

# 농약 폭로 농민들의 면역독성에 관한 연구

이원진, 임채승<sup>1)</sup>, 이진세, 장성훈

건국대학교 의과대학 예방의학교실, 고려대학교 의과대학 임상병리학교실<sup>1)</sup>

## Immunotoxicity among Farmers Exposed to Pesticides

Wonjin Lee, Chae-Sung Lim<sup>1)</sup>, Kun-Sei Lee, Soung-Hoon Chang

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Konkuk University  
Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University<sup>1)</sup>

**Objective :** This paper examines the possible toxicity to immune system in farmers chronically exposed to pesticides.

**Methods :** We compared 43 male farmers exposed to pesticides with 29 male residents who had neither past nor current pesticides exposure. The selected variables for studying immunotoxicity were WBC, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, IgG, IgA, IgM, and IL-2. As part of the baseline questionnaires for the immunotoxicity, subjects were asked about kinds of farming, pesticides exposure and medical history.

**Results :** None of the variables for studying immunotoxicity showed statistically significant difference between the two groups. Although the results were not statistically significant, CD4 and the CD4/CD8 ratio decreased and CD8 increased. These effects showed a dose response change with exposure level. In the exposed group, the values of CD3, CD4, CD4/CD8 and CD19

decreased and those of the CD8 and CD56 increased compared to the non-exposed group. Also there was higher prevalence of self-reported disease in the exposed group compared to the non-exposed group.

**Conclusions :** Although statistically significant differences in indices of immunotoxicity in farmers exposed to pesticides were not shown, the results suggest that pesticides may decrease immune function. More advanced test methods for immunotoxicity need to be developed and tested in larger population to detect immunotoxic effects of pesticides.

*Korean J Prev Med 1999;32(3):347-354*

**Key Words:** Immunologic effects, Pesticide, Farmer

## 서 론

농부들은 농약을 비롯한 각종 유해 화학물질 및 가스, 병원체 그리고 자외선 등 많은 유해인자에 폭로된 상태에서 근무하고 있으나(Zenz 등, 1994) 농민들에 대한 의학적 접근은 적었다. 특히 농약은 다른 어떤 유해인자들보다도 농민들의 건강을 가장 위협하는 물질로서 장기간 노출시 백혈병, 다발성 골수종, 임프종, 위암, 연부조직육종, 방광암, 폐암, 유방암 등이 발생될 수 있다고 보고되고 있다(LaDou, 1997). 더구나 농약 폭로자는 세계에서 가장 많은 직업군으로서 인식되고 있으며(Davis 등, 1992), 우리나라에서는 농업종사자들의 12.3% - 28.3%가 농약중독을

경험하고 있는 것으로 보고되고 있다(임현술, 1982; 차민영 등, 1984; 보건사회부, 1990; 전남의대, 1993). 또한 농민들은 농부중 및 일반 질환 유병률이 도시민보다 높은 것으로 알려져 있다(전남의대, 1993). 이처럼 국내에서 농약의 급성피해는 이미 잘 알려져 있으며, 이를 줄이기 위한 노력은 꾸준히 진행되고 있으나 농약 폭로에 의한 만성적 건강장해에 대해서는 농약사용과 사망률과의 연구(오희철 등, 1991) 등이 이루어졌을 뿐이다.

그러나 농약의 급성피해는 주로 일시적인 증상을 나타내다가 소실되는데 반해, 농약의 만성적인 영향은 위에서 언급한 비가역적인 질환을 초래한다고 보고되고 있어 그 중요성을 간과할 수 없다. 지금까지

지 알려진 농약의 인체에 미치는 만성피해에는 암, 면역독성, 태독성, 신경독성 등이 있다. 이중에서 암의 경우 상대적으로 많은 연구가 이루어졌으며, 이들 연구들에 의하면 농약 폭로정도와 백혈병, 다발성 골수종, 임프종과 유의한 관계가 있는 것으로 보고되었다(Blair와 Thomas, 1979; Burmeister 등, 1982; Milham, 1982; Cantor와 Blair, 1984; Wigle 등, 1990; Ibrahim 등, 1991). 농약 중 특히 암과 관련성이 높은 것으로 알려진 농약은 phenoxy계 제초제로서 위암, 연부조직육종, 임프종, 대장암과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려지고 있으며(Axelsson과 Sundell, 1974), 그외에도 비소계통의 제초제와 폐암과의 관계(Barthel, 1981; Blair 등, 1983), 유기염소계통의 제초제와 조혈기관계암 또는 재생불량성 빈혈과의 관계가 유의하다고 보고되었다. 최근

접수 : 1999년 4월 7일, 채택 : 1999년 6월 21일

이 논문은 1999년도 건국대학교 학술연구비지원에 의한 논문임

교신저자 : 이원진 건국대학교 의과대학 예방의학교실 (전화 : 0441-840-3788, 팩스 : 0441-851-9329, e-mail : wonjin.lee@kku.edu)

에는 phenoxy계 제초제와 비호즈킨 림프종의 관련성(Cantor, 1982; Zahm과 Blair, 1993), 유기염소제와 유방암과의 관련성(Falck 등, 1992)이 많이 보고되고 있다. 뿐만 아니라 Viel과 Challier(1995)은 농약이 방광암으로 인한 사망률을 높인다고 주장하였다. 이러한 농약의 발암 기전은 아직 충분히 밝혀진 것은 아니지만 면역기능의 손상(Exon 등, 1987), 간효소의 유도(Parkinson, 1980) 등이 거론되고 있다. 이중에서도 특히 농약의 면역억제 기전을 통한 암과의 관련성은 많은 관심하에 아직까지 논란의 대상이 되고 있다(Vial 등, 1995). Cantor(1982)는 미국 농촌지역에서 비호즈킨 림프종의 발생이 증가된 현상에는 농약폭로로 인한 면역억제 기전이 관련되어 있다고 설명하였으며, Weisenburger(1993)의 연구에서도 림프종이 농약에 폭로된 농부들에게서 더 많이 관찰되었다. 그러나 Maroni와 Fait(1993)의 연구에 의하면 농약폭로자와 비폭로 근로자간에 암으로 인한 사망률에 차이가 없었다. 한편 Descotes와 Vial(1994)은 농부들에게 비례사망이 높은 림프종의 발병기전으로서 Epstein-Barr virus와 더불어 농약으로 인한 면역억제 기전을 제안한 바 있다.

