

- Special Article -

직업성 암의 최신 지견

동국대학교 일산병원 산업의학과

안 연 순

— Abstract —

Occupational Cancer Update

Yeon-Soon Ahn

Department of Occupational Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital

This article reviews newly available knowledge regarding occupational cancer based on an assessment of International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph program from 2006 to 2010.

The IARC reviewed the agents to evaluate the carcinogenicity in humans according to their priority. During the last five years, the IARC has reviewed many kinds of agents, including all of the Group 1 carcinogenic agents. Agents belonging to groups other than Group 1 were also reviewed. A few agents, such as shiftwork and firefighting, were reviewed for the first time after introducing the IARC Monograph Program. Most of the reassessed Group 1 agents were reaffirmed, showing that there was sufficient evidence to prove their carcinogenicity to human beings. However, some carcinogens were correlated to the new cancer site, since it was deemed that sufficient evidence was present. For example, larynx and ovary cancer deemed to have sufficient evidence of carcinogenicity relating to asbestos exposure, joining lung cancer and mesothelioma. Some agents, such as benzo(a)pyrene, ortho-toluidine, 1,3-butadiene, and others belonging to Group 2A were upgraded to Group 1 based on newly identified epidemiologic findings, along with sufficient animal and mechanistic evidence. Benzo(a)pyrene and benzidine-based dyes were classified as human carcinogens based on sufficient animal and pervasive mechanistic evidence.

This new data shows that not only chemical agents but also working conditions, such as stress and shiftwork were found to apply to human carcinogenicity. The IARC listed these agents in order to prioritize their review regarding their carcinogenicity to humans. There is a great need to study these newly emerging agents suspected to relate human carcinogenicity, and deem they are worthy of notice.

Key words: Occupational carcinogen, IARC classification, Asbestos, Shiftwork, Firefighter

서 론

직업성 암은 직업적으로 발암물질에 노출되거나 현재까지 확실한 발암물질을 확인하지는 못하였지만 특정 직업군이나 산업에서 증가하는 암으로 정의할 수 있다. 직업성

발암물질은 작업장에 존재하는 화학적, 물리적, 생물학적 유해인자로 이들 유해인자에 노출되는 근로자에서 암 발생 위험을 증가시키는 것을 의미한다. 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)는 발암인자(발암인자 및 발암인자군, 혼합물질,

노출상황)를 발암성의 증거에 따라 Group 1(carcinogenic to humans), 2A(probably carcinogenic to humans), 2B(possibly carcinogenic to humans), 3(not classifiable as to its carcinogenicity to humans), 4(probably not carcinogenic to humans) 등 5개 집단으로 분류하고 있는데, 발암성의 증거는 역학적 연구결과, 동물실험, 기전(변이원성, 유전자독성, 대사 등) 등에 근거하고 있다¹⁾. 벤조(a)파이렌²⁾, 산화에틸렌³⁾ 등 소수의 발암요인을 제외하고는 역학적 연구결과에서 충분한 증거가 없는 경우에 사람에서 발암성이 확실한 Group 1으로 분류되는 경우는 거의 없다.

2011년 6월 기준으로 국제암연구소는 사람에서 발암 가능성이 있는 인자(Group 2B) 이상으로 Group 1에 107건, Group 2A에 59건, Group 2B에 267건을 지정하고 있다⁴⁾. 2006년 이후 IARC는 88권부터 100권 B까지 16권의 모노그래프를 발간하였는데, 직업 및 비직업성 발암인자의 분명한 분류기준은 없지만 16권 중 8권에서 다른 내용은 주로 직업성 발암성 인자로 구분할 수 있다. 이 중에는 과거 검토하였던 인자를 재검토한 것도 있고, 새롭게 검토된 발암인자도 있는데 모노그래프 98권에서 다른 소방관, 교대근무 등은 IARC에서 새로 검토한 발암인자이다. 특히 2008년부터 2009년에는 Group 1 발암인자를 6개 분야로 대분류하고, 각각의 분류 인자에 대한 전문가 회의를 개최하여 Group 1 발암인자에 대한 전반적 검토를 하였다. Group 1 발암인자는 크게 약품(pharmaceuticals), 생물학적 인자(biological agents), 금속, 비소, 분진 및 섬유(metals, arsenic, dusts and fibers), 방사선(radiation), 생활방식 요인(lifestyle factors), 화학물질 및 관련 직업(chemical agents and related occupations) 등 6개 분야로 분류하여 검토하였다. 6개 분야에 대하여 Lancet oncology에 각각의 결과를 발표하였고, 2011년 100A(pharmaceuticals), 100B(biological agents) 모노그래프를 발간하였으며 현재 100C-100F를 준비 중에 있다⁵⁾.

가장 최근에는 2011년 5월 24일부터 31일까지 발암성을 검토하는 전문가 모임을 갖고 모노그래프 102호에 실릴 비전리방사선인 라디오 주파수 전자기장(non-ionizing radiation, radiofrequency electromagnetic fields includes mobile telephones)에 대하여 검토하였다. IARC는 무선전화기 사용과 관련하여 뇌의 신경교종(glioma)과 청신경종이 증가하는 것에 근거하여 라디오 주파수 전자기장을 Group 2B로 분류하였다. 그러나 직업 및 환경적 노출과 관련한 암 증가의 증거는 불충분하다고 하였다⁶⁾.

직업성 암의 최신지견 총설을 통하여 2008년부터 2009년에 걸쳐 IARC에서 검토된 Group 1 직업성 발암인자

와 관련하여 기존과 달라진 내용이나 새롭게 검토된 내용을 기술하고, 이와 관련하여 최근 우리나라에서 업무상 질병으로 인정된 직업성 암과 그 인정배경 등에 대해서도 기술하고자 한다. Group 1은 아니지만, 일주기 교란을 동반한 교대근무(shift work with circadian disruption) 및 소방관(firefighter) 등의 검토내용과 우리나라 근로자에서 노출이 많은 납, 카본블랙 등 2006년 이후 검토된 인자에 대해서도 소개하고자 한다. 직업성 암의 최신지견을 기술함에 있어 IARC 최근 검토내용을 소개하는 것은 IARC 검토과정의 상대적 공정성, 전문성, 검토 문헌의 방대함 등에서 우수하며 국제적으로 통용할 수 있는 기준이고, 미국, 캐나다, 일본, 터키, 덴마크, 네덜란드 등 많은 국가들이 자국의 발암물질 분류에 있어 IARC 분류기준을 참고로 하는 경우가 많기 때문이다⁷⁾.

본 론

2008년-2009년 2년 동안 IARC에서 검토한 Group 1 발암인자는 107개로 이를 6개로 대별하였는데, 이 중 직업성 발암인자와 밀접한 인자에 대하여 소개하고자 한다. 6개 분류 중 금속, 비소, 분진 및 섬유성 인자, 화학물질 및 관련 직업인자 등 2개 분류에 속하는 인자는 대부분이 직업성 인자이므로 이에 대하여 최근 변화된 내용을 기술하고자 한다. 생물학적 인자 중에서는 B형 및 C형간염만 검토하고자 한다. Group 1 이외의 발암인자는 최근 5년간 검토된 인자 중 Group 2A의 무기납 및 화합물, 2B의 카본블랙 및 Group 3의 석면이 포함되지 않은 탈크 등 기존의 분류가 달라졌거나, IARC에서 처음으로 검토된 인자를 기술하고자 한다. 직업군으로는 Group 1으로 분류된 도장공, Group 2B로 분류된 소방관에 대하여 기술하고, 노출 환경으로는 Group 2A로 분류된 일주기 교란을 동반한 교대근무에 대하여 기술하고자 한다. 기술방식은 분류등급에 관계없이 생물학적 인자, 금속, 분진, 화학적 인자, 도장공, 소방관, 고무제조업 종사자 및 교대근무 순서로 기술하였다. IARC 검토내용과 함께 관련하여 최근 우리나라 연구동향, 업무상 질병도 함께 기술하였다.

2005년 이후 역학적 증거 등이 충분하여 분류 등급이 달라지거나, 새롭게 검토된 것을 표 1에 정리하였다 (Table 1).

1. 생물학적 인자

생물학적 인자를 단순히 직업성 발암인자로 분류할 수는 없지만 직업적으로 생물학적 인자에 노출된 근로자에서 직업성 감염 후 암이 발생한다면 직업의학 분야에서 간과할

Table 1. Occupational agents classified by the IARC from 2006 to 2010 years

Substance/Mixtures/Exposure circumstances	The result of review from 2006 to 2010*		The result of review prior to 2005†	
	Group	Human evidence judged by the IARC	Group	Human evidence judged by the IARC
Ultraviolet radiation(A,B,C) from artificial sources	1	S [†] : Ocular melanoma in welders	2A	IA ^{**} : Melanoma (Sg [§])
Hepatitis B	1	S [†] : Hepatocellular carcinoma L : cholangiocarcinoma, non-Hodgkin lymphoma	1	S [†] : Hepatocellular carcinoma
Hepatitis C	1	S [†] : Hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma L : cholangiocarcinoma	1	S [†] : Hepatocellular carcinoma
Arsenic & inorganic arsenic compounds	1	S [†] : Lung, skin, urinary bladder L : Kidney, liver, prostate	1	S [†] : Lung, skin (St [¶]) L : Hepatic angiosarcoma (Sg [§])
Lead compounds, inorganic	2A	L : Stomach	2B	IA ^{**}
Asbestos	1	S [†] : Larynx, lung, ovary, mesothelioma L : Pharynx, stomach, colorectum	1	S [†] : Lung, mesothelioma (St [¶]) L : Larynx, GI tract (Sg [§])
Talc without asbestos fiber	3	-	-	-
Leather dust	1	S [†] : Nasal cavity and paranasal sinuses	-	-
Boot & shoe manufacture and repair	-	-	1	S [†] : Leukemia, nasal cavity & paranasal sinuses (St [¶]) L : Bladder (Sg [§])
Wood dust	1	S [†] :Nasal cavity & Paranasal sinuses, nasopharynx	1	S [†] : Nasal cavity & paranasal sinuses (St [¶])
Ortho-toluidine	1	S [†] : Urinary bladder	2A	L : Urinary bladder (Sg [§])
Dyes metabolized to benzidine	1	Not available	2A	IA ^{**} : Urinary bladder (Sg [§])
4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline)	1	Not available	2A	L : Urinary bladder (Sg [§])
Polycyclic aromatic hydrocarbons	1	Not available	-	-
Benzo(a)pyrene	1	Not available	2A	Not available Lung, skin, bladder (Sg [§])
Cyclopenta(c,d)pyrene	2A	Not available	-	-
Dibenzo(a,l)pyrene	2A	Not available	-	-
Benz(a)anthracene,	2B	Not available	2A	Not available Lung, skin, bladder (Sg [§])
Benz(j)aceanthrylene	2B	Not available	-	-
Benzo(c)phenanthrene	2B	Not available	-	-
Chrysene,	2B	Not available	-	-
Indeno(1,2,3-cd)pyrene	2B	Not available	-	-
5-Methyl chrysene	2B	Not available	-	-
Ethylene oxide	1	L : non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia	1	Limited evidence.
1,3-Butadiene	1	S [†] : Hematolymphatic organs	2A	Leukemia (St [¶])
Vinyl chloride	1	S [†] : Hepatic angiosarcoma, hepatocellular carcinoma	1	L : Lymphohematopoietic (Sg [§]) S [†] : Hepatic angiosarcoma (St [¶]) L : hepatocellular carcinoma (Sg [§])

