

직업성 방광암

성균관의대 강북삼성병원 직업환경의학과 / 김수근

서론

방광암은 오래전부터 직업성 암으로 보고되었다. 흡연이 방광암의 가장 중요한 원인이고 직업적인 요인이 두 번째로 중요한 원인으로 알려져 있다. 유럽과 일본에서는 벤지딘 또는 벤지딘계 염료 때문에 많은 직업성 방광암이 발생되었던 바 있다.

비뇨기계암 중에서 방광암이 가장 많고 남녀 모두 60세 이후에 발병률이 높다. 방광암은 남성의 발병률이 여성보다 3~4배 높다. 2012년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2010년에 방광암은 남녀를 합쳐서 연 3,415건으로 전체 암 발생의 1.7%를 차지하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 6.8건이다. 남녀의 성비는 4.2:1로 남자에게서 더 많이 발생하였다. 발생건수는 남자가 연 2,752건으로 남성의 암 중에서 7위를 차지하였고 여자는 연 663건이었다.

흑인 및 히스패닉 인종과 비교했을 때 백인은 방광암에 걸릴 가능성이 약 두 배 이상 높다. 이러한 차이는 이유는 잘 알려져 있지 않다. 아시아계 인종의 방광암 발병률은 가장 낮다.¹⁾

방광은 골반 내에 있으며 윗면은 복막으로 덮여 있는, 소변을 저장하는 풍선처럼 생긴 장기이다. 방광암에는 세 종류가 있으며 서로 다른 세포 형태를 가지고 있다. 이 중 방광암의 약 90%가 이행세포암에 해당하고 나머지는 편평세포암(6~8%) 또는 선암(2%)이다. 그 외 방광의 근육에서 유래한 육종, 신경 세포에서 유래한 소세포 암종, 악성 림프종 그리고 타 장기의 암이 방광으로 전이된 방광의 전이성암 등이 있다. 소변을 볼 때 통증과 혈뇨가 방광암의 가장 흔한 증상이다.

방광암의 원인으로는 흡연외에도 비소로 오염된 음용수, 방향족 아민(베타나프틸아민, 4-아미노비페닐

및 벤지딘), 2-클로로아닐린(또는 4,4'-methylenebis), 염료와 고무 산업, 진균제, 자동차 배기가스 등이 알려져 있다. 국제암연구기구(IARC)에서는 방향족아민류에 대한 발암성을 검토하여 4종의 방향족아민(4-aminobiphenyl, benzidine, 2-naphthylamine, orthotoluidine)과 2개의 생산공정(auramine and magenta production)을 사람에서 방광암을 일으키는 충분한 증거가 있는 원인으로 분류하였다.²⁾

비직업적인 발암인자

1. 흡연

방광암의 확립된 위험 요인은 흡연이다.³⁾ 대부분의 이행세포암은 담배연기와 주변의 화학물질 같은 발암물질(암을 유발하는 물질)때문에 생기는 것으로 추측된다. 비록 방광암 환자 중 흡연경험이 있는 사람은 절반에 불과하지만 일반적으로 흡연자들은 담배를 피우지 않는 사람보다 2~4배 더 많이 방광암에 걸린다. 이 경우 방광암의 발생은 흡연량과 기간흡입량에 비례하여 증가한다. 남자의 경우 방광암의 50%가, 여자의 경우 23%가 흡연에 인한 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 방광암의 발생 빈도는 흡연의 기간 및 흡연량과 직접적인 관계가 있으며,⁵⁾ 흡연을 시작한 시점과도 밀접한 관계가 있어 청소년기에는 직접 흡연뿐 아니라 간접흡연으로도 방광암의 발생 빈도가 증가한다. 흡연에 의하여 방광암이 발생하는 기전은 아직까지 정확하게 밝혀내지는 못하였다. 담배연기에 있는 베타나프틸아민과 4-아미노비페닐과 같은 여러 가지 발암물질이 관련이 있는 것으로 추정하고 있다.⁵⁾ 담배의 발암물질은 폐를 통하여 우리 몸에 흡수되어 피로 들어가게 된다. 피 속의 발암 물질은 신장에서 걸러져 소변에 포함된다. 소변에 포함된 화학 물질은 방광 내 소변이 직접 접촉하는 점막 세포에 손상을 가하게 되고 결과적으로 암세포가 된다. 방광은 신체를 통해 배출되는 마지막 장소이므로 흡연으로 인해 발생한 발암물질이 방광암의 1차적 위험인자가 된다. 금연을 하면 위험도는 다시 감소하게 된다. 그러나 비흡연자와 비슷한 수준이 되려면 금연한 지 20년은 지나야 하므로 애초에 피우지 않는 것이 더욱 중요하다.

2. 비소에 오염된 식수

식수에 들어있는 비소는 방광암과 관련이 있다. 비소에 장기 노출될 경우 방광암이 발생할 수 있으며, 그 중 이행세포암(transitional cell cancer)이 가장 많이 발생한다. 비소(As, 원자 번호 33)는 독성으로 유명한 준금속 원소이다. 비소(Arsenic)는 다양한 형태의 화합물로 환경 중에 널리 분포하는 금속물질로서 강한 독성을 가지고 있는 주요 환경오염물질이다. 3가 비소화합물이 5가 비소화합물에 비해 독성이 강하며, 무기화합물이 유기화합물에 비해 인체에 대한 독성이 크다. 거주 지역과 거주 지역의 상수도시스템이 비소 함유량 권장 기준을 충족하고 있는지에 따라 방광암에 걸릴 가능성은 달라진다. 방글라데시, 중국, 대만, 칠레, 헝가리 및 인도 등의 국가에서는 지하수와 지표면에 높은 농도로 비소가 있다.⁶⁾ 대만에서

