

## 방광암 발생과정에서 감수성 지표에 대한 고찰

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 서울대학교 보건대학원 역학교실\*

박수경 · 정해원\* · 강대희 · 유근영 · 조수현

— Abstract —

### Biomarkers of Susceptibility in Bladder Carcinogenesis

Sue Kyung Park, Hae Won Jung\*, Dae Hee Kang,  
Keun Young Yoo, Soo Hun Cho

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University  
Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, Seoul National University\**

Owing to the development of molecular biological techniques to identify new biomarkers of bladder cancer, the information obtained from the studies in which newly developed biomarkers are applied potentially useful in screening of general population, diagnosis of patients, predicting biological behavior and prognosis, and exposure assessment. Despite of rapid development there are a few review about the biomarkers in bladder cancer from which gross summary of results as well as their optimal function can be considered. This study was carried out in biomarkers of bladder cancer by reviewing the literature to assess the usefulness and states of researches for biomarkers of bladder cancer on high-risk groups, general population and patients.

The biomarkers of bladder cancer were classified by Weinstein's model of carcinogenesis, simple classification of exposure-disease in classical epidemiology, classification by conception of exposure-disease continuum on molecular epidemiology, and application of biomarkers. Two biomarkers, N-acetylation enzyme and Glutathion S-transferase, which had been studied extensively in molecular epidemiology were selected and reviewed.

Although the generalization, prediction and diagnosis of bladder cancer based on a single biomarker give rise to trouble due to intravariation of bladder tumor and heterogeneity of biomarkers variation, searching for more specific tumor markers may accurately lead better prediction of prognosis and better estimation of treatment response. The usefulness of both N-acetylation enzyme and glutathion S-transferase in high-risk groups who have exposed to carcinogen may be more valuable.

However more informations are needed in order to apply these biomarkers in clinical practices in further studies.

**Key Words :** Biomarkers, Susceptibility, Bladder cancer, Literature review

## 1. 방광암의 발생

우리 나라 인구 중 암으로 인한 사망률은 순환기 계질환 다음으로 높은 사망률을 보이고 있다. 그 중 방광암으로 인한 사망률은 과거에 비해 급격하게 높아지고 있다. 사망순위별로는 미국 남성에서 8위, 여성 10위(1988년), 일본 남성에서 9위, 우리 나라 남성에서 9위(10만 명당 1.2)를 차지하고 있으며, 발생순위에서도 10위를 차지하고 있다(한국암등록자료, 1992). 1989년 자료에서 매년 10만명당 남자 4.4명, 여자 1.0명(총 2.7명)이 발생하는 것으로 추산되고 매년 1,093명(남자;895명, 여자;198명)이 새로 방광암으로 등록되고 있다. 우리 나라의 경우 방광암이 전체 악성 종양 중 2.0%를 차지하고 있으므로, 전체 암 유병률인 10만명 당 303.7명(Choi, 1990)을 중심으로 계산하면, 10만명당 6.1명이 우리 나라 방광암 유병률로 계산된다. 대개 남성에서 4배 더 높게 발생되고 있는데, 이것을 고려하면 10만명당 남성 4.9명, 여성 1.2명(총 3.0명)이 방광암 환자로 추산된다. 방광암은 직업성 폭로가 방광암의 21-25% 정도를 유발(Silverman 등, 1992)한다고 알려져 있고, 산업화된 정도가 심할 수록 그 발생이 점차 증가하는 것으로 알려져 있다.

방광암은 전혀 다른 자연사를 가지는 두 모델이 존재하고 있는데, 보존적인 치료로써 효과적인 조절이 가능한 '표재성, 비침입성, 낮은 분화도를 가진 종양(superficial, noninvasive, low grade tumors)'과 곧 전이되며 상대적으로 예후가 나빠 집중적 치료를 요하는 '침입성, 높은 분화도를 가진 종양(deep, invasive, and high grade tumors)'의 두 가지 형태가 존재한다(Hicks, 1984). 병리학적으로 대부분(95%)은 이행상피암(Transitional cell carcinoma)형태이고, 이 중 80%는 표재성 유두종양(superficial papillary neoplasm)으로 다소 잘 분화되어 있기는 하지만 상피에 여러 군데 혹은 미만형(diffuse)으로 발견되고, 기저막 이하로의 침입은 그다지 많지 않다 하더라도 거의 80%에 가깝게 재발되는 특성을 띄고 있다. 다른 형태는 편평양상(flat lesion)을 보이는 것으로, carcinoma in situ(CIS)라고도 한다. 이것은 정의상 학자들마다 차이가 있기는 하지만 상용적으로 비뇨기계 표피 전

층이 암 세포로 치환된 형태를 일컫고, 육안적으로는 별로 호전적이지 않으나 실제로는 침윤성 병변을 동시에 포함하고 있는 등 차후 예후를 예측할 수 없는 행태(재발 혹은 진행)를 보이고 있다(Itoku 등, 1992). 또한 일단 재발되고 나면 그들의 30% 정도에서 생물학적 행태가 변화되어 세포적 퇴화(cellular anaplasia)나 침입성향을 띄게 되어 예후가 나쁜 방향으로 진행된다.

방광암에 있어서 주요 논점은 직업성 폭로나 산업화가 원인이 되는 만큼 폭로물질, 즉 발암물질에 대한 환경에서의 정량 및 확인된 발암물질, 혹은 그 대사산물의 생체내에서의 확인, 그리고 발암물질 폭로와 질병발생의 관련성을 추정 또는 확인하는 것이다. 또한 다른 측면에서의 주요 논점은 질병이 진행되기 이전 초기 생물학적 반응을 미리 인지하는 조기 진단으로부터 차후 치료 및 예후에 이르기까지 과정에서 자연사 혹은 병리학적으로 전혀 다른 두 군 간을 제대로 구분하여 그에 따른 처치를 적절하게 시행할 수 있는 것이다.

폭로-질병간의 단순한 두 군 간의 관련성을 연구하는 전통적 역학 개념만으로는 폭로 및 질병 추정에 있어서 정확한 정량화가 불가능하다. 전통적 역학 개념에서의 폭로 및 질병의 정량화는 분류오류(misclassification)기회를 증가시키고, 결과의 바이아스를 가져 오게 된다. 이러한 맹점을 보완하기 위하여 최근 세포분자학 또는 분자 생물학적인 접근으로 DNA, 염색체 등의 생화학적인 혹은 생물학적인 지표들을 통하여 폭로 및 질병 추정의 유용성을 증대시키려는 노력이 역학 분야에서도 진행되고 있다. 이러한 노력들은 흡연, 식이, 생활습관 등의 환경 요인 및 간접적 원인과의 연관성을 밝히고, 선천적·후천적인 숙주의 민감성, 발암물질 폭로 이후의 세포 반응 및 대사 차이 등과 같은 원인 분석을 통하여 분자암 역학(molecular cancer epidemiology)이라는 새로운 접근방법을 도입하게 되었다. 이러한 지표들은 ① 암의 발암성, ② 질환의 진단 및 환자 예견, ③ 질병의 경과 판단 및 ④ 암의 생물학적 행태 및 예후 추정 방법으로 사용되고 있다. 이 분야는 최근 몇 년 사이에 기술적으로 급격하게 발전하여 생체지표들에 대한 예전 가설들이 검증되기 시작했고, 새로운 가설들이 쏟아져 나오기 시작하였으며, 그에 따른 몇가지의 문제점들이 제기되기 시작하였다.

이 논문은 방광암 생체지표들의 과거 및 최근 역학적 및 임상적 연구 동향을 분석하여 각 생체지표들 각각이 실제로 어떠한 역할을 할 수 있을 지에 대해 통괄적인 기초 자료를 제공하고자 폭로이후 방광암 발생 과정상에서 여러 생체지표들에 대한 분류를 시행하였다. 또한 최근 각광받고 있는 방광암 생체지표 연구에서 발암물 대사에 관련된 효소 지표인 N-acetylation 효소와 Glutathione S-transferase(GST)에 관하여 방광암 관련 생체지표들의 역학적 및 임상적 연구 결과를 정리·기술하여 현재까지의 연구 상황과 미래의 발전 가능성을 고찰하고자 한다.

## II. 방광암 관련 생체지표의 분류

발암물질의 폭로에서 방광암이 발생하기까지의 과정 중 이에 관련된 여러 가지 생체지표는 각각이 어떠한 상태를 추정 혹은 인지할 수 있는가에 따라 여러 단계, 혹은 여러 과정상으로 분류할 수 있다. 방광암까지의 단계에서 각 생체지표들이 어떠한 과정을 추정할 수 있는 지를 알기 위해 먼저 여러 가지 방법으로 분류를 시도하였다. 그러한 방법들로는 Weinstein의 발암성에 따른 분류, 전통적인 역학에서의 방법인 폭로와 질병 상호간의 단순 분류, Schulte 등의 폭로-질병의 연속선상에서의 분류, 그리고 방광암 생체지표들의 발암과정상 주요 역할에 따라 분류를 시도하여 환경적 요인이 유전적 요인들에 미치는 영향과 상호작용을 통한 증양의 유발, 촉진(promotion), 진행(progression) 등의 과

정 상에서의 생체지표들이 인식·기여할 수 있는 상황을 확인하였다.

