

예방의학 각 분과별 심포지움 발제 1

역 학

## 환자-대조군 연구의 이론과 실제

- 간암의 위험요인에 관한 환자-대조군연구를 중심으로 -

인제대학교 의과대학 예방의학교실

신 해 립



환자-대조군 연구는 의학분야의 관찰연구에서 가장 널리 쓰이는 연구방법중 하나로 이론 실제연구를 수행함에 있어서의 문제점을 살피고 연구과정에서의 내적 타당도(internal validity)를 파악해서 그 결과를 일반 인구 대상(target population)에 적용할 때의 외적 타당도(external validity)를 분석한다는 것은 매우 중요한 일이다. 우선 여기서 살펴 보고자 하는 간암의 위험요인에 관한 연구의 배경을 간략히 소개하면 1987년부터 한.일 공동으로 일본인, 재일동포, 한국인 사이에서 간암의 위험요인을 비교하기 위한 역학적 연구가 서울의대와 일본 후쿠오카 대학을 중심으로 이루어졌으며, 이때 수행된 서울지역에서의 간암의 환자 대조군 연구에서 B형 간염과, 그 외의 생활습관 등이 간암의 위험요인으로 밝혀졌으며, 우리나라의 지역별 간암의 발생율을 비교한 연구에서 부산을 포함한 경상남도 지역의 간암발생율이 다른지역에 비해 높게 나타났다(표준화 발생비 1.34). 또한 이채언 등이 한 우리나라 대도시 지역의 사망자료를 분석한 연구에서 부산지역의 간암사망율이 다른 지역에 비해 높았다. 그래서 부산지역의 간암의 위험요인을 알고, 지역별로 차이가 있는가를 알기 위하여 준비과정을 거쳐 1990년 8월부터 연구를 시행하기 시작하였다 (조사기간은 1990년 8월부터 1993년 8월 까지임). 이때 연구의 계획과 사용된 설문지는 1987년부터 서울의대에서 수행되었던 환자-대조군 연구를 토대로 하여 수정, 보완한 것이었다.

앞으로 전개할 내용은 첫째, 조사 대상 선정의 연구계획과 실제 분석된 조사 대상을 선정하는 과정을 비교하고, 둘째, 자료수집 방법의 연구계획과 설문지를 이용한 자료수집의 문제점을 분석하며, 셋째, 간암의 위험요인을 알아내기 위한 자료분석 단계와 해석의 과정으로 나누어 설명하고자 한다.

## I. 조사대상자 선정

### (1) 간암환자군

환자군선정의 연구계획은 1990년 8월 1일 이후 인제대학교 부속 부산 백병원에서 병리조직학적 또는 임상병리학적 소견을 바탕으로 소화기내과 전문의에 의해 간암으로 진단받은 성인환자를 환자군의 연구대상으로 하였다. 실제 조사대상자를 선정하기 위한 기준(eligible criteria)은 병리조직학적(해부병리과에 비치된 생검 결과, Hepatocellular Carcinoma [ICD 155.0] 또는 Cholangiocarcinoma [ICD 155.1]로 진단된 환자의 명단을 정기적으로 확인함) 또는 임상병리학적 소견을 바탕으로 소화기내과 전문의에 의해 최근 6개월 이내에 새로이 원발성간암으로 진단받은 성인환자를 연구대상으로 하였다. 이때 70세 이상의 환자는 면접 시에 recall bias가 있을 것으로 생각하여 제외하였으며, 의사소통이 가능하고 본 연구에 응할 것을 수락한 경우에만 포함하였다. 대상환자의 선

택은 내과 의국에서 작성된 회진용 환자명단을 입수한 후 간암(hepatoma)으로 진단이 붙은 환자들을 대상으로 주치의에게 다시 한번 간암인지를 확인한 후 거의 최종적인 확진인 경우에 한하여 훈련된 간호사 (백병원에서 근무하다가 퇴직한 결혼한 간호사)로 하여금 면접을 하게 하고 검사결과를 모두 알게 되었을 때 병록지, 설문지와 coding sheet를 연자가 확인하고 (이때 조직검사가 있는 것은 환자군으로 확정) 조직검사가 없었던 환자는 소화기내과 전문의에게 다시 한번 medical chart를 review하게 하였다.

1990년 8월에서 1993년 8월사이 간종양(hepatic mass)의 병명으로 내과에 입원하였던 전체 환자수는 331명이었으며 이 중 312명은 면접을 하였고, 19명은 면접을 못하였다. 면접한 환자 312명의 최종진단명은 표1과 같다.

표 1. 312명의 면접한 자들의 최종진단명

Hepatocellular carcinoma	209*	Metastatic liver cancer	7
Cholangiocarcinoma	49	Hepatic cyst	1
Liver cirrhosis	14	Hepatitis C	1
Liver abscess	4	Others	20
Hemangioma	7		

\* 209명의 면접한 간암환자 중 최종분석은 195명을 하고 14명은 alpa fetoprotein이 20ng/ml이하이고 초음파 검사 한가지만으로 진단이 된 환자로 소화기내과 전문의와 상의하여 임상적인 확진이 어렵다고 판단하여 분석에서는 제외하였다. 면접을 못한 간종양환자 19명을 구분하여 보면 조기퇴원자 4명(남/62세 2명, 남/60세 1명, 남/67세 1명), 사망자 3명(남/53세, 남/49세, 남/46세 각각 1명씩), 면접거부 2명(남/45세, 남/62세 각각 1명), Hopeless discharge 3명 (여/56세, 여/44세, 여/68세 각각 1명) 70세이상 7명(남자 6명, 여자 1명)이었다.

