

# 노인 인구에서 H<sub>2</sub> Receptor Antagonist와 위암과의 관련성: 코호트 내 환자-대조군 연구

김윤이<sup>1)</sup>, 허대석<sup>2)</sup>, 이승미<sup>1)</sup>, 윤경은<sup>1)</sup>, 구혜원<sup>3)</sup>, 배종면<sup>4)</sup>, 박병주<sup>1,3)</sup>

서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1)</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>2)</sup>  
서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터<sup>3)</sup>, 제주대학교 의과대학 예방의학교실<sup>4)</sup>

## H<sub>2</sub> Receptor Antagonists and Gastric Cancer in the Elderly: A Nested Case-Control Study

Yooni Kim<sup>1)</sup>, Dae Seog Heo<sup>2)</sup>, Seung Mi Lee<sup>1)</sup>, Kyoung Eun Youn<sup>1)</sup>,  
Hye Won Koo<sup>3)</sup>, Jong Myon Bae<sup>4)</sup>, Byoung Joo Park<sup>1,3)</sup>

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1)</sup>; Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>2)</sup>; Clinical Trial Center, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital<sup>3)</sup>;  
Department of Preventive Medicine, Cheju University College of Medicine<sup>4)</sup>

**Objective** : To test if the intake of H<sub>2</sub> receptor antagonists (H<sub>2</sub>-RAs) increases the risk of gastric cancer in the elderly.

**Methods** : The source population for this study was drawn from the responders to a questionnaire survey administered to the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort (KEPEC), who were beneficiaries of the Korean Medical Insurance Corporation, were at least 65 years old, and residing in Busan in 1993. The information on H<sub>2</sub>-RAs exposure was obtained from a drug prescription database compiled between Jan. 1993 and Dec. 1994. The cases consisted of 76 gastric cancer patients, as confirmed from the KMIC claims data, the National Cancer Registry and the Busan Cancer Registry. The follow-up period was from Jan. 1993 to Dec. 1998. Cancer free controls were randomly selected by 1:4 individual matching, which took in to consideration the year of birth and gender. Information on confounders was collected by a mail questionnaire survey. The odds ratios, and their 95% confidence intervals, were calculated using a conditional logistic regression model.

**Results** : After adjusting for a history of gastric ulcer symptoms, medication history, and body mass index, the adjusted OR (aOR) was 4.6 (95% CI=1.72-12.49). The odds ratio of long term use (more than 7 days) was 2.3 (95% CI=1.07-4.82). The odds ratio of short term use was 4.6 (95% CI=1.26-16.50). The odds ratio of parenteral use was 4.4 (95% CI=1.16-17.05) and combination use between the oral and parenteral routes (aOR, 16.8; 95% CI=1.21-233.24) had the high risk of gastric cancer. The aOR of cimetidine was 1.7 (95% CI=1.04-2.95). The aOR of ranitidine was 2.0 (95% CI=1.21-3.40). The aOR of famotidine was 1.7 (95% CI=0.98-2.80).

**Conclusion** : The intake of H<sub>2</sub>-RAs might increase the risk of gastric cancer through achlorhydria in the elderly.

*Korean J Prev Med 2002;35(3):245-254*

**Key Words**: H<sub>2</sub> receptor antagonist, Gastric cancer, Elderly, Pharmacoepidemiology, KEPEC

## 서론

위암은 한국 노인에서 흔한 암종이다. 통계청의 2000년도 사망원인통계결과에 의하면 위암으로 인한 사망은 여성에서 전체 사망자의 19.6%로 암으로 인한 사망 중 가장 큰 비중을 차지하고 있으며 남성에서도 전체 사망의 20.7%로 암으로

인한 사망 중 폐암과 간암에 이어 세 번째로 큰 비중을 차지하고 있다. 특히 70세 이상에서 위암으로 인한 사망은 인구 십만명 당 233.8명으로 전체 인구 위암으로 인한 사망이 십만명 당 24.3명인 것에 비해 10배 가량 높은 수준이다. 이와 같은 현상은 남녀 모두에서 관찰된다. 전체 남성 인구에서 위암 사망률이 인구

십만명 당 31.3명임에 비해 남성 노인에서는 393.2명이고 전체 여성 인구에서 위암 사망률이 인구 십만명 당 17.2명임에 비해 여성 노인에서는 150.6명이었다 [1]. 따라서 위암으로 인한 사망률이 높은 노인들을 대상으로 위암의 위험 요인을 찾아내고 이를 예방하는 일은 수명의 연장과 노인 복지의 증진이라는 측면에서 큰 의미를 가질 것이다.

히스타민-2 수용체 길항제(H<sub>2</sub> receptor antagonist: H<sub>2</sub>-RA)는 1970년대부터 위궤양 치료제로서 널리 사용되고 있

접수 : 2002년 7월 4일, 채택 : 2002년 8월 16일

\* 본 연구는 1997년도 보건복지부 암정복 추진 연구 개발 사업의 지원과 교육부 2001년도 BK21 의생명 분야의 연구지원을 받아 수행되었음.

책임저자 : 박병주 (서울시 종로구 연건동 28번지, 전화 : 02-740-8325, 팩스 : 02-747-4830, e-mail : bjpark@snu.ac.kr)

는 약물이다 [2]. H<sub>2</sub>-RA가 위암 발생의 위험 요인이라는 주장은 1979년 H<sub>2</sub>-RA의 일종인 시메티딘을 복용한 환자 3명에서 위암 발생이 관찰되었다는 최초의 환자 증례 보고로부터 제기되었다 [3]. 위산 분비가 감소되고 위내 pH가 높아지면서 위장내 박테리아의 과잉 증식이 일어나게 되고 [4,5], 과잉 증식된 박테리아가 섭취한 음식물 등에 존재하는 N-containing group과 반응함으로써 N-nitroso 유도체의 생성을 증가시키는 역할을 한다는 것이 H<sub>2</sub>-RA가 위암 발생의 위험 인자일 것이라는 주장의 가설로서 받아들여지고 있는 무위산증의 가설 (hypothesis of achlorhydria)이다 [6-8]. 또 한편에서는 H<sub>2</sub>-RA의 지속적인 사용으로 위산 분비의 억제에 계속되면 이로 인해 위점막의 증식을 유발할 수 있기 때문에 H<sub>2</sub>-RA 복용자에서 위암 발생의 위험이 증가할 것이라는 가설도 제기되고 있다. H<sub>2</sub>-RA 복용자에서 위점막 증식에 의해 위암 발생이 증가한다는 가설은 동물 실험을 통하여 증명되기도 하였다 [9].

H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 구명한 역학 연구로는 여성을 대상으로 시메티딘을 복용한 경우가 그렇지 않은 경우와 비해 위암의 발생률이 4.7배 높았다는 것을 보여준 코호트 연구가 있었고 [10], 성인 남녀를 대상으로 H<sub>2</sub>-RA를 투여하였을 때, H<sub>2</sub>-RA 복용자에서 위암 발생의 위험이 1.8배 증가하였다는 보여준 환자-대조군연구도 있었다 [11]. 반면에 H<sub>2</sub>-RA는 위암 발생과 관련이 없다는 주장도 있었다. Thomas 등은 라니티딘을 12개월 동안 투여하였으나 위내 nitroso 화합물의 농도가 증가하지는 않았다는 것을 동물 실험 연구를 통해 증명하였고 [12], Farrow 등은 환자-대조군 연구를 통해 H<sub>2</sub>-RA와 위암간에는 인과적 관련성이 존재하지 않는다는 결론을 도출해 내었다 [13]. H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성에 대한 연구는 인과적 관련성의 여부에 대한 논쟁을 넘어서서 H<sub>2</sub>-RA가 위암의 발생 위험을 줄일 수 있다는 측면에 까지 확대되고 있었다. 특히 시메티딘의 경우 내인성 히스타민이 갖는 세포성장

촉진 효과를 억제함으로써 항종양 작용을 갖는다는 것을 증명한 실험적 연구들이 있었다 [14,15]. 따라서 H<sub>2</sub>-RA의 위암 발생에 대한 영향은 위암 발생 위험을 높인다는 주장에서부터 관련성이 없다는 주장과 위암 발생을 억제한다는 주장까지도 제기되고 있는 실정이다.

