

## 대장-직장암 환자의 담즙 및 피하지방조직의 분석

조선대학교 의과대학 외과학교실 및 임상병리학교실\*

서 종 권·김 정 용·문 대 수\*

= Abstract =

### The Analysis of Bile and Subcutaneous Fat Tissue in the Colorectal Cancer Patients

Jong Kweon Seo, M.D., Cheong Yong Kim, M.D. and Dae Soo Moon, M.D.\*

*Department of Surgery, Clinical pathology\*, Collage of Medicine, Chosun University*

The role of dietary fat on the colorectal carcinogenesis is not yet clear so far, but intake of large amount of animal fat increase the formation of the secondary bile acids and free radicals in colon, so promote the proliferation of the intestinal crypt cells. This relationship were reviewed in many epidemiologic and experimental studies. The purpose of this study is to access the hypothesis of a relationship between the type of habitual diet and lipid metabolism in the colorectal cancer patients by analysing the bile acids content and fatty acids composition of abdominal subcutaneous adipose tissue. We studied 15 colorectal cancer patients and 10 control patients who had same body mass index excluding the patients with other malignancy, liver or endocrine disease. The results of the study are follows: 1) When it comes to bile content, patients and control had 118,000.0 mmol/L, 67,637.5 mmol/L respectively(P=0.02). Which seem to be a strong evidence that high bile content bears a considerable condition on the development of colorectal cancer. 2) However, the analysis of subcutaneous fat tissue reveals that one of saturated fatty acid, stearic acid consists of fat tissue is less in patients than in controls: 2.9 mg/g tissue for patients and 3.3 mg/g tissue for control(P=0.03). Given the fact that both groups showed little difference as far as consisting elements of other fatty acid are concerned, the consisting elements of dietary fat are not thought to be direct cause of carcinogenesis, at least to Korean colorectal patients. 3) In another comparison, patients showed lower saturation index(S/O ratio) recording 0.06, whereas control did 0.07(P=0.04). This is believed to be caused by the function of systemic secreting agents from tumor and also be the result of more conversion of stearic acid into oleic acid because  $\Delta$ -9-desaturase is not properly inhibited by linoleic acid.

**Key Words:** Colorectal cancer, Subcutaneous fat tissue, Bile content, Saturated fatty acid, Saturation index

\* 본 논문은 1995년 외과 추계 학술대회에서 구연되었으며, 1994년 조선대학교 학술연구비의 지원에 의한 것임.

## 서 론

대장 및 직장에 발생하는 악성종양이 식이 습관과 어떤 밀접한 관계가 있다는 것은 이미 오래 전부터 잘 알려져 있다. 특히 식이 지방과의 관계는 다각적인 연구를 통해서 그 관계를 규명하기 위한 노력이 진행 중이기는 하지만 구체적으로 어떤 식으로 영향을 주는지에 대해서는 아직도 완전히 규명되지 않은 상태이다. 현재까지의 보고된것중 여러 가지 동물실험을 통해서 밝혀진 바에 의하면, 동물성 지방(포화지방)의 과다섭취시에 대장강내에서 이차 담즙산(secondary bile acid)의 생성이 증강되고 유리지방산(free fatty acid)의 증가를 유도하여, 장내 선와세포(crypt cell)의 증식을 유발함으로써 대장 및 직장 내에 악성종양을 발생시키는 것으로 알려져 있으며<sup>6,14,22,23)</sup>, 이는 여러 역학적 연구에서도 확인되었다<sup>4,5,25)</sup>. 그러나 사람과 동물과의 해부학적 구조 및 생화학적 구성이 다르기 때문에 이러한 동물 실험을 사람에게 적용시키는데에는 무리가 따르고, 역학적 연구에서도 개인마다 식이 습관이 다르고 한 개인에서도 연령의 변화에 따라 식이 습관도 변할 수 있기 때문에 대상환자의 이야기만으로 섭취한 음식물 조성의 정확한 양을 알 수 없을 뿐 아니라, 식이 지방 외에 여러 영양소를 섭취하기 때문에 영양소간의 상호 작용으로 지방의 형태가 변할 수 있으므로, 이로서는 장기간의 정확한 지방 섭취 형태와 그 평균이 반영되었다고 보기에는 많은 어려움이 있다. 이에 본 저자들은, 대장-직장암 환자에서 식이 지방 섭취의 형태를 알아보기 위해 반감기가 600~700일로 최소 2~3년간의 식사형태 및 생체내 지방대사의 변화를 비교적 안정적으로 반영하는 피하지방조직을 분석함과 동시에<sup>3,7)</sup> 담즙의 구성 성분을 분석함으로써 대장-직장암 환자에서 담즙 성분의 변화 및 지방대사와의 관계를 규명해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

환자군은 1995년 1월부터 7월까지 본 조선대학교 부속병원 외과에서 대장-직장암으로 진단받은 환자로서 체중의 변화가 없거나 1개월 이내의 체중감소가 있으

며 대장-직장암 외의 악성종양 및 내분비계 질환, 대사성 질환, 간-담도계 질환 등이 동반되지 않고 수술의 과거력이 없는 15예를 대상으로 하였다.

