

내분비계 장애물질

Endocrine Disruptors

강 창 근 · 이 승 환 · 김 의 경 | 경상대학교 수의과대학 독성학실 |

Chang Gun Kang, DVM · Seung Hwan Lee, DVM · Eui Kyung Kim, DVM

Laboratory of Toxicology, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

E-mail : ekim@nongae.gsnu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(4): 359 - 368

Abstract

For the previous century, the humans have created an unintended and unwanted problem of endocrine disruptors as a potential threat to our public health. By the name of industrialization, endocrine disruptors are smuggling in the everyday life of people today. Although there are much debate on the reality of their emerging health threat, it is no doubt that there are certain classes of compounds that have the potential to affect hormonal status adversely, leading to abnormal development, reproductive dysfunction, and some cancers. The classes of endocrine disruptors are extensively diverse and even more increasing, such as, polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins, dieldrin, bisphenol A and toxaphene. Although these endocrine disruptors have been prohibited or tightly regulated, many of them are still unrecognized and still used without knowing their potential threat to the biological world. Once they are released into the environment, they usually persist without degradation and even undergo bioaccumulation and bioconcentration in food chain. Comparing with the great concern over the public health, we do not have enough information for these issues. It is now clear that we need further extensive studies for the risk assessment and the protection of human and ecological health from the potential hazards of endocrine disruptors. This article introduces a breif overview of the current status of our knowledge and research on endocrine disruptors.

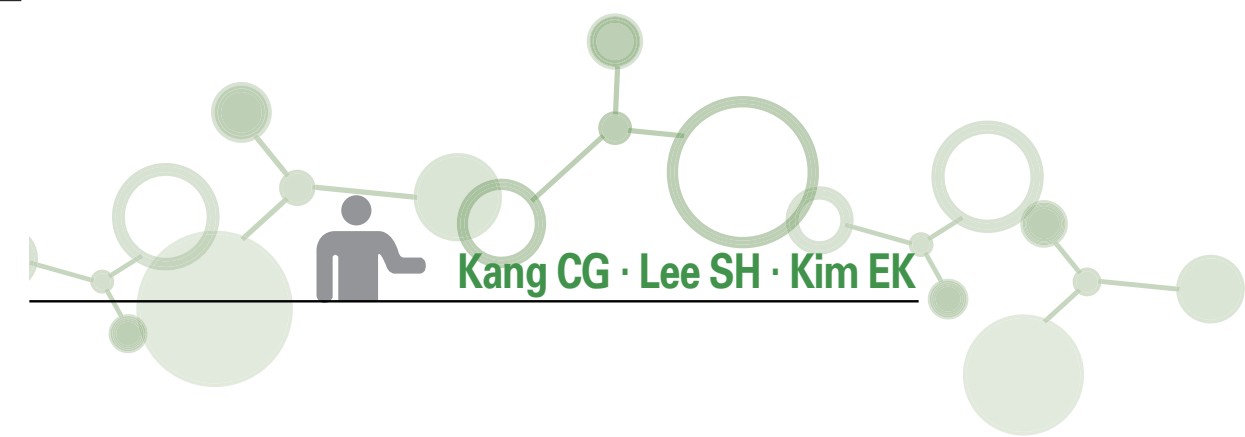
Keywords : Endocrine disruption; Abnormal development; Reproductive dysfunction; Cancer; Risk assessment

핵심용어: 내분비계장애; 비정상발달; 생식기능장애; 암; 위험도평가

서론

환경 및 일상생활에서 접하게 되는 천연 또는 합성 화학 물질 중에는 스테로이드 호르몬과 유사한 작용을 나타내며 생체 내에서 합성되는 호르몬과 비교하여 쉽게 분해되지 않고 안정화되어 체내에 축적됨으로써 내분비계 이상

을 일으키는 것들이 있다. 이와 같이 내분비계의 이상을 초래하는 물질을 총칭하여 내분비계장애물질(endocrine disruptors)이라 명명한다. 최근 사회적인 문제로 대두되고 있는 내분비계장애물질은 내분비계의 정상적인 기능을 방해하는 화학물질로서 환경 중으로 배출된 화학물질이 호르몬과 같은 작용을 한다하여 ‘환경호르몬’이라 부르기도 한



다. 이들 내분비계장애물질은 생태계 및 인간의 생식기능 저하, 기형, 성장장애, 암 등을 유발하는 물질로 추정되고 있으며 생태계 및 인간의 내분비계에 영향을 미쳐 전 세계적으로 생물종에 위협이 될 수 있다는 경각심으로 인하여 오존층 파괴, 지구온난화 문제와 함께 세계 3대 환경문제로 등장하였다. 그에 따라 이미 선진국을 비롯한 세계 여러 나라에서는 이에 대한 각종 대책회의 및 많은 관련연구가 진행되고 있다(1). 이러한 내분비 장애 물질들은 그 하나로 독성을 나타내기에는 미약할 수 있더라도 환경 속에서 다른 물질들과 함께 생체에 노출되었을 때 인체에 미치는 영향 그리고 체내에 만성으로 축적시의 영향을 고려하여 내분비계 장애물질을 평가해야 한다. 국내에서도 1998년 초 컵라면 및 젓병 등에서 비스페놀 A가 검출되었고 1999년 벨기에산 축산물에서 다이옥신이 기준치 이상 검출되어 수입금지 조치된 바 있어 환경호르몬에 대한 사회적 관심이 고조되고 있다. 이러한 내분비계장애물질의 종류와 이들이 생태계 및 인간에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

내분비계 장애물질의 종류

현재 내분비계 장애를 일으킬 수 있다고 추정되는 물질로는 각종 산업용 화학물질(원료물질), 살충제 및 제초제 등의 농약류, 유기 중금속류, 소각장의 다이옥신류 외에도 식물에 존재하는 에스트로젠 류(phytoestrogen), 합성 에스트로젠으로 디에틸stil베스트롤(DES) 그리고 폴리염화비페닐(PCBs), 비스페놀 A 등이 있다. 내분비계 장애와 관련한 연구 결과 및 그 사례가 보고된 대표적 물질로는 식품이나 음료수 캔의 코팅물질 등에 사용되는 비스페놀 A와 과거에 말라리아 모기 박멸에 사용되었던 살충제 농약인 DDT, 변압기절연유로 사용되었으나 현재 사용이 금지된 PCB, 소각장에 주로 발생하는 다이옥신류, 합성세제 원료인 알킬페놀, 플라스틱 가소제로 이용되는 프탈레이트 에스테르 및 그 밖에 스테로이드의 성분인 스테렌다량체 등이 내분비계장애물질로 의심을 받고 있다. 현재 세계생태보전기금(World Wildlife Fund, WWF) 목록에는 67종의 화학물질이 등재되어 있으며 일본 후생성에서는 산업용 화학물질, 의약품, 식품

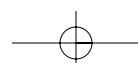
첨가물 등 140여종의 물질을 내분비계장애물질로 분류하고 있다. 이 중 대표적인 내분비계장애물질은 다음과 같다.

