

총설

페메트린의 인체 유해성 결과에 영향을 미치는 변수 분석

김준영¹ · 조수남^{2†}

¹서울대학교 생명과학부

²서울대학교 기초교육원

Analysis of Factors Causing Differences in the Human Hazards of Permethrin

Jun-Young Kim¹ and Su Nam Cho^{2†}

¹Department of Biological Sciences, Seoul National University, Gwanak-gu, Gwanak-ro 1, Seoul, 08826, Korea

²Faculty of Liberal Education, Seoul National University, Gwanak-gu, Gwanak-ro 1, Seoul, 08826, Korea

Received August 29, 2020 / Revised September 29, 2020 / Accepted October 4, 2020

Pyrethroid insecticides are known to be relatively safe for mammals and are widely used indoors. However, the safety of pyrethroids in humans remains controversial, and there are insufficient systematic comparative analyses of studies showing conflicting results. In this study, six studies on the effect of permethrin, a representative pyrethroid, on the human body were compared, and the factors responsible for the differing results were examined. Each study was analyzed based on five criteria: experimental method, test subject, type of chemical substance used in the experiment, concentration of the chemical substance, and exposure time of the chemical substance. The cytotoxicity and genotoxicity of permethrin showed significant differences depending on the experimental method, test subject, type of chemical, and the cell donors used. Thus, this study could contribute to the systematic analysis of existing studies on the human hazards of pyrethroids, to generate a more balanced consensus on their safety in humans.

Key words: Pyrethroid, Permethrin, Cytotoxicity, Genotoxicity, Donor

1. 서 론

피레스로이드 계열 화학물질(pyrethroids, 이하 피레스로이드)은 국화의 일종인 제충국(除蟲菊)꽃의 씨방에서 발견된 피레트린(pyrethrin) 성분의 살충 능력 및 사용 편의성 등을 개선한 살충제 성분을 말한다. 이는 절지동물에 높은 살충 능력과 특이성을 보이지만 포유류를 비롯한 온혈동물에는 아주 낮은 독성을 보여 실내 사용 목적으로 대거 제작·판매되어왔다.¹⁾ 특히, 1970년대에 디엘드린(diieldrin), 엔드린(endrin), DDT 등의 유기염소 계열 살충제가 높은 잔류성으로 인해 금지되면서, 유기인산계, 카바메이트계 등의 살충제를 비롯해 피레스로이드 살충제 생산량이 증가했다.²⁾ 실제로, 2007년

에는 피레스로이드 살충제가 전 세계 살충제 판매량의 17%를 차지하며, 그중 70%에 해당하는 양이 비농업적 목적(실내용, 거주지용 등)에 판매된 것으로 추산된 바 있다.³⁾ 우리나라의 경우에도 식품의약품안전처에서 페메트린 사용을 금지하지 않고 있어 실내용 살충제나 음치료제 등의 주요 성분으로 사용되고 있다.

피레스로이드가 이렇게 광범위하게 사용될 수 있었던 것은 세계보건기구(World Health Organization, WHO)와 국제 암 연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC) 등의 기관들에서 발표한 피레스로이드의 인체에 대한 안전성에 기인한다.^{4,5)} 피레스로이드 살충제는 기존의 유기염소계 살충제 등과 비교했을 때 훨씬 안전한 것으로 잘 알려져 있는데, 1996년의 한

[†]To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-2-880-9344, Fax: +82-2-880-5673, E-mail: choanne@snu.ac.kr

연구에서는 5% 페르메트린(permethrin, 피레스로이드) 크립이 1% 린데인(lindane, 유기염소 계열) 로션보다 적어도 40배는 더 안전하다고 결론 내린 바 있다.⁶⁾ 더욱이 피레스로이드는 일반적으로 포유류에서 빠르게 대사되어 노출된 지 며칠 후에 소변과 대변을 통해 대부분 제거된다고 알려져 있으며, 경구 노출 후에도 48시간 정도만 지나면 소변을 통해 거의 배출된다는 것이 임상적으로 확인된 바 있다.³⁾

그러나 피레스로이드가 인체에 낮은 잔류성을 보여 비교적 안전하다고 알려져 있음에도 불구하고, 만성적인 노출에 따른 잠재적 위험에 대해서는 다른 견해들이 제시되고 있다. 다른 살충제와 비교했을 때 상대적으로 빨리 배출될 뿐, 만성적인 노출에 따른 유해성에 대해서는 확인할 수 없다는 것이다.³⁾ 실제, 2000년대 초부터 일부 연구를 통해 피레스로이드가 인간에게도 신경독성을 비롯한 잠재적인 독성들(유전독성(genotoxicity) 및 세포독성(cytotoxicity))을 나타낼 수 있음이 밝혀졌다.^{7,8)} 특히, 마우스와 랫드에 페르메트린을 처리한 결과 폐와 간에서 종양 발생 빈도가 증가할 수 있음을 보인 두 연구^{9,10)}는 미국 환경보호국(U.S. Environmental Protection Agency, USEPA)이 국제 암 연구소와는 대조적으로 페르메트린을 잠재적 발암 물질로 분류하게 된 결정적인 근거가 되었다.¹¹⁾ 한국의 경우에도 유해화학물질 관리법(환경부)에서 피레스로이드 계열의 대표적인 물질인 페르메트린을 유독물질로 분류하고 있으며, 농약관리법(농림수산식품부)에서는 농약 취급 제한 물질로 규제하고 있다.^{12,13)}

