 중앙암등록자료에서 확인된 경우는 최초 간암 진단일을 추적 종료 시점으로 간주하였고, 사망자료에서만 간암으로 확인된 경우는 사망일을 추적 종료 시점으로 간주하였다. 간암 환자가 아닌 대상자들은 사망자인 경우 사망일을, 그렇지 않은 경우 2002년 12월 31일을 추적 종료 시점으로 정의하였다.

설문 정보 중 음주 습관은 비음주, 과거 음주, 현재음주의 범주로 구분하였고, 흡연 습관은 비흡연, 과거흡연, 현재흡연으로 구분하였다. 교육수준은 정규교육을 받지 못한 경우, 초등학교 중퇴 이상 고등학교 졸업 이하, 대학교 중퇴 이상의 세 범주로 구분하여 분석에 적용하였다. 다변량 분석을 위하여, 흡연, 음주 습관 및 교육수준 설문 정보가 누락된 경우는 연령(10세 구간), 성별, 등록지역 및 연도가 같은 대상자들의 응답 양상을 관찰하여 가장 높은 빈도를 보인 응답 항목의 값으로 대체하였다(흡연 습관 66명, 음주 습관 74명, 교육수준 58명). 체질량지수는 신장과 체중을 계측한 자료를 바탕으로 하여 체중(kg)/신장²(m²)으로 계산하였으며, <18.5, 18.5~22.9, 23.0~24.9, ≥25.0의 네 군으로 구분하였다.

공복혈당 수준은 2003년 미국 당뇨병학회에서 제시한 기준을 근거로 정상 혈당군(<100 mg/dL), 공복 혈당 장애군(100~125 mg/dL), 당뇨병군(≥126 mg/dL)으로 구분하였다 [9].

연구대상자의 공복 혈당 수준과 인구학적 특성과의 관련성을 평가하기 위하여 카이제곱검정을 이용하였다. 공복 혈당 수준에 따른 간암발생의 비교위험도와 95% 신뢰구간은 콕스비례위험모형을 통해 산출되었으며, 연령, 성별, 흡연, 음주, 교육수준, 체질량지수, B형간염 표면항원 보유 여부를 공변수로 보정하였다. B형간염 표면항원 보유 여부 및 음주력에 따라 층화 분석을 실시하였는데, 간암 환자 수가 충분하지 않아 공복 혈당 수준을 두 군(당뇨군(≥126 mg/dL) 대 비당뇨군(<126 mg/dL); 정상 혈당군(<100 mg/dL) 대 비정상 혈당군(≥100 mg/dL))으로, 음주 습관은 '비음주'와 '과거 및 현재 음주'로 구분하여 비교위험도를 산출하였다. B형간염 표면항원 보유 여부와 음주력에 동시에 고려한 층화분석에서는, 전체 대상자를 B형간염 표면항원을 보유하지 않은 비음주자와 그렇지 않은 자의 두 군으로 나눈 뒤 정상 혈당군과 비정상 혈당군의 간암에 대한 위험도를 비교하였다. 통계분석은 SAS version 9.1을 이용하였다.

결과

전체 연구대상자 6,878명 중 남성이 38%, 여성이 62%를 차지하였으며, 평균 연령은 56.8세(표준편차 11.4세)로 확인되었다. 이들이 추적관찰된 기간의 총합은 24,967년 이고 중앙값은 3.4년이었으며, 간암 환자들에서는 2.0년이였다.

코호트 등록 시점에 측정된 공복혈당 수준은 정상 혈당군이 74%, 공복 혈당 장애군이 17%, 당뇨병군이 9%를 차지하였고, 남성이 여성보다 공복 혈당 장애 및 당뇨병에 더 많이 분포하는 양상이 관찰되었다 (Table 1). 공복혈당 수준에 따른 음주습관 및 B형간염 표면항원 보유여부에 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 공복 혈당이 높은 군에서 연령이 높고 교육수준이 낮고, 흡연 습관 및 당뇨 과거력을 가진 경우가 많으며 체질량지수가 높은 양상을 보였다.

