

궐련 흡연이 폐암과 후두암 발생에 미치는 영향

김희진^{1,2} · 김소영³ · 양연수^{1,2}
정금지^{1,2} · 이선미³ · 지선하^{1,2*}

¹연세대학교 보건대학원
국민건강증진연구소, ²연세대학교
보건대학원 역학건강증진학과,
³국민건강보험공단 건강보험연구원

The Impact of Cigarette Smoking on the Incidence of Lung and Laryngeal Cancer

Heejin Kimm^{1,2}, So Young Kim³, Yeun Soo Yang^{1,2}, Keum Ji Jung^{1,2}, Sunmi Lee³,
Sun Ha Jee^{1,2*}

¹Institute for Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, ²Department of Epidemiology and Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, ³Health Insurance Research Institute, National Health Insurance Service, Wonju, Korea

Background: Smoking has been identified as the most substantial risk factor for lung and laryngeal cancer; however, research on their histological classification remains scarce. Therefore, our research team conducted a prospective cohort analysis to investigate the relationship between smoking and incidence of small cell lung carcinoma, lung squamous cell carcinoma, lung adenocarcinoma, and laryngeal squamous cell carcinoma.

Methods: This study investigated a prospective cohort of 159,844 participants included in The Korean Cancer Prevention Study-II who visited 18 nationwide health examination centers for screening purposes from 2004 to 2013. Incidence of cancer and chronic diseases among the study participants was confirmed by linking their data with those published in the National Cancer Center registry and National Health Insurance Service. After excluding cases with missing smoking duration and pack-years, the final cohort comprised 141,679 individuals. Using Cox proportional hazards models adjusting for sex, age, and alcohol consumption, relative risks for lung and laryngeal cancer according to histological subtype were calculated based on smoking duration and pack-years, along with attributable risks.

Results: Mean follow-up period for the 141,679 participants was 12.9 years (standard deviation 1.6), accumulating a total of 1,827,451 person-years. Among current smokers, 19.7% had smoked for less than 30 years with at least 20 pack-years, whereas 9.4% had smoked for 30 years or more with at least 20 pack-years. Among all the participants, 741 developed lung cancer, with an incidence rate of 42.8 per 100,000 person-years. Histological subtypes included small cell lung carcinoma (43 cases), pulmonary squamous cell carcinoma (133 cases), pulmonary adenocarcinoma (489 cases), and laryngeal squamous cell carcinoma (45 cases). The relative risk of incident cancer among current smokers who had smoked for over 30 years with more than 20 pack-years was 41.2 (95% CI, 5.5-310), 28.4 (95% CI, 11.4-70.9), 4.4 (95% CI, 2.9-6.8), and 6.8 (95% CI, 2.2-21.2) times greater among those with small cell lung cancer, pulmonary squamous cell carcinoma, pulmonary adenocarcinoma, and laryngeal squamous cell carcinoma, respectively, than among never smokers. Their attributable risks for cancer incidence were 97.5%, 96.4%, 77.2%, and 85.3%, respectively.

Conclusion: This study provides evidence that smoking is a potent risk factor for lung cancer incidence, specifically for small cell lung cancer and pulmonary squamous cell carcinoma, wherein smoking contributes to over 96% of the risk.

Key Words: Smoking; Lung cancer; Histological type; Attributable risk

접수일 : 2024년 4월 18일
수정일 : 2024년 6월 17일
승인일 : 2024년 6월 19일

*교신저자: 지선하
연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과, 국민건강증진연구소
E-mail: jsunha@yuhs.ac

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9519-3068>

Copyright © 2024 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

배 경

쉼련 흡연(이하 흡연)은 폐암과 후두암 발생에 가장 중요한 위험요인으로 보고되어왔지만, 세포조직학적 하위군 분류에 따른 연구는 드물다.(1) 각 암종에서 조직학적 특성에 따른 하위군별로 흡연 노출에 따른 기여위험도 및 기여위험분율은 서로 다르므로, 구분하여 판단할 수 있는 정보가 필요하다. 이는 위험 노출 정도를 정량적으로 측정함으로써 예방 대책을 마련하기 위한 기초가 되며, 소송이나 업무상 질병에 대한 인과성 평가에도 필요하다.(2)

폐암은 세포조직학적으로 크게 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)과 소세포 폐암(small cell lung cancer)의 두 가지 유형으로 이분되며, 비소세포폐암은 폐 샘암종(adenocarcinoma), 편평세포암종(편평상피세포암, squamous cell carcinoma), 대세포암(large cell carcinoma), 기타암으로 분류된다.(3)

