

양성후두점막질환과 대사증후군의 상관관계

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 의학통계학교실²

김현범¹ · 한경도² · 주영훈¹

= Abstract =

The Correlation between Benign Laryngeal Mucosal Disease and Metabolic Syndrome

Hyun-Bum Kim¹, Kyung-Do Han² and Young-Hoon Joo¹

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, and ²Biostatistics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background and Objectives : The aim of this study is verify the correlation between benign laryngeal mucosal disease and metabolic syndrome. **Materials and Method** : Data for patients diagnosed with benign laryngeal mucosal disease and metabolic syndrome from 2006 to 2015 were selected for analysis from the National Health Insurance Service database. **Results** : The prevalence of Metabolic syndrome was 2,179,785 out of 6,437,051 patients (33.86%). The prevalence of benign laryngeal mucosal disease was 516,594 out of 6,437,051 patients (8.03%). Metabolic syndrome was a risk factor for benign laryngeal mucosal disease [hazard ratio: 0.99, 95% confidence interval: 0.984–0.997] after adjusting for age and other variables including age, gender, smoking status, alcohol intake, exercise, body mass index, and diabetes. The number of metabolic syndrome components was also risk factor. **Conclusion** : Metabolic syndrome was related to the incidence of benign laryngeal mucosal disease. However this correlation did not seem to be high.

KEY WORDS : Laryngeal mucosa · Vocal cords · Metabolic syndrome · Epidemiology · Republic of Korea.

서 론

양성후두점막질환(Benign laryngeal mucosal disease)은 이비인후과 외래에서 가장 흔하게 보는 질환 중 하나로 유병률은 2.5~12% 정도로 보고되며, 특히 대규모 메타분석에 따르면 그 유병률은 해마다 증가하는 추세이다.¹⁾ 유병률이 증가하는 원인으로 여러가지가 알려져 있으나, 흡연 및 음주 비만 같은 사회적, 환경적 요인들이 중요한 인자로 꼽히고 있다. 이러한 환경적 요인들과 연관성이 높은 기저 질환 중 하나가 대사증후군으로 대사증후군의 유병률 또한 해마다 증가하는 추세이다.²⁾ 양성후두점막질환과 대사증후군 두 가지 질환 모두 환경적 요인에 의해 영향을 받으며 그 인자 또한 흡연, 음주, 비

만 등으로 유사하고 유병률이 증가하는 공통점이 있어, 이 두 질환의 상관관계에 대해 연구 및 조사가 필요하나, 이에 대한 연구 및 조사가 없었기에 저자들은 건강보험공단 빅데이터를 이용하여 이 두 질환의 상관관계에 대해 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상군

국민건강보험공단에서 제공하는 정보를 바탕으로 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 10년 동안 대한민국에 등록되어 있는 의료 시설을 이용한 모든 환자들 중 흡연력, 음주력, 운동 여부, 체질량지수 등의 정보가 있는 모든 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들을 대상으로 국민건강보험공단에 있는 나이 및 성별 등의 정보와 함께 10차 국제질병분류체계(International Classification of Diseases, ICD-10)에 의거하여 기록된 진단명 및 수술, 시술 시행 여부, 병원 방문 횟수 및 처방 내용 등의 정보를 분석하였다. 뿐만 아니라 혈액 검사 결과를 포함한 각종 검사 결과 및 혈압 및 당뇨 등의 질병 유무

논문투고일 : 2019년 4월 29일
논문심사일 : 2019년 5월 13일
게재확정일 : 2019년 6월 13일
책임저자 : 주영훈, 14647 경기도 부천시 소사로 327
가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (032) 304-7090 · 전송 : (032) 340-2674
E-mail : joodoct@catholic.ac.kr

도 파악하였다.

2. 양성후두점막질환의 정의

후두에는 양성후두점막질환, 악성점막질환, 급성 및 만성 염증 질환, 양성 및 악성 종양, 외상으로 인한 후두 손상, 신경성 후두 질환 등 다양한 질환이 존재한다. 이중 양성후두점막질환은 성대 점막과 상피하결합조직의 상층 부위로 이루어진 성대의 덮개(cover)에 발생하는 질환을 의미한다. 이 부위는 발성 시에 주기적인 울동운동을 일으키는 부위로 상피하결합조직의 중간층과 심층이 이루는 성대인대 윗부분에 위치한다. 진단은 주로 후두내시경 소견만으로 가능하나, 일부 환자군에서는 후두 스트로보스코피, 음성검사를 통해 진단이 된 경우가 있으며, 소수는 수술 후 조직검사상에서 진단된다. ICD-10에 의거하여 후두 용종(J381, vocal polyp), 후두 결절(J382, vocal nodule), 성대 낭종 및 라인케 부종(J384, intracordal cyst and Reinke's edema)이 후두양성점막질환에 해당하며, 국민건강보험공단에 이 진단코드로 등록되어 있는 환자군을 대상으로 하였다.

