

비만으로 인한 대사적 합병증을 가진 소아 및 청소년에서 흑색가시세포증의 임상적 의의

동아대학교 의과대학 소아과학교실, 의과학연구원*

최희원 · 조규량 · 유재호*

Clinical significance of acanthosis nigricans in children and adolescents with obesity induced metabolic complications

Hee Won Chueh, M.D., Gyu Rang Cho, M.D. and Jaeho Yoo, M.D.*

Department of Pediatrics, Medical Sciences Research Institute*
College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea

Purpose : This study investigated the clinical significance of AN in children and adolescents with obesity induced metabolic complications.

Methods : Forty-nine patients who had obesity induced metabolic complications were participated in this cross-sectional study. Obesity induced metabolic complications are as follows: hypertension, dyslipidemia, impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)>3.16. Clinical characteristics, such as, age, percentage-weight-for-height (PWH), pubertal status, blood pressure (BP), fasting plasma insulin level, fasting and post-oral glucose tolerance test 2-hour glucose levels, liver function test, lipid profile, HOMA-IR were compared according to the presence of AN.

Results : Sixty-five percent of patients had AN, 57.1% NASH, 57.1% dyslipidemia, 55.1% hypertension, 46.9% IFG, 24.5% HOMA-IR>3.16 and 16.2% IGT. The patients who were moderately to severely obese with AN had higher incidence of IGT and HOMA-IR>3.16. The patients with AN had significantly higher diastolic BP (79.4 ± 6.9 vs 75.4 ± 5.6 mmHg), fasting levels of plasma insulin (10.6 ± 6.0 vs 6.2 ± 5.4 μ IU/mL), HOMA-IR index (2.6 ± 1.4 vs 1.4 ± 1.3) and PWH (42.4 ± 13.0 vs $34.3 \pm 1.8\%$). The increasing tendency for the presence of AN was significantly related to the cumulative number of obesity induced metabolic complications. Binary logistic regression analysis revealed that the presence of AN was significantly associated with fasting plasma insulin level, PWH and IFG.

Conclusion : AN could be useful as a clinical surrogate of obesity induced metabolic complications. (Korean J Pediatr 2007;50:987-994)

Key Words : Acanthosis nigricans, Obesity

서론

사회경제적 성장과 함께 우리나라에서도 소아 및 청소년에서 비만 유병률은 점차 증가되고 있다. 23년간 서울 지역 소아 및 청소년의 비만 인구가 남자는 1979년에 1.7%에서 2002년에 17.9

%로 증가되었으며, 여자는 2.4%에서 10.9%로 증가되어 소아 및 청소년의 비만이 심각한 사회적 문제로 제기 되고 있다¹⁾. 소아 및 청소년의 비만이 사회적으로 문제가 되는 것은 소아 및 청소년기의 비만이 고혈압, 관상동맥질환, 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병 및 비알콜성지방간염 등과 같은 대사적 합병증이 초기에 발생할 수 있기 때문이다²⁻⁵⁾. 그러므로 소아 및 청소년기의 비만을 예방하기 위한 노력이 일차적으로 필요하리라 생각되지만, 비만으로 인해 발생한 대사적인 합병증을 초기에 발견하여 보다 적극적인 의학적 개입을 할 필요성이 있다.

흑색가시세포증은 비만아에서 비교적 흔하게 발견할 수 있는 피부 병변이다. 즉, 목과 겨드랑이 주위의 피부가 거칠고, 두꺼우며, 불규칙한 피부 주름과 갈색 색소 침착을 특징으로 하는

접수: 2007년 7월 20일, 승인: 2007년 8월 16일

이 논문은 2006학년도 동아대학교 학술연구비(신임교원과제)에 의하여 연구되었음

책임저자: 유재호, 동아대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Jae Ho Yoo, M.D.

Tel: 051)240-2883 Fax: 051)242-2765

E-mail: pedendo@dau.ac.kr

피부 병변으로 무릎, 팔꿈치, 서혜부 굴곡면에서도 발견될 수 있다⁶⁾. 1976년 Kahn 등⁷⁾의 연구에서 처음으로 흑색가시세포증이 인슐린 저항성과 연관이 있다는 가능성이 제시된 이후 흑색가시세포증과 관련하여 인슐린 저항성 및 제 2형 당뇨병의 발생 위험에 대한 연구들이 진행되고 있으며, 소아 및 청소년들의 비만, 고인슐린혈증, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병의 발생과 연관이 있는 것으로 알려졌다⁸⁻¹¹⁾. 그러므로 미국의 일부 주에서는 흑색가시세포증의 존재 유무를 학교신체검사 항목에 포함하여 검사함으로써 제 2형 당뇨병의 발생 위험군을 조기에 발견하려는 노력을 하고 있으며, 점차 많은 주에서 시행될 예정으로 있다¹²⁾.

본 연구는 비만으로 인한 대사적 합병증을 가진 소아 및 청소년에서 흑색가시세포증의 발현이 고인슐린혈증, 인슐린 저항성 및 공복혈당장애와 내당능장애와 같은 제 2형 당뇨병의 발생 위험과 어떤 관계가 있는지 알아보려고 하였으며, 그 외에도 고혈압, 이상지질혈증, 비알콜성지방간염과 같은 비만으로 인한 대사적 합병증과도 어떤 연관이 있는지 알고 보고자 하였다. 또한 이 연구를 바탕으로 흑색가시세포증이 우리나라 소아 및 청소년의 비만으로 인한 대사적 합병증의 지표로 사용되어질 수 있는지에 대한 가능성을 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대 3상

2004년 3월부터 2006년 8월까지 동아대학교의료원 소아청소년과에서 비만으로 진료를 받았던 환자 중에서 비만으로 인한 대사적 합병증이 발견된 49명을 대상으로 하였다. 비만으로 인한 대사적 합병증은 고혈압, 공복혈당장애, 내당능장애, 비알콜성지방간염, 이상지질혈증, 인슐린 저항성이 있는 경우로 정의하였으며, 이중 한 개 이상의 대사적 합병증을 가진 경우 연구 대상에 포함하였다.

