

다이옥신의 耐容一日攝取量 (TDI) · 中

국립환경연구원 폐기물연구부 토양환경과 이문순 환경연구원

(4) 생식독성

생식독성 시험에서는 어미보다도 태아 및 출생후의 어린 동물에 미치는 영향이 강하게 나타나, 임신중 및 수유중 투여에 의해 아래와 같은 영향이 발현된다.

① 어린 동물의 口蓋裂, 水腎症 등

생식독성 시험에서는 고용량 (500ng/kg/day)의 2,3,7,8-TCDD를 연속투여하면, rat의 腎형성이상, mouse에 口蓋裂이나 水腎症을 일으킨다고 보고되었다. 어미 동물보다 차세대에 영향이 강하게 발현하여, rat의 번식성 시험에서는 차세대 이후에 수태율 저하가 보였다.

② 어린 암컷동물 생식기에 미치는 영향

임신 15일된 어미 rat에 200ng/kg의 2,3,7,8-TCDD를 단독 투여한 경우, 어린 암컷동물 생식기의 형태 이상이 나타났다.

③ 어린 수컷동물 생식기에 미치는 영향

임신 rat에 2,3,7,8-TCDD를 투여한 경우, 어린 수컷동물의 정소중 정자세포수의 감소, 精巢上體尾部 정자수 감소, 사정정자수 감소 등이 인정되었다.

Faqi 등 ('98)의 시험에서는 어미 rat에 교배 2주전부터 이유시까지 피하투여한 결과, 저용량군 (25ng/kg을

초회 투여후, 5ng/kg/week를 투여) 이상에서 정소중 정자세포수가 용량의존적으로 감소하였고, 그외 고용량군에서는 혈청중 testosterone 농도저하, 정소의 조직학적 변화 등이 인정되었다.

Mably 등 ('92c)의 시험에서도, 임신 15일된 어미 rat에 투여한 결과, 저용량(64ng/kg)군에서 어린 동물의 정소중 정자세포수의 감소, 精巢上體尾部 정자수 감소, 精巢上體 중량의 저하, 精巢上體尾部 중량의 저하 등이 인정되었다. 또한 어린 동물이 성장한 후의 생식능은 대조군에 비해 유의한 차이가 인정되지 않았다.

Gray 등 ('97a)에 의하면 투여량 200ng/kg (임신 15일째의 어미 rat에 단독 투여)에서 精巢上體 정자수의 감소, 精巢上體 중량의 저하, 精巢上體尾部 정자수의 감소, 음경귀두 중량의 저하, 包皮分離遲延 등이, 800ng/kg 투여군에서 사정정자수의 감소가 생겼다.

④ 기타

어미 빨간털 원숭이에게 4년간 투여하고 투여개시후 10년의 시점에서 0.15ng/kg/day 투여하면, 자궁내막 증 발생률과 중독도가 유의하게 증가하였다는 보고가 있다. 그러나 이 시험에는 사육조건을 포함한 기술면의 부적정한 점이 지적되었다.

또 동일한 연구기관에서 실시된 빨간털 원숭이 시험에서, 어미 동물에 투여(임신 7개월 전부터 이유기까지



0.15ng/kg/day)한 경우, 어린 동물에게서 학습행동 test 성적저하가 관찰되었다.

(5) 기타

1ng/kg의 투여한 rat에서 약물유도효소(CYP1A1)의 유도가 인정되었고, 또 mouse 간장에서는 동일한 영향이 1.5 ng/kg에서 인정되었다.

또 0.3ng/kg 및 10ng/kg 투여한 marmot에서 임파구 구성의 변화가 인정되었다.

토끼는 4.0ng/kg에서 chloroacne가 인정되었다.

6. 체내동태

(1) 경구섭취 및 흡수

다이옥신류는 소화관, 피부 및 폐로부터 흡수되지만, 흡수 정도는 동족체의 종류, 흡수경로 및 매체에 따라 다르다.

폭발사고 등의 경우 사람은 위에서 언급한 3개의 경로로부터 다이옥신류를 흡수하지만, 일상생활에서는 다이옥신류 총 섭취량의 90% 이상은 경구섭취이다.

경구섭취에서의 식물유에 녹인 2,3,7,8-TCDD 흡수율은 90% 가깝지만, 음식물과 혼합한 경우는 50~60%, 오염된 토양으로부터 흡수는 토양의 종류에 따라 크게 다르지만 식물유에 녹인 투여하는 경우 약 50% 또는 그 이하이다.

