

ORIGINAL ARTICLE

## 대장 선종 환자와 정상인에서 혈중 렙틴 농도와 대장 점막 렙틴 발현과의 상관관계

오장석, 김현희, 황현식, 윤대영, 김병석, 이창형, 한지민, 김호각, 정진태, 권중구, 김은영

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### Comparison of Blood Leptin Concentration and Colonic Mucosa Leptin Expression in Colon Adenoma Patients and Healthy Control

Jang Seok Oh, Hyun Hee Kim, Hyun Sik Hwang, Dae Young Yun, Byung Seok Kim, Chang Hyeong Lee, Jimin Han, Ho Gak Kim, Jin Tae Jung, Joong Goo Kwon and Eun Young Kim

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

**Background/Aims:** Obesity increases the risk of colorectal cancer and adenomatous polyp, and one of the underlying mechanisms of this increase is considered to be due to the growth promoting effects of adipokines, such as leptin. In order to investigate this finding, leptin expression in the colonic tissue and blood leptin concentration of the colonic adenoma patients were compared to those of the control group.

**Methods:** Colonic adenoma tissues were obtained by polypectomy (n=60). In these patients, normal colonic mucosa at remote areas from the polyp was also obtained and blood samples were collected as well. Age and sex matched control subjects were selected among those who showed normal colonic mucosa in health screening colonoscopy (n=60).

**Results:** There was no significant difference in serum leptin concentration between the colonic adenoma patients and control subjects. Leptin expression was noted in 43.3% of the colonic adenomas, but only in 6.7% of normal colonic mucosa from the control subjects ( $p < 0.01$ ). There were ten cases of concurrent adenocarcinoma in situ in adenoma patients, eight cases of which expressed leptin ( $p = 0.01$ ). In adenoma group, leptin expression rate was significantly high in larger adenomas and in obese patients ( $p < 0.05$ ). However, there was no statistically significant relationship between leptin expression in colonic mucosa and serum leptin level.

**Conclusions:** Leptin expression was more frequently observed in colonic adenomas, especially in larger adenomas associated with adenocarcinoma in situ, but blood leptin level was not related to tissue leptin expression. Leptin expression was more frequently observed in obese patients from the adenoma group. Therefore, leptin may play an important role in colonic tumorigenesis and progression, especially in obese patient. (*Korean J Gastroenterol* 2014;63:354-360)

**Key Words:** Adenomatous polyps; Colonic neoplasms; Leptin; Obesity

## 서론

세계보건기구(World Health Organization, WHO) 산하 국제암연구소가 발표한 2011년에 시행된 대장암 현황 조사에 따르면 우리나라 남성의 대장암 발생은 인구 10만 명당 46.9

명으로 아시아 1위, 세계 4위이다.<sup>1</sup> 우리나라 통계청 자료에 서 2010년 대장암 발생률은 인구 10만 명당 41.5명으로 위암, 폐암에 이어 3번째였으며, 2011년 대장암 사망률은 인구 10만 명당 15.4명으로 폐암, 간암, 위암에 이어 4번째로 많은 비율을 차지하고 있다.<sup>2,3</sup>

Received January 7, 2014. Revised March 22, 2014. Accepted March 23, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김은영, 705-718, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Eun Young Kim, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4092, Fax: +82-53-624-3281, E-mail: kimey@cu.ac.kr

Financial support: This work was supported by the grant of Research Institute of Medical Science, Catholic University of Daegu (2008). Conflict of interest: None.

이렇게 근래에 높은 발생 빈도를 보이고 있는 대장암의 위험인자로는 동물성 지방, 염증성 장질환, 가족성 용종증 등이 알려져 있으며, 이 외에도 흡연, 음주, 저섬유질 식이, 비만 등의 관련성에 대해서도 지속적인 연구가 이루어지고 있다.<sup>4</sup> 또한 대장암의 전암성 병변인 대장 선종의 경우도 대장암에서와 마찬가지로 비만, 흡연, 식이 등과의 연관성에 대한 관심이 고조되고 있으며, 특히 비만과의 연관성에 대한 연구가 많이 보고되고 있다.<sup>5-8</sup>

