

흡연과 위암 발생의 관련성에 관한 지역사회 기반의 코호트 연구

김연주¹⁾, 신애선²⁾, 곽진¹⁾, 전재관²⁾, 박수경¹⁾, 강대회¹⁾, 신혜림²⁾, 장성훈³⁾, 유근영^{1,4)}

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 국립암센터 국가암관리사업단 암예방사업부²⁾, 건국대학교 의과대학 예방의학교실³⁾, 국립암센터⁴⁾

Cigarette Smoking and Gastric Cancer Risk in a Community-based Cohort Study in Korea

Yeonju Kim¹⁾, Aesun Shin²⁾, Jin Gwack¹⁾, Jae Kwan Jun²⁾, Sue Kyung Park¹⁾, Daehee Kang¹⁾,
Hai-Rim Shin²⁾, Soung-Hoon Chang³⁾, Keun-Young Yoo^{1,4)}

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea¹⁾; Division of Cancer Prevention, National Cancer Control Research Institute, National Cancer Center, Goyang, Korea²⁾; Department of Preventive Medicine, Konkuk University College of Medicine, Chungju, Korea³⁾; National Cancer Center, Goyang, Korea⁴⁾

Objectives : Gastric cancer is the most common incident cancer in Korea. Although *Helicobacter pylori* infection is the most important risk factor for the development of gastric cancer, cigarette smoking has also been suggested to play an important role in the development of gastric cancer. The objective of this study is to evaluate the relationship between cigarette smoking and gastric cancer risk in a Korean population.

Methods : The study population consisted of 13,785 subjects who had been enrolled in the Korean Multi-Center Cancer Cohort between 1993 and 2002. As of December 2002, 139 incident gastric cancer cases were ascertained through the Korea Central Cancer Registry and the National Death Certificate Database. Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) for gastric cancer were estimated using Cox's proportional hazard model adjusted for age, education, alcohol drinking status and history of gastritis or ulcer.

Results : Significant dose-response relationships were observed between the duration of smoking and the risk of gastric cancer among the male subjects in comparison to non-smokers: men who smoked for 20-39 years had a 2.09-fold (95% CI 1.00-4.38) increase, and those who smoked for more than 40 years had a 3.13-fold (95% CI 1.59-6.17) increase in the risk of gastric cancer ($P_{trend} < 0.01$).

Conclusions : This study suggests that a longer duration of cigarette smoking may increase the risk of gastric cancer development in a dose-response manner in Korean men. The association between smoking and gastric cancer risk in women should be verified in future studies with a larger number of cases.

J Prev Med Public Health 2007;40(6):467-474

Key words : Stomach neoplasms, Smoking, Cohort studies, Korea

서론

암은 우리나라에서 사망원인의 1위를 차지하고 있는 질환이며, 특히 위암은 남성과 여성 모두에서 가장 빈번히 발생하는 암종이다 [1]. 위암의 연령 보정 발생률은 남성에서 10만 명 당 65.6명, 여성에서는 25.8명으로 [1], 우리나라는 일본, 중국과 함께 여전히 전세계적으로 위암 발생률이 높은 국가에 해당된다 [2]. 위암의 위험요인으로는 소금에 절인 음식 등 짠 음식의

섭취, 신선한 야채의 섭취 부족, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염, 만성 위축성 위염 등이 제시되고 있다 [3,4].

국제암연구소(International Agency for Research on Cancer)의 발암물질 분류에 의하면, 담배(tobacco), 구강으로 이용되는 담배 생산품(oral tobacco product), 담배 흡연(tobacco smoking)이 발암물질 1종에 속한 것으로 보고되고 있으며, 폐암을 비롯하여 구강암, 비인후두암, 방광암, 췌장암, 신장암 등의 위험요인으로 간주되고 있다

[5]. 기존 연구결과에 의하면, 흡연자는 비흡연자에 비해서 위암의 발생이 중등도로 증가되는 것으로 생각된다 [6-8]. 우리나라에서는 대규모 전향적 관찰 자료를 이용하여 흡연과 위암의 관련성을 보고한 연구가 있었으며 [9,10], Yun 등은 흡연기간이 길거나 일일 흡연량이 많은 경우 위암의 발생이 증가함을 보고하였다 [10]. 그러나 흡연에 대한 자세한 정보의 결여로 과거 흡연자에서 금연 기간이나 흡연 시작 연령 등에 따른 위암 발생의 위험도를 확인하지는 못하였다. 한편 간접흡연 역시 발암의 주요한 원인인 것으로 여겨지고

있으나 [11], 이를 뒷받침하는 우리나라의 코호트 연구결과는 전무하다.

본 연구는 지역사회 인구를 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 흡연력과 위암 발생의 관련성에 대해 검증하고자 하였다. 특히 흡연에 관련된 정보를 기간 및 강도로 나누고 흡연시작 연령 및 과거흡연자에서 금연한 기간에 따른 정보를 포함한 상세한 흡연 변수들과 위암발생 위험도를 살펴보고자 하였다. 또한 직접흡연력 뿐만 아니라 가정 내 간접흡연에 대한 정보를 함께 고려하여 위암과의 관련성을 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 자료수집

한국인다가관암코호트(Korean Multi-Center Cancer Cohort, KMCC)는 생활습관 요인 및 분자유전학적 요인과 암의 발생에 관한 연구를 하고자 1993년부터 2004년까지 함안, 충주, 울진, 포항 등 전국 4개의 중소도시 및 농촌에서 대상자를 모집하였다 [12]. 모집대상은 해당 지역사회에 거주하는 20세 이상의 여성과 남성이었으며, 설문조사를 통해 인구학적 정보, 흡연, 음주, 신체 활동, 약 복용력, 과거 질환력, 암 가족력 및 여성의 출산력 등에 대한 정보를 수집하였다. 설문조사는 훈련된 설문요원에 의한 직접 설문 방식으로 진행되었다. 또한 표준화된 측정법으로 키, 몸무게, 허리둘레 및 엉덩이 둘레 등 신체계측을 하였다. 모든 대상자는 본인의 자료를 연구를 위해 사용하는 데에 서면 동의하였으며, 연구 설계 및 계획은 서울대학병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

2. 자료분석

본 연구에는 1993년부터 2002년 12월 31일까지 모집된 총 15,783명 중 입적 이전에 암으로 진단 받은 것으로 확인된 자를 제외한 13,790명이 포함되었다. 이 중에서 흡연정보가 수집되지 않은 대상자를 제외하고 최종적으로 13,785명을 대상으로 분석을 시행하였다.

