

Low Dose Effect와 Non Monotonic Dose Responses(NMDRs) 그리고 의학적 의미

- 용량-반응관계의 새로운 패러다임을 중심으로 -

성 안젤라동민¹⁾ · 신지연²⁾ · 이승은²⁾ · 박송미²⁾ · 오연지²⁾ · 이선동^{1)*}

¹⁾ 상지대학교 한의과대학 예방의학교실, ²⁾ 상지대학교 한의과대학

Low Dose Effect and Non Monotonic Dose Responses(NMDRs) and its Medical Meaning

- Focusing on A New Paradigm of Dose-Response Relationship -

Angela Dongmin Sung¹⁾, Jeeyoun Shin²⁾, Seungeun Lee²⁾,
Songmi Park²⁾, Yeonji Oh²⁾ & Sundong Lee^{1)*}

¹⁾ Dep. of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

²⁾ College of Korean Medicine, Sangji University

Abstract

Objectives : The aim was to investigate the characteristics of low dose effect and non monotonic dose responses(NMDRs) and to predict the influence it might have on the health and medicine, traditional Korean medicine.

Methods : By investigating recently published major literatures related to low dose effect and NMDRs, the definition, mechanism, major related fields, and the influence on public health and medicine has been categorized and summarized.

Results : Although there are still heated debates about the definition of low dose, it implies the biological responses in environmental exposure level and the NMDRs means the nonlinear relationship between the dose-response in the slope sign change. Also, it implies the new form of the curve showing a U, reverse U shape, and the slope sign constantly changing showing various forms. This mechanism is because the two receptor shows opposing effects to toxic materials and the affinity is different along with the numerical value that increase and decrease being different. These characteristics generally appear in endocrine disruptors such as bisphenol A, agricultural pesticides, metal, and radiation. The research field in the public health and medical treatment is obesity, problems in metabolism, growth hormone treatment, climacteric treatment, breast cancer, intake of Korean traditional medicine for pregnancy, menopause and phytoestrogen.

Conclusions : As a result of discussing implications, NMDRs is a particular effect in low dose and heated debates surround this response, research is being conducted surrounding the field of obesity, problems in metabolism, growth hormone treatment, climacteric treatment, breast cancer, intake of Korean traditional

• 접수 : 2016년 3월 24일 • 수정접수 : 2016년 4월 8일 • 채택 : 2016년 4월 15일

*교신저자 : 이선동, 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화 : +82-33-730-0665, 전자우편 : sdlee@sangji.ac.kr

medicine for pregnancy, menopause, and phytoestrogen. More research and interest in needed as it can have a massive influence in the public health and medicine.

Key words : low dose effect, dose response, non monotonic dose responses(NMDRs), Medicine, Korean medicine

I. 서론

독성학의 아버지라고 불리는 파라켈수스(Paracelsus, 1493-1541)는 “용량이 독성을 결정한다”¹⁾고 했는데, 이는 용량(노출)과 반응은 비례관계를 나타냄을 의미한다. 이에 기반해 현재까지는 발암성 물질을 제외한 대부분의 화학물질에 부작용을 유발하지 않는 역치값이 존재한다고 인식해 왔다. 그 후 약 500여년간 독성학에서의 기본적인 전제로서 화학물질의 위해성 평가에서도 동일하게 적용되어 주로 중간용량(middle dose)과 고용량(high dose)에서의 용량-반응에 대해 많은 연구가 집중되어 왔다. 20세기 후반에 이르러 중간용량과 고용량에서의 용량-반응이 대체로 단조성(또는 선형)을 보이는 것과 대조적으로 저용량(low dose)에서는 비단조성(또는 비선형) 용량-반응이 나타나는 것이 밝혀져 2002년 미국 환경보호청에서 내분비계 장애 작용 분야의 저용량-반응 영향을 감지하고 세부적인 검토와 평가를 위해서 국립독성프로그램(NTP: National Toxicology Program)에 독성검사를 의뢰한 것²⁾을 시작으로 환경, 의학, 금속, 방사능 등 여러 분야에서 저용량-반응과 비단조성 용량-반응 관련 연구가 활발히 진행 중이지만 아직까지 정확한 기준점이 제시되고 있지 않아 환경, 식품이나 보건의학분야에서도 더 정확하고 집중적인 연구를 필요로 하고 있는 상황이다.

최근 우리나라에서 환경호르몬이 사회적 문제로 급부상하면서 호르몬 활성 물질이 건강에 미치는 영향에 관한 관심이 높아지고 있는데 많은 화학물질, 특히 호

르몬 활성 물질에서 저용량 영향과 비단조성 용량-반응이 발견되면서 현행 위해성 평가의 인체 안전용량 설정 기준에 대해 문제가 제기되고 있다. 이에 따라 저용량 영향에 따른 위해성 재평가가 논란이 되고 있으며 이는 측정기술의 발달과도 밀접한 관련이 있다. 현재 일부 식재료들뿐만 아니라 한의학의 주된 치료방법인 한약의 성분에도 식물성 에스트로젠, 금속 및 환경호르몬이 포함되어 있다. 현행 위해성 평가의 타당성에 대한 재조명과 각각의 화학물질에 대해 “저용량”의 명확한 범위 설정, 그리고 인체에 미치는 영향에 대한 정확한 연구가 필요하다.

II. 연구방법 및 목적

1. 연구방법

본 연구는 저용량-반응과 비단조성 용량-반응에 대한 문헌고찰을 수행하여 표 1과 같은 검색결과를 얻었다. 검색엔진은 국내 검색엔진으로 KISS, DBPIA, RISS, NDSL을 사용하였고 국외 검색엔진으로는 PubMed, CNKI, J-STAGE, Dose-response를 사용하였다. 검색단어는 low dose effect와 non monotonic response로 나누어 검색하였다. 그 결과로 low dose effect와 Non monotonic response에 관해서 각각 KISS에서 215편/11편, DBPIA에서 383편/246편, RISS에서 2303편/102편, NDSL에서 91,300편/760편, PubMed에서 67,288편/754편, CNKI에서 99,980편

Table 1. Number of studies including low dose response and non monotonic response

| | KISS | DBPIA | RISS | NDSL | Pub Med | CNKI | J-STAGE | Dose-response |
|------------------------|------|-------|------|--------|---------|--------|---------|---------------|
| Low dose effect | 215 | 383 | 2303 | 91,300 | 67,288 | 99,980 | 21,956 | 421 |
| Non monotonic response | 11 | 246 | 102 | 760 | 754 | 2911 | 649 | 38 |

/2911편, J-STAGE에서 21,95편/649편, 그리고 Dose-response에서 421편/38편의 논문이 검색되었다. 검색 결과에 따라 저용량-반응과 비단조성 용량-반응의 기전, 내분비교란물질, 환경호르몬, 금속, 방사능의 분야에서 가장 최신 논문을 고찰하였다.

2. 연구목적

저용량 영향과 비단조성 용량-반응 관련 논문내용을 정리하였다. 또한 최근 논문자료들을 토대로 보건의학적인 시사점을 제시하여 고찰하였다. 현재 국내에는 본 주제와 관련 논문의 수는 아직 매우 부족하며 한의계는 최초로 이 분야의 기초연구자료를 제공하고자 하며 특히 저용량 영향과 비단조성 용량-반응에서의 의학 및 한의학적 접근의 연구에 도움이 되고자 하였다.

III. 본 론

1. 저용량 영향과 비단조적 용량-반응곡선

1) 저용량 영향(low dose effect)의 정의

저용량 영향은 환경·건강분야에서 흔히 사용되는 단어이지만 국제적인 표준은 정해지지 않은 상태이다. 2002년 국립독성프로그램(NTP: National Toxicology Program)에서 일반적으로 사용되는 “저용량”효과의 의미를 4가지로 나누었는데 앞의 두 정의가 보편적으로 사용된다²⁾.

