

발 간 등 록 번 호

11-B551172-000008-14

WWW.NCC.RE.KR

VOL.1

다이옥신

DIOXINS

—
발암 요인 보고서



다이옥신

DIOXINS

발암 요인 보고서

KEY FINDINGS

- IARC(국제암연구소) 발암 요인 분류에서 사람에게 발암성이 확인된 요인으로 분류함(Group 1)
- 다이옥신은 쓰레기 소각, 화산 활동, 산불 등의 불완전 연소에 의해 자연 발생하거나, 염소와 방향족탄화수소 등의 합성 과정에서 불순물로 생겨난 물질로 쓰레기 소각 등과 같은 연소과정에서 많이 노출되고 있음
- 지방에 잘 녹아 체내에 흡수되면 배설되지 않고 지방 조직에 축적되는 성질을 갖고 있어 모유 및 우유에서도 다이옥신이 검출될 수 있으며, 고지방 식품에도 고농도로 존재할 수 있음
- 다이옥신은 모든 암을 발생시킬 수 있으므로, 다이옥신의 발생원(쓰레기 소각 등의 연소과정, 고지방 식품 섭취 등)에서의 노출을 줄이고 만약, 다이옥신을 섭취하였을 경우 희석하기 위해 물을 1-2잔을 마시고, 흡입하였을 경우 오염 지역을 벗어나 신선한 공기를 호흡할 수 있는 곳으로 이동 후 즉시 병원으로 이동해야함

01 노출 현황

환경적 노출

다이옥신은 물에 거의 녹지 않고 열화학적으로 안정되어 있어서 자연계에서 한번 생성되면 잘 분해되지 않습니다. 보통 쓰레기 소각 및 석탄, 자동차 및 디젤 등 산소와 염소가 존재하는 여러 가지 유기물이 연소하는 과정에서 발생하며, 대기를 통해 배출되어 토양 및 물 등에서도 낮은 농도로 존재하고 있습니다. 또한, 다이옥신은 지방에 대한 용해도가 높기 때문에 고지방 식품에 고농도로 존재할 수 있어 대부분의 체내 노출은 음식 섭취를 통해 이루어지고 있습니다.

대기를 통한 배출



쓰레기 소각 및 자동차 및 디젤 등 연소하는 과정



고지방 식품 섭취를 통한 체내 노출



직업적 노출



다이옥신은 특정 용도를 가지고 생산 및 상업적으로 사용되지 않는 화학 물질이며, 염소화 유기화합물을 제조하거나 연소시킬 때 다양한 산업 공정의 부산물로 발생합니다. TCDD는 살충제, 폐녹시계 제초제를 제조과정 중에 불순물로 생성되어 근로자에게 노출된 사건이 있었습니다. 그 외에도 쓰레기 소각, 자동차, 디젤 및 석탄의 연소과정에서도 노출될 수 있으며, 펄프, 종이, 화학물질 제조 및 금속산업 등과 같은 산업 종사자들에게 노출될 수 있습니다.

02 연구에서의 인체 발암성



국제보건기구 산하의 국제암연구소(IARC)는 TCDD를 인간에서 암을 유발하는 확실한 발암 요인으로 분류하고 있습니다. TCDD는 PCDD 계열 물질 중에 가장 독성이 강한 물질로, 어떤 특정암을 유발시키는 명확한 증거는 별도로 제시되어 있지 않지만 모든 암의 발생 위험을 증가시킬 수 있습니다.

03 노출 기준

- 환경부 : 0.6pg TEQ/Sm³(대기 중 다이옥신류 연간 평균치)
- 식품의약품안전처 : 2.0pg TEQ/kg b.w/day(인체노출안전기준)

04 노출 저감법

다이옥신류는 쓰레기 소각, 유기물의 연소, 산업 시설 등에서 발생하므로 노출 저감을 위해서는 이러한 발생원에 노출을 줄여야 합니다. 또한, 다이옥신은 고지방 식품에서도 존재할 수 있으며, 체내에 흡수될 경우 체내에 계속하여 축적되므로 유의가 필요합니다.

			
육류의 경우 가급적이면 지방을 제거하고 저지방 유제품을 이용하고, 어류의 경우 내장, 껍질 등 지방축적 부위를 적게 먹고, 기름에 튀기기보다 물에 끓이거나 삶은 조리법 선택하기	산업현장에서는 안전보호구를 착용하여 오염물질로부터 자신을 보호하기	집 앞, 산, 밭 등에서 플라스틱, 비닐봉투 등을 태우는 행위는 삼가기	일회용품 사용 자제로 쓰레기 배출 줄이기

05 제언

다이옥신은 모든 암을 유발시킬 수 있는 발암물질로서, 대기 호흡, 물이나 식품 섭취, 토양 등 일상생활과 관련이 있으며, 사고나 작업환경에 의한 경우를 제외하고선 대부분 식품 섭취를 통해 노출됩니다. 우리나라에서는 배출시설에서 배출되는 다이옥신의 배출허용기준 및 별도 소각시설을 설정하여 관리하고 있으나, 식품 섭취를 통해서도 많은 노출이 발생하고 있으므로, 개인의 식품섭취 습관을 개선할 필요성이 있습니다.

다이옥신

Dioxins

- [CAS¹⁾ 번호] 1746-01-6
- 다이옥신은 쓰레기 소각, 화산 활동, 산불 등의 불완전 연소에 의해 자연 발생하거나 염소와 방향족 탄화수소 등의 합성 과정에서 불순물로 생겨난 물질을 말함
- 폴리염화디벤조다이옥신류(75종) 및 폴리염화디벤조퓨란류(135종) 동족체의 혼합물(210종)을 통칭하며, 이 중 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-다이옥신(2,3,7,8-TCDD)을 포함한 17개 동족체가 독성이 높은 것으로 알려짐
- 지방에 잘 녹아 체내 흡수되면 소변으로 잘 배설되지 않고 지방 조직에 축적되는 성질을 갖고 있어 모유 및 우유에서도 다이옥신이 검출될 수 있음
- 국제암연구소(IARC)는 다이옥신 중 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-다이옥신(2,3,7,8-TCDD)과 2,3,4,7,8-펜타클로로디벤조퓨란(2,3,4,7,8-PeCDF)을 인체 발암 물질 Group1으로 분류하고 있음

다이옥신 종류 및 명칭

- PCDD(Polychlorinated dibenzodioxins) 계열

명칭	CAS 번호	동의어	화학적식
Dibenzo[b,e][1,4]dioxin;	262-23-4	Dibenzodioxin;dibenzo[1,4]dioxin;dibenzo-para-dioxin;diphenylene dioxide; oxanthrene; phenodioxin; DD	C ₁₂ H ₈ O ₂
2,7-Dichlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	33857-26-0	2,7-dichloro-dibenzo-para-dioxin; 2,7-DCDD; 2,7-dichlorodibenzo-dioxins; 2,7-diCDD	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ O ₂
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	1746-01-6	D48; dioxin; TCDBD; TCDD; 2,3,7,8-TCDD; 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-1,4-dioxin; 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin; 2,3,7,8-tetraCDD	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	40321-76-4	D54; 1,2,3,7,8-PeCDD; 1,2,3,7,8-PnCDD; 1,2,3,7,8-penta-chlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,7,8-pentachloro-dibenzodioxin; 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-para-dioxin; 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzodioxin; 1,2,3,7,8-pentaCDD	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O ₂
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	39227-28-6	D66; 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzodioxin; 1,2,3,4,7,8-hexa-chlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,4,7,8-hexachloro-dibenzo[1,4]dioxin; 1,2,3,4,7,8-HxCDD; 1,2,3,4,7,8-hexaCDD	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	57653-85-7	D67; 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzodioxin; 1,2,3,6,7,8-hexa-chlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,6,7,8-hexachloro-dibenzo[1,4]dioxin; 1,2,3,6,7,8-HxCDD; 1,2,3,6,7,8-hexaCDD	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	19408-74-3	D70; 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzodioxin; 1,2,3,7,8,9-hexa-chlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,7,8,9-hexachloro-dibenzo[1,4]dioxin; 1,2,3,7,8,9-HxCDD; 1,2,3,7,8,9-hexaCDD	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂

1) CAS : Chemical Abstract Service Register Number; 미국 화학회에서 운영하는 고유 숫자 식별자로 화학 구조나 조성이 확정된 화학 물질에 부여된 고유 번호

명칭	CAS 번호	동의어	화학식
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	35822-46-9	D73; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzodioxin; heptachlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo[1,4]dioxin; 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD; 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD	C ₁₂ HCl ₇ O ₂
Octachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin;	3268-87-9	D75; OCDD; octa-chlorodibenzo-para-dioxin; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachloro-dibenzo-para-dioxin; 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-[1,4]dioxin; octaCDD	C ₁₂ Cl ₈ O ₂

• PCDF(Polychlorinated dibenzofuran) 계열

명칭	CAS 번호	동의어	화학식
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran	51207-31-9	F83 TCDF 2,3,7,8-TCDF 2,3,7,8-Tetra-CDF	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofuran	57117-41-6	F94 1,2,3,7,8-PeCDF 1,2,3,7,8-Penta-CDF	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran	57117-31-4	F114 2,3,4,7,8-PeCDF 2,3,4,7,8-PnCDF 2,3,4,7,8-Penta-CDF	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofuran	70648-26-9	F118 1,2,3,4,7,8-HxCDF 1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofuran	57117-44-9	F121 1,2,3,6,7,8-HxCDF 2,3,4,7,8,9-Hexachlorodibenzofuran 1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofuran	72918-21-9	F124 1,2,3,7,8,9-HxCDF 1,2,3,7,8,9-Hexa-CDF	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofuran	60851-34-5	F130 2,3,4,6,7,8-HxCDF 2,3,4,6,7,8-hexa-CDF	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofuran	67562-39-4	F131 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF 1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	C ₁₂ HCl ₇ O
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofuran	55673-89-7	F134 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF 1,2,3,4,7,8,9-Hepta-CDF	C ₁₂ HCl ₇ O
Octachlorodibenzofuran	39001-02-0	F135 OCDF octa-CDF Perchlorodibenzofuran	C ₁₂ Cl ₈ O

상대독성등가계수(Toxicity equivalence factors, TEFs)

- 독성등가계수(TEF)는 다이옥신류 중 가장 독성이 강한 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-다이옥신 (2,3,7,8-TCDD)의 독성을 기준(TEF=1)으로 다이옥신 및 다이옥신 유사 화합물의 상대적인 독성을 나타낸 것이다(USEPA, 1989).

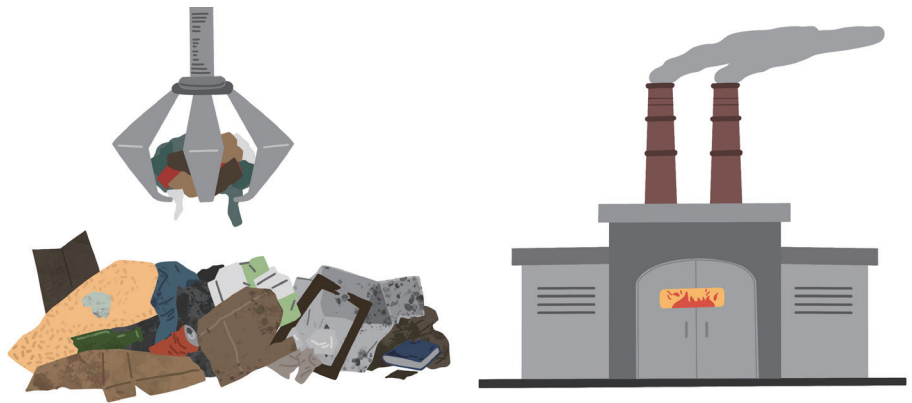
명칭	동족체	WHO 1998	WHO 2005
PCDD	2,3,7,8-TCDD	1.0	1.0
	1,2,3,7,8-PeCDD	1.0	1.0
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	0.01
	OCDD	0.0001	0.0003
PCDF	2,3,7,8-TCDF	0.1	0.1
	1,2,3,7,8-PeCDF	0.05	0.03
	2,3,4,7,8-PeCDF	0.5	0.3
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	0.1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	0.1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	0.01
	1,2,3,7,8,9-HpCDF	0.01	0.01
	OCDF	0.0001	0.0003

01

노출 현황

일반 인구 집단에서의 환경적 노출

다이옥신은 물에 거의 녹지 않고 열화학적으로 안정되어 있어서 자연계에서 한번 생성되면 잘 분해되지 않는다(환경부, 2011). 다이옥신은 쓰레기 소각 및 금속 가공과 같은 염소 또는 할로겐이 존재하는 유기화합물이 불완전 연소하는 과정 중에 발생하며, 대기를 통해 배출되어 토양 및 물 등에는 낮은 농도로 존재한다(IARC, 1997). 그러나 다이옥신은 지방에 대한 용해도가 높아 먹이 사슬을 통한 생물 농축을 일으키며, 특히 고지방 식품에 고농도로 존재할 수 있어 대부분의 체내 노출은 오염된 음식 섭취(97~98%)를 통해 이루어진다(WHO, 2000).



직업적 노출

다이옥신은 특정 용도를 가지고 생산 및 상업적으로 사용되지 않는 화학 물질이며, 염소화 유기화합물을 제조하거나 연소시킬 때 다양한 산업 공정의 부산물로 발생한다. 소각, 철 및 비철금속 생산, 전력 생산 및 난방, 운송 분야, 화학 물질의 생산 등 다양한 배출원이 있으며, 펄프 및 종이 표백 과정, 살충제 제조 과정, 석탄 등을 사용하는 발전소, 자동차 및 디젤 연소 과정에서도 배출된다. 또한 1940년대 이후 유기염소 계열 제초제 사용량이 증가하면서 고용량의 PCDD(polychlorinated dibenzo-p-dioxin)가 직업적으로 노출됐으며, 종종 관련 산업 시설 등에서 사고로 인해 더 높은 농도에 노출되기도 했다(IARC, 1997). 다이옥신의 유해성이 밝혀지면서 각국이 다이옥신 발생과 환경으로의 방출을 줄이기 위해 노력하면서 지난 30년간 환경 중 다이옥신 농도는 눈에 띄게 감소했다. 그러나 다이옥신은 매우 천천히 분해되는 안정적인 잔류성 유기화합물이므로 다이옥신 노출의 대부분은 수십 년 전의 배출로 인한 것이다(USEPA, 2004).

사고·사건으로 인한 노출

고엽제는 나무를 고사시키기 위해 살포한 제초제를 말하는데, 베트남 전쟁 동안(1962~1971년) 미군이 베트남전에서 군사 목적으로 사용했다. 베트남에서 사용된 고엽제는 2,4-디클로로페녹시아세트산(2,4-D)과 2,4,5-트리클로로페녹시아세트산(2,4,5-T)의 혼합제로서 부산물인 2,3,7,8-테트라클로로디벤조다이옥신(TCDD)이 극소량 포함되어 그 특성이 알려지기 시작했으며 세계적으로 사용이 금지되었다(환경부, 2011).