대상자 중 암 발생 여부는 중앙암등록자료 및 통계청의 사망자료를 통해 확인하였다. 위암은 국가 암등록자료와 사망원인조사자료에서 국제질병분류(ICD-10)의 코드명 C16에 해당하는 자로 정의하였다. 2002년 12월 31일을 최종 추적관찰 시점으로 하였을 때 중앙암등록 자료에서 확인된 위암 발생자가 117명, 사망자료에서 위암으로 확인된 자가 22명으로 총 139명이 위암으로 확인되었다.

추적종료시점은 위암이 발생한 경우에는 최초 진단일, 사망 진단서만으로 위암임이 밝혀진 경우는 사망일, 위암 발생 없이 사망한 경우는 사망일, 그 외에는 추적종료시점인 2002년 12월 31일까지로 하였다. 이렇게 계산된 최종 분석대상자의 총 관찰 인년(person-year)은 66,367인년, 관찰기간의 중위수는 5.1년, 최장 관찰기간은 9.6년이었다.

분석에 사용된 위암의 위험요인들은 다음과 같이 범주화하였다. 교육수준은 무학, 1-12년, 13년 이상으로 분류하였으며, 체질량지수(kg/m^2)는 18.5 미만, 18.5-22.9, 23.0-24.9, 25 이상으로, 음주력은 알코올을 전혀 섭취하지 않는 자, 과거에 마셨으나 금주하는 자, 현재 음주자로 나누었다.

흡연에 대한 정보는 흡연상태, 흡연량, 흡연 기간을 조사하였다. 흡연상태는 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 분류하였다. 흡연량에 대한 정보는 갑년(pack-year)과 일일 흡연 개피 수를 사용하였다. 갑년은 과거 흡연자와 현재 흡연자의 경우에 흡연 년수와 일일 흡연한 담배 개피 수를 곱하여 계산하였으며, 범주화는 성별에 따라 다르게 하여 남성은 비흡연자, 20갑년 미만, 20-39갑년, 그리고 40갑년 이상으로 범주화 하였으며, 여성은 비흡연자, 10갑년 미만, 10갑년 이상으로 범주화 하였다. 일일 흡연 개피 수는 남성은 비흡연자, 10개피 미만, 10-19개피, 그리고 20개피 이상의 네 군으로, 여성은 비흡연자, 10개피 미만, 10개피 이상의 세 군으로 범주화 하였다. 흡연 기간에 대한 정보는 총 흡연기간, 흡연 시작 연령, 그리고 과거흡연자의 경우 금연한 기간의 세 변수로 평가하였다. 흡연한 총 기간은 남성에서는 네 군

(비흡연자, 20년 미만, 20-39년, 40년 이상)으로, 여성에서는 세 군(비흡연자, 20년 미만, 20년 이상)으로 분류하였다. 흡연 시작연령은 비흡연자, 25세 이상, 20-24세, 그리고 20세 미만으로 분류하였다. 금연한 기간은 0-3년, 4-15년, 그리고 16년 이상으로 분류하였다. 간접흡연은 가정 내 상태에 대한 정보가 수집되었는데, '간접흡연이 없다', '과거에 있었다', 그리고 '현재 있다'로 조사되었다.

흡연 갑년과 가정 내 간접흡연의 상태를 함께 고려하여 직접흡연과 간접흡연의 조합에 따른 위암의 관련성을 살펴보았다. 이때 갑년은 비흡연자, 10갑년 미만, 10갑년 이상의 세 군으로, 간접흡연은 유(과거나 현재에 노출된 경우)무의 두 군으로 분류하여, 총 여섯 가지의 조합이 생성되었다.

흡연 상태에 따른 일반적 특성의 분포의 차이를 보기 위해 카이제곱검정법이 사용되었다. 각각의 변수와 위암의 발생에 대한 관련성을 살펴보기 위해서 콕스 비례 위험모형을 이용하여 상대위험도(relative risk, RR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, CI)을 산출하였다. 흡연이 위암에 미치는 독립적인 영향을 알아보기 위해 보정된 상대위험도를 산출하였으며, 이때 연령, 교육 수준, 알코올 섭취 상태, 그리고 위궤양 및 위염의 과거력을 보정변수로 하였다. 교육 수준이 결측인 대상자는 독립적인 군으로 분류하여 분석에 포함하였다. 양-반응 관계를 파악하기 위해 경향성의 우도비 검정법(likelihood ratio test for trend)을 이용하여 상대위험도의 경향성을 구하였다. 경향성의 우도비 검정법은 주요 노출 요인을 범주형 변수가 아닌 연속변수로 하고 보정변수를 넣어 수행한 다변수 콕스 비례위험모형의 우도비와 관심 노출 요인 없이 보정변수만 넣어 수행한 다변수 콕스 비례위험모형의 우도비의 차를 구하고, 이를 자유도 1의 카이제곱검정법으로 검정하는 방법이다. 모든 흡연에 관련된 정보는 연속변수의 형태로 수집한 후에 범주화하였기에, 각 범주에 대한 순위를 연속변수로 간주하여 계산하였다. 모든 검정 수준은 1종 오류 0.05의 양측 검정으로 판정하였다. 통계분석은 SAS 소

소프트웨어 버전 9.1 (SAS Institute, Cary, NC)을 사용하였다.