대조군은 대부분 급성복증 및 혈복증 등으로 개복술을 시행한 환자로 환자군과 연령, 성별 및 체용적 지수(body mass index)가 비슷한 환자로 악성종양, 내분비계 질환, 대사성 질환, 간-담도계 질환 등이 동반되지 않은 환자 10예를 대상으로 하였다.

### 2) 시료의 채취

전 환자에 있어서 복부절개와 동시에 피하지방조직을 약 3~5 gm 가량을 채취하고 담낭에서는 약 8~10 cc 가량의 담즙을 채취후, 분석할 때까지 영하 80°C의 냉동실에 보관하였다.

### 3) 분석 방법

담즙 성분의 분석에는 photometer 4020을 사용하였다. 표준액(standard)과 채취된 표본(sample) 100 mL에 각각 효소액 500 μl를 가하여 37°C에서 10분간 방치한 후 반응 정지액 500 μl를 가하여 photometer 4020으로 540nm에서 흡광도를 구하였고, 동일한 검체에 효소액 대신 blank 액을 사용하여 동일한 조작을 한 후 역시 같은 방법으로 흡광도를 구하여 분석하였다. bile content의 양은 다음과 같이 구하였다.

$$\text{bile의 양} = \frac{\Delta A \text{ sample}}{\Delta A \text{ standard}} \times \text{standard 농도}$$

피하 지방 조직의 분석에는 capillary gas chromatography를 사용하였으며 그 작동 조건은 Table 1에 요약하였다. 채취된 지방 조직중 약 250 mg을 절제하여 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> methanol을 5 mL 섞은 후 45분간 증탕으로 가열하여 지방산을 메틸에스테르화하였다. 여기에 다시 petroleum ether 4 mL와 증류수 2 mL를 첨가하여 2,000 r.p.m.으로 5분간 원심분리한 후 메틸에스테르화된 지방산이 들어있는 상층액을 전조시켰다. 상층액 전조에는 질소가스를 이용하였다. 전조된 상층액을 chloroform에 녹여서 capillary gas chromatography에 투여함으로써 최종적으로 지방산의 구성을 분석하였다.

지방산의 분석은 포화지방산으로 myristic acid,

**Table 1.** Operating conditions of gas chromatography

Instrument	: Chrompack 사
Column	Capillary CP-SIL88 (50 m × 0.32 mm)
Carrier gas	: Nitrogen 80KPa
Detector	: Flame ionized detector
Make-up gas	: Nitrogen
Detector Temp*	: 250°C
Injector Temp*	: 230°C
Oven Temp*	: 140°C (Hold 1 min) : 2.5°C/min(Hold 9 min)

Temp\*: Temperature

**Table 2.** Bile content

	Control (mmol/L)	Patients (mmol/L)
Bile content	67637.5 ± 44505.3	118000.0 ± 16558.8

palmitic acid, steric acid를 측정하였고, 단일불포화지방산으로는 palmitoleic acid, oleic acid를 측정하였으며, 과불포화지방산으로 linoleic acid, linolenic acid를 측정하였다.

#### 4) 결과 처리

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 그 검정은 SPSS 프로그램을 사용한 T-test로 시행하였고, P-value가 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

## 결 과

### 1) 담즙산의 분석 결과

순수한 bile content의 양은 대조군에서 67637.5 ± 44505.3 mmol/L, 환자군에서 118000.0 ± 16558.8 mmol/L로 환자군이 대조군보다 더 많게 나타났다. P-value는 0.02로 통계적 유의성이 있었다(Table 2).

