

[SS046]

실리카에 대한 직업적 노출: 과학적 증거 및 위험 평가

주제: 산업독성

날짜: 6월 4일 (목)

시간: 14:15-17:30

장소: 308A

좌장: Maurizio Manno (이탈리아) , Rafael E. de la Hoz (미국)

책임자: Maurizio Manno (이탈리아)

결정질 실리카 흡입에 대한 노출과 규폐증, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐암을 포함하는 결과적인 질병 부담은 전 세계 수천 명의 근로자들에게 영향을 미치는 세계적인 문제이다. 비록 실리카가 다양한 기관에 의해 인간 발암물질로 분류되어 있지만, 규폐증이 없을 때 실리카 자체의 독성과 발암성 기전은 아직도 논의되고 있다. 또한, 현재 노출 기준의 독성학적, 윤리적, 경제적 적절성 역시 논의의 주제이다. 이 스페셜 세션은 최신의 과학적 증거와 여러 기관의 현재의 정책을 제시하고, 주제에 대해 폭넓은 솔직한 토의의 기회를 제공하고자 한다. 이 세션은 다른 SC들(호흡기 질환, 역학)과 협력하여 SCOT에 의해 조직되었고, 여러 관련 국제조직(WHO, NIOSH, SCOEL, MAK)이 참여할 것이다. 이 스페셜 세션은 두 부분으로 되어 있다. 하나는 독성학과 역학(파트 A)에 대한 것이고 다른 하나는 위험 평가(파트 B)에 대한 것이다.

## 실리카의 건강상 유해효과

Rafael E. de la Hoz

예방의학, 마운트 사이나이 아이칸 의과대학, 뉴욕, 미국

아주 오래된 업무상 질병 유발 인자인 실리카는 다양한 경제 활동과 복잡하게 관련되어 있고 전 세계의 산업보건 전문가들의 주요 관심사 중 하나이다. 이 세션에서는 진폐증, 폐암, 폐결핵 소인에서 자가면역질환과 신장장애까지 실리카의 건강상 유해효과에 대한 우리의 이해의 현재 상태를 정리할 것이다. 본 연구에서 폐조직에 대한 특별한 섬유증 및 발암성 손상이 위험 평가의 합리적인 근거로 논의될 것이다.

## 실리카 관련 질환 - 세계적인 상황과 공중보건 대응

Ivan D. Ivanov

본부, 세계보건기구, 제네바, 스위스

규폐증은 호흡성 결정질 실리카가 포함된 분진의 흡입에 의해 발생하는 치료할 수 없고 회복할 수 없는 폐질환이다. 규폐증은 삶의 질을 심각하게 손상시키고 조기 사망으로 이어질 수 있다. 규폐증은 가장 오래된 것으로 알려져 있는 업무상 질병 중 하나이지만, 여전히 매년 전 세계에서 수천 명의 근로자들이 이로 인해 사망하고 있다. 2000년에 약 8,800명의 사망과 486,000년의 장애보정생존연수(disability-adjusted life years)가 규폐증 때문이었다. 이 수치는 대부분의 국가에서 이 질병의 유병률과 심각성, 그리고 근로자들의 분진 노출 범위의 정확한 추정의 어려움 때문에 과소추정될 가능성이 높다. 이 수치에는 결정질 실리카 관련 폐암 또는 만성 폐쇄성 폐질환의 부담이 포함되어 있지 않다. 진폐증으로부터 질병의 직업적 부담에 대한 최근 추정치에는 규폐증에 대한 별도의 추정치가 포함되지 않았다. 실리카 관련 업무상 질병을 다루는 WHO 정책은 우선순위 업무상 질병에 대한 국가적 프로그램을 개발할 것을 요구하는 2008-2017년 근로자 건강에 대한 글로벌 실행계획(Global Plan of Action on Workers' Health 2008-2017)과 만성 호흡기 질환에 대한 행동의 우선순위 중 규폐증을 포함하는 비전염성 질환의 예방 및 통제에 관한 WHO 글로벌 실행계획을 토대로 한다. WHO와 ILO는 규폐증 퇴치를 위한 국가적 프로그램 개발을 위해 협력해 왔다. ILO/WHO 전세계 규폐증 퇴치를 위한 국제 프로그램은 2030년까지 전 세계적으로 규폐증 퇴치를 요구한다. 이 프로그램에는 '국가적, 지역적, 전 세계적 실행 계획의 수립', '일차, 이차적 예방의 적용을 위한 자원의 동원', '역학감시', '결과의 모니터링 및 평가', '필요한 국가적 역량의 강화와 국가적 프로그램의 수립' 등과 같은 사항이 포함된다. 전미보건기구(Pan American Health Organization)는 진단 및 노출 평가를 위한 도구 개발과 위험 완화, 그리고 여러 나라에 기술 지원을 제공하는 것을 목표로 하는 미국 규폐증 퇴치 이니셔티브(Americas Silicosis Initiative)를 수행하고 있다.