비만이 어떠한 기전으로 대장 선종이나 대장암의 발병에 영향을 미치는지와 관련하여 렙틴(leptin)의 역할이 제기되고 있는데, 렙틴은 음식 섭취와 에너지 소비에 따라 지방세포에서 생산되는 16 kDa의 아디포카인(adipokine)이다.<sup>9</sup> 렙틴은 체질량지수(BMI)와 높은 상관관계를 가지는 것으로 알려져 있고,<sup>10-12</sup> 세포의 증식과 혈관신생 및 세포자멸사의 억제에 관련되어 있다.<sup>13-16</sup> 서구에서는 렙틴과 대장 선종 및 대장암의 연관성에 대해 여러 보고들이 이루어지고 있으나 국내에서 이러한 연구는 활발하지 않는 상태이며, 대장 선종을 가진 환자와 정상인 사이의 렙틴에 대한 비교 연구는 보고된 바가 없다.

이번 연구에서는 대장암의 전암성 병변인 대장 선종과 정상인에서 대장 조직의 렙틴 발현과 혈중 렙틴 농도는 어떤 차이를 보이는지 그리고 렙틴 발현을 보이는 대장 선종과 그렇지 않은 대장 선종은 어떠한 특성의 차이를 보이는지 알아보고자 이번 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

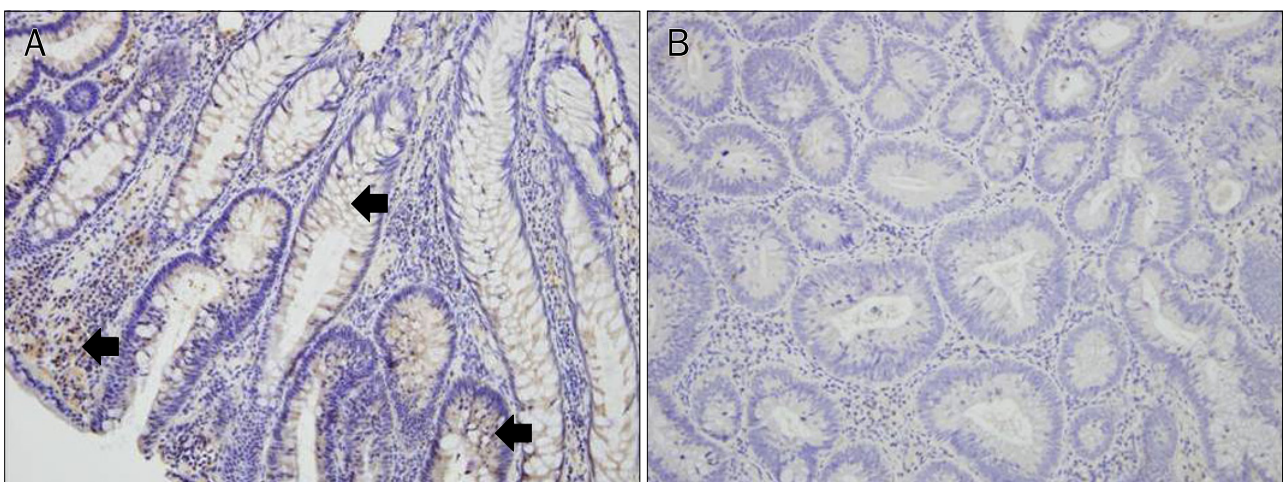
2010년 10월부터 2012년 2월까지 대구가톨릭대학교병원

에서 대장내시경을 시행하여 대장 선종으로 진단 받은 환자들 중 이번 연구에 동의하는 60명을 선종군으로 선정하였다. 그리고 본원에서 건강검진 목적으로 대장내시경을 실시하여 정상으로 확인되었고 이번 연구에 동의하는 사람들 중 선종군과 성별, 연령대를 일치(matching)시킨 60명을 정상 대조군으로 선정하였다. 대장암을 포함한 악성종양의 병력이 있는 환자는 포함하지 않았으며, 이전의 대장 선종 유무나 대장내시경 시행 유무에 대해서는 조사하지 않았다. 양 군에서 대장 조직생검 및 혈액채취를 시행하여 대장 조직에서의 렙틴의 발현율과 혈중 농도를 비교하였고, 대장 선종 환자에서 렙틴 발현 여부와 선종의 크기, BMI, 허리둘레(waist circumference), 허리-엉덩이 둘레비(waist-hip ratio, WHR), 흡연, 음주, 대장암 동반과의 연관성 등을 조사해 보았다. 다발성 대장선종을 가진 경우에는 가장 크기가 큰 선종 조직을 연구에 사용하였다. 이번 연구는 대구가톨릭대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다.