따라서 본 조사에서는 장기간 농약에 폭로된 농부들을 대상으로 농약에 폭로된 농민과 비폭로 농촌지역 남성을 대상으로 면역기능 상태를 평가하고자 하였다. 이를 위해 1) 자세한 면접조사를 통해 농약폭로군을 선정하였고 2) 면역독성의 지표로서 혈청 중 IgG, IgA, IgM 농도와 CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 및 Interleukin-2 (IL-2) 등을 측정하였다. 3) 또한 질병력에 대한 면접조사를 통해 실제로 면역기능 저하로 질병에 많이 이환되었는지를 함께 파악함으로써, 농약 폭로에 의한 면역기능을 총체적으로 평가하여 농약폭로가 증가함에 따라 혈청 중 IgG, IgA, IgM 농도와 CD3, CD4, CD19, CD56 세포 및 CD4/CD8 비율이 감소되는지, CD8 세포가 증가되는지, 그리고 감염성 질환 등 면역기능 저하로 인한 질병이환이 많이 경험되었는지의 여부로서 농약이 농부들에

게 면역독성을 나타낼 것이라는 가설을 검증하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 및 기간

우선 폭로군으로서는 농업을 전업으로 하고 있는 농촌주민 중 실제로 농약을 10년 이상 살포하고 있는 주민을 선정하였다. 비폭로군으로는 농사를 짓지 않고 농약을 살포하지 않으면서, 폭로군과 같은 지역에 살고 있는 지역주민을 선정하였다. 연구대상자들은 모두 남성이었으며 설문조사를 통해 면역지표에 영향을 줄 수 있는 장기 약복용자를 제외한 폭로군 43명과 비폭로군 29명을 최종 연구대상으로 선정하였다. 연구기간은 1998년 6월부터 1998년 10월까지 시행하였다.

### 2. 연구 내용 및 방법

#### 1) 면접 설문 조사

면접조사 항목에는 연령, 흡연력, 음주력, 약 복용력, 재배면적, 작물종류, 농약 살포년수, 농약 살포횟수, 농약 살포시간, 농약 중독관련 증상경험 유무, 과거 및 현 질병력 등을 포함시켰다.

#### 2) 혈액채취

조사 대상자 72명에서 혈액 10 ml를 채혈하여 EDTA 채혈관과 plain 채혈관에 각각 5 ml씩 나누었다. Plain 채혈관에 채취한 혈액은 즉시 3000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리한후 immunoglobulin 측정을 위해 -70℃의 냉동고에 검사직전까지 보관하였다. EDTA 채혈관의 혈액은 CBC, 백혈구 백분율 검사를 위해 잘 혼합한 후 4℃의 냉장고에 검사직전까지 보관하였다. CBC, 백혈구 백분율 검사, T cell subset 등의 검사는 혈액 채취로부터 24시간 이내에 실시하였고 혈청 중 immunoglobulin 농도는 1주 이내에 실시하였다.

#### 3) 혈액내 면역독성의 생물학적 지표 분석

##### (1) 혈청 중 IgG, IgA, IgM 농도 측정

혈청 중 immunoglobulin의 농도 측정(Wall과 Kuehl, 1988)은 ① 우선 냉동 보

관된 혈청 1 ml를 검사전 꺼내어 완전히 녹였다. ② 혈청 100  $\mu$ l를 취하여 Array 360(Beckmann, USA) 면역 분석장비에 미리 배양시킨 후 immunoglobulin에 대한 항 혈청(Beckmann, USA)을 동량 가한후 ③ 기기내에 내장된 nephelometry를 이용하여 빛의 산란도를 측정하였다. ④ 각 농도별 대조군에 의해 작성된 그래프에 대입하여 빛의 산란도에 따른 농도를 Array 360(Beckmann, USA)기기내 내장된 software program을 이용하여 IgG, IgA, IgM 농도를 정량 분석하였다.

##### (2) lymphocyte 아형 분포 분석

림프구 세포의 아형 분석 순서는 ① EDTA 채혈관에 채혈된 혈액의 50  $\mu$ l를 취하여 ② lysing 용액(Becton Dickinson)에 1 ml를 가하여 20분간 방치하여 적혈구를 용혈시켰다. ③ 남은 백혈구를 phosphate buffered 용액으로 깨끗이 씻어낸 후 ④ 형광 염색액인 FITC나 PE가 표지된 CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 단클론성 항체를 가하여 실온에서 20분간 반응을 시켰다. ⑤ 다시 백혈구를 phosphate buffered 용액으로 깨끗이 씻어낸 후 1 ml가 되게 맞춘 후 ⑥ Facscan flow cytometry(Becton Dickinson, USA)를 이용하여 CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 림프구 표지자를 Simulset program으로 측정하였다(Saunders 등, 1988).

