

유방암 발생의 고위험군 및 조기진단 방안에 관한 역학적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실

유 근 영 · 박 수 경 · 임 영 기

서 론

우리나라 여성에서의 유방암 발생은 서양인에 비해서는 물론이고 가까운 일본 및 중국에 비해서도 아직 낮은 수준으로 추정되고 있다. 비록 우리나라에서 유방암의 발생이 증가하고 있다는 사실을 실증적으로 보여줄 자료는 아직 없지만 여러 가지 간접적인 자료를 참고해 보면 우리나라에서도 유방암의 발생이 증가하고 있음을 짐작케 한다(Yoo & Kim, 1992). 그 결과로 1980년대에 들어서면서는 여성 암 중 유방암이 차지하는 비중이 2~3 위로 높아졌다(Yoo & Kim, 1992).

우리 나라 여성 유방암 발생이 증가하는 데는 몇 가지 이유를 들 수 있는데, 급속한 산업화와 경제성장에 따라 생활수준이 향상되면서 평균 수명이 연장되고 결국은 암연령 인구를 수적으로 증대시키는 것이 한 요인이지만, 무엇보다도 중요한 것은 암유발촉진환경의 등장에 의한 발생 자체의 증가가 가장 직접적인 요인이다. 유방암의 경우는 생활수준의 질적 향상과 소비품조의 만연에 의해 야기되는 개인 기호습관의 변화가 문제가 된다. 근래 우리나라 국민의 고칼로리나 고 지방성 경향은 비만의 원인이 되며, 체내에 축적된 지방은 인체내 여성 호르몬의 균형을 깨트려 유방암 발생을 증가시킨다(유근영

등, 1993; Yoo et al. 1993; Yoo, 1993). 여성 흡연 인구의 증대도 유방암 발생과 관련이 있다(보건복지부, 1997). 더불어서 개인의 가치관과 사회관념의 서구화로 인해 야기된 여성의 만혼 성향, 임신기피, 그리고 독신주의의 팽배는 유방암의 발생을 더욱 촉진시키는 요인일 것이다(유근영 등, 1998).

유방암과 같은 질환은 여러 복합적인 요인이 서로 그물같이 얽혀져 있어 전염병의 경우처럼 어느 한 단계를 차단한다 해도 예방이 효과적이지 못하다. 따라서 현재로서는 집단 검진법을 통해 환자를 조기에 색출하고 신속히 치료함으로써 사망이나 불구로의 이행을 막는 이차예방법에 중점을 둘 수 밖에 없다. 그러나 질병의 발생 자체를 방지하기 위한 일차예방법이 질병관리의 궁극적인 방안임을 감안한다면, 보다 적극적인 관리를 위하여 역학적 연구를 통해 우리나라 국민에서의 질병 발생 위험요인을 찾아내어야 한다. 어느 나라 국민의 질병 예방대책 수립에 필요한 단서(위험요인)는 그 나라 국민을 대상으로 해서 파악되었을 때만 적용가치가 있기 때문이다.

따라서, 본 연구는 근래들어 그 발생이 증가하기 시작한 유방암의 역학적 특징을 환자-대조군 연구로써 한국인 유방암 위험모델을 설정하고 기존 타 연구를 참조하여 한국인 여성 유방암의 위험요인을 종합화함으로써 한국인 여성 유방암 고위험군을 설정함과 동시에 한국인 유방암 발생의 연령별 특징과 경시적 변화양상을 기존 자료를 이용하여 예측하여 이들을 근거로

*본 연구는 1996년도 서울대학교병원 일반연구비 (04-96-040)의 지원에 의해 이루어진 것임.

우리 나라 실정에 맞는 효과적인 조기진단법 실행지침을 수립하기 위하여 시도되었다.

연구대상 및 방법

1) 환자-대조군 연구와 기존 연구에서의 한국인 유방암 고위험군 설정

(1) 환자-대조군 연구 대상 선정: 본 연구는 병원 환자-대조군 연구로써 서울대학교 병원에 내원하여 연구기간 중에 새로이 발생된 환자 및 대조군 (incident cases and controls) 만을 그 대상으로 하였다.

환자군은 동병원 유방외과와의 협력연구인 유방암 환자-대조군 연구의 일부로써, 1994년 9월 에서 1997년 6월까지 동 병원 유방외과에서 병리 -조직학적으로 확진된 새로 진단된 여성 유방암 환자 중 설문 면접이 가능하고 설문 면접에 응한 여성 289명을 잠정적인 대상으로 설정하였고, 이들 중 과거력상 유방암 이외의 암력이 있었던 8명을 일차적으로 제외하여 총 280명의 최종 환자군을 선정하였다.

대조군은 동병원, 동 기간 동안 유방외과에서 유방암 및 호르몬 관련 질환으로 진단되지 않은 대조군의 총 내원자수가 환자군에 비해 너무나 적어 동 병원 산부인과와의 협력연구인 기존의 자궁경부암 환자-대조군 연구 자료에서 대조군을 선정하였다. 본 연구의 대조군은 1992년 3월 에서 1994년 10월까지 같은 병원 산부인과에 내원하여 진단명이 유방암 및 기타 암이 아니고 설문 조사에 응한 여성 1013명을 잠정적인 대상으로 설정하였고, 이들 중 과거력상 암력이 있었던 21명, 자궁경부의 이형성, 자궁근종 등과 같은 산부인과적 양성 질환으로 진단받았던 55명, 초경을 하지 않았던 1명 및 연령 불명이었던 1명을 제외하여 총 935명을 최종 대조군으로 선정하였다. 이들은 동 병원에서 보관중인 진단명기록 전산파일을 이용하여 설문 면접이후 암으로 진단받은 적이 없음을 확인하였다.

(2) 환자-대조군 연구 자료 수집: 동병원 동

기간동안 환자-대조군 모든 대상에게 연구 참여에 대한 구두 동의를 얻은 후 1992년부터 동일한 면접요원에 의해 면접 방식을 이용하여 자료를 수집하였다. 전산요원은 설문기입의 완성도를 확인하면서 회수하여 자료를 코드로써 전산화하였다.

본 연구 자료는 동시에 계획된 동일 자료는 아니지만 유방외과 대상자에서 시행된 설문 항목과 산부인과 대상자에서의 식이를 제외한 대부분의 항목이 일치하고 있으며, 조사된 항목은 인적 사항(나이, 거주지역, 직업, 교육수준), 질병과거력(만성 전신적 질환, 호르몬 관련 질환, 양성 유방질환), 가족력(first relatives의 가족력, 부모의 임신당시 연령), 월경 요인(초경연령, 월경불순 여부, 폐경여부, 자연폐경연령), 출산 요인 (결혼여부, 초혼연령, 초산연령, 출산력, 먹는 피임약 복용여부), 수유 요인(수유여부, 수유자녀수, 수유기간), 비만 요인(신장, 체중, 과거 최대체중, 평소운동량), 기호 습관(흡연여부, 처음 흡연연령, 흡연량, 음주여부, 처음 음주연령), 식생활습관(식사종류, 짠 음식, 채-육식 여부, 음식섭식 빈도) 등이다.

(3) 환자-대조군 연구의 통계학적 분석 및 로짓모델 구축: 연구 가설상의 독립 변수는 기존의 한국인을 대상으로 본 저자가 수행하였던 연구를 통하여 유방암과 관련이 있을 것으로 예상되고 있는 변수 중에서 선정하되, 일차적으로는 가능한 모든 변수, 즉, 나이, 거주지역, 직업, 교육수준, 질병 과거력, 유방암 가족력, 초경연령, 월경불순 여부, 초혼연령, 초산연령, 만삭분만 횟수, 수유여부 및 수유기간, 폐경여부 및 자연 폐경연령, 비만지표, 먹는 피임약 복용여부, 평소 운동량, 흡연여부, 음주여부 그리고 식이습관 등을 포함하여 단변수 분석을 시도하였고, 독립 변수 중 연속 변수는 그 분포에 따라 혹은 의학적 근거에 따라 이분성 혹은 다분성의 변수로 변환하였다. 최적 모델을 선정하기 위하여 확률론적 판단에 준거해 로짓모델을 이용한 최우도법으로 적합도 검정을 시행하였다. 여성 유방암

발생의 위험요인별 개별 상대위험도는 선형로짓모형을 이용하여 odds ratio(OR) 및 OR의 95% 신뢰구간으로써 관련성 정도를 평가하였다. (Breslow and Day, 1980). 다변량분석시 특정 변수의 누락은 평균치로의 내삽법이나 귀무의 방향으로 대치시키는 방법을 이용하여 연구자료의 소실을 방지하였다. 이상의 모든 통계적 분석은 SAS 통계 패키지를 이용하여 분석한다(SAS Institute, 1988).

(4) 로짓모델에 근거한 고위험군 설정: 최종 로짓모델을 근거로 하여 각 위험요인별로 위험도를 산출하였고, 한 가지 이상의 위험요인에 동시에 노출된 경우의 유방암 위험도를 추정하였다. 본 연구의 결과 및 현재까지의 유방암 관련성 연구를 통합하여 한국인 여성에서 유방암 발생에 적합한 고위험군을 설정하였다.

2) 한국인 유방암 발생 예측

(1) 유방암 발생에 관한 기존자료를 통한 향후 예측:

① 국가간 통계자료의 수집; 한국인 유방암 발생의 역학적 특징 중 유방암 발생률을 국가간에 비교함으로써, 이러한 국가간의 차이가 해당 인구집단이 가지는 여러가지 속성 중에서 유전적 소인으로 요약되는 숙주 요인과 환경적 요인에 기인되는 부분을 판단하였다.

② 국내 발생률 관련자료 수집; 그동안 국내에서 전 국민 혹은 일부 지역주민을 대상으로 하여 추정된 유방암 발생률에 관한 자료와 더불어 유방암 발생의 경시적 변화양상을 분석할 수 있는 자료를 수집하여, 한국인 유방암 발생의 연령곡선상의 특징을 국내-외 자료와 비교함으로써 이를 근거로 '우리나라 국민에서 향후 유방암 발생이 어떤 양상으로 변화할 것인가?'에 대해 예측하는 기본자료로 이용하였다.

이 과정에서는 의료보험관리공단의 수진자 중 유방암으로 입원한 환자의 진단명을 재확인하는 과정을 거쳐 추정된 전국 규모의 유방암 발생률 자료(Ahn et al, 1994)와 1991년~1992년

까지 서울시내에 소재하고 있는 수련병원과 병원급 이상에 내원하여 암으로 진단을 받은 환자 중 주소가 서울시로 되어있는 환자를 대상으로 조사된 지역 암 등록사업 자료(Kim et al, 1995)를 이용하였다.

③ 유방암 발생수준의 비교; 이상의 발생률 관련 자료로부터 한국인 여성에서의 발생률을 미국 등 구미국가의 발생률은 물론 일본, 중국 등의 동양권 국가, 그리고 중남미를 포함한 전세계 국가의 자료와 비교하였다. 뿐만 아니라 우리나라나 일본 및 중국 여성에서의 발생률과 미국으로 이민간 경우의 발생률을 비교함으로써, 이 질병이 '유전적 소인에 의한 것인가?' 아니면 '개개인이 속한 환경적 요인에 의한 것인가?' 를 구분하는데 필요한 단서를 찾았다.

④ 유방암 특수사망률의 년차적 변화; '우리나라 여성 유방암의 발생이 과연 증가 추세에 있는지?'를 간접적으로 평가하기 위하여 1981년 이후 의료보험관리공단의 피보험자를 대상으로 관찰한 암 입원의 연도별 변화양상과 통계청이 발표하는 사망원인통계년보 자료를 이용하여 1981년 이후 유방암에 의한 사망의 변화양상을 판단하였다.

⑤ 유방암 연령곡선의 국제간 비교-평가; 유방암 발생률의 연령별 곡선은 이 질병의 원인에 관해서 그리고 질병의 예방-관리라는 측면에서 매우 중요한 정보를 제공해준다. 국내의 자료를 이용한 연령곡선(Ahn et al, 1994) 과 미국 및 일본의 연령곡선을 비교함으로써, ① 연령 곡선의 정점을 전후로 하여 원인이라 생각되는 물질에의 폭로가 달라지기 때문에 나타나는 'biologic age effect'와 ② 이러한 연령곡선의 차이는 정점 이전의 연령에 속한 여성들과 정점 이후에 속한 여성들이 과거로부터 살아온 환경이 서로 달라 연령별 발생률이 다르게 나타날 수 있다는 '코호트 효과(cohort effect)'의 가능성을 판단하였다.

