직업적 트리클로로에틸렌 노출과 비호지킨림프종의 연관성

전재범 · 한소희* · 윤형석* · 이은정 · 이경무†

한국방송통신대학교 환경보건학과, *서울대학교 의과대학 예방의학교실

Occupational Exposure to Trichloroethylene and Non-hodgkin Lymphoma Risk

JaeBuhm Chun, Sohee Han*, Hyungsuk Yoon*, Eunjung Lee, and Kyoung-Mu Lee†

Department of Environmental Health, Korea National Open University, Seoul, Korea

*Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives: In order to evaluate the association between occupational exposure to chloroethylene (TCE) and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL), we conducted a meta-analysis of retrospective cohort studies and case-control studies and attempted to summarize the evidence of the association from molecular-epidemiological studies and experiments with human cells.

Methods: In the meta-analysis, we restricted the analysis to those studies with data for chlorinated solvents, degreasers, or TCE. Studies involving dry cleaners or launderers were excluded from the analysis because use of TCE as a dry cleaning fluid has been rare since the 1960s. The data were combined using a random-effects model to estimate the summary risks (OR and RR) and 95% confidence intervals (CIs). Molecular evidence of the effect of TCE on human immune system were also reviewed and summarized.

Results: Occupational exposure to TCE was strongly associated with NHL among cohort studies (number of studies=13, summary RR=1.33, 95% CI=1.04-1.70) whereas the association was not statistically significant among case-control studies (number of studies=15, summary OR=1.10, 0.98-1.23). When exposure level was considered, it became statistically significant for the highest exposure level (number of studies=5, summary OR=1.70, 1.25-2.32). Molecular evidences showed that TCE exposure in human or cultured human cells may cause a significant decrease immune cell subsets and changes in hormone levels related to immune response.

Conclusions: Our results from meta-analysis and additional molecular evidence suggest that occupational exposure to TCE may cause NHL. However, unmeasured potential confounding and unclear dose-response relationships warrant further study on the role of TCE exposure in NHL carcinogenesis.

Key words: Trichloroethylene, Non-hodgkin lymphoma, Occupational exposure, Cohort study, Case-control study, Immune response, Biomarker

I. 서 론

트리클로로에틸렌(Trichloroethylene, TCE)은 금속의 탈지세정제, 건조제 및 드라이클리닝 용매 등에 사용되어 온 공업용 용매로서, 인체에 대한 유해성

여부를 평가하기 위한 많은 연구가 이루어졌다. 유해성 여부가 논란이 되면서 그 사용량이 감소하였다고는 하지만, 그동안의 광범위한 사용은 산업장 환경을 넘어 지하수, 대기, 토양 등의 자연환경까지 오염시켜 일반인의 인체조직 내에서도 흔히 검출되고

†Corresponding author: Department of Environmental Health, Korea National Open University, Seoul 110-791, Korea, Tel: +82-2-3668-4749, Fax: +82-2-741-4701, E-mail: kmlee92@knou.ac.kr

Received: 16 August 2011, Revised: 6 September 2011, Accepted: 19 October 2011

있는 실정이다.

호흡기나 위장관을 통해 흡수된 TCE는 cytochrome P-450에 의한 산화 및 glutathione 접합반응(conjugation)을 거친다.¹⁾ 즉, cytochrome P-450에 의해 chloral hydrate (CH)로 대사되는데, 이 물질은 산화과정을 더 거쳐서 trichloroacetic acid (TCA), dichloroacetic acid (DCA)로 되거나, trichloroethanol (TCEOH)로 환원되어 소변을 통해 배설된다. TCE의 다른 대사 경로는 glutathione S-transferase (GST)에 의한 환원과정으로 간에 있는 GST에 의해 S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione으로 대사되어 배출되는 것이다. TCE 및 대사산물은 간, 뇌, 지방 등의 친유성 조직에 축적이 되기도 한다.

TCE의 급성효과는 중추신경억제, 심장기능장애, 간 및 신장 독성 등으로, 국내의 경우 2006년 전자제품 제조사업장에서 TCE 누출로 인한 급성중독으로 근로자 2명이 사망하고 2명이 입원하였으며, 2007년에는 2명(산업기능요원), 2008년에는 근로자 3명이 독성감염으로 입원한 것으로 보고되었다.²⁾

만성적 건강영향에 대해서 살펴보면, TCE에 노출된 동물의 경우 종 및 성별에 상관없이 간, 신장, 폐, 고환, 그리고 조혈기관계에서 암이 발생하는 것이 관찰되었다.³⁾ TCE 노출 근로자를 대상으로 수행한 역학연구에서는 자궁경부암, 호지킨림프종, 다발성골수종, 신장암, 간암, 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, 이하 NHL) 등 다양한 암의 발생이 증가한다고 보고되었으나,^{4,5)} 대부분 암 발생건수가 적고, 관찰기간이 짧으며, 노출에 대한 적절한 평가가 이루어지지 않아 연구 결과에 대한 논란이 많다.^{6,7)}