환자군의 대상자를 선정할 때는 대상환자군(source population)에서 조사가능한 환자(eligible case)가 몇명인지를 알고 환자군으로 선정된 환자와 선정되지 못한 환자를 비교해야 하나 본 연구에서 조사가능한 환자의 수를 파악하기 힘들었으며 그 이유를 살펴보면 1) 내과의 분과 전문영역(subspecial part)의 분리가 안되어 있어서 간 또는 소화기내과에만 간암환자가 있는 것이 아니고 전체 내과 병동에 입원 중인 간종양환자 중 주치의에게 확인하여 간암인 경우에만 면접을 하도록 하였기에 내과 자체에서도 간암환자의 수를 파악하기가 어려웠고, 2) 수술을 하기 위해 외부에서 의뢰된 외과에 입원한 간암환자는 외과병동에서 확인을 한 후 면접을 하였으나 외과 의국에서도 전체 간암환자가 얼마나 되는 지를 확인하지 않고 있었으며, 3) 1991년도 부산백병원 의무기

록실의 암등록을 위한 자료에서 본 연구대상자가 아니었던 환자들의 의무기록자료를 소화기내과 전문의와 같이 검토한 결과 표2에서 보는 바와 같이 최종확진이 간세포암인 146명 중에는 간세포암이 아닌 경우가 24.6%였기에 의무기록실 자료를 전부 다시 분석하지 않고는 파악할 수가 없었다.

3년간의 암등록대상인 간암환자의 명단과 본연구대상자들을 비교한 결과는 다음과 같았다. 즉 ① 의무기록실자료에서는 간암환자였으나 본 연구의 대상환자로는 없었던 환자가 225명(1900년 30명, 1991년 76명, 1992년 100명, 1993년 19명), ② 본 연구에서는 간암환자였으나 의무기록실 자료에서는 간암환자가 아닌 환자수는 63명, ③ 의무기록실에서는 간세포암 [ICD 155.0]으로 진단되었으나 본 연구에서는 간담도암[ICD 155.1]의 진단명이었던 경우 18명이었다. 이때 분석된 의무기록실 자료는 아직 전산화가 안되어 있어서 암등록 카드로 database를 직접 작성 후 본 연구 대상자 명단과 비교해서 얻은 자료로 개개의 chart를 검토한 것은 아니므로 정확성이 떨어진다.

Table 2. 1991년도 의무기록실 암등록자료(Cancer Registry)중 간암환자의 분석

---

Hepatocellular carcinoma [155.0] : 146명	
Hepatocellular carcinoma	106명
interviewed- analyzed :	71명
not interviewed :	35명
Cholangiocarcinoma	5명
Hemangioma	1명
Metastatic Cancer with Rectal Ca	1명
Liver Cirrhosis, Fatty Liver	3명
Not confirmed	20명
Cholangiocarcinoma [155.1] :	18명
Interviewed	12명
Cholangiocarcinoma :	9명
Liver abscess :	1명
Rectal Ca :	1명
Other adeno Ca :	1명
Not interviewed 6명	
Cholangiocarcinoma :	3명
not confirmed :	3명

---

최종 분석된 195명의 환자군의 진단방법별 분포를 보면 53.9%가 조직학적으로 진단되었으며, 이는 주로 ultrasonogram guided biopsy에 의한 것이었고, 46.1%는 Sonogram, CT, Liver Scanning, Angiography, MRI등을 이용하여 진단되었다(표 3).

Table 3. Distribution of HCC cases by diagnostic method and  $\alpha$ -fetoprotein level

Diagnostic method	Number of cases	$\alpha$ -FP level (ng/ml)		
		< 20	20-350	> 350
Histologic methods	105(53.9)	24(12.3)	23(11.8)	58(29.7)
Non-histologic methods	90(46.1)	6( 3.1)	21(10.8)	63(32.3)
1 or 2 modalities with Sono, CT, Scan, Angio, MRI	75(38.5)	1( 0.5)	17( 8.7)	57(29.2)
3 or all modalities	15( 7.7)	5( 2.6)	4( 2.1)	6( 3.1)
Total	195(100.0)	30(15.1)	44(22.6)	121(62.1)

## (2) 병원대조군

병원대조군을 선정하기 위한 연구계획으로는 환자군과 비슷한 시기에 같은 의료기관인 부산백병원 안과 또는 이비인후과에 입원한 환자에서 선정하며, 전신성질환자나 간기능 저하자, 흡연과 유관하다고 인정되는 질환자, 그리고 의사소통이 불가능하다고 판단되는 예를 제외한 후에 간암환자군 개개인에 순서적으로 성, 연령(상하로 2년)이 같도록 개별 짝짓기(individual matching) 방법으로 임의 추출하여 병원대조군으로 선정하였다. 병원대조군 선정은 이비인후과와 안과의국의 동의를 얻은 후, 안과, 이비인후과 병동에서 환자들의 명단을 파악하여 환자로 선정된 조사대상과 성, 연령과 짝이 맞는 환자를 면접하였다. 이때 가장 문제점은 연령을 2세 이내로 하여 짝짓기를 할 때 대상자가 없는 경우가 많아 연령을 4세 이내로 넓혀서 짝을 잡았다. 병원대조군들의 질병 명별 분포를 보면 안과환자가 88.5%, 이비인후과 환자가 11.5%였다(표 4).

Table 4. Distribution of age-sex matched hospital controls by their disease diagnosed

Disease Diagnosed	No	%
From ophthalmologic wards	169	88.5
Cataract	73	38.2
Retinal detachment	39	20.4
Trauma	23	12.0
Glaucoma	7	3.7
Inflammation	3	1.6
Others	24	12.6
From ENT wards	22	11.5
PNS obstruction	14	7.3
Benign tumor	5	2.6
Sinus inflammation	3	1.1
Total	191	100.0