### 1) Weinstein에 의한 분류

방광암에 관련된 생체지표들을 Weinstein(1988)에 의한 분류를 적용시켜 보면 <Table 1>와 같다. 그러나 이것은 단순히 발암성에 대한 일부분의 분류일 뿐 발암성을 나타내지 않는 생체지표들은 그 분류에 속하지 못하고 있다. 그러한 것으로서는 방광의 세포학 지표, 세포성장 및 증식 혹은 전이와 연관되는 세포구조물 혹은 생산물(Cytokeratin 등), 종양 특이항원(tumor-associated antigens) 및 단일클론항체로부터 검출할 수 있는 항원 및 TPA(tissue plasminogen activator), CEA(carcinoembryonic antigen), P-glycoproteins 등이 있다.

### 2) 전통적인 역학적 분류

두 번째 분류 방법은 전통적인 역학에서의 방법인 폭로와 질병 상호간의 단순 분류이다. 크게 세 가지로 폭로를 인지하는 지표, 질병을 인지하는 지표, 그리고 폭로와 질병 양 쪽 특성을 다 인지할 수 있는 지표로 나누어 분류할 수 있고, 방광암과 관련된 지표들은 <Table 2>과 같이 분류할 수 있다.

### 3) Schulte와 Perera의 분자역학적인 분류

Schulte(1992)는 발암성 모델을 주창하였고, 그 개념을 중심으로 한 '발암성' 중심으로 분류를 시도하였다. Schulte는 생체지표를 이용하여 세포분자적 수준의 농도에서 방광암의 변이물(xenobiotics)

**Table 1.** The classification of biomarkers of bladder cancer in Weinsteins' model of carcinogenesis

Classification	Biomarkers of bladder cancer
1. Biomarkers in genetic or acquired host susceptibility	GSTm1 phenotype, N-Acetylation phenotype oncogene / suppressor gene
2. Biomarkers in metabolism and tissue levels of carcinogens	metabolite, mitotic index Nuclear organiser regions(NORs)
3. Biomarkers in levels of covalent adducts formed between carcinogens and cellular macromolecules	DNA adduct Hemoglobin adduct
4. Biomarkers of early cellular responses to carcinogen exposure	chromosomal abnormalities, DNA aneuploidy p53 mutation, Lewis / T antigens

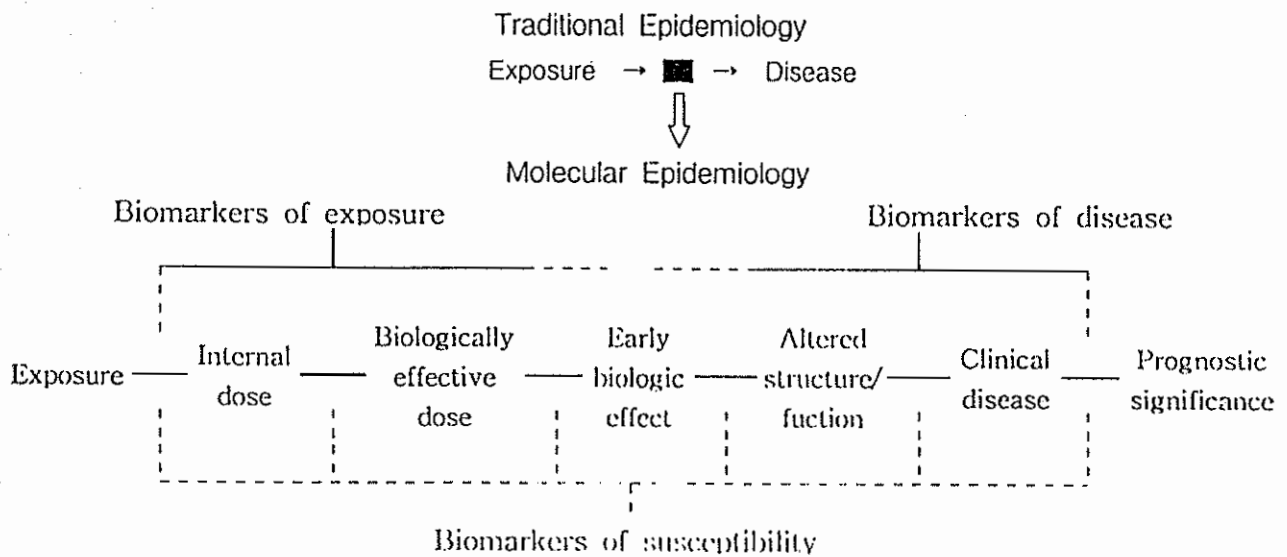
을 인지와 예견되는 방광암이나 방광암의 위험을 초기 생물학적 변화의 인지, 위험물질의 폭로와 방광암 사이의 일련의 과정들에 대한 확인에 도움이 될 수 있다고 하였다. Weinstein(1988)은 이러한 발암성에 대한 4가지 범주로써, 유전적인 혹은 후천적으로 획득된 숙주의 민감성에 관련된 생체지표(biomarkers in genetics or acquired host susceptibility), 발암물질의 대사와 세포내 수준에 관련된 생체지표(biomarkers in metabolism and tissue levels of carcinogens), 발암물질과 세포의 거대분자 사이에 형성된 공유결합 adducts의 정도에 관련된 생체지표(biomarkers in levels of covalent adducts formed between carcinogens and cellular macromolecules), 발암물질 폭로의 초기 세포 반응에 관련된 생체지표(biomarkers of early cellular responses to carcinogen exposure), 즉 예를 들어 자매염색분체 교환, DNA repair, 변경

된 유전인자의 발현 및 돌연변이 등과 같은 것으로 분류하였다.

이러한 분류 방법은 이전의 전통적인 역학 개념과 달리 새로운 분자학적인 역학 개념의 '폭로-질병의 연속선상 중심'의 분류이다. 이러한 방법은 분자역학이 최근 각광을 받으면서 과거 전통적 역학이 폭로와 질병의 단일 관련성을 보는 학문인데 반해 발암 물질의 폭로이후부터 질병의 예후까지를 여러 단계로 분화하여 여러 단계의 관련성을 보는 방법을 주장하게 되었다(Schulte 등, 1993). 이 모델에서 생체지표들은 발암 물질의 폭로이후 질병의 예후까지의 여러 단계중 어느 하나 혹은 여러 단계를 인지할 수 있는 것으로 볼 수 있다. Schulte 등은 크게 <Fig. 1>과 같이 폭로 지표, 질병과 중간 효과의 지표, 7개의 구성 요소 사이를 인식할 수 있는 감수성 지표로 구분하고 있다. 폭로-질병의 연속선상은 폭로(exposure), 내부용량(internal dose), 생물학적 효과용

**Table 2.** The classification of biomarkers of bladder cancer on classical epidemiology

Classification	Biomarkers of bladder cancer
1. Biomarkers of exposure	Metabolite, DNA adduct, Hemoglobin adduct
2. Biomarkers of disease	P-glycoprotein marker, DNA topoisomerase I gene Tumor-associated antigens, Cytologic marker
3. Biomarkers of exposure and disease	NORs, Mitotic index, Lewis/T antigens N-acetylator type, GSTm1 activity Chromosomal abnormalities, DNA aneuploidy, Oncogene



