



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2014년 8월
석사학위 논문

소아청소년 비만에서
흑색가시세포증의 정도와 위치에
따른 고인슐린혈증 및
인슐린저항성과의 상관관계

조선대학교 대학원

의 학 과

김 호 영

소아청소년 비만에서
흑색가시세포증의 정도와 위치에
따른 고인슐린혈증 및
인슐린저항성과의 상관관계

Relation of acanthosis nigricans scales and locations
to hyperinsulinemia and insulin resistance
in obese children

2014년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

김 호 영

소아청소년 비만에서
흑색가시세포증의 정도와 위치에
따른 고인슐린혈증 및
인슐린저항성과의 상관관계

지도교수 문 경 래

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2014년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

김 호 영

김호영의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교 수 양은석 印

위 원 조선대학교 교 수 김은영 印

위 원 조선대학교 교 수 문경래 印

2014년 5월

조선대학교 대학원

목차

ABSTRACT	ii
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
III. 결과	8
IV. 고찰	17
V. 결론	21
참고문헌	22

ABSTRACT

Relation of acanthosis nigricans scales and locations to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese children

Kim Ho Young

Advisor : Prof. Moon Kyung Rye, M.D. Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Objectives: This study investigated the clinical significance of acanthosis nigricans scales and locations to validate the relation of hyperinsulinemia and insulin resistance in obese children.

Methods: We conducted a retrospective analysis of clinical records of obese children who visited to Chosun university hospital between January 2013 and February 2014 due to their obesity. Five anatomical sites were examined to evaluate acanthosis nigricans; the neck, axilla, elbow, knuckle, and knee. The neck and axilla were graded for severity on a scale from 0 to 4. The knuckle, elbow, and knee were graded either present or absent. Additionally, the neck texture was measured on a scale from 0 to 3. Clinical characteristics, such as age, gender, blood pressure, height, weight, BMI, waist/hip circumference ratio, fasting plasma glucose and insulin level,

lipid profile, liver function test, HbA1C, c-peptide and HOMA-IR were compared according to the presence and severity of acanthosis nigricans. Pearson correlation coefficient were calculated to determine the relation of AN total score in fasting insulin and HOMA-IR. Also locations of acanthosis nigricans were evaluated.

Results: Among 55 children, - 24 boys and 31 girls with a mean age of 12 years (ranged 5-19 years) - 37(70.9%) children had acanthosis nigricans. A consensus score of acanthosis nigricans was calculated by summing the scores of five locations. The diagnostic categories were; No acanthosis nigricans group (n=16, 29.1%), mild group (n=18, 32.7%), moderate group (n=11, 20.0%), severe group (10, 18.2%). Elevated acanthosis nigricans total score was strongly associated with elevated BMI, triglyceride and c-peptide in all groups. Elevated acanthosis nigricans total score was also strongly associated with elevated fasting insulin and HOMA-IR. We also found the neck was the highest frequency of the presence of acanthosis nigricans. But acanthosis nigricans on axilla was strongly associated with elevated fasting insulin and HOMA-IR .

Conclusion: To estimate scales and locations of acanthosis nigricans could be useful as a clinical alternative for determining hyperinsulinemia and insulin resistance in obese children.

Key words : Acanthosis nigricans, Hyperinsulinemia, Insulin resistance, Obese children

1. 서론

비만(obesity)은 지방세포의 수가 증가하거나 크기가 커져 체내에 과도한 양의 지방이 축적된 상태로 현재 전 세계적으로 대두되고 있는 심각한 건강문제이다¹⁾. 최근 우리나라에서도 경제성장과 더불어 서구적인 식사 습관의 변화, 자동차 이용 및 컴퓨터 사용 등 좌식 생활의 증가와 운동량의 감소로 인해 소아청소년 비만의 유병률이 급속히 증가하고 있다. 불과 20~30년 전까지만 해도 소아청소년의 건강을 유해하는 요인은 영양부족으로 인한 저체중이었으나, 2000년대 이르러 국내 소아청소년의 비만 인구는 급격히 증가하는 추세이고, 2008년 국민건강영양조사에 따른 소아청소년 비만 유병률은 10.2% 나 된다²⁾. 소아청소년 비만은 관리 및 치료가 어려워 성인 비만으로 쉽게 이행되는 경우가 많으므로 영아기부터 조기에 선별 후 체계적으로 관리하여 성인 비만을 예방하는 것이 중요하다.

소아청소년 비만의 정도를 평가하기 위한 방법으로 다양한 기준이 있고 현재 비만도 및 체질량 지수를 비만 선별의 지표로 사용하고 있으며 피부주름두께, 허리둘레-신장비 등이 추가적으로 이용되고 있다. 이외에도 최근 소아청소년 비만 환자의 피부에서 관찰되는 흑색가시세포증(acanthosis nigricans, AN)이 비만의 정도를 평가하고 향후 성인병 발생의 위험도를 예측하는데 우수하다는 보고들이 발표되고 있다³⁻⁶⁾.