또한 소화관 흡수에는 동물 종간에 커다란 차이는 인정되지 않았다.

(2) 체내 분포

다이옥신류를 실험동물에 경구투여한 경우, 주로 혈액, 간, 근육, 피부, 지방에 분포해 간다. 특히 간 및 지방에 많이 축적된다. 또한 다이옥신류의 동족체 또는 용량에 따라 분포가 다르다.

2,3,7,8-TCDD의 간과 지방의 분포비는 種差가 인정

되지만, 그밖에는 특히 커다란 種差 또는 系統差가 인정되지 않는다.

또한 혈청중 TCDD의 양과 지방조직중 농도는 넓은 농도범위에서 잘 대응되고 있다.

(3) 대사·배설

일반적으로 다이옥신류는 대사되기 어려워, 간 microsome의 약물대사효소에 의해 천천히 극성 물질로 대사된다. 또 대사에는 커다란 種差가 있다. 대사산물은 수산화대사산물이나 유황함유 대사산물이 검출되고 있다. 대사산물의 대부분은 conjugate되어 뇨 또는 담즙중에 배출된다. 또 2,3,7,8-TCDD 또는 그 대사산물과 단백질이나 핵산과의 공유결합은 거의 나타나지 않았다.

다이옥신류는 주로 糞中에 배출되어, 요중으로의 배출은 적으며, 배설속도는 種差가 크다. Rat나 hamster의 소실반감기는 12~24일, marmot에서 94일, 원숭이에서 약 1년이었다. 사람에게 2,3,7,8-TCDD를 경구투여한 경우의 반감기는 5.8년, 9.7년이었다. 또 베트남 참전용사 혈청중 반감기는 7.1년, 8.7년, 11.3년이었다.

(4) 母子간의 이행

다이옥신류는 태아로 이행하지만, 태아의 체내 농도가 모체보다 높게 되었다는 보고는 없다. 또 다이옥신류는 모유중에 분비되므로 유즙을 통하여 신생아에게 이행한다.

(5) 체내부하량

일반적으로 화학물질에 의한 독성발현은 1일당 노출량보다 혈중농도나 체내에 존재하는 양(체내부하량)에 의존한다.

따라서 다이옥신류와 같이 높은 축적성을 갖고 체내로부터의 소실반감기에 현저한 種差가 인정되는 화학물



질의 사람독성에 대해 평가하는 경우, 동물에서의 투여량이나 섭취량을 그대로 사람에게 적용하는 것은 적절하지 않다.

7. 독성의 mechanism

다이옥신류의 독성mechanism은 충분히 해명된 단계는 아니지만, 다이옥신류에 의한 여러 독성발현에 공통적인 mechanism으로서 Ah receptor (Arylhydrocarbon receptor)와의 결합이 지적되고 있다.

(1) Ah receptor를 경유한 독성

다이옥신류의 주요한 독성인 간장이나 흉선에 대한 독성 및 발생독성이 Ah receptor를 갖지 않는 mouse에서는 관찰되지 않는다는 시험결과가 얻어져, 이들의 독성은 세포내에 있는 Ah receptor라는 단백질을 통하여 발현된다고 생각할 수 있다.

또 다이옥신류가 Ah receptor와 결합하면 다시 몇 개의 단백질과 공동으로 유전자 발현을 변화시키는 것이 밝혀져, 그 결과 다양한 독성을 일으키는 것으로 알려져 있다.

다이옥신류와 Ah receptor의 친화성은 동물의 종 및 계통에 따라 차이가 있으며, WHO 전문가회합에서도 사람의 Ah receptor와 다이옥신류의 친화성은 다이옥신류에 대한 감수성이 낮은 계통의 mouse 수준에 가깝다고 하였다. 이 점이 사람은 다이옥신류의 독성에 대해 감수성이 낮은 종이라고 간주하는 근거가 되고 있다.

또한 다이옥신류에 의한 발암성은 직접적으로 유전자에 상처를 내는 것이 아니고, 다른 발암물질에 의한 발암작용을 촉진하는 promotion 작용에 의한 것이라 할 수 있다.

다이옥신류의 발암작용이나 내분비장애작용에 대한 Ah receptor의 관여에 대한 상세한 mechanism은 앞

으로의 연구를 기다려야 하지만, 다이옥신류가 Ah receptor와 결합하는 것이 독성을 발현하는데 중요한 위치를 차지하고 있다는 것은 명백하다.

(2) Ah receptor를 경유하지 않은 독성

다이옥신류에 의한 독성중 Ah receptor를 경유하지 않는 것도 인정되지만, 이러한 독성발현은 Ah receptor를 경유하는 경우보다 고용량 노출시 생기는 것이라 할 수 있다.