**Fig. 1.** Evolution of the detailed continuum for epidemiologic research.

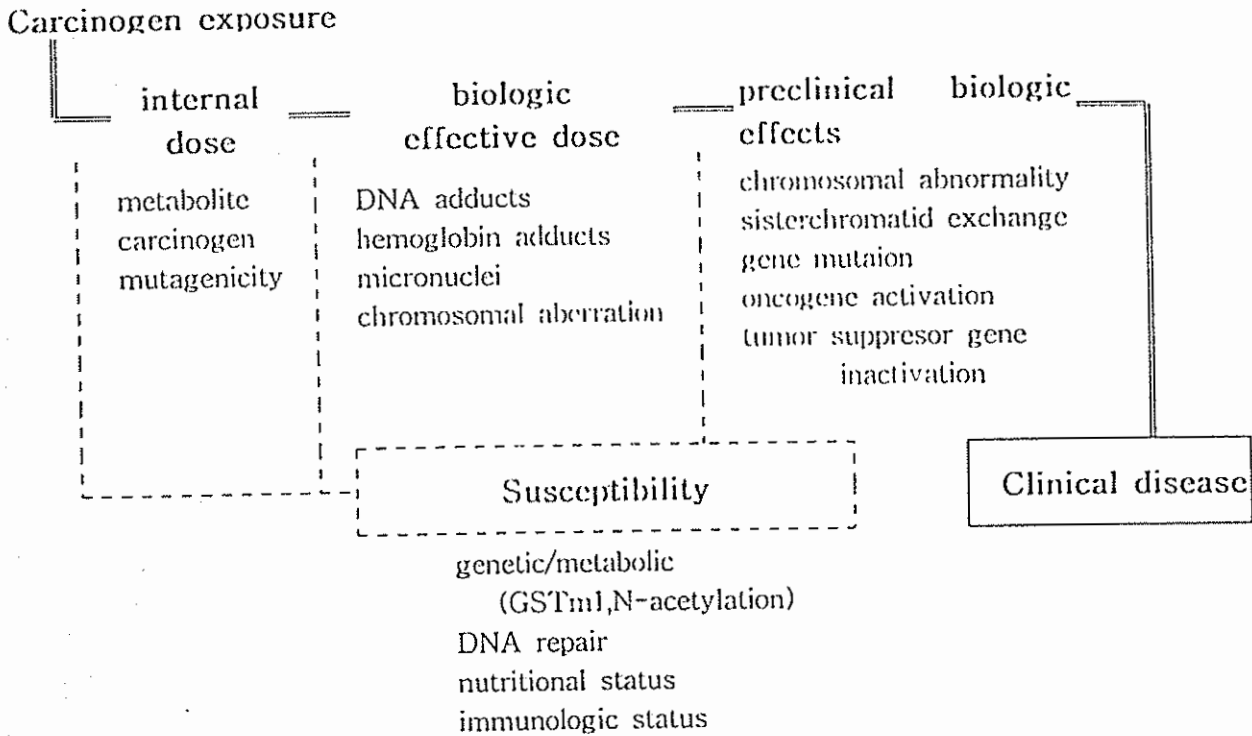


Fig. 2. The classification of biomarkers on exposure-disease continuum

량(biologically effective dose), 초기 생물학적 효과(early biologic effect), 변화된 구조 및 기능(altered structure and function), 임상적 질병(clinical disease), 예후적 중요성(prognostic significance) 등의 요소로 구성되어 있고, 각각은 상호 관련성을 인지할 수 있는 생체지표로 감지 또는 예견할 수 있다. 인간의 주위 환경 속에서, 혹은 인체 내에서 위험 물질의 배경 수준을 정량화하는 것은 어렵다. 이러한 정량화 방법으로 매개체(생물학적 효과 용량, 초기 생물학적 효과, 배경 수준)를 이용하여 발암 물질의 배경 수준을 평가해야만 하고, 이러한 의미에서 생체지표는 더욱 중요하다(Weinstein 등, 1988). 방광암에서 분자역학적인 개념으로의 '폭로-질병의 연속선상 중심' 분류를 시행하면 <Fig. 2>와 같이 구분하여 볼 수 있다.

#### 4) 발암론에서 생체지표간 관계에 따른 분류

발암과정(carcinogenesis) 중 방광암 생체지표 각각이 실제로 인지되거나 기여하는 상황을 파악하기 위하여 발암과정 중심으로 분류하였고, 방광암과 관련된 생체지표가 관련된 각 과정은 <Fig. 3>과 같다.

발암 물질의 폭로는, 먼저 발암 물질이 혈액으로 유입되면서 적혈구의 헤모글로빈과 adducts을 형성

하게 된다. 이때 헤모글로빈-adducts을 분리할 수 있게 되고, 발암물질이 세포내로 유입되면 DNA-adducts 형성을 일으키게 된다. 이후 DNA-adducts는 단일 혹은 다염기에 DNA 손상을 주게 되고, 손상받은 DNA는 복제과정을 거쳐 DNA amplification과정을 겪게 된다. 한편, 손상후 재생(repair) 과정을 거치게 되면, 다시 정상으로 회복되거나 재생함에도 불구하고 염기 배열에 이상이 지속될 경우는 복제과정을 다시 거쳐 염색체의 돌연변이가 일어나게 된다. 이러한 과정에서 DNA 이상과 염색체 이상을 지표로서 인식할 수 있게 된다. 또한 점돌연변이로 인한 대사효소(N-acetylation, GST)등의 이상을 유발할 수 있으며, 이것은 발암 과정에 영향을 미쳐 방광암의 발생률을 증가시킬 수 있다. 돌연변이는 원시암유전자의 활성화와 억제유전자의 비활성화에도 영향을 미쳐 암유전자의 발현을 도와 발암과정에 기여하게 되고 이러한 과정은 방광암 전구조직으로의 진행을 돕게 된다. 방광암 전구조직과 방광암 조직은 세포표면 항원의 소실(Lewis 항원, T 항원의 소실)을 인지할 수 있고, 종양특이항원(CEA, TPA, AMF 등)이나 세포구조물 혹은 생산물(cytokeratin, laminin 등)의 발현을 인지할 수 있다.

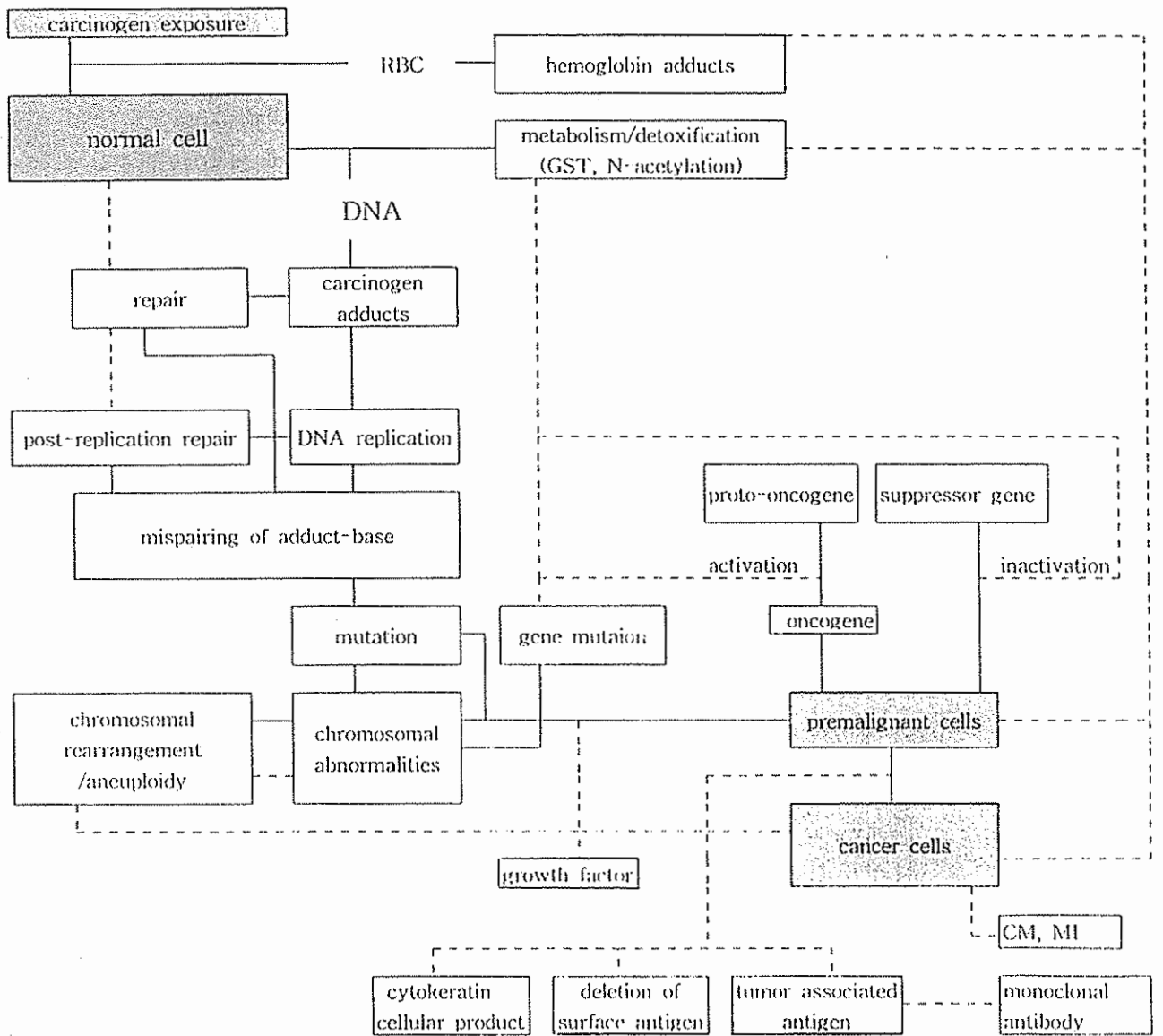


Fig. 3. Detection of the biomarkers in carcinogenesis.

