Head and Neck
Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(8):447-51 / eISSN 2092-6529
https://doi.org/10.3342/kjorl-hns.2023.00829

Association Between Body Mass Index and the Incidence of Laryngeal Cancer

Chan-Eui Hong[1], Young-Hoon Joo[2], Jin Kook Kim[1], and Jae Hoon Cho[1]

[1]*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Konkuk University, Seoul; and*
[2]*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

체질량지수와 후두암 발병률의 연관성

홍찬의[1] · 주영훈[2] · 김진국[1] · 조재훈[1]

[1]건국대학교 의과대학 이비인후과학교실, [2]가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received August 8, 2023
Revised September 17, 2023
Accepted October 4, 2023
Address for correspondence
Jae Hoon Cho, MD, PhD, MPH
Department of Otorhinolaryngology-Head ans Neck Surgery,
College of Medicine,
Konkuk University,
120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu,
Seoul 05030, Korea
Tel +82-2-2030-7667
Fax +82-2-2030-5299
E-mail jaehoon@kuh.ac.kr

Background and Objectives It is unknown whether the presence of low body mass index (BMI) influences the incidence of laryngeal cancer. In a national population-based study, we investigated their relationship retrospectively.
Subjects and Method Using the data of Korean Health Insurance claims database, we selected adults aged 20 years or older who underwent a national health examination from January 1, 2007 to December 31, 2008 and were followed up until 2015 for the occurrence of laryngeal cancer. The hazard ratio of laryngeal cancer according to BMI and smoking status in the subjects was analyzed and adjusted for factors such as age, sex, alcohol consumption, and exercise status.
Results Finally, a total of 13675470 subjects were included in the study, and we found that laryngeal cancer occurred in 3731 of those subjects. The risk of developing laryngeal cancer was significantly associated with underweight (BMI <18.5 kg/m^2) even after adjustment (hazard ratio of 1.27; 95% confidence interval of 1.11−1.46). There was also a difference according to smoking status. Underweight was not associated with laryngeal cancer in never-smokers, but in ex-smokers and current smokers.
Conclusion Being underweight can increase the risk of laryngeal cancer. In particular, this risk can increase if you drink and smoke at the same time.
Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(8):447-51

Keywords Body mass index; Laryngeal neoplasm; Republic of Korea; Smoking.

서 론

후두암은 상기도에서 가장 흔한 암 종류로 미국에서만 매년 약 1만 명의 신규 환자가 발생하며, 국내에서는 2020년 1203명이 신규 진단되었다.[1)] 후두암은 여성에 비해 남성에서 4.8배 더 흔하게 발생하며, 위험 요인으로는 흡연과 음주가 있다.[2)] 흡연은 후두암과 밀접한 관련이 있는데, 비흡연자에 비해 흡연자의 위험율은 10배 이상 높으며, 중증 흡연자들의 경우 30배 이상으로 증가한다.[3,4)] 음주량도 후두암 발생과 선형적인 관계를 보인다.[5)] 체질량 지수(body mass index, BMI)도 두경부암의 위험 요인으로 알려져 언급되고 있지만, 이 관련성은 아직 불명확하다. BMI와 두경부암의 관계는 흡연과 음주에도 영향을 받는다고 보고되었지만, 이 또한 모호하다.[6)]

본 연구에서는 한국인을 대상으로 BMI와 후두암의 관련성과, BMI, 흡연, 음주와의 상호관계가 후두암 발생에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대상 및 방법

자 료

한국 국립건강보험공단(Korea National Health Insurance Service, KNHIS)은 한국의 공공의료보험자로, 사실상 전국민을 대상으로 의료보험을 제공하고 있다.[7] KNHIS는 환자의 인적 정보, 진단, 치료, 처방 기록 등을 보유하고 있다.[8] 진단은 International Classification of Disease, 10th Edition, clinical modification (ICD-10-CM)을 기반으로 분류되는데, 후두암에 대한 코드는 C32.0-32.3, 32.8 및 32.9이다. KNHIS는 가입자들에게 2년마다 키, 몸무게 및 혈압을 포함한 건강검진 서비스를 제공하면서 설문을 통해 흡연, 음주, 신체 활동과 같은 건강관련 행동에 대한 자료를 수집한다.