후두암(laryngeal cancer)은 대부분 편평세포암종(squamous cell carcinoma)이며, 다른 유형은 매우 적다. 김상윤 등은 원발성 후두악성종양 356명의 사례를 분석한 결과, 편평세포암종이 348건(97.8%)을 차지했으며, 다른 8건은 우상암종(verucous carcinoma), 악성림프종, 미분화암종, 선상낭성암종(adenoid cystic carcinoma), 미분류 육종(sarcoma)이었음을 보고하였다.(4)

국민건강보험공단(원고)과 담배회사(피고: KT&G, BAT코리아, 필립모리스코리아) 간 흡연피해 손해배상 청구소송(담배소송) 진행 당시, 질병 예방과 건강증진을 학회의 핵심적 가치로 삼고 있는 대한예방의학회와 한국역학회는 '대한예방의학회·한국역학회 담배와 폐암 소송 관련 특별위원회(이하 특별위원회)'를 발족하여 검토 의견을 제시한 바 있다. 이 때 특별위원회는 흡연과 폐암 간 인과성 평가를 위해서는 인구집단을 대상으로 산출된 기여위험도가 아닌 '흡연 노출 여부에 따른' 기여위험도와 기여위험분율을 적용해야 함을 주장하였다. 담배소송 대상 질환인 소세포 폐암, 편평상피세포 폐암, 후두암 발생에 대한 현재 흡연의 상대위험도는 각각 21.7, 11.7, 5.4였으며, 이에 대한 각각의 기여위험분율은 95.4%, 91.5%, 81.5%로 산출되었다. 이를 통해 세포조직학적 분류를 통해 산출한 상대위험도 및 기여위험분율은 아닌 전체 폐암에 대한 흡연의 상대위험도(2.5-5.0) 및 기여위험분율(53-70%)보다 높다고 밝혔다.(5)

특별위원회의 위와 같은 조직학적 유형별 발생 위험도 값은

한국인 대상 전향적 코호트 연구로부터 산출되었다. 이러한 소세포 폐암, 편평상피세포 폐암 발생 위험은 국민보험공단 코호트 자료를 이용하여 한국인 남성 437,976명을 6년간 추적 결과로, 폐 샘암종의 경우 흡연의 상대위험도는 2.1이었다.(6) 또한 후두암에 대해서는 한국인 암 예방 연구(National Health Insurance System-Korean Cancer Prevention Study, NHIS-KCPS) 코호트 1,212,906명을 9년 추적한 분석에서 남성 현재 흡연자에서의 후두암 발생의 비교위험도는 5.4, 사망의 비교위험도는 6.5로 보고되었다.(1)

단, 후두암에 대해서는 조직학적 유형에 따른 위험도 산출은 아니므로, 추가로 상세 분석이 필요하며, 보건, 의학, 사회적 구에 부응하여 각 질환에 대해 흡연 노출로 인한 위험도를 지속적으로 최신화할 필요가 있다. 이에 한국인 암 예방 연구-II(KCPS-II) 전향적 코호트를 통해 흡연과 소세포폐암, 폐 편평세포암종, 폐 샘암종, 후두 편평세포암종 발생에 대한 최근의 비교위험도 및 기여위험도를 분석, 제시함으로써 흡연과 폐암, 후두암의 인과성에 대한 확고한 근거를 제공하고자 한다.

방 법

1. 연구대상

한국인 암 예방 연구(KCPS-II)는 2004-2013년에 전국 18개 건강검진센터를 방문한 159,844명에 대해서 서면동의서를 받았고, 이들의 암 발생을 국립암센터 암등록자료와 국민건강보험공단 자료와 연계하여 공동연구를 진행 중이다. 이 중 폐암 유병자, 흡연 상태, 흡연량, 흡연 기간, 음주 상태 등의 결측 사례를 제외하고 분석에 사용한 최종 대상자는 141,679명이었다(그림 1). 이 연구는 국립암센터로부터 2020년까지 확인된 암 발생자 12,563명 중에서 담배와 폐암 소송에 대상인 3개 암종(소세포 폐암, 폐 편평세포암종, 후두 편평세포암종)을 중심으로 흡연과의 관련성을 분석하였다. 이 연구는 연세의료원 세브란스 병원 연구심의위원회의 승인(4-2011-0277)을 받았다.

