

한국인에서 공복 혈당과 췌장암의 관계

을지의과대학교 가정의학교실, 연세대학교 *국민건강증진연구소, **보건대학원, ***이화여자대학교 의과대학 가정의학교실

김희진* · 지선하*,**,† · 이홍수*** · 이상화*** · 심경원***

연구배경: 당뇨병은 췌장암의 위험인자로 알려져 있으며, 공복혈당은 당뇨병 진단 기준의 일부로 널리 이용되고 있다. 본 연구에서는 장기간의 대규모 전향적 연구를 통하여 한국인에서 공복혈당과 췌장암 사망의 관련성을 밝히고자 하였다.

방법: 한국 암 예방 연구 코호트(the Korean Cancer Prevention Study, KCPS)에 참여한 한국인 1,306,476 명의 자료를 분석하였다. 1993년에서 1995년에 설문지로 생활습관과 과거력을 조사하였고, 공복혈당을 포함한 혈액검사와 신체 계측을 실시하였다. 1993년부터 2002년까지 10년 동안 질병 발생을 조사하여 공복혈당에 따른 췌장암 사망을 분석하였다.

결과: 연구 시작 시점에서 정상군은 1,242,966명, 당뇨병군은 63,510명(4.9%)이었다. 코호트 구성 후 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우를 제외하고 연령, 흡연을 보정하였을 때 당뇨병군에서는 콕스 비례 위험 모형에 의한 췌장암 위험이 증가하였다(남성: HR, 1.8; 95% CI, 1.5~2.1, $P < 0.0001$, 여성: HR, 1.8; 95% CI, 1.3~2.5, $P = 0.0004$). 당뇨병 과거력 유무와 관련 없이 공복혈당 증가에 따라 췌장암 위험도 증가하는 경향을 보였다. 연령 보정 후 공복혈당 100 mg/dL 미만인 경우에 비해 140 mg/dL 이상인 경우 남성의 췌장암 사망 위험은 2.0배(HR, 2.0; 95% CI, 1.6~2.5, $P < 0.0001$), 여성은 2.1배 높았다(HR, 2.1; 95% CI, 1.4~3.1, $P = 0.0002$).

결론: 한국인에서 공복혈당 상승은 연령과 흡연의 영향을 배제한 후에도 췌장암으로 인한 사망 위험을 증가시켰다.

중심 단어: 공복혈당, 당뇨병, 췌장암, 전향적 연구

서 론

췌장암은 조기진단이 어려우며 평균 생존 기간이 6개월로 예후가 좋지 않은 악성 종양이다. 구미에서는 소화기암 중 대장암 다음으로 높은 빈도로 발생하며, 일본에서도 위암, 폐암, 간암, 대장암 다음으로 많은 암이지만 국내에서는 각종 암 중 약 10위 정도로 비교적 드물다. 췌장암은 국내에서도 20년 전에 비해 약 3배 이상의 증가를 보이고 있으며, 생활양식의 서구화로 인해 발생의 증가가 예상되고 있다.^{1,2)} 췌장암의 위험요인으로는 연령, 흡연, 당뇨병, 식후 고혈당, 비만, 운동부족 등이 알려져 있다.

최근 한국인을 대상으로 한 대규모 연구 결과 공복혈당이 높은 경우 암 위험이 증가함이 보고되었다. 약 130만 명을 10년 간 추적 관찰한 결과 공복혈당이 140 mg/dL

이상인 군은 90 mg/dL 미만인 군에 비해 모든 암 위험이 남성 1.29배, 여성 1.23배 높았고, 그 중에서도 췌장암 발생 및 사망 위험은 남성 1.91배(Hazard ratio, HR, 1.91; 95% CI, 1.52~2.41), 여성 2.05배(HR, 2.05; 95% CI, 1.43~2.93)로 가장 높았다.³⁾

당뇨병은 췌장암의 위험인자로 알려져 있다. 당뇨병과 췌장암의 관련성은 여러 연구에서 제기되었는데, Everhart 등⁴⁾의 메타 분석에서는 당뇨병인 경우 췌장암의 비교위험도가 2.1배로 높아졌으며 비교위험도는 9개의 코호트 연구(비교위험도 2.6)에서 11개의 환자-대조군 연구(비교위험도 1.8)보다 더 높게 나타났다. 그러나 당뇨병과 췌장암의 관련성을 분석함에 있어서 두 질환의 선후관계의 혼란은 정확한 분석을 방해할 수 있다. 당뇨병은 췌장암의 결과로 나타날 수 있다. 췌장암은 진단이 늦어지는 경우가 많으므로 췌장암보다 당뇨병을 먼저 진단 받게 되기가 쉽다. 그러므로 당뇨병과 췌장암의 선후관계를 확인할 필요가 있다. 이들의 인과관계는 아직 논란이 되고 있으나, 당뇨병이 새로 발생할 경우 췌장암 여부를 확인해야 할 것으로 생각되고 있다.^{5,6)}

췌장암 발생 초기에는 당뇨병이 췌장암보다 먼저 진단될 수 있고, 췌장암으로 인해 당뇨병이 발생한 경우를

접수일: 2004년 6월 24일, 승인일: 2005년 12월 14일

† 교신저자: 지선하

Tel: 02-2228-1523, Fax: 02-365-5118

E-mail: jsunha@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 한국학술진흥재단의 지원을 받았음(KRF-2002-E00041).

