

[報 文]

다이옥신 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin)의 건강위해성에 대한 고찰

신동천^{1,2} · 안혜원² · 이종태^{1,2} · 정 용^{1,2}

¹연세대학교 의과대학 예방의학: ²환경공해연구소, 연세대학교

Adverse Health Effects from 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin Exposure: Review

Dongchun Shin^{1,2}, Heiwon Ahn², Jong-Tae Lee^{1,2} and Yong Chung^{1,2}

¹Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Yonsei University

²Institute for Environmental Research, Yonsei University

ABSTRACT

There are numerous and evidential findings that TCDD (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, or dioxin) is a potential carcinogen and general toxin in rodents. However, human risk assessment for dioxin exposure has been a topic of debate, owing in part to the large animal interspecies differences in its toxicity. We review dioxin-related reports indicating its toxicity, toxic effects in animal, and human epidemiologic findings. The intent of this paper does not provide a causal inference about chronic human diseases related to dioxin exposure. This summary would give a valuable clue for a researcher to conduct or design a further dioxin-related study.

서 론

70년대부터 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD, 다이옥신)의 독성학적 평가가 보고된 이후 최근까지의 동물실험 등에서 보이는 강력한 독성으로 인하여 매우 중요한 환경오염물질로 대두되게 되었다. 더욱이 다이옥신의 생성과 배출원이 인간 활동과 밀접한 관련이 있음이 알려지면서 이에 대한 규제와 대책마련에 관심이 집중되고 있다.

그러나 현재까지도 다이옥신 폭로로 인한 인체 건강위해성에 대하여 많은 논란이 있으며, 이에 대한 세계 각국 및 보건관련 기구에서 설정한 허용기준치에도 큰

차이를 보이고 있는 실정이다. 이러한 어려움에도 불구하고 산업활동의 부산물로 생성되는 다이옥신의 오염도는 계속하여 증가 추세에 있으며, 다이옥신의 화학적 안정성에 기인하여 환경 중에서 안정적으로 먹이사슬을 통하여 인체내에 계속하여 축적될 가능성이 높고, 또한 동물실험으로 맹독성이 입증된 것 등을 고려할 때 이 물질에 대한 감시와 관리는 더욱 중요하다고 할 수 있다.

국내의 경우 급속한 산업화 과정에서 소홀히 대하였던 환경오염에 대한 일반의 인식이 높아지며, 근래에 이르러 지방자치제와 더불어 산업 및 생활 폐기물의 처리에 따른 환경오염에 대한 일반의 우려가 초미의 관심사로 대두되게 되었다. 특히 국토의 제한된 면적

으로 인하여 쓰레기 소각이 유일한 처리 기법으로 선정되는 시점에서 소각시 발생할 수 있는 다이옥신과 같은 유해한 오염물질에 대한 적극적인 관리와 대책이 시급히 요구되는 시점이다. 따라서 본 고찰은 지금까지 각국에서 연구되었던 다이옥신의 건강위해성 평가 관련 논문들을 수집하여 작용기전 및 독성학적 영향 그리고 역학자료에서 보이는 인체 건강장애 등에 대하여 정리하여 앞으로 진행될 다이옥신 관련 연구에 기본적인 정보를 제공하는 것을 주목적으로 하였다.

다이옥신의 생리화학적 작용기전

할로겐화 방향족 탄화수소류(Halogenated aromatic hydrocarbons)들은 같은 작용기전에 의해 유사한 독성을 나타낸다고 알려져 있으며, 이들 중 다이옥신의 독성이 가장 크므로 많은 연구가 행해져 왔다.^{1,2)} 다이옥신에 의해 생기는 여러 가지 변화 중에서도 다이옥신에 의한 cytochrome P450IA1의 합성 증가는 그 작용기전이 가장 잘 알려져 있다. 즉 다이옥신은 세포질(cytoplasm)에 있는 Ah수용체와 결합을 하고 다이옥신·Ah수용체 복합체는 핵안으로 들어가 DNA와 결합하여 cytochrome P450IA1을 증가시킨다는 것이다. Cytochrome P450IA1은 다환 방향족 탄화수소류(Polycyclic aromatic hydrocarbons)의 산화반응에 관여하는 효소로 간에서 주로 발견된다.

여기에 관여하는 여러 가지 인자들과 새로이 밝혀지고 있는 사실들을 추가하여 작용기전을 좀 더 자세히 살펴보면 다음과 같다.

다이옥신은 지용성이 크므로 수동확산으로 세포막을 통과하기가 용이하며, 세포 안으로 들어간 다이옥신은 세포질에 있는 Ah수용체와 결합을 한다.

Ah수용체(Aryl Hydrocarbon receptor)는 다이옥신 수용체라고도 불리는데, 다이옥신을 포함한 할로겐화 방향족 탄화수소류와 결합하는 단백질로 수용체의 특성을 지니고 있으므로 이렇게 명명되었다.¹⁾ Ah수용체는 이외에도, 식물 중에 존재하는 지용성 천연물질과도 결합을 잘 하므로, Ah수용체의 원래 역할은 음식 중에 존재하는 이러한 천연물질들을 대사하기 위한 것이 아닌가 추측된다.³⁻⁶⁾ Ah수용체는 실험동물뿐만 아니라 사람에게도 발견되며,⁷⁻⁹⁾ 단일 형태로 존재하지 않고, 여러 가지 다른 형태로 존재한다는 것이 전기영동실험으로 밝혀졌다.

다이옥신에 대한 동일한 반응(cytochrome P450IA1의 합성 증가)을 보기 위해서 저형성이 크다고 알려진 쥐(mouse strain:DBA/2)에 투여해야 하는 다이옥신의 용량은 민감한 쥐(mouse strain: C57BL/6)보다 10배나 많았는데, 이것은 Ah수용체의 차이에 기인한다고 알려져 있다.¹⁰⁾ C57BL/6 쥐의 Ah수용체는 분자량 약 89KDa의 단백질로 basic helix-loop-helix (bHLH) domain, PAS, Arnt, Sim, Glutamin이 많은 부분은 여러 개의 domain들로 이루어져 있다.¹¹⁻¹³⁾ 여기서 bHLH구조는 DNA와 결합을 함으로써 전사를 조절하는 단백질들인 전사인자들(transcription factors)이 가지고 있는 몇 가지의 공통적인 구조들(zinc finger, helix-turn-helix, helix-loop-helix, leucine zipper 등) 중의 하나로 알려져 있다.¹¹⁾ 따라서, Ah수용체는 이제까지 가장 많이 연구가 되어 온 zinc finger구조를 가지고 있는 스테로이드 수용체와는 다른 구조의 전사인자로서 bHLH는 DNA와의 결합뿐만 아니라, Arnt와 같은 다른 단백질과의 결합에도 관여한다. 하지만 사람의 Ah수용체도 쥐와 같은 구조를 가지고 있는지는 아직 밝혀지지 않았으며, 이러한 Ah수용체의 polymorphism이 다이옥신에 대한 실험 동물 종간의 차이나, 사람 개개인의 차이에 기여하는 것은 사실이나, 기여하는 정도는 아직 명확히 규명되지 않았다. 분명한 것은 Ah수용체의 차이는 비교적 적는데 반하여, 다이옥신에 대한 반응의 차이는 매우 크므로, Ah수용체의 polymorphism뿐만 아니라, 앞으로 논의될 다른 여러 요인들도 영향을 미친다는 것이다. 이 수용체와 결합하기 위한 조건은 할로겐화 방향족 탄화수소류 중에서도 평면상의 고리구조(planar ring structure)를 갖으며, 구조의 측면에 위치한 네곳의 탄소중 세곳이상에 할로겐 원자가 결합되어 있는 화합물이어야 한다는 것이며,^{1,15,16)} 다이옥신은 이러한 이상적인 조건을 갖추고 있으므로 Ah수용체와 결합을 잘 하며, 독성 또한 크다고 알려져 왔다. 이렇게 Ah수용체와 결합할 수 있는 조건을 갖추고 있는 구조적으로 유사한 화합물들의 경우, 화합물과 Ah수용체와의 결합친화력은 화합물이 나타내는 반응정도와 상관관계가 있다고 알려져 있으나, 다이옥신·Ah수용체 복합체의 농도가 증가함에 따라 반드시 다이옥신의 독성이 비례하여 증가하는 것은 아니다.

