

[원저]

동양인에서 녹차 복용과 위암발생 위험도: 메타분석

안병진¹, 전세일²동국대학교 의과대학연구센터¹, 포천중문의대 대체의학대학원²

Green Tea Consumption and Stomach Cancer Risk in the Asian Population: a Meta-Analysis of Prospective Studies

Byung-Jin Ahn¹, Sae-il Chun²Medical Science Research Center, Dongguk University¹,Graduate School of Complementary Alternative Medicine Pochon CHA University²

Background	Experimental studies have suggested that green tea and polyphenol have some anticancer activities and many epidemiologic studies have examined the possible association between green tea consumption and stomach cancer risk. This meta-analysis overviewed previous epidemiologic studies and presented the combined results.
Methods	Ten prospective studies and seven case-control studies were reviewed. Meta-analysis was performed on the ten prospective studies. This meta-analysis indicated the combined RR (rate ratio or relative risk) for highest versus lowest green tea consumption by using both the fixed effect model and the random effect model, and then, examined heterogeneity and publication bias. To estimate the combined RR, the general variance based method was used. To test publication bias, a funnel plot was drawn and the Egger's regression intercept test was performed.
Results	The combined results did not show an association between green tea consumption and stomach cancer risk(combined RR: 1.04, P value=0.418). There were no rate differences in gender and daily consumption amount. Estimates from both fixed and random effect model were nearly identical and BSV (between study variation) was negligible. This meta-analysis did not show heterogeneity ($Q=14.313$, P value=0.427) nor publication bias.
Conclusions	In contrast with some case-control studies, this study found no relation between green tea consumption and stomach cancer risk. Better designed cohort and meta-analysis studies are needed to support this meta-analysis study. (Korean J Health Promot Dis Prev 2009; 9(3):230-240)
Key words	green tea, stomach cancer, risk, meta-analysis

서론

현대의학의 눈부신 발전에 힘입어 과거에 비해 암을 진단하고 치료하는데 있어 많은 기술적 향상이 있어 왔지만 아직도

암은 인류에게 공포의 대상이며 넘지 못한 거대한 산임에 틀림 없다. 그 중에서 위암의 발생은 상당히 감소하였지만 여전히 동양에서는 높은 발생률을 보이고 있다. 암을 진단하고 치료하는 것 못지않게 암의 발생을 억제할 수 있는 예방적 도구가 있다면 이는 비용-효과적인 측면에서 매우 유용할 것이다. 이는 위암의 경우에도 마찬가지로 적용될 것으로 생각된다.

지금까지 암의 발병을 억제할 수 있는 예방적 도구 특히 영양학적 도구들에 대한 여러 연구가 있어 왔고 "무슨 음식이 무슨 암의 예방에 효과가 있다"라는 연구들이 많이 있지

• 교신저자 : 전 세 일

• 주 소 : 서울시 강남구 역삼동 605

• 전 화 : 02-3468-3344

• E-mail : chunscam@hanmail.net

• 접수일 : 2008년 8월 18일 • 채택일 : 2009년 5월 20일

만 서로 상반된 결과와 주장들이 나오면서 임상 의사나 환자, 일반인들은 혼란을 겪게 된다.¹⁻⁸⁾

그 중에 녹차의 복용과 위암발생률과의 연관성에 대한 서로 상반된 여러 연구들이 존재하는데 동물실험 및 실험실적 연구에서 녹차의 주성분으로 알려진 폴리페놀 (polyphenol)이 항산화 및 항암효과를 보이는 것으로 발표되고 있다.^{9,10)} 녹차의 주성분인 폴리페놀은 EC (epicatechin), EGCG (epigallocatechin-3-gallate), EGC (epigallocatechin), ECG (epicatechin-3-gallate) 등이 있는데 그 중 EGCG는 종양의 VEGF (vascular-endothelial growth factor) 수용체의 활성도를 감소시켜 종양세포의 사멸 (apoptosis)을 유도하는 것으로 알려지고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 이러한 실험실적 연구와 더불어 여러 역학적 연구 특히 환자-대조군 (case-control) 연구들에서는 녹차의 복용과 위암의 발생 사이에 역상관 경향을 보였다.¹⁵⁻¹⁸⁾ 하지만 최근에 발표된 많은 코호트 (cohort) 연구들에서는 녹차의 복용과 위암의 발생 사이에 일관성 있는 상관 경향을 확인할 수 없었다.¹⁹⁻²¹⁾

한편 메타분석은 단편적 연구의 한계를 극복하기 위해 선행연구의 결과들을 통합하여 보다 객관적이며 신뢰할 수 있고 강력한 결론을 도출할 수 있는 연구 방법론이다.^{22,23)}

이에 저자 등은 녹차의 복용이 주로 우리나라를 비롯한 동양에서 주로 이루어지고 있고, 녹차와 유방암²⁴⁾, 녹차와 대장암²⁵⁾에 대한 메타분석연구는 있으나 본 연구의 시작 시점까지 녹차와 위암에 대해서는 서술형 review²⁶⁾와 2개의 전향적 연구의 pooled analysis²⁷⁾만이 존재하고 체계적인 메타분석 연구가 없어 과연 녹차의 복용이 위암의 발생률에 영향을 미치는가? 그렇다면 어느 정도를 복용하여야 하는가? 성별에 따른 차이가 존재하는가? 등을 알아보기 위해 지금까지의 연구를 종합하여 메타분석 방법을 통해 체계적인 결론을 도출하고자 본 연구를 수행하였다.

방 법

1. 연구대상 및 자료 수집 방법

본 연구는 녹차의 복용이 위암의 발생과의 관계를 나타내는 역학적 연구를 대상으로 하였으며 이를 위해 MEDLINE의 주제별 색인 (핵심주제어: green tea, stomach cancer, gastric cancer, epidemiologic study)을 이용하여 2007년 1월 검색시점까지 영문으로 발표된 논문을 검색하였다. 또한 메타분석에서 나타날 수 있는 출판편의를 최소화하기 위해 선정된 논문의 본문에 인용된 참고 문헌을 이용하여 추가검색을 시행하였다.