결 과

총 13,785명의 분석 대상자 중에서 63.8%가 비흡연자, 8.5%가 과거 흡연자, 27.7%가 현재 흡연자였다 (Table 1). 남성의 56.2%, 여성의 8.4%가 현재 흡연자였다. 흡연상태에 따른 성별 분포를 살펴보면, 여성이 비흡연자의 83.9%로 다수를 차지하였으며, 상대적으로 과거 흡연자와 현재 흡연자에서는 남성의 비율이 각각 86.8%와 81.9%로 다수를 차지하였다. 금연한 자의 연령대는 60세 이상이 58.5%를 보였으며, 연령 분포와 흡연 상태는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p < 0.01$). 흡연자 및 과거 흡연자에서 보다 높은 교육수준을 보였다 ($p < 0.01$). 음주율은 비흡연자에서 23.5%, 과거 흡연자에서는 56.5%, 현재 흡연자에서는 65.0%로, 흡연자에서 음주자의 비율이 높았다 ($p < 0.01$). 비흡연자에 비해서 흡연자 중에 비만한 사람의 비율이 적었다 ($p < 0.01$). 위염이나 위궤양이 과거력의 경우 연령과 성별을 보정하였을 때 흡연 상태에 따른 통계적 차이를 나타내었다 ($p < 0.01$).

위암 환자 중 남성의 비율은 66.2%, 여성은 22.8%이었다 (Table 2). 여성은 남성에 비해 위암 발생 위험도가 40% 수준이었다 (RR 0.39, 95% CI=0.26-0.58). 연령이 증가함에 따라 위암의 발생이 증가하여 49세 이하를 기준으로 하였을 때, 50-59세에서 4.4배 (95% CI=1.91-10.2), 60-69세에서 9.8배 (95% CI=4.43-21.8), 70세 이상에서 11배 (95% CI=4.63-26.0)를 보였다. 과거 음주자는 비음주자에 비해 위암 발생의 위험이 1.86배 (95% CI=1.05-3.31) 높았다. 그러나 현재 음주자는 비음주자에 비해 유의하지 않은 위암 위험도 증가를 보였다 (RR 1.22, 95% CI=0.83-1.79). 교육 수준, 체질량지수, 위염이나 위궤양의 과거력은 위암의 발생과 유의한 관련성을 보이지 않았다.

남성만을 대상으로 하였을 때, 비흡연자를 기준으로 하여 위암 발생의 위험은 과거 흡연자에서 2.38배 (95% CI=1.12-5.05),

Table 1. Baseline characteristics by smoking status of the subjects recruited in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC), 1993-2002

Characteristics	Never smokers (N=8,795)		Past smokers (N=1,172)		Current smokers (N=3,818)		p value*	p value†
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)		
Sex							<0.01	<0.01
Male	1,420	(16.1)	1,017	(86.8)	3,126	(81.9)		
Female	7,375	(83.9)	155	(13.2)	692	(18.1)		
Age, years							<0.01	<0.01
≤ 49	2,933	(33.3)	270	(23.0)	1,208	(31.6)		
50 - 59	2,590	(29.5)	217	(18.5)	925	(24.2)		
60 - 69	2,436	(27.7)	443	(37.8)	1,151	(30.2)		
≥ 70	836	(9.5)	242	(20.7)	534	(14.0)		
Education, years†							<0.01	<0.01
Never	2,192	(25.2)	224	(19.2)	792	(20.8)		
1 - 12	6,231	(71.7)	892	(76.2)	2,837	(74.5)		
≥ 13	271	(3.1)	54	(4.6)	177	(4.7)		
Alcohol drinking							<0.01	<0.01
Never drinkers	6,568	(74.7)	285	(24.3)	1,060	(27.8)		
Former drinkers	154	(1.8)	225	(19.2)	275	(7.2)		
Current drinkers	2,073	(23.5)	662	(56.5)	2,483	(65.0)		
Body mass index, kg/m ² †							<0.01	<0.01
< 18.5	809	(9.6)	121	(10.7)	437	(11.9)		
18.5 - 22.9	2,894	(34.3)	449	(39.6)	1,716	(46.6)		
23.0 - 24.9	1,877	(22.3)	259	(22.8)	784	(21.3)		
≥ 25.0	2,849	(33.8)	305	(26.9)	742	(20.2)		
History of gastritis or ulcer							0.1	0.01
No	7,448	(84.7)	964	(82.3)	3,228	(84.6)		
Yes	1,347	(15.3)	208	(17.7)	590	(15.4)		

*p values calculated by chi-square test

†p values adjusted for sex and age using Mantel-Haenszel chi-square test. But, P value for age was adjusted for sex, and p value for sex was adjusted for age.

‡ Sum of number of subjects does not match with the total number because subjects with missing value are not shown in this table.

Table 2. Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) for basic characteristics and risk factors for gastric cancer in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC), 1993-2002

Characteristics	Number of subjects	Gastric cancer	
		No.	aRR (95% CI)*
Sex			
Male	5,563	92	1.00
Female	8,222	47	0.39 (0.26-0.58)
Age, years			
≤ 49	4,411	7	1.00
50 - 59	3,732	30	4.40 (1.91-10.2)
60 - 69	4,030	68	9.83 (4.43-21.8)
≥ 70	1,612	34	11.0 (4.63-26.0)
Education, years†			
Never	3,208	42	1.00
1 - 12	9,960	92	1.15 (0.76-1.74)
≥ 13	502	4	1.31 (0.45-3.85)
Alcohol drinking			
Never drinkers	7,913	67	1.00
Former drinkers	654	16	1.86 (1.05-3.31)
Current drinkers	5,218	56	1.22 (0.83-1.79)
Body mass index, kg/m ² †			
< 18.5	1,367	16	0.75 (0.43-1.31)
18.5 - 22.9	5,059	64	1.00
23.0 - 24.9	2,920	25	0.90 (0.56-1.43)
≥ 25.0	3,896	26	0.77 (0.48-1.24)
History of gastritis or ulcer			
No	11,640	118	1.00
Yes	2,145	21	1.03 (0.65-1.65)

*Adjusted relative risks (aRR) by cox hazard proportional model including all variables in Table 2

† Sum of number of subjects does not match with the total number because subjects with missing value are not shown in this table.

