



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

항생제 복용이

대장암 발생에 미치는 영향

-국민건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

최 부 경

항생제 복용이

대장암 발생에 미치는 영향

-국민건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

지도 남 정 모 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함




2020년 06월

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

최 부 경

최부경의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 남 정 모 
심사위원 박 소 희 
심사위원 한 민 경 

연세대학교 보건대학원

2020년 6월 일

감사의 말씀

2018년 봄, 싱그러웠던 첫 학기가 아직 생생한데 벌써 졸업을 목전에 두고 있
다니 가슴이 벅차오릅니다. 2년 반이라는 시간 동안 회사 일과 학업을 병행하
며 때로는 지치기도 했지만 인생에서 가장 큰 발전을 이룬 보람되고 행복한 시
간이었습니다. 그 시간 동안 끊임없는 가르침과 응원을 주셨던 모든 분들에게
짧게나마 글로써 마음을 전하고자 합니다.

먼저, 처음 연구 설계부터 논문을 완성하기까지 자상하게 지도해주시고 나아
가야할 방향을 제시해주신 남정모 교수님께 진심으로 감사드립니다. 교수님의
따뜻한 격려와 큰 가르침이 있었기에 논문을 완성할 수 있었습니다. 항상 열성
적이고 유쾌하게 강의하시던 교수님 덕분에 잊고 있었던 배움의 즐거움을 다시
느낄 수 있었습니다.

바쁘신 와중에도 꼼꼼히 논문을 지도해주시고 격려해주신 박소희 교수님께도
감사의 마음을 전합니다. 보건통계학 수업을 시작으로 다변량 자료분석까지 교
수님의 쉽고 자세한 가르침 덕분에 통계의 기초부터 심화까지 잘 배울 수 있었
습니다. 질문에 항상 온화한 미소로 반겨 주시던 교수님의 모습을 잊지 못할
것 같습니다.

논문 심사 시 꼼꼼한 피드백을 해주시고 세세한 부분까지 충고해주신 한민경
박사님께도 감사의 마음을 전합니다. 박사님 덕분에 논문의 완성도를 높이는 데
큰 도움이 되었습니다.

모르는 내용을 질문할 때마다 친절하게 알려주시고 올바른 방향을 제시해주
신 장윤수, 최동우 조교님께도 감사드립니다. 또한 처음 다뤄보는 코호트 자료
에 막막할 때, 거리낌 없이 자료를 내어 주신 박우철 선생님께 깊은 감사의 말
씀을 전합니다.

일과 학업을 병행해야 하는 제한된 여건에서, 직장의 배려가 없었다면 대학
원을 진학할 엄두조차 내지 못했을 것입니다. 처음 대학원에 진학한다고 했을
때부터 대학원 생활을 무사히 끝마치게 된 지금까지 많은 배려와 응원을 해주

신 이수연 부장님, 옆에서 항상 용기를 북돋아 주시던 선배님들, 조미연 선생님, 김수연 선생님, 정은영 선생님, 김민희 선생님, 후배 아영이에게도 깊은 감사를 전합니다.

항상 든든한 버팀목이 되어준 우리 통계학과 동기들, 광민정, 김보희, 김영선, 김지희, 남우주, 변재환, 서종근, 이승주, 이현지, 임은희 선생님에게도 고마운 마음을 전합니다. 2년 반이라는 시간 동안 함께해 준 동기들이 있었기에 학교생활을 즐겁게 지낼 수 있었고 막막했던 논문 학기도 잘 헤쳐 나갈 수 있었습니다.

이외에도 직접 다 열거하지 못하지만 2년 반이라는 시간 동안 대학원 생활을 반짝이게 해준 많은 분들께 진심으로 감사드립니다. 좋은 사람들과 함께했기에 참으로 행복했던 시간이었습니다.

마지막으로, 항상 아낌없는 사랑과 지원을 주신 존경하는 아버지와 묵묵히 응원해주신 어머니, 그리고 동생이지만 의지하는 두경, 성우. 항상 저에게 힘이 되어준 가족들 덕분에 대학원 생활을 무사히 마칠 수 있었습니다. 진심으로 사랑하고 감사하다고 전하고 싶습니다.

이 모든 분들의 앞날에 축복이 가득하길 바랍니다.

2020년 06월

최부경 올림

차 례

국문 요약

I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	5
3. 문헌 고찰	6
가. 대장암 발생 위험 요인	6
나. 항생제 복용과 대장암 발생	9
II. 연구 방법	12
1. 연구 자료	12
2. 연구 대상	13
3. 연구에 사용된 변수	16
4. 분석 방법	21
III. 연구결과	23
1. 연구대상자의 일반적 특성.....	23
2. 항생제 복용과 대장암 발생위험 분석결과	31
3. 항생제 복용과 대장암 발생위험의 하위집단분석	46
IV. 고찰	52

V. 결론56

참고문헌57

ABSTRACT

List of Tables

Table 1. KCD code used in this study	12
Table 2. Definition of Time-to-event	16
Table 3. Classification of independent variables	20
Table 4. General characteristics of the study population in men (landmark time 2 years)	25
Table 5. General characteristics of the study population in women (landmark time 2 years)	26
Table 6. General characteristics of the study population in men (landmark time 4 years)	29
Table 7. General characteristics of the study population in women (landmark time 4 years)	30
Table 8. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 2 years)	37
Table 9. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 2 years)	38
Table 10. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 4 years)	44
Table 11. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 4 years)	45
Table 12. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 2 years)	48
Table 13. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 2 years)	49

Table 14. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 4 years)	50
Table 15. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 4 years)	51
Appendix table 1. Antibiotic class and Principle component code	63

List of Figures

Figure 1. Distribution of Incidence Cancer by Cancer Sites	1
Figure 2. Overall volume of antibiotics prescribed, 2017	3
Figure 3. Data extraction (landmark time 2 years)	14
Figure 4. Data extraction (landmark time 4 years)	15
Figure 5. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 2 years)	32
Figure 6. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 2 years)	32
Figure 7. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 2 years)	33
Figure 8. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 2 years)	33
Figure 9. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 4 years)	40
Figure 10. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 4 years)	40
Figure 11. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 4 years)	41
Figure 12. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 4 years)	41

국 문 요 약

항생제 복용이 대장암 발생에 미치는 영향 -국민건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

연구 배경 및 목적: 대장암은 세계적으로 증가하고 있는 건강 문제로, 사망률과 예후가 매우 좋지 않다. 대장암의 알려진 위험요인은 대장암 가족력과 같은 유전적 요인과 비만, 흡연, 식이습관 같은 환경적 요인이 있는데 선행연구에서 장내 미생물(microbiota) 구성 변화 및 불균형(dysbiosis) 또한 대장암 발생 위험을 증가시킨다는 결과가 보고되었다. 장내 미생물의 불균형을 유도하는 외부 환경적 요인으로 항생제 복용이 있는데, 항생제에 의해 장내 미생물의 다양성이 파괴되고 불균형이 생기면 숙주의 면역 반응이 비정상적으로 작용해 염증성 장 질환 및 대장암 발생위험을 증가시킬 수 있다. 2017년 기준 우리나라는 OECD 평균 대비 광범위 항생제 처방률이 매우 높게 나타나는데 이는 성별에 따라 차이가 있었다. 따라서 본 연구를 통해 성별 항생제 복용이 대장암(결장암 및 직장암) 발생에 어느 정도 영향을 미치는지 그 위험도를 확인하고자 하였다.

연구 대상 및 방법: 본 연구는 2002년부터 2013년까지의 국민건강보험공단 건강검진코호트 자료를 이용하여 수행된 후향적 코호트 연구로, 복용군의 생존 함수가 과대 추정되는 guarantee-time bias를 제거하기 위해 랜드마크 분석을 수행하였다. 랜드마크 기간은 2년(2004-2005)과 4년(2004-2007)으로 설정하였고 각각에서 2년의 워시 아웃 기간(washout period)동안 암을 한 번이라도 진단받은 대상자 및 사망자를 분석대상에서 제외하였다. 또한 랜드마크 기간 내 사망 또는 대장암이 발생한 대상자를 순차적으로 제외한 후 총 498,960명과 490,744명을 연구대상자로 선정하여 항생제 복용 여부에 따라 복용군과 비복용군으로 나누어 분석을 진행하였다. 대상자의 일반적 특성을 파악하기 위해 카이제곱검정을 수행하였고, 콕스비례위험 모형을 이용하여

위험비(Hazard Ratio)를 산출하였으며 대장암 발생에 따른 조건부 카플란-마이어 곡선을 그린 후 그룹 간 차이를 검정하였다. 또한 변수에 따라 하위집단으로 나누어 항생제 복용과 대장암 발생의 관계를 분석하였다.

모든 통계분석은 SAS version 9.4 를 사용하였다.

연구 결과: 분석결과 여성이 남성보다 항생제를 많이 복용하였고, 성별로 대장암 발생 부위별 위험이 조금씩 다르게 나타난 것을 확인하였다. 남성의 경우, 랜드마크 타임 모두 항생제 복용군에서 결장암 및 직장암 발생 위험이 낮게 나타났으나 랜드마크 4년에서 결장암 발생위험을 제외하고 모두 유의한 결과를 얻지 못했다. 여성의 경우, 랜드마크 타임 모두 항생제 복용군에서 결장암 발생위험이 높게 나타나는 경향을 보였으며, 시간-용량 반응 관계를 찾아볼 수 있었는데 랜드마크 4년의 경우 항생제 복용 기간이 가장 긴 군에서 결장암 발생 위험이 31%까지 유의하게 증가하며, 항생제를 저용량으로 복용했을 때와 비교하여 고용량으로 복용했을 때 결장암 발생위험이 더 많이 증가하는 것을 확인하였다. 반면 직장암은 랜드마크 기간 모두에서 항생제 복용군에서 발생위험이 더 낮게 나타났는데 랜드마크 2년의 경우만 유의한 결과를 보였다.

결론: 본 연구는 성별로 항생제 복용과 결장암 발생 위험이 다르게 나타난 것을 확인했으며 여성에서, 항생제 복용이 결장암 발생위험을 증가시키는 경향이 있을 뿐 아니라 시간-용량-반응 관계가 있음을 보여주었다. 그러나 항생제의 대장암 발생에 대한 효과를 확정하기 위해서는 장기간의 대규모 무작위 임상시험이 필요할 것이다.

핵심어: 대장암, 장내 미생물, 항생제, 성별, 랜드마크 분석

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

대장암(Colorectal cancer)은 전세계적으로 폐암, 유방암에 이어 3 번째로 발생 수준이 높은 암 종류로 전체 암 발생의 약 11%를 차지하며 2 번째로 암 사망률이 높다 (Rawla, Sunkara and Barsouk, 2019). 대장암 발생은 검진의 증가와 생활습관의 변화로 발병률이 점차 감소하는 추세이지만 55 세 미만의 성인에서 매년 1.8%씩 발생이 증가하고 있다 (American Cancer Society, 2019).

우리나라의 경우, 1 위인 위(12.8%)에 이어 대장암이 2 번째로 발생 수준이 높게 나타나며 이는 전체 암 발생의 약 12.1%를 차지하고 있다 <Figure 1>.

성별에 따른 결과를 보면, 남성에서는 위암(16.3%), 폐암(15.3%)에 이어 대장암(13.6%)이 세 번째로 많이 발생하였고 여성에서도 유방암(20.3%), 갑상선암(18.3%)에 이어 대장암(10.4%)이 세 번째로 많이 발생하였다. 특히 65 세 이상에서 폐암(17.0%)에 이어 대장암(14.1%)이 두 번째로 많이 발생되고 성별로 나누어 보면 남성에서는 전체 암 발생의 13.0%, 여성에서는 15.8%로 가장 많이 발생된다 (한국 중앙암등록본부 암등록 통계자료, 2017).

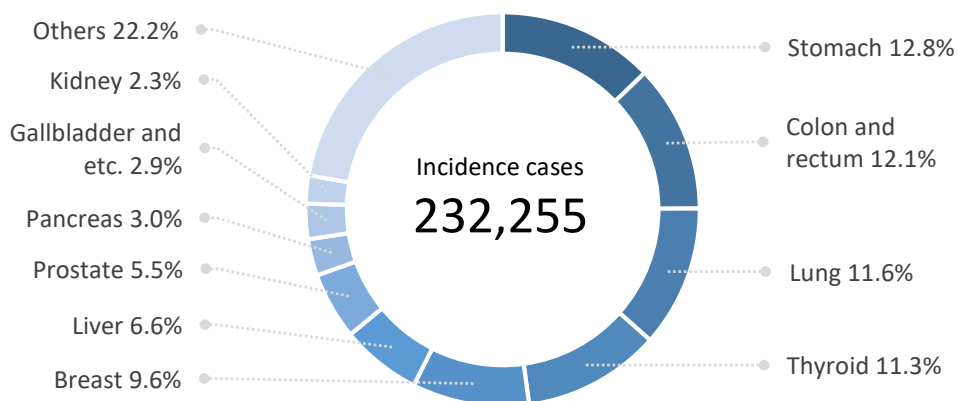


Figure 1. Distribution of Incidence Cancer by Cancer Sites
(National Cancer Statistics Korea, 2017.)

대장암의 알려진 위험요소로는 대장암 가족력, 비만, 흡연, 저 섬유질 식이, 염증성 장 질환 등이 있는데(Johnson et al., 2013) 이에 더해 최근 연구에 따르면 외부 환경으로 인한 장내 미생물(microbiota) 구성 변화 및 불균형이 염증성 장 질환 및 암과 같은 질병을 촉진할 수 있다고 알려졌다 (Gagniere et al., 2016).

성인의 장내에는 10^{13} ~ 10^{14} 개에 이르는 세균, 곰팡이, 원생동물 등 다양한 미생물이 군집을 이루고 있으며 이는 인간 체세포 및 생식세포의 10 배에 해당한다 (Ley, Peterson and Gordon, 2006). 장에서 소화를 돕는 역할로만 알고 있었던 장내 미생물은 체내의 대사, 영양, 면역 조절, 장관 내 점막 상피의 발달과 생성, 병원체의 침입 방지 등 많은 역할을 하고 있다 (Neish, 2009). 이외에도 외부 미생물을 억제하고 특정 영양으로 미생물이 과도하게 증식하는 현상을 조절함으로써 장내 미생물 균형(symbiosis)을 유지시켜주고 숙주와 긴밀하게 상호 작용하며 우리 몸의 건강과 질병에 영향을 미친다 (Willing, Russell and Finlay, 2011). 장내 미생물은 유전적 요소 뿐 아니라 환경적 요소에 따라 조성이 바뀌는데 이와 같은 변화는 장내 미생물 군집의 불균형(dysbiosis)을 유도한다. 이러한 장내 미생물의 불균형을 유도하는 외부 환경적 요인에는 식습관, 스트레스와 더불어 과도한 항생제 복용 등이 있다 (Kamada et al., 2013).

항생제(antibiotic)는 항균제(antimicrobial)에 속하며 약물학적으로 미생물이 생성한 물질, 화학적으로 합성된 약물, 기존 항생제 구조 일부를 변형해 다시 만든 반합성 약물을 일컬으며, 다른 미생물을 죽이거나 성장을 방해함으로써 미생물을 억제하는 물질이다 (Lee et al., 2019). 항생제는 감염 관련 질환에 효과적인 치료제로 감염병 관련 사망을 현저하게 낮추는 등 중요한 역할을 해왔다. 그러나 항생제 사용이 증가하면서 항생제 내성 문제가 대두되었고, 전세계적으로 항생제 내성으로 인한 사망이 매년 70 만명에 육박하고 2050년에는 매년 1000 만명에 이를 것으로 예상되며 이로 인한 사회, 경제적 손실비용 또한 막대할 것으로 예상된다 (O' Neill J., 2016).

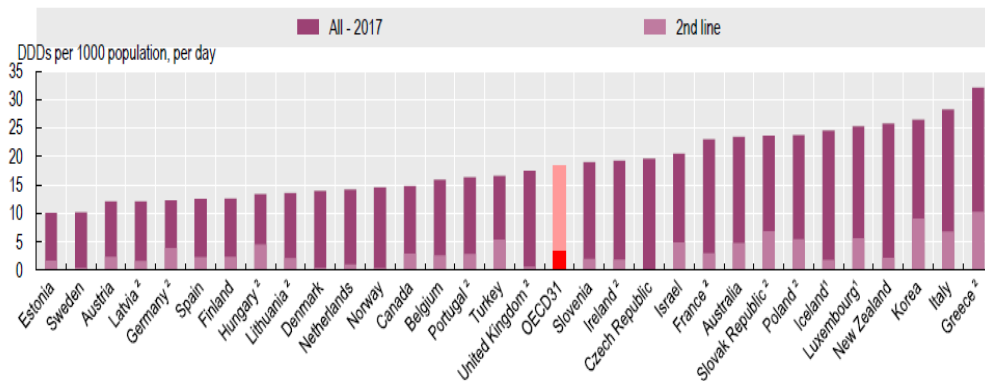


Figure 2. Overall volume of antibiotics prescribed, 2017
(OECD Health Statistics, 2019.)

<Figure 2>을 보면, 우리나라의 항생제 처방량은 인구 1000명 당 26.5DDD(Defined Daily Dose, 의약품 규정 1일 사용량)로, 경제개발협력기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 31개국 평균인 18.3DDD보다 1.5배 높고 그리스, 이탈리아에 이어 3위를 차지하고 있으며 광범위 항생제에 해당하는 세팔로스포린과 퀴놀론 항생제 처방 비중이 34.5%로 OECD 평균인 18.8%보다 훨씬 높은 수준이다 (OECD, 2019).