구별하기 어렵다. 그러나 기존의 연구에서는 이러한 점을 고려하지 않고 당뇨병과 췌장암의 관련성을 분석한 경우가 많았고, 일부 연구에서만 당뇨병 과거력의 기간을 조사하여 이러한 영향을 배제하고자 하였다.^{7,8)}

그러므로 이 연구에서는 공복 혈당에 따라 췌장암으로 인한 사망의 위험이 증가한다는 선행 연구에 추가하여, 당뇨병 과거력과 췌장암 간의 선후관계의 혼란을 피하기 위해 첫째로 췌장암 발생이 아닌 췌장암으로 인한 사망을 기준점으로 사용하였고, 둘째로 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우를 분석에서 제외한 후에 한국인을 대상으로 한 장기간의 대규모 전향 연구를 통하여 공복 혈당과 췌장암의 관련성을 알아보하고자 하였다.

방 법

1. 조사 대상

본 연구는 한국 암예방 연구 코호트(the Korean Cancer Prevention Study, KCPS) 자료를 분석한 것으로, KCPS는 국민건강보험공단(the National Health Insurance Corporation)으로부터 보험 급여를 받고 있는 한국인 1,328,943명으로 구성되어 있다. 이들은 공무원, 교직원과 그 피부양자들로 이루어져 있으며, 1992년에서 1995년 사이에 건강검진을 받은 후 매 2년마다 검진을 받으며 10년 간 추적 관찰을 받았다. 기존에 암 과거력을 가진 3,439명과 설문지 작성 전에 사망한 3,339명, 그리고 자료에 결측치가 있거나 극단치에 해당되는 15,689명을 제외한 1,306,476명을 최종 대상으로 하였다. KCPS에 대한 자세한 내용은 이전 논문에 기술하였다.⁹⁾

2. 자료 수집

구조화된 설문지 조사를 실시하였다. 자기 기입식 설문지는 검진 3~4일 전 배부되어 각자 작성한 후 당일 제출하도록 하였으며, 그 내용은 개인의 일반적 특성, 흡연, 음주, 운동, 식습관 등 생활습관과 과거력, 가족력을 포함하였다. 흡연상태는 비흡연, 과거흡연, 현재흡연으로 구분하였다. 추적 조사는 이듬해인 1994년 1월 1일부터 시작하였고, 추적 이전에 사망한 경우는 대상에서 제외하였다.

검진은 매 2년마다 대한임상병리학회외의 외부정도관리(external quality control)에 의해 일정 수준의 검사실 정밀도를 유지함을 인정받은 지역 병의원이나 건강검진센터에서 표준화된 순서에 따라 시행되었다. 숙련된 검사자에 의해 키, 몸무게 등 신체 계측이 이루어졌고, 검진 당일 공복 상태에서 정맥혈을 채취하여 공복혈당을 포함한 혈액검사를 실시하였다.

본 연구에서 당뇨병군의 정의는 이전에 당뇨병으로 진단 받았음을 설문지상에서 보고한 경우와 기초 검진에서 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 하였다. 당뇨병으로 진단 받은 경우는 치료받고 있는 경우와 치료받지 않는 경우를 모두 포함하였다. 비만의 정의는 세계보건기구 아시아 태평양 기준(WHO Asia-Pacific Perspective, 2000)에 따라 체질량지수(body mass index, BMI) 18.5 kg/m² 미만을 저체중, 18.5 kg/m² 이상 22.9 kg/m² 이하를 정상체중, 23.0 kg/m² 이상 24.9 kg/m² 이하를 과체중, 25.0 kg/m² 이상을 비만(I), 30.0 kg/m² 이상을 비만(II)로 하였으나¹⁰⁾ 비만(II)의 수가 너무 적어 비만(I)과 비만(II)를 합쳐서 비만으로 정의하였다.

공복혈당(fasting blood glucose, FBG)은 100 mg/dL 미만, 100 mg/dL 이상 110 mg/dL 미만, 110 mg/dL 이상 126 mg/dL 미만, 126 mg/dL 이상 140 mg/dL 미만, 140 mg/dL 이상의 다섯 군으로 나누었으며 이는 각각 정상, 미국 당뇨병 협회의 공복혈당장애 하향 조정 기준, 기존 공복혈당장애 기준, 당뇨병 기준, 97년 이전 당뇨병 기준에 해당한다.

종점(endpoint)은 췌장암으로 사망한 경우로 하였다. 이는 중앙 암등록 자료(national cancer registry data), 의료보험공단 청구자료, 통계청 사망자료로부터 개인정보보호법에 따라 개인을 식별할 수 없도록 성과와 주소가 노출되지 않은 상태에서 확인되었다.

