

대사증후군이 동반된 전립선암의 종양학적 특징

The Characteristics of Prostate Cancer with Metabolic Syndrome in Korean Men

Byoung Kyu Han, Woo Suk Choi¹, Ji Hyung Yu, Jun Hyun Han, In Ho Chang, Sung Jin Jeong, Sung Kyu Hong, Seok-Soo Byun, Sang Eun Lee

From the Department of Urology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ¹Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Metabolic syndrome, a concurrence of disturbed glucose and insulin metabolism, overweight, abdominal fat distribution, dyslipidemia, and hypertension, has been reported to have some association with prostate cancer. Here, we assessed the relationship between metabolic syndrome and prostate cancer.

Materials and Methods: We assessed a total of 261 men who underwent radical retropubic prostatectomy between January 2004 and May 2005. The patients were stratified into two groups, with metabolic syndrome (n=75) or without (n=186). Metabolic syndrome was defined by the criteria of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. We compared the clinical and pathologic features of specimens between the groups.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of mean age, serum prostate specific antigen level, prostate size, Gleason score, and pathologic stage. The tumor volume of prostate cancer was significantly higher in the metabolic syndrome group (6.6±5.5cc vs 5.0±4.5cc, p=0.010). No significant differences were observed in extracapsular extension, seminal vesicle invasion, bladder neck invasion, angiolymphatic invasion, perineural invasion, and multicentricity of cancer between the two groups. As the component of metabolic syndrome increased, the tumor volume was also found to increase (p-value=0.025).

Conclusions: The data from our study support that metabolic syndrome is closely associated with the development and progression of prostate cancer. (Korean J Urol 2007;48:585-591)

Key Words: Prostate neoplasm, Metabolic syndrome X

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 6 호 2007

서울대학교 의과대학
분당서울대학교병원
비뇨기과학교실,
¹서울대학교 의과대학
비뇨기과학교실

한병규 · 최우석¹ · 유지형
한준현 · 장인호 · 정성진
홍성규 · 변석수 · 이상은

접수일자 : 2007년 2월 23일
채택일자 : 2007년 4월 26일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 463-802
TEL: 031-787-7341
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snuh.org

서 론

2004년 통계청의 보고자료에 의하면 한국인의 가장 흔한 사망 원인은 악성 신생물, 뇌혈관질환 및 심혈관질환이다. 이들 질환은 과거에 비하여 증가하는 양상을 보이며, 생활 습관과 식생활이 서구화되면서 이에 대한 사회적 부담 또한 가중되고 있다. 또한 최근 비만과 당뇨병이 암 발생의 위험요인일 수 있다는 주장들이 제기^{1,3}되면서, 인구의 주된 사망 원인인 암과 혈관계 질환이 공통적으로 비만 혹은 당

뇨병 등과 관련 있을 수 있다는 가정이 가능하게 되었다. 1988년 Reaven⁴은 제 2형 당뇨병, 고혈압 및 관상동맥 질환의 병인에 인슐린저항성이 중심적인 역할을 하므로, 동일 인에서 이 질환들이 함께 발생할 때 이를 하나의 증후군 (syndrome X)으로 해석해야 한다고 주장하였다. 1998년 WHO에서는 인슐린 저항성이 이들 질환의 공통적인 원인으로 규명된 것은 아니라는 이유로 인슐린 저항성 증후군 보다는 대사증후군으로 명명하였으며, 그 구성 인자로 고혈압, 지질대사 이상, 비만, 당뇨병 또는 내당능장애, 미세 단백뇨 등을 포함하는 진단 기준을 제시하였다.⁵ 대사증후

