

# 공복 혈당과 위암 발생 위험에 관한 코호트 내 환자-대조군 연구

전재관<sup>1)</sup>, 곽진<sup>1)</sup>, 박수경<sup>1)</sup>, 최윤희<sup>1)</sup>, 김연주<sup>1)</sup>, 신애선<sup>2)</sup>, 장성훈<sup>3)</sup>, 신혜림<sup>4)</sup>, 유근영<sup>1),5)</sup>

서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>, 반더빌트대학교 의과대학<sup>2)</sup>, 건국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3)</sup>, 국립암센터 국가암관리사업지원평가연구원<sup>4)</sup>, 국립암센터<sup>5)</sup>

## Fasting Serum Glucose Level and Gastric Cancer Risk in a Nested Case-control Study

Jae Kwan Jun<sup>1)</sup>, Jin Gwack<sup>1)</sup>, Sue Kyung Park<sup>1)</sup>, Yun-Hee Choi<sup>1)</sup>, Yeonju Kim<sup>1)</sup>,  
Aesun Shin<sup>2)</sup>, Soung-Hoon Chang<sup>3)</sup>, Hai-Rim Shin<sup>4)</sup>, Keun-Young Yoo<sup>1),5)</sup>

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1)</sup>, Center for Health Services Research, Vanderbilt University Medical Center<sup>2)</sup>, Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Konkuk University<sup>3)</sup>, Research Institute for National Cancer Control and Evaluation, National Cancer Center<sup>4)</sup>, National Cancer Center<sup>5)</sup>

**Objectives** : Diabetes has been reported as a risk factor for several cancers. However, the association between diabetes and gastric cancer has been inconsistent. The aim of this study was to evaluate the association between the fasting serum glucose level and gastric cancer risk in Korea.

**Methods** : Among the members of the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC) from 1993 to 2004, a total of 100 incident gastric cancer cases were ascertained until December 31, 2002 and 400 controls were matched according to age, sex, and year and area of enrollment. Of the eligible subjects, those without fasting serum glucose level information were excluded, with a total of 64 cases and 236 controls finally selected. On enrollment, all subjects completed a baseline demographic and lifestyle characteristics questionnaire, and had their fasting serum glucose level measured. The *Helicobacter pylori* infection status was determined by an immunoblot assay using long-term stored serum. The odds ratios (ORs) were estimated

using conditional and unconditional logistic regression models adjusted for the *H. pylori* infection status, smoking, drinking, education, follow-up period and matching variables.

**Results** : The ORs for risk of gastric cancer according to the serum glucose level were 1.33 [95% CI=0.50-3.53] and 1.66 [95% CI=0.55-5.02] for the categories of 100-125 and 126 mg/dL or greater, respectively, compared to the category of less than 100 mg/dL. No increased risk of gastric cancer according to the serum glucose level was found (p-trend=0.337).

**Conclusions** : This study provides no evidence for an association of the serum glucose level with gastric cancer.

J Prev Med Public Health 2006;39(6):493-498

**Key words** : Gastric cancer, Fasting serum glucose, Nested case-control study, Korea

## 서론

1980년대 이후 우리나라는 지속적인 생활경제수준의 향상과 전국민 의료보험 확대 실시 및 보건의료 기술의 향상으로 인해 평균수명이 연장되었다 [1]. 평균수명의 연장은 서구화된 생활양식과 함께 한국인의 만성퇴행성질환 증가의 중요한 원인이 되었다. 만성퇴행성질환 중에서 암 발생은 최근 20년간 꾸준히 증가하여 매년 10만 명 이상의 암환자가 새로이 발생하고

있다. 한국인의 주요 호발암으로는 남성에서 위암, 폐암, 간암, 대장암 순이고, 여성에서는 위암, 유방암, 대장암, 자궁경부암 순이다 [2]. 남녀 모두에서 발생률 1위인 위암은 현재 사망률이 감소하는 추세이기는 하나 여전히 높은 발생률과 사망률로 인하여 사회경제적으로 질병부담이 높아 국가 암관리 차원에서 매우 중요한 암이다 [3].