3. 자료 분석

변수들의 빈도, 극단치를 파악하였다. 일반인구집단의 정상범위를 넘어선 극단치로 판단되는 자료는 0.1%를 넘지 않는 범위 내에서 분석대상에서 제외하였다. 단일변량분석으로 당뇨병 유무에 따라 빈도, 평균, 표준편차를 구하였다. 표 1과 표 5를 제외한 분석에서는 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우를 제외하였다. 연령 분포에 따른 췌장암 사망의 위험도(Hazard ratio, HR)를 파악한 후, 연령을 고려한 상태에서 체질량지수, 흡연, 당뇨병이나 고혈압의 과거력, 당뇨병이나 암 가족력 등의 췌장암 사망에 대한 비교 위험도를 파악하였다. 이에서 관련성을 보인 변수를 중심으로 다변량 분석모형을 통해 각 변수들이 상호 통제된 상태에서 독립적인 영향을 분석하였다. 이때 췌장암 사망까지의 인년(person-year, PY)을 사용하여 비례 위험 모형(Cox proportional hazards model) 분석을 실시하였다. 체질량지수는 정상 체중군을 기준으로 하여 비교하였다. 연령 통제 후 공복혈당에 따른 위험을 분석하였다. 통계분석은 SAS for windows V.8을 이용하였다.

결 과

총 1,306,476명을 분석하였으며 이 중 남성은 833,154명 (63.8%), 여성은 473,322명(36.2%)이었고, 당뇨병인 경우는 63,510명으로 4.9%였다. 췌장암으로 인한 사망은 남성 980명, 여성 388명이었고, 평균 연령은 당뇨병군에서 53.9±10.6세로 비당뇨병군의 46.6±11.6세보다 높았다. 체질량지수도 당뇨병군이 24.0±3.0 kg/m²으로 비당뇨병군의 23.2±2.8 kg/m²보다 높았다(표 1).

연령만을 보정하였을 때 췌장암 발생의 위험도(HR)를 증가시키는 위험 인자는 남성에서는 현재 흡연, 당뇨병 과거력이었고, 여성에서는 비만, 당뇨병 과거력, 고혈압이었다. 암의 가족력은 영향을 미치지 않았다. 연령을 보정하였을 때 여성에서는 정상체중에 비해 비만에서 췌장암 사망 위험이 증가되었고(HR, 1.3; 95% CI, 1.0~1.7, P=0.0285), 남성에서는 저체중인 경우 위험이 감소하였다(HR, 0.6; 95% CI, 0.4~0.8, P=0.0048). 비만 남성에서는 의미 있는 위험 증가가 없었다(표 2, 3).

췌장암 사망 위험은 당뇨병 과거력 유무와 관련 없이 공복혈당 증가에 따라 증가하는 경향을 보였다. 당뇨병의 과거력이 있는 경우를 배제한 후 연령 보정 췌장암 사망 위험은 남성에서 공복혈당에 따라 순차적으로 증

가하였으나, 공복혈당 100 mg/dL 미만에 비해 100 mg/dL 이상 110 mg/dL 미만인 경우는 소폭 증가하였다(HR, 1.2; 95% CI, 1.0~1.4, P=0.0734). 공복혈당 126 mg/dL 이상 140 mg/dL 미만인 경우에서도 당뇨병 과거력을 포함한 남성과 여성에서는 위험이 유의하게 증가하지 않았다. 그러나 연령 보정 후 공복혈당 100 mg/dL 미만인 경우에 비해 140 mg/dL 이상인 경우 남성의 췌장암 사망 위험은 2.0배(HR, 2.0; 95% CI, 1.6~2.5, P<0.0001), 여성은 2.1배 높았다(HR, 2.1; 95% CI, 1.4~3.1, P=0.0002).

저체중, 비만, 흡연, 당뇨병 과거력, 고혈압 과거력 등의 영향을 배제한 모델로 분석해 본 결과 연령만을 보정한 모델의 결과와 큰 차이가 없었으므로(표 5에서 연령 보정과 연령-흡연 상태 보정 결과를 같이 서술하였음), 공복혈당에 따른 췌장암 사망 위험 분석에서는 연령 보정 위험만을 분석하였다(표 4).

코호트 구성 후 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우 당뇨병군의 위험도(HR)는 남성 1.7, 여성 1.3으로 증가하였으나 통계적인 의미는 없었으며, 이는 췌장암 진단 전 췌장암으로 인해 발생한 고혈당과 구분할 수 없으므로 표 1의 일반적 특성과 표 5를 제외한 모든 분석에서 이를 제외하였다. 0~1년 사이에 사망한 경우를 제외하였을 때 1년에서 5년 사이에 사망한 경우의 위험도는 감소하였으나 통계적 의미가 없었으며, 1년에서 10년 사이에

Table 1. General characteristics of pancreatic cancer patients. The KCPS study.

