

REVIEW ARTICLE

## 칼슘, 비타민D와 대장암

위영조, 나수영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과학교실

### Calcium, Vitamin D, and Colorectal Cancer

Young-Jo Wi and Soo-Young Na

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Colorectal cancer has a high incidence and mortality worldwide, with Westernized lifestyles and diet being significant contributing factors. Vitamin D and calcium have been known to reduce the incidence of colorectal cancer by affecting cell differentiation, proliferation, and apoptosis. Despite observational studies which have suggested that a higher serum vitamin D level can lower the risk of colorectal cancer and improve survival rates, no large-scale randomized controlled trials to establish these benefits have been conducted to date. Calcium intake has also been found to have a beneficial role in reducing the incidence and improving survival rates of colorectal cancer in several observational studies. Moreover, intervention studies have proved its effect in preventing colorectal adenomas. However, there are few intervention studies that have identified the relationship of vitamin D and calcium with colon cancer. To elucidate the impact of vitamin D and calcium supplementation on colorectal cancer, well-designed and large-scale randomized controlled trials are necessary in the future. (*Korean J Gastroenterol* 2023;82:47-55)

**Key Words:** Vitamin D; Calcium; Colorectal neoplasms

## 서론

대장암은 전세계적으로 암 발생률 3위와 사망률 2위를 차지하고 있어 그 위험을 줄이기 위한 노력이 계속되고 있다.<sup>1</sup> 대장암의 위험 인자로는 성별, 나이, 인종, 유전적 요인이 알려져 있으며, 비만, 2형 당뇨병, 음주와 흡연 등의 생활 습관 뿐만 아니라 가공육, 적색육 등의 서구화된 식습관 또한 잘 알려진 중요한 위험인자이다.<sup>2-5</sup> 최근에는 일부 장내 미생물 군집에서 대장 상피와 상호작용하여 대장암을 유발한다는 기전이 제시되고 있다.<sup>6</sup>

대장암은 예방 가능한 암종으로, 그 예방 방법에는 위에서 설명한 위험인자 중 조절이 가능한 부분의 노출을 줄이는 1차 예방, 선별검사 및 내시경적 치료를 통해 조기 진단 및 치료하

는 2차 예방, 그리고 대장암 환자의 예후를 증진시키기 위한 3차 예방이 있다.<sup>7,8</sup> 여러 실험 연구에서 비타민 D는 세포 분화 촉진, 암세포 성장 감소, 세포사멸 촉진, 종양 혈관신생, 종양 진행 및 전이 감소 등에 관여하고,<sup>9</sup> 면역 체계가 암에 강력하게 반응하는 것을 방해하는 일부 면역 세포를 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 칼슘은 또한 세포 내 신호 전달을 개선하고 암세포가 분화 및 사멸하도록 할 수 있다.<sup>11</sup>

이와 관련하여 비타민 D와 칼슘 섭취가 대장암의 위험을 감소시킨다는 것이 여러 관찰연구에서 밝혀져 대장암 예방에 역할을 할 것으로 기대했으나, 중재연구에서는 결론이 일관되지 않고 있다. 이에 본고에서는 칼슘, 비타민 D가 대장암에 작용하는 기전에 대해 살펴보고, 관련된 연구 결과를 정리하고자 한다.

Received July 25, 2023. Revised August 13, 2023. Accepted August 14, 2023.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 나수영, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과학교실

Correspondence to: Soo-Young Na, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-7504, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: sktndud@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3685-6823>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 대장암에 미치는 비타민 D의 작용기전

#### 1) 비타민 D의 대사

자외선에 의하여 피부에서 생성되거나 소장에서 영양소로써 흡수된 비타민 D는 간에서 25(OH)D3 (calcidiol)로 변환된다. Calcidiol은 신장에서 1,25(OH)2D3 (calcitriol)로 변환된다. Calcitriol은 가장 활성화된 형태로 대부분의 생물학적인 기능에 관여한다(Fig. 1).<sup>12,13</sup> Calcitriol은 CYP24A1이라는 효소에 의해 비활성 형태인 calcitroic acid로 전환되는데 CYP24A1은 암 조직에 높게 발현 되어있어 뒤에서 설명할 비타민 D의 효과를 감소시킨다.<sup>14</sup>

#### 2) 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)

Calcitriol의 여러 작용은 고친화성 수용체인 VDR과의 결합으로 이뤄진다. VDR은 전암 단계와 종양 형성 초기에는 발현이 증가하고, 후기 미분화 암에서는 감소하며, 전이 단계에서는 없어지는 것으로 알려졌다.<sup>15</sup> 동물 실험에서는 carcinogen을 주입한 쥐에서 calcitriol 부작 부위가 유의하게 감소했다.<sup>16</sup> 대장암에서는 VDR 발현이 감소함에 따라 calcitriol의 항암 효과가 떨어지는 것으로 생각된다.

