

# 농약폭로와 암역학 (Pesticide Exposure and Cancer Epidemiology)

고려의대 예방의학교실 이 원 진

## 1. 머리말

농약의 직업적 폭로와 연관성이 있는 것으로 자주 보고 되고 있는 악성종양에는 비호즈킨림프종, 백혈병, 다발골수종, 연부조직 육종, 전립선암, 췌장암, 폐암, 난소암 등이 있다 (표 1). 농약 폭로가 인간에게 어떻게 암 발생을 증가시키는지에 대한 기전은 아직 충분히 밝혀져 있지 않으나 유전독성, 호르몬 작용, 활성산화작용, 면역독성 등이 가능한 발암 기전들로서 언급되고 있다 (Zahm et al., 1997). 국제암연구소 (IARC)에서는 농부들에게 흔한 폭로상황인 “살충제의 직업적 폭로”를 Group 2A (probably carcinogenic to humans)로 분류한바 있다 (IARC, 1991). 여기에서는 농약에 의해 발생 가능한 여러 신체영향증 암 역학연구에 관한 내용에 초점을 맞추어, 미국 국립암연구소(US National Cancer Institute)에서 경험했던 것을 중심으로 소개하고자 한다.

표 1. Summary of evidence linking pesticides to cancer

<p>• <u>Cancers frequently associated with pesticide exposures</u></p> <p>Non-Hodgkin's lymphoma, Leukemia, Multiple Myeloma, Soft-tissue sarcoma, Prostate, Pancreas, Lung, Ovary</p>
<p>• <u>Cancers less frequently associated with pesticide exposures</u></p> <p>Breast, Testis, Hodgkin's disease, Liver, Kidney, Rectum, Brain and neurologic system, Stomach, Endometrium</p>

(Source: Alavanja et al., Annu Rev Public Health 2004)

## 2. 미국 농민 건강 연구 (Agricultural Health Study)

### 1) Agricultural Health Study의 개요

미국에서 농약과 암역학에 대한 연구가 본격적으로 실시된 것은 1970년대 중반 미국 국립암연구소가 개발한 암사망률 지도를 통해서, 백혈병 사망률이 Dakotas와 Texas를 잇는 미국 중앙의 농촌 지역에서 다른 지역보다 높게 나타난 것을 관찰하면서부터이다 (Blair and Thomas, 1979). 또한 농민들의 전체 사망률이나 전체 암발생률은 일반주민들보다 낮은 반면 일부 암의 경우는 오히려 높은 것으로 보고되면서 농약을 포함한 농촌 환경에 관심을 갖게 되었다. 이후 농촌 지역 주민과 농약 폭로 직업군에 대한 사망률 및 환자 대조군 연구들이 1980년대에 많이 실시되었으며, 특정 암과 개별 농약들과의 관련성이 구체적으로 발견되었다. 이러한 결과들에 근거하여 마침내 1993년 12월 전향적 농민 건강 코호트 연구 (Agricultural Health Study)가 시작되었다 (Alavanja et al., 1996).

이 연구는 농약을 포함한 농촌 환경이 농촌 주민들의 건강에 어떠한 영향을 주는지 파악하기 위해서 실시되었으며, 악성종양을 포함한 모든 급만성질환을 대상으로 하고 있다. 이 연구는 미국 국립암연구소 (National Cancer Institute)를 중심으로 미국환경보건연구원 (National Institute of Environmental Health Sciences), 환경부 (Environmental Protection Agency), 산업안전보건연구원 (National Institute of Occupational Safety and Health) 등이 참여하고 있는 현존하는 가장 큰 규모의 전향적 농민 코호트 연구이다. 연구 참여자는 미국내 2개주 (Iowa와 North Carolina)의 농약 살포자 (pesticide applicators) 57,311명과 그 배우자 32,347명 등 총 89,658명으로, 1993년부터 1997년까지 코호트를 구축하였으며 매 5년마다 농약 폭로와 질병양상의 변화를 추적조사하고 있다. 이것은 두 지역 전체 농약 살포자의 약 80%를 포함하는 높은 참여율이다. 조사는 농약 살포자들이 자격증을 유지하기 위해 정기적인 교육을 받을 때 농촌 환경에 대한 자세한 설문조사를 자기 기입식으로 실시하였고, 보다 자세한 식이 및 농약 폭로 설문지는 우편을 통해 추가 조사하였다. 1998년부터 실시된 2기 조사에서는 buccal cell을 수집하여 생물학적 자료로서 활용하고자 하고 있다. 2005년부터 3기 조사가 실시되고 있으며 2012년까지 능동적 추적조사를 실시할 예정이다. 2002년 현재까지 이 코호트에서 총 4,132명의 암 환자가 (전립선암 1,121, 폐암 364, 유방암 518, 대장직장암 458, 비호즈킨림프종 176, 백혈병 176 등) 발생하였다. 전반적으로 이 코호트의 총 사망률이나 암발생률은 일반주민들보다 매우 낮았으며, 그 이유들로는 이 코호트의 낮은 흡연 및 음주를, 그리고 상대적으로 많은 육체적 활동 등으로 파악하고 있다 (Blair et al., 2005). 질병자의 숫자가 의미 있게 얻어지기 전인 이 연구의 초반기에는 코호트에 대한 특성, 농약 설문문항들에 대한 신뢰도, 농약 폭로와 호흡기 및 신경계 질환, 안과적 질환들과의 연관성, 직업적 농약 고 폭로 사건 (high pesticide exposure event)에 대한 유병률 및 관련 변수들에 대한 연구결과들을 보고하였다. 설문내용을 포함한 자세한 연구 진행과정에 대한 내용은 이 코호트의 홈페이지 (<http://www.aghealth.org>)에서 얻을 수 있다. 이 연구의 장점은 코호트의 일반적인 잇점들 외에 역학 연구 방법론적 이슈들을 잘 해결해 나가고 있다는 것이다. 즉 농약 설문의 신뢰도가 역학연구에서 흔히 사용되는 음주와 흡연 정보보다 조금 낮거나 거의 비슷하고 식이나 육체활동 정보보다는 월등히 높다는 것 (Blair et al., 2002), 농약 사용 기간 및 년도에 대한 정보가 매우 높은 정확도를 갖는 다는 것 (Hoppin et al., 2002), 농약이외에 폭로될 수 있는 유해환경인자들이 농약으로 인한 질병의 위험도 산정에 큰 영향을 주지 않는다는 (Coble et al., 2002) 등의 결과를 확보할 수 있었다. 이러한 방법론적 연구결과들은 이 코호트 자료를 근거로 농약 폭로와 건강영향에 대한 관련성을 보다 근거 있게 제시 할 수 있는 기반이 되고 있다.

