



Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study (농업 건강 연구를 이용하여 살충제 취급자에서 말기 신장질환의 위험도)

제공 / 가천대 길병원 직업환경의학과 송승호

저자 : Jill F Lebov, Lawrence S Engel, David Richardson, Susan L Hogan, Jane A Hoppin, Dale P Sandler

Introduction

말기신장질환(End-stage renal disease, ESRD)는 만성 신장병의 마지막 단계로 정상 신기능에서 10% 이하로 신기능이 떨어졌을 때를 말한다. 미국에서 2011년 한 해 동안 60만 명이 치료받을 정도로 비교적 흔한 질환으로 알려져 있다. 현재까지 잘 알려진 ESRD의 원인은 조절되지 않는 당뇨병과 고혈압, 사구체신염 등이 있지만, 아직까지 환경 또는 직업적인 영향에 대한 연구는 많이 부족한 상태이다. 특히나 살충제 사용에 의한 신독성 문헌 정보는 극히 제한적이며 과거 연구된 논문들은 단순히 농업인과 비농업인의 만성신부전에 대한 유병률을 비교하였기 때문에 특정 제초제나 살충제의 위험도를 반영하지 못하였고 저 농도 노출로 인한 만성효과나 고농도 노출로 인한 급성 효과 등을 평가하기에 한계가 있었다.

Methods

특정 제초제나 살충제의 위험도를 반영하기 위하여 본 연구에서는 두 가지 데이터를 이용하였다. 미국 내 살충제 사용자에게 대한 가장 큰 전향적 연구 데이터인 AHS(Agricultural Health Study)와 미국 내 모든 ESRD 환자의 정보를 취합하는USRDS(US Renal Data System)의 데이터를 연동하여 결과를 산출하였다. 연구 대상은 AHS에 1993~1997년에 등록된 North carolina주와 Iowa주 지역의 개인 살충제 사용자인(주로 농부) 52,394명과 상업적 목적으로 살충제를 다루는 4,916명을 대상으로 설문지를 가정에서 자가 작성하여 메일로 받는 형식으로 정보를 얻었다.

2011년 12월 31일까지 USRDS에서 수집된 투석한 날짜와 신장이식을 받은 날짜 등의 자료를 통해 ESRD로 진단 시 나이를 구하였다. AHS에 등록된 5,7310명 중 여성 1,562명과 18세 미만 127명 이미 ESRD로 진단 받은 42명은 제외되었으며, 총 55,580을 대상으로 분석과 설문 조사가 진행되었으나 설문조사를 결과가 확인 가능한 인원은 24,565명 이었다.

ESRD의 risk factor가 성별에 따라 달라지기 때문에 상대적으로 숫자가 적은 여성을 실험대상에서 제외되었다. 노출평가는 각 살충제의 사용기간 및 년 중 평균 사용일수의 데이터를 이용하여 산출하였으며, 사용 기간 및 사용 빈도뿐만 아니라 살충제를 어떻게 사용하는지, 살충제 분사 기기의 수리 점검 여부, 개인 보호구의 착용 유무에 따라 노출강도가 크게 변할 수 있기 때문에 본 연구에서는 AHS의 특정 살충제 노출 모니터링 데이터를 이용해 intensity score algorithm을 개발하여 적용하였으며, 각각의 살충제에 대한 Intensity-weighted lifetime-days를 산출하였다. 전체 ESRD환자 중 15% 이상의 ESRD환자가 사용한 살충제에 대해서는 3분위로 intensity-weighted lifetime-days를 분류하였고, 살충제의 사용빈도가 적은 것은 intensity-weighted lifetime-days의 중간값을 기준으로 두 그룹으로 분류하였다. 이렇게 총 39개의 살충제에 대해 분석이 이루어 졌으며, 분석방법은 ESRD 위험도의 hazard ratio를 구하기 위해 Cox proportional hazards models를 이용하였다.