연구 대상

2007년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 KNHIS 건강검진을 받은 20세 이상 성인 총 17656993명을 대상으로 하였다. 그중 이미 후두암을 진단받은 1790명과 자료가 누락된 779013명은 연구에서 제외하였다. 또한 다른 암을 진단받고 방사선 치료, 수술 또는 항암요법을 받은 환자들도 제외하여 최종적으로 13675470명이 포함되었으며 이들을 2015년까지 추적관찰 하였다. 최종 대상자들의 건강검진 당시 나이, 흡연 상태(비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자), 흡연 기간, 음주 상태(비음주자, 적정 음주자: 하루 한번 이하만 음주, 폭음자: 하루 두 번 이상 음주), 운동 여부(전혀 하지 않음, 한주에 1-4회, 한주에 5회 이상), 동반 질환(고혈압, 당뇨, 고지혈증), 키, 몸무게, BMI에 대한 정보를 수집하였다.

BMI의 분류

BMI는 체중을 키의 제곱으로 나눈 값으로 단위는 kg/m^2이다. 세계보건기구는 동양인을 BMI에 따라 다음과 같이 5단계로 분류하는데, 본 연구에서도 이 분류를 사용하였다: 저체중(<18.5 kg/m^2), 정상(18.5-22.9 kg/m^2), 과체중(23.0-24.9 kg/m^2), 비만 1단계(25.0-29.9 kg/m^2), 비만 2단계(≥30.0 kg/m^2).[9,10]

통계 분석

Cox 비례위험 모델을 사용하여 BMI 분류와 흡연 상태에 따른 후두암 발생 위험률(hazard ratio)과 이에 대한 95% 신뢰구간(confidence interval)을 추정하였다. BMI의 경우 정상 체중인 경우를 기준으로 하여 나머지 군들의 위험률을 계산하였고, 흡연 상태의 경우 비흡연자를 기준으로 하여 과거 흡연자와 현재 흡연자의 위험률을 계산하였다. 계산시 모델 1의 경우 아무런 보정을 시행하지 않았고, 모델 2의 경우 나이, 성별, 음주량, 운동 상태에 대한 변수를 이용해 위험률의 보정을 시행하였다. 이후 흡연과 저체중의 복합적인 효과가 나이, 성별, 음주 상태에 따라 변화하는 양상을 관찰하기 위해 하위분석도 시행하였다. 통계 계산은 SAS (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하여 수행하였다.

본 연구는 건국대학교 연구윤리위원회에 의해 승인되었다(KUH1110062).

결 과

대상자들 중 남성의 평균 BMI는 24.07 kg/m^2이었고, 여성은 23.11 kg/m^2였다. 대상자 13675470명 중 553226명(4%)이 BMI <18.5 kg/m^2인 저체중이었다. 저체중군과 BMI ≥18.5 kg/m^2인 정상 및 비만군을 비교해 보면 저체중군에서 40세 미만의 비율이 매우 높았고, 비흡연자, 비음주자 비율도 높았고 운동도 대체적으로 덜 하였다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증의 비율은 훨씬 적었다. 자세한 수치는 Table 1에 제시하였고, 모집단 전체에 대한 분석이므로 두 군의 차이에 대한 통계적 추정은 시행하지 않았다.

연구 기간 중 모두 3731명의 후두암 환자가 발생하였으며, 연간 발생률은 10만 명당 4.4명이었다. Table 2는 BMI 분류와 흡연 상태에 따른 후두암 발생 위험률을 보여주고 있는데, 모델 1의 경우 보정을 하지 않았고, 모델 2의 경우 나이, 성별, 음주량, 운동 상태에 대한 보정을 시행하였다. 정상 체중을 기준으로 하면 저체중의 경우 모델 1에서는 후두암 발생 위험률이 1.23배 증가하며, 모델 2의 경우 1.27배 증가한다. 반면 과체중과 비만 1단계의 경우 모델 1에서는 의미있는 후두암 발생 위험률 변화가 없었는데, 모델 2에서는 의미있게 감소하였다. 반면 비만 2단계는 모델 1에서 매우 의미있게 위험률 발생이 감소하였지만, 모델 2에서는 정상 체중과 차이가 없었다. 흡연 상태에 따른 후두암 발생 위험률의 경우 전혀 흡연을 하지않은 비흡연자를 기준으로 과거 흡연자나 현재 흡연자 모두 의미있게 증가하였으며, 보정을 시행한 모델 2에서는 과거 흡연자와 현재 흡연자 사이에도 의미있는 위험률 차이가 관찰되었다.