하지만 피레스로이드가 인체에 상대적으로 안전하다는 점이 강조되면서 피레스로이드 살충제 사용은 계속되고 있어, 살충제 남용과 만성적인 노출에 따른 우려 역시 커지고 있다.^{14,15)} 실제로, 북아메리카, 아시아, 유럽, 호주, 아프리카 등지에서 농지나 도시 토양에서 모두 피레스로이드가 검출되었으며, 토양과 하천에서 발견된 피레스로이드는 어류와 저서성 무척추동물 등 일부 종들에 상당한 독성을 나타내는 것으로 확인되고 있다.¹⁶⁾ 또한, 중국 광저우에서 대기 질에 대해 진행된 연구에 따르면, 대기에서도 미량의 유기인산계 및 피레스로이드 살충제 성분이 검출되었으며, 미국, 일본, 말레이시아 등에서도 대기에서 미량의 살충제가 관찰되는 것으로 밝혀졌다.¹⁴⁾

물론 이러한 연구에서 검출된 피레스로이드의 농도는 매우 낮았지만 대기의 특성상 인체에 지속적으로 장기간 노출될 수 있어 주목할 필요가 있다. 피레스로이드

성분은 뇌에 산화적 스트레스(reactive oxygen species, ROS)를 유발하는 등의 기전으로 만성적인 신경독성을 일으킬 수 있으며 콜린성 장애(cholinergic dysfunction)를 유발하는 것으로 밝혀진 만큼, 대기를 통해 피레스로이드에 지속해서 노출될 경우 잠재적으로 위협할 수 있다.^{3,15)} 특히, 대기를 통한 노출은 피레스로이드를 직접적으로 사용하지 않은 개인에게도 영향을 미칠 수 있으므로, 추후 문제가 발생했을 때 병인학적 원인을 찾기 힘들 우려 역시 존재한다.

결국, 피레스로이드의 안전성과 유해성에 대해서는 여전히 상반된 견해가 존재해 아직도 최종 합의가 이루어지지 않은 상태다. 동일한 인간 세포와 살충제 성분을 사용해 인체 유해성을 평가한 경우에도 서로 다른 결과를 도출한 연구들이 존재하며, 해당 연구들에 대한 체계적인 비교분석은 제대로 이루어지지 않은 것이다. 피레스로이드의 인체 유해성에 관한 연구들은 어떤 세포 모델을 사용했는지, 어떤 살충제를 사용해 어느 정도의 농도 범위에서 얼마나 노출시켰는지, 어떤 독성 효과에 주목했는지에 따라 다양한 결론을 제시한다. 피레스로이드의 인체 유해성을 명확하게 판단하기 위해서는 새로운 연구에 앞서 기존의 연구를 비교 분석할 필요가 있다.

기존에 진행된 피레스로이드에 대한 실험들은 크게 세 가지, 즉 ‘피레스로이드의 환경 잔류성 및 접촉량 추정과 측정’, ‘모델 생물에서의 유해성 평가’, ‘특정 인간 세포에서의 유해성 평가’로 나눌 수 있다.^{3,14-20)} 이때 본 연구에서는 ‘특정 인간 세포에서의 유해성 평가’를 다룬 연구들에 주목했다. 해당 연구가 비교적 수치 기반 결과들을 제시하고, 고려할 수 있는 변수의 수를 상대적으로 잘 통제하고 있기 때문이다. 또한 서로 다른 결과가 도출되는 이유를 분석하기 위해 ‘특정 인간 세포에서의 유해성 평가’를 다룬 연구 중에서도 같은 세포 모델 및 동일한 살충제를 사용하였음에도 불구하고 상반된 결과가 도출된 사례에 집중했다. 살충제의 경우에는 실내에서 주로 사용돼 인체 접촉 가능성이 높은 페르메트린에 주목했으며, 상반된 결과가 나타나는 유전독성과 세포독성, 세포정지성(cytostasis) 효과 등에 집중하였다. 본 연구를 통해 살충제에 대한 유해성 평가 연구가 나아가야 할 방향에 대해 생각해보고자 한다.

2. 재료 및 방법

본 연구를 위해 페르메트린의 인체 유해성을 다룬 연

구를 조사하였고, 그중에서도 수치로 결과가 제시되며 그 결과에 미치는 변수가 비교적 적은 '특정 인간 세포에서의 유해성 평가'에 대한 연구들에 집중하였다. 페메트린의 부작용으로는 유전독성, 세포독성, 세포 증식 억제성 효과(cytotoxic & cytostatic effect, 이하에서 둘을 따로 언급하지 않는 경우에는 간단히 세포 독성으로 표기)로 탐색 범위가 좁혀졌다. 이 과정을 통해 총 여섯 편의 논문을 선정하였다.^{8,19,21-24)} 이후 각 논문을 비교 분석하기 위해 실험 방법, 실험대상, 실험에 사용한 화학물질의 종류, 화학물질의 농도, 화학물질 노출 시간의 다섯 가지 기준을 정해 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

본 연구는 페메트린의 인체 유해성 문제를 분석하기 위해 크게 유전독성과 세포독성, 세포 증식 억제성 효과로 나누어 살펴보았다. 이때 유전독성의 경우에는 각 연구에서 혜성 분석(comet assay), 세포분열억제 소핵평가법(CBMN cyt assay)을 통한 소핵 빈도 측정, 자매 염색분체 교환(sister chromatid exchange)의 빈도 측정이 주로 사용되었다. 세포독성의 경우에는 세포분열억제 소핵평가법 등으로 측정된 핵분열 지수(nuclear division index, NDI) 또는 세포 생존 테스트(cell viability test)가 사용되었다.

각 실험이 사용한 연구 대상은 전혈과 말초혈 림프구 등으로 서로 달랐으며 실험한 화학물질 역시 약간의 차이를 보였다. 페메트린의 농도 및 노출 시간 역시 서로 달랐고, 세포 독성과 유전 독성을 확인한 결과 역시 상이했다. Table 1에서는 이러한 차이점을 앞에서 언급한 다섯 가지 기준에 따라 정리하였다.