Note : CM, cytological marker MI, mitotic index

—— process      ..... affected

### III. 방광암의 감수성지표

방광암과 관련된 생체지표 연구에서는 생물학적인 적절성 (biologic relevance), 약물역동적 측면 (pharmacokinetic aspects), 시간적 적절성 (temporal relevance), 정상범위 및 배경 변이성 (background variability), 혼란 변수, 측정의 재현도, 민감도, 특이도, 예측도 등의 여섯 가지 요건들 (Schulte 등, 1993)이 분자역학 측면에서 타당도 결정에 중요한 요인들이다. 방광암 관련하여 생체지

표들의 정상범위 및 배경 변이성에 대한 연구는 거의 없는 형편이고, 약물역동적 측면에서의 고찰은 생체지표들을 이해하기 위한 기본적 배경만을 정리하였다. 혼란 변수, 측정의 재현도, 민감도, 특이도, 예측도 또한 인구집단 연구 보다 일부 환자 대상 또는 실험 연구가 태반이어서 역학적 결론을 제대로 유도할 수는 없었다. 그러나 N-acetylation 및 Glutathione S-transferase (GST) 효소에 대한 연구는 상당히 많은 연구가 생체지표 측면에서 진행되어 있어 이 두 효소들을 중심으로 meta-analysis (통합분석)를 시도하였다.

지표의 유용성은 원인적 분률(etiological fraction)과 기여 비율로 산출하였는데, 원인적 분률은 인구집단 기여위험도(population attributable risk: Cole 등, 1971), 기여위험도(attributable risk: Walter, 1976; Lilienfeld 등, 1980), 기여 분률(attributable fraction: Khoury, 1990)라고 표현되기도 한다(Schlesselman, 1982). 기여 비율은 Schulte 등이 생물학적 지표들의 타당성을 직접 평가하기 위하여 고안해 낸 것으로 0에서 1 사이의 값을 가지게 되는데 '기여 비율 1'은 생물학적 지표의 연관성이 가장 보편적임을 '기여 비율 0'은 생물학적 지표의 연관성이 부족함을 나타내며 1에 가까울수록 지표가 검사상 유용함을 나타낸다. 생물학적 지표가 폭로와 질병이 원인적 과정으로 직접 연관되어 있는 아니면 그러한 과정의 대리자(surrogate)으로써 사용되어 졌든 상관없이 기여 비율은 적용이 가능하다(Rothman 등, 1995).

#### 1) N-acetylation

N-Acetyltransferase는 발암물질의 대사과정에 일부분으로써 벤지딘과 같은 아미노 군의 발암물질의 비활성화에 관여하여 이 효소의 존재로 대사된 발암 물질은 대사되어 방광암 발생이 억제되게 된다. 그러나 이 효소의 부족이나 slow acetylator의 존재는 방광암의 발암 물질의 비활성화가 억제되거나 체내에 발암물질이 축적되게 되어 발암과정으로의 위험성을 높인다. 이 효소는 N-acetylation 활성화와 O-acetylation 비활성화에 관여하고 있고, P450에 의해 수산화과정을 거친 N-acetyl 복합물을 활성화된 carbonium 이온으로 진행시키기도 한다(Gonzalez, 1995).

N-Acetylator 표현형 연구는 arylamine계 약제(procainamide, dapson, aminoglutethimide 등)나 hydralazine 약제(isoniazid, hydralazine, phenelzine 등) 및 arylamine 혹은 hydralazine의 이차 대사물이 형성되는 약제(sulfasalazine, nitrazepam, clonazepam, acebutolol, caffeine 등) 등으로 slow acetylator와 rapid acetylator 표현형으로 분리할 수 있다(Weber 등, 1985).

N-Acetylator 표현형은 방광암 뿐 아니라 후두암에서는 흡연자 사이에서 관련성 있음이 연구되었고(Peters 등, 1990), 유방암, 폐암, 임파암, 악성 흑

색종에서는 관련성이 없었으며, 대장·직장암 등에서는 rapid acetylation 표현형과 관련성이 있었다(Phillip 등, 1988). 여러 mouse나 원숭이 등의 종에서의 발암성 연구 결과는 인간에서의 흡연·비흡연자간의 발암성 연구에서의 acetylation과의 연관성 결과와 거의 일치하고, 간에서의 효소 분포는 방광조직에서의 효소 분포와 상관성을 띄고 있어서 방광에서의 효소 측정은 생물학적으로 적절하며 발암성을 인식할 수 있는 사용될 수 있다(Weber, 1984).

Acetylator 표현형은 hydralazine이나 arylamine 약품 등과의 반응으로 slow 혹은 rapid acetylator로 분리될 수 있고, slow acetylator의 발현 정도는 유전학적으로 이미 증명되어 있다. Acetylator 표현형은 염색체 8번의 두 위치(AAC-1, AAC-2)가 각각의 표현형에 관련되는데(Hickman 등, 1994) 다른 학자들 사이에서는 이 두 위치를 NAT-1, NAT-2 혹은 mNAT, pNAT라고 표현하기도 한다. AAC-1 위치는 290개의 아미노산으로 구성된 단백질로 부호화(coding)된 인트론이 없는 유전자(intronless gene)이고, AAC-2는 시작 코돈(start codon)이 8kb upstream인 비코딩 엑손(non-coding exon)으로 된 유전자이다. 그 중 여러 가지(polymorphic) 형태인 AAC-2는 점돌연변이로 인하여 slow acetylator 표현형을 발현시킨다. Hickman 등(1994)은 형광이종교배법(fluorescence in situ hybridization; FISH)으로 이전 연구에서 방광암의 발생과 관련된 염색체 8p21.3-23.1에 AAC-2가 위치하고 있음을 관찰하여 slow acetylator 표현형이 방광암의 발생과 관련됨을 직접적으로 증명하였다.

Slow acetylation 표현형 정상치는 인종간 차이를 보이고 있는데, 백인에서는 slow acetylation 상태가 50%인데 반해, 아시아계 인종에서는 5-15%로 관찰되었고(Lower 등, 1979), 아시아계 인종 중에서도 극동지방은 중동지방보다 낮은 수치를 보이고 있다. 캐나다 에스키모인들에서의 slow acetylator 정상치는 5%인데 반해 이집트인에서는 83%, 모로코인에서는 90%의 수치를 보이고 있고, 유럽인들에서는 약 50%가 slow acetylator로 활성화된다(Weber 등, 1985). 이것은 방광암의 발생이나 사망이 아시아계 인종보다는 백인이나 유럽인들에서 훨씬 더 높은 현상과도 일치하고 있어서 방광

암 발생에 중요한 요인임을 추정할 수 있다. 최근 분석에서 Blum 등 (1992)의 백인과 아시아계 인종 연구에서 유전자의 돌연변이가 다른 양상으로 일어남으로 인종간의 slow acetylator 표현형 분포가 달라짐을 증명하였다.

Horai 등(1989)은 일반인구를 대상으로 한 저위험군 연구에서 slow acetylation 상태에서 방광암의 발생이 더 많은 것으로 관찰하였으나, 통계적 유의성은 없었다. 그 외 많은 저자들(Table 4)에서도 동일한 결과를 관찰하였다. 고위험군 연구에서는 폭로된 근로자들과 대조군과의 연구에서 slow acetylator 표현형과 방광암의 발생은 연관성이 없었고(Evans 등, 1983), 1988년 벤지딘에 폭로된 중국 남성 근로자 2030명 대상의 코호트 연구에서의 폭로된 환자(39명)-폭로된 대조군(39명) 연구에서는 Fast acetylator type과 비교하여 slow acetylator type의 OR이 1.2 (95% CI ; 0.4-4.0), 벤지딘 영향을 통제된 뒤의 OR이 1.5 (95% CI ; 0.4-5.5)의 결과를 보였으며, 이는 연령이나 지역, 흡연 폭로 등을 통제된 뒤에도 같은 결과를 보였다. Hayes 등(1992)은 이러한 결과로 acetylator type과 방광암의 발생과는 연관성이 없는 것으로 결론지었다. 그러나 Hanssen 등(1985)은 비특이 산업장 폭로에서 slow acetylator 표현형이 있는 근로자들이 rapid acetylator 표현형을 가진 근로자들에 비해 2-3배 위험도가 증가하고 있다고 하였고, 특히 염료나 안료를 생산하는 산업장에서는 방광암의 위험이 17배나 더 높게 관찰되었다(Hanssen 등, 1985) 또한 aromatic amine에 폭로된 근로자들에게서는 방광암의

발생이 8배 더 높게 관찰되었으며(Hanke 등, 1990), Cartwright 등(1982)의 연구에서도 유의한 결과를 얻었다(Table 5). 지표의 기여 비율의 계산에서는 폭로되지 않은 군과 대조군과의 연구에서는 기여비율이 5-37% 정도로 낮게 나타나고 있지만, 폭로군과 대조군과의 연구에서는 48-90%로 높게 인식되고 있어서 이 지표가 질병을 추정하는 데 유효함을 보여주고 있다. 그러나 Evans 등(1983)의 연구에서는 -7%의 기여 비율을 보여주고 있어서 OR과 기여비율이 깊이 관련되어 있음을 알 수 있다. 폭로된 환자-대조군 연구(Hayes 등, 1992)에서는 7%의 기여 비율을 보이고 있는데, 이는 이 지표가 폭로된 군에서의 방광암 발생으로의 감수성을 예견할 수 없다는 것을 나타내는 것이 아니라 Hayes 등(1992)의 토의에서 언급한 선택 편견(selection bias)으로 인한 것이라고 생각된다.