군의 유병률은 일반적으로 10-35% 정도 보고되고 있으며, 국내에서는 10-25% 정도로 보고되고 있다.^{6,7}

대사증후군과 관련하여 심혈관계 질환의 위험도는 잘 알려진 반면, 악성질환과의 인과관계는 아직 정립되지는 않은 실정이다. 그러나 암, 심혈관계 질환, 당뇨병의 위험인자로 흡연, 비만, 제한된 신체활동 등 서로 공유하는 인자들이 제시되었으며,⁸ 대장암, 자궁내막암, 유방암 등의 발생률 및 사망률이 비만, 인슐린 저항성 등의 대사증후군의 구성 인자들과 유의한 관계가 있음이 보고된 바 있다.^{1,2} 전립선암의 경우 일부 역학조사에서 대사증후군이 전립선암의 발생과 사망과 유의한 관계가 있다고 보고되었고^{9,10} 세부적으로는 대사증후군을 구성하고 있는 대사장애 중 비만,¹¹ 고혈당 및 고인슐린혈증,^{10,12} 지질대사 이상¹³ 등이 전립선암과 유의한 관련이 있다고 보고되고 있으나 아직까지는 전립선암과 대사증후군의 관계는 명확히 밝혀지지 않았다. 저자들은 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 전립선적출술을 받은 환자를 대상으로 대사증후군이 동반된 경우 전립선암의 특징을 전향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2006년 5월까지 본원에서 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 후치골 전립선적출술을 시행받은 269명을 대상으로 하였다. 대사증후군의 정의는 2001년 발표된 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)의 정의¹⁴에 따라 ① 공복 혈당 110 mg/dl 이상인 경우, ② 혈청 중성지방 (triglyceride) 150mg/dl 이상, ③ 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-cholesterol) 40mg/dl 미만, ④ 항고혈압 약물을 복용하고 있거나 수축기 혈압이 130mmHg 이상 혹은 이완기 혈압이 85mmHg 이상, ⑤ 체질량지수 (body mass index; BMI) 25kg/m² 이상의 5가지 진단기준 중 3가지 이상 만족하는 경우로 정의하였다. 이중 비만의 기준은 1998년 WHO에서 제시한 비만의 기준을 서구인과 동양인의 차이를 고려하여 2000년 아시아 태평양 지역에서 제시한 수치¹⁵로 수정한 것이다.

대상군 중 근치적 전립선적출술 전 신보조 호르몬요법 혹은 방사선치료를 받은 8명은 제외하였다. 모든 환자에서 자세한 병력 청취 및 신체 검사를 시행하였고, 공복 혈당 및 혈장 중성지방 (triglyceride; TG), 혈장 고밀도지단백 콜레스테롤 (high-density lipoprotein; HDL)은 수술 1-2주 전 12 시간 이상 금식 후 혈액을 채취, 글리세롤 비소거법 (enzymatic colorimetric assay)을 이용하여 측정하였다. 혈압은 입원하여 최소 5분간 안정을 취한 후 표준화된 수는 혈압기를 이용하여 측정된 2회의 혈압의 평균값을 사용하였다. BMI

는 환자가 신발을 신지 않고 가벼운 의복을 착용한 상태에서 측정된 체중과 신장을 이용하여 체중 (kg)을 신장의 제곱 (m²)으로 나누어 산출하였다. 술 전 전립선 용적은 경직장초음파 혹은 자기공명 영상에서 측정영상에서 가장 넓은 길이를 가지는 좌우 폭을 측정하고, 정중 시상영상에서 상하 길이를 구하여 타원체 부피공식으로 전립선 용적을 측정하였다. 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA) 수치는 술 전 radioimmunoassay 방법으로 측정하였다. 근치적 전립선적출술 검체에서 실제 전립선의 용적을 측정하고, 종양의 용적은 본 연구에 참여하지 않은 1명의 병리와 전문의가 tissue mapping을 이용하여 산출하였다. 본 연구에서 사용된 전립선암의 TNM병기는 2002년 제6차 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 분류법을 사용하였다.

