



혈당강하제 단독요법 투여 당뇨병환자에서 암발생률 평가: 후향적 코호트 연구

정한영 · 이숙향*

아주대학교 약학대학, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206, 16499
(2019년 8월 1일 접수 · 2019년 8월 16일 수정 · 2019년 8월 24일 승인)

Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes on Antidiabetic Monotherapy: A Population Based Cohort Study Using National Insurance Health Service Database

Han Yeong Jung and Sukhyang Lee*

College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 16499, Republic of Korea
(Received August 1, 2019 · Revised August 16, 2019 · Accepted August 24, 2019)

ABSTRACT

Background: Diabetes is associated with cancer risk in the aging population. Observational studies have indicated the beneficial effects of metformin against breast cancer, making studies on the anticancer potential of antidiabetic drugs worthwhile. This study investigated cancer incidence in patients on antidiabetic monotherapy. **Methods:** Using National Health Insurance Service data (2002–2013), a retrospective cohort study that included type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients was conducted. Study subjects were enrolled if they were ≥ 30 years old, on monotherapy for diabetes, and cancer-free. They were followed up for cancer occurrence or death, until December 31st, 2013. A Cox proportional hazard model analysis was conducted between metformin and sulfonylurea (including meglitinide) users, to determine cancer risk, with adjustment for age, gender, comorbidity index, dyslipidemia, hypertension, and T2DM duration. **Results:** The number of antidiabetic monotherapy-treated T2DM patients without a history of cancer was 9,554 (metformin, $n = 5,825$; sulfonylurea, $n = 3,225$; others, $n = 504$). During the follow-up period (mean, 2.04; IQR, 3.18 years), the cancer incidence rate was 5.48/100 and 5.45/100 patient-years for metformin and sulfonylurea, respectively. The hazard ratio (HR) for risk of cancer incidence in the metformin group was 0.74 (95% confidence interval [CI], 0.66–0.83; $p < 0.0001$), compared with sulfonylurea. Additionally, the HRs for risks of lung, liver, and stomach cancer were respectively 0.46 (95% CI, 0.31–0.66; $p < 0.0001$), 0.41 (95% CI, 0.31–0.54; $p < 0.0001$), and 0.51 (95% CI, 0.35–0.73; $p = 0.0003$). **Conclusion:** Antidiabetic therapy with metformin reduces cancer risk by 26%, specifically for lung, liver, and stomach cancer.

KEYWORDS: T2DM, cancer, metformin, sulfonylurea, real world data

제2형 당뇨병은 암의 위험요인으로 알려져 있으며, 우리나라에서도 공복 혈당 수치가 증가함에 따라 암에 대한 사망률의 증가함이 보고되었다. 특히 남성의 경우 식도, 간, 위, 결장 및 직장, 신장 및 방광과 백혈병을, 여성의 경우 간, 폐, 유방암, 자궁경부의 암 발생 위험을 높였으며 혈당강하제의 암 발생 위험도에 대한 영향이 연구자들의 관심을 끌고 있다.^{1,2)}

당뇨환자에서의 암 발생의 원인은 다양하며, 고인슐린혈증이나 인슐린 저항성이 종양의 성장을 촉진시키는 역할이 주요하게 평가되고 있다.³⁾ 캐나다의 서스캐처원에서 진행된 인구 집단 기반 후향적 코호트 연구에서 혈당강하제와 사망률 사이의 관계를 조사한 결과, 메트포르민에 비해 인슐린 사용자(HR

1.9, 95% CI 1.5-2.4, $p < 0.0001$)에서 암 사망률이 거의 두 배이며, 설폰닐유레아(HR 1.3, 95% CI 1.1-1.6, $p = 0.012$) 또한 사망률 증가와 관련이 있었다.⁴⁾ 대한민국건강보험연구 데이터베이스(LHID, Longitudinal Health Insurance Dataset)를 이용하여 진행된 인구집단 기반 후향적 코호트 연구에서는 암 발생 위험도에 대한 HR가 메트포르민 단일요법에 비하여 설폰닐유레아 단일요법에 1.36 (95% CI, 1.11-1.67, $p = 0.003$)이었다.⁵⁾

당뇨병환자에서 혈당강하제와 암발생 연관성은 인슐린 분비를 증가시키는 설폰닐유레아의 작용기전으로 설명될 수 있으며, 메트포르민은 인슐린 저항성을 감소시켜 암 발생 위험

