

박종세 · 길광섭 · 박귀례 · 김명수* / 식품의약품
안전청, *한국과학기술연구원 생체대사연구센터

1. 내분비계 장애물질과 문제점

우리의 생활을 편리하고 윤택하게 해준 합성화학물질들이 우리 자신들은 물론 후손들의 운명에 대하여 어떤 영향을 끼치는가에 대한 심각한 문제를 제기한 미국의 Theo Colborn 등이 1996년 출간한 「도둑맞은 미래(Our Stolen Future)」, 그리고 환경호르몬의 피해와 예방법을 소개한 일본의 나카하라 히데오미의 「환경호르몬의 공포」 등의 서적들이 우리말 번역서로 출간되면서 '환경호르몬'(우리나라 공식명칭은 '내분비계 장애물질'로 통일)이라는 단어가 환경보호론자 등 전문가의 차원을 넘어 일반인들의 화두로 떠올랐다. 지금으로부터 약 30년전 미국의 레이철 카슨의 저서 「침묵의 봄(The Silent Spring)」에서 살충제 DDT(dichlorodiphenyltrichloroethane)가 만들어 낸 시급한 위험성들을 경고한 이후 산업 문명의 공포에 대한 경각심을 최대로 고취시킬 수 있는 기회가 아닌가 한다.

인공적으로 합성된 산업용 화학물질이나 농약들이 인간과 야생계 동물의 내분비계 작용기전에 비정상적인 영향을 미치고 있다는 과학적인 연구결과가 발표되고 있고, 이와같은 내분비 교란작용에 의하여 발생, 행태, 생식기능에 문제점이 사람과 동물에 생길 수 있다는 우려가 높아지고 있다. 이런 종류의 화학물질을 '내분비계 장애물질(endocrine disruptors, EDs)'이라 부르며, 통상적인 용어인 '환경호르몬'으로 더 잘 알려져 있다.

이에 관한 몇가지 사례는 우려의 차원을 넘어서 우리에게 경종을 울려주고 있다.

외국에서 1950년대 후반에 임산부의 유산방지제 목적으로 한때 광범위하게 쓰였던 DES(diethylstilbestrol) 같은 합성 에스트로젠 화학물질은 임신기에 복용한 어머니로부터 낳은 딸이나 아들들의 정상적인 생식기능을 방해하는 것이 알려졌다. 아직도 학계에서는 내분비계 장애물질과의 상관관계 및 그 영향에 대하여는 논란이 많이 있지만 지난 50년 동안에 남자의 정자수와 질에 있어서 하향화를 가져왔다는 논문들이 발표되고 있고, 야생동물들에서 생식기의 이상형성, 짝짓기 때의 이상한 행태, 생식능력의 이상 등이 보고되고 있다.

그런데 문제점은 어떤 화학물질이 내분비 작용기전을 방해하고, 작용기전을 방해 받아서 어떠한 현상이 일어나고 있으며, 그 영향의 정도가 얼마만큼인지, 그와 같은 현상을 일으키기 위하여는 어떤 물질이 얼마만큼 체내에 흡수되어야 하는지 등에 관하여 현재의 과학 수준으로는 명쾌히 규명할 수가 없다는 점이다.

비록 많은 독성 연구가 많은 농약과 산업용 화학물질에 대하여 이루어지고 있지만 그와 같은 독성학적인 연구가 이들 화학물질의 내분비계 장애작용을 예측하고 결론을 내릴 만큼 충분한 것이었는지는 확실치 않다.

그래서 1996년 이후 이러한 문제점이 논의되면서 내분비계 장애물질을 어떻게 정의할 것인가에 대한 많은 토의가 있었는데, 1996년 12월 영국 Weybridge에서 열린 EU/WHO/OECD회의에서 채택한 정의는 "내분비계 장애물질은 내분비계 기능을 변화시켜 정상적인 개체나 그의 자손에게 건강 장애를 유발하는 외인성 물질"이라고 하였다. 또한 1997년 1월 미국 워싱턴에서 개최된 국제 내분비계 장애물질에 대한 Smithsonian 워크샵에서는 다음과 같이 정의하였다. "몸에서 항상성(homeostasis)을 유지하고 생식이나 발생

과정의 조절에 필수적인 내인성 호르몬(natural hormones)의 생성, 방출, 이동, 대사, 결합, 작용 또는 배출을 방해하는 외인성 물질"이라고 하였다.

내분비계 장애물질은 몸안에 원래 존재하는 물질이 아닌 몸밖에 있던 물질이 몸속으로 들어와서 마치 호르몬처럼 작용하거나 또는 정상적인 호르몬의 작용을 방해하여 내분비계를 교란시키는 물질로 내분비계 장애물질 또는 내분비 교란물질(endocrine disruptors), 환경외인성 에스트로젠(environmental xenoestrogens), 환경성 에스트로젠(environmental estrogens)이라고도 한다.

이러한 물질들은 최근 새롭게 합성된 물질이거나 지금까지 그 작용을 모르고 있었던 물질이 아니기 때문에 우리나라 뿐만 아니라 세계적으로 그 양을 규제해 오던 물질들이 많이 포함되어 있다. 그러나 이런 물질들이 '내분비계 장애물질'이라는 이름으로 최근에 재평가 받게 된 것은 앞서 언급한 바와 같이 당대에는 물론 후세대까지도 이 물질의 위해성이 나타나게 되어 그 원인을 쉽게 찾을 수 없기 때문이기도 하다.

내분비계 장애물질로 추정되는 화학물질로는 세계야생물보호기금(World Wildlife Foundation: WWF)은 67종, 미국 일리노이주 환경보호청(Illinois EPA)은 74종, 일본 국립의약품식품위생연구소는 약 140여종(표 1 참조)을 각각 지정하고 있다. 주로 Bisphenol A 같은 플라스틱 제조 원료 물질과 디에틸 프탈레이트 등 가소제, PCBs 등 환경오염물질, DDT와 같은 농약, 수은 등의 중금속, 합성에스트로젠, 식물중에 존재하는 호르몬 유사물질 등이 거론되고 있다.