2. 방법

1) 신체 계측치 및 신체 검사

대상군의 사춘기 발달 정도는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였다. 신장은 Harpenden 신장기(Holtain limited, Britain)를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였으며, 체중은 Cass 저울(CAS, Korea)을 이용하여 겹옷을 벗은 상태에서 10 g까지 측정하였다. 비만도(percentage-weight-for-height, PWH)는 1998년 대한소아과 학회에서 발표한 한국 소아 및 청소년 신체발육 표준치를 기준으로 신장별 체중 백분위의 50백분위수 값을 표준체중으로 하여 $[비만도(\%) = (실측체중 - 표준체중) \times 100 / 표준체중]$ 으로 계산하였다. 비만도가 20% 이상인 경우 비만으로 정의하였다. 비만도가 20-29.9%인 경우 경도 비만, 30-49.9%인 경우 중등도 비만, 50% 이상인 경우 고도 비만으로 분류하였다¹⁾. 혈압은 10분 이상의 안정을 유지한 상태에서 oscillometric 혈압계를 이용

하여 측정하였다. 혈압대의 너비는 상완 두께의 약 2/3를 덮을 수 있는 것을 사용하였다. 고혈압의 정의는 2006년 대한 소아과 학회에서 발표한 소아 청소년 혈압 표준치를 기준으로 수축기 혈압이나 이완기 혈압 중 한 가지라도 95백분위수 이상인 경우로 하였다¹³⁾. 그러나 고혈압이 있었던 경우 심장질환, 신장질환, 내분비질환 등을 의심할 만한 증상이 없는 경우 정밀 검사는 진행하지 않았다. 골연령은 왼 손의 단순 방사선 촬영을 통해 Greulich-Pyle 방법으로 판독하였다.

2) 인슐린 저항성 및 감수성 지표

인슐린 저항성의 지표인 homeostatic model assessment-insulin resistance(HOMA-IR)은 다음과 같이 계산하였다. $HOMA-IR = [공복\ 혈장\ 인슐린(\mu U/mL) \times 공복\ 혈장\ 포도당(mmol/L)] / 22.5$. HOMA-IR 값이 3.16 이상인 경우 인슐린 저항성이 있는 것으로 판단하였다¹⁴⁾. 인슐린 감수성의 지표인 quantitative insulin sensitivity check index(QUICKI)는 다음과 같이 계산하였다. $QUICKI = 1 / \{ \log[공복\ 혈장\ 인슐린(\mu U/mL)] + \log[공복\ 혈장\ 포도당(mg/dL)] \}$.

3) 혈청 검사

전날 밤 10시부터 8시간에서 14시간 동안 금식 후 혈액을 채취하여 공복 혈장 포도당, 인슐린 및 혈청 지질을 검사하였으며, 포도당(1.75 g/kg, 최고 75 g)을 경구 섭취 후 120분이 경과한 다음 혈장 당부하 검사 후 2시간 포도당을 측정하였다. 경구당부하검사는 37명의 환자들에게 시행되어졌다. 공복 혈장 포도당이 100-125 mg/dL인 경우 공복혈당장애로 정의하였으며, 경구당부하 검사 2시간 후 혈장 포도당이 140-199 mg/dL인 경우 내당능장애로 정의하였다¹⁵⁾. 총 콜레스테롤은 200 mg/dL 이상, 중성지방은 150 mg/dL 이상, 저밀도지단백 콜레스테롤은 40 mg/dL 이하, 고밀도지단백 콜레스테롤은 130 mg/dL 이상일 때 이상지질혈증으로 정의하였다¹⁶⁾. 비알콜성지방간염은 간질환의 과거력과 알코올 섭취 및 기타 약물 복용의 과거력이 없으면서 B형 간염, A형 간염, C형 간염이 없는 상태에서 혈액의 AST, ALT 수치가 40 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

4) 흑색가시세포증

흑색가시세포증은 시진과 축진을 통해 목과 겨드랑이 주위의 피부가 거칠고, 두꺼우며, 불규칙한 피부 주름과 갈색 색소 침착이 있을 때 진단하였다(Fig. 1A, 1B). 흑색가시세포증의 유무에 따라 대상군의 임상적인 특징을 분석하였으며, 비만으로 인한 대사적 합병증의 발현에 차이가 있는지를 분석하였다. 또한 흑색가시세포증이 비만으로 인한 대사적 합병증을 나타내는 임상적 지표로서 유용하게 사용되어질 수 있는지 평가하기 위하여 흑색가시세포증의 발현과 관련된 위험인자를 알아보려고 하였다.