1. 다이옥신(Dioxin)

다이옥신은 할로젠화 유기물질들을 대표하여 일반적으로 사용되고 있는 이름이며 이들은 지금까지 알려진 독성물질 중에 가장 독성이 강한 종류에 속하고 그 중에서도 TCDD가 가장 독성이 높다(2). 최근에 밝혀진 폴리브롬다이페닐 에테르같은 물질은 브롬화 난연제에 불순물로 포함되어 있으며 소각시에 다량의 독성 다이옥신을 방출하는 종류이다. 이러한 다이옥신은 유기물질이 염소(chlorine)의 존재 하에서 연소될 때에 비록 소량이지만 생성될 수 있다. 주로는 화학공장, 특히 제초제 공장 등에서 다량 배출되고 그 외에도 석탄연료시설, 금속제련소, 디젤트럭, 쓰레기소각장 등이 주요 배출원이 되고 있어서 세계 여러 나라는 각 국가별로 이와 같은 다이옥신 배출을 특별히 관리하여 규제하고 있다. 한편 유아의 경우 모유수유를 하는 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 허용량의 몇배에 이르는 다이옥신이 체내에 축적이 될 수 있지만 WHO에서는 다른 이점 등을 고려하여 아직까지는 모유수유를 권장하고 있는 상황이다.

2. 디디티(DDT)

DDT는 1930년대 폰 헤르만 뮐러에 의해 살충제로서 개발이 되었다. 그는 DDT가 파리를 순식간에 죽이고 곤충의 신경계를 파괴시키는 것을 발견하였다. 이것은 벼룩, 모기, 티푸스, 페스트, 말라리아 등 치사율이 높은 질병을 효율적으로 구제할 수 있어 제2차 세계대전 동안 많은 양이 사용되게 되었다(3). DDT는 처음에는 현대 과학의 기적으로 받아들여졌으며 제2차 세계대전 후에도 해충 박멸을 위해 엄청난 양이 사용되었고, 그 결과 전 세계 식량생산량의 대폭적 증가와 곤충매개 전염병을 퇴치시킨 일등공신이 되었다. 하지만 1962년 레이첼 카슨의 저서 ‘침묵의 봄(Silent spring)’이 선풍적인 인기를 끌면서 DDT의 유해성에 대한 연구가 시작되었다. 매, 펠리컨, 연어, 농어 등 최상위 포식자를 포함한 여러 야생동물이 멸종 또는 많은 수가 사라지게 되었고 그들의 체지방에는 상당량의 DDT가 축적되어



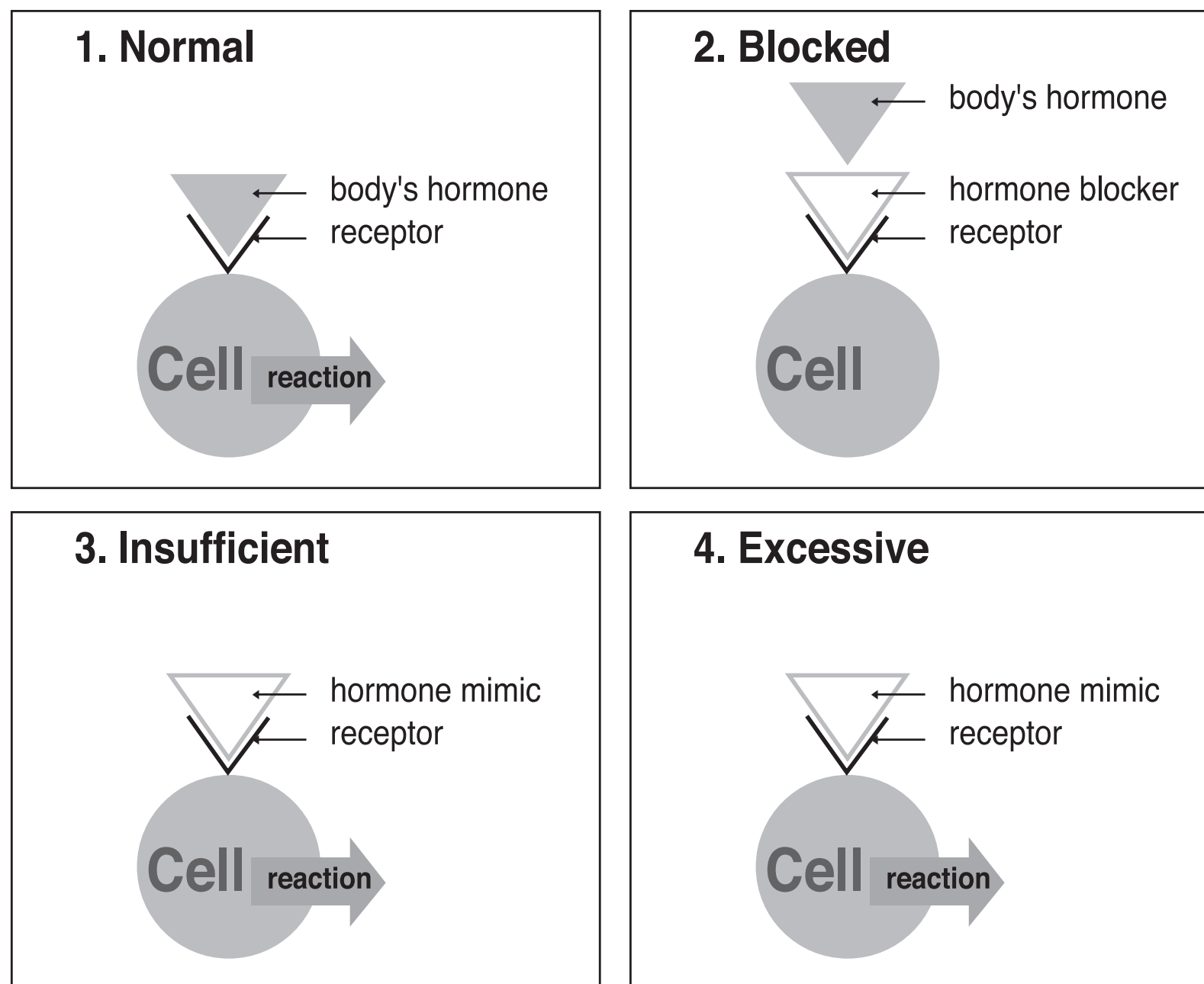


Figure 1. General mechanism of receptor-mediated actions of endocrine disruptors.

1. Normal: body's hormone binds to its receptor and elicits normal hormonal action
2. Blocked: endocrine disruptor binds to hormone receptor, blocking hormone-receptor binding and its action
3. Insufficient: endocrine disruptor binds to hormone receptor, mimicking normal hormonal action insufficiently
4. Excessive: endocrine disruptor binds to hormone receptor, mimicking normal hormonal action excessively

있음이 밝혀졌다. 그리고 많은 DDT 관련 논문들은 DDT가 종양 발생 및 생식 이상과 관련 있음을 보고하였다(4). 그리고 괴링 레포스에 의해 DDT가 먹이사슬을 통하여 축적되어 우유, 지방, 뇌조직 등에서 검출되는 생체내 농축기작을 발견하면서 DDT 사용이 금지되기 시작하였다. 더욱 놀라운 사실은 DDT의 생물학적 반감기가 100년에 이른다는 것이 알려진 것이다(5). 현재 거의 대부분의 국가에서는 DDT 사용이 금지되어 있지만 제3세계, 즉 일부 개발도상국에서는 아직까지도 효과적인 해충구제 방법으로 사용되어지고 있다.