내분비계 장애물질은 일반적으로 합성 화학물질로써 물질의 종류에 따라 교란시키는 호르몬의 종류 및 교란 방법이 서로 다르다. 그러나 많은 물질중 극히 일부분만이 내분비계 장애물질로 알려져 있다. 내분비계 장애물질의 물리화학적 특성중 공통점은 잘 분해되지 않고 안정하여 환경 및 생체내에서 지속적으로 잔류하며, 또한 인체 등 생물체의 지방 및 조직에 농축되는 성질이 있다.

이러한 축적되는 성질 때문에 임신시나 젖을 먹일

때 수유과정을 통하여 자손에게 다시 분배되기도 하며, 먹이사슬과 관련이 있어 먹이사슬에서 맨 마지막 단계에 있는 사람에게는 생선, 우유, 달걀 등 음식물에 의한 섭취도 문제가 된다.

2. 내분비계 장애물질의 작용

내분비계(endocrine system)란 동물에 있어서 항상성, 생식, 발생, 행동 등에 관여하는 각종 호르몬을 생산, 방출하는 기관으로서 선(glands), 호르몬(hormones), 표적세포(target cell)로 나눌 수 있다. 선(glands)으로는 뇌하수체(pituitary glands), 갑상선(thyroid gland), 부갑상선(parathyroid gland), 흉선(thymus gland), 췌장(pancreas), 부신(adrenal glands), 난소(ovaries)와 고환(testes)이 있는데, 내분비선으로부터 생산된 화학적 신호인 호르몬은 마치 통신 네트워크와 같이 혈액을 통하여 체내를 이동하여 표적이 되는 조직이나 세포에 정보나 지령을 전달하는 역할을 하고 있다.

내분비계가 정상적으로 유지되기 위하여 다음의 과정을 거치게 되는데, 내분비선에서 호르몬이 합성되고, 합성된 호르몬은 저장되거나 방출되며, 방출된 호르몬은 혈액을 통하여 표적장기의 세포에 도달하여, 해당 수용체(receptor)에 결합하여 활성화 되면, 기능성 단백을 생산하는 유전적 발현 또는 세포 분열 제어 신호를 발생하는 과정을 거치게 된다.

내분비계 장애물질은 물질 종류에 따라 이들 과정중 특정 단계에 작용하여 정상적인 내분비계의 기능을 저해 또는 교란하여 발생하는 호르몬 작용의 장애이지만 아직도 그 작용기전 자체를 모르는 물질이 많은 것이 사실이다.

지금까지 알려진 수용체 결합과정에서 나타나는 내분비계 장애물질의 작용은 호르몬 모방작용(mimics action), 차단작용(blocking action), 촉발작용(trigger action)으로 나눌 수 있고, 수용체와 결합하지 않고 유발되는 간접영향작용이 있다.

호르몬 모방작용은 내분비계 장애물질이 마치 정상 호르몬인 것처럼 호르몬수용체와 결합하여 세포반응

특집: 환경호르몬: 내분비계 장애물질

표 1. 일본후생성 분류 내분비계장애 물질목록 140여종

농약 <i>농약</i> (2/20/1)	
butylbenzyl phthalate (BBP)	diethylhexyl adipate (DEHA)
di-n-butyl phthalate (DBP)	dihexyl phthalate (DHP)
dicyclohexyl phthalate (DCHP)	di-n-pentyl phthalate(DPP)
diethyl phthalate (DEP)	dipropyl phthalate(DprP)
di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	
플라스틱 물질	
alkylphenol ethoxylates	4-propylphenol
nonylphenol ethoxylates	4-sec-butylphenol
octylphenol ethoxylates	4-n-butylphenol
bisphenol A	2-t-butylphenol
alkylphenol	3-t-butylphenol
2-octylphenol	4-t-pentylphenol
4-nonylphenol	4-t-octylphenol
4-octylphenol	styrene dimers and trimers
p-octylphenol, octylphenol	
산업장 및 환경오염물질	
alkylphenol ethoxylates	para-nitrotoluene
PCBs/aloclor	nonylphenol
benzophenone	octachlorstyrene
benzo(a)pyrene	tributyltin compound
6-bromonaphtol-2	para-nitrotoluene
chlorobenzenes	nonylphenol
chlorphenate	octachlorostyrene
dibromoacetic acid	PBB
2,4-dichloropehnol	pentachlorophenol
4,4'-dihydroxybiphenyl	TCDF, PCDF, furan
4-dodecylphenol	TCDD, PCDD, dioxin
hexadhlrobenzene	tributyltin oxide
tributyltin compound	
농약류	
alachlor (Lasso) (제초제)	hexaconazole (살균제)
aldicarb (살충제)	beta-hexachlorocyclohexane (살균제)
aldrin (살충제, 살균제)	ioxynil (제초제)
amitrole (제초제)	iprodione (살균제)
atrazine, aminotriazol (제초제)	kepone, chlorodecon
azadirachtin (살충제)	lindane (살균제)
benomyl (살균제)	linuron (제초제)
carbendazim (살균제)	malathion (살충제, 살균제)
cabaryl (살균제, 살충제)	methomyl (살충제)
chlorodanes (살균제)	methoxychlor (살충제, 살균제)
chlodecon (살충제)	methyl parathion (살충제)
chlorpropham (제초제)	metribuzin (제초제)
clofentezine (제초제)	mirex (살충제, 살균제)
cyanazine (제초제)	molinate (제초제)
cypermethrin (제초제)	nitrofen (제초제)
2,4-D (제초제)	oryzalin (제초제)