3. 통계 처리

모든 통계치는 평균±표준편차로 표시하였으며, SPSS software version 11.0(SPSS Inc., USA)를 이용하여 분석하였다. P 값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판

단하였다. 범주형 변수의 빈도와 비율의 비교는 Chi-square tests(Fisher's exact test, Likelihood ratio test for trend)를 이용하였다. 독립집단인 두 군 사이의 평균 분석은 Mann-Whitney 비모수 검정을 이용하였으며, 세 군 사이의 평균 분석은 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 비만으로 인한 대사적 합병증이 동반된 환자에서 흑색가시세포증의 발현과 관계된 위험인자를 알아보기 위해서 binary logistic regression model을 이용한 분석을 시행하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

전체 49명의 나이는 10.7±2.3세였다. 대상군에는 남아가 32명, 여아가 17명이었다. 남아의 나이는 10.9±1.9세였으며, 여아는 10.2±2.8세였다. 사춘기 이전의 환아는 남아가 13명, 여아가 1명이었으며, 사춘기 이후의 환아는 남아가 19명, 여아가 16명이었다. 전체 대상군의 비만도는 39.6±12.1%이었다. 남아의 비만도는 40.1±13.4%였으며, 여아의 비만도는 38.9±9.4%였다. 전체

대상군 중 32(65.3%)명에서 흑색가시세포증이 관찰되었다. 28(57.1%)명의 환아에서 비알콜성지방간염이 관찰되었으며, 이상지질혈증은 28명(57.1%), 고혈압은 27명(55.1%)에서 관찰되었다. 공복혈당장애는 23명(46.9%), 내당능장애는 6명(16.2%)에서 관찰되었다. HOMA-IR 값이 3.16 이상으로 인슐린 저항성을 가진 환아는 12명(24.5%)에서 관찰되었다(Table 1).

2. 흑색가시세포증과 비만의 정도에 따른 대사적 합병증의 발생 빈도

흑색가시세포증의 유무에 따라 두 군으로 분류한 다음, 각 군을 비만도가 30% 이하인 경도 비만군과 30% 이상인 중등도 및 고도 비만군으로 세분하여 각 군 간의 대사적 합병증의 발생 빈도에 어떤 차이가 있는지를 조사하였다. 내당능장애와 HOMA-IR 값이 3.16 이상인 인슐린 저항성은 흑색가시세포증을 동반한 중등도 이상의 비만군에서 각각 의미있게 발생 빈도가 증가되었다 ($P<0.05$, $P<0.05$). 비알콜성지방간염, 이상지질혈증, 고혈압, 공복혈당장애는 흑색가시세포증과 비만의 정도에 따라 발생 빈도 차이를 보이지 않았다(Table 1).

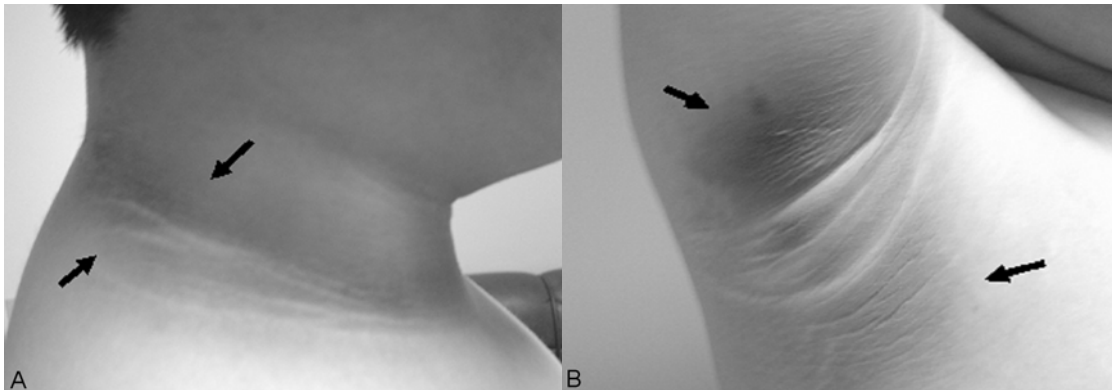


Fig. 1. Acanthosis nigricans is a skin conditions that is clinically characterized by dark, coarse and thickened skin with formation of irregular creases, usually limited to a few specific areas of the body. It is most commonly observed in the posterior neck (A), axilla (B) and groin but can also be seen on the elbows, knuckles, antecubital fossa and face.

Table 1. Characteristics of 49 Patients who have Obesity Induced Metabolic Complications according to Acanthosis Nigricans and Severity of Obesity

	Without AN		With AN		Total	P value
	Mild obesity	Moderate to severe obesity	Mild obesity	Moderate to severe obesity		
NASH	3 (60.0%)	4 (33.3%)	4 (80.0%)	17 (62.9%)	28 (57.1%)	NS
Dyslipidemia	2 (40.0%)	6 (50.0%)	3 (60.0%)	17 (62.9%)	28 (57.1%)	NS
Hypertension	3 (60.0%)	5 (41.7%)	3 (30.0%)	16 (59.2%)	27 (55.1%)	NS
IFG	3 (60.0%)	2 (16.7%)	3 (60.0%)	15 (55.6%)	23 (46.9%)	NS
IGT*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	5 (25.0%)	6 (16.2%)	<0.05
HOMA-IR>3.16*	0 (0.0%)	2 (16.7%)	1 (20.0%)	9 (33.3%)	12 (24.5%)	<0.05

Abbreviations : AN, acanthosis nigricans; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NS, no significant. *P-value<0.05 for likelihood ratio test for trend

3. 흑색가시세포증의 발현에 따른 임상적 특징 및 생화학 검사 비교

흑색가시세포증의 발현과 관련하여 환자의 나이, 성별, 사춘기 발달, 출생체중은 차이를 보이지 않았다. 골연령은 흑색가시세포증이 있는 군에서 1.03±1.44년 증가되어 있었으며, 흑색가시세포증이 없는 군에서도 1.01±1.85년 증가되어 있었다. 골연령은 두 군 모두에서 증가되어 있었으나, 두 군 간에 차이를 보이지는 않았다. 비만도는 흑색가시세포증이 있는 환자에서 42.4±13.0%로 흑색가시세포증이 없는 환자의 34.3±1.8% 보다 높았다($P<0.05$). 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 수축기 혈압이 다소 높았으나(130.8±13.3 mmHg vs 127.8±12.6 mmHg) 의미있는 차이를 보이지는 않았으며, 확장기 혈압은 의미있게 높았

다(79.4±6.9 mmHg vs 75.4±5.6 mmHg, $P<0.05$).

