

# 한국인의 후두암 발생에서 음주, Aldehyde Dehydrogenase 2(ALDH2)와 N-Acetyltransferase 2(NAT2) 유전자 다형성의 역할\*

을지의과대학 을지병원 이비인후-두경부외과학교실<sup>1)</sup>  
원자력병원 이비인후-두경부외과,<sup>2)</sup> 임상병리과<sup>3)</sup>  
충북대학교 의과대학 예방의학교실<sup>4)</sup>

권순욱<sup>1)</sup> · 심운상<sup>2)</sup> · 이용식<sup>2)</sup> · 이국행<sup>2)</sup> · 홍성출<sup>2)</sup>  
김광일<sup>2)</sup> · 홍영준<sup>3)</sup> · 홍석일<sup>3)</sup> · 김현주<sup>3)</sup> · 김 현<sup>4)</sup>

= Abstract =

## Effects of Alcohol Intake, Genotypes of Aldehyde Dehydrogenase 2 and N-Acetyltransferase 2 on the Development of Laryngeal Cancer in Koreans

Soon Uk Kwon, M.D.,<sup>1)</sup> Yoon Sang Shim, M.D.,<sup>2)</sup> Yong Sik Lee, M.D.,<sup>2)</sup>  
Guk Haeng Lee, M.D.,<sup>2)</sup> Seong Chool Hong, M.D.,<sup>2)</sup> Kwang Il Kim, M.D.,<sup>2)</sup>  
Young Joon Hong, M.D.,<sup>3)</sup> Seok Il Hong, M.D.,<sup>3)</sup>  
Hyun Joo Kim, M.T.,<sup>3)</sup> Heon Kim, M.D.<sup>4)</sup>

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,<sup>1)</sup> Eulji General Hospital, College of Medicine,  
Eulji University, Seoul, Korea*

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,<sup>2)</sup> Clinical Pathology,<sup>3)</sup> Korea Cancer Center Hospital,  
Seoul, Korea*

*Department of Medicine, Graduate School,<sup>4)</sup> Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

**Objectives** : Alcohol intake has been reported to be a risk factor of laryngeal cancer. Since the aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genotype is a major determinant of personal alcohol drinking habit, there is a possibility that ALDH2 genotype would be a risk factor for laryngeal cancer. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) is a detoxifying enzyme and its polymorphism has been reported to be related to the risk of many environmental cancers. However, studies on the associations between these two genotypes and laryngeal cancer risk are scarce. We have assessed the effects of alcohol intake and the genotype of ALDH2 and NAT2 on the risk of laryngeal cancer in Koreans.

**Materials and Methods** : Eighty-four pathologically proven laryngeal cancer patients and 168 age matched controls were included as the study subjects. Information about alcohol intake and smoking habit was collected using a self administered questionnaire. ALDH2 and NAT2 genotypes were analyzed using PCR-RFLP methods.

**Results** : Alcohol intake was significant as a risk factor for laryngeal cancer (OR : 2.58, 95% CI : 1.24, 5.36), especially for supraglottic laryngeal cancer (OR : 3.24, 95% CI : 1.02, 10.31). Personal drinking habit was closely related with personal smoking habit, which was a potent risk factor of laryngeal cancer. In a stratified analysis according to the level of cumulative smoking amount, drinking was significant neither in light smokers (equal or less than 30 pack-years) nor in heavy smoker (over 30 pack-years). The ALDH2 genotype was significantly associated with the risk of laryngeal cancer in a univariate analysis. The statistical significance,

\*이 연구는 원자력병원 '암 진단 및 치료의 신기술 개발을 위한 기반 연구'의 연구비(50303-2001) 지원에 의하여 이루어졌습니다.  
교신저자 : 이국행, 139-706 서울 노원구 공릉동 215-4 원자력병원 이비인후-두경부외과  
전화 : (02) 974-2501 교) 2255 · 전송 : (02) 978-2005 E-mail : ghlee@kcch.re.kr

however, disappeared after adjusting alcohol intake using a multiple conditional logistic model. The NAT2 genotype was not significant as a risk factor for laryngeal cancer.

**Conclusion** : Alcohol drinking and ALDH2 genotype would have indirect effects on laryngeal cancer by their correlations with cigarette smoking or with alcohol drinking. It is less likely that the NAT2 genotype would be a potent risk factor of laryngeal cancer.

**KEY WORDS** : Larynx neoplasm · Alcohol intake · Aldehyde dehydrogenase 2 · N-Acetyltransferase 2.

## 서 론

후두암의 발생빈도는 악성 종양의 약 2~5%로 알려져 있으며, 1999년도 한국 중앙 암등록 사업 연례 보고서<sup>1)</sup>에 따르면 전체 발생 암의 약 1.1%, 남자는 1.7%로, 한국인 남자에 발생한 악성종양 중 11위를 차지하고 있다. 후두 내에서의 부위별 발생 빈도는 나라마다 차이가 있어 미국의 경우 60%가 성문암(glottic laryngeal cancer), 35%가 성문 상부암(supraglottic laryngeal cancer), 5%가 성문 하부암(subglottic laryngeal cancer)이며, 일본은 성문 상부암과 성문암이 비슷한 분포를 보였다. 국내의 보고에서도 성문 상부암과 성문암이 비슷한 분포를 보인다.