3) 한국인 여성 유방암의 조기진단 방안 제안

질병 조기진단법 확립은 유방암의 발생 양태,

위험요인에 관한 정보 및 고위험군 선정이 우선적이다. 따라서 상기 자료들을 기초로 기존의 여러 조기진단 방안들을 우리 나라 여성 유방암 고위험군에 적절한 방법으로 수정하여 제시하였다.

연구 결과

1) 환자-대조군 연구와 기존 연구에서의 한국인 유방암 고위험군 설정

(1) 환자-대조군 연구 결과: 대상자들 중 월경-임신-출산 위험요인에 대해 적어도 3개항목 이상이 누락된 경우 과거 위험요인 폭로에 대한 불확실성이 증가될 것으로 기대되어 환자군 1명과 대조군 4명을 더 제외하여 총 280명의 환자군과 931명의 대조군을 최종 분석에 이용하였다.

일반 인구학적인 특성 중 연령, 교육 수준, 직업(전업주부, 기타 직업을 가진 경우) 등은 환자-대조군 간 유의한 차이가 관찰되었고 최종 로짓 모델에 독립변수로 선택되었다. 결혼 상태도

역시 환자-대조군간 유의한 차이가 발견되었으나 해당 숫자가 너무 적어 최종 모델에는 제외하였다. 로짓모델에 포함될 독립변수로는 이미 문헌상에서 유방암과의 연관성이 있는 것으로 알려진 초경연령, 초산연령, 만삭분만 횟수, 수유여부 및 수유기간, 폐경여부 및 자연 폐경연령 등의 월경-임신-출산 요인들, 유방암 가족력, 비만지표, 먹는 피임약 복용여부 등과 기타 단변수 분석에서 유의하였던 나이, 직업, 교육수준, 월경불순 여부 등의 변수를 일차적으로 선정하였다. 기타 변수 중 흡연여부, 음주여부 등 아직 불확실하지만 유방암과 관련있을 것으로 예측되어 이들을 포함하여 로짓모델을 설정하였다. 거주지역, 질병 과거력, 초혼연령 등은 생물학적으로 유방암과의 관련성이 적고, 통계적으로 유의하지 않았으며, 음식 항목은 환자군과 대조군의 설문항목이 일치되는 것이 적어 최종 모델에서 모두 제외되었다. 각 변수들의 interaction term을 추가한 모델에서 어떠한 interaction term도 유의하지 않아 역시 최종 모델에서 제외

Table 1. Multiple logistic model in breast cancer-case control study

logit Pi

$$\begin{aligned}
 = & -0.8098(\text{기저위험도}) \\
 & +1.2163(30\sim40\text{세 연령})+1.3771(40\sim50\text{세 연령})+2.0923(50\sim60\text{세 연령})+2.7731(60\text{세 이상 연령})- \\
 & 1.1115(\text{국졸 이하, 무학제외})-0.7760(\text{중졸 이하})-0.1243(\text{고졸 이하})+0.2691(\text{대학})+ \\
 & 0.6360(\text{대학원})-0.5777(\text{직업})+2.0670(\text{유방암 가족력})-0.6065(\text{월경규칙성})- \\
 & 0.0140(\text{초경연령 14세})-0.00485(\text{초경연령 15세})+0.0814(\text{초경연령 16세})+ \\
 & 0.4041(\text{초경연령 17세 이상})-0.1696(\text{폐경연령 44세 이하})-0.0191(\text{폐경연령 45}\sim\text{49세})- \\
 & 0.0539(\text{폐경연령 50세 이상}) \\
 & +0.6627(\text{첫만삭임신 20}\sim\text{24세})+0.8776(\text{첫만삭임신 25}\sim\text{29세})+1.0928(\text{첫만삭임신 30세 이상})- \\
 & 1.2294(\text{자녀수 1명})-1.4762(\text{자녀수 2명})-1.8222(\text{자녀수 3명})- \\
 & 1.7182(\text{자녀수 4명})-1.7069(\text{자녀수 5명}) \\
 & -0.4950(\text{수유기간 1}\sim\text{6개월})-0.2307(\text{수유기간 7}\sim\text{12개월})-0.8320(\text{수유기간 13}\sim\text{18개월})- \\
 & 0.7565(\text{수유기간 18}\sim\text{24개월})-0.9717(\text{수유기간 24}\sim\text{36개월})-0.4231(\text{수유기간 36개월 이상}) \\
 & -0.1134(\text{BMI } 20\sim22 \text{ kg/m}^2)+0.3786(\text{BMI } 22\sim24 \text{ kg/m}^2)+0.3694(\text{BMI } 24\sim26 \text{ kg/m}^2)+ \\
 & 0.9234(\text{BMI } 26 \text{ kg/m}^2 \text{ 이상})-0.4307(\text{피임약 복용 과거력}) \\
 & -0.3067(\text{과거 흡연자})+0.2666(\text{현재 흡연자}) \\
 & -0.1756(\text{중간정도 음주자})+0.8335(\text{과량 음주자})
 \end{aligned}$$

Hosmer and Lemeshow의 모델적합도 검정(귀무가설: 모델이 적합함)
 Chisq-value = 5.3977 with 8 DF (p=0.7143)

Table 2. Comparison of breast cancer cases with controls by some selected risk factors among 1,211 women (cases 280, controls 931) interviewed at Seoul National University Hospital, Korea (multiple logistic regression)

Risk factors	Cases		Controls		Odds ratio	95% confidence interval of odds ratio		Likelihood ratio test for trend (p-value)
	No.	%	No.	%				
Total	280	100.0	931	100.0				
Age at interview								
<30	4	1.43	45	4.83	1.00	reference value		
30~40	24	8.57	125	13.43	3.38	0.95	11.94	
40~50	39	13.93	182	19.55	3.96	1.13	13.87	28.07
50~60	149	53.21	452	48.55	8.10	2.36	27.84	(p<0.005)
60~70	56	20.00	125	13.43	16.01	4.01	63.86	
70≤	8	2.86	2	0.21				
Education year								
Not educated	8	2.86	12	1.29				
Primary school	38	13.57	206	22.13	1.00	reference value		
Middle school	37	13.21	185	19.87	0.33	0.12	0.92	
High school	103	36.79	360	38.67	0.46	0.16	1.32	19.31
College	83	29.64	157	16.86	0.88	0.31	2.48	(p<0.005)
Graduate school	10	3.57	11	1.18	1.31	0.45	3.83	
Missing	1	0.36	0	0.00	1.89	0.44	8.08	
Occupation status								
Only housewives	169	60.36	702	75.40	1.00	reference value		—
Other occupation	111	39.64	229	24.60	0.56	0.40	0.78	
Family history of breast cancer among first relatives								
No	252	90.00	898	96.46	1.00	reference value		—
Yes	26	9.29	12	1.29	7.90	3.58	17.46	
Unkown	2	0.71	21	2.26	—	—		
Body mass Index								
≤20	53	18.93	158	16.97	1.00	reference value		
20~22	56	20.00	272	29.22	0.90	0.54	1.49	
22~24	69	24.64	219	23.52	1.45	0.88	2.39	16.34
24~26	51	18.21	170	18.26	1.43	0.83	2.46	(p<0.005)
26<	51	18.21	109	11.71	2.45	1.38	4.36	
Missing	0	0.00	3	0.32	—	—		
Menstrual regularity								
Regular	244	87.14	715	76.80	1.00	reference value		
Irregular	36	12.86	207	22.23	0.55	0.35	0.84	—
Unknown	0	0.00	9	0.97	—	—		
Age at menarche								
≤13	35	12.50	126	13.53	1.00	reference value		
14	54	19.29	185	19.87	0.99	0.57	1.69	
15	62	22.14	213	22.88	0.99	0.59	1.69	1.34
16	48	17.14	176	18.90	1.09	0.62	1.91	(p>0.1)
17≥	79	28.21	213	22.88	1.50	0.86	2.61	
Unknown	2	0.79	18	1.93	—	—		

Table 2. Continued

Risk factors	Cases		Controls		Odds ratio	95% confidence interval of odds ratio		Likelihood ratio test for trend (p-value)
	No.	%	No.	%				
Total	280	100.0	931	100.0				
Age at Menopause								
Premenopause	181	64.66	690	74.11	1.00	reference value		
≤44	11	3.93	26	2.79	0.84	0.36	1.96	
45~49	33	11.79	85	9.13	0.98	0.54	1.78	0.51
50≤	55	19.64	124	13.32	0.95	0.53	1.70	(p>0.5)
Unknown	0	0.00	6	0.64	-	-		
Age at first full term pregnancy								
≤19	4	1.5	23	2.6	1.00	reference value		
20~24	86	30.0	366	41.3	1.94	0.60	6.29	
25~29	140	52.4	435	49.0	2.41	0.73	7.91	10.21
30≤	37	13.9	63	7.1	2.98	0.84	10.56	(p<0.005)
Number of livebirth								
Null	22	7.86	41	4.40	1.00	reference value		
1	35	12.50	91	9.77	0.29	0.07	1.18	
2	112	40.00	411	44.15	0.23	0.06	0.91	2.25
3	58	20.71	225	24.17	0.16	0.04	0.66	(p>0.1)
4	33	11.79	105	11.28	0.18	0.04	0.78	
5≤	20	7.14	57	6.12	0.18	0.04	0.79	
Unknown	0	0.00	1	0.11	-	-		
Duration of breast feeding								
No breast feeding	72	25.71	156	16.76	1.00	reference value		
0~6	31	11.09	108	11.60	0.61	0.34	1.09	
6~12	35	12.50	95	10.20	0.79	0.45	1.42	
12~18	47	16.79	206	22.13	0.44	0.25	0.76	0.01
18~24	12	4.29	55	5.91	0.47	0.20	1.08	(p>0.75)
24~36	12	4.29	89	9.59	0.38	0.17	0.86	
36<	71	25.36	210	22.56	0.66	0.35	1.23	
Unknown	0	0.00	12	1.29	-	-		
Past history of oral contraceptives management								
Never	258	92.14	777	83.46	1.00	reference value		
Ever	22	7.86	98	10.53	0.65	0.38	1.12	-
Missing	0	0	56	6.02	-	-		
Drinking habits								
Never	198	70.71	598	64.23	1.00	reference value		
Ever	74	26.43	309	33.19	0.84	0.59	1.19	0.03
Current	8	2.86	16	1.72	2.30	0.81	6.52	(p>0.75)
Unknown	0	0.00	8	0.86	-	-		
Smoking habits								
Never	269	96.07	888	95.38	1.00	reference value		
Ex	4	1.43	11	1.18	0.74	0.18	3.04	0.15
Current	7	2.50	24	2.58	1.31	0.48	3.53	(p>0.95)
Unknown	0	0.00	8	0.86	-	-		

되었다. 이들은 모두 확률론적 판단에 준거하여 로지토모델을 이용한 최우도법으로 적합도 검정을 시행한 뒤, 가장 최적의 최종 모델을 interaction term을 고려하지 않은 모델로 선정하였다(Table 1).

본 환자-대조군 연구의 다변량 로지스틱 회귀 분석의 결과는 Table 2와 같다.

연령이 증가할수록 유방암 위험은 증가하고 있으며(test for trend, $p < 0.005$), 20대에 비해 폐경전후 연령이라고 볼수 있는 40대군은 3.7배(95% 신뢰구간: 1.13~13.87) 높게 관찰되었다. 특히 우리 나라 여성의 평균 폐경 연령인 50세 부터는 유방암 위험이 유의하게 증가되었다. 교육수준이 증가될수록 유방암 위험이 증가하는 경향성이 관찰되었고, 비만인 여성일수록 유방암 위험이 증가하였다. 특히 BMI 26 kg/m² 이상 일 때 유방암 위험은 2.5배(95% 신뢰구간: 1.41~4.49)로 유의하게 증가하고 있다. 대상자의 어머니나 자매들 중 유방암 가족력이 있는 경우 유방암 위험이 특히 유의하게 증가되는데 가족력이 없는 군에 비해 7.9배(95% 신뢰구간: 3.58~17.46)나 증가되는 것으로 관찰되었다.

