

EDITORIAL

새로운 대장 선종발생 위험인자로서 고요산혈증의 의미

이정원, 임종필

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소

Hyperuricemia as a Novel Risk Factor for Colorectal Adenomatous Polyp

Jung Won Lee and Jong Pil Im

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Uric Acid Is a Risk Indicator for Metabolic Syndrome-Related Colorectal Adenoma: Results in a Korean Population Receiving Screening Colonoscopy (*Korean J Gastroenterol* 2015;66:202-208)

전체 대장 폴립의 2/3-3/4를 차지하는 선종성 폴립의 유병률은 나이가 많아질수록 높아지며 대장암의 유병률과 비례하여 높은 것으로 알려져 있다. 대장암은 국내에서 발생률과 사망률이 함께 증가하는 질환으로 연령에 비례하여 발생률이 증가한다.¹ 이러한 대장선종의 악성화 가능성을 차단하기 위해 조기에 발견하여 제거하는 것이 대장암의 발병률을 줄일 수 있다.^{2,3} 그렇다면 어떤 사람들에게서 대장선종의 발생 위험성이 높을지 알아내는 것이야말로 대장암을 예방하기 위한 첫 걸음이라 할 수 있다. 일반적으로 가장 잘 알려진 대장선종의 위험 요인은 고령이다.⁴ 무증상 환자를 대상으로 시행된 대장 내시경 선별검사 연구에서 50세 환자들에게서 약 20-30%의 선종 유병률이 확인되었으며, 부검 연구에서는 70세 환자들에게서 약 50%에 달하는 선종 유병률이 확인된 바 있다.^{5,6} 체질량지수(BMI)의 증가 또한 대장선종 유병률 증가와 밀접한 관계가 있는데, 2012년 메타 분석에서 BMI가 5유닛씩 증가할수록 선종 유병률이 19% 증가하는 것으로 발표된 바 있다.⁷ 복부 내장 지방 용적은 BMI나 허리둘레비(waist circumference)보다 남성, 여성 모두에서 대장선종 발생의 위험성을 잘 반영하는 것으로 알려져 있기도 하다.⁸ 요약하면, 50세 이상의 고령, 남성, 가족성 폴립증, 유전성 비폴립 대장암, 염증성 장질환, 제2형 당뇨병 및 대장암의 가족력을 대표적인 대장선종 발생의 독립적인 위험인자로 간주할 수 있으며, 적색 및 가공육 과다섭취, 적은 신체활동, 흡연 및 비만 등을 대장선종 발생의 의존적인 위험인자로 정리해 볼 수 있다.⁹⁻¹¹ 이에 더하여 대사증후군 자체가 대장선종 및 대장암 발생의 밀접한 위험인자임이 알려졌다.¹² 따라서 대장폴립 발생의 위험인자를 파악하고 진료 및 예방에 이를 적극 반영하는 것은 대장암의 일차 및 이차 예방 차원에서 매우 의의가 크다.

요산은 퓨린(purine) 대사의 최종 산물로서 인체는 요산을 직접 대사시킬 수 없기 때문에 장 혹은 신장을 통한 배설이 필요하다. 일반적으로 혈중 요산 수치는 연령, 혈압, BMI, 체내 용적변화 및 음주 등 다양한 인자들에 의해 영향을 받는다.¹³ 고요산혈증은 통풍을 포함하여 요산염 결정 유발성 관절염의 직접적인 원인이며, 심혈관계 질환, 인슐린 저항성, 비만, 당뇨병, 고지혈증 및 대사증후군에서 흔히 동반되는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁶ 최근에 이에 더하여 고요산혈증이 대장암을 비롯한 중앙성 질환을 악화시킬 수 있는 가능성도 제시되고 있었다.¹⁷ 이러한 점들을 고려할 때, 이번 호에 게재된 Kim 등¹⁸의 연구는 고요산혈증이 대사증후군 및 고혈압, 고지혈증 등 여러 복잡한 유발요인의 영향을 독립적으로 배제하면서, 대장

환, 제2형 당뇨병 및 대장암의 가족력을 대표적인 대장선종 발생의 독립적인 위험인자로 간주할 수 있으며, 적색 및 가공육 과다섭취, 적은 신체활동, 흡연 및 비만 등을 대장선종 발생의 의존적인 위험인자로 정리해 볼 수 있다.⁹⁻¹¹ 이에 더하여 대사증후군 자체가 대장선종 및 대장암 발생의 밀접한 위험인자임이 알려졌다.¹² 따라서 대장폴립 발생의 위험인자를 파악하고 진료 및 예방에 이를 적극 반영하는 것은 대장암의 일차 및 이차 예방 차원에서 매우 의의가 크다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 임종필, 03080, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소

Correspondence to: Jong Pil Im, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. Tel: +82-2-2072-0638, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: jpim0911@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

선종 발생의 독립적 위험인자 여부를 평가하고자 수행된 최초의 체계적 연구라는 점에서 의의가 있다.