*Correspondence to: Sukhyang Lee, PharmD, PhD, College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 16499, Republic of Korea
Tel: +82-31-219-3443, E-mail: suklee@ajou.ac.kr

을 낮출 수 있다고 보여진다. 여러 역학연구들은 혈당강하제로서 메트포르민의 사용이 향후 암의 발생 위험을 낮추는 것과 관련이 있다는 증거를 제시하였다.⁶⁻⁹ 메트포르민은 주로 간의 당 생성 억제와 말초에서 인슐린 저항성을 개선하는 두 가지 기전으로 혈당을 낮추고 인슐린 감수성을 증가시킨다. 메트포르민은 간에서 당 신생작용을 억제하기 위해 LKB1 (Liver kinase B1)에 의존적인 AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase)를 활성화시키고, 활성화된 AMPK는 mTOR (mammalian target of rapamycin)을 억제하여 암세포의 성장, 혈관신생 등을 억제함으로써 암 발생 억제효과를 나타낸다.¹⁰ 메트포르민은 IGF-1 (insulin-like growth factor 1) 경로의 활성화를 감소시키고 HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2) 단백질을 억제하여 암을 억제하기도 한다.^{11,12}

제2형 당뇨병과 암 발생률 사이의 관련성을 고려했을 때, 혈당강하제의 역할을 연구하는 것이 중요하나, 혈당강하제를 장기적으로 사용하는 당뇨병 환자의 향후 암 발생 위험성에 대한 연구는 부족한 상황이다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병 환자에서 혈당강하제인 설폰닐유레아, 메트포르민 약제간의 암 예방에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

연구 방법

자료원 및 연구대상

본 연구는 2002년부터 2013년까지의 국민건강보험공단 표본코호트(National Health Insurance Service-National Sample Cohort, NHIS-NSC) 데이터베이스를 이용하여 추출한 당뇨병 환자에 대해 후향적코호트 연구로 수행되었다. 연구대상의 코호트 엔트리는 2003년 이후, 제 2형 당뇨병 (E11.0)을 가진 30세 이상의 환자로서, 당뇨병 진단과 혈당강하제 처방을 동시에 가지고 있으며 한 가지 혈당강하제만 90일 이상 사용하고 있는 대상으로 정의하였다. 제2형당뇨병은 진단코드 항목에 E11코드를 갖고 있는 경우로 정의하였고, 인덱스일자는 혈당강하제 약제 종류별로 초기 처방날짜로 하였다. 혈당강하제 단독요법을 치료약물로 지속적으로 사용하며, 인덱스일 이전 최소 1년 이상 암 진단이 없는 환자를 선정하였다. 제외기준은 혈당강하제를 처방받지 않은 환자, 30세 미만, 인슐린만 처방 받은 환자, 혈당강하제 병용요법, 약물순응도 80% 미만인 환자를 제외하였다. 약물순응도는 (처방전 명세서 총투약일수)/처방기간[처음 처방전 시작일자 - (마지막 처방일자 + 투약일수)]×100%로 정의하였다.

혈당강하제는 병용요법으로 투여하는 환자가 많으나, 암발생에 미치는 영향으로 약물계열별 효과를 평가하기 위하여 단독요법으로 제한하였다. 혈당강하제는 메트포르민, 설폰닐유레아, 알파 글루코시다아제 억제제, 메글리타나이드, DPP-4

억제제, 글리타존이 포함되었으며 대상 환자군의 규모에 따라 메트포르민, 설폰닐유레아(메글리타나이드 포함), 기타군으로 분류하여 비교하였다.

평가변수

모든 환자는 인덱스 일자 이후 암 발생, 사망 또는 2013년 12월 31일까지 추적 관찰되었다. 1차 평가변수로 암의 전반적인 발생률을 주요 결과로 평가하였다. 추적관찰기간이 반영된 환자-년은 인덱스일부터 암발생과 사망까지 추적하고, 사망의 경우는 발생시점에서 중도절단하였다. 혈당강하제군별로 암 발생률, 암발생률/100 환자-년을 산출하였다. 2차 평가변수는 암 종별로 대장 및 직장암(KCD-6 C18-20), 폐암(C33-34), 간암(C22), 유방암(C50), 위암(C16), 방광암(C67), 신장암(C64-65)의 발생률을 평가하였다.

