

총설

다이옥신과 건강: 인체 노출 수준 및 건강영향에 대한 역학적 연구

장재연, 권호장¹⁾

아주대학교 의과대학 예방의학교실, 단국대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾

Dioxins and Health: Human Exposure Level and Epidemiologic Evidences of Health Effects

Jae-Yeon Jang, Ho-Jang Kwon¹⁾

Department of Preventive Medicine and Public Health, Ajou University;
Department of Preventive Medicine, Dankook University College of Medicine¹⁾

General information is summarized, that is necessary to introduce a scientific assessment of the human health and exposure issue concerning dioxin and dioxin like compound. Scientific literatures were reviewed to assess the background exposures to the dioxin-like compounds for normal residents. Epidemiologic studies were also reviewed to assess malignant and nonmalignant effects of dioxins.

In 1997, the International Agency for Research on Cancer classified 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) as a human carcinogen, primarily based on occupational cohort studies. The US Environmental Protection Agency made the same decision in its Draft Dioxin Reassessment. Epidemiologic evidences point to a generalized excess of all cancers, without any pronounced excess at specific sites.

Reported non-cancer effects included a range of conditions affecting most systems. Among them, chloracne, elevation in gamma glutamyl transforase(GGT), and alterations in reproductive hormones are related to TCDD. Other adverse outcomes, such as lipid concentrations, diabetes, circulatory and heart diseases, immunologic disorders, neurobehavioral effects, and developmental outcomes require further study before their respective relationships to TCDD can be more definitively assessed.

Korean J Prev Med 2003;36(4):303-313

Key Words: Dioxin, Epidemiologic evidences, Carcinogen, Chloracne

서론

다이옥신만큼 전문가들만이 아니라 일반인들에게도 널리 알려진 독성물질은 흔하지 않다. 쌀 한 톨 크기의 다이옥신이 100만 명의 1년 섭취허용량에 해당할 정도로 독성이 강한 물질로 독성학적인 연구가 많이 이루어진 물질이다. 또한 고엽제, 소각로, 식품오염 등과 관련해서 환경단체나 언론에서 자주 다루어진 물질이다. 이처럼 다이옥신은 학술적으로나 대중적으로 가장 특별한 관심의 대상이 되어 온 오염물질이라고 할 수 있다.

다이옥신은 단일 화학물질이 아니라 비슷한 화학적 구조와 독성작용을 갖는 화학물질들의 그룹을 총칭하는 것이다. 구체적으로는 PCDD(polychlorinated dibenzo-p-dioxins)로 불리는 다이옥신

류, PCDF(polychlorinated dibenzofurans)로 불리는 퓨란류, PCB(polychlorinated biphenyl) 등을 포함하는 화학물질 그룹이다. 그림 1에서 좌측 행의 첫째, 둘째 화합물이 대표적인 다이옥신이며 우측 행의 첫째, 둘째 화합물이 퓨란이고 맨 아래 두 화합물질은 PCB 들이다. 다이옥신과 퓨란은 특별한 목적을 위해 인위적으로 만들어진 물질은 아니고 부산물로서 생겨나는 반면에 PCB는 절연체 등 산업적인 용도로 제조하여 널리 사용되던 화학물질이라는 차이가 있다.

PCDD 동족체(congener) 75개 중의 7개, PCDF 동족체 135개 중의 10개, PCB 동족체 209개 중의 13개가 다이옥신 유사 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 다이옥신은 그 강한 독성과 아울러 환경 중에서 분해가 잘 되지 않으며 지용성이

매우 강해 먹이사슬을 통한 축적 되는 특성을 가지고 있다. 이에 따라 다이옥신은 잔류성유기오염물질 (persistent organic pollutants; POPs)을 국제적으로 규제하기 위한 스톡홀름 협약에 의해 가장 시급히 제거해야 하는 대표적인 12개 물질 중의 하나로 규정되었다.

다이옥신은 체내에서 잘 대사되지 않으며 반감기는 7내지 10년 정도로 매우 길다. 따라서 소량이라도 반복적으로 노출되면 인체 내에 축적되어 건강에 피해를 끼칠 가능성이 높다. 다이옥신의 독성에 대한 지식은 많은 부분은 동물실험을 통해서 얻어진 내용들이고, 여기서 얻은 결과에 대해서는 별다른 논란이 없이 연구결과가 수용되고 있다. 그러나 인체를 대상으로 하는 역학적 연구들은 상대적으로 발표된 논문의 수도 많지 않았뿐더러 연구결과의 해석에 대해서도 이견이 많은 편이다. 다이옥신의 인체피해를 이

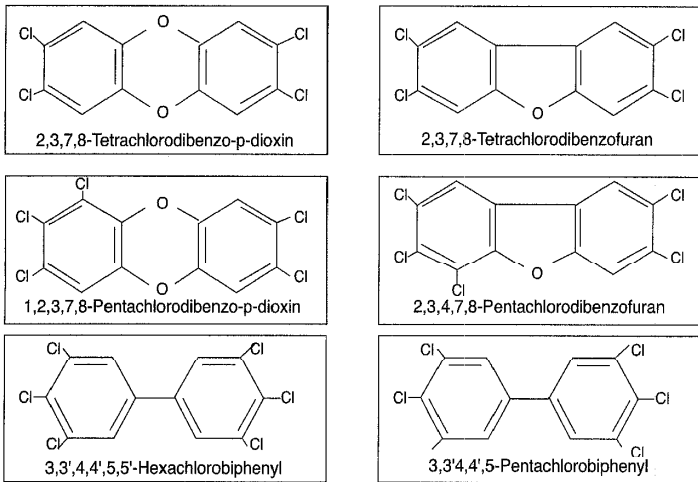


Figure 1. Chemical structure of dioxin and related compounds.

해하기 위해서는 기존에 발표된 역학연구 결과들을 잘 정리하고 주의 깊게 해석할 필요가 있는 것이다.

이 글에서는 인간을 대상으로 수행된 역학연구에 한정해서 다이옥신의 인체 노출 수준이 어느 정도인지, 고농도로 노출된 집단에서는 어떤 건강영향들이 나타나는지를 고찰하고자 한다. 하지만 다이옥신의 독성에 대한 포괄적이고 체계적인 고찰을 시도한 것은 아니다. 다이옥신의 발암성에 대한 연구들은 국제암연구기구(International Agency for Research on Cancer; IARC)에서 발간하는 모노그래프에 잘 정리가 되어 있으며 [1] 발암성뿐 아니라 다른 독성에 대해서는 미국 환경보호청 (Environmental Protection Agency; EPA)에서 만든 문건에 잘 정리되어있다 [2]. EPA에서는 1991년부터 다이옥신에 대한 재평가 작업을 시작하였는데 2000에 다이옥신 재평가 최종 시안(Draft dioxin reassessment)을 발표하였고 현재 최종안에 대한 검토가 이루어지고 있는 중이다. 따라서 개별 연구에 대한 별도의 체계적인 리뷰를 하기보다는 IARC의 모노그래프와 EPA에서 정리된 내용을 많이 수용하였으며 그 이후에 발표된 내용을 보완하는 형식을 취하였다. 결론적으로는 다이옥신의 인체영향에 대한 최신 지견을 정리하고자 하였다.

다이옥신 노출원 및 인체 노출 수준

다이옥신은 다양한 발생원을 통해 생성되고 환경 중으로 유출된다. 가장 중요한 발생원은 소각으로, 도시 고형폐기물의 소각, 병원쓰레기 소각, 석탄, 석유, 나무 등 연료의 연소, 산물 등에 의해서 발생한다. 또한 철강산업의 금속 제련과 정련과정, 펄프산업에서 염소폭백을 사용하는 경우, 펜타클로로페놀(pentachlorophenol)과 같은 염화페놀, PCB 등 염소화합물 제조업에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 이들 발생원 중에서도 가장 다이옥신 발생량이 높은 발생원은 도시쓰레기 소각과 병원쓰레기 소각으로 전체 다이옥신 발생량의 거의 대부분을 차지하고 있다. 이것은 도시 쓰레기와 병원쓰레기에는 PVC가 다량 포함되어 있어 PVC에 포함되어 있는 염소가 다이옥신 발생에 중요한 원인이 되기 때문이다. 다양한 발생원으로부터 환경 중으로 배출된 다이옥신은 환경 매체 간 이동을 통해 대기, 토양 등과 생태계를 오염시키게 된다. 환경 중에 축적된 다이옥신은 농산물, 수산물, 축산물을 통해 체내로 흡수된다. 다이옥신 섭취는 일부 호흡을 통해 흡수되지만 97% 이상이 식품을 통해 이루어진다.