2. 계량적 메타분석의 대상논문 선정과정

검색된 논문을 연구자 2인 (본 논문의 저자 2인)이 교차평가 하되 1) 녹차의 복용과 위암발생에 대한 연구로서 위암의 RR (Relative Risk or Rate Ratio) 혹은 OR (Odds Ratio)이 구체적으로 확인이 되는가? 2) 위암의 RR 혹은 OR의 신뢰구간 혹은 표준오차가 제시되어 있는가? 3) 녹차 복용의 방법이 다른 연구와 직접비교가 가능한가? 4) 중복게재 되지 않은 논문인가? 기준을 적용하여 계량적 메타분석을 위한 논문을 선정하였으며 이 기준에 부합하지 않은 논문은 제외하였다. 연구의 질을 평가하는 방법으로 척도적 접근법 (scale approach) 및 항목별 접근법 (component approach) 등이 있으나 이는 무작위화 임상 시험 (RCT: randomized controlled trial)을 평가할 때 사용되는 방법으로 관찰적 역학연구에서는 점수화하여 사용하기에는 부적절하므로 계량적 메타분석의 조건을 만족하는 연구를 대상 논문 선정의 기준으로 삼았다.

3. 계량적 메타분석방법

1) 종합 (Combined) RR의 추정

고정효과 모형에서는 각 연구에서 보여주는 녹차의 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 RR과 95%신뢰구간을 이용하여 general variance based method를 이용하여 combined RR 및 95% 신뢰구간을 추정하였다. 또한 랜덤효과 모형에서는 DerSimonian-Laird (DL) method를 이용하였다.²⁸⁾ Rate ratio의 경우는 person-year에 대한 위암의 발생률이 사용되었으며 relative risk의 경우는 추적한 사람에 대한 환자 발생수가 직접 사용되었다. 모수효과 모형과 랜덤효과 모형 각각에 대한 RR값과 95% 신뢰구간을 추정하고 카이제곱 검정을 통해 통계적 유의성을 확인하였다.

(1) 고정효과 모형 (fixed effect model)

- 필요한 가정 : 모든 연구들은 동일한 크기의 실제 RR을 가지고 있으며 각 연구에서 얻어진 RR값이 서로 다르게 관찰되는 이유는 각 연구 내에서 표본추출 변동 즉 랜덤 에러가 발생하였기 때문이다.
- 고정효과 모형에 사용된 general variance based method 과정은 다음과 같다.
 - ① 먼저 각 논문에 제시된 RR의 95% 신뢰구간으로부터 각 논문의 로그(RR)의 분산을 추정한다. 이를 위해 RR 및 신뢰구간은 로그변환된 상태에서 이용 된다.
 - ② 각 논문의 로그(RR)의 분산의 역수로서 각 논문의 가중치를 정한다.

- ③ 각 논문의 로그(RR)과 가중치를 이용하여 가중평균을 구한다. 이때 구해진 가중 평균은 Combined 로그(RR)이 되며 Combined 로그(RR)의 분산은 각 논문의 가중치합의 역수로서 제시된다.
- ④ 로그변환 상태에서의 95%신뢰 구간을 구한다.
- ⑤ Combined 로그(RR) 및 로그변환 상태의 95% 신뢰구간의 상한, 하한 값을 지수 변환하여 combined RR 및 95% 신뢰구간을 추정한다.

(2) 랜덤효과 모형 (random effect model)

- 필요한 가정 : 각 연구의 실제 RR은 서로 다르며 관찰된 RR 값들이 서로 다른 이유는 각 연구 내 표본 추출 변동뿐만 아니라 연구간 변동 즉 연구간 이질성 때문이기도 하다.
- 랜덤효과 모형에 사용된 DerSimonian-Laird (DL) method 과정은 다음과 같다.
 - ① 연구들 간의 이질성 존재여부에 대하여 Cochrane의 Q 검정을 사용한다.
이때 고정효과 모형에서 계산된 각 논문의 가중치 및 Combined 로그(RR) 및 각 논문의 로그(RR)이 이용된다.
 - ② 연구 간 변동 (between study variation)에 관한 추정치(τ^2 (tau squared))를 계산한다.
 - ③ 각 논문에 대한 랜덤효과 모형의 가중치를 계산한다.
 - ④ 랜덤효과 모형의 가중치를 이용하여 각 논문의 로그(RR)과 가중치를 이용하여 가중평균을 구한다. 이때 구해진 가중 평균은 Combined 로그(RR)이 되며 Combined 로그(RR)의 분산은 각 논문의 가중치합의 역수로서 제시 된다.
 - ⑤ 로그변환상태에서의 95%신뢰 구간을 구한다.
 - ⑥ Combined 로그(RR) 및 로그변환상태의 95% 신뢰구간의 상한, 하한 값을 지수 변환하여 combined RR 및 95% 신뢰구간을 추정한다.

4. 부집단 분석 (Subgroup analysis)

전체 논문에 대하여 먼저 메타분석을 시행하고 이 후 성별에 따라 남, 여로 구분하여 분석하였으며, 최대 복용량의 정도에 따라 최대복용이 5컵 이상인 군에 대한 RR과 10컵 이상인군에 대한 RR을 다시 확인하여 보았다.

