

2000년 이후 국내 한의학 암 관련 연구 동향 분석 - Latent Dirichlet Allocation 기반 토픽 모델링 및 연관어 네트워크 분석

배겨레

한국한의학진흥원 한의약혁신기술개발사업단

Cancer Research Trends in Traditional Korean Medical Journals since 2000 - Topic Modeling Using Latent Dirichlet Allocation and Keyword Network Analysis

Kyeore Bae

National Agency for Development of Innovative Technologies in Korean Medicine,
National Institute for Korean Medicine Development (NIKOM)

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to analyze cancer research trends in traditional Korean medical journals indexed in the Korea Citation Index since 2000.

Methods: Cancer research papers published in traditional Korean medical journals were searched in databases from inception to October 2022. The numbers of publications by journal and by year were descriptively assessed. After natural language processing, topic modeling (based on Latent Dirichlet allocation) and keyword network analysis were conducted.

Results: This research trend analysis involved 1,265 papers. Six topics were identified by topic modeling: case reports on symptom management, literature reviews, experiments on apoptosis, herbal extract treatments of breast carcinoma cell lines, anti-proliferative effects of herbal extracts, and anti-tumor effects. Keyword network analysis found that the effects of herbal medicine were assessed in clinical and experimental studies, while acupuncture was mainly mentioned in clinical reports.

Conclusions: Cancer research papers in traditional Korean medical journals have contributed to evidence-based medicine. Further experimental studies are needed to elucidate the effects of on different hallmarks of cancer. Rigorous clinical studies are needed to support clinical guidelines.

Key words: neoplasms, research, palliative care, case reports, topic modeling, apoptosis

1. 서론

국가암등록사업 연례 보고서에 따르면, 대한민국 국민들이 기대수명까지 생존할 경우 암에 걸릴 확률은

37.9%이며, 2019년 모든 암 유병자수는 2,147,503명이다. 5년 암상대생존율은 70.7%로 25년간 지속적으로 개선되어 왔다¹.

2012년 발표된 메타분석 논문에 의하면 암 환자의 40%(95% 신뢰구간: 33%-47%)가 보완대체의학을 이용 중이고, 43%(95% 신뢰구간: 38%-48%)는 과거에 보완대체의학을 이용했다고 분석한다². 호주의 암센터에서 실시한 설문 연구에서 항암 또는 방사선 치료를 받을 예정이나 받는 중인 암 환

· 투고일: 2022.10.14, 심사일: 2022.12.21, 게재확정일: 2022.12.22

· 교신저자: 배겨레 서울시 중구 정동길 14

한국한의학진흥원 한의약혁신기술개발사업단

TEL: 02-3393-4596 FAX: 02-3662-6716

E-mail: kyeorebae@gmail.com

자 81%는 암 치료 도중 침치료를 고려하겠다고 하였다³. 국내에서 시행한 단면연구에 의하면 암 환자 37%가 보완대체의학을, 30%는 한의학 치료를 경험하였다고 하였다. 이 연구에 포함된 암 환자는 보완대체의학에 대해 면역 강화, 정서·심리적 지지, 신체 건강 상태 개선 효과를 기대하였으며, 상대적으로 재발 위험 감소, 생존 연장에 대한 기대감은 적었다⁴. 또 다른 단면연구에 따르면, 대한민국의 유방암 환자의 53.4%는 인삼(홍삼)을, 23.3%는 한약을 복용하고, 22.3%는 침치료, 7.3%는 뜸 또는 부항요법을 이용하였다. 이 연구에서는 유방암 환자가 보완대체의학을 이용하는 이유가 암의 진행을 예방하고 증상을 완화하기 위해서라고 하였다⁵. 종합하면, 암 환자는 항암 효과 상승, 재발·전이 억제, 증상 개선, 삶의 질 향상을 위해 보완대체의학을 이용하고 침, 뜸, 부항, 한약 등 한의학 치료를 찾는다.

2022년 미국 통합암학회(The Society for Integrative Oncology)와 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)가 발표한 암 환자의 통증 관리에 대한 가이드라인에서는 유방암 환자의 아로마타제 억제제로 인한 관절통에 침치료를 제공하여야 한다고 권고하였다(근거 수준 : 중등도, 권고 등급 : 중등도). 침치료는 일반적인 암성 통증과 근골격계 통증에, 경혈 지압은 항암, 항암·방사선, 표적, 호르몬 치료로 인한 통증에 사용할 수 있다고 권고하였다(근거 수준 : 중등도, 권고 등급 : 중등도)⁶. 미국 국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)는 성인의 암성 통증에 침치료, 전침치료, 경혈 지압이 통증을 경감시키거나 기능을 개선할 가능성이 있으니 약물요법과 함께 고려하라 권고하였다⁷. NCCN 전문가 집단은 항구토 가이드라인⁸과 암성 피로 가이드라인⁹에서 침치료를 권고하였다. NCCN 가이드라인의 침 권고는 낮은 근거 수준에 기반하지만, NCCN이 해당 중재가 적절하다고 일관된 합의 결과를 도출하였음을 의미하는 카테고리 2A에 속한

다⁷⁻⁹. NCCN 암성 피로 가이드라인은 인삼과 생강 추출물에 대한 임상연구 결과를 언급하였으나 권고하지는 않았다⁹.

이와 같이 국제 임상 가이드라인에서 암 환자의 증상 관리에 침치료를 권고하고 있는 것은 근거 중심 의학에서 근거의 피라미드 최상층에 위치하는 무작위 대조 임상시험, 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 바탕으로 해당 중재를 통해 얻을 수 있는 이득이 위해보다 훨씬 크다는 확신이 있었기 때문이다. 그렇다면 국내 한의학 학술지에 보고된 암 연구들은 한방 암치료가 근거 있는 치료로 인정받는 데에 얼마나 기여하였을까?

한의학 암치료에 관한 국내 문헌 분석 연구는 이미 여러 차례 시행되었다. Park 등은 1991년부터 2008년까지 학회지에 게재된 임상 논문 86편을 분석하여, 한의학 암치료 논문 발표가 증가하는 추세임을 밝혔다¹⁰. 2021년 Choi 등은 국내 한의학 암치료에 대한 10년 동안의 임상연구 167편의 연구 설계와 중재 특성 등을 분석하였다¹¹. Oh 등은 암성 통증에 대한 약침 치료 임상 연구 동향을 발표하였으며, 증례 보고 8편과 무작위 대조군 연구 1편을 분석하였다¹². 그러나 위 연구들은 국내 한의학 암 관련 연구 중 실험 연구, 문헌 고찰 연구 등을 배제하고 임상 연구를 정리 분석하는 데에 그쳤으므로, 국내 한의학 학술지에 실린 암 관련 논문의 전체적인 동향을 파악하기에는 어려움이 있었다.