다이옥신은 환경 중에서 개별 화학물

질별로 생성되거나 이동하는 것이 아니고 여러 동족체가 늘 함께 존재하기 때문에 이들 혼합체의 누적독성을 평가하는 방식이 필요하다. 현재까지 가장 많은 연구가 이루어졌고 독성도 가장 강한 물질인 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)에 대한 각 동족체의 상대독성값 (toxicity equivalency factor; TEF)을 각 동족체의 농도를 곱한 값을 합한 독성등가계수(toxicity equivalency; TEQ)가 다이옥신류의 독성을 종합적으로 나타내는 방식으로 널리 사용되고 있다.

$$TEQ = (\sum TEF_i \times C_{congener_i})$$

그렇지만 TEQ도 몇몇 기관에서 각자 설정한 기준대로 다른 단위를 사용하고 있기 때문에 논문 등에서 다이옥신 농도와 관련된 단위에 대해서는 주의 깊게 확인을 해야만 한다. 미국 EPA에서 1989년에 정한 TEQ는 7개의 다이옥신과 10개의 퓨란만 평가대상에 넣고 있는데 I-TEQ_{DF} 이라는 단위로 표시된다 [3]. I는 국제적(international), DF는 다이옥신(dioxin)과 퓨란(furan)을 뜻하는 것이다. 그밖에 WHO는 1994년에 PCB 13개를 추가하여 산출한 TEQ_{DFP-WHO94}를 제시하였고 [4], 1998년도에는 다시 TEQ_{DFP-WHO98}을 제시하였다 [5]. 여기서 DFP로 표시된 것은 다이옥신과 퓨란 이외에 PCB가 함께 평가되었음을 표시하는 것이다. WHO의 1994년 평가방법에서는 PCB 동족체들이 추가된 것 말고는 다이옥신과 퓨란 동족체 들에 대해서는 EPA 평가방법과 동일하였다. 그러나 1998년도에 제시한 평가방법은 다이옥신과 퓨란 동족체에서도 일부 차이점이 있을 뿐 아니라 PCB 동족체에서도 약간의 변화가 있었다. 미국과 WHO의 평가방법 이외에는 북유럽 스칸디나비아 국가들이 사용하고 있는 N(nordic)-TEQ가 있다. N-TEQ 방식은 octa-dioxin/furan 동족체의 독성을 인정하지 않은 등의 차이가 있어 I-TEQ에 비해 낮은 값을 보인다.

다이옥신에 대한 노출량 평가는 혈액 등 체액이나 조직 내 농도를 조사하여 평

가하는 방법과 공기, 토양 중의 농도와 식품을 통해 흡수하는 양을 측정하여 평가하는 방법이 가능하다. 혈액 등 체내 조직 중의 다이옥신 분석에 의한 평가방법은 노출원 규명이라는 점에서는 불리하지만 장기간의 총 노출량 평가가 가능하다는 것과 개인간의 차이나 노출에 영향을 주는 요인들의 영향을 적게 받는다는 장점이 있다. 혈중 다이옥신의 분석은 그 농도 자체가 매우 미량이어서 과거에는 분석 방법 민감도가 낮고, 분석비용이 높기 때문에 많은 자료가 축적되어 있지 못한 실정이다. 따라서 혈중 다이옥신의 허용치나 정상 수치에 대한 명확한 기준이 정해지지 못하다.

Table 1은 과거 일반 주민들을 대상으로 혈중 다이옥신을 분석한 연구들의 결과이다. 과거 일반인들을 대상으로 혈중 다이옥신을 분석한 결과들은 그 값에 있어서 많은 차이를 보이고 있으며, 최근의 연구 자료에 비해 높은 값을 보이는 경우도 있다 [6]. 그러나 이러한 연구들은 대개 분석방법이 발달하기 전의 연구라 여러 사람의 혈액을 합쳐서 분석한 경우가 많으며, 그 대상자들이 일반 인구집단을 대표한다고 보기 어려운 한계가 있다.

Schechter 등 [7]이 펠트 및 제시 공장의 노동자들을 대상으로 분석을 하면서 미국의 미시간(Michigan) 지역 주민 50명으로부터 채취한 혈액과 미주리(Missouri) 지역의 일반 주민 5명으로부터 채취한 혈액을 분석하여 대조값으로 사용하였다. 미시간 주민들의 평균농도는 27 ppt I-TEQ_{DF}, 미주리 주민들의 평균농도는 24 ppt I-TEQ_{DF}이었다.

미국의 질병통계센터(Centers for

Disease Control and Prevention; CDC)는 일반적인 미국인을 대상으로 혈중 다이옥신 값을 얻기 위하여 6개 도시에서 1995-1997년 사이에 조사된 연구결과들을 종합하였다 [8]. 총 316명의 값을 종합한 혈중 다이옥신의 평균값은 22.1 ppt TEQ_{DF} WHO₉₈이었다(주: 이 값은 PCB까지 평가된 값이므로 I-TEQ_{DF} 방식에 비해 높은 값을 보이게 된다). 이 농도가 현재 미국인들의 혈중 다이옥신의 바탕 값이라고 할 수 있다.

독일에서 기준이 될만한 일반 인구집단을 대상으로 조사한 결과는 1989년도에 이르러 102명의 자료가 분석되었고 그 결과는 40.8 ppt I-TEQ_{DF}이었다. 그러나 1991년과 1992년 사이에 확대된 Papke 등의 조사에 의하면 1989년에 비해 낮은 값을 보였다. 독일에서는 Papke 등이 1996년도에 139명의 일반인을 조사한 결과인 평균 16.1 ppt I-TEQ_{DF}을 일반인들의 혈중 다이옥신 농도로 제시하였다 [9].

Jimenez 등 [10]이 스페인 마드리드 지역의 11명을 대상으로 분석한 평균 혈중 다이옥신농도는 15.7 ppt I-TEQ_{DF}이었다. Schumacher 등 [11]은 스페인 타라고나(Tarragona)의 유태계기물 소각장이 건설 중에 있는 지역의 주민들을 대상으로 혈중 다이옥신 농도를 분석하였는데 이 주민들은 직업적인 노출은 없는 주민들이었다. 이들에 대한 혈중 다이옥신 분석값은 평균 27.0 ppt I-TEQ_{DF}이었다.

Iida 등 [12]은 일본의 20대 여성 50명을 대상으로 혈중 다이옥신을 조사하였다. 이 여성들은 임신 경험이 없는 일반 인구집단이며 혈액 시료는 1993년과

1994년에 채취하였다. 분석결과는 평균 16.4 ppt I-TEQ_{DF}의 값을 얻었고 PCB의 농도는 평균 4.9 ppt이었다. 국내 연구는 아직은 많은 연구결과가 공식적으로 보고된 것이 적으나 시화공단의 주민 10명을 대상으로 분석한 결과 16.6 ppt I-TEQ_{DF}의 결과를 얻은 바 있다 [13].

이상에서 살펴본 바와 같이 일반 주민을 대상으로 혈중 다이옥신을 분석한 값은 1990년대 초까지의 연구들에서는 40 ppt 이상의 값을 보이는 경우도 있으나 최근의 대부분의 연구에서는 20 ppt 미만의 값들을 보이고 있다. 이와 같은 결과는 선진국의 경우 과거 1990년대 초에 비해 다이옥신 배출량이 규제되면서 다이옥신에 대한 노출이 감소된 결과로 해석할 수도 있으나 혈중 다이옥신 분석법의 발전과도 관련이 있을 것으로 예상된다.