흑색가시세포증이 동반된 환자에서 공복 혈장 포도당이 다소 높았으나(99.4±6.4 mg/dL vs 96.1±6.3 mg/dL) 의미있는 차이를 보이지는 않았으며, 공복 인슐린(10.6±6.0 μ IU/mL vs 6.2±5.4 μ IU/mL, $P<0.01$)은 증가되어 있었다. 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 HOMA-IR 값(2.6±1.4 vs 1.4±1.3, $P<0.01$)이 의미있게 높았으며, QUICKI 값(0.61±0.14 vs 0.81±0.27, $P<0.01$)은 의미있게 낮았다. 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, AST가 높았으나 흑색가시세포증이 없는 환자와 비교해서 의미있게 높지는 않았다. 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 ALT와 고밀도지단백 콜레스테롤은 낮았으나 흑색가시세포증이 없는 환자와 비교해서 의미있게 낮지는 않았다(Table 2).

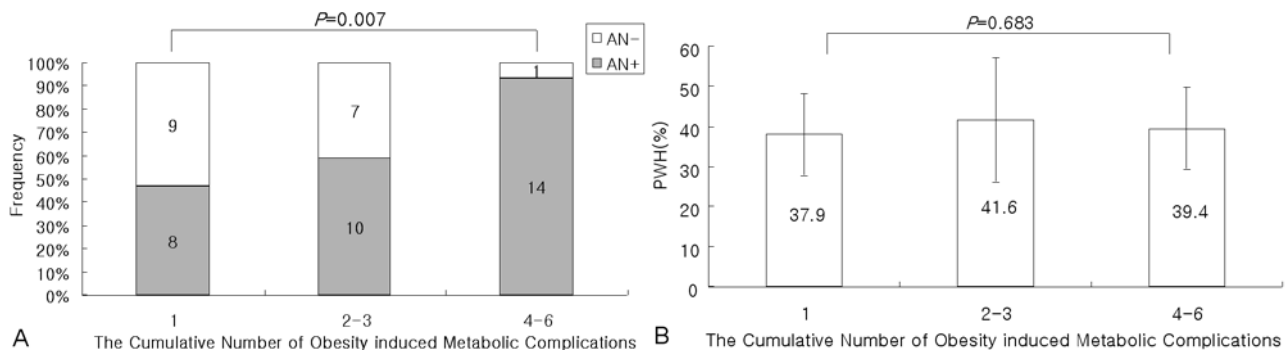


Fig. 2. The increasing tendency for development of acanthosis nigricans (AN) was significantly related to the cumulative number of obesity induced metabolic complications (A). This tendency was irrespective of patients' percentage-weight-for-height (PWH) (B).

Table 2. Clinical Characteristics and Biochemical Parameters of The Patients with Obesity Induced Metabolic Complications

	With AN (n=32)	Without AN (n=17)	P value
Age (yr)	10.5±2.2	11.1±2.4	NS
Sex (male/female)	23/9	9/8	NS
Pubertal status (prepubertal/pubertal)	9/23	5/12	NS
PWH (%)*	42.4±13.0	34.3±7.8	<0.05
Birth weight (kg)	3.34±0.54	3.36±0.33	NS
Advanced skeletal maturation (yr)	1.03±1.44	1.01±1.85	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	130.8±13.3	127.8±12.6	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)*	79.4±6.9	75.4±5.6	<0.05
Fasting insulin (μ IU/mL)*	10.6±6.0	6.2±5.4	<0.01
Fasting glucose (mg/dL)	99.4±6.9	96.1±6.3	NS
Total cholesterol (mg/dL)	186.6±46.2	181.8±31.1	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	110.9±30.3	105.2±23.0	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.7±11.5	43.5±7.9	NS
Triglyceride (mg/dL)	152.5±140.0	100.4±46.0	NS
AST (IU/L)	48.5±32.1	46.2±35.9	NS
ALT (IU/L)	82.2±55.1	89.5±106.2	NS
HOMA-IR*	2.6±1.4	1.4±1.3	<0.01
QUICKI*	0.61±0.14	0.81±0.27	<0.01

Abbreviations : AN, acanthosis nigricans; PWH, percentage-weight-for-height; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; NS, no significant. *P-value<0.05

Table 3. The Interaction between Acanthosis Nigricans and Individual Variables using Binary Logistic Regression Model

	B	S.E.	Wald	Df	P-value	Exp (B)	95.0% C.I. for EXP (B)	
							Lower	Upper
Sex	-0.200	0.750	0.071	1	NS	0.819	0.188	3.565
Age	-0.183	0.151	1.463	1	NS	0.833	0.619	1.120
PWH*	0.074	0.028	6.801	1	<0.01	1.076	1.018	1.138
NASH	1.251	0.742	2.838	1	NS	3.493	0.815	14.968
Dyslipidemia	-0.177	0.758	0.054	1	NS	0.838	0.190	3.703
Hypertension	0.792	0.770	1.058	1	NS	2.207	0.488	9.977
IFG*	1.815	0.756	5.773	1	<0.05	6.143	1.397	27.006
Fasting insulin*	0.151	0.066	5.149	1	<0.05	1.163	1.021	1.324
Constant	0.277	2.719	0.010	1	NS	1.319		