2. 흡연분류

연구 대상자의 흡연력은 비흡연, 과거 흡연, 현재 흡연으로 구분하여 분류하였다. 구조화된 설문지(담배를 피우십니까? : 피운다/피우다 끊었다/전혀 피운 적이 없다)를 통해 흡연력을 조사하였을 때 비흡연자로 응답한 대상자 중 흡연량 혹은 흡연 기간에 대해서 응답을 한 경우는 일정 기간 동안 담배를 피웠거나,

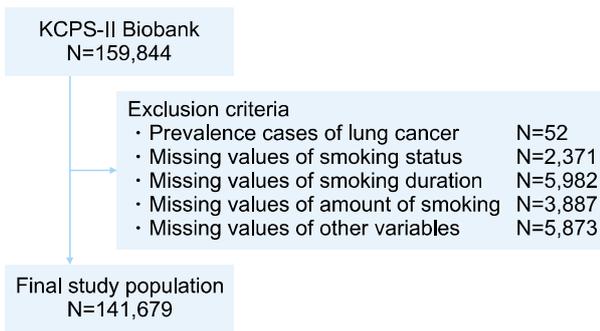


Figure 1. Flow chart of study population.

하루 일정량 담배를 피웠으나 현재는 안 피운다고 응답한 경우이다. 따라서 이 연구에서는 이들을 과거 흡연자로 재분류하였다.

이 연구는 대상자를 비흡연, 과거 흡연, 현재 흡연으로 나눈 후 과거 흡연과 현재 흡연 각각에서 흡연 기간을 30년 전후로 나누고, 흡연 갑년을 20갑년 전후로 나누어 총 9개 군으로 분류하였다.

조직학적 유형 분류에 대한 용어는 의학용어 제6판을 기준으로 하였다.(7)

3. 비교위험도와 기여위험도 계산

이 연구에서 분류한 9개의 흡연력 군 각각에서 폐암이나 후두암에 대한 발생률을 구하고, 비흡연자 대비 8개의 흡연력 군에서 각각의 비교위험도를 제시하였다. 이때 연령, 성, 음주력 여부를 통제된 상태에서 비교위험도(relative risk, RR)를 구하였다. 이 연구에서 흡연군에서의 기여위험도(attributable risk, AR)는 다음과 같은 공식으로 추정하였다.

$$AR = \frac{RR - 1}{RR}$$

통계모형은 Cox 비례위험모형을 사용하였고 모든 분석은 SAS 9.4 version을 사용하였다.

결 과

연구대상자 141,679명의 평균 추적 기간은 12.9년이었고, 추적 인년의 합은 1,827,451인년이었다. 연구 기간 동안 발생한 폐암은 741명이었고, 10만 인년당 발생률은 40.5명이었다. 폐암을 조직학적 분류로 나눈 결과 소세포 폐암 49명, 폐 편평세포암종 133명, 그리고 폐 샘암종 489명이었다. 전체 후두암은 51

Table 1. General characteristics of the KCPS-II cohort study participants.

	Male (N = 84,976)	Female (N = 56,703)
	Mean (SD)	
Age, year	41.8 (9.8)	41.0 (11.3)
Smoking status, %		
Never smoker	23.1	92.6
Ex smoker	30.0	3.6
Current smoker	46.9	3.8
Ex smoker		
Amount of smoking	13.9 (9.0)	8.5 (7.4)
Duration of smoking	15.4 (9.1)	8.4 (7.0)
Pack-year	11.8 (12.0)	4.2 (6.2)
Current smoker		
Amount of smoking	15.8 (8.2)	9.2 (9.5)
Duration of smoking	18.6 (8.6)	11.2 (7.4)
Pack-year	15.3 (11.9)	5.9 (10.5)
Drinking status, %		
Non drinker	6.0	33.0
Ex drinker	8.3	16.4
Current drinker	85.7	50.6

Abbreviations: SD, standard deviation.

명이었고, 후두 편평세포암종은 45명이었다.

구조화된 설문지로서 흡연력을 조사하였을 때 전체 141,679명 중 비흡연자는 78,973명으로 55.74%였다. 그러나 비흡연자 78,973명 중 6,842명 8.6%는 흡연량 혹은 흡연 기간에 대해서 응답을 하였다. 즉, 담배를 일정기간 동안 하루 일정량을 피웠으나 현재는 안 피운다고 응답한 경우이다. 따라서 이 연구에서는 이들을 과거 흡연자로 재분류하였다.