아직 일반인들의 평균적인 혈중 다이옥신에 대한 기준값이나 바탕값이 명확하게 제시되지는 않고 있으나 이러한 연구들을 종합할 때 대략 일반인의 평균적인 수준은 20 ppt I-TEQ_{DF} 이하의 값을 보이는 것으로 생각된다. 일부 연구 자료에서는 조사 대상 지역이 단순한 거주 지역이 아님에도 불구하고 이를 간과하고 일반 주민으로 잘못 인용되는 경우도 있기 때문에 자료의 해석과 평가에 주의가 필요하다.

Table 2는 다이옥신에 일반인에 비해 상대적으로 더 많이 노출될 가능성이 있는 환경에서 거주하고 있는 주민들을 대상으로 노출량을 조사한 결과들이다. Cole 등 [14]은 미국 온타리오(Ontario) 오대호 지역의 낚시꾼과 일반 주민 132명의 혈청시료에서 다이옥신을 분석하였다. 이 지역에서 생산되는 생선을 많이 먹는 낚시꾼들과 생선을 먹지 않는 주민들을 대조군으로 하여 다이옥신 농도를 분석, 비교하였다. 혈청 시료는 14개의 시료로 합쳐서 분석하였다. 분석 결과는 그 지역에서 생산되는 생선을 먹는 낚시꾼들은 20.8 - 41.2 ppt I-TEQ_{DF}, 생선을 먹지 않는 주민들은 24.7 - 36.8 ppt I-TEQ_{DF}으로 비슷한 값을 나타내었다.

미국의 슈퍼펀드(Super fund)는 토양

Table 1. Blood levels of dioxin-like compound in normal population

Area	No. of subjects	Blood dioxin (PCDD/PCDF TEQ, lipid based)		Reference
6 cities, USA	316	22.1*	WHO ₉₈	CDC 2000, [8]
Germany	139	16.1	I	Papke 1998, [9]
Madrid, Spain	11	15.7	I	Jimenez 1995, [10]
Tarragona, Spain	20	27.0	I	Schumacher 1995, [11]
Japan	50	16.4	I	Iida 1999, [12]
Korea	10	16.6	I	Yang 2001, [13]

* Dioxin like-PCB was also evaluated(TEQ_{DF}-WHO₉₈)

Table 2. Blood levels of dioxin-like compound in residents who have potential exposure to dioxin

Area	No. of subjects	Blood dioxin (PCDD/PCDF TEQ, lipid based)		Remark	Reference
Ontario Great Lake	132	20.8-41.2	I	Anglers and controls	Cole 1995, [14]
Times Beach, USA	76	10.7	WHO ₉₈	Residents within 4km from incinerator	MDOH 1999, [15]
Arkansas, USA	71	23.3	WHO ₉₈	Superfund site	ADH 1995, [16]
Ho Chi Minh, Vietnam	50	28	I	Agent Orange	Schecter 1992, [17]
Dong Nai, Vietnam	33	49	I	Agent Orange	Schecter 1992, [17]
Ufa, Russia	44	45	WHO	Dioxin pollution by 2,4,5-T production	Amirova 2001 [18]
	15	37.8			
Louisiana, USA	28	54.8*	WHO ₉₈	Large VCM plant	Orloff 2001 [19]

* Dioxin like-PCB was also evaluated

등이 유해물질에 오염된 것이 확인되면 이 지역에 대한 정화활동을 하도록 규정하고 있다. 이러한 슈퍼펀드 대상지역인 미국의 타임비치(Times Beach)에서 소각장으로부터 반경 4km 이내의 거주자 집단과 대조군으로는 16km 밖의 거주자들을 대상으로 혈중 다이옥신 농도를 조사하였다. 두 집단은 각각 650명 이상이었는 데 이들 중 각각 76명과 74명을 선택하여 혈액 시료를 채취하여 분석한 결과, 각각 10.7, 11.1 ppt TEQ_{DF}-WHO₉₈의 값을 나타내었다 [15].

아칸사스(Arkansas)의 슈퍼펀드의 대상지역인 Jacksonville에서는 지역 주민 71명의 혈중 다이옥신을 조사하였다 [16]. 이 지역은 1950년대 이래 1987년까지 2,4-D, 2,4,5-T, 2,4,5-TP 등의 제조제 공장으로 사용되던 지역이다. 그리고 1992년부터 1994년까지는 소각이 이루어진 곳이다. 1991년 채취한 혈액 시료 분석결과 23.3 ppt TEQ_{DF}-WHO₉₈의 값을 나타내었으며 1994년과 1995년에 이들 중 일부를 재조사한 결과도 비슷한 수치를 나타내었다 [15]. 타임비치와 아칸사스 조사에서는 PCB도 함께 조사되었는데 그 농도는 그다지 높지는 않아 각각 1-2 ppt TEQ_P-WHO₉₈의 수준이었다.

베트남 주민들은 베트남 전쟁 중에 고엽제를 통해 다이옥신에 노출되었을 가능성이 높기 때문에 이들을 대상으로 지속적인 모니터링 연구들이 진행되었다. Schecter 등 [17]이 베트남의 호지민과 동

나이 지역에서 조사한 주민들의 혈중 다이옥신 분석결과는 각각 28, 49 ppt I-TEQ_{DF}이었다.

러시아의 Ufa시는 2,4,5-T, 2,4,5-TCP 등을 생산하면서 토양 등 환경이 다이옥신으로 심하게 오염된 지역이며 노동자들도 높은 다이옥신 노출이 이루어진 지역이다. 일반 주민들도 노출 잠재성이 높기 때문에 1990년대 이래 계속적으로 이 지역 주민들에 대해서 모니터링이 이루어졌다. 1992년도 100명의 주민들로부터 채취한 혈액에 대한 조사 결과는 평균 27.5 ppt I-TEQ_{DF}이었으며 1997년에 일반 주민 44명을 대상으로 조사한 결과는 45 ppt I-TEQ_{DF}, 2000년도에 15명을 대상으로 조사한 결과는 37.8 ppt I-TEQ_{DF}이었다 [18].

Orloff 등 [19]은 미국 루이지애나(Louisiana) Calcasieu Parish 지역의 대형 VCM(vinyl chloride monomer) 공장의 바로 길 건너에 거주하는 주민들을 대상으로 혈중 다이옥신을 조사하였다. 이 지역에는 이 공장 외에도 석유화학물질 생산공장, 염화탄화수소계 용제를 비롯한 유기용제 생산공장이 있고 화학폐기물이 소각되고 있는 지역이다. 1999년에만 300건 이상의 화학물질 누출사고가 발생하였고 주민들의 피해호소가 발생하고 있는 지역이다. 이 지역 주민 28명을 대상으로 조사한 혈중 다이옥신의 결과는 중간값이 54.8 ppt TEQ_{DFP}-WHO₉₈에 달했다. 이러한 수치는 일반인의 95th에

해당하는 값이 37.5 ppt 인 것과 비교할 때 크게 높은 값이며, 미국 EPA 등에서는 이들 주민들의 다이옥신 노출원을 찾기 위한 추가 조사를 진행 중이다.

이상의 결과들을 종합하면 오염 가능 지역의 주민들의 혈중 다이옥신 값도 지역에 따라 차이를 보이고 있으나 대부분 20 ppt I-TEQ_{DF} 이상의 값을 나타내고 있다. 특히 오염이 심한 지역의 주민들의 경우에는 직업적인 노출이 없는 일반 주민들임에도 불구하고 혈중 다이옥신 농도가 약 50 ppt I-TEQ_{DF} 까지 상승할 수 있음을 보여주고 있다.

다이옥신에 대한 역학적 연구

다이옥신 중 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)는 가장 독성이 강한 물질이다. TCDD는 월남전에서 사용된 제조제(Agent Orange)에 불순물로 포함되어 있었고 설치류에서 기형을 유발한다는 사실이 알려지면서 최초로 주목을 받게 되었다. 다이옥신에 대한 많은 역학적 연구들이 주로 TCDD에 초점을 맞추어 이루어졌기 때문에 이 글에서도 주로 TCDD의 건강영향이 주 고찰 대상이다.

