ORIGINAL ARTICLE

여성 방광암 발생 위험 인자로서의 대사 건강 상태에 관한 연구: 우리나라 여성의 국민건강보험공단 국가 건강검진 자료 활용

한다운¹, 안순태¹, 김종욱¹, 오미미¹, 문두건¹, 한경도², 박홍석¹

¹고려대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ²송실대학교 정보통계·보험수리학과

A Study on Metabolic Health Status as a Risk Factor for Female Bladder Cancer Incidence: Analysis From the National Health Checkups Database of Korea

Da Eun Han¹, Sun Tae Ahn¹, Jong Wook Kim¹, Mi Mi Oh¹, Du Geon Moon¹, Kyungdo Han², Hong Seok Park¹

¹Department of Urology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Statistics and Actuarial Science, Soongsil University, Seoul, Korea

Purpose: This study investigated metabolic health status as a risk factor for female bladder cancer using the National Health Checkups databases of Korea.

Materials and Methods: We defined obesity if body mass index was ≥ 25 kg/m² and normal weight as < 25 kg/m². Metabolic unhealthiness was defined when 3 or more criteria of metabolic syndrome were met. A total of 11,461,618 women who took National health Checkups between 2009 and 2012 were categorized as metabolic healthy normal weight (MHNW), metabolic unhealthy normal weight (MuHWN), metabolic health obese (MHO), and metabolic unhealthy obese (MuHO). Multivariable-adjusted Cox regression was done to analyze the hazard ratio of bladder cancer.

Results: The mean age was 48 ± 11.55 years and body mass index was 23.19 ± 2.13 kg/m². During 5.4 ± 1.1 years of follow-up, 3,893 patients were newly diagnosed with bladder cancer. Compared to MHNW group, the hazard ratio of MuHWN group and MuHO group were 1.237 and 1.288, respectively, while 0.997 in the MHO group. As the number of metabolic unhealthy criteria increased, the cumulative incidence of bladder cancer increased.

Conclusions: As a result of a large-scale study conducted on the female population in Korea, the risk of bladder cancer increased with metabolic unhealthiness. Even with normal weight, if metabolically unhealthy, the risk of bladder cancer increased. The greater the degree of metabolic unhealthiness, the higher the risk of bladder cancer. Education on metabolic healthiness concerning female bladder cancer is necessary.

Key Words: Female, Bladder cancer, Obesity, Metabolic health

Received June 18, 2021

Revised July 7, 2021

Accepted July 29, 2021

Corresponding author:

Hong Seok Park

Email: dr4you@korea.ac.kr

https://orcid.org/0000-0001-7287-2682

서론

비만은 지난 40년 동안 전세계적으로 약 3배 이상 증가하였다. 최근 미국 자료에 의하면 성인 남성의 35%, 여성

의 40%가 비만으로 진단되었고, 우리나라 또한 성인 비만 유병률은 빠른 추세로 증가하고 있다.^{1,2} 비만은 단순히 지방이 많다는 것에 그치지 않는다. 과도한 지방은 암을 포함한 다양한 급성, 만성 질환을 야기한다. 그 중 비만의

로 야기되는 내분비적 질환들의 발생이 서로 연관되어 있다는 연구가 보고됨에 따라 단순 체중이 아닌 환자의 대사적 건강 상태의 개념이 도입되기 시작되었다. 정상 체중일 지라 하더라도 비만과 연관된 내분비적 질환들을 앓고 있는 환자와 비만이라 할지라도 내분비적 질환이 없는 환자에 대하여 여러 연구들이 진행되고 있다.¹ 현재까지 통용되는 대사적 건강 상태의 정의는 없지만, 대사적 건강 상태와 여러 암 발생률과의 관계성이 연구되고 있다.^{3,4}