### 2. 방법

#### 1) 조직에 대한 렙틴 면역조직화학 검사

대장 선종군에서 얻은 60개의 대장 선종 조직과 정상 대조군에서 얻은 60개의 정상 대장 점막 조직에 대하여 렙틴 면역조직화학 검사를 실시하였다. 일부 대장 선종군에서는 대장 선종으로부터 멀리 떨어진 정상 대장 점막도 채취하여 렙틴 면역조직화학 검사를 추가로 실시하였다. 렙틴에 대한 면역조직염색을 위해 10% 포르말린으로 고정한 조직 블록에서 5  $\mu$ m 두께로 파라핀 절편을 만들어 100°C에서 30분 보온 후 10% 자일렌으로 10분씩 세 차례 탈파라핀시켰다. 단계적으로 알코올을 처리하여 함수화 과정을 거친 후 흐르는 물에서 2분간 씻고 증류수에 담갔다. 항원성 노출을 위해 구연산 완



**Fig. 1.** Immunohistochemical leptin stain in colonic adenoma and normal colonic mucosa. (A) Leptin(+) in colonic adenoma (arrows) ( $\times 200$ ). (B) Leptin(-) in normal colonic mucosa ( $\times 200$ ).

충액(0.01 M, pH 6.0)에서 전자레인을 이용하여 5분간 처리하였다. 내인성 과산화 효소의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소로 10분 정도 처리한 후 증류수로 씻어냈다. 일차 항체 rabbit polyclonal anti-leptin antibody (ab16227 1 : 150; Abcam, Cambridge, UK)와 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 Bond-Max automatic slide stainer (Leica Microsystems, Victoria, Australia)에서 biotin-free polymeric horseradish peroxidase linker antibody conjugate system을 이용하여 15분간 반응시켰다. 발색제는 diaminobenzidine을 사용하였고, hematoxylin으로 대조 염색하였다. 렙틴 발현 양성은 지방세포와 비교하였을 때, 비슷한 정도 또는 선종 세포의 세포질이 강한 염색 강도를 보이거나, 선종 세포 세포질의 20% 이상에서 약한 염색 강도를 보이는 경우로 하였으며, 결과는 한 명의 숙련된 병리 전문의에 의해 양성 여부를 판정하였다(Fig. 1).

## 2) 혈중 렙틴 농도 측정

혈중 렙틴 농도 측정은 효소면역측정법을 이용하였다. 대장내시경을 위해 8시간 이상 금식한 연구 대상자로부터 채취한 혈액 샘플을 1,000×g로 15분간 원심분리 후 -20°C 이하에서 냉동 보관하였으며, 이후 일괄적으로 보관된 샘플을 상온에서 해동 후 1 : 100 배율로 희석하여 Quantikine human leptin immunoassay kit® (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 측정하였고, 변동계수(coefficient of variation)는 intra-assay에서 3.2%, inter-assay에서 3.5%였다.

## 3. 통계 분석

자료 분석은 PASW SPSS version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였고, 연속형 변수는 독립표본 T-검정과 Mann-Whitney test로, 범주형 변수는 Fisher's exact test를 통하여 분석하였다. 그리고 다변량 분석을 위하여 선형 및 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

# 결 과

## 1. 대상 환자의 특성

선종군과 정상 대조군 60명은 각각 남자 40명, 여자 20명이었고 선종군과 정상 대조군의 평균 연령은 각각 58.4±8.9세와 56.7±9.5세로 통계적 차이가 없었다. 평균 BMI는 선종군과 건강 대조군이 각각 23.3±2.6 kg/m<sup>2</sup>, 24.2±2.2 kg/m<sup>2</sup>로 건강 대조군에서 오히려 높았다. 하지만 평균 허리둘레는 각각 83.1±7.8 cm, 83.8±6.8 cm, 평균 WHR은 각각 0.89±0.07, 0.89±0.05로 통계적 차이가 없었다. 대장 선종군에서 선종 크기의 평균은 장축을 기준으로 11.9±8.9 mm였고, 이 중 10명에서 제자리암이 동반되어 있었다(Table 1).