흡연과 더불어 음주는 후두암과 관련된 중요한 위험 인자로 의심되고 있으며, 특히 성문 상부암이 음주와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다. 음주 습관을 결정하는 요인은 여러 가지가 있으나 그 가운데 가장 강력한 숙주 요인이 aldehyde dehydrogenase 2(ALDH2) 유전자이므로, 음주가 후두암 발생에 영향을 미친다면 ALDH2 유전자 다형성도 후두암 발생과 관련되어 있을 가능성이 크다. 두경부 암과 식도암 환자에서 음주 및 ALDH2 유전형 분포가 암종 별로 서로 다르며<sup>2)</sup>, 상부 소화기 암 발생에서 비활성 ALDH2 유전자가 암 발생의 위험요인이라는 보고<sup>3,4)</sup>들은 ALDH2 유전자형에 따라 후두암 발생 확률에 차이가 있을 수 있음을 시사하는 소견이다. 그러나 ALDH2 유전자 다형성과 후두암의 관련성에 대해서는 아직 연구된 바가 거의 없는 실정이다.

N-Acetyltransferase 2(NAT2)는 발암 물질의 대사와 관련된 효소로서 편평세포암종<sup>5)</sup>을 포함한 여러 두경부 암의 위험 요인으로 알려져 있으므로 NAT2 유전자 다형성이 후두암 발생에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다. 또한 한국인의 N-acetyltransferase 효소 활성도는 백인이나 흑인과는 다른 분포를 보이고 있어서, NAT2 유전자가 암 발생에 미치는 영향이 한국인과 타 인종 사이에 차이가 있을 것으로 추정된다. 그러나 한국인을 대상으로 NAT2 유전자 다형성과 후두암 사이의 관련성에 대해서 연구된 바가 없다.

본 연구의 목적은 음주, ALDH2와 NAT2 유전자형이 후두암 발생에 미치는 영향을 평가하는 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1999년부터 2000년까지 원자력병원 이비인후-두경부외과을 방문한 후두암 환자 84명과 암 이외의 질환으로 원자력병원과 충북대학교병원을 방문한 대조군 168명을 대상으로 하였다. 환자군 1명당 성별은 같고 연령 차이는 세살 이내인 병원 방문자를 두 명씩 짝지어 대조군으로 하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 설문조사

후두암의 강력한 유발 인자로 알려진 흡연 습관의 효과를 보정하기 위하여 설문 조사를 통해 음주와 흡연 습관에 관련된 사항을 함께 수집하였다. 흡연력은 흡연 여부와 누적 흡연량을 조사하였는데, 누적 흡연량은 pack-year로 환산하였다. 음주력은 음주 여부와 누적 음주량을 조사하였으며, 누적 음주량의 한 단위는 1주당 소주 한 병씩 1년을 마시는 양으로 정하였다. 또 대상자의 혈액에서 DNA를 추출하여 PCR-RFLP(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) 방법으로 ALDH2와 NAT2의 유전자 다형성을 분석하였다.

#### 2) 유전자형 분석

##### (1) ALDH2

ALDH2의 아미노산 서열 중 487번째가 점 돌연변이(point mutation)에 의하여 변화하게 되면 이 효소는 그 기능을 상실하게 된다. 본 연구에서는 염기 서열 하나가 일치하지 않는 시발체(primer)를 사용하여 정상 대립 유전자의 경우는 증폭되면서 *Mbo* II에 대한 제한 부위(restriction site)가 생기게 되지만, 비정상 대립유전자의 경우는 이것이 생기지 않는, 소위 'amplification created restriction site (ACRS)'이라는 방법을 이용하여 ALDH2 다형성을 분석하였다<sup>6)</sup>.

말초 혈액에서 얻은 DNA를 주형(template)으로 하였으며, 시발체는 5'-CCA CAC TCA CAG TTT TCT CTT-3'와 5'-AAA TTA CAG GGT CAA CTG CT-3'를 사용하였다. 이 시발체는 염기 서열 하나가 일치하지 않는데, 정상 대립 유전자의 경우는 증폭되면서 *Mbo* II에 대한 제한 부위가 생기게 되지만, 비정상 대립 유전자의 경우는 이것이 생기지 않는다. PCR은 genomic DNA 1.0  $\mu$ g, dNTP 혼합액 800  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 1.5mM, KCl 40mM, Tris-HCl 10mM, pH 8.0, Taq polymerase(Promega, Medison, WI, USA) 2.0unit를 섞어 총 용량이 25  $\mu$ l가 되도록 하였다. Denaturation 94 $^{\circ}$ C 1분30초, annealing 53 $^{\circ}$ C 1분30초, extension 74 $^{\circ}$ C 30초의 온도 조건으로 Thermocycler (Perkin Elmer Cetus, Wellesley, MA, USA)에서 35회 증폭시켰다. 증폭된 PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기 영동시켜 134bp의 band를 확인하였다. 이렇게 나온 PCR 산물 10  $\mu$ l에 *Mbo* II 10 unit를 섞어 총 용량이 20  $\mu$ l가 되게 하여 37 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 반응시켰다. 다음날 반응산물 15  $\mu$ l를 15% PAGE gel에서 전기 영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 최종 유전자형을 확인하였다. *Mbo* II 제한 부위가 없는 134bp의 band만을 보이는 것을 DD 유전자형, 124bp와 10bp의 band를 보이는 것을 NN 유전자형, 그리고 134bp, 124bp, 10bp 3개의 band가 모두 보이는 것을 ND 유전자형으로 하였다(Fig. 1).