Results

총 55,580명의 참가자 중 320명이 ESRD로 진단을 받았다. 320명 중 살충제를 직접 사용하는 작업자(주로 농부)는 308명이었고, 상업적 목적으로 살충제를 취급하는 ESRD환자는 12명이었다. ESRD로 진단받기 까지 평균 15,7년의 기간이 걸렸으며, Iowa주와 North carolina주를 비교하였을 때 North carolina주가 의미 있게 높은 ESRD발생률을 보였다. 나이, 교육수준, 비만을 보정하여 비교하였을 때 나이가 많을수록 교육수준이 낮을수록 비만도가 높을수록 ESRD 위험이 증가 되었다. 당뇨, 고혈압, 신장질환이 있을수록 ESRD의 증가된 위험도와 관계가 높았다. 그러나 흡연력과 음주력 및 농촌에서 일하거나 생활한 년 수는 ESRD의 위험도와 관계가 없었다.

ESRD의 위험도와 급성 및 축적노출에 관련된 결과

살충제 사용과 관련하여 진료를 보았거나 입원치료를 받은 경우가 많을수록 ESRD와 높은 관계가 있음을 보여주고 있으나 급성 살충제 중독으로 진단받은 경우가 5 케이스 밖에는 없었다. 또한, 평소 보다 높은 농도의 살충제 노출이 많을수록 ESRD의 위험도를 높이는 결과를 보이지는 않았다.

ESRD의 risk와 특정 살충제의 사용에 따른 intensity-weighted lifetime-days의 결과

ESRD의 risk와 관계 있는 특정 제초제는 atrazine, metolachlor, alachlor, paraquat, pendimethalin 였고, ESRD의 risk와 관계가 있는 살충제는 coumaphos, parathion , phorate(organophosphates), aldicarb(carbamate), chlordane(organochlorine), metalaxyli나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 의미 있는 양의 노출-반응 경향을 보인 제초제는 permethrin이었다.

Discussion

본 연구의 가장 큰 특징은 비치명적인 살충제 중독, 급성 고농도 노출에 관계된 ESRD의 위험도를 연구한 최초의 역학연구라는 점이다. 대단위의 전향적 AHS cohort를 근거로 하기에 넓은 범위에서 특정 살충제에 ESRD 위험도를 평가할 수 있었고, 살충제의 노출-반응 경향을 파악할 수 있으며, 전향적 연구 디자인으로 노출에 대한 오류를 줄일 수 있었다. 또한 USRDS의 자료를 바탕으로 ESRD 환자의 손실(loss)을 줄이고 ESRD의 오분류를 줄일 수 있다는 장점이 있다. 하지만 일부 정보는 설문지에 의존 하였기에 통계의 치우침(bias)이 발생할 수 있으며, 근로자 건강 연구의 가장 흔한 문제인 근로자 건강효과(healthy worker survivor effect)가 발생할 수 있다. 마지막 제한점은 North Carolina 와 Iowa에 국한 된 cohort연구라 전체를 대변할 수 없다는 한계점을 가지고 있다.

Conclusions

이번 연구를 통해 특정 살충제에 만성 노출이 ESRD와 연관성이 있다는 증거를 제시 하였으며, 살충제에 급성 노출되어 의료기관을 찾을 경우 ESRD의 위험도를 증가 시킬 수 있다는 발견점을 제시 해 볼 수 있다. 🍷

〈표1〉 Intensity-weighted lifetime-days of use of specific pesticides and ESRD risk, adjusted for age and state, among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1993 - 1997)