이 논문 자료의 통합분석에서는 다른 연구 논문과는 달리 폭로된 대조군을 사용한 Hayes 등(1992)의 깃들린 환자-대조군 연구(nested case-control study) 결과를 제외하여 통합·분석하였다(Table 6 & 7). 폭로군의 통합분석에서는 OR=15.70(95% CI=1.60-4.80)로 매우 유의하였고, 검사 민감도 79.3%, 특이도 42.2%로 관찰되었다. 기여 비율은 50.6%로, 생체지표로서 유용함을 알 수 있고, 원인적 분율은 91%로, slow acetylator 표현형이 있는 개개인을 미리 방광암 발암물질로의 폭로를 예방하면 방광암 환자를 91%정도 감소시킬 수 있을 것이다. slow acetylator 표현형이 있는 개개인은 방광암의 발암물질로 알려진 여러 산업장의 화합물 및 흡

Table 4. The association between N-acetylation phenotype and bladder cancer

Exposure status	Association	Reference
with occupational exposure	yes	Cartwright et al, (1982), Hanke et al, (1990) Hanssen et al, (1985), Decarli et al, (1985) Ladero et al, (1985)
	no	Evans et al, (1983), Hayes et al, (1992)
	yes	( - )
without occupational exposure	no	Cartwright et al, (1982), Hanke et al, (1990) Evans et al, (1983), Mommsen et al, (1986) Wolf et al, (1980), Lower et al, (1979) Karakaya et al, (1986)



**Table 5.** The epidemiologic study in bladder cancer and slow acetylator phenotype

	Subject	slow acetylator phenotype %		OR	p-value	AP, %
Cartwright et al	patients	66.7	74/111			
	▽ chemical worker	95.7	22/23	ORt= 1.5	pt=0.15	APt=22
	▽ never chemical worker	59.1	52/88	ORe=16.7	pe=0.009	APe=90
	Huddersfield controls	56.8	54/95	ORu= 1.1	pu=0.76	APu= 5
Hayes et al	patients with benzidine exposure	43.6	17/39	ORc=1.2	pc=0.65	APc= 7
	controls with benzidine exposure	38.5	15/39	(1.5*)		
Hanke et al	patients	81.0	47/58			
	▽ exposed to aromatic amine	87.6	21/23	ORt=3.9	pt=0.01	APt=60
	▽ un-exposed to aromatic amine	60.5	26/35	ORe=9.5	pe=0.005	APe=78
	unexposed controls	45.4	10/19	ORu=2.6	pu=0.11	APu=37
Hanssen et al	German bladder cancer patients	61.9	65/105	ORt=2.2	pt=0.04	APt=34
	▽ occupational exposure	70.3	19/27	ORe=3.2	pe=0.03	APe=48
	pooled German controls	42.9	18/42			
Evans et al	Liverpool bladder cancer patients	66.0	66/100	ORt=1.3	pt=0.24	APt=15
	▷ past occupational exposure (+)	57.9	11/19	ORe=0.9	pe=0.86	APe=-7
	▷ past occupational exposure (-)	69.8	44/63	ORu=1.6	pu=0.12	APu=26
	pooled Liverpool controls	59.9	510/852			
Mommssen et al	Denmark rural bladder cancer patients without occupational exposure	63.3	114/180	ORu=1.6	pu=0.17	APu=24
	pooled Liverpool controls	52.2	24/46			
Wolf et al	urban bladder cancer patients without occupational exposure	64.8	46/71	ORu=1.7	pu=0.07	APu=27
	Danish urban hospital controls	51.4	38/74			
Lower et al	Swedish rural bladder cancer patients without occupational exposure	69.6	80/115	ORu=1.1	pu=0.67	APu= 6
	Swedish rural hospital controls	66.9	79/118			
Karakaya et al	Turkey bladder cancer patients without occupational exposure	39.1	9/23	ORu=1.0	pu=0.96	APu= 0
	healthy volunteer controls	61.5	42/109			

Note : AP = sensitivity \* (1 - 1/RR)

\* adjusted OR by benzidine exposure, t : control vs total case, c : exposed control vs exposed case,  
e : control vs exposed case, u : control vs non-exposed case

연 등 여러 폭로를 감소 혹은 폭로에의 격리(isolation) 등으로 방광암을 미리 예방할 수 있을 것이다. 폭로되지 않은 군의 통합분석에서는 OR=1.34(95% CI=1.08-1.64)로 유의하였고, 검사 민감도 64.5%, 특이도 42.3%, 기여 비율 10.7로 폭로군 사이에서 보다 유용성은 적다. 원인적 분률 또한 23%로 상당히 낮게 측정되었다.

다른 연구와 달리 반대 방향을 나타내는 Evans 등의 결과를 제외한 폭로군 통합분석에서는 폭로된 환자군과의 비교에서 OR=5.09(95% CI=2.38-11.10), 검사 민감도 84.9%, 특이도 47.4%, 기여 비율 68.1로, 더욱 유용성은 커졌다. Evans 등의 결과를 제외한 비폭로군 통합분석에서도 OR=1.53(95% CI=1.17-2.00), 민감도 63.9%, 특이도 46.4%, 기여 비율 22.1로, Evans 등의 연구를 제외하지 않은 결과와 거의 차이가 없었다.

이와 같이 N-acetylase 표현형은 폭로된 집단에

Table 6. 2 X 2 table between slow acetylase and bladder cancer with occupational exposure (high risk group)

	patients	non-patients	total
slow acetylase (+)	73	757	830
slow acetylase (-)	19	251	575
total	92	1008	1405

Note : OR (95% CI) = 15.70 (1.60-4.80)  
 sensitivity=79.3% specificity=42.2%  
 AP(attributable proportion)=50.6%  
 EF(etologic fraction)=91%

Table 7. 2 X 2 table between slow acetylase and bladder cancer without occupational exposure (low risk group)

	patients	non-patients	total
slow acetylase (+)	371	757	1128
slow acetylase (-)	204	556	760
total	575	1313	1888

Note : OR (95% CI) = 1.34 (1.08-1.64)  
 sensitivity=64.5% specificity=42.3%  
 AP(attributable proportion)=10.7%  
 EF(etologic fraction)=23%

서의 방광암 발생 정도를 미리 예견하여 고위험군을 인지할 수 있는 지표로서 유용하다. Slow acetylase 표현형의 기여 비율 또한 50.6%로 어느 정도 높고, 원인적 분률 또한 91%로 높아 Slow acetylase 표현형이 이 발현된 개인을 미리 폭로로부터 격리시킨다면 방광암의 발생률을 현저하게 떨어뜨릴 것이다. 그러나 폭로 수준이 적은 일반 인구에서는 OR이나 OR의 신뢰구간이 유의함에도 불구하고 검사의 유용성이 떨어진다.

상기 연구들은 흡연상황이나 흡연 종류, 근속력 등이 통제되어 있었고, 이러한 통제 상황에서도 slow acetylase 표현형에서 방광암의 발생이 여전히 높았다(Evans 등, 1983 ; Hanssen 등, 1985 ; Cartwright 등, 1982 ; Mommsen 등, 1982). Hanssen 등(1985)은 방광암 환자군에서의 병기(stage)를 통제한 상황에서 slow acetylase 표현형이 낮은 병기와 관련성이 있다고 하였으나 다른 저자(Cartwright 등, 1982 ; Mommsen 등, 1982)들은 반대의 결과를 관찰하였고, 분화도를 통제한 연구(Evans 등, 1983 ; Hanssen 등, 1985)에서도 일정성이 없었다. 그러나 여러 연구에서 흡연 이외의 혼란변수를 고려한 연구는 적었고, 비특정 산업장에서의 폭로 연구나 한 발암물질에서의 폭로만을 가정한 연구가 대부분이었으므로 여러 폭로 물질을 정량화하여 특정 폭로물과의 관련성을 보는 여러 좋은 방법들이 개발되어야 할 것이다.