항생제는 내성 문제와 더불어 많은 연구결과에서 인체 내 미생물군의 구성과 기능에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 (Becattini, Taur and Pamer, 2016). 일반적으로 항생제는 특정 미생물을 억제하기 위해 투여되는데, 대부분 광범위한 영향력을 가지고 있기 때문에 해당 미생물 이외에 관련 미생물에도 영향을 주어 장내 미생물의 다양성을 감소시키고 복용을 중단한 후에도 수개월 동안 장내 환경에 영향을 미쳐 미생물 군집의 구성원이 원래의 상태로 완전히 회복되지 않는다 (Modi, Collins and Relman, 2014). 장내 미생물이 항생제, 병원균의 감염 등 외부적 요인으로 타격을 입게 되면 질병에 걸리거나 감염에 노출되기 쉬운 상태가 된다 (Knight and Girling, 2003). 항생제에 의해 장내 미생물의 다양성이 파괴되고 불균형(dysbiosis)이 생기면 숙주의 면역 반응이 비정상적으로 작용해 크론병(Crohn's disease, CD)과 궤양성 대장염 (ulcerative colitis, UC) 등 염증성 장 질환(Inflammatory Bowel Disease ,

IBD)을 증가시키며 (Shaw, Blanchard and Bernstein, 2011), 대장 선종(Colorectal adenoma)발생 위험을 증가시킬 뿐 아니라 (Cao et al., 2018) 항생제 복용이 증가할수록 대장암 발생위험이 증가한다는 연구결과 또한 보고되었다 (Boursi et al., 2015).

일생 동안 여성은 남성보다 27%정도 항생제를 더 많이 복용하며 이를 연령그룹으로 나누어 봤을 때 16~34 세 그룹에서는 여성이 남성보다 36% 더 많이 복용하고 35~54 세 그룹에서는 무려 40%나 더 복용한다고 알려져 있다 (Schroder et al., 2016). 우리나라 또한 2015년 기준, 남성 26.48DDD 보다 여성이 29.53DDD 로 항생제 사용량이 많은 것을 알 수 있다 (건강보험심사평가원, 2017). 성별 항생제 복용에 차이가 있기 때문에 항생제가 대장암에 미치는 영향을 더 자세히 확인하기 위해서는 성별을 나누어 분석하는 것이 필요하다.

또한 대장암은 결장암(colon cancer)과 직장암(rectum cancer)를 합쳐서 이르는 말로 결장과 직장은 배아 기원, 해부학 및 기능이 다르며 몇몇 생물학적 및 임상적 특징은 결장암과 직장암에서 다르게 나타나기 때문에 이를 구분해서 분석할 필요가 있다 (Tamas et al., 2015).

항생제 복용과 대장암 발생 위험을 평가한 선행 연구를 살펴보면, 아시아인을 대상으로 한 연구는 대만 이외에 전무하였고 성별에 따른 발생위험을 고려하지 않았으며 대부분의 연구에서 대장암 원발 부위별 발생위험을 따로 구분 짓지 않았다. 이에 본 연구에서는 우리나라 대규모 코호트 연구자료인 국민건강보험공단 건강검진코호트를 자료를 활용하여, 성별로 항생제 복용이 대장암(결장암 및 직장암) 발생에 어느 정도 영향을 미치는지 그 위험도를 확인하고자 하였다.

2. 연구 목적

본 연구에서는 국민건강보험공단 건강검진 코호트 자료(2002-2013년)를 이용하여 항생제 복용이 대장암 발생에 미치는 영향을 확인하고, 항생제 복용기간 및 항생제 누적용량에 따른 대장암 발생위험도를 파악하고자 하였다.

구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 연구대상자의 성별에 따른 항생제 복용군과 비복용군의 대상자 수와 특성을 파악한다.

둘째, 추적 기간 동안 성별 항생제 복용군과 비복용군 간의 차이를 확인하고 대장암(결장암 및 직장암) 발생 위험비를 산출한다.

셋째, 항생제 복용군을 항생제 복용기간 및 항생제 누적용량에 따라 구분하여 항생제 복용과 대장암 발생위험 간에 시간-용량-반응 관계(time-dose-response relationship)가 있는지 확인한다.

넷째, 연구대상자를 대장암 위험요인 유무에 따라 하위집단으로 나누어, 하위 집단별로 항생제 복용과 대장암 발생의 연관성에 차이가 있는지 분석한다.

3. 문헌 고찰

가. 대장암 발생 위험요인

대장암의 원인은 명확하지 않으나, 위험인자로는 유전적 요인(가족력, 유전성 대장 용종증 등), 환경적 요인(동물성 지방이나 붉은 고기 중심의 저섬유질 식이, 비만, 과도한 음주와 흡연 등), 전암성 병변의 유무(선종성 대장 용종, 만성 염증성 대장 질환) 등이 밝혀져 있으며 다양한 위험인자들이 복합적으로 작용하여 발생한다.

현재까지 밝혀진 바에 의하면, 전체 대장암의 약 20%는 가족력을 포함한 유전적 요인에 의해서 발생한다 (Lynch and de la Chapelle, 2003). 유전성 대장암의 대표적인 질환은 전체 대장암의 약 1%를 차지하는 가족성 용종증(Familial Adenomatous Polyposis, FAP)과 최근 그 원인 유전자들이 밝혀진 전체 대장암의 5~15%를 차지하는 유전성 비용종증 대장암(Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer, HNPCC) 등이 있다 (Trimbath and Giardiello, 2002).

환경적 요인이 유전적 요인이나 기타 요인들보다 대장암 발생에 더 많은 영향을 끼친다는 증거는 역학적 연구조사 결과 대장암 유병률이 낮은 인종이 유병률이 높은 문화권으로 이주했을 때 발병률이 높아진다는 사실이 밝혀짐으로써 입증되었다 (Flood et al., 2000).

식이 요인은 오랫동안 대장암 발병에 가장 큰 영향을 미치는 환경적 요인으로 알려져 왔다. 여러 전향적 연구결과에서 붉은 고기와 가공육을 많이 섭취하면 대장암 발생위험이 높아진다는 결론을 찾아볼 수 있는데, 전체 대장암과 결장암에서는 유의하게 발생위험이 증가하는 반면 직장암에서는 유의한 결과를 찾아볼 수 없었다 (Chan et al., 2011).

비만은 보통 체질량지수(Body Mass Index, BMI)로 정의되는데 다수의 코호트 연구 결과에서 대장암 발생위험을 높이는 것으로 나타났다. 56 개의 환자-대조군 및 코호트 연구를 메타 분석한 결과가 보고되었으며 체질량지수가 23

미만인 경우를 기준으로 하여 체질량지수가 증가함에 따라 대장암 발생 위험이 증가하였으며 체질량지수가 30 이상인 경우에는 대장암 발생 위험이 40%까지 증가하였다 (Ning, Wang and Giovannucci, 2010).

대장암 발생률이 높은 서구 국가를 중심으로 수행된 연구들에 따르면 식이 요인 외에 신체 활동량 부족이 대장암 발생 위험요인으로 거론되고 있다. 신체활동이 대장암, 특히 결장암을 억제한다는 기전은 다음과 같이 설명될 수 있는데, 신체활동이 장의 연동운동을 촉진시켜 대변의 장내통과시간이 짧아지게 함으로써 대변 내 발암물질과 장 점막이 접촉할 시간이 줄어들게 되어 발암 과정을 억제하게 된다는 것이다 (Burkitt, Walker and Painter, 1972). 24 개의 환자-대조군 연구와 28 개의 코호트 연구로 수행한 메타분석 결과에서 신체활동이 있는 경우 약 24% 결장암 발생 위험이 감소하는 것을 확인할 수 있었고 이는 남녀를 별도로 보았을 때도 유사한 결과를 보여줬다 (Wolin et al., 2009).

환경적 위험 요인으로 흡연이 있는데, 흡연으로 인한 발암 물질이 장 점막에 도달하여 암 관련 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있다고 밝혀졌고 흡연은 국제 암 연구소에서 충분한 증거로 대장 암 위험 증가와 관련이 있다고 보고되었다 (Song et al., 2017). 이에 더해, 전향적 연구들을 종합해본 결과 흡연과 대장암 발생에 일관된 연관성이 존재한다는 사실을 확인하였고 결장암보다는 직장암에서 더 강하게 나타났다 (Liang, Chen and Giovannucci, 2009).

흡연과 더불어 음주 또한 대장암 발생 위험요인으로 밝혀졌는데, 알코올의 대사산물인 아세트알데하이드(acetaldehyde)가 발암물질이며, 장내 벽에서 엽산의 흡수를 방해하거나 체내에서 DNA 합성에 필수요소인 엽산을 파괴하여 암을 유발한다고 알려져 있다 (Kim et al., 2004). 57 개의 연구로 수행된 메타분석 결과 알코올 섭취량이 많을수록 대장암 발생 위험이 높은 것으로 보고되었는데 고알코올 섭취군은 비음주자에 비해 대장암 발생위험이 52%까지 증가하는 것을 확인할 수 있었다 (Fedirko et al., 2011).

염증성 장 질환은 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)으로 분류될 수 있는데 장기간에 걸쳐 점막의 만성 염증이 진행되면서

유전자 변이, 조직 구조의 변화, 혈관 신생과 세포증식 자극을 통해 암 발생에 영향을 미치는 것으로 생각되고 있으며 이는 대장암에서 특히 잘 드러났다 (Mantovani, 2005). 인구 기반 코호트에서 염증성 장 질환이 있는 경우 대장암 발생위험이 2.4 배 증가하는 것을 확인하였고 여성보다는 남성이, 해당 진단시점이 빠른 경우, 대장염 병변의 범위가 광범위할수록 위험이 증가하였다 (Jess, Rungoe and Peyrin-Biroulet, 2012).

당뇨 또한 대장암 발생 위험을 증가시키는 위험요인으로 알려져 있는데, Larsson 등(2005)은 메타분석을 통해 제 2형 당뇨병 환자군과 대조군의 비교 시 당뇨병 환자군에서 대장암의 위험도가 30% 정도 높다고 보고하였다. 보통 당뇨병이 대장암 발생에 미치는 기전을 설명할 때 고인슐린혈증, 인슐린 저항성, 인슐린 양성장인자(Insulin-like Growth Factors, IGFs) 증가, 고혈당 등이 거론된다. 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성은 IGFs 를 상승시키며, 오랫동안 지속적으로 상승된 IGFs 이 대장암의 위험도를 증가시킬 것이라는 것이다 (Jiang et al., 2011).

나. 항생제 복용과 대장암 발생

앞서 언급된 유전적 요인, 환경적 요인 이외에 최근 여러 연구에서 장내 미생물 또한 대장암 발생에 영향을 미친다는 결과가 보고되었다 (Gao et al., 2017).

정상 태아의 위 장관내는 무균 상태가 유지되는데, 출산 방법, 모유수유, 피부 접촉 등으로 인해 출생 후 미생물의 정착(colonization)이 시작된다고 알려져 있다 (Orrhage and Nord, 1999). 미생물 군집은 미생물 종이나 균주에 따라서 개개인마다 상당한 차이가 있는데, 유아기 때 노출된 환경이나 모체에서 기원한 미생물, 숙주의 유전자형에 따라 개인별로 고유한 미생물 군집의 형태를 보이게 된다 (Ley et al., 2007).

인체 내 미생물의 70%는 대장 내에 존재하는데 (Sekirov et al., 2010) 미생물은 염증을 조절하고 숙주세포의 유전적 안정성에 영향을 줄 뿐만 아니라 특정 대사산물을 생성해 숙주의 유전자 발현을 조절할 수 있다 (Bultman, 2013). 이러한 미생물의 항상성은 인체 내 면역체계와의 지속적인 상호작용에 의해 유지된다. 또한 장내 미생물들은 섬유질에서 소화되지 않은 탄수화물을 장점막의 우선 에너지원인 butyrate, acetate, propionate 등의 단쇄 지방산(Short Chain Fatty Acids, SCFAs)으로 만드는데, 단쇄 지방산은 염증과 증식을 막아주며 암 발생을 억제하는 성격을 가진다 (Myung and Joo, 2012).

일반적으로 일생 동안 인체 내 미생물군은 안정적으로 유지되지만 외부 영향에 의해 미생물 군집의 구성이 변화될 수 있는데 항생제 사용은 미생물의 다양성을 파괴시키고 불균형을 일으킬 수 있는 주요 요인 중 하나로, 항생제 사용으로 인해 변화된 미생물 군집은 수개월이 지나도 회복되지 않으며 일반적으로 미생물의 다양성이 장기간 감소한다(Clemente et al., 2012). 미생물의 균형이 깨져 불균형(dysbiosis)이 이루어 지면 암을 포함한 만성적인 질환의 원인이 될 수 있다 (Shreiner, Kao and Young, 2015).

장내 미생물과 대장암 발생의 연관성을 보고한 선행논문들을 보면, 대장암 환자들은 건강한 사람에 비해 장내 미생물의 다양성이 유의하게 감소해 있었고

염증을 촉진하는 *Fusobacterium*와 *Porphyromonas*는 증가한 반면 단쇄 지방산 (SCFAs)을 생성하는 미생물의 수는 감소한 것을 확인하였다 (Ahn et al., 2013; Balamurugan et al., 2008).

또한 대장이 소장애 비해 암 발생률이 12 배 높으며 (Gagniere et al., 2016) 장내 미생물을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하는 식이 생활 습관이 대장암의 발생 위험요인으로 작용한다는 사실은(Torre et al., 2015) 장내 미생물의 변화가 대장암 발생 환경을 조성한다는 가설로 이어질 수 있다 (Saus et al., 2019).

항생제 사용과 대장암 발생에 대한 연관성은 동물 모델의 임상 연구에서도 보고되었는데, 항생제에 장기간 노출되는 경우 대장의 조직구조를 변화시키고 점막을 보호하기 위해 점액을 생산하는 배상 세포의 수를 감소시키는 등의 영향을 미쳐 장내 미생물 군집의 다양성을 감소시키고 보호 점액 층을 얇아지게 만들어 종양 발달을 증가시키는 결과를 보였다 (Kaur et al., 2018).

동물실험에서 뿐만 아니라, 항생제 복용과 대장암 발생의 연관성은 여러 코호트 연구와 환자-대조군 연구에서 관찰되었는데, 핀란드의 대규모 코호트 연구에서 항생제 복용이 유방암, 폐암, 대장암 등 암 발생위험을 높인다는 결과를 확인할 수 있었으며 (Kilkinen et al., 2008) 네덜란드에서 수행된 환자-대조군 연구에서는 다른 변수들을 보정하였을 때, 항생제 복용이 제일 많은 그룹에서 대장암 발생 위험이 유의하게 높게 나타났다 (Dik et al., 2016).

대만에서는 국립 당뇨병 관리프로그램 데이터베이스를 이용하여 대장암 발생위험이 높은 제 2 형 당뇨병 환자들에서 전신 항생제의 사용이 대장암 발생에 미치는 영향에 대해 연구했는데, 항생제 사용이 전체 대장암(결장암 및 직장암) 발생에는 유의한 결과를 보이지 않았으나 항생제를 호기성과 혐기성으로 분류해서 봤을 때 혐기성 항생제가 대장암 발생위험을 높인다는 사실을 확인하였다 (Wang et al., 2014).

영국에서 수행된 대규모 코호트 연구 결과 과체중, 흡연, 음주 등의 잠재적 위험 요인들을 고려했을 때 항생제 복용 기간이 길수록 결장암 발생위험이 높아졌으며 특히 근위부 결장에서 두드러지는 결과가 확인되었다. 반대로 항생제

복용이 직장암 발병 위험을 낮추는 것과 연관이 있으며 이 같은 연관성은 항생제를 더 오래 사용할 경우 더 강한 것으로 나타났다 (Zhang et al., 2019).

II. 연구방법

1. 연구자료

가. 국민건강보험공단 건강검진코호트 DB

본 연구에서는 2002~2013(12 년간)의 국민건강보험공단 건강검진코호트 DB 를 이용하였다. 국민건강보험공단 건강검진코호트 DB 는 2002~2003 년 일반 건강검진 수검자 중 2002.12 월말 기준 40 세~79 세의 건강보험 자격 유지자 515 만명의 10%를 단순 무작위추출한 514,866 명에 대한 코호트(Cohort)형식 자료이다. 구축 내용에는 자격 및 소득 정보(사회경제적 변수), 병, 의원 이용 내역 및 건강검진결과, 영양기관 정보를 포함하고 있으며 건강검진 최초 제공 시 대상자 식별 정보를 코드화 하여 제공함으로써, 개인식별이 불가능한 연구용 DB 이다.

나. 한국표준질병 사인 분류(Korean standard Classification of Disease, KCD)

본 연구에서는 객관적인 질병 분류를 위해 한국표준질병 사인 분류 제 7 차 개정판을 사용하였으며, 분석을 위해 활용된 각 질병에 대한 기준 코드는 <Table 1>과 같다.

Table 1. KCD code used in this study

Disease	KCD code
Inflammatory Bowel Disease	K50, K51
Colon cancer	C18
Rectum cancer	C19, C20
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14

2. 연구대상

본 연구에서는 항생제 복용 유무 및 누적 용량에 따라 대상자를 분류함으로써 대장암 발생위험이 다르게 나타나는지 알아보려고 하였다.

연구대상자의 선정은 다음과 같다 <Figure 3>, <Figure 4>. 2002 년 자격 유지자 기준 514,866 명을 대상으로 연구하였으며 2 년의 워시 아웃 기간(washout period)을 설정하고, 2002 년 1 월 1 일부터 2003 년 12 월 31 일의 2 개년도에서 암을 한 번이라도 진단받은 대상자 및 사망자를 분석대상에서 제외하였다.

랜드마크 분석(Landmark Analysis)을 수행하기 위해 건강검진코호트 시작 시점인 2002 년을 기준으로 랜드마크 타임(Landmark Time)을 2 년(2004 년~2005 년)과 4 년(2004 년~2007 년)으로 임의 설정하였다. 랜드마크 타임 이내에 입원 시 상병으로 대장암이 청구된 이력이 있는 대상자와 사망자를 연구 대상에서 제외하였다.

최종적으로 랜드마크 타임 2 년과 4 년에 대해 각각 498,960 명과 490,744 명을 연구대상자로 선정하였다. 이들을 항생제 복용군과 항생제 비복용군으로 나누어서 분석을 시행하였다.