Pesticide	Intensity-weighted lifetime-days	Non-cases N=55 260 N (%)	ESRD Cases N=320 N (%)	HR (95% CI)	p for trend
Fumigants					
Methyl bromide	<558	3409 (6.4)	19 (6.4)	0.65 (0.4 to 1.06)	0.9373
	≥558 to <1898.75	2238 (4.2)	19 (6.4)	0.89 (0.55 to 1.45)	
	≥1898.75	2020 (3.8)	19 (6.4)	0.94 (0.58 to 1.52)	
Fungicides					
Chlorothalonil*	<588	1341 (2.5)	13 (4.4)	1.47 (0.84 to 2.59)	0.1119
	588-3254	1483 (2.8)	14 (4.7)	1.38 (0.80 to 2.40)	
	≥3255	1330 (2.5)	14 (4.7)	1.54 (0.89 to 2.67)	
Metalaxyl*	<310	1363 (5.8)	12 (9.5)	1.73 (0.94 to 3.18)	0.0986
	≥310 to <1764	1533 (6.6)	12 (9.5)	1.53 (0.8 to 2.92)	
	≥1764	1289 (5.5)	12 (9.5)	1.85 (0.96 to 3.59)	
Herbicides					
Phenoxy herbicides					
2,4-D*	<1756.7	15 849 (30.1)	69 (23.5)	0.75 (0.55 to 1.04)	0.4383
	≥1756.7 to <6770.3	13 028 (24.8)	67 (22.9)	0.88 (0.63 to 1.22)	
	≥6770.25	10 562 (20.1)	68 (23.2)	0.98 (0.71 to 1.36)	
2,4,5-T*	<780	2425 (10.3)	12 (9.4)	0.60 (0.33 to 1.09)	0.5508
	≥780	1776 (7.6)	13 (10.2)	0.83 (0.46 to 1.48)	
Triazine herbicides					
Atrazine	<1306.7	13 475 (25.5)	69 (23)	1.13 (0.82 to 1.56)	0.0078
	≥1306.7 to <6961.5	14 480 (27.4)	68 (22.7)	0.99 (0.72 to 1.36)	
	≥6961.5	8630 (16.3)	69 (23)	1.52 (1.11 to 2.09)	
Cyanazine	<784	7848 (15.9)	28 (11)	0.85 (0.56 to 1.29)	0.2156
	≥784 to <3110.3	6884 (13.9)	28 (11)	0.98 (0.64 to 1.48)	
	≥3110.3	5739 (11.6)	28 (11)	1.26 (0.83 to 1.92)	
Metribuzin*	<472.5	3645 (15.5)	15 (11.6)	0.94 (0.53 to 1.67)	0.1654
	≥472.5 to <1344	2442 (10.4)	15 (11.6)	1.43 (0.81 to 2.52)	
	≥1344	2592 (11)	15 (11.6)	1.41 (0.8 to 2.49)	
Dinitroaniline herbicides					
Pendimethalin*	<793.3	4318 (18.3)	14 (11)	0.7 (0.4 to 1.23)	0.0057
	≥793.3 to <3307.5	2926 (12.4)	15 (11.8)	1.23 (0.71 to 2.14)	
	≥3307.5	1682 (7.1)	14 (11)	2.13 (1.2 to 3.78)	
Trifluralin	<1128.75	8960 (18.2)	38 (15.1)	0.9 (0.63 to 1.31)	0.8638
	≥1128.75 to <3596	7646 (15.5)	38 (15.1)	1.12 (0.77 to 1.63)	
	≥3596	9134 (18.5)	38 (15.1)	0.94 (0.65 to 1.37)	
Chloroacetanilide herbicides					
Metolachlor	<1006	9206 (18.7)	38 (14.5)	1.02 (0.71 to 1.46)	
	1006-3827	7157 (14.5)	38 (14.5)	1.39 (0.96 to 2.00)	
	≥3828	6443 (13.1)	40 (15.3)	1.53 (1.08 to 2.18)	

