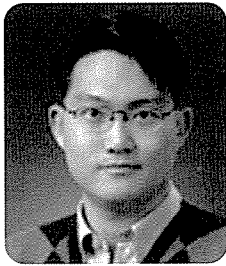


일반인보다 4배 높은 당뇨병환자의 간암 발생



권혁상 교수
가톨릭대학교 강남성모병원
내분비내과

당뇨병환자에서 간암의 발생위험도는 일반인에 비해 약 4배 이상 높으며 과도한 알코올 섭취 혹은 B형 및 C형간염바이러스 감염이 동반될 경우 최대 40배 이상 간암발생 위험도가 증폭된다

간암은 우리나라에서 빈도가 높은 암 중의 하나이며 대부분의 경우 B형 및 C형간염 바이러스 감염이 원인인 것으로 알려져 있다. 그러나 약 5% 가량의 간암환자 중에서는 원인미상의 간암이 존재한다. 비만, 당뇨 및 이상지질혈증 등에 의해 발생하는 비알코올성 지방간질환이 원인미상 만성 간질환의 가장 흔한 원인 중 하나이며 비알코올성 지방간질환 환자 중 일부는 간경변 및 간부전으로 진행하며 드물게는 간암으로도 진행할 수 있다고 보고 되면서 최근 비알코올성 지방간질환에 대한 관심이 증가되고 있다.

당뇨병으로 인한 간암 발생률 증가

최근 10년 사이에 우리나라에서도 비만과 제 2형 당뇨병환자가 급격히 증가되어 비알코올성 지방간질환 환자도 증가되었을 것으로 추정되며 장기간 추적하면 비알코올성 지방간질환에 의한 원인미상 간경변, 간암도 증가되었을 것으로 예상되고 있다. 보건복지부에서 전 국민을 대상으로 시행한 국민건강영양 조사자료에 의하면 20세 이상의 성인에서 비만인 사람의 유병률 양상을 분석한 결과 1995년에 남자 16.7%, 여자 11.0%였던 것이 1998년에 남자 26.0%, 여자 29.5%, 2001년에는 남자 32.4%, 여자 29.4%로 조사되어 전체적으로 증가하는 추세를 보여주었고 이에 따라 제 2형 당뇨병의 유병률도 증가하였다. 최근 미국에선 C형간염 바이러스 감염 및 원인미상 간경변에 의한 간암 발생이 증가하고 원인미상 간경변의 50% 이상에서 조직소견 및 임상소견상 비알코올성 지방간질환과 관계가 있는 것으로 발표된 바 있다. 실제로 지난 10년간의 국내 한 대학병원의 간암환자 원인별 분석에 의하면 10년 전에 비해 원인미상의 간암 유병률이 증가하였으며 아마도 이러한 증가추세에는 비알코올성 지방

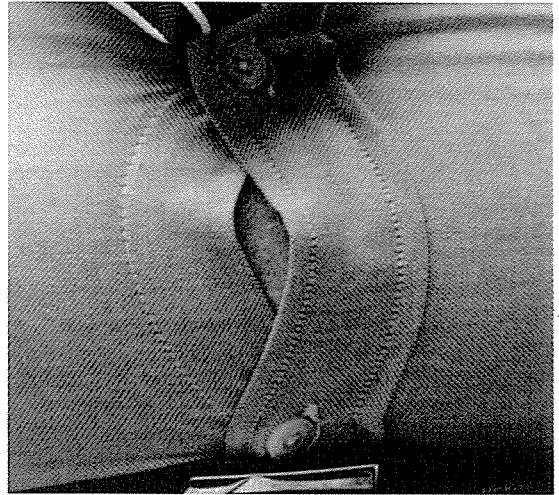
간질환의 증가와 연관되어 있을 것을 시사한 바 있다.

이와 같이 당뇨병이 간암의 발생위험도를 높일 것이라는 가정은 몇 개의 대규모 코호트 연구결과 및 각종 환자-대조군 연구결과를 통해 이미 오래전부터 제기되었다.

