

# 흡연, 음주, 폐결핵과 폐암 발생 위험에 관한 코호트 연구

배지숙<sup>1)</sup>, 곽진<sup>1)</sup>, 박수경<sup>1)</sup>, 신혜림<sup>2)</sup>, 장성훈<sup>3)</sup>, 유근영<sup>1,2)</sup>

서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>, 국립암센터<sup>2)</sup>, 건국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3)</sup>

## Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: The Korean Multi-center Cancer Cohort Study

Jisuk Bae<sup>1)</sup>, Jin Gwack<sup>1)</sup>, Sue Kyung Park<sup>1)</sup>, Hai-Rim Shin<sup>2)</sup>, Soung-Hoon Chang<sup>3)</sup>, Keun-Young Yoo<sup>1,2)</sup>

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1)</sup>, National Cancer Center<sup>2)</sup>,  
Department of Preventive Medicine, Konkuk University College of Medicine<sup>3)</sup>

**Objectives :** The aim of this study was to evaluate the roles of cigarette smoking, alcohol consumption, tuberculosis, and their interactions in the risk of lung cancer in a Korean cohort.

**Methods :** The study subjects comprised 13,150 males and females aged above 20 years old. During the follow up period from 1993 to 2002, 79 lung cancer cases were identified by the central cancer registry and the national death certificate database. Information on cigarette smoking, alcohol consumption and the history of physician-diagnosed tuberculosis was obtained by interview. Indirect chest X-ray findings were also evaluated to ascertain tuberculosis cases. Cox proportional hazard models were used to estimate relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) after adjusting for age and gender.

**Results :** Cigarette smoking was statistically significantly associated with an increased risk of lung cancer [for current smokers, RR = 2.33 (95% CI = 1.23 - 4.42) compared to non-smokers]. After further adjustment for cigarette

smoking, both alcohol consumption and tuberculosis showed no statistically significant association with the risk of lung cancer [for current drinkers, RR = 0.80 (95% CI = 0.48 - 1.33) compared to non-drinkers] [for tuberculosis cases, RR = 1.17 (95% CI = 0.58 - 2.36) compared to non-cases]. There was no statistically significant interaction between cigarette smoking and alcohol consumption (p-interaction = 0.38), or cigarette smoking and tuberculosis (p-interaction = 0.74).

**Conclusions :** Although cigarette smoking was confirmed as a risk factor of lung cancer in this cohort study, this study suggests that alcohol consumption and tuberculosis may not be associated with the risk of lung cancer.

*J Prev Med Public Health 2007;40(4):321-328*

**Key words :** Smoking, Alcohol drinking, Tuberculosis, Lung neoplasms, Cohort studies

## 서론

폐암은 전세계적으로 호발하는 암종으로써 높은 발생률뿐만 아니라 높은 사망률을 가져오는 암종으로 잘 알려져 있다. 세계적으로 볼 때 폐암의 발생률 및 폐암으로 인한 사망률은 전체 암종 중에서 1위를 차지하고 있다 [1]. 국내 암발생률 조사에 따르면 폐암은 남성에서는 위암에 이어 두 번째, 여성에서는 위암, 유방암, 대장암, 자궁경부암에 이어 다섯 번째로 높은 발생 수준을 보이고 있으며, 사망률에 있

어서도 남성에서는 1위, 여성에서는 2위를 차지하는 암종이다 [2].

현재까지의 역학적 연구들은 폐암 발생과 흡연과의 인과성에 대한 근거들을 비교적 일관되게 제시하고 있다. 흡연은 단일 인자로서 폐암 발생의 위험을 증가시키는 주요 인자이며, 폐암 발생률 및 사망률의 증가 및 감소 추이는 흡연율의 증가 및 감소와 밀접하게 관련되어 있다 [3]. 흡연은 생활 습관을 조절함으로써 폐암 발생의 위험을 감소시킬 수 있다는 점에서 예방적 차원의 중요성이 강조되고 있으며,

따라서 금연사업은 폐암 관리사업의 중요한 부분을 차지하고 있다. 한편 흡연 이외의 알려진 폐암의 위험 요인으로는 대기 오염, 라돈, 석면과 같은 직업환경적 요인, 식이 요인 등이 포함된다 [4].

흡연과 함께 음주는 생활 습관 요인으로 여러 암종에서 발생 위험을 증가시키는 요인으로 알려져 왔으며, 폐암 발생에 있어서도 흡연의 영향과는 독립적으로 폐암의 위험을 증가시킬 것이라는 가설이 제기되어 왔다. 음주와 폐암 발생의 관련성에 대한 역학적 연구들에서는 폐암 발생의 주요 인자인 흡연의 영향을 배제하기 위하여 비흡연자들에서 음주가 폐암에

미치는 영향을 평가하는 등의 방법을 통해 음주가 흡연과는 독립적으로 폐암 발생의 위험을 증가시킬 것이라는 역학적 근거를 제시하고자 하였다. 그러나 현재까지의 연구들에서는 음주가 폐암 발생의 위험을 증가시킨다는 것에 대한 일치된 연구 결과들이 보고되지 않고 있는 실정이다 [5-7].

한편 폐암 발생에 대한 역학적 연구들은 기존의 폐질환과 폐암 발생과의 관련성에 대한 가능성을 제시하는 연구 결과들을 보고하고 있다 [8-16]. 천식, 폐렴, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐결핵 등과 같은 기존의 폐질환이 폐암 발생의 위험을 증가시킬 것이라는 가설이 제기되면서 많은 연구에서 이들 간의 관련성을 밝히고자 하였다.

결핵은 전세계적으로 높은 질병 부담을 가진 감염성 질환으로써 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)와 관련된 발생률 증가 및 다제내성(multi-drug resistance, MDR) 결핵의 증가 등의 문제를 해결하기 위한 국제적 차원에서의 관리 및 퇴치 사업이 이루어지고 있는 실정이다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고서에 따르면 결핵은 아시아 및 아프리카지역에서 높은 발생 수준을 보이고 있으며 세계 각국의 신고율에 따른 결핵 환자율을 살펴볼 때 우리나라가 비교적 높은 결핵 환자율을 나타내는 국가임을 알 수 있다 [17].

