예방의학회지 제39권 제2호(2006년 3월)
J Prev Med Public Health 2006;39(2):123-129

노인 인구에서 흡연과 대장암 발생 위험간의 관련성

김화정, 이승미, 최남경, 김선하, 송홍지[1], 조용균[2], 박병주

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 한림대학교 성심병원 가정의학과[1], 가천의과대학 내과학교실[2]

Smoking and Colorectal Cancer Risk in the Korean Elderly

Hwa Jung Kim, Seung-Mi Lee, Nam-Kyong Choi, Seon Ha Kim, Hong-Ji Song[1], Young Kyun Cho[2], Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine;
Department of Family Medicine, Hallym Medical Center[1]; Department of Internal Medicine, Gachon Medical School[2]

Objectives : The incidence of colorectal cancer increased greatly among the elderly in Korea, but the relationship between smoking and colon cancer remains controversial. Few studies have targeted Asian elderly people. We analyzed the smoking status, the amount smoked, and the smoking duration as risk factors of colorectal cancer to determine their association and causality.

Methods : The cohort members (n=14,103) consisted of 4,694 males and 9,409 females, and they were derived from the Korea Elderly Phamacepidemilogic Cohort (KEPEC), which was a population-based dynamic cohort. They were aged 65 years or more and they lived in Busan Metropolitan City between from 1993-1998; they were beneficiaries of the Korean Medical Insurance Corporation (KMIC). The baseline information was surveyed by a self-administered mailed questionnaire; after 8.7 person-years of mean follow up period, 100 cases of colorectal cancer occurred. The adjusted relative ratio (aRR) of smoking status, the smoking amount and the smoking duration were calculated from the Cox`s proportional hazard model with the never-smokers as a reference group and the Cox model controlled for age, gender, precancerous lesions of CRC, medication history of NSAIDs & antibiotics, the alcohol drinking status and BMI.

Results : Compared with the never smokers, the aRRs were 2.03 (95% CI=1.02-4.03) and 1.36 (95% CI=0.80-2.32) for the ex-smokers and current smokers, respectively. Statistical significant trends were not observed for the dose-relationship among the elderly, either for the mean daily amount smoked (p for trend=0.28) or for the total amount (p for trend=0.15). Still, the aRRs were 1.51 (95% CI=0.97-2.34) for the elderly who smoked less than 40 years and 2.35 (95% CI=1.16-4.74) for the elderly who had 40 years or more of smoking (p for trend=0.06). Smokers who started smoking before the age 20 had an increased aRR of 2.15 (95% CI=1.17-3.93) compared to the never smokers.

Conclusions : After controlling for age, gender, precancerous lesion of CRC, medication history of NSAIDs & antibiotics, the alcohol drinking status and BMI, smoking increases the risk of colorectal cancer among elderly people. The age when starting smoking is also important.

J Prev Med Public Health 2006;39(2):123-129

Key words : Colorectal cancer, Smoking, Elderly, Cohort study, Korea Elderly Phamacepidemilogic Cohort (KEPEC)

서 론

최근 우리나라는 지속적인 생활수준의 향상과 보건, 의료기술의 발달로 인하여 평균수명이 연장되어 노인인구가 증가하고 있다. 이미 2000년에는 65세 이상의 인구가 7.5%로 고령화 사회에 진입하였으며, 2019년에는 14%를 넘어 고령사회가, 2026년에는 초고령사회가 될 전망이다 [1]. 평균수명의 연장과 인구의 노령화 외에, 만성퇴행성 질환을 유발하는 환경요인의 증가 및 개인의 생활습관의 변화 등으로 인하여 주요사망원인은 만성병이 차지하고 있으며, 그 중 암으로 인한 사망은 2000년 이래 사망률 1위로 매년 증가하는 추세이다. 남자에 있어 주요 암 사망 원인은 폐암, 위암, 간암, 대장암 등으로 이들 4대 암에 의한 사망자 수 (28,147명)가 전체 남자 암 사망자 수 (40,177명)의 70%를 차지하고 있으며, 여자에 있어 주요 암 사망원인은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 췌장암 등으로 이들 5대 암에 의한 사망자 수 (13,630명)가 전체 여자 암 사망자 수 (22,710명)의 60%를 차지하고 있다. 지난 10년간의 암 종별 사망률 변동 추이를 살펴보면 폐암, 대장암, 전립선암, 췌장암 등으로 인한 사망률은 증가하고 있고, 위암, 자궁암 등의 사망률은 감소하고 있다 [2].

특히 대장암의 경우 65세 전후로 발생률이 급속히 증가하므로 [3,4], 현재 우리 사회가 급속히 고령화되고 있는 점을 고려할 때 더욱 사회적 중요성이 크다. 더욱이 생활습관이 서구화되는 추세에 따라 노인에서의 대장암 발생빈도가 더욱 더 가속화할 것으로 예상된다.