이중에서도 스웨덴에서 발표되었던 총 153,852명의 당뇨병환자를 대상으로 한 코호트 연구결과를 보면 최대 24년간의 추적조사기간 중 533명의 간암 환자가 발생하여 남자가 47배, 여자가 34배로써 남자 당뇨병환자의 간암발생 위험도가 더 높았다. 또한 간암발생에 영향을 줄 수 있는 알코올 과다섭취, 간경변, 간염 등의 위험요인을 가지고 있었던 당뇨병환자를 제외하더라도 당뇨병에 의한 간암발생 위험도는 3배가 높은 것으로 분석되었다. 당뇨병과 간암발생 위험도에 대한 대규모 연구가 대부분 미국을 비롯한 서구에서 수행되었으나 최근 일본 후쿠오카에서의 약 7000명을 대상으로 한 코호트 연구결과에서도 당뇨병에 의한 간암발생 위험도가 2.06배로 조사되었으며 간염 혹은 간경변을 동반한 경우 2.9배로 위험도가 증가된다고 보고 된 바 있다.

고인슐린혈증과 비만으로 인한 간암 발생

당뇨병의 경우 간암 이외에도 신장암, 담도암, 췌장암, 대장암 및 유방암 등과의 관련성이 높은 것으로 보고되고 있다. 제 2형 당뇨병환자에서 대부분 동반되는 고인슐린혈증 혹은 에스트로겐 등이 이들 암 발생과 연관이 있을 것으로 추정되고 있다. 즉 당뇨병과 관련된 간암의 경우 대부분 제 2형 당뇨병환자들에게서 발생하였으며 고인슐린혈증에 따른 인슐린자체 혹은 인슐린양



비만은 간조직의 섬유화를 유발해 간암의 위험인자가 될 수 있다

성장인자 등이 간세포에서 돌연변이 혹은 암세포로의 분화에 영향을 미칠 것으로 추정되고 있다. 또한 당뇨병이 비알코올성 지방간질환 및 원인미상의 간경화를 증가시킴으로써 간암발생에 관여할 것이라는 주장도 제기되고 있다. 즉 미국의 경우 비알코올성 지방간질환을 가진 환자의 40~100%가 비만하며 20~75%는 제 2형 당뇨병을 가지고 있으며 이들의 간조직에서 관찰되는 섬유화 소견의 심한 정도가 비만 혹은 당뇨병의 심한 정도와 연관된다는 연구결과가 보고된 바 있다.

또한 B형 혹은 C형간염바이러스를 제외한 원인미상 간경변환자의 최대 70%가 비만 혹은 당뇨병을 함께 가지고 있다고 보고되었다. 따라서 비만 혹은 당뇨병이 간조직의 섬유화를 유발하며, 간암의 가장 중요한 위험인자이면서 전구병변인 간경변의 발생을 유발시키므로 비만 혹은 당뇨병이 간암(특히 원인미상 간암)의 위험인자라고 가정할 수 있다. 그러나 일부 연구에서 인슐린저

항성을 동반한 제 2형 당뇨병뿐만 아니라 제 1형 당뇨병에서도 간암발생 위험도가 증가되는 것으로 알려져 고인슐린혈증 이외의 다른 기전이 함께 관여할 것으로 추정되고 있다.

만성 간질환 환자의 당뇨병으로 인한 간암
 한편으로는 간암의 전구병변이 되는 각종 만성 간질환을 가진 환자들의 경우 당대사이상 소견을 대부분 동반하고 있으므로 간암으로 발전하는 과정 속에서 당뇨병도 함께 발생하므로 연관성이 높은 것처럼 관찰되는 것이라는 주장도 있다. 마지막으로 췌장의 발생과정에 관여하는 전사인자 중 돌연변이가 췌장내 베타세포 기능부전을 초래하여 당뇨병이 발생한다고 하는 연구 결과도 보고된 바 있다.

음주와 흡연, 간암발생을 높여
 간암발생의 위험요인으로 알려진 다른 원인들과 당뇨병과의 연관관계에 대한 최근 미국 LA지역에 등록된 간암환자들을 대상으로 한 연구결과에서 당뇨병이 있는 경우 25배, 과도한 알코올 섭취(매일 360ml의 맥주캔 4개 이상 혹은 매일 1잔의 용량이 103ml인 포도주 4잔 이상 혹은 매일 1잔의 용량이 45ml인 양주 4잔 이상)를 하는 경우 3.4배의 간암발생 위험도를 나타낸다. 반면, 당뇨병이 있으면서 과도한 알코올 섭취를 할 경우 당뇨병이 없으면서 알코올 섭취가 적은 경우에 비해 간암발생 위험도가 17.3배로 증폭되어 나타났다. 또한 현재 흡연을 하고 있거나 최근에 담배를 끊은 경우 간암발생 위험도가 1.5배였으나 당뇨병이 있으면서 현재 흡연을 하고 있거나 최근에 담배를 끊은 경우 당뇨병이 없으면서 흡연



과음은 간질환의 발생위험을 높이므로 음주를 절제하는 것이 바람직하다

력이 없는 경우에 비해 간암발생 위험도가 4.9배로 더 높아졌다. 특히 B형 혹은 C형간염 바이러스 감염이 있는 경우 간암발생 위험도가 8.6배였으나, 당뇨병환자가 B형 혹은 C형간염 바이러스 감염이 있는 경우엔 당뇨병이 없으면서 간염바이러스 감염도 없는 경우에 비해 무려 간암발생 위험도가 47.8배나 높았다.