분석하려는 논문 자료의 양이 방대할 때에 연구자가 객관성과 일관성을 유지하도록 하기 위해서는 이를 보완하기 위한 통계적 도구가 필요하다. 토픽 모델링(topic modeling)은 정리되지 않은 문헌 집단에서 맥락과 관련된 단어들을 묶어 주제를 추론하는 통계 모델이다. 산업경영공학¹³, 수학교육학¹⁴ 등 여러 학문 분야에서 잠재 디리클레 할당(Latent Dirichlet Allocation, LDA) 알고리즘 기반 토픽 모델링 기법이 연구 동향 분석에 사용되어 왔다. 한의계에서는 한방 의료 서비스에 대한 소비자들의 온라인 리뷰를 분석하는 연구에 쓰인 적이

있으나¹⁵, 국내 학술지 문헌을 분석하는 데에 사용된 적은 없다. 본 연구의 목적은 LDA 기반 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석법으로 2000년 이후 국내 한의학 학술지의 암 관련 연구 동향을 분석하는 것이다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

분석 대상 논문은 한국학술지인용색인(KCI) 대분류 의학약학 중 중분류 한의학에 속하는 23개의 등재 학술지 혹은 등재 후보 학술지에 2000년부터 2022년 검색 시점까지 발표된 암 관련 연구이다. 23개 대상 학술지는 대한본초학회지, 대한상한금계학회지, 대한암한의학학회지, 대한예방한의학학회지, 대한한방내과학회지, 대한한방부인과학회지, 대한한방소아과학회지, 대한한의학 방제학회지, 대한한의 학원전학회지, 대한한의학학회지, 동의생리병리학회지, 동의신경정신과학회지, 사상체질의학회지, 침추신경추나의학회지, 한국의사학회지, 한방비만학회지, 한방안이비인후피부과학회지, 한방재활의학과학회지, *Journal of Acupuncture & Meridian Studies*, *Journal of Acupuncture Research*, *Journal of Pharmacopuncture*, *Korean Journal of Acupuncture*, *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*이다. 한국한의학연구원에서 발행하고 있는 *Integrative Medicine Research* 학술지는 KCI 대분류와 중분류 각각 복합학, 학제간연구에 등록되어 있기 때문에 본 연구의 대상 학술지로 포함시키지 않았다. 국내 학술지임을 고려하여 작성 언어는 국문과 영문으로 제한하였다. 이 연구의 분석방법인 LDA 토픽 모델링은 의미를 가진 단어들을 이용해 주제를 추론하는 모델이다. 따라서 논문 제목만으로는 분석을 위한 단어를 충분히 추출할 수 없으므로 제목과 초록이 함께 필요하다. 따라서 초록이 없는 논문은 배제하였다.

2. 분석 대상 논문 선정

KCI 데이터베이스를 이용해 논문 제목, 키워드, 초록에 '암', '종양', '항암', '방사선', 'cancer', 'tumor', 'carcinoma', 'neoplasm', 'malignant', 'chemotherapy', 'radiotherapy', '癌', '腫瘍', '抗癌', '放射線' 검색어를 포함하고 있는 논문을 1차 검색하였다. 23개 대상 학술지의 웹사이트와 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS)를 수기 검색하여 논문을 추가하고, 중복되는 논문은 제거하였다. 제목과 초록의 내용을 확인하여 암과 관련되지 않은 논문과 초록이 없는 논문을 제외하였다. 검색을 수행한 기간은 2022년 9월 22일부터 10월 7일까지였다.

3. 데이터 추출 및 기술적 분석

선정한 논문의 출판 연도, 학술지명, 제목, 초록 정보를 추출하여, 서지 정보 관리 프로그램인 Endnote X8과 Microsoft Excel로 데이터를 관리하였다. 이 중, 출판 연도와 학술지명을 이용해 기술적 분석을 시행하였다.

4. 데이터 전처리

LDA를 활용한 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석을 하기 위해서 자연어인 논문 제목과 초록 원본 데이터를 컴퓨터가 배우고 이해할 수 있는 값으로 변환하는 자연어 처리(natural language processing) 과정을 반드시 시행해야 한다¹⁶. 아래 순서대로 데이터 전처리를 하였다.

1) 원본 데이터인 논문의 제목과 초록을 더 이상 나눌 수 없는 단어 단위로 나누는 토큰화(tokenization) 작업을 한다.

2) 단어의 품사를 분석하여 명사와 형용사만 남겼다. 보통 문서의 의미를 파악하기 위해 명사만을 분석에 사용하는 것이 일반적이다. 그러나 의학 논문의 특성상 'anti-proliferative effect'에서 명사인 'effect'보다 형용사인 'anti-proliferative'가 이 어구의 의미를 더 내포하고 있기 때문에 형용사도 분석

대상에 포함하였다.

3) 단어를 기본형인 표제어를 추출하는 방식 (lemmatization)으로 정규화하였다.

4) 'The', 'of', 'and' 같은 의미 없는 단어와 이후 분석 과정에서 사용하지 않을 'study', 'effect', 'result' 등의 불용어(stop word)를 제거하였다.

5. 토픽 모델링

토픽 모델링은 전체 문서의 주제를 유추하기 위해 사용하는 텍스트 마이닝 기법이다. LDA는 문서별 주제의 확률분포를 추정하고, 각 주제의 단어 분포를 알아내는 통계 모델이다. 각 주제는 단어의 분포, 즉 단어들의 유무로 특징지어지며, 문서는 내재되어 있는 주제들의 무작위 혼합이라는 것이 LDA의 기본 가정이다¹⁷.

