대한산업의학회지 제 12 권 제 1 호 (2000년 3월)
Korean J Occup Environ Med, 2000;12(1):81-92

일부 부인과 양성 질환자의 지방조직 및 혈청의 PCBs와 DDE 농도

가톨릭대학교 산업의학센터, 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실*

박성균 · 이강숙 · 노영만 · 구정완 · 민선영 · 한진구 · 고원경
김미란* · 정재근* · 이종승* · 김진홍*

— Abstract —

Adipose Tissue and Serum Levels of PCBs and DDE in Women with Gynecologic Benign Disease

Sung Kyun Park, Kang Sook Lee, Young Man Rho, Jung Wan Koo, Sun Young Min, Jin Goo Han, Won Kyoung Ko, Mi Ran Kim*, Jae Keun Chung*, Jong Seung Lee*, Jin Hong Kim*

Catholic Industrial Medical Center, The Catholic University of Korea
*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, The Catholic University of Korea**

Objectives : This study was purposed to determine the levels of PCBs and DDE in adipose tissue and serum and to evaluate the relations with factors affecting these levels.

Methods : We analyzed adipose tissues and sera from 52 gynecologic benign disease patients aged 27-78 years, except hormonal diseases such as breast cancer and endometriosis. We also surveyed age, education, occupation, body mass index(BMI), smoking, drinking, number of children, and duration of breastfeeding by questionnaires. Tissue and serum levels of PCBs and DDE were measured using gas chromatography.

Results : The median and geometric mean levels of PCBs were 48.29 ng/g, 56.78 ng/g for adipose tissue and 4.67 ㎍/L, 4.85 ㎍/L for serum, and those of DDE were 142.89 ng/g, 117.06 ng/g for adipose tissue and 1.75 ㎍/L, 2.09 ㎍/L for serum, respectively. Adipose tissue and serum levels for DDE showed high correlation (r^2=0.310, p=0.0002), but those of PCBs didn't (r^2=0.029, p=0.2582). In analyses of the differences of the means of log transformed adipose tissue and serum PCBs and DDE levels for groups of potential covariates, only adipose tissue DDE levels were significantly associated with number of children (p=0.015), age at first birth (p=0.014) and BMI (p=0.035). In multiple regression analysis, adipose tissue DDE levels were significantly increased with decreasing number of children and increasing age at first birth.

Conclusions : This study suggested that parity and adiposity were associated with levels of DDE in adipose tissue, and adipose tissue is a better biomarker than serum for evaluating the long-term exposure of organochlorines.

Key Words : PCBs[polychlorinated biphenyls], DDE[dichlorodiphenyldichloroethylene], Adipose tissue, Serum, Determining factors

〈접수일 : 1999년 12월 23일, 채택일 : 2000년 2월 8일〉
교신저자 : 이 강 숙(Tel : 02-3779-1938) E-mail : leeks@cmc.cuk.ac.kr

서 론

1962년 발표된 레이첼 카슨(Rachel Carson)의 '침묵의 봄(Silent Spring)'은 농업 생산의 혁명과 전염병 방지에 지대한 역할을 해온 DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) 등 유기 할로겐 화학물질의 생태계 및 인체 독성에 대한 경고를 하였으며(Carson, 1994), 이후 DDT, PCBs(polychlorinated biphenyls) 등이 사용금지 되고, 살충제, 농약에 관한 많은 연구가 시도되는데 기여를 하였다. 이러한 화합물들은 생물체내에서 항상성 유지와 생식, 발달, 행동 등을 조절하는 호르몬의 합성, 분비, 대사, 제거를 방해할 수 있어 '내분비계 장애물질(endocrine disruptors)'로 불리운다(Crisp 등, 1998). DDT와 그 대사체인 DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene), PCBs, dioxin과 같은 유기염소계 화합물 등의 환경 에스트로젠성 화합물은 다양한 종에서의 성적 발달(sexual development)과 연관성이 있는 것으로 밝혀져(Colborn 등, 1993), 남성에서는 소아의 생식기형의 증가, 정자수 등의 생식력 저하, 생식기 관련 암의 증가를 유발하고(Carlsen 등, 1992; Giwercman 등, 1993; Sharpe 등, 1993), 여성의 경우 유방암, 생식기 관련 암의 증가가 보고되었다(Sharara 등, 1998). 또한 태반 내에서 이와 같은 화학물질의 고노출은 유아의 성장기 지능 발달의 저하를 가져오는 것으로 알려져 있으며(Jacobson 등, 1996), PCBs와 non-Hodgkin lymphoma 사이에 용량-반응 관계가 있음이 또한 보고되었다(Rothman 등, 1997).

PCBs는 열에 안정하고 산화와 산, 염기 등 화학물질에 대한 저항성이 있으며, 절연성이 뛰어나 1929년부터 상업적으로 생산되기 시작하여 1970년대 후반까지 냉각수와 열전환체, 변환기, 진공 펌프의 유체, 윤활제, 가소제, 봉함제(sealants), 농약의 안료, 표면 코팅제로, 그리고 복사 용지 등에 사용되었다(NTP, 1998). PCBs와 DDT, DDE 등의 유기염소계 화합물은 친유성(lipophilic) 화합물로써 대기와 토양, 용수, 침전물 등 모든 환경 내에서 노출이 가능하며, 인체에 유입되는 경로는 호흡기로의 직접 노출도 가능하나 식물연쇄(food chain)를 통하여 주로 생선이나 유제품, 육류의 지방층에 축적되어 식이 섭취를 통해 노출된다. 이러한 화합물은 체내의 지방조직, 혈액 및 혈청, 소변, 모유 등에서 검출이 가능한데, 생물분해(biodegradation)에 대한 저항성이 커서 지방조직에 침착·축적되므로, 여러 생물학적 지표 중 지방조직이 과거 장기간의 노출을 반영하는 좋은 지표가 될 수 있다. 과거에 비해 일반 인구의 유기염소계 화합물 농도는 감소하는 것으로 보고되고 있지만(Robinson 등, 1990; Harrison 등, 1998), 아직 거의 대부분의 사람들에게서 검출되고 있으며, 특히 산모의 체내 농도는 태반을 통해 태아에게로, 또는 모유 수유를 통해 유아에게로 전이되어 생식연령까지의 누적 노출량의 상당부분을 이 기간 동안의 노출량이 차지하는 것으로 조사되었다(Patandin 등, 1999).

