

말기암환자의 여명 예측 요인, 혈중 렙틴 농도의 효과

홍지현 · 이소진 · 곽상미 · 최윤선 · 이준영*

고려대학교 의과대학 가정의학교실, *의학통계학교실

Prognostic Value of Leptin in Terminally Ill Cancer Patients

Ji Hyun Hong, M.D., So Jin Lee, M.D., Sang Mi Kwak, M.D.,
Youn Seon Choi, M.D., Ph.D. and June Yeong Lee, Ph.D.*

Departments of Family Medicine and *Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Most terminally ill cancer patients die from cancer anorexia-cachexia syndrome. This study evaluated a prognostic role of plasma leptin levels in terminally ill cancer patients. **Methods:** This study enrolled 69 terminally ill cancer patients who were aged above 20 years old from July 2009 to July 2010. For univariate analysis, an association between leptin levels and patient's characteristics or other variables was examined using Spearman's correlation analysis, Wilcoxon's rank-sum test or Kruskal-Wallis test, as appropriately. For multivariable analysis, Cox's proportional hazard regression model was used to evaluate a clinical significance of plasma leptin levels as a prognostic factor and to determine factors which affect the risk of death in terminally ill cancer patients. **Results:** A statistically significant positive correlation between plasma leptin levels and survival time was found. Univariate Cox's proportional hazard regression analyses also showed a moderately significant association between plasma leptin levels and survival time. However, after adjusting variables for sex, white blood cell counts, total bilirubin, AST, ALT, albumin and CRP levels, plasma leptin levels were not significantly associated with survival time. **Conclusion:** No significant association was found between plasma leptin levels and survival time in terminally ill cancer patients. However, this study suggested a prognostic value of plasma leptin levels in gastrointestinal cancer patients. (Korean J Hosp Palliat Care 2012;15:99-107)

Key Words: Leptin, Terminally ill, Neoplasms, Life expectancy, Survival rate, Hospice care

서 론

암은 한국의 주요사망원인 중 제1위로서 이로 인한 사망률은 점차 증가하는 추세이다(1). 여명 예측은 말기 암환자의 가장 큰 관심사이며 완화의학에서 필수적인 고려사항이다. 최근 말기암환자에서 정확한 생존기간 예측은 점차 중요하게 인식되고 있으며(2) 실제로 많은

연구자들이 환자의 증상이나 징후, 일상수행능력, 임상 검사 및 의료진의 임상적 경험을 통한 정확한 여명예측을 위해 노력하고 있으나 독립적인 예후인자 개발에는 미흡한 면이 있다.

암성 악액질은 암의 직접적인 혹은 간접적인 영향으로 인하여 지속적인 체중 감소와 식욕부진, 지방 조직 및 근육의 쇠퇴, 영양학적 대사 불균형 등을 초래하는 증후군이라고 정의할 수 있다(3). 체중 감소는 삶의 질 저하뿐만 아니라 기대 여명의 단축을 초래하게 되고 전체 암환자의 10~20%에서 체중 감소로 인한 악액질로 사망하기도 한다(4). 또한 악액질이 나타난 환자의 경우 항암요법이나 방사선치료에 대해 적은 반응을 보이고

접수일: 2012년 2월 18일, 수정일: 2012년 4월 24일
승인일: 2012년 5월 7일
교신저자: 최윤선
Tel: 02-2626-3275, Fax: 02-837-0613
E-mail: younseon@korea.ac.kr

좀 더 심각한 부작용을 경험하는 것으로 알려져 있다(5). 따라서 암환자들에서 적절한 시기에 알맞은 영양 공급은 치료에 대한 순응도를 높이고 심각한 부작용을 완화시키며 결과적으로 환자의 삶의 질을 높일 수 있다.

렙틴(leptin)은 분자량 16 kDa의 다양한 기능을 가진 펩티드호르몬으로 3차원적 구조는 긴 사슬나선형 구조가 특징인 사이토카인(cytokine)계열과 유사하다. 비만(obese)유전자에 의해 생성되는 leptin은 주로 지방세포에서 생산, 분비되며 그 양은 체지방에 비례하는 것으로 알려져 있다(6,7). Leptin은 시상하부 식욕조절 중추에 식욕 억제 신호를 전달하는 역할을 한다. 즉 음식 섭취를 줄이고, 에너지 소비를 늘림으로써 비만을 억제하고 혈중 leptin 농도는 신체비만지수 및 체지방 총량과 밀접한 관련을 갖고 있으며 인슐린 저항성과도 관계가 있다(8). 또한 조절작용 및 면역기능과도 연관이 있으며 뇌하수체, 갑상선 부신피질, 성선 등 기타 내분비선의 기능을 조절하는 것으로 보고된 바 있다(9,10).

