

디지털 유방촬영술을 이용한 3차원적 유방밀도와 대사증후군의 관련성

방선용, 이효진, 강지현, 유병연

건강대학교 의과대학 가정의학교실

Associations between Metabolic Syndrome and Three-dimensional Breast Density Using Digital Mammography

Seon-yong Bhang, Hyo-jin Lee, Jee-hyun Kang, Byung-yeon Yu

Department of Family Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Background: Metabolic syndrome is associated with increased risk of breast cancer, but little is known about the association between metabolic syndrome and mammographic density as an independent predictor of breast cancer. In this study, we investigated the association between metabolic syndrome or its components and three-dimensional breast density using digital mammography.

Methods: We analyzed cross-sectional data of 166 women, aged 20 or over (61 premenopausal and 105 postmenopausal women) in a district hospital. Metabolic syndrome was defined according to the modified National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) guideline. We measured volume percentage of dense breast tissue using digital mammography. Stepwise multiple regression analysis was used to estimate the association between mammographic density and metabolic syndrome, as well as its components.

Results: The Mean mammographic density was lower in the group with metabolic syndrome compared with the group without it. After adjusting for age and menopausal status, multiple regression analysis showed waist circumference ($\beta = -3.112$, S.E. = 0.927, $P = 0.001$) and low HDL-cholesterol ($\beta = -2.967$, S.E. = 1.109, $P = 0.008$) were independent variables for the percentage of mammographic density, although metabolic syndrome itself was not. After additional adjustment for body mass index, only low HDL-cholesterol was associated with percentage of mammographic density ($\beta = -2.953$, S.E. = 0.882, $P = 0.001$).

Conclusions: In this study, only low HDL cholesterol was associated with three-dimensional mammographic density independently after adjusting for age, menopausal status and body mass index. These findings need to be confirmed in further larger prospective studies.

Korean J Health Promot 2015;15(4):168-174

Keywords: Metabolic syndrome, Mammographic density, High density lipoprotein cholesterol, Breast cancer

서론

유방암은 전 세계적으로 여성에서 가장 호발하는 암으

로 비록 서구 인구에 비해 아시아 여성은 발병률은 낮으나 한국을 포함한 대부분의 아시아 국가에서 급격한 증가 속도를 보이고 있다.¹⁾ 국내 여성에서 유방암의 연령표준화 발생률은 100,000여성인 년당 1999년 24.5건에서 2009년 43.8건으로 매년 6.3%의 증가율을 보이고 있다.²⁾ 이러한 유방암 발병률의 증가는 서구화된 식생활 습관이 가장 큰 원인이며 이는 또한 비만인구의 급속한 증가와 대사증후군 유병률의 증가와도 관련된다.

■ Received : October 31, 2014 ■ Accepted : October 15, 2015

■ Corresponding author : **Jee-hyun Kang, MD, PhD**
Department of Family Medicine, College of Medicine, Konyang University, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
Tel: +82-42-600-8970, Fax: +82-42-600-9095
E-mail: jeehyunkang@yahoo.co.kr

비만은 지방조직에서 에스트로겐 생산을 증가시키는 기전으로 폐경 후 여성에서 유방암의 위험성을 높이며, 대사증후군은 복부비만, 고혈압, 내당능장애, 이상지질혈증으로 특징지어지는 대사장애질환으로 이미 몇몇 연구에서 대사증후군의 각 구성 요소들과 유방암과 관계가 있을 것으로 보고한 바 있다.³⁻⁵⁾ 폐경기 이후 여성에서 중성지방의 증가와 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤은 유방암 위험도를 60% 높이며, 복부비만은 유방암 위험도를 34% 높였다.³⁾ 또한 증가된 공복 혈당은 폐경 전 여성에서 유방암의 위험성을 2배 증가시키고, 혈당과 혈압은 전신염증 및 산화스트레스 표지자들과 양의 상관관계가 있다는 보고가 있다.^{4,6)} 하지만 대사증후군을 단일위험인자로 놓고 유방암 위험도를 연구한 논문은 극히 적다. 한 연구에서 대사증후군은 유방암과 관련이 있다고 하였고,⁷⁾ 다른 연구에서는 대사증후군이 50세 이하의 여성에서 암 발병률을 감소시키며, 60세 이상의 여성에서는 유방암과 관련이 없다고 하였다.⁸⁾