## (2) NAT2

본 연구에서는 Deguchi<sup>7)</sup>의 방법을 조금 변화시킨 방법으로 NAT의 유전자형을 조사하였다. 이 방법은 한 번의 PCR과 두 번의 RFLP를 시행하여 NAT2의 유전자형을

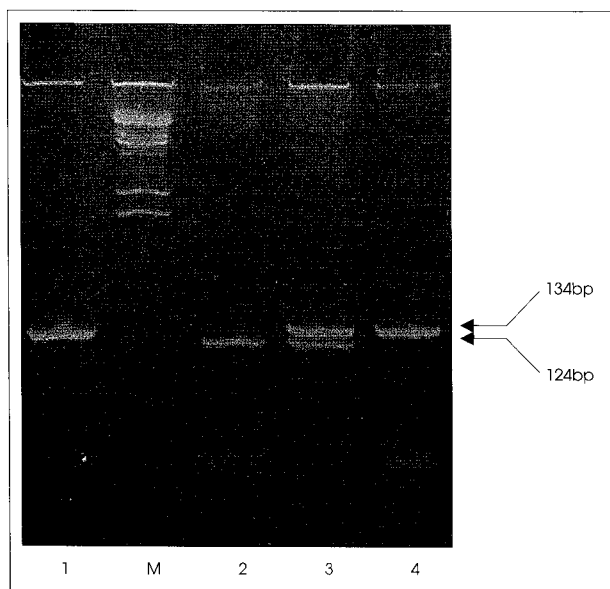


Fig. 1. *Mbol*I RFLP result of Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2). M is a molecular size marker, lane 1 PCR product, lane 2 DD type, lane 3 ND type, and lane 4 NN type.

확인하고 이에 의하여 acetylation 속도를 추정하는 방법이다. 5'-TGA CGG CAG GAA TTA CAT TGT C-3'와 5'-ACA CAA GGG TTT ATT TTG TTC C-3'를 sense와 anti-sense primer로 사용하여 denaturation 95 $^{\circ}$ C 1분30초, annealing 55 $^{\circ}$ C 30초, extension 74 $^{\circ}$ C 30초의 온도 주기를 35회 반복하는 PCR 반응을 시행하였다. 이 반응에 의하여 559bp의 band가 증폭되었는지를 확인하고, PCR 산물 10  $\mu$ l에 BamHI 10unit와 *Kpn*I 10unit를 섞어 37 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 다음날 반응 산물

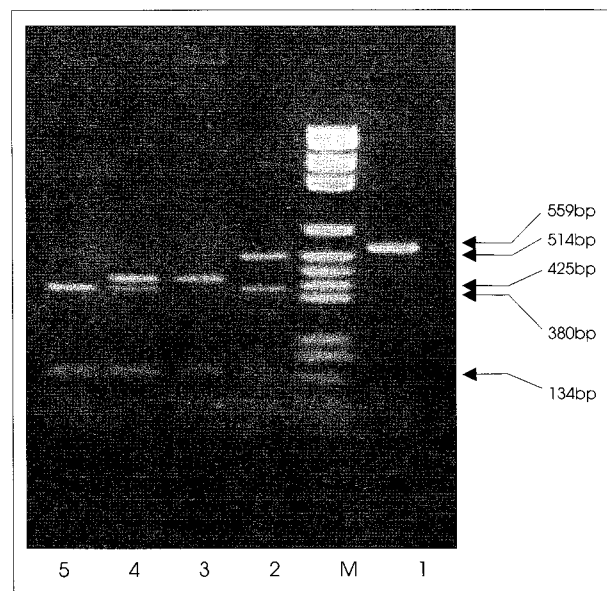


Fig. 2. Electrophoresis pattern of simultaneous restriction of *Bam*HI and *Kpn*I. M is a molecular size marker, lane 1 PCR product, lane 2 allele4/allele1 or 3, lane 3 allele2/allele2, lane4 allele2/allele1 or 3, and lane 5 allele1/allele3.

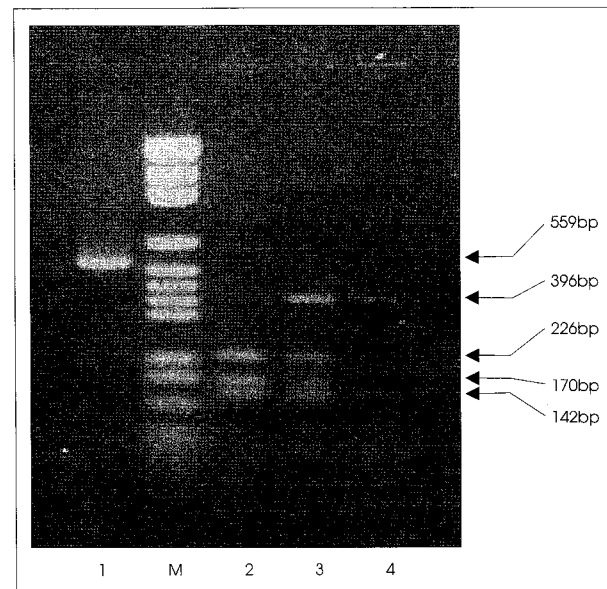


Fig. 3. *Taq*I RFLP of N-Acetyltransferase 2 (NAT2) PCR product. M is a molecular size marker, lane 1 PCR product, lane 2 allele1/allele2/allele4, lane 3 allele3/allele1 or allele2 or allele4, and lane 4 allele3/allele3.

