Korean J Gastroenterol Vol. 63 No. 4, 201-208
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2014.63.4.201
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

성별에 따른 대장암: 역학의 차이와 에스트로겐의 역할

김희만, 김현수
연세대학교 원주의과대학 내과학교실

Gender-specific Colorectal Cancer: Epidemiologic Difference and Role of Estrogen

Hee Man Kim and Hyun-Soo Kim
Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Gender difference in the incidence of colorectal cancer is well known and has been supported by various epidemiologic studies. In Korea, women have lower incidence of colorectal cancer and adenoma, and the incidence in men has recently increased. Hormone replacement therapy in menopausal women is preventive of colorectal cancer but can cause cardiovascular diseases and breast cancer. Estrogen exerts diverse effects through estrogen receptors, ERα and ERβ. ERβ is associated with anti-proliferation and apoptosis. The ratio of ERα/ERβ is important in the protection and tumorigenesis of colorectal cancer. Therefore ERβ modulation has been investigated for preventing or treating colorectal cancer and avoiding adverse effects of estrogen at the same time. In addition, the gender-difference in the incidence of colorectal cancer should be taken into account when making guidelines on colorectal surveillance for Korean population. **(Korean J Gastroenterol 2014;63:201-208)**

Key Words: Colorectal neoplasms; Sex; Estrogens; Epidemiology; Hormone replacement therapy

서 론

어떤 질환들은 성별에 따라 그 발생률에 차이가 있는데, 이러한 차이가 특정 지역이나 인종에 국한된 현상이 아니라 보편적이고 공통적으로 나타나는 현상이라면 성별의 차이는 성호르몬의 영향에 기인한다고 유추해 볼 수 있다. 대장암의 발생률도 성별 간 차이가 있는데 전세계적으로 남성에서 여성보다 발생률이 높다.[1] 다양한 역학 연구를 통해 이러한 성별의 차이는 여성 호르몬에 기인한다고 밝혀졌는데 에스트로겐이 대장암 발생의 위험을 감소시킨다는 것이다. 특히 폐경기 여성의 호르몬대체요법이 대장암 발생률의 감소와 관련이 있는데, 폐경기 여성에서 대장암 발생 위험은 폐경 전 여성에 비하여 증가한 반면, 폐경기 여성에서 호르몬대체요법을 받은 경우 대장암 발생 위험은 감소한다.[2,3] 이와 유사하게 폐경 전 여성과 호르몬대체요법을 받고 있는 폐경기 여성은 남성보다 대장암의 발생이 유의하게 낮다.[4] 대장암으로 인한 사망률 또한 1950년 이후로 남성에 비해서 여성에서 점진적으로 감소하였는데 이러한 현상은 호르몬대체요법의 증가추세의 시기와 일치한다.[5] 이처럼 여성 호르몬이 대장암 발생의 감소에 관여한다는 많은 역학적 연구들이 있고, 이러한 결과를 바탕으로 여성 호르몬과 대장암의 발생과정을 밝히는 많은 전임상 연구들이 시행되어 왔다.[6] 아울러 이러한 연구를 바탕으로 대장암을 예방하고자 하는 연구들이 진행 중이다. 저자들은 국내 대장암의 성별 역학 차이, 여성 호르몬과 연관된 대장암 발생의 기전, 그리고 성별차이에 따른 대장 종양의 임상적 진단과 치료적용을 살펴보고자 한다.

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: 김현수, 220-701, 원주시 일산로 20, 원주세브란스기독병원 소화기내과
Correspondence to: Hyun-Soo Kim, Department of Gastroenterology and Hepatology, Wonju Severance Christian Hospital, 20 Ilsan-ro, Wonju 220-701, Korea. Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-741-1228, E-mail: hyskim@yonsei.ac.kr

Financial support: This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (1220230).
Conflict of interest: None.

본 론

1. 성별에 따른 대장 샘종과 대장암의 국내 역학

1) 대장 샘종의 유병률

국내에서 이루어진 여러 역학연구에 따르면 대장 샘종의 발생은 남성에서 여성보다 높다. 1995년부터 2002년까지 대장내시경을 받은 1,886명의 환자에서 근위부 대장샘종의 발생률은 남자에서 여자에 비해 1.63배 높았고 근위부 대장에서 진행샘종(advanced adenoma)이 발견될 확률도 남자에서 높은 경향을 보였다.[7] 1998년부터 2004년까지 대장내시경 선별검사를 받은 50세 이상의 2,435명 중에서 남성은 35.9%에서, 여성은 18.7%에서 샘종이 발견되었다.[8] 또한 2003년부터 2004년까지 3,951명의 무증상 성인을 대상으로 한 다기관 연구에서 대장 샘종은 남녀 각각 39.7%와 22.9%에서 발견되었다.[9] 2006년부터 2009년까지 무증상으로 대장내시경 선별검사를 시행받은 19,372명을 분석한 단일기관 연구에서 샘종의 유병률은 남성이 34.5%, 여성이 20.0%이었다.[10] 2008년부터 2010년까지 무증상으로 대장내시경 선별검사를 시행받은 1,526명을 분석한 연구에서는 샘종이 남성의 42.6%에서 진단되었고 여성의 24.1%에서 진단되었다.[11] 2011년부터 2012년까지 50세 이상이고 무증상인 1,375명의 성인을 대상으로 시행한 선별 대장내시경검사에서는 샘종의 발견율은 남성 53.5%, 여성 32.7%로 남성에서 의미 있게 높았고 특히 톱니 샘종(serrated adenoma)의 경우 남성에서 발견율은 여성보다 두 배 이상이었다(15.0% *vs.* 7.3%).[12] 따라서 이들 국내 역학연구들을 종합하면 대장 샘종의 발생률이 남성에서 여성보다 높다는 것을 알 수 있다. 1990년대 후반에서 2010년의 자료에서, 대장 샘종은 나이에 비례하여 발생률이 증가하며 남성은 36%에서 54%로, 여성은 19%에서 33%로 양성 모두 발생률이 증가하는 추세를 볼 수 있다(Table 1). 그러나 시간이 경과해도 남성에서의 발생률이 여성에 비해 크게 높다는 사실은 변함이 없었다.[8]