Agricultural Health Study에서 암에 대한 결과가 처음 보고된 것은 미국 남성들에서 가장 많은 발생률을 보이고 있는 전립선암과 농약 폭로와의 관련성이다 (Alavanja et al., 2003). 이 연구에서 혼중제로 사용되는 methyl bromide가 전립선 암발생과 유의한 연관이 있는 것으로 보고 되었다. 다음으로는 폐암과 4개의 개별 농약 (metolachlor, pendimethalin, chlorpyrifos, diazinon)들과의 연관성이 보고 되었다 (Alavanja et al., 2004). 한편 코호트 배우자들을 대상으로 한 유방암 연구에서는 유의한 관련성을 보인 농약을 발견할 수 없었다 (Engel et al., 2004). 현재는 대장직장암과 농약 폭로와의 관련성이 연구 중이며, chlorpyrifos 농약이 직장암과, 그리고 aldicarb 농약이 대장암과 연관성을 보였다 (Lee et al., 2005a). 일반적으로 비직업성 혹은 비환경성 질환으로 알려진 대장직장암의 발생이 농약폭로와 연관될 수 있다는 점을 보고한 것이 의미가 있다고 할 수 있다. 농약과

가장 밀접한 관련이 있어 많은 관심을 기울이고 있는 혈액중양은 암환자 수가 충분히 모아지게 될 수년 뒤에야 본격적으로 시작될 예정이다.

한편 개별 농약과 암 발생과의 연구는 2004년 alachlor 농약을 출발로 보고되기 시작하였다 (Lee et al., 2004a). 이후 atrazine (Rusiecki et al., 2004), chlorpyrifos (Lee et al., 2004b), glyphosate (De Roos et al., 2005), carbofuran (Bonner et al., 2005), pendimethalin (Hou et al., in print) 등의 개별 농약들과 암 발생과의 연관성이 보고 되었다. 그 외에 metalochlor, 2,4-D 등 몇 개의 개별 농약들에 대한 분석이 진행되고 있으며, 논란이 되는 일부 농약들에 대해서는 3-4년 후에 보다 많은 암 환자를 갖고 다시 추적조사를 실시할 예정이다. 여기에서는 chlorpyrifos와 alachlor 농약에 대한 연구를 통해 Agricultural Health Study에서의 경험을 간략히 설명하고자 한다.

## 2) Chlorpyrifos 연구

Chlorpyrifos는 (상품명: Dusban) 세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 유기인제 살충제의 하나로서, 현재 우리나라에서도 과수재배 등에 많이 사용되고 있다 (농약공업협회, 2005). 미국에서는 chlorpyrifos의 소변 중 대사산물이 (3,5,6-trichloro-2-pyridinol) 대부분의 일반국민들에서 검출될 정도로 광범위하게 폭로되고 있으며, 우리나라에서도 농산물의 잔류 농약 검사시 가장 많이 검출되는 농약중의 하나로서 보고 된바있다 (국립농산물품질관리원, 2004). Chlorpyrifos 농약의 발암성에 대해선 실험실적 결과들에 논란이 있으나, 면역기능 및 항산화 기능 저하 등의 생물학적 작용이 보고 되고 있다. 따라서 Agricultural Health Study내에서 이 농약 살포 농민들의 암 발생 위험도를 살펴보았다 (Lee et al., 2004b).