### 2) 피하 지방 조직에서 지방산의 분석 결과

각각의 지방산을 분석한 결과 포화지방산중 하나인 stearic acid는 대조군에서 3.33 ± 0.40 mg/g tis-

**Table 3.** Fatty acid composition of subcutaneous fat

Fatty acid	Control (mg/g tissue)	Patients mg/g tissue)
Myristic acid	2.11 ± 0.38	2.07 ± 0.66
Stearic acid	3.33 ± 0.40	2.90 ± 0.42
Palmitic acid	18.11 ± 4.49	16.72 ± 1.56
Oleic acid	43.58 ± 3.85	43.65 ± 2.85
Palmitoleic acid	6.23 ± 0.50	6.38 ± 0.58
Linoleic acid	16.43 ± 1.63	15.90 ± 1.34
Linolenic acid	1.11 ± 0.45	1.15 ± 0.33

**Table 4.** Fatty acid composition-according to degree of saturation

	Control (mg/g tissue)	Patients (mg/g tissue)
Saturatory FA*	23.55 ± 4.60	21.70 ± 1.83
Monounsaturatory FA*	49.82 ± 3.81	50.04 ± 3.19
Polyunsaturatory FA*	17.54 ± 1.52	17.05 ± 0.58

FA\*: fatty acid.

sue, 환자군에서 2.90 ± 0.42 mg/g tissue로 나와 통계적 유의성이 있게(P=0.03) 대조군에서 약간 증가된 소견을 보였으며, mirystic acid와 palmitic acid 역시 대조군에서 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었으며, 기타 다른 지방산 역시 큰 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

지방산의 포화도에 따른 분석으로 대조군과 환자군을 비교한 결과, 포화지방산은 23.55 ± 4.60 mg/g tissue, 21.70 ± 1.83 mg/g tissue로 각각 나타났으며, 단일불포화지방산은 49.82 ± 3.81 mg/g tissue, 50.4 ± 3.19 mg/g tissue로 나타났고, 과불포화지방산은 17.54 ± 1.52 mg/g tissue, 17.05 ± 1.46 mg/g tissue로 나타나 단일불포화지방산은 환자군에서 약간 높게 나타나고 포화지방산과 과불포화지방산은 낮게 나타났으나 모두 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

섭취한 식이 지방의 형태를 직접 반영하는 단일불포화지방산과 과불포화지방산의 비율(M/P ratio)을 보면 대조군에서 2.86 ± 0.32, 환자군에서 2.95 ± 0.37로 나타나 환자군에서 그 비율이 약간 높기는 하지만 통계적 유의성은 없었고, 과불포화지방산과 포화지방산

5. Fatty acid composition-according to ratio

	Control	Patients	P-value
M*/P** ratio	2.86±0.32	2.95±0.37	NS <sup>1</sup>
P**/S' ratio	0.78±0.23	0.79±0.09	NS <sup>1</sup>
F1+F2/F3 ratio	4.20±0.45	4.23±0.49	NS
Saturation index(S/O ratio)	0.07±0.01	0.06±0.01	0.04

M\*: Monounsaturatory fatty acid(F1)  
 P\*\*: Polyunsaturatory fatty acid(F3)  
 S': Saturatory fatty acid(F2)  
 NS<sup>1</sup>: Non-specific

Table 6. Diglycerids composition

	Control (mg/g tissue)	Patients (mg/g tissue)
Diglycerides	67.14±0.32	65.35±2.94

의 비율(P/S ratio)은 대조군에서 0.78±0.23, 환자군에서 0.79±0.09로 나타나 역시 양자간에 특별한 차이를 발견할 수 없었다. 또한 단일불포화지방산(F1)과 포화지방산(F2)은 desaturase에 의해 전환(conversion)될 수 있는 관계이기 때문에 양자를 합한 값과 과불포화지방산(F3)과의 비율(F1+F2/F3 ratio)을 보면 대조군에서 4.20±0.45, 환자군에서 4.23±0.49로 나타나 역시 통계적 유의성은 없었다. 지방산의 포화도를 나타내는 saturation index로 stearic acid와 oleic acid와의 비율(S/O ratio)을 비교해 보았는데 그 결과 대조군에서 0.07±0.01, 환자군에서 0.06±0.01로 나타나 환자군의 S/O ratio가 더 낮게 나타났으며 P-value는 0.04로 통계적 유의성이 있었다(Table 5).

유리지방산인 diglyceride(stearic acid, oleic acid, palmitic acid, myristic acid)의 조성을 살펴보면 대조군에서 67.14±5.66 mg/g tissue, 환자군에서 65.35±2.94 mg/g tissue로 대조군에서 약간 더 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다(Table 6).