Ah수용체는 다이옥신이 존재하지 않는 경우에는 분자량이 90KDa인 Heat shock 단백질(hsp90)과 결

합한 상태로 존재하다가 다이옥신이 Ah수용체와 결합을 하면, hsp90이 떨어져 나가게 된다.^{17,18)} 여기서 Ah수용체와 결합된 heat shock 단백질(hsp90)의 역할은 Ah수용체의 입체구조를 다이옥신과 결합할 수 있는 상태로 유지시켜 주며, 다이옥신이 결합되지 않은 Ah수용체가 DNA에 결합하는 것을 막아주는 것으로 추정된다.¹⁹⁾

다이옥신·Ah수용체 복합체가 형성되면, Arnt라는 단백질이 관여하게 되는데, 이 단백질의 역할은 다이옥신·Ah수용체 복합체를 세포질로부터 핵안으로 이동시키는 것이라고 알려졌으므로, Arnt(Ah receptor nuclear translocator)라고 명명되었다.^{20,21)} 그러나, 쥐의 간 세포(mouse hepatoma cells)에서 Arnt는 다이옥신에의 노출에 상관없이 항상 핵에 존재하였으므로 Arnt의 주 역할에 의문이 제기되었다. 사람의 Arnt 단백질은 분자량이 약 86 KDa으로 Ah수용체와 유사하게 basic helix-loop-helix(bHLH) domain, Per, Sim과 유사한 domain을 가지고 있다고 보고되었다.⁹⁾ 이러한 Arnt 단백질은 DNA나, 다이옥신과는 결합하지 않지만, 다이옥신·Ah수용체 복합체와는 결합을 하여 이질성 二量體(heterodimer)를 만들며, 이것이 비로소 DNA에 결합한다고 알려져 있다. 이때, Arnt의 bHLH domain을 제거하면 Arnt는 다이옥신·Ah수용체 복합체와 결합하지 않으므로, Arnt의 bHLH domain이 이질성 二量體형성에 관여한다는 것이 밝혀졌다.²²⁾ 따라서 Ah수용체와 Arnt는 모두 bHLH구조를 갖고 있으며, 서로 결합하여 이질성 二量體를 만드는데, 이때 helix-loop-helix(HLH)구조를 갖는 단백질이 존재하면, 이는 Ah수용체나 혹은 Arnt와는 결합을 하지만, DNA와 결합할 수 없으므로 다이옥신에 의한 효소의 합성 증가가 관찰되지 않았는데, 이때 HLH가 Ah수용체와 결합하는지 혹은 Arnt와 결합을 하는지는 밝혀져 있지 않다.

이 밖에도 protein kinase C에 의한 인산화와 phosphatase에 의한 탈인산화 반응이 관여되는데, Arnt단백질이 인산화되어야 다이옥신·Ah수용체 복합체와 이질성 二量體(heterodimer)를 형성하며,²³⁾ 다이옥신·Ah수용체 복합체가 인산화되어야 이 heterodimer가 비로소 DNA에 결합한다고 알려져 있다.^{23~25)} 하지만 Arnt는 그 존재 및 역할이 비교적 최근에 밝혀진 단백질이므로 Arnt가 다이옥신·Ah수용체 복합체와 결합하는 곳(핵인지, 세포질인지)과

Arnt는 CYPIA1외에 CYPIA2나 glutathion-S-transferase Ya의 활성화에도 관여하는지에 대하여는 아직 밝혀지지 않았다.¹⁶⁾

인산화된(다이옥신·Ah수용체)-(Arnt)二量體(heterodimer)는 cytochrome P450IA1의 생성에 관여하는 유전자 CYPIA1과 결합을 하게 된다. 유전자 CYPIA1의 5' 말단에는 이질성 二量體(heterodimer)가 결합하는 dioxin responsive enhancer(DRE)가 있으며, 천개정도의 염기쌍을 사이에 두고 promoter, 다시 100~200개의 염기쌍을 사이에 두고 전사가 시작되는 곳(transcription start site)이 있다.^{26,27)} Dioxin responsive enhancer는 5' T-GCGTG 3'가 반복되는 부분이 여섯 곳 있는데, 이질성 二量體는 이 염기배열을 인식하여 각각의 5' T-GCGTG 3'에 이질성 二量體가 하나씩 결합하여 모두 여섯 개의 이질성 二量體가 결합한다고 알려져 있다.²⁸⁾ 이때, DRE의 이질성 二量體결합 부위의 시토신(cytosine)이 메틸화 되면, DRE와 이질성 二量體와의 결합 및 enhancer로서의 기능도 감소된다고 알려져 있으며, 이것 또한 다이옥신의 반응에 대한 조직 및 종간의 차이를 초래할 수 있다.²⁹⁾ 다이옥신에 노출되지 않았을 때 유전자 CYPIA1의 크로마틴(chromatin)구조는 enhancer/promoter부분이 nucleosome구조를 하고 있어서, 전사인자와 같은 DNA 결합단백이 promoter에 결합을 할 수 없다.²⁷⁾ 그러나, 이질성 二量體가 DRE에 결합을 하면, CYPIA1의 크로마틴구조를 변화시켜 promoter의 nucleosome를 풀어 줌으로써 DNA결합단백이 promoter와 결합을 하게 되며, 전사가 시작된다.³⁰⁾

이제까지 살펴본 바와 같이 다이옥신이 cytochrome P450IA1을 합성하는 과정에 여러가지 인자들이 관여하고 있는 것을 알 수 있으며, 새로운 인자들이 계속 발견되고 있다. 다이옥신이 cytochrome P450IA1 합성을 증가시키는 기전이 잘 알려져 있는데 반하여, 다이옥신의 다른 작용에 대한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 이에 입증되진 않았으나, cytochrome P450IA1과 같은 효소의 합성촉진과 같은 일차적인 효과가 내분비계의 혼란을 초래하며 세포의 분화(differentiation)와 증식(proliferation)에 영향을 주어 다양한 독성을 나타내리라는 설명도 있다. 현재까지 발암성과 같은 다이옥신의 독성은 유전적, 환경적인 요인들에 의해 영향을 받는다는 것이 알려져 있으므로, cytochrome P450IA1증가에 비해 훨씬 더 복잡한

과정을 거처리라고 추측된다. 예를 들어 다이옥신의 피부암을 유발시키는 tumor promoter로서의 작용은 털이 없는 쥐 (hairless mice)에서만 관찰되므로, 최소한 두개의 유전자(Ah와 hr)가 관여된다는 것을 알 수 있다.¹⁾ 또한, 다이옥신에 의한 간암발생은 수컷 쥐보다 암컷 쥐 (female rat)에서 증가되는데, 이는 다이옥신의 발암성과 호르몬과의 상관관계를 보여준다.³¹⁾ 따라서 다이옥신의 인체위해성을 적절히 평가하기 위해서는, cytochrome P450IA1 합성 증가기전을 시작으로 하여, 발암성 및 태아독성 등에 대한 작용기전을 계속 연구하여, 이를 밝히는 것이 필수적으로 선행되어야겠다.