일반 여성 인구의 체내 PCBs와 DDE 노출량은 유방암과의 관련성을 평가한 연구에서 보고되었는데, 코호트내의 nested case-control study를 통해 대조군의 노출량이 보고되거나(Wolff 등, 1993; Krieger 등, 1994; Hunter 등, 1997; Laden 등, 1999), 병원내 환자-대조군 연구에서 암이나 다른 유방관련 질병력이 없는 대조군(Lopez-Carrillo 등, 1997; Van't Veer 등, 1997), 또는 양성 유방종양 대조군(Zheng 등, 1999)을 대상으로 보고되었다. 특히 지방조직의 경우는 시료 수집의 어려움으로 인해 일반 인구의 농도를 양성 종양 환자나 유방관련 질병력이 없는 환자를 대상으로 실시되었다. 그러나 지방조직과 혈액내의 PCBs와 DDE농도를 함께 분석하여 비교한 연구는 거의 없는 실정이다. 또한 국내에서는 이와 관련된 연구가 거의 진행되지 못했으며, 진행된 경우도 단지 혈청(김돈균 등, 1985) 및 지방조직(Kang 등, 1997b)의 평균 농도를 제시한 정도여서 이러한 농도에 영향을 미치는 인자와의 관련성을 평가한 연구가 요구되고 있다.

본 연구는 유방암, 자궁내막증 등 유기염소계 화합물과 같은 xenoestrogen의 영향이 있는 것으로 알려진 호르몬계 질병을 제외한 부인과 환자를 대상으로 지방조직과 혈청의 PCBs와 DDE 농도를 측정하여 상관성 정도를 살펴보고, 이러한 물질의 체내 농도에 영향을 미치는 것으로 알려진 연령, 교육수준, 직업, 비만도, 흡연과 음주, 출산력, 수유력 등과의 관련성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 5월부터 1999년 12월까지 가톨릭의대 부속 병원에서 자궁내막증, 유방암 및 기타 암종과 전혀 관련 없이 개복수술(자궁 근종 등)을 한 환자 52명을 대상으로 조사하였다. PCBs와 DDE의 노출을 평가하기 위한 시료로 본 연구에서는 지방조직과 혈액을 조사하였는데, 일반인을 대상으로 지방조직을 확보하는 것은 거의 불가능하므로 이러한 물질의 영향이 의심되는 질병을 제외한 양성 질환자를 연구대상자로 선정하였다. 지방조직을 확보하지 못한 환자 한 명을 제외한 지방조직 51개와 혈액 52개의 시료를 분석하였다. 개복수술동안 지방조직 5 g을 취하여 화학분석 전까지 -70℃에 보관하였으며, 혈액은 혈청(serum)을 분리하기 위하여 1500 rpm, 4 ℃에서 25분간 원심분리시킨 다음, 상층액 4 ㎖만을 취하여 teflon-lined cap이 달린 tube에 넣어 4℃에서 보관하였다. 또한 체내 PCBs와 DDE 농도에 영향을 미치는 것으로 알려진 연령, 교육수준, 직업, 비만도, 흡연과 음주, 출산력, 수유력 등에 관하여 설문 조사를 실시하였다. 거주지역 역시 체내 농도에 영향을 미치는 요인으로 알려져 있지만, 연구대상자 모두가 서울과 인천 등 수도권내에 거주하고 있었으며, 과거 거주지에 대한 조사가 부정확하여 분석에서 제외하였다.

2. 시료 분석

혈청의 PCBs와 DDE는 Wolff 등(1991)과 Bucholski 등(1996)의 방법을 수정하여 분석하였다. 요약하면, 분리한 혈청에 n-Hexane 20 ㎖와 무수황산나트륨(anhydrous Na2SO4) 5 g을 가해서 혼합한 다음 유기층만 분리하여 질소가스로 잔류물(residues)이 남을 때까지 건조한 후 다시 n-Hexane 2 ㎖로 용해시키고 이 과정을 2번 반복하였다. Clean-up과정으로 florisil catridge (Sep-Pak Plus Florisil Catridge, Waters)에 ether 11 ㎖로, 초기 유출액 2~3 ㎖은 버리고 나머지 용액을 유출시킨 다음, 순수한 질소가스를 사용하여 잔류물이 남을 때까지 건조시킨 후 n-Hexane 1 ㎖로 녹여 가스크로마토그래피 분석시료로 준비하였다.

지방조직의 분석은 -70℃로 보관하였던 지방조직 5 g을 녹인 후, petroleum ether 35 ㎖와 무수황산나트륨 15 g에 용해시킨 다음 초음파 분해(sonication)를 실시하였으며, 이후 방법은 혈청의 분석과 동일하다. 단, 지방조직은 methanol 1 ㎖에 녹여 가스크로마토그래피 분석 시료로 준비하였다.