##### (3) Interleukin-2의 분석

T helper 세포 등에서 만들어져 분비되는 IL-2는 ELISA(Endogen, USA) 방법으로 분석하였다(Gray, 1984). ① 각 well에 50  $\mu$ l의 시료와 표준용액을 넣고 실온에서 1시간 배양하였다. ② 총 3회를 washing buffer로 세척을 실시한 후 biotinylate antibody reagent를 50  $\mu$ l 가한 후 실온에서 2시간 배양하였다. ③ 다시 3회를 washing buffer로 세척한 후 streptavidine HRP 용액을 100  $\mu$ l 가한 후 실온에서 30분 배양하였다. ④ 다시 3회를 washing buffer로 세척 후 TMB substrate 용액 100  $\mu$ l를 가한 후 암소에서 30분간 실온에 배양하였다. ⑤ 정지액을 100  $\mu$ l 가한 후 450 nm에서 흡광도를

측정한 뒤 검사치의 농도를 계산하였다. 이러한 모든 혈액학적 검사들은 표준화된 임상병리 검사실에서 실시되었다.

4) 연구 결과의 분석

농약 폭로 정도에 따른 각 지표들을 비교하기 위해서 고평로군과 저폭로군으로 구분하였으며, 이때 각 곡물 종류의 면적에 상대적 위험인자를 곱해서 그 값이 4,000 이상을 고평로군, 그 미만을 저폭로군으로 나누었다. 이것은 재배면적이 많을수록 농약 사용량이 많아지기 때문이며, 작물종류당 농약 살포 횟수가 다르기 때문이다. 상대적 위험인자는 농약을 살포하는 사람들로부터 각 작물별 농약 살포회수 및 작업시 위험도를 자문받은 뒤 논농사를 1이라고 기준하였을 때 밭농사, 고추농사, 과수원, 담배농사는 2군에, 비

닐하우스 농사는 3군으로 개략 분류하였다. 자료의 분석은 SPSS 통계 프로그램 (version 7.5)를 사용하여 폭로군과 비폭로군간의 각 특성에 대한 기술통계를 실시하였고 각 군간 비교에는 t-test 및 ANOVA 검정을 이용하였다. 이때 모든 통계적 검정은 5% 유의수준에서 판정하였다.

결 과

1. 조사대상자들의 일반적 특성

폭로군의 연령은 평균 60세로서 비폭로군의 57세보다 약간 높았으나 유의한 차이는 아니었다. Pack-year로 환산한 흡연도와 지난 1년간의 음주량도 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 폭

로군은 전원 농부였으며 비폭로군은 면사무소 직원, 상점주인, 막노동, 무직 등으로 구성되었다(표 1).

2. 농약폭로군의 농사형태

농약 폭로군 43명중 35명은 약 2,500평의 벼농사를 짓고 있었고, 25명은 야채를 주로 재배하는 2,000평의 밭농사를, 20명은 약 715평의 고추농사를, 7명은 사과를 주로 하는 과수농사를, 2명은 담배농사를, 3명은 상추와 시금치를 재배하는 비닐하우스를 경작하고 있었다(표 2).

3. 폭로군에서의 농약사용 실태

살충제로서는 fenitrothion, endosulfan 등의 유기인제를 가장 많이 사용하고 있었으며, 연간 살충제 평균 살포횟수는 약 14회 그리고 살충제를 살포하는데 소요되는 하루평균 살포시간은 약 3.84시간이었다. 제초제로서는 파라콰트가 가장 많이 사용되고 있었다. 이들은 또한 연간 살포횟수는 평균 10.5회 였으며, 1회 살포 평균시간은 약 4.30시간이었다. 살균제로는 mancozeb, isoprothiolane 등의 유기유황제가 가장 많이 사용되고 있었으며 이들은 연간 평균 11.5회, 1일 살포 평균시간은 3.98시간이었다. 그리고 폭로군이 농약을 살포한 평균 기간은 33.4년이었으며 지금까지 농약을 살포하면서 농약중독 증상을 경험한 적이 있다고 호소한 경우가 43명중 34명으로 약 80%를 차지하였고, 이들은 지금까지 평균 약 6회의 중독 회수를 경험한 것으로 나타났다(표 3).

4. 조사대상자들의 질병력 비교

면접조사를 통해 얻는 과거 및 현질병력을 군간 비교한 결과 위염, 담낭염, 신장염, 관절염, 고혈압 등을 비롯한 일부 질병력이 폭로군에서 많았다. 감기는 지난 1년간의 유병상태를 비교하였으며, 연간 유병 횟수는 각각 3.28회, 3.25회로 거의 비슷했지만 유병 경험이 있는 사람의 비율은 폭로군에서 76.7%로서 비폭로군의 65.5%보다 많았다(표 4).

Table 1. Description of subjects included in the study

Characteristics	Exposed group(N=43)	Non-exposed group(N=29)
Age (years)	60.64±8.90 (40.07-77.01)	57.40±8.33 (43.01-76.04)
Smoking (pack-year)*	10000.15±9625.76 (0-45625)	10478.02±10557.69 (0-43800)
Alcohol drinking (g/day)	17.43±20.06 (0-95.43)	12.15±17.65 (0-70.29)
Occupation (Number)	Farmer (43)	Clerical worker (10),shopkeeper (8) handyman (6), jobless (5)

Values are arithmetic mean ±SD (Range).

\* pack-year = ((Number of cigarettes/day) × 365/20) × (total duration of smoking).