Wartenberg 등(2000)⁶⁾과 Scott 등(2006)⁸⁾는 TCE 노출로 인한 NHL 발병가능성을 보고하였는데, NHL은 림프종에서 가장 높은 비율을 차지하는 질환으로 다양한 원인인자들에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ NHL은 한국인 남성에서 9위, 여성에서 10위로 흔한 암이며, 발생률은 2000년 10만 명당 4.4명에서 2007년 5.6명으로 증가추세에 있다.¹⁰⁾

본 연구에서는 TCE의 직업적 노출과 NHL의 연관성을 평가하기 위하여 그동안 발표된 코호트 연구와 환자-대조군 연구 논문들을 수집한 다음 메타분석 기법을 이용하여 결과를 계량적으로 종합하고, 추가적으로 TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 영향을 평가한 연구들을 정리하고자 한다.

II. 연구방법

1. 직업적 TCE 노출과 비호지킨림프종의 연관성

1) 문헌검색 및 선정기준

직업적 TCE(trichloroethylene) 노출과 NHL의 연관성을 평가한 문헌(연구논문)은 Medline, PubMed, EMBASE 등의 데이터베이스를 이용하여 ‘AND/OR’ 기능을 활용한 검색어 조합으로 검색하였다.

이에 사용된 검색어는 트리클로로에틸렌(trichloroethylene, TCE), 직업성 노출(occupational exposure), 용매(solvents), 염소계 유기 화합물(chlorinated solvents), 환자-대조군 연구(case-control), 코호트(cohort), 탈지제(degreasers), 암(cancer) 등이었으며, 2011년 6월까지 검색된 489개의 문헌들 중 다음과 같은 요건을 가진 것을 1차적으로 선별하였다. (1) 코호트 또는 환자-대조군 연구에서 연관성을 평가한 경우, (2) TCE의 사용 또는 산업보건평가(qualitative industrial hygiene assessment) 결과 근무기간 동안 TCE에 노출된 경우, (3) 성인 NHL과 연관성을 설명한 경우이다. 이때, 동일집단을 대상으로 여러 편의 논문이 발간된 경우에는 최근에 발표된 연구결과만 포함시켰다. 연구대상자가 TCE 노출가능성이 있지만 다른 물질에 비해 노출이 낮을 것으로 추정될 경우, 즉, 페인트, 신발, 도크야드정원, 염화 벤조일(benzoyl chloride), 제혁(tanning), 핵물질(nuclear material), 건설장비 및 디젤기관(construction equipment and diesel engine), 램프제조(lamp manufacturing) 등에 종사하는 근로자를 대상으로 한 연구는 제외하였다. 또한 1960년대 이후로 드라이클리닝 용매를 통한 TCE 노출은 거의 없으므로 드라이클리닝 등 세탁업 종사자를 대상으로 한 연구는 제외하였다.

또한, 코호트 연구 중 OR(odds ratio, 대응위험도), RR(risk ratio, 상대위험비), SMR(standardized mortality ratio, 표준화 암 사망비) 또는 SIR(standardized incidence ratio, 표준화 암 발생비)의 평가지표가 제시되어있지 않거나, 제시된 자료를 통해 계산 또는 추정이 불가능한 연구들은 분석에서 제외시켰다. 즉, 본 메타분석에서는 PMR(proportional mortality ratio, 비례사망비) 연구는 제외되었다. 이상과 같은 기준으로 총 461건의 연구가 제외되었으며, 최종적으로 13개의 코호트 연구 및 15개의 환자-대조군 연구를 메타분석에 사용하였다.

Table 1. Cohort studies on the association between occupational exposure to TCE and NHL

