

방광암과 Glutathione S transferase mu (GSTM1) 유전적 다형성에 관한 메타분석

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소¹, 한국산업안전공단 산업보건연구원²,
건국대학교 의과대학 예방의학교실³

고상백¹ · 차봉석¹ · 박종구¹ · 김춘배¹ · 강명근¹ · 김기웅² · 이원진³ · 장성훈³

— Abstract —

A Meta-analysis on the Association between Bladder Cancer and Glutathione S transferase mu Genetic Polymorphism

Sang Baek Koh¹, Bong Suk Cha¹, Jong Ku Park¹, Chun Bae Kim¹,
Myung Gun Kang¹, Ki Woong Kim², Won Jin Lee³, Soung Hoon Chang³

*Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine,
Wonju College of Medicine, Yonsei University¹,
Korea Industrial Safety Corporation Industrial Health Research Institute²,
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, KonKuk University³*

This study was conducted to integrate the results of studies which assess the relationship between bladder cancer and Glutathione S transferase mu genetic polymorphism. We retrieved the literatures using MEDLINE search, with bladder cancer and Glutathione S transferase as key words, which were reported from 1980 to October 1998.

The criteria for quality evaluation were as follows: 1) The paper should have histologically confirmed bladder cancer as case definition. 2) The paper should use the GSTM1 gene typing as method for analysis. Among 59 retrieved articles, fourteen studies were selected for quantitative meta-analysis. The overall effect size of the risk of bladder cancer due to GSTM1 was calculated by common odds ratio. Before the integration of each effect sizes into common effect sizes, the homogeneity test were conducted.

All studies were case control design and cases were transitional cell carcinoma or squamous cell carcinoma of bladder. And only four papers used matching technique. Homogeneity of studies were rejected by Breslow-Day test($P < 0.01$), so random effect model

* 이 연구는 '97년도 대한의사협회 기초의학 진흥기금' 과 보건복지부 '98 보건의료기술연구개발사업(과제번호 : HMP 98-I-4-0014)' 의 지원보조금으로 이루어진 연구결과의 일부임

was used for evaluation of odds ratio. The overall odds ratio of GSTM1 associated with bladder cancer was 1.55 (95% confidence interval 1.27 to 1.90) and cumulative odds ratio became more stable when the study subjects were over 1,500. Our result suggested that positive association be found between GSTM1 genetic polymorphism and bladder cancer.

Key Words : Bladder cancer, GSTM1, Polymorphism, Meta-analysis

서 론

생활습관의 변화와 산업의 발전으로 직업적, 환경적 유해물질에 대한 노출이 증가됨에 따라 방광암으로 인한 사망률이 과거에 비해 급격하게 높아지고 있다. 전 세계적으로 매년 310,000여명의 환자가 새롭게 방광암으로 진단되고 있으며, 전체 암 발생의 3%가 방광암으로 보고되고 있다(Cannon, 1997).

방광암 발생에 관여하는 인자로는 직업적 노출, 흡연, 커피, 하부요로의 만성 감염병력, 방광암 가족력, 고지방 식사 등이 알려져 있다(Ross 등, 1996). 이 중 비직업적 요인으로 가장 중요한 위험 인자는 흡연으로서 흡연이라는 단일인자로 방광암 발생의 40~50%가 설명된다(IARC, 1986; Silvermann 등, 1992). 직업적 요인으로는 방광암 유발 화학물질에의 노출이 흔히 거론되며, 방광암 발생에 대한 기여분율은 남자 19%, 여자 6%로 보고되고 있다(IARC, 1980; Ward 등, 1991). 여러 역학연구를 통해 방광암과 연관성이 있다고 보고된 기타 위험인자의 경우에는 아직 다양한 이견이 존재하고 있어 결론을 내리기 어렵다. 이는 다른 암과 마찬가지로 방광암이 다수의 발병원인(multifactorial etiology)을 가지는 질병으로 발병원인이나 기전이 명확하지 않고, 각 위험요인에 대한 개인적 감수성에 차이가 있기 때문이다.

이에 따라 분자생물학 기법을 역학 분야에 적용하여, 유전자 수준에서의 발병원인을 규명하는데 도움을 받고자 하고 있다. 구체적으로는 각 개체에서 일어나는 미세한 생물학적 변화를 찾아내어 환경적 위험요인과 질병과의 관련성을 알아내고, 더 나아가 숙주의 민감성, 발암물질 노출 이후의 세포반응 및 대사차이에 대한 연구 등이 있다.

이 중 가장 대표적인 것이 발암물질 대사효소의

유전적 다형성에 관한 연구이다. 대부분의 화학적 발암 물질은 DNA와 결합하기 전에 대사적으로 활성화되거나 비활성화되며, 대사효소에 의해 생성된 대사물질(metabolite)이 DNA, RNA 또는 단백질 등의 세포 내 거대분자와 결합함으로써 암을 유발하게 된다(Perera와 Santella, 1993). 따라서 약물의 대사와 배설에 관여하는 효소의 활성이 암 유발의 개체차이를 결정하는 중요한 요인이 될 수 있다.