독성-실험동물 자료를 중심으로 한 다이옥신 독성 고찰

다이옥신 (2,3,7,8-TCDD)은 이제까지 사람이 만들어낸 화합물들 중에서 가장 독성이 큰 유기화합물로 실험동물에 미치는 여러가지 영향이 가장 많이 연구되어 온 물질들 중의 하나이다. 다이옥신의 독성은 실험동물의 종류에 따라 큰 차이를 보이는데, 모르모트 (guinea pig)와 hamster간의 LD₅₀ (Lethal dose 50: 실험동물의 반수가 사망하는 농도)는 5000배 이상이나 차이가 난다.^{1,32)} 다이옥신의 독성 (특히 치사 효과)에 가장 민감하다고 알려진 모르모트의 경우에 있어서, 다이옥신의 최소 치사량은 경구투여시 0.6 ~ 2.1 µg/kg body weight로서^{32,33)} 보툴리눔 독소의 독성에 견줄만한 맹독성이다. 다이옥신은 이제껏 인공적으로 합성된 화합물들 중에서 가장 독성이 크므로 공포의 대상이 되어 왔으나, 다른 물질들에 비하여 환경 중의 농도는 비교적 낮다고 알려져 있다. 이렇게 독성을 나타내는 다이옥신의 농도는 실험동물의 종류에 따라서 큰 차이가 있지만, 관찰되는 다이옥신의 독성은 거의 모든 실험동물에서 유사하다. 이때 공통적으로 관찰되는 급성독성으로는 급격한 체중 감소 (wasting syndrome), 흉선의 위축 (thymic atrophy), 간독성 (hepatotoxicity) 등을 들 수 있다. 다량의 다이옥신 투여시, 거의 모든 실험동물들은 곧바로 사망하지 않고 수주일의 지난 후에야 비로소 사망하므로, 다이옥신의 독성은 직접작용이라기보다 복잡한 기전을 거쳐서 나타나는 것으로 추측을 할 수는 있으나, 오랜 기간에 걸친 많은 다이옥신의 연구에도 불구하고, 다이옥신의 급성독성 중 어느 것이 치사에 결정적 역할을

을 하는지는 밝혀져 있지 않다. 다이옥신의 만성독성 중에서 가장 많은 연구가 되어온 것은 발암성으로 특히 뒤에서 언급될 Kociba 등^{34,35)}의 연구결과는 이제까지 행해져 온 인체 건강 위해성 평가의 기초자료로 이용되어 왔다. 그러나, 다이옥신의 독성중에서 태아독성이나 면역독성등은 발암성보다 낮은 농도에서 나타날 수 있다는 최근의 보고로 현재 인체 건강 위해성의 재평가에 대한 필요성이 대두되고 있다. 따라서, 이러한 다이옥신의 독성들을 편의상 몇 가지로 나누어 좀 더 자세히 살펴보고자 한다.

1. 염소성 여드름 (Chloracne)

염소성 여드름은 다이옥신류에 노출된 사람에게서 특징적으로 관찰되는 대표적인 독성이다. 하지만 사람의 경우 염소성 여드름을 유발시키는 다이옥신류의 정확한 농도는 알려져 있지 않으며, 개개인에 따라 큰 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 염소성 여드름이 지속되는 기간도 노출의 중단과 함께 염소성 여드름이 사라지는 경우에서부터, 심지어 40년 동안이나 지속되는 경우도 있다.

다이옥신류에 의한 염소성 여드름이 사람에게서 널리 관찰되는 반면, 실험동물들에서는 토끼, 원숭이, 쥐 (hairless mice) 등에서만 관찰된다. 쥐보다 민감하다고 알려진 토끼의 경우, 토끼 귀에 총 80 ng의 다이옥신을 도포 하였을 때 염소성 여드름이 유발되었으나, 8 ng에서는 반응이 없었다고 보고되었다.^{32,36)} 이 밖에도 실험동물이나, 사람으로부터 얻은 keratinocyte를 이용한 세포배양법으로도 연구가 진행되고 있다.

2. 급격한 체중 감소 (wasting syndrome)

치사량의 다이옥신을 투여한 쥐들 (SD rats)은 체중이 급격히 감소하는데, 이러한 체중감소는 사료의 위장관으로부터의 흡수 저하에 의한 것이 아니라, 사료의 섭취량의 감소에 의한 것이라고 알려져 있다. 쥐 (SD rats)나 모르모트의 경우, 체중감소는 다이옥신에 의한 치사에 중요한 역할을 하는데, 이 때 지방조직의 감소와 간의 비타민 A의 감소도 함께 관찰된다고 알려져 있다. 특히 쥐 (SD rats)에 다이옥신 10 µg/kg를 투여한 2달 후에는 간의 비타민 A의 양이 대조군의 33%로 감소하였는데,³⁷⁾ 이는 간에 저장되어 있던 비타민 A가 혈액으로 이동하여 신장을 거쳐 요로 배설이 촉진되었기 때문으로 밝혀졌다.³⁸⁾ 이렇게 다이

옥신이 비타민 A의 저장을 저해하는 정도와 독성과는 상관성이 있으나, 비타민 A의 감소가 다이옥신에 의해 직접적으로 생긴 것인지, 혹은 다이옥신의 다른 독성에 의해 간접적으로 생긴 것인지는 아직 확실치 않다. 다이옥신 투여시 거의 모든 실험동물에서 확실히 관찰되는 체중감소는, 특히 모르모트와 쥐(rats)의 경우, 다이옥신류의 Ah수용체와의 결합친화력과 비례하므로,³⁹⁾ 체중 감소는 Ah수용체를 통하여 나타나는 효과로 추정된다.

3. 간독성 (hepatotoxicity)

거의 모든 실험동물에서, 다이옥신에 의해 간비대증 (hepatomegaly)이 관찰되며, 이 밖에도 간기능 저하, 간효소의 활성증가, 포르피린증 (porphyria), 간원형질막의 기능 손상, 간의 지방축적 (지방간) 등이 관찰된다. 이들 중, 일부 간효소의 활성증가 및 간의 지방축적은 Ah수용체에 의해 나타나는 효과로 알려져 있다.⁴⁰⁾

4. 효소증가작용 (Enzyme induction)

다이옥신 및 유사화합물들의 생화학적 반응 중 가장 많이 연구된 것은 간의 미크로솜 (microsome)에 존재하는 혼합기능산화효소 (mixed function oxidase)의 일종인 cytochrome P450IA1의 합성 증가이며, 이것의 작용기전도 잘 알려져 있다. 다이옥신은 이러한 효소의 증가작용이 강력하여, 3 ng/kg를 쥐에 투여시 이 효소의 증가가 관찰되었으며,^{41, 42)} NOEL (No Observed Effect Level)은 1 ng/kg으로 추정된다. 이 밖에도 다이옥신은 실험동물의 종류에 따라 cytochrome P450IA2, UDP-glucuronyl transferase, glutathione-S-transferase, aldehyde dehydrogenase, DT-diaphorase, ornithine decarboxylase, δ -aminolevulinic acid synthetase 등의 합성도 증가된다고 알려져 있다.¹⁾ 고농도의 다이옥신에 노출된 사람은 간효소인 Gamma Glutamyl Transferase (GGT)의 혈청중의 활성이 증가되는데, 이것이 미치는 영향은 아직 분명하지 않다. 현재까지 알려진 바로는, 이러한 여러가지 효소들의 증가가 직접적으로 다이옥신의 독성을 나타내는 원인이 되지는 않는다고 알려져 있으며, 이러한 효소들의 증가는 여러가지 약물 및 스테로이드와 같은 체내에 정상적으로 존재하는 물질들의 대사를 변화시킴으로써 독성을 나타낼 수 있으리라고 여겨진다. 이 밖에도 다이옥신이

CYP1A1의 전사를 유도할 때 다이옥신류의 독성을 매개하는 어떤 미확인 물질의 유전자를 동시에 전사시킴으로써 독성이 나타나리라는 가설도 있다.

5. 자궁내막증식증 (Endometriosis)

자궁내막증식증은 발병원인은 알 수 없으나, 여성 불임의 중요한 원인이 되고 있으며, 자궁내막암으로 발전할 수도 있다. 최근 다이옥신에 만성적으로 노출된 원숭이 (rhesus monkey)가 노출된 다이옥신 용량과 비례하여 자궁내막증식증을 일으켰다고 보고됨으로써, 자궁내막증식증의 발병과 다이옥신이 상관관계가 있다고 밝혀졌다.