Abbreviations: PWH, percentage-for-weight-height; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; IFG, impaired fasting glucose; NS, not significant. *P-value<0.05

4. 흑색가시세포증과 비만으로 인한 대사적 합병증과의 관계

비만으로 인한 대사적 합병증을 한개만 가지고 있는 환아는 대상군 중에서 17(34.7%)명이었으며, 2-3개를 가지고 있는 환아는 17(34.7%)명이었다. 4-6개의 대사적 합병증을 가진 환아는 15(30.6%)명이었다. 한 개의 대사적 합병증을 가진 환아에서 흑색가시세포증이 동반된 경우는 8(47.0%)명 이었으며, 2-3개의 대사적 합병증을 가진 환아에서는 10(58.2%)명, 4-6개의 대사적 합병증을 가진 환아에서는 14(93.3%)명이었다. 비만으로 인한 대사적 합병증을 많이 가지고 있을수록 흑색가시세포증의 발현이 의미있게 증가되었다(P<0.01)(Fig. 2A). 비만으로 인한 대사적 합병증의 누적 갯수에 따른 각 군에서 비만도는 각각 37.9±10.2%, 41.6±15.5%, 39.4±10.2%로 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2B).

5. 흑색가시세포증의 발현과 관련된 인자들

비만으로 인한 대사적 합병증이 동반된 환아에서 흑색가시세포증의 발생 위험인자를 평가하기위해 성별, 나이, 비만도, 비알콜성지방간염, 이상지질혈증, 고혈압, 공복혈당장애, 내당능장애, 공복 혈장 인슐린을 변수로 binary logistic regression model을 통한 분석에서 비만도와 공복 혈장 인슐린이 높을수록, 공복혈당장애가 있을 경우 흑색가시세포증의 발생 위험이 증가하였다(Table 3).

고 찰

흑색가시세포증은 피부가 거칠고, 두꺼우며, 불규칙한 피부 주름과 갈색 색소 침착을 특징으로 하는 피부 병변으로 조직학적으로는 각화과다증(hyperkeratosis) 및 유두종증(papillomatosis)를 특징으로 한다⁶⁾. 흑색가시세포증은 주로 목과 겨드랑이 주위에서 발견되지만 무릎, 팔꿈치, 서혜부 굴곡면에서도 발견되어질 수 있으며, 남성호르몬 과잉 및 인슐린 저항성과 밀접한 관련이

있는 것으로 알려져 있다^{17, 18)}.

흑색가시세포증의 병태생리에 대해서는 확실히 알려진 바가 많지 않지만, 유력하게 제안되고 있는 발생 기전은 다음과 같다. 혈장내 인슐린의 농도가 증가하게 되면 인체 내 인슐린 수용체가 기능적으로 감소하게 된다. 인슐린 수용체의 기능적 감소로 인해 인슐린 수용체의 전형적인 기능인 포도당의 사용, 세포 성장, DNA 합성, 단백질 및 지방 대사에 영향을 미치게 된다. 각막세포(keratocyte) 및 피부섬유모세포(dermal fibroblast)는 인슐린과 결합하여 성장을 촉진시키는 역할을 수행하는 인슐린양 성장 인자 수용체를 가지고 있다. 기능적으로 인슐린 수용체의 감소가 일어남으로 인해 인슐린양 성장 인자 수용체의 발현이 상대적으로 증가되고 혈중에 증가되어 있는 인슐린과 결합하여 각막세포 및 피부섬유모세포의 증식이 과도하게 일어남으로써 흑색가시세포증이 발생하게 되는 것으로 생각되고 있다^{19, 20)}. 그러나 흑색가시세포증은 인슐린 저항성과 남성호르몬 과잉이 없는 인구군에서도 다수 관찰되어지고 있어 흑색가시세포증의 발생에는 다양한 인자들이 관여할 것으로 생각되어지고 있다.

Stuart 등²¹⁾이 학교신체검사를 통해 미국의 소아 및 청소년들을 대상으로 흑색가시세포증의 발생빈도를 조사하였을 때 7.1%에서 흑색가시세포증이 관찰되었다. 그러나 흑색가시세포증의 발현은 인종적인 차이에 따라 그 발생 빈도에서 매우 큰 차이를 보이고 있다. 미국의 소아 및 청소년들을 대상으로 한 조사에서 원주민 미국인의 경우 40%, 아프리카계 미국인에서 13.3%, 라틴 아메리카계 미국인에서 5.7%가 흑색가시세포증을 가지고 있었으나, 비라틴 아메리카계 백인 미국인에서는 0.5%에서 발견되었다. 비만한 소아 및 청소년들을 대상으로 흑색가시세포증의 유병율을 조사하였을 경우 원주민 미국인의 경우 약 90%, 아프리카계 미국인의 경우 약 50%, 라틴 아메리카계 미국인의 경우 약 15%, 비라틴 아메리카계 백인 미국인에서는 약 5%에서 흑색가시세포증이 발견되었다²²⁾. 당시 연구에서 아시아계 미국인에 대한 조사는 없었다. 또한 우리나라를 포함한 아시아인에서 흑색가시세포증의 유병율이 전체 인구군에서 어느 정도인지 조사한