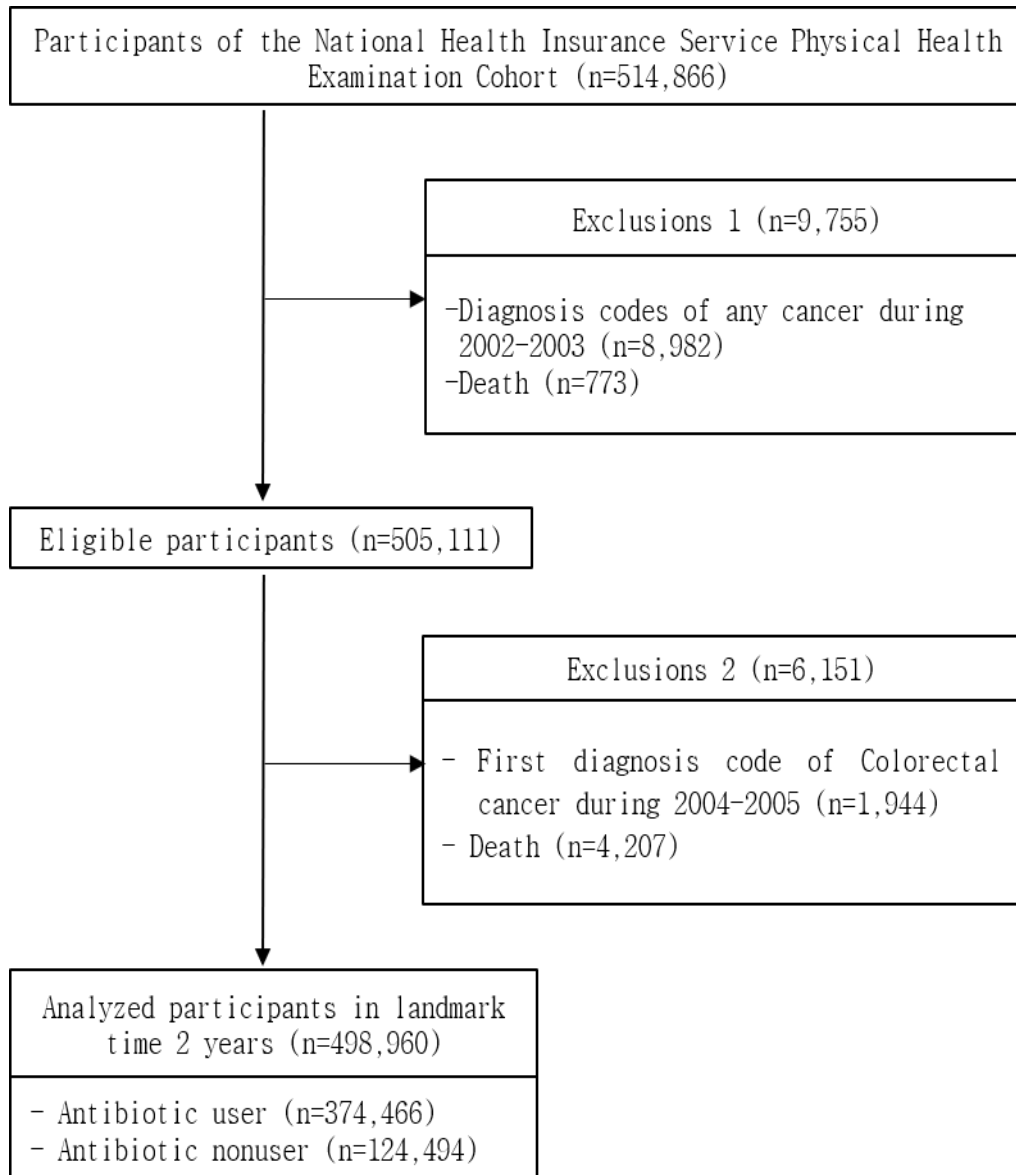


Figure 3. Data extraction (landmark time 2 years)

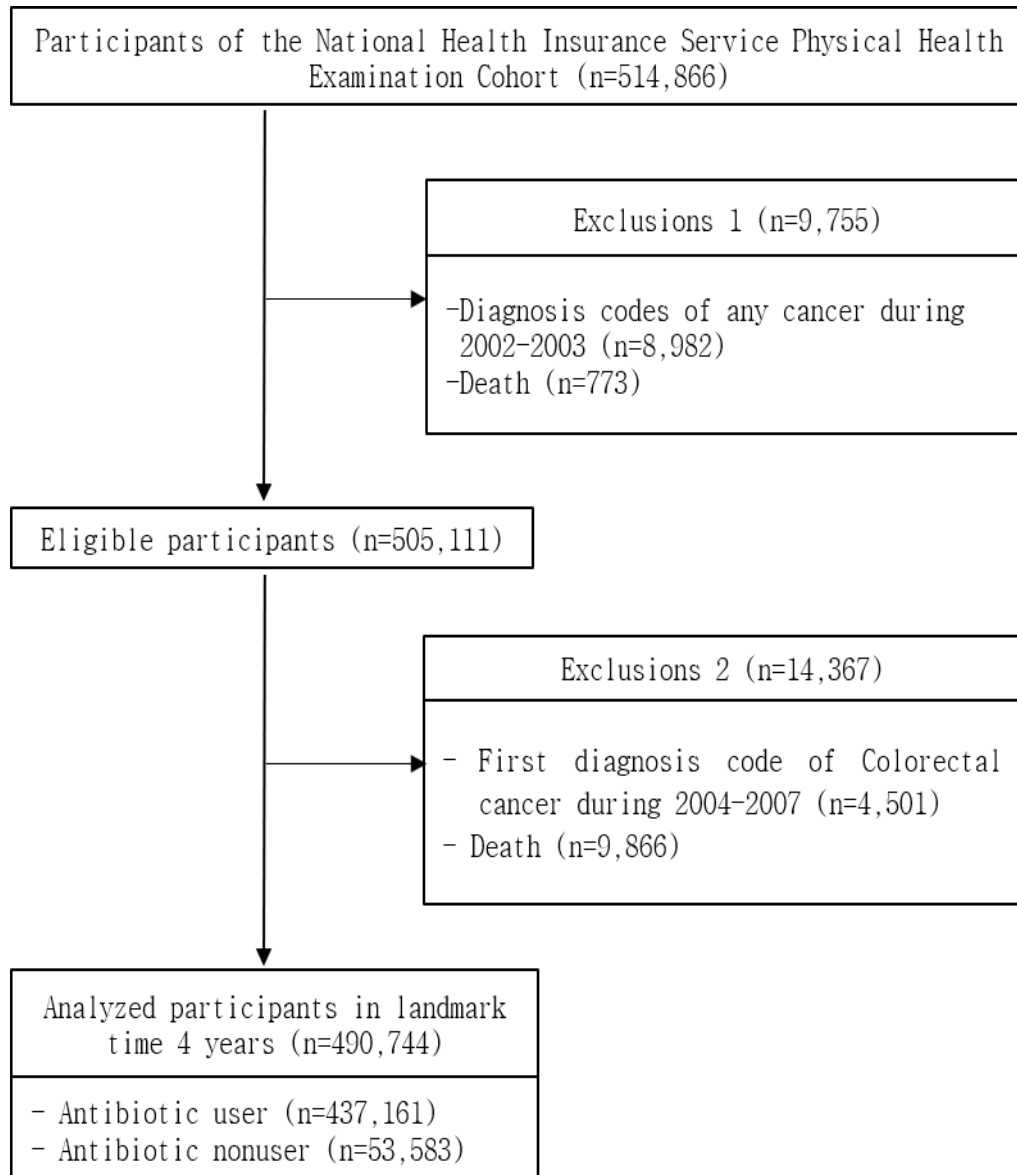


Figure 4. Data extraction (landmark time 4 years)

3. 연구에 사용된 변수

가. 종속 변수

1) 대장암(Colorectal cancer, CRC)

한국표준질병 사인분류(KCD) 중 제자리암(IN SITU)을 제외한 C18, C19, C20의 코드로 청구된 기록이 랜드마크 타임 이후 추적관찰 기간 동안 입원 시 상병에 한번이라도 존재하는 경우 대장암으로 정의하였다. 대장암을 발생부위별로 분류하기 위해 결장암(Colon Cancer)과 직장암(Rectum Cancer)로 구분하였고 결장암은 C18로 직장암은 C19, C20으로 정의하였다.

2) 생존 시간(Survival time)

모든 연구 대상자에서 관찰 시작 시점인 2004년 1월 1일을 기준으로 하여 대장암으로 청구된 첫 번째 요양 개시일까지의 시간을 생존시간으로 정의하였다. 전체 대장암, 결장암, 직장암으로 구분하여 생존시간을 각각 구하였다. 추적관찰 종료시점인 2013년 12월 31일까지 대장암으로 청구된 건이 없는 대상자는 사망여부에 따라 <Table 2>와 같이 중도절단(Censored) 하였다. 사망한 경우는 관찰 시작시점부터 사망 시점 까지를 생존시간으로 정의하였고, 사망하지 않은 경우는 관찰 시작시점부터 마지막 의료 이용일 까지를 생존시간으로 정의하였다. 단, 추적관찰기간 동안 의료이용을 한 적이 없는 경우 2013년 12월 31일을 마지막 이용일로 적용하였다.

Table 2. Definition of Time-to-event

Colorectal cancer event	End point of Survival time	
Event	Start date of the first care claimed for colorectal cancer	
Non-event	Death	Date of death
	Non-death	Last date of medical treatment (If medical treatment has not been used during the follow-up period, December 31, 2013 shall be applied as the last day of treatment)

나. 관심 변수

1) 항생제 복용(Antibiotics exposure)

랜드마크 타임(Landmark Time) 2년(2004~2005), 4년(2004~2007)동안 항생제 종류에 불문하고 한 번이라도 항생제를 처방 받은 경우 항생제 복용군으로 정의하였다. 위 기간 동안 한번도 항생제를 처방 받지 않은 경우는 항생제 비복용군으로 분류하였다.

항생제는 세계보건기구(WHO)의 해부학적 치료학적 화학적 분류(Anatomic Therapeutic Chemical classification system code, 이하 ATC) 중 전신작용 항감염제(Anti-infectives for systemic use, J01)로 분류되는 약물로 정의하였고 건강보험심사평가원 약제급여목록에서 성분명을 확인하여 항생제 코드를 추출하였다. 건강검진코호트 DB의 청구자료는 약물 성분별, 용량별로 구분된 주성분코드를 사용하였기 때문에, 항생제 약물 처방 자료는 항생제 약물별 주성분코드를 활용하여 파악하였다 <Appendix Table 1>.

또한 항생제 복용과 대장암 발생의 시간-용량-반응 관계(time-dose-response relationship)를 확인하기 위해 항생제 복용군을 항생제 누적사용기간 및 누적사용용량으로 세분화하였다. 항생제 누적사용기간의 경우 랜드마크 기간 동안 모든 처방 명세서별 항생제 처방일수의 총합으로 정의하였다. 항생제 누적사용용량을 구하기 위해서 WHO에서 정의한 일일 사용량(Defined Daily Dose, 이하 DDD)을 사용하였다. DDD는 약물사용량을 파악하기 위해 표준화한 용량 단위로, 의약품의 주요적응증에 대하여 70 kg의 성인 1인이 1일 동안 복용해야 하는 평균유지용량이다. DDD 단위로 분석하기 위하여 청구 자료 주성분코드에 따라 용량 및 성분별 DDD에 대한 변수를 추가하여 데이터베이스를 구축하였다. 처방 명세서별 항생제의 총 투약 일수에 1일, 1회 투약 단위, 약물의 용량을 곱하여 처방 건의 총 처방 용량을 계산한 뒤 이를 항생제의 성분별 DDD로 나누어 각 처방 건을 DDD단위로 환산하였다. 항생제 누적사용용량은 랜드마크 기간 동안 모든 처방 명세서별 DDD를 합한 것으로 정의하였다. 항생제 누적사용기간과 항생제 누적사용용량 모두 분석을 위해 Tertile로 구분하여 범주화 하였는데 성분별 항생제 처방량이 다른 관계로 남녀를 각각 구분하여 기준점을 달리 하였다.

다. 독립 변수

독립변수에는 인구사회학적 특성으로 연령과 성별, 소득수준을 포함시켰으며, 건강관련 특성으로는 체질량지수(BMI), 흡연 여부, 음주 여부, 신체활동 여부, 염증성 장 질환 여부, 당뇨병 여부를 포함시켰다 <Table 3>.

1) 연령대

건강검진코호트 DB 에서 2002 년 자격 DB 를 기준으로 하여 연구 대상자의 연령을 적용하였다. 연령대는 40-49 세, 50-59 세, 60-69 세, 70 세 이상의 4 개 범주로 분류하여 변수를 구성하였다.

2) 성별

성별에 따라 항생제 복용이 대장암 발생에 미치는 영향을 분석하기 위하여 남성과 여성으로 구분하였다.

3) 소득수준

코호트 자료의 특성상 추적관찰 기간이 지남에 따라 연구대상자의 소득수준이 달라질 수 있지만, 분석의 편의를 위하여 소득 분위가 연구기간 동안 변하지 않는다는 가정 하에 2002 년 자격 DB 를 기준으로 하여 연구 대상자의 소득수준을 적용하였다. 소득수준은 2002 년 자격 DB 의 소득 분위 변수를 낮음, 중간, 높음의 3 개의 범주로 분류하여 구성하였고, 소득 분위 변수가 0~4분위에 해당될 경우를 낮음 범주로, 5~8분위에 해당될 경우를 중간 범주로, 9~10분위에 해당될 경우를 높음 범주로 분류하였다.

4) 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)

건강검진코호트 DB 중 랜드마크 기간 동안의 건강검진 DB 에서 체질량지수(BMI)를 구했으며, 랜드마크 기간 내에 정보가 없는 대상자는 2002 년 또는 2003 년 데이터를 이용하였다. 데이터가 없는 대상자는 별도의 범주로 분류하였다. 아시아태평양 기준을 적용하여 정상체중(BMI 23 kg/m²

미만), 과체중(23-25 kg/m²), 비만(25 kg/m²) 이상, 결측의 4 개 범주로 나누어 구성하였다.

5) 흡연

건강검진코호트 DB 중 랜드마크 기간 동안의 건강검진 DB 에서 흡연상태 변수를 이용해 비흡연, 과거흡연, 현재흡연의 3 개 범주로 분류하였다. 랜드마크 기간 내에 정보가 없는 대상자는 2002 년 또는 2003 년 데이터를 이용하였다. 데이터가 없는 대상자는 별도의 범주로 분류하였다.

6) 음주

건강검진코호트 DB 중 랜드마크 기간 동안의 건강검진 DB 에서 음주습관 변수를 이용해 비음주, 음주의 2 개 범주로 분류하였다. 랜드마크 기간 내에 정보가 없는 대상자는 2002 년 또는 2003 년 데이터를 이용하였다. 데이터가 없는 대상자는 별도의 범주로 분류하였다.

7) 신체활동

건강검진코호트 DB 중 랜드마크 기간 동안의 건강검진 DB 에서 1 주 운동 횟수 변수를 이용해 신체활동 없음, 신체활동 있음 2 개 범주로 분류하였다. 랜드마크 기간 내에 정보가 없는 대상자는 2002 년 또는 2003 년 데이터를 이용하였다. 데이터가 없는 대상자는 별도의 범주로 분류하였다.

8) 염증성 장 질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)

한국표준질병 사인 분류(KCD) K50, K51 의 코드로 청구된 기록이 랜드마크 타임 기간 동안 입원 시 상병에 한번이라도 존재하는 경우 염증성 장 질환으로 정의하였다.

9) 당뇨병(Diabetes Mellitus, DM)

한국표준질병 사인 분류(KCD) 중 E10, E11, E12, E13, E14 의 코드로 청구된 기록이 랜드마크 타임 기간 동안 입원 시 상병에 한번이라도 존재하는 경우 당뇨병으로 정의하였다.

Table 3. Classification of independent variables

Variable		Category
Age	1	40-49 [Ref]
	2	50-59
	3	60-69
	4	≥70
Income	1	Low [Ref]
	2	Middle
	3	High
Body mass index	1	Normal weight [Ref]
	2	Overweight
	3	Obesity
	.	Missing
Smoking	0	Non-smoker [Ref]
	1	Ex-smoker
	2	Current smoker
	.	Missing
Alcohol	0	No [Ref]
	1	Yes
	.	Missing
Physical activity	0	No [Ref]
	1	Yes
	.	Missing
Diabetes mellitus	0	No [Ref]
	1	Yes
Inflammatory Bowel Disease	0	No [Ref]
	1	Yes

4. 분석 방법

본 연구에서는 연구대상자를 성별로 나누어 분석하였다. 연구대상자의 일반적인 특성은 항생제 복용군과 비복용군으로 나누어 확인하였고 독립변수 별로 빈도와 백분율을 제시하고 두 군 간에 차이가 있는지 알아보기 위해 chi-square test로 검정하였다.

약물역학 코호트 연구(Pharmaco-epidemiological cohort study)에서 투약 여부에 따라 복용군과 비복용군으로 나누고 약물의 효과를 비교하고자 할 때, guarantee-time bias는 약물의 효과가 유의한 쪽으로 편향된 결과를 초래한다. Guarantee-time bias란 모든 개체에서 중간 사건(약물 투약)이 발생하는 데까지 걸리는 시간이 동일하지 않아서 생기는 편의이다. 좀 더 풀어서 설명하자면, 복용군은 반드시 약물을 투약 받고 다량의 약물을 복용할 만큼 충분히 오래 살아 있어야 하기 때문에, 복용군의 생존 함수가 과대 추정되는 편의가 발생하게 된다는 것이다 (Nam and Zelen, 2001).

본 연구에서는 항생제 복용 시점에 따라 대장암 발생에 영향을 줄 수 있어, 이러한 Guarantee-time bias를 제거하기 위해서 랜드마크 분석(Landmark analysis)을 수행하였다. 랜드마크 분석은 임의의 고정된 시점 랜드마크 타임(landmark time)을 설정하여 랜드마크 타임 이전에 치료제 투약을 시작한 사람을 복용군으로 정의하고, 랜드마크 타임 이후에 투약을 시작하거나 치료제를 복용하지 않은 사람을 비복용군으로 정의한다 (Anderson, Cain and Gelber, 1983). 랜드마크 분석은 시간 종속 공변량 콕스모형에 비해 상대적으로 비교하고자 하는 대상이 명확하고 이해하기 쉽지만 연구자가 임의로 설정한 랜드마크 타임에 의해 결정되며 랜드마크 시점 이전에 사건발생을 고려하지 않기 때문에 검정력이 감소한다는 단점이 있다 (Giobbie-Hurder, Gelber and Regan, 2013).