혈당강하제 단독요법 군에서 설폰닐유레아군 대비 메트포르민군의 암 발생률을 확인하기 위해 나이, 성별, 인덱스일 이전 1년간 Charlson Comorbidity Index (CCI), 공존질환(이상지질혈증, 고혈압, 궤양, 병적인 비만, 알코올 사용장애, 흡연 관련 진단), 추적관찰기간으로 보정한 후 콕스 비례위험 회귀분석(Cox's proportional hazard regression analysis)을 이용하여 위험비(Hazard ratio)와 신뢰구간을 구하여 분석하였다.

통계분석

연속변수인 나이, 추적관찰 기간, 각 군에 대한 CCI를 사분위수 범위(IQR)의 중간값(median)으로 나타내었다. Kruskal-Wallis test는 군 내 수치를 비교하기 위해 사용되었다. 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정과 피셔의 정확검정을 사용하였다.

약물군 간의 암 발생에서 95% 신뢰구간을 가진 조정되지 않은 HR은 나이, 성별, CCI, 공존질환(이상지질혈증, 고혈압, 궤양, 병적인 비만, 알코올 사용장애, 흡연 관련 진단), 추적관찰기간에 맞게 조정된 Cox's model 을 사용하여 평가하였다. 유의수준은 p -value <0.05에서 귀무가설을 기각하였다. 통계분석은 SAS 프로그램(SAS 9.4)를 이용하였다.

본 연구는 아주대학교 병원 기관윤리위원회 승인을 받아 진행하였습니다 (AJIRB-MEDMDB-15-503).

연구 결과

2002년부터 2013년까지의 건강보험공단 표본코호트 자료(n = 1,125,691명)에서 183,261명의 제2형 당뇨병을 가진 환자 집단이 확인되었다. 제외기준에 해당하는 혈당강하제를 처방받지 않은 환자 101,729명, 30세 이하 112명, 인슐린 단독 처방 5,999명, 병용요법 61,246명, 약물순응도 80% 미만 4,621명은 제외되었으며, 혈당강하제 단독요법 치료를 받는 환자 9,554명이 추적관찰 대상 환자로 선정되었다. Fig. 1은 환자 선택 및

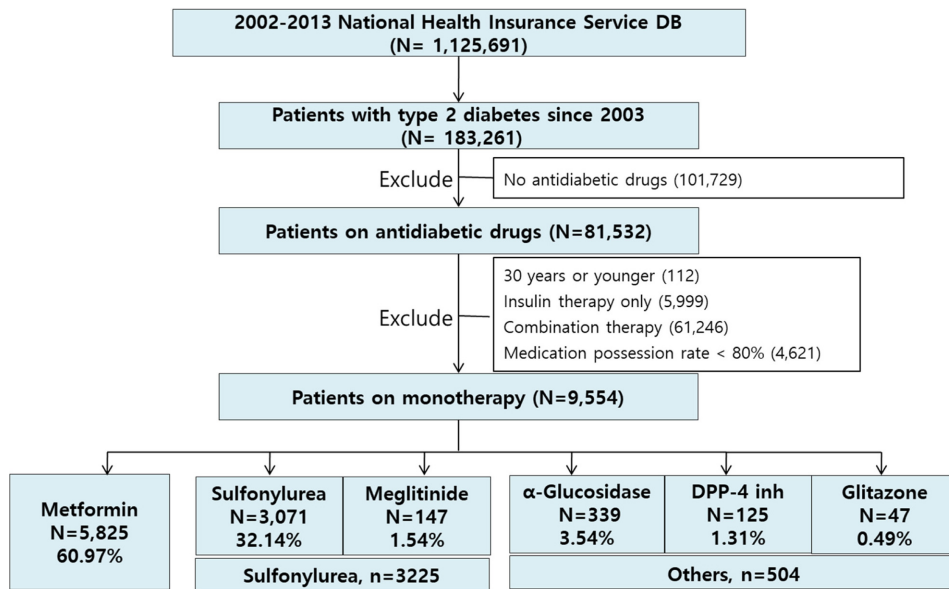


Fig. 1. Flowchart of study design with subjects on antidiabetic drugs

데이터 추출과정이다.