표 1은 연구대상자의 일반적 특성을 보여주고 있다. 코호트 구축 당시 연구대상자의 평균 나이는 41.5세(표준편차 10.4세)였다. 흡연력에서 현재 흡연자는 남자 46.9%, 여자 3.8%였다. 평균 흡연량은 과거 흡연자의 경우 13.5개비, 현재 흡연자의 경우 15.4 개비였다. 평균 흡연 기간은 과거 흡연자의 경우 14.9년, 현재 흡연자의 경우 18.2년이었다. 흡연량과 흡연 기간은 과거 흡연자와 현재 흡연자 모두 여자보다 남자에서 많았다. 평균 흡연갑년은 과거 흡연자의 경우 11.2갑년, 현재 흡연자의 경우 14.8갑년이었다. 음주력은 현재 음주자가 남자 85.8%, 여자 50.6%로 남자가 높았다.

표 2는 흡연력별 전체 폐암, 폐 샘암종, 그리고 후두암에 대한 발생위험도를 보여주고 있다. 흡연력은 과거 흡연자와 현재 흡연자에서 30년 흡연 여부와 20갑년 흡연 여부에 따른 폐암과 후

Table 2. The risk of lung cancer and laryngeal cancer incidence by smoking status.

	Never smoker	Ex smoker (n=27,570)				Current smoker (n=41,978)			
		< 30 years		≥30 years		< 30 years		≥30 years	
		< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs
Total participants	72,131	21,724, 78.8%	3,406, 12.3%	629, 2.3%	1,811, 6.6%	28,627, 68.2%	8,266, 19.7%	1,141, 2.7%	3,944, 9.4%
Sum of person years	927,207	283,586	44,396	8,042	22,713	369,661	107,309	14,750	49,788
Lung cancer									
Events	254	80	39	16	63	66	42	24	157
HR* (95% CI)	1.0	1.5 (1.1-2.1)	3.1 (2.1-4.5)	3.3 (1.9-5.7)	4.5 (3.2-6.3)	1.9 (1.3-2.6)	2.8 (1.9-4.2)	3.3 (2.1-5.2)	6.6 (5.0-8.7)
Adenocarcinoma (among lung cancer)									
Events	206	64	24	11	35	44	25	15	65
HR* (95% CI)	1.0	1.6 (1.1-2.2)	2.6 (1.6-4.2)	3.3 (1.7-6.4)	3.6 (2.4-5.6)	1.5 (1.0-2.2)	2.1 (1.3-3.4)	2.9 (1.6-5.1)	3.9 (2.7-5.6)
Laryngeal cancer									
Events	6	8	4	1	5	6	7	0	14
HR* (95% CI)	1.0	1.9 (0.6-5.8)	3.3 (0.9-12.1)	1.9 (0.2-16.7)	3.3 (1.0-11.5)	3.0 (0.8-10.6)	6.9 (2.1-23.4)	-	6.1 (2.2-16.8)

Abbreviations: PYs, pack years; HR, hazard ratio; CI, confidential interval.

*Adjusted for sex, age and drinking status.

두암에 대한 발생위험도를 보여주고 있다. 즉, 연구대상의 현재 흡연자 중에서 흡연 기간이 30년 미만이고 20갑년 이상인 현재 흡연자는 19.7%였고, 흡연 기간이 30년 이상이고 20갑년 이상인 현재 흡연자는 9.4%였다. 전체 폐암의 경우 비흡연자에 비해 30년 이상 흡연하였고 20갑년 이상 흡연한 현재 흡연자에서 비교위험도가 6.6배였다. 같은 비교에서 폐 샘암종은 3.9배, 전체 후두암은 6.1배로 각각 높았다. 표 2를 보면 비흡연자에서 발생한 전체 발생수 254명 중 폐 샘암종이 206명으로 비흡연자 전체 폐암의 81.1%가 샘암종이었다.

전체 후두암의 경우는 발생자 수가 적어서 추정된 비교위험도의 신뢰구간이 넓은 것이 연구의 제한점이 되었다.

표 3은 남자에서 폐암과 후두암의 조직학적 유형별 췌관 흡연에 대한 발생위험도를 보여주고 있다. 가장 특이할만한 한 결과는 소세포 폐암이었다. 즉, 약 13년 추적기간 동안 비흡연자 19,615명 중에서 소세포 폐암은 단 1명만이 발생하였고, 연령 교정 발생률은 10만 인년당 0.2명 이었다. 즉 10만명에 1명도 안되는 위험도로 극히 낮았다. 반면에 30년 이상 흡연하였고 20갑년 이상 흡연한 현재흡연자 3,910명 중에서 소세포 폐암은 17명이 발생하였고 10만 인년당 발생률은 10.1명 이었다. 이는 연령과 음주력을 교정한 후 비교위험도는 41.2 (95% 신뢰구간,

5.5-310)였다.