텍사스의대에서 이루어진 또 다른 연구에 따르면 역시 당뇨병이 있는 경우 간암발생 위험도가 2.4배, 매일 80ml의 알코올을 섭취하는 과도한 알코올 섭취의 경우 간암발생 위험도가 2.6배였는데 비해 당뇨병이 있으면서 과도한 알코올 섭취를 하는 경우엔 간암발생 위험도가 9.9배로 증폭되는 경향을 보여주었다.

이와 같이 당뇨병환자에서 과도한 알코올섭취에 의해 간암발생위험도가 증폭되어 나타나는 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 다만 고혈당 및 알코올에 의한 산화스트레스 증가가 세포변이 등을 통해 간암발생에 영향을 주는 것으로

추정되고 있는데 특히 과도한 알코올 섭취에 의한 산화스트레스의 증가가 당뇨병 발생 자체도 증가시킬 수 있다고 알려져 있다.

불포화지방산 섭취로 혈당조절과 영양보충
대개 당뇨병에 걸리면 식사량을 줄이거나 운동량을 늘려야 하고 단백뇨를 동반한 당뇨병신증이 있을 경우엔 단백질 섭취도 제한해야 한다. 반면 간질환의 경우엔 반대로 충분한 영양분 섭취와 운동제한 등으로 몸의 피로를 피해야 하며 복수를 동반한 간경변을 제외하면 오히려 단백질 등의 섭취도 권장하고 있어 당뇨병환자가 간질환을 함께 가지고 있을 경우 식생활 조절이 매우 어려운 것이 사실이다. 따라서 당뇨병환자가 간암을 비롯한 간질환을 가지고 있을 경우엔 특별한 관심과 주의가 필요하며 환자마다 개별화된 치료원칙을 적용하기 위해 주치의와의 잦은 상담과 진료가 필요할 때가 많다. 당지수가 낮은 식품이 특히 간경변을 동반한 당뇨병환자에서 식후혈당의 급격한 증가에 따른 고인슐린혈증을 줄이므로 효과적이라는 보고가 있으며 지방질 섭취시에는 간내 지방축적을 예방하기 위해서 인슐린저항성을 초래하는 포화지방산보다는 불포화지방산을 섭취하는 것이 좋다.

비만 당뇨병환자는 체중감량부터

체중감량이 인슐린감수성을 증가시키므로 당뇨병환자에서 혈당조절도 양호하게 할 뿐아니라 비알코올성 지방간질환에서의 간내 지방축적도 감소시킬 수 있으므로 비만한 당뇨병환자에서는 간암예방을 위해서도 체중감량이 매우 중요한 치료방법이 될 수 있다. 그러나 너무 급격한 체

중감량은 오히려 간내 염증반응과 섬유화를 악화시켜 비알코올성 지방간염이 간경변으로 진행될 수도 있어서 체중감량의 속도가 매우 중요하며 고도비만의 경우라도 절대로 1주일에 1.5kg이상의 체중감량을 하지 않도록 권고하고 있다. 일반적인 경우라면 1주일에 약 0.5kg의 체중감량이 가장 이상적이다.

경구약제로 조절이 안 될 때에는 주저없이 인슐린치료

대부분의 항당뇨병 경구약제가 간기능장애가 있는 경우 금기에 해당하므로 상대적으로 인슐린 치료를 해야 하는 경우가 많다. 특히 간경변 혹은 간암을 동반한 당뇨병환자의 경우 인슐린요구량이 다른 당뇨병환자에 비해서 훨씬 많은 경우가 대부분이다. 특히 상당수의 간경변을 동반한 간암환자들의 혈당패턴이 주로 아침식전 공복혈당은 저혈당에 빠지기가 쉬운 반면 오히려 낮(주간)에는 고혈당이 심하게 나타나는 경우가 많다. 따라서 주간 고혈당 조절을 위해 아침식전에 주사하는 중간형(혹은 지속형) 인슐린 용량을 무조건 증량하다가 다음날 아침식전에 심각한 저혈당을 초래할 수 있다. 이럴 경우 해결 방법은 지속형 인슐린을 하루 1~2회 주사한 후 식후혈당 상승에 대해서는 결국 매식전 속효성 인슐린을 주사해야 한다. 한편 과거 인슐린치료가 당뇨병환자에서 간경변을 유발시킨다는 보고가 있어 인슐린치료의 폐해에 대한 염려가 있었다. 그러나 대규모 장기임상연구에서 아직까지 인슐린치료에 의해 간경변이 증가한다는 보고는 없으며 더구나 혈당조절이 불량할 경우 결국 간암을 포함한 간질환의 악화를 초래할 수 있으며