무기비소를 포함한 우물물(0~0.14 mg/L)을 40년 이상 섭취한 사람들에서 비소 양과 방광암 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다.⁷⁾

한편 핀란드 및 미국에서 수행된 연구에서는 비소 노출량과 방광암 발생률 또는 방광암으로 인한 사망률 사이에 연관성이 없는 것으로 나타났다.⁸⁾ Guo 등⁹⁾은 대만에서 음용수를 통해 0.64 mg 비소/L로 노출된 남성과 여성에서 방광암 발생률 차이가 증가하였으나, 저용량 노출집단에서는 관찰되지 않는다고 보고했다. 비소에 의한 방광암은 다른 원인에 의해 발병하는 유사한 방광암과 조직학적으로 다르지 않다.¹⁰⁾

1950년대와 60년대 칠레의 식수를 통해 고농도의 비소에 노출됐던 사람들이 정상보다 높은 방광암 위험을 보여 주었다. 50년대와 60년대, 어린 시절 비소에 노출됐던 인구에서 2009년 그 지역에 거주하는 남성의 경우 10만명당 발생률이 약 16례였는데, 칠레의 나머지 지역에서는 그 수치가 6례 미만이었다. 여성의 경우에도 여성 10만명당 13.5례의 방광암이 발생한 것에 비해 나머지 지역에서는 그 수치가 2.5례에 불과했다. 비소 농도는 800~900 $\mu\text{g/L}$ 에 달했다.¹¹⁾ 300~500 $\mu\text{g/L}$ 이상의 비소로 오염된 식수와 방광암의 관련성은 강한 근거가 있다.¹²⁾ 그러나 흡연자를 제외하면 200 $\mu\text{g/L}$ 이하의 식구에서는 방광암의 발생 위험도가 증가하지 않는다.^{13), 14)} 미국 코호트 연구에서도 일반적으로는 비소노출(60~100 $\mu\text{g/L}$)과 방광암으로 인한 사망률과의 상관성은 없으나 흡연은 비소에 의한 방광암의 민감성을 높여줄 수 있다는 것을 제시했다.¹⁵⁾ 먹는 물에서 총 비소의 농도는 나라별, 지역별로 다양하다. 일반적으로 지표수와 지하수에서의 비소농도는 1 ppb 정도이나 토양 중 비소농도가 높은 지역의 물에서는 1000 ppb가 넘는 경우도 있다. 일반적으로 지하수가 지표수에 비해 비소함량이 높은 것으로 알려져 있다. 음용수 중에서는 수 $\mu\text{g/L}$ 이하를 함유하며 거의가 무기비소의 형태이다. 식수의 비소 농도는 세계보건기구(WHO)와 미국 환경보호국(EPA)에서 10 $\mu\text{g/L}$ 로 권장하고 있고, 우리나라에서는 수질환경기준 0.01 mg/L(샘물의 경우는 0.05 mg/L)이다.¹⁷⁾

비소에 의한 방광암 발생 기전은 아직 잘 모른다. 이것은 다양한 기전이 혼합되어 있다. 비소는 황화수소기(-SH)를 함유한 효소의 활성을 간접적으로 억제하는 작용과 항산화작용을 통한 세포독성, 유전독성 및 항산화 효소의 작용을 억제하는 것이 암 발생과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다.¹⁶⁾ 비소독성의 기전연구들은 무기비소의 독성에서 활성산소 생성을 제안해왔다. 비소에 노출된 사람과 동물은 지질의 peroxidation 증가, superoxide 생성, hydroxy radical 생성, 혈액 비단백 sulfhydryls 및 산화에 의한 DNA 손상 등이 유발된다는 것을 제안하였다. 비소는 단일 strand 파괴, apurinic/aprimidinic site 형성, DAN 염기와 산화적 염기손상, DNA-단백질 교차연결, 염색체 이상, aneuploidy, 딸 염색체 교환 및 소핵 형성 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. p53 암억제 유전자의 변이도 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. 대만에서 비소에 오염된 식수를 마신 사람들에서 p53의 돌연변이가 관찰되었다.¹³⁾

비소에 의한 세포사멸은 보상적인 세포재생성과 발암성을 유발할 수 있다. 변형된 성장인자들, 세포증식 및 발암성 촉진은 비소에 노출된 상태에서 입증된 현상들이다.

3. 화학치료와 방사선치료

골반 부위에 방사선 치료를 받은 경우에는 방광암 발생 위험률이 2~4배 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 자궁경부암 등으로 방사선 치료를 받은 환자에서도 방광암이 발생할 수 있다.

암 치료에 사용하는 항암제인 시클로포스파미드(Cytoxan) 고용량과 시클로포스파미드와 유사한 약물인 이포스파미드(Ifox) 고용량에 노출되면 방광암에 걸릴 가능성이 높아진다. 일반적으로 시클로포스파미드 등의 화학치료 약물은 림프절에서 시작하는 종양인 림프종을 치료하는데 흔히 사용된다. 이러한 까닭에 자극으로부터 방광을 보호하고 방광암에 걸릴 위험을 줄이기 위해 메스나(mesna)라는 약물을 시클로포스파미드 및 이포스파미드와 함께 사용한다.