대상군을 261명 중 대사증후군이 동반된 군과 동반되지 않은 군으로 구분하여 연령, BMI, PSA, 근치적 전립선적출술 검체의 전립선용적 및 종양의 용적, 병리학적 병기, 전립선암의 병리학적 특징을 분석하였다. 대사증후군을 구성하는 대사 이상 질환 (metabolic disorder)을 고혈당군 (현재 당뇨병으로 진단되어 경구용 약물이나 인슐린을 투여하고 있거나 공복혈당이 110mg/dl 이상인 군), 고혈압군 (고혈압으로 진단되어 항고혈압약물을 투여 중이거나 수축기 혈압 130 mmHg, 이완기 혈압 80mmHg 이상인 군), 과체중군 (체질량지수가 25kg/m² 이상인 군), 이상지질혈증 (dyslipidemia)이 있는 군 (혈청 triglyceride 150mg/dl 이상 혹은 혈청 HDL 40 mg/dl 미만인 군)으로 세분하여 각각의 종양학적인 특징을 알아보려고 하였다.

통계학적인 분석은 윈도우용 SPSS 12.0을 사용하였으며 Mann-Whitney U-test, Pearson chi-square test, chi-square linear-by-linear association, Kruskal-Wallis test, linear regression analysis를 이용하여 95% 신뢰구간에서 p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 261명의 대상군 중 대사증후군은 75명 (28.7%)이었다. 대사증후군이 동반된 군의 평균 연령은 64.8±6.2세 (49-76)였고 대사증후군이 동반되지 않은 군의 평균 연령은 64.4±6.8세 (43-78)였다. 대사증후군이 동반된 군과 동반되지 않은 군의 평균 공복혈당, 혈압, BMI, TG, HDL, PSA, 영상의학 검사에서 측정된 전립선의 크기, 전립선 생검 검체의 Gleason score, 근치적 전립선적출술 검체의 Gleason score, 병리학적 병기 등의 임상적인 특징은 Table 1과 같았다.

근치적 전립선적출술 검체의 병리학적인 특징으로 전립선의 무게, 전립선암의 전립선 피막침범, 정낭 침범, 방광경

부 침범 여부, 종양의 전립선 내 종양의 다발성 (multicentricity), 림프혈관계 침윤 (angiolymphatic invasion), 전립선 내

Table 1. Patient characteristics with or without metabolic syndrome (mean±SD)

	MS group (n=75)	Not MS group (n=186)	p-value
Age (years)	64.8±6.2	64.4±6.8	0.946
FBS (mg/dl)	137.5±43.1	116.5±35.8	<0.001
Systolic BP (mmHg)	140.7±13.4	129.5±15.4	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	81.9±8.5	75.6±9.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	26.8±2.1	23.6±2.3	<0.001
TG (mg/dl)	143.7±50.8	115.2±22.2	<0.001
HDL (mg/dl)	53.9±12.4	59.3±14.5	0.007
PSA (ng/ml)	10.7±9.9	9.8±7.4	0.778
Prostate size* (cc)	40.3±15.8	40.1±16.3	0.955
Biopsy Gleason score	6.4±0.6	6.6±0.8	0.431
Prostatectomy	6.7±0.7	6.7±0.6	0.822
Gleason score			0.937 [†]
Pathologic stage			
pT2	58 (77.3%)	143 (76.9%)	
≥pT3	17 (22.7%)	43 (23.1%)	

MS: metabolic syndrome, FBS: fasting blood glucose, BP: blood pressure, BMI: body mass index, TG: triglyceride, HDL: high-density lipoprotein, PSA: prostate-specific antigen. *measured by imaging study, [†] Pearson chi-square test.