진폐증에서 상피간엽이행 관련 mRNA 발현

Weihong Chen, Yi Rong, Xin Luo, Xiuqing Cui, Zhihong Zhang, Yan Shen  
산업환경건강학과, 화중과학기술대학교, 우한, 중국

이 연구는 진폐증 발생에 있어 상피간엽이행(EMT) 경로 관련 mRNA와 miRNA의 잠재적 역할을 조사했다. 총 222건의 진폐증 증례와 225명의 정상인이 소집되었다. 혈액 샘플에서 RNA를 추출한 다음 실시간 PCR을 사용해 mRNA와 miRNA를 분석했다. 세 그룹의 mRNA 수준을 비교하기 위해 t 검정을 실시했다. TGF- $\beta$ , vimentin,  $\alpha$ -SMA, Smad2 그리고 Smad3의 EMT 관련 사이토카인의 mRNA는 대조군보다 진폐증에서 유의하게 더 높았다. 그리고 E-cadherin, Zo-1, 그리고 Smad7의 사이토카인의 mRNA는 대조군보다 진폐증에서 더 낮았다. 본 연구에서는 EMT가 진폐증의 진행에 특정 역할을 할 수 있다는 것을 발견했다. EMT 관련 miR-200c, miR-29c 그리고 miR-21의 수준은 진폐증 증례와 대조군 간에 크게 달랐다. 건강한 대조군과 비교해, miR200c와 miR29c 수준은 유의하게 감소했고, miR-21 수준은 유의하게 증가했다. 본 연구는 진폐증에서 EMT의 역할을 확인하기 위해 환자와 정상인의 말초혈액에서 EMT 관련 mRNA와 miRNA의 다른 발현을 관찰했다. 관련되는 역학 조사가 계속되고 있다.

## 호흡성 실리카 입자에 대한 직업적 노출의 장기적인 건강상 영향에 대한 역학

Leslie T. Stayner  
공중보건대학, 일리노이대학교 시카고캠퍼스, 시카고, 미국

비록 IARC가 호흡성 실리카를 알려진 인간 발암물질로 분류하고 있지만, 아직 많은 미해결된 과학적 문제가 있다. 한 가지 주요 미해결인 과학적 문제는 실리카에 대한 폐 조직의 섬유 형성 반응의 발생이 실리카의 발암성을 위해 필요한 단계인지 아닌지에 대한 것이다. 최근의 여러 메타분석과 코호트 연구 및 환자-대조군연구는 비 규폐증 환자들 사이에서 누적적인 실리카 노출과 폐암 위험 사이의 용량-반응 관계를 확인하였다. 그러나 간략한 위험 추정치 너머의 것을 볼 때, 연구들 사이에 상당한 이질성이 관찰되었다. 이것은 가능한 생물학적 설명이나 위험의 관찰된 큰 차이를 설명할 수 있는 노출 특성이나 연구 설계의 차이를 암시한다. 만약 그렇다면, 호흡성 실리카 입자의 발암 잠재성으로부터 보호할 수 있는 노출 조건에 대한 우리의 지식을 발전시키기 위해 새로운 연구 설계와 새로운 중간결과가 필요할 것이다. 다른 암 부위, 만성 신부전 및 면역 질환이 호흡성 실리카에 대한 직업적 노출과 관련이 있지만 추가적인 연구가 타당하다. 세일 가스 추출