Characteristic		Non-diabetes no (%)	Diabetes no (%)	Total no (%)
No. of individuals	Male	790,999 (94.9)	42,155 (5.1)	833,154 (63.8)
	Female	451,967 (95.5)	21,355 (4.5)	473,322 (36.2)
No. of pancreatic cancer death	Male	847 (86.4)	133 (13.6)	980 (71.6)
	Female	343 (88.4)	45 (11.6)	388 (28.4)
Smoking status	Non smokers	588,211 (95.5)	27,689 (4.5)	615,900 (47.1)
	Ex smokers	172,691 (94.2)	10,669 (5.8)	183,360 (14.0)
	Current smokers	482,064 (95.0)	25,152 (5.0)	507,216 (38.8)
Hypertension	No	827,222 (96.5)	30,462 (3.6)	857,684 (65.6)
	Yes	415,744 (92.6)	33,048 (7.4)	448,792 (34.4)
Total		1,242,966 (95.1)	63,510 (4.9)	1,306,476 (100.0)
		Mean±SD	Mean±SD	P value*
Age (year)		46.6±11.6	53.9±10.6	P<0.0001
Body mass index (kg/m ²)		23.2±2.8	24.0±3.0	P<0.0001
Fasting blood glucose (mg/dL)		88.3±12.8	173.2±59.4	P<0.0001
White blood cell (1,000/uL)		6.7±1.8	7.1±2.0	P<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)		123.3±17.3	131.7±20.3	P<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)		78.0±11.7	84.2±12.7	P<0.0001

*Comparison between mean scores of both groups were by Student's t-test.

Table 2. Age-adjusted hazard ratio on pancreatic cancer among men.

Risk Factors	Death no (%)	Rate per 100,000 PY	Hazard Ratio (95% CI*)	P value [†]
Age (years)	40 ≤ age < 50	139 (15.2)	6.3	1.0
	50 ≤ age < 60	415 (45.5)	21.5	6.7 (5.6~8.0) <0.0001
	60 ≤ age < 70	243 (26.6)	39.5	12.9 (10.6~15.7) <0.0001
	70 ≤ age	116 (12.7)	56.8	19.2 (15.2~24.4) <0.0001
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	18.5 ≤ BMI ≤ 22.9	466 (45.5)	12.8	1.0
	BMI < 18.5	30 (2.4)	16.3	0.6 (0.4~0.8) 0.0048
	23.0 ≤ BMI ≤ 24.9	251 (28.3)	11.0	0.9 (0.8~1.1) 0.4715
	25.0 ≤ BMI	199 (23.9)	10.4	0.9 (0.8~1.1) 0.2436
Smoking status	Nonsmokers	166 (17.6)	10.0	1.0
	Ex-smoker	223 (23.6)	13.4	1.1 (0.9~1.4) 0.2734
	Current smoker	557 (58.9)	11.9	1.4 (1.1~1.6) 0.0007
Diabetes	No	822 (86.9)	10.8	1.0
	Yes	124 (13.1)	31.0	1.8 (1.5~2.1) <0.0001
Hypertension	No	518 (54.8)	24.5	1.0
	Yes	428 (45.2)	14.7	0.9 (0.8~1.1) 0.3721
Family history of diabetes	No	197 (20.8)	14.3	1.0
	Yes	749 (79.2)	11.3	1.0 (0.8~1.1) 0.4818
Family history of cancer	No	170 (18.0)	14.0	1.0
	Yes	776 (82.0)	11.4	1.0 (0.9~1.1) 0.9574

*Confidence interval, [†] Comparison by Cox proportional hazards model.

Table 3. Age-adjusted hazard ratio on pancreatic cancer among women.

Risk factors	Death no (%)	Rate r 100,000 PY	Hazard ratio (95% CI*)	P value [†]
Age (years)	40 ≤ age < 50	29 (7.8)	2.2	1.0
	50 ≤ age < 60	106 (28.7)	9.4	9.2 (6.1~14.0) <0.0001
	60 ≤ age < 70	161 (43.5)	25.3	27.3 (18.1~41.2) <0.0001
	70 ≤ age	74 (20.0)	29.1	32.1 (20.5~50.1) <0.0001
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	18.5 ≤ BMI ≤ 22.9	139 (37.3)	7.2	1.0
	BMI < 18.5	18 (4.8)	8.6	0.9 (0.6~1.5) 0.6917
	23.0 ≤ BMI ≤ 24.9	89 (23.9)	9.1	1.2 (0.9~1.5) 0.3001
	25.0 ≤ BMI	127 (34.1)	11.3	1.3 (1.0~1.7) 0.0285
Smoking status	Nonsmokers	310 (83.1)	7.8	1.0
	Ex-smokers	14 (3.8)	15.5	0.6 (0.4~1.1) 0.1133
	Current smokers	49 (13.1)	28.3	1.3 (1.0~1.8) 0.0730
Diabetes	No	330 (88.5)	8.1	1.0
	Yes	43 (11.5)	23.2	1.8 (1.3~2.5) 0.0004
Hypertension	No	189 (50.7)	6.4	1.0
	Yes	184 (49.3)	14.4	1.2 (1.0~1.5) 0.0485
Family history of diabetes	No	78 (20.9)	9.3	1.0
	Yes	295 (79.1)	8.7	1.1 (0.9~1.3) 0.5449
Family history of cancer	No	75 (20.1)	9.9	1.0
	Yes	298 (79.9)	8.5	1.0 (0.8~1.2) 0.9845

*Confidence interval, [†] Comparison by Cox proportional hazards model.

Table 4. Hazard ratio (HR) of fasting blood glucose for pancreatic cancer patients.