불규칙한 월경주기는 규칙적인 월경주기를 가질 때보다 유방암의 위험이 0.5배(95% 신뢰구간: 0.35~0.84) 감소하였으나, 초경 연령과 폐경 연령은 어떠한 구간에서도 유방암 위험과의 관련성이 관찰되지 않았다. 첫 만삭임신시 연령은 연령이 증가할수록 유방암 위험이 유의하게 증가되고 있고(test for trend, $p < 0.005$), 특히 30세 이상 연령에서 첫 만삭임신을 경험할 경우 유방암 위험이 거의 3배(95% 신뢰구간: 0.84~10.56)나 증가되었다. 생존 자녀 수는 정상 분만에 대한 proxy로써 사용되었는데, 특별한 연관성은 관찰되지 않았다. 아이를 낳은 적이 없는 여성에 비해 분만횟수가 많을수록 유방암 위험이 감소하지만 유의하지는 않았다. 분만경험이 없는 여성에 비해 분만경험이 있는 여성은 유방암 위험이 0.28배로 감소되는데, 분만횟수 대신 분만 여부를 사용한 모델에서는 분만경험이 없는 여성에 비해 분만경험이 있는 여성의 유방암 위험

이 0.5배(95% 신뢰구간: 0.87~4.44) 낮았다.

총 수유 기간 증가와 유방암 위험과의 경향분석에서는 유의하지 않게 관찰되었으나 수유한 여성들은 수유하지 않은 여성에 비해 유방암 위험이 모두 감소되었다. 수유하지 않은 여성에 비해 적어도 12개월 이상 수유한 여성의 유방암 위험은 0.4배(1.00/0.44)로 낮게 관찰되었다. 과거 피임약 복용 유무, 음주·흡연상태와 유방암과는 어떠한 유의성도 관찰되지 않았다.

(2) 한국인 여성을 대상으로 한 타 연구결과들의 종합: 우리나라 여성을 대상으로 한 역학적 연구의 결과에서 보면 모성이나 자매에서 유방암 환자가 있을 경우의 관련성이 2~3배로 높아 있음이 확인되고 있다(Suh등, 1996).

식이요인과 유방암과의 관련성에 관해서는 유방암에 의한 사망과 몇가지 음식 성분과의 상관성을 순차적 상관분석법으로 분석한 결과가 있는데, 그 결과에 의하면 동물성 음식과는 양의 상관성을 보이는 반면에 식물성 음식과는 음의 상관성을 보여 우리나라 유방암의 발생에도 고지방식에 의한 식이요인의 변화가 기여하고 있음을 간접적이거나 의심하게 한다(Yoo등, 1993). 그러나 이러한 관련성에는 수많은 다른 요인들이 내재하여 있기 때문에 인과론적 측면에서 볼 때 단정적이지 못하다. 식품섭취량의 변화추세 이외에도 아동들의 영양상태가 호전되어 14세 소녀의 신장이 1970년에는 146 cm 이던 것이 1988년에는 157 cm가 되고, 체중은 40.3 kg에서 47.1 kg로 증가하는 양상을 고려하면 식이요인의 변화가 유방암 발생에 직접적으로 관여하고 있을 지도 모른다는 의심을 더욱 깊게 만든다(Yoo등 1993). 그러나 동양인을 대상으로 한 대부분의 역학적 연구결과에서는 환자-대조군 접근으로 고지방식과 유방암과의 관련성을 증명하는데 실패하고 있다(Hirohata등, 1985; Yoo등 1992; 신등, 1995). 따라서 우리나라의 경우에도 고지방식으로 대변되는 식이요인은 성인집단에서는 관련되지 않는 것으로 판단된다.

우리나라 여성의 경우 초경 연령은 14세 이하

로 어린 나이에 초경을 시작한 경우에 비해 15~16세에 초경을 시작한 경우가 0.50배 및 0.74배 (0.44~1.24)로 유방암 위험이 낮게 나타나고 있으며, 17세 이후에 초경을 한 경우에는 0.39배 및 0.43배로 더욱 낮아져 초경이 빠를수록 유방암 위험이 유의하게 높다. 월경의 규칙성은 유방암 발생 위험과 유의한 관련성을 보이지는 않고 있으나, 폐경 연령은 늦으면 늦을수록 유방암 위험이 유의하게 증대되는 소견이 병원환자 대조군과의 비교와 지역주민 대조군과의 비교 모두에서 관찰되고 있다(Suh 등, 1996).

초경에서 폐경에 이르기까지의 기간도 유방암 발생기전과 연관하여 흥미로운 부분인데, 같은 연구에서의 결과에 의하면 정상 대조군의 경우 30년 내지 32년인데 비해 유방암 환자군에서는 평균 32.2년으로 약간 연장되어 있어, 남가주 대학 연구진의 주장대로 초경 연령으로 부터 폐경에 이르는 기간이 길면 길수록 에스트로젠에 폭로되는 기간이 연장되어 유방암의 위험이 증가한다는 가설에 부합되는 소견이 우리나라 여성에서도 관찰되고 있다(Henderson 등, 1993).

임신-분만 요인과 유방암과의 관련성에 관한 환자-대조군 연구에서 과거에 만삭분만을 한번 이상 경험한 적이 있는 여성에서의 여성 유방암 위험은 그렇지 않은 군에 비해 병원환자 대조군과의 비교에서는 0.67배, 그리고 지역주민 대조군과의 비교에서는 0.39배 감소하고 있으며, 첫 만삭분만시 연령이 30세 이후로 늦으면 늦을수록 그 위험도가 증가하는 경향이 뚜렷이 관찰되고 있다. 한편 만삭분만으로 출생한 자식의 수가 많으면 많을수록 유방암 발생의 위험도가 감소하는 경향도 나타나고 있다(Suh 등, 1996).

모유 수유가 유방암과 역학적으로 관련되어 있는지를 알아보기 위하여 보고된 환자-대조군 연구결과에 의하면, 만삭분만의 경험이 있는 폐경기 이후 여성에서 볼 때 모유를 수유한 자식의 수가 많으면 많을수록 유방암 발생의 상대위험도는 감소하여 병원환자 대조군과의 비교에서는 4명이상인 경우 0.13배까지 그리고 지역주

민 대조군과의 비교에서는 0.77배까지 감소함을 알 수 있다. 만삭분만으로 출산한 아이를 모유로 수유한 총 기간이 길면 길수록 유방암 위험도도 현저히 감소하고 있는 현상이 관찰되고 있으며, 특히 첫 아이를 모유로 수유한 기간도 길면 길수록 유방암 위험도가 감소하는 있다(유등 1993).

이상에서 본 바와 같이 우리나라 여성에 있어서 유방암의 발생에는 초경 연령 및 폐경 연령이 강하게 연관되어 있다고 인정된다. 그렇다면 '이른 나이의 초경과 늦은 나이의 폐경으로 요약되는 월경현상은 어떤 요인들에 의해 결정되는가?' 하는 의문이 남는다. 우리나라 일반 여성을 대상으로 하여 조사한 바에 의하면, 현재 체중, 복위, 둔위, 20세 전후의 체중, 그리고 과거 최대체중의 값이 증가할수록 초경연령이 빨라지는 유의한 관련성을 보이고 있으며 반면에, 폐경시 연령은 현재 신장, 현재 체중, 복위, 그리고 최대 체중시 연령이 폐경 연령과 유의한 관계를 보여주고 있다 (Yoo et al, 1995). 이와같이 유방암 발생을 유발시키는 월경 및 출산 관련요인의 일련의 변화는 특히, 사춘기 소녀의 체격조건을 호전시키면서 야기된 비만과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다.

비만과 유방암 위험과의 관련성에서, 현재 신장은 폐경전 및 폐경후 여성에서 모두 유방암의 위험도를 증가시키지 않았다. 반면에, 체중은 폐경전의 여성에서는 유방암과 관련이 없으나, 폐경후의 여성에서는 유의하게 체중이 증가할수록 유방암의 위험이 증가하고 있다. 따라서 저자들은 폐경 이전의 비만(premenopausal obesity)은 유방암과 관련이 없지만, 폐경후 여성의 비만(postmenopausal obesity)은 유방암의 위험인자로 작용함을 알 수 있으며 특히 폐경후의 여성에서 55세 이후에 최대 체중인 경우 위험도가 증가함을 보고하고 있다(주등, 1994).

(3) 유방암 위험요인을 중심으로 한 고위험군 설정: 본 연구에서의 환자-대조군 연구결과와 타 연구결과를 종합한 한국인에서의 유방암 위

험요인은 다음과 같다.

- ① 연령별로 40대 이후부터 유방암 발생률이 증가하여 50~54세에서 가장 높다.
 - ② 유방암 환자의 가족력이 있는 여성의 경우 유방암에 걸릴 확률이 2~3배 높다.
 - ③ 초경 연령이 14세 이전으로 빠른 경우 17세 이후에 비해 유방암 위험이 2.5배 높다.
 - ④ 폐경 연령이 50세 이후로 느린 경우 44세 이전에 비해 2~4배 위험도가 높다.
 - ⑤ 만삭분만을 한번도 경험하지 않은 경우 유방암 위험은 1.5~2.5배 증가한다.
 - ⑥ 첫 만삭분만시 연령이 30세 이후로 늦은 경우 2~4배 위험하다.
 - ⑦ 만삭분만으로 출생한 자녀가 없는 경우 자녀가 2명인 경우에 비해 1.6배 위험하다.
 - ⑧ 모유 수유를 하지 않는 경우 모유로 키운 자식의 수가 3명 이상인 경우에 비해 4~7배 위험하다.
 - ⑨ 체중이 64 kg 이상 혹은 비만지수가 25 이상인 경우 유방암의 위험은 1.5~5배 높다.
- 따라서, 한국인 유방암 발생의 고위험군은 상기의 결과로 다음과 같이 설정할 수 있다.
- ① 50대 이후의 여성
 - ② 유방암 환자의 가족력이 있는 여성
 - ③ 월경이 규칙적인 여성(배란과 관련된)
 - ④ 만삭분만을 한번도 경험하지 않은 여성
 - ⑤ 첫 만삭분만시 연령이 35세 이후로 늦은 여성
 - ⑥ 모유 수유를 하지 않는 여성
 - ⑦ 비만지수가 26 이상인 여성, 혹은 체중 64 kg 이상일 경우
 - ⑧ 초경 연령이 14세 이전인 여성
 - ⑨ 폐경 연령이 50세 이후인 여성

2) 기존 자료를 이용한 한국인 유방암 발생 예측

(1) 유방암 발생률의 국가간 비교: 유방암 발생에 관한 역학적 소견 중에서 가장 두드러진 특징은 대부분의 동양 여성들 처럼 서구화되지

Table 3. International comparison of age-standardized incidence rates for breast cancer (ICD-9 174/175)

Countries	Age-standardized incidence rate (per 100,000 persons)
US, SEER, White (1983~1987)	89.2
Denmark (1983~1987)	68.6
Switzerland, Basel (1983~1987)	68.5
Italy, Florence (1985~1987)	65.4
Sweden (1983~1987)	62.5
Australia, New South Wales (1983~1987)	59.6
France, Doubs (1983~1987)	59.2
Germany, Saarland (1983~1987)	56.3
UK, England and Wales (1983~1987)	56.1
Finland (1982~1986)	52.5
Hungary, County Vas (1983~1987)	45.0
Brazil, Goiania (1988~1989)	40.5
Hong Kong (1983~1987)	32.3
Poland, Opole (1985~1987)	28.5
Japan, Miyagi (1983~1987)	27.8
India, Ahmedabad (1983~1987)	22.7
China, Shanghai (1983~1987)	21.2
Thailand, Khon Kaen (1988~1989)	13.7
Korean, nationwide (1988~1989)	10.9

자료 : Parkin et al. (1992)

않은 집단에서의 발생률이 서구 여성들의 발생률에 비해 현저히 낮다는 사실이다(Henderson 1993). Table 3은 국가간에 유방암 발생률을 세계인구를 표준인구로 하여 비교한 것으로, 미국을 비롯한 덴마크, 스위스 등의 서구 국가에서의 발생이 가장 높고 같은 서구인이라 하더라도 독일, 영국, 헝거리 등의 동구권 국가 여성에서는 중등도의 발생률을 보이며, 한국을 포함한 동양인에서의 발생이 가장 낮음을 알 수 있다(Parkin et al. 1992). 이러한 국가간의 차이는 해당 인구집단이 가지는 여러가지 속성 중에서 유방암 발생과 관련되는 요인이 작용하기 때문이라 생각되는데, 유전적 소인으로 요약되는 속주 요인이 그 하나이고 그 이외의 부분은 환경적 요인에 기인되는 현상이라 판단된다.