유방밀도는 유방암의 독립적인 위험인자로 전체 유방 부피 중 방사선학적으로 치밀한 유방 조직이 차지하는 비율을 유방밀도 백분율이라고 하며 백분율이 60% 이상으로 상대적으로 높은 여성 군이 10% 미만인 여성에 비해 유방암 위험도가 4배에서 6배 정도 증가한다고 보고되었다.⁹⁾

유방밀도는 유방내외사촬영과 상하촬영을 시행한 후 판독의가 범주형 척도인 Wolfe's classification 또는 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)을 이용하여 흔히 측정하고 있다. 최근 디지털 유방촬영기와 컴퓨터 보조 프로그램을 이용하여 2차원적인 유방밀도 백분율을 측정하는 방법이 사용되고 있으며, 유방밀도 백분율이 BI-RADS 척도에 비해 유방암과 보다 강력한 상관관계를 가진다는 보고가 있었다.¹⁰⁾

그러나 유방밀도 백분율이나 BI-RADS 척도는 모두 3차원적인 유방의 밀도를 2차원적인 평면으로 투사하여 측정하는 방법으로 유방촬영시 유방에 가해지는 압력과 판독자에 따라 측정값이 달라질 수 있다. 또한 유방의 두께에 대한 측정이 불가능하기 때문에 유방이 크기에 따라 섬유선조직의 양이 과소 또는 과대평가될 수 있다. 유방암의 위험은 투사된 면적이 아닌 실제 치밀유방의 조직량과 관련성이 높을 것이라는 것을 예측할 수 있으며, 실제로 Shepherd 등¹¹⁾은 2차원적 유방밀도측정에 비해 3차원적인 유방밀도의 측정이 유방암의 위험을 보다 정확하게 예측한다고 보고한 바 있다.

대사증후군이 유방밀도에 미치는 영향에 대한 데이터는 연구가 더 필요한 실정으로, 본 연구에서는 유방암의 예측인자로서 유방밀도를 디지털유방촬영기를 이용해 3

차원적인 유방밀도를 측정하고, 유방밀도와 대사증후군과의 관련성에 대하여 연구하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2012년 4월 9일부터 2012년 4월 20일까지 일개 지역병원의 건강검진 센터를 방문한 20세 이상의 여성을 대상으로 하였다. 최근 1년 이내에 경구피임약이나 여성 호르몬제를 복용한 과거력, 유방암을 비롯한 기타 암 질환의 과거력, 유방수술이나 시술을 받은 과거력이 있는 환자는 제외하였으며, 최종적으로 166명(폐경 전 61명, 폐경 후 105명)의 환자를 대상으로 단면연구를 시행하였다.

2. 연구 방법

1) 문진, 신체계측

모든 환자에서 실재나이, 과거력, 경구피임약이나 여성 호르몬제 등을 포함한 약물 복용력, 흡연력, 음주력, 월경력, 출산력, 폐경 유무, 폐경 나이 등을 조사하였다. 양와위에서 5분간 휴식 후 수은 혈압계로 혈압을 측정하였고, 신장, 체중을 측정하였다. 체중(kg)을 신장(meter)의 제곱으로 나누어 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하였다. 허리둘레는 최하위 늑골 하부와 골반 장골능 상부 사이의 중간부위 둘레에서 가볍게 숨을 내쉬 상태에서 줄자를 이용하여 측정하였다.

2) 유방촬영

디지털 유방촬영기 Loard Selenia (Hologic Inc., Bedford, MA, USA)를 이용하여 유방촬영시 기본적으로 시행하는 내외사촬영과 상하촬영을 시행하였고, 디지털 유방촬영기 제조사에서 제공된 컴퓨터 프로그램을 이용하여 삼차원적인 유방총부피(Breast volume, cm³)와 치밀조직부피(Dense volume, cm³)를 측정하였다.