방광암은 세계적으로 발생률 3%로 전체 암의 12위를 차지하고 있으며 남성에서는 6위, 여성에는 10위 이하로 성별에 따라 그 발생률 격차가 큰 암이다.⁵ 그 원인으로는 발암 물질의 대사 과정의 차이, 성 호르몬의 비율 차이 등으로 연구된 바 있으며, 여성은 혈뇨의 원인을 평가하는 진료 과정에 있어서 남성에 비해 방광암 진단 시기가 늦어 진단 시 분화도가 나쁘고 진행된 상황이기 때문에 암 사망률이 높은 경향성을 보였다.⁶⁻⁹ 따라서 방광암은 그 발생과 진행, 예후에 남녀의 차이가 있다. 우리나라 남성의 경우 이미 대사적 건강 상태와 방광암 발생의 관계성이 연구되었다. 우리나라 남성 인구로 진행한 연구에서 정상 체중이라도 대사적으로 불건강한 경우가 그렇지 않는 경우에 비해 방광암의 발생률이 증가하였고, 대사적 위험인자 수와 발생률은 양적인 연관성이 있었다. 즉, 대사적으로 불건강할수록 방광암 발생률 또한 증가하였다.¹⁰

하지만 현재까지 우리나라 여성 인구의 대사적 건강 상태에 따른 방광암 발생에 대한 연구는 없었다. 따라서 이 연구는 우리나라 여성의 대사적 건강 상태가 방광암 발생의 독립적 위험 요인 인지를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 데이터와 연구 대상

국민건강보험공단은 정부가 운영하는 보험기관으로 우리나라의 약 98% 인구가 가입되어 있고, 보험 가입자는 2년에 한번 공단에서 제공하는 건강검진을 받을 수 있다.¹¹ 2013년도 통계자료에 의하면 국민건강보험공단 가입자의 약 68%가 공단에서 제공하는 건강검진을 받으므로 건강검진 데이터는 대한민국 국민의 검사 결과, 질병의 진단, 치료 등 광범위한 정보를 담고 있다.¹² 이 연구에서는 건강검진 빅데이터 중 여성 집단의 나이, 병력, 복용 약물, 사회적 과거력, 신체 지수와 국제표준질병사인분류

(International Statistical Classification of Diseases, 10th revision, ICD-10)에 기반한 질환 등을 알아보았다.

2009년 1월부터 2012년도 12월까지 국민건강보험공단을 통해 건강검진을 시행한 여성 인구 중 중복된 경우와 환자 데이터가 불충분한 경우 그리고 이미 방광암 환자인 경우를 제외하여 총 11,461,618명을 대상으로 분석을 진행하였다. 체질량지수는 환자의 몸무게와 키로 계산하였다. 대사적 건강상태는 건강검진 검사 결과로 나누었다. 국제표준질병사인분류(ICD-10)에 따라 C67 코드가 새롭게 부여된 것으로 방광암의 진단을 알 수 있었다.

이 연구 계획안은 고려대학교 구로병원의 연구윤리위원회의 검토와 승인을 받았으므로 연구 대상 사전동의의 필요성은 면제되었다(No. 2017GR0219). 연구 대상의 개인정보 보호를 위하여 환자의 식별 번호는 익명으로 처리하였다.

2. 비만과 대사적 건강의 정의

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 아시안 인종을 위해 제시한 비만도 기준은 다음과 같이 4단계로 집단으로 분류된다. 체질량지수(body mass index) 18.5 kg/m²미만을 저체중, 18.5 kg/m²이상 23 kg/m²미만을 정상체중, 23 kg/m²이상 25 kg/m²미만을 과체중, 25 kg/m²이상 30 kg/m²미만을 비만으로 그리고 30 kg/m²이상을 고도비만으로 제시하였다. 이 연구에서 신체적 비만(physically obese)은 체질량지수 25 kg/m²를 기준으로 25 kg/m²이상인 경우 비만 체중으로 25 kg/m²미만인 경우는 정상 체중으로 정의하였다.¹³

대사적 건강 상태에서 불건강함(metabolic unhealth)은 2001년도 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 Adult Treatment Panel III 보고서에서 제시한 다음의 5가지 진단 기준 중 3가지 이상인 경우로 정의하였다. 복부 둘레가 90 cm 이상인 경우, 혈청 중성지방(triglyceride) ≥150 mg/dL인 경우, 혈청 고밀도 지질단백질(high-density lipoprotein cholesterol) <40 mg/dL인 경우, 혈압 ≥130/85 mmHg이거나 고혈압 약을 먹는 경우 마지막으로 공복 혈당 ≥100 mg/dL이거나 당뇨약을 먹는 경우이다.¹⁴ 대사적 건강 상태를 진단할 때 5분 이상 휴식 후 측정된 혈압과 8시간 이상 금식 후 시행한 혈청검사 결과를 사용하였다. 그 외 현재 흡연자이고 5

갑년 이상인지, 하루에 30 g 이상 알코올을 섭취하는지, 1 주일에 1회 20분 이상 운동을 하는지 등의 데이터는 자가 문진 결과에서 알 수 있었다.