- 일반적 환경노출에서 생물학적 변화
- 표준 실험 프로토콜(protocol)에서 흔히 사용되는

- 용량, 즉 통상적인 독성평가에서 시험된 용량보다 낮은 용량에서 발생할 수 있는 생물학적 변화²⁾
- 과거에 측정된 특정 화학물질에 대한 생물학적 변화나 손상을 일으키는 최소 용량보다 낮은 용량 즉 LOAEL(악영향 최소관찰량) 이하의 용량
- 화학물질의 독성동태학적인 특성을 고려한 정의, 즉, 동물실험에서 혈중농도 변화를 발생시키는 투여용량^{2),4),5)}

위 정의에 따르면 단일 화학물질에 대해 저용량의 범위가 여러 개 존재하는데 BPA와 DEHP의 저용량-반응 기준을 예로 표2에 제시되어 있다.

내분비교란물질은 다른 구조의 화학물질을 총칭하는 개념이기 때문에 각각의 화학물질에 대한 저용량 설정이 필요한데 특히 각 화학물질의 효능과 효력을 고려해야 한다⁵⁾.

2) 비단조적 용량-반응곡선의 정의

비단조적 용량-반응곡선은 실험용량 범위 내에서 기울기 부호의 변화가 나타나는 용량과 반응 간의 비선형적 관계를 의미한다. 때문에 곡선의 형태는 보통 U자형, 역전-U자형을 보이며 곡선의 기울기 부호가 여러 번 바뀌는 경우도 존재한다(그림 1).

그림 1이 대표적인 비단조적 용량-반응곡선이다. 그림 1은 용량-반응곡선을 MTD(최대내량), LOAEL, NOAEL(악영향 무관찰량)과 연관시킨 것이다. NOAEL을 설정하면 그 이하 용량은 유의미한 영향을 미치지 않는다고 여겨 사실상 실험하지 않는다⁶⁾. 그러나 위에서는 NOAEL 이하 용량에서 NOAEL에 비해 높은 반응을 보인다. 즉 화학물질이나 호르몬이 비단조적 용량-반응곡선을 보이면 NOAEL이하에서도 인체에 대한 유의한 영향이 발휘될 가능성이 있음을 의미하며 실제

Table 2. Low dose cutoff doses: BPA and DEHP as examples

| Chemical | Estimated range of human exposures | Doses below the NOAEL | Doses below the LOAEL | Administered doses (to animals) that produce blood levels in typical humans |
|----------|------------------------------------|--|-----------------------|---|
| BPA | 0.4-5 g/kg d | No NOAEL was ever established in toxicological studies | 50 mg/kg d | 400 g/kg d to rodents and nonhuman primates |
| DEHP | 0.5-25 g/kg d | 5.8 mg/kg d | 29 mg/kg d | Unknown |

출처 : Vandenberg et al., Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, Endocrine Reviews, 2012.

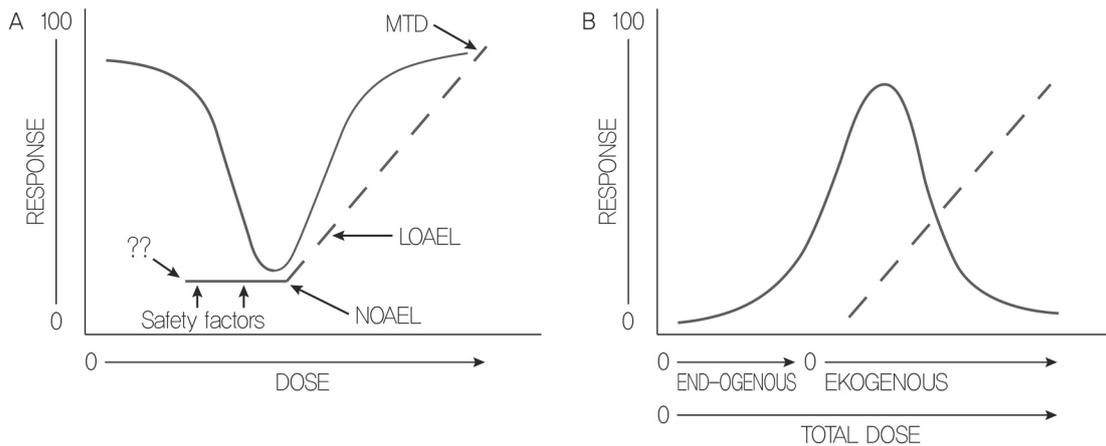


Fig. 1 NOAEL, LOAEL and calculation of a safe reference dose

출처 : Vandenberg et al., Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, Endocrine Reviews, 2012.

여러 화학물질에서 위와 같은 사실이 밝혀졌다.

3) 저용량 영향, 비단조성의 의의 및 중요성

저용량 영향과 비단조적 용량-반응관계는 천연호르몬과 많은 내분비교란물질에서 함께 나타난다. 이 때문에 위해성 평가에서 관행적으로 행해지는 외삽기법을 적용 할 수 없다.

저용량 및 비단조성 관련 연구가 본격적으로 진행된 기간이 짧기 때문에 자료 축적이 충분치 않아 이론으로는 현재 받아들여지지 않은 실정이다. 그러나 환경 분야는 그 특성 상 복잡성, 가변성, 잠재성, 기술적 복잡성이 존재하며 현재 과학기술 수준까지 고려했을 때 이러한 요소들로 인해 명확한 결과를 도출해내는데 오랜 시간이 걸린다. 즉 어느 정도의 과학적 불확실성이 향후 일정 기간 동안은 있을 수밖에 없다. 그러나 이 사안이 건강취약계층인 임신부, 태아, 유아에 보다 큰 영향을 미친다는 점, 그리고 저용량 내분비교란물질에 대한 태아, 유아기의 노출 중 상당수는 성인이 되어야 나타나는 점⁷⁾을 고려해 사전주의원칙을 적용을 고려해야 한다. 비록 현재로서는 그 상관관계가 불확실하다 할지라도 NOAEL 설정에 대한 철저한 재검토가 필요하며 저용량의 인체 영향에 대한 향후 연구를 필요로 한다.

2. 저용량 영향의 기전

생리적으로 내분비계는 매우 저농도의 호르몬에도

반응하도록 설계되어 있어서, 혈액 내에 수많은 분자들이 존재할 수 있다³⁾. 내분비계는 리간드-수용체 시스템을 이용하는데, 호르몬이 세포막, 사이토졸, 핵에 있는 수용체에 결합함으로써 작용한다³⁾. 대부분의 호르몬은 표적기관에 특이적으로 작용하고, 일부는 몸 전체에 작용하는데 이처럼 호르몬의 작용이 부위에 따라 다른 효과를 내는 것은 표적 유전자 발현에 영향을 미치는 조절매개체(coregulator)가 다르기 때문이다³⁾. 그리고 몇몇 호르몬은 여러 개의 수용체를 갖는데, 예를 들면 에스트로젠 수용체는 ER α 와 ER β 가 있다. 세포 또는 기관이 달라지면 수용체의 양이 달라지고, 이는 유전자발현이나 세포증식과 세포사멸의 균형에 다양한 영향을 미칠 수 있다³⁾. 내인성 호르몬의 생리학적 작용 용량은 매우 낮는데, 그 기준은 아래 표 3와 같다.

내인성 호르몬이 저농도에서도 작용하는 이유로 아래의 네 가지 기전이 존재한다.

