

대장암의 발병위험요인

김동현

한림대학교 의과대학 사회의학교실

Risk Factors of Colorectal Cancer

Dong-Hyun Kim, M.D.

Department of Social and Preventive Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Colorectal cancer has been rapidly increasing in Korea during the past decades, which was known as low risk area. The age-standardized mortality rates increased from 3.0 to 14.5 in 100,000 for men and from 2.3 to 7.9 in 100,000 for women between 1983 and 2008. According to the National Cancer Registry, the age-standardized incidence rates of total colorectal cancer were increased by 7.3% and 5.5% for men and women, respectively, between 1999 and 2005, while the incidence rates of the most prevalent cancers in Korea, such as stomach, liver, and cervical cancers, have decreased during the same period. Westernized dietary and lifestyle-related factors seem to be closely related to the increased risk of colorectal cancer. Higher intakes of red and processed meat, a lack of physical activity, obesity, and alcohol drinking have been suggested to be risk factors for colorectal cancer in the numerous epidemiologic studies, while higher intakes of dietary fiber, green leafy vegetables, some micronutrients abundant in vegetables and fruits, such as folate, and calcium were reported to be protective factors. Since many of the diet and lifestyle-related factors for colorectal cancer are modifiable, it is urgently needed to set up comprehensive primary prevention program against colorectal cancer to effectively cope with the rapidly increasing cancer in Korea.

Keywords: Colorectal cancer; Epidemiology; Risk factors; Prevention

중심단어: 대장암, 역학, 위험요인, 예방

서론

대장암(결장 및 직장암)은 세계적으로 폐암, 유방암 다음으로 3번째로 발생수준이 높은 암종으로 세계보건기구의 추산에 따르면 2007년 한 해에 1,160,000명(남자 630,000명, 여자 536,000명)의 신환이 발생하여, 전체 암 발생의 약 9.4%를 차지하고 있다.¹ 북미, 유럽, 그리고 호주 등 대부분의 서구 국가에서 발생수준이 높고, 중·남미, 아시아, 그리고 아프리카는 낮은 발생수준을 보이고 있다. 대표적인 고발생지

역에 속하는 미국의 경우 전체 암 발생의 약 10%를 차지하며, 매년 150,000여 명의 신규 대장암환자가 발생하고 있어, 남자에서는 전립선암, 폐암 다음으로, 여자에서는 유방암, 폐암 다음으로 높은 발생수준을 보이고 있다.² 그러나 과거 발생수준이 낮았던 아시아 일부 국가(일본, 싱가포르 등)에서 최근 20여 년 발생률이 두 배 이상 급격하게 상승하고 있다.³

우리나라는 국민의 생활습관이 서구화되어 감에 따라 1980년대 이후 대장암 발생 및 사망수준이 급격히 증가하고 있다. 우리나라에서 높은 암 사망률을 보였던 위암, 간암, 자궁경부암의 경우 최근 그 사망수준이 꾸준히 감소하는데 비해, 대장암으로 인한 연간 연령보정 사망률은 남자는 1983년의 인구 100,000명당 3.0명에서 2008년의 14.5명으로, 여자는 같은 기간 2.3명에서 7.9명으로 남녀 각각 약 4.8배와 3.4배 가파르게 증가하고 있다.⁴ 대장암의 이러한 증가양상은 발생자료에서도 확인되고 있다. 국립암센터의 전국암등록사업자료에

Received : October 16, 2009 Accepted : October 21, 2009

Correspondence to : Dong-Hyun Kim, M.D.