8. 독성등가계수 (TEF) 및 독성등량 (TEQ)

(1) 다이옥신류 및 다이옥신 유사화합물

다이옥신류는 polychlorinated dibenzo-p-dioxin(PCDD) 및 polychlorinated dibenzofuran(PCDF)의 동족체 210종에 대한 총칭이다. 또 PCB 중에도 평면상의 구조를 갖고 다이옥신류와 유사한 작용을 갖는 것을 Co-planar PCB라 부르고 있다.

(2) 독성등가계수 (TEF)

상기 물질의 공통적인 독성 발현기구로 Ah receptor를 경유한 mechanism을 생각할 수 있고, 동족체 각각의 독성강도를 가장 독성이 강한 2,3,7,8-TCDD의 독성을 1로 한 독성등가계수(TEF: Toxic Equivalency Factor)를 사용하여 나타내는 방법이 사용되고 있다.

WHO에서 TEF는 장기독성, 단기독성, 생체내(in vivo) 및 시험관내(in vitro)의 생화학적 반응 시험결과를 동족체간 비교하여 설정하였다. TEF는 종래 수치에 대한 재검토가 이루어져 앞으로 새로운 과학적 지견에 따라 새로운 수치로 개선되어야 할 것이다.

(3) 독성등량 (TEQ)

다이옥신은 일반적으로 혼합물로 환경중에 존재하므로 섭취한 다이옥신의 독성강도는 각 동족체의 양에 각



각의 TEF를 곱한 값을 모두 합한 독성등량(TEQ: Toxic Equivalent)으로 나타낼 수 있다. 국제적으로는 TEQ로 표시되는 수치에 따라 다이옥신의 독성을 평가하고 있다.

표 2. 다이옥신류 및 다이옥신 유사화합물의 독성등가계수(TEF):

	화합물명	TEF
PCDD	2,3,7,8-TCDD	1
	1,2,3,7,8-PeCDD	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HxCDD	0.01
	1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD	0.0001
PCDF	2,3,7,8-TCDF	0.1
	1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
	2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.01
	1,2,3,4,7,8,9-HxCDF	0.01
	1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF	0.0001
Co-planar PCB	3,3',4,4'-TCB	0.0001
	3,4,4',5-TCB	0.0001
	3,3',4,4',5-PeCB	0.1
	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.01
	2,3,3',4,4'-PeCB	0.0001
	2,3,4,4',5-PeCB	0.0005
	2,3',4,4',5-PeCB	0.0001
	2',3,4,4',5-PeCB	0.0001
	2,3,3',4,4',5-HxCB	0.0005
	2,3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.0005
	2,3',4,4',5,5'-HxCB	0.00001
	2,3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.0001

TEF : 다이옥신류 또는 다이옥신 유사화합물에는 여러 종류의 화합물이 있으며 각각의 독성강도는 다르다. 이 때문에 일반적으로 혼합물인 다이옥신의 독성을 파악하기 위해서는 2,3,7,8-TCDD의 독성강도를 1로 하여 각각의 화합물 독성강도를 나타낸 수치

(4) 최신 TEF에 의한 TEQ의 산출

현 시점에서는 많은 연구에 의해 개략 적정하다고 지적되기 때문에, '97년 WHO에서 재평가된 최신의 TEF에 따라 TEQ를 산출하여 다이옥신류 및 Co-planar PCB의 노출평가에 사용하는 것이 타당하다. 또한 현재 독성이 있는 것으로 TEF가 주어진 것은 표

2와 같이 PCDD가 7종, PCDF가 10종 Co-planar PCB가 12종이다.

9. TDI의 계산

(1) 기본 방침

耐容一日攝取量 (TDI)은 장기간에 걸쳐 체내에 흡수되어 건강에 미치는 영향이 우려되는 화학물질에, 그 정도의 양까지는 사람이 생애에 걸쳐 섭취하여도 건강에 대한 유해한 영향을 나타내지 않을 것이라 판단되는 1일당 섭취량이다.

다이옥신에 대해서는 체내동태, 독성 mechanism 등을 고려하면, TDI 계산시 아래와 같이 ①~④에 따르는 것이 적당하다. 또한 이는 WHO 전문가회합이 채용한 방침과 동일한 것이다.

① 유전자 상해성이 없다는 판단

다이옥신은 직접적인 유전자 상해성을 갖지 않는다고 판단되므로, TDI 산출에는 무독성량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) 또는 최소독성량(LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level)에 불확실성 계수를 적용하는 방법을 사용한다.

