

아스피린 혹은 와파린 복용 중
진단된 대장암의 임상적 특징

연세대학교 대학원

의 학 과

신 성 재

아스피린 혹은 와파린 복용 중 진단된 대장암의 임상적 특징

지도교수 김 원 호

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

신 성 재

신성재의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

감사의 글

제가 이 연구를 무사히 마칠 수 있기까지 도움을 주신 분들께 깊은 감사를 드립니다. 연구의 주제 선정부터 완성에 이르기까지 전 과정의 체계를 잡아주시고 자상하게 가르쳐 주셔서 마음 속의 사표로 삼고 싶은 김원호 교수님을 지도 교수로 모시게 된 것을 큰 행운으로 생각합니다. 또한 환자 진료로 바쁘신 중에도 연구의 문제점을 제시해 주시고 새로운 관점을 가질 수 있도록 도와주신 김남규 선생님과 김태일 선생님께 진심으로 감사 드립니다.

제가 이 자리에 있기까지 제 뒤에서 언제나 든든한 버팀목이 되어주신 아버님과 끊임 없는 사랑을 베풀어 주신 어머니, 장모님께 고개 숙여 감사 드리며, 항상 곁에서 위로가 되어준 아내와 함께 있어주지 못해 늘 미안한 마음뿐인 사랑하는 아들 중혁이와 딸 지수에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 방법	5
3. 자료 분석 및 통계	6
III. 결과	7
1. 증례군의 약물 복용 용량, 기간 및 원인	7
2. 내원 당시 주 증상	7
3. 임상적 특성	7
4. 대장암의 특징	12
5. 동시성 용종의 비율 및 개수	12
6. 치료방법	13
IV. 고찰	19
V. 결론	25
참고문헌	26
영문요약	31

그림 차례

Fig. 1. Percentage of patients with synchronous polyps	16
Fig. 2. Mean number of synchronous polyps	17

표 차례

Table 1. Dose, duration and cause of aspirin or warfarin administration	9
Table 2. Main symptom on admission	10
Table 3. Baseline characteristics of patients	11
Table 4. Characteristics of colon cancer	14
Table 5. Number of patients with synchronous polyps and mean number of synchronous polyps	15
Table 6. Initial treatment of colon cancer	18

국문 요약

아스피린 혹은 와파린 복용 중 진단된 대장암의 임상적 특징

심혈관 및 뇌혈관 질환의 예방을 위하여 여러 약물이 사용되는데 가장 대표적인 것이 항혈소판 작용을 나타내는 아스피린과 항응고 작용을 보이는 와파린이다. 대장암이나 위암이 있는 환자에서 이러한 약제를 사용하면 병변으로부터 출혈을 증가 시킬 수 있다. 이에 연구자는 아스피린과 와파린 복용 중 진단된 대장암의 임상적 특징을 알아보고 출혈 등의 증상이 대장암의 조기 진단의 단서로 작용할 수 있는지 증례-대조 연구 방법으로 알아 보고자 하였다.

1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년 동안 연세대학교 부속 세브란스 병원에 입원하였던 대장암 환자 중 진단 당시 아스피린을 복용한 환자 41예(아스피린 복용군)와 와파린을 복용한 환자 16예(와파린 복용군)를 찾아 증례군으로 하였다. 그리고 이들 증례군과 나이와 성별이 같은 대장암 환자로서 가장 가까운 시일에 진단된 환자를 각각 3배수 선정하여 대조군으로 삼았다. 각 군 사이에 내원 당시 주 증상, 일반 혈액검사, 특수 혈액검사, 종양의 위치, 크기, 병기 및 림프절 전이 개수, 장관 내 병변의 원주상 비율 및 용종의 동반 여부 및 개수를 비교하였다.

주 증상이 혈변인 경우는 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 53.7% 와 81.3%, 40.4%로 와파린 복용군에서 혈변이 흔하였으며, 특히 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하였다($p=0.004$). 진단 당시 혈색소치는 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 11.7 g/dl, 9.6 g/dl, 11.5 g/dl 로

와파린 복용군에서 낮았으며 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하였다($p=0.04$). 평균 프로트롬빈 시간(INR) 과 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)은 와파린 복용군이 아스피린 복용군 및 대조군에 비하여 유의하게 연장되어 있었다($p=0.001, 0.003$). 진단 당시의 종양의 위치, 크기 및 림프절 전이 개수는 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군 사이에 차이가 없었다. 진단 당시 병기는 와파린 복용군에서 Duke 병기 D가 6.3%로 대조군 25.7%에 비해 유의하게 낮았다($p=0.049$). 대장암의 장관 내 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 67%, 70%, 80%로 아스피린 복용군에서 낮았으며 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하였다($p=0.035$). 동시성 용종의 동반율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 34.1%, 50%, 53.6%로 아스피린 복용군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다($p=0.029$). 동시성 용종의 평균 개수도 0.68개, 0.93개, 1.69개로 아스피린 복용군에서 가장 적었으며 대조군에 비하여 통계적으로 유의하였다($p=0.008$).

아스피린과 와파린 복용 중 대장암으로 진단 받은 경우 주 증상으로 하부 위장관 출혈이 흔하였으나 진단 당시의 병기는 큰 차이가 없는 것으로 보아 약제와 연관된 증상이 조기 진단의 단서로 작용하지 못하였음을 알 수 있었다. 한편, 아스피린 복용군에서 대조군에 비해 동시성 용종이 적은 것은 아스피린의 항종양 효과를 시사하는 것으로 유추 할 수 있다.