같은 실리카에 대한 새로운 노출 원천이 빠르게 확대되고 있고 나노입자를 측정하는 신기술이 이용 가능해지고 있기 때문에, 이러한 문제를 해결하기 위해 향후의 역학 조사가 필요하다. 본 연구는 실리카에 대한 직업적 노출의 건강상 영향에 대한 역학 조사의 현재 상태와 향후의 연구 기회에 대한 검토를 제시한다.

## 실리카에 대한 노출의 위험 평가: 새로운 난제

Maurizio Manno, Pierluigi Cocco

공중보건학과, 나폴리 페데리코 II 대학교, 나폴리, 이탈리아

규폐증은 여전히 전 세계적으로 주요 업무상 질병이다. 또한, 여러 나라와 업종에서 호흡성 결정질 실리카(RCS)에 노출된 근로자들에게서 폐암의 더 높은 위험이 관찰되었고, 이 위험은 규폐증 환자들에게서 지속적으로 더 높다. 그러나 일부 연구에서 관찰되고 IARC (국제암연구소)에 의해 확인된 규폐증이 없을 시 실리카 자체의 발암성은 도전을 받고 있다. 이온화 방사선이나 다른 화학물질에 대한 노출 같은 교란인자가 여러 연구에 영향을 미쳤을 수 있기 때문이다. 실험적 연구는 또한 동물 연구와 기전 연구의 발암성 효과가 실리카가 유전독성 발암물질이 아니거나 약한 유전독성 발암물질일 수 있다는 것을 제시함을 보여 주었다. RCS 자체가 발암물질인지 아니면 폐암 발생을 위해 섬유증이 필요한지라는 질문에 대한 답은 실리카의 위험 평가를 향상시킬 것이지만 그 자체로 실리카 관련 질환의 부담을 감소시키지는 않을 것이다. 사실, 기관마다 여러 기준과 추정 방법에 따라 다른 직업적 노출 기준을 권고하고 있다. 따라서 RCS 발암성 기전을 명확하게 설명하기 위해 추가 증거가 필요한 동안 근로자들은 사업장에서 실리카의 여러 “허용” 수준에 대한 노출 후 계속 규폐증과 폐암에 걸리게 될 것이다.

## 실리카의 폐암 위험 평가에서 중요한 문제

Paul A. Schulte, Park R, Rice F

교육정보과, 국립산업안전보건연구원, 신시내티, 미국

실리카의 폐암 위험 평가에 대한 가장 최근 논의는 호흡성 결정질 실리카에 대한 직업적

노출에 대한 OSHA(미국 산업안전보건청) 제안 규칙에 대한 미국 내 공청회/공청회 후 프로세스의 일부인 2014년 NIOSH(국립산업안전보건연구소) 등의 의견발표에서 찾을 수 있다. OSHA는 다음과 같이 결론을 내렸다. “가장 강력한 증거는 다양한 산업 분야에서 석영 같은 호흡성 결정질 실리카 분진에 노출된 근로자들 사이에서 높은 폐암 사망률을 보고하는 전 세계적인 코호트 연구와 환자대조군 연구에서 온다...”. 이 연구들은 결정질 실리카에 대한 직업적 노출과 폐암 사망률 사이에 확실한, 통계적으로 유의한 노출-반응 관계를 입증했다. 위험 평가의 다양한 문제가 공청회 과정에서 논쟁 요점이었다. 논쟁 요점에는 ‘노출 평가의 측정 오차’, ‘폐암에 대한 역치의 증거’, ‘폐암의 전제조건인 규폐증’, ‘모델링 기법’ 등이 있다. 본 연구에서 이러한 이슈들이 논의될 것이다.