이 연구에서 통계분석에 사용한 유방밀도란 유방총부피에서 치밀조직부피의 비를 백분율로 나타낸 치밀조직부피 백분율(Percentage dense volume)을 의미한다.¹²⁾

3) 대사증후군

최소 12시간 이상 금식 후 정맥에서 혈액을 채취하여 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 공복혈당을 측정하였다. 대사증후군의 정의는 National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)의 기준을

활용하였으며, 허리 둘레는 대한비만학회에서 제시한 기준인 85 cm 이상을 근거로 하였다.^{13,14)} 즉, 1) 수축기 혈압이 130 mmHg 이상 혹은 이완기 혈압이 85 mmHg 이상 이거나 현재 혈압 강하제를 복용하고 있는 경우, 2) 공복혈당이 100 mg/dL 이상 혹은 현재 혈당 강하제를 복용하고 있는 경우, 3) 허리둘레가 85 cm 이상, 4) 저밀도 지단백 콜레스테롤이 50 mg/dL 이하, 5) 중성지방이 150 mg/dL 이상, 이 5가지 중 3가지 이상을 만족하는 경우를 대사증후군으로 정의하였다.

4) 통계분석

통계는 마이크로 소프트웨어 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 연속형 변수에 대하여는 평균과 표준편차를 구하고, 범주형 변수에 대하여는 빈도분석을 시행하였다. 대사증후군의 유무에 따른 두 그룹의 비교에는 독립표본 T-검정과 카이제곱 혹은 fisher's exact test를 이용하였다. 대사증후군 및 대사증후군의 각 개별 요소들과 치밀조직부피 백분율과의 연관성을 보기 위해 다중회귀 분석을 시행하였으며, 체질량지수로 보정한 모델과 보정하지 않은 모델로 나누어 분석하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 임상적 특성

연구 대상자는 총 166명의 성인 여성들(폐경 전 61명, 폐경 후 105명)로 연구대상자들의 임상적 특징은 표 1에 정리되어 있다. 대사증후군이 없는 여성은 131명, 대사증후군이 있는 여성은 35명이었다. 대사증후군의 유무로 두 그룹을 나누어 비교하였으며, 대사증후군이 없는 그룹의 평균 나이는 53.2세, 대사증후군이 있는 그룹의 평균 나이는 59.9세이었으며, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P = 0.001$). 신체계측에서 체질량지수는 대사증후군이 없는 그룹에서 $24.2 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ 이고, 대사증후군이 있는 그룹에서 $23.6 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ 으로 대사 증후군이 있는 그룹이 없는 그룹에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($P < 0.001$). 흡연력, 음주력, 출산력, 분만횟수 및 피임약 복용 유무에서는 대사증후군 유무에 따른 유의한 차이는 없었다. 폐경 전 여성 61명 중 대사증후군은 5명(8.2%), 폐경 후 여성 105명 중 대사증후군은 30명(28.6%)으로 폐경 후 여성에서 대사증후군의 유병률이 의미 있게 높았다($P = 0.002$).

Table 1. Study population characteristics by metabolic syndrome status

Characteristics (N = 166)	Total ^a (N = 166)	Without MS ^a (N = 131)	With MS ^a (N = 35)	<i>P</i> ^b
Mean age, y (SD)	54.63 (10.61)	53.22 (10.69)	59.91 (8.50)	0.001
BMI, kg/m ² (SD)	24.18 (3.20)	23.57 (2.89)	26.41 (3.34)	< 0.001
Menopause (%)				0.002
Premenopause	61 (36.7)	56 (42.7)	5 (14.3)	
Postmenopause	105 (63.3)	75 (57.3)	30 (85.7)	
Smoking (%)				0.760
Non-smoker	164 (98.8)	129 (98.5)	35 (100.0)	
Ex-smoker	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	
Current smoker	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	
Alcohol drinking (%)				0.130
No drinking	125 (75.3)	98 (74.8)	27 (77.1)	
Past drinking	1 (0.6)	0 (0)	1 (2.9)	
Current drinking	40 (24.1)	33 (25.2)	7 (20.0)	
Parity (%)				0.780
No	8 (4.8)	6 (4.6)	2 (5.7)	
Yes	158 (95.2)	125 (95.4)	33 (94.3)	
Number of live births (%)				0.730
0	8 (4.8)	6 (4.6)	2 (5.7)	
1-2	120 (72.3)	97 (74.0)	23 (65.7)	
3-4	29 (17.5)	22 (16.8)	7 (20.0)	
5 or more	9 (5.4)	6 (4.6)	3 (8.6)	
Use of Contraceptive (%)				0.530
No	143 (86.1)	114 (87.0)	29 (82.9)	
Yes	23 (13.9)	17 (13.0)	6 (17.1)	

Abbreviations: MS, metabolic syndrome; SD, standard deviation; BMI, body mass index.

