

자궁내막암 환자에서 엽산, 비타민 B12의 섭취량 및 혈청 측정을 통한 자궁내막암 발생위험도 분석: 환자 대조군 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 연세대학교 의과대학 산부인과학교실²,
경희대학교 의과대학 산부인과학교실³, 인하대학교 의과대학 산부인과학교실⁴, 국립암센터⁵

이경희¹ · 이재관¹ · 김재훈² · 이종민³ · 송은섭⁴ · 김미경⁵

Folic acid and vitamin B12 intake in relation to risk of endometrial cancer: Case-control study

Kyung Hee Lee, M.D.¹, Jae Kwan Lee, M.D.¹, Jae Hoon Kim, M.D.²,
Jong Min Lee, M.D.³, Eun Seop Song, M.D.⁴, Mi Kyung Kim, Ph.D.⁵

¹Departments of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea,

²Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Cancer Clinic,

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,

³Department of Obstetrics and Gynecology, Kyunghee University College of Medicine, Seoul, Korea,

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea,

⁵Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening,
National Cancer Center, Goyang, Korea

Objective: To evaluate the role of folic acid and vitamin B12 in the etiology of endometrial cancer, we performed a case-control study comparing oral intakes of folic acid, vitamin B12 and serum levels of folate and vitamin B12 in 48 endometrial cancer patients and 563 controls.

Methods: From August 2005 to August 2006, 48 histologically diagnosed endometrial cancer patients and 563 controls were enrolled in the study. Informations about dietary intake of folic acid, vitamin B12 were obtained by semi-quantitative food frequency questionnaire (SQFFQ) and serum levels of folate and vitamin B12 were measured. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were assessed with logistic regression and adjusted for energy, age, smoking status, alcohol consumption status, BMI, menopause, oral contraceptive use.

Results: Endometrial cancer risk was not significantly associated with intakes of folic acid and vitamin B12. After assessing tertile subgroup levels of folic acid intake, multivariate OR of 2nd tertile subgroup was 0.71 (95% CI: 0.36~1.6) and multivariate OR of 3rd tertile subgroup was 0.92 (95% CI: 0.45~1.9). And according to tertile subgroup levels of vitamin B12 intake, multivariate OR of 2nd tertile subgroup was 1.17 (95% CI: 0.57~2.39) and multivariate OR of 3rd tertile subgroup was 0.94 (95% CI: 0.43~2.05). However, serum folate and vitamin B12 levels were significantly associated with a reduction of endometrial cancer risk as a result of multivariate OR 0.42 (95% CI: 0.22~0.78) and 0.32 (95% CI: 0.15~0.68) by logistic regression.

접 수 일 : 2008. 5. 15.
채 택 일 : 2008. 7. 10.
교신저자 : 이재관
E-mail : jklee38@korea.ac.kr

Conclusions: This study suggests that dietary intakes of folic acid and vitamin B12 are not significantly related to the risk of endometrial cancer. But we could confirm reduction of endometrial cancer risk in higher serum folate and higher serum vitamin B12 subgroup.

Key Words: Folic acid, Vitamin B12, Endometrial cancer

서 론

자궁내막암은 세계적으로 여성암 중 유방, 자궁경부, 대장, 위, 폐, 난소에 이어 일곱 번째로 많이 발생 (3.9%)하는 암으로 알려져 있다.¹ 전 세계에서 매년 약 19,000명의 여성이 새로 자궁내막암을 진단받고, 매년 약 5만 여명이 자궁내막암으로 사망한다. 미국에서는 여성 생식기암 중 자궁내막암이 발생빈도 1위를 차지하며, 매년 35,000명이 새로 자궁내막암을 진단받고, 매년 6,600명이 자궁내막암으로 사망한다.

자궁내막암의 유병률은 국가간 및 지역간 상당한 차이를 보여 중국, 인도, 일본 등이 10만 명당 6명 이하로 세계적으로 가장 낮은 유병률을 보이며, 서부 유럽, 캐나다, 미국 등에서는 10만 명당 18.4명으로 가장 높은 유병률을 보이고 있다.

이러한 국가간 및 지역간의 유병률의 차이에는 생식력의 차이, 식생활의 차이, 신체 크기 및 신체 내 지방분포, 외인성 여성호르몬의 사용 등이 원인이 될 것으로 여겨진다.