을 2% agarose gel에서 전기 영동하였다(Fig. 2). 동일한 PCR 산물 10 μl에 *TaqI* 10 unit를 섞어 65°C에서 하룻밤 반응시키고, 다음날 반응 산물을 2% agarose gel에서 전기 영동시켜 ethidium bromide로 염색 후 최종 유전자형을 확인하였다(Fig. 3). 두 번의 RFLP 결과를 근거로 대립 유전자 유형을 구분하였다(Table 1). 한편 이 대립유전자 유형을 근거로 NAT2 활성도를 추정하였다(Table 2).

### 3) 통계 분석

음주력, 흡연력 및 유전자형의 분포가 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있는지를 단변수 분석으로 검증하고, 이 네 가지를 모두 포함하는 다변량 분석을 시행하였다. 대응비의 산출에는 conditional logistic analysis를 사용하였다. 음주량과 흡연량의 관련성을 파악하기 위하여 누적 음주량과 누적 흡연량 사이에 상관 분석을 시행하였다. 또, 후두암 환자를 암 발생 부위에 따라 '성문 상부암' 과, '성문암 또는 성문 하부암' 의 두 군으로 나누고 각 군에 대하여 해당 환자와 이들과 짝 지은 대조군을 대상으로 위에서 기술한 단변수 분석과 다변량 분석을 반복 시행하였다.

## 결 과

### 1. 전체 환자군과 대조군에 대한 분석

#### 1) 연 령

환자군과 대조군 연령의 평균과 표준 편차는 Table 3와 같다. 평균 연령은 각각 61.7세와 61.8세로 유의한 차이가 없었다.

**Table 1.** DNA basepair size of each N-Acetyltransferase 2 (NAT2) genotype

Allele	<i>Bam</i> HI + <i>Kpn</i> I	<i>Taq</i> I
1	380, 134, 45	226, 170, 142, 21
2	425, 134	226, 170, 142, 21
3	80, 134, 45	396, 142, 21
4	514, 45	226, 170, 142, 21

**Table 2.** N-Acetyltransferase 2 (NAT2) activity of each genotype

Genotype	N-Acetyltransferase activity
*1/*1	Rapid acetylator
*1/*2	Intermediate acetylator
*1/*3	Intermediate acetylator
*1/*4	Intermediate acetylator
*2/*2	Slow acetylator
*2/*3	Slow acetylator
*2/*4	Slow acetylator
*3/*3	Slow acetylator
*3/*4	Slow acetylator

#### 2) 음주력

누적 음주량의 한 단위를 1주당 소주 한 병씩 1년을 마시는 양으로 하였을 때, 환자군의 평균 누적 음주량은 144.4 bottle-year였으며, 대조군은 80.5 bottle-year로서 환자군의 누적 음주량이 대조군에 비하여 유의하게 음주를 많이 한 것으로 나타났다(Table 3). 또 환자군이 대조군에 비하여 음주자가 더 많았으며, 음주자는 비음주자에 비하여 후두암이 발생할 확률이 2.58배로 예측되었다(Table 4).

#### 3) 흡연력

전체 대상자의 흡연량에 따른 분포에서는 환자군의 평균 누적 흡연량이 40.4 pack-year였으며, 대조군의 평균 누적 흡연량인 23.1 pack-year보다 유의하게 많았다(Table 3). 환자군은 모두 흡연을 하였으며, 대조군에서는 73.9%가 흡연을 하여 흡연자의 후두암에 대한 대응비는 60.11로 유의하였다(Table 4).

**Table 3.** Distributions of age, cumulative drinking amount and cumulative smoking amounts in total cases and controls

	Cases	Controls	p-value
Age (year)	61.7 ± 8.8	61.8 ± 8.2	Not significant
Cumulative drinking amount (bottle-year)	144.4 ± 141.2	80.5 ± 153.8	<0.01
Cumulative smoking amount (pack-year)	40.0 ± 14.1	23.1 ± 20.9	<0.0001

**Table 4.** Distributions of drinking and smoking habits in total cases and controls

Variable	Number (%)		Odds ratio (95% CI*)	χ <sup>2</sup>	p-value
	Cases	Controls			
Sex					
Male	82 (97.6)	164 (97.6)	1.00 (0.18, 5.57)	0.00	1.00
Female	2 ( 2.4)	4 ( 2.4)	1.00		
Drinking				6.44	<0.05
Yes	73 (88.0)	119 (73.9)	2.58 (1.24, 5.36)		
No	10 (12.0)	42 (26.1)	1.00		
Smoking				26.45	<0.001
Yes	84 (100)	119 (73.9)	60.11 (3.65, 990.33)**		
No	0 ( 0.0)	42 (26.1)	1.00		