2) 대장암의 발생률

국내에서 대장암의 발생률은 남성에서 급격히 증가하는 추

Table 1. Korean Studies on the Prevalence of Colorectal Adenoma

No	Reference	Study period	Subjects		Prevalence of colorectal adenoma (%)		
			Age (yr)	Number	Total	Male	Female
1	8	1998-2004	≥50	2,435	30.2	41.0	20.7
2	9	2003-2004	-	3,951	35.2	39.7	22.9
3	10	2006-2009	20-79	19,372	-	34.5	20.0
4	11	2008-2010	-	1,526	34.6	42.6	24.1
5	12	2011-2012	-	1,375	-	53.5	32.7

Table 2. International Comparison on Age-standardized Incidence of Cancers in Male[14]

Rank[a]	Korea[b] (2010)		Japan[c] (2008)		USA[c] (2008)		United Kindom[c] (2008)	
	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)
	All types of cancers	320.0	All types of cancers	247.3	All types of cancers	335.0	All types of cancers	280.8
1	Stomach	62.3	Stomach	46.8	Prostate	83.8	Prostate	62.1
2	Colon and rectum	48.6	Colon and rectum	41.7	Lung	49.5	Lung	41.6
3	Lung	46.5	Lung	38.7	Colon and rectum	34.1	Colon and rectum	36.2
4	Liver	36.0	Prostate	22.7	Bladder	21.1	Bladder	13.0
5	Prostate	25.3	Liver	17.6	Non-Hodgkin lymphoma	16.3	Non-Hodgkin lymphoma	12.0
6	Thyroid	18.3	Esophagus	10.6	Melanoma of skin	16.3	Melanoma of skin	11.1
7	Bladder	8.7	Pancreas	10.0	Kidney	16.1	Esophagus	10.0
8	Gallbladder etc.	8.1	Bladder	8.5	Leukemia	12.1	Leukemia	9.3
9	Pancreas	7.9	Kidney	7.5	Pancreas	8.0	Kidney	9.1
10	Kidney	7.8	Non-Hodgkin lymphoma	6.3	Lip, oral cavity and pharynx	7.4	Stomach	8.0

[a]Ranked by the order of age-standardized incidence.
[b]Estimated incidence rates of all types of cancers except for other skin (C44) to compare globally, using World Standard Population.
[c]Estimated cancer incidence rates of 2008 using cancer registration data (GLOBOCAN 2008, IARC, 2010).

Table 3. International Comparison on Age-standardized Incidence of Cancers in Female[14]

Rank[a]	Korea[b] (2010)		Japan[c] (2008)		USA[c] (2008)		United Kindom[c] (2008)	
	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)	Type	Rate (/100,000)
	All types of cancers	264.7	All types of cancers	167.6	All types of cancers	274.4	All types of cancers	249.5
1	Thyroid	87.4	Breast	42.7	Breast	76.0	Breast	87.9
2	Breast	39.8	Colon and rectum	22.8	Lung	36.2	Colon and rectum	23.5
3	Colon and rectum	25.3	Stomach	18.2	Colon and rectum	25.0	Lung	23.7
4	Stomach	24.9	Lung	13.3	Corpus uteri	16.5	Ovary	12.8
5	Lung	14.3	Cervix uteri	9.8	Thyroid	15.1	Corpus uteri	11.1
6	Liver	10.2	Corpus uteri	7.6	Melanoma of skin	12.7	Melanoma of skin	10.5
7	Cervix uteri	10.6	Ovary	7.6	Non-Hodgkin lymphoma	11.5	Non-Hodgkin lymphoma	8.7
8	Ovary	5.7	Pancreas	6.1	Ovary	8.8	Cervix uteri	7.2
9	Gallbladder etc.	5.4	Liver	5.8	Kidney	8.7	Leukemia	5.9
10	Pancreas	4.9	Thyroid	4.4	Leukemia	7.9	Pancreas	5.2

[a]Ranked by the order of age-standardized incidence.
[b]Estimated incidence rates of all types of cancers except for other skin (C44) to compare globally, using World Standard Population.
[c]Estimated cancer incidence rates of 2008 using cancer registration data (GLOBOCAN 2008, IARC, 2010).