Leptin에 관한 여러 연구 중 주목해 볼 만한 점은 leptin과 암 발생 및 진행과의 연관성에 관한 것이다. leptin이 유방암이나 대장 및 직장암세포를 이용한 연구에서 발암과정에 관여한다는 증거(11)가 보고 되었으며, 다양한 암세포에서 leptin이 유사분열촉진인자 및 생존인자로 기능할 가능성이 있음이 확인되었다(11). 이와 함께 leptin은 암성 악액질(cancer cachexia)과도 연관성을 가지는 것으로 보인다. Cancer cachexia 환자에서 유의하게 leptin 수치가 감소(12)하고 말기암환자에서 말기에 가까울수록, 즉, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 기능상태점수가 더 높을수록 leptin 수치가 감소했다는 연구가 있다(13). 또한 Sato 등(14)은 암에 걸린 쥐에서 식욕부진으로 몸무게가 줄어 들수록 혈장 leptin 수치가 대조군에 비해 덜 현격하게 감소하는 것을 보고 leptin이 암성 악액질에서 악액질의 시작보다는 유지와 더 연관이 있을 것으로 보인다고 보고하였다. 이는 leptin이 암성 악액질의 조절인자로서 기능을 할 가능성이 있음을 시사한다. Leptin은 식욕을 억제하는 호르몬이자 주로 지방세포에서 분비되는 것을 미루어 볼 때 영양 상태와도 연관성이 있을 가능성이 있다. Considine 등(15)은 leptin이 체지방량, 체질량지수, 공복 인슐린 농도와 연관이 있어 보인다고 보고하였고, Moon 등(16)은 당뇨 환자에서 혈중 leptin 수치가 중성지방, 허리둘레와는 유의한 상관관계를 보이나 총 콜레스테롤, 유리지방산과는 유의한 상관관계가 없다고 발표하였다. 또한 Malyszko 등(17)은 신장이식 환자에서 leptin과 영양상태지수인

cholesterol, albumin, transferrin, IGF system component이 연관성이 없어 보인다고 보고한 바 있다.

말기암환자들 중 많은 수가 다발성 장기 부전 증후군과 Cancer anorexia-cachexia syndrome으로 사망한다. 이는 말기암환자의 마지막 공통적인 경로로 나타난다. 따라서 Cancer anorexia-cachexia syndrome과 연관이 있으며, 암의 발생 및 진행과도 연관 있을 것으로 추정되는 혈중 leptin 농도의 측정이, 말기암환자에서의 예후인자라도 의의가 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 혈중 leptin의 농도에 따른 생존기간과의 연관성을 분석하여 혈중 leptin의 독립적인 예후인자로서의 유용성을 검증하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

2009년 7월부터 2010년 7월까지 고려대학교 구로병원 완화의료센터에 말기암으로 의뢰된 환자(입원, 외래)로, 말기암으로 진단을 받은 환자, 만 20세 이상 성인, 환자 본인이나 대리인(가족)이 연구 참여에 동의한 환자를 포함하였으며, 적극적인 항암 치료(수술, 약물요법)나 방사선 치료를 받고 있는 환자, 갑상선 기능 이상자(최근 1개월 이내 검사 수치로 확인), 각성제를 복용중인 자, 혈액암환자, 투석을 받고 있는 환자, 채혈일 기준 2주 이내 수혈을 받은 환자, 등록 당시 발열이 나거나(37.8°C 이상) 감염증세로 항생제를 투여 중인 환자는 제외할 69명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) **인구통계학적 특성 및 병력:** 연령, 성별, 원발암 부위, 전이 여부를 조사하였다. 수술, 항암제 치료, 방사선 치료, 면역 치료, 호르몬 치료 등의 암 치료 경력과 고혈압, 당뇨와 같은 만성 질환 동반 유무를 조사하였다. 채혈 당일 비스테로이드성 진통소염제, 마약성 진통제의 투약 여부를 조사하였다.

2) **신체계측 및 임상증상:** 혈압, 체온, 맥박 등의 활력증후를 측정하였고, 체질량지수 측정이 가능했던 48명에서 체질량지수를 측정하였다. ECOG 기능상태지수를 평가하였으며, 통증강도는 숫자 통증 등급(Numeric Rating Scale, NRS)을 이용하여 0점에서 10점으로 평정하였다.