첫째, 호르몬 수용체가 호르몬에 대해 높은 친화성을 가진다. 때문에 호르몬 분자들과 반응하기에 충분한 결합이 가능하다. 둘째, 호르몬농도와 리간드와 결합한 수용체의 수 사이에는 비선형적인 관계가 존재한다. 세 번째는 리간드와 결합한 수용체와 그에 따른 생물학적 반응 또한 비선형적인 관계를 가진다는 것이다. 일반적으로 생각했을 때 호르몬 농도가 증가하면 수용체 점유율도 그만큼 증가하고 생물학적 반응도 비례하여 증가하는 관계가 형성될 것 같지만 그렇지 않다. 호르몬의 농도 변화가 높은 농도에서 일어나느냐와 낮은 농도에서 일어나느냐에 따라 반응에 큰 차이가 생기는 것이다. 호르몬이 낮은 농도 범위 내에서 변화하는 경우에

Table 3. Ranges of endogenous hormones in humans

| Hormone | Free concentration (females) | Total concentration (females) | Free concentration (males) | Total concentration (males) |
|----------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Cortisol | 20-300 ng/ml | | 20-300 ng/ml | |
| Estradiol | 0.5-9 pg/ml (adult female) | <20 pg/ml (prepubertal) | | 10-60 pg/ml (adult) |
| | | 20-800 pg/ml (premenopausal) | | |
| | | <30 pg/ml (postmenopausal) | | |
| Progesterone | | 0.2-0.55 ng/ml (prepubertal) | | 0.1- 0.4 ng/ml (prepubertal) |
| | | 0.02-0.80 ng/ml (follicular phase) | | 0.2-2 ng/ml (adult) |
| | | 0.90-4 ng/ml (luteal phase) | | |
| | | <0.5 ng/ml (postmenopausal) | | |
| Insulin | | 0-250 pmol/liter | | 0-250 pmol/liter |
| GH | | 2-6 ng/ml | | 2-6 ng/ml |
| Prolactin | | 0-15 ng/ml | | 0-10 ng/ml |
| Testosterone | 9-150 pg/ml (adult) | | 0.3-250 ng/ml | |
| Thyroid hormone (T4) | 8-30 pg/ml (10-35 pM) | | 8-30 pg/ml (10-35 pM) | |
| TSH | 0.5-5 U/ml | | 0.5-5 U/ml | |

출처 : Vandenberg et al., Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, Endocrine Reviews, 2012.

서의 수용체 점유율의 차이는 호르몬이 높은 농도 범위 내에서 변화하는 경우의 수용체 점유율 차이보다 크다. 즉 고농도 범위에서 호르몬의 농도 변화로 인한 수용체 점유율 변화의 폭은 저농도 범위에서의 변화에 비해 상대적으로 매우 작다. 한편 높은 농도 범위에서보다 저농도 범위에서 호르몬의 농도 차이가 수용체의 점유율 변화 정도에 비교적 큰 영향을 미치므로, 낮은 농도 범위에서의 호르몬의 농도차이에 대한 생물학적 반응성이 더 크고 민감하다 할 수 있다. 네 번째는 호르몬 또한 해당 수용체에 강한 친화성을 가진다는 것인데, 대부분의 호르몬이 한 부위나 샘에서 분비되지만 그 영향은 체내 여러 조직에 미칠 수 있어야 하기 때문이다. 마지막으로 호르몬의 분비와 농도는 박동성을 띠며 이 박동의 주파수와 펄스가 모두 생물학적 반응을 조절한다는 것이다. 또 호르몬은 일주기 리듬에도 영향을 받아서 하루 중 어느 때인지에 따라서도 호르몬 분비에

차이가 있게 된다³⁾.

1) 비단조적 용량-반응곡선의 기전

저용량에서 비단조적 용량-반응곡선이 나타나는 기전에 대한 여러 연구가 있다. 가장 최근의 논문⁸⁾을 참고하여 기전을 정리하였다. 또 이를 바탕으로 또 다른 논문⁷⁾을 보충하여 기전 1의 구체적인 조건과, 기전 2에서는 같은 기전이지만 반대의 경향성을 띠는 경우를 추가하였다.

기전 1. 두 수용체가 ① 서로 반대 효과를 나타내고, ② 친화도가 다르고, ③ 증가 및 감소시키는 수치가 다르다면, 그 양-반응 곡선은 비단조곡선이 된다.

기전 2. 외인성물질이 수용체에 경쟁적으로 결합하면서

작용물질(agonist) 또는 대항물질(antagonist)로 작용하면 비단조 곡선을 나타낸다. 여기서 다음과 같은 두 가지 경우가 있다.

- (1) 저농도에서 작용물질로 작용하고, 고농도에서는 대항물질로 작용함.
- (2) 저농도에서 대항물질로 작용하고, 고농도에서는 작용물질로 작용함⁹⁾.

기전 3. 대사성 변조(modulation)로, 저농도에서는 대사되어 특정 효과를 내고, 고농도에서는 대사되지 못하고 대사된 물질과 반대효과를 내므로 비단조곡선을 나타낸다.

기전 4. 외인성 물질이 저농도에서는 내인성 호르몬 활성을 차단하고, 고농도에서는 내인성 호르몬과 같은 반응을 유도하여 비단조곡선을 나타낸다.

3. 내분비계 교란 물질의 저용량 영향과 비단조성

내분비계 교란물질은 저용량과 비단조성 연구가 활발히 일어나고 있는 분야 중 하나이다. 이 화학물질은 외부에서 생체 내로 들어와 내분비 기관의 호르몬 작용을 방해하는데 천연 호르몬과 유사하여 호르몬의 성질을 가져 환경 호르몬이라고도 불린다. 내분비계 교란물질은 호르몬 작용을 방해하여 인간의 생식기능 이상, 암 유발, 발달 장애, 면역계 이상 등을 일으킬 수 있다. 생태계에서는 포유류에서 수컷의 정자 수 감소나 수컷의 암컷화, 면역계 이상 등을 유발한다고 보고되어 있다. 또한 자궁 내에서 노출된 경우 신체활동의 변화나 이상을 초래하는 등 임신 중 태아에게 미치는 영향도 많이 연구 되고 있다. 최근의 연구들로 밝혀진 문제는 이 내분비계 교란물질들이 현재 규정되어 있는 허용량보다 더 낮은 수치에서도 생체에 영향을 미친다는 것이다.

천연 호르몬은 생체에서 낮은 농도에서도 생물학적 반응을 유발하는 것이 가능하도록 설계되어 있다. 이러한 천연 호르몬과 유사한 구조를 가진 내분비계 교란물질 또한 저용량으로 생체에 생물학적 반응을 유도할 수 있는 기반을 가진다. 천연 호르몬은 용량-반응 curve에서 비선형적인 모양을 나타낸다. 자세히 말하면, 용량이 늘어날수록 그에 대한 반응이 같은 비율로 늘어나지 않는다. 낮은 용량에 대한 반응이 높은 용량에 대한

반응에 비해 더 민감하고 반응이 크다. 이러한 특성으로 인해 적은 용량으로도 충분히 생체의 반응을 유도할 수 있다. 내분비계 교란물질 또한 이 특성을 따르기 때문에 낮은 용량에서 반응이 더 민감하게 나타난다. 천연 호르몬은 피코몰이나 나노몰에서도 활동이 가능하며, 내분비계 교란물질 또한 나노몰, 마이크로몰, 피코몰 정도로도 활동이 가능하다³⁾. 과거의 노출기준들은 각 정부들이 노출 규정량을 보통 ‘용량이 많을수록 그에 따른 반응도 커질 것이다’라는 전제를 고려하여 평가했다. 하지만 최근에 밝혀지는 연구결과에 따르면 내분비계 교란물질은 저용량으로도 그 효력을 발휘할 수 있으며 용량에 따른 반응 또한 예상한 것처럼 단조적이지 않다는 것이다. 용량에 대한 반응이 용량의 증가에 따라 점차 비례적으로 증가하지 않고 오히려 “U”나 “뒤집어진 U”모양을 나타내기도 했다³⁾. 두 성질이 함께 나타나 주의해야 할 점은 더 이상 현재의 규제제도를 적용할 수 없다는 것인데, 이는 용량에 따른 반응을 예상할 수 없기 때문이다. 앞서 말한 바와 같이 현재 정해져 있는 규제기준은 내분비계 교란물질이 용량-반응 관계에 있어서 단조성을 띠 것이라는 추측을 기반으로 행해져 고용량에서 연구된 바를 저용량에 적용한 것이다. 때문에 저용량에서의 반응 연구는 매우 미미한 상태로 규제가 정해졌으며 이로 인해 내분비계 교란물질들의 용량에 따른 생체 반응에 대한 더 세밀한 연구가 필요하게 되었다.

저용량 영향에 대해 아직 완벽히 이론이 세워진게 아니어서 그 기준을 세우는 것이 애매하다. 2001년 NTP의 패널들은 저용량 영향을 일반적으로 사람에게 노출되는 용량 또는 전통적으로 독성평가에서 사용된 용량보다 낮은 용량에서 어떠한 생물학적인 반응이라도 나타낸다면 그 용량을 저용량이라고 정의했다⁴⁾. 내분비계 교란물질은 비닐이나 CD 플라스틱 용품 등 주위환경에서 쉽게 접할 수 있는 만큼 더욱 주의를 기울여야 한다. 한약 농약을 쓰지 않을 수 없기 때문에 이에 대해 미리 대비해두는 것을 생각해야한다.

