



Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk : a multicenter study in Europe

(직업적인 PAHs 노출과 폐암 위험 : 유럽의 multicenter 연구를 중심으로)

출 처 *Occup Environ Med* 2010;67:98-103

저 자 Ann C Olsson, Joelle Fevotte, Tony Fletcher, Adrian Cassidy, Andrea't Mannetje, David Zaridze, Neonila Szeszenia-Dabrowska, Peter Rudnai, Jolanta Lissowska, Eleonora Fabianova, Dana Mates, Vladimir Bencko, Lenka Foretova, Vladimir Janout, Paul Brennan, Paolo Boffetta

1. 연구배경

다환 방향족 탄화수소(PAH)는 독성학적이고 발암성인 물질을 가진 2개 또는 그 이상의 벤젠 고리가 다양한 배열로 연결된 화학물질의 그룹이다.

PAH는 화석 연료에서 자연적으로 존재하고 일반 환경에서 어떤 유기 물질의 불완전 연소 도중에 형성될 수 있으며 산업장 배출물, 자동차 배출에서 존재하고, 그것들은 도시 대기 오염에 기여할 뿐만 아니라 근로자 그룹의 중요한 직업 노출원이다.

IARC에서 PAH를 포함하여 PAH와 혼

합물(예, 검댕, 석탄 타르, 디젤 엔진 배출)은 발암성 가능 물질 또는 발암물질로 분류되어 있다. 또한 석탄 기화, 코크 생산, coal-tar 증류, 도로포장 및 지붕덮기, 알루미늄 생산 및 글썽, 모든 PAH혼합물에 노출은 발암성 물질로 분류된다.

PAH 노출은 폐, 피부 및 방광암의 위험을 증가시킨다. 폐암은 전 세계에서 사망 원인의 선두이고, 흡연은 대부분의 인구집단의 주요 위험 요인이다. 중앙 유럽과 동유럽(CEE)에 있는 폐암의 발생률은 세계에서 가장 높고, 또한 비흡연자들 사이에서도 상대적으로 높았다. 그 원인은 흡연뿐만 아니라 다른 위험요인, 예를 들면 직업 및 환경

요인 같은 것이 있을 것이다.

따라서 잠재적인 confounders를 통제된 상태에서 이 지역의 폐암 존재량이 직업적인 PAH 노출에 의해 영향을 받는지 아닌지를 영국에서의 companion study를 포함하여 조사하였다.

2. 연구방법

폐암에 대한 case-control study가 7개의 유럽 국가에서 1998-2002년까지 16개의 센터에서 수행하였다.

Borsod, Heves, Szabolcs, Szolnok, 부다페스트(헝가리), Lodz, 바르샤바(폴란드), Banska Bystrica, Bratislava, Nitra(슬로바키아 공화국), Brno, Olomouc, 프라하(체코 공화국), 부카레스트(루마니아), 모스크바(러시아) 및 리버풀(UK) 등이다.

연구 대상은 참가 병원에 있는 75세 미만의 신규 진단받은 폐암 케이스로 구성되었다. 대조군은 바르샤바에 있는 거주자의 전자 기록과 리버풀에 있는 일반 진료기록에서 선정되었다. 다른 센터에서의 대조군은 케이스와 동일한 병원에서 허가된 환자 또는 동일한 종합 병원을 이용하는 인구 집단에서 선정되었다 흡연관련 조건을 가진 환

자나 다른 암 환자는 고려되는 자격이 아니었다. 대조군의 20% 이상이 하나의 질병도 없었다.

참여율은 UK에서 케이스 중 45%와 대조군 중 46%를 제외하고 모든 국가에서 84% 이상이었다.

불참자의 이유는 동의를 주지 않은 경우, 대상자가 사망, 인터뷰하기에는 너무 아픈 경우, 병원에서 퇴원한 경우였다. 22명의 대상자(9명 환자군, 13명 대조군)는 완전한 흡연 자료를 제공하지 않아서 주요 분석에서 제외되었다.

총 2,852명의 폐암 케이스와 나이(±3년)와 성을 매치시킨 2,923명의 대조군이 분석에 포함되었다.

인터뷰는 직접면접방식으로 하였고 설문지는 생활습관과 관련된 구조화된 섹션과, 직업적 전기를 위한 반 구조화된 섹션으로 포함되었다. 모든 연구대상자에게 최소 1년간 보전된 모든 직업의 목록을 제공하였다. 16개의 특별한 활동을 하는 직업에 포함되었을 때 전문적인 설문지를 완성하였다.