5. 통계적 이질성 검사 (Statistical heterogeneity test)

대상 논문의 통계적 이질성 여부를 확인하기 위해 카이제곱 검정을 통해 Q 통계량에 대한 유의성 검정을 시행하였다. 이때 귀무가설은 각 연구가 통계적으로 동질하다는 것이다. 메

타분석의 경우는 검정에 사용되는 연구의 수가 적어 통계적 검정력이 낮아지게 되므로 유의수준을 상향 조정하여 검정통계량 Q의 P value가 0.1보다 작으면 연구들 간에 통계적 이질성이 있다고 판단한다.²²⁾

6. 출판편의 검사 (Publication bias test)

출판편의란 양성결과 (positive result) 즉 통계적으로 유의한 차이를 보이는 연구가 출판될 가능성이 높고 결과적으로 메타분석 시 편이가 개입될 수 있는 것을 말하는 것으로 이를 확인하는 방법은 깔대기 그림 (funnel plot)을 이용한 시각적 확인 및 Begg-Mazumdar의 kendall's tau test나 Egger's regression intercept test 등의 통계적 확인이 있다. Funnel plot에서 만일 출판편의가 존재한다면 점들이 한쪽으로 치우쳐 비대칭적 형태를 보이게 되며 Egger's test에서는 정확도 (precision)에 대한 표준화 추정치 (normalized estimates)의 선형회귀절편 (linear regression intercept)가 0 인가 아닌가를 검정하게 되며 0 이 아닌 경우 출판편의가 있다고 판정하게 된다. 본 연구에서는 출판 편의 (publication bias)를 확인하고자 로그(RR)에 대한 표준오차 (standard error)의 funnel plot을 도해 하였으며 Egger's regression intercept test로 확인하였다.

통계처리는 마이크로소프트 엑셀프로그램을 이용하여 general variance based method 공식을 이용하여 계산하였으며 숲 그림 (forest plot)과 funnel plot은 공개 프로그램인 R (<http://www.r-project.org/>)을 이용하여 그래픽 하였다. 또한 메타분석전용 프로그램인 CMA (Comprehensive Meta-Analysis) V2.0을 이용하여 재확인 및 Egger's regression intercept test에 대한 검정을 보강하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

총 22편의 논문이 확인되었으며 이 중 review 논문 및 위암의 risk (relative risk, odds ratio, rate ratio)가 구체적으로 확인되지 않은 5편을 제외하였다. 선정된 17편의 논문의 raw data는 확인하지 못하였으며 논문에 제시된 결과를 토대로 분석을 진행하였다. 17편의 선정된 논문 중 전향적 연구가 10편이었고, 후향적 연구가 7편 이었다. 후향적 연구 7편은 녹차의 복용법 등이 매우 다르고 분석에 필요한 자료의 소실이 있는 등 연구의 이질성으로 인해 메타분석에 적절하지 않아 분석에 포함시키지 않고 review만 하였다. 10편의 전향적 연구

[Green Tea Consumption and Stomach Cancer Risk in the Asian Population:
a Meta-Analysis of Prospective Studies]

Table 1. Characteristics of prospective studies

Study	Period	country	No. of case	P-Y or No. of subject	consumption	RR	95% CI
Sauvaget et al.(2005)	1980-1999	Japan	242	92,393	<2 times/day	1.00	
			680	267,447	2-4/day	1.03	0.89-1.19
			348	124,704	5+ / day	1.06	0.89-1.25
Sasazuki et al.(2004)	1990-2001	Japan	men				
				4379 / 2763	<1cup/day	1.00	
				3183 / 5028	1-2/day	0.94	0.72-1.22
				3624 / 6316	3-4/day	0.84	0.65-1.08
				3942 / 5293	5+ / day	0.98	0.77-1.25
			women				
				5305 / 2489	<1cup/day	1.00	
				3247 / 4477	1-2/day	0.85	0.53-1.38
Hoshiyama et al.(2004)	1988-1997	Japan					
			18	31	<1cup/day	1.00	
			19	23	1-2/day	1.30	0.6-2.8
			41	73	3-4/day	1.00	0.5-1.9
			50	105	5-9/day	0.80	0.4-1.6
			23	33	10+	1.20	0.6-2.5
Koizumi et al.(2003)	1984-1997	Japan					
			66 / 90	36572 / 83686	<1cup/day	1.00	
			68 / 69	34129 / 68225	1-2/day	1.01	0.80-1.27
			79 / 60	43748 / 62162	3-4/day	0.89	0.70-1.13
Hoshiyama et al.(2002)	1988-1997	Japan	206 / 95	85229 / 74183	5+ / day	1.06	0.86-1.30
			men				
			24	472,478	<1cup/day	1.00	
			51	437,045	1-2/day	1.60	0.9-2.9
			51	683,263	3-4/day	1.10	0.6-1.9
			76	904,435	5-9/day	1.10	0.6-1.9
			38	352,384	10+	1.00	0.5-2.0
			women				
			20	791,277	<1cup/day	1.00	
			18	531,587	1-2/day	1.10	0.5-2.5
			40	1,046,736	3-4/day	1.00	0.5-2.1
			32	1,307,787	5-9/day	0.80	0.4-1.6
			9	347,069	10+	0.70	0.3-2.0
Fujino et al.(2002)	1988-1997	Japan	men				
			30	17,901	>3times/week	1.00	
			11	8,234	≤3times/week	0.82	0.41-1.64
			196	107,820	everyday	1.11	0.75-1.63
			women				
			12	30,557	>3times/week	1.00	
			8	12,369	≤3times/week	1.74	0.71-4.26
			88	148,920	everyday	1.43	0.78-2.62

Table 1. Characteristics of prospective studies (continued)