No	Author	Year	Country	Disease	Subject	Exposure	Exposure assessment	SMR, SIR, RR (95% CI)
1	Garabrant et al.	1988	US	lymphosarcoma and reticulosarcoma	14,067 aircraft manufacturing workers in CA (San Diego County)	TCE (37%, n=70)	% of jobs exposed to TCE based on interviews of small sample of workers using lifetime work records	SMR=0.82 (0.44-1.41)
2	Blair et al.	1989	US	lymphosarcoma and reticulosarcoma	1,767 marine inspectors of the U.S. Coast Guard; 1,914 officers who had never been marine inspectors	TCE	no individual assessment	SMR=1.75 (0.48-4.49)
3	Axelsson et al.	1994	Sweden	NHL	1670 TCE-exposed workers (various occupation)	TCE, 1,1,1-trichloroethane	urinary TCA analysis, JEM-interview, industrial hygiene data	SIR=1.56 (0.51-3.64)
4	Anttila et al.	1995	Finland	NHL	1698 men, 1391 women (various occupation)	TCE, PCE, 1,1,1-trichloroethane	urinary TCA analysis, JEM-interview, industrial hygiene data	SIR=1.81 (0.78-3.56)
5	Blair et al.	1998	US	NHL	14457 air craft workers (Hill Airforce Base, UT)	TCE, mixed solvents	JEM-interview ^a , industrial hygiene data	RR=2.00 (0.90-4.60)
6	Morgan et al.	1998	US	lymphosarcoma and reticulosarcoma	4,733 TCE-exposed subcohort (aerospace workers - Hughes)	TCE	JEM-interview, scoring of cumulative exposure	SMR=0.96 (0.20-2.81)
7	Ritz et al.	1999	US	lymphosarcoma and reticulosarcoma	3,814 male uranium processing workers (Fernald Feed Materials Production Center, Fernald, OH)	TCE, uranium, cutting fluids, kerosene	JEM-interview, industrial hygiene data	SMR=1.71 (0.73-3.36)
8	Boice et al.	1999	US	NHL	2,267 TCE exposed air craft workers for at least 1 yr (Lockheed Martin, CA)	TCE, PCE, asbestos, cutting fluids, chromate, other solvents	JEM-interview, industrial hygiene data, questionnaire survey	SMR=1.19 (0.65-1.99)
9	Hansen et al.	2001	Netherlands	NHL	803 Danish workers exposed to TCE	TCE, PCE, 1,1,1-trichloroethane	urinary TCA analysis, JEM-interview	SIR=3.50 (1.50-6.90)
10	Raaschou-Neilson et al.	2003	Netherlands	NHL	40,049 blue collar workers in 347 Danish companies with TCE use at least 3 months	TCE (iron and metal industry 54%, electronics 11%, chemical 6%, etc)	registries related with industry	SIR=1.50 (1.20-2.00)
11	Chang et al.	2003	Taiwan	lymphatic and haematopoietic tissue cancer	86,868 electronics factory workers exposed to chlorinated organic solvents	TCE, PCE	no individual assessment (most of the workers were employed for <1 year)	SMR=1.18 (0.72-1.94)
12	Boice et al.	2006	US	NHL	8,372 aircraft workers (Rocketdyne) (Santa Susana Field Laboratory)	TCE, hydrazines, fuels, propellants, oxidizers, other solvents	JEM-interview, industrial hygiene data, questionnaire survey	SMR=0.21 (0.01-1.18)
13	McLean et al.	2006	International (11 countries)	NHL	60,468 multinational cohort of workers in pulp and paper industry	TCE, PCE, dichloromethane, trichloromethane	Information on current and historical raw materials and production processes, 31,000 existing occupational exposure measurements.	SMR=0.86 (0.64-1.13)

^aJob-exposure matrix (JEM) interview

Table 2. Case-control studies on the association between occupational exposure to TCE and NHL

No.	Author	Year	Country	Cancer	Subject	Exposure	Exposure assessment	OR (95% CI)
1	Persson et al.	1989	Sweden	NHL	106 cases/275 referents	TCE	questionnaire	1.52 (0.6-3.4)
2	Siemiatycki et al.	1991	Canada	NHL	215 cases (6 NHL cases)/2357 other cancer controls; 533 population controls	TCE	questionnaire, JEM-interview ^a	1.1 (0.6-2.3)
3	Blair et al.	1993	US	NHL	622 cases/1,245 controls (1980-1983)	non-benzene Solvents	JEM-interview	1.1 (0.9-1.4)
4	Scherr et al.	1992	US	NHL	303 cases, 303 controls (Jan 1980-May 1982), among residents of Boston, MA, metropolitan area	occupational exposure (chlorinated solvents)	questionnaire	1.2(0.8-1.8)
5	Greenland et al.	1994	US	lymphoma	workers of General Electric: 15 lymphoma cases/1202 controls (workers who died of causes thought to be unrelated to the exposures under study)	TCE	job exposure rating	0.76 (0.2-2.4)
6	Hardell et al.	1994	Sweden	NHL	105 cases/335 controls	TCE	questionnaire	7.2 (1.3-3.4)
7	Figgs et al.	1995	US	NHL	23,890 cases/119,450 non cancer controls from 24 states (NCI, NIOSH, NCHS; 1984-1989)	aircraft mechanics	three-digit occupation (OC) or industry (IC) classification codes (United States Department of Commerce, 1982); aircraft mechanics	2.5 (1.1-6.0)
8	Holly et al.	1997	US	NHL	312 homosexual men with NHL and 420 homosexual control subjects (Hospitals in Six counties in the San Francisco Bay Area)	chlorinated solvents; occupational exposure; < 10 hrs(as ref.), 10+ hrs	interviews	0.73 (0.41-1.30)
9	Tatham et al.	1997	US	NHL	1048 NHL cases and 1659 controls	metal plating	questionnaire	0.83 (0.52-1.30)
10	Fritchi et al.	2005	Australia	NHL	694 cases/694 controls (New South Wales NHL Study; 2000-2001)	chlorinated solvents	questionnaire, Interview	1.11 (0.70-1.73)
11	Kato et al.	2005	US	NHL	376 cases/463 population controls (1995-1998)	degreaser/cleaning solvents	questionnaire	1.15 (0.69-1.91)
12	Miligi et al.	2006	Italy	NHL	1135 cases/1246 population based controls (1991-1993)	TCE	in-person interviews with job-specific or industry-specific questionnaires, JEM	0.8 (0.5-1.3)
13	Seidler et al.	2007	Germany	NHL (B-, T-NHL)	710 cases/710 population based controls	TCE	intensity and frequency of solvent exposure assessed by industrial physician	0.7 (0.4-1.1)
14	Wang et al.	2008	US	NHL	524 cases/638 controls	TCE	in-person interviews	1.2 (0.9-1.8)
15	Perdue et al.	2011	US	NHL	1321 cases/2046 controls	TCE	in-person interviews	1.2 (1.01-1.42)