3. 디에틸stil베스트롤(DES)

최초의 합성호르몬으로서 폐경기에 겪는 에스트로겐 부족에 대처하여 갱년기 증상의 완화를 목적으로 처방되었고 경구피임약, 발모촉진제 성장촉진제, 남성정력 향상을 위한

성약품 등으로 애용되었다. 또한 가축에서 수태안정제나 사료 첨가물로서 사용하면 일일 증체량의 증가와 먹이섭취량 증가에 따른 사료 효율 증가를 목표로 사용되었다(6). 그리고 임신에 따른 신체부전이 있을 경우 에스트로겐 농도 저하가 있을 수 있으며 그 경우 프로게스테론의 농도 저하가 촉발될 수 있음이 밝혀져 임신시 호르몬의 부조화를 정상으로 회복시켜서 낙태, 조산, 자간전증 사산 등의 합병증을 예방하는데 DES는 탁월한 효능을 거두었다(7, 8). 하지만 이러한 DES가 사용된 지 14년 후 10대의 소녀들에서 극히 희귀한 질병인 투명세포암종(Clara cell carcinoma)이라고 불리는 일종의 선암종이 나타나기 시작되었다. 이것을 치료하기 위해 이 소녀들은 자궁 절제술을 받아야 했으며 일부는 몇 개월 후 사망하기도 했다. 이 인과관계

를 찾던중 이 소녀들의 어머니가 임신 중 DES를 복용한 사실이 드러나게 되었다(9, 10). 이와 같이 DES에 노출되었던 여성에서는 자궁, 질 그리고 나팔관의 장애가 발생하고 변형되어서 임신이 불가능했으며 자궁경부나 자궁의 발육부진, 자궁경부와 연결되어 있는 T자형 자궁으로의 발육이 불완전한 경우도 발생하고 암 발생률이 상당히 높아졌으며 이 경우에 치료를 받더라도 20%는 재발되었다. 이 문제는 여성에게만 국한되지 않았다. 남자아이가 임신 중 모체의 자궁 안에서 DES에 노출되면 생식 기관의 이상 발생 확률이 유의적으로 높아졌다. 특히 낭종, 왜소 고환, 고환암, 정자수 감소, 요도 왜소증, 왜소 음경 등이 발생하였다(11).

4. 디히드로에피안드로스테론(DHEA)

DHEA는 플라스틱을 부드럽게 만드는 가소제의 일종으

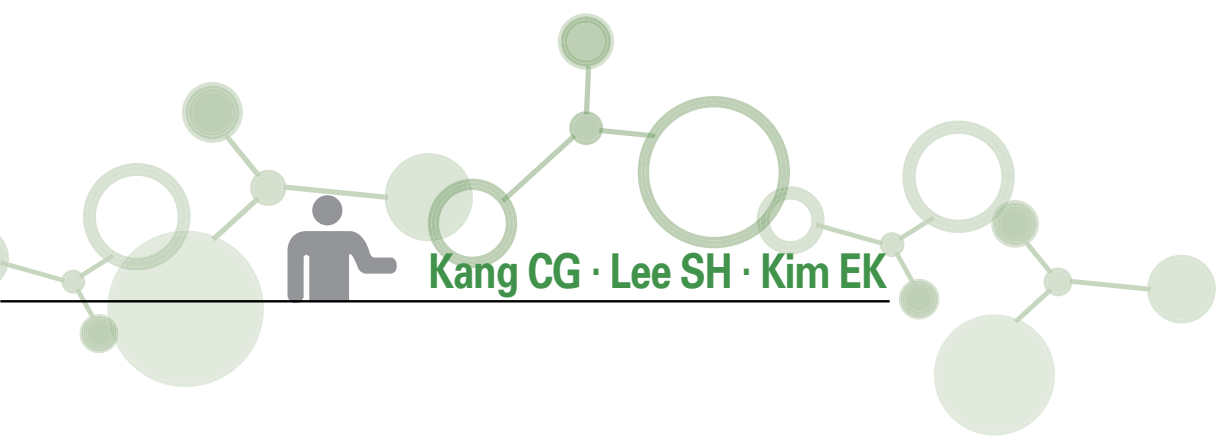


Table 1. Endocrine disruptors having different mode of actions

| Stages of hormonal action | Endocrine disruptors |
|--|---|
| 1. Hormone synthesis | Styrene Dimer and Trimer |
| 2. Hormone release | |
| 3. Hormone transport to target tissue | |
| 4. Hormone–receptor recognition, binding and receptor activation | • Mimics: DES, PCB, 4–Nonylphenol, Bisphenol A, Phthalate ester etc. • Blocked: DDE, vinclozolin |
| 5. Modulation of gene expression and cell proliferation at DNA level | • Trigger: Dioxins, Organotin (TBT, TPT) |

로 우리나라 환경부에서 내분비계장애물질로 분류하고 있으며 세계 야생생물보호 기금(WWF), 일본 후생성 등도 환경호르몬물질로 분류해 관리하고 있는 물질이다. 이는 흔히 시중 음식점이나 할인매장 등에서 쓰이는 업소용 식품포장 랩 대부분에서 검출될 수 있는 환경 호르몬이다. 특히 중국 집 등에서 탕수육, 자장면 등을 시켜먹을 경우 뜨거운 음식이 랩에 직접 닿은 상태로 배달되는 경우가 많기 때문에 환경호르몬의 용출 위험이 있다.

5. 비스페놀 A (Bisphenol A)

1891년 러시아 화학자 디아닌(A. P. Dianin)에 의해 처음 합성되었다. 1930년대에는 합성 에스트로젠으로 사용하는 데 대한 연구가 진행되었으나 실제로 사용되지는 않았다. 현재에는 폴리카보네이트나 에폭시수지같은 플라스틱 제조의 원료로 사용한다. 폴리카보네이트는 투명하게 만들 수 있기 때문에 CD의 재료나 음식 용기로 사용되며 젓병에도 이용된다. 에폭시수지는 치과에서 사용하는 수지(resin)나 음료수 캔을 코팅하는 것에 이용된다. 강력한 세제를 사용하거나 산성 또는 고온의 액체 속에 비스페놀 A로 만들어진 플라스틱을 넣으면 적은 양이 녹아 나올 수 있다. 이렇게 해서 나온 비스페놀 A는 에스트로젠과 비슷한 작용을 한다. 비스페놀 A(BPA)는 화학적으로 phenol ring 구조를 가지고 있음으로써 에스트로젠 수용체에 대한 친화도가 나타나는 것으로 알려져 있다. 산업화가 가속화됨에 따라 BPA의 사용량은 전 세계적으로 증가하는 추세이며 국내의 경우도 꾸준히 증가하여 환경부 통계자료에 따르면 2002년도 국내 사용량

은 192,024톤으로 보고되었다.

6. 폴리염화비페닐(PCBs)

PCBs가 처음 개발된 것은 19세기 후반이었다. 이 무색무취의 점성 액체는 매우 평범해 보였지만 화학 안정성, 상당한 내열성, 낮은 인화성, 높은 전기저항 등의 특징들이 재발견되면서 엄청나게 많은 양이 사용되기 시작하였다. 그 용도는 다양해서 방

화제, 가소제, 시멘트 첨가제, 인쇄잉크에서 차량 브레이크 오일에 이르기까지 광범위하게 사용되었고 1980년 미국 내 모든 전기제품의 40% 이상에 PCBs가 사용되었다. 이 PCBs의 환경적 위해성이 알려지게 된 것은 DDT의 검출을 위해 어류의 체지방을 분석하던 중 우연히 발견되었다(12). 이후 1944년에 수집된 시료와 침엽수 잎, 그리고 사람의 머리카락에서까지 PCBs가 검출되었고 피부를 통해 직접, 호흡이나 음식물 특히 어류를 통해 인체에 축적될 수 있다는 것이 밝혀졌으며 DDT와 똑같이 광범한 확산력을 가진 오염물질임이 곧 알려졌다. 북아메리카 송골매에서 1,980ppm, 스웨덴의 흰꼬리수리는 17,000ppm에 이르렀으며 북극의 빙하에서조차 발견되었다(13). PCBs는 간의 효소작용을 증진시키고 이에 따라 성호르몬대사가 영향을 받게 되어 에스트로젠 분해가 촉진되었다. 이로 말미암아 생물은 결국 불임이 되고 성호르몬의 비율이 달라지게 되었다. 북미의 흰머리독수리 등 수종의 맹금류가 급속히 감소한 것은 살충제와 연계된 PCBs의 영향이라고 알려졌다(7). 또한 사람에서는 임신한 산모의 태반을 넘어 PCBs가 수송되어 태아에서 축적이 되고, 또한 모유를 통하여 또다시 축적이 일어난다. 이 경우에 모유에서 PCBs함유량은 상당히 높게 검출되었고 동물실험 결과에서는 PCBs의 발암성이 밝혀진 바가 있다(14, 15).

