

## 체중 감소가 있는 대장직장암 환자에서의 당내용성 감소

조선대학교 부속병원 외과학교실

정 기 환 · 김 정 용

= Abstract =

### Glucose Intolerance in the Weight Losing Colorectal Cancer Patients

Ki Hwan Jung, M.D. and Cheong Yong Kim, M.D.

Department of Surgery, Chosun University Medical College, Kwangju, Korea

Glucose intolerance is a well known metabolic abnormality in the cachetic cancer patients but not always belong to any type of cancer. To define the state of glucose intolerance relating to the insulin level in the colorectal cancer patients, we have studied a defined group(15 patients) of weight losing colorectal cancer patients. Compared to control subjects(9 patients), patients group showed a mild elevation of glucose and insulin level before and 2weeks after surgery, but it is not statistically significant. Also, the degree of glucose intolerance is not correlated with the patient's clinical status.

The result were as follows:

- 1) Glucose clearance rate in colorectal cancer patients is lower than that in control group( $p > 0.05$ ).
- 2) At 2 weeks after tumor excision, glucose intolerance state is not reversed.
- 3) Glucose and insulin level are not related with tumor location, size, differentiation, and stage.

In conclusion, glucose intolerance is not a specific finding in colorectal cancer but it is more serious in colorectal cancer patients than in the patients with benign disease who lose the same ratio of body weight.

**Key Words:** Glucose intolerance, Weight loss, Colorectal cancer

### 서 론

암 환자에 있어서 포도당 대사의 이상으로 당내용성 감소(glucose intolerance)가 자주 발현된다는 것은 오래 전부터 잘 알려진 사실이다. 이 당내용성 감소는 저장된 글리코겐의 감소와 간에서 코리회로(Cori cycle)를 통한 포도당의 환원으로 포도당의 신생

(gluconeogenesis)이 이루어지거나 또는 포도당 산화의 증가로 초래된다고 한다.

간의 포도당 생성은 정상적으로 인슐린의 작용에 의해 조절되기 때문에 과혈당치를 보이는 환자들은 인슐린 저항(insulin resistance)이나 저 인슐린 혈중의 소견을 보인다. 이와 유사하게 간의 글리코겐 감소는 내인성 포도당 생성(endogenous glucose production)을 증가시키고, 이들은 에피네프린 주입에 대한

감소된 포도당 반응을 나타내기도 한다.

당내용성 감소는 금식, 활동도, 감염, 식이등 여러 가지 인자가 작용하며, cytokines, 스트레스 호르몬, 내분비 질환, 인슐린 분비 혹은 민감도의 변화, 필수 아미노산의 요구량 증가에 따른 간접적인 영향 등이 관계하는 것으로 보고가 되고 있는바, 저자들은 다음과 같은 세가지 목적을 가지고 본 연구를 진행하였다.

1) 심한 체중 감소를 보이는 대장직장암 환자에서 당내용성 감소의 정도.

2) 종양의 제거로 인해 당내용성 감소가 호전되는지의 유무.

3) 당내용성 감소와 인슐린 분비 혹은 인슐린 민감도의 변화와의 관계를 밝히고자 하였다.

### 대상 및 방법

#### 1) 대상

1994년 6월부터 1995년 6월까지 1년 1개월 동안에 조선대학교 부속병원 외과학교실에서 대장직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자중 15명을 대상으로 하였다.

연구 대상에 포함시키는 기준은 병리조직학적으로

선암이 확진된 대장직장암 환자중 6개월 동안 10% 이상의 체중 감소가 있었던 환자들로, 혈액, 신장, 간 및 심폐 기능이 정상 범주에 들고 치료 효과 판정을 위한 계측이 가능한 환자를 대상으로 하였으며, 당뇨나 간 또는 내분비질환, 신장 질환, 감염이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 대조군으로는 당뇨, 감염, 암, 대사이상 등이 없이 수술받은 환자 9예를 선정하여 연구를 시행하였다. 그리고 본 연구 기간에는 대상환자에게 항암요법이나 방사선 치료는 시행하지 않았다.

#### 2) 방법

신장, 체중 및 신체 각부위의 둘레와 피하 지방의 두께를 김<sup>1)</sup>이 사용한 방법으로 측정하였다.

경구 당부하검사는 10~12시간 금식후 아침에 75 gm의 포도당을 300 ml의 물에 용해하여 약 5분에 걸쳐서 경구투여 하였는데, 투여전과 투여후 1, 2시간에 각각 채혈하였으며, 이는 수술전과 수술후 2주에 각각 같은 방법으로 시행하였다.