전체 논문을 몇 가지의 주제로 나눌 것인가를 정하기 위해 혼란도(perplexity)와 주제 응집도(topic coherence), 2가지 통계 방법을 사용하였다. 혼란도는 특정한 확률 모델이 실제 관측되는 값을 얼마나 유사하게 예측하는지를 나타내며, 주제 수가 늘어날수록 혼란도는 감소하는 경향을 보인다. 주제 응집도는 하나의 주제 안에 의미론적으로 일치하는 단어들이 모여 있는지를 평가하는 척도로, 주제 응집도가 높을수록 모델링이 잘 되었음을 의미한다. 주제를 2가지부터 9가지까지 나눌 때의 혼란도와 주제 응집도를 계산하여 혼란도는 낮고, 주제 응집도는 높은 최적의 토픽 수를 결정하였다.

전처리를 한 논문 데이터로 LDA 알고리즘을 이용해 토픽 모델링을 수행하여, 각 주제의 상위 비중 단어를 확인하였으며 이를 바탕으로 주제명을 정하였다. 주제간 거리 지도(Intertopic Distance Map, IDM)를 그려 토픽 모델링 결과를 시각화하였다.

6. 하위 집단 분석

앞서 시행한 기술적 분석에서 암 관련 논문을 많이 출판한 상위 3위 학술지에서 다른 논문의 주제를 비교하기 위해, 상위 1, 2, 3위 학술지별로 토픽

모델링을 시행하였다.

7. 연관어 네트워크 분석

국내 학술지의 암 관련 논문에서 어떠한 연구 주제를 다루었는지 직관적으로 확인하기 위해 동시 출현 기반으로 연관어 네트워크 분석을 시행하였다. 연관어 네트워크 분석은 문헌에서 대상어와 다른 단어가 동시 출현하는 빈도가 높을수록 단어 들간의 연관성이 높다고 가정하는 비지도학습 분석이다. 연구에 미치는 영향을 가리키는 '단어의 상대적 중요성'은 특정 단어와 연속적으로 연결되는 모든 단어와의 거리에 따라 평균적인 연관도를 측정하는 근접 중심성(closeness centrality) 계수를 사용해 파악하였다.

위 분석은 python 3.7 프로그램에 자연어 처리 패키지인 nltk version 3.7, 토픽 모델링 패키지인 genism version 3.6.0, 연관어 분석 패키지인 apriori version 1.0.0을 이용하여 수행하였다.

III. 결 과

1. 분석 대상 논문 선정

KCI에서 1차 검색으로 1,586편의 논문을 찾았으며, 한의학 국내 학술지 23개와 RISS에서 수기 검색으로 논문 404편을 추가하였다. 총 1,990편 중 중복 논문 18편, 관련 없는 연구 논문 699편, 초록이 없는 논문 8편을 제외하였다. 총 1,265편의 암 관련 연구 논문을 분석 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

2. 연구 동향

2000년 이후, 한의학 국내 학술지 23개 중 21개 학술지에서 총 1,265편의 암 관련 연구 논문을 게재하였다. 아직 12월호가 발행되지 않은 2022년을 제외하고, 2000년~2021년까지 매해 중앙값 50.5편(사분범위: 46.25~64.75편)이 출판되었다(Fig. 2). 대한한방내과학회지, 동의생리병리학회지, 대한암한의학회지가 암 연구 논문을 많이 출간한 학회지이며,

각각 239편, 228편, 164편을 게재하였다. 반면, 척추 신경추나의학회지는 2편, 한국의사학회지는 1편

재하였고, 한방비만학회지, 대한상한금궤의학회지는 암 관련 연구 논문을 한 편도 게재하지 않았다.

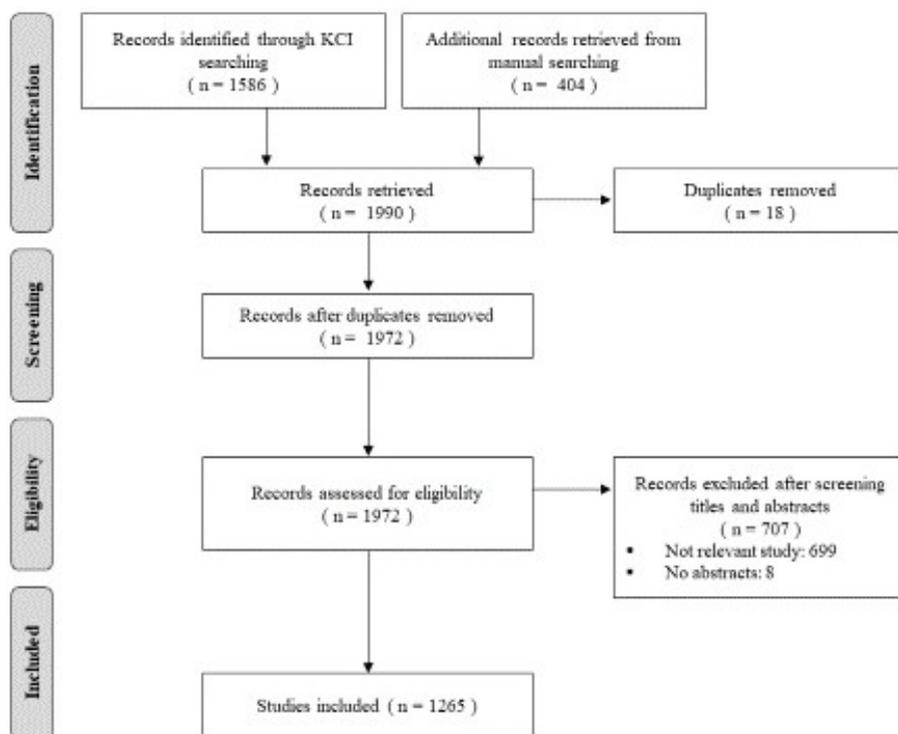


Fig. 1. Flow chart for study selection.