고 찰

지방의 섭취는 경제 문화적 차이뿐 아니라 개인의

Table 7. Results

Data	Control	Patients	P-value
Bile contents	67637.50	118.000.0	P=0.02
Steraic acid	3.31	2.90	P=0.03
S/O ratio	0.07	0.06	P=0.04

식이 습관에 따라서도 큰 차이가 있다. 한국인은 1인당 2,600~2,800 Cal/day의 열량을 섭취하는 것으로 보고되고 있으며, 이중 지방의 비율은 18.3%라고 한다. 반면 구미 선진국에서는 1인당 3,000 Cal/day 이상의 열량을 섭취하며, 지방의 비율도 40% 이상을 선회한다. 이러한 차이가 대장-직장암의 발생과 연관 관계가 있으리라는 추정은 이미 오래 전부터 제기되어왔고 그에 대한 연구가 진행중이다. 그러나 섭취한 전체 열량의 차이보다는 식이 지방 소비의 차이가 대장-직장암의 발생과 더 밀접한 연관이 있다는 견해가 지배적이며<sup>13,26)</sup>, 더군다나 열량의 섭취는 신체적인 운동 정도, 비만 등의 여러 가지가 연관되어 있어서 각각의 관계를 밝힌다는 것은 불가능하기 때문에<sup>13,26)</sup>, 본 연구에서도 식이 지방의 분석에 초점을 맞추었으며, 열량 섭취량의 차이, 지방이 차지하는 비율 등에 의한 오차를 방지하기 위해 비슷한 체형지수(body index) 및 혈청 지질 성분을 가진군을 대상으로 하였다.

생체내의 지방산은 혈구 세포막, 간 세포막, 혈청 지질 내에 소량 분포해 있으며(minor pool)<sup>9,11)</sup>, 피하지방조직에 다량 분포되어 있는데(major pool)<sup>7,8,9)</sup>, 섭취한 식이 지방과 지방조직(adipose tissue)의 지방산 형태(fatty acid pattern)는 매우 밀접한 상호연관관계가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>4,5,7,9)</sup>.

지방산은 포화정도에 따라 포화지방산(saturatory

fatty acid), 단일불포화지방산(monounsaturatory fatty acid), 과불포화지방산(polyunsaturatory fatty acid)으로 나누어지며 탄소고리의 탄소원자 수에 따라 short chain fatty acid, medium chain fatty acid, long chain fatty acid로 나뉘어진다<sup>7,8,9)</sup>. 각각의 지방산을 탄소원자의 수: 이중결합구조의 수로 표시하는데<sup>9,24)</sup>, 예를 들어 포화지방산중 short chain fatty acid의 하나인 acetic acid는 C2:0으로 표시할 수 있다. 기타 포화지방산으로는 short chain fatty acid로 propionic acid(C3:0), butyric acid(C4:0)등이 있으며, long chain fatty acid로 myristic acid(C14:0), palmitic acid(C16:0), stearic acid(C18:0)등이 있는데, 대부분의 식이 지방은 저장되지 않는 short chain이나 medium chain fatty acid보다는 long chain fatty acid인 stearic acid와 palmitic acid가 차지하고 있다<sup>19,21,23)</sup>.

불포화지방산은 탄화수소고리의 메틸기에서 가장 가까운 이중결합 탄화수소의 위치에 따라 Omega 3, 6, 9, 7의 네개의 군(family)으로 분류되며 각각의 불포화(desaturation) 및 신장(elongation)도 같은 군내에서 한정되어 발생한다<sup>9,24)</sup>. 단일불포화지방산으로 w9군인 oleic acid(C18:1)가 있는데 이를 18:1w9로 나타낼 수 있다<sup>9,24)</sup>. w7군인 palmitoleic acid(C16:1)와 함께 주로 동물성 지방에서 섭취되나 포화지방산에서 합성될 수 있기 때문에 필수 지방산은 아니다. 지방산을 불포화(desaturation) 시키는 효소는 desaturase로서 특히  $\Delta$ -9-desaturase는 포화지방산인 stearic acid와 palmitic acid를 각각 oleic acid와 palmitoleic acid로 전환시키는 역할을 하며, 여기에 과불포화지방산의 하나인 linoleic acid는 강력한 inhibitor로서 작용한다<sup>24)</sup>. 때문에 linoleic acid의 섭취가 증가하면 포화지방산의 불포화가 억제되기 때문에 stearic acid/oleic acid ratio(S/O ratio) 및 palmitic acid/palmitoleic acid ratio가 증가하게 된다. 특히 S/O ratio는 saturation index로서 지방산의 포화 정도를 나타낸다<sup>18,24)</sup>. Kelly등<sup>18)</sup>은 적혈구(RBC) 지질막에서 지방산을 분석하여 S/O ratio를 측정했는데 대장-직장암 환자군 및 재발한 환자군에서 1.0 이하로 대조군보다 더 낮게 나타났다고 보고하였으며 그 원인으로 linoleic acid에 의한  $\Delta$ -9-desaturase의 억제가 되지 않아 stearic acid에