혈당은 glucose oxidase법으로, 인슐린은 Dina-bot 회사에서 제조한 kit를 사용하여 IRMA(immunoradiometric assay)방법으로 측정하였다.

Table 1. Summary of clinical status

No	Sex	Age	Ratio of Wt. loss(%)	Tumor			
				Location	Size(cm)	Differentiation	Stage
1	F	50	12.3	Rectum	6×4	well	C <sub>1</sub>
2	F	50	11.2	Rectum	4×3	moderate	C <sub>2</sub>
3	M	34	13.0	Rectum	4×4	well	C <sub>2</sub>
4	F	56	10.4	Rectum	5×4	moderate	C <sub>2</sub>
5	F	51	19.0	Rt. colon	3×4	moderate	C <sub>2</sub>
6	F	58	10.2	Rectum	6×2	well	B <sub>2</sub>
7	M	57	15.4	Rectum	4×4	moderate	B <sub>2</sub>
8	F	83	15.7	Rectum	5×3	non differentiated	B <sub>2</sub>
9	F	42	21.9	Rt. colon	9.5×8	moderate	C <sub>2</sub>
10	F	71	10.8	Rectum	4×7	moderate	B <sub>1</sub>
11	M	70	12.0	Rectum	5×3	well	C <sub>2</sub>
12	M	61	11.4	Rectum	4×3	well	C <sub>2</sub>
13	M	64	12.6	Rectum	6×7	moderate	D
14	M	68	10.8	Rectum	4×7	well	C <sub>2</sub>
15	M	58	12.1	Rectum	3×2	well	C <sub>1</sub>

Sheet 1

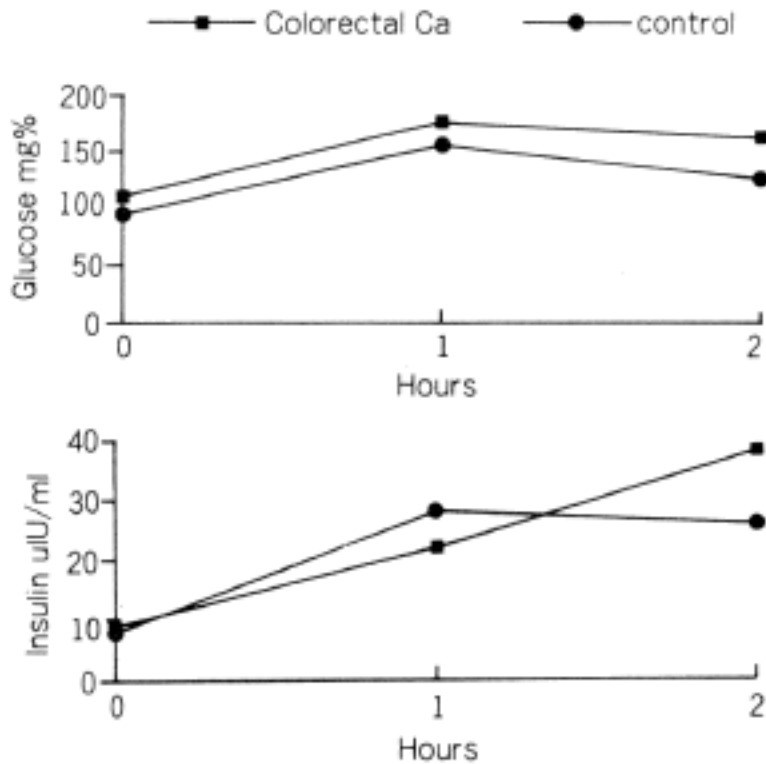


Fig. 1. Time course response of plasma glucose and insulin conc. to glucose loading in colorectal ca. versus control before surgery.

