

세미나 | : 암 예방과 영양

비타민/항산화 보충제와 암 예방

명 승 권
국립암센터



순서

- 1 항산화제 (Antioxidant)
- 2 비타민/항산화 보충제와 암 (기존 연구결과)
- 3 비타민/항산화 보충제와 암 (임상 시험연구에 대한 최신 메타분석)



항산화제 (Antioxidant)

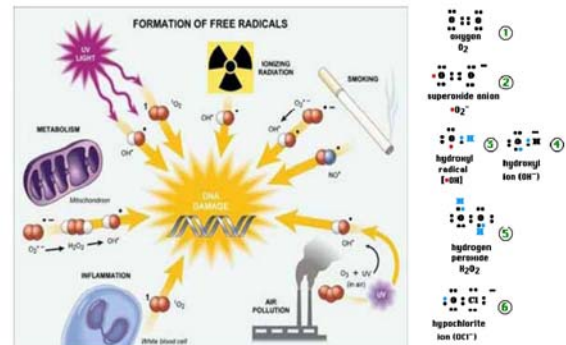


자유라디칼/활성산소종

- > 자유라디칼 (Free radical): 짝짓지 않은 전자를 가지는 원자단으로 매우 불안정하여 수명이 수초 짝개는 수억분의 일초로 생기자마자 다른 물질과 반응하여 전자를 빼앗거나 다른 물질에 건네주면서 세포에 손상을 줌.
- > 활성산소종 (Reactive Oxygen Species: ROS): 정상 세포대사과정 중 영양분이 에너지로 바뀌는 과정에서 산소는 대부분 완전 환원되어 물을 형성함. 일부는 반응성이 높은 O_2^- , H_2O_2 , OH 등의 자유라디칼, 과산화물, 산소이온을 형성하는데 이를 활성산소종이라 함. 유해산소라고도 함.
- > 흡연, 공해, 태양자외선, 음식, 화학물질, 방사선 등에 의해 자유라디칼 혹은 활성산소종이 과도하게 생성될 수 있음.



자유라디칼/활성산소종





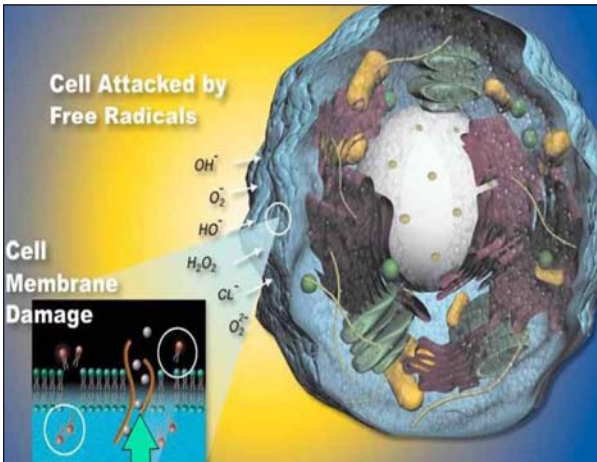
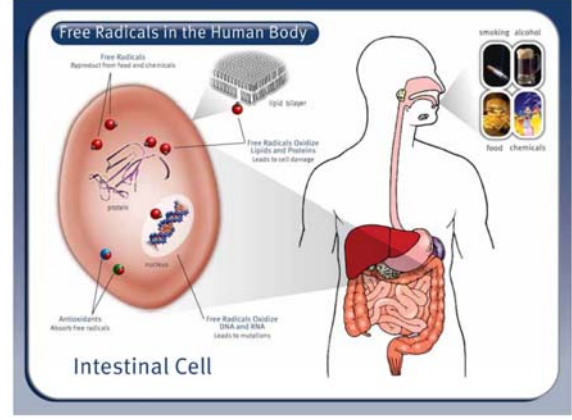
활성산소종(ROS)의 역할

> 활성산소종의 유해성

- DNA 손상
- 지질(세포막 주요성분) 중 다중포화지방산의 산화
- 단백질 중 아미노산의 산화
- 보조인자(co-factor)의 산화를 통해 특정 효소를 불활성화

< 즉, 주로 산화작용(전자를 잃거나 산소와 결합하는 것)을 일으켜 세포손상을 초래하거나 돌연변이를 일으켜 심혈관질환, 노화, 암의 발생의 원인이 되는 것으로 알려짐(산화적 스트레스)

* 한편, 최근 연구에 의하면 낮은 농도에서 세포내 신호전달 반응에 관여하는 2차 신호전달 물질로도 작용하여 오히려 항암효과도 있음이 보고 되고 있음.