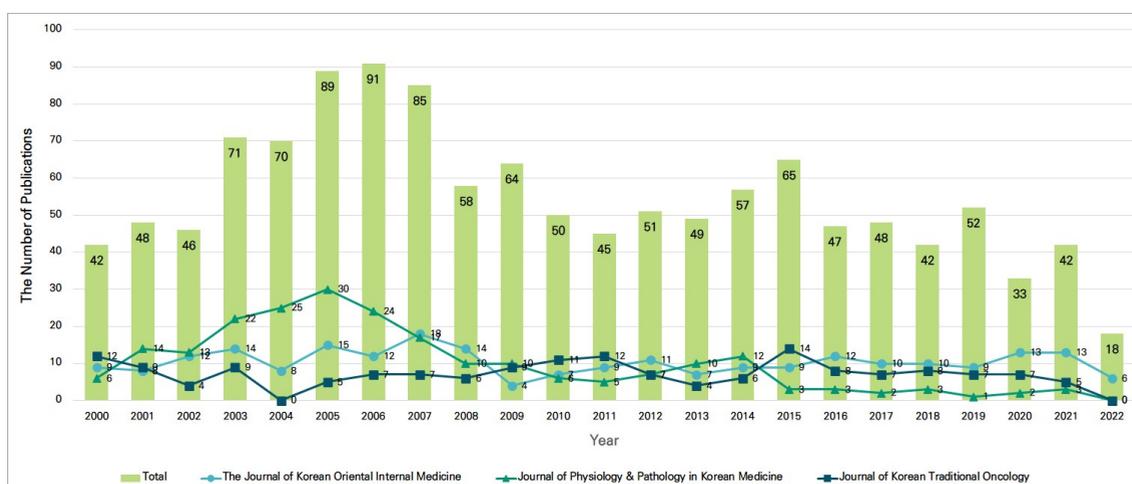


Fig. 2. The number of publications by year.

3. 혼란도와 주제 응집도 계산 및 토픽 수 결정

전처리 과정을 거친 논문 데이터를 토픽 2가지부터 9가지로 분류할 때의 혼란도와 주제 응집도를 각각 계산하였다. 혼란도가 낮을수록 주제 응집

도가 높을수록 해당 확률 모델이 실제 문헌 결과를 잘 반영한다. 혼란도는 -8.54, 주제 응집도는 0.49인 6가지를 최적의 토픽 수로 결정하였다(Fig. 3).

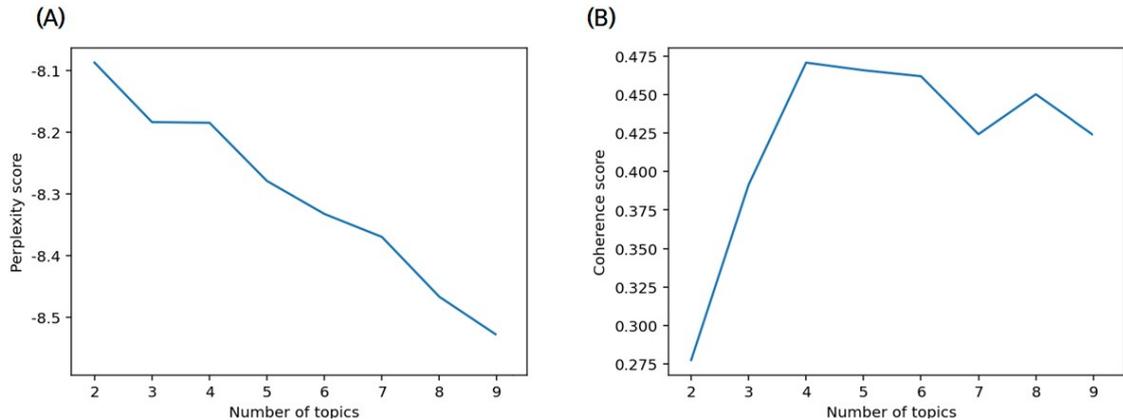


Fig. 3. (A) Perplexity score by number of topics, (B) Coherence score by number of topics.

4. 토픽 모델링 결과

국내 학술지에 게재된 암 연구 논문을 LDA 알고리즘을 이용해 6가지로 분류하는 토픽 모델링을 수행하였다(Table 1). 각 주제에 대해 가중치 높은 주요 키워드들을 확인하고 주제명을 정하였다. 6가지 주제는 다음과 같다.

1번째 주제. '세포자멸사에 대한 세포 실험(in vitro experiments on apoptosis)'

2번째 주제. '암 환자의 증상 관리에 대한 증례 보고(case reports on symptom managements)'

3번째 주제. '문헌 고찰(literature reviews)'

4번째 주제. '한약 추출물의 항증식 효과에 대한 세포 실험과 동물 실험(in vitro and in vivo experiments on anti-proliferative effects of herbal extracts)'

5번째 주제. '항암 효과에 대한 세포 실험과 동물 실험(in vitro and in vivo experiments on anti-tumor effects)'

6번째 주제. '유방암 세포주에 대한 한약 추출물의 효과에 대한 세포 실험(in vitro experiments on

effects of herbal extracts to breast carcinoma cell lines)'

이를 바탕으로, 국내 암 관련 연구의 주제는 한약 추출물의 항암 효과를 평가하기 위한 실험 연구에 집중되어 있으며, 그 외 주제로는 암 환자의 증상에 대한 증례 보고와 기존 문헌 분석 연구가 있음을 알 수 있다.

주제간 거리 지도를 통해 주제 6가지의 구조적 관계와 연관성을 확인하였다(Fig. 4). 각 주제를 나타내는 원의 크기는 키워드들이 해당 주제에 얼마나 속해 있고 어떻게 분포하고 있는지를 나타낸다. 원의 거리가 가까울수록 해당 주제들이 의미적으로 유사하다는 것을 의미한다. 지도의 오른쪽에 실험 연구에 해당하는 주제 1, 4, 5, 6이 위치하고 있으며, 그 중에서도 세포자멸사에 대한 주제 1 연구보다 종양의 증식, 항암 효과를 평가한 주제 4, 5, 6이 서로 유사하였다. 반면, 증례 보고와 문헌 고찰은 실험 연구들과 거리가 있어 서로 연관성이 적음을 확인하였다.