같은 방법으로 비교했을 때 폐 편평세포암종의 경우 비교위험도가 28.4였고, 후두 편평세포암종은 6.8, 폐 샘암종은 4.4였다. 이들 흡연자에서 암 발생의 기여위험도는 소세포 폐암 97.5%, 폐 편평세포암종 96.4%, 후두 편평세포암종 85.3%, 폐 샘암종 77.2%였다.

고 찰

이 연구는 2004-2013년 전국 18개 종합검진센터에서 건강 검진을 목적으로 내원한 159,844명으로 구축된 전향적 코호트 연구를 통해 코호트 구축 당시 조사되었던 흡연력을 재조정하여 분류하였다. 비흡연자 중 흡연 기간과 흡연량에 응답한 대상자를 과거 흡연자로 분류하여 과거 흡연자가 비흡연자로 분류되었을 가능성을 배제하였다. 그리고 이에 따른 암 발생률을 구한 후 비흡연자 대비 흡연군의 비교위험도를 산출하였고, 이를 이용하여 흡연군에서의 기여위험도를 산출하였다. 이러한 연구 결과 비흡연자 대비 30년 이상 흡연하고 20갑년 이상 흡연한 현재흡연자에서 소세포 폐암의 발생위험이 41.1배 높았고, 이들의 기여도 위험도는 97.5%였다.

Table 3. The risk of lung cancer and laryngeal cancer incidence by smoking status in men.

	Never smoker	Ex smokers (n=25,526, 100%)				Current smoker (n=39,835, 100%)			
		< 30 years		≥30 years		< 30 years		≥30 years	
		< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs	< 20 PYs	≥20 PYs
Total participants	19,615	19,779	3,354	603	1,790	26,641	8,184	1,100	3,910
Sum of person years	250,551	258,429	43,756	7,729	22,434	344,064	106,247	14,256	49,368
Lung cancer									
Events	254	80	39	16	63	66	42	24	157
Incident rate*	12.6	22.3	48.3	42.9	97.1	57.0	96.9	49.4	95.4
HR [†] (95% CI)	1.0	1.5 (1.1-2.1)	3.1 (2.1-4.5)	3.3 (1.9-5.7)	4.5 (3.2-6.3)	1.9 (1.3-2.6)	2.8 (1.9-4.2)	3.3 (2.1-5.2)	6.6 (5.0-8.7)
Small cell carcinoma (among lung cancer)									
Events	1	2	2	1	7	4	5	2	17
Incident rate*	0.2	0.9	2.8	2.6	7.0	2.0	21.6	5.8	10.1
HR [†] (95% CI)	1.0	3.0 (0.2-33.1)	10.7 (1.0-118)	11.7 (0.7-189)	26.5 (3.2-217)	11.4 (1.2-111)	29.6 (3.2-270)	17.3 (1.6-192)	41.2 (5.5-310)
Squamous cell carcinoma (among lung cancer)									
Events	5	3	8	3	18	11	14	7	62
Incident rate*	2.0	0.5	13.2	10.1	18.7	19.8	47.8	14.8	41.1
HR [†] (95% CI)	1.0	0.9 (0.2-3.9)	8.3 (2.7-25.7)	5.8 (1.4-24.4)	11.7 (4.3-31.5)	8.5 (2.8-25.9)	21.7 (7.4-63.3)	11.0 (3.5-34.8)	28.4 (11.4-70.9)
Adenocarcinoma (among lung cancer)									
Events	33	59	23	9	35	41	25	15	65
Incident rate*	8.5	18.4	29.3	26.0	68.3	24.9	48.5	28.8	37.9
HR [†] (95% CI)	1.0	2.0 (1.3-3.0)	3.0 (1.7-5.1)	3.1 (1.5-6.5)	4.0 (2.5-6.5)	2.0 (1.3-3.3)	2.8 (1.6-4.7)	3.5 (1.9-6.5)	4.4 (2.9-6.8)
Laryngeal cancer									
Events	5	8	4	1	5	6	7	0	14
Incident rate*	1.7	3.4	4.3	3.4	4.8	2.2	3.4	0	7.9
HR [†] (95% CI)	1.0	2.0 (0.6-6.1)	3.4 (0.9-11.6)	1.9 (0.2-16.6)	3.3 (1.0-11.6)	3.3 (0.9-11.8)	7.5 (2.2-25.8)	-	6.2 (2.2-17.3)
Squamous cell carcinoma (among laryngeal cancer)									
Events	4	7	3	1	5	5	7	0	12
Incident rate*	1.5	2.6	3.6	3.4	4.8	1.6	3.4	0	6.8
HR [†] (95% CI)	1.0	2.3 (0.7-8.0)	3.3 (0.7-15.0)	2.4 (0.3-21.6)	4.1 (1.1-15.5)	4.0 (1.0-16.5)	10.9 (2.9-41.2)	-	6.8 (2.2-21.2)

