



Night work and breast cancer – results from the German GENICA study

(밤 근무와 유방암-독일의 GENICA 연구 결과)

출 처 *Scand J Work Environ Health* 2010;36(2):134-141

저 자 Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, Bonberg N, Heinze E, Spickenheuer A, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Straif K, Bruning T.

1. 연구배경

밤 근무 및 교대근무제는 의료 및 보건 산업, 서비스 산업이나 운송 산업에서 피할 수 없는 근무형태인데, 이러한 다양한 교대근무 형태는 많은 산업 현장에서 더욱더 빈번해 질 것이다.

밤 근무는 신체의 낮-밤 리듬을 깨뜨려 신체의 많은 기능을 주관하는 생체시계의 동기화(desynchronization)가 작동하지 않도록 만든다. 또한 빛 인식과 관련된 주역할을 담당하는 신경호르몬 멜라토닌의 분비가 밤에 노출되는 빛(light to night, 이하 LAN)에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 멜라토닌 분비의 변화가 유방암과 관

련이 있다고 논의되고 있다.

최근 IARC(International Agency for Research on Cancer)에서는 밤 근무의 발암성을 평가하였는데 “밤 근무의 발암성에 대한 인간의 제한된 증거”와 “실험동물의 충분한 증거”에 기초하여 밤 근무가 포함된 교대근무를 인간에게 발암 가능성이 있는 group 2A로 결론지었다.

인간을 대상으로 밤 근무가 유방암의 발병 위험을 증가시키는지에 대해 조사한 최근의 역학적 연구들과는 결과가 일치하지 않고 있다. 따라서 본 연구는 GENICA(Gene ENvironment Interaction and breast

CAncer)로 알려진 독일 여성의 인구집단을 기초로 환자-대조군 연구에서 밤 근무가 유방암의 위험을 증가시키는지 조사하였다.

2. 연구방법

연구 집단과 유방암 위험인자

2000년~2004년 동안 연구 지역인 본(Bohn) 인근의 주요병원에 입원한 환자를 대상으로 입원 전 6개월 이내에 조직학적으로 유방암으로 확인된 1,143명의 여성을 환자군으로 하였다. 같은 연구지역 내에 거주 여성을 대상으로 환자군과 나이를 빈도상으로 매칭하여 무작위 추출한 1,155명을 대조군으로 하였다.

직업력을 포함한 유방암 위험인자에 대한 정보를 수집하기 위하여 직접 인터뷰를 하였다.

호르몬 요법에 대한 더 자세한 정보를 얻기 위해 2004년~2007년에 전화 인터뷰를 실시하였는데, 인터뷰에 참여한 857명의 환자군과 892명의 대조군이 최종적으로 연구에 포함되었다.

교대근무 형태와 밤 근무에 대한 자세한 정보를 얻기 위해 추가적인 인터뷰 등을 실시하였다.

그 결과 1년 이상 밤 근무를 한 적이 있었는데에 대해 환자군에서는 56명이, 대조군에서는 57명이 그렇다고 응답하였다. 밤 근무는 ILO(International Labor Organization)의 정의를 따라 자정에서 새벽 5시 동안의 풀타임 근무로 정의하였다.

통계학적 분석방법

유방암에 대한 밤 근무의 관련성을 조사하기 위해 나이에 있어서의 Conditional logistic regression model을 사용하여 Odds ratio와 95% 신뢰구간을 구하였다. 잠재적인 혼란변수로는 월경 상태, 교육수준, 유방암의 가족력, 출산 경험과 첫 출산의 연령, 경구피임약의 복용 기간, 호르몬 요법 사용 여부, BMI, 흡연, 인터뷰 전 2년 동안의 맘모그램(mammogram) 실시 횟수와 수유기간 등이었다.

이러한 잠재적인 혼란변수는 한 모델에서 하나씩 추가되었는데, 유방암에 대한 밤 근무의 관련성을 각 변수들이 변화시키는지 알아보기 위해서이다. 그 결과, 유방암 가족력, 호르몬 요법 사용 여부와 맘모그램(mammogram) 실시 횟수가 최종 모델에 포함되었다.

Reference group은 주간 근무만을 하였던 여성으로 하였고, 한 번도 취업하지 않았

던 여성들은 또 다른 그룹으로 분류하였다.

본 연구에서는 다음의 5가지에 있어서의 유방암의 위험을 추정하였다.