흑색가시세포증은 비만 환자에서 흔하게 관찰되는 피부 병변으로 피부가 거칠고 두꺼우며 불규칙한 피부 주름과 갈색 색소 침착을 특징으로 한다. 발생 부위는 다양하며 목, 겨드랑이, 무릎, 팔꿈치, 서혜부 굴곡면, 손·발가락 관절 등에서 발견될 수 있다. 1890년 흑색가시세포증의 개념이 처음 도입된 이후⁷⁾, 1976년 Kahn⁸⁾ 등에 의해 비만 환자에서 나타나는 흑색가시세포증이 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과 연관되어 있다고 보고하였다. 인슐린 저항성은 체지방이 증가 할수록 높아지는 경향이 있고 당뇨병이 나타나기 수개월 혹은 수년 전에 나타나며 향후 성인이 되어 지방대사와 심혈관계 건강에 독립적이 영향을 끼치기 때문에 흑색가시세포증과 대사이상에 관련된 연구가 활발하게 진행되고 있는 상태이다⁹⁾.

우리나라에서도 소아청소년 비만 환자에게서 흑색가시세포증과 고인슐린혈증 및

인슐린 저항성과의 관계를 비교한 연구가 여러 개 보고되고 있다¹⁰⁻¹¹⁾. 그러나 흑색가시세포증의 발생 부위에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 관계를 비교한 연구는 없는 상태이다.

따라서 본 연구에서는 소아청소년 비만 환자에게서 흑색가시세포증의 중증도를 정량적으로 측정하여 이 흑색가시세포증이 비만으로 인한 대사 합병증 중의 하나인 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성을 예측하는 척도로서의 유용성이 있는지 확인하고, 발생 위치 중 특히 어느 부위가 고인슐린혈증과 인슐린 저항성에 더 영향을 주는지 알아보고자 하였다. 또한 이 연구를 바탕으로 흑색가시세포증이 비만으로 인한 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성을 나타내는 임상적 지표로 유용하게 사용되어 질 수 있는 지 평가하여 소아청소년 비만의 심각성과 그 유해성을 인식하여 장기간의 추적관찰에 도움이 되고자 하였다.

11. 대상 및 방법

1. 연구대상

2013년 1월부터 2014년 2월까지 조선대학교병원 소아청소년과를 방문하여 비만으로 진료를 받았던 19세 미만의 소아청소년을 대상으로 하였다. 비만으로 방문한 환자 총 109명 중에서 비만으로 정의할 수 있는 비만도가 20% 이상이었던 57명(52.3%)의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 표준체중은 2007년 질병관리본부·대한소아과학회에서 발표한 소아·청소년 표준 성장도표를 기준으로 신장별 체중 백분위의 50백분위수 값을 표준체중으로 하였다. 방문당시 당뇨와 고혈압과 같은 대사 합병증이 있는 환자 2명은 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 신체 계측

연구대상으로 선정된 55명 환자의 의무기록을 통하여 각 환자의 진단명, 나이, 성별, 키, 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 수축기혈압, 이완기혈압을 확인하였다. 키와 체중을 계측하여 체질량지수(body mass index; BMI, kg/m^2)를 구하였고, 허리둘레와 엉덩이둘레를 측정하여 허리둘레/엉덩이둘레 비율(waist/hip circumference ratio; W/H ratio)을 확인하였다.

2) 혈청 검사

혈청검사는 전날 밤 10시부터 9시간에서 12시간 동안 금식 후 혈액을 채취하여 시행한 결과를 기준으로 하였고, 공복시 포도당(fasting glucose)과 공복시 인슐린(fasting insulin), 총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein; HDL), 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein; LDL), 간 기능검사(aspartate aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; ALT), 당화혈색소(HbA1C), c-펩타이드(c-peptide)를 확인하였다.

인슐린 저항성의 지표로는 HOMA-IR(Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance)을 사용하였고 계산은 $[\{\text{공복 혈장 인슐린}(\mu\text{IU/mL}) \times \text{공복 혈장 포도당}(\text{mmol/L})\} / 22.5]$ 로 하였으며 그 값이 3.16 이상인 경우를 기준으로 인슐린 저항성이 있는 것으로 정의하였다¹²⁾.

3) 흑색가시세포증

흑색가시세포증의 발현 정도는 1999년 James¹³⁾ 등이 Diabetes Care에서 발표하였던 A Quantitative Scale of Acanthosis Nigricans 연구 기준을 바탕으로 5군데의 해부학적인 위치 즉, 목(neck severity), 겨드랑이(axilla), 손가락 관절(knuckle), 팔꿈치(elbow), 무릎(knee)으로 나누어 시진과 촉진을 통한 신체검사로 평가하였다. 목과 겨드랑이에서 발견되는 흑색가시세포증은 발현 정도에 따라서 0점에서 4점의 점수를 부과하였고, 손가락 관절, 팔꿈치, 무릎은 흑색가시세포증의 존재 유무에 따라서 각각 0점과 1점을 부과하였다. 이 중 목에 흑색가시세포증이 있는 경우에는 목 감촉(neck texture)의 정도에 따라서 다시 0점에서 3점을 추가 산정하였다. 흑색가시세포증의 각 위치별 점수를 합산하여 발현 정도를 확인하였고 총 점수 0점인 경우를 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹(No AN), 1-4점을 경증 그룹(Mild AN), 5-9점을 중등도 그룹(Moderate AN) 그리고 10-14점을 중증 그룹(Severe AN)으로 나누어 평가하였다 (Table 1).

