

한국인 다기관 암 코호트의 현황과 전망

KMCC 코호트 연구회

(발표 : 서울대학교 의과대학 유근영)

암 역학(Cancer Epidemiology)은 암의 원인과 자연사를 연구하고 암 예방에 관한 정보를 제공해 주는 연구분야이다. 암 역학의 연구방법론 중 코호트 연구는 1940년대에 들어서 수행된 British Doctor's Study 이래 암 발생 위험요인에 관해서 가장 신뢰성 있는 결과를 제공해주는 방법론으로 자리를 잡고 있다. 이후 지금까지 수많은 코호트 연구가 수행되어 오고 있으며, 이를 통하여 암의 원인이나 예방 전략에 관한 결정적 연구결과를 제공하여 왔음은 주지의 사실이다. 그러나 코호트 연구에서도 그 연구방법은 시대에 따라 변천하여 왔는데, 폭로 여부 측정을 위해 기존의 의무기록이나 설문 조사의 한계점을 극복하려는 노력이 그 한 예이고, 또한 질병위험도 추정에 관한 연구 디자인이나 통계 분석론도 계속 변화해 왔다. 특히 1970년대 후반에 들어서면서부터는 폭로 정보의 정확성을 제고시키기 위해 혈청을 이용하는 코호트 연구가 시작되었으며, 1990년대에 들어서에는 한 걸음 더 나아가 개인의 숙주 감수성이나 유전적 소인을 반영하는 생체감시지표를 코호트 연구에 이용함으로써 고전적 코호트 연구의 단점을 상당 부분 극복하는 새로운 연구방법으로 자리를 잡기 시작하고 있다.

1960년대 이후 우리 나라 국민의 주요 사인은 암을 포함하여 서구형으로 이미 변화하고 있으며, 암은 사망원인의 1-2위를 차지하기에 이르렀음은 주지의 사실이다. 우리 나라에서도 연간 8만 여명의 암 환자가 새로이 발생하여 5만 여명이 사망하는 매우 심각한 지경에 이르렀다. 그럼에도 불구하고 국내에는 암 연구를 목적으로 구축된 코호트는 매우 드물다. 그나마 남녀를 포함한 일반 지역주민을 대상으로 충분한 수를 확보하면서, 직접 설문에 의한 포괄적 기저 정보를 확보하고, 연구개시 단계에서 암 환자를 색출-제외시키면서, 향후 연구에 필요한 조직은행(tissue bank)을 확보하고 있는 코호트는 거의 없다.

국내 예방의학 교수들로 구성된 「KMCC 연구반」은 이와 같은 목적을 달성하기 위하여 「한국인 다기관 암 코호트(Korean Multi-center Cancer Cohort, KMCC 코호트)」를 1993년부터 구축하여왔는데, 국내는 물론 국제적 경쟁력을 확보하고 향후

암 원인에 관한 연구를 선도하기 위해 미래지향적으로 설계된 대규모 암 코호트 연구 구조적이다.

경기도 연천지역(1993년)을 시작으로 하여 경남 함안지역(1993년부터), 충북 충주시 일원(1996년부터), 경남 기장-고리지역(1993년부터), 경북 울진 및 포항 지역(1994년부터), 그리고 경기도 가평군(1997년) 등에 거주하는 지역주민을 대상으로 다기관이 공동의 프로토콜을 가지고 구축한 KMCC 코호트는 현재까지 전국 7개 기관이 참여하였는데, 서울의대, 동아의대, 건국의대, 경희의대, 인제의대, 동국의대, 그리고 국립암센타가 각각 해당지역에서 코호트 연구를 수행하고 있다. 이 코호트는 연구조사 내용에 따라 두 가지로 구성되어 있는데, 설문조사/체격검사/임상검사로 이루어지는 기반조사(baseline survey)는 물론 향후 연구에 필요한 생체시료은행(biologic materials bank)을 구축하고 있는 [KMCC 코호트 - I]과 기반조사만 수행된 [KMCC 코호트 - II]로 대별된다.

KMCC 코호트의 연구대상은 일정 지역에 거주하는 지역주민 중 해당 지역사회에서 수행되는 암 선별검진사업에 참여하는 주민으로 35세 이상 성인이면 남·녀 모두 입적 기준에 포함된다. 대상지역은 전형적인 농·어촌지역 주민과 더불어 도시지역 주민도 1/2 이상 차지하는 특성이 있다.

본 KMCC 코호트는 기존의 코호트에 비해 다음과 같은 장점을 가진다. ① 일반 지역주민을 대상으로 하기 때문에 연구결과의 일반화가 용이하다는 특성뿐만 아니라, ② 연구 개시단계에서 임상검사 및 특수 암 검사를 통해 암 환자를 선별하여 엄밀한 의미에서 암이 없는 정상인(cancer-free cohort)만을 연구대상으로 하였다는 점은 전 세계 어느 코호트 보다는 앞선 장점이라 하겠다. 이를 위해 지역사회 조사를 통해 암 선별검진사업을 모든 지역에서 직접 수행하였는데, 참여한 연구대상 중 일반 임상검사나 종양표지자 검사 결과 암이 의심되거나 의사의 진찰에 의해 혹은 설문조사 항목 중 고위험군이라 판단된 암 의심자는 모두 해당 대학병원으로 후송하여 암 확진검사를 받도록 조치하였다. 그 결과 전체 대상의 0.1%에 해당하는 암 유병 환자를 선별하여 연구대상에서 제외할 수 있었다.