3.1. 실험 방법에 따른 차이

먼저, 각 연구가 세포 독성이나 유전독성을 확인하기 위해 사용한 실험 방법은 다양했다. 가령, 1995년 스페인에서는 인간의 말초혈 림프구를 대상으로 0.13, 0.26 mM, 전혈(whole-blood)을 대상으로 0.026, 0.064, 0.13, 0.26, 0.51 mM 농도의 페메트린을 48시간 처리하였다.²²⁾ 그런 다음 세포분열억제 소핵평가법을 이용하여 소핵 빈도, 핵분열 지수, 세포질분열 억제증식지수(cytokinesis-block proliferation index, CBPI)를 측정해 유전독성과 세포독성을 확인하였다. 멕시코에서 2015년 인간의 말초혈 림프구를 대상으로 진행한 연구¹⁹⁾에서는 유전독성에 대한 실험에서 0.003+0.03, 0.01+0.23, 0.03+0.46 mM+µM의 페메트린과 알레트린(allethrin)의 혼합물을, 세포독성에 대한 실험에서는 이에 더하여 0.04+0.69, 0.13+2.28 mM+µM의 혼합물을 24시간 및

Table 1. Studies assessing the genotoxicity or cytotoxicity of permethrin.

No.	Results	Assay	Target	Chemical ^{****}	Concentration ^{**} , ^{***}	Exposure time
8)	Genotoxicity	Comet assay	HNMB	Permethrin (DMSO)	0, <u>0.5</u> , <u>0.75</u> , <u>1</u> (mM)	1h
19)	Genotoxicity Cytotoxicity	CBMN cyt assay Cell viability test	PBL	A mixture of permethrin and allethrin (Saline solution-6 µg/mL CytB)	0.003+0.03, 0.01+0.23, <u>0.03+0.46</u> , 0.04+0.69, 0.13+2.28 (mM+µM)	24, 36h
21)	Genotoxicity	Comet assay	PBL	Permethrin (DMSO)	0.03, 0.13, 0.26, <u>0.51</u> (mM)	0.5h
22)	No genotoxicity Cytotoxicity	CBMN cyt Assay	PBL WB	Permethrin (DMSO-3, 6 µg/mL CytB)	0.03, 0.06, 0.13, <u>0.26</u> , <u>0.51</u> (mM)	48h
23)	Genotoxicity	SCE CBMN cyt assay	PBL	Permethrin (DMSO-3 µg/MI CytB)	<u>0.03</u> , <u>0.06</u> , <u>0.13</u> , <u>0.19</u> , <u>0.26</u> (mM)	48h
24)	No genotoxicity Cytotoxicity	CBMN cyt Assay	PBL	Permethrin (Acetone-6 µg/mL CytB)	3.06, 7.67, 15.33, 30.67 (mM)	24h

HNMB : Human Nasal Mucosa Biopsies, PBL : Human Peripheral Blood Lymphocyte, PBMC : Human Peripheral Blood Mononuclear Cell, WB : Human whole-blood, DMSO: Dimethyl Sulfoxide, CytB: Cytochalasin B

*For studies on various chemicals including permethrin, permethrin was only considered when there was a single study on permethrin.

** Concentrations at which genotoxicity was observed through comet analysis or increased micronucleus frequency are indicated in italics.

*** Concentration was converted to mM and rounded off to the third decimal place, except when the rounding result was 0.

**** The solvent of the chemical substance was also indicated, and when the CBMN cyt assay was performed, the concentration of CytB was also indicated

36시간 처리하였다. 이어 세포생존 테스트로 세포독성을 측정하였고, 세포분열억제 소핵평가법으로 소핵 빈도를 관찰해 유전독성을 확인하였다. 그리고 세포분열억제 소핵평가법에서 핵분열 지수를 이용하여 세포증식 억제성 효과를 측정하였다.²⁵⁾ 마지막으로, 2000년에 유고슬라비아에서 진행된 연구²⁴⁾는 말초혈 림프구에 대하여 3.06, 7.67, 15.33, 30.67 mM의 퍼메트린을 약 24시간 처리하였고, 세포분열억제 소핵평가법으로 소핵 빈도와 세포질분열 억제증식지수를 측정하였다.

실험 방법의 차이는 서로 다른 결과로 연결되었다. 2015년 연구¹⁹⁾는 세포 생존율(cell viability)이 80% 미만인 경우에 세포독성이 있다고 판단했고, 핵분열 지수를 측정한 후 그 값을 세포 증식 억제성효과의 지표로 활용하였다. 또한, 아포토시스(apoptosis) 및 괴사의 빈도를 함께 측정하여 세포독성과 세포 증식 억제성을 종합적으로 평가하고자 노력하였다. 이를 통해 가장 높은 두 농도(0.04+0.69, 0.13+2.28 mM+ μ M)에서 세포독성 효과를 관찰하였으며, 이보다 낮은 농도인 0.01+0.23, 0.03+0.46 mM+ μ M에서도 세포증식 억제성 효과를 관찰하였다. 1995년 연구²²⁾와 2000년 연구²⁴⁾에서는 세포질분열 억제증식지수가 통계적으로 유의미하게 감소한 경우에 세포독성이 있다고 결론지었다. 그 결과 1995년 연구²²⁾는 모든 구간(0.03-0.51 mM)에서 농도 의존적인 세포독성이 있다고 결론지었으며, 2000년 연구²⁴⁾는 가장 높은 농도(7.67, 15.33, 30.67 mM)에서만 세포독성을 확인하였다.