Table 2. Type and area of farms in the exposed group

Crop area	Mean±SD (Range) (Unit: Pyong)
Rice field (N=35)	2492.1±1717.5 (700 - 8000)
Dry field (N=25)	2424.0±1924.9 (500 - 10000)
Pepper (N=20)	715.8±506.2 (200 - 2000)
Orchard (N=7)	2187.1±1538.7 (10 - 4000)
Tobacco (N=2)	3000.0±0.0 (3000)
Greenhouse (N=3)	816.7±663.9 (50 - 1200)

Values are arithmetic mean ±SD (Range).

Table 3. Characteristics of pesticides use and experience of poisoning symptom in the exposed group

Type	Most commonly used pesticides	Spraying days/year	Spraying hours/day
Insecticides	Fenitrothion, endosulfan	13.86±11.55	3.84±2.09
Herbicides	Paraquat, butachlor	10.54±11.69	4.30±2.72
Fungicides	Mancozeb, isoprothiolane	11.54±10.89	3.98±2.54
Average years of pesticides spraying (year)		33.4±13.9 (5 - 58)	
Person experienced pesticide poisoning symptoms		34/43 (79.07%)	
Average frequency of pesticide poisoning symptoms		5.86±7.30	

Values are arithmetic mean ±SD.

**Table 4.** Past & current medical history in the exposed group and the non-exposed group

Diseases	Exposed group (N=43)	Non-exposed group (N=29)
Pneumonia	1 (2.3)	0 (0.0)
Pul. tuberculosis	1 (2.3)	1 (3.4)
Gastric ulcer, Gastritis	9 (20.9)	2 (6.9)
Gallstone, Cholecystitis	1 (2.3)	0 (0.0)
Nephritis	1 (2.3)	0 (0.0)
Hypertension	4 (9.3)	0 (0.0)
Diabetes	0 (0.0)	2 (6.9)
Hemorrhoids	2 (4.7)	0 (0.0)
Arthritis	2 (4.7)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (2.3)	0 (0.0)
Common Cold	33 (76.7)	19 (65.5)
Frequency of common cold*	3.28±3.61	3.25±2.25

Values are frequencies(%).

\*Average frequency of common cold for last one year.

**Table 5.** Complete blood count with differentiation in the exposed group and the non-exposed group

Variables	Exposed group (N=43)	Non-exposed group (N=29)
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.52±1.90 (2.00-11.70)	5.53±1.91 (2.30-9.30)
Lymphocyte (%)	44.41±13.52 (9.60-77.60)	45.22±17.85 (20.30-86.60)
Neutrophil (%)	43.14±16.67 (13.30-88.20)	42.47±19.52 (3.30-70.60)
Monocyte (%)	5.42±3.93 (0.30-17.30)	5.81±4.35 (0.20-15.50)
Eosinophil (%)	5.90±8.19 (0.30-51.60)	5.46±4.84 (0.80-17.90)
Basophil (%)	1.13±0.85 (0.00-4.00)	1.04±0.70 (0.00-2.50)
Hemoglobin (g/dl)	13.75±1.12 (8.60-15.00)	14.12±1.24 (9.90-16.40)
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	209.53±51.18 (110.00-398.00)	208.62±53.04 (74.00-345.00)

Values are arithmetic mean±SD (Range).

**Table 6.** Lymphocyte subsets in the exposed group and the non-exposed group

Variables	Exposed group (N=43)	Non-exposed group (N=29)
CD3 (%)	56.65±13.43 (32.00-81.00)	62.03±10.15 (44.00-83.00)
CD4 (%)	35.98±8.34 (20.00-59.00)	39.45±9.27 (23.00-61.00)
CD8 (%)	35.05±7.96 (20.00-49.00)	34.72±7.59 (20.00-52.00)
CD4/CD8 ratio	1.10±0.46 (0.46-2.95)	1.23±0.54 (0.65-2.90)
CD19 (%)	10.88±4.92 (2.00-25.00)	11.97±4.69 (5.00-23.00)
CD56 (%)	26.79±13.65 (5.00-59.00)	21.31±10.12 (4.00-40.00)

Values are arithmetic mean±SD (Range).

**Table 7.** Immunoglobulins and IL-2 in the exposed group and the non-exposed group

Variables	Exposed group (N=43)	Non-exposed group (N=29)
IgG (mg/dl)	1379.30±275.45 (886.00-1980.00)	1313.21±242.06 (801.00-1760.00)
IgM (mg/dl)	292.53±120.29 (52.60-570.00)	282.68±104.69 (133.00-502.00)
IgA (mg/dl)	202.45±73.42 (99.20-409.00)	200.61±73.73 (109.00-398.00)
IL-2 (pg/ml)	60.38±29.23 (12.20-188.78)	59.29±15.79 (29.86-85.78)

Values are arithmetic mean±SD (Range).

### 5. 폭로군과 비폭로군간의 CBC 및 백혈구 백분율 비교

조사대상자들의 혈액학적 검사로서 총 백혈구 수치 및 백분율 그리고 헤모글로빈, 혈소판 등 일반적인 CBC 검사에서 군간 유의한 차이를 보인 항목은 없었다 (표 5).

### 6. 폭로군과 비폭로군간의 lymphocyte subset 비교

두 군간 lymphocyte 아형 분포 분석 결과 CD3, CD4값은 폭로군에서 각각 56.6, 36.0%로서 비폭로군의 62.0, 39.5%보다 적었으나 유의한 차이는 없었다. CD4/CD8지표는 폭로군에서 1.1로 비폭로군의 1.2보다 적었으며, CD19는 폭로군에서 10.9, 비폭로군에서 12.0로 감소되었다. 그리고 CD56은 폭로군에서 26.8%로서 비폭로군의 21.3%보다 증가되었다(표 6).