1976년 이탈리아 세베소(Seveso) 지역에 있는 화학 공장에서 염소 가스, 다이옥신 등의 화학

물질이 대기로 누출되는 사고로 수많은 가축이 죽거나 도살당했으며 인근 지역 주민들은 피부에 여드름이 난 것처럼 우둘투둘해지는 염소 여드름(chloracne) 증상을 보였다. 인근에 거주한 임신부는 유산하거나 기형아 출산을 우려해 낙태 수술을 받았다. 대기를 통해 방출된 다이옥신은 주변 토양을 심각하게 오염시켜서, 토양 내 TCDD 농도 및 독성 위험 수준에 따라 A(50µg/m² 이상), B(5~50µg/m²), R(5µg/m² 미만) 구역으로 구분해 피해 조사를 실시했다. A 구역 거주자 중에 염소 여드름이 발생한 사람의 혈중 TCDD 농도가 염소 여드름이 없는 사람의 농도보다 높았다 (Mocarell et al., 1990). 사고 후 20년이 흐른 뒤 또 다른 연구에서 수집한 주민들의 혈중 TCDD 농도는 A 구역 71.5ng/kg, B 구역 12.5ng/kg, 비교군은 5.5ng/kg 수준이었다. 세 구역 모두 여성의 혈중 TCDD 농도가 남성보다 높았다(Landi et al., 1997).

1999년 벨기에에서 다이옥신에 오염된 사료를 먹은 닭고기와 돼지고기에서 다이옥신류가 검출되는 사건이 발생했다. 사료용 유지에 PCBs(polychlorinated biphenyls)가 혼입되어 다이옥신에 오염된 사료가 2500개 이상의 농장에 공급되었고, 이 사료를 먹은 가축들이 도축되어 각국에 유통되었다(Bernard A et al., 2002). 우리나라도 수입된 벨기에산 돼지고기를 대상으로 PCBs 및 다이옥신을 검사한 결과 불합격 및 유통 기간 경과 등을 이유로 1,710톤을 반송했다. 이 사건을 계기로 우리나라를 비롯한 각국은 식품에 다이옥신 기준·규격을 설정해 관리하고 있다(식약처, 2021).

02 발암성

물질명	IARC (국제암연구소)	NTP (미국 국립 독성 프로그램)	USEPA (미국 환경청)
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin	Group 1 (인간에게 발암성이 확인된 물질)	K (인간에게 발암성이 있는 것으로 알려진 물질)	-
2,3,4,7,8-Pentachlorodi benzofuran	1군 (인체 발암성이 확인된 물질)		
1,2,3,6,7,8-Hexachloro dibenzo-dioxin	Group 3 (인간에 대한 발암성을 분류할 수 없는 물질)		B2 (인간에 대한 발암성이 확인될 가능성이 충분한 물질)
Dibenzo-para-dioxin	Group 3 (인간에 대한 발암성을 분류할 수 없는 물질)		
Polychlorinated dibenzo-para-dioxin(other than 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin)	Group 3 (인간에 대한 발암성을 분류할 수 없는 물질)		
Polychlorinated dibenzofurans	Group 3 (인간에 대한 발암성을 분류할 수 없는 물질)		

인체 발암성

TCDD는 PCDD 계열 물질 중에 가장 독성이 강한 것으로 알려져 있으며, 일반적으로 PCDD에 염소 수가 많을수록 독성이 강해진다. 1980년대에 작업장에서의 노출 및 사고로 인한 피폭 시 조직 내 TCDD 농도를 측정된 결과 일상생활에서 노출되었을 때보다 10~100배 이상 높았다. 특히 염소 계열의 제초제를 생산하는 근로자 대상 산업 코호트 연구에서 TCDD 노출 농도가 가장 높게 나타났다. TCDD를 도포하는 근로자들에서는 오히려 노출 농도가 낮게 나타났으며, 몇 년 동안 도포한 후에야 환경에 존재하는 농도보다 높은 수준의 농도에 노출되는 것으로 나타났다(IARC, 1997).

2,3,7,8-TCDD의 발암성 평가를 할 때 가장 중요하게 고려된 주요 역학 연구로는 작업 공정에서 고농도의 2,3,7,8-TCDD에 노출된 4개의 직업성 코호트 연구가 있다(IARC, 1997). 미국의 12개 화학 공장 근로자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구(NIOSH cohort) (Fingerhut et al., 1991)와, 네덜란드에서 수행된 제초제 생산 공장의 근로자 코호트 연구(Dutch cohort) (Bueno et al., 1993), 독일의 제초제 공장 근로자들을 대상으로 수행한 연구(Hamburg cohort) (Manz et al., 1991) 및 TCDD 대량 누출 사고 때 노출된 근로자들을 장기 추적한 연구(BASF cohort) (Flesch-Janys et al., 1995)가 있다.

또한, 이탈리아의 세베소 사건으로 인해 오염된 주변 지역의 거주자 코호트 연구(Bertazzi et al., 2001; Pesatori et al., 2009), 프랑스 국제암연구소(IARC)에서 수행한 페녹시 제초제와 클로로페닐에 노출된 근로자들에 관한 국제 코호트 연구가 있다(Saracci et al., 1991).

01 모든 암

미국, 독일, 네덜란드 및 IARC에서 수행한 직업성 코호트 연구에서 모든 암의 발생 위험이 증가했다. 화학 공장에서 일하는 근로자들로 구성된 3개의 코호트(미국 NIOSH 코호트(Aylward et al. 1996; Fingerhut et al. 1991), 독일 Hamburg 코호트(Flesch-Janys et al. 1998), 독일 BASF 코호트(Ott and Zober 1996))를 이용해 메타 분석한 결과, TCDD를 포함한 다이옥신 노출량이 증가할수록 모든 암 사망 위험도 증가하는 경향을 보였다(p trend = 0.02). 또한 하루 평균 섭취가 7pg TEQ^{*2)}/kg body weight/day 수준에서는 모든 암 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났지만 6pg TEQ/kg body weight/day 수준에서는 증가하지 않았다.(Crump et al., 2003).

이탈리아 세베소 지역 토양 내 TCDD 농도가 높은 순으로 A, B, R, non-A,B,R(대조군) 구역을 구분해 생태학적 연구를 시행한 결과, 참사 후 20년 동안(1979-1996년) TCDD에 가장 많이 노출된 A 구역 거주자에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 모든 암 발생 위험이 1.03배 증가한 것을 관찰했다(RR=1.03, 95%CI=0.76-1.38)(Pesatori et al. 2009). 또한 1976-2001년 추적 조사한 후속 연구 결과, 폭발 후 20년 이상의 잠복기를 보인 모든 암 사망자 그룹에서는 A 구역 거주자에서 모든 암 사망률이 유의하게 1.62배 증가했다(RR=1.62, 95%CI=1.04-2.62)(Consonni et al. 2008).

세베소 인근 지역(대부분 A 구역)에 거주하는 여성들로 구성된 코호트를 대상으로 20년 이상 추적 관찰한 최근 연구에서는 화학 공장 폭발 당시 측정된 혈청 TCDD 농도와 모든 암 사망률 간의 관계를 분석했다. 그 결과 전체 833명의 여성 중 66명이 암 진단을 받았고, TCDD 농도가 10배 증가하면 모든 암 사망 위험이 1.8배(95%CI=1.29-2.52) 증가하는 것이 관찰되었다(Warner et al., 2011).