Table 1. Occupational agents classified by the IARC from 2006 to 2010 years (Continue)

Substance/Mixtures/Exposure circumstances	The result of review from 2006 to 2010*		The result of review prior to 2005†	
	Group	Human evidence judged by the IARC	Group	Human evidence judged by the IARC
Benzene	1	S [†] : Acute non-lymphocytic leukemia L : Acute lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia	1	S: Acute non-lymphocytic leukemia (St [†])
2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran	1	Not available	-	-
3,3',4',4'-5-pentachlorobiphenyl (PCB)	1	Not available	-	-
Formaldehyde	1	S [†] : Nasopharynx, leukemia(particular myeloid)	2A	L : Leukemia, nasal sinuses, nasopharynx (Sg [§])
Painters	1	S [†] : Lung, urinary bladder, pleural mesothelioma L : Childhood leukemia after maternal exposure	1	S [†] : Lung (St [†]) L : Urinary bladder, stomach (Sg [§])
Firefighter	2B	L : Testis, prostate, non-Hodgkin's lymphoma	-	-
Rubber manufacturing industry	1	S [†] : Leukemia, lymphoma, urinary bladder, lung, stomach L : larynx, esophagus, prostate	1	S [†] : Urinary bladder (St [†]) L : Stomach, larynx, leukemia, lung (Sg [§])
Shiftwork that involves circadian disruption	2A	L : Breast cancer	-	-

* Described by reference 8), 14) and 24), † Described by reference 93), ‡ S=Sufficient evidence, ** IA=Inadequate evidence, § Sg=Suggestive evidence, || L=Limited evidence, † St=Strong evidence.

수 없다. 우리나라에서 주로 문제되는 직업성 감염성 질환은 B형 및 C형간염인데, 기존에 이들 간염바이러스에 의해 발생하는 것으로 알려진 암은 간세포암이었다. 그러나 2009년 IARC 검토에서 C형간염 바이러스를 비호지킨림프종, 특히 B-세포 림프종 발생과 관련하여 충분한 증거가 있는 생물학적 발암요인으로 분류하였고, B형간염바이러스는 제한된 증거가 있는 요인으로 분류하였다⁸⁾. 비호지킨림프종을 가진 C형간염 환자들을 대상으로 항바이러스제인 인터페론을 투여한 개입연구에서 림프종이 감소하는 것이 관찰되었고 이것은 C형간염 바이러스가 비호지킨림프종 발생에 관여한다는 증거로 제시되었다⁹⁾.

2000년부터 2007년까지 우리나라에서 업무상 질병으로 요양 승인된 바이러스성 간염은 44건으로 바이러스성 간염은 우리나라에서 중요한 직업성 질환이다¹⁰⁾. 향후 이들 근로자에서 비호지킨림프종이 발생할 경우 업무상 질병 여부에 대한 승인은 논란이 될 수 있다. 우리나라는 세계적으로 바이러스성 간염이 많은 나라인 만큼 이들 바이러스성 간염 환자에 대한 코호트 구축 및 추적조사 등을 통한 연구 결과를 축적하여 바이러스성 간염 후 발생하는 암에 대한 업무상 질병 심의시 기초자료로 활용할 필요가 있다. 실제로 우리나라에서 B형간염 환자에서 비호지킨림프종 발생 및 항바이러스 제제 치료 효과에 대해서는 최근 활발히 연구가 이루어지고 있다. 우리나라에서 업무상질병 여부 심의를 위해 산업안전보건공단 산업안전보건연구원에 역학조사가 의뢰된 비호지킨림프종 근로자 20명(3명 인정, 17명 불인정) 중 3명이 B형간염 보균자이었다(보균율 15%)¹¹⁾. 이것은 최근 우리나라 B형간염 보균율에 비하여 높아 비호지킨림프종 업무상 질병 판정시 B형간염에 대한 고려가 필요함을 시사한다.

2. 자외선

IARC는 자외선 중 파장 100~400 nm에 해당하는 UVA, UVB, UVC에 대하여 Group 2A에서 Group 1으로 상향 분류하고 발암성이 충분한 표적장기는 용접공의 맥락막 흑색종이라고 하였다. 그러나 용접공들은 다른 유해인자에도 노출되므로, 자외선에 의해 흑색종이 증가한다고 단언할 수는 없다¹²⁾. 용접공은 현재는 Group 2B로 분류하고 있지만 맥락막 흑색종뿐만 아니라 새로운 역학적 연구결과에 근거한 재검토가 필요하다고 판단되어 2010-2014년에 검토할 모노그래프 우선순위에 포함하였다¹³⁾.

3. 금속

1) 비소¹⁴⁾

IARC는 2009년 금속 중 비소, 베릴륨, 카드뮴, 크롬

및 니켈에 대하여 재검토하였다. 금속 중 발암성의 증거에 대한 내용이 변화된 것은 비소뿐이다.

흡입 및 음용수 중 비소 섭취를 통한 노출시 폐, 피부에 암이 발생한다는 기존의 역학적 연구결과를 재확인하였고 방광암을 충분한 증거를 갖는 암으로 추가하였다. 방광암은 기존에는 충분한 증거가 있는 표적장기에 포함되지 않았었다. 그러나 음용수 중 비소섭취와 관련하여 사람에서 신장, 간 및 전립선에 암을 일으킨다는 것은 제한적인 증거만 있다고 판단하였다. 유기비소인 monomethylarsonic acid (MMA) 및 dimethylarsinic acid (DMA)는 몇몇 제초제의 성분인 무기비소의 대사산물이다. 이들 유기비소가 사람에서 암을 일으킨다는 증거는 없지만, DMA가 실험동물에서 암을 일으킨다는 충분한 증거가 있고, MMA는 DMA로 광범위하게 대사되므로 유기비소는 Group 2B로 분류하였다. 그러나 arsenobetaine과 사람에서 대사되지 않는 나머지 유기비소는 Group 3로 분류하였다.

2) 납 및 납 화합물¹⁵⁾

납 및 납 화합물은 2005년에 검토되어 2006년 재분류되었는데, 무기납 화합물은 Group 2A로, 유기납 화합물은 발암성을 분류할 수 없는 Group 3로 분류하였다. 이것은 기존의 납 및 무기납 화합물(lead and inorganic lead compounds)을 Group 2B로 분류하던 것을 수정한 것이다. IARC는 무기납을 사람에서의 제한된 증거 및 동물에서의 충분한 증거에 근거하여 Group 2A로 분류하였다. 또, lead acetate, lead subacetate, lead chromate 및 lead phosphate 등 납 화합물이 실험동물에서 충분한 발암 증거가 있다고 하였다.

무기납 노출 시 사람에서 제한적 증거를 보이는 암은 위암이다. 폐암을 평가하기 위하여 고농도 납에 노출된 6개의 직업성 코호트 연구(미국과 영국의 건전지제조 근로자 코호트, 이탈리아, 스웨덴 및 미국(2개의 코호트)의 제련 근로자 코호트)를 검토하였다. 건전지 제조업의 경우 폐암을 일으키는 다른 직업성 발암물질은 알려진 것이 없었다. 제련 근로자 코호트의 경우 직업성 발암물질에 노출되는 경우가 있는데 스웨덴 코호트의 경우 비소에 고농도 노출되었다. 따라서 스웨덴 코호트를 제외하고 분석하였을 때 외부 비교집단에 비하여 폐암의 증가가 관찰되지 않거나 약간의 초과위험만 관찰되었다. 관찰된 초과위험은 매우 적거나 우연이나 흡연에 의한 혼란변수에 의해 설명할 수 있는 정도였다. 이들 코호트에서 용량-반응에 관한 자료는 거의 없거나 적었고 흡연에 관한 정보는 없었다. 스웨덴 코호트에서는 폐암이 2배 증가하였으나 비소에 의한 것으로 판단하였다. 다양한 산업에 종사하며 납에 노출되는 핀란드 근로자를 대상으로 한 연구에서는,

혈중 납 농도에 대한 정보도 있었다. 이 연구 대상자들의 납 노출은 일반 인구집단보다는 높았으나 나머지 6개 코호트 보다는 낮았다. 핀란드 코호트에서는 납 노출 농도가 증가함에 따라 폐암이 증가하는 경향을 보였지만 통계학적으로 유의하지 않았다.

위암과의 관련성을 파악하기 위하여 폐암 평가에서 사용한 6개의 코호트 중 스웨덴 코호트를 제외한 나머지 5개의 코호트 분석결과를 검토하였다. 5개 연구 중 4개에서 외부 비교집단에 비하여 위암이 30~50% 증가하였다. 비소 노출은 위암의 원인으로 고려되지 않았고, 흡연에 의한 혼란은 적은 것으로 판단하였다. 그러나 용량-반응에 대한 분석이 가능한 코호트는 없었다. 민족, 식습관, 헬리코박터균 감염 또는 사회경제상태가 위암 초과발생에 혼란변수로 작용할 가능성이 있지만 관련 내용들이 포함된 코호트는 없었다. 따라서 납 노출자에서 위암은 제한적 증거만 갖는 것으로 판단하였다. 6개 중 5개 코호트 연구에서 신장암에 대하여 보고하였는데 하나의 코호트에서만 신장암이 2배 이상 증가하였고 나머지 4개는 비교집단과 비슷하거나 낮았지만 신장암 사망자 수가 모두 적었다. 6개 중 4개 코호트에서 뇌 및 신경계 암에 대하여 보고하였는데, 일관된 결과를 보이지 않았다. 핀란드 코호트 내 환자-대조군 연구에서는 혈중 납농도와 교종 발생 사이에 유의한 용량-반응 결과를 보였다. 그러나 모든 연구들의 뇌 및 신경계 암 사망자 수는 적었다.

4. 분진

1) 석면 및 석면함유 광물성분진

석면은 석면의 종류와 직경과 관련해서 발암성의 강도에 대한 논란은 있지만 모든 형태의 석면이 폐암과 중피종을 일으키는 것으로 판단하여 기존과 같이 Group 1로 분류하였다. 석면을 함유하고 있는 활석이나 질석 등의 광물에 대해서도 사람에서 발암성이 있는 것으로 분류하였다. 2009년 IARC 검토에서 달라진 내용은 석면이 후두암을 일으키는 것에 대하여 제한적 증거만 갖고 있는 것으로 인정한 기존의 입장에서 후두암을 일으키는 충분한 증거가 있다고 판단하였다¹⁴⁾. 이것은 메타분석¹⁶⁾에서 석면에 노출된 근로자에서 후두암의 비교위험도가 1.4(95%신뢰구간 1.2~1.6)이고, 석면에 노출되지 않은 집단에 비하여 고농도 노출 집단의 비교위험도가 2.0(95%신뢰구간 1.6~2.5)으로 증가한 것에 근거하였다. 또, 고농도 석면에 노출된 여성 근로자 코호트에서 난소암이 증가하는 것이 일관되게 관찰되고, 2차 대전 중에 가스 마스크를 생산하며 고농도 석면에 노출된 영국 여성 근로자에서 난소암이 증가한다는 연구결과¹⁷⁾에 기인하여 석면이 사람에서 난소암을 일으키는 충분한 증거가

있다고 하였다. 이러한 기전은 석면이 난소에 축적되어 발생한다고 추정하였다¹⁸⁾. 그러나 결장 및 직장암, 인두암 및 위암에 대해서는 현재까지는 제한적 증거만 있다고 판단하였다. 우리나라도 석면관련 업무상 질병 인정기준에 후두암을 포함하는 것이 검토되고 있어 향후 석면에 노출되어 후두암이 발생한 근로자에 대한 업무상 질병이 인정될 것으로 판단된다.