흡연과 저체중의 복합적인 효과가 나이, 성별, 음주 상태에 따라 변화하는 양상을 관찰하기 위한 하위분석에서(Table 3) 비흡연자의 경우 저체중에 대한 효과가 없었다. 단, 나이가 40-64세인 경우에만 저체중군의 후두암 발생 위험률이 정상 체중 혹은 비만군에 비해 증가하였다. 과거나 현재 흡연자의 경우 나이가 40세 이상, 남성, 폭음자에서는 저체중군의 후두암 발생 위험률이 증가하였다.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	BMI < 18.5 kg/m^2 (n=553226)	BMI ≥ 18.5 kg/m^2 (n=13122244)
Age		
< 40 years	352140 (63.6)	4417478 (33.7)
40–64 years	131549 (23.8)	7170353 (54.6)
≥ 65 years	69537 (12.6)	1534413 (11.7)
Smoking status		
Never smoker	418916 (75.7)	8727410 (66.5)
Ex-smoker	23514 (4.3)	1178000 (9.0)
Current smoker	110796 (20.0)	3216834 (24.5)
Smoking duration among current smokers (years)	7.7±1.2	7.8±0.9
Alcohol drinking		
Complete or near abstinence	314594 (56.9)	6781479 (51.7)
Moderate consumption (≤ 1 drinke per day)	114124 (20.6)	2128198 (16.2)
Heavy drinking (> 1 drinkes per day)	124508 (22.5)	4212567 (32.1)
Exercise		
No	398941 (72.1)	6744643 (51.4)
1–4 times a week	133871 (24.2)	5304837 (40.4)
≥ 5 times a week	20414 (3.7)	1072764 (8.2)
Comorbidity		
Hypertension	52675 (9.5)	3510511 (26.8)
Diabetes	17303 (3.1)	1083462 (8.3)
Dyslipidemia	24697 (4.5)	2098842 (16.0)
Mean age (years)	35.9±17.1	47.0±14.3
Mean height (cm)	162.5±8.1	163.7±9.2
Mean weight (kg)	46.6±5.1	64.2±11.1
Mean BMI (kg/m^2)	17.6±0.8	23.9±3.0

Categorical variables were presented as number (percentage), and continuous variables were presented as mean±standard deviation.

Table 2. Multivariate Cox proportional hazard model for incidence of larynx cancer

	No of patients	Person -years	Annual incidence rates	Hazard ratio (95% confidence interval)	
				Model 1	Model 2
Body mass index					
Underweight (< 18.5 kg/m^2)	236	4241939	5.56	1.23 (1.07–1.41)	1.27 (1.11–1.46)
Normal range (18.5–22.9 kg/m^2)	1929	42562067	4.53	1	1
Overweight (23–24.9 kg/m^2)	1156	26441607	4.37	0.96 (0.90–1.04)	0.84 (0.78–0.90)
Obese, class I (25–29.9 kg/m^2)	1283	30140508	4.26	0.94 (0.88–1.01)	0.85 (0.79–0.91)
Obese, class II (≥ 30 kg/m^2)	98	3392560	2.89	0.64 (0.52–0.78)	0.89 (0.73–1.10)
Smoking status					
Never smoker	1879	71326780	2.63	1	1
Ex-smoker	727	9413408	7.72	2.93 (2.69–3.19)	1.43 (1.31–1.57)
Current smoker	2096	26038495	8.05	3.06 (2.87–3.25)	2.31 (2.16–2.48)

Model 1: unadjusted; Model 2: adjusted by age, sex, alcohol intake, and exercise

고 찰

이미 여러 문헌에서 비만이 대장암, 췌장암, 신장암, 전립선암, 유방암 및 자궁내막암 등 여러 악성종양의 발생률을 증가시키는 것으로 보고하였다.[11] 비만은 염증, 호르몬 수치, 면역 기능 등을 변화시켜 암 발생의 원인이 될 수 있으며 특히 복부비만이 중요 요인으로 여겨지고 있다.[12] 하지만 저체중과 암 발생의 증가와 관련된 보고는 거의 없었는데, 최근 저체중이 폐경 전 유방암, 전립선암 발병률을 높이고 흡연자의 경우 폐암, 구강암 위험도를 증가시킨다고 보고가 있었다.[11]

지금까지 BMI와 두경부암 발생의 연관성을 조사한 연구들은 다소 상이한 결과를 보여주었다. 17개 연구를 이용한 메

Table.3. Risk of larynx cancer according to the body mass index and smoking status