- (1) 밤 근무에 대한 경험
- (2) 밤 근무의 기간
- (3) 누적된 밤 근무 교대 경험 횟수
- (4) 처음 밤 근무의 연령
- (5) 마지막 밤 근무 이후 기간

3. 연구 결과

2,298명의 GENICA 참가자 중에서 1,749명의 여성이 호르몬 요법에 대해 인터뷰에 응하였는데, 환자군은 857명(74.2%), 대조군은 892명(78.0%)이었다. GENICA 연구 참여자들은 낮은 출산경험을 가지고 있었고 호르몬 요법을 일반적으로 사용하고 있었다.

연구 대상자의 13%가 교대근무의 경험이 있었는데, 환자군에서 56명(6.5%), 대조군에서 57명(6.4%)이 1년 이상 교대근무를 하였다. 밤 근무에 대한 경험이 있었던 대조군의 63%가 의료 분야에 근무하였다.

호르몬 요법의 사용 기간과 유방암 가족력이 통계적으로 유의하게 유방암의 위험을 증가시키는 것으로 조사되었고, 통계적으로 유의하지는 않지만, 맘모그램의 횟수가 증가할수록 유방암의 위험이 증가하는 경향을

보였다.

대조군에서의 고용과 교대제의 형태에 의한 잠재적인 유방암 위험요인의 분포는 다음과 같다.

Reference 그룹인 주간 근무 여성근로자에 비해 밤 근무 근로자는 더 어리고, 아이를 한명도 출산하지 않는 빈도가 더 많았으며(28.6% vs. 17.8%), 더 낮은 교육수준과 호르몬 요법을 더 적게 사용하였다. 한 번도 취업을 하지 않았던 여성 그룹은 경구 피임약 복용 경험이 더 적었고, 아이를 한 명도 갖지 않은 경우가 다른 군에 비해 적었다.

유방암과 고용 및 교대제 형태와의 관련성에 있어서 주간 근무만 했던 여성근로자에 비해 교대 근무나 밤 근무 근로자들에게서 유방암 위험의 증가가 관찰되지 않았고, 고용형태에 따라서도 유방암 위험의 차이가 관찰되지 않았다.

교대근무의 특성에 따른 분석 결과, 1년 이상 밤 교대근무를 했던 GENICA 연구 참여자들에 있어서 밤 근무의 기간에 따라서 통계적으로 유의하지는 않았지만 20년 이상 밤 근무에서 유방암의 위험이 증가되었다. 처음 밤 근무시의 연령은 유방암의 위험에 있어서 역 U자 형태를 취하고 있었지만, 증가시킨다고 보기는 어렵고, 마지막 밤

근무 후 기간도 유방암의 위험을 증가시키지 않았다.

본 연구에서는 추적된 밤 교대근무의 횟수, 밤 교대근무의 기간, 마지막 교대근무 후 기간 모두에서 통계적으로 유의한 경향을 발견하지 못했다.

4. 고찰 및 결론

본 연구에서 밤 근무 여부가 유방암의 위험을 증가시킨다는 증거를 발견하지 못했다. 환자군의 평균 밤 근무 횟수는 800회로 대조군(평균 300회)보다 더 높았다.

장기간의 밤 근무는 유방암의 위험을 조금 증가시켰지만 통계적으로 유의하지는 않았고, 이는 이전에 연구된 간호사들의 건강 코호트 연구와도 유사한 결과였다⁹⁾¹⁰⁾.

본 연구의 제한점은 밤 근무 특히 장기간 밤 근무에 대한 prevalence가 낮은 점과 교대 근무에 대한 후향적인 평가라는 점이다. 유방암에 대한 교대근무제의 효과는 서로 다른 근무 조건과 개인의 감수성에 의해 바뀔 수 있는데, 밤 근무에 대한 순응도에 있어서 차이를 유발할 수 있다.

또한 잠재적인 selection bias의 가능성

이 있는데, GENICA 연구의 본래 목적은 유전자 환경 상호작용에 의한 유방암을 조사하기 위한 것이었고, 그 이후 밤 근무가 유방암의 잠재적인 위험요인으로 발표되었을 때, 교대근무에 대한 항목을 추가하였다.

처음 교대근무에 대한 항목을 추가할 당시에는 여성들이 밤 근무의 위험에 대해 인식하지 못하였었다. 그러나 추가적인 인터뷰를 실시할 당시에는 참가자들이 밤 근무의 위험에 대해 더 많이 인식하고 있는 경향을 나타내었다. 이로 인해 발생 가능한 selection bias를 보정하기 위해 resampling 하여 추후의 호르몬 요법 관련 인터뷰를 진행하였고, 밤 근무에 대한 위험 추정치를 산출함에 있어 bootstrapping을 적용하였다.

