

대장 선종 이형성 및 대장암과 임신, 출산, 월경 요인의 관련성에 관한 환자-대조군 연구

이세영, 이원철, 최규용¹⁾, 김미경, 이진희, 맹광호

가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹⁾

A Case-control Study of the Relationships between Reproductive Factors and Degree of Dysplasia of the Colorectal Adenoma and Cancer

Se-Young Lee, Won Chul Lee, Kyu Yong Choi¹⁾, Mi Kyung Kim, Jin Hee Lee, Kwang-ho Meng

Department of Preventive Medicine, Department of Internal Medicine¹⁾,
College of Medicine, The Catholic University of Korea

Objectives : Evidence for an effect of reproductive factors on colorectal carcinogenesis is not yet consistent. Little research has been conducted to investigate whether reproductive factors were associated with colorectal adenomas that are the precursors of colorectal cancer. We evaluated the relationships between reproductive factors and the degree of dysplasia of the colorectal adenoma and cancer as colorectal adenoma-carcinoma sequence.

Methods : For this study, 241 adenoma cases with histopathologically confirmed incident colorectal adenoma, 76 cancer cases with colorectal cancer and 1677 controls were collected from Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea, during 1994-1999. Before colonoscopy, information on demographic characteristics, reproductive factors, life style habits and dietary intake were obtained by interviewed questionnaire. Adjusted OR and 95% CI were estimated by using polytomous logistic regression model. Potential confounders that were selected based on the goodness of fit statistics and interaction between risk factors were considered in this adjustment. The Wald statistic was calculated to test the heterogeneity of the odds ratios for each case.

Results : Postmenopausal women with natural menopause

were found to be positively associated with the risk of mild dysplasia adenoma (multivariate-adjusted OR : 2.59, 95% CI=1.1-6.2). Parity was found to be negatively associated with the risk of colorectal cancer (age-adjusted OR : 0.40, 95% CI=0.2-0.9), but did not significantly decrease the risk of colorectal cancer (multivariate-adjusted OR : 0.95, 95% CI=0.3-2.9).

No associations were seen between age at menarche, breast feeding, induced abortion, oral contraceptive use, menopausal types, menopausal age or hormone replacement therapy (HRT) and the degree of dysplasia of the colorectal adenoma and cancer.

However, none of these associations differed significantly between the degree of dysplasia of the colorectal adenoma and cancer.

Conclusions : These findings suggest that postmenopausal women with natural menopause may experience increased risk of mild dysplasia adenoma among colorectal adenoma-carcinoma sequence.

Korean J Prev Med 2003;36(3):279-288

Key Words: Colorectal, Adenoma, Dysplasia, Postmenopause, Reproduction

서 론

대장암은 우리나라의 암 발생률 및 사망률에서 남녀 모두 4위에 머물고 있다 [1,2]. 우리나라 호발암인 위암, 간암 등에 비하면 발생률과 사망률의 크기가 비교적 적은 편이나 그 증가속도를 보면 사망률의 경우 1992년에 인구 10만명당 4.6명이었던 것이 2001년에는 9.6명으로 10년간 약 2배의 증가를 보여 폐암과 함

께 최근 들어 급격히 증가하는 암종으로 대두되고 있다 [1]. 서구사회에서는 이미 대장암 발생이 현저하게 증가하고 있으며 [3], 미국의 경우도 암 중 발생률 4위, 사망률 2위를 차지하고 있어 대장암에 관한 연구가 중요하게 다루어지고 있다 [4]. 이주민 연구(migrant studies)에 의하면, 미국보다 대장암의 발생률과 사망률이 낮은 일본 등의 국가로부터 미국으로 이주한 사람들에게서 출생국가보다 높은

증가를 보였다고 보고하고 있으므로, 대장암은 생활양식 또는 환경적 요인들에 의해 많은 영향을 받는다고 할 수 있다 [4]. 따라서 대장암에 영향을 미치는 위험요인에 대한 관리가 매우 필요한 상태이다.

대장암에 대한 연구에서 고려할 만한 사항은 정상조직으로부터 발생하는 암(de novo carcinoma)도 대장암의 일부분을 차지하고 있으나 [5], 일반적으로 대장 선종(adenoma)이 대부분 대장암의 전구 질환(precursor lesion)으로 간주되고 있다는 점이다 [6,7]. Vogelstein과 Fearon

접수 : 2003년 1월 14일, 채택 : 2003년 7월 28일

*이 논문은 (1998)년 한국학술진흥재단의 학술연구비 지원에 의하여 수행되었음.

책임저자 : 이원철(서울서초구 반포동 505, 전화 : 02-590-1233, 팩스 : 02-532-3820, E-mail : LBEWC@catholic.ac.kr)

[8]은 대장 선종-암 연속성(adenoma-carcinoma sequence)이 '정상 상피세포 - 초기 선종(early adenoma) - 중기 선종(intermediate adenoma) - 후기 선종(late adenoma) - 암종 - 암의 전이(metastasis)'와 같이 다단계 과정을 거쳐 일어나는데, 유전적 소인 및 발암원의 작용으로 정상 상피세포의 유전적 변이가 일어나고 이러한 변이들이 축적됨으로서 대장암이 발생된다고 하였다. 또한 이를 역학적, 임상적, 분자 유전학적으로 뒷받침하는 간접적인 증거들도 제시되었다 [8-10]. 일반적으로 대장 선종 중 약 5%의 매우 적은 부분만이 암으로 이행되고 있으므로 [11], 대장 선종 초기에 영향을 미치는 위험요인이 선종의 후기 및 대장암에도 동일하게 혹은 다르게 영향을 미치는지에 대해 구체적으로 구명할 필요가 있을 것이다.

과거 20년 이상, 많은 선진국에서 대장암 사망률이 여성에서 감소하였으나 남성에서는 감소하지 않았다 [12]. 한 예로 여성에 비해 남성의 대장암 사망비는 1960년에 0.99, 1990년에는 1.44를 나타냈다 [13]. 1980년대 초, McMichael과 Potter [14]는 외인성 여성 호르몬이 대장암에 영향을 미칠 수 있다고 제시하였다. 한편 유방암 또는 생식과 관련된 기관에 암이 있는 여성의 경우 대장암이 50% 증가된 연구가 보고되었으며 [15]. 출산횟수가 많은 여성은 출산횟수가 적은 여성에 비해 대장암 발생위험이 감소된다고 보고되었다 [16]. 이에 대장암과 여성 호르몬 및 임신, 출산, 월경요인들과의 관련성을 살펴본 연구들이 많이 수행되었으나, 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy: HRT)외의 다른 요인들에 대해서 일치된 결과를 보이지 않았다 [17-19]. 한편 대장 선종과 임신, 출산, 월경요인에 관한 연구는 단지 몇 편에 불과하며 [20-22] 특히 선종을 이형성으로 분류하여 관련성을 살펴본 연구는 아직 국내외적으로 없는 실정이다.

이에 본 연구는 임신, 출산, 월경요인이 이형성으로 분류한 대장 선종 및 대장암에 어떻게 영향을 미치는지를 규명하고

자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 가톨릭의대 부속 부평 성모 자애병원에서 1994년 7월부터 1995년 6월까지와 1996년 5월부터 1999년 12월까지의 기간동안 대장 선종으로 처음 진단 받은 대상자 241명과 대장암으로 처음 진단 받은 대상자 76명을 여성 환자군으로 하고, 대장내시경에서 이상소견을 보이지 않은 대상자 1677명을 여성 대조군으로 선정하였다. 환자군과 대조군에 대한 정의는 다음과 같다.

1) 환자군의 정의 (case definition)

(1) 대장 선종 환자군(colorectal adenoma case)

가. 대장내시경 생검(colonoscopy biopsy)의 조직 병리소견에서 대장 선종(adenoma)으로 새롭게 진단되어야 한다.

나. 대장암, 대장 선종의 병력이 없어야 한다.

다. 가족성 대장선종증(familial polyposis coli) 및 염증성 대장질환은 제외한다.

라. 대장내시경이 맹장(cecum)까지 수행되어야 한다.