6. 발암성

다이옥신 (2, 3, 7, 8-TCDD)의 만성독성 중 발암성은 여러 실험동물에서 많은 연구가 되어 왔다. 다이옥신 투여시 LD₅₀가 가장 크다고 알려진 hamster도 다이옥신에 의해 피부암이 발생되었으며, Johnson 등은 Medaka라는 생선이 TCDD에 의해 간암이 발생되었다고 보고한 바 있다. 가장 많은 연구가 된 실험동물은 역시 쥐 (mice와 rats)로 다이옥신은 구강, 비강, 폐, 간, 갑상선, 부신피질, 흉선림프 등에서 암을 유발시킴으로써, 실험동물에서의 발암성이 입증되었다. 이 중에서도 현재까지 가장 많이 인용되고 있는 것은 Kociba³⁴⁾ 등이 행한 실험으로 다이옥신 0, 1, 10, 100 ng/kg/day를 쥐 (Sprague-Dawley rats)에 평생동안 투여하였을 때 구강, 비강, 폐 및 간 등에서 암이 발생하였다고 보고하였다. 특히 간암의 경우, 수컷 쥐에서는 간암이 발생되지 않은 반면에, 암컷 쥐에 다이옥신 10 ng/kg/day를 투여하였을 때 간종양이 검출되었으며, 고농도의 다이옥신 (100 ng/kg/day)에서 간 종양 발생은 현저히 증가되었다. 현재까지 알려진 바로는, 다이옥신은 직접적으로 DNA를 손상시키지 않으므로 돌연변이원이 아니라고 알려져 있다.⁴³⁾ 간과 피부에서 다이옥신은 tumor initiator로서의 작용이 없거나 아주 약하지만, 강력한 tumor promoter로서 작용하며, 간에서의 이러한 강력한 작용은 난소를 적출한 암컷 쥐에서는 매우 약화되므로, 간암 유발효과는 난소호르몬이 존재할 경우에만 나타나며, Ah수용체에 의해 매개된다고 알려져 있다. 이에 대한 설명으로, 다이옥신이 cytochrome P450IA2를 증가시킴으로써, 체내의 난소호르몬 (에스트로젠)이 발암물질인 catechol estrogen으로 대사 활성

화됨으로써, DNA를 손상시켜 간암을 유발시킬 수 있으리라는 설과 혹은 다이옥신과 난소호르몬이 성장인자(특히 epidermal growth factor receptor)에 영향을 주기 때문이리라는 설명도 있다. 이와는 반대로, 낮은 농도의 다이옥신은 뇌하수체, 자궁, 유선, 체장 및 부신의 종양발생율을 감소시켰는데, 이러한 다이옥신의 항암효과는 아마도 cytochrome P450IA1과 같은 대사효소의 증가로 발암물질을 체내에서 빨리 대사, 무독화시켜 배설시키기 때문으로 추정된다. Cytochrome P450는 여러개의 효소들로 이루어진 효소군으로 여러 가지 물질의 대사에 관여하여, 독성을 증가 혹은 감소시키므로, cytochrome P450가 항암 및 발암기전에 모두 관여하리라고 추측할 수 있다. 한편, Clark 등은⁴¹⁾ diethylnitrosamine을 투여한 후에 다이옥신 100 ng/kg/day을 420일 동안 투여하였을 때, 쥐의 간암발생과는 대조적으로, 난소를 제거한 쥐에서만 폐암이 발생된다고 보고하였다. 따라서, 다이옥신의 발암성은 호르몬과의 복잡한 상호작용이 있음을 알 수 있으며, 이러한 상호작용은 장기에 따라 항암성을 나타내기도 하고 발암성을 나타내기도 하므로 세포마다 존재하는 특수한 어떤 인자가 암을 일으킬 수 있는 다이옥신과 호르몬과의 상호작용을 변화시키는 것이 아닌가하는 가능성을 제시해 주고 있다.

최근에는 양 등⁴⁵⁾이 정상인 인체상피세포가 낮은 농도(0.3 nM)의 다이옥신에 의해 발암화되는 것을 세포배양법으로 밝혔다. 따라서 다이옥신은 실험동물뿐만 아니라, 사람에게도 발암성이 있음을 시사해 주고 있다.

7. 면역독성

면역기능의 저하는 여러 종류의 전염병과 암 등을 유발시키며, 면역기능의 이상항진은 각종 알레르기 및 자가면역질환을 초래하므로 면역기능의 적절한 유지는 건강유지에 필수적임을 알 수 있다. 여러실험동물에서 저농도의 다이옥신은 면역기능을 저하시켜 전염병의 발생빈도를 증가시켰으며, 고농도에서는 흉선 및 임파조직의 위축을 초래한다고 알려져 있다. 실험동물에 다이옥신을 투여한 후 관찰되는 생체내 (*in vivo*) 면역독성은 재현성이 매우 높음에 반하여, 세포배양법 등을 이용한 *in vitro* 실험결과와는 배양조건(특히 혈청등과 같은 배양액의 조성)에 따라 영향을 많이 받으므로 실험실마다 다른 결과가 보고되어 왔으며, 일반적으로 생체내 면역독성을 유발시키는 다이옥신 농도보다 훨씬

높은 농도에서 독성이 관찰되었다. 현재까지 세포배양실험 (*in vitro*)으로 알려진 바로는 다이옥신은 B세포의 활성을 직접적으로 저하시키지만, 대식세포(macrophage)나 T세포에 미치는 직접적인 영향은 알려지지 않고 있다.^{46,47)} 한편, 실험동물에 투여된 (*in vivo*) 낮은 농도의 다이옥신은 면역기능을 직접, 간접적으로 저하시키는데, T세포의 기능을 직접적으로 손상시키며, 여러종류의 호르몬(glucocorticoids, thyroxine, 성 호르몬, 성장호르몬, prolactin)의 활성을 변화시키므로서 간접적으로 면역기능을 저하시킨다고 알려져 있다. 따라서 다이옥신에 노출된 쥐(mice)는 세균(그램양성 및 그람음성균), 바이러스, 원충류(말라리아 원충)에 의한 감염이 증가되었을 뿐만 아니라, 이식된 종양도 성장이 증가되었다. 이 때, 0.01 µg/kg이라는 낮은 다이옥신 농도에서도 쥐는 독감바이러스에 대한 저항성이 감소된다고 보고되었다.

흉선(thymus)은 T림파구의 생산에 없어서는 안 될 중요한 역할을 하므로, 다이옥신류에 의해 공통적으로 나타나는 독성 중의 하나인 흉선의 위축은 그 자체가 면역독성으로 인식되어 왔다. 하지만, 흉선의 위축은 성장이 완료된 실험동물의 경우에는 면역기능 저하에 별반 영향을 주지 않으며, 출생 직후나, 임신중에 어미를 통하여 다이옥신에 노출된 경우에만 흉선의 T세포의 성숙이 변화됨으로써 면역독성이 악화된다고 밝혀졌다. 쥐의 경우, 출생시 미성숙된 면역계를 갖고 태어나, 출생 후 2~3주 동안 계속 성숙되지만, 사람은 출생시 비교적 성숙된 면역계를 갖고 있으므로, 임신 중에 산모가 다이옥신에 노출된 경우에만 태아가 면역독성을 나타낼 가능성이 높다고 추측해 볼 수 있다.

이러한 면역억제효과는 쥐(mice)의 경우 cytochrome IA1의 증가와 비례하여 커지므로, Ah수용체와의 상호작용에 의한 것이라고 알려져 있다. 여러실험실에서, 쥐가 다이옥신에 의해 항체생산능력이 저하되는 정도(anti-Sheep Red Blood Cell response)를 측정해 본 결과, 모두 유사한 ID₅₀(Immunotoxic dose 50)값인 0.7 µg/kg (0.60~0.77 µg/kg)을 얻었으며,^{48,49)} 다른 여러 다이옥신류의 ID₅₀를 측정하여 이를 다이옥신의 ID₅₀와 비교하여 독성등가인자(toxic equivalency factor)도 산출되어 있다. Safe^{39,40)}는 쥐(C57BL/6 mice)의 면역억제효과를 고려해 볼 때, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-과 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-heptachlorodibenzofuran의 독성등가인자를 현재 널리 통용

되고 있는 값(0.01)의 10배인 0.1로 상향 조정해야 한다고 제안하였다.