Abbreviations: PYs, pack years; HR, hazard ratio; CI, confidential interval.

*Age-adjusted incidence rate; [†]Adjusted for sex, age and drinking status.

이 연구의 이전 연구와의 차이점은 크게 두 가지로 볼 수 있다. 첫 번째는 비흡연자의 정의에 있다. 자기응답 설문지로 조사한 흡연력에서 비흡연자라고 응답한 대상자 중, 다음 설문에서 흡연량 혹은 흡연 기간에 대해서 응답한 경우는 과거 흡연자로 정의하였다. 이 연구에서 비흡연자 78,973명 중 6,842명(8.6%)는 흡연량 혹은 흡연 기간에 대해서 응답을 하였다. 즉, 담배를 일정한 기간동안 하루 일정량을 피웠으나 현재는 안 피운다고 응답한 경우라고 판단된다. 실제로 이 군은 비흡연자와 비해서 높은 위험도를 가지고 있었다. 즉, 6,842명을 제외한 72,131명에

서 10만인년당 폐암 발생률은 27.4명 이었고, 6,842명에서 10만인년당 폐암 발생률은 34.8명로서 약 1.3배 높은 위험도를 가지고 있었다. 이들 6,842명이 비흡연자에 포함될 경우 비흡연자의 위험도가 증가하게 되고, 비흡연자대비 흡연자에서의 폐암 비교위험도가 낮아지는 원인이 된다.

둘째는 이번 연구는 흡연군을 과거 흡연과 현재 흡연군으로 나누어 후 흡연 기간 30년 여부, 20갑년 여부에 따라 8개의 군으로 나누어 분석하였다. 기존의 연구는 비흡연자 대비 과거 흡연자, 현재 흡연자에 대해서 비교위험도를 산출하고, 부가적으로 흡연

량에 따라, 흡연 기간에 따라 비교위험도를 산출하는 것이었다. 그러나 이 연구에서는 30년 이상 흡연을 하고 20갑년 이상을 흡연한 군은 흡연 위험이 매우 높은 것이라는 가설을 검증하고자 하였다. 실제 연구 결과 이 대상자의, 소세포 폐암의 비교위험도는 41.2, 편평상피세포 폐암은 28.4로 매우 높은 것을 확인할 수 있었다.

그동안 보고된 흡연과 폐암에 대한 역학적인 연구 결과를 보면 한국인을 포함하여 동양인에서 서양인에 비하여 관련성이 낮다는 보고가 많았던 것이 사실이다. 이를 설명하는 가능한 가설로 첫째, 흡연의 유형이 동아시아에서 늦었다는 점이다. 서양의 경우 1, 2차 세계대전을 가지면서 1930년대부터 쉐련 담배를 생산하기 시작하였으나 동양의 경우 그보다 약 30년 늦은 1960년 이후부터 담배가 유행하기 시작한 것으로 보고된 바 있다.(1) 두 번째, 동양인에서 피우는 담배는 필터사용이 많았고, 니코틴이나 타르함량이 적었다는 보고도 있다. 그러나 이것은 니코틴에 중독되면, 일정량 담배를 피우려는 현상이 있어서 순한 담배인 경우 흡연량이 오히려 많아진다는 보고가 있다. 세 번째, 동서양인에 유전적인 차이가 있을 수 있다는 이론이다. 유전적인 배경에 있어서 인종 간의 차이가 있다는 이론으로서 아직 이에 대한 연구는 충분하지 않은 것으로 알려져 있다. 네 번째, 동양인에 있어서 비흡연자의 위험도가 높다는 이론이다. 연구자 입장에서 보면 가장 설득력이 있는 이론으로 생각된다. 관련 연구로서 2008년에 동서양의 13개 코호트와 22개 암등록 자료를 통합하여 분석한 결과 동양인의 코호트에서는 서양인에 비해 비흡연자의 사망률이 높았다는 연구보고가 있었다.(8) 이번 연구에서도 비흡연자의 특성을 보면 현재 담배를 안 피운다(non-smoke)는 개념과 평생 한 개비 담배도 안 피웠다(never smoker)는 개념이 혼재되어 조사되고 있음을 알 수 있었다. 역학적인 연구에서는 평생 동안 한번도 담배를 안 피운 개념으로 연구를 해야 할 것이다. 혹은 평생 담배를 안 피우거나 적어도 평생 100개비 미만을 피우는 경우를 비흡연자로 정의하는 것도 타당할 것으로 보인다.