1988~1989년간 의료보험관리공단의 수진자

중 유방암으로 입원한 환자의 진단명을 재확인 하는 과정을 거쳐 추정한 전국 규모의 유방암 발생률을 보면 우리나라 여성 인구에서의 연령 표준화 발생률은 10.91명/10만명으로 추정된다 (Ahn et al. 1994). 한편, 1991년 7월 1일부터 1992년 6월 30일까지 서울시내에 소재하고 있는 수련병원과 병원급 이상에 내원하여 암으로 진단을 받은 환자 중 주소가 서울시로 되어있는 환자를 대상으로 조사된 지역 암 등록사업 자료에서는 연령표준화 발생률이 17.0명/10만명으로 전국 추정치를 약간 상회하고 있다(Kim et al. 1995).

자료의 정확도나 수집방법의 차이 때문에 일률적으로 비교하기는 힘들지만, 한국인 여성에서의 발생률은 미국 로스엔젤리스 지역으로 이민간 집단에 비해 전국규모 발생률은 약간 낮은 데 비해 서울지역 발생률은 다소 높은 수준을 보이고 있다. 이민의 역사가 비교 짧기 때문에 혹은 미국에 정착해서도 한국식 생활관습을 그대로 유지하고 있기 때문인지는 모르겠으나, 미국으로 이민간 한국인의 경우에는 모국인에 비해 유방암 발생률의 증가가 확인하지 않다. 그

러나 보다 흥미로운 사실은 일본의 여성이나 중국 상해지역 여성에서의 발생률은 우리나라에 비해 약간 높은 수준이지만, 이들 집단이 미국으로 이민간 경우에는 그 발생률이 모국인의 발생률에 비해 현저히 증가한다는 사실이다. 즉, 미국에서 태어나 미국에서 자란 일본 여성에 있어서의 유방암 위험은 일본에서 태어나 일본에서 자란 여성에 비해 최소한 2.5배 이상 높은 유방암의 위험을 가진다. 뿐만 아니라, 급속히 서구화된 일본의 대도시에서 살거나 아니면 미국으로 이주해 살고 있는 일본인들의 경우 유방암의 위험이 증가된다는 사실 또한 명백한 사실이다(Table 4).

이민집단을 대상으로 하는 역학적 연구결과는 ‘어떤 질병의 원인이 유전적 소인에 의한 것인가?’ 아니면 ‘개개인이 속한 환경적 요인에 의한 것인가?’를 구분하는데 매우 중요한 단서를 제공하여 준다. 1960년대 이후 과학자들은 유방암의 환경적 원인을 찾아내는데 온갖 노력을 경주하여 왔다. 이러한 역학적 연구결과를 설명할 수 있는 가장 그럴싸한 용의자로 ‘햄버거-베이컨-스테이크’로 대변되는 미국식 지방식을 지목했다. 지방 섭취량이 높은 지역에서 유방암의 발생도 높다는 상향적 증거가 이러한 가설을 만들도록 하였었다. 더군다나 이민 1세 뿐만 아니라 이민 2세 에서도 유방암의 발생이 점차 증가하는 사실을 볼 때 새로 정착한 국가의 어떤 환경적 요인이 유방암의 발생을 촉진시킨다고 믿기에 충분하였다(Buell 1973; Shimizu et al. 1991).

(2) 유방암 특수사망률의 년차적 변화: ‘우리나라 여성 유방암의 발생이 과연 증가 추세에 있는지?’를 간접적으로 평가하기 위하여 1981년 이후 의료보험관리공단의 피보험자를 대상으로 관찰한 암 입원의 연도별 변화양상을 보면 아래의 Fig. 1의 왼쪽에서 보는 바와 같이 1980년대 들어 자궁경부암, 난소암과 더불어 유방암에 의한 입원도 지속적으로 증가하는 추세에 있음을 알 수 있다. 이러한 입원 수의 증가는 실제 발생의 증가에 기인한 것과 더불어 의료보험의 확대

Table 4. Age-standardized incidence rates for breast cancer by ethnic groups (ICD-9 174/175)

Population groups	Age-standardized incidence rate (per 100,000 persons)
White, Connecticut (1983~1987)	88.9
White, LA (1983~1987)	88.5
Black, LA (1983~1987)	73.1
Japanese, LA (1983~1987)	72.2
Japanese, Miyagi (1983~1987)	27.8
Japanese, Osaka (1983~1987)	21.9
Chinese, LA (1983~1987)	48.7
Chinese, Shanghai (1983~1987)	21.2
Korean, LA (1983~1987)	16.9
Korean, Seoul (1991~1992)	17.0
Korean, nationwide (1988~1989)	10.9

자료 : Parkin et al. (1992); Ahn et al. (1994); Kim et al. (1995)

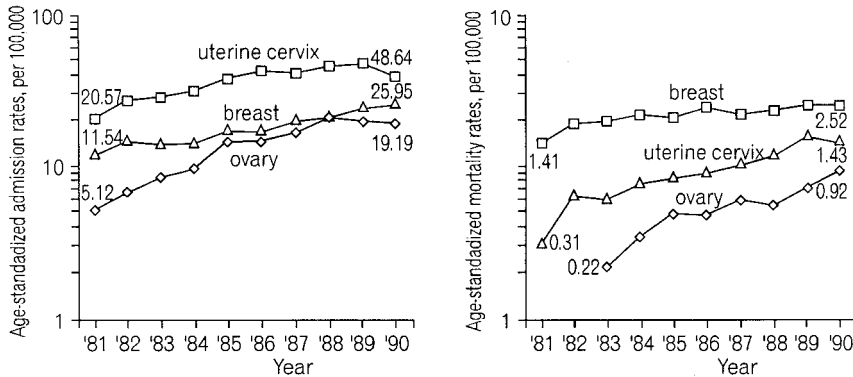


Fig. 1. Trends in age-adjusted admission rates and mortality rates for female malignancies in Korea, 1980-1990.

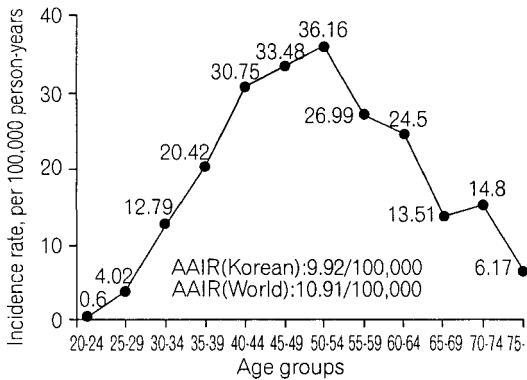


Fig. 2. Age-specific incidence rates for breast cancer, 1988-1989, Korea.

및 조기진단법의 적용에 의해 암의 발생이 가시적으로 증가하는 것처럼 나타난 것일 수도 있다. 이러한 증가가 만약 유방암의 조기진단에 의한 것이라면 그 결과는 유방암에 의한 사망률의 감소로 나타나게 될 것이다. 그러나 Fig. 1의 오른쪽에서 볼 수 있듯이 1981년 이후 유방암에 의한 사망도 지속적으로 서서히 증가하는 추세를 관찰할 수 있는데(Yoo and Kim 1992), 이러한 현상으로 미루어 보건대 우리나라에서도 여성 유방암의 발생은 지속적으로 증가하고 있는 것으로 추론된다.

우리나라 여성에서의 유방암은 서양인에 비해서는 훨씬 낮은 수준에 있다고 추정되지만 대

도시의 소위 서구화된 환경속에서 거주하고 있는 여성의 유방암 발생률은 높다는 사실과 우리나라에 처도 유방암의 발생이 과거에 비해 계속 증가하는 추세에 있다는 역학적 현상은 무엇을 뜻하고 있는가? 이는 아마도 이러한 현상적인 변화는 우리나라 여성 인구집단내에 유방암의 발생을 유발하는 요인이 지속적으로 내재하고 있으면서 암 발생을 가속화시키고 있음을 의미한다고 볼 수 있다(유등 1995).

(3) 연령별 발생률: 유방암 발생률의 연령별 곡선은 질병 원인에 관하여 또한 질병 예방-관리 측면에서 매우 중요한 정보를 제공한다. 한국인 여성에서의 연령별 발생률 곡선(Fig. 2)은 20세 이전에서는 극히 드물고 더군다나 초경 이전에는 거의 발생이 없다. 이후 점차 증가하여 40대 이후부터는 발생률이 급격히 증가하는 양상을 보이면서 50~54세에서 가장 높은 발생률을 보이다가 이후 서서히 감소한다(Ahn et al. 1994; Kim et al. 1995). 이에 대한 해석으로는 ① 연령 곡선의 정점을 전후로 하여 원인이라 생각되는 물질에의 폭로가 달라지는 biologic age effect 라는 해석이 가능한데, 이는 유방암의 발생에 월경 및 분만으로 이어지는 생식과정에서 여성 호르몬이 원인으로 작용한다는 “Estrogen-Augmented-by-Progesterone Hypothesis”에 근거한 것이다. 두번째로는 ② 정점 이전의 연령에 속

한 여성들과 정점 이후에 속한 여성들이 과거로부터 살아온 환경이 서로 달라 연령별 발생률이 다르게 나타날 수 있다는 코호트 효과(cohort effect) 로도 설명할 수 있다. 소위 노령층에 속하는 여성들은 지금의 비교적 젊은 여성에 비해 과거로부터 지금까지 살아오는 동안에 여성 호르몬에 폭로되는 농도와 기간이 적어 그 발생률이 낮게 나타난다는 주장도 가능하다.

(4) 연령별 곡선의 국가간 비교: 유방암 발생의 연령 곡선은 유방암의 원인을 탐구해 들어가는 과정에서도 매우 중요한 단서를 제공하지만, 유방암에 걸릴 위험이 높은 소위 '고위험군(high risk group)'을 선정하기 위해 기준을 설정하는 과정에도 매우 중요하다. 따라서 이미 우리나라보다 훨씬 먼저 유방암의 문제를 경험한 외국의

경우를 점검해 볼 필요가 있다. 만약 현재 우리나라 여성에서의 연령곡선이 매우 독특한 것으로 그 모양이 앞으로 변하지 않을 것이 예상된다면 이를 근거로 하여 유방암에 대한 예방대책을 수립해야 할 것이고, 현재의 연령곡선이 향후 변화될 것으로 예상된다면 또한 이를 고려하여 대책을 마련해야 할 것이다.

우리나라 보다 약간 높은 수준의 유방암 발생을 보이고 있는 일본도 유방암 발생률이 45세 전후에서 정점을 보이다가 이후 감소하는 경향에 있으며(Fig. 3), 이러한 현상은 1975년에서 1985년에 이르는 동안 크게 변하지 않았다(Wakai et al. 1995). 그렇다면 이러한 연령곡선은 동양인에서만 나타나는 특징적인 현상일 수도 있다는 의문이 남는다. 그러나 서양인의 연령곡선(Fig.

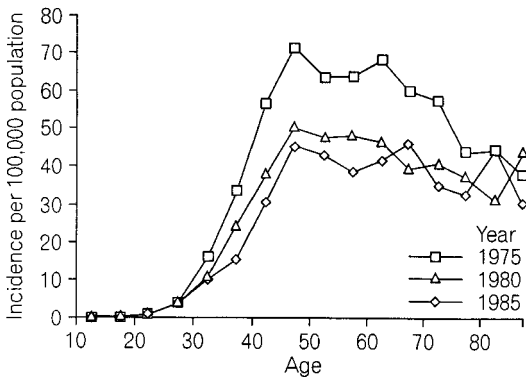


Fig. 3. Age-specific incidence rates of female breast cancer in Japan, 1975-1985.

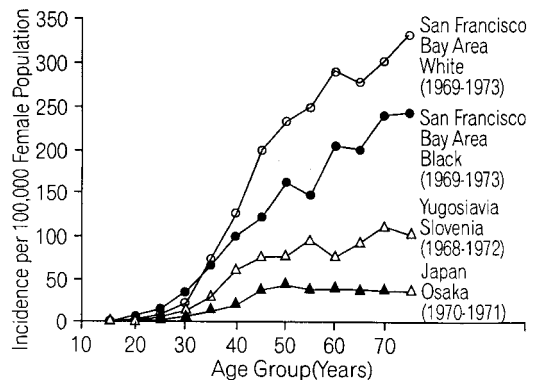


Fig. 4. Age-specific incidence rates for female breast cancer in Japan, 1975-1985. breast cancer in four population groups.