연구는 아직 없는 실정이다. 이번 연구에서는 전체 대상군 중 32(65.3%)명에서 흑색가시세포증이 관찰되었다. Yamazaki 등²³⁾이 비만 클리닉에서 진료 중인 일본의 소아 및 청소년들을 대상으로 조사한 42%보다는 높은 발생 빈도를 보였으며, Hud 등²⁴⁾이 미국 성인 비만 클리닉에서 진료 중인 환자들을 대상으로 조사하였을 때 약 74%의 환자에서 흑색가시세포증이 발견된 것보다는 낮은 발생 빈도를 보였다. 그러나 이와 같은 결과들은 일개의 비만 클리닉을 대상으로 한 결과로 전체 인구군중에서 흑색가시세포증의 유병율을 대변하지는 못할 것으로 생각된다. 그러므로 보다 많은 수의 비만아를 대상으로 흑색가시세포증의 유병율에 대한 조사가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 또한 흑색가시세포증이 인슐린 저항성이라는 기본적인 병태생리에 기인하는 것이지만 인종적인 차이에 따라 다양한 유병율을 보일 수 있으므로 각 인종별로 흑색가시세포증의 발현에 영향을 미치는 유전 인자 및 인슐린 저항성과 관련된 대사적 합병증에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 이를 위해서는 우리나라 소아 및 청소년들을 대상으로 흑색가시세포증의 유병율에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 사료된다.

임상적으로 흑색가시세포증을 진단하고, 심한 정도를 분류하는 통일된 지침이 존재하는 것은 아니다. 하지만 인슐린 저항성과 제 2형 당뇨병의 발생 위험의 지표로서 임상적 의의가 중요시 되면서 정량적 척도의 개발이 시도되고 있다. Stuart 등²⁵⁾에 의해 처음으로 정량적 척도 개발이 시도하였다. 이들은 흑색가시세포증이 얼마나 많은 신체 부위(목, 겨드랑이, 팔오금, 안쪽허벅지)에 발생하는지에 따라 점수를 부여하였다. 그러나 각 신체부위에 발생하는 흑색가시세포증의 심한 정도를 측정하는 기준은 가지고 있지 못했다. 그러므로 이들이 제시한 척도만으로는 흑색가시세포증의 심한 정도를 측정하기에는 다소 한계가 있었다. Burke 등²⁶⁾은 각 신체부위에 발생하는 흑색가시세포증의 심한 정도를 평가하는 항목을 추가하여 새로운 흑색가시세포증의 정량적 척도를 소개하였다. 이들이 개발한 척도에는 목과 겨드랑이에 발생하는 흑색가시세포증의 심한 정도에 따라서 4가지 세부점수 항목을 추가하였으며, 무릎, 팔꿈치, 주먹결절에는 흑색가시세포증의 존재 유무에 따른 점수를 부과하였다. 전체 점수가 4점 미만인 경우에는 흑색가시세포증이 없는 것으로 판정하였으며, 5-7점은 경도, 8-9점은 중등도, 10점 이상은 고도의 흑색가시세포증이 있는 것으로 판정하였다. 이들의 연구에서 고도 흑색가시세포증에서 공복 혈장 인슐린, 공복 혈장 포도당, 신체질량지수, 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 높았으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 낮은 것이 확인되었다. 이번 연구에서는 목과 겨드랑이에 존재하는 흑색가시세포증에 대해서만 시진과 촉진을 통해 흑색가시세포증의 유무를 판단하였기 때문에 흑색가시세포증의 정량적 측정은 되지 않았다. 향후 흑색가시세포증에 대한 진화적인 유병률 조사가 시행될 경우 정량적 척도의 개발을 위한 연구도 병행되어질 필요가 있다고 생각한다.

흑색가시세포증은 비만으로 인한 합병증 중에서 고인슐린혈

증, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병의 발생 위험을 알리는 지표로서 가장 많이 알려져 있다⁸⁻¹¹⁾. 이번 연구에서도 흑색가시세포증을 동반한 환자에서 비만도, 공복 인슐린 및 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR 값이 의미있게 높았으며, 인슐린 감수성의 지표인 QUICKI 값은 의미있게 낮았다. Binary logistic regression model에서도 비만도가 높을수록, 공복 혈장 인슐린이 높을수록 흑색가시세포증의 발생 위험이 증가한다는 것을 보여주었다. 그러므로 우리나라 소아 및 청소년 비만아에서도 흑색가시세포증의 발현은 비만도 및 인슐린 저항성과 연관이 있다고 판단되어진다. 이미 많은 연구들에서 흑색가시세포증이 고인슐린혈증의 가장 유용한 조기 발견 도구로서 언급되면서 제 2형 당뇨병 발생 위험군의 조기 인식 지표로서 사용할 것을 권고하고 있다^{8-11, 23, 27)}. 그렇지만, Nguyen 등²⁸⁾은 고인슐린혈증과 인슐린 감수성에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구에서 흑색가시세포증보다는 체지방의 정도가 고인슐린혈증과 인슐린 저항성과 관련된 가장 중요한 지표라고 하였으며, 흑색가시세포증만으로 인슐린 저항성 및 제 2형 당뇨병의 발생 위험군을 분류하였을 때 약 50%의 잠재적 제 2형 당뇨병 발생 위험군이 누락될 수 있다고 주장하였다. 이번 연구에서 흑색가시세포증과 비만의 정도에 따라 4군으로 분류하여 각 군 간의 대사적 합병증의 발생 빈도를 비교하였을 때, 내당능장애와 인슐린 저항성을 가진 환자들은 흑색가시세포증을 동반한 중등도 및 고도 비만군에서 높은 빈도를 보였다. 우리나라 소아 및 청소년들을 대상으로 한 제 2형 당뇨병에 대한 연구들^{29, 30)}에서도 흑색가시세포증이 진단 시 18-37%에서 동반되고 있으므로 중등도 이상의 비만도를 가진 환자에서 흑색가시세포증이 동반되는 경우 제 2형 당뇨병의 위험이 높은 군으로 분류하여 제 2형 당뇨병의 예방을 위하여 적극적인 의학적인 개입이 필요할 것으로 사료된다. 제 2형 당뇨병 발생 위험군에 대해 조기에 적극적인 의학적인 개입을 하고자 Hardin¹²⁾은 학교신체검사를 통해 흑색가시세포증이 발견될 경우 제 2형 당뇨병 발병의 고위험군을 선별하기 위한 방법을 제안하였는데, 흑색가시세포증이 있으면서 체중이 95백분위수 이상일 경우 식사와 관계없이 하루 중 어느 때든지 측정된 임의혈당이 100 mg/dL 일 경우에 경구당부하검사 및 당화혈색소를 검사할 것을 권고하고 있다. 흑색가시세포증이 있으나 체중이 95백분위수 미만일 경우에는 6개월 간격으로 체중의 변화를 추적 관찰할 것을 권고하였다.