이번 연구에서 비흡연자 대비 현재 흡연자에서 폐암에 대한 발생위험도가 비흡연자 응답을 보정하지 않은 원래 흡연력에서 비흡연자 대비 현재 흡연자의 폐암에 대한 비교위험도는 4.3 (95% 신뢰구간, 3.3-5.6)이었다. 반면에 비흡연자 응답에서 과거 흡연의 특성을 가진 대상자를 제외한 후 같은 분석을 한 결과 폐암에 대한 비교위험도는 5.6 (95% 신뢰구간, 4.1-7.8)으로 증가하였다.

이는 2005년 한국역학회지에 발표된 한국인 흡연과 사망위험에 대한 11년 추적 연구결과(9)와 비교할 만 하다. 남자의 경우 비흡연대비 담배를 피우는 경우 폐암에 걸릴 비교위험도는 4.6 (95% 신뢰구간, 4.09-5.33)이었다. 같은 비교에서 후두암의 경우 비교위험도 6.5 (95% 신뢰구간, 3.31-12.12)였다. 그러나 영국에서 발표되었던 Doll과 Pete의 연구를 보면 20년 추적된 연구에서 흡연이 폐암에 주는 비교위험도가 8.0인데 반해,(10) 40년 추적연구에서는 비교위험도가 14.9 (11)로 40년 이상의 추적 기간의 연구결과에서 비교위험도가 증가되었다. 본 연구결과와 비교위험도와 직접비교는 어렵지만, 여전히 우리 연구의 비교위험도가 낮은 상태이다. 또한, 최근 증가하고 있는 폐 샘암종의 경우, 필터를 비롯한 담배제품 특성과 관련되어 있다는 가설이 제기되어, 연령을 비롯한 대상자 특성에 따른 심층 분석이 요구된다.(12) 앞으로 이러한 부분에 대한 장기적인 추적을 포함하여 지속적인 연구가 필요한 상태이다.

본 연구에서는 조직학적 유형에 따른 상이한 위험도를 분석하였다. 이러한 세포조직학적 분류는 전통적으로 병변에 대한 생검(biopsy) 조직을 현미경으로 관찰한 병리학적 소견에 따라 구분되어 왔으나, 2004년 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 돌연변이 폐 샘암종에서 표적치료제가 효과적임이 밝혀진 후, 최근에는 다양한 유전자 변이에 따라 보다 세밀한 분류와 맞춤 치료를 고려하는 정밀의료(precision medicine) 접근이 활발하다.(3) 향후 연구에서는 흡연 노출 위험도 산정에 있어서도 조직학적 유형 외에 유전자 변이와 같은 각 질환의 예후 결정 요인을 활용하는 접근을 고려해 볼 필요가 있다.

결론적으로 이 연구는 흡연은 폐암 발생의 강력한 위험요인이라는 근거를 제시하였다. 특히 소세포 폐암과 폐 편평세포암종은 흡연의 기여도가 96% 이상을 차지할 정도로 높았다.

감사의 글

이 연구는 서울시 산학연클러스터(10526), 보건복지부 보건 의료기술연구개발사업(HI14C2686), 국립암센터 암정복추진 연구개발사업(Grant No. 2019E341000)의 지원으로 이루어 졌음.

요 약

연구배경: 췌관 흡연은 폐암과 후두암 발생에 가장 중요한 위험 요인으로 보고되어왔지만, 세포조직학적 분류에 따른 연구는 드물다. 이에 연구팀은 전향적 코호트 분석으로 흡연과 소세포폐암, 폐 편평세포암종, 폐 샘암종, 후두 편평세포암종의 관련성을 알아보았다.