1) 비스페놀A

비스페놀A는 현재 저용량 영향과 비단조성과 관련해 방대한 자료가 나오고 있는 내분비계 교란물질 중의 하나이다. 비스페놀A는 플라스틱 제조의 원료로 사용되어 젓병이나 CD의 재료, 식품포장재 등으로 매우 폭넓

게 사용되고 있다. 지금까지 알려진 저용량 영향과 비단조성에 대한 연구는 매우 많으며 저용량 기준도 비교적 구체적으로 정해져 있다.

비스페놀A는 포유류에서 암컷 생식에 작용해 생식기관, 자궁 유전자 발현, 임신 정도에 영향을 미친다는 것이 밝혀졌고, 난포의 형성, 다낭성 난소의 존재, 난포의 성장 및 난자의 유전적 질에 대한 영향도 보고되었다. 포유류의 면역계에 대해서도 설치류 실험에서 감염원과 알레르기에 대한 반응이 달라지는 것이 발견되었다. 인간 성인의 경우 비스페놀 A의 저용량 노출은 뇌의 시냅스 형성 및 리모델링에 영향을 미쳐 뇌 형태학에 영향을 미친다고 보고된 바가 있고, 아동기에서는 행동과 학습력 발달이 비스페놀A 노출과 연관된다는 보고도 있었다³⁾¹⁰⁾. 비스페놀A는 한약의 포장재와 연관될 수 있는데 그 영향이 생식기관에 미치는 것이 많고, 임신에 영향을 미치는 것이 많다. 때문에 임신 여성에 미치는 영향에 대해 주의할 필요가 있다.

2) 농약

농약은 재배 시에 재배작물에도 남을 수 있지만 토양에 잔류하기도 해 저용량의 영향이 확인 되는 경우에 그 위험을 무시할 수 없다. 우선 티푸스와 말라리아에 쓰였던 DDT는 현재는 많은 국가에서 그 위험성으로 인해 사용을 금지하고 있다. DDT는 ER에 결합하는데 EPA의 기준으로 저용량 cutoff을 0.05 mg/kg로 설정했고 저용량에서 신경행동학적으로 영향을 미친다는 것이 연구되었다. Vinclozolin은 곰팡이 방지약으로 쓰이고 있는데 현재 잿빛곰팡이병 방제약제로 사용되고 있다. Vinclozolin은 항안드로겐 작용을 하여 EPA의 규제를 기준으로 1.2 mg/kg d를 저용량 cutoff으로 잡고 있으며 남성의 불임 유발과 관련있는 것으로 보고되고 있다. Tributyltin oxide은 살균, 곰팡이 방제제로 과거에 사용 되었으나 DDT처럼 그 위험성으로 인해 현재 많은 국가에서 쓰이고 있지 않다. EPA의 규제를 기준으로 0.19 mg/kg d를 저용량 cutoff로 잡고 있으며 PPAR에 결합하며 비만과 관련이 있는 것으로 보고되어 있다³⁾. paraquat는 식물조직을 파괴해 살초 효과를 보이는 제초제이다. paraquat는 활성산소 종을 생산해내는 것이 주요 독성으로 알려져 있다. 이 paraquat를 저용량으로 반복적 노출시키는 경우 뇌의 세포 내에서 활성산소 종의 형성을 유발시켜 말초조직에는

독성을 미치지 않고 서서히 퇴행성 기전을 진행한다는 연구 결과가 있다¹¹⁾. 이러한 농약이나 다른 내분비계 교란물질들은 분해되지 않고 먹이사슬 등을 통해 생물에 축적되어 부작용을 나타낼 때도 있는데, 이를 통틀어 잔류성 유기오염물질이라 하고, 앞서 말한 DDT를 포함해 여러 농약들을 포함한다. 잔류성 유기오염물질은 형성된 증례 대조 연구에서 저용량으로 2형 당뇨병을 유발할 가능성이 있음을 시사한 연구가 있는데, 이는 잔류성 유기오염물질이 대사장애를 유발하기 때문이며, 대사장애 조건을 가지는 잔류성 유기오염물질들의 통계상으로 유의한 연관성은 저용량에 노출되었을 때이며, 저용량에서 뒤집어진 U형태의 용량-반응 관계를 나타내는 것으로 알려졌다. 때문에 저용량 노출 시 대사장애와 연관되어 이로 인한 비만과의 관련성을 염두에 두어야 한다¹²⁾.

3) 금속

현재 금속의 위해성 평가와 관련 규제 설정은 여타 유해물질들과 마찬가지로 대부분 실제 인체 노출량보다 고농도를 기준으로 수행한 동물실험 결과에 safety factor를 반영하여 시행되고 있다. 따라서 실제 인체 노출량 또는 그보다 낮은 저농도에서 장기간 지속적 노출의 위해성에 대한 고려는 부족한 상황이다. 그러나 최근 금속의 저용량 노출이 취약집단인 태아 또는 어린이의 신경발달, 인지능력에 부정적인 영향을 미친다는 연구결과들이 다수 보고되고 있으며, 2012년 Vandenberg 논문³⁾에 의하면 일부 금속들은 용량-반응곡선에서 비단조성을 나타냈다. 본 논문에서는 주요 금속인 납, 카드뮴, 수은, 비소의 저용량 영향에 관한 연구 결과들을 살펴보았다.

(1) 납

납은 신장기능 이상, 빈혈, 고혈압, 신체발달 저하, 불임 유발 등 다양한 유해 영향을 갖고 있으나, 그 중 특히 중추신경계에 작용해 인지능력을 저하시키는 것이 대표적인 독성이다. 납의 저용량 영향 역시 주로 인지능력 저하 관련하여 보고되고 있으며, 이는 어른들보다 어린이들에게 큰 영향을 미친다. 저용량의 납이 어린이들의 IQ, 학업능력에 영향을 끼친다는 논문은 굉장히 많이 발표되었는데, 특히 Skerfving연구¹³⁾에 따르면, 혈중 납이 저용량이어도 학업 성적에 악영향을

끼치며, 심지어 용량-반응 관계가 비선형을 나타낸다고 밝혔다. 또한 임신 상태에서의 납 노출이 태아의 신경 발달에 영향을 끼친다는 연구결과도 많아 어린이 뿐 아니라 태아의 납 노출에도 유의해야 한다. Jedrychowski 연구¹⁴⁾에서는 임신 중 현재 납 규제 기준보다 현저히 낮은 5ug/dl 이하의 초저농도의 납에 노출되었던 산모들의 생후 12개월, 24개월, 36개월 아이들의 인지능력을 조사하여, 임신 중 납 노출이 지능발달에 유해 영향을 준다는 것을 보였다. 중국의 Liu J 연구¹⁵⁾ 또한 5µg/dL 이하의 납에 노출된 산모들의 생후 36개월 이하의 영유아들을 추적 조사하여 임신 중 저용량의 납 노출이 인지발달에 해로운 영향을 미친다는 결과를 발표하였다. 국제적 가이드라인은 정상 성인 기준으로 혈액 내의 납 농도 10µg/dL 이하를 제시하고 있으나, 많은 역학조사에서 5µg/dL 이하의 납 노출이 태아 또는 영유아의 인지 능력 발달에 해로운 뿐 아니라 만성 신장질환을 유발한다는 결과에 근거하여 미국은 2012년 납 관심기준을 5µg/dL 이하로 낮췄다. 납은 미세 먼지에 흡착되어 있어 노출되기 매우 쉬운 것에 비해 배출하기가 어렵고 다른 금속에 비해 생물학적 반감기도 긴 편이므로 더욱 큰 주의를 요한다.