### 7. 폭로군과 비폭로군간의 immunoglobulin과 IL-2의 비교

혈청중 IgG은 폭로군에서 1,379 mg/dl으로 비폭로군의 1,313 mg/dl와 유의한 차이가 없었으며, IgM도 폭로군에서 292 mg/dl, 비폭로군에서 282 mg/dl, IgA는 폭로군에서 202 mg/dl, 비폭로군에서 200 mg/dl로 군간 유의한 차이를 보여주지 못했다. IL-2도 폭로군에서 60.38 pg/ml, 비폭로군에서 59.29 pg/ml로서 두 군간 거의 비슷한 결과를 나타내었다.

### 8. 상대적 고평로군과 저폭로군간의 혈중 면역지표들의 비교

표 8은 폭로군과 비폭로군간의 군간 특성이 다른 것이 검사 결과에 영향을 줄 수 있다고 생각되어, 폭로군을 폭로정도에 따라 나누어서 면역지표들을 비교한 결과이다. 그러나 상대적 고평로군 24명과 상대적 저폭로군 19명간의 유의한 차이를 보인 혈중지표는 찾을 수 없었다.

### 9. 각 폭로군과 비폭로군간의

**Table 8.** Immunologic biomarkers in the exposed group by exposure grade

Variables	High exposed group* (N=24)	Low exposed group** (N=19)
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.90±2.03 (2.00-11.70)	5.04±1.64 (2.40-9.80)
CD3 (%)	57.83±12.57 (38.00-81.00)	55.16±14.66 (32.00-81.00)
CD4 (%)	35.83± 6.00 (23.00-50.00)	36.11±10.79 (20.00-59.00)
CD8 (%)	35.17± 8.06 (20.00-49.00)	34.89± 8.04 (20.00-46.00)
CD4/CD8 ratio	1.08± 0.34 (0.57-1.95)	1.13±0.59 (0.46-2.95)
CD19 (%)	11.58±5.22 (5.00-25.00)	10.00±4.50 (2.00-21.00)
CD56 (%)	25.57±13.60 (7.00-49.00)	28.26±13.92 (5.00-59.00)
IgG (mg/dl)	1365.67±265.04 (975.00-1860.00)	1396.53±294.47 (886.00-1980.00)
IgM (mg/dl)	280.05±123.58 (84.20-570.00)	308.29±117.38 (52.60-540.00)
IgA (mg/dl)	192.88±55.82 (99.20-305.00)	214.53±91.22 (112.00-409.00)
IL-2 (pg/ml)	62.84±22.36 (35.74-132.86)	57.27±36.56 (12.20-188.78)

Level of the exposed group was divided by crop type and area.

Values are arithmetic mean±SD (Range).

\*High exposed group: 4,000 ≥ 1 × rice field + 2 × (dry field + pepper + orchard + tobacco) + 3 × greenhouse.

\*\*Low exposed group: 4,000 < 1 × rice field + 2 × (dry field + pepper + orchard + tobacco) + 3 × greenhouse.

**Table 9.** CD4, CD8 and CD4/CD8 ratio by exposure grade

Variables	High exposed group* (N=24)	Low exposed group** (N=19)	Non exposed group (N=29)
CD4 (%)	35.83±6.00	36.11±10.79	39.45±9.27
CD8 (%)	35.17±8.06	34.89±8.04	34.72±7.59
CD4/CD8 ratio	1.08±0.34	1.13±0.59	1.23±0.54

Level of the exposed group was divided by crop type and area.

Values are arithmetic mean±SD.

\*High exposed group: 4,000 ≥ 1 × rice field + 2 × (dry field + pepper + orchard + tobacco) + 3 × greenhouse.

\*\*Low exposed group: 4,000 < 1 × rice field + 2 × (dry field + pepper + orchard + tobacco) + 3 × greenhouse.

### CD4, CD8, 그리고 CD4/CD8 비교

위의 혈중 면역지표들중 CD4, CD8, CD4/CD8 ratio 값들을 각 군별 비교하면 비록 유의한 차이는 아니지만 폭로정도에 따라 CD8은 일관되게 증가되었고 CD4, CD4/CD8 비는 일관되게 감소되는 경향을 발견할 수 있었다(표 9).

### 고 찰

본 조사는 농약 폭로가 농민들에게 면역독성을 나타내는지 알아보기 위하여, 농약 폭로군과 비폭로군을 대상으로 혈중 면역지표들과 과거 및 현재의 질병력을 비교분석하였다. 조사결과 폭로군과 비폭로군간에 유의한 차이를 보인 혈액학적 검사결과로는 없었으나 농약에 고폭로될 수록 CD4와 CD4/CD8 값이 일관되게 감소하였고, CD8의 값은 일관되게 증가하였다. 또한 일부 질환의 병력이 폭로군에서

많은 것 등이 관찰되었다. 이상의 결과를 고려할 때 농약 폭로가 본 조사대상자들의 면역기능에 영향을 주었을 것으로 추정되나, 본 조사에서 분석된 혈중 면역지표들을 변화시킬 만큼 그 정도가 크지는 않다고 판단되었다.