8. 생식 및 발육독성 (Reproductive and developmental toxicity)

다이옥신의 생식독성과 발육독성은 다이옥신의 노출시기에 따라 다르게 나타날 수 있다. 즉, 성장이 끝난 다 자란 실험동물에 다이옥신을 투여하였을 경우 생식독성이 나타날 수 있으며, 임신중 어미의 다이옥신 노출로 인하여 다이옥신에 노출된 태아는 생식독성 뿐만 아니라, 발육독성도 유발될 수 있다. 이러한 발육독성은 생선류, 조류 및 포유동물 등 모든 실험동물에서 생식독성에 비하여 낮은 농도에서 나타난다고 보고되고 있다. 예를 들어, 어미의 태 중이나 출생 초기에 수컷 쥐(rat)가 다이옥신에 노출되었을 경우 성장이 끝난 시기에 비하여 100배 정도 다이옥신에 더 민감하다고 한다. 다이옥신의 발육독성은 임신중 다이옥신에 노출된 시기와 다이옥신의 노출량 등에 의해 달라지는데, 태아 사망, 기형의 유발(최기성), 흉선의 형성부전, 기능장애, 체중감소, 피하부종 등을 유발시킨다. 다 자란 포유동물에서 다이옥신의 LD₅₀는 앞서 살펴본 바와 같이 실험동물의 종류에 따라서 큰 차이가 있는데 반하여, 임신 기간중에 노출된 태아에서 다이옥신의 LD₅₀는 차이가 매우 작다고 알려져 있다. 즉, 다이옥신에 민감한 모르모트와 저항성이 큰 hamster는 어미에게 투여된 다이옥신의 총량이 각각 1.5 µg/kg과 18 µg/kg이었을 때 태아사망이 증가되었으므로, 다이옥신의 용량은 겨우 12배라는 작은 차이에 불과하였다. 한편, 태중 다이옥신 노출에 의해 나타나는 최기성을 살펴보면, 어미 쥐(mice)의 임신 12일째에 적출된 태아의 수뇨관을 1×10^{-10} M 다이옥신에 노출시켰을 때 水腎症(hydronephrosis)이 유발될 수 있으며,⁵¹⁾ 이 보다 높은 다이옥신 농도에서 구개열(cleft palate)과 같은 특징적인 기형이 나타나는 데, 부신피질 호르몬인 hydrocortisone은 다이옥신의 구개열 발생을 상승시킨다고 보고되었다.⁵²⁾ 다이옥신의 임신중 노출로 인한 가장 민감한 기능장애로는 앞서 언급된 쥐(mice)의 면역기능 저하(면역독성 참고), 원숭이에서 관찰되는 학습능력저하 및 쥐(female and male rats)의 생식능력 저하를 들 수 있다. 수컷 쥐의 정자생산 감소는 생식능력저하 중에서도 가장 작은 양의 다이옥신 노출로도 관찰되는데, 임신 15일째에 어미에게 다이옥신 0.064 µg/kg을 투여한 후 태어

난 쥐(rat)는 출생후 49일째에, 일일 정자 생산량이 정상 43% 이하로까지 감소하였다고 보고되었다.^{53,54)} 수컷 쥐는 암컷을 임신시키기에 필요한 정자수보다 10배나 더 많은 정자를 만들어 사정하는 반면에 남자 성인은 거의 필요한 수만큼의 정자를 사정한다는 사실로 미루어 볼 때, 사람도 다이옥신에 의해 쥐에서 관찰된 정도의 정자생산이 감소된다면, 사람은 쥐보다 다이옥신에 의한 불임에 훨씬 더 민감할 수도 있을 것이다.^{53,54)}

성장이 끝난 실험동물에 고농도의 다이옥신을 투여하면, 수컷의 경우 생식기의 무게 감소와 구조 변화, 정자 수의 감소, 남성호르몬의 감소, 불임률의 증가 등, 암컷의 경우 불임률의 증가, 한배에 태어나는 새끼수(litter size)의 감소, 유산 및 조산의 증가, 난소호르몬(에스트로젠)의 감소 등이 관찰된다. 난소호르몬의 감소는 다이옥신의 간효소 증가에 따른 난소호르몬의 대사 증가와 에스트로젠 수용체의 감소에 의한 것으로, 이는 자궁의 무게를 감소시키는 등 생식독성을 나타낸다고 알려져 있다.

이러한 여러 가지 다이옥신의 생식, 발육독성들 중에서 항 에스트로젠 효과와 쥐의 구개열, 수신중 유발 효과는 Ah수용체와의 상호작용에 의하여 나타난다고 밝혀졌으나, 이 밖의 다른 독성들에 있어서의 Ah수용체 관련 여부는 밝혀지지 않았다.

이제까지 실험동물에서의 다이옥신 독성을 주로 살펴봐왔는데, 다이옥신류가 인체에 미치는 독성은 실험동물에 비하여 잘 알려져 있지 않다. 하지만, 실험동물과 마찬가지로 사람도 Ah수용체를 가지고 있으며, 다이옥신에 의해 cytochrome P450와 같은 간효소의 합성이 증가되며, 면역기능이 저하되고, 인체상피세포가 발암화되는 등 이제까지 알려진 사실에 비추어 볼 때, 다이옥신이 인체에 미치는 독성과 실험동물에 미치는 독성은 비록 용량의 차이는 있을지라도 기본적으로 유사하다는 의견이 지배적이다. 더욱 걱정스러운 것은, 일부 독성을 나타내는 다이옥신의 용량을 체내의 다이옥신량으로 환산해 보면, 이 값이 정상인이나 정상적인 실험동물의 체내에 존재하는 다이옥신량에 비하여 크게 높지 않으며, 심지어 낮은 경우도 있다는 것이다. 사람의 경우 다이옥신에 반응하는 개개인의 차이가 실험동물 종간의 차 이상으로 매우 크므로, 현재로서는 다이옥신의 인체독성을 적절히 평가하는데 어려움이 많이 있으나, 앞으로의 지속적인 연구로 적절한 방법이 개발되리라 보고 사료된다.

역학자료를 토대로 한 다이옥신의 건강위해성 평가

지난 장에서는 다이옥신이 인간에게 유해한 건강장애를 나타낼 수 있음을 독성자료 또는 동물실험의 결과를 이용하여 살펴보았다. 대부분의 국가에서 다이옥신의 인체 건강위해성 평가도 다른 발암물질과 마찬가지로 동물실험 자료의 외삽과정을 통하여 위해성 평가가 주로 이루어졌다. 그러나 이 외삽과정을 통하여 산출된 발암위해도가 각 연구기관 또는 지역간에 큰 차이를 보이고 있다.⁵⁵⁾ 이러한 차이는 주로 적용한 자료와 통계모형의 불확실성에 기인된다고 알려졌는데 이를 극복하는 데에는 인체역학자료가 유용한 방안이 되고 있으며, 최근 지방조직이나 혈액 내에서의 다이옥신 측정기법이 일반화되면서 이러한 기법을 도입한 역학연구 수행은 외삽과정에서 생기는 불확실성을 최소화할 수 있는 유력한 대안으로 제시된다. 따라서 이상적인 경우 다이옥신의 인체 발암성 또는 비발암성 건강장애를 평가하기 위해서 실험실 내에서 이루어지는 동물 등의 실험 결과보다는 사람을 대상으로 한 역학연구 결과의 이용이 바람직하다고 하겠다.