현재 흡연자에서 2.38배 (95% CI=1.25-4.51)를 보였다 (P for trend=0.01)(Table 3). 흡연의 강도를 갑년으로 살펴 보았을 때

에 비흡연자를 기준으로, 20갑년 미만이면 발생위험이 2.53배 (95% CI=1.29-4.96), 20-39갑년은 1.36배 (95% CI=0.58-3.19), 40갑

Table 3. Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) for cigarette smoking on the risk for gastric cancer among males in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC), 1993-2002

Characteristics	Person-year	Number of Cases	RR (95% CI) [*]
Smoking Status			
Never smokers	8,086	19	1.00
Former smokers	3,731	19	2.38 (1.12-5.05)
Current smokers	13,612	54	2.38 (1.25-4.51)
<i>p trend</i>			0.01
Intensity of smoking			
Pack-Year			
Never smokers	8,086	19	1.00
< 20	10,296	41	2.53 (1.29-4.96)
20 - 39	4,098	10	1.36 (0.58-3.19)
≥ 40	2,949	22	3.14 (1.54-6.41)
<i>p trend</i>			0.02
Cigarette per day			
Never smokers	8,086	19	1.00
1 - 9	1,835	15	3.45 (1.57-7.58)
10 - 19	2,712	7	1.36 (0.53-3.48)
≥ 20	6,391	27	2.50 (1.26-4.96)
Unreported	6,405	24	2.39 (1.15-4.98)
<i>p trend</i> [†]			0.15
Smoking duration			
Years of smoking			
Never smokers	8,086	19	1.00
1 - 19	3,021	7	1.82 (0.71-4.69)
20 - 39	5,818	18	2.09 (1.00-4.38)
≥ 40	4,024	35	3.13 (1.59-6.17)
Unreported	4,480	13	1.68 (0.74-3.82)
<i>p trend</i> [†]			<0.01
Age at starting smoking			
Never smokers	8,086	19	1.00
≥ 25	3,016	12	2.35 (1.05-5.25)
20 - 24	5,446	28	2.85 (1.44-5.66)
< 20	3,739	15	2.12 (0.99-4.58)
Unreported	5,142	18	1.94 (0.90-4.19)
<i>p trend</i> [†]			0.04
Years since smoking cessation			
Current smokers	13,612	54	1.00
0 - 3	897	6	1.47 (0.62-3.45)
4 - 15	1,033	3	0.25 (0.03-1.78)
≥ 16	1,801	10	1.11 (0.59-2.10)
Never smokers	8,086	19	0.42 (0.22-0.79)
<i>p trend</i>			0.02
<i>p trend</i> [‡]			0.92
Environmental tobacco smoking at home			
Never	19,536	70	1.00
Former	5,532	21	1.14 (0.69-1.90)
Current	361	1	0.93 (0.13-6.80)
<i>p trend</i>			0.68

^{*} Adjusted for age (continuous), education level (Never, 1-12, ≥ 13 yrs), alcohol drinking (never, former, current), and history of gastritis or ulcer (yes or no)

[†] *p*trend calculated by likelihood ratio test for trend excluding the 'unreported' category

[‡] *p*trend calculated by likelihood ratio test for trend excluding never smokers

년 이상은 3.14배 (95% CI=1.54-6.41)였다 (*ptrend* =0.02). 흡연 기간이 증가함에 따라 서도 위암의 발생위험도가 증가하였는데, 비흡연자에 비해서 1-19년 흡연한 경우 위 암 발생 위험이 1.82배 (95% CI=0.71-4.69), 20-39년 흡연한 경우 2.09배 (95% CI=1.00-4.38), 40년 이상은 3.13배 (95% CI=1.59-6.17)로 증가하는 경향을 나타내었다 (*ptrend*<0.01).

비흡연자를 기준으로 하였을 때 흡연 시 작 연령이 25세 이상인 경우는 위암 발생

률이 2.35배 (95% CI=1.05-5.25) 증가하였 고, 20-24세인 경우 2.85배 (95% CI=1.44-5.66)로 증가하였으나 20세 미만에 흡연을 시작한 경우 위험도는 2.12배 (95% CI=0.99-4.58) 증가하였다 (*ptrend*=0.04). 금연 기간에 따른 위암 발생의 위험도는 통계 적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다. 남성에서는 가정 내 간접 흡연과 위암 발 생 간에는 관련성이 관찰되지 않았다.

여성에서는 위암이 총 47건 발생하였으 며 이 중 과거흡연자가 3명, 현재 흡연자

가 5명이었다. 여성에서는 흡연여부와 위 암의 관련성이 관찰되지 않았다 (RR 1.03, 95% CI=0.47-2.29)(Table 4). 흡연량 및 흡연 기간에 따라서도 유의한 관련성이 나타나 지 않았다. 가정 내 간접흡연은 비노출을 기준으로 하였을 때 과거노출에서 여성 위암의 발생위험이 1.46배 (95% CI=0.73-2.91), 현재노출에서는 1.83배 (95% CI=0.75-4.44) 증가하였으나 통계적으로 유의 하지는 않았다 (*ptrend*=0.16).

직접흡연의 양에 따른 가정 내 간접흡연 노출의 여부에 따른 위암의 발생위험도를 살펴본 결과 (Table 5) 남성에서는 비흡연 군, 10갑년 미만의 군, 10갑년 이상의 군 모 두에서 가정 내 간접흡연에 노출된 사람 과 그렇지 않은 사람 간에 유의한 관련성 을 보이지 않았다. 여성에서도 비흡연자 의 경우 가정에서의 간접흡연 노출 여부 가 위암 발생 위험도를 유의하게 증가시 키지 않았으며, 여성 현재 흡연자와 과거 흡연자는 숫자의 제한으로 의미 있는 결 과를 얻기 힘들었다.

고찰

지역사회주민들을 대상으로 흡연과 위 암 발생의 관련성을 알아보기 위해 수행 한 본 연구에서 남성의 경우 과거 흡연자 및 현재 흡연자는 비흡연자에 비해서 위 암의 발생위험이 각각 2.38배 증가함을 보 였다. 남성에서는 흡연기간이 위암 발생 위험도와 명확한 양-반응 관계를 보였다. 여성에서는 위암 발생자 중 흡연자의 비 율이 적어서 검정력 있는 결과의 도출이 어려웠으나, 흡연량 및 흡연기간에 따른 관련성이 유의하지 않았다.