접수 : 2005년 4월 4일, 채택 : 2005년 9월 13일
이 논문은 2003년도 서울대학교병원 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 수행되었음
책임저자 : 박병주(서울시 종로구 연건동 28번지, 전화 : 02-740-8325, 팩스 : 02-747-4830, E-mail : bjpark@snu.ac.kr)

대장암의 발생위험이 명백하게 규명되지 않았으나 크게 인종적 요인, 유전적 요인, 그리고 환경적 요인으로 분류되며, 그 중 식이습관(고지방 및 고단백, 저섬유 식이), 여성호르몬, 육체적 활동도 및 비만도, 가족력 및 전구성 병변의 유무 등이 위험요인으로 고려되었다 [5,6]. 따라서 기존의 연구들은 흡연의 영향을 고려한 경우라 하더라도 주로 대장암의 위험요인 중 식이습관이나 신체 활동도 그리고 여성 호르몬 등을 주요 원인변수로 잡고, 흡연을 보정하는 용도로 밖에 사용하지 않아 정확한 위험을 파악하기가 어려웠다.

여러 역학적 연구에서 흡연과 대장선종과의 연관성이 꾸준히 관찰되었으나 [7], 특이하게도 대장암과의 관련성은 구명되지 않았다 [8-10]. 이러한 일관되지 못한 결과에 대하여, Giovannucci 등은 1994년 흡연이 대장암 발암과정의 초기단계에서 발생자(initiator)로 작용하므로, 흡연과 대장암의 관계를 확인하기 위해서는 35년 이상의 시간이 경과하여야 한다는 가설을 제기하였다 [11,12]. 이후 추적관찰기간이 충분한 대단위 코호트 연구들이 진행되어 흡연 여부에 따른 위험 증가를 확인하였으나 [13], 대장암 발생 위험의 증가 정도가 1.1배에서 5.3배로 매우 다양하게 보고되는 등 용량-반응관계는 여전히 논의의 대상이 되고 있다 [14-22]. 이러한 이유로 IARC에서는 흡연과 대장암간의 인과관계를 인정할 수 없다고 발표하였다 [23]. 그러나 성인 인구의 흡연율이 높고 대장암의 발생이 가속화되고 있으므로, 흡연으로 인한 대장암 발생 위험이 작다하더라도 공중보건학적으로 그 영향은 클 것으로 예상된다. 더욱이, 성인의 연도별 흡연율이 1992년 75.4%에서 2002년 65.1%로 감소하는 추세이나 [24], 미국(25.7%), 영국(28.0%), 독일(38.9%), 일본(47.4%)등 선진국에 비해 2배정도 높은 세계 최고 수준이다 [25].

이와 같이 흡연과 대장암 발생간의 인과성에 대해서는 아직도 일치되지 않은 결과들이 존재하며, 아시아인을 대상으로 한 연구는 지극히 제한적인 상황이다. 특히 한국인들을 대상으로 한 체계적인 분석역학적 연구는 전혀 없는 실정이다. 비록 생활양식이 서구화되고 있고 그 속도가 가속화되고 있다고 하나 생활양식의 차이는 여전히 존재하며 인종적, 유전적 차이 또한 무시할 수 없다. 또한 흡연 시작 이후로 대장암의 발생에 35-40년의 시간이 경과하여야 함을 고려할 때 노인을 대상으로 한 연구는 그러한 추적관찰 기간을 대체할 수 있는 효과적인 방법으로 생각된다. 따라서 노인인구가 급속히 증가하는 현 시점에서, 더욱이 흡연율이 전 세계적으로 높은 현실을 감안하여 한국 노인들에 있어서의 대장암의 발병 위험요인들 중 현재까지 국내에서 연구가 없었던 흡연과의 관련성을 밝혀 암관리 정책의 근거를 제공하고자 본 연구를 수행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 자료수집

한국노인약물역학코호트는 부산지역 공무원 및 사립학교 교직원 대상의 의료보험관리공단(현 국민건강보험공단) 자격 데이터베이스를 이용해 1993년부터 1998년 사이에 피보험자 혹은 피부양자 자격을 소지하고 있었던, 65세 이상의 남녀 노인 46,113명을 대상으로 기반조사를 우편으로 시행하여 15,085명의 회신을 받았다. 흡연습관 정보를 보고한 구성원 14,116명 중에서 기반조사 이전에 대장암이 발생한 것으로 확인된 13명을 제외한 총 14,103명을 본 연구의 최종 코호트 구성원으로 삼았다. 기반조사에 사용한 노인 건강실태에 관한 설문지에는 건강상태, 현병력과 약물복용상태, 흡연, 음주, 식생활습관, 신체활동 정도, 키와 몸무게, 동거가족, 주택소유 상태를 기술하도록 하였다. 여성의 경우에는 자녀출산 수, 첫 출산 연령과 마지막 출산 연령, 폐경연령, 부인과 수술 여부(자궁절제술, 난소절제술, 난관절제술) 등에 관하여 기술하게 하였다. 응답자가 노인임을 고려하여 질문을 쉽고 간단하게 구성하였고 본인이 직접 응답하기 어려운 경우는 대리응답이 가능하도록 하였고, 환자와의 관계를 기술하도록 하였다. 노인 건강실태 설문지의 신뢰도 및 타당도 평가를 실시한 결과, 육체적 활동과 관계있는 항목에서 일부 낮은 신뢰도를 보였으나, 이를 제외한 흡연 및 음주관련 항목과 체격 관련 항목, 그리고 산부인과력에서 높은 신뢰도를 보였다 [26].