다이옥신의 건강피해 범위를 밝히는 데는 작용 기전에 대한 이해가 큰 도움이 될 수 있다. 가장 널리 알려진 것은 TCDD가 세포내의 단백질(aryl hydrocarbon receptor; Ah receptor)과 결합하

여 세포 핵 속으로 이동한 후 Arnt(Ah receptor nuclear translocator) 단백질과 함께 DNA의 특정부위에 결합하여 CYP1A1등의 효소를 생산하는 유전자의 작동을 촉진함으로써 독성을 일으킨다는 것이다. Ah receptor를 통한 독성 기전은 동물이나 인간 모두에서 적용되는 것으로 이는 동물실험에서 얻은 결과를 인체에 적용하는 중요한 근거가 되고 있다.

동물실험에서는 TCDD가 대사과정을 변화시키고, 면역학적 변화를 야기하며, 생식독성이 있으며 암을 유발하는 등 다양한 생물학적 영향이 있다는 것이 알려져 왔다. 따라서 인간에서도 유사한 영향이 있을 것이라는 전제하에 다양한 역학 연구들이 진행되어 왔다. 다이옥신에 대한 역학적 연구의 대상은 몇 가지로 구분할 수 있다. 먼저 작업과정 중에 다이옥신에 노출될 수 있는 근로자들이나 사고로 다량의 다이옥신에 노출된 사람들을 대상으로 하는 코호트 연구, 일반인들을 대상으로 하는 환자대조군 연구, 이밖에 단면조사연구나 사례 연구 등의 역학연구들이 가능하다.

이 중에 특히 유용한 것은 TCDD의 인체노출이 잘 측정되어 있는 코호트를 분석한 연구결과이다. 혈중 TCDD가 측정되어 있는 연구대상을 보면 직업적 코호트로는 미국과 독일의 화학공장 근로자들 코호트 [20,21]와, 베트남 전쟁 참전 병사들 코호트 [22], 베트남 전쟁 기간 동안 제조체의 공중 살포 업무를 담당했던 란치핸드(Ranch Hand) 부대원 코호트 [23]가 있다. 일반 주민이 대상이 된 경우에는 먼저 발생을 억제하기 나이옥신이 포함된 폐유(waste oil)가 분무되었던 미국의 미주리(Missouri) 주민 코호트 [24], 이탈리아의 세베소(Seveso) 주민 코호트 [25] 등을 들 수 있다. 1976년에 세베소의 화학공장 폭발로 인하여 많은 주민들이 고농도의 TCDD에 노출되었다. 당시 오염된 지역은 토양의 TCDD 농도에 따라 세 개의 노출 지역(A, B, R)으로 구분되었는데 세베소에서 행해진 많은 역학 연구들은 노출 지역을 노출수준의 지표로 사용하였다. 세베소 주민 코호트는 여타

사업장 코호트와는 달리 남녀노소를 모두 포함하고 있기 때문에 여성과 어린이에서의 건강영향도 평가할 수 있다는 장점이 있다. 동시에 TCDD 노출도 잘 평가되어 있기 때문에 다이옥신의 건강영향을 평가하는데 매우 중요한 역할을 하고 있다.

다이옥신의 건강영향은 암과 암을 제외한 기타 건강영향으로 구분하는데 다이옥신과의 관련성을 평가할 때 위에서 언급한 코호트 연구로부터 나온 결과들이 중요한 역할을 하게 된다.

1. 발암성에 대한 역학연구

다이옥신이 암을 유발한다는 사실은 많은 동물실험을 통해 입증되었다. 간, 갑상선, 폐, 피부, 연부조직 등 다양한 장기에 암을 일으키는 것으로 알려졌고 이는 인간에서도 발암성이 있을 것으로 추정할 수 있는 상당한 근거가 되지만 인간에서의 발암성은 최종적으로 역학적 연구를 통해 확인될 수밖에 없다.

IARC에서는 그 동안 세 차례에 걸쳐 다이옥신의 발암성에 대한 평가를 하였다 [1]. 1977년에 있었던 첫 번째 회의에서는 관련 연구들이 거의 없어 다이옥신의 발암성에 대한 평가가 내려지지 못했다. 두 번째 평가회의는 1987년에 있었는데 TCDD가 동물에서 암을 유발한다는 증거들은 충분히 있었지만 인간에서의 발암성에 대한 역학자료는 여전히 부족하여 발암성에 대한 최종적인 평가는 Group 2B에 해당하는 "인간에서 암유발 가능(possibly carcinogenic to humans)" 판정을 받았다. 1997년에 있었던 세 번째 평가회의에서는 인간에서의 발암성에 대한 역학적 연구결과들을 반영하여 TCDD를 Group 1에 해당하는 "인체 발암물질(carcinogenic to humans)"로 판정하였고 TCDD를 제외한 다른 다이옥신 유사물질들은 발암성에 대한 자료가 아직 불충분하다는 판정(Group 3)을 받았다. IARC에서 다이옥신의 발암성에 대한 평가를 할 때 가장 중요하게 고려된 역학 연구는 작업공정에서 다이옥신에 노출되는 근로자들을 대상으로 한 4편의 코호트

연구였다. 이중 한편은 미국에서 두 편은 독일에서 그리고 나머지 한편은 네덜란드에서 발표된 연구이다. 미국에서 발표된 연구는 12개 화학공장 근로자를 대상(NIOSH cohort)으로 한 후향적 코호트 연구이고 [20], 독일서 발표된 두 편의 연구 중 첫번째는 다이옥신이 포함된 제조체를 제조하는 공장이 근로자들(Hamburg cohort)을 대상으로 한 연구 [21]고 나머지 한편은 TCDD 대량누출사고 때 노출된 근로자들(BASF cohort)을 상기 추적한 연구이다 [26]. 네덜란드에서 발표된 연구 역시 폐녹시 계열의 제조체를 생산하는 공장의 근로자들(Dutch cohort)을 대상으로 한 코호트 연구였다 [27]. 이들 코호트가 연구결과를 종합해보면 암 사망위험은 대략 1.4배 정도 증가하는 것으로 나타났으며 신뢰구간은 1.2에서 1.6으로 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다 [28]. 특히 TCDD에 가장 많이 노출된 독일 근로자들에 대한 연구에서는 TCDD 노출과 전체 암 사망 사이에 양반응관계를 보이기도 하였다 [21]. TCDD와 암의 관련성에 대한 역학적 연구에서 나타나는 특징적인 양상의 하나는 전체 암 사망과는 관련성을 보이지만 특정부위의 암과 특별히 높은 관련성을 보이지는 않는다는 것이다. 대부분의 발암물질이 특정부위에서 암을 유발하고, 흡연이나 이온화방사선과 같이 여러 장기에서 암을 유발하는 경우에도 특별히 높은 관련성을 보이는 부위가 있다는 점을 감안할 때 TCDD의 발암성에 대한 역학연구결과를 해석할 때 주의를 요한다고 할 수 있다. 따라서 IARC에서도 TCDD의 발암성에 대한 역학적 연구결과에 대해서는 "충분한 증거(sufficient evidence of carcinogenicity)"가 아니라 "제한적 증거(limited evidence of carcinogenicity)"로 평가하고 있다. 그럼에도 불구하고 IARC가 TCDD를 인체 발암물질로 규정한 것은 동물실험에서 충분한 증거가 있었다는 것과 동물과 사람 모두 Ah receptor를 통해서 독성이 발현되기 때문에 동물실험 결과를 상당부분 반영할 수 있다는 판단을 했기 때문이다.