결론적으로 여성에게 있어서의 장기간 밤 근무는 유방암과 관련이 있을 수 있다.

이러한 결론은 IARC의 발암성 분류인 2A와 같은 선상에 있으며, 밤 근무의 정량적인 평가나 다양한 교대 시스템에 대한 정성적 평가가 추가적으로 진행되어야 하는 것의 근거가 된다. 또한 이러한 결과는 밤 근무의 건강 위험요소를 최소화할 전략이 필요함을 시사하고 있다. 🍀

참 고 문 헌

1. Akerstedt T, Kecklund G. The future of work hours – the European view. *Ind Health*. 2005;43:80–4.
2. Siepka SM, Yoo SH, Park J, Lee C, Takahashi JS. Genetics and neurobiology of circadian clocks in mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:251–9.
3. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1987;125:556–61.
4. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms*. 2005;20:291–303.
5. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336:186–95.
6. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol*. 2009;38(4):963–70.
7. Straif K, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007;8:1065–6.
8. Hansen J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1513–5.
9. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1563–8.
10. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17:108–11.
11. O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R, et al. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol*. 2006;164:358–66.
12. Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control*. 2006;17:39–44.
13. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistaes AI, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control*. 1996;7:197–204.
14. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control*. 2006;17:539–45.
15. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:336–43.
16. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers – a critical review of the epidemiologic evidence [review]. *Scand J Work Environ Health*. 2008;34(1):5–22.
17. Pesch B, Ko Y, Brauch H, Hamann U, Harth V, Rabstein S et al. Factors modifying the associ-

- ation between hormonereplacement therapy and breast cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:699-711.
18. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slanger T, Kropp S, Obi N, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:3402-10.
 19. Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer*. 2008;123:933-41.
 20. Kropp S, Terboven T, Hedicke J, Mutschelknauss E, Slanger T, Braendle W, et al. Good agreement between physician and self-reported hormone therapy data in a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:1280-7.
 21. International Labour Organization (ILO). C171 Night Work Convention, 1990. General Conference of the International Labour Organization in Geneva, 77th Session. Available from: www.ilo.org/ilolex/cgi-lex/convde.pl?C171.
 22. Breiholz H, Duschek K, Hansen E, Nothen M. *Leben und Arbeiten in Deutschland - Ergebnisse des Mikrozensus 2004*. [Living and working in Germany - results of the Mikrozensus 2004]. Wiesbaden (Germany): Statistisches Bundesamt; 2005.
 23. Zhou JN, Liu RY, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *J Pineal Res*. 2003;34:11-6.
 24. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control*. 2006;17:489-500.
 25. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:985-1014.
 26. Stevens RG. Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology*. 2005;16:254-8.
 27. Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett*. 2009;281:1-7.
 28. Stevens RG, Blask DE, Brainard GC, Hansen J, Lockley SW, Provencio I, et al. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1357-62.
 29. Abraham BK, Justenhoven C, Pesch B, Harth V, Weirich G, Baisch C, et al. Investigation of genetic variants of genes of the hemochromatosis pathway and their role in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1102-7.
 30. Justenhoven C, Hamann U, Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, et al. ERCC2 genotypes and a corresponding haplotype are linked with breast cancer risk in a German population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:2059-64.

31. Justenhoven C, Hamann U, Pieri CB, Rabstein S, Pesch B, Harth V, et al. One-carbon metabolism and breast cancer risk: no association of MTHFR, MTR, and TYMS polymorphisms in the GENICA study from Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:3015-8.
32. Ahmed S, Thomas G, Ghossaini M, Healey CS, Humphreys MK, Platte R, et al. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Nat Genet.* 2009;41:585-90.
33. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature.* 2007;447:1087-93.
34. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2007;30:1460-83.
35. Gibbs M, Hampton S, Morgan L, Arendt J. Effect of shift schedule on offshore shiftworkers' circadian rhythms and health. Guildford (United Kingdom): Health and Safety Executive; 2005. Research report 318.
36. Erren TC, Pape HG, Reiter RJ, Piekarski C. Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften.* 2008;95:367-82.
37. Erren TC, Morfeld P, Stork J, Knauth P, von Mulmann MJA, Breitstadt R, et al. Shift work, chronodisruption and cancer? - The IARC 2007 challenge for research and prevention and 10 theses from the Cologne Colloquium 2008. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35:74-9.