2) TEQ=TCDD 유사 화합물의 혼합물과 동일한 독성을 생성하는 TCDD의 양으로 정의되는 TCDD 유사 화합물의 측정 단위

02 폐암

미국 NIOSH 코호트 연구는 12개 공장에서 총 5,172명의 근로자를 대상으로 했다. 이 중, 2개 공장의 253명의 코호트 구성원에서 측정된 혈청 TCDD 수준은 평균 233pg/g lipid이었으며 노출되지 않은 79명의 근로자에서 측정된 TCDD 농도는 평균 7pg/g lipid 수준으로 나타났다. 또한 1년 이상 노출된 근로자 119명의 경우 수치가 418pg/g lipid으로 높았다(Fingerhut et al., 1991). 후속 연구에서 직무-노출 매트릭스(job-exposure matrix)로 노출을 평가해 6년 이상 추적 조사한 결과, TCDD 노출이 증가할수록 폐암의 표준화사망 위험이 1.06배 증가했으며(SMR=1.06, 95%CI=0.88-1.26),

TCDD에 노출되어 염소 여드름(Chloracne) 발진이 발생한 그룹에서는 TCDD로 인해 폐암 표준화 사망이 1.45배 증가하는 것으로(SMR=1.45, 95%CI=0.98-2.07) 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(Steenland et al., 1999). 또한 직무-노출 매트릭스를 통해 계산된 TCDD의 누적 노출 수준이 증가할수록 폐암의 표준화사망비가 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였다(p trend=0.05). TCDD 누적 노출 수준 7분위수에 따라 15년 이후 폐암 발생 상대위험도를 확인했을 때 TCDD의 누적 노출이 6분위수 구간이었을 때 폐암의 상대위험도가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR=2.55, 95%CI=1.29-5.03)(Steenland et al., 1999).

이탈리아 세베소 사건 이후 25년 동안 폐암으로 사망한 사람들을 추적 관찰한 결과, 가장 많이 노출된 A 구역의 폐암 사망위험도가 대조 구역에 비해 26% 증가한 것으로 나타났으나 통계적으로는 유의하지 않았다(RR=1.26, 95%CI=0.70-2.29). 폐암으로 사망한 경우는 대부분 폭발 후 15년 이내에 사망했으며 폐암 사망 위험률은 60~70% 증가했으나, 폐암 사망자의 빈도가 낮아 통계적으로 유의하지 않았다(Consonni et al. 2008).

03 연부조직육종

스웨덴 우메오 지역에서 시행된 환자-대조군 연구에서 폐녹시 또는 클로로페닐계 제초제 사용과 연부조직육종 사이의 연관성이 처음 보고되었다(Hardell & Sandström, 1979). 12개 국가에서 총 21,863명의 남녀 근로자를 포함한 IARC 국제 코호트 연구에서 1939년부터 1992년까지의 연구 기간에 다이옥신이 포함된 제초제에 노출된 근로자들에서 연부조직육종의 사망 위험이 2배(RR=2.0, 95%CI=0.8-4.4) 높게 관찰되었으며 특히 노출 기간이 길수록 위험도가 더 크게 증가했다(Kogevinas et al., 1997).

미국 NIOSH 코호트 연구에서는 6년 추적 조사 중에 4건의 연부조직육종이 발생했고 유의하진 않지만 표준화사망비가 2.32배(95%CI=0.63-5.93) 증가했다. 또한 염소 여드름이 발생한 그룹에서는 3건의 연부조직육종이 발생했는데 통계적으로 유의하게 표준화사망비가 11.32배 증가한 것이 관찰되었다(95%CI=2.33-33.10)(Steenland et al., 1999). 미국 미시간주의 다우케미컬 공장의 TCP 생산 근로자를 60년 이상 추적 조사한 코호트 연구가 보고되었는데, TCDD에 노출되어 연부조직육종으로 사망한 사람이 4건으로 보고되었고 표준화사망비는 4.1배 높았다(95%CI=1.1-10.5)(Collins et al., 2009).

04 비호지킨 림프종

비호지킨 림프종의 위험 증가는 4개의 직업성 코호트 연구(Steenland et al., 1999, 2001, Hooiveld et al., 1998; Boers et al. 2010, Ott et al., 1996; Becher et al., 1996)와 세베소 지역사회 코호트 연구(Bertazzi et al., 2001, Pesatori et al., 2009)에서 발견되었지만, 상대위험도는 2 미만이었으며 대부분 통계적으로 유의하지 않았다. IARC 국제 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control)에서 비호지킨 림프종 환자군 32명과 연령, 성별, 거주 국가를 매칭해 158명의 대조군을 선정했다(Saracci et al., 1991). 또한 폐녹시계 및 클로로페닐계 생산과 살포 과정에 존재하는 21가지 화학 물질의 노출 수준에 대한 평가는 3명의 산업 위생사가 블라인드로 추정했다. 그 결과 비호지킨 림프종 발생의 상대위험도는 살포 과정 중에 폐녹시계 제초제에 노출된 군이 비노출군보다 1.25배 높았으며(95%CI=0.54-2.90), 다이옥신과 푸란에 노출된 군은 1.84배(95%CI=0.80-4.26) 높았다. TCDD에 노출된 군에서는 상대위험도가 1.93으로 가장 높게 나타났으나(OR=1.93, 95%CI=0.74-5.07) 통계적으로는 유의하지 않았다(Kogevinas et al., 1995).


독일 Hamburg 코호트 연구에서 총 2,479명의 근로자에 대해 사망률 추적 조사(총 54,062 인년(person-years))를 실시했는데, 6명이 비호지킨 림프종으로 사망했으며 3.26배(95%CI=1.20-7.11)의 표준화사망비가 관찰되었다. 특히 최초 노출 이후로 20년 이상 근무한 근로자 그룹에서 4배 이상 높은 표준화사망비가 관찰되었다(SMR=4.25, 95%CI=1.15-10.88)(Becher et al., 1996).

05 기타 암

여러 다른 악성 신생물에 대한 위험 증가가 TCDD에 노출된 근로자 사이에서 산발적으로 보고되었다. 주목할 만한 연구 결과에는 세베소 지역사회 코호트 연구에서의 유방암, 직장암 및 골수성 백혈병 위험 증가, NIOSH 코호트 연구에서의 방광암, 다발성 골수종 위험 증가, 독일 코호트 연구에서의 구강암 및 인두암 위험 증가, 네덜란드 코호트 연구의 방광암과 생식기암 위험 증가와 IARC 국제 코호트 연구의 신장암의 위험 증가가 있다(IARC, 1997).