비만도에 따른 방광암 발생 위험비를 알아보기 위하여 WHO에서 아시안 인종을 위해 제시한 비만도로 하위 집단을 나누어 분석해 보았다. 체질량지수와 대사적 건강 상태를 조합하여 다음과 같이 집단을 나누어 보았다. 정상 체중이면서 대사적으로 건강한 집단(metabolic healthy normal weight), 정상 체중이면서 대사적으로 불건강한 집단(metabolic unhealthy normal weight), 비만 체중이면서 대사적으로 건강한 집단(metabolic healthy obese) 그리고 비만 체중이면서 대사적으로 불건강한 집단(metabolic unhealthy obese)의 방광암 발생 위험비를 구해보았다. 방광암은 80% 이상이 65세 이상의 인구에서 첫 진단이 된다.¹⁵ 따라서 65세를 기준으로 집단을 나누고, 각 집단을 앞서 나눈 4개의 하위 집단으로 나누어 방광암 발생 위험비를 알아보았다.

3. 통계 분석

연구 대상의 흡연력, 음주력, 질환의 진단 여부 등과 같은 범주형 자료는 표본의 수와 백분율을 제시하고 연령, 체질량 지수 등과 같은 연속형 자료는 평균과 표준편차를 제시하였다. 다변량 Cox 회귀 분석을 통해 각 변수 간 영향이 보정된 방광암 발생의 위험비와 신뢰구간을 분석해보았다. 환자의 흡연력, 음주력, 주기적으로 운동을 하는지 여부와 소득 분위를 통제 변수로 지정하였고 p값은 0.001 미만일 때 통계학적으로 유의미하다고 분석하였다. 통계 프로그램으로는 SAS 버전 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 연구 대상 집단의 기본 특성

이 연구에서는 2009년도 1월부터 2012년도 12월까지 건강보험공단에서 건강검진을 시행한 여성 환자의 데이터 중 중복되는 경우에는 첫번째로 시행한 데이터를 사용하였고, 분석을 진행하기에 데이터가 불충분한 환자나 이미 방광암 진단 코드가 있는 환자를 제외하였다. 총 11,461,618명의 검진 결과가 분석되었다. 그 중 정상 체

중이고 대사적으로 건강한 집단은 6,961,274명, 대사적으로 불건강한 집단은 1,445,034명으로 각 60.74%, 12.61%를 차지하였다. 비만 체중 중 대사적으로 건강한 집단은 1,348,898명 불건강한 집단은 1,706,412명으로 각각 11.77%, 14.88%를 차지하였다. 즉, 우리나라 여성은 약 60%가 신체적, 대사적으로 모두 건강한 상태임을 알 수 있었다.

4개 집단의 기본적 특성을 Table 1에 정리해 보았다. 추적 관찰 기간은 평균적으로 5.4 ± 1.1 년으로 평균 나이는 48 ± 11.55 세, 평균 체질량지수는 23.19 ± 2.13 kg/m²이었다. 추적 관찰 기간 동안 총 3,893명의 방광암 환자가 발생하였다. 따라서 우리나라 여성에서의 방광암 발생 인년은 10,000명당 0.62인년임을 알 수 있었다.

신체적으로 비만인 집단과 아닌 집단으로 나누어 시행한 분석 결과 체질량지수가 25 kg/m² 미만인 정상 체중군에 비해 25 kg/m² 이상인 비만 체중군의 나이, 흡연력, 음주력, 운동량, 당뇨, 고혈압, 고지혈증 및 복부 둘레, 혈압, 공복 혈당과 지질단백질 값 모두가 통계학적으로 유의미하게 차이가 있었다(p<0.001). 그 중 흡연력, 음주력과 운동량은 정상 체중인 경우가 비만 체중군에 비해 백분위 값이 높았고, 반대로 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 복부 둘레, 혈압 공복 혈당과 지단백질 불균형은 비만 체중군에서 높았다.

