영유아의 모유 섭취에 따른 폴리브롬화디페닐에테르의 위해성 평가

Human Risk Assessment of Polybrominated Diphenyl Ethers by Breast Milk Feeding of Infants

위성욱 · 조봉희 · 조유진* · 윤조희 · 최시내** · 민병윤†
Sung-Ug We · Bong-Hui Cho · Yu-Jin Cho* · Cho-Hee Yoon · Shi-nai Choi** · Byung-Yun Min†

경남대학교 도시환경공학과 · *안전성평가연구소 경남환경독성본부 · **성균관대학교 약학대학 위생약학실
Department of Urban Environmental Engineering, Kyungnam University
**Kyungnam Environmental Toxicology Reserch Center, Korea Institute of Toxicology*
***Division of Environmental Toxicology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University*

(2011년 10월 31일 접수, 2012년 2월 24일 채택)

Abstract : This study achieves results from 22 maternity breast milk samples in total to demonstrate exposure level and risk assessment of PBDEs in Seoul area. PBDEs were detected in all the breast milk samples of the present study, indicating that general population in these Seoul area are widely exposed to these chemicals. Residue levels of total PBDEs (sum PBDEs from tri- to hepta-BDE) ranged of 0.84~13.1 ng/g lipid with an arithmetic mean and median of 3.56 ng/g lipid and 2.6 ng/g lipid, respectively. Global comparison shows that the levels of total PBDEs were relatively similar to those of China, Taiwan and European country (Sweden), and somewhat higher than those in some Asian (Vietnam, Philippines, and Indonesia). In the present study, however, the levels of total PBDEs in human milk are still one to two orders of magnitude lower than those in North America. Contribution rate of each congener appeared to be predominant with BDE-47, followed by BDE-153, BDE-100, BDE-99, BDE-154 and BDE-183. The sum of BDE-47 and BDE-153 accounted for more than 65% of total PBDEs in most samples. From the result of the human risk assessment of infants for total PBDEs and BDE-47 by breast milk feeding, we could find out that the average daily doses and hazard index (95th percentile) were 16.5 ng/kg · bw/day and 1.2×10^{-1} each other when nursing for 6 months after infants born. However, it was concluded that the infant health hardly had adverse seriously effects under this research condition.
Key Words : *PBDEs, Breast Milk, Body Burden, Human Risk Assessment*

요약 : 본 연구는 한국인 산모의 모유 중 PBDEs의 노출수준 및 위해성평가를 위해 서울지역에서 총 22개의 모유시료를 대상으로 분석되었다. PBDEs는 모든 대상 모유시료에서 검출되어, 이러한 화학물질이 서울지역에 거주하는 일반인에게 광범위하게 노출되었음을 시사한다. ΣPBDEs의 잔류수준은 0.84~13.1 ng/g lipid의 범위로 산술평균 농도는 3.56 ng/g lipid, 중앙값은 2.6 ng/g lipid이었다. 모유 중 ΣPBDEs 농도 수준은 중국, 대만, 유럽국가(스위덴)와 유사하고 몇몇 아시아(베트남, 필리핀, 인도네시아)보다는 다소 높았다. 그러나 세계에서 PBDEs 소비가 가장 많은 북아메리카의 농도 수준보다는 10~100배 낮은 농도였다. 이성질체 기여율은 BDE-47이 가장 높았으며, 다음으로 BDE-153, BDE-100, BDE-99, BDE-28, BDE-183 그리고 BDE-154 순이었다. BDE-47과 BDE-153의 합은 대부분의 시료에서 ΣPBDEs의 약 65% 이상을 차지하였다. 영아의 모유 수유에 따른 ΣPBDEs 위해성 평가 결과 영아의 모유 수유를 통한 6개월간 평균일일노출량은 16.5 ng/kg · bw/day로 산출되었으며, BDE-47의 인체노출에 따른 위해도 지수(95th percentile)는 1.2×10^{-1}로 예측되어 6개월간 모유 수유로 인한 영아의 건강유해영향은 나타나지 않을 것으로 평가되었다.
주제어 : 폴리브롬화디페닐에테르, 모유, 체내축적량, 위해성평가

1. 서 론

지난 30년 동안 우수한 방염제로서 많은 제품에 광범위하게 사용되어 온 PBDEs (Polybrominated diphenyl ethers)는 환경에서 매우 안정하고 쉽게 분해되지 않아 잔류성이 강하며,[1] 생물에 독성 및 농축성 등의 유해성[2]이 있는 물질로 밝혀짐에 따라 2009년 5월 스톡홀름 협약 제4차 당사국총회에서 terta-, penta-, hexa- 및 hepta-BDEs를 신규 잔류성 유기오염물질(Persistent organic pollutants, POPs)로 규제 대상 물질로 등록되었다. PBDEs는 간독성[3], 갑상선 호르몬 균형방해,[4] 신경 행동학적 영향[5] 등과 같은 내분비계 장애를 초래하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 측면에서 볼 때에 적어도 출생 후 4~6개월간 영아의 전적인 영양 공급원인 모유는 영아의 발달, 면역, 성장 등에 많은 도움을 주지만, 모유에 POPs와 같은 유기오염물질이 함유된 경우 고 감수성군인 영아에게 유해물질의 주된 노출경로로 작용할 수 있어 최근에 모유를 통한 위험 노출에 대한 관심이 증대되어 왔으며, 영아에 대한 PBDEs의 노출이 출생 전과 출생 후 모유 수유가 주요 노출경로가 되고 있음이 보고되었다.[6]

선행 보고에 의하면, 태아 제대혈 중 PBDEs 농도가 산모의 혈중 농도보다 20~69배 정도 높았고,[7] 태아의 간 및 태반에서 4~98 ng/g lipid의 PBDEs가 검출되었으며[8], 영아의

† Corresponding author E-mail: bymin@kyungnam.ac.kr Tel: 055-249-2245 Fax: 0505-999-2166

PBDEs 일일섭취량은 110 ng/day로 성인 섭취량(51 ng/day)에 비하여 2배 이상 높은 경우도 있다.[9] 또한, PBDEs 농도가 높은 모유 수유로 성장한 영아는 갑상선 호르몬에 영향을 미치는 것으로 보고되었다.[10] 따라서 높은 농도의 PBDEs를 함유하는 모유는 산모뿐만 아니라 영아에 면역계통의 세포의 패턴 변형, 인지발달 위험뿐만 아니라 공간학습, 기억력 및 운동신경 결손과 같은 잠재적인 건강상의 위험을 일으킬 수 있다. 그러나 현재 국내에서 모유 중 PBDEs의 오염 실태에 관한 연구는 매우 부족하고, 특히, 수유 시 영아에 미치는 확률론적인 위해성 평가 방법을 적용한 인체위해성 평가는 기초적인 사항도 정립되어 있지 않아 이에 대한 연구가 시급한 실정이다.

