

농약사용과 암발생과의 관계

설재웅, 이상욱¹⁾, 손태용²⁾, 지선하³⁾, 남정모¹⁾, 오희철¹⁾

연세대학교 대학원 보건학과, 연세대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 유한대학 의무행정과²⁾, 연세대학교 보건대학원³⁾

Pesticides and Cancer Incidence - The Kangwha Cohort Study -

Jae Woong Sull, Sang Wook Yi, Tae Yong Sohn, Sun Ha Jee, Chung Mo Nam, Heechul Ohrr

Department of Public Health, The Graduate School;
Department of Preventive Medicine and Public Health, College of Medicine¹⁾, Yonsei University;
Department of Health Management, Yuhan College²⁾;
Graduate School of Health Science and Management, Yonsei University³⁾

Objective : Few studies have examined the relationship between the risk of cancer and exposure to pesticides in Korea or in other East Asian that have until recently used chlorophenoxy herbicides. The aim of this study was to evaluate the relationship between the exposure to pesticides and cancer incidence.

Methods : We conducted a prospective cohort study with a follow-up period of 13 years (1985-1998). The subjects included 2,687 male and 3,589 female Kangwha Island residents, Koreans aged fifty-five or more as of March 1985, who received a personal health interview and completed a health examination survey. A Cox proportional hazards models were used to estimate relative risks(RR).

Results : At baseline, the mean age of the study participants in 1985 was 66.4 for males and 67.1 for females. During the 13 years follow-up, a total of 300 incidents of cancer in males and 146 in females developed. In males, the total cancer incidence in the highest group was RR, 1.4 (95% CI=1.0-1.9), p for trend=0.041, for digestive organ cancer incidence in the highest group, RR, 1.5 (95% CI=1.0-2.3), p for trend=0.057, for stomach cancer incidence in the highest group, RR,

1.6 (95% CI=0.9-2.8), p for trend=0.094, for gallbladder cancer incidence in the highest group, RR, 9.1 (95% CI=1.1-77.0), p for trend=0.014 were elevated according to the higher frequency of pesticide use per year. In particular, the risk of gallbladder cancer was very high. Although not significant, the risk of liver cancer was higher than in the non-exposed group (in the highest group, RR, 2.0(95% CI=0.7-5.9)). In females, although not significant, breast cancer incidence in the highest exposure group was higher than in the non-exposed group (in the highest group, RR, 4.7 (95% CI=0.8-27.9)).

Conclusions : This study demonstrates that Korean farmers who use pesticides, particularly males, have a significantly higher total cancer incidence, particularly from digestive organ cancers such as, stomach, gallbladder, and liver cancer. In particular, the risk of gallbladder cancer was very high.

Korean J Prev Med 2002;35(1):24-32

Key Words: Cancer, Incidence, Pesticides, Gallbladder

서론

암으로 인한 사망률은 우리나라에서 빠르게 증가하여 1997년 사망원인의 22.2%에 해당하였다 [1].

많은 역학연구에서 농약에 노출된 근로자들이 일부 암에서 높은 위험을 갖고 있으나 농부들은 일반인보다 건강한 생활습관을 갖고 있기 때문에 일반적으로 일반인들보다 심혈관질환 사망률과 전체 암 사망률이 낮다고 보고하였다 [2]. 이러한 사실에도 불구하고, 많은 연구들은 농부에서 백혈병 [3-7], 비호지킨스 림프종

[8-12], 다발성 골수종 [8,13-15], 호지킨 병 [7,10], 입술암 [5,8], 뇌암 [6,7,16], 위암 [8,10,11,15], 그리고 전립선암 [6,8,10] 등의 사망률이 높다고 보고하고 있다. 선진국과 개발도상국에서 1950년대 이후로 많이 사용한 농약은 유기염소계 농약(organochlorine compounds), 유기인계 농약(organo-phosphorous compounds), 비소 및 수은 등 중금속계 농약(arsenic and mercury compounds), 페녹시계 제초제(chlorophenoxy herbicides), atrazine, pyrethroids, dithiocarbamates 등이다 [17].

우리나라에서의 농약사용량은 계속 증가하여 1973년 전체 사용 농약의 유효성분량은 6,729톤이었으나 10년 후인 1983년에는 15,577톤으로 2배 이상의 증가를 보였으며, 이를 단위면적당 사용량으로 비교하면 1973년의 3.0 kg/ha에서 1983년에는 7.19 kg/ha로 역시 2배 이상 증가하였다 [18].

일부 농약들(captafol, chlordane, dichloro-diphenyl-trichloro-ethane(DDT), dichlorvos, 유기수은계 제제)은 동물에서 발암물질로 밝혀지면서 많은 나라의 시장에서 판매가 금지되었다. 그러나 이러한 농약이 개발도상국에서 보호장비 없이도 여전히 사용되고 있

기 때문에 농약에 대한 개인수준의 자료를 통한 코호트 연구는 계속적으로 필요하다. 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid(2,4,5-T)를 포함한 chlorophenoxy계 제초제에 대해서도 독성이 알려지면서 1970년대 이후 선진국에서 판매가 금지되었다 [19]. 그러나, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid(2,4-D)와 2,4,5-T는 우리나라에서 1984년까지 사용하였고, 비소계 농약(lead arsenate)과 유기염소계 농약인 heptachlor와 benzene hexachloride (BHC)는 1979년까지 사용해왔다 [20-23].

선진국에서 이미 판매가 금지된 농약을 최근까지 사용해 왔음에도 불구하고, 농약사용과 암발생의 관련성에 대한 우리나라와 동남아권의 연구는 거의 없었다. 이 연구에서는 선진국에서 판매가 금지된 종류의 농약들을 비교적 최근까지 사용한 우리나라에서 농약사용과 암과의 관련성을 구명하여 보고자 했다.

연구 방법

1. 연구자료 및 대상

이 연구는 1985년 3월 구축된 '강화코호트' 자료를 이용하였다. 강화코호트는 노인인구에서의 여러 위험요인이 각종 암 발생과 사망, 기타 여러 사망원인에 어떤 영향을 미치는지 살펴보기 위하여 구축되었다. 1985년 2월 28일 현재 주민등록상 강화군(10개 읍, 면)에 거주하고 있으며 연령이 55세 이상(출생년도가 1930년 이전)인 남성 3,938명, 여성 5,440명 총 9378명을 대상으로 1985년 3월에 건강에 관한 면접조사와 신체검사를 실시하였다. 면접과 신체검사를 시행할 수 있었던 대상자는 남자 2,724명(72.1%), 여자 3,650명(65.1%), 총 6,374명이었다 [24,25].