4. 주혈흡충증과 기존의 방광질환

비뇨기 감염, 신장 및 방광 결석 그리고 만성 방광 자극과 같은 기타 인자들이 방광암 특히 방광의 편평세포암종과 높은 연관성이 있다. 그러나 이러한 질환이 반드시 방광암을 유발하는 것은 아니다. 방광결석이나 만성 방광염증 등도 방광암의 원인이 될 수 있다. 편평상피세포암의 발생은 지속적으로 방광 내 카테터를 유지하고 있는 척수 손상 환자, 세균 감염이나 방광 결석 등 방광 내 이물질에 의한 만성적인 방광 점막 자극이 있는 환자, 만성적인 배뇨장애 증상이 있는 환자와 연관된다고 알려져 있다. 만성적이고 재발성이 있는 하부 요로감염이 있는 경우 반복적인 방광점막 자극으로 인해 편평상피세포암의 위험이 증가한다. 그 외에도 방광의 편평상피세포암은 방광 결석 또는 요도 카테터를 오래 유지한 경우에 잘 발생한다. 또 방광 내에 기생하는 주혈흡충이라는 기생충에 의해 방광암이 발생하기도 한다. 이 기생충은 대부분 북아프리카에서 발견되는데 중동이나 이집트 지역의 풍토병의 원인인 주혈흡충증(schistosomiasis)의 감염이 방광암의 발생 위험을 증가시킨다.

또한, 방광암을 가졌던 사람들에게 재발하는 경향이 있다. 방광암이 치료된 뒤에 방광 자체 내부와 요관(신장에서 방광안으로 소변을 배액시키는 관) 또는 '신우' 라고 부르는 신장의 일부 부위에 추가로 암이 발생할 가능성이 증가한다. 요로 어딘가에 추가적인 암이 발생한다는 것은 방광암이 한 번 생긴 후에는 계속 감시할 필요가 있으며 하나의 방광 종양을 완전하게 제거해도 요로상피의 동일한 부분 또는 다른 부분에서 다른 종양이 발생할 가능성이 높다는 것이다. 이런 이유로 방광암 병력이 있으면 정기적인 추후관리가 반드시 필요하다. 가족 중 방광암에 걸린 사람이 있으면 방광암에 걸릴 가능성은 더 높다.

태내에 있는 아기의 배꼽과 방광은 연결되어 있다. 이 연결 부위를 요막관이라 하며 보통 출생 전에 사라진다. 요막관 일부가 출생 후까지 남아있는 경우 암으로 발전할 수 있다. 요막관에서 시작하는 암은

대체로 악성(암성) 샘세포로 이루어져 있어서 샘암종(adenocarcinomas)이라 한다. 이런 종류의 암은 극히 드물게 발생하므로 방광암 원인 중 1%에도 미치지 못한다. 그러나 발생 가능성이 매우 희박한 샘암종(암성 샘종양) 중 방광에서 발생하는 샘암종이 전체의 약 1/3을 차지한다.

방광암에 걸릴 가능성을 크게 높이는 외번(exstrophy)이라 하는 또 하나의 드문 선천성 결함이 있다. 외번의 경우 방광 앞에 있는 피부, 근육 및 연결 조직이 완전하게 맞붙지 못해 복벽에 구멍이나 결함이 있는 것을 말한다. 이런 이유로 방광 내부가 만성적으로 감염 상태에 놓이게 되어 방광 샘암종이 생길 수 있다.

페나세틴(phenacetin)이 함유된 진통제를 만성적으로 사용하면 방광암에 걸릴 확률이 증가한다. 페나세틴은 신독성과 발암성으로 인해 1980년대 이후 사용되지 않으며 그 대사체인 paracetamol이 사용된다. 하지만 대사체에서는 유사한 독성이 발견되지 않았다. 항암제 중 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)는 방광암에 걸릴 확률을 9배 증가시킨다고 보고되고 있다. 이외에도 커피, 염소 소독된 식수가 거론되고 있지만, 역학 연구에서는 일치하는 결과를 얻지는 못하였다.

5. 유전

일부 가족의 경우 다른 가족에 비해 방광암이 더 자주 발생한다. 모든 방광암 사례 중 1%가 이런 경우에 해당한다. 유아기에 눈에 암을 발생시킬 수 있는 망막모세포종 유전자 돌연변이가 있는 사람은 방광암 발병률이 보다 높다.

많은 연구에 따르면 신체에서 화학물질을 분해시키는 능력은 사람마다 다르다. 따라서 이런 인간의 능력은 유전자에 의해서 결정된다는 것을 알 수 있다. 화학물질을 느리게 분해하는 유전자를 이어받은 사람은 방광암에 걸릴 가능성이 더 높다.

방광암의 발생과 관계있는 유전자 이상으로는 p53, pRb, chromosome 9 이 알려져 있다.

방광암을 유발하는 유전적 변이는 크게 종양유전자(oncogene)의 형성과 종양억제유전자의 손상 혹은 변이로 나눌 수 있다. 대부분의 암과 마찬가지로 방광암에서도 p53 종양억제유전자의 변이가 중요한 역할을 한다. p53은 세포주기, DNA 복구 및 세포고사에 중요한 역할을 하지만,¹⁸⁾ p53 이외에도 cde-9과 bcl-2 등 다양한 유전자들이 세포주기 정지에 관여하며¹⁹⁾ 최근에는 FOXO 단백질의 종양억제인자로서의 역할이 보고되고 있다.²⁰⁾

6. 기타

식품의 곰팡이 오염으로 발생하는 아플라톡신류와 이 밖에 악티노마이신·도노마이신 등 항생물질, 사카린·탄닌산·고사리 등이 있다. 아플라톡신은 간암 원인물질이며 곰팡이의 대사산물로 때로는 메주와 된장 속에서 검출된 바 있고, 고사리는 가족에서 방광암을 일으키는 것으로 알려져 있다.