한편, PBDEs에 대한 위해성 평가는 MOE (Margin of exposure) 접근방법이 활용되고 있으며, 이에 따른 POD (Point of departure) 용량의 예측을 목적으로 한 NOAEL (No observed adverse effect level) 또는 LOAEL (Lowest observed adversed effect level)의 활용이 연구되고 있다. 그러나 현재 penta-, octa- 및 deca-BDEs에 대한 독성평가[3~5]가 진행되고 있으며, 모유 중 PBDEs의 위해성 평가를 위한 총괄적인 검토는 미흡한 실정이다. 다시 말해, 평생에 대한 영아기 노출의 평가방법, 모유 중 유해물질에 대한 민감 그룹에 해당하는 영아들에 대한 용량-반응 평가의 적용성 등에 대한 적절한 평가지수법 등이 아직 명확히 제시되어 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 모유 중 PBDEs 분석 결과를 통하여 영아기 모유 섭취에 따른 인체노출량과 위해도를 예측하고, 확률론적 기법을 이용한 위해성 평가의 적용성에 대하여 체계적인 방안을 제시하고자 연구를 수행하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 연구대상 및 시료채취

연구대상자는 WHO (World Health Organization) 프로토콜[11]에 따라 서울지역에서 5년 이상 거주한 건강한 산모로 직업적 노출이 없고, 수유대상 영아는 1인이며, 모유제공에 이상이 없는 건강한 산모를 대상으로 2006년 4월부터 6월까지 25명의 산모가 지원하였다. 모유 채취는 한국소비생활연구원에서 구성한 기관생명윤리심의위원회(Institutional Review Boards, IRB)에 의하여 승인된 방법으로 실험참가 동의서에 동의한 지원자로부터 모니터요원이 병원, 산후조리원 및 가정을 직접 방문하여 100 mL 용량의 갈색 유리병을 이용하여 초유(출산 3일 이내), 출산 후 30일째 모유, 출산 후 60일째 모유를 각각 50~100 mL 채취하여 분석 전까지 -20℃ 이하에서 냉동 · 보관하였다. 또한, 모유 채취와 동시에 산모와 영아의 일반적 특징에 관한 설문조사는 모니터요원에 의한 직접 면접조사를 시행하여 확보하였다.

2.2. 분석방법

PBDEs의 분석은 시료량이 충분한 22개의 모유를 선정하여 출산 후 30일째 모유를 분석하였으며, 분석 과정은 다음과 같다.

모유 50 g 분취하여 500 mL 분액여두에 넣고 이때 농도보정 및 회수율 산정을 위하여 정제용 내부표준물질(MBDE-MXFS, Wellington Laboratories, Canada) $^{13}C_{12}$-labelled BDEs ($^{13}C_{12}$-BDE-28, -47, -99, -100, -153, -154 및 -183) 1,250 pg을 첨가하여 잘 흔들어준 뒤 소량의 옥살산나트륨, 에탄올, 염화나트륨(PCB analysis grade, Wako, Japan)을 가하여 분해시켰다. 이후 *n*-헥산(Ultra residue analysis, J.T. Baker) 100 mL를 첨가하여 액-액 추출을 2회 반복한 다음 세정수 200 mL로 2회에 걸쳐 수세하였으며, 추출액은 무수황산나트륨(PCB analysis grade, Wako, Japan)을 통과시켜 수분을 제거하였다. 추출액은 회전증발농축기와 질소농축기를 이용하여 5 mL까지 농축한 다음 1 mL를 분취해 용매를 제거한 후 중량측정법에 의하여 지방함량을 측정하였다. 지방함량을 측정한 시료는 *n*-헥산을 이용하여 녹인 뒤 추출액과 함께 지질 및 방해물질을 제거하기 위하여 다층실리카겔 컬럼(70~230 mesh, Merck, Darmstadt, Germany)을 통과시킨 다음 활성탄(dioxin analysis grade, Wako, Japan) 1 g을 사용하여 25% 디클로로메탄 : *n*-헥산(v/v) 80 mL를 이용하여 PBDEs를 회수하였다.

회수된 용출액은 회전증발농축기와 질소농축기를 이용해 50 μL로 농축한 후 회수율 측정용 내부표준물질(MBDE-MXFR, Wellington Laboratories, Canada) $^{13}C_{12}$-labelled BDEs ($^{13}C_{12}$-BDE-77, -138)을 1,250 pg 첨가하고 최종적으로 25 μL로 농축한 다음 HRGC/HRMS (Agilent 6890 series gas chromatograph/JEOL Mstation 800D mass spectrometer)로 분해능 10,000 이상(10% valley)에서 선택이온검출법(Selected Ion Monitoring, SIM) 모드로 검출하였으며, HRGC/HRMS 기기분석 조건은 Table 1과 같다.

Table 1. HRGC/HRMS conditions for indicator PBDEs

Gas chromatograph (6890 series GC system, Agilent)
Injector temperature: 250℃
Injection mode: Splitless
Injection volume: 2 μL
Column oven temperature
140℃ (1 min) - 20℃/min to 200℃, 10℃/min to 280℃ (2 min), 10℃/min to 300℃ (14 min)
Analytical capillary column
DB-5HT (30 m, 0.25 mm i.d., 0.1 μm)
Carrier gas: Helium, 1.0 mL/min
Mass spectrometer (JEOL Mstation 800D MS)
Measuring mode: SIM (Selected Ion Monitoring)
Ion Source: EI (electron impact ionization)
Interface temperature: 290℃
Ion source temperature: 310℃
Ionizing Current: 300 μA
Electronic energy: 40 eV
Resolution: 〉10,000 (10% valley)
Acceleration voltage: 10 kV
Mass correction: Lockmass mode (PFK)

바탕시료(Blank sample) 분석은 용매나 초자로부터 방해물질 또는 오염을 검토하기 위하여 매 시료 배치 당(5개 시료) 1개씩 동시에 분석하였으며, 모두 검출한계(Limit of Detection, LOD) 이하였다. 첨가된 $^{13}C_{12}$-labelled 이성질체의 평균 회수율은 68~118%(평균=87%)의 범위로 US EPA (EPA 1614)에 의해 확립된 조건 범위 20~200%를 만족하였으며, 변이계수(Coefficient of Variation, CV)는 3.2~8.6%의 범위로 15% 이내였다. 또한, 내부표준물질을 사용한 검정곡선의 직선성 검량선 결정계수(r^2)는 0.999 ($p < 0.001$) 이상을 나타내었다. 검출한계는 0.02~0.08 ng/g (S/N비 3 이상)의 범위로 검출한계 이하의 시료에 대해서는 불검출(Not Detection, N.D)로 처리하였다.

2.3. 위해성평가 방법론

위험성 확인을 위한 역학자료(Epidemiological study), 독성자료(Toxicological study)는 미국 환경보호청(US EPA)의 IRIS (Integrated Risk Information System)의 데이터베이스를 이용하였으며, 비발암성 용량-반응 평가를 위한 독성참고치(Reference Dose, RfD)를 조사하였다.[12] 미국 환경보호청의 분류체계인 발암증거의 가중에 따라 발암력을 구분하였고, 동물 독성시험에 근거하여 결정된 NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)과 LOAEL (Lowest Observed Adversed Effect Level)을 조사하였다.

본 노출시나리오에서 영아의 모유 수유기간은 국민건강영양조사[13] 결과에 근거하여 6개월로 산정하였으며, 영아의 체중과 모유 섭취량은 실측자료가 미비하여 대한소아과학회에서 제시한 월령별 영아체중과 수유 권장량을 참고하여 노출계수를 산출하였다. 또한, 영아들의 모유섭취패턴과 표준체중, 모유 수유 기간과 모유 섭취량에 따라 0~14일, 14~30일, 1~2개월, 2~3개월, 3~4개월, 4~5개월, 5~6개월까지 7개 구간으로 단계별 노출시나리오를 설정하였다(Table 2).