비만으로 인한 대사적 합병증 중 비알콜성지방간염은 57.1%의 환자에서 발견되었다. Hwang 등³¹⁾은 우리나라 소아 및 청소년 비만아들에서 비알콜성지방간염의 유병율이 9.7%라고 보고하였으며, 서구의 보고에 의하면 22.5-52.8%에서 비알콜성지방간염이 동반된다고 하였다³²⁾. 또한 이번 연구에서 이상지질혈증은 57.1%, 고혈압은 55.1%에서 발견되었는데, Kim 등³³⁾은 2001년도 국가 건강 및 영양 조사 보고서를 통해 10-18세 사이의 비만한 소아 및 청소년들에서 수축기 고혈압이 22.7%, 이완기 고혈압이 4.1%에서 발생하였다고 보고하였으며, 수축기 혈압이 95

백분위수 이상, 중성지방이 130 mg/dL 이상, 고밀도지단백 콜레스테롤이 35 mg/dL 이하, 저밀도지단백 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상을 심혈관질환 위험인자로 정의하며 분석한 결과 우리나라 소아 및 청소년 비만아에서 약 60%가 한 가지 이상의 심혈관질환 위험인자를 가지고 있는 것으로 보고하였다. Kim 등³³⁾의 연구보다 이번 연구에서 약 2배 정도 높은 고혈압의 빈도를 보인 것은, 고혈압은 남녀별로 각각의 연령에서 신장별로 수축기 혈압이나 이완기 혈압이 95 백분위수 이상인 것이 확인 되더라도 적어도 3번 이상의 방문에서 고혈압이 확인되어야 하고 oscillometric 법에 의해서 측정된 경우 반드시 청진법으로 확인되어야 하나, 이번 연구에서는 1회의 oscillometric 법으로 측정하여 고혈압을 정의한 것에 기인한 것으로 생각된다. 하지만 고혈압이 증가되는 경향은 확인된 것으로 생각된다. 또한 앞서서 발표된 지표들 보다 이번 연구의 대상군에서 비만으로 인한 대사적 합병증을 많이 가지고 있는 것으로 보이는 것은 연구 대상군이 한 가지 이상의 합병증을 가지고 있는 것에 기인하는 것으로 생각된다.

비만으로 인한 대사적 합병증 중에서 비알콜성지방간염을 가진 경우 흑색가시세포증의 발현 빈도에 대해서는 알려진 바가 없지만, 흑색가시세포증이 동반되어 있는 경우에 그렇지 않은 군보다 공복 혈장 인슐린과 총 지방증(adiposity)이 높은 것으로 보고되었다³⁴⁾. 그러나 frequently sampled intravenous glucose tolerance test(FSIGT)에서는 흑색가시세포증의 유무에 따른 인슐린 저항성의 차이를 증명하지 못했다. 소아 및 청소년들을 대상으로 흑색가시세포증과 관련하여 비만으로 인한 대사적 합병증에 대한 연구들은 소규모의 단일 기관에서 시행된 것이 대부분이었으나, Yamazaki 등²³⁾의 연구에서는 흑색가시세포증이 동반되어 있을 경우 수축기 혈압과 이완기 혈압이 높은 것이 보고되었으며, 이상지질혈증의 발생과는 연관이 없는 것으로 보고하였다. Copeland 등¹¹⁾은 흑색가시세포증이 동반된 비만아에서 고밀도지단백 콜레스테롤이 의미있게 낮다는 보고를 하였다. 이번 연구에서는 비알콜성지방간염, 고혈압, 이상지질혈증은 흑색가시세포증의 유무에 따라 차이를 보이지 않았지만, 비만도에 관계없이 비만으로 인한 대사적 합병증을 많이 가지고 있을수록 흑색가시세포증의 발현이 의미있게 증가되었다. 그러므로 흑색가시세포증은 고인슐린혈증과 제 2형 당뇨병의 발생 위험을 나타내는 지표이외에도 비만으로 인한 대사적 합병증의 심한 정도를 예측하는 척도로써도 사용되어질 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 말하자면 우리나라의 비만한 소아 및 청소년들에서 흑색가시세포증은 제 2형 당뇨병의 발생 위험군을 조기에 찾아내는 유용한 지표로써 사용되어질 수 있을 것으로 생각되며, 비만으로 인한 대사적 합병증의 심한 정도를 예측하는 척도로써도 이용되어질 수 있을 것으로 사료된다. 하지만 흑색가시세포증을 이용하여 제 2형 당뇨병의 위험군과 대사적 합병증의 위험군을 선별하기 위한 지침을 만들기 위해서는 우리나라 소아 및 청소년들의 흑색가시세포증의 유병율에 대한 조사가 선행되어야

할 것으로 생각되며 이를 바탕으로 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구는 비만으로 인한 대사적 합병증을 가진 소아 및 청소년에서 흑색가시세포증이 어떤 임상적 의의를 가지는지 알아보고자 하였다.