랜드마크 타임이 제대로 설정된 것인지 확인하고자 랜드마크 타임을 2년(2004년~2005년)과 4년(2004년~2007년)의 두가지로 선택한 뒤, 각각 8년과 6년

간 추적 관찰하여 대장암(결장암 및 직장암)이 발생하는지 확인하였다. 콕스 비례위험 모형(Cox Proportional Hazards Model)을 이용하여 위험비(Hazard Ratio)를 산출했고, 95% 신뢰구간(confidence interval) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였으며 대장암 발생에 따른 조건부 Kaplan-Meier curve를 그린 후 그룹 간 차이를 검정하였다. 또한 항생제 복용 특성에 따른 위험도를 파악하기 위해 항생제 복용군을 항생제 복용기간 및 항생제 누적용량에 따라 범주화 하여, 각 범주별로 항생제 비복용군 대비 대장암 발생위험도가 달라지는지를 확인하였다. 마지막으로 본 연구에 포함된 대장암 위험 요인(연령대, 소득 수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환)의 유무에 따라 항생제 복용과 대장암 발생에 차이가 있는지 확인하고자 하위집단분석을 시행하였다.

본 연구의 통계분석에는 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다. 모든 분석의 유의수준은 5% ($p\text{-value} < 0.05$)로 설정하였고, $p\text{-value} < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

III. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

가. 항생제 복용 유무에 따른 대상자의 일반적 특성: 랜드마크 타임 2년

랜드마크 타임 2년에 해당하는 총 연구대상자 498,960명을 성별로 나누어 남성 268,954명, 여성 230,006명에 대한 일반적 특성을 확인하여 <Table 4>, <Table 5>와 같은 결과를 얻었다.

<Table 4>를 보면, 남성의 경우 총 268,954 명 중 항생제 복용군은 189,737 명(70.5%)이고 항생제 비복용군은 79,217 명(29.5%)이다. 연령 분포는 항생제 복용군에서 50 세 미만 대상자가 48.2%로 항생제 비복용군의 54.6%보다 낮은 결과를 보여, 항생제 복용군에서 고령의 대상자가 더 많음을 확인하였고 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 소득수준이 높음 범주에 해당하는 대상자 비율이 항생제 복용군에서 37.6%, 비복용군에서 36.6%로 항생제 복용군의 소득수준이 더 높았으며 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). BMI 의 경우 비만 범주의 비율이 항생제 복용군에서 35.9%, 비복용군에서 34.0%로 항생제 복용군에 비만인 대상자가 더 많았고 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 흡연자의 비율은 항생제 비복용군(41.9%)이 복용군(35.9%)보다 높았고 음주자의 비율 또한 항생제 비복용군(65.2%)이 복용군(61.6%)보다 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 신체활동의 경우 비복용군에서 신체활동을 하는 대상자가 52.1%로 복용군의 51.9%보다 조금 높게 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.209$). 당뇨 유병자는 항생제 복용군에서 6.2%로 비복용군의 1.4%보다 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 염증성 장 질환 유병자는 항생제 복용군에서 0.22%, 비복용군에서 0.02%로 복용군에서 조금 더 높게 나타났다.

<Table 5>에서 여성의 경우, 총 230,006 명 중 항생제 복용군은 184,729 명(80.3%)이고 항생제 비복용군은 45,277 명(19.7%)로 남성(70.5%)보다 여성에서 항생제 처방률이 높은 것을 확인할 수 있었다. 연령 분포는 항생제 복용군에서 50 세 미만 대상자가 42.9%로 항생제 비복용군의 43.8%보다 낮은 결과를 보여, 항생제 복용군에서 고령의 대상자가 더 많음을 확인하였고 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 소득수준이 높음 범주에 해당하는 대상자 비율이 항생제 복용군에서 29.0%, 비복용군에서 28.4%로 항생제 복용군의 소득수준이 더 높았으며 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). BMI 의 경우 비만 범주의 비율이 항생제 복용군에서 34.5%, 비복용군에서 31.6%로 항생제 복용군에 비만인 대상자가 더 많았고 이는 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 흡연자의 비율은 항생제 비복용군(2.7%)이 복용군(2.5%)보다 높았으나 음주자의 비율은 항생제 복용군(16.9%)이 비복용군(15.9%)보다 높았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 신체활동의 경우 항생제 복용군에서 신체활동을 하는 대상자가 36.5%로 비복용군의 34.6%보다 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 당뇨 유병자는 항생제 복용군에서 6.0%로 비복용군의 1.4%보다 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$). 염증성 장 질환 유병자는 항생제 복용군에서 0.22%, 비복용군에서 0.03%로 복용군에서 더 높게 나타났다.

Table 4. General characteristics of the study population in men
 (landmark time 2 years)

Characteristic	Antibiotic use				<i>P</i> -value
	Any use		Nonuse		
	N	%	N	%	
Total	189,737	100.00	79,217	100.00	
Age					<.0001
40-49	91,500	48.22	43,211	54.55	
50-59	53,203	28.04	22,346	28.21	
60-69	35,307	18.61	10,988	13.87	
≥70	9,727	5.13	2,672	3.37	
Income					<.0001
Low	45,323	23.89	20,572	25.97	
Middle	73,134	38.54	29,693	37.48	
High	71,280	37.57	28,952	36.55	
Body mass index					<.0001
Normal weight	67,146	35.39	29,842	37.67	
Overweight	54,347	28.64	22,394	28.27	
Obesity	68,158	35.92	26,935	34.00	
Missing	86	0.05	46	0.06	
Smoking					<.0001
Non-smoker	83,574	44.05	31,679	39.99	
Ex-smoker	29,506	15.55	11,006	13.89	
Current smoker	68,024	35.85	33,185	41.89	
Missing	8,633	4.55	3,347	4.23	
Alcohol					<.0001
No	70,383	37.10	26,602	33.58	
Yes	116,838	61.58	51,649	65.20	
Missing	2,516	1.33	966	1.22	
Physical activity					0.2092
No	87,077	45.89	36,156	45.64	
Yes	98,422	51.87	41,309	52.15	
Missing	4,238	2.23	1,752	2.21	
Diabetes mellitus					<.0001
No	178,031	93.83	78,146	98.65	
Yes	11,706	6.17	1,071	1.35	
Inflammatory Bowel Disease					<.0001
No	189,329	99.78	79,201	99.98	
Yes	408	0.22	16	0.02	

Table 5. General characteristics of the study population in women
 (landmark time 2 years)

Characteristic	Antibiotic use				P-value
	Any use		Nonuse		
	N	%	N	%	
Total	184,729	100.00	45,277	100.00	
Age					<.0001
40-49	79,220	42.88	19,836	43.81	
50-59	53,060	28.72	12,554	27.73	
60-69	40,028	21.67	9,308	20.56	
≥70	12,421	6.72	3,579	7.90	
Income					<.0001
Low	67,229	36.39	17,320	38.25	
Middle	63,861	34.57	15,098	33.35	
High	53,639	29.04	12,859	28.40	
Body mass index					<.0001
Normal weight	72,584	39.29	19,347	42.73	
Overweight	48,319	26.16	11,583	25.58	
Obesity	63,659	34.46	14,295	31.57	
Missing	167	0.09	52	0.11	
Smoking					0.0015
Non-smoker	172,178	93.21	41,974	92.70	
Ex-smoker	1,585	0.86	357	0.79	
Current smoker	4,567	2.47	1,240	2.74	
Missing	6,399	3.46	1,706	3.77	
Alcohol					<.0001
No	149,431	80.89	36,902	81.50	
Yes	31,175	16.88	7,180	15.86	
Missing	4,123	2.23	1,195	2.64	
Physical activity					<.0001
No	112,125	60.70	28,300	62.50	
Yes	67,471	36.52	15,648	34.56	
Missing	5,133	2.78	1,329	2.94	
Diabetes mellitus					<.0001
No	173,574	93.96	44,657	98.63	
Yes	11,155	6.04	620	1.37	
Inflammatory Bowel Disease					<.0001
No	184,323	99.78	45,263	99.97	
Yes	406	0.22	14	0.03	

나. 항생제 복용 유무에 따른 대상자의 일반적 특성: 랜드마크 타임 4년

랜드마크 타임 4년에 해당하는 총 연구대상자 490,744명을 성별로 나누어 남성 263,512명, 여성 227,232명에 대한 일반적 특성을 확인하여 <Table 6>, <Table 7>과 같은 결과를 얻었다.

<Table 6>에서 남성의 경우, 263,512명 중 항생제 복용 그룹은 226,703명 (86.0%)이고 항생제 비복용 그룹은 36,809명(14.0%)이다. 연령 분포는 항생제 복용군에서 50세 미만 대상자가 49.5%로 항생제 비복용군의 58.5%보다 낮은 결과를 보여, 항생제 복용군에서 고령의 대상자가 더 많음을 확인하였으며 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 소득수준이 높음 범주에 해당하는 대상자 비율은 두 그룹에서 동일하게 나타났으나 항생제 복용군에서 소득수준 낮은 비율이 24.0%로 비복용군의 25.8%보다 낮아 항생제 복용군의 소득수준이 좀 더 높은 것을 확인하였다. BMI의 경우 비만 범주의 비율이 항생제 복용군에서 35.8%, 비복용군에서 33.3%로 항생제 복용군에 비만인 대상자가 더 많았고 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 흡연자의 비율은 항생제 비복용군(42.5%)이 복용군(35.2%)보다 높았고 음주자의 비율 또한 항생제 비복용군(65.4%)이 복용군(61.4%)보다 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.0001$). 신체활동의 경우 비복용군에서 신체활동을 하는 대상자가 53.8%로 복용군의 52.6%보다 조금 높게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다 ($p < 0.0001$). 당뇨 유병자는 항생제 복용군에서 11.8%로 비복용군의 2.3%보다 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 염증성 장 질환 유병자는 항생제 복용군이 0.43%, 비복용군이 0.04%로 복용군에서 더 높게 나타났다.

<Table 7>를 보면, 여성의 경우 227,232명 중 항생제 복용 그룹은 210,458명 (92.6%)이고 항생제 비복용 그룹은 16,774명(7.4%)으로 남성(86.0%)보다 여성에서 항생제 처방률이 높은 것을 확인할 수 있었다. 연령 분포는 항생제 복용

군에서 50세 미만 대상자가 43.2%로 항생제 비복용군의 45.9%보다 낮은 결과를 보여, 항생제 복용군에서 고령의 대상자가 더 많음을 확인하였으며 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 소득수준이 높음 범주에 해당하는 대상자 비율은 두 그룹에서 비슷하게 나타났으나 항생제 복용군에서 소득수준 낮음의 비율이 36.6%로 비복용군의 37.8%보다 낮아 항생제 복용군의 소득수준이 좀 더 높은 것을 확인하였다. BMI의 경우 비만 범주의 비율이 항생제 복용군에서 34.1%, 비복용군에서 30.1%로 항생제 복용군에 비만인 대상자가 더 많았고 두 그룹간 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 흡연자의 비율은 항생제 비복용군(2.6%)이 복용군(2.3%)보다 높았으나 음주자의 비율은 항생제 복용군(16.4%)이 비복용군(15.5%)보다 높았으며 모두 통계적으로 유의하였다. 신체활동의 경우 복용군에서 신체활동을 하는 대상자가 37.9%로 비복용군의 36.1%보다 조금 높게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001$). 당뇨 유병자는 항생제 복용군에서 12.7%로 비복용군의 2.3%보다 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.0001$). 염증성 장 질환 유병자의 경우, 항생제 복용군이 0.5%, 비복용군이 0.05%로 복용군이 더 많았고 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Table 6. General characteristics of the study population in men
 (landmark time 4 years)

Characteristic	Antibiotic use				<i>P</i> -value
	Any use		Nonuse		
	N	%	N	%	
Total	226,703	100.00	36,809	100.00	
Age					<.0001
40-49	112,201	49.49	21,540	58.52	
50-59	64,036	28.25	10,206	27.73	
60-69	40,230	17.75	4,157	11.29	
≥70	10,236	4.52	906	2.46	
Income					<.0001
Low	54,419	24.00	9,489	25.78	
Middle	87,328	38.52	13,557	36.83	
High	84,956	37.47	13,763	37.39	
Body mass index					<.0001
Normal weight	80,147	35.35	14,158	38.46	
Overweight	65,271	28.79	10,361	28.15	
Obesity	81,203	35.82	12,273	33.34	
Missing	82	0.04	17	0.05	
Smoking					<.0001
Non-smoker	100,696	44.42	14,528	39.47	
Ex-smoker	34,166	15.07	4,896	13.30	
Current smoker	79,732	35.17	15,659	42.54	
Missing	12,109	5.34	1,726	4.69	
Alcohol					<.0001
No	84,384	37.22	12,232	33.23	
Yes	139,168	61.39	24,087	65.44	
Missing	3,151	1.39	490	1.33	
Physical activity					<.0001
No	102,272	45.11	16,201	44.01	
Yes	119,282	52.62	19,811	53.82	
Missing	5,149	2.27	797	2.17	
Diabetes mellitus					<.0001
No	199,877	88.17	35,947	97.66	
Yes	26,826	11.83	862	2.34	
Inflammatory Bowel Disease					<.0001
No	225,737	99.57	36,793	99.96	
Yes	966	0.43	16	0.04	

Table 7. General characteristics of the study population in women
 (landmark time 4 years)

Characteristic	Antibiotic use				<i>P</i> -value
	Any use		Nonuse		
	N	%	N	%	
Total	210,458	100.00	16,774	100.00	
Age					<.0001
40-49	90,970	43.22	7,699	45.90	
50-59	60,496	28.74	4,624	27.57	
60-69	45,151	21.45	3,224	19.22	
≥70	13,841	6.58	1,227	7.31	
Income					0.0016
Low	77,070	36.62	6338	37.78	
Middle	72,465	34.43	5,566	33.18	
High	60,923	28.95	4,870	29.03	
Body mass index					<.0001
Normal weight	83,416	39.64	7,485	44.62	
Overweight	55,254	26.25	4,232	25.23	
Obesity	71,659	34.05	5,040	30.05	
Missing	129	0.06	17	0.10	
Smoking					0.0167
Non-smoker	196,236	93.24	15,566	92.80	
Ex-smoker	1,630	0.77	126	0.75	
Current smoker	4,841	2.30	443	2.64	
Missing	7,751	3.68	639	3.81	
Alcohol					0.0037
No	171,076	81.29	13,735	81.88	
Yes	34,460	16.37	2,594	15.46	
Missing	4,922	2.34	445	2.65	
Physical activity					<.0001
No	124,710	59.26	10,211	60.87	
Yes	79,744	37.89	6,058	36.12	
Missing	6,004	2.85	505	3.01	
Diabetes mellitus					<.0001
No	183,830	87.35	16,394	97.73	
Yes	26,628	12.65	380	2.27	
Inflammatory Bowel Disease					<.0001
No	209,415	99.50	16,766	99.95	
Yes	1,043	0.50	8	0.05	

2. 항생제 복용과 대장암 발생위험 분석결과

랜드마크 타임(Landmark Time)을 2년과 4년으로 설정하여 대장암(Colorectal cancer) 발생 위험을 확인하기 위해 콕스 비례위험 모형(Cox Proportional Hazards Model)을 이용하여 위험비(Hazard Ratio)를 산출하였고, 항생제 복용군과 비복용군 간의 대장암 발생에 차이가 있는지 알아보기 위해 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier curve)을 그려 두 그룹 간 차이를 검정하였다.

대장암 발생에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들(연령, 소득수준, 체질량 지수(BMI), 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨(Diabetes mellitus), 염증성 장 질환(Inflammatory Bowel Disease)을 통제하기 위해 독립 변수에 포함시켜 분석을 진행하였다. 또한 연령, 소득수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환 유무에 따라 하위집단으로 나누어 대장암의 발생 위험을 분석하였다.

가. 랜드마크 기간 2년 분석 결과

랜드마크 기간 2년에서 성별로 나누어 항생제 복용에 따른 전체 대장암(Colorectal cancer), 결장암(Colon cancer), 직장암(Rectal cancer) 발생 위험비를 확인하였다.

Figure 5~8는 카플란-마이어 생존 곡선을 통해 성별에 따른 항생제 복용군과 비복용군 간의 결장암 및 직장암 발생에 차이가 있는지 비교한 결과이다. 남성의 경우 항생제 복용군이 비복용군에 비해 결장암과 직장암 모두에서 발생위험이 높은 것을 확인할 수 있었는데 Log rank test 를 시행한 결과 결장암에서만 통계적으로 유의하였다($p < .0001$). 여성에서 또한 항생제 복용군이 비복용군보다 결장암 발생위험이 높았고 통계적으로 유의하였으나($p = 0.016$) 직장암은 항생제 복용군이 비복용군보다 발생위험이 낮았고 Log rank test 결과 통계적으로 유의하였다($p = 0.034$).