위해도 결정에 이용되는 인체노출량은 평균일일노출량(average daily doses, ADDs)으로 나타낼 수 있으며, 이는 일반적으로 비발암 독성에 대한 노출수준 예측에 활용되는 것으로, 노출기간과 평균기간을 동일하게 함으로써, 일정 기간에 대한 노출량을 평가하고자 하는 것이다. 또한, 노출이 이루어지는 기간 동안 유해영향이 나타날 수 있다는 가정에 준하는, 즉, 역치가 존재한다는 가정에 따라 이루어지는 방법론에 근거하는 것이며, 아래의 식 (1)에 의해 계산하였다.

$$ADDs\ (ng/kg/day) = \frac{C \times IR \times B \times D}{BW \times AT} \quad (1)$$

ADD : Potential average daily dose (ng/kg/day)
C : Exposure concentration (ng/kg lipid)
IR : Ingestion rate (kg/day)
B : Bioavailability
D : Exposure duration (days)
BW : Body weight (kg)
AT : Time period over which the dose is averaged (days)

위해도 결정(Risk characterization)은 RfD의 비를 통해 아래의 식 (2)에 의하여 위해도 지수(Hazard index, HI)를 산출하였다.

$$Hazard\ Index\ (HI) = \frac{ADDs}{RfD} \quad (2)$$

HI : Hazard Index
ADDs : Average daily dose (ng/kg/day)
RfD : Reference dose (ng/kg/day)

2.4. 불확실성 분석

위해성 평가의 각 단계에서 발생할 수 있는 불확실성(Uncertainty)을 감소시키기 위한 확률론적 위해성 평가와 확률분포로 가정된 각 위해인자들이 위해성 평가의 결과에 미치는 영향과 기여도 산출을 위하여 Monte-Carlo simulation을 사용하였다. 또한, Monte-Carlo simulation을 통하여 PBDEs 오염도와 노출변수들의 분포값을 고려함으로써, 평균값을 이용한 점 추정치 활용시 발생하는 오류로 인한 비현실성과 불확실성을 최소화 하였다. Monte-Carlo simulation은 Crystal ball 2000 (Decisioneering, Inc.)을 활용하여 모든 노출변수와 결과 값을 100,000번씩 모의실험을 수행하였다.

2.5. 통계적 자료의 처리 및 분석

피어슨 상관관계(Pearson's correlation analysis) 분석은 PB

Table 2. The exposure scenario of this study

Days after birth	Body weight of infants (kg)		Exposure duration	Frequency of breast feeding	The amount of breast feeding	The amount of breast feeding per day
	Mean	SD	months	event/day	mL/event	
0-14 days	3.40	0.48	0.467	9.5	60	570
14-30 days	3.40	0.48	0.533	8.0	90	720
1-2 months	4.56	0.59	1.000	6.5	120	780
2-3 months	5.82	0.84	1.000	6.0	150	900
3-4 months	6.81	0.84	1.000	5.5	180	990
4-5 months	7.56	0.86	1.000	5.5	180	990
5-6 months	7.93	0.90	1.000	4.5	240	1,080

DE 이성질체 사이의 상관관계의 파악하기 위하여 사용되었으며, 위해성 평가의 확률분포로 적합시키기 위한 적합도 검정은 Anderson-Darling test, x^2-test, Kolmogorov-Simirnov 분석 수행결과를 토대로 하였고 결과 해석을 위한 데이터의 통계분석은 Statistica (version 6.0, statsoft Inc., OK, USA) software system으로 수행하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 산모 및 영아의 특성

연구대상자의 59%가 초산부였으며, 평균 연령은 32세, 체중은 53 kg로 직업적 노출력은 없었다. 영아의 출생시 평균 체중은 3.5 ± 0.5 kg로 저체중 영아는 없었으며, 남아와 여아의 비율은 각각 50%로 나타났다. 영아의 98.5%는 초유를 섭취하였고 초유(출산 3일 이내)의 평균 수유량은 50~200 g의 범위로 하루 평균 88 g을 섭취하는 것으로 조사되었으며, 모유의 지방함유량은 1.5~6.5%의 범위였다(Table 3).

Table 3. General characteristics of pregnant woman and their infants participating in this study

Subject characteristics	Mean ± SD or percentage (Range)
Mothers	
Age (years)	32 ± 2.7 (26~38)
Body weight (kg)	53.1 ± 7.9 (40~68)
Body height (cm)	160 ± 5.9 (150~172)
Pre-pregnant BMI (kg/m^2)	20.6 ± 2.7 (16.1~28.4)
Parity (primipara/multipara)	13/9 (59/41)
Delivery process (naturalbirth/cesareansection)	14/8 (64/36)
Living near factories (<5 km) (yes/no)	0/22 (0/100)
Infants	
Gestational age (weeks)	39 ± 1.35 (36~42)
Birth weight (g)	3.5 ± 0.5 (2.9~4.7)
Distinction of sex (male/female)	10/10 (50/50)
Milk feeding in perinatal period	
Breast-feeding (%)	21/1 (98.5/1.5)
Milk consumption (mL)	88 ± 38 (50~200)
Lipid content of the milk (%)	3.1 ± 1.3 (1.5~6.1)

3.2. PBDEs 농도 및 이성질체 분포

전체 연구대상자 모유 중 ΣPBDEs 축적 농도를 이성체별 분포와 함께 Fig. 1에 나타내었으며, 위해성 평가를 위한 비발암 독성참고치(RfD)가 제시된 BDE-47, -99 및 -153의 농도에 따른 빈도분포는 Fig. 2에 나타내었다.

PBDEs 분석결과 대부분의 모유에서 PBDEs가 검출되어 새로운 잔류성 유기오염물질인 PBDEs가 국내 일반인 인체 내에도 노출되어 있음을 알 수 있었다. ΣPBDEs (BDE-28, -47, -99, -100, 153, 154, 183의 합)의 농도는 0.84~13.1 ng/g lipid (평균 ± 표준편차, 3.56 ± 3.10 ng/g lipid)의 범위로 중국[14] (3.5 ng/g lipid), 대만[15] (3.59 ng/g lipid), 유럽[16] (4.01 ng/g lipid)에서 검출된 결과와 유사하였으나, 베트남[17] (1.1 ng/g lipid), 필리핀[17] (2.6 ng/g lipid), 인도네시아[18] (1.25 ng/g lipid) 등 개발도상국보다 다소 높았다. 그러나 PBDEs를 가장 많이 사용하는 북미 지역[19] (73.9 ng/g lipid)에 비해서는 낮은 수준이었다.