2) 석면 비함유 탈크 및 바디파우더¹⁸⁾

탈크는 카본블랙, 이산화티타늄과 함께 2006년에 검토되었다. 탈크는 광물성 탈크 및 35~95% 농도의 광물성 탈크를 함유하는 물질을 일컫는다. 광물성 탈크는 자연에서 균일형태와 석영 및 석면과 같은 석면형 섬유로 발생한다. 탈크는 농업용품, 도자기, 화장품, 종이, 약품, 플라스틱, 도료 및 코팅제, 지붕재료 및 고무 등에 사용된다. 탈크의 직업적 노출은 광업, 밀링 및 산업에서의 사용시 일어난다. 환경적으로는 베이비파우더 및 바디파우더와 같은 탈크제 파우더(talc-based powder)를 회음부에 사용하는 소비자의 경우 노출될 수 있다.

탈크 광산 및 밀링에 종사하는 근로자들을 대상으로 몇몇 국가에서 실시한 코호트 연구가 있다. 미국의 탈크 광부들을 대상으로 실시한 연구에서는 폐암의 증가가 관찰되었지만 원인으로서는 라돈과 석영 노출에 의한 것으로 해석되었다. 다른 코호트 연구에서는 암발생 위험 증가에 대한 보고는 없었다. 프랑스와 호주에서 시행된 코호트내 환자-대조군 연구에서는 탈크 분진 누적노출량이 증가함에 따라 폐암이 증가하는 용량-반응 소견이 관찰되지 않았다. 노르웨이 펄프 및 종이 산업 여성 근로자를 대상으로 한 연구에서는 난소암이 증가하였는데 이것은 석면에 기인한 것이었다. 이런 역학적 연구들에 근거하여 석면 및 석면양 섬유가 포함되지 않은 탈크의 발암성은 증거가 불충분하다고 하였다. 탈크를 쥐, 생쥐 및 햄스터에서 다양한 경로를 통해 노출시키는 동물실험을 수행하였다. 장기간 흡입 연구에서 암컷 쥐에서 폐포 및 기관지 암, 암수 쥐에서 갈색 세포종(pheochromocytoma)이 발생하였다. 즉 동물실험에서도 발암성은 제한적 증거만 보였다. 결론적으로 석면 및 석면양 섬유를 함유하지 않은 탈크는 사람에서 발암성을 분류할 수 없는 Group 3로 분류하였다.

바디파우더 사용과 난소암에 관련된 전향적 코호트 연구와 19개의 환자-대조군연구에 근거한 역학적 연구결과를 분석한 결과 코호트 연구에서는 관련성이 없었지만, 환자-대조군연구에서는 일관되게 관련성이 있는 것으로 나타났다. 이 중 정보가 풍부한 8개의 연구에서 난소암이 30-60% 증가하였고, 다른 나머지 연구에서도 유사한 비교위험도 증가를 보여 주었다. 그러나 단지 2개의 연구에서만 고농도 노출자에서 위험이 증가하는 용량-반응 관계

를 보여 주었다. 이들 파우더는 일반적으로 석영을 함유하고 더욱이 1970년대 중반 이전에는 저농도 석면이 포함되는 경우도 있었다. 회상 바이어스 등 가능성이 있는 바이어스와 혼란변수 등 역학적 연구를 주의 깊게 평가한 결과 IARC는 탈크제 바디파우더를 회음부에 사용한 경우 난소암 발생의 제한적 증거가 있다고 판단하여 Group 2B로 분류하였다. 따라서 파우더를 제조한 여성 근로자의 경우는 회음부 노출과는 차이가 있으므로 판단시 주의해야 한다.

3) 카본블랙¹⁹⁾

카본블랙은 탄소원자의 입자형태이다. 약 90%의 카본블랙은 고무 제품에 사용되고 잉크, 도료, 코팅제 및 플라스틱의 안료로 사용된다. 카본블랙 고농도 노출은 생산과정 동안 발생하고, 카본블랙이 고무, 잉크, 도료와 같은 다른 물질에 결합된 경우 실제적 노출은 없는 것으로 생각된다. 독일과 영국에서 카본블랙을 생산하는 근로자들에서 폐암 발생이 증가하였는데, 흡연의 영향에 의한 것 같지는 않지만 용량-반응 결과는 보이지 않았다. 미국의 연구에서는 폐암이 증가하지 않았고, 노출 정도에 따른 폐암 발생 자료는 없었다. 독일의 고무 산업에서 카본블랙에 노출되는 근로자에서 석면 및 탈크와 같은 혼란변수를 통제한 후에 폐암 발생이 증가하지 않았다. 따라서 IARC는 카본블랙의 발암성은 증거가 불충분하다고 하였다.

카본블랙과 그 추출물을 쥐와 생쥐에서 흡입, 경기관 주입, 피부도포 및 피하주사 방법으로 시험하였을 때 실험동물에서 카본블랙과 추출물 모두 발암성의 충분한 증거가 있었다. 따라서 사람에서의 발암증거는 불충분하지만 동물실험을 근거로 발암 가능성이 있는 2B로 분류하였다.

4) 결정형 유리규산

결정형 유리규산에 대해서는 기존과 같이 Group 1으로 분류하였고, 최근 논란이 되었던 위암 등에 대해서는 제한적 증거만을 인정하였고, 폐암에 대해서만 충분한 증거를 인정하였다¹⁴⁾. 결정형 유리규산에 노출되는 우리나라 주물공장 남성 근로자 14,611명의 암발생을 1992년부터 2005년까지 14년간 관찰하였을 때 10년 이상 근무한 생산직 남성 근로자의 표준화위암발생비는 1.36(1.05~1.73)이었고, 사무직 근로자에 비해서는 위암이 89%(SRR=1.89, 95%CI 1.07~3.33), 특히 후처리 공정 근로자들은 110%(SRR=2.10, 95%CI 1.10~4.01) 더 발생하였다²⁰⁾. 이 연구가 위암 관련 다른 직업성 발암물질 노출, 사회경제적 상태, 헬리코박터균 감염 여부, 식습관 및 흡연 등 혼란변수를 통제하지 않은 상태이지만 유리규산 노출자의 위암 발생 관련성을 시사하고

있다. 우리나라는 광부, 주물공, 석공 등 유리규산에 노출되는 근로자도 많고, 위암 발생률도 매우 높다. 코호트 구축을 통한 장기 추적 등 체계적 연구를 통해 유리규산과 관련한 암에 대한 연구가 지속적으로 필요하고, 이를 근거로 노출 근로자에서 발생한 업무상 질병이 과학적으로 인정되어야 할 것이다.

5) 가죽분진

‘구두 및 신발제조’는 발암인자를 정확하게 지목하지 않고 자체를 Group 1으로 분류하던 것을, Group 1에서 ‘구두 및 신발제조’를 삭제하고 가죽분진을 발암성의 충분한 증거가 있는 물질로 분류하고 표적장기를 부비강암이라고 하였다¹⁴⁾. 이것은 구두 및 신발제조와 관련한 역학적 연구를 검토한 결과, 가죽분진 노출에 의해 부비강암이, 벤젠에 의해 백혈병이 발생하는 것으로 평가하였기 때문이다. 부비강암 중 선암이 고농도 가죽분진 노출자에서 발생 위험이 크게 증가하였다²¹⁾.

6) 목분진

1987년 Group 1으로 지정되었던 ‘가구 및 캐비닛 제조공정’은 최근 검토에서 Group 1에서 제외하고, 목분진을 Group 1에 추가하였다¹⁴⁾. 가구제조 등 목분진 노출과 관련된 역학적 연구들을 메타분석한 결과 목분진과 부비강암 발생이 강한 관련성이 있었다²²⁻²³⁾. 12개의 환자-대조군 연구를 분석하였을 때 부비강암 중에서도 선암이 일관되게 증가하였고, 편평세포암은 일관성이 낮았다. 이것은 목분진의 종류에 따른 것으로 추정하였지만 밝히지는 못하였다²³⁾. 목분진 종류를 밝힌 소수의 연구에서는 경목분진이 강한 발암 증거가 있음이 밝혀졌다. 연목분진 노출과 발암성을 조사한 환자-대조군 연구에서는 경목분진에 비하여 위험은 작지만 주로 편평세포암의 위험이 일관되게 증가하였다¹⁴⁾.

5. 화학물질 및 관련 직업

2009년 IARC 모노그래프 작업팀은 당시 Group 1으로 분류되어 있는 화학물질과 관련 직업 33종에 대하여 발암성, 표적장기 및 암발생 기전에 대하여 검토하였다. 이 중에는 최근 5년동안 Group 2A에서 Group 1으로 조정된 벤지딘계 염료 (benzidine-based dyes), 4,4-methylenebis(2-chloroaniline)(MOCA), ortho-toluidine 등 3종의 방향족 아민계 염료, 벤조피리렌 (benzo[a]pyrene), 1,3-부타디엔(1,3-butadiene) 및 포름알데히드(formaldehyde) 등이 포함되어 있다. 또, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran 및 3,3,4,4,5-pentachlorobiphenyl(PCB-126) 등 기존에 poly-

chlorinated biphenyls(PCB, Group 2A), benzofuran(Group 2B)으로 분류되던 물질 중 일부도 검토되었다.

1) 방향족아민류, 염색제 및 관련된 직업군²⁴⁻²⁵⁾

방향족아민류 검토에서 4종의 방향족아민 (4-amino-biphenyl, benzidine, 2-naphthylamine, ortho-toluidine)과 2개의 생산공정(auramine and magenta production)을 사람에서 방광암을 일으키는 충분한 증거가 있는 물질로 재분류하였다. 이 중 ortho-toluidine은 2006년 Group 2A에서 Group 1으로 조정된 물질이고 2009년 재검토에서도 방광암 발생의 충분한 증거가 있다고 판단하였다.

ortho-toluidine은 염료, 안료, 고무 화학제품 생산 및 염색(biological stain)에 사용되고 있다. 이 물질은 대부분의 사람 소변에서 검출되나 기원을 잘 모른다. prilocaine 마취제를 투여한 환자에서 ortho-toluidine이 대사산물로 검출된다. 직업적 노출은 주로 피부를 통하여 일어나는데, 몇몇 코호트 연구에서 방광암 위험이 크게 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이들 연구 중 2개의 연구에서 가장 장기간 노출된 집단에서 방광암의 위험이 가장 큰 용량-반응 관계도 관찰되었다. 더욱이 노출 근로자에서 ortho-toluidine-hemoglobin adducts가 검출되었다. 또 동물실험에서 암컷 쥐에서 방광암을 비롯하여 여러 부위에 암이 발생하였다. 즉, 일관되게 방광암이 증가하는 역학적 연구결과, 용량-반응 결과, 노출 근로자의 염색제 실험 결과, 동물실험 결과를 종합하여 ortho-toluidine을 방광암 발생과 관련하여 증거가 충분한 Group 1 발암물질로 분류하였다.