방광암과 관련하여 활발하게 논의되고 있는 대사효소는 Glutathione-S-transferase(GST)인데 이 효소는 외부로부터 유입된 독성물질을 배설하는 기능을 하는 것으로 알려져 왔다. GST의 활성도가 떨어지거나 이 효소의 유전자가 결손되어 있을 때 반응성이 강한 대사산물이 glutathione과 결합하지 않은 상태로 소변을 통해 배설되면서 방광암에 대한 감수성이 증가한다는 것이다(Wienche 등, 1990; Lafuente 등, 1993). 구체적으로 GSTM1의 경우 GSTM1 A(μ) 표현형을 코딩하는 GSTM1*A와 GSTM1 B(ψ)를 코딩하는 GSTM1*B의 두가지 대립인자로 구분할 수 있는데, 2개의 대립인자가 없는 GSTM1*0(null type)은 발암물질을 비활성화시키지 못하여 방광암 감수성이 높아지게 된다(Seidergard 등, 1986; Brockmüller 등, 1994).

따라서 그동안 여러 연구자들이 방광암과 GSTM1 유전적 다형성간의 관련성을 규명하기 위해 노력해 왔다(Bell 등, 1993; Daly 등, 1993; Zhong 등, 1993; Brockmüller 등, 1994; Lin 등, 1994; Katoh 등, 1995; Anwer 등, 1996; Brockmüller 등, 1996; Kempkes 등, 1996; Lafuente 등, 1996; Okkels 등, 1996; Rothman 등, 1996; Abdel-Rahman 등, 1998; Peluso 등, 1998). 그러나 이 연구들은 대부분 환자-대조군 연구이고, 환자군의 수가 적어 위험요인 규명에 한계를 노정하고 있다. 또한 각 연구결과들

도 서로 다르게 보고하고 있어 결론을 내리기 어려운 상황이다.

하지만 그동안 이 분야에서 다양한 연구가 누적되어 온 점을 감안한다면 이 연구결과들을 통합하기 위한 방법론적 시도가 필요하다고 판단된다. 최근, 메타분석이 다양한 이견이 존재하는 여러 연구결과를 하나의 의미있는 결과로 통합하기 위해 유력한 수단으로 제시되고 있다. 이 분석방법은 다년간 임상진료지침을 개발해 온 미국보건료정정책연구소(AHCPR) 등에서 이를 적극적으로 발전시켜 왔으며, 확률할당 임상실험결과의 통합에 주로 활용되던데서 나아가 여러 분야로 그 활용범위가 점차 확장되는 추세이다(Kelly와 Swartwout, 1990; ACP, 1995; Brownman 등, 1995). 국내에서도 박종구 등(1998)과 신동천 등(1998)에 의해 메타분석기법을 이용한 연구가 소개된 바 있다. 유전적 다형성과 관련된 메타분석으로는 Christensen 등(1997)에 의해 폐암과 CYP2D6 유전적 다형성간의 메타분석을 시행한 바 있으며, 방광암에 대한 종설의 형태로 박수경 등(1997)에 의해 제기된 바 있다.

이 연구에서는 MEDLINE을 중심으로 국제학술지에 발표된 방광암 발생과 GSTM1 유전적 다형성의 관련성에 대한 기존의 연구결과를 통합하기 위해 계량적 메타분석 기법을 적용하여 보고, 방광암과 유전적 위험요인으로서의 GSTM1의 연관성을 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구과정

이 연구의 분석과정은 전체적으로 Jenicek(1995)이 제안한 메타분석의 순서에 따랐다.

2. 연구대상 및 자료수집 방법

방광암과 GSTM1 유전적 다형성의 연관성에 대한 연구문헌을 검색하기 위해 MEDLINE의 주제별 색인(핵심 주제어 : Bladder Cancer, Glutathione S transferase)을 이용하여 1980년부터 1998년 10월까지 영문으로 발표된 연구논문을 검색하였다. 또한 메타분석에 게재될 수 있는 선택편의(출판편의: publication bias)를 최소화하기 위해 선정된 논문의 본문에 인용된 문헌을 이용하여 추가

검색하였다.

3. 메타분석방법

가. 질적 메타분석방법

검색된 총 59편의 논문을 연구자 2인이 숙독하여 원저와 종설로 구분하였고, 원저는 유전형(genotype)을 보고한 논문과 표현형(phenotype)을 보고한 논문으로 재분류하였다.

계량적 메타분석을 시행하기에 앞서 논문간의 통합에 필요한 유효크기의 계산에 필요한 정보가 제공되어 있는 논문을 대상으로 다음과 같은 기준에 의해 논문의 질을 평가하였고, 이 기준에 미달하는 논문은 분석에서 제외하였다. 적용된 질 평가의 기준은 첫째, 환자군 선정시 조직학적으로 확진된 방광암 환자를 대상으로 하였고 적절한 대조군이 설정되어 있는 논문을 일차로 선정하였다. 둘째, Glutathione S transferase의 분석과정에서 유전형을 조사한 논문만을 대상으로 하였고, 표현형만 제시된 논문은 제외하였다.

최종적으로 선정된 14편의 논문을 대상으로 저자, 출판년도, 연구설계방법, 표본수, 보정한 변수 또는 짝짓기에 사용한 변수, 대조군의 특성, 방광암 환자 진단 방법 및 조직학적 특성, 연구대상자의 인종, 유효크기 산정에 필요한 자료 등이었다. 유효크기 산정에 필요한 자료는 GSTM1 유전형의 차이에 따른 환자-대조군간의 2×2 분할표를 작성할 수 있는 자료 등의 변수를 조사하였다.