그러나 H<sub>2</sub>-RA와 위암간의 관련성에 대해서 활발히 진행되고 있는 연구들의 대부분은 중장년층의 성인을 대상으로 한 연구로 현재까지 노인을 대상으로 H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 구명한 연구는 없었다. 본 연구에서는 위암으로 인한 사망의 위험이 성인보다 높은 노인을 연구 대상으로 하여 H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 인과적 관련성을 코호트내 환자-대조군 연구로서 구명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

#### 1) 위암 환자의 확인

본 연구의 대상은 1993년 당시 부산지역 공무원 및 사립학교 교직원을 대상으로 하는 의료보험 관리공단의 피보험자 및 피부양자 중 65세 이상의 노인들 중 (한국노인약물역학코호트)에서 설문조사에 응답한 사람들을 대상으로 구성된 코호트(8,994명)로부터 선정되었다 [16]. 환자군은 코호트 대상자들에 대해서 6년 동안 추적 조사를 실시한 결과 1993년 이후 새로이 위암이 발생한 사람들이었다.

위암 환자의 확인은 다음의 세 가지 방법을 통하여 이루어졌다. 첫째, 코호트 대상자들 중 진료비 청구 자료를 근거로 한 질병진단자료에서 위암을 의심할 수 있는 진단명이 확인된 환자들을 잠재적인 위암 환자로 정의하고 이들에게 실제로 위암이 발생하였는지를 병원방문조사를 통해 확인하는 방법을 사용하였다. 잠재적인 위암 환자로 정의된 사람들은 질병진단 자료에서 ICD-9-CM으로 위암에 해당하는 '151', ICD-10으로 위의 악성 신생물인 'C16', 위의 상피 내 암종인 'D002', 위의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물을 의미하는 'D371' 인 경우이

었다. 1993년도부터 1996년도까지 확인된 잠재적 위암 환자들에 대해서는 1차 병원방문조사를 1996년 7월에 실시하였고 1997년과 1998년에 확인된 잠재적 위암 환자들을 대상으로는 2차 병원방문조사를 2000년 7월에 실시하였다. 위암에 대한 병력과 검사 결과를 요약할 수 있는 표준 병록 요약지를 개발하였고 의과대학 본과 2, 3학년들을 병원 방문 조사원으로 선발하여 교육하였다. 예비 조사를 통해 조사원들간에 의무 기록과 검사 결과의 요약하는 과정 및 방법을 표준화하였다. 이들 조사원들로 하여금 부산 지역의 35개 병원을 방문하도록 하여 환자들의 의무 기록과 조직 생검을 포함한 검사 결과를 요약하도록 하였다. 잠재적인 위암 환자군에 대해 요약된 표준 병록 요약지를 종양학 전문의가 검토하여 환자군을 다음의 다섯 가지로 분류하였고 최초 위암 발생일자를 정의하였다. 병리학적으로 확진된 환자군은 방문한 해당 병원에서 검사한 조직 생검 결과가 있으며, 그 결과 위암 양성으로 판정된 경우이었다. 임상적으로 진단된 위암 환자군은 해당 병원에서 CEA, CT, UGI, 내시경 등 조직 생검 이외의 방법으로 위암 양성임이 판정된 경우이었고, 임상적으로 진단된 위암 가능 환자군은 해당 병원 이외의 병원에서 이미 위암으로 진단 받은 환자가 해당 병원으로 이송된 경우나 해당 병원에서 검사결과가 침부되어 있지 않으나 검사를 실시하였다는 기록이 있으며 결과를 주치의가 확인하여 위암 양성을 의무기록상에 기재한 경우이었다. 다른 질병의 환자군으로 분류된 사람들은 대장암이나 담낭암 등 명백히 다른 질병임이 확인된 경우이었고 확인이 불가능한 환자군으로 분류된 사람들은 위암 여부를 판정할 수 없는 경우이었다. 본 연구에서는 잠재적 위암 환자 중 병리학적으로 확진된 위암 환자군, 임상적으로 진단된 위암 환자군과 임상적으로 진단된 위암 가능 환자군으로 분류된 53명의 환자들을 위암 환자로 정의하였다. 둘째, 코호트 연구 대상자들 중에서 중앙 암등록 자료에서 1993년부터 1998년 사이에 위암

으로 등록된 57명의 환자를 확인하였다. 셋째로, 코호트 연구 대상자들 중에서 부산 지역 암등록 사업이 시작되었던 1995년부터 1998년까지 위암으로 등록된 19명의 환자들을 확인하였다. 세 자료원부터 확인된 위암 환자는 두 개의 자료원 이상에서 중복 확인된 환자를 제외한 결과 79명이었다. 이들에 대해 H<sub>2</sub>-RA의 복용 여부를 조사하여 최초 위암 발생일이 지난 시점, 즉 위암이 이미 발생한 이후에 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 3명의 환자를 제외하였고 최종적으로 확인된 연구 대상 환자군은 76명이었다.

### 2) 대조군의 선정

잠재적 대조군은 환자군이 확인된 것과 동일한 코호트 대상자들 중 암에 대한 진단명 확인을 위한 병원 방문 조사 자료, 중앙 암등록 자료, 부산 지역 암등록 자료와 설문조사 자료에서 조사한 개인 병력에 대한 부분을 모두 확인한 결과 암의 병력이 확인되지 않은 사람들이었다. 이들을 대상으로 출생 연도와 성별로 층화한 상태에서 SAS 프로그램을 이용하여 uniform(0,1)을 만족하도록 난수를 발생시키는 확률 무작위 추출법을 이용하여 위암 환자 1명에 대해 출생 연도와 성별이 동일한 4명의 대조군을 선정하는 개별 짝짓기를 실시하였다.

발생한 환자 76명에 대해 짝지은 대조군은 최종적으로 304명이었다. 최종 연구 대상자는 모두 380명이었다.

### 2. 약물 폭로의 확인

약물 폭로에 대한 정보는 1993년 1월 1일부터 1994년 12월 31일까지 코호트 대상자들이 병원에서 처방 받은 약물에 대해 해당 병원이 공단에 서면으로 청구한 진료비 명세서를 수집·복사하고 각 약물명을 코딩하고 이를 전산화된 데이터베이스에 입력하는 과정을 거쳐 구축된 약물 처방 데이터베이스에서 파악되었다. 약물 처방 데이터베이스는 처방 약물의 상품명, 일일 용량, 사용 기간, 제형, 투여 경로에 대한 정보를 포함하고 있다. 이중 H<sub>2</sub>-RA에 폭로된 사람들은 위의 기간 동안 최소 1회 이상 시메티딘(cimeti-

dine), 라니티딘(ranitidine), 파모티딘(famotidine), 니자티딘(nizatidine), 록사티딘(roxatidine)을 처방 받은 사람들이었다.

병원에서 처방 받지 않은 약물에 대해서는 설문조사에서 약물 복용력을 조사하였다. 설문조사에서 최근 6개월간 일주일 이상 지속적으로 복용중인 약물이 있는 경우를 약물명을 설문지에 기입하도록 하였고 이를 약효군별로 구분하여 코딩 입력하여 병원에서 처방 받지 않은 약물의 복용을 파악하였다.

