



# 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태가 대장암 발생 위험에 미치는 영향: 전향적 코호트 연구

조아라<sup>1</sup> · 오희영<sup>2</sup><sup>1</sup>송호대학교 간호학과, <sup>2</sup>을지대학교 간호대학

## Incidence of Colon Cancer Related to Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in Adults with Metabolic Syndrome: Prospective Cohort Study

Jo, Ahra<sup>1</sup> · Oh, Heeyoung<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Nursing, Songho University, Hoengseong<sup>2</sup>College of Nursing, Eulji University, Daejeon, Korea

**Purpose:** The purpose of this study was to identify the impact of cigarette smoking and alcohol consumption on the incidence of colon cancer in adults with metabolic syndrome. **Methods:** This study employed a longitudinal study design and utilized secondary data drawn from the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). The data of a sample of 2,327 adults with metabolic syndrome tracked every two years from 2001 to 2014 were used in this study. Statistical data analyses of the frequency, number of cases per 100,000 person-years, log-rank test, Kaplan-Meier curve, and Cox's proportional hazards regression were performed using IBM SPSS statistics version 24. **Results:** During the observation period, the number of colon cancer cases was 46, and the total person-years were 252,444. The incidence of colon cancer was higher in current, over 10 pack-year smokers when compared to non-smokers (hazard ratio=3.38, 95% confidence interval=1.09~8.42). **Conclusion:** Excessive and long-term smoking should be avoided to prevent colon cancer, especially in adults with metabolic syndrome, since it might exacerbate the risk factors of colon cancer. Particularly, health professionals need to provide individualized smoking cessation interventions to those at high risk of colon cancer.

**Key words:** Colonic Neoplasms; Metabolic Syndrome; Cigarette Smoking; Alcohol Drinking; Cohort Studies

### 서론

#### 1. 연구의 필요성

한국인의 대장암 발생률과 사망률은 증가하는 추세이다. 2018년 한국인의 대장암 발생은 전체 암 발생 중 8.6%를 차지하였고, 대장

암이 새로 발생한 사람은 42,363명으로 전체 암 발생률 중 2위에 해당하며 대장암으로 사망하는 환자의 비율은 6.8%였다[1]. 현대사회로 들어선 이후 육류나 지방함량이 높은 음식 중심의 식습관과 신체 활동의 저하 등으로 한국뿐만 아니라 세계적으로도 대장암은 증가 추세를 보인다. 2018년 세계보건기구(World Health Organization

주요어: 대장암, 대사증후군, 흡연, 음주, 코호트 연구

\* 이 논문은 제1저자 조아라의 박사학위논문의 축약본임.

\* This manuscript is a condensed form of the first author's doctoral dissertation from Eulji University. Year of approval 2019.

Address reprint requests to : Oh, Heeyoung

College of Nursing, Eulji University, 77 Gyeryong-ro 771beon-gil, Jung-gu, Daejeon 34824, Korea

Tel: +82-42-259-1713 Fax: +82-42-259-1709 E-mail: hoh123@eulji.ac.kr

Received: March 15, 2019 Revised: September 30, 2019 Accepted: November 20, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NoDerivs License. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>)

If the original work is properly cited and retained without any modification or reproduction, it can be used and re-distributed in any format and medium.

[WHO])에 따르면 전 세계적으로 대장암 발생률은 10.2%로 전체 암 발생률 중 3위이고, 대장암 사망률은 9.2%로 암으로 인한 사망률의 2위를 차지하고 있다[2].

대장암 발생과 사망에 관한 선행연구에서는 대사증후군과 대장암의 관련성을 제시하였는데, 대사증후군이 있는 성인 남자는 일반인보다 대장암 발생 상대위험이 1.2배 이상 높으며[3], 대사증후군이 있는 대장암 환자의 사망률이 대사증후군이 없는 환자보다 약 3배 높다고 보고된 바 있다[4]. 이러한 연구 결과들은 한국 성인의 25%가 대사증후군에 해당한다는[5] 점에서 더욱 주목할 만하다. 대사증후군은 고혈당, 비만, 이상지질혈증, 고혈압이 복합적으로 나타나는 질환으로 특히 인슐린 저항성으로 인한 대사질환의 증가는 대장암과 같은 질환을 발생시킨다[6].

대장암의 발생은 흡연, 음주, 신체 활동 부족, 비만, 식이 습관과 관련이 높은 것으로[7] 알려져 왔다. 특히 흡연과 음주는 성인이 빈번히 경험하는 비 건강행위라고 할 수 있는데, 다양한 연구에서는 이들이 어떻게 대장암을 발생시키는 지 혹은 발생을 촉진할 수 있는지에 대하여 다음과 같이 설명하였다. 우선 흡연은 교감신경을 자극하여 혈압과 혈당을 높이게 되고[8], 고혈압과 고혈당은 정상적인 세포주기를 유지하는 자연사 억제와 비정상 세포 증식을 촉진하여 대장암을 발생시킨다[9,10]. 또한 흡연은 저장된 지방을 분해하여 혈중 유리지방산을 증가시키고 중성지방 수준을 높이므로 사이토카인의 방출이 증가하여 대장암을 유발한다[11]. 음주는 에탄올 대사산물인 아세트알데하이드가 소화기관 내에 축적되어 암세포 발생을 증가시키거나[12] 아세트알데하이드가 DNA와 RNA를 메틸화시키는 염산을 분해해 혈중 호모시스테인을 증가시켜서 대장암을 유발한다[13]. 이러한 연구를 종합하면 고혈당, 비만, 이상지질혈증, 고혈압 등 지질대사의 문제를 중복으로 가지고 있는 대사증후군 성인이 흡연과 음주를 하는 경우 일반인보다 대장암 발생 위험이 높아질 수 있음을 유추할 수 있다. 2017년 한국 성인의 흡연율은 남자 38.1%, 여자 6.0%이고, 고위험 음주율은 남자 21.0%, 여자 7.2%라는 점[14], 한국인의 대사증후군 발생률이 증가하는 추세라는 점을 고려할 때 대사증후군이 있는 성인의 대장암 발생률과 흡연 및 음주가 대장암 발생에 미치는 위험정도를 확인할 필요가 있다. 그러나 아직까지 우리나라 사람을 대상으로 한 연구는 찾아보기 어렵다. 또한 흡연 및 음주가 대장암 발생이나 전이를 촉진한다[15]는 것은 알려져 있으나 기존 연구의 대부분은 일반인을 대상으로 수행되었고, 장기 추적을 통한 누적 발생률을 분석한 연구는 많지 않으며 흡연량, 흡연 기간, 음주량 등에 따른 발생 위험의 차이를 세부적으로 확인한 연구는 더욱 드물다.