그 중 한번 이상 추적조사가 가능했던 대상자는 남자 2,696명, 여자 3,595명으로 총 6,291명이었다. 1985년 3월 당시에 암이 발생한 것으로 보고된 남자 8명, 여자 3명을 제외한 최종 연구대상자는 남자 2,688명, 여자 3,592명으로 총 6,280명이었다.

연구진은 구조화된 설문지를 이용하여 각 대상자를 면접하여 결혼상태, 직업, 교육정도, 의료보험, 당시 건강상태와 질병 여부, 흡연력, 음주력, 식이(식사량, 음식습관, 8가지 음식에 대한 섭취빈도), 농약 살포여부, 연간농약살포횟수, 농약살포기간(년), 임신과 폐경 등에 관련된 정보를 수집하였다. 매 년 2차례씩 읍·면·동 사무소의 주민등록자료를 이용하여 코호트 대상자의 생존, 전출, 사망 등에 대해 파악하였다.

2. 강화군

강화군은 우리나라 5대 섬의 하나로서 인천광역시 서쪽 및 한강 하류 유역에 위치하고 있고, 유인도가 11개, 무인도가 17개의 여러 섬들로 형성되어 있다. 전체 주민의 50% 이상이 농 어업에 종사하며, 미곡, 맥류, 잡곡, 두류, 서류, 조, 수수, 옥수수 등의 식량과 무, 배추 등의 채소, 그리고 사과, 배와 같은 과일을 생산하며, 참깨, 들깨, 인삼 등의 특용작물도 생산하는 농업지역이다. 조사당시인 1985년의 농경지 및 과수원의 면적은 178,484,044 m²이었다 [26].

강화군의 1985년 당시 전체 인구는 83,024명이며, 이 중 남성이 40,991명이고 여성이 42,033명이었다. 여성인구 42,033명 중 55세 이상 고령인구는 8,097명으로 강화여성인구의 19.3%를 차지했다. 강화인구는 연구가 시작된 1985년 이래 계속해서 감소하다가 1991년 약간의 증가를 보인 이후 계속해서 감소 추세에 있다. 1999년 강화 인구는 67,924명으로 1985년에 비해 15,100명이 감소했다. 그러나 55세 이상의 고령 여성인구는 3,060명이 증가해 인구의 고령화추세를 보이고 있다.

3. 자료수집 및 추적기간의 계산

자료수집은 26명의 잘 훈련된 면접자들(1주일간 교육)이 1985년 3월 1일부터 30일까지 1달간 자료수집을 실시하였다. 각 대상자의 추적기간은 1985년 3월 15일을 기준으로 월단위로 계산하였다. 강화코호트 대상자의 자료수집은 1985년 3

월에 이루어졌으나 자료수집 날짜가 일 단위로 파악되어 있지 않으므로 평균적으로 3월 15일을 기준일로 하였다. 또한, 이 연구에서 암 발생은 ICD 10 코드 중 C00 - C97로 정의하였다.

암의 발생과 진단에 관한 사항은 1982년부터 강화 전체 군민을 대상으로 실시하고 있는 강화 암등록사업체계의 자료를 이용하였다 [27-30].

추적기간은 1985년 3월 1일부터 1998년 1월 1일까지 약 13년간이다. 암 발생의 최종 추적종료일은 1998년 1월 1일로 계산하였다. 따라서 1985년 3월부터 1998년 1월 1일까지 생존한 연구대상자의 추적인월은 153.5인월이 된다. 한편 추적실패한 경우나 사망이 발생한 자료 중 일 단위로 파악된 것과 월 단위까지만 파악된 것이 있어 추적인월의 계산은 월 단위까지의 자료만으로 구하였다.

4. 연구변수의 정의

본 연구에 사용된 변수는 연령, 농약사용유무, 연간농약사용빈도, 농약사용기간, 흡연력, 교육수준, 만성질환 이환 여부, 음주 여부이다. 연령은 1985년 당시 연령을 조사하여 실수로 기입하였고, 농약사용유무는 '농약을 취급하거나 뿌리신 적이 있습니까?' 라는 질문에 대해 있다, 없다고 표기하였다.

또한, '일년에 ___번 정도 뿌리거나 취급하여 ___년간 뿌려왔다.' 라는 문항에 실수로 기입토록 하여 연간 농약사용빈도와 농약사용기간의 변수를 조사하였다. 흡연은 비흡연자, 흡연자, 금연자로 나누어 조사하였다.

교육수준은 총 7개로 분류하여 조사하였다(1.무학, 2.서당, 3.초등학교, 4.중학교, 5.고등학교, 6.전문학교, 7.대학교). 분석에서는 무학군(1.무학), 초등교육군(2.서당, 3.초등학교), 고등교육군(4.중학교, 5.고등학교, 6.전문학교, 7.대학교)으로 나누었다. 만성질환은 '있다' 와 '없다' 로 조사하였고, 음주는 '음주' 와 '비음주' 로 나누어 조사하였다.

5. 농약사용 현황

농약과 암 발생과의 관계를 밝히기 위하여, 우선은 우리나라 전체 농약 사용기간과 양, 그리고 종류를 파악하였다. 강화 지역에 국한된 농약사용량은 파악하지 못하였으나, 강화군이 여러 작물을 재배하는 농업지역임을 감안하여, 전국의 농약 종류별 사용자료를 조사하였다.

6. 분석방법

농약과 암과의 관련성을 보기 위하여 농약과 암 발생과의 관계를 보았고, 준거 집단(Reference group)은 강화코호트 대상군 중에 농약 비살포군으로 하였다.

농약살포경험이 있는 집단은 연간농약 살포횟수정도에 따라 상위 30%를 고살포군, 하위 30%를 저살포군으로, 나머지는 중살포군으로 나누어 연간농약살포빈도에 따라 암발생률에 차이가 있는지를 알아보려고 하였다.

또한, 농약사용기간에 따라서도 남성의 농약사용기간이 10년 미만인 집단, 10년에서 15년 미만인 집단, 15년에서 20년 미만인 집단, 20년 이상인 집단으로 나누어 분석하였다.