그러나 역학연구 수행의 여러 제한점과 그로 인한 결과 해석의 신뢰도가 미흡한 것도 사실이다. 다이옥신과 관련하여 주로 언급되는 역학연구의 제한점은 크게 세 부분으로 나눌 수 있다. 첫 번째는 다이옥신 노출집단의 크기가 매우 작기 때문에 통계학적 검정력이 낮은 경우이다. 이 부분은 1970년 후반 미국의 국립산업안전보건원에서 구성하였던 코호트에서와 같이 여러 개의 노출집단을 함께 묶어서 연구를 진행함으로써 적절한 통계적 검정력을 유지할 수 있다. 두 번째로 언급할 수 있는 부분은 암과 같은 만성질환에서 공통적으로 중요하게 고려되는 잠복기와 관련이 있다. 재정적 또는 인력 등의 제한으로 역학연구 수행기간이 만성질환의 발생에 소요되는 충분한 시간을 포함할 수 없을 정도로 짧은 경우에는 확정적인 결과 해석에 장애가 될 수 있다. 그러나 언급되는 역학연구들이 1950년대에서 1970년 후반에 구성된 코호트를 대상으로 하기 때문에 최근에 발표되는 결과는 잠복기 등과 관련하여 충분한 연구기간을 포함한다고 할 수 있다. 마지막으로, 사실은 가장 중요한 부분이다. 제시되는 제한점은 부정확한 인체 노출평가 부분이다. 근래에 발표된 연구들은 개인 노출평가를 위하여 인체시료로서 혈장 또는 지방조직 내의 다이옥신을 측정할 자료를 이

용함으로써, 환경 노출평가 자료 이용으로 인한 불확실성을 줄이려고 하고 있다. 비교적 현재 시점의 생체시료 분석자료를 과거 수십년 전 다이옥신 폭로 수준으로 수학적 모형의 과정을 통해 환산하여 이용한다. 현재 이용되는 역학자료는 이와 같은 노출평가의 타당도 및 신뢰도를 확신할 수 있기에는 미흡한 부분을 많이 지니고 있다. 인체내에 흡수된 다이옥신이 생화학적 전이과정을 거쳐 무해한 물질 또는 대사체로 변환되는데 까지 걸리는 생체내 반감기에 대한 발전된 지식과 이를 이용한 과거 노출력의 추정에 대한 타당한 수학적 모형의 개발 등으로 이러한 노출평가에 있어서의 미진하였던 부분은 빠른 시일에 어느 정도 개선될 수 있다고 본다.

본 장에서는 기존의 산업장 근로자를 대상으로 진행되었던 주요한 몇몇 역학연구를 소개하고 이들의 연구 결과들이 앞에서 언급되었던 동물실험 또는 독성실험 결과와 동일한 현상을 보이는 지 또는 어떻게 차이를 나타내는 지를 정리하도록 한다. 한편, 본 장에서 선정한 연구는 미국의 환경보호청(U.S. EPA: U.S. Environmental Protection Agency)에서 다이옥신의 발암위해도 산정을 위한 자료의 출처가 된 것들이다.

1. 다이옥신의 발암성 관련 연구

1) NIOSH Dioxin Registry

1978년부터 미국 국립산업안전보건원(NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health)에서는 미국내 다이옥신 관련 14화학공장을 대상으로 약 6,000여 명의 근로자에 대한 코호트를 구성하여 현재까지 추적조사를 벌이고 있다. 1991년 Fingerhut 등은 NIOSH 코호트 자료를 이용하여 1989년 발표한 단면연구에 이어 후향적 코호트 연구 결과를 발표하였다.⁵⁶⁾ 이 연구는 14개 대상 공장 근로자 중에서 12곳 근로자를 대상으로 1942년에서 1984년까지 관련 공장에서 근무하였던 백인 남성 5,172명에 대한 역학연구로 수행되었다. 다이옥신의 노출평가는 우선 근무기간을 누적노출량의 대체지표로 이용하여 근무기간을 10년 이내, 10년에서 20년 사이, 그리고 20년 이상으로 나누어 평가하였으며, 연구대상 공장 중에서 두 곳을 선정하여 연구 참여 근로자의 혈장 내 다이옥신 농도를 측정하여 다이옥신 비노출군과 노출군에서의 농도를 비교하여 결과를 보고하고 있다. 본 연구에서는 미국 일반 국민을 대조군으로 하여 사

망률을 비교하여 계산되는 표준사망률을 보고하고 있다. 전 연구대상인을 고려하였을 때, 연조직암에 대한 표준사망률(SMR: Standardized Mortality Ratio)이 338(95% 신뢰구간: 92~865; 사망수=4명)이었으며 총 암 사망에 대한 표준사망률은 115(95% 신뢰구간: 102~130; 사망수=256)로 통계적으로 유의하게 나타났다. 또한 본 연구에서는 20년 이상의 잠복기간을 지내고 1년 이상의 근무경력을 지닌 연구대상자를 선택적으로 분류하여 연구 분석한 결과를 동시에 제시하고 있다. 이들만을 대상으로 하였을 때는 연조직암의 경우 SMR이 922(95% 신뢰구간: 190~2695; 사망수=3); 폐암으로 인한 사망의 경우는 142(95% 신뢰구간: 103~192; 사망수=43); 그리고 총 암 사망은 146(95% 신뢰구간: 121~176; 사망수=114)으로 유의한 결과를 보이고 있다.

2) 독일 함브르크 제초제 공장

1951년부터 독일 함브르크에서는 한 공장에서 제초제를 생산하기 시작하였는데 주로 생산되었던 물질은 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T), hexachlorocyclohexane (HCH), 그리고 lindane 등이었다. 이들의 생산과정에서 다이옥신이 생성되어 작업공정이나 작업환경을 오염시켜서 근로자들이 폭로될 가능성이 크게 되는 것이다. 다이옥신의 위해성이 일반에게까지 알려져 공장이 폐쇄된 1984년까지 본 공장에서 3개월 이상을 근무한 1,583명의 근로자를 대상으로 본 연구가 수행되었다. 공장이 폐쇄된 직후 실시한 작업위생검사를 토대로 작업공정별 다이옥신 노출력이 산출되어 연구대상 근로자의 작업공정에 따라 고노출군, 노출군, 저노출군의 셋으로 분류하였다.⁵⁷⁾ 이렇게 표현된 노출평가의 타당도를 검증하기 위하여 48명의 근로자를 대상으로 지방조직내의 다이옥신 농도를 측정하여, 고노출군의 근로자가 나머지 두 집단으로 분류된 근로자 보다 다이옥신이 높게 평가되는지를 비교하였다. 48명중에서 37명이 고노출집단으로 분류되었으며, 지방조직내 다이옥신의 농도는 296 ng/kg으로 나머지 11명에서 측정된 다이옥신 농도 수준(7~20 ng/kg)보다 높게 측정되었다고 보고하였다.

본 연구에서는 두 개의 대조군을 적용하였는데, 독일 국민을 대상으로 한 것과 동일 지역내의 약 3,500여명의 가스공급 회사에 근무하는 근로자를 이용하였다. 같은 근로자를 대조군으로 한 경우, 폐암으로 인한 표준사망률이 167(95%신뢰구간: 109~244; 사

망수=26), 그리고 총 암의 경우 139(95% 신뢰구간: 110~175; 사망수=75)로서 다이옥신 폭로 근로자의 경우 위 두 가지 사망원인에서 유의하게 높게 관찰되었다.

3) BASF Plant

1953년 11월 17일 독일의 한 공장(BASF Ludwigshafen)에서 2,4,5-T 생산을 위하여 1,2,4,5-tetrachlorobenzol을 가수분해하는 과정에서 발생한 사고로 인하여 화학반응의 부산물로 생성된 다이옥신이 작업환경에 노출되어, 이 당시 근무하던 약 250여명의 근로자가 사고 당시에 또는 사고 직후 시행된 청소 작업 시 폭로되었음이 밝혀졌다. Zober(1990) 등은 이들을 대상으로 30년 이상의 추적조사 결과를 발표하였다.⁵⁸⁾ 이들은 노출 근로자를 노출자료의 양과 신뢰도 등에 따라 세 개의 부분코호트와 염소성여드름이나 홍반 등의 증상을 보인 근로자 집단으로 나누어 비교 분석하였다. 다이옥신 폭로에 대한 급성증상으로 염소성여드름과 홍반이 주로 언급되는데, 20년 이상의 장기 근로자 중 이러한 증상을 보인 노출 집단을 일반 국민의 사망형태와 비교하였을 때, 사망원인이 폐암(사망수=5; SMR=252; 95% 신뢰구간: 99~530)인 경우와 전체 암(사망수=14; SMR=201; 95% 신뢰구간: 122~315)에 있어서 유의하게 높게 나타났다.

