

## 대장 용종에서 렙틴 발현에 따른 임상병리학적 특성의 차이

인제대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

옥경선 · 김유선 · 김형훈 · 류수형 · 이정환 · 문정섭 · 강윤경\*

### The Difference of Clinicopathologic Features according to Leptin Expression in Colorectal Adenoma

Kyung Sun Ok, M.D., You Sun Kim, M.D., Hyung Hun Kim, M.D., Soo Hyung Ryu, M.D., Jung Hwan Lee, M.D., Jeong Seop Moon, M.D., and Yun Kyung Kang, M.D.\*

Departments of Internal Medicine and Pathology\*, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Colorectal adenoma and cancer are known to be associated with obesity. Leptin, an adipocyte-derived hormone that plays a crucial role in obesity has been suggested as a growth factor in colon cancer. However, the association between adenoma and leptin remains controversial. We evaluated the leptin expression in human colorectal adenoma and its correlation to clinicopathologic factors. **Methods:** Leptin expression was assessed by immunohistochemistry in 91 samples of colorectal adenoma larger than 5 mm, which were removed by endoscopic polypectomy. All patients underwent colonoscopy for cancer screening at Seoul Paik Hospital from 2007 to 2008 and we only included the patients less than 50 years of age. Leptin expression and its relationship with clinicopathologic features were analyzed. **Results:** Eighty samples were available for the interpretation of leptin expression and showed positive in 42 (52.5%) cases and negative in 38 (47.5%) cases. As body mass index (BMI) increased based on World Health Organization (WHO) classification the positivity of leptin expression also increased ( $p_{trend}=0.02$ ). In leptin positive group, the correlation of leptin expression with adenoma size and histological showed positive tendency without statistical significance. **Conclusions:** Leptin expression of colorectal adenoma was associated with BMI. The question of whether leptin contributes to colorectal adenoma development is unresolved and will require additional studies. (Korean J Gastroenterol 2010;56:20-26)

**Key Words:** Leptin; Colon; Adenoma; Obesity; Body mass index

## 서론

대장암은 서구뿐만 아니라 국내에서도 그 유병률이 증가하고 있는 대표적인 악성 종양으로, 2005년 한국 중앙 암 등록 사업 통계에 의하면 대장암은 총 17,625명이 발생하여 암 발

생률 2위를 차지했다. 또한 2008년 통계청의 사망원인 통계자료에 의하면 대장암으로 인한 사망률은 인구 10만 명당 13.9명으로 10년 전인 1998년의 6.9명에 비해 2배가 증가했다.

대장암의 위험인자로 저 섬유소 및 고지방 식이, 대장암의 가족력, 염증성 장질환, 가족성 용종증, 흡연, 과도한 알

접수: 2010년 1월 12일, 승인: 2010년 5월 17일  
연락처: 김유선, 100-032, 서울시 중구 저동 2가 85번지  
서울백병원 소화기내과  
Tel: (02) 2270-0012, Fax: (02) 2270-0257  
E-mail: yousunk69@korea.com

\* 본 연구는 2009년도 인제대학교 조성 학술 연구비 보조에 의한 것임.

Correspondence to: You Sun Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, 85,  
2-ga, Geo-dong, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea  
Tel: +82-2-2270-0012, Fax: +82-2-2270-0257  
E-mail: yousunk69@korea.com

코을 섭취 등이 알려져 있으며, 최근 국내의 대장암 발생률과 사망률 증가는 식생활의 서구화로 인한 비만의 증가와도 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. 지방 조직은 단순히 에너지 저장소가 아니라, 활발한 내분비기관으로 여러 비만 호르몬을 생산, 분비하는 것이 밝혀졌고, 비만이 어떠한 기전으로 대장암의 발생기전에 영향을 미치는 지에 대한 분자생물학적 연구가 꾸준히 진행되어 왔다. 비만 호르몬들 중 특히 랩틴(leptin)은 비만유전자(*ob gene*)의 산물로 지방 세포에서 생산, 분비되며 중요한 에너지 균형 조절 인자로서 체지방에 비례하여 증가한다.<sup>1</sup> 노르웨이의 대규모 코호트 연구에서 혈중 랩틴 농도가 증가할수록 대장암의 위험도가 3배 증가하였으며, 일본의 환자-대조군 연구에서도 랩틴이 대장암의 위험을 증가시켰다.<sup>2,3</sup> 또한 여러 연구들을 통해 랩틴은 신생 혈관 형성과 유사분열 촉진, 그리고 국소적 염증 반응으로 암 발생에 관여함이 제시되었다.<sup>4,5</sup>