표 1. 일본후생성 분류 내분비계장애 물질목록 140여종

DDE (살충제)	oxychlordane (살충제, 살균제)
DDD (살충제)	oxydemeton-methyl (살충제)
DDT (살충제)	parathion(ethyl phrathion) (살충제)
1,2-dibromo-3-chloropropane (살선충제)	pendimethalin (제초제)
dichlorovos (살충제, 살균제)	pentachloronitrobenzene(PCNB) (살균제)
dicofol(kelthane) (살충제, 살균제)	pentachlorophenol (살균제)
dieldrin (살충제, 살균제)	permethrin (살충제)
diflubenzuron (살충제)	phenylphenol (살균제)
endosulfan (살충제)	procymidone (살균제)
endrin (살충제)	pronamide (제초제)
esfenvalerate (살충제)	pyrimidine carbionol family (살충제)
ethylene dibromide (살균제)	simazine (제초제)
ethylenebisdithiocarbamate (살균제)	toxaphene, camphechlor (살균제)
(mancozeb, maneb, metiram, zineb)	hexachlorobenzene (살균제)
ethylene thiourea(ETU) (살균제)	trans-nonachlor (살충제)
fenoxycarb (살충제)	tributyltin compound (살균제)
fenvalerate (살충제)	trfluralin (제초제)
fluazifop-butyl (제초제)	vinclozoline(dicarboximides) (살균제)
heptachlor (살충제)	ziram (살균제)
heptachlor epoxide (살충제)	
중금속	
cadmium	mercury
lead	
합성 에스트로젠	
centchroman	hexestrol
estradiol	2-hydroxyestradiol
ethynylestradiol	tamoxifen
DES(diethylstilbestrol)	raloxifene
식품성분 및 식품첨가물	
BHA(butylated hydroxyanisole)	enterolactone
equol	
식물에 존재하는 호르몬 유사물질	
phytoestrogens	daidzein
coumestrol	biochanin A
formonoetin	genistein

을 일으키는 것으로서, 대표적인 물질이 DES(diethylstilbestrol)나 식물성 에스트로젠(phytoestrogens)이다. DES나 그 유사물질은 정상호르몬보다 강하거나 혹은 약하게 작용하여 내분비계의 교란작용을 유발할 수 있다.

호르몬 차단작용이란 내분비계 장애물질이 호르몬 수용체 결합부위를 봉쇄함으로써 정상호르몬이 수용

체에 결합하지 못하게 함으로써 정상적인 반응을 방해 또는 억제하여 내분비계가 기능을 발휘하지 못하도록 하는 것이다. 대표적인 예로서 DDE(DDT의 분해산물)이나 항진균제인 Vinclozolin의 경우 안드로젠수용체에 결합하여 정소의 안드로젠호르몬의 기능을 봉쇄하는 것으로 알려져 있다.

호르몬 촉발작용은 내분비계 장애물질이 수용체와

반응함으로서 정상적인 호르몬 작용에서는 일어나지 않는 세포분열이나 생체내에서 엉뚱한 물질의 대사와 합성 등의 변화를 유발하는 것이다. 이러한 영향으로서는 단백질 수용체와 결합, 발암과정 같은 비정상적인 분화와 증식, 대사이상, 불필요한 물질의 생성 등이 있다. 대표적인 물질로써 사회적으로 많은 관심을 불러 일으킨 다이옥신 및 그 유사물질 등이 여기에 해당된다.

간접영향작용은 수용체와 관계없이 간접적으로 호르몬의 합성, 저장, 배설, 분비, 이동 등의 과정에 작용하여 정상적인 내분비 기능을 방해하는 것인데 스테렌 다이머와 스테렌 트리머가 여기에 해당되는 물질로써 의심받고 있으며 뇌하수체에 작용하여 호르몬 합성을 저해한다는 논문이 발표되었으나 확인되지는 않고 있다.

3. 내분비계 장애물질의 독성발현 기전 작용

3.1. 내분비계 장애물질의 성질

내분비계 장애물질에 대한 정의에서도 언급하였듯이 내분비계의 교란으로 생체내호르몬의 합성, 분비, 체내수송, 결합, 그 작용자체 혹은 그 클리어런스 등에 관한 모든 과정을 저해하는 성질이 있다. 내분비계 장애물질은 호르몬의 작용기구 그 자체의 저해이기는 하지만 아직도 메카니즘 그 자체를 모르는 물질도 많다. 또 내분비계는 각종 중추신경계-하수체-표적장기로 피드백하는 경로를 가지고 있으며, 이것에 의해서 생체의 항상성을 유지하고 있다. 따라서 동일한 내분비계 장애물질이 동시에 몇개의 표적장기에 장애를 줄 수도 있다. 호르몬을 통한 내분비 장기의 상호관계가 복잡하므로 오히려 전신의 내분비기관 모두가 독물로서의 내분비계 장애물질의 영향을 발현시킨다는 것에 이상해 할 것이 없다고 본다. 즉 이상한 호르몬양 물질의 이상한 호르몬 제어가 호르몬의 합성 이상, 그 저장 혹은 방출의 이상, 그 수송 혹은 클리어런스의 이상, 수용체의 식별 혹은 결합의 이상, 수용체 결합후의 신호 전달 과정의 이상 등 각종 형태의 교란을 일으킨다고 하는 것이다.

3.2. 호르몬 합성 이상

많은 화학물질이 각종 호르몬 합성을 저해하는 효과를 가지고 있다. Aminogluthethimide, cyanoketone, ketoconazole 등은 스테로이드 합성에 특이적인 산화과정을 저해한다는 것이 알려져 있다. 에스트로젠의 생합성은 항진균제인 fenarimol은 aromatase저해제에 의해서 저해를 받는다. 단백호르몬 합성의 이상은 정소 스테로이드에 의해서 기본적으로는 환경에스트로젠이나 항안드로젠제에 의해서도 동일하게 작용하는 성질이 있다. 에스트로젠과 테스토스테론도 직접 혹은 황체호르몬이나 난포자극호르몬의 glycosylation에 의한 변화를 통해서 하수체 호르몬합성에 영향을 준다는 것이 알려져 있다. 이들 단백질의 glycosylation의 저하는 호르몬의 생합성 그 자체를 떨어뜨린다. 스테로이드 호르몬과 비슷한 역할을 가진 것이든지 반대로 길항작용을 가진 것이든지 그러한 성질을 가진 어떠한 환경화학물질도 결국은 glycosylation의 과정을 변화시켜 얻어진다. 하수체 호르몬의 활성조차도 생체내의 아민(dopamine)이나 성선자극호르몬의 작용에 의한 glycosylation의 변화에 따라 변동한다. Epinephrine 또는 melatonin과 같은 비스테로이드계의 호르몬의 합성도 환경화학물질에 의한 영향을 받기 때문에 dithiocarbamate, metham sodium, 이황화탄소 등에 폭로된 후에는 norepinephrine이나 epinephrine의 합성과정에 변화가 생긴다.