2. 추적관찰 및 대장암 발생 확인

1993년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지의 부산지역 공무원 또는 사립학교교직원 의료보험관리공단 입원진료비 청구자료 데이터베이스를 검색하여 표준질병분류코드가 153-154 (ICD-9-CM,1995년 상반기 이전)와 C18-C20, D01, D12, D37 (ICD-10, 1995년 하반기 이후)인 경우 잠재적 환자군으로 정의하고, 해당 병원 별로 의무기록실을 직접 방문하여 의무기록 내용의 요약하는 작업을 실시하여 진단명과 진단일시를 확인함으로써 조사내용의 정확성을 높이도록 하였다. 뿐만 아니라 2002년 12월 31일까지의 중앙암등록 자료와 연계를 하여 대장암 발생 정보의 완결성을 높였다.

3. 통계 분석

연구 대상자의 일반적인 특성 및 분포를 조사하여 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차를 산출하였다. 흡연 관련 변수인 흡연상태와 하루평균흡연량, 흡연기간, 총흡연량, 흡연시작연령 등의 분포를 살펴보고, 교란변수가 될 수 있는 전구성 질환 유무, 건강상태, 활동력, 약물복용력, 음주습관, 식습관, 신체활동도, 비만도 등의 분포를 조사하였다.

자격데이터베이스, 통계청 사망자료 및 대장암 발생자료를 이용하여 코호트 대상자의 개별적인 추적기간을 계산하였다. 추적관찰기간의 최초 시점은 부산지역 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험관리공단 피보험자 또는 피부양자 자격 취득일, 1993년 1월 1일, 만 65세가 된 날 중에서 가장 늦은 시점으로 하였다. 추적관찰의 종료시점은 결과변수인 대장암 발생일, 부산지역 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험관리공단 피보험자 또는 피부양자 자격 상실일, 사망일, 연구의 종료일인 2002년 12월 31일의 네 가지 중에서 가장 먼저 도달한 시점으로 하였다.

Table 1. General characteristics of study participants

Age at entry(yr)			
65-69	8,744		62.00%
70-74	2,903		20.58%
75-79	1,568		11.12%
80+	888		6.30%
Gender			
Male	4,694		33.28%
Female	9,409		66.72%
Smoking Status			
Non-smoker	9,788		69.40%
Ex-smoker	1,083		7.68%
Total smoking amount		32.0 ± 22.6	
Smoking starting age		29.1 ± 10.0	
Current smoker	3,232		22.92%
Total smoking amount		26.4 ± 16.6	
Smoking starting age		32.4 ± 11.1	
Alcohol consumption			
Non-drinker	9,721		68.93%
Occasional drinker	828		5.87%
Regular drinker	2,695		19.11%
Unknown	859		6.09%
Leisure time physical activity			
Rare	2,863		20.30%
Irregular	1,193		8.46%
Regular	9,134		64.77%
Unknown	913		6.47%
BMI			
< 18.5	1,795		12.73%
18.5 - 22.9	6,767		47.98%
23.0 - 24.9	2,511		17.80%
25.0 ≤	2,244		15.91%
Unknown	786		5.57%
Eating habit			
Vegetable prefered	6,190		43.89%
Evenly eat	5,078		36.01%
Meat prefered	2,835		20.10%
Regular NSAIDs medication history			
Yes	1,591		11.28%
No	12,512		88.72%
Regular antibiotics medication history			
Yes	661		4.69%
No	13,442		95.31%
Regular HRT history			
Yes	11		0.08%
No	14,092		99.92%
Past history for precancerous lesion			
Yes	52		0.37%
No	14,051		99.63%
Total	14,103		100.00%

위험요인으로 추정되는 각각의 변수들에 대해 그 관련성의 크기를 범주화하여 비교위험도를 산출하였다. 특히 성별에 따른 대장암의 발생 정도와 양상이 상이한 것으로 알려져 있어 [27], 대장암발생 여부에 흡연과 성별간의 교호작용의 작용여부를 검증하였다. 단변수 분석의 결과와 대장암 발생간의 생물학적 관련성을 고려한 교란변수를 선정하여 다변량 분석법인 Cox의 비례위험모형을 이용하여 최종 분석에 사용될 통계적 모형을 개발하였다. 코호트 진입시점을 기준으로 코호트 구성원을 비흡연군, 과거흡연군, 현재흡연군로 구분하여, 비흡연군을 기준으로 과거흡연군과 현재흡연군에서의 보정 전 비교위험도를 산출하였다. 용량-반응관계를 확인하기 위하여 하루평균흡연량, 총 흡연량과 흡연기간을 범주화하여 보정 전 비교위험도를 산출하였다. 또한, 흡연시작 연령과 대장암 발생간의 위험성을 확인하기 위하여 20세 이전에 흡연을 시작한 군과 그렇지 않은 군의 비교위험도를 산출하였다.