Table 4. Fiver-year Relative Survival Rate of Colorectal Cancer, 2006-2010[15]

	5-Year survival (95% CI)	
	Male	Female
Total	74.5 (74.0-75.1)	69.9 (69.3-70.6)
Localized	94.2 (93.4-94.9)	91.1 (90.2-91.9)
Regional	79.1 (78.3-80.0)	76.3 (75.4-77.3)
Distant	18.3 (17.1-19.5)	18.3 (17.0-19.6)
Unknown	66.8 (65.2-68.4)	58.3 (56.5-60.1)

Extracted from the article of Jung KW, et al. (Cancer Res Treat 2013;45:162-171) with the original copyright author's permission.

세를 보인다. 또한 대장암의 진단 연령은 여성이 남성보다 약간 높아서 남성이 더 젊은 나이에 대장암이 발생한다.[1] 1999년부터 2009년의 중앙암등록본부의 자료에 따르면 남성 대장암의 연령표준화 발생률은 1999년에 10만 명당 27명이었다가 2009년에는 50.2명으로 급격히 증가한 반면, 여성에서는 1999년 17.2명에서 2009년에는 26.9명으로 다소 완만하게 증가하였다.[13] 2010년 중앙암등록본부의 암등록 통계자료에 따라 세계표준인구를 이용하여 산출한 한국 남자의 연령표준화 발생률은 10만 명당 48.6명으로 일본 41.7명(2008년), 미국 34.1명(2008년), 영국 36.2명(2008년)보다 높았다(Table 2).[14] 이에 비하여 한국 여자의 연령표준화 발생률은 10만명당 25.3명으로 일본 22.8명(2008년), 미국 25.0명(2008년), 영국 23.5명(2008년)과 유사하였다(Table 3).[14] 이처럼 우리나라에서는 남성에서 대장암의 발생률이 급격히 증가하고 진단 시 연령이 젊다는 뚜렷한 역학적 특성이 발견된다.[1]

3) 대장암의 생존율

국내 대장암의 생존율은 꾸준히 증가하여 왔다. 1993부터 1995년까지 5년 생존율이 55.4% (95% 신뢰구간: 54.5-56.4)였으나 2006년부터 2010년까지 5년 생존율은 72.6% (95% 신뢰구간: 72.2-73.0)로 증가하였다.[1] 생존율을 성별로 분석해 보면 대장암 생존율은 남성에서 여성보다 높았다. 2006년부터 2010년의 대장암의 5년 생존율은 남성은 74.5% (95% 신뢰구간: 74.0-75.1)이고 여성은 69.9% (95% 신뢰구간: 69.3-70.6)로 남성의 생존율이 약간 높았다(Table 4).[15] 그러나 전이성 질환의 생존율은 남성에서 18.3% (95% 신뢰구간: 17.1-19.5)로 여성의 18.3% (95% 신뢰구간: 17.0-19.6)로 서로 같아, 남성에서의 생존율의 증가는 주로 전이가 없는 국소질환의 높은 생존율이 많은 기여를 한 것으로 추정된다.[15]

국내 연구와 달리 유럽의 연구에 따르면 1950년대부터 1990년대까지 여성의 대장암 사망률이 남성보다 의미 있게 낮아 여성의 생존율이 높았다.[16] 이는 1950년대와 1960년대의 호르몬대체요법이 여성의 대장암 사망률 감소에 기여를 한 것으로 추측된다.[16] 국내 통계자료에서 남성의 생존율이 높은 것은 여성의 대장암 평균진단연령이 남성보다 높기 때문으로 추정되며, 이는 나이와 호르몬대체요법의 적용 여부를 보정하지 않은 자료이기 때문에 자료 해석에 주의가 필요하다.

2. 대장암화에서 에스트로겐의 역할

많은 역학 연구에서 여성이 남성보다 대장암 발생위험이 낮은 현상에 대한 이유로 에스트로겐의 효과, 혹은 호르몬대체요법과의 관련성이 제시되었다. 대표적으로 Women's

Health Initiative 코호트 연구에서 호르몬대체요법(에스트로겐과 프로게스테론의 병합)은 결장암 위험을 약 30%, 직장암 위험을 약 43% 가량 감소시켰다. 또한 같은 코호트에서 호르몬대체요법을 중단하고 약 13년간 추적관찰한 후의 결과를 분석했을 때 호르몬대체요법을 받았던 군과 위약군에서 대장암 발생률의 차이가 소실되어 호르몬대체요법의 대장암 예방효과가 간접적으로 증명되었다.[3,17,18] 흥미롭게도 이 연구에서 에스트로겐만 투여받은 군에서는 대장암의 예방효과가 없었고 호르몬대체요법을 받은 여성에서 대장암이 이환된 경우는 위약군보다 진행된 상태에서 진단되었다.[3,17] 또한 다른 연구에서는 체내 생성된 에스트로겐의 혈중농도가 높을수록 오히려 폐경기 여성에서 대장암 발생위험이 높아져 외부에서 공급된 호르몬대체요법의 대장암 예방 효과와 상반된 결과를 보였다.[19]

위와 같이 여성 호르몬이 대장암의 발생과 진행에 미치는 영향은 다양하게 나타난다. 에스트로겐에 의한 대장암 예방의 분자 기전에 대한 많은 연구가 진행되고 있으나 현재까지 대장암화에서 에스트로겐의 역할은 아직 명확하게 규명되지 않은 상태이다.[4,20] 그러나 세포나 동물수준의 실험을 통하여 에스트로겐은 에스트로겐 수용체를 매개로 대장암 발생에 매우 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있는데,[4] 에스트로겐과 에스트로겐 수용체에 의한 대장암의 예방효과에 대한 영향을 정리하면 아래와 같다.