주목할 점은 세포독성과 세포증식 억제성 효과를 비교한 기존 연구를 참고했을 때, 2015년의 연구¹⁹⁾와 같은 접근법이 더 정확해 보인다는 점이다. 기존 연구에 따르면 세포독성은 세포를 직접 죽이는 효과를 가리키고 세포증식 억제성 효과는 직접적인 세포독성을 띠지 않지만 그 성장을 억제하는 것을 지칭한다.²⁶⁻²⁸⁾ 그러므로 세포 생존율로 세포독성을 측정하고 핵분열 지수로 세포증식 억제성효과를 측정한 2015년 연구¹⁹⁾가 퍼메트린의 세포 전체에 대한 유해성에 관해 가장 정확한 연구를 수행했다고 볼 수 있다. 특히, 2015년 연구¹⁹⁾의 경우, 0.01+0.23, 0.03+0.46 mM+ μ M의 혼합물에서 세포 생존율은 유의미하게 감소하지 않았으나 핵분열 지수는 유의미하게 감소하였다. 이전 연구^{22,24)}처럼 세포질분열 억제증식지수만 관찰하여 세포독성을 측정했다면 세포독성을 과대추정하게 되었을 것이다. 하지만 2015년 연구¹⁹⁾의 경우, 핵분열 지수가 감소한 0.03+0.46 (mM+ μ M)에서 세포 생존율은 감소하지 않았지

만 아포토시스의 빈도는 증가했으므로, 0.03+0.46 mM+ μ M에 가까운 지점에서부터 세포독성이 나타날 것이라는 추측을 가능케 했다. 이처럼 체계적인 분석은 후속 연구를 위한 범위 산정에 적절한 정보를 제공할 수 있다.

또한, 세포독성과 세포증식 억제성을 측정할 때 각각의 효과가 미치는 결과는 서로 완전히 배타적이지 않기 때문에, 세포 생존율과 아포토시스 및 괴사의 빈도, 핵분열 지수를 함께 측정함으로써 체계적인 분석을 진행할 필요가 있다. 이와 같은 분석이 뒷받침되어 퍼메트린이 가지는 유해성이 세포독성에 의한 것인지 세포증식 억제성 효과에 의한 것인지 명확히 파악할 때, 유해성의 기전을 밝히기 위한 토대로서 의의를 가질 수 있을 것이다.

3.2. 실험 대상에 따른 차이

독일에서 2002년에 인간의 비강(중비갑개(middle turbinate)와 하비갑개(inferior turbinate)) 내 점막 조직 검사를 진행한 연구⁸⁾에서는 0, 0.5, 0.75, 1 mM 농도의 퍼메트린을 1시간 동안 처리한 후 핵성 분석을 통해 유전독성 효과를 측정하였다. 그리고 인간의 말초혈 림프구를 대상으로 0.13, 0.26 mM, 전혈(whole-blood)을 대상으로 0.026, 0.064, 0.13, 0.26, 0.51 mM 농도의 퍼메트린을 48시간 처리한 1995년 연구²²⁾는 세포분열억제 소핵평가법을 이용하여 소핵 빈도를 측정해 유전독성을 평가하였다.

연구 결과, 2002년 연구⁸⁾에서는 0.5~1 mM 농도 구간에서 농도 의존적인 유전독성이 측정되었고, 조직 기증자 간 차이는 없었으나 중비갑개 점막이 하비갑개 점막보다 더 큰 유전독성 영향을 받는 것으로 확인되었다. 또한, 1995년 연구²²⁾의 경우 퍼메트린을 0.26 mM 처리한 결과, 특정 기증자의 전혈에서는 유전독성이 관찰되었지만, 말초혈 림프구에서는 유전독성이 관찰되지 않는 사례가 보고되었다. 더 많은 연구가 이루어져야 하겠지만 비강점막 조직을 연구⁸⁾한 경우, 중비갑개와 하비갑개 점막 사이에서도 서로 다른 결과가 나왔다는 점이나 말초혈 림프구와 전혈을 이용한 실험²²⁾의 결과가 서로 달랐다는 점 등을 고려할 때, 특정 조직을 이용해 실험하면서 연구 대상의 차이를 무시한 채 결론을 내리거나 일반적인 인체 조직으로 확대하여 해석하는 데는 신중할 필요가 있어 보인다.

3.3. 화학물질의 종류와 농도가 미치는 영향

Table 1에서 정리했듯, 유전독성의 경우, 1992년에

이루어진 연구²³⁾는 말초혈 림프구를 대상으로 24시간 동안 0.03, 0.06, 0.13, 0.19, 0.26 mM의 피페트린을 처리하여 다섯 농도 모두에서 소핵 빈도의 증가를 확인하였다. 1995년 연구²²⁾에서는 세 기증자 중 오직 한 기증자의 전혈에서만 0.26 mM에서 소핵 빈도 증가가 관찰되었고, 두 기증자의 전혈에서는 0.51 mM에서 세 포가 모두 사멸해 독성이 확인되었다. 말초혈 림프구는 두 기증자 모두 0.13-0.26 mM에서 소핵 빈도 증가가 관찰되지 않았기에 유전독성을 갖지 않는다고 결론 내렸다. 또한, 2000년 연구²⁴⁾에서는 3.07-30.67 mM에서 소핵 빈도에 대한 변화가 관찰되지 않아 유전독성이 없다고 보았다. 말초혈 림프구를 대상으로 헤섬 분석을 통해 유전독성을 확인한 2005년 연구²¹⁾에서는 0.03, 0.13, 0.26, 0.51 mM의 피페트린을 처리하여 0.51 mM에서만 유전독성을 확인하였다. 2015년 연구¹⁹⁾는 가장 높은 농도(0.03+0.46 mM+μM)에서 소핵 빈도가 유의미하게 증가하여 유전독성이 있다고 결론 내렸다.