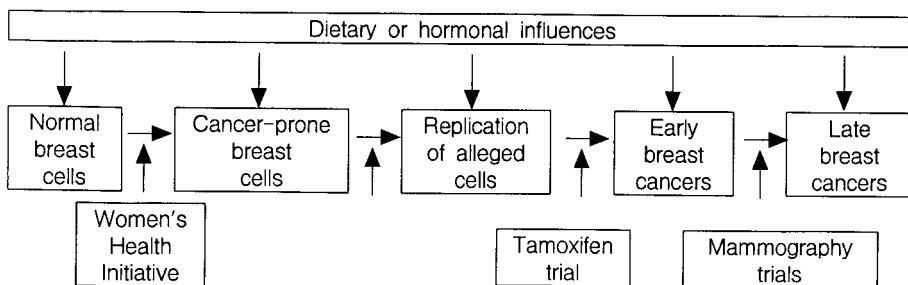


Fig. 5. Breast cancer prevention trials.

4)을 보면 보다 다른 각도에서 연령곡선을 해석할 수 있다. 즉, 우리나라나 일본의 경우와 같이 발생의 수준이 낮은 인구집단에서는 연령증가에 따라 발생률이 서서히 증가하다가 정지 혹은 감소하는 현상이 관찰되는 반면에, 발생의 수준이 높은 국가에서는 이런 현상은 보이지 않고 연령의 증가에 따라 발생률이 지속적으로 증가하는 역학적 소견이 관찰된다.

이를 ①의 'biologic age effect' 입장에서 해석한다면 젊었을 때(특히 사춘기 이후) 시작되는 유방암 발생의 위험부담이 원래부터 적었던 집단의 경우에는 폐경의 시점까지 유방암의 발생이 지속적으로 증가하다가 폐경 이후가 되면 젊었을 때의 유방암 가속인자의 누적량이 크지 않아 지속적인 영향을 주지 못한 채 유방암의 발생위험을 감소시키게 된다는 이론이다. 반면에 ②의 'cohort effect' 입장에서 설명한다면 한국이나 일본과 같은 국가에서 나타나는 연령곡선의 형태는 머지 않은 장래에 구미 외국의 연령곡선 형태로 변화될 것이다. 왜냐하면 이들 국가에서는 유방암 발생수준은 절대적으로 낮으면서도 그 발생이 증가하기 시작하는 양상을 보이기 때문에 원인물질에의 폭로가 낮은 집단과 높은 집단이 혼재되어 나타나는 현상이라는 주장이 가능하기 때문이다.

일본에서도 유방암의 발생이 지속적으로 증가하고 있는데, 이는 코호트 현상에 의한 결과라고 분석된 바 있다(Wakai 1995). 이 주장이 맞는다면 동양인에서의 연령곡선도 서양인의 그것을 따라 변화하게 될 것이다. 그러나 이러한 주장을 반박할 수 있는 다음과 같은 몇가지 증거도 있다. 즉, ① 대부분의 서구인에서는 발생수준의 차이가 있음에도 불구하고 지속적으로 증가하는 양상을 보이고 있다(IARC 1992). ② 발생수준이 낮았던 1950년대 미국 connecticut 주의 암 등록자료를 보아도 연령의 증가에 따라 증가하는 양상을 마찬가지로 보았다(Hausen et al. 1985). ③ 유방암의 발생에는 환경적인 요인 뿐만 아니라 유전적인 소인도 작용한다는 증거가

많이 있다(Marshall 1993). 그렇다면 우리나라 유방암 발생의 연령곡선은 코호트 영향에 의한 것이 아니라 생물학적 특성이 서구인의 그것에 비해 다르기 때문에 기인된 현상이라는 주장이 지지를 받게 된다.

현재로서는 한국인 여성에서 유방암 발생의 연령곡선이 향후 어떤 모양을 그릴지 예측하는 일은 쉬운 일이 아니다. 코호트 현상을 인정하지만 그렇다고 해서 무조건 서구인의 연령곡선을 그대로 따라가지 않을 수도 있다. 그러나 유방암 발생에 직접적으로 관여하는 환경적 요인에의 폭로가 우리나라에서 향후 점차 증대된다면, 한국인에서의 유방암 발생양상은 크게 변화될 수도 있다. 폐경기 여성을 대상으로 병원에서 광범위하게 사용되고 있는 estrogen replacement therapy 등 약물에 의한 발암환경의 변화를 주목하여야 할 것으로 생각된다. 외국에서의 경험으로 볼 때 여성이 일생동안 가지게 되는 유방암의 발병위험도는 에스트로젠에의 폭로에 의해 크게 변화될 수 있는 것이 인정되며, 지금과 같은 약물 투여가 지속된다면 월경-분만요인의 변화와 더불어 향후 한국인 유방암의 연령곡선은 서구인의 형태로 변화할 것으로 예상된다.

3) 본 연구결과와 기존 자료를 중심으로 한 한국인 여성 유방암의 조기진단 방안

1992년 대한암협회에서 제정한 「암 예방 14개 권장사항」은 암의 일차예방을 도모하기 위한 방안의 하나로 인정되는 것으로 식이습관에 관한 사항이 유방암 예방을 위한 항목으로 포함되어 있다.

본 연구에서는 비록 일부 자료이기는 하지만 우리나라 여성에서의 유방암 발생의 특징, 발생률 추이, 추정 고위험군에 관한 상기 결과들을 중심으로, 또한 미국 및 일본에서의 유방암에 관한 경험을 바탕으로 하여 우리나라에서의 유방암 조기진단 방안을 제시하였다(Table 6~7).

한국인 유방암의 조기진단 방안은 다음과 같은 두가지 상황에 따라 달리 작성할 수 있는데,

Table 5. 한국인 유방암 조기진단방안 1

무 증상자로 30~39세 여성	→ 매월 유방 자가검진 → 매3년마다 의사에 의한 임상적 진찰
40~49세 여성	→ 매월 유방 자가검진 → 매년 의사에 의한 임상적 진찰
50세 이상 여성	→ 매1~3년마다 유방촬영술 → 매월 유방 자가검진 → 매년 의사에 의한 임상적 진찰
고위험군에 포함되는 50세 이하 여성	→ 매년 유방촬영술 → 매월 유방 자가검진 → 매년 의사에 의한 임상적 진찰 → 매년 유방촬영술

Table 6. 한국인 유방암 조기진단방안 2

무 증상자로 40세 이하 여성	→ 매월 유방 자가검진 → 매3년마다 의사에 의한 임상적 진찰
40세 이상 여성	→ 매월 유방 자가검진 → 매년 의사에 의한 임상적 진찰 → 매1~3년마다 유방촬영술
고위험군에 포함되는 40세 이하 여성	→ 매월 유방 자가검진 → 매년 의사에 의한 임상적 진찰 → 매년 유방촬영술

Table 6는 다음과 같은 전제조건 하에서 향후 한국인의 유방암 발생양상이 서양인의 양상을 그대로 따르게 될 것이라는 경우이다. 즉, ① 한국인에서 유방암의 발생률은 향후 계속해서 지속적으로 증가할 것이다. ② 유방암 발생률이 인구 10만명당 50명 이상을 상회하는 수준으로 증가하는 시점이 되면 연령별 발생곡선이 미국의 경우처럼 연령에 따라 지속적으로 증가하는 양상으로 변화할 것이다. ③ 동양인에서의 유방암 발생기전은 서양인의 경우와 크게 다르지 않다. 이러한 경우의 유방암 조기진단 방안은 다

음과 같이 요약될 수 있다. Table 7은 한국인의 유방암 발생양상은 서양인의 양상을 따르지 않고 비교적 낮은 수준을 계속 유지하게 될 것이라는 경우의 조기진단 방안으로써 아래의 전제조건을 만족하여야 한다. 즉, ① 한국인에서 유방암의 발생률은 향후 계속해서 직선적으로 증가할 것이다. ② 유방암 발생률이 인구 10만명당 50명 이상을 상회하는 수준이 되어도 연령별 발생곡선이 연령에 따라 증가하다가 감소하는 양상을 보일 것이다. ③ 동양인에서의 유방암 발생기전은 서양인의 경우와 다르다. 이러한 경우, 유방암 조기진단 방안은 다음과 같이 요약될 수 있다(Table 7).

고 찰

1) 가족력과 관련된 역학적 소견

유방암의 원인에 관해서는 일부만이 알려져 있는데 그 중에서도 유전적 소인에 의한 유방암 발생은 의심의 여지가 없는 소견으로, 자매나 어머니 중 유방암 환자가 있는 여성의 경우 본인도 유방암에 걸릴 확률이 높다는 역학적 사실이 증거이다(Kelsey 1993).

자매나 어머니 양 쪽이 다 유방암일 경우 그 위험성은 더욱 높아지며, 특히 젊은 연령에 유방암으로 진단될 가능성이 크다. 만약 55세 이전에 자매가 유방암으로 진단된 여성의 경우 65세 이전에 유방암으로 진단될 가능성은 약 50%에 달한다(Kelsey 1993). 또한 폐경전 유방암 가족력이나 양쪽 유방암 가족력이 있는 여성의 경우 유방암으로 진단될 가능성이 특히 높다(Anderson & Badzioch, 1971; Vassilarou et al., 1990). 그러나 일부 연구에서는 60세 이후의 연령에서는 가족력과 관련된 유방암 위험이 극미하다고 보고하였고(Roseman et al., 1990; Mettlin et al., 1990), 다른 연구에서는 그 위험이 연령에 따라 증가하기는 하지만 60세 이전의 연령에서의 증가폭보다 완만하다고 보고하였다(Sattin et al., 1985). 따라서 가족력이 있는 여성들은 유방암

발생이 흔한 연령 이전의 젊은 나이에 유방암으로 진단될 가능성이 높음을 시사한다.

우리나라 여성을 대상으로 한 역학적 연구의 결과에서도 모성이나 자매에서 유방암 환자가 있을 경우의 관련성이 2~3배로 높아 있음이 확인되고 있는 사실로 보아, 유방암의 위험요인으로서 가족력은 시공을 초월한 공통적인 현상인 것으로 사료된다(유등, 1998).

가족력과 관련된 유방암 연구들은 대부분 자세한 가족 지도제작(familial mapping)하에 연구되어진 것이 아니라 환자 면접에 의한 응답만으로 연구되어진 것이 대부분이며 사실 가족 유방암과 유전적 유방암은 은밀하게 구분할 수는 없다(Colditz et al., 1993) 가족력과 관련된 유방암은 상염색체우성 감수성 유전자에 의한 유전적 유방암(hereditary breast cancer)으로 인해 일부 가족에서 집중되어 발생할 수도 있겠지만 감수성 유전자 없이도 가족적 유방암(familial breast cancer) 이 발생할 수도 있다. 즉, 염색체 17번의 q arm에 위치하고 있는 유방암 감수성 유전자(susceptibility gene)에 의한 유전에 의하여 가족 집적성이 발생할 수도 있겠지만 기타 어떤 가족 요인에 의해서도 발생할 수 있다는 것이다(Kelsey 1993). 따라서 유방암 가족력과 관련된 가설에서 많은 과학자들은 유전적 소인 이외에 어떤 그 무엇이 유방암의 발생을 가속화시키고 있으며, 아마도 그 무엇이 속한 환경내에 있을 것이다.

2) 가족력 이외 기타 유방암 원인에 관한 가설

1980년대 암 역학자들 사이에서 가장 유행하였던 가설은 「성인 시절에 섭취한 고지방식이 유방암에 걸릴 위험을 크게 증대시킨다」는 것으로, 실제로 이 가설은 대단한 붐을 타고 일반에게 까지 널리 알려졌을 뿐만 아니라, 이 가설이 만약 사실이라면 개개인의 식생활습관을 변화시키도록 교육하고 유도함으로써 유방암을 예방할 수 있다는 대단히 고무적이면서도 희망적

인 유일한 근거이었음 또한 사실이었다. 국가간 유방암 발생률의 차이나 이민집단 연구의 결과 그리고 지방 섭취량이 높은 지역에서 유방암의 발생도 높다는 상황적 증거가 지방식으로 대변되는 식이요인에 관한 가설을 만들도록 하였다. 미국 국립보건원은 이 가설에 근거해 식이요인과 유방암과의 관련성을 증명해 내기 위한 연구에 더욱 많은 연구비를 투자해 왔으며, 이외에도 살충제와 같은 독성 화학물질, 경구피임약, 음주, 그리고 전자기장과 같은 위험요인에의 폭로와 유방암 발생위험과의 관련성에 대하여도 역학적 연구를 추진하도록 하고 있다(Kelsey 1993).