Study	Period	country	No. of case	P-Y or No. of subject	consumption	RR	95% CI
Tsubono et al.(2001)	1984-1992	Japan	total				
			66	36,572	<1cup/day	1.00	
			68	34,129	1-2/day	1.10	0.8-1.6
			79	43,748	3-4/day	1.00	0.7-1.4
			206	85,299	5+/day	1.20	0.9-1.6
			men				
			41	16,979	<1cup/day	1.00	
			49	15,927	1-2/day	1.30	0.8-1.9
			55	18,915	3-4/day	1.20	0.8-1.8
			151	36,541	5+/day	1.50	1.0-2.1
			women				
			25	19,593	<1cup/day	1.00	
			19	18,202	1-2/day	0.80	0.8-1.9
			24	24,833	3-4/day	0.70	0.4-1.3
			55	48,758	5+/day	0.80	0.5-1.3
Nagano et al.(2001)	1979-1994	Japan	123	56,371	0-1times/day	1.00	
			480	221,372	2-4/day	1.00	0.82-1.2
			233	104,415	5+/day	0.95	0.76-1.2
Nakachi et al.(2000)	1986-1997	Japan	140	8,421			
					<4cups/day	1.00	
					4-9/day		
Galanis et al.(1998)	1975-1980	Japanese Hwaiians	total				
					<1 cup/day	1.00	
					1/day	1.30	0.7-2.1
					2+/day	1.50	0.9-2.3
			men				
			35	4,350	<1 cup/day	1.00	
			10	609	1/day	1.20	0.6-2.5
			19	587	2+/day	1.60	0.9-2.9
			women				
			22	4,605	<1 cup/day	1.00	
			9	796	1/day	1.30	0.6-2.9
			13	852	2+/day	1.30	0.6-2.6

P-Y; person-year, RR; rate ratio or relative risk, CI; confidence interval

중 한 연구에서 남, 여 각각에 대한 자료가 존재하는 경우는 각기 한편의 연구로 간주하여 분석을 진행하였다.

표 1은 연구에 사용된 총 10편의 전향적 연구들로서 1998년 이후 비교적 최근의 연구들이다. 특이한 점은 연구가 수행된 나라가 일본에 한정되어 있다는 점이다. 이 전향적 연구들에서 녹차 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 PY (person-year)에 대한 위암의 발생률 (rate)을 비 (rate ratio: RR)를 주로 사용하였다. Hoshiyama et al. (2004)²⁰⁾ 연구에서는 비교위험도 (relative risk: RR)가 사용되었다. 표 1에 제시된 RR은 adjusted RR을 이

며 95% CI는 adjusted RR 추정치의 95% 신뢰구간을 나타낸다. Sasazuki et al. (2004)²⁹⁾와 Koizumi et al. (2003)²⁷⁾은 2개 코호트 (cohort)의 종합결과가 제시되었으며 Hoshiyama et al. (2002)¹⁹⁾는 person-year대신 person-month가 사용되었으며 위암의 발생대신 위암으로 사망한 환자의 수가 제시되었다. Fujino et al. (2002)³⁰⁾에서는 RR 및 신뢰구간이 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 비로서 제시되지 않아 다시 직접 계산하여 분석에 사용하였다.³¹⁾

표 1에 제시된 원 논문의 신뢰구간이 로그(RR)상에서 대칭

[Green Tea Consumption and Stomach Cancer Risk in the Asian Population:
a Meta-Analysis of Prospective Studies]

Table 2. Characteristics of retrospective studies

Study	Period	country	No. of case	No. of subject	consumption	OR	95% CI
Setiawan et al.(2001)	1995	China	95	250	<1cup/week	1.00	
			26	93	1-21/week	0.70	0.36-1.36
			9	53	21+/week	0.39	0.15-1.01
Inoue et al.(1998)	1990-1995	Japan	total		rarely	1.00	
					occasional	1.00	0.77-1.44
					1-3cups/day	0.96	0.70-1.32
					4-6/day	1.01	0.74-1.39
					7+/day	0.69	0.48-1.00
			men				
			613	6,307			
			5.50	5.50	rarely		
			11.90	11.70	occasional		
			38.70	40.10	1-3cups/day		
			34.70	31.40	4-6/day		
			9.00	11.40	7+/day		
			women				
			280	14,821			
			6.80	5.90	rarely		
			9.30	11.30	occasional		
			33.60	36.20	1-3cups/day		
			38.90	34.90	4-6/day		
			11.40	11.50	7+/day		
Ji et al.(1996)	1988-1989	China	men				
			320	350		1.00	
			90	109	≤1200g/yr	1.06	0.76-1.49
			98	97	>1200-≤2000 g/yr	1.15	0.82-1.61
			103	101	>2000-≤3000	0.88	0.64-1.24
			73	86	>3000	0.76	0.55-1.27
			women				
			300	491		1.00	
			36	62	≤1200g/yr	0.74	0.45-1.21
			19	41	>1200 g/yr	0.81	0.46-1.43
Yu et al.(1995)	1991-1993	China	489	464		1.00	
			177	187	1-3 batches/day	0.76	0.57-1.03
			45	60	4+ /day	0.54	0.33-0.88
Lee et al.(1990)	1954-1988	Taiwan	200	796	none	1.00	(not given)
			10	14	yes	2.84	
Kono et al.(1988)	1979-1988	Japan	74	143	none or 1-4cups/day	1.00	
			57	92	5-9/day	1.20	
			8	43	10+/day	0.40	(not given)
Tajima et al.(1985)	1981-1984	Japan	93		<4times/day	1.00	
					4+/day	0.64	(not given)

OR; odds ratio, CI; confidence interval

적이지 못한 경우는 대칭적이 되는 구간으로 조정하여 분석에 사용하였다.

표 2는 조사된 7편의 환자-대조군 연구들로서 여기서 OR은 녹차 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 오즈비 (odds ratio)를 나타내는데 3개의 연구에서는 신뢰구간이 제시되지 않았으며 비교에 사용된 복용법이 yes or no, batches/day, gram/year, times/day, cups/week 등으로 다른 점등 임상적이질성 (clinical heterogeneity)이 존재하여 분석에 직접 포함하지 않았다.