## 결정질 실리카: SCOEL와 MAK의 한계값

Helmut Greim

뮌헨공과대학교, 뮌헨, 독일

긴밀한 협력을 통해, 독일 MAK(최대허용농도) 위원회와 유럽집행위원회 고용관련 부서(DG Employment of the European Commission)의 SCOEL은 발암성 기전에 대한 동일한 결론을 도출하고 OEL(직업적 노출기준)을 도출하였다. 폐에 실리카의 증가된 증착은 사이토카인, 성장인자, 단백질분해효소와 활성산소의 배출을 수반하는 대식세포의 활성화를 가져와 만성 염증을 유발한다. 산화 스트레스는 상피세포에 돌연변이를 유발할 수 있다. 핵 전사인자의 활성화, 염증유전자와 종양 유전자의 증가된 발현, 그리고 종양억제 유전자의 돌연변이는 발암 프로세스를 유발하는 것으로 간주된다. 규폐증이 있는 사람에게서 상대적인 암 위험이 증가했다(그리고 명백하게, 채석장과 요업 분야에서 실리카 분진에 노출된 규폐증에 걸리지 않은 직원에게서는 암 위험이 증가하지 않았다)는 충분한 증거가 있다고 결론이 내려진다. 따라서 규폐증 발생을 예방하면 암 위험을 줄일 수 있다. 규폐증 발생의 명확한 역치를 확인할 수 없기 때문에 노출 저감이 규폐증 위험을 줄일 것이다. 노출의 비교적 작은 증가가 규폐증 위험의 현저한 증가를 수반하는 영역에서 노출을  $0.05 \text{ mg/m}^3$  미만으로 유지하면 용량 반응 곡선의 가파른 부분에 있는 것을 피할 수 있다는 것이 관찰되었다. 노출을 결정질 실리카  $0.05 \text{ mg/m}^3$ 로 유지하는 것은 규폐증의 유병률을 약 5% 또는 그 미만으로 감소시킬 것으로 예상된다. 한편  $0.02 \text{ mg/m}^3$ 의 평균 호흡성 실리카 농도는 규폐증의 유병률을 약 0.025% 또는 그 미만으로 감소시킨다. OEL이 호흡성 실리카 분진의  $0.05 \text{ mg/m}^3$  미만이어야 한다는 문제가 생긴다.

## Occupational Exposure to Silica: Scientific Evidence and Risk Assessment

Topic: Occupational Toxicology    Date : June 4 (Thu.)

Time : 14:15-17:30

Location : 308A

Chair : Maurizio Manno (Italy) , Rafael E. de la Hoz (USA)

Responsible Person : Maurizio Manno (Italy)

Exposure to crystalline silica inhalation and the resulting disease burden, including silicosis, chronic obstructive lung disease and lung cancer, is a global issue affecting many thousands of workers throughout the world. Although silica has been classified as a human carcinogen by various agencies, the mechanisms of toxicity and the carcinogenicity of silica per se, in the absence of silicosis, are still under debate. In addition, the toxicological, ethical and economical suitability of current exposure limits is also a topic of discussion. This special session plans to present the latest scientific evidence and the current policies from different agencies, and to provide the opportunity for a wide-ranging, open discussion on the topic. The session is organized by SCOT in collaboration with other SCs (Respiratory Disorders, Epidemiology) and will involve several relevant international organizations (WHO, NIOSH, SCOEL, MAK). The Special Session will have two parts, one devoted to toxicology and epidemiology (Part A) and the other devoted to risk assessment (Part B).

### **Adverse Health Effects from Silica**

Rafael E. de la Hoz

Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

An age old occupational disease causing agent, silica remains intricately related to a large variety of economic activities, and one of the main concerns of occupational health professionals throughout the world. This session will summarize the current state of our understanding of the adverse health effects of silica, from pneumoconiosis, lung cancer, and pulmonary tuberculosis predisposition, to autoimmune diseases and nephropathy. In this presentation the specific fibrotic and carcinogenic damages to the lung tissue will be discussed

as a rational base for risk assessment.