신경 세포주위 침윤 (perineural invasion) 유무는 대사증후군이 동반된 군과 동반되지 않은 군 간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (p>0.05). 그러나 전립선 종양의 용적은 대사증후군이 동반된 군이 평균 6.6±5.5cc, 대사증후군이 동반되지 않은 군이 5.0±4.5cc로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p=0.010) (Table 2). 대사증후군의 NCEP-ATPIII 진단 기준의 각각의 항목에 따라 고혈당군, 고혈압군, 과체

Table 2. Pathologic characteristics with or without metabolic syndrome

	MS group (n=75)	Not MS group (n=186)	p-value
Prostate weight* (g)	39.3±12.2	39.4±13.7	0.881 [†]
Tumor volume (cc)	6.6±5.5	5.0±4.5	0.010 [†]
Extracapsular extension (%)	15 (20.0)	37 (19.9)	0.984
Seminal vesicle invasion (%)	6 (8.0)	12 (6.5)	0.655
Bladder neck invasion (%)	5 (6.7)	9 (4.8)	0.553
Multicentricity (%)	51 (68.0)	115 (61.8)	0.348
Angiolymphatic invasion (%)	16 (21.3)	39 (21.0)	0.948
Perineural invasion (%)	22 (29.3)	53 (28.5)	0.892

MS: metabolic syndrome. *: measured prostate weight of the prostatectomy specimen, [†] : Mann-Whitney U test.

Table 3. Comparison of age, PSA, prostatectomy Gleason score, and tumor volume according to the finding of metabolic disorder in patients

	Age (years)	PSA (ng/ml)	Gleason score	Tumor volume (cc)
Hyperglycemia				
Yes (n=142)	64.8±6.8	9.9±8.4	6.8±0.6	5.6±5.1
No (n=119)	64.2±6.4	10.3±7.8	6.7±0.6	5.3±4.5
p-value	0.321	0.464	0.866	0.670
Hypertension				
Yes (n=147)	64.5±6.5	10.4±8.8	6.8±0.6	5.7±4.8
No (n=114)	64.5±6.7	9.6±7.2	6.7±0.2	5.1±4.9
p-value	0.881	0.627	0.454	0.068
BMI≥25kg/m ²				
Yes (n=107)	65.1±6.4	11.6±10.2	6.8±0.7	6.3±5.5
No (n=154)	64.1±6.7	9.1±6.2	6.7±0.6	4.9±4.3
p-value	0.370	0.100	0.918	0.054
Dyslipidemia				
Yes (n=77)	64.2±5.8	10.0±7.4	6.8±0.5	6.1±5.3
No (n=184)	64.7±6.9	10.1±8.4	6.7±0.6	5.2±4.7
p-value	0.267	0.897	0.347	0.072

PSA: prostate-specific antigen

Table 4. Association between prostate cancer characteristics and the number of combined metabolic disorder

	No. of metabolic disorder					p-value
	0 (n=31)	1 (n=77)	2 (n=78)	3 (n=60)	4 (n=15)	
Age (years)	63.8±7.1	64.8±6.6	64.3±6.9	64.2±6.3	67.0±5.4	0.523
PSA (ng/ml)	8.3±5.5	9.8±7.0	10.4±8.3	10.9±10.4	10.2±7.6	0.879
Prostate weight (g)	36.9±10.1	41.6±16.4	38.1±11.7	39.5±13.4	38.8±5.8	0.775
Gleason score	6.6±0.4	6.7±0.6	6.8±0.6	6.7±0.7	6.8±0.5	0.335
≤6 (%)	10 (32.3)	30 (39.0)	19 (24.4)	21 (35.0)	4 (26.7)	0.527*
≥7 (%)	23 (67.7)	47 (61.0)	59 (75.6)	39 (65.0)	11 (73.3)	
Pathologic stage						0.856*
≤T2 (%)	27 (87.1)	56 (72.7)	60 (76.9)	45 (75.1)	13 (86.7)	
≥T3 (%)	4 (12.9)	21 (27.3)	18 (23.1)	15 (25.0)	2 (13.3)	
Tumor volume						0.025*
< 25 percentile (%)	12 (38.7)	20 (26.0)	20 (25.6)	12 (20.0)	0 (0.0)	
25-50 percentile (%)	3 (9.7)	21 (27.3)	23 (29.5)	14 (23.3)	3 (20.0)	
50-75 percentile (%)	9 (29.0)	21 (27.3)	15 (19.2)	14 (23.3)	9 (60.0)	
> 75 percentile (%)	7 (22.6)	15 (19.4)	20 (25.6)	20 (33.4)	3 (20.0)	