폐결핵은 폐실질의 만성적인 염증 반응을 일으키며 이로 인한 비가역적 섬유화 및 반흔 형성을 초래하고 면역 반응의 저하가 동반되기도 하는 질환이며 이러한 폐결핵의 병리적 기전이 폐암 발생의 위험을 증가시킬 것이라는 가설이 오래 전부터 제기되어 왔다. 여러 역학적 연구들에서 폐암 발생의 주요 인자인 흡연이 폐암에 미치는 영향을 배제하면서 폐결핵과 폐암 발생 간의 시간적 선후 관계를 고려한 인과적 관련성의 증거들을 제시하고자 하였으나 현재까지 폐결핵이 폐암 발생을 증가시킨다는 연구 결과는 아직 드물게 보고되어 있는 실정이다.

폐암 발생에 있어서 흡연 및 음주의 생활 습관 요인에 대한 영향을 평가하고 감염성

질환인 폐결핵과의 관련성을 살펴보는 일은 질병 발생을 예방하기 위한 개인 생활 습관 개선과 감염성 질환 관리를 위한 국가적 차원의 노력에 대한 역학적 근거를 제시할 수 있다는 점에서 그 의미가 크다 하겠다. 이에 본 연구는 지역 사회를 중심으로 구축된 한국인의 코호트 자료를 이용하여 폐암 발생에 있어서의 흡연 및 음주의 생활 습관 요인과 감염성 질환인 폐결핵의 영향에 대하여 살펴보고자 하였다.

## 연구방법

### 1. 연구대상 및 자료수집

본 연구는 한국인 다기관 암 코호트(Korean Multi-center Cancer Cohort, KMCC) 대상자를 그 연구대상으로 하였다. 한국인 다기관 암 코호트는 우리나라의 도시 및 농촌 지역을 포괄하는 지역 사회를 기반으로 구축되었고 암 선별검사(cancer screening)에 자발적으로 참여한 지역 주민을 대상으로 하였다. 우리나라의 대표적 유전체 코호트로서 생체시료 은행을 포함한 한국인 다기관 암 코호트의 구축과 관련된 구체적인 사항에 대해서는 이전에 보고된 바 있다 [18].

본 연구는 한국인 다기관 암 코호트 대상자 중에서 1993년부터 2002년까지 충주, 함안, 영일, 포항의 네 지역에서 코호트에 등록된 20세 이상 남녀 대상자를 기반으로 하였으며, 코호트 입적 당시 실시한 설문조사에서 흡연 및 음주의 생활 습관 요인과 폐결핵 질병 과거력에 대해 응답을 한 13,150명을 연구대상으로 선정하였다.

모든 연구대상자에 대하여 코호트 입적 당시 직접 면접을 통해 연령, 성별, 교육수준 등의 기본 정보를 얻었고 흡연 및 음주를 포함한 생활 습관 요인에 대해 조사하였으며, 의사로부터 폐결핵 등의 질환을 진단 받은 적이 있는지에 대해 응답하도록 함으로써 폐결핵 과거력의 유무를 조사하였다. 또한 일부 대상자들에 대해서는 흉부X선 간접촬영을 이용하여 폐결핵 유무에 대한 검사를 실시하였다. 연구 대상자의 49.3%가 흉부X선 간접촬영을 실시하였으며, 검사를 실시한 대상자는 충주와 함안 지역의 대상자들로 구성되었다. 모든

참여자는 연구 참여 이전에 이에 대한 동의서를 서면으로 제출하였으며 본 연구는 서울대병원 및 국립암센터의 임상연구심의위원회(IRB)의 심의를 통과하였다.

폐암 발생 여부의 확인을 위하여 대상자의 성명과 주민등록번호를 중앙암등록본부의 중앙암등록자료 및 통계청 사망원인조사자료와 연계하였다. 국제질병분류(ICD-10)의 C34에 해당하는 자를 폐암 환자로 분류하였으며, 중앙암등록자료를 통해 코호트 입적 후 폐암이 발생한 경우 67례와 사망원인조사자료에서만 폐암으로 확인된 경우(death certificate only, DCO) 12례를 합하여 총 79례의 폐암 환자를 확인하였다.

### 2. 자료분석

각 대상자가 코호트에 입적한 후 추적 관찰된 기간을 산출하기 위하여 코호트 등록일을 추적 시작 시점으로 정의하고 추적 종료 시점은 다음과 같이 정의하였다. 폐암 환자의 경우는 중앙암등록자료에서 확인된 폐암 진단일을 암 발생일로 간주하여 이 날까지 추적 관찰된 것으로 계산하였으며, 사망원인조사자료에서만 폐암이 확인된 경우는 사망일을 추적 종료일로 하였다. 이외에 폐암 환자에 해당하지 않는 대상자들은 2002년 12월 31일 혹은 사망일 중 먼저 도래한 날을 추적 종료일로 정하였다.

설문 내용에서 흡연 습관에 대해서는 대상자를 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 구분하였으며, 음주 습관에 대해서도 대상자를 비음주자, 과거 음주자, 현재 음주자의 범주로 구분하여 폐암 발생 위험의 분석에 이용하였다. 평생 흡연량(lifetime cigarette smoking)에 대해서는 흡연자군을 20갑년(pack-year) 미만, 20-39.9갑년, 40갑년 이상의 세 군으로 구분하였으며, 음주량에 대해서도 일일 알코올 섭취량(daily alcohol consumption)에 따라 25 g/day 미만, 25-49.9 g/day, 50 g/day 이상의 세 군으로 구분하였다.

의사로부터 폐결핵을 진단 받은 적이 있는지에 대한 설문 조사에 대한 응답 결과를 폐결핵 과거력 유무에 대한 정보로 이

용하였으며, 흉부X선 간접촬영 검사 결과가 있는 대상자에 대해서는 폐결핵 또는 폐결핵 의증으로 분류된 경우를 폐결핵이 있는 경우로 정의하였다. 설문 조사에서 폐결핵 과거력이 있는 것으로 확인된 경우의 폐암 발생 위험에 대한 분석을 실시하였고, 설문 조사에서 폐결핵 과거력이 있는 것으로 확인된 경우를 기본으로 하여 흉부X선 간접촬영 검사에서 폐결핵으로 확인된 경우를 추가하여서도 분석을 시행하였다.