기존에 Group 2A로 분류되던 벤지딘계 염료 및 MOCA는 동물실험과 강력한 발암 기전 증거에 근거하여 Group 1으로 분류하였다. 벤지딘계 염료(benzine-based dyes)는 주로 종이, 섬유 및 가죽 염색에 이용된다. 벤지딘이 사람에서 방광암을 일으키는 물질로 알려져 있어, 벤지딘계 염료도 비슷한 발암성이 있다고 생각해왔다. 실제로 이들 염료의 발암성은 벤지딘계 염료에 남아 있는 벤지딘보다는 벤지딘으로 대사되는 대사기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 이것은 이들 염료에 고농도로 노출된 근로자 소변에서 벤지딘 및 벤지딘 결합체가 측정되기 때문이다. 벤지딘계 염료를 노출시킨 원숭이, 개, 햄스터 및 쥐 연구에서 소변에서 벤지딘 또는 아세틸화 벤지딘이 일관되게 검출되었다. 염료의 아조결합을 깨는 azoreductase 활성도가 사람, 쥐, 생쥐의 장의 혐기성 세균과 사람의 피부 세균에서 발견된다. 이런 기전적 자료에 근거하여 벤지딘으로 대사되는 벤지딘계 염료를 Group 1으로 분류하였다. 우리나라는 이미 이 염료가

벤지딘으로 대사되는 연구를 실시하였고²⁶⁾, 기전적 근거에 의해 오래전부터 이미 벤지딘계 염료를 취급한 근로자에서 발생한 방광암을 업무상 질병으로 인정하였다.

MOCA는 폴리우레탄 산업의 경화제로 사용되고 있다. 직업적 노출은 MOCA 생산 또는 사용하는 산업에 종사하는 근로자에서 주로 피부흡수를 통해 일어나고 있다. MOCA는 생쥐와 쥐에서 여러 부위에 암을 일으키고, 개에서 방광암을 일으키며 많은 체외실험에서 유전독성이 확인되었다. N-산화에 의한 MOCA의 생물학적 활성화는 DNA와 혈색소 adducts를 형성하는 대사산물을 생성한다. DNA adducts는 고농도 노출 근로자의 요상피세포에서도 발견되었다. 또, MOCA는 림프구에서 자매 염색분체교환도 일으키고, 노출 근로자에서 요상피세포와 림프구 미소핵도 형성한다. 즉, MOCA의 독성은 ortho-toluidine과 같은 방향족아민과 유사하다. 이에 근거하여 IARC는 MOCA를 Group 1으로 분류하였다. 유기염료 생산에 이용되고 살충제인 chlordimeform의 대사산물로 알려져 있는 4-chloro-ortho-toluidine은 역학연구에서의 제한적 증거와 동물실험에서의 충분한 증거를 근거로 이전과 같이 Group 2A로 결정하였다.

머리 염색제는 영구, 반영구, 일시적 염료로 분류된다. 영구 (또는 산화) 머리 염색제는 시장의 80%를 차지하고, 과산화물(Peroxide) 존재하에 화학반응에 의해 염료를 형성하는 무색 일차 중간체 (para-substituted aromatic amines)와 결합체 (meta-substituted aromatic amines)로 구성된다. 짙은 머리 염색제가 고농도 색소 성분을 함유하는 경향이 있는데, 설치류 발암성 시험에서 양성반응을 보여 1970년대에 몇몇 색소의 사용이 중단되었다.

미용사 및 이발사의 암 발생에 대한 많은 역학적 연구가 발표되고 있는데, 작지만 일관되게 남성 미용사 및 이발사에서 방광암 위험이 증가된다고 보고되고 있다. 노출 기간에 따라 암 발생 위험이 증가한다는 보고는 거의 없어 미용사와 이발사는 기존의 분류대로 Group 2A로 분류하였다.

개인적 머리 염색제 사용에 대한 코호트 연구 및 환자-대조군 연구를 검토한 결과는 일관되지 않았다. 미국에서 수행된 환자-대조군 연구에서 개인적 머리 염색제 사용과 방광암 발생이 가능성이 있다고 시사하였다. 그러나 최근 스페인에서 수행된 연구에서는 이러한 연구결과가 도출되지 않았다. 조혈계암과 관련한 몇 개의 연구에서 림프종과 백혈병 중 일부 유형의 암에서 위험이 중간정도 크기로 증가하는 것이 관찰되었다. 이들 연구 중 일부에서 1980년 이전의 머리 염색제 사용, 장기간 사용, 짙은 염색제 사용 집단 등으로 분류하였을 때 위험이 증가하였다. 그러나 이 노출 분류에 따라 특정 림프종이나 백혈병

종류가 증가하지는 않았다. 최근에 시행된 메타분석결과 머리 염색제를 사용한 경험이 있는 여성에서 사용 경험이 없는 여성에 비하여 비호지킨림프종이 10% 증가하였고, 1980년 이전에 사용한 여성에서 30% 증가하였다. 비호지킨림프종을 분류하여 분석했을 때 상대위험도는 여포성림프종 1.4, 만성 림프구성 백혈병 및 소 림프구 림프종 1.5이었다. 염색제 유형(색강도 또는 영구 Vs 반영구), 사용기간 또는 사용시기에 따른 분명한 소견은 관찰되지 않았다. 따라서 개인적 머리 염색제의 사용은 암발생에 대한 역학적 증거가 불충분하다고 판단하여 Group 3로 분류하였다.

2) 다환방향족탄화수소

다환방향족탄화수소는 사람에서 피부와 폐에 암을 일으킨다. 검댕, 코크스 생산 등 다양한 PAH-관련 산업 및 함유 복합 물질이 Group 1 발암물질로 재확인되었다. PAHs의 한 종인 benzo(a)pyrene에 의한 역학적 연구 결과는 없지만, 다양한 동물종에서의 발암성과 강력한 기전적 증거를 근거로 Group 1으로 분류되었다²⁴⁾.

PAHs는 유기물의 불완전 연소시 발생되어 산업 및 도시 공해, 담배 연기 및 음식 등을 통해 환경적으로도 노출된다. 고농도 직업적 노출은 석탄이 코크스와 콜타르로 변환되는 과정 및 콜타르 유도체 생산품의 사용 및 생산 과정 동안 일어난다. PAHs 노출의 지표로 사용되는 benzo(a)pyrene의 작업장 농도는 보통 대기 중 농도가 0.1 ng/L 미만인데 비하여 0.1 µg/L 이상이다. 고농도의 benzo(a)pyrene은 Söderberg 공정의 알루미늄 생산 산업에서 측정된다²⁾.

대사 활성화 후에 많은 종류의 PAHs는 동물실험에서 폐 및 피부종양을 일으킨다²⁴⁾. PAHs의 발암성을 설명할 수 있는 여러 기전에 대하여 검토한 결과 diolepoxide 기전이 원종양형성유전자(proto-oncogene)(RAS) 및 발암억제인자(tumor-suppressor gene, P53)의 변이를 일으키는 안정형 및 불안정형 DNA adducts를 생성한다. 많은 PAH diolepoxides 및 diol과 epoxides 전구체가 동물에서 종양을 일으킨다²⁷⁻²⁸⁾.

가장 광범위하게 연구된 PAHs인 benzo(a)pyrene은 생쥐, 쥐, 기니픽, 햄스터, 토끼, 원숭이, 영원(newts) 및 오리에서 종양을 일으킨다. 생쥐에서는 benzo(a)pyrene이 diolepoxide 기전에 의해 폐종양, diolepoxide 및 radical-cation 기전에 의해 피부종양을 일으키는 강력한 증거를 관찰하였다²⁾. benzo(a)pyrene에 노출되는 사람에서 diolepoxide로의 대사를 활성화하여 DNA adducts를 형성하는 것이 관찰되었다. 이들 adducts 중 하나가 benzo(a)pyrene을 포함하는 PAHs에 노출되는 굴뚝 청소부 및 코크 오븐 근로자에서 측정

되었다²⁹⁻³⁰⁾.

IARC는 이러한 동물에서의 충분한 증거 및 동물에서의 종양 발생 기전이 노출된 사람에서도 작동하는 것에 대한 증거에 근거하여 benzo(a)pyrene을 Group 1으로 분류하였다. benzo(a)pyrene을 Group 1으로 분류하는데 기전적 자료를 활용한 것은 역학적 연구에서 단일 인자로 연구될 수 없는 사람에서의 발암물질을 확인하는데, 기전적 자료의 역할에 대한 중요성이 커짐을 의미하는 중요한 사례이다²⁾.

IARC는 동물에서의 충분한 발암 증거와 강력한 기전적 증거에 근거하여 cyclopenta(c,d)pyrene, dibenz(a,h)anthracene 및 dibenzo(a,l)pyrene 등의 PAHs를 Group 2A로 분류하였다. 이 중 몇몇은 benzo(a)pyrene보다 더 강력한 발암물질로 dibenzo(a,l)pyrene은 쥐에서 benzo(a)pyrene보다 10배 이상 발암성이 강하고, dibenz(a,h)anthracene도 매우 강한 발암물질이다. 또, 동물에서의 충분한 증거에 의해 benz(a)anthracene, benzo(b)fluoranthene, benzo(j)fluoranthene, benzo(k)fluoranthene, chrysene, dibenzo(a,h)pyrene, dibenzo(a,i)pyrene, indeno(1,2,3-cd)pyrene 및 5-methyl chrysene을, 동물실험에서의 제한적 증거와 강력한 기전적 증거에 근거하여 benz(j)aceanthrylene 및 benzo(c)phenanthrene을 Group 2B로 분류하였다²⁾.

IARC는 폐암 또는 피부암 위험이 증가하는데 근거하여 이전의 결론대로 콜가스화, 코크스 생산, 콜타르 증류, 도로포장 및 지붕이기, 알루미늄 생산 및 굴뚝 청소 과정 중의 직업적 노출을 Group 1으로, 크레오소트(creosotes) 노출을 2A로 분류하였다²⁾. 탄소전극(carbon-electrode)제조 과정 중의 노출에 대해서는 처음으로 평가하였는데 Group 2A로 분류하였다²⁾. IARC는 coal-derived PAHs 혼합물 노출에 대해서는 암발생 위험을 증가시키는 것으로 결론 내렸지만 개별 PAH의 역할에 대해서는 결정할 수 없었다²⁾.

우리나라는 제철소 근로자 44,974명을 대상으로 암 발생에 관한 코호트 연구를 수행하였는데, 코크스 공장 근로자(코크오븐 및 coal gasification 공정 포함) 서브코호트에서 사무직 근로를 비교집단으로 하였을 때 폐암 및 피부암은 증가하지 않았고, 림프조혈기계암의 표준화비율비(Standardized rate ratio, SRR)만 유의하게 증가하였다(SRR=3.46, 95%CI=1.02~8.91)³¹⁾. 이것은 코크스 분배출물 중 포함된 벤젠 때문으로 판단되며, 이 공장 근로자에서 악성 림프조혈기계질환으로 5명(2명은 2회씩 발생)이 업무상 질병으로 인정되었고, 2010년에도 약 7년 정도 근무한 근로자에서 급성골수성백혈병이 발병하여 업무상 질병으로 인정되었다³²⁾. 코크스 공장에 대한 우리

나라의 역학적 연구결과는 주로 폐암, 피부암, 방광암 등이 증가하는 외국의 연구와는 매우 달라 향후 추적관찰을 통한 비교가 필요하다.