앞에서 살펴본 유전독성 연구의 결과를 정리하면 Fig. 1과 같다. 이는 각 연구의 실험 조건에 따른 예상 결과가 일관되지 않음을 보여준다. 가령, 연구마다 개별 실험에 반응하기 시작한 피페트린의 농도는 달랐다. 세포분열억제 소핵평가법을 사용한 경우, 낮은 농도에서 소핵 빈도 증가가 관찰된 경우도 있었지만,^{19,23)} 높은 농도에 노출되었어도 소핵의 변화가 관찰되지 않은 경우도 있었다.^{22,24)}

그중에서도 서로 비슷한 농도를 처리한 2015년 연구¹⁹⁾와 1995년 연구²²⁾가 상반된 결론을 드러냈다는 점과 2000년 연구²⁴⁾에서 사용한 피페트린 농도가 다른 연구들과 비교했을 때 아주 높은 범위였음을 고려하면, 연구 결과는 매우 흥미롭다. 2015년 연구¹⁹⁾가 피페트린과 알레트린의 합성물을 가지고 실험했다는 점을 감안할 때 살충제의 상승작용이라는 변수를 고려할 필요가

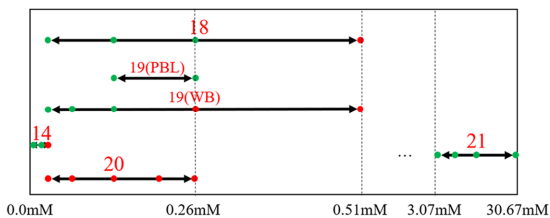


Fig. 1. Results of genotoxicity studies on human peripheral blood lymphocytes(PBL) and whole blood(WB). Red dots indicate increased micronuclei frequency, and green dots indicate no significant difference compared with the negative control.

Table 2. Micronuclei frequency ranges in the negative control and the experimental groups in three studies²²⁻²⁴⁾ in which cells from different donors were observed(**p*<0.05)

No.	Donor No.	Negative control	Experimental group
22)	WB_Donor1	0.8%	0.4-1.4% 1.9%*
	WB_Donor2	0.5%	0.5-1.2%
	WB_Donor3	0.2%	0.2-0.6%
	PBL_Donor1	0.6%	0.4-0.5%
	PBL_Donor4	0.4%	0.7-0.8%
23)	PBL_Donor1	1.4%	2.4-3.0%*
	PBL_Donor2	1.5%	1.9-2.4% 3.8-4.3%*
	PBL_Donor3	1.36%	1.20-1.60% 3.47-5.15%*
24)	PBL_Donor1	1.75%	1.93-2.24%

있어 보인다. 하지만 이외에도 농도와 무관하게 상반된 결과가 나타났다는 점에서 다른 변인들에도 주목할 필요가 있다.

물론, 일부 연구²²⁻²⁴⁾는 세부적인 실험 방법에서 여러 가지 차이가 있었는데, 우선 눈에 띄는 것은 피페트린의 용매와 세포질분열억제제 사이토칼라신(cytochalasin) B의 농도다. 1992년 연구²³⁾는 피페트린의 용매로 디메틸설폭시화물(dimethyl sulfoxide)을 사용하고 3 μg/mL의 사이토칼라신 B를 사용하였다면, 2000년 연구²⁴⁾에서는 아세톤을 용매로 6 μg/mL의 사이토칼라신 B를 사용하였으며, 1995년 연구²²⁾는 디메틸설폭시화물을 용매로 3 μg/mL와 6 μg/mL의 사이토칼라신 B를 모두 처리하여 사이토칼라신 B의 농도가 결과에 미치는 영향을 평가하였다. 이때, 기존 연구²⁹⁻³⁰⁾에 따르면 사이토칼라신 B를 3 μg/mL 처리한 경우에 측정되는 소핵 빈도가 6 μg/mL를 처리했을 때보다 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 하지만, 1995년 연구²²⁾에서는 3 μg/mL와 6 μg/mL의 사이토칼라신 B를 모두 처리한 결과 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 또한, 실험 결과에서 관찰된 소핵 빈도의 양상(Table 2)을 보면, 6 μg/mL를 처리한 연구²⁴⁾와 3 μg/mL를 처리한 연구²³⁾에서 음성 대조군의 소핵 빈도는 크게 다르지 않았다. 따라서 피페트린 용매의 종류나 세포질분열 억제제의 농도는 결과의 차이에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 보인다.

3.4. 화학물질 노출 시간이 결과에 미치는 영향

Fig. 1은 피페트린의 노출 시간에 대해 고려를 하지 않았지만, 유사한 농도 범위를 대상으로 한 두 연구²¹⁻²²⁾

를 비교해보면 노출 시간은 퍼메트린의 농도에 비해 유전독성에 미치는 영향이 훨씬 낮음을 알 수 있다. 퍼메트린을 0.5시간만 처리한 연구²¹⁾의 경우, 0.51 mM에서 만 유전독성을 확인하였는데, 48시간을 처리한 연구²²⁾에서는 말초혈 림프구의 경우 0.13-0.26 mM에서 0.5시간을 처리한 연구²¹⁾와 마찬가지로 유전독성이 확인되지 않았다. 해당 연구의 결과는 짧은 시간 동안 처리한 후 확인한 것이어서 장기간 처리할 경우에도 과연 유전독성이 확인되지 않을 것인지에 대해서는 확신하기 힘들다. 그러나 주어진 실험 조건만을 고려할 때 화학물질 노출 시간이 결과에 미치는 영향은 농도가 미치는 영향에 비해서 충분히 작은 것으로 판단할 수 있을 것이다.

3.5. 기증자 차이에 따른 오류의 가능성

앞에서 살펴본 퍼메트린 독성 실험의 경우 변수들이 제각각 달라 쉽게 비교하기 어렵다. 그런데 그중에서도 실험 방법과 실험대상, 실험 화학물질이 일치하는 연구들²²⁻²⁴⁾을 비교하는 것은 매우 흥미로운 결과를 보여준다. 세 실험 모두 말초혈 림프구를 대상으로 세포분열 억제 소핵평가법을 사용하였고, 퍼메트린에 24 또는 48 시간 노출되도록 한 뒤 결과를 관찰하였다.

Table 1에서 드러나듯, 세 연구가 비슷하게 설계되었음에도 유전독성에 대한 결과는 서로 다르게 나타났다. 2000년 연구²⁴⁾에서는 1992년 연구²³⁾보다 최대 1,200배 더 높은 퍼메트린을 처리했음에도 통계적으로 유의미한 소핵 빈도 증가가 관찰되지 않았다. 특히, Table 2에서 드러나듯, 1995년 연구²²⁾는 전혈의 기증자에 따라서 소핵 빈도의 양상이 서로 다르게 나타났다. 한 기증자의 경우, 전혈에서는 0.256 mM에서 소핵 빈도의 증가가 관찰되었으나, 말초혈 림프구에서는 소핵 빈도에 변화가 없었다. 또한, 1992년 연구에서도 0.03-0.06 mM

에서 세 기증자 중 한 기증자에서만 소핵 빈도 증가가 관찰되었다.

