J Korean Med Assoc 2012 March; 55(3): 243-249
http://dx.doi.org/10.5124/jkma.2012.55.3.243
pISSN: 1975-8456 eISSN: 2093-5951
http://jkma.org

내분비교란물질과 환경성질환

이 덕 희* | 경북대학교 의학전문대학원 예방의학교실

Endocrine disrupting chemicals and environmental diseases

Duk-Hee Lee, MD*

Department of Preventive Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

***Corresponding author:** Duk-Hee Lee, E-mail: lee_dh@knu.ac.kr

Received December 19, 2011 · Accepted December 30, 2011

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) include a variety of chemicals with different structures. Disruption of the complicated endocrine system by these chemicals has been suspected to affect the health of wildlife and humans. Exposure to EDCs has been linked to malformations of the genital tract, alterations in reproduction, some cancers in the reproductive organs, and changes in neurodevelopment and behavior for several decades even though the evidence from experimental or human studies is not completely consistent. On the other hand, the growing body of recent evidence has strongly suggested that EDCs may contribute to the development of obesity and obesity-related metabolic dysfunctions like type 2 diabetes. EDCs may be involved in the pathogenesis of various chronic diseases, particularly obesity-related diseases, which have increased with industrialization. However, the complicated characteristics of EDCs like non-linear dose-response relationships and mixture effects hamper researchers from obtaining consistent results from experimental or human studies. More basic and clinical studies should be performed in order to understand the health effects of EDCs, including the effects on the epigenome, developmental programming, transgenerational effects, and cross-talk among endocrine systems and metabolic and immune systems. Also, researchers need to keep in mind that traditional approaches may not be satisfactory in studying the health effects of EDCs. Considering the complexity of EDCs, a precautionary approach should be applied to the field of EDCs. Any effort to decrease exposure to EDCs would be beneficial in the prevention and control of various diseases.

Keywords: Endocrine disruptors; Low dose effects; Mixture effects; Obesity; Type 2 diabetes mellitus

서 론

내분비교란물질(endocrine disrupting chemicals)은 인체를 비롯하여 내분비계를 가진 모든 생물체 내에서 생식, 발생, 대사, 면역 등에 관여하는 각종 생체호르몬의 합성, 저장, 분비, 체내 수송, 결합 및 대사 과정에 개입할 수 있는 외인성 화학물질로 정의된다[1]. 내분비교란물질이라는 용어 외에 환경호르몬이라는 용어로 불리우기도 하며 합성

© Korean Medical Association
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

화학물질 외에 자연계 내에는 식물 혹은 미생물이 합성하는 에스트로겐성 화학물질들도 존재하나 본 논문에서는 합성 화학물질에 대해서만 다루고자 한다.

내분비계는 생체 전체의 종합적인 통제를 담당하고 있는 유기적인 시스템으로 생체의 발생과 발달 그리고 생존에 필요한 각종 기능의 항상성 유지를 담당하고 있다. 내분비계가 정상적으로 작용하기 위해서는 내분비선에서 합성된 호르몬이 혈액을 통하여 표적장기의 세포에 도달하여 해당 수용체에 결합하여 활성화되면 이에 상응하는 단백질을 생산하는 유전자가 발현이 되고 필요한 작용이 끝나면 대사되어 체외로 배출이 되는 과정을 거치게 된다. 호르몬은 크게 스테로이드호르몬과 펩타이드호르몬의 두 군으로 나뉘는데 수용성의 펩타이드호르몬은 세포막표면에 존재하는 수용체와 결합하여 세포내의 신호 전달체계를 통하여 유전자 발현에 영향을 미치지만, 저분자 지용성의 스테로이드호르몬은 세포막을 통과하여 핵 내에 존재하는 핵수용체와 결합하여 유전자 발현에 영향을 준다. 체내에서 분비되는 호르몬은 인체의 필요에 의하여 정교하게 내부적으로 조절된다.