3) 산화에틸렌

산화에틸렌의 경우 역학적 증거는 제한적이지만, 동물(rodents)에서의 발암성이 충분하고 체외 시험 및 동물 실험에서 유전자 독성 및 변이원성의 증거가 충분하고, 노출 근로자에서 림프구에 대한 세포유전 효과(cytogenetic effects)가 관찰되어 동물에서의 충분한 발암증거 및 기전적 증거를 근거로 Group 1으로 분류되었다^{3,24)}.

산화에틸렌의 사람에 대한 노출의 대부분이 의료기기를 소독하는데서 일어나지만, 화학물질의 생산에도 이용된다. 생쥐 흡입시험에서 폐 및 하르더샘(harderian gland)의 종양, 악성 림프종, 자궁 선암 및 유선암 발생이 증가하였다³³⁾. 암수 쥐 흡입시험에서는 단핵세포성 백혈병, 뇌종양 및 고환의 복막 림프종 및 피하 섬유종 발생 증가가 관찰되었다³⁴⁾. 소독제로 산화에틸렌을 사용하는 미국 14개 사업장의 약 18,000명 근로자를 대상으로 한 역학적 연구에서 비호지킨 림프종 또는 다발성 골수종의 증가는 없었지만, 남성을 대상으로 한 코호트내 분석에서 누적노출량이 증가함에 따라 림프계종양(비호지킨림프종, 다발성골수종 및 만성림프구성백혈병)이 증가하였다³⁵⁾. 이 연구를 제외한 다른 코호트 연구에서는 중간 정도의 위험 증가가 보고되기도 했지만, 이들 암의 증가가 분명하고 일관되지 않았다. 유방암의 증가도 일관되게 관찰되지 않았지만, 7,500명의 여성을 대상으로 한 코호트를 내부 분석하였을 때 고농도 노출자에서 유방암 발생 위험이 2배 이상 증가하는 유의한 용량-반응이 관찰되었다³⁶⁾.

IARC가 역학적 근거는 제한적이지만 산화에틸렌을 Group 1으로 분류한 근거는 다음과 같다. 산화에틸렌은 DNA와 직접 반응하는 알킬화인자이고, 이것은 사람과 설치류에서 용량에 비례하여 hemoglobin adduct를, 설치류에서 DNA adduct를 증가시킨다. 이 adducts는 지속적으로 변이원과 염색체이상유발원(clastogen)으로 작용하여 설치류의 생식세포에서 유전성 전이를 유도하고, 이것은 노출근로자 림프구에서 용량 증가에 따라 자매염색 분체교환, 염색체 변이, 미소핵 형성 빈도를 증가시킨다³⁾.

4) 1,3-부타디엔

1,3-부타디엔은 주로 합성고무 및 복합체(polymer) 생산에 사용된다. 생쥐 흡입시험에서 림프종 발생이 증가하고, 폐, 간, 신장, 심장, 위, 하르더샘, 포피선, 난소 및 유선 등에서 암이 발생한다³⁾. 미국과 캐나다의 8개 스티렌-부타디엔 고무 공장 근로자 약 17,000명을 대상으로 한 역학적 연구에서 고농도 노출자, 특히 1950년대

이전 고용자 또는 10년 이상 작업자에서 골수성백혈병과 만성림프구성백혈병이 증가하였다³⁷⁾. 또, 고농도 누적 노출 근로자 및 고농도 노출자에서 백혈병이 증가하였다³⁸⁾. 부타디엔 단량체 생산 공정 근로자에서는 백혈병 이외에 비호지킨림프종이 증가하였다³⁹⁾. 기전적 자료도 이를 뒷받침하는데 부타디엔은 epoxide로 대사되고, 이것은 사람과 설치류에서 DNA adduct를 형성하고, 생쥐에서 미소핵, 사람 림프구에서 미소핵 및 염색체 변이를 일으킨다³⁾. 따라서 1,3-부타디엔을 사람에서 백혈병 발생의 충분한 증거가 있다는 것에 근거하여 Group 1으로 분류하였다.

5) 염화비닐, 불화비닐, 브롬화비닐

염화비닐을 흡입하였을 때 많은 부위에서 혈관육종이 발생하고, 생쥐, 쥐 및 햄스터에서 유선의 종양, 생쥐에서 폐종양 및 쥐에서 간세포암이 발생한다⁴⁰⁻⁴¹⁾. 동물실험으로부터 이러한 암 발생이 어릴 때 감수성이 높다는 증거를 얻었는데, 쥐에서 주산기에 노출시 새끼에서 간세포암 및 혈관육종이 증가하지만, 양육기에 동기간 노출된 경우는 그렇지 않았다^{40,42)}. 4주미만 동물은 염화비닐 유도 DNA adducts 형성에 특히 감수성이 높다⁴³⁾.

염화비닐, 염화비닐복합체 및 염화비닐복합체품을 생산하는 공장을 대상으로 한 2건의 다기관 대규모 코호트 연구에서 노출 근로자에서 간혈관육종의 상대위험도가 노출 기간과 누적노출량에 따라 증가하였다⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

최근에는 염화비닐과 간세포암 발생에 대한 연구가 상대적으로 활발하였는데, 8개의 코호트 연구를 대상으로 메타분석을 실시하였을 때 간혈관육종을 제외한 간암의 메타-표준화사망비가 1.35(95% 신뢰구간 1.04~1.77)로 유의하였다⁴⁶⁾. 또, 염화비닐이 간경화를 증가시킨다는 결과⁴⁷⁾는 사람에서 염화비닐이 간세포암을 증가시키는 충분한 근거가 된다고 판단되어 염화비닐에 의한 간암을 사람에서 충분한 증거가 있다고 판단하였다. 즉, 기존의 분류에서는 간혈관육종에 대해서만 충분한 증거가 있다고 판단하였으나 간세포암에 대해서도 사람에서 발암성에 대한 충분한 증거가 있다고 판단하였다. 폐암과 결합 및 연조직 세포의 악성 종양을 증가시킨다는 몇몇 증거도 있지만 제한적이다.

우리나라는 제조업체 실태조사에 따르면 1993년 886명, 1999년 113명, 2004년 250명으로 염화비닐 노출 근로자가 많지 않고, 우리나라 작업환경측정결과를 분석하였을 때 화합물 및 화학제품제조업의 경우 노출농도도 평균 0.09 ppm (미검출~0.672)으로 매우 낮고, 간혈관육종 발생률이 매우 낮아 염화비닐 노출로 인한 간혈관육종은 업무상 질병으로 인정된 사례가 없다. 그러나 우리나라의 간암 발생률이 높으므로 노출자 대상으로 간암에 대

한 코호트 구축 및 업무관련성 판단기준이 마련되어야 한다고 판단된다.

불화비닐 및 브롬화비닐은 이들 물질의 복합체를 생산하는데 이용되는 가스이다. 이들 물질들은 염화비닐과 유사하게 작용하는 점을 고려하여 Group 2A로 분류하였다³⁾.

6) 벤젠

벤젠에 대해서는 급성비림프구성백혈병에 대해서는 충분한 발암 증거가 있고, 급성 및 만성 림프구성백혈병, 다발성골수종 및 비호지킨림프종에 대해서는 제한적 증거가 있다고 하였다²⁴⁾. 제한적 증거를 갖는 암에 대해서 공식화한 것은 2009년 검토에서 처음으로 언급된 것이다. 우리나라는 오래 전부터 벤젠이 원시조혈모세포(pleuripotent stem cell)에 작용하는 것을 고려하여 급성골수성백혈병 이외의 림프조혈기계암에 대해서도 업무상 질병으로 인정하고 있다. 최근 10년간 림프조혈기계암으로 업무상 질병으로 승인된 사례를 분석하였을 때, 전체 50명 중 급성골수성백혈병은 21명으로 42%에 불과하였고, 비호지킨림프종 6건, 다발성골수종 4건 등 다양한 종류의 림프조혈기계암을 벤젠 관련 업무상 질병으로 인정하고 있다⁴⁸⁾. 벤젠과 관련한 직업성 암의 최근 연구동향 중 주목할 만한 것은 림프조혈기계암의 종류이외에 누적노출량과 잠재기간 등에 관한 것이다. 과거 근로자들이 고농도의 벤젠에 노출되던 시기의 연구에서는 누적노출량 40 ppm-year 이상에서 림프조혈기계암(특히 백혈병)이 증가하는 것으로 분석되었다. 그러나 1990년 이후 이루어진 많은 연구에서 이보다 훨씬 낮은 농도의 벤젠 노출에서도 림프조혈기계암이 발생하는 것으로 밝혀지고 있다. 중국에서 수행된 대규모 코호트 연구결과 누적노출량 10 ppm-year 미만 노출자에서도 골수이형성증후군을 포함한 비림프구성백혈병의 발생위험도가 3.2배(95% 신뢰구간 1.0~10.1)⁴⁹⁾ 높고, 사망위험은 3.1배(95% 신뢰구간 1.2~10.7) 높다고 밝히고 있다⁵⁰⁾. 2003년 17,000여명의 호주 석유화학공사 근로자 코호트에서 수행한 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)에서는 1ppm-year 미만 근로자에 대하여 1 ppm-year 이상 2 ppm-year 미만 근로자의 백혈병 위험은 3.9(95%신뢰구간 0.9~17.1), 2 ppm-year 이상 4 ppm-year 미만은 6.1(95%신뢰구간 1.4~26.0), 4 ppm-year 이상 8 ppm-year 미만은 2.4(95%신뢰구간 0.4~13.6), 8 ppm-year 이상 16 ppm-year 미만은 5.9(95%신뢰구간 1.3~27.0), 16 ppm-year 이상은 98.2(95% 신뢰구간 8.8~100)로 1 ppm 이상에서 통계학적으로 중간 정도의 의미 있는 증가, 2 ppm 이상에서 유의미한 증가를 보였다(4~8 ppm 구간 제외). 또, 0.8 ppm 이상의 최대 노출이 있었던 경우 백혈병 위험이 증

가하였다. 이 연구에서 단순히 벤젠 노출과 노출되지 않은 집단으로 구분하였을 때는 비노출집단에 비하여 노출 집단의 백혈병 발생이 12.5배(95% 신뢰구간 2.4~6.4) 높았다. 즉, 이제까지 연구결과보다 매우 낮은 농도의 벤젠 노출에 의해 백혈병 위험이 증가하는 결과를 보였다. 또 백혈병 발생이 증가하는 역치농도를 관찰하지 못하였고, 첫 노출시기와 11년 이하 노출에 비하여 그 이상의 노출기간 증가에 따른 백혈병 발생 증가는 관찰되지 않았다⁵¹⁾.