우리나라에서는 1970년대 이후부터 자궁내막암의 유병률 및 발생률이 꾸준히 증가하고 있으며, 2002년 한국중앙암 등록사업 (KCCR) 자료에 의하면, 전체 여성에서 암 발생 순위에서 열 번째를 차지하며, 매년 발생률은 1.9%로 보고되었다.

최근까지 서구인들의 호발암으로 분류되던 자궁내막암의 발생률이 우리나라에서 증가한 원인으로는 평균수명의 향상, 진단기술의 발달과 폐경기 이후 여성 호르몬치료 등과 함께 서구화된 생활 양식 및 식생활도 큰 원인으로 작용하는 것으로 여겨진다.

자궁내막암의 위험인자로는 호르몬적 요소 (폐경기 여성 호르몬 치료, 미산부, 불임여성, 이른 초경과 늦은 폐경 등) 및 비만, 당뇨, 고혈압, 흡연 등이 잘 알려져 있다. 또한, 최근에는 식생활 및 음식 섭취, 미세영양소와 자궁내막

암의 발생과의 연관성을 밝히기 위한 연구가 이루어지고 있는데, 동물성 지방의 섭취가 자궁내막암의 위험을 높인다는 보고²가 있으며, 식이 섬유, 카로틴, 라이코펜, 루테인, 채소 등이 자궁내막암 발생을 억제한다는 보고도 있다.

엽산과 비타민 B12는 우리 몸에서 DNA의 합성 및 복구에 중요한 기능을 하는 영양소이다. 엽산은 uridylylate로부터 thymidylate가 생성되는 과정에서 methyl기를 전달하여 pyrimidine DNA가 합성되는 과정에 쓰이며, 그 외에도 purine DNA 합성에도 관여한다. 비타민 B12는 체내에서 합성되지 않아 반드시 외부에서 공급해야 하는 영양소이며, 세포 분열 시 DNA 합성에 이용되거나 신경세포 형성에 관여한다. 엽산과 비타민 B12의 결핍은 DNA 합성 중 uricil의 misincorporation을 유발³⁻⁵하여 DNA 합성과 복구를 방해하게 된다. 따라서 이들 영양소의 결핍은 DNA 복구와 합성에 장애를 일으키고, 세포의 이형성과 암 발생을 일으키게 되어, 최근에는 이들 영양소와 대장암, 유방암, 전립선암 등의 발생에 관한 다양한 연구⁶⁻⁸가 이루어지고 있다.

이 연구에서는 자궁내막암 환자와 대조군간의 엽산과 비타민 B12의 섭취량 및 혈청 내 엽산, 비타민 B12를 비교 분석함으로써 엽산, 비타민 B12와 자궁내막암 발생 위험도와의 관련성을 알아보려고 하였다

연구 대상 및 방법

1. 연구대상자

2005년 8월부터 2006년 8월까지 조직학적으로 자궁내막암을 진단받은 여성 (진단된 지 3개월 이내)으로 연구에 참여하기로 동의한 환자 48명과 암이 발견되지 않은 환자 563명을 대조군으로 선정하였으며, 환자군과 대조군은 연령으로 짝짓기하여 선정하였다.

20세 미만 또는 75세 이상 여성과 다른 암으로 진단받은

병력이 있는 경우, 심혈관계 질환자, 기타 만성질환자, 유전성 질환자, 정신과적 질환자 또는 알코올 중독자는 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 설문조사

연구대상자의 인구학적 요인을 평가하기 위해 결혼상태, 종교, 직업, 교육 수준 및 월평균 수입을 조사하였다.

연구대상자에서 임상적 변수 및 생활습관 조사를 위해 초경시기, 현재 월경 상태, 출산경험, 유산경험 등을 조사하였고, 과거 질병력, 가족력 등과 흡연, 음주 및 운동량을 조사하였다. 흡연력에 대해서는 흡연 여부, 총 흡연기간, 흡연시작 나이 및 평균하루 흡연량과 금연시작 나이 및 간접흡연 여부, 노출시기 및 하루 노출시간을 조사하였고, 음주력에 대해서는 음주 여부와 총 음주기간, 처음 음주시작 나이를 조사하였으며, 운동습관 및 활동량을 평가하기 위해 최근 7일 동안의 격렬한 활동, 중등도의 걷기, 앉아 있는 빈도와 시간을 조사하였다. 또 최근 2년간 1주일에 두 번 이상 복용한 약물명과 복용 기간, 피임약 복용력, 호르몬 치료 여부 등을 조사하였다.