\* : Confidence interval

\*\* : Estimated using logit method with a correction of 0.5 for the number of non-smoking cases

**Table 5.** Correlation coefficients between cumulative smoking amount and cumulative drinking amount

	Number	Correlation coefficients	p-value
Cases	70	0.342	<0.01
Controls	147	0.418	<0.0001
Cases and controls	217	0.433	<0.0001

**Table 6.** Distributions of drinking habit according to cumulative smoking amount in total cases and controls

Variable	Number (%)		Odds ratio (95% CI*)	$\chi^2$	p-value
	Cases	Controls			
Light smokers**					
Drinking					
Yes	20 (90.9)	46 (80.7)	2.39 (0.49, 11.79)	1.20	Not significant
No	2 ( 9.1)	11 (19.3)	1.00		
Heavy smokers***					
Drinking					
Yes	53 (80.0)	48 (86.9)	1.66 (0.62, 4.40)	1.04	Not significant
No	8 (20.0)	12 (13.1)	1.00		

\* : Confidence interval

\*\* : Smokers with cumulative smoking amount equal or less than 30 pack-years

\*\*\* : Smokers with cumulative smoking amount more than 30 pack-years

**Table 7.** Genotype distribution of N-Acetyltransferase 2 (NAT2) and Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in cases and controls

	Number (%)		$\chi^2$ trend	p-value
	Cases	Controls		
ALDH2				
DD	1 ( 1.2)	17 (10.2)	2.45	0.117
ND	31 (37.4)	54 (32.5)		
NN	51 (61.4)	95 (57.2)		
DD	1 ( 1.2)	17 (10.2)	6.74	0.009
ND or NN	82 (98.8)	149 (89.7)		
NAT2				
Slow	9 (10.8)	21 (14.0)	0.10	0.752
Intermediate	42 (50.6)	62 (41.3)		
Rapid	32 (38.6)	67 (44.7)		
Slow or intermediate	51 (61.4)	83 (55.3)	0.82	0.366
Rapid	32 (38.6)	67 (44.7)		

#### 4) 음주력과 흡연력의 관련성

전체 대상자의 음주량과 흡연량 사이의 관련성을 상관계수를 이용하여 분석하였는데, 환자군에서는 0.342, 대조군에서는 0.418, 전체 대상자에서는 0.433으로 나타나, 모두 통계적으로 유의하였다(Table 5). 흡연량을 보정한 다음 음주 습관이 후두암 발생에 미치는 영향을 평가하기 위하여, 전체 대상자 중에서 누적 흡연량이 30 pack-year 이하인 환자군과 대조군, 그리고 누적 흡연량이 30 pack-year보다 많은 환자군과 대조군에 대하여 따로따로 음주 여부가 후두암 발생에 미치는 영향을 통계적으로 분석한 결과 어느 경우에도 유의하지 않은 것으로 나타났다(Table 6).

#### 5) ALDH2 유전자형 분포

전체 환자군과 대조군의 ALDH2 유전자형 분포는 환자군에서는 DD형이 한명(1.2%)이었고, 대조군은 DD형이 17명(10.2%)으로 환자군에서 DD형이 유의하게 적었다. 그러나 환자군에서 NN 유전자형이 대조군에 비하여 유의하게 많은 것은 아니었다(Table 7).

**Table 8.** Cumulative drinking amount according to Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genotype in total cases and controls

ALDH2 Genotype	Number	Cumulative drinking amount (bottle-year)	R <sup>2</sup>	F	p-value
NN	146	20.1 ± 148.4	0.0233	5.055	0.0256
ND	85	83.9 ± 163.6			
DD	18	45.2 ± 123.6			

#### 6) NAT2 유전자형 분포

환자군과 대조군의 NAT2 유전자형은 유의한 차이를 보이지 않았으며, NAT2 유전자형을 'rapid' 와 'intermediate' 또는 'slow' 의 두 단계로 구분하였을 때에도 통계적인 유의성을 발견할 수 없었다(Table 7).

#### 7) 누적 음주량과 ALDH2 유전자형의 관련성

환자군과 대조군을 모두 합한 다음 이들을 대상으로 음주 습관과 ALDH2 유전자형 사이의 관련성을 검정하였는데, ALDH2 유전자형이 NN형인 경우에 평균 누적 음주량이 가장 많았던 반면, DD형인 경우에 누적 음주량이 가장 적어서 ALDH2 유전자형과 누적 음주량과는 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났다(Table 8).

#### 8) 다변량 분석

흡연, 음주, ALDH2 및 NAT2 유전자형을 포함시켜 다변량 분석을 실시한 결과는 흡연은 후두암과 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났으나, ALDH2 및 NAT2 유전자형은 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되지 않았다(Table 9).