그러나 식이요인이 유방암의 원인임을 밝히려고 추구하였던 Willett(1987)도 '모든 유방암 환자들이 고지방식과는 무관하다고 단언하며, 이에 대한 결정적 근거도 가지고 있다'고 단정적인 결론을 내리고 있다. 결국 1980년대에 마치 성경처럼 여겨지던 「유방암의 원인은 고지방식」이란 말은 그 위력을 잃어가고 있는 것으로 보인다. 이 가설을 증명하는 것이 가능하기만 하다면 개개인의 유방암 발생위험은 줄일 수 있고 뿐만 아니라 계속되는 유방암 발생의 증가추세도 반전시킬 수 있는 유일한 희망으로 여겨왔지만 현재로서는 그런 희망이 없어진게 사실이다.

따라서 과학자들은 유방암의 원인으로 과거에 의심했던 물질 즉, 여성 호르몬인 「에스트로젠」에 다시 관심의 초점을 맞추고 있는 것이 현금의 추세이다. 이러한 생각은 과거 수십년에 걸쳐 팽배하였던 것으로, 일찌기 Ramazzini(1700)는 수녀가 결혼한 여성에 비해 5배 정도나 유방암 발생위험이 높다고 보고하여 주목을 받은 바 있다. 특히 1970년대 MacMahon의 연구에 의하면 ① 초경 연령, ② 폐경 연령, 그리고 ③ 첫 출산시 연령의 세가지가 가장 중요한 것으로 알려져 있었다. 즉, 초경 연령이 빠를수록 그리고 폐경 연령이 느릴수록 서로 독립적으로 유방암의 위험은 증가되며, 첫 출산시 연령은 10대나 20대 초반의 경우처럼 빠르면 빠를수록 유방암의 위험을 감소시킨다. 20세 이전에 첫 출산을 경

험한 여성은 30대 이후에 첫 출산을 경험한 경우에 비해 유방암의 위험이 반 이하로 떨어진 것이다(MacMahon et al. 1970; MacMahon et al. 1982).

만약 이 가설이 사실이라면 유방암을 예방하기 위한 대책은 고지방식이 위험요인일 경우에 비해서 더욱 어려워 지게 된다. 따라서 호르몬이 더욱 중요한 위험요인이라면 한 여성에서의 유방암 위험을 줄이기 위해서는 호르몬의 양태를 변화시킬 수 있는 약물요법이나 식이요인 중 호르몬 유발 가능성에 관한 연구에 보다 관심을 기울이고 집중적으로 투자를 해야 할 것이며, 최근의 유방암에 관한 연구동향은 이러한 부분에 초점이 맞추어 지고 있다.

유방암 발생의 원인적 기전에 관해서 아직 확립된 정설은 없지만, 현재까지 연구되어 온 바에 의하면 에스트로젠과 프로제스테론이 발암 과정에 중요한 역할(Estrogen-Augmented-by-Progesterone Hypothesis)을 한다는 데에는 의견의 일치를 보고 있다(Henderson 1993). 유방 조직(terminal duct lobular unit)의 상피세포 증식속도는 여포기에는 에스트로젠 단독에 의해 비교적 낮은 수준을 유지하다가 황체기 중간에서 말기에 이르는 동안에는 에스트로젠과 프로제스테론의 자극에 의해 증가한다(Key and Pike 1988). 즉, 유방세포의 증식 그 자체가 변이세포(암 세포)의 수를 증대시킬 수 있는 것으로 알려짐에 따라 과학자들 사이에선 에스트로젠 및 프로제스테론에의 폭로가 여성 유방암을 일으키는 환경적 요인으로 가장 중요하다고 여겨지게 되었다(Pike et al. 1993).

유방암의 원인에 관한 "Estrogen-Augmented-by-Progesterone Hypothesis"의 인과성이 지지를 받기 위해서는 인구집단에서 현상적으로 나타나는 유방암의 역학적 관찰조건을 이 가설이 논리적으로 설명할 수 있어야 한다.

① 연령에 따른 위험도의 차이: 폐경기 여성의 경우에는 혈중 프로제스테론 농도가 측정치 안 될 정도로 거의 없으며, 에스트로젠 농도도

매우 낮은 농도로 존재하기 때문에 유방조직 세포의 증식속도도 매우 낮다. 따라서 폐경 이전기의 여성에 비해 유방암의 발생속도는 매우 느리게 나타나게 된다. 따라서 유방암 발생의 연령곡선은 이 가설에 의해 잘 설명된다고 할 수 있다.

② 초경 및 폐경 연령과의 관련성: 유방암의 특징적인 역학적 소견 중 초경이 빠르면 빠를수록 그리고 폐경시기가 늦으면 늦을수록 유방암 발생의 위험이 증가한다는 역학적 연구결과도 "Estrogen-Augmented-by-Progesterone Hypothesis"에 의해 잘 설명된다. 즉, 유방조직 세포는 일차적으로 에스트로젠의 자극에 의해 증식-분화하므로 결국 한 개인에게 있어서의 유방암 발생위험은 에스트로젠에 일생동안 폭로되는 총 기간에 의해 결정된다고 할 수 있다(Henderson et al. 1982; Key and Pike 1988).

이러한 역학적 소견을 설명하는 실마리는 인체의 자연적인 호르몬 생산과 관련하여 해석된다. 초경을 시작하여 폐경에 이르기까지 모든 여성은 월경이란 생리적 현상을 되풀이하게 되는데, 월경 중 처음에는 혈중 농도가 급상승하는 에스트로젠에, 그리고 후반기에는 에스트로젠은 급격히 감소하는 반면 이에 상응하여 급격히 증가하는 프로제스테론을 경험하게 되며, 이러한 생리적 현상은 4주를 주기로 반복된다. 에스트로젠은 유방세포를 자극하기 때문에, 한 여성이 에스트로젠에 일생동안 폭로되는 총 기간이 유방암 발생의 위험에 관한 가장 중요한 요인이 된다고 알려져 있다(Henderson et al. 1991).

이와 같이 호르몬 요인이 유방암과 관련되어 있다는 생각은 '국제간 유방암 발생율의 차이'와 같이 그동안 풀리지 않고 의문으로 남아있던 문제들을 설명하는 데에도 기여된다. 유방암의 발생에는 지방의 과잉섭취와 같은 식이-환경요인(environmental factor)이 문제가 아니라 생체내에 존재하고 있는 생물학적인 반응(host factor)이 더 중요한 것으로 간주된다. Willett은 '아마도 미국과 중국같은 아시아 국가간에 유방암 발

생의 차이가 있는 이유가 여기에 있을지도 모른다'는 주장을 암시적으로 하고 있다. 아직 그 이유에 대해서 확실히는 모르지만, 미국 여성이 12.8세에 초경을 경험하는데 비해 중국 여성들은 평균 17세 정도 되어야 초경을 경험하는 것으로 알려져 있다. 그러나 200년전에는 미국 여성의 초경연령도 지금의 중국 여성들처럼 17세 정도 이었다. 과연 미국 소녀에서의 이러한 장기간에 걸친 변화가 에스트로젠의 폭로를 증가시켜서 유방암 발생율을 변화시켰을 것인가? 그리고 이러한 변화의 유발요인은 영양상태가 개선된 때문일까? 많은 암 역학자들은 아직까지는 이렇게 믿고 있다(Marshall 1993).

③ **만삭분만의 유방암 보호효과:** 임신 자체가 '에스트로젠 및 프로제스테론과 관련하여 유방세포에 어떤 영향을 주게 되는가?'에 관한 사항은 매우 복잡한 문제이다. 이들 호르몬에 중등도로 폭로된 실험동물의 유방세포는 그 성장이 촉진되는 것으로 알려져 있다. 하지만 아주 고농도에 폭로되는 경우에는 - 임신의 경우가 그렇지만 - 유방세포가 더욱 분화되어 새로운 형태로 변화하게 되는데 이렇게 변화된 유방세포는 에스트로젠의 자극에 대해 저항력을 가지게 된다는 이론이다. 이런 사실은 임신중에 어떤 일이 벌어지며 동시에 임신이 어떤 작용을 통해 유방암에 영향을 미치게 되는가를 설명해 줄 수 있는데, 첫 임신의 연령이 빠를수록 유방세포의 변형이 빨리 이루어져 결국 에스트로젠의 악성 영향에 대한 감수성이 감소되게 되어 여성의 유방암 위험이 그만큼 감소된다는 것이다. 그럼에도 불구하고 최근의 역학적 연구결과들은 임신이 여성의 유방암 위험을 일시적으로는 약간 증가시킬 수도 있는 것으로 보고되고 있는데, 이는 에스트로젠이 유방의 미분화세포에 대해 초기에 자극적인 영향을 주기 때문으로 해석되며 결국에 가서는 유방암의 위험을 감소시키는 것으로 해석되고 있다(Pike et al. 1993).

④ **비만과 유방암:** 유방암의 발생에 직접적 관련이 있는 월경요인이 개개인이 가지는 비만

의 정도에 따라서 결정된다는 주장이 있다. 따라서 비만과 유방암 위험과의 관련성을 환자-대조군 연구를 통해 증명한 국내외의 연구결과를 종합하면 폐경 이전의 비만(premenopausal obesity)은 유방암과 관련이 없거나 혹은 유방암 위험을 감소시키는 반면에, 폐경후 여성의 비만(postmenopausal obesity)은 유방암의 위험인자로 작용하고 있다고 알려져 있다. 이에 대한 해석으로, 남가주대학의 연구진은 '젊은 여성의 경우에는 비만으로 인해 난소에서 배란 횟수가 그렇지 않은 여성에 비해 상대적으로 적어지게 되어 무배란 주기가 증가하게 되는데, 그 결과로 에스트로젠 및 프로제스테론에 폭로되는 정도가 감소하게 되어 유방암 위험이 감소되는 반면에, 폐경기 이후의 여성에서는 체지방조직 자체가 에스트로젠을 분비하기 때문에 아무리 주기적인 배란이 소실된 이후라 하더라도 지방조직이 과다한 상태에서는 유방암의 위험이 증대될 수 있다'고 이 가설을 이용하여 설명하고 있다(Henderson et al. 1982; Henderson et al. 1991).

⑤ **기타 요인:** 유방암의 원인에 관해서는 일부만이 알려져 있는데 그 중에서도 유전적 소인에 의한 유방암 발생은 의심의 여지가 없는 소견으로, 자매나 어머니 중 유방암 환자가 있는 여성의 경우 본인이 유방암에 걸릴 확률이 높다는 역학적 사실이 증거이다(Kelsey 1993). 우리나라 여성을 대상으로 한 역학적 연구의 결과에서도 모성이나 자매에서 유방암 환자가 있을 경우의 관련성이 2~3배로 높아 있음이 확인되고 있는 사실로 보아, 유방암의 위험요인으로서 가족력은 시공을 초월한 공통적인 현상인 것으로 사료된다. 하지만 대부분의 과학자들은 유전적 소인 이외에 보다 중요한 그 무엇이 유방암의 발생을 가속화시키고 있으며, 아마도 그 무엇이 개인이 속한 환경내에 있을 것이라는 의견의 일치점을 보고 있다.

Lane-Clayton(1926)은 유방암 위험요인에 관한 그의 역학적 연구보고서에서 "원래의 제 기능을 발휘할 기회를 전혀 가지지 못한 유방은

암으로 변하기 쉽다”고 하여 모유 수유가 유방암에 보호효과를 가질 수 있다는 사실을 처음으로 주장하였다. 그러나 MacMahon 등(1970)은 세계보건기구 지원의 국제간 협력연구를 통해 출산력이나 수유보다 초산연령이 더 중요하다고 주장한 바 있다. 이후 수 십편의 수유와 유방암 발생 위험에 관한 연구보고가 동양인 및 서양인을 대상으로 연구되어 보고되어 왔으나 일부에서는 수유가 독립적인 유방암 보호효과가 있다고 주장하고 있는 반면, 일부에서는 이를 인정하지 않고 있어 아직도 역학적 쟁점이 되고 있다(Lubin et al. 1982; Yoo et al. 1992; 유등 1993). 아직 그 기전이 명확하지는 않지만 동양인 및 서양인에서 공히 수유가 유방암 발생을 억제한다고 믿어지는데, 한편으로는 부정적 견해도 있다는 뜻이다.