공복 혈당 수준에 따라 간암 발생의 위험이 달라지는지에 대한 평가 결과, 정상 혈당군에 비해 공복 혈당 장애군은 1.20배

Table 1. The selected characteristics of the subjects according to fasting serum glucose level

Characteristics	Fasting serum glucose level			p-value*
	< 100 mg/dL No. (%)	100 ~ 125 mg/dL No. (%)	≥ 126 mg/dL No. (%)	
Total	5,113 (74)	1,161 (17)	604 (9)	
Gender				0.017
Female	3,208 (76)	684 (16)	356 (8)	
Male	1,905 (72)	477 (18)	248 (9)	
Age (year)				<0.001
<49	1,494 (79)	296 (16)	102 (5)	
50 - 59	1,441 (74)	345 (18)	174 (9)	
60 - 69	1,627 (72)	381 (17)	244 (11)	
≥70	551 (71)	139 (18)	84 (11)	
Education (year)				<0.001
Uneducated	1,212 (73)	273 (16)	172 (10)	
1 - 12	3,754 (75)	841 (17)	426 (8)	
≥13	147 (74)	47 (24)	6 (3)	
Smoking				0.011
Never smoker	3,264 (76)	682 (16)	369 (9)	
Previous smoker	474 (71)	137 (20)	61 (9)	
Current smoker	1,375 (73)	342 (18)	174 (9)	
Alcohol				0.145
Never drinker	3,080 (75)	654 (16)	362 (8)	
Previous drinker	249 (71)	68 (19)	33 (9)	
Current drinker	1,784 (74)	439 (18)	209 (9)	
History of diabetes mellitus				<0.001
Yes	103 (76)	46 (17)	157 (7)	
No	5,010 (34)	1,115 (15)	447 (51)	
Body mass index (kg/m ²)				<0.001
<18.5	198 (80)	32 (13)	17 (7)	
18.5 - 22.9	1,824 (77)	386 (16)	161 (7)	
23.0 - 24.9	1,002 (73)	256 (19)	118 (9)	
≥25.0	1,338 (70)	363 (20)	204 (11)	
Unreported	751 (77)	124 (13)	104 (11)	
Hepatitis B surface antigen seropositivity				0.882
Negative	4,895 (74)	1,108 (17)	579 (9)	
Positive	218 (74)	53 (18)	25 (8)	
Duration of follow-up (year)				<0.001
< 2	1,716 (72)	474 (20)	210 (9)	
≥ 2	3,397 (76)	687 (15)	394 (9)	

* P-values were calculated using chi-square test.

Table 2. Relative risks and 95% confidence intervals for liver cancer according to fasting serum glucose level

Fasting serum glucose level	Person-year	No. of liver cancer cases	RR* (95% CI [†])
All cases			
< 100 mg/dL	18,414	21	1.00 (reference)
100 ~ 125 mg/dL	4,161	6	1.20 (0.48-2.99)
≥ 126 mg/dL	2,393	9	2.77 (1.24-6.18)
			p-trend = 0.028
Excluding DCO [‡] cases			
< 100 mg/dL	18,414	15	1.00 (reference)
100 ~ 125 mg/dL	4,161	4	1.13 (0.37-3.44)
≥ 126 mg/dL	2,393	7	3.02 (1.21-7.53)
			p-trend = 0.040
All cases -history of diabetes considered			
< 100 mg/dL	18,090	21	1.00 (reference)
100 ~ 125 mg/dL	4,009	6	1.23 (0.49-3.09)
≥ 126 mg/dL	2,868	9	2.34 (1.05-5.19)
and/or history of diabetes mellitus			p-trend = 0.056

* Relative risks adjusted for age, gender, smoking, alcohol consumption, education level, body mass index, and hepatitis B antigen seropositivity

[†] Confidence intervals [‡] Death certificate only

(95% CI=0.48-2.99), 당뇨병은 2.77배 (95% CI=1.24-6.18)의 위험 증가가 관찰되었고, 공복 혈당 수준에 따른 비교위험도의 이러한 증가추세는 유의한 것으로 확인되었