1) 에스트로겐의 세포 내 작용

에스트로겐은 체내에 에스트론(E1), 에스트라디올(E2), E2의 대사산물인 에스트론(E3)의 형태로 존재하는데 17β-hydroxysterodi dehydrogenase type 1 (17β-HSD-1)에 의해서 E1과 E2로 환원되며 17β-hydroxysterodi dehydrogenase type 2 (17β-HSD-2)에 의해 E2가 E1으로 산화된다.[4] 에스트로겐은 두 종류의 에스트로겐 수용체 ERα와 ERβ를 경유하여 작용을 나타내는데, 두 수용체는 서로 다른 하부 경로를 활성화시켜 세포 내에서 다른 효과를 나타낸다. 또한 활성화된 두 수용체의 생리적 반응은 세포 내 ERα/ERβ의 비율로 좌우되는데, 대장상피세포에서 관찰되는 주된 에스트로겐 수용체는 ERβ 수용체이다.[20,21]

에스트로겐은 유전자 및 비유전자 경로를 통하여 대장암 발생에 영향을 미친다. 유전자 경로는 활성화된 에스트로겐 수용체가 직접 에스트로겐 특이 DNA인 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element)와 결합하거나 다른 전사 요소를 통하여 유전자 전사를 활성화시키는 경로이다. 이 외에도 리간드에 비의존적인 경로로 유전자를 활성화시키기도 한다.[20] 이러한 에스트로겐의 유전자 매개 효과는 다양한 유전자의 전사를 활성화시키며, 혈관신생에 관여하는 vascular endothelial growth factor (VEGF), 세포부착에 관여하는 cadherin과 laminin, 세포증식과 사멸에 관여하는 transforming growth factor (TGF)-β 등이 활성화 유전자에 포함된다. 또한 에스트로겐은 유전자에 직접적인 상호작용 없이 에스트로겐 수용체를 매개로 다양한 세포 내 신호전달경로를 활성화시킨다고 알려져 있는데, 단백질 키나아제 C, 세포 내 칼슘이온, 세포질 cAMP, 산화질소, mitogen-activated protein kinase (MAPK) 등이 이에 포함된다.[20]

2) 에스트로겐의 대장암 예방 기전

에스트로겐 수용체의 역할은 비교적 잘 알려진 것에 반하여 에스트로겐의 대장세포에 대한 역할은 명확하지 않다. 정상 대장조직에서 세포를 증식시키는 ERα는 낮은 농도로 존재하며 주로 ERβ가 주된 에스트로겐 수용체로 발현되어 ERα 경로보다 ERβ 경로가 더 활성화되어 있다. 정상 대장세포 내에서 에스트로겐(E2)은 ERβ 수용체와 결합한 후 핵 내로 이동하여 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element)와 결합함으로써 단백질의 전사를 억제하고 p53을 매개로 세포사멸을 유도한다.[4] 또한 ERβ는 protein kinase C 신호전달체계를 억제하여 세포주기의 진행을 억제시킨다.[22] 대장암세포 내에서 E2는 ERβ를 매개로 암세포를 억제하는데, 대장암세포 내에 발현된 ERβ를 경유하여 세포주기를 중지시키고 세포사멸을 유도하게 된다.[4] 그러나 대장암 조직 내 ERβ의 발현은 정상조직보다 감소해있고 이는 대장암의 진행 정도와 상관관계가 있다.[23] 따라서 대장암 조직 내 ERβ 발현을 증가시키면 대장암의 성장을 억제할 수 있고,[24] 반대로 발현이 소실되는 현상은 종양 진행과정으로 추정된다.[25] ERβ는 다른 에스트로겐 의존경로를 가지는 암의 발생에서도 중요한 요소가 된다.[25] 정리하면 ERβ는 대장세포의 증식과 세포사멸을 조절하는 통합적인 역할을 수행한다. 호르몬대체요법은 이러한 ERβ의 발현을 증가시켜 대장암 예방효과를 나타내는 것으로 추정되는데, ERβ는 이미 발생한 종양의 진행과정에서 발현이 감소하기 때문에 ERβ의 발현이 소실되기 전에 호르몬대체요법을 시작하는 것이 바람직하다.[26]

에스트로겐 수용체인 ERα는 정상대장과 대장암에서 비슷한 발현을 보인다. ERα splice 변이 수용체에는 ERα46과 ERα36이 있다. ERα46은 에스트로겐(E2)이 결합하여 대장암세포(HT-29)의 성장을 억제하고 세포사멸을 유도하는데,[27] 이 ERα splice 변이 수용체의 mRNA가 대장암 조직에서는 감소하게 된다. 그러나 ERα36은 유방암 세포에서 타목시펜의 저항성과 관련이 있어서 이들 변이 수용체의 정확한 역할에 대해서는 추가 연구가 필요하다.[28]