### 2. 후두암 부위에 따른 분석

#### 1) 음주력

누적 음주량의 한 단위를 1주당 소주 한 병씩 1년을 마시는 양으로 하였을 때, 성문 상부암 환자의 누적 음주량은 139.8 bottle-year, 그 대조군의 누적 음주량은 97.0 bottle-year로 성문 상부암 환자군과 대조군 사이에 유의한

**Table 9.** Multiple conditional logistic model for laryngeal cancer in total case-control pairs

	$\beta$	SE $^{\circ}(\beta)$	Wald chi-square	p-value	Odds ratio (95% CI) $^{\#}$
Cumulative drinking amount (7 bottle-year)	0.009	0.009	0.954	0.329	1.01 (0.99, 1.03)
Cumulative smoking amount (10 pack-year)	0.550	0.133	17.144	<0.001	1.73 (1.34, 2.25)
NAT2*	0.232	0.428	0.295	0.587	1.26 (0.54, 2.92)
ALDH2**	0.167	0.376	0.198	0.657	1.18 (0.57, 2.45)

$^{\circ}$  : Standard error

$^{\#}$  : Confidence interval

\* : N-Acetyltransferase 2 : Effect of slow or intermediate acetylator against rapid acetylator

\*\* : Aldehyde dehydrogenase 2 : Effect of NN genotype against ND or DD genotype

**Table 10.** Distributions of cumulative drinking amount and cumulative smoking amounts in case-control pairs according to the site of laryngeal cancer

	Cases	Controls	p-value
Supraglottis			
Number	38	74	
Cumulative drinking amount (bottle-year)	139.8 $\pm$ 127.3	97.0 $\pm$ 190.1	0.195
Cumulative smoking amount (pack-year)	40.9 $\pm$ 12.6	25.8 $\pm$ 21.4	<0.0001
Glottis or subglottis			
Number	42	86	
Cumulative drinking amount (bottle-year)	149.2 $\pm$ 157.3	64.3 $\pm$ 112.6	<0.01
Cumulative smoking amount (pack-year)	39.4 $\pm$ 15.9	20.9 $\pm$ 19.9	<0.0001

차이가 없었으나, 성문암이나 성문 하부암 환자와 그 대조군의 누적 음주량은 각각 149.2 bottle-year와 64.3 bottle-year로 유의한 차이가 있었다(Table 10).

음주는 성문 상부암과 유의한 관련성이 있었으나, 성문암 또는 성문 하부암과는 유의한 관련성이 없었다(Table 11).

## 2) 흡연력

성문 상부암과 그 대조군의 흡연량에 따른 분포에서는 환자군의 평균 누적 흡연량이 40.9 pack-year였으며, 대조군의 평균 누적 흡연량인 25.8 pack-year보다 유의하게 많았다(Table 10). 성문암과 성문 하부암의 경우는 환자군의 평균 누적 흡연량이 39.4 pack-year, 대조군의 평균 누적 흡연량이 20.9 pack-year로 역시 유의한 차이를 보였다(Table 10).

흡연 여부는 해부학적 위치에 따라 나눈 두 군에서 모두 후두암의 위험 인자로 나타났다. 비흡연 환자군의 수를 0.5로 보정한 다음 logit 방법으로 계산한 흡연의 후두암에 대한 대응비는 성문 상부암에 대해서는 16.18이었으며, 성문암 또는 성문 하부암에 대해서는 46.88이었다(Table 11).

## 3) ALDH2 유전자형 분포

후두암을 부위별로 나누어서 그 ALDH2 유전자형 분포를 대조군과 비교하였는데, 어느 부위에서도 환자군과 대조군의 ALDH2 유전자형 분포는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 12).

## 4) NAT2 유전자형 분포

성문 상부암 환자군과 그 대조군, 그리고 성문암 또는 성문 하부암 환자군과 그 대조군의 NAT2 유전자형 분포를 비교하였는데 어느 경우도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 12).

## 5) 다변량 분석

후두암을 성문 상부암과, 성문암 또는 성문 하부암의 두 군으로 나눈 다음 해당 대조군을 포함시켜 따로따로 시행한 다변량 분석을 하였다. 이 다변량 분석에는 누적 음주량과 누적 흡연량, 그리고 ALDH2 및 NAT2 유전자형 등을 독립 변수로 포함하였다. 두 부위에서 모두 누적 흡연량만이 유의한 변수로 나타났으나, 누적 음주량이나 ALDH2와 NAT2 유전자형은 어느 부위에서도 통계적으로 유의하지 않았다(Table 13).

## 고 찰

흡연이 후두암 발생과 관련되어 있다는 것은 잘 알려진 사실이며, 본 연구에서도 흡연은 강력한 후두암 유발인자로 확인되었다. 본 연구의 대상자 가운데 환자군에서는 흡연을 하지 않는 사람이 아무도 없었으나, 대조군의 흡연률은 73.9%에 그쳐 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 환자군 가운데 비흡연자가 없어서 대응비 산출이 어려웠기 때문에 비흡연 후두암 환자의 수를 0.5로 교정한 다음 logit 방법으로 대응비와 95% 신뢰구간을 산출하였다. 그 결과 흡연자는 비흡연자에 비하여 후두암에 걸릴 확률이 60배 이상으로 높게 나타났다. 다변량 분석에서도 누적 흡연량은 유의한 변수로 나타났는데, 누적 흡연량이 10 pack-year 증가함에 따라 후두암 위험도는 1.73배 증가하였다. 후두암 환자군을 '성문 상부암'과 '성문암 또는 성문 하부암'의 두 부분으로 나누고 각 환자군과 짝 지은 대조군을 해당 환자군과 비교한 분석에서도 비슷한 결과를 보이고 있어, 해부학적 부위에 따라 흡연이 후두암 발생에 미치는 영향에는 큰 차이가 없음을 시사하고 있다.