농약의 면역독성에는 직접 면역억제(direct immunotoxicity) 작용, 과민반응(hypersensitivity), 자가항체 반응(autoimmunity)이 있으며, 이중에서 자가항체 반응은 주로 유기염소계 농약에 의한 것으로 보고되고 있으며(Vial 등, 1995), 과민반응은 만성적 신체영향을 평가하기에 적합하지 않아, 본 조사에서는 농약의 주된 면역독성인 면역억제 기전을 평가하고자 하였다. 이때 어떠한 항목을 혈중 면역지표로 선정하느냐는 각 기관마다 제안된 검사의 내용이 약간씩 다르게 되어있다. WHO에서 제시한 방법(1995)은 20가지 항목으로 구성되었으며, 주요 면역계 질환 및 이상상태를 모두 검사할

수 있게 구성되어 있다. 한편 미국 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)에서 제안한 immune test battery(Straight 등, 1995)는 8가지 항목으로 구성되었으며 주로 체액성, 세포성, 자가면역질환을 파악하는데 사용되고 있다. 그러나 농약을 비롯한 유해화학물질들은 주로 직접적인 면역억제 독성을 나타내므로(Descotes와 Vial, 1994), 본 조사에서는 이들 검사항목중 과민반응과 자가면역반응에 대한 검사항목을 제외하고, 직접 면역독성 검사에 현재 가장 많이 사용되고 있는 CBC, 백혈구 백분율, IgG, IgA, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, IL-2 등의 검사항목을 측정함으로써 면역독성을 평가하였다. CBC는 인구 집단에서 빈혈상태, 염증상태 등 영양지표를 포함한 일반적인 건강상태를 나타내는 가장 기본적인 검사로서 사용되고 있다(Allen과 Batjer, 1985). 그리고 백혈구의 백분율은 면역상태중 대상자의 세포성 면역이 어느 백혈구에 모아지는가를 알 수 있게 하며, 대상자의 백혈구 지표와 호중구나 호염구, 림프구 등의 비율은 기본적인 면역상태를 반영해주므로 백혈구수가 증가되어 있다 할지라도 어느 백혈구에 작용이 집중되는가를 알 수 있게 해준다(NCCLS, 1992). 그리고 면역검사 중 IgG, IgA, IgM의 검사항목은 체액성 면역을 대표하는 검사로 림프구중 B세포의 이상상태를 반영해주며(Wall과 Kuehl, 1988), CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 등의 림프구 표지자는 림프구의 세포성 면역의 상태를 숫자의 변화를 통해 반영하는 지표로서 사용된다. 이중 CD3는 T 세포의 상태를, CD4는 T helper 세포, CD8은 T suppressor 세포, CD19는 B 세포, CD56의 경우 NK 세포의 상태를 반영하는 것으로 보고되고 있다(Saunders 등, 1988).

조사결과 각 군간 백혈구 백분율, lymphocyte 아형 분포, 혈청중 immunoglobulin 농도 그리고 IL-2 농도 등 혈액학적 검사에서 군간 유의한 차이를 보인 항목은 없었다. 비록 이러한 결과들이 통계적으로 유의한 차이들은 아니었지만 폭로군

에서 CD3, CD4, CD4/CD8, CD19 값의 감소, CD56의 증가 등은 유해물질 폭로 시 다른 연구결과들에서도 관찰된 직접 면역억제 소견에 부합되는 결과들이었다. 농약의 면역억제에 관한 연구는 국내에는 아직 없으며 국외에서 일부 연구가 이루어지고 있다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 유기인제 농약에 관한 연구결과들을 살펴보면 일부 동물실험에서(Newcombe and Esa, 1992; Pruett, 1994) 소량 폭로시 면역반응이 증진되고 대량 폭로시에는 면역반응이 억제되는 것으로 보고되었다. 그리고 Hermanowicz과 Kossman 등(1984)은 유기인제 취급 근로자들에서 상기도 감염의 유병률이 증가되어 있는 것으로 보고하였다. 또한 Thrasher 등(1993)은 chlorpyrios라는 유기인제에 폭로된 집단이 대조군에 비해 CD4, CD5이 감소하고, CD26 세포는 증가됨을 보고한 바 있다. Vergova 등(1988)은 Mancozeb라는 농약에 직업적으로 폭로시 혈청중 IgG, IgE,  $\alpha$ -macroglobulin 농도가 증가됨을 보고하였으며, Colosio 등(1996)은 Mancozeb 생산 근로자를 대상으로한 연구에서 Mancozeb 폭로가 체액성 면역기능과 면역조절효과를 증가시킨다고 주장하였다. 본 조사에서도 비록 유의하지는 않지만 CD4가 감소되었고, IgG를 비롯하여 IgM, IgA 등이 비폭로군보다 증가된 소견을 보여 위 결과들과 일치되었다. Carbamate계 농약에 대한 연구로는 Fiore 등(1986)이 aldicarb에 오염된 지하수를 장기간 복용한 여성에 대한 역학적 연구에서 비폭로 여성보다 CD8의 증가, CD4/CD8 비의 감소를 보고하였다. 그러나 그들은 폭로 여성들에서 감염성 질환의 유의한 차이를 발견하지 못했다. 한편 본 조사에서는 폭로군이 비폭로군과 비교해서 보다 많은 질환에 이환된 것을 볼 때 농약 폭로로 인한 면역저하를 암시할 수 있다고 생각되었으나, 이것은 보다 많은 대상자들의 질병력 분석을 통해 추후 확인할 수 있을 것으로 판단되었다. 한편 이러한 결과는 본 조사대상자들에 대한 건강근로자 효과가 크지 않다는 것을 보여 주는 것이라 생각되었다. 제초제에 대

한 연구로는 atrazine, ordram, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid에 폭로시 면역기능에 유의한 변화가 없었다는 실험실적 보고(Descotes, 1988; Flaherty 등, 1992; Fournier 등, 1992)가 있으며, 사람을 대상으로 한 연구로서 Wolfe 등(1990)이 베트남전에서 제초제 살포를 담당했던 377명의 공군들을 대상으로 면역검사를 조사한 결과 총 림프구수, T cell subset, CD4/CD8 비 등 면역지표와 질병상태가 대조군과 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.