대사증후군은 단기간에 발생하는 질병이 아니므로 대사증후군이 있는 성인의 대장암 발생에 관한 연구는 한 시점에서 횡단적으로 조

사하기보다는 동일한 대상자를 장기간 추적하여 시간 흐름에 따른 질병의 발생을 관찰하는 전향적 코호트 연구가 필요하다. 이에 동일한 대상자들을 13년간 추적 조사한 코호트 자료를 이용하여 대사증후군의 합병증으로 이미 알려진 심혈관계 질환외에 대장암 예방에 필요한 기초 자료를 생성하고자 하였다. 특히 흡연과 음주는 전 세계적으로도 즉각적인 행동의 변화가 필요한 비 건강행위이므로 이에 관한 기초 자료를 마련하는 것은 시급한 일이다.

## 2. 연구의 목적

본 연구에서는 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태가 대장암 발생에 미치는 영향을 확인하기 위하여 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 누적 발생률을 확인하고 대장암 발생 비례위험을 평가하였다.

## 연구 방법

### 1. 연구 설계

본 연구는 2001년부터 2014년까지 13년 동안 동일한 대상자를 2년 간격으로 추적 조사한 자료를 이용하여 한국인 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태가 대장암 발생에 미치는 영향을 확인하는 전향적 코호트 연구이다.

### 2. 연구자료 및 대상

#### 1) 한국인유전체역학조사의 지역사회 기반 코호트 자료

질병관리본부 국립보건연구원 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study [KoGES])은 만성질환 중 최근에 문제가 되는 질환에 대한 보건, 생체 지표를 개발하고 질병 위험요인을 규명하여 만성질환 예방을 위한 관리지침을 수립하기 위한 목적으로 시행되는 국내 최대 규모의 코호트 연구로 한국인의 특성을 대표할 수 있는 자료이다. KoGES의 지역사회 기반 코호트는 안성 및 안산에서 2001년 기반조사를 시작으로 2014년까지 2년 단위로 6차 추적조사를 시행한 자료이다. 안성시는 농촌 지역이며, 안산시는 일반 주거지역, 공단지역, 상업지역, 소규모 농업이 혼재되어있는 지역으로 두 지역은 성별, 연령별 분포가 매우 유사하고 인구가동이 적기 때문에 조사지역으로 선정되었고, 표본은 단순 임의추출법으로 추출되었다. 지역사회 기반 코호트는 2001년 안성 및 안산지역의 10,030명에서 기반조사를 시작하여 1차 추적 8,600명, 2차 추적 7,510명, 3차 추적 6,680명, 4차 추적 6,660명, 5차 추적 6,230명, 6차 추적 5,900명이 추적 조사되었다.

2) 연구대상자 선정

연구대상자는 KoGES의 지역사회 기반 코호트의 2001년 기반조사 당시 40~69세 성인 중 대사증후군 진단기준을 만족하는 자이다. 기반조사에서 인구 사회학적 특성, 생체지표, 흡연 및 음주 상태의 필수 정보가 무응답(n=2,490)이면 불완전한 자료로 삭제하여 분석하였다. 대상자는 한 번도 추적조사에 참여하지 않은 자(n=927), 기반조사 이전에 대장암 진단 이력이 있는 자(n=14)를 제외하고 최종 2,327명이었다. 대상자가 대사증후군인지에 대한 선별은 International Diabetes Federation (IDF), American Heart Association (AHA), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), The World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity의 단체가 합의하여 내린 진단기준[16]에 근거하여 기반조사 당시 생체지표가 공복 혈당 100 mg/dL 이상, 허리둘레 남자 90 cm 이상, 여자 80 cm 이상, 혈청 중성지방 150 mg/dL 이상, 고밀도 지단백질 남자 40 mg/

dL, 여자 50 mg/dL 미만, 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상의 5가지 요소 중 3가지 이상에 해당하는 경우로 하였다. 대상자 선정과정은 Figure 1과 같다.

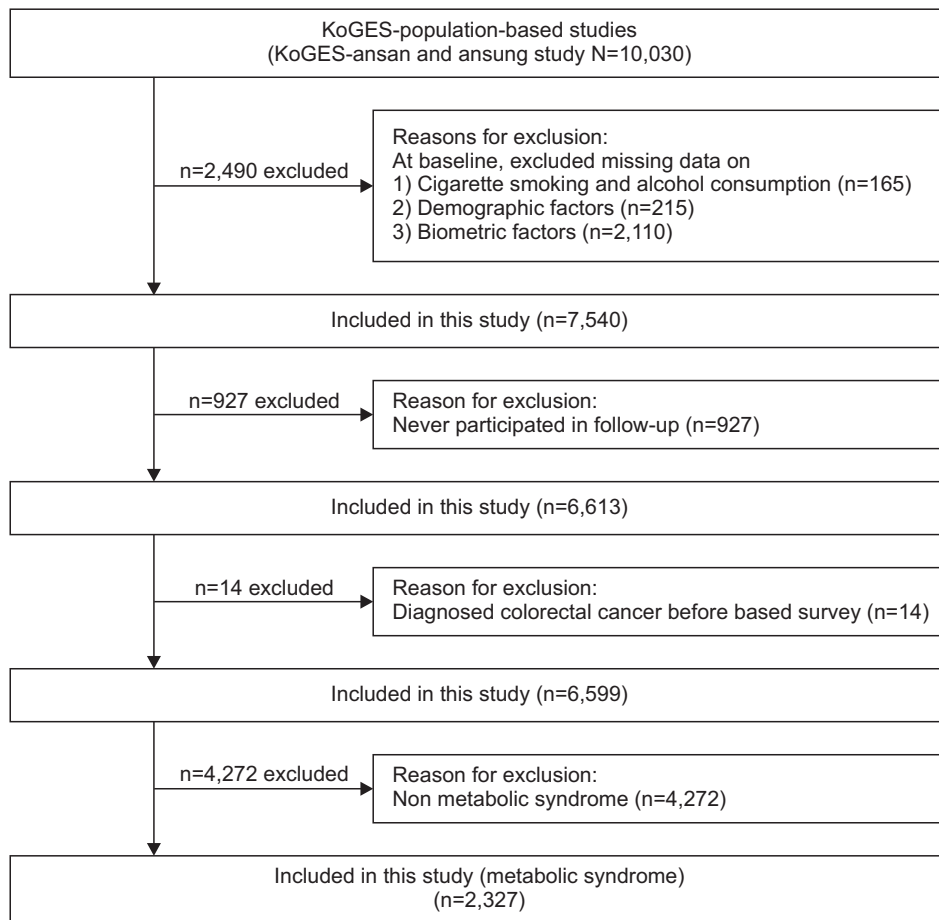
3. 연구의 변수

1) 독립변수

독립변수는 인구 사회학적 특성과 흡연 및 음주 상태이고, 종속변수는 대장암 발생 여부이다. 각 변수에 대한 세부 사항은 다음과 같다.