각 나라의 산업위생전문가들은 연구 대상자의 환자-대조군 상태에 따라 직업과 산업 코드로 할당하였고, 정상 작업동안의 노출률(5% 미만, 5-30%, 30% 초과)로 특정한 카테고리에 기초하여 평균 노출 수준(low=1, medium=2, high=3)을 정하였다.

전문가들은 직접 직업적인 설문지에 근거를 둔 PAH에 노출을 평가했지만 대부분의 PAH 노출 수준은 다음의 14가지 노출원이 나타날 때를 평가하였다.(석탄의 연소에서 검댕 그리고 증기, 코크, 석유, 나무, 아스팔트, 석탄 타르 및 피치, 크레오소트 증기, 디젤 엔진 방출, 윤활유 안개, 절단 액체 및 다른 광유 안개, 탄소 검정 먼지 및 플라스틱 열분해)

3. 연구 결과

직업적인 PAH 노출을 남자의 대략 16% 및 여자의 4%가 경험했다. 그러나 이 유병률은 고농도 노출 수준을 포함하는 국가 간에서는 많은 차이가 있었다 ($p < 0.001$).

주요 노출군 남자(57%) 및 거의 모든 노출군 여자(92%)는 저농도의 PAH에 노출되었다. 그러나 노출군 남자의 10%는 고농도의 PAH 노출을, 32%는 중간수준의 노출을 경험하였다. 여자는 높은 PAH 노출 정도를 전혀 경험하지 않았으며, 8%가 중간수준의 노출을 경험하였다.

PAH에 노출된 대상자간에, 34%는 또한 실리카에 노출되었고, 28%는 금속(비소, 6가 크롬, 카드뮴)에 노출되었고, 28%는 석면에도 노출되었다. PAH에 노출된 대상자의 11%는 석면과 금속에 노출되었고 5%는 석면, 금속, 실리카에 노출되었다.

폐암 위험도는 PAH노출에 따라 국가별로 차이가 있었다($p=0.05$). 이러한 이질성은 CEE 국가보다 비교된 UK에서 더 강한 효과로 설명되었다(CEE 국가 OR은 0.93 95% CI : 0.77-1.14, CEE 국가와 UK의 차이: $p=0.002$). 우리는 CEE 국가 내의 ($p=0.73$) 이질성에 대한 아무 기록도 찾아 내지 못했다. CEE 국가에서 전에 고농도 노출을 경험한 국가는 OR 1.11로 나타났다 (95% CI 0.60-2.05).

30년 또는 그 이상 PAH 노출군은 OR 1.02(95% CI 0.66-1.57)였고, 가장 누적노출이 높은 4분위수 군은 OR 1.13만큼 연관되었다(95% CI 0.80-1.58). 전에 고농도 노출이 있는 UK 군에서는 OR이 2.68(95% CI 0.74-9.77)이었고, 선형 동향은 노출기관과 누적 노출량으로 결정된다.

UK에서 PAH의 더 강한 효과는 더 나아가는 분석을 보증했다. UK대상자가 석면에 노출된 비율이 남자의 47%, 여자의 4%로 CEE국가의 남자 11%, 여자 2%와 비교하여 매우 크기 때문에 석면 노출로 인한 잔여 혼란이 의심되었지만, 5단계 변수가 회귀분석 모델에서 석면 노출을 보정하였을 때 위험도는 변동하지 않았다. 석면에 의한 혼란과 반대로 UK에서 PAH의 효과는 석면에 노출되지 않은 사람들에게도 존재하고 있다. 대조적으로, 석면 노출과 흡연은 PAH의 효과를 조금만 수정하도록 보였다.

현재 연구된 가장 빈번한 폐암 유형은 편평상피세포암(43%), 선암(23%) 및 작은 세포암(14%)이다. PAH 노출은 선암과 작은 세포암의 위험을 좌우하는 것을 보이지 않지만 편평상피세포암은 누적 노출의 가장 높은 4분위수에 통계적으로 유의하지 않았지만 OR 1.33이었다(95% CI 0.91-1.96).

4. 고찰

CEE 국가에서 적절한 직업적 노출을 보정한 후에 직업적 PAH 노출과 폐암의 위험 관련성을 찾지 못하였다. 그러나 UK에서의 연구에서는 유의한 위험 증가를 찾아냈다.

UK에서는 또한 석면 노출에 따르는 asbestos에 명확한 과잉위험(CEE 국가와는 달리)이 있었으며 PAH와 석면의 동시 노출 시 OR은 거의 곱셈으로 증가하였다.