Table 1. Scales for acanthosis nigricans.

Score	Description
Neck severity	
0	Absent: not detectable on close inspection.
1	Present: clearly present on close visual inspection, not visible to the casual observer, extent not measurable.
2	Mild: limited to the base of the skull, does not extend to the lateral margins of the neck (usually < 3 inches in breadth).
3	Moderate: extending to the lateral margins of the neck (posterior border of the sternocleidomastoid) (usually 3–6 inches), should not be visible when the participant is viewed from the front.
4	Severe: extending anteriorly (>6 inches), visible when the participant is viewed from the front.
Axilla	
0	Absent: not detectable on close inspection.
1	Present: clearly present on close visual inspection, not visible to the casual observer, extent not measurable.
2	Mild: localized to the central portion of the axilla, may have gone unnoticed by the participant.
3	Moderate: involving entire axillary fossa, but not visible when the arm is against the participant's side.
4	Severe: visible from front or back in the unclothed participant when the arm is against the participant's side.
Neck texture	
0	Smooth to touch: no differentiation from normal skin to palpation.
1	Rough to touch: clearly differentiated from normal skin.
2	Coarseness can be observed visually, portions of the skin clearly raised above other areas.
3	Extremely coarse: "hills and valleys" observable on visual examination.
Knuckle	
0	Absent
1	Present
Elbow	
0	Absent
1	Present
Knee	
0	Absent
1	Present

* 1 inch = 2.54 cm

3. 통계처리

자료의 통계처리는 SPSS(version 17.0) 프로그램을 이용하였고 빈도분석, 독립 T-검정, Pearson 상관분석, 일원배치 분산분석을 하였으며 *P-value*가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 연구대상의 특징

연구대상은 소아청소년 비만 환자 55명으로 성별분포는 남자가 24명(43.6%), 여자가 31명(56.4%)으로 남녀비는 1 : 1.3 이었다. 대상자의 연령분포는 5세에서 19세 사이로 평균연령±표준편차는 12.09±3.20세 였으며 남자의 평균연령은 12.50±3.71세, 여자의 평균연령은 11.77±2.76세 였다. 대상자의 평균 비만도는 37.81±15.02% 였으며 남자의 평균 비만도는 39.41±17.75%, 여자의 평균 비만도는 36.57±12.68% 였으며 비만의 정도에 따른 분류에서 경도비만(30% 미만)은 21명(38.2%), 중증도 비만(50% 미만)은 27명(49.1%), 고도비만(50% 이상)은 7명(12.7%) 이었다 (Table 2).

Table 2. General characteristics of subjects.

	Total (n=55)	Male (n=24)	Female (n=31)
Age (years)	12.09±3.20	12.50±3.71	11.77±2.76
Obesity index (%)	37.81±15.02	39.41±17.75	36.57±12.68

2. 흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 임상적 특징 및 생화학적 검사결과

흑색가시세포증의 각 위치별 점수를 합산하여 발현 정도를 총 점수로 합산하여 평가하였고 총 점수 0점으로 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹은 16명(29.1%), 총 점수 1점 이상으로 흑색가시세포증이 관찰되는 그룹은 39명(70.9%)이었다. 흑색가시세포증이 있는 그룹 39명 중에서 총 점수 1-4점인 경증 그룹(Mild AN)은 18명(32.7%), 5-9점인 중등도 그룹(Moderate AN)은 11명(20.0%), 10-14점인 중증 그룹(Severe AN)은 10명(18.2%)이었다.

흑색가시세포증의 발현과 관련하여 비만 환자의 나이, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 허리둘레/엉덩이둘레 비율은 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹의 발현 정도에 따라 비교하였을 때 의미있는 차이를 없었다. BMI는 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹($25.42 \pm 2.52 \text{ kg/m}^2$) 보다 관찰되는 그룹에서 경증($26.28 \pm 2.72 \text{ kg/m}^2$), 중등도($27.72 \pm 3.38 \text{ kg/m}^2$), 중증 그룹($28.85 \pm 4.57 \text{ kg/m}^2$)으로 정도가 더 심해질수록 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P\text{-value}=0.049$). 비만도는 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹의 발현 정도에 따라 비교하였을 때 모두 증가되어 있었으나 네 그룹에서 의미있는 차이가 없었다.