### (3) 건강대조군

건강대조군의 선정계획은 백병원 성인병 예방센터에서 매년 정기종합건강진단을 받는 자 중에서 1989년도 종합진단 결과 건강하다고 판정받았으며 B형 간염 예방접종을 하지 않은 건강인에서 추출 간암 환자군과 성(sex)의 분포가 비슷하도록 빈도 짝짓기(frequency matching) 방법에 의해 건강대조군을 선정하였다. 실제로 건강대조군을 선정할 때는 정기종합검진을 받는 자 중에서 특별한 질병이 없으며(될 수 있으면 지난해 종합검진에서 건강하다고 판정을 받은 자), B형 간염 예방접종을 하지 않은 사람을 대상으로 간암환자군 개개인에 순서적으로 성과 연령(상하로 4년)이 같도록 개별 짝짓기(individual matching) 방법으로 하였으며 종합검진의 결과가 나오면 예방의학 전문의가 건강대조군으로서 이상이 없다고 한 경우는 건강대조군으로 확정을 하고 만약 검사 결과에 이상이 있다고 나온 경우에는 다시 대조군을 선정하였다. 건강대조군 선정을 하면서 있었던 문제점으로는 ① 1990년 중간분석시에 예방접종을 한 대조군이 들어 있어서 다시 대조군을 선정한 일이 있었기에 환자군이 선택된 시기와 대조군이 선택된 시기가 3개월 이상 차이 나는 짝이 있으며, ② 면접을 한 환자군이 간암으로 확진이 되

었다고 생각한 후 대조군 선정을 끝냈는데 소화기내과 전문의에 의한 Chart review를 하면서  $\alpha$ -Fetoprotein level(ng/ml)이 20이하이면서 한가지 진단 방법에 의해 진단된 간암환자는 분석에서 제외(보류)시킬 때 생긴 남은 대조군을 다음에 발생하는 환자군과 짝짓기를 하였기에 대조군이 먼저 면접이 된 경우도 있었다.

선정된 조사대상들의 성별 연령별 분포를 보면 간암 환자군의 77.9%가 남자이고, 22.1%가 여자였으며 평균연령은 53세로 대조군들은 환자군과 성, 연령의 분포가 비슷하였다(표 5). 환자군과 병원대조군간의 교육정도, 사회경제상태는 비슷하다고 여겨지나, 건강대조군과는 차이가 있었으며 건강대조군이 교육정도와 사회경제상태가 높았기에 분석단계에서는 보정을 해 주어야 할 것이다(표 6). 실제 연구를 계획하면서도 건강대조군이 지역사회에서의 건강대조군이 아니라는 면에서 문제점이 있을 것으로 생각하였으나 종합검진을 받는자들 중 건강한 자를 지역사회대조군의 대체로서 대조군이 병원대조군만 있는 것보다는 더 나으리라고 생각하여 연구를 진행하였다.

Table 5. Age and sex distribution of cases and controls

Factors	Cases		Controls I		Controls II	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	195	100.0	191	100.0	190	100.0
Age group						
- 39	12	6.1	11	5.7	13	6.8
40 - 49	47	24.1	45	23.6	48	25.3
50 - 59	98	50.3	94	49.2	94	49.5
60 -	38	19.5	41	21.5	35	18.4
Mean age(yrs)	52.9 ± 8.4		53.2 ± 8.5		52.6 ± 8.3	
Sex						
Male	152	77.9	148	77.5	148	77.9
Female	43	22.1	43	22.5	42	22.1



Table 6. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to educational,socioeconomic levels.

Factors	Cases		Controls I			Controls II		
	No.	%	No.	%	OR(95%CI)	No.	%	OR(95%CI)
<b>Educational level</b>								
Primary school	72	36.9	51	38.4	1.0	31	21.8	1.0
Mid & high school	97	49.7	72	54.1	0.99 (0.60, 1.62)	69	48.6	0.63** (0.36, 1.08)
college	26	13.3	10	7.5	2.28* (1.01, 5.15)	42	32.7	0.33** (0.17, 0.63)
<b>Socioeconomic status</b>								
Lower	80	50.3	64	48.1	1.0	29	20.4	1.0
Middle	53	33.3	46	34.6	0.92 (0.55, 1.54)	50	35.2	0.38** (0.22, 0.68)
Higher	26	16.4	23	17.3	0.90 (0.47, 1.74)	63	44.4	0.15** (0.08, 0.27)

\* : p< 0.05, \*\* : p<0.01

## II. 자료수집 내용 및 방법

자료수집의 내용과 방법의 계획은 다음과 같다.

### 자료수집의 내용과 방법

#### 1. 자료내용

환자군, 병원대조군 및 건강대조군 등의 연구대상 개개인으로부터 다음의 사항들에 관한 자료를 수집한다.

- (1) 일반적사항: 연령, 성, 학력, 결혼상태, 직업 및 직종, 생활환경 및 경제적 수준 등등
- (2) 식생활습관: 식이섭취 내용 및 빈도
- (3) 기호습관: 음주 및 흡연에 대한 경력, 횟수, 및 습관
- (4) 병력사항: 간질환 이환경력여부, 대사장애 질환 이환경력 여부, 주요 전염성질환 이환경력 여부, 주요만성질환 이환경력 여부, 수혈경험 여부, 경구피임약을 비롯한 steroid제제 복용 경험여부, 간염예방접종 여부, 직계존비속 및 동거인에서의 간질환 이환경력 여부 등등
- (5) 생물학적사항: 신장, 체중, 혈액형, 혈색소, 총단백, GOT, GPT, B형간염지표, alpha fetoprotein(환자군), 기생충 검사소견 등등

#### 2. 자료수집 방법

3가지 형태의 자료수집방법을 적용하는데, (1) 기존 기록 (병록지 또는 건강진단 결과)의 탐색에 의한 수집, (2) 면접 설문조사, (3) 그리고 생화학적 임상검사에 의한 방법 등

##### (1) 기존 기록 탐색에 의한 자료수집

환자군 및 병원대조군에서는 병록지를 탐색하여 일반적 사항, 생물학적 사항, 그리고 병력사항의 일부 및 검사결과 등을 수집하고 건강대조군에서는 건강진단 결과기록에서 탐색 수집한다.

##### (2) 면접 설문조사에 의한 자료수집

사전검토(pre-test) 및 예비조사(pilot study) 등을 통하여 수정, 보완 작성된 설문서에 의하여 소정의 면접에 관한 훈련을 마친 유자격 간호사 면접조사원이 면접하여 수집한다.

