

연구보고서 2016-20-011

www.nhimc.or.kr

# 당뇨병과 암 발생의 상관성 연구

■ 송선옥 · 조윤영 · 강민진 · 김선옥 · 김태혁 · 이재우  
남주영 · 박경혜 · 이수진 · 이용호 · 이병완 · 고현하

# NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital  
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소



연구보고서
2016-20-011

# 당뇨병과 암 발생의 상관성 연구

송선옥 · 조윤영 · 강민진 · 김선옥 · 김태혁 · 이재우  
남주영 · 박경혜 · 이수진 · 이용호 · 이병완 · 고현하



국민건강보험 일산병원 연구소

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

## 머리말

당뇨병은 전 세계적으로 증가하는 추세로 우리나라에서도 급속도로 증가하고 있으며, 성인 3명당 1명이 잠재적인 당뇨병 위험군으로 포함된다. 암 발생자 수는 당뇨병 인구에 비해 매우 적으나, 암은 사망 원인 1위로써, 치사율이 높고 암환자 관리는 건강보험 재정의 많은 부분을 차지하고 있다. 당뇨병 환자에서 각종 암 발생의 위험도는 2배 가량으로 증가되어 있고, 당뇨병이 있는 암 환자가 입원률은 증가하고, 생존율은 낮은 것으로 알려져 있어서, 급증하는 당뇨병 환자에서의 암 발생을 낮추고, 조기 발견이 중요함은 강조해도 지나치지 않을 것이다. 최근 여러 가지 연구에서 당뇨병 관리가 암 발생률을 낮추고, 생존률을 증가시키는 것을 보여주었다. 국내에서도 몇몇 연구들에서 당뇨병 조절이 개별 암의 생존률을 증가시켰다는 보고들이 있으나, 아직 대규모 연구로 다수의 암에 대한 발생률을 확인되지는 못하였다.

본 연구는 국내 최초로 10여년간의 건강보험공단 청구자료를 이용하여 당뇨병 환자에서 암 발생 위험도에 대한 국내 현황을 대규모로 분석하였고, 이를 통하여 당뇨병 환자의 관리 및 국가 암 검진 사업의 중요성에 대한 근거 및 교육을 위한 기초 자료의 하나를 마련하고자 하였다. 본 연구가 보건정책 수립에 기초가 될 수 있는 귀중한 자료가 되길 바라며 연구 과정에 많은 도움을 준 공단 및 일산병원 연구소 관계자와 그 외에 많은 도움을 주신 분들에게 감사의 드린다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 또한 저자들에게 책임이 있는 부분으로, 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝힌다.

2016년 12월

국민건강보험공단 일산병원장 **강종구**  
일산병원 연구소 소장 **장호별**

# 목 차

요 약 .....	3
<b>제1장 서 론 .....</b>	<b>7</b>
제1절 연구 배경 .....	9
제2절 연구 목적 .....	12
<b>제2장 이론적 고찰 .....</b>	<b>13</b>
제1절 암발생률 .....	15
제2절 당뇨병 환자에서의 암 .....	17
제3절 메트포르민과 암 발생에 관한 역학 연구 .....	21
<b>제3장 연구 내용 및 방법 .....</b>	<b>25</b>
제1절 연구 대상 및 설계 .....	27
제2절 변수 정의 .....	28
제3절 분석 방법 .....	30
<b>제4장 연구 결과 .....</b>	<b>27</b>
제1절 연구대상자 기저특성 .....	35
제2절 당뇨병환자의 암 발생 .....	39
<b>제5장 결론 및 정책제언 .....</b>	<b>53</b>
제1절 결론 .....	54
제2절 정책제언 .....	56
제3절 연구의 제한점 .....	57
<b>참고문헌 .....</b>	<b>69</b>

## 표목차

〈표 1-1〉 만성질환 상병별 환자수 현황(단위 : 천명) 및 진료비 현황 .....	9
〈표 2-1〉 당뇨병과 암의 메타분석 결과표 .....	18
〈표 3-1〉 분석 대상 암과 KCD .....	29
〈표 3-2〉 갑상선 암의 수술적 치료 코드 .....	30
〈표 4-1〉 메트포르민 사용과 암발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보 .....	37
〈표 4-1〉 메트포르민 사용과 암발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보 (계속) .....	38
〈표 4-2〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 사망 위험도와 전체 암 발생 위험률 .....	49
〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 .....	52

## 그림목차

[그림 1-1] 당뇨병 환자의 암 관련 입원 현황(2015 대한당뇨병학회 한국인 당뇨병 보고서) ...	10
[그림 1-2] 메트포르민 (metformin)의 항암 효과 Diabetes Metab J 2013;37:113-116 ...	11
[그림 2-1] 연령표준화발생: 우리나라 2000년 주민등록연앙인구를 표준인구로 사용<국가암정보센터> .....	15
[그림 2-2] 모든 암의 연령군별 발생률,2013<국가암정보센터> .....	16
[그림 2-3] 주요 암 연령군별 발생률: 남자/여자, 2013 <국가암정보센터> .....	16
[그림 2-4] 메트포르민의 항암기전 .....	20
[그림 2-5] 메트포르민과 췌장암 관련성 연구<출처 PLoS ONE 8(8): e71583.> .....	21
[그림 3-1] 연구 기간 분석 대상자 정의 .....	28
[그림 4-1] 연구 대상자 .....	36
[그림 4-2] 메트포르민 사용 여부에 따른 전체 암 발생 위험률 곡선 .....	39
[그림 4-3] 메트포르민 사용 여부에 따른 사망 위험률 곡선 .....	40
[그림 4-4] 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험률 곡선 .....	41
[그림 4-5] 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률 .....	45
[그림 4-6] 연령에 따른 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률 .....	46
[그림 4-7] 성별 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률 .....	47
[그림 4-8] 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 사망 위험도와 전체 암 발생 위험률 .....	50

요약



## I. 서론(연구의 배경 및 필요성)

- 당뇨병 환자에서 암 발병 위험도 및 암으로 인한 사망의 위험도가 높고, 이는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 인슐린유사성장인자 (insulin-like growth factors, IGF-1) 등과 관련성이 있음. 인슐린유사성장인자(IGF-1은) 대장암 및 유방암 발생에서 암 세포의 성장을 촉진하고, 전립선암 환자에서 혈중 농도가 증가되어 있으며 폐암의 발생에도 관여하는 것으로 알려져 있음
- 유병인구가 급증하고 있는 대표적인 만성질환인 당뇨병 환자에서 소수가 발생되어도 큰 재정적 부담이 발생하는 암 발생 현황을 알아보고, 다음에 대하여 현재 상황을 파악하고자 함

## II. 연구 대상 및 연구 방법

- 본 연구는 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 10년 동안 국민건강보험에 가입된 내국인과 의료급여자 중 당뇨병으로 진단 받고 입원 또는 외래 치료 받은 자로 한정함, 건강보험공단 청구 Data base의 전수 자료를 기본으로 자격 및 소득정보가 포함된 자격DB, 병·의원 이용 내역이 포함된 진료 DB에서, 본 연구에 필요한 내역을 추출
- 연구설계는 당뇨병 환자 중 메트포민 복용에 대한 암 발생 및 사망효과를 알아보기 위해 성향점수매칭을 실시한 후향적 코호트 연구 설계 방법을 적용하였다.

### III. 연구 결과

- 2005년 1월 1일~2009년 12월 31일까지 5년간 당뇨병 상병명으로 신규 등록된 인원은 총 1,322,981 명임 이중, 당뇨병 신규 청구 전에 암진단 기록이 있는 환자 129,284명, 자격정보가 없는 환자 11,179명, 외래에서 3회이상 인슐린 처방을 받은 환자 69,538명, 관찰기간이 180 일 미만인 환자 15,321명을 제외하고 1,097,659명이 분석대상자에 포함
- 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 여부에 따른 전체 암 발생 위험률
  - 당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 각각의 암종별 발생 위험도를 Kaplan-Meier 생존함수를 이용하여 확인하고, 당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 암 발생과의 상관관계를 알아보기 위해 발생위험시기와, 기타 공변량의 영향을 고려한 Cox regression 분석을 시행,
  - 신규 당뇨병 환자에서 메트포르민을 사용한 군에서 전체암의 발생 위험도를 단변량 분석하였을 때에 Hazard Ratio 0.891 로 risk reduction 11% 정도로 나타났고, 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 타약제 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-i) 사용여부를 보정한 다변량 분석시에도 Hazard Ratio 0.87 로 13% 가량 위험도 감소를 보여주었다. 뿐만 아니라, 전체 사망 위험에 있어서도, 단변량 분석 시 Hazard Ratio 0.613 으로 39% 정도의 위험도 감소를 나타내었고, 다변량 보정 후 예도 Hazard Ratio 0.607 으로 39.3% 정도의 위험도 감소를 보여줌

### IV. 결론 및 정책적 제언

#### 1. 결론

- 당뇨병 환자에서 암 발생 위험도가 증가하는 기전은 인슐린혈중에 의한 인슐린 유사 성장인자 신호증가, 고혈당으로 악화된 산성환경과 풍부한 영양공급, 만성염증반응에 의한 세포 내 세포증식과 혈관신생 신호 증가, 지방세포 유래 여성호르몬 증가 등이 있는데, 당뇨병 환자에서 혈당을 낮추면 고혈당과 만성염증을 개선시킴에 따라, 당뇨병 치료제는 암 위험을 낮추는데 기여하게 될. 그중 메트포르민 (metformin) 제제는 당뇨병 약제 중에 비용이 낮으면서도 치료의 기본으로 되어 있는데, 최근 많은 연구에서 항암치료 중 기존 항암제의 효과를 증폭시키는 기능이 입증되기도 하고,

발병률을 낮추거나, 생존률이 증가할 것으로 보고되고 있음.

- 각각의 암종별 차이는 있으나 전체적으로 메트포르민을 오래 사용하면 할수록, 사용한 누적용량이 많을수록 암 발생 위험도는 감소하는 경향을 나타냄.

## 2. 정책적 제언

- 당뇨병 진단 초기부터 치료를 미루지 않고 꾸준히 관리할 수 있도록 관심과 보조, 교육을 하는 것이 좋겠음.
- 당뇨병 진단 초기에 암 발생 위험도가 높아져 있으므로, 당뇨병 진단 초기에 최근 암검진을 하지 않았다면 암 검진을 하는 것이 필요할 수 있겠음.

## 3. 연구의 제한점

자료의 특성상 실제 환자를 모두 확인할 수 없는 데서 기인한 오차들이 존재하며, 실제 환자가 아닌, 조작적 정의를 이용한 기준을 이용하였기에 현재 상황을 모두 반영할 수 없는 제한점이 존재

- 당뇨병의 하위 분류(제1형과, 제2형 당뇨병, 기타 당뇨병 등) 가 구분되지 못하고 모두 포함됨
- 연구 자료의 특성상 환자의 혈당상태를 반영하지 못하였다는 점
- 타 약제 노출 부분에서 어떤 약제에 노출되었는지 만을 보정하였을 뿐, 약제에 노출된 기간을 반영하지 못함
- 약제 노출이 동시에 두 가지 종류에 노출되었는지, 한 가지 약제씩 노출 되었는지, 세 가지 이상 약제 조합에 노출되었는지에 따라 달라질 수 있으나 청구되는 조합이 계속 변경되어 이를 반영하지 못함
- 약제의 순응도 (medication possession ratio (MPR))을 보정하지 못함
- 당뇨병 초기에 암 발생이 많고, 이후 감소한 부분에 대해 더 세부적인 내용을 확인하지 못함.



# 제1장

## 서론

제1절 연구 배경	9
제2절 연구 목적	12



# 제1장

## 서론

### 제1절 연구 배경

당뇨병은 급/만성 합병증을 동반하며, 암 또한 사망률이 높아 사회적인 부담을 가중시키는 질병이다. 전 세계적으로 당뇨병 인구와 암환자 수가 크게 증가하고 있는데, 2015년 기준 전 세계의 당뇨병 유병인구는 4억1천5백 만명이고, 2040년 경에는 6억4천2백만명으로 증가할 것으로 전망되고 있다.

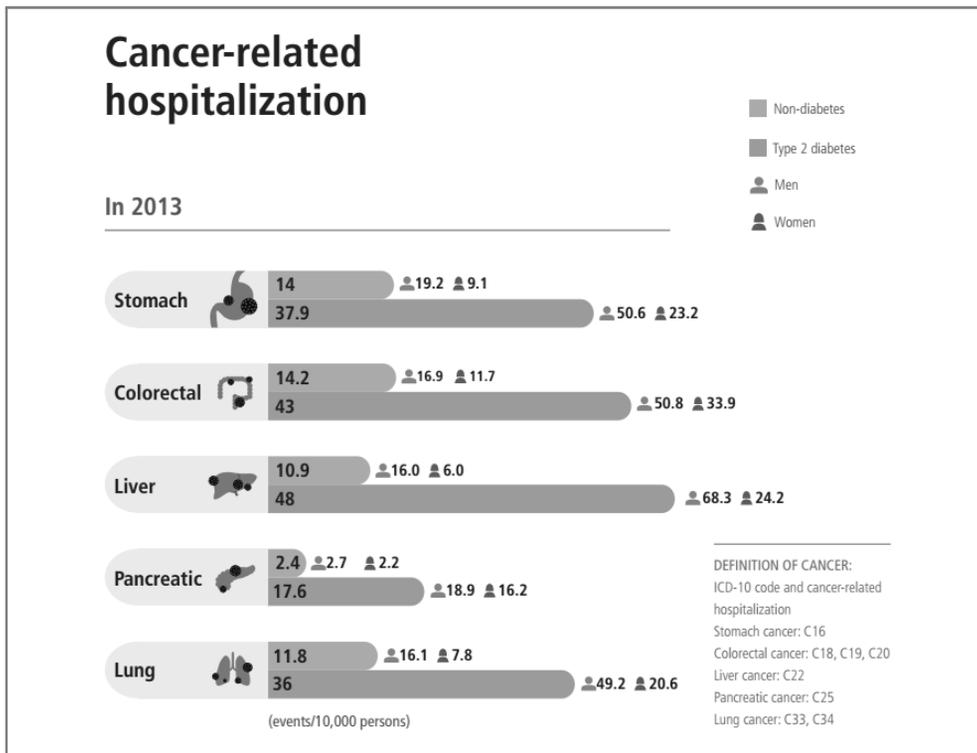
우리나라에서 가장 흔한 내분비계 질환 중 하나인 당뇨병은, 대한당뇨병학회 보고에 따르면 2010년도 우리나라 성인에서 당뇨병 유병률이 10%, 약 320만명의 환자가 있을 것으로 추정하며, 당뇨병 전 단계인 공복혈당장애의 유병률 또한 20%에 이를 것으로 추산된다. 2013년 기준으로 당뇨병 유병인구가 전국민 중 10% 이상을 차지하며, 70대 이후에는 30%이상으로, 여러 가지 동반되는 합병증 치료를 위해, 의료비 및 사회적 비용이 점차 늘어나고 있으며, 암 발생자 수는 당뇨병 인구에 비해 매우 적으나, 치사율이 높고 암환자 관리는 건강보험 재정의 상당 부분을 차지하고 있다.

〈표 1-1〉 만성질환 상병별 환자수 현황(단위 : 천명) 및 진료비 현황(단위 : 10억원)

상병명	2010		2011		2012		2013		2014	
	환자수	금액	환자수	금액	환자수	금액	환자수	금액	환자수	금액
고혈압성질환	5,198	2,222	5,390	2,272	5,454	2,321	5,567	2,426	5,613	2,521
당뇨병	2,048	1,154	2,195	1,229	2,250	1,252	2,351	1,368	2,442	1,507
정신행동장애	2,271	1,771	2,373	1,986	2,514	2,222	2,542	2,451	2,598	2,711
호흡기결핵	93	87	87	92	87	97	80	95	77	101
심장질환	1,073	1,123	1,164	1,206	1,250	1,315	1,268	1,369	1,303	1,493
대뇌혈관질환	777	1,493	811	1,653	841	1,780	860	1,919	869	2,105
신경계질환	2,901	1,023	2,996	1,152	3,083	1,282	3,121	1,417	3,161	1,562
약성신생물	880	3,557	954	3,900	1,037	4,107	1,117	4,213	1,178	4,497
감상선의장장애	1,038	187	1,156	208	1,277	228	1,302	237	1,243	240
간의질환	1,551	535	1,591	581	1,557	598	1,525	641	1,496	672
만성신부전증	98	1,062	119	1,163	140	1,257	152	1,342	159	1,427
계	17,928	18,836	15,443	19,489	16,461	19,884	17,478	20,139	18,835	2,90%

## 1. 국내 만성질환의 진료이용 현황분석 -진료비 중심-2015. 한국보건산업통계

당뇨병 환자에서 암 발병 위험도 및 암으로 인한 사망의 위험도가 높고, 이는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 인슐린유사성장인자 (insulin-like growth factors, IGF-1) 등과 관련성이 있다. 인슐린유사성장인자(IGF-1은) 대장암 및 유방암 발생에서 암 세포의 성장을 촉진하고, 전립선암 환자에서 혈중 농도가 증가되어 있으며 폐암의 발생에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 미국암학회(ACS)와 미국당뇨병학회(ADA)가 ‘당뇨병과 암에 관한 공동성명(Diabetes Care 2010;33:1674-1685)에서 “당뇨병이 일부 암 위험증가와 관련되어 있으며, 당뇨병 환자에서 간암 · 췌장암 · 자궁내막암 발생의 상대위험도가 정상인과 비교해 2배 이상 높다”고 밝혔다.