현재까지 알려진 위암 발생의 위험요인으로는 연령의 증가, N-nitroso 화합물의 지

속적인 섭취, 과도한 염분섭취, 전분과 같은 고탄수화물 식이, *Helicobacter pylori* 감염, 위 수술력, 만성 위축성 위염, 위점막의 화성 (metaplasia) 등이 있다 [4]. 만성 위축성 위염과 위점막의 화성의 경우에서와 같이 위암은 전구병변에서 일련의 발암과정을 거쳐서 위암으로 진행을 하게 되는데, 당뇨병이 위암의 원인 중 하나로 주목을 받게 된 것은 당뇨병환자에서 보이는 인슐린 저항성으로 인한 고인슐린혈증 또는 고혈당증이 발암과정에 관여할 것이라는 이유 때문이다 [5]. 실제로 Augstin 등 [6]은 환자-대조군 연구를 통해 당부하지수

접수 : 2006년 6월 13일, 채택 : 2006년 9월 13일

본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임. (과제고유번호: 0520140-1)

책임저자 : 유근영 (서울특별시 중로구 연건동 28번지, 전화 : 02-740-8324, 팩스 : 02-3673-3540, E-mail : kyyoo@plaza.snu.ac.kr)

(glycemic load)와 위암과의 관련성을 제시하여 위암 발생에 있어 인슐린의 관련 가능성을 제기하였다. 그러나 당뇨병과 위암 발생간의 관련성에 대해서는 아직도 일치되지 않은 결과들이 존재하는데, 최근 지역사회 기반의 코호트 연구 [7-9]에서 서로 상반된 결과를 제시하고 있다. 한국의 한 코호트 연구 [7]와 유럽인 대상의 코호트 연구 [8]에서는 공복 혈당치와 위암 발생이 서로 관련성이 없는 것으로 보고되었다. 하지만 이 두 연구는 위암 발생과 밀접한 관련성이 있는 *H. pylori* 감염 여부를 고려하지 않은 결과이기 때문에 제한점이 있다. 일본의 한 코호트 연구 [9]에서는 *H. pylori* 감염 여부를 고려한 뒤 혈당치가 높은 군에서 위암의 위험도가 3.1배 증가함을 보고하였다. 그러나 이 연구는 비교군을 삼분위수 (tertiles)로 나누어 분석한 결과로, 비교군을 나누는 기준이 각각 95, 104 mg/dL로 모두 정상 혈당범위 내에 존재하고 기준간의 범위가 좁아서 실제 임상에서 이용되는 질병기준(WHO 또는 미국당뇨병학회 기준)으로 나눠 결과를 산출하는 것에 비해 결과를 해석하는데 어려움이 있다.

이에 본 연구는 위암과 위암 발생의 위험요인으로서의 당뇨병과의 관련성을 밝히기 위하여 코호트 내 환자-대조군 연구 (nested case-control study)를 통해 공복 혈당치에 따른 위암 발생의 관련성을 조사하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 코호트 내 환자-대조군 연구로서, 한국인 다기관 암코호트 (Korean Multi-Center Cohort, KMCC)를 기반으로 하였다. KMCC 코호트는 한국인에서 암의 원인을 규명하고자 1993년부터 암이 없는 건강인을 대상으로, 충주, 함안, 울진, 영일 등 4개 지역사회에서 구축되었다. 자세한 KMCC 연구 방법은 Yoo 등 [10]에 기술되었다.

위암 확인은 2002년 12월 31일까지 중앙암등록자료에 위암(ICD-10 기준 C16)으로 등록되었거나 건강보험공단수진자료와 의무기록지 조사에서 위 선암으로 인한

입원이 확인된 경우 중 첫 진단일이 코호트 입적 이후인 경우를 위암 환자로 정의하였다. 추적관찰 종료시점까지 관찰한 결과, 총 100명의 위암 환자를 확인하였다. 대조군은 KMCC 대상자 중 추적조사 기간 중 과거력 상 암으로 진단된 적이 없었고, 중앙암등록자료나 건강보험자료에 암으로 등록되거나 수진한 기록이 없는 사람들로 선별하였다. 그 중, 위암 환자와 입적 지역, 입적 연도, 성별이 일치하고, 연령이  $\pm 5$ 세 이내로 일치하는 사람들을 무작위로 4명씩 개별 짝짓기를 시행하여 총 400명을 선별하였다 [11]. 잠정적 환자-대조군 중, 입적 당시 측정된 공복 혈당치가 없는 사람을 제외하였고, 환자군 64명과 대조군 236명을 최종 연구대상으로 분석에 이용하였다. 64쌍의 최종 연구대상은 1:4 짝짓기를 원칙으로 하였으나 최종 대상자 선정과정에서 1:3 짝짓기가 11쌍, 1:2 짝짓기가 3쌍, 1:1 짝짓기가 1쌍이 발생하였다.