대장 선종은 대장암의 전구 병변으로서 서구에서는 대장 선종 역시 비만과 밀접한 관련이 있음을 보고하고 있으나,<sup>6,8</sup> 국내의 연구에서는 아직 일관된 결과가 없는 실정이다.<sup>9-11</sup> 또한 혈중 랩틴 농도가 높은 경우, 대장 선종의 위험도가 3배 정도 높아진다는 보고<sup>12</sup>가 있으나 대장 선종에서 랩틴의 발현과 비만의 연관성에 대한 연구는 전무한 상태이다.

이번 연구에서는 대장 선종에서 랩틴의 발현과 대장 선종 환자의 신체질량지수(body mass index, BMI, kg/m<sup>2</sup>) 사이에 어떤 연관이 있는지 조사하기 위하여 대장암 발생의 다른 위험인자를 갖고 있지 않은 무증상의 건강한 대장 선종 환자를 대상으로 하였다. 대장암의 주요 위험인자인 연령의 영향을 배제하기 위하여 50세 미만의 성인을 대상으로 하였고, 아울러 선종 조직에서 랩틴 발현과 랩틴 발현에 따른 대장 선종의 임상병리학적 특징을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 8월에서 2008년 8월까지 인제대학교 서울백병원에서 건강 검진을 목적으로 대장내시경을 시행한 결과, 5 mm 이상 크기의 용종이 발견되어 용종절제술을 시행한 50세 미만의 환자를 대상으로 하였다. 염증성 장질환 등 대장 질환 환자, 당뇨병의 과거력이 있는 환자, 대장암의 가족력이 있는 환자, 조직검사에서 암성 변화를 보인 경우는 제외하였다. 총 91명의 환자가 선택되었으며 대장 선종에서 랩틴의 발현 여부 및 임상병리학적 특성을 후향 조사하였다. 여러 개의 선종이 동반된 경우는 가장 큰 선종의 조직에서 랩틴 발현에 대해 조사하였고, 성별, 나이, 신체질량지수, 용종의 크기, 개수, 조직형, 분화 정도, 그리고 발생위치를 분

석하였다. 이번 연구는 인제대학교 서울백병원의 임상시험심사위원회의 심의를 거쳤다.

### 2. 방법

#### 1) 조직배열 제작

선종 조직에서 랩틴의 발현을 알아보기 위하여 랩틴에 대한 토끼의 다클론 항체(A20; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 사용하여 면역조직화학염색을 시행하였으며 면역염색의 효율성을 높이고, 반복 실험을 수월하게 하기 위해 조직배열(tissue microarray)을 제작하였다.<sup>13</sup> 선택된 환자의 헤마톡실린-에오신(H&E) 염색 슬라이드에서 선종의 대표적 부위를 택한 후, 약 2 mm 직경을 가진 중심 조직부위를 파라핀 포매조직에서 trephine 기구를 이용하여(Super-biochips, Seoul, Korea) 절제한 후 조직배열 블록으로 옮겼다. 종양의 대표 부위 선정에 문제가 없도록 파라핀 포매 블록으로부터 2개의 중심 조직을 채취하였다.