교육수준에 대해서는 정규 교육을 받지 못한 경우, 초등학교 중퇴 이상 고등학교 졸업 이하, 대학교 중퇴 이상의 세 범주로 구분하여 분석에 적용하였다. 교육수준 설문에 대하여 응답하지 않은 49명의 대상자의 경우는 각 대상자마다 연령(10세 구간), 성별, 등록지역 및 연도가 같은 나머지 대상자들의 응답 양상을 분석하여 가장 높은 빈도를 보인 응답항목의 값으로 개별적으로 대처하였다.

흡연, 음주 및 폐결핵에 따른 폐암 발생의 비교위험도와 95% 신뢰구간을 산출하기 위하여 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 적용하였다. 잠재적 교란변수로 연령, 성별을 보정하여 흡연에 따른 폐암 발생의 비교위험도를 산출하였으며, 음주와 폐결핵에 따른 폐암 발생의 비교위험도를 산출하기 위해서는 연령, 성별 이외에 흡연을 추가적으로 보정하였다 (Model 1). 분석하고자 하는 위험요인에 따라 연령, 성별, 흡연 습관 이외에도 교육수준, 지역, 음주 습관, 폐결핵 유무를 포함한 모델을 구축하였으며 이를 통해 산출된 비교위험도를 함께 제시하였다 (Model 2).

폐암 발생의 위험에 대한 분석에서는 사망원인조사자료에서만 폐암으로 확인된 12례를 제외하고 분석한 경우와 중앙암등록자료와 사망원인조사자료에서 확인된 폐암을 모두 포함하여 분석한 경우를 비교하였다. 또한 추적 관찰 기간이 2년 미만인 3,110명의 대상자를 제외하고 분석한 경우와 추적 관찰 기간에 상관 없이 전체 대상자에 대해서 분석한 경우를 비교하였다.

통계적으로 유의한 수준에 대한 판정은

**Table 1.** Baseline characteristics of the study subjects

Characteristics	Male	Female
	No. (%) = 5,105 (38.8)	No. (%) = 8,045 (61.2)
Age (year)		
< 49	1,743 (34.1)	2,617 (32.5)
50 - 59	1,313 (25.7)	2,363 (29.4)
60 - 69	1,466 (28.7)	2,264 (28.1)
≥70	583 (11.4)	801 (10.0)
Area		
Chungju	2,477 (48.5)	3,276 (40.7)
Haman	2,191 (42.9)	3,814 (47.4)
Ulsan	258 ( 5.1)	642 ( 8.0)
Pohang	179 ( 3.5)	313 ( 3.9)
Education (year)		
Uneducated	664 (13.0)	2,448 (30.4)
1 - 12	4,141 (81.1)	5,439 (67.6)
≥13	300 ( 5.9)	158 ( 2.0)
Cigarette smoking		
Never smoker	1,013 (19.8)	7,214 (89.7)
Previous smoker	1,009 (19.8)	151 ( 1.9)
Current smoker	3,083 (60.4)	680 ( 8.5)
Alcohol consumption		
Never drinker	1,353 (26.5)	6,455 (80.2)
Previous drinker	496 ( 9.7)	145 ( 1.8)
Current drinker	3,256 (63.8)	1,445 (18.0)
Tuberculosis (past history)		
No	4,850 (95.0)	7,889 (98.1)
Yes	255 ( 5.0)	156 ( 1.9)
Tuberculosis (past history + chest X-ray)		
No	4,606 (90.2)	7,723 (96.0)
Yes	499 ( 9.8)	322 ( 4.0)
Duration of follow-up (year)		
< 2	1,464 (28.7)	1,646 (20.5)
≥ 2	3,641 (71.3)	6,399 (79.5)

양측검정으로 p값 0.05를 기준으로 하였고 모든 통계분석은 SAS version 9.1을 이용하였다.

### 연구결과

전체 연구 대상자 13,150명 중 남성이 38.8%, 여성이 61.2%를 차지하였으며, 평균 연령은 55.2세(표준편차 12.2세)로 확인되었다. 이들이 추적 관찰된 기간의 총합은 60,826인년(person-year)이고 평균값은 4.6년이였다. 한편, 폐암 환자 79명의 경우 59명이 남성, 20명이 여성이었으며, 평균 연령은 64.2세(표준편차 7.9세)로 확인되었다. 전체 연구 대상자 중에서 현재 흡연자의 비율은 남성에서 60.4%였고 여성에서 8.5%였으며, 현재 음주자의 비율은 남성에서 63.8%였고 여성에서 18.0%였다. 이러한 분포는 20세 이상의 성인을 대상으로 실시한 2001년 국민건강영양조사의 현재 흡연자의 비율(남성 61.8%, 여성 5.4%) 및 현재 음주자의 비율(남성 82.7%, 여성 59.5%)과 어느 정도 차이가 있음을 알 수

있다 [19]. 설문 조사에서 폐결핵 과거력이 있다고 대답한 경우는 남성에서 5.0%였고 여성에서 1.9%였다. 흉부X선 간접촬영에서 폐결핵 소견이 있는 것으로 판정된 경우와 설문 조사에서 폐결핵 과거력이 있다고 대답한 경우를 합하여 폐결핵 유무를 살펴보았을 때는 남성에서 9.8%, 여성에서 4.0%가 폐결핵이 있는 것으로 나타났다 (Table 1).