메트포르민군은 5,825명, 설포닐유레아군 3,225명, 기타약물군은 504명이었다. 전체 환자의 특성으로 전반적으로 연령은 60대가 가장 많았고, 두번째로 메트포르민군은 50대, 설포닐유레아군과 기타군은 70대였다. 남녀 성비는 1.03이며 여자가 남자보다 많았다. CCI값은 1.0 (1.0)이었고, 혈당강하제 단독요법 환자로서 공존질환이 적은 특성을 보였다. 전체 환자 중 0.14%가 병적인 비만이 있었으며, 1.50%가 알코올 사용 장애, 0.12%가 흡연 관련 진단이 있었다. 또한, 69.10%의 환자는 이상지질혈증이 있었으며, 74.19%는 고혈압, 4.29%는 췌장염이 있었다. 전체 평균 추적관찰기간은 2.04년이었으며 메트포르민군은 평균 1.72년, 설포닐유레아군은 평균 3.21년이였다. 전반적으로 64.61%의 환자가 3년 이하, 9.45%의 환자가 7년 이상 추적관찰되었다. 환자기본정보에서는 연령과 CCI, 공존질환(이상지질혈증, 췌장염, 알코올 사용장애), 추적관찰기간에서 유의미한 차이가 있었다. 하지만 성별, 고혈압, 병적인 비만, 흡연관련 진단에서는 유의미한 차이가 없었다(Table 1).

평균 추적관찰기간 2.04년(IQR 3.18년) 동안 메트포르민군 5,825명 중 740 (12.70%)명, 설포닐유레아군 3,225명 중 696 (21.58%)명, 기타군 504명 중 107 (21.23%)명에서 암이 발생하였다. 설포닐유레아군 12692.43환자-년, 메트포르민군 13577.78환자-년, 기타군 1257.81환자-년으로 설포닐유레아군과 메트포르민군은 큰 차이가 없었다. 발생률/100환자-년은 각 군별 5.48, 5.45, 8.51이였다(Table 2).

설포닐유레아군을 비교대상으로 할 때 메트포르민군에서 다변수로 조정된 HR은 0.74 (95% confidence interval [CI], 0.66-0.83; $p < 0.0001$)로 암발생 위험도가 26% 감소하였다.

조정된 HR로서 메트포르민군과 기타군 사이에 암 발생 위험의 차이는 없었다 (95% confidence interval [CI], 0.85-1.29; $p = 0.6581$) (Table 2).

메트포르민군에서 설포닐유레아군과 비교하여 특정 암 종류에 따른 위험도 평가로서 나이, 성별, CCI, 공존질환, 추적관찰기간을 반영하여 조정된 HR은 폐암(0.46, 95% CI, 0.31-0.66; p), 간암(0.41, 95% CI, 0.31-0.54; p), 위암(0.51, 95% CI, 0.35-0.73; p)이었으며, 위험성이 설포닐유레아군에 비하여 메트포르민군에서 낮았다(Table 3).

고찰

혈당강하제 단독요법으로 치료받은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 인구집단 기반 후향적 코호트 연구에서 메트포르민이 설포닐유레아와 비교하여 암 발생 위험이 낮았다. 새로 진단받은 제2형 당뇨병 환자에서 생활습관개선과 함께 경구 혈당강하제 단독요법으로 시작하는 것이 일반적이지만 경우에 따라 병용요법이 필요할 수 있기 때문에 장기적으로 단독요법 치료를 하면서 전향적 임상 연구에 참여할 충분한 환자수를 확보하는 것은 어려움이 있다. 본 연구는 실제임상데이터를 활용한 후향적 코호트로서 제한적이지만 장기간 관찰 집단연구로서 단독요법을 사용한 당뇨병 환자의 암 발생 위험도를 평가하였다. 약물역학연구 설계는 혼란변수에 특히 민감하며 병용요법과 교차요법이 주요 혼란변수이다. 본 연구에서는 혈당강하제 투여 환자 81,532명 중 단일요법으로 지속한 환자는 9,554 (11.72%)명이며, 병용요법 환자는 61,246 (75.12%)명으로 다수의 환자가 포함되었다. 병용요법에서 암 발생에 미치

Table 1. Clinical characteristics of patient with T2DM on antidiabetic monotherapy, 2003-2013