다 (p-trend=0.028)(Table 2). 그리고 간암 환자 중 사망자료에서만 확인된 10명의 대상자를 제외한 나머지 26명만을 간암 환자로 간주한 분석에서의 비교위험도는 공복 혈

당 장애군이 1.13 (95% CI=0.37-3.44), 당뇨병이 3.02 (95% CI=1.21-7.53)로 앞의 결과와 유사한 양상을 관찰할 수 있었다. 또한, 과거 질병력에 대한 설문에서 당뇨병의 과거력이 있다고 응답한 대상자들을 당뇨병에 포함시켜 분석한 경우에서도 공복 혈당 장애군이 1.23배 (95% CI=0.49-3.09), 당뇨병이 2.34배 (95% CI=1.05-5.19)의 위험 증가를 보이는 유사한 결과가 확인되었다.

공복 혈당이 간암 발생의 주요한 위험요인인 B형간염과 음주과의 관련성이 있는지를 평가하기 위하여 B형간염 표면항원 보유여부와 음주습관(비음주 vs. 과거 및 현재 음주)에 따라 층화분석을 시행하였다 (Table 3). B형간염 표면항원을 보유하지 않은 대상자에서는 비당뇨군에 비해 당뇨병이 약 2.6배 (95% CI=1.03-6.44)의 위험을 나타내고 B형간염 표면항원을 보유한 대상자에서는 당뇨병이 4.7배 (95% CI=0.93-23.60)의 위험을 나타냈으나, B형간염 표면항원 보유여부와 공복 혈당 수준 간에 유의한 교호작용이 존재하는 것은 아니었다. 이러한 양상은 간암 위험의 비교를 혈당이 정상인 군과 비정상인 군으로 나누어 비교하였을 경우에도 비슷하게 나타났는데, B형간염 표면항원을 보유하지 않은 대상자의 경우 정상 혈당군에 비해 비정상 혈당군에서 간암 발생 위험이 약 1.6배 (95% CI=0.72-3.57) 증가하였고 B형간염 표면항원을 보유한 대상자의 경우는 비정상 혈당군에서 위험이 약 3.9배 (95% CI=0.96-15.80) 증가하였으며 교호작용 역시 유의한 수준이 아니었다.

음주습관에 따른 층화분석에서는 비음주군의 경우 비당뇨군에 비해 당뇨병이 약 4.1배 (95% CI=1.28-12.97)의 위험을 가지는 데 비해, 과거 및 현재 음주군의 경우 당뇨병이 약 2.3배 (95% CI=0.77-7.01)의 위험을 나타냈다. 그리고 혈당 수준의 구분을 정상 혈당군과 비정상 혈당군으로 구분한 분석에서는 비음주군에서 비정상 혈당군이 약 5.6배 (95% CI=1.79-17.52) 높은 위험을 보이고 과거 및 현재 음주군에서 약 1.0배 (95% CI=0.38-2.54)의 비교위험도를 보였으며, 음주습관과 공복 혈당 수준 간에 유의한 교호작용이 존재하는 것으로

Table 3. Relative risks and 95% confidence intervals for liver cancer according to hepatitis B surface antigen (HBsAg) or alcohol consumption

Stratifying variables	Fasting serum glucose level	Person-year	No. of liver cancer cases	RR* (95% CI [†])	Person-year	No. of liver cancer cases	RR* (95% CI [†])	P-interaction
HBsAg seropositivity [‡]		HBsAg (-)			HBsAg (+)			
	< 126 mg/dL	21,717	20	1.00 (reference)	857	7	1.00 (reference)	
	≥ 126 mg/dL	2,300	6	2.57 (1.03- 6.44)	93	3	4.67 (0.93-23.60)	0.869
	< 100 mg/dL	17,711	16	1.00 (reference)	703	5	1.00 (reference)	
	≥ 100 mg/dL	6,306	10	1.61 (0.72- 3.57)	247	5	3.90 (0.96-15.80)	0.519
Alcohol consumption [§]		Never drinker			Ever drinker			
	< 126 mg/dL	13,790	9	1.00 (reference)	8,784	18	1.00 (reference)	
	≥ 126 mg/dL	1,457	5	4.08 (1.28-12.97)	936	4	2.32 (0.77- 7.01)	0.274
	< 100 mg/dL	11,425	5	1.00 (reference)	6,988	16	1.00 (reference)	
	≥ 100 mg/dL	3,822	9	5.60 (1.79-17.52)	2,731	6	0.99 (0.38- 2.54)	0.021