항산화제(Antioxidant)란?

> 항산화제(Antioxidant): 다른 물질의 산화를 느리게 하거나 막아주는 물질로, 특히 활성산소종과 같은 자유라디칼에 의한 산화적 손상을 막아줌으로써 암 예방이 가능하다고 알려져 있음.

> 원천: 과일과 채소, 항산화 보충제



항산화제(Antioxidant)의 종류

> 비타민(Vitamin)

비타민 C (감귤, 오렌지주스), 비타민 E(식물성 기름, 땅콩)

> 파이토케미칼(Phytochemical: 식물성화학물질)

가. 카로티노이드

베타카로틴(비타민 A 전구물질, 프로비타민; 당근, 시금치, 호박), 라이코펜 (토마토, 수박)

나. 이소플라본(콩류)

다. 차 폴리페놀(Tea polyphenol; 녹차 카테킨)

라. 레스베라트롤(적포도주)

> 무기질

셀레늄(글루타치온 과산화물 분해효소의 구성성분, Se 34; 어패류, 육류, 견과류)

항산화 보충제 (Antioxidant supplements)

> 비타민 C, E, 베타카로틴, 셀레늄 등의 항산화제를 과일이나 채소가 아닌 약의 형태로 인체에 공급되는 제제로 합성제제와 천연제제가 있음.

> 국내 비타민 시장 규모: 약 100여 개 제약사가 500여 종(아로나민골드, 비컴씨, 센트럼 등)의 제품 생산, 한 해 시장규모 2천 억 원 이상.

> 미국 비타민 시장 규모: 한 해 시장 규모 약 21조. 2008년 10-12월 비타민 판매량 전년 대비 8% 증가(뉴욕타임즈).

> 1999-2006년 사이에 시행된 32개 논문을 리뷰한 결과 64-81%의 암생존자가 일반적인 종합비타민 용량 이상의 보충제를 복용한 반면 일반 미국인은 50%가 복용(JCO, 2008).

> 미국암협회(ACS), 2005: 암환자가 암 치료 중 비타민이나 기타 보충제 복용하는 것은 도움이 되지 않으며 치료효과를 감소시키는 등 해가 될 수 있으므로 복용을 금함.



비타민/항산화 보충제 복용과 사망률 (무작위 임상시험 결과)

<예>

➢ Waters 등, 2002

보충제 복용군: 16/212 (사망자 수/복용자 수)
보충제 비복용군: 6/211

→ 상대위험도 2.65 (95% 신뢰구간: 1.06-6.65): 해로움

➢ Sasazuki 등, 2003

보충제 복용군: 6/222
보충제 비복용군: 18/217

→ 상대위험도 0.33 (95% 신뢰구간: 0.13-0.81): 이로운



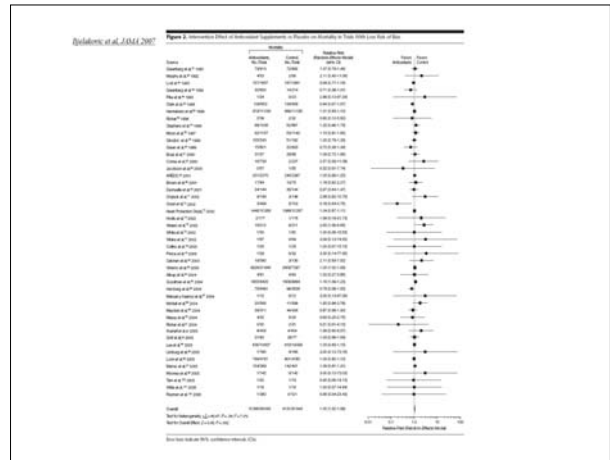
“비타민/항산화 보충제 많이 먹으면 오히려 사망률 높아”

➢ 2007년, 미국의학협회지(JAMA)

최근 16년간 발표된 총 47개의 질 높은 무작위 임상시험(총 18만 여명 대상)들의 결과를 종합하여 '메타분석'한 결과,

'비타민 A, C, E, 베타카로틴, 셀레늄'과 같은 비타민/항산화 보충제를 섭취하는 경우 그렇지 않은 경우보다 사망률이 5% 높음.