17β-HSD-2는 E2를 E1으로 산화시키는 역할을 하며 이를 통해 대장암 세포의 증식을 억제시킨다.[29] 17β-HSD-2가 활성화되지 않으면 E2가 증가하고 E1이 감소하게 되며 이러한 에스트로겐 대사물질의 불균형은 세포증식을 촉진하고 세포

사멸을 감소시켜 대장암 발생을 촉진시킨다.[30]

3) 에스트로겐 매개 대장암의 발생 기전

흥미롭게도 에스트로겐은 대장암의 발생을 일차적으로 예방하지만 이미 대장암이 발생한 후에는 다양한 경로로 대장암의 증식을 촉진시킨다. 대장암 세포의 성장은 ERα에 의해 매개되는데,[31] ERα는 PI3K 활성화를 통해 세포증식과 암화 과정을 유도하여 ERβ와는 다른 작용을 나타낸다.[20] 그러나 대장암 세포에서 ERα가 과발현되면 오히려 세포의 증식이 억제되기도 한다. ERα는 정상 대장세포와 대장암 세포에서 낮은 농도로 존재하지만, ERβ 발현이 종양 내에서 감소하여 대장암 조직 내 ERα/ERβ 비율이 증가하게 되면 ERα 활성화가 우세해지면서 세포증식을 일으키고 세포사멸을 억제하는 방향으로 진행된다.[32] 대장암 세포 내에서는 ERβ의 감소 외에도 ERα splice 변이 수용체의 발현이 억제되는데 이러한 결과로 에스트로겐의 결합에 대한 세포사멸 반응이 감소하게 된다. 또한 대장암 세포에서는 17β-HSD-2가 감소되어 대장암 조직에서의 E2가 E1으로 산화되는 것이 감소하게 되면 대장암의 진행을 촉진시킨다.[30] 폐경기 여성에서 체내 에스트로겐의 감소는 ERβ의 세포주기 조절기능을 감소시키고 ERα/ERβ비를 증가시킴으로써 대장암화가 발생하면 대장암의 진행을 촉진시킬 수 있게 된다.[20]

실험 동물모델에서 E2의 투여는 ERβ의 증가와 함께 대장암 예방효과를 나타내었고, 이러한 결과를 근거로 인체에서도 호르몬대체요법이 대장암에서 예방효과를 보이는 것으로 추정된다. 따라서 ERβ 수용체 발현이 감소되기 전에 호르몬대체요법을 시행하는 것이 매우 중요하다.[26] 이러한 사실을 뒷받침하는 다른 연구로 $Apc^{Min/+}$ 생쥐모델에서 난소를 제거하면 용종의 수가 급격히 증가하였으나 난소제거 후에 에스트로겐을 투여하면 용종의 수가 증가되기 이전의 상태로 유지되었다.[26] 또한 ERβ 유전자가 제거된 $Apc^{Min/+}$ 생쥐모델에서도 용종의 발생이 급격히 증가하였는데, 이렇게 쥐모델에서 에스트로겐 치료가 용종의 증가를 예방하지 못했다는 사실로 볼 때 에스트로겐 치료효과는 ERβ 유전자의 매개로 일어남을 알 수 있다.[33]

3. 성별 대장암의 특성에 따른 임상진료의 적용

대장암의 발생률과 생존율의 성별 간 차이가 있다는 것은 오래 전부터 알려져 있으나 현재까지 실제 진단과 치료에 적용되는 부분은 없다. 현재까지 발표된 대장암 선별검사의 가이드라인이나 대장폴립 절제 후 또는 대장암 수술 후 감시 가이드라인에도 성별 간 차이점을 고려하지 않고 있다. 다만 몇몇 연구에서 성별에 따른 대장암 선별검사의 차등 적용에 대한 유용성을 연구하였으나 표본의 크기가 작고 후향적 연구의 한계로 임상에 적용하기에는 무리가 있다. 따라서 2020년 경 완료 예정으로 유럽과 미국에서 현재 진행 중인 대장암 선별검사 방법에 따른 전향적 연구에서 성별의 차이에 따른 대장암 발생과 사망률의 차이 등에 대한 결과지표가 주목된다. 아울러 호르몬대체요법은 장단점이 있어 현재 이와 관련된 대장암 예방관련 지침이 없고, 사용되는 에스트로겐 약물의 종류, 복용 시점, 치료 기간 등 명확히 정해진 것이 없는 상태이므로 대장암 예방의 이득이 있는 적응증을 규명하는 연구가 필요하다.