3. 대사증후군의 정의

1988년 Gerald Reaven은 심혈관 질환과 제 2형 당뇨병의 여러 요인들 중 인슐린 저항성과 관련된 증상들을 묶어 대사증후군 X(Metabolic syndrome X)라고 정의하였다. 이후 1998년 WHO에서 대사증후군(Metabolic syndrome)으로 바꾸어 명명하였으며, 진단기준으로 인슐린 저항성이 반드시 포함되며 허리-엉덩이 비율(Waist/hip ratio), 중성지방(Triglyceride), 고밀도리포프로테인 콜레스테롤(HDL-C), 고혈압(Hypertension), 미세알부민뇨(Microalbuminuria) 5가지 중 2가지 이상에서 기준치를 만족하는 것으로 제시하였다. 이후 여러 기관에서 각각 진단 기준을 제시하였고, 우리 나라에서는 미국 국가 콜레스테롤 교육프로그램(National Cholesterol Education Program, NCEP)에서 제시한 기준을 주로 쓰고 있고, 그 기준은 다음과 같다 1) 복부비만-허리둘레 (cm) 남 : ≥ 90 , 여 : ≥ 80 ; 2) 고중성지방혈증-중성지방 ≥ 150 mg/dL, 혹은 이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병 중 한 가지 이상에 대하여 약제를 복용하는 경우 3) 저HDL 콜레스테롤-HDL-C(mg/dL) 남 : < 40 , 여 : < 50 또는 약물치료 ; 4) 혈압상승-혈압 $\geq 130/85$ mmHg, 또는 약물치료 ; 5) 혈당상승-공복혈당 ≥ 100 mg/dL, 또는 약물치료. ICD-10에 의거하여 대사증후군(E88, E888, E889, Metabolic syndrome)으로 국민건강보험공단에 등록된 환자군을 대상으로 하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL,

USA)를 사용하여 분석하였고, p값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 대사증후군 유무와 양성후두점막질환의 관련성은 로지스틱 회귀분석 방법을 이용하여 분석하였다. 위험비(hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, CI)을 계산하였고, Model 1은 연령, 성별을 보정하여 분석하였고, Model 2는 연령, 성별, 흡연 상태, 알코올 섭취, 운동, BMI, 당뇨 여부를 보정하여 분석하였다.

결 과

1. 대사증후군 유무에 따른 일반적 특성 분포

대사증후군의 유병률은 전체 환자 6,437,051명 중 2,179,785명으로 33.86%였으며 대사증후군이 있는 환자군의 평균 연령은 대사증후군이 없는 환자군의 평균 연령보다 5.5년 정도 유의하게 높았으며, 또 여성일수록 유의하게 유병률이 높은 것으로 나왔다. 그 외에 주기적인 운동을 하는 비증은 대사증후군이 있는 환자군에서 대사증후군이 없는 환자군에 비해 낮았으며, 체질량 지수의 평균은 대사증후군이 있는 환자군에서 높았다. 당뇨, 고혈압, 고지질혈증 유병률 역시 대사증후군이 있는 환자군에서 높게 나왔다. 진단 기준에 속하는 허리 둘레, 고혈압, 고혈당, 고중성지방, 낮은 고밀도지질단백콜레스테롤도 개별적으로 모두 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.001$)(Table 1).

2. 양성후두점막질환과 대사증후군의 연관성

양성후두점막질환의 유병률은 전체 환자 6,437,051명 중 516,594명으로 8.03%였다. 대사증후군의 진단 조건인 5가지 항목의 각각의 존재 여부를 확인한 결과 고혈압이 243,045명으로 제일 많이 동반되었으며, 이는 양성후두점막질환이 있는 환자 중 47.05%에 해당한다. 양성후두점막질환이 있는 환자군에서 대사증후군과 진단 조건인 5가지 항목이 갖는 위험도(hazard ratio)를 분석하였고, 연령과 성별의 차이를 보정한 분석(Model 1)과 연령, 성별뿐만 아니라 흡연력, 음주력, 주기적인 운동의 시행 여부, BMI 차이까지 보정한 분석(Model 2)으로 나누어 시행하였다. 양성후두점막질환의 발생에 대사증후군이 차지하는 위험도는 0.99(95% 신뢰구간 : 0.984~0.997)로 나타났다. 5가지 항목의 위험도는 각각 복부비만 0.965, 혈당 상승 0.963, 고중성지방혈증 1.017, 저HDL 콜레스테롤 1.076, 혈압상승 0.906이었다(Table 2).