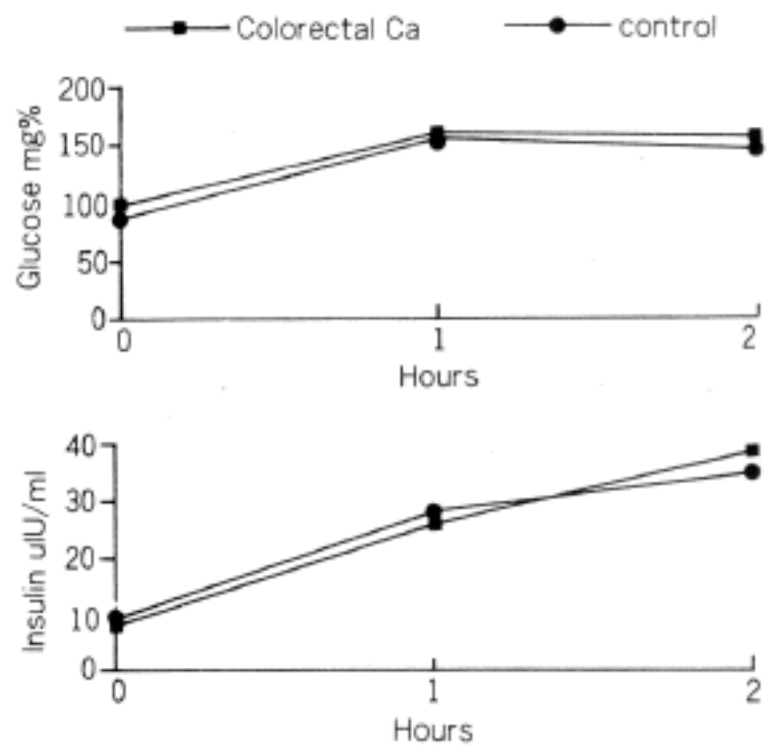


Fig. 2. Time course response of plasma glucose and insulin conc. to glucose loading in colorectal ca. versus control at 2 weeks after surgery.

### 3) 통계 분석

통계적인 분석은 SPSS/PC를 이용한 분산 분석, paired and unpaired student t-test,  $X^2$ -test, spearman test를 시행하였고 P value가 0.05 미만 일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1) 환자군 임상적 상태

연구 대상 환자 15명 전 예에서 근치적 절제술을 시행하였고, 이들중 남자는 7예(46.7%), 여자는 8예(53.3%)였으며, 평균 연령은 58.2세였고 이들의 평균 체중 감소율은 13.25%였다(Table 1).

종양의 위치는 2예에서 우측 대장에 존재하였고 나머지는 모두 직장에 존재하였으며, 병변의 크기는  $3 \times 2$  cm부터 크기는  $9.5 \times 8$  cm까지 차지하였다(Table 1).

조직학적 분화 정도는 고분화 선암이 7예, 중등도분화 선암이 7예, 미분화 선암이 1예를 차지하였다(Table 1).

### 2) 당내용성 감소

대조군에 비하여 포도당의 혈중 최고치는 관찰되지 않았고 혈중 포도당 청소율(glucose clearance rate)은 대장항문암 환자에서 대조군보다 유의하게 낮았으나( $p > 0.05$ ), 이 감소된 포도당 청소율로 인해 발현되는 것으로 생각되는 당내용성 감소가 실제로 체중 감소와 관련되는 것으로 사료되었다.

식이(diet)와 활동도, 감염의 영향이 없고 종양의 제거로 인해 cytokines or 스트레스호르몬 등이 대사반응에 미치는 영향을 어느정도 배제할 수 있는 수술 후 2주에도 당내용성 감소는 회복되지 않았으며(Fig. 2), 또한 포도당과 인슐린의 혈중농도는 종양의 위치, 크기, 분화 정도, 그리고 암 병기(stage)와는 무관하였다.

## 고 찰

지난 수년간 암 환자에서 자주 발생하는 당 대사 이상에 대해 산재적으로 보고가 되어 왔다<sup>7,10,13</sup>. 보고되어 온 자료들은 연구 대상의 이질성, 나이와 관련된

대조군의 부족, 그리고 대사 반응의 비특이성등으로 분석하는데 어려움이 있었다. 이러한 이유로 저자들은 대장직장암 같은 동일한 종양을 갖는 체중감소가 심한 환자들로 동질성을 갖는 군(group)에서 이들을 연구하는 것이 중요하리라 생각하였다.