##### (3) 임상검사에 의한 자료수집

모든 연구대상으로부터 혈액을 채취하여 B형간염바이러스 표지자인 HBsAg, antiHBs, anti-HBc, 그리고 anti-HCV 등을 검출하고 환자군에서는 alphafetoprotein을 검사한다.

사전검토 및 예비조사를 통하여 수정, 보완 작성된 설문서에 의하여 소정의 면접에 관한 훈련을 마친 유자격 간호사 면접조사원이 연구대상 개개인을 병실, 종합검진센터로 방문하여 조사하였다. 이때 면접조사원 본인에게는 본인이 조사하는 대상이 어느 집단(환자군 또는 대조군)에 소속되는지를 되도록 알지 못하게 하는 눈가림법(blind method)을 적용하여야 하나, 눈가림법이 적용되지 못한 채 환자군인지 대조군인지를 알고 면접을 하였다. 환자군에서 의사소통 곤란 이외의 원인으로 직접면접이 불가능한 경우에는 보호자로 하여금 면접을 거들어주게 하였으며 병원대조자에게도 같은 방식을 적용하였다.

다음은 면접을 하는데 걸린 평균시간을 나타낸다.

평균면접시간 (분)					
환자군: 22.42 ± 6.95		병원대조군: 20.60 ± 3.03		건강대조군: 20.85 ± 2.99	
피면접자 별 조사수와 면접시간 (분)					
본인	517	21.18 ± 4.78	배우자	25	22.60 ± 5.79
본인+배우자	22	23.33 ± 4.28	자녀	12	20.00 ± 2.13
면접조사원 별 조사수와 면접시간 (분)					
의사	9	36.00 ± 24.14	간호사 2	148	22.20 ± 3.63
간호사 1	407	20.66 ± 3.18	간호사 3	11	20.50 ± 7.07

임상검사에 의한 자료수집을 하는 데 있어서의 어려웠던 점은 ① 환자군은 내과의 협조 하에 간암환자는 될 수 있으면 본 연구에 필요한 검사를 모두 시행하는 것을 원칙으로 하였으나 주치의들이 바뀌면서(전공의들의 연차가 올라감) 검사시행이 안되는 것이 많았으며(특히 Anti-HCV test), 빠진 검사는 퇴원 후 가능하다면 검사를 할 수 있게 chart review를 하면서 소화기내과 전문의가 chart에 다음 내원시에 검사를 하도록 order를 내 놓기도 하였으나 효율적이지는 못하였으며, ② 병원대조군에서는 본 연구에 필요한 검사는 면접간호사가 slip을 작성하여 원무과의 확인(간암 학술연구를 위한 검사라는 도장을 원무과와 상의하여 만들어 사용함)후 chart에 넣어 놓아 인턴으로 하여금 시행되게 한 후 결과지를 건강관리과에서 분리하여 찾은 후 본연구자가 결과를 확인하였다. 이때의 문제점은 검사를 위한 order가 난 직후 퇴원을 하면 검사를 시행할 수가 없었다. ③ 건강대조군에서는 종합검진을 하면서 대조군으로 선정된자는 미리 표시를 하여 간염검사중 RPHA방법으로 하는 것은 RIA방법으로 하게 하고 Anti-HCV test는 추가로 하게 하였다. 면접을 한 최종환자군은 환자군은 195명, 병원대조군은 191명, 건강대조군은 190명이었으나 검사결과가 빠진 것이 있어서 다중 로지스틱 회귀분석에서는 환자군 145명, 병원대조군 154명, 건강대조군 171명 만이 최종분석대상자 수였다.

### III. 자료분석과 해석

#### 1. 분석방법

연령과 성을 보정한 간암의 교차위험비는 Mantel-Haenszel 방법을 이용하여 구하였으며 단변수분석에서 간암의 위험요인으로 생각되는 유의한 변수들을 다중로지스틱 회귀분석을 하여 간암의 위험인자로서의 교차비를 구하였다. 이는 SAS PC V6.04 프로그램을 이용하였으며 회귀계수는 flog라는 SAS output을 이용하는 프로그램을 사용하였다. 또한 다중 로지스틱 회귀분석에서 각각의 유의한 변수들간에 interaction이 있는가를 보기 위하여 GLIM 3.77을 이용하여 분석하였다.

#### 2. 분석결과

##### 1) 간염바이러스 와 과거력

B형간염의 표시자는 HBsAg, Anti-HBs, anti-HBc 등을 RPHA방법으로, Anti-HCV는 EIA방법으로 검사하였으며 검사결과와 과거력에 관한 분석결과는 표 6-9와 같다.

Table 6. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) for HCC according to hepatitis viruses

Hepatitis viruses	Cases	Controls I		Controls II	
	PR (%)	PR (%)	OR (95%CI)	PR (%)	OR (95%CI)
HBs Ag Positivity					
Both	n=152 66.7	n=191 4.2	45.75** (25.46-82.20)	n=190 2.7	69.30** (47.64-181.57)
Male	n=152 63.8	n=148 4.1	41.74** (21.31-81.74)	n=148 2.7	63.49** (30.67-131.45)
Female	n= 43 76.7	n= 43 4.6	67.65** (19.95-229.38)	n= 42 0.0	-
Anti-HCV positivity					
Both	n=163 11.7	n=181 1.7	7.83** (2.69-22.76)	n=188 3.2	4.00** (1.65-13.02)
Male	n=125 13.6	n=140 2.1	7.19** (2.40-21.57)	n=147 3.4	4.47** (1.72-11.63)
Female	n= 38 5.3	n= 41 0.0	-	n= 41 2.4	2.22 (0.20-24.52)

n ; the number of subjects , P ; prevalence (%), \*\* ; p<0.01

Table 7. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to past medical histories