2. 대사적 건강 상태와 방광암 발생의 연관성

체질량지수와 대사적 건강 상태를 진단하는 5가지 기준에 해당하는지 유무에 따라 보정된 방광암의 발생 위험비를 다변량 Cox 회귀분석으로 알아보았다(Table 2). 먼저 WHO에서 아시안 인종을 위해 제시한 비만도 기준으로 나눠보면 체질량지수 18.5 kg/m²에서 23 kg/m²를 기준으로 체질량지수가 높으면 방광암 발생 위험이 높았고, 위험비의 크기도 비만도가 증가하면서 증가하였다. 반대로 저체중에 해당하는 경우에는 통계적으로 발생률의 차이가 없었다. 5가지의 대사증후군의 기준 요인들 모두 각 기준에 해당하여 대사적으로 불건강하면 방광암 발생 위험이 높았다. 발생 위험비 중에서 고밀도 지단백이 낮은 요인의 값이 가장 높았다. 통제 변량은 환자의 나이, 흡연력, 음주력, 운동 여부와 소득 분위수로 지정하였다.

대사적 건강 정도에 따른 방광암 발생 누적 발생률을 카플란-마이어 생존 분석을 이용하여 그래프로 제시하였다

Table 1. Baseline characteristics of subjects stratified by body mass index and metabolic health status

Characteristic	Body mass index <25 (kg/m ²)		Body mass index ≥25 (kg/m ²)	
	Healthy	Unhealthy	Healthy	Unhealthy
Number	6,961,274	1,445,034	1,348,898	1,706,412
Age (yr)	44.04±13.5	61.13±11.61	49.06±12.43	58.52±11.79
<40	2,357,429 (33.86)	34,375 (2.38)	236,124 (17.5)	76,609 (4.49)
40–65	4,066,449 (58.42)	841,249 (58.22)	960,155 (71.18)	1,073,992 (62.94)
>65	537,396 (7.72)	569,410 (39.4)	152,619 (11.31)	555,811 (32.57)
Smoking	298,919 (4.29)	55,603 (3.85)	49,703 (3.68)	61,284 (3.59)
Drinking	77,033 (1.11)	9,692 (0.67)	14,353 (1.06)	12,828 (0.75)
Exercise	3,140,395 (45.11)	559,715 (38.73)	602,692 (44.68)	651,594 (38.19)
Diabetes	119,131 (1.71)	340,065 (23.53)	28,517 (2.11)	408,377 (23.93)
Hypertension	665,981 (9.57)	845,459 (58.51)	249,557 (18.5)	1,064,366 (62.37)
Dyslipidemia	612,757 (8.8)	765,699 (52.99)	178,012 (13.2)	817,552 (47.91)
Body mass index (kg/m ²)	21.35±2.03	22.86±1.65	27.12±2.06	27.92±2.51
WC (cm)	71.53±6.23	79.15±6.18	83.13±6.98	87.89±6.88
Systolic BP (mmHg)	114.63±13.57	129.4±15.62	120.71±13.95	131.33±15.4
Diastolic BP (mmHg)	71.52±9.22	78.76±10	75.08±9.37	80.26±9.98
FBG (mg/dL)	90.26±13.42	107.98±30.34	92.02±13.65	108.44±29.4
TG (mg/dL)	189.53±34.13	206.2±43.11	200.95±34.63	207.62±41.41
HDL (mg/dL)	61.7±15.93	51.74±16.74	59.2±16.08	51.37±16.86
LDL (mg/dL)	110.17±30.95	122.18±39.72	121.38±31.6	123.32±38.24

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Smoking: either current smoker or more than 5 pack-years, Drinking: 30 g or more of alcohol consumer per day, Exercise: having 20 minutes or more exercise on 1 day per week, Diabetes: fasting blood glucose level ≥100 mg/dL or taking medication, Hypertension: resting blood pressure ≥130/80 mmHg or taking medication, Dyslipidemia: fasting triglyceride serum level ≥150 mg/dL, high density lipoprotein <40 mg/dL, WC: waist circumference, BP: blood pressure, FBG: fasting blood glucose, TG: triglyceride, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein.

(Fig. 1). 대사적 불건강함에 해당하는 요인의 개수가 증가할수록 통계학적으로 유의미하게 방광암 누적 발생률이 증가하였다($p<0.001$). 즉, 대사적으로 불건강한 정도가 심할수록 방광암 발생 위험성은 증가함을 알 수 있었다.