(2) 카드뮴

카드뮴의 저용량 노출은 카드뮴의 대표적인 표적장기인 신장 독성을 비롯하여 어린이들의 지능발달, 골다공증 등과 관련된 연구결과들이 많이 보고되었다. Ferraro 연구¹⁶⁾에서, 저용량의 카드뮴 노출이 만성 신장독성의 위험을 증가시킨다고 보고하였는데, 만 20세 이상 5426명을 조사한 결과, 노중 카드뮴 농도가 1µg/g, 혈중 카드뮴 농도가 1µg/L인 경우 단백뇨와 높은 상관성이 있었으며, 혈중 카드뮴 농도가 1mcg/L 이상인 경우에는 만성 신장독성과 단백뇨 모두와 높은 상관성을 보였다. 또한 Kippler¹⁷⁾는 임신 중 카드뮴에 노출된 1305명의 여성들의 5세 미만 자녀들에 대한 코호트 연구에서 저농도의 카드뮴 노출이 어린이들의 낮은 지능과 연관이 있다고 밝혔으며, 이 외에도 카드뮴과 기타 금속 혼합물의 저용량 노출이 인지기능에 영향을 미친다는 연구가 지속적으로 보고되고 있다. 이 외에도 Wallin¹⁸⁾이 노인들의 식단이나 흡연에 의한 카드뮴 저용량 노출이 낮은 BMD와 골다공증으로 인한 골절 위험성을 증가시킨다고 보고하는 등 저용량 노출과 골다공증에 대한 연구가 발표되고 있다. 카드뮴의 저용량

노출에 대한 영향들은 논란 중에 있으며 아직 명확하게 밝혀진 것이 없어 연구가 더 필요하다.

(3) 수은

수은은 무기수은, 유기수은으로 나뉘는데 특히 메틸화된 유기수은(메틸수은)이 중추신경독성을 가져 가장 위험하다. 수은의 저용량 영향에 관한 연구는 주로 임신부의 저농도 수은노출이 태아에 유해영향을 주는지에 관해 이루어지고 있는데, Saqiv¹⁹⁾ 등의 연구에서 ADHD 등 태아의 신경 행동 발달에 영향을 준다고 보고되었으나 아직 그 논란이 지속되고 있다. 특히 임신부의 어류 섭취가 안전한가에 관한 연구가 많은데, 일정 농도이하의 섭취는 괜찮다는 연구와 저용량이어도 태아의 신경발달에 영향을 준다는 연구가 공존하고 있어 논란이 끝나지 않은 상태다. 그러나 한국인과 일본인은 수산물 섭취가 상대적으로 많아 체내 수은농도가 높은 편이니 더욱 유의해야 하며, FDA에서도 임산부들은 다년생의 큰 물고기 섭취를 가급적 피하는 것이 좋다고 권고²⁰⁾하는 등 임산부에게 수은의 섭취를 최소화하기 위해 저용량 수치를 계속 연구 중이다.

(4) 비소

비소는 지하수에 잠재적으로 용해되어 있어 식수를 통한 노출이 제1경로인 만큼, 식수를 통한 저농도 장기간 노출이 비교적 쉬워 저용량 영향에 대한 관심이 높다. 저농도의 비소는 면역 질환, 심혈관 질환 등 여러 질환들의 위험성을 높인다는 연구 결과가 다수 보고되

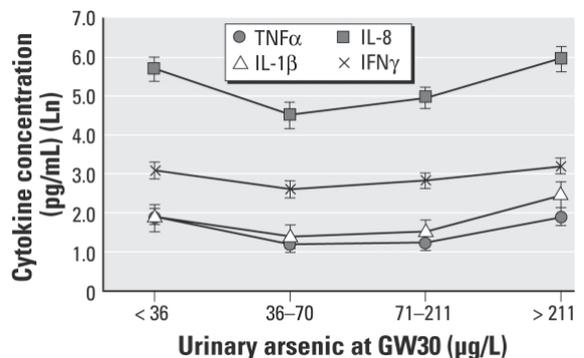


Fig.2. Association of As exposure at GW30 with cord blood cytokines

출처 : Ahmed S et al., Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood, Environ Health Perspect., 2011.

있으며, 임신부가 저농도의 비소에 노출될 시 태아발달에도 유해한 영향을 끼친 연구결과들도 있다. 그러나 최근 Tsuji연구에 따르면, EPA가 제시한 비소의 Rfd 이하에서는 어린아이들의 신경독성²¹⁾과 심혈관질환²²⁾ 영향이 없다고 보고하여 아직 그 논란이 끝나지 않은 상태다.

그림 2의 Ahmed연구²³⁾는 비소의 면역체계에 대한 용량-반응곡선이 비단조성을 나타낸 것으로 이처럼 기존의 용량-반응곡선이 선형일 것이라는 가정에 어긋나는 연구결과들이 존재하는 만큼 금속의 저농도에 대한 더욱 세밀한 연구가 필요하다.

금속은 일상 생활에서의 식수, 공기 등을 통한 저농도 노출이 불가피한만큼, 저용량 영향과 비단조성 곡선의 존재 가능성을 간과해서는 안 된다. 따라서 우리나라에서도 금속의 저농도 지속적 노출의 영향을 정확히 분석할 수 있는 기술력이 필요하며, 이러한 연구의 결과들을 바탕으로 한 새로운 인체 안전기준 또는 관련 규제들의 재설정이 필요하다.

5) 방사선의 저용량 영향

주변의 환경, 식품, 전자제품뿐만 아니라 우주로부터 광범위한 방사능에 노출되고 있는 방사선은 때로는 질병 진단에 유용하게 사용되는 등 이로운 면이 있는 반면 원전사고로 공기 중 뿐만 아니라 바닷물로 유출된 방사능으로 인해서 해양 동식물의 오염으로 인한 피해가 상당히 심각한 수준이다. 이러한 양면성을 갖고 있는 방사능에 대해서도 저용량 영향과 비단조성 영향은 큰 이슈중의 하나이며 특히 최근 Kanji논문²⁴⁾에서는 방사선 저용량이라도 지속적으로 노출 시 백혈병에 걸려 사망할 위험이 높다는 결과가 있어 인체에 영향이 없는 정도의 노출량에 대한 큰 혼란을 주고 있다. 최근 건강검진이나 질병의 진단에 사용이 급격하게 증가하고 있는 진단방사선 분야에서 검사에 대한 방사선 피폭 위험의 범위를 측정하는데 더 자세한 방사능의 저용량 영향과 비단조성 영향연구가 필요한 실정이다.

앞서 살펴본 내분비계 교란물질, 금속분야와 마찬가지로 방사선분야에서도 저용량 노출에 대한 명확한 해결책은 없다. 일부에서는 적은 양의 방사능은 안전하며 오히려 암 발생을 줄여준다는 주장도 있다. 하지만 최근 연구에 의하면 방사선에 쪼인 세포는 암세포로 발전

하여 백혈병, 위암, 간암, 갑상선암 등이 유발된다는 연구가 발표되었다. 평생 동안 1,000mSv의 방사선에 노출되었을 때 그렇지 않은 사람보다 암 발생률이 약 5% 더 높은 것으로 보고되어 있다. 의료직 근무자와 일부 환자들이 방사선에 노출되고 있지만 저농도 방사선 노출과 암 발생 위험의 연관성이 불확실한 실정이다. 2015년 란셋 종양학회²⁴⁾에서 30만여 명의 방사선 작업 종사자와 원자력 분야 종사자를 대상으로 진행되었는데 참여자의 22% 가량이 연구기간 중 사망했으며 그 중 531명은 백혈병, 814명은 임파종으로 사망했다²⁴⁾. 연구결과 방사선 누적 노출량이 증가 시 일부 백혈병으로 사망할 위험이 높아져 백혈병 발병 위험은 3배 높아지고 만성 골수성 백혈병이 가장 연관성이 커 10.45배 높아지는 것으로 나타났다²⁵⁾.

방사선의 인체피해에 관해서는 이미 의학적 연구가 충분히 진행되었고, 결론도 도출이 되어있다. 의학연구는 히로시마 원폭피해자, 나가사키 원폭피해자, 스리마일 핵사고 피해자, 체르노빌 핵사고 피해자들을 대상으로 이미 진행이 되었고, 히로시마 원폭피해자들의 경우에는 50년 이상의 추적조사에 의하여 충분한 기간 동안 관찰되었다. 아래의 그림 3은 National Academy of Sciences에서 Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII 보고서²⁶⁾에 수록된 그래프로 저농도의 방사능도 위험하다는 의학적 결론을 말하고 있다.