^aJob-exposure matrix (JEM) interview

2) 선정된 연구

최종 선정된 코호트 연구를 요약하면 Table 1과 같다.^{4,11-22} TCE 노출집단을 대상으로 NHL 발생과의 연관성을 평가한 연구 보고는 1994년 Axelson 등 (1994)¹³의 스웨덴 연구를 시작으로 2006년까지 핀란드, 미국, 네덜란드 등에서 총 13개의 연구가 수행되었고, 연구대상자는 항공기 및 우라늄 제조공정 등 다양한 산업장을 대상으로 연구되었다.^{12,14,18,19}

최종선정된 환자-대조군 연구를 요약하면 Table 2와 같다.²³⁻³⁷ NHL 환자군과 대조군을 대상으로 TCE 노출 영향을 평가한 연구 보고는 1989년부터 2007년까지 스웨덴,^{23,28} 캐나다,²⁴ 호주,³² 독일,³⁵ 미국,^{25,27,29,33,37} 이탈리아,³⁴ 등 다양한 나라에서 총 15개의 연구가 수행되었으며, 이 중 Greenland 등 (1994)²⁷은 NHL을 포함하는 림프종 전체에 대한 발생 위험도를 평가하였고, 많은 연구의 경우 TCE를 포함하는 non-benzene solvents, aircraft mechanics, chlorinated solvents, degreaser/cleaning solvents 등의 노출을 함께 평가하였다.^{25,26,29-33}

3) 메타분석(Meta analysis)

메타분석의 모든 과정에는 STATA 10.1을 이용하였다. 각 문헌에 대한 OR(odds ratio, 대응위험도), RR(relative risk, 상대위험비), SMR(standardized mortality ratio, 표준화 암 사망비), SIR(standardized incidence rate, 표준화 암 발생비) 및 95% CI (confidence interval, 신뢰구간)은 문헌에 제시된 결과 또는 계산을 통해 산출한 후 이용하였다. 직업적 TCE 노출에 의한 NHL 발생의 종합된 위험도(summary risk)는 연구디자인 별로 랜덤효과모형(random effect model)을 사용하여 분석하였으며, 통계적 지표는 환자-대조군 연구의 경우 summary OR 및 95% 신뢰구간으로, 코호트 연구의 경우 SMR, SIR, RR 등을 종합하여 summary RR 및 95% 신뢰구간으로 제시하였다.

TCE에 대한 노출의 특이도(specificity)의 정도에 따라 코호트 연구 및 환자-대조군 연구를 Group I과 Group II로 구분하여 분석하였으며, TCE 노출수준에 대한 정보를 포함하고 있는 연구들에 대해서는 노출기간 또는 강도에 따른 NHL 발생 정도를 비교하였다. 코호트 연구에서 Group I은 TCE에 초점을 맞춘 노출평가가 이루어진 연구(n = 9)를, 환자-대조

군 연구에서 Group I은 명확하게 TCE 또는 degreaser에 대한 과거노출을 측정한 연구(n = 9)이다.

선정된 문헌들의 출판편견 유무의 검정을 위해 funnel plot을 그리고, Begg와 Egger의 선형회귀방법(linear regression method)을 이용하여 평가하였고, 연구들간의 방법론적 이질성(heterogeneity), 즉, 선택된 문헌들간 동질성이 만족되는지는 Cochrane's Q test로 평가하였다. 전체 코호트 연구는 동일한 연구로 가정할 수 없었으나($p = 0.02$), 각각의 소그룹에서는 뚜렷한 이질성을 찾을 수 없었다($p > 0.2$). 환자-대조군 연구에서는 모든 분석에서도 뚜렷한 이질성은 관찰되지 않았다($p > 0.2$). 한편, 모든 디자인별 분석(코호트 연구, 환자-대조군 연구)에서 출판편견이 없는 것으로 확인되었다(Egger의 선형회귀방법, Begg와 Mazumdar의 순위상관방법 결과 모두 $p > 0.05$).

2. TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 영향

TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 영향을 보고한 문헌은 PubMed 데이터베이스에서 탐색하였으며 검색어는 트리클로로에틸렌(trichloroethylene), 면역(immunity), 비호지킨림프종(non-hodgkin lymphoma)을 사용하였다. 이런 검색어 간 'AND/OR' 기능을 추가적으로 이용하였고 찾은 문헌의 참고문헌을 활용하여 데이터를 검색하여 수집하는데 일어날 수 있는 정보의 손실을 최소화하고자 하였다. 본 연구는 TCE에 노출된 인구 집단을 대상으로 한 단면 연구(cross-sectional) 디자인에서 노출 수준에 따라 면역계에 미치는 영향에 대한 연구와 배양된 인체세포에서 면역계에 미치는 영향을 평가한 연구의 두 가지 형태에서 얻어진 결과들을 정리하였다. 정리를 위한 항목은 저자, 연도, 연구형태, 연구대상자, 시료의 종류, TCE 노출량 정보, 주요 면역계 영향 등이었다. TCE 노출이 면역계에 미치는 영향을 평가하였더라도 동물실험(예. MRL+/+ mice)일 경우에는 제외하였다.

III. 결 과

1. 직업적 TCE 노출과 NHL의 연관성

코호트 연구는 총 13개의 연구문헌이 수집되었다(Table 1).^{4,11-22} 수집된 연구의 NHL 환자(case)의 총

Fig. 1. Meta-analysis of the association between occupational exposure to TCE and NHL; (a) cohort studies, and (b) case-control studies show individual study results and summary risks for all studies and subgroups.

합은 466명이었으며, follow-up 기간은 8년부터 30년까지 분포하였다. 환자-대조군 연구 총 15개 연구의 연구대상자 수는 총 환자군 약 7,000명, 총 대조군 약 11,000명이었다(Table 2).²³⁻³⁷⁾

Fig. 1에 나타난 바와 같이, TCE에 대한 노출은 코호트 연구의 경우 약 1.3배 NHL의 발생위험을 증가시켰으며(summary RR = 1.33 (1.04~1.70); $p = 0.02$), 환자-대조군 연구들의 경우는 약 1.1배 NHL 발생위

험을 증가시켰으나 통계적으로 유의하지는 않았다(summary OR = 1.10 (0.98~1.23); $p = 0.10$). TCE에 대한 노출의 특이도(specificity)의 정도에 따라 연구를 Group I과 Group II로 구분하였을 때, 코호트 연구에서 Group I의 위험도가 뚜렷하게 높게 나타났다(summary RR = 1.59 (1.27~2.01); $p < 0.001$). 그리고, 유럽지역에서 수행된 연구들에서 그리고, 근무기간이 긴 경우에 NHL 발생위험이 높은 경향을 보였다. 환자-대조군 연구에서는 TCE 노출 수준에 따른 차이를 평가한 연구들에 제한하여 분석한 결과($n = 5$), TCE가 고농도로 노출된 경우 NHL 발생위험이 약 1.7배 증가함을 확인할 수 있었다(Summary OR = 1.70 (1.25~2.32); $p = 0.02$).

2. TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 영향

TCE 노출이 인체면역계에 미치는 영향에 대한 연구문헌은 총 5편이 수집되었으며, 출판년도는 2005년을 시작으로 2010년까지 분포되어 있다.³⁸⁻⁴²⁾ 그리고 각 연구문헌은 연구타입에 따라 인구집단을 대상으로 단면 연구(cross-sectional study)와 세포실험 연구로 구분된다. Iavicoli 등(2005)³⁸⁾은 35명의 TCE에 노출된 이탈리아의 근로자와 비교군을 대상으로 한 단면 연구에서, TCE에 노출될 경우 사이토카인(interleukin-2, interleukin-4, interferon- γ)의 변화가 일어날 수 있다고 보고하였다. 또한 Lan 등(2010)³⁹⁾은 80명의 TCE에 직업적으로 노출된 사람과 비교군을 대상으로 한 단면 연구에서 TCE에 노출된 경우 노출되지 않은 대조군에 비해 전체 면역세포수 및 CD4+ T cell, CD8+ T cell, NK(natural killer) cell, 그리고 B cell이 유의하게 감소하였음을 보고하였다(Table 3).

세 편의 세포실험 연구는 배양된 인간 세포에 TCE를 처리한 *in vivo* 실험이었다. NHEK (normal human epidermal keratinocyte)에 TCE를 처리한 결과, cell viability가 약해지고 NO의 발생이 높아지는 현상이 나타났으며,⁴⁰⁾ 인간의 간 세포를 TCE에 노출시킨 경우 특정 단백질 NM23의 반응성이 증가하였다.⁴¹⁾ HL-60 cell line에 TCE를 처리한 경우 interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats2 (IFIT2), prostaglandin E receptor 4, interleukin 8, interferon gamma receptor 2 등을 합성하는 유전자

의 발현변화가 보고되었다.⁴²⁾

IV. 고 찰

본 연구에서는 1989년부터 2011년 5월까지 출판된, TCE에 대한 노출과 NHL과 관련성에 대한 28편의 연구문헌을 수집하여 메타분석을 시행하였다. 코호트 연구($n=13$)의 경우 TCE에 대해 노출된 근로자에서 약 1.3배 NHL의 발생위험이 증가하였고, 환자-대조군 연구($n=15$)에서도 통계학적인 유의성에는 미치지 못하였으나 TCE에 대한 직업적 노출과 NHL 발생위험이 1.1배 증가하였으며, 특히 고농도에 노출될 경우에는 위험도가 약 1.7배로 증가하였다.