	Cases		Controls I			Controls II		
	No.	%	No.	%	OR(95%CI)	No.	%	OR(95%CI)
Liver disease (other than cancer) history								
No	131	67.2	188	98.4	1.0	189	99.5	1.0
Yes	64	32.8	3	1.6	30.62** (13.37, 70.11)	1	0.5	92.34** (32.31, 263.91)
-----								
Family history of liver disease								
No	150	76.9	184	96.3	1.0	185	97.4	1.0
Yes	45	23.1	7	3.7	7.89** (3.82, 16.29)	5	2.6	11.10** (5.03, 24.50)
-----								
Liver fluke history								
No	177	90.8	184	96.3	1.0	177	93.2	1.0
Yes	18	9.2	7	3.7	2.67** (1.12, 6.37)	13	6.8	1.39 (0.66, 2.91)
-----								
C.S. in stool								
No	135	79.4	137	87.8	1.0	152	87.9	1.0
Yes	35	20.6	19	12.2	1.87* (1.02, 3.41)	21	12.1	1.88** (1.05, 3.36)
-----								
Acupuntured history								
No	98	50.7	105	55.3	1.0	104	54.7	1.0
Yes	95	49.2	85	44.7	0.83 (0.56, 1.25)	86	45.3	0.85 (0.57, 1.26)

Table 8. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to transfusion history and Anti-HCV.

	Cases		Controls I			Controls II		
	No.	%	No.	%	OR(95%CI)	No.	%	OR(95%CI)
<b>Transfusion history</b>								
No	169	87.1	181	94.8	1.0	182	95.8	1.0
Yes	25 <sup>a</sup>	12.9	10 <sup>b</sup>	5.2	2.69 (1.28, 5.65)	8	4.2	3.36** (1.54, 7.38)
before 10 yrs	13		7			4		
within 10 yrs	13		3			4		
(a) 20 out of 25 : Anti-HCV test -> 4 out of 20 : Anti-HCV(+)								
18 out of 25 : HBsAg (+)								
(b) 1 out of 10 : HBsAg(+)								
<hr/>								
<b>Anti-HCV</b>								
No	144	88.3	178	98.3	1.0	182	96.8	1.0
Yes	19 <sup>a</sup>	11.7	3	1.7	7.83** (2.69, 22.76)	6 <sup>b</sup>	3.2	4.00** (1.65, 9.70)
total	163	100.0	181	100.0		188	100.0	

blood recipients during admission were regarded as non-recipients

Table 9. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to serologic markers of Hepatitis B virus(HBV)

Serologic profiles	Cases		Controls I			Controls II		
	No.	%	No.	%	OR(95%CI)	No.	%	OR(95%CI)
HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc positivity								
All negative	6	3.2	25	13.4	1.0	32	17.0	1.0
Anti-c or -s(+) & HBsAg(-)	53	28.0	153	82.3	1.44 (0.56, 3.70)	152	80.8	1.86 (0.74, 4.65)
HBsAg(+) & Anti-s(-)	111	58.7	7	3.8	66.07** (26.48, 164.84)	4	2.1	148.00** (56.33, 388.89)
All positive	19	10.1	1	0.5	79.17** (15.36-408.17)	-		
-----								
HBsAg positivity								
Negative	65	33.3	183	95.8	1.0	186	97.9	1.0
Positive	130	66.7	8	4.2	45.75** (25.46, 82.20)	4	2.1	93.00 (47.64, 181.57)
HCV adjusted OR					66.49** (35.61-124.17)			139.71** (69.29-281.66)
-----								
HBsAb positivity								
Negative	137	70.6	55	28.8	1.0	61	32.1	1.0
Positive	57	29.4	136	71.2	0.17** (0.11, 0.26)	129	67.9	0.19 (0.13, 0.30)
-----								
Carrier [HBsAg(+) & Anti-c(+) & Anti-s(-)] Status, definitely								
Non-carrier	45	32.8	160	95.8	1.0	161	97.6	1.0
Carrier	92	67.2	7	4.2	46.73** (24.46, 89.29)	4	2.4	82.29** (40.06, 169.05)
-----								
sAg	HCV							
-	-	35 (21.5)	170 (93.9)	1.0		178 (94.7)		
-	+	17 (10.4)	3 ( 1.7)	27.52** (10.68, 70.93)		6 ( 3.2)	14.41** (6.29, 33.02)	
+	-	109 (66.9)	8 ( 4.4)	66.18** (35.49, 123.40)		4 ( 2.1)	138.59** (68.88, 278.82)	
+	+	2 ( 1.2)	-			-		

## 2) 흡연과 음주

흡연에 관한 것은 흡연량과 흡연기간을 고려하여 분석하였으며, alcohol 량의 계산은 최근 3년간 마신 술종류별 평균음주량(음주빈도와 음주량을 곱하여 계산함)을 1일 섭취 alcohol gram으로 환산하여 사용하였으며 Heavy drinker는 10년 이상 술을 마신 자로 최근 3년 내에 매일 80gram이상의 alcohol을 마신 자로 하였다. 또한 질병이 있어서 술을 끊는 경우도 있다고 생각하여 1년 이내에 술을 끊은 경우는 음주자로 간주하여 분석하였다.

음주빈도와 술의 종류별 환산에탄올의 양

음주빈도	1일/30일	술의 종류	에탄올 량/회
거의 안 먹음	0	맥주(병)	500 * 0.04
월 1회 미만	0.5	막걸리(되)	1800 * 0.06
월 1-3회	1	청주, 정종(흡)	180 * 0.16
주 1-3회	4	포도주(잔)	60 * 0.1
주 4-6회	16	소주(흡)	180 * 0.25
일 1-2회	30	양주(잔)	30 * 0.4
일 3회 이상	90	기타(잔)	60 * 0.1



Table 10-1. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to smoking histories