연구대상자들은 54,383명의 농약 살포자들이며 2001년 12월까지 추적된 암등록 자료를 농약 폭로 정보와 비교하였다. 이 농약 폭로와 암 발생과의 관련성을 살펴보기 위해서 개별 농민들로부터 얻어진 설문을 통해 다음 3가지 chlorpyrifos 농약 폭로 지표를 사용하였다. 1) chlorpyrifos 농약 폭로 유무 (ever/never). 이것은 설문문항의 농약사용여부를 묻는 변수를 사용하였다. 2) 총 chlorpyrifos 농약 폭로 일수. 이 지표는 설문문항의 chlorpyrifos 농약 사용 년수와 사용 일수를 곱해서 얻었다. 3) 총 chlorpyrifos 농약 폭로 점수. 이 지표는 총 chlorpyrifos 농약 일수와 농약 폭로 정도 (intensity)를 곱하여 얻었다. 농약 폭로 정도는 Agricultural Health Study내에서 개발된 종합폭로 지수를 사용하였다 (Dosemeci et al., 2002). 지수 산출에 들어간 항목들은 농약 살포 방식, 보호구 착용 여부 및 종류, 농약 혼합 방식, 농약 살포 기계 수리 여부 등이며 이들에 대한 상대적 가중치를 점수화하고 수식을 통해 산출하였다. 참고로 농약의 폭로 평가 방법은 농촌지역의 거주 여부, 농업 종사여부, 기르는 농작물의 종류와 기간 등의 대략적인 정보로부터 개별 농약의 살포 여부 및 기간, 그리고 농약 살포시 개인폭로 형태에 대한 자세한 정보를 얻는 것으로 발전되어왔다 (그림 1). 현재로서는 Dosemeci 등이 개발한 이 지수가 설문을 통해 얻을 수 있는 가장 앞서있는 농약폭로지표로서 알려져 있으며, 최근 소변 중 농약 대사산물 농도와의 비교를 통해서 이 지수의 타당성이 보고 되었다 (Coble et al., 2005). 이 타당도 연구는 비록 캐나다 농민을 대상으로 한 연구이지만 Agricultural Health Study와 거의 비슷한 설문문항을 사용하였고, 농약 폭로(2,4-D, MCPA) 전후의 소변을 활용할 수 있었다. 현재는 Agricultural Health Study내에서 2,4-D와

chlorpyrifos 살포자들을 대상으로 한 타당도 검사가 미국 환경부와 산업안전보건연구원에서 실시 중에 있다.

최종 outcome으로는 first primary incidence cancer만을 포함시켰으며 추가로 secondary primary incidence cancer도 포함시켜 차이가 있는지도 살펴보았다. 자료 분석시 (Poisson and logistic regression) 다른 농약들의 동시 폭로는 특정 농약과 높은 상관성을 보인 개별 농약들을 선정해 모델에 넣는 방법 혹은 전체 농약 사용 일수를 농촌 환경의 surrogate로서 통제하는 방식을 적용하였다. 여러 악성종양들과 단일 농약과의 복수비교 (multiple comparison)의 문제는 각 특성별 (거주 지역, 농작물 종류 등) 층화분석을 통한 일관성, 양-반응 관계, 시간적 연관성 등을 확인하는 것으로 보충하였다.

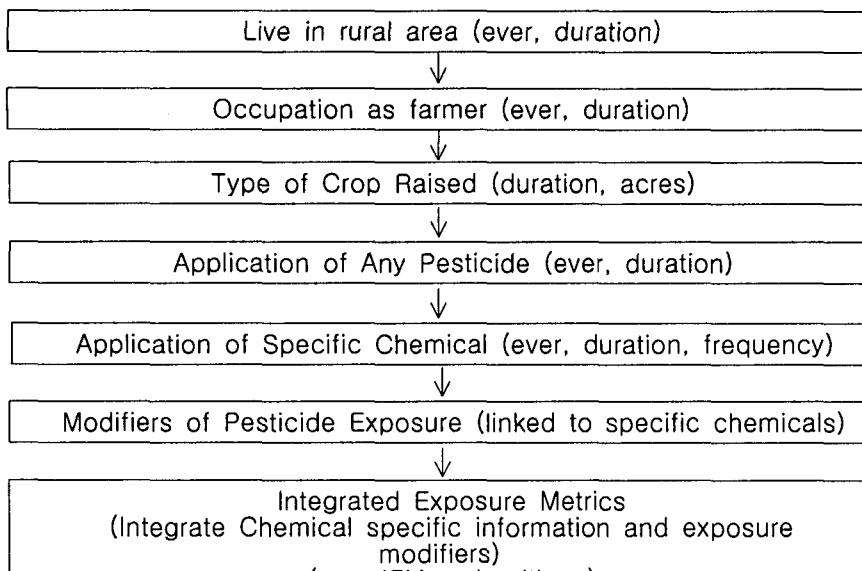


그림 1. Evolution of exposure measures to assess occupational pesticide exposure (Source: Alavanja et al., Annu Rev Public Health 2004)