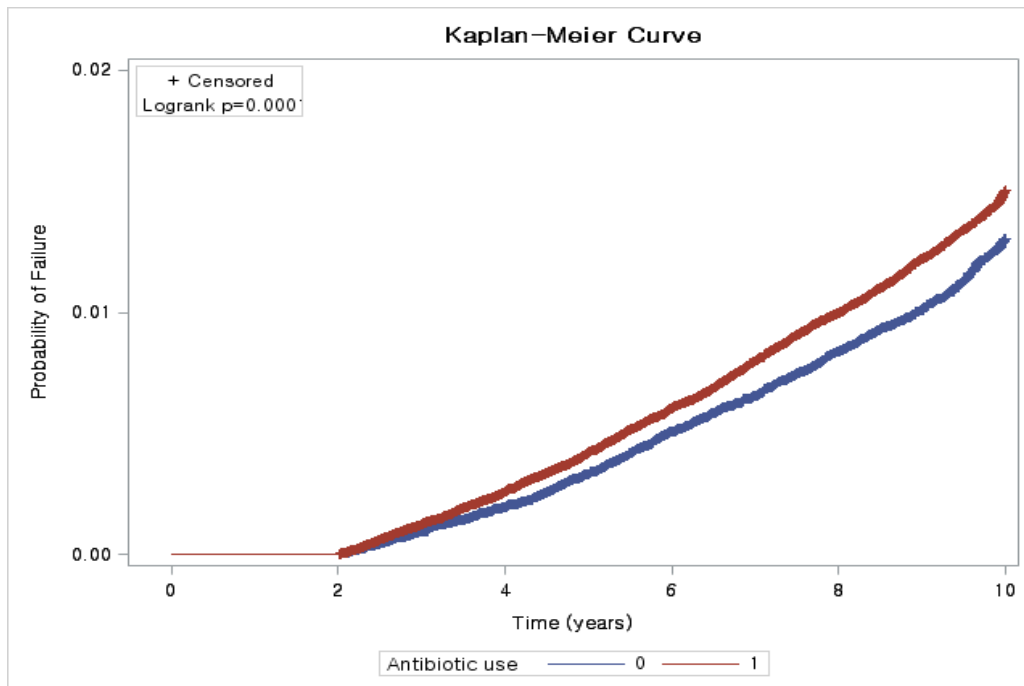


Figure 5. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 2 years)

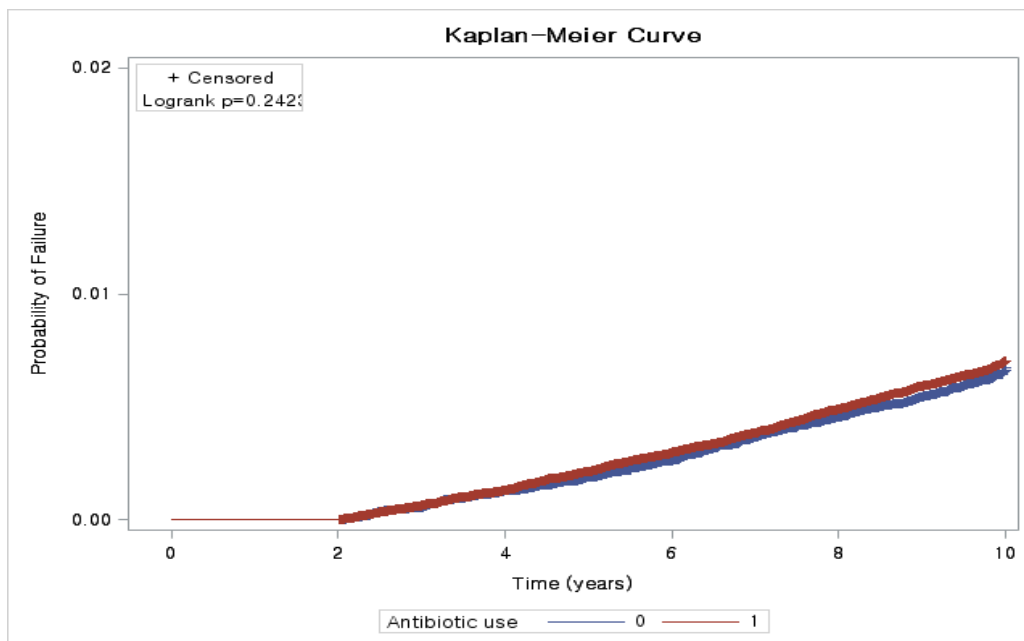


Figure 6. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 2 years)

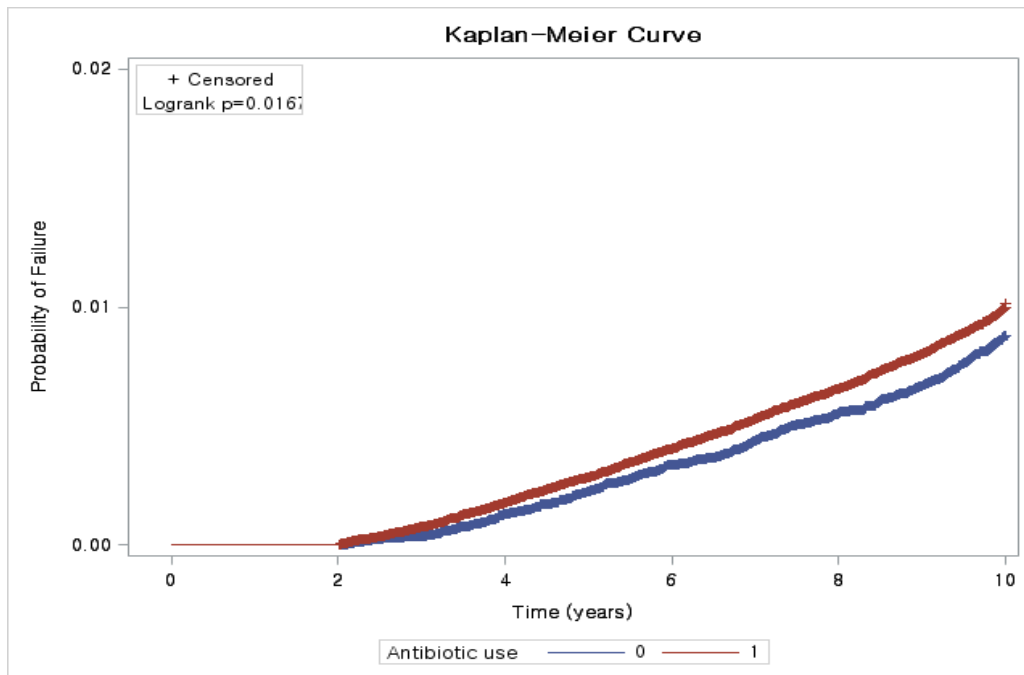


Figure 7. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 2 years)

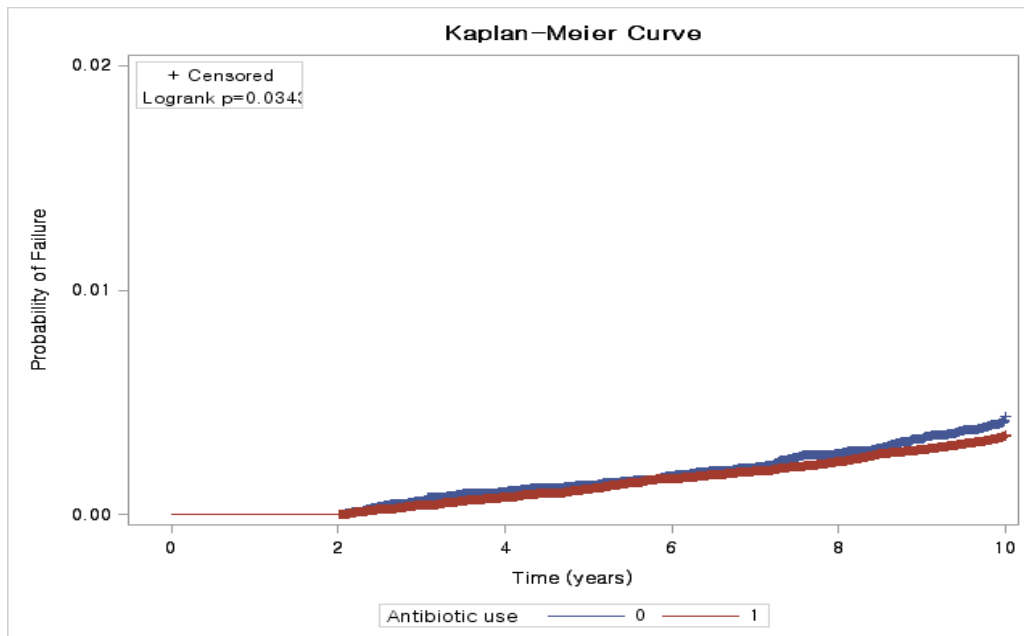


Figure 8. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 2 years)

<Table 8>을 보면 남성의 경우, 공변량들(연령, 소득수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환)로 보정하여 콕스 회귀분석을 수행한 결과, 항생제 복용군이 항생제 비복용군 대비 전체 대장암 발생 위험비가 0.993(95% CI:0.928-1.062), 결장암 발생 위험비가 0.995(95% CI:0.921-1.077), 직장암 발생 위험비가 0.965(95% CI:0.864-1.077)로 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

항생제 복용기간에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 항생제 총 복용기간을 Tertile(lowest tertile: <7, second tertile= 7~21, highest tertile: ≥21)로 구분하여 분석한 결과 전체 대장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹과 second tertile 그룹에서는 대장암 발생위험이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았고 highest tertile 그룹에서 높게 나타났으나 이 또한 유의하지 않았다. 결장암 또한 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹과 second tertile 그룹에서는 발생위험이 낮았고 highest 그룹에서는 발생위험이 높게 나타났으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 직장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹에서는 발생위험이 높게 나타났으나 second tertile 그룹과 highest tertile 그룹에서는 직장암 발생위험이 낮은 것을 확인하였고 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

항생제 누적용량에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 일일상용량(Defined Daily Dose, DDD)과 복용일수를 적용한 후 Tertile(lowest tertile: <5.94, second tertile= 5.94~16.95, highest tertile: ≥16.95)을 기준으로 구분하여 분석한 결과는 항생제 복용기간의 결과와 비슷하였다. 전체 대장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹과 second tertile 그룹에서는 대장암 발생위험이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았고 highest tertile 그룹에서 높게 나타났으나 이 또한 유의하지 않았다. 결장암 또한 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹과 second tertile 그룹에서는 대장암 발생위험이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았고 highest tertile 그룹에서 높게 나타났으나 이 또한 유의하지 않았다. 직장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 lowest tertile 그룹에서는 발생위험이

높게 나타났으나 second tertile 그룹과 highest tertile 그룹에서는 직장암 발생위험이 낮은 것을 확인하였고 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

<Table 9>을 보면 여성의 경우, 공변량들(연령, 소득수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환)로 보정하여 콕스 회귀분석을 수행한 결과, 항생제 복용군이 항생제 비복용군 대비 전체 대장암 발생 위험비가 1.020(95% CI:0.923-1.128)로 높게 나타났고 결장암 발생 위험 또한 1.107(95% CI:0.985-1.244)로 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. 반면에 직장암 발생 위험비는 0.810(95% CI:0.683-0.961)로 항생제 복용군이 비복용군 대비 발생위험이 낮은 것을 확인하였다.

항생제 복용기간에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 항생제 총 복용기간을 Tertile(lowest tertile: <9, second tertile=9~23, highest tertile: ≥23)로 구분하여 분석한 결과 전체 대장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 second tertile 그룹을 제외한 나머지 두 그룹에서 발생위험이 높게 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 결장암에서는 항생제 비복용군 대비 모든 그룹에서 발생위험이 높게 나타났으나 Highest tertile 그룹에서만 1.188(95% CI:1.041-1.355)로 통계적으로 유의하였다. 직장암의 경우, 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 낮게 나타나는 것을 확인하였는데 Highest tertile 그룹에서만 통계적으로 유의하였다.

항생제 누적용량에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 일일상용량(Defined Daily Dose, DDD)과 복용일수를 적용한 후 Tertile(lowest tertile: <6.96, second tertile= 6.96~ 18.80, highest tertile: ≥18.80)을 기준으로 구분하여 분석하였고 결과는 복용기간에 따른 분석과 같았다. 전체 대장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 second tertile 그룹을 제외한 나머지 두 그룹에서 발생위험이 높게 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 결장암에서는 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 결장암 발생위험이 높게 나타났으며 Highest tertile 그룹의 경우, 비복용군 대비

결장암 발생위험비가 1.20 배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다. 직장암의 경우, 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 직장암 발생위험이 낮게 나타났는데 Highest tertile 그룹에서만 통계적으로 유의하였다.

Table 8. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 2 years)

Variables	Colorectal cancer		Colon cancer		Rectal cancer	
	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value
Antibiotic use						
Nonuse	Ref		Ref		Ref	
Any use	0.993 (0.928-1.062)	0.836	0.995 (0.921-1.077)	0.910	0.965 (0.864-1.077)	0.523
Number of prescriptions						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	0.966 (0.885-1.055)	0.445	0.938 (0.846-1.040)	0.225	1.035 (0.899-1.191)	0.633
Second tertile	0.973 (0.896-1.056)	0.509	0.985 (0.896-1.083)	0.750	0.918 (0.801-1.053)	0.221
Highest tertile	1.036 (0.955-1.124)	0.389	1.055 (0.960-1.159)	0.268	0.953 (0.831-1.093)	0.492
Cumulative dosage						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	0.978 (0.899-1.065)	0.611	0.96 (0.869-1.060)	0.423	1.054 (0.920-1.208)	0.449
Second tertile	0.981 (0.902-1.066)	0.651	0.998 (0.906-1.099)	0.962	0.895 (0.777-1.030)	0.121
Highest tertile	1.019 (0.940-1.106)	0.643	1.025 (0.933-1.127)	0.606	0.955 (0.832-1.095)	0.507

† **Multivariable model including age, income, body mass index, smoking, alcohol, physical activity, diabetes mellitus and inflammatory bowel disease**

Table 9. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 2 years)

Variables	Colorectal cancer		Colon cancer		Rectal cancer	
	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value
Antibiotic use						
Nonuse	Ref		Ref		Ref	
Any use	1.020 (0.923-1.128)	0.697	1.107 (0.985-1.244)	0.089	0.810 (0.683-0.961)	0.016
Number of prescriptions						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	1.003 (0.887-1.135)	0.956	1.079 (0.936-1.245)	0.293	0.819 (0.660-1.017)	0.070
Second tertile	0.972 (0.864-1.092)	0.629	1.044 (0.912-1.195)	0.535	0.839 (0.686-1.027)	0.089
Highest tertile	1.080 (0.963-1.210)	0.187	1.188 (1.041-1.355)	0.010	0.775 (0.632-0.950)	0.014
Cumulative dosage						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	1.009 (0.894-1.138)	0.884	1.090 (0.949-1.253)	0.224	0.818 (0.662-1.010)	0.062
Second tertile	0.956 (0.849-1.076)	0.452	1.025 (0.893-1.175)	0.729	0.818 (0.667-1.004)	0.054
Highest tertile	1.092 (0.974-1.225)	0.131	1.200 (1.052-1.370)	0.007	0.796 (0.649-0.976)	0.028

† **Multivariable model including age, income, body mass index, smoking, alcohol, physical activity, diabetes mellitus and inflammatory bowel disease**

나. 랜드마크 기간 4년 분석 결과

랜드마크 기간 4년에서 성별로 나누어 항생제 복용에 따른 전체 결장암(Colon cancer), 직장암(Rectal cancer) 발생 위험비를 확인하였다.

Figure 9~12는 카플란-마이어 생존 곡선을 통해 성별에 따른 항생제 복용군과 비복용군 간의 결장암 및 직장암 발생에 차이가 있는지 비교한 결과이다. 남성의 경우 결장암과 직장암 모두에서 항생제 복용군에서 대장암 발생위험이 높았으나 Log rank test 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. 여성에서는 항생제 복용군이 비복용군에 비해 결장암 발생위험이 높은 것을 확인할 수 있고, Log-Rank test 결과 두 그룹 간 차이는 통계적으로 유의하였으나($p=0.013$) 직장암의 경우 항생제 복용군에서 발생위험이 더 낮았고 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

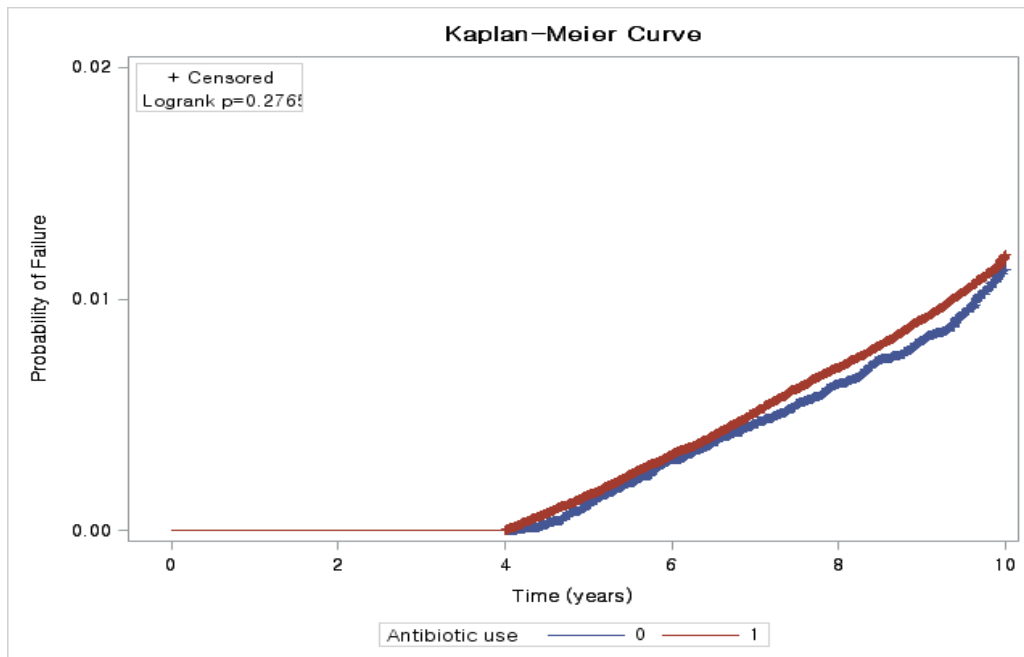


Figure 9. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 4 years)