최근 벤젠 노출(전리방사선 노출도)과 백혈병 발생과의 관계에 있어 또 하나의 쟁점은 잠재기간에 관한 것이다. Finkelstein이 2000년 발표한 논문⁵²⁾에 의하면 노출 중단 후 15년 이상이 경과하면 백혈병 위험은 비노출집단(일반인구집단)과 동일하다. 노출 중단 후 1~4년 경과한 경우의 위험을 1.0으로 볼 때 5~9년은 0.89, 10~14년은 0.61, 15년 이상은 0.11로 감소하는 것으로 되어 있다. 즉, 백혈병 위험은 벤젠(전리방사선도 동일) 노출이 중단되고 5년 이상이 지나면 감소하고, 15년 이상이면 일반인구집단과 동일하다는 것으로 최근의 노출일수록 발병에 중요하다는 의미이다. 2010년 Triebig이 발표한 논문⁵³⁾에 의하면 골수이형성증후군을 포함한 비림프구성백혈병의 위험은 노출기간이 5년 미만인 경우 상대위험도가 6.6(95% CI 2.0~21.6), 5년 이상 10년 미만인 경우 4.3(95% CI 1.3~14.8), 10년 이상인 경우 2.8 (95% CI 0.9~9.1)로 노출기간에 따라 위험이 오히려 감소하였다(경향분석결과 유의미하지는 않음 p=0.48). 또 10 ppm-year에 노출된 경우 노출 중단 후 10년 미만이 경과한 경우 상대위험도가 1.19(95% CI 1.10~ 1.29)이었고 시간이 경과할수록 상대위험도가 감소하였다. 즉, 백혈병 발생에 중요한 요인이 최근의 노출일수록 의미 있음을 시사하는 결과라고 할 수 있다. 이러한 기전은 벤젠의 짧은 반감기, 세포자멸사(apoptosis) 등을 포함하는 효과적인 회복기전과 관련되어 있는 것으로 설명되고 있으나 기전에 대해서는 현재도 연구가 진행 중이다. 이러한 최근의 논문들은 벤젠 노출관련 림프조혈기계암의 업무관련성 판단에 있어 시사하는 바가 크다.

7) 다이옥신, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, 3,3',4',4'5-pentachlorobiphenyl

다이옥신(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin, TCDD)은 사람에서의 발암성에 대한 제한적 증거와 동물(설치류)에 대한 충분한 증거 및 사람과 동물에서 유전자 표현, 세포 복제 및 세포자멸사 변화를 유도하는 아릴탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor, AhR)에 결합하는 기전 등⁵⁴⁾에 대한 강력한 증거에 근거하여 1997년 Group 1으로 분류되었다. 최근의 검토에서는 표적장

기에 대한 암 발생 증거는 없지만 전체 암을 증가시킨다는 역학적 증거가 제시되어 사람에서 충분한 발암증거가 있는 발암물질로 분류되었다²⁴⁾. 그러나 2011년 Boffetta 등은 IARC가 발암성이 충분하다고 발표한 1997년 이후 논문을 검토하여 TCDD 노출이 전체 암을 증가시킨다는 증거는 미약하다고 반박하였다⁵⁵⁾.

TCDD와 더불어 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran 및 3,3',4',4'5-pentachlorobiphenyl (PCB)이 새롭게 검토되었는데 실험동물에서 완전한 발암성이 증명되었고⁵⁶⁻⁵⁷⁾, 기전이 TCDD와 같은 AhR-매개로 밝혀져 Group 1 발암물질로 분류되었다²⁴⁾.

8) 포름알데히드

포름알데히드는 2006년 사람에서 비인강암의 충분한 증거가 있다고 하여 Group 1으로 분류하였다. 당시에는 백혈병에 대해서는 타당한 기전 설명이 부족하여 강력하지만 충분한 증거는 없다고 하였다⁵⁸⁾. 그러나 최근 연구에서 백혈병에 대한 역학적 증거들이 강력해지고 있는데, 시체 방부처리 근로자들에서 골수성 백혈병의 위험이 증가하고, 방부처리 누적 기간이 길수록, 최대 노출이 증가할수록 백혈병이 증가한다는 것이 밝혀졌다⁵⁹⁾. 또, 노출 근로자에서 골수전구세포(myeloid progenitor cell)의 염색체 변이가 증가하고 말초 혈액의 혈액학적 변화가 관찰되어⁶⁰⁾, 백혈병, 특히 골수성백혈병 발병의 충분한 증거가 있다고 하였다²⁴⁾.

6. 직종 및 업종

1) 도장공

도장작업자는 안료, 확장제, 결합제, 용제 및 첨가제 등 다양한 화학물질과 결정형 유리규산 및 석면 등에도 노출될 수 있다. 코호트나 자료 결합 연구 등에서 일반인구집단에 비하여 도장공에서 폐암의 증가가 일관되게 관찰되었다. 흡연을 통제한 코호트 연구는 없었지만 흡연을 통제한 환자-대조군 연구에서도 일관되게 폐암 발생이 증가하였다⁶¹⁾. 1999년 Steenland 등⁶²⁾이 도장공 57,000명을 대상으로 한 연구와 2002년 Bouchardy 등⁶³⁾이 스위스 암등록자료를 이용하여 직종별 암발생을 분석한 대규모 연구를 포함하여 메타분석을 실시하였을 때, 폐암의 초과위험이 약 20%이었고, 흡연을 보정한 환자-대조군 연구에서는 50% 이상 증가하였다. 도장공에서 중피종에 의한 사망도 일관되게 증가하였다⁶⁴⁻⁶⁵⁾.

도장공 코호트 연구에서 방광암도 약 20~25% 일관되게 증가하였고, 흡연을 통제한 환자-대조군 연구에서도 유사한 증가가 관찰되었다^{62-63,66)}. 도장공에서 림프조혈기계암 발생에 대해서는 일관된 결과를 보이지 않지만, 5개

환자-대조군 연구 중 4개에서 어머니가 도장 작업에 노출된 경우 어린이에서 백혈병이 유의하게 증가하였다. 특히 임신 전이나 임신 중 노출이 임신 후 노출보다 백혈병 위험이 더 컸고, 2건의 연구에서는 노출이 증가함에 따라 발병 위험도가 증가하는 증거를 보여주었다⁶⁷⁻⁶⁸. 많은 세포유전연구에서 염색체 변이, 미소핵 형성, 자매염색분체 교환 및 DNA 파괴 등 유전적 손상이 증가하는 것으로 보고되었다. 몇몇 연구에서는 유전적 손상이 작업기간과 관련하여 용량-반응관계가 있는 것으로 나타났다. 흡연자와 비흡연자를 층화하여 분석하였을 때도 두 집단에서 유사한 결과를 보여주었다⁶⁹. 결론적으로 도장공으로서의 직업적 노출이 폐암 및 방광암 발생에 충분한 증거가 있다는데 근거하여 도장작업을 Group 1으로 분류하였다. 또, 어머니가 임신 전이나 임신 중 도장작업을 한 경우 태어난 어린이에서 백혈병이 증가한다는 제한적 증거가 있다는 결과도 제시하였다⁶¹.

우리나라는 도장공에서 발생한 암이 다수 업무상 질병으로 인정되었는데, 도장공의 방광암 인정사례는 없으며, 폐암은 몇 건이 있었는데 주로 6가크롬, 다환방향족탄화수소 등의 노출에 의한 것으로 추정하였다⁷⁰. IARC는 도장공과 백혈병 발생은 노출된 어머니에서 어린이 백혈병이 증가하는 제한적 증거만 있다고 하였지만 우리나라는 도장공에서 벤젠 발생을 확인 또는 과거 노출을 추정하여 업무상 질병으로 인정한 사례가 다수 있는데 1996년부터 2006년까지 10년 동안의 자료를 분석하였을 때도 전체 50명 중 도장 작업자가 10명이었다⁴⁸. 우리나라는 많은 도장공이 있는 만큼 관련하여 코호트를 구축하여 폐암, 림프조혈기계암 등 다양한 암과 관련한 최근의 쟁점 등에 대한 연구를 수행하여 학문적으로 발전을 도모할 필요가 있다.

2) 소방관

소방관들은 간헐적이고, 단시간이지만 발암물질이나 발암 가능성이 있는 물질을 포함하여 다양한 독성 연소물질에 노출된다. 이들 발암물질에는 벤젠을 비롯하여 벤조(a)피렌, 1,3-부타디엔 및 포름알데히드 등이 포함된다. 소방관은 일반 인구집단에 비하여 몇몇 암이 증가한다는 역학적 연구들이 있으나 노출의 변이가 심하여 연구의 일관성이 다소 떨어진다⁶¹. 최근 IARC는 메타분석을 수행하여 고환암(6개 연구에서 위험 증가, 평균 상대위험도 1.6), 전립선암(21개 연구 중 18개 연구에서 증가, 평균 상대위험도 1.3) 및 비호지킨림프종(6개 연구 중 5개 연구에서 증가, 평균 상대위험도 1.2)의 위험이 일관되게 증가한다고 하였다⁷¹. 소방관은 간헐적이지만 매우 다양한 혼합물질에 강한 노출이 있어서 소방관으로서의 근무기간, 화재진압 횟수 등의 노출 측정법은 노출강도를

볼 수 있는 노출 대체변수로는 부적절하다. 소방관에서 급성 및 만성 염증 효과는 호흡기계 암발생 기전을 설명할 수 있어⁷² 폐암 발생 위험 증가가 의심되었지만 대부분의 연구에서 폐암 발생은 높지 않다. 소방관에서 유전독성을 평가한 연구는 소수이고 결론을 내기에는 현재까지는 부족하다. 따라서 IARC는 소방관의 고환암, 전립선암, 비호지킨림프종의 제한적 발암증거를 근거로 소방관을 Group 2B로 분류하였다⁶¹.

우리나라에서 전현직 남성 소방관 33,400여명을 대상으로 1996년부터 2007년까지 12년간 암발생 위험을 분석하였을 때 대장 및 직장암, 신장암, 방광암, 비호지킨림프종 및 림프조혈기계암이 유의하게 증가하였다⁷³. 비록 IARC에서 발암가능성이 높은 암으로 지적인 것은 이중 비호지킨림프종 뿐이지만, 소방관을 대상으로 한 많은 연구에서 대장암과 신장암 및 방광암도 증가하였고, 이중 대장암 및 직장암은 최근 교대근무와의 관련성이 밝혀지면서 우리나라 연구의 결과는 설명이 가능하다고 판단되므로 향후 지속적 추적조사가 이루어져야 할 것이다. 우리나라 공무원연금공단은 최근 9년간(2000-2008년) 소방공무원에서 발생한 10건의 암을 공무원 질병으로 승인하였는데 간암 4건, 백혈병 3건, 폐암 3건 이었다⁷⁴. 유해인자 노출보다는 과로, 스트레스 등을 이유로 인정한 것으로 추정되며, 백혈병 및 폐암의 경우 독성물질 흡입에 의한 것도 고려한 것으로 되어 있다.

3) 고무제조업 종사 근로자

고무제조업은 1982년 처음 검토된 이후 수 차례 재검토되었는데, 1987년 이후 Group 1으로 분류되고 있지만 1987년에는 방광암에 대해서만 강력한 증거가 있고, 위암, 후두암, 백혈병, 폐암 등은 발암을 시사하는 정도의 증거만 있다고 하였다. 그러나 2008년 검토에서는 백혈병, 림프종, 방광암, 폐암, 위암의 발암성에 대하여 충분한 증거가 있고, 전립선암, 후두암, 식도암은 제한적 증거가 있다고 하였다²⁴. 논문을 통해서 림프종과 위암 및 폐암에 대하여 새로운 역학적 연구결과에 근거하였다고 밝히고 있지만 아직 모노그래프가 발간되지 않아 역학적 근거로 사용한 자료의 출처는 분명치 않다.