서 oleic acid로 전환이 많아졌기 때문이며 또한 종양에서 분비되는 systemic agent에 의한 것으로 설명하고 있다. 때문에 RBC saturation index는 대장-직장암 수술 후 추적검사에 유용하리라 평가하였다<sup>18)</sup>. Nicholson등<sup>22)</sup>도 동물실험 결과 고지방 섭취군에서 특히 두드러지게 대장-직장암 군의 RBC saturation index가 낮게 나타났다고 보고하였다. 그러나, RBC saturation index는 나이가 들면서 감소하기 때문에 연구대상의 선정에 오차가 발생할 수 있다는 것과 모든 대장-직장암 환자에서 반드시 1.0 이하로 나타나지 않는다는 점 및 혈구 지질막의 반감기가 19~20일 이기 때문에 혈액 채취 후 바로 검사하지 않으면 그 값이 변하므로 오차가 발생할 수 있을 뿐 아니라 장기간의 지방섭취를 반영하지 못한다는 점 등에 있어서 논란의 여지가 많다. 피하지방조직을 분석한 본 연구에서도 환자군이 대조군보다 더 낮은 S/O ratio를 보였는데 역시 종양에서 분비되는 systemic agent의 영향과 linoleic acid 섭취의 감소에 의한  $\Delta$ -9-desaturase 작용의 영향으로 사료된다.

과불포화지방산으로는 w6군인 linoleic acid(C18:2), w3군인 linolenic acid(C18:3)등이 있는데, 이들은 생체 내에서 합성되지 않는 필수 지방산(essential fatty acid)이며 주로 식물성 지방에서 섭취되고 linolenic acid는 어패류에 풍부한 것으로 알려져 있다. 과불포화지방산은 linoleic acid가 주가 되는데 생체 지방조직(adipose tissue)의 약 15~20%를 차지하고 있으며 -linoleic acid, arachidonic acid등으로 구성된다. Neoptolemos등<sup>20)</sup>의 보고에 의하면 대장-직장암 환자에서 종양 세포막의 지방산을 분석한 결과 정상 점막 세포막에서보다 arachidonic acid의 비율이 증가하였음을 볼 수 있는데, 이는 종양 세포가 급속 성장을 하기 때문에 lipid peroxidation이 감소하고 linoleic acid의 desaturase activity가 증가하기 때문인 것으로 설명하고 있다. arachidonic acid의 증가로 prostaglandin(PG)의 생성이 증가되며 PG는 그 기전을 확실히 알 수 없지만 악성종양 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>22,23)</sup>. 그러나 본 연구에서는 피하지방층에 분포해 있는 arachidonic acid가 0.5% 미만으로 그 양이 너무 미미하여<sup>7,8)</sup> 통계적 의의가 없으므로 측정하지 않았다. 과불포화지방산은 쉽게 산화(oxidation)가 되므로 anti-oxidant

인 vitamin E가 있어야만 안정될 수 있는데 대부분 과불포화지방산이 많은 음식물에는 vitamin E도 풍부한 것이 보통이다<sup>5)</sup>.

앞서 언급했듯이 섭취한 식이 지방과 피하지방조직의 지방산 형태는 거의 비슷한 것으로 알려져 있으며, 그중 과불포화지방산은 직접적인 연관이 있으나, 포화지방산과 단일불포화지방산은 탄수화물의 섭취, 알코올의 섭취, 열량 소비 정도, 포화지방산과 단일불포화지방산 사이의 전환 등에 관계되어 그 연관성이 다소 떨어진다<sup>4,5)</sup>. 그러나 피하지방조직의 단일불포화지방산과 과불포화지방산과의 비율(M/P ratio)은 식이 지방의 M/P ratio를 직접적으로 반영하는 것으로 알려져 있다<sup>4,5,7,8)</sup>. 만약 식이 지방의 섭취가 줄어들게 되면 de novo synthesis에 의해 탄수화물로부터 포화지방산이 형성되기 때문에 지방조직내의 과불포화지방산이 희석(dilution)되어 식이 지방내 과불포화지방산의 실제 양 보다 적게 나타난다<sup>4,5,9)</sup>. 한편 식이 지방은 혈청내의 지질 조성에는 별로 영향을 주지 않는데, 혈청지질의 fractional turn over rate는 100 g/day이며 반감기가 70일인 반면<sup>5,16,19)</sup>, 피하지방조직은 fractional turn over rate가 0.11%/day이고 반감기가 600~700일로서 최소 2~3년간의 장기간 지방섭취 형태를 잘 반영하고 있기 때문에<sup>4,5,16)</sup> 본 연구에서도 식이 지방의 섭취형태를 알아보기 위해 피하지방조직을 분석하였다.