내분비계 장애물질의 작용기전

생체호르몬이 체내에서 작용하기 위해서는 합성, 방출,

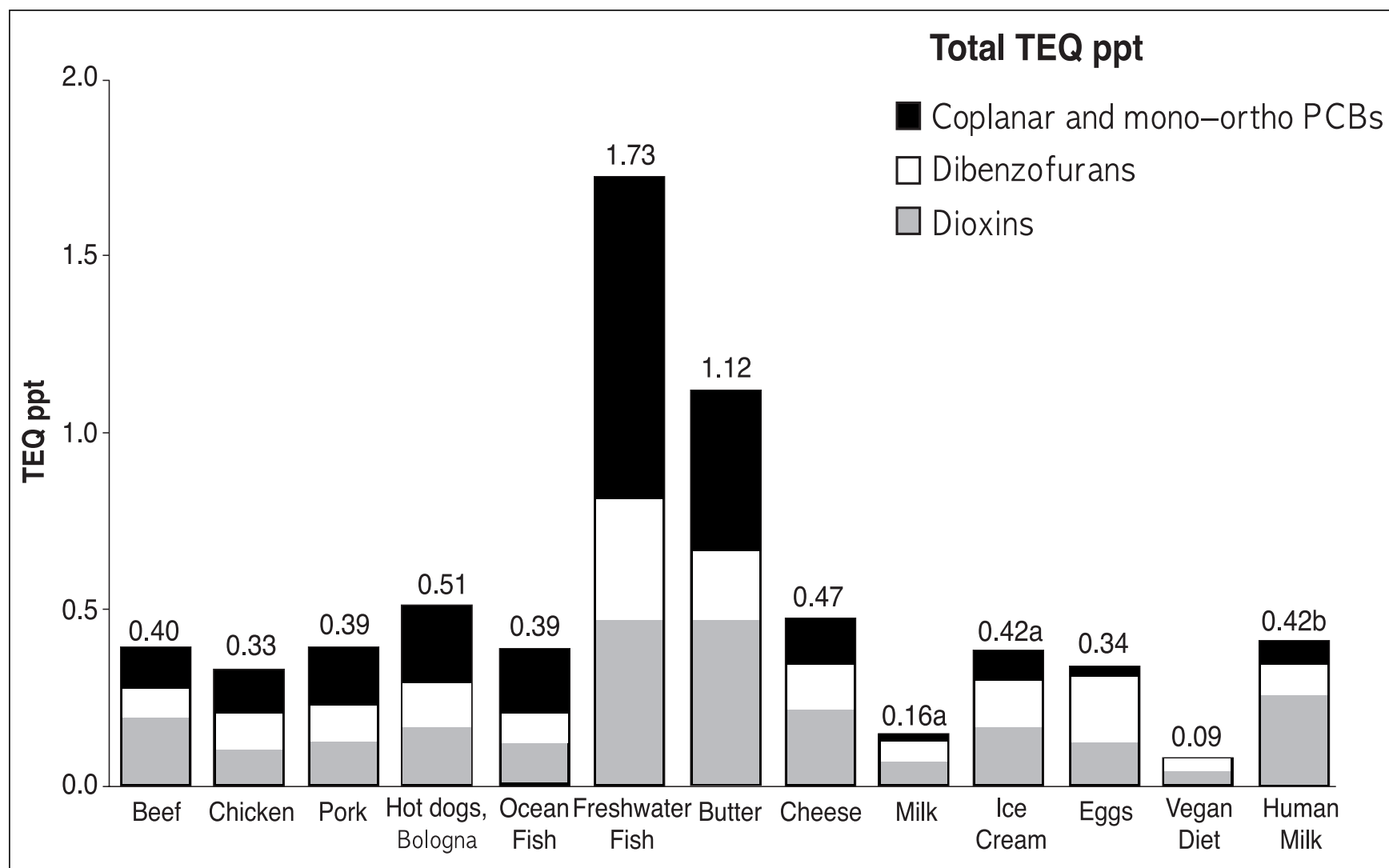


Figure 2. Dioxin, dibenzofuran, and PCB TEQs in collected foods, pg/g (ppt) wet weight (16).

표적 장기나 세포로의 이동, 수용체 결합, 신호전달, 유전자 발현에의 작용 등 일련의 과정을 거쳐 이루어진다. 환경 중에 존재하다가 우리의 몸으로 들어온 내분비계장애물질은 이러한 생체호르몬에 의한 생리 과정의 어느 단계를 저해 또는 교란함으로써 장애를 나타낼 수 있다. 현재 내분비계 장애물질의 작용기전을 밝혀내기 위한 연구가 미국, 일본, 유럽 등 각국에서 수행되고 있는데 지금까지 알려진 수용체 결합과정에서의 내분비계장애물질의 작용은 호르몬 유사(mimics), 호르몬 봉쇄(blocking), 촉발(trigger) 작용 등으로 구분할 수 있다(Figure 1).

호르몬 유사작용이란 호르몬 수용체와 결합하여 내분비계장애물질이 마치 정상호르몬과 유사한 작용을 하는 것으로서 대표적인 예가 합성 에스트로젠인 디에틸스틸베스트롤(DES)이다. 이러한 유사물질은 정상호르몬보다 강하거나 약한 신호를 전달함으로써 내분비계의 교란 작용을 유발할 수 있다. 호르몬 봉쇄작용이란 호르몬 수용체 결합부위를 봉쇄함으로써 정상호르몬이 수용체에 접근하는 것을 막아 내분비계가 기능을 발휘하지 못하도록 하는 것이다. 대표적인 예로서 DDE(DDT의 분해산물)의 경우 정소의 안드로젠 호르몬의 기능을 봉쇄하는 것으로 보고되고 있다. 촉발작용은 내분비계장애물질이 수용체와 반응함으로써 정상

적인 호르몬작용에서는 나타나지 않는 생체 내에 해로운 영동한 대사작용을 유발하는 것이다. 이러한 영향으로는 암과 같은 비정상적 생장, 대사작용의 이상, 또는 불필요하거나 해로운 물질의 합성 등을 들 수 있다. 다이옥신 또는 다이옥신 유사물질들은 이와 같은 작용기전으로 영향을 나타낼 수 있는 것으로 보고되고 있다. 작용기작에 따른 내분비계장애물질의 분류는 Table 1과 같다.