### 3. 교란변수의 확인

교란변수들에 대한 정보를 수집하기 위해서 코호트 구성원을 대상으로 한 우편 설문조사가 실시되었다. 과거 병력, 현재의 질병 보유 상태, 음주력, 흡연력, 신체 활동 정도, 가족력, 신체지수, 인지 능력, 약물 복용 여부 등의 33개 항목을 포함하는 표준 설문지가 개발되었고 우편으로 대상자들에게 설문지를 보내어 자기입방식으로 작성하도록 하였다. 설문지의 신뢰도와 타당도는 항목별로 이미 평가되었다 [17]. 설문조사 자료에서 확인되지 않은 교란변수인 병발 질환에 대해서는 의료보험 관리공단의 진료비 청구 자료를 근거로 한 한국노인약물역학 코호트의 진료내역 데이터베이스의 자료를 이용하였다. 특히, 교란변수로서 파악된 위궤양 증상의 보유여부에 대해서는 설문조사를 통해 파악된 속쓰림 등의 위궤양을 인지할 수 있는 증상을 보유하고 있는 경우와 약물이 처방된 것과 동일한 시기인 1993년 1월 1일부터 1994년 12월 31일 사이에 위궤양으로 진단 받은 기록이 진료내역 데이터베이스에 있는 경우를 포함하도록 하였다.

### 4. 자료의 통계분석

본 연구에서 확보된 자료는 76명의 환자와 304명의 짝지어진 대조군을 포함하고 있었다.

통계 분석시 t-검정을 사용하여 연속 자료에서의 평균치 검정을 수행하였고  $\chi^2$ -검정을 이용하여 두 군간 분포의 차이를

검정하였으며 해당 항목의 대상수가 너무 적어서  $\chi^2$ -검정을 이용할 수 없는 경우에는 Fisher의 직접확률검정을 이용하여 환자군과 대조군의 차이를 검정하였다. 단변수 분석 결과, p-value가 0.1 이하인 변수들은 잠재적인 교란변수로 선정되었다.

이들 변수를 포함하여 다변량 분석을 실시하였다. 다변량 분석 모델에서 결손치가 있는 대상자의 정보가 손실되는 것을 막기 위하여 연구 대상자의 중앙값을 결손치에 대체시키는 내삽법을 사용하였다. 다변량 분석은 환자군과 대조군에 대한 짝지은 자료분석법인 조건부 로지스틱 회귀 분석법을 이용하여 H<sub>2</sub>-RA 복용의 짝지어진 대응비와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다. 최종 조건부 로지스틱 회귀 모델에 선택된 교란변수는 위궤양 또는 6개월 이상 지속되는 속쓰림 등의 위궤양을 의심할 수 있는 증상의 보유 여부, 약물 복용력, 체질량 지수 (body mass index: BMI)였다. 체질량 지수는 체중 (Kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산하였다. 위궤양 증상의 보유 여부와 약물 복용력은 이분성 변수의 형태이었고 체질량 지수는 연속형 변수이었으나 대조군의 중앙값인 21.8(Kg/m<sup>2</sup>)을 기준으로 이분성 변수로 변환하였다. 모든 통계분석은 PC-SAS (ver 8.0)을 이용하였다.

### 결 과

연구 대상자의 연령 분포는 연령이 짝짓기 변수이기 때문에 환자군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 65세 이상 69세 이하의 구성비가 40.8%, 70세 이상 74세 이하의 구성비가 32.9%, 75세 이상 79세 이하의 구성비가 17.1%이었고 80세 이상이 9.2%이었다.

평균 연령은 환자군과 대조군 모두에서 71.9세이었다. 성별은 환자군 76명 중 남성이 41명(54.0%), 여성이 35명(46.0%)이었고 성별에 대해 짝지어진 대조군이므로 남성이 54%인 164명, 여성이 46%인 140명이었다. 단변수 분석 결과 위암과 유의한 관련성이 있는 것으로

**Table 1.** General characteristics of cases and controls in the nested case-control study from the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Variables	Case (N=76)	Control (N=304)	cOR*	95% CI†
Unit: person(%)				
Sex†				
Male	41 (54.0)	164 (54.0)	1.0	-
Female	35 (46.0)	140 (46.0)	1.0	0.60-1.66
Age†				
65-69	31 (40.8)	124 (40.8)	1.0	-
70-74	25 (32.9)	100 (32.9)	1.0	0.55-1.80
75-79	13 (17.1)	52 (17.1)	1.0	0.48-2.06
80+	7 (9.2)	28 (9.2)	1.0	0.40-2.50
mean SD	71.9±5.22	71.9±5.19		
Use of H <sub>2</sub> -RA				
Never use	66 (86.8)	292 (96.0)	1.0	-
Ever use	10 (13.2)	12 (4.0)	3.7	1.53-8.90
History of gastric ulcer symptoms				
No	55 (72.4)	265 (87.2)	1.0	-
Yes	21 (27.6)	39 (12.8)	2.6	1.41-4.76
Medication history‡				
No	11 (14.5)	100 (32.9)	1.0	-
Yes	65 (85.5)	202 (66.9)	2.9	1.47-5.88
Alcohol drinking§				
None	49 (65.3)	176 (58.7)	1.0	-
Ex-drinker	20 (26.7)	102 (34.0)	0.7	0.40-1.25
Current drinker	6 (8.0)	22 (7.3)	1.0	0.38-2.56
Smoking status¶				
None	30 (40.0)	138 (45.7)	1.0	-
Ex-smoker	20 (26.7)	62 (20.5)	1.5	0.78-2.82
Current smoker	25 (33.3)	102 (33.8)	1.1	0.63-2.04
Salt intake				
Not salty	11 (14.7)	39 (13.0)	1.0	-
Moderate	46 (61.3)	176 (58.7)	0.9	0.44-1.96
Salty	18 (24.0)	85 (28.3)	0.8	0.32-1.75
Body shape**				
1-3	48 (65.8)	151 (50.2)	1.0	-
4-6	25 (34.2)	150 (49.8)	1.9	1.12-3.25
Body mass index**				
≥21.8	22 (28.9)	157 (51.6)	1.0	-
<21.8	54 (71.7)	147 (48.4)	2.6	1.52-4.52

\*: Crude odds ratio

†: 95% confidence interval

‡: Matching variables

§: Two missings in the control group

||: One missing in the case group and four missings in the control group

¶: One missing in the case group and two missings in the control group

\*\*: Body shape scoring used the somatotype drawings for remote recall (Paffenbarger RS, 1996), divided by the median value of the control group. There was three missings in the case group and three missings in the control group.

\*\*\*: Body mass index divided by the median value of the control group

기록이 있는 사람이 12.8%이었음에 비해 환자군에서는 27.6%로 유의하게 높았다. 최소 일주일 이상 지속적으로 복용하고 있는 약물이 있는 사람들이 대조군에서는 66.9%이었음에 비해 환자군에서는 85.5%이었다. Paffenbarger 등이 제안한 방법 [18]으로 평가한 체형의 경우, 3이하인 사람이 대조군에서는 50.2%이었고 환자군에서는 65.8%로 유의한 차이를 보였다. 대조군의 중앙값은 21.8을 기준으로 나누어 평가한 체질량 지수에 서도 21.8이하인 사람들이 환자군에서는 71.1%로 대조군의 50%와 유의한 차이를 보였다. 반면에 음주력과 흡연력 및 식염 섭취 상태는 대조군과 환자군간에 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

코호트 대상자 중에서 확인된 위암 환자의 발생 연도에 따른 분포를 살펴보면, 1993년도에 발생한 위암 환자가 6명 (7.9%), 1994년도에 5명(6.6%), 1995년도에 10명(13.1%)이었다. 1996년에 발생한 환자가 19명(25.0%), 1997년에 20명(26.3%), 1998년에 16명(21.1%)이었다 (Table 2).