본 연구에서는 PCBs의 분석법으로 congener-specific analysis를 사용하였는데, 이는 coplanar PCBs의 구조와 독성이 PCDDs/Fs(polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans)와 유사하여 최근 들어 분석화학자와 독성학자들에게 많은 관심이 있기 때문이다(She 등, 1998). PCDDs와 PCDFs, PCBs 등 유기염소계 화합물의 독성은 독성등가계수(toxic equivalency factors, TEFs)를 이용하여 2,3,7,8-TCDD(tetrachlorodibenzo-p-dioxin)에 대한 상대적인 독성으로 나타낼 수 있는데, 본 연구에서는 Safe(1990)와 WHO(Van den Berg 등, 1998)에서 제안한 TEFs값이 높은 PCBs congener 13개를 각각 분석하여 그 농도의 합을 지방조직 및 혈청의 총 PCBs 농도로 간주하였다. 분석한 13개의 PCBs congener는 Table 1과 같다.

생체시료로부터 PCBs, DDE를 분석하기 위해 GC/ECD(Hewlett Packard 5890 series-II gas chromatography/Electron Capture Detector, U.S.A)를 사용하였으며, 분석에 이용한 column은 HP-5(Crosslinked 5 % phenylmethyl siloxane, Film thickness: 0.5 ㎛, Length: 30 m, Column I.D: 0.32 ㎜, Hewlett Packard)이다. PCBs의 정량분석은 monochlorobiphenyl, dichlorobiphenyl, trichlorobiphenyl, tetrachlorobiphenyl, pentachlorobiphenyl, hexachlorobiphenyl, heptachlorobiphenyl, octachlorobiphenyl이 각각 1 ㎎/ℓ 농도로 혼합된 PCBs 표준물질의 GC/ECD 상대감응도(relative response factor)를 각각 구하고 크로마토그램에서 분리된 각각의 PCB 화합물을 찾아 피크면적에 의하여 농도를 산출한 다음, 합산함으로써 총 PCB 농도를 구하였으며, 한편으로는 4~5 ㎎/ℓ인 Aroclor 표준물질의 크로마토그램과 시료의 크로마토그램을 비교 정량하였다. 결과는 지방의 경우 ng/g, 혈청은 ㎍/ℓ으로 제시하였다.

Table 1. 13 PCB congeners and DDE analyzed in this study and their toxic equivalency factors(TEFs) proposed by Safe and WHO

	TEF by Safe*	TEF by WHO†
PCB-congener		
2,2',3,4',5,5',6-Heptachlorobiphenyl (PCB-187)	-	-
Mono-ortho-substituted PCB		
2,3,3',4,4'-Pentachlorobiphenyl (PCB-105)	0.001	0.0001
2,3,4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB-114)	0.001	0.0005
2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB-118)	0.001	0.0001
2',3,4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB-123)	0.001	0.0001
2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl (PCB-156)	0.001	0.0005
2,3,3',4,4',5'-Hexachlorobiphenyl (PCB-157)	0.001	0.0005
2,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB-167)	0.001	0.00001
2,3,3',4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl (PCB-189)	0.001	0.0001
Non-ortho-substituted (coplanar) PCB		
3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl (PCB-77)	0.01	0.0001
3,4,4',5-Tetrachlorobiphenyl (PCB-81)	-	0.0001
3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB-126)	0.1	0.1
3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB-169)	0.05	0.01
DDE		
1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene	-	-

* Source : from Safe, 1990

† Source : from Van den Berg et al., 1998

3. 통계 분석

분석된 PCBs와 DDE 농도의 분포가 매우 치우친(skewed) 형태를 보이므로, 지방조직과 혈청의 측정값은 중앙값(median)으로 제시하고, 변이 정도는 사분위수(quartiles)의 첫 번째와 세 번째 값으로 나타내었다. 또한 측정 농도의 로그변환(log transformation) 값이 보다 정규성에 가까우므로, 로그 평균값의 역로그(antilog)값-보정된 기하평균(adjusted geometric mean)-을 기초 통계량으로 사용하였다.

지방조직과 혈청의 PCBs 및 DDE 농도와 연령, 비만지수(body mass index, kg/m²)와의 상관성을 파악하기 위하여 Spearman 상관계수를 구하였고, PCBs와 DDE 농도에 영향을 미치는 변수를 파악하기 위하여 교육수준, 경제수준, 직업, 비만지수, 흡연과 음주, 출산력, 수유력 등의 각 범주에 대한 분산분석(ANOVA)을 실시하였다. 또한 분산분석에서 유의한 결과를 보인 변수들에 대하여 다중선형회귀분석(multiple linear regression)을 실시하여 각 변수들의 지방조직과 혈청의 PCBs 및 DDE 농도에 미치는 영향정도를 파악하였다. 모든 통계분석은 SAS ver. 6.12를 사용하였다.

결 과

연구 대상자의 평균 연령은 44.4±8.9세이고 최소 연령은 27세, 최고 연령은 78세 이었다. Table 2는 연구 대상자의 지방조직 및 혈청의 PCBs와 DDE 농도를 나타낸 것이다. 지방조직의 경우, 13개 PCBs congeners 농도의 합은 중앙값이 48.29 ng/g, 기하평균값이 56.78 ng/g이었고, DDE 농도는 중앙값이 142.89 ng/g, 기하평균값이 117.06 ng/g으로 DDE의 농도가 PCBs congeners 농도의 합보다 높은 것으로 분석되었다. 혈청의 경우는 PCBs congeners 농도의 합은 중앙값이 4.67 ㎍/ℓ, 기하평균값이 4.85 ㎍/ℓ 이었고, DDE 농도는 중앙값이 1.75 ㎍/ℓ, 기하평균값이 2.09 ㎍/ℓ으로, 지방조직과 다르게 PCBs congeners 농도의 합이 DDE 농도보다 높게 나타났다. 지방조직과 혈청 농도와의 상관성은 Fig. 1과 같다. PCBs는 혈청보다 지방조

Table 2. Adipose tissue and serum levels of PCBs and DDE in study population

	First quartile	Median	Third quartile	Adjusted geometric mean
Adipose tissue (n=51)				
ΣPCBs* (ng/g)	20.5	48.29	128.39	56.78
DDE (ng/g)	67.20	142.89	195.98	117.06
Serum (n=52)				
ΣPCBs* (㎍/L)	3.12	4.67	6.44	4.85
DDE (㎍/L	1.40	1.75	2.32	2.09