공복 혈당치와 당부하 시험 결과가 정상인과 당뇨병 환자의 혈당치 사이에 해당될때를 당내용성 감소(glucose intolerance)로 정의하고 있으며, 이의 기준은 공복 혈당치가 140 mg/dl 미만이고, 당부하후 2시간의 혈당치가 140~199 mg/dl이며, 30분, 60분, 90분의 혈당치가 200 mg/dl 이상인 경우 당내용성 감소로 진단된다<sup>2)</sup>. 이 당내용성 감소는 ① 비 비만형, ② 비만형, ③ 특정상황 또는 증후군과 관련된 당내용성 감소로 분류하고 있다<sup>20)</sup>. 기저상태와 자극에 대한 인슐린 분비의 이상이나, 간에서 내인성 포도당생성(endogenous glucose production)의 증가, 말초 조직에서의 당이용도의 저하등으로 고혈당이 유발되는데, 당내용성 감소의 발생기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 연령증가에 따라 당내용성은 감소되고 금식, 활동도, 감염, 식이정도등 여러가지 인자가 작용하며 cytokines, 스트레스 호르몬, 내분비 질환, 인슐린 분비 혹은 민감도의 변화, 필수 아미노산의 요구량 증가에 따른 간접적인 영향등이 관계하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 대상환자 모두가 조직학적으로 확진된 대장직장암으로 동일한 종양을 갖는 체중감소가 심한 환자들로서 동질성을 갖고 있었으며, 연구기간동안에는 대사반응에 영향을 미치는 항암요법이나 방사선 치료는 시행하지 않았고, 당뇨나 간 또는 내분비 질환, 신장 질환, 감염이 있는 환자는 연구대상에서 제외시켜서 이들이 포도당 대사에 미치는 영향을 배제할 수 있는 장점이 있었다. 그리고 식이(diet)와 활동도(activity)에 큰 제한이 따르지 않고, 종양의 제거로 인해 cytokines와 스트레스 호르몬이 충분히 감소되었으리라 생각되는 수술후 2주에 재평가함으로써 식이와 활동도의 정도, cytokines와 스트레스 호르몬등이 포도당 대사에 미치는 영향을 줄일수 있었다.

당내용성 감소가 있는 환자들에서 저장된 글리코겐의 결핍이 나타나는데, 상승된 포도당 요구량을 갖는 대장직장암 환자에서도 간의 글리코겐 결핍이 초래되며, 간의 글리코겐 결핍은 내인성 포도당 생성을 증가

시키고, 이들은 또한 에피네프린 주입에 대한 감소된 혈중 포도당 반응을 나타낸다. 이것은 단순히 칼로리 섭취의 감소보다는 종양이나 환자 자신의 포도당 요구량의 증가로 인해 간의 글리코겐 결핍이 일어나는 것 같다.

초기에 보고된 자료<sup>7,10,13)</sup>와는 달리 본 연구 군에서는 환자 모두 당부하에 대해 감소된 포도당 청소율(delayed glucose clearance)과 인슐린 분비 반응의 저하(decreased insulin secretory responsiveness)로 증명된 당내용성 감소를 보였다. 이것은 아마도 연구당시 대상 환자 모두가 체중감소가 심했기 때문이라 생각된다. 이러한 소견은 최근의 Schein<sup>13)</sup>, Chlebowski<sup>3)</sup>의 보고와 유사하였으나, 저자들의 경우에는 대조군에 비하여 포도당의 혈중 최고치는 관찰되지 않았다. 이 포도당 혈중 최고치의 차이는 본 연구에서 투여한 포도당의 양이 상대적으로 적고, 또한 연구 대상자의 차이로 인해 나타난 것 같다.

체중 감소가 심한 암환자에 있어서 포도당 청소율의 저하(glucose clearance rate)를 초래하는 기전은 아직 완전하게 알려져 있지 않으나, 이러한 현상은 포도당 생성물에 비의존적(independent)으로 일어난다.

대장직장암 환자 대부분에서 포도당 생성과 코리회로(Cori cycle)의 활동도가 증가되어 있는데, 내인성 포도당 생성(endogenous glucose production)은 인슐린 작용에 의해 정상적으로 조절되기 때문에 포도당 생성이 증가됨에도 불구하고 정상 인슐린 농도를 갖는 환자들은 인슐린 저항(insulin resistance)이 예견되었다. 이러한 환자들에서는 또한 감소된 포도당 청소율과 인슐린 분비 반응(insulin secretory responsiveness)의 저하가 관찰되었다.

공복 혈당을 당대사장애의 지표로 하여 각혈당에서의 경구당부하 검사상 평균 인슐린 농도를 보면 특징적인 inverted u-shape(Starling's curve of pancreas)를 보이는데, 공복 혈당이 80 mg/dl이면 당부하후 2시간 동안 평균 인슐린 농도는 약 50  $\mu$ U/ml 정도로 유지되며 공복 혈당이 120 mg/dl가 될 때까지는 점차 그 농도가 증가하다가 그 이후는 감소하여 140 mg/dl에서는 60  $\mu$ U/ml를 약간 넘는다고 하였다<sup>9)</sup>. 물론 이것은 정상 체중의 당내용성 감소 환자나 경한 고혈당을 보이는 당뇨병 환자에서 100 gm 당부하

검사를 시행하여 얻은 소견이나, 이들의 체격이 우리나라 사람보다 크다는 점을 고려하여 비교하면 우리나라 환자들의 인슐린 분비능이 전체적으로 감소되어 있음을 볼 수 있었다.