미국 EPA 역시 1991년부터 다이옥신에 대한 광범위한 고찰을 하고 있는데 2000년에 최종시안을 발표하였다 [2]. 발암성에 대해서 판단을 할 때는 IARC와 마찬가지로 네 개의 사업장 코호트로부터 나온 결과들을 주요 판단기준으로 삼았다. 1997년 IARC의 판정 이후에 네 개의 코호트 중 추적 기간이 연장된 연구 결과들이 [29,30] 추가로 검토되었고 아울러 세베소 지역에서 나온 연구 [31] 역시 중요하게 고려되었다. 이 최종시안에서 다이옥신에 대한 판단은 다이옥신이 암으로 인한 사망위험을 40%에서 100%까지 증가시킬 수 있는 발암물질이라는 것이다. 현재 이 최종 시안은 미국 정부 내에 다이옥신과 관련이 있는 여러 부서의 대표로 구성된 기구(Interagency Working Group on Dioxin; IWG)의 검토를 받고 있는데 발암성에 대한 부분에서 많은 논쟁이 있다. 논쟁의 핵심은 EPA가 94년 최초시안을 발표했을 때는 다이옥신을 발암 가능 물질(probable carcinogen)로 분류하였다가 이번 시안에서는 인체발암물질(carcinogenic to humans)로 분류하였고 발암 위험도 역시 예전에 알려진 것 보다 10배 정도 높게 평가하여 최고 노출군에서는 100명 중 1명이 암으로 사망할 위험이 있다고 평가한 부분이다 [32]. 이 부분에 대해서는 EPA의 과학자문위원회(Science Advisory Board) 고찰과정에서도 많은 논란이 제기되었다 [33]. 위원회 구성원 중 절반가량은 TCDD를 인체발암물질로 분류하는데 반대하였는데 그 근거로 1) 여러 역학적 연구에서 양-반응 관계가 일관된 양상으로 나타나지 않음, 2) 노출 정도가 서로 다른 여러 연구의 상대위험도(relative risk)가 낮음, 3) 교란변수의 영향을 배제하기 어려움, 4) 대부분의 발암물질이 그렇듯이 적용기전에 대한 이해가 부족함, 5) 다이옥신은 특정부위의 암이 아니라 전체 암을 증가시킨다는 사실(이전까지 화학적 발암물질은 특정부위의 암을 증가시킨)을 제시하였다. 반면에 TCDD를 발암물질로 분류하는 것에 찬성한 위원들은 역학적 연구로는 인과관계를 확정적으로

증명할 수 없다는 전제하에 여러 국가에서 서로 다른 사업장 환경에서 수행된 연구들에서 상대위험도의 크기가 크지는 않지만 모두 암과 관련성이 있는 것으로 나온 점을 높게 평가하였다. 최소한 매우 높게 노출된 집단에서는 TCDD가 발암물질로 작용한다는 것이다. TCDD의 발암위험도가 낮게 나타나는 것을 다이옥신이 암 개시자(initiator)가 아니라 촉진자(promoter)라는 점으로 설명하기도 한다. 암 촉진자는 암 개시자의 분포와 노출시점에 따라 인구집단마다 서로 다른 암을 증가시킬 수 있고 암 개시자인 교란변수를 적절히 보정하지 못하면 암 촉진자의 영향은 작게 나타난다는 것이다. EPA나 IARC 모두 TCDD가 동물에서 암을 유발한다는 것에는 이론이 없으나 발암성에 대한 역학적 연구 결과의 해석에는 조심스러운 입장을 보여주고 있는 것이다. 하지만 여러 논란 속에서도 두 단체 모두 TCDD를 인체발암물질로 분류하고 있다는 사실을 주목해야 할 것이다(EPA의 최종안은 현재 검토 중임).

EPA의 최종시안이 발표된 이후에 EPA에서 검토한 코호트를 대상으로 새로운 노출평가 방법을 적용하여 암 사망위험을 추정한 연구들이 발표되었다. Steenland 등 [34]은 미국의 화학공장 근로자들로 구성된 코호트(NIOSH cohort)에서 작업-노출 매트릭스(job-exposure matrix)와 혈청 TCDD 값을 활용하여 누적노출량을 구한 후 누적노출량에 따른 암사망률을 구하였다. 이 연구에서는 남성에서 TCDD 기본 섭취량(background intake)의 두 배에 해당하는 1.0 pg/kg body weight/day 노출에 따른 평생 암 사망위험은 '기본 평생 암사망위험'(background lifetime risk of cancer death)인 12.4% 보다 0.05-0.9% 정도 높은 것으로 추정되어 EPA의 결론은 지지해주는 소견을 보였다. Crump 등은 Steenland 등이 개발한 노출 평가 방법을 미국에서 수행된 코호트 연구뿐 아니라 독일에서 수행된 코호트 연구들에도 적용한 후 메타분석을 시행하였다 [35]. 이 연구에서는 6 pg/kg body weight/day 노출까지는 암 사

망위험이 증가하지 않고 그 이상 노출되었을 때 비로소 암사망위험이 선형적으로 증가하는 한다는 결과를 보고하여 발암위험을 상대적으로 낮게 평가하였다.

다이옥신의 발암성 논란과 관련하여 세베소 지역 주민의 사망양상을 20년 동안(1976-1996) 추적 조사한 Bertazzi 등 [36]의 연구가 중요한 시사점을 주고 있다. 관찰기간 중에 전체 사망과 전체 암 사망은 증가하지 않았지만 고노출 지역인 Zone A와 B에 거주하는 주민 중 노출된 지 15년 이상 된 남성에서는 전체 암 사망위험이 1.3 (95% CI= 1.0-1.6)으로 나타나 IARC의 연구진들이 네 개의 사업장 코호트로부터 구한 상대위험도인 1.4의 매우 유사한 양상을 나타내고 있다. 최소한 고노도로 노출된 남성에서는 다이옥신이 암 발생을 증가시킨다는 가설을 지지해주는 소견인 것이다. 세베소 주민을 대상으로 최근에 발표된 논문 중에 흥미로운 것은 TCDD와 유방암의 관련성에 대한 논문이다. 1976년 사고 당시 40세 이하면서, 가장 오염이 심한 지역에 살고 있었고, 혈청을 얻을 수 있었던 981명의 '세베소 여성 건강 연구'(Seveso Women's Health Study; SWHS) 코호트를 분석한 연구인데, 혈청 TCDD 농도가 10배 증가하면 유방암의 위험은 2.1배 (95% CI=1.0-4.6)로 유의하게 증가한다는 보고를 하였다 [37]. 단일 연구로 TCDD노출과 유방암의 관련성에 대한 결론을 내리기는 어렵지만, TCDD의 발암성을 평가하는데 사용된 기존의 사업장 코호트가 남성으로 구성되어 있어서 여성 암에 대한 평가가 가능하지 않았다는 것을 감안하면 이 연구의 의미는 매우 크다고 할 수 있다.

2. 암발생을 제외한 다이옥신의 건강영향

미국 EPA에서 암을 제외한 다른 건강영향에 대한 연구들에 대해 TCDD와의 인과적 관련성의 정도를 평가하여 몇 가지 범주로 구분하였다[2]. 인과성에 대한 판단을 할 때 노출 평가의 정확성(혈액 내에서 TCDD 농도를 직접 측정하였는

Table 3. Summary of epidemiologic evidence on non cancer of dioxin exposure

Effect	Strength of evidence*	Major findings	Reference
Chloracne	Positive relationship	Higher incidence among those with higher serum TCDD	39,41
GGT [†]	Positive relationship	Chronically elevated	23,25,43-45
Reproductive hormones	Positive relationship	Alterations in male reproductive hormone levels	46,48,49
Lipid concentrations	Possible	Increased total cholesterol and triglycerides concentrations	23,52
Diabetes	Possible	Increased mortality in Seveso study	36,53
Developmental effects	Possible	Neurobehavioral effects, and effects on thyroid hormone	56,57
Immunological effects	Need further research	Inconsistent evidence	54
Cardiovascular diseases	Need further research	Increased mortality in Seveso study	36,58
Endometriosis	Need further research	Increased risk in Seveso study	59

* EPA: Draft Dioxin Reassessment[2]

[†] GGT: gamma glutamyl transferase

지 여부), 관련성의 크기(상대위험도)와 신뢰구간의 너비, 서로 다른 연구대상에서 서로 다른 연구 설계로 수행된 연구들이 일관된 결과를 보이는지 여부, 연구 설계나 분석의 적절성 여부, 그리고 마지막으로 생물학적 개연성(biological plausibility)을 고려하였다.