마. 연령은 30-79세에 한한다.

(2) 대장암 환자군(colorectal cancer case)

가. 대장내시경 생검의 조직 병리소견에서 대장암(cancer)으로 새롭게 진단되어야 한다.

나. 가족성 대장선종증은 제외한다.

다. 연령은 30-79세에 한한다.

2) 대조군의 정의(control definition)

가. 대장내시경에서 이상소견이 없어야 한다. : 대장암, 대장 선종, 염증성 대장질환, 장결핵, 크론병, 모든 대장 용종(과형성 용종, 염증성 용종 등), 각종 암 제외.

나. 대장암, 대장 선종의 병력이 없어야 한다.

다. 가족성 대장선종증은 제외한다.

라. 대장내시경이 맹장까지 수행되어야

한다.

마. 연령은 30-79세에 한한다.

2. 자료수집

환자들이 대장내시경 검사를 받기 위하여 병원에 내원하여 전처치를 받는 도중에 훈련된 간호사(interviewer)가 설문 조사를 수행하여 연구에 필요한 변수들을 수집하였으며, 연구대상자 1인당 설문 조사 시간은 약 30분 정도 소요되었다. 임신, 출산 및 월경 요인에 관하여 초경연령, 임신 여부, 자연유산 여부, 인공유산 여부, 출산력, 수유 여부, 경구피임약 복용 여부 및 기간, 폐경 여부 및 기간, 호르몬 대체요법 사용 여부 등에 대해 조사하였다. 그 외 연구에 포함된 변수로는 인적 사항 및 가족력, 흡연 및 음주 습관, 신체 활동, 비만, 비스테로이드성 항염제 복용을 조사하였다. 또한 식습관, 식사의 규칙성 및 영양의 균형성에 대해 조사하고, 식사섭취 조사는 계량기기, 식품모델, 식품과 음식의 눈대중량 자료를 이용하여 반정량적 식품섭취빈도법(semiquantitative food frequency questionnaire)을 통해 과거 3년간의 식품섭취 빈도 및 섭취량을 조사하였다. 병리진단학적 사항은 임상병리과로부터 확진된 진단 및 세포학적 비정형성과 선(gland)의 구조적 이상 정도에 따라 분류한 [23] 선종의 이형성 변수를 수집하였으며, 대장내시경 검사 후 기록된 대장 선종 및 암의 발생위치와 크기를 수집하였다.

3. 자료분석

통계분석은 SAS(statistical analysis system) version 8.1을 이용하였다. 환자군들과 대조군의 인구학적 특성, 흡연 및 음주습관의 분포차이를 비교하기 위해 연속변수는 분산분석을 사용하였고, 범주화된 변수의 경우 Chi-square 검정을 사용하였다.

대장 선종(경도 이형성, 중등도 이형성, 중증 이형성 선종) 및 대장암과 임신, 출산, 월경요인과의 관련성은 polytomous 로짓모형(polytomous logistic regression model)으로 분석하였다. 이 로짓모형에

서 여러 교란요인 즉 연령, 흡연, 음주, 비만, 신체활동, 총 열량, 지방, 식이섬유, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, β -carotene 섭취량, 교육수준, 가족력 중 유의한 교란요인을 적합도 통계량(goodness of fit statistics)에 근거하여 선택하였고, 여러 독립 변수들간의 교호작용을 검토한 후 최종모형을 선택하였다. 그 결과 연령이 유의한 교란요인으로 작용하였으며, 자연유산 여부에서만 연령과 교육수준이 유의한 교란요인으로 작용하였다. 이에 대장암 연구에서 주로 거론되는 연령, 교육수준, 흡연, 음주, 비만, 신체활동, 지방, 식이섬유 변수들을 포함한 로짓모형도 추가 분석하여 연령만 보정하여 얻은 결과와 비교함으로써 임신, 출산, 월경요인과 대장 선종 및 대장암과의 관련성에서 기타 다른 요인들의 영향이 어떠한지를 살펴보고자 하였다. 또한, 이형성의 정도에 따른 네 환자군들(경도 이형성 선종, 중등도 이형성 선종, 중증 이형성 선종, 대장암) 간의 각 교차비의 동질성 여부를 검정하기 위해 Wald 통계량을 계산하였다.

결 과

연구대상자의 평균 연령을 살펴보면, 환자군의 대장 선종의 연령(54.9 ± 0.7)과 대장암의 연령(58.0 ± 1.2)이 대조군의 연령(46.7 ± 0.3)에 비해 유의하게 높았으며 ($p < 0.01$), 비만, 흡연여부 및 교육수준에서도 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.01$) (Table 1).

임신, 출산 및 월경 요인과 대장 선종 및 암과의 관련성을 살펴본 결과, 출산횟수에 관해 연령만 보정하였을 때 1명 이하의 출산횟수에 비해 2명의 출산횟수의 경우 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게 감소시켰으며 (OR=0.34, 95% CI=0.2-0.7), 4명 이상의 출산횟수의 경우 대장암의 발생위험을 유의하게 감소시켰다 (OR=0.40, 95% CI=0.2-0.9). 한편, 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때 2명의 출산횟수의 경우 경도 이형성 선종의 발생위험을 경계역 유의성으로 감소시켰고 (OR=0.43, 95% CI=0.2-1.0), 4명 이상의 출산횟수의 경우 대장암

발생위험의 감소는 유의하지 아니하였다 (OR=0.95, 95% CI=0.3-2.9). 자연유산 여부에 관하여 연령과 교육수준을 보정하였을 때 자연유산을 경험한 군의 경우 교차비가 0.54로서 경도 이형성 선종에서 유의한 감소를 보였으며 (95% CI=0.3-0.9), 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때는 교차비가 0.57로 경도 이형성 선종의 발생위험을 경계역 유의성으로 감소시켰다 (95% CI=0.3-1.0). 그 외 초경연령, 수유 여부, 인공유산 여부, 경구피임약 복용여부 및 복용기간은 대장 선종 이형성 및 대장암과 유의한 관련성을 보이지 않았다 (Table 2).

폐경기 상태에 관해 분석한 결과, 자연 폐경기와 외과적 폐경기 여성을 모두 포함시킨 폐경 후의 경우 폐경 전에 비해 연령만 보정하였을 때와 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때 모두 전체 대장 선종의 발생위험을 경계역 유의성으로 증가시켰으며 (OR=1.57, 95% CI=1.0-2.6 ; OR=1.77, 95% CI=1.0-3.0), 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게

Table 1. General characteristics and dietary factors for degree of dysplasia of the colorectal adenoma, cancer and control in female subjects

Characteristics	Adenoma				Cancer (N=76)	Control (N=1677)
	Total (N=241)	Mild adenoma (N=111)	Moderate adenoma (N=96)	Severe adenoma (N=32)		
Age(yrs)**	54.9 ± 0.7 [†]	55.2 ± 1.1	55.3 ± 1.1	53.4 ± 2.1	58.0 ± 1.2	46.7 ± 0.3
BMI(kg/m ²)**	23.4 ± 0.2	23.7 ± 0.4	23.1 ± 0.3	22.6 ± 0.4	23.2 ± 0.4	22.6 ± 0.1
Physical activity (kcal/day)	424.0 ± 25.7	418.1 ± 39.3	434.0 ± 42.0	428.9 ± 56.4	432.8 ± 47.3	422.6 ± 8.9
Smoking**						
Current smoker	16(6.7) [†]	5(4.6)	9(9.4)	2(6.3)	6(7.9)	82(4.9)
Ex-smoker	9(3.7)	2(1.8)	5(5.2)	1(3.1)	7(9.2)	31(1.9)
Non-smoker	215(89.6)	103(93.6)	82(85.4)	29(90.6)	63(82.9)	1559(93.2)
Alcohol drinking						
Current drinker	19(7.9)	9(8.1)	6(6.3)	3(9.4)	2(2.6)	173(10.4)
Ex-drinker	7(2.9)	2(1.8)	5(5.3)	0(0.0)	4(5.3)	32(1.9)
Non-drinker	214(89.2)	100(90.1)	84(88.4)	29(90.6)	70(92.1)	1467(87.7)
Education level**						
College and over	10(4.2)	3(2.7)	5(5.3)	2(6.3)	1(1.3)	89(5.3)
High school	50(20.8)	18(16.2)	25(26.3)	6(18.8)	13(17.1)	546(32.6)
Middle school	40(16.7)	20(18.0)	15(15.8)	5(15.6)	14(18.4)	345(20.6)
Primary school	78(32.5)	40(36.1)	29(30.5)	9(28.1)	21(27.6)	432(25.8)
No	62(25.8)	30(27.0)	21(22.1)	10(31.2)	27(35.5)	261(15.6)