식품섭취에 대해서는 반정량적 식품섭취빈도 조사지 (Semi-quantitative food frequency questionnaire, SQFFQ)를 이용하였는데, 반정량적 식품섭취빈도 조사지는 조사대상 음식 및 식품항목을 2001년 국민 건강 영양조사 자료에 근거하여 선택한 후 다변량 회귀분석을 통해 개인간 변이를 설명할 수 있는 음식 및 음식군을 선정한 것으로써 특히 암과 관련이 있는 것으로 나타난 식품 및 영양소를 고려하여 구성한 것이다. 개발된 반정량적 식품섭취빈도 조사지를 이용하여 환자군 및 대조군에서 최근 1년간의 식습관에 대하여 각 식품항목의 평균 섭취빈도와 섭취분량을 조사하였으며, 환자군의 경우에는 자궁내막암을 진단받기 1년 전 (또는 증상이 나타나기 1년 전)부터 암 진단받기까지 1년간의 식습관에 대해서, 대조군의 경우에는 병원에 내원하기 1년 전부터 내원 당시까지 1년간의 식습관에 대하여 조사하였다.

2) 체위계측

연구대상자의 체중 및 신장은 비만도 측정기 (G-Tech

international, KOREA)를 사용하여 측정된 뒤 체중과 신장을 통하여 BMI (체중/신장²)를 계산하였다.

3) 혈청 엽산 및 비타민 B12 검사

연구대상자 중 대조군에서는 372명, 환자군에서는 26명에서 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도를 분석하였다.

연구대상자는 8시간 이상 금식 상태에서 채혈하였으며, 채혈 후 혈액은 3000RPM에서 20분간 원심분리 한 후 -70°C 에서 보관하였고, 혈청은 엽산과 비타민 B12 분석에 사용하였다.

^{125}I -folic acid, ^{57}Co -vitamin B12 dual count SPNB (solid phase no boil) radioassay kit를 사용하여 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도를 측정하였다.

4) 통계분석

음주 여부 및 흡연 여부, 피임약의 사용유무, 폐경 여부 등과 자궁내막암의 연관성을 평가하기 위하여 Chi-square 검정을 사용하였고, 엽산과 비타민 B12의 섭취량 및 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도와 자궁내막암의 연관성을 알아보기 위해 ANOVA 또는 ANCOVA (age-adjusted) 검정을 시행하였다.

엽산과 비타민 B12 섭취량과 혈청 엽산 및 비타민 B12의 농도는 대조군을 기준으로 제1삼분위수군 (하위 33백분위군), 제2삼분위수군 (34~66백분위군), 제 3삼분위수군 (67백분위군 이상군)의 3군으로 나누어 분류하였으며, 정규화를 위해 로그로 전환한 후 자궁내막암의 상대적 발생 위험도를 평가하였고, 통계적 유의성은 P 값이 0.05 이하인 경우로 정하였다.

또한 엽산 및 비타민 B12의 결핍은 알코올 섭취와 관련성이 있으므로 환자군 및 대조군을 다시 알코올 섭취군과 알코올 비섭취군으로 분류하여 각각에서 자궁내막암의 발생 위험도를 분석하였다.

결 과

설문에 참여한 연구대상자의 일반적인 특성은 Table 1과 같다.

환자군과 대조군을 비교할 때 환자군의 평균연령은 48.8

Table 1. General characteristics of the study subjects

Variables	Control (N=563)	EM CA (N=48)	P-value
Age(yrs), mean (Q1-Q3)	45.20 (37-52)	48.80 (43-54)	0.0194
BMI (kg/m ²), mean (SD)	22.50 (2.90)	23.50 (2.60)	0.0924
Number of parity, mean (SD)	2.21 (0.90)	2.19 (0.88)	0.2176
Education, ≥university, %	33.0	17.0	0.0759
Oral contraceptive use, %	14.0	15.0	0.9160
Household income ≥4,000,000	37.2	15.6	0.0036
Ever smoking, %	9.95	8.33	0.7184
Passive smoking, %	39.4	41.7	0.7612
Ever drinker, %	49.3	54.2	0.5164
Ever use multivitamins, %	37.4	24.2	0.0842
Postmenopause, %	37.7	56.3	0.0113

EM CA: endometrial cancer, SD: standard deviation, BMI: body mass index.