(1) 인구 사회학적 특성

인구 사회학적 특성은 흡연과 음주 상태가 대장암 발생 위험에 미치는 영향을 확인하는데 혼란변수로 작용할 수 있는 것으로 성별, 연령, 교육수준, 배우자 유무, 소득수준, 주관적 건강상태, 체질량 지수를 포함하였다. 대상자의 연령은 지역사회 기반 코호트 기반조사



KoGES=Korean Genome and Epidemiology Study.

Figure 1. Selection process of subject.

시 40~69세에 해당하였으므로 이를 40대, 50대, 60대로 범주화하였다. 교육수준은 중학교 졸업 이하, 고등학교 졸업, 대학교 졸업 이상으로 범주화하였고, 소득수준은 통계청의 중위 소득 계층 가구의 소득 분류기준[17]에 근거하여 가구원 수와 가정의 월 평균 수입으로 계산하여 하위 소득 계층, 중위 소득 계층, 상위 소득 계층으로 범주화하였다. 주관적 건강상태는 매우 건강하지 못함과 건강하지 못함으로 조사된 자료를 '나쁨'으로, 건강함과 매우 건강함은 ' 좋음'으로 하여 나쁨, 보통, 좋음으로 재 범주화하였다. 체질량 지수는 23 kg/m<sup>2</sup>미만을 정상 이하, 23 kg/m<sup>2</sup>이상을 과체중 이상으로 구분하였다[18].

### (2) 흡연 상태

2001년 기반조사 시점을 기준으로 비흡연군, 과거 흡연군, 현재 흡연군(10갑년 미만 흡연한 군, 10갑년 이상 흡연한 군)으로 구분하였다. KoGES 「코어설문」의 '현재 담배를 피우고 계십니까?'라는 질문에 '전혀 피운 적 없다'라고 응답한 자는 비흡연군, '흡연경력'은 있으나 현재 안 피운다'라고 응답한 자는 과거 흡연군, '가끔씩 피운다'와 '습관적으로 계속 피운다'라고 응답한 자는 현재 흡연군으로 구분하였다. 현재 흡연군은 대사증후군 성인의 대장암 발생에서 10갑년의 흡연력이 위험요인임[19]을 고려하여 현재 흡연-10갑년 미만 군, 현재 흡연-10갑년 이상군으로 다시 세부 구분하였다. 흡연력을 의미하는 갑년(pack-years)은 국립암연구소의 기준[20]에 따라 '하루에 흡연한 담뱃갑 수×총 흡연 년 수'로 계산하였으며 1갑년은 매일 담배 1갑(20개비)을 1년 동안 흡연한 경우를 의미한다.

### (3) 음주 상태

음주 상태 분류는 KoGES의 「코어설문」에서 '귀하는 원래 술을 못 마시거나 또는 처음부터 술을 안 마십니까?'라는 질문에 '예'라고 응답한 경우를 비음주군, '아니오(과거 음주)'라고 응답한 경우를 과거 음주군, '아니오(현재 음주)'라고 응답한 경우를 현재 음주군으로 분류하였다. 또한 현재 음주군은 2001년 기반조사 시 음주 상태를 WHO의 기준[21]에 근거하여 보통 음주군, 과도 음주군으로 구분하였다. 과도 음주군은 주 2회 이상 남성 하루 평균 7잔 이상, 여성 하루 평균 5잔 이상 술을 마신 것이고, 보통 음주군은 주 2회 미만으로 마시되 남성 하루 평균 7잔 미만, 여성 하루 평균 5잔 미만으로 술을 마신 것이다.

### 2) 종속변수

종속변수는 대장암 발생이다. 대장암이 발생한 시점은 대장암을 진단받은 나이로 하였고, 대장암 발생 여부는 다음의 두 조건을 만족한 경우이다.

(1) 2001년 기반조사 시 '과거에 병, 의원(보건소 포함)에서 의사로부터 악성종양(대장암)을 진단받은 적이 있습니까?'라는 질문에 '아니오'로 응답한 경우

(2) 추적조사 시 '귀하는 지난 조사 이후(지난 2년간)에 병·의원에서 의사로부터 악성종양(대장암)으로 진단받은 적이 있습니까?'라는 질문에 '예'로 응답한 경우

## 4. 추적관찰 기간 및 시점

각 대상자의 추적관찰 기간은 지역사회 기반 코호트 입적일(기반조사 참여 시작일)과 추적관찰 종료 시점을 이용하여 산출하였다. 추적관찰 종료 시점은 1차에서부터 6차 추적조사까지 대장암이 발생하였는지 확인하여 대장암이 발생한 사람은 대장암을 진단 시점으로, 이어나 참여 거부, 사망 등으로 더는 추적조사에 응하지 않은 사람은 추적조사 중단 시점으로, 대장암이 발생하지 않고 관찰이 종료될 때까지 조사에 응한 사람은 각 대상자별 관찰이 종료된 날로 하였다. 추적관찰 기간 및 시점은 Figure 2와 같다.

## 5. 자료 분석 방법

대상자의 인구 사회학적 특성, 흡연 및 음주 상태는 빈도와 백분율로 제시하였고, 대사증후군 성인의 인구 사회학적 특성, 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 발생률은 10만 인년(person-years)당 발생 건수로 표기하였다. 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 누적 발생률은 카플란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier curve analysis)으로 파악하였고, 각 그룹별 생존곡선의 동질성은 로그 순위 검정(log-rank test)을 이용하여 확인하였다. 대장암 발생 비례위험은 콕스 비례위험 회귀모형(Cox's proportional hazard regression model)으로 확인하였다. 또한 비례위험 회귀모형의 기본가정을 충족하는지 확인하기 위한 자료의 모델 적합도 검정은 첫째, Log Minus Log survival plot (LML plot)을 통해 흡연 및 음주 상태의 대장암 발생에 대한 각 곡선이 수직으로 일정한 거리를 유지하고 있는지 확인하였고[22] 둘째, 시간 종속 콕스 회귀모형을 통해 공변량과 시간의 교호작용에 대한 유의성 검정으로 유의확률을 확인하여 귀무가설을 채택할 수 있는지 확인하였다[23]. 자료 분석은 IBM SPSS Statistics 24 프로그램을 이용하였고, 유의수준은  $p$ -value < .05로 설정하였다.