연령과 성별을 보정하여 흡연력에 따른 폐암 발생의 위험을 분석한 결과, 비흡연군에 비해 과거 흡연군은 1.60배 (95% CI=0.69-3.70), 현재 흡연군은 2.33배 (95% CI=1.23-4.42)의 위험 증가가 관찰되었다. 흡연력에 따른 비교위험도의 이러한 증가 추세는 유의한 것으로 확인되었다 (p-trend =0.02)(Table 2). 그리고 폐암 환자 중 사망자료에서만 확인된 12례를 제외한 나머지 67례만을 폐암 환자로 간주한 분석에서의 비교위험도는 과거 흡연군이 1.47 (95% CI=0.59-3.70), 현재 흡연군이 2.21 (95% CI=1.10-4.43)로 앞의 결과와 유사한 양상을 관찰할 수 있었다 (Data not shown). 추적

**Table 2.** Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of lung cancer according to cigarette smoking status

Characteristics	Person-year	cases	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*	Adjusted RR (95% CI)†
<b>Cigarette smoking</b>					
Never smoker	39,642	20	1.00	1.00	1.00
Previous smoker	4,400	11	4.94 (2.37-10.3)	1.60 (0.69-3.70)	1.66 (0.71-3.87)
Current smoker	16,786	48	5.63 (3.34-9.48)	2.33 (1.23-4.42)	2.36 (1.23-4.51)
p-trend†			<0.001	0.02	0.007
<b>Lifetime cigarette smoking (pack-year)</b>					
Never smoker	39,642	20	1.00	1.00	1.00
Light smoker (< 20.0)	7,489	7	1.86 (0.79-4.41)	1.16 (0.45-2.95)	1.24 (0.49-3.16)
Moderate smoker (20.0-39.9)	6,523	19	5.75 (3.07-10.7)	2.70 (1.22-5.95)	2.72 (1.23-6.03)
Heavy smoker (≥ 40.0)	3,798	27	13.99 (7.85-24.9)	4.83 (2.21-10.5)	4.90 (2.26-10.6)
p-trend†			<0.001	<0.001	<0.001

\* Model 1: Relative risks adjusted for age and gender

† Model 2: Relative risks adjusted for age, gender, area, education, alcohol consumption, and tuberculosis (past history + chest X-ray)

† Likelihood ratio test for trend

**Table 3.** Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of lung cancer according to alcohol consumption status

Characteristics	Person-year	cases	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*	Adjusted RR (95% CI)†
<b>Alcohol consumption</b>					
Never drinker	38,039	36	1.00	1.00	1.00
Previous drinker	2,783	6	2.29 (0.97-5.44)	0.66 (0.27-1.61)	0.69 (0.28-1.70)
Current drinker	20,005	37	1.96 (1.24-3.10)	0.80 (0.48-1.33)	0.82 (0.50-1.37)
p-trend†			0.88	0.16	0.49
<b>Daily alcohol consumption (g/day)</b>					
Never drinker	38,039	36	1.00	1.00	1.00
Light drinker (<25.0)	7,291	12	0.39 (0.10-1.63)	0.36 (0.09-1.49)	1.01 (0.51-1.99)
Moderate drinker (25.0-49.9)	2,345	6	1.33 (0.32-5.51)	0.87 (0.21-3.64)	1.11 (0.46-2.66)
Heavy drinker (≥ 50.0)	3,752	11	2.43 (0.96-6.15)	1.49 (0.58-3.86)	1.17 (0.59-2.33)
p-trend†			0.56	0.42	0.17

\* Model 1: Relative risks adjusted for age, gender and cigarette smoking

† Model 2: Relative risks adjusted for age, gender, area, education, cigarette smoking, and tuberculosis (past history + chest X-ray)

† Likelihood ratio test for trend

**Table 4.** Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of lung cancer according to tuberculosis status

Characteristics	Person-year	cases	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*	Adjusted RR (95% CI)†
<b>Tuberculosis (past history)</b>					
No	58,960	74	1.00	1.00	1.00
Yes	1,867	5	2.17 (0.88-5.35)	1.35 (0.54-3.37)	1.32 (0.53-3.31)
<b>Tuberculosis (past history + chest X-ray)</b>					
No	57,337	70	1.00	1.00	1.00
Yes	3,489	9	2.10 (1.05-4.21)	1.17 (0.58-2.36)	1.28 (0.63-2.60)

\* Model 1: Relative risks adjusted for age, gender and cigarette smoking

† Model 2: Relative risks adjusted for age, gender, area, education, cigarette smoking, and alcohol consumption

조사 기간이 2년 미만인 경우를 제외하였을 경우에도 폐암 발생의 비교위험도는 과거 흡연군이 1.53 (95% CI=0.56-4.18), 현재 흡연군이 2.49 (95% CI=1.21-5.15)로 추적조사 기간에 상관 없이 전체 대상자를 포함하여 분석한 결과와 유사한 양상을 관찰할 수 있었다 (Data not shown).

흡연량과 폐암 발생 위험에 대한 용량-반응 관계(dose-response relationship)를 살펴보기 위하여 평생 흡연량을 기준으로 흡

연자군을 20갑년 미만, 20-39.9갑년, 40갑년 이상의 세 군으로 나누어 살펴보았을 때 40갑년 이상 흡연군의 경우 비흡연자군에 비해 4.83배 폐암 발생 위험이 높은 것으로 나타났으며 흡연량에 따른 폐암 발생 위험의 증가 추세 역시 유의한 것으로 나타났다 (p-trend<0.001).

연령, 성별, 흡연력을 보정하여 음주력에 따른 폐암 발생의 위험을 분석한 결과, 비음주군에 비해 과거 음주군은 0.66배 (95%

CI=0.27-1.61), 현재 음주군은 0.80배 (95% CI=0.48-1.33)의 위험 감소를 보였으나 통계학적으로 유의한 결과를 보이지 않았으며 비교위험도의 감소 추세 역시 유의하지 않았다 (p-trend=0.16) (Table 3).

음주량과 폐암 발생 위험에 대한 용량-반응 관계를 살펴보기 위하여 일일 알코올 섭취량(daily alcohol consumption)에 따라 25 g/day 미만, 25-49.9 g/day, 50 g/day 이상의 세 군으로 구분하여 살펴보았으나 음주량에 따른 통계적으로 유의한 폐암 발생 위험의 감소 또는 증가 추세가 관찰되지 않았다 (p-trend=0.42).

연령, 성별, 흡연력을 보정하여 폐결핵 과거력 여부에 따른 폐암 발생의 위험을 분석한 결과, 폐결핵 과거력이 없는 경우에 비해 폐결핵 과거력이 있는 경우가 1.35배 (95% CI=0.54-3.37)의 위험도 증가를 보였으나 유의하지 않았다 (Table 4). 폐결핵 과거력에 대한 설문 조사 정보에 흉부X선 간접촬영 검사 조건에 대한 정보를 추가하여 폐결핵 유무를 판정하여 분석한 결과 폐결핵이 없는 경우에 비해 폐결핵이 있는 경우가 1.17배 (95% CI=0.58-2.36)의 위험도 증가를 보였으나 역시 유의하지 않았다.