^aData shown is mean (SD) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables.

^b*P* value is based on student t-test for continuous variables and Pearson's chi-square test for categorical variables. All statistical tests are two-sided.

2. 대사위험인자 유무에 따른 유방밀도의 차이

표 2에는 대사증후군의 각 요소와 평균 치밀조직 부피 백분율과의 관계가 나타나 있다. 대사증후군이 있는 그룹에서는 평균 치밀조직 부피 백분율이 대사증후군이 없는 그룹에 비해 의미 있게 낮았다. 증가된 중성지방을 제외한 대사증후군의 진단기준 중 나머지 항목에서, 즉, 허리둘레의 증가, 혈압의 증가, 공복 혈당의 증가, 고밀도 지질단백 콜레스테롤의 감소가 있는 그룹들은 평균 치밀조직부피 백분율이 유의하게 낮았다. 대사증후군이 없는 그룹에서는 허리둘레 증가, 혈압의 증가, 공복 혈당의 증가가 있는 경우에 평균 치밀조직 부피 백분율이 낮았지만, 대사증후군이 있는 그룹을 대상으로 분석하면, 각 항목에서 평균 치밀조직 부피 백분율의 유의한 차이는 없었다.

3. 유방밀도와 대사증후군과의 관련성

유방밀도를 의미하는 치밀조직부피 백분율(Percentage of Dense Volume)을 종속변수로 하고 대사 증후군 유무와 그 각각의 항목들을 독립변수로 사용하여 나이, 폐경 유무를 보정한 단계별 다중회귀분석(stepwise multiple regression analysis)을 시행하였으며 결과는 표 3에 정리하였다. Model 1은 체질량지수를 보정하지 않고 분석하였으며, Model 2는 체질량지수 보정을 포함하여 분석하였다. 대사증후군 자체, 혈압, 공복 혈당, 중성지방 등의 항목은 치밀조직부피 백분율을 반영하는 독립된 변수가 아니었다(Table 3, Model 1, 2). 하지만 고밀도 지질단백 콜레스테롤($\beta = -3.112$, SE = 0.927, $P = 0.001$)의 감소와 허리둘레($\beta = 2.967$, SE = 1.109, $P = 0.008$)의 증가는 유의한 독립변수로 나타났다(Table 3, Model 1). 체질량지수로 보정한 후에는 오직 고밀도 지질단

Table 2. Mean percentage of dense breast volume by prevalence of metabolic abnormalities

Characteristics	Total (N = 166)			Without MS (N = 131)			With MS (N = 35)		
	N (%)	Mean PD (SD)	P^a	N (%)	Mean PD (SD)	P^a	N (%)	Mean PD (SD)	P^a
MS									
No	131 (78.9)	23.34 (7.55)		-	-	-	-	-	-
Yes	35 (21.1)	18.09 (3.66)	<0.001	-	-	-	-	-	-
Components of the MS									
Waist circumference (≥ 85 cm)									
No	132 (79.5)	23.35 (7.44)		115 (87.8)	24.13 (7.59)		17 (48.6)	18.11 (2.93)	
Yes	34 (20.5)	17.91 (4.18)	<0.001	16 (12.2)	17.71 (4.13)	0.001	18 (51.4)	18.08 (4.33)	0.980
Raised blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg, DBP ≥ 85 mmHg or taking antihypertensive agent)									
No	78 (47.0)	24.74 (7.76)		73 (55.7)	25.13 (7.64)		5 (14.3)	19.07 (8.07)	
Yes	88 (53.0)	20.02 (5.94)	<0.001	58 (44.3)	21.10 (6.86)	0.002	30 (85.7)	17.93 (2.56)	0.530
Raised fasting plasma glucose (≥ 100 mg/dL or taking hypoglycemic agent)									
No	128 (77.1)	23.45 (7.59)		116 (88.5)	23.91 (7.77)		12 (34.3)	18.95 (2.97)	
Yes	38 (22.9)	18.16 (3.67)	<0.001	15 (11.5)	18.94 (3.12)	0.016	23 (65.7)	17.65 (3.97)	0.330
Raised triglyceride (≥ 150 mg/dL)									
No	128 (77.1)	22.74 (7.54)		117 (89.3)	23.28 (7.65)		11 (31.4)	16.94 (1.63)	
Yes	38 (22.9)	20.55 (5.85)	0.100	14 (10.7)	23.86 (6.89)	0.790	24 (68.8)	18.62 (4.21)	0.210
Reduced HDL-cholesterol (≤ 50 mg/dL)									
No	112 (67.5)	23.42 (7.70)		101 (77.1)	23.93 (7.79)		11 (31.4)	18.82 (5.07)	
Yes	54 (32.5)	19.78 (5.42)	0.002	30 (22.9)	21.39 (6.41)	0.110	24 (68.8)	17.76 (2.88)	0.430

Abbreviations: MS, metabolic syndrome; PD, percentage of dense volume; SD, standard deviation; HDL, high-density lipoprotein.