2. 다이옥신의 비발암성 연구

다이옥신과 비발암성 질환발생에 대한 보고는 염소성여드름, 생식기능 또는 생식호르몬의 변화를 비롯하여 면역독성 등 다양하다. 최근 생식호르몬과 관련한 일련의 연구가 서로 상이한 결과를 제시하고 있어서 본 장에서 간단히 언급하도록 한다. 1994년 NIOSH의 Egeland 등은 NIOSH 코호트 자료의 일부를 분석하여 약 250명의 근로자를 대상으로 한 역학연구를 수행하였다.⁵⁹⁾ 이들은 혈장내 다이옥신 농도와 생식호르몬인 테스토스테론과 생식선자극호르몬의 변화에는 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 반면, 60년대 베트남 전쟁 당시 고엽제를 취급하였던 800명 이상의 퇴역 공군을 대상으로 혈장내 다이옥신과 위에 언급된 호르몬 변화의 연관성을 측정한 최근의 논문⁶⁰⁾에서는 유의한 결과를 보이지 않고 있다.

이러한 상이한 결과를 보이는 이유에 대하여 언급한 논문의 저자도 밝혔듯이 여러 가지가 있다. 우선 두

연구에서 폭로기간의 차이가 있었으며, 연구 참여자의 연령구조가 동일하지 않았다. 또한 적용한 대조집단이 일반 시민을 대상으로 한 것과 같은 전역공군으로 구성된 것으로 차이를 보이고 있다. 그런 이유와 연관지어 측정된 다이옥신의 혈장내 농도가 NIOSH 코호트에서보다 높은 것으로 보고되었다.

3. 동물실험자료와 역학연구의 비교

역학연구 결과와 비교하기 위하여 동물실험이 저농도의 다이옥신에 장기간 폭로되는 영향을 평가할 수 있도록 설계되어야 한다. 또한 지금까지의 다이옥신 관련 역학자료는 남성 위주의 인구집단을 대상으로 수행된 결과만을 제시하고 있다. 따라서 실험대상 동물의 성별을 제한하여 수놈만의 자료를 이용하여 역학자료와 비교하도록 하여야 할 것이다.

실험동물의 feeding/gavage 연구에서 다이옥신의 주입량이 0.001 µg/kg/day (또는 0.01 µg/kg/day) 이하일 때 갑상선종양을 제외하고는 다른 종양 발생과 연관이 없음을 보이고 있다.^(61,62) 이 때 상응하는 지방조직내의 다이옥신 농도는 540 ppt로 보고되었다(Ko-ciba). NIOSH 자료에서도 유사한 결과가 관찰되었는데, 작업장 근무기간이 1년 이하의 근로자를 대상으로 퇴직하는 시점에서 측정된 지방조직내의 다이옥신 평균농도가 640 ppt였으며 유의한 암발생을 보이지 않고 있다는 점에서 동물실험 자료와의 유사성이 있다. 갑상선종양의 경우는 국제암연구원(IARC: International Agency for Research on Cancer)의 재정적 지원으로 미국의 환경보건과학원(NIEHS: National Institute of Environmental Health Science)에서 수행된 연구결과에서도 유의한 상관성을 보이고 있다. 그러나 NIOSH 코호트를 대상으로 한 연구에서는 이와 같은 유의성을 보이고 있지 않는다.

결 론

다이옥신의 건강영향평가는 1985년 미국 환경보호청에 의하여 동물실험 결과를 위주로 인체발암가능성이 처음으로 제시된 이후 1991년 위해성의 재평가가 시행되어 최근래에 동물실험자료 이외에 역학자료를 포함하여 다이옥신에 대한 건강평가서 초안을 마련하였다. 이를 간략히 정리하면 다이옥신이 인체내에서 나타낼 수 있는 반응의 증거를 제시하고 있으며, 일생 동안의 다이옥신 폭로로 인한 부가발암위해도를 0.01

pg TEQ/kg/day로 산출하여 제안하고 있다. 이 위해도는 불확실성으로 인한 오차에 대하여 보수적인 입장을 견지하여 산출하였기 때문에 실제의 위해도는 제안된 위해도 수준을 넘지 않으리라는 입장이다. 한편 비발암성 건강영향에 대하여는 확정적인 수준은 아니지만 이전의 추계에 비하여 보다 제한적인 안전한계의 적용을 제안하고 있다.

다이옥신의 인체발암성을 확인하는 작업은 지금까지의 역학연구 결과로서는 어려운 점이 많다. 따라서 보다 많은 표본수를 포함하며 신뢰도가 높은 자료를 도출한 역학연구가 수행되어 기존의 역학연구가 지니는 단점을 보완하여야 할 것이다. 이러한 점에서 위에서 예시한 역학연구들이 계속하여 보완되어 진행할 필요가 있다. 관심의 대상이 되는 암의 종류도 연조직암과 백혈병, 폐암이외에도 최근 들어 총 암 발생이 주요한 다이옥신의 건강영향으로 부각되고 있다. 기존의 역학 코호트가 가까운 장래에 충분한 통계학적 검정력을 지닐 수 있게 되면 다이옥신의 건강영향을 평가하는데 새로운 지평을 제시할 수 있다. 또한 이러한 보완은 역학연구에서 폭로집단이 다이옥신 이외의 기타 유사 화학물질에 폭로되어 일으킬 수 있는 건강장애와 구분할 수 있도록 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Poland A, Knutson JC. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **22**:517-554, 1982
2. Safe SH, Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **26**:371-398, 1986
3. Cook J.C. Greenlee, W.F. Caharcterization of a specific binding protein for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in human thymic epithelial cells. *Mol Pharmacol*. **35**:713-719, 1989
4. Harris, M Piskorska-Pliszczyńska, J. Zacharewski, T, Rmokes, M. Safe, S Structure-dependent induction of aryl hydrocarbon hydroxylase in human breast cancer cell lines and characterization of the Ah receptor. *Cancer Res*. **49**:4531-4545, 1989
5. Lorenzen, A Okey, A.B. Detection and charac-

- terization of Ah receptor in tissue and cells from human tonsils. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **107**:203-214, 1991
6. Poland A, Glover E, Robinson JR, Nebert DW. Genetic expression of aryl hydrocarbon hydroxylase activity. Induction of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in mice genetically nonresponsive to other aromatic hydrocarbons. *J. Biol. Chem.* **249**:5599-5606, 1974
 7. Bradfield CA, Glover E, Poland A. Purification and N-terminal amino acid sequence of the Ah receptor from the C57BL/6J mouse. *Mol Pharmacol* **1991**;39:13-19, 1991
 8. Ema M, Sogawa K, Watanabe N, Chujoh, Y, Matsushita, N, Gotoh, O, Funae, Y, Fujii-Kuriyama, Y. cDNA cloning and structure of mouse putative Ah receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **184**:246-253, 1992.
 9. Burbach K, Poland A, Bradfield CA. Cloning of the Ah receptor c-DNA reveals a distinctive ligand-activated transcriptional factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**:8185-8189, 1992.
 10. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JS, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**:9543-9547, 1991.
 11. Czuczwa JM, McVeety BD, Hites RA. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in sediments from Siskicoit Lake, Isle Royale. *Science.* **226**:568-569, 1984.
 12. Gillner M, Bergman J, Cambillau C, Fernstrom B, Gustafsson JA. Interactions of indoles with specific binding sites for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rat liver. *Mol Pharmacol.* **28**:357-363, 1985.
 13. Gillner M, Bergman J, Cambillau C, Gustafsson JA. Interactions of rutaecarpine alkaloids with specific binding sites for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rat liver. *Carcinogenesis* **10**:651-654, 1989.
 14. Lewin B. Eukaryotic transcription and RNA processing. *In Genes IV*. Oxford university press, pp.543-577, 1990.
 15. Goldstein JA, Safe S. Mechanism of action and structure-activity relationships for the chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds. In:Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenesm dibenzodioxins anhd related products. New York:Elsevier **1989**:239-293.
 16. Jae-Ho Y, Rhim JS. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin:molecular mechanism of carcinogenesis and its implication in human in vitro model. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **18**:111-127, 1995.
 17. Nebert DW, Puga A, Vasiliou V. Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible(Ah) gene battery in toxicity, cancer and signal transduction. *Ann NY Acad Sci* **685**:624-640, 1993.
 18. Probst M, Reisz-porszasz S, Agbunag RV, Ong MS, Hankinson O. Role of the aryl hydrocarbon nuclear translocator protein in aryl hydrocarbon (dioxin) receptor action. *Mol Pharmacol* **44**:511-518, 1993.
 19. Pongratz I, Mason GGF, Poellinger L. Dual roles of the 90kDa heat shock protein hsp90 in modulating functional activities of the dioxin receptor. *J Biol Chem* **267**:13728-13734, 1992
 20. Hoffman EC, Reyes H, Chu F, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science* **252**:954-958, 1991.
 21. Reyes H, Reiz-Porszasz S, Hankinson O. Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein(Arnt) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor. *Science* **256**:1193-1195, 1992
 22. Whitelaw M, Pongratz I, Wilhelmsson A, et al., Ligand-dependent recruitment of the Arnt coregulator determines DNA recognition by the dioxin receptor *Mol Cell Biol* **13**:2504-2514, 1993
 23. Berghard A, Gradin K, Pongratz I, Whitelaw M, Poellinger L. Cross-coupling of signal transduction pathways: the dioxin receptor mediates induction of cytochrome P450IA1 expression via a protein kinase C mechanism. *Mol. Cell. Biol.* **13**:677-689, 1993.
 24. Pongratz I, Stromstedt PE, Mason GGF, et al., Inhibition of the specific DNA binding activity of the dioxin receptor by phosphatase treatment. *J Biol Chem* **266**:16813-16817, 1991
 25. Okino ST, Pendurthi UR, Tukey RH, Phorbol esters inhibit the dioxin receptor-mediated tran-