식품 중의 내분비계 장애물질

식품 중의 내분비계장애물질은 우리가 사용하는 동물용 의약품, 식용 가축에 사용되는 성장 촉진제, 식물 등에 사용되는 농약, 인간의 편의를 위해 만들어진 각종 생활용품 등의 잘못된 사용법으로 인하여 유발되는 경우이다. 이러한 사례들을 살펴보면 다음과 같다. 먼저 유럽 국가들에서는 오래 전부터 가축성장촉진을 위한 불법 호르몬제의 사용이 성행하여 식육 중에 잔류되는 문제를 일으키고 있다. 이런 약물은 공식적으로 사용이 허가되어 있지 않은 것으로 휴약기간 등 안전사용기준이 없어 축산물에 잔류 가능성이 매우 높다. 이렇게 사용되는 대표적인 불법사용 호르몬제로는 디에틸스틸베스트롤(DES), 트렌볼론아세테이트 등이 있다. 또한 농약 중에 유기염소계 농약은 반감기가 매우 길어서 토양에 오염되었을 경우 물을 통한 생선의 오염이 생길 수 있고, 한편 식물로 전이된 경우에는 이를 섭취한 가축 체내의 지방조직에 축적될 수 있다. 호주에서 유기염소계 살충제인 엔도설판(endosulfan)이 목초에 오염되어 이를 급여한 비육우의 근육에서 잔류가 확인된 바 있으며, 이러한 식육이 1998년 우리나라에 수입된 쇠고기에서도 검출되어 20여 톤이 불합격 폐기된 바 있다. 또 다른 환경유래 오염물질

로는 다이옥신, PCBs, 중금속(비소, 납, 카드뮴 등)이 잘 알려져 있다. 이러한 물질은 환경오염 지역의 토양, 음수, 대기 및 오염사료 등에 의해서 가축에 잔류될 수 있다. 1999년 벨기에산 돼지고기에서 다이옥신이 검출되어 1,710톤이 반송 조치된 사건은 좋은 예라 할 수 있다. 이 사건은 사료 생산과정에서 부주의로 공업용 기름이 사료에 누출되어 오염된 사료를 급여한 가축에서 다이옥신이 잔류되어 일어난 것이다. 이러한 다이옥

신은 지용성이 높아 지방조직 등에 축적이 용이하고 그에 따라 먹이사슬을 통한 농축이 잘 일어난다. 사람의 다이옥신 오염은 그 상당량이 섭취하는 음식물에서 유래되며 특히 고기, 유제품, 생선 등이 대표적인 예이다(Figure 2, 3)(16).

이와 같이 최근 문제가 되고 있는 내분비계장애물질에는 광범위한 합성화학물질과 의약품 및 일부 천연물질들이 포함되어 있으며, 이러한 물질들은 생체 내의 섬세한 호르몬계에 영향을 주기 때문에 극미량으로도 생식 기능에 영향을 가져올 수 있고, 또 차세대에 영향이 발현될 수 있다는 특징이 있다. 또한 유기 염소계 살충제나 다이옥신, PCBs같이 잔류성이 큰 물질인 경우 먹이사슬을 통해 동물이나 사람의 체내에 축적되어 생식 기능의 저하와 기형 등을 유발할 것으로 추정되고 있다.

생태계와 인간에의 영향

1. 생태계에 대한 영향

생태계의 내분비계장애물질에 의한 오염의 보고는 파충류, 어류, 조류, 그리고 포유류 등 매우 광범위하다. 그러나

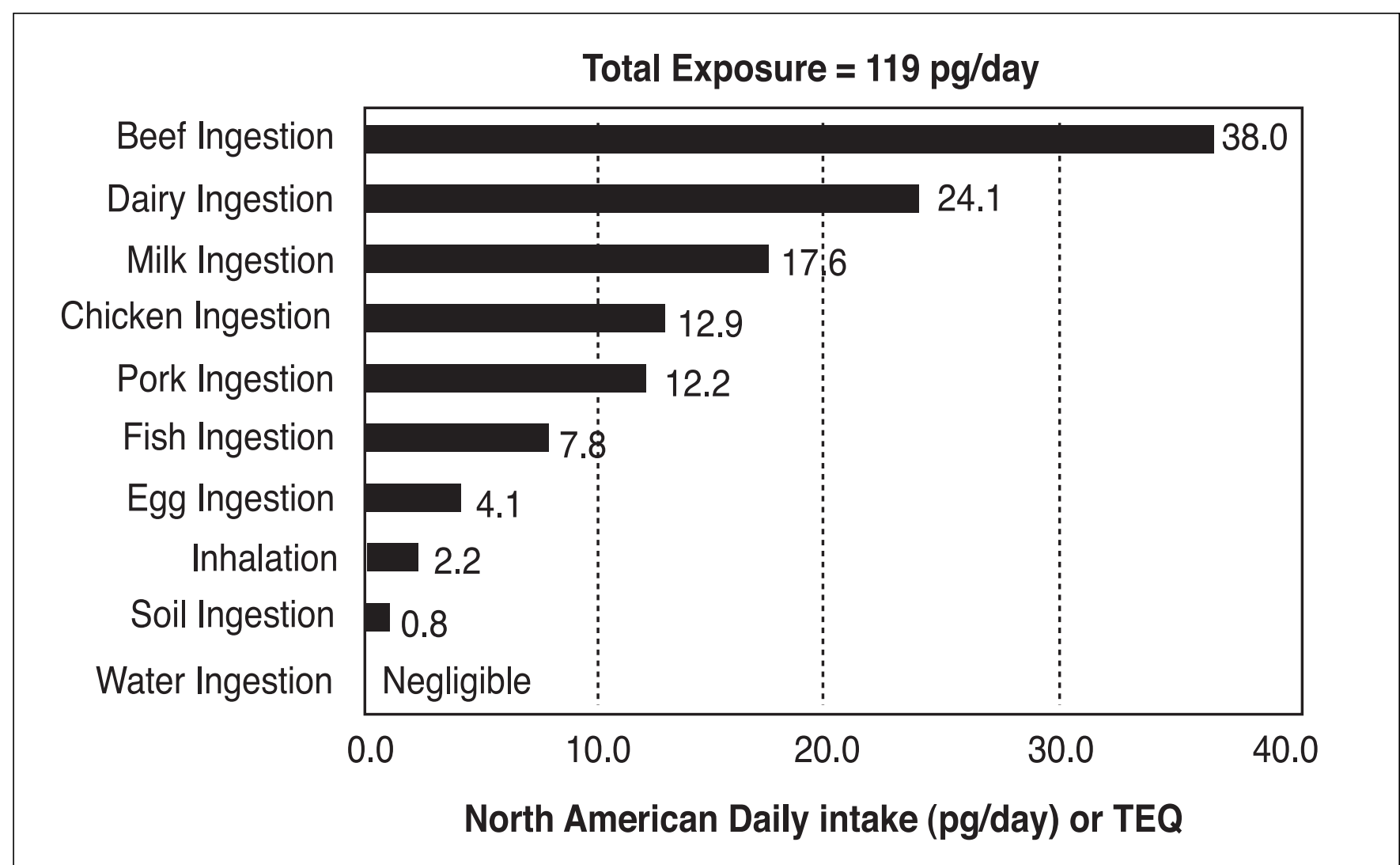


Figure 3. Background TEQ exposures for North America by pathway. TEQ (Toxic Equivalence Factor). TEQs, are used to report the toxicity-weighted masses of mixtures of dioxins. Dioxin compounds are given equal or lower Toxicity Equivalence Factors (TEFs), with each number roughly proportional to its toxicity relative to that of 2,3,7,8-TCDD whose TEF=1. Developed by the World Health Organization (17).

내분비계장애물질의 인간에 대한 영향 및 그러한 영향을 나타낼 수 있는 양에 대해서는 정확히 밝혀져 있지 않으며 그 여부에 대해서도 아직까지 논란이 많은 실정이다. 하지만 이러한 내분비계장애물질의 위해성은 생태계에서의 몇 가지 실례들을 보면서 추정해 볼 수 있겠다(Figure 4).