3) **예측인자 혈액검사:** 백혈구 수($4.5 \sim 11.0 \times 10^3 / \mu l$) 및 혈색소($13.5 \sim 17.5$ g/dl), Aspartate aminotransferase (AST) ($10 \sim 44$ IU/L), Alanine aminotransferase (ALT) ($10 \sim 44$

IU/L), 총 빌리루빈(0.2~1.2 mg/dl), albumin (3.3~5.1 g/dl), C-반응성 단백질(0~5 mg/L), 총 콜레스테롤(130~230 mg/dl) 검사를 실시하였다.

4) Leptin의 측정: 오전 6~8시에 채혈된 공복 상태의 혈액에서 원심분리기로 분리하여 -70°C에 보관되어 있던 혈청을 이용하여 leptin 값을 측정하였다. 상품화된 키트(Human Leptin ELISA kit, Millipore, USA)를 사용하여 효소면역 측정법(Enzyme linked immunosorbant assay, ELISA)으로 측정하였으며, 이 측정법의 참고치는 8.02~27,788 pg/ml이며 민감도는 6.4 pg/ml이다.

5) 생존 일수: 생존 일수는 채혈한 날로부터 환자가 사망한 날까지의 기간으로 정의하였다. 최종 추적 관찰일은 원내 사망일, 혹은 퇴원일이나 전원일이고 연구 종료 당시 생존 시는 연구 종료일이 되었다. 즉, 환자가 원내 사망한 경우는 사건이 발생한 경우로 정의하였고, 사망 전 퇴원, 전원, 또는 연구 종료 시까지 생존해있는 경우 등은 중도절단 자료(censored data)로 간주하였다.

3. 통계 분석

연구 대상자들의 일반적 특성은 인원 수 및 백분율 또는 평균 및 표준편차로 요약하였다. Leptin과 각 항목 간의 연관성에 대해서는 Spearman's correlation coefficient, Wilcoxon Rank Sum test, Kruskal-Wallis test를 실시하였다. 연구 대상자들로부터 관찰된 평균 생존기간은 Kaplan-Meier 생존분석법을 사용해 추정하였으며, 이들의 생존 기간에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 단변량 콕스 비례위험 회귀분석(Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시하였다. 혈장 leptin 농도 수준과 생존기간과의 관계를 평가하기 위해, 단변량 분석 결과 생존기간에 영향을 미치는 것으로 나타난 변수들 중(P value < 0.1) 일부의 효과를 통제하면서 주된 연구대상 변수인 혈장 leptin 농도 수준이 환자들의 생존기간에 미치는 영향을 평가하기 위해 다중 콕스 비례위험 회귀모형(multiple Cox's proportional hazard regression model)을 사용한 다변량 분석을 시행하였다. 변수 선택의 내용에 대해서는 연구 결과 절에 자세하게 설명하였다.

본 연구의 모든 통계분석은 SAS ver. 9.2를 사용하였으며, 분석결과의 통계적 유의성은 P value 0.05 미만으로 평가하였다. 다만, 다변량 분석을 위한 위험 인자는 단변량 분석시 P value 0.1 미만인 변수를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

총 69명의 환자 중 8명은 혈중 leptin이 검출되지 않아 분석대상에서 제외하였다. Leptin이 검출된 61명 중 45명(73.77%)이 최종 추적 관찰일까지 사망한 것으로 나타났으며, 16명의 환자는 최종 추적 관찰 일까지 생존하거나 퇴원 혹은 전원한 것으로 나타나 중도절단되었다. 자료의 중도절단율(censoring rate)은 26.22%이었다. 45명의 생존기간의 중앙값은 38명이었다(Figure 1).

Leptin이 검출되지 않아 분석대상에서 제외시킨 8명을 뺀 나머지 61명의 일반적 특성을 살펴보면 성별로는 남자가 44.26% (27명), 여자가 55.74% (34명)로 나타났으며, 연구 대상의 평균 연령은 67.75±13.01세이었다. 원발암은 대장·직장암이 12명(19.67%)로 가장 많았으며, 폐암 9명(14.75%), 간담도암 7명(11.48%), 위암과 췌장암이 각각 6명(9.84%), 유방암이 4명(6.56%), 신장·방광암과 난소암이 각각 3명(5.84%) 자궁경부암, 두경부암이 각각 2명(3.28%), 식도암, 거대세포암, 갑상선암, 십이지장암, 복막암이 각각 1명(1.45%) 순이었다. 그 밖에 1명의 환자가 간담도암과 갑상선암을, 또 다른 1명의 환자가 폐암과 간담도암을 모두 진단 받았다(Table 1).

