

환경독성

우리나라 물환경의 일부 의약품과 항생제의 생태위해성평가

김영희 · 박수정 · 정진용* · 박정임** · 김판기*** · 최경호*

*서울 종로구 연건동 서울대학교 보건대학원

**서울 은평구 불광동 한국환경정책·평가연구원

***경기도 용인시 삼가동 용인대학교 자연과학대학

< 초 록 >

의약품은 일반적으로 치료를 목적으로 제조되었기 때문에 독특한 약리학적 작용을 띤다. 의약품잔류물이 환경 중으로 배출되어 비표적 생물(non-target organism)에 노출될 경우 의도하지 않은 독성영향이 나타날 가능성이 있다. 본 연구에서는 우리나라에서 널리 사용되는 10개의 의약품(4종의 일반 의약품 acetaminophen, carbamazepine, diltiazem, cimetidine과 6종의 설파계 항생제 sulfamethoxazole, sulfamethazine, trimethoprim, sulfachloropyridazine, sulfadimethoxine)을 대상으로 환경중 예상잔류농도와 생태 무영향농도를 예측하여 대상의약품의 생태위해성을 평가하였다. 연구대상 의약품의 예측환경농도는 0.14 ~ 16.5 ppb이었으며, 예측환경농도와 예측무영향농도비(PEC/PNEC ratio)를 산출한 결과 acetaminophen과 sulfamethoxazole이 각각 1.8과 6.3으로 나타나 이 의약품들이 물생태계에 미치는 위해성에 대한 정밀한 추가연구의 필요성이 제시되었다.

1. 서론

최근 환경 중에서 검출되는 의약품잔류물이 수생태계에 미치는 영향에 대한 연구들이 많이 보고되고 있다. 의약품은 일반적으로 치료를 목적으로 하기 때문에 인체에 대한 부정적인 영향을 최소화하도록 개발되기는 하나 정확한 작용대상을 가지는 특성으로 인하여 비표적 장기 또는 생물(non-target organ 또는 organism)에 대한 부작용도 수반하는 것이 사실이다. 의약품이 사람이나 동물에 투여된 후 대사하게 되면 배설을 통하여 하수처리장으로 유입된다. 그러나 하수처리장에서 생물학적 또는 화학적 처리공정을 통하여 제거되는 의약품의 양은 40~90%로 크지 않다¹⁾. 최근에는 고도처리를 이용한 처리법들이 연구되기도 하지만 오존 등에 의한 처리효율도 14~80%에 그치는 수준이며²⁾, 의약품의 특성에 따라 처리효율에 차이가

크다. 현재 사용되는 의약품의 양은 정확하게 알기는 어려우나, 세계적으로 상위 55위까지 판매되는 의약품의 총판매액이 153,309백만달러(2004년)에 달한다.(www.pharmalive.com, 2004) 우리나라의 경우 농림부에 따르면 2004년 한해동안 동물에 사용된 항생제의 양은 약 1300톤이다. 외국에서의 조사결과 환경 중 수체에서 검출되는 의약품잔류물의 농도는 대부분 ppt 수준(하천)이며 하수처리장 방류수에서는 ppb 수준의 의약품들이 검출되고 있다^{3,9)}. 우리나라의 수계에도 비슷한 수준의 의약품잔류물이 존재할 것으로 추정되며 수계의 생물군에 미치는 영향이 우려된다. 본 연구에서는 우리나라의 주요 의약품이 하수처리장등을 통하여 수계로 배출될 경우 발생할 수 있는 환경위해성을 수서생물의 독성평가 및 환경 중 의약품의 농도에측을 통하여 평가하였다.

2. 재료 및 방법

연구 대상의약품은 4종의 일반의약품(acetaminophen, carbamazepine, diltiazem, cimetidine)과 6종의 설파계 항생제(sulfamethoxazole, sulfamethazine, trimethoprim, sulfachloropyridazine, sulfadimethoxine)이다. 독성영향평가를 위해 미생물(*Vibrio fischeri*), 물벼룩(*Daphnia magna*)와 물고기(*Orizias latipes*)를 이용하여 표준화된 시험법(10)11)을 따라 급성독성시험을 실시하였다. 한편 의약품의 예상환경농도(Predicted Environmental Concentration, PEC)의 추정을 위하여 식(1)을 이용하였다. 의약품별 연간 제조량(A)는 수출량을 제외한 2003년 판매량(유효성분 기준)이며, 물사용량(V)는 370L/인, 우리나라인구(P)는 4800만, 희석계수(D)는 10, 하수처리장 제거율(R)은 0%를 사용하였다.

$$PEC_w = \frac{A \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100} \times 10^9 \quad (1)$$

PNEC는 가장 민감한 종의 급성독성값(반수영향농도)에 안전계수 1000을 적용하여 산출하였고 각 의약품의 PEC/PNEC 비가 1보다 크면 생태위해성이 있는 것으로 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