← 상대위험도, 1.05 (95% 신뢰구간: 1.02-1.08)



메타분석(Meta-analysis)이란?

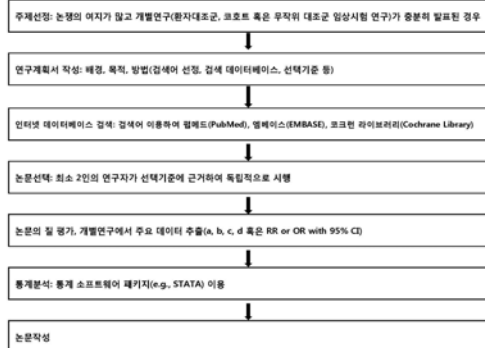
➢ 특정 주제에 대해 유사한 연구디자인으로 수행된 개별 연구결과들을, 특히 개별 연구마다 결과가 상이할 때, 통계적으로 양적으로 통합하여 총괄적인 효과크기로 결론을 제시하는 연구방법.

➢ 1976년 Dr. Glass (교육심리학)이 심리치료의 효과를 입증하기 위해 '메타분석'을 사용하였고 처음으로 'Meta-analysis'로 명명함.

➢ 1970년대 교육학, 심리학 및 사회학 분야에서 주로 수행되었고 의학영역에서는 1980년대 이후 수행됨.

➢ 현재는 의학영역에서도 활발히 수행되고 있으며 각종 가이드라인 작성 시 근거로 많이 이용되고 있음.

메타분석 과정





비타민/항산화 보충제와 암 (기존 연구결과)

비타민/항산화제 섭취와 암(동물실험 및 역학연구)

- > 20-30여 년 전부터 동물실험을 통해 베타카로틴, 비타민 C와 E 같은 항산화제가 암의 증식을 억제하거나 예방할 수 있는 능력이 있음이 보고 됨.

예> DMBA(발암물질의 일종)를 통해 유도된 쥐의 침샘종양에 대해 다른 농도의 베타카로틴을 주입한 결과 용량-의존적으로 유의하게 종양의 빈도와 종양무게가 감소함 (Alam et al, Nutr Cancer 1987)

- > 기존에 발표된 200여 개의 역학연구(생태학적 연구, 환자대조군 연구, 코호트 연구 등)들은 항산화 물질이 풍부한 과일이나 채소의 다량섭취가 심혈관질환이나 특정 암의 발생을 낮추었음을 보고함 (Hercberg et al, Nutrition 1998).

비타민/항산화 보충제 섭취와 암(무작위 대조군 임상시험의 메타분석)

- > 이전 동물실험이나 역학연구의 결과와는 달리 20년 전부터 최근까지 수행된 비타민/항산화 보충제의 무작위 대조군 임상시험들의 연구결과는 서로 일치하지 않으며 비타민/항산화제 보충제의 암예방 효과는 논쟁이 되기 시작함.

- > 무작위 대조군 임상시험의 메타분석 결과
 - 비타민/항산화 보충제 복용은 위장관암의 예방에 효과가 없으며 오히려 사망률을 높임(Bjelakovic et al, Lancet 2004).

- 암환자가 아닌 일반인을 대상으로 한 연구결과 만을 종합한 결과 비타민/항산화 보충제 복용은 암발생이나 사망률과 관련 없음(Bardia et al, Mayo Clin Proc 2008)

비타민/항산화 보충제와 암 (임상 시험연구에 대한 최신 메타분석)

연구목적

- > 비타민/항산화 보충제와 암의 관련성에 대한 메타분석이 몇 개 발표되었으나 1차(건강인) 및 2차(암생존자) 암예방을 모두 다룬 포괄적인 논문은 없었음.

- > 비타민 A, C, E 및 베타카로틴과 셀레늄과 같은 항산화 보충제의 1차 및 2차 암예방 효과를 정량적으로 알아보고자 무작위 대조군 임상시험 연구들의 메타분석을 시행함.