### 2. 자료 수집

모든 대상자는 코호트 입적 당시 연령, 성별, 교육수준 등의 신상정보와 흡연 및 음주 습관, 신체활동, 식이 습관, 약물 복용력, 질병 과거력, 여성력 등의 생활습관 및 질병의 위험요인 정보는 훈련된 면접조사자에 의한 설문 면접조사를 통해 얻어졌다. 혈당치를 포함한 각종 검사결과는 최소한 6시간 공복상태에서 채취된 혈액에서 측정되었다. 모든 측정은 표준화된 측정법을 마련하여 4개 지역에서 동일한 방법으로 측정이 이뤄졌다. 공복 혈당의 측정은 Hexokinase법을 이용하였다. 채취된 혈액은 혈청, 혈장, 적혈구 및 buffy coat 형태로  $-70^{\circ}\text{C}$  저온 냉동고에 보관하였고, 소변 시료는  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 냉동고에 보관하였다. *H. pylori* 감염 여부는 입적 당시 채취하여 보관 중인 혈장을 이용하여 *H. pylori* 특이 IgG 항체에 대한 western blot 법(Helico Blot 2.1<sup>TM</sup>, MP Biomedicals Asia Pacific, Singapore)을 통해 확인하였다 [12].

본 연구는 생체시료 수집을 포함한 모든 정보수집에 대하여 입적 당시 대상자들에게 문서화된 동의서를 받았으며, 2001년 11월 서울대학교병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

### 3. 자료 분석

설문자료 중 흡연습관은 비흡연, 과거흡연, 현재흡연의 범주로 구분하였고, 음주 습관도 같은 방법으로 세 범주로 나눠 구분하였다. 교육수준은 정규교육을 받지 못한 경우, 초등교육 중퇴 이상 고등학교 졸업 이하, 대학교 중퇴 이상의 세 범주로 구분하여 분석에 이용하였다. 추적관찰기간은 2년을 기준으로 두 군으로 나눴는데, 환자군은 코호트 등록일로부터 최초의 위암 진단일까지이며, 대조군은 코호트 등록일로부터 사망일 또는 추적 종료 시점인 2002년 12월 31일까지의 기간으로 계산하였다.

측정된 공복 혈당치는 미국 당뇨병학회의 기준 (ADA criteria) [13]으로 99 mg/dL 이하를 정상군, 100-125 mg/dL 범위를 공복혈당장애군 (impaired fasting glucose, IFG), 126 mg/dL 이상을 당뇨병군으로 구분하였다.

환자군과 대조군의 사회-인구학적 특성 및 위험요인의 차이를 비교하기 위하여 카이제곱검정을 시행하였다. 공복 혈당수준에 따른 위암 발생의 대응위험도 (odds ratio)와 95% 신뢰구간은 조건화 및 비조건화 로짓회귀분석모형을 통해 산출하였다. 이용된 보정변수로는 짝짓기 변수로 이용된 연령, 성별, 입적 지역, 입적 연도 이외에 교육수준, 흡연 및 음주습관, *H. pylori* 감염 여부, 추적관찰기간이 있다. 공복 혈당치와 위암 발생과의 양-반응관계를 검정하기 위하여 경향성의 우도비 검정 (likelihood test for trend)을 이용하였다. 양-반응관계 검정에 이용된 공복 혈당치는 정상군, 공복혈당장애군, 당뇨병군으로 순위척도화하여 검정통계량을 구하였다. 이때 산출된 검정통계량은 항상 자유도 1인  $\chi^2$  분포를 따른다 [14]. 이를 경향성의 우도비 검정법의 통계적 유의성을 평가하는데 이용하였다. 검정에 이용된 모든 분석은 SAS v9.1을 이용하였다 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

## 결 과

환자군 64명 중 남성이 43명 (67.2%), 여

성이 21명 (32.8%)이고, 평균연령은 남녀 각각 63.4세 (표준편차 8.0세), 62.6세 (표준편차 7.5세)이다. 지역별로는 함안 지역 환자가 34명으로 전체 환자의 53.1%를 차지하고, 충주 지역은 22명, 영일과 울진 지역이 각각 4명이었다. 입적 후 1년 이내 발생된 위암건수 15건 (23.4%), 입적 후 5년 이후에 진단된 경우는 14건 (21.9%)이었다. 암종의 해부학적 부위별로 보면 비분문부 (non-cardia)가 42건 (65.6%), 분문부 (cardia)가 2건 (3.1%), 발생부위를 알 수 없는 경우가 20건 (31.3%)이었다 (Table 1).