Fig. 1에 나타낸 바와 같이, 모유 중 개별 PBDE 이성질체의 평균농도와 표준편차는 BDE-47이 1.32 ± 1.16 ng/g lipid로 7종의 주요 PBDE 이성질체 중 가장 높은 농도로 검출되었으며, ΣPBDEs의 약 35.8%를 차지하였다. 다음으로 BDE-153 (0.96 ± 0.64 ng/g lipid, 30.7%), BDE-100 (0.44 ± 0.52 ng/g lipid, 11%), BDE-99 (0.41 ± 0.42 ng/g lipid, 10.7%) 순이었으며, BDE-28, -154, -183 이성질체의 합은 ΣPBDEs의 15% 미만으로 적은 조성비로 나타났다. 상업적 penta-BDEs 혼합품의 주요 구성물질인 BDE-47이 ΣPBDEs에서 가장 높은 구성비를 차지하고 있는 것은 생물에 대한 강한 축적성

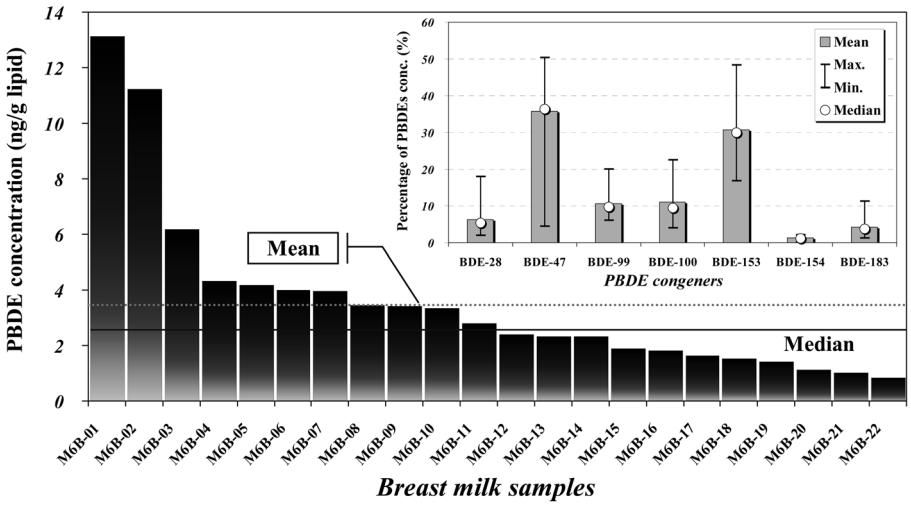

Fig. 1. Residual consistency and congeners distribution of ΣPBDEs (sum of tri- to hepta-BDEs) in breast milk samples collected from the 22 subjects.

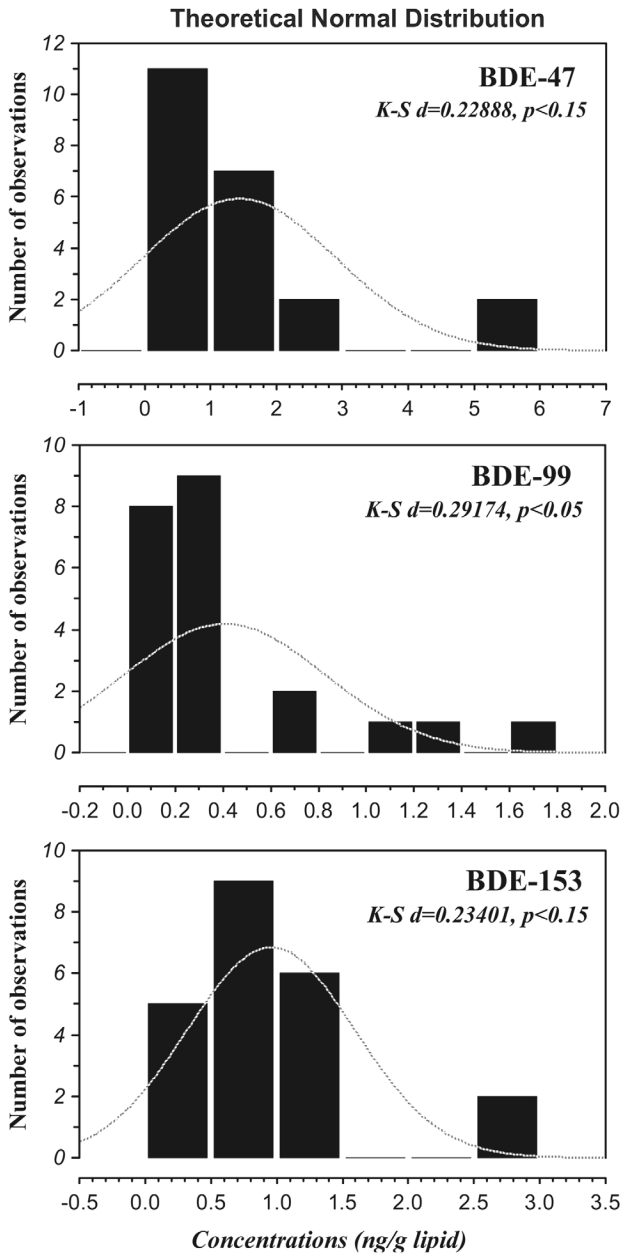

Fig. 2. Concentrations and frequency distribution of BDE-47, -99 and -153 in breast milk samples.

에 인하여 배출이 쉽게 되지 않기 때문이다.[2] 특히, BDE-47, -99 및 -153은 동물실험 결과 낮은 농도에서도 내분비계, 신경계, 생식기 등에 대한 독성[20,21] 및 중추신경계 영향[22]을 나타내며, deca-BDEs에 비하여 분자량이 적어 쉽게 인체 내에 축적될 수 있어 발암성 등 인체에 대한 위해성이 높고 non-coplana PCBs 정도의 위해성을 가진 것으로 평가되고 있다.[23] 또한, BDE-47, -153은 피어슨 상관분석(Pearson's correlation analysis) 결과 ΣPBDEs 농도와 가장 높은 상관성을 보여 인체노출에 대한 좋은 생물지표가 될 수 있을 것으로 판단되었다($p < 0.001$).

3.3. 위해성 평가

3.3.1. 영아의 모유 섭취에 따른 노출평가

PBDEs에 대한 영아기 노출평가는 Table 2와 같이 모유 수유 대상기간을 0~14일, 14~30일, 1~2개월, 2~3개월, 3~4개월, 4~5개월, 5~6개월까지 7단계로 나눈 구간에서 모유 섭취량의 변화에 맞춰 구간마다 주어진 인자들의 평균값을 활용하여 단일평가 값을 구하였으며, 예측된 PBDEs 농도에 대한 확률분포를 고려한 Monte-Carlo 방법론을 적용하여 확률분포 값을 구하여 Table 4에 정리하였다.

Table 4에 나타낸 바와 같이 단일평가 값을 산정한 결과, 영아가 6개월 동안 모유를 통해서 섭취할 수 있는 ΣPBDEs의 평균일일노출량(ADD)은 체중 1 kg당 16.5 ng이었다. 확률론적 Monte-Carlo 분석결과 확률분포의 중앙값(50th percentile)은 11.4 ng/kg · bw/day, 최대 노출 값(95th percentile)은 47.4 ng/kg · bw/day로 산출되었다. 출생 후 5~6개월째 영아가 모유 수유를 통한 ΣPBDEs의 평균일일노출량은 출생 시(0~14일)에 비하여 17%, 14~30일째에 비해서는 36% 감소하여 영아의 모유 수유 기간이 길어질수록 ΣPBDEs의 체내 축적량은 점차 감소하는 것으로 예측되었다. 이는 모유 수유량과 체중은 점차 증가하지만, 시간에 따른 모유 중 ΣPBDEs 농도 수준이 감소하기 때문인 것으로 보인다. 이러한 경향으로 볼 때에 6개월 이후 영아의 모유섭취를 통한 ΣPBDEs의 노출은 급속히 감소하게 될 것으로 예측할 수 있다. 6개월 모유 수유 기간 동안 영아의 ΣPBDEs 체내 누적 노출량은

Table 4. Comparison of fixed-point and monte carlo average daily intake dose estimates of total PBDEs in infants via breast-feeding in different period of life