음주 또는 폐결핵과 흡연과의 교호작용의 영향을 평가한 결과 흡연과 음주 또는 흡연과 폐결핵 간에 유의한 교호작용이 관찰되지 않았다 (Table 5). 연령, 성별을 보정하였을 때 과거 및 현재 흡연군이면서 과거 및 현재 음주군인 대상자는 비흡연군이면서 비음주군인 대상자에 비해 1.96배 (95% CI=0.90-4.27)의 위험도 증가를 보였으나 유의하지 않았다 (p-interaction=0.38). 연령, 성별을 보정하였을 때 과거 및 현재 흡연군이면서 폐결핵 과거력에 대한 설문 조사 및 흉부X선 간접촬영에서 폐결핵이 있는 대상자는 비흡연군이면서 폐결핵이 없는 대상자에 비해 2.54배 (95% CI=0.99-6.52)의 위험도 증가를 보였으나 유의하지 않았다 (p-interaction =0.74). 이러한 결과는 현재 흡연군과 현재 음주군만을 흡연군과 음주군으로 정의하여 과거 흡연군과 비흡연군 또는 과거 음주군과 비음주군을 비교한 것과 그 결과가 유사하였다.

고찰

본 연구에서는 흡연, 음주, 그리고 폐결핵에 따른 폐암 발생의 위험을 살펴본 결과, 흡연이 폐암의 위험을 증가시키는 것으로 나타났으며, 음주 또는 폐결핵은 폐암의 위험을 유의하게 증가시키지는 않는 것으로 나타났다.

흡연과 폐암의 관련성에 대한 연구들은 확립된 폐암의 위험 요인으로서 흡연이 폐암에 미치는 영향에 대한 결과들을 제시하고 있으며 본 연구에서도 흡연은 폐암의 위험을 유의하게 위험을 증가시키는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 성별과 연령을 보정했을 때 비흡연자군에 비해 과거 흡연자군은 1.60배, 현재 흡연자군은 2.33배 폐암 발생 위험이 증가한 것으로 나타났다. 또한 흡연량에 따라 폐암 발생의 위험이 증가하는 흡연과 폐암 발생 위험 간의 용량-반응 관계를 확인하였고, 40갑년 이상 흡연군의 경우 비흡연자군에 비해 4.83배 폐암 발생 위험이 높은 것으로 나타났다.

흡연과 폐암의 관련성에 대한 기존 연구 결과들 중 1950년 영국과 미국에서 발표된 환자-대조군 연구들과 그 이후 이루어진 코호트 연구 결과들을 살펴볼 때 흡연이 폐암의 위험을 증가시키는 결과들이 일관성 있게 제시되었음을 볼 수 있다 [20-22]. 1951년부터 2001년까지 50년간 영국 남성 의사 34,439명을 추적 조사하여 관찰한 연구에 따르면 현재 흡연자군에서의 폐암 사망률이 비흡연자군에 비해 14.6배 높은 것으로 나타났다 [22].

또한 우리나라에서 이루어진 코호트 연구에서도 흡연과 폐암과의 관련성에 대한 유의한 결과들이 제시되고 있다 [23,24]. 한국인 남녀 약 12만 명을 9년간 전향적으로 추적 조사한 연구에 따르면 남성 현재 흡연자군에서의 폐암 사망률이 비흡연자군에 비해 4.6배 높은 것으로 나타났다 [23].

한편 본 연구를 비롯하여 우리나라에서 수행된 연구들에서 폐암의 상대위험도가 서양에서 수행된 연구들에 비해 낮게 얻어지는데 이에 대한 근거로는 상대적으로

Table 5. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of lung cancer by cigarette smoking, alcohol consumption and tuberculosis

Characteristics	Person-year	cases	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI) <sup>a</sup>	Adjusted RR (95% CI) <sup>a</sup>
Alcohol consumption					
Smoking (-), drinking (-)	31,526	14	1.00	1.00	1.00
Smoking (-), drinking (+)	8,116	6	1.68 (0.65-4.37)	1.15 (0.43-3.09)	1.19 (0.44-3.20)
Smoking (+), drinking (-)	6,513	22	7.55 (3.86-14.7)	2.82 (1.29-6.17)	2.73 (1.25-5.95)
Smoking (+), drinking (+)	14,672	37	5.66 (3.06-10.4)	1.96 (0.90-4.27)	1.96 (0.90-4.26)
<i>p</i> -interaction <sup>b</sup>				0.38	0.38
Tuberculosis (past history)					
Smoking (-), tuberculosis (-)	38,721	19	1.00	1.00	1.00
Smoking (-), tuberculosis (+)	921	1	2.25 (0.30-16.7)	1.83 (0.24-13.7)	1.86 (0.25-14.0)
Smoking (+), tuberculosis (-)	20,239	55	5.50 (3.26-9.27)	2.22 (1.16-4.26)	2.26 (1.17-4.35)
Smoking (+), tuberculosis (+)	946	4	8.67 (2.95-25.4)	2.72 (0.85-8.74)	2.68 (0.83-8.66)
<i>p</i> -interaction <sup>b</sup>				0.74	0.71
Tuberculosis (past history + chest X-ray)					
Smoking (-), tuberculosis (-)	37,948	19	1.00	1.00	1.00
Smoking (-), tuberculosis (+)	1,693	1	1.17 (0.16-8.75)	0.85 (0.11-6.39)	0.96 (0.13-7.27)
Smoking (+), tuberculosis (-)	19,389	51	5.22 (3.08-8.84)	2.12 (1.10-4.07)	2.16 (1.11-4.18)
Smoking (+), tuberculosis (+)	1,795	8	8.85 (3.87-20.2)	2.54 (0.99-6.52)	2.82 (1.08-7.33)
<i>p</i> -interaction <sup>b</sup>				0.74	0.77

<sup>a</sup> Model 1: Relative risks adjusted for age and gender

<sup>b</sup> Model 2: Relative risks adjusted for age, gender, area, education and tuberculosis (past history + chest X-ray) or alcohol consumption

<sup>c</sup> Likelihood ratio test

적은 수의 장기 다량 흡연자, 늦은 흡연 시작 시기, CYP2A6 유전자 다형성과 같은 유전적 요인 [25], 채소류 섭취와 같은 식이 요인 [26] 등을 그 근거로 들 수 있다. 본 연구에서는 40년 이상의 장기 흡연자의 비율이 6.5%, 20세 미만에서 흡연을 시작한 대상자의 비율이 5.1%에 불과하였다.