Pesticide	Intensity-weighted lifetime-days	Non-cases N=55 260 N (%)	ESRD Cases N=320 N (%)	HR (95% CI)	p for trend
Alachlor	<1053.5	9952 (20.3)	47 (18)	1.04 (0.74 to 1.47)	0.0146
	≥1053.5 to <5568	9580 (19.5)	48 (18.4)	1.06 (0.76 to 1.49)	
	≥5568	6038 (12.3)	47 (18)	1.51 (1.08 to 2.13)	
All other herbicides					
Dicamba	<490	7153 (14.6)	32 (12.4)	0.99 (0.66 to 1.48)	0.7387
	≥490 to <2766.75	10 203 (20.8)	31 (12)	0.69 (0.46 to 1.04)	
	≥2766.75	7290 (14.9)	32 (12.4)	1.06 (0.7 to 1.59)	
Chlorimuron-ethyl*	<385	3516 (14.9)	13 (10.1)	0.93 (0.52 to 1.68)	0.3560
	≥385 to <918.75	1560 (6.6)	13 (10.1)	1.98 (1.1 to 3.55)	
	≥918.75	2516 (10.7)	13 (10.1)	1.21 (0.67 to 2.16)	
EPTC	<638	4525 (9.3)	11 (4.4)	0.64 (0.35 to 1.19)	0.3894
	≥638 to <2088	2753 (5.6)	12 (4.8)	1.18 (0.65 to 2.13)	
	≥2088	2713 (5.6)	12 (4.8)	1.25 (0.69 to 2.24)	
Paraquat*	<708.75	2040 (8.7)	11 (8.5)	1.05 (0.56 to 1.97)	0.0164
	≥708.75 to <2334.5	917 (3.9)	11 (8.5)	2.3 (1.2 to 4.41)	
	≥2334.5	970 (4.1)	11 (8.5)	2.15 (1.11 to 4.15)	
Petroleum oil*	<784	1950 (8.3)	11 (8.5)	1.27 (0.68 to 2.38)	0.1905
	784–2024	1006 (4.3)	12 (9.3)	3.20 (1.75 to 5.85)	
	≥2025	1969 (8.4)	12 (9.3)	1.42 (0.78 to 2.59)	
Imazethapyr	<350	6748 (13.8)	29 (11.2)	1.34 (0.87, 2.07)	0.3114
	≥350 to <882	5034 (10.3)	30 (11.6)	2.00 (1.30, 3.07)	
	≥882	9178 (18.7)	30 (11.6)	1.26 (0.83, 1.94)	
Glyphosate	<609	12 231 (23.1)	72 (24.1)	0.93 (0.68 to 1.28)	0.7095
	≥609 to <2821	15 245 (28.8)	73 (24.4)	0.72 (0.53 to 0.99)	
	≥2821	12 474 (23.6)	71 (23.7)	0.87 (0.63 to 1.21)	
Butylate*	<918.75	2985 (12.7)	12 (9.4)	0.78 (0.43 to 1.43)	0.6294
	≥918.75	3140 (13.4)	13 (10.2)	0.87 (0.48 to 1.55)	
Insecticides					
Organochlorines					
Aldrin*	<326.7	1292 (5.5)	12 (9.8)	1.27 (0.68 to 2.37)	0.5243
	≥326.7 to <1019.2	1196 (5.1)	11 (9)	1.21 (0.63 to 2.31)	
	≥1019.2	1227 (5.2)	12 (9.8)	1.23 (0.66 to 2.29)	
Chlordane*	<560	2581 (11)	11 (8.7)	0.57 (0.3 to 1.06)	0.0975
	≥560 to <1260	838 (3.6)	12 (9.4)	1.66 (0.9 to 3.04)	
	≥1260	841 (3.6)	11 (8.7)	1.5 (0.8 to 2.82)	
DDT*	<437.5	1891 (8.1)	15 (11.9)	0.76 (0.43 to 1.33)	0.7201
	≥437.5 to <2327.5	1701 (7.3)	16 (12.7)	0.82 (0.47 to 1.41)	
	≥2327.5	1329 (5.7)	16 (12.7)	1.05 (0.61 to 1.83)	
Heptachlor*	<440	1285 (5.5)	13 (10.3)	1.46 (0.8 to 2.67)	0.3898
	≥440	1383 (5.9)	13 (10.3)	1.29 (0.71 to 2.35)	
Toxaphene*	<1006	1554 (6.6)	8 (6.5)	0.69 (0.34 to 1.42)	0.9583
	≥1006	975 (4.1)	9 (7.3)	0.99 (0.49 to 1.99)	
Organophosphates					
Terbufos	<840	7169 (14.5)	28 (11)	0.99 (0.66 to 1.5)	0.9102
	≥840 to <2182.25	4435 (9)	28 (11)	1.46 (0.97 to 2.19)	
	≥2182.25	6766 (13.7)	28 (11)	0.94 (0.63 to 1.41)	