Western blot 방법을 이용한 *H. pylori* 항체 양성률은 환자군에서 89.1%였고, 대조군에서는 89.0%로 두 군 모두에서 높은 수준의 양성률을 보였으며 두 군 간 차이는 관찰되지 않았다. 설문조사에서 본인이 당뇨병 병력이 있다고 응답한 사람은 환자군에서 9.4%, 대조군에서 7.2%로 두 군 간 차이는 관찰되지 않았다. 추적관찰기간의 중앙값 (median)은 환자군에서 2.4년, 대조군에서 6.5년이었다. 교육수준, 흡연습관, 음주습관 또한 두 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2).

공복 혈당수준에 따른 위암 발생의 대응 위험도 산출을 위해 조건화 로짓회귀분석을 시행한 결과, 공복 혈당치가 정상군 ( $\leq 99$  mg/dL)에 비해서 위암 발생의 대응위험도가 공복혈당장애군 (100-125 mg/dL)에서는 1.33배 (95% CI=0.50-3.53), 당뇨병 ( $\geq 126$  mg/dL)에서는 1.66배 (95% CI=0.55-5.02)로 관찰되었으며, 공복 혈당치에 따른 용량-반응 관계도 관찰되지 않았다 ( $p$  for trend=0.337). 위암 발생의 대응위험도를 비조건화 로짓회귀분석으로 산출했을 경우, 정상군에 비해 공복혈당장애군에서 1.43배 (95% CI=0.59-3.48), 당뇨병에서 1.69배 (95% CI=0.60-4.78)로, 공복 혈당치에 따른 용량-반응 관계도 역시 관찰되지 않았다 ( $p$  for trend=0.263). 추적관찰기간 첫 2년 이내에 발생한 환자와 그 대조군을 제외한 경우, 정상군에 비해 공복혈당장애군과 당뇨병의 위암 발생의 대응위험도는 조건화 로짓회귀분석에서는 각각 1.64배 (95% CI=0.59-4.56), 1.77배 (95% CI=0.57-5.45)였고, 비조건화 로짓회귀분석에서는 각각 1.88배 (95% CI=0.72-4.93), 1.80배

(95% CI=0.56-5.82)였다. 공복 혈당치에 따른 위암 발생의 용량-반응 관계도 관찰되지 않았다 (Table 3).

공복혈당장애 기준이 109 mg/dL 이하, 110-125 mg/dL, 126 mg/dL 이상 (WHO 기준)을 기준으로 분석하였을 때도 역시 공복 혈당치에 따른 용량-반응 관계는 관찰되지 않았다 (결과 자료 미제시).

*H. pylori* 항체 양성 반응을 보인 대상자들에게서 공복 혈당치에 따른 위암 발생의 대응위험도는 공복혈당장애군에서 1.30배 (95% CI=0.48-3.48), 당뇨병에서 1.97배 (95% CI=0.56-6.98)였으며, 용량-반응 관계는 관찰되지 않았다 ( $p$  for trend=0.291) (결과 자료 미제시). *H. pylori* 항체 음성 반응을 보인 대상자들에서도 공복 혈당치에 따른 위암 발생의 대응위험도를 계산하였으나, *H. pylori* 항체 음성 반응을 가진 위암 발생 숫자가 거의 없어 대응위험도를 계산할 수 없었다.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of gastric cancer patients

Characteristics	Categories	No.(%)
Age (year)	- 49	3 ( 4.7)
	50 - 59	17 (31.3)
	60 - 69	30 (46.9)
	70 - 82	14 (21.9)
Sex	Male	43 (67.2)
	Female	21 (32.8)
Recruited areas	Haman county	34 (53.1)
	Choonju city	22 (34.4)
	Uljin city	4 ( 6.3)
	Youngil county	4 ( 6.3)
Recruited year	1993	10 (15.6)
	1994	8 (12.5)
	1995	16 (25.0)
	1996	9 (14.1)
	1997	1 ( 1.6)
	1998	13 (20.3)
	1999	6 ( 9.4)
	2000	1 ( 1.6)
Data sources	Central cancer registry	62 (96.9)
	Medical insurance	2 ( 4.1)
Anatomical site	Cardia	2 ( 3.1)
	Non-cardia	42 (65.6)
	Unspecified	20 (31.3)
Follow-up duration (year)	< 1	15 (23.4)
	1-2	7 (10.9)
	3-5	28 (43.8)
	> 5	14 (21.9)