P-values are from chi-square test for categorical variables and from ANOVA or ANCOVA (age-adjusted) test for continuous variables.

Table 2. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of folic acid and vitamin B12 with the risk of endometrial cancer

		Control (N=563)	EM CA (N=48)	Crude OR	Multivariate OR
Folic acid	Q1	191 (34)	19 (40)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2	184 (33)	13 (27)	0.71 (0.34-1.48)	0.76 (0.36-1.60)
	Q3	188 (33)	16 (33)	0.86 (0.43-1.71)	0.92 (0.45-1.90)
	P for trend			0.6443	0.8048
Vitamin B12	Q1	188 (33)	17 (35)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2	187 (33)	18 (38)	1.07 (0.53-2.13)	1.17 (0.57-2.39)
	Q3	188 (34)	13 (27)	0.77 (0.36-1.62)	0.94 (0.43-2.05)
	P for trend			0.4971	0.8966

Adjusted for energy, age, smoking status, alcohol consumption status, BMI, menopause, oral contraceptive.

세, 대조군의 평균연령은 45.2세로 환자군이 대조군에 비해 유의하게 연령이 높은 것으로 나타났다 ($P=0.0194$).

체질량지수, 경구피임약의 사용, 출산력, 음주력과 흡연력 및 간접흡연력 등 대부분의 변수가 환자군 및 대조군 간 유의한 차이가 없었으나, 폐경 여부의 경우 환자군에서는 폐경여성이 56.3%, 대조군에서는 폐경 여성이 37.7%로 환자군에서 유의하게 더 많은 것으로 나타났다 ($P=0.0113$).

또한 가계 월수입이 400만원 이상인 경우는 환자군에서 통계적으로 유의하게 그 비율이 적은 것으로 나타났고, 학력이 대졸자 이상인 경우도 환자군에서 그 비율이 적은 것으로 나타났다. 대조군과 비교하여 볼 때 환자군이 전반적

으로 사회경제적 수준이 낮은 경향을 보이고 있었다.

연구대상자에서 반정량적 식품섭취빈도 조사지 (semi-quantitative food frequency questionnaire, SQFFQ)를 통해 영양소의 섭취량을 평가하고, 섭취량에 따라 대조군을 1~34분위 (제1삼분위수군), 35~67분위 (제2삼분위수군), 68~100분위 (제3삼분위수군)의 삼분위수군으로 나눈 후 제1삼분위수군에서의 영양소 섭취량 범위를 Q1, 제2삼분위수군에서의 영양소 섭취량 범위를 Q2, 제3삼분위수군에서의 영양소 섭취량 범위를 Q3로 정한 후, Q1, Q2, Q3에 속하는 환자군의 %를 대조군과 비교하여 자궁내막암의 발생 위험도를 평가하였다 (Table 2). 위의 방법으로 엽산과

Table 3. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of serum folate and serum vitamin B12 with the risk of endometrial cancer