농약사용이 암 발생에 미치는 영향을 살펴보기 위해 Cox의 비례위험 회귀모형을 이용하여 분석하였다. 연령(1985년 조사당시 연령), 만성질환 이환여부(유/무), 흡연력(비흡연/현재흡연/과거흡연), 음주력(유/무)과 교육수준(무학군/초등교육군/고등교육군)을 통제하여 농약사용과 암 발생과의 관계를 살펴보았다. 위험비(Hazard ratio)의 95% 신뢰구간(CI : Confidence Interval)을 표시하였고 모든 p-value는 양측검정으로 계산하였다. 통계 소프트웨어는 SAS의 Windows 버전 6.12를 이용하였다. 또한, 경향성분석(Trend test)은 연간농약사용빈도 변수와 농약사용기간 변수를 순위형변수(ordinal variable)로 처리하여 계산하였다.

연구 결과

1. 일반사항

가) 우리나라의 농약사용 현황
우리나라 농약사용현황에서 발암성이 높은 물질의 연도별(1965-1985) 사용현황을 정리하면 Table 1과 같다.
IARC에서 인간의 발암물질로서 중분

한 증거가 있다고 밝힌 비소(arsenic)를 우리나라에서는 1979년까지 사용하였다. 수은은 1976년까지 사용하였다. 유기염소계 농약도 heptachlor와 BHC는 1979년까지, aldrine은 1972년까지, DDT와 endrine은 1971년까지 사용하였다.

또한, Chlorophenoxy herbicides(2,4-D, 2,4,5-T)의 사용도 1970년대 이후로 선진국에서는 제한되어왔다. 그러나, 우리나라에서는 2,4-D와 2,4,5-T를 1984년까지 사용하였다 [20-23].

나) 연구대상자의 인구사회학적 특성과 농약살포경험여부의 관련성.

연구 대상자의 평균연령은 남성이 66.4세, 여성이 67.1세였다. 연구대상자의 인구사회학적특성과 농약살포 경험 유무의 관련성은 남성의 경우 농약 노출군보다 비노출군이 평균연령과 교육수준이 통계적으로 유의하게 높았다. 음주력은 농약 노출군이 비노출군보다 더 높았다. 흡연은 기존의 외국 연구에서 농부가 일반인보다 낮은 흡연률을 보인다는 보고와 다르게 유의한 차이가 없었다. 여성에서 평균연령과 흡연력이 농약 노출군

Table 1. Consumption by carcinogenic pesticides in Korea (kg/year)

	Active Ingredient quality (1965-1984)									
	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1975	1980	1984	year of ban
Heavy Metals										
Lead arsenate	7,394	12,792	6,918	9,558	10,812	50,406	97,137			1979
Mercury	42,748	38,290	8,766	5,018	6,738	3,635	1,335			1976
Herbicides (phenoxy acid)										
2,4-D	3,181	7,962	9,575	12,865	46,985	35,319	29,117	5,892	19,236	
2,4,5-T	8		26		132	126	479	804	489	1984
Organochlorine Compounds										
Aldrine	3,790	12,215	13,437	17,695	18,612	16,610				1972
Endrine	548	840	290	4,737	5,437	29,318				1971
Dieldrine	139		7,560	10,645	3,448	2,713				1970
DDT	43,343	18,562	33,617	63,016	71,393	36,707				1971
Hepatochlor	23,307	35,218	39,319	40,175	2,847	5,893	36,359			1979
Hexachloride(BHC)	25,001	58,011	962,293	33,650	75,838	99,026	144,175			1979
Lindane	1,675	441	1,243		678					1970
Total pesticide use	1,392,000					3,719,000	8,619,000	16,132,000	16,688,000	

Source: Agricultural chemicals Industrial Association. Agrochemical year book in Korea. 1970-85

에 비하여 비노출군에서 통계적으로 유의하게 높았으며 교육정도와 음주력은 농약 노출군이 비노출군에 비해 더 높았다. 분석은 t-test와 χ^2 -test를 실시하였다 (Table 2).

2. 농약사용과 암 발생과의 관계

암 발생은 1985년 3월부터 1998년 1월

1일까지 남성 2,687명 중에서 300건, 여성 3,589명 중에서 146건이 발생하였다.

가) 농약사용유무에 따른 암 발생 Table 3는 농약사용유무와 암 발생과의 관계를 Cox의 비례위험회귀 모형으로 분석한 결과이다. 통제변수로는 연령, 흡연력, 음주력, 교육정도, 만성질환 이환 여부의 변수가 이용되었다. 남성의 경우, 전

체암(RR, 1.3, 95% CI=1.0 - 1.7), 소화기계 암(RR, 1.5, 95% CI=1.0 - 2.1) 등에서 농약사용자가 비사용자에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 암 발생 위험을 보였다.

여성의 경우, 폐암, 유방암(lung: RR, 2.5, 95% CI=0.7 - 8.3 ; breast: RR, 2.3, 95% CI=0.5 - 10.7) 등에서 농약 노출군이 비노출군보다 높은 발생위험을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Table 2. Distribution of sociodemographic characteristics by pesticide exposure

Characteristics	Males			Females		
	Pesticide Exposure	No exposure	t or χ^2 value	Pesticide Exposure	No exposure	t or χ^2 value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Age, year	64.9 \pm 6.5	69.2 \pm 7.8	14.1**	62.6 \pm 6.1	68.1 \pm 8.7	19.4**
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Chronic disease			0.936			3.08
Ever	821 (46.0)	396 (44.0)		359 (53.4)	1441 (49.4)	
Never	965 (54.0)	504 (56.0)		313 (46.6)	1478 (50.6)	
Education			37.9**			33.5**
No	702 (39.3)	387 (43.0)		494 (73.5)	2407 (82.5)	
Elementary	961 (53.8)	419 (46.6)		165 (24.5)	482 (16.5)	
High	122 (6.9)	94 (10.4)		13 (1.9)	29 (1.0)	
Smoking			0.161			10.62**
Current	1325 (74.2)	672 (74.7)		120 (17.9)	687 (23.5)	
Never	327 (18.3)	165 (18.3)		536 (79.8)	2168 (74.3)	
Past	134 (7.5)	63 (7.0)		16 (2.4)	64 (2.2)	
Alcohol consumption			11.5**			4.237*
Ever	1206 (67.5)	548 (60.9)		83 (12.4)	281 (9.6)	
Never	580 (32.5)	352 (39.1)		588 (87.6)	2638 (90.4)	
Total Number	1787	900		672	2919	