PSA: prostate-specific antigen. *linear-by-linear association

중군, 이상지질혈증 (dyslipidemia)이 있는 군으로 분류하여 비교하였을 때, 각각의 대사 이상의 유무에 따른 연령, PSA, 근치적 전립선적출술 검체의 Gleason score, 종양용적은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 (p>0.05) (Table 3), 병리학적 병기, 전립선의 무게, 전립선암의 전립선 피막침범, 정낭 침범, 방광경부 침범 여부, 종양의 전립선 내 종양의 다발성, 림프혈관계 침윤, 전립선 내 신경 세포주위 침윤의 유의한 차이는 없었다 (p>0.05).

모집단에 동반된 대사증후군의 NCEP-ATP III 진단 기준을 구성하는 4가지 대사 이상 (metabolic disorder)의 개수에 따라 분류하여, 고혈당, 고혈압, 비만, 이상지질혈증 중 어떤 대사 이상도 동반되지 않은 군은 31명, 1종류의 대사 이상이 동반된 군은 77명, 2종류의 대사 이상이 동반된 군은 78명, 3종류의 대사 이상을 동반한 군은 60명, 4가지 대사 이상을 모두 동반한 군은 15명이었다. 동반된 대사 이상의 개수에 따른 연령, PSA, 전립선의 용적, 근치적 전립선적출술 검체의 Gleason score, 병리학적 병기, 종양 용적은 모두 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (p>0.05). 그러나 종양의 용적을 사분위수 (interquartile range)로 분류하여 동반된 대사 이상의 개수와 비교하였을 때, 동반된 대사 이상의 개수가 증가할 수록, 종양 용적의 높은 사분위에 속하는 경향을 보였다 (p-trend=0.025) (Table 4). 대사 이상이 동반되지 않은 31명과 대사증후군이 동반된 75명의 연령, PSA, 전립선 적출술 검체의 Gleason score, 병리학적 병기는 유의한 차이를 보이지 않았으나 (p>0.05), 종양 용적은 각각 4.9±

Table 5. Multivariable analysis affecting tumor volume by linear regression model

	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	0.072	0.005-0.149	0.067
PSA	1.134	1.064-1.202	<0.001
Prostate size	0.020	0.002-0.060	0.326
Gleason score	1.081	0.235-1.928	0.012
Pathologic stage	1.109	0.726-1.491	<0.001
Metabolic syndrome	1.247	1.143-2.352	0.027

PSA: prostate-specific antigen, CI: confidence interval

4.5cc와 6.6±5.5cc로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 (p=0.006).

선형회귀모형을 이용한 다변량 분석에서 종양의 용적에 유의한 영향을 미치는 인자는 혈청 PSA, Gleason score, 병리학적 병기, 대사증후군의 동반 여부였다 (p<0.05). 연령과 전립선의 크기, 동반된 대사 이상의 개수는 유의한 영향을 미치는 인자는 아니었다 (Table 5).

고 찰

NCEP-ATP III의 정의¹⁴에 따른 대사증후군의 유병률은 전세계적으로 19.8-30.9% 정도로 보고되고 있으며, 2001년 국민건강영양조사자료에 의하면 대사증후군의 유병률은

28.6%로 1998년에 비하여 유의한 증가를 보였다.⁶ 이러한 국내 대사증후군 유병률의 증가는 공복 혈당 및 고혈압의 증가보다는 이상지질혈증과 비만의 증가에 의한 것이었고, 이는 대사증후군의 예방에 있어 적절한 식사요법과 운동의 중요성을 시사한다고 하겠다. 본 연구에서 대사증후군이 동반된 환자는 모집단 261명 중 75명 (28.7%)이었다. 일반인을 대상으로한 국내 역학 조사에서 남성에서의 대사증후군의 유병률은 40대 18.8%, 50대 17.4%, 60대 18.3%, 70대 이후 14.5%로,⁷ 연령대를 고려한다면 본 연구의 모집단인 전립선암 환자에서 대사증후군의 빈도는 다소 높은 편이라고 할 수 있다.