공복시 혈당은 네 그룹에서 의미있는 차이가 없었으나, 공복시 인슐린은 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹($9.75 \pm 3.17 \text{ mg/dL}$) 보다 관찰되는 그룹에서 경증($12.90 \pm 6.05 \text{ mg/dL}$), 중등도($22.91 \pm 9.71 \text{ mg/dL}$), 중증 그룹($46.28 \pm 34.68 \text{ mg/dL}$)으로 정도가 더 심해질수록 증가하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P\text{-value}=0.001$). 총 콜레스테롤, LDL은 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹의 발현 정도에 따라서 비교하였을 때 의미있게 높지 않았으나, 중성지방은 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹($73.19 \pm 22.51 \text{ mg/dL}$) 보다 관찰되는 그룹에서 경증($123.49 \pm 69.49 \text{ mg/dL}$), 중등도($122.73 \pm 54.18 \text{ mg/dL}$), 중증 그룹($140.80 \pm 47.30 \text{ mg/dL}$)으로 정도가 더 심해질수록 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P\text{-value}=0.008$). HDL은 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹의 발현 정도에 따라서 비교하였을 때 의미있게 낮지 않았고, 지방간의 수치

를 나타내는 AST, ALT 와 HbA1C도 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹의 발현 정도에 따라서 비교하였을 때 의미있게 높지 않았다. c-peptide 는 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹(2.00 ± 0.49 ng/mL) 보다 관찰되는 그룹에서 경증(3.81 ± 2.94 ng/mL), 중등도(3.00 ± 0.97 ng/mL), 중증 그룹(5.02 ± 1.53 ng/mL) 으로 정도가 더 심해질수록 통계적으로 유의한 차이가 있었고 (P -value=0.009), 인슐린 저항성을 알 수 있는 HOMA-IR 수치 역시 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹(2.13 ± 0.76) 보다 관찰되는 그룹에서 경증(3.19 ± 1.83), 중등도(5.45 ± 2.88), 중증 그룹(10.27 ± 6.93) 으로 정도가 더 심해질수록 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (P -value=0.001) (Table 3).

Table 3. Classification of acanthosis nigricans scales and clinical characteristics.

	No AN (n=16)	Mild AN (n=18)	With AN (n=39)		<i>P-value</i>
			Moderate AN (n=11)	Severe AN (n=10)	
Age (years)	11.44±3.07	12.61±3.01	11.27±4.10	13.10±2.60	0.425
Gender (male/female)	4/12	12/6	4/7	4/6	NS
Systolic BP (mmHg)	120.94±20.83	117.22±19.64	121.82±13.28	115.00±13.54	0.772
Diastolic BP (mmHg)	78.75±14.54	75.56±13.38	79.55±11.05	73.50±8.83	0.628
BMI (kg/m ²)	25.42±2.52	26.28±2.72	27.72±3.38	28.85±4.57	0.049
W/H ratio	88.74±6.32	92.61±6.62	90.29±3.21	92.25±7.26	0.342
Obesity index (%)	31.89±9.52	39.84±18.44	36.95±8.03	44.54±19.14	0.183
Fasting glucose (mg/dL)	87.95±8.77	102.76±47.63	94.72±12.03	94.3±20.03	0.549
Fasting insulin (mU/L)	9.75±3.17	12.90±6.05	22.91±9.71	46.28±34.68	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	169.44±37.28	174.33±27.11	159.61±52.55	149.30±55.98	0.454
Triglyceride (mg/dL)	73.19±22.51	123.49±69.42	122.73±54.18	140.80±47.30	0.008
HDL (mg/dL)	46.16±9.49	40.61±9.69	48.22±14.92	39.63±12.44	0.178
LDL (mg/dL)	106.18±40.10	111.95±24.72	99.35±23.47	87.33±19.56	0.220
AST (U/L)	21.12±7.06	30.87±21.80	26.27±8.51	32.27±17.62	0.223
ALT (U/L)	21.90±20.70	38.35±34.22	29.92±21.77	57.92±53.08	0.066
HbA1C (%)	5.13±1.22	5.89±1.53	5.34±0.42	5.46±0.32	0.284
c-peptide (ng/mL)	2.00±0.49	3.81±2.94	3.00±0.97	5.02±1.53	0.009
HOMA-IR	2.13±0.76	3.19±1.83	5.45±2.88	10.27±6.93	0.001

Abbreviations: AN, acanthosis nigricans; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NS, no significant.

3. 흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성

흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증과의 관계를 그래프로 비교 확인하였을 때, 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 흑색가시세포증의 발현 정도가 심하면 심할수록 공복시 인슐린 수치가 상승하였다 (Figure 1A). 또한 인슐린 저항성을 확인하는 HOMA-IR 수치 역시 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 흑색가시세포증의 발현 정도가 심하면 심할 수록 상승하였다 (Figure 1B).