* Sum of concentrations of 13 PCBs with high TEF value

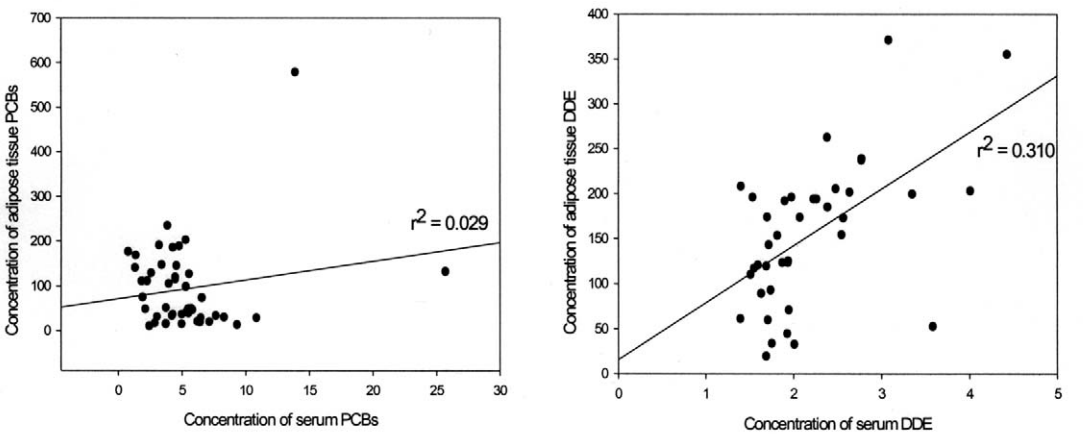

Fig. 1. Correlations between adipose tissue and serum level for PCBs and DDE.

직이 약 3~200배 높은 값을 보였으며, DDE는 약 20~100배 높은 값을 보였다. 지방조직과 혈청의 농도에 대한 상관성 정도 역시 PCBs의 경우는 상관성이 낮았으나(r^2=0.029, p=0.2582), DDE는 높은 상관성을 보였다(r^2=0.310, p=0.0002). PCBs 및 DDE 농도와 연령, 비만지수(BMI)와의 Spearman 상관분석에서 연령의 경우, 혈청의 PCBs는 증가의 경향을, 혈청의 DDE와 지방조직의 PCBs, DDE는 감소의 경향을 보였으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 비만지수의 경우, 지방조직의 PCBs는 감소의 경향을 보이고, 나머지에서는 증가의 경향을 보였으나 역시 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 3과 Table 4는 교육수준, 직업, 출산자녀수, 초산연령, 수유력, 비만지수, 흡연과 음주에 따른 혈청과 지방조직의 PCBs 및 DDE 농도의 차이에 대한 분산분석의 결과이다. 각 변수별 범주에 따른 로그변환된 농도의 평균에 대한 비교로써, 혈청내 PCBs와 DDE, 지방조직의 PCBs는 변수내 범주별 차이를 보이지 않았지만, 지방조직의 DDE는 출산자녀수(p=0.015), 초산연령(p=0.014), 비만지수(p=0.035)의 범주별로 농도가 유의하게 차이가 나는 것으로 나타났다. 출산 자녀수가 적을수록, 초산연령이 높을수록 지방조직의 DDE 농도가 높은 것은 초산연령이 낮은 경우 그만큼 자녀를 많이 출산한 것을 반영하는 것으로써, 축적된 유기염소계 화합물이 태반을 통해 태아에 전이되면서 그 농도가 감소할 수 있다는 가설의 가능성을 설명하는 것으로 생각된다. 또한 직업을 주부와 생산직 및 미용업 여성, 사무직 등 기타 직업군으로 분류하여 비교해 본 결과, 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 (p=0.058) 주부가 상대적으로 낮고(93.57±1.97 ng/g), 생산직 및 미용업 여성이 높은 것으로 나타

Table 3. Results of analysis of variance(ANOVA) for the differences of the means of log transformed serum PCBs and DDE levels for potential covariates

Variable	PCBs			DDE		
	n	Mean±SD*	p-value	n	Mean±SD*	p-value
Education						
〈 High school	24	5.77±2.93	0.130	18	1.97±1.32	0.485
High school	18	4.79±2.03		14	2.19±1.32	
≥ College	7	2.56±2.12		5	1.93±1.20	
Job						
House wife	33	5.00±2.57	0.835	22	1.99±1.34	0.340
Blue Collar & Hairdresser	4	4.22±1.21		3	2.51±1.41	
Others	9	4.08±3.52		9	2.16±1.20	
Parity						
Nulliparous	2	6.48±1.26	0.552	2	2.22±1.21	0.217
1-2	30	4.17±2.47		25	2.13±1.33	
≥ 3	13	5.59±2.68		8	1.77±1.17	
Age at first birth (years)						
〈 20	2	5.17±1.58	0.889	1	1.69	0.677
20-24	15	4.25±2.23		12	1.96±1.34	
25-29	23	4.71±2.56		17	2.14±1.33	
≥ 30	2	2.97±1.96		2	1.82±1.11	
Breastfeeding (months)						
Never	14	4.70±2.28	0.780	12	1.98±1.25	0.307
1-6	5	3.60±2.10		4	2.21±1.36	
7-12	6	6.71±4.98		5	2.50±1.38	
〉12	18	4.94±2.57		12	1.93±1.34	
Body mass index (㎏/㎡)						
〈 20	4	4.16±3.41	0.293	2	1.76±1.14	0.342
20-22.4	10	4.84±1.91		8	1.80±1.24	
22.5-24.9	22	3.86±2.51		18	2.12±1.34	
≥ 25	13	7.22±2.80		9	2.20±1.31	
Smoking						
No	42	4.88±2.66	0.877	31	2.02±1.30	0.509
Yes	6	4.57±2.05		6	2.19±1.35	
Alcohol						
No	19	6.36±2.20	0.105	14	2.01±1.34	0.746
Yes	29	4.05±2.74		23	2.07±1.30	

*Adjusted geometric mean and standard deviation (㎍/L) : antilog of the means and standard deviations of log transformed values.