이는 살충제의 개인 민감성 차이와 조직 민감성 차이를 단적으로 보여주는 사례로 보이는데, 1992년 연구에서도 잘 드러난다. 1992년 말초혈 림프구를 대상으로 24시간 동안 진행한 연구²³⁾는 두 기증자에 따라 서로 다른 결과를 보여준다. 둘 모두에서 자매염색분체 교환을 관찰하기는 했으나, 0.01-0.13 mM 구간에 대해 실험을 진행한 첫 번째 기증자는 0.13 mM 농도에서만 자매염색분체 교환이 관찰되었고, 0.06-0.26 mM 구간에 대해 실험을 진행한 두 번째 기증자의 경우에는 0.26 mM 조건에서만 자매염색분체 교환이 관찰되었다. 특히, 주목할 점은 두 번째 기증자의 두 샘플 중 한 샘플에서만 0.26 mM 조건에서 자매염색분체 교환이 관찰되었다는 점이다. 즉, 1992년 연구²³⁾에서는 ‘기증자에 따른 차이’와 ‘같은 기증자에서 얻은 샘플 사이의 차이’가 모두 나타났다.

이처럼 변수와 결과 간의 일관되지 않은 양상을 감안할 때 기증자 변수를 고려할 필요가 있다. 퍼메트린에 대한 노출량은 개인의 나이와 생활패턴 등에 따라서도 다르게 나타날 수 있다.¹⁵⁾ 그런 점에서 퍼메트린의 유해성을 조사하는 연구에서는 기증자나 모델을 선정하는 방법이나 기준 역시 유의미한 영향을 미칠 수 있다. 각각의 퍼메트린 연구가 기증자와 샘플을 어떻게 얻었는지에 대해 Table 3에서 정리하였다. Table 3에서 드러나듯, 일부 연구^{8,19,21,24)}는 기증자에 대해 추가로 설명하였고, 그중에서도 몇몇 연구^{8,19,21)}는 연령 이외의 추가 정보를 제시하였다. 하지만 그 외의 경우에는 ‘건강한 사람’ 정도의 최소한의 정보만 제시하거나²³⁾, 아예 정보를 제공하지 않았다²²⁾. 물론, 일반적인 인체 세포 연구의 경우에는 윤리적인 문제 등을 고려하여 불필요한 정보를 제시하지 않는 것이 사실이다. 하지만,

Table 3. Donor information from six studies assessing the genotoxicity or cytotoxicity of permethrin

No.	Target.	Description for donors	The number of donors
8)	HNMB	21 patients(16 male, 5 female) who underwent nasal surgery. Median age : 35.4 years.	21
19)	PBL	Healthy male donors between 21 and 26 years of age with no history of occupational exposure to pesticides, alcohol use, consumption of antioxidant supplements(vitamins), genetic disease, smoking, or drug use.	5
21)	PBL	30-year-old non-smoking female donor not exposed to radiation or drugs.	1
22)	PBL, WB	WB from 3 people, PBL from 2 people.	4
23)	PBL	Healthy volunteer donors.	3
24)	PBL	Healthy men under 35 years of age.	1

HNMB : Human Nasal Mucosa Biopsies, PBL : Human Peripheral Blood Lymphocytes, WB : Human whole blood

기증자 의존적인 효과가 관찰된 연구²²⁻²³⁾를 고려할 때, 정확한 원인 분석을 진행하기 위해서는 윤리적인 문제가 없는 선에서 최대한의 정보를 제시할 필요가 있다. 그렇지 않을 경우 ‘개인적 민감성 차이’에 따른 차이를 정확하게 확인하기 어렵기 때문이다.

4. 결 론

본 연구에서는 1992~2015년에 진행된 피메트린의 인체 유해성 연구 여섯 편을 분석해 실험 방법과 실험 대상 조직에 따라, 그리고 같은 조직이라도 기증자에 따라 서로 다른 결과가 나타날 수 있음을 확인하였다. 우선, 어떤 방법으로 피메트린 독성을 시험했는지에 따라 결과에 차이가 있었다. 가령, 2015년 연구의 경우 세포질분열 억제증식지수만을 관찰했다면 현상을 왜곡해 세포독성이 없다고 볼 수도 있었으나 세포 생존율을 함께 측정한 결과 세포독성을 확인할 수 있었다. 실험 대상 역시 어떤 세포를 이용하느냐에 따라 결과가 상이하게 나타났는데, 예를 들어 2002년의 연구에서는 비강 내 점막 조직의 종류에 따라 유전독성의 영향이 다르게 나타났고, 1995년 연구의 경우 기증자의 전혈에서는 유전독성이 관찰되었으나 말초혈 림프구에서는 독성이 나타나지 않았다. 또한 연구마다 피메트린을 처리한 농도 구간이 서로 달랐는데, 서로 비슷한 농도를 처리한 2015년과 1995년의 연구 결과가 상반되기도 했고, 2000년 연구에서는 피메트린 농도가 매우 높았음에도 불구하고 독성이 나타나지 않는 등 차이를 보였다. 화학물질의 노출 시간은 단기적으로는 독성 효과에 영향을 미치지 않았으나 기증자와 기증 세포에 따라서는 서로 다른 결과를 나타냈다. 가령, 2000년 연구의 경우 1992년 연구보다 최대 1,200배 더 높은 농도의 피메트린을 사용했음에도 불구하고 다른 기증자의 세포를 이용해 실험했을 때 유전독성이 관찰되지 않았다. 또한 1992년 연구에서는 세 기증자 중 한 기증자의 전혈에서만 유전독성이 나타났다.