## 6. 윤리적 고려

본 연구의 내용과 방법에 대하여 연구자가 속해있는 기관의 연구 윤리 심의위원회의 승인을 받았다(IRB No. EUIRB2018-51). 연구에서 사용된 자료는 KoGES에서 권고된 바와 같이 과학적 근거를 중심으로 질병의 예방, 관리, 교육 등이 구현될 수 있도록 하여 대사

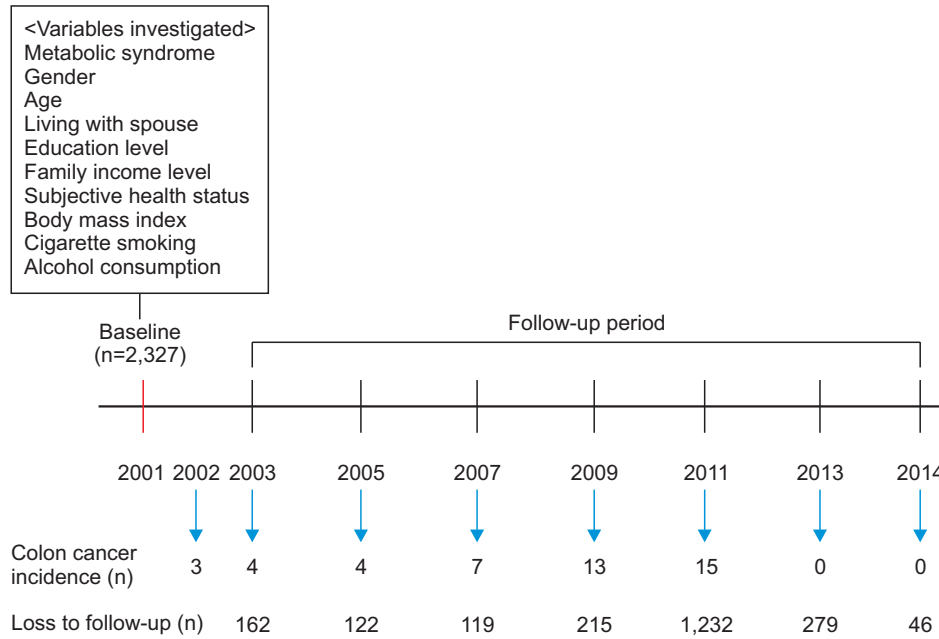


Figure 2. Follow-up period.

증후군 성인의 대장암 예방을 위한 연구목적으로만 사용하였다. 또한 KoGES 자료 이용에 필요한 제반 절차를 거쳐 승인을 받은 후 데이터를 받았다. 연구를 진행하는 동안 데이터를 개인 및 기관의 영리목적으로 사용하지 않았으며, 타인에게 대여 또는 양도하지 않으므로써 개인정보를 보호하였다. 또한 연구종료 후 질병관리본부에 자료 폐기확인서를 제출함으로써 제반 연구윤리 규정을 준수하였다.

## 연구 결과

### 1. 대사증후군 성인의 인구 사회학적 특성, 흡연 및 음주 상태

대사증후군 성인 2,327명 중 대장암이 발생한 자는 46명(2.0%)이었다. 대사증후군 성인중 여자가 1,339명(57.5%)이었고, 40대 959명(41.2%), 50대 681명(29.3%), 60대 687명(29.5%)이었다. 배우자가 있는 경우가 2,083명(89.5%)이었고, 교육수준은 중학교 졸업이하가 1,404명(60.4%), 고등학교 졸업이 643명(27.6%), 대학교 졸업이상인 280명(12.0%)이었다. 소득 수준은 하위 소득 수준이 1,365명(58.7%), 중위 소득 수준이 897명(38.5%)이었다. 주관적 건강상태는 좋음이 874명(37.6%), 보통이 795명(34.1%), 나쁨이 658명(28.3%)이었고, 체질량 지수는 과체중 이상이 2,079명(89.3%)이었다. 흡연 상태는 비흡연 군이 1,465명(63.0%), 과거 흡연 군이 340명(14.6%), 현재 흡연-10갑년 미만군이 64명(2.7%), 현재 흡연-10갑년 이상군이 458명(19.7%)이었다. 음주 상태는 비음주군이 1,178명

(50.6%), 과거 음주군이 148명(6.4%), 보통 음주군이 700명(30.1%), 과도 음주군이 301명(12.9%)이었다(Table 1).

### 2. 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 누적 발생률

카플란-마이어 생존분석으로 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태에서 대장암이 발생한 시점마다 구간 발생율을 구하고 이들의 누적 발생율을 추정하여 도식화하였다. 또한 흡연 및 음주 상태의 각 그룹별 추정된 생존곡선의 동일성을 로그 순위 검정을 이용하여 확인하였다. 흡연 상태의 생존곡선의 동일성을 확인한 결과 비흡연군, 과거 흡연군, 현재 흡연-10갑년 미만군, 현재 흡연-10갑년 이상군의 생존곡선이 그룹별로 차이가 있었다( $p < .001$ ). 또한 비음주군, 과거 음주군, 보통 음주군, 과도 음주군의 생존곡선도 그룹별로 차이가 있었다( $p = .002$ ). 즉, 흡연 상태 및 음주 상태의 각 그룹별 대장암 누적 발생율이 다르다고 할 수 있었다(Figure 3).

### 3. 대사증후군 성인의 인구 사회학적 특성, 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 발생 비례위험

대사증후군 성인의 대장암 발생 건수와 관찰기간의 합은 252,444 인년(person-years)이었고, 대장암 발생률은 10만 인년 당 18.2건이었다. 전체 관찰 기간의 중앙값은 139개월, 평균값은 115개월(95% Confidence Interval [CI]=110~119)이었다. 모델 적합도 검정은 두 가지를 확인하였다. 첫째, LML plot에서 흡연 및 음주 상태의 대장

Table 1. Characteristics of the Study Subjects at Baseline Classified

(N=2,327)