방법

- > 주요 의학 데이터베이스 문헌검색
 - PubMed (1968 - 2007년 10월)
 - EMBASE (1977 - 2007년 10월)
 - Cochrane Library (1953 - 2007년 10월)

- > 검색어(Keywords)
 - 'retinol', 'beta-carotene', 'carotenoids', 'ascorbic acid', 'alpha-tocopherol', 'selenium', 'vitamin', or 'antioxidant'
 - 'neoplasm', 'cancer', or 'carcinoma'
 - 'randomized controlled trial', 'randomized clinical trials', or 'randomize placebo-controlled trials'

- > 논문선별
 - 2인의 연구자가 미리 정한 논문 선택기준에 근거하여 독립적으로 선별 후 조정.



분석

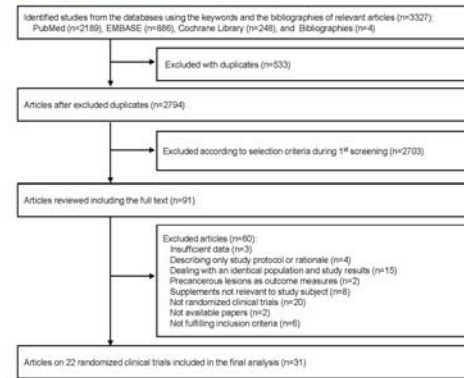
▶ **주요 분석과 세부분석**

- 최종 선택된 22개의 임상시험연구에서 모든 비타민/항산화 보충제의 암 예방 효과를 대조군(위약군 혹은 비투여군)과 비교함.
- 암 예방 종류(1차 예방 혹은 2차 예방), 비타민/항산화 보충제 종류 및 연구의 질적 수준(높은 수준 혹은 낮은 수준)에 따라 세부분석 시행함.
- 1차 암 예방(정상인 혹은 암 진단을 받지 않은 다른 환자 대상)
2차 암 예방(암환자 대상)

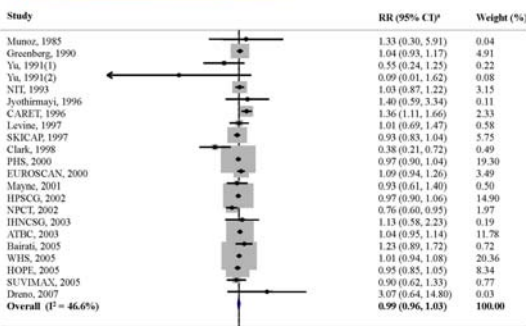
▶ **통계분석**

- 고정효과 모형 및 무작위 효과 모형에 근거하여 통합 상대위험도 및 95% 신뢰구간을 계산함.
- 연구간 이질성(Heterogeneity) 검사: Higgins I² (값이 50% 보다 크면 이질성이 있다고 해석하여 무작위 효과 모형 값을 보고했으며 반대의 경우에는 이질성이 적다고 해석하여 고정효과 모형 값을 보고 함).

[그림 1] 논문선택과정

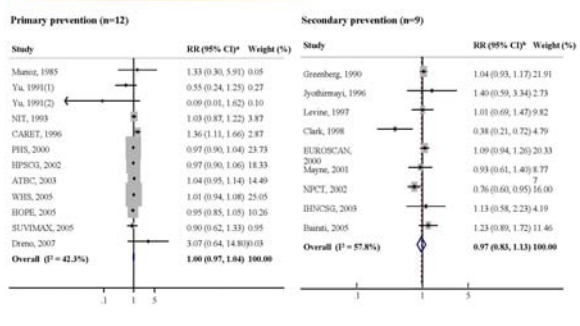


[그림 2] 비타민/항산화 보충제의 암 예방 효과 (n=22)



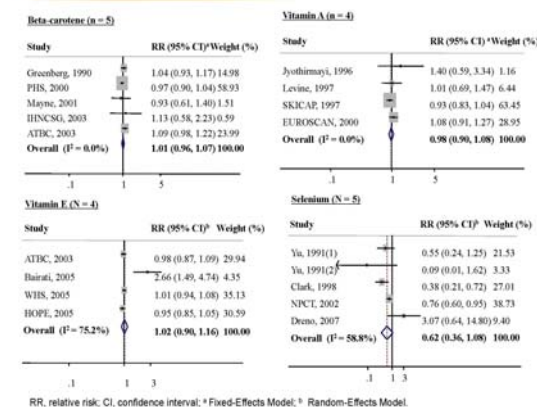
A trial of 'Yu 1991' was classified into two individual randomized controlled trials because it was conducted for the two different sub-populations. RR, relative risk; CI, confidence interval; ^aFixed-Effects Model; ^bRandom-Effects Model.