Department of Social and Preventive Medicine, Hallym University College of Medicine, 39 Hallymdaehakgil, Chuncheon 200-702, Korea
Tel : +82.33-248-2660, Fax : +82.33-256-1675
E-mail : dhkims@hallym.ac.kr

©2009 The Korean Society of Coloproctology

따르면 대장암은 1998-2002년 기간 동안 연간발생률이 남자의 경우 인구 100,000명당 37.9명으로 위암, 간암, 폐암 다음으로 높고, 여자의 경우 인구 100,000명당 28.0명으로 유방암, 갑상샘암, 위암 다음으로 많이 발생해 전체 발생 암의 약 10%를 차지하고 있다.⁵ 그런데 1999년에서 2005년 사이 우리나라 주요 호발암의 연령 표준화 발생률의 변동을 살펴보면 남자의 경우, 위암(-0.7%), 폐암(-0.2%), 그리고 간암(-1.8%)의 발생은 점진적으로 감소하는 반면, 대장암(7.3%)의 발생은 급증하고 있다. 여자에서는 위암(-0.4%), 자궁경부암(-5.2%), 그리고 간암(-1.7%)의 발생은 감소하는 반면, 유방암(+6.8%)과 대장암(+5.5%)의 발생은 증가하고 있다.

이와 같이 대장암은 우리나라에서 가장 빠른 속도로 증가하고 있는 암종의 하나로 이제 발생 및 사망 수준을 낮추고자 하는 범 국가적인 대책마련이 시급한 단계에 이르렀다 할 수 있다. 본 소고에서는 여러 역학적 연구를 통하여 보고된 대장암 발병 위험요인 또는 방어요인을 정리함으로써, 대장암 발병을 예방할 수 있는 포괄적인 방안마련을 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

대장암 발병 관련 요인

어떠한 요인이 대장암의 발생위험을 증가시킬 것인가에 대한 연구는, 국가 간⁶ 그리고 이주민집단^{6,7}에서 보여진 대장암 발생과 사망⁸의 특징적 양상으로 해서 유전적 요인보다는 환경적 요인이 더 크게 작용할 것으로 추론하고 있다.⁹ 이와 같이 인구집단에서 대장암 발병위험도(확률)를 현저하게 높이거나 낮추는 발병요인(risk factors) 또는 방어요인(protective factors)에 관하여는 신빙성있는 연구보고들이 많다. 최근 세계암연구재단(World Cancer Research Fund)과 미국암연구소(American Institute for Cancer Research)가 기존의 연구결과를 종합하여 발표한 자료에 따르면,¹⁰ 대장암의 95%를 차지하는 선암(adenocarcinoma)에 대한 연구로 국한해서,¹¹ 신체활동은 대장암 발병위험을 낮추고, 붉은 고기와 가공육, 음주, 비만, 그리고 성인 시 신장 등은 발병위험을 높이는 것으로 보고한 바 있다(Table 1).

식이요인(Dietary factors)

식이요인은 오랫동안 대장암 발병에 가장 큰 영향을 미치는 환경적 요인으로 알려져 왔다.¹² 동물이나 인체를 대상으로 한 실험실적 연구, 국가 간 비교연구, 그리고 환자-대조군 연구나 코호트 연구와 같은 분석적 역학 연구를 통해 여러 가지 음식

군과 영양소들이 대장암 발병과 인과적 연관성이 있는 것으로 거론 되었고, 이는 후에 대장암 발암기전의 분자생물학적 지식과 부합되는 것으로 밝혀지기도 하였다. 미국 과학원(National Academy of Sciences)¹³과 세계보건기구(WHO)¹⁴의 보고서와 최근 발행된 세계암연구재단과 미국암연구소의 보고서¹⁰에 따르면, 붉은 고기 및 가공육 섭취, 그리고 고지방식이(특히 포화 지방성분)가 대장암 발병의 확실한 위험요인이라 밝히고 있다.