2. 녹차 복용의 위암 발생률에 대한 종합적인 효과

분석 논문 전체에서 녹차 최소 복용 군과 최대 복용 군 간에 위암의 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 모수효과 모형과 랜덤효과 모형 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 3-4.). 모수효과 모형으로 분석한 총 15편의 연구에서 종합된 RR은 1.04 으로 추정되었으며 95% 신뢰구간은 0.95 - 1.13 이었다. 효과의 유의성 검정에서 P-value는 0.418로 녹차 최소 복용 군과 최대 복용 군 사이에 위암의

Table 3. Summary of meta-analysis

Study	RR	CI lower	CI upper	Log RR	SE(LogRR)	Wt(fixed)	Wt(random)	Z value	P value
Sauvaget et.al.(2005)	1.06	0.89	1.25	0.06	0.09	26.55	25.50	0.672	1.000
Sasazuki et.al.(2004)(M)	0.98	0.77	1.25	-0.02	0.12	13.05	17.75	-0.163	0.870
Sasazuki et.al.(2004)(F)	0.67	0.43	1.04	-0.40	0.23	3.93	14.69	-1.777	0.660
Hoshiyama et.al.(2004)	1.20	0.60	2.50	0.18	0.36	1.50	13.13	0.501	0.617
Koizumi et.al.(2003)	1.06	0.86	1.30	0.06	0.11	17.94	5.26	0.553	0.598
Hoshiyama et.al.(2002)(M)	1.00	0.50	2.00	0.00	0.35	1.59	5.10	0.000	0.580
Hoshiyama et.al.(2002)(F)	0.70	0.30	2.00	-0.36	0.45	0.97	4.08	-0.788	0.501
Fujino et.al.(2002)(M)	1.11	0.75	1.63	0.10	0.20	5.08	3.49	0.527	0.489
Fujino et.al.(2002)(F)	1.43	0.78	2.62	0.36	0.31	2.09	2.34	1.157	0.486
Tsubono et.al.(2001)(M)	1.50	1.00	2.10	0.41	0.20	4.93	2.18	2.016	0.431
Tsubono et.al.(2001)(F)	0.80	0.50	1.30	-0.22	0.24	3.35	1.67	-0.915	0.360
Nagano et.al.(2001)	0.95	0.76	1.20	-0.05	0.12	14.68	1.58	-0.440	0.247
Nakachi et.al.(2000)	0.69	0.23	1.88	-0.37	0.54	0.69	1.47	-0.692	0.115
Galanis et.al.(1998)(M)	1.60	0.90	2.90	0.47	0.30	2.24	1.02	1.575	0.075
Galanis et.al.(1998)(F)	1.30	0.60	2.60	0.26	0.38	1.40	0.73	0.696	0.044
Fixed Effect	1.04	0.95	1.13					0.810	0.418
Random Effect	1.04	0.95	1.13					0.790	0.429

RR; relative risk or rate ratio, CI; confidence interval, SE; standard error, Wt; relative weight

Table 4. Results of the stratified meta-analysis

Study	Model	Effect size and 95% Interval				Test of null		Heterogeneity			Tau-squared	
		No. of studies	RR	CI lower	CI upper	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	Tau Squared	SE
All studies	Fixed	15	1.04	0.95	1.13	0.810	0.418	14.313	14	0.427	0.001	0.013
	Random	15	1.04	0.95	1.13	0.790	0.429					
Men	Fixed	5	1.13	0.96	1.34	1.432	0.152	4.796	4	0.309	0.009	0.037
	Random	5	1.15	0.95	1.40	1.435	0.151					
Women	Fixed	5	0.88	0.68	1.13	-1.016	0.310	5.410	4	0.248	0.032	0.087
	Random	5	0.90	0.66	1.22	-0.702	0.483					
>5cups/day	Fixed	7	1.01	0.92	1.12	0.305	0.760	8.946	6	0.177	0.009	0.016
	Random	7	1.01	0.89	1.14	0.102	0.919				0.009	0.016
>10cups/day	Fixed	4	0.93	0.62	1.39	-0.339	0.735	1.236	3	0.744	0.000	0.141
	Random	4	0.93	0.62	1.39	-0.339	0.735					

RR; relative risk or rate ratio, CI; confidence interval, df; degree of freedom, SE; standard error

Forest Plot: Summary RR 1.04

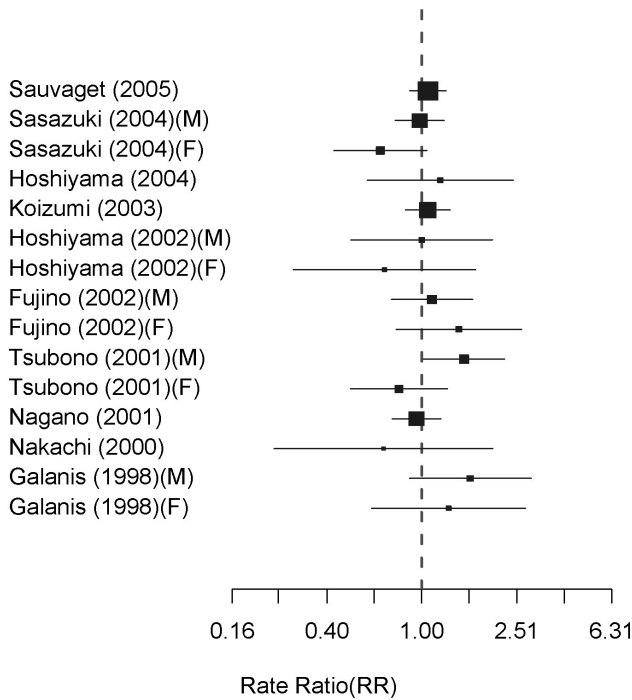


Figure 1. Forest plot of prospective studies and summary RR

발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 랜덤효과 모형에서 연구간 변이를 나타내는 τ^2 (tau squared)는 0.001로 매우 작은 값으로 추정되는 바 연구간 변이 (between study variation)가 크지 않고 따라서 모수효과 모형과 랜덤효과 모형의 추정치에 의미 있는 차이를 확인할 수 없었다. (종합된 RR 1.04, 95% 신뢰구간 0.95 - 1.13). 랜덤효과 모형의 효과 유의성 검정에서 P-value는 0.429로 통계적으로 유의하지 않았다. 그림 1에서는 각 연구의 forest plot을 보여주고 있다.