KMCC 코호트의 장점 중의 다른 하나는 ③ 기저 정보(baseline information)로서 암 발생과 관련된 다양한 종류의 위험요인에 관한 자료를 암 발생 이전시점에 포괄적으로 직접 수집하였다는 점인데, 설문조사는 사전에 훈련된 의대 혹은 간호대 학

생을 이용하여 직접면접을 통해 수집하면서 동시에 면접 당일 전화면접을 통해 결손자료를 재확인하는 등 자료 수집에 완벽을 기하도록 노력하였다. 신체계측 지수로 신장, 체중, 복부 및 둔부 둘레, 그리고 일부에 대해서는 체지방 성분을 측정하여 기저정보로 삼았다. 혈액검사, 간기능검사, 지질검사, 소변검사, 대변검사(일부) 등 임상검사는 암 환자를 선별하고 동시에 암 발생의 기저정보로서 이용하기 위해 모든 대상에 대하여 적용하였으며, 종양표지자 검사는 임상적 진찰결과 암이 의심되는 사람에 대해서만 적용하였다.

KMCC 코호트의 가장 큰 장점은 ④ 향후 10년 혹은 그 이후에 예상되는 특정 암에 관한 새로운 가설을 분자 역학적으로 규명하기 위한 장치를 설계 당시 미리 반영하여 미래지향적으로 구축하였다는 점이다. 이를 위하여 연구 개시단계에서 모든 연구대상으로부터 혈액과 소변을 채취하여 성분세포(plasma, WBC buffy coat, RBC clots)들을 분리·저장하는 생체시료은행(biological materials bank)을 구축함으로써 향후 국제적 경쟁력이 있는 분자역학적 선단 연구를 수행할 수 있는 여지를 만들었다. 암의 원인은 물론 개인의 숙주 감수성이나 유전적 소인을 반영하는 생체 감시지표를 분석하는 연구는 조직은행이 구비된 코호트에서만 가능하다. 이 생체시료은행은 1997년에 이미 WHO 산하 국제암연구기구(IARC) 조직은행 리스트에 등록된 바 있다.

1993년부터 구축되기 시작한 KMCC 코호트는 2001년 현재 25,000여명에 대한 완전한 설문조사/신체계측/임상검사 자료와 15,000명 이상의 생체시료를 냉동·보관하고 있으며, 추적 연인원도 이미 10만인·년을 상회하고 있다. 또한 ⑤ 이들 코호트 대상자 개개인을 장기간 추적·관찰하는 암 발생 감시체계를 구축하고 있는데, 의료이용자료와 암등록자료 그리고 사망자료와의 통합 전산검색(record-linkage)을 통해 암 환자를 색출하는 능동적 감시체계와 더불어 지역사회 단위에서 전화면접 및 직접 조사를 통해 추가로 암 발생환자를 색출하는 능동적 감시체계를 동시에 가동 중에 있다. 2000년 12월 현재 새로이 발생한 암 환자 150여명을 이미 확인하였으며, 이러한 감시활동은 매년 계속될 예정이다.

향후 1-2년 동안 연구대상을 확대·추적하여 충분한 수의 암 환자를 확보하게 되면 본 KMCC 코호트를 통해 새로운 암 원인에 관한 가설을 한국인을 대상으로 분자역학적으로 증명할 수 있을 것으로 기대된다. 소변내 아플라톡신과 간암 발생에 관한 상해 코호트 연구나 *H. pylori*와 위암에 관한 HMO 코호트 연구에서 불

수 있듯이 코호트내 환자-대조군(nested case-control study within the cohort) 연구방법론은 관찰대상의 질병 발생이전에 수집된 조직은행이 구비된 코호트에서 특히 유용하다.

KMCC 코호트 연구진은 국내 및 미국·일본 등에서 개최된 주요 해외학회에서 이 코호트 구축현황을 발표한 바 있으며, 2001년 4월초에는 미 국립암연구소 암 유전역학과(Division of Cancer Epidemiology and Genetics) 연구진으로부터 조직은행과 역학적 설문조사 데이터베이스를 갖춘 세계 주요 암 코호트의 하나로 채택되어 국제학술지를 통해 국제적으로 소개될 예정에 있다. 이 논문에서는 암 원인에 관한 코호트 연구의 중요성과 더불어 생체조직은행을 이용한 유전체 역학연구의 기여도를 소개하게 되는데, 유방암 연구로 유명한 미국의 Nurses' Health Study를 비롯한 미국 내 10개 코호트와 더불어, 식이요인과 암에 관한 코호트로 유명한 유럽의 EPIC 연구, 스웨덴, 핀란드, 이태리, 호주의 암 코호트 각 1개, 그리고 동양권에서는 중국의 상해 코호트, 일본의 후생성 코호트와 더불어 한국에서는 본 KMCC 코호트 연구가 유일하게 포함되어 있다.

코호트 연구를 수행하기 위해서는 많은 연구인력과 연구비가 소요된다. 1992년 서울대학교병원의 지원에 의해 처음 시작된 KMCC 코호트는 그 동안 여러 기관의 연구비 지원에 의해 현재에도 진행되고 있다. 연구비 지원뿐만 아니라 해당 지역민·관 조직의 적극적 행정지원도 코호트 구축에 필수적 요소이다. 한편, 생체시료은행 등 미래 분자역학적 연구를 위한 구축 시료의 종류나 보관 기술 등은 미국 국립암연구소의 협력·자문으로 이루어졌다. 본 KMCC 코호트는 앞으로 2-3년동안에도 계속 추가로 구축될 예정에 있으며, 향후 수 년 내에는 기존의 코호트 지역 외에 몇 개 지역이 추가로 선정될 예정에 있다. 특히 국립암연구소와 유기적인 협력하에 향후 우리 나라 암 연구를 대표하는 조직으로 확대될 전망에 있다.