핵심되는 말: 대장암, 동시성 용종, 아스피린, 와파린, 출혈,
조기 진단, 항종양 효과

아스피린 혹은 와파린 복용 중 진단된 대장암의 임상적 특징

<지도 교수 김원호>

연세대학교 대학원 의학과

신성재

I. 서론

대장암은 서구 사회에서 암으로 인한 사망 중에 2 번째를 차지하며, 최근 우리나라에서도 1988 년 전체 암에서 차지하는 비율이 6.8%에서 2001 년 10.5%로 증가하였고 빈도 순서로 볼 때도 5 위에서 4 위로 상승하였다¹. 대장암이 소화기계 악성 종양 중 가장 흔한 질환 중 하나인 서구에서 이 병이 70 대에 호발한다는 점에 비추어 볼 때 최근 급격한 노령화 인구의 증가를 보이는 우리나라 사회에서 대장암의 발생 빈도는 더욱 더 증가하리라 생각된다. 이러한 노인 인구의 증가는 여러 심혈관 및 뇌혈관 질환의 발생 증가와 연관되며, 이에 따라 여러 약물이 사용되게 되는데 가장 대표적인 것이 항혈소판 작용을 나타내는 아스피린과 항응고 작용을 보이는 와파린이다. 아스피린은 아라키돈산(arachidonic acid)을 강력한 혈소판 응집 물질인 트롬복산 A2(thromboxane A2)로 전환시키는 cyclo-oxygenase 1 (Cox-1) 효소를 억제함으로써 항혈소판 작용을 나타내며, 와파린은 비타민 K 에 의존적인 혈액 응고 요소, 즉 Factor II, VII, IX, X 과 protein C 및

S 의 생성을 차단하여 혈액의 응고를 방지한다. 따라서 이러한 약물들은 출혈성 경향을 증가시키며, 특히 아스피린은 위장관 점막 보호에 필수적인 프로스타글란딘(prostaglandin) 생성을 저하시켜 소화성 궤양, 출혈, 천공 등의 부작용을 흔히 초래한다. 와파린은 아스피린보다 출혈성 경향이 더욱 더 강력하므로 이를 방지하기 위하여 프로트롬빈 시간 (prothrombin time)을 주기적으로 측정하여야 한다.

Carey 등²이 와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원한 환자에서 조기에 대장암을 진단할 수 있었음을 보고한 바 있지만, 이러한 출혈성 경향을 나타내는 약물에 의한 하부 위장관 출혈이 대장암의 조기 진단의 단서로 작용할 수 있는지에 대한 광범위한 연구는 미비한 실정이다. 이에 연구자는 아스피린 및 와파린 복용 중 나타나는 여러 증상이 대장암의 조기 진단의 단서로 작용할 수 있는지 알아보려고 하였고, 더불어 최근 아스피린 같은 비스테로이드성 소염제가 Cox-2 효소를 차단하여 소화기계 종양, 특히 대장암과 대장 용종의 위험성을 감소시킨다는 것이 알려져 있는 바, 아스피린을 복용한 대장암 환자에서 아스피린이 대장암 및 동시성 용종에 대하여 어떠한 효과를 가지는지 알아보려고 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 1999 년 1 월부터 2003 년 12 월까지 5 년 동안 대장암으로 진단 받은 환자 중 아스피린 혹은 와파린을 복용한 환자를 증례군으로, 이러한 약물을 복용하지 않은 환자를 대조군으로 삼았다. 증례군 중 아스피린 복용군은 대장암 진단 전까지 최소 1 년 이상 복용한 환자를, 와파린 복용군은 진단 전 최소 6 개월 이상 복용한 환자를 대상으로 하였고, 대조군은 증례군과 성별 및 나이가 일치하며 증례군의 대장암 진단일로부터 1 년 이내에 진단 받은 환자 중 가장 가까운 시기에 진단 받은 환자를 3 배수로 선정하였다.

2. 방법

본 연구는 후향적인 연구로 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군의 대장암 진단 당시 및 추적 검사상의 의무 기록을 기초로, 증례군의 약물 복용 용량, 기간 및 원인을 알아 보았고, 각 대상 집단의 임상적 특성, 종양의 특징, 동시성 용종 및 치료 방법에 대하여 알아 보았다. 대상 집단의 임상적 특성은 나이, 성별, 내원 당시 주 증상, 일반 혈액 검사, 특수 혈액 검사, CEA 를 조사하였고, 종양의 특징은 종양의 위치, 크기, 조직학적 유형, 병기, 림프절 전이 개수, 장관 내 원주상 비율을 조사하였다. 이중 종양의 위치, 크기, 병기, 림프절 전이 개수는 수술 소견을 우선적으로 참조하였고, 수술을 시행하지 않은 경우에서 위치, 병기는 대장 내시경 소견 및 방사선 소견을 참조하였다. 조직학적 유형에서 대장

내시경시 시행한 조직 검사 결과와 수술 소견이 다를 경우 수술 소견을 우선시 하였으며, 장관 내 원주상 비율은 원칙적으로 내시경 기록을 참고하였으나 수술 소견이 있을 시 이를 우선시 하였다. 동시성 용종에서는 내시경 소견 및 수술 소견을 참조로 각 집단의 동시성 용종 동반 비율 및 평균 개수를 알아 보았고, 치료 방법은 수술, 항암 치료, 방사선 치료, 항암 방사선 동시 치료 및 기타로 나누어 분석하였다.