* Relative risks † Confidence intervals

‡ Adjusted for age, gender, smoking, alcohol consumption, education level, and body mass index

§ Adjusted for age, gender, smoking, education level, body mass index and HBsAg seropositivity

Table 4. Relative risks and 95% confidence intervals for liver cancer in subjects according to both risk factors of hepatitis B surface antigen(HBsAg) and alcohol consumption

Fasting serum glucose level	Person-year	No. of liver cancer cases	RR* (95% CI [†])
Subjects with HBsAg (-) and alcohol consumption (-)			
< 100 mg/dL	13,279	4	1.00 (reference)
≥ 100 mg/dL	1,390	6	4.46 (1.09-18.28)
Subjects with HBsAg (+) or alcohol consumption (+)			
< 100 mg/dL	7,409	17	1.00 (reference)
≥ 100 mg/dL	2,897	9	1.28 (0.58- 2.89)

p-interaction=0.126

* Relative risks adjusted for age, gender, smoking, education level and body mass index

† Confidence intervals

확인되었다 (p-interaction=0.021).

B형간염 표면항원 보유 여부와 음주력을 동시에 고려한 분석에서는 앞서 음주 습관과의 교호작용이 확인된 혈당 구분 기준을 적용하였는데, B형간염 감염과 음주의 과거력이 없는 대상자들에서는 정상 혈당군에 비해 비정상 혈당군에서 약 4.5배 (95% CI=1.09-18.28) 높은 비교위험도가 나타났다 (Table 4). 반면, B형간염 표면항원을 보유하였거나 음주를 한 적이 있는 대상자들에서는 비정상 혈당군의 비교위험도가 약 1.3배 (95% CI=0.58-2.89)인 것으로 나타났다. B형간염 감염 및 음주 과거력 여부는 공복 혈당과 유의한 교호작용을 나타내지 않았다.

고찰

본 한국인 코호트 연구에서, 당뇨 환자의 간암 발생은 정상인에 비해 2.7배 높았는데, 특히 B형간염 표면항원을 보유하지 않고 비음주자인 경우의 당뇨 대상자들은 정상인에 비해 4.5배나 높은 간암 발생률이 관찰되었다.

당뇨와 간암 발생과의 관련성에 대하여 국내외에서 환자-대조군 연구 및 코호트 연구가 진행되어 왔다. Jee 등은 한국인을 대상으로 한 코호트 연구에서 당뇨를 가진 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 간암 발생에 있어 약 1.2~1.7배의 위험을 보이는 것으로 보고하였고, 간암 사망에 대한 위험도도 크게 다르지 않은 것으로 보고하였다 [10,11]. 일본인을 대상으로 하여 수행된 코호트 연구에서는 약 2.8~2.9배의 비교위험도가 보고되었고 [12,13], 서양에서 이루어진 환자-대조군 연구 및 코호트 연구들도 약 2~3배의 위험 증가를 보고하였으나 [14,15], 유럽에서의 일부 연구는 당뇨 환자에서 유의하지 않은 간암 발생 위험의 증가를 보고하기도 하여 상충되는 결과가 존재하고 있다 [16]. 이상의 결과들과 본 연구의 결과를 종합해 볼 때 당뇨가 간암의 발생에 있어 일정 부분의 기여를 하고 있음이 여러 인구집단에서 일관되게 확인되는 것을 알 수 있다.