Characteristics	n (%)	Colon cancer		
		n	Person-years	Incidence <sup>†</sup>
Total		46	252,444	18.22
Gender				
Men	988 (42.5)	26	106,188	24.48
Women	1,339 (57.5)	20	146,256	13.67
Age (yr)				
40~49	959 (41.2)	23	106,632	21.57
50~59	681 (29.3)	14	76,512	18.30
60~69	687 (29.5)	9	69,300	12.99
Living with spouse				
Yes	2,083 (89.5)	42	227,256	18.48
No	244 (10.5)	4	25,188	15.88
Education level				
≤Middle school	1,404 (60.4)	22	149,208	14.74
High school	643 (27.6)	15	73,152	20.51
≥College	280 (12.0)	9	30,084	29.92
Family income level				
Low	1,365 (58.7)	17	145,284	11.70
Middle	897 (38.5)	24	100,524	23.87
High	65 (2.8)	5	6,636	75.35
Subjective health status				
Good	874 (37.6)	13	73,896	17.59
Fair	795 (34.1)	16	86,220	18.56
Poor	658 (28.3)	17	92,328	18.41
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
≤Normal (<23)	248 (10.7)	5	27,264	18.34
≥Overweight (≥23)	2,079 (89.3)	41	225,180	18.21
Cigarette smoking				
Never smoker	1,465 (63.0)	21	161,376	13.01
Former smoker	340 (14.6)	3	36,984	8.11
Current smoker (<10 pack-year <sup>**</sup> )	64 (2.7)	1	6,468	15.46
Current smoker (≥10 pack-year <sup>**</sup> )	458 (19.7)	21	47,616	44.10
Alcohol consumption				
Never drinker	1,178 (50.6)	18	128,856	13.97
Former drinker	148 (6.4)	3	15,108	19.86
Moderate drinker <sup>‡</sup>	700 (30.1)	11	77,256	14.24
Heavy drinker <sup>§</sup>	301 (12.9)	14	31,224	44.84

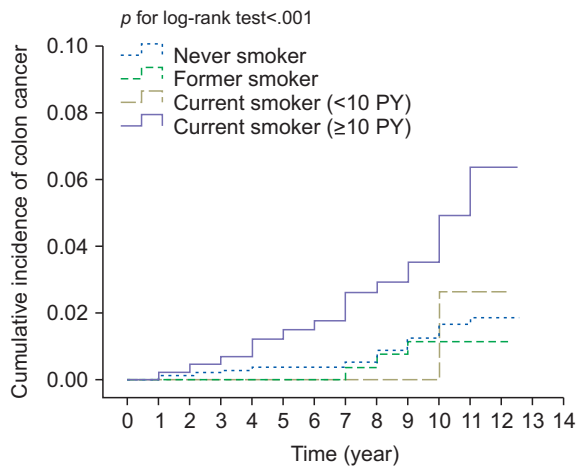
<sup>†</sup>Cases per 100,000 person-years. <sup>\*\*</sup>Pack-year were calculated as number of cigarettes smoked per day, divided by 20 and multiplied by the number of years of smoking. <sup>‡</sup>Less than twice a week and seven glasses for men or five glasses for women. <sup>§</sup>More than twice a week and seven glasses for men or five glasses for women.

암 발생에 대한 곡선이 일정한 거리를 유지하고 있어 비례 위험 가정을 만족하였다[22]. 둘째, 시간 종속 콕스 회귀모형에서 흡연 상태( $p=.165$ )와 음주 상태( $p=.347$ )의 유의확률은 통계적으로 유의하지 않아 비례 위험 가정을 만족하였다[23].

콕스 비례위험 회귀분석에서 각각의 독립변수를 univariate model로 확인한 결과 소득 수준, 흡연 상태, 음주 상태에 따른 대장암 발생의 비례위험은 유의한 차이가 있었다. 소득 수준에 따른 대장암

발생 비례위험은 하위 소득 계층보다 중위 소득 계층이 2.01배(95% CI=1.08~3.74,  $p=.027$ ), 상위 소득 계층이 6.50배(95% CI=2.40~17.62,  $p<.001$ ) 높았다. 흡연 상태에 따른 대장암 발생 비례위험은 비흡연군보다 현재 흡연-10갑년 이상군이 3.44배(95% CI=1.88~6.30) 높았다( $p<.001$ ). 음주 상태에 따른 대장암 발생 비례위험은 비음주군보다 과도 음주군이 3.24배(95% CI=1.61~6.51) 높았다( $p=.001$ ). 흡연 및 음주의 복합적 상태에 따른 대장암 발생 비례위험 분석에

A. Cigarette smoking



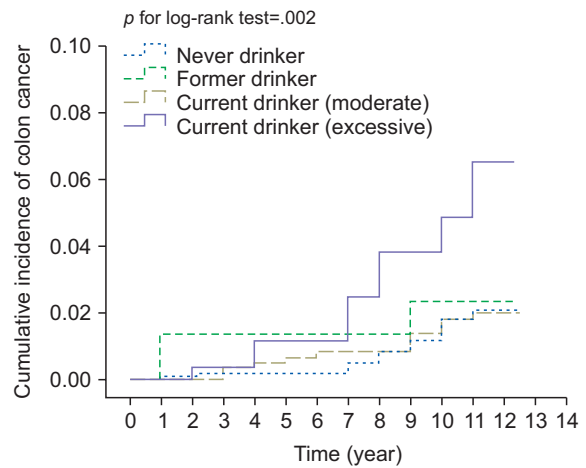
Number at risk

Never smoker	1,465	1,375	1,283	1,200	1,123	988	197
Former smoker	340	319	290	275	260	224	34
Current (<10 PY)	64	58	51	50	44	38	3
Current (≥10 PY)	458	420	382	355	327	276	45
	Baseline	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th

Number of incidence

Never smoker	0	2	1	1	1	0	0	2	4	4	4	2	0	0	0
Former smoker	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Current (<10 PY)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Current (≥10 PY)	0	1	1	2	1	1	3	1	2	4	4	0	0	0	0
Time (year)	Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

B. Alcohol consumption



Number at risk

Never drinker	1,178	1,114	1,026	961	891	776	159
Former drinker	148	132	122	111	104	86	12
Current (moderate)	700	648	607	576	544	481	82
Current (excessive)	301	278	251	232	215	183	26
	Baseline	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th

Number of incidence

Never drinker	0	1	1	0	0	0	0	3	3	3	5	2	0	0	0
Former drinker	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Current (moderate)	0	0	0	2	1	1	1	0	0	3	2	1	0	0	0
Current (excessive)	0	0	1	0	2	0	0	3	3	0	2	3	0	0	0
Time (year)	Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

PY=Person-years.

Figure 3. Cumulative incidence rate of colon cancer according to cigarette smoking and alcohol consumption in adults with metabolic syndrome.

있어 현재 흡연-10갑년 미만군의 대장암 발생이 1건으로 비례위험 회귀분석이 불가하였다. 따라서 흡연군은 흡연력을 구분하지 않고 3군(비흡연군, 과거 흡연군, 현재 흡연군)으로 재범주화 하였고, 음주 상태는 4군(비음주군, 과거 음주군, 보통 음주군, 과도 음주군)으로 범주화하여 흡연 및 음주의 복합적 상태를 분석하였다. 흡연 및 음주의 복합적 상태에 따른 대장암 발생 비례위험은 비흡연-비음주군보다 현재 흡연-과도 음주군에서 5.05배(95% CI=2.47~10.31)로 높았다( $p<.001$ ).