붉은 고기(red meat)와 가공육(processed meat), 그리고 조리방법

육류섭취와 대장암의 발생과의 관련성을 보고한 대부분의 연구에서 돼지고기, 소고기 같은 붉은 고기와 햄, 소시지, 베이컨 같은 가공육의 섭취가 대장암 발생 위험을 높이고 있음을 확인하고 있다.¹⁵⁻¹⁸ 최근 15개의 전향적 코호트 연구결과를 종합한 메타분석결과에 따르면,¹⁹ 육류 하루 120 g 섭취 증가에 따라 대장암의 발생위험은 28% 상승하고, 가공육의 경우 30 g 섭취당 약 9% 위험도가 상승한다고 보고하고 있다. 한편 Gerhardsson 등²⁰은 튀긴 고기를 자주 먹는 사람은 결장암(2.7배)와 직장암(6배)의 발생위험이 상승하였다고 했고, 잘 익힌 고기를 선호하는 사람에게서 약 3.5배의 대장암 발생위험의 상승을 보고하였다.²¹

Table 1. Nutrition, physical activity, and cancers of colon and rectum*

Level of evidence	Decrease risk	Increase risk
Convincing	Physical activity	Red meat, processed meat Alcoholic drinking (men) Body fatness Adult attained height
Probable	Foods containing dietary fiber Garlic Milk Calcium	Alcoholic drinks (women)
Limited-suggestive	Non-starchy vegetables Fruits Foods containing folate Foods containing selenium Fish Foods containing Vitamin D	Foods containing iron Cheese Foods containing animal fats Foods containing sugars

*Adapted from 'World Cancer Research Fund, American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective'.

육류에 의한 이러한 효과의 생물학적 기전으로는 장내 세균에 의해 발암성 물질인 N-nitroso 화합물이 생성되거나,²² 육류가 고열로 요리되는 과정에서 생겨하는 헤테로사이클릭 아민(heterocyclic amine)과 다환 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbon)에 의한 것^{23,24}으로 설명하고 있다.

동물성 지방/포화 지방산

동물성 지방 또는 육류섭취가 대장암 발생과 관련이 있다는 가설은 한 나라의 일인당 육류 혹은 동물성지방 소비량과 대장암으로 인한 사망률을 상호 비교한 상관성연구^{25,26}에서 도출되었다. Potter 등²⁷은 이들 연구를 정리하여 국가 간 대장암으로 인한 사망률 차이의 약 67%는 섬유소 섭취부족과 더불어 동물성 지방의 소비에 의해 설명된다고 주장하였다. 고지방섭취군과 그렇지 않은 집단을 추적, 관찰하면서 대장암 발생수준의 차이를 비교하는 코호트 연구에서도 초기 연구 하나²⁸를 제외하고는 모두 양의 관련성을 보고하고 있다.^{15-17,29} 기타 동물 실험이나 실험연구를 통해서도 동물성 지방이 대장암의 발암 기전에 직접 관계한다는 연구결과가 많이 보고되고 있다.^{30,31}

동물성 지방의 이와 같은 암 항진효과(promoting effect)에 대해서는 다음의 몇 가지 작용기전이 제시되고 있다. 첫째로, 총 열량의 40%가 지방성분인 서구인의 식사에서는 위장관벽에서 많은 양의 콜레스테롤과 담즙산의 분비가 일어나고,^{32,33} 이처럼 분비된 담즙산, 특히 박테리아 효소에 의해 활성화된 이차 담즙산인 데옥시 콜린산(deoxycholic acid)이나 리소 콜린산(lithocholic acid)은 장관벽세포의 재생속도를 증가시킴으로서 발암과정을 항진시키거나, 둘째, 지방의 대사과정에서 생겨난 지질 과산화기(lipid peroxidation radical)에 의해 발암과정이 항진되기도 하고,³⁴ 셋째, 특정 지방산이 장관벽에 흡수돼 장막의 유동성에 변동을 일으키고, 이로 인해 장내 발암물질에 대한 달라진 반응으로 인해 발암과정이 진행된다는 가설도 제기 되었다. 끝으로, 지방의 암 항진효과는 특정 지방 성분에 의해서라기보다 칼로리가 조밀한 지방 자체의 특성에 의한 것이라 설명되기도 한다.