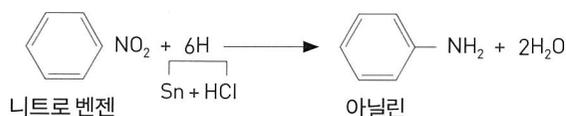
방광암의 위험인자로 새롭게 인지되고 있는 것은 액체 섭취이다. 액체를 적게 마시면 방광암 위험이 높아진다. 매일 많은 액체를 마시는 경우 방광암 발병률이 그렇지 않은 경우에 비해 낮다. 이는 액체를 많이 마시면 방광이 자주 비워지기 때문에 그렇다. 방광을 자주 비움으로써 발암물질이 신체에 오래 머무르는 것을 막을 수 있다. 50,000명의 남성을 대상으로 한 연구에서 액체류를 많이 마실 경우 방광암의 위험도가 유의하게 떨어졌다. 이 결과는 소변에서 생기는 접촉 가설과도 일치하는데, 4-아미노디페닐(발암성 아민)에 대한 DNA 부가물이 액체류 섭취를 통해 억제될 수 있다는 가설이다.^{21), 22)}

직업적 발암인자

사업장에서 노출되는 각종 화학 물질이 두 번째로 흔한 방광암 발병 인자로 알려져 있고, 전체 방광암의 20~25%가 직업과 관련된 것으로 보고되고 있다.²³⁾ 염료를 사용하는 공장 및 제조공장, 고무공장, 약품공장 등에서 취급되는 많은 화학물질의 직업성 노출은 확립된 발암요인이다. 방광암을 유발하는 발암물질로는 아닐린 염료, 방향족 아민²⁾(2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl 또는 benzidine 같은 것), 다염화이중페닐(polychlorinated biphenyls) 또는 알루미늄 공장에서 쓰이는 화학물질이 포함된다. 이런 화학물질은 드라이클리닝업자, 굴뚝청소부, 미용사, 페인트공, 인쇄업자, 직물작업자, 기계공 그리고 트럭 운전자들에게 주로 노출되며 알루미늄, 고무, 화학 그리고 가죽공업에서 사용한다. 방향족 아민계열 물질에 노출되는 경우에 방광암 발생의 위험이 증가하게 되는데 암의 발생까지 평균 22년 정도가 걸린다. 이러한 물질들은 담배 연기에도 포함되어 있다.

1. 방향족 아민

벤젠핵에 아미노기(-NH₂)가 결합된 구조의 화합물을 방향족 아민(Ar-NH₂)이라 한다. 방향족 아민은 방향족 니트로 화합물(Ar-NO₂)에 주석(또는 철)과 염산을 가하여 -NO₂를 환원하여 -NH₂로 변화시킨다.



방향족 아민은 독특한 냄새를 띤 액체로서 물에는 용해하기 어렵다. 아미노기가 있으므로 염기성을 띠며 HCl, H₂SO₄ 등 산과 반응하여 염을 만들고, 카르복실산과 반응하면 탈수 축합하여 산아미드(RCONH₂)를 생성한다.

방향족 아민(aromatic amine)을 취급하는 직업을 가진 사람의 경우 방광암에 걸릴 위험성이 높다.

대표적인 화학 물질로는 베타나프틸아민(β -naphthylamine), 4-아미노바이페닐(4-aminobiphenyl), 벤지딘(benzidine) 등이 있으며, 이러한 화학 물질은 고무, 가죽, 직물, 인쇄 재료, 페인트 제품 등을 만드는데 사용된다.

방광암과 화학 염색물질 노출의 연관성은 1895년에 처음 확립되었다. Rehn 등이 1895년 유기 화학 산업에서 발생한 몇몇 케이스를 통해, 방향족 아민에 직업적으로 노출되면 방광암이 발생함을 알렸다.²⁴⁾ 그 후로 여러 직업과 특정 물질들이 방광암을 발생시킨다고 밝혀졌다. 몇몇 직업들이 방광암의 위험을 증가시킨다고 여겨져 왔는데 확실한 관련성은 염색공, 방향족 아민 생산 근로자, 가죽 가공업자, 고무 생산자, 도장공, 트럭 운전자, 알루미늄 근로자 등에서만 나타났다.²⁵⁾ 1930년대 후반에 산업용 아릴아민-2아프틸아민을 경구 섭취한 개에서 방광암 발생이 관찰되었다.²⁶⁾ 1954년 발표에 의하면 아릴아민에 노출된 집단의 방광암 위험이 영국과 웨일즈의 일반 인구집단과 비교하여 20배 이상 증가하였다고 발표하였다.²⁷⁾ 그 이후로 연구된 방광암의 발암물질은 2-나프틸아민, 벤지딘, 4-아미노디페닐 등이다. 여러 연구에서 2-나프틸아민과 4-아미노디페닐에 노출된 근로자에서의 방광암 증가를 보고하였다.²⁸⁾ 직업적 연관성에 대한 역학연구에서 아릴아민(arylamine), 다환방향족탄화수소, 산업용 용제 등 화학물질에 대한 직업적 노출은 이러한 직업의 위험성을 어느 정도 설명한다.²⁹⁾ 일부 노출 근로자의 비교위험도는 흡연자의 위험보다 2배 정도 증가되어 있었다. 200개가 넘는 화학물질들이 설치류에서 방광 발암물질로 나타났지만, 설치류 대상의 생체 연구는 인간 방광암 연구에 좋은 모델이 되지 못한다.³⁰⁾

염색산업에서 사용하는 벤지딘(benzidine)과 베타나프틸아민(β -naphthylamine)과 같은 방향족아민화합물(aromatic amines)로 불리는 화학물질은 방광암의 원인이 될 수 있다. 대표적인 것으로 4-아미노비페닐, 2-나프틸아민, 벤지딘 등이 있으며, 국제암연구기구에서는 4종의 방향족아민(4-aminobiphenyl, benzidine, 2-naphthylamine, orthotoluidine)을 인체의 방광암 발생원인물질(Group 1)로 분류하였다.²⁾ 주로 색소와 염료 등에 존재하며, 실험동물에 투여하면 방광암과 간암 발생률이 높은 것으로 알려져 있다