Risk factors	Fasting blood glucose (mg/dL)	Death no (%)	Rate per 100,000 PY	Age-adjusted HR* (95% CI)	P value [†]
Men (total)					
	FBG < 100	608 (76.0)	10.0	1.0	
	100 ≤ FBG < 110	135 (12.4)	13.6	1.2 (1.0 ~ 1.4)	0.0593
	110 ≤ FBG < 126	94 (7.0)	16.8	1.3 (1.1 ~ 1.7)	0.0105
	126 ≤ FBG < 140	26 (1.4)	23.8	1.4 (1.0 ~ 2.1)	0.0680
	140 ≤ FBG	83 (3.2)	32.7	2.0 (1.6 ~ 2.5)	< 0.0001
Men (without past history of diabetes)					
	FBG < 100	602 (66.2)	9.9	1.0	
	100 ≤ FBG < 110	132 (14.5)	13.4	1.2 (1.0 ~ 1.4)	0.0734
	110 ≤ FBG < 126	88 (9.7)	16.1	1.3 (1.0 ~ 1.6)	0.0280
	126 ≤ FBG < 140	26 (2.9)	25.7	1.6 (1.1 ~ 2.3)	0.0257
	140 ≤ FBG	62 (6.8)	30.1	1.8 (1.4 ~ 2.3)	< 0.0001
Women (total)					
	FBG < 100	251 (67.3)	7.2	1.0	
	100 ≤ FBG < 110	50 (13.4)	11.8	1.3 (0.9 ~ 1.7)	0.1478
	110 ≤ FBG < 126	35 (9.4)	17.5	1.6 (1.1 ~ 2.3)	0.0095
	126 ≤ FBG < 140	9 (2.4)	18.0	1.4 (0.7 ~ 2.8)	0.2814
	140 ≤ FBG	28 (7.5)	25.9	2.1 (1.4 ~ 3.1)	0.0002
Women (without past history of diabetes)					
	FBG < 100	248 (68.3)	7.2	1.0	
	100 ≤ FBG < 110	47 (13.0)	11.2	1.2 (0.9 ~ 1.6)	0.2577
	110 ≤ FBG < 126	35 (9.6)	18.0	1.7 (1.2 ~ 2.4)	0.0055
	126 ≤ FBG < 140	9 (2.5)	19.5	1.6 (0.8 ~ 3.1)	0.1876
	140 ≤ FBG	24 (6.6)	26.7	2.2 (1.4 ~ 3.3)	0.0003

*Hazard ratio, [†]Comparison by Cox proportional hazards model.

Table 5. Hazard ratio of diabetes on pancreatic cancer death.

Years of onset of pancreatic cancer		Men		Women	
		Hazard Ratio (HR*)	P value [†]	Hazard Ratio (HR*)	P value [†]
0 ~ 1	No (%)	34 (3.5)		15 (3.9)	
	Age-adjusted HR (95% CI) [†]	1.7 (0.7 ~ 4.0)	0.2071	1.3 (0.3 ~ 6.4)	0.7174
	Age and smoking adjusted HR (95% CI)	1.8 (0.8 ~ 4.2)	0.1859	1.1 (0.2 ~ 5.3)	0.9233
1 ~ 5	No (%)	343 (35.0)		142 (36.6)	
	Age-adjusted HR (95% CI)	1.2 (0.9 ~ 1.6)	0.2431	1.0 (0.6 ~ 1.7)	0.8922
	Age and smoking adjusted HR (95% CI)	1.2 (0.9 ~ 1.6)	0.2992	1.0 (0.6 ~ 1.6)	0.8502
1 ~ 10	No (%)	946 (96.5)		373 (96.1)	
	Age-adjusted HR (95% CI)	1.8 (1.5 ~ 2.1)	< 0.0001	1.8 (1.3 ~ 2.5)	0.0004
	Age and smoking adjusted HR (95% CI)	1.7 (1.4 ~ 2.1)	< 0.0001	1.8 (1.3 ~ 2.6)	0.0003
Total	No (%)	980 (100.0)		388 (100.0)	
	Age-adjusted HR (95% CI)	1.8 (1.5 ~ 2.2)	< 0.0001	1.8 (1.3 ~ 2.5)	0.0002
	Age and smoking adjusted HR (95% CI)	1.8 (1.5 ~ 2.2)	< 0.0001	1.8 (1.3 ~ 2.5)	0.0002

*Hazard ratio, [†]Confidence interval, [†]Comparison by Cox proportional hazards model.

사망한 경우까지 포함하였을 때는 남녀 모두 췌장암 사망 위험이 증가(남성: HR, 1.7; 95% CI, 1.4~2.1, P<0.0001, 여성: HR, 1.8; 95% CI, 1.3~2.5, P=0.0005)하였다(표 5).

고 찰

한국인을 대상으로 한 대규모 코호트 연구 결과, 췌장암으로 인한 사망에 영향을 주는 인자는 남성에서는 현재 흡연, 당뇨병 과거력이었고, 여성에서는 비만, 당뇨병 과거력, 고혈압이었다. 코호트 구성 후 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우를 제외한 후, 연령에 의한 영향을 배제하였을 때 공복혈당이 높은 경우에는 공복혈당이 낮은 경우보다 췌장암 사망 위험이 남녀 모두 증가하였다.