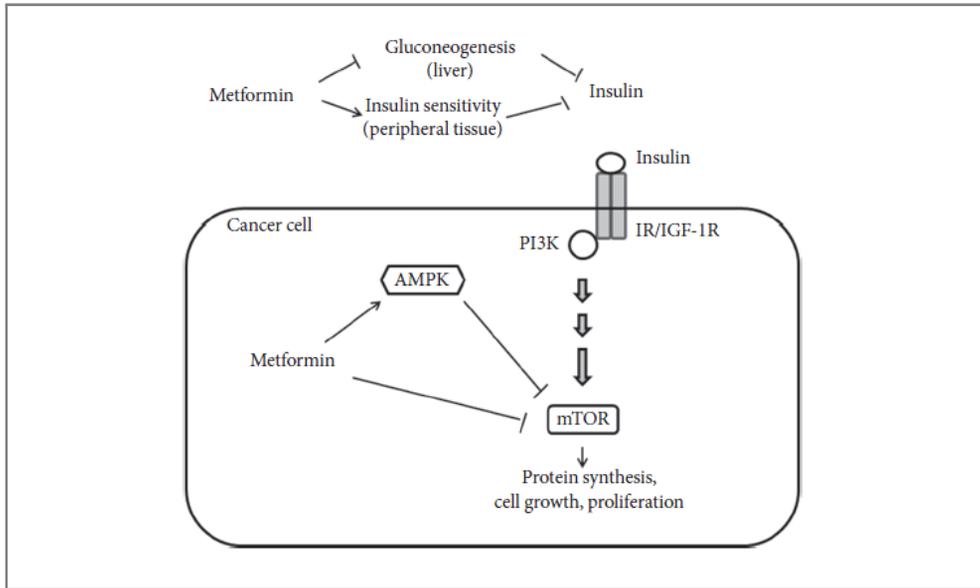
[그림 1-1] 당뇨병 환자의 암 관련 입원 현황(2015 대한당뇨병학회 한국인 당뇨병 보고서)

뿐만 아니라, 작년 보고된 대한당뇨병학회 한국인 당뇨병 보고서에서, 당뇨병이 없는 군에 비하여 당뇨병 환자에서 암과 관련된 입원이 2.5배~8배 가량 높다고 보고하였다. 따라서, 당뇨병 환자를 관리하여 암 발생 인원을 줄일 수 있다면 의료 자원 소모에 좋은

효과를 가져올 수 있을 것이다.

우리나라에서도 지선하 등이 대규모의 한국인 데이터를 근거로 혈당의 상승과 대사 증후군과 연관된 인슐린저항성 인자들이 췌장암, 유방암, 직장/대장암의 위험도를 증가시킨다는 연구결과를 2005년에 발표되었고, 당뇨병이 다양한 암의 원인이 된다는 역학적인 증거는 서구인뿐만 아니라 한국인에서도 적용된다.

2014 년 연구보고서에서 당뇨병 청구 인원이 2003년 130만명 대비 2012년 250만명으로 빠르게 유병인구가 증가하고 있는 국내 현실을 반영할 때, 10 년이 지난 시점에서, 국내에서 당뇨병 환자의 암 발생과 관련한 새로운 대규모 역학 조사가 필요하며, 변화양상 및 추세를 확인하여 일반 인구 대비 당뇨병 환자의 암 발생률 상승 정도 파악을 통해 당뇨병 관리의 중요성을 확인하고자 한다.



[그림 1-2] 메트포르민 (metformin)의 항암 효과 Diabetes Metab J 2013;37:113-116

당뇨병 일차 치료제로 선택되고 있는 메트포르민(metformin)은 당뇨병 치료용제 중 가장 오래되고 안전하며, 저렴한 약제로 암 발생 자체를 억제 (특히 대장암, 유방암, 갑상선암 등에서) 하고 생존율을 증가시키는 것으로 최근 보고되고 있다. 일반 인구 대비 당뇨병 환자의 암 발생률에 차이 및 당뇨병 환자 중 메트포르민 (metformin) 을 사용한 환자와 그렇지 않은 군에서 암발생률에 차이가 있을 것으로 추정할 수 있고, 당뇨병 약제 중 1차 치료제로 선택되는 저렴한 약제인 메트포르민 (metformin) 을 사용하는

것 대비 암 발생률 감소 정도를 비교하여 실제 보험 재정 지출 감소의 정도를 파악할 수 있을 것으로 기대해 볼 수 있다.

## 제2절 연구 목적

유병인구가 급증하고 있는 대표적인 만성질환인 당뇨병 환자에서 소수가 발생되어도 큰 재정적 부담이 발생하는 암 발생 현황을 알아보고, 다음에 대하여 현재 상황을 파악하고자 한다.

- 최근 10년간의 당뇨병 환자의 암 발생 빈도
- 일반 인구대비 당뇨병 환자의 암 발생 빈도 차이
- 다빈도 암 (10대 암) 의 각각의 발생 빈도
- 당뇨병 1차 치료제이며 암 발생 예방에 효과가 있다고 알려진 메트포민의 사용 유무에 따른 우리나라 당뇨병환자에 따른 암 발생 빈도를 비교하여 메트포민의 사용이 암 발생에 대한 예방적인 효과
- 또한, 메트포민에 노출되지 않은 환자들에 비해 노출된 환자에서의 갑상선 암 발생 위험도를 메트포민 누적 용량과 누적 사용 기간에 따라 분석하여 용량 의존적인 관계

당뇨병을 관리함으로써, 암발생의 위험을 줄일 수 있는 근거 자료를 마련하고, 혈당을 감소시키는 약제인 메트포르민 (metformin) 제제를 치료제로 사용한 경우 각종 암 발생과의 관련성을 확인함으로써, 당뇨병 환자에서 암 예방과 치료에 대한 보건정책 수립을 위한 기초자료로 사용 가능할 것으로 기대할 수 있다.

# 제2장

## 이론적 고찰

제1절 암발생률	15
제2절 당뇨병 환자에서의 암	17
제3절 메트포르민과 암 발생에 관한 역학 연구	21



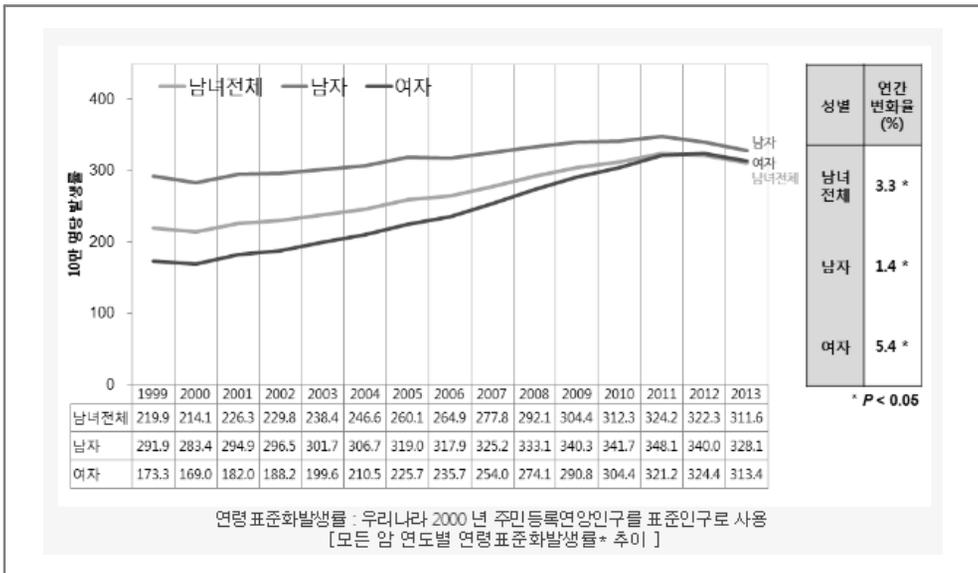
# 제2장

## 이론적 고찰

### 제1절 암발생률

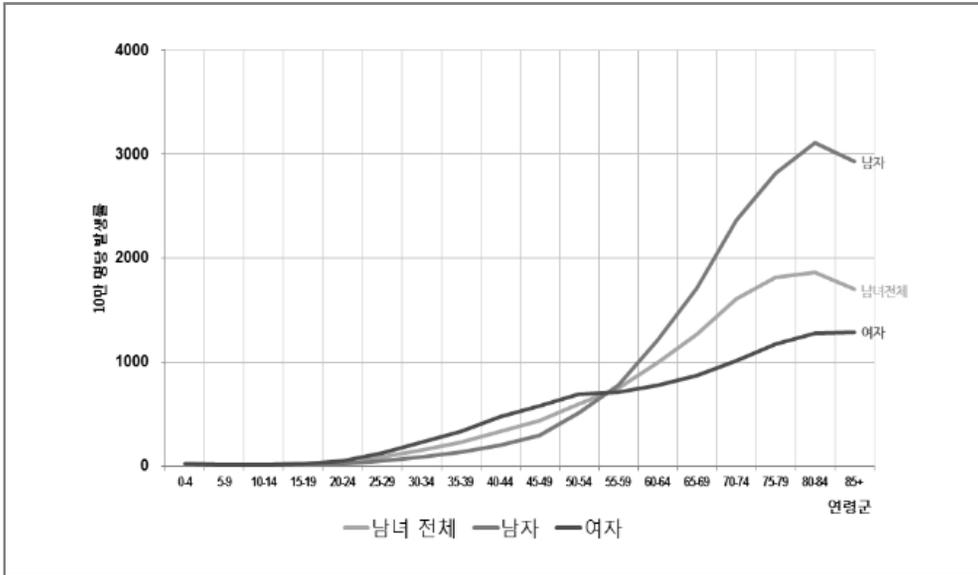
2013년 통계청 발표에 따르면, 우리나라 국민들의 사망원인 1위는 '암'이며, 사망자 10명 중 3명은 암에 의해 사망했다. 국내의 암 환자 발생 인원은 1999년 101,032명에서 2013년 225,343명으로 2013년 모든 암의 조발생률은 인구 10만 명당 445.7명(남자 449.9명, 여자 441.5명)이었으며, 2000년 주민등록연앙인구로 보정한 연령표준화발생률은 인구 10만 명당 311.6명(남자 328.1명, 여자 313.4명)이었다.

모든 암의 연령표준화발생률은 '99년 10만 명당 219.9명에서 '13년 10만 명당 311.6명으로 증가하여 연평균 3.3%의 증가가 관찰되었다. 남자는 '99년 10만 명당 291.9명에서 '13년 10만 명당 328.1명으로 1.4% 연간변화율을, 여자는 '99년 10만 명당 173.3명에서 '13년 10만 명당 313.4명으로 5.4% 연간변화율을 보였다.



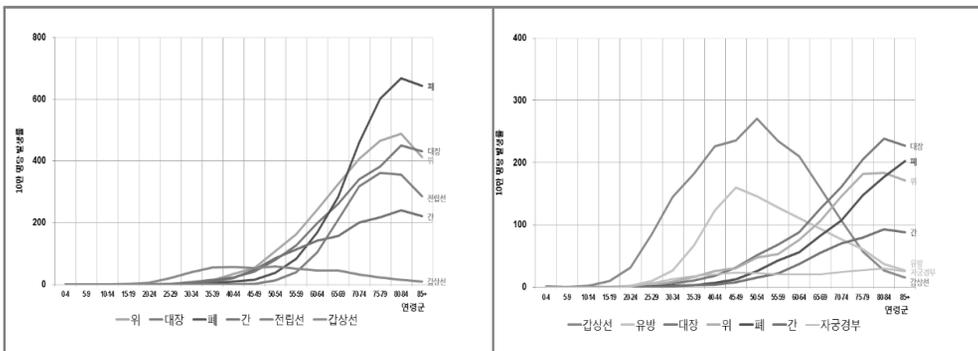
[그림 2-1] 연령표준화발생: 우리나라 2000년 주민등록연앙인구를 표준인구로 사용<국가암정보센터>

2013 년 기준 모든 암의 연령군별 발생률을 보면, 50대 초반까지는 여자의 암발생률이 더 높다가, 후반부터 남자의 암발생률이 더 높아졌다.



[그림 2-2] 모든 암의 연령군별 발생률,2013<국가암정보센터>

주요 암종별 연령군별 발생률에서, 남자의 경우 44세까지는 갑상선암이, 50세-69세까지는 위암이, 70세 이후에는 폐암이 가장 많이 발생하였으며, 여자의 경우 69세까지는 갑상선암이, 70세 이후에는 대장암이 가장 많이 발생하였다.



[그림 2-3] 주요 암 연령군별 발생률: 남자/여자, 2013 <국가암정보센터>

## 제2절 당뇨병 환자에서의 암

### 1. 당뇨병환자에서 암 발생

당뇨병은 급격히 증가하고 있으며 2030년까지 전 세계적으로 366,000,000명 가량까지 당뇨병 인구가 증가할 것으로 예측된다. 국내의 당뇨병 청구인원 또한 2003년 130만에서 2012년 250만명가량으로 증가하여 외국과 같이 급증하는 추세이다. 당뇨병은 여러 가지 심각한 급/만성 합병증을 증가시키는 위험인자일 뿐만 아니라, 암 발생에 있어서도 위험률이 증가하고, 발생 시엔 예후도 나쁘다고 알려져 있다.

질병의 사회 경제적 비용을 가늠하는 지표 중에 하나인 사망 원인은 2004년 기준 1위 암, 2위 뇌혈관질환, 3위 심장질환, 4위 당뇨병, 5위 고의적 자해, 2014년 기준 1위 암, 2위 심장질환, 3위 뇌혈관질환, 4위 고의적 자해, 5위 폐렴, 6위 당뇨병 순이며, 5대 사망질환(암, 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병, 간질환)을 대상으로 2001년 한해 기준의 의료비 분석 결과 5대 사망 질환에 의한 사회경제적 비용은 15조 9,702억원으로 질병별로는 암 7.7조원, 뇌혈관질환 2.3조원, 심장질환 2.1조원, 당뇨병 1.2조원, 간질환 2.6조원 순이다. 당뇨병 자체로도 사망 원인에서 높은 순위를 차지하고 있으며 나머지, 암/심장질환/뇌혈관질환의 원인 질환으로, 당뇨병 환자에서 암 발생의 위험이 증가한다면 매우 큰 경제적, 사회적 부담을 유발할 것으로 예상할 수 있다.

여러 연구에서 당뇨병 환자에서, 당뇨병이 없는 경우에 비해 암 발생률이 증가하는 것으로 보고되고 있는데, 간암, 췌장암, 신장암, 자궁내막암, 대장암, 방광암, 비호츠킨 림프종, 유방암 등은 2배가량 상대 위험도 증가, 예외, 전립선암은 20% 가량 상대 위험도가 감소한다고 보고되었다. 제2형 당뇨병 환자 중 남성인 경우 식도암, 간암, 대장/직장암, 여성에서 간, 자궁경부암과도 상관성을 보이며, 또한, 혈중 포도당 수치와 남성에서 식도암, 대장/직장암, 간암, 췌장암, 담도암이 상관관계를 보이고, 여성에서 간암과, 췌장암이 상관성이 있는 것으로 확인되었다. (Diabetes Metab J 2011;35:193-198)

2001년 국내 연구에서 췌장암 환자의 30%가 당뇨병을 보유하고 있다고 보고되었는데 (Korean Diabetes Assoc 2001;25: 316-22) 이는 일본 공공의료센터 기반 전향적 연구(Arch Intern Med 2006;166:1871-7) 에서도 비슷한 결과를 보였다.

〈표 2-1〉 당뇨병과 암의 메타분석 결과표

Cancer origin	Analyzed studies	RR (95% CI)
Liver	13 case-control studies	2.50 (1.8-3.5)
	7 cohort studies	2.51 (1.9-3.2)
Pancreas	17 case-control studies	1.94 (1.53-2.46)
	19 cohort studies	1.73 (1.59-1.88)
Kidney <sup>a</sup>	1 cohort study	1.50 (1.30-1.70)
	1 cohort study	2.22 (1.04-4.70)
Endometrium	13 case-control studies	2.22 (1.80-2.74)
	3 cohort studies	1.62 (1.21-2.16)
Colon/rectum	6 case-control studies	1.36 (1.23-1.50)
	9 cohort studies	1.29 (1.16-1.43)
Bladder	7 case-control studies	1.37 (1.04-1.80)
	3 cohort studies	1.43 (1.18-1.74)
Non-Hodgkin's lymphoma	11 case-control studies	1.12 (0.95-1.31)
	5 cohort studies	1.41 (1.07-1.88)
Breast	5 case-control studies	1.18 (1.05-1.32)
	15 cohort studies	1.20 (1.11-1.30)
Prostate	9 case-control studies	0.89 (0.72-1.11)
	10 cohort studies	0.81 (0.71-0.92)

CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Kidney cancer data was not obtained from meta-analysis.