Vitamins	Control N (%)	EM CA N (%)	OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
Folic acid				
Q1 (1.34-6.92)	113 (33)	11 (44)	1 (ref.)	1 (ref.)
Q2 (6.92-10.2)	113 (33)	10 (40)	0.54 (0.21-1.40)	0.58 (0.22-1.54)
Q3 (10.2-20.0)	113 (33)	4 (16)	0.46 (0.17-1.26)	0.45 (0.16-1.24)
<i>P</i> for linear trend			0.1106	0.1084
Continuous variable	339 (100)	25 (100)	0.94 (0.87-1.03)	0.93 (0.85-1.01)
Log scale	339 (100)	25 (100)	0.49 (0.27-0.88)	0.42 (0.22-0.78)
Per SD (log scale)	339 (100)	25 (100)	0.69 (0.51-0.94)	0.64 (0.46-0.88)
Vitamin B12				
Q1 (226-576)	122 (33)	13 (50)	1 (ref.)	1 (ref.)
Q2 (576-850)	123 (34)	7 (27)	0.90 (0.37-2.20)	1.00 (0.40-2.52)
Q3 (850-1940)	122 (33)	6 (23)	0.36 (0.11-1.17)	0.29 (0.09-0.98)
<i>P</i> for linear trend			0.1001	0.0545
Continuous variable	366 (100)	26 (100)	0.999 (0.998-1.00)	0.999 (0.997-1.00)
Log scale	366 (100)	26 (100)	0.36 (0.18-0.75)	0.32 (0.15-0.68)
Per SD (log scale)	366 (100)	26 (100)	0.64 (0.46-0.88)	0.60 (0.43-0.84)

1) Lowest tertile is reference category.

2) ORs and 95% CIs calculated by unconditional logistic regression, adjusted for age, BMI, menopausal status (premenopause versus postmenopause), number of parity (one versus two versus over three), oral contraceptive use, smoking habit (ever versus never), alcohol consumption status (ever versus never).

3) Excluding 1 case and 29 controls with unreliable (<1 or >20 ng/mL for folate) data.

4) Excluding 6 cases with unreliable (<100 or >2,000 pg/mL for vitamin B12) data.

5) Linear trends across tertiles of serum folate and vitamin B12 concentration, respectively, were tested in the logistic regression models by using the median level for each tertile as an ordinal variable.

비타민 B12의 섭취량에 따른 자궁내막암의 발생 위험도를 비교한 결과 각 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

설문에 응답한 대조군 563명과 환자군 48명 중, 대조군 372명과 환자군 26명에서 혈액 샘플을 채취하였다. 이들에서 혈청 엽산과 혈청 비타민 B12의 농도를 분석하였으며, 검사대상자 중 대조군에서는 29명, 환자군에서는 1명이 혈청 엽산의 농도가 신뢰할 수 없는 수준이어서 (<1 또는 >20 ng/mL) 대상자에서 제외되었고, 환자군 중 6명의 환자가 혈청 비타민 B12의 농도가 신뢰할 수 없는 수준이어서 (<100 또는 >2,000 pg/mL) 제외되었다. 환자군과 대조군은 연령, 체질량지수, 폐경여부, 흡연력 및 음주력, 출산력에 따라 보정하여 95% 신뢰구간에서 OR를 분석하였다 (Table 3).

영양소 섭취량 비교 시와 마찬가지로 대조군을 기준으로 삼분위수군으로 나누어 혈청 엽산 및 비타민 B12의 농도에 따른 자궁내막암의 발생 위험도를 비교하였다.

혈청 엽산의 경우 제1삼분위수군 (Q1)의 혈청 엽산의 범위는 1.34~6.92 ng/mL, 제2삼분위수군 (Q2)의 혈청 엽산 범위는 6.92~10.2 ng/mL, 제3삼분위수군 (Q3)의 혈청 엽산의 범위는 10.2~20.0 ng/mL이었으며 로그회귀분석 결과 발생 위험도가 0.49 (95% CI: 0.27~0.88)이고, 다변량 분석시에는 발생 위험도가 0.42 (95% CI: 0.22~0.78)로 혈청 엽산의 농도가 높을수록 발생 위험도가 감소하는 결과를 보였다.

혈청 비타민 B12의 경우에는 제1삼분위수군 (Q1)의 혈청 비타민 B12의 범위는 226~576 pg/mL, 제2삼분위수군

Table 4. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of serum folate and serum vitamin B12 with the risk of endometrial cancer in drinker and non-drinker