## 2. 대장 선종과 정상 대장 점막에서의 렙틴 발현율

선종군의 대장 선종 조직과 정상 대조군에서 채취한 정상 대장 점막에서 렙틴 발현율을 비교해 보았다. 렙틴 양성 발현은 선종 조직의 43.3% (26명/60명), 대조군 정상 대장 점막의 6.7% (4명/60명)로 선종 조직에서 양성 발현율이 정상 대장

**Table 1.** Clinical Characteristics of Colonic Adenoma Patients and Healthy Control

	Adenoma	Control	p-value <sup>a</sup>
Male : female <sup>b</sup>	40 (66.7) : 20 (33.3)	40 (66.7) : 20 (33.3)	-
Age (yr)	58.4±8.9 (37-74)	56.7±9.5 (31-79)	0.316
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.6 (15.9-34.2)	24.2±2.2 (19.2-31.2)	0.049
Waist circumference (cm)	83.1±7.8 (65-97)	83.8±6.8 (70-96)	0.737
Waist hip ratio	0.89±0.07 (0.66-0.98)	0.89±0.05 (0.78-1.00)	0.542

Values are presented as n (%) or mean±SD (range).

<sup>a</sup>Mann-Whitney test (p<0.05 was considered statistically significant).

<sup>b</sup>Sex was presented as number and percentage of patients.

**Table 2.** Positive Rate of Leptin Expression and Blood Leptin Concentration

	Adenoma	Normal	OR (95% CI)	p-value
Positive leptin stain	26 (43.3)	4 (6.7)	10.7 (3.4-33.3)	<0.001 <sup>a</sup>
Leptin concentration (ng/mL)	4.35±4.47	3.63±2.96		0.916

Values are presented as n (%) or mean±SD.

<sup>a</sup>Fisher's exact test; p<0.05 was considered statistically significant.

점막에 비해 현저하게 높았다( $p < 0.001$ ) (Table 2). 선종군 중 일부(29명)에서 대장 선종으로부터 멀리 떨어진 정상 대장 점막을 채취하여 렙틴 발현을 확인해 보았으나 렙틴 발현이 양성으로 나타나는 경우는 없었다.

### 3. 대장 선종군과 건강 대조군에서의 혈청 렙틴 농도의 비교

선종군에서 평균 혈청 렙틴 농도는  $4.35 \pm 4.47$  ng/mL였으며, 정상 대조군에서 평균 렙틴 농도는  $3.63 \pm 2.96$  ng/mL로 선종군에서 조금 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p = 0.916$ ) (Table 2). BMI의 경우 정상 대조군에서 다소 높게 나타났으며, BMI와 평균 렙틴 농도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

### 4. 대장 선종 환자에서 렙틴 발현 유무에 따른 특성 비교 및 관련된 인자

대장 선종군 60명 가운데 선종의 면역조직화학염색에서 렙틴 양성을 보인 26명과 렙틴 음성을 보인 34명을 비교하여 보았다. 선종 조직의 렙틴 발현 유무에 따라 나눈 두 군 간의 나이, BMI, 허리둘레, WHR, 흡연이나 음주 유무는 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 양 군의 혈청 렙틴 농도에도 유의한 차이는 없었다. 전체 연구 대상 선종의 평균 크기는  $11.9 \pm 8.9$  mm였는데 렙틴 양성군에서 평균 크기는  $15.8 \pm 8.6$  mm로 음성인 군의 평균 크기  $8.9 \pm 7.9$  mm에 비해 유의하게 크기 차

이를 보였다( $p < 0.001$ ) (Table 3).