나. 계량적 메타분석

방광암과 GSTM1 유전적 다형성간의 관계는 각 논문별 비차비를 구한 뒤 통합비차비(common odds ratio)와 95% 신뢰구간을 구하여 평가하였다. 비차비의 통합을 위해 고정효과모형(fixed effect model)과 확률효과모형(random effect model) 중 적합한 방법을 선택하였다. 이를 위해 통합 전에 동질성 검정(homogeneity test)을 시행하여 각 연구논문의 자료가 동질적인 경우 고정효과모형을, 동질성 가정이 만족되지 않으면 확률효과모형을 적용하였다. 동질성 검정은 Breslow-Day 검정방법을 이용하였다.

선택된 방법에 따라 구한 통합비차비에 대한 민감도 검정은 두 모형의 결과를 비교하는 방법과 논문

의 출판년도 순으로 누적비차비를 구하여 분석하는 방법을 사용하였다(Lau 등, 1997). 또 마지막으로 유효크기와 표본수를 직교 좌표상에 표시하여 잠재적 편의를 평가하는 기법인 깔대기 점도표법(funnel plots)을 이용하여 연구과정에서 게재될 수 있는 편의를 평가하였다(Egger 등, 1997; Lau 등, 1997).

고정효과모형과 확률효과모형에 의한 각 논문별 비차비, 95% 신뢰구간, 누적비차비, 통합비차비 산정에는 Lau가 개발한 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 META-ANALYSIS^{0.998}(1990-1995)를 이용하였으며, Breslow-Day 동질성 검정은 통계패키지 SAS를 이용하였다.

연구결과

1. 질적 메타분석 결과

방광암(Bladder Cancer)과 Glutathione S transferase를 조합하여 MEDLINE의 주제별 색인을 통해 선정된 논문과 그 논문의 본문에서 인용된 별도의 참고문헌을 재조사한 결과 총 59편의 논문이 선정되었다. 이 중 종설(review article)이 7편, 원저(original article)가 52편이었다. 원저의 경우, GSTM1 유전적 다형성을 분석한 논문이 22편이었고, GST 표현형 및 효소활성도를 연구한 논문이 19편, 다른 유전자(다른 GST 동위효소, p53, NAT 등) 또는 연구의 초점이 GSTM1이 아닌 기타의 논문이 11편이었다.

계량적 메타분석을 하기에 앞서 GSTM1 유전적 다형성을 분석한 논문 중 질 평가 기준을 적용하여, 최종 분석대상으로 14편의 논문을 채택하였다. 이 논문들의 연구설계 방법은 모두 환자-대조군 연구였다. 환자군은 모두 조직학적으로 확진된 환자들이었으며, 조직학적 형태는 대부분 이행상피암(transitional cell carcinoma)이었고, 일부 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 포함되어 있었다. 환자군과 대조군이 동일한 집단으로부터 추출된 논문은 6편이었으며, 짝짓기 방식으로 대조군을 선정한 논문은 4편이었다. 환경적 요인과의 상호작용 또는 상승효과를 분석한 논문은 5편이었고, 다른 유전자형과의 상승작용을 분석한 논문은 2편이었다(Table 1).

2. 계량적 메타분석 결과

각 논문별 연구결과의 동질성을 검정하기 위해 Breslow-Day 방법으로 검정한 결과, χ^2 값이 28.22(유의확률: 0.008)로서 각 논문으로부터 추출한 자료는 이질적이었다(Table 2). 따라서 각 논문별 연구결과의 통합에는 고정효과모형보다 확률효과모형이 적합하였다. 확률효과모형에 따라 GSTM1에 대한 방광암의 전체 통합 비차비를 계산한 결과 1.55(95% 신뢰구간: 1.27-1.90)로 유의한 상관관계를 보였다. 각 개별 논문의 비차비와 누적 비차비의 경향은 Fig. 1과 같다.

민감도 검정은 Lau 등(1997)이 제안한 방법에 의거하여 제시된 가정이 변화됨에 따라 통합추정치 값이 어떠한 영향을 받는가를 알아보았다. 먼저 확률효과모형과 고정효과모형을 비교해 볼 때, 확률효과모형에 의해 산출된 비차비는 고정효과모형에 의해 산출된 비차비에 비해 높은 경향을 보였고 95% 신뢰구간은 보다 넓은 경향을 보였으나, 전반적으로 두 모형은 유사하였다(Table 2). 또한 확률효과모형에서 누적비차비를 계산해보면, 1993년도에 출판된 논문의 경우 유의수준안에 들지 않았으나, 출판된 논문이 누적되고 총 표본수가 1,500명을 초과하면서 이후 11편의 논문은 통계적으로 의미있는 영역($p < 0.01$)안에 있게 되고 안정된 결과를 보였다. 95% 신뢰구간 역시 지속적으로 감소하였다(Table 3).

연구과정에서 게재될 수 있는 잠재적 편의는 역 깔대기 점도표법으로 평가하였다(Fig. 2). 세로축에는 표본수를, 가로축에는 비차비를 로그스케일로 점도표화하여 본 결과, 비차비가 크고 표본수가 큰 영역에 결손 부위가 나타나 이 영역의 연구가 부족함을 알 수 있었다. 또한, 한 편의 논문(Anwer 등, 1996)은 깔대기 밖으로 많이 벗어나 있어 비차비가 이상치(outlier)일 가능성이 있었다.