The time of exposure	Fixed point	Monte-Carlo (ng/kg · body weight/day)										
		Mean	Range		Selected percentiles							
			min	max	P5	P20	P40	P50	P60	P80	P95
0-14 day	17.8	18.5	1.52	717	3.98	6.59	10.2	12.5	15.4	25.7	52.8
14-30 day	22.5	23.5	2.20	970	5.04	8.31	12.9	15.8	19.5	32.3	66.9
1-2 months	18.2	18.9	1.65	822	4.05	6.72	10.4	12.7	15.7	26.1	53.6
2-3 months	16.4	17.6	1.49	843	3.68	6.07	9.40	11.5	14.2	23.6	48.6
3-4 months	15.4	16.0	1.55	586	3.48	5.71	8.42	10.8	13.4	22.1	45.5
4-5 months	13.9	14.4	1.40	538	3.12	5.14	7.95	9.72	12.0	19.9	40.8
5-6 months	14.5	15.1	1.32	457	3.25	5.36	8.27	10.1	12.5	20.7	42.6
0-6 months	16.5	16.8	1.86	618	3.74	6.17	9.52	11.4	14.3	23.6	47.4

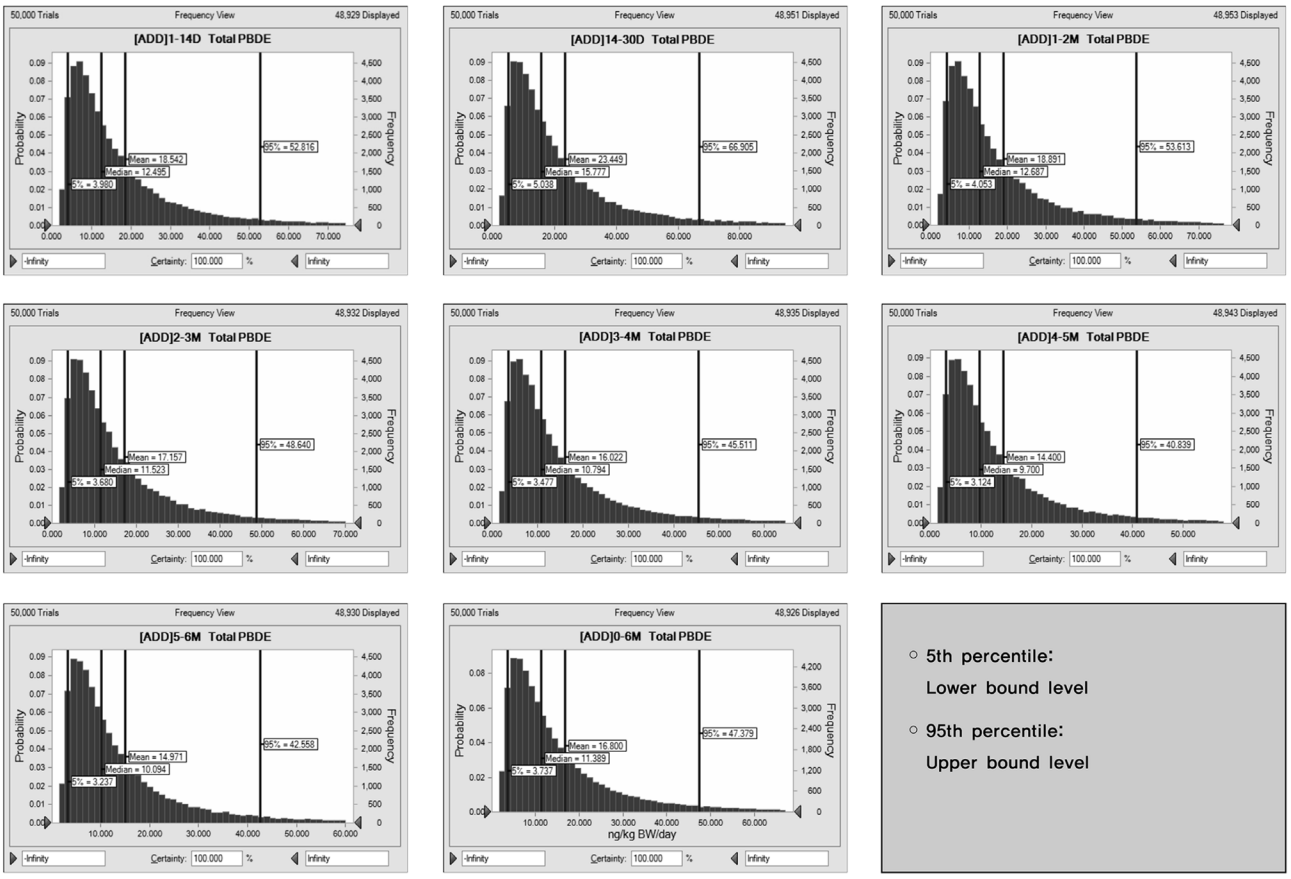

Fig. 3. Frequency charts of average daily dose (ADD) for exposure duration standard.

출생 후 2개월 이내에 약 40% 정도가 체내에 축적되었으며, 특히 출생 후 14~30일 사이에 체내 축적량이 가장 높아 영아에 대한 ΣPBDEs의 노출은 출생 초기에 이루어지는 것으로 예측되었다. 영아에 대한 모유 중 PBDEs의 노출시기가 6개월이기는 하지만 생후 2~3개월 기간이 성장 발육에 가장 중요한 기간이라는 점을 고려할 때 출생 초기의 PBDEs의 평균일일노출량은 중요한 의미를 갖는다.

Fig. 3은 6개월 모유 수유 기간 동안 단계별 노출시나리오에 따른 확률분포를 나타낸 것이다. ΣPBDEs에 대한 단일평가 값과 Monte-Carlo 분석결과는 아시아 지역인 대만[15], 필리핀[6], 인도네시아[18]에서 영아의 추정일일노출량(영아 체중 = 5 kg, 모유 섭취량 = 700 g/day)인 20.6, 20.2 및 6.0 ng/kg · bw/day와 유사하거나 다소 높았으나, 캐나다[24]에서 보고된 280 ng/kg · bw/day보다는 상당히 낮은 노출 수준이었다. 비록, 캐나다에서 보고된 추정일일노출량은 PBDEs의 흡수율과 노출수준 감소 지속기간이 고려되지 않아 과대 평가 되었음을 고려하더라도 본 연구결과에 비하여 10배 이상 높은 노출 수준이었다. 그러나 본 연구를 비롯한 아시아 지역과 캐나다 등의 ΣPBDEs 인체노출량은 갓 태어난 마우스와 랫드를 이용한 노출량-반응평가[5,25,26]에서 여러 가지의 발달영향과 관련하여 PBDEs에 의해 발생된 최소 위해성 노출량인 60~700 g/kg · bw/day보다 낮은 체내 부하량을 유지하였다.