* p<0.05, ** p<0.01

*** missing data: pesticide use(1), chronic disease(1), education(3), smoking(1),drinking(2)

Table 3. Cox proportional hazard model analysis of the relative risk of cancer incidence by the experience of pesticide exposure in the Kangwha cohort, 1985-1998

Cause of death	ICD10	Males		Females	
		Case	RR (95%CI)	Case	RR (95%CI)
All cancer	00-97	300	1.3 (1.0-1.7)	145	0.9 (0.6-1.3)
Digestive organ	15-26	191	1.5 (1.0-2.1)	79	0.9 (0.5-1.6)
Stomach	16	95	1.4 (0.9-2.3)	39	1.2 (0.5-2.5)
Liver	22	27	1.7 (0.7-4.3)	9	-
Gallbladder	23-4	13	5.3 (0.7-42.0)	7	1.5 (0.3-8.3)
Respiratory organ	30-9	66	1.4 (0.8-2.6)	15	2.3 (0.8-6.9)
Lung	34	64	1.3 (0.7-2.4)	12	2.5 (0.7-8.3)
Connective tissue, skin	40-50	5	0.2 (0.0-1.5)	12	1.0 (0.3-3.8)
Breast	50	-	-	7	2.3 (0.5-10.7)
Genitourinary organ	51-68	16	1.6 (0.4-5.8)	21	0.3 (0.1-1.2)

* Adjusted variables: age(recruit year), the history of chronic disease, smoking habits, drinking habits, education status. RR = relative risk; CI = confidence interval.

+ : more than 100.

나) 연간 농약사용 빈도에 따른 암 발생 (1) 남성

전체 암 발생위험은 연간 농약사용 빈도가 증가할 수록 높아지는 경향을 보이며, 고노출군에서 비노출군보다 통계적으로 유의하게 높은 발생위험을 보였다(in the highest group, RR, 1.4, 95% CI=1.0 - 1.9, p for trend=0.041). 또한, 세부 암별로는 위암(in the highest group, RR, 1.6, 95% CI=0.9 - 2.8, p for trend =0.094), 담낭암(in the highest group, RR, 9.1, 95% CI=1.1-77.0, p for trend =0.014) 등을 포함한 소화기계 암(in the highest group, RR, 1.5, 95% CI=1.0 - 2.3, p for trend=0.057)과 비노생식기계 암(in the highest group, RR, 2.3, 95% CI=0.6-9.2)에서 연간 농약사용 빈도가 증가할 수록 암 발생위험이 증가하는 경향을 보였다.

특히, 담낭암은 농약 고노출군이 비노출군보다 매우 높은 발생의 위험비(RR=9.1)를 보였다. 반면, 위암, 비노생식기계 암은 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 4).

(2) 여성

여성에서의 연간 농약사용 빈도에 따른 암 발생과의 관계를 Cox의 비례위험회귀 모형에 의한 생존분석으로 분석한 결과 전체암과 소화기계 암에서는 농약 노출수준이 증가함에 따라 발생위험이 증가하지는 않았다. 한편, 통계적으로 유의하지는 않았지만 농약 고노출군에서 유방암(in the highest group, RR, 4.7, 95% CI=0.8 - 27.9)은 비노출군에 비하여 발생위험이 높았다(Table 5).

Table 4. Cox proportional hazard model analysis of the relative risk of cancer incidence by the frequency per year of pesticide exposure in males

Cancer	Relative risk (95% confidence interval)				P for trend
	No exposure (n=911)	Low exposure (n=486)	Moderate exposure (n=594)	High exposure (n=694)	
All cancer	1	1.2 (0.9-1.8)	1.3 (0.9-1.8)	1.4 (1.0-1.9)	0.041
Digestive organ	1	1.5 (1.0-2.3)	1.4 (0.9-2.1)	1.5 (1.0-2.3)	0.057
Stomach	1	1.2 (0.6-2.3)	1.3 (0.7-2.4)	1.6 (0.9-2.8)	0.094
Liver	1	1.8 (0.6-5.5)	1.2 (0.4-4.1)	2.0 (0.7-5.9)	0.216
Gallbladder	1	1.8 (0.1-29.7)	4.2 (0.4-41.9)	9.1 (1.1-77.0)	0.014
Respiratory organ	1	1.2 (0.5-2.7)	1.6 (0.8-3.2)	1.4 (0.7-2.8)	0.307
Lung	1	0.9 (0.4-2.3)	1.6 (0.8-3.1)	1.4 (0.7-2.8)	0.275
Genitourinary					
Organ	1	1.7 (0.3-8.6)	0.7 (0.1-4.4)	2.3 (0.6-9.2)	0.232
Prostate	1	100+	100+	100+	0.366
Bladder	1	-	0.6 (0.1-6.6)	2.3 (0.4-13.4)	0.178

* Adjusted for age (recruit year), the history of chronic disease, smoking habits, drinking habits, education status.
 + : more than 100.
 ** low exposure (frequency of <6), moderate exposure (frequency of <10), high exposure (≥10)

Table 5. Cox proportional hazard model analysis of the relative risk of cancer incidence by the frequency per year of pesticide exposure in females

Cancer	Relative risk (95% confidence interval)				P for trend
	No exposure (n=2932)	Low exposure (n=199)	Moderate exposure (n=255)	High exposure (n=210)	
All cancer	1	1.0 (0.5-1.9)	0.9 (0.5-1.7)	0.7 (0.4-1.5)	0.365
Digestive organ	1	0.8 (0.3-2.3)	1.3 (0.6-2.6)	0.5 (0.2-1.7)	0.521
Stomach	1	1.2 (0.4-4.1)	2.1 (0.9-5.2)	-	0.723
Gallbladder	1	-	1.9 (0.2-16.8)	2.2 (0.3-20.5)	0.435
Pancreas	1	1.8 (0.2-14.5)	-	2.9 (0.6-15.0)	0.387
Respiratory organ	1	3.8 (1.0-14.0)	2.1 (0.4-10.0)	1.2 (0.2-10.3)	0.423
Lung	1	3.3 (0.7-16.1)	2.7 (0.5-13.5)	1.6 (0.2-14.0)	0.314
Connective					
Tissue, skin	1	-	-	1.9 (0.4-9.2)	0.817
Breast	1	-	-	4.7 (0.8-27.9)	0.185

* Adjusted for age (recruit year), the history of chronic disease, smoking habits, drinking habits, education status.
 ** low exposure (frequency of <5), moderate exposure (5 to <8), high exposure (≥8)

다) 농약사용기간에 따른 암 발생
 (1) 남성
 남성에서의 농약사용기간에 따른 암 발생과의 관계를 Cox의 비례위험회귀 모형에 의해 생존분석한 것이다. 전체 암 발생위험은 15년에서 20년 사이의 농약 사용자(RR: 1.4, 95% CI=1.0-2.1)에서 통계적으로 유의하게 높았으나 경향성(trend)은 보이지 않았다. 세부 암별로도 농약사용기간의 일부 범주(category)에

서 농약 노출군이 비노출군보다 통계적으로 유의하게 높은 발생 위험을 보였으나 경향성(trend)은 보이지 않았다 (Table 6).