생활 습관 요인으로서 음주는 흡연과 마찬가지로 폐암의 위험을 증가시킬 것이라는 가설이 제기되면서 여러 연구들이 진행되었으나 현재까지 일치되는 결과를 보이지 않고 있다 [5-7]. 본 연구에서는 음주가 폐암의 위험을 증가시킨다는 유의한 결과를 얻지 못했으며 흡연과 음주 간에 유의한 교호작용 역시 관찰되지 않았다. 흡연자군에 따른 분석에서 역시 비흡연자군과 과거 또는 현재 흡연자군에서 음주에 따라 폐암 발생 위험이 유의하게 증가되지 않았다.

음주와 관련된 암 발생 기전에 대해서는 에탄올(ethanol)이 산화되면서 암 발생 효과를 가진 아세트알데히드(acetaldehyde)가 생성되는 것과 발암 물질의 대사에 관여하는 간 효소의 해독 작용을 저하시키는 것 등을 들 수 있다 [27,28]. 음주는 여러 암종에서 확립된 위험 인자로 알려져 있으며 폐암에 대해서는 미국암연구협회(American Institute of Cancer Research)와 세계암연구재단(World Cancer Research Fund)

의 보고서에 따르면 음주가 폐암 발생 위험을 증가시킬 가능성이 있는(possible) 것으로 알려져 있다 [29]. 한편 음주와 흡연 간의 교호작용에 대해서도 몇 가지 기전이 제시되고 있다. 즉 알코올이 흡연 관련 발암 물질의 용매 역할을 한다는 것과 흡연 관련 발암 물질의 대사에 관여하는 간 효소의 작용에 영향을 미친다는 것 등이 설명 가능한 기전으로써 제시되고 있다 [30,31].

음주와 폐암의 관련성에 대한 연구들은 흡연에 의한 영향을 보정하는 것에 연구의 초점이 맞추어져 있으며 이는 폐암에 있어서의 흡연의 영향이 크므로 음주에 의한 영향이 없음에도 불구하고 이와 관련된 흡연의 영향으로 인해 유의한 결과를 얻게 될 가능성을 배제하기 위함이다. 이런 관점에서 비흡연자에서 음주가 폐암에 미치는 영향을 살펴보는 것이 중요한 의미를 지니며 비흡연자에서 나타나는 폐암 발생 위험 증가는 흡연의 영향과 상관 없는 음주의 영향에 대한 증거로써 제시되었다. 한편 흡연 이외에도 식이 요인이 음주와 폐암과의 관계에 미치는 교호작용에 대해서도 고려해야 할 것으로 생각되고 있는데 비타민 A, 카로티노이드(carotenoid) 또는 채소류 섭취와의 관련성 등이 제시되고 있다 [26,32,33].

알코올의 종류에 대해서는 맥주, 와인,

증류주와 같은 다양한 알코올 종류에 따라 폐암 발생에 미치는 영향이 다르다는 것이 여러 연구에서 제시되었다. 알코올의 종류에 따른 폐암 발생의 효과에 대한 연구 결과들은 맥주와 증류주가 발생 위험을 증가시키고 와인이 발생 위험을 감소시킬 가능성이 있음을 시사하고 있다 [5,7].

한편 음주와 폐암 발생에 대한 연구들에서 알코올의 종류와 음주량에 따른 용량-반응 관계를 살펴볼 때 참고 범주(reference category)를 정하는 것에 대한 문제가 중요하게 간주되고 있다 [34]. 음주량에 따른 용량-반응 관계에 대해서는 음주량이 증가함에 따라 폐암 발생 위험도 함께 증가하는 선형의 관계를 보이거나 또는 음주량이 증가함에 따라 폐암 발생 위험이 U형으로 증가한다는 연구 결과들이 제시되었다. 즉 소량 음주자(light drinker)의 경우 비음주자 또는 다량 음주자(heavy drinker)보다 폐암 발생에 있어 보호 효과를 나타내는 연구 결과 역시 보고되고 있다.

폐암에 대해서도 조직학적 분류에 따라 음주에 대한 영향이 다르게 작용할 수 있다는 가설이 제기되면서 연구 결과에서 폐암의 조직학적 분류에 따른 음주의 영향을 각각 따로 제시하기도 하였다 [5,7].

음주와 폐암 발생에 대한 연구들 중 북아메리카와 유럽에서 시행된 음주와 폐암 발생에 대한 7개의 전향적 연구를 대상으로 한 pooled analysis에서는 30 g/day 이상 음주자군의 경우 비음주자군에 비해 1.2배 (95% CI=0.91-1.61; p-trend = 0.03)의 폐암 위험 증가가 있는 것으로 나타났다 [7]. 한편 일본인을 대상으로 수행된 음주와 폐암 사망률에 대한 코호트 연구에서는 연령, 폐암 가족력, 흡연을 보정한 후 음주량 증가에 따른 폐암 사망 위험의 증가를 살펴봐왔을 때 음주량에 따른 폐암 사망의 유의한 증가가 관찰되지 않았다 [35].

과거의 폐질환과 관련하여 폐암의 위험이 증가되는 것에 대해서도 많은 연구들이 현재까지 진행되었으나 일치하는 연구 결과를 보여주고 있지 않다 [8-16]. 그 중 폐결핵과의 관련성을 관찰한 연구들에서는 폐결핵이 폐암 위험을 증가시키는 것

에 대한 여러 가지 기전을 제시하고 있다. 즉 만성적인 염증 반응이 폐실질의 가역적 혹은 비가역적 손상을 가져오고 이것이 발암 물질 노출에 대한 저항성을 약화시키거나 비정상적인 세포의 증식을 촉진할 수 있다는 것이다 [36]. 여러 병리학적 연구 결과들은 폐결핵 병변 부위에 발생하는 폐암에 대해서도 보고한 바 있다 [37]. 또한 만성적인 염증 반응과 동반된 면역 반응 저하 역시 암 발생의 위험을 증가시키는 기전으로 제시되기도 하였다 [38].