#### 3) Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계 억제

대장 상피세포가 암으로 변화하는 과정에서 비정상적으로 활성화되는 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계는 대장암 발생을

설명하는데 중요한 기전이다. 인간 대장암 표본에 대한 염기서열분석을 시행하면 94% 이상에서 한 개 이상의 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계 관련 유전자 변이가 있었다.<sup>17</sup> 비타민 D는 1)  $\beta$ -catenin을 VDR에 결합시켜 TCF/ $\beta$ -catenin 복합체를 감소시키고, 2) E-cadherin과  $\beta$ -catenin을 결합시켜 세포 핵 내  $\beta$ -catenin을 줄이고, 3) Wnt 억제제인 Dickkopf (DKK)-1의 세포 외 발현을 유도하는 등 여러 단계에서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계를 방해함으로써 암세포 증식을 억제하고 분화를 촉진한다.<sup>15</sup>

#### 4) 세포증식 억제(anti-proliferation)

Calcitriol은 세포주기 방해 작용을 하는 p21WAF1/CIP와 p27KIP의 작용을 증가시켜 G1 세포주기정지를 유도하고 암세포 증식을 억제한다. 또한 상피세포 증식을 억제하는 TGF- $\beta$ 에 대한 감수성을 증가시킨다.<sup>18</sup>

#### 5) 혈관신생억제 효과(anti-angiogenic effect)

Calcitriol은 hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF)의 발현을 억제한다. 그 외에도 NF-Kb signaling, FOXM1, DKK4를 통해서 혈관신생억제 효과를 가진다. 또한, 중요한 혈관신생억제 효과를 가지는 인터루킨-8 (interleukin-8, IL-8)를 억제한다.<sup>15</sup>

#### 6) 세포사멸(apoptosis)

Calcitriol은 세포사멸억제 단백질(anti-apoptotic protein)인 BLC-2, BAG1, BCL-XL의 발현을 억제하고, 세포사멸촉

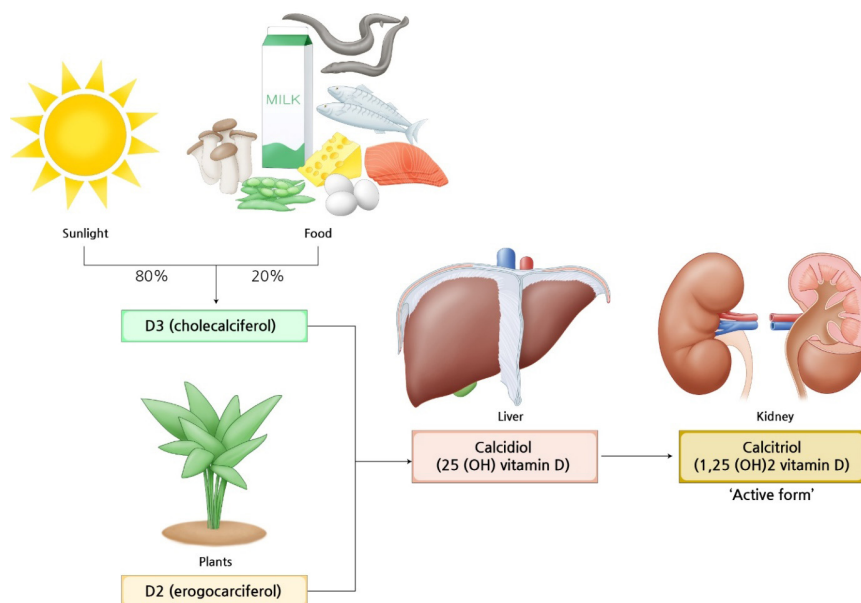


Fig. 1. Metabolic pathways of vitamin D. Vitamin D3 (cholecalciferol), vitamin D2 (ergocalciferol), calcidiol, and calcitriol.

진 단백질(pro-apoptotic protein)인 BAX, BAK, BAD의 발현을 유도하여 대장암 세포의 세포사멸(apoptosis)을 촉진한다. 또한 미토콘드리아에서 cytochrome C의 분비를 유도하여 caspase 3,9를 활성화시켜 세포사멸을 유도한다.<sup>13</sup>

## 2. 대장암에 미치는 칼슘의 작용기전

### 1) 칼슘의 흡수

칼슘은 섭취량이 많을 경우에는 식품 속에 불용성 염 형태로 존재하는 칼슘이 위산을 만나 이온상태( $\text{Ca}^{2+}$ )로 유리되어 소장까지 내려간 후 세포 사이의 공간을 통해 수동적으로 확산되어 흡수된다. 반면, 칼슘의 섭취량이 적을 경우에는 calbindin으로 알려진 수송 단백질에 결합하여 소장 세포를 통해 능동적으로 흡수된다. 이때 비타민 D (calcitriol)는 VDR에 결합 후 핵으로 이동해서 calbindin의 생산을 촉진하여 칼슘의 흡수를 증가시킨다(Fig. 2).<sup>19</sup>

### 2) 칼슘감지 수용체(calcium-sensing receptor, CaR)

CaR는 G단백질연결 수용체(G protein-coupled receptor)로 대장 점막에서 풍부하게 발현되는데, 세포 외 칼슘 농도

변화를 인지하고 세포 내로 여러 신호를 전달한다.<sup>20</sup> 칼슘은 CaR를 활성화시켜 세포의 성장과 분화, 세포 자연사와 관련된 세포내 신호전달체계를 작동시킨다.<sup>13,21</sup>

### 3) Protein kinase C (PKC)

PKC는 세포의 분화 시에 많이 발현되는데, 대장암 세포에서 정상 대장 세포에 비해 발현 정도가 감소한다. 세포 외 calcium 농도가 높아지면 PKC를 활성화하고 cyclin D1, WAF1, KIP1 등의 발현을 조절하여 장관 세포의 분화를 촉진하며,<sup>13</sup> 분화된 장관 세포는 세포의 증식을 억제한다. 장관 내에 있는 담즙산 및 지방산은 대장의 세포의 증식과 손상을 유도하고, 장기간에 걸쳐 PKC의 활성을 감소시킨다. 칼슘은 이러한 담즙산과 지방산에 결합하여 불용성 비누(soap)를 형성하여 대장암의 위험을 줄인다고 알려져 있다.<sup>22-24</sup>