나(174.95±2.11 ng/g), 직업적으로 이러한 유기염소계 화합물의 누적 노출을 반영하고 있는 것으로 사료된다. Fig. 2는 지방조직의 로그변환된 DDE 농도에 대한 직업, 비만지수, 출산자녀수, 초산연령의 각 군에 대한 box-plot을 나타낸 것이다.

Table 5는 지방조직의 DDE에 대하여 연령과 비만지수, 출산자녀수, 초산연령을 포함시킨 다중회귀분석을 실시한 결과이다. 연령과 비만지수는 연속변수로, 출산자녀수는 출산경험이 없는 군을 기준으로 2개의 가변수(dummy variable)를 만들었으며, 초산연령은 20세 미만군을 기준으로 3개의 가변수로 모델에 포함시켰다. 출산자녀수가 1~2명인 군과 초

Table 4. Results of analysis of variance(ANOVA) for the differences of the means of log transformed adipose tissue PCBs and DDE levels for potential covariates

Variable	PCBs			DDE		
	n	Mean±SD*	p-value	n	Mean±SD*	p-value
Education						
〈 High school	22	49.40±2.52	0.299	24	111.21±2.10	0.847
High school	18	63.02±3.07		18	107.56±2.12	
≥ College	6	98.98±1.78		6	130.45±1.45	
Job						
House wife	30	60.52±2.88	0.387	32	93.57±1.97	0.058
Blue Collar & Hairdresser	4	114.72±1.19		4	174.95±2.11	
Others	9	49.72±2.74		9	157.30±1.97	
Parity						
Nulliparous	2	40.28±1.31	0.146	2	137.59±1.17	0.015†
1-2	28	71.70±2.53		30	138.44±1.83	
≥ 3	13	39.83±2.48		13	74.28±1.97	
Age at first birth (years)						
〈 20	2	17.37±1.19	0.100	2	27.29±1.60	0.014†
20-24	14	54.42±2.54		15	115.59±1.79	
25-29	22	79.22±2.71		23	129.54±1.91	
≥ 30	2	144.25±1.46		2	91.87±1.45	
Breastfeeding (months)						
Never	13	75.23±2.79	0.690	13	114.00±1.86	0.433
1-6	5	87.58±3.00		5	155.00±1.70	
7-12	5	47.47±3.18		6	142.44±1.97	
〉12	17	55.77±2.74		18	96.16±2.10	
Body mass index (㎏/㎡)						
〈 20	3	54.86±2.89	0.677	3	38.16±1.50	0.035†
20-22.4	10	60.13±2.22		10	116.50±1.85	
22.5-24.9	20	70.98±3.14		22	112.61±2.01	
≥ 25	13	45.82±2.40		13	138.21±1.92	
Smoking						
No	39	61.64±2.65	0.289	41	109.72±2.10	0.738
Yes	6	38.92±2.69		6	121.87±1.58	
Alcohol						
No	19	50.61±2.55	0.432	19	115.45±2.21	0.768
Yes	26	64.02±2.76		28	108.40±1.93	

* Adjusted geometric mean and standard deviation (ng/g) : antilog of the means and standard deviations of log transformed values.
† p-value 〈 0.05

산연령이 20~24세, 25~29세 군은 각각 무출산군과 초산연령 20세 미만군에 비해 유의하게 지방조직의 DDE 농도가 증가하는 것을 알 수 있다. 그러나 비만지수는 유의성이 사라졌는데 이는 비만지수와 연령과의 상관성이 높기 때문에 나타난 결과로 판단된다(R=0.3412, p=0.0176).

고 찰

본 연구는 PCBs와 DDE의 체내 축적량의 유용한 생물지표(biomarker)로 지방조직과 혈청의 농도를 분석하고, 이러한 농도에 영향을 미칠 수 있는 요인

Table 5. Multiple models for age-adjusted log-transformed adipose DDE regressed on the significant variables in analysis of variance(ANOVA)

Variables	Change (in logDDE ng/g)	Standard error	p-value
Age (years)	0.014	0.013	0.2924
Body mass index (㎏/㎡)	0.073	0.037	0.0577
Parity : 1-2*	0.540	0.247	0.0365
Parity : ≥3*	0	-	-
Age at first birth : 20-24yrs†	1.416	0.463	0.0045
Age at first birth : 25-29yrs†	1.483	0.494	0.0051
Age at first birth : ≥30yrs†	1.112	0.633	0.0885