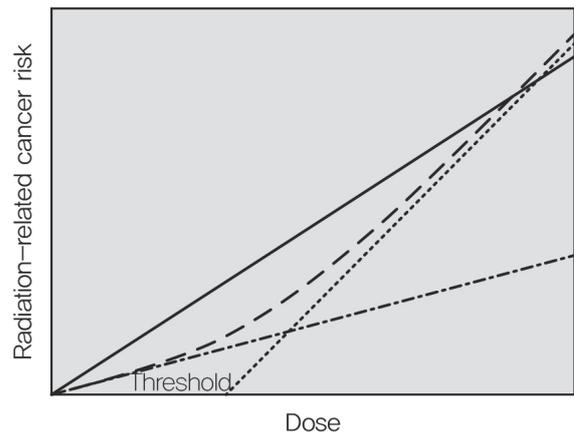


Fig. 3. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation

출처 : National Academy of Sciences, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, 2006.

즉, 그림3에서 x축은 피폭량을 의미하고 y축은 암 발생 위험도를 의미하는데, 이 중에서 Linear No-Threshold를 선택하고 있다²⁶⁾. 실선은 고용량에서의 Linear No-Threshold이고 피폭량이 고용량 일 때의 가장 아래 부분의 점선과 실선은 저용량에서의 Linear No-Threshold이다. 점선으로 나타나는 그래프는 Linear Model with a Threshold이다. 또한 이 보고서에 따르면 방사능에서 안전한 최저기준치는 존재하지 않으며 한 번에 10mSv의 방사선에 노출됐다면 1000명 중 한 명은 암에 걸릴 수 있다고 경고하였다. 방사능 피폭과 암 발생과의 관계에 관해서는 이미 의학적 연구가 마무리 되었으며, 기준치 이하라도 위험하다는 것이다. 이외의 연구에서도 방사능은 피폭량에 비례하여 암을 발생시키며 이는 기준치 이하라도 안전하지 않다고 하였다^{26), 27), 28)}.

4. 보건의료계에 미치는 영향과 의미

보건의료측면에서 저용량-반응 영향과 비단조성 용량-반응관계가 진료와 치료방법 등에 많은 영향을 주고 있지만 아직까지 약물이나 방사선 등에 저용량 영향 관계의 기준이 정확하게 규명되지 않아 혼란스러운 상황이다. 이러한 현시점에서 서양의학계나 한의학계에서 저용량-반응의 영향을 어떻게 대처해야 하고 연구해 나가야 하는지 고찰해 보고자 한다. 최근 비만 및 대사성 이상, 호르몬 요법 그리고 유방암과 지능저하 등은 저용량-반응 영향이 큰 이슈가 되는 분야이다. 또한 암은 아직까지 저용량-반응 영향의 정확한 지표가 나오지 않고 있다. 한의학에서도 특히 임신부와 태아 그리고 갱년기 여성의 한약복용에 대한 정확한 지표가 없고 일부 한약재의 식물성 에스트로겐의 저용량-반응 영향에 대한 연구가 필요한 실정이다. 위의 제시된 보건의료계에서의 저용량-반응 영향과 그 안에서의 비단조성반응 영향을 알아보고 더 나아가 한의학에서 저용량-반응 영향과 비단조성반응 영향을 논의해 보고자 한다.

1) 서양의학에서의 시사점

(1) 비만 및 대사이상

현재 한국인 사망원인 중 81%가 만성질환으로 인한 것이며, 그 발병 원인이 명확히 밝혀지지 않는

흡연, 음주, 신체활동, 식습관 등의 생활습관요인을 주된 병인으로 파악하고 있다²⁹⁾. 그런데 만성질환인 비만의 병인 중 하나로 내분비 교란물질이 제기되었다. 그 중에서도 고용량의 내분비교란물질이 아닌, 저용량의 내분비 교란물질에 노출되었을 경우 비만이 생긴다는 사실이다. 이³⁰⁾는 낮은 농도의 화학물질에 노출되면 뚱뚱해진다고 경고한다. 개인의 건강행태와 밀접한 관련성이 있는 질환으로 알려진 비만과 비만관련 질환이 내분비 교란물질에 대한 노출로 인하여 발생할 수 있는 일종의 환경성 질환이라는 측면이다. 내분비 교란물질은 생식기관의 발생 및 발달뿐만 아니라 대사체계와 면역체계와 같은 인체의 항상성 유지에 필수적인 영역까지 영향을 줄 수 있으며 대사체계와 면역체계의 이상은 산업화와 함께 증가하고 있는 매우 다양한 만성질환의 발생기전에 핵심적인 역할을 할 가능성을 시사하고 있다. 저농도 노출은 내분비계 장애를 통하여 체중이 증가하고 고농도 노출은 세포독성을 야기하여 체중감소를 초래하게 된다. 실제 연구에서 저용량(1ug/kg/day)에서는 비만을, 상대적 고용량(1000ug/kg/day)에서는 체중 감소를 유의하게 보였다³¹⁾. 동물실험에서 DES 노출(10-100ug/kg 모성 체중)된 태아는 출생 시 체중, 그리고 평생 동안의 체중에서 감소를 보였다. 신생아(생후 1-5일) DES 노출(1ug/kg/day)은 노출기간동안의 체중에는 영향을 미치지 않았으나, 성인기에서의 유의한 체중증가를 보였다. 환경성 내분비교란물질, 특히 DES 같이 에스트로겐 활동하는 물질이 발달기에 노출된 생쥐에게서는 나이가 들면서 체중증가가 관찰되었으며 비만뿐만 아니라, 제2형 당뇨 및 심혈관 질환이 발생 한다³¹⁾. 태아기에 저농도 DES에 노출된 쥐는 성인기가 되면 비만이 발생하나 고농도 DES에 노출된 쥐는 성인기에 오히려 체중감소를 나타냈다. 최근 발표된 코호트연구⁷⁾에서 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)에 속하는 유기염소계 농약이나 다이옥신과 같은 화학물질의 농도와 체중증가 간에 통계적으로 유의한 관련성이 있다는 것이 밝혀져 인체에 영향을 끼치는 저용량 노출정도를 확실히 알아낼 수 있는 의학적으로 확실한 연구가 더 필요한 실정이다.

(2) 저성장증, 갱년기의 호르몬치료

현재 우리나라에서도 호르몬 주사요법과 갱년기 호르몬 치료는 굉장히 흔한 치료중의 하나이다. 그러나

현재 각각의 약물요법의 저용량 영향과 그 안에서의 비단조성 용량-반응관계가 인체에 미치는 영향에 대해서 자세히 밝혀지지 않은 상태에서의 이러한 치료는 인체 내 내분비 시스템 및 호르몬 체계에 혼란을 줄 수 있어 효과의 유무 여부를 떠나 건강 취약계층인 성장기 소아 및 청소년의 미래 건강에 문제가 될 수 있으며 또 다른 건강 취약 계층인 갱년기 여성의 건강에도 오히려 해가 될 수 있다는 점을 고려해야 한다. 호르몬치료는 호르몬 결핍증 환자뿐 아니라 성장호르몬 유발 검사에서 정상 소견을 나타내는 특발성 저신장증, 만성 신부전증, 터너 증후군, 프라더 윌리 증후군, 부당 경량아까지 성장호르몬의 치료 영역이 확대되었다. 성장호르몬 투여가 당뇨 발생 위험을 증가시킨다는 증거는 없으나 성장호르몬 투여시 정기적인 당화혈색소, 혈당, 인슐린 검사를 실시해야 하는데³²⁾ 이렇게 확실한 기준이 없는 시점에서 저용량 영향의 고찰은 중요한 의미가 있다. 갱년기 여성의 내원시 대부분의 의사가 권유하는 치료가 호르몬 요법인데 이 또한 치료의 효과 유무를 떠나 인체내 내분비 시스템과 호르몬 체계가 불안정한 갱년기 여성에게 어떤 영향을 끼칠지 더 확실한 연구가 필요하다.