여러 방광암 생체지표연구 중, 역학적 연구가 다소 많은 N-acetylase 표현형은 방광암으로 진행될 가능성이 많은 감수성 큰 사람들은 미리 인지하여 방광암의 궁극적인 예방에 기여할 수 있다. 또한 폭로 및 발암성의 정도와 이 효소들과도 비례적인 양상을 보여 발암성을 미리 예견할 수도 있다. 특히 N-acetylase 표현형은 발암물질의 폭로된 군에서 강한 연관성을 보이고 있고, 민감도 또한 높아서 방광암으로의 감수성있는 개인을 분류하여 폭로를 미리 차단하는 개입(Intervention)을 시행할 수 있다. 또한 유전적으로 방광암으로 발현되기 쉬운 고위험군을 예측하여 방광암 발생 이전에 질병을 예방하는 데 기여할 수 있다. 방광암 관련 유전자가 있기는 하지만 slow acetylase 표현형이 어떠한 기전으로 유전자에 관여하는지 확실하게 밝혀진 바는 없다. 일반 인구 집단에서는 방광암 발생률이 낮

아 이러한 연구가 시행되기 어렵고, 적은 표본 수의 비록로군 각 연구 때문에 통계적 유의성이 부족한 결과를 얻었지만, 메타 분석 결과로 다기관 다수 대단위 연구가 반드시 필요하다는 것을 지적해주고 있다.

## 2) Glutathione S-transferase (GST)

간 효소의 비활성화 혹은 활성화로 발암물질의 대사과정을 통한 비독성화(detoxification) 체계를 거쳐 발암물질들이 해독되는데, phase II detoxification 과정 중 GST는 phase I cytochrome P450을 거친 반응 중간물의 전환을 촉매하는, 특히 epoxide 결합을 촉매하거나 친전기성 화학물의 비활성화에 의해 발암물질에 대해 보호체계를 형성한다(Mennervik 등 1992).

면역조직화적인 연구에서 GST의 Phenotyping을 실시한 결과, 인간의 방광 조직에  $\alpha$ ,  $\pi$ ,  $\mu$  등의 GST 동위 효소가 있다는 것을 관찰하였다. 특히  $\mu$  형태(혹은 GST1)는 방광의 상피에 특이하게 존재하고 있고, 발암성에 대항하여 발암물질을 비활성시켜 보호체계를 형성하고 있다(Lafuente 등, 1993). 방광암의 상피는 많은 발암물질의 표적 조직으로 작동하는데, GST  $\mu$  동질 효소의 감소는 이러한 보호체계를 깨뜨려 방광의 발암 과정을 증강시킨다(Lafuente 등, 1990). 또한 최근 GST  $\mu$ 가 없는 대상자들에서 세포유전학적인 피해에 대한 감수성이 증가하는 것을 관찰하였다(Wienche 등, 1990).

유전자 분석(Genotyping)에서는 GST1 (혹은  $\mu$  형태)의 유전자 군에 GSTm1이 속하는 것으로 관찰되었는데, GST 동위 효소의 존재는 인간의 염색체 1p 에서의 5개 유전자와 연관된다(Lin 등, 1994). 특히 2개의 대립인자(allele)과 관련되어, GSTm1A( $\mu$ ) 표현형이 코딩하는 GSTm1\*A 와 GSTm1B( $\mu$ ) 표현형이 코딩하는 GSTm1\*B 두 가지의 대립인자로 관찰된다. GST 동위 효소의 존재는 상염색체 우성인 단일 유전자로 유전되고, 환경적인 요인은 유전적인 요인보다 GSTm1 발생에 적게 영향을 미친다고 알려져 있다. 이 유전자들과 관련하여 2개의 대립인자가 다 없는 GSTm1\*0 대립인자는 발암물질 비독성화에 장애가 되어 발암물질의 체내 축적을 증가시키기 때문에 방광암으로의 발암을 유발한다(Seidergard 등, 1986).

일반인구 집단을 대상으로 한 정상치 연구(Seidergard 등, 1990)에서는 단핵 백혈구내에서의 GSTm1 정도가 600~3000 pmol/min/107 cells (혈액 20~300 ng/ml) 수준임을 관찰하였고, 이 수치 이하로 떨어지는 경우는 전혀 발견할 수 없었다. 이 연구에서 GSTm1 부족 기준을 10 ng/ml 이하로 정하였다. 배경 분포에 있어서는 인종간 차이(Lin 등, 1994 ; Lafuente 등, 1993)를 관찰할 수 있는데, GSTm1이 없는 유전자형(null genotype ; GSTm1\*0 대립인자)이 미국 흑인에서는 31%, 로스엔젤레스 백인에서는 47-54%, 불란서인들에서는 42.8%, 영국인들에서는 40.8%, 로스엔젤레스 일본인에서는 51%, 로스엔젤레스의 한국인에서는 53%를 보이고 있고, 일본 본토인에서는 48-50% 정도의 분포를 보이고 있다. 우리 나라에서는 CDNB(1-chloro-2,4-dinitrobenzene)를 기질로 하여 정상인 및 유기용제, ethylene oxide에 폭로된 근로자들의 GST 활성을 측정하여 연구결과가 보고(Han, 1987 ; Lee 등, 1993 ; Kim 등, 1993)되어 있을 뿐 그 외 다른 phenotype나 genotype의 정상치 및 배경 변이성에 대한 연구는 아직 없다.

간에서의 GST 분포 정도는 림프구 혹은 다른 백혈구에서의 수치와 서로 100% 상관성을 가지고 있어서 혈액 세포에서의 검사로 실제 효소의 분포의 추정이 가능하다(Lafuente 등 1993).

방광암 연구(Table 8 & 9)에서는 거의 많은 저자들이 방광암 발생과 연관성이 있다고 보고하였으나(Brockmoller 등 1994 ; Lafuente 등 1990 ; Lafuente 등 1993 ; Giralt 등 1993 ; Bell 등 1993), 반대 의견을 제시한 사람도 있었고(Lin 등 1994), 또한 환자군에서의 과거 폭로를 중심으로 대조군과 비교한 연구에서는 연관성이 없음의 결과가 나오기도 하였다(Brockmoller 등 1994). 그러나 대부분의 연구에서는 유의한 결과(Table 8)를 보이고 있어서 방광암으로 유발될 가능성이 많은 감수성 인지 지표로서의 사용될 수 있을 것이다.

GST는 사실 방광암에서만 인지할 수 있는 특이성 있는(specific) 지표는 아니다. 여러 일련의 연구에서 후두암과도 연관성이(Peters 등 1990), 폐암에서는 약한 연관성이(Seidergard 등 1986 & 1990), 대장암과 유방암에서는 어떤 연관성도 증명되지 않았다(Strange 등 1991).

<Table 10>과 같은 통합분석 결과에서는 GSTm1의 민감도가 59.8%, 특이도는 47.5%로서 검사의 타당도는 상당히 낮은 것을 알 수 있다. 또한 지표의 유용성을 보는 기여 비율도 15.5%로 낮게 관찰하였고, 원인적 분률도 16%로 낮았다. 그러나 GSTm1 연구 상황은 아직까지 방광암 발암물질에 폭로된 산업장을 대상으로 한 연구가 드물어 폭로의 정도와의 연관성을 확실히 알 수는 없었다. 아마 폭로된 산업

장을 중심으로 할 경우 N-acetylator 표현형과 비슷하게 지표의 유용도는 증대될 것이다. 산업장에서의 폭로와 흡연으로 인한 방광암 발생에 대한 고위험군을 미리 인지할 수 있는 지표로 사용될 때 산업장 폭로 피해를 막을 수 있는 하나의 방법이 될 것이다.