3. 자료 분석 및 통계

모든 기술적 자료(descriptive data)는 평균 \pm 표준 편차 및 백분율(%)로 나타내었고, 비교 가능한 세 집단의 자료 분석에서는 Chi-square 및 Kruskal-Wallis test 를 이용하였다. 본 연구에서 평균 및 표준 편차 등의 모든 자료의 통계 처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS (Windows release 11.0) package 를 사용하였으며, 통계학적 유의 수준은 95%로 하였다.

III. 결과

1. 증례군의 약물 복용 용량, 기간 및 원인

아스피린 복용군 및 와파린 복용군의 평균 복용 용량 및 기간은 각각 5.8 년, 100mg 및 5.9 년, 5mg 이었다. 이들 약물을 복용하게 된 원인을 살펴 보면 아스피린 복용군에서는 관상 동맥 폐쇄성 질환이 전체 41 예 중 30 예로 가장 많았으며, 와파린 복용군에서는 심장 판막 질환이 16 예 중 11 예로 가장 많았다(Table 1).

2. 내원 당시 주 증상

병원 내원 당시 주 증상을 크게 흑혈변, 선혈변 등을 포함한 위장관 출혈과 설사, 변비, 배변 습관의 변화, 복통 등을 포함한 비출혈로 나누었을 때 출혈은 아스피린 복용군에서 53.7%, 와파린 복용군에서 81.3%, 대조군에서 40.4%였으며, 이중 와파린 복용군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.004$) (Table 2).

3. 임상적 특성

아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군의 평균 나이는 각각 67.4 세, 63.7 세, 66.3 세 였으며 성별 중 남성의 비율은 각각 78%, 75%, 77%로 세군 간에 차이는 없었다. 진단 당시 혈색소 수치는 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서는 각각 11.7 g/dl, 9.6 g/dl, 11.5 g/dl 로 와파린 복용군에서 가장 낮았으며 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하였다($p=0.04$). 평균 프로트롬빈 시간(INR) 및 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)은 와파린 복용군에서

아스피린 복용군과 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 연장되어 있었다(Table 3).

Table 1. Dose, duration and cause of aspirin or warfarin administration

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)
Dose (mg)	100	5
Duration (yrs)	5.8	5.9
Cause of administration		
CAOD*	30 (73.2%)	0 (0.0%)
VHD†	0 (0.0%)	11 (68.8%)
Atrial fibrillation	1 (2.4%)	4 (25.0%)
CVA‡	5 (12.2%)	1 (6.2%)
Others§	5 (12.2%)	0 (0.0%)

* CAOD: coronary artery obstructive disease

† VHD: valvular heart disease

‡ CVA: cerebrovascular accident

§ Others: hypertension etc

Table 2. Main symptom on admission

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control* (n=171)	<i>p</i>
Gross bleeding				
Melena	3	3	6	
Hematochezia	17	10	50	
Bloody tingled stool	2	0	11	
Subtotal	22 (53.7%)	13 (81.3%)	67 (40.4%)	0.004 [†]
Non-Bleeding				
Anemia	4	1	4	
Constipation	5	1	17	
Diarrhea	1	0	10	
Stool diameter change	1	0	13	
Abdominal pain	7	0	43	
Check-up	1	1	11	
Others	0	0	1	
Subtotal	19 (46.3%)	3 (18.7%)	99 (59.6%)	

* Missing data in 5 cases

† Warfarin vs control

Table 3. Baseline characteristics of patients

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control (n=171)	<i>p</i>
Age (yrs)	67.4	63.7	66.3	-
Sex M/F (male %)	32/9 (78%)	12/4 (75%)	132/39 (77%)	-
WBC (/ul)	7472 ± 2467	7476 ± 2322	7850 ± 2769	NS
Hb (g/dl)	11.7 ± 2.8	9.6 ± 3.7	11.5 ± 2.5	0.04*
Platelet (x 1000/ul)	268 ± 80	284 ± 97	282 ± 88	NS
PT (INR [†])	1.01 ± 0.31	2.93 ± 1.97	0.95 ± 0.11	0.001* [‡]
PTT (sec)	32.3 ± 5.7	42.2 ± 11.7	32.8 ± 3.7	0.003* [‡]
Preoperative CEA (ng/ml)	21.4 ± 46.1	12.9 ± 26.3	129 ± 780	NS

NS: non-significant

* Warfarin vs control

† INR: international normalized ratio

‡ Aspirin vs warfarin

4. 대장암의 특징

대장암의 위치는 아스피린 복용군과 대조군에서 직장에 각각 48.7%와 48.0%로 가장 많았으며, 와파린 복용군에서는 에스자결장에 56.2%로 가장 많았으나 위치에 따른 세 군간의 통계학적 차이는 없었고, 원발암의 평균 크기는 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 5.3 x 3.7 cm, 4.7 x 2.9 cm, 5.6 x 3.9 cm 으로 와파린 복용군에서 가장 크기가 작았으나 통계적 유의성이 없었다. 조직학적 유형은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 증등도의 선암이 각각 75.0%, 78.6%, 73.5% 로 가장 많았고, 진단 당시 병기는 세 군 모두에서 Duke 병기 C2 가 가장 많았으며 와파린 복용군에서 Duke 병기 D 는 6.3%로 대조군의 25.7%와 비교하여 유의하게 낮았다($p=0.049$). 림프절 전이 개수는 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 1.3, 2.0, 1.7 개로 아스피린군에서 가장 적었으나 통계적 유의성이 없었고, 대장암의 장관 내 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 67%, 70%, 80%로 아스피린 복용군이 대조군과 비교하여 유의하게 낮았다($p=0.035$) (Table 4).