인체에 필요한 기능을 적시적소에서 수행한 후에는 조속히 분해되어 체외로 대사되는 내부호르몬과는 달리 많은 내분비교란물질들은 부적절한 시점에 부적절한 용량으로 존재함으로써 인체에 다양한 영향을 미치게 된다[2]. 특히 태아시절 혹은 출생 후 초기 발달과정 중에 노출되는 내분비교란물질들은 지극히 낮은 농도에서도 건강에 영향을 줄 수 있으며 특히 그로 인한 건강상의 문제 중 상당수는 성인이 되어서야 발생하는 것으로 보고되었다[2]. 또한 지방조직 내에 축적되는 반감기가 매우 긴 내분비교란물질들은 인체의 정상적인 지방대사와 함께 혈액으로 나와서 인체 내의 장기에 끊임없이 영향을 준다. 내분비교란물질의 예로는 살충제 및 제초제 등의 농약류, 중금속류, 다이옥신류, 플라스틱 원료물질, 계면활성제 등으로 그 물리적 화학적 특성이 매우 다양하다.

현재까지 인간이 사용하였거나 지금도 사용하고 있는 수십만 종 이상의 합성화학물질 중 명확하게 내분비교란물질로 분류하고 있는 것은 100여 종 미만에 불과한데 이는 주로 에스트로겐, 안드로겐, 갑상선호르몬 수용체 등과 같은 특정 호르몬 수용체에 직접적으로 결합하여 호르몬과 유사한 역할을 하거나 혹은 내부호르몬이 제 역할을 하지 못하도록 하는 화학물질을 대상으로 한 것으로 지극히 협의의 정의에 기반한 것이다. 최근에는 거의 모든 합성화학물질 자체가 내분비교란물질일 가능성조차 제기되고 있다[3]. 그 이유는 많은 합성화학물질들이 체내로 들어오면 pregnane X receptor와 constitutive androstane receptor의 핵수용체 결합을 통하여 화학물질을 체외로 배출하기 위한 효소와 수송단백질 발현을 조절하게 되는데 인체 내부의 스테로이드 호르몬도 동일한 시스템을 통하여 대사와 배설이 되기 때문이다[3]. 즉, 합성화학물질에 대한 노출로 인해 인체의 화학물질 대사시스템이 활성화되면 간접적으로 인체 호르몬대사에 영향을 미치게 되어 내분비교란물질로써 작용하게 된다. 이러한 관점에서 볼 때 내분비교란물질이 우리 주위에 일상적으로 존재하는 대부분의 합성화학물질로 그 범위가 확대될 수 있다는 점은 매우 우려할 만하다.

내분비계의 제어시스템은 정교하면서도 복잡하기 때문에 이론적으로 내분비계가 영향을 받을 때 다양한 건강상 문제가 나타날 수 있다. 실제로 내분비교란물질이 생식기계, 갑상선, 시상하부 또는 뇌하수체 등에 영향을 미침으로써 생식기관의 발생 및 발달에 영향을 줄 수 있다는 보고는 수십 년 전부터 있어 왔다. 그러나 사람에서 인과관계를 확실하게 나타냈다는 연구결과는 드문데 이러한 결과는 사람에서 내분비교란물질의 건강영향을 타당성 있게 평가하는 것이 매우 힘들기 때문에 나온 결과일 가능성이 크다.

따라서 본 논문에서는 개개 내분비교란물질에 대하여 보고된 다양한 연구결과를 단순히 나열하기보다는 내분비교란물질이 가지고 있는 주요한 몇 가지 공통적인 특성들에 대한 설명을 먼저하고 인체 건강과의 관련성에 대하여 간략하게 기술하고자 한다. 건강영향의 경우 기존 논문들에서 이미 많이 보고되었던 생식기관의 발생 및 발달에 미치는 영향에 대하여서는 주요 참고문헌과 함께 간단하게 소개만 하고 최근 많은 연구가 시행되고 있는 비만 및 비만관련 대사이상에 보다 초점을 맞추고자 한다. 특히 개인의 건강행태와 밀접한 관련성이 있는 질환으로 알려진 비만과 비만관련 질환이 내분비교란물질에 대한 노출로 인하여 발생할 수 있는 일종의 환경성 질환이라는 측면은 주목할 만한 사실이다.