	Metformin	Sulfonylurea	Others	Total	p-value
N (%)	5825 (60.97%)	3225 (33.76%)	504 (5.28%)	9554 (100%)	
Age (years)					
30-39	194 (3.33%)	52 (1.61%)	16 (3.17%)	262 (2.74%)	
40-49	790 (13.56%)	284 (8.81%)	60 (11.90%)	1134 (11.87%)	
50-59	1654 (28.39%)	651 (20.19%)	99 (19.64%)	2404 (25.16%)	
60-69	1723 (29.58%)	1063 (32.96%)	157 (31.15%)	2943 (30.80%)	<0.0001
70-79	1195 (20.52%)	879 (27.26%)	123 (24.40%)	2197 (23.00%)	
≥80	269 (4.62%)	296 (9.18%)	49 (9.72%)	614 (6.43%)	
Sex					
Woman	2988 (51.30%)	1620 (50.23%)	234 (46.43%)	4842 (50.68%)	
Man	2837 (48.70%)	1605 (49.77%)	270 (53.57%)	4712 (49.32%)	0.3019
Charlson comorbidity index (CCI)					
Median (IQR)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	2.0 (2.0)	1.0 (1.0)	<0.0001
0	586 (10.06%)	532 (16.50%)	61 (12.10%)	1179 (12.34%)	
1	2911 (49.97%)	1215 (37.67%)	165 (32.74%)	4291 (44.91%)	
2	1411 (24.22%)	735 (22.79%)	126 (25.00%)	2272 (23.78%)	
3	551 (9.46%)	345 (10.70%)	62 (12.30%)	958 (10.03%)	
4	216 (3.71%)	201 (6.23%)	35 (6.94%)	452 (4.73%)	<0.0001
5	78 (1.34%)	97 (3.01%)	15 (2.98%)	190 (1.99%)	
6	29 (0.50%)	37 (1.15%)	16 (3.17%)	82 (0.86%)	
≥7	43 (0.73%)	63 (1.95%)	24 (4.77%)	130 (1.36%)	
Comorbidities					
Hyperlipidemia	4529 (77.75%)	1709 (52.99%)	364 (72.22%)	6602 (69.10%)	<0.0001
Hypertension	4291 (73.67%)	2411 (74.76%)	386 (76.59%)	7088 (74.19%)	0.2349
Pancreatitis	254 (4.36%)	111 (3.44%)	45 (8.93%)	410 (4.29%)	<0.0001
Morbid obesity	12 (0.13%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)	13 (0.14%)	0.0115
Alcohol use	83 (1.42%)	41 (1.27%)	19 (3.77%)	143 (1.50%)	<0.0001
Smoking	7 (0.12%)	2 (0.06%)	2 (0.40%)	11 (0.12%)	0.1176
Duration of follow-up (years), Median (Interquartile range)					
Median (IQR*)	1.74 (0.75-3.08)	3.21 (1.22-5.92)	1.31 (0.58-3.55)	2.04 (0.84-4.02)	<0.0001
≤3	4297 (73.77%)	1523 (47.23%)	353 (70.05%)	6173 (64.61%)	
>3 to ≤5	900 (15.45%)	678 (21.02%)	69 (13.69%)	1647 (17.24%)	
>5 to ≤7	369 (6.34%)	425 (13.18%)	37 (7.35%)	831 (8.70%)	<0.0001
>7 to ≤9	150 (2.58%)	289 (8.96%)	22 (4.36%)	461 (4.83%)	
>9	109 (1.87%)	310 (9.61%)	23 (4.57%)	442 (4.62%)	

*IQR: interquartile range

는 영향에 대한 평가가 명확하지 않을 수 있어 단독요법 환자로만 분석하였다.¹³⁾

2005년 Evans 등이 당뇨병환자에서 메트포르민 사용과 암 발생위험 감소의 연관성을 보여준 이후, 여러 역학 연구들이 보고되고 있다.⁶⁾ 메트포르민 연구 24개를 분석한 메타분석에 따르면 코호트 연구에서 메트포르민 사용자의 암 위험도가 약 30% 유의하게 낮았다(RR = 0.70, 95% CI, 0.67-0.73).⁹⁾ 설포닐유레아의 사용이 모든 종류의 암 발생 위험을 증가시킨다고

하였으며(RR = 1.55, 95% CI, 1.48-1.63), 메트포르민이 설포닐유레아에 비해 암 발생 위험을 감소시킨다는 것에 대한 본 연구 결과와 유사하다. 메트포르민은 당뇨병치료 가이드라인에서 1차 약물요법으로 추천되기 때문에 약물요법 시작 후 추적관찰 기간이 길고, 설포닐유레아는 메트포르민보다 후에 사용되므로 추적관찰기간이 짧을 수 있으며, 이로 인해 기간에 의한 immortal bias가 있을 수 있다.¹³⁾ 본 연구 기간은 2002-2013년으로 2003년부터 혈당강하제 단독요법 투여를 하는 당