이러한 지방산중에서 어떤 성분이 어떻게 대장-직장암의 발생에 영향을 미치는지에 대해서는 아직도 논란의 여지가 많다. Verdier등에 의한 Stockholm study<sup>25)</sup>에서는 상행결장내의 악성종양 발생은 지방섭취에 영향을 받고 하행결장내의 악성종양 발생은 단백질 및 섬유질의 섭취와 관계 있다고 보고하였다. 섬유질은 대변의 대장 통과 시간을 단축시킴으로 대장이 발암물질(carcinogen)에 노출되는 시간을 짧게 하고 액체를 끌어당겨서 발암물질을 희석시키는 등 대장-직장암 발생을 예방하는 작용을 한다<sup>10)</sup>. 반면 지방의 과다 섭취 시에는 대장강내의 담즙산이 증가되어 발암물질로 작용하게 되거나, 지질 과산화(lipid peroxidation)시에 유리기(free radical)의 형성이 증가하여 발암현상(carcinogenesis)이 발생하게 되며, 지방산에 의해 세포막의 유동성(fluidity)이 변화되고 대장강내 상재균(normal flora)의 구성이 변함으로 악

성종양 형성을 촉진시킨다. 특히 linoleic acid의 과다한 섭취는 prostaglandine(PG)의 합성을 증가시켜 세포의 증식을 촉진시키는 것으로 알려져 있다<sup>6,21)</sup>.

Nicholson등<sup>22)</sup>은 동물실험에서 각각 5%와 20%의 포화지방과 불포화지방을 섭취한 군의 대장-직장암의 발생빈도를 살펴본 결과 포화지방을 섭취한 군이 불포화지방을 섭취한 군보다 발생비율이 높게 나타났으며, 5%의 포화지방을 섭취한 군과 20%의 포화지방을 섭취한 군을 비교해본 결과 20%의 포화지방을 섭취한 군에서 대장-직장암 발생빈도는 증가하나 선종(adenoma)의 발생 및 과형성(hyperplasia)의 정도는 양자간에 큰 차이를 발견할 수 없었다고 보고하였다. 이러한 결과로 미루어 볼 때 주로 포화지방산이 발암현상의 후반기(last stage)에 관여하는 것으로 생각되어진다<sup>22)</sup>. 그러나 저자들의 경우에는 피하지방조직의 분석 결과 지방산의 구성 형태에 있어서 대장-직장암 환자군과 대조군 사이의 차이를 발견할 수 없었다. 이는 피하지방조직이 식이 지방의 형태를 직접적으로 반영한다고 했을 때 양자간에서 섭취한 식이 지방의 구성 성분에 큰 차이가 없다고 생각할 수 있다. 그러나 한편으로는 식이 지방의 구성 성분보다는, 한국인에 있어서 지방의 섭취 비율이 낮기 때문에 피하지방조직내에서 de novo synthesis에 의한 포화지방산 및 단일불포화지방산의 합성이 증가되어 상대적으로 각 지방산간의 비율에 변화가 발생함으로 식이 지방의 형태를 그대로 반영하지 못했다는 점과<sup>4,5,9)</sup>, 어떤 면역학적 기능장애가 관련되었으리라는 점을 추정해 볼 수 있겠다.

포화지방산의 과다 섭취 시에 대장강내의 유리지방산(free fatty acid) 농도가 증가하게 된다. 유리지방산은 diglyceride로서 stearic acid, oleic acid, palmitic acid, myristic acid가 있으며, 대장강내의 노출된 상피세포막이 분해되거나 섭취한 triglyceride(TG)가 불완전하게 소화됨으로 생성되기도 하고 군(bacteria)의 지질막이 분해됨으로도 생성된다<sup>6,8,9)</sup>. 유리지방산은 정상세포에는 영향을 미치지 않으나 전구암 세포(premalignant cell)나 암 세포(malignant cell)에 선택적인 분열유발인자(mitogen)로 작용한다. 정상적으로 섭취된 식이 지방은 거의 대부분은 흡수되고 약 5%만이 대변으로 배설되며 대변내 지방(fecal fat)의 대부분이 palmitic acid, oleic

acid, stearic acid로 구성되어 있다. 고지방식을 하게 되면 대변내 지방이 증가되는데 이는 대장강내에 유리지방산이 증가되어 있음을 의미하며 이들은 전구 암세포에 분열유발인자(mitogen)로 작용하게 된다<sup>26)</sup>.

