

EDITORIAL

당뇨를 동반한 4기 대장암 환자에서 항암약물요법에 Metformin의 병용치료는 효과가 있는가?

정진태

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

What Is the Effect of Metformin Combined to Chemotherapy in Stage IV Colorectal Cancer with Diabetes?

Jin Tae Jung

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

Article: The Effect of Metformin on Responses to Chemotherapy and Survival in Stage IV Colorectal Cancer with Diabetes (Korean J Gastroenterol 2012;60:355-361)

서 론

우리나라에서 대장암의 발생은 빠르게 증가추세에 있으며 국가 암 통계에 따르면 2009년 24,986명이 발생하여 전체 암의 13%로 3위를 차지하고 있으며 2010년 암 사망률에 있어 10.7%로 폐, 간, 위에 이어 4위를 차지하고 있다.¹ 4기 대장암의 치료성적은 과거 보존적 치료만 했을 때 10개월이 되지 않았으나 2000년 이후 항암제에 표적약제를 병용으로 치료하여 생존기간이 2년 이상 향상되었다.

인슐린은 성장인자로 종양발생을 촉진하고 고인슐린혈증은 대장암환자의 예후에 나쁜 영향이 있으며 당뇨병환자는 당뇨가 없는 환자에 비해 대장암의 발생 위험도가 30-40% 높다고 알려져 있다.² 암 발생과정에서 대사과정에 포함된 유전자의 이상이 규명되고 이를 표적으로 하는 연구가 활발히 진행되고 있었는데, 그 중 metformin은 간에서 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화하여 mammalian target of rapamycin을 억제하므로 암 억제효과가 있으며 또한 AMPK의 활성화는 대장 점막의 이상 음 초점(aberrant crypt foci)

의 형성을 억제하는 것으로 알려졌다.^{3,4}

Metformin 복용이 대장암의 발생 위험도를 낮출 수 있는가에 대한 기존 연구는 6개가 있었는데 4개의 관찰 코호트연구, 1개의 무작위대조연구, 1개의 환자-대조군 연구이다. 이 연구들을 메타 분석한 결과가 최근에 발표되었는데 당뇨병환자에서 metformin을 복용한 군이 metformin을 복용하지 않은 군에 비해 대장암 발생의 위험도를 낮출 수 있는 것으로 보고하였다(상대위험도 0.68, 95% 신뢰구간 0.53-0.88).⁵ 당뇨병이 있는 대장암 환자에서 metformin 복용이 사망률을 낮출 수 있는가에 대한 연구에서 metformin을 복용한 군이 metformin을 복용하지 않은 군에 비해 전체 사망률 및 대장암과 연관된 사망률 모두가 의미있게 감소한 것으로 보고하였다.⁶ 올해 발표된 대만의 인구 기반 코호트 연구에서는 당뇨병이 대장암의 중요한 위험 인자이며, metformin의 복용은 대장암의 발생 위험도를 줄여줄 수 있으나 3년 이상 복용한 경우 효과가 있다고 하였으며 35%의 위험도를 낮출 수 있는 것으로 보고하였다.⁷

이번 Lee 등⁸의 연구는 1997년 12월부터 2011년 3월까지

© 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: 정진태, 705-718, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jin Tae Jung, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4217, Fax: +82-53-628-4005, E-mail: jungjt@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

당뇨를 동반한 4기 대장암 환자 106명을 대상으로 완화항암 약물요법에 metformin의 병용치료의 효과 및 근치적 수술 후 재발 억제에 대한 metformin의 효과를 분석한 후향적 연구로서, 의미있는 결과를 포함하고 있다.

완화항암약물요법 환자군에서 metformin 복용군과 metformin 비복용군에는 중양 반응률, 무 진행 생존율, 전체 생존율에는 차이가 없었다. 이는 metformin도 대장암의 1차 예방을 위해 사용되는 다른 약제처럼 주로 암 발생과정 초기에 효과가 나타날 수 있다는 점과 대장암이 진행되어 중양부하가 많은 환자에서의 metformin의 역할은 한계가 있을 수 있음을 시사한다. 근치적 수술을 시행한 환자군에서 metformin 복용이 무병 생존율이 향상되고 암 재발률이 감소되는 결과를 보였으나 전체 생존율에는 차이가 없었다. 전체 생존율에 차이가 없는 점은 대상 환자수가 모두 37명으로 적어 통계적 유의성이 없을 가능성이 많으며 또한 추적 기간이 충분하지 않은 아쉬운 점이 있다. 비록 후향적 연구이고 metformin 복용 여부에 따른 전체 생존율에는 차이가 없었지만, 암 재발률의 감소를 보여 4기 대장암 환자에서 근치적 수술 후 metformin의 역할에 대한 가능성을 제시한 점은 중요하다고 생각된다.

최근 일본 연구자 그룹에서는 metformin 복용이 대장암의 전암 단계인 대장 용종을 억제할 수 있다는 가설 하에 다기관 이중 맹검 무작위대조연구를 시작하였다.⁹ 향후 당뇨가 있는 4기 대장암 환자에서 완화항암약물요법에 병용으로 사용한 metformin의 역할을 규명하기 위해서는 좀 더 많은 수의 환자를 포함한 전향적 연구가 필요하며, 추가적으로 당뇨가 없는 4기 대장암 환자에서도 항암제와 metformin의 병용치료

에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. National Cancer Information Center [Internet]. Goyang (Korea): National Cancer Information Center. Available from: <http://www.cancer.go.kr>.
2. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1147-1154.
3. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:596-603.
4. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 2010;49:662-671.
5. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
6. Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012;131:752-759.
7. Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2012;167:409-416.
8. Lee DJ, Kim B, Lee JH, et al. The Effect of metformin on the response to chemotherapy and survival in stage IV colorectal cancer with diabetes. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:355-361.
9. Higurashi T, Takahashi H, Endo H, et al. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2012;12:118.