R^2 is 0.425

* Parity : versus nulliparous

† Age at first birth : versus age at first birth 〈 20

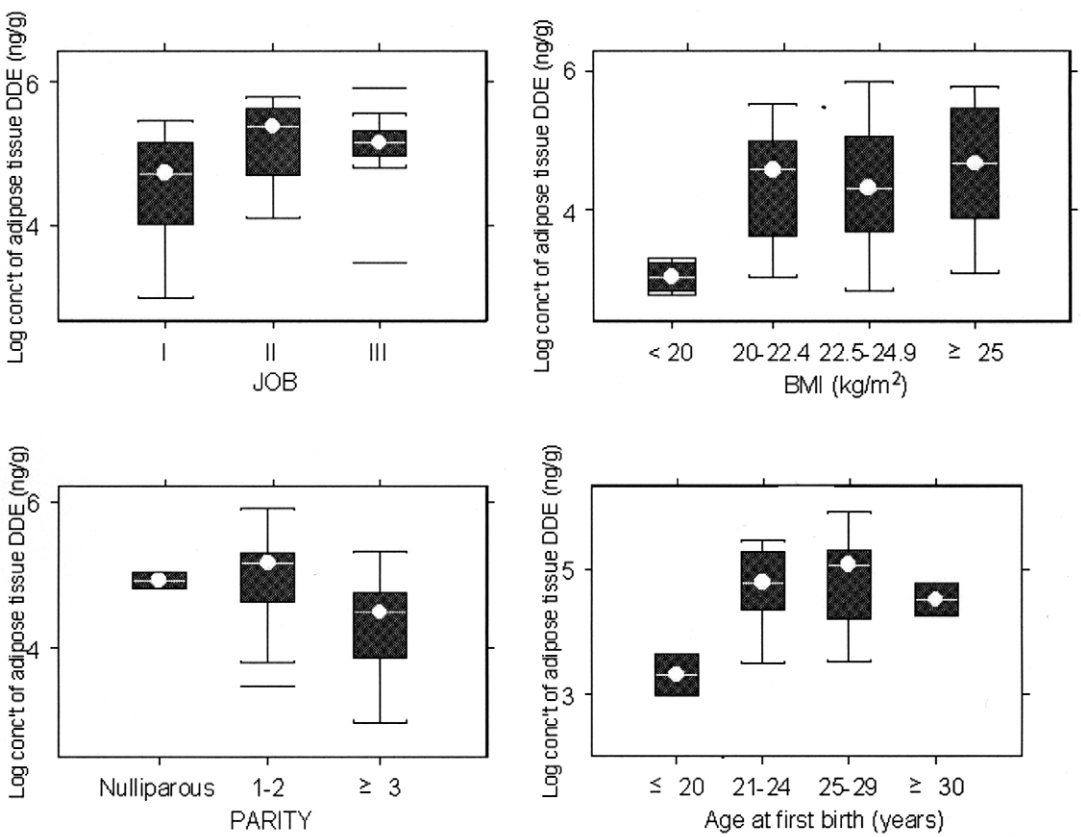

Fig. 2. Box-plots of the log transformed adipose tissue DDE levels versus job, body mass index, parity and age at first birth in study population.

* In job(upper-left panel), I: house wife, II : blue collar and hairdresser, III : the other jobs

중 인구학적 특성과 생식관련 요인에 대하여 관련성을 평가한 것으로, 출산자녀수가 적을수록, 초산연령이 높을수록, 그리고 비만지수가 클수록 지방조직의 DDE 농도가 증가하는 결과를 보였다. 그러나 지방조직의 PCBs와 혈청의 PCBs, DDE는 어떠한 요인에서도 연관성을 보이지 않았다.

PCBs나 DDT 등의 유기염소계 화합물에 대한 국내 연구는 토양이나 수질, 또는 식품에 잔류하는 오염정도를 파악하는 것이 대부분으로 아직 생체시료에 대한 분석은 극히 드문 실정이다. 지방조직의 경우, 1994년부터 1995년 초까지 서부 경남지역의 입원환자를 대상으로 분석한 논문에서 여성의 경우(14명, 중앙 연령값~53세) PCBs는 260±200 ng/g, DDE는 590±350 ng/g을 보여 본 연구결과보다 약 5배 높은 값을 보였다(Kang 등, 1997b). 분석방법상에 차이가 존재하고 연구대상자의 연령의 차이를 고려한다 해도 큰 차이를 보이는 원인은 지역적 차이를 반영하는 것으로 생각된다. 농·어촌지역과 도시지역의 차이로, 농약의 직접적 노출과 지방의 농축이 높은 것으로 알려진 생선류의 높은 섭취율에 의한 결과로 해석되어 진다. 본 연구대상자의 직업분포가 대부분이 주부인 것이 하나의 원인일 것이고, 따라서 농약살포자와 산업장에서 유해화학물질을 취급하는 직업군에 대한 조사가 이루어져 직업관련성에 대한 연구가 필요할 것이다. 외국의 경우를 보면(단위를 ng/g으로 환산), Quebec 지역에서 1991년 11월부터 1992년 5월까지 진행된 유방암에 대한 환자-대조군 연구에서 대조군의 경우, PCBs는 397.0±161.5 ng/g, DDE는 765.3±526.9 ng/g을 보였으며(Dewailly 등, 1994), 유럽에서 진행된 폐경후 유방암과 DDT와의 관련성을 본 환자-대조군 연구에서 대조군의 지방조직 DDE 농도는 1510±210 ng/g을 보였다(Van't Veer 등, 1997). 또한 미국 Connecticut주에서 실시된 DDE와 유방암에 대한 환자-대조군 연구에서도 대조군의 DDE 농도가 중앙값 772.8 ng/g, 기하평균 784.1 ng/g을 보여(Zheng 등, 1999) 본 연구뿐 아니라 Kang 등(1997b)의 연구 결과보다도 높은 것을 알 수 있다.