고 찰

우리는 분자 연구(molecular research) 시대에 살고 있다. 분자생물학, 유전학, 분석화학 그리고 다른 기초과학의 발전에 힘입어 '분자' 또는 '유전자'라는 단어를 사용한 의학논문이 기하급수적으로 증가하고 있다. 이와 아울러 역학연구에서도 분자생

Table 1. Characteristics of 14 epidemiologic studies of relationship between bladder cancer and GSTM1

Author, (year)	Design	Sample size	Definition of Case	Control	Interaction	Ethnic group	Matching	Country	Additional Data
Bell, (1993)	Case -control	cases 229; controls 211	TCC	Patient	Smoking	Black & White (American)	Freq match (sex, age)	USA	Healthy control
Daly, (1993)	Case -control	cases 53; controls 52	TCC	Patient	Not study	Not reported	None	USA	Healthy control
Zhong, (1993)	Case -control	cases 97; controls 225	Not reported	Healthy	Not study	White	None	UK	Other cancer
Brockmüller, (1994)	Case -control	cases 296; controls 400	TCC SCC	Patient	Smoking, Occupation	White (German)	None	Germany	Pheno typing
Lin, (1994)	Case -control	cases 114; controls 1104	Not reported	Healthy	Not study	Mixed	None	USA	-
Katoh, (1995)	Case -control	cases 83; controls 101	TCC	Healthy	Not study	Japanese	None	Japan	Other gene (CYP1A1)
Lafuente, (1996)	Case -control	cases 80; controls 70	SCC	Healthy	Smoking	Egyptians	None	Spain	-
Brockmüller, (1996)	Case -control	cases 374; controls 373	TCC SCC, etc	Patient	Not study	White (German)	None	Germany	GSTT1, NAT, P450
Anwer, (1996)	Case -control	cases 22; controls 21	Not reported	Healthy	Other gene	Egyptians	Matching (age, smoking)	Egypt	CYP2E1, CYP2D6
Okkels, (1996)	Case -control	cases 234; controls 202	Not reported	Patient	Not study	Danish	None	Denmark	-
Rothman, (1996)	Case -control	cases 38; controls 43	Not reported	Not reported	Benzidine exposure	China	Freq match (age, city)	USA	DNA adduct
Kempkes, (1996)	Case -control	cases 113; controls 170	Not reported	Healthy	Smoking	White(s)	None	Germany	Other gene (GSTT1)
Peluso, (1998)	Case -control	cases 114; controls 46	Not reported	Patient	Not study	White(s)	None	Italy	NAT2, DNA adduct
Abdel-Rahman, (1998)	Case -control	cases 37; controls 34	TCC SCC	Healthy	Other gene	Egyptians	Freq match (sex, age)	Egypt	Other gene (GSTT1)

TCC: Transitional cell carcinoma

SCC: Squamous cell carcinoma

Freq match : Frequency matching

물학적 지표의 사용은 보편화되고 있으며, 역학적 사고의 도약에 주요한 수단을 제공하고 있다. 분자 역학의 가장 큰 기여 중의 하나는 반응의 다양성을 설명하는 것이며, 숙주요인(특히 유전적 요소)을 확

인하는 것이다(Schulte, 1993). 그러나 다른 숙주 요인(성, 연령, 인종 등)을 배제하고 분자수준에서 일어나는 유전적 차이와 생화학적 과정만으로 질병의 기전을 파악하는 데는 한계가 있다. 따라서 질병

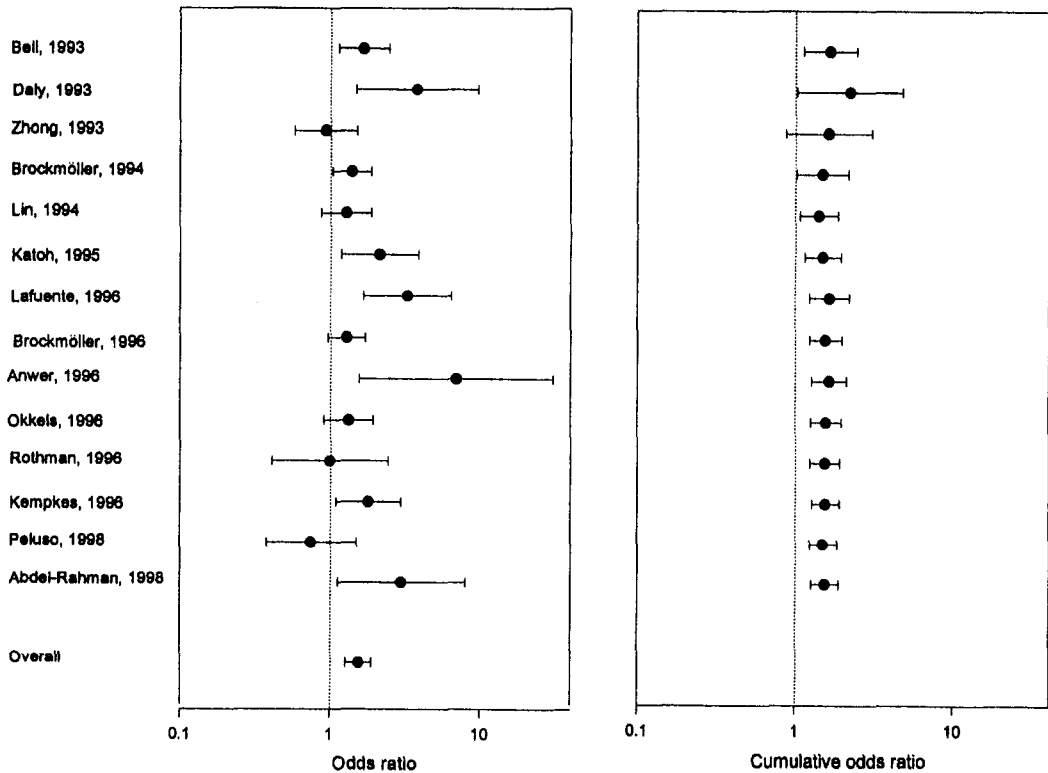


Fig. 1. The odds ratio and common odds ratio(left), cumulative odds ratio(right) by random effect model

의 원인과 질병의 감수성지표를 발견하여 건강보호의 기회를 확대하기 위해서는 분자생물학적 지표를 집단적으로 비교할 때 적합한 통합의 방법을 모색하는 것이 필요하다.