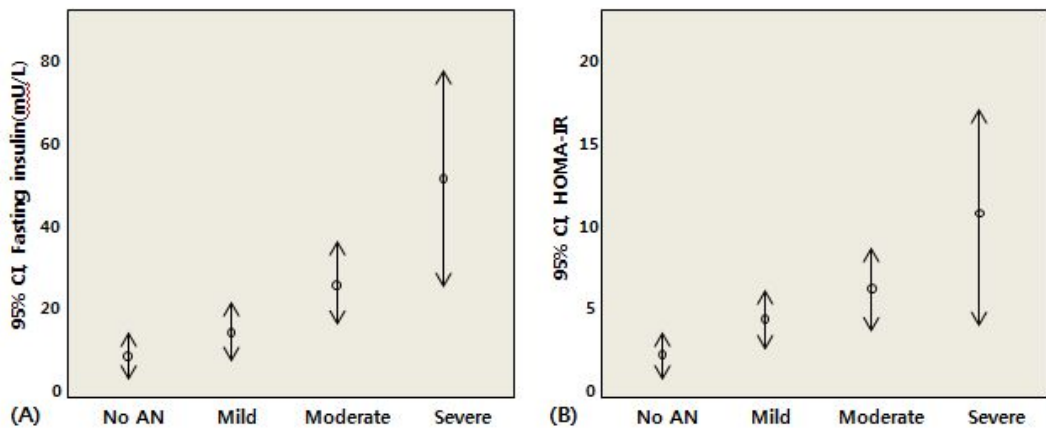


Figure 2. Relation between acanthosis nigricans scales and fasting insulin (A). Relation between acanthosis nigricans scales and HOMA-IR (B).

4. 흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 상관관계

흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 상관관계를 보다 정확하게 확인하기 위하여 Pearson 상관분석을 시행하여 상관계수를 산출하였다. 그 결과 흑색가시세포증의 총 점수가 상승 할수록 공복시 인슐린 수치가 상승하는 양의 상관관계를 보였고 ($r=0.653$, $P\text{-value}=0.001$), 인슐린 저항성을 의미하는 HOMA-IR 수치 역시 상승하는 양의 상관관계를 보였다 ($r=0.664$, $P\text{-value}=0.001$). 이를 바탕으로 소아청소년 비만 환자에서 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 경증, 중등도, 중증 그룹으로 정도가 더 심해질수록 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성이 더 상승하는 양의 상관관계를 확인할 수 있었다 (Table 4).

Table 4. Pearson correlation coefficient of AN total score.

	AN total score coefficient(r)	<i>P-value</i>
Fasting insulin (mU/L)	0.653	0.001
HOMA-IR	0.664	0.001

Abbreviations: AN, acanthosis nigricans.

5. 흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 빈도

흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 빈도를 확인하기 위하여 목의 흑색가시세포증 점수가 0점인 경우를 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹, 1점 이상인 경우를 관찰되는 그룹으로 나누어 두 그룹을 정하였다. 겨드랑이, 손가락 관절, 팔꿈치, 무릎 역시 점수가 0점인 경우를 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹, 1점 이상인 경우를 관찰되는 그룹으로 나누어 두 그룹을 정하였다.

흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 빈도를 분석한 결과 목에서 관찰되는 경우가 39명(70.90%)으로 제일 많았고, 겨드랑이에서 관찰되는 경우가 30명(54.54%)이었으며, 팔꿈치에서 관찰되는 경우가 10명(18.18%)이었다. 손가락 관절과 무릎은 각각 9명(16.36%)으로 가장 적게 관찰되었다 (Figure 2).

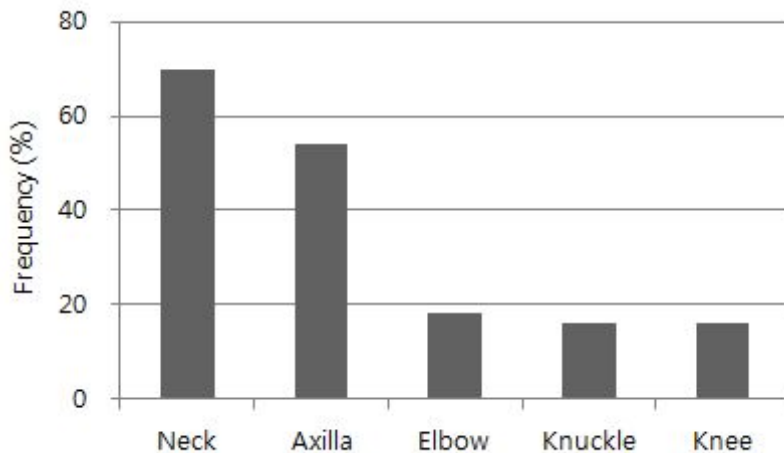


Figure 2. Frequency of locations in acanthosis nigricans.

6. 흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 고인슐린혈증과 인슐린 저항성

흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 고인슐린혈증과 인슐린 저항성과의 관계를 확인하기 위하여 비교분석 하였고 목, 겨드랑이, 손가락 관절, 팔꿈치 및 무릎 모두에서 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 공복시 인슐린과 인슐린 저항성을 판단할 수 있는 HOMA-IR 수치가 더 높은 것을 알 수 있었다.

특히 목과, 겨드랑이 및 팔꿈치에서는 흑색가시세포증이 관찰되는 경우 관찰되지 않는 그룹보다 공복시 인슐린과 HOMA-IR 수치 모두 *P-value* 0.05 미만으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 무릎에서는 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹에서 공복시 인슐린 수치는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았고, HOMA-IR 수치만 유의한 차이를 보였다 (*P-value*=0.009). 그리고 손가락 관절에서는 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹과 관찰되는 그룹에서 공복시 인슐린과 HOMA-IR 수치 모두 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

Table 5. Scales of acanthosis nigricans and clinical characteristics especially fasting insulin, HOMA-IR.