음주가 후두암 발생의 위험 인자로 보고된 바 있는데, 해부학적으로 성문 상부암 발생에 영향을 미친다고 알려져 있다. 본 연구에서도 단변수 분석에서 음주는 후두암에 대한

**Table 11.** Distributions of drinking and smoking habit in supraglottic and glottic or subglottic laryngeal cancer cases and their controls

Variable	Number (%)		Odds ratio (95% CI*)	$\chi^2$	p-value
	Cases	Controls			
Supraglottis					
Drinking					
Yes	33 (89.2)	51 (71.8)	3.24 (1.02, 10.31)	4.24	<0.05
No	4 (10.8)	20 (28.2)	1.00		
Smoking					
Yes	38 (100)	59 (83.1)	16.18 (0.93, 281.23)**	7.22	<0.01
No	0 ( 0.0)	12 (16.9)	1.00		
Glottis or subglottis					
Drinking					
Yes	40 (87.0)	68 (75.6)	2.16 (0.81, 5.77)	2.42	Not significant
No	6 (13.0)	22 (24.4)	1.00		
Smoking					
Yes	46 (100)	60 (66.7)	46.88 (2.79, 786.93)**	16.67	<0.001
No	0 ( 0.0)	30 (33.3)	1.00		

\* : Confidence interval

\*\* : Estimated using logit method with a correction of 0.5 for the number of non-smoking cases

**Table 12.** Genotype distribution of N-Acetyltransferase 2 (NAT2) and Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in cases and controls according to the site of laryngeal cancer

	Number (%)		$\chi^2$ trend	p-value
	Cases	Controls		
Supraglottis				
ALDH2				
DD	0 ( 0.0)	7 ( 9.5)	0.18	0.672
ND	16 (42.1)	21 (28.4)		
NN	22 (57.9)	46 (62.2)		
NAT2				
Slow	3 ( 7.9)	11 (17.5)	0.23	0.632
Intermediate	21 (55.3)	27 (42.9)		
Rapid	14 (36.8)	25 (39.7)		
Glottis or subglottis				
ALDH2				
DD	1 ( 2.2)	10 (10.9)	2.87	0.090
ND	15 (33.3)	33 (35.9)		
NN	29 (64.4)	49 (53.3)		
NAT2				
Slow	6 (13.3)	10 (11.5)	0.65	0.421
Intermediate	21 (46.7)	35 (40.2)		
Rapid	18 (40.0)	42 (48.3)		

유의한 위험 인자로 나타났으며, 해부학적 부위에 따라서는 성문 상부암에 대해서는 유의하였지만, 성문암 또는 성문 하부암에 대해서는 그렇지 않았다. 이는 해부학적인 근접성으로 인하여 알코올에 의하여 직접 자극을 받기 때문으로 생각되며, 음주자로 대량의 흡연자인 경우 성문 상부암의 발생이 높다는 보고들과 일치한다. 그러나 누적 음주량과 누

적 흡연량, 그리고 ALDH2와 NAT2 유전자 다형성 등을 독립 변수로 하는 multiple conditional logistic analysis에서 음주는 유의한 변수가 아니었으며 (Table 9), 해부학적 부위에 따라 구분한 경우에도 동일한 결과를 보였다 (Table 13). 이는 흡연이나 두 가지 유전자 다형성의 영향을 보정하게 되면 음주가 후두암 발생에 유의한 효과를 보이지 않는다는 것을 의미하는데, 음주가 흡연이나 두 가지 유전자 다형성과 밀접한 상관 관계를 가지고 있을 때 이러한 현상이 나타나기 쉽다. 실제로 누적 음주량과 누적 흡연량 사이에 밀접한 상관 관계가 존재함을 본 연구 결과에서 볼 수 있었으며, ALDH2 유전자형 사이에도 누적 음주량에 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 흡연의 영향을 보정한 상태에서 음주의 유의성 여부를 확인하기 위하여 대상자를 흡연량에 따라 나눈 다음 환자군과 대조군의 음주 습관을 비교한 결과에서 심하지 않은 흡연자나 심한 흡연자 어느 쪽에서도 음주 습관의 유의성을 확인할 수 없었다 (Table 6). 이상의 결과는 음주와 흡연이 서로 밀접한 관련성이 있으며 흡연이 강력한 후두암 발병 인자이므로, 비록 음주가 직접적인 위험인자가 아니지만 통계 분석에서 독립적인 위험 인자처럼 나타났을 수 있음을 시사하는 것이다.