* : p<0.05 ** : p<0.01
[†] Mean ± SE
[†] Number of subjects ; percentage in parenthesis

Table 2. Polytomous logistic regression between degree of dysplasia of the colorectal adenoma, cancer and reproductive factors

Reproductive factor	Adenoma												Cancer			P(Wald)**
	Total			Mild adenoma			Moderate adenoma			Severe adenoma			No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
	No.	OR* (95% CI)	OR ¹ (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Age at menarche																
<15	60(26.1) ¹ /589 ¹ (36.1)	1.00	1.00	21(19.6)	1.00	1.00	31(33.3)	1.00	1.00	8(26.7)	1.00	1.00	22(30.1)	1.00	1.00	0.24
≥15	170(73.9)/1043(63.9)	0.99 (0.7-1.4)	0.97 (0.7-1.4)	86(80.4)	1.46 (0.9-2.4)	1.30 (0.8-2.2)	62(66.7)	0.67 (0.4-1.1)	0.73 (0.4-1.2)	22(73.3)	1.03 (0.4-2.4)	1.01 (0.4-2.6)	51(69.9)	0.67 (0.4-1.2)	0.61 (0.3-1.1)	
Parity																
≤1	26(10.9)/204(12.2)	1.00	1.00	15(13.5)	1.00	1.00	10(10.4)	1.00	1.00	1(3.1)	1.00	1.00	11(14.5)	1.00	1.00	0.76
2	53(22.2)/752(44.8)	0.63 (0.4-1.0)	0.71 (0.4-1.2)	17(15.3)	0.34 (0.2-0.7)	0.43 (0.2-1.0)	25(26.1)	0.79 (0.4-1.7)	0.84 (0.4-1.9)	11(34.4)	3.29 (0.4-25.8)	2.61 (0.3-20.8)	14(18.4)	0.46 (0.2-1.1)	0.94 (0.3-2.9)	
3	47(19.6)/326(19.4)	0.76 (0.5-1.3)	0.86 (0.5-1.6)	26(23.4)	0.75 (0.4-1.5)	0.76 (0.3-1.7)	15(15.6)	0.60 (0.3-1.4)	0.73 (0.3-1.8)	6(18.8)	2.65 (0.3-22.6)	2.69 (0.3-23.6)	16(21.1)	0.50 (0.2-1.1)	1.17 (0.4-3.6)	
≥4	113(47.3)/395(23.6)	0.91 (0.5-1.5)	1.05 (0.6-1.9)	53(47.8)	0.80 (0.4-1.6)	0.87 (0.4-2.0)	46(47.9)	0.86 (0.4-1.9)	1.12 (0.5-2.8)	14(43.7)	3.32 (0.4-29.2)	2.39 (0.3-22.3)	35(46.0)	0.40 (0.2-0.9)	0.95 (0.3-2.9)	
Breast feeding																
Never	19(8.0)/205(12.6)	1.00	1.00 ¹	10(9.1)	1.00	1.00	8(8.4)	1.00	1.00	1(3.1)	1.00	1.00	3(4.2)	1.00	1.00	0.46
Ever	218(92.0)/1427(87.4)	0.96 (0.6-1.6)	1.01 (0.6-1.7)	100(90.9)	0.82 (0.4-1.6)	0.75 (0.4-1.5)	87(91.6)	0.89 (0.4-1.9)	1.08 (0.5-2.4)	31(96.9)	3.01 (0.4-22.6)	3.18 (0.4-24.2)	69(95.8)	1.60 (0.5-5.3)	1.63 (0.5-5.4)	
Spontaneous abortion																
Never	189(80.1)/1252(75.9)	1.00 ¹	1.00	91(83.5)	1.00	1.0	73(76.8)	1.00	1.00	25(78.1)	1.00	1.00	60(82.2)	1.00	1.00	0.59
Ever	47(19.9)/397(24.1)	0.69 (0.5-1.0)	0.72 (0.5-1.1)	18(16.5)	0.54 (0.3-0.9)	0.57 (0.3-1.0)	22(23.2)	0.85 (0.5-1.4)	0.94 (0.6-1.6)	7(21.9)	0.79 (0.3-1.9)	0.64 (0.2-1.7)	13(17.8)	0.58 (0.3-1.1)	0.65 (0.3-1.3)	
Induced abortion																
Never	68(26.2)/453(27.3)	1.00	1.00	33(30.0)	1.00	1.0	26(27.4)	1.00	1.00	9(28.1)	1.00	1.00	29(39.2)	1.00	1.00	0.59
Ever	192(73.8)/1204(72.7)	1.08 (0.8-1.5)	1.10 (0.8-1.5)	77(70.0)	1.02 (0.7-1.6)	1.02 (0.6-1.6)	69(72.6)	1.16 (0.7-1.9)	1.14 (0.7-1.9)	23(71.9)	1.06 (0.5-2.3)	1.24 (0.5-3.0)	45(60.8)	0.74 (0.5-1.2)	0.72 (0.4-1.3)	
Oral contra-ceptive use																
Never	189(80.4)/1337(80.9)	1.00	1.00	88(80.0)	1.00	1.0	73(78.5)	1.00	1.00	28(87.5)	1.00	1.00	57(77.0)	1.00	1.00	0.50
Ever	46(19.6)/316(19.1)	1.04 (0.7-1.5)	1.12 (0.8-1.7)	22(20.0)	1.07 (0.7-1.8)	0.93 (0.5-1.7)	20(21.5)	1.18 (0.7-2.0)	1.47 (0.8-2.6)	4(12.5)	0.60 (0.2-1.7)	0.90 (0.3-2.7)	17(23.0)	1.36 (0.8-2.4)	1.60 (0.8-3.1)	
Yrs of oral contraceptive use																
0	189(81.5)/1337(81.8)	1.00	1.00	88(81.5)	1.00	1.0	73(78.5)	1.00	1.00	28(90.3)	1.00	1.00	57(78.1)	1.00	1.00	0.30
<1	18(7.7)/144(8.8)	1.04 (0.6-1.8)	1.35 (0.8-2.4)	4(3.7)	0.50 (0.2-1.4)	0.53 (0.2-1.7)	12(12.9)	1.83 (1.0-3.5)	2.51 (0.3-5.0)	2(6.5)	0.74 (0.2-3.2)	1.20 (0.3-5.2)	7(9.6)	1.54 (0.7-3.5)	1.89 (0.7-5.1)	
≥1	25(10.8)/154(9.4)	1.05 (0.7-1.7)	0.95 (0.6-1.6)	16(14.8)	1.45 (0.8-2.6)	1.07 (0.5-2.2)	8(8.6)	0.88 (0.4-1.9)	0.99 (0.4-2.2)	1(3.2)	0.28 (0.0-2.1)	0.41 (0.1-3.1)	9(12.3)	1.30 (0.6-2.7)	1.56 (0.7-3.6)	

* Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age
¹ Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age, education, smoking, alcohol drinking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
[†] Adjusted for age and education
[‡] Adjusted for age, education, smoking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
[§] Number of subjects ; percentage in parenthesis
^{||} Number of controls
^{**} Statistical significance of differences in odds ratios for reproductive factors between mild adenoma, moderate adenoma, severe adenoma and cancer cases calculated based on differences in parameter estimates and their covariances from multiple polytomous logistic regression model