Risk Factors	Cases	Controls I		Controls II	
	No. (%)	No. (%)	OR(95%CI)	No. (%)	OR(95%CI)
<i>Smoking history</i>					
never smoker	53(27.2)	55(28.8)	1.0	58(30.5)	1.0
ex-smoker	56(28.7)	33(17.3)	1.76(0.99-3.12)	32(16.8)	1.92(1.08-3.39)
smoking amount (pack/day)	18.1±8.7	22.7±11.9		27.5±17.9	
smoking period (year)	26.2±9.7	23.9±12.5		26.3±12.4	
moderate smoker (pack/day)	(22) 11.0±7.5	(13) 13.7±9.8		(10) 17.9±14.8	
heavy smoker (more than 10 years and 1 pack per day)	(34) 22.6±6.1	(20) 28.5±9.3		(21) 32.1±17.8	
current smoker	86(44.1)	103(53.9)	0.87(0.54-1.39)	100(52.6)	0.94(0.55-1.42)
smoking amount (pack/day)	17.9±7.6	18.1±9.1		22.8±10.7	
smoking period (year)	29.2±9.8	29.0±10.7		28.3±9.9	
moderate smoker	(32) 10.3±3.7	(42) 10.5±4.2		(23) 22.8±10.7	
heavy smoker	(54) 22.4±5.5	(61) 23.4±7.7		(77) 25.7±8.7	

Table 10-2. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to smoking histories

Risk Factors	Cases		Controls I		Controls II	
	No. (%)		No. (%)	OR(95%CI)	No. (%)	OR(95%CI)
<i>Drinking history</i>						
never drinker	58(29.7)		68(35.6)	1.0	63(33.2)	1.0
ex-drinker	21(10.8)		23(12.0)	1.07(0.54-2.13)	11( 5.8)	2.07(0.93-4.64)
drinking (amount gram/day during last 3 years)	(3) 140.9±189.9		(7) 58.2±97.7		(3) 16.9±24.4	
moderate drinker	2 31.3±10.4		6 22.9±31.4		2 2.3±2.4	
heavy drinker	1 360		1 270.0			
current drinker*	116(59.5)		100(52.4)	1.36(0.88-2.11)	116(61.1)	1.09(0.70-1.69)
drinking amount (during last 3 years)	116 67.9±106.9		100 36.3±49.1		116 44.1±57.4	
moderate drinker	84 38.3±99.6		86 19.8±18.3		90 20.9±18.8	
heavy drinker	32 145.8±84.8		14 137.3±58.4		26 124.3±72.6	

\* ; including ex-drinkers who stopped drink within one year

Table 11-1. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to smoking histories in males

Risk Factors	Cases	Controls I		Controls II	
	No. (%)	No. (%)	OR(95%CI)	No. (%)	OR(95%CI)
Smoking history					
never smoker					
	17(11.2)	19(12.8)	1.0	21(14.2)	1.0
ex-smoker					
	52(34.2)	31(20.9)	1.87(0.85-4.13)	31(21.6)	2.01(0.93-4.35)
smoking amount (pack/day)					
	18.0±8.3	22.8±12.3		27.5±17.9	
smoking period (year)					
	26.6±8.9	24.1±11.9		26.0±12.4	
moderate smoker					
	(20) 11.4±7.7	(12) 13.2±10.0		(10) 17.9±14.8	
heavy smoker (more than 10 years and 1 pack per day)					
	(32) 22.2±5.5	(19) 28.9±9.4		(21) 32.1±17.8	
current smoker					
	83(54.6)	98(66.2)	0.95(0.46-1.94)	95(64.2)	1.08(0.53-2.18)
smoking amount (pack/day)					
	18.0±7.5	18.5±9.0		23.3±10.7	
smoking period (year)					
	29.3±9.8	29.5±10.4		28.4±9.7	
moderate smoker					
	(30) 10.5±3.8	(37) 10.5±4.1		(20) 13.6±11.6	
heavy smoker (more than 10 years and 1 pack per day)					
	(53) 22.3±5.4	(61) 23.4±7.7		(75) 25.9±8.8	

\*\*\*\*\*SAS 프로그램을 이용한 흡연력, 흡연량, 흡연기간의 비교표\*\*\*\*\*  
 - General Linear Models Procedure 이용 -

1. 환자군과 대조군사이의 흡연력에 따른 평균흡연량의 비교

Dependent Variable: SMOKEAMT

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	5	3658.7746307	731.7549261	6.87	0.0001
Error	384	40889.1228052	106.4820906		
Corrected Total	389	44547.8974359			
	R-Square	C. V.	Root MSE	SMOKEAMT Mean	
	0.082131	50.17975	10.319016	20.56410256	

---

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	2803.0908898	1401.5454449	13.16	0.0001
SMOKEHX	1	511.9874375	511.9874375	4.81	0.0289
GROUP*SMOKEHX	2	343.6963033	171.8481517	1.61	0.2005

---

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	2967.7174996	1483.8587498	13.94	0.0001
SMOKEHX	1	628.6623563	628.6623563	5.90	0.0156
GROUP*SMOKEHX	2	343.6963033	171.8481517	1.61	0.2005

2. 환자군과 대조군사이의 흡연력에 따른 평균흡연기간의 비교

Dependent Variable: SMOKEPD

Source	DF	Squares	Square	F Value	Pr > F
Model	5	1066.4697954	213.2939591	2.03	0.0733
Error	383	40187.4170940	104.9279820		
Corrected Total	388	41253.8868895			
	R-Square	C. V.	Root MSE	SMOKEPD Mean	
	0.025851	36.44984	10.243436	28.10282776	

---

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	14.52111314	7.26055657	0.07	0.9332
SMOKEHX	1	923.43585761	923.43585761	8.80	0.0032
GROUP*SMOKEHX	2	128.51282468	64.25641234	0.61	0.5426

---

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	75.06973502	37.53486751	0.36	0.6995
SMOKEHX	1	947.28388538	947.28388538	9.03	0.0028
GROUP*SMOKEHX	2	128.51282468	64.25641234	0.61	0.5426

3. 환자군과 대조군사이의 흡연력과 Heavy smoker에 따른 흡연량의 비교  
 Dependent Variable: SMOKEAMT

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	11	17087.315144	1553.392286	21.38	0.0001
Error	378	27460.582292	72.647043		
Corrected Total	389	44547.897436			
	R-Square	C. V.	Root MSE	SMOKEAMT Mean	
	0.383572	41.44758	8.5233235	20.56410256	

---

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	2803.090890	1401.545445	19.29	0.0001
SMOKEHX	1	511.987438	511.987438	7.05	0.0083
HSMOKE	1	13183.263877	13183.263877	181.47	0.0001
GROUP*SMOKEHX*HSMOKE	7	588.972939	84.138991	1.16	0.3261

---

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	1568.199950	784.099975	10.79	0.0001
SMOKEHX	1	727.214835	727.214835	10.01	0.0017
HSMOKE	1	11486.600247	11486.600247	158.12	0.0001
GROUP*SMOKEHX*HSMOKE	7	588.972939	84.138991	1.16	0.3261

Table 11-2. Distribution of cases and controls, and their adjusted odds ratios(OR) according to drinking histories in males.