섬유소/야채류/과일류

섬유소 섭취 부족이 대장암 발병과 인과적 관련성이 있다는 생각은 서구 사회와 아프리카 지역에서 대장질환에 대한 발병 양상의 비교연구를 통해서 제기되었다.³⁵ 즉 섬유소 섭취가 많은 아프리카의 여러 종족에서 서구사회에 비해 맹장염, 결장의 괴실성질환, 대장선종, 대장암 등의 발생이 적음이 확인되었고, 여러 나라의 섬유소 섭취 양과 연령 보정 결장암 사망률

과의 관련성을 본 상관성 연구에서 -0.5의 상관성이 있음이 보고되기도 했다. 그 후 많은 역학적 연구에서 섬유소 함유 음식을 적게 섭취하는 집단에 비해 많이 섭취하는 집단에서 대장암 발생이 감소하고 있음이 보고되었다. 메타분석을 통해 이를 정리한 Trock 등³⁶의 연구에 따르면 대장암 발생 위험이 반(상대위험도 0.53, 95% 신뢰구간 0.47-0.61)으로 감소한다고 하였고, Howe 등³⁷은 여러나라에서 수행된 13개의 환자-대조군 연구의 1차 자료를 종합하여 5,287명의 환자군과 10,470명의 대조군을 분석하면서 섬유소 성분에 의한 보호효과는 성, 연령, 직장을 포함해 대장의 세부부위에 관계없이 일관되게 관찰되었고, 뚜렷한 선형적 양-반응관계(monotonic dose-response trend)를 보이고 있다고 하였다. 그러나 최근 Harvard Pooling Project에서 13개의 전향적 코호트 연구를 종합한 연구에 따르면, 다른 식이요인의 영향을 보정할 경우, 식이 섬유에 의한 보호효과는 통계적 유의성을 잃는다고 보고한 바 있다.³⁸

대장암과 섬유소와의 역학적 관련성이 다소 불확실해 보이는 것은 많은 역학 연구에서 섬유소 섭취가 계량화되는 방식이 서로 상이하고, 섬유소의 구성 자체가 워낙 다양한 것에서 기인하는 것으로 이해되고 있다.³⁹ 최근 Freudenheim 등⁴⁰의 연구보고에 의하면 결장암에 대한 섬유소의 암 억제 효과는 insoluble cereal fiber에서만 관찰된다고 하였고, 동물실험에서도 wheat bran이나 cellulose와 같은 비수용성 섬유소만이 종양 발생을 억제하고 있음을 보고하고 있다.⁴¹

대장암 발생을 억제하는 섬유소의 이와 같은 효과는 첫째, 섬유소 섭취로 음식물의 결장 통과 시간이 단축되고 이로 인해 음식물 내 발암물질과 장벽의 접촉이 감소하게 된다는 설, 둘째, 담즙산과 같은 장내 발암물질이 섬유소에 의해 희석됨으로서 이들의 영향이 중화된다는 설, 셋째, 담즙산에 영향을 주는 장내 세균의 변화, 넷째, 특정 섬유소성분에 의한 장내 pH의 저하와 이로 인한 지방산과 담즙산의 탈이온화(deionization)에 의한다는 가설 등으로 설명되고 있다.⁴²

한편, 서구사회에서 섬유소 섭취의 반 이상을 차지하는 야채류 및 과일섭취의 효과는 섬유소에 의한 암억제 효과와 분리되어야 한다고 주장되었다. 이는 야채/과일류에는 항암효과가 있는 것으로 거론되는 항산화제(antioxidants), 엽산(folic acid), 프로테아제 저해제(protease inhibitors), 페놀(phenols), 그리고 티오시안산염(thiocyanate) 등과 같은 미세영양소와 non-nutritive phytochemicals가 많이 함유되어 있어 이들에 의한 화학적 항암 효과가 보다 큰 역할을 한다는 것이다.⁴³