대장 선종군을 WHO 과체중 기준이자 우리나라 비만 기준인 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 를 기준으로 나누었을 때, BMI  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 군에서 렙틴 양성 발현율이 80% (8명/10명)로  $25 \text{ kg/m}^2$  이하인 군 36% (18명/ 50명)보다 높게 나타났다. 그리고 대장 선종군 중 BMI가  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 비만 환자는 렙틴 발현 양성인 경우의 30.8%를 차지하였으나 렙틴 발현 음성 환자 중에서는 5.9%에 불과하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p = 0.015$ ) (Table 4). 또한 대장 선종 환자 중 10명에서 제자리암이 동반되어 있었는데 이 중 8명이 렙틴 양성 발현을 보여 통계적으로 유의하게 높은 빈도를 보였다( $p = 0.015$ ) (Table 4). 다변량 회귀분석에서도 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우, 그리고 선종의 크기가 클수록 렙틴 발현 양성과 유의한 상관관계를 보였다(Table 5). 렙틴 농도와 조직 면역염색 양성 여부와는 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 찰

렙틴은 비만유전자의 산물로 지방세포에서 분비되며<sup>9</sup> 음식 섭취와 에너지 항상성 및 체중의 조절에 관여한다.<sup>17</sup> 비만 환자에서 혈청 렙틴 농도가 지방량과 직접적인 상관관계로 증가해 있는 것이 Considine 등<sup>18</sup>의 연구에서 관찰되었으며, 이러한 렙틴 농도의 증가는 대장암의 증가 및 선종 발생의 증가와

**Table 3.** Correlation between Leptin Expression and Clinicopathologic Variables in Adenoma Patients

	Negative leptin expression (n=34)	Positive leptin expression (n=26)	p-value
Age (yr)	56.5±9.3 (37-74)	60.9±57.4 (45-74)	0.053
Waist (cm)	82.1±7.8 (65-95)	84.3±7.7 (68-97)	0.302
Waist hip ratio	0.89±0.07 (0.66-0.98)	0.90±0.06 (0.72-0.97)	0.622
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	22.9±1.79 (19.8-27.8)	23.7±3.4 (15.9-34.2)	0.286
Leptin concentration (ng/mL)	4.94±4.83 (0-23.7)	3.57±3.91 (0-14.3)	0.098
Adenoma size (mm)	8.9±7.9 (2-35)	15.8±8.6 (5-42)	<0.001

Values are presented as mean±SD (range).

**Table 4.** Cross Tabulation Analysis between Positive and Negative Leptin Expression in Adenoma Patients

	Negative leptin expression (n=34)	Positive leptin expression (n=26)	OR (95% CI)	p-value <sup>a</sup>
Obesity <sup>b</sup>				
BMI <sup>c</sup>	2 (5.9)	8 (30.8)	7.1 (1.4-37.2)	0.015
Waist <sup>d</sup>	9 (26.5)	9 (34.6)	1.5 (0.5-4.5)	0.575
Waist hip ratio <sup>e</sup>	23 (67.6)	17 (65.4)	0.9 (0.3-2.7)	1.000
Smoking (+)	14 (41.2)	10 (38.5)	0.9 (1.3-2.5)	1.000
Alcohol (+)	15 (44.1)	14 (53.8)	1.5 (0.5-4.1)	0.603
Accompanied CIS	2 (5.9)	8 (30.8)	7.1 (1.4-7.2)	0.015

Values are presented as n (%).

<sup>a</sup>Fisher's exact test;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

<sup>b</sup>Obesity criteria in Korea; <sup>c</sup> $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ; <sup>d</sup> $\geq 90$  cm in male,  $\geq 85$  cm in female; <sup>e</sup> $\geq 0.9$  in male,  $\geq 0.85$  in female.

CIS, carcinoma *in situ*.

**Table 5.** Multivariate Analysis of Clinical Characteristics for Leptin Expression in Colonic Adenoma Patients

	OR (95% CI)	p-value <sup>a</sup>
Age	1.11 (1.01-1.23)	0.037
Obesity <sup>b</sup>		
BMI <sup>c</sup>	49.32 (2.09-1163.30)	0.016
Waist <sup>d</sup>	0.54 (0.06-4.60)	0.569
Waist hip ratio <sup>e</sup>	3.14 (0.47-21.01)	0.238
Smoking (+)	0.16 (0.02-1.33)	0.090
Alcohol (+)	5.42 (0.75-39.36)	0.095
Leptin concentration	0.85 (0.64-1.14)	0.286
Adenoma size	1.15 (1.04-1.28)	0.007
Accompanied CIS	8.11 (0.93-70.38)	0.058

<sup>a</sup>Multivariate logistic regression analysis.<sup>b</sup>Obesity criteria in Korea; <sup>c</sup>≥25 kg/m<sup>2</sup>; <sup>d</sup>≥90 cm in male, ≥85 cm in female; <sup>e</sup>≥0.9 in male, ≥0.85 in female.CIS, carcinoma *in situ*.