Table 2. Incidence and hazard of cancer in patients with T2DM on antidiabetic monotherapy

Groups	Patients (n) Patient years(PY)	Incidence, n (%) Incidence rate/100PYs	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Sulfonylurea	3225 12,692.43	696 (21.58%) 5.48/100 PYs	Reference, 1	Reference,1
Metformin	5825 13,577.78	740 (12.70%) 5.45/100 PYs	0.82 (0.74-0.91)*	0.74 (0.66-0.83)**
Others	504 1,257.81	107 (21.23%) 8.51/100 PYs	1.44 (1.18-1.77)***	1.05 (0.85-1.29)

Note: * $p = 0.0002$. ** $p < 0.0001$. *** $p = 0.0005$. Multivariable Cox's regression model depicting HRs adjusted for age, sex, CCI, hyperlipidemia, hypertension, pancreatitis, morbid obesity, alcohol use disorders, smoking-related diagnoses, and duration of follow-up.

Table 3. Incidence and hazard of specific cancers in patients with T2DM on antidiabetic monotherapy

Cancers	Metformin (n=5,825)	Sulfonyl urea (n=3,225)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Total incidence	740 (12.70%, 100%)	696 (21.58%, 100%)	0.82 (0.74-0.91)*	0.74 (0.66-0.83)*
Colorectum	74 (1.27%, 10.00%)	80 (1.37%, 11.49%)	0.75 (0.54-1.04)	0.73 (0.52-1.04)
Lung	52 (0.89%, 7.03%)	80 (1.37%, 11.49%)	0.48 (0.34-0.69)*	0.46 (0.31-0.66)*
Liver	98 (1.68%, 13.24%)	151 (4.68%, 21.70%)	0.47 (0.36-0.61)*	0.41 (0.31-0.54)*
Breast	40 (0.69%, 5.41%)	12 (0.37%, 1.72%)	2.31 (1.20-4.45)*	1.50 (0.75-2.99)
Stomach	58 (1.00%, 7.84%)	81 (2.51%, 11.64%)	0.53 (0.37-0.75)*	0.51 (0.35-0.73)*
Bladder	24 (0.41%, 3.24%)	12 (0.37%, 1.72%)	1.66 (0.81-3.40)	1.83 (0.86-3.89)
Kidney	12 (0.21%, 1.62%)	10 (0.31%, 1.44%)	0.95 (0.39-2.28)	1.00 (0.39-2.59)

Note: * $p < 0.05$. Adjusted HRs were derived after adjustment for age, sex CCI, hyperlipidemia, hypertension, pancreatitis, morbid obesity, alcohol use disorders, smoking-related diagnoses, and duration of follow-up.

노병 환자의 전체 추적관찰기간이 2.01년이며, 메트포르민군의 추적관찰기간은 1.74년, 설폰닐유레아군의 추적 관찰기간 3.21년으로 길었다. 혈당강하제 약물치료를 설폰닐유레아로 처음부터 시작한 환자가 상당히 많고 메트포르민보다 오랜기간 사용하였다. 메트포르민을 시작한 환자는 단독요법을 오랜기간 유지하지 않는 처방양상을 보이며, 단독요법을 3년 이내 사용하는 환자의 비율이 높았다(메트포르민 vs. 설폰닐유레아 73.77% vs. 47.23%). 설폰닐유레아군 12692.43환자-년, 메트포르민군 13577.78환자-년으로는 큰 차이가 없었으며, 기타군 1257.81환자-년으로 가장 짧았다. 발생률/100환자-년은 각 군별 5.48, 5.45, 8.51로 설폰닐유레아군과 메트포르민군은 유사하며 기타군은 환자-년이 매우 작아 발생률이 높게 분석되었다.

기타군은 대상 환자가 적었고, 알파 글루코시다아제 억제제, DPP-4 억제제, 글리타존이 포함되었으며 여러 약물이 혼재되어 단독요법으로 가장 많은 약물군인 설폰닐유레아 대비 메트포르민군을 비교하였다. DPP4I 등 연구기간 이후에 많이 사용되는 혈당강하제의 암예방에 미치는 영향은 이후의 데이터베이스에서 약물군을 비교할 수 있을 것이다.