	Vitamins	Control N (%)	EM CA N (%)	OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)
Drinker	Folate				
	Q1 (2.58-6.80)	51 (33)	5 (45)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2 (6.80-10.2)	52 (33)	3 (27)	0.59 (0.13-2.59)	0.65 (0.14-2.92)
	Q3 (10.2-20.0)	52 (34)	3 (28)	0.59 (0.13-2.59)	0.60 (0.14-2.66)
	<i>P</i> for linear trend			0.4632	0.4875
	Vitamin B12				
	Q1 (244-597)	54 (33)	6 (55)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2 (597-844)	54 (33)	3 (27)	0.50 (0.12-2.10)	0.46 (0.11-1.97)
	Q3 (844-1940)	54 (34)	2 (18)	0.33 (0.06-1.73)	0.33 (0.06-1.69)
	<i>P</i> for linear trend			0.1639	0.1529
Non-drinker	Folate				
	Q1 (1.34-6.92)	61 (33)	8 (53)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2 (6.92-10.1)	62 (33)	3 (20)	0.37 (0.09-1.46)	0.37 (0.09-1.48)
	Q3 (10.1-19.6)	62 (34)	4 (27)	0.49 (0.14-1.72)	0.45 (0.13-1.58)
	<i>P</i> for linear trend			0.2231	0.18
	Vitamin B12				
	Q1 (226-566)	68 (33)	6 (43)	1 (ref.)	1 (ref.)
	Q2 (566-853)	69 (33)	6 (43)	0.99 (0.30-3.21)	0.98 (0.30-3.19)
	Q3 (853-1657)	69 (34)	2 (14)	0.33 (0.06-1.69)	0.31 (0.06-1.59)
	<i>P</i> for linear trend			0.2016	0.1748

Adjusted for age.

(Q2)의 혈청 비타민 B12의 범위는 6.92~10.2 ng/mL, 제3 삼분위수군 (Q3)의 혈청 비타민 B12의 범위는 10.2~20.0 ng/mL이었고, 로그회귀분석 결과 발생 위험도가 0.49 (95% CI: 0.27~0.88), 다변량분석시에는 발생 위험도가 0.42 (95% CI: 0.22~0.78)로 혈청 비타민 B12의 농도가 높을수록 마찬가지로 발생 위험도가 감소하는 결과를 보였다.

또한 연구대상자를 음주자군과 비음주자군으로 나눈 후 각각의 군에서 다시 대조군을 삼분위하여 혈청 엽산과 비타민 B12의 범위를 다시 설정하고 이에 따라 자궁내막암의 발생 위험도를 비교해 보았는데 (Table 4), 음주자군 및 비음주자군에서 모두 혈청 엽산이나 비타민 B12의 농도와 자궁내막암의 발생과는 유의한 상관관계를 보이지 않는 것으로 나타났다.

고 찰

자궁내막암은 서구에서는 여성생식기에서 발생하는 암 중 가장 높은 빈도를 보이며, 1970년대 이후 한국에서도 수명의 연장, 진단기기의 발달, 생활수준의 향상과 서구화된 생활양식 등의 원인으로 그 빈도수가 점점 높아지는 추세를 보이고 있다. 자궁내막암의 발생은 나라 및 지역, 인종 간 많은 차이를 보이게 되는데 이러한 유병률의 차이에는 영양적인 요소도 큰 기여를 할 것으로 여겨진다.

특히 최근에는 자궁내막암의 발생과 관련하여 식이 인자에 관한 많은 연구가 이루어지고 있는데, 지방 및 육류 등 동물성 지방이나 포화지방산의 섭취가 자궁내막암의 발생과 관련이 있다는 보고가 있고,² 식이 섬유, 채소, 케로틴, omega-3계 지방산은 자궁내막암 발생을 유의하게 낮춘다

는 보고^{9,10}도 있다.

엽산과 비타민 B12는 DNA의 합성과 복구, 메틸화에 중요한 영양소로서 이들 영양소의 결핍은 암 발생에 중요한 원인이 될 수 있다.¹¹ 이미 엽산과 비타민 B12는 대장암의 발생에 중요한 역할을 한다는 보고가 있고,^{12,13} 자궁경부암의 발생과도 관련이 있으며,¹⁴ 그 외에도 난소암, 유방암과의 연관성에 관해 보고되고 있다.^{15,16}

현재까지 자궁내막암의 발생에 있어서 엽산 및 비타민 B12의 역할에 대한 몇몇 보고가 있지만 그 결과는 일정하지 않다. 적절한 엽산의 섭취가 자궁내막암의 발생을 감소시킨다는 보고¹⁷⁻¹⁹도 있고, 상관 관계를 보이지 않는다는 보고²⁰⁻²²도 있다. 하지만 이들 연구에서는 영양소의 섭취량만으로 자궁내막암의 발생 위험을 비교하고, 혈청 내 영양소의 농도에 따른 영향에 대해서는 연구를 시행하지 않았다. 혈청 엽산의 농도와 자궁경부암과의 연관성에 관한 보고²³는 있지만, 자궁내막암과의 연관성에 관한 연구는 없는 실정이다. 또한 아직 한국인을 대상으로 이들 영양소의 섭취량과 암 발생 위험도에 관한 체계적인 연구는 이루어지지 않고 있는 상태이다.