5. 동시성 용종의 비율 및 개수

동시성 용종의 동반 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 34.1%, 50%, 53.6 %로 아스피린 복용군에서 가장 낮았으며(Fig.1), 대조군과의 차이는 유의하였다($p=0.029$). 동시성 용종의 개수는 전체 용종을 각 군의 전체 환자 수로 나누었을 때 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 0.68 개, 0.93 개, 1.69 개로 아스피린 복용군에서 가장 적었으며 대조군과 비교하여

통계적 유의하였다($p=0.008$). 그러나 전체 용종을 용종을 가진 환자수로 나눈 경우는 유의한 차이가 없었다(Fig.2) (Table 5).

6. 치료 방법

아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군 모두에서 치료 방법으로 수술이 각각 82.9%, 68.9%, 81.9%로 가장 많았으며 세 군 사이에 치료 방법에 따른 통계학적 차이는 없었다.

Table 4. Characteristics of colon cancer

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control (n=171)	<i>p</i>
Location (%)				
Cecum	1 (2.4%)	0 (0.0%)	3(1.8%)	NS
Ascending	8 (19.6%)	2 (12.5%)	25 (14.5%)	NS
Transverse	1 (2.4%)	0 (0.0%)	12 (7.0%)	NS
Descending	1 (2.4%)	0 (0.0%)	7 (4.1%)	NS
Sigmoid	10 (24.5%)	9 (56.2%)	42 (24.6%)	NS
Rectum	20 (48.7%)	5 (31.3%)	82 (48.0%)	NS
Size (cm)	5.3 x 3.7	4.7 x 2.9	5.6 x 3.9	NS
Pathology (%)				
Adenocarcinoma, W-D	5 (12.5%)	2 (14.3%)	31 (18.2%)	NS
Adenocarcinoma, M-D	30 (75.0%)	11 (78.6%)	125 (73.5%)	NS
Adenocarcinoma, P-D	4 (10.0%)	1 (7.1%)	3 (1.8%)	NS
Others	1 (2.5%)	0 (0.0%)	11 (6.5%)	NS
Stage (%)				
Duke A	2 (4.9%)	1 (6.3%)	20 (11.7%)	
B1	6 (14.6%)	0 (0.0%)	15 (8.7%)	NS
B2	10 (24.4%)	3 (18.7%)	39 (22.8%)	NS
C1	0 (0.0%)	1 (6.3%)	7 (4.1%)	NS
C2	17 (41.5%)	10 (62.4%)	46 (27.0%)	NS
D	6 (14.6%)	1 (6.3%)	44 (25.7%)	0.049*
No. of LN involvement	1.3 ± 1.7	2.0 ± 2.4	1.7 ± 3.8	NS
Circumference (%) [†]	67 ± 26	70 ± 21	80 ± 24	0.035 [‡]

NS: non-significant

* Warfarin vs control

† Circumference of bowel lumen involved by cancer

‡ Aspirin vs control

Table 5. Number of patients with synchronous polyps and mean number of synchronous polyps

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control* (n=171)	<i>p</i>
A: Total syn polyps	28	15	237	-
B: No. of patients with syn polyp (%)	14 (34.1%)	8 (50%)	75 (53.6%)	0.029 [†]
A/n [‡]	0.68 ± 1.49	0.93 ± 1.34	1.69 ± 2.50	0.008 [‡]
A/B [§]	2.00 ± 2.00	1.87 ± 1.35	3.16 ± 2.66	NS

NS: non-significant

* Missing data in 31 cases

† Aspirin vs control

‡ Total synchronous polyps divided by the number of each group

§ Total synchronous polyps divided by the number of patients with synchronous polyps