폐결핵과 폐암에 대한 연구에서는 흡연이 폐암에 미치는 영향에 대해 보정하는 것, 폐암의 초기 증상으로 인해 기존의 폐질환을 진단 받을 수 있는 가능성을 배제하는 것, 폐암 및 폐결핵의 진단의 정확성을 확보하는 것, 자가 보고(self-reported)된 기존 폐질환의 회상 바이어스(recall bias)의 가능성을 배제하는 것 등의 방법론적 문제들이 제기될 수 있다.

특히 기존의 폐질환과 폐암 간의 시간적 선후관계를 명확하게 하는 것이 중요한 문제로 제기되고 있는데 이를 위해 기존의 폐질환을 진단 받은 시기에 따라 나누어 분석한 연구 결과들이 있다 [14]. 기존의 폐질환을 진단 받은 후 시간이 지난 경우가 최근에 진단을 받은 경우보다 폐암 발생의 위험을 높이는 것으로 보이는 경우가 있는데 이는 기존의 폐 질환이 질병 경과의 만기(late stage)에 폐암 발생의 위험을 증가시키는 것을 시사한다고 볼 수 있다. 폐결핵 진단의 정확성을 확보하는 문제에 대해서는 의사에 의해 폐결핵을 진단 받은 적이 있는지를 물어봄으로써 정확성을 높일 수 있다. 그러나 여러 폐질환의 증상들이 기침, 가래, 호흡 곤란 등 유사한 증상을 나타내기 때문에 의사에 의한 진단일 경우더라도 분류 오류(misclassification)가 발생하였을 가능성이 있다. 자가 보고된 질병 과거력과 의사에 의해 보고된 질병 과거력 간의 일치도(concordance)에 대해서는 여러 연구들에서 이들 간에 우수한 일치도를 보이는 것으로 보고된 바 있지만 회상 바이어스의 문제점도 고려되어야 할 것이다 [39]. 그러나 폐결핵

의 경우 오랜 질병 경과 및 장기 치료 등과 같은 요소들로 인해 회상 바이어스에 의한 영향이 그다지 크지 않을 것으로 예상할 수 있다.

캐나다에서 수행한 두 환자-대조군 연구(1979-1986년, 1996-2001년)에서는 폐결핵과 폐암과의 관련성에 대한 분석을 하였는데 1979-1986년에 수행한 연구에서는 2.7배 (95% CI=1.0-2.4)의 위험 증가를 보였으나 1996-2001년에 수행한 연구에서는 유의한 위험 증가를 관찰하지 못하였다 [16]. 한편 중국인을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서는 흡연과 사회경제적 수준을 보정하였을 때 폐결핵이 폐암 발생의 위험을 2.1배 (95% CI=1.4-3.1) 높이는 것으로 관찰되었다 [14]. 또한 폐결핵 진단 이후의 시점에 따라 폐암 발생의 위험을 살펴본 있는데 폐결핵 진단 후 21년 이상이 경과한 군의 경우 폐결핵 과거력이 없는 군에 비해 폐암 발생 위험이 2.4배 (95% CI=1.5-4.0; p-trend <0.001) 높은 것으로 나타났다.

본 연구는 흡연, 음주, 폐결핵과 폐암과의 관련성을 보기 위한 전향적 코호트 연구로써 사망 자료가 아닌 암 발생 자료를 이용하여 폐암 발생 과정에서의 이들 요인과의 관련성에 대한 근거를 제시하고자 하였다. 또한 지역 사회를 기반으로 구성된 코호트 집단을 이용함으로써 한국인에서의 폐암 발생 위험에 대한 대표성 있는 결과를 제시하고자 하였다. 흡연 및 음주와 같은 생활 습관 요인과 폐결핵 과거력에 대한 설문 조사는 직접 설문을 시행함으로써 좀더 정확한 자료를 얻고자 하였다. 흡연 습관과 음주 습관의 경우 과거 흡연자 및 음주자와 현재 흡연자 및 음주자를 나누어 분석하여 폐암 발생으로 인한 생활 습관 변화에 기인된 과거 흡연자 및 음주자의 폐암 위험 증가의 가능성을 배제하였으며, 폐결핵의 경우 의사 진단의 폐결핵 과거력에 대한 설문 조사뿐만 아니라 흉부X선 간접촬영 검사 소견에 대한 정보를 추가함으로써 진단의 정확성을 높이고자 하였다.

본 연구의 제한점으로는 상대적으로 적은 대상자 수로 인해 무작위 오류(random error)가 발생하였을 가능성을 들 수 있다.

또한 연구의 분석 대상이 된 폐암의 경우 조직학적 분류 즉, 편평상피세포암, 선암, 대세포암, 소세포암에 따라 그 발생 기전이 다를 수 있으나 본 연구에서는 조직학적 분류에 따른 결과를 제시하지 못하였다. 폐암 진단에 있어서도 연구 대상자들의 암 발생 여부 확인을 위해 이용한 증암 암등록자료와 사망원인조사자료의 경우 진단의 정확성 등의 제한점을 지니고 있다 [40]. 또한 흡연 및 음주와 같은 생활 습관 요인과 폐결핵 과거력에 대한 설문 조사에서 분류 오류가 발생하였을 가능성이 있으며 회상 바이어스의 가능성도 배제할 수 없다. 흡연 및 음주와 같은 생활 습관 요인의 경우 시간에 따른 변화 가능성이 존재하나 코호트모 모집된 시점에서의 흡연력 및 음주력만을 질문함으로써 생활 습관의 변화 가능성을 고려하지 못하였다. 음주 또는 폐결핵과 폐암의 관련성에 대한 분석에서 흡연의 영향을 보정함에 있어서는 간접 흡연과 같은 요소들을 고려하지 못하였다.