## **Silica-related diseases – global situation and public health response**

Ivan D. Ivanov

Headquarters, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Silicosis is an incurable and irreversible lung disease caused by inhalation of dust containing respirable crystalline silica. It can severely impair quality of life and lead to early death. Silicosis is one of the oldest known occupational diseases, yet it still kills thousands of workers worldwide each year. In 2000, an estimated 8,800 deaths and 486,000 disability-adjusted life years were attributed to silicosis. These figures are likely to be underestimates because of difficulties in most countries with accurately estimating the prevalence of disease and the severity and extent of workforce dust exposures. They do not include the burden from crystalline silica-related lung cancer or chronic obstructive lung disease. Recent estimates of the occupational burden of disease from pneumoconiosis did not include separate estimates for silicosis. WHO policy for addressing silica-related occupational diseases is based on the Global Plan of Action on Workers' Health 2008-2017 that calls for developing national programmes for priority occupational diseases and the WHO global action plan on prevention and control of non-communicable diseases that includes silicosis among the priorities for action on chronic respiratory disease. WHO and ILO have been collaborating for developing national programmes on elimination of silicosis. The ILO/WHO International Programme on the Global Elimination of Silicosis calls for the elimination of silicosis worldwide by 2030. It includes: formulation of national, regional and global action plans; mobilization of resources for the application of primary and secondary prevention; epidemiological surveillance; monitoring and evaluation of results; and strengthening required national capabilities and the establishment of national programmes. The Pan American Health Organization carries out Americas silicosis initiatives that aim at developing tool for diagnostic and exposure assessment and risk mitigation and providing technical assistance to countries.

## **Epithelial-Mesenchymal Transition Related mRNAs Expression in Pneumoconiosis**

Weihong Chen, Yi Rong, Xin Luo, Xiuqing Cui, Zhihong Zhang, Yan Shen

Department of Occupational and Environmental Health, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, P. R. China

This study investigated the potential role of epithelial-mesenchymal transition (EMT) pathway related mRNAs and miRNAs in development of pneumoconiosis. The total of 222 pneumoconiosis cases and 225 healthy subjects were convened. RNAs were extracted from the blood sample and real-time PCR were used to analyse mRNAs and miRNA. The t-test was performed to compare the mRNAs levels of the three groups. The mRNAs of EMT related cytokines of TGF- $\beta$ , vimentin,  $\alpha$ -SMA, Smad2 and Smad3 were significantly higher in pneumoconiosis than those in the controls. And mRNA for cytokines of E-cadherin, Zo-1 and Smad7 were lower in pneumoconiosis than those in the controls. We found that, EMT may play a certain role in the progression of pneumoconiosis. The levels of EMT related miR-200c, miR-29c and miR-21 were significantly different between pneumoconiosis cases and controls. The levels of miR200c and miR29c were significantly decreased and miR-21 were significantly elevated when compared with healthy controls. The present study observed the different expression of EMT related mRNAs and miRNA in peripheral blood of patients and healthy people to verify the role of EMT in pneumoconiosis. Related epidemiological study is ongoing.

### **The Epidemiology of Long Term Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Silica Particles**

Leslie T. Stayner

School of Public Health, University of Illinois at Chicago, Chicago, USA

Although IARC has classified respirable silica as a known human carcinogen there are still a number of unresolved scientific issues. One major unresolved scientific question is whether the development of the fibrotic reaction of the pulmonary tissue to silica is or is not a necessary step for silica carcinogenicity. Several recent meta-analyses, cohort and case-control studies have definitely confirmed a dose-response relationship between cumulative silica exposure and risk of lung cancer among non silicotics. However, when looking beyond the summary risk estimates, significant heterogeneity across studies has been detected, which points toward possible biological explanations or differences in exposure characteristics or study design that



might explain the large observed differences in risk. If so, new study design and new intermediate outcomes would be required to advance our knowledge on the exposure conditions that would protect against the carcinogenic potential of respirable silica particles. Other cancer sites, chronic renal failure, and immune system diseases have been related to occupational exposure to respirable silica, but additional research is warranted. As new sources of exposure to silica, such as shale gas extraction, are quickly expanding and new technologies to measure nano-particles are becoming available, future epidemiological studies to address these questions are needed. This presentation will present a review of the current state of the epidemiological research on the health effects of occupational exposure to silica and future research opportunities.