1980년 미국 플로리다주 아포프카 호수에서는 악어의 성기가 정상에 비해 3분의 1 크기로 작아지고 개체수가 절반으로 줄어든 것이 확인되었다. 양서류는 전 세계적으로 빠른 속도로 감소하는 집단으로서 이에 따른 생식 및 발생에 대한 관심이 집중되고 있다. 개구리 등을 이용한 연구에서 생식 및 발생시에 다이옥신류나 중금속 등의 유해물질에 노출될 경우에 부화율 감소 및 기형 증가가 현저히 증가하는 것이 발견되었다. 1998년 일본의 중화학 공장지대를 관통해 도쿄(東京)만으로 흐르는 다마(多摩)강에서는 생식기 이상을 보이는 수컷 잉어가 관찰되었다. 정상적인 수컷 잉어의 정소에 비하여 이 강에서 표본 채집한 잉어는 10마리 중 3마리 꼴로 정소의 크기가 매우 작고 색깔도 정상인 흰색이 아닌 다갈색으로 변해 있었다. 한편 포유류에 영향을 나타내는 물질들은 인간에게 바로 영향을 줄 수 있다는 점에서

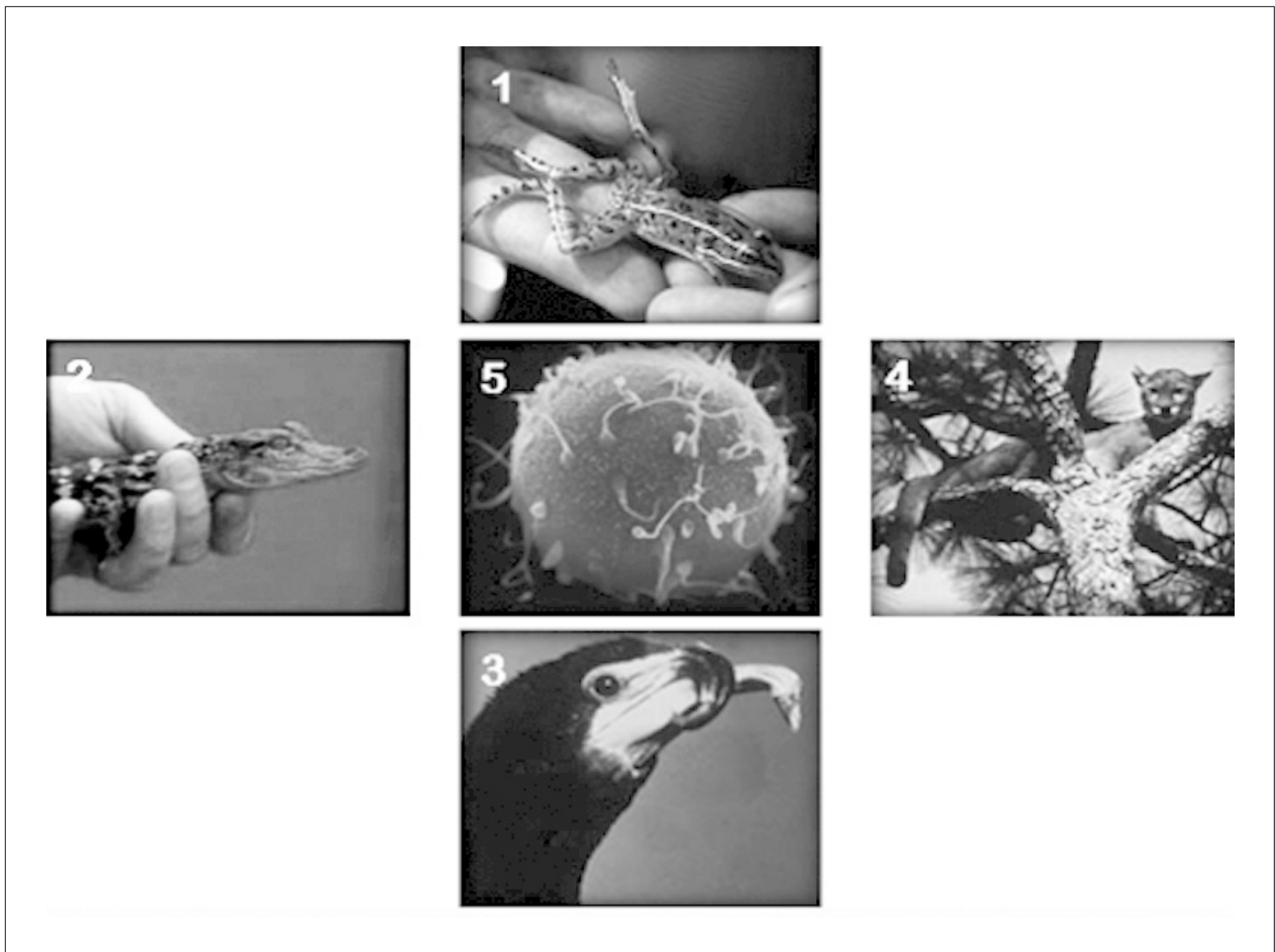


Figure 4. Wildlife species affected by endocrine disruptors.

1. "Freaky Frogs", Frogs with various kinds of deformities have been found in many U.S. states and Canadian provinces from 1995. The top candidates are mammade pesticides, but not clear yet. The research is still ongoing.
2. "Teeny Weenies", Male alligator in Florida's lake Apopka has 25% smaller penis size than in normal males, due to the severe chemical spill of DDT and dicofol into the lake.
3. "Drastic Deformities", Cormorants in the Great Lakes have had nineteen types of deformities, due to the dioxin-like PCB contamination of the lake.
4. "Infertile Felines", Florida's panthers have reproductive problems of low sperm counts, abnormal sperm, undescended testicles, thereby becoming endangered species, due to dioxin, DDT, PCBs etc.
5. "Humans at Risk?", Are environmental pollutants the real culprit in declines in male fertility and increases in breast cancer? (18)

포유류에서의 내분비교란 현상의 발견은 매우 우려되는 일 이 아닐 수 없다. 발트해 연안의 바다표범을 조사한 결과 PCBs가 바다표범 생식선의 스테로이드 합성에 장애를 줄 뿐 아니라 갑상선 기능의 저하를 일으킨다는 것이 밝혀졌다. 북극의 백곰에 있어서는 오염된 물고기나 바다표범을 잡아먹고 생식기에 이상이 생긴 가성반음양(pseudohermaphroditism) 백곰이 보고된 바가 있다. 이와 같이 환경

중의 내분비계장애물질들은 야생생물의 생식과 발생에 심각한 영향을 미칠 수 있으며, 현재까지 수정률 감소, 개체수 감소, 수컷의 생식기관의 암컷화, 갑상선기능이상, 면역계 이상 등이 보고되고 있다. 이와 더불어 실험동물을 이용한 내분비계장애물질의 위해성 실험은 이루어질 수 없이 많이 보고되고 있으며 본 의학강좌에서는 이에 대해서 별도로 언급을 하지 않았다.