흡연과 위암의 관련성을 알아보기 위한 코호트 연구 결과는 수 편 보고되었다 [8, 13-18]. 10편의 코호트 연구와 30편의 환 자-대조군 연구를 메타분석한 결과 흡연 한 남성에서 위암의 상대위험도는 1.59, 여 성에서는 1.11로 보고하였으며 [8], 기존 연 구에서 흡연이 위암의 발생에 미치는 상 대위험도는 비흡연자에 비해 흡연자에서 1.4 내지 2.6인 것으로 요약된다 [5]. 본 연 구의 상대위험도는 기존의 연구와 매우

유사하다. 또한 남성에서만 흡연과 위암의 발생위험도가 관련성을 보이는 것도 기존 연구와 일치한다.

흡연의 양-반응 관계는 흡연의 강도 또는 흡연기간으로 나누어 살펴보았을 때 흡연의 강도에 해당하는 일일 흡연 개피 수 (cigarettes per day)와 위암의 상대위험도는 10 여 편의 코호트 연구 중 미국 [19]과 노르웨이 [16]에서 수행된 코호트 연구, 그리고 일본에서 수행된 두 편의 코호트 연구의 분석 [15]에서만 선형의 경향성을 보였다. 그 외 10개의 유럽국가를 대상으로 연구한 European Prospective Investigation into cancer and nutrition(EPIC) 코호트와 미국에서 수행된 대규모 코호트인 Cancer Prevention Study II (CPSII)를 비롯한 대부분의 코호트 연구에서는, 일일 흡연 개피 수가 많은 군에서 위암 발생의 상대위험도가 증가하였지만 그 위험도가 범주에 따라 일정한 선형으로 증가하지 않고 마지막 범주에서 위험도가 다소 감소하는 양상을 보였다 [8,13,14]. EPIC에서는 비흡연자의 위암 발생을 기준으로 하였을 때에, 남성에서 일일 1-4개피 흡연시 상대위험도가 1.26, 5-14개피는 1.39, 15-24개피는 2.39, 25개피 이상은 2.01을 보였다 (ptrend=0.11) [14]. CPSII에서는 비흡연 남성을 기준으로 하였을 때에 일일 20개피 미만 흡연시 위암 사망의 상대위험도가 1.66, 20-29 개피는 2.51, 30-39 개피는 2.73, 40 개피 이상은 1.83을 보이고 있다 [13]. 즉, 경향성은 유의하였지만 흡연의 강도가 증가함에 따라 위암의 발생위험도가 선형으로 증가하지

Table 4. Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) for cigarette smoking on the risk for gastric cancer among females in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC), 1993-2002

Characteristics	Person-year	Number of Cases	RR (95% CI)*
Smoking Status			
Never	36,193	39	1.00
Ever	4,745	8	1.03 (0.47-2.29)
Intensity			
Pack-Year			
Never	36,193	39	1.00
< 10	2,519	5	1.36 (0.51-3.47)
≥ 10	2,226	3	0.79 (0.22-2.49)
Cigarette per day			
Never	36,193	39	1.00
< 10	2,277	4	1.05 (0.36-3.01)
≥ 10	2,468	4	1.02 (0.35-2.98)
Duration			
Years of smoking			
Never	36,193	39	1.00
< 20	1,404	4	2.31 (0.82-6.57)
≥ 20	3,341	4	0.65 (0.22-1.88)
Environmental tobacco smoking at home			
Never	13,290	12	1.00
Former	21,957	26	1.46 (0.73-2.91)
Current	5,691	9	1.83 (0.75-4.44)
p trend†			0.16

*Adjusted for age (continuous), education level (Never, 1-12, ≥ 13 yrs), alcohol drinking (never, former, current), and history of gastritis or ulcer (yes or no)

†Trend calculated by likelihood ratio test for trend

않는 점이 본 연구의 결과와도 일치한다. 이는 위암을 해부학적인 위치에 따라 구분하여 분석하지 못하여 위험도가 희석되었거나 [15], 일일 흡연량이 많은 사람의 경우 이미 만성위축성 위염 및 장형 이형성증 등의 전구병변이 발생한 경우가 있어 흡연에 대한 민감성이 떨어진 경우로 해석할 수 있다 [13]. 본 연구에서 흡연 압력이나 흡연 시작 연령에 대해 범주화하였을 때 위험도가 명확한 선형의 관계를 보이지 않음에도 불구하고 상대위험도의 경향성(ptrend)이 유의한 것은, 한 범주 안에 포함된 위암 환자의 수는 적고, 분모인 인년(person-year)의 크기 때문인 것으로 생

각된다.

반면 남성에서 흡연 기간에 대해서는 위암 발생의 위험도가 증가하는 경향성이 잘 나타났다. EPIC에서는 비흡연자를 기준으로 하였을 때, 20년 미만 흡연한 경우 1.17, 40년 이상인 경우 2.58의 상대위험도를 보고하였다. 일본에서 수행된 코호트 연구에서는 비흡연자를 비교군으로 하였을 때, 1-19년 흡연하면 1.41배, 20-24년이면 1.98배, 25년 이상이면 2.15배로 위암의 발생이 증가하는 것을 보고하였다.