^a P value is based on student t-test. All statistical tests are two-sided.

Table 3. Stepwise multiple linear regression of metabolic syndrome components and percentage of dense breast volume

Model 1 (without BMI adjustment)			
	β	S.E	P value
Reduced HDL-C	-3.112	0.927	0.001
Waist Circumference	-2.967	1.109	0.008
Model 2 (with BMI adjustment)			
	β	S.E	P value
Reduced HDL-C	-2.953	0.882	0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; S.E, standard error.

Model 1 represents the adjusted model including age, smoking, menopausal status, oral contraceptive use. Model 2 represents Model 1 with an additional adjustment for BMI (kg/m^2).

백 콜레스테롤($\beta = -2.953$, $SE = 0.882$, $P = 0.001$)의 감소만이 치밀조직부피 백분율의 감소와 관련이 있는 유의한 독립변수로 나타났다(Table 3, Model 1).

고 찰

본 연구 결과, 대사증후군이 있는 군에서 유방밀도는 대사증후군이 없는 군에 비해 유의하게 낮았으나, 나이, 폐경 유무, 체질량지수 등을 보정한 후 대사증후군 유무 자체는 유방밀도와 관련성이 없었으며, 대사증후군의 각 항목인 고혈압, 고혈당, 높은 중성지방도 유방밀도와 관련성이 없었다. 다만 체질량지수를 보정하지 않았을 경우 허리둘레와 낮은 HDL-cholesterol이 관련이 있었으며, 체질량지수를 보정하였을 경우 낮은 HDL-cholesterol이 유방밀도와 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났다.

유방밀도와 대사증후군과의 관련성을 연구한 논문은 많지 않은데, 최근 멕시코의 폐경 전후 여성을 대상으로 한 연구가 있다.¹⁵⁾ 이 연구에서는 789명의 폐경 전 여성과 322명의 폐경 후 여성을 대상으로 유방밀도와 대사증후군의 관계를 연구하였고, 지역별로 나누어 결과를 도출하였는데, Jalisco지역 폐경 전 여성 그룹만 대사증후군과 유방밀도가 관련이 있다고 하였고, 나머지 지역의 폐경 전 여성과 모든 지역의 폐경 후 여성은 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구도 대사증후군 자체는 유방밀도와 통계학적으로 유의한 상관성이 없었다. 마찬가지로 여러 인종을 포함한 SWAN¹⁶⁾연구에서는 790명의 폐경 전 여성을 대상으로 체질량지수를 보정하여 연구하였는데, 역시 대사증후군과 유방밀도와의 관련성을 찾지 못하였다. 이와 같은 결과들은 대사증후군의 위험인자 중 고혈압, 고혈당이 전신염증 및 산화스트레스 표지자들의 증가와 관련된 기전으로 유방암의 위험도를 높이기 때문에 유방 밀도의 증가와 관련된 기전으로는 유방암의 위험도를 높이지 않았기 때문일 가능성이 있다.^{4,6)}

유방밀도와 복부비만과의 관련성을 보이는 연구는 다수 있다. SWAN¹⁶⁾연구는 복부비만과 유방밀도와의 관계가 있다고 하였는데, 체질량지수를 보정하여도 음의 선형성 관계가 있다고 한 것은 본 연구와 차이가 있다. 다른 연구에서도 비만도 혹은 복부비만은 유방밀도와 반비례 관계가 있음을 보고하였다.^{17,18)} 하지만 일부 연구에서는 유의한 관계가 없거나, 양의 상관관계가 있다고 보고되었다.^{19,20)} 위와 같은 결과는 복부지방이 고인슐린혈증, 인슐린저항성과 관련되어 분열촉진인자인 에스트로겐, 테스토스테론을 증가시키는 기전으로 유방밀도에 영향을 주며 비만세포 자체에서 분비하는 leptin, TNF- α , IL-6 등도 에스트로겐 합성과 관련하여 유방밀도를 증가시킨다는

기존의 사실^{21,22)} 뒷받침하지만, 연구마다 일관된 결과를 보이고 있지 않아 복부지방과 유방 치밀조직 부피가 서로 독립적으로 유방암의 위험을 증가시킬 가능성도 있음을 알게 해준다.