#### 2) 면역조직화학염색법

조직배열 블록을 4 μm 두께로 박절한 후, 60°C에서 30분 보온 후, 10% 자일렌으로 10분씩 세 차례 탈파라핀을 시켰다. 단계적으로 에탄올을 처리하여 함수화 과정을 거친 후 흐르는 물에서 2분간 씻고 증류수에 담겼다. 항원성 노출을 위해 구연산 완충액(0.01 M, pH 6.0)에서 전자레인지로 이용하여 15분간(5분씩 3회) 처리하였다. 내인성 과산화 효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화 수소로 10분 처리하였고, 비특이적 단백 결합을 차단하기 위해 차단 혈청을 이용하여 5분간 처리하였다. 일차항체로는 랩틴을 1:100 배율로 희석하여 실온에서 1시간 반응시켰다. 발색은 Labvision사(Fremont, CA, USA)의 Ultravision LP kit을 이용하였으며 일차항체 증폭제를 20분 처리한 후 HRP (horseradish peroxidase) polymer를 30분간 반응시켰다. 발색제는 diaminobenzidine tetrahydrochloride을 사용하였고, 헤마톡실린으로 대조 염색하였다. 음성 대조군은 일차항체를 제외하고 동시에 염색법을 진행하였다. 랩틴 발현율은 염색 강도와 범위에 근거하여 양성과 음성으로 나누었으며, 염색 강도는 0 (음성), 1 (약함), 2 (강함) 등의 3등급으로 나누었고 염색 범위는 0 (0%), 1 (1-20%), 2 (20-50%), 그리고 3 (50-100%) 등의 4등급으로 나누었다. 랩틴 발현 양성은 선종세포의 세포질이 강한 염색 강도를 보이거나, 선종 세포 세포질의 20% 이상에서 약한 염색 강도를 보이는 경우로 하였다.<sup>14,15</sup> 랩틴 양성 여부는 임상 정보를 모르는 숙련된 병리 전문의 1인에 의해 판정되었다.

#### 3) 통계분석

자료 분석은 SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL,

USA)을 이용하였다. 렙틴 발현 여부와 임상병리학적 인자 간의 상관관계는 student *t*-test, chi-square test, chi-square test for linear trend를 이용하였다. 렙틴 발현 여부에 영향을 주는 독립적 인자를 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의

성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자 91명의 선종 조직에서 80개의 표본에 대해 렙틴 발현 여부를 판정할 수 있었으며, 11개의 표본은 병변이 남아 있지 않거나, 전기소작 등에 의한 손상이 심하여 제외하였다. 대상 환자 80명 중 남자가 68명, 여자가 12명이었으며 평균 연령은  $42.4 \pm 5.3$ 세, 평균 신장은  $169.7 \pm 7.0$  cm, 평균 체중은  $70.4 \pm 11.6$  kg, 평균 신체질량지수는  $24.4 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>이었다. 선종의 크기는 평균  $0.9 \pm 0.9$  cm로 1 cm 미만이 47명(58.8%), 1 cm 이상이 33명(41.3%)이었다. 선종의 개수는 평균  $1.8 \pm 1.1$ 개로 2개 이하가 67명(83.7%), 3개 이상이 13명(16.3%)이었다. 좌측대장(직장, 에스자 결장, 하행 결장) 선종은 47명(58.8%), 우측대장(횡행결장, 상행결장, 맹장) 선종은 33명(41.3%)이었다. 조직학적으로는 관상형이 68명(85%), 융모-관상형이 11명(13.8%)이었으며 분화 정도는 저분화 이형성이 43명(53.7%), 저-고분화 이형성이 22명(27.5%), 고분화 이형성이 15명(18.8%)이었다(Table 1).