**Table 2.** Distribution of gastric cancer risks in case and control groups

Characteristics	Cases (n=64)		Controls (n=236)		p-value*
	No.	(%)	No.	(%)	
Age (year)	- 49	3 ( 4.7)	10 ( 4.2)		0.974
	50 - 59	17 (31.3)	66 (32.2)		
	60 - 69	30 (46.9)	114 (48.3)		
	70 - 82	14 (21.9)	46 (19.5)		
Sex	Male	43 (67.2)	164 (69.5)		0.724
	Female	21 (32.8)	72 (30.5)		
Education (year)	Uneducated	20 (31.3)	65 (27.5)		0.898
	1 - 12	43 (67.2)	167 (70.8)		
	13 ≤	1 ( 1.6)	4 ( 1.7)		
	Unreported	0 ( 0.0)	1 ( 0.4)		
Smoking status	Never	22 (34.4)	95 (40.3)		0.768
	Previous	9 (14.1)	33 (14.0)		
	Current	28 (43.8)	87 (36.9)		
	Unreported	5 ( 7.8)	21 ( 8.9)		
Alcohol intake	Never	24 (37.5)	93 (39.4)		0.633
	Previous	8 (12.5)	18 ( 7.6)		
	Current	27 (50.0)	101 (42.8)		
	Unreported	5 ( 7.8)	24 (10.2)		
<i>H. pylori</i> infection	Negative	7 (10.9)	26 (11.0)		0.986
	Positive	57 (89.1)	210 (89.0)		
Past history of diabetes	Yes	6 ( 9.4)	17 ( 7.2)		0.563
	No	58 (90.6)	219 (92.8)		
Follow-up duration (year)	< 2	22 (34.4)	7 ( 3.0)		<0.001
	≥ 2	42 (65.6)	229 (97.0)		

\*p-values were calculated using chi-square test

**Table 3.** Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of gastric cancer risk according to fasting serum glucose level

Fasting glucose level, mg/dL	Cases		Controls		OR*	95%CI	OR†	95%CI
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)				
Cases within first 2 years of follow-up and their controls excluded								
- 99	21 (50.0)	96 (61.5)			1.00		1.00	
100-125	13 (31.0)	35 (22.4)	1.64	(0.59-4.56)	1.88	(0.72-4.93)		
126 -	8 (19.1)	25 (16.0)	1.77	(0.57-5.45)	1.80	(0.56-5.82)		
			p-trend=0.257		p-trend=0.191			
Subjects with diabetes excluded								
- 99	36 (62.1)	153 (69.9)			1.00		1.00	
100-125	16 (27.6)	44 (20.1)	1.13	(0.44-2.91)	1.42	(0.57-3.52)		
126 -	6 (10.3)	22 (10.0)	1.02	(0.29-3.68)	0.86	(0.20-3.63)		
			p-trend=0.894		p-trend=0.817			
Total								
- 99	37 (57.8)	159 (67.4)			1.00		1.00	
100-125	16 (25.0)	45 (19.1)	1.33	(0.50-3.53)	1.43	(0.59-3.48)		
126 -	11 (17.2)	32 (13.6)	1.66	(0.55-5.02)	1.69	(0.60-4.78)		
			p-trend=0.337		p-trend=0.263			

\*Odds ratios were derived from a conditional logistic regression model adjusted for *H. pylori* infection, smoking, drinking, and education level. Cases and controls were matched on age, sex, year and area of enrollment, and follow-up duration.

†Odds ratios were derived from a unconditional logistic regression model adjusted for age, sex, *H. pylori* infection, smoking, alcohol drinking, education level, year and area of enrollment, and follow-up duration.

## 고찰

정상군에 비하여 공복혈당장애군 또는 당뇨병군에서 위암 발생의 대응위험도는 통계적으로 유의하지 않았고, 공복 혈당치에 따른 양-반응 관계 역시 관찰되지 않았다. 이 결과는 미국 당뇨병학회 기준뿐만 아니라 WHO 기준으로 관찰하였을 때도 같은 결과를 보였다.