음주와 폐암에 대한 분석의 경우 식이 요인과 같은 교란 변수들이 폐암 발생 위험에 대한 분석 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 음주의 영향을 평가함에 있어서 알코올의 종류에 따른 폐암 발생 위험을 평가하지 못하였고 전체 음주량에 대한 폐암 발생의 위험만을 분석하였다. 또한 전체 음주량의 경우 전체 대상자 중 다량 음주자의 비율이 적어 다량 음주자에서의 폐암 발생 위험을 평가하는데 제한점이 있었다.

폐결핵과 폐암에 대한 분석의 경우 사회경제적 수준과 같은 교란 변수들이 폐암 발생 위험에 대한 분석 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한 폐결핵 진단에 대한 부정확성 및 폐결핵과 폐암 간의 시간적 선후관계의 불명확성 등을 제한점으로 들 수 있다.

본 연구는 흡연, 음주, 폐결핵이 폐암의 발생에 미치는 영향을 평가하기 위한 전향적 연구로써 지역 사회를 기반으로 구축된 한국인 코호트에서 흡연이 폐암의 위험 요인으로 작용함을 확인할 수 있었다. 반면 음주 또는 폐결핵이 폐암의 위험 요인으로

작용하는 것에 대한 근거를 확보하지 못하였다. 흡연은 폐암 발생의 주요 위험 인자로 잘 알려져 있으며 한국인을 대상으로 실시한 본 연구에서도 이를 확인하였고 동시에 음주라는 생활 습관 요인과 비교적 우리나라에서 유병율이 높은 폐결핵에 대해서도 역학적 자료를 제시하였다. 폐암의 확립된 위험 요인에 대한 예방 및 관리 사업과 폐암 발생의 잠재적 위험 요인에 대한 역학적 연구는 폐암에 의한 사망률을 줄이고 질병 부담을 경감시키는데 중요한 역할을 담당할 것이다.

### 참고문헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108
2. Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, Noh HI, Lee JK, 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, 1991-2001; First result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat* 2005; 37(6): 325-331
3. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 277-283
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 21S-49S
5. Bandera EV, Freudenheim JL, Vena JE. Alcohol consumption and lung cancer: A review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(8): 813-821
6. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155(6): 496-506
7. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, Colditz G, Feskanich D, Goldbohm RA, Hamack L, Miller AB, Rimm E, Rohan TE, Sellers TA, Virtamo J, Willett WC, Hunter DJ. Alcohol consumption and risk of lung cancer: A pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 657-667
8. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, Xu ZY, Sun XW, Xiao HP, Stone BJ, Yu SF, Feng YP, Ershow AG, Sun J, Fraumeni JF Jr, Henderson BE. Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 1990; 62(6): 982-987
9. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J*

- Epidemiol* 1992; 136(6): 623-632
10. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1995; 141(11): 1023-1032
11. Ko YC, Lee CH, Chen MJ, Huang CC, Chang WY, Lin HJ, Wang HZ, Chang PY. Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *Int J Epidemiol* 1997; 26(1): 24-31
12. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149(1): 13-20
13. Osann KE, Lowery JT, Schell MJ. Small cell lung cancer in women: Risk associated with smoking, prior respiratory disease, and occupation. *Lung Cancer* 2000; 28(1): 1-10
14. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, Chen K, Lei S, Cui H, Lubin JH. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu province, China. *Int J Epidemiol* 2001; 30(1): 118-124
15. Littman AJ, Thomquist MD, White E, Jackson LA, Goodman GE, Vaughan TL. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. *Cancer Causes Control* 2004; 15(8): 819-827
16. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: Evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung Cancer* 2006; 53(1): 5-12
17. WHO. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2006
18. 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
19. Ministry of Health and Welfare, Korea Institute for Health and Social Affairs. 2001 National health and nutrition survey. Seoul: Ministry of Health and Welfare and Korea Institute for Health and Social Affairs; 2002 (Korean)
20. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma ; A study of 684 proved cases. *JAMA* 1950; 143(4): 329-336
21. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; Preliminary report. *BMJ* 1950; 2: 739-748
22. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observation on male British doctors. *BMJ*

- 2004; 328: 1519-1528
23. 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
  24. Yun YH, Lim MK, Jung KW, Bae JM, Park SM, Shin SA, Lee JS, Park JG. Relative and absolute risks of cigarette smoking on major histologic types of lung cancer in Korean men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(9): 2125-2130
  25. Yun YH, Jung KW, Bae JM, Lee JS, Shin SA, Min Park S, 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
  26. Kvale G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31(4): 397-405
  27. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992; 52(7 Suppl): 2119s-2123s
  28. Blot WJ. Invited commentary: More evidence of increased risks of cancer among alcohol drinkers. *Am J Epidemiol* 1999; 150(11): 1138-1140
  29. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington D.C.: American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund; 1997
  30. Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987; 9(1): 175-193
  31. Ardies CM, Smith TJ, Kim S, Yang CS. Induction of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) activation in rat lung microsomes by chronic ethanol consumption and repeated running exercise. *Cancer Lett* 1996; 103(2): 209-218
  32. Bandera EV, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Swanson M, Brasure J, Wilkinson G. Alcohol consumption and lung cancer in white males. *Cancer Causes Control* 1992; 3(4): 361-369
  33. De Stefani E, Correa P, Fierro L, Fonham ET, Chen V, Zavala D. The effect of alcohol on the risk of lung cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2(1): 21-26
  34. Boffetta P. Alcohol and lung cancer: do we have the answers? *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 495-496
  35. Nishino Y, Wakai K, Kondo T, Seki N, Ito Y, Suzuki K, Ozasa K, Watanabe Y, Ando M, Tsubono Y, Tsuji I, Tamakoshi A. Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: Results from Japan collaborative cohort (JACC) study. *J Epidemiol* 2006; 16(2): 49-56
  36. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ, Fraumeni JF Jr, Gao YT. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer* 1987; 56(4): 501-504
  37. Kodolova IM, Kogan EA. Peripheral cancer of the lung and tuberculosis. *Arkh Patol* 1986; 48(3): 52-60
  38. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: Possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994; 305(2): 253-264
  39. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(10): 1096-1103
  40. Jo M, Khang Y, Yun S, Lee J, Lee M, Lee S. Proportion of death certificates issued by physicians and associated factors in Korea, 1990-2002. *J Prev Med Public Health* 2004; 37(4): 345-353 (Korean)