독성시험결과 수서생물에 대한 의약품의 영향은 매우 높은 농도에서 관찰되었다. 가장 민감한 반응을 보인 생물종은 물벼룩이었으며, cimetidine 과 diltiazem이 비교적 낮은 농도에서 영향을 보였다. 특히 물고기의 경우는 carbamazepine과 diltiazem 외에는 시험농도에서 독성이 관찰되지 않았다. 환경(하천) 중에서 검출되는 의약품 잔류물질의 농도는 acetaminophen이 최고 10 ppb³⁾로 보고된 바 있으며, carbamazepine은 가장 검출빈도가 높은 물질 중의 하나로 30~1100 ppb 수준의 농도로 보고된 바 있다^{3,9,12-13)}. 항생제 중에서는 sulfamethoxazole과 trimethoprim이 가장 빈번하게 검출되는 물질이며 하천에서 각각 최고 1.9 ppb과 0.7 ppb로 보고되었다³⁾. 이는 본 연구에서 추정 한 PEC보다 다소 높기는 하나 독성영향농도와 비교해서는 매우 낮은 수준이라고 볼 수 있다. 그러나 표2에서와 같이 본 연구와 기존문헌으로부터 얻은 독성자료를 토대로 PNEC를 구하여

PEC/PNEC 비를 산출할 경우 acetaminophen과 sulfamethoxazole이 각각 1.8과 6.3이었다. Sulfamethoxazole은 쉽게 분해되지 않는 특성을 가지며 투여량의 60~90%가 대사되지 않은 형태로 환경 중에 배출되는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ Acetaminophen과 sulfamethoxazole에 대한 보다 정밀한 위해성평가의 필요성이 제기된다. 이 연구는 급성독성영향만을 고려했다는 제한점이 있다. 의약품의 환경중 배출 특성을 고려하면 수서생물에 대한 만성적인 영향이 발생할 가능성이 높고 일부 의약품은 내분비계장애물질로 보고되기도 하기 때문에¹⁵⁾ 만성독성자료를 활용한 위해성평가가 요구된다.

4. 결론

우리나라에서 널리 사용되는 10개의 의약품(4종의 일반 의약품 acetaminophen, carbamazepine, diltiazem, cimetidine과 6종의 sulfonamide계 항생제 sulfamethoxazole, sulfamethazine, trimethoprim, sulfachloropyridazine, sulfadimethoxine)을 대상으로 환경중 예상잔류농도와 생태 무영향농도를 예측하여 생태위해성을 평가하였다. 연구대상 의약품 중 acetaminophen과 sulfamethoxazole의 PEC/PNEC비가 각각 1.8과 6.3으로 나타나 이 의약품들이 물생태계에 미치는 위해성에 대한 정밀한 추가연구의 필요성이 제시되었다.

Table 1. L/EC50s and IC50s of the test pharmaceuticals (mg/L)

Chemicals	This study												Ref
	V. fischeri			D. magna			O. latipes			D. magna			
	5min	15min	48hr	48hr	96hr	48hr	96hr	48hr	5min	P. sub.	C. mene.		
Pharmaceuticals													
ATP	549.7 (534.0-565.9)	567.5 (358.6-898.1)	55.0 (45.2-64.7)	49.6 (37.6-56.6)	>160	>160	>160	9.2~50	-	-	-	16-17)	
CBZ	52.5 (49.2-56.1)	52.2 (45.8-59.5)	>100	69.4 (56.9-84.6)	35.4(NA)	35.4(NA)	35.4(NA)	>100	>81	-	31.6	18-19)	
CTD	458.9 (382.1-551.0)	375.9 (306.6-460.7)	35.3 (30.2-41.3)	13.3 (10.1-16.5)	>100	>100	>100	740*	-	-	-	20)	
DTZ	407.4 (381.0-435.7)	263.7 (234.9-296.1)	24.8 (19.5-31.5)	8.1 (6.0-10.2)	25.6 (21.4-30.7)	15(NA)	15(NA)	-	-	-	-	-	
Antibiotics													
SMX	74.2 (46.4-118.7)	78.1 (24.0-25.4)	189.1 (155.8-229.6)	177.0 (144.4-209.6)	>750	>750	562.5 (NA)	>100	>84	0.146	2.4	19)	
TMP	165.1 (149.1-182.9)	176.7 (158.8-196.6)	48.3 (41.5-56.2)	29.8 (24.5-35.0)	>100	>100	>100	123	-	-	-	21)	
SCP	53.7 (47.4-60.9)	26.4 (19.8-35.4)	>100	62.7 (36.2-108.6)	589.3 (451.8-726.7)	535.7 (398.2-673.2)	535.7 (398.2-673.2)	-	-	-	-	-	
STZ	>1000	>1000	128.1 (96.9-169.2)	66.5 (48.2-91.6)	>500	>500	>500	-	-	-	-	-	
SMZ	303.0 (289.2-317.7)	344.7 (326.7-363.3)	185.4 (170.4-200.4)	171.5 (156.3-186.7)	>100	>100	>100	-	-	-	-	-	
SDM	>500	>500	139.4 (99.8-162.1)	61.6 (45.6-83.3)	>100	>100	>100	-	-	-	-	-	