1) 나프틸아민

α -나프틸아민(1-나프틸아민)과 β -나프틸아민(2-나프틸아민)의 두 이성질체가 있다. 모두 아조염료의 중간체로서 중요하다. α -나프틸아민은 승화성을 지닌 침상결정으로 녹는점 50 °C, 끓는점 310 °C이다. 1-니트로나프탈렌을 철과 소량의 염산을 써서 환원시켜 얻는다. 최종 α -나프틸아민은 불순물로 β -나프틸아민을 4~10% 함유하고 있으며 최근에는 불순물 제거기술이 향상되어 최대 0.5%의 β -나프틸아민을 함유하고 있다. 악취가 나며, 물에는 잘 녹지 않으나, 에탄올·에테르 등에는 녹는다. 아질산에 대한 발색시약으로 쓰인다. α -나프틸아민은 염료의 중간제, 아조염료 커플링제, 제초제, 살서제,

고무의 항산화제, imidazoline adrenergic agent의 중간제로도 사용된다. 국내에서는 α -나프틸아민 자체를 생산하는 업체가 없고 α -나프틸아민을 함유한 염료를 생산하고 있다. 아닐린을 주원료로 α -나프틸아민을 첨가하여 염료를 생산하는 투입공정에서 주로 노출될 가능성이 많다.

공업용 α -나프틸아민(1-naphthylamine)에 5년 이상 노출된 근로자에서 방광암(bladder cancer)이 호발하였다.³¹⁾ 이들은 β -나프틸아민(2-naphthylamine)이나 벤지딘(benzidine) 노출력이 없는 근로자들이었다. 1922년부터 1970년까지 이탈리아의 염료 공장에서 근무 기간이 1년 이상인 906명의 남자를 대상으로 한 코호트 연구에서 방광암으로 인한 사망이 27명 발생하였다. 일반 인구에서는 906명에서 0.19명이 방광암으로 사망하는데 비해 연구 대상자들에서 방광암에 의한 사망률이 현저히 높게 나타났다.³²⁾ 전체 906명의 근로자들 중 151명은 α -나프틸아민(1-naphthylamine)과 β -나프틸아민(2-naphthylamine), 벤지딘(benzidine) 모두에 노출된 근로자였다.

영국에서 시행된 방광암(bladder cancer)의 환자 대조군 연구에서 염료 공장 근로자들에서 α -나프틸아민(1-naphthylamine) 노출과 관련된 방광암 발생률이 현저하게 높았다. α -나프틸아민이 원인으로 강력하게 의심되었으나 다른 혼합물이나 아릴아민계(arylamines) 등 다른 물질이 혼합된 경우가 많아 α -나프틸아민의 단독 영향에 의한 발암성 여부에 대한 접근은 부족하였다.³³⁾

β -나프틸아민은 염상결정으로서 녹는점 113 °C, 끓는점 240 °C이다. 암모니아와 아황산암모늄에 β -나프톨을 첨가한 다음 100 °C로 가열하여 얻는다. 찬물에는 잘 녹지 않으나, 가열하면 물에 녹는다. 이들은 모두 방광암의 원인이 된다는 사실이 알려져 있다. 특히 β -나프틸아민은 발암성이 강한 물질이다. 과거에는 염료 및 산화방지제 생산에 사용되었으나 사용금지 물질이 되었다. 최근에는 연구목적으로 드물게 사용한다. 호흡기, 소화기, 눈 및 피부를 통해서 흡수된다. β -나프탈렌에 노출된 사람에서 방광암과 요로계종양의 발생이 증가하였다. 간암의 발생도 발견된다. 빠르면 3~4년의 노출 이후에도 방광암의 발생이 보고되고 있으나 평균적으로는 10년 이상의 잠복기를 가진다.³¹⁾ 생쥐, 햄스터, 개 및 원숭이를 이용한 동물실험 모두에서 발암성이 확인되고 있다. 특히 방광암이 주요한 암종이다. 다량 노출된 실험동물에서는 거의 대부분 다발성 암종이 발생된다.^{31), 34)} 유전독성(변이원성)이 여러 가지의 독성실험에서 밝혀지고 있다. β -나프틸아민이 대사되는 과정에서 생기는 중간대사 물질인 bis(2-amino-1-naphthyl) phosphate가 강한 발암성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 국제암연구기구(IARC)에서는 사람과 동물에서 발암성이 충분한 근거를 가지고 있다고 평가하여 사람에게 발암성이 확인된 물질로 Group 1로 구분하였다. ACGIH에서는 노출기준을 제시하지 않고 있으며, 사람에게 확인된 발암물질로 평가하여 A1(Confirmed Human Carcinogen)로 구분하였다.

2) 벤지딘

파라아미노디페닐이라고도 한다. 알코올에는 녹고 찬물에는 거의 녹지 않는다. 순수한 것은

무색 결정이며, 방치하면 암흑색으로 착색된다. 약한 염기이며, 황산과 작용하여 염을 만든다. 니트로벤젠·아조벤젠 등을 환원시켜, 히드라조벤젠을 거쳐 얻는다. 콩고레드 등 직접염료의 합성 중간물로 사용되며, 또 무기이온의 검출, 혈액의 검출반응 등에 사용된다. 벤지딘은 직업성 방광암의 발암물질이며, 증기흡입, 피부로부터의 흡수에 의하여도 장애가 일어나는 예가 많고, 혈액독으로서도 작용한다. 1970년대에 들어와 각국에서는 벤지딘의 제조를 중지하였다.³⁶⁾

벤지딘에 노출되면 방광암의 발생이 증가한다. 장기폭로에 대한 개인차가 있으며 노출에서 증상발현까지 수년~40년 걸리며, 평균 16~18년이다. 암 발생에 요하는 기간은 농도가 높을수록 짧다. 생쥐, 쥐, 햄스터 및 개에게 여러 경로를 통해서 노출시켰을 때에 암 발생에 대한 근거가 충분하였다. 국제암연구기구(IARC)에서는 사람과 동물에서 암 발생에 대한 근거가 충분하다고 평가하여 Group 1로 구분하였다.²⁾ ACGIH에서는 흡입 및 피부를 통해 노출된 근로자들에게서 암 발생이 증가한 것에 근거하여 사람에게 발암성이 확인되었다고 평가하여 A1(Confirmed Human Carcinogen)로 구분하였다.