1) 대장암 선별검사

분변면역화학검사(fecal immunochemical test)는 대장암의 선별검사로 정성 또는 정량 분석이 가능하며 성별 간 민감도, 특이도, 양성예측치, 음성예측치의 차이를 보이는데 이러한 성별 차이는 대장암의 유병률 차이에 기인하는 것으로 보인다.[34] 에스결장경 검사는 55세 이상의 평균위험군에서 대장암 발생률과 사망률을 감소시키지만 성별 차이를 보이지는 않았다.[35]

우리나라 암등록 통계자료에 따르면 남성이 여성보다 젊은 나이에 대장암이 진단되고,[1] 전세계적으로 대장암의 발생률이 매우 높다. 따라서 이러한 역학적 특성을 고려한 국내 고유의 대장암 선별검사 전략이 필요하리라 생각된다.[36] 즉, 50세 미만이더라도 다른 대장 종양의 위험요소로 알려진 대장암의 가족력, 흡연, 음주, 고지혈증, 대사질환의 여부 등을[10,37] 위험점수 체계화하여 대장 종양, 특히 진행성 샘종의 동반 가능성이 높을 것으로 예측되는 경우이거나 개인검진을 통해 분변면역화학검사가 양성인 경우에는 보다 적극적인 후속 검사를 받을 수 있는 체계적인 국가 지원이 필요하다고 생각한다. 이러한 전략으로 45-50세 남자의 경우에는 국내에서 대규모 연구를 통해 진행성 샘종이나 조기암의 가능성을 시사하는 역치, 즉 국내 고유의 대장종양 위험지수를 개발하고 검증하여 맞춤형의 대장암 검진 시스템을 고안해 낼 필요성이 있다. 아울러 여성에서는 폐경 후 5-10년이 경과하여 대장 샘종의 발생이 증가하는 시기 이후로 호르몬대체요법을 하지 않는 경우에는 추적검사의 간격을 줄이는 것도 하나의 방법일 수 있다. 아쉽게도 현재 대장암 선별검사 가이드라인에 성별은 통제변수로서 사용되나 명백한 대장암 위험요인으로 인정되지 않아 성별에 따른 대장암 감시 가이드라인은 없는 실정이다.[36,38] 이러한 점을 개선하기 위해서는 새로운 근거가 필요한데, 향후 위에 열거한 전략을 적용하였을 때 성별에 따른 대장암의 발생과 사망, 또는 대장암의 예비지표인 진행성 샘종의 발생을 줄일 수 있는지에 대한 연구가 시도되어야 할 것이다.[35,39] 또한 여성의 경우는 폐경이나 호르몬대체요법 적용 여부에 따른 대장암 결과 지표의 변화에 대한 근거를 마련하기 위한 연구가 필요할 것이다. 이러한 대장암의 성별특성에 기반한 대장내시경 검사의 한 연구에서는 정상 체중이고 60세 미만인 정상위

험도의 여성에서는 샘종 유병률이 매우 낮기 때문에 대장내시경 이외의 선별검사로 충분하다고 주장하여, 성별에 따른 대장암 선별검사의 차별화 전략이 비용효과 면에서 경제적일 수 있음을 시사하였다.[40]

2) 호르몬대체요법

여성에서 대장암 예방을 위하여 호르몬대체요법은 중요한 고려 대상이다. 그러나 호르몬대체요법은 심혈관 질환과 유방암을 증가시키므로, 대장암의 예방만을 위하여 호르몬대체요법을 하기에는 근거가 부족하다. 여성의 대장암 고위험군에서 호르몬대체요법이 다른 질환의 위험을 상쇄할 만한 이득이 있는지에 대한 향후 연구가 요구된다.

4. 향후 임상-기초연구의 방향

위에 기술한 바와 같이 대장암을 예방하기 위한 선별검사에 있어 성별에 따른 차별화 전략이 임상적으로 효과가 있을지에 대해서는 향후 보다 높은 수준의 근거가 필요하다. 특히 젊은 남성에서 대장암의 발생률이 세계적으로 높은 한국인의 특성을 고려하여 맞춤형 대장암 선별검사가 전향적으로 검토될 필요가 있다. 아울러 여성에서는 에스트로겐의 대장암 예방기전을 응용하여 호르몬대체요법의 효과는 극대화시키면서 부작용은 적은 치료에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 현재 ERβ 수용체 조절제, 17β-HSD-1 억제제, 식물성 에스트로겐 등을 이용한 대장암 예방 연구가 진행되고 있어 이에 대하여 보다 구체적으로 알아보고자 한다.

1) ERβ 수용체 조절제

호르몬대체요법의 대장암 예방이 역학적으로 관찰됨에도 불구하고 부작용의 위험 때문에 에스트로겐 매개를 통한 대장암 예방의 첫 단계로 ERβ 수용체를 조절하려는 시도가 있어 왔다. 즉 선택적 ERβ 조절 개념이 등장한 것이다.[20] 앞서 기술한 바와 같이 세포 수준의 연구에서 ERβ 수용체의 작용은 대장암 세포의 증식을 억제하고 세포사멸을 촉진한다. 이를 근거로 약물을 통해 ERβ 수용체를 조절하려는 연구가 시도되었는데, ERβ 수용체 작용제인 8β-VE2,8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17b-diol이라는 물질은 동물실험에서 대장암 세포의 증식을 억제하고 세포사멸효과를 나타내었다.[41] 이 외의 약물로 ERβ 수용체의 선택적 작용제인 diarylpropionitrile은 $Apc^{Min/+}$ 쥐모델에서 소장 용종을 감소시켰다.[42] Liquiritigenin은 ERβ 수용체에 선택적 특성을 가지고 있으나 동물실험에서 유방암 세포의 암화를 촉진시키지 않아 향후 ERβ 수용체 작용제의 개발과 그에 따른 임상시험의 성공이 기대된다.[43]