양성후두점막질환 환자와 대사증후군의 5가지 조건 중 가지고 있는 항목 개수의 연관성에 대해 알아보았으며, 양성후두점막질환 환자 중 1개의 대사증후군 조건을 가지고 있는 환자 수가 130,231명으로 제일 많았으며 이는 전체 양성후두점

Table 1. Analysis of factors potentially associated with metabolic syndrome (n=6,437,051)

Parameter	Yes (n=2,179,785)	No (n=4,257,266)	p-value
Age (years)	58.09 ± 10.59	52.56 ± 10.04	<0.0001*
Gender (%)			<0.0001*
Male	49.56	51.53	
Female	50.44	48.47	
Smoking status (%)			<0.0001*
Never smoker	63.54	62.76	
Ex-smoker	16.26	15.19	
Current smoker	20.20	22.05	
Drinking level (%)			<0.0001*
None	61.19	56.75	
Mild	31.60	37.36	
Heavy	7.21	5.89	
Routine exercise (%)	46.88	50.98	<0.0001*
Diabetes (%)	26.21	4.51	<0.0001*
Hypertension (%)	61.82	19.70	<0.0001*
Dyslipidemia (%)	45.92	11.30	<0.0001*
Body mass index (kg/m ²)	25.58 ± 3.00	23.14 ± 2.70	<0.0001*
High waist circumference (%)	63.56	16.62	<0.0001*
High blood pressure (%)	83.21	35.14	<0.0001*
High glucose (%)	66.15	22.74	<0.0001*
High triglyceride (%)	80.67	18.31	<0.0001*
Low HDL cholesterol (%)	68.36	14.91	<0.0001*

Values are mean ± SE or % ± SE. * : Significant at p < 0.05

Table 2. Multivariate Cox proportional hazard model for incidence of benign mucosal disease according to the presence or absence of the metabolic syndrome componen

Parameter	No of patients	Person-years	Annual incidence rates	Hazard Ratio (95% confidence interval)	
				Model 1	Model 2
Presence of metabolic syndrome					
Yes	166,204	13,263,685	12.5308	0.955 (0.950–0.961)	0.99 (0.984–0.997)
No	350,390	25,893,622	13.5319	1 (reference)	1 (reference)
High waist circumference					
Yes	167,378	12,766,104	13.1111	0.951 (0.945–0.957)	0.965 (0.958–0.972)
No	349,216	26,371,203	13.2323	1 (reference)	1 (reference)
High glucose					
Yes	176,680	14,623,411	12.0820	0.931 (0.925–0.936)	0.963 (0.956–0.969)
No	339,914	24,533,896	13.8549	1 (reference)	1 (reference)
High triglyceride					
Yes	195,084	15,472,902	12.6081	0.984 (0.979–0.99)	1.017 (1.011–1.023)
No	321,510	23,684,405	13.5748	1 (reference)	1 (reference)
Low HDL cholesterol					
Yes	180,808	12,917,123	13.9975	1.056 (1.050–1.062)	1.076 (1.069–1.082)
No	335,786	26,240,184	12.7966	1 (reference)	1 (reference)
High blood pressure					
Yes	243,045	20,118,727	12.0805	0.899 (0.894–0.904)	0.906 (0.901–0.912)
No	273,549	19,038,580	14.3681	1 (reference)	1 (reference)

Model 1 : Adjusted for age, gender. Model 2 : Adjusted for age, gender, smoking status, alcohol intake, exercise, body mass index, and diabetes

Table 3. Segmented linear regression model for the risk of benign mucosal disease according to the number of the metabolic component

				Model 1	Model 2
0	104,506	7,100,881	14.7173	1 (reference)	1 (reference)
1	130,231	9,695,267	13.4324	0.884 (0.871-0.896)	0.953 (0.937-0.968)
2	115,653	9,097,475	12.7126	0.913 (0.903-0.922)	0.954 (0.943-0.966)
3	86,711	6,926,075	12.5195	0.912 (0.904-0.921)	0.941 (0.932-0.951)
4	56,140	4,458,224	12.5925	0.920 (0.912-0.928)	0.938 (0.930-0.947)
5	23,353	1,879,387	12.4259	0.949 (0.942-0.957)	0.957 (0.949-0.965)

Model 1 : Adjusted for age, gender. Model 2 : Adjusted for age, gender, smoking status, alcohol intake, exercise, body mass index, and diabetes

막질환 환자 중 25.21%에 해당한다. 4가지 항목을 가지고 있는 경우 위험도가 0.938로 양성후두점막질환의 발생 가능성이 제일 낮게 나왔다(Table 3).