출처 (Diabetes Metab J 2011;35:193-198)

## 2. 당뇨병환자에서 암 사망

당뇨병은 몇몇 암의 발생에 독립적인 위험 인자로 작용할 뿐만 아니라, 암 진행에도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 모든 암에서 당뇨병이 있는 경우에, 없는 경우보다 사망률 위험도가 1.41~1.55 배 증가하고, 사망률 세부 분석상 자궁내막암의 경우 1.71 배, 유방암 1.61 배, 대장/직장암 1.32배가 증가한다고 보고되어 있다. 이러한 사망률의 증가는 또한 공복혈당 증가와 상관성 보이고, 심지어 당뇨병이 아닌 범위에서 까지 상관성을 보였는데, 특히 췌장암, 대장/직장암, 간암, 식도암, 남성에서 담도암, 여성에서 췌장암, 간암, 자궁경부암의 사망과도 관련되어 있다.

### 3. 당뇨병과 암의 위험인자

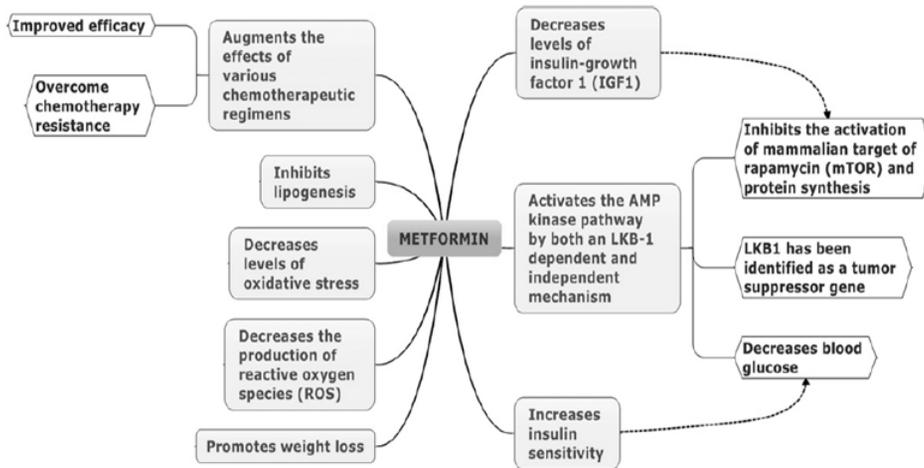
당뇨병과 암은 공공 의료에서 중요한데, 동일한 개체에서, 공통의 위험인자를 가지고 있다. 암환자의 60% 이상이 65세 이후 진단되고, 이 연령군에서 당뇨병 유병률이 17% 가량이다. 비만 또한 제2형 당뇨병과 강한 상관관계를 보이는 위험인자로, 폐경 후 비만 및 과체중 여성에서 유방암 발병률 증가하고, 대장/직장암, 자궁내막암, 췌장암, 식도 선암, 신장암, 담낭암, 간암에서도 상관성이 있다고 알려져 있다. 비만은 더 높은 암 발생률과 사망률과도 상관성을 보인다. 뿐만 아니라, 신체활동량 증가되면 대장암 위험 감소, 신체활동량 증가시, 폐경 후 유방암과 자궁내막암의 위험성이 감소되고, 당뇨병 또한 신체활동 증가시 발생 위험 감소되는 것을 통하여 신체활동량 저하가 암과 당뇨병의 공통 위험인자로 작용한다. 흡연은 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자인데, 전세계적으로 흡연은 71%의 모든 기도, 기관지, 폐암 발생 및 사망과 관련이 있고, 뿐만 아니라, 후두암, 상부위장관 암, 방광암, 신장암, 췌장암, 간암, 위암, 자궁경부암, 백혈병 과도 관련된 것으로 알려져 있어, 암과 당뇨병 간의 공통된 위험인자로 보인다.

### 4. 메트포르민의 항암 기전

당뇨병과 암 발생의 기전은 고인슐린혈증, 인슐린 저항성, 만성 염증, 포도당과 같은 성장인자의 축진 등이 당뇨병 환자에서 암 발생의 빈도를 높이는 것으로 기전을 설명하고 있다. 당뇨병 치료제를 통한 인슐린과 관련된 암 발생의 잠재적인 위험성에 대해서는 논란이 있으나, 2009년 5년간 glargine/NPH 인슐린으로 당뇨병을 치료한 환자에서 뚜렷한 암 발생 위험의 증가를 보이지 못하였으나, 당뇨병 약물 중 메트포르민(metformin) 사용은 여러 가지 암 발생 위험도 및 암성 사망률을 줄여주는 것으로 보고되고 있다. 혈당 조절을 목적으로 사용되는 약제로, 최근 암 발생 및 암환자의 생존율에 영향을 미치는 것으로 여러 연구에서 보고되고 있다. 메트포르민은 간에서의 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 억제하고 인슐린 민감도를 상승시키게 되어 체 내의 인슐린 농도를 낮춘다. 메트포르민은 insulin sensitizer로서, adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK)를 활성화시킴으로써 mammalian target of rapamycin (mTOR)를 억제하여 인슐린 저항성을 감소시킨다. 가능한 기전으로는 순환하는 인슐린의 양을 감소시키고, AMPK 발현을 증가시켜 세포의 단백질 합성과 성장을 억제하는 것을 통하여 항암 효과를 보인다.

Song 등은 암 세포주에서 메트포르민이 PTEN/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway가 주 역할을 하여서, sphere formation을 막고 cytotoxic, radiosensitizing 효과를 나타

타내고, Hironori 등은 metformin 이 apoptosis 유발 및 G0/G1 arrest를 통하여 인간 폐암세포주에서 증식을 억제한다고 밝혔다. MCF-7 유방암세포주에서 메트포르민을 처치하면 mTOR 억제와 같은 역할을 하여 증식이 감소되고, 전립선암세포주인 PC-3와 대장암 세포주인 HT-29 세포주에서 메트포르민을 처치하면 mitotic potential을 잃게 된다. 전립선암세포주에서는 cyclin D1 level 이 감소되고, 세포증식을 하지 못한다. Abdulrahman 등은 메트포르민에 의한 AMPK의 활성화는 쥐의 갑상선 여포암 세포주 (follicular thyroid cell line)에서 요오드의 흡수를 억제한다고 보고하였고, 여러 갑상선 암 cell model에서 메트포르민에 의한 암 줄기 세포의 자가 회복의 억제와 AMPK-dependent cell signalling의 감소를 비롯한 암 성장 억제 효과가 보고되었다.

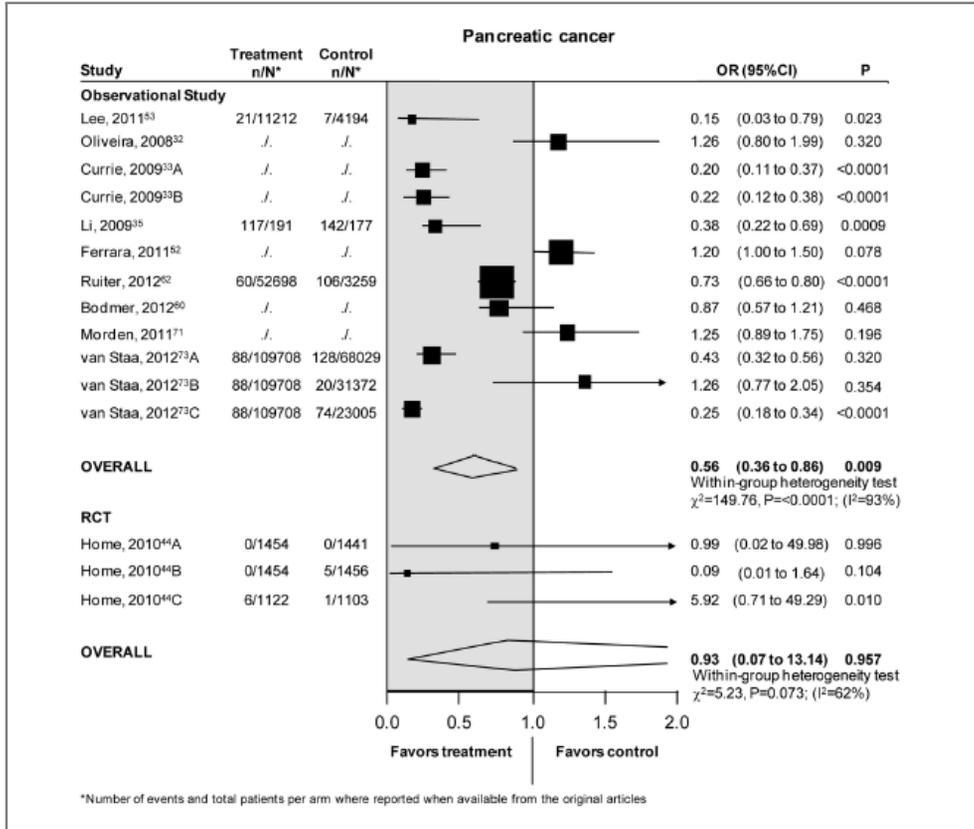


〈출처 Eur J Pharma. 2013 Christos et al〉

[그림 2-4] 메트포르민의 항암기전

### 제3절 메트포르민과 암 발생에 관한 역학 연구

#### (1) 메트포르민과 췌장암 (Pancreatic Cancer)



[그림 2-5] 메트포르민과 췌장암 관련성 연구(출처 PLoS ONE 8(8): e71583.)

당뇨병과 가장 많은 상관성 보고가 되는 암이 췌장암일 것이다. 특히 담배와 더불어 당뇨병이 췌장암의 위험인자로, JAMA에 보고된 25년 추적관찰연구에서 고혈당이 췌장암의 발생을 2.2배 이상 증가시켰고, 파리의 17년 전향적 추적 연구에서 4.9배, 스웨덴의 24년 추적연구에서 1.9배 이상 증가하였다. 9개의 관찰연구에서 메트포르민을 사용한 군이 사용하지 않은 군에 비해서 44% 가량 췌장암의 위험도를 낮추는 것으로 보고되었으나, 2개의 무작위배정 연구에서는 위험도를 낮추지 못했다.

### (2) 메트포르민과 직장/대장암 (Colorectal Cancer)

Nurses' Health Study의 18 년간의 추적연구에서 당뇨병 환자가 직장/대장암 발병률이 1.4배 증가되었고, 사망률은 2.4배 이상이였다. 스웨덴 연구에서도 1.4배 발병률이 증가하였다. 관찰연구 12개에서 메트포르민을 사용한 군이 사용하지 않은 군에 비해 직장/대장암의 위험도가 17% 정도 낮았다.

### (3) 메트포르민과 유방암(Breast Cancer)

스웨덴 연구에 따르면 당뇨병 환자 중 40세 이상의 여성에서 유의하게 유방암 위험도가 증가하였고, 덴마크에서도 50세 이상의 여성에서 1.2배 증가, 일본 연구에서 55세 이상의 여성에서 2.2배 위험도 증가하였다. 관찰연구들을 메타분석한 결과에서는 유방암의 위험을 3% 정도 의미 없게 낮추었고, 무작위배정 연구에서도 마찬가지였으나, 다른 약제에 비교하였을 때에는 30% 가량 위험도를 낮추었다.

### (4) 메트포르민과 간암 (Liver Cancer)

여러 무작위 배정 연구와 관찰 연구에서 메트포르민 사용이 간암 위험도를 34 % 정도 감소시켜주는 것으로 보고되었다.

### (5) 메트포르민과 위암 (Stomach Cancer)

관찰연구에서 메트포르민 사용이 위암의 발생을 17 % 가량 유의하게 낮추어 주는 것으로 보고되었으나 무작위 배정연구에서는 유의성을 보여주지 못했다.

### (6) 메트포르민과 전립선암 (Prostate Cancer)

관찰연구와 무작위 배정연구에서 메트포르민의 전립선암의 위험도 감소 효과는 보이지 못했다.

### (7) 메트포르민과 폐암 (Lung Cancer)

관찰연구에서는 유의하지는 않았으나, 경계성으로 메트포르민 사용군에서 폐암의 위험도 감소를 보여주었으나, 무작위 배정연구에서는 위험도 감소를 보여주지 못했다.

### (8) 메트포르민과 난소암 (Ovarian cancer)

무작위 배정연구와 관찰연구에서 모두 메트포르민 사용군에서 난소암의 위험도 감소를

보여주지 못했다.

#### (9) 메트포민과 갑상선 암

2012년 Tseng 의 보고에 따르면, 타이완의 국가 건강 보험 자료 중 100만명을 random sampling한 자료를 분석한 결과, 메트포민 사용이 갑상선 암 발생을 낮추지 못하였고, 다만 당뇨병의 유병기간이 5년 미만인 경우에만 발생 위험도를 감소시켰다. 하지만, 2014년 Tseng 의 최근 보고에 따르면, 타이완의 국가 건강 보험 자료 새롭게 분석한 결과, 메트포민 사용이 갑상선 암 발생을 32% 낮추었고, 그 효과는 메트포민 사용 기간과 누적 용량에 비례하는 것으로 나타났다. 하지만 이 연구는 전체 대상자의 1/3에 해당하는 150여만 명의 대상자가 연구에서 배제되어 선택 비뚤림의 가능성이 있는 점이 한계이다.

2015년 Becker 등의 보고에 의하면, 일반의를 통해 모집된 700만여 명의 영국인으로 구성된 코호트에서 1,229명의 갑상선 암 환자와 1:6 비율로 매치한 7,374명의 갑상선 암이 없는 대조군을 비교하였을 때, 메트포민을 비롯한 당뇨병 약제의 사용이 갑상선 암의 발생 위험을 낮추지 못하였다. 다만, 환자군과 대조군이 메트포민에 노출된 빈도가 각각 4%와 3%에 불과하여 통계적 차이를 입증하지 못하였을 가능성이 남아있다.

메트포민이 갑상선 암 발생에 미치는 영향에 대한 대규모 역학 연구는 아직 국내에서 시행된 바 없다. 갑상선 암 발생 역학에 대한 연구는 아니지만, 2015년 Jang 의 보고에 따르면, 우리나라 3차 단일 의료기관의 갑상선 암 환자 943명 중 당뇨병 환자 60명, 당뇨병이 없는 대조군 210명을 비교하였을 때, 메트포민 사용 여부에 따른 갑상선 암의 임상적인 특징의 차이는 없었고, 다만, 경부 림프절 전이가 있을 때 메트포민 사용군이 disease free survival이 유의하게 증가하였다.



# 제3장

## 연구 내용 및 방법

제1절 연구대상 및 설계	27
제2절 변수 정의	28
제3절 분석 방법	30



# 제3장

## 연구 내용 및 방법

### 제1절 연구 대상 및 설계

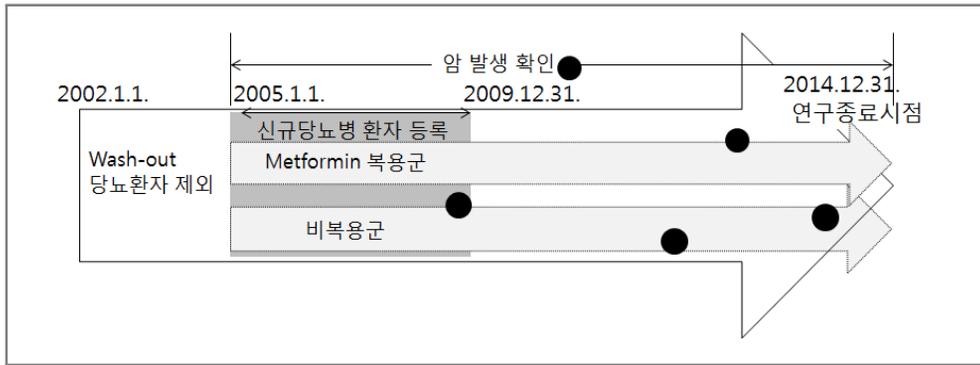
본 연구는 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 10년 동안 국민건강보험에 가입된 내국인과 의료급여자 중 당뇨병으로 진단 받고 입원 또는 외래 치료 받은 자로 한정하였다. 건강보험공단 청구 Data base의 전수 자료를 기본으로 자격 및 소득정보가 포함된 자격DB, 병·의원 이용 내역이 포함된 진료 DB에서, 본 연구에 필요한 내역을 추출하였다.

연구설계는 당뇨병 환자 중 메트포민 복용에 대한 암 발생 및 사망효과를 알아보기 위해 성향점수매칭을 실시한 후향적 코호트 연구 설계 방법을 적용하였다.

2005년 1월 1일부터 2009년 12월 31일에 병원에서 당뇨병 약제를 2회 이상 처방받은 대상을 당뇨병 환자로 정의하였으며, 해당약제는 [부록 표]와 같다.

이들 중 메트포민을 해당기간 동안 1년 중 180일을 처방받은 사람들을 연구 대상으로 선정하였다. 대조군으로는 메트포민을 2005년 1월 1일부터 연구종료 시점인 2014년 12월 31일까지 1회도 처방받지 않은 환자로 정했다. 이 때, 연구 대상자의 대조집단을 1차 선정한 후 성향점수매칭방법을 이용하여 성별, 연령, 소득수준 및 타 사용 약제에 대하여 비슷한 특성을 갖도록 1:1로 매칭한 뒤 발생위험을 비교분석하였다.