유방부피로 유방밀도를 측정하여 비만도와와의 상관관계를 분석한 연구는 현재까지 부족한 상태이나, 폐경 후 여성을 대상으로 3차원적 유방밀도부피를 포함한 유방밀도와 비만도의 관련성을 분석한 Woolcott 등²³⁾의 전향적 무작위 대조연구에서 체질량지수나 총지방량으로 측정된 전체비만도에 비해 허리둘레나 CT로 측정된 복부비만이 유방밀도와 관련성이 높았다. 복부내장지방은 다른 말초지방에 비해 안드로겐을 많이 생성하여 성호르몬 농도를 증가시키며, IGF-1과 에스트로겐은 서로 상승효과가 있어 위의 효과를 증폭시킨다.^{21,22)} 따라서 전체비만도보다 복부지방이 유방밀도와 상관관계가 높고, 유방암과도 관련성이 높을 가능성이 있다.

본 연구에서 허리둘레의 증가는 단계적 회귀분석을 통해 체질량지수로 보정했을 때 유방밀도와의 관련성이 사라졌으며, 이는 체질량지수와 허리둘레 간의 다중공선성의 존재로 설명될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 체질량지수를 보정한 경우 낮은 HDL-Cholesterol 수치만이 유방의 치밀조직부피 백분율의 감소와 유의한 관련성이 있었으며, 이전에도 비슷한 결과가 나온 연구들이 있었다.^{20,21)} Boyd 등²⁴⁾의 연구에서는 273명의 폐경 전 여성을 대상으로 유방밀도와 혈중 지질단백을 측정하였는데, 유방밀도가 높을수록, LDL-cholesterol과 중성지방은 감소하고, HDL-cholesterol은 증가한다고 보고하였다. 노르웨이의 25-35세 여성 206명을 대상으로 유방밀도와 HDL-cholesterol의 관계를 연구한 Furberg 등²⁵⁾의 E BBA연구에서는 유방밀도가 증가할수록, HDL-cholesterol도 증가하는 경향을 보였다고 하였다. 한 편 증가된 중성지방과 낮은 HDL-Cholesterol은 관련성은 없다는 상반된 결과가 도출된 연구도 있었다.^{16,26)} SWAN¹⁶⁾연구에서는 유방밀도와 증가된 중성지방, 낮은 HDL-cholesterol은 관계가 없다고 하였다. 또 302명의 폐경 후 여성(50-74세)을 대상으로 한 Tamburrini 등²⁶⁾의 연구에서는 유방밀도와 지질단백과는 의미 있는 관계가 없다고 보고하였다. 이렇게 연구마다 상반된 결과가 나오는 것은 연구 집단의 인종과 나이, 비만, 폐경 여부, 호르몬 노출력 여부를 각기 일관되게 고려하지 않고 연구하였기 때문으로 생각된다. 폐경 후 여성들은 고혈압이나 당뇨병 등 만성질환의 유병률이 폐경 전 여성들에 비해 상대적으로 높고, 이와 관련되어 대사증후군의 위험도 높을 것이다. 또한 유방암은 최근 고령뿐만 아니라, 젊은 여성에서도 유병률이 증가하고 있고, 유방밀도 또한 여성호르몬의 영

향을 받기 때문에, 폐경 유무 및 나이의 보정은 중요하다. 또한 폐경 전 여성이라도 최근 서구화된 식습관으로 인한 허리둘레의 증가, 비만, 이상지질혈증 등의 문제도 고려하여야 하기에 체질량지수의 보정도 필요하다. 본 연구에서는 폐경유무, 나이, 호르몬 복용 유무, 체질량지수 등을 보정하였을 때 HDL-cholesterol은 유방밀도와 양의 상관관계가 있었다.