고찰

우리나라 강화지역의 노인인구를 대상으로 한 본 연구에서 남성의 전체 암 발생위험은 연간 농약사용 빈도가 증가할

수록 높았다. 또한, 세부 암별로는 남성에서 위암, 담낭암, 간암과 같은 소화기계 암, 폐암, 비노생식기계 암 등에서 농약사용과 암과의 관련성이 있었다. 특히, 담낭암은 매우 높은 관련성을 보였다 (RR=9.1). 이러한 관련성은 일부 외국 연구에서도 보고된 바 있지만 담낭암 발생의 수가 하나 혹은 둘뿐이었다. 이에 비하여 우리 연구에서는 남성에서만 13건의 담낭암 발생이 있었다. 한편, 농약을 사용한 여성에서는 유방암의 위험이 농약을 사용하지 않은 여성보다 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 남성의 암 발생위험은 연간 농약사용 빈도가 증가할수록 높아지는 경향을 보였고, 고노출군에서 비노출군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다.

이 결과는 기존의 농부를 대상으로 한 외국의 연구와 다른 내용이다. 기존의 연구에서는 오히려 농부의 암 발생 위험이 일반인보다 낮은 것이 대부분이었다 [2]. 우리 연구의 결과가 농부를 대상으로 한 외국의 연구결과와 일치하지 않는 가능한 이유를 몇가지 제시해 보면 다음과 같다.

첫째, 기존의 외국연구는 농부의 대조군을 일반인으로 하고 있으며 동일한 지역의 인구를 대상으로 하고 있는 경우는 드물다. 일반인을 대상으로 하였을 때의 단점은 동일한 환경과 생활습관을 공유하지 못한다는 점이다. 그러나, 본 연구는 동일한 농촌지역의 대상자들에서 농약사용유무 및 연간농약사용빈도, 평생농약사용기간 등에 관한 면접조사 내용을 바탕으로 노출군(exposure group)과 비노출군(non-exposure group)을 선정하여 동일하게 추적하였으므로 기존 연구의 대조군이 갖는 문제점을 다소 해결한 것으로 생각한다.

둘째, 우리나라는 2,4-D와 2,4,5-T를 1984년까지, lead arsenate와 heptachlor, 그리고 BHC를 1979년까지 사용해왔다. 2,4,-D와 2,4,5-T는 그 제조 과정에서 TCDD(2,3,7,8- tetrachloro-dibenzo-p-dioxin)라는 매우 독성이 높은 불순물을 발생한다 [31]. 이 TCDD와 위암, 간암, 호지킨 병 등과의 관련성은 여러

Table 6. Cox proportional hazard model analysis of the relative risk of cancer incidence by the duration of pesticide exposure in males

Cancer	Relative risk (95% confidence interval)					P for trend
	No exposure (n=924)	Low exposure (n=325)	Moderate exposure (n=354)	High exposure (n=437)	Highest exposure (n=645)	
All cancer	1	1.4 (0.9-2.0)	1.4 (1.0-2.0)	1.4 (1.0-2.1)	1.2 (0.8-1.6)	0.359
Digestive organ	1	1.6 (1.0-2.6)	1.6 (1.0-2.5)	1.4 (0.9-2.3)	1.4 (0.9-2.1)	0.210
Stomach	1	1.3 (0.7-2.7)	1.2 (0.6-2.5)	1.3 (0.7-2.5)	1.5 (0.9-2.7)	0.176
Liver	1	1.8 (0.5-6.4)	1.6 (0.5-5.9)	2.0 (0.6-6.6)	1.5 (0.5-4.6)	0.473
Gallbladder	1	2.5 (0.2-40.3)	7.1 (0.7-70.1)	7.7 (0.8-72.3)	4.6 (0.5-42.9)	0.135
Respiratory						
Organ	1	1.4 (0.6-3.3)	1.2 (0.5-2.9)	1.7 (0.8-3.6)	1.2 (0.6-2.5)	0.489
Lung	1	1.4 (0.6-3.3)	1.2 (0.5-2.8)	1.7 (0.8-3.5)	1.1 (0.5-2.2)	0.744
Genitourinary						
Organ	1	-	4.0 (1.0-16.5)	1.9 (0.4-8.7)	0.9 (0.2-4.9)	0.735
Testes	1	-	3.7 (0.3-42.8)	--		0.381
Bladder	1	-	3.0 (0.5-18.3)	0.7 (0.1-8.1)	0.9 (0.1-6.9)	0.990

* Adjusted for age (recruit year), the history of chronic disease, smoking habits, drinking habits, education status. + : more than 100.

** low exposure (period of <10 years), moderate exposure (10 years to <15 years), high exposure (15 years to <20 years), highest exposure (≥20 years)

연구에서 밝혀져 왔다. 최근의 TCDD가 포함된 chlorophenoxy계 제초제에 노출된 근로자들을 대상으로 한 역학 연구에서 [19,31-33] 전체 암과 호흡기계 암이 높게 보고되었다. Fingerhut 등 [31]의 연구에서 전체 암 사망률은 TCDD 노출군이 비노출군보다 높았으며(SMR, 115; 95% CI=102-130), 독일의 제초제 생산 공장근로자들을 대상으로 한 연구에서도 다이옥신(dioxin)과 암 사망간에 용량-반응관계(dose-response relationship)가 있음을 보고하였다 [34]. 쥐나 햄스터(Hamster)를 이용한 동물실험에서 TCDD는 간암, 폐암, 피부암 등을 일으키므로 암의 촉진제(promoter)나 개시제(initiator)로 받아들여지고 있다 [35].

한편, 비소 화합물(arsenic compounds)은 IARC가 인간에게 발암물질이라는 충분한 증거가 있다고 밝힌 유일한 화학물질이며, 주로 폐암과 피부암과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다 [36].