연관이 있다는 연구들이 보고된 바 있다.<sup>19</sup> 이번 연구에서는 대장 선종군과 정상 대조군에서 비만의 척도가 될 수 있는 BMI, 허리둘레 그리고 WHR과 혈중 렙틴 농도 등이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 이번 연구의 표본의 수가 적은 관계에 기인하는 것으로 생각되며 더 많은 표본 수집을 통한 확인이 필요하겠다.

혈중 렙틴 농도와 대장암의 연관성에 대한 많은 연구들은 다양한 결과를 보이고 있는데, 혈중 렙틴 농도가 높은 경우 대장암의 위험이 증가한다는 연구도 있는 반면, 암환자와 대조군 간의 혈중 렙틴 농도에 차이가 없거나 오히려 대장암 환자에서 더 낮게 보고되는 경우도 있었다.<sup>20-24</sup> 이번 연구에서는 대장 선종군과 정상 대조군 사이의 혈중 렙틴 농도 비교에서 평균 수치는 선종군에서 조금 더 높게 나타났으나 통계적인 유의한 차이가 없었으며, 이에 관련해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

Tessitore 등<sup>25</sup>의 연구에서 대장 조직에 렙틴 수용체가 발현되어 있음을 증명하였고 동물실험을 통하여 렙틴이 대장 상피 세포 증식을 일으키는 성장 인자임을 증명하였다. 그리고 다른 여러 연구들에서도 렙틴이 대장 상피 세포의 유사분열 촉진, 세포 자멸사 감소, 암세포의 침윤성 증가, 신생혈관 형성, 염증반응 등을 통해 암 발생과 연관있음을 보고하였다.<sup>14,22,26,27</sup> 이러한 국소적인 렙틴의 역할에 대한 중요성이 부각되면서 조직에서의 렙틴 수용체 발현에 관한 여러 연구들이 시행되었다. Koda 등<sup>28</sup>은 정상 조직에 비해 대장 선종과 선암에서 렙틴 발현이 높게 나타나 렙틴이 대장암의 발생에는 관여하는 것으로 보이나 선종과 선암 사이에는 발현도가 차이가 없어 암의 성장이나 분화에는 관여하지 않는다는 연구 결과를 발표하였다. 그러나 Paik 등<sup>29</sup>이 시행한 연구에서는 정상조직(4.5%), 선종(29.5%), 선암(73.5%) 사이에 유의한 렙틴 발현

차이를 보여 국소적인 렙틴의 발현이 대장암의 성장에 영향을 미친다고 보고하였다. 이번 연구에서도 렙틴 양성 발현율은 선종 조직에서 43.3%, 정상 대장 점막에서 6.7%로 선종 조직에서 양성 발현율이 정상 대장 점막에 비해 현저하게 높았으며( $p < 0.001$ ), 대장 제자리암이 동반된 10명 중 8명에서 렙틴 발현 양성이 나타나 선종-암화 과정(adenoma-carcinoma sequence)에 따라 렙틴의 발현은 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p = 0.015$ ). 또한 이번 연구에서 대장 선종 환자들 중 렙틴 발현 양성을 나타내는 군에서 음성인 군에 비하여 선종의 평균 크기가 더 큰 것으로 확인되었다( $p < 0.001$ ). 이러한 결과는 국소적인 렙틴 수용체의 발현이 대장 조직의 증식과 상관성이 있음을 보여주고 있다. 국내에서 발표한 Sohn 등<sup>30</sup>의 대장암과 선종의 렙틴 연구에서도 종양의 크기가 렙틴 발현과 상관관계가 있음을 보고하였는데, 이들의 연구에서는 렙틴 발현이 대장 종양의 발생과는 관련이 있을 것이나 선종과 대장 선암 간에 렙틴 발현의 유의한 차이가 없어 종양의 진전에는 연관이 없을 것으로 언급하였다. 그러나 선종의 크기가 향후 대장암으로의 진행 위험과 연관이 있는 것으로 알려져 있고 이번 연구에서 대장 선종군에서 대장암이 동반된 경우 유의하게 렙틴 발현율이 높게 나타나는 것으로 볼 때, 대장 선종에서 대장암으로의 진행 또는 대장암의 증식과 렙틴의 발현이 연관이 있거나 중요한 인자일 가능성을 유추해볼 수 있다.