성인 집단에서의 고지방식은 유방암 발생과 무관한 것으로 판단되지만, 특히 사춘기 시절의 과잉영양은 이들 소녀가 성인이 되었을 때 유방암의 위험을 증대시킬 것이라는 데 대체로 의견의 일치를 보고 있다. 즉, 여성이 생식연령에 도달하기 이전 단계에서는 식이요인, 그 중에서도 특히 고지방식이 초경을 이룬 나이에 경험하도록 하게 하며, 반면에 고지방식에 의한 비만은 여성의 폐경을 지연시키는 결과를 초래하여 결국 유방암의 위험은 증대된다는 주장이다. 이러한 가설이 역학적으로 증명된다면 고지방식과 비만으로 이어지는 유방암 위험 증대현상도 이 가설로 설명될 수 있게 된다.

미국암협회(American Cancer Society)에서는 유방암의 조기진단을 위해 유방 자가검진을 포함한 권장지침을 공표한 바 있다. 이 지침은 미국내 11개 국립기관이 합의하여 1989년에 완성한 것이지만, 이 중에서 50세 이하의 여성에 있어 조기검진 방안에 대하여는 아직도 의견의 일치를 보지 못한 상태에서 현재에도 그 유용성에 대한 연구가 진행되고 있다.

유방암 발생수준이 현저히 낮은 우리나라의 경우 외국의 진단지침을 그대로 원용한다는 것

은 지극히 비논리적인 것으로 투자한 비용과 질병의 차단 효과란 측면에서도 불합리한 결과를 초래할 것이 예상되기 때문에 우리 실정에 맞는 조기진단 방안을 나름대로 수립하여야 한다. 그럼에도 불구하고 우리나라에는 ① 발생 수준을 정확히 측정할 질병감시체계가 불비하여 연령별 발생률 및 발생양상의 경시적 변화양상에 관한 자료를 구할 수 있는 제도적 장치가 없으며, ② 유방암 위험요인에 관한 연구도 환자-대조군 연구의 결과가 대부분이어서 일반화에 문제가 내재하고 있다. 뿐만 아니라, ③ 유방암 조기진단에 이용할 수 있는 가용 시설과 인력에 제한이 따르고 있으며, ④ 조기진단법의 효과적인 방안(modality)을 수립하기 위한 평가연구가 아직 시도된 바 없다.

이상과 같은 연구결과를 도출해 내기 위해서는 지역사회를 단위로 한 지역보건 의료체계를 구축하여 일정 시점에 모든 대상의 건강상태를 기반조사로 파악한 후, 이들을 장기간 추적관찰 하면서 관심있는 질병(유방암)의 발생을 조직적이고 합리적인 질병감시체계를 통해 파악할 수 있는 코호트가 구축되어 있어야 가능하다. 혹은 전국적인 암 등록사업이 조직되어 유방암으로 인한 사망률의 감소나 유방암 환자의 생존기간의 연장을 측정함으로써 조기진단 방안의 투입에 따른 효과를 판정할 수 있는 방안이 마련되어야 한다는 뜻이다.

3) 여성 유방암의 조기진단

(1) 유방암 예방을 위한 역학적 접근방법:

① 유방암 예방의 세가지 단계; 유방암은 발생하는 데 약 3년에서 30년이 소요되는 것으로 알려져 있다. 그 기간동안 유방암의 자연사를 도중에 차단할 수 있는 시점은 다음과 같은 세가지 단계가 있는데, 현재 진행되고 있는 연구들은 다음과 같다(Henderson 1993).

Fig. 1과 같이 그 첫번째 단계는 ① 암을 유발하는 원인에 폭로되는 기회를 제한시키거나 차단함으로써 손상받은 유방 세포의 무제한 증식

을 억제하는 것인데 유방암 예방에 가장 일반적으로 적용되는 방법이다. 그 대표적인 예가 1993년에 시작된 ‘Women’s Health Initiative(WHI)’ 연구이다. 이 연구는 폐경기 여성에서 지방식을 극히 제한하고 야채와 과일을 충분히 섭취하는 식이방법이 유방암의 발생을 효과적으로 억제시키는지를 평가하기 위하여 고안된 것으로 연구기간은 10년으로 잡고 있다. 이를 위해서 약 70,000명의 여성을 저지방식군, 호르몬 대치요법군, 그리고 복합요법군에 무작위 할당할 계획을 가지고 있다. 이 ‘WHI 연구’는 유방암의 자연사를 초기단계에서 차단하는 효과를 평가하는 시험적 연구로 설계되어 있기 때문에 장기간의 관찰이 필요하게 된다. 즉, 유방암의 자연사가 종료되어야만 이 예방효과의 측정이 가능하게 된다. 따라서 이 연구에 참여한 여성은 평균해서 9년 내지 10년동안 추적-관찰하게 된다.

두번째 단계는 ② 아직 진단을 내릴만큼 진행되지는 않은 전구단계에서 세포의 성장을 정지 혹은 역전시키는 방법이다. ‘타목시펜의 유방암 예방효과를 평가하기 위한 임상시험’은 연구가 종료되는데 5년 밖에 안 걸린다. 왜냐하면 이 연구는 유방암의 자연사 중 비교적 나중 단계에서 질병을 차단하는 효과를 판정하도록 설계되어 있기 때문이다. 이 연구에서는 유방암의 증식성 발암과정과 밀접하게 관련되어 있는 것으로 알려진 고위험군을 대상으로 하고 있는데, 자원 여성 16,000명을 대상으로 하여 타목시펜의 유방암 예방효과를 임상적으로 평가하게 되며, 동시에 이에 수반되는 비용-효과분석도 수행할 예정이다. 이 연구에서는 60세 이상의 고위험군과 나이는 어리지만 유방암에 관한 여러 위험요인을 가지고 있어 이들 고령층과 유방암의 위험이 동일하다고 판단되는 젊은 여성을 대상으로 하고 있다. 이론적으로 이들 연구대상은 모두 유방암에의 위험이 매우 높아 유방조직의 어느 부분에서는 유방암이 진행되기 시작할 수 있는 위험을 가지는 집단이라고 말할 수 있다.

세번째 단계는 ③ 암 전구단계에서 혹은 초기

유방암의 단계에서 임상적 증상을 일으키기 이전에 암 병소를 제거 혹은 괴사시키는 방법을 말한다. 즉, 유방암의 자연사 중 암이 더 진행되기 이전의 상태인 조기 병소 혹은 암의 전구상태에서 차단을 시도하는 것이다. ‘Canadian National Breast Cancer Screening Study’ 연구에서는 매년 임상적 유방암 검사(clinical breast examination)와 유방촬영술(mammography)을 동시에 적용하는 경우와 임상적 유방암 검사만을 단독으로 시행하는 경우의 비용-효과분석을 비교하고 있다. 이 연구에는 약 90,000명의 여성이 참여하고 있다. 이 연구의 중간결과에 의하면 ‘50세 이전의 여성에게 유방촬영술을 정기적으로 받게 할 필요가 있는가?’라는 강한 의문과 함께 ‘매년 임상적 유방암검사만을 받게 하는 경우에 비해 유방촬영술을 매년 혹은 2년, 3년 혹은 5년 간격으로 받게 하는 것이 비용과 한계효과 측면에서 무슨 도움이 되는가?’의 의문이 제기되고 있다. 한편, 360,000명의 중국 여성을 대상으로 하여 본인 스스로 매월 자가 유방검사(breast self-examination)를 하게 하는 경우가 이를 적용하지 않는 대조군에 비해 유방암 사망률에 미치는 영향을 무작위 할당에 의한 임상시험을 통해 평가하고 있다.

② 유방암에 관한 일차예방법: 종양의 발생 자체를 방지하기 위한 「일차예방」은 발암환경의 방지, 개인의 건강행태 및 습관의 변화 등을 포함한다. 대부분의 종양 위험인자들은 소위 ‘개개인의 생활습관 (life-style)’과 밀접히 관련되어 있다. 다시 말해서 종양의 예방은 거시적인 측면의 발암환경 대책이 주가 되는 것이 아니라 개개인의 건강행태 개선에 초점을 맞춘 보건교육 및 일반국민을 향한 홍보활동이 주된 내용이다.

유방암의 경우에도 마찬가지로 이상적으로는 악성 변화가 시작되기 이전의 보다 이른 단계 ‘영위할 수 있게 할 것인가?’에 관한 사항과 ‘이 연령에 초경을 시작하게 되도록 하기 위해서는 어떤 방법으로 식이습관을 조절하여 주어야 할

것인가?’ 하는 문제는 향후 연구되어야 할 과제이다. 우리의 자녀들이 유방암으로 부터 해방된 행복한 생활을 영위할 수 있도록 하기 위해서 우리는 10대 혹은 20대 초반의 이른 나이에 아이를 갖게 되도록 사회적으로 그리고 보건교육을 통해서 그들을 격려하고 교육시키는 정책을 심각하게 고려하여야 한다.

이러한 사회적인 접근방법과는 별개로 유방암 예방의 중간단계 조치로서 호르몬 등 약물에 의한 적극적인 예방법도 고려하여야 한다. 이러한 접근방법의 목적은 가족계획에 의해 정상적으로 임신을 하게 되는 기간은 제외하고 여성 호르몬의 혈중 농도를 약물의 힘을 빌어 난소의 기능을 사춘기에서부터 폐경기 까지 조절하여 주는데 있다. 이런 전략은 ‘유방암의 위험은 한 여성이 전 가임기간동안 갖게 되는 배란주기(ovulatory cycle)의 총 횟수와 관련이 있다’는 역학적 가설에 근거한 것이다. 그러나 이런 연구를 직접 시도한다는 것은 대부분의 국가에서 거의 힘들 것이다. 왜냐하면, 대규모의 여성 집단에게 장기간에 걸쳐 약물을 투여하고 이들 연구대상을 장기간에 걸쳐 의학적으로 추적한다는 일이 그리 쉬운 일이 아니기 때문이다.

③ **유방암의 이차예방법**; 「이차예방」은 이미 발생되기 시작한 종양환자를 조기 발견하고 이들을 적기에 치료함을 그 목적으로 하는데, 지역사회단위 혹은 병원단위에서의 조기진단법 적용을 주 내용으로 한다. 즉, 종양에 대한 이차 예방 대책은 각 종양마다 적절한 진단 및 조기 발견 방법을 사용하여 가능한 한 빠른 시기에 종양으로 인한 질병악화를 방지함을 뜻한다.

유방암의 조기진단을 위하여는 다음과 같은 세가지 방법이 이용된다.

가) **유방 촬영술(mammography)**: 유방촬영술이란 저용량의 엑스선을 이용하여 유방의 내부구조를 가지적으로 촬영하는 방법을 말하는데, 외국의 결과를 이용하여 이 방법의 타당도를 평가해 보면 유방암 환자를 정확히 진단해 내는 민감도는 76% 내지 94% 정도로 그리고 유방암이

없는 환자를 정확히 구분해 내는 능력(특이도)은 90% 이상으로 보고되고 있다(American Cancer Society 1995). 특히 유방촬영술은 50세 이상의 여성에서 유방암에 의한 사망률을 최소한 30% 정도 감소시키는 것으로 인정되고 있어 유방암의 조기진단에 매우 중요한 방법으로 이용되고 있다(Fletcher et al. 1993).

나) **임상적 진찰(clinical examination)**: 경험있는 의료인에 의해 수행되는 임상적 진찰을 말하는데, 이 방법은 유방촬영술과 병행하여 수행될 경우에 유방암을 조기에 진단하는 효과가 좋은 것으로 민감도는 57% 내지 70% 정도로 알려져 있다. 일본의 경우 의사에 의한 임상적 진찰이 집단검진법의 표준방법으로 채택되어 이용되고 있는데(Watanabe et al. 1990), 이 방법을 집단검진법으로 채택할 경우 외래에서 유방암 환자를 발견하는 경우에 비해 유방암에 의한 사망률을 0.765배 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다(Kuroishi et al. 1991).