J Korean Med Assoc 2012 March; 55(3): 243-249

내분비교란물질의 특성

내분비교란물질의 유해성은 lethal dose 50과 변이원성을 기반으로 화학물질의 유해성을 평가하는 종래의 독성학과는 매우 다른 접근방법을 요구한다[4]. 내분비교란물질의 작용기전은 세포 내에서의 신호전달과 유전자의 전사조절 기전, 이들간의 상호작용 등 분자생물학을 중심으로 연구가 진행되어온 영역과 밀접한 관련성이 있다[4]. 현재 보고되고 있는 내분비교란물질의 주요한 특성들은 전통적인 독성학 관점에 기반하여 개개 화학물질의 안전기준을 설정하고 있는 현재의 접근법이 과연 타당한 것인가에 대하여 심각한 질문을 던지고 있다[4]. 본 논문에서는 내분비교란물질의 특성 중 인체영향을 평가하고자 할 때 매우 중요한 이슈인 비선형적 용량-반응관계로 인한 저용량 반응과 복합노출의 문제점을 중심으로 논하고자 한다.

1. 비선형적 용량-반응관계

현재는 화학물질의 용량과 반응 사이에 선형적인 관련성이 존재한다는 전제하에서 고농도에서 수행된 동물실험연구를 기반으로 사람들이 노출되는 정도의 저농도 노출의 인체영향을 외삽법에 의하여 추정하며 이러한 추정을 기본으로 각 화학물질에 대한 노출안전기준을 마련하고 있다. 그러나 내분비교란물질의 경우 이러한 선형적인 용량-반응관계가 아닌 비선형적인 용량-반응관계를 보이며, 비선형적인 관련성이 존재할 경우에는 고농도 노출의 연구결과로써 저농도 노출의 영향을 타당성 있게 추정할 수 없는 것으로 보고되고 있다. 다양한 비선형적인 용량-반응관계가 가능한데 이 중 가장 흔하면서 중요한 의미를 가지는 형태가 현재 안전기준 이하의 농도인 저농도에서 오히려 반응성을 보이다가 농도가 증가하면 반응성을 보이지 않는 소위 "inverted-U dose-response"이다[5].

이러한 형태가 가능한 이유는 내분비교란물질들이 세포에 직접적인 독성을 나타내는 것이 아니라 호르몬 수용체에 결합하여 반응을 하기 때문이다[5]. 예를 들어, 호르몬 농도에 따른 해당 호르몬 수용체와의 결합 정도 그리고 생물학적 반응 간의 관련성은 호르몬이 수용체의 약 10% 정도가 결합할 때까지만 선형적인 반응을 보이며 그 이상의 농도에서는 선형적인 관계를 보이지 않는다. 또한 고농도에서는 피드백 제어에 의하여 호르몬 수용체 발현이 저하됨으로써 오히려 반응이 낮아지는 현상을 보이게 된다[6]. 따라서 인체 내에서 호르몬과 유사하게 작용하여 여러 가지 생물학적인 반응을 야기하는 내분비교란물질의 경우 inverted-U dose-response의 관련성을 보이게 된다.