대장-직장암 환자에서 혈청내의 이차 담즙산(secondary bile acid)이 증가되는 것을 볼 수 있는데 이는 대장강내의 이차 담즙산의 증가에 기인한 것으로 여겨진다. 인체내의 담즙산은 일차 담즙산(primary bile acid)과 이차 담즙산(secondary bile acid)으로 구분할 수 있는데, 일차 담즙산은 간세포에서 합성된 것으로 주로 cholic acid와 chenocholic acid로 구성되어 있으며 이차 담즙산은 장내의 bacterial alteration에 의해 만들어진 것으로 주로 deoxycholic acid와 lithocholic acid로 구성되어 있다<sup>19)</sup>. 이중 특히 lithocholic acid는 동물 실험에서 간경변(liver cirrhosis)을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>17,19)</sup>. 지방의 과다 섭취 시에는 우선 일차 담즙산의 생성이 증가되나<sup>19)</sup>, 한편으로는 대장강내 지방산이 많아지기 때문에 대장강내 상재균의 구성에 변화가 생겨서 대장강내에 이차 담즙산의 생성이 증가되고<sup>12)</sup>, 이러한 이차 담즙산이 혈청 내로 흡수됨으로 전체적인 담즙의 장-간 순환(enterohepatic circulation)이 증가되기 때문에 일차 담즙산의 합성을 억제하게 된다(feed back inhibition). 이러한 일련의 과정으로 담즙산의 농도 및 분비(excretion)가 증가되어 대장강내에서 발암물질로 작용하게 된다<sup>17,19,21)</sup>. 그 기전으로 lithocholic acid가 DNA strand를 파괴하는 경우처럼 직접적으로 담즙산이 DNA나 chromatin에 손상을 준다든지 대장내 세포의 증식을 유발시키는 등의 역할을 함으로 용종(polyp)을 발생시키거나 발암 효과(carcinogen effect)를 갖게 된다<sup>12,15)</sup>. 특히 이차 담즙산의 증가는 대장강내 선화세포(crypt cell)의 증식을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. Francheschi등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면 잦은 음식물 섭취(high meal frequency)는 담낭을 수축시키고 담즙의 분비를 증가시켜서 많은 양의 담즙이 대장강내로 유입됨으로 대장강내에 담즙이 접촉되는 시간이 길어지게 하여 대장-직장암의 발생을 증가시킨다고 하였다. 본 저자들의 연구에서도 대장-직장암 환자군에서 담즙의 양이 대조군보다 많은 것으로 나타났다.

## 결 론

본 조선대학교 의과대학 외과학 교실에서는 대장-직장암 환자에서 식이 지방과의 연관성을 밝히기 위해 연령, 성별, 체형지수(body mass index)가 비슷하며 다른 대사성 동반 질환이 없는 환자군 15명과 대조군 10명의 담즙산 및 피하지방조직의 지방산을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

환자군과 대조군에서 순수한 bile content 만을 비교해 보았을 때 각각 118000.0 mmol/L, 67637.50 mmol/L로 나타나(P=0.02) high bile content가 대장-직장암의 발전에 영향을 줄 것이라고 생각되나, 피하지방조직의 분석 결과 구성 성분중 포화지방산인 stearic acid가 환자군에서 2.90 mg/g tissue로 대조군의 3.31 mg/g tissue 보다 낮게 나타났으며(P=0.03), 다른 지방산의 성분은 양군간에 큰 차이를 보이지 않기 때문에 최소한 한국인의 대장-직장암 환자에서 있어서는 식이 지방의 구성 성분이 악성종양의 발생에 직접적인 원인이 되지는 않을 것이라고 사료된다.

saturation index(S/O ratio)는 대조군에서 0.07, 환자군에서 0.06으로 나타나(P=0.04) 환자군에서 더 낮게 나타나는데 이는 종양에서 분비되는 systemic agent에 의한 영향 외에 linoleic acid에 의한  $\Delta$ -9-desaturase의 억제가 되지 않아 stearic acid가 oleic acid로 더 많이 전환(conversion)되기 때문인 것으로 여겨진다(Table 7).