[그림 3] 비타민/항산화 보충제의 1차 및 2차 암 예방 효과



RR, relative risk; CI, confidence interval; ^a Fixed-Effects Model; ^b Random-Effects Model

[그림 4] 비타민/항산화 보충제 종류에 따른 암 예방 효과



RR, relative risk; CI, confidence interval; ^a Fixed-Effects Model; ^b Random-Effects Model.

[그림 5] 암 종별 비타민/항산화 보충제의 암 예방 효과

Cancer type	No. of studies	Summary RR (95% CI)	Heterogeneity, I ²
Skin cancer	9	0.98 (0.91-1.05)	0.0%
Colorectal cancer	7	0.97 (0.84-1.12)	21.7%
Head and neck cancer	7	0.87 (0.68-1.12)	0.0%
Lung cancer	7	1.00 (0.83-1.20)	62.9%
Prostate cancer	7	0.84 (0.68-1.02)	57.8%
Esophageal cancer	5	1.01 (0.91-1.20)	0.0%
Bladder cancer ^a	4	1.02 (1.02-1.02)	0.0%
Breast cancer	4	1.02 (0.90-1.15)	0.0%
Stomach cancer	3	0.99 (0.79-1.24)	43.3%
Lymphoma and leukemia	3	0.98 (0.91-1.20)	0.0%
Renal cancer	2	0.95 (0.63-1.40)	-
Brain tumor	1	0.78 (0.45-1.27)	-
Thyroid cancer	1	0.56 (0.21-1.40)	-

^aStatistically significant. RR, relative risk; CI, confidence interval



📌 요약 및 결론

- ▶ 전반적으로 비타민/항산화 보충제의 복용은 1차 혹은 2차 암 예방과 관련이 없음.
- ▶ 비타민/항산화 보충제의 복용은 방광암의 위험성을 높일 수 있음. 하지만 연구 숫자가 4개로 충분치 않으며 이 중에 3개 연구는 암환자의 2차 예방을 다룸. 보다 많은 연구가 필요함.
- ▶ 지금까지 비타민 C 단독요법 연구는 없음.

📌 요약 및 결론

- ▶ **제한점**
 - 기존 동물실험 및 역학연구와 상이한 결과를 보이는 확실한 이유를 제시할 수 없으나 적어도 그러한 연구방법론으로부터 도출된 결론에 대해 주의 깊게 해석해야 하며 임상적으로 평가되어야 함.
 - 분석에 포함된 대부분의 임상시험이 합성 비타민/항산화 보충제이므로 천연 비타민이나 과일 및 채소로부터 섭취했을 때의 효과와 다를 수 있음을 고려해야 함. 즉, 특정 비타민/항산화 물질만을 단독으로 투여하는 것과 여러 가지 항산화 물질 및 미세 영양물질/무기질을 함께 투여하는 것(과일과 채소섭취와 같은)은 다른 결과를 초래할 수 있음.
 - 대부분의 연구에서 사용된 보충제의 용량이 권장량보다 높음.

📌 요약 및 결론

- ▶ 본 메타분석의 연구결과는 최근에 발표된 몇 개의 메타분석 및 체계적 총설(systematic review)의 결과와 일치함.
- ▶ 셀레늄의 경우에는 상대위험도가 0.62 이며 95% 신뢰구간이 0.36-1.08로 몇 개의 연구가 추가된다면 암 예방효과가 있다고 결론을 내릴 수도 있음.
- ▶ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research와 USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force)에서는 흡연자가 베타카로틴 보충제를 사용하는 경우 폐암의 발생을 높이므로 사용을 금하고 있음.
- ▶ USPSTF에서는 암이나 심혈관질환의 예방을 위해 비타민 A, C, E, 종합비타민 혹은 기타 항산화 보충제 사용에 대해 근거 불충분(Insufficient)으로 분류하고 있음.
- ▶ 그러므로, 건강유지 목적 특히, 암의 예방과 관련하여 항산화 보충제의 효과가 과장되어서는 안됨.