이처럼 독성의 정도에 영향을 줄 수 있는 요소는 다양하다. 그리고 Fig. 2의 모식도로 정리한 것처럼, 실험 방법과 실험 대상, 실험 화학물질의 종류, 살충제의 노출량 및 노출 시간, 기증자의 민감성 외에도 독성의 정도에 영향을 줄 수 있는 요소는 여전히 남아 있다. 가령, 피메트린은 실험실이 아닌 생명체의 체내에서 살충제 클로르피리포스(chlorpyrifos)의 활성 대사 산물인 CPO(chlorpyrifos oxon)나 카바릴(carbaryl), 알레트린,

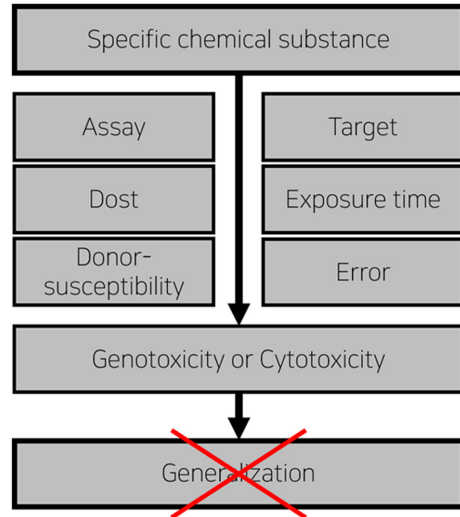


Fig. 2. Diagram that highlights the factors that can affect outcomes in study on specific pesticides and the importance of controlling those variables. The scope of application of the research conclusions should be limited to specific situations rather than general situations.

메틸 파라티온(methyl parathion) 등의 다른 살충제들과 복합적인 작용을 하므로 피메트린만의 정확한 독성을 측정하는 것은 매우 어려운 일이다.^{19,31-32)} 따라서 특정 살충제의 유해성을 명확하게 판단하기 위해서는 실험을 설계하고 결과를 분석하는 과정에서 많은 변수를 면밀히 고려해 해당 변수가 만들어내는 차이가 무엇인지를 정확히 제시할 필요가 있다.

또한, 피메트린이 실제 인체 내에서 한 조직에만 노출되는 것이 아니기 때문에 특정 세포 모델을 사용해 실험하는 경우 결과의 해석에 주의할 필요가 있다. 아직 피메트린의 영향이 농도와 시간에 대한 함수로 정의된 것이 아니기에, 연구가 진행된 몇몇 농도 및 시간에 대한 정보로 피메트린에 의한 일반적인 영향을 보고하는 데는 조심할 필요가 있는 것이다.

피메트린의 농도 및 노출 시간과 유해성 사이의 관계 역시 계속해서 연구해야 할 필요가 있다. 현재 피메트린과 관련해서 가장 우려하고 있는 문제는 만성적인 노출에 따른 잠재적 위험이므로 이에 대한 연구가 진행되어야 한다. 그러나 실제 본 연구에서 살펴본 여섯 건의 연구는 최소 30분, 최대 48시간 노출에 대해서만 연구를 진행하였다. 그런 점에서 만성 노출의 상황을 고려해 실제 체내에서 각 조직이 피메트린에 노출되는 시간을 추산하는 연구를 설계할 필요가 있다.

마지막으로 가장 다루기 까다로운 ‘기증자 민감성 차이 문제’는 나타나는 결과의 차이가 기증자효과에 따른 계통 오차에 기인하는지, 우연 오차에 기인하는지 확인하기가 쉽지 않다. 따라서 같은 기증자에 대한 충분한 반복 실험으로 우연 오차를 줄이고, 다양한 기증자를 대상으로 실험하여 계통 오차의 평균을 0에 가깝게 만들 필요가 있다. 또한 기증자에 대한 역학조사를 체계적으로 진행해 기증자 그룹을 최대한 변인 통제하고 특정 변수와 살충제의 민감성 간의 상관관계를 도출하는 등의 노력이 필요하다.

현재 대부분의 실험 연구는 동일한 화학 물질의 독성을 연구하는 경우에도 각기 서로 다른 재료와 연구 방법을 이용해 실험하고 있어 각각의 결과를 공통의 기준으로 비교 분석하기가 쉽지 않다. 더욱이 실험 결과에 미치는 요인이 다양해 실험 결과를 해석하는 데도 매우 주의할 필요가 있다. 본 연구가 페메트린을 비롯한 다양한 살충제의 인체 유해성에 대해 더욱 균형 잡힌 평가가 이루어지는 데 기여할 수 있기를 바란다.