2) 17β-HSD-1 억제제

앞에서 17β-HSD-2의 활성화가 감소되면 E2가 증가하고 E1이 감소하며 이러한 에스트로겐 대사물질의 불균형은 세포증식을 촉진하고 세포사멸을 감소시켜 대장암 발생을 촉진시킨다고 기술하였는데,[30] 17β-HSD-1은 E1에서 E2로 전환을 촉진하는 효소이다. 따라서 17β-HSD-1을 억제하여 E1에서 E2의 전환을 억제하면 17β-HSD-2의 활성화 감소와 반대효과를 나타낸다. 17β-HSD-1 억제제는 현재 주로 호르몬 의존 유방암 치료제로 연구 중인데 위의 기전을 이용하여 추후 대장암의 치료제로도 응용이 될 수 있으리라 생각된다.[44]

3) 식물성 에스트로겐

콩에는 식물성 에스트로겐이 포함되어 있는데 콩의 섭취는 여성에서 대장암의 예방효과가 있다.[45] 식물성 에스트로겐인 제니스테인(genistein)이 대표적인 물질로, 동물실험에서 대장암세포의 증식을 억제하고 세포사멸을 증가시키는 결과를 보였다.[41]

결 론

대장암의 발생률이 남성보다 여성이 낮은 성별 차이는 여성 호르몬에 기인한다. 역학적 관찰연구 결과들에 따라 호르몬대체요법이 대장암의 예방에 효과가 있는 것으로 증명되었다. 이들 기전으로 에스트로겐은 유전자에 작용하여 단백질의 전사를 활성화하거나 여러 신호전달경로를 활성화하여 다양한 효과를 나타낸다. 즉, 에스트로겐은 에스트로겐 수용체에 따라 서로 다른 작용을 나타내는데 ERα 수용체는 세포증식과 관련이 되고 ERβ 수용체는 세포증식의 억제와 세포사멸에 관여한다. 정상 대장점막에서 ERα는 낮은 농도로 존재하여 ERβ가 우세한 영향을 나타내고 에스트로겐에 의해 대장암 예방효과를 나타내는 기전이 되는 반면, 대장암 조직에서는 ERβ가 감소하여 ERα/ERβ비의 변화에 의해 ERα의 작용이 우세하게 되어 암화 과정에 영향을 미치게 된다. 에스트로겐의 대장암 내 대사는 매우 복잡하고 완전히 규명된 것은 아니지만, 호르몬대체요법에 의한 대장암의 예방효과와 기전에 대한 분자생물학적 연구 결과를 토대로 대장암의 예방에 효과적인 약물을 찾기 위한 연구가 진행 중이다. 또한 향후 성별에 따른 대장암의 발생과 생존율이나 이의 대리 지표인 진행성 샘종의 특성에 대한 국내 고유의 결과지표에 대한 근거들을 축적시킴으로써 성별과 더불어 위험 및 예방인자들을 고려한 맞춤형 대장암 선별검사전략과 적정 검사 시기와 간격을 정해야 하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Park HC, Shin A, Kim BW, et al. Data on the characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. Ann Coloproctol 2013;29:144-149.
2. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hor-