실제로 inverted-U dose-response의 관련성이 존재할 경우 사람을 대상으로 한 연구에서는 매우 복잡한 형태로 연구결과가 나타난다는 문제점이 있다. 화학물질들의 농도를 임의적으로 결정하여 매우 넓은 범위의 농도를 가지고 실험할 수 있는 실험연구와 달리 인구집단의 경우 특정 화학물질에 대한 노출의 정도는 인구집단에 따라서 매우 다양할 수 밖에 없다. 이러한 경우, 특정 인구집단이 노출된 화학물질의 농도가 inverted U-shape의 어느 범위에 해당하느냐에 따라서 매우 뚜렷한 양의 용량-반응관계를 보일 수도 있고, 아무런 관련성이 없는 것으로 나올 수도 있고, 음의 용량-반응관계를 보일 수도 있다. 이러한 내분비교란물질의 비선형적 용량-반응관계는 사람을 대상으로 한 연구에서 일관성이 없는 연구결과로 나타나게 되며, 서로 다른 연구들에서 일관성 있는 결과를 보이는지의 여부는 인과성확립에 매우 중요한 조건으로 여겨지기 때문에 종종 사람에 대한 증거가 부족하다는 결론으로 이어진다.

현재 안전기준 이하의 농도인 저농도에서 오히려 반응성을 보이다가 농도가 증가하면 반응성을 보이지 않는 이러한 내분비교란물질의 특성은 현재 우리가 안전하다고 믿고 있는 수많은 화학물질에 대한 저농도 노출이 결코 안전하지 않을 가능성을 시사하는 것으로 매우 중요한 의학적, 사회적, 경제적 의미를 가진다. 또한 내분비교란물질은 생식기관의 발생 및 발달뿐만 아니라 대사체계와 면역체계와 같은 인체의 항상성유지에 필수적인 영역까지 영향을 줄 수 있으며 대사체계와 면역체계의 이상은 산업화와 함께 증가하고 있는 매우 다양한 만성질환의 발생기전에 핵심적인 역할을 할 가능성을 시사하고 있다.

2. 복합노출로 인한 상호작용

기존의 독성학 연구들은 한번에 하나의 화학물질에 대해

서만 위험도를 평가하는 방식으로 이루어져 왔으며 이러한 연구결과에 기반하여 개개 화학물질에 대한 안전한 노출기준이 설정된다. 그러나 내분비교란물질에 대한 인체노출의 주요한 특징 중 하나는 수많은 화학물질에 대한 복합노출이 태아 때부터 시작하여 평생을 통하여 계속된다는 점이다.

내분비교란물질들 간에는 매우 복잡한 상호작용이 있는데 예를 들어 에스트로겐 수용체에 결합하는 화학물질의 경우 개개 화학물질의 에스트로겐 수용체에 대한 결합능은 극히 미미한 정도에 불과하나 이러한 화학물질을 혼합하여 노출시키면 수용체 결합능이 급격하게 증가한다는 연구결과가 보고된 바 있다[7]. 또한 동일한 화학물질이 다양한 역할을 할 수 있으며 원 화학물질과 대사물질이 또 다른 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 비스페놀 A는 에스트로겐 수용체에 결합하는 것으로 잘 알려져 있으나 항안드로겐성 유사물질이기도 하다[8]. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)의 경우 원 화학물질은 에스트로겐과 유사한 역할을 하나 그 대사물인 *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene는 항안드로겐성 물질이다[9]. 즉, 하나의 화학물질도 다양한 기전으로 작용할 수 있는데 수많은 화학물질과 그 대사물질에 복합적으로 노출될 때 인체에서 그 최종 효과가 어떻게 나타날지 예측하는 것은 매우 어렵다. 또한 이러한 노출의 영향은 인체 내부호르몬의 발현 정도에 따라서 다른 영향을 나타낼 것이므로 성별과 연령에 따라서 그 결과가 매우 다를 것으로 예상할 수 있다.