### 4) Adenomatous polyposis coli (APC) 경로, c-MYC, E-cadherin 발현

APC 변이가 일어나면 대장암에서 특징적인  $\beta$ -catenin이 비정상적으로 활성화되고, 암 유전자인 c-MYC의 발현이 증가한다. 세포 외 칼슘에 노출된 대장암 세포는  $\beta$ -catenin 및 c-MYC의 발현이 감소하는 것으로 밝혀졌다. 또한 칼슘은 종양 억제인자로서 작용하는 E-cadherin의 발현을 증가시켰다.<sup>21,25,26</sup>

## 3. 대장암에 미치는 비타민 D의 영향에 관한 연구

1) 혈중 25(OH)D 농도와 대장암 발생률에 대한 관찰 연구  
일반적으로 혈중 25(OH)D 수치가 30 ng/mL (75 nmol/L [1 ng/mL=2.5 nmol/L]) 이상인 경우 충분, 20-29 ng/mL은 부족 상태로 간주되며, 20 ng/mL (50 nmol/L) 미만은 비타민 D 결핍으로 정의된다. 비타민 D가 대장암의 위험을 감소시킬 것이라는 생각은 미국에서 일조량이 제일 적은 지역의 대장암 사망률이 가장 높다는 초기 역학 연구에서 시작되었다.<sup>27</sup>

한 연구에서 항암제 무작위대조 연구에 등록된 4기 대장암 환자 515명을 대상으로 전향적으로 혈중 25(OH)D 농도를 측정하였는데, 이들 중 82%가 비타민 D가 부족하였다.<sup>28</sup> 대규모 코호트 연구에서는, 이전에 치료받지 않은 진행성 또는 전이성 대장암의 94%가 비타민 D 부족 상태였다.<sup>29</sup> 많은 관찰 연구에서 혈중 25(OH)D 농도와 대장암 발생률 간에 역의 상관관계가 있었다. 미국의 Women's Health Study 연구에서 274명의 대장암 환자와 274명의 대조군을 대상으로 시행한 환자-대조군 연구에서는, 대장암 환자의 평균 혈중 25(OH)D 농도가 유의하게 낮았으며(21.9 vs. 23.9 ng/mL,  $p=0.01$ ), 혈중 25(OH)D 농도와 대장암 발생률 사이에 역의 상관관계가 있었다(quartile 4 vs. quartile 1; odds ratio [OR], 0.45;

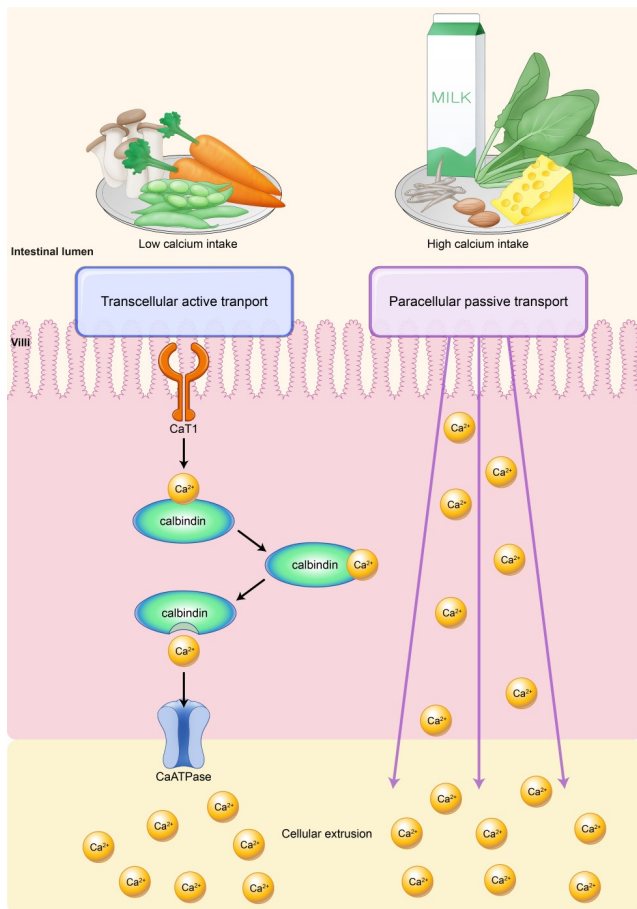


Fig. 2. Mechanisms of intestinal calcium absorption.