대장암 발생의 잠재적 위험요인에 대한 단변수 분석을 통하여 유의수준 0.20을 기준으로 통계적으로 유의한 변수를 선택하여 다변량 분석 모델에 포함시켰다. 통계적으로 유의하지 않더라도, 임상적으로 의미 있는 위험요인인 성별, 연령, 비만도, 전구성 질환의 유무 중에서 선택되지 않은 변수를 모델에 포함시켰다. 이러한 과정에서 선택된 위험요인을 보정한 흡연관련 변수의 비교위험도를 산출하였다. 노인에서의 신체활동도는 건강상태와 큰 상관관계를 보여, 코호트 진입시점에서의 운동 정도가 개개인의 운동 상태를 그대로 반영하기 어렵고, 운동이 암에 대해 보호효과가 나타나기 위해서는 충분한 시간 동안 꾸준히 계속되어야 하며 [28], 또한 사용된 설문지에서 신체활동관련 변수의 신뢰도가 떨어지므로 [26] 신체활동 관련 변수는 고려되지 않았다. 대장암과의 연관성이 통계적으로 유의하게 나타난 변수 중 흡연과의 관련성도 통계적으로 유의한 변수를 보정하여 비교위험도와 95%신뢰구간을 산출하였다.

연구결과

본 연구의 연구대상자는 총 14,096명으로 노인 남성 4,694명, 노인 여성 9,402명으로 구성되어 있었다. 평균 추적관찰 기간은 8.7년으로, 총 추적관찰 기간은 123,124인-년이었다.

코호트 진입당시의 흡연습관의 분포는 비흡연군이 69.44%, 과거흡연군와 현재흡연군이 각각 7.68%와 22.88%인 것으로 조사되었다. 평균 총흡연량은 과거흡연자가 32.0갑-년 (표준편차 22.6), 현재흡연자가 26.4갑-년 (표준편차 16.6)이었으며, 평균 흡연시작연령은 각각 29.1세(표준편차 10.0)와 32.4세 (표준편차 11.1)이었다.

코호트 진입당시의 연령, 음주습관과 식습관, 비만도, 여성호르몬제 및 소염성 진통제의 규칙적인 사용 여부, 대장 선종 및 폴립과 궤양성대장염, 크론병 그리고 가족성 용종증, 유전성 용종증 등의 전구성 질환을 과거력 여부, 주관적 건강상태와 활동력, 그리고 동거가족 유무에 대한 분율은 Table 1에 정리하였다.

대장암이 발생하였음을 확인한 환례가 120명이었으나, 코호트 진입시기보다 대장암의 발생이 선행하는 경우가 13명에서 발견되어 새로운 대장암의 발생 환례는

Table 2. The relative risk(RR) and 95% confidence interval(CI) of colorectal cancer according to smoking habit

	Sample size	Person years	Cases	cRR (95% CI)	aRR† (95% CI)
Smoking status					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
Ex-smoker	1,083	9,289	14	2.27 (1.27-4.07)	2.03 (1.02-4.03)
Current smoker	3,225	28,361	26	1.38 (0.87-2.19)	1.36 (0.80-2.32)
p for trend ‡				0.10	0.26
Smoking experience					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
Experienced	4,308	37,650	40	1.60 (1.07-2.39)	1.51 (0.93-2.46)

* RRs by Cox proportional hazard model
† Adjusted for age at baseline(5 years interval), gender, precancerous lesion of CRC, medication history of NSAIDs & antibiotics, alcohol drinking status and BMI
‡ p-value by likelihood ratio test for trend

Table 3. The relative risk(RR) and 95% confidence interval(CI) of colorectal cancer according to smoking amount

	Sample size	Person years	Cases	cRR (95% CI)	aRR† (95% CI)
Daily smoking amount					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
≤ 0.5 pack	398	3,466	4	1.74 (0.63-4.80)	1.56 (0.56-4.35)
0.5 - 1 pack	1,659	14,607	20	2.05 (1.23-3.42)	1.77 (1.03-3.05)
> 1 pack	2,251	19,578	16	1.23 (0.71-2.14)	0.95 (0.51-1.76)
p for trend ‡				0.09	0.28
Smoking experience					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
≤ 20 packyr	732	6,492	6	1.38 (0.60-3.21)	1.29 (0.52-3.22)
20 - 40 packyr	3,338	29,089	32	1.61 (1.04-2.49)	1.63 (0.97-2.74)
> 40 packyr	238	2,069	2	2.07 (0.65-6.62)	0.96 (0.27-3.42)
p for trend ‡				0.02	0.15

* RRs by Cox proportional hazard model
† Adjusted for age at baseline(5 years interval), gender, precancerous lesion of CRC, medication history of NSAIDs & antibiotics, alcohol drinking status and BMI
‡ p-value by likelihood ratio test for trend

Table 4. The relative risk(RR) and 95% confidence interval(CI) of colorectal cancer according to smoking duration

	Sample size	Person years	Cases	cRR (95% CI)	aRR† (95% CI)
Smoking duration					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
≤ 45 yr	3,646	31,959	31	1.46 (0.94-2.26)	1.51 (0.97-2.34)
> 45 yr	662	5,691	9	2.39 (1.18-4.82)	2.35 (1.16-4.74)
p for trend ‡				<0.01	<0.01
Smoking starting age					
Non-smoker	9,788	85,474	57	1.00	1.00
≥ age 20	3,211	27,846	27	1.46 (0.92-2.31)	1.03 (0.60-1.79)
< age 20	1,097	9,804	13	1.98 (1.09-3.62)	2.15 (1.17-3.93)
p for trend ‡				0.02	0.06