환자의 신체적 비만도와 대사적 건강도 중 방광암 발생의 위험 요인으로서의 영향력을 비교하기 위하여 체중과 대사적 건강 상태를 기준으로 나눈 4개의 하위 집단의 보정된 위험비를 다변량 Cox 회귀분석으로 알아보았다(Table 3). 정상 체중이고 대사적으로 건강한 군을 기준으로 비만 체중이고 대사적으로 건강한 군의 방광암 발생 위험성은 차이가 없었다(위험비, 0.997; 신뢰구간, 0.887–1.12). 반면 대사적으로 불건강한 2개의 집단 모두 기준 집단에 비해 방광암 발생 위험도가 증가하였다. 대사적으로 불건강하고 비만 체중인 집단의 발생 위험비가 가장 높았다(위험비, 1.288; 신뢰구간, 1.187–1.398). 따라서 대사적 건강상태가 단순 체중보다는 방광암 발생의 더 큰 기여도를 가진 위험 요인임을 유추해 볼 수 있었다.

또다른 하위 집단 분석으로는 나이 65세를 기준으로 분류하고 하위 집단을 다시 4개로 나누어 분석을 진행해 보

았다(Table 4). 그 결과 65세 기준 미만인 집단, 이상인 집단 모두에서 기준 집단에 비해 대사적으로 불건강한 집단이 신체적 비만과 상관없이 방광암 발생 위험성이 높았다.

마지막으로 체질량지수를 WHO에서 아시안 인종을 위해 제시한 비만도 기준으로 나누고 하위 집단 분석을 해 보았다(Fig. 2). 비만이 심해질수록 방광암 발생 위험성은 증가하는 추세로 보이나, 모든 비만도 집단에서 대사적으로 건강한 집단은 기준 집단과 차이가 없었다. 그와 다르게 대사적으로 불건강한 집단은 저체중 집단을 제외한다면 모든 비만도에서 방광암 발생 위험성이 증가하였다.

고 찰

이 연구에서는 우리나라 여성의 빅데이터를 이용하여 대사적 건강이 방광암 발생의 독립적 위험 요인인지를 알아보았다. 대사적으로 건강하고 정상 체중인 집단과 비교하였을 때 대사적으로 불건강한 집단은 정상 체중이라 할지라도 방광암 발생 위험이 1.237배 증가하였다(위험비, 1.237; 신뢰구간, 1.137–1.345). 즉, 대사적으로 불건

Table 2. Association between bladder cancer incidence and each metabolic health status criteria

Variable	Number	Bladder cancer events	Duration, person-years	Incidence rate, per 1,000 person-years	Multivariable-adjusted, hazard ratio* (95% CI)
Body mass index (kg/m ²)					
<18.5	662,013	116	3,450,098.73	0.03362	0.867 (0.717–1.048)
18.5–23	5,270,477	1,343	28,023,179.01	0.04792	1 (reference)
23–25	2,473,818	1,002	13,341,792.63	0.0751	1.110 (1.023–1.205)
25–30	2,642,578	1,240	14,241,563.24	0.08707	1.112 (1.029–1.202)
>30	412,732	192	2,172,699.62	0.08837	1.260 (1.083–1.466)
WC (cm)					
>90	7,508,000	1,743	39,970,820.81	0.04361	1 (reference)
≤90	3,953,618	2,150	21,258,512.42	0.10114	1.138 (1.066–1.214)
Hypertension					
No	7,202,349	1,345	38,322,069.58	0.0351	1 (reference)
Yes	4,259,269	2,548	22,907,263.64	0.11123	1.191 (1.108–1.279)
Diabetes					
No	8,396,860	2,217	44,854,186.32	0.04943	1 (reference)
Yes	3,064,758	1,676	16,375,146.9	0.10235	1.191 (1.116–1.27)
TG (mg/dL)					
No	8,323,408	2,029	44,322,894.53	0.04578	1 (reference)
Yes	3,138,210	1,864	16,906,438.69	0.11025	1.201 (1.126–1.281)
HDL (mg/dL)					
No	7,405,177	1,746	39,379,744.44	0.04434	1 (reference)
Yes	4,056,441	2,147	21,849,588.78	0.09826	1.225 (1.149–1.307)
Metabolic health status					
Healthy	8,310,172	1,763	44,261,406.66	0.03983	1 (reference)
Unhealthy	3,151,446	2,130	16,967,926.57	0.12553	1.267 (1.185–1.355)

Bladder cancer incidence were higher in each and every metabolic unhealthy criteria.