95% confidence interval [CI], 0.25–0.81;  $p=0.02$ ).<sup>30</sup> 5,706 명의 대장암 환자와 7,107명의 대조군으로 이루어진 17개의 코호트를 대상으로 시행한 메타분석에서 25(OH)D 결핍(<20 ng/mL)은 대장암 위험을 31% 증가시키고(relative risk [RR], 1.31; 95% CI, 1.05–1.62), 충분한 25(OH)D (30–35 or 35–40 ng/mL)는 각각 19% (RR, 0.81; 95% CI, 0.67–0.99), 27% (RR, 0.73; 95% CI, 0.59–0.91) 대장암 위험을 감소시켰다.<sup>31</sup> 다만 성별로 살펴보았을 때 25(OH)D 농도와 대장암 위험 간의 연관성은 여성에서만 확인되었다. 1989년부터 2019년 사이의 30개 연구를 대상으로 메타분석에서는 혈중 25(OH)D 농도와 대장암 위험 사이에서 역의 상관 관계가 있었는데(RR, 0.68; 95% CI, 0.60–0.78), 하위집단 분석에서 역시 여성에서만 유의하게 상관 관계(RR, 0.57; 95% CI, 0.43–0.75)가 있었다. 이 연구에서 흥미로운 점은 하위 집단 분석에서 높은 혈청 25(OH)D가 유럽 및 미국인 인구에서 대장암 발생률을 유의하게 낮추었지만(RR, 0.67; 95% CI, 0.58–0.76), 아시아인 인구에서는 그렇지 못했다는 점이다(RR, 0.84; 95% CI, 0.58–1.22).<sup>32</sup> 그러나 아시아에서 8개의 환자-대조군 연구를 대상으로 한 메타분석에서 혈중 25(OH)D 농도가 높은 범주에서 낮은 범주에 비하여 대장암 발생률이 감소하여(OR, 0.75; 95% CI, 0.58–0.97),<sup>33</sup> 아시아 국가에서도 서양과 비슷하게 높은 혈청 25(OH)D가 낮은 대장암 발생과 관련이 있다는 연구 결과도 있었다. 최근 한 전향적 코호트 연구에서는 1991년부터 2015년까지 94,205명의 여성을 대상으로 비타민 D 섭취량과 50세 미만의 조기 발병 대장암 및 그 전구 병변 발생의 관계를 조사하였는데, 비타민 D 총 섭취량이 증가할수록 조기 발병 대장암 발생이 감소하였다(450 IU/day vs. <300 IU/day; hazard ratio [HR], 0.49; 95% CI, 0.26–0.93;  $p=0.01$ ).<sup>34</sup>

몇몇 관찰 연구에서는 대장 폴립과 혈중 25(OH)D 농도에서 상관 관계를 보였다. 23개 연구를 대상으로 시행한 메타분석에서 폴립 발생률과 혈청 25(OH)D 농도가 역의 상관 관

계를 가졌다(RR, 0.80; 95% CI, 0.71–0.89).<sup>32</sup> 이 상관 관계는 여성(RR, 0.63; 95% CI, 0.45–0.89)과 유럽인과 미국인에서 유의하였으나(RR, 0.82; 95% CI, 0.75–0.91), 남성(RR, 0.89; 95% CI, 0.68–1.16)과 아시아인(RR, 0.67; 95% CI, 0.40–1.14)에서는 그렇지 못하였다.<sup>32</sup>

## 2) 혈중 25(OH)D 농도와 대장암 환자의 생존율에 대한 관찰 연구

2008년부터 2012년까지의 5개의 저명한 전향적 코호트 연구를 대상으로 한 메타분석을 시행하였는데 혈청 25(OH)D 농도가 높은 군에서 낮은 군에 비하여 훨씬 낮은 사망률을 보였다.<sup>35</sup> 농도-반응 간의 하위 분석에서는 혈청 25(OH)D 농도가 8 ng/mL 상승할 때 전체 사망률과 질병 특이 사망률 감소가 관련이 있었다. Yuan 등<sup>29</sup>은 이전 치료받지 않은 진행성 또는 전이성 대장암 환자 1,041명을 대상으로 혈중 25(OH)D 농도를 측정했는데, 가장 높은 5분위(>24.1 ng/mL)에 해당하는 군은 가장 낮은 5분위(<10.8 ng/mL)에 해당하는 군에 비하여 더 나은 전체 생존율(HR, 0.66; 95% CI, 0.53–0.83) 및 무진행 생존기간(HR, 0.81; 95% CI, 0.66–1.00)을 보였다. 17개 연구, 17,770명의 대장암 환자를 대상으로 시행한 메타분석에서는 혈중 25(OH)D가 낮은 군에서 더 높은 전체 생존율(HR, 0.64; 95% CI, 0.51–0.79) 및 대장암 특이 생존율(HR, 0.68; 95% CI, 0.54–0.85)을 보였다.<sup>36</sup> 폴링된 농도-반응 분석 결과, 혈중 25(OH)D 수치가 8 ng/mL 증가할 때 전체 사망률은 7% 감소(HR, 0.93; 95% CI, 0.90–0.95)했고 대장암 특이 사망률은 12% 감소(HR, 0.88; 95% CI, 0.84–0.93)했다. 12개 연구를 대상으로 시행한 다른 메타분석에 따르면 높은 혈중 25(OH)D 농도는 전체 생존율(HR, 0.69; 95% CI, 0.61–0.78)과 대장암 특이 생존율(HR, 0.64; 95% CI, 0.56–0.73)에서 더 좋은 결과를 보였다.<sup>32</sup>

**Table 1.** Summary Intervention Study Examining Vitamin D Supplementation and the Incidence of CRC

Author (yr)	No. of subjects	Age (yr)	Intervention	Duration (yr)	Objectives	No. of cases	HR	95% CI
Trivedi et al. <sup>37</sup> (2003)	2,686	≥65	100,000 IU/4 mon	5	CRC incidence, CRC mortality	28 vs. 27 7 vs. 11	1.02 0.62	0.60–1.74, 0.24–1.60
Wactawski-Wende et al. <sup>38</sup> (2006)	36,282 (females only)	Postmenopausal	400 IU plus 1,000 mg/d of Ca	7.0	CRC incidence	168 vs. 154	1.08	0.86–1.34
Baron et al. <sup>43</sup> (2015)	2,259	45–75	1,000 IU/d	3 or 5	CRA incidence	438 vs. 442	0.99	0.89–1.09
Lappe et al. <sup>41</sup> (2017)	2,303 (females only)	≥55	2,000 IU plus 1,500 mg/d of Ca	4	All cancer mortality (CRC: 4 vs. 6)	45 vs. 64	0.70	0.48–1.02
Manson et al. <sup>40</sup> (2019)	25,871	≥50	2,000 IU/d	5.3	CRC incidence	51 vs. 47	1.09	0.73–1.62

Ca, calcium; CRA, colorectal adenoma; CRC, colorectal cancer; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; IU, international unit.