본 연구에서는 반정량적 식품섭취빈도 조사지를 통하여 연구대상자의 영양 섭취량을 체계적으로 평가하고, 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도도 함께 측정하여 자궁내막암과의 연관성에 대하여 조사하였다. 그 결과 엽산과 비타민 B12의 섭취량은 자궁내막암의 발생 위험도와 상관 관계가 없다는 결과가 나왔으나, 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도에 따른 비교에서는 이들 영양소의 농도가 높을수록 자궁내막암의 발생 위험도가 유의하게 감소한다는 결과를 나타내었다. 하지만 영양 섭취량을 조사한 연구대상자는 대조군이 563명, 환자군이 48명이었던 것에 비해 혈청 영양소의 농도를 측정한 경우는 연구대상자 중의 절반 (대조군 372명, 환자군 26명) 정도이므로 영양소 섭취량과 혈청 영

양소의 농도에 대해 동등한 조건에서 비교한 것으로 여길 수 없다. 실제적으로 혈청 영양소의 농도 검사가 가능했던 연구대상자인 대조군 372명과 환자군 26명의 일반적인 특성을 비교한 결과에서는 대조군의 평균연령이 46.3세, 환자군의 평균연령이 49.4세로 대조군과 환자군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났는데 ($P=0.1248$), 이것은 전체 연구대상자에서 비교한 결과에서는 환자군의 연령이 더 높게 나타났던 것과는 차이가 있는 결과이다. 하지만 그 외 폐경 여부나 BMI, 출산력 교육 및 월수입, 흡연 및 음주력 등에서는 비슷한 특성을 보였다.

엽산과 비타민 B12의 섭취량과는 연관성이 없지만, 혈청 엽산과 비타민 B12의 농도와 자궁내막암의 발생 위험과 연관성을 보이는 상이한 결과가 나온 이유로는 연구대상자가 달라진 것 외에도, 엽산과 비타민 B12의 인체 내 흡수에 영향을 줄 수 있는 질병의 상태 (위염 등), 연구대상자 개인의 유전적인 차이도 관계가 있을 것으로 여겨지는데, 현재까지 엽산과 비타민 B12의 작용에 영향을 미치는 요인으로 5,10-MTHFR (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)의 단일 염기 다형성, 엽산의 대사과정에 중요한 Methionine synthase의 활성,²⁴ 엽산의 인체내 생화학적 기능에 필수적인 엽산 수용체의 발현 정도²⁵ 등과 같은 유전적인 영향이 관련이 있을 수 있을 것이다. 향후 더 큰 규모의 대상자에서 연구가 필요할 것이며, 이에 더불어 유전적인 요인에 대한 연구도 덧붙여져야 할 것으로 여겨진다.

자궁내막암은 조기 진단되는 경우가 많아 치료율과 생존율이 높지만, 적극적으로 생활 습관과 식생활을 조절한다면 예방도 가능할 것으로 여겨진다. 향후 더 많은 연구를 통하여 엽산과 비타민 B12의 자궁내막암 예방에 관한 역할을 규명한다면, 자궁내막암의 1차 예방을 위한 사업과 국가적인 건강증진에 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
2. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-31.
3. Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res* 2001; 475: 7-20.