동물 실험에서 나타난 발암성

종류	실험결과
PCDD	
 원숭이(Monkey)	<ul style="list-style-type: none"> 9개월 동안 TCDD 0.011µg/kg/day를 공급하는 식단에 노출된 원숭이 8마리 중 5마리가 이 용량 수준에서 기관지 상피(점액 분비 세포를 가진 다른 기관 부위에서뿐만 아니라)의 출혈, 과대증, 화생(metaplasia) 등으로 사망했다(DHHS/ATSDR, 1998).
 랫드(Rat)	<ul style="list-style-type: none"> 간암 발생 촉진제로서 TCDD의 잠재력을 시험하기 위해 부분 간 절제술 후 1회 10mg/kg 용량의 디에틸니트로사민을 투여한 랫드에게 TCDD(0.14, 1.4µg/kg)를 7개월 동안 2주 간격으로 1회씩 투여했다. 고농도 TCDD에 노출된 7마리의 랫드 중 5마리에서 간세포 암이 나타났다(Pitot HC et al, 1980). 랫드에게 2년 동안 매일 조별로 각각 TCDD 0.1g/kg, 0.01g/kg, 0.001g/kg을 식단에 공급했다. 하루 0.1g/kg의 섭취는 체중 증가, 사망률 증가, 에로이드 매개 변수 약간 감소, 포피린과 델타-아미노롤린산의 요로 배설 증가, 그리고 비정상적인 간 기능 검사를 포함한 여러 가지 독성 징후를 유발했다. 간, 림프샘, 호흡 및 혈관 조직에서는 총체적 및 조직병리학적 변화가 관찰되었는데 폐, 경구구/내성 터빈 산업 또는 허의 간세포암과 편평세포암 발병률을 증가시켰다. (Kociba RJ et al, 1978). TCDD의 간암 촉진에 대한 용량-반응 관계를 확인하기 위해 랫드에게 디에틸니트로사민을 복강 내 주사한 후 30주 동안 2주에 한 번씩 TCDD 3.5, 10.7, 35.7, 125ng/kg b.w/day을 식단에 공급했다. 125ng TCDD를 공급한 랫드에서 몸무게는 감소했지만 간의 무게가 증가하고 간 병소의 세포 증식이 유의하게 증가했다 (Maronpot et al, 1993).
 마우스(Mouse)	<ul style="list-style-type: none"> TCDD를 경구 투여한 수컷과 암컷 마우스 모두에서 갑상선 여포 선종, 간세포 선종 및 암종이 발생했고, 수컷 마우스에서 폐포/세기관지 선종 및 암종, 암컷 마우스에서 조직구 림프종 및 피하 섬유육종의 발병률이 증가했다. TCDD의 복강 내 주사로 암컷 마우스에서 간세포 샘종 및 암종의 발병률이 증가했고 암수 마우스 모두에서 림프종의 발병률이 증가했다(Della Porta et al., 1987). 암컷 마우스를 26주 동안 하루 평균 0, 2.1, 7.3, 15, 33, 52, 71, 152, 326ng/kg/day의 TCDD를 피부에 노출시켰고, 0, 75, 321, 893ng/kg b.w의 TCDD를 경구 투여했다. 노출 경로와 관계없이 TCDD의 노출량이 많아질수록 피부 유두종의 발생률이 증가했고 종양 발생 시기도 빨라졌다. 피부 편평세포암종의 발생률 증가는 TCDD가 52ng/kg/day 이상 피부에 노출되거나 893ng/kg b.w/day 경구 투여한 마우스에서 관찰되었다(Wyde et al., 2004). 수컷 랫드에게 3주 동안 0µg/day, 0.75µg/day, 8µg/day의 TCDD를 복강내 주사했을 때 8µg TCDD에 노출된 랫드에게서 간 소엽의 변성과 핵포화, CYP 반응의 증가가 관찰되었다. TCDD는 간에서 CYP1A1을 활성화해 간 소엽에서 면역 조직의 화학적 반응을 증가시켰다(Czepiel et al., 2009).
 햄스터(Hamster)	<ul style="list-style-type: none"> 복강 내 또는 피하 주사로 TCDD에 노출된 햄스터는 안면의 피부 편평 세포 암종으로 발전했다(Rao et al., 1988).

종류	실험결과
PCDF	
 랫드(Rat)	<ul style="list-style-type: none"> • 랫트에게 2,3,4,7,8-PeCDF의 경구 투여는 담관암종(cholangiocarcinomas)과 간세포 선종(hepatocellular adenomas)의 발병률 증가에 대한 유의한 용량-반응 효과를 나타냈다(Walker et al., 2005; NTP, 2006b). • N-메틸-N'-니트로-N-니트로소구아니딘의 단일 투여 후에 PeCDF를 경피 흡수시킨 마우스에서 피부 유두종의 발병률이 증가했다(Hébert et al., 1990). • 디에틸니트로사민으로 경구 투여 후 PeCDF의 피하 주사는 수컷 랫트에서 간세포 암종 및 간 과형성 결절을 증가시켰다(Nishizumi & Masuda, 1986). • 디에틸니트로사민을 복강내 주사 후 PeCDF의 피하 주사는 암컷 랫트에서 국소 간 병변의 수를 증가시켰다(Waern et al., 1991).

03

기타 관련 자료

체내 대사

(흡수, 분포, 대사 및 배설)

다이옥신류의 동족체별 흡수율은 분자 수, 염소 수에 따라 차이를 보였다. 인체 대상 연구에서 경구로 노출된 다이옥신류 중 2,3,7,8-TCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD 등의 동족체는 흡수율이 90% 이상으로 보고되고 있다(Poiger & Schatter, 1986; Mc Lachlan, 1993).

체내로 흡수된 TCDD는 대부분 혈중 지방 또는 지방단백질과 결합하여 이동하며(Marnovich et al., 1983), 결합된 TCDD는 다른 조직 및 특히 주요 저장 부위인 지방 조직과 간에 분포된다(Poiger&Schlatter, 1998). 실험 동물에 다이옥신류를 투여했을 때 주로 혈액, 간, 근육, 피부 지방에 분포했으며 특히 간과 지방에 다량 축적되었다(Buchmann et al., 1994). 다이옥신류는 산모를 통해 자궁 내 태아에게, 모유를 통해 영아에게 전달된다(Couture LA et al, 1990).

일반적으로 다이옥신류는 대사되기 어렵다고 보고되었으나, 다른 연구에서 TCDD가 간의 마이크로솜(liver microsomes) 내 약물 대사 효소에 의해 천천히 대사된다고 보고되어 종에 따라 신진대사 차이가 큰 것으로 알려졌다(Poiger et al., 1982; Olson, 1986).

다이옥신류는 신진대사를 거쳐 대부분 결합된 형태로 전환되어 주로 대변으로 배설된다(Poiger&Schlatter, 1986). 배설 속도는 종에 따라 차이가 크다(Olson, 1986; Piper et al., 1973). 일반적으로 인체 내에서 다이옥신은 7-11년의 반감기를 갖는다(WHO, 2000).

생식 및 발달에 미치는 영향

다이옥신류의 생식 및 발생 독성과 관련한 다수의 연구가 보고되었으며, 대부분의 연구는 임신한 암컷 랫트, 마우스 및 원숭이 등을 실험 대상으로 하였다. 임신 동안의 다이옥신류 투여 용량에 따라 모체의 체중 감소, 새끼의 생식 조직 무게 감소 및 생식 능력 감소 등의 증상이 관찰되었다(Murray et al., 1979; Hurst et al., 2002; Manikkam et al., 2012).

면역에 미치는 영향

실험 동물에서 TCDD 등을 반복 투여한 결과, natural killer(NK) 세포 감소, 흉선 무게 감소, 흉선 및 비장 위축과 같은 형태학적 및 기능적 변화, 외래 항원에 대한 항체 생산 감소가 나타났고, 이로 인한 면역 기능의 억제로 미생물 감염병의 민감도가 증가했다(ATSDR, 1998).

AhR (Aryl hydrocarbon receptor) 활성화

다이옥신 및 할로겐화 화합물의 독성은 대부분 아릴 탄화수소 수용체(AhR)와의 결합 및 활성화와 관련이 있다. PCDD 중 2,3,7,8-TCDD가 AhR과 가장 높은 친화력을 보이며 마우스의 간에서 처음으로 발견되었다(Poland et al., 1976). AhR은 대부분의 포유동물 조직에서 발현되며, 다른 할로겐화 방향족 화합물(PCDF, PCB 등)과도 결합할 수 있다고 알려졌다.

유리된 AhR은 세포질에서 heat-shock protein, Hsp90, XAP2, p23과 함께 비활성화되었다가, AhR이 리간드에 결합하면서 XAP2가 방출되고 구조적인 변화를 통해 복합체가 핵으로 이동해 Hsp90 이합체와 활성화된 AhR/ARNT 복합체가 헤테로디머를 형성하고 다이옥신에 반응하는 유전자 조절 영역에 결합된다(Mimura & Fujii-Kuriyama, 2003). AhR이 활성화되면 다양한 대사 효소(예: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, NQO1, UGT1A2, GSTA1 and ALDH3A1)를 코딩하는 유전자들이 표적이 된다(Nebert et al., 2000; Schwarz & Appel, 2005). 그러나 TCDD는 직간접적인 경로로 더 많은 수의 유전자 발현을 변경시킬 수 있다(Martinez et al., 2002; Pastorelli et al., 2006; Schwanekamp et al., 2006).