### 2. 대장 선종에서 렙틴의 발현

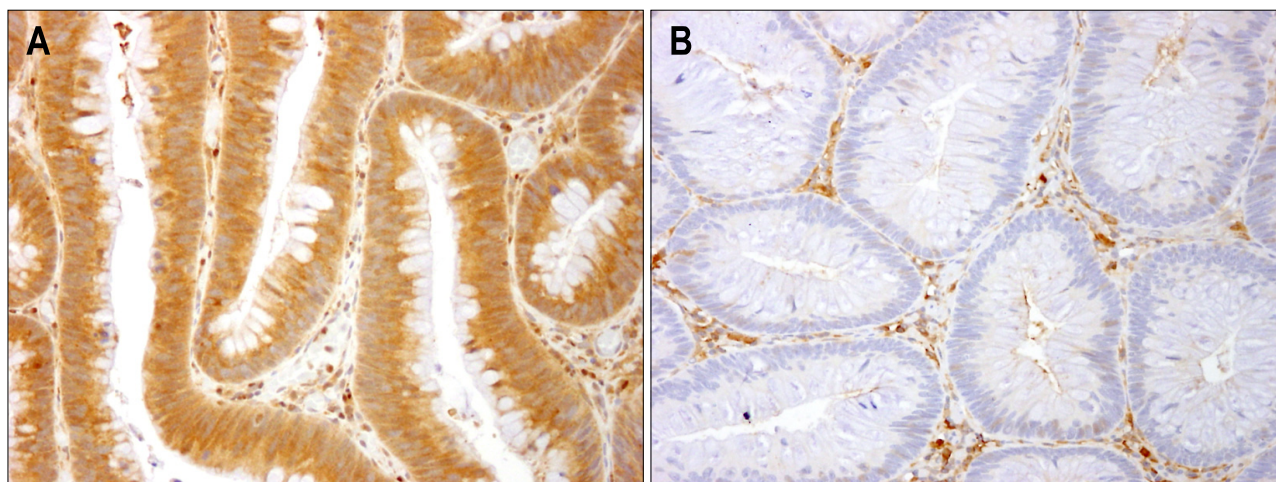
대장 선종조직에서 렙틴에 대해 면역조직화학염색을 시행하였을 때, 렙틴 발현은 주로 상피세포의 세포질에 갈색으로 염색되는 양상을 보였으며(Fig. 1), 80개의 대장 선종 표본에서 렙틴에 양성 발현을 보인 경우는 42예(52.5%), 음성 발현을 보인 경우는 38예(47.5%)였다(Table 1).

**Table 1.** Clinicopathologic Variables of 80 Patients with Colorectal Adenoma

Variables		N (%)
Sex	Male	68 (85.0)
	Female	12 (15.0)
Age (years)		$42.4 \pm 5.3^*$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		$24.4 \pm 3.2^*$
Leptin	Positive	42 (52.5)
	Negative	38 (47.5)
Polyp size (cm)		$0.9 \pm 0.9^*$
Polyp number		$1.8 \pm 1.1^*$
Location	Left colon	47 (58.7)
	Rectum	18 (22.5)
	Sigmoid colon	21 (26.3)
	Descending colon	8 (10.0)
	Right colon	33 (41.2)
	Transverse colon	3 (3.8)
	Ascending colon	24 (30.0)
Pathology	Cecum	6 (7.5)
	Tubular	68 (85.0)
	Villotubular	11 (13.8)
	Villous	1 (1.3)
Dysplasia	Low	43 (53.8)
	Low to high	22 (27.5)
	High	15 (18.8)

BMI, body mass index.

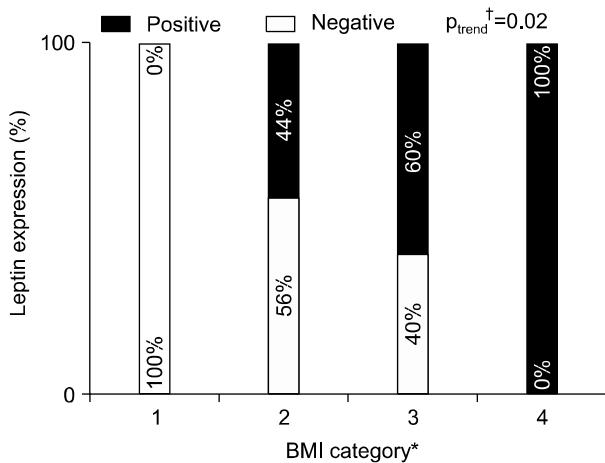
\* Data expressed as mean $\pm$ SD.