당뇨병은 췌장암의 위험인자로 알려져 있으나, 췌장암의 결과로 나타날 수도 있다. 당뇨병을 췌장암의 위험인자로 제시한 연구에서는 비교위험도를 2.37에서 4.5로 보고하였다.^{11,12} 췌장암의 결과로 나타날 당뇨병을 배제하고자 노력한 일부 연구들에서도 위험도는 낮아졌으나 위험요인으로 인정되었는데, 당뇨병이 10년 이상 된 경우 교차비를 1.5로 보고하였고⁷⁾, 노인 코호트에서도 4년 이하의 당뇨병은 비교위험도가 3.64이었지만 4년 이상인 경우는 1.76이었다.⁸⁾ 메타분석에서도 이전에 적어도 5년 이상 당뇨병에 이환되어 있었던 경우 췌장암의 비교위험도가 2.0배로 높았으므로⁴⁾ 오래 지속된 당뇨병은 췌장암의 위험요인으로 생각되고 있다. 그러나 당뇨병은 췌장암으로 인해 유발될 수 있으며, 3년 이상의 오래된 당뇨병의 경우 췌장암과 당뇨병의 연관성이 사라진다는 환자대조군 연구도 있었다.^{5,6)}

당뇨병 진단을 위해서는 경구 당부하 검사도 신뢰할 수 있는 방법이나, 시간과 침습성 측면에서 불편하고, 재현성이 떨어지며, 비용이 더 많이 드는 등 진단목적으로는 여러 가지 단점을 가지고 있으므로 공복혈당검사가 추천되고 있고, 그 기준은 1997년 정맥혈 검사상 140 mg/dL에서 126 mg/dL로 하향 조정되었다. 그러나 공복혈당의 정상 기준은 110 mg/dL 미만으로, 110~125 mg/dL는 공복혈당장애(impaired fasting glucose)에 해당하며¹³⁾, 최근 미국 당뇨병 학회는 110 mg/dL을 100 mg/dL으로 하향 조정할 것을 권고하였다. 이 연구에서는 공복혈당을 이러한 기준에 따라 다섯 군으로 나누어, 당뇨병 과거력이 없더라도 공복혈당이 높은 경우를 포함하고자 했으며, 공복혈당의 수준에 따라 췌장암 사망 위험을 비교하고자 하였다.

당뇨병의 과거력이 있는 경우를 배제한 후 연령 보정 췌장암 사망 위험은 남성에서 공복혈당에 따라 순차적

으로 증가하였으나, 공복혈당 100 mg/dL 미만에 비해 100 mg/dL 이상 110 mg/dL 미만인 경우는 소폭 증가하였고, 공복혈당 126 mg/dL 이상 140 mg/dL 미만인 경우에서도 당뇨병 과거력을 포함한 남성과 여성에서는 유의한 차이를 보일 정도로 위험이 증가하지 않았다. 이는 구간이 너무 작고 해당 인원수가 적었기 때문으로 보이며, 향후 추가적인 조사가 필요할 것으로 보인다. 그러나 연령의 영향을 통제했을 때 공복혈당 100 mg/dL 미만인 경우에 비해 140 mg/dL 이상인 경우에는 남성의 췌장암 사망 위험(HR)은 2.0배, 여성은 2.1배 높았고, 공복혈당이 높을 경우 췌장암 사망 위험이 증가하는 결과는 당뇨병의 과거력이 있는 경우를 배제하거나 포함한 경우 모두에서 나타났다. 즉 이 연구에서의 추가적인 분석에서도 선행 연구에서의 마찬가지로 공복혈당 증가는 췌장암 사망 위험을 증가시키는 것으로 나타났다.

이러한 당뇨병 및 공복혈당과 췌장암 사망의 관련성은 인슐린 저항성으로 설명되고 있는데, 최근 식후 고혈당과 췌장암에 대한 연구에서 내당능 장애, 인슐린 저항성, 인슐린 증가 등이 췌장암 발생에 기여한다는 가설을 지지하는 결과가 보고되었다.^{14,15)} 췌장암 환자의 말초 조직에서는 인슐린 수용체 후 결합이 발생하여 골격근의 glycogen synthase 활성도와 mRNA가 감소되며¹⁶⁾, 췌장 이자섬 아밀로이드 폴리펩티드(pancreatic islet amyloid polypeptide)에 의해 유발된 인슐린 저항성에 의해 당뇨병이 유발된다는 보고¹⁷⁾는 췌장암에 의한 당뇨병 발생의 기전을 설명하고 있다. 또한 췌장암 세포에 인슐린에 높은 친화성을 가지는 수용체가 존재하여 혈중 인슐린 농도가 증가하면 췌장암 세포의 성장을 촉진시키고¹⁸⁾, 동물 모델에서 이러한 섬세포(islet cell)의 증식이 말초 조직의 인슐린 저항성에 의해 보상적으로 일어나며, 고지방 식이로 인슐린 저항성을 유발한 햄스터에 췌장암을 발생시키는 발암물질을 준 후 메트포르민(metformin)을 투여하여 인슐린 저항성을 개선하였을 때 췌장암을 예방할 수 있다는 보고¹⁹⁾는 인슐린 저항성에 의한 췌장암 발생 기전을 설명하고 있다. 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 알려진 신체 활동에 의해 췌장암 위험이 감소된다는 연구 결과도 이를 뒷받침한다.²⁰⁾ 췌장암 외의 다른 암에서도 인슐린에 의한 암 발생이나 암 성장이 보고되고 있는데, 이는 몇몇 성장 인자(growth factors) 및 호르몬 신호 전달 경로(hormonal signaling pathway)와 관련된 것으로 보인다. 인슐린 신호 전달은 ras oncogene과 직접 상호 작용하기도 하는 것으로 보고되었다. 인슐린 저항성과 암 발생 사이에서 인슐린양 인자(insulin like growth factor-1, IGF-1), 만성 염증, 사이토카인 등이 그 매개체로 작용하여 대장암, 전립샘암, 췌장암, 유방암 등에 영향을 주