- scriptional activation of the mouse Cyp1a1 and Cyp1a2 genes by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J Biol Chem* **267**:6991-6998, 1992
26. Jones PBC, Durrin LK, Fisher JM, Whitlock JP Jr. Control of gene expression by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: multiple dioxin-responsive domains 5'-ward of the cytochrome *p*-450 gene. *J. Biol. Chem.* **261**:6647-6650, 1986.
27. Fisher JM, Wu L, Denison MS, Whitlock JP Jr. Organization and function of a dioxin-responsive enhancer. *J. Biol. Chem.* **265**:9676, 1990.
28. Denison MS, Fisher JM, Whitlock JP Jr. The DNA recognition site for the dioxin-Ah receptor complex: nucleotide sequence and functional analysis. *J. Biol. Chem.* **263**:17221-17224, 1988.
29. Shen ES, Whitlock JP. The potential role of DNA methylation in the response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J Biol Chem* **264**:17754-17758, 1989
30. Morgan JE, Whitlock JP. Transcription-dependent and transcription-independent nucleosome disruption induced by dioxin. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**:11622-11626, 1992
31. Lucier GW, Tritscher A, Goldsworthy T, Foley J, Clark G, Goldstein J, Marenpot R. Ovarian hormones enhance TCDD-mediated increases in cell proliferation and preneoplastic foci in a two stage model for rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* **51**:1391-1397, 1991.
32. Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL, Rowe VK, Gehring PJ, Emerson, JL, Gehrung CG. Toxicology of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Environ. Health Perspect.* **5**:87-99, 1973.
33. McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, Harris MW. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **44**:335-356, 1978.
34. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Wade CE, Dittenber DA, Kalnins RP, Frauson LE, Park CN. Results of two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **46**:279-303, 1978.
35. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Gehring P. Long-term toxicologic studies of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in laboratory animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **320**:397-404, 1979.
36. Jones EL, Krizek H. A technique for testing acnegenic potency in rabbits, applied to the potent acnegen, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J. Invest. Dermatol.* **39**:511-517, 1962.
37. Thunberg T, Ahlborg UG, Johnsson H. Vitamin A (retinol) status in the rat after a single oral dose of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Arch. Toxicol.* **42**:265-274, 1979.
38. Brouwer A, Hakansson II, Kukler A, Van den Berg KJ. Marked alterations in retinoid homeostasis of DS rats induced by a single i.p. dose of 10 µg/kg of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology* **56**:267-283, 1989.
39. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds; environmental and mechanistic considerations which support the development of toxicity equivalency factors (TEFs). *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **21**(1):51-88, 1990.
40. Shen ES, Gutman SI, Olson JR. Comparison of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated hepatotoxicity in C57BL/6J and DBA/2J mice. *J. Toxicol. Environ. Health* **32**:367-381, 1991.
41. Kitchin KT, Woods JS. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) effects on hepatic microsomal cytochrome P-448-mediated enzyme activities. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **47**:537-546, 1979.
42. Abraham K, Krowke R, Heubert D. Pharmacokinetics and biological activity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 1. Dose-dependent tissue distribution and induction of hepatic ethoxyresorufin-O-deethylase in rats following a single injection. *Arch. Toxicol.* **62**:359-368, 1988.
43. NTP (National Toxicology Program) Report of the NTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation. Board of Scientific Counselors. Research Triangle Park, NC: U.S. DHHS, PHS, 1984.
44. Clark GC, Tritscher A, Maronpot R, Foley J, Lucier G. Tumor promotion by TCDD in

- female rats. In: Gallo M, Scheuplein R, Van Der Heijden K, eds. Banbury report 35: biological basis for risk assessment of dioxin and related compounds. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory; pp.389-404, 1991.
45. Yang JH, Thraves P, Dritschilo A, Rhim JS. Neoplastic transformation of immortalized human keratinocytes by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Cancer Res.* **52**:3478-3482, 1992.
46. Luster MI, Germolec DR, Clark G, Wiegand G, Rosenthal GJ. Selective effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and corticosteroid on in vitro lymphocyte maturation. *J. Immunol.* **140**:928-935, 1988.
47. Morris DL, Jordan SD, Holsapple MP. Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on humoral immunity. I. Similarities to *Staphylococcus aureus* Cowan Strain I(SAC) in the in vitro T-dependent antibody response. *Immunopharmacology* **21**:159-170, 1991.
48. Davis D, Safe S. Immunosuppressive activities of polychlorinated dibenzofuran congeners: quantitative structure-activity relationships and interactive effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **94**:141-149, 1988
49. Kerkvliet NI, Brauner JA. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations in the spleen and thymus of mice exposed to an acute immunosuppressive dose of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environ. Res.* **52**:146-164, 1990.
50. Safe S. Development of bioassays and approaches for the risk assessment of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related compounds *Environ Health Persp* **101**(Suppl.3):317-325, 1993
51. Abbott BD, Birnbaum LS. Effects of TCDD on embryonic ureteric epithelial EGF receptor expression and cell proliferation. *Teratology* **41**:71-84, 1990.
52. Couture LA, Abbott BD, Birnbaum LS. A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology* **42**:619-627, 1990.
53. Mably TA, Moore RW, Bjerke DL, Peterson RE. The male reproductive system is highly sensitive to in utero and lactational 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure. In: Gallo, MA, Scheuplein RJ, van der Heijden CA., eds. Biological basis for risk assessment of dioxins and related compounds, Banbury report 35. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory; pp.69-78, 1991.
54. Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, Gendron-Fitzpatrick. RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxins: 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **114**:118-126, 1992.
55. Tollefson L. Use of epidemiology data to assess the cancer risk of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Regul Toxicol Pharmacol* **13**:150-169, 1991
56. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al., Cancer mortality in workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *N Engl J Med* **324**:212-218, 1991
57. Manz A, Berger J, Dwyer JH, et al., Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* **338**:959-964, 1991
58. Zober A, Messerer P, Huber P. Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2, 3, 7, 8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* **62**:139-157, 1990
59. Kobica TJ, Keyes, DG, Beyer JE, et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **46**:279-303, 1978
60. Van Miller JP, Lalich JJ, Allen JR. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Chemosphere* **9**:537-44, 1977