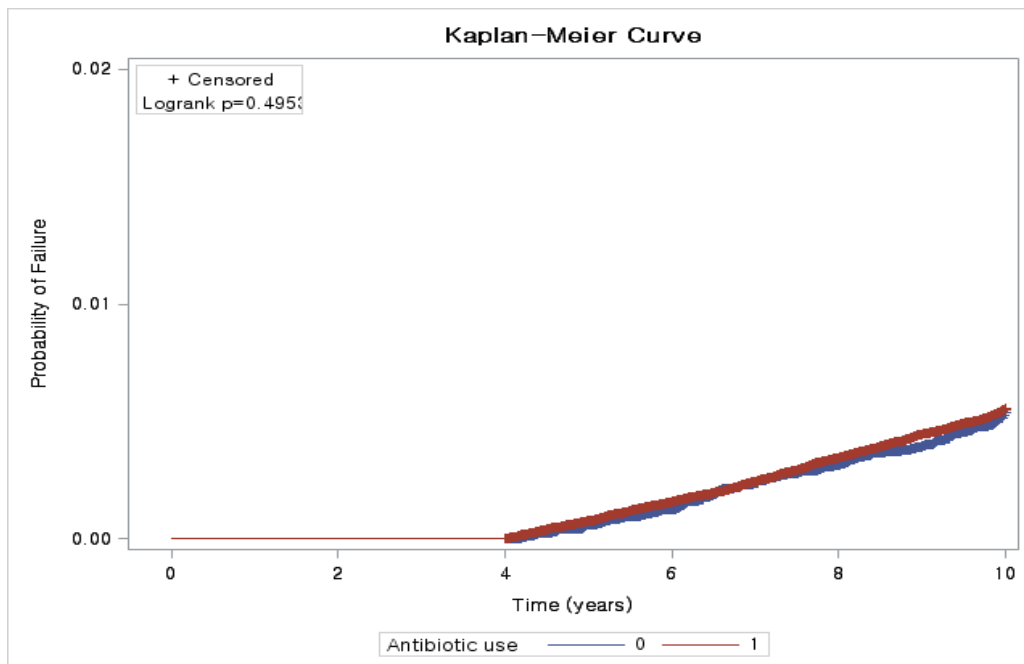


Figure 10. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in men (landmark time 4 years)

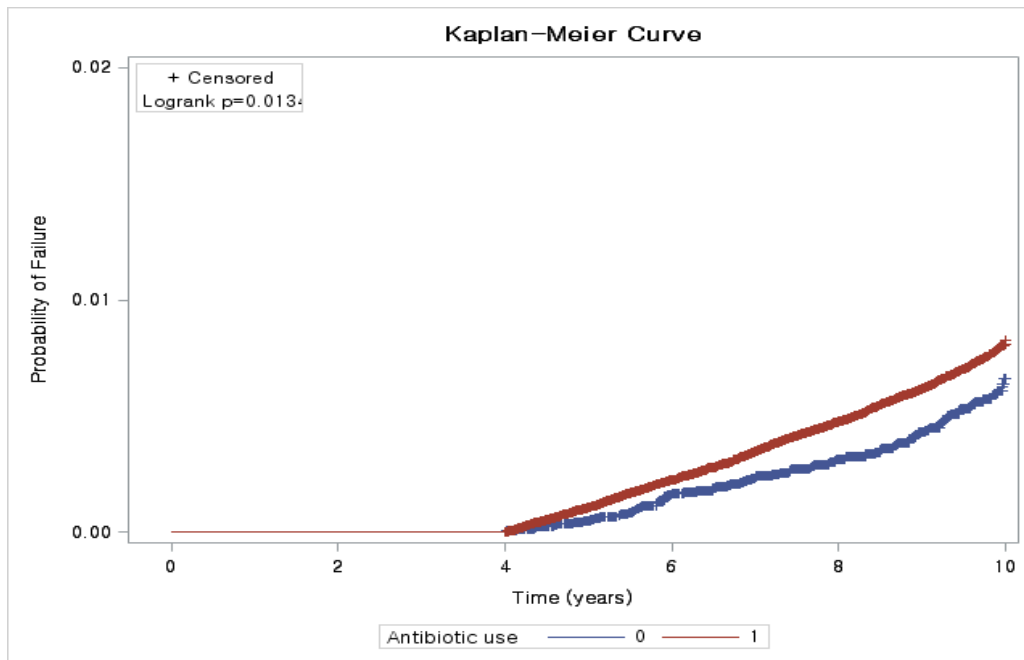


Figure 11. Kaplan-Meier Curve of colon cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 4 years)

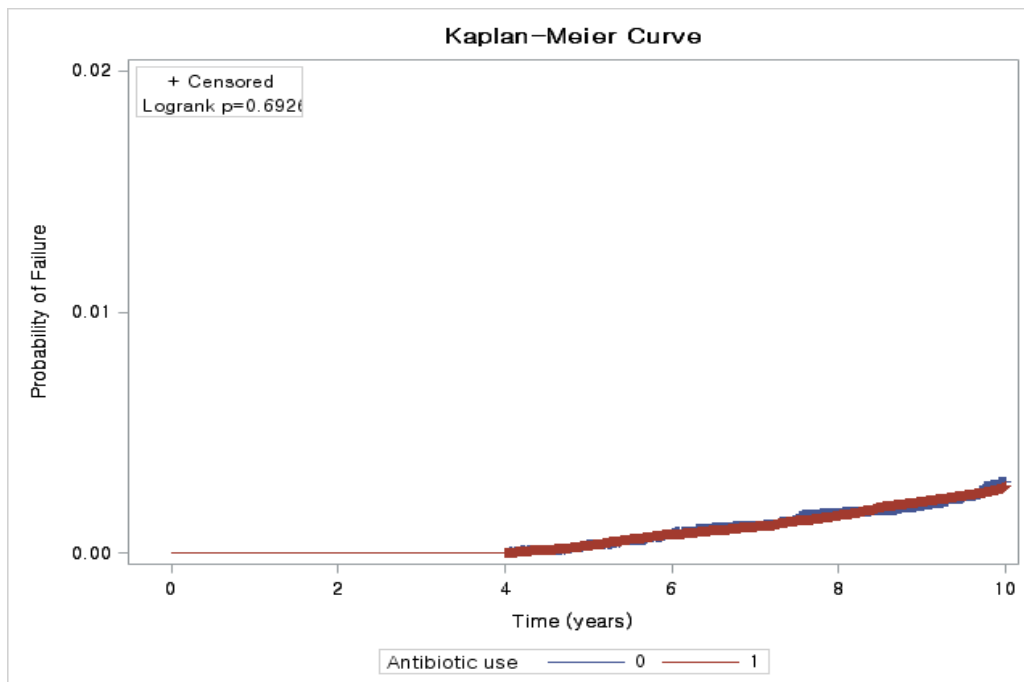


Figure 12. Kaplan-Meier Curve of rectal cancer incidence stratified by antibiotic use in women (landmark time 4 years)

<Table 10>에서 남성의 경우, 공변량들(연령, 소득수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환)로 보정하여 콕스 회귀분석을 수행한 결과, 항생제 복용군이 항생제 비복용군 대비 전체 대장암 발생 위험비가 0.887(95% CI:0.803-0.980), 결장암 발생 위험비가 0.856(95% CI:0.763-0.959), 직장암 발생 위험비가 0.924(95% CI:0.782-1.091)로 직장암을 제외한 나머지에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 통계적으로 유의하게 낮은 것을 확인하였다.

항생제 복용기간에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 항생제 총 복용기간을 Tertile(lowest tertile: <13, second tertile= 13~35, highest tertile: ≥35)로 구분하여 분석한 결과 전체 대장암과 결장암 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 낮게 나타났으며 highest tertile 그룹을 제외하고 모두 통계적으로 유의하였다. 직장암의 경우 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 낮게 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

항생제 누적용량에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 일일상용량(Defined Daily Dose, DDD)과 복용일수를 적용한 후 Tertile(lowest tertile: <10.28, second tertile= 10.28~30.28, highest tertile: ≥30.28)을 기준으로 구분하여 분석하였다. 분석 결과는 복용기간에 따른 분석과 비슷하였다. 전체 대장암과 결장암 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 낮게 나타났으며 highest tertile 그룹을 제외하고 모두 통계적으로 유의하였다. 직장암의 경우 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 낮게 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

<Table 11>을 보면 여성의 경우, 공변량들(연령, 소득수준, BMI, 흡연, 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환)로 보정하여 콕스 회귀분석을 수행한 결과, 항생제 비복용군 대비 전체 대장암 발생 위험비는 1.161(95% CI:0.965-1.398), 결장암 발생 위험비는 1.233(95% CI:0.995-1.529)로 높게 나타났으나 직장암 발생 위험비는 0.871(95% CI:0.639-1.187)로 낮게 나타났고 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

항생제 복용기간에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험을 파악하기 위하여 항생제 총 복용기간을 Tertile(lowest tertile: <18, second tertile= 18~43, highest tertile: ≥43)로 구분하여 분석한 결과, 전체 대장암은 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 발생위험이 높게 나타났고 복용일수가 증가할수록 발생위험이 증가하는 경향을 보였다. 결장암 또한 항생제 총 복용일수가 많아질수록 발생위험이 증가하는 시간-반응 관계(time-response relationship)를 보였으나 이는 Highest tertile 그룹에서만 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(lowest tertile HR:1.165, 95% CI:0.924-1.470. second tertile HR:1.208, 95% CI:0.963-1.514. highest tertile HR:1.310, 95% CI:1.047-1.640). 직장암의 경우, 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 직장암 발생위험이 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다.

항생제 누적용량에 따른 전체 대장암, 결장암, 직장암 발생위험도를 파악하기 위하여 일일상용량(Defined Daily Dose, DDD)과 복용일수를 적용한 후 Tertile(lowest tertile: <13.89, second tertile= 13.89~ 35.17, highest tertile: ≥35.17)을 기준으로 구분하여 분석하였고 결과는 복용기간에 따른 분석과 비슷하였다. 전체 대장암의 경우, 항생제 비복용군 대비 모든 그룹에서 발생위험이 높은 것을 확인하였고 highest tertile 그룹의 경우 1.23 배 유의하게 높게 나타났다. 결장암 또한 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 결장암 발생위험이 높았으며 Highest tertile 그룹의 경우, 비복용군 대비 결장암 발생위험비가 1.32 배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다. 직장암의 경우, 모든 그룹에서 항생제 비복용군 대비 직장암 발생위험이 낮은 것을 확인하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 10. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 4 years)

Variables	Colorectal cancer		Colon cancer		Rectal cancer	
	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value
Antibiotic use						
Nonuse	Ref		Ref		Ref	
Any use	0.887 (0.803-0.980)	0.0179	0.856 (0.763-0.959)	0.008	0.924 (0.782-1.091)	0.350
Number of prescriptions						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	0.864 (0.773-0.966)	0.010	0.817 (0.718-0.929)	0.002	0.977 (0.813-1.175)	0.806
Second tertile	0.883 (0.790-0.987)	0.029	0.872 (0.768-0.992)	0.037	0.863 (0.714-1.042)	0.126
Highest tertile	0.919 (0.821-1.027)	0.137	0.883 (0.776-1.005)	0.060	0.926 (0.767-1.119)	0.428
Cumulative dosage						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	0.873 (0.782-0.975)	0.016	0.826 (0.727-0.939)	0.004	0.986 (0.821-1.184)	0.879
Second tertile	0.865 (0.773-0.968)	0.011	0.847 (0.745-0.964)	0.012	0.851 (0.704-1.030)	0.097
Highest tertile	0.927 (0.829-1.036)	0.183	0.900 (0.791-1.023)	0.106	0.923 (0.764-1.115)	0.405

† Multivariable model including age, income, body mass index, smoking, alcohol, physical activity, diabetes mellitus and inflammatory bowel disease

Table 11. Cox proportional analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 4 years)

Variables	Colorectal cancer		Colon cancer		Rectal cancer	
	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value	Adjusted HR (95% CI)†	<i>p</i> - value
Antibiotic use						
Nonuse	Ref		Ref		Ref	
Any use	1.161 (0.965-1.398)	0.114	1.233 (0.995-1.529)	0.056	0.871 (0.639-1.187)	0.382
Number of prescriptions						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	1.109 (0.907-1.355)	0.314	1.165 (0.924-1.470)	0.196	0.893 (0.636-1.255)	0.514
Second tertile	1.150 (0.946-1.399)	0.161	1.208 (0.963-1.514)	0.102	0.891 (0.640-1.239)	0.492
Highest tertile	1.213 (0.999-1.472)	0.052	1.310 (1.047-1.640)	0.018	0.835 (0.600-1.162)	0.285
Cumulative dosage						
None	Ref		Ref		Ref	
Lowest tertile	1.134 (0.929-1.384)	0.215	1.193 (0.947-1.501)	0.134	0.906 (0.647-1.268)	0.565
Second tertile	1.117 (0.918-1.359)	0.269	1.183 (0.943-1.484)	0.146	0.849 (0.609-1.184)	0.335
Highest tertile	1.229 (1.012-1.492)	0.038	1.318 (1.053-1.650)	0.016	0.863 (0.620-1.201)	0.382

† Multivariable model including age, income, body mass index, smoking, alcohol, physical activity, diabetes mellitus and inflammatory bowel disease

3. 항생제 복용과 대장암 발생위험의 하위집단분석

본 연구에서는 선행 연구에서 대장암 발생의 위험 인자로 알려진 요인들을 독립변수로 선택하였는데, 해당 변수들과 항생제 복용과의 교호작용이 있는지 확인하기 위하여 독립 변수의 유무에 따라 하위집단으로 나누어서 항생제 복용이 대장암(결장암 및 직장암) 발생에 미치는 위험을 콕스비례 위험모형으로 분석하였다. 이 때 하위집단으로 구분하기 위한 변수 외에 다른 변수들을 통제하기 위하여 모두 독립 변수에 포함하여 분석을 진행하였다. 랜드마크 기간을 2년, 4년으로 설정한 경우의 하위집단 분석 결과는 Table 12~15 와 같다.

남성은 연령에 따라서는 50 대에서만 랜드마크 4년인 경우 전체 대장암 발생 위험이 0.79 배(95% CI: 0.67-0.93), 결장암 발생위험이 0.75 배(95% CI: 0.63-0.91)로 유의하였다. 소득수준은 어느 집단에서도 유의한 결과를 확인할 수 없었고 체질량 지수의 경우, 랜드마크 4년에서만 결장암 발생위험이 0.84 배(95% CI: 0.70-1.00)로 유의하게 나타났다. 흡연에 따라서는 랜드마크 4년인 경우 현재 흡연을 하는 그룹에서 모든 발생위험이 유의하게 낮게 나타났다. 랜드마크 2년과 4년 모두에서 음주를 하는 경우 전체 대장암 발생위험이 유의하게 낮은 것을 확인하였고 랜드마크 4년에는 결장암 발생위험 또한 0.81 배(95% CI: 0.70-0.93)로 낮게 나타났다. 신체활동의 경우, 랜드마크 2년과 4년 모두에서 신체활동을 하는 집단에서 항생제 복용을 한 경우 전체 대장암 발생 위험과 결장암 발생위험이 낮게 나타났다. 당뇨병과 염증성 장 질환 모두 랜드마크 4년에서만 질병이 없는 집단에서 전체대장암과 결장암 발생위험이 유의하게 낮게 확인되었다 <Table 12, Table 14>.

<Table 13>과 <Table 15>를 보면, 여성은 연령에 따라서는 유의한 결과를 얻지 못하였고 소득수준 또한 랜드마크 4년에서 소득수준이 낮은 집단에서 항생제 복용을 한 경우만 결장암 발생위험이 1.45 배(95% CI: 1.00-2.12)로 유의하였다. 체질량 지수의 경우 정상 집단에서 랜드마크 4년인 경우 결장암 발생위험이 1.57 배(95% CI: 1.08-2.28)로 유의하게 확인되었다. 흡연은

랜드마크 2 년에서 흡연을 하지 않는 집단의 경우 직장암 발생위험이 0.80 배(95% CI: 0.67-0.96)로 유의하였으며 음주는 랜드마크 2 년에서 음주를 하지 않는 집단의 경우 직장암 발생이 유의하게 낮았으나 랜드마크 4 년결과에서는 음주를 하지 않는 집단이 전체 대장암과 결장암 발생위험이 유의하게 높게 나타났다. 신체활동은 랜드마크 2 년에서는 유의한 결과를 찾아볼 수 없었고 랜드마크 4 년에서 신체활동을 하지 않는 집단이 전체대장암과 결장암 발생위험이 유의하게 높게 나타났다. 당뇨병은 랜드마크 2 년결과에서 질병이 없는 집단이 결장암 발생위험은 높게 나타난 반면 직장암 발생위험은 낮게 나타났고 이는 통계적으로 유의하였다. 염증성 장 질환의 경우, 랜드마크 2 년에서 염증성 장 질환이 없는 집단에서 직장암 발생위험이 유의하게 낮은 것을 확인하였다.