	Fasting insulin (mU/L)			HOMA-IR		
	No AN (n)	With AN (n)	<i>P-value</i>	No AN (n)	With AN (n)	<i>P-value</i>
Neck	9.75±3.17 (16)	24.28±22.70 (39)	0.001	2.13±0.76 (16)	5.64±4.85 (39)	0.001
Axilla	11.93±6.07 (25)	26.82±25.06 (35)	0.004	2.62±1.48 (25)	6.29±5.28 (35)	0.004
Knuckle	17.47±16.74 (46)	33.23±30.92 (9)	0.172	4.14±3.93 (46)	7.07±5.93 (9)	0.067
Elbow	17.51±20.04 (45)	31.50±17.80 (10)	0.047	3.94±4.05 (45)	7.67±4.79 (10)	0.047
Knee	16.53±16.64 (46)	38.05±27.77 (9)	0.051	3.95±3.92 (46)	8.05±5.28 (9)	0.009

Abbreviations: AN, acanthosis nigricans. No AN: score=0, With AN: score≥1

7. 흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 상관관계

흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 상관관계를 보다 정확하게 확인하기 위하여 Pearson 상관분석을 시행하여 상관계수를 산출하였다. 흑색가시세포증이 관찰되는 목, 겨드랑이, 손가락 관절, 팔꿈치, 무릎의 모든 위치에서 공복시 인슐린 수치가 양의 상관관계를 보였다 ($P\text{-value}<0.05$). 특히 겨드랑이에서 Pearson 상관계수 0.614로 공복시 인슐린 수치가 가장 높은 양의 상관관계를 보였다. 또한 흑색가시세포증이 관찰되는 목, 겨드랑이, 손가락 관절, 팔꿈치, 무릎의 모든 위치에서 HOMA-IR 수치 역시 양의 상관관계를 보였으며 ($P\text{-value}<0.05$), 그중 겨드랑이에서 HOMA-IR 수치가 Pearson 상관계수 0.618로 가장 높은 양의 상관관계를 보였다. 이를 바탕으로 소아청소년 비만 환자에서 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과 가장 높은 양의 상관 관계를 갖고 있는 것은 흑색가시세포증이 겨드랑이에서 관찰되는 경우라 할 수 있겠다 (Table 6).

Table 6. Pearson correlation coefficient of acanthosis nigricans locations.

	Fasting insulin coefficient(r)	<i>P-value</i>	HOMA-IR coefficient(r)	<i>P-value</i>
Neck	0.593	0.001	0.606	0.001
Axilla	0.614	0.001	0.618	0.001
Knuckle	0.291	0.031	0.249	0.047
Elbow	0.269	0.047	0.330	0.014
Knee	0.397	0.003	0.348	0.009

V. 고찰

흑색가시세포증은 비만 환자에서 흔하게 발견되는 피부증상으로 과다 색소침착(hyperpigmentation)과 과다 각화(hyperkeratosis)된 두꺼워진 판이 피부에 대칭적으로 나타나는 상태로 주로 목, 겨드랑이 및 서혜부와 같이 피부가 접히는 부분에서 호발한다¹⁴⁾. 이러한 흑색가시세포증이 점점 심해질 경우 유두종성 용기(papillomatosis)로 이어질 수 있고 자칫 잘못하면 피부가 갈라져 염증도 발생할 수 있다.

흑색가시세포증은 피부에 존재하는 인슐린양성장인자(insulin like growth factor)에 대한 수용체가 인슐린 양보다 적어지면서 인슐린이 피부로 엉겨 붙게 되어 피부 표피세포가 증식해 각질세포(keratocyte)가 두꺼워져 발생한다고 알려져 있다. 특히 흑색가시세포증은 인슐린 저항성이 심한 비만 환자와 내분비 계통 이상 환자와 연관되어 있고 드물게는 유전 질환이나 다른 악성 질환과 연관되어 나타난다¹⁵⁻¹⁶⁾.

비만 환자에서 인슐린 저항성이 나타날 경우 여러 가지 대사 이상이 한꺼번에 발생할 수 있는데 이를 “Syndrome X” 라고 Reaven¹⁷⁾ 등이 처음으로 명명하였고, 이후 여러 연구에서 인슐린 저항성으로 인해 고지혈증, 지방간, 고혈압, 당뇨병 같은 성인병이 발병하는 것으로 밝혀졌으며, 현재 이들을 대사증후군(metabolic syndrome)이라고 부르고 있다. 인슐린 저항성으로 인해 성인에서보다 소아청소년 비만 환자에서 쉽게 대사이상과 심혈관계 질환으로 이환되어 대사증후군이 발생할 수 있으므로 이러한 대사증후군이 소아청소년에서 발생하는 것은 더 걱정스러운 것으로 알려져 있다¹⁸⁻¹⁹⁾. 이는 정상적인 사춘기 시기에 인슐린 민감도가 떨어져 있어 생리적으로 인슐린 저항성이 발생하는데²⁰⁾, 비만으로 인하여 이미 사춘기 전에 인슐린 저항성이 발생하면 성장하여 성인이 된 뒤에는 인슐린 저항성이 더욱 더 악화될 수 있기 때문이다. 따라서 소아청소년 비만 환자에서 인슐린 저항성이 나타나는 것이 성인에서 보다 더 심각한 문제라고 할 수 있겠다.