H<sub>2</sub>-RA에 폭로된 사람은 환자군에서 10명(13.2%)이었고, 대조군에서 12명(4.0%)이었다.

H<sub>2</sub>-RA 복용에 따른 대응비는 3.7(95% CI=1.53-8.90)이었다. 교란변수인 위궤양 증상 여부, 약물 복용력, 체질량 지수에 대한 영향이 통제된 상태에 구한 H<sub>2</sub>-RA 복용에 따른 보정 대응비는 4.6 (95% CI=1.72-12.49)이었다 (Table 3).

H<sub>2</sub>-RA의 투여 기간에 따른 위험도를 살펴보았다. 투여 기간은 대조군에서 H<sub>2</sub>-RA를 투여 받은 사람들에서 투여 기간의 중앙값인 7일을 기준으로 범주화하였다. H<sub>2</sub>-RA를 투여 받지 않은 군을 기준으로 하였을 때, 7일 이내로 H<sub>2</sub>-RA를 투여 받은 경우의 대응비는 4.6(95% CI=1.26-16.50)이었다. 그리고, 7일을 초과해서 H<sub>2</sub>-RA를 사용한 경우의 대응비는 2.3 (95% CI=1.07-4.82)이었다 (Table 4).

H<sub>2</sub>-RA의 투여 경로에 따른 위험도를 살펴보았을 때, 경구로 투여된 경우의 대

나타난 변수는 위궤양 증상 여부, 약물 복용력, 체형, 체질량 지수이었다. 위궤양 증상 보유의 경우, 대조군에서는 위궤양 증상이 있거나 위궤양 증상으로 진단 받은

**Table 2.** The number of the gastric cancer cases by the year in the nested case-control study from the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Year	Case (No.)	Percent (%)
1993	6	7.9
1994	5	6.6
1995	10	13.1
1996	19	25.0
1997	20	26.3
1998	16	21.1
Total	76	100.0

**Table 3.** The odds ratios and their 95% confidence intervals of the use of H<sub>2</sub> receptor antagonist in the nested case-control study in the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Use of H <sub>2</sub> -RA	Case	Control	cOR (95% CI)*	aOR (95% CI)†
	No.(%)	No.(%)		
No	66 (86.8)	292 (96.0)	1.0	1.0
Yes	10 (13.2)	12 (4.0)	3.7 (1.53-8.90)	4.6 (1.72-12.49)

\* : Crude odds ratio and its 95% confidence interval

† : Adjusted odds ratio and its 95% confidence interval after adjusting for body mass index, medication history, history of gastric ulcer symptoms

**Table 4.** The crude and adjusted odds ratios and their 95% confidence interval stratified by duration of H<sub>2</sub> receptor antagonist prescription in the nested case-control study in the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Duration	Case	Control	cOR (95% CI)*	aOR (95% CI)†
	No.(%)	No.(%)		
Never use	66 (86.8)	292 (96.1)	1.0	1.0
≤ 7 days	6 (7.9)	7 (2.3)	3.8 (1.23-11.65)	4.6 (1.26-16.50)
> 7 days	4 (5.3)	5 (1.6)	3.5 (0.93-13.53)	2.3 (1.07-4.82)

\* : Crude odds ratios and their 95% confidence intervals

† : Adjusted odds ratio and its 95% confidence interval after adjusting for body mass index, medication history, history of gastric ulcer symptoms

‡ : The median value of prescription duration among the H<sub>2</sub> receptor antagonist users in the control group.

**Table 5.** The crude and adjusted odds ratios and their 95% confidence interval stratified by the administration route of H<sub>2</sub> receptor antagonist in the nested case-control study from the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Administration route	Case (No.)	Control (No.)	cOR (95% CI)*	aOR (95% CI)†
Never use	66	292	1.0	1.0
Only oral use	3	3	4.4 (0.87-22.42)	2.9 (0.47-17.48)
Only parenteral use	4	8	2.2 (0.65-7.56)	4.4 (1.16-17.05)
Combination use‡	3	1	13.3 (1.36-129.87)	16.8 (1.21-233.24)

\* : Crude odds ratios and their 95% confidence interval

† : Adjusted odds ratios and their 95% confidence interval

‡ : Combination use of oral and parenteral route with same generic drug

응비는 2.9 (95% CI=0.47-17.48)이었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 주사로 투여된 경우의 대응비는 4.4 (95% CI=1.16-17.05)로 유의하게 발생 위험

이 높아짐을 확인할 수 있었다. 경구와 주사 모두로 H<sub>2</sub>-RA를 투여 받은 경우의 대응비는 16.8 (95% CI=1.21-233.24)로 주사나 경구의 한가지 제형을 단독으로 사용한 경우에 비해 위험이 크게 높아짐을 확인할 수 있었다 (Table 5).

개별 약물별로는 시메티딘을 복용한 경우 보정 대응비가 1.7 (95% CI=1.04-2.95), 라니티딘을 복용한 경우는 2.0 (95% CI=1.21-3.40)으로 H<sub>2</sub>-RA를 복용하지 않은 사람에 비해 유의하게 높은 위험도를 보였다. 파모티딘을 복용한 경우의 보정 대응비는 1.7 (95% CI=0.98-2.80)이었으나 유의하게 높은 위험도는 아니었다 (Table 6).

### 고찰

본 연구는 노인에서 H<sub>2</sub>-RA의 복용과 위암 발생간의 관련성을 밝히기 위한 코호트 내 환자-대조군 연구로 그 결과 H<sub>2</sub>-RA의 복용은 노인들에서 위암 발생의 위험을 증가시킨다는 것을 확인할 수 있었다. 기존의 연구들에서는 H<sub>2</sub>-RA의 복용이 위암 발생의 위험을 높인다는 것에 대해 상반된 주장들이 있어 왔다 [3-15]. 본 연구를 통해서 노인에서는 H<sub>2</sub>-RA의 사용이 위암 발생의 위험을 증가시킬 것이라는 주장을 뒷받침하는 결과를 얻었다. 기존의 연구들 중에서 H<sub>2</sub>-RA의 복용이 위암 발생이 위험을 증가시킨다는 역학 연구의 결과들 [10,13]과 본 연구 결과를 비교하면 성인을 대상으로 한 기존 연구에 비해 노인을 대상으로 한 본 연구에서 더 높은 위험 수준을 보인다는 것을 관찰할 수 있었다. 성인 여성을 대상으로 시메티딘을 복용한 경우, 위암 발생의 위험을 관찰한 Moller 등의 코호트 연구 [10]는 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 경우에서 그렇지 않은 경우에 비해 위암 발생의 위험이 4.7배 상승한다는 결과를 보여 위험 수준이 본 연구의 결과와 유사하였으나, 이 연구는 성인과 노인의 위험도의 차이를 비교하기 위한 직접적인 비교 대상이 될 수 없었다. 왜냐하면 Moller 등의 코호트 연구 [10]는 여성을 대상으로 한 것이고 본

**Table 6.** The crude and adjusted odds ratios and their 95% confidence interval stratified by each H<sub>2</sub> receptor antagonist in the nested case-control study in the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort, Busan, 1993-1998