고찰

양성후두점막질환의 원인으로 여러 요인이 알려져 있으며 음성남용과 과격한 발성, 흡연은 이미 잘 알려진 원인 요소이며 이 외에도 많은 요인들이 있다. 이 중 흡연은 후두의 악성 신생물의 발생과도 매우 연관이 높아 악성 신생물이 있는 환자 중 많게는 97% 정도가 흡연을 하였으며 양성후두점막질환에서도 72% 정도가 흡연을 하였다는 보고가 있다.³⁾ 전체적인 후두 질환과 흡연의 연관성은 높으나 이번 조사에 의하면 대사증후군과 흡연의 연관성은 상대적으로 낮다. 특히 대사증후군이 있는 환자군에서 비흡연자의 비율은 63.54%로 대사증후군이 없는 환자 중 비흡연자의 비율인 62.76% 보다 높다. 이러한 부분은 대사증후군과 양성후두점막질환의 상관관계를 떨어트리는 요인 중 하나로 보인다. 또한 대규모 데이터를 얻기 위해 국민건강보험공단에 기록된 흡연 유무의 결과만 조사하였지만 여기에는 하루 평균 흡연량, 전체적인 흡연 기간, 대사증후군의 발생 시점과 금연의 시작 시점 및 금연 유지 기간 등의 결과는 얻지 못하였다. 만약 이러한 부분도 조사가 이루어진다면 대사증후군의 환자에서 일정 수준 이상의 흡연 압년(pack-year)을 가지는 환자군과 양성후두점막질환의 유병률의 새로운 상관관계를 얻을 수 있을 것으로 보인다.

음주력 역시 흡연과 함께 후두 질환의 위험성을 높이는 요소로 알려져 있다. 특히 흡연과 음주를 함께 하였을 경우 후두뿐만 아니라 구강 및 인두를 포함한 두경부의 악성 종양 발생률의 위험성은 훨씬 올라가는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 음주 단독으로도 후두의 악성 종양과 만성 후두염 및 후두 점막 질환의 위험성을 올리는 것으로 보고되고 있다.⁴⁾ 그러나 이번 조사에서 음주 정도는 중증으로 응답한 경우가 대사증후군 환자군에서는 7.32%로 비환자군에서 응답한 5.89%

보다 높았으나, 전혀 음주를 하지 않는 경우에서도 대사증후군의 환자군이 61.19%로 비환자군에서 응답한 56.75% 보다 높았다. 악성 종양의 발생률에서는 음주의 정도가 증중인 경우 경증에 비해 유의미한 차이를 나타내는 요소로 알려져 있지만, 양성후두점막질환에서는 음주유무의 차이가 유병률에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며, 중증과 경증 등 정도의 차이가 유의미한 의미를 가진다는 보고는 아직 없다. 이에 따라 음주와 양성후두점막질환의 유병률의 관계에서는 음주를 전혀 하지 않는 경우와 음주를 하는 경우로 나누어 비교하는 것이 더 중요하나, 대사증후군 환자군에서 음주를 하지 않는 경우가 비환자군에 비해 더 높기 때문에 이 역시 대사증후군과 양성후두점막질환의 상관관계를 떨어트리는 요인으로 볼 수 있다. 하지만 음주 정도에 관한 조사도 국민건강보험공단에 기록된 음주 정도를 참고하기 위해 음주 정도를 전혀 하지 않는 경우, 경미한 음주 습관, 중증 음주 습관 3가지 경우로만 나누어서 조사한 결과로, 조사 항목에 좀 더 구체적인 음주량, 음주 횟수, 음주를 지속한 기간, 금주를 지속한 기간, 질병 발생 시점과 금주를 시작 및 유지한 기간, 흡연과 음주의 동반 여부 등을 추가로 조사하면 결과는 바뀔 수 있을 것으로 보인다.