Leptin과 암의 종류에 따른 상관 관계를 알아보기 위해 소화기암과 비소화기암의 범주, 비만과 관련이 있다고 알려진 대장·직장암, 유방암, 난소암(11)과 나머지 암의 범주, 이 두 범주로도 따로 나누어 분석을 시행하였다. 소화기암에는 WHO에 따른 ICD-10의 분류에 따라 식도암, 위암, 십이지장암, 대장·직장암, 간담도암,

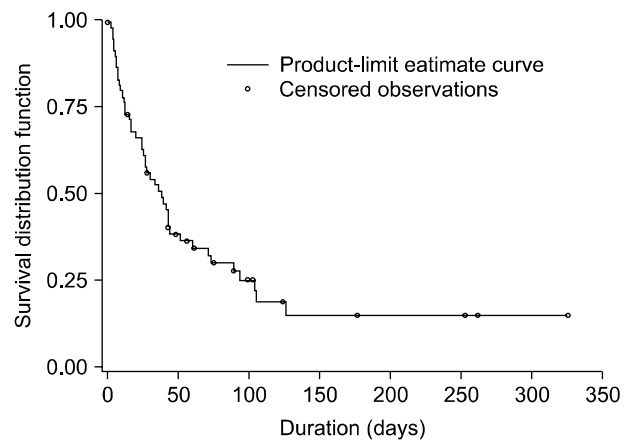


Figure 1. Estimated survival probability using Kaplan-Meier survival analysis.

Table 1. Demographic & General Characteristics of Study Subjects (N=61).

Variable	Mean±SD or N (%)	Variable	Mean±SD or N (%)
Vital sign		Digestive organ cancer (esophagus, stomach, duodenum, colorectum, hepatobiliary tract, pancreas)	
Systolic blood pressure (mmHg)	107.97±16.10	Yes	35 (57.38)
Diastolic blood pressure (mmHg)	67.10±9.11	No	26 (42.62)
Pulse rate (beats per minute)	92.70±15.93	Cancer type	
Body temperature (°C)	36.60±0.34	Colorectal cancer	12 (19.67)
Body mass index, BMI*	21.03±3.32	Breast cancer	4 (6.56)
Body mass index, BMI*	21.03±3.32	Ovary cancer	3 (4.92)
ECOG performance status		Others	42 (68.85)
Grade 0	1 (1.64)	Treatment history[†]	
Grade 1	4 (6.56)	Surgical operation	27 (44.26)
Grade 2	20 (32.79)	Chemotherapy	33 (54.10)
Grade 3	32 (52.46)	Radiotherapy	18 (29.51)
Grade 4	4 (6.56)	Immunotherapy	1 (1.64)
Blood test		Metastasis[§]	
Hemoglobin (g/dl)	10.28±2.37	Yes	55 (91.67)
White blood cell (10 ³ /μl)	10.86±6.85	No	5 (8.33)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	75.21±161.51	Death	
Alanine aminotransferase (IU/L)	37.90±58.00	Yes	16 (26.23)
Total bilirubin (mg/dl)	4.25±8.71	No	45 (73.77)
Total cholesterol (mg/dl)	173.02±62.81	Comorbidities[†]	
Albumin (g/dl)	3.22±0.74	Hypertension	19 (31.15)
C-reactive protein (mg/L)	82.04±71.15	Diabetes	16 (26.33)
Leptin (pg/ml) [†]	981.74±2219.59	Using analgesics[†]	
Age (years)	67.75±13.01	Opioid analgesics	48 (78.69)
Sex		Non-opioid analgesics	15 (24.59)
Male	27 (44.26)	Combination treatment	13 (21.31)
Female	34 (55.74)	Survival time (days)	
Primary cancer site			53.28±64.66
Malignant neoplasm, digestive organ	33 (57.38)	Pain severity	
Respiratory tract	9 (14.75)		3.90±2.27
Breast & female genital organ	9 (14.75)		
Urinary organ	3 (4.92)		
Brain & central nerve system	2 (3.28)		
Primary multiple sites	2 (3.28)		

*N=48 for BMI, [†]leptin (med, min, max)=(248.40, 9.93, 12015.03), [†]Multiple responses item, [§]N=60 for metastasis.

취장암을 포함시켰으며 간담도암을 포함하여 두 가지 암에 함께 걸린 2명도 소화기암 범주에 넣어 분석하였다.