Table 5는 위해도 결정에 필요한 BDE-47, -99 및 -153 이성질체에 대한 6개월 모유 수유 기간 동안, 평균일일노출량의 단일평가 값과 Monte-Carlo 분석결과의 확률분포 값을 정리한 것이며, 확률분포는 Fig. 4에 나타내었다. PBDEs의 유해영향 정도는 이성질체마다 다르다.[11] 용량-반응평가 결과 BDE-47을 마우스에 0~10.5 mg/kg/day의 농도로 경구 투입한 결과 NOAEL과 LOAEL은 각각 0.7 및 10.5 mg/kg/day

Table 5. Comparison of fixed-point and monte carlo average daily intake dose estimates of BDE-47, -99, -153 in infants via breast-feeding

Congener	Fixed point	Monte-Carlo (ng/kg · body weight/day)										
		Mean	Range		Selected percentiles							
			min	max	P5	P20	P40	P50	P60	P80	P95
BDE-47	5.58	5.71	1.35	56.7	2.48	3.38	4.38	4.94	5.57	7.53	11.5
BDE-99	1.96	2.13	0.16	213	0.31	0.53	0.89	1.14	1.48	2.80	7.01
BDE-153	4.42	4.55	0.76	98.1	1.40	2.05	2.90	3.42	4.06	6.19	11.4

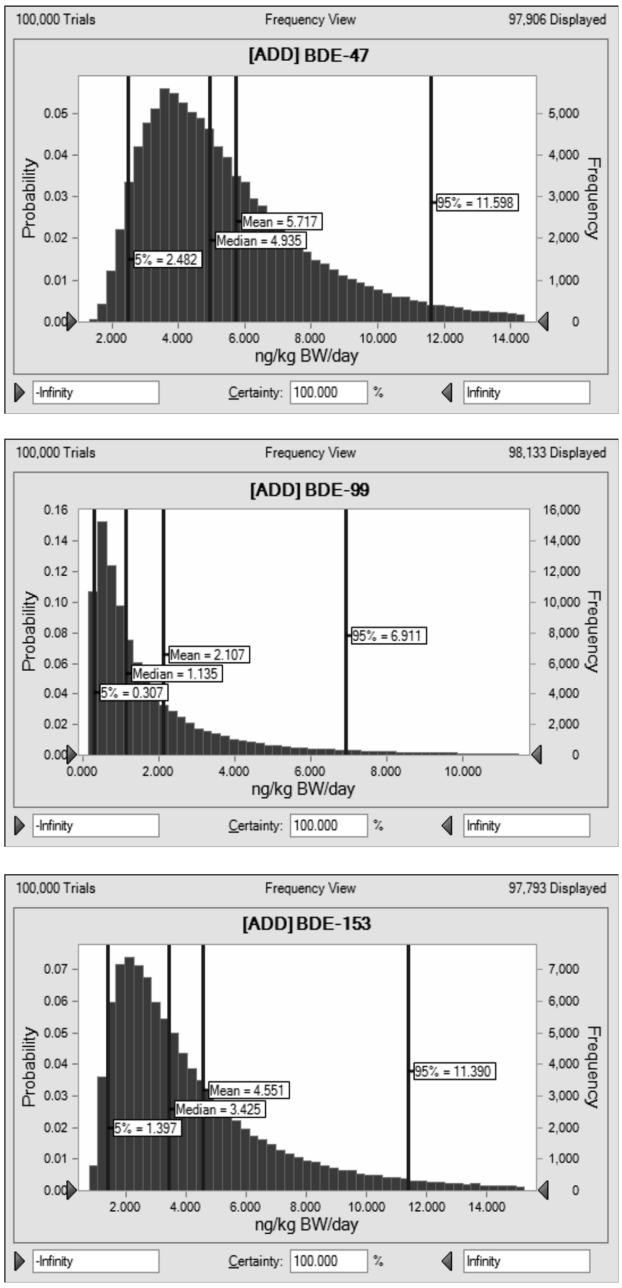

Fig. 4. Frequency charts of average daily dose (ADD) for exposure duration standard (BDE-47, -99, -153). The single point estimates calculated by the 5th percentiles, median, mean and 95th percentiles from the Monte Carlo simulation after 100,000 iterations are shown.

로 행동양식변화와 서식능력이 감소하였다.[5] BDE-99를 0~16 mg/kg/day 농도로 랫드에 경구 투입한 경우, NOAEL과 LOAEL은 각각 0.8 및 8.0 mg/kg/day에서 신경 행동학적 반응과 운동신경 변화[27], BDE-153에 노출된 마우스의 경우, NOAEL과 LOAEL은 각각 0.45 및 0.9 mg/kg/day에서 과잉활동장애와 학습 및 기억능력 감소 등의 독성영향이 나타났다.[26]

BDE-47, -99 및 -153에 대한 평균일일노출량의 단일평가값과 Monte-Carlo 분석결과의 확률분포 값은 LOAEL 이하의 수준이었으며, 고 노출그룹군의 노출예측결과인 95th percentile 확률분포 값도 각각 11.5, 7.01 및 11.4 ng/kg · bw/day로서 LOAEL 이하의 수준이었다. 그러나 영아의 모유 수유를 통한 PBDEs 섭취는 PCDDs/DFs, PCBs와 같은 모유 내 일반적으로 축적되어 있는 다양한 지용성 유기오염물질의 노출로부터 상보적인 위해성을 일으킬 수 있기 때문에 더욱 면밀한 검토가 요구되고 있다.[28,29]

3.3.2. 위해도 지수(Hazard Index)

현재 209종의 PBDE 이성질체 중 BDE-47, -99, -153 및 -209에 대하여 위해성 평가를 위한 독성참고치(Reference Dose, RfD)[11]가 제시되어 있다(Table 6). RfD는 만성 노출 시 유해영향이 나타나지 않을 것으로 기대되는 용량으로 NOAEL 또는 BMD (Benchmark Dose)에 불확실성 계수(uncertainty factor)를 고려하여 산출된 값으로 발암영향과 같은 독성은 존재하지 않는 것으로 본다. Table 6에 각 이성질체 독성영향의 POD (Point of departure) 지점으로써 BDE-47과 BDE-99는 BMD 값이, 그리고 BDE-153은 NOAEL를 제시하였으며, 활용된 동물자료의 신뢰성 등에 따라 불확실성 변수를 제시하였다. 이에 RfD 값을 활용하여 6개월 모유 수유 기간 동안 BDE-47, -99 및 -153의 평균일일노출량에 따른 비발암 위해지수의 단일 평가치 및 확률분포를 고려한 Monte-Carlo 분석결과를 Table 7에 정리하였으며, 위해지수의 확률분포는 Fig. 5에 나타내었다. 각 위해지수는 현재 노출되는 인체노출

Table 6. Reference dose in each isomer[11]

Congener	Reference Dose (Oral)	
BDE-47	Critical Effect	Neurobehavioral effects
	Point of Departure	BMDL (1SD): 0.35 mg/kg[5]* BMD (1SD): 0.47 mg/kg
	UF	3,000
	MF	1
	RfD	0.0001 mg/kg-day
BDE-99	Critical Effect	Neurobehavioral effects
	Point of Departure	BMDL (1SD): 0.29 mg/kg[27]*
	UF	3,000
	MF	1
	RfD	0.0001 mg/kg-day
BDE-153	Critical Effect	Neurobehavioral effects
	Point of Departure	NOAEL: 0.45 mg/kg[26]* LOAEL: 0.9 mg/kg
	UF	3,000
	MF	1
	RfD	0.0002 mg/kg-day

* Single dose gavage study in mice.
UF: Uncertainty factor, MF: Modifying factor, RfD: Reference dose.
Conversion Factors and Assumptions: BMDL1SD = 95% lower confidence limit on the maximum likelihood estimate of the dose corresponding to a change in the mean equal to one standard deviation (SD) of the control mean, BMD1SD = maximum likelihood estimate of the dose corresponding to a change in the mean equal to one SD of the control mean.