Generic name	Case (No.)	Control (No.)	cOR (95% CI)*	aOR (95% CI)†
Never use	66	292	1.0	1.0
Cimetidine	4	6	2.9 (0.81-10.75)	1.7 (1.04-2.95)
Ranitidine	5	3	7.4 (1.72-31.63)	2.0 (1.21-3.40)
Famotidine	1	2	2.2 (0.20-24.76)	1.7 (0.98-2.80)
Roxatidine	0	1	-	-

\* : Crude odds ratios and their 95% confidence intervals

† : Adjusted odds ratio and its 95% confidence interval after adjusting for body mass index, medication history, history of gastric ulcer symptoms

연구는 남성과 여성을 모두 포함하였으며 이 연구에서는 H<sub>2</sub>-RA중에서 시메티딘만을 대상으로 하였으나 본 연구에서는 H<sub>2</sub>-RA의 전체를 포함하였기 때문이다. 연구 대상이 성인과 노인이라는 것에서만 차이를 보이는 Farrow 등의 환자-대조군 연구 [13]의 결과는 성인에서의 결과와 노인에서의 결과 비교라는 면에서 비교 대상이 될 수 있었다. 이 연구에서는 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 위암 발생 위험이 1.8배 높아지는 것으로 관찰되었다. 이러한 위험 수준은 본 연구에 비해서 낮은 것이었다. 즉, 노인을 대상으로 한 본 연구와 기존의 성인을 대상으로 한 Farrow 등의 연구를 비교하였을 때, 노인에서 성인에 비해 H<sub>2</sub>-RA 복용에 따른 위암 발생 위험이 더 높은 것으로 보여졌다.

본 연구는 코호트 내 환자-대조군 연구로서 수행되었다. 코호트 내 환자-대조군 연구는 코호트 연구에서 연구 대상을 일정 기간동안 추적 관찰하여 새롭게 발생하는 환자를 확인하고, 코호트 내에서 적절한 대조군을 선정하여 구축 당시의 위험요인 폭로 여부를 두 군간에 비교하는 방법이다 [19]. 코호트 내 환자-대조군 연구는 코호트 연구이면서도 전체 코호트를 대상으로 하는 것이 아니라 특정 환자군과 그에 따른 대조군만을 연구 대상으로 함으로써 연구의 수행 측면에서 효율성을 높일 수 있다는 장점을 가진다. 또한 코호트 내 환자-대조군 연구는 환자-대조군 연구이면서도 위험 요인을 결과 변수보다 먼저 측정하기 때문에 일반적인 환

자-대조군 연구에서 폭로를 대상자의 기억에 의존하기 때문에 발생하는 회상 비뚤림을 막을 수 있다는 장점을 가진다. 본 연구에서도 교란변수에 대한 측정을 대상자의 기억에 의존하지 않고 위암 발생 이전 시점에서 수행된 설문조사를 통해 수집하였으므로 일반적인 환자-대조군 연구에서 폭로 및 교란변수에 대한 수집 과정에서 발생하는 회상 비뚤림을 극복할 수 있었고 연구 수행 측면에서도 효율성을 가질 수 있었다.

본 연구에서 환자군을 진료비 청구 자료, 중앙 암등록 자료, 부산 지역 암등록 자료의 세 가지 방법을 통하여 확인하였다. 의료보험 청구자료의 경우에는 진료비 청구 목적으로 생성된 자료이기 때문에 정확성 및 신뢰성이 떨어진다는 지적이 있었다 [20]. 따라서 본 연구에서는 진료비 청구 자료로부터 파악된 위암 환자의 경우에는 진료비 청구 자료만을 근거로 한 것이 아니라 환자가 내원하였던 의료기관을 직접 방문하는 병원 방문조사를 통해 진료비 청구 자료상의 위암 환자가 실제 위암 환자인지를 확인하는 과정을 한 단계 더 거치도록 하였다. 이러한 확인 절차를 거침으로써 청구 진단명을 사용할 때 제기되는 정확성에 대한 문제를 해결할 수 있었다. 진료비 청구 자료로부터 파악된 환자에서 병원 방문 조사를 수행하여 환자 확인에 정확성을 높였다는 것은 이러한 방법으로 확인된 환자 중에서 중앙 암등록 자료 및 부산 지역 암등록 자료에서 중복되어 확인된 환자의 경우 최초 위암 발생일이 일치한다는 사

실로 확인할 수 있었다. 확인된 전체 위암 환자 중에서 27.6%만이 약물 폭로에 대한 확인 시점인 1993년도와 1994년도에 발생한 환자였고, 1996년 이후에 발생한 환자가 72.4%로 대부분을 차지한다는 사실은 약물 폭로와 위암 발생간의 시간적 선후 관계를 분명하게 하였다. 그러나 암이라는 질병의 특성상 잠재기를 가진다는 점에서 볼 때 비록 노인을 대상으로 하여 암의 잠재기가 성인과 다를 수 있다고는 하나 2년 정도의 시간적인 경과를 충분한 잠재기를 고려하였다고 보기에 짧은 기간이었다. 따라서 향후 지속적인 위암 환자의 확인을 통해서 충분한 잠재기를 고려한 상태에서 H<sub>2</sub>-RA 복용과 위암 발생간의 관련성을 구명하는 연구로의 접근이 필요할 것이다.

투여기간에 따른 위험도에서는 H<sub>2</sub>-RA를 7일 이내로 사용한 군과 H<sub>2</sub>-RA를 7일을 초과하여 사용한 군 모두에서 유의한 위험도 증가가 관찰되었다. 그러나 7일을 기준으로 H<sub>2</sub>-RA를 장기간 사용한 군이 단기로 사용한 군에 비해 위험도가 더 적은 것으로 관찰되었다. 이는 사용기간에 따라 심각도 비뚤림(confounding by severity)이 서로 다른 방향으로 작용하였기 때문에 나타난 현상으로 생각되었다 [21]. 단기간으로 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 사람들의 경우에 심각도 비뚤림(negative confounding)의 방향으로 작용하였다 [22]. 중증의 위궤양은 위암의 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그런데 단기간으로 H<sub>2</sub>-RA를 사용한 사람들에서는 상대적으로 중증의 위궤양이 적은 것이다. 따라서 H<sub>2</sub>-RA를 단기간 사용한 것에서 관찰되었던 위암 발생의 위험은 다소 과소 추정되었을 가능성이 있었다. 그러므로 위궤양 및 그 증상의 영향을 보정한 후에 H<sub>2</sub>-RA에 의한 위암 발생의 위험은 보정하기 이전의 위험도에 비해 더욱 증가하였던 것으로 생각되었다. 이에 비해 H<sub>2</sub>-RA를 장기간 사용한 사람들은 단기간 사용한 사람들에 비해서 중증의 위궤양을 가진 사람들이 더 많을 것이고 이들에게서 관찰된 위험도는 위궤양의 심각도의 영향으로 인해 다

소 과대 추정되었을 것이다. 따라서 위궤양 및 위궤양이 의심되는 증상의 영향을 통제하였을 때, 중증의 위궤양으로 인해 과대 추정되었던 부분이 상쇄됨으로써 H<sub>2</sub>-RA에 의한 위암 발생의 위험도는 보정하기 이전 보다 감소한 것으로 생각되었다.