연구대상자는 주로 백인 남성 (97%)들로서 50세 이하가 60%였으며 가장 많이 사용하는 농약들은 2,4 D, glyphosate, atrazine, chlorpyrifos들이었다. 지역적으로는 Iowa에서 65%, North Carolina에서 약 35% 거주하고 있었으며 비흡연자가 54%, 비음주자가 30%를 차지하고 있었다. 우선 첫 번째 chlorpyrifos 폭로 변수와 각 암과의 관련성을 살펴본 결과 전체 암발생률은 chlorpyrifos 농약 폭로군과 비폭로군간에 차이가 없었으나 폐암을 비롯한 직장암, 중추신경계암 등이 폭로군에서 증가하였다. 다음 단계로 폐암이 총 chlorpyrifos 농약 폭로 일수 (두번째 폭로 변수), 그리고 총 chlorpyrifos 농약 폭로 점수 (세번째 폭로 변수)와 유의한 양-반응 관계가 있는 것을 확인하였다 (표 2). 이러한 결과는 흡연 상태, 조직학적 특성, 지역별로 층화시켰을때 일관성을 보였다. 또한 통계적으로 의미 있지는 않았지만 개별 위험도보다 chlorpyrifos 농약과 다른 환경요인들 (흡연, 석면, 규소, 디젤 등)에 동시에 폭로될 때 위험도가 더욱 증가하였다. 따라서 chlorpyrifos 농약 사용과 폐암과의 관련성을 보고하였고 또한 폐암발생에 농약이 다른 화학물질들과 상호작용 할 수 있다고 제안하였다.

표 2. Rate ratios for selected cancers by lifetime exposure-days and intensity-weighted exposure-days to chlorpyrifos among the Agricultural Health Study applicators, 1993-2001

Pesticide exposure	Lung cancer			Rectal cancer			Brain cancer		
	No. of cases	RR*	95% CI*	No. of cases	RR	95% CI	No. of cases	RR	95% CI
Lifetime chlorpyrifos exposure-days†									
d Nonexpose	126	1.0	Referent	41	1.0	Referent	13	1.0	Referent
0.1-8.8	14	0.77	0.41-1.45	10	1.09	0.44-2.68	3	1.22	0.26-5.77
8.9-24.5	19	1.63	0.95-2.78	5	0.90	0.31-2.62	2	0.68	0.08-5.46
24.6-56.0	16	1.44	0.77-2.68	4	0.28	0.04-2.09	4	3.18	0.93-10.92
56.1	24	2.18	1.31-3.64	15	3.25	1.60-6.62	6	2.58	0.73-9.17
<i>P</i> <sub>trend</sub>		0.002			0.035			0.076	
Intensity-weighted chlorpyrifos exposure-days‡									
d Nonexpose	126	1.0	Referent	41	1.0	Referent	13	1.0	Referent
0.1-48.9	16	1.31	0.70-2.43	5	0.47	0.11-2.03	1	-	-
49.0-135.9	11	1.07	0.55-2.09	7	1.18	0.44-3.16	5	3.32	0.98-11.24
136.0-417.	18	1.53	0.86-2.73	7	0.73	0.22-2.46	2	1.25	0.26-6.10
6 417.7	19	1.80	1.00-3.23	10	3.16	1.42-7.03	7	4.03	1.18-13.79
<i>P</i> <sub>trend</sub>		0.036			0.057			0.036	

\*Rate ratios (RRs) were adjusted for age, sex, alcohol, smoking, education, family history of cancer, enrolment year, state, and use of the four pesticides whose use is most highly correlated with that of chlorpyrifos (alachlor, carbofuran, fonofos, trifluralin); CI = confidence interval.

†Lifetime exposure-days = years of use x days per year. Cutpoints based on the distribution of all cancer cases among chlorpyrifos-exposed applicators.

‡Intensity-weighted exposure-days = years of use x days per year x intensity index. Cutpoints based on the distribution of all cancer cases among chlorpyrifos-exposed applicators.

(Source: Lee et al., J Natl Cancer Inst 2004)

### 3) Alachlor 연구

Alachlor는 (상품명: Lasso) 우리나라를 포함하여 세계적으로 광범위하게 사용되고 있는 제초제로서, 일부 동물실험에서 비강암, 갑상선암, 위암등과의 관련성이 보고되었으며, 이 농약 제조 회사 노동자들에게 대한 코호트 연구에서 대장암과 백혈병 발생률이 증가된 것이 보고된 바 있어, Agricultural Health Study내 농약 살포자들에서 alachlor 농약에 대한 암발생률을 조사하였다 (Lee et al., 2004a). 분석 결과 all lymphohematopoietic cancers의 발생률이 alachlor 폭로와 양-반응 관계가 있고, 고폭로군에서 약 2배 증가된 위험도를 관찰하였다. 이 결과가 발표된 이후 alachlor 농약 제조 회사 (Monsanto company)에서 분석과정에서의 방법론적 이슈들, 즉 참고군의 설정 및 all lymphohematopoietic cancers의 이질성에 대해 문제제기를 하였다 (Poole et al., 2005). 제안된

내용 모두 역학자료 분석에서 중요한 이슈들이며 이미 내부적으로 토론을 진행했던 문제들이어서, 제기된 내용들을 수용할 경우의 새로운 분석결과를 곧 다시 발표하였다 (Lee et al., 2005b). 즉 참고군을 비폭로군으로, 그리고 all lymphohematopoietic cancers을 각 세부 암별로 재분석한 결과, alachlor 폭로와 백혈병과의 연관성을 보다 더 유의해진 값으로 보고하였다 (표 3).