각 연구마다의 이러한 상이함에는 조사대상군의 특성과 폭로 형태가 다른 점과 면역지표 평가의 가변성이 작용하였을 것으로 생각된다. 한편 본 조사 결과의 모든 혈청학적 검사들은 폭로군, 비폭로군 모두 정상범위에 속하는 수준이었다. 그러나 CD4, CD8, CD4/CD8 값의 일관된 변화는, 차이는 적지만 미세하게나마 폭로에 따른 직접 면역억제의 가능성을 시사해준다고 할 수 있다. 또한 이러한 결과는 CD4, CD8 지표가 다른 면역학적 지표들보다도 매우 유용하게 활용될 수 있다는 것을 확인시켜 주었다.

본 연구의 제한점은 첫째로 농약 폭로 정도를 정량화하지 못했다는 것이다. 본 조사에서 고평로군 및 저폭로군을 분류하였으나 이것은 외국에서 사용된 농약폭로 평가방식들(Miligi 등, 1993; Larsen 등, 1998)을 참고해 농사종류와 재배면적 등을 기준으로 사용한 것이다. 그러나 각 연구자마다 평가방식이 달라 일관된 기준을 적용하기 어려웠다. 또한 각 나라마다 농사형태와 농법이 달라 직접 적용하기엔 곤란한 점이 있어, 향후 우리나라 실정에 맞는 농약폭로 평가방법들이 개발되어야 할 숙제로 판단된다. 둘째로는 면역독성 평가에 관한 것이다. 본 조사에서 면역독성을 나타내는 지표들을 여러 항목에 걸쳐 분석하였지만 미세한 영향을 검출하기에는 충분하지 못하였다. 따라서 향후 IgG의 isotype들, complement fraction, 여러 cytokine 등의 검사항목들을 추가, 개발하면 보다 총괄적인 면역기능을 평가

할 수 있을 것으로 판단된다.

## 결론

본 연구는 농약에 직업적으로 폭로되고 있는 농부들의 면역상태를 평가하고자 10년 이상 농약을 살포한 경험이 있는 남성 농민 43명과 비폭로 남성 29명을 대상으로, 1998년 6월부터 1998년 10월에 걸쳐 실시하였다. 연구내용으로는 면역상태를 반영해 주는 혈액학적 지표로서 CBC, 백혈구 백분률, IgG, IgA, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 및 IL-2 등의 검사항목과 질병력에 대한 조사를 실시하였다. 조사결과 폭로군과 비폭로군간의 연령, 음주, 흡연 등 일반적 특성에 유의한 차이가 없었다. 폭로군은 논, 밭, 고추농사를 주로 경작하고 있었으며 유기인제 살충제와 파라쿼트 제초제를 가장 많이 사용하고 있었다. 폭로군과 비폭로군간의 혈액검사 비교에서 군간 유의한 차이를 보인 면역학적 지표는 발견할 수 없었다. 그러나 농약에 고평로될수록 CD4와 CD4/CD8의 값이 일관되게 감소하였고, CD8의 값은 일관되게 증가하여 폭로에 따른 직접 면역억제의 가능성을 시사해 주었다. 한편 조사에서 분석된 혈중 면역지표들이 통계적으로 유의한 차이를 보일 정도로 면역기능의 억제는 크지 않았다. 따라서 이러한 작은 면역학적 차이를 검출하기 위해서는 농약 폭로의 순위를 계량화시킬 수 있는 방안을 개발해야 하며 정밀도가 높은 면역 검사항목들을 보다 많은 대상자에게 적용시켜야 할 것으로 판단되었다.

## 참고문헌

- 보건사회부. 농약사용으로 인한 농촌주민들의 인체중독실태. 1990.
- 오희철, 남정모, 이선희. 농약사용과 사망률과의 관계에 대한 코호트연구. 예방의학회지 1991;24(3):390-399
- 임현술. 일부 농촌지역에서의 농약에 의한 인체의 피해상황에 관한 조사연구. 예방의학회지 1982;15(1):205-211
- 전남의대 예방의학교실. 전라남도 농촌지역의 농부중 실태에 관한 조사연구보고서.