EPA의 구분에 따르면 다이옥신과 관련이 있는 건강영향들은 1) TCDD 노출과 양의 상관관계를 보이는 건강영향(effects having a positive relationship with exposure to 2,3,7,8-TCDD), 2) TCDD나 다른 다이옥신 종류 노출에 의한 것일 가능성이 있는 건강영향(possible effects of exposure to 2,3,7,8-TCDD or mixtures of dioxins, furans, and PCBs), 3) 추가적인 연구들이 필요한 건강영향(effects for which further research is needed), 4) 급성영향(acute effects)들로 나누어진다. Sweeney와 Mocarelli [38]도 암을 제외한 건강영향과 TCDD의 관련성을 장기별로 고찰하였는데 관찰된 건강영향들이 각기 독립된 사건들이라기 보다는 상호 관련된 일련의 결과들 중의 하나라는 점을 강조하고 있다. 이 글에서는 TCDD와 관련성이 제기되는 암을 제

외한 건강영향들을 관련성이 높은 건강영향과 관련성이 의심되는 건강영향으로 구분하여 정리하였다.

1) TCDD 노출과 관련성이 높은 건강영향

미국 EPA에서 TCDD 노출과 양의 상관관계를 보이는 건강영향으로 분류한 것으로 염소성여드름(chloracne), 감마 글루타밀 전 이 효소(gamma glutamyl transferase; GGT)의 증가, 생식 호르몬 특히 테스토스테론(testosterone)의 변화 등이 이 범주에 속한다.

(1) 염소성여드름

염소성여드름은 TCDD에 의한 건강피해 중 가장 잘 알려진 질환이다. 최초 노출 후 수주내지는 수개월 이후에 발생하게 되고 노출이 중지되면 대개 사라지게 된다. 염소성여드름은 TCDD가 포함된 물질을 취급하는 여러 화학공장이 근로자들에서 보고 [39,40]된 바가 있으며 세베소 주민 중에서는 주로 어린이에서 193명(0.6%)의 환자가 발생한 바가 있다 [41]. 그러나 미주리 주민들에서는 염소성여드름이 나타나지 않았으며 [24] 란치 핸드(Ranch Hand) 군인에서도 보고되지 않았다 [23]. 세베소 주민에서는 노출이

중지된 후 7년이 되는 1983년까지는 TCDD 수준이 여전히 높은 상태에서도 염소성여드름이 거의 대부분 사라졌으나 [41] 화학공장에서 노출된 근로자들의 일부는 염소성여드름이 최초 노출 후 30년 후까지도 지속되었다[39]. Mocarelli 등 [42]은 세베소 사고 1년 후에 Zone A 거주자의 혈중 TCDD 농도를 측정하였는데 염소성여드름이 있는 사람의 TCDD 농도는 820 ppt 에서 56000 ppt 사이였고 염소성여드름이 없는 사람은 1770 ppt 에서 10400 ppt 사이였다. 환명을 제외하고는 염소성여드름 환자들이 모두 11세 이하였는데 이것이 어린이들이 다이옥신에 대한 감수성이 높은 것을 반영하는 것인지 아니면 어린이들이 야외에서 보내는 시간이 많기 때문에 토양이나 공기를 통한 TCDD 노출이 증가했기 때문인지는 명확하지 않다.

(2) GGT의 상승

GGT는 TCDD에 노출된 여러 집단에서 비교적 일관되게 높은 수치를 보이고 있다. 세베소 사고가 있는 지 1년 후에 어린이에서 측정된 GGT 수치가 높았으며 [43], 노출된 지 10년 이상 지난 TCP (trichlorophenol) 근무 근로자들 [44]이나 페녹시 제철 농약공장 근로자들 [45], 그리고 란치 핸드(Ranch Hand) 부대의 군인들 [23]에서도 같은 양상을 나타냈다. 1977년부터 1982년까지 6년 동안 매년 세베소 지역 어린이의 간기능을 측정된 연구 [25]에 따르면 폭발 후 첫 2년 동안 남자 어린이에서 GGT가 높게 나타났으며 여자 어린이에서는 대조군보다 높기는 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그 후 4년 동안도 여전히 GGT가 높았으나 시간이 지남에 따라 점차로 감소하는 양상을 보였다. 그러나 TCDD에 노출된 모든 인구집단에서 GGT가 높게 나타난 것은 아니다. 일부 TCP 공장 근로자들 [39]이나 미주리 주민 [24]에서는 GGT가 높다는 보고가 없었다. 인간에서 GGT의 상승은 쓸개즙효소(cholestascs)의 활성이나, 간의 재생, 약물이나 생체이 물질의 대사 등을 의미한다. 높은 농도의 TCDD에 노출된 성인에서 GGT가 지속

적으로 높게 나타나는 것은 TCDD가 천천히 대사되고 있는 것을 반영할 수도 있다. 그러나 GGI가 높아진 것은 어떤 임상적 의미를 갖는지는 명확하지가 않다. TCDD 노출환자에서 간질환으로 인한 사망이 특별히 증가하지는 않는 것으로 미루어볼 때 지속적 GGT의 상승이 심각한 간 병변의 진행을 의미하는 것은 아닌 것으로 보여진다.

(3) 생식 호르몬

TCP 제조공장 근로자들을 대상으로 수행한 연구에 따르면 혈청내 TCDD의 농도가 높아질수록 황체형성호르몬(LH)과 난포자극호르몬(FSH)이 증가하고 테스토스테론은 감소하는 것으로 나타났다. TCDD노출 근로자에서 비노출 대조군에 비해 비정상적인 테스토스테론의 유행률은 TCDD 농도에 따라 2-4배까지 높게 나타났는데 양-반응관계를 보이지는 않았다 [46]. 이 연구는 다이옥신이 성선자극호르몬분비축(hypothalamic-pituitary-Leydig-cell axis)과 테스토스테론 합성과정에 영향을 미친다는 동물실험을 결과를 지지해주는 증거로 주목을 받았으나 다른 연구 집단에서도 동일한 결과가 나오지는 않았다. 란치헨드 군인들에서는 TCDD 농도와 테스토스테론, FSH, LH, 고환이상, 정지수 등과 아무런 관련성을 보이지 않았다 [47].

Mocarelli 등 [48]은 세베소 지역에서 TCDD 오염이 심한 지역에서는 출생 시 성비가 여성이 높게 나타난다는 발표를 하여 주목을 받았다. 추적조사에서 성비의 감소(여아 출산 증가)는 부모 중 아버지의 혈청 TCDD 농도와 관련성이 높았고 특히 아버지가 19세 이전에 노출된 경우에 유의하게 여아를 많이 출산하였다(성비 0.38% [95% CI=0.30-0.47] [49]). TCDD가 성비에 영향을 미치는 기전에 대해서는 아직 명확하게 설명되고 있지 않다. James [50]는 TCDD에 의한 테스토스테론의 감소가 Y염색체를 가지고 있는 정자에 손상을 초래한다는 가설을 주장했고, Jongbloet 등 [51]은 TCDD가 남성호르몬에 작용하여 정자의 통과시간을 지연시킴으로써 난자의 과숙성(postovu-

latory overripeness ovopathy)을 초래한다는 가설을 제시하였다.

2) TCDD 노출과 관련성이 의심되는 건강영향

TCDD노출과 관련성을 있을 것으로 의심되는 건강영향으로는 콜레스테롤 등 지질농도, AST와 ALT 등 간기능 효소, 당뇨, 발달과정에 영향(developmental effects), 갑상선 기능, 면역체계에 대한 영향, 신경계에 대한 영향, 순환기계 및 호흡기계에 대한 영향 등 대부분의 장기를 망라하고 있다.

(1) 지질농도

란치헨드의 부대원에서는 TCDD 농도가 33.3 pg/g 이상인 사람에서 TCDD 농도와 총콜레스테롤과의 관련성을 나타내었으나 [23] 다른 베트남전 참전군인에서는 대조군과 비교할 때 특별한 차이를 보이지 않았다 [22]. Calvert 등 [52]은 TCDD에 노출되는 미국 근로자들에 대한 연구에서 중성지방(triglyceride)이 증가된 소견을 보고하였다. 그러나 세베소 지역의 연구에서는 총콜레스테롤이나 중성지방 모두 TCDD 노출군에서 증가된 소견을 보이지 않았다 [25,41].