CI: confidence interval, WC: waist circumference, TG: triglyceride, HDL: high-density lipoprotein.

*Adjusted for age, smoking history, alcohol history, exercise history, and income level.

Fig. 1. Cumulative probability of bladder cancer by Kaplan-Meier estimates of survival curves. The subgroups were divided into six groups by the number of components of metabolic health status criteria (log-rank test, $p < 0.001$). As the number of metabolic unhealthy criteria increased, the cumulative incidence of bladder cancer increased.

강함은 방광암 발생 독립적 위험 요인인 것을 알 수 있었다. 또한, 대사적 불건강함을 정의하는 5가지의 기준에 부합하는 개수가 많아질수록 방광암의 누적 발생률은 유의미하게 증가하였다. 이는 대사적으로 불건강할수록 방광암이 발생할 위험이 높다는 것을 의미한다. Table 2에 제시한 하위 집단 분석을 보면 비만도를 기준으로 다변량 Cox 회귀 분석 결과 정상 체중 집단에 비해 비만인 그룹의 위험비가 1 이상으로 확인되었고, 비만도가 높을수록 위험비의 크기도 증가하였다(Table 2). 결론적으로 신체적 비만과 대사적 불건강은 모두 방광암 발생의 위험 요인이고 기여도는 대사적 불건강함이 더 큼을 유추해 볼 수 있었다.

이 연구와 같은 결과를 도출한 여러 선제 연구가 있었다. 우리나라 남성을 대상으로 비만도와 대사적 불건강함이 방광암에 미치는 영향을 알아본 연구에 따르면 비만하거나 대사적으로 불건강할 시 방광암 발생 위험비가 높았다.¹⁰ 유럽의 11개의 코호트 연구들로 시행한 메타 분석에서도 비만은 방광암의 발생을 증가시키는 결론이 도출

Table 3. Comparison of bladder cancer incidence among the 4 groups stratified by metabolic health status and weight

Group	Number	Bladder cancer events	Duration, person-years	Incidence rate, per 1,000 person-years	Multivariable-adjusted, hazard ratio* (95% CI)
Metabolic healthy normal weight	6,961,274	1,411	37,041,637.36	0.03809	1 (reference)
Metabolic unhealthy normal weight	1,445,034	1,050	7,773,433.01	0.13508	1.237 (1.137–1.345)
Metabolic healthy obese	1,348,898	352	7,219,769.3	0.04876	0.997 (0.887–1.120)
Metabolic unhealthy obese	1,706,412	1,080	9,194,493.56	0.11746	1.288 (1.187–1.398)

Compared to metabolic healthy normal weight group, bladder cancer incidence was higher in both metabolic unhealthy normal weight group and metabolic unhealthy obese group. Conversely, there was no difference in the incidence of bladder cancer in the metabolic healthy obese group.

CI: confidence interval.

*Adjusted for age, smoking history, alcohol history, exercise history and income level.

Table 4. Subgroup analysis stratified by age 65 for bladder cancer incidence

Age (yr)	Number	Bladder cancer events	Duration, person-years	Incidence rate, per 1,000 person-years	Multivariable-adjusted, hazard ratio* (95% CI)
<65					
Metabolic healthy normal weight	6,423,878	823	3,4138,438.75	0.02411	1 (reference)
Metabolic unhealthy normal weight	875,624	327	4,733,397.24	0.06908	1.219 (1.156–1.285)
Metabolic healthy obese	1,196,279	197	6,375,848.85	0.0309	1.045 (0.973–1.123)
Metabolic unhealthy obese	1,150,601	395	6,171,373.92	0.06401	1.095 (1.040–1.152)
≥65					
Metabolic healthy normal weight	537,396	588	2,903,198.61	0.20254	1 (reference)
Metabolic unhealthy normal weight	569,410	723	3,040,035.77	0.23783	1.172 (1.049–1.309)
Metabolic healthy obese	152,619	155	843,920.45	0.18367	0.981 (0.822–1.172)
Metabolic unhealthy obese	555,811	685	3,023,119.64	0.22659	1.154 (1.035–1.287)

In both subgroups, metabolic unhealthy groups have higher bladder cancer incidence than metabolic health groups regardless body mass index.

CI: confidence interval.

*Adjusted for age, smoking history, alcohol history, exercise history and income level.