### **Risk assessment of exposure to silica: new challenges**

Maurizio Manno, Pierluigi Cocco

Department of Public Health, University of Naples Federico II, Naples, Italy

Silicosis is still a major occupational disease worldwide. Furthermore, a higher risk of lung cancer has been observed in workers exposed to respirable crystalline silica (RCS) in different countries and trades, the risk being consistently higher in silicotic subjects. However, the carcinogenic role of silica per se, in the absence of silicosis, observed in some studies and validated by IARC has been challenged, as confounding factors such as exposure to ionizing radiation or other chemicals might have affected some studies. Experimental studies have also shown carcinogenic effects in animals and mechanistic studies suggest that silica may be a non, or weakly genotoxic carcinogen. The answer to the question whether RCS is itself a carcinogen or, alternatively, whether fibrosis is necessary for the development of lung cancer would improve the risk assessment of silica but it would not decrease per se the burden of occupational silica-related diseases. In fact, different occupational exposure limits are recommended by different agencies, which are based on different criteria and extrapolation methods. So, while further evidence is needed to clarify the mechanism of RCS carcinogenicity, workers continue to develop silicosis and lung cancer following exposure to different “acceptable” levels of silica in the workplace.

## **Critical Issues in Lung Cancer Risk Assessment of Silica**

Paul A. Schulte, Park R, Rice F

Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health,  
Cincinnati, USA

The most up-to-date discussions of the lung cancer risk assessment of silica can be found in the 2014 comments of NIOSH and others as part of the hearing/post-hearing process in the U.S. on the OSHA proposed rule for occupational exposure to respirable crystalline silica. OSHA concluded that: “The strongest evidence comes from the worldwide cohort and case-control studies reporting excess lung cancer mortality among workers exposed to respirable crystalline silica dust as quartz in various industrial sectors...”. These studies demonstrated positive, statistically significant exposure-response relationships between occupational exposure to crystalline silica and lung cancer mortality. Various issues in the risk assessments were points of contention in the public hearing process. Some of these included: measurement error in exposure assessment; evidence for a threshold for lung cancer; silicosis as a prerequisite for lung cancer; and modelling approach. In this presentation, these issues will be discussed.

## **Crystalline silica: Limit values of SCOEL and MAK**

Helmut Greim

Technical University of Munich, Munich, Germany

Due to their close cooperation the German MAK-Committee and SCOEL of DG Employment of the European Commission derived identical conclusions on the carcinogenic mechanism and to derive an OEL. Increasing deposition of silica in the lung results in activation of macrophages with release of cytokines, growth factors, proteases and reactive oxygen species, which induce chronic inflammation. Oxidative stress can induce mutations in epithelial cells. Activation of nuclear transcription factors, increased expression of pro-inflammatory genes and

oncogenes and mutations of tumour suppressor genes are considered to trigger the carcinogenic process. It is concluded, that there is sufficient information that the relative cancer risks increased in persons with silicosis (and, apparently, not in employees without silicosis exposed to silica dust in quarries and in the ceramic industry). Therefore, preventing the onset of silicosis will reduce the cancer risk. Since a clear threshold for silicosis development cannot be identified, any reduction of exposure will reduce the risk of silicosis. It was observed that the dose-response curve for silicosis appears to be sigmoidal and that maintenance of exposure below 0.05 mg/m<sup>3</sup> would avoid being on the steeper part of the dose-response curve, in the region where relatively small increases in exposure entail significant increases of silicosis risk. The retention of exposure to 0.05 mg/m<sup>3</sup> of crystalline silica is expected to reduce the prevalence of silicosis to about or less than 5% whereas an average respirable silica concentration of 0.02 mg/m<sup>3</sup> reduces the prevalence of silicosis to about 0.025% or less. It arises that an OEL should lie below 0.05 mg/m<sup>3</sup> of respirable silica dust.