건강영향

1. 생식기관의 발생 및 발달에 미치는 영향

내분비교란물질이 생식기관의 발생 및 발달에 미치는 영향에 대하여서는 이미 많은 논문에서 다루고 있으므로 본 논문에서는 간략하게만 언급하고자 한다[10,11]. 내분비교란물질이 야생동물에서 비정상적인 생식기관의 발생 및 발달을 초래할 수 있다는 보고는 1960년대부터 있어 왔으며 그 대상도 파충류, 어류, 조류, 포유류 등 광범위하다. 비정상적인 생식기관의 발생 및 발달의 예로는 정자 수의 감소, 수컷 생식기 크기의 감소, 수컷 생식기의 암컷화, 생식행동 이상, 수정률 감소, 개체 수 감소 등이 있다.

한편 인간에 대한 영향에 대하여서는 1970년대 유산방지제로 사용된 합성 에스트로겐인 diethylstilbestrol (DES)을 중심으로 보고되었다[12]. 즉, DES를 복용한 임산부가 출산한 2세들에서 남아의 경우 정자 수의 감소, 정자 운동성 감소, 기형 정자의 발생증가, 생식기 기형, 정소암, 전립선질환, 기타 생식과 관련된 조직의 이상들이 발견되었고, 여아의 경우 유방과 생식기관의 암, 자궁내막증, 자궁섬유종, 유방의 섬유세포질환 등이 보고된 바 있다[12]. 사람에 대한 영향이 분명하게 확인된 DES와 달리 다른 에스트로겐 합성 화학물질의 인체영향에 대한 연구결과는 아직 논란이 많다. 그러나 현재까지 설명되지 않는 현상인 남성의 정자 수 감소, 전립선암, 고환암, 유방암의 증가추세, 불임의 증가, 성조숙증의 증가 등은 내분비장애물질의 복합작용의 결과일 가능성으로 추정되고 있으나 아직 상당히 논란이 많은 실정이다.

2. 비만에 미치는 영향

현재 패러다임상 비만은 서구화된 생활습관, 즉 과도한 칼로리 섭취와 운동부족으로 인하여 발생하는 것으로 알려져 있으나 최근 몇 년간 합성화학물질에 대한 환경 중 노출이 비만 및 비만과 관련된 각종 질환의 위험을 증가시킬 수 있다는 연구 결과들이 잇달아 발표되면서 관심이 집중되고 있다. 비만을 야기할 수 있는 화학물질들을 통칭하여 environmental obesogens로 부르는데[13] 그 예로는 유기염소계 농약, polychlorinated biphenyls (PCBs), 다이옥신, 불소화합물, 브롬화 방염제, 비스페놀 A, 올가노틴, 중금속류 등으로 매우 다양한 화학물질들을 포함하고 있다[14]. 이들 화학물질들은 지방세포로의 분화촉진, 대사항상성의 set point 변화, 식욕중추 자극, 미트콘드리아 기능저하 등을 포함한 다양한 기전을 통하여 체중증가를 야기하는 것으로 보고되고 있는데 이러한 현상들은 핵수용체에 대한 결합을 통한 내분비계 교란으로 인해 발생한다는 점에서 내분비교란물질의 주요한 건강영향으로 분류할 수 있다[13].

또한 중요한 것은 화학물질의 노출과 체중간의 관련성은 화학물질의 농도에 따라서 다르다는 것이다. 동일한 화학물

J Korean Med Assoc 2012 March; 55(3): 243-249

질이라 하더라도 저농도 노출은 내분비계 장애를 통하여 체중증가를 야기하나 고농도 노출은 세포독성을 야기하여 체중감소를 초래하게 된다. 예를 들면 태아기에 저농도 DES에 노출된 쥐는 성인기가 되면 비만이 발생하나 고농도 DES에 노출된 쥐는 성인기에 오히려 체중감소를 나타낸다[15]. 여기서 저농도 노출이 의미하는 정확한 농도는 화학물질의 종류에 따라 다양할 수 밖에 없으나 사람들이 환경 내에서 노출되는 농도, 즉 현재 독성학적인 관점에서 안전기준 이내의 농도를 저농도라고 할 수 있다. 일반적으로 태아기에 이러한 화학물질에 노출될 경우 가장 민감한 것으로 보고되고 있으며 대부분의 실험연구도 태아기의 노출에 초점을 맞추고 있으나 성인기의 노출도 역시 비만을 초래한다[16,17].