투여 경로에 따른 위험도에서는 주사로 H<sub>2</sub>-RA를 투여받은 대상자가 H<sub>2</sub>-RA를 투여받지 않은 대상자에 비해서 유의하게 높은 위험도를 보인다는 것을 확인하였다. 또한 경구와 주사를 함께 투여한 경우에서도 유의하게 더 높은 위험도를 보인다는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 경구로 H<sub>2</sub>-RA를 투여받은 대상자에서는 유의한 위험도 상승을 관찰할 수 없었다. 적은 대상자수에도 불구하고 경구 투여에서는 관찰할 수 없었던 유의한 위험도 상승을 주사 투여에서 관찰할 수 있었던 이유는 주사로 투여될 때 약물의 효과가 경구 투여에 비해 신속하고 강력하다는 것으로 설명이 가능할 것이다. 약물의 생체 이용률은 경구 투여에 비해 주사 투여에서 현저하게 높다. 경구 투여된 약물은 위장관 상피 세포를 통과한 후 문맥, 간, 대정맥, 폐를 거쳐 동맥 혈중으로 들어간다. 폐에서 약물의 소실을 무시할 수 있는 경우, 경구 투여된 약물은 전신 순환 혈중으로 들어가기 전에 간의 대사 과정을 거치게 되고 이러한 초회 통과 효과로 인해 생체 이용률이 감소하게 된다. 그러나 주사로 약물을 투여한 경우에 약물이 바로 혈류로 들어가기 때문에 유효 약물이 소실되는 과정을 거치지 않게 된다. 또한, 경구 투여의 경우에는 식이나 위내용 배출 속도, 위장관 운동성, 소화관을 둘러싸고 있는 맥관계의 혈류 속도 및 약물의 흡수 부위 특이성 등 다양한 위장관내 환경에 의해서 약물의 흡수 자체가 저해될 수 있다. 위장관 운동이 항진되어 있는 경우나 용해가 느린 약물, 흡수부위 특이성이 있는 약물의 경우에는 흡수율이 떨어지게 되는데 이 과정에서도 유효 약물의 손실이 일어날 수 있다. 즉, 경구로 투여한 경우에는 복용한 용량 그대로가 혈중으로 이행하여 약리 작용을 한다고 보기

어렵다 [23]. 본 연구 결과에서도 주사로 투여하였을 때의 위험도가 유의하게 상승하는 것을 관찰하였고 경구 투여시에는 이러한 결과를 보이지 않는다는 것을 관찰하였는데, 이 역시 같은 맥락으로 설명될 수 있을 것이다.

H<sub>2</sub>-RA의 경우 약리 작용이 위암 발생의 위험과 관련이 있기 때문에 약리 작용이 더 강력한 주사 투여에서 위암 발생 위험의 유의한 증가를 관찰할 수 있었던 것으로 판단되었다.

H<sub>2</sub>-RA 성분에 따라 위암 발생의 위험이 다른 것인지를 파악하기 위해 성분명에 따른 위암 발생 위험도를 산출하였다. 그 결과 시메티딘과 라니티딘은 유사한 위험도를 보였다. 파모티딘 폭로에 대해서는 H<sub>2</sub>-RA를 복용하지 않은 대상자에 비해 유의한 위험도 상승을 관찰할 수 없었으나 이는 파모티딘에 폭로된 대상수가 작았기 때문인 것으로 생각되었다. 환자군에서 폭로 대상자가 없었던 록사티딘에 대해서는 대응비를 산출할 수 없었다. 결과적으로 H<sub>2</sub>-RA의 성분에 따른 위암 발생 위험의 차이는 크지 않은 것으로 관찰되었다. 이는 H<sub>2</sub>-RA 개별 약물들에 따른 특징적인 화학적 구조가 위암 발생의 위험을 증가시키는 것이 아니라 H<sub>2</sub>-RA의 공통된 작용 기전이 위암 발생의 위험을 증가시키는 것이라고 해석할 수 있었다.

H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 밝히고자 하는 기존의 연구들에서 꾸준히 제기되어 온 문제점은 적응증에 의한 교란(confounding by indication)과 전구 증상 비뮌림(protopathic bias)이었다. 적응증에 의한 교란은 H<sub>2</sub>-RA의 작용이 위암 발생의 원인이 아니라 H<sub>2</sub>-RA 복용의 사유가 되는 위궤양이 위암의 발생 원인일 수 있기 때문에 결론을 내리는 과정에서 비뮌림이 개입한다는 것이다 [21,24]. 전구 증상 비뮌림은 위암이 이미 진행되고 있으나 확인되고 있지 않은 환자가 속쓰림 등의 전구 증상을 치료하기 위해 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 경우 H<sub>2</sub>-RA의 복용으로 인해 위암이 발생한 것이 아니라 시간이 경과하면서 진행 중이던 위암에서 임

상적 증상이 발현되어 환자로 확인된 것인데도 불구하고 H<sub>2</sub>-RA의 복용으로 인해 위암이 발생한 것으로 잘못 결론 내리게 되는 비뮌림이다 [21]. 본 연구에서는 적응증에 의한 교란을 통제하기 위해서, H<sub>2</sub>-RA가 처방된 시점에서 연구 대상자가 위궤양 또는 속쓰림 등 위궤양을 의심할 수 있는 증상을 보유하고 있는지에 대해서 조사하였고 이를 보정하였다. 위궤양이라고 진단된 경우뿐만 아니라 위궤양을 의심할 수 있는 증상까지 보정에 포함시킨 것은 연구 대상자들이 노인이기 때문에 새로이 발생한 위궤양이 아닌 그 이전부터 보유하고 있던 위궤양인 경우, 위궤양의 치료를 위해 따로 병원을 방문하지 않았을 가능성이 크다는 점이 예상되었기 때문이었다. 또한 1993년과 1994년 당시에는 의약분업이 실시되기 이전으로 위궤양 증상이 의심되는 경우에 약국을 통해 위궤양의 증상을 완화시키는 약만을 투여하고 병원에서 위궤양에 대한 검사 및 진단을 받지 않았을 가능성이 높다고 생각하였기 때문이었다. 따라서, 위궤양을 병원에서 진단 받은 경우를 포함한 것은 물론이고 설문조사 상에 위궤양을 의심할 수 있는 속쓰림의 증상이 6개월 이상 계속되고 있다고 응답한 경우를 보정 변수에 함께 포함하도록 하였다. 그 결과 위궤양 및 위궤양을 의심할 수 있는 증상을 보유한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 위암 발생의 위험이 높은 것으로 관찰되어 H<sub>2</sub>-RA 복용으로 인한 위암 발생의 위험 증가에 위궤양 및 위궤양 증상의 보유 여부가 영향을 주는 것으로 판단되었다. 결과적으로, 위궤양 및 위궤양 증상의 보유 여부가 위암에 끼치는 영향을 통제한 상태에서도 H<sub>2</sub>-RA 복용은 위암 발생의 위험을 증가시키는 것으로 평가되어 위궤양 및 그 증상으로 인한 위암 발생의 효과를 상쇄하고도 H<sub>2</sub>-RA의 복용이 독립적으로 위암 발생의 위험을 증가시키는 것으로 판단되었다. H<sub>2</sub>-RA의 경우 적응증과 전구 증상이 유사하기 때문에 적응증에 의한 교란과 전구 증상 비뮌림을 구별하기 설명하기 어렵다는 주장이 있었다 [21]. 전구 증상 비뮌림의

경우 긴 추적 관찰 기간을 두고 관찰 기간에 따른 위험도의 차이를 비교함으로써 폭로 후 짧은 기간 내에 발생하는 위암의 경우 전구 증상에 의한 비뚤림으로 인해 발생 위험이 과대 추정된 것임을 확인할 수 있다고 하였고, 실제로 Farrow 등의 연구 [13]에서도 추적 관찰기간의 중앙값인 48개월을 기준으로 총화한 상태에의 대응비를 산출하였을 때, 48개월 이전의 위험도가 그 이후의 위험도에 비해 더 높음을 보여주었다. 그러나 본 연구에서는 추적 관찰기간이 충분히 길지 못하였고 연구 대상수가 총화하여 분석하기에는 충분하지 못하였기 때문에 추적 관찰 기간에 따른 위험도 평가를 실시하지 못하였다. 따라서 본 연구에서 추정된 위험도는 전구 증상 비뚤림을 완전히 배제시키지 못함으로써 다소 과대 추정되었을 가능성이 있었다. 향후에는 더욱 연장된 기간의 관찰을 통하여 본 연구에서 얻은 결과의 타당성을 검증하여야 할 것이며 추적 관찰 기간에 따른 위암 발생의 위험도의 변화를 관찰하여 추적 관찰 기간에 영향을 받지 않은 안정된 수준의 위험도를 산출하는 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