방법 : 동아대학교의료원 소아청소년과에서 한개 이상의 비만으로 인한 대사적 합병증으로 진료 받았던 49명의 소아 및 청소년들을 대상으로 하였다. 비만으로 인한 대사적 합병증은 고혈압, 이상지질혈증, 공복혈당장애, 내당능장애, 비알콜성지방간염, HOMA-IR 값이 3.16 이상으로 인슐린 저항성이 있는 경우로 정의하였다. 나이, 비만도, 사춘기 발달 상태, 혈압, 공복 혈장 인슐린, 공복 혈장 포도당, 경구당부하검사 2시간 후 혈장 포도당, 간기능 검사, 혈장 지질 검사, HOMA-IR 값을 흑색가시세포증의 유무에 따라 비교 분석하였다.

결과 : 32(65.3%)명에서 흑색가시세포증이 관찰되었다. 28(57.1%)명의 환자에서 비알콜성지방간염이 관찰되었으며, 이상지질혈증은 28명(57.1%), 고혈압은 27명(55.1%), 공복혈당장애는 23명(46.9%), 내당능장애는 6명(16.2%)에서 관찰되었다. HOMA-IR 값이 3.16 이상으로 인슐린 저항성을 가진 환자는 12명(24.5%)에서 관찰되었다. 내당능장애와 HOMA-IR 값이 3.16 이상인 인슐린 저항성은 흑색가시세포증을 동반한 중등도 이상의 비만군에서 의미있게 발생 빈도가 증가되었다($P < 0.05$, $P < 0.05$). 비만도는 흑색가시세포증이 있는 환자에서 $42.4 \pm 13.0\%$ 로 흑색가시세포증이 없는 환자의 $34.3 \pm 1.8\%$ 보다 높았다($P < 0.05$). 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 확장기 혈압이 높았으며(79.4 ± 6.9 mmHg vs 75.4 ± 5.6 mmHg, $P < 0.05$), 공복 인슐린(10.6 ± 6.0 μ IU/mL vs 6.2 ± 5.4 μ IU/mL, $P < 0.01$)은 증가되어 있었다. 흑색가시세포증이 동반된 환자에서 HOMA-IR 값(2.6 ± 1.4 vs 1.4 ± 1.3 , $P < 0.01$)이 높았으며, QUICKI 값(0.61 ± 0.14 vs 0.81 ± 0.27 , $P < 0.01$)은 낮았다. 비만으로 인한 대사적 합병증을 많이 가지고 있을수록 흑색가시세포증의 발현 빈도가 증가되었다($P < 0.01$). 비만으로 인한 대사적 합병증이 동반된 환자에서 흑색가시세포증의 발생 위험인자를 평가하기 위해 시행한 binary logistic regression model에서 비만도와 공복 혈장 인슐린이 높을수록, 공복혈당장애가 있을 경우 흑색가시세포증의 발생 위험이 증가하였다.

결론 : 흑색가시세포증은 비만으로 인한 대사적 합병증을 조기에 진단할 수 있는 임상적인 지표로써 유용하게 사용되어질 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of

- obesity in school age children in Seoul over the past 23 years. *Korean J Pediatr* 2004;47:247-57.
- 2) Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-8.
 - 3) Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995;126:690-5.
 - 4) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
 - 5) Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-5.
 - 6) Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
 - 7) Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med* 1976;294:739-45.
 - 8) Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR, Shaheb S, Stahn RM. Acanthosis nigricans among native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health* 1994;84:1839-42.
 - 9) Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001;28:372-6.
 - 10) Kobaiissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1412-6.
 - 11) Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichy P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among native American children. *J Okla State Med Assoc* 2006;99:19-24.
 - 12) Hardin DS. Screening for type 2 diabetes in children with acanthosis nigricans. *Diabetes Educ* 2006;32:547-52.
 - 13) Lee JK. Standard blood pressure value in Korean children and adolescents, Program and Abstract, the 56th Annual Spring Meeting of the Korean Pediatric Society; 2006 April 28-29; Youngpyung. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2006.
 - 14) Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500-3.
 - 15) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
 - 16) American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-7.
 - 17) Dunaif A, Green G, Phelps RG, Leibold M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:590-5.
 - 18) Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:461-9.
 - 19) Cruz PD, Hud JA. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98(6 Suppl):82S-85S.
 - 20) Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:199-203.
 - 21) Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989;87:269-72.
 - 22) Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, Gilkison CR, Shaheb S, Smith MM. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9:407-18.
 - 23) Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 2003;45:701-5.
 - 24) Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-4.
 - 25) Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ 3rd. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986;35:197-205.
 - 26) Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999;22:1655-9.
 - 27) Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:1009-14.
 - 28) Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Pathomvanich A, Uwaifo GI, Sebring NG, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001;138:474-80.
 - 29) Lee SY, Shin CH, Yang SW. Clinical characteristics of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:754-63.
 - 30) Choi JG, Ko JM, Lee JH, Choi JH, Yoo HW. Clinical characteristics of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Korea Soc Pediatr Endocrinol* 2006;11:64-9
 - 31) Hwang SW, Kim DH, Kim HS. Prevalence of the nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Korean J Pediatr* 2005;48:13-20.
 - 32) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
 - 33) Kim HM, Park J, Kim HS, Kim DH, Park SH. Obesity and cardiovascular risk factors in Korean children and adolescents aged 10-18 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1998 and 2001. *Am J Epidemiol* 2006;164:787-93.
 - 34) Uwaifo GI, Tjahjana M, Freedman RJ, Lutchman G, Promrat K. Acanthosis nigricans in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an uncommon finding. *Endocr Pract* 2006;12:371-9.