1982년 이후 시행된 고무제조업 종사 근로자를 대상으로 한 12건의 코호트 연구와 55개의 환자-대조군 연구를 종합한 메타분석⁷⁵에서는 방광암, 폐암 및 백혈병이 일관되게 증가하였고, 메타분석에 포함된 반 이상의 연구에서 위험이 1.5 이상이라고 하였다. 후두암은 중간 정도의 위험이 일관되게 증가되어 있었고, 식도, 위, 결장, 간, 췌장, 피부, 전립선, 신장, 뇌, 갑상선암과 림프종 및 다발성골수종 등이 몇몇 연구에서 증가하였으나 일관성이 없다고 하였다. 특정 노출인자나 환경과 암발생에 대해서는

밝히지 못하였다. 2003년까지 수행된 합성고무제조 종사 근로자 코호트 연구 36개를 메타분석⁷⁶⁾한 결과에서는 백혈병(메타-표준화사망비 1.21, 95%신뢰구간 1.03~1.43)만 유의한 증가가 관찰되었다.

우리나라는 타이어 제조업 종사 근로자에서 3건의 백혈병과 1건의 폐암을 업무상 질병으로 인정한 사례가 있다. 백혈병은 한솔 등을 취급하는 과정에서의 벤젠 노출이 인정되었고, 폐암은 2010년 처음으로 인정되었는데 고무흡, PAH 등의 노출을 근거로 인정하였다. 폐암이 발생한 근로자는 약 15년 8개월간 타이어 공장에서 가류 공정의 운반원 및 생산관리원으로 근무하였다. 입사 후 15년이 지난 후 47세에 폐암을 진단받았는데, 가류공정에서 고무흡 노출이 많았고, 작업환경측정결과 일부 PAH가 발견되어 업무상 질병으로 인정하였다⁷⁷⁾. 우리나라에서 고무와 관련한 대표적 업종이 타이어 제조업이고 이 업종에서 1990년대 이후 지속적으로 직업성 암이 발생하고 있다. 타이어 제조업에 대한 코호트 구축을 통한 지속적이고 체계적인 연구가 필요한 시점이다.

7. 일주기 교란을 동반한 교대근무(shift work that involves circadian disruption)

최근 5년간 IARC에서 검토한 발암인자 중 가장 주목할 만한 것이 교대근무를 Group 2A 발암인자로 분류한 것이다. 몇몇 동물(설치류)실험 모형이 암발생 관련 일주기 리듬의 파괴 효과를 검증하는데 사용되어 왔다⁶¹⁾. 20여 편 이상의 연구에서 지속적인 빛 노출, 야간의 희미한 빛, 만성적 시차증(jet lag) 등에 대한 효과를 조사하였고, 대부분에서 암 발생이 증가하였다⁶¹⁾. 많은 연구에서 야간 멜라토닌 농도의 감소 및 송과선(멜라토닌 분비) 제거가 암발생에 미치는 영향에 대하여 조사하였는데 대부분에서 암 발생 또는 암 성장이 관찰되었다⁷⁸⁻⁷⁹⁾. 야간의 빛 노출은 수면-활동 유형의 변화를 동반한 일주기 체계 교란, 멜라토닌 생성 감소 및 암 관련 경로에 관여하는 일주기 유전자의 통제를 교란시킨다⁸⁰⁾. 일주기 기간 유전자(circadian Period gene, Per2)의 비활성화는 PERIOD 유전자의 표현을 방해함으로써 쥐의 종양 및 사람의 유방과 자궁내막 종양을 발생시킨다⁸¹⁻⁸²⁾. 동물에서 멜라토닌 역제는 성선축(gonadotropin axis)의 변화를 초래할 수 있고⁸³⁾, 사람에서 수면 박탈 및 계속되는 멜라토닌 역제는 면역결핍을 초래한다⁸⁴⁻⁸⁵⁾.

다양한 지역에서 교대근무와 관련하여 이루어진 8건의 역학연구 중 2건의 야간 교대근무를 하는 간호사 코호트 연구가 가장 주목할 만한데 밤근무를 하지 않는 간호사에 비하여 장기간 밤근무를 포함한 교대근무를 한 간호사에서 유방암의 증가가 관찰되었다⁸⁶⁻⁸⁷⁾. 그러나 이 연구는 교

대근무에 대한 정의가 일관되지 않고, 간호사에 국한되고, 혼란변수를 통제하지 않은 제한점이 있다. 유방암 증가는 시간대를 넘나들게 되어 일주기 리듬에 교란이 있는 승무원 코호트에서도 일관되게 나타났지만 이 연구 역시 인지 바이어스, 노출에 대한 가변수 측정과 생식요인 및 우주 방사선에 대한 혼란변수 등을 통제하지 않은 제한점이 있다⁸⁸⁾. 최근에는 야간 교대근무자에서 유방암뿐만 아니라 대장암⁸⁹⁾ 및 전립선암⁹⁰⁻⁹²⁾이 증가한다는 역학적 연구 결과도 있다.

IARC는 야간 근무를 포함하는 교대근무에 대하여 사람에서의 제한적 발암 증거 및 위의 동물에서의 충분한 증거를 근거로 일주기 교란을 일으키는 교대근무를 Group 2A로 분류하였다⁶¹⁾.

덴마크에서는 20~30년간 일주일에 1회 이상 야근을 한 유방암 여성 근로자들에게 업무강도와 병세에 따라 업무상 질병으로 보상하였다. 우리나라는 야간 근무를 하는 근로자 비율이 높은 만큼 야간 교대근무자에서 유방암 등 업무상 질병 인정여부에 대한 논란이 조만간 중요한 쟁점이 될 것으로 판단된다. 야간 근무자를 대상으로 한 암 등 건강장해 연구가 좀 더 활발해지고 체계적으로 이루어져야 할 것이다.

결 론

IARC는 모노그래프 제작을 위하여 2년 전에 어떤 물질이나 노출을 검토해야 할지에 대하여 의견을 수집하는 공지를 한다. 본문에 실은 발암인자는 2005년부터 2009년에 검토한 내용을 정리한 것으로 2003년 공지를 통하여 우선순위로 결정된 인자들이다. 2008년에도 2010년부터 2014년까지 검토해야 할 물질에 대하여 공모 후 자문팀에서 검토하여 우선순위를 정하였다. 자문팀은 우선순위를 최우선, 중간, 최하위로 분류하여 최우선순위 인자를 5년 동안 검토할 인자로 결정한다. 우선순위는 최근 IARC에서 검토되었거나, 새로운 자료의 추가 가능성 및 다른 기관에서의 검토 진행상황 등을 고려하여 결정된다. 선정된 인자에 대하여는 역학적 연구를 포함한 관련 자료를 수집 후 각각의 인자에 대한 전문가집단을 구성하여 검토회의를 통해 발암성과 분류 등급을 정하고 모노그래프를 발간한다.

2010-2014년까지 우선순위로 검토되어야 할 직업성 인자는 아세트알데히드(acetaldehyde), 아크릴아미드(acrylamide)와 퓨란(furan), 아스팔트(asphalt)와 비튜멘(bithumen), 탄소계 나노입자(carbon-based nanoparticles), 석면을 제외한 결정형 섬유(crySTALLINE fiber), 철 및 산화철(iron and iron oxides),

자동차배출물질(motor vehicle exhaust emissions), 과불화옥탄산(Perfluorooctanoic acid), 라디오파수 전자기장 (radiofrequency electric and magnetic fields), 좌식작업(sedentary work), 스트레스(stress), 초미립자(ultrafine particle), 용접(welding) 및 최근 실험동물에서 검토된 인자들이 포함되어 있다. 직업성 인자 이외의 인자는 성장호르몬, 말라리아, 스타틴 등 6개뿐이다¹³⁾.

우리나라는 제조업이 현재까지도 국가 경제를 견인하는 주요 산업으로 많은 근로자들이 발암물질에 노출되고 있다. 그러나 우리나라에서 직업성 코호트 및 환자-대조군 연구 등 발암물질 노출과 암 발생과의 관계를 밝히기 위한 연구는 매우 미흡하다. 따라서 IARC 모노그래프에 인용된 우리나라 연구 논문은 매우 적다. 2010-2014년 연구 중 스트레스와 관련해서는 최근 10년 동안 직무스트레스 연구가 활발하였고, 15,000여명 근로자에 대한 코호트가 구축된 만큼 임상학적인 검사소견과 스트레스 정도에 따른 암발생 등의 연구가 진행된다면 세계 어느 나라 연구보다 스트레스가 암발생에 미치는 영향을 구명하는데 근거자료로 제공될 수 있을 것이다. 또, 매년 70만 명의 근로자가 특수건강진단을 받고 이들의 자료가 전산화 되어있는 만큼 사망원인 및 암등록 통계와의 자료 연계 연구를 통하여 다양한 유해인자의 암발생 영향을 평가할 수 있을 것이다. 이런 연구들이 활성화되어 우리나라 근로자를 대상으로 수행된 연구가 국제적으로 직업성 암의 원인을 구명하고 많은 미제를 해결하는데 기여함과 더불어 업무상 질병 판정의 근거자료로의 활용 등 발암물질 노출 근로자 관리에 활용되어야 할 것이다.

요 약

이 종설에서는 최근 5년 동안 IARC가 검토한 직업성 발암인자 중 발암성에 대한 분류등급이나 동일 분류등급이라도 표적장기에 대한 발암성의 증거가 변화된 인자 위주로 변화된 내용을 기술하였다. 또, 일주기 교란을 동반한 교대근무, 소방관, 카본블랙 등 기존에 검토되지 않았던 인자들과 암 발생과의 관계를 소개하였다. 주요 내용은 다음과 같다.

생물학적 인자 중 C형간염은 비호지킨림프종 발생에 충분한 증거가 있고, B형간염은 제한적 증거가 있다고 하였다. 석면의 경우 충분한 발암성의 증거가 있는 암에 후두암과 난소암을 추가하였다. 신발 생산 및 수선 공정을 삭제하고, 대신 원인 인자인 가죽분진이 비강 및 부비강암을 일으키는 충분한 증거가 있다고 하였다. o-toluidine과 벤지딘계 염료를 Group 2A에서 Group 1으로

조정하였는데 벤지딘계 염료는 벤지딘으로 대사되는 염료에 한정하였다. 도장작업의 경우 발암증거가 충분한 표적장기에 방광암을 추가하였고, 도장공 어머니의 주산기 노출이 어린이 백혈병 발생에 제한적인 증거가 있다고 하였다. 비전리 방사선 중 100~400 nm 파장의 자외선(UVA, UVB, UVC)을 Group 1으로 분류하고 발암성이 충분한 표적장기는 피부 흑색종이라고 하였다. 또, 맥락막 흑색종이 발암 증거가 충분한 표적장기인데, 직업적으로 용접공에서 맥락막 흑색종이 증가한다고 하였다. 일주기를 교란시키는 교대근무를 유발암을 일으키는 제한적 증거가 있는 Group 2A로 분류하였다. 소방관을 Group 2B로 분류하고 비호지킨림프종, 고환암, 전립선암에 대한 제한적 증거가 있다고 하였다.

2010-2014년에 새로이 검토해야할 우선순위로 탄소계 나노입자, 라디오파수 전자기장 등 새로운 산업과 관련된 인자를 선정하였고, 좌식작업, 스트레스 등의 위험요인도 우선순위 검토에 포함하여 머지않아 이들 인자의 발암성에 대한 증거가 정리될 것으로 보인다.