후향적 노출 평가는 몇 가지 Misclassification에 지배를 받을 확률이 높다. 그럼에도 불구하고, 직업력의 회상 편차는 환자와 대조군 사이에서 다를 수 있어서 Differential misclassification을 이끌어 내는 노출 평가 전문가의 질에 영향을 받는다.

이 연구에서 직업 노출 평가에 대한 정당성은 전문가들이 낮은 민감도와 높은 특이도를 가지고 있어서, 시뮬레이션이 제시되고 있다. 특히 연구 인구집단에서 낮은 유병

률을 가진 노출군에게서 위험 평가에 대한 misclassification의 효과가 제로 쪽으로 희석되는 것을 UK에서 관찰된 것과 같은 고농도 노출 유병률은 Non-differential misclassification 때문에 덜 희석된 적은 효과가 날지도 모른다.

고농도의 PAH는 일반적으로 PAH의 효과와 다른 직업노출 효과를 구별하기 어렵게 만드는 다른 폐 발암물질에 노출되고 있는 중공업 작업자에서 찾을 수 있다. 따라서 통계 모델에 있는 covariates로 석면, 실리카, 비소, 크롬 [VI] 및 카드뮴에 직업 노출을 포함하였고, 실리카와 금속을 통해 보정 후에 PAH 노출 OR를 대략 15% 씩 줄였다는 것을 관찰되었다.

암스트롱 등은 39명의 코호트 연구에 대한 메타 분석과 검토 연구에서 주로 높은 농도의 작업 환경에 노출된 것이 연간 벤조피렌 노출 비교위험도가 1.2였음을 보고하였다.(95% CI 1.11-1.29). 캐나다의 환자 대조군 연구에서는 처음 시도된 개인 전문가 측정법에서 노출군간에 OR 1.8로 가장 높게 PAH노출된 군 폐암의 위험이 증가된 것을 찾아냈지만, 금연가와 가벼운 흡연자 중에서는 없었다. 2개의 독일에서의 환자-대조군 연구에서 PAH 노출 경험이 있는 군이 용량 반응관계에 따라 OR 1.53으로 상승하여, 유사한 결과를 보였다.

Gustavsson 등은 스톡홀름 지역에 있는 인구에 근거한 환자 대조군 연구에서 가장 높은 PAH 4분위수에 있는 군이 폐암의 위험이 OR 1.60으로 유의하게 증가한다고 찾아냈다(95% CI 1.09-2.34).

이 연구와 다른 점은 저농도의 PAH 혼합물을(디젤 엔진 방출 및 오일 미스트와 같은) 포함한 반면에 스웨덴과 독일 연구는 그들의 측정에서 이 혼합물을 제외하였다.

이 연구 그룹은 광범위하게는 평가된 위험의 차이가 PAH 정의, 노출평가방법, 분석 변수 보정의 선택에 따라 해당 연구 결과와 일치하고 있다고 설명될 수 있다.

몇몇 역학 연구에서 흡연과 석면 노출의 동시 노출 효과는 보여주고 있고 다수의 실험 연구에서 PAH와 석면간의 상승효과를 시험하여 주고 있다. 그러나 상승효과에 관하여 이 연구 결과는 통계적으로 유의하지 않았고, 그래서 결론이 도달되기 전에 다른 인구집단에서 재 연구가 필요하다.

이번 연구에서 리버풀은 두번째로 높은 유병률인 반면에 바르샤바는 가장 낮은 PAH 노출 유병률인 것처럼 대조군 형태가 낮을 뿐만 아니라 높은 것까지도 체계적으로 연관되지 않다는 것이 제안되었다.

UK에 있는 응답 비율은 CEE 국가(~85%)와 비교하여 더 낮았지만(~45%)

UK에서의 평균 응답 비율과 유사했다. 이 연구의 UK의 노출 대상자의 비율은 비 응답자가 일반적으로 고노출된 직업과 관련이 있고, 보다 교육수준이 낮고 더 빈약한 생활을 하기 때문에 저평가되었을 수 있다.

이 연구의 강점은 사이즈, 직접 면접방식, 많은 전문가 교육 및 훈련이었으나, 제한 점은 병원 대조군이 바르샤바와 리버풀을 제외하고 모든 센터에서 사용되었다는 것이다.

병원 대조군은 케이스를 생성한 근원 인구의 무작위 표본을 대표하지 않을지도 모른다. 대조군의 다른 유형이(병원 VS 인구) 정보 편견의 결과로 다르게 노출을 기억할 수 있다.