(2) 당뇨

당뇨는 서구사회에서 발생률이 증가하고 있는 질환이고 대부분의 사람들이 다이옥신에 노출되어 있기 때문에 많은 연구들이 다이옥신과 당뇨의 관련성을 조사하였다. Remillard와 Bunce [53]는 TCDD 노출과 당뇨의 관련성에 대한 리뷰를 통해 낮은 농도의 TCDD 노출과 당뇨사이에는 약한 관련성이 있으며 aryl hydrocarbon(Ah) receptor에 결합한 peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)의 기능에 대한 대항작용(antagonism)을 통해 당뇨를 일으킨다는 가설을 제시하기도 하였다. 세베소 지역에서 사고 후 20년 동안 사망양상을 조사한 연구에서는 특히 여성에서 당뇨로 인한 사망이 증가했음을 보여주고 있다 [36].

(3) 면역학적 영향

동물실험에서는 면역체계가 TCDD의 독성에 가장 취약한 곳의 하나로 나타났으나 역학적 연구결과들은 일관된 양상

을 보여주지는 않고 있다. Baccarelli 등 [54]은 세베소 지역주민을 대상으로 면역글로불린을 조사하여 기존의 면역학적 연구에 대한 고찰과 함께 발표하였다. 세베소 주민에서는 TCDD 농도가 증가할수록 혈장내 IgG가 감소한다는 결과를 얻었지만 기존의 연구들에서는 TCDD가 체액면역과 관련이 있다는 증거들이 많지 않았다.

(4) 갑상선 호르몬

미국의 TCD 종사자들을 대상으로 한 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 free thyroxine index와 T4가 노출군에서 증가한 양상을 보였다 [55]. 그러나 이런 소견이 다른 근로자들을 대상으로 한 연구에서도 확인되지는 않았다. 네덜란드에서 발표된 두 편 [56,57]의 논문에서 영유아를 대상으로 다이옥신과 갑상선 기능의 관련성을 조사하였는데, 두 편 모두에서 TEQs가 높을수록 갑상선 자극 호르몬이 높게 나타났으나 T4에 대해서는 상반된 결과를 나타내었다. 이 결과들은 다이옥신에 의해 갑상선호르몬들의 분포가 변화가 있을 수 있음을 시사하는 소견이라고 할 수 있다.

(5) 간기능 효소(ALT, AST)

세베소 지역의 연구를 보면 TCDD에 급성 노출 직후에 AST와 ALT가 증가하는 것으로 보인다 [25,43]. 그러나 노출이 멈춘 후 10-30년 후에 조사한 베트남 참전 군인들 조사 [22]나 미주리 주민들에 대한 조사 [24]에서는 노출군에서도 AST나 ALT가 증가한 소견을 보이지 않았다. 세베소 지역 연구에서 노출 후 5년까지 노출군에서 비노출 대조군에 비해 ALT가 상승되어 있는 소견을 보였으나 AST는 차이가 없었고 6년째에는 ALT도 정상수준으로 회복되었다 [25].

(6) 신경학적 영향

다이옥신에 노출되면 두통, 불면증, 불안, 과민성, 우울증, 성욕감소의 신경학적 증상이 나타날 수 있고, 이런 증상들은 장기간 지속될 수도 있다 [38]. 그러나 세베소 주민에 대한 조사에서는 노출군에서 비노출 대조군에 비해 전기생리검사 상 이상소견자의 비율이 높게 나타나지 않

았으며 [41], 미주리 주민들을 신경과 전문의가 진찰한 소견에서도 특별한 결과가 관찰되지는 않았다 [24].

(7) 심혈관계에 대한 영향

사업장 코호트에서 수행한 연구에서는 TCDD 노출군에서 심혈관계 사망이 특별히 증가한 양상을 보이지는 않았다. 란치랜드 군인들에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 심혈관계 질환으로 인한 사망이 증가하였고 [58], 세베소 지역 연구에서도 심혈관계 질환으로 인한 사망이 증가한 소견을 나타내었는데 TCDD 노출뿐 아니라 사고로 인한 스트레스가 영향을 미쳤을 가능성도 제기된 바 있다 [36].

(8) 자궁내막증

TCDD와 자궁내막증의 관련성에 대해서는 주로 세베소 지역 주민을 대상으로 연구가 이루어졌다. 사고 당시 노출 지역에 있었으면서 혈액시료를 얻을 수 있었던 '세베소 여성 건강 연구 코호트'(SWHS cohort)를 대상으로 한 연구에 따르면 TCDD가 20 ppt 이하인 사람에 비해 20-100 ppt 인 사람과 100 ppt 이상인 사람의 자궁내막증 상대위험도는 각각 1.2와 2.1로 나타났으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다 [59].

요 약

다이옥신은 단일 화학물질이 아니라 비슷한 화학적 구조와 독성작용을 갖는 화학물질들의 그룹이다. 다이옥신 중에 가장 많은 연구가 이루어졌고 독성도 강한 물질이 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)인데, 다이옥신 혼합체의 독성을 평가할 때는 각 물질 별로 TCDD에 대한 상대독성을 고려하여 독성동가계수(TEQ)라는 지표를 만들어 사용한다.

일반인들의 평균적인 혈중 다이옥신에 대한 기준값은 명확하게 제시되지는 않고 있으나 관련 연구들을 종합할 때 대략 10-20 ppt I-TEQ_{DF} 범위를 일반인의 평균적인 수준으로 볼 수 있다. 오염 가능지역의 주민들의 혈중 다이옥신 값은 지역에 따라 차이가 있으나 대부분 20 ppt I-

TEQ_{DF} 이상의 값을 나타내고 있으며 특히 오염이 심한 지역의 주민들의 경우에는 적입적인 노출이 없는 일반 주민들임에도 불구하고 혈중 다이옥신 농도가 약 50 ppt I-TEQ_{DF} 까지 상승할 수 있다.

다이옥신의 건강영향에 관해서는 수많은 역학적 연구들이 수행되었지만 혈액 내에서 TCDD를 직접 측정하여 인체 노출을 비교적 정확하게 평가한 사업장 코호트나 세베소 지역 주민 코호트에서 나온 결과들이 보다 많은 신뢰를 받고 있다. 다이옥신 노출에 따른 건강영향은 크게 암발생과 암을 제외한 건강영향으로 구분할 수 있다. 국제암연구기구(IARC)나 미국 환경보호청(EPA) 모두 TCDD를 인체 발암물질로 분류하고 있으나 역학적 증거들이 충분한 상태는 아니다. TCDD를 제외한 나머지 다이옥신에 대해서는 IARC에서 발암성의 증거가 불충분한 물질(Group 3)로 분류하고 있다.

대부분의 장기에서 다이옥신의 건강영향에 대한 조사가 이루어져 왔다. 현재까지 비교적 다이옥신 노출과 관련성이 높은 것으로 평가되고 있는 것은 염소성여드름, 간 효소의 하나인 GGT의 상승, 그리고 생식호르몬의 변화 등이다. 그밖에 지질농도, 당뇨, 면역학적 영향, 심혈관계에 대한 영향, 갑상선기능, 신경계에 대한 영향, 소아 발달에 대한 영향 등에 대해서는 역학 연구들이 일관된 결과를 보여주지 못하고 있기 때문에 계속적인 연구가 필요로 하고 있다.

다이옥신의 독성은 수많은 동물실험을 통해 증명이 되었으나 인간을 대상으로 한 역학적 연구는 아직 기내만큼 명료한 결과들을 제시해주지 못하고 있다. 그러나 IARC나 EPA 모두 인체발암물질로 분류하였고 다양한 건강영향에 대한 증거들이 있는 것은 분명한 만큼 다이옥신 노출을 최소화하려는 노력을 기울여 해서는 안 될 것이다.