Risk Factors	Cases		Controls I		Controls II	
	No. (%)	No. (%)	OR(95%CI)	No. (%)	OR(95%CI)	
Drinking history						
never drinker	22(14.5)	29(19.6)	1.0	24(16.2)	1.0	
ex drinker	19(12.5)	23(15.5)	1.09(0.48-2.49)	10( 6.8)	2.07(0.79-5.41)	
drinking amount (during last 3 years)						
3	140.9±189.9	7	58.2±97.7	3	16.9±24.4	
moderate drinker						
2	31.3±10.4	6	22.9±31.4	3	16.9±24.4	
heavy drinker						
1	360	1	270.0			
current drinker*	111(73.0)	96(64.9)	1.52(0.82-2.82)	114(77.0)	1.06(0.56-2.01)	
drinking amount (during last 3 years)						
111	67.7±108.7	96	37.4±49.8	114	44.7±57.7	
moderate drinker						
81	38.5±101.3	82	20.4±18.6	88	21.2±18.9	
heavy drinker						
30	146.8±87.6	14	137.3±58.4	26	124.3±72.6	

\* ; including ex-drinkers who stopped drink within one year

\*\*\*\*\*SAS 프로그램을 이용한 음주력, 음주량, 음주기간의 비교표\*\*\*\*\*  
 - General Linear Models Procedure 이용 -

1. 환자군과 대조군 사이의 음주력에 따른 음주량 비교

Dependent Variable: ALCOHOL

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	5	81481.457055	16296.291411	2.62	0.0245
Error	328	2043980.133006	6231.646747		
Corrected Total	333	2125461.590062			
	R-Square	C. V.	Root MSE	ALCOHOL Mean	
	0.038336	154.3090	78.940780	51.15760479	

---

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	60780.247738	30390.123869	4.88	0.0082
DRINK	1	5804.634141	5804.634141	0.93	0.3352
DRINK*GROUP	2	14896.575176	7448.287588	1.20	0.3039

---

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	36401.863506	18200.931753	2.92	0.0553
DRINK	1	5218.773631	5218.773631	0.84	0.3608
DRINK*GROUP	2	14896.575176	7448.287588	1.20	0.3039



2. 환자군과 대조군 사이의 음주력 및 Heavy drinker 유무에 따른 음주량 비교

Dependent Variable: ALCOHOL

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	10	840116.67447	84011.66745	21.11	0.0001
Error	323	1285344.91559	3979.39602		
Corrected Total	333	2125461.59006			
	R-Square	C.V.	Root MSE	ALCOHOL Mean	
	0.395263	123.3100	63.082454	51.15760479	

  

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	60780.24774	30390.12387	7.64	0.0006
DRINK	1	5804.63414	5804.63414	1.46	0.2280
HDRINK	1	717395.08793	717395.08793	180.28	0.0001
GROUP*DRINK*HDRINK	6	56136.70466	9356.11744	2.35	0.0309

  

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GROUP	2	18718.75560	9359.37780	2.35	0.0968
DRINK	1	40063.47223	40063.47223	10.07	0.0017
HDRINK	1	287734.47322	287734.47322	72.31	0.0001
GROUP*DRINK*HDRINK	6	56136.70466	9356.11744	2.35	0.0309

Table 12. Adjusted odds ratios(OR) for HCC according to alcohol consumption and smoking in males

alocohol drinking amount	smoking amount		smoking adjusted
	< 1 pack/day	1 pack/day	
	RR(95%CI)	RR(95%CI)	RR(95%CI)
Controls I			
< 80 g/day	0.49(0.23-1.05)	1.01(0.54-1.87)	0.86(0.52-1.43)
80 g/day	1.01(0.26-3.92)	2.19(1.04-4.61)	2.35*(1.16-4.74)
Controls II			
< 80 g/day	0.19** (0.07-0.52)	0.72(0.38-1.34)	0.53*(0.30-0.92)
80 g/day	0.17* (0.04-0.78)	1.28(0.63-2.60)	1.12(0.58-2.17)
Controls II for SES adjusted			
< 80 g/day	0.09** (0.03-0.34)	0.61(0.30-1.23)	0.43*(0.23-0.79)
80 g/day	0.10* (0.02-0.72)	1.19(0.56-2.55)	1.04(0.51-2.11)

### 3) 식습관(Dietary habits)

식생활 습관에 관한 사항은 32가지 음식에 관하여 현재와 지난 3년 이전의 섭취 빈도와 1회 섭취시의 양을 각각 6단계(① 거의 안먹음, 월 1회 미만 ② 월 1-3회, ③ 주 1-3회, ④ 주 4-6회, ⑤ 매일 1-2회, ⑥ 매일 3회 이상) 와 3단계로 구분하여 순위 척도로 수집하였고, 현재와 5년 전에 대하여 각각의 5가지 맛 취향을 3단계의 순위척도로 수집하였다. 각각의 음식 중 유의한 결과가 나온 것은 다음 표 13, 14와 같다.