3) 4-아미노비페닐(4-aminobiphenyl)

파라-아미노비페닐이라고도 한다. 꽃향기가 나는 무색의 결정체이며 공기와 닿으면 산화되어 옅은 보라색으로 변한다. 분자량은 169.24이고 알코올, 클로로포름 및 에테르에 녹는다. 4-아미노비페닐과 그 염은 산업안전보건법 제37조에 의하여 제조금지물질이다. 과거에는 고무의 황산화제 염료제조 중간원료 등에 사용되었다.

4-아미노비페닐 노출과 연관된 방광암 위험은 1950년대 중반 기술적 연구³⁵⁾에 의해 처음으로 입증되었다. 1935년과 1955년 사이에 4-아미노비페닐에 노출된 171명의 남성 중 19명에서 방광암이 발생하였다.³⁷⁾ 1955년에 노출되었다고 보고된 근로자들에 대한 감시 프로그램이 시행되었다. 그 이후 14년 동안 541명의 남성이 임상실험과 연구 실험에 의해 계속 감시되었고 86명이 관찰 기간 동안 요침사 검사에서 양성반응, 혹은 의심스러운 세포소견을 보였다. 그리고 43명에게서는 조직학적으로 검증된 방광암이 발생하였다.³⁸⁾ 다양한 화학물질을 생산해내는 화학공장에서 일하는 근로자들의 암 사망률 조사에서 방광암으로 인한 사망이 10배 증가되었다고 보고되었다. 초과 발생 하였다는 근거가 된 9건의 사례 모두 1949년 전에 그 공장에서 일을 시작하였고 4-아미노비페닐이 1941년부터 1952년까지 사용되어왔음이 알려졌다.³⁹⁾ 4-아미노비페닐의 구강 투여 후 토끼와 개에서 방광 유두종과 악성 종양이 발생하였다. 생쥐에서는 여러 군데의 종양과 투여량과 반응을 보여주는 혈관 육종, 간세포 악성 종양 그리고 방광암의 발생율이 증가하였다.⁴⁰⁾ 인간에서 4-아미노비페닐의 유전적 영향과 그와 관련된 영향에 대한 데이터는 없다.

국제암연구기구(IARC)에서는 인간과 동물에서 암 발생이 확인된 것으로 평가하여 인체발암물질(Carcinogenic to humans, Group1)로 분류하였다.²⁾ 미국 산업위생전문가협회(ACGIH)에서는 사람과

동물실험에서 확인된 발암성을 근거로 A1(Confirmed Human Carcinogen)로 구분하였다.

4) 오르토-톨루이딘

무색 또는 담황색의 액체이며 약한 방향이 있다. 공기 및 빛을 쬐면 검게 된다. α, α' -디메틸벤지딘이라고도 하고, 아미노톨루엔·메틸아닐린이라고도 한다. 메틸기와 아미노기의 위치에 따라 3종의 이성질체가 있다. 황색을 띠고, 산소나 빛의 작용에 의해 적갈색으로 변한다. 물에는 거의 녹지 않지만 에탄올과 에테르에는 잘 녹는다. 색소제조, 고무 화학물질, 제약 및 농약제조에서 중간재료로 사용된다. 직업적 노출은 주로 피부를 통하여 일어나는데, 몇몇 코호트 연구에서 방광암 위험이 크게 증가하는 것으로 보고되고 있다. 다른 물질과 함께 오르토-톨루이딘에 노출된 근로자들을 대상으로 한 연구에서 방광암 발생의 증가를 확인하였으나 다른 방향족 아민이 함께 노출되어서 암 발생 증가여부를 판단하는데 부적절하였다. 장기간 노출된 집단에서 방광암의 위험이 가장 큰 용량-반응 관계도 관찰되었다. 노출근로자에서 o-toluidine-Hb adducts가 검출되었다. 오르토-톨루이딘은 생쥐와 쥐에서 여러 가지 악성 종양을 유발한다. 생쥐에 식이를 통해 섭취시켰을 때에 암컷에서는 간세포암과 간 선종이 발생하였고, 수컷에서는 혈관육종이 발생하였다. 쥐에서도 먹이로 섭취하였을 경우에 여러 장기에 암이 발생하였다. 국제암연구기구(IARC)에서는 동물에 대한 발암성이 있고, 용량-반응 결과, 노출 근로자의 염색체 실험 결과, 동물실험 결과 등을 종합하여 방광암 발생과 관련하여 증거가 충분한 Group 1 발암물질로 분류하였다.²⁾

5) 벤지딘계 염료

국제암연구기구(IARC)에서는 벤지딘계 염료 및 MOCA는 동물실험과 강력한 발암 기전 증거에 근거하여 Group 1로 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.²⁾

2. 4,4'-Methylenebis(chloroaniline)(MOCA)

4,4'-메틸렌비스(2-클로로아닐린)는 방향족 고리에 두개의 아민 작용기를 가진 방향족 화합물이다. MOCA(4,4'-디아미노-3,3'-디클로로디페닐메탄)라고도 한다. 물에 대하여 약간 용해성이 있다. 폴리우레탄과 에폭시 수지의 경화제, 반도체 제조용 제품제조, 석유 화학계 기초 화합물 제조, 합성수지 제조, 바닥 방수 도료와 신발 바닥재에 사용한다. 제품생산을 위한 경화제 및 촉매제로 첨가하여

완제품을 생산하거나 완제품을 위한 중간 원료를 생산하는데 사용된다. 해당 물질을 보관하는 용제, 계량대에서 직접 계량 및 계량된 통의 원료를 직접 투입하는 일련의 과정에서 노출될 수 있다. 작업자는 공기 중의 유해물질이 부유하면서 흡입으로 인한 노출, 피부와 접촉으로 인한 노출 및 섭취로 인한 소화기 계통의 노출이 예상된다.