이 연구에서는 메타분석 방법론을 이용하여 유전적 위험요인과 방광암과의 연관성에 관한 기존의 연구결과를 종합하여 그 상관관계를 알고자 하였다. 그러나 메타분석의 적용과 관련하여 무엇보다도 중요한 점은 메타분석이 가지는 한계를 직시하고 엄격하게 이를 적용해야 한다는 점이다. 이 연구에서는 가급적 그동안 진행되어 왔던 보고들을 전부 포괄하고자 하였다. 따라서 이 연구에서 계산된 통합 비차비는 실제보다 다소 과장되었을 가능성을 배제할 수 없다. 그 이유로는 선정된 연구논문 중 4편만(Bell 등, 1993; Anwer 등, 1996; Rothman 등, 1996; Abdel-Rahman 등, 1998)이 짝짓기 방식에 의해 대조군을 선정하였고, 환자군과 동일한 집단(병원 또는 지역)에서 대조군을 선정 한 논문도 6편(Bell 등,

1993; Daly 등, 1993; Brockmüller 등, 1994; Brockmüller 등, 1996; Okkels 등, 1996; Peluso 등, 1998)에 불과하였다(Table 1). 이는 환자-대조군 연구에서 중요한 고려사항인 적절한 대조군을 사용하지 않았다고 볼 수 있다. 엄밀하게 선정되지 않은 임의의 대조군을 사용하게 되면, 측정되지 않은 유전적 요인이나 환경적 요인에 의해 야기되는 혼란작용(confounding)으로 왜곡된 결과를 초래할 수 있기 때문이다. 이는 분자역학에도 동일하게 적용된다(Khoury, 1988). 예를 들면 Knowler 등(1988)은 비의존성 당뇨와 유전적 지표 Gm3:5:13:14 사이의 연관성을 보고하였는데, 유전적 지표를 가지는 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 당뇨 유병률이 훨씬 높았다(29% vs 8%). 그러나 총화분석 결과, 두 변수간의 연관성은 없었다. 이 연구에서도 비차비를 3.0 이상으로 보고한 논문 중 3편(Katoh 등, 1995; Anwer 등, 1996; Lafuente 등, 1996)은 환자군 보다 대조군이 여성의 비율이

Table 2. Homogeneity test and common odds ratio and 95% confidence interval of bladder cancer relation to GSTM1

Author	Year	Case		Control		OR	95% CI
		GSTM1*0/0	SubTotal	GSTM1*0/0	Subtotal		
Bell	1993	138	229	100	211	1.68	1.15 - 2.46
Daly	1993	45	53	31	52	3.81	1.50 - 9.70
Zhong	1993	39	97	94	225	0.94	0.58 - 1.52
Brockmöller	1994	175	296	203	400	1.40	1.04 - 1.90
Lin	1994	63	114	539	1104	1.29	0.88 - 1.91
Katoh	1995	51	83	43	101	2.15	1.19 - 3.89
Lafuente	1996	56	80	29	70	3.30	1.68 - 6.48
Brockmöller	1996	215	374	191	373	1.29	0.97 - 1.72
Anwer	1996	19	22	10	21	6.97	1.57 - 30.87
Okkels	1996	133	234	100	202	1.34	0.92 - 1.96
Rothman	1996	23	38	26	43	1.00	0.41 - 2.45
Kempkes	1996	77	113	92	170	1.81	1.10 - 2.98
Peluso	1998	59	114	27	46	0.75	0.38 - 1.51
Abdel-Rahman	1998	26	37	15	34	2.99	1.13 - 7.96
Total		1119	1884	1500	3052		
Random effect model						1.55	1.27 - 1.90
Fixed effect model						1.47	1.30 - 1.67

Breslow-Day Test for Homogeneity of odds ratio: $\chi^2=28.22$ p-value = 0.008

Table 3. Cumulative odds ratio and 95% confidence interval of bladder cancer relation to GSTM1

Author	Year	No.	OR	95% CI	Z	Significance
Bell	1993	440	1.68	1.14 - 2.49	2.599	0.0093
Daly	1993	545	2.26	1.04 - 4.88	2.071	0.0380
Zhong	1993	867	1.64	0.87 - 3.09	1.527	0.1300
Brockmöller	1994	1563	1.50	1.03 - 2.19	2.134	0.033
Lin	1994	2781	1.43	1.09 - 1.89	2.534	0.011
Katoh	1995	2965	1.51	1.16 - 1.97	3.072	0.0021
Lafuente	1996	3115	1.67	1.25 - 2.23	3.449	0.0005
Brockmöller	1996	3862	1.57	1.24 - 2.00	3.704	0.0002
Anwer	1996	3905	1.66	1.28 - 2.14	3.831	0.0001
Okkels	1996	4341	1.59	1.27 - 1.99	4.058	0.0000
Rothman	1996	4422	1.56	1.25 - 1.93	4.008	0.0000
Kempkes	1996	4705	1.57	1.29 - 1.92	4.418	0.0000
Peluso	1998	4865	1.51	1.24 - 1.86	4.007	0.0000
Abdel-Rahman	1998	4936	1.55	1.27 - 1.90	4.250	0.0000

훨씬 높았다. 대개 여자보다 남자에게서 방광암 발생률이 5배이상 높으므로(Parkin 등, 1992; Silverman 등, 1992), 성 차이에 의한 발생률의 차이가 결과에 영향을 주었을 수도 있다.