주) 유전자 상해성이 있는 물질의 경우, 아무리 적은 양이라도 건강에 영향을 줄 가능성은 이론적으로 0이 될 수 없다. 따라서 그 이하에서는 건강에 영향을 주지 않는다고 생각되는 섭취량을 설정할 수 없다.

즉, 건강에 미치는 영향이 우려되는 경계가 되는 진도가 존재하지 않는다고 할 수 있다. 따라서 예를 들면 어느 정도 섭취하면 인구 100만명당 암발생을 몇 사람 증가시키는가를 이론적으로 계산하여, 이 영향이 극히 작은 값이라면 실질적으로는 안전하다고 가정한다. 이에 대해 유전자 상해성이 없는 물질의 경우, 적절히 실시한 시험에서 독성이 관찰되지 않았던 섭취량(무독성량) 또는 독성이 관찰된 최소섭취량(최소독성량)에 따라 사람의 건강에 영향을 주지 않는 섭취량(노출량)을 설정하는 방법이 국제적으로 빈번히 사용되고 있다.



② 체내부하량의 착안

다이옥신과 같이 축적성이 높고, 또한 種에 따라 축적 정도에 큰 차이를 나타내는 물질에 대해서는 영향과의 관련을 보기 위해 1일당 섭취량보다 체내부하량에 착목하는 것이 적당하다.

주) 축적성이 높은 물질은 장기간 계속적으로 일정량을 섭취하면, 처음에는 대사·배설량보다 많이 흡수되어 축적량이 높아지지만, 축적량이 높아짐에 따라 대사·배설량도 많아져 체내에 존재하는 양(체내부하량)은 섭취량에 대응하는 일정 수준으로 평형상태에 이른다.

일반적으로 화학물질에 의한 독성의 발현은 체내에 존재하는 양에 의존하고 있지만, 축적성이 높은 물질의 독성을 평가하기 위해서는 어느 정도의 양을 계속적으로 섭취하면 그 체내부하량이 독성을 발현하는 양에 도달하는가가 중요하다.

또 다이옥신은 체내로부터 소실반감기의 동물간 種差가 크기 때문에 독성시험에서 얻어진 결과를 사람에게 적용할 경우, 투여량이 아니고 체내부하량에 착목하여 동물의 건강에 영향을 주는 체내부하량을 시험하고 사람의 경우에 어느 정도의 양을 계속적으로 섭취하면 그 체내부하량에 도달하는가를 구하는 것이 적절하다.

③ 시험데이터의 평가

각종 독성시험에서 평가지표로 하는 반응의 독성학적 의미, 용량의존성, 시험의 신뢰성과 재현성 등을 고려한 후, 최저수준의 체내부하량에서 독성반응이 인정된 시험을 TDI 계산의 대상으로 한다.

주) 다수의 다이옥신 독성시험 결과가 보고되어 있지만, 그 중에는 동물에게 인정되었던 반응에 독성학적 의미가 없다고 판단되는 것 또는 반응자체에는 독성으로서 의미가 있지만, 시험의 신뢰성, 재현성이 충분하지 않은 것도 들어있다. 일한 시험결과는 독성의 정량적 평가를 하는 근거로는 부적절하다. 따라서 TDI 산출 근거로서 채용하기 위한 시험결과의 선택에는 신중한 검토가 필요하다.

④ 불확실성 계수의 설정

독성시험 결과, 사람의 TDI를 계산할 때는 피검물질에 대한 감수성에 대해 사람과 동물의 種差 및 사람간

의 個體差, 독성시험의 신뢰성과 타당성 등 불확실한 요인이 계산치에 커다란 영향을 미치기 때문에, 실제 계산할 때 각각의 요인을 신중히 검토하여 적절한 계수(불확실성 계수)를 설정하고 불확실성을 보상하는 수단을 취한다.

다이옥신과 같이 생체에 미치는 영향이 현저하고 다양하며, 영향의 발현에 큰 種差와 系統差가 있는 물질의 경우에는 독성평가시 불확실성 계수의 의의가 특히 중요하다.

주) 일반적으로 種差 및 個體差에 대한 불확실성 계수는 체내동태 및 작용 mechanism에 관한 지견에 따라 설정된다. 독성시험의 신뢰성과 타당성에 대해서는 시험조건, 용량의존성 및 평가에 사용한 영향의 독성학적 의의 등이 중요한 요인이다.