베타카로틴과 암 예방

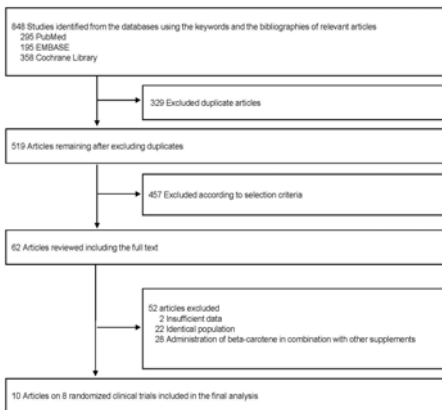


Figure 1. Flow diagram of identification of relevant studies.

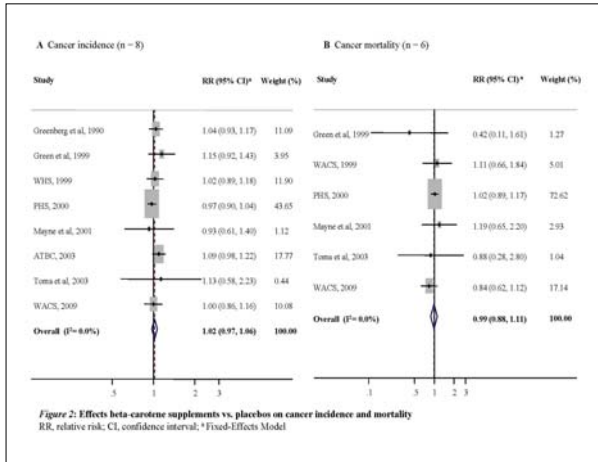


Figure 2: Effects beta-carotene supplements vs. placebo on cancer incidence and mortality
RR, relative risk; CI, confidence interval; *Fixed-Effects Model

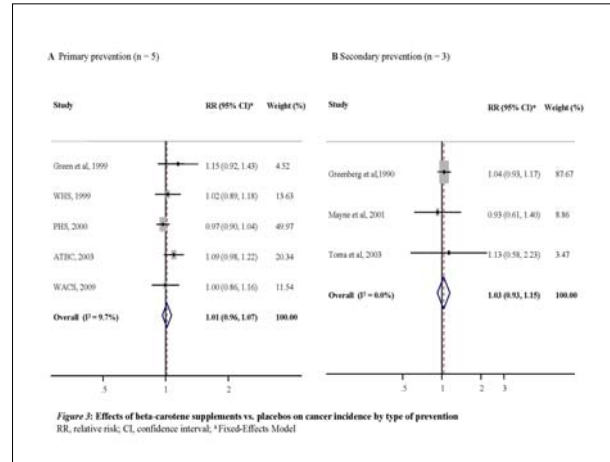


Figure 3: Effects of beta-carotene supplements vs. placebo on cancer incidence by type of prevention
RR, relative risk; CI, confidence interval; *Fixed-Effects Model

Effects of Beta-carotene Supplements on Cancer Prevention: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Seung-Kwon Myung (1st and corresponding author), Young-Jee Jeon (1st author), et al.
American Journal of Epidemiology, under review.

셀레늄과 암 예방

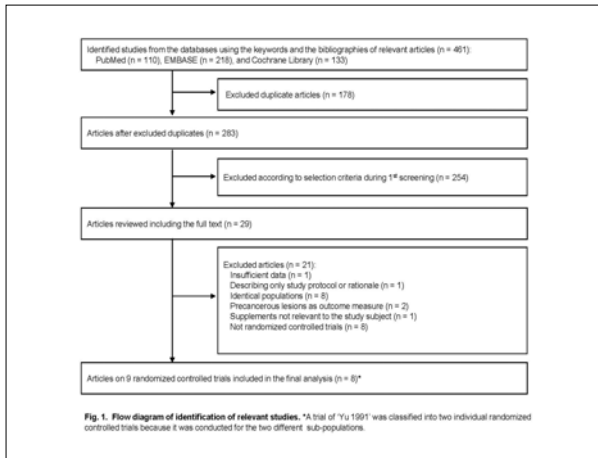


Fig. 1. Flow diagram of identification of relevant studies. *A trial of 'Yu 1991' was classified into two individual randomized controlled trials because it was conducted for the two different sub-populations.