이상을 종합해 볼 때, 대장직장암 환자에서는 증명된 포도당 청소율의 저하로 인해 당내용성 감소가 나타난 것으로 사료되며, 이 당내용성 감소와 관계되는 여러 인자의 영향을 판정하기 위한 정확한 기준 설정을 위해 향후 무작위 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

## 결 론

저자들은 10% 이상의 심한 체중 감소를 동반한 대장직장암 환자에서 당내용성 감소의 정도를 알아보고, 이들에 있어서 수술을 통한 종양의 제거로 당내용성 감소가 호전될 수 있는지 여부를 살펴봄, 당내용성 감소가 인슐린 분비능 혹은 인슐린 민감도의 변화 때문인지 여부를 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

대장직장암 환자에서 포도당 청소율은 대조군에 비해 낮았으며 이로 인해 당내용성 감소가 유발된 것으로 사료되며, 수술을 통한 종양의 제거는 당내용성 감소의 회복에 영향을 주지 않았다. 또 종양의 위치, 크기, 분화 정도, 그리고 암 병기(stage)는 포도당과 인슐린의 혈중농도와는 무관하였다. 이 당내용성 감소 정도는 여러 인자와 서로 관계되기 때문에 향후 좀더 많은 무작위 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

## REFERENCES

- 1) 김은경: 한국인의 체 지방량 측정 방법 및 분포에 관한 종합적인 연구: 건강인과 당뇨병 환자를 실제 측정 대상으로 하여(Thesis). 연세대학교대학원 1989
- 2) 김응진, 이상용, 민병석, 민현기, 최영길, 이태희, 허갑범: 당뇨병학. 고려의학 p225, 1992
- 3) Clebowski RT, Heber D, Richardson B., Black JB: Influence of hydrazine sulfate on abnormal carbohydrate metabolism cancer patients with weight loss. *Cancer Res* 44: 857, 1984
- 4) Copeland GP, et al: Insulin resistance in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 74: 1031, 1987
- 5) DeFronzo RA: The triumvirate: B-cell, muscle, liver, A collision for NIDDM. *Diabetes* 37: 667, 1988
- 6) Felig P, Wahren J, Hendler R: Influence of oral glucose ingestion on splanchnic glucose and gluconeogenic substrate metabolism in man. *Diabetes* 25: 468, 1975
- 7) Glicksman AS, Rawson RW: Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer(Phila)* 9: 1127, 1956
- 8) Gold J: Cancer cachexia and gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci* 103, 1974
- 9) Holroyde CP, et al: Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 44: 5910, 1984
- 10) Jasani B, Donaldson LJ, et al: Mechanism of impaired glucose tolerance in patients with neoplasia. *Br J Cancer* 38: 287, 1978
- 11) Long CL, et al: Glucose metabolism and colorectal carcinoma metabolism 39: 494, 1990
- 12) Norton JA, Stein TP, Brennan MF: Whole body protein turnover studies in normal humans and malnourished patient with and without cancer. *Surg Forum* 31: 94, 1980
- 13) Schein PS, Kenser D, Haller D, et al: Cachexia of malignancy. Potential role of insulin in nutritional management. *Cancer(Phila)* 43: 2070, 1979
- 14) SCNA 66: 957, 1986
- 15) Smith SR, Edgar PJ, Posefsky T, et al: Insulin secretion and glucose tolerance in adults with protein-calorie malnutrition. *Metab Clin Exp* 24: 1073, 1975
- 16) Stein TP: Cachexia, gluconeogenesis and progressive weight loss in cancer patient. *J Theor Biol* 73: 51, 1978
- 17) Tayek JA, et al: Relationship of hepatic glucose production to growth hormone and severity of malnutrition in a population with colorectal carcinoma. *Cancer Res* 50: 2119, 1990
- 18) Theologides A: Pathogenesis of cancer cachexia: A review and hypothesis. *Cancer(Phila)* 29: 484, 1972
- 19) Waterhouse C, Kemperman JH: Carbohydrate metabolism in subject with cancer. *Cancer Res* 31: 1273, 1971
- 20) World Health Organization Study Group: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727: 1, Geneva, World Health Organization 1985