

RESEARCH UPDATE

아스피린을 이용한 췌장암의 예방은 가능한가?

김용석, 최용우

건양대학교 의과대학 소화기내과학교실

Is Chemoprevention of Pancreatic Cancer Possible by Aspirin Consumption?

Yong Seok Kim and Young Woo Choi

Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Article: High-dose Aspirin Consumption Contributes to Decreased Risk for Pancreatic Cancer in a Systematic Review and Meta-analysis (*Pancreas* 2014;43:135-140)

요약: 세계적으로 췌장암은 발생률 10위권 내의 악성종양으로, 암 사망률은 3위를 차지하고 있다. 따라서 췌장암의 발생률을 낮추기 위한 약물요법을 찾기 위해 많은 역학 조사 및 무작위 대조군 연구가 진행되었다. 본 연구는 현재까지 발표된 아스피린의 췌장암 예방효과에 대한 역학 조사들을 분석하여 췌장암에 대한 아스피린의 예방효과에 대해 알아보려고 하였다.¹ 2002년부터 2011년까지 발표된 10개의 연구를 메타 분석하였으며, 7,252명의 췌장암 환자와 120,000명 이상의 건강대조군을 대상으로 하였다. 10개의 연구 중 환자군-대조군 연구가 4개, 전향적 코호트 연구가 5개, 무작위 대조군 연구가 1개였다. 7개 연구는 미국에서 시행되었고, 3개의 연구는 덴마크, 영국, 이탈리아에서 시행되었다.

췌장암 예방에 대한 고용량 아스피린의 효과를 알아보기 위한 연구는 8개 연구가 등록되었으며, 고용량의 아스피린을 투여한 군에서는 그렇지 않은 군에 대해 위험률(OR)이 0.88로 근소한(marginal) 예방 효과가 있는 것으로 분석되었다(OR 0.88, 95% CI 0.76-1.01, $p=0.069$). 특히 다른 연구에 영향을 많이 주는 일부 연구를 제외할 경우 위험률이 0.78로 췌장암 예방에 통계적으로 의미 있는 효과가 있는 것으로 분석되었다(OR 0.78, 95% CI 0.64-0.95, $p=0.014$). 미국인을

대상으로 한 그룹 분석에서도 근소한 효과를 보여주었다(OR 0.82, 95% CI 0.65-1.02, $p=0.078$). 하지만 남녀 간의 통계적 차이는 보이지 않았다.

저용량 아스피린 복용의 췌장암 예방효과에 관한 연구는 8개 연구가 등록되었으며, 저용량의 아스피린을 사용할 경우 위험률은 0.99로 췌장암 발생률에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다(OR 0.99, 95% CI 0.91-1.07, $p=0.732$). 이는 환자군-대조군 연구와 전향적 코호트 연구를 나누어 분석하여도 비슷한 결과를 보였다. 미국인을 대상으로 한 분석에서도 통계적인 차이는 없었으며(OR 1.00, 95% CI 0.87-1.14, $p=0.959$), 성별에 따른 차이도 없었다(for the men: OR 1.00, 95% CI 0.91-1.09, $p=0.946$; for the women: OR 1.06, 95% CI 0.91-1.23, $p=0.488$).

결론으로 아스피린을 꾸준히 복용할 경우 저용량에서 췌장암 발생에 미치는 예방효과는 없으며 고용량에서는 췌장암 발병을 근소하게나마 예방할 수 있을 것으로 보고하였다.

해설: 2011년 국가암등록통계에 의하면 우리나라의 췌장암 발생률은 전체 암 중에 8위, 사망률은 5위를 차지하고 있으며, 지난 20년과 비교하였을 때 안타깝게도 생존율에 큰 차

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김용석, 302-718, 대전시 서구 관저동로 158, 건양대학교 의과대학 소화기내과학교실

Correspondence to: Yong Seok Kim, Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea. Tel: +82-42-600-9370, Fax: +82-42-600-9090, E-mail: stonedrag@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이를 보이지 않는다.² 또한 미국이나 유럽의 통계결과를 고려할 때 췌장암 환자는 지속적으로 증가할 것으로 추정된다.