Calcium, Vitamin D

국가 간 칼슘섭취나 우유 등 낙농제품의 과다와 대장암 사망률을 상호 비교한 상관성연구⁴⁴를 통해 칼슘섭취가 대장암 발생 억제 효과가 있을 수 있다는 가설이 처음 제기되었고, Garland 등⁴⁵은 미국 북부에서 남부로 갈수록 대장암 사망률이 감소하는 것은 체내 2,5-hydroxyl vitamin D 농도와 관련이 있다고 주장하였다. 이후 많은 분석적 역학 연구가 수행되었으나 일관된 성적을 얻지 못하였다. Bergsma-Kadijk 등⁴⁶이 24개 연구를 메타 분석한 결과에 따르면 0.89 (95% 신뢰구간 0.79-1.01)라는 관련성 지표를 제시하고 있어 칼슘섭취에 의한 대장암 발생 억제 효과의 가능성을 조심스럽게 부정하고 있다. 그러나 최근 결장 선종 환자를 대상으로 수행된 임상시험⁴⁷에서 칼슘제에 의한 대장 상피 세포의 증식 억제가 관찰되고 있고, 10개의 코호트 연구를 합하여 분석한 Pooled analysis에서 식이 및 보충제 칼슘을 많이 섭취한 집단에서 대장암 발생위험이 약 22% 감소한 것으로 보고⁴⁸되고 있어 추가적인 연구 필요성이 있다고 하겠다. 기전적으로는 섭취된 칼슘이 담즙산이나 지방산과 결합하거나 대장 상피세포에 직접 작용하여 세포 증식을 억제하는 역할을 하는 것으로 설명하고 있다.

엽산

Lashner 등⁴⁹이 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 엽산 보충제를 장기복용한 이들에게서 대장암 발병률이 절반이었다고 보고한 이래, 엽산은 코호트 연구와 환자-대조군 연구 등 많은 역학적 연구에서 비교적 일관되게 대장암 발병위험을 낮추는 것으로 관찰되어 왔다. 최근 수행된 코호트 연구에 대한 메타분석연구에서 대장암 발생과 식이 섭취 엽산 사이에 분명한 양-반응관계를 보이기도 하였고,⁵⁰ 국내에서 600여 명의 대장암 환자와 이에 상응하는 대조군으로 수행한 연구에서 엽산 고섭취군은 저섭취군에 비해 약 46%의 대장암 발생 위험이 감소함을 보고한 바 있다.⁵¹

엽산은 시금치, 상추와 같은 녹색채소에 많이 함유되고 있고, DNA 합성, 재생, 그리고 methylation에서 중요한 역할을 할뿐더러, 엽산 대사를 조절하는 Methylene-tetrahydrofolate reductase 효소의 유전적 다형성과 알코올섭취수준에 따라 그 효과가 달라지기도 한다.⁵²

육체적 활동 수준

최근 대장암 발생률이 높은 서구국가를 중심으로 수행된 연구들에 따르면 식이요인 이외에 육체적 활동량의 부족이

발생 위험요인으로 강력하게 거론되고 있다. 육체적 활동량과 결장-직장암 발생위험과의 관련성에 대한 의심은 일찍이 결장-직장암의 국가 간 발생수준의 차이가 그 나라의 산업화의 정도와 연관이 되어 있다는 상관성 연구결과³⁵와 맥박수가 높은 사람에게서 대장암으로 인한 사망률이 높다는 코호트 연구⁵³에서부터 시작되었다. 이어서 Garabrant 등⁵⁴이 암등록 자료를 통해 확보한 결장-직장암 환자를 대상으로 이들의 직업을 육체적 활동량에 따라 범주화한 후 노동량이 많은 직업군에서 결장암의 발생 위험이 감소되어 있음을 처음으로 보고한 이래 많은 연구가 수행되어 환자-대조군 연구^{55,56}와 코호트 연구⁵⁷에서 같은 결과를 보고하고 있다. 최근 수행된 메타분석에 따르면, 일과시간뿐 아니라 여가시간에서의 육체적 활동량도 결장암의 발생 위험을 낮추고 있음을 보고하고 있고, 여자에서는 여가시간 활동에 대해서만 결장암 발생 위험이 감소하는 것으로 관찰되고 있다.⁵⁸