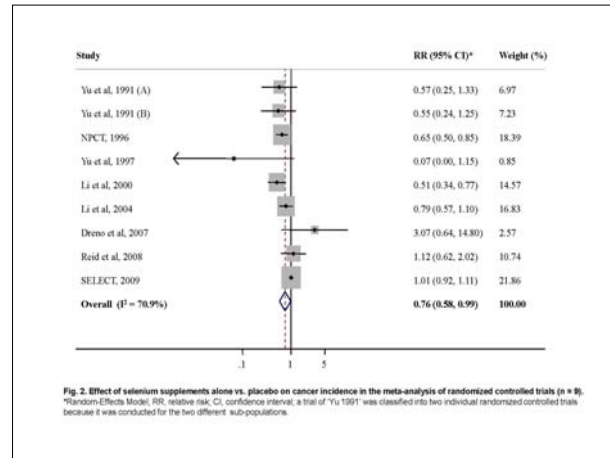
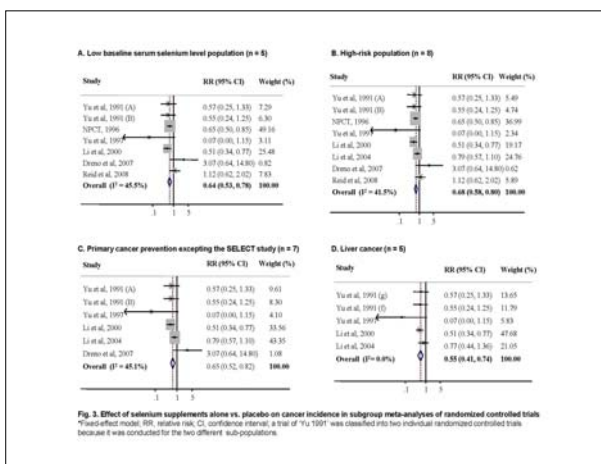


Fig. 2. Effect of selenium supplements alone vs. placebo on cancer incidence in the meta-analysis of randomized controlled trials (n = 9). *Random-Effects Model; RR, relative risk; CI, confidence interval. A trial of 'Yu 1991' was classified into two individual randomized controlled trials because it was conducted for the two different sub-populations.



Effects of Selenium Supplements on Cancer Prevention: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Seung-Kwon Myung (1st and corresponding author), Eun-Hyun Lee (1st author), et al.
Journal of National Cancer Institute, under review.

비타민 C와 암 예방 (1)

- 2008년까지는 비타민 C 단독투여와 암 예방의 관련성에 대한 무작위 대조군 임상시험 연구는 없었음.
- 2009년 1월에 2개의 무작위 대조군 임상시험 연구결과가 JNCI와 JAMA에 각각 발표됨.
- Lin et al, J Natl Cancer Inst, 2009
 - 8171 여성을 대상으로 비타민 C(500mg of ascorbic acid daily)와 E(600IU of alpha-tocopherol every other day), 베타카로틴(50mg every other day) 보충제의 암 예방에 대한 double-blind, placebo-controlled 2*2*2 factorial trial.
 - 평균 9.4년 투여, 624 암 발생 및 176 암 사망.
 - 비타민 C의 암 발생에 대한 RR=1.11 (95% CI, 0.95-1.30). 비타민 E 및 베타카로틴도 유의한 차이 없음.

비타민 C 보충제와 암 예방 (최신 무작위 대조군 임상연구 결과)

비타민 C와 암 예방 (2)

- Gaziano et al, JAMA, 2009
 - 14,641 남자의사(Physicians' Health Study 2)를 대상으로 비타민 C(500mg of ascorbic acid daily)와 E(400IU of alpha-tocopherol every other day), multivitamin 및 베타카로틴 보충제의 암 예방에 대한 double-blind, placebo-controlled 2*2*2 factorial trial.
 - 평균 8.0년 투여, 1008 전립선암 및 1943 모든 암 발생.
 - 비타민 C의 모든 암 발생에 대한 HR=1.01 (95% CI, 0.92-1.10), 전립선암 발생 HR=1.02 (95% CI, 0.90-1.15).

비타민 C와 암 예방 (3)

- 결론
 - 현재까지 한국인의 비타민 C 보충제의 일일권장량 100mg 보다 높은 500mg 수준에서 암 예방의 효과에 대해 근거가 없음.
 - 이보다 훨씬 더 높은 고용량의 비타민 C에서의 암 예방 효과에 대해서는 반복적인 무작위 임상대조군 연구가 필요하지만 연구를 시행할 가설이나 배경은 없을 것으로 생각됨.
 - 고용량의 비타민 C 보충제 복용을 건강한 정상인에게 추천할 의학 적 근거는 없음.