흡연자들에게서 있어서는 비흡연자들에 비하여 이 효소의 부족이 두드러져 (Giralt 등 1993) 발암성을 인지하는 지표로서도 사용될 수 있다. 또한 이러한

**Table 8.** The association of GSTm1 deficiency and bladder cancer

Association	Reference
'Yes'	Brockmoller et al. (1994), Lafuente et al. (1990) Lafuente et al. (1993), Giralt et al. (1993), Bell et al. (1993)
'No'	Lin et al. (1994), Zhong et al. (1993), Brockmoller et al. (1994)**

Note : \*\*, Association between control vs patients with occupational exposure history others, hospital case-control studies

**Table 9.** The epidemiologic studies in bladder cancer and GSTm1 deficiency

Patients		Control		OR#	P*	Method	additional data	Reference
N.	Deficient(%)	N.	Deficient(%)	(95% CI)				
213	61	199	48	1.7 (1.1-2.5)	0.007	Genotyping	Community controls ; for African Americans	Bell et al. (1993)
75	66.7	75	45.4	2.4 (1.2-4.9)	0.007	Phenotyping	GSTM1 in larynx cancer ; matched controls with smoking and age	Lafuente et al. (1993)
53	84.9	52	59.6	3.8 (1.5-9.3)	0.0002	Genotyping	Healthy controls	Daly et al. (1993)
97	40.2	225	41.8	0.8 (0.5-1.4)	NS	Genotyping	Other types of cancer	Zhong et al. (1993)
114	55.3	1104	48.8	1.29 (1.3-1.8)	NS	Genotyping	OR#MH & 95% CI# according to ethnic group	Lin et al. (1993)
296	59.1	400	50.7	1.4 (1.0-1.9)	0.017	Geno - and phenotyping	μ/π isoenzyme differentiation	Brockmoller et al. (1994)

Note : #, Crude OR: the frequency of GSTm1-active vs GSTm1-deficient between bladder cancer and control, N. : the number of patients

\* ; One-tailed exact Fisher's test

OR#MH & 95% CI# according to ethnic group ;

White - OR#MH=1.4, 95% CI#=0.89-2.2

Black, Hispanic and White - OR#MH=1.3, 95% CI#=0.86-2.0

All groups - OR#MH=1.4, 95% CI#=0.94-2.1

**Table 10.** 2 X 2 table between GSTm1 and bladder cancer

	patients	non-patients	total
GSTm1 deficiency (+)	502	997	1499
GSTm1 deficiency (-)	346	1058	1404
total	848	2055	2903

Note : OR (95% CI) = 1.54 (1.31-1.82)  
 sensitivity=59.2% specificity=51.5%  
 AP(attributable proportion)=20.8%  
 EF(etiological fraction)=20.8%

성질은 아직까지 지역사회 인구를 대상으로 한 연구는 없었지만, 일반인구를 대상으로 효소의 부족상태를 인지하여 흡연과 같은 발암 물질에의 폭로를 미리 감소시키는 데 대한 당위성을 제공해준다.

GSTm1 역학 연구의 진행상황 및 단점은, Bell 등 (1993)의 연구(지역사회 대조군 이용)를 제외하고는 대부분이 병원 환자-대조군 연구이기 때문에 폭로에 대한 평가가 불확실하다는 것이다. 또한, 실제로 방광암 발암물질에 폭로된 산업장에서의 연구가 거의 없어서 GST가 실제로 고위험군에 어떠한 작용을 하는 지 알 수 없다. GSTm1 표현형은 아직 N-acetylator 표현형만큼의 역학 연구가 활발하지 않아 산업장 폭로군에서의 연구는 아직 드물어서 통합적인 결론을 얻을 수는 없었다. 그러나 이 분야도 산업장 폭로군에서 연구가 시행된다면 개개인의 방광암으로의 감수성을 미리 예측할 수 있는 유용한 지표로써 사용될 수 있을 것이다.

GST의 또다른 특성은 발암성을 저하시킬 수 있는 항산화제 약제의 효과를 예견하거나 항암 약물 치료이후에 치료 저항성을 판단하는 지표로 사용될 수 있다. 우리나라에서는 정상치 영역이나 배경 분포에 대해서도 연구된 적이 없어 정상치 및 배경 변이성에 대한 추정조차 곤란한 상황이다. 다만 ethylene oxide와 유기용제 폭로 근로자를 대상으로 한 GST 측정이 Lee 등 (1993)과 Kim 등 (1993)의 연구를 통해 진행된 바 있다.

#### IV. 맺는 말

환자를 치료하는 비뇨기과 의사들에게 있어서 가장

큰 문제는 환자를 얼마나 잘 진단하고 치료할 수 있는지를 아는 것이다. 이러한 문제는 그 암 부위의 확실한 진단 뿐 아니라 앞으로 어떤 행태학적 성향, 즉 침입, 전이 혹은 지역적인가에 따라 밀접한 상관성이 있다. 전통적으로 이러한 행태학적 성향과 예후를 추정하는 인자는 종양의 다발성, 크기 및 분화도였고, 이것은 흔히 병기라는 총칭적인 단어로 명명된다. 그러나 대부분의 방광암이 발생할 초기에는 작고, 한 부위 혹은 여러 부위일지라도 국소적으로 발생하며, 낮은 분화도를 보이고 있으나 곧이어 대부분(80% 정도)이 재발하고 침입 혹은 전이로 이어져 이러한 기준들은 임상적으로 신뢰할만 하지 않다.

최근 몇 년동안 새로운 진단 및 추정 방법들이 대거 발표되기 시작했고, 세포유전학적, 면역조직화학적 혹은 분자생물학적 방법들로 인한 기술 및 생물학적 지표들이 소개되었다. 그러한 것들로는 imaging technique, fluorescence technique, flow cytometry, 세포표면 항원, immune processing, 염색체 분석 및 방광암 생성구조물 등의 소변내 분석 등이다. 그러나 이러한 새로운 방법들의 대부분이 반복적인 내시경 작업과 반복적인 병리학적인 조직의 채취, 그리고 종종 입원을 요구하기도 하였고, 결과적으로는 비용의 증가를 가져오게 되었다. 또한 폭로 평가가 필요한 산업장 내에서는, 폭로의 올바른 평가와 방광암으로의 고위험군을 미리 인지하여 폭로로부터 격리시키거나 폭로와는 상관없는 부서로 미리 예견하여 배치하는 등, 고위험군을 예견하는 생물학적 지표의 중요성은 커지게 되었고, 건강한 일반인구에서도 방광암 원인의 25-50%를 차지하는 흡연으로부터 고위험군을 인지하여 미리 격리시키는 일이 가장 중요한 예방법이 되었다. 이러한 의미로 방광암 생물학적 지표들은 더욱 중요한 위치를 차지하고 있다.

그러나 이 항원들만의 단독사용만으로는 해석은 아직까지 위험의 소지가 있어서 여러 기준을 중심을 생물학적 행태 및 예후를 판별하는 것이 필요하다고 하였고(Javadpour와 Guirguir 1993), 이러한 주장에 대한 근거는 Lipponen(1993)의 연구에서도 살펴볼 수 있다. 또한 Lipponen은 p53, PCNA(proliferating cell nuclear antigen)과 c-erbB-2 유전자의 연구에서 이러한 지표들이 서로 상호관련되어 있고, 방광암의 병기나 분화도에 따라 동시에 증가하고

있어서 종양의 intravariation 및 heterogeneous expression을 다수의 검사로 동시에 인지할 수 있음을 시사하였다. 고위험군과 저위험군의 분별에는 여러 항원의 동시 사용으로 종합적인 결론은 유도해 나가야 할 것이다.

방광암 생물학적 지표들에 있어서 역학적 연구의 공통된 제한점은, 첫째, 표본의 수가 충분하지 못하다는 점이다. 이것은 방광암의 발생률이 적기 때문에 이러한 문제점은 충분히 발생할 수 있다. 그러나 여러 연구소 혹은 병원간의 동시 협력 체계하에 연구가 진행된다면, 표본의 수를 충분하게 늘릴 수 있을 것이다. 두 번째로는, 환자 간 연구는 상당히 많은 데 반하여 일반인구를 대상으로 하는 연구는 많이 제한되어 있다. 환자 이외의 인구를 대상으로 방광암에 대한 스크리닝에 관련된 연구는 생물학적 지표들이 질병 발생 이전에 질병을 예견할 수 있도록, 혹은 질병이 발생된 이후에도 질병의 조기발견으로 경과를 호전시킬 수 있는, 1·2차 예방의 기본이 된다. 특히 발암 물질을 사용하는 근로자들을 대상으로 하는 산업장에서는 이러한 연구가 더욱 더 중요시된다. 셋째로는, 생물학적 지표들의 정상치 및 배경 변이성에 관련된 연구가 부족한 형편이다. 국내의 사정은 더욱 심하여 생물학적 지표들에 관련된 연구는 GST에 대한 연구를 제외하고는 찾기가 어려운 현실이다.

방광암의 폭로 지표나 폭로를 예견하는 감수성 지표들은 아직도 많은 지표들이 발암성과 폭로를 추정하는 데 정확하지 않다. 이것은 폭로 이후에 일정 시간이 경과하여야만 인지될 수 있고, 대사될 정도의 일정 시간이 지나면 이미 인지되지 않을 수도 있기 때문이다. 그러한 지표들은 표본의 수집에서부터 분석까지 세세하게 신경을 써야 하는데, 이들이 질병 지표들에 비해 윤리적/법적 문제로 연구가 많이 제한되어 있기 때문에 다수의 인구집단 연구는 더욱 어렵다. 이러한 연구들은 이미 폭로가 진행된 산업장을 중심으로 고위험군에 대한 추적 연구가 계속 진행되어야 할 것이다.