HDL-Cholesterol과 유방암과의 상관성에 대한 연구는 연구들마다 결과가 상반되어 있다. HDL-Cholesterol이 높을수록 유방암의 위험이 높아진다는 연구도 있고,^{24,27,28)} HDL-Cholesterol이 낮을수록 유방암의 위험이 높아진다는 연구도 있다.^{3,5,29,30)} 또 어떤 연구는 관련이 없다고도 하고 있다.³¹⁾ 앞서 언급한 EBBA연구에서 흥미로운 결과를 내었는데 높은 HDL-cholesterol은 낮은 salivary 에스트로겐과 농도와 관련성이 있었지만, 결국 유방밀도와는 양의 상관성을 나타내었다. 이는 HDL-Cholesterol은 에스트로겐과는 독립적으로 유방 조직 세포를 증식시키는 효과가 있어 치밀조직의 증식을 유도하고, 이것은 유방암의 위험인자가 될 수 있다는 기존 연구결과를 지지해 준다.³²⁾ 또한 외부에서의 에스트로겐 유입은 HDL-Cholesterol의 합성을 증가시켜 역시 유방암의 위험도를 높일 수 있다.^{33,34)}

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 국내 일개 지역병원에 방문한 환자를 대상으로 하였기 때문에, 인종 간, 지역 간의 다양성을 고려하지 못하였다. 또한 연구대상자의 숫자가 166명으로 적고, 대사증후군 환자의 비율이 21%(폐경 전 5명, 폐경 후 30명)로 낮아서 유방밀도에 미치는 영향을 평가하는데 제한이 있었다. 둘째, 다른 연구에서는 Apo B, urine malondialdehyde, 에스트라디올 등 생화학적인 지표들을 추가 검사하였고, 이런 변수들까지 보정하여 연구하였지만, 본 연구에서는 기본적인 계측인자와 비만도 등만을 보정하였다. 셋째, 폐경 전 여성에서는 월경주기에 따라 유방밀도와 지질대사가 바뀌는데, 본 연구에서는 월경주기와 관계없이 검진을 하러 온 날짜에 검사를 시행하였다.

향후 더 많은 대규모 전향적 연구 및 메타 분석 등을 통해 HDL-cholesterol과 유방 밀도와와의 관계를 정립하여야 할 것이다.

요 약

연구배경: 유방암의 독립적인 예측인자인 유방밀도와 대사증후군과의 관련성은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 디지털 유방촬영기를 이용한 3차원적 유방밀도와 대사증후군 및 대사증후군의 각 요소와의 관련성에 대해 연구하였다.

방법: 일개 지역병원의 건강검진 센터를 방문한 20세 이상의 여성 166명(폐경 전 61명, 폐경 후 105명)을 대상으로 단면분석을 시행하였다. 대사증후군의 정의는 수정된 National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)의 기준을 활용하였다. 3차원적 유방밀도는 디지털 유방촬영기를 사용하여 치밀조직부피 백분율(Percentage of Dense Volume)로서 측정하였다. 대사증후군 및 대사증후군의 각 개별 요소들과 치밀조직부피 백분율과의 연관성을 보기 위해 단계별 다중회귀분석(stepwise multiple regression analysis)을 시행하였다.

결과: 대사증후군이 있는 그룹에서는 평균 치밀조직 부피 백분율이 대사증후군이 없는 그룹에 비해 의미있게 낮았다. 치밀조직부피 백분율을 종속변수로 하고 대사 증후군 유무와 그 각각의 항목들을 독립변수로 사용하여 나이, 폐경 유무를 보정한 단계별 다중회귀분석 결과 대사증후군 자체는 유의한 독립변수가 아니었으나 고밀도 지질단백 콜레스테롤($\beta = -3.112$, $SE = 0.927$, $P = 0.001$)과 허리둘레($\beta = 2.967$, $SE = 1.109$, $P = 0.008$)는 유의한 독립변수로 나타났다. 체질량지수로 보정한 후에는 고밀도 지질단백 콜레스테롤($\beta = -2.953$, $SE = 0.882$, $P = 0.001$)만이 치밀조직부피 백분율과 관련이 있는 유의한 독립변수였다.