4. Mason JB, Levesque T. Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology* (Williston Park) 1996; 10: 1727-36, 1742-3; discussion 1743-4.
5. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3290-5.
6. Chen J, Gammon MD, Chan W, Palomeque C, Wetmur JG, Kabat GC, et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 1606-14.
7. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1198-203.
8. Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, et al. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 944-8.
9. Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3 Suppl): 475S-90S.
10. Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E. Fatty Fish Consumption Lowers the Risk of Endometrial Cancer: A nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 143-5.
11. Mason JB, Choi SW. Folate and carcinogenesis: developing a unifying hypothesis. *Adv Enzyme Regul* 2000; 40: 127-41.
12. Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX, Obrador A, Kaldor J, Mulet M, et al. Nutritional factors in colorectal cancer risk: A case control study in Majorca. *Int J Cancer* 1991; 49: 161-7.
13. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 368-74.
14. Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Kamemoto L, Goodman MT. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 859-70.
15. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: The Swedish Mammography Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 396-402.
16. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 61: 7136-41.
17. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Brasure JR, Swanson MK, Graham S. Diet in the epidemiology of endometrial cancer in western New York (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 965-74.
18. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Levi F, Parazzini F. Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 917-23.
19. Paynter RA, Hankinson SE, Hunter DJ, De Vivo I. No association between MTHFR 677 C->T or 1298 A->C polymorphisms and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1088-9.
20. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, McAdams M, Barrett RJ, Berman ML, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 239-50.
21. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 899-905.
22. Jain MG, Howe GR, Rohan TE. Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control* 2000; 7: 288-96.
23. Orr JW Jr, Wilson K, Bodiford C, Cornwell A, Soong SJ, Honea KL, et al. Corpus and cervix cancer: A nutritional comparison; *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 775-9.
24. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999; 84: 151-7.
25. Weitman SD, Lark RH, Coney LR, Fort DW, Frasca V, Zurawski VR Jr, et al. Distribution of the folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues. *Cancer Res* 1992; 52: 3396-401.

= 국문초록 =

목적: 자궁내막암 환자와 대조군간의 엽산과 비타민 B12의 섭취량 및 혈청 내 엽산, 비타민 B12의 농도를 비교 분석함으로써 엽산, 비타민 B12와 자궁내막암 발생 위험도와와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 2005년 8월부터 2006년 8월까지 조직학적으로 자궁내막암을 진단받은 환자 58명과 암을 진단받은 적이 없는 대조군 563명을 선정하여 두 군간 반정량적 식품섭취빈도 조사지 (semiquantitative food frequency questionnaire, SQFFQ)를 통해 엽산 및 비타민 B12의 평균섭취빈도와 1회 섭취분량을 조사하여 범주형 로짓 회귀분석을 통해 발생 위험도를 비교하고, 이들에게서 혈액검사를 통하여 혈청 내 엽산, 비타민 B12의 농도를 분석하여 비교하였다.

결과: 자궁내막암군과 대조군을 비교한 결과 각 영양소의 섭취량에 따른 비교에서 엽산의 섭취량은 제2삼분위수군에서는 상대위험도가 0.76 (95% CI: 0.36~1.60), 제3삼분위수군에서는 상대위험도가 0.92 (95% CI: 0.45~1.90)로, 비타민 B12의 섭취량은 제2삼분위수군에서는 상대위험도가 1.17 (95% CI: 0.57~2.39), 제3분위수군에서는 상대위험도가 0.94 (95% CI: 0.43~ 2.05)로 각 영양소의 섭취량에 따른 상대위험도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만 혈청 내 엽산의 비교에서는 제2삼분위수군에서는 발생 위험도가 0.58 (95% CI:0.22~1.54), 제3삼분위수군에서는 상대위험도가 0.45 (95% CI: 0.16~1.24)로 나타났지만, 로그회귀분석한 결과에서는 발생 위험도가 0.42 (95% CI: 0.22~0.78)로 의미 있게 감소하는 결과를 보였다. 혈청 비타민 B12의 경우, 제3분위수군에서는 상대위험도가 0.29 (95% CI: 0.09~0.98)로, 로그회귀분석에서는 상대위험도가 0.32 (95% CI: 0.15~0.68)로 혈청 비타민 B12가 증가함에 따라 발생 위험도가 현저히 감소한다는 결과가 나왔다.

결론: 엽산과 비타민 B12 섭취량은 자궁내막암의 발생과 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 혈청 엽산과 비타민 B12가 증가할수록 자궁내막암의 발생이 감소하는 결과를 보였다.

중심단어: 엽산, 비타민 B12, 자궁내막암