표 3. Rate ratios for all lymphohematopoietic cancers and leukemia by lifetime exposure-days and intensity-weighted exposure-days to alachlor among Agricultural Health Study applicators

	All lymphohematopoietic cancers*.*#			Leukemia		
	No.**	RR**	95% CI**	No.	RR	95% CI
Lifetime alachlor exposure-days†						
Non exp.‡	65	-		19	1.0	Referent
0.1-19.9	14	1.0	Referent	6	1.20	0.38, 3.85
20.0-56.0	12	0.67	0.27, 1.66	6	0.93	0.29, 2.97
56.1-116.0	16	1.59	0.70, 3.63	4	1.42	0.44, 4.59
116.1	26	2.04	0.89, 4.65	10	3.63	1.40, 9.40
Trend§			0.02			0.03
Intensity-weighted alachlor exposure-days¶						
Non exp.‡	65	-		19	1.0	Referent
0.1-101.9	15	1.0	Referent	7	1.27	0.45, 3.56
102.0-253.1	12	0.99	0.40, 2.44	7	1.25	0.39, 4.01
253.2-710.4	18	2.14	0.95, 4.83	3	1.09	0.29, 4.02
710.5	23	2.42	1.00, 5.89	9	3.61	1.28, 10.2
Trend§			0.03			0.05

\*Result from original manuscript: the lowest exposed group as a reference.

\*\*RR, rate ratio adjusted for age, sex, alcohol, smoking, education, family history of cancer, enrollment year, state of residence and 5 most highly correlated pesticides with alachlor (atrazine, cyanazine, metolachlor, trifluralin, 2,4-D); CI, confidence interval; No, number of cases.

†Lifetime exposure-days; years of use x days per year.

‡Reference group.

§p-value for trend test.

¶Intensity-weighted exposure-days; years of use x days per year x intensity index.

# Including leukemia, multiple myeloma, Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease.

(Source: Lee et al., Am J Epidemiol 2005)

#### 4) Agricultural Health Study의 방향성

Agricultural Health Study는 아직 평균 7.4년이라는 길지 않은 추적기간을 (2002년 12월 31일 현재) 갖고 있으나 가장 큰 규모의 전향적 농민 코호트 연구로서 암발생률, 자세한 농약 정보 및 잠재적 혼란변수들에 대한 정보를 갖고 있다는 장점이 있다. 향후 수 년내 농약에 대한 새로운 과학적 사실들이 이 연구를 통해 밝혀질 것으로 기대되고 있다. Agricultural Health Study는 농약에 대한

발암연구를 위해서, 1) 단일 농약을 기준으로 각 암 발생에 대한 조사 (chemical specific approach), 2) 각 암을 기준으로 농약을 포함한 위험인자들에 대한 조사 (organ site specific approach), 그리고 3) 개별 농약의 독성학적 기전에 대한 연구 (mechanistic approach) 등 3가지 접근 방식을 취하고 있다. 첫 번째와 두 번째 접근방식은 최근 2년간 활발히 진행되어 왔고 여러 가지 새로운 결과들이 보고 되었다. 이제는 각 연구들을 통해서 발견된 역학적 결과를 뒷받침할 세 번째의 독성기전에 대한 연구를 모색하고 있는 상황이다. 최근 열린 Agricultural Health Study 연례 모임에서도, 다음 단계의 연구 추진방향으로서 역학적 결과들을 뒷받침할 독성 기전에 대한 연구를 설정한 바 있다 (Bonner and Alavanja, 2005). 이러한 독성학적 연구는 우리나라에서 상대적으로 효율적으로 접근할 수 있을 것으로 생각되며 향후 공동연구에 대한 한 축을 형성할 수도 있다고 판단한다.

### 3. 농약관련 환자 대조군 연구들

#### 1) Nebraska 환자 대조군 연구

Nebraska에서 1988년도부터 1993년도에 위암, 식도암 및 뇌종양에 대한 지역 주민 환자 대조군 연구가 실시되었다. 위암이 농민들에서 일반주민들보다 호발하는 것으로 알려져 있으며, N-nitroso compounds (NOC)는 중요한 발암물질의 하나이다. 한편 일부 농약들이 nitrite와 결합할 수 있는 amine 혹은 amide group을 갖고 있어 잠재적으로 NOC를 만들어낼 수 있다고 알려져 있다. 따라서 “NOC로 전환 가능한 농약 (nitrosatable pesticide)”의 폭로와 위암 혹은 식도암 발생과 연관성이 있을 것이라는 가설을 검증하고자 하였다 (Lee et al., 2004c). 연구 대상자는 위암 환자 170명, 식도암 환자 137명, 그리고 대조군 502명이었으며, 개별 농약들의 화학적 특성을 조사해서 nitrosatable 유무를 판단하였다. 그러나 분석결과 nitrosatable로 분류된 농약과 (개별 농약, 총 농약 사용개수 및 사용기간) 위암 및 식도암의 관련성을 발견할 수 없었다 (표 4). 또한 NOC 농약 가설은 282명에 대한 뇌종양 환자에 대한 추가 연구에서도 확인할 수 없었다 (Lee et al., 2005c). 비록 NOC 가설이 생물학적 plausibility를 갖고 있었으나 최종 결과에는 여러 다양성이 (잠재적인 분류 오류, 실제로 농약이 NOC로 전환되는 정도, 폭로형태 등) 작용하였다고 판단한다. 한편 뇌종양 연구에서는 일부 농약들이 (metribuzin, paraquat, bufencarb, chlorpyrifos, coumaphos) 남성 농부들에게 glioma 발생과 유의한 연관성을 가졌다. 그러나 이 연구는 proxy 반응자가 많았고 양성 결과들이 이들에게서 특히 강하게 나타났다는 단점이 있다. 향후 개인의 유전적 감수성을 고려한 코호트 연구를 통해서 NOC 농약과 암 발생과의 보다 분명한 관련성을 살펴볼 수 있을 것으로 기대한다.