로 경구약제로 조절이 안 될 경우엔 주저없이 인슐린치료를 시작해야 한다.

과다한 알코올 섭취의 금지와 조기발견을 위한 노력 필요

간질환의 발생을 예방하고 간경변으로의 진행을 미리 막는 것이 간암을 예방하기 위한 최선의 대책이라는 것은 잘 알려져 있다. 특히 앞서 언급한 바와 같이 당뇨병환자의 경우 과다한 알코올 섭취 혹은 B형, C형간염 바이러스 감염 등이 함께 병발될 경우 간암의 발생위험도가 증폭되어 나타난다. 따라서 B형간염 백신 및 치료약제, C형 바이러스 감염의 예방과 치료 등을 통한 간염바이러스 감염예방은 물론 과다한 알코올 섭취의 방지가 가장 중요한 간암 예방법이 될 것이다. 한편 당뇨병과 관련될 것으로 추정되는 원인미상 간암의 경우에서도 예방 및 조기발견을 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다. 현재까지 비알코올성 지방간질환이 간암의 발생에 직접적인 역할을 하는지 혹은 비알코올성 지방간질환의 원인이 되는 질환(비만, 당뇨 등)에 의한 간암의 발생인지 확실치 않다. 그러나 이론적으로는 당뇨병, 고지혈증, 비만, 고혈압 등의 비알코올성 지방간질환의 위험요소를 조절함으로써 원인미상 간암 발생방지에 기여할 것으로 생각된다. 실제로 체중을 약 10% 감소시킬 경우 비알코올성 간염에서 관찰되는 각종 조직소견의 호전이 있었음이 보고 된 바 있다. 또한 만성 C형간염환자 중 조직검사상 지방간염이 함께 동반된 경우 체중감소 혹은 철저한 혈당조절이 만성 C형간염의 자연경과에 좋은 결과를 줄 수 있을 것이라는 보고도 있다.

체중감소를 통한 당뇨병 예방 실천

원인미상 간질환에 의한 간암은 일반적인 간암 조기검진 프로그램에 포함되지 않으므로 상대적으로 진단이 늦어지고 진단 당시 종양의 크기도 더 크게 발견되며 발견당시의 나이도 많은 것으로 보고되고 있다. 그러나 간경변을 동반한 비알코올성 간질환 및 비만한 원인미상 간경변환자에서 간암발생 위험도가 높을 것이라고 가정한다면 조직검사상 명확한 섬유화 혹은 간경화 소견을 보이는 비알코올성 지방간염환자에 대해서는 이후 간암 조기발견을 위한 정기적인 검진을 강화해야 한다. 또 아직 당뇨병이 발병하지 않았다면 체중감소 등을 통해 적극적인 예방책을 실천해야 할 것이다. 당뇨병환자에서 정기적으로 간암에 대한 정기적인 검진을 의무화해야 하는지에 대해서는 아직까지 충분한 증거가 확보되지 않았다. 그러나 특히 B형 혹은 C형간염 바이러스 보균자는 물론 과다한 알코올 섭취를 할 경우엔 조기검진이 필요할 것으로 사료된다. 일부 연구에 의하면 비만한 남성(4.6배)이 여성(1.68배)에 비해 간암발생 위험도가 높다고 보고되었다.

결론적으로 당뇨병환자에서 간암의 발생위험도는 일반인에 비해 약 4배 이상 높으며 과다한 알코올 섭취 혹은 B형 및 C형간염 바이러스 감염이 동반될 경우 최대 40배 이상 간암발생 위험도가 증폭된다. 따라서 간암예방을 위해서는 철저한 금주와 간염예방법이 필수적이며 부수적으로 비만한 당뇨병환자의 경우 적절한 속도의 체중감량이 필요하며 혈당조절을 위한 약제선택 및 저혈당의 위험에 대해서 각별한 주의를 요한다. 