결론: 본 연구에서 3차원적 유방밀도는 나이, 폐경 유무, 체질량지수로 보정한 후 낮은 고밀도 지질단백 콜레스테롤과 의미 있는 관련성을 보였으며, 추후 대규모 전향적 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심단어: 대사증후군, 유방밀도, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 유방암

REFERENCES

- Toi M, Ohashi Y, Seow A, Moriya T, Tse G, Sasano H, et al. The Breast Cancer Working Group presentation was divided into three sections: the epidemiology, pathology and treatment of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40 Suppl 1:i13-8.
- Ministry of health and welfare. Annual report of the central cancer registry in Korea. Gwacheon: Central Cancer Registry Center, Korea Central Cancer Registry; 2009.
- Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(1):41-8.
- Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1361-8.
- Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile,

- and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(15):1152-60.
6. Piché ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96(1):92-7.
 7. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(7):2046-53.
 8. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1737-45.
 9. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Byng JW, Yaffe MJ, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis* 1998;10(3-4):113-26.
 10. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159-69.
 11. Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Dwyer F, Fan B, Wang J, et al. Volume of mammographic density and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1473-82.
 12. Pawluczyk O, Augustine BJ, Yaffe MJ, Rico D, Yang J, Mawdsley GE, et al. A volumetric method for estimation of breast density on digitized screen-film mammograms. *Med Phys* 2003;30:352-64.
 13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
 14. Lee S, Park HS, Kim SM, Kwon HS, Kim DY, Kim DJ, et al. Cut-off points of waist circumference for defining abdominal obesity in the Korean population. *Korean J Obes* 2006;15(1):1-9.
 15. Rice MS, Biessy C, Lajous M, Bertrand KA, Tamimi RM, Torres-Mejía G, et al. Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(7):701-10.
 16. Conroy SM, Butler LM, Harvey D, Gold EB, Sternfeld B, Greendale GA, et al. Metabolic syndrome and mammographic density: the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer* 2011;129(7):1699-707.
 17. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Little LE, Yaffe MJ, Tritchler DL. The relationship of anthropometric measures to radiological features of the breast in premenopausal women. *Br J Cancer* 1998;78(9):1233-8.
 18. Sung J, Song YM, Stone J, Lee K, Kim SY. Association of body size measurements and mammographic density in Korean women: the Healthy Twin study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1523-31.
 19. Habel LA, Capra AM, Oestreicher N, Greendale GA, Cauley JA, Bromberger J, et al. Mammographic density in a multiethnic cohort. *Menopause* 2007;14(5):891-9.
 20. Heng D, Gao F, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Martin L, et al. Risk factors for breast cancer associated with mammographic features in Singaporean Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(11 Pt 1):1751-8.
 21. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(6):747-53.
 22. Perks CM, Holly JM. Hormonal mechanisms underlying the relationship between obesity and breast cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):485-507, vii.
 23. Woolcott CG, Cook LS, Courneya KS, Boyd NF, Yaffe MJ, Terry T, et al. Associations of overall and abdominal adiposity with area and volumetric mammographic measures among postmenopausal women. *Int J Cancer* 2011;129(2):440-8.
 24. Boyd NF, Connelly P, Byng J, Yaffe M, Draper H, Little L, et al. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(7):727-33.
 25. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):33-40.
 26. Tamburrini AL, Woolcott CG, Boyd NF, Yaffe MJ, Terry T, Yasui Y, et al. Associations between mammographic density and serum and dietary cholesterol. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(1):181-9.
 27. Ferraroni M, Gerber M, Decarli A, Richardson S, Marubini E, Crastes de Paulet P, et al. HDL-cholesterol and breast cancer: a joint study in northern Italy and southern France. *Int J Epidemiol* 1993;22(5):772-80.
 28. Cowan LD, O'Connell DL, Criqui MH, Barrett-Connor E, Bush TL, Wallace RB. Cancer mortality and lipid and lipoprotein levels. Lipid Research Clinics Program Mortality Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1990;131(3):468-82.
 29. Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005;26(1):19-24.
 30. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):508-15.
 31. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk of breast cancer in relation to blood lipids: a prospective study of 31,209 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 1994;5(6):501-9.
 32. Gospodarowicz D, Lui GM, Gonzalez R. High-density lipoproteins and the proliferation of human tumor cells maintained on extracellular matrix-coated dishes and exposed to defined medium. *Cancer Res* 1982;42(9):3704-13.
 33. Berkowitz JE, Gatewood OM, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990;174(1):199-201.
 34. Granfone A, Campos H, McNamara JR, Schaefer MM, Lamont-Fava S, Ordovas JM, et al. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 1992;41(11):1193-8.