는 것으로 보인다.^{21,22)}

본 연구에서는 여성에서 비만인 경우 췌장암 사망의 위험이 더 높은 것으로 나타났으나, 남성에서는 이러한 영향이 보이지 않았고 저체중인 경우 보호 효과가 있는 것으로 보여, 비만의 영향이 의심되나 일관된 결과를 보이지는 못하였다. 비만과 췌장암 위험에 대한 역학적 연구 결과는 서로 일치하지 않았으나^{23,24)}, 최근 비만이 암 발생의 위험도 증가시킨다고 보고된 바 있다.²⁵⁾ 대규모 전향적 코호트 연구 결과에서도 비만은 췌장암의 위험을 증가시켰으며, 신체 활동은 위험을 감소시켰다.²⁰⁾ 이 연구 결과로는 비만의 영향과 남녀 차이에 대해서 알기 어려우며 추후 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

췌장암 발생 초기에는 당뇨병 발생과의 인과관계를 명확히 하기 어렵다. 그러므로 모든 분석에서 기초 검진 1년 이내에 췌장암으로 사망한 경우를 제외하였다. 췌장암은 6개월 이내 사망하는 치명률이 매우 높으며, 5년 생존율이 5~10%로 매우 낮으므로 발생률은 사망률과 관련이 깊다.¹⁾ 발생 대신 시간적으로 뒤에 일어나는 사망을 기준으로 사용함으로써 당뇨병 발생과의 인과관계 혼란을 더욱 줄이고자 하였다.

여성에서 고혈압이 있는 군의 췌장암 사망 위험이 높은 것으로 보였으나, 연령, 흡연, 당뇨병 과거력, 공복혈당에 더하여 고혈압 과거력의 영향을 배제한 모델로 분석했을 때 연령만을 보정한 모델의 결과와 큰 차이가 없었으므로 공복혈당에 따른 췌장암 사망 위험 분석에서는 연령 보정 위험만을 표시하였다(표 4). 알려진 바와 같이 남성에서는 현재 흡연이 췌장암 사망 위험을 증가시켰다. 여성에서도 현재 흡연은 위험을 증가시키는 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 못했다. 이는 한국의 중년 이후 여성에서 문화적인 영향으로 여성 흡연 인구가 많지 않거나 혹은 실제보다 적게 보고되었기 때문으로 보이며, 여성 흡연율이 낮은 상황에서 췌장암 사망 건수가 많지 않아 정확한 평가는 어렵다.

본 연구는 한국인을 대상으로 한 대규모 전향적 코호트 연구로서, 서구에 비해 유병률도 낮고 자료도 미비한 아시아 인구에서 당뇨병 및 공복혈당에 따른 췌장암 사망 위험을 평가하는 자료로서 의미가 있다.

본 연구의 제한점은 우선 코호트의 구성원들이 보험 급여를 받는 중산층과 그 가족이므로 평균적인 한국인보다 교육수준이 높고 더 건강한 집단일 가능성이 있으며, 자가 응답 설문지 방법으로 인해 생활습관에 대한 보고가 정확하지 않을 수 있다. 자료 수집상의 문제는 당뇨병의 유병기간을 알 수 없었다는 점으로, 최초의 검사 이전의 당뇨병 유병기간에 따라 췌장암 사망위험이 증가하는지 여부를 알 수 없었다. 또한 1997년 변경된 기준

에 따라 공복 혈장 포도당 농도 126 mg/dL 이상을 기준으로 하였으나²⁶⁾, 식후 2시간 혈당을 검사하지 않았으므로 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우를 포함하지 못하였다. 식후 혈당 검사 결과를 알 수 없었으므로 당뇨병의 진단은 개인의 보고와 공복혈당장애로 대신하였으나 공복혈당은 췌장암 사망과 비례하는 결과를 보여주어 위험요인으로 생각되었다. 당뇨병의 기준 중 공복혈당의 정상치는 1997년 140 mg/dL에서 126 mg/dL로 하향 조정되었으므로, 1993년 초기 검사 당시 당뇨병으로 진단 받았음을 보고한 사람들은 지금의 기준으로 평가해 볼 때 실제보다 적게 보고되었을 수 있다. 실제로 본 연구에서 당뇨병의 유병률은 4.9%로 한국인의 당뇨병 유병률 9.1%보다 적게 나타나고 있다.²⁷⁾ 공복혈당 126 mg/dL을 당뇨병의 기준으로 삼음으로써 이러한 오차를 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

기존 연구에서 당뇨병이나 공복혈당은 주로 심혈관계 질환의 위험요인으로서 연구되어 왔으나, 본 연구의 결과와 같이 몇몇 암 발생의 위험인자로도 알려지고 있으며, 의심되는 기전 중 하나인 인슐린 저항성은 비만과 신체활동 등 생활 습관과 밀접히 관련되어 있으므로, 향후 이들 상호간의 관련을 밝힐 수 있는 연구를 진행하여 암을 예방할 수 있는 방법을 찾는 데 도움이 되는 자료를 제공해야 할 것으로 생각한다.