B형간염 표면항원 보유여부에 대한 층화분석에서 항원을 보유한 군이 그렇지 않은 군에 비해 당뇨에 의한 간암 위험이

약간 높게 나타난 양상은 일본 및 미국의 연구와 유사한 결과이다 [12,17]. 이러한 현상이 나타나는 구체적인 기전은 아직 확실치 않으나, 당뇨에 의해 염증성 반응 매개물질이 증가하는 것으로 미루어 보아 이것이 B형간염 바이러스에 의한 간의 만성적 염증반응과 섬유화 과정을 촉진시켜 간경변 및 간암으로의 진행을 가속할 가능성을 생각할 수 있겠다 [18-20]. 한편, B형간염과 함께 간암 발생의 주요한 위험 요인인 음주력에 대한 층화분석 결과에서는 과거 및 현재 음주자와 달리 비음주자 집단에서 당뇨에 의한 위험이 뚜렷이 증가하는 양상을 보여 이전의 연구 결과와 차이를 보였다 [17,21,22]. 당뇨 진단의 기준으로 삼은 혈당치나 분석에 이용된 보정 변수가 연구 간에 서로 다르다는 점을 우선 고려하여야 하겠으나, 과거의 연구에서는 음주습관과 당뇨 간의 유의한 교호작용이 보고된 적은 없고 음주를 한 집단보다 하지 않은 집단에서 당뇨에 의한 위험이 더 높은 결과도 보고된 적이 없다는 점은 특이하다. 이러한 결과가 나타나는 생물학적 기전은 파악하기는 어려우나, 당뇨에 의한 간암의 발생 기전이 비알코올성 지방간염과 원인 미상 간경변을 거치는 것으로 제시되고 있다는 사실을 고려해 볼 때 본 연구의 결과는 비음주자에서 당뇨가 분명한 위험요인이 될 수 있는 근거가 될 수 있으며, 이것은 음주에 의해 간경변 및 간암이 발생하는 기전과 별개의 경로를 상정하는 데 근거가 될 수 있을 것으로 판단된다 [23].

바꾸어 말하면, 당뇨가 단독으로 혹은 직접적으로 간암을 유발하는 것일 수도 있으나, 비알코올성 지방간염에 의해 원인 미상 간경변증이 발생하고 이로 인해 간암이 유도되는 과정 중 부차적으로 발생하는 임상적 현상일 수도 있다. 그러나 비록 사실이 그러하더라도 당뇨와 간암이 관련성을 가지며 당뇨를 간암 발생에 대한 위험의 지표로 간주할 수 있다는 사실은 부정하기 어렵다.

비알코올성 지방간염에 의한 간세포의 염증 및 괴사와 같은 간손상은 간섬유화와 간경변을 거쳐 간암에까지 도달할 수

있는 것으로 생각된다 [23]. 이러한 발암 과정에 관여하는 분자수준의 기전은 여러 실험적 연구를 통해 가설이 제시되고 있다. 제2형당뇨에서는 인슐린 저항성 증가에 의해 염증성 반응 매개물질인 종양괴사인자 (TNF)- α 와 인터루킨 (IL)-6가 증가하여 지방간염을 초래하는 것으로 추측되고 있다 [18]. 또한 인슐린 저항성에 따른 결과로 증가한 혈중 인슐린은 간세포에 많이 존재하는 인슐린 수용체에 작용하여 세린/트레오닌 인산화효소(AKT) 및 세포외신호조절 인산화효소(ERK)를 활성화시킨다. 이 기전으로 인해 세포사멸이 저해되고 유사분열이 가속화되어 종양의 생성이 촉진되는 것이 보고되어 있다 [24-26]. 한편, 인슐린양성장인자(IGF)도 별도의 결합단백 및 수용체와 작용하여 인슐린과 마찬가지로의 세포 내 효소 반응을 활성화시키는 기전이 알려져 있는데, 간암 환자에서 IGF 및 IGF결합단백의 양상이 어떠한지에 대해서는 아직 충분한 연구가 진행되지 못한 상황이다.