인구집단 연구에서 이러한 지표들을 이용하기 위해서는 배경변이성, 유병률, 표본 수, 자연사, 혼란 변수, Persistence, 예측률 등의 문제들이 먼저 고려가 되어야 한다. 나아가서 실용적으로 되기 위해서는 대상자들의 선정, 가검물 채취와 저장에 용이

하며, 비용적으로 적절하여야 하고, 민감도를 높일 수 있는 측정 방법이 마련되어야 하며, 비용효과 문제도 고려되어야만 한다. 현재로서는 아직까지 이러한 문제점들이 해결되지 못한 상황이다.

최근 우리나라의 몇몇 3차 병원에서는 암환자와 그의 가족을 중심으로 염색체를 이용한 유전자 연구를 진행하기 시작하였다. 우리 나라에서는 방광암에 대한 지표들의 연구가 거의 없고 이제서야 시작 단계에 접어들고 있다. 일반인구에서의 정상치와 배경 분포를 알지 못하는 상황에서 이러한 연구는 어느 정도 위험부담을 가지고 있다. 우리 나라에서 이러한 분야에 연구가 진행되기 위해서는 먼저 아래와 같은 문제점들이 해결되어야 할 것이다.

배경 변이성과 정상치에 대한 연구와 이들은 각각 방광암의 위험요인들과 어떠한 관련성이 있느냐에 대한 연구가 선행되어야 한다.

생물학적 지표들은 인지하는 검사실 및 실험실의 기술적인 측면과 위양성, 위음성 결과들의 조절 측면, 그리고 크기는 질 관리의 영역까지 먼저 고려되어야 한다.

건강한 인구집단에서 고위험군이나 질병이 예측되는 사람들이 발견되었을 경우, 이들에게 얼마만큼의 신뢰성을 가지고 결과를 설명해 줄 수 있을 것인가?

어떻게 개입시도 혹은 예방을 효과적으로 시행할 것인가?

이들이 당할 수 있는 불이익을 어떠한 법적인, 혹은 도덕적인 차원에서 이들을 보호할 것인가에 대한 전반적인 대책이 미리 마련되어야 할 것이다.

이러한 여러 문제들을 해결하지 않고서는 이러한 일련의 연구들은 도덕적, 법적 문제를 피할 수는 없을 것이다.

## REFERENCES

- 한국암등록자료, 보건사회부, 1992
- Bell DA., Talyor JA., Paulson DF., et al. Genetic risk and carcinogen exposure : a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. JNCI, 1993;85:1159-1164
- Brockmoller J., Kerb R., Drakoulis N., et al. Glutathione S-transferase M1 and its variant A

and B as host factors of bladder cancer susceptibility : a case-control study. *Cancer Res* 1994;54:4103-4111

Cartwright RA., Glashan RW., Rogers HJ., et al. The role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis : a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet*, 1982;2:842-846

Daly AK., Thomas DJ., Cooper J., et al. Homozygous deletions of gene for glutathione S-transferase M1 in bladder cancer. *BMJ*, 1993;307:481-482

Evans DAP., Eze LZ., and Whibley EJ. The association of the slow acetylator phenotype with bladder cancer. *J Med Genetics* 1983;20:330-333

Giralt M., Lafuente A., Pujol F., et al. Enhanced glutathione S-transferase activity and glutathione content in human bladder cancer. Following study : influence of smoking. *J Urol* 1993;149:1452-1454

Gonzalez FJ. Xenobiotic-metabolizing enzymes in biomarker research. In *Biomarkers and Occupational Health : Progress and Perspectives*, pp 238-256, Mendelsohn ML., Peeters JP., Normandy MJ., eds., Joseph Henry Press, Washington, D.C., 1995

Han JH. Study on the variability of glutathione-s-transferases activity from human peripheral blood leukocytes. *J Korean Public Health Ass*, 1987;13(1):19-24

Hanke J., and Krajewska B. Acetylation phenotypes and bladder cancer. *JOM*, 1990;32(9):917-918

Hanssen HP., Agarwal DP., Goedde HW., et al. Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a North German population. *Eur Urol*, 1985;11:263-266

Hayes RB. Biomarkers in occupational cancer epidemiology : consideration in study design. *Env Health Perspect*, 1992;98:149-154

Hickman D., Risch A., Buckle V., et al. Chromosomal localization of human genes for arylamine N-acetyltransferase. *Biochem J*, 1994;297:441-445

Horai Y., Fujita K. and Ishizaki T. Genetically determined N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with nonoccupational urinary bladder cancer. *Eur J Clin Pharm*, 1989;37:581-587

Javadpour N., and Guirguir R. Tumor collage-

nase-stimulating factor and tumor autocrine motility factor as tumor markers in bladder cancer - an update. *Eur Urol*, 1992;21(supplement):1-4

Karakaya AE., Cok I., Sardas S., et al. N-acetyltransferase phenotype of patients with bladder cancer. *Human Toxicology*, 1986;5:333-335

Kim JS, Lee SE, Chung HW. Chromosome aberration and glutathione-S-Transferase activity in peripheral lymphocytes of workers exposed to ethylene oxide. *Korean J Epidem*, 1993;15(2):212-221

Kim JS. *Epidemiology II, - chronic disease and accidents -*. Shin Kwang, Press., Seoul, 1994

Lafuente A., Giralt M., Cercello I., et al. Glutathione S-transferase activity in human superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Comparison with healthy controls. *Cancer*, 1990;65:2064-2068

Lafuente A., Pujol F., Carretero P., et al. Human glutathione S-transferase mu (GSTmu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Letter*, 1993;68:49-54

Lee SW., Han JH., Paek DM., et al. Glutathione-S-transferase activity in peripheral blood lymphocytes and chromosome aberration among workers exposed to organic solvent. *J Health & Env Sci*, 1993;3(2):197-203

Lin HJ., Han CY., Bernstein DA., et al. Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis*, 1994;15(5):1077-1081

Lipponen PK. Interrelationship between expression of p53, proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 in bladder cancer. *Pathobiology*, 1993;61:178-182

Lower GM., Nisson T., Nelson CE., et al. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer : approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Env Health Perspect*, 1979;29:71-79

Mennervik B., Awasthi YC., Board PG., et al. Nomenclature for human glutathione transferase. *Biochem J*, 1992;282:305-308

Mommsen S., Sell A., and Brfod N. N-acetyltransferase phenotypes of bladder cancer patients in a low-risk population. *Lancet*, November 27, 1982;1228

- Perera FP., and Santella R. Molecular epidemiology : principle and practice, chapter 11. Carcinogenesis. Academic Press, Inc., USA., 1993
- Peter JH., Gordon GR., Lin E., et al. Polymorphic N-acetylation of sulfamethazine and benzidine by human liver : Implication for cancer risk? *Anticancer Res*, 1990;10:225-230
- Phillips DH., and Hewer A. DNA adducts in human urinary bladder and other tissues. *Env Health Perspect*, 1993;99:45-49
- Rothman N., Stewart WF., Rabkin CS., et al. The development, variation, and application of biomarkers for early biologic effects. *Biomarkers and Occupational Health ; Progress and Perspectives*, pp 109-115, Joseph Henry Press., USA., 1995
- Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press., USA., 1982
- Schulte PA., and Perera FP. Molecular Epidemiology. Principles and practices. Academic Press, Inc, USA., 1993
- Schulte PA. Biomarkers in epidemiology : scientific issues and ethical implications. *Env Health Perspect*, 1992;98:143-147
- Seidergard J., Pero RW., Markowitz MM., et al. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis*, 1990;11:33-36
- Seidergard J., Pero RW., Miller DG., et al. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis*, 1986;7:751-753
- Silverman DT., Hartge P., Morrison AS., et al. Epidemiology of bladder cancer. *Hemat Oncol clinic North America*, 1992;6(1):1-29
- Weber WW., and Hein DW. N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev*, 1985;37(1):25-79
- Weber WW. Acetylation pharmacogenetics : experimental models for human toxicity. *Federation Proceed*, 1984;43:2332-2337
- Weinstein RS., Kuszak JR., Kluskens LF., et al. The multidrug resistance gene family in humans. *Human Pathol*, 1990;21:34-48
- Wiencke JK., Kelsey KT., Lamela RA., et al. Human glutathione-S-transferase deficiency as a marker of susceptibility to epoxide-induced cytogenetic damage. *Cancer Res*, 1990;50:1585-1590
- Wolf H., Lower GM., and Bryan GT. Role of N-acetyltransferase phenotype in human susceptibility to bladder carcinogenic arylamines. *Scand J Urol Nephrol*, 1980;14:1161-1165
- Zhong HY., Babaian RJ., Hong SJ. A new 180 kDa. urine protein marker associated with bladder cancer. *J Urol*, 1990;144(1):47-52