* RRs by Cox proportional hazard model
† Adjusted for age at baseline(5 years interval), gender, precancerous lesion of CRC, medication history of NSAIDs & antibiotics, alcohol drinking status and BMI
‡ p-value by likelihood ratio test for trend

107명임을 확인하였다. 이 중 대장암의 조직학적 진단이 선암이 확정된 사람 중에 기타 암으로 진단된 경우가 7명에서 있어, 새로이 발생한 대장암 환자는 모두 100명이었다. 대장암발생 여부에 흡연과 성별 간의 교호작용이 통계적으로 유의하지 않는 것으로 나타나 성별로 층화하지 않고 분석하였다. 잠재적인 교란변수의 영향을 알아보기 위하여 성별, 코호트 진입당시 연령, 음주상태, 식습관 (채식, 짠 음식, 매운 음식위주의 식단), 비만도, 여성호르몬제와 소염성 진통제 및 항생제의 사용, 전구성 질환의 유무에 대한 단변수 분석을 수행하였다. 성별, 전구성 병변, 소염성 진통제 및 항생제의 사용 그리고 음주상태가 유의한 변수로 확인되었으며, 생물학적 연관성을 고려하여 성별, 전구성 병변, 소염성 진통제 및 항생제의 사용, 연령과 비만도를 보정한 결과 비흡연자에 비하여 과거 흡연자에서 2.03배 (95% CI=1.02-4.03), 현재 흡연자에서 1.36배 (95% CI= 0.80-2.32)로 나타났으며, 흡연상태에 따른 경향성이 관찰되지 않았다 (p for trend=0.26). 흡연습관을 비흡연군과 흡연 경험군으로 이분화하였을 경우 비흡연군에 비하여 흡연 경험군에서의 위험이 1.51배 (95% CI=0.93-2.46)로 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 2).

용량-반응 관계는 하루평균흡연량과 평생흡연량을 범주화하여 분석하였다. 비흡연자에 비하여 하루평균흡연량이 반 갑 이하, 반 갑 초과 한 갑 이하, 한 갑 초과인 군의 대장암 발생위험이 각각 1.56배 (95% CI=0.56-4.35), 1.77배 (95% CI=1.03-3.05), 그리고 0.95배 (95% CI=0.51-1.76)로 나타났으며 선형적 증가경향은 관찰되지 않았다 (p for trend=0.28). 비흡연자에 비하여 총흡연량이 20 갑-년 이하, 20 갑-년 초과 40 갑-년 이하, 40 갑-년 초과인 군의 대장암발생위험은 각각 1.29배 (95% CI=0.52-3.22), 1.63배 (95% CI=0.97-2.74), 그리고 0.96배 (95% CI=0.27-3.42)였으며 하루평균흡연량과 마찬가지로 선형적 증가경향이 관찰되지는 않았다 (p for trend=0.15)(Table 3).

흡연 시작 이후로 대장암의 발생에 35-40년의 시간이 경과하여야 함을 고려하여 흡연기간 45년을 기준으로 범주화하여 분석하였다. 비흡연자에 비하여 흡연기간이 45년 이하인 군과 45년 초과인 군의 대장암발생위험이 각각 1.51배 (95% CI=0.97-2.34)와 2.35배 (95% CI=1.16-4.74) 증가함을 확인하였다. 또한 비흡연군을 기준으로 흡연을 20세 미만에 시작하는 군과 20세 이후에 시작하는 군의 비교위험도를 산출하였다. 비흡연군에 비하여 보정 후의 비교위험도는 각각 2.15배 (95% CI=1.17-3.93)와 1.03배 (95% CI=0.60-1.79)로 나타나 점추정치의 증가 경향을 관찰할 수 있었다 (p for trend=0.06)(Table 4).

고찰

노인에서 65세 당시의 흡연상태에 따른 대장암의 위험은 비흡연군에 비하여 흡연경험군에서 통계적으로 유의하게 증가하지 않았으나 증가경향을 관찰할 수 있었다. 그러나 흡연 경험군을 과거흡연군과 현재흡연군으로 분류하였을 시에 각 군에서의 대장암발생위험 증가에 관찰에 실패하고, 과거흡연군에서만 흡연이 대장암의 위험을 증가시킴을 확인하였다. 본 연구 대상자 중 과거흡연군이 현재흡연군에 비하여 총흡연량이 더 많고 (과거흡연군 32.0갑-년, 현재흡연군 26.4갑-년; $p<0.01$), 흡연시작연령이 더 이르다는 (과거흡연군 29.1세, 현재흡연군 32.4; $p<0.01$) 점을 고려하였을 때에 흡연이 대장암 발생위험을 증가시키나, 용량-반응관계로 인하여 이러한 결과를 도출하였음을 예상할 수 있었다. 뿐만 아니라 이러한 결과는 Slattery 등 [16]과 Terry 등 [18]의 연구결과에서도 관찰된 현상인데, 과거흡연자의 경우 건강상의 문제로 금연을 하는 반면 건강한 사람의 경우 금연의 필요성을 느끼지 못하고 계속적으로 흡연습관을 유지할 수 있기 때문으로 생각되었다. 특히 본 연구대상자의 흡연량 분포가 현재흡연군에 비하여 과거흡연군에서 많은 것은 이러한 해석을 뒷받침하는 결과라 생각된다.