Table 7. Estimation of Hazard Index in BDE-47, BDE-99 and BDE-153

Congener	Fixed point	Monte-Carlo										
		Mean	Range		Selected percentiles							
			min	max	P5	P20	P40	P50	P60	P80	P95
BDE-47	5.6E-02	5.7E-02	2.5E-02	5.7E-01	2.5E-02	3.4E-02	4.4E-02	4.9E-02	5.6E-02	7.5E-02	1.2E-01
BDE-99	2.0E-02	2.1E-02	2.0E-03	2.1E-00	3.0E-03	5.0E-03	9.0E-03	1.1E-02	1.5E-02	2.8E-02	6.9E-02
BDE-153	2.2E-02	2.3E-02	4.0E-03	4.9E-01	7.0E-03	1.0E-02	1.5E-02	1.7E-02	2.0E-02	3.1E-02	5.7E-02

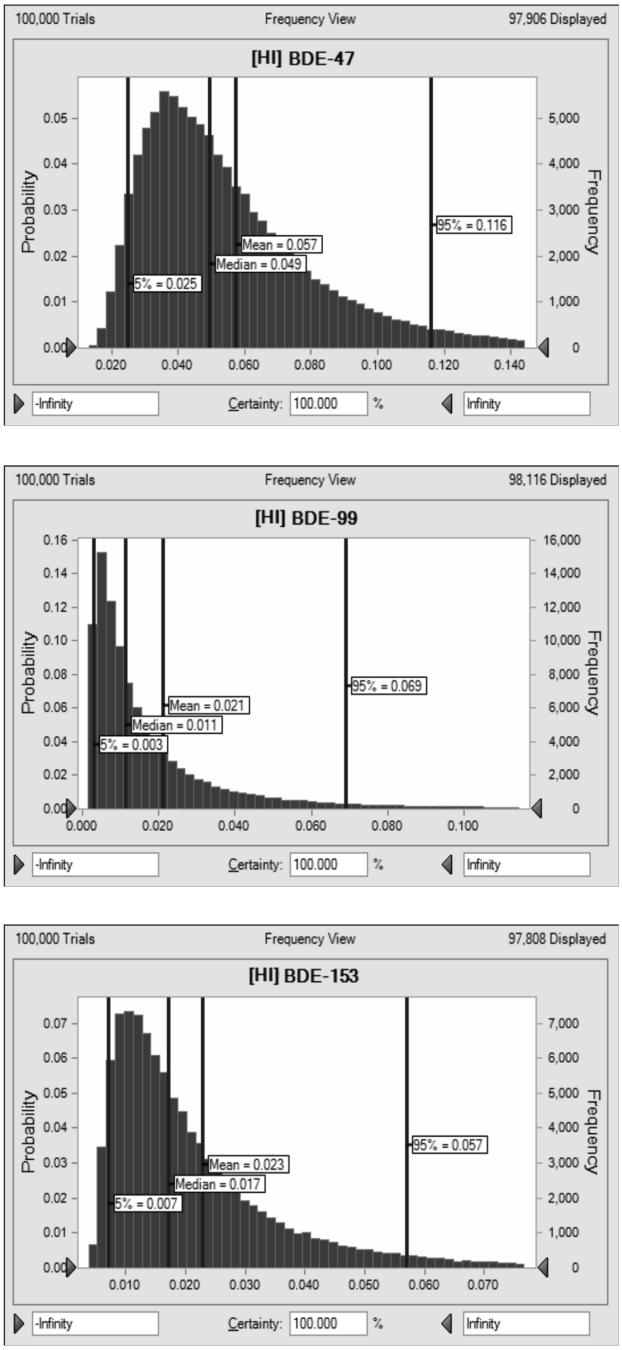

Fig. 5. Frequency charts of hazard index (HI) for exposure duration standard. The single point estimates calculated by the 5th percentiles, median, mean and 95th percentiles from the Monte Carlo simulation after 100,000 iterations are shown.

량과 평균노출기간 동안 노출로 인한 유해영향이 나타나지 않을 것으로 기대하는 수치인 RfD의 비교수치를 나타내는 것으로, "1"을 그 기준 값으로 하며, "1"을 초과하는 경우 노출로 인한 유해영향이 나타날 가능성이 있다.

본 연구 결과 BDE-47, -99 및 -153에 대한 영아의 모유섭취에 따른 평균일일노출량에 근거한 단일 평가치 분석결과 평균 위해지수는 BDE-47 5.6×10^{-2}, BDE-99 2.0×10^{-2} 및 BDE-153 2.2×10^{-2}로 산출되어 비발암 오염물질에 의한 인체 유해영향의 유무를 판단하는 기준인 "1"을 초과하지 않았다. 확률론적 위해성 평가를 실시한 Monte-Carlo 분석결과 위해지수의 중앙값(50th percentile)은 BDE-47 4.9×10^{-2}, BDE-99 1.1×10^{-2} 및 BDE-153 1.7×10^{-2}로 BDE-47의 위해지수가 가장 높게 예측되었으며, 고 노출그룹을 대상으로 한 극단적인 시나리오에서도 최대 노출 값인 95th percentile은 BDE-47 1.2×10^{-1}, BDE-99 6.9×10^{-2} 및 BDE-153 5.7×10^{-2}로 비발암 오염물질의 기준치인 "1"을 초과하지 않아 6개월 동안 모유수유로 인한 영아의 인체 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

그러나 본 연구결과 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었으나, 인체 위해성 평가는 언제나 모든 발생 가능성을 최대한 고려하므로 영아의 건강을 좌우할 수 있는 모유에 대한 안전성 확보 측면에서는 최악의 시나리오를 고려하지 않을 수 없는 것이 현실이다. 또한, 확률론적 모델 적용을 통하여 본 연구결과에서 제시한 위해성 분포는 각각의 노출변수의 가정에 의한 불확실성이 존재하고 있으나, 향후 보다 체계적이고 신뢰성 있는 PBDEs 농도를 측정하고 현재 국내 실정에 맞는 노출변수들을 위해성 평가에 적용한다면, 앞으로 영아의 모유섭취에 따른 위해도 예측 및 복합 노출에 대한 통합위해평가 기법 연구에 유용한 자료로 활용될 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 연구는 대도시에 거주하고 있는 산모를 대상으로 모유 중 PBDEs의 농도를 측정 · 분석하여 내분비장애물질에 고감수성인 영아의 모유 섭취 시 일어날 수 있는 위해도를 예측하였으며, 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 모든 대상 모유시료에서 PBDEs가 검출되었으며, 모유 중 ΣPBDEs의 평균농도 및 표준편차는 3.56 ± 3.10 ng/g lipid

로 중국, 대만, 유럽인과 유사하였으나, 개발도상국인 베트남, 필리핀, 인도네시아인 모유 중 ΣPBDEs 농도보다 높은 수준이었다.

2) 개별 PBDE 이성질체의 구성비는 생물에 축적성이 강한 BDE-47이 약 35.8%의 구성비로 가장 높은 농도로 검출되었으며, 다음으로 BDE-153 > BDE-100 > BDE-99 > BDE-28 > BDE-183 > BDE-154 순이었다. BDE-47과 -153의 합은 약 65% 이상의 구성비로 ΣPBDEs 농도와 높은 상관관계가 성립되어 인체노출에 대한 생물학적 지표가 될 수 있을 것으로 판단되었다($p < 0.001$).