Table 13. Distribution of cases and controls and their odds ratios(OR) according to frequency of food intake

Food items	cases		Controls I			Controls II		
	No.	%	No.	%	OR(95%CI)	No.	%	OR(95%CI)
<b>Pork1</b>								
Rare ( <1/M)	71	36.4	42	22.0	1.0	59	31.1	1.0
Sometimes	107	54.9	114	59.7	0.56* (0.35, 0.88)	109	57.4	0.82 (0.53, 1.26)
Frequently ( ≥1-3/W & ≥200g/T)	17	8.7	35	18.3	0.29* (0.13, 0.59)	22	11.6	0.64 (0.31, 1.32)
<b>Pork2</b>								
Rare	64	32.8	41	21.5	1.0	53	27.9	1.0
Sometimes	112	57.4	115	60.2	0.62 (0.38, 0.99)	114	60.0	0.81 (0.52, 1.27)
Frequently	19	9.7	35	18.3	0.35* (0.18, 0.68)	23	12.1	0.68 (0.34, 1.39)
<b>Corbicula soup1</b>								
No ( <1/M)	144	73.9	163	85.3		154	81.1	
Yes ( ≥1/M)	51	26.1	28	14.7	2.06* (1.24, 3.43)	36	18.9	1.52** (0.94, 2.45)
<b>Corbicula soup2</b>								
No	144	73.8	160	83.8		147	77.4	
Yes	51	26.2	31	16.2	1.83* (1.11, 3.00)	43	22.6	1.21 (0.76, 1.93)

Table 14. Adjusted odds ratios of some food items for hepatocellular carcinoma

Food items	Control I	Control II
	O.R. ( 95% C.I. )	O.R. ( 95% C.I. )
<b>Pork</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES		
sometimes	0.64(0.33, 1.27)	0.80(0.39, 1.17)
frequently (>1-3/W & >200g/T)	0.29(0.10, 0.83)**	0.43(0.13, 1.46)*
<b>Beef</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES		
sometimes	0.85(0.41, 1.76)	1.15(0.50, 2.63)
frequently (>1-3/W & >200g/T)	0.53(0.17, 1.66)	0.75(0.21, 2.66)
<b>Corbicula soup</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES, CS		
1 time/M : No	2.42(1.08, 5.45)	1.44(0.63, 3.29)
<b>Dog meat</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES		
1 time/M : N	2.34(0.83, 6.59)	0.51(0.19, 1.35)
<b>Green vegetable</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES		
sometimes	1.08(0.25, 4.68)	1.07(0.25, 4.54)
frequently	0.31(0.07, 1.34)	0.56(0.13, 2.50)
<b>Mushroom</b>		
adjusted for liver disease history, HBsAg(+), alcohol drinking, SES		
sometimes	0.71(0.36, 1.41)	0.46(0.21, 0.99)*
frequently	0.46(0.11, 1.89)	0.35(0.09, 1.32)

#### 4) Etiologic fractions

간암의 기여위험도(population attributable risk)는 위험인자들의 대조군에서의 양성율과 교차비(odds ratio)를 이용하여 구하였다. 예를 들어, B형 간염 바이러스의 병원 대조군에서의 양성율(proportion of controls exposed)은 p=4.2%이고, 환자군에서의 attributable proportions  $(OR-1)/OR = (71.54-1)/71.54 = 98.6\%$ 이다. 이때  $PAR = p(OR-1)/\{p(OR-1)+1\} = 74.0\%$ 이다.

## IV. 결론

수혈경험, 침경험, 흡연, 음주 등은 간암의 위험요인으로 유의한 변수가 아니었으나, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스는 각각 독립적인 간암의 위험요인이었다. 우리 나라에서 간암의 위험요인으로서의 B형 간염 바이러스가 C형 간염 바이러스보다 더 중요한 역할을 한다고 하겠다.

Table 15. Analysis of deviance table

Source	Case : Controls I		Case : Controls II	
	Deviance	df	Deviance	df
HBsAg	150.68	1	179.83	1
Anti-HCV	32.4	1	29.7	1
Transfusion history	0.2	1	0.6	1
Alcohol drinking	2.3	1	..	1
CS in stool	6.9	1	3.8	1
SES			20.1	1
Liver dis. Hx	31.8	1	47.5	1
Corbicula soup	4.1	1	0.5	1
Corb*alcohol	7.4	1	1.5	1
Dog meat	2.8	1	0.9	1
Dog*alcohol	4.7	1		
Pork meat	3.6	1	0.1	1
Pork*alcohol			2.4	1
Green vegetable	7.9	1	2.2	1
Mushroom	0.8	1	3.7	1

Table 16. Odds Ratios(OR) of risk factors for HCC by multivariate logistic regression

Risk Factors	Both		Males	
	OR (95%CI)	PARs	OR (95%CI)	PARs
<u>HCC : Controls I</u>				
No. of subjects	145:154		113:118	
HBV	71.54** (29.31-174.62)	65.3%	63.78** (22.80-178.39)	64.8%
HCV	23.38** ( 6.12- 89.31)	10.4%	18.85** ( 4.78- 74.26)	8.7%
Blood recipients	1.71 (0.45-6.44)		3.01 (0.49-18.53)	
Ex-drinker	1.95 (0.63-5.99)		1.67 (0.43- 6.41)	
moderate drinker (<80g/day)	1.12 (0.49-2.53)		1.10 (0.38- 3.20)	
Heavy drinker (≥80g/day)	3.03 (0.95-9.70)		2.93 (0.76-11.19)	
CS in stool	3.36 (1.40-8.02)	9.5%	3.02 (1.15- 7.89)	9.6%
<u>HCC : Controls II</u>				
No. of subjects	145:171		113:140	
HBV	161.84** (50.78-515.71)	62.6%	119.26** (35.56-399.98)	62.8%
HCV	23.75** ( 7.21- 78.21)	11.5%	21.04** ( 6.18- 71.66)	10.6%
Blood recipients	1.45(0.37-5.62)		1.07 (0.24- 4.85)	
Ex-drinker	2.18(0.62-7.65)		2.87 (0.65-12.66)	
Moderate drinker(<80g/day)	0.78(0.33-1.87)		0.93 (0.30- 2.87)	
Heavy drinker ( 80g/day )	1.02(0.33-3.09)		1.16 (0.31- 4.35)	
CS in stool	2.38(0.97-5.84)	14.3%	2.64 (0.97- 7.14)	
SES	0.36(0.22-0.60)		0.34 (0.20- 0.58)	

\*\* : p < 0.01