한편 연구 주제상 사람을 대상으로 한 역학연구의 경우 여러 가지 방법론적인 한계가 있으나 최근 발표된 몇몇 코호트연구에서 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)에 속하는 유기염소계 농약이나 다이옥신과 같은 화학물질의 농도와 체중증가 간에 통계적으로 유의한 관련성을 보였다[18,19]. 특히 화학물질의 농도와 체중증가 간에 선형적인 용량-반응관계가 아니라 저농도에서 주로 체중증가가 뚜렷한 양상을 보임으로써 기존에 보고된 동물실험 연구결과와 유사한 경향성을 보였다.

3. 비만관련 대사질환에 미치는 영향

매우 다양한 질환들이 비만과 연관성이 있는 것으로 보고되고 있으나 그 중에서 비만과 가장 관련성이 큰 질환은 제2형 당뇨병과 대사증후군이다. 제2형 당뇨병의 발생기전에 대한 현재의 패러다임은 주로 비만으로 인한 인슐린 저항성으로부터 시작되어 초기 단계에서는 췌장의 베타세포에서 보상적으로 인슐린 분비를 증가시킴으로써 정상 혈당을 유지하나 인슐린 저항성 상태가 지속됨에 따라 결국에는 췌장 베타세포의 인슐린 분비능에 장애가 발생하여 혈당상승과 함께 제2형 당뇨병이 발생하게 된다는 것이다. 또한 인슐린 저항성은 대사증후군을 야기하는 핵심인자로 간주되고 있다.

최근 몇 년간 내분비교란물질에 대한 노출이 제2형 당뇨병 발생과 밀접한 관련성이 있음을 보여주는 실험 및 역학연구들이 많은 연구자들의 주목을 받고 있다[20]. 화학물질과 제2형 당뇨병간의 관련성은 두 가지 관점에서 볼 수 있다. 첫째, 앞서 다양한 화학물질들에 대한 저농도 노출이 비만을 야기한다고 서술한 바 있는데 많은 실험연구들에서 이러한 화학물질에 대한 노출이 비만과 함께 인슐린 저항성까지 발생함을 보고하였다. 즉 비만을 야기할 수 있는 화학물질은 인슐린 저항성까지 유발함으로써 최종적으로 인슐린 분비능이 감소하여 제2형 당뇨병이 발생하는 것으로 간주할 수 있다. 둘째는 인슐린 저항성과 무관하게 화학물질이 직접적으로 췌장 베타세포에 장애를 야기하는 경우이다[21]. 화학물질에 따라 두 가지 기전에 모두 관여할 수도 있고 둘 중 하나의 기전에만 관여할 수 있다.