(3) 유방암

Hong 연구팀³³⁾에 의해서 유방암 재발에 저용량 에스트로겐 요법이 효과적이라는 결과가 미국의학협회저널에 소개되었다. 이 결과에 의하면 경제적 부담이 적은 에스트로겐 요법이 진행성 유방암을 앓는 일부 환자에서 도움이 될 수 있는 것으로 조사되었다. 연구팀은 에스트라디올이라는 에스트로겐을 저용량 혹은 고용량으로 투여한 결과 양쪽 모두 30%의 도움이 됐다. 또한 에스트로겐 요법이 유방암 진행을 멈출 뿐만 아니라 저용량 투여가 고용량 투여보다 일반적으로 항암 화학치료보다 환자들이 더 치료에 잘 순응한다는 연구도 밝혀졌다. 저용량 아스피린이 줄기세포에 의한 유방암세포 확산을 억제하고 종양을 축소시킬 수 있다는 연구³⁴⁾도 있다.

(4) 지능저하

최근 발표³⁵⁾에서 3세부터 18세 어린이 청소년 2400명을 대상으로 체내 환경오염물질 노출 수준을 조사한 결과 같은 환경오염에 노출되어도 연령이 낮을수록 더 많은 양의 환경오염물질이 몸에 축적되는 것으로 밝혀

졌다. 또한 한국의 환경부 보고서³⁶⁾에서 저농도의 환경오염물질에서도 초등학생의 신경계 건강(지능지수)에 영향을 끼침을 경고하고 있는데 이 역시 저용량 영향에 대한 기준의 고찰이 필요한 실정이다.

(5) 임신과 방사선

임산부의 방사선 관련 위험성은 임신단계와 태아의 흡수성량과 관계되는데 특히 임신 초기에 방사선 위험이 가장 높으며 그 이후 위험성은 다소 감소된다. 그 때문에 방사선 치료전 여성 환자의 임신여부를 확인하는 것은 중요한 과정중의 하나이다. 임신과 방사선 보고서³⁷⁾에 따르면 태아의 흡수선량은 100mGy을 넘어서는 안 된다. 수태후 8~25주 기간이 중추신경계의 방사선 감수성에 큰 영향을 끼치는 시기인데 1000mGy 이상이 되면 태아의 지능지수 저하를 유발 시키는 것으로 알려지고 있다³⁸⁾. 하지만 방사선 분야에서도 임산부와 태아의 더 자세하고 정확한 방사능의 저용량 영향과 비단조성 영향의 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

2) 한의학에서 시사점

(1) 임신중 한약복용

후성유전학 측면에서 임산부와 태아시기 때의 저용량 영향과 그 안에서의 비단조성반응 영향에 대해서 자세한 기준이 필요한 시점이다. 왜냐하면 개인차원의 문제를 넘어서 미래 세대에까지 큰 영향을 미칠 수 있는 임산부의 한약복용과 태아의 영향은 한의학계에서도 저용량-반응 영향의 정확한 근거나 지표가 필요하기 때문이다.

그동안 임신중에는 한약복용을 절대 금해야 한다는 주장, 약재에 따라 복용해도 좋은 한약, 좋지 않은 한약이 있다는 주장, 또 특정 개월을 넘기면 한약을 복용해도 안전하다는 주장 등 한의사 개인에 따라 수많은 주장이 존재해 왔다. 그러나 앞에서 살폈듯이 한약 내에는 분명히 금속 및 내분비 교란물질이 존재하고, Evanthia 등³⁹⁾의 연구에 따르면 태아기의 내분비 교란물질(EDCs)의 노출은 그시기에 따라 성인 이후의 만성 질환의 발병 등 건강에 큰 영향을 미칠 수 있고 하였다. 이는 더 이상 임산부의 한약복용문제가 한의사 개인의 판단에 맡겨둘 문제가 아님을 의미한다. 또한 한의학의 근거중심의학을 위해서도 저용량 영향 효과를 고려한 연구가 필수적이다.

(2) 폐경기 한약복용

갱년기는 에스트로젠 호르몬의 급격한 감소를 겪는 시점이며 이로 인해 인체에 많은 변화가 나타나 특히 저용량 영향은 갱년기 여성의 높은 한약독성을 뒷받침하는 근거가 될 수 있어 향후 이 분야의 연구가 더 필요하다. 프랑스에서 발표된 논문⁴⁰⁾에서 약인성 간염의 환자 980환례 중 63%가 65세 이상의 여성이었으며 덴마크에서 1968-1978년 기간의 약인성 간염 환자 572명 중 대부분 50세 이상의 여성이었다. 따라서 한약독성에 가장 취약한 연령층은 50세 이상의 여성층이며 이처럼 한약복용에 의한 간독성이 취약한 이유는 인간의 총유전자 중 estrogen이 186개 유전자발현을 조절하고 폐경 후 estrogen감소로 약물대사 관련된 유전자 발현에 영향을 주기 때문으로 알려지고 있다⁴⁰⁾.

(3) 한약재중 식물성 에스트로젠

한약재중 식물성 호르몬(자연호르몬)의 이해가 필요하다. 식물성 호르몬은 식물에서 추출되는 천연물질로 그 구조와 기능이 에스트로젠과 유사하며 500여종의 과일과 채소 등의 식물에 존재한다. 이 등⁴¹⁾에 의하면 하면 콩과 식물에 해당하는 약 100여종의 한약재가 이러한 식물성 호르몬을 함유하고 있다고 조사되었으며 동물실험에서 고농도 식물성 호르몬에 노출될 시 발정기가 지연되며 저농도 노출에서도 사춘기 여아의 월경주기에 영향을 주며 성조숙증, 불임과 대사성 질환을 나타내 식물성 호르몬을 내분비 교란물질 중의 하나로 언급하고 있다. 또한 감초와 성호르몬의 변화논문⁴²⁾에 의하면 감초는 혈청의 testosterone농도를 감소시키는

것으로 추정된다. 그림 4에서는 감초복용 1, 2개월 후 혈청의 testosterone 농도는 감소되지만 복용을 중단하면 복용전의 testosterone농도로 되돌아간다.

40세 이상 여성을 대상으로 한 관상동맥질환 실험에서 테스토스테론이 비단조성 용량-반응을 나타냈고 40대-60대 남성의 경우에는 고농도뿐만 아니라 저농도의 테스토스테론 노출 시 우울증이 빈발한 것으로 나타났다⁴²⁾. 이러한 시점에서 볼 때 한약재중 식물성 호르몬의 저용량-반응 영향과 비단조성 반응영향에 대한 향후 연구가 지속적으로 필요한 시점이다.

III. 요약 및 결론

대부분의 저용량 노출이 일상생활에서의 불가피한 노출이라는 점을 고려하면, 저용량 노출을 피하는 데에는 한계가 있다는 것을 알 수 있다. 따라서 배출에 초점을 맞춘 후속 연구들이 필요하다. 최근 디톡스 요법, EDTA같은 주사요법 뿐 아니라 일상생활에서의 적절한 운동, 식이요법 등 생활의 개선을 통한 배출 방안들도 연구되어야 한다.

“善診者, 善治也”는 그동안 한의학 치료의 전통적 패러다임이었다. 그러나 아마도 많은 한의사들이 정작 임상에서는 분명 정확한 진단 후 정확한 치료를 행했음에도 치료결과가 긍정적이지 못한 것에 대한 답을 제시해 줄 수 있을 것으로 보인다. 그리고 한의학이 근거중심 의학으로 발돋움하는 발판이 될 것이다.