**Fig. 1.** Immunohistochemical staining of leptin in colon adenomatous tissue. Leptin immunoreactivity was strongly identified in the cytoplasm of the colonic epithelial cells. (A) Positive leptin expression, (B) negative leptin expression ( $\times 200$ ).

### 3. 렙틴 발현 유무에 따른 임상병리학적 특성

대장 선종 조직에서 렙틴 발현 유무에 따른 환자 간의 성



**Fig. 2.** Correlation between leptin expression and BMI. As BMI increased, the positivity of leptin expression increased ( $p_{\text{trend}}=0.02$ ). 1, BMI <18.5; 2, 18.5 ≤ BMI <25; 3, 25 ≤ BMI <30; 4, BMI ≥30. BMI, body mass index; WHO, World Health Organization.

\* BMI category was divided by WHO classification of obesity.

† Chi-square test for linear trend.

별, 연령, 선종의 크기, 개수, 조직학적 특성, 발생위치는 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 신체질량지수는 렙틴 양성군에서  $25.0 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 으로 렙틴 음성군의  $23.6 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 보다 높은 결과를 보였으나 통계학적 의미는 없었다( $p=0.05$ ). 그러나 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따라 신체질량지수를 4군으로 나누었을 때 신체질량지수가 증가할수록 렙틴 양성률이 의미 있게 증가하는 경향을 보였다( $p_{\text{trend}}=0.02$ )(Fig. 2). 연령에 따른 렙틴 양성률은 40세 기준으로 나누어 보았을 때, 40세 이상의 선종 환자에서 59.5% (32/54), 40세 미만에서 38.4% (10/26)였다( $p=0.08$ ). 용종 크기에 따른 렙틴 양성률은 크기가 1 cm 이상일 때 57.6% (19/33), 1 cm 미만일 때 48.9% (23/47)였고( $p=0.44$ ), 평균 크기는 렙틴 양성 선종은  $1.1 \pm 1.2 \text{ cm}$ , 음성 선종은  $0.8 \pm 0.3 \text{ cm}$ 였다( $p=0.21$ ). 우측 대장에 발생한 경우, 그리고 이형성 분화 정도가 높은 용종에서 렙틴 양성률이 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 2). 다변량 회귀분석에서 연령, 선종의 크기, 분화 정도가 렙틴 발현율에 독립적인 양의 상관관계를 보였으나, 유의하지는 않았다(Table 3).

**Table 2.** Correlation between Leptin Expression and Clinicopathologic Variables

Variables		Leptin expression, n (%)		OR (95% CI)	p-value
		Negative	Positive		
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	<25 (n=42)	24 (57.1)	18 (42.9)	2.29 (0.93-5.61)	0.07
	≥25 (n=38)	14 (36.8)	24 (63.1)		
		$23.6 \pm 3.0^*$	$25.0 \pm 3.3^*$		0.05
Gender	Male (n=68)	31 (45.6)	37 (54.4)	0.60 (0.17-2.07)	0.61
	Female (n=13)	7 (58.4)	5 (41.6)		
Age	≤40 (n=26)	16 (61.6)	10 (38.4)	2.33 (0.89-6.07)	0.08
	>40 (n=54)	22 (40.5)	32 (59.5)		
		$41.7 \pm 5.2^*$	$43.1 \pm 5.38^*$		0.24
Size	<1 cm (n=47)	24 (51.1)	23 (48.9)	1.42 (0.58-3.47)	0.44
	≥1 cm (n=33)	14 (42.4)	19 (57.6)		
		$0.8 \pm 0.3^*$	$1.1 \pm 1.2^*$		0.21
Number	<3 (n=67)	30 (44.8)	37 (55.2)	0.50 (0.15-1.71)	0.27
	≥3 (n=13)	8 (61.5)	5 (38.5)		
Location	Left (n=47)	24 (51.1)	23 (48.9)	1.42 (0.58-3.47)	0.44
	Right (n=33)	14 (42.4)	19 (57.6)		
Pathology	Tubular (n=68)	32 (47.1)	36 (52.9)	0.53 (0.14-2.03)	0.35
	Villotubular (n=11)	5 (45.5)	6 (54.5)		
	Villous (n=1)	1 (100)	0 (0)		
Dysplasia	Low (n=43)	22 (51.2)	21 (48.8)	1.46 (0.73-2.91)	0.28
	Low to high (n=22)	11 (50)	11 (50)		
	High (n=15)	5 (33.3)	10 (66.7)		

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index.