동반되는 질환의 유무도 매우 중요한데, 역류성 식도염 및 역류성 후두염은 후두 점막에 큰 영향을 미치고, 이에 따라 양성후두점막질환 같은 질환의 발생에 큰 영향을 끼친다.⁵⁾ 최근 연구에 의하면 이러한 역류성 질환들이 대사증후군과 깊은 연관을 가지는 것으로 보고되고 있다. 체질량 지수의 증가, 비만, 대사증후군의 증가가 역류성 식도염의 유병률의 증가에 큰 영향을 미치는 것이다.⁶⁾ 이번 조사에서는 대사증후군과 양성후두점막질환의 직접적인 연관성만을 조사하였는데, 역류성 식도염을 통한 간접적인 연관성에 대한 추가적인 조사를 하게 되면 결과에 변화가 있을 것으로 보인다. 그러나 역류성 식도염 및 후두염은 임상상의 임상적 판단에 의해 진단이 가능하기에 모든 환자에게서 위내시경 또는 후두내시경, 24시간 산도 검사 등을 시행하지 않는 경우가 많아 국민건강보험공단

에 ICD-10에 의거하여 등록된 역류성 질환 코드(K219, Gastroesophageal reflux disease or Laryngopharyngeal reflux)가 등록된 환자군을 모두 포함시킬 경우 범위가 너무 넓고 부정확해져 이번 조사에서는 포함시키지 않았다. 추후 Los Angeles grade에 따른 분류 등 역류성 질환을 가진 환자군을 좀 더 세분화한 뒤 추가적인 연구를 진행해야할 것으로 생각된다.

후두질환의 범위 또한 결과에 영향을 미치는 요소이다. 임상에서는 양성후두점막질환과 더불어 만성후두염 또한 매우 흔한 질환으로 대사증후군 환자 중 여성에서 만성후두염이 증가한다는 보고가 있다.⁷⁾ 하지만 본 연구는 국민건강보험공단에 등록된 질병코드를 대상으로 하기에 ICD-10에 의하여 만성후두염(J370, J371)으로 등록된 환자군이 너무 광범위하고 부정확하기에 이번 조사에서는 제외하였다. 또한 대사증후군은 여러 다른 종양 특히 식도암, 신장암, 백혈병, 다발성 골수종, 난소암 등 주로 내분비계통 악성 종양 등의 유병률에 영향을 미치는데,⁸⁾ 최근에는 두경부암과의 연관성에 관하여도 연구가 진행중으로 후두 질환의 범위에 후두의 악성 종양을 포함시킬 경우 다른 결과가 나올 수 있을 것으로 보인다.

결 론

대사증후군의 유병률은 33.86%, 양성후두점막질환의 유병률은 8.03%으로 조사되었다. 대사증후군과 양성후두점막질환과의 직접적인 연관성은 높지 않은 것으로 보였으며, 대사

증후군의 진단 요건 중에서는 낮은 고밀도지질단백콜레스테롤이 가장 상관관계가 높았다. 대사증후군 환자군에서 흡연과 음주 항목에서 좀 더 세분화한 조사를 시행하고 역류성 식도염을 포함한 다른 기저 질환의 동반 여부를 확인하는 연구가 필요한 것으로 사료된다.

중심 단어 : 양성후두점막질환·대사증후군·역학.

REFERENCES

- 1) Jung SY, Han KD, Chun MS, Chung SM, Kim HS. *Trends in the Incidence and Treatment of Benign Vocal Fold Lesions in Korea, 2006-2015: A Nationwide Population-based Study. J Voice*;2018.
- 2) Kim SY, Han KD, Joo YH. *Metabolic Syndrome and Incidence of Laryngeal Cancer: A Nationwide Cohort Study. Sci Rep* 2019;9(1):667.
- 3) Cikojević D, Gluncić I, Klancnik M. *Cigarette smoking and progression of laryngeal lesions. Coll Antropo* 2010;34 Suppl 1:45-8.
- 4) Byeon H, Lee Y. *Laryngeal pathologies in older Korean adults and their association with smoking and alcohol consumption. Laryngoscope* 2013;123(2):429-33.
- 5) Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Gupta R. *Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. Discov Med* 2010;10(52):213-24.
- 6) Goh KL. *Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:2-10.
- 7) Kim CS, Lee SS, Han KD, Joo YH. *Metabolic Syndrome and Chronic Laryngitis: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008 to 2010. Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1890.
- 8) Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. *Metabolic syndrome and cancer. Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(4):279-88.