우리나라에서도 흡연 상태에 따른 모든 암의 발생 및 사망의 관련성을 규명한 대규모 전향적 연구결과가 발표되었으며, 흡연자에서 위암의 사망이 유의하게 증가

Table 5. Joint association for cigarette smoking (pack-year) and environmental tobacco smoking at home on the risk for gastric cancer in the Korean Multi-Center Cancer Cohort (KMCC), 1993-2002

Exposure		All†				Male†				Female†			
Direct cigarette smoking, Pack-year	Environmental tobacco smoking at home	Person-year	Number of Cases	RR (95% CI)	RR (95% CI)*	Number of cases	RR (95% CI)	RR (95% CI)*	Number of cases	RR (95% CI)	RR (95% CI)*		
Never	Never	18,006	26	1.00	1.00	18	1.00	1.00	8	1.00	1.00		
	Ever	26,274	32	1.65 (0.90-3.04)	1.15 (0.89-1.39)	1	0.68 (0.09-5.31)	0.85 (0.43-1.70)	31	1.74 (0.79-3.78)	1.19 (0.92-1.55)		
< 10	Never	7,358	28	2.26 (1.29-4.11)	1.00	25	2.58 (1.22-5.46)	1.00	3	2.42 (0.63-9.26)	1.00		
	Ever	3,453	12	2.23 (1.07-4.64)	1.01 (0.80-1.28)	10	2.79 (1.13-6.88)	1.06 (0.83-1.37)	2	1.57 (0.33-7.46)	0.89 (0.48-1.63)		
≥ 10	Never	7,463	28	1.67 (0.93-2.99)	1.00	27	2.01 (1.01-4.19)	1.00	1	0.68 (0.08-5.60)	1.00		
	Ever	3,814	13	1.85 (0.91-3.76)	0.99 (0.79-1.24)	11	2.27 (0.95-5.40)	1.97 (0.76-1.24)	2	1.59 (0.33-7.63)	1.18 (0.52-2.68)		

*Adjusted for sex, age (continuous), education level (Never, 1-12, ≥ 13 yrs), alcohol drinking (never, former, current), and history of gastritis or ulcer (yes or no)

†Adjusted for age (continuous), education level (Never, 1-12, ≥ 13 yrs), alcohol drinking (never, former, current), and history of gastritis or ulcer (yes or no)

‡Referred to 'never exposed to environmental tobacco smoking at home' in each category of direct cigarette smoking

하였다 [9,10]. Jee 등 [9]의 연구에서는 흡연자의 위암 사망률이 비흡연자에 비해 1.6배 증가하였고 흡연기간이 증가함에 따라 위암의 사망률이 증가하나, 일일 흡연 개피 수와는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 발생률에 대해서는 자세한 흡연 정보를 다루지 않았다. Yun 등 [10]의 연구에서는 일일 흡연 개피 당 남성의 위암 발생 위험도는 유의한 경향성을 보이지 않은 반면, 흡연 기간에 따른 상대위험도는 기간이 증가함에 따라 상대위험도가 유의하게 증가하는 경향성을 보였다. 한편 Lee [20] 등은 2,681명의 강화도 주민을 12년 10개월 관찰한 코호트 연구에서 77건의 위암 사망자를 분석한 결과 위암과 흡연의 관련성을 찾을 수는 없었는데, 적은 대상자 수와 짧은 관찰 기간으로 인해 연구의 검정력이 떨어져 있을 가능성을 배제하기 어렵다.

본 연구에서는 금연기간과 위암 발생 간에는 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. 일본의 남성을 대상으로 코호트 연구결과를 메타분석한 결과를 살펴보면 [15] 비흡연자를 기준으로 하였을 때에 5년 미만의 금연자에서는 상대위험도가 1.72, 중간범주의 금연기간(5-14년)에서의 상대위험도는 2.08임에 비해 가장 긴 금연기간의 범주(15년 이상)의 상대위험도는 1.31을 보인다. 일본의 연구와 비교하면 본 연구는 과거 흡연자의 수가 많지 않았고 관찰 기간이 짧아 과거 흡연한 위암 건수가 충분치 않았으며, 또한 과거 흡연자 중에서 금연기간이 결측인 대상자들이 분석에서 제외되어서 결과가 안정적이지 못하였다. 뿐만 아니라 흡연 자료가 반복 측정되지 않았으므로 추적 관찰 중에 금연자들이 현재 흡연자로 분석되어 관련성이 희석되었을 가능성이 있다. 흡연 시작 연령과 위암의 관련성을 보고한 연구결과는 한 편 있었는데 [16], 최근 노르웨이에서 보고한 코호트 연구에 따르면 비흡연자에 비교하여 15세 미만에 흡연을 시작한 경우 위암의 상대위험도가 2.60, 25세 이상인 경우 2.04로 흡연시작 연령이 어릴 경우 더 높은 위암 발생위험을 보였다. 흡연과 위암의 관련성을 규명하는 역학적 연구결과들이 앞

으로 더 축적될 필요가 있지만, 50세 이후에 금연하면 전체 암의 발생위험이 반으로 감소하고, 30세 이전에 금연하는 경우 추가적인 전체 암 발생위험이 거의 없다는 British Doctors Cohort의 50년 추적관찰 결과를 고려할 때 1차 예방적 차원에서 금연의 필요성이 강조될 필요가 있다 [21].

우리나라는 여성과 남성의 흡연율에 차이가 커서 여성의 암 발생에 있어서는 간접흡연력이 고려되지 않을 경우 위험도가 과소 추정될 가능성이 있다. 1990년 이전의 60세 이상 인구의 흡연율은 남성에서 70%, 여성에서 30%선으로 보고되었으며, 노령 여성의 흡연율은 남성에 비해 현저히 감소하여 2003년 60세 이상 남성의 흡연율은 41.5%, 여성은 4.5%로 보고되었다 [22]. 본 연구에서는 직접흡연과 간접흡연을 모두 고려한 위암발생의 상대위험도를 추정하였는데, 남성과 여성에서 모두 유의한 관련성을 보이지 않았다. 여성에서는 흡연 여성의 수가 8명으로 매우 적어서 연구의 검정력이 약하였다. 본 연구에서는 간접흡연에 대해서 집안 내 간접흡연에 대한 자료만 수집한 것이 한계였으며, 위암 발생에 있어서 간접흡연의 단독적인 기여도 및 직접흡연과의 교호작용을 규명하기 위해서는 다른 연구 결과가 뒷받침되어야 하겠다.