이러한 결과는 Jee 등 [7]과 Rapp 등 [8]의 연구결과와 일치하고 있다. Jee 등의 연구는 한국인 1,298,385 명을 대상으로 10년간 추적 관찰한 대규모 코호트 연구로 당뇨병군을 126-139 mg/dL 와  $\geq 140$  mg/dL로 제시하였는데, 기준군(<90 mg/dL)에 비해 남성은 각각 1.08배 (95% CI=0.94-1.24), 1.00배 (95% CI=0.91-1.10)이며 여성에서는 각각 0.99배 (95% CI=0.87-1.12), 1.01배 (95% CI=0.88-1.19)였다. 공복 혈당치에 따른 양-반응 관계는 남녀 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다 (남성: p for trend=0.53, 여성: p for trend=0.90). 이 연구는 기존의 역학적 연구들의 제한점이었던 표본의 크기와 적은 환자수 문제를 극복한 연구 결과로 상당한 의의가 있다.

유럽에서 시행된 Rapp 등의 연구는 140,000명을 대상으로 평균 8.4년간 추적 관찰을 한 코호트 연구로 역시 남녀 모두에서 공복 혈당치에 따른 양-반응 관계를

입증하지 못하였다 (남성: p for trend=0.56, 여성: p for trend=0.65). 유럽의 코호트 연구에서 나온 이상의 결과는 우리나라에 비해 위암 발생률과 *H. pylori* 항체 양성률이 낮은 지역 [15]의 결과라는 점에서 의의가 있다.

한편 1988년부터 40세 이상의 일본인 2,466명을 9년간 추적 관찰한 히사야마 연구 (Hisayama study) [9]에서는 공복 혈당기준을 <95 mg/dL, 95-104 mg/dL, >104 mg/dL 세 군으로 나눠서 상대위험도를 평가하였는데, 일본의 연구진은 낮은 혈당군에 비해서 중간 혈당군, 높은 혈당군이 각각 2.3배 (95% CI=1.1-5.0), 3.1배 (95% CI=1.5-6.4)로 위암 발생의 위험이 증가됨을 관찰하였다. *H. pylori* 항체 양성 반응을 보인 대상자들만으로 제한하였을 경우, 높은 혈당군에서 위암 발생의 위험이 4.2배나 증가됨을 관찰하였으나 *H. pylori* 항체 음성 반응군에서는 통계적으로 유의한 결과를 제시하지 못했다. 이상의 히사야마 연구 결과는 *H. pylori* 감염과 공복 혈당 사이에 위암 발생의 위험에 대한 어떠한 상호작용 가능성을 제시해주고 있다. 당뇨병과 위암 발생과의 관련성에 대한 설명 가능한 생물학적 발생기전으로 첫째, 당뇨병환자에서 위 배출 시간 (gastric emptying time)의 지연과 담즙산의 역류가 관찰되는데 [16,17], 위 배출 시간의 지연은 N-nitroso 화합물과

같은 발암물질에 노출될 기회를 증가시키고, 역류된 담즙산은 그 자체로 위암의 발암물질로 작용하거나, 발암물질의 촉진제로 작용하여 위점막에 대한 영향을 강화한다 [18]. 둘째, 지속적인 인슐린 저항성이 고인슐린혈증을 유발하며, 이때 높아진 인슐린과 인슐린에 의해 합성과 활동이 촉진된 IGF-I (insulin-like growth factor-I)이 세포 증식의 촉진 및 세포자멸사 (apoptosis)의 감소를 통해 암 유발 기전에 관여할 것으로 알려져 있다 [5]. 그러나 일련의 일관성 없는 대규모 역학적 연구 결과들은 당뇨병과 위암 간 원인적 연관관계에 대해 논쟁의 소지를 부여한다. 더군다나, 지금까지 역학적 연구에서는 대장암, 췌장암, 간암, 자궁내막암 등이 당뇨병과 관련되어 있음이 주로 보고되었고 [19-22], 위암을 비롯한 유방암, 전립선암, 식도암 등은 그 연구 결과가 일치되지 않고 있다 [7-9,23].

본 연구는 다음의 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 분석에 이용된 총 위암 환자수가 64명으로 통계적 검정력이 충분하지 않았다. 실제로 본 연구에서 당뇨병군 ( $\geq 126$  mg/dL)의 정상군 ( $\leq 99$  mg/dL)에 대한 대응위험도의 크기는 1.66이고, 이를 토대로 계산한 post-hoc 검정력은 30% 정도의 낮은 수준에 머물렀다. 비록 본 연구결과가 국내의 대규모 역학적 연구 [7,8]와 비슷한 결과를 보였지만 낮은 검정력으로 인해 '공복 혈당치와 위암 발생은 서로 관련성이 없다'라는 결론이 제 2종 오류로 인한 결과일 가능성을 배제할 수가 없다. 둘째, 분석에 있어서 1:4 짝짓기를 시행하였으나 공복 혈당치의 결측값으로 인하여 불완전한 짝이 발생하였다. 그럼에도 불구하고 연령, 성별, 교육정도, *H. pylori* 감염 여부 등 주요 요인들의 환자-대조군 간 분포 차이는 관찰되지 않았고, 분석에 있어서 조건화 및 비조건화 로짓회귀분석을 함께하여 두 결과간에 차이가 없음을 확인하였다. 셋째, 연구에 이용된 공복 혈당치는 입적 당시 측정된 결과이긴 하나, 추적관찰기간이 짧아 (중앙값=2.4년) 실제 암의 잠재기를 충분히 고려하지 못하였다. 본 코호트 대상자들은 입적 당시 신체검