표 4. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for stomach and esophageal cancer by number of nitrosatable pesticides used and years of nitrosatable pesticides used among adult farmers

	Cases	Controls	OR*	95% CI	P value for trend
Total number of nitrosatable pesticides use†					
Stomach					
Non-farmers	59	184	1.0	Ref†	
0	52	122	0.9	0.5-1.4	
1 - 3	21	38	1.2	0.6-2.2	
4	15	61	0.7	0.3-1.3	0.436
Esophagus					
Non-farmers	62	184	1.0	Ref†	
0	33	122	0.8	0.5-1.4	
1 - 3	6	38	0.5	0.2-1.2	
4	17	61	0.7	0.4-1.4	0.206
Total year of nitrosatable pesticides use§					
Stomach					
Non-farmers	59	184	1.0	Ref†	
0	70	159	0.9	0.6-1.4	
20	9	35	0.7	0.3-1.7	
20	9	27	0.8	0.3-1.8	0.414
Esophagus					
Non-farmers	62	184	1.0	Ref†	
0	42	159	0.8	0.5-1.3	
20	5	35	0.4	0.2-1.1	
20	9	27	0.8	0.4-1.9	0.203

\*Odds ratio adjusted for age and gender

†Reference category: non-farmers

‡Sum of total number of nitrosatable pesticides used

§From first to last year of nitrosatable pesticides used

(Source: Lee et al., Occup Environ Med 2004)

## 2) Non-Hodgkin's Lymphoma 환자 대조군 연구

농약과 관련되어 가장 많이 연구되었고 현재까지 가장 밀접한 원인적 연관성을 갖고 있는 암은 non-Hodgkin's lymphoma (NHL)로 알려져 있다. 미국 중부 지역의 3개 주에서 (Iowa, Minnesota, Nebraska) 1980-1986년 사이에 NHL에 대한 환자 대조군 연구가 대규모적으로 실시되었다. 총 897명의 NHL 환자와 2,357명의 대조군을 대상으로 직접 인터뷰를 통해 농약 폭로 및 질병 관련 인자들을 조사하였다. 이 연구는 처음부터 농약과의 관련성을 살펴보기 위해 농촌지역에서 실시된 연구로서 그 동안 개별 농약 혹은 농약 그룹별 NHL과의 위험도가 여러 논문을 통해 이미 보고 되어왔다. 본 연구자는 이 연구 자료에서 암 발생에 대한 농약-질병의 상호작용, 즉 농약이 NHL을 발생시키는 기전으로서 면역억제가 잘 알려져 있는데, 천식 등 면역질환이 함께 동반 되었을때 NHL에 대한 위험도가 어떻게 달라질 것이냐는 가설을 검증해보고자 하였다 (Lee et al., 2004d). 이 연구에서 흥미로운 것은 천식 자체는 NHL 발생에 약간 감소된 위험도를 (OR=0.6 95% CI=0.3-1.4) 보



였음에도 불구하고, 천식 환자가 농약에 폭로되었을 때는 비천식군 보다 오히려 증가된 위험도를 나타낸다는 것이다 (표 5). 따라서 천식을 갖은 사람이 농약에 폭로 되었을 때는 NHL에 대한 발암 위험도가 더욱 증가된다는 결론을 내렸다.

표 5. Risks of NHL among farmers exposed to individual pesticides<sup>1</sup> by asthma history  
<sup>1</sup>At least five cases handled individual pesticides were included in this analysis.

	Non-asthmatics				Asthmatics			
	Case s	Controls	OR <sup>2</sup>	95% CI	Cases	Controls	OR	95% CI
Non-farmers	259	684	1.0	Ref <sup>3</sup>	9	37	0.6	0.3-1.4
Insecticides								
Aldrin	66	148	1.0	0.7-1.5	10	11	2.1	0.9-5.1
Carbaryl	42	77	1.4	0.9-2.0	6	6	2.4	0.8-7.6
Carbofuran	56	117	1.2	0.8-1.7	6	8	1.9	0.7-5.6
Chlordane	67	108	1.5	1.1-2.2	9	8	2.7	1.0-7.2
DDT	158	313	1.2	0.9-1.5	11	24	1.2	0.6-2.4
Diazinon	58	98	1.6	1.1-2.3	7	9	1.9	0.7-5.3
Dieldrin	30	63	1.2	0.7-1.9	5	3	4.2	0.98-18.2
Flysprary	189	442	0.9	0.7-1.1	14	27	1.1	0.6-2.2
Fonofos	41	69	1.6	1.0-2.4	8	6	3.7	1.3-10.9
Heptachlor	44	84	1.3	0.9-2.0	6	6	2.6	0.8-8.4
Lindane	84	146	1.3	0.97-1.8	11	11	2.4	1.0-5.7
Malathion	89	141	1.5	1.1-2.1	7	9	1.9	0.7-5.1

<sup>2</sup>OR, odds ratio adjusted for age, vital status and state.