전세계의 국가별 흡연율과 위암 발생률의 생태학적 연관성을 살펴보면 남성에서 위암 발생률과 흡연율은 양의 상관성이 있는 것으로 유추된다 [23]. 이는 우리나라 남성에서의 높은 위암 발생률이 비교적 높은 *H. pylori* 감염률, 높은 소금 섭취 등의 원인 이외에도 특히 흡연이 주요한 원인이 될 수 있음을 보여주는 것이다. 우리나라 남성의 평균 흡연율은 통계청 [24]과 금연운동협의회 조사 결과 [22] 45.9% 내지 52.2%를 보이고 있어 OECD 국가들 중 여전히 가장 높은 수준에 있지만 [25], 점차 감소하는 추세에 있다. 또한 위암의 발생 건수 역시 감소하는 추세에 있다. 위암의 감소 추세는 생활습관의 변화에 기인한 이유가 클 것으로 생각되나 흡연율과의 연관성 역시 완전히 배제할 수 없으며 추후 관찰되어야 할 것이다.

다 암종과 마찬가지로 흡연은 발암물질을 혈액 내에 노출시킴으로써 위암의 발생에 기여할 수 있다. 한편, 삼키는 침이나 기관지 분비물에 묻은 담배물질이 직접적으로 위에 전달되어 점액층에 DNA 부가체(DNA adduct)가 축적되어 위암 발생의 원인이 되는 것으로도 생각된다 [26,27]. 또한, 흡연은 위액과 펩신 분비를 유도하거나 십이지장 담즙염의 역류를 일으켜 위 점액층에 손상을 유도함으로써 위암의 전구병변인 만성 위축성 위염 등의 발생을 야기하고, 이로써 위암이 발병할 수 있는 것으로 생각된다 [28].

*H. pylori*는 위의 상피세포 내층에 기생하며 강한 산성에서 생존하고, 위궤양의 원인으로 알려져 있으며, 위암 발생의 위험요인으로 생각되고 있다 [29]. 흡연과 위암의 관계에 있어서 *H. pylori* 감염이 교란변수나 효과변경인자로 작용할 수 있다는 가설 하에 수 편의 연구 결과가 발표되었으나 그 결과가 일치하지 않았으나 [5], 근래 두 편의 환자-대조군 연구 결과, *H. pylori*에 감염된 군에서 감염되지 않은 군보다 흡연과 위암 간의 대응위험도가 더 큰 것으로 보고되었다 [30,31]. 그 이전은 니코틴에 의해서 세포 내의 수포화에 의한 독성 활동이 증가됨으로써 *H. pylori*의 병리학적 영향이 증대되는 것으로 설명하고 있다 [32]. *H. pylori*에 의한 위염에 있어서 비흡연자와 비교하였을 때에 흡연자에서 더 심한 위염이 유발되는 것으로 미루어 볼 때 [33], 흡연이 *H. pylori*와 상호작용을 하여 위암의 발병에 관여하리라 추정할 수 있다. 뿐만 아니라 흡연이 위암의 전구병변인 만성 위축성 위염 및 장형 이형성증의 위험요인이 되고, 흡연의 강도가 높아짐에 따라 이들 병변의 경과가 심해진다는 보고가 있어 [34], 흡연이 위암 발생에 인과적으로 작용할 수 있다는 근거가 되고 있다. 흡연과 위암의 관계에 있어서 cytochrome P-450, Glutathione S-Transferase M1(GSTM1) 등 유해물질 대사에 관여하는 효소의 유전자의 교호작용에 대한 연구 결과가 보고되고 있다 [35,36]. 흡연과 위암의 관련성에 있어서 위암의 해부학적 위치에 따라 그 위험도에 차이가 있음을

보고하고 있다. 대부분의 연구에서는 위체부암에 비해서 위분문부암에서 더 높은 상대위험도를 나타내었으나 [14,16,37,38], 일본에서 수행된 코호트 연구 [15]에서는 위강(antrum)에서만 흡연의 강도에 따라 위암의 발생위험이 증가하였다. 일본의 연구는 위암의 상세정보를 암등록자료로부터 수동적으로 추적 관찰하여 얻음으로써 분류 비뚤림에 의해 위암의 해부학적 위치에 대한 정보가 부정확하게 수집될 수 있음을 고려해야 할 것이다.

본 연구의 장점들은 전향적 코호트 연구로써 질병발생 이전에 노출 관련 정보 수집함으로써 시간적 전후관계가 분명하다는 것이다. 흡연 및 모든 정보는 직접 설문 및 표준화된 측정법을 이용하여 수집함으로써 정보 비뚤림을 최소화하였다. 흡연에 관한 정보가 상세하여 흡연의 기간과 강도에 대한 정보를 다양하게 분석하고, 양-반응 관계를 검정할 수 있다는 것이다. 또한 많은 역학적 연구에서 수집하지 않았던 흡연 시작 연령과 금연기간에 대한 정보를 확보하여 위암 발생과의 관련성을 살펴본 것이다. 또한 기존 연구에서 거의 고려하지 못하였던 간접흡연에 대한 정보를 함께 분석하여 직접흡연과의 관련성을 살펴봄으로써 현실적으로 노출되는 흡연과의 관련성에 접근하고자 하였다. 음주력 및 위염이나 위궤양의 병력, 그리고 사회경제적 수준의 지표로서 교육수준을 보정함으로써 흡연에 대한 독립적인 위험도의 크기를 추정하였다는 것이다.

단점으로는 과거 회상을 통해 노출정보를 획득함으로써 회상 비뚤림이 발생할 가능성을 배제할 수 없다는 것이다. 노출 정보가 반복 수집되지 않았기 때문에 설문 시점 이후에 현재 흡연자가 과거 흡연자로 분류될 수 있으나 알 수 없어서 분류 비뚤림이 발생할 가능성 또한 배제할 수 없다. 비교적 큰 대상자 수를 모집했지만, 여러 변수 간의 조합을 만듦으로써 각 층에 해당하는 대상자 수가 적어졌고, 이로써 결과가 불안정해졌다. 이는 관찰기간이 증가하면 다소 극복될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 여성의 위암 발생 건수가 적었기 때문에 대규모 여

성집단에서 추후 연구가 수행될 필요성이 있다. 간접흡연에 대한 효과를 가정 내로만 국한하여 살펴보아서 간접흡연의 영향이 과소 평가 되었을 우려가 있다. *H. pylori* 감염을 분석에 고려하지 못하여 흡연의 독립적인 영향을 추정하지 못한 점 및 이들 간의 교호작용을 파악하지 못한 점도 단점이 된다. 부위별(위분문부, 위체부, 위강), 암의 세포학적 특징별(선암, 편평상피세포암, 소세포암 등), 그리고 조직학적 분류(미만형이나 장형)에 따라 결과를 층화 분석 한다면 더욱 상세한 결과를 도출할 수 있었을 것이다. 추후 관찰기간이 증가하여 더욱 많은 대상수가 확보되고, 국가 자료를 이용하여 병기에 관련된 정확한 정보를 수집할 수 있다면 유용한 결과가 도출될 수 있을 것으로 판단된다.