진을 통해서 암 유병자를 색출하지만, 이미 진행 중인 암 환자가 포함될 가능성을 배제할 수 없다. 넷째, 공복 혈당치는 입적 당시 1회 측정된 결과이므로 추적관찰기간 동안의 상태변화를 반영할 수 없었다. 다섯째, 공복혈당 측정 당시 최소한 6시간 이상의 공복상태를 유지해야 함에도 불구하고 공복 상태를 유지하지 못하였을 가능성이 존재하기 때문에 분류 비뚤림의 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 여섯째, 암 발생 작용기전에 있어서 원인이라고 생각되는 인슐린 저항성은 공복 혈당치와 반드시 일치하지는 않는다. 일곱째, 혈중 혈당 및 인슐린농도는 당뇨병의 종류, 유병기간, 치료여부, 투약 중인 경구혈당강하제의 종류 등에 의해 달라질 수 있으나 본 연구에서는 상기 사항들을 고려하지 못하였다. 설문조사에서 질병 과거력에 당뇨병이 있다고 대답한 23명을 제외한 분석 결과를 Table 3에 제시하였다. 마지막으로 본 연구에서 고려된 위암 발생의 위험요인 이외의 다른 요인들, 특히 식이요인들을 고려하지 못하였다. 과도한 염분섭취, 질산염 또는 아질산염과 같은 N-nitroso 화합물, 과일이나 야채 또는 이들에 풍부하게 들어있는 미세영양소 등이 위암 발생과 관련성이 있다고 알려져 있다 [4].

이상의 여러 제한점에도 불구하고 본 연구는 코호트 참여자를 대상으로 하는 코호트 내 환자-대조군 연구로 다음의 장점이 있다. 첫째, 주요 노출 정보인 공복 혈당치와 *H. pylori* 감염 상태는 위암 발생 이전의 결과로 관련성의 시간적 선후관계를 명확히 하였다. 둘째, 공복 혈당치의 분류기준을 미국 당뇨병학회에서 새로이 제시하는 기준을 채택하여 다른 연구에 비해 결과 해석이 용이하다. 공복혈당장애 기준의 하한치를 100 mg/dL로 낮춘 이 기준은 한국인을 대상으로 하는 후향적 코호트 연구를 통해 이미 적용 가능함을 검증 받았다 [25]. 셋째, 다른 특정 노출 정보가 기억력 등에 의해 후향적 또는 간접적으로 수집되지 않고 질병 발생이전의 설문자료만을 이용해 비뚤림의 영향을 최소화하였다. 넷째, 입적 당시 설문조사 및 건강검진을 통해 위암 유병자를 색출하였기 때문에 환자 발생

에 대한 분류오류 비뚤림의 가능성을 줄일 수 있었다. 다섯째, 추적관찰기간 동안 발생한 위암 환자의 발생을 중앙암등록자료만을 이용하지 않고 추가로 보험공단자료를 이용하여 위암 수진자를 확인한 다음, 의무기록조사를 실시하였기 때문에 환자군과 대조군 선정에 있어서 분류오류 비뚤림을 최소화하였다. 여섯째, KMCC 코호트 연구에 참여한 모든 기관들은 표준화된 공통 프로토콜을 사용하였기 때문에 위험요인에 대한 정보를 수집하는데 변이성을 줄일 수 있었다.

본 연구는 위암의 발생에 있어 당뇨병의 관련성을 입증하지 못하였음에도 불구하고, 코호트 내 환자-대조군 연구를 통하여 주요 노출요인과 위암 발생의 시간적 선후관계를 명확히 하였고, 환자군과 대조군 선정에서부터 분석에 있어 *H. pylori*와 같은 교란요인을 보정하는 등 비뚤림을 최소화하는 일련의 과정을 통하여 연구 결과의 타당성을 높여 그 의의가 있겠다.