Table 1. Results of Topic Modeling

Topic number	Topic label	Keywords
Topic 1	In vitro experiments on apoptosis	Cell, apoptosis, expression, protein, activity, inhibition
Topic 2	Case reports on symptom managements	Patient, case, TKM, symptom, tumor, cell
Topic 3	Literature reviews	Patient, TKM, research, trial, medical, review
Topic 4	In vitro and in vivo experiments on anti-proliferative effects of herbal extracts	Cell, activity, rat, extract, proliferation, experiment
Topic 5	In vitro and in vivo experiments on anti-tumor effects	Cell, rat, activity, anti-tumor, extract, experiment
Topic 6	In vitro experiments on effects of herbal extracts to breast carcinoma cell lines	Cell, extract, activity, anti-tumor, breast, growth

*TKM : traditional Korean medicine

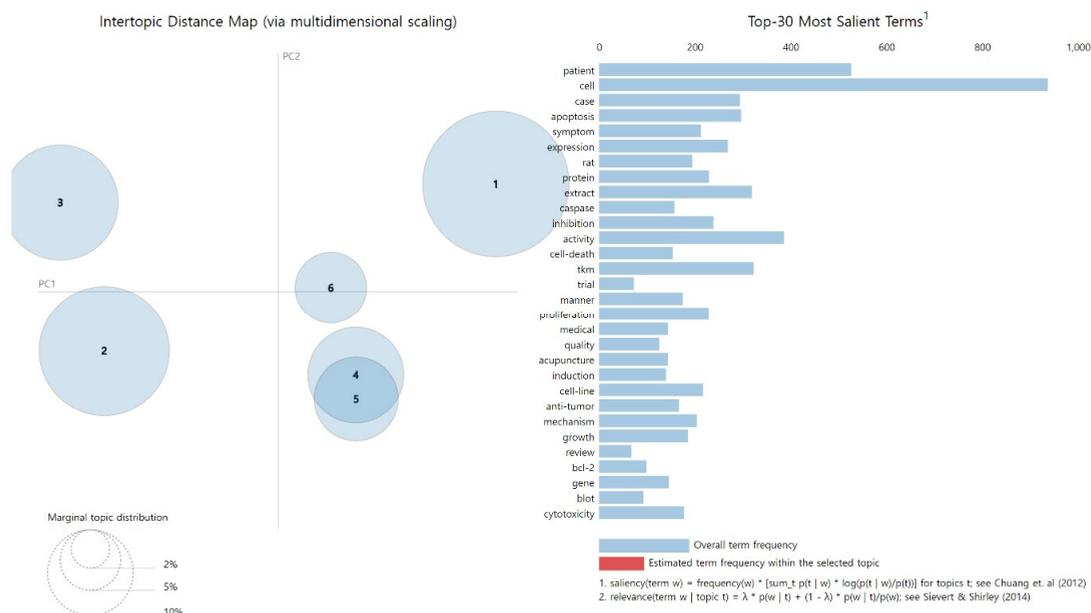


Fig. 4. Intertopic distance map on 6 topics of cancer research in traditional Korean medicine.

5. 하위 집단 분석 결과

암 관련 연구 논문을 많이 게재한 상위 3개 한의학 저널에서 다른 연구 주제를 비교하기 위해 대한한방내과학회지, 동의생리병리학회지, 대한암한의학회지에 게재된 논문들의 토픽 모델링 결과를 비교하였다. 각각 학회지에 실린 논문들을 4개의 토픽 수로 나누었다(Table 2). 대한한방내과학회지는 '항암 효과에 대한 세포 실험과 동물 실험', '세포자멸

사에 대한 세포 실험' 연구와 '증상 관리에서 한약 사용에 대한 증례 보고', '항암 치료 관련 증상에 대한 증례 보고' 연구를 게재하였다. 동의생리병리학회지는 세포 증식, 한약 추출물의 효과, 세포 자멸사와 단백질 발현에 대한 실험 연구 비중이 높았다. 대조적으로 대한암한의학회지에서는 증례 보고 등 임상 연구를 많이 게재하였다.

Table 2. Comparison of Topic Modeling Results of Top 3 Journals in Order of the Number of Publications

Journal name	The Journal of Korean Oriental Internal Medicine	Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine	Journal of Korean Traditional Oncology
Topic 1	In vitro and in vivo experiments on anti-tumor effects (Keywords: Cell, activity, research, experiment, rat, anti-tumor)	Case reports on TKM use in lung cancer (Keywords: Cell, tumor, patient, case, lung, TKM)	Case reports on patients receiving chemotherapy (Keywords: Cell, patient, research, case, activity, chemotherapy)
Topic 2	Case reports on the use of herbal medicine in symptom managements (Keywords: Patient, case, TKM, symptom, herbal, quality)	In vitro experiments on the effects of herbal extracts on cell proliferation (Keywords: cell, apoptosis, extract, activity, proliferation, manner)	Medical chart review on patients using TKM (Keywords: patient, TKM, symptom, life, hospital, medical)
Topic 3	In vitro experiments on apoptosis (Keywords: Cell, expression, extract, apoptosis, tumor, activity)	In vitro and in vivo experiments on the effect of herbal extracts (Keywords: Cell, rat, extract, tumor, patient, activity)	Case reports using herbal medicine (Keywords: patient, TKM, case, research, cell, herbal)
Topic 4	Case reports on chemotherapy-related symptoms (Keywords: Symptom, patient, chemotherapy, cell, TKM, pain)	In vitro experiments on apoptosis and protein expression (Keywords: Cell, apoptosis, expression, mechanism, activity, protein)	Case reports on chemotherapy-related symptoms (Keywords: patient, case, TKM, chemotherapy, tumor, symptom)

*TKM : traditional Korean medicine

6. 연관어 네트워크 분석

단어들의 동시 출현 기반 분석을 통해 한의학 암 연구 논문 안에서 중요한 핵심 단어가 어떤 단어와 함께 보고되었는지 연구 경향을 살펴보았다(Fig. 5).

연관어 네트워크 분석 결과 우측의 침치료(acupuncture)는 환자, 증례, 한의학 단어와 연관 관계가 있었으나, 실험 연구 관련 단어와는 연결되지 않았다. 네트워크 좌측의 한약 복합물(herbal-formula), 한약재 추출물(extract) 단어는 환자, 한의학 등 임상 관련 단어 외에도 종양, 억제, 증식, 성장, 기전, 단백질, 쥐, MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide) assay 등 실험 연구 관련 단어와 연관되어 있었다.