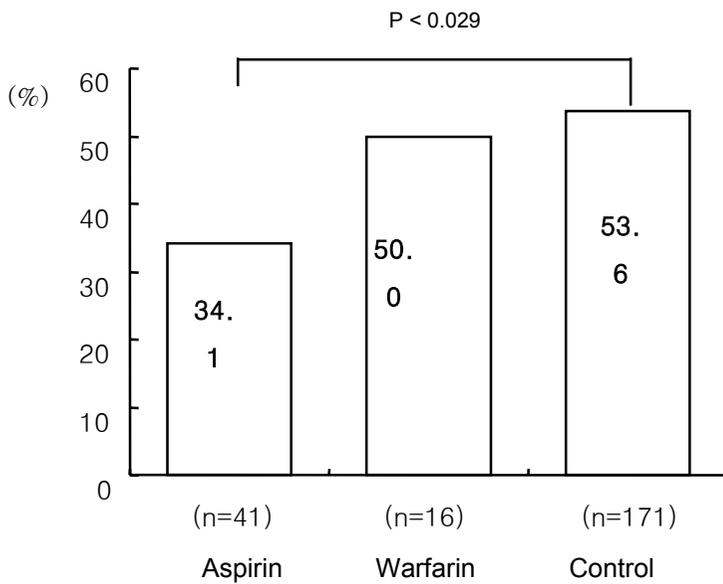
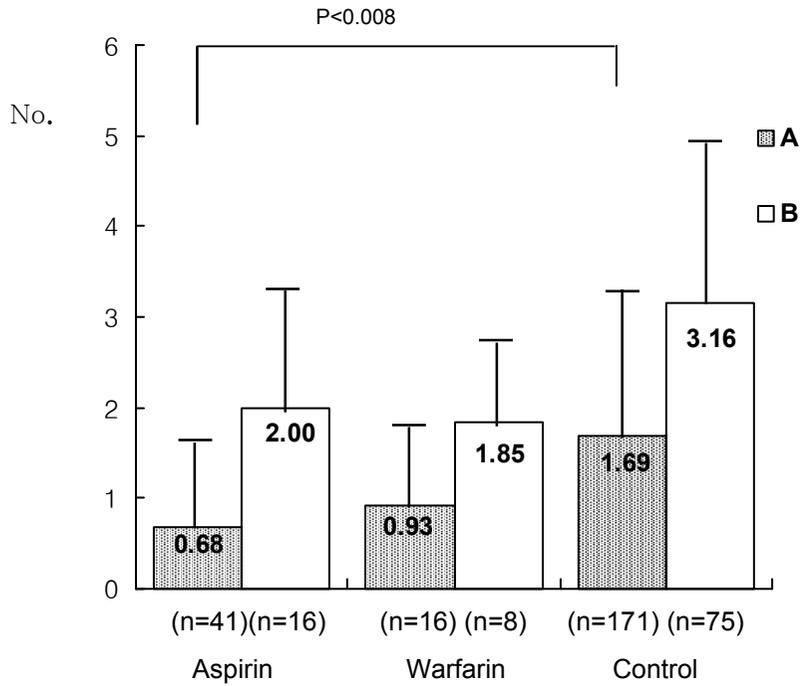


Figure 1. Percentage of patients with synchronous polyps. The percentage of patients with synchronous polyps in aspirin group (34.1%) was lower than that of control group with statistical significance (53.6%, p=0.029).



A: Total synchronous polyps divided by the number of each group
 B: Total synchronous polyps divided by the number of patients with synchronous polyps

Figure 2. Mean number of synchronous polyps. Mean number of synchronous polyps in aspirin group (0.68) was lower than that of control group (1.69) with statistical significance ($p=0.008$) when total synchronous polyps were divided by the number of each group (A), but not significant when divided by the number of patients with synchronous polyps (B).

Table 6. Initial treatment of colon cancer

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control (n=171)	<i>p</i>
Operation (%)	34 (82.9%)	11 (68.9%)	140 (81.9%)	NS
Chemotherapy (%)	2 (4.9%)	2 (12.5%)	7 (4.1%)	NS
Radiotherapy (%)	0 (0.0%)	1 (6.2%)	1 (0.6%)	NS
CCRTx (%)*	0 (0.0%)	1 (6.2%)	13 (7.6%)	NS
Others (%) [†]	5 (12.2%)	1 (6.2%)	10 (5.8%)	NS

NS: non-significant

* Concurrent chemoradiotherapy

† Refusal of treatment etc

IV. 고찰

아스피린 및 와파린은 심혈관 및 뇌혈관 질환을 가진 환자에서 흔히 처방되는 약이며 최근 순환기 질환의 예방을 위해 사용이 증가하고 있다. 이러한 약물들은 여러 장기에 출혈성 경향을 증가시키며, 특히 동반된 질환이 있을 시 출혈의 빈도 및 강도는 증가한다. 일반적으로 출혈성 경향은 아스피린에 비하여 와파린을 복용한 경우 흔하다. 심근 경색 환자에서 아스피린을 복용한 경우보다 와파린을 복용한 경우 약 4 배⁵, 허혈성 뇌 질환의 경우 약 1.5 배⁶ 정도 출혈성 빈도가 더 높다고 알려져 있다. 심혈관계 질환으로 와파린 복용 중인 환자에서 출혈성 경향은 INR 과 직접적인 상관 관계가 있으며⁷, 그 외 65 세 이상, 위장관 병변, 뇌경색 및 신질환 등과 같은 동반된 질환 및 아스피린 등과 같은 약물 복용력과 관련이 있다⁸. 본 연구에서도 와파린 복용군에서 평균 INR 은 2.93 으로 70%의 환자가 판막 질환자임을 고려할 때 유지 목표 범위 내에서 출혈이 발생하였으며, 이는 와파린 이외에 다른 원인, 즉 동반된 질환이 있음을 강력히 시사하는 것이다. Lendelfelt 등⁸ 은 일반적으로 INR 3.0 이하에서 반복적인 위장관 및 요로계의 출혈이 있을 시 악성 종양 등과 같은 동반된 질환의 가능성을 고려하여 적극적인 원인 조사가 이루어져야 한다고 주장하였다.