증가시켰다 (OR=2.61, 95% CI=1.3-5.2 ; OR=2.91, 95% CI=1.3-6.4). 한편, 폐경기 여성에서 자연 폐경기와 양측 난소적출술은 모두 포함시켰으나 자궁적출술의 경우 양측난소적출술을 받지 않은 여성에 대해서 연령을 고려하여 포함시킨 후 분석한 결과, 연령을 보정하였을 때 폐경 후의 경우 정도 이형성 선종의 발생위험의 증가는 유의하지 않았으나 (OR=1.75, 95% CI=0.8-3.9), 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때 정도 이형성 선종의 발생위험을 경계역 유의성으로 증가시켰다 (OR=2.30, 95% CI=1.0-5.5). 이 폐경기 여성을 폐경기 종류인 자연 폐경기와 외과적 폐경기로 분류하여 분석한 결과, 폐경 전에 비해 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때의 자연 폐경기의 경우만 전체 선종 및 정도 이형성

선종의 발생위험을 유의하게 증가시켰다 (OR= 1.96, 95% CI=1.1-3.5 ; OR=2.59, 95% CI=1.1-6.2)(Table 3).
 폐경기 여성 중 자궁적출술은 양측적출술을 받지 않은 경우 연령을 고려하여 포함시키고, 자연 폐경기와 양측난소적출술은 모두 포함시킨 후 폐경 종류에 관해 분석한 결과, 자연 폐경에 비해 연령을 보정하였을 때의 외과적 폐경은 전체 대장 선종의 발생위험을 경계역 유의성으로 감소시켰으며 (OR=0.43, 95% CI=0.2-1.0), 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때 전체 선종의 발생위험을 유의하게 감소시켰으나 (OR=0.33, 95% CI=0.1-0.8), 이형성에 따른 대장 선종 및 대장암과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 폐경 연령도 대장 선종 이형성 및 대장암과 유의한 관련성을 보이지 않았다

(Table 4).
 호르몬 대체요법 사용에 관한 분석시 중증 이형성 선종 환자군에서 호르몬 대체요법을 사용하는 여성들이 없으므로 중등도와 중증 이형성 선종을 한 군으로 포함시켜 분석하였다. 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 대장 선종 이형성 및 대장암의 발생위험을 전체적으로 감소시키는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 호르몬 대체요법을 과거 및 현재 사용으로 분류하여 분석한 결과, 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때의 대장암을 제외한 모든 환자군들에서 현재 호르몬 대체요법을 사용하는 경우가 과거에 사용한 경우보다 고차비가 더 감소하였으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 5).
 한편, 지금까지 살펴본 임신, 출산, 월

Table 3. Polytomous logistic regression between degree of dysplasia of the colorectal adenoma, cancer and menopausal statuses

Menopausal status	Adenoma															P(Wald)**
	Total		Mild adenoma			Moderate adenoma			Severe adenoma			Cancer				
	No.	OR* (95% CI)	OR† (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Pre-‡	62(26.3)¹/950(58.0)	1.00	1.00	24(21.8)	1.00	1.00	28(29.5)	1.00	1.00	10(32.3)	1.00	1.00	14(18.7)	1.00	1.00	0.24
Post-§	174(73.7)/689(42.0)	1.57 (1.0-2.6)	1.77 (1.0-3.0)	86(78.2)	2.61 (1.3-5.2)	2.91 (1.3-6.4)	67(70.5)	0.92 (0.4-1.9)	1.03 (0.5-2.3)	21(67.7)	1.36 (0.4-4.7)	1.9 (0.5-7.3)	61(81.3)	1.51 (0.6-3.6)	1.07 (0.4-3.1)	
Pre-¶	62(28.4)/950(51.0)	1.00	1.00	24(24.5)	1.00	1.00	28(30.4)	1.00	1.00	10(35.7)	1.00	1.00	14(19.7)	1.00	1.00	0.39
Post-	156(71.6)/623(39.6)	1.17 (0.7-2.0)	1.44 (0.8-2.6)	74(75.5)	1.75 (0.8-3.9)	2.30 (1.0-5.5)	64(69.6)	0.94 (0.4-2.1)	1.09 (0.5-2.6)	18(64.3)	0.61 (0.2-2.5)	0.70 (0.1-3.5)	57(80.3)	1.36 (0.5-3.5)	0.87 (0.3-2.7)	
Surgical	7(4.5)/65(4.1)	1.57 (0.9-2.7)	1.49 (0.8-2.8)	4(4.1)	0.97 (0.3-3.4)	0.66 (0.1-3.3)	2(5.2)	0.31 (0.1-1.5)	0.39 (0.1-2.0)	1(3.6)	0.36 (0.0-3.7)	0.56 (0.1-6.8)	5(7.1)	1.25 (0.4-4.4)	0.68 (0.2-3.2)	0.56
Natural	149(95.5)/558(35.5)	1.57 (0.9-2.8)	1.96 (1.1-3.5)	70(71.4)	1.88 (0.9-4.1)	2.59 (1.1-6.2)	62(67.4)	1.05 (0.5-2.3)	1.22 (0.5-2.9)	17(60.7)	0.65 (0.2-2.7)	0.72 (0.1-3.6)	52(73.2)	1.37 (0.5-3.6)	0.90 (0.3-2.8)	

* Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age
 † Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age, education, smoking, alcohol drinking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
 ‡ Number of subjects ; percentage in parenthesis
 § Number of controls
 ¶ Includes all postmenopausal women
 || Includes only postmenopausal women with natural menopause or bilateral oophorectomy or hysterectomized(were considered postmenopausal at the age)
 ** Statistical significance of differences in odds ratios for menopausal statuses between mild adenoma, moderate adenoma, severe adenoma and cancer cases calculated based on differences in parameter estimates and their covariances from multiple polytomous logistic regression model

Table 4. Polytomous logistic regression between degree of dysplasia of the colorectal adenoma, cancer and menopausal factors

Menopausal factor	Adenoma															P(Wald)**
	Total		Mild adenoma			Moderate adenoma			Severe adenoma			Cancer				
	No.	OR* (95% CI)	OR† (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Type of menopause‡																
Natural	149(85.6)¹/558¹(81.0)	1.00	1.00	70(81.4)	1.00	1.00	62(92.5)	1.00	1.00	17(81.0)	1.00	1.00	52(85.3)	1.00	1.00	0.60
Surgical	25(14.4)¹/131(19.0)	0.95 (0.6-1.6)	0.74 (0.4-1.3)	16(18.6)	1.27 (0.7-2.3)	0.77 (0.4-1.6)	5(7.5)	0.48 (0.2-1.3)	0.52 (0.2-1.4)	4(19.0)	1.18 (0.4-3.9)	1.30 (0.4-4.6)	9(14.8)	1.13 (0.5-2.5)	1.14 (0.4-2.9)	
Type of menopause**																
Natural	149(95.5)¹/558(89.6)	1.00	1.00†	70(94.6)	1.00	1.00	62(96.9)	1.00	1.00	17(94.4)	1.00	1.00	52(91.2)	1.00	1.00	0.48
Surgical	7(4.5)¹/65(10.4)	0.43 (0.2-1.0)	0.33 (0.1-0.8)	4(5.4)	0.52 (0.2-1.5)	0.37 (0.1-1.2)	2(3.1)	0.29 (0.1-1.2)	0.28 (0.1-1.2)	1(5.6)	0.54 (0.1-4.2)	1.74 (0.2-13.5)	5(8.8)	1.12 (0.4-2.9)	0.91 (0.3-2.4)	
Age at menopause‡																
<50	101(61.2)³/394(60.1)	1.00	1.00	50(63.3)	1.00	1.00	36(55.4)	1.00	1.00	15(71.4)	1.00	1.00	34(60.7)	1.00	1.00	0.77
≥50	64(38.8)³/262(39.9)	0.88 (0.6-1.3)	0.95 (0.7-1.4)	29(36.7)	0.82 (0.5-1.3)	0.91 (0.5-1.5)	29(44.6)	1.09 (0.7-1.8)	1.12 (0.6-2.0)	6(28.6)	0.57 (0.2-1.5)	0.66 (0.2-1.9)	22(39.3)	0.88 (0.5-1.5)	0.78 (0.4-1.6)	
Age at menopause**																
<50	81(57.0)³/298(54.1)	1.00	1.00†	36(57.1)	1.00	1.00	33(54.1)	1.00	1.00	12(66.7)	1.00	1.00	28(56.0)	1.00	1.00	0.84
≥50	61(43.0)³/253(45.9)	0.87 (0.6-1.3)	0.90 (0.6-1.4)	27(42.9)	0.87 (0.5-1.5)	0.83 (0.5-1.4)	28(45.9)	0.98 (0.6-1.7)	0.96 (0.6-1.7)	6(33.3)	0.58 (0.2-1.6)	0.58 (0.2-1.6)	22(44.0)	0.91 (0.5-1.6)	0.92 (0.5-1.7)	

* Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age
 † Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age, education, smoking, alcohol drinking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
 ‡ Adjusted for age, education, smoking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
 § Number of subjects ; percentage in parenthesis
 ¶ Number of controls
 || Includes all postmenopausal women
 ** Includes only postmenopausal women with natural menopause or bilateral oophorectomy or hysterectomized(were considered postmenopausal at the age)
 †† Includes only postmenopausal women with natural menopause or bilateral oophorectomy
 *** Statistical significance of differences in odds ratios for menopausal factors between mild adenoma, moderate adenoma, severe adenoma and cancer cases calculated based on differences in parameter estimates and their covariances from multiple polytomous logistic regression model

경요인들에 대해 대장 선종 이형성 및 대장암의 환자군들 간의 교차비들의 차이는 통계적으로 유의하지 아니하였다 (Table 2-5).

고찰

본 연구에서 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때의 자연 폐경기의 경우 폐경 전에 비해 전체 대장 선종 및 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게 증가시킨 반면, 중등도 이형성 및 중증 이형

성 선종과 대장암과는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 이상의 결과를 볼 때 자연 폐경기는 경도 이형성 선종의 발생위험을 증가시키는데 영향을 미칠 수 있다고 생각된다.

폐경기 상태에 관한 분석시 첫 번째로 자연 폐경기와 외과적 폐경기 모두를 폐경 후 군에 포함한 결과, 폐경 후는 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게 증가시켰다. 그러나 폐경 후 군을 이와 같이 분류한다면, 외과적 폐경기에서 자궁적출술을 받은 여성들 중 양측 난소적출술을

받지 않은 경우는 여전히 난소 기능이 유지될 수 있는데도 불구하고 폐경 후 군에 포함될 수 있으므로 오분류 편의(misclassification bias)가 발생할 것이다. 이에 자료의 질적인 면을 고려하여 두 번째의 폐경 후 군은 우선 자연 폐경기, 양측 난소적출술을 포함하였고, 양측 난소적출술을 받지 않은 자궁적출술의 경우는 Willett 등 [24]의 연구에서 제시한 바와 같이 자연 폐경이 90% 발생했다고 여겨지는 54세 이상의 흡연자, 56세 이상의 비흡연자 여성들만 포함한 후 분석하였

Table 5. Polytomous logistic regression between degree of dysplasia of the colorectal adenoma, cancer and hormone replacement therapy

Hormone replacement therapy	Adenoma										Cancer	P(Wald) [†]	
	Total		Mild adenoma				Moderate/Severe adenoma						
	No.	OR* (95% CI)	OR [†] (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.	OR (95% CI)	OR (95% CI)	No.			OR (95% CI)
Never	149(86.6) [‡] /553 [§] (81.0)	1.00	1.00	73(85.9)	1.00	1.00	76(87.4)	1.00	1.00	52(86.7)	1.00	1.00	0.90
Ever	23(13.4)/130(19.0)	0.77 (0.5-1.3)	0.79 (0.5-1.3)	12(14.1)	0.79 (0.4-1.5)	0.85 (0.4-1.7)	11(12.6)	0.75 (0.4-1.5)	0.73 (0.4-1.5)	8(13.3)	0.88 (0.4-2.0)	0.95 (0.4-2.5)	
Past	18(58.1)/69(10.1)	0.80 (0.4-1.5)	0.88 (0.5-1.7)	7(8.2)	0.85 (0.4-1.9)	0.92 (0.4-2.1)	6(6.9)	0.74 (0.3-1.8)	0.84 (0.3-2.1)	5(8.3)	0.98 (0.4-2.6)	0.86 (0.3-3.0)	0.97
Current	13(41.9)/61(8.9)	0.74 (0.4-1.5)	0.68 (0.3-1.5)	5(5.9)	0.72 (0.3-1.9)	0.76 (0.3-2.1)	5(5.7)	0.76 (0.3-2.0)	0.61 (0.2-1.8)	3(5.0)	0.75 (0.2-2.6)	1.07 (0.3-3.9)	

* Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age
[†] Odds ratios(OR) and 95% confidence interval(CI) adjusted for age, education, smoking, alcohol drinking, body mass index, physical activity, fat intake, fiber intake
[‡] Number of subjects ; percentage in parenthesis
[§] Number of controls
[†] Statistical significance of differences in odds ratios for hormone replacement therapy between mild adenoma, moderate adenoma, severe adenoma and cancer cases calculated based on differences in parameter estimates and their covariances from multiple polytomous logistic regression model

다. 한편, 우리 나라 연구 [25]는 폐경 상태와 대장암과의 관련성이 나타나지 않았다고 보고하였는데, 본 연구와 같이 폐경기 여성에 관한 명확한 분류기준을 제시하지 않음으로 인해 그 결과 해석에 제한점이 있다고 여겨진다. 본 연구와 같이 대장내시경을 시행한 Peipins 등 [21]은 자연 폐경과 양측 난소적출술의 폐경 후만 포함하여 폐경기 연령에 대해 분석하였을 때, 폐경기 연령이 50세 이상인 경우 대장 선종의 발생위험이 유의하게 감소되었다고 보고하였고, 모든 폐경기 여성을 포함하여 폐경기 종류에 대해 분석하였을 때 자연 폐경에 비해 외과적 폐경기의 경우 대장 선종의 발생위험이 유의하게 증가되었다고 보고하였다. 본 연구도 위의 연구와 동일하게 분류하여 분석하였으나 폐경기 종류의 경우 자연 폐경에 비해 외과적 폐경기가 전체 대장 선종의 발생위험을 감소시킨 것 이외에 이형성에 따른 대장 선종과 관련성을 보이지 않았고, 폐경기 연령도 관련성을 보이지 않았다. 이는 표본수가 작아 적절한 통계검정력을 확보하기 어려웠을 것이라 생각되므로, 향후 더 많은 대상자로 분석할 필요가 있을 것이다. 한편 원위부 대장(distal colon) 선종을 대상으로 한 연구 [22]에서 폐경기 상태 및 폐경기 연령과 관련성을 나타내지 않았는데, 이는 원위부 대장만 관찰하였으므로 근위부 대장

(proximal colon)에 선종이 있는 대상자들을 발견하지 못한 제한점을 가지므로 결과를 왜곡시킬 수 있을 것이다. 이와 같이 대장 선종에 관한 일부 연구들을 살펴보면, 맹장까지 들어간 대장내시경을 시행하지 않고 S상결장경검사(sigmoidoscopy)를 시행하였는데 [19,22] 이때 규명된 대조군은 검사하지 않은 근위부 대장에서 선종이 존재할 가능성이 있으며 대장 선종 환자군도 이 부위에 대장암이 존재할 가능성이 있는데도 불구하고 이를 배제하지 못하였기 때문에 선택편의(selection bias)가 발생하여 연구결과 해석의 제한점을 지니게 된다. 따라서 본 연구는 대장 선종 환자군과 대조군 선정시 반드시 대장내시경 검사를 맹장까지 시행한 대상자들만 포함하였다. 단, 대장암 환자군의 경우는 예외적으로 대장암이 원위부 대장에 존재하여 더 이상 근위부까지 검사할 수 없는 경우일지라도 이미 대장암으로 진단되어 우측의 어떤 다른 질병에도 영향을 받지 않기 때문에 포함하였다. 한편 폐경기와 대장암의 연구들을 살펴보면, 서로 일치된 관련성을 나타내지 않았다 [26,27].