셋째, 이전의 농약사용과 암과의 관계에 대한 외국연구들은 사망원인 통계의 직업코드로 농약 사용유무를 결정한 것이 대부분이었다. 따라서 이 연구들은 정량적인 농약 노출수준을 측정하지 못하

였고, 흡연, 음주 및 다른 혼란 요인들을 통제하지 못하였다 [37].

넷째, 우리의 연구 대상자들은 기존의 선진국의 농부들에 비하여 보호구를 적게 사용한 것으로 추측된다. 외국연구에서 농약사용에 대한 연구대상자로 주로 선정한 것은 농부와 농약전문취급자(pesticide applicator)이다. pesticide applicator는 유럽에서 독성이 높은 농약을 안전하게 사용할 수 있는 능력을 판정하여 면허증을 발급한 사람들이다[2]. 따라서 이들은 비교적 보호구를 잘 착용했을 것으로 추측된다. 그러나, 1981년 7월부터 10월까지 총 7개월간 전라남북도의 7개면에서 농업에 종사하고 있는 837가구중에서 주로 농약을 살포하는 사람을 대상으로 한 연구에 의하면 농약사용시 보호구를 항상 이용한다가 장갑 19.5%, 마스크 81.6%, 방안경 2.0%, 장화 11.1%, 모자 87.6%였다 [38].

다섯째, 한국은 위암, 간암의 발생률이 세계적으로 높은 지역이다 [39].

농약사용기간으로 보았을 때는 남성의 전체 암 사망은 일부 농약사용기간 범주(category)에서 통계적으로 유의하게 높은 위험비를 보였으나 유의한 경향성은

보이지 않았다. 또한, 결과에 제시하지는 않았지만 농약사용빈도×농약사용기간의 변수를 사용하여 분석을 하였을때도 결과에 큰 차이는 없었으나 관련성이 약하게 나타났다. 이와 같은 농약사용기간 변수의 사용에 대해서 Blair 등 [40]의 연구에서 대부분의 농부들이 일년에 며칠만 농약을 사용하기 때문에 평생 농약사용기간은 노출에 대한 정확한 척도가 아닐 수 있음을 언급하고 있다.

세부 암별로는 소화기계 암에서 연간 농약사용 빈도가 증가함에 따라서 암 발생률이 올라가는 경향을 보였다. 이는 주로 위암, 담낭암, 간암의 증가에 기인한다. 남성의 위암발생위험은 연간 농약사용 빈도가 증가할 수록 비노출군보다 높았다.

위암은 주로 사회경제수준이 낮은 집단에서 많이 발생한다. 기존의 외국연구에서 교육수준 [41,42], 가계 수입 [43] 등이 낮은 집단이 높은 집단에 비하여 위암 발생의 위험이 두배 정도 높았다. 우리 연구에서는 이 효과를 통제하기 위하여 교육정도 변수를 분석에 포함하였다. 농약과 위암과의 관계에 대한 여러 역학 연구에서 이미 농약사용자에서 위암의 위험이 높음을 보고해 왔다 [8,10,11,15, 36,44-48]. 그러나, 상대적으로 위암의 발생률이 높은 한국 및 동남 아시아에서 농약과 위암에 대한 연구는 거의 없었다.

남성의 담낭암에서 연간 농약사용빈도가 증가할 수록 담낭암 발생위험이 높아지는 경향을 보였다. 특히, 농약 고노출군에서 비노출군보다 매우 높은 발생의 위험비를 보였다.

Chlorophenoxy herbicides와 dioxin에 환경적으로나 직업적으로 노출된 여성들에서 담낭암의 높은 발생위험이 여러 연구에서 보고되어 왔다 [32,49,50]. 그러나, 이 연구들은 대체로 담낭암 발생수가 하나 혹은 둘 뿐이었으나 우리 연구에서는 남성에서만 13건의 담낭암 발생이 있었다. 1970년대에 고무공장 근로자들에서 담낭암의 높은 위험이 보고되었다 [51-52]. 최근의 연구에서는 화학공장 근로자 [53], 페인트공 [54], 제초제 제조

자 [55], vinyl chloride 공장 근로자에서 담낭암의 발생 위험이 높았다 [56].

전반적으로 고노출군에서의 간암 발생 위험이 비노출군에 비하여 높았음을 알 수 있었다. IARC의 보고는 Chlordane, heptachlor, toxaphene, lindane, DDT, 그리고, dieldrin 등은 설치류에서 간암을 일으키는 충분한 증거가 있는 것으로 밝히고 있다. 또한, Figa-Talamanca 등 [2]과 Ditaglia 등 [57]의 몇몇 사람을 대상으로 한 역학 연구에서도 간암의 높은 위험이 보고된 것이 있다. 그러나, 이 연구들은 간암의 발생수(하나 혹은 둘)가 적은 한계점을 가지고 있다.

남성의 비노출생기계 암은 연간 농약사용 빈도가 증가할 수록 암 발생위험이 증가하는 경향을 보였다. 이는 주로 전립선암, 방광암, 신장암 등에 기인한 것이었다.

여성의 전체 암 발생위험은 남성의 연구결과와는 달리 연간 농약사용 빈도가 증가함에 따라 높아지지 않았는데 이는 여성이 남성에 비하여 상대적으로 농약사용이 적은 것이 원인으로 생각된다.

한편, 통계적으로 유의하지는 않았지만 여성의 고노출군에서 유방암 발생위험은 비노출군에 비하여 높았다. TCDD는 암 컷취를 대상으로 한 동물실험에서 유방암을 일으키며 [56] 동물과 사람에서 다양한 에스트로젠 억제효과(antiestrogenic effects)를 일으킨다고 보고되었다 [58]. 또한, Chloropenoxy계 제초제와 다이옥신에 노출된 여성에서 유방암의 발생이 높다는 몇몇 역학 연구가 보고된 바 있다 [32,49,50,59,60].