앞에서 언급하였듯이 이번 연구에서 BMI와 혈청 렙틴 농도 사이에 통계적 유의성은 발견할 수 없었으나 국소적인 렙틴 발현과의 관계를 규명하기 위해 대장 선종 집단 내에서 WHO 과체중 기준이자 우리나라에서의 비만 기준으로 흔히 사용되는 기준인 BMI 25 kg/m<sup>2</sup>로 두 군을 나누었을 때, 렙틴 발현 양성인 군에서 음성인 군에 비해 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자가 더 많이 관찰되었으며, 이는 통계적으로 유의하였다( $p = 0.015$ ). 따라서 이 결과는 비만인 선종 환자군에서 국소적인 렙틴 발현율이 더 높게 나타나는 것으로 해석할 수 있다. 그리고 일반적으로 비만환자에서 렙틴의 혈중 농도가 높게 나타난다고 알려져 있으므로 더 많은 표본을 통한 연구가 진행된다면 혈중 렙틴 농도에서도 유의한 차이를 보일 수도 있을 것이라고 추측해볼 수 있다. 추가적으로 복부비만과의 관계를 알아 보고자 시행한 허리둘레 혹은 WHR과 렙틴 발현율 또는 혈중 렙틴 농도와의 비교에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

대장암은 정상대장, 선종의 과정을 거쳐 선암으로 단계적으로 진행되는 것으로 이미 알려져 있고, 비만은 대장 선종과 대장암의 위험 인자로 많은 연구에서 보고되고 있으며, 비만과 렙틴의 연관성도 밝혀져 있다. 따라서 저자는 렙틴 발현과 선종과의 연관성을 규명하기 위하여 이번 연구를 시행하였고,

대장 선종 환자 특히 선암을 동반한 환자에서 렙틴 발현이 높게 나타남을 관찰할 수 있었다. 그리고 대장 선종 중에서도 종양의 크기가 클 때, 또 비만 환자에서 그렇지 않은 군에 비해 렙틴 발현이 높게 나타나는 결과를 얻을 수 있었다. 하지만 혈중 렙틴 농도와 조직의 렙틴 발현에는 연관성이 없었다.

이번 연구는 대장 선종의 증식과 암화 과정, 특히 비만 환자에서 렙틴이 국소적으로 중요한 역할을 하는 것을 시사하는 결과를 보여주었으며 국내에서 발표된 대장 종양과 렙틴과의 연관성에 대한 연구의 대부분이 후향적인 연구였던 것과 달리 전향적으로 진행된 비교 연구라는 것에 의의가 있다. 하지만 대규모의 표본을 대상으로 한 연구가 아니었다는 점과 대장암 환자에 대해 구체적인 표본 수집이 이루어지지 않았다는 점, 비만 외에 렙틴에 영향을 줄 수 있는 식습관, 동반 질환에 대해 조사가 이루어지지 않은 점 등의 한계를 가진다. 따라서 향후 이러한 다양한 요소를 바탕으로 한 더 많은 대규모 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목적:** 비만은 대장 선종 및 대장암의 위험인자로 알려져 있으며, 그 발생기전 중 하나로 렙틴과의 연관성이 제기되고 있다. 비만유전자의 산물인 렙틴은 음식 섭취와 에너지 소비에 따라 지방세포에서 생산되는 아디포카인의 일종으로 체질량지수(BMI)와 높은 상관관계를 가지며 세포의 증식, 혈관신생 및 세포자멸사의 억제와 관련있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 혈중 렙틴 농도와 대장 선종에서의 렙틴 발현의 상관관계를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2010년 10월부터 2012년 2월까지 대구가톨릭 대학교병원에서 건강검진을 목적으로 대장내시경을 시행하여 대장 선종이 발견된 60명의 선종군과 성별, 나이에 맞추어 짝 지은 정상 대조군 60명을 선정하였다. 이들의 조직생검에서 렙틴의 발현 및 혈중 렙틴 농도를 비교하였고, 대장 선종군에서 렙틴 발현과 비만도, 선종의 크기, 대장암 동반과의 연관성을 조사하였다.