단변수 분석에서 환자군이 ALDH2 DD 유전자형이 유의하게 적은 것으로 나타났으나 음주를 보정하였을 때 ALDH2 유전자형은 후두암과 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. ALDH2 유전자형과 음주 습관의 관련성을 분석한 결과 ALDH2 유전자 활성이 높을수록, 즉 N allele이 많을수록 음주를 더 많이 하는 현상을 보였다 (Table 8). 이 결과는 ALDH2 유전자형에 따라 음주 습관이 다르게 나타나며 음주 습관을 보

**Table 13.** Multiple conditional logistic model for laryngeal cancer with total case-control pairs

	$\beta$	SE $^{\circ}$ ( $\beta$ )	Wald chi-square	p-value	Odds ratio (95% CI#)
Supraglottis					
Cumulative drinking amount (7 bottle-year)	0.003	0.012	0.068	0.794	1.00(0.98, 1.03)
Cumulative smoking amount (10 pack-year)	0.541	0.202	7.199	0.007	1.72(1.16, 2.55)
NAT2*	0.547	0.624	0.769	0.381	1.73(0.51, 5.88)
ALDH2**	0.105	0.566	0.034	0.853	1.11(0.37, 3.37)
Glottis or subglottis					
Cumulative drinking amount (7 bottle-year)	0.014	0.014	1.015	0.314	1.01(0.99, 1.04)
Cumulative smoking amount (10 pack-year)	0.526	0.177	8.794	0.003	1.69(1.19, 2.40)
NAT2*	-0.030	0.601	0.002	0.960	0.97(0.30, 3.15)
ALDH2**	0.082	0.535	0.023	0.879	1.09(0.38, 3.10)

@ : Standard error

# : Confidence interval

\* : N-Acetyltransferase 2 : Effect of slow or intermediate acetylator against rapid acetylator

\*\* : Aldehyde dehydrogenase 2 : Effect of NN genotype against ND or DD genotype

정한 상태에서는 ALDH2 유전자형이 후두암 발생에 유의한 영향을 미치지 않는다고 해석할 수 있다. 따라서 ALDH2 유전자형은 후두암의 독립적인 위험 인자라기보다는 음주가 교란 변수로 작용하는 간접적인 요인으로 생각된다.

본 연구의 결과에서 NAT2 활성도는 후두암과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 그러나 일본의 Morita 등<sup>5)</sup>은 NAT2 표현형이 slow 또는 intermediate인 경우 fast type에 비해서 두경부 편평세포암종의 발생 위험이 2.0배 증가하며, 인두암 환자에 비해 후두암 환자는 NAT2 표현형이 slow 또는 intermediate인 경우가 2.7배 더 많다고 보고한 바 있다. 이들의 연구에서는 대상 암종을 두경부 편평세포암종으로 하였고 후두암과 인두암 환자에서 NAT2형 비교를 했기 때문에, 후두암 환자와 정상인을 비교한 본 연구 결과와 직접 비교하기는 어렵다. Henning 등<sup>8)</sup>은 NAT2 \*4/\*4 (본 연구의 allele 1/allele 1) 유전자형인 경우 후두암 발생이 유의하게 증가하는 것으로 보고한 바 있는데, 본 연구 결과와는 상이한 것이다. 이는 인종적 차이에 의한 것이거나 본 연구의 표본수가 작기 때문에 통계적 검정력이 떨어져서 생겼을 가능성이 있으며, 추가적인 연구를 통해 확인하는 것이 필요할 것으로 판단한다. 후두암 이외의 음주와 관련된 암종에서 NAT2 유전자형이 어떠한 역할을 하는지 확인하기 위해서는 다른 두경부 암종 환자를 연구에 포함시키는 형태의 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 결 론

음주는 성문 상부암의 발생에 대하여 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났으나, 음주 습관과 흡연 습관이 밀접하게 관련되어 있기 때문에 이러한 현상을 보였을 가능성이 높다. 알코올 대사에 관여하는 ALDH2 유전자 활성이 큰 경우 음주를 많이 하는 경향이 있어, ALDH2 유전자 다형성이 후두암 발생 위험도와 통계적인 관련성을 나타낸 것으로 생각

된다. 그러나 NAT2 유전자형은 후두암과 유의한 관련성을 보이지 않았다.

**중심 단어** : 후두암 · 음주 · Aldehyde dehydrogenase 2(ALDH2) · N-Acetyltransferase 2(NAT2).

## References

- 1) Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea (Based on Registered Data from 128 Hospitals). Jan. 1, 1999-Dec. 31, 1999. Central Cancer Registry Center in Korea, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, May, 2001
- 2) Tanabe H, Ohhira M, Ohtsubo T, Wateri J, Yokita K, Kohgo Y : Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 in patients with upper aerodigestive tract cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999 ; 23 (4 suppl) : 17-20
- 3) Yokoyama A, Ohmori T, Muramatus T, et al : Cancer screeing of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Int J Cancer.* 1996 Nov 4 ; 68 (3) : 313-316
- 4) Yokoyama A, Muramatus T, Ohmori T, et al : Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis.* 1998 Aug ; 19 (8) : 1383-1387
- 5) Morita S, Yano M, Tsujinaka T, et al : Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1999 ; 80 (5) : 685-688
- 6) Kawamoto T, Koga M, Murata K, Matsuda S, Kodama Y : Effects of ALDH2, CYP1A1, and CYP2E1 genetic polymorphisms and smoking and drinking habits on toluene metabolism in humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 ; 133 : 295-304
- 7) Deguchi T : Sequence and expression of alleles of polymorphic arylamine N-acetyltransferase of human liver. *J Biol Chem.* 1992 ; 267 ; 18140
- 8) Henning S, Cascorbi I, Munchow B, Jahnke V, Root I : Association of arylamine N-acetyltransferase NAT1 and NAT genotypes to laryngeal cancer risk. *Pharmacogenetics.* 1999 Feb ; 9 (1) : 103-106