또 오분류편의(misclassification bias)에 대해

고려해 볼 필요가 있다. 각 논문마다 유전적 다형성을 측정하는 기법을 보고하고는 있으나, 시발체(primer)가 서로 다르고 밴드(band)를 검출하는 능력에도 차이가 있다. 따라서 검출방법의 차이 또는 그 밖의 다른 요인(linkage disequilibrium)이 통

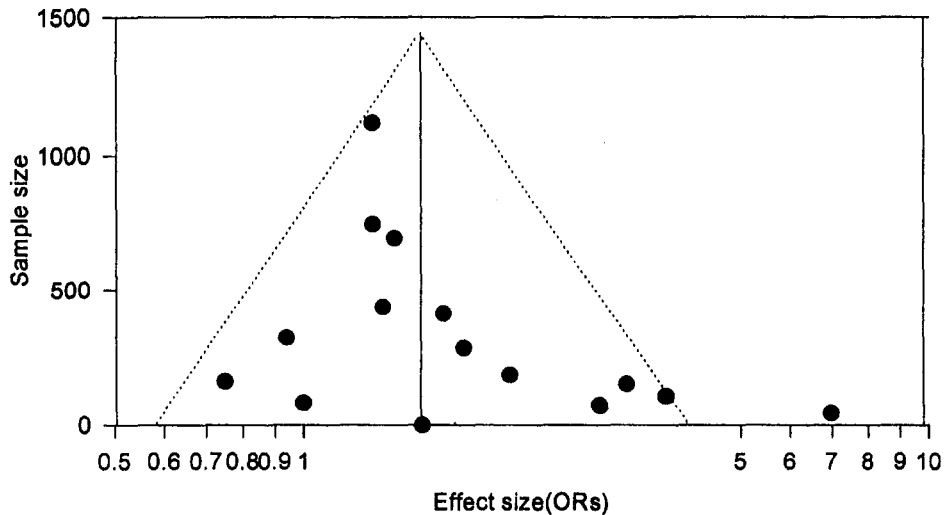


Fig. 2. The inverse funnel plotting for the evaluation on putative biases

합유효크기의 신뢰도와 타당도에 영향을 줄 수 있다.

마지막으로 메타분석기법을 관찰연구에 적용할 때, 연구과정에서 개입될 수 있는 잠재적인 편의도 고려해야 한다. 이 연구에서는 작은 표본수를 대상으로 한 논문(Daly 등, 1993; Anwer 등, 1996)은 높은 비차비를 보고하고 있고, 반면 표본수가 큰 논문(Brockmüller 등, 1994; Lin 등, 1994)은 통합비차비 보다 낮은 경향을 보이고 있다(Table 2). Egger 등(1997)의 깔대기 점도표법에 따라 분석해 본 결과 표본수가 큰 집단의 연구가 부족하다는 점을 고려해 볼 때(Fig. 2), 이 영역의 연구가 보완된다면 통합비차비는 본 연구의 결과보다 낮아질 수 있다.

이로 인해 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용하는데 따르는 문제점들을 지속적으로 제기되어 왔다(Shapiro, 1994). 그러나 관찰연구가 가지는 장점과 가능성이 폐기되지 않는다면 집적되는 관찰연구의 종합과 정리가 필요하게 된다. 이를 위해 엄밀한 적용기준을 마련하여 메타분석을 도입한다면 종설에 의한 기존 연구의 종합방법과 함께 중요한 방법론으로 인정될 수 있다(박종구 등, 1998; Petitti, 1994; Greenland, 1994).

이 연구에서는 암 감수성 지표 중의 하나인 GSTM1과 방광암과의 연관성을 알아보려고 하였다. GSTM1은 각종 발암물질 대사산물의 발암성이나 변이원성을 저하시키는 작용을 하므로, GSTM1

이 결손되어 있을 때 방광암 발생위험도를 높인다. 그러나 GSTM1의 결손은 인종마다 차이를 보이는데, 흑인인 경우 30%의 결손률을 보이며 백인은 39-54%, 중국인은 45-49%, 일본인은 51%, 한국인은 53%를 보고하고 있다(Lin 등, 1994). 이러한 집단간의 결손률 분포의 차이는 관찰연구 결과에 영향을 줄 수 있으므로 다른 집단을 대상으로 한 연구 결과들간의 동질성을 가정하기는 어렵다. 이 연구에서도 여러 민족이 연구대상으로 포함되어 있고, 표본수도 다양하여 여러 논문들이 이질적인 분포를 하고 있다. Breslow-Day 방법으로 동질성 검정 결과에서도 비슷한 결과를 보였다(Table 2).

계량적 메타분석과정에서 자료의 이질성(heterogeneity)은 결과를 종합할 때 방법론적 선택이 중요하며, Lau 등(1997)은 이를 몇 가지로 해결방법을 제시하고 있다. 구체적으로 살펴보면 자료의 성격을 무시하고 고정효과모형을 사용하거나, 이질적 요소를 고려하여 확률효과모형으로 통합비차비를 계산하거나, 이질적인 부분을 설명하는 방법(subgroup analysis, meta regression) 등이 있다.