Fig. 2. Subgroup analysis of bladder cancer incidence hazard ratio stratified by body mass index and metabolic health status. Except for body mass index <18.5 kg/m², all subgroups' metabolic unhealthy status have higher bladder cancer incidence. CI: confidence interval. *Adjusted for age, smoking history, alcohol history, exercise history, and income level.

되었다.¹⁶ 대사적으로 불건강함과 방광암 발생에 관련하여 유럽에서 진행한 코호트 연구들의 체계적 문헌 고찰에서 대사증후군이 진단된 남성 환자에서 방광암 발생이 증가하였다.¹⁷ 이와는 다르게 상반된 결과를 도출한 연구들도 있었다. 우리나라 건강보험공단의 데이터를 이용하여

시행된 전향적 코호트 연구에 따르면 나이, 흡연력과 성별을 통제하였을 때 체질량지수와 방광암의 발생률은 성별에 따라 상이했다. 남성으로 시행한 분석에서 체질량지수 23.0–24.9 kg/m²이 대조군일 때 25–29.9 kg/m² 군은 19% 방광암 발생률이 높았고 30 kg/m² 이상 군은 차

이가 없었다. 여성의 경우 대조군과 통계적으로 차이가 없었다.¹⁸ 네덜란드의 남성 인구를 시행한 전향적 코호트에서는 체질량지수가 증가할수록 방광암의 발생률이 줄어드는 결과를 발표하였다.¹⁹ 따라서 아직 비만과 대사적 건강 상태 모두 방광암과의 연관성이 정립되어 있지 않다.

이 연구는 남성 인구를 대상으로 시행되었던 선제 연구 결과와 다른 점이 있었다. 같은 기간 동안 남성 인구를 대상으로 시행된 연구와 비교하면 남성은 평균 체질량지수 $24.2 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$ 로 여성보다 높았고, 방광암 발생 인년 또한 10,000명당 2.79로 약 4.5배 높았다. 또한 다변량 통제를 통한 하위 집단 분석에서 남성은 여성과 달리 정상 체중의 대사적으로 건강한 대조군에 비해 비만 체중의 대사적으로 건강한 집단이 6.6% 더 방광암이 생기는 결과를 보였다.¹⁰ 즉, 남성은 대사적으로 건강해도 비만 체중이라면 여성보다 방광암 발생에 취약함을 알 수 있다. 이는 남성 비만과 여성 비만의 차이로 설명할 수 있다. 신체 구성의 남녀 차이는 여러 연구로 정립되었다. 여성은 남성의 비해 근육 대비 지방의 양이 많고 체질량지수가 증가하여도 이 경향성은 유지된다. 하지만 여성은 갈색 지방의 양이 많고 피하로 지방의 축적이 이루어지는 반면 남성은 갈색 지방의 양이 적고 내장 지방으로 축적이 이루어진다.^{20,21} 내장 지방은 활동성 있는 내분비 기관으로 이해되고 있으며 adipokines을 포함하는 여러 proinflammatory cytokines, procoagulant cytokines의 분비로 결국 인슐린 저항성을 생성한다. 이는 대사증후군의 첫 시발점으로 이해되고 있다. 이런 내장 지방의 활동이 다양한 growth factor, angiogenesis factor뿐 아니라 세포 사멸을 억제하여 많은 암의 발생과의 연관성을 설명하고 있다.²² 즉, 성호르몬의 영향으로 남성은 비만이라면 내장 지방의 축적이 여성보다 유의하며, 아직 대사적 질환이 진단되지 않았더라도 방광암 발생에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

이 연구의 한계점으로는 첫째, 암 진단 코드로 방광암의 진단 여부는 분석에 포함하였으나 진단된 방광암의 세부 사항은 분석하지 못하였다. 방광암의 분화도와 병기 등 방광암의 악성도에 관련된 데이터를 분석에 포함시키지 못하였다. 방광암의 재발률과 암에 의한 사망률 또한 포함되지 못하였다. 둘째로 방광암에 원인으로 가장 연관성이 높은 흡연의 정량 분석이 어려웠다는 것이 있다. 흡연의 정도가 심할수록 방광암의 발생과의 관련성을 분석