연구 대상자는 신규 당뇨병 환자로 한정하기 위해 2002년 1월 1일부터 2004년 12월 31일 동안 당뇨병 진단명이 발생했거나, 당뇨병 약제 발생된 대상은 연구에서 제외하였다. 또한 당뇨병 발생 이후 발생한 암 환자를 결과변수로 보기 위해, 당뇨병 발병 전 암으로 내원 기록이 있는 대상은 연구에서 제외하였다.



[그림 3-1] 연구 기간 분석 대상자 정의

## 제2절 변수 정의

청구자료의 특성상 질환에 대해서는 조작적 정의를 이용하였다.

### 1) 당뇨병 환자의 조작적 정의

E11.0~E14.9의 당뇨병 상병명으로 청구되고, 당뇨병 약제를 2회 이상 처방받은 경우 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 2번 이상 청구한 경우 당뇨병 환자로 정의 1번째 청구한 시점을 당뇨병 진단 일자로 정의 (yyyy/mm/dd)

다만, 상병 코드가 없더라도 당뇨병 약제 처방이 2번이면 당뇨병 환자로 정의

### 2) 암 환자의 정의

- 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일 기간 동안 새롭게 당뇨병으로 청구된 환자 중에 새롭게 암이 발생한 자
- 암상병명 (C code) 로 2회 이상 청구된 경우 (갑상선 암 제외)
- 암상병명 추출  
갑상선암 (C73), 위암(C16), 대장암(C18-C21), 폐암, 간암(C22), 전립선암(C61), 방광암(C67), 신장암(C64-C65), 췌장암(C25), 담낭 및 담도암(C23-C24), 자궁암 (C54-C55), 난소암(C56), 자궁경부암(C53), 유방암(C50), 기타 모든암 (그외 모든 C/D 상병명)
- 암 종류 중 ★ 표시 되어 있는 암을 기준으로 그 외를 기타로 칭함.

〈표 3-1〉 분석 대상 암과 KCD

구분	KCD
★유방암	C50
★대장암	C18-C20
★자궁경부암	C53
★폐암	C33,C34
★간암	C22
★위암	C16
★갑상선암	C73
★췌장암	C25
입술구강암	C00-C14
식도암	C15
소장암	C17
★담낭암	C23
★담도암	C24
후두암	C32
뼈및관절연골암	C40-C41
피부암	C43-C44
중피성연조직암	C45-C49
★자궁암	C54-C55
★난소암	C56
★전립선암	C61
★신장암	C64
신우암	C65
요관암	C66
★방광암	C67
뇌암	C71
★비호지킨림프종	C82-C85
다발성골수종	C90
백혈병	C91-C95
기타암	나머지C코드, D473-D475

- 갑상선 암 상병 추출

- 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 2번 이상 청구하였고, 갑상선 암으로 갑상선 수술 받은 경우 갑상선 암 환자로 정의
- 1번째 청구한 시점을 암 진단 일자로 정의 (yyyy/mm/dd)
- 갑상선암으로 치료적 수술을 한 경우의 청구코드는 P4551-P4554, P4561
- 갑상선 암 수술 범위: 갑상선 전절제술, 갑상선 한엽 절제술

〈표 3-2〉 갑상선 암의 수술적 치료 코드

종류	EDI	영문명	한글명
수술적 치 료	P4551	Total thyroidectomy(Unilateral)	갑상선엽전절제술(편측)
	P4552	Total thyroidectomy(Bilateral)	갑상선엽전절제술(양측)
	P4553	Subtotal thyroidectomy(Unilateral)	갑상선엽아전절제술(편측)
	P4554	Subtotal thyroidectomy(Bilateral)	갑상선엽아전절제술(양측)
	P4561	Radical OP of malignant thyroid tumor	갑상선악성종양근치수술

### 3) 연구 배제 기준

- 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일 기간 동안, 당뇨병 상병명 최초 청구 이전에 암상병명 (C code)을 주상병 또는 부상병으로 1번 이상 청구한 환자
- 인슐린 사용자

## 제3절 분석 방법

본 연구에서는 당뇨병환자의 암 발생 빈도를 각 연도별 기술 통계로 확인하고, 이를 전국민을 대상으로 조사된 국가 통계자료 (통계청 암발생자료)와 비교하였다.

연구 대상자는 신규 당뇨병 환자로 한정하기 위해 2002년 1월 1일부터 2004년 12월 31일동안 당뇨병 진단명이 발생했거나, 당뇨병 약제 발생된 대상은 연구에서 제외하였다. 또한 당뇨병 발생 이후 발생한 암 환자를 결과변수로 보기 위해, 당뇨병 발병 전 암으로 내원 기록이 있는 대상은 연구에서 제외하였다.

신규 당뇨병 환자에서 메트포르민에 노출된 군과 그렇지 않은 군으로 나누어, 각 군에서 암 발생과의 상관성을 확인하고자 하였다. 관찰된 생존시간을 관찰기간이 짧은 순서에서 긴 순서로 크기순으로 다시 배열한 후 생존율을 계산하는 카플란-마이어 방법을 이용하여 사건이 발생한 시점마다 생존확률을 계산하였다.

인구학적 특징(성별, 연령, 거주지 등)과 사회·경제적 요인(소득수준), 그리고 환자의 동반약제 정보(Sulfonylurea, TZD, insuline, DPP4i, AGI, meglitanol) 등을 이용하여 암발생 및 사망에 영향을 주는 정도를 파악하고자 하였다. 자료의 분석은 SAS 9.4ver 통계 프로그램을 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정 및 t-test를 실시하였다. 2005~2009년에 당뇨병 신규 발생자를 메트포르민 노출군과 미노출군으로 나누고, 노출군과 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하기 위해 선택편의(selection bias)를 최소화할 수 있는 랜덤설계디자인을 만들기 위해 혼란변수의

영향을 통제하기 위한 방법으로 공변량(covariates)을 유사하게 맞추어 비교그룹을 선정하는 성향변수 매칭 방법(Propensity Score Matching)방법을 통해 1:1로 추출하였다. 메트포민 복용과 비복용 환자간 생존 그래프는 Kaplan-Meier method를 사용하였으며, 메트포민의 복용 여부에 따른 생존분포를 비교하였다. 생존시간은 최초 당뇨병 발생시점을 기준으로 암이 발생하거나 사망한 시점 또는 연구가 종료된 시점까지의 기간으로 정의하였고, 연구종료 시점은 2014년 12월 31일로 지정하였다. 생존분석에서 연구기간 내 사망하거나, 자격이 손실된 사람은 중도 절단된 경우로 간주하였다. 생존분석은 신규 당뇨병 환자에서 암이 발생하는데 까지 소요되는 시간의 차이를 파악하여 그 위험성을 파악하기 위한 분석으로 생존시간의 분포에 대한 가정이 없고 중도절단자료에 관한 회귀분석

모형으로 가장 널리 쓰이는 콕스 비례위험모형을 이용하여 위험비(Hazard Ratio)를 산출하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.



# 제4장

## 연구 결과

제1절 연구대상자 기저특성	35
제2절 당뇨병환자의 암 발생	39



## 제4장

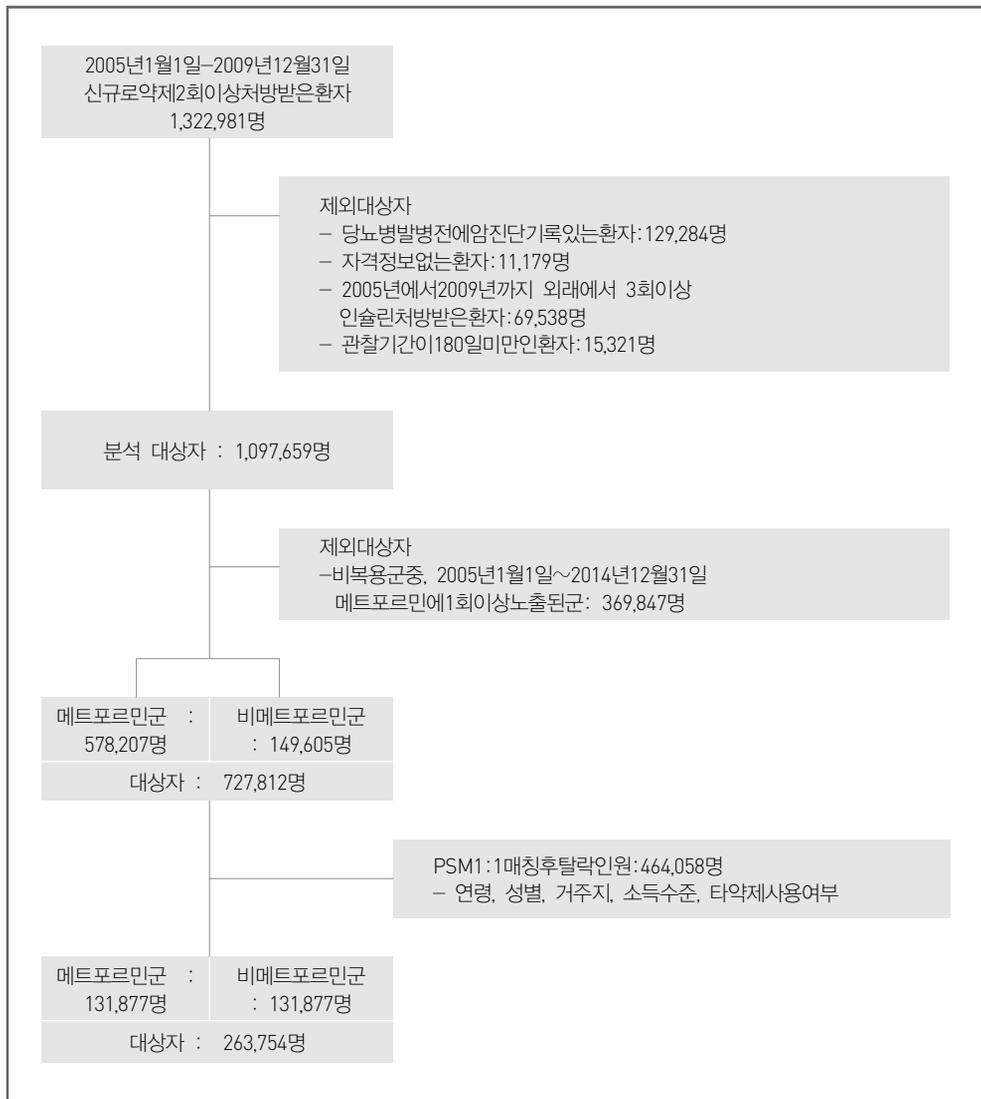
### 연구 결과

#### 제1절 연구대상자 기저특성

2005년 1월 1일~2009년 12월 31일까지 5년간 당뇨병 상병명으로 신규 등록된 인원은 총 1,322,981 명이었다. 이중, 당뇨병 신규 청구 전에 암진단 기록이 있는 환자 129,284명, 자격정보가 없는 환자 11,179명, 외래에서 3회이상 인슐린 처방을 받은 환자 69,538명, 관찰기간이 180 일 미만인 환자 15,321명을 제외하고 1,097,659명이 분석대상자에 포함되었다. 이 대상자에 대해서 1년에 180 일 이상 메트포르민 처방을 받은 대상자를 메트포르민 사용군(이하 사용군), 그 이외를 메트포르민 미사용군(이하 미사용군)으로 분류를 하였다. 메트포르민 미사용군 중 2005년 1월 1일~2014년 12월 31일까지 메트포르민에 1회 이상 노출된 군 369,847 명으로 제외하였고, 성향점수매칭방법을 이용하여 연령, 성별, 약제 처방력, 소득수준, 거주지 등을 보정한 대조군을 131,877명을 추출하여 최종 분석 대상자는 총 263,754명이었다.

미사용군과 사용군의 당뇨병 발병 연령은 각각  $60.7 \pm 15.4$ 세,  $60.9 \pm 13.9$ 세로 양군간의 유의한 차이가 있었다. 연령군별 분포에서 25-29세, 30-34세, 40-44세, 45-49세, 55-59세, 80세 이상의 분포가 미사용군에서 비율이 높았고, 그 이외 연령군은 같거나 사용군에서 높았다. 성별의 경우 남성 비율이 미사용군에서 50.9%, 사용군에서 49.9%로 유의한 차이를 보였다. 당뇨병 발병 연도에 있어서도, 양군간의 차이를 보였는데 메트포르민 미사용군이 2005~2007년도에 당뇨병 발병자 비율이 더 높았고, 소득수준 1-5분위가 메트포르민 미사용군에서 많았다. 거주지는 양군간에서 차이가 없었고 약물 사용력의 경우 alpha glucosidase inhibitor를 제외한 sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP4i, meglitinide 노출력은 양군간의 차이를 보이지 않았다. 사용군에서 메트포르민의 하루 처방 용량은 531mg, 약제 복용기간은 1618일로 약제 복용 누적용량은 860,982mg 이었다. 사용군에서 췌장암과 담낭암, 자궁암, 전립선암, 방광암, 비호치킨 림프종의 발생인원은 많았고, 갑상선암, 위암, 대장암, 간암, 유방암, 폐암, 자궁경부암, 담도암, 난소암, 신장암등의

암발생 인원이 대체적으로 적었다. 비복용군과 복용군에서 각 암의 발생 인원을 살펴보면, 위암 2,872명, 2,459명, 대장암 3,222명, 2,862명, 간암 3,770명, 2,678명, 폐암 2,136명, 2,082명, 전립선암 2,121명, 2,288명으로 12~21% 가량을 차지하였고, 갑상선암 491명, 349명, 유방암 547명, 522명, 자궁경부암 247명, 219명, 췌장암 677명, 918명, 신장암 307명, 271명, 방광암 401명, 449명, 비호치킨림프종 198명, 209명으로 1.1~5.8% 가량으로 분포하였다.



[그림 4-1] 연구 대상자

〈표 4-1〉 메트포르민 사용과 암발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보

		미사용군		사용군		p-value
		빈도	N %	빈도	N %	
		131877		131877		
당뇨발병 나이(세)	mean(SD)	60.7	(15.4)	60.9	(13.9)	<.0001
연 령	0-14	536	.4	438	.3	<.0001
	15-20	344	.3	469	.4%	
	20-24	543	.4	449	.3	
	25-29	1640	1.2	740	.6	
	30-34	2721	2.1	1566	1.2	
	35-39	3989	3.0	3903	3.0	
	40-44	7784	5.9	6682	5.1	
	45-49	12252	9.3	11655	8.8	
	50-54	14136	10.7	15061	11.4	
	55-59	15366	11.7	13925	10.6	
	60-64	16375	12.4	20061	15.2	
	65-69	19031	14.4	20123	15.3	
	70-74	14177	10.8	18320	13.9	
	75-79	11365	8.6	11283	8.6	
	80+	11618	8.8	7202	5.5	
성 별	남	67121	50.9	65864	49.9	<.0001
	여	64756	49.1	66013	50.1	
DM duration (years)	2005	32338	24.5	30969	23.5	<.0001
	2006	28897	21.9	23513	17.8	
	2007	25700	19.5	24672	18.7	
	2008	24100	18.3	25964	19.7	
	2009	20842	15.8	26759	20.3	
소득수준	1-5	39870	30.2	38399	29.1	<.0001
	6-10	24320	18.4	23832	18.1	
	11-15	30628	23.2	30950	23.5	
	16-20	37059	28.1	38696	29.3	
거주지	Seoul	28803	21.8	29229	22.2	0.1800
	Metropolitan cities	32893	24.9	33180	25.2	
	Others	70181	53.2	69468	52.7	

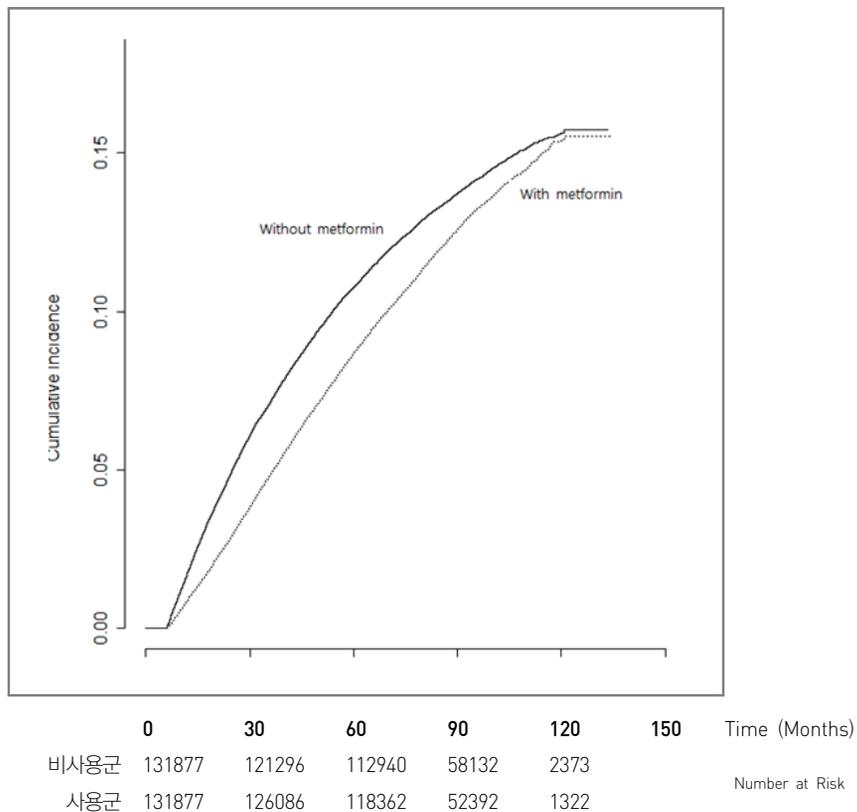
〈표 4-1〉 메트포르민 사용과 암발생의 관련성 파악을 위한 환자 기본정보 (계속)