\* Data expressed as mean ± SD.

**Table 3.** Multivariate Analysis of Leptin Expression for Clinicopathologic Variables of Patients with Colorectal Adenoma

Variables	Coefficient	OR	95% CI	p-value
BMI*	0.85	2.34	0.98 to 5.58	0.05
Age	0.73	2.08	0.78 to 5.57	0.15
Size†	0.30	1.35	0.50 to 3.68	0.56
Pathology	0.79	0.45	0.13 to 1.63	0.22
Dysplasia grade	0.42	1.52	0.77 to 2.98	0.23
Polyp number	0.35	0.71	0.43 to 1.16	0.17
Location‡	0.13	1.14	0.41 to 3.20	0.80

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; WHO, World Health Organization.

\* Categories according to the WHO classification of obesity.

† Categories according to the size of 1 cm.

‡ Categories according to the left colon (rectum, sigmoid colon, descending colon) and the right colon (transverse colon, ascending colon, cecum).

## 고 찰

대장암 발생률의 증가는 비만의 증가와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. 서구에서는 생물학적 측면 중 비만, 신체 활동도의 감소, 식습관이 대장암, 대장 선종의 위험도를 증가시킨다는 역학적 연구와 관련하여 비만 호르몬 중 하나인 렙틴에 관한 연구가 근래에 활발히 이루어져 왔다.<sup>16,17</sup> 렙틴과 대장암의 관련성에 대한 연구결과, 대장암 세포주, 인간의 대장암조직, 용종 및 그 주변조직에 렙틴 수용체가 존재하며 암 발생 초기에 암세포의 침윤성을 조장한다고 보고하였다.<sup>16</sup> 또 다른 연구에서는 대장조직에서 렙틴 수용체가 발현되어 있음을 증명하였고 동물실험을 통해 렙틴이 대장상피 세포의 증식을 일으키는 성장 인자임을 증명하였다.<sup>18</sup> 이외에도 여러 연구들을 통해 렙틴이 대장상피 세포의 유사분열 촉진, 세포 자멸사 감소, 암세포의 침윤성 증가, 신생혈관 형성, 염증반응 등을 통해 암 발생에 관여함이 주장되었다.<sup>4,5,17,19</sup> 그러나 혈중 렙틴 농도와 대장암의 연관성을 증명하고자 한 많은 역학 연구들은 서로 상반된 결과를 보였다. 혈중 렙틴이 높은 경우 대장암의 위험이 증가한다는 주장도 있는 반면, 암환자와 대조군 간의 혈중 렙틴 농도의 차이가 없거나 대장암 환자의 혈중 렙틴 농도가 오히려 의미 있게 감소하였다는 보고도 있다.<sup>2,3,19,21</sup> 이후 국소적인 렙틴의 역할이 중요하게 여겨지면서 조직에서의 렙틴이나 렙틴 수용체의 발현여부에 대한 연구가 시행되었는데, 정상조직에 비해 선종(51.2%), 선암(51.2%)에서 렙틴 발현이 높아 렙틴이 대장암의 발생에 관여하나 선종과 선암 사이에 발현도의 차이가 없어 암의 성장이나 분화에는 관여하지 않는다는 보고가<sup>14</sup> 있는 반면, 정상조직과(4.5%) 선종(29.5%)