3.3. 저장 및 방출의 이상

카테콜아민계의 호르몬은 부신 수질의 크롬친화성 세포나 전신 결절 과립내에 저장된다. 저장메카니즘은 카테콜아민계 호르몬의 표준농도의 유지에 있으므로, 필요에 따라 즉시 방출되도록 되어 있다. 저장이 이루어지지 않는다면, 이런 종류의 호르몬은 monoamine oxidase에 의해서 즉시 탈아민화되어 버린다. 테스토스테론 합성에 관여하는 cyclic AMP의존성 cascade의 항진으로 호르몬의 방출을 변화시킬 수 있다. 많은 단백호르몬의 방출이 cAMP라든가 phosphatidylinos-

sitol 4, 5-bisphosphate(PIP_2)이나 inositol-1, 4, 5-triphosphate(IP_3), tyrosine kinase, 칼슘이온과 같은 second messenger의 활성화에 의존하고 있다. 이 경로에 장애가 오면 결과적으로 많은 호르몬이 혈청 중 농도에 변화를 가져온다. 금속 양이온은 칼슘유입의 장애에 의한 것으로 생각되는데 하수체호르몬의 방출을 방해한다는 것이 알려져 있다.

3.4. 호르몬 수송의 이상

호르몬은 유리 혹은 결합체로서 혈류를 통하여 수송된다. 지방친화성인 호르몬은 간에서 합성되는 각종 호르몬에 특이적인 수송단백에 의하여 운반된다. 우선 성스테로이드 호르몬 결합성 글로블린(SHBG)이나 테스토스테론-에스트로젠 결합성 글로블린(TEBG)과 같은 결합성 글로블린의 경우, 테스토스테론에도 에스트로젠에도 결합한다. 당질 코르티코이드는 코르티코스테로이드 결합성 글로블린(CBG) 혹은 트랜스 코르틴(transcortin)과 혈류중에서 결합한다. 마찬가지로 갑상선 호르몬인 triiodothyronine(T_3)이나 thyroxine(T_4)은 thyroxine결합성 글로블린에도 prealbumin에도 심지어 알부민 그 자체로도 운반된다. 그래서 이들 결합성 글로블린의 혈중에서의 농도조절은 현실적 문제가 된다고 하지 않을 수 없다. 실제로 스테로이드 호르몬의 양에 변화를 가져다 주는 이런 것들의 상승도 감소도 사실상 있을 수 있기 때문이다. 예를 들어 거세 수술후의 성선스테로이드 호르몬에 의한 호르몬의 유지상태를 보면 TEBG 및 transcortin의 양쪽의 수준이 변화한다. Salicylic acid이나 diphenylhydantoin은 thyroxine 결합성 글로블린의 변화에 의해서 혈중 T_4 레벨을 변화시킬 때도 있다. 에스트로젠은 혈장중의 TEBG를 증가시키는데 반하여 안드로젠이나 상용량 정도의 당질 코르티코이드는 TEBG를 낮춘다.

3.5. 클리어런스의 이상

호르몬의 클리어런스는 그것에 관여하는 간의 효소계를 변동시킬 수 있는 물질들에 의해서 변화를 받는다. DDT와 같은 것을 보면, in vivo에서의 간의 mi-

crosome, monooxygenase활성을 유도한다. DDT에 의한 이 유도활성에 의해서 정소 안드로젠의 저하를 가져올 수 있는데 이것은 이 monooxygenase에 의한 내재성 안드로젠의 붕괴가 항진하는 것에 기인하는 것이다. 마찬가지로 lindane(γ -hexachlorocyclohexane)은 에스트로젠의 클리어런스를 촉진한다고 한다. Laws 등에 의하면 생리적 수준의 스테로이드 호르몬을 야기하는 정도의 에스트로젠을 랫드에 피하투여한 후에 혈청 에스트라디올을 연속적으로 측정했으나, 클리어런스의 항진을 발견할 수 없었다고 한다. 더구나 사람에서는 후라이팬에서 구어낸 고기와 십자화과의 야채는 Cytochrome P450의 IA2를 유도한다고도 한다. 최근의 다이옥신(TCDD) 투여 모델실험에서 간에서의 UDP-glucosyltransferase의 혈청 중 갑상선호르몬(T_4)의 클리어런스에 효과를 나타냈다고 한다.