Pesticide	Intensity-weighted lifetime-days	N=55 260 N (%)	N=320 N (%)	HR (95% CI)	p for trend
Fonofos	<672	4129 (8.3)	11 (4.3)	0.62 (0.34 to 1.16)	0.2736
	≥672 to <1837.5	2770 (5.6)	11 (4.3)	0.91 (0.49 to 1.69)	
	≥1837.5	3366 (6.8)	11 (4.3)	0.7 (0.38 to 1.3)	
Chlorpyrifos	<437.5	5953 (13.1)	28 (10.6)	0.83 (0.55 to 1.23)	0.5288
	≥437.5 to <2262	7911 (17.3)	29 (11)	0.64 (0.43 to 0.95)	
	≥2262	5806 (12.7)	29 (11)	0.89 (0.6 to 1.32)	
Malathion*	<644	6577 (28.2)	27 (21.4)	0.87 (0.54 to 1.42)	0.8744
	≥644 to <1792	3626 (15.6)	28 (22.2)	1.44 (0.89 to 2.32)	
	≥1792	4344 (18.7)	28 (22.2)	1.02 (0.63 to 1.65)	
Parathion*	<1392	1022 (4.4)	8 (6.5)	1.11 (0.53 to 2.29)	0.1856
	≥1392	687 (2.9)	8 (6.5)	1.64 (0.79 to 3.43)	
Diazinon*	<1260	3183 (13.6)	12 (9.5)	0.61 (0.33 to 1.11)	0.7867
	≥1260	1703 (7.3)	13 (10.3)	1.07 (0.59 to 1.93)	
Phorate*	<437.5	2632 (11.2)	12 (9.9)	0.88 (0.47 to 1.65)	0.135
	≥437.5 to <2688	2781 (11.9)	11 (9.1)	0.75 (0.39 to 1.43)	
	≥2688	1212 (5.2)	11 (9.1)	1.65 (0.87 to 3.1)	
Coumaphos	<957	2100 (4.3)	14 (5.6)	1.29 (0.75 to 2.22)	0.0689
	≥957	1651 (3.4)	14 (5.6)	1.63 (0.95 to 2.79)	
Dichlorvos	<3136	2987 (6.1)	10 (4.1)	0.78 (0.41 to 1.47)	0.2862
	≥3136	1682 (3.4)	10 (4.1)	1.41 (0.74 to 2.67)	
Pyrethroids					
Permethrin for crops	<420	2917 (6)	11 (4.3)	0.99 (0.54 to 1.81)	0.0311
	≥420 to <4002	2847 (5.8)	11 (4.3)	0.9 (0.49 to 1.66)	
	≥4002	1160 (2.4)	11 (4.3)	2 (1.08 to 3.68)	
Permethrin for animals	<630	2689 (5.4)	12 (4.7)	1.49 (0.83 to 2.68)	0.2947
	≥630	3245 (6.5)	13 (5.1)	1.33 (0.76 to 2.34)	
Carbamates					
Carbofuran	<696	5740 (11.7)	21 (8.4)	0.65 (0.41 to 1.03)	0.7550
	696-2299	3753 (7.6)	21 (8.4)	0.88 (0.56 to 1.39)	
	≥2300	3210 (6.5)	22 (8.8)	1.06 (0.68 to 1.65)	
Carbaryl*	<1006.3	5034 (21.6)	18 (14.4)	0.55 (0.33 to 0.92)	0.3252
	≥1006.3 to <7280	3212 (13.8)	18 (14.4)	0.65 (0.37 to 1.14)	
	≥7280	1574 (6.7)	18 (14.4)	1.05 (0.58 to 1.91)	
Aldicarb*	<1176	835 (3.5)	7 (5.5)	1.54 (0.7 to 3.4)	0.1182
	≥1176	899 (3.8)	8 (6.3)	1.83 (0.86 to 3.88)	

*Indicates pesticide with duration and frequency information only available on the take-home questionnaire: N (non-cases)=24 429 and N (cases)=136. DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; EPTC, s-ethyl dipropylthiocarbamate; ESRD, end-stage renal disease.