독립변수를 모두 포함하여 multivariate model로 비례위험 회귀분석을 시행한 결과 소득 수준, 흡연 상태에 따른 대장암 발생의 비례위험은 유의한 차이가 있었다. 소득 수준이 하위 소득 계층보다 상위 소득 계층이 4.88배(95% CI=2.03~11.72) 높았고( $p<.001$ ), 흡연 상태에 따라 비흡연 군보다 현재 흡연-10갑년 이상 군이 3.38배(95% CI=1.09~8.42) 높았다( $p=.034$ ). 흡연 및 음주의 복합적 상태에 따른 대장암 발생 비례위험은 비흡연-비음주군보다 현재 흡연-과도 음주군이 4.50배(95% CI=1.67~12.11)로 높았다( $p=.003$ ) (Table 2).

논 의

본 연구는 대사증후군 성인의 흡연 및 음주 상태에 따른 대장암 발생을 확인하는 예방적 측면의 전향적 코호트 연구로 대사증후군 성인 2,327명 중 13년 추적조사 동안 대장암이 발생한 대상자는 총 46명(2.0%)이었고, 대장암 발생률은 10만인년 당 18.2건이었다. 대상자의 인구 사회학적 특성 중 소득 수준이 높아질수록 장 질환의 발생이 높아지는데 대장암은 소득수준이 높은 군에서 발생률이 높아 '선진국형 암'이라고 불린다[24]. 수입이 많은 경우 육류 섭취 등 서구화된 식습관과 관련이 있어 이러한 결과가 나타난 것으로 추정된다.

대사증후군 성인의 흡연 상태에 따른 대장암 누적 발생률은 현재 흡연-10갑년 이상군이 관찰 시작 시점부터 종료 시점까지 대장암 발생이 지속해서 증가하는 양상을 보였다. 이는 흡연을 처음 시작한 이후 흡연을 지속한 기간이 길어질수록 대장암 발생이 증가한다는 Zhao 등[25]의 연구와 유사하였다. 또한 흡연량과 흡연 기간을 모두 고려하는 흡연력과 대장암의 관계에 대한 Pande 등[26]의 연구에서

**Table 2.** Hazard Ratios (HRs) of Colon Cancer Incidence according to Demographic Factors, Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in Adults with Metabolic Syndrome (N=2,327)

Characteristics	Univariate		Multivariate <sup>†</sup>	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Total				
Gender				
Men	1.79 (1.00~3.21)	.050	1.39 (0.45~4.28)	.563
Women	1.00		1.00	
Age (yr)				
40~49	1.60 (0.74~3.45)	.234	1.32 (0.65~2.68)	.451
50~59	1.37 (0.59~3.16)	.466	1.24 (0.50~3.12)	.634
60~69	1.00		1.00	
Living with spouse				
Yes	1.12 (0.40~3.14)	.823	1.26 (0.41~3.84)	.684
No	1.00		1.00	
Education level				
≤Middle school	1.00		1.00	
High school	1.36 (0.71~2.63)	.355	0.82 (0.35~1.92)	.654
≥College	2.02 (0.93~4.39)	.075	1.10 (0.43~2.80)	.849
Family income level				
Low	1.00		1.00	
Middle	2.01 (1.08~3.74)	.027	1.95 (0.85~4.50)	.117
High	6.50 (2.40~17.62)	<.001	4.88 (2.03~11.72)	<.001
Subjective health status				
Good	1.00		1.00	
Fair	1.07 (0.52~2.20)	.862	1.27 (0.60~2.66)	.533
Poor	1.07 (0.51~2.22)	.853	1.28 (0.60~2.70)	.521
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
<Normal (<23)	1.00		1.00	
≥Overweight (≥23)	0.99 (0.39~2.52)	.990	0.87 (0.34~2.26)	.777
Cigarette smoking				
Never smoker	1.00		1.00	
Former smoker	0.62 (0.19~2.09)	.443	0.51 (0.11~2.31)	.381
Current smoker (<10 pack-year <sup>††</sup> )	1.21 (0.16~8.97)	.854	1.28 (0.16~10.25)	.817
Current smoker (≥10 pack-year <sup>††</sup> )	3.44 (1.88~6.30)	<.001	3.38 (1.09~8.42)	.034
Alcohol consumption				
Never drinker	1.00		1.00	
Former drinker	1.44 (0.42~4.88)	.560	1.27 (0.35~4.56)	.718
Moderate drinker <sup>§</sup>	1.00 (0.47~2.12)	.993	0.83 (0.36~1.94)	.666
Heavy drinker <sup>  </sup>	3.24 (1.61~6.51)	.001	1.97 (0.77~4.99)	.153
Cigarette smoking-Alcohol consumption				
Never smoker-never drinker	1.00		1.00	
Former smoker-former drinker	-	-	-	-
Former smoker-moderate drinker <sup>§</sup>	0.46 (0.06~3.37)	.442	0.41 (0.05~3.38)	.406
Former smoker-heavy drinker <sup>  </sup>	1.41 (0.33~5.98)	.639	1.11 (0.22~5.50)	.898
Current smoker-former drinker	1.74 (0.24~12.84)	.588	1.75 (0.21~14.59)	.607
Current smoker-moderate drinker <sup>§</sup>	2.15 (0.93~4.98)	.076	2.15 (0.75~6.21)	.157
Current smoker-heavy drinker <sup>  </sup>	5.05 (2.47~10.31)	<.001	4.50 (1.67~12.11)	.003

HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

<sup>†</sup>Adjusted for gender, age, living with spouse, educational level, income level, subjective health status, body mass index, cigarette smoking, alcohol consumption. <sup>††</sup>Pack-year were calculated as number of cigarettes smoked per day, divided by 20 and multiplied by the number of years of smoking.<sup>§</sup>Less than twice a week and seven glasses for men or five glasses for women. <sup>||</sup>More than twice a week and seven glasses for men or five glasses for women.



도 흡연력이 10갑년을 넘지 않거나 금연을 한 경우보다 10갑년 이상으로 흡연량이 많고 흡연 기간이 긴 경우 대장암 발생 위험이 높은 것으로 나타났다. 이를 통해 흡연량이 많은 흡연자는 10갑년 이상 흡연하지 않도록 하고, 흡연량을 줄이는 것은 물론 흡연기간을 단축시키는 노력이 필요하다. 또한 흡연 상태에 따른 대장암 발생 비례위험을 분석한 결과 현재 흡연-10갑년 이상군이 비흡연군보다 비례위험이 3배 이상 높았다. 이러한 결과는 대사증후군 성인이 흡연하는 경우 대장암 발생 위험이 증가한다는 것을 증명하고 있다. 따라서 흡연이 대장암 발생을 촉진한다는 사실과 기전을 대사증후군 성인뿐만 아니라 건강 관리자가 이해하는 것이 필요하다고 생각한다.