참고문헌

1. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 69: Polychlorinated dibenzo-para-dioxins

and polychlorinated dibenzofurans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997

2. US EPA. Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. September 2000, Draft final EPA/600/P-00/001Be (available at <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/dioxin.cfm>)

3. U.S. Environmental Protection Agency. Interim procedures for estimating risks associated with exposures to mixtures of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (CDDs and CDFs). 1989 update. Washington, DC. Risk Assessment Forum. 1989, EPA/625/3-89/016

4. Ahlborg VG, Becking GC, Birnbaum LS, Brower A, Derks HJGM, Feeley M, Golor C, Hanberg A, Larsen JC, Liem AKD, Safe SH, Schlatter C, Waern F, Younes M, Yrkanekki E. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere* 1994; 28(6): 1049-1067

5. Van den Berg ML, Birnbaum ATC, Bosveld B, Brunstrom P, Cook M, Feeley JP, Giesy A, Hanberg R, Hasegawa SW, Kennedy T, Kubiak JC, Larsen, FXR, van Leeuwen AKD, Liem C, Nolt RE, Peterson L, Poellinger S, Safe D, Schrenk D, Tillitt M, Tysklind M, Younes F, Warn T, Zacharewski. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 775-92

6. Schechter A. Dioxins and related chemicals in humans and in the environment. In: Gallo M, Scheuplein R, Van der Heijden K. Biological basis for risk assessment of dioxins and related compounds. Banbury Report #35. 1991, Plainville, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press

7. Schechter A, DeVito MJ, Stanely J, Boggess K. Dioxins, dibenzofurans and dioxin-like PCBs in blood of Americans. *Organohalogen Compounds* 1993; 13: 51-4

8. CDC. Personal communication from D. Patterson, CDC, Atlanta, GA, to M. Lorber, U.S. EPA, Washington, DC. April, 2000

9. Papke O. PCDD/PCDF: Human background data for Germany, a 10 years experience. *Environ Health Perspect* 1998; 106(s2):723-31

10. Jimenez B, Hernandez LM, Gonzalez MJ. Levels of PCDDs and PCDFs in serum samples of non-exposed individuals living in Madrid (Spain). *Organohalogen Compounds* 1995; 26: 249-53

11. Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Lindstrom G, Wingfors H. Dioxin and dibenzofuran concentrations in blood of a general population from Tarragona, Spain.

- Chemosphere* 1995; 38(5): 1123-33
12. Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Takenaka S, Nagayama J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: the blood levels of young Japanese women. *Chemosphere* 1999; 38(15): 3497-502
 13. Yang YH, Kim BH, Chang YS. Analysis of PCDD/Fs and PCBs in Human Blood and Characteristics of Contamination Sources. *Anal Sci Techno* 2001; 14: 34-43
 14. Cole DC, Kearney J, Gilman AP, Ryan JJ. Serum PCB, dioxin, and furan levels in Ontario Great Lake anglers. *Organohalogen Compounds* 1995; 26:193-6
 15. MDOH Final report dioxin incinerator emissions exposure study from Times Beach, Missouri. Missouri Department of Health. 1999, Report printed by, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia.
 16. ADH. Interim report on ADH/ATSDR studies related to the Vertac/Hercules Superfund Site, Jacksonville, Arkansas: historical exposure assessment, inhalation exposure assessment, health outcomes study, reproductive health monitoring study. Draft for Public Comment released June, 1995, by Arkansas Department of Health, Little Rock, Arkansas.
 17. Schecter A, Papke O, Ball M, Masuda Y. Distribution of dioxins and dibenzofurans in blood from Japan, Israel, Russia, Guam, Vietnam, Germany, and the USA. *Organohalogen Compounds*; extended abstracts 1992; 9: 239-42
 18. Amirova Z, Kruglov E. Time history of PCDD/Fs content in blood of the population in the city of Ufa, Bashkortostan. <http://diaspro.com/~ecocnt/doc/Blood.doc> 2001
 19. Orloff KG, Hewitt D, Metcalf S, Kathman S, Lewin M, Turner W. Dioxin exposure in a residential community. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; 11(5): 352-8
 20. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, Piacitelli LA, Honchar PA, Sweeney MH, Greife AL, Dill PA, Steenland K, Suruda AJ. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New Engl J Med* 1991; 324: 212-8
 21. Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P, Manz A, Nagel S, Waltsgott H, Dwyer JH. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg. Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1165-76
 22. Center For Disease Control Vietnam Experience Study. Health status of Vietnam veterans. II. Physical health. *JAMA* 1988 May 13;259(18):2708-14
 23. Roegner RH, Grusbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Williams DE, Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC. Air force health study, an epidemiologic investigation of health effects in air force personnel following exposure to herbicides, serum dioxin analysis of 1987 examination results. National Technical Information Service, 1991, # AD A-237-516 through AD A-237-524
 24. Webb KB, Evans RG, Knutsen AP, Roodman ST, Robert DW, Schramm WF, Gibson BB, Andrews JS Jr, Needham LL, Patterson DG. Medical evaluation of subjects with known body levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Toxicol Environ Health* 1989; 28(2): 183-93
 25. Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, Gerthoux P, Young DS, Mantel N. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA* 1986 Nov 21; 256(19):2687-95
 26. Ott MG, Zober A. Causes specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8 TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1995; 53: 602-12
 27. Hooiveld M, Heederik D, Bueno de Mesquita HB. Preliminary results of the second follow-up of a Dutch cohort of workers occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and contaminants. *Organohalogen Compounds* 1996; 30: 185-9
 28. McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998; 106(suppl2): 755-60
 29. Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 779-86
 30. Hooiveld M, Heederik DJ, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson DG Jr, Bueno-de-Mesquita HB. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 891-901
 31. Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Pesatori AC. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident". *Epidemiology* 1997; 8: 646-652
 32. Kaiser J. Dioxin draft sparks controversy. *Science* 2000; 288: 13-4
 33. EPA Science Advisory Board. Dioxin reassessment-an SAB review of the office of research and development's reassessment of dioxin. (available at <http://www.epa.gov/science1/pdf/ec01006.pdf>)
 34. Steenland K, Deddens J, Piacitelli L. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 451-8
 35. Crump KS, Canady R, Kogevinas M. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 681-7
 36. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1031-44
 37. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 625-8
 38. Sweeney MH, Mocarelli P. Human health effects after exposure to 2,3,7,8 TCDD. *Food Addit Contam* 2000; 17(4): 303-16
 39. Suskind RR, Hertzberg VS. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA* 1984;251(18): 2372-80
 40. 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* 1990; 62: 139-57
 41. Assennato G, Cervino D, Emmett EA, Longo G, Merlo F. Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso. *Am J Ind Med* 1989; 16: 119-25
 42. Mocarelli P, Needham LL, Marocchi A, Patterson DG Jr, Brambilla P, Gerthoux PM, Meazza L, Carreri V. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1991; 32: 357-66
 43. Caramaschi F, Corno G, Favaretti C, Giambelluca SE, Montesarchio E, Fara GM. Chloracne following environmental contamination by TCDD in Seveso, Italy. *Int J Epidemiol* 1981; 10: 135-43
 44. Calvert GM, Hornung RW, Sweeney MH, Fingerhut MA, Halperin WE. Hepatic and gastrointestinal effects in an occupational cohort exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *JAMA* 1992; 267: 2209-14
 45. Moses M, Lillis R, Crow KD, Thornton J, Fischbein A, Anderson HA, Selikoff JJ.

- Health status of workers with past exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the manufacture of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid: comparison of findings with and without chloracne. *Am J Ind Med* 1984; 5(3): 161-82
46. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol* 1994; 139(3): 272-81
47. Henriksen GL, Michalek JE, Swaby JA, Rahe AJ. Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1996; 7(4): 352-7
48. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996; 348: 409
49. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Stephanie M, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355:1858-1863
50. James WH. Re. "Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin." *Am J Epidemiol* 1995; 141: 476-7
51. Jongbloet PH, Roelleveld N, Groenewoud HM. Where the boys aren't: dioxin and the sex ratio. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1): 1-3
52. Calvert GM, Willie KK, Sweeney MH, Fingerhut MA, Halperin WE. Evaluation of serum lipid concentrations among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Environ Health* 1996; 51: 100-7
53. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect* 2002; 110(9): 853-8
54. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DG Tr, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1169-73
55. Calvert GM, Sweeney MH, Deddens J, Wall DK. Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med* 1999; 56: 270-6
56. Pluim HJ, Vijlder JJ, Olie K, Kok JH, Vulmsa T, van Tijn DA, van der Slikke JW, Koppe JG. Effects of pre- and post-natal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 504-8
57. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468-73
58. Michalek JE, Wolfe WH, Miner JC. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam. II. Mortality. *JAMA* 1990; 264: 1832-6
59. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG Jr, Brambilla P, Gavouj N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629-34