방법: 2004년부터 2013년까지 전국 18개 건강검진센터에 검진목적으로 방문한 159,844명의 대상으로 구축된 전향적 코호트인 한국인 암 예방 연구(Korean Cancer Prevention Study, KCPS)-II를 이용하였다. 연구대상자들의 암과 만성질환 발생은 국립암센터 암등록자료와 국민건강보험공단 자료를 연계하여 확인하였다. 흡연량, 흡연 기간, 결측 사례를 제외하고 최종 대상자는 141,679명이었다. 성, 연령, 음주력을 통제된 상태에서 비흡연자 대비 흡연자의 흡연 기간과 흡연감년에 따라 폐암과 후두암의 조직학적 유형별 비교위험도(relative risk, RR)를 Cox 비례위험모형으로 산출하고, 기여위험도를 계산하였다.

결과: 최종 분석 대상자 141,679명의 평균 추적 기간은 12.9년(표준편차 1.6)이었고, 총 인년(person-year)의 합은 1,827,451 인년이였다. 연구대상의 현재 흡연자 중에서 흡연 기간이 30년 미만이고 20년이상인 현재 흡연자는 19.7%였고, 흡연 기간이 30년이상이고 20년이상인 현재 흡연자는 9.4%였다. 전체 대상자 중, 폐암 발생수는 741명이었고, 10만 인년당 발생률은 42.8명이였다. 폐암을 조직학적 분류로 나눈 결과 소세포 폐암 43명, 폐 편평세포암종 133명, 폐 샘암종 489명, 그리고 후두 편평상피세포암종은 45명 이었다. 비흡연자 대비 흡연기간 30년 이상이면서 20년이상인 현재 흡연자의 암 발생 비교위험도는 소세포 폐암 41.2배(95% 신뢰구간, 5.5-310), 폐 편평세포암종 28.4배(95% 신뢰구간, 11.4-70.9), 폐 샘암종 4.4배(95% 신뢰구간, 2.9-6.8), 그리고 후두 편평세포암종은 6.8배(95% 신뢰구간, 2.2-21.2)였다. 이들 흡연자에서 암 발생의 기여위험도는 소세포 폐암 97.5%, 폐 편평세포암종 96.4%, 폐 샘암종 77.2%, 후두 편평세포암종 85.3%였다.

결론: 이 연구는 흡연은 폐암 발생의 강력한 위험요인이라는 근

거를 제시하였다. 특히 소세포 폐암과 폐 편평상피세포암종은 흡연의 기여도가 96% 이상을 차지할 정도로 높았다.

중심단어: 흡연; 폐암; 조직학적 유형; 기여 위험도

References

- 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): 341-8.
- Myong JP, Kim H, Lee K, Chang SH. Trends in the of epidemiological perspectives on the causality of occupational diseases. *J Korean Med Assoc*. 2018; 61(8): 466-73.
- Park H, Kang JH. Precision Medicine in Head and Neck Cancer. *Korean J Head Neck Oncol*. 2023; 39(1): 1-9.
- Kim SY, Ham EK. Pathological study of malignant tumors of larynx. *K. J. Path*. 1986; 20(3): 313-21.
- Ad-hoc Committee of the Korean Society for Preventive Medicine and the Korean Society of Epidemiology on Tobacco Lawsuits. Joint Statement of the Ad-hoc Committee of the Korean Society for Preventive Medicine and the Korean Society of Epidemiology on Tobacco Lawsuits on the causal link between tobacco smoking and lung cancer. *J Prev Med Public Health*. 2015; 48: 119-31.
- Yun YH, Lim MK, Jung KW, Bae JM, Park SM, Shin SA, et al. Relative and absolute risks of cigarette smoking on major histologic types of lung cancer in Korean men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(9): 2125-30.
- Korean Medical Association. English-Korean, Korean-English Medical Terminology, 6th edition, 2020.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med*. 2008; 5(9): e185.
- Jee SH, Jo IH, Yun JE, Park JY, Sull JW, Ohrr HC, Lee SY, Yoon YS, Samet JM, Kim IS. Smoking and cause of death in Korea: 11 years follow-up prospective study. *Korean Journal of Epidemiology*. 2005; 27(1): 182-90.
- Doll R, Pete R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976; 2: 1525-36.
- Doll R, Pete R, Wheatley K, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1994; 309: 901-11.
- Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol*. 1996; 26(2): 199-211.