Subgroup	Hazard ratio (95% confidence interval)			
	Never smoker		Ex- or current smoker	
	< 18.5 kg/m^2	≥ 18.5 kg/m^2	< 18.5 kg/m^2	≥ 18.5 kg/m^2
Age				
< 40 years	0.52 (0.07–3.93)	1	1.23 (0.16–9.17)	1.74 (0.99–3.07)
40–64 years	2.21 (1.51–3.24)	1	5.13 (4.11–6.39)	2.12 (1.93–2.32)
≥ 65 years	1.11 (0.81–1.53)	1	2.59 (2.05–3.28)	1.81 (1.64–1.99)
Sex				
Male	1.20 (0.93–1.56)	1	3.07 (2.62–3.61)	1.92 (1.80–2.05)
Female	0.77 (0.37–1.64)	1	7.86 (3.23–19.15)	5.13 (3.69–7.13)
Alcohol drinking				
Complete or near abstinence	1.18 (0.89–1.57)	1	2.02 (1.49–2.74)	1.72 (1.56–1.90)
Moderate consumption	0.94 (0.30–2.94)	1	2.58 (1.35–4.92)	2.26 (1.82–2.80)
Heavy drinking	1.12 (0.65–1.94)	1	4.53 (3.69–5.55)	2.27 (2.05–2.51)

타분석에서 저체중은 흡연 및 음주 여부에 관계없이 두경부암 위험을 증가시킨다고 하였고,[6] Etemadi 등[13]은 현재 흡연자의 경우, BMI가 감소함에 따라 후두암 발생률이 증가하며, 흡연 여부와 관계없이 허리와 엉덩이 비율이 증가함에 따라 후두암 발생률이 증가함을 보고하였다. 다른 연구에서는 BMI가 18.5 kg/m^2 미만인 경우 18.5–25 kg/m^{2}인 경우에 비해 약 3.31배 더 높은 두경부암 발생 위험률을 보였으며, BMI가 두경부암 발생률과 반비례 관계가 있음을 보였다.[14] 그러나 체중과 두경부암 발생률 사이의 관련성을 명확하게 증명하기 위한 충분한 자료가 없다는 문헌 고찰도 있었다.[15]

본 연구에서는 다양한 변수를 보정한 후 저체중군과 정상체중 또는 과체중군의 후두암 발생률 차이를 확인했다. 저체중군은 그 외 군에 비해 평균 나이도 어리고, 흡연이나 폭음 비율도 적었으며, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 동반 질환도 적었다. 하지만, 여러 인자를 보정한 후에도 후두암 발생 위험률이 약 1.27배 높았다. 또한 과체중과 비만 1단계의 경우 오히려 위험률이 의미있게 줄었다. 저체중과 비만의 경우 사망률이 증가하지만 과체중의 경우 사망률이 감소하였다는 보고도 있는데, 적당한 체중 혹은 과체중의 경우 후두암의 발생이나 사망률을 줄여주는 방어기전이 작동하는 것으로 보이며, 저체중이나 비만의 경우 이러한 기전이 작동하지 않는 것으로 추정된다.[16] 흡연이 후두암 발생을 증가시키는 것은 본 연구에서 다시 한번 더 입증되었고, 특히 과거 흡연자도 금연자에 비해서는 후두암 발생 위험률이 의미있게 높았고, 현재 흡연자의 경우 과거 흡연자보다 또 의미있게 위험률이 높았다. 흡연과 저체중은 후부암 발생에 상승작용을 일으켰다. 즉, 똑같이 흡연을 한 경우 정상 체중 혹은 비만인 경우에 비해 저체중인 경우 후두암 발생 위험률이 높았다. 이는 담배의 발암 물질이 저체중인 경우 더 활성화 되었다고 생각할 수도 있지만, 담배의 니코틴이 대사 증가, 칼로리 흡수 방해 및 식욕 억제를 통해 체중 감소를 유발한 교란 변수로 작용했기 때문일 수도 있다.[17,18]

나이에 따른 저체중의 효과도 다소 차이가 있었는데, 40–64세에서는 비흡연자나 현재 혹은 과거 흡연자 모두 저체중인 경우 후두암 발생 위험률이 증가하지만, 65세 이상인 경우 비흡연자의 경우 저체중이 위험인자가 되지 않으며, 현재 혹은 과거 흡연자의 경우도 저체중의 효과가 크지 않다. 이에 관한 정확한 기전은 알 수 없지만 65세 이상이 되면 신체가 저체중에 완전히 적응되면서 방어력이 높아지는 것이 아닌가 추정된다. 성별에 따른 차이를 보면 흡연이 남성보다 여성에서 후두암 발생의 위험률을 높이는데, 저체중 여부는 큰 영향이 없었다. 이러한 성별에 따른 차이는 마찬가지로 흡연이 주요 발생 요인인 폐암의 경우에는 발견되지 않았다.[19] 음주 여부 또한 체중에 따라 다른 결과를 보였다. 비음주자, 혹은 적정 음주자, 또는 비흡연자의 경우 체중에 따른 차이가 없었지만, 폭음자이면서 흡연자인 경우 저체중군은 정상 혹은 비만군에 비해 후두암 발생 위험률이 매우 증가하였다. 흡연과 음주가 상호작용을 통하여 후두암 발생을 증가시키는 것은 잘 알려져 있는데,[20] 여기에 저체중까지 함께 영향을 주는 것으로 추정된다.