ABSTRACTS

Fasting Blood Glucose Level and its Risk of Pancreatic Cancer among Koreans: A Prospective Study

Hee Jin Kim, M.D.*, Sun Ha Jee, Ph.D., MHS*, 홍희진, Hong Soo Lee, M.D.***, Sang Hwa Lee, M.D.***, Kyung Won Shim, M.D.***

Department of Family Medicine, Eulji University School of Medicine, Eulji Hospital, Daejeon, *Institute for Health Promotion and **Department of Epidemiology and Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, ***Department of Family Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Previous studies reported an increased risk of pancreatic cancer among diabetes patients, and fasting blood glucose level is widely used to determine the presence of diabetes mellitus. The aim of this study was to analyze the influence of fasting blood glucose level on pancreatic cancer death by a large, prospective cohort study in Korean population.

Methods: A total of 1,306,476 participants in the Kor-

ean Cancer Prevention Study (KCPS) were enrolled. A health examination including fasting blood glucose level and life style questionnaire was done as a baseline examination from 1993 to 1995, and they were followed up to 2002. Pancreatic cancer death outcome for 10 years according to the fasting blood glucose level was explored.

Results: At the beginning 63,510 (4.9%) participants had diabetes mellitus. In multivariate Cox proportional hazards models, controlling for age and current smoking, the presence of diabetes increased the risk of mortality for pancreatic cancer excluding those who died of pancreatic cancer within 1 year (Men: HR 1.7; 95% CI, 1.4~2.1, $P < 0.0001$, Women: HR 1.8; 95% CI, 1.3~2.6, $P = 0.0003$). As fasting blood glucose level, elevated the pancreatic cancer risk was increased. Men with fasting blood glucose level ≥ 140 mg/dL had a higher risk of pancreatic cancer than those with FBG < 100 mg/dl. (Men: HR 2.0; 95% CI, 1.6~2.5, $P < 0.0001$, Women: HR 2.1; 95% CI, 1.4~3.1, $P = 0.0002$).

Conclusion: Elevated fasting blood glucose level increased the risk of pancreatic cancer death among Koreans. (J Korean Acad Fam Med 2006;27:261-269)

Key words: fasting blood glucose, diabetes mellitus, pancreatic neoplasms, prospective studies

참 고 문 헌

1. 이상주, 이용찬, 송시영, 정재복, 강진경, 박인서. 췌장암의 임상적 고찰. 대한소화기학회지 1994;26:1010-20.
2. Oomi K, Amano M. The epidemiology of pancreatic diseases in Japan. Pancreas 1998;16(3):233-7.
3. 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.
4. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA 1995;273(20):1605-9.
5. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med 1994;331(2):81-4.
6. Kim TD, Oh HJ, Kim KH, Kim SM, Kim JH, Jang BI, et al. Clinical characteristics of pancreatic cancer according to the presence of diabetes mellitus. Korean J Gastroenterol 2004; 43(1):35-40.
7. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillmoie KD, Swanson GM, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. Br J Cancer 1999;80(11):1830-7.
8. Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. Int J Cancer 1994;58(1):46-9.
9. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. Cancer Causes Control 2004;15(4):341-8.
10. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia Pty Ltd, 2000.
11. Friedman GD, van den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. Int J Epidemiol 1993;22(1):30-7.
12. Hiatt RA, Klatsky AL, Armstrong MA. Pancreatic cancer, blood glucose and beverage consumption. Int J Cancer 1988; 41(6):794-7.
13. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(11):3160-7.
14. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA 2000;283(19):2552-8.
15. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Am J Epidemiol 1990;131(2):254-62.
16. Liu J, Knezetic JA, Strommer L, Permert J, Larsson J, Adrian TE. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(3): 1232-8.
17. Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. N Engl J Med 1994;330(5):313-8.
18. Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. J Surg Res 1996;63:310-3.
19. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. Gastroenterology 2001;120(5):1263-70.
20. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001;286(8):921-9.
21. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. Insulin and cancer (Review). Int J Oncol 2001;18(4):683-7.
22. Boyd DB. Insulin and cancer. Integr Cancer Ther 2003;2(4): 315-29.
23. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. Br J

- Cancer 2003;89(3):519-23.
24. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS Jr. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. *Br J Cancer* 2003;88(5):679-83.
25. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159(3):259-68.
26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-97.
27. Park YS, Lee HK, Kim SY. Risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Kor Diab Ass* 1996;20:14-24.
-