또한 에스트로겐 수용체(Safe & Wormke, 2003) 및 레티노산 수용체 베타(Lu et al., 1994; Toyoshiba et al., 2004)를 비롯한 다른 수용체를 매개로 한 대사 경로에도 교란을 일으킬 수 있다는 연구 결과가 있었다. 이 밖에도 유전자 다형성(gene polymorphisms), 보조 활성화제의 차이 및 활성화 후 신호 전달의 차이도 TCDD의 발암성을 조절할 수 있는데(Ema et al., 1994; Tuomisto et al., 1999), 이러한 요인 등이 TCDD에 노출된 후 개인 간 발암 반응의 차이를 설명해 주고 있다(Smart & Daly, 2000).

발암 메커니즘

TCDD는 직접적인 유전 독성 물질은 아니지만, TCDD의 긴 반감기로 인해 특히 인간에게서는 지속적인 AhR의 활성화로 인해 종양을 유발할 수 있다고 알려졌다. TCDD의 체내 반감기는 7.2년(Milbrath et al., 2009)으로 알려져 있으며, 환경에서도 긴 반감기와 생물 농축 가능성이 보고된 바 있다(IARC, 1997). 지속적인 신호 전달은 세포에서 발암을 촉진하는 생화학적 및 생리학적인 반응(Lu et al., 1994; Schwarz & Appel, 2005)과 돌연변이를 유발할 수 있다고 알려졌다(Green et al., 2008).

TCDD의 주요 발암 기전은 돌연변이가 축적되거나 후성 유전학적 측면에서 여러 단계별 과정 중 세포의 증식, 이동, 사멸, 노화 및 최종 분화와 같은 세포의 특성을 변질시키는 데 있다(Marlowe & Puga, 2005; Ray & Swanson, 2009). 세포의 사멸을 억제하고 세포 증식을 증가시키는 화학 물질은 일반적으로 암 발병 위험도 증가시키는데, TCDD는 단백질 키나제 C 신호 전달(Barrett, 1995), 노화 억제(Ray & Swanson, 2009) 및 성장 신호 인자의 활성화(Kohn, 1995)와의 상호 작용을 통해 다양한 조직에서 세포 증식을 증가시키는 것으로 나타났다(Maronpot et al., 1993; Barrett, 1995; Dere et al., 2006). 또한 TCDD는 쥐의 간에서 종양 전 단계 병소를 확장하고(Maronpot et al., 1993), 설치류의 간, 피부, 폐에서 종양 형성을 촉진했다(Tritscher et al., 2000).

TCDD는 약물 대사에 관여하는 효소를 조절하며, 대사 활성화 또는 다양한 주요 호르몬들의 중간 매개체의 반응성을 높일 수 있다고 알려졌다. 예를 들어, 간세포에서 CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1의 생성은 활성산소(ROS) 생성을 유발하며, 이는 P450 촉매 주기의 디커플링과 관련이 있다(Nebert et al., 2004; Knerr et al., 2006; Green et al., 2008). TCDD와 에스트로겐의 관련성은 암컷 쥐의 간에서 산화 스트레스의 지표인 8-옥소-데옥시구아노신(8-oxo-deoxyguanosine)의 증가를 통해 밝혀졌다(Tritscher et al., 1996). TCDD는 오랫동안 산화 스트레스를 발생시켜 DNA

손상 및 돌연변이를 유발할 수 있다고 보고되었다(Stohs et al., 1990; Shertzer et al., 1998; Yoshida & Ogawa, 2000; Thornton et al., 2001).

TCDD는 동물 실험 연구 결과에서 밝혀진 발암 기전을 바탕으로 인간에서의 발암성에 대한 역학 연구 결과들을 반영해 다이옥신류 중 첫 번째로 1군 발암 물질로 지정되었다(IARC, 1997).

04

노출 기준

※ 다이옥신 노출 권고/규제 기준(국외/국내)

구분	기관	기준 수치	관련 내용
국외	세계보건기구 (WHO)	4pg TEQ/kg b.w./day	인체 노출 안전 기준
	국제식량농업 기구(FAO)/세계 보건기구 합동 식품첨가물전문가 위원회(JECFA)	70pg/kg/b.w./month	인체 노출 안전 기준
	미국 환경청 (EPA)	0.7pg TEQ/kg b.w./day	인체 노출 안전 기준
	미국 식품의약국 (FDA)	0.03ng/L	식수 중 2,3,7,8-TCDD 기준
	유럽식품안전청 (EFSA)	2pg TEQ/kg b.w./week	인체 노출 안전 기준 강화(2018.11.20.)
	캐나다 (Health Canada)	10pg TEQ/kg b.w./day	인체 노출 안전 기준
		15pg/L TCDD TEQ	수질 중 다이옥신류 기준
	일본 환경성/ 후생노동성	4pg TEQ/kg b.w./day	인체 노출 안전 기준
0.6pg TEQ/m ³		대기 중 다이옥신류 기준	
1pg TEQ/L		수질(물밀의 저질 제외) 다이옥신류 기준	
1000pg TEQ/g		토양의 다이옥신류 기준	
국내	환경부	0.6pg TEQ/Sm ³	대기 중 다이옥신류 기준(연간 평균치)
	식품의약품 안전처	2pg TEQ/kg b.w./day	2006년 다이옥신류의 잠정 인체 노출 안전 기준을 4pg TEQ/kg b.w./day으로 설정했으며, 이후 재평가를 실시하고 인체 노출 안전 기준을 2pg TEQ/kg b.w./day로 강화함 (2018.03)

* TEQ= ∑ (PCDDi × TEFi) + ∑ (PCDFi × TEFi) + ∑ (DL-PCBi × TEFi)

05

보호 방법

다이옥신류는 쓰레기 소각, 유기물의 연소, 산업 시설 등에서 발생하므로 노출 저감을 위해서는 이러한 발생원에 노출을 줄여야 한다.

다이옥신류 함유물을 섭취했을 경우 희석하기 위해서 물을 적당량 마시게 하고, 흡입했을 경우 오염 지역에서 벗어나 신선한 공기를 호흡할 수 있는 곳으로 이동한 후, 즉시 병원으로 옮겨야 한다. 피부에 노출되었을 경우 즉시 비누와 물로 씻어내야 하며, 눈에 노출되었을 경우 물 또는 생리 식염수로 20~30분간 씻어내야 한다. 이때 의사의 지시 없이 연고, 오일 또는 다른 약물을 투여해서는 안 된다(환경부, 2011).

흡입



- 신선한 공기를 흡입하며 휴식을 취한다.
- 의료진에게 진료를 받는다.

경피



- 오염된 의복을 다량의 물로 세척한다.
- 오염 의복을 제거하고, 다량의 물로 피부를 세척하거나 샤워한다.

경구



- 입안을 헹구고, 의료진에게 진료를 받는다.

안구



- 다량의 물로 수 분간 눈을 세척하고, 의료진에게 진료를 받는다 (콘택트렌즈를 착용한 경우 세척 후에 렌즈를 제거한다).

관계 법령

식품의약품안전처는 「식품의 기준 및 규격(식품의약품안전처 고시 제2022-84호)」에 따라 다이옥신류는 소고기, 돼지고기, 닭고기에서 각각 4.0, 2.0, 3.0pg TEQ/g lipid 이하로 관리되고 있다. 「화장품 안전기준 등에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2022-27호)」에서는 2,3,7,8-TCDD은 사용할 수 없는 원료로 명시되어 있다.