이에 직접적인 용량-반응관계를 관찰하였으나 하루평균흡연량이나 총흡연량에서 통계적으로 유의한 용량-반응관계는 확인되지 않았다. 그러나 본 연구결과 선형적인 증가 경향이 관찰되지 않은 점은 흡연과 대장암발생간의 용량-반응관계가 없다고 판단할 근거가 되지 못한다. 하루평균흡연량이 한 갑 이하인 군과 총흡연량이 40갑-년 이하인 군에서 대장암발생위험이 각각 1.73배와 1.56배 증가한 반면, 고용량의 흡연군에서 이러한 위험의 증가가 관찰되지 않았기에 선형적 증가경향이 관찰되지 않았음을 확인할 수 있었는데, 이는 대장암이 흡연으로 인하여 직접적으로 발생하는 암이 아니라는 점으로 해석될 수 있을 것이다. 2002년 IARC에서 발표한 바에 의하면 흡연은 대장암의 직접적인 발암물질로 분류되지 않았다 [23]. 즉, 고용량의 흡연군은 대장암에 비하여 흡연과 직접적인 관련성이 확인된 질환 (관상동맥질환이나 말초혈관폐쇄질환, 뇌혈관질환, 만성폐색성 폐질환, 폐암, 후두암, 구강암, 식도암, 췌장암 그리고 방광암 등)의 발생과 연관되어 코호트 진입 시점 이전에 사망하여 흡연량의 증가에 따른 대장암발생위험의 점추정치가 증가하는 경향을 보이다가, 고용량의 흡연군에서만 그러한 증가경향을 관찰할 수 없는 이유를 설명해준다. 따라서 흡연이 직접적 발암물질로 작용하는 암인 폐암, 식도암, 간암 등이나 심혈관계 질환 등으로 인한 추적관찰 소실의 가능성을 배제할 수 없다. 더욱이 본 코호트의 대상자가 65세 이상의 노인이라는 점은 이러한 해석을 뒷받침한다고 생각된다.

또한 흡연기간이 45년 이하인 군 (aRR=1.51)과 초과인 군 (aRR=2.35)간에 대장암발생위험의 선형적 증가경향 (p for trend=0.01)이 관찰된 결과는 총흡연량에서 관찰되지 않은 용량-반응관계를 지지하는 결과라 생각된다. 이러한 연구결과는 흡연이 특정 변이 등에 영향을 미쳐 대장암의 발생기전 중 초기단계에 작용하며, 대장암이 발생하기까지 35-40년 이상의 시간이 경과하여야 한다는 가설 [11,12]과 함께 고려할 때 흡연 자체는 순수하게 대장암의 초기 발생자로서 작용한 후 그 절대적인 흡연량보다는 대장암으로 진행하기에 충분한 기간효과 유무에 따라 대장암발생위험이 증가한다는 가설을 제시할 수 있을 것이다. 비교적 장기간 추적관찰이 된 코호트 연구에서 흡연과 대장암 발생위험간의 용량-반응관계를 확인한 대표적인 연구 중 미국 재향군인코호트연구 (American Veteran Cohort) [14]는 대장암의 발생위험이 선형적으로 증가함을 확인한 반면, 미국 의사건강연구 (Physicians` Health Study) [17]와 스웨덴 쌍둥이코호트연구 (Swedish Twin Cohort Study) [18], 캐나다 국립유방암검진연구 (Canadian National Breast Screening Study) [19]에서는 비선형적 증가경향이 관찰되었으며 이러한 경향은 본 연구에서도 일치된다. 이러한 결과는 본 연구가 흡연과 대장암의 인과성을 확인하기 위한 목적으로 설계되지 않아 흡연관련 정보의 정확성이 부족한데서 기인하는 것으로 예상된다. 흡연습관은 항시 변화할 수 있으므로, 전체적으로 하루평균 흡연량과 총 흡연기간의 정보를 수집하기 보다는 특정 시기별로 흡연량을 조사하는 것이 더욱 바람직한 방법으로 예상된다.

그러나 하루 평균 흡연량이 비교적 일정하게 유지된다는 보고 [29]와 앞서 언급한 코호트 연구결과들을 종합적으로 생각해 볼 때, 정보 비뚤림에 의한 결과로 해석하기 보다는 흡연관련 질병으로 인한 사망의 영향으로 고려되어야 할 것이다. 아시아인을 대상으로 한 대단위 코호트연구로는 일본 협력코호트연구 (Japan Collaborate Cohort, JACC) [21]와 일본 후생성코호트연구 (Japan Public Health Center-based prospective study, JPHC) [22]가 있으나, 이 두 연구에서 모두 흡연이 대장암의 위험을 증가시킴을 확인하였으나 용량-반응 관계의 관찰에는 실패하였고 본 연구결과와도 일치된 결과다.