4,4'-메틸렌비스(2-클로로아닐린)의 사람을 대상으로 한 발암성에 관한 유용한 연구보고는 없다. 화학적으로 구조가 유사한 3,3-dichlorobenzidine은 동물에 대하여 유력한 발암성 물질이며 동물실험에서 방광암을 유발시키는 실험결과를 볼 때 4,4'-메틸렌비스(2-클로로아닐린)는 사람에 대한 발암성을 예상한다.^{41), 42)} 쥐(Rat)를 대상으로 4,4'-메틸렌비스(2-클로로아닐린)를 경구로 노출시킨 결과는 혈관과 간장에서 종양이 발생하였다.⁴³⁾ MOCA는 생쥐와 쥐에서 여러 부위에 암을 일으키고, 개에서 방광암을 일으키며 많은 체외실험에서 유전독성이 확인되었다. N-산화에 의한 MOCA의 생물학적 활성화는 DNA와 혈액소 adducts를 형성하는 대사산물을 생성한다. DNA adducts는 고농도 노출 근로자의 요상피세포에서도 발견되었다. 또, MOCA는 림프구에서 자매염색분체교환도 일으키고, 노출 근로자에서 요상피세포와 림프구 미소핵도 형성한다. 즉, MOCA의 독성은 ortho-toluidine과 같은 방향족아민과 유사하다. 이에 근거하여 IARC는 MOCA를 Group 1로 분류하였다.²⁾

결론

이상에서 살펴본 원인으로 전체 방광암 중에서 남성의 경우 15~35%, 여성의 경우 1~6%가 발생한다고 추정하고 있다. 여전히 많은 방광암들은 원인이 불분명하다.

방광암은 역사적으로 화학물질의 직업적 노출과 가장 강력하게 관련이 있는 암이다. 방향족 아민을 사용하는 사업장에서 작업장 관리가 제대로 유지되고 있지 않으면 근로자들이 방광암에 걸릴 위험에 처할 수 있다. 인쇄, 고무, 가죽, 섬유, 페인트 관련 제조업이 고위험군 산업으로 분류될 수 있으며 화가, 미용사, 기계 기술자, 인쇄공과 디젤엔진에서 나오는 매연에 노출되는 트럭 운전자 등이 방광암에 걸릴 가능성이 높다.

직업성 방광암에 대한 특정한 조직학적 특징은 없다. 하지만 고농도로 노출된 코호트 연구에서 환자군은 일반 인구집단의 중앙 연령값보다 15년 이상 이른 시기에 방광암이 발생하였으며, 연령 증가와 함께 유의하게 발생이 증가하였다.⁴⁴⁾ 일반적으로 처음 노출과 증상 발생 사이의 간격은 수십 년에 이르지만, 직업성 방광암의 경우 노출 이후 매우 빨리 발생하며, 이는 잠복기가 수 년 정도로 매우 짧은 환자들은 직업성 암을 의심해야 한다는 주장을 입증하고 있다. 화학물질로 인하여 발생한 방광암의 잠복기는 4~45년 정도이다.^{45), 46)}

방광암의 예방은 금연하는 것이 가장 중요하다. 방광암의 발생 빈도는 금연과 동시에 감소되어 1~4년

내에 방광암의 발생 빈도의 약 40% 가량이 감소되고, 25년 후에는 60% 가량 감소된다.

방광암을 일으킬 수 있는 화학물질에 노출될 위험이 높은 직업을 갖고 있다면 노출을 줄일 수 있는 장비들이 무엇인지 알아본 뒤 가능한 그런 장비를 사용하는 것이 좋다.

날마다 많은 물을 먹는 것은 조금 먹는 사람에 비해 방광암의 위험을 낮춰주는 것으로 알려져 있다. 물이 소변에서 발암물질의 농도를 낮게 해주기 때문으로 추측된다.

현재 국가 차원에서나 의학계 차원에서 특별히 권장되고 있는 방광암의 조기 검진법은 없다. 그러나 방광암 위험 인자를 가진 사람들은 소변검사, 요세포 검사 등을 통해 방광암에 대한 규칙적인 검사를 해야 한다. ☺