3. 성별에 따른 효과

남/여군을 각기 분리하여 분석한 경우에도 최소 복용 군과 최대 복용 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 남, 여 각기 5편의 연구가 분석되었는데 남성의 경우 RR은 모수효과 모형과 랜덤효과 모형에서 각각 1.13과 1.15 이었으며 95% 신뢰구간은 0.961.34과 0.951.40 이었다. 효과의 유의성 검정에서 P value는 0.152와 0.151로 통계적 유의성이 없었다. 여성의 경우 RR은 모수효과 모형과 랜덤효과 모형에서 각각 0.88과 0.90 이었으며 95% 신뢰구간은 0.681.13과 0.661.22 이었고 효과의 유의성 검정에서 P value는 0.31과 0.483으로 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

4. 녹차의 복용량에 따른 효과

최대 복용 군을 하루 5컵 이상 군과 하루 10컵 이상 군으로 분리하여 분석한 경우에도 최대 복용 군의 RR이 최소 복용 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하거나 증가하지 않았다. 최대 복용 군이 5컵 이상인 7편의 연구에서 모수효과 모형과 랜덤효과 모형 각각에서 RR은 1.01과 1.01 이었으며 95% 신뢰구간은 0.921.12와 0.891.14, P value 0.760 과 0.919 로서 통계적 유의성이 없었다. 최대 복용 군이 10컵 이상인 4편의 연구에서 RR은 모수효과 모형과 랜덤효과 모형 모두에서 0.93, 95% 신뢰구간은 0.621.39, P value 0.735로서 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

5. 동질성 검정

연구 대상 논문의 통계적 동질성 검정(homogeneity)에서 이질성을 확인할 수 없었다. 전체 연구, 남성 대상 연구, 여성 대상 연구, 5컵 이상 최대 복용 군 연구, 10컵 이상 최대 복용 군 연구 각각의 Q 통계량 검정에서 P value는 0.427, 0.309, 0.248, 0.177, 0.744로서 통계적으로 유의한 이질성(heterogeneity)을 확인할 수 없었다(Table 4).

6. 출판편의(publication bias)검정

Log rate ratio에 대한 standard error의 funnel plot에서 치

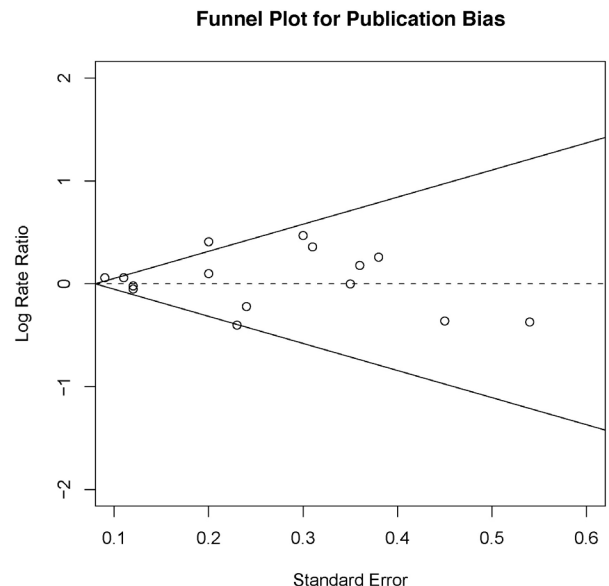


Figure 2. Funnel plot for publication bias (Log rate ratio vs Standard error)

Table 5. Egger's regression intercept test

Intercept	-0.04009
Standard error	0.51684
95% lower limit (2-tailed)	-1.15664
95% upper limit (2-tailed)	1.07647
t-value	0.07756
df	13
P-value (2-tailed)	0.93936

df; degree of freedom

우침이 보이지 않아 출판편의를 확인 할 수 없었다(Figure 2). 또한 Egger's regression intercept test에서 P value >0.05로서 출판편의를 배제 할 수 있었다(Table 5).

고 찰

본 메타분석 연구는 녹차의 복용과 위암의 발생률 사이의 연관성에 대하여 기존의 전향적 연구를 대상으로 하여 수행되었다. 본 연구에 따르면 녹차의 복용이 위암의 발생을 억제하거나 혹은 증가시키지 못하였다. 이는 본 연구와 같은 시기에 진행되어 최근 발표된 녹차 복용과 위암 위험도와의 관계에 대한 Yong Zhou et al. (2008)³²⁾의 메타 분석 연구의 결과와도 유사하다.

한편 후향적 환자-대조군 연구 중 Kono et al. (1988)¹⁶⁾의 연구에서는 하루 10컵 이상 녹차 복용 군이 하루 4컵 미만 복용 군에 비해 위암 발생 OR (odds ratio) 0.4, P value < 0.05로서 유의한 역상관성을 보였으며, Yu et al. (1995)¹⁸⁾에서 4 batches 이상 복용 군이 복용하지 않은 군에 비해 OR 0.54, P value < 0.05로 유의하였고, Inoue et al. (1988)¹⁵⁾의 연구에서는 7컵 이상 복용 군이 드물게 복용한 군에 비해 OR 0.69, P value < 0.05를 보였으며, 최근의 Setiawan et al. (2001)¹⁷⁾ 연구에서도 1주에 21컵 이상 복용 군에서 만성위염 및 위암의 발생 위험 OR이 각각 0.52, 0.39로 통계적으로 유의한 감소를 보고 하였다.