기존에 수행되었던 Mandel 등(2006)⁴³⁾의 연구는 코호트 연구 14편과 환자-대조군 연구 4편을 포함하였다. 본 연구는 Mandel 등이 수행한 메타분석연구에서 선정된 코호트 연구 중 질병의 구분이나 TCE 노출에 대한 정보가 부족한 3편의 연구를 제외하고, Boice 등(2006)²¹⁾ 및 McLean 등(2006)²²⁾이 수행한 연구가 추가하여 총 13편을 대상으로 분석하였다. 환자-대조군 연구는 Mandel 등이 선정한 4편에 11개의 연구를 추가하여 분석하였는데, 최근에 환자-대조군 연구가 발표되었음에 기인한다. Mandel 등은 코호트 연구에서 1.29배의 유의한 NHL 위험도의 증가를 관찰하였으나, 명확한 용량-반응관계(dose-response)가 부족하다는 이유를 들어 직업적 TCE에 대한 노출과 NHL간에 뚜렷한 관련성이 없다는 결론을 내린 바 있다. 반면, Wartenberg 등(2000)⁶⁾과 Scott 등(2006)⁸⁾은 Mandel 등과 반대되는 주장을 펴는 리뷰논문을 발표하였다. 본 연구에서 더 엄밀한 기준을 적용하며 최근의 연구 성과를 반영한 결과 여전히 유의한 위험도 증가가 관찰되었다는 점(summary RR: 1.33 vs. 1.29), 환자-대조군 연구에서도 유의한 연구결과를 얻었다는 점, 그리고 명확한 용량-반응관계를 평가하기 위해서는 각 연구에서 일어난 건강근로자효과를 평가하는 것이 선행되어야 한다는 점을 고려할 때, Mandel등이 내린 결론은 재고되어야 할 것으로 판단되며, 추가적인 연구를 통해 명확한 결론을 내려야 할 것이다.

본 연구에서는 메타분석 연구뿐만 아니라 TCE 노출이 인체에 면역계에 미치는 영향에 대한 연구 결

Table 3. Effect of exposure to trichloroethylene on human immunity

No	Author	Year	Study type	Subjects	TCE exposure/ Dose of treatment	Biological sample type	Results
1	Iavicoli et al.	2005	cross-sectional study	TCE exposed workers (n = 35) with internal (n = 30) and external control groups (n = 40)	mean: 13.3 mg/g creatinine; (mean environmental exposure: 35 mg/m)	peripheral blood, plasma	IL2 ↑, INF-γ ↑, and IL-4 ↓ (compared with those of the internal and external control groups)
2	Lan et al.	2010	cross-sectional study	TCE exposed workers (n = 80) / controls (n = 96)	8 h time-weighted average 22.2 ppm in 96% of workers	peripheral blood, plasma	total lymphocyte ↓, CD4+ T cell ↓, CD8+ T cells ↓, NK cells ↓, and B cells ↓
3	Shen et al.	2007	<i>in vivo</i> assay	-	0 mM, 0.125 mM, 0.25 mM, 0.5 mM, 1.0 mM	normal human epidermal keratinocytes (NHEK)	decreasing cell viability ↓, NO production ↑
4	Liu et al.	2009	<i>in vivo</i> assay	healthy donors, Patients suffering from TCE induced-exfoliative dermatitis, The healed patients	40 μmol/L, (SERPA (serological proteome analysis)), 24 h incubation	human liver cell	NM23 protein reactivity ↑
5	Sarma et al.	2010	<i>in vivo</i> assay	-	IC ₅₀ of TCE, 3 hours, 37°C (MTT assay)	cell lines of human promyelocytic leukemia (HL-60)	gene expression fold change of IFIT1 (interferon-induced protein with tetratricopeptide repeat) ↑, IFIT2 ↑, IFIT3 ↑, IL8, INF-γ2, USP18 (ubiquitin specific peptidase 18) ↑, CXCR4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4) ↑, NCF2 (Neutrophil cytosolic factor 2) ↑