하지 못하였다. 셋째로 건강보험공단의 건강검진을 시행한 인구 집단 자체의 선택적 편향 가능성이다. 대부분 건강하고 건강에 관심이 많은 사람일수록 건강검진을 받을 가능성이 높기 때문이다. 넷째, 연구 대상의 사회적 과거력 중 이 연구의 결과와 상관성이 있는 식이 습관을 알지 못하였다. 마지막으로 첫 건강검진 데이터만으로 분석을 진행하였다는 점이다. 환자의 대사적 건강상태는 시간에 따라 달라질 수 있는 점이 분석에 포함되지 못하였다. 같은 맥락으로 첫 건강검진을 받기 이전 연구 대상이 얼마동안 대사적으로 불건강한 상태였는지 알 수 없었다. 하지만 연구의 인구집단이 우리나라 여성뿐 아니라 동부아시아 여성의 보편성을 대표할 만큼 표본의 수가 크다는 것과 암 진단 코드는 방광암이 진단되는 모든 환자에게 부여되므로 방광암의 발생률의 신뢰성이 높다는 강점이 있다. 또한 우리나라 여성의 대사적 불건강함이 방광암의 독립적 위험 요인 인자라는 것을 밝힌 첫 연구로서 그 의미가 있다. 앞으로 방광암의 병리학적 데이터와 연구 대상의 상세한 임상적 데이터를 사용한 연구가 추가적으로 필요하겠다.

결론

우리나라 여성 인구를 대상으로 진행한 대규모 연구 결과 대사적 불건강함은 방광암 발생의 독립적 위험 요인이다. 대사적 불건강의 정도가 심할수록 방광암의 발생 위험성도 높아졌다. 또한 정상 체중일지라도 대사적으로 건강하지 않다면 방광암에 걸릴 위험성이 높아지기에 단순 체중 관리뿐 아니라 대사적 건강의 중요성에 대한 교육이 필요하다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

ORCID

Da Eun Han, <https://orcid.org/0000-0002-6395-5651>

Sun Tae Ahn, <https://orcid.org/0000-0003-1233-5951>

Jong Wook Kim, <https://orcid.org/0000-0003-2228-0640>

Mi Mi Oh, <https://orcid.org/0000-0002-1232-2598>

Du Geon Moon, <https://orcid.org/0000-0002-9031-9845>

Kyungdo Han, <https://orcid.org/0000-0002-6096-1263>

Hong Seok Park, <https://orcid.org/0000-0001-7287-2682>

REFERENCES

1. Yoo HJ. Pathogenesis and clinical implications of metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically obese normal weight (MONW) subjects. *J Korean Diabetes* 2014;15:12-6.
2. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism* 2019;92: 51-60.
3. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:2402-11.
4. Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:427-34.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
6. Cantwell MM, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A, Michaud DS. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. *Int J Cancer* 2006;119:2398-401.
7. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 2014;120: 555-61.
8. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2016;69:300-10.
9. Hoffman KL, Lerner SP, Smith CL. Raloxifene inhibits growth of RT4 urothelial carcinoma cells via estrogen receptor-dependent induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *Horm Cancer* 2013;4:24-35.
10. Kim JW, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Cheon J, Han K, et al. Increased incidence of bladder cancer with metabolically unhealthy status: analysis from the National Health Checkup database in Korea. *Sci Rep* 2020;10:6476.
11. Kim JW, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Han K, Park HS. Incidence of prostate cancer according to metabolic health status: a nationwide cohort study. *J Korean Med Sci* 2019;34:e49.
12. Lee YH, Han K, Ko SH, Ko KS, Lee KU. Data analytic process of a nationwide population-based study using National Health Information Database established by National Health Insurance Service. *Diabetes Metab J* 2016;40:79-82.
13. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2000.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
15. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci (Basel)* 2020;8:15.
16. Lin Y, Wang Y, Wu Q, Jin H, Ma G, Liu H, et al. Association between obesity and bladder cancer recurrence: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018; 480:41-6.
17. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, De Nunzio C, Briganti A, et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. *Int J Urol* 2015;22:22-32.
18. Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123:1892-6.

19. Goldbohm RA, Balder HE, van de Bosch LC, Preller L, Schouten LJ, van den Brandt PA. Is body weight associated with risk of bladder cancer? Philadelphia (PA): American Association for Cancer Research; 2006.
20. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Valera RD, Torriani M, Miller KK, et al. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol Sex Differ* 2018;9:28.
21. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 2012;3:13.
22. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.