본 연구에서는 환자-대조군 연구는 임상적 이질성으로 인해 분석에 포함하지 않았지만 Inoue et al. (1998)¹⁵⁾와 Setiawan et al. (2001)¹⁷⁾의 연구에서 7컵 이상 복용 군에서 위험도의 감소를 보고하고, Kono et al. (1988)¹⁶⁾은 10컵 이상 군에서 위험도의 감소를 보고하였기에 본 연구에서도 녹차의 복용량이 위암의 발생 위험도를 감소시키는가를 보기 위해 5컵 이상 복용 군, 10컵 이상 복용 군으로 분리하여 복용량에 따른 위험도 감소의 증거를 찾고자 하였으나 복용량과 위암 발생률과의 관련성을 찾을 수 없었다.

Sasazuki et al. (2004)²⁹⁾연구, Hoshiyama et al. (2002)¹⁹⁾연구, Tsubono et al. (2001)²¹⁾연구, Ji et al. (1996)³³⁾연구에서 여성의 경우 녹차 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 RR 혹은 OR이 1.00 보다 작고 특히 Sasazuki et al. (2004)²⁹⁾연구에서는 여성의 경우 통계적으로 유의하게 최대 복용 군에서 위암 발생률의 감소를 보이는바 이에 본 연구에서도 남/여로 구분하여 분석을 해 보았지만 녹차 복용량에 따른 유의한 상관관계를 확인할 수 없었다.

Yong Zhou et al. (2008)³²⁾ 연구에서는 후향적 환자-대조군 연구도 포함하여 분석을 하였지만 종합적 위험도 뿐 만이 아니라 성별에 따른 위험도, 5컵 이상 복용 군에서의 위험도에 있어서도 녹차의 복용과 위암의 위험도 사이에 연관성이 확인되지 않았음을 보고 하였다. 본 연구에서는 후향적 환자-대조군 연구를 계량적 메타 분석에서 제외하였는데 이는 환자-대조군 연구들이 대부분 발표 및 연구시점이 전향적 연구에서 보다 오래되었으며 논문에서 확인되는 정보가 불충분하였으며 편의(bias)의 개입이 클 수밖에 없는 한계를 가지고 있으며 녹차의 복용방법 및 복용량이 전향적 연구와 비교하여 이질적으로 함께 분석하는데 어려움이 있어서였다. 하지만 이런 후향적 연구의 배제가 역시 하나의 선택편의(selection bias)를 유발했을 가능성이 있으므로 본 연구의 결과를 해석하고 일반화시키는데 적절한 주의가 필요하리라고 생각된다. 본 연구에서는 동일 저자의 연구 2편 즉 Hoshiyama et al. (2002)¹⁹⁾과 Hoshiyama et al. (2004)²⁰⁾이 함께 포함되어 분석되었는데 두 연구가 모두 JACC (Japan Collaborative Cohort)의 데이터를 이용하여 작성된 것이었다. 이에 두 편의 연구를 함께 분석하는 것은 분석의 신뢰성을 떨어뜨릴 개연성이 존재하지만 한 논문은 위암의 발생 자체를 다른 한 논문은 위암으로 인한 사망에 대한 비교위험도를 평가하고 있고 메타분석에 있어 두 논문의 상대적 가중치가 낮아 한 편을 빼고 분석하더라도 종합적인 결과에는 영향이 크지 않을 것으로 보인다. 하지만 이 역시 본 논문의 제한점 중의 하나가 될 것으로 보인다.

본 연구와 환자-대조군 연구들과 결과가 다르게 나타나는 것에 대해 첫째, 환자-대조군 연구에서 녹차의 복용법에 관한 질문에 대한 답변이 연구 대상인들의 부정확한 기억에 의존하여 이루어졌을 가능성(recall bias or information bias)²¹⁾, 둘째, 위암 환자의 선정 시 발생할 수 있는 문제점(selection bias)³⁴⁾, 셋째, 위암 발생의 가장 중요한 인자로 알려진 헬리코박터 파이로리(Helicobacter Pylori)에 의한 만성위염이 있는 사람들은 녹차의 복용으로 인해 위장관 불편감이 초래되어 녹차의 복용이 상대적으로 적어 녹차복용과 위암과의 역상관성이 있는 것처럼 보였을 가능성 등을 이유가 될 수 있겠다.^{19,20)}

본 연구의 다른 제한점으로 문헌 검색의 한계 특히 중국어

나 일본어로 출판된 연구들을 찾는데 소홀했던 점을 들 수 있겠다. 물론 메드라인 검색에서 언어에 제한을 두지 않고 다시 검색하였던 경우에도 검색된 문헌의 수는 본 연구에 사용된 것과 비교해서 큰 차이를 보이지는 않았다. 또한 같은 동양권이라 할지라도 인종학적으로 중국과 일본은 서로 상이하므로 녹차를 포함한 차의 대사와 관련된 유전적 다형성이 존재여부를 고려한다면 중국의 데이터를 더 수집한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 앞으로의 연구에서는 헬리코박터 파이로리 감염 및 만성위염, 녹차 복용 후 위장관 불편감 등의 질문 항목이 포함된 코호트 연구가 필요할 것으로 보이며 녹차 복용 방법 및 제조 방법 등에 대한 자세한 기록을 포함할 수 있도록 하여야 할 것이다. 또한 녹차의 복용 자체보다 urinary EGC excretion과 같은 녹차 폴리페놀 성분의 생체노출 정도를 알 수 있는 생체 표지자 (biomarker of tea polyphenol exposure)를 기준으로 하는 연구를 수행하는 것이 환자, 일반인, 의사들에게 실질적인 권고 (recommendation)에 도움이 될 것으로 판단된다.

결론적으로 녹차의 복용으로 인해 위암의 발생률에 차이가 있는지를 확인하고자 수행한 본 연구에서 선행 전향적 연구들을 종합하여 본 결과 녹차의 복용이 위암의 발생에 영향을 준다는 근거를 찾을 수 없었다. 또한 복용량과 성별에 따른 차이도 확인할 수 없었다. 그러나 환자-대조군 연구들에서 보이는 위암발생에 대한 녹차의 긍정적 효과에 대한 더욱 깊이 있는 분석이 필요할 것으로 보인다.