1976년 Kahn⁶⁾ 등이 처음으로 소아청소년 비만환자에서 흑색가시세포증이 인슐린 저항성과 관련되어 있다는 가능성을 제시하였고, 이후 흑색가시세포증과 관련하여

인슐린 저항성을 유발하여 대사증후군의 발병 위험을 높일 수 있다는 연구가 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다³⁻⁶⁾. 하지만 흑색가시세포증의 발현 정도와 발생 위치를 분류하는 통일된 지침이 존재하지 않아 흑색가시세포증의 정도를 정확하게 평가하는데 기준이 없어 그동안 다소 어려움이 있었다. 1989년 Stuart⁸⁾ 등의 연구에서 흑색가시세포증이 얼마나 많은 신체부위에서 발생하는지에 대해 목, 겨드랑이, 팔꿈치, 허벅지 등의 각 부위에 점수를 부과하여 평가하며 정량적 척도의 개발을 처음 시도하였으나 각 부위에 발생하는 흑색가시세포증의 발현 정도를 측정하는 기준은 따로 제시하지 않아 정확한 평가를 하는데에는 한계점이 있었다. 이후 1999년 Burke¹³⁾ 등이 Mexican American을 대상으로 한 연구에서 흑색가시세포증의 발현 정도를 목, 겨드랑이, 손가락관절, 팔꿈치, 무릎 등의 총 5가지 해부학적인 발생 위치에 따라 나누어 점수를 부과하여 평가하였고, 그 결과 흑색가시세포증의 정도가 심할수록 공복시 포도당, 공복시 인슐린, 체질량지수, 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 통계적으로 유의하게 높았으며, HDL은 통계적으로 유의하게 낮았다. 현재 우리나라에서도 소아청소년 비만 환자에서 흔하게 관찰되는 흑색가시세포증의 유병률 및 임상적 의의에 관련한 여러 연구가 보고되고 있으나²¹⁻²³⁾, 흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 발현 정도를 정량적으로 분석하여 비교한 연구는 없는 상태이다.

본 연구에서는 우리나라 소아청소년 비만 환자에서 관찰되는 흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 관계를 비교 분석하였고 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 발현 정도가 심하면 심할수록 BMI, 공복시 인슐린, 중성지방, c-peptide 및 인슐린 저항성을 확인하는 HOMA-IR 값이 통계적으로 의미있게 높아진 것을 확인할 수 있었다. 또한 흑색가시세포증의 발현 정도에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과의 상관관계를 확인하기 위하여 시행한 Pearson 상관분석에서도 흑색가시세포증이 관찰되지 않는 그룹보다 관찰되는 그룹에서 경증, 중등도, 중증 그룹으로 정도가 심해질수록 즉, 흑색가시세포증 총 점수가 상승할수록 공복시 인슐린과 인슐린 저항성 수치가 양의 상관관계가 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러므로 우리나라 소아청소년 비만 환자에서도 흑색가시세포증은 발현 정도가 심하면 심할수록 인슐린 저항성과 깊은

연관이 있다고 할 수 있겠다. 이미 많은 연구들에서 흑색가시세포증이 고인슐린혈증의 유용한 조기발견 도구로 언급되면서 인슐린 저항성 및 대사증후군의 발생 위험을 조기 인식하는 지표로 사용할 것을 권고하고 있고²⁴⁻²⁵⁾, 이번 연구를 통해서도 이러한 점을 다시한번 확인할 수 있었다.

2013년 Katie²⁶⁾ 등의 연구에 따르면 목에서 관찰되는 흑색가시세포증이 인슐린 저항성을 반영하는 가장 예민한 부분으로 이곳에서 흑색가시세포증이 관찰되지 않을 경우 인슐린 저항성이 나타날 가능성이 떨어진다고 하였으며, 목에서 흑색가시세포증의 정도를 정확히 파악하는 것이 향후 대사증후군으로의 진행을 조기 예측하는데 큰 도움이 될 것이라고 하였다. 본 연구에서도 이러한 점을 확인하기 위하여 흑색가시세포증의 발생 위치에 따른 고인슐린혈증과 인슐린 저항성의 관계를 비교 분석하였고 흑색가시세포증이 가장 많이 관찰되는 위치는 목이었으며 그 다음으로 겨드랑이, 팔꿈치 순서였으며 손가락 관절과 무릎에서는 적게 관찰되었다. 그 중 흑색가시세포증이 목과 겨드랑이, 팔꿈치에 있는 경우에는 관찰되지 않는 그룹보다 공복시 인슐린과 인슐린 저항성을 판단할 수 있는 HOMA-IR 수치가 통계적으로 유의한 차이가 있었으며 특히 겨드랑이에서 흑색가시세포증이 있는 경우 고인슐린혈증과 인슐린 저항성과 가장 높은 양의 상관관계를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