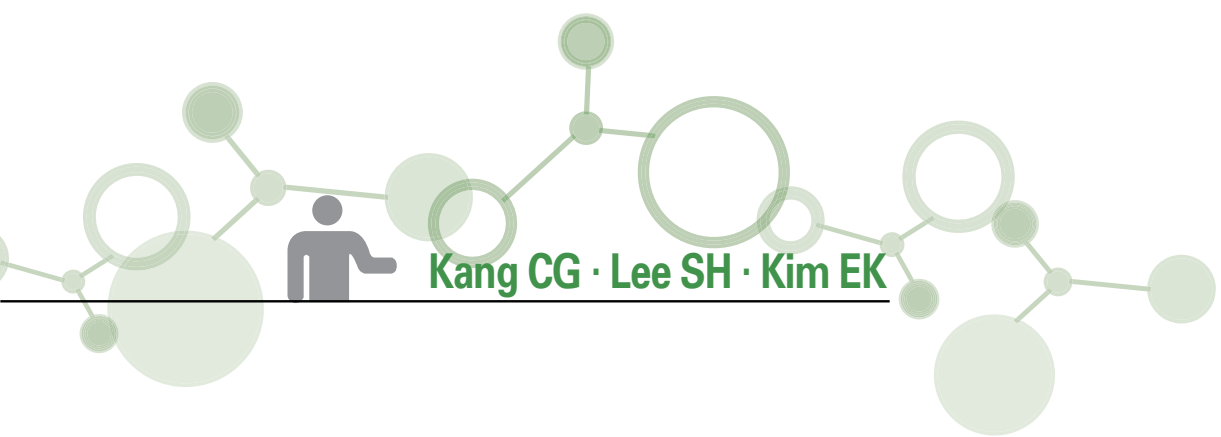


Table 2. Comparison of β - BHC, p,p'-DDT, p,p'-DDE concentrations in human adipose tissue (Unit: $\mu\text{g/kg}$ lipid weight basis)

| Nation | Survey | β - BHC | p,p'-DDT | p,p'-DDE | Researcher |
|---------|-----------|------------------|----------|--------------------|----------------------------|
| Canada | 1991~1992 | 40 | | 765 | Dewailly et al., 1994 |
| Italy | 1989 | 213 | 64 | 395 | Gallelli et al., 1995 |
| Iran | 1991~1992 | 728 | 190 | 2,450 | Burgaz et al., 1995 |
| Spain | 1991 | 1,530 | 400 | 3,930 | Gomez-Catalan et al., 1995 |
| USA | 1994~1996 | 37 | 28 | 913 | Stellman et al., 1995 |
| Vietnam | 1991 | 30 ^a | | 4,900 ^b | Nakamura et al., 1994 |
| Mexico | 1997~1998 | 143 | 1,224 | 4,355 | Waliszewski et al., 1999 |
| Korea | 1994~1995 | 190 ^a | | 1,100 ^b | Kang et al., 1997 |
| Korea | 2000 | 23 | 27 | 153 | Yoo et al., 2000 |

a : α - BHC+ β - BHC+ γ - BHC, b : p,p'-DDE+p,p'-DDT+p,p'-DDD

2. 사람에게 대한 영향

내분비계장애물질에 의한 생식기 장애로서 사람이나 야생동물에 있어서 요도밀열립증(hypospadias), 잠복고환증(cryptorchidism), 가성반음양(pseudohermaphroditism) 등의 생식기 발육이상을 유발하며 내분비계 영향을 받는 고환, 전립선 및 유방암의 증가의 중요한 원인으로 추정되고 있다(19, 20). 또한 사람이 다이옥신에 노출되었을 때에는 염소여드름(chloracne)이라고 하는 심각한 형태의 지속여드름(persistent acne)를 유발할 수 있다고 한다. 그 외에도 어린아이 치아에서의 사기질(enamel) 형성 장애(21, 22), 중추 및 말초 신경의 장애, 선천적 결손증, 갑상선 장애, 면역기능장애, 자궁내막증, 당뇨병, 등의 다양한 질환을 일으킬 수 있다는 보고가 있다(23).

근래에 한국인 장기조직 중 유기염소제류 농약의 분포에 관한 조사자료를 보면 국립과학수사연구소 유영찬 박사팀은 한국인 남녀의 사후 조직에서 혈액, 뇌, 지방조직, 신장 피질, 간장 등에 유기염소제 농약이 고르게 분포하고 있었으며 외국의 자료와 비교할 때 함량은 낮았고 장기 조직 내 함량과 연령, 남녀간, 거주지역과의 상관관계가 없음을 발표한 바가 있다(Table 2)(24, 25).

최근의 보도나 연구 결과를 살펴보면 우리나라에서 발생했던 환경호르몬 사건인 ‘솔벤트 중독사건’은 국제적으로도 유명하다. 이 사건은 몇 년 전 경남 양산 LG전자 부품공장에서 2-브로모프로판을 솔벤트로 사용하였던 노동자들에게서 환경호르몬의 영향이 나타나 사회문제로 부각된 적

이 있다. 조사대상자 중 17명의 여성은 난소 기능이 저하되어 이들 중 다수가 영구적 불임상태에 처하게 되었으며 남성들은 정자생성 기능이 저하되는 증세를 보였는데 이러한 솔벤트는 아직까지는 전 세계적으로 발표된 환경호르몬 추정물질 중에는 포함되어 있지 않으나 생식독성 유발물질로 의심받고 있다. 또 최근 국립독성연구원의 발표자료에 따르면 “한국 남성의 정자수와 비뇨기계 질환 관련 연구”를 통하여 환경에 따라 영향을 미칠 수 있는 비뇨 생식기계 중 정자 수, 운동성 등에 대한 조사연구를 실시한 바 있다(26). 건강한 한국 성인남성에 대한 연구에서 최근 5년간 정자 운동성의 현저한 감소를 관찰하였는데 이것은 선진국의 연구에서 남성 정액소견의 이상이 내분비계장애물질과 연관이 있다는 보고와 같은 시사점을 보여주는 바다(27). 또한 우리가 사용하는 샴푸, 헤어젤(hair gel), 바디로션(body lotion), 비누 등의 제품에 흔히 포함되어 있는 라벤더향(lavender)이나 차나무기름(tea tree oil) 성분이 남자아이에서 사춘기 전여성형유방증(prepubertal gynecomastia)을 유발할 수 있다는 최근의 보고는 이러한 내분비계장애물질이 우리가 알지 못하는 사이에 얼마나 광범위하게 생활주변에 들어와 있는지를 생각하게 해준다(28).