Carey 등² 이 1984 년 각각 뇌 경색증, 심실 세동, 심장 판막 질환으로 와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원한 환자 3 명이 대장 내시경 검사에서 대장암으로 진단 받은 예를 발표하여 이러한 출혈이 대장암의 조기 진단의 단서로 작용할 수 있음을 제시하였고,

Norton 등⁹은 1997년 와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원하여 조기에 대장암으로 진단되어 수술적 치료를 시행함으로써 예후가 좋았음을 보고하였으나, 이러한 출혈 등과 같은 아스피린 및 와파린 사용과 연관된 증상이 대장암의 조기 진단의 단서로 작용하였다는 광범위한 연구는 미비한 실정이다. 본 연구에서 출혈 등의 증상으로 내원한 환자는 와파린 복용군에서 81.3%로 아스피린 복용군 및 대조군의 53.7%, 40.4%와 비교하여 높았으며 일반 혈액 검사에서도 혈색소 수치가 가장 낮은 점으로 보아 와파린 복용군에서 출혈의 빈도 및 강도는 아스피린 복용군 및 대조군에 비하여 증가된 소견을 보였고, 암의 평균 크기에서도 통계학적으로 유의하지는 않았으나 4.7 x 2.9 cm 으로 아스피린 복용군 및 대조군의 5.3 x 3.7 cm, 5.6 x 3.9 cm 과 비교하여 가장 작았다. 그러나, 조기 대장암의 진단 기준을 림프절 전이와 상관없이 암의 대장 점막이나 점막하층까지 국한된 것으로 정의할 때¹⁰, 본 연구에서는 이러한 와파린 및 아스피린 복용군의 출혈성 증상 등은 조기 대장암의 진단으로 이어지지 않는 못하였다. 그런데, 와파린 복용군에서 Duke 병기 D 는 6.3%로 대조군의 25.7%와 비교하여 통계학적으로 유의하게 낮았으며(p=0.049), 이는 와파린의 전이 억제 효과와 관련이 있으리라 추정된다¹¹. 동물 실험 연구에서 암세포가 혈액 내로 침범 시 대부분의 암세포는 24 시간 내에 파괴되고 단지 0.1%만이 3 일 이후에 살아 남는다¹²고 하며 이러한 암세포 파괴에는 혈액 내 자연 살상 세포(natural killer cell)¹³, 대식 세포(macrophage)¹⁴, 다형 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)¹⁵, 항체¹⁶ 등이 작용하는 것으로 알려져 있다. 반면, 혈액 내의 암은 혈전 형성을 증가시키는데 이때 중요한 역할을

하는 것이 피브린(fibrin)¹⁷⁻¹⁸ 이다. 이러한 피브린은 자연 살상 세포로부터 암세포를 보호하며¹⁹⁻²¹, 전이 암세포의 혈관 생성(angiogenesis)을 증가시켜²² 전이 암 형성에 중요한 역할을 한다. Agostino 등²³ 은 인위적으로 맹장암을 유발시킨 쥐에서 항응고제를 투여한 쥐는 대조군에 비하여 간 전이가 15% 줄어들었음을 보고하였고, Zacharski 등²⁴ 은 항응고제를 사용한 소세포암 환자에서 암의 진행이 억제되고 생존 기간이 증가함을 관찰하여 항응고제의 항암 효과를 보고하였으나 당시 두경부, 전립선 및 대장암에서의 효과는 보이지 않았다. 따라서, 이러한 여러 보고를 종합적으로 고려할 때 본 연구에서 관찰된 대장암에서 항응고제의 항전이 효과에 대해서는 추후 광범위한 연구가 시행되어야 하겠다.

아스피린 등과 같은 비스테로이드성 소염제가 소화기계 종양, 특히 대장암과 전구 병변인 용종의 위험성을 감소시킨다는 역학 조사^{3,4,25} 와 동물 실험 보고²⁶⁻²⁷ 가 있으며, 그 기전의 하나로 cyclooxygenase-2 (Cox-2) 효소와 관련된 세포 증식의 억제가 제시되고 있다²⁸⁻²⁹. 본 연구에서도 이러한 아스피린 복용에 따른 항대장암 및 항용종에 대한 효과는 아스피린 복용군에서 대장암의 장관 내 원주상 비율이 적고, 또한 동시성 용종의 비율이 낮으며 평균 용종 개수가 적은 것으로 나타났다.

장관 내 대장암의 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 67%, 70%, 80%로 아스피린 복용군에서 가장 낮았는데 이는 아스피린의 작용 기전과 밀접한 관련이 있다. 아스피린의 위장관에 대한 작용 기전은 크게 2 가지로 경로로 나타나는데, 위장관내에서 흡수 되지 않은 약물에 의한 병변 내

직접적인 작용³⁰⁻³¹ 과 전신적으로 흡수되어 혈류 공급을 따라 병변 부위에 작용하는 간접적인 작용이다³⁰. 이중 직접적인 작용 기전은 아스피린을 복용하는 환자에서 대장 직장 내 출혈, 궤양, 협착 등과 같은 증상이 대부분 오른쪽 대장에서 더욱 더 두드러지는 점³⁰ 에서 소화관을 통한 아스피린의 직접적인 대장암에 대한 항암 효과를 설명할 수 있다.