		비사용군		사용군		p-value
		빈도	%	빈도	%	
metformin	N	131877	100	0	0.0	
	Y	0	0.0	131877	100	
sulfonylurea	N	70536	53.5	70478	53.4	0.8210
	Y	61341	46.5	61399	46.6	
Thiazolidinedione	N	126616	96.0	126589	96.0	0.7880
	Y	5261	4.0	5288	4.0	
DPP4i	N	129493	98.2	129494	98.2	0.9880
	Y	2384	1.8	2383	1.8	
AGI	N	120422	91.3	120883	91.7	0.0010
	Y	11455	8.7	10994	8.3	
meglitinide	N	127903	97.0	127873	97.0	0.7330
	Y	3974	3.0	4004	3.0	
메트포르민 약제복용 누적용량	mean, range (year)	-	-	860982	562409	
메트포르민 약제복용 기간	mean, range (day)	-	-	1618	911	
약제 일일 처방량	mean, range (mg)	-	-	531	161	
cumulative duration of therapy (days)	none	131877	100	0	0.0	
	0-469	-	-	19424	14.7	
	470-1999	-	-	62857	47.7	
	2000~	-	-	49596	37.6	
cumulative dose(mg)	none	131877	100	0	0.0	
	0-239999	-	-	19775	15.0	
	240000-1200000	-	-	79614	60.4	
	>1200000	-	-	32488	24.6	
암발생	갑상선	491	2.8	349	2.2	
	위	2872	16.3	2459	15.4	
	대장	3222	18.3	2862	18.0	
	간	3770	21.4	2678	16.8	
	유방	547	3.1	522	3.3	
	폐암	2136	12.1	2082	13.1	
	자궁경부	274	1.6	219	1.4	
	췌장	677	3.8	918	5.8	
	담낭암	189	1.1	200	1.3	
	담도암	166	.9	160	1.0	
	자궁암	89	.5	93	.6	
	난소암	160	.9	157	1.0	
	전립선암	2121	12.0	2288	14.4	
	신장암	307	1.7	271	1.7	
방광암	401	2.3	449	2.8		
비호지킨림프종	198	1.1	209	1.3		

## 제2절 당뇨병환자의 암 발생

### 1. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 여부에 따른 전체 암 발생 위험률

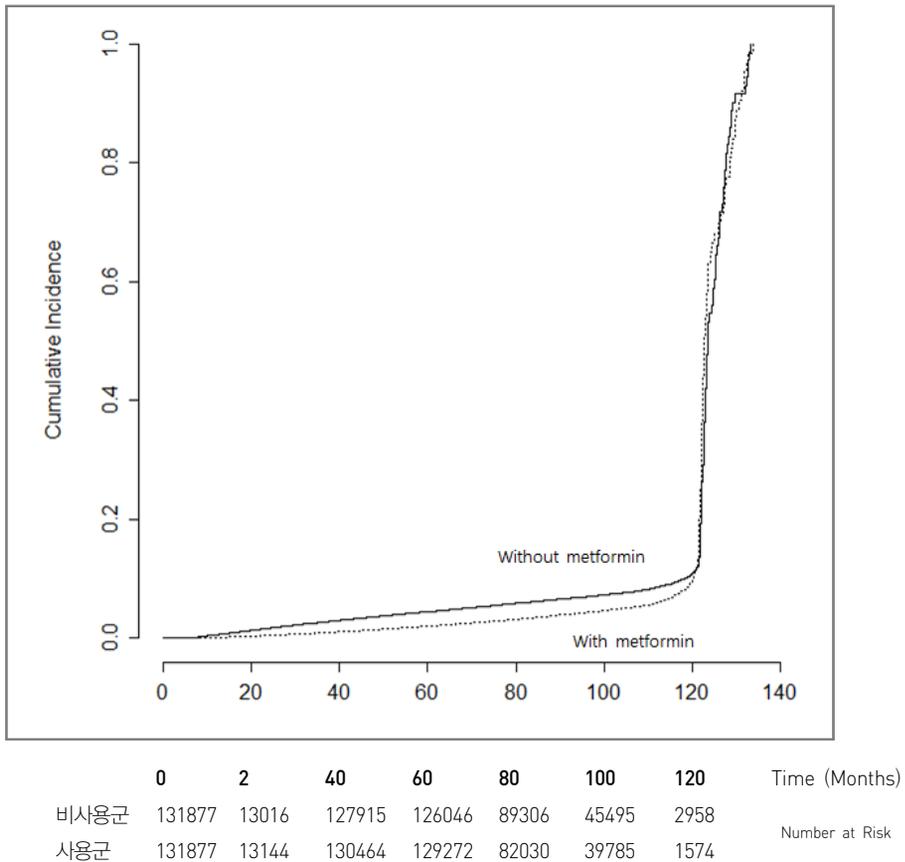
당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 암 발생 인원을 Kaplan-Meier 생존 함수를 이용하여 확인하였다. [그림 4-2] 공변량의 직접적인 영향이 고려되지 않았을 때의 표본에 포함된 데이터세트의 위험률, 생존율이 어떻게 분포되어 있는가를 알아보는 방법으로 절대값을 확인할 수 있다. 수평축 밑의 숫자는 각 시간 간격에서 위험수와 생존율을 보여주고 있다. 수평축 밑의 숫자는 각 시간 간격에서 위험수를 보여준다. 즉 처음 양군에 배정된 환자수는 각각 131,877명이었고, 이후 누적 발생률을 확인하여 보면 60개월 경에 누적인원 차이가 커지고 이후 줄어드는 양상이나 유의한 차이를 보이고 있으며, 이는 경과관찰에 포함된 인원수가 줄어드는 점을 고려하여야 할 것이다.



[그림 4-2] 메트포르민 사용 여부에 따른 전체 암 발생 위험률 곡선

## 2. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 여부에 따른 사망 위험

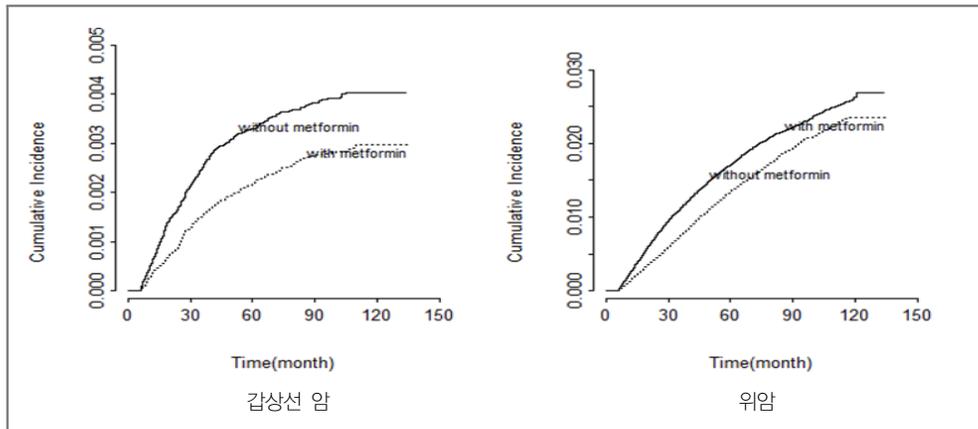
당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 사망위험도를 Kaplan-Meier 생존함수를 이용하여 확인하였는데[그림 4-2], 메트포르민 사용군에서 비사용군에 비해 사망 인원이 유의하게 적었고, 이는 최장 추적관찰기간인 120개월까지 유의하게 나타났다. 추적관찰 기간 60 개월까지는 사용군과 비사용군의 인원수가 유지되고 있으며, 지속적으로 누적 사망인원수의 차이가 커지고 있어, 사망 메트포르민 사용군이 비사용군에 비해 사망 위험이 낮을 것으로 추정할 수 있다. 다변량 분석으로 변수를 보정한 후 메트포르민 사용군의 Hazard Ratio 0.607 로 위험도를 39.3% 정도 감소시켰다.[그림 4-3]



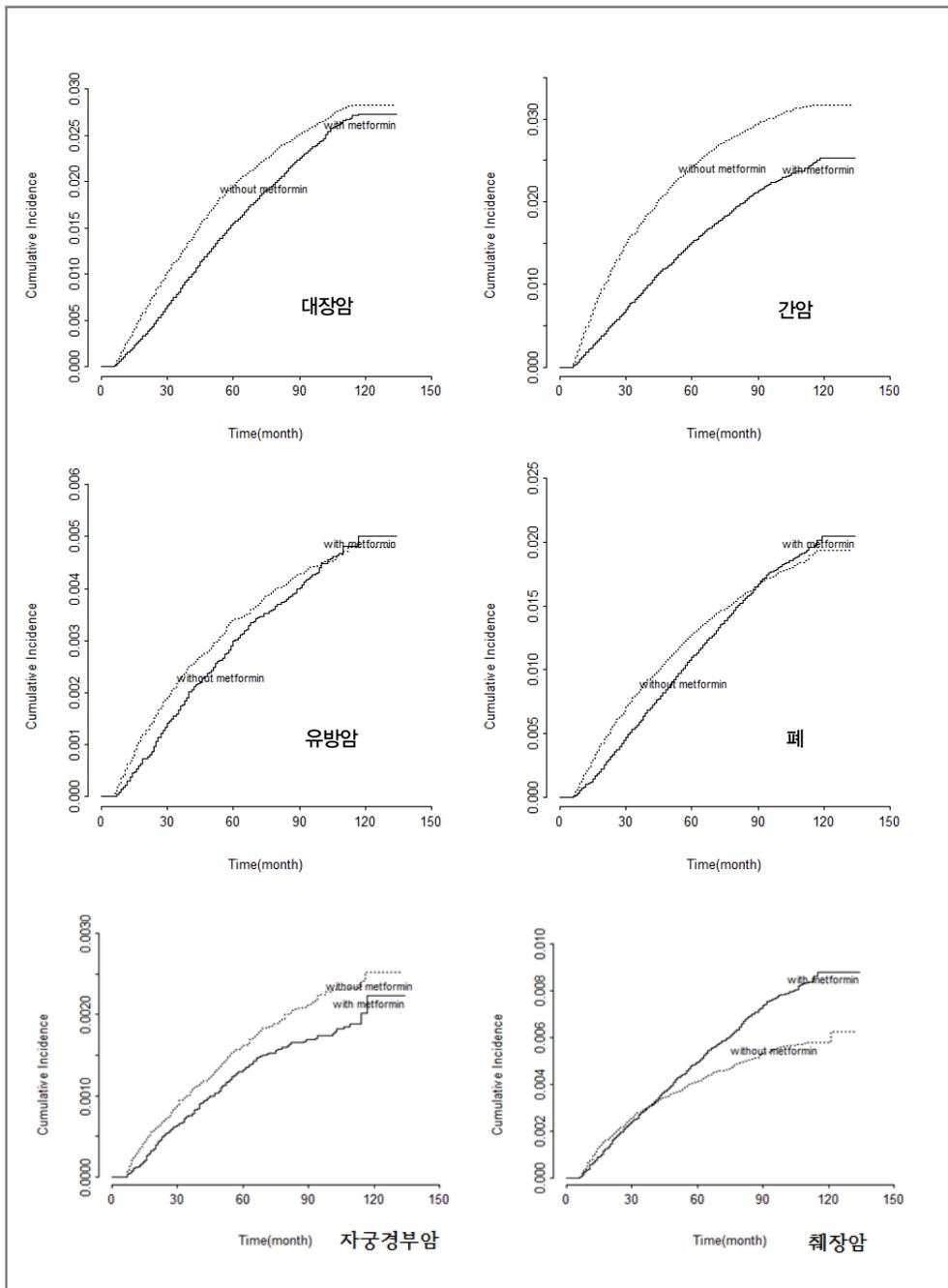
[그림 4-3] 메트포르민 사용 여부에 따른 사망 위험률 곡선

### 3. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험도

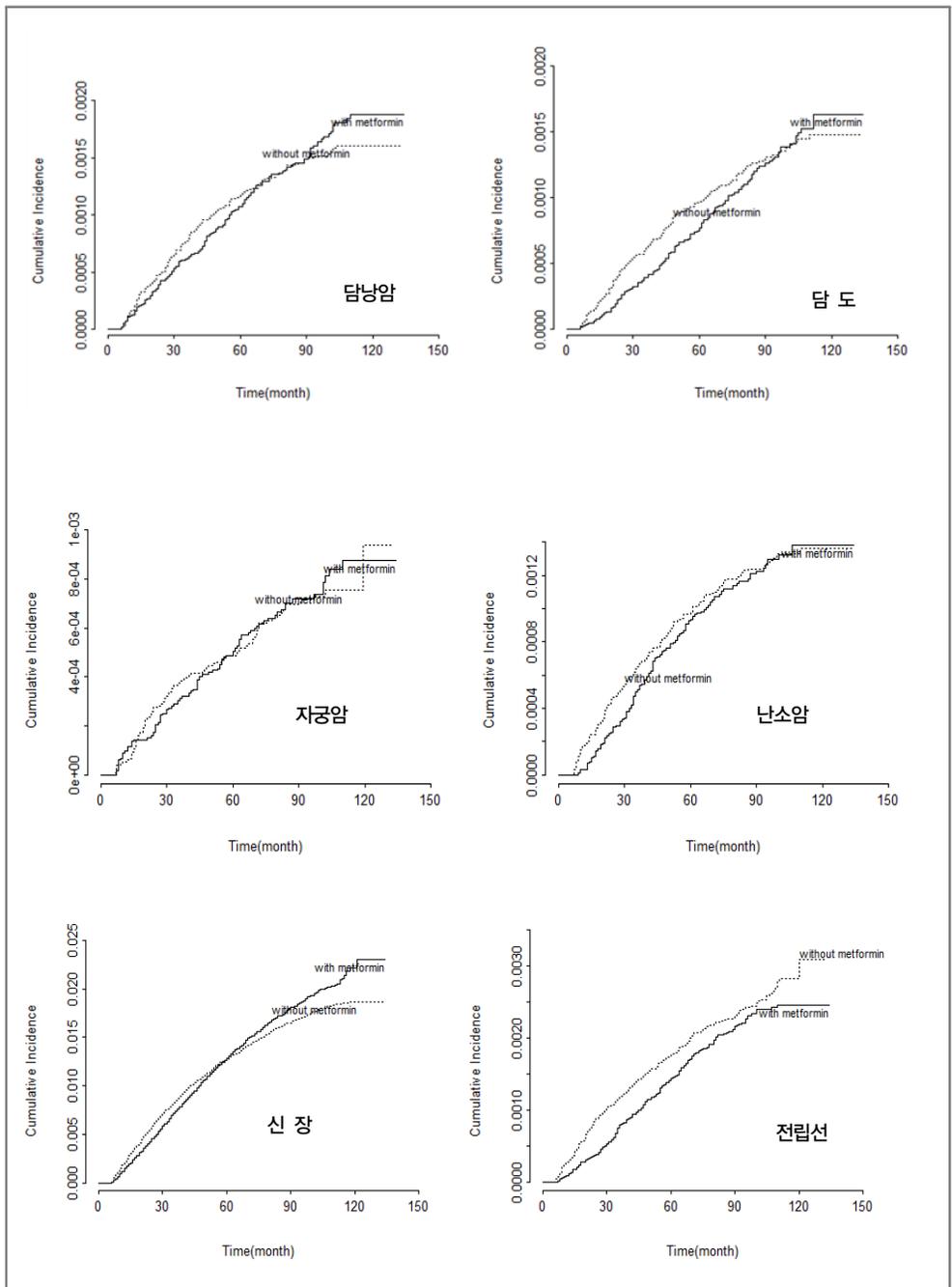
당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 각각의 암종별 발생 위험도를 Kaplan-Meier 생존함수를 이용하여 확인하고[그림 4-3] 당뇨병 환자에서 메트포르민 사용 여부에 따른 암 발생과의 상관관계를 알아보기 위해 발생위험시기와, 기타 공변량의 영향을 고려한 Cox regression 분석을 시행하였다.[그림 4-4] 신규 당뇨병 환자에서 메트포르민을 사용한 군에서 전체암의 발생 위험도를 단변량 분석하였을 때에 Hazard Ratio 0.891로 risk reduction 11% 정도로 나타났고, 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 타약제 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-i) 사용여부를 보정한 다변량 분석시에도 Hazard Ratio 0.87 로 13% 가량 위험도 감소를 보여주었다. 뿐만 아니라, 전체 사망 위험에 있어서도, 단변량 분석시 Hazard Ratio 0.613 으로 39% 정도의 위험도 감소를 나타내었고, 다변량 보정 후 에도 Hazard Ratio 0.607 으로 39.3% 정도의 위험도 감소를 보여주었다.