## 요약 및 결론

당뇨병은 일부 암에 있어 위험요인으로 알려져 있다. 그러나 우리나라에서 국가암관리 차원에서 중요성이 높은 위암과 당뇨병과의 관련성은 여전히 제한적이고 일치하지 않는다. 이에 본 연구는 한국인에서 공복 혈당치와 위암 발생과의 관련성을 평가하고자 코호트 내 환자-대조군 연구를 시행하였다. 연구 결과, 공복 혈당치가 정상군( $\leq 99$  mg/dL)에 비해 공복혈당장애군(100-125 mg/dL)과 당뇨병군( $\geq 126$  mg/dL)의 대응위험도와 95% 신뢰구간은 각각 1.33배 (95% CI=0.50-3.53), 1.66배 (95% CI=0.55-5.02)로 나타났으며, 공복 혈당치에 따른 위암 발생 위험의 용량-반응 관계도 관찰되지 않았다. 본 연구 결과는 한국인에 있어서 위암과 공복 혈당과의 관련성을 제시하지 못하였다.

본 연구 결과가 관련성을 제시하지 못하였음에도 불구하고 당뇨병은 우리나라에서 꾸준히 증가하고 있어 인슐린 저항성이라는 측면에서 암을 포함한 여러 질환의 위험인자로 그 중요성이 강조되고 있다.

따라서 위암과 당뇨병과의 관련성을 더욱 정확하게 파악하기 위해 향후 충분한 추적관찰 기간과 충분한 수의 위암 환자가 확보된 연구가 필요할 것이다. 또한 공복 혈당치를 대신해서 혈중 인슐린농도나 인슐린 저항성 상태를 정확히 반영할 수 있는 생체지표(biomarker)를 이용한 연구가 추가로 시행되는 것이 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Korean National Statistical Office. Life-tables. Available from: URL: [http://www.nso.go.kr/nso-2005/pds/j-potal/potal\\_01/potal\\_0107/index.jsp](http://www.nso.go.kr/nso-2005/pds/j-potal/potal_01/potal_0107/index.jsp)
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. Yoon SJ, Lee H, Shin Y, Kim YI, Kim CY, Chang H. Estimation of the burden of major cancers in Korea. *J Korean Med Sci* 2002; 17(5): 604-610
4. Nomura A. Stomach Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p.707-724.
5. Kim HJ, Jee SH. Insulin resistance and cancer. *Korean J Epidemiol* 2005; 27(2): 38-50 (Korean)
6. Augustin LSA, Gallus S, Negri E, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and risk of gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 581-584
7. Jee SH, Ohn 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
8. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006; 49(5): 945-952
9. Yamagata H, Matsumoto T, Kiyohara Y, Tanaka K, Nakamura S, Kato I, Kubo M, Shirota T, Tanizaki Y, Iida M. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 789-794
10. 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 Pacific J Cancer Prev* 2002; 3(1): 85-92
11. Shin AS. A nested case-control study on the association of *Helicobacter pylori* infection

- with gastric cancer within the cohort [dissertation]. Korea; Seoul National Univ.:2004 (Korean)
12. Park CY, Cho YK, Kodama T, El-Zimaity HM, Osato MS, Graham DY, Yamaoka Y. New serological assay for detection of putative *Helicobacter pylori* virulence factors. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4753-4756
  13. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-3167
  14. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research Volume I-The Analysis of Case-Control Studies. 1st ed. Lyon; IARC Scientific Publications: 1980
  15. Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigma. *Int J Cancer* 2003; 106(6): 953-960
  16. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 2001; 44(9): 1080-1093
  17. Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, Klupa T, Stachura J, Sieradzki J. *Przegl Lek* 1996; 53(7): 540-543
  18. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589(1): 47-65
  19. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283(19): 2552-2558
  20. Wideroff L, Gridley G, Møller-Jensen L, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(18): 1360-1365
  21. Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* 2003; 46(5): 595-607
  22. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormality (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104(6): 669-676
  23. Hjalgrim H, Frisch M, Ekblom A, Kyvik KO, Melbye M, Green A. Cancer and diabetes: a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients. *J Intern Med* 1997; 241(6): 471-475
  24. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics* 1988, 44(4): 1157-1168
  25. Ryu S, Chang YS, Kim DI, Suh BS, Kim WS. What will be the proper criteria for impaired fasting glucose for Korean men? *J Prev Med Public Health* 2005; 38(2): 203-207 (Korean)