우리나라는 유해물질에 노출되는 전 근로자를 대상으로 하는 특수건강진단, 전 국민 암 감시체계인 중앙 암등록 등의 제도가 있어 직업성 암을 연구하기에 세계적으로도 좋은 환경을 가진 것으로 판단되지만 이 분야의 연구는 매우 일천하다. 향후 직업성 암 관련 연구들이 활성화되어 우리나라 근로자를 대상으로 수행된 연구가 국제적으로 직업성 암의 원인을 밝히고 많은 미제를 해결하는데 기여함과 더불어 업무상 질병 판정의 근거자료로의 활용 등 발암물질 노출 근로자 관리에 활용되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. IARC. Lyon, France. 2006. pp 22-3.
- 2) Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol* 2005;6(12):931-2.
- 3) Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. *Lancet Oncol* 2007;8(8):679-80.
- 4) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-102. List of classifications sorted by Group. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>. [cited 15 August 2011].
- 5) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic

- risks to humans. Recent meetings-recently evaluated. Available:<http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/index1.php>[cited 15 August 2011].
- 6) Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Islami F, Galichet L, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 2011;12(7):624-6.
 - 7) Won JU. Research on management for carcinogen designated by Industrial Safety and Health Act (translated by Ahn YS). Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI), Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA), Incheon. 2006. pp 85-217. (Korean)
 - 8) Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
 - 9) Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94.
 - 10) Chung YK, Ahn YS, Jeong JS. Occupational Infection in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25(Suppl):S53-S61.
 - 11) Ahn YS, Jung SY. Analyzing report on malignant lymphohematopoietic diseases surveyed by Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI), Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA) (translated by Ahn YS). OSHRI, KOSHA. Incheon. 2008.
 - 12) El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10(8):751-2.
 - 13) Coglianov V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Lamia Benbrahim-Tallaa, Guha N. Future priorities for IARC Monographs. *Lancet Oncol* 2008;9(8):708.
 - 14) Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10(5):453-4.
 - 15) IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. VOLUME 87 Inorganic and Organic Lead Compounds. IARC. Lyon, France. 2006. pp 370-7.
 - 16) Institute of Medicine, Committee of on Asbestos. Selected health effects. Asbestos: selected cancers. National Academies Press. Washington, DC. 2006
 - 17) Acheson ED, Gardner MJ, Pippard EC, Grime LP. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile and crocidolite asbestos: a 40-year follow-up. *Br J Ind Med* 1982;39(4):344-8.
 - 18) Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med* 1996;29(5):435-9.
 - 19) Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc. *Lancet Oncol* 2006;7(4):295-6.
 - 20) Ahn YS, Won JU, Park RM. Cancer Morbidity of Foundry Workers in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25(12):1733-41.
 - 21) 'tMannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tob'as A, Boffetta P. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 1999;36(1):101-7.
 - 22) Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(3):179-90.
 - 23) Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorff U, Brinton LA. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995;28(2):151-66.
 - 24) Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009;10(12): 1143-4.
 - 25) Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Coglianov V. Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *Lancet Oncol* 2008; 9(4):322-3.
 - 26) Roh JH, Ahn YS, Kim KS, Kim CN, Kim HS. Benzidine exposure among benzidine-based dye manufacturing workers. *Korean J Occup Environ Med.* 1995 ;7(2):347-353. (Korean)
 - 27) Ross JA, Nesnow S. Polycyclic aromatic hydrocarbons: correlations between DNA adducts and ras oncogene mutations. *Mutat Res* 1999;424(1-2):155-66.
 - 28) Xue W, Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206(1): 73-93.
 - 29) Casale GP, Singhal M, Bhattacharya S, RamaNathan R,

- Roberts KP, Barbacci DC, Zhao J, Jankowiak R, Gross ML, Cavalieri EL, Small GJ, Rennard SI, Mumford JL, Shen M. Detection and quantification of depurinated benzo[a]pyrene-adducted DNA bases in the urine of cigarette smokers and women exposed to household coal smoke. *Chem Res Toxicol* 2001;14(2):192-201.
- 30) Pavanello S, Favretto D, Brugnone F, Mastrangelo G, Dal Pra G, Clonfero E. HPLC/fluorescence determination of anti-BPDE-DNA adducts in mononuclear white blood cells from PAH-exposed humans. *Carcinogenesis* 1999;20(3):431-5.
- 31) Ahn YS, Park RM, Stayner L, Kang SK, Jang JK. Cancer morbidity in iron and steel workers in Korea. *Am J Ind Med* 2006;49(8):647-57.
- 32) Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI), Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA). Epidemiologic survey report on worker with acute myelogenous leukemia exposed to coke oven emissions. (translated by Ahn YS). OSHRI, KOSHA. Incheon. 2010. (Korean)
- 33) National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1987;326:1-114.
- 34) Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR. A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;75(1):105-17.
- 35) Steenland K, Stayner L, Deddens J. Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 2004;61(1):2-7.
- 36) Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L, Ward E. Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(6):531-9.
- 37) Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med* 2005;7(9):916-32.
- 38) Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem Biol Interact* 2007;166(1-3):15-24.
- 39) Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler-Flesch CA. Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environ Health Perspect* 1995; 103(6):598-603.
- 40) Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 1981;41:3-29.
- 41) Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, McConnell EE, Busey WM, Moore JA. The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:120-30.
- 42) Maltoni C, Cotti G. Carcinogenicity of vinyl chloride in Sprague-Dawley rats after prenatal and postnatal exposure. *Ann N Y Acad Sci* 1988;534:145-59.
- 43) Morinello EJ, Koc H, Ranasinghe A, Swenberg JA. Differential induction of N(2),3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer Research* 2002;62:5183-8.
- 44) Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 2000;57:774-81.
- 45) Ward E, Boffetta P, Andersen A. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 2001;12:710-8.
- 46) Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003;29(3):220-9.
- 47) Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, Magarotto G, March? T, Buda A, Pinzani M, Martines D. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect* 2004;112:1188-92.
- 48) Ahn YS. Occupational malignant lymphohematopoietic diseases compensated under the Industrial Accident Compensation Insurance from 1996 to 2005. *Korean J Occup Environ Med* 2007;19(2):81-92. (Korean)
- 49) Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, Travis LB, Li CY, Rothman N, Hoover RN, Linet MS. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese academy of Preventive Medicine-National Cancer Institute Benzene Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(14):1065-71.
- 50) Hayes RB, Songnian Y, Dosemeci M, Linet M. Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. *Am J Ind Med* 2001;40(2):117-26.
- 51) Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003;14(5):569-77.
- 52) Finkelstein MM. Leukemia after exposure to benzene: temporal trends and implications for standards. *Am J Ind Med* 2000;38(1):1-7.
- 53) Triebig G. Implications of latency period between benzene exposure and development of leukemia-a synopsis of literature. *Chem Biol Interact* 2010;184(1-2):26-9.
- 54) Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000;59:65-85.
- 55) Boffetta P, Mundt KA, Adami HO, Cole P, Mandel JS. TCDD and cancer: A critical review of epidemiologic studies. *Crit Rev Toxicol* 2011;41(7):622-36.

- 56) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) (CAS No. 57117-31-4) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2006;525: 1-202.
- 57) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) (CAS No. 57465-28-8) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2006;520: 1-253.
- 58) IARC. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2006;88:39-325.
- 59) Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Blair A, Hayes RB. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1696-708.
- 60) Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R, Ji Z, Shen M, Qiu C, Guo W, Liu S, Reiss B, Freeman LB, Ge Y, Hubbard AE, Hua M, Blair A, Galvan N, Ruan X, Alter BP, Xin KX, Li S, Moore LE, Kim S, Xie Y, Hayes RB, Azuma M, Hauptmann M, Xiong J, Stewart P, Li L, Rappaport SM, Huang H, Fraumeni JF Jr, Smith MT, Lan Q. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(1):80-8.
- 61) Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Coglianò V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1065-6.
- 62) Steenland K, Palu S. Cohort mortality study of 57,000 painters and other union members: a 15 year update. *Occup Environ Med* 1999;56:315-21.
- 63) Bouchardy C, Schüler G, Minder C, Hotz P, Bousquet A, Levi F, Fisch T, Torhorst J, Raymond L. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men? a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:1-88.
- 64) Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995;345:535-39.
- 65) Brown LM, Moradi T, Gridley G, Plato N, Dosemeci M, Fraumeni JF Jr. Exposures in the painting trades and paint manufacturing industry and risk of cancer among men and women in Sweden. *J Occup Environ Med* 2002;44:258-64.
- 66) Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, Hartge P. Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1472-80.
- 67) Shu XO, Stewart P, Wen WQ. Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:783-91.
- 68) Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes: results from pooled analyses of German population-based case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:835-8.
- 69) Testa A, Festa F, Ranaldi R. A multi-biomarker analysis of DNA damage in automobile painters. *Environ Mol Mutagen* 2005;46:182-8.
- 70) Lim JW, Park SY, Choi BS. Characteristics of occupational lung cancer from 1999 to 2005. *Korean J Occup Environ Med* 2010;22(3):230-9. (Korean)
- 71) LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006;48:1189-202.
- 72) Burgess JL, Brodtkin CA, Daniell WE. Longitudinal decline in measured firefighter single-breath diffusing capacity of carbon monoxide values. A respiratory surveillance dilemma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:119-24.
- 73) Ahn YS, Jeong KS, Kim KS. Cancer morbidity of professional emergency responders in Korea. *Am J Ind Med* 2011 (in press).
- 74) Ahn YS, Jeong KS, Kim KS. The analysis of risk factors related health and safety at disasters and development of special medical health examination system for firefighters (translated by Jeong KS). Korea National Emergency Management Agency (NEMA). Seoul. 2011. pp 20-162. (Korean)
- 75) Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998;55:1-12.
- 76) Alder N, Fenty J, Warren F, Sutton AJ, Rushton L, Jones DR, Abrams KR. Meta-analysis of mortality and cancer incidence among workers in the synthetic rubber-producing industry. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 405-20.
- 77) Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI), Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA). Epidemiologic survey report on worker with lung cancer exposed to rubber fume and PAHs at tire making company. (translated by Ahn YS). OSHRI, KOSHA. Incheon. 2010. (Korean)
- 78) Anisimov VN, Baturin DA, Popovich IG. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. *Int J Cancer* 2004; 111:475-9.
- 79) Anisimov VN. The light-dark regimen and cancer development. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23:28-36.
- 80) Stevens RG, Blask DE, Brainard GC. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environ Health Perspect* 2007;115:1357-62.
- 81) Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002;

- 111: 41-50.
- 82) Chen ST, Choo KB, Hou MF. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis* 2005;26:1241-6.
- 83) Goldman BD. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms* 2001; 16:283-301.
- 84) Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 1993; 265:1148-54.
- 85) Nelson RJ. Seasonal immune function and sickness responses. *Trends Immunol* 2004;25:187-92.
- 86) Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1563-8.
- 87) Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17:108-11.
- 88) Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41: 2023-32.
- 89) Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:825-8.
- 90) Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. 2007. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology* 2007; 18:182-3.
- 91) Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, Miki T, Nakao M, Hayashi K, Suzuki K, Mori M, Washio M, Sakauchi F, Ito Y, Yoshimura T, Tamakoshi A. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:549-55.
- 92) Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ* 2002;325:567.
- 93) Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect*. 2004;112(15):1447-59.