- 1993.
- 차민영, 차형훈, 염용태. 농약의 사용과정과 중독에 관한 사회의학적 고찰. 농촌의학 회지 1984;9(1):18-26
- Allen JK, Batjer JD. Evaluation of an automated method for leukocyte differential counts based on electronic volume analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:534-539
- Axelsson O, Sundell L. Herbicide exposure, mortality and tumor incidence. An epidemiological investigation on Swedish railroad workers. *Work Environ Health* 1974; 11:21-28
- Barthel E. Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. *J Toxicol Environ Health* 1981;8:1027-1040
- Blair A, Thomas TL. Leukemia among Nebraska farmers: A death certificate study. *Am J Epidemiol* 1979;110 :264-273
- Blair A, Grauman DJ, Lubin JH, Fraumendi JF. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:31-37
- Burmeister LF, Van Lier SF, Isacson P. Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol* 1982;115 :720-728
- Cantor KP. Farming and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study. *Int J Cancer* 1982;29:239-247
- Cantor KP, Blair A. Farming and mortality from multiple myeloma: A case-control study with the use of death certificates. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:251-255
- Cosio C, Bacellini W, Maroni M, Alcini D, Bersani M, Cavallo D, Galli A, Meroni P, Pastorelli R, Rizzardi GP, Soleo L, Foa V. Immunomodulatory effects of Occupational exposure to mancozeb. *Arch Environ Health* 1996;51(6):445-451
- Davis D, Blair A, Hoel D. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect* 1992; :33-44
- Descotes J. Immunotoxicity of pesticides. In *Immunotoxicology of drugs and chemicals*. Amsterdam: Elsevier ; 1988. p.337-363
- Descotes J, Vial T. Immunotoxic effects of xenobiotics in humans: A review of current evidence. *Toxicol In Vitro* 1994;8:963-966
- Exon JH, Lerkvliet NI, Talcott PA. Immunotoxicity of carcinogenic pesticides and related chemicals. *J Environ Sci Health*. Part C. *Environ Carcin Rev* 1987;C5:73-120
- Falck F Jr, Ricci A Jr, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992;47: 143-146
- Fiore MC, Anderson HA, Hong R, Golubjatnikov R, Seiser JE, Nordstrom D, Hanrahan L, Belluck D. Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. *Environ Res* 1986;41:633-645
- Flaherty DK, Winzenburger PA, Gross CJ, McGarity KL, Panyik M, Feng P. The effect of Lasso herbicide on human immune function as measured by in vitro assays. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14:955-979
- Fournier M, Friborg J, Girard D, Mansour S, Krzystyniak K. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine(AAtrax) in mice. *Toxicol Lett* 1992;60:263-274
- Gray PW, Aggarwal BB, Benton CV, Bringman TS, Henzel WJ, Jarrett JA, Leung DW, Moffat B, Svedersky LP. Cloning and expression of cDNA for human lymphotoxin, a lymphokine with tumour necrosis activity. *Nature* 1984;312(5996):721-724
- Hermanowicz A, Kossman S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* 1984 ;33:13-22
- Ibrahim MA, Bond GG, Burke TA, Cole P, Dost FN, Enterline PE, Gough M, Greenberg RS, Halperin WE, McConnell E, Munro IC, Swenberg JA, Zahm SH, Graham JD. Weight of the evidence on the human carcinogenicity of 2,4-D. *Environ Health Perspectives* 1991; 96:213-222
- LaDou J. Occupational and Environmental Medicine 2nd Edition. Appleton & Lange ; 1997. p.531-570
- Larsen SB, Joffe M, Bonde JP, ASCLEPIOS study group. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. *Occup Environ Med* 1998;55:278-283
- Maroni M, Fait A. Health effects in man from long-term exposure to Pesticides: A review of the 1975-1991 literature. Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd ; 1993.
- Milham S. Herbicides, occupation, and cancer. *Lancet* 1982;1:1464-1465
- Miligi L, Settini L, Masala G, Maiozzi P, Maltoni SA et al. Pesticides Exposure Assessment: A Crop Exposure Matrix. *Int J Epidemiology* 1993;22(6) suppl 2: s42-s45
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Romanovsky blood stains. 16(2). Villanova, PA:NCCLS 1992.
- Newcombe DS, Esa AH. Immunotoxicity of organophosphorus compounds. In: *Clinical Immunotoxicology*. New York: Raven Press ; 1992. p.349-363
- Parkinson A, Robertson L, Safe S. Polychlorinated biphenyls as inducers of hepatic microsomal enzymes: structure-activity rules. *Chem Biol Inter* 1980;30:271-285
- Pruett SB. Immunotoxicity of agrochemicals. An overview of currently available information. *Toxicol Ecotoxicol News* 1994; 1:49-54.
- Saunders ME, MW Makgoba, S Shaw. Human native and memory T cells. reinterpretation of helper-inducer and suppressor-inducer subsets. *Immunol Today* 1988;9:195-198
- Straight M, Amler RW, Vogt RF, Kipen HM. Biomarker testing for the assessment of populations exposed to hazardous chemicals. In *Method of Pesticide Exposure Assessment*. Plenum Press. New York ; 1995. p.165-175
- Thrasher JD, Madison R, Broughton A. Immunologic abnormalities in humans exposed to chlorpyrifos: preliminary observations. *Arch Environ Health* 1993; 48:89-93
- Vergova M, Jablonica A, Janota S. Occupational exposure to mancozeb in employees in the production of Novozir Mn 80. *Prakov Lak* 1988;40:425-430
- Vial T, Nicolas B, Descotes J. Clinical immunotoxicity of pesticides. *J Toxicol Environ Health* 1995;48 :215-229
- Viel JF, Challier B. Bladder cancer among French farmers: does exposure to pesticides in vineyards play a part? *Occup Environ Med* 1995;52:587-592
- Wall R, M Kuehl. Biosynthesis and regulation of immunoglobulins. *Ann Rev Immunol* 1988;1:393-422
- Weisenberger D.D. Human health effects of agricultural use. *Human Pathology* 1993; 24:571-576
- WHO Environmental Health Criteria Document. Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Chemical Exposure. 1995
- Wigle DT, Semenciw RM, Wilkins K, Riedel D, Ritter L, Morrison HI, Mao Y. Mortality study of Canadian male farm operators: Non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(7):575-582
- Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Rahe A, Silva J, Thomas WF, Grubbs WD, Lustik MB, Karrison TG, Roegner RH, Williams DE. Health status of Air Force Veterans

occupationally exposed to herbicides in Vietnam. 1. Physical health. *JAMA* 1990; 264:1824-1831

Zahm SH, Blair A. Pesticides and Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Research (suppl)* 1993;52:5485s-5488s

Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP Occupational Medicine 3rd Edition. Mosby 1994. p. 883-902