3.6. 수용체의 식별 및 결합의 이상

호르몬은 세포내 혹은 세포막 결합형의 수용체와 직접적인 상호응답을 통하여 관련 표적조직에 반응을 불러 일으키는 성질을 가지고 있다. 생체에 존재하는 리간드 그 자체의 수용체와의 특이적 결합은 호르몬작용의 중요한 단계이며, 성스테로이드, 부신피스테로이드, 갑상선호르몬, 비타민 D 혹은 retinoic acid 등에 대한 세포내(혹은 핵내)의 수용체는 그것들과 특이적인 DNA배열(response element)의 부분과의 상호응답을 통하여 리간드 특이적으로 유전자의 전사를 제어한다. 새로운 mRNA가 합성되고 전사되고 번역되어 새로운 단백질이 만들어져 나간다. 이와 같은 과정중에 천연의 리간드와 비슷한 구조를 가지고 항진하는 쪽에 작용하든가, 아니면 결합을 저해함으로써 억제하는 쪽에 작용하는 식으로 많은 환경물질이 이 과정을 변동시킨다. 잘 알려져 물질로는 methoxychlor, chlordecone(kepone), DDT, PCBs중 일부, alkylphenol류로 nonylphenols나 octylphenols 등이 있는데 이것들은 모두 에스트로젠의 수용체 기능에 장애를 일으킨다. Di-carboximide계 항진균제제인 xinclozoline의 항안드로젠 작용은 이 물질의 대사물이 안드로젠 수용체에

대해서 친화성을 가지고 있기 때문이다. DDT의 경우, 대사물의 p,p'-DDE도 안드로젠 수용체에 결합하여 결과적으로 테스토스테론 유도성의 세포반응을 저해하는 성질을 가지는 것이다. 환경에스트로젠이나 내분비계 장애물질로 분류되어 있는 화학물질의 대부분이 실제로 1종의 수용체에 머물지 않고 세포내 수용체와의 결합저해를 일으킨다. o,p-DDT나 kepone은 에스트로젠이나 프로제스테론 수용체에 대한 내재성의 리간드를 각각 동정도의 IC₅₀에서 저해하고, 다른 nonylphenols이나 methoxychlor 대사물인 HPTE는 에스트로젠, 프로제스테론, 안드로젠의 각 수용체에 대하여 같은 정도의 친화성으로 리간드의 결합저해를 불러 일으킨다. 단백 호르몬의 수용체는 세포내 혹은 막표면상에 존재한다. 이들 호르몬이 그 수용체에 결합할 때 막을 교차하는 신호전달은 second messenger 시스템의 불활화에 기반을 두고 있다. 따라서 이들에 대한 내분비계 장애물질의 반응은 G 단백질-cAMP 의존성 protein kinase A의 전달경로, protein kinase C의 phosphatidyl 이노시톨이나 이노시톨 3인산의 제어(성선자극물질에 의한 성선자극호르몬자극, 갑상선자극물질에 의한 갑상선자극호르몬의 항진 후), tyrosine kinase의 제어(막수용체와의 인슐린의 결합후) 그리고 칼슘이온 유출 등으로서 여러가지의 장애를 일으키게 되는 것이다. 이와같은 생체반응성 외래물질은 1개 혹은 2개 이상의 신호전달 경로를 파괴함으로써 펩티드호르몬의 신호전달의 교란을 일으키는 것이다.

3.7. 수용체결합 후의 신호전달 과정의 이상

내재성의 리간드나 agonist가 그 수용체에 결합하면, cascade상의 반응이 적절한 세포반응을 향하여 출발한다. 각종 환경물질은 막상의 second-messenger를 방해할 수 있다. 막을 통과한 칼슘이온의 작용에 의존한 세포반응은 납, 아연, 카드뮴과 같은 금속 양이온에 의해서 변질되어 버린다. G단백질의 파괴라든가, 그후의 세포반응에 연결되는 수용체원성 신호의 파괴(protein kinase A의 신호 파괴)는 독소에 의해서 일어나는 현상이다. 마찬가지로 많은 다른 환경화학물질

가운데 γ -BHC는 phosphatidyl inositol의 막에서 turn over를 감소시키고 protein kinase C를 자극한다는 것이 알려져 있다. 항에스트로젠 물질로 잘 알려져 있는 tamoxifen도 이 protein kinase C의 활성을 낮춘다는 것이다. 이와는 반대로 phorbol esters는 diacylglycerol과 비슷한 역할을 해서 protein kinase C의 활성을 항진시킨다. 스테로이드호르몬 수용체의 활성은 수용체의 리간드에 대한 감수성의 1차적 저하라고 하는 소위 down-regulation에 의해서도 간접적으로 수식된다. 이것은 TCDD에 폭로된 이후에 에스트로젠 수용체, 프로제스테론 수용체, 당질코르티코이드 수용체 등에서 널리 관찰된다.

4. 내분비계 장애물질의 영향

내분비계 장애물질이 야생동물이나 사람에게 미치는 영향으로는 생식독성 및 생식 행동이상, 유방암이나 전립선암 등 각종 암 유발, 면역기능 저해, 호르몬 분비의 불균형 등을 들 수 있으며, 집단에 미치는 영향은 개체수의 감소나 남녀 성비율의 변화 등을 들 수 있다.

파충류, 어류, 조류, 포유류 등 야생동물에서 내분비계 장애물질에 의한 증상이 관찰되었다는 연구보고는 많으나, 야생동물에 대한 생태조사 결과 내분비계 장애물질의 실제 노출량과 그 영향과의 상관성을 밝힌 보고는 극히 드문편이다.

예로써 미국과 캐나다 국경지역에 있는 오대호 연안은 DDT나 PCBs 같은 유기염소화합물에 오염되어 있는 지역인데, 이 지역에 사는 물고기를 먹는 새들중 birth defect나 비정상적인 생식관련 행위를 보여주는 경우가 있으며 또한 새의 부리가 빠뚫어져 태어난 경우도 보고되었다. 또한 1980년에 플로리다주의 아포카 호수(Apopka Lake)에 살충제 kelthane을 다량 버렸는데 이 호수에 사는 악어에서 호르몬 레벨이 변하고 변형된 생식기관이 발견되었음이 보고되고 있다. 이 kelthane은 dicofol이라는 살충제가 주성분이고 DDT가 부형제 성분으로 포함되어 있는 농약이다. 이외에도 kepone(chlordecone)에 오염된 바닷물에서

회수된 굴(oysters) 껍질이 변형된 이상이 발견되었고, 도시 하수도 부근에 사는 수놈 물고기에서 암놈만이 생산하는 vitellogenin이라는 단백질을 생산함을 보고하고 있다.