저용량 영향과 비단조성 반응 영향의 의미, 기전, 내분비계 교란물질, 금속, 방사능에서의 저용량 영향과 비단조성 곡선에 관한 논문들을 고찰하고, 이러한 내용이 보건의료계에 시사점에 대하여 논의해본 결과 국내에서도 환경호르몬이나 금속 등의 저용량 영향에 대한 내용을 인지하고 있으며, 안전기준 재설정을 위한 연구들이 진행 중에 있으나, 국내에 이에 관한 논문의 수는 아직 부족한 실정이다. 각 분야에서 더 정확한 저용량 영향과 용량-반응곡선에 대한 연구가 더 필요하며, 이를 위해서는 저용량에서의 반응도 관찰할 수 있는 과학기술 발전이 뒷받침되어야 한다. 특히 건강취약집단인 임산부, 태아, 어린이, 갱년기 여성에게는 그 영향이 더 치명적이기 때문에 이 집단에 대한 연구가 더 이루어져야 한다. 한의계에서도 이 연구를 바탕으로 저용량-반응 영향과 비단조성 용량-반응 관계를 이해하고

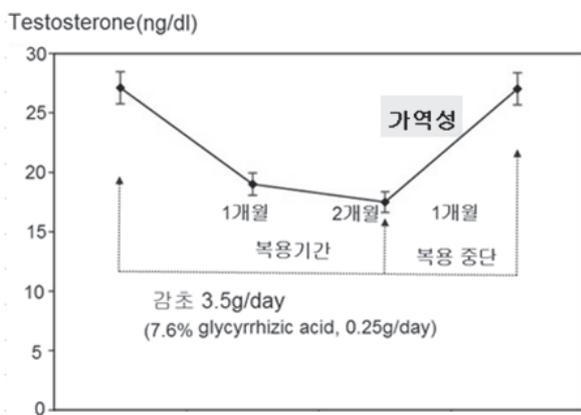


Fig.4. Changes in testosterone by taking licorice root 출처 : Armanini D et al., Reduction of serum testosterone in men by licorice, NEJM, 1999.

그에 발맞춰 임상진료에서도 좋은 기준점을 찾아 근거 중심적 연구가 활발히 이루어져야 한다.

참고문헌

1. Peter Hoet, Low-dose exposure setting the scene, Katholieke Universiteit Leuven, 2015.
2. Ronald Melnick, George Lucier, Mary Wolfe, Roxanne Hall, George Stancel, Gail Prins, Michael Gallo, Kenneth Reuhl, Shuk-Mei Ho, Terry Brown, John Moore, Julian Leakey, Joseph Haseman, and Michael Kohn, Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review, *Environ Health Perspect*, 2002;110(4): 427-431.
3. Laura N. Vandenberg, Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Jr. , Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, Ana M. Soto, Frederick S. vom Saal, Wade V. Welshons, R. Thomas Zoeller, and John Peterson Myers, Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, *Endocrine Reviews*, 2012;33(3): 378-455.
4. Laura N. Vandenberg, Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors, *Vitamins and Hormones*, 2014;94:129-164.
5. Laura N. Vandenberg, Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol A as a Case Study, *Dose Response*, 2014;12(2):259-276.
6. 국립환경과학원, 유해화학물질 관리 지침, 국립환경과학원고시, 2009;35.
7. Duk-Hee Lee, Endocrine disrupting chemicals and environmental diseases, *J Korean Med Assoc* 2012;55(3):243-249.
8. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health*. 2015;14:13.
9. Conolly RB, Lutz WK. Nonmonotonic dose-response relationships: mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicol Sci*. 2004;77(1):151-7.
10. Laura N Vandenberg, Shelley Ehrlich, Scott M Belcher, Nira Ben-Jonathan, Dana C Dolinoy, Eric R Hugo, Patricia A Hunt, Retha R Newbold, Beverly S Rubin, Katherine S Sali, Ana M Soto, Hong-Sheng Wang & Frederick S vom Saal, Low dose effects of bisphenol A, *Endocrine Disruptors*, 2013;1(1):e25078.
11. Katarzyna Kuter, Przemysław Nowak, Krystyna Gołębiewska, Krystyna Ossowska : Increased Reactive Oxygen Species Production in the Brain After Repeated Low-Dose Pesticide Paraquat Exposure in Rats. A Comparison with Peripheral Tissues *Neurochem Res* 2010; 35:1121--1130.
12. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs Jr DR. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One*. 2011;6(1):e15977.
13. Skerfving S, Löfmark L, Lundh T, Mikoczy Z, Strömberg U, Late effects of low blood lead concentrations in children on school performance and cognitive functions, *Neurotoxicology*. 2015;49:114-120.
14. Jedrychowski W, Perera FP, Jankowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Edwards S, Skarupa A, Lisowska-Miszczyk I. , Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study, *Neuroepidemiology*, 2009;32(4):270-278.
15. Liu J, Chen Y, Gao D, Jing J, Hu Q, Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: a prospective birth study in the Pearl River Delta region, China,

- Neurotoxicology, 2014 Sep;44:326-334.
16. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturmiolo A, Gambaro G, Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006, BMC Public Health, 2010;10:304.
 17. Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, Gardner RM, Grantham-McGregor SM, Bottai M, Vahter M, Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh, Environ Health Perspect, 2012;120(10):1462-1468.
 18. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, Ohlsson C, Mellström D, Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study, J Bone Miner Res. 2015.
 19. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Amarasiriwardena C, Korrick SA, Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children, Arch Pediatr Adolesc Med, 2012;166(12):1123-1131.
 20. FDA, Fish: What Pregnant Women and Parents Should Know, U.S. Food and Drug Administration, June 2014. <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm393070.htm>
 21. Tsuji JS, Garry MR, Perez V, Chang ET, Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment, Toxicology. 2015;337:91-107.
 22. Tsuji JS, Perez V, Garry MR, Alexander DD, Association of low-level arsenic exposure in drinking water with cardiovascular disease: a systematic review and risk assessment, Toxicology. 2014;323:78-94.
 23. Ahmed S, Mahabbat-e Khoda S, Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, Ekström EC, Vahter M, Raqib R, Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood, Environ Health Perspect. 2011;119(2):258-264.
 24. Kenji Kamiya, Kotaro Ozasa, Suminori Akiba, Ohstura Niwa, Kazunori Kodama, Noboru Takamura, Elena K Zaharieva, Yuko Kimura, Long-term effects of radiation exposure on health, Lancet 2015;386:469-478.
 25. Kathryn Doyle, Long term low dose radiation exposure may increase leukemia risk, scientific american, 2015. <http://www.reuters.com/article/us-health-radiation-leukemia-idUSKCN0PJ2O920150709>
 26. National Academy of Sciences, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, 2006.
 27. David J. Brenner, Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know, PNAS, 2003;100(24):13761-13766.
 28. National Academy of Sciences, Low Levels Of Ionizing Radiation May Cause Harm, 2005.
 29. 질병관리본부, 제5차 만성질환예방관리 포럼, 2015. <http://5032.tistory.com/369>.
 30. 이덕희, 호메시스: 건강과 질병의 블랙박스, MID, 2015.
 31. Retha R. Newbold, Elizabeth Padilla-Banks, Ryan J. Snyder, Terry M. Phillips, Wendy N. Jefferson, Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic, Reprod Toxicol. 2007;23(3):290-296.
 32. 전희진, 키작은 아이 무조건 호르몬 치료 안돼요, 대전일보, 2016. http://www.daejonilbo.com/news/newsitem.asp?pk_no=1203555.
 33. Susan Hong, Aarati Didwania, Olufunmilayo Olopade, Pamela Ganschow, The Expanding Use of Third-Generation Aromatase Inhibitors: What the General Interest Needs to Know, J Gen Intern Med. 2009;24(2):383-388.
 34. E Bastiaannet, K Sampieri, O M Dekkers, A

- J M de Craen, M P P van Herk-Sukel, V Lemmens, C B M van den Broek, J W Coebergh, R M C Herings, C J H van de Velde, R Fodde, G J Liefers, Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients, *British Journal of Cancer*, 2012;106:1564-1570.
35. 이은지, 어릴수록 혈중 중금속 농축 심각, 미국의 최대 6배, 뉴스1, 2015. <http://m.news1.kr/news/category/?detail&2425663&12>.
36. 국립환경연구원, 환경오염의 건강영향 평가를 위한 연구, 2004.
37. WHO, Ionizing radiation, health effects and protective measures, 2012.
38. 이재기, 2007년 국제방사선 방호위원회 권고- ICRP 간행물 103, 대한방사선방어학회, 2009.
39. Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller, Andrea C. Gore, Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
40. Jean-Pastor MJ, Bilan J. des accidents htpatiques medicamenteux recueillis par la pharmacovigilance fransaise. *Therapie*, 1984; 39:493-500.
41. Lee sun haeng, Kim Hyung Joong, Lee Eun ju, Chang Gyu Tae, The Review of the Herbal Medicines with Phytoestrogenic Effect, *J pediatri Korean Med.* 2015;29(2):55-77.
42. Armanini D., Bonanni G., Palermo M., Palermo M., Reduction of serum testosterone in men by liquorice, *NEJM.* 1999;341:1158-1160.