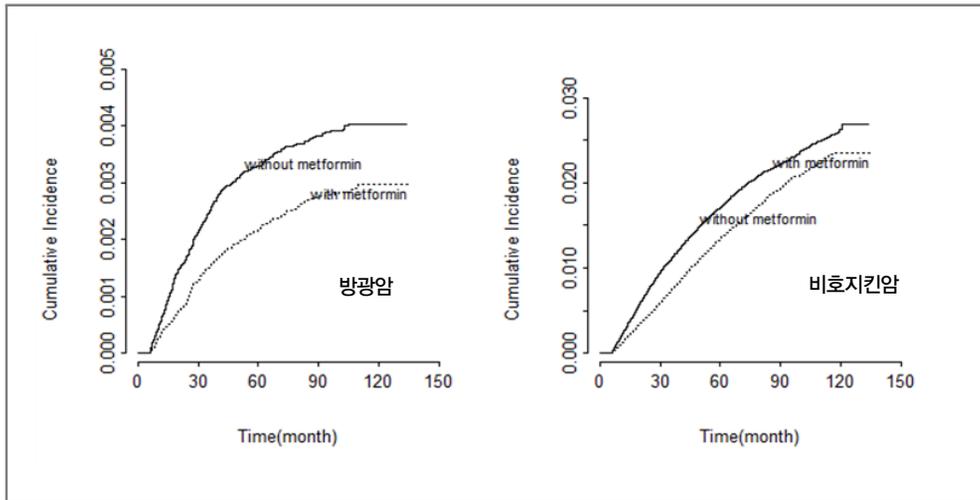
[그림 4-4] 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험률 곡선



[그림 4-4] 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험률 곡선 (계속)



[그림 4-4] 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험률 곡선 (계속)



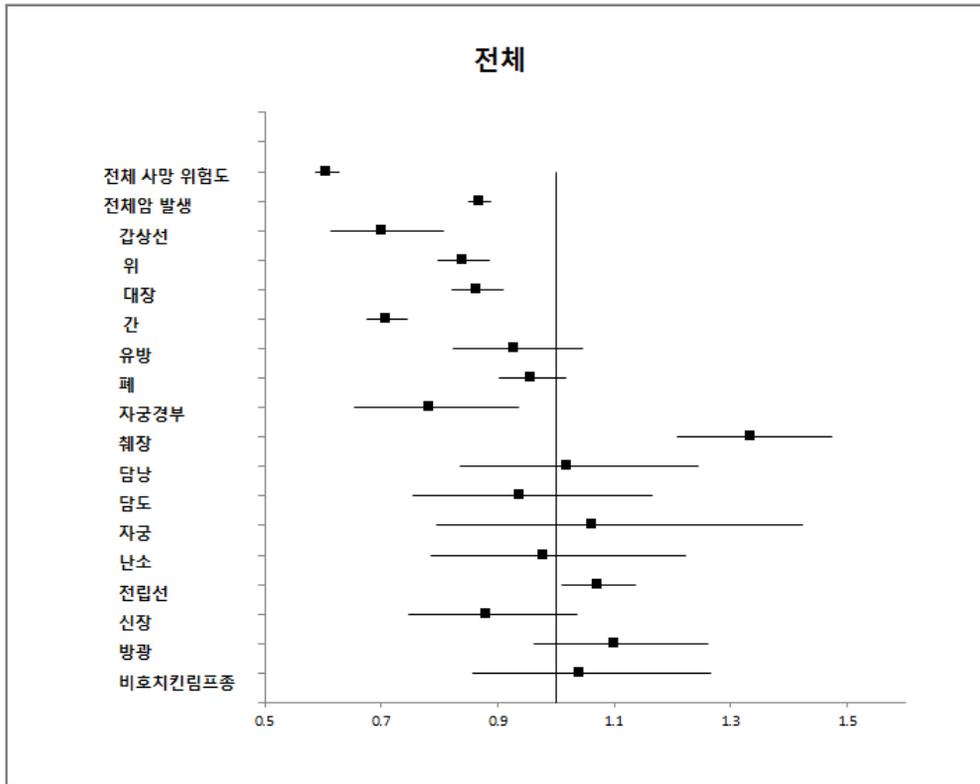
[그림 4-4] 메트포르민 사용 여부에 따른 각 암종별 발생 위험률 곡선 (계속)

각각의 암에 대해서 살펴보면[그림 4-4] 갑상선암의 경우 유의하게 Hazard Ratio 0.703 으로 29.7% 정도의 위험도 감소를 보이고, 위암의 경우 Hazard Ratio 0.841로 15.9% 정도 위험도 감소, 대장암의 경우 Hazard Ratio 0.865 로 13.5% 정도의 위험도 감소, 간암의 경우 Hazard Ratio 0.709 로 29.1% 정도의 위험도 감소를 나타내었다. 유방암, 폐암, 자궁경부암, 담낭암, 담도암, 자궁암, 난소암, 신장암, 방광암, 비호지킨림프종 등은 유의성을 나타내지 못했고 췌장암 Hazard Ratio 1.335 로 33.5% 정도의 위험도 상승, 전립선암의 경우 Hazard Ratio 1.073 으로 7.3% 정도의 위험도 증가 소견을 보였는데, 이는 뒤의 하위분석에서 분석하여 알아보겠다.

#### 4. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 여부에 따른 연령에 따른 암 발생 위험률

암 발생은 연령별로 성별별로 차이가 있을 수 있으므로, 연령과 성별에 따른 차이도 함께 확인하여 보고자 하였다. 우선 연령에 따른 암 발생 위험도에 차이가 있는지를 확인하기 위하여, 50 세 미만과 50세 이상으로 구분하여 분석을 시행하였다.[그림 4-5]

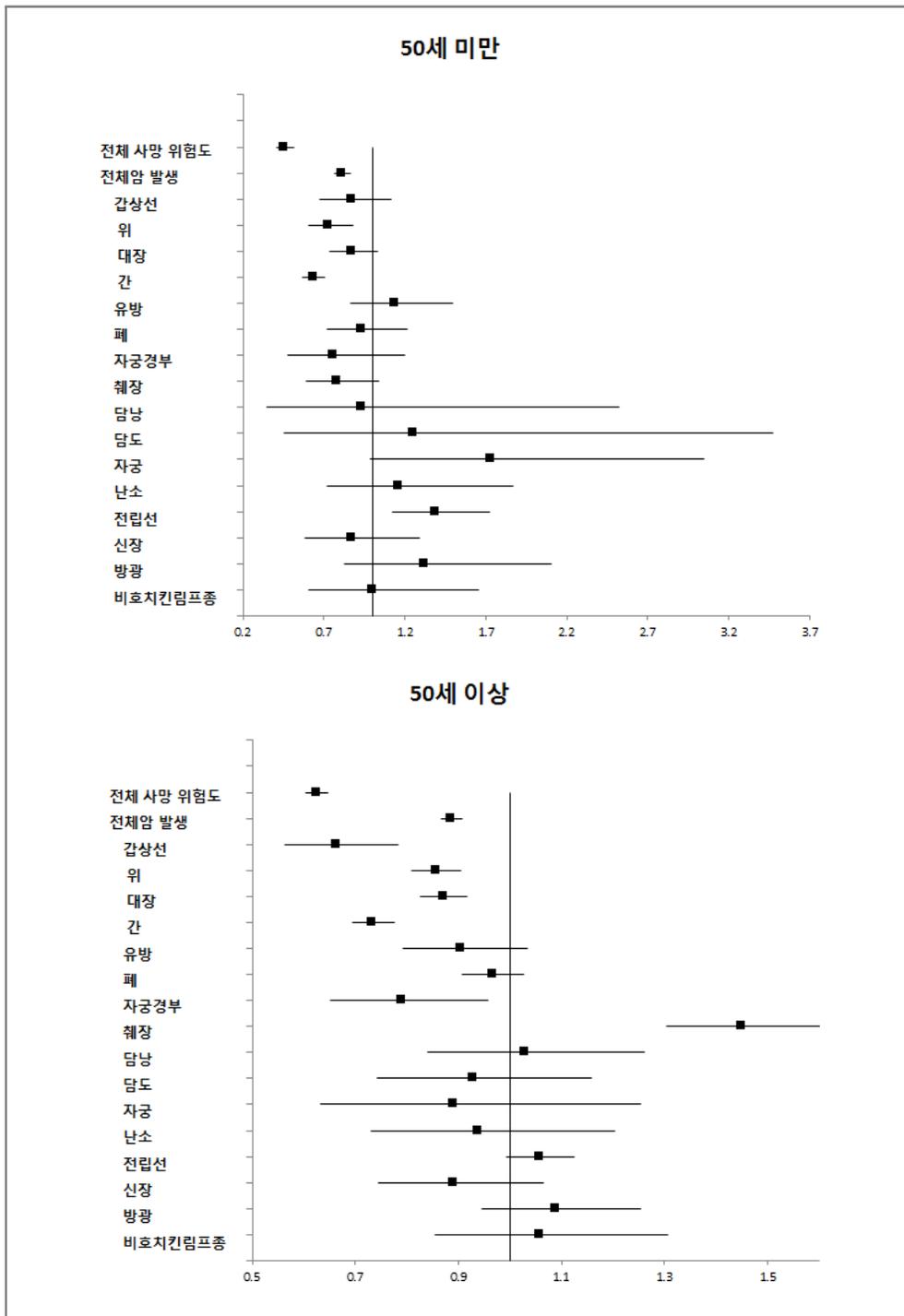
50세 미만과 50세 이상에서 사망에 대한 위험도와, 전체 암 발생에 대한 위험도는 모두 메트포르민 사용군이 낮았으나, 각 암종별 위험도는 차이를 보였다.



\* 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 타약제 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-)사용여부 보정 후

[그림 4-5] 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률

갑상선암과 대장암 그리고 자궁경부암의 경우에는 50세 미만에서는 차이를 보이지 않았고, 50세 이상에서는 메트포르민 사용군이 위험도가 유의하게 낮았다. 위암과 간암의 경우에는 50세 미만에서도, 50세 이상에서도 모두 메트포르민 사용군에서 발생 위험도가 낮았으며, 유방암, 폐암, 담낭암, 담도암, 자궁암, 난소암, 신장암, 방광암, 비호지킨암의 발병위험도가 양 군 간에 차이가 없었다. 췌장암의 발병위험도에 두 군 간에 차이가 없었으나, 50세 이상에서는 Hazard Ratio 1.45 로 45% 정도의 위험도 증가를 보여주었고, 전립선암 발병 위험도의 경우 50세 이상에서는 두 군 간에 차이가 없었으나, 50세 미만에서는 메트포르민 사용군에서 위험도가 유의하게 높았다.

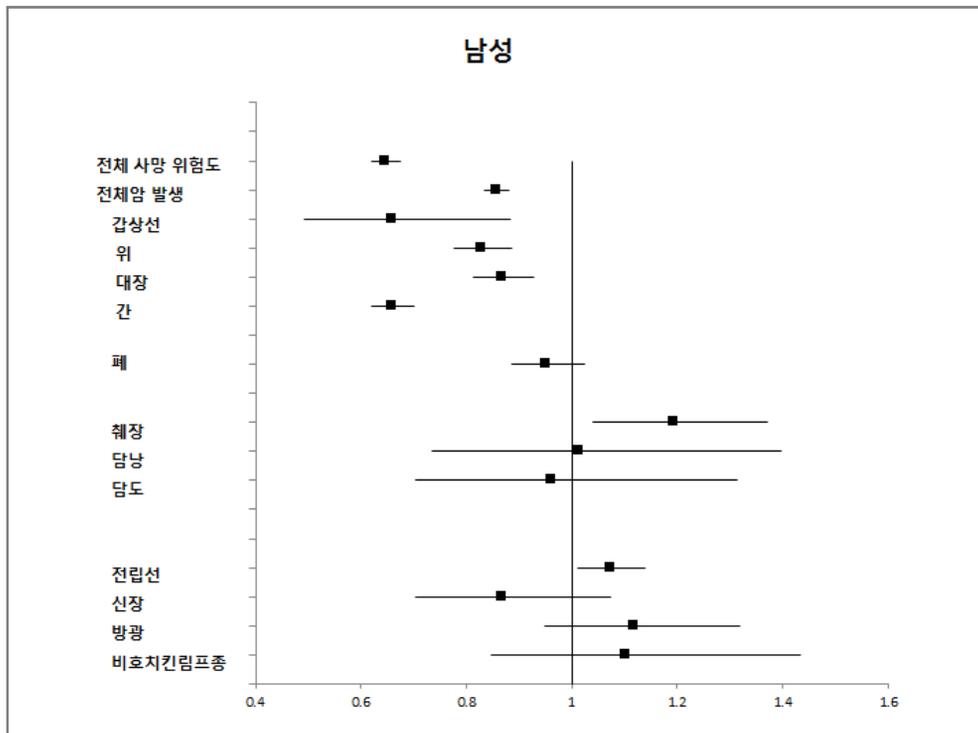


\* 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 티아졸리딘계 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-i) 사용 여부 보정 후

[그림 4-6] 연령에 따른 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률

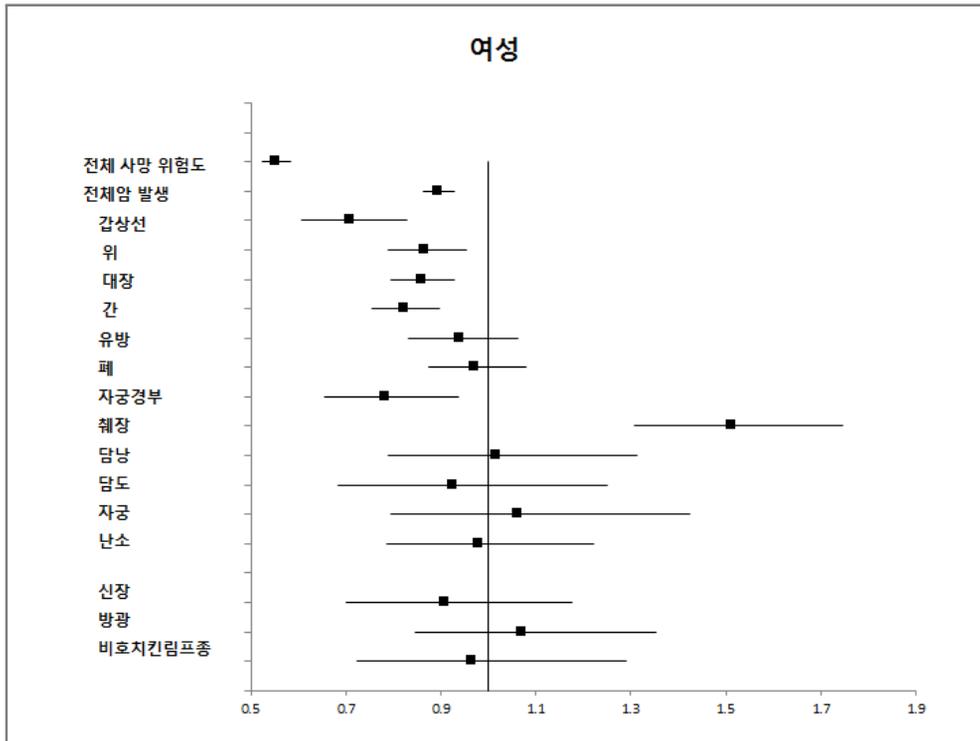
## 5. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용시, 성별에 따른 암 발생 위험률

성별에 따른 암 발생 위험도에 차이가 있는지를 확인하기 위하여, 남성과 여성으로 구분하여 분석을 시행하였다.[그림 4-7] 남성 여성 모두에서 사망에 대한 위험도와, 전체 암 발생에 대한 위험도는 모두 메트포르민 사용군이 낮았으나, 각 암종별 위험도는 조금 차이를 보였다. 갑상선암, 위암, 대장암, 간암의 경우 남성, 여성 모두에서 메트포르민 사용군이 발생위험도가 낮고, 폐암, 담낭암, 담도암, 신장암, 방광암, 비호지킨림프종의 경우에는 양군 간의 발생 위험도에서 차이를 보이지 않았다. 췌장암의 경우 남성 여성 모두에서 메트포르민 사용군에서 위험도가 증가한 것으로 나타났고, 남성에서 전립선암의 경우에 메트포르민 사용군이 Hazard Ratio 1.073 으로 7.3% 정도의 위험도 증가를 보여주었다. 여성암 중에서, 유방암, 자궁암, 난소암의 경우에는 양 군간에 발생 위험도 차이가 없었고 자궁경부암에서는 메트포르민 사용군이 Hazard Ratio 0.783으로 21.7% 정도의 발생 위험도 감소를 나타내었다. 췌장암 및 전립선암의 경우 위험도 증가가 보이나, 이후 용량에 따른 분석에서 추가 확인을 해보았다.