mone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999;106:574-582.
3. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:991-1004.
4. Foster PA. Oestrogen and colorectal cancer: mechanisms and controversies. Int J Colorectal Dis 2013;28:737-749.
5. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:4542-4547.
6. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, et al. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:1799-1805.
7. Na HG, Choi CH, Lee SK, et al. Risk of adenomatous polyps in the proximal colon according to age and gender. Korean J Gastrointest Endosc 2005;30:66-74.
8. Choe JW, Chang HS, Yang SK, et al. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk Koreans: analysis in relation to age and sex. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1003-1008.
9. Park HW, Byeon JS, Yang SK, et al. Colorectal neoplasm in asymptomatic average-risk Koreans: The KASID prospective multicenter colonoscopy survey. Gut Liver 2009;3:35-40.
10. Yang MH, Rampal S, Sung J, et al. The prevalence of colorectal adenomas in asymptomatic korean men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:499-507.
11. Song JH, Kim YS, Yang SY, et al. Physical activity and other lifestyle factors in relation to the prevalence of colorectal adenoma: a colonoscopy-based study in asymptomatic Koreans. Cancer Causes Control 2013;24:1717-1726.
12. Lee CK, Kim YW, Shim JJ, Jang JY. Prevalence of proximal serrated polyps and conventional adenomas in an asymptomatic average-risk screening population. Gut Liver 2013;7:524-531.
13. Shin A, Kim KZ, Jung KW, et al. Increasing trend of colorectal cancer incidence in Korea, 1999-2009. Cancer Res Treat 2012;44:219-226.
14. 2010 Cancer registry statistics. [Internet]. Goyang: National Cancer Center [cited 2013 Dec 1]. Available from: http://ncc.re.kr/manage/manage03_033_view.jsp?bbsnum=230&hSelSearch=& hTxtKeyword=&current_page=1&cd=null
15. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Survival of korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study. Cancer Res Treat 2013;45:162-171.
16. Fernandez E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Fioretti F, Negri E. Sex differences in colorectal cancer mortality in Europe, 1955-1996. Eur J Cancer Prev 2000;9:99-104.
17. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013;310:1353-1368.
18. Hartz A, He T, Ross JJ. Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. Cancer Causes Control 2012;23:1599-1605.
19. Clendenen TV, Koenig KL, Shore RE, Levitz M, Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:275-281.
20. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: estrogen pathway in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2013;19:5842-5848.
21. Raju J, Bielecki A, Caldwell D, et al. Soy isoflavones modulate azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis exposed pre- and postnatally and inhibit growth of DLD-1 human colon adenocarcinoma cells by increasing the expression of estrogen receptor-beta. J Nutr 2009;139:474-481.
22. Liu MM, Albanese C, Anderson CM, et al. Opposing action of estrogen receptors alpha and beta on cyclin D1 gene expression. J Biol Chem 2002;277:24353-24360.
23. Jassam N, Bell SM, Speirs V, Quirke P. Loss of expression of oestrogen receptor beta in colon cancer and its association with Dukes' staging. Oncol Rep 2005;14:17-21.
24. Hartman J, Edvardsson K, Lindberg K, et al. Tumor repressive functions of estrogen receptor beta in SW480 colon cancer cells. Cancer Res 2009;69:6100-6106.
25. Bardin A, Boulle N, Lazennec G, Vignon F, Pujol P. Loss of ERbeta expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. Endocr Relat Cancer 2004;11:537-551.
26. Konstantinopoulos PA, Kominea A, Vandoros G, et al. Oestrogen receptor beta (ERbeta) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. Eur J Cancer 2003;39:1251-1258.
27. Jiang HP, Teng RY, Wang Q, et al. Estrogen receptor alpha variant ERalpha46 mediates growth inhibition and apoptosis of human HT-29 colon adenocarcinoma cells in the presence of 17beta-oestradiol. Chin Med J (Engl) 2008;121:1025-1031.
28. Flouriot G, Brand H, Denger S, et al. Identification of a new isoform of the human estrogen receptor-alpha (hER-alpha) that is encoded by distinct transcripts and that is able to repress hER-alpha activation function 1. EMBO J 2000;19:4688- 4700.
29. English MA, Kane KF, Cruickshank N, Langman MJ, Stewart PM, Hewison M. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2080-2085.
30. Oduwole OO, Isomaa VV, Nokelainen PA, Stenbäck F, Vihko PT. Downregulation of estrogen-metabolizing 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression correlates inversely with Ki67 proliferation marker in colon-cancer development. Int J Cancer 2002;97:1-6.
31. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. Nat Genet 1994;7:536-540.
32. Nüssler NC, Reinbacher K, Shanny N, et al. Sex-specific differences in the expression levels of estrogen receptor subtypes in colorectal cancer. Gend Med 2008;5:209-217.
33. Giroux V, Lemay F, Bernatchez G, Robitaille Y, Carrier JC. Estrogen receptor beta deficiency enhances small intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice. Int J Cancer 2008;123:303-311.
34. Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. Am J Gastroenterol 2010;105:2457-2464.

35. Massat NJ, Moss SM, Halloran SP, Duffy SW. Screening and primary prevention of colorectal cancer: a review of sex-specific and site-specific differences. J Med Screen 2013;20:125-148.
36. Kim SE, Hong SP, Kim HS, et al; Multi-Society Task Force for Development of Guidelines for Colorectal Polyp Screening, Surveillance and Management. A Korean national survey for colorectal cancer screening and polyp diagnosis methods using web-based survey. Korean J Gastroenterol 2012;60:26-35.
37. Kang KJ, Min BH, Ryu K, et al. Clinical usefulness of microsatellite instability test in Korean young patients with high-risk features associated with adenoma. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:378-383.
38. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2006;56:143-159.
39. Grundmann RT, Meyer F. Gender-specific influences on incidence, screening, treatment, and outcome of colorectal cancer. Zentralbl Chir 2013;138:434-441.
40. Czwornog J, Austin GL. Body mass index, age, and gender affect prep quality, sedation use, and procedure time during screening colonoscopy. Dig Dis Sci 2013;58:3127-3133.
41. Schleipen B, Hertrampf T, Fritzemeier KH, et al. ERβ-specific agonists and genistein inhibit proliferation and induce apoptosis in the large and small intestine. Carcinogenesis 2011;32:1675-1683.
42. Giroux V, Bernatchez G, Carrier JC. Chemopreventive effect of ERβ-Selective agonist on intestinal tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. Mol Carcinog 2011;50:359-369.
43. Mersereau JE, Levy N, Staub RE, et al. Liquiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist. Mol Cell Endocrinol 2008;283:49-57.
44. Day JM, Foster PA, Tutill HJ, et al. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase Type 1, and not Type 12, is a target for endocrine therapy of hormone-dependent breast cancer. Int J Cancer 2008;122:1931-1940.
45. Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:148-158.