요약하면 본 연구에서 흡연은 남성에서 위암의 발생을 증가시키며, 그 기간이 길고 강도가 클수록 발생위험이 더욱 증가하는 것으로 나타났다. 금연한 군은 흡연 군보다 위암의 발생위험이 적은 것으로 나타나서 금연은 위암 발생의 예방에 있어서 간과될 수 없다. 한편 위암에 대해서 직접흡연과 함께 간접흡연의 효과에 대한 추구관찰 연구가 필요하며, 위암 예방 지침을 마련하는 데에 도움이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, Noh HI, Pisani P, Park JG, Ahn YO, Lee SY, Lee CW, Woo ZH, Lee TY, Choi JS, Yoo CI, Bae JM. Nationwide Cancer Incidence in Korea, 1999~2001; First result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat* 2005; 37(6): 325-331
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5 version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004
3. Gonzalez CA, Sanz JM, Agudo A. Risk factors for gastric cancer. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20(5): 239-247
4. Gwack J, Shin A, Kim CS, Ko KP, Kim Y, Jun JK, Bae J, Park SK, Hong YC, Kang D, Chang SH, Shin HR, Yoo KY. CagA-producing *Helicobacter pylori* and increased risk of gastric cancer: A nested case-control study in Korea. *Br*

- J Cancer* 2006; 95(5): 639-641
5. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC Monograph Vol. 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: IARC; 2004
6. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004; 7(1): 9-16
7. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(3): 281-291
8. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72(4): 565-573
9. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control* 2004; 15(4): 341-348
10. Yun YH, Jung KW, Bae JM, Lee JS, Shin SA, Park SM, Yoo T, Huh BY. Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(1): 15-24
11. Hemminki K, Jiang Y. Cancer risks among long-standing spouses. *Br J Cancer* 2002; 86(11): 1737-1740
12. Yoo KY, Shin HR, Chang SH, Lee KS, Park SK, Kang D, Lee DH. Korean Multi-center Cancer Cohort Study including a biological materials bank (KMCC-I). *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; 3(1): 85-92
13. Chao A, Thun MJ, Henley SJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. *Int J Cancer* 2002; 101(4): 380-389
14. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107(4): 629-634
15. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: A pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2004; 112(6): 1049-1055
16. Sjdahl K, Lu Y, Nilsen TL, Ye W, Hveem K,

- Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007; 120(1): 128-132
17. Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, Baba S. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: Seven-year follow-up of the JPHC study Cohort I. Japan Public Health Center. *Am J Epidemiol* 1999; 150(11): 1201-1207
18. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7(5): 497-506
19. McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: A 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995; 60(2): 190-193
20. Lee SG, Nam CM, Yi SW, Ohrr HC. Cigarette smoking, alcohol and cancer mortality in men: The Kangwha Cohort Study. *Korean J Prev Med* 2002; 35(2): 123-128 (Korean)
21. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455): 1519
22. Korea Association of Smoking & Health. Smoking Status of Korean Adults[cited 2007 June 27]. Available from URL:http://www.kash.or.kr/user_new/pds_view.asp (Korean)
23. Shafey O, Dolwick S, Guindon GE, editors. Tobacco Control Country Profiles. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2003
24. Korea National Statistical Office. Report on the Social Statistics Survey. Korea National Statistical Office; 2006 (Korean)
25. OECD: OECD Health Data 2006. Paris: OECD; 2006
26. Dyke GW, Craven JL, Hall R, Garner RC. Smoking-related DNA adducts in human gastric cancers. *Int J Cancer* 1992; 52(6): 847-850
27. Endoh K, Leung FW. Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: A review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology* 1994; 107(3): 864-878
28. Lanas A, Hirschowitz BI. Influence of smoking on basal and on vagally and maximally stimulated gastric acid and pepsin secretion. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(3): 208-212
29. IARC. IARC Monographs on the Carcinogenic Risks to Humans IARC Monograph Vol 61: Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon: IARC; 1994
30. Siman JH, Forsgren A, Berglund G, Floren CH. Tobacco smoking increases the risk for gastric adenocarcinoma among Helicobacter pylori-infected individuals. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(2): 208-213
31. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: Case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control* 2000; 11(4): 363-371
32. Cover TL, Vaughn SG, Cao P, Blaser M. Potentiation of Helicobacter pylori vacuolating toxin activity by nicotine and other weak bases. *J Infectious Dis* 1992; 166(5): 1073-1078
33. Shimoyama T, Everett SM, Fukuda S, Axon ATR, Dixon MF, Crabtree JE. Influence of smoking and alcohol on gastric chemokine mRNA expression in patients with Helicobacter pylori infection. *J Clin Pathol* 2001; 54(4): 332-334
34. Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, Xu GW, Fraumeni JF, Blot WJ. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(16): 1261-1266
35. Katoh T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, Ookuma R, Bell DA. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 1996; 17(9): 1855-1859
36. Gao C, Takezaki T, Wu J, Li Z, Wang J, Ding J, Liu Y, Hu X, Xu T, Tajima K, Sugimura H. Interaction between cytochrome P-450 2E1 polymorphisms and environmental factors with risk of esophageal and stomach cancers in Chinese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(1): 29-34
37. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12): 1424-1433
38. Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Hamajima N, Hirose K, Nakamura S, Kodaera Y, Kito T, Tominaga S. Influence of habitual smoking on gastric cancer by histologic subtype. *Int J Cancer* 1999; 81(1): 39-43