\* 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 타약제 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-)사용여부 보정 후

[그림 4-7] 성별 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률



\* 연령, 성별, 거주지, 소득수준, 타약제 (sulfonylurea, thiazolidinedione, meglitinide, aGi, dpp4-i)사용여부 보정 후

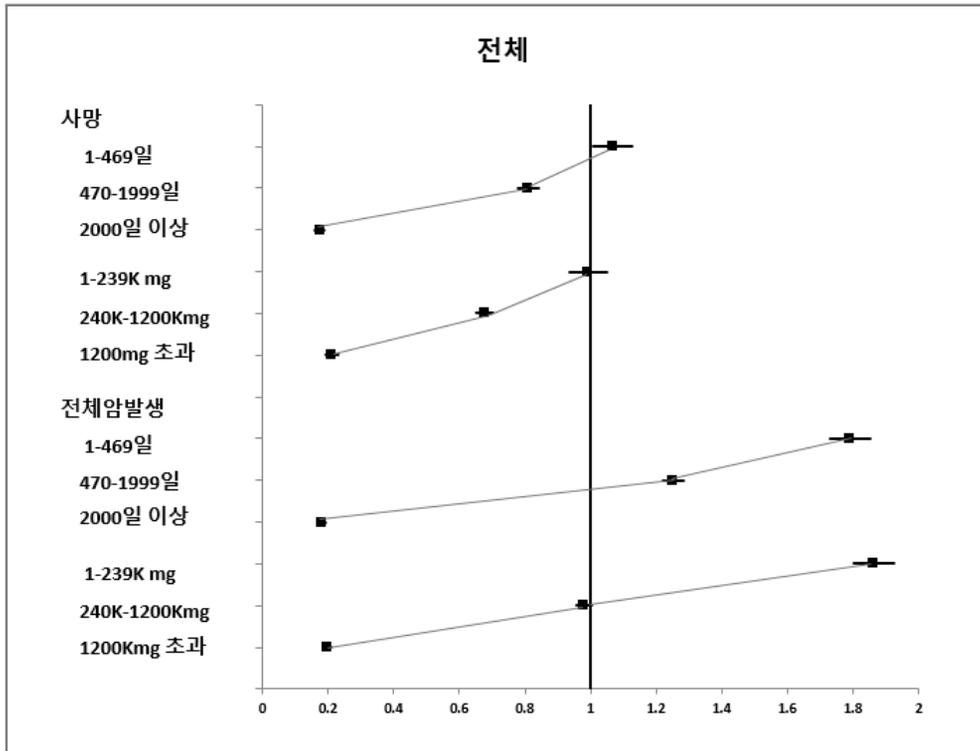
[그림 4-7] 성별 메트포르민 사용 여부에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

## 6. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 사망 위험도와 전체암 발생 위험률 <표 4-2>

메트포르민 사용 기한과 누적용량을 각각 사분위수로 나누어 사용기간에 따른 사망 위험도를 확인하였는데, 사용기한이 길어질수록 Hazard Ratio 1.066, 0.806, 0.175 로 위험도가 감소되고, 사용 누적 용량에서도 누적용량이 많아질수록 Hazard Ratio 0.992, 0.676, 0.211로 위험도가 감소했다. 또한 전체암 발생 위험도에 있어서도 메트포르민 사용기한이 길어질수록 Hazard Ratio 감소하며 특히 2000일 이상 사용 시 Hazard Ratio 0.182, 누적용량 1,200,000mg 초과군에서 Hazard Ratio 0.195 로 위험도 감소를 보였다. 누적사용기간이 짧고 용량이 적을 때에 Hazard Ratio가 높은 것으로 보이고, 이 후 감소되는 형태를 보이는데, 이는 당뇨병 환자들이 당뇨병이 진단되는 시점 부근에 암 발견이 잘 되는 기존의 연구와 부합하는 내용이다. 이 같은 현상은 삼분위수로 나누어 분석하여도 마찬가지로의 결과를 보였다.

〈표 4-2〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 사망 위험도와 전체 암 발생 위험률

전체사망		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none	1.000							
	1-469	1.066	1.009	1.127	0.024	1.000			
	470-1999	0.809	0.777	0.841	<.0001	0.747	0.702	0.795	<.0001
	2000~	0.175	0.161	0.190	<.0001	0.161	0.146	0.177	<.0001
cumulative dose(mg)	none	1.000							
	1-239999	0.992	0.937	1.050	0.779	1.000			
	240000-1200000	0.676	0.651	0.703	<.0001	0.457	0.44	0.475	<.0001
	>1200000	0.211	0.192	0.231	<.0001	0.097	0.076	0.124	<.0001
전체암		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none	1.000							
	1-469	1.790	1.730	1.853	<.0001	1.000			
	470-1999	1.252	1.222	1.283	<.0001	0.719	0.693	0.745	<.0001
	2000~	0.182	0.173	0.193	<.0001	0.101	0.095	0.107	<.0001
cumulative dose(mg)	none	1.000							
	1-239999	1.861	1.800	1.925	<.0001	1.000			
	240000-1200000	0.980	0.957	1.004	0.106	0.386	0.378	0.395	<.0001
	>1200000	0.195	0.183	0.208	<.0001	0.187	0.165	0.21	<.0001



[그림 4-8] 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 사망 위험도와 전체 암 발생 위험률

### 7. 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (표 4-3)

메트포르민 사용 용량 및 사용기간에 따른 암종별 발생 위험률을, 앞선 사망 위험률과, 전체암 발생 위험도에서처럼 누적사용기한 및 누적사용용량을 각각 4분위수, 3분위수로 나누어 살펴보았다.

갑상선 암의 경우 누적사용기한 470~1999일 군부터, 누적사용용량 240,000~1,200,000 mg 사용군부터 위험도 감소를 보였다. 마찬가지로 누적 사용일수가 짧고, 누적사용용량이 적은 경우에는 갑상선 암 발생 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.

위암의 경우에도 마찬가지로 양상이나 누적사용기한 2000일 초과, 누적사용용량 240,000~1,200,000 mg 사용군부터 위험도 감소를 보였다. 대장암, 간암 등 기타 암종들에서도 유사한 양상을 보였고, 위험도에 차이가 없던 암들의 경우에도, 길게 사용하면 할수록, 누적용량이 많을수록 암 발생 위험도는 감소하는 경향을 나타냈다. 많은 수의 환자가

당뇨병이 진단되면서 병원에 내원하여 검사를 하는 중에 암이 진단되거나 혹은 반대로 암이 진단되어 검사를 하는 중에 당뇨병이 진단되는 경우가 많다. 따라서 당뇨병이 발생한 초기에 약제 사용량이 적고, 사용일수가 짧을 때에는 약제의 영향이기보다는 기존 내재된 것이 발견되는 것으로 추정하여 볼 수 있다.

앞서, 췌장암의 경우와, 50세 미만의 전립선암 발생 위험도가 메트포르민을 사용한 군에서 사용하지 않은 군에 비해 높게 나타났다. 이 두 가지 경우에 있어서도, 마찬가지로 길게 사용하면 할수록, 누적용량이 많을수록 암 발생 위험도는 감소하는 경향을 나타냈다.

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률

갑상선암		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
cumulative duration of therapy (days)	none	1.000							
	1-469	2.161	1.781	2.624	<.0001	1.000			
	470-1999	0.914	0.776	1.077	0.285	0.44	0.352	0.55	<.0001
	2000~	0.069	0.041	0.115	<.0001	0.033	0.019	0.056	<.0001
cumulative dose(mg)	none	1.000							
	1-239999	2.232	1.847	2.696	<.0001	1.000			
	240000-1200000	0.668	0.565	0.788	<.0001	0.311	0.249	0.387	<.0001
	>1200000	0.091	0.052	0.157	<.0001	0.042	0.024	0.075	<.0001
위암		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
cumulative duration of therapy (days)	none	1.000							
	1-469	1.626	1.493	1.770	<.0001	1.000			
	470-1999	1.168	1.098	1.241	<.0001	0.734	0.669	0.804	<.0001
	2000~	0.176	0.153	0.203	<.0001	0.109	0.093	0.128	<.0001
cumulative dose (mg)	none	1.000							
	1-239999	1.719	1.583	1.868	<.0001	1.000			
	240000-1200000	0.927	0.872	0.985	0.014	0.549	0.502	0.601	<.0001
	>1200000	0.182	0.153	0.215	<.0001	0.107	0.089	0.128	<.0001

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

대장암		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none					1.000			
	1-469	1.555	1.432	1.689	<.0001				
	470-1999	1.238	1.170	1.311	<.0001	0.824	0.755	0.9	<.0001
	2000~	0.205	0.181	0.232	<.0001	0.134	0.117	0.155	<.0001
cumulative dose(mg)	none					1.000			
	1-239999	1.618	1.492	1.753	<.0001				
	240000-1200000	0.987	0.933	1.045	0.658	0.63	0.578	0.686	<.0001
	>1200000	0.211	0.183	0.245	<.0001	0.133	0.113	0.157	<.0001
간암		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none	1.505	1.392	1.627		1.000			
	1-469	0.971	0.917	1.028	0.307	0.644	0.591	0.701	<.0001
	470-1999	0.125	0.108	0.144		0.08	0.068	0.094	<.0001
	2000~								
cumulative dose (mg)	none	1.509	1.396	1.630	<.0001	1.000			
	1-239999	0.778	0.735	0.824	<.0001	0.515	0.473	0.561	<.0001
	240000-1200000	0.151	0.129	0.178	<.0001	0.097	0.081	0.115	<.0001
	>1200000								

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

유방암		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
cumulative duration of therapy (days)	none						
	1-469	1.957	1.617	2.369	<.0001	1.000	
	470-1999	1.407	1.230	1.610	<.0001	0.751	0.613 0.92 0.0057
	2000~	0.168	0.122	0.229	<.0001	0.088	0.062 0.125 <.0001
cumulative dose(mg)	none						
	1-239999	2.035	1.693	2.448	<.0001	1.000	
	240000-1200000	1.047	0.914	1.199	0.507	0.536	0.44 0.653 <.0001
	>1200000	0.206	0.146	0.291	<.0001	0.106	0.072 0.154 <.0001
폐암		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
cumulative duration of therapy (days)	none						
	1-469	1.597	1.449	1.760	<.0001	1.000	
	470-1999	1.340	1.252	1.434	<.0001	0.852	0.768 0.944 0.0023
	2000~	0.240	0.208	0.277	<.0001	0.149	0.126 0.176 <.0001
cumulative dose (mg)	none						
	1-239999	1.681	1.529	1.848	<.0001	1.000	
	240000-1200000	1.082	1.011	1.157	0.022	0.651	0.589 0.72 <.0001
	>1200000	0.248	0.209	0.295	<.0001	0.146	0.121 0.177 <.0001

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

자궁경부암		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.603	1.205	2.131	0.001	1.000			
	470-1999	1.140	0.931	1.396	0.205	0.723	0.53	0.985	0.0399
	2000~	0.151	0.093	0.243	<.0001	0.094	0.055	0.161	<.0001
cumulative dose(mg)	none								
	1-239999	1.798	1.376	2.349	<.0001	1.000			
	240000-1200000	0.849	0.692	1.042	0.116	0.478	0.356	0.642	<.0001
	>1200000	0.141	0.077	0.258	<.0001	0.079	0.042	0.151	<.0001
췌장암		HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	2.566	2.212	2.977	<.0001	1.000			
	470-1999	1.822	1.631	2.036	<.0001	0.708	0.608	0.825	<.0001
	2000~	0.348	0.281	0.431	<.0001	0.132	0.104	0.167	<.0001
cumulative dose (mg)	none								
	1-239999	2.595	2.241	3.006	<.0001	1.000			
	240000-1200000	1.493	1.338	1.666	<.0001	0.573	0.493	0.665	<.0001
	>1200000	0.339	0.262	0.439	<.0001	0.128	0.096	0.169	<.0001

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

자궁암		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>		
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	2.674	1.761	4.059	<.0001	1.000			
	470-1999	1.453	1.039	2.031	0.029	0.571	0.362	0.9	0.0157
	2000~	0.181	0.084	0.392	<.0001	0.072	0.031	0.167	<.0001
cumulative dose(mg)	none								
	1-239999	2.662	1.763	4.021	<.0001	1.000			
	240000-1200000	1.108	0.792	1.550	0.550	0.44	0.28	0.692	0.0004
	>1200000	0.231	0.101	0.530	0.001	0.093	0.038	0.225	<.0001
난소암		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>		
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.903	1.347	2.688	0.000	1.000			
	470-1999	1.357	1.054	1.746	0.018	0.756	0.522	1.096	0.1403
	2000~	0.266	0.163	0.433	<.0001	0.148	0.084	0.261	<.0001
cumulative dose (mg)	none								
	1-239999	1.915	1.365	2.688	0.000	1.000			
	240000-1200000	1.099	0.858	1.408	0.456	0.608	0.423	0.874	0.0072
	>1200000	0.227	0.120	0.431	<.0001	0.13	0.065	0.261	<.0001

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

전립선암		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.702	1.546	1.874	<.0001	1.000			
	470-1999	1.532	1.435	1.636	<.0001	0.946	0.856	1.046	0.2807
	2000~	0.264	0.229	0.303	<.0001	0.159	0.136	0.187	<.0001
cumulative dose(mg)	none								
	1-239999	1.786	1.626	1.962	<.0001	1.000			
	240000-1200000	1.238	1.159	1.321	<.0001	0.724	0.656	0.798	<.0001
	>1200000	0.297	0.254	0.348	<.0001	0.174	0.146	0.207	<.0001
신장암		HR	95% CI		<i>p</i>	HR	95% CI		<i>p</i>
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.486	1.132	1.952	0.004	1.000			
	470-1999	1.314	1.095	1.577	0.003	0.889	0.666	1.187	0.4264
	2000~	0.169	0.109	0.263	<.0001	0.111	0.067	0.182	<.0001
cumulative dose (mg)	none								
	1-239999	1.412	1.071	1.861	0.014	1.000			
	240000-1200000	1.080	0.903	1.293	0.400	0.768	0.575	1.028	0.0758
	>1200000	0.167	0.098	0.286	<.0001	0.116	0.064	0.209	<.0001

〈표 4-3〉 당뇨병 신규 환자의 메트포르민 사용 용량 및 사용 기간에 따른 암종별 발생 위험률 (계속)

방광암		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>		
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.472	1.162	1.864	0.001	1.000			
	470-1999	1.635	1.409	1.896	<.0001	1.151	0.903	1.467	0.2564
	2000~	0.331	0.248	0.441	<.0001	0.226	0.16	0.32	<.0001
cumulative dose(mg)	none								
	1-239999	1.475	1.167	1.863	0.001	1.000			
	240000-1200000	1.348	1.164	1.560	<.0001	0.942	0.741	1.197	0.6248
	>1200000	0.344	0.245	0.482	<.0001	0.237	0.161	0.35	<.0001
비호지킨림프종		HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>		
cumulative duration of therapy (days)	none								
	1-469	1.630	1.181	2.250	0.003	1.000			
	470-1999	1.468	1.179	1.826	0.001	0.931	0.665	1.306	0.6803
	2000~	0.337	0.225	0.504	<.0001	0.209	0.129	0.337	<.0001
cumulative dose (mg)	none								
	1-239999	1.629	1.183	2.242	0.003	1.000			
	240000-1200000	1.222	0.986	1.514	0.068	0.775	0.556	1.081	0.1333
	>1200000	0.320	0.195	0.525	<.0001	0.198	0.113	0.346	<.0001

# 제5장

## 결론 및 정책제언

.....	
제1절 결론	61
.....	
제2절 정책제언	63
.....	
제3절 연구의 제한점	64
.....	



# 제5장

## 결론 및 정책제언

### 제1절 결론

전세계적으로 고령화가 이루어지고 있고, 특히 우리나라가 유례없이 빠른 속도로 고령화사회로 진행해가고 있다. 기대수명도 함께 증가하고 있지만, 인구의 고령화가 되면, 여러 가지 질병에 의한 사회 경제적 부담이 커지게 된다. 대표적인 질병으로 암이 있으며, 만성질환으로 당뇨병이 있는데 두 가지 질병 모두 지속적으로 유병률이 증가하고 있는 추세이다. 당뇨병 인구가 많아짐에 따라 여러 가지 합병증 발병도 증가하고, 이를 관리하는데 필요한 경제적 부담도 커지고 있다. 당뇨병은 암 발생 뿐만 아니라 사망률을 증가시키는 것으로 알려져 있어서 당뇨병 유병인구의 증가가 암 발생을 가중시키고 당뇨병이 동반된 암 환자의 사망률을 증가시키는 위험요인이 될 수 있다. 당뇨병이 암으로의 진행을 돕는 기전은 고인슐린혈증에 의한 인슐린 유사 성장인자 신호증가, 고혈당으로 악화된 산성환경과 풍부한 영양공급, 만성염증반응에 의한 세포 내 세포증식과 혈관신생 신호 증가, 지방세포 유래 여성호르몬 증가 등으로 인하는 것으로 혈당 관리가 잘 되지 못하면 가속화되는 것으로 생각되고 있다. 국내 만성질환의 진료이용 현황분석 (-진료비 중심-2015, 한국보건산업통계)에 따르면, 2014년 기준 암은 유병인원은 당뇨병에 비해 절반도 되지 않으나 치료에 들어가는 비용은 당뇨병에 네 배 가까이 된다. 따라서, 당뇨병 관리가 중요하며 당뇨병인구에서 어느 정도 위험이 있는지 파악하고, 대비하는 것이 필요하다.