그러나 상대적으로 일관된 연구 성적을 제시하고 있는 육체적 활동량에 의한 대장암, 특히 결장암 억제 효과는 다음과 같은 기전으로 설명되고 있다. 첫째, 신체활동으로 인하여 장의 연동운동이 활발해지면 대변의 장내 통과시간이 짧아지게 되거나,^{59,60} 운동에 의해 체내 prostaglandin의 생산이 증가하여 장 연동을 촉진시킨다는 주장 등⁶¹이 있는데, 이는 모두 대변의 장내 통과시간이 짧아짐으로서 대변 내 발암물질과 장 점막이 접촉할 시간이 줄어들어 발암과정을 억제한다는 Burkitt 등⁶²의 가설(transit time theory)에 근거하고 있다. 둘째, 담즙산의 생산에 관계하는 호르몬, 간에서 담즙산으로 전화하는 콜레스테롤, 그리고 암종의 성장에 관계하는 interleukin-1 등의 물질이 운동에 의해 영향을 받는다는 가설⁶³도 있고, 셋째, 비활동성이 인슐린 저항과 고 인슐린 혈증의 강력한 결정 인자라는 사실⁶⁴과 인슐린이 실험실에서 장 점막세포와 대장암 세포의 주요한 성장인자로 작용한다는 점⁶⁵에 근거해 고 인슐린혈증의 영향으로 설명⁶⁶하기도 한다.

음주

알코올의 경우 광범위한 문헌고찰에서 환자-대조군 연구에서나 코호트 연구에서, 남녀 공히, 그리고 결장암과 직장암 모두 어느 정도 발생위험을 높이는 것으로 결론내려지고 있다. 최근 475,000여 명의 8개 코호트 추적에서 확인된 4,600명의 대장암 환자를 대상으로 한 pooled analysis에서 하루 45 g ethanol 이상의 고알코올섭취군은 비음주자에 비해 41% 대장암 발병위험을 증가한다고 보고한 바 있다.⁶⁷ 그리고 이러한 관련성은 주종과 관련없이 관찰되었다. 알코올에 의한 발암기전

으로 제시되고 있는 가설은 알코올의 대사산물인 아세트알데하이드(acetaldehyde) 자체가 발암물질로 역할하고, 장내벽에서 염산의 흡수를 방해하거나, 체내에서 DNA 합성에 필수적인 염산을 파괴하는 것으로 알려져 있다.⁵²

비만

체질량지수로 평가된 비만수준은 대부분의 코호트 연구에서 대장암 발병위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 최근의 28개 코호트 연구로 수행한 메타분석에 따르면, 체질량지수가 5 증가할 때마다 대장암 발병위험은 15% 증가하는 것으로 종합하였다.¹⁰ 이 연구에 따르면 비만은 직장암보다는 결장암에 보다 큰 영향을 미치는 것으로 조사되었다. 한편, 이러한 전체적인 비만도와는 독립적으로 엉덩이 둘레나 허리-엉덩이 둘레비로 계량화한 복부비만도 대장암 발병위험을 높이는 것으로 보고되었다.⁶⁸

비만에 의한 체내 지방 축적은 인슐린, 에스트로겐과 같은 발암성을 높이는 체내 호르몬 수치를 높이거나, 인슐린 민감도를 떨어뜨리고, 신체의 면역반응에 영향을 미친다.⁶⁹ 한편 비만이 대장암 발병에 미치는 기전은 상당 부분 신체 활동에 의한 기전과 공유되고 있기에 향후 이들 간의 관계를 종합적으로 평가하는 역학적 연구의 수행이 필요하다.⁷⁰