흡연은 위암 발생의 위험 요인이었다 [25-27]. 본 연구에서는 잠재적 교란변수로 흡연을 선정하고 흡연 상태 및 기간, 흡연량에 대한 조사를 실시하였다. 그러나 본 연구에서 흡연의 상태, 기간, 흡연량에 대한 차이는 환자군과 대조군간에 발견되지 않았다. 따라서 흡연이 환자군과 대조군에서의 위암 발생의 차이에 영향을 줄 것이라고 생각되지 않았기 때문에 본 연구에서는 보정 대응비를 산출하는데 있어서 흡연의 영향은 통제하지 않았다.

약물 폭로의 측정에도 한계점이 있었다. 약물 폭로를 관찰한 1993년부터 1994년까지는 의사의 처방이 없어도 약국 등의 경로를 통해 환자가 H<sub>2</sub>-RA를 복용할 수 있었다. 본 연구에서는 병원에서 H<sub>2</sub>-RA를 처방한 경우만을 폭로로 정의하였고 병원에서 처방 받아 복용한 것 이외의 방법으로 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 경우에

대해서는 완전히 파악하지 못하였다. 그리고 개별 환자에 대한 정확한 약물 폭로를 확인하기 위해서 환자가 의사의 처방대로 실제로 약을 복용하였는지를 확인하여야 했으나 본 연구에서는 환자의 복용순응도를 확인하지 못하였다. 또한 약물 폭로에 대한 조사가 코호트 초기 2개 년도에 한정되었고 추적 조사는 코호트 구축 후 6년에 걸쳐 이루어졌기 때문에 약물 폭로에 대한 조사가 완료되었던 1994년 12월 이후에 H<sub>2</sub>-RA를 복용한 부분에 대해서는 본 연구에서 확인하지 못하였다. 따라서 약물 폭로에 대한 조사가 이루어지지 못한 기간 동안에 실제로 H<sub>2</sub>-RA에 폭로된 환자가 있으므로 폭로에 대한 분류 비뚤림(misclassification bias)이 발생할 가능성이 있었다.

위암 발생에 잠재기가 존재한다는 점에서 본 연구는 1992년도 이전 시점에서의 약물 폭로력에 대해서 파악할 필요가 있었고 1992년도 이전 시점에서 약물 폭로에 대한 최대한의 정보를 수집하고자 노력하였다. 그러나 본 연구에서 1992년도 이전의 약물 폭로력을 파악한다는 것은 불가능하였다. 본 연구는 전산화된 약물 데이터베이스를 이용한 것이 아니었다. 본 연구에서는 서면으로 청구되는 진료비 명세서를 수집·복사하고 이것에 기재된 약물명을 코드화하여 자체적으로 입력하는 과정을 통해 약물 데이터베이스를 구축하였다. 1992년도 이전에 복용한 약물에 대한 정보를 파악하려고 하였으나 서면으로 청구되는 진료비 명세서의 경우 보존 시한이 있었고 약물 처방내역을 파악할 당시에 이미 1992년도 이전의 자료는 보존 시한이 경과되어 폐기된 상태였기 때문에 1992년도 이전의 약물 복용 자료에 대한 정보를 얻는다는 것이 불가능하였다.

충분한 암 발생의 잠재기를 두지 못하였음에도 불구하고 H<sub>2</sub>-RA 복용이 위암 발생의 위험을 증가시켰다는 사실은 H<sub>2</sub>-RA가 위암 발생의 개시인자(initiator)가 아니라 암화 과정의 촉진 인자(promoter)로서 작용할 수 있을 것이라는 예상을 가능하게 하는 것이었다. 그러나 H<sub>2</sub>-RA가

위암 발생의 개시 인자인지 촉진 인자인지에 대한 결론은 본 연구를 통해서도 확인할 수 없는 것이었고 따라서 이 부분에 대해서는 향후에 보다 정밀하게 설계된 연구에서 확인해보아야 할 것으로 생각되었다.

본 연구에서는 위암 발생을 증가시키는 위험 요인으로서 최근 들어 더욱 중요하게 지적되고 있는 *Helicobacter pylori*의 감염 [28]에 대한 정보를 파악하지 못하였다. 비록 *H. pylori* 감염의 유병률이 20대 이상의 성인에서 90%에 이르는 연구 결과와 [29,30] 연령이 증가하면서 연령의 4-5제곱에 비례하여 발생률이 증가한다는 연구 결과 [31]가 본 연구의 대상인 노인 인구에서의 *H. pylori* 감염이 된 사람들이 대다수에 이를 것이라는 점을 간접적으로 시사하는 것이기는 하나 본 연구에서는 코호트 구축당시 생체 시료를 확보하지 못하였기 때문에 이를 직접 확인할 수는 없었다. H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 구명함에 있어서 위암 발생의 주요 원인으로 지적되는 *H. pylori* 감염의 영향을 통제하지 못한 것은 이 연구가 가지는 한계점이었다.

그러나 몇 가지 한계점들에도 불구하고 본 연구는 기존의 연구들이 성인을 대상으로 H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 구명하고자 했던 것에 비하여 노인 인구 집단을 대상으로 H<sub>2</sub>-RA와 위암 발생간의 관련성을 구명하고자 한 최초의 역학연구라는 점에서 기존 연구와 차별성 가지며 의의를 가질 수 있을 것이라고 생각하였다. 본 연구의 결과를 바탕으로 위암의 위험요인으로서 평가된 H<sub>2</sub>-RA에 대해 위암 발생의 위험이 있음을 인지하고 노인에게 주의를 기울여 사용할 경우, 노인에서 위암으로 인한 사망의 감소에 기여할 수 있을 것이며 이는 노인 건강 수준의 향상 및 수명의 연장에 기여할 수 있을 것으로 생각되었다.

## 요약

노인에서 H<sub>2</sub>-RA의 복용과 위암간의 관련성을 밝히기 위한 코호트 내 환자-대



조군 연구를 수행하였다.

연구 모집단은 공무원 및 사립학교 교직원을 대상으로 하는 의료보험 관리공단의 피보험자 및 피부양자로서 부산지역에 거주하는 65세 이상의 노인들을 대상으로 구축된 한국노인약물역학코호트의 구성원 중에서 교란변수에 대한 정보 획득을 위해 실시한 설문조사에서 응답한 사람들로 구성된 코호트이었다. H<sub>2</sub>-RA 복용군은 1993년 1월 1일부터 1994년 12월 31일 사이에 코호트 대상자들이 병원에서 약물을 처방 받아 청구한 자료를 바탕으로 구축한 약물처방 데이터베이스에서 1회 이상 H<sub>2</sub>-RA를 처방 받은 사람들도 정의하였다. 환자군 76명은 코호트의 위암 환자 확인을 위한 병원방문조사 자료, 중앙 암등록 자료, 부산 지역 암등록 자료를 이용하여 확인되었다. 대조군은 환자군 확인방법과 동일한 방법을 이용하여 확인하였을 때 암으로 진단 받은 병력이 없는 코호트 대상자들 중에서 환자군의 출생 년도와 성별에 따라 1:4의 비율로 개별 짝짓기를 실시하여 뽑은 304명이었다. 잠재적인 교란변수에 대한 정보는 설문조사를 통해 수집하였다. 조건부 로지스틱 회귀모형을 이용하여 교란변수의 영향을 통제한 상태에서 구한 H<sub>2</sub>-RA 복용과 위암 발생간의 관련성을 대응비와 95% 신뢰구간으로 제시하였다.