당뇨병 환자에서 혈당을 낮추면 위에 열거한 네 가지 기전 중 고혈당과 만성염증을 개선시킴에 따라, 당뇨병 치료제는 암 위험을 낮추는데 기여하게 된다. 그중 메트포르민 (Metformin) 제제는 당뇨병 약제 중에 비용이 낮으면서도 치료의 기본으로 되어 있는데, 최근 많은 연구에서 항암치료 중 기존 항암제의 효과를 증폭시키는 기능이 입증되기도 하고, 발병률을 낮추거나, 생존률이 증가할 것으로 보고되고 있다.

따라서 본 연구에서는 메트포르민 사용이 암 발생과의 상관성이 있는지, 암 발생의 위험을 낮추는지 확인하여 의료 정책 수립에 기초 자료로 이용하고자 수행하였다.

2005년부터 2009년까지 5년간 신규 당뇨병 환자 중 메트포르민에 노출된 131,877명과 미노출된 131,877명을 분석하였고 이들의 평균 당뇨병 발병 연령은 61세로 50세 이상 연령인원이 77~80%를 차지하였다. 메트포르민 복용군에서 일일 평균 처방량은 531mg, 평균 누적 처방일수 1,618일, 평균 누적복용용량은 860,982mg 이었으며 총 암 발생 인원은 각각 17,620명과 15,916명이었다. 그 중 위암, 대장암, 간암, 폐암, 전립선암이 14,121명 (80.1%)와 12,369명 (77.7%) 으로 대다수를 차지했다. 당뇨병에서 호발하는 것으로 알려지고 상관성이 있는 췌장암의 경우 각각 677명(3.8%)와 918명 (5.8%) 였다.

발병률은 10만 인년당 메트포르민 사용군에서 1760.9명, 미사용군에서 1958.4명이었고, 전체적으로는 메트포르민 사용군에서 유의하게 암발생이 적었으나, 연령별로 구분하여 보았을 때 50세 미만의 환자에서는 위암, 간암에서 유의하게 암발생률이 감소하였으며, 전립선암의 경우는 암 발생률이 높은 것으로 나타났다. 전립선 암의 경우는 50세 이상의 환자에서는 사용군과 미사용군간에 차이가 없었는데, 이는 나이가 들면 빈도가 잦아지는 질병으로, 젊은 사람의 경우 당뇨병 관리를 위해 내원하며 검사하다가 발견되었을 가능성이 있다. 또한 50세 이상에서는 갑상선 암, 위암, 대장암, 간암에 대해서 모두 사용군에서 위험도가 감소하였다. 이점은 많은 수를 차지하는 암에 있어서, 메트포르민의 암 발병 위험도를 감소시켜줄 가능성을 확인한 것으로, 혈당조절을 함으로써 부가적으로 발생하는 잠재적 이득이 클 것으로 기대할 수 있다. 그리고 췌장암의 경우에는 50세 이상에서도 위험도가 큰 것으로 나타났는데, 췌장암 자체가 대부분은 무증상으로 지내다가 복통이나 황달, 급격한 체중감소등으로 말기에 발견되는 경우가 많은 질병이나, 당뇨병이 있을 때, 혹은 당뇨병이 조절이 잘 되지 않을 때 고려해야 하는 질병으로 당뇨병의 증상 (체중감소) 과도 공유되는 부분이 있어서 조기에 검사를 하면서 일찍 발견이 되었을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

각각의 암종별 차이는 있으나 전체적으로 메트포르민을 오래 사용하면 할수록, 사용한 누적용량이 많을수록 암 발생 위험도는 감소하는 경향을 나타냈다. 이는 항암 효과를 가지고 있다고 소개되는 약물인 메트포르민 사용을 통해 암 발생위험이 높아져 있다고 알려진 당뇨병 환자들에게 적극적인 치료를 할 수 있는 하나의 근거 자료가 될 수 있을 것이다. 뿐만 아니라 메트포르민은 저렴한 약제로 암 발생의 위험도를 감소시킬 수 있다면 개인의 사회적, 경제적 부담을 덜어줄 수 있을 것으로 기대된다. 전체 암 발생을 기준으로 예상을 하여 본다면 Hazard Ratio 0.891로 약 11% 의 위험도를 감소시킬 수 있는데, 2014년 기준 국내에 새롭게 암이 발생하는 사람이 20여 만명이다. 이 환자들이 모두 당뇨병을 가진 것은 아니지만 최소인원으로 생각하여 통상적인 당뇨병 인구 비율인 10% 정도가 당뇨병을 가지고 있다면, 2만 여명의 환자가 당뇨병으로, 최소

연간 2,000여명의 환자가 줄어들 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 당뇨병 환자가 암 발생 위험도가 높은 것을 감안하고, 노인인구에서 30% 가까이 당뇨병을 가지고 있으며 주로 암은 고령인구에서 발병하는 경우가 많으므로 그 인구 비율은 6,000~10,000 명 이상으로 추정될 수 있다. 게다가, 당뇨병 환자의 유병율은 지속적으로 증가하고 있다. 2014년 보고서에 따르면 2003년 130만명에서 2012년 250만명 수준으로 증가하였고 2020년 360만명으로 증가할 것으로 추정되었다. 이러한 점을 감안하면 메트포르민 사용으로 인한 암 발생 위험도 감소에 미치는 영향은 더욱 증가할 것으로 예상해 볼 수 있다. 당뇨병 환자에 초기 적극적인 적절한 치료를 통하여 적절한 혈당 수준으로 조절한다면 약제의 효과에 부가적으로 더 큰 항암 치료 효과도 기대할 수 있을 것이다.

## 제2절 정책제언

초고령 사회 진입을 앞두고 있는 우리나라에서 당뇨병 관리는 매우 중요하다. 당뇨병은 관리가 되지 않을 경우, 당뇨병 한가지로 끝나지 않고 많은 다양한 질병을 합병증으로 동반하며, 암 발생 또한 위험이 증가된다고 알려져 있다. 또한 당뇨병 환자에서 암을 진단 받는 경우 당뇨병이 없는 경우에 비해 사망률이 높아지며, 이는 혈당 상태가 좋지 않을수록, 즉 당뇨병 중증도가 높아질수록 더욱 증가한다.

고령화 사회가 되면서 당뇨병 인구는 지속적으로 늘어나고 있으며, 암 또한 발병 인구는 당뇨병 인구에 비해 적으나 실제 비용은 몇 배가 더 소요되고 있다. 당뇨병 인구가 늘고, 관리가 되지 않으면 암발생 위험도가 늘어나고 개인과 국가의 사회 경제적 부담은 기하 급수적으로 늘어나게 되므로, 당뇨병 예방에도 힘을 써야 하지만 이미 발생한 당뇨병 환자에서 시기를 놓치지 말고, 당뇨병 관리를 할 수 있도록 도와야 한다. 통상적으로 당뇨병 자체로는 심해지지 않으면 무증상으로 지내는 경우가 많아서, 환자들은 당뇨병 관리를 간과하는 경우가 많다. 메트포르민은 초기 당뇨병에서 사용하는 기본 약제로, 당뇨병 초기에 치료를 잘 받고 유지해 나갈 수 있어야겠다. 당뇨병 인구가 많아지는 현실을 인식하고, 당뇨병 관리의 중요성을 알리고 정확한 자료를 통해 교육할 수 있는 밑바탕을 만들어 시기를 놓치지 않고 치료받을 수 있도록 도와 주어야 한다. 당뇨병은 한번에 치료되어 완치되는 급성기 질환이 아니고 계속 꾸준히 관리하며 같이 생활해야 하므로, 결코 숨기거나 혼자 해결하도록 방치하지 말고, 함께 관심을 가져주는 사회적 인식 필요하다. 당뇨병 진단 초기에 암 발생 위험도가 높아져 있으므로, 당뇨병 진단 초기에 최근 암검진을 하지 않았다면 암 검진을 권고하는 것이 필요할 수 있겠다.

### 제3절 연구의 제한점

본 연구는 건강보험공단의 청구 자료를 이용한 것으로, 자료의 특성상 실제 환자를 모두 확인할 수 없는 데서 기인한 오차들이 존재하며, 실제 환자가 아닌, 조작적 정의를 이용한 기준을 이용하였기에 현재 상황을 모두 반영할 수 없는 제한점이 존재한다. 당뇨병 환자의 상병명을 넣은 것을 기준으로 하면, 검사를 위해 상병명을 넣기도 할 수 있어서, 이를 극복하고자 약제 처방을 받은 사람의 조건을 추가하였으나, 실제 당뇨병 입에도 약물치료 없이 식이요법과 운동요법만 하는 사람들이 있을 수 있어, 그 환자군은 제외되어 있다. 다만, 약물치료가 없는 경우는 당뇨병의 중증도가 높지 않을 것으로 추정되어 상대적으로 위험도가 더 높은 사람들이 추출되었을 가능성이 있고 반대로 병원에 정기적으로 오지 않는 환자도 제외되었을 가능성 또한 있다. 그러나, 전국민 의료보험을 시행하고 있고 병원 접근성이 높은 점을 감안한다면 그래도 많은 부분의 환자는 포함되어서 국내의 신규 당뇨병 환자를 최대 10년간 경과관찰하여 암 발병에 관한 특성을 반영하는 대규모 연구로서 의의가 있다.

두 번째, 당뇨병의 하위 분류(제1형과, 제2형 당뇨병, 기타 당뇨병 등)가 구분되지 못하고 모두 포함되었다는 점이다. 청구 자료의 특성상, 당뇨병 하위 상병명이 일관되게는 비율이 낮아 부득이하게 당뇨병 상병명으로 청구된 모든 건을 이용하였다. 특히 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병은 발병 기전이 다르고, 합병증에 대한 위험도 또한 다른 것으로 알려져 있어서, 가능한 제1형 당뇨병을 배제하고자 조작적 정의를 이용하였다. 제1형 당뇨병 환자 및 인슐린 지속 사용자를 제외하는 방법으로 신규로 2회 이상의 당뇨병 약제를 처방 받은 자로 제한을 하고, 그 이후에 인슐린 처방을 받은 사람을 제외하고 연구에 등록하였다. 현실적으로 자료에서 추가적으로 구분하기에 어려움이 있어서 위 인원이 분석에 모두 포함이 되었는데, 인슐린을 사용하지 않는 사람이라고 하더라도, 제1형 당뇨병의 밀월기 (honeymoon period)인 경우도 포함이 되었을 가능성이 남아 있게 된다. 제1형 당뇨병의 발생인원이 제2형 당뇨병에 비하여 매우 적고, 밀월기인 경우는 그 인원보다도 더 적기는 하지만, 완전히 배제되지 못하였으므로, 해석 시에 이 점을 감안하여야 하겠다.

세 번째, 연구 자료의 특성상 환자의 혈당상태를 반영하지 못하였다는 점이다. 당뇨병과 암은 공통의 발생기전을 가지며, 그중 인슐린 저항성으로 인슐린이 다량 만들어지면 암 생성과 성장을 자극하는 성장인자가 증가하고, 고혈당으로 인하여 유발되는 염증 반응 등이 암세포 증식을 증가시킬 수 있다. 따라서 혈당 조절 상태를 반영하는 것이 필요하나 수행할 수 없었다. 네 번째, 타 약제 노출 부분에서 어떤 약제에 노출되었는

지 만을 보정하였을 뿐, 약제에 노출된 기간을 반영하지 못하였다. 다섯 번째, 약제 노출이 동시에 두 가지 종류에 노출되었는지, 한 가지 약제씩 노출 되었는지, 세 가지 이상 약제 조합에 노출되었는지에 따라 달라질 수 있으나 청구되는 조합이 계속 변경되어 이를 반영하지 못하였다. 여섯 번째, 약제의 순응도 (medication possession ratio (MPR))을 보정하지 못하였다. 마지막으로 당뇨병 초기에 암 발생이 많고, 이후 감소한 부분에 대해 더 세부적인 내용을 확인하여 보지 못하였고, 약제별 분석, 비용 효율 분석 등 여러 추가적인 연구에서 확인하는 것이 필요하겠다.



## 참고문헌





## 참고문헌

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Cho H, Lee DH, Lee KH. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat*. 2015 Apr;47(2):127-41.
2. Lee KS, Chang HS, Lee SM, Park EC. Economic Burden of Cancer in Korea during 2000-2010. *Cancer Res Treat*. 2015 Jul;47(3):387-98.
3. 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(3):e33411
4. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, Kip KE. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2323-8.
5. Bo S, Benso A, Durazzo M, Ghigo E. Does use of metformin protect against cancer in Type 2 diabetes mellitus? *J Endocrinol Invest*. 2012 Feb;35(2):231-5.
6. Abdulrahman RM, Boon MR, Sips HC, Guigas B, Rensen PC, Smit JW, Hovens GC. Impact of Metformin and compound C on NIS expression and iodine uptake in vitro and in vivo: a role for CRE in AMPK modulation of thyroid function. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):78-87.
7. Klubo-Gwiezdzinska J, Jensen K, Costello J, Patel A, Hoperia V, Bauer A, Burman KD, Wartofsky L, Vasko V. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2012 May 24;19(3):447-56.
8. Chen G, Xu S, Renko K, Derwahl M. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E510-20.
9. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e53096.
10. Tseng CH. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e109852.
11. Becker C, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015 Oct 16;15:719
12. Jang EK, Kim WG, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Kim EY. Metformin Is Associated with a Favorable Outcome in Diabetic Patients with Cervical Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2015 Sep;4(3):181-8.

13. Giovannucci, Edward, et al. "Diabetes and cancer: a consensus report." *CA: a cancer journal for clinicians* 60.4 (2010): 207-221.
14. Mussig K, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of malignancy: is there a strategy to identify a subphenotype of patients with increased susceptibility to endogenous and exogenous hyperinsulinism. *Diabet Med* 2011;28:277-86.
15. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47:1071-8.
16. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2056-62.
17. Simon, D, and Balkau, B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes and metabolism* 2010;36:182-91.
18. Barone, BB, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus. *JAMA* 2008;300(23):2754-64.
19. Pollack, M, Russell-Jones, D. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre? *Int J Clin Pract* 2010;64:525-7.
20. Call, R, et al. Insulin-carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic, and colorectal research. *Postgraduate Medicine* 2010; 122:158-65.
21. Dejgaard, A, Lynggard, H, Rastam, J, Thomsen, M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:2507-12.
22. Chowdhury, TA. Diabetes and cancer. *Q J Med* 2010;103:905-15.
23. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
24. Currie, CJ, Poole, CD, Gale, EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
25. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J* 2005;330:1304.
26. Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
27. Jonasson JM, Ljung M, Talbäck M et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
28. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.

29. Hernandez-Diaz, S., Adami, H. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations. *Diabetologia* 2010;53:802-8.
30. Smith, U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
31. Park, Hyeong Kyu. Metformin and cancer in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism journal* 37.2 (2013): 113-116.
32. Jee, Sun Ha, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama* 293.2 (2005): 194-202.
33. 김지은 외 국내 만성질환의 진료이용 현황분석 -진료비 중심- 한국보건산업진흥원 보건산업브리프 Vol.203 2015. 11.16.
34. 송선옥 외 국민건강보험공단 자료를 이용한 최근 10년간 국내 당뇨병 유병률과 특성에 관한 연구연구보고서 2014-20-009
35. Song, Sun Ok, et al. Trends in diabetes incidence in the last decade based on Korean National Health Insurance claims data. *Endocrinology and Metabolism* 31.2 (2016): 292-299.
36. Kyoung-Ah Kim Diabetes and Cancer: Mechanisms Relating Diabetes and Risk of Cancer *Korean Clinical Diabetes*
37. Inoue, Manami, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine* 166.17 (2006): 1871-1877.
38. Tseng, Chin-Hsiao, and Farn-Hsuan Tseng. Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World journal of gastroenterology: WJG* 20.7 (2014): 1701.
39. Lesan, Vahid, et al. Evaluation of antagonistic effects of metformin with Cisplatin in gastric cancer cells. *International journal of hematology-oncology and stem cell research* 8.3 (2014): 12.
40. Giovannucci, Edward, et al. "Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians* 60.4 (2010): 207-221.
40. Luo, Qingqiong, et al. In vitro and in vivo anti-tumor effect of metformin as a novel therapeutic agent in human oral squamous cell carcinoma. *BMC cancer* 12.1 (2012): 1.



연구보고서 2016-20-011

## 당뇨병과 암 발생의 상관성 연구

---

**발행일** 2016년 12월 30일  
**발행인** 강종구  
**편집인** 장호열  
**발행처** 국민건강보험공단 일산병원 연구소  
**주소** 경기도 고양시 일산동구 일산로 100  
**전화** 031) 900 - 6982 ~ 6987  
**팩스** 031) 900 - 6999  
**인쇄처** 지성프린팅 (02 - 2278 - 2493)

---

〈비매품〉





국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)  
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999  
[www.nhimc.or.kr](http://www.nhimc.or.kr)

## 2016 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l