본 연구에서 대사증후군 성인의 음주 상태에 따른 대장암 발생 위험은 유의한 차이가 없어 음주 상태는 대장암 발생에 영향을 미치지 않는다고 한 선행연구[27]와 유사하였다. 그러나 대사증후군 성인의 흡연 및 음주의 복합적 상태에 따른 대장암 발생 위험 분석에서는 현재 흡연-과도 음주군이 비흡연-비음주군보다 대장암 발생 위험이 4배 이상 높았다. 이러한 결과는 음주 상태가 대장암 발생 위험에 단독으로 영향을 미치지 않지만, 현재 흡연자가 과도 음주를 하는 경우 상승작용이 나타난 것으로 추측된다. 음주하는 사람은 대개 흡연을 같이하는 경우가 많으므로[28] 현재 흡연자 중 과도하게 음주하는 자를 우선하여 중재하는 것이 중요하며, 흡연이나 음주를 단독으로 중재하는 것보다 복합적으로 중재하는 것이 필요하다고 본다. 때에 따라 흡연이나 음주 중 한 가지의 생활습관이 먼저 개선된다면 자기효능감의 증가로 또 다른 생활습관의 개선에 대한 동기 부여가 가능하게 되어[29] 복합적 중재의 효과를 기대할 수 있을 것이다.

대사증후군 성인의 금연과 금주에 있어서 간호사는 임상간호 실무 및 지역사회에서 지속해서 개입할 필요가 있다. 구체적으로 임상간호 실무에서 입원한 대사증후군 성인을 돌보는 간호사는 입원 기간 중 환자가 금연하도록 시도해야 한다. 입원 환자는 질병으로 나타난 심각한 증상과 건강 문제가 금연 동기로 작용하여 금연 성공률이 높기 때문에[30] 대사증후군 진단 하에 입원하는 경우가 아니더라도 대사증후군 진단기준에 속하는 증후를 보이는 대상자에게 관심을 가지고 적극적인 금연 활동을 시도해야 한다. 지역사회에서는 병의원, 국민건강보험공단, 고혈압당뇨병등록교육센터 등에 등록된 대사증후군 성인뿐만 아니라 대사증후군 성인을 선별하여 개별적 접근을 시도하는 것이 필요하다. 또한 장기 흡연, 과도 음주하는 대사증후군 위험군의 선별을 위하여 간호사가 주기적으로 혈당, 혈압, 체중, 복부 둘레, 흡연 및 음주 상태를 진단할 수 있도록 필요한 재정 지원 정책과 제도를 마련하고 적극적으로 운영해야 한다.

끝으로 이 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 대상자는 흡연 및 음주 상태가 타인에게 노출되는 것을 원하지 않아 실제와 다른 응답을 할 수 있다. KoGES의 지역사회 기반 코호트의 흡연 및 음주

에 대한 정보는 대상자의 자가보고에 의한 것이므로 대상자가 실제와 다른 응답을 할 경우 정보 편이의 가능성이 있다. 그러나 KoGES 사업은 표준 설문 문항과 조사 지침을 적용하여 조사원을 교육하고 점검하여 정확하고 표준화된 방법으로 자료를 수집함으로써 정보 편이의 가능성을 최소화하고자 하였다.

둘째, KoGES의 지역사회 기반 코호트는 대장암 가족력에 대한 자료가 없어 이를 독립변수에 포함하여 분석하지 못하였다. 따라서 암 가족력을 혼란 변수로 보정하지 못함으로 인한 잔재하는 교란효과(residual confounding)를 배제하기 어렵다. 따라서 연구결과를 해석할 때 암 가족력이 대장암 발생에 미치는 영향은 배제되었음을 고려해야 한다. 본 연구에서는 가족력을 제외하고 문헌에서 대장암 위험요인으로 보고한 성별, 연령, 교육 수준, 배우자 유무, 소득 수준, 주관적 건강상태, 체질량 지수를 혼란 변수로 보정 후 분석하여 제한점을 최소화하고자 하였다.

셋째, 이 연구는 설문에 대한 무응답으로 불완전한 자료는 삭제하고 완전하게 관측된 자료만으로 표준적 통계기법에 의해 완전사례분석법(complete case analysis)을 시행하였다. 무응답의 대체 방법인 완전사례분석법은 검정력의 손실이 발생할 수 있으나 불완전 자료의 제거 비율이 변수 별 10% 미만으로 관측자료와 결측자료의 차이가 크지 않을 것으로 판단된다.

넷째, 본 연구의 대사증후군과 흡연 및 음주 상태는 각 대상자별 코호트 입적 일을 기준으로 분류되었다는 제한점이 있다. 즉 대사증후군 상태와 흡연 및 음주 등의 생활습관은 시간에 따른 변화 가능성이 존재하나 코호트 입적 이후의 변화가 반영되지 못하였다는 점이다. 대사증후군 성인에서 흡연 및 음주 상태가 대장암 발생에 미치는 장기효과를 확인하는 본 연구에서는 일부 정보 편이에도 불구하고 전통적인 콕스 비례위험 회귀모형을 사용하는 것[31]이 최선의 선택인 것으로 본다. 이는 독립변수가 전 추적 기간에 걸쳐 수회 변화하는 경우 이를 고려하여 장기효과를 분석할 수 있는 통계적인 기법이 통상적인 통계분석 소프트웨어에서는 구현이 불가능하기 때문이다.

이러한 제한점에도 불구하고 이 연구는 13년간 장기 추적의 회귀한 코호트 자료를 활용한 연구라는 점과 흡연과 음주가 대장암 발생에 미치는 장기적 영향을 밝히고 이를 간호의 측면에서 논의하였다는 의미가 있다. 앞으로 이 연구가 간호학 분야에서 생존분석을 통한 만성질환 관련 연구를 개척하기 위한 발판이 되기를 기대한다.

## 결론

대사증후군 성인 중 현재 흡연-10갑년 이상군이 비흡연군보다 대장암 발생 위험이 3배 이상 높았다. 즉 흡연은 대사증후군 성인의 혈

당, 중성지방, 혈압 수준을 악화시키기 때문에 대사증후군 성인의 과도한 흡연 및 장기 흡연이 대장암 발생에 영향을 미친다. 따라서 대장암을 예방하기 위해 대사증후군 성인의 특성에 따라 개별적으로 집중적인 금연중재를 적용하는 것이 시급하다. 또한 현재 흡연-과도 음주군이 비흡연-비음주군보다 대장암 발생 위험이 4배 이상 높았다. 이는 흡연 및 음주의 복합적 상태일 때 상승작용이 일어난다는 것을 알 수 있으므로 흡연과 음주를 복합적으로 중재하는 것이 필요하다. 본 연구의 결과를 토대로 하여 다음과 같이 제언한다.