이 단면 연구에서 저자는 혈액검사 및 선별적 대장내시경 검사를 시행한 사람 1,066명을 대상으로 연구를 수행하였다. 약 402명의 환자들(37.7%)에서 대장선종이 관찰되었으며 혈액검사 결과 및 환자의 인구학적 정보를 얻었다. 위험인자를 평가하기 위해 단변량, 다변량의 순으로 분석을 진행하였고 이항 로지스틱 분석을 사용하였다. 연구의 일차 목표는 대장 선종의 유병률이었으며 환자의 인구학적 정보는 체계적인 설문지, 문진, 신체검진을 포함하였고 앞서 언급된 대사증후군 관련 항목을 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III 정의에 따라 조사, 평가하였다. 혈중 요산, 혈압, 신장, 체중, BMI, 지질 등 연속변수는 모두 4가지 범주로 구분하여 분석을 수행하였다. 대사증후군 또한 대사 이상지표의 수에 따라 ≤ 1 , 2, 3, ≥ 4 의 4가지로 구분하여 분석하였다. 단변량 분석에서 대장선종의 유병률은 요산 수치의 첫 번째 사분위(quartile)에서보다 네 번째 사분위에서 통계적으로 유의하게 높은 수준을 보였으나, 로지스틱 회귀분석에서는 뚜렷한 유병률의 차이를 보이지 않았다. 다변량 분석에서는 대사 이상지표의 수는 대장선종의 유병률과 뚜렷한 상관관계가 있었다(OR, 3.46 for highest vs. lowest; 95% CI, 1.30-9.20; $p=0.021$).

그동안 대장선종 발생의 위험인자를 찾아내는 노력으로서, 최근 증가하고 있는 대사관련 질환과의 연관성을 찾아내려는 시도는 많이 있어왔으며 그 성과는 입증된 바 있다.^{7,17} 가장 유명한 것은 고지혈증 및 대사증후군과의 관계이며, 신체 활동도 저하 역시 위험인자로 입증된 바 있다.^{10,11} 한편 고지혈증 치료제 스타틴(statin) 사용이 선종 및 대장암 발생을 줄일 수 있는지는 아직 논란 거리이다.^{19,20} 한편으로 고요산혈증 또한 대사관련 질환과의 연관성이 밝혀지고 있는 과정이라 할 수 있는데, 이번 연구¹⁸는 크게 연관성이 뚜렷하지 않은 고요산혈증과 대장선종에 대해 연결고리를 찾고자 한 최초의 시도라는 점에서 눈길을 끈다. 한편 대장선종 발병에서 고요산혈증의 역할을 보다 명확히 규명하기 위해서는 요산 수치와 관련된 인자들의 교란 변수효과를 보정하는 것이 필수적인데, 이번 연구는 교란변수를 통제하기에 적합한 연구방법을 사용하였다. 특기할 만한 점은 단순히 대사증후군의 유무만을 분석한 것이 아니라, 대사증후군을 구성하는 대사 이상지표의 개수에 따른 분석을 시도한 점은 이번 연구의 독창적인 면으로 볼 수 있다. 특히 그동안 고전적인 위험인자로 간주되었던 대사증후군을 구성하는 이상지표 각각에 대해 다변량 분석으로 보정하고 분석한 적은 없었다.

하지만 이 연구¹⁸는 역학적 인자를 분석해 결론을 도출하기에 다소 부족한 1,066명을 대상으로 하였으며, 선종 발생건수

도 402건에 지나지 않아 결론 도출에 미흡한 점이 있다고 할 수 있다. 비록 교란변수를 제거하는 적절한 방법을 사용하였지만, 다소 적은 대상자수로 인해 결과 변수의 차이가 희석되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 단변량 분석에서 보였던 통계적 유의성은 향후 고요산혈증 환자군에서 고요산혈증에 대한 치료 여부가 대장선종 발병의 위험도를 감소시킬 수 있을지에 대한 전향적 연구에 대해 기대를 가지게 한다. 또한 앞서 언급하였다시피 혈중 요산수치는 이노제와 같은 복용 약물, 체내 수분상태, 호르몬 등이 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 하지만 이 연구에서는 대상 환자군들이 사용하는 약물에 대하여 자세하게 조사하였다고는 하나 구체적인 내역이 분석되지는 않아 비교할 수 없었으므로 약물에 의한 요산농도의 변화와 그에 따른 대장선종 발병 위험도의 변화에 대해서는 결론 도출이 미흡할 수밖에 없었다. 특히 최근 대표적인 고혈압 치료제인 레닌-안지오텐신 억제제 및 스타틴과 같은 고지혈증 치료제의 대장선종, 대장암 발생률에 대한 관심도 증가하고 있는 만큼 이에 대한 추가적인 분석을 염두에 둔 대규모 전향적인 연구의 필요성을 제시했다고 할 수 있다.^{20,21}

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-141.
2. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64:1637-1649.
3. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.055. [Epub ahead of print]
4. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1272-1278.
5. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982;23:835-842.
6. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1011-1015.
7. Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762-772.
8. Nam SY, Kim BC, Han KS, et al. Abdominal visceral adipose tissue predicts risk of colorectal adenoma in both sexes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:443-450.e1-e2.
9. Jorgensen B, Knudtson J. Stop cancer colon. Colorectal cancer screening—updated guidelines. *S D Med* 2015;Spec No:82-87.
10. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon ad-

- enoma: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;104:882-885.
11. Liu CS, Hsu HS, Li CI, et al. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010;10:51.
12. Stocks T, Lukanova A, Bjørge T, et al; Metabolic Syndrome Cancer Project Me-Can Group. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Cancer* 2011;117:2398-2407.
13. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:30-38.
14. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011;364:443-452.
15. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:18-20.
16. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
17. Wang YY, Lin SY, Lai WA, Liu PH, Sheu WH. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1410-1415.
18. Kim HJ, Kim JE, Jung JH, et al. Uric acid is a risk indicator for metabolic syndrome-related colorectal adenoma: results in a Korean population receiving screening colonoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2015;66:202-208.
19. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74-80.
20. Cai H, Zhang G, Wang Z, Luo Z, Zhou X. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126944.
21. Makar GA, Holmes JH, Yang YX. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt374.