본 연구에서 4명 이상을 출산한 경우 1명 이하를 출산한 여성에 비해 연령만 보정하였을 때 대장암의 발생위험을 유의하게 감소시켰으나, 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때는 통계적으로 유

의하지 않았다. 대장암과 출산력에 관한 역학 연구들을 살펴보면, 대부분 출산력이 대장암 발생위험을 감소시키는 것으로 나타났으나 [26,28,29], 관련성을 보이지 않거나 [18,30] 오히려 증가시키는 [31] 연구도 있어 일치하지 않았다. Slattery 등 [32]은 대부분의 환자-대조군 연구들에서 출산력과 관련성을 보인 반면 대부분의 코호트 연구들에서는 관련성을 보이지 않은 경향을 저연령층의 환자들이 환자-대조군 연구보다 코호트 연구에 더 많기 때문이라 제시하였다. 이것은 연령과 출산력의 교호작용으로 인해 출산력이 고연령층에 더 영향을 미칠 것이라는 가정이 뒷받침되어야 한다. 그러나 일부 코호트 연구 [33]에서 출산력의 관련성이 연령에 따라 거의 차이를 보이지 않았으며, 본 연구의 분석에서도 연령과 출산력의 교호작용을 살펴보았으나 유의하지 않았으므로 고려하지 않았다. 대부분의 연구에서 아이를 낳지 않은 여성을 기준으로 분류하여 분석하였다 [22,26,31]. 그런데 불임 여성들은 대장암의 발생위험을 증가시키는 내분비 장애 또는 그 외의 요인들이 있다고 제시되었고 [34], 결혼한 여성들만 연구에 포함한 경우 기준군인 아이를 낳지 않은 여성들 중 불임 여성들이 포함될 가능성이 미혼 여성들도 포함된 연구보다 더 높을 수 있으므로 결과를 왜

곡시킬 수 있다고 하였다 [18]. 이에 본 연구는 미혼 여성들도 연구에 포함시켰으며, 아이를 낳지 않은 대상자들이 적으므로 1명 이하의 아이를 낳은 여성들을 기준으로 분류하였다. 이와 유사하게 출산횟수 1-2명을 기준으로 분류하여 분석한 우리나라 연구의 경우 출산횟수와 대장암과의 관련성을 나타내지 않았다 [25]. 대장 선종과 출산력의 관련성도 대장암과 마찬가지로 일치하지 않았다 [21,22]. 한편 Platz 등 [22]의 연구는 출산력이 증가할수록 오히려 대장 선종의 발생위험이 증가되었다고 보고하였다.

출산력이 대장암에 예방효과가 있다고 설명할 수 있는 기전을 살펴보면, 임신이 HDL(high density lipoprotein)-cholesterol, hepatic clearance of plasma cholesterol 및 담즙산 생성을 감소시키고 [14], 출산력이 증가할수록 혈장 프로락틴이 감소하여 담즙산 생성이 감소되므로 [35] 대장암이 예방될 수 있다고 제시하였다. 동물 실험의 경우 multiparous rats에서 virgin rats에 비해 1,2-dimethylhydrazine(DMH)-induced tumors가 훨씬 적게 형성되는 것이 관찰되었는데, 이로서 임신의 예방효과가 호르몬에 의한 것이라기 보다는 대장 암중에 존재하는 배아 항원의 면역 때문일 수 있다고 하였다 [36]. 반면 임신 기간동안 에스트로겐의 증가로 대장 운동(motility)이 감소되어 대장 통과시간이 증가될 수 있고 [37], 출산 횟수가 증가할수록 대장 발암을 감소시키는 엷산이 감소될 가능성이 증가하여 대장 발암에 오히려 위험요인으로 작용할 수 있다고 하였다 [21].

대부분의 연구들에서 외인성 여성 호르몬 특히 호르몬 대체요법(HRT)이 대장 선종 및 대장암을 감소시키는 결과를 보이고 있으며 [19], 최근의 메타분석에 의하면 대장암의 발생위험을 약 25%정도 감소시키는 것으로 나타나고 있다 [38]. 본 연구에서 현재 호르몬 대체 요법을 사용하는 군이 대장 선종 이형성 및 대장암의 발생위험을 감소시키는 경향을 보였으나 유의한 결과를 보이지 않았는데, 이는 호르몬 대체 요법을 사용하는 군의 표

본수가 유의한 관련성을 보인 외국 논문에 비해 훨씬 적기 때문이라 생각된다.

일부 연구들에서 임신이 완료되지 않은 경우 대장암의 발생위험을 증가시킨다고 보고하였으며 [39] 자연 유산과 인공 유산의 차이를 나타내지는 않았다 [40]. 자연 유산 및 인공 유산에 관하여 대장 선종과 관련성을 보이지 않은 반면 [20], 본 연구에서 자연 유산력 경험이 있는 군이 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게 감소시켰다. 그러나 이에 대한 기전을 설명하기에는 부적합할 것으로 사료되며, 향후 더 많은 표본수를 대상으로 하여 연구할 필요가 있을 것이라 생각된다. 초경 연령이 8세 이하와 22세 이상인 여성은 내분비 계통에 이상이 있을 수 있기에 분석 대상에서 제외된 연구 [22]와 같이 본 연구에서도 제외하였으나 대장 선종 이형성 및 대장암과 관련성을 나타내지 않았다. 이는 대장 선종 및 대장암과 관련성을 보이지 않은 대부분의 연구들과 일치하였다 [21,41]. 한편, 이봉화 등 [25]은 전체 대장암과 관련성을 보이지 않았으나, 직장암의 경우 초경 연령이 빠를수록 대장암 발생위험을 증가시켰다고 보고하였으므로, 본 연구에서도 향후 대장을 발생 위치로 분류한 후 분석할 필요가 있으리라 여겨진다. 수유기간 동안 에스트로겐의 농도가 저하되므로 대장 선종 이형성 및 대장암과의 관련성을 살펴볼 필요가 있다고 생각되어 분석하였으나 대장 선종 이형성 및 대장암과 관련성을 나타내지 않았다. 수유가 직장암 발생위험을 감소시킨다고 보고한 연구 [42]와 대장암의 감소를 보였으나 유의하지 않은 연구가 보고되었을 뿐 [43], 수유와 대장 선종 및 대장암의 관련성에 관해 연구된 바가 거의 없는 실정이다. 그러나, 수유의 중요성이 대두되고 있고 이를 권고하는 추세이므로 향후 수유기간을 고려하여 더 연구할 필요가 있을 것으로 생각된다. 경구 피임약은 담즙 유량(bile flow)을 감소시키므로서 [44] 대장 선종과 대장암의 발생위험을 감소시킬 것으로 여겨지는데, 본 연구에서 대장 선종 이형성 및 대장암과 경구피임약의 관련성은 보

이지 않았다. 대부분의 연구에서도 대장 선종과 관련성을 보이지 않았으며 [21,22], 대장암을 감소시킨다는 연구가 일부 보고되었으나 역시 일치된 결과를 보이지 않았다 [17,26].