메트포르민의 항암효과는 활성화된 AMPK가 mTOR을 억제하여 초기 암 및 암 줄기세포에서 세포사멸을 유도하는 것으로 알려져 있으며 최근에는 종양세포의 세포사멸에 관여하

는 CD8+ 종양침투 림프구(tumor-infiltrating lymphocytes)의 수를 증가시키고 기억세포(memory cell)의 생성을 촉진하여 결국 종양 성장 억제를 유발한다는 것이 명백하게 나타났다.^{14,15)} 설폰닐유레아 단독요법과 암 발생 위험 증가와 관련된 기전은 인슐린 분비를 증가시키는 것과 관련이 있다고 하지만 아직 명확히 밝혀지지 않았으며, 이러한 암 발생 위험의 차이는 메트포르민의 항암기전 효과일 가능성이 높다.

본 연구 결과, 특정 암 종류에 대한 암 발생 위험 분석은 메트포르민 단독요법이 설폰닐유레아군 대비 폐암, 간암, 위암 발생 위험 감소와 관련이 있었다.

영국은 General Practice Research Database (GPRD)를 사용하여 메트포르민과 다른 혈당강하제의 사용이 폐암 발생률과 연관성이 있는지 환자-대조군 연구를 이용하여 평가하였다. 그 결과 메트포르민의 장기간 사용은 폐암 발생률 변화와 관련이 없었으며(OR = 1.21, 95% CI, 0.97-1.50), 설폰닐유레아의 경우 약간 감소하였고(OR = 0.64, 95% CI, 0.50-0.83), 인슐린의 경우 약간 증가하였다(OR = 1.33, 95% CI, 1.04-1.71).¹⁶⁾ 하지만 당뇨병환자에서 메트포르민 요법과 폐암 발생 위험에 대한 메타분석 결과에 따르면 메트포르민의 사용이 폐암 발생의 위험을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다(RR = 0.71, 95% CI, 0.55-0.95, $p = 0.02$).¹⁷⁾ 당뇨병환자에서 간암 예방을 위한

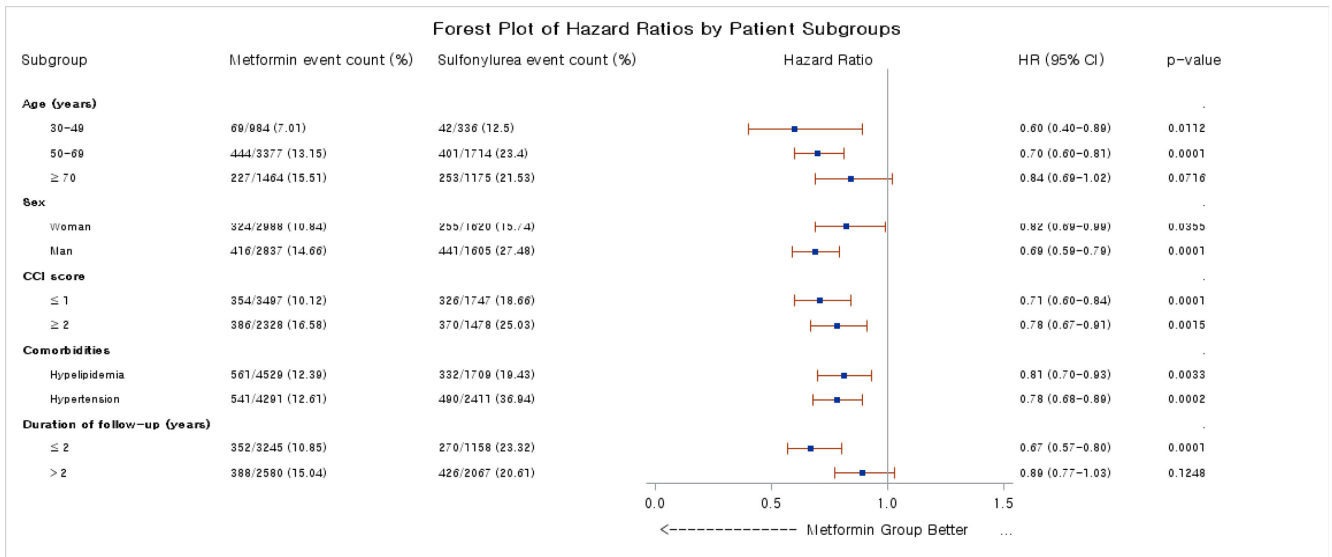


Fig. 2. Forest plot of hazard ratios for cancer risk by subgroups of patient with T2DM on antidiabetic monotherapy