흡연시작 연령에 따른 대장암의 발생위험도를 산출한 결과, 20세 미만에 흡연을 시작하는 군이 비흡연군에 비하여 대장암 발생위험이 2.15배 ($p=0.01$) 증가하는 것을 확인하여 흡연시작 연령과의 관련성을 확인할 수 있었다. 흡연이 다환방향족탄화수소와 니트로소아민 등의 다양한 발암물질을 발생함은 주지의 사실이다. 이러한 발암물질은 대장암의 발암과정에 기여하는 것으로 보이며, 이러한 발암과정은 다른 연령 대에 비하여 10대에 왕성하여 당연한 결과이나, 기존의 연구들 [11,12,14]에 비하여 그 위험 증가폭이 약 1.5-2배 큰 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 한국의 높은 흡연율에 기인하는 현상으로 생각된다. 흡연율 변화에 따르는 대장암 발생률의 변화를 관찰한 연구에서, 흡연률의 증가에 따라 대장암의 발생이 증가하는 결과 [9,30]에 기타 선진국에 비하여 약 2배 높은 한국인의 흡연율 [25] 고려 시 타당한 결과로 생각된다.

또한 특별한 건강상의 문제가 없어 흡연

을 지속하는 현재흡연군의 경우 흡연시작 연령이 흡연지속기간이 길어질 것이므로 흡연을 10대에 시작하는 것이 대장암의 위험을 증가시킨다는 결론을 내릴 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는, 우선 관찰기간 동안 발생한 대장암 환자의 수가 적어서 통계적 검정력이 확보되지 않았을 가능성을 고려해야 하겠다. 대장암을 직장암과 결장암으로 구분하여 분석하였을 시에 통계적으로 유의하지 못한 결과가 도출된 것은 이러한 이유 때문으로 생각된다.

대장암과 관련된 여러 위험요인들 중 본 연구에서 고려하였던 연령, 전구성질병, 비만도, 육체적 활동도, 여성호르몬제의 사용, 식생활습관 이외에도 가족력, 대사성질환, 인슐린과 아스피린, 비스테로이드성 소염제 등의 약물사용력 등 본 연구에서 고려하지 않았던 위험요인에 의한 비뚤림이 존재할 수 있다. 또한 비만도에 대한 정보가 건강검진등의 방법으로 직접 측정되지 않았고, 식생활습관에 대한 정보도 신뢰도와 타당성이 검증된 식품섭취빈도조사지를 통하여 얻어진 자료가 아니므로 위험요인의 정보가 왜곡되었을 가능성도 배제할 수 없다. 더욱이 위험요인에 관한 정보의 취득이 설문지를 통하여 얻어졌다는 점에서 부정확한 자료를 얻거나 기억비뚤림이 일어났을 가능성도 있다. 뿐만 아니라, *CYP1A1*이나 *NAT1*, *NAT2* 및 *GSTM1* 등의 유전자를 가질 경우 감수성이 차이로 대장암 발생에 영향을 미칠 것이라는 연구가설이 최근에 제시되었으나 [31,32] 이에 대한 조사가 수행되지 않았다. 본 연구의 대상이 되는 65세 이상의 노인들은 설문조사지의 항목을 자신이 직접 읽고 기록하는데 어려움이 있을 수 있다. 따라서 이 경우에 보호자가 환자를 대신하여 작성하게 됨으로써 참 값과 다른 값을 기입할 가능성이 있으며, 보호자가 관찰하였던 흡연과 음주에 대해서만 기술하게 되므로 실제보다 적게 기록될 수 있다. 그러나 본 연구에서 확인된 대리응답률이 비흡연군과 흡연군에서 유사하고 흡연 관련 항목에서 대리응답자의 응답의 타당도가 높게 나타났으므로 [26], 비록 대리응답으로 인한 비뚤림이 존재한다 하더라도 두 군을 비교하는데 큰 영향을 주지 않았을 것으로 생각된다.

또한 흡연량과 흡연기간에 대한 설문조사에서는 대부분의 대상자가 실제로 자신의 흡연량보다 적게 보고하는 경향이 있다는 연구결과도 있으므로, 설문지에서 확인한 흡연량은 실제 값보다 적을 가능성이 있다. 흡연과 관련된 연구에 있어 최근 들어 생화학적 지표가 사용되기도 하나, 이러한 지표가 개개인의 흡연량을 정확하게 반영할 수는 없기 때문에, 연구대상자가 제공하는 흡연에 관한 정보가 갖는 자체적인 오류는 피할 수 없을 것으로 생각된다.

따라서 보다 신뢰도 높은 자료원을 통하여 교란변수에 대한 자료를 확보할 수 있는 연구가 향후 수행되어야 할 것이며, 대장암의 발생뿐만이 아니라 대장암으로 인한 사망과의 관련성 또한 연구되어야 할 것이다.