아스피린은 항염증 작용 때문에 위, 대장 및 식도암의 위험률을 낮추는 데 효과적이라는 것이 생물학적으로 증명되었다.³⁻⁵ 아스피린은 cyclooxygenase (COX) 효소 및 prostaglandin 합성을 억제하여 발암 과정의 핵심인 세포증식(cell proliferation) 및 혈관 형성(angiogenesis)을 억제하고, 세포자멸사(apoptosis)를 유도한다.⁶ 췌장세포의 발암과정(carcinogenesis)에 대한 아스피린의 작용기전은 nuclear factor κ B와 COX-2의 생물학적 기능을 억제하여 인산화된 signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)의 수준을 낮추고, IL-6의 발현을 억제하며, cyclin D1, XIAP, Bcl-2 같은 STAT3의 목표 유전자(target gene)의 발현을 희석시킨다. 따라서 아스피린이 IL-6에 의존적인 STAT3의 신호전달을 억제하여 세포자멸사를 유발하는 것으로 추정된다.^{7,8}

이러한 연구결과를 바탕으로 아스피린과 여러 암 발생 간의 역학관계를 분석한 많은 연구가 있었다. Cole 등⁹이 2009년에 발표한 4개의 무작위 대조군 연구에 기초한 메타 분석에 따르면 아스피린의 복용은 대장 선종의 발병 위험률을 0.83배 낮추어 주며, 이와 유사하게 Tian 등⁵이 2010년 아스피린과 위암과의 관련성을 연구한 메타 분석에서는 위험률을 0.81로 낮추어 준다고 보고하였다. 2011년 Rothwell 등⁴은 암 치료 기간 아스피린을 복용할 경우 암과 관련된 사망률을 낮출 수 있다고 보고하였으며, 2012년 Bosetti 등¹⁰은 아스피린 복용과 여러 암 발병 위험률 간의 관계에 대해 체계적으로 분석하여 아스피린이 여러 소화기암 예방에 효과적임을 보고하였다.

췌장암의 경우 Cook 등¹¹에 의해 연구된 무작위 대조군 연구에 따르면 10년간 저용량 아스피린을 사용한 경우 췌장암 발생에 영향을 주지 못했다고 하였으며 이와 비슷한 내용이 코호트 연구에서 증명된 바 있다. 위의 연구와는 반대로 Anderson 등¹²에 의한 코호트 연구에서는 아스피린을 사용할 경우 사용하지 않는 군에 비해 0.57배 정도 암 발생률이 감소하였으며, 이러한 추세는 주당 복용하는 아스피린의 용량에 비례하는 경향을 보인다고 보고하였다. 그러나 아스피린을 이용한 췌장암 예방효과를 알아보기 위한 과거 2번의 메타 분석에서 아스피린은 췌장암 예방에 효과가 없는 것으로 보고되었다.^{13,14} 본 연구에서도 흔히 사용하는 저용량의 아스피린은 췌장암 발병률에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났으며 메타 분석을 시행한 10개의 연구를 자세히 분석하여 보면 아스피린이 췌장암을 예방하는 데 효과가 없다는 연구가 6개, 췌장암을 증가시킨다는 연구가 2개, 감소시킨다는 연구가 2개이다.

작용기전 및 다른 암종에서의 예방적 효과들을 고려할 때

아스피린은 췌장암의 약물적 예방 가능성이 높은 약제일 가능성이 있으나 아직까지는 임상연구에서 만족할 만한 결과를 제시하지 못하였다. 이번 메타 분석은 아스피린을 고용량 복용할 경우 근소하나마 췌장암 예방효과가 있음을 보여주었으나, 구체적인 용량이나 사용방법에 대해서는 보여주지 못하였다. 따라서 현재 췌장암 예방을 위해 아스피린 복용을 권유하는 것은 시기상조라 하겠다. 앞으로 췌장암 예방에 대한 아스피린의 용량 및 투여 방법에 관한 대규모 전향적 연구가 이루어지길 기대해본다. 아울러 국내에서도 관련 단체 및 학회를 통해 서양과는 다른 동양권의 연구분석 결과를 발표하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Cui XJ, He Q, Zhang JM, Fan HJ, Wen ZF, Qin YR. High-dose aspirin consumption contributes to decreased risk for pancreatic cancer in a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2014; 43:135-140.
2. 2011 National cancer registration and statistics. [Internet]. Goyang: Korea Central Cancer Registry [cited 2013 Dec 26]. Available from: <https://ncrs.cancer.go.kr/index.do>
3. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613.
4. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
5. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:288-298.
6. Wang MT, Honn KV, Nie D. Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:525-534.
7. Kim SR, Bae MK, Kim JY, Wee HJ, Yoo MA, Bae SK. Aspirin induces apoptosis through the blockade of IL-6-STAT3 signaling pathway in human glioblastoma A172 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;387:342-347.
8. Sclabas GM, Uwagawa T, Schmidt C, et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005;103:2485-2490.
9. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:256-266.
10. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012;23:1403-1415.
11. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:47-55.
12. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the in-

cidence of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1168-1171.

13. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;

15:2561-2564.

14. Capurso G, Schünemann HJ, Terrenato I, et al. Meta-analysis: the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk for different exposure categories. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1089-1099.