간암 환자들의 추적관찰 기간은 중앙값이 2.0년이고, B형간염 표면항원 보유여부와 공복 혈당 검사가 코호트 입적 시에 이루어졌으므로 대상자들이 충분한 기간 동안 추적관찰 되었다고 할 수는 없다. 이것은 당뇨와 간암 발생 간의 인과성 평가에 있어 선후관계의 판단에 혼란을 주는 요소가 될 수 있는데, 추적관찰 기간에 따라 층화분석을 시도한 결과 2년 이상 추적된 대상자들과 그렇지 않은 대상자들 간에 당뇨가 가지는 위험도의 차이(교호작용)가 유의한 정도로 확인되지는 않았다. 그렇지만 연구결과를 통해 당뇨에 의한 간암 발생 가능성을 단정하기는 쉽지 않고, 본 연구에서 관찰된 관련성이 당뇨와 간암 모두가 어떠한 공통의 원인에 의한 결과로서 서로 시간차를 두고 나타난 현상의 반영일 가능성도 배제할 수는 없을 것이다.

당뇨의 진단을 위해서는 126 mg/dL 이상의 공복 혈당치가 두 번 이상 확인되어야 하고, 특별한 증상이 없는 경우 1회의 검사 결과로는 당뇨로 확진되지 않는다 [27]. 본 연구에서는 대상자들이 코호트 입적시 1

회 검사한 결과를 기준으로 당뇨군을 분류하였으므로 실제의 임상적 진단에 의한 구분과 차이를 보일 수 있어, 연구 결과를 곧바로 당뇨환자에 대하여 적용시키는 데는 한계가 있을 수 있다. 그리고 당뇨의 세부 분류로서 서로 다른 발병 기전을 가지는 제1형당뇨와 제2형당뇨의 구분 및 당뇨 유병기간에 대하여서는 분석에 고려하지 못하여 이들 요인에 의한 간암 위험의 차이를 확인하는 것은 불가능하였다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 간암 환자 수가 적어 무작위오류에 의한 영향이 커질 수 있다. 특히 층화분석의 경우 간암 환자 수가 더욱 감소되어 이의 영향이 더욱 문제되었을 가능성이 있다. 둘째, 연구의 분석대상이 된 원발성 간암은 간세포암, 간내담관암, 혈관육종 등 간에 발생한 모든 암종을 통칭하는 것이기 때문에, 질환의 원인기전이 서로 다른 이질적인 집단이 섞여있을 가능성이 있다. 셋째, 분석에 고려되어야 할 잠재적 교란변수로 C형간염 및 동반 간질환 과거력, 당뇨 약물복용력, 가족력 등의 요인이 고려되지 않았다. 넷째, 중앙암등록자료와 사망원인 조사자료만으로 간암 발생을 확인하였기 때문에 암 확인에 대한 완전성이 떨어질 수도 있다는 것이다 [28]. 그러나 이러한 암 발생 정보의 분류오류는 당뇨의 유병여부, 즉 혈당의 수준에 따라 암 정보의 등록 및 누락 정도가 다르다고 볼 수 없으므로 비차별적으로 작용하였을 것으로 예측되고, 따라서 당뇨와 간암의 관련성을 약화시키는 방향으로 작용하였을 것이다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 다음과 같은 장점을 가진다. 첫째, 전향적인 코호트 연구를 통해 당뇨와 간암과의 관련성을 평가함으로써 이들 간의 시간적 선후관계를 명확히 할 수 있었고, 암 발생과의 관련성을 관찰함으로써 발암과정에서의 연관성을 평가하는 데 더욱 적절한 결과를 제시할 수 있었다. 둘째, 우리나라에서 간암 발생의 주요한 위험요인이 되는 B형간염에 대하여 설문을 통한 과거력의 확인이 아닌 코호트 입적시의 혈액검사를 통해 B형간염 표면항원 보유여부를 확인하여 분석에 고려하였고, 당뇨의 확인도 설문에만

의존하는 것이 아니라 공복 혈당에 대한 임상검사 결과를 이용함으로써 더욱 타당한 근거를 제시하였다. 셋째, 코호트 입적 당시 확보한 설문자료를 이용함으로써 잠재적 교란변수 정보에 기억력 등에 의한 비뚤림이 개입될 가능성이 줄어들었다.

현재 우리나라의 원인미상 원발성 간암이 증가 추세에 있다는 점을 이상의 결과와 종합하여 고려해 볼 때 [29], 본 연구는 한국인의 간암 발생에 있어 지금까지 위험요인으로 잘 알려져 있는 만성간염 및 알코올성 간질환 외에도 당뇨가 중요한 인자가 될 수 있음을 보여주는 것으로 평가할 수 있다.