대사증후군의 병태생리와 악성질환의 역학적 관계를 뒷받침할 수 있는 근거들로는 암 유발인자 대사의 변화, DNA 산화 손상 및 복구 능력 저하, 국소적 염증반응, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) 등이 제시되고 있다.^{16,17} 전립선암과 대사증후군의 관계는 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 고인슐린혈증 등의 대사증후군의 구성질환들이 전립선암의 위험인자라고 보고¹²된 바 있다. Laukkanen 등⁹은 1,880명의 핀란드 남성을 평균 13년간 추적한 연구에서 대사증후군은 총 357명에서 발견되었으며, 183례의 악성질환이 발생하였고 이중 56례는 전립선암이었다고 보고하였다. 이 연구에서 저자들은 대사증후군은 전립선암의 발생 위험률을 1.9배 증가시켰다고 하였으며, 대사증후군은 연령, 생활습관, 식이를 보정하여도 유의하게 전립선암의 위험률을 높인다고 주장하였으나 전립선암의 종양학적 특징에 관하여 언급하지 않았다. Hammarsten과 Hogstedt¹⁸는 320명의 전립선암 환자를 13년간 추적한 연구에서, 추적기간 동안 사망한 환자 54명은 대조군보다 연령, 혈청 PSA, 대사증후군의 유병률이 유의하게 높았다고 하였으나, 전립선암의 치료와 사망 시점에 관한 고려는 하지 않았다는 제한점이 있다. 동물성 지방의 섭취는 익히 알려진 전립선암의 위험인자이며 이상지질혈증 중 고중성지방혈증 (hypertriglyceridemia)은 연령과 BMI를 보정한 후에도 전립선암의 위험인자로 보고된바 있다.¹³ 그러나 이들 대부분의 연구에서는 환경과 인종 간의 차이를 고려하지 않고 진행된 연구이므로, 환경적, 인종적인 차이를 무시할 수는 없을 것으로 판단된다.

비만은 대사증후군의 구성 질환 중 전립선암과의 관계가 가장 활발하게 연구되고 있으나 아직까지 논란의 여지가 있는 것이 사실이다. BMI가 높은 군에서 전립선암의 유병률이 증가한다는 보고¹¹가 있는 반면, Porter와 Stanford¹⁹는 비만은 남성호르몬 활성 (androgen activity)을 감소시켜 궁극적으로는 전립선암의 위험도가 낮아진다고 상반된 주장을 하였다. 비만 인구의 전립선암의 진단에 있어서 Bailargeon 등²⁰은 BMI가 증가할수록 혈청 PSA가 감소하여 전