에 비해 선암(73.5%)에서 렙틴 발현이 강한 것으로 보아 국소적 렙틴 농도가 대장암의 성장에 영향을 미친다는 상반된 보고도 있다.<sup>22</sup> 특이한 것은 대장암에서 세포 분화가 나뉠수록 렙틴 발현율이 의미있게 감소하였는데, 위암에서도 분화가 나뉠수록 렙틴과 렙틴 수용체의 발현이 감소하여 렙틴의 발현은 암세포의 분화 정도에 따라 다를 수 있음을 제시하였다.<sup>23</sup> 선종의 경우 혈중 렙틴 농도가 높은 경우 대장 선종의 위험도가 3배 정도 높아진다는 보고가 있다.<sup>12</sup>

이번 연구에서는 대장암의 위험인자가 없는 무증상의 50세 미만 건강한 성인을 대상으로 선종에서 렙틴의 발현율을 조사하였으며, 대장 선종에서 렙틴의 양성 발현율은 52.5% (42/80)로 Koda 등의 결과와 비슷하다.<sup>14</sup> 선종 조직을 렙틴 발현군과 미발현군으로 나누어 보았을 때, 두 군 간의 신체 질량지수는 평균치에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, WHO 분류에 따라 신체질량지수를 4군으로 나누었을 때 신체질량지수가 증가할수록 렙틴 양성률이 의미있게 증가하는 경향을 보였다( $p_{\text{trend}}=0.02$ )(Fig. 2). 즉, 선종 조직에서 렙틴의 발현은 신체질량지수의 증가에 따른 유의한 상관관계를 보여주었으며, 이는 비만이 대장 선종에서 렙틴의 발현에 중요한 역할을 할 가능성을 제시한다. 일반적으로 신체질량지수가 증가함에 따라 혈중 렙틴이 증가하는 것은 알려져 있으나, 국소적인 렙틴 또는 렙틴 수용체와 신체질량지수의 관련성은 거의 연구된 바가 없다. 이번 연구에서는 신체질량지수를 WHO 분류에 따라 4등급으로 나누었을 때, 신체질량지수가 30 이상의 비만인 경우에는 선종 조직의 렙틴 발현율이 100%인 의미있는 결과를 보였다. 비록 후향 연구로 혈중 렙틴과 정상 대장 조직에서 렙틴 발현율을 함께 비교할 수는 없었으나, 신체질량지수가 증가할수록 혈중 렙틴 뿐만 아니라 대장 선종 조직의 국소적 렙틴 또는 렙틴 수용체의 발현 역시 증가함을 보여 주는 의미있는 결과로 판단된다. 앞으로 신체질량지수가 높은 비만 환자에서 어떠한 기전에 의해 선종 조직의 렙틴 발현이 증가하는 지에 대한 분자 생물학적 연구가 임상 연구에 병행되어야 할 것이다.

렙틴 발현군과 미발현군 간의 임상병리학 특성에서 신체질량지수 이외에는 유의한 차이가 없었으나, 렙틴 발현에 영향을 미치는 인자로 연령, 선종의 크기, 분화 정도가 독립적인 양의 상관관계를 보여 대상 환자 수가 늘어난다면 의미 있는 결과를 보일 가능성이 있다. 특히, 선종의 크기와 분화 정도가 렙틴 발현과 상관관계를 가지는 것은 정상 점막 조직, 대장 선종, 그리고 대장암으로 진행하면서 점차적으로 렙틴의 발현이 증가하는 것과 그 맥락을 같이 하는 것으로 보이며, 이는 렙틴의 발현이 대장 점막에서 대장암으로의 진행과정에서 점차적으로 증가하는 양상을 더욱 자세히 보여준다고 할 수 있다. 또한 이러한 결과는 렙틴이 정상 대장 점막에서 대장 선종을 거쳐 대장암으로 진행해 나아가

는데 중요한 인자로 작용할 수 있음을 시사한다.

이번 연구의 제한점으로는 후향 연구로서 혈중 렙틴 농도 측정이 불가능하여 혈중 렙틴 농도가 선종의 렙틴 발현율에 영향을 주는지 조사할 수 없었고, 정상 대장 조직의 렙틴 발현율과 비교가 되지 않은 점, 또한 연구 대상군이 전체 선종 집단을 대표하지 못한다는 점, 그리고 인간의 비만은 단지 렙틴의 부족 때문이 아니라 여러 복잡한 기전 및 렙틴의 저항성이 중요한 역할을 하지만,<sup>24</sup> 이번 연구에서는 비만에 관련된 여러 인자 즉 신체 활동, 식사 습관, 내장 지방 등의 조사가 이루어지지 않았다는 단점이 있다.