이 연구에서는 통합비차비를 산출하기 위해 확률효과모형을 적용하였고, 일반적으로 이분값을 갖는 변수일 때 각 개별연구의 연구간 분산(between-study variance)을 추정하는 DerSimonian과 Laird(1986)의 방법을 이용하였다. 분석결과 GSTM1에 대한 방광암의 전체 통합비차비가 1.55

(95% 신뢰구간: 1.27-1.90)로 유의한 관련성이 있었다(Table 2). 또 발표년도 순으로 누적비차비를 계산한 결과, 출판된 논문이 누적됨에 따라 95% 신뢰구간이 지속적으로 감소하여 안정된 결과를 보였다(Table 3). 한편, 국내에서 보고된 논문 1편(김현 등, 1998)을 추가하여 종합해 본 결과, 통합비차비가 1.58(95% 신뢰구간: 1.32-1.89)로 큰 변동이 없었다. 이는 누적비차비에서도 동일하였다.

따라서 본 연구결과로 제시된 통합비차비는 여러 가정을 변화시키더라도 큰 변화가 없어 엄밀성(robustness)을 가지는 값이라고 볼 수 있었다. 즉, 방광암의 위험요인으로 GSTM1은 의미있는 감수성 지표라고 할 수 있다.

이 연구는 환자-대조군 연구결과에 계량적 메타분석을 적용하여 제시된 비차비를 통합하여, GSTM1이 가지는 위험도의 크기를 종합된 결론으로 유도하여 보았다. 물론 대상논문이 가지는 한계점이 많으면 많을수록 종합된 결론의 정확성도 낮아진다는 점을 아울러 고찰하였다. 하지만 강조되어야 할 점은 양질의 연구논문들이 양적으로 축적되어야 연구결과를 보다 수준 높게 평가할 수 있으며, 그 의미하는 바를 실제 적용할 수 있을 것이다. 특히, 최근 국내에서 유전적 다형성에 대한 관심이 고조되는 시점에서 기존의 연구결과에 내재되어 있는 한계를 살펴보고, 향후 연구를 이끌어 나가는데 발생할 수 있는 문제점을 극복하는데 이 연구의 결과가 중요한 시사점을 제공하리라 본다.

결 론

이 연구는 방광암과 GSTM1 유전적 다형성에 관한 기존의 연구결과를 계량적 메타분석 기법을 적용하여 종합하여 보았고, 방광암과 유전적 위험요인으로서의 GSTM1의 연관성을 규명하고자 하였다. 이를 위해 MEDLINE의 주제별 색인(Bladder Cancer, Glutathione S transferase)을 이용하여 1980년부터 1998년 10월까지 영문으로 발표된 연구논문 59편을 검색, 수집하였다. 계량적 메타분석을 시행하기에 앞서 다음과 같은 기준에 의해 논문의 질을 평가하였고, 이 기준에 미달하는 논문은 분석에서 제외하였다. 적용된 질 평가의 기준은 첫째, 방광암 환자를 조직학적으로 확진하고, 이와 비

교집단인 대조군이 설정되어 있는 논문을 일차로 선정하였다. 둘째, Glutathione S transferase의 분석과정에서 유전형을 조사한 논문만을 대상으로 하였다. 이때 표현형만 제시된 논문은 제외하였으며, 최종 분석대상으로 14편의 논문이 선정되었다.

각 논문별 연구결과와 동질성을 검정하기 위해 Breslow-Day 방법으로 검정한 결과, χ^2 값이 28.22(유의확률: 0.008)로 각 논문으로부터 추출한 자료는 이질적이었으며, 이에 따라 각 논문별 연구결과와 통합에 확률효과모형을 적용하였다. 확률효과모형에 따라 GSTM1에 대한 방광암의 전체 통합비차비를 계산한 결과 1.55(95% 신뢰구간: 1.27-1.90)로 유의한 상관관계를 보였으며, 출판된 논문이 누적되고 총 표본수가 1,500명이 초과하면서 누적비차비가 통계적으로 의미있는 영역안에 있게되어 안정된 결과를 보였다.

인용문헌

- 김 현, 김원재, 이형래, 이무송, 김철환, 김로사, 남홍매. N-Acetyltransferase 2와 glutathione S-transferase mu 및 theta 다형성이 방광암 발생에 미치는 영향에 대한 환자-대조군 연구. 예방의학회지 1998; 31(2):275-284
- 박수경, 정해원, 강대회, 유근영, 조수현. 방광암 발생과정에서 감수성 지표에 대한 고찰. 대한산업의학회지 1997;9(2):341-356
- 박종구, 강명근, 김춘배, 김기순, 지선하. 한국인 뇌혈관 질환의 위험요인에 관한 메타분석. 예방의학회지 1998; 31(1):27-48.
- 신동천, 이종태, 양지연. Meta analysis를 이용한 UVB 조사량에 따른 피부암 발생 위험도의 예측 연구. 예방의학회지 1998;31(1):91-103
- Abdel-Rahman SZ, Anwer WA, Abdel-Aal WE, Mostafa HM, Au WW. GSTM1 and GSTT1 genes are potential risk modifiers for bladder cancer. Cancer Detection and Prevention 1998; 22(2):129-138.
- American College of Physicians. Clinical Practice Guidelines. 1995 Philadelphia, Pennsylvania, 1995.
- Anwer WA, Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Mostafa HM, Au WW. Genetic polymorphism of GSTM1, CYP2E1 and CYP2D6 in Egyptian bladder patients. Carcinogenesis 1996;17(9): 1923-1929.

- Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CA, Mohler JL, Lucier GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1159-1164.
- Brockmüller J, Kerb R, Drakoulis N, Staffeldt B, Roots I. Glutathione S-Transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study. *Cancer Res* 1994;54:4103-4111.
- Brockmüller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I. Combined analysis of inherited polymorphisms in Arylamine N-acetyltransferase 2, Glutathione S transferase M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996;56:3915-3925.
- Browman RC, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guideline development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-512.
- Cannon G (Ed). Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. World Cancer Research and American Institute for Cancer Research 1997:338-340
- Christensen PM, Gotzsche PC, Bresen K. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:389-393
- Daly AK, Tomas DJ, Cooper J, Pearson WR, Neal DE, Idle JR. Homozygous deletion of gene for glutathione S-transferase M1 in bladder cancer. *BMJ* 1993;307:481-482.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315: 629-634.
- Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol* 1994;140(9):783-787.
- IARC . IARC monographs on the evaluation of carcinogenetic risk of chemicals to men. Vol. 38 Tobacco smoking Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1986.
- IARC. Working group an evaluation of chemicals and industrial processes associated with cancer in human based on human and animal data. *Cancer Res* 1980;40:1-12.
- Jenicek M. Meta-analysis in medicine. in *Epidemiology- The Logic of Modern Medicine*, Montreal, Canada Epimed, 1995.
- Katoh T, Inatomi H, Nagaoka A, Sugita A. Cytochrome P4501A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patient. *Carcinogenesis* 1995;16(3):655-657.
- Kelly JT, Swartwout JT. Development of particle parameters by physician organization. *QRB* 1990;16(2):54-57.
- Kempkes M, Golka K, Reich S, Reckwitz T. Glutathione S transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 1996;71:123-126.
- Khoury MJ. Genetic epidemiology. In Rothman KJ, Greenland S. eds, *Modern epidemiology*. Philadelphia, USA, 1998.
- Knowler WC, Williams RC, Pettit DJ. Gm 3,5,13,14 and thyp 2 diabetes mellitus: an association in American indians with genetic admixture. *Am J Hum Genet* 1988;43:520-526.
- Lafuente A, Pujol F, Carretero P. Human glutathione S transferase mu (GSTmu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Letter* 1993;68:49-54.
- Lafuente A, Zakahary MM, El-Aziz MAA, Ascaso C, Lafuente MJ, Trias M, Carretero P. Influence of smoking in the glutathione-S-transferase M1 deficiency associated risk for squamous cell carcinoma of the bladder in schistosomiasis patients in Egypt. *Br J Cancer* 1996;74:836-838.
- Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127:820-826.
- Lin HJ, Han CY, Bernstein DA, Hsiao W, Lin BK, Hardy S. Ethnic distribution of the glutathione transferase mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1994;15(5):1077-1081.
- Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H. Glutathione S-transferase μ as a risk factor in bladder tumors. *Pharmacogenetics* 1996;6:251-256.

- Parkin DM, Muir CS, Whelan SL. Cancer incidence in five continents, Vol. 6 Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992.
- Peluso M, Airoidi L, Armelle M, Martone T, Coda R, Malaveille C, Giacomelli G, Terrone C, Casetta G, Vineis P. White blood cell DNA adducts, smoking and NAT2 and GSTM1 genotypes in bladder cancer : a case-control study. *Cancer Epidemiol, Biomarker & Prev* 1998;7: 341-346.
- Perera FP, Santella R. Carcinogenesis. In Schulte PA, Perera FP, eds. *Molecular epidemiology principles and practices*. Academic Press, USA. 1993.
- Petitti DB. Of babies and bathwater. *Am J Epidemiol* 1994;140(9):779-782.
- Ross RK, Jones PA, Yu MC. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Seminar in Oncology* 1996;23(5):536-545
- Rothman N, Hayes RB, Zenser TV, DeMarini DM, Bi W, Hirvonen A, Talaska G, Bhatnagar VK, Caporaso NE, Brooks LR, Lakshmi VM, Feng P, Kashyap SK, You X, Eishen BT, Kashyap R, Shelton ML, Hsu FF, Jaeger M, Parikh DJ, Davis BB, Yin S, Bell DA. The Glutathione S transferase M1(GSTM1) null genotype and benzidine-associated bladder cancer, urine mutagenicity, and exfoliated urothelial cell DNA adducts. *Cancer Epidemiol, Biomarker & Prev* 1996;5:979-983.
- Schulte PA. A conceptual and historical framework for molecular epidemiology. In Schulte PA, Perera FP, eds. *Molecular epidemiology principles and practices*. Academic Press, USA. 1993.
- Seidergard J, Pero RW, Miller DG. A glutathione transferase in human leukocyte as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986;7:751-753.
- Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1-30
- Ward E, Carpenter A, Markowitz S. Excess number of bladder cancer in workers exposed to orthotoluidine and aniline. *JNCI* 1991;83:501-506.
- Wiencke JK, Kelsey KT, Lamela RA. Human glutathione S transferase deficiency as a marker of susceptibility to epoxide-induced cytogenetics damage. *Cancer Res* 1990;50:1585-1590.
- Zhong S, Wyllie AH, Barnes D, Wolf CR, Spurr NK. Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis* 1993; 14(9):1821-1824.