참고문헌

1. J. E. Casida, D. W. Gammon, A. H. Glickman, and L. J. Lawrence, “Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides”, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **1983**, 23, 413-438.
2. 송재석, 최홍순, 유호영, 권대호, “생물학적 모니터링을 이용한 분무기 형태에 따른 피레스로이드 농약 노출량 평가”, *농약과학회지*, **2014**, 18(1), 41-47.
3. M. P. Navarrete-Meneses and P. Pérez-Vera, “Pyrethroid pesticide exposure and hematological cancer: epidemiological, biological and molecular evidence”, *Reviews on Environmental Health*, **2019**, 34(2), 197-210.
4. World Health Organization, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69008/WHO_CDS_WHOPES_G-CDPP_2005.10.pdf?sequence=1, January, 2005.
5. International Agency for Research on Cancer, <https://publications.iarc.fr/71>, October 1990.
6. T. L. Meinking, “Safety of permethrin vs lindane for the treatment of scabies”, *Archives of Dermatology*, **1996**, 132(8), 959-962.
7. T. J. Shafer, A. M. Douglas, and M. C. Kevin, “Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs”, *Environmental Health Perspectives*, **2005**, 113(2), 123-136.
8. M. P. Tisch, P. Schmezer, M. Faulde, A. Groh, and H. Maier, “Genotoxicity studies on permethrin, DEET and diazinon in primary human nasal mucosal cells” *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, **2002**, 259(3), 150-153.
9. K. Hakoi, R. Cabral, T. Hoshiya, R. Hasegawa, T. Shirai, and N. Ito, “Analysis of carcinogenic activity of some pesticides in a medium-term liver bioassay in the rat”, *Teratogenesis, carcinogenesis and mutagenesis*, **1992**, 12(6), 269-276.
10. J. Ishmael and M. H. Litchfield, “Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of permethrin in rats and mice”, *Toxicological Sciences*, **1988**, 11(1), 308-322.
11. J. A. Rusiecki, R. Patel, S. Koutros, L. Beane-Freeman, O. Landgren, M. R. Bonner, J. Coble, J. Lubin, A. Blair, J. A. Hoppin, and M. C. R. Alavanja, “Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study.” *Environmental Health Perspectives*, **2009**, 117(4), 581-586.
12. Ministry of Environment, https://me.go.kr/home/web/policy_data/read.do?pagerOffset=1250&maxPageItems=10&maxIndexPages=10&searchKey=&searchValue=&menuId=10276&orgCd=&condition.deleteYn=N&seq=5333, April 2014.
13. KorMedi, <http://kormedi.com/1198388/식약청-가정용살충제-위험성에-눈-감았나>, August 2010.
14. H. Li, H. Ma, M. J. Lydy, and J. You, “Occurrence, seasonal variation and inhalation exposure of atmospheric organophosphate and pyrethroid pesticides in an urban community in South China”, *Chemosphere*, **2014**, 95, 363-369.
15. H. Li, M. J. Lydy, and J. You, “Pyrethroids in indoor air during application of various mosquito repellents: Occurrence, dissipation and potential exposure risk”, *Chemosphere*, **2016**, 144, 2427-2435.
16. H. Li, F. Cheng, Y. Wei, M. J. Lydy, and J. You, “Global occurrence of pyrethroid insecticides in sediment and the associated toxicological effects on benthic invertebrates: an overview”, *Journal of Hazardous Materials*, **2017**, 324, 258-271.
17. G. Madhubabu and S. Yenugu, “Allethrin induces oxidative stress, apoptosis and calcium release in rat testicular carcinoma cells (LC540)”, *Toxicology in Vitro*, **2014**, 28(8), 1386-1395.
18. A. Anadon, M. R. Martinez-Larranaga, M. J. Diaz, and P. Bringas, “Toxicokinetics of permethrin in the rat”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1991**, 110(1), 1-8.
19. L. A. Ramos-Chave, M. Sordo, E. Calderon-Aranda, E. Castañeda-Saucedo, P. Ostrosky-Wegman, and M. E. Moreno-Godinez. “A permethrin/allethrin mixture induces genotoxicity and cytotoxicity in human peripheral blood lymphocytes”, *Journal of Toxicology and Environmental*

- Health*, **2015**, 78(1), 7-14.
20. M. B. Abou-Donia, "Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **1996**, 48(1), 35-56.
 21. Ü. Ündeğer and N. Başaran, "Effects of pesticides on human peripheral lymphocytes in vitro: induction of DNA damage", *Archives of Toxicology*, **2005**, 79(3), 169-176.
 22. J. Surrallés, N. Xamena, A. Creus, J. Catalan, H. Norppa, and R. Marcos, "Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures", *Mutation Research/Genetic Toxicology*, **1995**, 341(3), 169-184.
 23. C. Barrueco, A. Herrera, C. Caballo, and E. de la Peña, "Cytogenetic effects of permethrin in cultured human lymphocytes", *Mutagenesis*, **1992**, 7(6), 433-437.
 24. N. Delic and D. Dijana, "Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of permethrin using in vitro micronucleus test", *Acta Veterinaria Beograd*, **2000**, 50(4), 263-269.
 25. M. Fenech, "Cytokinesis-block micronucleus cytome assay", *Nature Protocols*, **2007**, 2(5), 1084-1104.
 26. J. V. Anttila, M. Shubin, J. Cairns, F. Borse, Q. Guo, T. Mononen, I. Vázquez-García, O. Pulkkinen, and V. Mustonen, "Contrasting the impact of cytotoxic and cytostatic drug therapies on tumour progression", *PLoS Computational Biology*, **2019**, 15(11), 1-18.
 27. S. Kummar, M. Gutierrez, J. H. Doroshow, and A. J. Murgo, "Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents", *British Journal of Clinical Pharmacology*, **2006**, 62(1), 15-26.
 28. H. Mervin, Q. Cao, I. P. Barrett, M. A. Firth, D. Murray, L. McWilliams, M. Haddrick, M. Wigglesworth, O. Engkvist, and A. Bender, "Understanding cytotoxicity and cytostaticity in a high-throughput screening collection", *ACS Chemical Biology*, **2016**, 11(11), 3007-3023.
 29. L. G. Littlefield, A. M. Sayer, and E. L. Frome, "Comparisons of dose-response parameters for radiation-induced acentric fragments and micronuclei observed in cytokinesis-arrested lymphocytes", *Mutagenesis*, **1989**, 4(4), 265-270.
 30. J. Surrallés, E. Carbonell, R. Marcos, F. Degross, A. Antoccia, and C. Tanzarella, "A collaborative study on the improvement of the micronucleus test in cultured human lymphocytes", *Mutagenesis*, **1992**, 7(6), 407-410.
 31. G. Kaur, A. K. Jain, and S. Singh, "CYP/PON genetic variations as determinant of organophosphate pesticides toxicity", *Journal of Genetics*, **2017**, 96(1), 187-201.
 32. F. S. Koziol and J. F. Witkowski, "Synergism studies with binary mixtures of permethrin plus methyl parathion, chlorpyrifos, and malathion on European corn borer larvae", *Journal of Economic Entomology*, **1982**, 75(1), 28-30.