<sup>3</sup>Ref, reference category was non-farmers without asthma (259 cases, 684controls).

(Source: Lee et al., Int J Cancer 2004)

한편 이러한 새로운 결과를 상대적으로 최근에 (1998-2000년) 미국 4개 지역에서 (Iowa, LA, Seattle, Detroit) 실시된 NHL 환자 대조군 연구에서 다시 검증해보고자 하였다. 연구 결과 농약이 천식과 함께 폭로될 때 NHL에 대한 위험도가 증가된다는 기존 결과를 확인할 수 있었으며, 천식의 정도가 심할수록 즉 입원한 경우 혹은 치료약을 복용한 경우 NHL의 발생 위험도가 더욱 커진다는 추가 결과를 얻을 수 있었다 (Lee et al., 2005d). 이러한 역학적 결과들은 추후 대규모 천식환자들을 대상으로 한 분자 역학적 연구를 통해 그 기전을 규명해내는 후속 연구가 필요할 것으로 판단한다.

#### 4. 맺는말 및 농약 연구의 방향성

결론적으로 여러 역학적 연구들에서 직업적 농약 폭로가 암 발생과 유의한 연관성을 보이고 있다는 것을 살펴볼 수 있다. 농약은 우리 사회에 필수적인 화학물질로서 농업 및 일반 환경에서 광범위하게 폭로되고 있으며 잠재적 신체영향을 갖고 있어 중요한 환경보건 문제로서 지속될 것이다. 따라서 농약에 의한 인체 질병의 발생요인 및 기전을 이해하고 예방대책을 강구하는 것은 중요한 의미

를 갖는다고 할 수 있다. 마지막으로 향후 농약연구가 나아가 할 방향성을 정리해 보면 다음과 같다.

### 1) 개별 농약에 대한 영향

현재 농약연구의 흐름은 Agricultural Health Study에서와 같이 다른 농약 폭로를 통제된 상태에서 단일 농약이 신체에 어떤 영향을 주는지 살펴보는 것이다. 개별 농약의 건강영향에 대한 결과가 계속 축적되어 각 농약 독성에 대한 이해를 넓히는 것은 우리사회에 필수적인 부분이기도 하다. 단지 농약자체 혹은 그룹별 농약 (pesticide classes)의 폭로 유무에 따른 역학연구는 많은 분류오류를 내포하고 있어, 이제 경쟁력 있는 결과를 보고하기 힘들다. 이러한 예로 최근 실시된 러시아의 폐암 환자 대조군 연구에서 디자인상의 여러 장점에도 불구하고 개별 농약으로 까지 분석되지 못한 것이 결과 해석에 큰 제한점으로 작용하였다 (Lee et al., 2005e).

### 2) 폭로 평가

농약의 폭로 평가는 매우 어려운 과정이지만 현재 개별 농약의 폭로 정도를 자세한 설문으로 정량화하는 단계에 와있다. 지금까지는 주로 직업적 폭로에만 초점을 맞추었으며 향후에는 환경 폭로력을 포함해 농약에 대한 총괄적 폭로 평가를 할 수 있는 방법이 강조되고 있다. 최근 Agricultural Health Study에서는 개인 거주 지역에 대한 geographic information systems를 통해 농약의 환경 폭로량을 직업적 폭로에 추가하려고 시도하고 있다.

### 3) 분자역학의 적용

대규모 역학 연구에서 보고 되고 있는 농약 폭로와 질병에 대한 결과들을 독성기전을 통해 설명할 수 있는 분자 역학적 연구가 절실히 요구되고 있다. 기존에 개별 농약에 대한 실험실적 연구들이 있었지만 인구집단을 대상으로 한, 특히 역학연구 결과에 근거한 분자 역학적 접근 방법은 현재 농약 연구에서 매우 중요한 부분으로 고려되고 있다. 이러한 농약 연구는 우리나라에서 상대적으로 국제 경쟁력이 있게 실시할 수 있는 방향으로 생각한다.

### 4) 농약과 질병 혹은 다른 화학물질과의 상호작용

농약자체가 질병발생에 얼마나 기여하는지를 조사하는 것과 함께 농약과 질병력 혹은 다른 화학물질들과의 상호작용이 질병 위험도를 얼마나 변화시키는지에 대한 연구가 필요하다. 특히 농약의 질병 메카니즘과 밀접히 관련되는 것으로 알려진 변역기전과의 상호작용은 농약이 어떻게 질병 발생에 기여하는지를 보다 자세히 설명해줄 것으로 기대된다.