2. 연구대상자의 일반적 특성과 leptin 농도와의 상관관계

원발암을 비롯하여 비만과 관련된 암, ECOG 기능상태 지수는 leptin 농도와 통계학적으로 유의한 관련성을 보이지 못 했다. 그러나 여자에 비해 남자에서(P=0.0013) 유의하게 leptin 수치가 낮았으며, 소화기암환자가 비소화기암 환자에 비해(P=0.0014), 전이가 없는 환자에서 전이가 있는 환자에 비해(P=0.0264), 사망한 환자에서 사

망하지 않은 환자에 비해(P=0.0013) 유의하게 leptin 수치가 낮았다(Table 2).

3. 생존기간 및 영양상태 지수와 leptin과의 상관관계

Table 1에서 제시한 항목 중 연속성 변수가 아닌 범주형 변수들과 leptin과의 관계는 상관 계수를 통해 제시하였다.

생존기간과 leptin (correlation coefficient=0.393, P=0.0017), 체질량지수와 leptin (correlation coefficient=0.547, P<0.001) 간 모두 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 다른 영양 상태 지수인 총 콜레스테롤과 leptin간(corre-

Table 2. Correlation between Leptin Concentration and General Characteristics (N=61).

Variable	Leptin (Concentration)*	P value [†]
Sex		0.0013
Male	(138.11, 9.93, 946.42)	
Female	1,568.98±2,846.77 (403.40, 27.32, 12015.03)	
Primary cancer site		0.0703
Colorectum	188.37±210.18 (133.38, 9.93, 768.62)	
Lung	868.74±909.18 (349.47, 80.63, 2722.11)	
Hepatobiliary tract	291.19±255.94 (283.05, 16.04, 863.98)	
Stomach	620.58±643.13 (437.78, 22.25, 1675.41)	
Pancreas	189.40±191.42 (117.63, 11.90, 513.84)	
Breast	5,738.32±6,473.45 (5439.36, 59.54, 12015.03)	
Kidney, bladder	198.21±225.24 (79.38, 57.28, 457.99)	
Ovary	598.52±406.43 (506.26, 246.15, 1043.15)	
Cervix	3,524.80±4,409.46 (3524.80, 406.85, 6642.76)	
Head & neck	2,937.82±2,847.68 (2937.82, 924.21, 4951.44)	
Esophagus	454.80	
Duodenum	214.88	
Others	1,129.44±777.33 (1471.50, 239.74, 1677.09)	
Digestive organ cancer		0.0014
Yes	297.45±348.63 (145.05, 9.93, 1675.41)	
No	1,902.91±3,181.26 (482.12, 57.28, 12015.03)	
Cancer type		0.0582
Colorectum	188.37±210.18 (133.38, 9.93, 768.62)	
Breast	5,738.32±6,473.45 (5439.36, 59.54, 12015.03)	
Ovary	598.52±406.43 (506.26, 246.15, 1043.15)	
Others	782.79±1,296.38 (358.05, 11.90, 6642.76)	
ECOG performance status		0.0891
Grade 0	6,642.76	
Grade 1	831.19±392.93 (994.78, 248.40, 1086.80)	
Grade 2	585.91±699.86 (341.50, 16.04, 2722.11)	
Grade 3	1,175.74±2,819.62 (228.39, 9.93, 12015.03)	
Grade 4	144.25±168.08 (78.66, 27.32, 392.37)	
Metastasis		0.0264
Yes	1,001.20±2,333.82 (217.05, 9.93, 12015.03)	
No	907.43±483.62 (924.21, 475.60, 1677.09)	
Death		0.0013
Yes	627.92±1,706.53 (211.54, 9.93, 10630.33)	
No	1,976.87±3,119.58 (994.78, 54.42, 12015.03)	

*Values given are mean±SD (med, min, max), [†]P value in for Wilcoxon Rank Sum test or Kruskal-Wallis test.

lation coefficient=0.325, P=0.0119), 알부민과 leptin간(correlation coefficient=0.372, P=0.0032)에도 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였다.

이 밖에도 혈압, 나이는 leptin과 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였으며 WBC, total bilirubin, CRP는 leptin과 통계적으로 유의한 음의 상관 관계를 보였다. 그러나 맥박수, 체온, 혈색소, AST, ALT, 통증강도는 leptin과 통계적으로 유의한 상관 관계가 없었다(Table 3).

4. 말기암환자의 생존기간에 영향을 미치는 요인들의 단량분석

체질량지수, 혈색소, 총 콜레스테롤, 비만 관련 암, 통증 강도, ECOG 기능 상태 지수 등에 따른 생존기간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 여자에 비해 남자가(P=0.0466), 백혈구 증다증이 있는 경우가(P<0.0001), C-반응성 단백질이 상승하는 경우에(P=0.0028), AST 상승한 경우에(P=0.0004), ALT 상승한 경우

Table 3. Correlation between Leptin and Other Variables (N=61).