과도 같이 정리하고자 하였다. 인구 집단을 대상으로 한 단면 연구에서 TCE에 대한 직업적 노출에 의해 세 사이토카인(IL-2, IL-4, INF- γ)의 변화가 일어나며,³⁸⁾ 주요 면역세포에 해당하는 CD4+ T cell, CD8+ T cell, NK(natural killer) cell, 그리고 B cell이 유의하게 감소하였다.³⁹⁾ 또한 인간세포를 이용한 실험에서는, cell viability가 약해지고 NO의 발생이 높아지는 현상,⁴⁰⁾ NM23의 반응성 증가,⁴¹⁾ interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2 (IFIT2), prostaglandin E receptor 4, interleukin 8, interferon gamma receptor 2 등을 합성하는 유전자 발현변화⁴²⁾ 등이 보고되었다. 면역세포의 장애가 어떠한 기전으로 NHL 발생 또는 예후의 위험요소로 작용하는지 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 기존에 수행된 몇몇 연구는 본 연구에서 정리된 연구 결과를 간접적으로 뒷받침해 준다고 판단된다. Purdue 등(2011)⁴³⁾은 환자-대조군 연구 디자인에서 수행한 분자역학적 연구에서 면역관련 사이토카인(IL-4, IL-6, IL-10, TNF- γ)과 면역세포수의 증가 또는 감소가 NHL의 발생과 유의한 연관성이 있음을 보고하였으며, Yang 등(2006, 2011)^{44,45)}은 NHL 환자의 T cell에서 PHA의 자극으로 인해 CD4+가 급증하고 사이토카인(IL-4)이 침투되며, B cell에 의해 분비되는 CCL22가 T cell의 주입 및 이동에 관여하고 있는 것으로 보고한 바 있다. 여러 종류의 암 발생이나 예후에는 관련 있으나, NHL 발생과의 연관성에 대해서는 아직 연구가 진행중인 interleukin 8(IL-8) 또한 NHL 발생과정에 관여할 수 있는 개연성이 있다.⁴⁶⁾ 따라서 TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 연구 결과는 본 연구에서 수행한 메타분석의 결과와도 일치한다고 할 수 있겠다.

본 연구의 장점으로는 코호트 연구와 환자 대조군 연구를 정량적으로 종합하였을 뿐만 아니라 인체의 면역계에 미치는 영향에 관한 실험적 연구결과를 동시에 요약하였다는 점, 최근에 수행된 연구들도 포함하여 정량적 및 정성적 문헌고찰을 수행하였다는 점 등을 들 수 있다. 한편 본 연구가 가지는 제한점으로는 NHL에 대한 가족력, 자가면역상태, 후천성 면역결핍 바이러스 등의 가능한 교란변수(confounding variable)에 대한 통계 미흡, 출판편견(publication bias)의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다는 점 등을 들 수 있겠다.

결론적으로 본 연구에서는 메타분석을 통해 TCE에 대한 직업적 노출이 NHL의 발병 위험성을 높이는 결과를 얻었으며, TCE 노출이 인체의 면역계에 미치는 영향을 살펴본 연구에서 관찰된 면역학적 변화는 이러한 연관성을 간접적으로 뒷받침한다고 판단된다. 앞으로 더 많은 연구를 통해 어떠한 기전으로 NHL 발병이 유발되는가가 밝혀질 것으로 보인다.

참고문헌

1. US Environmental Protection Agency (EPA) : Toxicological review of trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the integrated risk information system (external review draft). Washington D.C. U.S.EPA 2009a Report nr EPA/635/R-09/011A, 2009.
2. Korea Occupational Safety & Health Agency (KOSHA) : Outbreak of a Case of Acute Poisoning in Three Toxic Chemicals, 2010.
3. US Environmental Protection Agency (EPA) : Trichloroethylene health risk assessment; synthesis and characterization (external review draft). Washington D.C. U.S. EPA 2001 Report nr EPA/600/P-01/002A, 2001.
4. Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med.* 1995; 37(7): 797-806.
5. Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med.* 1991; 48(8): 515-530.
6. Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(Suppl 2): 161-176.
7. Kaneko T, Wang PY, and Sato A. Assessment of the health effects of trichloroethylene. *Ind Health.* 1997; 35(3): 301-324.
8. Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(9): 1471-1478.
9. Herrington LJ. Epidemiology of the revised European-American lymphoma classification subtypes. *Epidemiol Rev.* 1998; 20(2): 187-203.
10. Ministry of Health & Welfare Republic of Korea (MW) : *Statistics of Cancer Registry in 2009*, National Cancer Center (NCC), 2009.
11. Garabrant DH, Held J, Langholz B, Bernstein L. Mortality of aircraft manufacturing workers in