이러한 자연계의 야생동물로부터 오는 내분비계 장애물질의 메세지를 심각하게 생각하는 이유는 이러한 증후가 여성에서의 유방암은 물론 남성에서의 내분비 장애를 초래하고 동물에서 비정상적인 발생(developmental abnormalities) 등이 서로 연관되어 있다고 생각되기 때문이다.

최근들어 플라스틱들도 에스트로제닉 효과가 있는 내분비계 장애물질로 분류되고 있는데, 이는 일부 실험실에서 우연히 밝혀진 사실로써 내분비계에 영향을 주는 것은 확실하나 인체에 대한 영향은 좀 더 연구하여야 할 대상중 하나이다. 1970년대 후반 스탠포드대학의 Feldman과 Krishnan은 효모균이 에스트로젠을 생성하는 것을 발견하고 이를 증명하려고 노력하였다. 왜냐하면 단세포 생물은 호르몬을 사용할 필요가 없기 때문이다. 십여년간의 연구결과 1990년에 이들이 얻은 결론은 효모균은 에스트로젠을 합성하지 않는다는 것이었다. 실험에서 발견된 에스트로제닉 효과가 있는 화합물은 효모균 배양시 사용한 플라스틱 용기에서 스며 나온 것이며, 그 화합물은 bisphenol A라는 물질로써 플라스틱 용기의 재질인 polycarbonate의 분해산물이다. Bisphenol A의 인체에 대한 에스트로제닉 효과는 플라스틱 공장에 근무하는 남성 근로자들에서 가슴이 커지는 것으로 보아 증명되나 그 외의 효과는 증명되지 않았다.

이와 비슷한 예가 nonylphenol로써 플라스틱을 유연하게 만들어 주는데 사용되는 물질이다. 이는 1992년 Tuft대의 Soto와 Sonnenschein이 흥부암세포 배양시 플라스틱 용기로부터 용출되는 nonylphenol이 암세포의 배양에 영향을 주는 것을 알았다. 이와 관련된 내분비계 장애물질들은 폴리스티렌 포장기, 튜브, 일부 세척제나 가정용품에서 발견되고 있으나, 인체에 대한 영향은 계속 연구중이다.

사람의 경우 치료목적으로 사용된 DES나 부주의에

의한 사고이외의 내분비계 장애물질이 사람에게 미치는 영향 및 그 양적 상관관계에 대해서 보고된 것은 거의 없으나, 현대 인류 질병 추세에 관한 연구결과와 달리 지금까지 설명되지 않은 현상들인 남성의 정자수 감소, 전립선암, 고환암, 유방암의 증가 추세, 불임과 기형아 증가, 주의력 결핍 및 학습장애 어린이의 증가, 동성연애자의 증가 등의 현상을 환경오염물질에 의한 내분비계 장애작용으로 설명하려는 연구가 활발히 진행되고 있다.

5. 내분비계 장애물질의 모니터링

미국에는 내분비계 장애작용을 규명하고 내분비계 장애물질을 검색하기 위한 많은 실험방법이 아직도 연구중에 있으며, 현재까지 알려진 검색방법과 실험방법이 국제적으로 균일하게 통용될 수 있는 지침이 만들어지지 않은 상태이다.

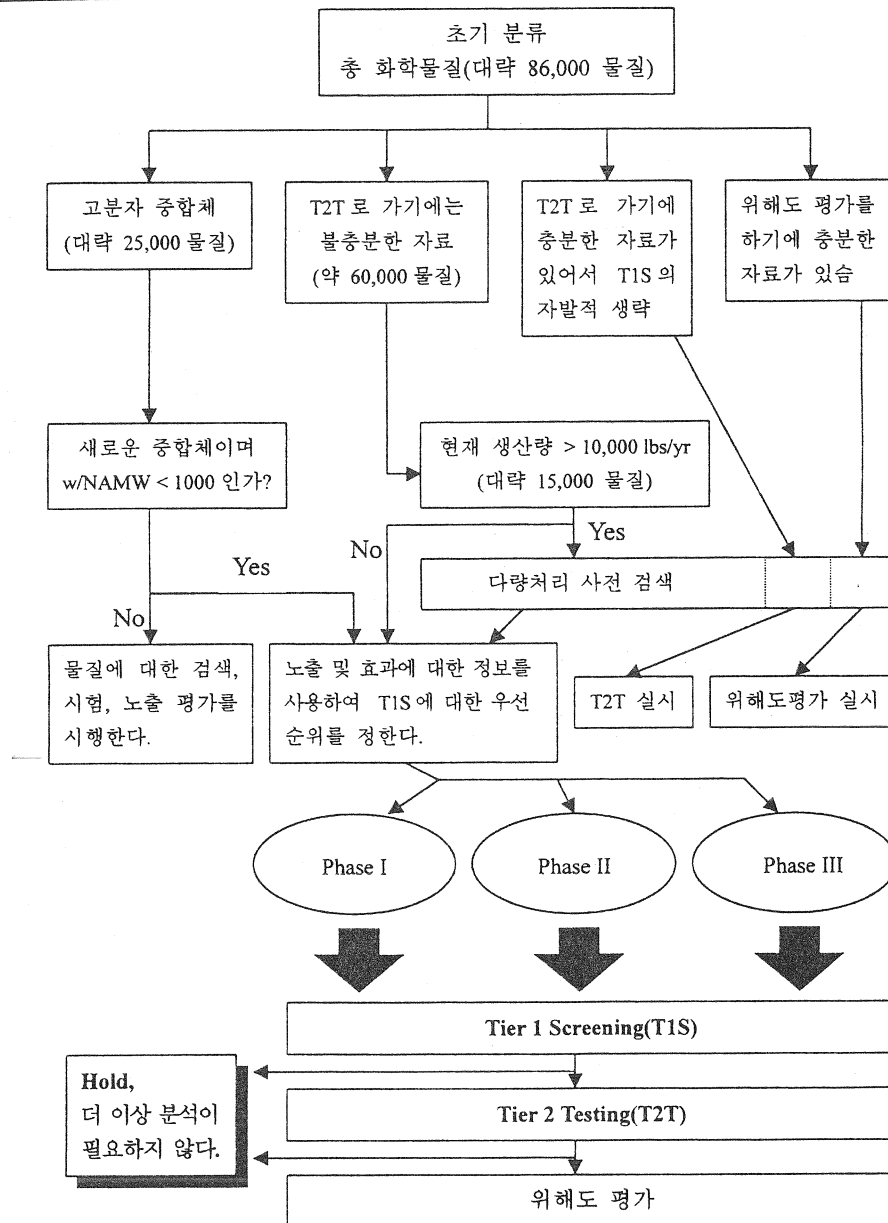
현재까지 합성된 많은 화학물질 중에서 내분비계 장애를 유발할 수 있는 물질을 알아내기 위해서는 현재 규제받고 있는 유해화학물질, 농약, 천연에스트로젠, 영양보조식품, 화장품과 식품첨가물 등을 포함한 86,000개 이상의 화학물질을 검색과 시험대상의 우선 순위 물질로 연구를 진행하는 것이 순서이다(표 2 참조).