ATP-acetaminophen, CBZ-carbamazepine, CTD-cimetidine, DTZ-diltiazem, SMX-sulfamethoxazole, TMP-trimethoprim, SCP-sulfachloropyridazine, STZ-sulfatazole, SMZ-sulfamethazine, SDM-sulfadimethoxine, P. sub -Pseudokirchneriella subcapitata, C. mene.-Cyclotella meneghiniana *Daphnia spp

Table 2. PECs/PNECs ratio of the target substances

Substances	Manufactured ^a (kg)	PEC (ug/L)	EC50 (mg/L)	PNEC (ug/L)	PEC/PNEC
Acetaminophen	1,068,921	16.5	9.2b	9.2	1.8
Cimetidine	132,809	2.05	13.3	13.3	0.15
Sulfamethoxazole	61,272	0.95	0.15c	0.15	6.3
Trimethoprim	13,553	0.21	29.8	29.8	0.01
Carbamazepine	9,155	0.14	35.4	35.4	0.00
Diltiazem	9,071	0.14	8.1	8.1	0.02

^a manufactured amount excluding exports in year 2003

^b *D. magna* 48 hr EC50 by Kuhn (1989)

^c *Pseudokirchneriella subcapitata* 96 hr EC50 on growth by Ferrari et al. (2004)

〈참고문헌〉

1. Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M. and Llompart M. : Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research*, 38, 2918 - 2926, 2004.
2. Ternes, T. A., St. uber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M. and Teiser B. : Ozonation; a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?. *Water Research*, 37, 1976 - 1982, 2003.
3. Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B. and Buxton, H.T. : Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*, 36, 1202-1211, 2002.
4. Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Luetzhof, H. C. and Jorgensen, S. E : Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 36, 357-393, 1998.
5. Heberer, T., and Stan, H. J. : Pharmaceutical residues in the aquatic system. *Wasser und Boden*, 50, 20-25, 1998.
6. Christensen, F. : Pharmaceuticals in the environment - a human risk?. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 28, 212-221, 1998.
7. Hirsch, R., Ternes, T., Heberer, K. and Kratz, K. : Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment*, 225, 109-118, 1999.
8. Heberer T. : Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment : a review of recent research data. *Toxicology Letter*, 131, 5-17, 2002.
9. Ternes, T.A., : Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water research*, 32, 3245-3260, 1998.
10. US Environmental Protection Agency (USEPA) : Methods for measuring the acute toxicity of

effluents and receiving waters to fresh water and marine organisms. EPA 600/4-90/027F, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH., 1993.

11. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), OECD guideline for testing of chemicals (Fish, Acute toxicity test), 1992.
12. Metcalfe, C., Miao, X-S., Hua, W., Letcher, R. and Servos, M. : Pharmaceuticals in the Canadian Environment. In *Pharmaceuticals in the Environment* Kummerer K (ed), pp 67-90. Heidelberg, Germany: Springer. 2004.
13. Bendz, D., Paxeus, N.A., Ginn, T.R. and Loge, F.J. : Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study:Hoje River in Sweden, *Journal of Hazardous Materials*, 122, 195-204, 2005.
14. Al-Ahmad, A., Daschner, F. D. and Kümmerer, K. : Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G, and Sulfamethoxazole and Inhibition of WasteWater Bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 37, 158 - 163, 1999.
15. Nentwig, G., Oetken, M. and Oehlmann, J. : Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates—the example of carbamazepine and clofibric acid. In *Pharmaceuticals in the Environment* Kümmerer K (ed), pp 195-208. Heidelberg, Germany: Springer, 2004.
16. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. : Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutant (Anilines, Phenols, Aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Research*, 23, 495-499, 1989.
17. Henschel, K.-P., Wenzel, A., Diedrich, M. and Fliedner, A., : Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 220 - 225, 1997.
18. Cleuvers, M., : Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letter*, 142, 185-194, 2002.
19. Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayse, B., Paxe'us, N., Giudice, R., Pollio, A. and Garric J. : Environmental Risk Assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?. *Environmental Toxicology and chemistry*, 23, 1344-1354, 2004.
20. FDA-CDER : Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments, FDA center for drug evaluation and research, Rockville,MD, USA,Docket No.96N-0057, 1996.
21. Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L.P., Holten Lützhøft, H.-C. and Halling-Sørensen, B. : Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals in Denmark After Normal Therapeutic Use. *Chemosphere*, 40, 783-793, 2000.