일반적으로 대장암 중 특히 근위부 대장암이 남성보다 여성에게 더 많은데 비해 대장 선종은 모든 연령에서 여성보다 남성에게 더 많이 관찰된다. 이로서 대장 선종으로부터 암으로의 진행은 여성 호르몬의 작용으로 인해 남성보다 여성에서 더 많이 발생된다고 추론할 수 있다 [45]. 또한 55세 미만의 여성들은 남성에게 비해 대장암이 더 많은 편이나, 폐경 이후 대장암은 남성에서 더 흔하게 나타나고 있으며 내인성 에스트로겐은 혈장 콜레스테롤(plasma cholesterol) 수준을 낮추고 담즙산(bile acid)을 증가시킨다고 보고하였다 [14]. 이는 내인성 에스트로겐이 위험요인으로 작용할 수 있음을 나타내고 있다. 한편 에스트로겐은 대사과정을 거쳐 세포에 여러 가지로 변화된 영향을 주게 되는데, 내인성 에스트로겐 17 β -estradiol은 cytochrome P450 효소에 의해 대사되어 monohydroxy metabolites를 형성하며 이 대사산물의 일부는 estrogen-induced cancer 유발에 중요한 역할을 할 수 있다. 또한 이 대사산물의 (2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestradiol) 일부는 향후 catechol-O-ethyltransferase에 의해 methylated estrogen으로 대사될 수 있으며 이 methylated metabolites(2-methoxyestradiol) 중 하나는 종양 형성을 예방하거나 종양 발달을 억제할 수도 있다고 하였다 [44]. 외인성(exogenous) 에스트로겐은 대장 상피의 악성변화를 개시하거나 촉진하는 2차 담즙산(secondary bile acid)의 농도를 감소시키고 [14], insulin-like growth factor I (IGF I) 생성을 감소시킨다고 보고되었다 [46]. 즉, 외인성 에스트로겐은 대장발암에 보호요인으로 작용한다고 할 수 있다. 그러나 HRT의 구성성분에 따라 대장암에 어떻게 영향을 미치는지는 아직 명확히 규명되지 않았으며 대장암과 관련된 HRT 기전도 아직 명백하지 않은 상태다

[43]. 또한 대장 상피에 호르몬의 직접적인 영향이 존재한다고 제시되었다. 즉, 대장 정상 점막 및 종양에서 에스트로겐 수용체(estrogen receptor : ER)가 발견되었고 [47], 에스트로겐의 농도가 감소하면 대장 점막에서 에스트로겐 수용체의 유전자 메틸화가 증가되며 에스트로겐 수용체의 유전자 발현의 상실이 관찰되었다. Issa 등 [48]은 이 수용체가 종양 억제 역할을 할 수 있다고 제안하였다. 그 외에 에스트로겐이 Microsatellite instability와 관련된 대장암의 pathway를 억제할 수 있다고 제시되었으나 이에 대한 정확한 메커니즘도 밝혀지지 않았다 [49].

본 연구는 환자-대조군 연구로서 환자 선택시 연구기간 동안 새롭게 발생한 환자들(incident cases)만을 포함하였으므로 survival selection bias가 발생할 가능성이 없을 것이다. 대상자의 연령을 30세로부터 79세로 제한한 이유는 30세 미만인 대상자들은 일반적으로 대장 선종 및 대장암의 발생률이 극히 적으며, 거의 대부분 유전적 요인으로 인하여 질병에 걸릴 가능성이 있으므로 [50] 연구에 적합하지 않아 제외하였고, 80세 이상인 대상자들은 고령으로 인하여 정확한 설문조사가 불가능할 것으로 여겨져서 제외하였다. 또한 가족성 선종 용종증도 유전적 요인으로 인해 질병에 걸릴 가능성이 있으므로 [50] 제외하였다. 대장 선종 환자군의 경우 과거에 대장암 또는 대장 선종으로 진단되었거나, 염증성 대장질환으로 진단되는 대상자들은 그 질병으로 인해 식이 습관이나 생활양식이 변할 수 있으므로 [50] 제외하였다. 대조군의 경우도 위와 같은 이유로 인해 과거에 대장암 또는 대장 선종으로 진단되었거나, 염증성 대장질환, 장결핵, 크론병, 각종 폴립, 각종 암으로 진단되는 대상자들을 제외하였다. 또한 대장내시경 검사를 한 후 진단을 받음으로서 설문지 응답에 관찰 편이(observer bias)가 발생할 수 있으므로 대장내시경 검사를 수행하기 전에 설문 조사하였다. 여성 호르몬 및 생식요인들에 관하여 대상자들의 과거 기억에 의존하여 정보가 수집되었기 때문에 정보 편의

(information bias)가 있을 가능성이 있으나, 아직 이 요인들과 대장 선종 및 대장암의 관련성에 관해 정확히 알려져 있지 않으므로 대조군과 환자군간에 다르게 설문조사되었을 가능성은 배제되었다고 볼 수 있다 [51]. 한편 본 연구의 제한점으로 연구설계 단계에서 내원환자 중 환자군과 대조군을 구분하고자 하였고 당시에는 짝짓기하지 아니하여, 결과적으로 환자군들과 대조군의 연령의 차이를 나타내게 되었다. 그러나, 본 연구에서 제일 중점을 두고 있는 대장 선종-암 연속성에 대해 적절한 분석은 polytomous logistic regression model로서, 이 분석에서는 각 환자군들에 대해 대조군이 모두 공통적으로 사용되었다. 또한 짝짓기한 대상자들에 대해 polytomous logistic regression 분석을 하는 것은 현재 불가능하다. 그러나, 연령이 다르므로서 교란요인으로 인한 편이가 발생하는 제한점이 있기에 본 연구의 모든 분석에서 연령을 포함하여 보정하였다.

일반적으로 선종으로부터 암으로 이행하는 것은 선종의 크기나 조직학적 유형, 상피세포의 이형성 등의 요인에 따라 달라질 수 있다. 이들은 서로 연관이 있는데 큰 폴립은 용모상 성분의 함량이 높고, 이런 지역에는 비용모상 지역에 비하여 이형성이 더 많다 [52]. 선종의 크기와 이형성이 어느 정도 양의 상관관계를 보인다면 할지라도, 1cm 미만의 작은 선종에서 중증 이형성 선종뿐만 아니라 암종(carcinoma)이 관찰될 바가 있다 [53]. 본 연구의 1cm 미만의 작은 선종에서도 중등도 및 중증 이형성 선종이 47% 관찰되었다. 또한 선종의 크기는 육안적으로 한 폴립에 암이 있을 것인가를 판단하는 기준이 되는 반면, 이형성은 병리조직학적으로만 알 수 있다 [52]. 이와 같이 선종을 크기로 분류하여 관련성을 규명하는데 제한점이 있을 수 있으므로 본 연구와 같이 한 명의 병리학자가 조직학적으로 선종을 분류하는 이형성 분류방법이 보다 더 정확하리라 사료된다. 한편, 지금까지 연구된 대장 선종 연구들은 거의 대부분 선종을 크기로 분류한 후 분석하여 일반

적으로 1cm보다 작은 선종을 초기 단계의 선종으로, 1cm보다 큰 선종을 후기 단계의 선종으로 해석하였으므로 이 연구 결과들과 선종을 이형성으로 분류한 본 연구의 결과와 비교하기가 용이하지 않을 것이다. 또한, 병리조직학적으로 분류하는 이형성이 학자들간에 이견을 보이고 있으므로 다른 연구들과 비교하는데 제한점으로 작용할 수 있다고 생각된다.

대장 연구에서 중요하게 고려할 사항 중 하나는 대장의 부위에 따라 생물학적 특성이 다르며 발암기전이 다를 수 있다는 것이다 [54]. McMichael과 Potter [14]는 원위부보다 근위부 대장이 임신, 출산, 월경 요인에 더 많이 영향을 받는다고 하였으며, 출산력이 원위부보다 근위부 대장암에 더 영향을 미친다고 보고하였다 [42,55]. 지금까지 살펴본 바와 같이 임신, 출산, 월경 요인 및 에스트로겐에 대해 여러 가설이 제시되고 있으나 아직 대장 발암과정의 정확한 생물학적 메커니즘이 확립되지 않은 실정이며, 대장의 부위에 따라 생식요인들이 다르게 작용할 가능성이 있으므로 향후 더 많은 표본수를 대상으로 대장 선종 이형성 및 대장암을 부위별로 분류한 후 임신, 출산, 월경 요인과의 관련성을 분석할 필요가 있으리라 생각된다.

본 연구는 대장 발암과정 즉, 대장 선종-암 연속성에 영향을 미치는 임신, 출산, 월경 요인들을 보다 적극적으로 예방할 수 있는 지침마련을 제공할 수 있을 것이며, 향후 대장암 발암기전을 규명하는데 필요한 유전학적 요인과 위험요인들간의 관련성 연구에서도 기초자료로 이용될 수 있을 것이라 사료된다.