따라서 내분비계 장애물질을 확인하기 위한 독성연구는 아래의 사항들이 포함된 연구가 선행되어야 한다.

- 어떠한 화학물질이 내분비계 장애물질로 작용하는지 알아내기 위한 선별 시험방법의 결정. 또한 이 화학물질에 노출된 정도를 알아내기 위한 시험방법의 고안
- 결정된 선별 시험방법을 인증하기 위한 방안
- 현재 생산, 사용되고 있는 화학물질에 이와같이 결정되고 인증된 방안을 적용하는데 대한 합의
- 선별시험방법을 적용, 시험한 후에 어떠한 추가적인 확인 시험방법이 필요한가에 대한 연구

이러한 연구를 위하여 경제개발협력기구(OECD)는 1998년 3월 가맹국으로 구성된 작업반(EDTA, Working Group on Endocrine Disruptors Testing and As-

표 2. EDSTAC이 추천한 내분비계 장애물질 대책사업



sessment)회의에서 내분비계 장애물질의 시험 및 평가 방법을 검토하여 연구를 위한 기본틀을 마련하였다.

미국 환경청은 내분비계 장애물질이 인간이나 생태계에 미치는 영향 및 위해성 평가를 위한 워크숍을 1995년 4월에 개최하고 이에 대한 연구의 필요성을 확인하였다. 이에따라 미국 의회는 1996년 8월 식품품질

보호법(Food Quality Protection Act)과 음용수안전법(Safety Drinking Water Act)을 통과시키면서 환경보호청(Environmental Protection Agency; EPA)에 내분비계 장애물질의 스크리닝방법과 테스트방법을 1998년 8월까지 개발하여 보고하고, 개발된 방법에 따라 1999년 8월까지 실제 실험을 실시하여, 2000년

8월까지 평가 결과를 보고하도록 조치하였다. 이에 따라 환경보호청(EPA)은 연방정부 차원에서 과학계, 정치계, 기업계, 민간단체 등을 대표하는 39인의 내분비계 장애물질 검색 및 시험자문위원회(EDSTAC; Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee)를 1996년 10월 16일에 구성하여 운영하고 있으며, EDSTAC는 4개의 실무팀으로 나누어 작업하고 있다. 4개의 실무팀은 The Principles Work Group, The Priority Setting Work Group(PSWG), The Screening and Testing Work Group(STWG), The Communications and Outreach Work Group(COWG)으로 구성되어 자문하고 있으며, 1998년 4월 작성한 자문위원회(EDSTAC)의 보고서 초안에 자문위원회의 결정사항 및 권고사항을 주내용으로 기록되어 있고, 기본개념 및 이론(conceptual framework and principles), 우선 순위결정(priority setting), 검색 및 시험(screening and testing), 정보제공 및 홍보(communications and outreach), 이행(implementation) 등의 토의사항이 포함되어 있다.

자문위원회(EDSTAC)의 보고서에 따르면, 내분비계 장애물질에 관한 연구의 기본 골격은 초기 분류, 우선순위 결정, 제1단계 검색, 제2단계 검색 등 4개의 주요 부분으로 구성되고 있고, 이를 위해 다음과 같은 단계를 밟아서 진행되고 있다.

- 제1단계: 우선순위 결정을 위한 기초 자료의 수집
 - 용량-반응평가 자료 수집
 - 자료가 없을 경우 다량처리 사전검색법 (High-Throughput Pre-Screening Program: HTPS 프로그램)을 이용
 - 현재 약 15,000여 화학물질이 HTPS 프로그램 대상임(미국에서 1998년 3월부터 실시중임)
 - HTPS 프로그램을 수행한 결과는 1999년 가을 발표 예정
 - 이 결과를 종합하여 검색우선 화학물질 선정
- 제2단계: 산업계와의 공동연구를 통해 표준 검색법을 확립
 - 2년 정도 시간이 걸릴 것으로 예상(2000년말경)

• 제3단계: 관련 업체의 시판전에 내분비계 장애작용 검색 결과를 요구

- 오는 2001년부터 제1군으로 분류된 농약 및 화학물질들에 대해 내분비계 장애작용 여부 파악을 위한 검색을 요구할 수 있을 것임.

이중에서 제1단계 검색대상의 우선순위에 오른 화학물질을 선정하는데 다음과 같은 노출과 영향 관련 자료가 필요하다. 인체조직 등에서의 모니터링 결과, 직업적, 식품 또는 소비재로부터의 노출결과, 환경중 유출자료, 생산량, 화학물질의 자연계에서의 물리적 특성과 자연계에서의 이동에 관한 자료 등이다.

이와같은 기본적인 항목들이 고려된 연구결과에 의해서만 정확한 노출정도와 위험도 정보가 얻어질 수 있고 이것을 바탕으로 하여 위험도 저감대책과 위험도 관리에 대한 방향 결정을 할 수 있게 될 것이다.