연구 설계에 따라 연결된 단어 노드(node)들이 달랐다. 우측의 환자(patient)와 연관성 있는 단어는 한의학, 증상, 종양, 삶의 질, 병기, 생존 등이었

으며, 앞의 토픽 모델링에서 확인했던 2번째 주제, ‘암 환자의 증상 관리에 대한 증례 보고’ 외에도 ‘암 환자의 생존에 대한 증례 보고’도 일부 존재했다고 판단한다. 반면, 좌측의 세포(cell)와 연관성 있는 단어는 세포자멸사, 추출물, 발현, 억제, 단백질, 증식, 세포주, 기전, 성장, 세포독성, 세포 생존능, 종양, caspase, 세포 괴사, 쥐, 농도, MTT assay, 유전자, 유도, 실험, 세포주기, 한의학, 전이, 생존, 생산, Bcl-2(B cell lymphoma gene-2), Bax, PARP (poly ADP-ribose polymerase), p53, 인산화효소(kinase), 상향 발현 등이었다. 즉, 시험관 실험, 동물 실험 등 한의학 암 관련 실험 연구에서는 MTT assay 등을 통한 한약 추출물의 암세포의 생존능을 감소시키는 세포 독성 효과, p53, Bcl-2, Bax 등의 발현 조절을 통한 암의 세포자멸사 기전을 확인하는 것이 관심사였음을 알 수 있었다.

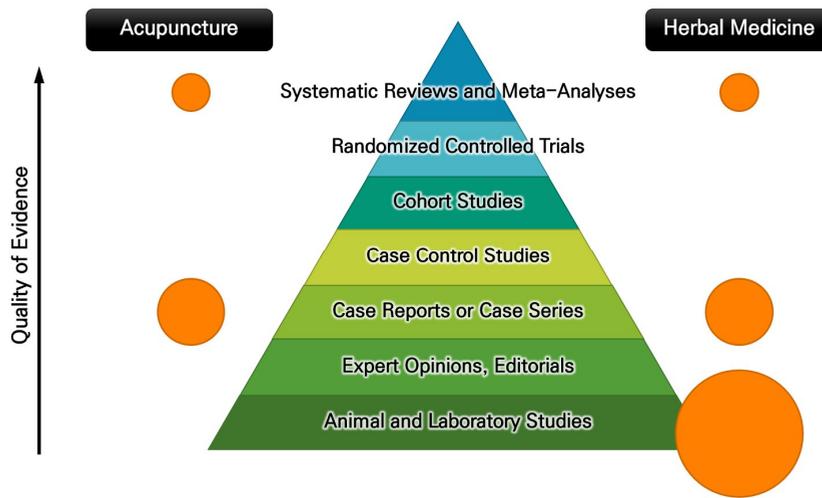


Fig. 6. Traditional Korean medicine research trends in oncology with hierarchy of evidence.

IV. 고찰

본 연구는 2000년 이후 KCI 등재 학술지 또는 등재 후보 한의학 학술지에서 게재된 암 관련 연구 논문의 동향을 LDA 기반 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석 기법을 이용하여 분석하였다. 이 분석 기법은 대규모의 문헌 정보를 분석하는 데 유용하다. 총 1,265편의 한의학 암 관련 연구 데이터를 토픽 모델링을 통해 6가지 주제로, 즉 '주제 1: 세포자멸사에 대한 세포 실험', '주제 2: 암 환자의 증상 관리에 대한 증례 보고', '주제 3: 문헌 고찰', '주제 4: 한약 추출물의 항증식 효과에 대한 세포 실험과 동물 실험', '주제 5: 항암 효과에 대한 세포 실험과 동물 실험', '주제 6: 유방암 세포주에 대한 한약 추출물의 효과에 대한 세포 실험'으로 분류하였다. 침치료의 효과는 임상 연구에서만 보고하였지만, 한약은 임상 연구 외에도 실험 연구에서 폭넓게 다루었음을 확인했다. 임상 연구에서는 증상 관리와 암 환자의 생존 연장 등을 다루었다. 시험관 내 실험과 동물 실험에서는 한약물의 항암 효과, 세포 독성 효과, 암의 세포자멸사 촉진을 주로 다루었다.

기존에 한약의 항암 효과를 확인하기 위한 국내 실험 연구에 대한 문헌 고찰 연구는 없었다. SCI 학술지에 게재된 암세포주에 대한 한약의 효과를 평가하는 실험 연구 68편의 경향을 분석한 2004년 연구에서는 각 실험 연구 중 69%가 항암 기전 중 세포자멸사의 기전을 분석하였다. 이 외에 세포주기 정지, 세포 독성, 활성산소 및 NF- κ B 관련, 신호 전달 관련 기전을 다루었다고 정리했다¹⁸. 본 연구에서 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석을 통해 확인한 세포 실험의 내용도 기존 경향 분석과 상통한다. 주제 6가지 중 1가지는 '세포자멸사에 대한 세포 실험'이었다. 연관어 분석에서 세포자멸사, 단백질, 발현, p53, Bcl-2, Bax, caspase 등이 세포와 연관성 있는 단어로 나왔다. 세포자멸사는 손상되었거나 비정상적인 기능을 하는 세포를 조직에서 제거하는 중요한 기전이다. 중앙 억제 단백질 p53은 세포자멸사 기전을 활성화하고, 세포자멸사를 막는 유전자 발현을 억제하여 세포자멸사를 유발한다. Bcl-2와 Bax는 미토콘드리아의 외막에 존재하는 단백질로 미토콘드리아의 외막과 내막 사이에 존재하는 cytochrome c 등의 단백질을 통로를 통해 세포질로 분비할 것인가 말 것인가를 조절하

는 역할을 한다. Bcl-2는 이 통로를 막아 세포자멸사를 억제한다. Bax는 p53에 의해 조절을 받아 통로를 열어 cytochrome c가 미토콘드리아의 틈을 통해 세포질로 나와 Apaf-1과 결합해 apoptosome이라는 구조를 형성하게 한다. Apoptosome은 세포질 내에서 불활성화 상태인 procaspase를 활성화된 caspase 9로 바꾸는 역할을 하고, 하나의 caspase가 활성화되면 다음 caspase가 연속적으로 활성화되는 방식으로 단백질 분해 능력이 충분히 나타나게 되어 세포자멸사를 일으키게 된다^{19,20}.