Variable	Leptin*	P value [†]
Vital sign		
Systolic blood pressure	0.356	0.0049
Diastolic blood pressure	0.378	0.0027
Pulse rate	-0.077	0.5572
Body temperature	0.036	0.7858
Body mass index, BMI	0.547	<0.0001
Blood test		
Hemoglobin	0.104	0.4253
White blood cell	-0.268	0.0369
Aspartate aminotransferase	-0.141	0.2787
Alanine aminotransferase	0.021	0.8697
Total bilirubin	-0.353	0.0053
Total cholesterol	0.325	0.0119
Albumin	0.372	0.0032
C-reactive protein	-0.350	0.0056
Age	0.269	0.0364
Survival time (days)	0.393	0.0017
Pain severity	-0.112	0.3881

*Values given are Spearman's correlation coefficient, [†]P value in for Spearman's correlation coefficient.

에(P=0.0005), 총 빌리루빈이 상승하는 경우에(P<0.0001), albumin이 감소하는 경우에(P<0.0001), 그리고 비소화기 암에 비해 소화기암에서(P=0.0173) 생존기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다(Table 4).

5. 말기암환자의 생존기간에 영향을 미치는 요인의 다변량분석

본 연구 분석의 대상자 수가 61명으로 비교적 많지 않음을 감안하여 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석에서 P value 0.1 미만으로 유의성을 보이는 변수들을 대상으로 다변량 분석을 실시하였다. 즉, 주 변수인 leptin과 단변량 분석에서 P value이 0.1 미만으로 유의하게 나타난 성별, 나이, 백혈구 수, AST, ALT, 총 빌리루빈, albumin, CRP, 소화기암 등을 보정하여 다변량 콕스의 비례위험 회귀분석(multivariate Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시하였다.

다변량 분석 결과, 성별, 나이, 백혈구 수, AST, ALT, 총 빌리루빈, albumin 및 CRP 수치에 효과를 통제한 상태에서 혈장 leptin은 환자들의 생존기간과 유의한 관계가 없는 것으로 나타났다(HR=1.00, P=0.1855)(Table 5).

고찰

의학의 발달로 인간의 생존기간은 길어졌지만, 암 발생률 및 사망률은 오히려 증가하고 있어 이로 인한 말기암환자는 계속 늘어나고 있는 실정이다. 말기암환자에게 있어서 정확한 여명 예측은 환자의 효율적인 치료 계획을 세우고 환자의 삶의 질을 높이는데 있어서 중요하다. 따라서 여명을 예측하기 위한 다양한 연구들이 진행되고 있고 여러 예후 지수들이 개발되고 있다. 많은 수의 말기암환자가 암성 식욕부진-악액질 증후군으로 인하여 사망에 이르는 상황에서 leptin이 암성 악액질의 조절인자로서 대두되고 있는 바, leptin이 의미 있는 여명 예측 인자로서 활용될 수 있을 것으로 생각되었다.

연구 대상자들의 평균 leptin 수치를 구하는 과정에서 표준편차가 매우 큰 폭의 값을 보였는데(Table 1), 이는 체질량지수 혹은 원발암의 종류에 따른 데서 기인할 것으로 생각되었다. Leptin은 식욕을 억제하는 호르몬이자 주로 지방세포에서 분비된다. 상관 관계 분석 결과 소화기암환자에서 비소화기암환자에 비해 leptin 수치가 유의하게 낮은 것으로 나타났고 단변량 분석 결과 소화기암 환자가 유의하게 생존기간이 더 짧았다(Table 2, 4). 이는 말기암환자 중 특히 소화기암환자에서의 leptin 수치가 생존기간을 유추하는 데 도움이 될 수도 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 그러나 비만과 관련이 있다고 알려진 대장·직장암, 유방암, 난소암환자와 그렇지 않은 암환자들을 비교했을 때 leptin과의 상관성 및 생존기간과의 연관성에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했다.

Leptin은 지방세포에서 분비되며 체지방량과 연관이 있는 것으로 미루어 볼 때 영양상태 지수와 연관이 있을 가능성이 있다. 그러나 일부 연구에서 leptin과 albumin, total cholesterol 등이 통계적으로 유의한 연관성이 없다는 보고(17)가 있었다. 본 연구에서는 leptin 수치와 albumin, total cholesterol 모두 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였으며, 이를 분석에 넣어 보정하였다. 그러나 말기암환자의 특성상 체질량지수의 측정이 어려워 총 61명 중 48명에서만 측정하여 보정할 수 있었다.