(2) 각종 독성시험의 체내부하량

다이옥신에 대해서는 주로 가장 강한 독성을 나타내는 2,3,7,8-TCDD를 피검물질로 많은 독성시험이 이루어졌다.

'90년 이후 보고된 각종 독성시험 중에서 각각에 대해 반응을 일으키는 극히 적은 용량에 대한 데이터를 모아, 이에 대응하는 체내부하량을 구하였다.

이 표 1은 WHO 전문가회합 이후 새로운 문헌에 의한 시험 등도 들어있지만, 기본적으로는 WHO 전문가회합이 평가대상으로 한 독성시험은 모두 들어있으며, 그러한 의미로 WHO의 평가와 일치하는 것이다.

또한 이번엔 조사한 각종 시험에서는 적절한 무독성량(NOAEL)에 대한 데이터가 거의 없기 때문에, TDI 계산에는 최소독성량(LOAEL) 데이터를 사용하였다.

또 체내부하량에 대해서는 신뢰할 수 있는 실험데이터가 있는 것에 대해서는 이를 채용하였고, 그 외는 문헌적인 지견을 근거로 계산한 계산치를 채용하였다.

주) Gray 등의 시험결과를 포함하여 일부 데이터에 대해서는 WHO 전문가 회합에서 체내부하량이 나타나 있지만, 그 산출방법이 공



표되어 있지 않기 때문에 이번에 특히 WHO 전문가 회합에 수치를 제한한 미국 환경청(EPA)의 연구자를 방문하여 그것이 실측치임을 확인하였다.

또 WHO 전문가회합에서 제시된 체내부하량중 일부에 대해서는, 독성반응을 조사하였을 때의 투여조건과 다른 조건하에서의 체내부하량인 것이 확인되었기 때문에 이 값을 채용하지 않고 계산값을 채용하였다.

(3) TDI의 산출근거가 되는 동물의 체내부하량

상기의 각종 독성시험 결과, 특히 낮은 수준의 체내부하량에서 영향이 인정되는 시험결과에 대해서는 그 독성학적 의의, 용량의존성, 시험의 신뢰성, 재현성 등을 고려한 다음, TDI 계산의 근거 데이터로의 타당성에 대해 신중히 검토하였다.

① 효소유도

Rat는 0.86ng/kg의 체내부하량에서 약물대사효소(CYP1A1)의 유도가 인정되었고, 또 mouse 간장에서는 동일한 영향이 20ng/kg에서 인정되었지만, 이들은 2,3,7,8-TCDD 투여에 대한 독성반응이라기 보다는 오히려 생체의 적응반응이라 하는 것이 타당하다.

② 임파구 구성의 변화

Marmot에서 임파구 구성의 변화가 9ng/kg 및 10ng/kg의 체내부하량에서 확인되고 있지만, 저용량과는 반대로 고용량에서 임파구의 subunit 구성비 변화의 영향이 인정되었기 때문에 저용량에서 인정된 영향을 그대로 사람에게 적용하는 것은 부적당하다.

③ Chloroacne(염소종창)

토끼에게 4.0ng/kg(피부도포)을 투여하면 chloroacne(염소종창)를 일으킨 시험결과가 있지만, 이는 국소적인 노출에 의한 영향을 나타낸 것으로서 이를 근거로 체내부하량을 산출하는 것은 적당하지 않다고 생각할 수 있다.

또 chloroacne에 대해서는 사람의 지견이 얻어졌기

때문에, TDI 산출시 사람의 지견을 우선적으로 채용한다. 또한 사람에게서 chloroacne가 인정되는 최소 체내부하량 수준은 95ng/kg이라 한다.

④ 면역독성

지연형 과민증의 억제를 지표로 한 어린 rat의 면역독성이 체내부하량 86ng/kg에서 인정되었고, 항체생성의 억제를 지표로 한 어미 mouse의 면역독성이 100ng/kg에서 인정되었다. 이러한 결과에는 용량의존성도 인정되고 있기 때문에 2,3,7,8-TCDD의 영향이라 할 수 있다.

한편 면역독성중 Burleson 등(1996)이 10ng/kg에서 virus 감염성이 증대되었다는 시험결과가 있지만, 이 결과에 대해서는 용량의존성이 없기 때문에 다이옥신의 영향으로 평가하기에는 불충분하다.

또한 면역계는 다수의 세포군과 가용성 인자로 이루어진 매우 복잡한 network이기 때문에, 면역계에 미치는 영향에 대해서는 앞으로 복수 지표를 사용한 상세한 검토가 필요할 것이다.

다음호에 계속...