결론

서구사회에서 발병수준이 높았던 대장암은 환경적 요인에 의한 영향을 가장 많이 받은 암종의 하나로 간주되어 왔다. 지금까지의 많은 역학적 연구에서 구체적으로 붉은 고기 및 가공육의 섭취, 비만, 신체운동량 저하, 그리고 음주 등이 가장 일관되게 대장암 발병과의 관련성을 보고해오고 있다. 대장암은 우리 사회에서 발생 및 사망수준에서 가장 빠르게 증가하는 암종 중의 하나로, 이는 서구화된 식이 및 생활습관에 의한 것으로 추정되고 있다. 따라서 이제는 이러한 증가추세를 멈추기 위해, 지금까지의 역학적 연구를 토대로 대장암 발병 1차 예방을 위한 범 국가적인 노력이 보다 집중적으로 경주되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta: American Cancer Society; 2007.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Youn RJ. Cancer incidence in five continents, Vol. I to VIII. Lyon: international agency for research on cancer; 2005.
- Statistics Korea. Annual report on the cause of death statistics. Daejeon: Statistics Korea; 2008.
- National cancer information center. Cancer incidence [Internet]. Goyang: National cancer information center; 2009 [cited 2009 Sep 20]. Available from: <http://www.cancer.go.kr/cms/statics>.
- Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000;11:403-11.
- Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control* 2007;14:78-85.
- World Health Organization. Mortality data [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2009 Sep 20]. Available from: <http://www.who.int/whosis/mort/en/>.
- Willet WC. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989;338:389-94.
- World Cancer Research Fund, American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute of Cancer Research; 2007.
- Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Gansler TS, Bast RC. *Holland-Frei cancer medicine*. 6th ed. Hamilton: BC Decker; 2003.
- Parkin DM, Olsen AH, Sasieni P. The potential for prevention of colorectal cancer in the UK. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:179-90.
- National Academy of Sciences, National Research Council, Committee on Diet and Health. Diet and health: Implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- World Health Organization. Diet, Nutrition, and the prevention of chronic disease, (Technical report 797). Geneva: World Health Organization; 1990.
- Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women(United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer

- in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-7.
17. Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, Brants HA, Dorant E, Sturmans F, et al. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994;54:718-23.
18. Peters RK, Pike MC, Garabrant D, Mack TM. Diet and colon cancer in Los Angeles county, California. *Cancer Causes Control* 1992;3:457-73.
19. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006;119:2657-64.
20. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Overvik E. Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1991;49:520-5.
21. Schiffman MH, Andrews AW, Van Tassell RL, Smith L, Daniel J, Robinson A, et al. Case-control study of colorectal cancer and fecal mutagenicity. *Cancer Res* 1989;49:3420-4.
22. Hughes R, Cross AJ, Pollock JR, Bingham S. Does-response effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis* 2001;22:199-202.
23. Sugimura T, Nago M, Kawachi T. Mutagen and carcinogens in foods with special reference to highly mutagenic pyrolytic production in broiled foods. In: Hiatt HH, Watson JD, Winstern JA, editors. *Origins of Human Cancer*. New York: Cold Spring Harbor; 1977. p.1561-77.
24. Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci* 2004;95:290-9.
25. Drasar BS, Irving D. Environmental factors and cancer of the colon and breast. *Br J Cancer* 1973;27:167-72.
26. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.
27. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499-545.
28. Stemmermann GN, Nomura AM, Heilbrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1984;44:4633-7.
29. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72.
30. Wilpart M. Dietary lipids and experimental colonic carcinogenesis: critical review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 1988;51:357-64.
31. Birt DF. The influence of dietary fat on carcinogenesis: lessons from experimental models. *Nutr Rev* 1990;48:1-5.
32. Reddy BS. Diet and excretion of bile acids. *Cancer Res* 1981;41:3766-8.
33. Reddy BS, Ekelund G, Bohe M, Engle A, Domellof L. Metabolic epidemiology of colon cancer: dietary pattern and fecal sterol concentrations of three populations. *Nutr Cancer* 1983;5:34-40.
34. Welsch CW. Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1987;45(1 Suppl):192-202.
35. Higginson J. Etiological factors in gastrointestinal cancer in man. *J Natl Cancer Inst* 1966;37:527-44.
36. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer; critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:650-61.
37. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Comee J, Duffy S, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:215-28.
38. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849-57.
39. Federation of American Societies for Experimental Biology. *Physiological Effect and Health Consequences of Dietary Fiber*. Bethesda: Life Science Research Office; 1987.
40. Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. Risks associated with source of fiber and fiber components in cancers of the colon and rectum. *Cancer Res* 1990;50:3295-300.
41. Ma Q, Hoper M, Halliday I, Rowlands BJ. Diet and experimental colorectal cancer. *Nutr Res* 1996;16:413-26.
42. Cummings JH. Dietary fiber and large bowel cancer. *Proc Nutr Soc* 1981;40:7-14.
43. Block G. Micronutrients and cancer: time for action? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:846-8.
44. Sorenson AW, Slattery ML, Ford MH. Calcium and colon cancer: a review. *Nutr Cancer* 1988;11:135-45.
45. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr* 1991;54:193S-201S.
46. Bergsma-Kadijk JA, van't Veer P, Kampman E, Burema J. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology* 1996;7:590-7.
47. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, Grambsch P, Grandits GA, Lillemoe TJ, et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic

- adenoma patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1307-15.
48. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Diary foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015-22.
 49. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97:255-9.
 50. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytic approach. *Int J Cancer* 2005; 113:825-8.
 51. Kim J, Kim DH, Lee BH, Kang SH, Lee HJ, Lim SY, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1057-64.
 52. Kim DH, Ahn YO, Lee BH, Tsuji E, Kiyohara C, Kono S. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, alcohol intake, and risks of colon and rectal cancers in Korea. *Cancer Lett* 2004;216:199-205.
 53. Persky V, Dyer AR, Leonas J, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, et al. Heart rate: a risk factor for cancer? *Am J Epidemiol* 1981;114: 477-87.
 54. Garabrant DH, Peters JM, Mack TM, Bernstein J. Job activity and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1984;119:1005-14.
 55. Markowitz S, Morabia A, Garibaldi K, Wynder E. Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21:1057-62.
 56. Longnecker MP, Gerhardsson le Verdier M, Frumkin H, Carpenter C. A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. *Int J Epidemiol* 1995;24:42-50.
 57. Gerhardsson de Verdier M, Steineck G, Hagman U, Rieger A, Norell SE. Physical activity and colon cancer: a case-referent study in stockholm. *Int J Cancer* 1990;46:985-9.
 58. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7:204-13.
 59. Holdstock DJ, Misiewicz JJ, Smith T, Rowlands EN. Propulsion (mass movements) in the human colon and its relationship to meals and somatic activity. *Gut* 1970;11:91-9.
 60. Chow WH, Dosemeci M, Zheng W, Vetter R, McLaughlin JK, Gao YT, et al. Physical activity and Occupational risk of colon cancer in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 1993;22:23-9.
 61. Demers LM, Harrison TS, Halbert DR, Santen RJ. Effect of prolonged exercises on plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins Med* 1981;6: 413-8.
 62. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fiber on the stools and transit times and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972;2: 1408-11.
 63. Bartram HP, Wynder EL. Physical activity and colon cancer risk? Physiological considerations. *Am J Gastroenterol* 1989;84:109-11.
 64. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* 1986;1:445-81.
 65. Bjork J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C. Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:879-84.
 66. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
 67. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.
 68. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920-31.
 69. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
 70. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88.