이번 연구에서 혈장 leptin 농도는 생존기간 관련 다변량 분석에서 생존기간과의 통계학적 유의한 연관성을 증명하지는 못했으나 상관 관계 분석 및 단변량 분

Table 4. Univariate Analysis of Factors Affecting Survival Time (N=61).

Variable	Univariate			
	N	HR*	95% CI [†] (HR)	P value [‡]
Sex				
Male	27	1.831	1.009 (3.320)	0.0466
Female	34	1.000		
Age (years)	61	0.980	0.959 (1.002)	0.0805
Leptin (pg/ml)	61	1.000	0.999 (1.000)	0.0725
BMI	48	0.997	0.901 (1.103)	0.9546
Blood test				
Hemoglobin (g/dl)	61	0.964	0.850 (1.093)	0.5644
White blood cell ($10^3/\mu\text{l}$)	61	1.044	1.044 (1.125)	<0.0001
Aspartate aminotransferase (IU/L)	61	1.003	1.001 (1.005)	0.0004
Alanine aminotransferase (IU/L)	61	1.009	1.004 (1.014)	0.0005
Total bilirubin (mg/dl)	61	1.076	1.044 (1.109)	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	59	0.998	0.992 (1.003)	0.4388
Albumin (g/dl)	61	0.501	0.379 (0.663)	<0.0001
C-reactive protein (mg/L)	61	1.006	1.002 (1.009)	0.0028
ECOG performance status				
Grade 1	4	3.534	0.147 (84.949)	0.4364
Grade 2	20	2.988	0.158 (56.522)	0.4656
Grade 3	32	5.760	0.305 (108.927)	0.2430
Grade 4	4	10.807	0.498 (234.600)	0.1296
Grade 0	1	1.000		
Cancer type				
Colorectum cancer	12	1.389	0.691 (2.795)	0.3565
Breast cancer	4	1.096	0.331 (3.629)	0.8808
Ovary cancer	3	0.702	0.166 (2.965)	0.6308
Others	42	1.000		
Digestive organ cancer				
Yes	35	2.124	1.142 (3.949)	0.0173
No	26	1.000		
Pain severity	61	0.976	0.859 (1.109)	0.7098

*HR: hazard ratio, [†]95% CI: 95% hazard ratio confidential interval, [‡]P value by univariate Cox's proportional hazard regression analysis.

석상 생존기간과 통계적으로 유의한 관계를 갖는 것으로 나타났다. 다변량 분석상 total bilirubin, albumin은 생존기간과 유의한 연관성을 보였다. 연구에 포함된 61명의 환자 중 연구 기간 내에 사망을 확인한 경우가 45명임을 고려해 볼 때 말기암환자에서 혈장 leptin 농도가 생존기간과 관련이 있다거나 혹은 전혀 관련이 없다고 선불리 결론 내릴 수는 없다. 하지만 상관 관계 분석상 leptin이 생존기간과 통계적으로 유의한 관련성을 보인 것으로 미루어 볼 때, leptin이 말기암환자, 특히 소화기암 환자의 여명 기간을 예측하는 하나의 인자가 될 가능성에 대해 생각해 볼 수 있다. 표본 수를 늘려 다양한 약물의 사용 여부, albumin, total cholesterol 이외의 영양 상태 지수 등 leptin과 관련이 있을 수 있는 더 많은 인

자들을 고려한 대규모 연구를 시행한다면 leptin과 생존기간과의 관계를 규명하는데 도움이 될 것으로 보인다.

본 연구는 식욕과 관련된 인자로 알려진 leptin이 말기암환자에서 예후지수로 사용될 수 있는지에 대한 연구로는 국내에서 처음으로 시도된 바, 그 의의가 있겠다고 하겠다.

본 연구의 제한점들은 다음과 같다. 첫째로, 일개 병원을 대상으로 시행하였기 때문에 일반화하는 데는 제한점이 있겠다. 둘째로, 생존기간에 미치는 여러 인자들을 분석하는 통계적 검정을 하기에는 표본수가 적었다. 셋째로, leptin에 영향을 줄 가능성이 있는 약물 및 아미노산, 중성지방 등에 대한 측정이 모두 되지 않아 이들에 대한 보정이 이루어지지 않았다.

Table 5. Multivariate Analysis of Factors Affecting Survival Time (N=61).