주석 및 참고문헌

- 1) 소변과 직접 접촉하는 요로상피세포에서 유래하며, 방광암의 대부분을 차지한다. 이행상피세포암종은 방광뿐 아니라 상부 요로인 신우 및 요관에서 발생하는 경우도 있다.
- 2) 방향족 아민은 방향족 탄화수소의 수소원자 1개 이상이 아미노기로 치환된 화합물의 총칭이다. 염료·색소제조의 중간체 등으로서 널리 이용되고 있다.
- 3) 있는 그대로의 상황을 파악하여 기술하는 연구 방법으로 특정현상에 대해 야기된 의문을 해결하기 위해 접근하는 1차적인 방법이다. 기술역학연구는 인구집단에서 질병 발생과 관계되는 모든 형상을 기술하는 것으로 질병 발생의 원인에 대한 가설을 얻기 위해 시행되는 연구이다. 인구학적, 지역적, 시간적 추세와 질병발생과의 연관성 유무를 관찰하는 역학연구이다.
1. "Detailed Guide: Bladder Cancer", American Cancer Society, www.cancer.org , URL: http://www.cancer.org/docroot/cri/content/cri_2_4_2x_what_are_the_risk_factors_for_bladder_cancer_44.asp
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F, Chemical Agents and Related Occupations 2012.
3. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I: Mortality in relation to smoking. 40 years'observations on male British doctors. Br Med J 1994, 309:901-911.
4. Zeegers MPA, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA: The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol 2004, 21:392-401.
5. Kuper H, Boffetta P, Adami HO: Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Internal Medicine 2002, 252:206-224.
6. Peralta-Videa JR, Lopez ML, Narayan M, Saupé G, Gardea-Torresdey : The biochemistry of environmental heavy metal uptake by plants: Implications for the food chain. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2009, 41:1665-1677.
7. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, et al. () Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. Am J Epidemiol 2001; 153(5), 411-418
8. ASTDR. Toxicological profile for arsenic U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2009
9. Guo X, Fujino Y, Kaneko S, et al. Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. Mol Cell Biochem 2001; 222(1-2):137-140.
10. Chow NH, Guo YL, Lin JSN, et al. Clinicopathological features of bladder cancer associated with chronic exposure to arsenic. Br J Cancer 1997;75(11):1708 -1710.
11. Fernández MI, López JF, Vivaldi B, Coz F. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. J Urol. 2012 Mar;187(3):856-61.
12. Navarro Silvera SA, Rohan TE: Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. Cancer Causes Control 2007, 18:7-27.
13. Mink PJ, Alexander DD, Barrraj LM, Kelsch MA, Tsuji JS: Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: A review. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2008, 52:299-310.
14. Tapio S, Grosche B: Arsenic in the aetiology of cancer. Review. Mutation Research 2006, 612:215-146.
15. Karagas MR, Tosteson TD, Morris JS, et al. 2004. Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. Cancer Causes Control 15:465-472.
16. Anetor JI, Wanibuchi H, Fukushima S: Arsenic exposure and its health effects and risk of cancer in developing countries: micronutrients as

- host defence. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8:13-23.
17. 환경부 환경부령 제261호, 먹는물 수질기준 및 검사 등에 관한 규칙 전부개정령, 먹는물수질기준(별표1), 2007.12.
 18. Oyasu R, Hupp ML. The etiology of cancer of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:97-108.
 19. May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 1999;18:7621-36
 20. Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell* 1997;88:347-54
 21. Li P, Lee H, Guo S, Unterman TG, Jenster G, Bai W. AKT-independent protection of prostate cancer cells from apoptosis mediated through complex formation between the androgen receptor and FKHR. *Mol Cell Biol* 2003;23:104-18
 22. Melicow MM. Tumors of the bladder: a multifaceted problem. *J Urol* 1974;112:467-78.
 23. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN. Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. Non-White men. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1480-3.
 24. Rehn L, Blasengeschwulste bei fuchsin-arbeitern [Urinary bladder tumors in dye workers]. *Arch Klin Chir* 1895;50:588-600.
 25. Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder cancer In: *Cancer epidemiology and prevention*, 2nd edn. New York: Oxford University Press 1996;1156-79.
 26. Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J industr Hyg Toxicol* 1938;20:46-84.
 27. Case RAM, Hosker ME, MacDonald DB, Paerson JT. Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediaries in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 1954;11: 75-104.
 28. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:346-55.
 29. Zhang Z-F, Steineck G. Epidemiology and etiology of bladder cancer. In: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lang PH, eds. *Principles and practice of genitourinary oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1977;215-22.
 30. Wilbourn JD, Partensky C, Rise JM. Agents that induce epithelial neoplasms of the urinary bladder, renal cortex and thyroid follicular lining in experimental animals and humans: summary of data from IARC Monographs volumes 1-69. In: Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD, eds. *Species differences on thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis*. IARC Scientific Publications No. 147. Lyon:IARC, 1999;191-209.
 31. IARC Monographs, 4, 87-96, 1974
 32. Decarli, A., Peto, J., Piolatto, G. & La Vecchia, C. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. *Br. J. Cancer* 1985, 51, 707-712
 33. Boyko, R.W., Cartwright, R.A. & Glashan, R.W. (1985) Bladder cancer in dye manufacturing workers. *J. occup. Med.*, 27, 799-803
 34. Hicks, R.M., Wright, R. & Wakefield, J.St J. (1982) The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer*, 46, 646-661
 35. IARC Monographs, Suppl. 6, 410-414, 1987
 36. <http://isarat.tistory.com/m/post/view/id/32>
 37. IARC Monographs, 1, 74-79, 1972
 38. Melamed, M.R. () Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma. A review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumors in man. *Eur. J. Cancer* 1972;8:287-292
 39. Zack, J.A. & Gaffey, W.R. () A mortality study of workers employed at the Monsanto Company plant in Nitro, West Virginia. *Environ. Sci. Res.*1983;26: 575-591
 40. Schieferstein, G.J., Littlefield, N.A., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G. & Burger, G.T. Carcinogenesis of 4-aminobiphenyl in BALB/cStCr1fC3HfNcr mice. *Eur. J. Cancer clin. Oncol* 1985; 21:865-873
 41. Osorio AM, Clapp D, Ward E, et al. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 1990;18(5):577-589
 42. Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. In: *International Conference on Bladder Cancer Screening in High-Risk Groups*, September 13-14, 1989. *J Occup Med* 1990;32(9):865-868
 43. Stula EF, Sherman H, Zapp JA Jr, et al. Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;31:159-176
 44. Shulte PA, Ringen K, Hemstreet GP, Ward E. Occupational cancer of the urinary tract. *Occup Med* 1987;2:85-107.
 45. Shulte PA, Ringen K, Hemstreet GP, Ward E. Occupational cancer of the urinary tract. *Occup Med* 1987;2:85-107.
 46. Wallace OMA. Occupational urothelial cancer. *Br J Med* 1988;61:175-82.