요 약

연구배경

실험실적 연구에서 녹차가 항암효과를 보이며 녹차의 복용이 위암의 발생률에 영향을 준다는 역학적 연구들이 있으나 결과가 일관되지 못하였다. 이에 이를 통합하여 녹차의 복용과 위암의 발생률에 관한 결론을 도출하고자 하였다.

방 법

총 10편의 전향적 연구에 대해 녹차의 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 종합적인 RR (rate ratio or relative risk)을 추정하였으며 대상 논문들의 동질성 검정과 출판편의를 검정하였다. 또한 성별 및 복용량에 대한 RR도 분석하였으며 각 분석에 대해 모수효과 모형과 랜덤효과 모형을 모두 적용하였다.

결 과

모수효과 모형에서 최소 복용 군에 대한 최대 복용 군의 종합적인 RR은 분석대상 논문 전체에서 1.04 ($P=0.418$), 남성의 경우 1.13 ($P=0.152$), 여성의 경우 0.88 ($P=0.31$)로서 통계적 유의성이 없었다. 복용량의 경우 5컵 이상 군에서 1.01 ($P=0.760$), 10컵 이상 군에서 0.93 ($P=0.735$)로서 통계적으로 유의하지 않았다. 랜덤효과 모형에서도 또한 유의성이 없었다.

결 론

녹차의 복용과 위암발생의 관계를 보고자 선행 전향적 연구들을 종합하여 본 결과 녹차의 복용이 위암의 발생에 영향을 준다는 근거를 찾을 수 없었으며 복용량과 성별에 따른 차이도 확인할 수 없었다.

중심단어

녹차, 위암, 위험도, 메타분석

참고문헌

1. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutrition and cancer* 1998;31(3):151-9.
2. Demirel T, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. *Cancer* 1990;65(10):2344-8.
3. Goldbohm RA, Hertog MG, Brants HA, van Poppel G, van den Brandt PA. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 1996;88(2):93-100.
4. Han J. Highlights of the cancer chemoprevention studies in China. *Preventive medicine* 1993;22(5):712-22.
5. Kohlmeier L, Weterings KG, Steck S, Kok FJ. Tea and cancer prevention: an evaluation of the epidemiologic literature. *Nutrition and cancer* 1997;27(1):1-13.
6. Weiger WA, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Annals of internal medicine* 2002;137(11):889-903.
7. Yatsuya H, Toyoshima H, Mizoue T, et al. Family history and the risk of stomach cancer death in Japan: differences by age and gender. *International journal of cancer* 2002;97(5):688-94.
8. Kono S. Green tea and gastric cancer in Japan. *The New England*

- journal of medicine 2001;344(24):1867-8.
9. Chung FL, Schwartz J, Herzog CR, Yang YM. Tea and cancer prevention: studies in animals and humans. The Journal of nutrition 2003;133(10):3268S-74S.
10. Sano T, Sasako M. Green tea and gastric cancer. The New England journal of medicine 2001;344(9):675-6.
11. Beliveau R, Gingras D. Green tea: prevention and treatment of cancer by nutraceuticals. Lancet 2004;364(9439):1021-2.
12. Lambert JD, Yang CS. Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. The Journal of nutrition 2003;133(10):3262S-7S.
13. Mukhtar H. Correspondence re: M. Leone et al., Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-family proteins. Cancer Res 2003;63:8118-21. Cancer research 2004;64(7):2639;author reply 40.
14. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. The American journal of clinical nutrition 2000;71(6 Suppl):1698S-702S; discussion 703S-4S.
15. Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. Cancer Causes Control 1998;9(2):209-16.
16. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Kuratsune M. A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan. Jpn J Cancer Res 1988;79(10):1067-74.
17. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. International journal of cancer 2001;92(4):600-4.
18. Yu GP, Hsieh CC, Wang LY, Yu SZ, Li XL, Jin TH. Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. Cancer Causes Control 1995;6(6):532-8.
19. Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, et al. A prospective study of stomach cancer death in relation to green tea consumption in Japan. British journal of cancer 2002;87(3):309-13.
20. Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, et al. A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. British journal of cancer 2004;90(1):135-8.
21. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. The New England journal of medicine 2001;344(9):632-6.
22. Heahang Song. Meta-Analysis: Cheong Moon Gak 2006 (Korean).
23. Sung Sam Oh. META-ANALYSIS: Theory and Practice: Konkuk University Press 2002 (Korean).
24. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. Carcinogenesis 2006;27(7):1310-5.
25. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Carcinogenesis 2006;27(7):1301-9.
26. Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, et al. Green tea and stomach cancer—a short review of prospective studies. Journal of epidemiology /Japan Epidemiological Association 2005;15 Suppl 2:S109-12.
27. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, et al. No association between green tea and the risk of gastric cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(5):472-3.
28. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
29. Sasazuki S, Inoue M, Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Tsugane S. Green tea consumption and subsequent risk of gastric cancer by subsite: the JPHC Study. Cancer Causes Control 2004;15(5):483-91.
30. Fujino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of educational background and stomach cancer in Japan. Preventive medicine 2002;35(2):121-7.
31. Keun-young Yoo. Categorical data analysis for epidemiological studies: Seoul National University Press 1996 (Korean).
32. Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. Green tea and gastric cancer risk: meta-analysis of epidemiologic studies. Asia Pacific journal of clinical nutrition 2008;17(1):159-65.
33. Ji BT, Chow WH, Yang G, et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. Cancer 1996;77(12):2449-57.
34. Nagano J, Kono S, Preston DL, Mabuchi K. A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). Cancer Causes Control 2001;12(6):501-8.