대장암과 동반된 동시성 용종의 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군 및 대조군에서 각각 34.1%, 50%, 53.6% 로 아스피린 복용군에서 가장 낮았으며 이는 조 등³² 이 발표한 우리나라의 대장암과 동반된 동시성 용종 비율 46.4 %와 비교하여도 낮았다. 또한, 평균 용종 개수에서도 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 0.68 개, 0.93 개, 1.69 개로 아스피린 복용군에서 가장 적었다. Sandler 등⁴ 은 대장암으로 치료 받은 환자에서 치료 후 평균 31 개월간 아스피린을 복용한 환자군에서 대조군에 비하여 용종의 비율이 10% 적음을 보고하였고, 평균 용종 개수도 0.30 개로 대조군의 0.49 개에 비하여 적었다. 또한, Baron 등³ 은 용종 제거술을 받은 환자를 대상으로 용종 제거 후 하루 평균 아스피린 81mg 을 복용한 군에서 대조군에 비해 용종이 5.2% 적었다고 하였다. 이러한 사실들은 아스피린의 용종 생성 억제 효과를 보여 주는 것으로 이의 기전으로 아스피린의 Cox-2 효소 억제와 관련된 세포 사멸 및 혈관 생성의 억제와 관련이 있다. Eberhart 등³³ 은 사람의 정상 대장 상피 세포에서는 Cox-2 효소가 증가 되어 있지 않으나 대장암 및 선종 부위에서는 각각 90% 및 40% 정도 증가되어 있다고 하였으며 이는 아스피린의 대장 선종에 대한 억제 작용기전을 보여준다. 그 외 알려진

기전으로 아스피린의 DNA 에 대한 NF- κ B (Nuclear factor- κ B) 및 PPAR δ (peroxisome-proliferator-activated receptor δ) 의 억제³⁴⁻³⁵가 제시되고 있다.

이러한 아스피린의 항대장암 및 항용종 효과와 관련된 용량 및 복용 기간에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다. Baron 등³에 의하면 저용량 아스피린(81mg) 복용 시 고용량(325mg) 복용군에 비하여 동반된 선종의 비율 및 평균 개수가 적었고, 본 연구에서도 저용량의 아스피린(100mg) 복용시에도 용종의 억제에 효과적이었다. 그러나, 가족성 대장 용종증 환자의 경우에는 선택적 Cox-2 효소 억제제인 celecoxib 400mg 복용군에서 100mg 복용군에 비하여 용종의 치료에 효과적이었다³⁶. 아스피린의 복용 기간에서는 최소 10 년 이상 복용하여야 대장암 및 대장 용종의 예방에 효과적³⁷이라는 견해와 약 3 년 이상의 복용만으로 이와 같은 효과를 볼 수 있다³는 의견이 있으며 본 연구에서는 평균 복용 기간은 약 5.8 년이었고 이 기간 동안의 복용만으로도 용종의 억제 효과를 기대할 수 있었다. 이러한 상반된 여러 연구 결과를 고려할 때 항대장암 및 항종양 효과를 나타내기 위한 아스피린 용량 및 복용 기간에 대해 추후 광범위한 연구가 요구된다.

본 연구의 제한점으로 아스피린 및 와파린 복용군의 규모가 46 예와 16 예로 적었고, 대장암의 억제에 효과가 있다고 알려진 엽산, 칼슘, 에스트로젠에 대한 대장암 환자 각 대상군의 기초 조사가 이루어 지지 않아 이러한 변수에 의한 혼란을 배제할 수 없었으며, 대장 내시경 검사에서 장관 내 원주상 비율 측정 시 시술자에 따른 주관적 차이가 있을 수 있으므로 수술 후 검체에 대하여 정확한 비율을 측정하였으나 일부 수술 받지 않은 환자에

대해서는 시술자에 따른 주관적 개입이 작용할 수 있었고, 또한 아스피린의 경우 항응고 억제 효과는 선종에 대해 작용하는 것이므로 가능한 모든 용종의 조직학적 결과를 확인하였으나 일부에서는 조직학적 유형을 확인할 수 없었다. 또한 내시경 검사에서 대장암에 의해 대장 내시경이 통과하지 못할 경우 대장암 근위부의 용종의 유무 및 개수를 확인 할 수 없었다.

결론적으로 아스피린 및 와파린 복용군에서 비록 하부 위장관 출혈과 연관된 증상이 많았지만, 이러한 증상들이 대장암의 조기 진단에는 영향을 미치지 못하였다. 한편, 아스피린을 복용한 대장암 환자에서 대장암의 장관 내 원주상 비율이 낮고 동반된 용종의 비율 및 평균 개수가 적은 것은 아스피린의 항대장암 및 항응고 효과인 것으로 생각되었다.

V. 결론

대장암으로 진단 받은 환자 중 진단 시 아스피린 혹은 와파린을 복용 중이던 환자에서 출혈 등의 증상이 이러한 약물을 복용하지 않은 환자에 비하여 흔하지만 이러한 증상이 질병의 조기 진단의 단서로는 작용하지 않았고, 와파린 복용군에서 Duke 병기 D 가 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 적은 것은 와파린의 항전이 효과와 관련이 있으리라 추정된다.

아스피린 복용군에서 대조군에 비하여 대장암의 장관 내 원주상 비율이 낮고, 동시성 용종의 비율 및 평균 개수가 적은 것은 아스피린의 항종양 효과 및 항용종 효과인 것으로 생각되며 이러한 효과를 나타내기 위한 아스피린의 용량 및 복용 기간에 대해서는 다양한 의견이 있으므로 이에 대한 연구가 필요하다.