3) 영아가 6개월 동안 모유 수유를 통해서 섭취하고 있는 ΣPBDEs의 평균일일노출량은 단일 평가치 분석결과 16.5 ng/kg-bw/day, 확률론적 Monte-Carlo 분석결과 확률분포의 중앙값은 11.5 ng/kg-bw/day, 최대 노출 값(95th percentile)은 47.4 ng/kg-bw/day로 6개월 모유 수유 기간 동안 BDE-47의 체내 축적량이 가장 높았으며, 용량-반응평가 결과인 LOAEL 이하의 수준이었다.

4) 영아의 모유섭취에 따른 인체노출량에 근거한 비발암 위해지수의 최대 노출 값(95th percentile)은 BDE-47 1.2×10^{-1}, BDE-99 6.9×10^{-2} 및 BDE-153 5.7×10^{-2}로 산출되어 비발암 오염물질에 의한 인체 유해영향의 유무를 판단하는 기준치인 "1"을 초과하지 않아 6개월 동안 모유 수유로 인한 영아의 인체 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

사 사

본 연구는 2006년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비 지원(06132내분비436)에 의해 수행된 연구결과의 일부로서 이에 감사드립니다.

KSEE

참고문헌

1. de Wit, C. A., "An overview of brominated flame retardants in the environment," *Chemosphere*, **46**, 583~624(2002).
2. Darnerud, P. O., Eriksen, G. S., Johannesson, T., Larsen, P. B. and Vilekula, M., "Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology," *Environ. Health Perspect*., **109**, 49~68(2001).
3. Hardy, M. L., "The toxicology of the three commercial polybrominated diphenyl oxide (ether) flame retardants," *Chemosphere*, **46**, 757~777(2002).
4. Zhou, T., Taylor, M. M., DeVito, M. J. and Crofton, K. M., "Developmental exposure to brominated diphenylethers results in thyroid hormone disruption," *Toxicol. Sci*., **66**, 105~116(2002).
5. Eriksson, P., Viberg, H. and Fredrikson, A., "Brominated flame retardant: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment" *Environ. Health Perspect*., **109**, 903~908 (2001).
6. Malarvannan, G., Kunisue, T., Isobe, T., Sudaryanto, A., Takahashi, S., Prudente, M., Subramanian, A. and Tanabe, S., "Organohalogen compounds in human breast milk from mothers living in Payatas and Malate, the Philippines: Levels, accumulation kinetics and infant health risk," *Environ. Pollut*., **157**, 1924~1932(2009).
7. Mazadai, A., Dodder, N. G., Abernathy, M. P., Hites, R. A. and Bigsby, R. M., "Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples," *Environ. Health Perspect*., **111**, 1249~1252(2003).
8. Schecter, A., Joshnson-Welch, S., Kuang, C. T., Harris, R. T., Paepke, O. and Rosen, R., "Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in livers of US human fetuses and newborns," *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, **70**, 1~6(2007).
9. Jaraczewska, K., Lulek, J., Covaci, A., Voorspoels, S., Kaluba-Skotarczak, A., Drews, K. and Schepens, P., "Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland," *Sci. Total Environ*., **372**, 20~31(2006).
10. Gill, U., Chu, I., Ryan, J. J. and Feeley, M., "Polybrominated diphenyl ethers: human tissue levels and toxicology," *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **183**, 55~97(2004).
11. World Health Organization, "Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in Human Milk-Protocol for Second Round of Exposure Studies," WHO-Regional Office for Europe, 1992.
12. U.S. EPA, "Exposure Factors Handbook-Integrated Risk Information System (IRIS)," U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC., http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm(2008).
13. 보건복지부, "2005년도 국민건강・영양조사 제3기-영양조사부문(I), 130~159(2006).
14. Bi, X., Qu, W., Sheng, G., Zhang, W., Mai, B., Chen, D., Yu, L. and Fu, J., "Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk," *Environ. Pollut*., **144**, 1024~1030(2006).
15. Chao, H. R., Wang, S. L., Lee, W. J., Wang, Y. F. and Päpke, O., "Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects," *Environ. Int*., **33**, 239~245(2007).
16. Lind, Y., Darnerud, P. O., Atuma, S., Aune, M., Becker, W., Bjerselius, R., Cnattingius, S. and Glynn, A., "Polybrominated diphenyl ethers in breast milk from Uppsala County, Sweden," *Environ. Res*., **93**, 186~194(2003).
17. Sudaryanto, A., Kajiwara, N., Tsydenova, O., Iwata, H., Adibroto, T. A., Yu, H., Chung, K. H., Subramanian, A., Prudente, M., Tana, T. S. and Tanabe, S., "Global contamination of PBDEs in human milk from Asia," *Organohal. Comp*., **67**, 1315~1318(2005).
18. Sudaryanto, A., Kajiwara, N., Takahashi, S. and Tanabe, S., "Geographical distribution and accumulation features of PBDEs in human breast milk from Indonesia," *Environ. Pollut*., **151**, 130~138(2008).

19. Schecter, A., Pavuk, M., Päpke, O., Ryan, J. J., Birnbaum, L. and Rosen, R., "Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in U.S. mothers' milk," *Environ. Health Perspect*., **111**, 1723~1729(2003).
20. Birnbaum, L. B. and Staskal, D. F., "Brominated flame retardants: Cause for concern?," *Environ. Health Perspect*., **112**, 9-17(2003).
21. Eriksson, P., Viberg, H., Jakobsson, E., Orn, U. and Fredriksson, A., "A brominated flame retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development," *Toxicol. Sci*., **67**, 98~103(2002).
22. Viberg, H., Fredriksson, A. and Eriksson, P., "Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209)," *Neurotoxicol*., **28**, 136-142(2007).
23. McDonald, T. A., "A perspective on the potential health risks of PBDEs," *Chemosphere*, **46**, 745~755(2002).
24. Jones-Otazo, H. A., Clarke, J. P., Diamond, M. L., Archbold, J. A., Ferguson, G. and Harner, T., "Is house dust the missing exposure pathway for PBDEs? An analysis of the urban fate and human exposure to PBDEs," *Environ. Sci. Technol*., **39**, 5121~5230(2005).
25. Kuriyama, S. N., Chris, E., Talsness, Grote, K. and Chahoud, I., "Developmental exposure to low dose PBDE 99: 1-effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring," *Environ. Health Perspect*., **113**, 149~154(2005).
26. Viberg, H., Fredriksson, A., Eriksson, P., "Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice," *Toxicol. Appl. Pharmacol*., **192**, 95~106(2003).
27. Viberg, H., Fredriksson, A. and Eriksson, P., "Deranged spontaneous behaviour decrease in cholinergic muscarinic receptors in jippocampus in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame-retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE 99)," *Environ. Toxicol. Pharmacol*., **20** (2), 283~288(2005).
28. Chao, H. R., Wang, S. L., Su, P. H., Yu, H. Y., Yu, S. T. and Päpke, O., "Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in primipara breast milk from Taiwan: estimation of dioxins and furans intake for breastfed infants," *J. Hazard. Mater*., **A121**, 1~10(2005).
29. Hsu, J. F., Guo, Y. L., Liu, C. H., Hu, S. C., Wang, J. N. and Liao, P. C., "A comparison of PCDD/PCDFs exposure in infants via formula milk or breast milk feeding," *Chemosphere*, **66**, 311-319(2007).