소아청소년 비만에서 관찰되는 흑색가시세포증의 정도와 위치에 따른 고인슐린혈증 및 인슐린저항성과의 상관관계를 확인하기 위하여 본 연구를 진행하였으나 일부 한계점을 확인할 수 있었다. 본 연구의 한계점으로 첫째, 전체 대상 연구자 수가 55명으로 적었고, 둘째, 흑색가시세포증의 발현 정도 및 발생 위치에 따른 평가를 하는데 우리나라에서 통용되는 공식적인 방법이 없어 판단하는 기준이 관찰자에 따라 주관적일 수 있으며, 셋째, 본 연구 이후로 추가적인 추적관찰이 진행되지 않아 흑색가시세포증이 관찰되는 소아청소년 비만 환자에서 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성 발생률을 예측만 하였다라는 점을 들 수 있겠다. 그러므로 이번 연구의 이러한 제한점을 보완하기 위하여 전체 대상 연구자 수를 늘리고, 흑색가시세포증의 발현 정도 및 발생 위치에 따른 기준을 객관화시키기 위한 공식화된 방법을 만들며, 본 연구 이후로도 흑색가시세포증이 있는 소아청소년 비만 환자의

연구를 지속적으로 진행한다면 흑색가시세포증이 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성과 향후 대사 증후군의 발생 위험을 나타낼 뿐만 아니라, 비만으로 인한 대사증후군의 발병을 예측하는 척도로써 유용할 것으로 사료된다.

VI. 결론

결론적으로 우리나라 소아청소년 비만 환자에서 신체 검사를 통하여 흑색가시 세포증의 발현 정도와 발생 위치를 비교 분석하면 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성을 예측하는 임상적 지표로 유용하게 사용되어 질 수 있고, 이로 인한 대사증후군의 발생 위험을 조기에 발견하여 소아청소년 시기에 비만의 합병증을 조기진단하고 관리하여 추적관찰 하는데 도움이 될 것으로 사료되며, 이를 바탕으로 한 지속적인 객관적인 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

참고 문헌

- 1) Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(5):1390-8.
- 2) Lee MK, Jekal YS, Kim ES, Lee SH, Jeon JY. BMI, muscular endurance, and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese children. *Korean J Phys Educ* 2009;48(1):535-543.
- 3) Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med.* 1989;87(3):269-72.
- 4) Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR, Shaheb S, Stahn RM. Acanthosis nigricans among native Americans: an indicator of high diabetes risk. *Am J Public Health.* 1994;84(11):1839-42.
- 5) Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1412-6.
- 6) Copeland K, Pankratz K, Gathey V, Immohtichey P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance(HOMA) and dyslipidemia among native American children. *J Okla State Med Assoc.* 2006;99(1):19-24.
- 7) Sedano H0, Gorlin RJ. Acanthosis nigricans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(4):462-7.
- 8) Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med.* 1976;294(14):739-45.
- 9) Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 2004;350(9):855-7.
- 10) Chueh HW, Cho GR, Yoo JH. Clinical significance of acanthosis nigricans in children and adolescents with obesity induced metabolic complications.

Korean J Pediatr. 2007;50(10):987-994.

11) Yu HD, Kim NI, Sim WY, Kim YS, Haw CR. Syndromal acanthosis nigricans with insulin resistance. Korean J Dermatol. 1992;30(3):411-417.

12) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.

13) Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes Care. 1999;22(10):1655-9.

14) Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol. 2007;56(6):901-16.

15) Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebowitz M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(3):590-5.

16) Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. J Am Acad Dermatol. 1989;21(3 Pt 1):461-9.

17) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.

18) D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Masuccio FG, Chiarelli F, et al. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. Obesity (Silver Spring). 2008;16(3):677-83.

19) Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. Atherosclerosis. 2008;197(1):448-56.

- 20) Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989;114(6):963-7.
- 21) Kim DH, Yoon JH, Kim HS, Kim DK, Cheong MY. Gender difference of insulin resistance in obese children and adolescents. *Korean J Pediatr Endocrinol*. 2005;10(1):84-89.
- 22) Lee HS, Lee J, Kang MJ, Choi BM, Lee KH. Serum adiponectin levels and insulin resistance in obese children. *Korean J Pediatr*. 2005;48(5):481-487.
- 23) Choi KH. Obesity and insulin resistance in childhood. *Yeungnam Univ J Med*. 2012;29(2):73-76.
- 24) Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int*. 2003;45(6):701-5.
- 25) Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1009-14.
- 26) Katie S.Payne, Ryan K.Rader, Guido Lastra, William V.Stoecker. Posterolateral Neck texture(Insulin Neck): Early sign of insulin resistance. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):875-7.