Table 12. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 2 years)

Subgroup	N	Colorectal cancer	Colon cancer	Rectal cancer
		Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age				
40-49	134,711	0.97 (0.85-1.10)	0.93 (0.80-1.08)	1.03 (0.83-1.27)
50-59	75,549	0.95 (0.85-1.07)	0.92 (0.81-1.06)	0.95 (0.79-1.15)
60-69	46,295	1.03 (0.91-1.17)	1.09 (0.94-1.26)	0.89 (0.73-1.10)
≥ 70	12,399	1.10 (0.89-1.37)	1.17 (0.91-1.50)	1.03 (0.71-1.48)
Income				
Low	65,895	1.03 (0.91-1.16)	1.04 (0.91-1.20)	0.95 (0.78-1.16)
Middle	102,827	0.99 (0.88-1.10)	0.96 (0.84-1.09)	1.06 (0.88-1.28)
High	100,232	0.97 (0.86-1.09)	1.00 (0.87-1.14)	0.89 (0.73-1.07)
Body mass index				
Normal weight	96,988	0.94 (0.84-1.04)	0.93 (0.83-1.06)	0.94 (0.78-1.12)
Overweight	76,741	1.09 (0.95-1.24)	1.02 (0.88-1.19)	1.17 (0.94-1.46)
Obesity	95,093	0.99 (0.89-1.11)	1.05 (0.92-1.20)	0.86 (0.72-1.03)
Smoking				
Non-smoker	115,253	1.01 (0.92-1.12)	1.00 (0.89-1.13)	1.06 (0.90-1.26)
Ex-smoker	40,512	0.87 (0.74-1.04)	0.85 (0.69-1.05)	0.81 (0.62-1.07)
Current smoker	101,209	1.02 (0.92-1.13)	1.04 (0.92-1.18)	0.93 (0.79-1.11)
Alcohol				
No	96,985	1.14 (1.02-1.28)	1.13 (0.99-1.28)	1.14 (0.94-1.38)
Yes	168,487	0.99 (0.85-1.00)	0.93 (0.84-1.02)	0.89 (0.77-1.01)
Physical activity				
No	123,233	1.08 (0.98-1.19)	1.05 (0.94-1.17)	1.08 (0.92-1.26)
Yes	139,731	0.91 (0.83-1.00)	0.94 (0.84-1.05)	0.87 (0.74-1.01)
Diabetes mellitus				
No	256,177	0.99 (0.92-1.06)	0.99 (0.92-1.07)	0.96 (0.86-1.08)
Yes	12,777	1.03 (0.70-1.52)	1.03 (0.68-1.58)	1.10 (0.51-2.38)
Inflammatory Bowel Disease				
No	268,530	0.99 (0.93-1.06)	-	-
Yes	424	-	-	-

Table 13. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 2 years)

Subgroup	N	Colorectal cancer	Colon cancer	Rectal cancer
		Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age				
40-49	99,056	0.98 (0.80-1.20)	1.07 (0.85-1.36)	0.78 (0.54-1.12)
50-59	65,614	1.16 (0.94-1.44)	1.25 (0.98-1.60)	0.83 (0.59-1.17)
60-69	49,336	1.02 (0.86-1.20)	1.15 (0.94-1.41)	0.80 (0.61-1.06)
≥ 70	16,000	0.91 (0.71-1.16)	0.92 (0.70-1.20)	0.87 (0.56-1.37)
Income				
Low	84,549	1.01 (0.86-1.19)	1.06 (0.88-1.28)	0.83 (0.63-1.09)
Middle	78,959	1.01 (0.85-1.19)	1.08 (0.88-1.32)	0.80 (0.59-1.07)
High	66,498	1.05 (0.87-1.28)	1.21 (0.97-1.52)	0.79 (0.57-1.11)
Body mass index				
Normal weight	91,931	1.02 (0.87-1.20)	1.15 (0.95-1.39)	0.83 (0.62-1.11)
Overweight	59,902	1.14 (0.93-1.40)	1.22 (0.96-1.54)	0.82 (0.59-1.14)
Obesity	77,954	0.95 (0.80-1.11)	1.00 (0.83-1.21)	0.79 (0.60-1.04)
Smoking				
Non-smoker	214,152	0.99 (0.90-1.10)	1.08 (0.96-1.21)	0.80 (0.67-0.96)
Ex-smoker	1,942	1.49 (0.51-4.29)	2.38 (0.55-10.2)	0.40 (0.11-1.39)
Current smoker	5,807	1.95 (1.06-3.57)	1.84 (0.95-3.58)	1.89 (0.56-6.41)
Alcohol				
No	186,333	1.02 (0.92-1.14)	1.12 (0.99-1.27)	0.81 (0.67-0.97)
Yes	38,355	1.00 (0.77-1.30)	1.03 (0.76-1.38)	0.84 (0.52-1.36)
Physical activity				
No	140,425	1.04 (0.92-1.18)	1.11 (0.97-1.28)	0.83 (0.67-1.02)
Yes	83,119	0.98 (0.82-1.16)	1.09 (0.88-1.34)	0.78 (0.58-1.05)
Diabetes mellitus				
No	218,231	1.04 (0.94-1.15)	1.12 (1.00-1.26)	0.82 (0.69-0.98)
Yes	11,775	0.67 (0.42-1.07)	0.78 (0.45-1.34)	0.54 (0.22-1.36)
Inflammatory Bowel Disease				
No	229,586	1.02 (0.92-1.13)	1.10 (0.98-1.24)	0.81 (0.68-0.96)
Yes	420	-	-	-

Table 14. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in men (landmark time 4 years)

Subgroup	N	Colorectal cancer	Colon cancer	Rectal cancer
		Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age				
40-49	133,741	0.89 (0.75-1.06)	0.83 (0.68-1.02)	0.99 (0.73-1.33)
50-59	74,242	0.79 (0.67-0.93)	0.75 (0.63-0.91)	0.81 (0.62-1.06)
60-69	44,387	0.94 (0.76-1.15)	0.94 (0.75-1.20)	1.00 (0.70-1.42)
≥70	11,142	1.28 (0.85-1.92)	1.29 (0.81-2.06)	1.01 (0.53-1.94)
Income				
Low	63,908	0.91 (0.76-1.08)	0.83 (0.68-1.01)	0.99 (0.74-1.33)
Middle	100,885	0.90 (0.77-1.07)	0.87 (0.72-1.05)	0.99 (0.75-1.32)
High	98,719	0.85 (0.71-1.01)	0.87 (0.71-1.06)	0.80 (0.60-1.06)
Body mass index				
Normal weight	94,305	0.86 (0.74-1.01)	0.84 (0.70-1.00)	0.87 (0.67-1.13)
Overweight	75,632	0.90 (0.74-1.10)	0.83 (0.66-1.04)	1.15 (0.81-1.64)
Obesity	93,476	0.91 (0.76-1.07)	0.90 (0.73-1.10)	0.85 (0.65-1.11)
Smoking				
Non-smoker	115,224	0.93 (0.80-1.08)	0.86 (0.73-1.02)	1.26 (0.95-1.67)
Ex-smoker	39,062	1.01 (0.76-1.34)	0.92 (0.66-1.29)	0.98 (0.63-1.53)
Current smoker	95,391	0.82 (0.71-0.95)	0.84 (0.71-1.00)	0.70 (0.55-0.88)
Alcohol				
No	96,616	1.00 (0.84-1.19)	0.95 (0.78-1.16)	1.16 (0.85-1.57)
Yes	163,255	0.83 (0.74-0.94)	0.81 (0.70-0.93)	0.83 (0.68-1.01)
Physical activity				
No	118,473	0.95 (0.82-1.09)	0.96 (0.81-1.14)	0.83 (0.66-1.04)
Yes	139,093	0.84 (0.73-0.96)	0.77 (0.66-0.90)	1.04 (0.81-1.32)
Diabetes mellitus				
No	235,824	0.88 (0.80-0.98)	0.85 (0.75-0.95)	0.91 (0.77-1.08)
Yes	27,688	0.97 (0.60-1.57)	1.00 (0.58-1.74)	1.22 (0.45-3.29)
Inflammatory Bowel Disease				
No	262,530	0.89 (0.80-0.98)	0.86 (0.76-0.96)	0.92 (0.78-1.09)
Yes	982	-	-	-

Table 15. Subgroup analysis for prediction of colorectal cancer incidence in women (landmark time 4 years)

Subgroup	N	Colorectal cancer	Colon cancer	Rectal cancer
		Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age				
40-49	98,669	1.22 (0.84-1.76)	1.54 (0.97-2.45)	0.73 (0.41-1.30)
50-59	65,120	1.02 (0.72-1.44)	0.96 (0.65-1.41)	0.79 (0.44-1.43)
60-69	48,375	1.23 (0.89-1.73)	1.31 (0.89-1.93)	0.98 (0.57-1.69)
≥ 70	15,068	1.20 (0.75-1.91)	1.23 (0.72-2.08)	1.13 (0.45-2.82)
Income				
Low	83,408	1.27 (0.93-1.73)	1.45 (1.00-2.12)	0.86 (0.52-1.44)
Middle	78,031	1.14 (0.83-1.56)	1.14 (0.79-1.63)	0.88 (0.52-1.49)
High	65,793	1.07 (0.77-1.50)	1.12 (0.76-1.65)	0.87 (0.49-1.53)
Body mass index				
Normal weight	90,901	1.29 (0.95-1.75)	1.57 (1.08-2.28)	0.86 (0.52-1.41)
Overweight	59,486	1.14 (0.80-1.64)	1.20 (0.79-1.81)	0.79 (0.45-1.40)
Obesity	76,699	1.04 (0.76-1.41)	0.98 (0.70-1.38)	0.96 (0.56-1.66)
Smoking				
Non-smoker	211,802	1.14 (0.94-1.37)	1.20 (0.97-1.50)	0.85 (0.62-1.17)
Ex-smoker	1,756	-	-	-
Current smoker	5,284	1.52 (0.55-4.19)	1.76 (0.55-5.66)	1.08 (0.14-8.45)
Alcohol				
No	184,811	1.24 (1.01-1.53)	1.34 (1.05-1.71)	0.95 (0.67-1.34)
Yes	37,054	0.83 (0.55-1.27)	0.84 (0.52-1.34)	0.56 (0.28-1.13)
Physical activity				
No	134,921	1.34 (1.06-1.70)	1.44 (1.09-1.90)	0.99 (0.67-1.46)
Yes	85,802	0.90 (0.67-1.21)	0.93 (0.66-1.31)	0.69 (0.42-1.14)
Diabetes mellitus				
No	200,224	1.16 (0.96-1.40)	1.21 (0.97-1.51)	0.88 (0.64-1.21)
Yes	27,008	1.25 (0.52-3.02)	1.70 (0.55-5.30)	0.76 (0.19-3.09)
Inflammatory Bowel Disease				
No	226,181	1.16 (0.96-1.40)	1.23 (0.99-1.52)	0.87 (0.64-1.19)
Yes	1,051	-	-	-

IV. 고찰

본 연구는 항생제 복용이 대장암 발생에 미치는 영향을 확인하기 위해, 우리나라 인구를 대표하는 국민건강보험공단의 건강검진코호트 자료를 기반으로 수행한 후향적 코호트 연구이다.

연령, 소득수준, 체질량지수, 흡연 및 음주, 신체활동, 당뇨, 염증성 장 질환을 보정하여 분석한 결과, 항생제 복용과 대장암 발생의 관계는 여성과 남성에서 그리고 대장암(결장암 및 직장암) 발생 부위별로 위험이 다르게 나타났다.

남성의 경우, 랜드마크 기간 2년 결과 어느 군에서도 유의한 결과를 얻을 수 없었으나, 랜드마크 기간 4년에서 항생제 비복용군에 비해 복용군이 대장암 발생위험이 낮은 것을 확인할 수 있었는데 이는 직장암을 제외한 전체 대장암과 결장암에서 통계적으로 유의하였다. 그러나 항생제 복용일수가 증가할수록, 항생제 누적복용용량이 증가할수록 발생위험이 조금씩 높아지는 것을 확인하였다. 랜드마크 기간 4년에서, 남성 항생제 고용량 복용군의 기준이 30.28DDD로 여성의 35.17DDD보다 낮은 것으로 말미암아 서론에서 설명했듯이, 남성의 항생제 사용량이 여성보다 낮은 것이 해당 결과에 어느정도 영향을 주었을 것이라고 생각된다. 또한 공변량들로 보정하지 않았을 때는 항생제 비복용군 대비 복용군에서 결장암, 직장암 발생률이 더 높은 반면, 공변량들을 보정하여 콕스회귀 분석을 시행했을 때는 항생제 비복용군 대비 항생제 복용군에서 대장암 발생위험이 감소하는 결과를 보여주었다. 이는 항생제 복용군과 비복용군의 일반적인 특성에 차이가 있기 때문인데, <Table4>와 <Table6>에서 확인할 수 있듯이 항생제 비복용군에서 대장암 발생위험인자로 알려진 흡연자와 음주자의 비율이 높기 때문에 보정 전과 후에 차이가 발생했다고 생각된다.

여성은 랜드마크 기간 2년과 4년 모두 항생제 비복용군에 비해 복용군에서 결장암 발생위험이 증가하는 경향을 보였고, 항생제 복용과 결장암의 관련성에는 시간-용량 반응관계가 있었는데, 랜드마크 4년의 경우 항생제 복용기간이 가장 긴 군에서 결장암 발생 위험이 31%까지 증가하며, 항생제를 저용량으로 복용했을 때와 비교하여 고용량으로 복용했을 때 결장암 발생위험이 더 많이

증가하는 것을 확인하였다. 이로 미뤄봤을 때, 반복적인 항생제 노출은 장내 미생물 다양성에 변화를 지속적으로 일으켜 결장암 발생위험을 높인다고 할 수 있을 것이다. 향후 본 연구에서 사용한 건강검진코호트 자료가 더 오랜 기간의 청구자료를 포함하게 되면, 항생제의 노출 기간과 추적관찰기간을 더 길게 하여 랜드마크 분석을 시행한다면 더 정확히 항생제 복용과 결장암의 관련성을 확인할 수 있을 것이다.

반면, 직장암의 경우 랜드마크 기간 모두에서 항생제 복용군에서 발생위험이 더 낮게 나타났는데 랜드마크 2년의 경우만 유의한 결과를 보였다. 선행연구에서 특히 테트라사이클린계 항생제가 직장암에 대한 예방적 역할을 한다는 것을 찾아볼 수 있었는데, 여러 연구에서 테트라사이클린계 항생제가 항염증 효과와 잠재적으로 종양형성을 억제하는 역할을 하는 것으로 확인되었다 (Tang et al., 2017). 해부학적 위치의 차이에 따른 항생제와 암발생의 연관성에 대한 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않지만, 독소를 생성한다고 알려진 *B. fragilis*, *E. coli*뿐만 아니라 발암성 세균으로 추정되는 *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Enterococcaceae*, *Bacteroides-Prevotella* 등이 장관에 다르게 분포하거나 결장 상피세포가 미생물군에 대한 민감도가 다를 것으로 추정할 수 있다. 일례로, 근위 결장암에서 높은 수준으로 나타났던 *Fusobacterium nucleatum*균이 맹장에서 직장암으로 갈수록 감소한다는 연구결과가 있다 (Mima et al., 2016).

본 연구의 분석결과는 남성의 경우를 제외하고 여성에서 선행 연구결과와 일치하는 것을 확인하였는데, 최근 수행된 메타분석 결과, 항생제를 비복용군과 복용군 두 집단으로 나눠서 대장암 발생위험을 봤을 때는 약한 연관성을 보인 반면, 항생제 노출 집단을 기간에 따라 세분화했을 때 항생제에 많이 노출된 집단에서 대장암 발생위험이 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다 (Sanyaolu et al., 2019).

항생제가 장내 미생물이나 숙주의 신진대사에 미치는 영향이 성별에 따라 차이가 있는지에 대한 연구는 제한적이다. 장내 미생물에 대한 항생제 효과가 성별에 의존한다는 가설을 바탕으로 수행된 동물 모델의 임상 연구에서 항생제 치료 후 16S rRNA 유전자 염기서열 분석을 한 결과, 암컷 생쥐에서 장내 미생

물의 다양성이 현저하게 감소하였고 butyrate로 대표되는 단쇄 지방산(SCFAs)의 농도가 크게 감소한 것을 확인하였으며 수컷 생쥐보다 장내 미생물과 대사 산물 사이의 상관관계가 더 크게 나타났다 (Gao et al., 2019). 비록 인과 관계나 성별 차이가 발생하는 이유에 대해서는 후속 연구에서 여전히 확인할 필요가 있지만 성별에 따라 항생제의 영향이 다르게 나타난다는 이러한 발견은 앞으로 장내 미생물과 숙주의 신진대사에 관한 연구를 수행할 때나 임상적으로 항생제 사용함에 있어서 성별 효과를 고려해야 한다는 점을 시사한다.

분석에 사용된 건강검진코호트 자료는 국민건강보험공단의 청구 자료를 기반으로 구성되어 있기 때문에, 진료비 청구의 목적으로 수집된 자료의 특성상 진료 행위나 약제를 설명하기 위한 목적으로 실제 진단과 다른 상병이 불거나, 상병 입력 오류 등으로 상병이 실제 그 환자를 정확하게 반영하지 못하는 경우가 있으며 자세한 임상적 정보를 포함하지 않아 자료를 이용함에 있어 부정확한 연구를 수행할 수 있다는 단점이 있다. 해당 문제를 극복하기 위해 진단에 대한 조작적 정의를 이용하였지만 이 또한 완벽하게 실제 환자들을 대표한다고 보기는 어렵다는 제한점이 존재한다. 또한 민간 종합검진 수검자 코호트인 이유로 모든 국민의 특성을 반영하지 못한 것은 대표성 측면에서 단점이 될 수 있다. 그러나 표본코호트 자료에 비해 대장암 발생위험을 보정하기 위해 필요한 주요변수인 건강검진 항목(BMI, 흡연, 음주, 신체활동)의 누락이 적다는 장점을 가지고 있다.

또한 본 연구는 청구자료를 후향적으로 확인한 코호트 연구이므로, 항생제 복용군에 속하는 대상자 한 명에서 추적관찰기간 동안 여러 성분의 항생제를 바뀌가며 복용할 수 있기 때문에, 항생제 성분별로 대장암 발생과 어떤 연관성이 있는지 확인할 수 없다는 제한점을 가진다. 선행연구에서, 항생제가 혐기성(anaerobe)인지 호기성(aerobe)인지에 따라 대장암 발생에 차이가 있으며 페니실린 계열을 사용하는 경우 결장암 발생위험이 높게 나타난다고 확인되었다 (Sanyaolu et al., 2019). 따라서 향후 장기간의 대규모 임상시험 또는 전향적 코호트 연구를 통하여 항생제 계열에 따른 대장암 발생위험도를 확인해보는 것이 필요하다.

이 밖에도 건강검진코호트 자료가 대장암 발생에 중요한 역할을 하는 식이 변수를 제공하지 않아 이를 분석대상에 포함하지 못했으며, 미처 발견하지 못한 혼란변수가 있을 수 있다는 점이 제한점으로 존재한다. 본 연구는 무작위배정 임상시험이 아닌 관찰 연구이므로, 항생제 복용군과 비복용군의 여러 일반적인 특성이 다를 수밖에 없다. 따라서 이런 특성들에 대한 변수를 통제한 상태에서 통계분석을 하여야 하는데, 현실적으로 모든 특성들을 다 발견하는 것이 불가능하다는 한계가 있다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 다음과 같은 강점을 지닌다. 우리나라에서는 최초로 대규모 코호트 자료인 건강보험공단 건강검진코호트 자료를 이용하여 항생제 복용과 대장암 발생위험을 확인한 연구로, 대장암 발생의 환경적 위험요인(BMI, 흡연, 음주, 신체활동)과 동반질환을 보정하여 분석하였으며, 분석대상의 성별과 발생부위를 세분화하여 선행연구들보다 항생제가 대장암에 미치는 영향을 상세히 분석하였다.