### 3) 비타민 D 섭취와 대장암 발생률에 대한 중재 연구

Trivedi 등<sup>37</sup>은 골절과 사망률에 비타민 D가 미치는 영향을 조사하기 위해 1996년부터 1997년까지 65세 이상의 2,686명(남성 2,037명, 여성 649명)의 참가자를 대상으로 시행한 무작위대조 연구를 시행했다. 실험군과 대조군은 4개월에 한 번씩 5년 동안 비타민 D3 100,000 IU 또는 위약을 복용하였다. 5년 후 각각 28건과 27건의 대장암이 발생하였고 두 군간 유의한 차이는 없었다(adjusted RR, 1.02; 95% CI, 0.60–1.74;  $p=0.94$ ). 다만 이 연구는 추적 관찰 기간이 짧았고 대장암 표본 수가 적었다는 한계가 있었다. 1995년에서 2005년까지 40개의 Women's Health Initiative (WHI) 기관에서 36,282명의 폐경 후 여성을 대상으로 무작위대조 연구를 시행했는데 매일 1,000 mg의 탄산칼슘(calcium carbonate)과 400 IU의 비타민 D3 또는 위약을 복용하게 하였고 평균 추적 기간은 7년이었다. 결과는 대장암의 발생률은 실험군과 대조군에서 차이를 보이지 않았다(168 vs. 154; HR, 1.08; 95% CI, 0.86–1.34;  $p=0.51$ ).<sup>38</sup> 이 연구는 몇 가지 한계가 있었는데, 비타민 D 섭취량이 너무 낮았으며, 순응도가 낮았고, 대조군도 연구 외적으로 보충제를 복용하는 것이 허용되었다는 점이였다. 연구 외적으로 보충제 복용을 하지 않은 15,646명의 여성을 대상으로 사후분석에서는 실험군에서 대조군에 비하여 대장암 발생 위험도가 17% 감소하였다(HR, 0.83; 95% CI, 0.60–1.15;  $p=0.27$ ).<sup>39</sup> 2011년부터 2017년까지 50세 이상의 25,871명의 참가자를 대상으로 비타민 D가 침습암과 심혈관 질환을 예방하는 효과를 알아보기 위해 시행한 무작위대조 연구에서 참가자들은 비타민 D3 2,000 IU/d 또는 위약을 3.8년에서 6.1년(중간값 5.3년) 동안 투여받았는데, 비타민 D 투여군에서 대조군에 비하여 대장암의 발생률을 낮추지 못하였다(HR, 1.09; 95% CI, 0.73–1.62).<sup>40</sup> 폐경 여성에서 비타민 D와 칼슘이 암 발생을 줄이는지 알아보고자 2,303명의 성인 여성을 대상으로 한 4년간의 인구 기반 무작위대조 연구에서도, 매일 비타민 D3 2,000 IU와 칼슘 1,500 mg/d를 복용한 실험군에서 대장암 발생의 유의한 감소는 확인할 수 없었다.<sup>41</sup> 비슷한 연구로 암 발생과 비타민 D3 보충 간의 관계를 알기 위하여 60세 이상 남성과 65세 이상 폐경 여성 2,495명을 대상으로 매일 비타민 D3 1,600 IU, 3,200 IU를 투여한 군과 대조군으로 나누어 5년간 무작위대조 연구를 시행하였는데, 각 군별로 유의미한 암 발생의 차이는 없었고(1,600 IU/d 군; HR, 1.14; 95% CI, 0.75–1.72;  $p=0.55$ ; 3,200 IU/d 군; HR, 0.95; 95% CI, 0.61–1.47;  $p=0.81$ ).<sup>42</sup> 대장암에 한정하여도 암 발생의 차이가 없었다. 이 연구에서는 대부분의 참가자가 이미 비타민 D가 충분한 상태였기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 비타민 D 섭취와 대장암 발생에 대한 중재 연구는 Table 1에 요약하였다.

선종 발생과 비타민 D 섭취와의 관련성을 알기 위한 연구도 진행되었다. 4개월 이내에 선종을 진단받은 2,259명의 참가자에게 무작위로 매일 비타민 D 1,000 IU, 칼슘 1,200 mg을 복용하거나 위약을 복용하게 한 후 3년 또는 5년 후 대장 내시경을 시행하였는데, 비타민 D 단독 또는 칼슘과의 병용 모두 대장 선종을 예방하는 데 의미 있는 영향을 미치지 못하였다.<sup>43</sup>