현재까지 보고된 실험연구결과를 볼 때 DDT, chlordane과 같은 유기염소계 농약, 다이옥신, PCBs 등과 같은 POPs, 비스페놀 A, 비소 등이 제2형 당뇨병의 발병기전과 관련성이 있는 것으로 보고되고 있는데 사람을 대상으로 한 연구에서 가장 주목할 만한 결과를 보인 결과는 POPs에 대한 것이다. POPs 중 가장 잘 알려진 다이옥신 노출이 제2형 당뇨병 발생위험을 높일 수 있다는 연구결과가 고엽제에 노출된 월남전 참전군인들에게서 보고된 바가 있었으나 그 관련성의 크기 정도가 크지 않아서 큰 주목을 받지 못하였다가 2006년 미국의 일반인구집단에서 노출되는 정도의 저농도 POPs와 제2형 당뇨병 간에 강력한 관련성이 있다는 연구결과가 보고되면서 POPs와 당뇨병간의 관련성은 새롭게 주목을 받게 되었다[22]. 위 연구에서는 일반인구집단에서 흔하게 검출되는 POPs의 농도가 높을수록 제2형 당뇨병의 유병률이 10배 이상 높아지는 강력한 용량-반응관계를 보였으며 전통적인 독성학 관점에서 가장 독성이 크다고 알려져 있는 다이옥신 종류보다는 기존의 연구에서 큰 관심을 받지 못하였던 유기염소계 농약과 PCBs 종류들이 더욱 강력한 관련성을 보였다[22]. 뿐만 아니라 POPs와 제2형 당뇨병 간의 관련성은 비만할수록 더 강력해졌으며 POPs의 혈중 농도가 매우 낮은 경우에는 이미 잘 알려져 있는 비만과 제2형 당뇨병 간의 관련성이 보이지 않았다. 특히 매우 비만한 경우에도 당뇨병 유병률 자체가 매우 낮아서, 비만 그 자체보다는 비만조직에 축적된 POPs와 같은 화학물질이 제2형 당뇨병 발생기전에 더욱 중요한 역할을 할 가능성을 시사하였다[23]. 뿐만

아니라 당뇨병이 없는 사람들을 대상으로 한 연구에서 POPs는 인슐린저항성 및 대사증후군과도 일관성 있는 관련성을 보였다[24,25]. 이러한 단면연구결과는 후속 연구로 시행된 몇몇 전향성 코호트연구에서도 유사하게 관찰되었으며[26,27], 특히 POPs에 오염된 생선기름을 이용한 동물실험 연구에서 인슐린저항성 및 지질대사장애가 발생함이 관찰되었다[16].

결 론

화학물질들에 대한 고농도 노출 시 독성을 통하여 생식기계, 신경계, 대사계, 면역계 등에 영향을 미친다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 저농도 노출 시에도 내분비교란을 통하여 역시 유사한 건강영향을 미칠 수도 있다는 점은 매우 우려할 만하다. 많은 관련 연구자들이 내분비교란물질에 대한 기초 및 임상연구가 시급히 필요함을 주장하고 있으며 특히 후생유전학적 연구, 발달 과정의 프로그래밍, 세대전달효과, 내분비계와 대사 및 면역계간의 상호작용에 대한 이해 등이 향후 시행되어야 할 내분비교란물질에 대한 연구과제로 거론되고 있다[28].

동물실험과 역학연구에서 비교적 뚜렷하게 그 영향을 파악할 수 있는 독성으로 인한 연구들과는 달리 내분비교란으로 발생하는 건강영향은 실험연구결과의 경우 노출용량, 노출기간, 혼합된 화학물질의 종류, 실험동물의 종이나 strain 등에 따라 매우 다르게 나타나고 있으며 내분비교란물질들이 가지고 있는 복잡한 특성상 사람을 대상으로 한 연구에서도 뚜렷한 결과를 얻기가 힘든 어려움이 있다. 즉, 현재 사용되는 전통적인 연구기법으로는 내분비교란물질의 건강영향을 타당성 있게 평가하기가 힘들다는 회의적인 시각도 있으며 최근 시스템생물학에서 사용하는 수학적 모델링기법과 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 새로운 연구기법을 내분비교란물질에 대한 연구에 적용해야 한다는 주장도 제기되고 있다[29]. 따라서 다양한 용량의 수많은 내분비교란물질에 대한 노출이 궁극적으로 인체에 어떠한 영향을 미칠 것인가에 대한 현재 우리의 이해 정도는 지극히 단편적이며 제한적일 수밖에 없다는 점을 인정하여야만 한다.

결론적으로 내분비교란물질이야말로 불확실한 상황이라 하더라도 예방적인 조치가 취하여져야 하는 사전예방원칙이 적용되어야 할 필수적인 분야로 판단되며 의학적으로는 다양한 질환의 예방과 관리를 위해 화학물질에 대한 노출을 피하고 체내에 이미 축적되어 있는 화학물질의 양을 줄이기 위한 노력이 현 단계에서도 반드시 필요하다고 볼 수 있다.