- southern California. *Am J Ind Med.* 1988; 13(6): 683-693.
12. Blair A, Haas T, Prosser R, Morrisette M, Blackman K, Grauman D, van Dusen P, et al. Mortality among United States Coast Guard marine inspectors. *Arch Environ Health.* 1989; 44(3): 150-156.
13. Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstedt C. Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med.* 1994; 36(5): 556-562.
14. Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* 1998; 55(3): 161-171.
15. Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Heringer S. Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene. *Epidemiology.* 1998; 9(4): 424-431.
16. Ritz B. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *J Occup Environ Med.* 1999; 41(7): 556-566.
17. Boice JD Jr, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med.* 1999; 56(9): 581-597.
18. Hansen J, Raaschou-Nielsen O, Christensen JM, Johansen I, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Environ Med.* 2001; 43(2): 133-139.
19. Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, et al. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(12): 1182-1192.
20. Chang YM, Tai CF, Yang SC, Chen CJ, Shih TS, Lin RS, Liou SH. A cohort mortality study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Ann Epidemiol.* 2003; 13(9): 652-660.
21. Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, et al. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *J Occup Environ Med.* 2006; 48(10): 1070-1092.
22. McLean D, Pearce N, Langseth H, Jappinen P, Szadkowska-Stanczyk I, Persson B, Wild P, et al. Cancer mortality in workers exposed to organochlorine compounds in the pulp and paper industry: an international collaborative study. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(7): 1007-1012.
23. Persson B, Dahlander AM, Fredriksson M, Brage HN, Ohlson CG, Axelson O. Malignant lymphomas and occupational exposures. *Br J Ind Med.* 1989; 46(8): 516-520.
24. Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton, CRC Press; 1991.
25. Blair A, Linos A, Stewart PA, Burmeister LF, Gibson R, Everett G, et al. Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case-control study. *Am J Ind Med.* 1993; 23: 301-312.
26. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. *Cancer Res.* 1992; 52: 5503-5509.
27. Greenland S, Salvan A, Wegman DH, Hallock MF, Smith TJ. A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994; 66(1): 45-54.
28. Hardell L, Eriksson M, and Degerman A. Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res.* 1994; 54(9): 2386-2389.
29. Figgs LW, Dosemeci M, Blair A. United States non-Hodgkin's lymphoma surveillance by occupation. 1984-1989: a twenty-four state death certificate study. *Am J Ind Med.* 1995; 27(6): 817-835.
30. Holly EA, Lele C, Bracci P. Non-Hodgkin's lymphoma in homosexual men in the San Francisco Bay Area: occupational, chemical, and environmental exposures. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 15(3): 223-231.
31. Tatham L, Tolbert P, Kjeldsberg C. Occupational risk factors for subgroups of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology.* 1997; 8(5): 551-558.
32. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A, Turner J, Vajdic CM, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(9): 849-857.
33. Kato I, Koenig KL, Watanabe-Meserve H, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, et al. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes and Control.* 2005; 16(10): 1215-1224.
34. Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, Kriebel D, Bolejack V, Tumino R, et al. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology.* 2006; 17(5): 552-561.
35. Seidler A, Möhner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, et al. Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol.* 2007; 2(1): 2.

36. Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, et al. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(2): 176-185.
37. Purdue MP, Lan Q, Bagni R, Hocking WG, Baris D, Reding DJ, et al. Prediagnostic serum levels of cytokines and other immune markers and risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Res*. 2011; 71(14): 4898-4907.
38. Iavicoli I, Marinaccio A, Carelli G. Effects of occupational trichloroethylene exposure on cytokine levels in workers. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(5): 453-457.
39. Lan Q, Zhang L, Tang X, Shen M, Smith MT, Qiu C, et al. Occupational exposure to trichloroethylene is associated with a decline in lymphocyte subsets and soluble CD27 and CD30 markers. *Carcinogenesis*. 2010; 31(9): 1592-1596.
40. Shen T, Zhu QX, Yang S, Ding R, Ma T, Ye LP, et al. Trichloroethylene induce nitric oxide production and nitric oxide synthase mRNA expression in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Toxicology*. 2007; 239(3): 186-194.
41. Liu J, Xing X, Huang H, Jiang Y, He H, Xu X, et al. Identification of antigenic proteins associated with trichloroethylene-induced autoimmune disease by serological proteome analysis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 240(3): 393-400.
42. Sarma SN, Kim YJ, Ryu JC. Gene expression profiles of human promyelocytic leukemia cell lines exposed to volatile organic compounds. *Toxicology*. 2010; 271(3): 122-130.
43. Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ, Alexander DD, Kalmes RM, Weingart M, et al. Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med*. 2006; 63(9): 597-607.
44. Purdue MP, Lan Q, Bagni R, Hocking WG, Baris D, Reding DJ, et al. Prediagnostic serum levels of cytokines and other immune markers and risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Res*. 2011; 71(14): 4898-4907.
45. Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, Witzig TE, Ansell SM. Intratumoral CD4+CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4+ T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006; 107(9): 3639-3646.
46. Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, Witzig TE, Ansell SM. Attenuation of CD8(+) T-cell function by CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 2006; 66(20): 10145-10152.
47. Lee HL, Eom HS, Yun T, Kim HJ, Park WS, Nam BH, et al. Serum and urine levels of interleukin-8 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cytokine*. 2008; 43(1): 71-75.