### 4) 비타민 D 섭취와 대장암 환자의 생존율에 대한 중재 연구

Trivedi 등<sup>37</sup>이 시행한 무작위대조 연구에서 실험군과 위약군 사이의 사망률에는 차이가 없었다(7/28 vs. 11/27; RR, 0.62, 95% CI, 0.24–1.60;  $p=0.33$ ). 진행성 또는 전이성 대장암 환자 139명(44.1% 남성, 77.0% 백인)을 대상으로 2012년부터 2016년까지 시행된 2상 임상시험(SUNSHINE)은 표준 항암치료에 더하여 고용량 비타민 D (4,000 IU/D) 보충과 저용량(400 IU/D) 보충의 효과를 비교하였는데, 두 군의 무진행 생존기간은 유의한 차이가 없었다. 다만 다변량 위험비는 유의한 차이가 있어 추가 연구가 필요함을 시사했다(HR, 0.64; one-sided 95% CI, 0–0.90;  $p=0.02$ ).<sup>44</sup> 일본의 단일 기관에서는 1기에서 3기까지의 위장관 암 환자를 대상으로 수술 후 비타민 D 보충이 생존율을 개선시키는지를 알아보았다. 417명의 위장관 암 환자(48%는 대장암 환자)를 무작위로 비타민 D (2,000 IU/D) 또는 위약을 복용하도록 배정하였다. 5년 무병생존기간에서 유의한 차이가 없었다.<sup>45</sup> 다만 최근 5개의 무작위대조 연구의 815명을 대상으로 시행한 메타분석에서는 비타민 D 보충이 대장암 환자에서 대장암 관련 불리한 결과(질병특이생존율과 무진행생존기간을 종합한 결과)를 30% 감소시켰다(HR, 0.70; 95% CI, 0.48–0.93). 최초로 대장암 환자를 모집한 시험을 대상으로 한 하위그룹 분석에서는 비타민 D 보충이 대장암 진행과 사망을 35% 감소시켰고(HR, 0.65; 95% CI, 0.36–0.94), 무진행생존기간을 보고한 세 개의 연구를 대상으로 한 분석에서는 33% 감소시켰다 (HR = 0.67; 95% CI: 0.40–0.94).<sup>46</sup>

## 4. 대장암에 미치는 칼슘의 영향에 대한 연구

### 1) 대장암과 칼슘 섭취의 관계에 대한 관찰 연구

Garland 등<sup>47</sup>은 칼슘 및 비타민 D 섭취량과 대장암 발생과의 관계를 알기 위하여 1,954명의 성인 남성을 대상으로 19년간의 전향적 연구를 진행하였는데, 가장 높은 4분위 칼슘 섭취군과 가장 낮은 4분위 군을 비교하였을 때 칼슘 섭취량과 대장암 발생 간의 유의한 역의 상관 관계가 있었다(RR, 0.32;  $p<0.05$ ). 2개 코호트의 87,998명의 여성과 47,344명의 남성을 대상으로 16년간 시행한 전향적 연구에서는 칼슘 섭취와 원위부 대장암 발생 간의 유의한 역의 상관 관계가 있었다

(RR, 0.65; 95% CI, 0.43 to 0.98;  $p=0.01$ ).<sup>48</sup> 이 연구에서는 700 mg/d 이상의 칼슘 섭취는 대장암 발생에 미치는 이득은 적다는 역치 효과를 보였다. 최근 시행한 메타분석에서는 24,353명의 대장암 환자와 30,650명의 대조군이 포함된 32개의 환자-대조군 연구를 대상으로 시행하였는데 칼슘 섭취가 대장암 위험을 줄이는 것을 확인하였다(OR, 0.94; 95% CI, 0.92–0.97).<sup>49</sup> 다른 연구에서는 26,335명의 대장암 환자가 포함된 60개의 관찰 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였고, 칼슘 섭취가 대장암 위험을 최대 45% 낮추었다.<sup>50</sup> Keum 등<sup>51</sup>은 12,305명의 사례가 포함된 15개의 연구를 대상으로 칼슘 섭취량과 대장암 발생 간 용량-반응 메타 분석을 시행하였다. 그 결과 총 칼슘 섭취량이 매일 300 mg씩 증가할 때마다 대장암 발생 위험이 약 8% 감소하였다(RR, 0.92; 95% CI, 0.89–0.95). 보충제로 섭취하는 칼슘에 관하여 8,839명의 사례가 포함된 6개의 연구를 대상으로 시행한 메타분석에서는 칼슘 보충량이 매일 300 mg씩 증가할 때마다 대장암 발생 위험이 약 9% 감소하였다. 이 연구에서는 식이와 보충제로 섭취한 칼슘양이 1,000 mg/d 이상일때도 대장암 위험이 줄어들었다.

여러 연구에서 대장암 진단 후 칼슘 섭취량이 증가할수록 대장암 생존율이 올라간다고 보고하고 있다. 한 전향적 코호트 연구에서는 전이가 없는 침습 대장암 환자 2,284명을 대상으로 대장암 진단 전후 칼슘 섭취와 사망률 간의 관계를 조사하였다. 그 결과 암 진단 후 총 칼슘 섭취량은 총 사망률(highest vs. lowest quartiles, RR: 0.72; 95% CI, 0.53–0.98;  $p=0.02$ )과 대장암 특이 사망률(RR, 0.59; 95% CI, 0.33–1.05;  $p=0.01$ ) 모두에서 역의 상관 관계가 있었다.<sup>52</sup> 다만 암 진단 전 칼슘 섭취량은 사망률과 의미 있는 연관성이 없었다. 다른 전향적 코호트 연구에서는 암 진단 이후 칼슘 섭취와 대장암 관련 사망률의 관계를 알기 위해 1,660명의 전이 없는 대장암 환자를 대상으로 사망률을 조사하였다. 총 칼슘 섭취량은 대장암 특이 사망률과 유의한 역의 상관 관계가 있었으며 (HR: 0.56, 95% CI, 0.32–0.96;  $p=0.04$ ), 칼슘 보충제로서 섭취량은 대장암 특이 사망률(HR, 0.67; 95% CI, 0.42–1.06;  $p=0.047$ )과 총 사망률(HR, 0.71; 95% CI, 0.54–0.94;  $p=0.008$ ) 모두에서 유의한 역의 상관 관계가 있었다.<sup>53</sup>