핵심용어: 내분비교란물질; 저용량효과; 복합노출, 비만; 제2형 당뇨병

REFERENCES

1. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac MJ, Maczka C, Miller R, Moore J, Rolland R, Scott G, Sheehan DM, Sinks T, Tilson HA. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environ Health Perspect 1996;104 Suppl 4:715-740.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 2009;30:293-342.
3. Kretschmer XC, Baldwin WS. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disrupters? Chem Biol Interact 2005;155:111-128.
4. Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. Environ Health Perspect 2009;117:1652-1655.
5. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. Environ Health Perspect 2003;111:994-1006.
6. Medlock KL, Lyttle CR, Kelepouris N, Newman ED, Sheehan DM. Estradiol down-regulation of the rat uterine estrogen receptor. Proc Soc Exp Biol Med 1991;196:293-300.
7. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. Environ Health Perspect 2002;110:917-921.
8. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocr Rev 2009;30:75-95.
9. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. J Endocrinol 1998;158:327-339.
10. Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors: from wingspread to environmental developmental biology. J Steroid Biochem Mol Biol 2002;83:235-244.
11. Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine disruptors and reproductive

development: a weight-of-evidence overview. J Endocrinol 1997;152:159-166.
12. Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: II, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals. Eur J Cancer 1992;29A:149-155.
13. Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. Endocrinology 2006;147(6 Suppl):S50-S55.
14. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. J Altern Complement Med 2002; 8:185-192.
15. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. Reprod Toxicol 2007;23:290-296.
16. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, Ma T, Pesenti S, Sonne SB, Marstrand TT, Malde MK, Du ZY, Chavey C, Fajas L, Lundebye AK, Brand CL, Vidal H, Kristiansen K, Frøyland L. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. Environ Health Perspect 2010;118:465-471.
17. Lim S, Ahn SY, Song IC, Chung MH, Jang HC, Park KS, Lee KU, Pak YK, Lee HK. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. PLoS One 2009;4:e5186.
18. Lee DH, Lind L, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. Environ Int 2012;40:170-178.
19. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. PLoS One 2011; 6:e15977.
20. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2011;7:346-353.
21. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, Covaci A, De Coen W, Blust R. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. Diabetologia 2011;54:1273-1290.
22. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, Jacobs DR Jr. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006;29:1638-1644.
23. Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. Lancet 2006;368:558-559.
24. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2007;30:622-628.
25. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetologia 2007;50: 1841-1851.
26. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. Diabetes Care 2011;34:1778-1784.
27. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. Environ Health Perspect 2010;118:1235-1242.
28. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the summit on environmental challenges to reproductive health and fertility: executive summary. Fertil Steril 2008;89:281-300.
29. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. Nat Rev Endocrinol 2010;6:363-370.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 중요성이 부각된 내분비교란물질에 대한 명확한 정의와 함께 내분비교란물질의 노출이 생식기계 이상을 넘어서 비만 및 비만 관련 대사 이상과 같은 만성질환과 관련성이 있음을 기술하고 있다. 또한 내분비교란물질의 가지고 있는 특성과 함께 건강에 미치는 영향에 대해 상당히 잘 기술되어 있어 전반적인 이해를 돕고 있으며, 현재 보고된 근거의 문제점에 대해서도 잘 전달하고 있다. 저자가 언급한 대로 저농도 노출 시 내분비교란을 통하여 건강에 영향을 미칠 수 있음에 따라 일상생활 저농도 노출이 건강에 미치는 영향에 대한 연구가 시급하다고 할 수 있겠다. 아직까지 충분한 근거가 마련되어 있지 않지만 화학물질 노출을 피하고 체내 축적량 감소를 위한 예방적 관리 및 조치에 대한 정책 마련이 필요할 것으로 판단된다.

[정리:편집위원회]