본 연구에서는 Cox의 비례위험회귀모형을 이용하여 자료를 분석하였다. Cox 모형과 같은 다중분석모형에서는 변수들 간의 다중공선성의 문제가 발생할 수 있고, 일반선형모형에서는 다중공선성을 평가하는데 분산확대인자(VIF), 상태지수 등을 살펴볼 수 있다. 그러나 이 연구에서는 대부분의 분석변수가 범주형 자료이므로 분산확대인자나 상태지수 등을 살펴보는 것이 큰 의미가 없다고 판단되어 다중공선성을 평가하기 위한 방법으로 연속형 독립변수인 연령과 연간농약사용

빈도, 연간농약사용기간은 pearson 상관분석으로, 농약사용빈도를 4군으로 나눈 변수를 포함한 범주형 변수들은 카이제곱검정에서 제시되는 phi 계수, 분할계수(contingency coefficient), cramer's V 값으로 변수간의 상관성을 살펴보았다. 연령과 농약사용기간의 상관계수는 -0.24066이었고($p=0.0001$), 농약사용기간변수는 -0.023993이었다($p=0.0001$). 범주형변수에서는 모든 변수의 phi 계수가 0.3이하이었다. 상관분석에서 살펴본 상관계수와 카이제곱 검정에서 살펴본 phi 계수 등의 값으로 볼 때 본 연구에 포함된 독립변수들간에 다중공선성은 크게 문제가 되지 않는다고 생각한다.

이 연구의 몇 가지 장점을 살펴보면 다음과 같다.

첫째, 개인 수준의 농약노출수준을 설문문을 통해 조사하여 동일한 지역의 노출군과 비노출군을 같은 방식으로 추적 관찰한 지역사회 코호트 연구를 하였다. 기존의 외국연구들은 사망원인통계의 직업코드를 농약사용의 대리지표로 이용하여 농약 노출군을 일반인구나 도시인구와 비교하여 SMR이나 PMR을 구한 연구가 대부분이었다. 따라서 흡연, 음주, 사회경제수준 등 기타 암의 위험요인들을 통제하지 못함으로 오히려 농부의 암발생이 일반인보다 낮았었다. 이것은 개인수준의 노출수준을 이용한 제초제 공장근로자를 대상으로 한 연구들과는 다른 결과였다. 그러나, 본 연구에서는 흡연과 기타 개인습관 등의 혼란 변수들을 분석 과정에서 통제하였고 설문조사에 의한 개인 농약노출정보를 이용하여 연간 농약사용 빈도와 평생 농약사용 기간을 파악함으로써 용량-반응관계(dose-response relationship)를 보는 것이 가능하였다.

둘째, 농약사용자 대부분의 농약사용기간이 장기간에 걸쳐 있으므로 암의 잠재기가 큰 문제가 되지 않을 수 있는 연구대상이다. 실제로, 남성의 농약사용기간이 10년 이상인 대상자가 전체 농약사용자의 82%이며, 20년 이상의 농약사용자가 38%로서 비교적 장기간 농약 사용자이므로 lag period는 큰 문제가 되지 않

으리라 생각된다. 이것은 Fingerhut 등 [31]의 연구에서 TCDD에 노출된지 20년이 지난 사람들에서 암의 발생이 높다고 보고된 것에 근거하여 충분한 암발생의 잠재기를 가진 연구 대상자라 할 수 있다.

반면, 이 연구의 몇 가지 제한점을 제시하면 다음과 같다.

첫째, 농부들이 사용한 농약이 여러 종류이어서 암 발생이 어떤 종류의 농약에 의한 것인지를 밝히기가 어렵다 [61]. 그러나, 이것은 기존의 농부의 농약사용에 관한 연구에서도 동일한 문제였다.

둘째, 농약노출에 대한 정보가 설문 조사에 의한 것이기 때문에 농약노출 대상에 대한 오분류가 일어날 가능성이 있었다. 그러나, 이것이 차별적 오분류인지 비차별적 오분류인지는 확인하지 못하였다. 대체로 비차별적 오분류의 경우에는 결과의 상관성이 실제보다 과소추정 된다.

셋째, 기존의 역학 연구에서 밝혀진 드문 암-비호지킨악성림프종(non-Hodgkin's Lymphoma), 연조직육종암(soft-tissue sarcoma), 호지킨스 림프종(Hodgkin's lymphoma), 백혈병, 뇌암, 다발성 골수종-은 발생수가 많지 않아서 농약과의 관련성을 확인하지 못하였다.

결론

일부 농약들은 발암물질로 밝혀지면서 많은 나라의 시장에서 판매가 금지되었다. 이 연구의 목적은 선진국에서 판매가 금지된 농약들을 비교적 최근까지 사용한 우리나라에서 농약사용과 암 발생과의 관련성을 구명하는 것이다. 이 연구는 1985년 3월 구축된 '강화코호트' 자료를 이용하였다. 그 결과는 다음과 같다.

남성의 전체 암 발생위험은 연간 농약사용 빈도가 증가할 수록 높았다. 이는 기존의 농부에 대한 외국 연구와 다른 결과였다. 그러나, TCDD, Arsenic compounds, Organochlorine insecticides 등과 암과의 관련성은 여러 역학 연구에서 밝혀졌으며, 우리나라는 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid(2,4-D)와 2,4,5-T를

1984년까지 사용하였고, 비소계 농약(lead arsenate)과 유기염소계 농약인 heptachlor와 BHC는 1979년까지 사용하였다. 또한, 기존의 외국 연구는 연구대상자 선정에서 많은 한계점을 가지고 있었지만, 본 연구는 기존 연구의 문제점을 다소 해결한 것으로 생각한다.

세부 암별로는 남성에서 위암, 담낭암, 간암과 같은 소화기계 암, 비노생식기계암 등에서 농약사용과 암과의 관련성이 있었다. 특히, 담낭암은 남성에서만 13건의 발생을 보이면서 매우 높은 관련성을 보였다. 반면, 위암, 간암, 비노생식기계암은 통계적으로 유의하지는 않았지만 관련 가능성을 보였다.

농약을 사용한 여성에서는 남성의 연구결과와는 달리 연간 농약사용 빈도가 증가함에 따라 높아지지는 않았는데 이는 여성이 남성에 비하여 상대적으로 농약사용이 적은 것이 원인으로 생각된다. 한편, 통계적으로 유의하지는 않았지만 여성의 고노출군에서 유방암 발생위험은 비노출군에 비하여 높았다.