5. 결론

이 환자-대조군 연구 결과는 직업적인 PAH 노출이 CEE 국가에서 나타난 높은 폐암 발생률에 실질적으로 관련되지는 않았다는 것을 알 수 있었으며 UK에서는, PAH와 석면의 동시 노출 효과와 더불어 PAH 노출이 폐암 발생률을 증가시킨다는 것을 관찰하였다. ☞

제공 | 편집위원 노재훈

참 고 문 헌

1. Agency for Toxic Substances & Disease Registry. Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Atlanta, GA: ATSDR, 1995. See <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.html> (accessed 21 September 2009).
2. Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutat Res* 2007;636:95-133.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC. See <http://monographs.iarc.fr> (accessed 21 September 2009).
4. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol* 2005;6:931-2.
5. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997;8:444-72.
6. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003;4:45-55.
7. Brennan P, Crispo A, Zaridze D, et al. High cumulative risk of lung cancer death among smokers and nonsmokers in Central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006;164:1233-41.
8. Blome HH. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) am Arbeitsplatz. BIA-Report 3/83, 377e389. Sankt-Augustin: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit, 1983.
9. Dor F, Dab W, Empereur-Bissonnet P, et al. Validity of biomarkers in environmental health studies: the case of PAHs and benzene. *Crit Rev Toxicol* 1999;29:129-68.
10. Unwin J, Cocker J, Scobbie E, et al. An assessment of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the UK. *Ann Occup Hyg* 2006;50:395-403.
11. Carel R, Olsson AC, Zaridze D, et al. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 2006;64:502-8.
12. Mannetje A, Fevotte J, Fletcher T, et al. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology* 2003;14:585-92.
13. Mannetje A. Retrospective occupational exposure assessment in multi-center studies on cancer (thesis). Utrecht: Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht, 2003.
14. Good D, Ma T. The economic growth of Central and Eastern Europe in comparative perspec-

- tive, 1870e1989. *European Review of Economic History* 1999;2:103-37.
15. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, et al. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2004;112:970-8.
 16. Siemiatycki J, Wacholder S, Richardson L, et al. Discovering carcinogens in the occupational environment. Methods of data collection and analysis of a large casereferent monitoring system. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:486-92.
 17. Nadon L, Siemiatycki J, Dewar R, et al. Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 1995;28:303-24.
 18. Bruske-Hohlfeld I, Mohner M, Pohlabeln H, et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:384-95.
 19. Lindstedt G, Sollenberg J. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the occupational environment: with special reference to benzo[a]pyrene measurements in Swedish industry. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:1-19.
 20. Gustavsson P, Jakobsson R, Nyberg F, et al. Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case-referent study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2000;152:32-40.
 21. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer incidence in five continents. Vol VIII.* Lyon: IARC Press, 2002.
 22. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 1999;10:405-11.
 23. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 2001;58:145-53.
 24. Wraith D, Mengersen K. Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer: a Bayesian approach. *Stat Med* 2007;26:1150-69.
 25. Loli P, Topinka J, Georgiadis P, et al. Benzo[a]pyrene-enhanced mutagenesis by asbestos in the lung of lambda-lacI transgenic rats. *Mutat Res* 2004;553:79-90.
 26. Mossman B, Light W, Wei E. Asbestos: mechanisms of toxicity and carcinogenicity in the respiratory tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983;23:595-615.
 27. Mossman BT, Eastman A, Landesman JM, et al. Effects of crocidolite and chrysotile asbestos on cellular uptake and metabolism of benzo(a)pyrene in hamster tracheal epithelial cells. *Environ Health Perspect* 1983;51:331-5.
 28. Mossman BT, Eastman A, Bresnick E. Asbestos and benzo[a]pyrene act synergistically to induce squamous metaplasia and incorporation of [3H]thymidine in hamster tracheal epitheli-

- um. *Carcinogenesis* 1984;5:1401-4.
29. Fournier J, Pezerat H. Studies on surface properties of asbestos. III. Interactions between asbestos and polynuclear aromatic hydrocarbons. *Environ Res* 1986;41:276-95.
 30. Fournier J, Fubini B, Bolis V, et al. Thermodynamic aspects in the adsorption of polynuclear aromatic hydrocarbons on chrysotile and silica - possible relation to synergistic effects in lung toxicity. *Can J Chem* 1989;67:289-96.
 31. Gerde P, Scholander P. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons on to asbestos and man-made mineral fibres in the gas phase. *IARC Sci Publ* 1989;140e8.
 32. Owen-Smith V, Burgess-Allen J, Lavelle K, et al. Can lifestyle surveys survive a low response rate? *Public Health* 2008;122:1382-3.
 33. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S. Effect on trend estimates of the difference between survey respondents and non-respondents: results from 27 populations in the WHO MONICA Project. *Eur J Epidemiol* 2005;20:887-98. *Occup*