6. 맺음말

우리나라 정부기관과 연구소(식품의약품안전청, 환경연구원, 과학기술연구원 등)에서는 이러한 목적을 위한 단계적인 연구에 이미 착수하였으며, 그 진행과정에 대하여 이를 일반인에게 알리고 최종결정을 내리는데 일반인들의 의견이 충분히 참작됨이 필수적이라 생각하고 있으며, 이 문제에 관한 모든 관련 당사자들(예: 산업계, 소비자, 환경운동단체, 정부(환경부, 보건복지부, 식품의약품안전청, 노동부, 산업자원부, 과학기술부 등) 등)이 위의 방침에 모두 같은 의견을 갖고 있는 것은 아니라는 것도 예견하고 있다. 특히 어떤 선별 시험방법의 결과를 위해서도 저감대책에 반영시킬 것이며, 또한 그 규제시기는 언제가 될 것인가 하는데는 많은 이론이 있을 수 있으나, 모든 관련 당사자들의 의견을 수렴하는 과정을 통하여 이론의 해소를 도모하여야 한다.

내분비계 장애물질을 대처하는 정책은 여러가지 불확실한 데이터들을 확실하게 규명하고, 규명된 데이터 위에 결정을 내려야하나, 현재의 과학기술 수준은 우리가 원하는 만큼 명쾌하게 해답을 주지 못하고 있는

실정이다. 그러나 내분비계 장애물질에 대하여 현재 응용이 가능한 모든 실험 수단을 동원하고, 이 문제가 우리나라만의 문제가 아니라 전 세계 인류가 공통으로 풀어야 할 문제임을 감안하여 현재 이 문제에 관하여 우리보다 앞서서 문제해결을 위한 대책 마련에 착수한 미국, 유럽연합, 일본 등과의 공동연구 등을 통하여 기본적인 문제해결에 접근하는 한편, 우리의 생활양식이 나 식문화로부터 오는 우리만의 특수사정에는 거기에

합당한 연구노력을 기울임으로서 대책을 마련하고자 한다. 그리고 이와같은 과정들이 수립되고 집행되는 단계들에서 관련 위원회의 개최, 학술심포지움이나 공청회 등을 통하는 방법 등으로 관련 당사자들이 충분히 참여하여 활발한 의견 개진이 있기를 바라고, 이를 통하여 내분비계 장애물질에 대하여 범국가적인 대응책을 마련하고자 한다.

식품의약품안전청 소개

1998년 2월 28일 식품의약품안전본부가 식품의약품안전청(청장 박종세)으로 승격 개편됐다. 국민생활의 향상에 따른 안전요구 증대와 주변 환경의 급속한 변화에 보다 적극적으로 대응하기 위해 보건복지부 산하에 식품의약품안전본부가 96년 4월 발족된 이래 정부는 정부조직개편심의위원회에서 식품의약품안전청의 신설을 최종 확정·건의하여 지난 2월 현 식품의약품안전청이 승격 발족하게 되었다. 청 승격에 따라 기존의 보건복지부하의 업무일부가 식품의약품안전청으로 이관되면서 식품의약품안전청은 식품·의약품·의료용구의 안전관리 업무를 총괄하고 있다.

식품의약품안전청은 기존의 식품의약품안전본부의 조직을 근간으로 식품·의약품 등의 안전관리업무와 시험·검정·연구업무를 효율적으로 수행할 수 있도록 기획관리관·식품안전국·의약품안전국 및 안전평가관이 신설되었으며, 식품·의약품안전관리업무의 효율적 수행과 독성에 관한 시험·연구업무를 관장하기 위해 식품의약품안전청장 소속으로 6개 지방식품의약품안전청과 국립독성연구소가 개편되었다.

98년도 식품의약품안전청은 급변하는 식품·의약품활동에 보다 적극적으로 대처하기 위해 각종 기준·규격을 국제수준으로 재정비하는 한편 효율적인 안전관리체계를 구축하는데 역점으로 두 방침이다.

첫째, 국민생활과 가장 밀접한 식품관련분야는 사전예방적 식품안전관리체계를 강화하고 국민 다소비 식품에 대한 관리를 지속적으로 강화하는 등 안전관리 체계를 재정비할 계획이다.

둘째, 의약품 안전성·유효성 심사 및 임상시험 등에 관한 규정을 ICH 적정수준에 적합하도록 국제규범화하여 희귀질환사용의약품에 대해서는 우선심사제를 도입하고 희귀의약품센터의 설치 방안도 적극 검토기로 했다.

셋째, 최근의 의료용구의 첨단화·다양화되는 추세에 부응하기 위해 의료용구의 기준·규격을 ISO/IEC 등 국제수준까지 상향조정하고 한국생산기술원 등 7개 시험기관의 검사장비 및 전문인력을 확보해 의료용구의 시험검사체제를 강화할 계획이다. 또 의료용방사선 검사를 강화하는 한편 안전관리체계를 확립시킬 방침이다.

넷째, 식품의약품안전청하의 독성연구소를 국제수준의 연구기관으로 육성하며 사전예방적 독성관리체계 구축을 위해 국제수준의 독성시험관리 가이드라인을 확립하고 독성관련규정정비를 추진해 나가는 한편 민·관 전문가로 구성된 국가독성관리체계(National Toxicology Program)를 구축하여 국가적으로 문제가 되는 화학물질 등에 대한 체계적인 검색을 실시해 나갈 방침이다.

마지막으로 합리적인 규제개혁의 지속적인 추진을 위해 안전성과 관련이 적은 규제성 기준·규격은 과감히 폐지하고 식품·의약품·의료용구 분야별 기준·규격을 선진화하는 등 기존의 각종 기준·규격을 명확히 하여 규정의 모호성으로 인한 민원불편 및 통상마찰요인을 사전에 예방해 나갈 계획이다.