참고문헌

1. National Statistical Office in republic of Korea, Annual Report on the Cause of Death Statistics. 1997(Korean)
2. Figa-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bacherini S. Cancer Mortality in a Cohort of Rural Licensed Pesticide Users in the Province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993; 579-583
3. Blair A, Thomas TL. Leukemia among Nebraska farmers: a death certificate study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 264-273
4. Blair A, White DW. Death certificate study of leukemia among farmers from Wisconsin. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1027-1030
5. Burmeister LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 461-464
6. Delzell E, Grufferman S. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 146-151
7. Rafnsson V, Gunnarsdottir H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 146-151
8. Burmeister LF, Everett GD, VanLier SF,

- Isacson P. Selected cancer mortality and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 72-77
9. Hoar SK, Blair A, Holmes FF et al. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986; 256: 1141-1147
10. Safitlas AF, Blair A, Cantor KP, Hanrahan L, Anderson H A. Cancer and other causes of death among Wisconsin farmers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 119-129
11. Stubbs HA, Harris J, Spear RC. A proportionate mortality analysis of California agricultural workers, 1978-79. *Am J Ind Med* 1984; 6: 305-320
12. Wigle DT, Semenciw RM, Wilkins K et al. Mortality study of Canadian male farm operators: non-Hodgkins lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 572-582
13. 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
14. Steineck G, Wikund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 321-225
15. Wiklund K, Holm L-E. Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 657-664
16. Mussicco M, Sant M, Molinari S et al. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 78-85
17. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 420-443
18. Song DB. The impact to the human and environment from pesticide use. *Health Law in Korea* 1986; 3(9): 52-59(Korean)
19. Kogevinas M, Saracci R, Winkelmann R et al. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 547-553
20. 농약공업협회. 농약연보. 1970
21. 농약공업협회. 농약연보. 1975
22. 농약공업협회. 농약연보. 1980
23. 농약공업협회. 농약연보. 1985
24. Oh HC, Nam J, Lee SH. A Cohort study on the relationship between pesticide use and mortality, and cancer mortality. *Korean J Prev Med* 1991; 24(3): 390-399(Korean)
25. Kim IS, Ohrr H, Jee SJ, Kim H, Lee Y. Smoking and Total Mortality: Kangwha Cohort Study, 6-year Follow-up. *Yonsei Med J* 1993; 34(3): 212-222

26. 강화군청, 제 26회 통계연보. 강화. 1986.
27. Kim IS, Suh I, Oh HC, Kim BS, Lee Y. Incidence and survival of cancer in Kangwha County(1983-1987). *Yonsei Med J* 1989; 30(3): 256-268
28. Yi SW, Ohrr H, Lee KH et al. The Prevalence of Cancer in Kangwha County. *Korean J Prev Med* 1999; 32(3): 333-342(Korean)
29. Kim SY, Ohrr H, Kang HG, Kim SI, Yi SW. Cancer Incidence in Kangwha County(1986-1992). *Korean J Prev Med* 1999; 32(4): 482-490(Korean)
30. Ohrr H, Kim IS, Kim HO et al. Kangwha County, Korea. In Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. ed. Cancer Incidence in Five Continents Volume VII. Lyon. IARC Scientific Publications No. 143, 1997: 406-409
31. Fingurhut MA, Halperin WE, Marlow DA et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 212-218
32. Manz A, Berger J, Dwyer JH et al. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991; 338: 959-964
33. Zober A, Messerer P, Huber P. Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 139-157
34. Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P et al. Exposure to Polychlorinated Dioxins and Furans(PCDD/F) and Mortality in a cohort of Workers from a Herbicide-producing Plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 1995; 142(11): 1165-1175
35. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 46: 279
36. International Agency for Research on Cancer. DDT and Associated Compounds(Review). Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Lyon, France: IARC, 1991; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans, Vol. 53: 179-249
37. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 449-457
38. Moon JG, Chung JH, Chung YH, A study on Poisoning of Rural Inhabitants and Their Knowledge and Attitude toward Pesticides. Medical Research in medical research institute Chosun

- university 82-1: 15-30(Korean)
39. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents, volume VII, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997, 822-863
 40. Blair A, Zahm SH. Herbicides and Cancer: A Review and Discussion of Methodologic Issues. *Recent Results Cancer Res* 1990; 120: 132-145
 41. Tajima K, Tominaga S. Dietary habits and gastro-intestinal cancers: A comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1985; 76: 705-716
 42. Jedrychowski W, Boeing H, Wahrendorf J et al. Vodka consumption, tobacco smoking and risk of gastric cancer in Poland. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 606-613
 43. You WC, Blot WJ, Chang YS et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48: 3518-3523
 44. Moses M, Johnson ES, Anger WK et al. Environmental equity and pesticide exposure. *Toxicol Ind Health* 1993; 9: 914-959.
 45. Maroni M, Fait A. Health effects in man from long term exposure to pesticides. *Toxicology* 1993; 78: 1-180.
 46. Blair A, Hoar Zahm S. Methodologic issues exposure assessment for case control studies of cancer and herbicides. *Am J Ind Med* 1990; 18: 285-293.
 47. McDuffie HH. Women at work: agriculture and pesticides. *J Occup Environ Med* 1994; 36: 1240-1246.
 48. Alavanja MC, Akland G, Baird D et al. Cancer and non-cancer risk to women in agricultural health study. *J Occup Environ Med* 1994; 36: 1247-1250.
 49. Bertazzi PA, Zocchetti C, Pesatori AC et al. Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1187-1200.
 50. Pesatori AC, Consonni D, Tironi A et al. Cancer morbidity in the Seveso AREA, 1976-1986. *Chemosphere* 1992; 25: 209-212.
 51. Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J Occup Med* 1970; 12: 333-341.
 52. Krain LS. Gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma: Analysis of 1,808 cases. *Geriatrics* 1972; 27: 111-117.
 53. Bond GG, McLaren EA, Sabel FL et al. Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am J Ind Med* 1990; 18: 19-24.
 54. Guberan E, Usel M, Raymond L, Tissot R, Sweetnam PM. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: A historical prospective study. *Br J Ind Med* 1989; 46: 16-23.
 55. Brown DP. Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants-An update. *Scan J Work Environ Health* 1992; 18: 155-161.
 56. Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragland D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med* 1991; 20: 317-334.
 57. Ditraglia D, Brown DP, Namekata T, Iverson N. Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7(Suppl. 4): 140-146.
 58. Safe S, Harris M, Biegel L, Zacharewski T. Mechanism of action of TCDD as an antiestrogen in transformed human breast cancer and rodent cell lines. In: MA Gallo, RJ Scheuplein, DA van der Heijden eds. Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds. 35 Banbury Report, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991.
 59. Falck F, Ricci A, Wolff NS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyls residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992; 47: 143-146.
 60. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 648-652.
 61. Dosemeci M, Hoover RN, Blair A et al. 1994. Farming and prostate cancer among African-Americans in the southeastern United States. *J Natl Cancer Inst* 86: 1718-1719.