환경부에서는 1997년 폐기물 소각 시설의 다이옥신류 배출 허용 기준을 폐기물관리법에 최초로 설정했다. 2001년 스웨덴 스톡홀름 협약 채택 이후 의도치 않게 발생할 수 있는 다이옥신류가 환경 중으로 배출되는 것을 저감하기 위해 소각 시설의 다이옥신류 배출 허용 기준을 설정했고 (폐기물관리법), 2008년 '잔류성유기오염물질관리법(현 「잔류성오염물질관리법」 제14조 및 동법 시행 규칙 제7조 별표3)을 제정해 관리 대상을 철강 및 비철금속 제조 시설 등 산업 시설로까지 확대했다. 또한 「잔류성오염물질관리법」시행규칙 [별표 1]에서는 다이옥신류 배출 시설을 정의하고 [별표 3]에서는 다이옥신류 배출 시설의 배출 허용 기준을 설정하고 있으며, 일정 주기마다 사업자 스스로 자가 측정하도록 규정하고 있다. 또한 대규모 배출 시설 중 다이옥신류 배출량이 많은 업종을 대상(대통령령으로 정하는 규모 이상의 배출 시설)으로 3년에 1회 이상 배출원 주변 지역 영향 조사를 의무화하고 있다.

REFERENCES

- ATSDR; Phol, H. R. (1998). Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins.
- Aylward, L. L., Hays, S. M., Karch, N. J., & Paustenbach, D. J. (1996). Relative susceptibility of animals and humans to the cancer hazard posed by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin using internal measures of dose. *Environmental science & technology*, 30(12), 3534-3543.
- Barrett J.C. (1995). Mechanisms for species differences in receptor-mediated carcinogenesis. *Mutation Research*, 333, 189-202. PMID:8538627
- Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T et al. (1996). Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control*, 7, 312-321. doi:10.1007/BF00052936 PMID:8734824
- Bernard, A., Broeckaert, F., De Poorter, G., De Cock, A., Hermans, C., Saegerman, C., & Houins, G. (2002). The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environmental Research*, 88(1), 1-18.
- Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S et al. (2001). Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *American Journal of Epidemiology*, 153, 1031-1044. doi:10.1093/aje/153.11.1031
- Boers D, Portengen L, Bueno-de-Mesquita HB et al. (2010). Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 24-31. doi:10.1136/oem.2008.044222 PMID:19736176
- Buchmann, A., Stinchcombe, S., Körner, W., Hagenmaier, H., & Bock, K. W. (1994). Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachloro- and 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-heptachlorodibenzo-p-dioxin on the proliferation of preneoplastic liver cells in the rat. *Carcinogenesis*, 15(6), 1143-1150. PMID:11390319
- Bueno de Mesquita HB, Doornbos G, Van der Kuip DAM et al. (1993). Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in The Netherlands. *American Journal of Industrial Medicine*, 23, 289-300. doi:10.1002/ajim.4700230206 PMID:8427257
- Collins, J. J., Bodner, K., Aylward, L. L., Wilken, M., & Bodnar, C. M. (2009). Mortality rates among trichlorophenol workers with exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *American journal of epidemiology*, 170(4), 501-506.
- Consonni, D., Pesatori, A. C., Zocchetti, C., Sindaco, R., D'Oro, L. C., Rubagotti, M., & Bertazzi, P. A. (2008). Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *American journal of epidemiology*, 167(7), 847-858.
- Crump, K. S., Canady, R., & Kogevinas, M. (2003). Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environmental health perspectives*, 111(5), 681-687.
- Czepiel, J., Biesiada, G., Gajda, M., Szczepański, W., Szypuła, K., Dąbrowski, Z., & Mach, T. (2009). The effect of TCDD dioxin on the rat liver in biochemical and histological assessment. *Folia Biologica (Kraków)*, 58(1-2), 85-90.
- Della Porta G, Dragani TA, Sozzi G. (1987). Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. *Tumori*, 73, 99-107. PMID:3576718
- Dere E, Boverhof DR, Burgoon LD, Zacharewski TR. (2006). In vivo-in vitro toxicogenomic comparison of TCDD-elicited gene expression in Hepa1c1c7 mouse hepatoma cells and C57BL/6 hepatic tissue. *BMC Genomics*, 7, 80 PMID:16611356
- Ema M, Ohe N, Suzuki M et al. (1994). Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 27337- 27343. PMID:7961644
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA et al. (1991). Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin. *New England Journal of Medicine*, 324, 212-218. PMID:1985242
- Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P et al. (1995). 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. *American Journal of Epidemiology*, 142, 1165-1175. PMID:7485063
- Flesch-Janys D, Steindorf K, Gurn P, Becher H. (1998). Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. *Environmental Health Perspectives*, 106, Suppl 2655-662. doi:10.2307/3433816 PMID:9599713
- Green RM, Hodges NJ, Chipman JK et al. (2008). Reactive oxygen species from the uncoupling of human cyto-chrome P450 1B1 may contribute to the carcinogenicity of dioxin-like polychlorinated biphenyls. *Mutagenesis*, 23, 457-463. PMID:18583386
- Hardell L & Sandström A. (1979). Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *British Journal of Cancer*, 39, 711-717. PMID:444410
- Hébert CD, Harris MW, Elwell MR, Birnbaum LS. (1990). Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102, 362-377. doi:10.1016/0041-008X(90)90033-Q PMID:2300974
- Hooiveld M, Heederik DJJ, Kogevinas M et al. (1998). Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *American Journal of Epidemiology*, 147, 891-901. PMID:9583720
- Hurst, C. H., Abbott, B., Schmid, J. E., & Birnbaum, L. S. (2002). 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disrupts early morphogenetic events that form the lower reproductive tract in female rat fetuses. *Toxicological Sciences*, 65(1), 87-98.
- IARC. (1997). Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 69, 1-631. PMID:9379504
- Knerr S, Schaefer J, Both S et al. (2006). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced cyto-chrome P450s alter the formation of reactive oxygen species in liver cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 50, 378-384. PMID:16534750
- Kociba, R. J., Keyes, D. G., Beyer, J. E., Carreon, R. M., Wade, C. E., Dittenber, D. A., ... & Humiston, C. G. (1978). Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 46(2), 279-303.
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R et al. (1995). Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology*, 6, 396-402. PMID:7548348
- Kogevinas M, Becher H, Benn T et al. (1997). Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 145, 1061- 1075. PMID:9199536
- Kohn MC. (1995). Biochemical mechanisms and cancer risk assessment models for dioxin. *Toxicology*, 102, 133-138. PMID:7482548
- Lakind, J. S., Hays, S. M., Aylward, L. L., & Naiman, D. Q. (2009). Perspective on serum dioxin levels in the United States: an evaluation of the NHANES data.