다) **유방 자가검진(breast self-examination, BSE)**: 이 방법은 의료인에 의해 수행되는 임상적 진찰을 본인 스스로가 수행하게 하는 것으로, 주로 증상이 없는 상태에서 주기적으로 자가검진을 시도함으로써 종괴를 찾아내기 위한 방법을 일컫는다. Ogawa 등(1987)에 의하면 일본인의 경우 자가 유방검진법을 매월 시행하는 경우 stage I의 유방암을 진단하게 되는 확률은 이 방법을 거의 시행하지 않는 여성에 비해 3배 이상되며, 종양의 크기도 훨씬 이전단계에서 찾아내게 되어 특히 비용-효과 측면에서 유방암 조기진단법으로서의 효율성이 매우 높은 것으로 인정되고 있다.

요약 및 결론

본 연구는 근래들어 그 발생이 증가하기 시작한 유방암의 역학적 특징을 환자-대조군 연구로써 한국인 유방암 위험모델을 설정하고 기존 타 연구를 참조하여 한국인 여성 유방암의 위험요

인을 종합화함으로써 한국인 여성 유방암 고위험군을 설정함과 동시에 한국인 유방암 발생의 연령별 특징과 경시적 변화양상을 기존 자료를 이용하여 예측하여 이들을 근거로 우리 나라 실정에 맞는 효과적인 조기진단법 실행지침을 수립하기 위하여 시도되었다.

한국인 여성의 유방암 위험요인에 따른 고위험군 설정은 1992년부터 수행되어온 환자-대조군 연구의 결과와 기존 타 연구에서의 결과를 고찰하여 한국인 유방암의 위험요인을 종합하고 이를 토대로 고위험군을 설정하였다. 한국인 유방암 발생에 대한 추이 예측은 유방암 발생에 관한 기존자료, 즉, 국가간 통계자료, 국내 발생률 관련자료, 유방암 특수사망률 자료 등을 통하여 향후 발생을 예측하였다. 상기 모든 결과를 토대로 기존의 여러 조기진단 방안들을 우리나라 여성 유방암 고위험군에 적절한 방법으로 수정하여 제시하였다.

본 연구의 결과들은 다음과 같다.

1) 환자-대조군 연구결과와 타 연구결과를 종합한 한국인에서의 유방암 고위험군

- ① 50대 이후의 여성
- ② 유방암 환자의 가족력이 있는 여성
- ③ 월경이 규칙적인 여성(배란과 관련된)
- ④ 만삭분만을 한번도 경험하지 않은 여성
- ⑤ 첫 만삭분만시 연령이 35세 이후로 늦은 여성
- ⑥ 모유 수유를 하지 않는 여성
- ⑦ 비만지수가 26 이상인 여성, 혹은 체중 64 kg 이상일 경우
- ⑧ 초경 연령이 14세 이전인 여성
- ⑨ 폐경 연령이 50세 이후인 여성

2) 기존 자료를 이용한 한국인 유방암 발생 예측

유방암 발생 수준이 낮은 한국인에서는 연령 증가에 따라 발생률이 서서히 증가하다가 정지 혹은 감소하는 현상이 관찰되었으나, 발생 수준이 높은 국가에서는 연령 증가에 따라 발생률이

지속적으로 증가하는 역학적 소견이 관찰되었다. 향후 발생이 코호트 현상에 의해 지속적으로 증가된다면 우리 나라에서의 연령곡선도 서양인과 같은 양상의 연령곡선으로 변화하게 될 것이다. 그러나 생물학적 연령 효과가 우세하다면 서양인의 발생 수준만큼 그렇게 많이 증가되지 않을 것이고, 무조건 서구인의 연령곡선을 그대로 따라가지 않을 수도 있다.

따라서 유방암 발생에 직접적으로 관여하는 환경적 요인에의 폭로가 우세하다면 한국인에서의 유방암 발생양상은 크게 증가될 수도 있으나 내재된 생물학적 영향이 우세하다면 한국인의 유방암 발생양상은 서양인의 양상을 따르지 않고 비교적 낮은 수준을 계속 유지하게 될 것이다.

3) 본 연구결과와 기존 자료를 중심으로 한 한국인 여성 유방암의 조기진단 방안

한국인에서의 유방암 발생률이 향후 계속해서 지속적으로 증가하고, 유방암 발생률이 인구 10만명당 50명 이상을 상회하는 수준으로 증가하는 시점이 되면 연령별 발생곡선이 미국의 경우처럼 연령에 따라 지속적으로 증가하는 양상으로 변화하며, 동양인에서의 유방암 발생기전이 서양인의 경우와 크게 다르지 않다는 전제 조건하에서의 유방암 조기 진단 방안은 <Table 4>과 같은 방법을 제시한다. 그러나 유방암 발생률이 향후 계속해서 직선적으로 증가하고, 인구 10만명당 50명 이상을 상회하는 발생률에서도 연령별 발생곡선이 연령에 따라 증가하다가 감소하는 양상을 보일 때, 또한 동양인에서의 유방암 발생기전이 서양인과 다르다는 전제 조건하에서는 Table 4와 같은 조기진단 방안을 제시한다.

서구화 되어가고 있는 우리 사회를 바라보면서 향후 다음 세대가 겪어야 할 질병을 예측하고 방안을 강구해야 할 책임이 우리 의료인에게 있다면, 지금까지 많은 서구화된 질병을 미리 예견하지 못하고 차단하지 못한 과오를 되풀이 할

수는 없다. 다행하게도 유방암은 지금 혹은 얼마전에 그 발생이 가속화하기 시작한 암이라 생각되며(Yoo and Kim 1992), 이 질병에서는 국내 뿐만 아니라 구미 외국에서 이미 수많은 연구가 진행된 것이라 할 때, 보다 충분한 역학적 그리고 임상적 연구를 수행할 수 있는 제반여건이 마련되고, 기존의 연구결과를 충분히 이용하고 우리의 실정을 감안하여 효과적인 예방대책을 수립할 수만 있다면 유방암을 충분히 조기 예방될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) 보건복지부. 보건복지통계연보, 제 43호, 보건복지부, 1997.
- 2) 신명희. 한국여성에서의 식이습관과 유방암 발생 위험과의 관련성에 관한 환자-대조군 연구. 의학박사학위논문, 서울대학교 대학원, 1995.
- 3) 유근영, 노동영, 최국진. 한국인에서 수유의 여성 유방암 보호효과에 관한 환자-대조군 연구. 대한암학회지 1993; 25: 202-12.
- 4) 유근영, 박수경, 성주현, 강대회, 김영철, 강한성, 서준석, 김지수, 윤익진, 한세환, 노동영, 최국진. 한국인 여성 유방암 고위험군 설정에 관한 연구. 대한암학회지, 1998(게재예정).
- 5) 주재식, 유근영, 신명희, 노동영, 최국진. 폐경에 따른 비만과 유방암과의 관련성. 외과학회지 1994; 46: 937-48.
- 6) Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Lee MS, Kim H, Noh DY, Park TS. Incidence estimation of female breast cancer among Koreans. *J Korean Med Sci* 1994; 9: 328-333.
- 7) American Cancer Society. Breast cancer facts & figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1995.
- 8) Anderson DE, Badsioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 3830-3837.
- 9) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control study. IARC Scientific Publication No. 32, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980.
- 10) Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51: 1479-83.
- 11) Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA, Speizer FE. Family history, age, and risk of breast cancer, - Prospective data from the Nurses' Health Study - *JAMA* 1993; 270(3): 338-343.
- 12) Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *JNCI* 1993; 85: 1644-56.
- 13) Hausen H, Bymes P, Sardinias A. Connecticut cancer atlas. Vol. 1. Incidence, 1958-1982. Public Health Research Center, 1985.
- 14) Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrade JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-9.
- 15) Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Toward the Primary Prevention of Cancer. *Science* 1991; 254: 1131-8.
- 16) Henderson M. Current approaches to breast cancer prevention. *Science* 1993; 259: 630-2.
- 17) Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AMY, Nomura Y, Horie A, Hirohata I. Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. *NCI Monogr* 1985; 69: 187-190.
- 18) IARC. Cancer incidence in five continents, Vol. VI, IARC Scientific Publications No.120, Lyon, 1992.
- 19) Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 256-63.
- 20) Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
- 21) Kim JP, Park IS, Ahn YO, Shin MH, Ahn DH, Kang TW, Ko UR, Ku PS, Kim KY, Kim KH, Kim NK, Kim DJ, Kim DH, Kim BS, Kim SH, Park BH, Yoo H, Lee SW, Lee SJ, Cho KS, Joo HZ, Ham EK. 1991 Cancer incidence in Seoul, Korea: results of the implementation study of the Seoul cancer registry. *J Korean Med Science* 1995; 10(2): 74-84.
- 22) Kuroishi T, Tominaga S, Ota J, Horino T, Taguchi T, Ishida T, Yokoe T, Izuo M, Ogita M, Itoh S, et al. The effect of mass screening for breast cancer: Results of a multivariate analysis. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 27-32.
- 23) Lane-Clayton JE. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. Report no. 32. London, England: Reports on the Ministry of Health, 1926.
- 24) Lubin JH, Burns PE, Blot WJ, Lees AW, May C, Morris LE, Fraumeni JF. Risk factors for breast cancer in women in Northern Alberta, Canada, as related to age at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 211-217.

- 25) MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43: 209-21.
- 26) MacMahon B, Lin T, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Trichopoulos D, Valaoras VG, Yuasa S. Lactation and cancer of the breast: a summary of an international study. *Bull WHO* 1970; 42: 185-196.
- 27) MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Aoki K, Cole P, deWaard F, Kauraniemi T, Morgan RW, Purde M, Ravnihar B, Stromby N, Westlund K, Woo NC. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982; 29: 13-6.
- 28) Marshall E. Search for a killer: Focus shifts from fat to hormones. *Science* 1993; 259: 618-21.
- 29) Mettlin C, Croghan I, Natatajan N, Lane W. Then association of age and family risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 973-983.
- 30) Ogawa H, Tominaga S, Yoshida M, Kubo K, Takeuchi S. Breast self-examination practice and clinical stage of breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 447-52.
- 31) Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF. Estrogens, progesterones, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17-35.
- 32) Roseman DL, Straus AK, Shorey W. A positive family history of breast cancer: does its effect diminish with age? *Arch Intern Med* 1990; 150: 191-194.
- 33) SAS Institute, Inc. SAS/STAT guide for personal computers. Version 6 ed. Cary, NC: SAS Institute, Inc., 1987.
- 34) Sattin RW, Rubin GL, Webster LA. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985; 253: 1908-1913.
- 35) Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-6.
- 36) Suh JS, Yoo KY, Choi KH, Noh DY, Choe KJ. Menstrual and reproductive factors related to the risk of breast cancer in Korea. *J Kor Med Sci* 1996; 11(6): 501-508.
- 37) Vassilarou D, Tzonou A, Vassilarou S, Kalandidi A, Papadiamantis Y, Trichopoulos D: Familial occurrence of breast cancer in a population with intermediate disease rates: a study in Greece. *Cancer J* 1990; 3: 244-247.
- 38) Wakai K, Suzuki S, Ohno Y, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R. Epidemiology of breast cancer in Japan. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 285-91.
- 39) Watanabe H, Yamaguchi S, Fukuda M, Itoh S, Ogita M, Tashiro H, Abe R, Yoshida K, Ishida T, Isuo M, et al. An overview of breast cancer mass screening in Japan. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1990; 25: 103-11.
- 40) Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 22-8.
- 41) Yoo KY, Bae JM, Park ES, et al. Obesity as a determinant of age at menarche and age at menopause in a cross-sectional survey in Yonchon County, Korea. *Seoul J Med* 1995; 36: 137-54.
- 42) Yoo KY, Kim DH. Trends in mortality and morbidity of uterine cervix, female breast, and ovarian cancer in Korea. *Seoul J Med* 1992; 33: 175-81.
- 43) Yoo KY, Kim DY, Shin MH, Noh DY, Choe KJ. Ecologic correlation study on nutrients/foods intake and mortality for female breast cancer in Korea. *Seoul J Med* 1993; 34: 17-25.
- 44) Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Yoshida M, Miura S, Murai H. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992; 135(7): 726-33.
- 45) Yoo KY. Changes in life-style related to female breast cancer in Korea. Proceedings in the 1st Japan-Russia Medical Exchange Conference. Niigata, June 1993; 10-11.