참고 문헌

1. 한국 중앙 암 등록본부, 보건 복지부. 한국 중앙 암등록 사업 연례보고서 2002.
2. Carey RJ. Warfarin-induced rectal bleeding as clue to colon cancer. *Lancet* 1984;1:505-506.
3. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.
4. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003 ;348(10):883-890.
5. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;26: 969-974.
6. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;20:1444-1451.
7. Ansell T, Hirsh J, Dalen J. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119(supl):22S-38S.
8. Landefeld CS, Goldman L, Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors

- known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-152.
9. Norton SA, Armstrong CP. Lower gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy: a life-saving complication? *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79(1):38-39.
 10. Morson BC. Factor influencing the prognosis of early cancer of rectum. *Proc Royal Soc Med* 1966;59:607-608.
 11. Hejna M, Raderer M, Zielinski. Inhibition of metastasis by anticoagulant. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:22-36.
 12. Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with ¹²⁵I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst* 1970;45:773-882.
 13. Hanna N. Expression of metastatic potential of tumor cells in young nude mice is correlated with low levels of natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Int J Cancer* 1980;26:675-680.
 14. Fidler IJ. Eradication of metastases by tumoricidal macrophages: therapeutic implication. In: Liotta LA, Hart IR, editors. *Tumor invasion and metastasis*. Boston (MA): Martinus-Nijhoff; 1982.p.15-27.
 15. Glaves D. Role of polymorphonuclear leukocytes in the pulmonary clearance of arrested cancer cells. *Invasion Metastasis* 1983;3:160-173.
 16. Galton JE, Xue B, Hochwald GM, Thorbecke GJ. Derivation of transplantable,7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced

- chicken fibrosarcoma lines:differences in metastasizing properties and organ specificity. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:535-541.
17. O'Meara RA. Coagulative properties of cancer. *Irish J Med Sci* 1958;6:474-479.
 18. O'Meara RA. Fibrinolytic treatment of cancer. *Lancet* 1964;2:963.
 19. Gorelik E, Bere WW, Herberman PB. Role of NK cells in the antimetastatic effect of anticoagulant drugs. *Int J cancer* 1984;3:87-94.
 20. Gorelik E. Augmentation of the antimetastatic effect of anticoagulant drugs by immunostimulation in mice. *Cancer Res* 1987;47:809-815.
 21. Gunji Y, Gorelik E. Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from destruction by cytotoxic cells. *Cancer Res* 1988;48:5216-5221.
 22. Olander JV, Bremer ME, Marasa JC, Feder J. Fibrin-enhanced endothelial cell organization. *J Cell Physiol* 1985;125:1-9.
 23. Agostino D, Grossi CE, Clifton EE. Effect of heparin on circulation Walker 256 carcinosarcoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1961;27:17-24.
 24. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon,

- head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer* 1984;53:2046-2052.
25. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993;72:1171-1177.
 26. Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A. Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996;56:2556-2560.
 27. Barnes CJ, Lee M. Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the adenomatous polyposis coli Min mouse model with aspirin. *Gastroenterology* 1998;114:873-877.
 28. Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 1998;93:710-714.
 29. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-716.
 30. Byrne MF, McGuinness J, Smyth CM, Manning DS, Sheehan KM, Bohra SG et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1265-1269.

31. Faucheron JL. Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the large bowel. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:389-392.
32. 조재희, 이상길, 김태일, 김원호. 대장암 환자에서의 동시성 용종과 이시성 용종의 특성 및 위험 인자. *대한소화기학회지* 2004;43:168-175.
33. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
34. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-959.
35. He Tc, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-345.
36. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
37. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer M, Colditz GA, Willett W. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.

Abstract

Characteristics of colon cancer in patients taking aspirin or warfarin

Sung Jae Shin

Department of medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Won Ho Kim)

Anticoagulants and antiplatelet agents are commonly used for prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Because of the bleeding tendency of aspirin and warfarin, these drugs can increase the chance of gastrointestinal hemorrhage in patients with colon cancer. Also, aspirin was recently found to have chemopreventive effects on colon cancer and polyp by inhibiting cyclooxygenase-2 enzyme. Therefore we evaluated whether the bleeding symptoms related with aspirin or warfarin could be a clue to early diagnosis of colon cancer, and also assessed the effect of aspirin on synchronous polyps in colon cancer patients.

41 and 16 patients taking aspirin (aspirin group) and warfarin (warfarin group) respectively were enrolled, and 171 patients were matched according to age and sex for control (control group). We investigated the difficulties in main symptom, laboratory findings, location, mass size, stage, number of LN

involvement, circumference of bowel lumen involved by cancer and synchronous polyps among three groups.

The incidence of bleeding in warfarin group (81.3%) was higher, and Hb level was lower (9.6 g/dl) compared to control group (40.4%, $p=0.004$) (11.5 g/dl, $p=0.04$). PT & PTT were more prolonged in warfarin group (2.93, 42.2 sec, respectively) than aspirin group (1.01, 32.3 sec, respectively) and control group (0.95, 32.8 sec, respectively) with statistical significance. Among three groups, location, mass size and number of LN involvement were not different. As to cancer stage, the cases of Duke stage D in warfarin group ($n=1$, 6.3%) were fewer than control group ($n=44$, 25.7%) ($p=0.049$). The circumference of bowel lumen involved by cancer in aspirin group (67%) was lower than control group (80%) ($p=0.035$). The percentage of patients with synchronous polyps and mean number of synchronous polyps in aspirin group (34.1%, 0.68, respectively) was lower than that of control group (53.6%, 1.69, respectively) ($p=0.029$, 0.008, respectively).

Although bleeding was more frequent in warfarin and aspirin group, the symptoms related with aspirin and warfarin had no effects on early diagnosis of colon cancer. But, aspirin may have a role to suppress development of synchronous polyps in colon cancer patients.

Key Words: colon cancer, synchronous polyp, aspirin, warfarin, bleeding, early diagnosis, chemoprevention