한약이 암세포주에 대한 세포자멸사 유도하는 것에 대한 연구가 심도 있게 수행된 점은 흥미롭다. 그러나 여러 복잡한 항암 기전 중 특정한 기전으로만 연구 대상이 편중된 것은 아쉽다. 2000년 출판된 ‘암의 특성(the hallmarks of cancer)’은 종양이 발달하는 과정 중 6가지 능력을 획득한다고 제시하였으며²¹, 2011년에는 여기에 4가지 특성이 추가되었다. 종양은 ‘유전적 불안정’, ‘증식 신호 유지’, ‘성장 억제 인자 차단’, ‘세포자멸사 저항’, ‘복제적 영구성’, ‘세포 에너지 활동 조절 장애’, ‘종양 촉진성 염증 환경’, ‘면역시스템 회피’, ‘신생혈관 형성’, ‘침윤 및 전이 활성화’, 총 10가지 특성을 복잡하게 나타낸다고 하였다¹⁹. 2022년 1월에는 ‘표현형 가소성 해제(unlocking phenotypic plasticity)’, ‘비돌연변이성 후성유전학적 재프로그래밍(nonmutational epigenetic reprogramming)’, ‘다형성 미생물군집(polymorphic microbiomes)’, ‘노화 세포(senescent cells)’ 4가지 특성이 추가되었으며²², 암의 진행 과정에는 총 14가지 특성이 복잡하게 작용한다. 고형암에 대해 1차 표준치료법으로 종양을 절제하더라도 종양에 유리한 이런 미세 환경은 지속되기 때문에 재발 및 전이를 억제하기 위한 통합암치료가 필요하다는 것에 강한 당위성이 있다. 2015년 전세계 180명 전문가 집단은 종양생물학적 암의 특성과 미세종양환경에 대해 광범위한 치료접근법을 제시하였고, berberine, cordycepin, kaempferol, luteolin 등 여러 한약재 또는 생약의 유효 성분이 표적으로

할 수 있는 암의 특성에 대해 전문가 합의를 도출하였다²³. 따라서, 향후 한의학계에서도 앞으로 한약물의 암세포의 증식 능력 억제, 세포자멸사 유도 기전뿐 아니라 다양한 암 증식 경로 억제 기전 연구를 수행할 수 있을 것이다.

1980년부터 2011년까지의 국내 한의학 암치료 임상연구를 고찰한 논문은 증례 보고 논문은 50% 이상을 차지하지만 대조군 임상연구 수는 133편 중 5편에 불과하다고 하였다. 이에 대하여는 한의학 암치료 연구가 초기 단계라 큰 규모의 연구를 수행하기에 자본과 환자 모집 측면에서 어려움이 있어 보인다고 평가하였다²⁴. Park 등은 1991년부터 2008년까지 국내 임상 논문 86편을 분석하였는데, 증례 보고의 비율이 높고 코호트 연구와 임상시험의 비율이 낮은 것에 대해 잘 설계된 대규모 연구를 수행하기에는 한의학계의 경험, 환자군, 자본이 미흡하다고 하였다¹⁰. 2021년 Choi 등은 국내 한의학 암치료에 대한 10년간의 임상연구 167편을 분석하였는데, 증례보고가 67.7%, 연속증례보고가 18.0%, 무작위 대조시험이 6.0%, 사전사후 연구가 4.8%, 후향적 차트리뷰가 3.6%이라 하였다. 앞의 두 고찰 논문과 마찬가지로 국내 암 환자에 대한 한의학 치료가 초보적인 수준이라 해석하였다. 본 연구의 토픽모델링 결과도 1차원적으로는 무작위 대조군 임상시험과 임상 코호트 연구가 결핍되어 있어 근거 수준이 높은 임상연구가 수행되고 있지 않은 것처럼 보인다.

그러나 저자는 다르게 해석한다. 국내 임상시험을 등록하는 시스템인 ‘질병관리청 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)’에는 다수의 무작위 배정 대조군 이중맹검 한의학 임상시험이 등록되어 있다²⁵. 국내 한의학 등재 학술지에 증례 보고 이상 수준의 임상 연구가 게재되는 비율이 적은 것은 출판 편향(publication bias) 중 한 가지인 ‘학술지 선택(journal selection)’의 가능성이 높다고 보인다. ‘학술지 선택’은 연구자가 흥미롭지 않다고 인식하는 연구 결과를 중요한 저

널에 투고하지 않거나, 대한민국과 같이 영어를 공용어로 사용하지 않는 국가의 연구자들이 부정적인 연구를 영어로 출판되지 않는 국내 저널에 투고하는 경향이 있다는 것이다²⁶. 이를 볼 때 무작위 대조군 임상시험과 같이 근거 수준이 높은 연구는 해외 학술지에 출판하여 국내 연구 동향 분석에 포함되지 않을 가능성이 있으며, 실제로 국내 대학 기관에서 시행한 암성 피로에 대한 한약 임상시험²⁷, 암 관련 식욕부진에 대한 한약 임상시험²⁸은 SCI 국제 저명 학술지에 게재되었다.

이 연구는 2000년 이후 국내 한의학계 학술지에 발표된 암 관련 연구를 토픽모델링과 연관 네트워크 분석 기법을 이용해 동향 분석을 한 것이다. 데이터베이스 검색을 통해 찾지 못한 연구를 보완하기 위해 수기 검색을 통해 암 관련 논문을 추가하였다. 그럼에도 데이터 준비 과정에서 포함되지 않은 연구가 있을 경우 전체 분석 결과가 실제 연구 동향을 정확히 반영하지 못할 수 있다. 다음은 기술적인 한계점이다. 데이터 전처리 과정에서 자연어 처리 패키지가 의학 용어를 기반으로 제작되지 않았기 때문에, 한방종양학에 대한 지식이 있는 임상가가 적극적으로 개입하여 표준화 작업을 수행하여야 했다. 만일 이런 인공지능 기반 문헌 분석법이 지속적으로 한의학계 연구 동향 분석에 적용될 것이라면, 의학 문헌 전처리 목적으로 개발된 자연어 처리 도구가 있어야 연구자 개인의 특성에 영향받지 않는 재현성 있는 분석 연구가 가능할 것이다. 또한, 토픽모델링은 단어의 분포를 토대로 문헌 집단의 주제를 추론하는 통계적 모델이다. 이 연구의 결과는 한의학 암 관련 연구 문헌 집단을 잘 설명할 수 있는 주제 6가지를 추출한 것으로 각각의 주제는 확률값을 갖는다. 문헌 집단을 범주화한 것으로 잘못 이해하지 않도록 주의해야 하며, 이 때문에 기존의 임상 연구 동향 분석과 같이 증례 보고는 몇 편, 후향적 차트 분석 논문은 몇 편과 같은 기술적 특성 분석은 불가능하였다.