혈액에서의 PCBs나 DDE를 분석한 국내 연구 역시 거의 전무한 실정이다. 김돈균 등(1985)이 부산지역에서 PCBs에 대한 직업적 노출력이 없는 사람들을 대상으로 분석한 연구에서, 여성 90명의 평균은 3.04±1.60 ppb(㎍/L)로 본 연구의 결과보다 낮은 결과를 보였으며, 혈중 DDE 농도에 대한 분석은 아직 보고된 바가 없다. 외국의 경우는 대부분 유방암의 위험요인(risk factors)으로서 PCBs와 DDE에 대한 환자-대조군 연구로 실시되었는데, 미국 뉴욕지역에서 1985년부터 1991년까지 171명의 대조군에 대해 분석한 연구에서 PCBs는 6.7±2.9 ㎍/ℓ, DDE는 7.7±6.8 ㎍/ℓ를 보였다(Wolff 등, 1993). 인종별로 구분하여 조사한 Krieger 등(1994)의 연구에서 PCBs의 경우, 백인은 4.2±1.8 ㎍/ℓ, 흑인은 4.5±2.9 ㎍/ℓ, 아시아계는 5.6±2.6 ㎍/ℓ이었으며, DDE의 경우는 백인 35.0±22.8 ㎍/ℓ, 흑인 43.4±21.2 ㎍/ℓ, 아시아계 50.8±24.7 ㎍/ℓ로 통계적으로 유의하지는 않았지만 아시아계가 대체로 높게 조사되었으며, Hunter 등(1997)의 연구에서는 PCBs 5.16±2.26 ㎍/ℓ, DDE 6.97±5.99 ㎍/ℓ, Laden 등(1999)의 연구에서는 PCBs 5.22±2.35 ㎍/ℓ, DDE 7.09±6.06 ㎍/ℓ를 보여 미국지역의 PCBs에 대한 조사는 큰 변이 없이 본 연구의 결과보다 약간 높은 것을 알 수 있으나, DDE는 본 연구보다 약 4배 이상의 값을 보였다. 특히 Krieger 등(1994)의 DDE 결과는 다른 미국 내 결과와도 큰 차이를 보였는데, 이는 혈액 채취 기간이 DDT가 사용 금지되기 이전인 1964년부터 1969년 사이에 이루어져 DDT에 대해 고농도로 노출되었던 시기를 반영한 것이다. 또한 멕시코에서 진행된 Lopez-Carrillo 등(1997)의 연구에서는 대조군의 DDE 농도가 505.46±567.22 ng/g을 보여, 혈액 채취시기와 더불어 지역적, 사회-경제적 차이가 혈중 농도의 차이를 가져오는 큰 요인임을 알 수 있다.

Laden 등(1999)은 혈중 PCBs와 DDE 농도의 예측 인자(predictors)에 관한 연구를 통해, 연령과 혈청 내 콜레스테롤 양이 증가할수록 PCBs와 DDE 농도 모두 유의하게 증가하는 것을 보였으며, 지역적 차이에 따라서도 혈중 농도의 차이가 있음을 보여 위와 같은 여러 나라의 결과와 동일한 결론을 이끌었다. 또한 PCBs의 경우는 생선류의 섭취에 대해서도 통계적으로 유의한 결과를 얻었는데, 펄프와 제지 공장의 근로자를 대상으로 coplanar PCBs를 분석한 Kang 등(1997a)의 연구에서도 연령과 비만지수, 생선 섭취에 따라 혈중 농도에 차이가 남을

보여, 연령과 체지방율은 PCBs와 DDE에 모두 좋은 예측 인자일 수 있고, PCBs와 생선 섭취량과의 관련성이 존재함을 보여준다. 본 연구에서는 연령과의 상관성이 유의하지 않았는데, 부인과 수술을 받은 대상이 주로 40대 중반에서 50대 중반으로, 이 연령대에 대부분이 집중되고 저 연령층과 고 연령층에 대한 무작위 표본추출이 이루어지지 못해 나타난 것으로 판단된다.

모유 수유는 PCBs와 DDE의 주된 배출요인으로 알려져 있다. Rogan 등(1986)은 868명 여성의 모유에서 PCBs와 DDE를 분석하여 PCBs와 DDE 농도가 1차 수유 기간에 가장 높으며, 수유 기간과 양육 자녀수에 반비례한다고 보고하였으며, DDE가 고농도로 검출된 여성의 아이들에서 수유 기간이 현저하게 짧음을 발견하였다(Rogan 등, 1987). 이는 DDE의 에스트로젠성이 산모의 수유 능력을 방해하는 것으로 추측된다. 그러나 Laden 등(1999)의 연구에서는 수유기간에 따른 감소의 경향을 발견하지 못했는데, 연구대상자의 대부분이 적어도 혈액 채취 10년전에 수유를 하여 수유가 끝난 이후의 유기염소계 화합물의 노출이 혈중 농도에 대한 수유력의 영향을 감소시킨 것으로 설명하였다. 본 연구 역시 수유기간과의 관련성이 발견되지 않았는데 이 역시 연구대상자의 수유경험이 오래됨으로 인해 연관성의 강도가 감소했을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서 나타난 지방조직의 DDE와 출산자녀수와의 관련성은 지방조직이 보다 장기간의 누적 노출량을 반영하므로, 혈중 농도에서 발견하지 못한 관련성이 나타난 것으로 사료된다. 비록 연령과의 상관성이 나타나지 않아 연령에 의한 혼란작용의 가능성은 적지만, 비교대상인 무출산 여성의 수가 2명이므로, 보다 명확한 결론을 내리기 위해서는 각 연령군별로 충분한 시료수를 확보하여 비교분석을 해야 할 것이다.

본 연구에서는 식이 조사의 어려움과 신뢰도의 문제로, 여러 연구에서 발견한 생선섭취 등 식이와의 관련성을 평가하지 못했다. PCBs와 DDT등의 사용이 금지된 이후, 이러한 화합물의 환경적 노출은 대부분 식이를 통해 일어나므로, 서양인들과 식습관이 다른 한국인의 식습관에 맞춘 신뢰성 있는 식이 조사를 통해 관련성을 평가하는 것이 향후 연구에서는 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구는 지방조직과 혈청의 PCBs와 DDE 농도를 측정하고, 이에 영향을 미치는 것으로 알려진 요인들과의 관련성을 평가하고자 하였다.