Variable	Multivariate			
	N	HR*	95% CI [†] (HR)	P value [‡]
Sex				
Male	27	1.616	0.762 (3.429)	0.2108
Female	34	1.000		
Age (years)	61	0.979	0.951 (1.007)	0.1410
Leptin	61	1.000	1.000 (1.000)	0.1855
Blood test				
White blood cell	61	1.078	0.998 (1.165)	0.0564
Aspartate aminotransferase	61	1.004	1.000 (1.009)	0.0659
Alanine aminotransferase	61	0.987	0.971 (1.004)	0.1320
Total bilirubin	61	1.056	1.009 (1.106)	0.0196
Albumin	61	0.337	0.180 (0.630)	0.0007
C-reactive protein	61	1.002	0.997 (1.007)	0.4296
Digestive organ cancer (esophagus, stomach, duodenum, colorectum, hepatobiliary tract, pancreas)				
Yes	35	0.758	0.335 (1.715)	0.5054
No	26	1.000		

*HR: hazard ratio, [†]95% CI: 95% Hazard ratio confidential interval, [‡]P value by multivariate Cox's proportional hazard regression analysis.

요 약

목적: 말기암환자의 여명 예측은 치료의 이득과 위해를 판단하는 잣대가 되고, 적절한 의료 중재 제공 및 환자의 자율성에 기초한 의사결정에 중요한 기준이 된다. 특히 많은 수의 말기암환자는 암성 식욕부진-악액질 증후군으로 사망에 이르기 때문에 본 연구에서는 이를 반영할 수 있는 혈장 렙틴 농도와 생존기간과의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 2009년 7월부터 2010년 7월까지 13개월 동안, 만 20세 이상의 말기암환자 69명을 대상으로 혈장 렙틴 농도를 측정하고, 생존기간을 조사하였다. 나이, 성별, 원발암 부위, 암 치료 경력, 전이여부, 투약상황 및 활력 증후, 백혈구 수, 혈색소, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), C-반응성 단백질, 총 빌리루빈, 총 콜레스테롤, 알부민, 렙틴 등의 혈액검사를 시행하였다.

결과: 혈장 렙틴 농도와 성별, 나이, 백혈구 수, 혈색소, AST, ALT, 총 빌리루빈, C-반응성 단백질, 통증강도 등의 상관 관계 분석 결과 렙틴과 생존기간에는 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였으며, 단변량 분석한 결과 혈장 렙틴 농도는 생존기간과 통계적으로 경계 수준의 유의한 관계를 보였으나, 단변량 분석에서 생존

기간에 유의한 영향을 미치는 성별, 백혈구 수, AST, ALT, 총 빌리루빈, 알부민, C-반응성 단백질을 포함하여 시행한 다변량 분석에서 혈장 렙틴 농도는 생존기간과 통계적으로 유의한 관계가 없는 것으로 나타났다.

결론: 암성 식욕부진-악액질 증후군과 관련이 있는 혈장 렙틴 농도와 말기암환자의 생존기간과는 통계적으로 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 그러나, 소화기계 암환자에 있어서는 혈장 렙틴 농도가 생존기간 예측인자로서 쓰일 수 있는 가능성을 보여주었다.

중심단어: 렙틴, 말기 환자, 암, 기대 수명, 생존율, 호스피스 간호

참 고 문 헌

1. Statistics Korea. 2007 annual statistical report for cause of death. Daejeon:Statistics Korea;2008.
2. den Daas N. Estimating length of survival in end-stage cancer: a review of the literature. J Pain Symptom Manage 1995;10:548-55.
3. Larkin M. Thwarting the dwindling progression of cachexia. Lancet 1998;351:1336.
4. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. BMJ 1997;315:1219-22.
5. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemo-

- therapy. *Nutr Cancer* 2003;46:148-57.
6. Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides* 2004;25:331-8.
 7. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18:399-419.
 8. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007;583:437-43.
 9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
 10. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network. *Science* 1995;269:546-9.
 11. Lee DH. Leptin-signal transduction pathway and relationship with cancer development. *Korean J Gynecol Oncol* 2007;18:67-92.
 12. Takahashi M, Terashima M, Takagane A, Oyama K, Fujiwara H, Wakabayashi G. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol* 2009;14:315-20.
 13. Mantovani G, Macció A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, et al. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002;98:84-91.
 14. Sato T, Meguid MM, Miyata G, Chen C, Hatakeyama K. Does leptin really influence cancer anorexia? *Nutrition* 2002;18:82-3.
 15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM* 1996;334:292-5.
 16. Moon SS, Jeon JH, Lee JE, Park SH, Kim HK, Doh JY, et al. Blood leptin, anthropometric and biochemical parameters in Type 2 diabetics. *J Korean Diabetes Assoc* 2007;31:75-82.
 17. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Konstantynowicz J, Wolczynski S, Kaczmarek M, et al. Correlations between leptin, body composition, bone mineral density, and bone metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2151-3.