첫째, 본 연구에서 사용한 KoGES의 지역사회 기반 코호트의 역학자료는 대장암 가족력에 대한 자료가 없었으므로 암 가족력 등 유전체 정보를 포함하여 대장암 발생 위험에 관한 연구가 진행되기를 기대한다.

둘째, 본 연구에서 음주 상태와 대장암 발생의 관계를 명확하게 밝히기 어려웠으므로 반복 연구를 제언한다. 또한 적정 음주에 대한 기준은 대상자와 시대에 따라 변화할 수 있는 것이므로 추후 연구를 통해 명확한 기준을 제시하는 것이 필요하다.

## CONFLICTS OF INTEREST

Data in this study were from the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES; 4851-302). National Research Institute of Health, Centers for Disease Control and Prevention, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea.

## REFERENCES

- World Health Organization. The global cancer observatory in Republic of Korea [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; c2018 [cited 2018 Nov 3]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/410-korea-republic-of-fact-sheets.pdf>.
- World Health Organization. The global cancer observatory: Colorectal cancer [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; c2018 [cited 2018 Nov 3]. Available from: [http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf).
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>
- Peng F, Hu D, Lin X, Chen G, Liang B, Zhang H, et al. Preoperative metabolic syndrome and prognosis after radical resection for colorectal cancer: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *International Journal of Cancer*. 2016;139(12):2705-2713. <https://doi.org/10.1002/ijc.30404>
- National Health Insurance Service (NHIS). 2016 Health examination statistical yearbook [internet]. Wonju: NHIS; c2017 [cited 2018 Mar 30]. Available from: <http://www.nhis.or.kr/bbs7/boards/B0039/24877>.
- Ko S, Yoon SJ, Kim D, Kim AR, Kim EJ, Seo HY. Metabolic risk profile and cancer in Korean men and women. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;49(3):143-152. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.021>
- Hughes LAE, Simons CCJM, van den Brandt PA, van Engeland M, Weijenberg MP. Lifestyle, diet, and colorectal cancer risk according to (epi)genetic instability: Current evidence and future directions of molecular pathological epidemiology. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2017;13(6):455-469. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0395-0>
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2295-2303. <https://doi.org/10.1056/nejmra0809890>
- Kim JY, Jung EJ, Won YS, Lee JH, Shin DY, Seo KI. Cultivated *orostachys japonicus* induces apoptosis in human colon cancer cells. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2012;44(3):317-323. <https://doi.org/10.9721/kjfst.2012.44.3.317>
- Croft B, Reed M, Patrick C, Kovacevich N, Voutsadakis IA. Diabetes, obesity, and the metabolic syndrome as prognostic factors in stages I to III colorectal cancer patients. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2019;50(2):221-229. <https://doi.org/10.1007/s12029-018-0056-9>
- Hursting SD, DiGiovanni J, Dannenberg AJ, Azrad M, LeRoith D, Demark-Wahnefried W, et al. Obesity, energy balance, and cancer: New opportunities for prevention. *Cancer Prevention Research*. 2012;5(11):1260-1272. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-12-0140>
- Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International Journal of Cancer*. 2006;119(4):884-887. <https://doi.org/10.1002/ijc.21903>
- Kwon SK, Kim JW, Kim NK. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism and microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2013;9(2):80-86. <https://doi.org/10.14216/kjco.13015>
- Ministry of Health and Welfare. Statistics of current smoking and alcohol drinking [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; c2017 [cited 2019 Feb 28]. Available from: [http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT\\_11702\\_N001&conn\\_path=I2](http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N001&conn_path=I2).
- Hamada T, Nowak JA, Masugi Y, Drew DA, Song M, Cao Y, et al. Smoking and risk of colorectal cancer sub-classified by tumor-infiltrating T cells. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(1):42-51. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy137>

16. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>
17. Statistics Korea. Middle income bracket [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; c2010 [cited 2018 Nov 2]. Available from: [http://kostat.go.kr/incomeNcpi/income/income\\_dg/4/4/index.static](http://kostat.go.kr/incomeNcpi/income/income_dg/4/4/index.static).
18. Park JH. Measuring BMI cutoff points of Korean adults using morbidity of BMI-related diseases. *The Korean Journal of Obesity*. 2011;20(1):36-43. <https://doi.org/10.7570/kjo.2011.20.1.36>.
19. Oh JE. Association between smoking status and metabolic syndrome in men. *The Korean Journal of Obesity*. 2014;23(2):99-105.
20. National Cancer Institute (NIH). NCI dictionary of cancer terms [Internet]. Bethesda (MD): NIH; c2014 [cited 2018 Nov 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pack-year>.
21. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: WHO; 2018. p. 38-58.
22. Bae JM, Park GH. An illustrated guide to medical statistics using SPSS. Seoul: Hannarae; 2012. p. 190-204.
23. Kang DY. Statistics analysis of KoGES cohort data. Paper presented at: The First Training Workshop Utilizing the KoGES Data; 2018 Sep 10; Seoul, Korea.
24. Byeon JS. Special review: Endoscopic therapy of early colon cancer. *The Korean Journal of Medicine*. 2010;79(2):119-124.
25. Zhao J, Halfyard B, Roebotam B, West R, Buehler S, Sun Z, et al. Tobacco smoking and colorectal cancer: A population-based case-control study in Newfoundland and Labrador. *Canadian Journal of Public Health*. 2010;101(4):281-289. <https://doi.org/10.1007/bf03405287>
26. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: Results from the colon cancer family registry and The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(4):1331-1339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1877>
27. Park SW, Lee DW, Park JW, Ryoo SB, Shin R, Jeong SY, et al. Impact of body mass index on overall survival after surgery for colorectal cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2016;12(2):91-96. <https://doi.org/10.14216/kjco.16015>
28. Schuit AJ, van Loon AJM, Tijhuis M, Ocké MC. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Preventive Medicine*. 2002;35(3):219-224. <https://doi.org/10.1006/pmed.2002.1064>
29. Park MK, Kim JH. Effects of a comprehensive lifestyle improvement program for middle-aged women with cardio-cerebrovascular disease-related risk factors. *Journal of Korean Academy of Community Health Nursing*. 2013;24(2):111-122. <https://doi.org/10.12799/jkachn.2013.24.2.111>
30. Cho SH. Effects of a smoking cessation education on smoking cessation, endothelial function, and serum carboxyhemoglobin in male patients with variant angina. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2012;42(2):190-198. <https://doi.org/10.4040/jkan.2012.42.2.190>
31. Dekker FW, de Mutsert R, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: Time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney International*. 2008;74(8):994-997. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.328>