결론으로 이번 연구는 무증상의 50세 미만 대장 선종 환자를 대상으로 렙틴 발현율과 임상병리학적 특성을 조사하였으며 대장 선종 조직에서의 렙틴 발현은 신체질량지수와 연관성이 있었다. 신체질량지수가 높은 환자의 선종에서 렙틴 발현율이 높은 것으로 보아 비만과 관련된 선종-선암의 경우 렙틴이 성장인자로서의 역할을 할 가능성이 있으나, 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## 요 약

**목적:** 지방세포 분비 호르몬인 렙틴은 대장암 발생의 성장 인자로 알려져 있으나, 대장암의 전구 병변인 대장 선종에 있어 렙틴의 역할은 명확하지 않다. 대장암 발생의 다른 위험인자를 갖고 있지 않은 무증상 대장 선종 환자의 선종 조직에서 렙틴의 발현유무와 신체질량지수 및 선종의 임상병리학적 특성과의 연관성을 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 2007-2008년까지 대장내시경을 시행 받은 50세 미만 환자들 중 5 mm 이상의 용종에 대해 용종 절제술을 시행하여 선종으로 판명된 91명의 환자를 대상으로 하였다. 면역조직화학염색법으로 렙틴 발현 유무를 평가하고, 발현 유무에 따른 임상 병리학적 특성을 후향 분석하였다. **결과:** 80개의 선종 조직에 대한 렙틴 발현은 양성인 42예(52.5%), 음성인 38예(47.5%)였다. WHO 분류에 따라 신체질량지수(BMI)를 4군으로 나누었을 때 신체질량지수가 증가할수록 렙틴 양성율이 의미있게 증가하는 경향을 보였다( $p_{\text{trend}}=0.02$ ). 렙틴 양성 발현군에서 음성 발현군에 비해 용종의 크기가 크고 조직학적 분화등급이 높은 경향을 보였으나, 통계학적 의미는 없었다. **결론:** 대장 선종에서 렙틴 발현은 신체질량지수와 관련이 있었다. 렙틴이 비만과 관련된 선종의 성장과 분화에 관여하는지 여부에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

**색인단어:** 렙틴, 대장, 샘종, 비만, 신체질량지수

## 참고문헌

1. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000; 49:1278-1284.
2. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004; 109:149-152.
3. 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.
4. Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, Fenton JJ. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 2009;30:690-697.
5. Slattery 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.
6. Uddin S, Bavi PP, Hussain AR, et al. Leptin receptor expression in Middle Eastern colorectal cancer and its potential clinical implication. *Carcinogenesis* 2009;30:1832-1840.
7. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122: 327-334.
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. Kim Y, Kim Y, Lee S. An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:4.
10. Kim TO, Song GA. Obesity, insulin resistance, and the risk of colonic adenoma. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:192-195.
11. Kim SE, Shim KN, Jung SA, Yoo K, Moon IH. An association between obesity and the prevalence of colonic adenoma according to age and gender. *J Gastroenterol* 2007;42:616-623.
12. 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.
13. Packeisen J, Buerger H, Krech R, Boecker W. Tissue microarrays: a new approach for quality control in immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2002;55:613-615.

14. 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.
15. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4325-4331.
16. 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.
17. 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.
18. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med* 2000;5:421-426.
19. Aparicio T, Guilmeau S, Goiot 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.
20. Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:275-281.
21. Brinton LA, Lacey JV Jr. Hormones and breast cancer: what's the story? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1697-1699.
22. 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.
23. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Expression pattern of leptin and leptin receptor (OB-R) in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:5517-5522.
24. Lee JH, Reed DR, Price RA. Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1471-1473.