이 연구에는 몇 가지 제한 사항이 있다. 첫째, 연구 대상인 인구가 선택 편향의 영향을 받았을 가능성이 있다. 즉, 국가건강검진은 2년마다 받아야 하는데 실제로는 약 절반 정도만 검진을 받기 때문에, 건강검진을 받지 않은 사람들도 포함할 경우 결과가 달라질 수 있다. 둘째, 암 단계, 가족력 및 약물 복용 등 후두암 연구에 중요한 정보가 포함되지 않았다. 셋째, 건강검진 당시에 수집한 BMI, 음주 및 흡연 상태 등이 이후에 변할 수 있는데, 이에 대한 분석을 시행하지 못하였다.

마지막으로, 이 연구에서 저체중과 후두암 사이에 통계적 유의성은 발견했지만, 인과관계에 대한 충분한 증거는 아니다.

결론적으로, 저체중은 후두암 발병을 증가시킬 위험성이 있으며, 이러한 위험성은 흡연 및 음주를 동시에 하는 경우 더욱 커지게 된다.

Acknowledgments

None

Author Contribution

Conceptualization: Young-Hoon Joo, Jae Hoon Cho, Jin Kook Kim. Data curation: Chan-Eui Hong. Formal analysis: Young-Hoon Joo. Methodology: Young-Hoon Joo. Project administration: Jae Hoon Cho, Jin Kook Kim. Supervision: Jae Hoon Cho. Validation: Chan-Eui Hong. Writing—original draft: Young-Hoon Joo, Chan-Eui Hong. Writing—review & editing: Jin Kook Kim, Jae Hoon Cho.

ORCIDs

Chan-Eui Hong	https://orcid.org/0000-0002-9899-1978
Young-Hoon Joo	https://orcid.org/0000-0002-1158-0974
Jin Kook Kim	https://orcid.org/0000-0003-4245-6252
Jae Hoon Cho	https://orcid.org/0000-0002-2243-7428

REFERENCES

1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7-30.
2) Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist 2002;7(Suppl 4):2-8.
3) Rothman KJ, Cann CI, Flanders D, Fried MP. Epidemiology of laryngeal cancer. Epidemiol Rev 1980;2(1):195-209.
4) Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Intern Med 2002;252(3):206-24.
5) Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. Lancet Oncol 2006; 7(2):149-56.
6) Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, Berthiller J, Zhang ZF, Lissowska J, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol 2010;39(4):1091-102.
7) Kim DS. Introduction: health of the health care system in Korea. Soc Work Public Health 2010;25(2):127-41.
8) Seo GH, Choi HJ. Oral bisphosphonate and risk of esophageal cancer: a nationwide claim study. J Bone Metab 2015;22(2):77-81.
9) WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004;363(9403):157-63.
10) World Health Organization (Regional Office for the Western Pacific). The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia;2000.
11) Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. Lancet 2014;384(9945):755-65.
12) Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311:57-76.
13) Etemadi A, O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Dawsey SM, Abnet CC. A prospective cohort study of body size and risk of head and neck cancers in the NIH-AARP diet and health study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23(11):2422-9.
14) Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Body mass index and risk of subtypes of head-neck cancer: the Netherlands Cohort Study. Sci Rep 2015;5:17744.
15) Thompson R. Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity. J Fam Health Care 2010;20(3):100-2.
16) Lee JY, Kim HC, Kim C, Park K, Ahn SV, Kang DR, et al. Underweight and mortality. Public Health Nutr 2016;19(10):1751-6.
17) Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. N Engl J Med 1986; 314(2):79-82.
18) Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. N Engl J Med 1991;324(11):739-45.
19) O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2018; 8(10):e021611.
20) Chen D, Gong L, Jiang Q, Wang X, Zhang B. Interaction between MLL3 genetic polymorphisms, smoking, and alcohol drinking in laryngeal cancer: a case-control study. Cancer Med 2016;5(3):527-33.