REFERENCES

- Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 19(4), 435-441.
- Landi, M. T., Needham, L. L., Lucier, G., Mocarelli, P., Bertazzi, P. A., & Caporaso, N. (1997). Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. *The Lancet*, 349(9068), 1811.
 - Lu Y, Wang X, Safe S. (1994). Interaction of 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin and retinoic acid in MCF-7 human breast cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 127, 1-8. PMID:8048042
 - Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., & Skinner, M. K. (2012). Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations, *PLoS One*, 7(9), e46249
 - Manz A, Berger J, Dwyer JH et al. (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet*, 338, 959-964. doi:10.1016/0140-6736(91)91835-1 PMID:1681339
 - Marinovich, M., Sirtori, C. R., Galli, C. L., & Paoletti, R. (1983). The binding of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzodioxin to plasma lipoproteins may delay toxicity in experimental hyperlipidemia. *Chemico-biological interactions*, 45(3), 393-399.
 - Maronpot RR, Foley JF, Takahashi K et al. (1993). Dose response for TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rats initiated with DEN: histologic, biochemical, and cell proliferation endpoints. *Environmental Health Perspectives*, 101, 634-642. PMID:8143597
 - Marlowe JL & Puga A. (2005). Aryl hydrocarbon receptor, cell cycle regulation, toxicity, and tumorigenesis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 96, 1174-1184. PMID:16211578
 - Martinez JM, Afshari CA, Bushel PR et al. (2002). Differential toxicogenomic responses to 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin in malignant a nonmalignant human airway epithelial cells. *Toxicological Sciences*, 69, 409-423. PMID:12377990
 - McLachlan, M. S. (1993). Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in a nursing infant. *Toxicology and applied pharmacology*, 123(1), 68-72.
 - Mimura J & Fujii-Kuriyama Y. (2003). Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1619, 263-268. PMID:12573486
 - Mocarelli, P., Patterson Jr, D. G., Marocchi, A., & Needham, L. L. (1990). Pilot study (phase II) for determining polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD) and polychlorinated dibenzofuran (PCDF) levels in serum of Seveso, Italy residents collected at the time of exposure: future plans. *Chemosphere*, 20(7-9), 967-974.
 - Murray, F. J., Smith, F. A., Nitschke, K. D., Humiston, C. G., Kociba, R. J., & Schwetz, B. A. (1979). Three-generation reproduction study of rats given 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 50(2), 241-252.
 - Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ et al. (2000). Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, 59, 65-85. PMID:10605936
 - Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. (2004). Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 23847-23850. PMID:15028720
 - Nishizumi M & Masuda Y. (1986). Enhancing effect of 2,3,4,7,8-pentachloro dibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran on diethylnitrosamine hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Letters*, 33, 333-339. doi:10.1016/0304-3835(86)90073-X PMID:3802062
 - Noren, K., Weistrand, C., & Karpe, F. (1999). Distribution of PCB congeners, DDE, hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 37(3), 408-414.
 - Olson, J. R. (1986). Metabolism and disposition of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in guinea pigs. *Toxicology and applied pharmacology*, 85(2), 263-273.
 - Ott MG, Messerer P, Zober A. (1993). Assessment of past occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin using blood lipid analyses. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65, 1-8. doi:10.1007/BF00586050 PMID:8354568
 - Ott, M. G., & Zober, A. (1996). Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2, 3, 7, 8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occupational and environmental medicine*, 53(9), 606-612.
 - Pastorelli R, Carpi D, Campagna R et al. (2006). Differential expression profiling of the hepatic proteome in a rat model of dioxin resistance: correlation with genomic and transcriptomic analyses. *Molecular & Cellular Proteomics*, 5(5), 882-894.
 - Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M et al. (2009). Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environmental Health*, 8, 39 doi:10.1186/1476-069X-8-39 PMID:19754930
 - Piper, W. N., Rose, J. Q., & Gehring, P. J. (1973). Excretion and tissue distribution of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 5, 241-244.
 - Poiger, H., Buser, H. R., Weber, H., Zweifel, U., & Schlatter, C. (1982). Structure elucidation of mammalian TCDD-metabolites. *Experientia*, 38(4), 484-486.
 - Poiger, H., & Schlatter, C. H. (1986). Pharmacokinetics of 2, 3, 7, 8-TCDD in man. *Chemosphere*, 15(9-12), 1489-1494.
 - Rao MS, Subbarao V, Prasad JD, Scarpelli DG. (1988). Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis*, 9, 1677-1679. doi:10.1093/carcin/9.9.1677 PMID:3409472
 - Ray S & Swanson HI. (2009). Activation of the aryl hydro-carbon receptor by TCDD inhibits senescence: a tumor promoting event? *Biochemical Pharmacology*, 77, 681-688. PMID:19100242
 - Safe S & Wormke M. (2003). Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chemical Research in Toxicology*, 16, 807-816. PMID:12870882
 - Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA et al. (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet*, 338, 1027-1032. doi:10.1016/0140-6736(91)91898-5 PMID:1681353
 - Schlummer, M., Moser, G. A., & McLachlan, M. S. (1998). Digestive tract absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in humans: mass balances and mechanistic considerations. *Toxicology and applied pharmacology*, 152(1), 128-137.
 - Schwaneckamp JA, Sartor MA, Karyala S et al. (2006). Genome-wide analyses show that nuclear and cytoplasmic RNA levels are differentially affected by dioxin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1759, 388-402. PMID:16962184
 - Schwarz M & Appel KE. (2005). Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, 19-34. PMID:16054739
 - Steenland K, Piacitelli L, Deddens J et al. (1999). Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 779-786. doi:10.1093/jnci/91.9.779

PMID:10328108

- Steenland K, Deddens J, Piacitelli L. (2001) Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. *American Journal of Epidemiology*, 154, 451-458. doi:10.1093/aje/154.5.451 PMID:11532787
- Smart J & Daly AK. (2000). Variation in induced CYP1A1 levels: relationship to CYP1A1, Ah receptor and GSTM1 polymorphisms. *Pharmacogenetics*, 10, 11-24. PMID:10739168
- Thornton AS, Oda Y, Stuart GR et al. (2001). Mutagenicity of TCDD in Big Blue transgenic rats. *Mutation Research*, 478, 45-50. PMID:11406168
- Toyoshiba H, Yamanaka T, Sone H et al. (2004). Gene interaction network suggests dioxin induces a significant linkage between aryl hydrocarbon receptor and retinoic acid receptor beta. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1217-1224. PMID:15345368
- Tritscher AM, Seacat AM, Yager JD et al. (1996) Increased oxidative DNA damage in livers of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treated intact but not ovariectomized rats. *Cancer Letters*, 98, 219-225. PMID:8556712
- Tritscher AM, Mahler J, Portier CJ et al. (2000). Induction of lung lesions in female rats following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicologic Pathology*, 28, 761-769. PMID:11127289
- Tuomisto JT, Viluksela M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. (1999). The AH receptor and a novel gene determine acute toxic responses to TCDD: segregation of the resistant alleles to different rat lines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 155, 71-81. PMID:10036220
- USEPA (2004). Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds. National Academy of Sciences Review Draft. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development. <http://www.epa.gov/ncea/pdfs/dioxin/nas-review>
- Waern F, Flodström S, Busk L et al. (1991). Relative liver tumour promoting activity and toxicity of some poly-chlorinated dibenzo-p-dioxin- and dibenzofuran-congeners in female Sprague-Dawley rats. *Pharmacology & Toxicology*, 69, 450-458. doi:10.1111/j.1600-0773.1991.tb01328.x PMID:1766921
- Walker NJ, Crockett PW, Nyska A et al. (2005). Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of "dioxin-like compounds". *Environmental Health Perspectives*, 113, 43-48. PMID:15626646
- Warner, M., Mocarelli, P., Samuels, S., Needham, L., Brambilla, P., & Eskenazi, B. (2011). Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental health perspectives*, 119(12), 1700-1705.
- World Health Organization. (2000). WHO Fact Sheets: dioxins and their effects on human health.
- Wyde, M. E., Braen, A. P., Hejtmancik, M., Johnson, J. D., Toft, J. D., Blake, J. C., ... & Walker, N. J. (2004). Oral and dermal exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces cutaneous papillomas and squamous cell carcinomas in female hemizygous Tg. *AC transgenic mice. Toxicological Sciences*, 82(1), 34-45.
- Yoshida R & Ogawa Y. (2000). Oxidative stress induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: an application of oxidative stress markers to cancer risk assessment of dioxins. *Industrial Health*, 38, 5-14. PMID:10680305
- 식품의약품안전처. (2021). 다이옥신류 통합 위해성 평가.
- 환경부. (2011). 암살, 달걀, 소각장 그리고 고엽제.

발암 요인 보고서 (다이옥신)

발간에 참여하신 분들

국립암센터 연구진

김병미 국립암센터 암예방사업부

김효선 국립암센터 암예방사업부

김세영 국립암센터 암예방사업부

김태월 국립암센터 암예방사업부

최은정 국립암센터 암예방사업부

영역별 참여 전문가

박보미 중앙대학교

박보현 국립암센터

박은영 고려대학교

예신희 산업안전보건연구원

이철우 국립환경과학원

다이옥신

DIOXINS

—
발암 요인 보고서