그 결과, 위궤양 증상 여부, 약물 복용력, 체질량 지수의 영향을 통제한 상태에서 H<sub>2</sub>-RA의 복용은 위암 발생의 위험을 4.6배 증가시키는 것으로 관찰되었다.

H<sub>2</sub>-RA를 7일 이내로 사용한 군은 H<sub>2</sub>-RA를 사용하지 않은 군에 비해 위암 발생의 위험이 4.6배 증가하는 것으로 관찰되었고 7일 이상 사용한 군은 2.3배 증가하는 것으로 관찰되었다. 투여 경로별로 나누어 보았을 때에는 경구로 투여한 경우에서 유의한 위험 수준의 상승을 관찰하지 못한 반면에 주사로 투여한 경우에서 위험이 4.4배 증가하는 것으로 관찰되었고, 주사와 경구의 두 가지 경로 모두로 H<sub>2</sub>-RA를 투여 받은 경우 그 위험은 더욱 상승하는 것으로 관찰되었다. 시메티

딘, 라니티딘, 파모티딘 등의 개별 성분명별로 위암 발생의 위험에 대한 차이는 관찰되지 않았다.

결론적으로 H<sub>2</sub>-RA를 사용한 노인에서 사용하지 않은 노인에서 비해 위암 발생의 위험이 더 높아진다는 결론을 얻었으며, 이는 H<sub>2</sub>-RA 투여로 인해 위내에 발생한 무위산증(achlorhydria)이 위암 발생의 위험을 높일 것이라는 기존의 가설을 뒷받침하는 결론이라고 할 수 있었다.

### 감사의 글

한국노인약물역학코호트 구축과 약물 처방 데이터 수집에 적극 협조해주신 국민건강보험공단(구 의료보험관리공단) 관계자 여러분, 부산지역 암등록 자료 이용에 도움을 주신 국립암센터의 신해림 선생님, 본 연구의 통계분석에 도움을 주신 서울대학교 통계학과 백지은 선생님과 직접 병원 방문조사를 수행하였던 서울대학교 의과대학의 병원 방문 조사원들에게 감사드립니다.

### 참고문헌

1. 통계청. 2000년도 사망원인통계결과. 2001
2. 신완균. 약물치료학. 신일상사; 1997: (211쪽-228쪽)
3. Elder JB, Gaguli PC, Gillespie IE. Cimetidine and gastric cancer. *Lancet* 1979; i: 1005-1006
4. Walters CL, Smith PLR, Reed PI, Haines K, House FR. N-nitroso compounds; occurrence and biological effect. *Lyon, International Research on Cancer*; 1983: p. 345-355
5. Reed PI, Haines K, Smith PKR, House FR, Walters CL. Gastric juice N-nitrosamines in health and gastroduodenal disease. *Lancet* 1981; 550-556
6. Langman MJS. Anisecretory drugs and gastric cancer. *Br Med J* 1985; 290: 1850-1852
7. Stockburger RW, Cotton PB, Eugenides N, Bartholomew BA, Hill MJ, Walters CL. Intragastric nitrites, nitrosamides, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut* 1982; 23: 1048-1054
8. Foster AB, Jarman M, Manson D, Schulten HR. Structure and reactivity of nitrosocimetidine. *Cancer Lett* 1980; 9: 47-52

9. Poynter D, Selway SAM, Papworth SA, Riches SR. Changes in the gastric mucosa of the mouse associated with long lasting unsurmountable histamine H<sub>2</sub> blockade. *Gut* 1986; 27: 1338-1346
10. Moller H, Nissen A, Mosbech J. Use of cimetidine and others peptic ulcer drugs in Denmark 1977-1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. *Gut* 1992; 33: 1166-1169
11. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *Lancet* 1990; 336: 355-357
12. Thomas JM, Misiewicz JJ, Cook AR, Hill MJ, Smith PL, Walters CL, Forster JK, Martin LE, Woodings DF. Effects of one year's treatment with ranitidine and of truncal vagotomy on gastric contents. *Gut* 1987; 28: 726-738
13. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB, Rotterdam H, Ahsan H, West AB, Dubrow R, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Gastroesophageal reflux disease, use of H<sub>2</sub> receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Cause Control* 2000; 11: 231-238
14. Gifford RRM, Tillberg AF. Histamine type-2 receptor antagonist immune modulation II. Cimetidine and ranitidine increase interleukin-2-production. *Surgery* 1987; 102: 242-247
15. Watson SA, Wilkinson LJ, Robertson JFR, Hardcastle JD. Effect of histamine on the growth of human gastrointestinal tumors: reversal by cimetidine. *Gut* 1993; 34: 1091-1096
16. Park BJ, Cho YK, Kim SA. Construction of the Korea Elderly Pharmacoepidemiological Cohort; drug utilization review of Cephalosporins in geriatric inpatients. *Pharmacoepepi Drug Sa* 2001; 10: 487-492
17. Park BJ, Kim DS, Koo HW, Bae JM. Reliability and validity study of a life style questionnaire for elderly people. *Korean J Prev Med* 1998; 31: 49-58 (Korean)
18. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-13
19. 신영수, 안윤옥. 의학연구방법론. 서울대학교 출판부; 1997: (157쪽)
20. Shin YC, Park YM, Park YK, Kim BS, Park KD, Mang KH. Estimation of disease code accuracy of National Medical Insurance Data and the related factors. *Korean J Prev Med* 1998: 471-80

- (Korean)
21. Salas M, Hofman A, Bruno H, Stricker C. Confounding by indication; an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 981-983
  22. Elwood JM. Causal relationships in medicine: A practical system for critical appraisal. Oxford, Oxford University Press; 1992: p. 84-88
  23. 이민화, 구영순. 신약제학. 이화여자대학교 출판부; 1995: (468-492쪽)
  24. Grimes DA. Confounding by indication. *Epidemiology* 1996; 7: 335-336
  25. Hoey J, Montvernay C, Lambert R. Wine and tobacco: risk factors for gastric cancer in France. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 668-674
  26. Jedrychowski W, Boeing H, Wahrendorf J, Popiela T, Tobiasz-Adamczyk B, Kulig J. Vodka consumption, tobacco smoking and risk of gastric cancer in Poland. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 606-613
  27. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Kodera Y, Yamamura Y, Xiang J, Tomimaga S, Tokudome S. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer* 2000; 38: 30-36
  28. Chang WK, Kim HY, Kim DJ, Lee J, Park CK, Yoo JY, Kim HJ, Kim MK, Choi BY, Choi HS, Park KN. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study. *J Gastroenterol* 2001; 36: 816-822
  29. Lee WK, Cho MJ, Baik SC, Youn HS, Ko GH, Park CK, Rhee KJ. Seroepidemiological comparison of *Helicobacter pylori* infection between Korea and Jpn. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: A13
  30. Baik SC, Kim JB, Cho MJ, Kim MC, Park CK, Rhu HH, Choi HJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among normal Korean adults. *J Korean Soc Microbiol* 1990; 25: 455-462 (Korean)
  31. Cho MJ, Lee KH. Hypothetical carcinogenesis of stomach cancer: *Helicobacter pylori* as a primary determinant. *Med Postgrads* 1996; 3: 157-166 (Korean)