또한 선행연구에서 용량-반응 관계를 볼 때, 항생제 처방일수만으로 그 영향을 확인한 반면, 본 연구에서는 항생제 누적복용용량을 계산하여 좀 더 정확하게 항생제 복용량에 따라 대장암 발생위험이 얼마나 달라지는지 확인하였다.

현재로서는, 항생제 사용과 대장암 발생 위험에 대한 임상적 권고를 제시할 만한 근거가 충분하지 않다. 그러나 본 연구 결과는 여성에서 결장의 미생물학적 불균형이 암 발생 위험을 증가시킬 수도 있다는 주장을 뒷받침한다. 향후 연구에서는 본 연구의 제한점을 개선하여, 항생제 복용과 대장암 발생의 연관성이 인과관계를 나타낼 수 있는지에 대해서 확인해보아야 할 것이다.

V. 결론

본 연구는 성별 항생제 복용이 대장암(결장암 및 직장암) 발생에 미치는 영향을 파악하기 위해 수행되었으며, 2002년부터 2013년까지 국민건강보험공단 건강검진코호트 자료를 이용하여 2002년 건강검진코호트DB 자격 대상자인 514,866명을 토대로 분석하였다. 인구사회학적 특성과 건강관련 특성으로 구분하여 대장암 발생에 영향을 끼칠 수 있는 독립변수들을 통제하였으며, 콕스 비례위험 모형(Cox Proportional Hazards Model)을 이용하여 분석을 실시하였다. 주요 결과를 요약하면 다음과 같다.

첫째, 성별 항생제 복용에 있어서 랜드마크 4년 결과를 토대로 남성은 86.0%, 여성은 92.6%로 여성이 남성보다 항생제 복용이 더 많으며 항생제 누적용량 또한 tertile 기준으로 highest tertile이 남성은 30.3DDD, 여성은 35.2DDD로 더 높은 것을 확인하였다.

둘째, 결장암의 경우 성별 발생위험이 다르게 나타났다. 남성에서 항생제 복용과 결장암 발생은 랜드마크 2년의 경우 유의한 결과를 얻지 못했고 랜드마크 4년의 경우 항생제를 복용하는 군에서 결장암 발생이 더 낮았다. 그러나 여성의 경우 랜드마크 타임 2년과 4년 모두에서 항생제 복용군에서 결장암 발생위험이 높게 나타나는 것을 확인하였다. 또한 항생제 복용일수와 누적용량이 많아질수록 결장암 발생위험이 증가하는 시간-용량-반응 관계를 보였다.

셋째, 직장암은 성별 구분없이 항생제 비복용군에 비해 복용군에서 발생위험이 낮게 나타났으나 여성에서 랜드마크 2년 결과를 제외하고는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

결론적으로, 본 연구 결과는 항생제에 의해 유발되는 장내 미생물 불균형이 결장 종양 형성에 영향을 미칠 수 있다는 연관성을 뒷받침하는 증거를 제공하며, 항생제 복용과 대장암 발생 위험에 인과관계에 대한 근거가 충분하지 않지만 항생제 사용에 있어서 신중한 판단이 필요하다는 점을 시사한다.

참고문헌

- 건강보험심사평가원. 항생제 사용량 심층분석 및 내성 정보 연계방안 검토. 2017
- 한국 중앙 암등록본부. 2017년 암등록통계. 2019
- Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(24):1907-11.
- Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *Journal of Clinical Oncology* 1983;1(11):710-9.
- Balamurugan R, Rajendiran E, George S, Samuel GV, Ramakrishna BS. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23(8pt1):1298-303.
- Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* 2016;22(6):458-78.
- Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Impact of antibiotic exposure on the risk of colorectal cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(5):534-42.
- Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis* 2013;35(2):249-55.
- Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet (London, England)* 1972;2(7792):1408.
- Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, Nguyen LH, Izard J, Fuchs CS, Garrett WS, Huttenhower C, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut* 2018;67(4):672-8.

- Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011;6(6):e20456-e.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148(6):1258-70.
- Dik VK, van Oijen MG, Smeets HM, Siersema PD. Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case-Control Study. *Dig Dis Sci* 2016;61(1):255-64.
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2011;22(9):1958-72.
- Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal Cancer Incidence in Asian Migrants to the United States and Their Descendants. *Cancer Causes & Control* 2000;11(5):403-11.
- Gagniere J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, Bringer MA, Pezet D, Bonnet M. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):501-18.
- Gao H, Shu Q, Chen J, Fan K, Xu P, Zhou Q, Li C, Zheng H. Antibiotic Exposure Has Sex-Dependent Effects on the Gut Microbiota and Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Amino Acids in Mice. *mSystems* 2019;4(4).
- Gao R, Gao Z, Huang L, Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(5):757-69.
- Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2963-9.
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(6):639-45.

- Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2011;26(11):863-76.
- Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24(6):1207-22.
- Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology* 2013;13(5):321-35.
- Kaur K, Saxena A, Debnath I, O'Brien JL, Ajami NJ, Auchtung TA, Petrosino JF, Sougiannis AJ, Depaep S, Chumanevich A, Gummadidala PM, Omebeyinje MH, Banerjee S, Chatzistamou I, Chakraborty P, Fayad R, Berger FG, Carson JA, Chanda A. Antibiotic-mediated bacteriome depletion in *Apc(Min/+)* mice is associated with reduction in mucus-producing goblet cells and increased colorectal cancer progression. *Cancer Med* 2018;7(5):2003-12.
- Kilkinen A, Rissanen H, Klaukka T, Pukkala E, Heliovaara M, Huovinen P, Mannisto S, Aromaa A, Knekt P. Antibiotic use predicts an increased risk of cancer. *Int J Cancer* 2008;123(9):2152-5.
- Kim D-H, Ahn Y-O, Lee B-H, Tsuji E, Kiyohara C, Kono S. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, alcohol intake, and risks of colon and rectal cancers in Korea. *Cancer Letters* 2004;216(2):199-205.
- Knight DJ, Girling KJ. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9371):1831.
- Lee EJ, Park J, Lee G, Kim D-S. The Use of Broad-spectrum Antibiotics and Antibiotics to Treat Antimicrobial-Resistant Bacteria. *Yakhak Hoeji* 2019;63(1):43-53.
- Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Gordon JI, Turnbaugh PJ, Knight R. The Human Microbiome Project. *Nature* 2007;449(7164):804-10.

- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124(4):837-48.
- Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2009;124(10):2406-15.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003;348(10):919-32.
- Mantovani A. Inflammation by remote control. *Nature* 2005;435(7043):752-3.
- Mima K, Cao Y, Chan AT, Qian ZR, Nowak JA, Masugi Y, Shi Y, Song M, da Silva A, Gu M, Li W, Hamada T, Kosumi K, Hanyuda A, Liu L, Kostic AD, Giannakis M, Bullman S, Brennan CA, Milner DA, Baba H, Garraway LA, Meyerhardt JA, Garrett WS, Huttenhower C, Meyerson M, Giovannucci EL, Fuchs CS, Nishihara R, Ogino S. *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Carcinoma Tissue According to Tumor Location. *Clinical and translational gastroenterology* 2016;7(11):e200-e.
- Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014;124(10):4212-8.
- Myung DS, Joo YE. Gut Microbial Influence and Probiotics on Colorectal Cancer. *The Korean Journal of Gastroenterology* 2012;60(5):275-84.
- Nam CM, Zelen M. Comparing the survival of two groups with an intermediate clinical event. *Lifetime Data Anal* 2001;7(1):5-19.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):65-80.
- Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obesity Reviews* 2010;11(1):19-30.
- Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Pædiatrica* 1999;88(430):47-57.

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019;14(2):89-103.
- Sanyaolu LN, Oakley NJ, Nurmatov U, Dolwani S, Ahmed H. Antibiotic exposure and the risk of colorectal adenoma and carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis* 2019.
- Saus E, Iraola-Guzman S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldon T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med* 2019;69:93-106.
- Schroder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, Tacconelli E. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1800-6.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859-904.
- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2133-42.
- Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(1):69-75.
- Song N, Shin A, Jung HS, Oh JH, Kim J. Effects of interactions between common genetic variants and smoking on colorectal cancer. *BMC Cancer* 2017;17(1):869.
- Tamas K, Walenkamp AM, de Vries EG, van Vugt MA, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJ, Hospers GA. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev* 2015;41(8):671-9.
- Tang X, Wang X, Zhao YY, Curtis JM, Brindley DN. Doxycycline attenuates breast cancer related inflammation by decreasing plasma lysophosphatidate concentrations and inhibiting NF- κ B activation. *Molecular cancer* 2017;16(1):36-.

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
- Trimbath JD, Giardiello FM. Genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002;16(11):1843-57.
- Wang JL, Chang CH, Lin JW, Wu LC, Chuang LM, Lai MS. Infection, antibiotic therapy and risk of colorectal cancer: a nationwide nested case-control study in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2014;135(4):956-67.
- Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011;9(4):233-43.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2009;100(4):611-6.
- Zhang J, Haines C, Watson AJM, Hart AR, Platt MJ, Pardoll DM, Cosgrove SE, Gebo KA, Sears CL. Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989-2012: a matched case-control study. *Gut* 2019;68(11):1971-8.

Appendix table 1. Antibiotic class and Principle component code

Antibiotic class	ATC code	Principle component code	Dosage	1DDD
aminoglycoside	J01GA01	232101BIJ	1.00	1.00
	J01GB04	179401BIJ	1.00	1.00
	J01GB06	106803BIJ	0.20	1.00
	J01GB10	223801BIJ	1.00	1.00
		223802BIJ	0.50	1.00
cephalosporin	J01DB01	129402ACH	0.50	2.00
		193101ACH	0.50	2.00
		193101ATB	0.50	2.00
	J01DB04	125701BIJ	1.00	3.00
	J01DB05	125304ACH	0.50	2.00
	J01DB06	130001BIJ	1.00	3.00
		130002BIJ	2.00	3.00
	J01DB09	130101ACH	0.25	2.00
		130102BIJ	1.50	2.00
		130105ACH	0.50	2.00
	J01DB11	128101ACH	0.25	2.10
	J01DB12	128501BIJ	1.00	3.00
		128503BIJ	0.50	3.00
	J01DC02	128903ATB	0.30	0.50
		129001BIJ	1.50	3.00
		129003BIJ	0.75	3.00
	J01DC03	125401BIJ	1.00	6.00
	J01DC04	125201ACH	0.25	1.00
		125204ATR	0.38	1.00
	J01DC05	127201BIJ	1.00	4.00
		127203BIJ	0.50	4.00
	J01DC07	127301BIJ	1.00	4.00
	J01DC09	126501BIJ	1.00	4.00
126502BIJ		0.50	4.00	
J01DC10	128001ATB	0.25	1.00	
J01DC12	126601BIJ	1.00	4.00	

Antibiotic class	ATC code	Principle component code	Dosage	1DDD
	J01DC14	159501BIJ	0.50	2.00
	J01DD01	127101BIJ	1.00	4.00
		127102BIJ	2.00	4.00
		127103BIJ	0.50	4.00
	J01DD02	128301BIJ	1.00	4.00
	J01DD04	128801BIJ	1.00	2.00
		128802BIJ	0.25	2.00
		128804BIJ	0.50	2.00
	J01DD08	126301ACH	0.10	0.40
	J01DD10	126201ATB	0.50	1.00
	J01DD13	127901ATB	0.10	0.40
	J01DD14	128602ACH	0.20	0.40
	J01DD15	125901ACH	0.10	0.60
	J01DD16	126001ATB	0.10	0.40
	J01DD17	474401ATB	0.08	0.45
		474402ATB	0.10	0.45
	J01DD62	329900BIJ	1.00	4.00
J01DH51	329300BIJ	0.25	2.00	
macrolide	J01FA01	154001ACH	0.25	1.00
	J01FA06	225301ATB	0.15	0.30
		225302ATB	0.05	0.30
	J01FA09	134901ATB	0.25	0.50
		134904ATB	0.50	0.50
		134904ATR	0.50	0.50
	J01FA10	112701ATB	0.25	0.30
	J01FF01	135401ACH	0.15	1.20
J01FF02	184201ACH	0.25	1.80	
	184203ACH	0.50	1.80	
others	J01RA04	311000ATB	0.36	4.50
	J01XA01	247203BIJ	1.00	2.00
		247205BIJ	0.50	2.00
	J01XC01	229101ATB	0.25	1.50

Antibiotic class	ATC code	Principle component code	Dosage	1DDD
	J01XD01	194101ATB	0.25	1.50
	J01XX04	230801BIJ	2.00	3.00
	J01XX08	412901ATB	0.60	1.20
penicillin	J01CA01	108603BIJ	0.50	6.00
	J01CA04	108101ACH	0.25	1.50
		108103ACH	0.50	1.50
		108201BIJ	1.00	3.00
	J01CE08	115502BIJ	1.27	3.60
	J01CR01	328500BIJ	0.75	6.00
		328600BIJ	1.50	6.00
	J01CR02	310500ATB	0.19	1.50
		310600ATB	0.38	1.50
		310700ATB	0.63	1.50
		328900BIJ	0.60	3.00
		329000BIJ	1.20	3.00
		380000ATB	0.50	1.50
		381500BIJ	0.75	3.00
		440100ATB	1.00	1.50
	462000ATB	0.50	1.50	
	J01CR03	329700BIJ	1.60	1.50
J01CR04	233701ATB	0.38	1.50	
quinolone	J01MA	428901ATB	0.10	0.20
	J01MA01	203901ATB	0.10	0.40
		203904ATB	0.20	0.40
	J01MA02	134103ATB	0.29	1.00
		134105ATB	0.50	1.00
		134105ATR	0.50	1.00
		134108ATR	1.00	1.00
		134109ATB	0.75	1.00
	J01MA06	203301ATB	0.10	0.80
		203302ACH	0.20	0.80
J01MA07	184903ATB	0.44	0.40	

Antibiotic class	ATC code	Principle component code	Dosage	1DDD
		184904ATB	0.20	0.40
	J01MA12	183201ATB	0.10	0.50
		183202ATB	0.25	0.50
		183203ATB	0.50	0.50
	J01MA14	380301ATB	0.40	0.40
	J01MA15	442901ATB	0.32	0.32
	J01MA22	242201ATB	0.15	0.45
Sulfonamides and trimethoprim	J01EE01	311500ATB	0.48	2.40
tetracycline	J01AA02	149501ACH	0.10	0.10
		149501ATB	0.10	0.10
		149701ACH	0.10	0.10
		149701ATB	0.10	0.10
	J01AA06	207403ACH	0.50	1.00
	J01AA07	236701ACH	0.25	1.00
	J01AA08	195903ACH	0.05	0.20

= ABSTRACT =

A Study on the Effect of Antibiotic Use on the Incidence of Colorectal
cancer : using National Health Insurance Service Physical Health
Examination Cohort (NHIS-PHEC)

Boo-Kyung Choi

Department of Biostatistics

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Chung Mo Nam, Ph.D.)

Background and Purpose

Colorectal cancer is an increasingly global health problem, and mortality and prognosis is not good. The risk factors of colorectal cancer include genetic factors such as the family history of colorectal cancer and environmental factors such as obesity, smoking and eating habits. Previous studies have shown that changes in the microbial composition and imbalance in the intestine can also increase the risk of colorectal cancer.

The external environmental factors that cause intestinal microbial imbalance are antibiotics, and if the diversity of intestinal microorganisms is destroyed and dysbiosis, the host's immune response will play an abnormal role, increasing the risk of inflammatory bowel disease and colon cancer. Based on 2017, Korea has a very high prescription rate for a wide range of antibiotics compared to the OECD average, which is a difference based on gender. Therefore, we hope to determine through this study the extent to which the effects of the use of gender antibiotics on the incidence of colorectal cancer (colon and rectal cancer) and its risk.

Subject and Methods

This study was conducted using data from 2002 to 2013 from the National Health Insurance Service Physical Health Examination Cohort (NHIS-PHEC). The landmark analysis was

carried out in order to remove the suspected Guarantee-time Bias, which were suspected to be too high in the survival function of the dosage group. The landmark time is set to 2 years (2004-2005) and 4 years (2004-2007) and during the two-year of Washout Period, even the subjects who were diagnosed with any cancer and the dead were excluded from the analysis.

In addition, 498,960 people and 490,744 people were selected as subjects of study after death or colorectal cancer patients were excluded from the landmark time, and analyzed by dividing them into user and non-user to whether they were taking antibiotics. Chi square test was performed to master the general characteristics of subject and calculated the hazard ratio using cox proportional hazards regression and kaplan-meier curve, which is conditioned by colorectal cancer, was drawn to identify the difference among groups. According to the variables, the relationship between taking antibiotics and developing colorectal cancer was analyzed. Every analysis in this study was done through SAS version 9.4.

Results

The results showed that women took more antibiotics than men, and that the risk of each occurrence is varied depending on primary site and sex. For men, both landmark times have a lower risk of colon and rectal cancer in the antibiotic group. However, except for the risk of colon cancer in landmark time 4years, no attention was obtained. In the case of women, both landmark times tend to have a high risk of colon cancer in the group of antibiotics and a time-dose-response relationship. The risk of colon cancer increased to 31 percent in group of the longest antibiotic days where the landmark time 4 years. We found increased risk of colon cancer when taken in high doses compared to low-volume antibiotics. On the contrary, rectal cancer is less dangerous in antibiotic-taking groups, and only landmark time 2years of attention are paid to it.

Conclusions

In this study, the association with antibiotics use and risk of colon cancer varies depending on sex. In women, taking antibiotics not only increases the risk of colon cancer, but also indicates a time-dose-response relationship. However, long-term, large-scale, randomized trials are needed to confirm the effects of antibiotics on colorectal cancer.

Keyword: Colorectal cancer, Microbiota, Antibiotic, Sex, Landmark analysis