위와 같은 한계점에도 불구하고 이 연구는 장점

이 있다. 이 연구는 KCI 등재 학술지 및 등재 후보 한의학 학술지의 전체적인 암 연구 동향을 살펴보기 위한 첫 번째 연구로, 기존 연구보다 넓은 문헌 집단에 대해 동향 분석을 진행하였다. 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석을 통해 암 관련 논문에서 주요 관심사였던 주제와 상대적으로 다루지 않았던 주제가 무엇인지 확인할 수 있었으며, 이를 통해 향후 연구 방향에 대해 제시할 수 있었다.

암 환자의 증상 관리에 대한 국제 임상 지침에서 침치료를 권고하는 것은 체계적 문헌 고찰과 무작위 대조군 임상시험이 일관된 치료 효과를 보여 전문가들에게 해당 중재에 대한 권고가 최선의 임상을 반영한다는 확신을 줄 수 있었기 때문이다. 국내 연구자와 국외 연구자들이 근거 수준 높은 연구들을 수행하며 기여해왔기 때문에 이런 권고안에 한의학 중재가 진입할 수 있었다⁶⁻⁹. 실제 임상 현장에서 의료진은 임상 지침에서 권고하는 한의학 중재를 환자에게 설명하고 제시해야 한다. 이를 뒷받침하기 위해 국내 연구자와 학술지 함께 연구 보고에 대한 가이드라인을 잘 지키며 한의학 암치료에 대한 근거를 확보해 나가야 한다.

V. 결론

2000년 이후 KCI 등재 학술지 혹은 등재 후보 한의학 학술지에서 출판한 암 관련 논문 1,265편을 토픽 모델링과 연관어 네트워크 분석을 통해 연구 동향을 확인한 결과, 세포 자멸사, 한약 추출물의 종양 증식 억제 효과, 항암 효과에 대한 실험 연구가 많은 비중을 차지하였다. 실험 연구 외에 암 환자의 증상 관리와 종양 치료에 대한 증례 보고와 기존 문헌 고찰 연구도 있었다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업

진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것입니다(과제고유번호: HI20C0867).

참고문헌

1. Korea Central Cancer Registry. National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2019. 2021.
2. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 2012;11(3):187-203.
3. Oh B, Eade T, Kneebone A, Pavlakis N, Clarke S, Eslick G, et al. Factors Affecting Whether Or Not Cancer Patients Consider Using Acupuncture. *Acupuncture in Medicine* 2017;35(2):107-13.
4. Kwon JH, Lee SC, Lee MA, Kim YJ, Kang JH, Kim JH, et al. Behaviors and Attitudes toward the Use of Complementary and Alternative Medicine among Korean Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2019;51(3):851-60.
5. Hwang JH, Kim WY, Ahmed M, Choi S, Kim J, Han DW. The Use of Complementary and Alternative Medicine by Korean Breast Cancer Women: Is It Associated with Severity of Symptoms? *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:182475.
6. Mao JJ, Ismaila N, Bao T, Barton D, Ben-Arye E, Garland EL, et al. Integrative Medicine for Pain Management in Oncology: Society for Integrative Oncology-ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(34):3998-4024.
7. National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain (Version 2.2022): 2022 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf] accessed October 12, 2022.
8. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Version 2.2022): 2022 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf]. accessed October 12, 2022.
9. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Related Fatigue (Version 2.2022): 2022 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf] accessed October 12, 2022.
10. Park BK, Lee JH, Cho CK, Shin HK, Eom SK, Yoo HS. Systemic Review of Clinical Studies about Oriental Medical Treatment of Cancer in Korea. *J Int Korean Med* 2008;29(4):1061-74.
11. Choi JW, Nam YK, Lee JH, Woo HJ. Review of Clinical Study over the Last 10 Years on Korean Medicine Treatment for Cancer: Focusing on Korean Database. *J Korean Med Rehab* 2021;31(4):75-86.
12. Oh SY, Shen L, Joo JC, Park SJ. A Literature Review of Clinical Studies on Pharmacopuncture for Cancer Pain through Korean Database Search. *J of Kor Traditional Oncology* 2020;25(2):1-11.
13. Kim SK, Jang SY. A Study on the Research Trends in Domestic Industrial and Management Engineering using Topic Modeling. *Journal of the Korea Management Engineers Society* 2016;21(3):71-95.
14. Hwang JN, Pang JS. An Analysis of Domestic and International Research Trends of Mathematical Reasoning through Topic Modeling. *The journal of educational research in mathematics* 2020;30(4):625-48.
15. Son CY, Song YW, Lee SH. A Study on the Analysis of Korean Medical Services using Latent Dirichlet Allocation Topic Modeling : Focusing on online reviews by medical consumers. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*

- 2022;26(1):43-57.
16. Hirschberg J, Manning CD. Advances in natural language processing. *Science* 2015;349(6245):261-6.
 17. Blei DM, Ng AY, Jordan MI. Latent dirichlet allocation. *J Mach Learn Res* 2003;3(Jan):993-1022.
 18. Ko SG. Trends of Molecular Biology Using Herbs in Cancer Research. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2004;18(6):1752-61.
 19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
 20. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ* 2018;25(1):104-13.
 21. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
 22. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022;12(1):31-46.
 23. Block KI, Gyllenhaal C, Lowe L, Amedei A, Amin ARMR, Amin A, et al. Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl(Suppl):S276-S304.
 24. Kim JH, Park DS, Kim YS, Lee JD. Review on Clinical Study of Oriental Medical Treatment for Cancer in Korea. *J Acupunct Res* 2012;29(3):19-28.
 25. Korea Disease Control and Prevention Agency. The Clinical Research Information Service (CRIS) [Available from: <https://cris.nih.go.kr>] accessed October 13, 2022.
 26. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1277-82.
 27. Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, Park JW, Choi WC, Yon SW. Bojungikki-Tang for Cancer-Related Fatigue: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Integr Cancer Ther* 2010;9(4):331-8.
 28. Ko MH, Song SY, Ha SJ, Lee JY, Yoon SW, Park JH, et al. Efficacy and Safety of Yukgunja-Tang for Patients with Cancer-related Anorexia: A Randomized, Controlled Trial, Pilot Study. *Integr Cancer Ther* 2021;20:15347354211019107.
 29. Park HS, Lee DE, Ha JS, Seo HS, Kim JW. Bibliometric Analysis of the Effect of Acupuncture on Cancer Pain in the Last 20 Years. *J Int Korean Med* 2021;42(3):279-92.