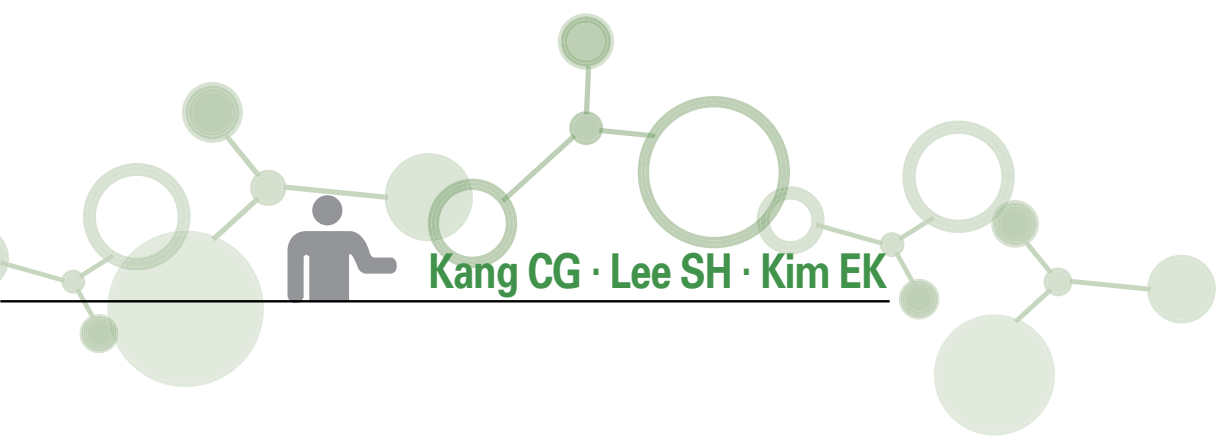
결론

내분비계장애물질은 한번 환경에 배출되면 잘 분해되지 않으며 오히려 생태계 먹이사슬을 통하여 생물학적인 축적

(bioaccumulation)과 농축(bioconcentration) 과정을 거치면서 생태계의 변형을 유발하고 그와 동시에 인간에게 어떤 형태로든 영향을 줄 수 있다. 따라서 전 세계에서는 이의 규제를 위하여 다양한 형태로 국제협약과 무역규제 등을 논의하고 있는 실정이며 예상보다 빠르게 우리의 생활과 산업 등에 영향을 끼칠 가능성이 높다. 쉽게는 향후 관련제품에 대한 세계적인 무역규제 형태로 나타날 가능성이 크다. 문제는 아직도 밝혀지지 않은 많은 내분비계장애물질들이 여전히 사용되어지고 있을 것으로 추정되고 있으며 이들에 의한 생태계의 위협은 무방비 상태에 놓여있는 상태이다. 이러한 문제를 우리나라 자체적으로만 해결하기에는 많은 비용과 시간이 필요하기 때문에 국제 협력을 통한 역할 분담과 기술의 습득 및 이전 그리고 빠르고 정확한 정보의 공유 시스템을 구축할 필요가 있다. 이를 위해서 우리나라에서도 내분비계장애물질에 대하여 단순한 환경규제를 넘어서서 인류의 생존을 위협하는 화학물질임을 인식하여 산·학·연·관이 보다 더 적극적인 협력체제를 구축하여야 하겠다. 외국에서는 내분비계장애물질(환경호르몬)에 대한 연구와 그 피해 범위의 확인을 이미 1980년대부터 활발하게 진행하고 있다. 하지만 현재 우리나라에선 아직 그 위험성에 대한 인식과 관련분야의 연구가 미진한 실정이다. 우리나라도 향후 더욱 면밀한 역학조사와 여러 의학데이터들을 수집하여 이 위험에 대하여 체계적으로 대비할 필요가 있다. 최근 들어 국내에서 늘어 나고 있는 불임 부부의 수와 유방암 발생률의 증가를 더 이상 단지 생활의 변화에 의한 결과로만 보지 말고 우리 환경을 비롯한 주변의 여러가지 생활용품들의 위해 가능성에 대한 꾸준한 관리와 대비가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak, ed. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, from the homepage of The International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2002; WHO/PCS/EDC/02.2 (http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/).
2. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. The 2005 World Health Organization Reevaluation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and Dioxin-Like Compounds. Toxicological Sciences 2006;93:223-241.
3. Pandora's box: 'Goodbye, Mrs. Ant', produced by Adam Curitis, 1959; BBC (http://www.archive.org/details/GoodbyeM1959_2/)
4. Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. Lancet 2003;361:2205-2206.
5. Sharpe RM. Reproductive biology. Another DDT connection. Nature 1995;375:538-539.
6. McMartin KE, Kennedy KA, Greenspan P, Alam SN, Greiner P, Yam J. Diethylstilbestrol: a review of its toxicity and use as a growth promotant in food-producing animals. J Environ Pathol Toxicol 1978;1:279-313.
7. Smith OW, Gabbe SG. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. 1948. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1570-1571.
8. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? Am J Obstet Gynecol 1953;66:1062-1081.
9. Direcks A, Hoen E. 'DES: The Crime Continues.' In: McDonnell K, ed. Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry. Toronto, Canada 1986:41-50.
10. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). Cancer 1970;25:745-757.
11. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia, and semen abnormalities. Journal of Urology 1979;122:36-39.
12. Jensen S. Report of a new chemical hazard. New Scientist 1966;32:612.
13. Gustafsson O, Andersson P, Axelman J, Bucheli TD, Komp P, McLachlan MS, Sobek A, Thorngren JO. Observations of the PCB distribution within and in-between ice, snow, ice-rafted debris, ice-interstitial water, and seawater in the Barents Sea marginal ice zone and the North Pole area. Sci Total Environ 2005;342:261-279.
14. Jensen AA. Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorodibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in human milk, blood and adipose tissue. Sci Total Environ 1987; 64:259-293.
15. Loganathan BG, Kannan K. Global organochlorine contamination



- tion trends: an overview. *Ambio* 1994;23:187-191.
16. Schecter A, Cramer P, Boggess K, Stanley J, Papke O, Olson J, Silver A, Schmitz M. Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2001;63:1-18.
 17. 'EPA Dioxin Reassessment' Summary 4/94-Vol. 1, p. 37(<http://www.ejnet.org/dioxin/>).
 18. 'Fooling with Nature' PBS Frontline (<http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/nature/gallery/>).
 19. Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 1995;103:1136-1143.
 20. Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, Hsieh CC, Hanberg A, Baron J, Trichopoulos D, Adami HO. Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 1995;25:463-531.
 21. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa P-L, Kovero O, Needham L, Patterson Jr. DG, Tuomisto J, Mocarelli P. Developmental Dental Aberrations After the Dioxin Accident in Seveso. *Environmental Health Perspectives* 2004;112:1313-1318.
 22. Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *Critical Review in Toxicology* 1993;23: 283-335.
 23. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson Jr. DG, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic Effects of Dioxin: New Results from Seveso and Comparison with Other Studies. *Environ Health Perspect* 2002;110:1169-1173.
 24. Park MJ, Lee SK, Yang JY, Kim KW, Lee SY, Lee WT, Chung KH, Yun YP, Yoo YC. Distribution of organochlorines and PCB congeners in Korean human tissues. *Arch Pharm Res* 2005; 28:829-838.
 25. Han SY. Study of the effects of endocrine disruptors on human health, Presentation of the results for the evaluation of endocrine disruptors, National Institute of Toxicological Research. 2000(http://www.kfda.go.kr/open_content/kfda/text/news/press_view.php?av_pg=94&service_gubun=&textfield=&keyfield=&scq=33).
 26. Han SW, Lee MS, Choi HK, Choi YD, Lee WH, Kim JH, Kim BH, Seo JT, Kim JH, Lee HY, Nho JH, Jeon HJ, Lee SY, Kim CS. Study on the relationship between Korean male sperm counts and urogenital diseases (VI). 2004 Report of the evaluation of endocrine disruptors. National Institute of Toxicological Research. Vol.6: 329-357.
 27. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, Meunier L, Selva J, Albert M, Vialard F, Bailly M, Benahmed M. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:978-984.
 28. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356:479-485.



Peer Reviewer Commentary

임 승 길 (연세의대 내분비내과)

본 논문은 최근 그 중요성이 재조명되고 있는 내분비계장애물질에 관한 총론적인 소개와 함께 향후 역학조사를 통한 데이터 수집과 이를 통한 체계적인 관리 및 예방의 필요성에 대하여 기술하고 있다. 현재 우리나라는 본 주제와 관련하여 그 간의 많은 사회적 관심에도 불구하고, 내분비교란물질들이 일상 생활용품으로 여전히 사용되고 있는 실정이어서, 내분비교란물질들이 주는 생태계의 위협에 무방비 상태라고 할 수 있다. 필자가 지적한 바와 같이 임상적으로도 국내에서 불임 및 출산율의 저하, 유방암 발생률의 증가 등도 서구화에 따른 현상으로만 볼 것이 아니라 환경의 변화에 따른, 즉 내분비계 교란물질의 증가에 의한 가능성에 대하여서도 체계적인 조사가 이루어져야 할 것으로 보인다. 따라서 본 논문은 이미 수 년 전에 사회적 이슈가 되었던 내분비장애물질의 위험성을 재조명하고, 향후 내분비계장애물질의 실태 및 관리 개선과 관련하여, 사회 및 의료계의 실천의지 및 구체적인 실행계획 수립의 필요성을 역설하기에 충분한 가치가 있는 논문으로 사료된다.