요약 및 결론

본 연구는 B형간염 및 알코올성 간경변 등과 같이 잘 알려진 위험 요인 외에 간암을 발병하게 할 수 있는 위험 인자로서 당뇨의 가능성을 평가한 코호트 연구로서, 한국인에서 당뇨 유병자의 경우 간암 발생의 위험이 약 2.7배 상승하는 것을 확인하였다. 이것은 지난 20년간 한국인의 B형간염 항원 양성률이 크게 감소해 왔고 향후 당뇨의 유병률이 지속적으로 증가할 것이라는 전망을 생각해 볼 때, 당뇨에 기인하여 발생한 간암으로 인한 국민의 질병부담이 더욱 증가할 것이라는 예측을 가능하게 하며 국민의 건강수준 향상을 위하여 간암을 관리하고자 할 때 당뇨도 함께 고려되어야 함을 의미한다. 또한, B형간염 및 음주의 과거력이 없는 사람에게서도 당뇨가 독립적으로 간암을 가져올 수 있는 원인으로서의 가능성이 제시되었으므로, 당뇨와 간암 발생 간의 관련성을 뒷받침해 줄 수 있는 향후의 연구로서 당뇨에 의한 발암기전에 관여할 것으로 추측되는 혈중 인슐린과 인슐린양성장인자 및 염증성 매개물질 등을 함께 고려한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC

- CancerBase No. 5. version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004
2. Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, Noh HI, Lee JK, Pisani P, Park JG. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999~2001; First resulting using the national cancer incidence database. *Cancer Res Tr* 2005; 37(6): 325-331
 3. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, Park HS, Park SJ, Hong EK, Kim CM. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004; 10(4): 288-297 (Korean)
 4. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S72-78
 5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: An epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(5 Suppl 2): S72-78
 6. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121(3): 710-723
 7. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29(3): 664-669
 8. Yoo KY, Shin HR, Chang SH, Lee KS, Park SK, Kang D, Lee DH. Korean multi-center cancer cohort study including a biological materials bank (KMCC-I). *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; 3(1): 85-92
 9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-3167
 10. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(24): 1851-1856
 11. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293(2): 194-202
 12. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(5): 374-379
 13. Shibata A, Ogimoto I, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Iwai N, Sakata R, Fujita Y, Ichikawa S, Fukuda K, Tamakoshi A. Past medical history and risk of death due to hepatocellular carcinoma, univariate analysis of JACC study data. *Kurume Med J* 2003; 50(3-4): 109-119
 14. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study. *Gut* 2005; 54(4): 533-539
 15. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159(12): 1160-1167
 16. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13): 1096-1099
 17. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004; 101(5): 1009-1017
 18. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S99-S112
 19. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9): 674-687
 20. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, Brechot C. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 2006; 25(27): 3823-3833
 21. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1997; 73(2): 204-207
 22. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36(5): 1206-1213
 23. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123(1): 134-140
 24. Gupta K, Krishnaswamy G, Kamad A, Peiris AN. Insulin: A novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323(3): 140-145
 25. Vara JAF, Casado E, Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(2): 193-204
 26. Hanada M, Feng J, Hemmings BA. Structure, regulation and function of PKB/AKT—a major therapeutic target. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1697(1-2): 3-16
 27. Organization WH. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. Geneva: WHO, 1999
 28. Jo MW, Khang YH, Yun S, Lee JY, Lee MS, Lee SI. Proportion of death certificates issued by physicians and associated factors in Korea, 1990-2002. *J Prev Med Pub Health* 2004; 37(4): 345-353 (Korean)
 29. Oh KC, Park SH, Park JC, Jin do K, Park CS, Kim KO, Jang HJ, Lee JY, Park CH, Han TH, Yoo KS, Kim JH, Kim DJ, Lee MS, Park CK. Is the prevalence of cryptogenic hepatocellular carcinoma increasing in Korea? *Korean J Gastroenterol* 2005; 45(1): 45-51 (Korean)