**결과:** 대장 선종군 60명과 정상인 60명의 평균 연령은 각각  $58.4 \pm 8.9$ 세,  $56.7 \pm 9.5$ 세, 평균 BMI  $23.3 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $24.2 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup>로 차이가 없었다. 선종군에서 평균 혈중 렙틴 농도는  $4.35 \pm 4.47$  ng/mL로 정상인의 평균 렙틴 농도  $3.63 \pm 2.96$  ng/mL보다 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 렙틴 양성발현율은 선종 조직에서 43.3%로 정상 대장 점막 6.7%에 비해 현저하게 높았다( $p < 0.001$ ). 선종조직 렙틴 양성발현군의 혈중 렙틴 농도는 음성군과 차이가 없었다. 대장 선종군 중 BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만군에서 대장 선종의 렙틴 양성발현율이 80%로 현저히 높았고, 렙틴

양성인 선종의 평균 크기는 음성인 경우보다 유의하게 컸으며, 선종에 선암이 동반된 경우 렙틴 양성발현율이 통계적으로 유의하게 높았다.

**결론:** 혈중 렙틴 농도와 대장 선종에서의 렙틴 발현은 상관관계가 없었으며, 대장 선종 중 종양의 크기가 크거나, 비만이나 선암이 동반된 경우 그렇지 않은 군에 비해 조직에서의 렙틴 발현이 높았다.

**색인단어:** 대장 선종; 대장암; 렙틴; 비만

## REFERENCES

1. Cancer incidence and mortality worldwide. [Internet]. Lyon: WHO/IARC [cited 2013 Oct 1]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. The Korean Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2010. Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2012.
3. Statistics Korea. 2012 Cause of death statistics. Daejeon: Statistics Korea, 2013.
4. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-334.
5. Ok KS, Kim YS, Kim HH, et al. The difference of clinicopathologic features according to leptin expression in colorectal adenoma. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:20-26.
6. Zahm SH, Cocco P, Blair A. Tobacco smoking as a risk factor for colon polyps. *Am J Public Health* 1991;81:846-849.
7. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2238-2246.
8. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:253-263.
9. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207:12-22.
10. Seck T, Englaro P, Blum WF, et al. Leptin concentrations in serum from a randomly recruited sample of 50- to 80-year-old men and women: positive association with plasma insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding protein-3 in lean, but not in obese, individuals. *Eur J Endocrinol* 1998;138:70-75.
11. Weigle DS, Ganter SL, Kuijper JL, Leonetti DL, Boyko EJ, Fujimoto WY. Effect of regional fat distribution and Prader-Willi syndrome on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:566-570.
12. van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res* 2003;11:377-386.
13. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001;121:79-90.

14. Ogunwobi OO, Beales IL. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3 kinase/Akt. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:401-409.
15. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683-1686.
16. Hirose Y, Hata K, Kuno T, et al. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. *Carcinogenesis* 2004;25:821-825.
17. Considine RV, Caro JF. Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 1996;46:249-256.
18. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
19. Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, et al. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2697-2703.
20. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109:149-152.
21. Tamakoshi K, Toyoshima H, Wakai K, et al. Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. *Oncology* 2005;68:454-461.
22. Aparicio T, Guilmeau S, Giot H, et al. Leptin reduces the development of the initial precancerous lesions induced by azoxymethane in the rat colonic mucosa. *Gastroenterology* 2004;126:499-510.
23. Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Małacka-Panas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:275-281.
24. Brinton LA, Lacey JV Jr. Hormones and breast cancer: what's the story? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1697-1699.
25. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med* 2000;5:421-426.
26. Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, Fenton JI. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 2009;30:690-697.
27. Slaterry ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, Potter JD. Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: gene-gene and gene-lifestyle interactions. *Int J Cancer* 2008;122:1611-1617.
28. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2007;60:902-906.
29. Paik SS, Jang SM, Jang KS, Lee KH, Choi D, Jang SJ. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:297-303.
30. Sohn W, Jun DW, Lee YO, et al. Leptin expression in adenocarcinomas and adenomatous polyps in patients with colon cancer. *Korean J Med* 2007;72:352-359.