메트포르민의 역할에 대한 메타분석 결과에 따르면 메트포르민은 간암 발생의 위험을 62% 낮추는 것으로 나타났다(OR = 0.38, 95% CI, 0.24-0.59, $p < 0.001$).¹⁸⁾ 하지만 이탈리아의 Friuli, Venezia, Giulia 지역의 건강정보시스템 데이터베이스를 이용한 연구에서는 메트포르민 사용자는 전체 소화기암 발생 위험이 0.99 (95% CI, 0.992-0.994)로 감소를 보였으며, 간암 발생의 경우에도 통계적으로 유의하게 감소하였으나 위험도의 감소 정도는 1% (adjusted HR, 0.99; 95% CI, 0.989-0.996)로 사소한 차이였다.¹⁹⁾ 2011년 대만은 국민건강보험 데이터베이스를 이용하여 전향적 코호트 연구에서 메트포르민 사용자는 전체 암 발생의 위험도가 0.12 (95% CI, 0.08-0.19)로 유의하게 암 발생이 감소하였지만, 위암 발생의 위험도는 1.14 (95% CI, 0.42-4.73)로 대조군과 차이를 보이지 않았다.²⁰⁾ 또한, 최근 대만의 국민건강보험자료를 이용한 후향적 코호트 연구에서는 메트포르민 사용자는 위암 발생 위험이 유의하게 감소(HR = 0.45, 95% CI, 0.36-0.56)하였으며, 메트포르민 사용 기간이 21~46개월인 경우의 위험도는 0.42 (95% CI, 0.33-0.54), 46개월 이상인 경우 0.12 (95% CI, 0.09-0.16)로 사용기간 증가에 따라 위암의 위험도가 감소하였다.²¹⁾ 이러한 연구들은 연구 디자인, 혼란변수, 통계모델의 차이로 인해 암발생 위험감소 정도나 위험도의 범위가 매우 크며, 환자의 지역, 환경적 특성, 치료적 습관의 차이가 매우 크며, 직접적인 비교가 불가능하다. 따라서 현재 메트포르민과 다른 혈당강하제의 사용과 암 발생 위험을 보는 추가적인 장기간의 전향적 무작위 연구들이 진행되고 있으며 우리나라에서도 장기간의 암발생에 대한 평가가 필요할 것으로 보인다.

결론

이 연구는 메트포르민 단독요법이 설폰닐우레아 단독요법과 비교하여 암 발생 위험이 26% 감소하는 것을 밝혔다. 또한, 폐암, 간암, 위암의 위험률이 메트포르민군에서 낮게 나타났다.

감사의 글

아주대학교 교내연구비(S2019-G0001-00165)의 지원을 받아 수행하였습니다. 연구 자료 추출에 도움을 준 아주대학교 임상약학 연구실의 추은정에게 감사드립니다.

참고문헌

1. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293(2):194-202.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1103-23.
3. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):867S-71S.
4. 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(2):254-8.
5. Chen YC, Kok VC, Chien CH, Horng JT, Tsai JJ. Cancer risk in patients aged 30 years and above with type 2 diabetes receiving antidiabetic monotherapy: A cohort study using metformin as the comparator. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1315-23.
6. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*

- 2005;330(7503):1304-5.
7. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1620-5.
 8. Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, *et al.* Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: Results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35(1):119-24.
 9. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: A meta-analysis using primary data of published studies. *Metab Clin Exp* 2013;62(7):922-34.
 10. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310(5754):1642-6.
 11. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577-85.
 12. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, *et al.* Metformin: Multifaceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2(12):896-917.
 13. Suissa S and Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: Time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 2012;35(12):2665-73.
 14. Chae YK, Arya A, Malecek MK, *et al.* Repurposing metformin for cancer treatment: Current clinical studies. *Oncotarget* 2016;7(26):40767-80.
 15. Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E, Udono H. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(6):1809-14.
 16. Bodmer M, Becker C, Jick SS, Meier CR. Metformin does not alter the risk of lung cancer: A case-control analysis. *Lung Cancer* 2012;78(2):133-7.
 17. Zhang Z, Bi Y, Li S, *et al.* Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(1):11-4.
 18. Zhang Z, Zheng Z, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(7):2347-53.
 19. Valent F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2015;29(8):1056-61.
 20. Lee M, Hsu C, Wahlqvist ML, Tsai H, Chang Y, Huang Y. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in taiwanese: A representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011;11(1):20.
 21. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY)* 2016;8(8):1636-49.