결론

본 연구는 우리나라 여성의 대장 선종 이형성 및 대장암에 임신, 출산, 월경 요인들이 어떻게 영향을 미치는지를 규명하고자 하여 대장 선종 241명과 대장암 76명을 여성 환자군으로, 대장내시경에서 이상소견을 보이지 않은 대상자 1677명을 여성 대조군으로 선정하였다. 연구 결

과, 연령 및 다른 변수들을 함께 보정하였을 때의 자연 폐경기의 경우 폐경 전에 비해 전체 대장 선종 및 경도 이형성 선종의 발생위험을 유의하게 증가시켰다. 이상의 결과를 볼 때 자연폐경기는 대장 선종 중 경도 이형성 선종의 발생위험을 증가시키는데 영향을 미칠 수 있다고 생각된다. 한편 호르몬 대체요법 외의 임신, 출산, 월경 요인들에 관한 연구 결과들이 아직 일치하지 않으며, 이들의 정확한 메카니즘도 확립되지 않은 상태이다. 또한 대장의 부위에 따라 관련성이 다르게 나타날 수 있으므로 향후 이에 대한 추가연구도 필요할 것이라 생각된다.

참고문헌

- 통계청. 사망원인통계연보. 통계청;2001
- 한국중앙암등록본부·보건복지부. 한국중앙암등록사업 연계보고서(1999). 한국중앙암등록본부·보건복지부;2001
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606
- Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young Jr, Swanson GM, West D, Key CR, Liff JM, Glover CS, Alexander GA. Racial/Ethnic patterns of cancer in the United States. 1988-1992, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 96-4104. Bethesda, MD, 1996. Available from : <http://www.cancer.gov/cancerinfo/types/colon-and-rectal/>
- Spratt JS Jr, Ackermann LV. Small primary adenocarcinoma of the colon and rectum. *JAMA* 1962; 179: 337-346
- Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978; 1: 245-247
- Day DW. The adenoma-carcinoma sequence. *Scand J Gastroenterol(Suppl)*. 1984; 104: 99-107
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532
- Brahme F, Ekelund GR, Norden JG, Wenckert A. Metachronous colorectal polyps: comparison of development of colorectal cancer polyps and carcinomas in persons with and without histories of polyps. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 166-171
- Correa P, Strong JP, Rief A, Johnson WD. The epidemiology of colorectal polyps : Prevalence in New Orleans and international comparison. *Cancer* 1977; 39: 2258-2264
- Bennett JC, Fred Plum. Cecil textbook of medicine;1996. p.722-723
- La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer mortality in Europe : Effect of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998; 34: 118-141
- Potter JD. Editorials : Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1039-1040
- McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1201-1207
- Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 15-32
- Weiss NS, Dalling JR, Chow WH. Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 57-60
- Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer. *Cancer Causes & Control* 1994; 5: 359-366
- Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens C, Rosner B, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1997; 6: 1-5
- Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Funchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-712
- Jacobson JS. Reproductive risk factors for colorectal adenomatous polyps. *Cancer Causes & Control* 1995; 6: 513-518
- Peipins LA, Newman B, Sandler RS. Reproductive history, use of exogenous hormones, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1997; 6: 671-675
- Platz EA, Martinez ME, Grodstein F, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Parity and other reproductive factors and risk of adenomatous polyps of the distal colorectum(United States). *Cancer Causes & Control* 1997; 8: 894-903
- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, The National Polyp Study Workgroup. The national polyp study : Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenoma. *Gastroenterology*.1990; 98: 371-379
- Willett WC, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651-658
- Lee BW, Kim DH, Lee HJ, Whang DY, Ahn YO. The association of reproductive and menstrual factors and colon and rectal cancer risk in Korean women. *Korean J Epidemiol* 2002; 24: 76-82 (Korean)
- Franceschi S, Bidoli E, Talamini R, Barra S, La Vecchia C. Colorectal cancer in northeast Italy: reproductive, menstrual and female hormone-related factors. *Eur J Cancer* 1991; 27: 604-608
- Marcus PM, Newcomb PA, Young T, Storer BE. The association of reproductive and menstrual characteristics and colon and rectal cancer risk in Wisconsin women. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 303-309
- McMichael AJ, Potter JD. Parity and death from colon cancer in women: a case-control study. *Community Health Studies* 1984; 8: 19-25
- Marcus PM, Newcomb PA, Young T, Storer BE. The association of reproductive and menstrual characteristics and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 303-305
- Troisi R, Schairer C, Chow W-H, Shatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer(United States). *Cancer Causes & Control* 1997; 8: 130-138
- Furner SE, Davis FG, Nelson RL, Haenszel W. A case-control study of large bowel cancer and hormone exposure in women. *Cancer Res* 1989; 49: 4936-4940
- Slattery ML, Potter JD, Sorenson AW. Age and risk factors for colon cancer (United States and Australia) : are there implications for understanding differences in case-control and cohort studies? *Cancer Causes & Control* 1994; 5: 557-563
- Troisi R, Schairer C, Chow W-H, Shatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1997; 8: 75-79
- Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in relation to reproductive and hormonal factors : a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 703-709
- Kwa HG, Cleton F, Bulbrook RD, Wang

- DY, Hayward JL. Plasma prolactin levels and breast cancer; relation to parity, weight and height and age at first birth. *Int J Cancer* 1981; 28: 31-34
36. Sjogren HO. Overview : the application of immunology to the development of immunotherapeutic programs for patients with large bowel cancer. *Cancer* 1977; 40: 2710-2715
37. Goldfien A, Monroe SE, Ovaries. In: FS Greenspan, JD Baxter, editors. Basic and Clinical Endocrinology. 4th edition. Norwalk, CT(USA): Appleton&Lange; 1994. p. 419-470
38. Hebert-Croteau, NA. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-659
39. Kvale G, Heuch I. Is the incidence of colorectal cancer related to reproduction? A prospective study of 63,000 women. *Int J Cancer* 1991; 47: 390-395
40. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F. Long term impact of reproductive factors on cancer risk. *Int J Cancer* 1993; 53: 215-219
41. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women. *Cancer Causes & Control* 1994; 5: 38-52
42. Gerardsson de Verdier M. Reproductive factors, exogenous female hormones and colorectal cancer by subsite. *Cancer Causes & Control* 1992; 3: 355-360
43. Ghadirian P. Epidemiology of sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history and colon cancer : A case-control study among French Canadians in Montreal. *Cancer Detect & Prev* 1998; 22: 396-404
44. Zhu BT, Conney AH. Is 2-methoxyestradiol and endogenous estrogen metabolite that inhibits mammary carcinogenesis? *Cancer Res* 1998; 58: 2269-2277
45. Hill MH. Female sex hormones and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 425-426
46. Campagnoli C, Biglia N, Altare F, Lanza MG, Lesca L, Cantamessa C, Peris C, Fiorucci GC, Sismondi P. Differential effects of oral conjugated and transdermal estradiol on insulin-like growth factor I, growth hormone and sex hormone binding globulin serum levels. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 251-258
47. Singh S. Sex differences in the incidence of colorectal cancer : An exploration of oestrogen and progesterone receptors. *Gut* 1993; 34: 611-615
48. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the estrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genetics* 1994; 7: 536-540
49. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, Schaffer D, Samowitz WS. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001 61;126-130
50. Sandler RS, Lyles CM, McAuliffe C, Woosley JT, Kupper LL. Cigarette smoking, Alcohol, and the risk of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104: 1445-1451
51. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E, Parazzini F. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 295-300
52. 대한병리학회. 병리학. 고문사; 2000, (631 쪽)
53. Muto T, Nagawa H, Watanabe T, Masaki T, Sawada T. Colorectal carcinogenesis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(Suppl): S80-S85
54. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location(review). *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788
55. Peter RK, Pike MC, Chang WWL, Mack TM. Reproductive factors and colon cancer. *Br J Cancer* 1990; 61:741-748