방법 : 유방암, 자궁내막증 등 유기염소계 화합물의 영향이 있는 것으로 알려진 호르몬 관련 질병을 제외한 부인과 환자 52명을 대상으로 지방조직과 혈청을 분석하였으며, 설문조사를 통하여 연령, 교육수준, 직업, 비만도, 흡연과 음주, 출산력, 수유력 등을 조사하였다. 지방조직과 혈청의 PCBs와 DDE 농도는 가스크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

결과 : 지방조직의 경우, 13개 PCBs congeners 농도의 합은 중앙값이 48.29 ng/g, 기하평균값이 56.78 ng/g이었고, DDE 농도는 중앙값이 142.89 ng/g, 기하평균값이 117.06 ng/g이었으며, 혈청의 경우는 PCBs congeners 농도의 합은 중앙값이 4.67 ㎍/L, 기하평균값이 4.85 ㎍/L이었고, DDE 농도는 중앙값이 1.75 ㎍/L, 기하평균값이 2.09 ㎍/L로 나타났다. 지방조직과 혈청의 DDE 농도 사이는 높은 상관성을 보였으나(r^2=0.310, p=0.0002), PCBs는 상관성이 약한 것으로 나타났다(r^2=0.029, p=0.2582). 영향요인을 범주화한 후 로그변환 시킨 지방조직과 혈청의 PCBs, DDE 평균의 차이를 분석한 결과, 지방조직의 DDE만이 출산자녀수(p=0.015), 초산연령(p=0.014), 비만지수(p=0.035)와 연관성이 발견되었다. 다중회귀분석의 결과 지방조직의 DDE는 출산자녀수가 적을수록, 초산연령이 늦을수록 증가하는 경향을 보였다.

결론 : 출산자녀수와 초산연령, 비만도가 지방조직의 DDE와 관련성을 보였으며, 또한 유기염소계 화합물의 장기간의 노출에 의한 영향을 평가하는데 있어서 혈청보다 지방조직이 더 유용한 생물지표임을 알 수 있었다.

참고문헌

김돈균, 정갑열, 이수일, 황인철. 혈중 PCB 함량에 관한 조사. 한국대기보전학회지 1985;1:9-15.

Bucholski KA, Begerow J, Winneke G, Dunemann L. Determination of polychlorinated biphenyls

and chlorinated pesticides in human body fluids and tissues. J Chromatogr A. 1996;754:479-485.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Br Med J 1992;305:609-613.

Carson R. Silent spring. Boston : Houghton Mifflin Co, 1994.

Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993;101:378-384.

Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baetcke KP, Hoffmann JL, Morrow MS, Rodier DJ, Schaeffer JE, Touart LW, Zeeman MG, Patel YM. Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. Environ Health Perspect 1998;106(Suppl 1):11-56.

Dewailly , Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauve L, Morin J, Brisson J. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:232-234.

Giwercman A, Carlsen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing of abnormalities of the human testis: A review. Environ Health Perspect 1993;101(suppl.2):65-71.

Harrison N, Wearne S, de M. Gem MG, Gleadle A, Startin J, Thorpe S, Wright C, Kelly M, Robinson C, White S, Hardy D, Edinburgh V. Time trends in human dietary exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs in the UK. Chemosphere 1998;37:1657-1670.

Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma Organochlorine levels and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997;337:1253-1258.

Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. N Engl J Med 1996;335:783-789.

Kang D, Tepper A, Patterson Jr DG. Coplanar PCBs and the relative contribution of coplanar PCBs, PCDDs, and PCDFs to the total 2,3,7,8-TCDD toxicity equivalents in human serum. Chemosphere 1997a;35:503-511.

Kang Y-S, Matsuda M, Kawano M, Wakimoto T, Min B-Y. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from western Kyungnam, Korea. Chemosphere 1997b;35:2107-2117.

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. J Natl Cancer Inst 1994;86:589-599.

Laden F, Meas LM, Spiegelman D, Hankinson SE, Willett WC, Ireland K, Wolff MS, Hunter DJ. Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. Environ Health Perspect 1999;107:75-81.

Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, Cebrian M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. Cancer Res 1997;57:3728-3732.

National Toxicology Program. Report on carcinogens, 8th edition, http://ehis.niehs.nih.gov/roc/

Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PGH, de Coul EO, van der Veen JE, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure. Environ Health Perspect 1999;107:45-51.

Robinson PE, Mack GA, Remmers J, Levy R, Mohadjers L. Trends of PCB, hexachlorobenzene and beta-benzene hexachloride levels in the adipose tissue of the US population. Environ Res 1990;53:175-192.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethane (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation [abstract]. Am J Public Health 1986;76:172-177.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethane (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation [abstract]. Am J Public Health 1987;77:1294-1297.

Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K, Zahm SH, Needham LL, Pearson GR, Hoover RN, Comstock GW, Strickland PT. A nested case-control study of

non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. Lancet 1997;350:240-244.

Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicanst and female reproduction. Fertil Steril 1998;70:613-22.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993; 341:1392-1395.

Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). Crit Rev Toxicol 1990;21:51-88.

She J, Petreas MX, Visita P, McKinney M, Sy FJ, Winkler JJ, Hooper K, Stephens RD. Congener-specific analysis of PCBs in human milk from Kazakhstan. Chemosphere 1998;37:431-442.

Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, van Leeuwen FXR, Liem AKD, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Waern F, Zacharewski T. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. Environl Health Perspect 1998;106:775-792.

Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, Guallar Eliseo, Gomez-Aracena J, Kardinaal AFM, Kohlmeier L, Martin BC, Strain JJ, Thamm M, van Zoonen P, Baumann BA, Huttunen JK, Kok FJ. DDE (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. Br Med J 1997;315:81-85.

Wolff MS, Rivera M, Baker DB. Detection limits of organochlorine pesticides and related compounds in blood serum. Bull Environ Contam Toxicol 1991;47:499-503.

Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:648-652.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Carter D, Owens PH, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P, Archibeque S, Tessari J. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. Am J Epidemiol 1999;150:453-458.