## 5) 취약 집단

기존 농약연구들은 주로 백인 남성을 (caucasian) 대상으로 이루어졌으며 성별, 인종별 차이를 보는데 많은 한계가 있다. 따라서 향후 농약에 폭로된 여성, 소수민족, 아동 등 취약 집단에 대한 연구가 농약독성에 대한 총체적인 이해를 위해서 요구되어지고 있다.

## 6) 첨가제 (inert ingredient)

기존 농약연구들은 농약의 유효성분 (active ingredient)만을 대상으로 하고 있다. 그러나 농약이 실제로 제조 및 살포될 때에는 여러 첨가제 (inert ingredient)들이 혼합된 제형 (formulations)으로서 사용된다. 대부분의 첨가제는 non-toxic한 물질들이지만 일부는 발암성이 있는 유기용제가 함유되어있는 것으로 알려져 있다. 따라서 실제로 사람들에게 폭로되는 농약제품 자체의 종합적 영향을 평가하기 위해서는 active 및 inert 성분에 대한 연구가 함께 실시되는 것이 필요하다.

### <참고문헌>

- 1.농약공업협회. 농약사용지침서 2005. 서울. 2005
- 2.국립농산물품질관리원. 우리농산물 안전성조사결과. 2004. (<http://www.naqs.go.kr/>)
- 3.Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A. The Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 1996;104(4):362-9.
- 4.Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. Am J Epidemiol. 2003;157(9):800-14.
- 5.Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. Annu Rev Public Health. 2004;25:155-97.
- 6.Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, Barker J, Hoppin JA, Sandler DP, Coble J, Thomas K, Blair A. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. Am J Epidemiol. 2004;160(9):876-85.
- 7.Blair A, Thomas TL. Leukemia among Nebraska farmers: a death certificate study. Am J Epidemiol. 1979;110(3):264-73.
- 8.Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, Steen WC, Samanic C, Dosemeci M, Alavanja MC. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. Epidemiology. 2002;13(1):94-9.
- 9.Blair A, Sandler D, Thomas K, Hoppin JA, Kamel F, Coble J, Lee WJ, Rusiecki J, Knott C, Dosemeci M, Lynch CF, Lubin J, Alavanja M. Disease and injury among participants in the Agricultural Health Study. J Agric Saf Health. 2005;11(2):141-50.

10. Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2005;113(3):285-9.
11. Bonner MR, Alavanja MC. The agricultural health study biomarker workshop on cancer etiology. *J Biochem Mol Toxicol.* 2005;19(3):169-71.
12. Coble J, Hoppin JA, Engel L, Elci OC, Dosemeci M, Lynch CF, Alavanja M. Prevalence of exposure to solvents, metals, grain dust, and other hazards among farmers in the Agricultural Health Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002;12(6):418-26.
13. Coble J, Arbuckle T, Lee WJ, Alavanja M, Dosemeci M. The validation of a pesticide exposure algorithm using biological monitoring results. *J Occup Environ Hyg.* 2005;2(3):194-201.
14. De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2005;113(1):49-54.
15. Dosemeci M, Alavanja MC, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, Lubin JH, Hoppin JA, Sandler DP, Blair A. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2002;46:245-60.
16. Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(2):121-35.
17. Hoppin JA, Yucel F, Dosemeci M, Sandler DP. Accuracy of self-reported pesticide use duration information from licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002;12(5):313-8.
18. Hou L, Lee WJ, Rusiecki JA, Hoppin JA, Blair A., Bonner MR, Lubin JH, Samanic C, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MCR. Cancer incidence, pendimethalin exposure among pesticide applicators: A report from the Agricultural Health Study. *Epidemiology.* in print.
19. IARC. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 16-23 October 1990. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1991;53:5-586.
20. Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004a;159(4):373-80.
21. Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004b;94:1781-9
22. Lee WJ, Lijinsky W, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD, Ward MH. Agricultural pesticide use and adenocarcinomas of the stomach and oesophagus. *Occup Environ Med.* 2004c;61(9):743-9.
23. Lee WJ, Cantor KP, Berzofsky JA, Zahm SH, Blair A. Non-Hodgkin's lymphoma among

asthmatics exposed to pesticides. *Int J Cancer*. 2004d;111(2):298-302.

24.Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross A, Alavanja MCR. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. 2005a;submitted

25.Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Author reply: "Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the agricultural health study". *Am J Epidemiol*. 2005b;161(1):102-3

26.Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger DD, Lijinsky W, Ward MH. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med*. 2005c;in print.

27.Lee WJ, Purdue M, Stewart P, Schenk M, De Roos AJ, Cerhan JR, Severson RK, Cozen W, Hartge P, Blair A. Occupational exposure to pesticides, asthma history, and the risk of non-Hodgkin lymphoma. 2005d;submitted

28.Lee WJ, Baccarelli A, Tretiakova M, Gorbanev S, Lomtev A, Klimkina I, Tchibissov V, Averkina O, Dosemeci M. Pesticide use and lung cancer mortality in Leningrad province in Russia. *Env Int*, 2005e; accepted

29.Poole C, Cullen M, Irons R, Acquavella J. Re: "Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the agricultural health study". *Am J Epidemiol*. 2005;161(1):101-2

30.Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(18):1375-82.

31.Zahm SH, Ward MH, Blair A. Pesticides and cancer. *Occup Med*. 1997;12(2):269-89.