요약 및 결론

흡연이 대장암의 발생의 위험을 증가시키는데 예상되는 기전은 대장암의 초기 발암과정에 작용하는 것인데, 본 연구에서는 흡연과 대장암발생간의 용량-반응관계를 관찰한 결과 하루평균흡연량이 한 갑 이하인 군과 총흡연량이 40갑-년 이하인 군에서 대장암발생 위험이 각각 1.73배와 1.56배 증가하였으며, 또한 흡연기간이 45년 이하인 군 (aRR=1.51)과 초과인 군 (aRR=2.35)간에 대장암발생위험의 선형적 증가경향이 관찰되었다. 또한 흡연시작 연령에 따른 대장암의 발생위험도를 산출한 결과, 20세 미만에 흡연을 시작하는 군이 비흡연군에 비하여 대장암 발생위험이 2.15배 증가하는 것을 확인하여 흡연시작 연령과의 관련성을 확인할 수 있었다. 따라서 흡연경험이 대장암의 발생위험을 증가시키며, 흡연상태보다는 흡연량과 흡연기간이 대장암발생위험에 영향을 미친다는 결론은 연령을 불문하고 금연 프로그램이 활성화되어 대장암의 발생을 줄이고, 나아가 사망의 주요 원인인 대장암 발생을 줄임으로서 암으로 인한 의료비용 부담과 사망률을 낮출 수 있을 것으로 생각된다. 더욱이 흡연경험이 대장암에 미치는 기여위험이 선진국의 약 20%보다 더욱 클 것으로 예상되므로 금연프로그램으로 인한 대장암 예방효과는 더욱 효과적일 것으로 기대된다. 따라서 향후 금연프로그램의 활성화와 특히 학생들의 조기흡연 방지시스템이 구축되어야겠다.

참고문헌

1. 통계청. 장래인구추계. 2001
2. 통계청. 사망원인 통계연보. 1983-2003
3. 서울시 지역암등록사업단. 서울시 암발생 통계. 1993-1997
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Tomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. Vol 8. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2003
5. Greenwald P. Colon cancer overview. *Cancer* 1992; 70: 1206-1215
6. Potter JD, Slattey ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545
7. Peipins LA, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenomas. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 273-297
8. Boutron MC, Faivre J, Dop MC, Quipourt V, Senesse P. Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1038-1046
9. Giovannucci E, Martinez ME. Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1717-1730
10. Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 903-910
11. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC, Speizer FE. A prospective study of cigarette smoking and risk of colon adenoma and colon cancer in U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 192-199
12. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willett WC. A prospective study of cigarette smoking and risk of colon adenoma and colon cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 183-191
13. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colon cancer.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 725-731
14. Heineman EF, Zahm SH, McLacughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of us veterans and a review. *Int J Epidemiol* 1995; 59: 728-738
15. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancer other than lung cancers: 28 years` follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Cause Control* 1996; 7: 497-506
16. Slattery ML, Potter JD, Friedman GD, MA K, Edwards S. Tobacco use and colon cancer. *Int J Epidemiol* 1997; 70: 259-264
17. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Christen WG, Hennekens CH. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1178-1181
18. Terry P, Ekbom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2001; 91: 585-587
19. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. *Int J Cancer* 2002; 99: 480-483
20. Limburg PJ, Vierkant RA, Cerhan JR, Yang P, Lazovich D, Potter JD, Sellers TA. Cigarette smoking and colorectal cancer: long-term, subsite-specific risks in a cohort study of postmenopausal women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 202-210
21. Wakai K, Hayakawa N, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Suzuki K, Hashimoto S, Tokudome S, Toyoshima H, Ito Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking and colorectal cancer in a non-Western population: a prospective cohort study in Japan. *J Epidemiol* 2003; 13: 323-332
22. Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1492-1500
23. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Tobacco Smoking and Tobacco Smoke. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002[Vol 83.]
24. 통계청. 보건복지부 금연통계 자료. 2003
25. WHO. Tobacco or Health: A Global Status Report. World Health Organization, 2003
26. Byung-Joo Park, Dae Sung Kim, Hye Won Koo, Jong Myon Bae. Reliability and validity study of a life style questionnaire for elderly people. *Korean J Prev Med* 1998; 31: 49-58 (Korean)
27. Jensen OM. Different age and sex relationship for cancer of the subsites of the large bowel. *Br J Cancer* 1984; 50: 825-829
28. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, Cokkinides VE, Thun MJ. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: The cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2187-2195
29. Slattery ML, McDonald A, Bild D, Caan B, Hilner J, Kacobs D, Liu K. Associations of body fat and tis distribution with dietary intake, physical activity, alcohol and smoking in blacks and whites. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 943-949
30. Ronneberg A, Lund KE, Hafstad A, Lifetime smoking habits among Norwegian men and women born between 1890 and 1987. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 267-276
31. Timersa EW, Kampman E, Bueno de Mesquita HB, Bunschoten A, van Schothorst EM, Kom FJ, Kromhout D. Meat consumption, cigarette smoking, and genetic susceptibility in th etiolocy of colorectal cancer: results from a Dutch prospective study. *Cancer Cause Conrtol* 2002; 13: 383-393
32. Clatey ML, Samowitz W, Ma K, Murtaugh M. Sweeny C, Levin TR, Neuhausen S. CYP1A1, cigarette smoking, and colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 842-852