립선암이 은폐될 수 있다고 하였다. 비만의 전립선암에 대한 인과 관계로 혈중 성선 호르몬 및 성장 호르몬치의 변화, 인슐린 및 관련인자의 변화, 면역기능 저하, 비타민 D 및 항산화제 활성의 감소, 활동성 감소 등이 언급되고 있다.²¹ 비만으로 인한 내분비 환경의 변화로 총 테스토스테론 (testosterone), 유리 테스토스테론 (free testosterone), 성선호르몬 결합 글로블린 (sex hormone binding globulin)의 감소 및 에스트라디올 (estradiol)의 증가 상대적 전립선암 발생의 감소를 초래할 수 있지만 일단 이러한 환경에서 종양이 발생할 경우 조기에 호르몬 치료에 저항하는 질환으로 발전함으로써 다른 예후를 보일 것으로 생각된다.¹⁰ 실제로 BMI는 전립선 피막의 침범, 변연 양성, 림프선 전이, Gleason score, 근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발과 상관관계가 있다고 보고²²된 바 있고, Bassett 등²³은 BMI 35kg/m² 이상의 과도한 비만인은 근치적 전립선적출술 후 재발 위험이 1.7배 높았으며 비만은 전립선암의 재발에 독립적인 예후인자라고 하였다. 비만과 전립선암의 관계를 규명하기 위한 많은 연구들이 상이한 결과를 보이는 이유는 비만을 측정하는 지표가 다르고, 비만 자체를 전립선암과 직결시키기에는 수많은 혼란 요인들이 관여하기 때문이다. 즉, 비만을 측정하는 지표로 흔히 사용되는 BMI는 키와 몸무게의 관계를 정량화한 수치이므로 비만의 병태 생리에 중요한 지방세포 (adipocyte)와 복부 비만 (central obesity)을 대변하지 못하고, 허리와 배의 둘레를 이용하기도 하지만 측정의 오차를 간과하기는 어려우며 표준화된 측정의 지침 (guideline)이 마련되어 있지 않은 실정이다. 앞서서도 언급했듯이 비만은 내분비계의 이상을 초래하여 전립선암 발생의 내분비 환경을 변화시키지만, 실제로 비만은 동물성 지방, 고열량 섭취 등의 에너지 대사 및 이에 관여하는 cytokine이나 호르몬에도 영향을 미친다. 이러한 다양한 문제들을 고려하여 Freedland 등²⁴은 비만은 전립선암의 악성도 (aggressiveness)에 관여하며, 전립선암의 임상적인 예후에 가장 중요한 것은 치료방법이라고 주장하였다.

본 연구에서는 대사증후군이 동반된 전립선암 환자군과 대사증후군이 동반되지 않은 환자군의 종양 용적에 유의한 차이를 보였다 (Table 2). 대사증후군을 구성하고 있는 대사 이상 질환별로 종양 용적의 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 대사증후군을 구성하는 대사 이상 질환의 개수가 증가할수록 종양 용적이 증가하는 경향을 보였다 (Table 4). 종양 용적의 임상적인 의의를 살펴보면, 종양 용적은 병리학적인 병기와 상관관계가 있으며 생화학적 재발의 독립적인 예후 인자로 알려져 있다.^{25,26} 그러나 본 연구에서 관찰된 종양 용적의 차이를 근거로 대사증후군을 전립선암 환자의 임상적인 예후인자로 판단하기에는 무리가 있겠으나, 대사

증후군이 동반된 경우 및 동반된 대사 이상 질환이 많을수록 전립선암의 종양 용적이 증가한다는 결과는 대사증후군이 전립선암의 발생 및 진행에 영향을 미친다는 새로운 가설의 근거가 될 수 있다. 실제로 대사증후군의 기본적인 병태생리로 지목되고 있는 인슐린저항성은 세포 내 인슐린 수용체나 내인성 호르몬 대사와 관련하여 암 유발 기전에 관여하고 있는 것으로 알려져 있고, 특히 인슐린과 인슐린양 성장인자 1 (insulin-like growth factor 1; IGF-1)은 세포 증식을 촉진하고 세포 고사 (apoptosis)를 억제하는 것으로 밝혀졌으며,²⁷ 동물실험에서도 IGF-1 수용체를 제거하거나 IGF-1 농도를 낮추면 암성장이 줄어드는 것으로 보고되었다.²⁸ 실제 역학조사에서도 IGF-1의 증가가 전립선암의 발생과 연관이 있다고 보고되었으며²⁹ 인슐린저항성으로 인한 남성호르몬 활성의 증가, IGF-1의 증가 및 insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)의 감소가 대사증후군의 또 다른 임상적 발현으로 전립선암의 발생과 진행에 관여한다는 주장도 제기되고 있다.¹⁰