## 2) 대장암과 칼슘 섭취의 관계에 대한 중재 연구

칼슘이 대장 상피세포 증식에 미치는 영향을 알기 위해 유전성 비용종성 대장암(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) 환자의 가족 30명을 대상으로 한 무작위대조 연구에서 12주간 탄산칼슘 1.5 g과 위약을 투여하는 군으로 나누어 직장, 구불결장, 하행결장 조직에서 라벨링 지수(labeling index, LI)로 표현되는 세포 증식의 변화를 측정하였다. 결과는 두 군 사이에서 라벨링 지수 변화에 유의한 차이가 없었다. 다만 직장에 한하여 탄산칼슘 투여군에서 라벨링 지수가 감소하였으나 위약군에 비하여 유의한 차이는 없었다.<sup>54</sup> 다른 중재 연구들은 대부분 대장암의 전구 병변으로 생각되는 선종을 대상으로 이루어졌다. 한 무작위대조 연구는 대장 선종이 발견된 665명의 환자를 순수 칼슘 2 g, 섬유소, 위약을 투여하는 군으로 나누어 3년후 대장내시경을 시행하여 선종의 재발률을 확인하였다. 이 연구에서 칼슘 투여 군은 대조군에 비하여 통계적으로 유의하지는 못하였으나 선종 재발이 낮았다(OR, 0.66; 95% CI, 0.38–1.17;  $p=0.16$ ).<sup>55</sup> 다른 무작위대조 연구에서는 대장 선종을 진단받은 930명의 환자를 탄산칼슘 3 g (순수 칼슘으로 1,200 mg)을 복용하는 군과 위약군으로 나누어 1년과 4년 후 대장내시경을 추적하였다. 그 결과 칼슘 복용군에서는 대조군에 비하여 유의하게 낮은 선종 재발을 보였다(RR, 0.85; 95% CI, 0.74–0.98;  $p=0.03$ ).<sup>56</sup> 다만 이후 비타민 D와 칼슘이 대장 선종에 미치는 영향을 알기 위하여 2,259명을 대상으로 한 무작위대조 연구에서는 칼슘 1,200 mg/d 복용군에서 유의한 선종 예방 효과를 보이지 않았다.<sup>43</sup> 하지만 Bonovas 등<sup>57</sup>이 칼슘 섭취와 대장 선종 재발과의 관계를 확인하기 위해 4개의 무작위대조 연구를 대상으로 시행한 메타분석에서는 칼슘 섭취가 대장 선종의 재발을 예방하는데 통계적으로 유의한 효과가 있다고 밝혔다(fixed-effects; RR, 0.89; 95% CI, 0.82–0.96 random-effects; RR, 0.87; 95% CI, 0.77–0.98). 칼슘 섭취와 대장 선종에 대한 중재 연구는 Table 2에 요약하였다.

Bristow 등<sup>58</sup>은 비타민 D 병용 투여 없이 칼슘 단독 섭취가 여러 암에 미치는 영향에 대하여 16개 무작위대조 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였는데, 연구 수준 데이터 수집이 가능했던 10개 연구의 10,496명을 대상으로 시행한 분석에서 칼슘 섭취는 대장암 발생에 유의한 영향을 미치지 못했다(RR, 1.38; 95% CI, 0.89–2.15;  $p=0.15$ ). 또한, 환자 수준 데이터

**Table 2.** Summary Intervention Study Examining Calcium Supplementation and the Incidence of CRA

Author (yr)	No. of subjects	Age (yr)	Intervention	Duration (yr)	Objectives	No. of cases	HR	95% CI
Baron et al. <sup>56</sup> (1999)	930	<80	1.2 g/d	4	CRA incidence	127 vs. 159	0.81	0.67–0.99
Bonithon-Kopp et al. <sup>55</sup> (2000)	665	35–75	2 g/d	3	CRA incidence	28 vs. 36	0.66	0.38–1.17
Baron et al. <sup>43</sup> (2015)	2,259	45–75	1.2 g/d	3 or 5	CRA incidence	345 vs. 362	0.95	0.85–1.06

Ca, calcium; CRA, colorectal adenoma; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

수집이 가능했던 4개 연구의 7,221명을 대상으로 한 분석에서는 오히려 칼슘 섭취가 대장암 발생을 높이는 것으로 나타났다(HR, 1.63; 95% CI, 1.01-2.64;  $p=0.046$ ). 이는 칼슘 섭취군에서 칼슘 섭취에 따른 위장관 증상 발생으로 선별검사가 늘어났던 점으로 설명할 수 있으나, 연구 수준 데이터에서 보였던 결과와 개체수 자체가 적었던 한계를 고려하면 우연한 결과였을 수 있다.

## 결론

그동안 혈중 25(OH)D 농도 또는 비타민 D 섭취와 대장암의 관련성을 알아보기 위해 많은 연구들이 진행되었다. 비록 높은 혈중 25(OH)D 농도와 낮은 대장암의 발생 및 생존율과의 연관성이 여러 잘 연구에서 제시되고 있으나, 변수가 통제되어 보다 근거가 강한 중재 연구에서는 비타민 D 섭취의 대장암에 미치는 영향은 명백하지 않다. 향후 혈중 25(OH)D 농도가 낮은 환자에서 비타민 D 섭취의 효과를 알아보는 중재 연구가 진행된다면 좀 더 명확한 해답을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 아울러, 비타민 D 보충이 미치는 유전학적 영향(비타민 D 대사, 비타민 D 수용체의 발현, 비타민 D와 상호작용하는 단백질 등)에 대하여 밝혀야 하겠으며 이러한 연구는 비타민 D 보충이 도움이 되는 환자를 식별하는데 도움을 줄 것이다. 칼슘 섭취가 대장암 발생을 낮추고 대장암 생존율을 높인다는 것 또한 여러 관찰 연구에서 상당한 근거가 제시되었고 선종 예방에도 효과가 있다는 것이 여러 중재 연구에서 확인되었으나, 선종이 아닌 대장암 발생과 칼슘 단독 섭취와의 관계를 규명한 무작위대조 연구 결과는 부족하여 칼슘의 대장암에 대한 잠재적 이득에 대한 증거는 아직 제한적이다. 반면 과도한 칼슘의 섭취는 전립선암의 발생을 촉진시킬 수 있기 때문에 현재까지의 연구 결과로는 대장암의 예방을 위한 목적으로 칼슘의 섭취를 권고하기에는 무리가 있다. 향후 장기간의 추적 기간을 갖는 무작위대조 연구를 통하여 칼슘의 적절한 용량과 투여 기간에 관련된 답을 찾고, 칼슘 투여로써 도움이 될 환자들을 찾는 노력이 필요하겠다.

## REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med* 2019;69:2-9.
- Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:713-732.
- Rubio CA. Two intertwined compartments coexisting in sporadic conventional colon adenomas. *Intest Res* 2021;19:12-20.
- Gweon TG, Yoon KT, Kim CH, Kim JJ. Postgastrectomy gastric cancer patients are at high risk for colorectal neoplasia: a case control study. *Intest Res* 2021;19:239-246.
- Kim SH, Lim YJ. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment. *Intest Res* 2022;20:31-42.
- Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer. *Intest Res* 2021;19:127-157.
- Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer* 2018;119:785-792.
- Williams JD, Aggarwal A, Swami S, et al. Tumor autonomous effects of vitamin D deficiency promote breast cancer metastasis. *Endocrinology* 2016;157:1341-1347.
- Fleet JC, Burcham GN, Calvert RD, Elzey BD, Ratliff TL. 1 $\alpha$ , 25 Dihydroxyvitamin D (1,25(OH) $_2$ D) inhibits the T cell suppressive function of myeloid derived suppressor cells (MDSC). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;198:105557.
- Milner JA, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P. Molecular targets for nutrients involved with cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001;41:1-16.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408.
- Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:601-614.
- Kósa JP, Horváth P, Wölfling J, et al. CYP24A1 inhibition facilitates the anti-tumor effect of vitamin D3 on colorectal cancer cells. *World J Gastroenterol* 2013;19:2621-2628.
- Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Muñoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;185:1-6.
- Belleli A, Shany S, Levy J, Guberman R, Lamprecht SA. A protective role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in chemically induced rat colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1992;13:2293-2298.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-337.
- Chen A, Davis BH, Sitrin MD, Brasitus TA, Bissonnette M. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(OH) $_2$ D(3). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G864-G874.
- Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003;88:387-393.
- Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999;106:238-253.
- Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;952:73-87.
- Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1323-1325.



23. Blobe GC, Obeid LM, Hannun YA. Regulation of protein kinase C and role in cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 1994;13: 411-431.
24. Frey MR, Clark JA, Leontieva O, Uronis JM, Black AR, Black JD. Protein kinase C signaling mediates a program of cell cycle withdrawal in the intestinal epithelium. *J Cell Biol* 2000;151:763-778.
25. Chakrabarty S, Radjendirane V, Appelman H, Varani J. Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of beta-catenin/TCF activation. *Cancer Res* 2003;63:67-71.
26. Kállay E, Kifor O, Chattopadhyay N, et al. Calcium-dependent c-myc proto-oncogene expression and proliferation of Caco-2 cells: a role for a luminal extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:80-83.
27. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-231.
28. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011;29:1599-1606.
29. Yuan C, Sato K, Hollis BW, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2019;25:7497-7505.
30. Chandler PD, Buring JE, Manson JE, et al. Circulating vitamin D levels and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:675-682.
31. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: An international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:158-169.
32. Huang D, Lei S, Wu Y, et al. Additively protective effects of vitamin D and calcium against colorectal adenoma incidence, malignant transformation and progression: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2020;39:2525-2538.
33. Zhang L, Zou H, Zhao Y, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e030513.
34. Kim H, Lipsyc-Sharf M, Zong X, et al. Total vitamin D intake and risks of early-onset colorectal cancer and precursors. *Gastroenterology* 2021;161:1208-1217.e9.
35. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521.
36. Wu G, Xue M, Zhao Y, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Biosci Rep* 2020;40:BSR20201008.
37. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
38. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-696.
39. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1144-1149.
40. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
41. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1234-1243.
42. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115:1300-1310.
43. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A Trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-1530.
44. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: The SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321: 1370-1379.
45. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, et al. Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: The AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1361-1369.
46. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2020;123:1705-1712.
47. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Ross AH, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 1:307-309.
48. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437-446.
49. Lopez-Caleya JF, Ortega-Valín L, Fernández-Villa T, Delgado-Rodríguez M, Martín-Sánchez V, Molina AJ. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2022;33:167-182.
50. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009;61:47-69.
51. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014;135: 1940-1948.
52. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the cancer prevention study-II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:2335-2343.
53. Yang W, Ma Y, Smith-Warner S, et al. Calcium intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Clin Cancer Res* 2019;25:



1980-1988.

54. Cats A, Kleibeuker JH, van der Meer R, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled intervention study with supplemental calcium in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:598-603.
55. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, R  th U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet* 2000;356:1300-1306.
56. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-107.
57. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2016;22:4594-4603.
58. Bristow SM, Bolland MJ, MacLennan GS, et al. Calcium supplements and cancer risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013;110:1384-1393.