## REFERENCES

- 1) Appleton GVN, Owen RW, Williamson RCN: *The effect of dietary calcium supplementation on intestinal lipid metabolism. J Steroid Biochem Molec Biol* 42: 383, 1992
- 2) Bayerdorffer E, Mannes GA, OchsenKuhn T et al: *Variation of serum bile acid in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up. Digestion* 55: 121, 1994
- 3) Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO et al: *Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenoma. Ann Int Med* 118: 481, 1993

- 4) Berry EM, Hirsch J, Most J et al: *The relationship of dietary fat to plasma lipid level as studied by factor analysis of adipose tissue fatty composition in a free-living population of middle-aged American men.* *Am J Clin Nutr* 44: 220, 1986
- 5) Beynen AC, Hermus RJJ, Hautvast GAJ: *A mathematical relationship between the fatty acid composition of the diet and that of the adipose tissue in man.* *Am J Clin Nutr* 33: 81, 1980
- 6) Brasitus TA, Dudeja PK, Dahiya R: *Premalignant alterations in the lipid composition and of colonic brush border membranes of rats administered 1,2 dimethylhydrazine.* *J Clin Invest* 77: 831, 1986
- 7) Brook CGD: *Composition of human adipose tissue from deep and subcutaneous sites.* *Br J Nutr* 25: 377, 1971
- 8) Chajes V, Niyongabo T, Lanson M et al: *Fatty acid composition of breast and iliac adipose tissue in breast-cancer patients.* *Int J Cancer* 50: 405, 1992
- 9) Coniglio JG: *Fat: 79-88, The Nutrition Foundation, Present Knowledge in Nutrition (5th ed), 1984*
- 10) Eastwood M: *Dietary fiber: 156-172, The Nutrition Foundation, Present Knowledge in Nutrition (5th ed), 1984*
- 11) Farquhar JW, Ahrens EH: *Effect of dietary fats on human erythrocyte fatty acid patients.* *J Clin Invest* 42: 675, 1963
- 12) Franceschi S, Veccia CL, Bidoli E et al: *Meal frequency and risk of colorectal cancer.* *Cancer Research* 52: 3589, 1992
- 13) Fredrix EWHM, Soeters PB, Rouflart MJJ et al: *Resting energy expenditure in patients with newly detected gastric and colorectal cancer.* *Am J Clin Nutr* 53: 1318, 1991
- 14) Hollander DM, Ebret EC, Roberts AI et al: *Effect of tumor type and burden on carcass lipid depletion in mice.* *Surgery* 100: 292, 1986
- 15) Imray CHE, Radley S, Davis A et al: *Faecal unconjugated bile acid in patients with colorectal cancer or polyp.* *Gut* 33: 1239, 1992
- 16) Grundy SM: *Effect of polyunsaturated fat on lipid metabolism in patients with hypertriglyceridemia.* *J Clin Invest* 55: 269, 1975
- 17) Jaskiewicz K, Weight MJ, Christooher KJ et al: *A comparison of the effect of soya-bean protein and casein on bile composition, cholelithiasis and serum lipoprotein lipids in the vervet monkey.* *Br J Nutr* 58: 257, 1987
- 18) Kelly SB, Miller J, Wood CB et al: *Erythrocyte stearic acid desaturation in patients with colorectal carcinoma.* *Dis Colo Rect* 33: 1026, 1990
- 19) Meyer WC: *The liver, Anatomy and physiology: 976-992, W.B. Saunders Company, Textbook of Surgery (14th ed), 1991*
- 20) Neoptolemos JP, Husband D, Imray C et al: *Arachidonic acid and docosahexanoic acid are increased in human colorectal cancer.* *Gut* 32: 278, 1991
- 21) Nervio F, Covarrubias C, Bravo P et al: *Influence of legume intake on biliary lipid and cholesterol saturation in young chilean men.* *Gastroenterology* 96: 825, 1989
- 22) Nicholson ML, Neoptolemos JP, Clayton HA et al: *Dietary and erythrocyte fatty acid in experimental colorectal carcinogenesis.* *Eu J Surg Onc* 18: 146, 1992
- 23) Nicholson ML, Neoptolemos JP, Clayton HA et al: *Increased cell membrane arachidonic acid in experimental colorectal tumours.* *Gut* 32: 413, 1991
- 24) Siguel EN, Maclure M: *Relative activity of unsaturated fatty acid metabolic pathway in humans.* *Metabolism* 36: 664, 1987
- 25) Verdier MGD, Hagman U, Steineck G et al: *Diet, body mass and colorectal cancer: A case-referent study in stockholm.* *Int J Cancer* 46: 832, 1990
- 26) Weaver GA, Krause JA, Miller TL et al: *Short chain fatty acid distribution of enema samples from a sigmoidoscopy population: an association of high acetate and low butyrate ratios with adenomatous polyps and colon cancer.* *Gut* 29: 1539, 1988