내분비 환경의 변화, 다양한 성장인자의 관여, 유전적 소인의 차이, 인종의 다양성 등 수많은 인자들이 관여하므로 대사증후군과 전립선암과의 관계를 단정짓기는 매우 어렵다. 그러나 본 연구를 비롯한 수많은 연구들이 대사증후군과 전립선암과의 연관성을 제기하였고 일부 역학 조사 및 실험적 자료들이 이를 뒷받침하고 있다. 대사증후군과 전립선암의 관계에서 무엇보다 중요한 것은 전립선암과 대사증후군은 모두 증가하고 있는 추세를 보이고 있으며, 대사증후군 및 이를 구성하고 있는 대사 장애 질환은 적절한 운동 및 식이 생활을 포함한 바람직한 생활 습관으로 일부분 예방이 가능하다는 점이다. 본 연구의 제한점으로는 모든 병기의 전립선암을 대상으로 한 연구가 아니라는 점이 본 연구의 가장 큰 제한점이라고 할 수 있다. 임상적으로 국소전립선암으로 진단되어 근치적 전립선적출술을 받은 비교적 저병기의 환자군을 대상으로 하였으므로, 모든 전립선암 환자를 대변한다고 단정할 수는 없다. 또한 종양 용적 자체가 전립선암의 예후인자인지에 관해서도 아직까지 논란의 여지가 있다. 향후 대사증후군과 전립선암 발생에 기여할 것으로 생각되는 인자들 및 임상적 의미에 관한 추가적인 연구가 이루어져야 하겠다.

결 론

근치적 전립선적출술을 받은 전립선환자는 대사증후군의 동반 여부에 따라 전립선암 종양 용적의 유의한 차이가 관찰되었다. 또한 대사증후군을 구성하고 있는 대사 이상 질환이 많을수록 종양용적이 증가하는 경향을 보였다. 본

연구의 결과로 대사증후군이 전립선암의 발생 및 진행과 연관이 있다고 추측할 수 있으며, 대사증후군과 전립선암의 유병률이 증가하고 있는 추세를 보이고 있는 현 시점에서, 향후 두 질환의 연관성을 규명하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38
2. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43
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;293:194-202
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
6. Chung HW, Kim DJ, Jin HD, Choi SH, Ahn CW, Cha BS, et al. Prevalence of metabolic syndrome according to the new criteria for obesity. *J Korean Diabetes Assoc* 2002;5:431-42
7. Kwon HS, Lee HJ, Lee JH, Choi YH, Ko SH. The prevalence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in middle-aged Korean adults. *Korean J Med* 2005; 68:359-68
8. Renehan AG, Howell A. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *Lancet* 2005;365:1449-51
9. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1646-50
10. Barnard RJ, Aronson WJ, Tymchuk CN, Ngo TH. Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome? *Obes Rev* 2002;3:303-8
11. Freedland SJ, Terris MK, Platz EA, Presti JC Jr. Body mass index as a predictor of prostate cancer: development versus detection on biopsy. *Urology* 2005;66:108-13
12. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press* 2004; 13:47-55
13. Wuerml L, Joerger M, Henz S, Schmid HP, Riesen WF, Thomas G, et al. Hypertriglyceridemia as a possible risk factor for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8: 316-20
14. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high

- blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97
15. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, the International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia, 2000. <http://www.obesity-asiapacific.com>
 16. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004;266:37-56
 17. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53
 18. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2887-95
 19. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2005;62:316-21
 20. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005;103:1092-5
 21. Moyad MA. Is obesity a risk factor for prostate cancer, and does it even matter? A hypothesis and different perspective. *Urology* 2002;59:41-50
 22. Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Humphreys EB, Nielsen ME, Mangold LA, et al. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J Urol* 2005;174:919-22
 23. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, Silva S, DuChane J, Pasta DJ, et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CAPSURE. *Urology* 2005;66:1060-5
 24. Freedland SJ, Giovannucci E, Platz EA. Are findings from studies of obesity and prostate cancer really in conflict? *Cancer causes control* 2006;17:5-9
 25. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-400
 26. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB, Smith JA Jr, et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:1169-72
 27. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000;21:215-44
 28. LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003;195:127-37
 29. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6