



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

공 학 박 사 학 위 논 문

# 한강수계 잔류의약품에 대한 생태 위해성 평가

**Ecological risk assessment of pharmaceutical residues  
in the Han River**

2008.12

서울시립대학교대학원

환경공학과

김 주 형

# 한강수계 잔류의약품에 대한 생태 위해성 평가

## Ecological risk assessment of pharmaceutical residues in the Han River

지도교수 안 승 구

이 논문을 박사학위논문으로 제출함

2008. 12

서울시립대학교대학원

환경공학과

김 주 형

김주형의 공학박사 학위논문을 인준함.

심사위원장

---

심사위원

---

심사위원

---

심사위원

---

심사위원

---

2008년 12월

서울시립대학교 대학원

# 한강수계 잔류의약품에 대한 생태 위해성 평가

김주형

서울시립대학교대학원환경공학과

지도교수 안승구

## 요 약

최근 우리나라는 항생제의 오·남용으로 인한 내성균에 대한 문제가 인식되면서, 국가차원에서의 관리 방안이 세워졌다. 우리나라에서 생산되고 유통되는 인체의약품의 수는 15,000가지 이상이며, 이 중 항생제는 약 120여 성분, 2,000여 종의 제품으로 제조, 판매되고 있다. 우리나라 전체 의약품 시장의 약 15%정도인 항생제는 전 세계 항생제 시장 비중(7%)을 크게 상회하는 것으로 국내 소비의 특성을 반영하고 있다.

외국에 비해 많은 양의 항생제를 사용하고 있다는 점에서 환경 중 노출가능성이 다른 나라에 비해 높고, 또한 노출되어진 세균저항의 증가에 더하여 저항하기 위한 유전적 코드가 R-plasmid에 저장된다면, 내성은 다른 세균으로 옮겨지기도 할 것이다. 이러한 점들 때문에 의료계를 포함한 사회전반에 항생제 남용에 따른 부작용으로 인한 내성균 출현에 대한 우려가 높아지고 있다. 또한 인간에게 투여하는 항생제들은 동물들에게 투여하는 것과 동일하진 않지만 구조가 비슷하여 동물들에게 사용되는 항생제들과 유사한 형태로 인간에게 투여하는 항생제에 저항하는 원인이 될 가능성을 배제할 수 없게 된다.

항생제 저항성 병원성세균에 대한 관심이 증가됨에 따라 환경 중 오염된 항생물질이 궁극적으로 식수를 통해 사람에게 노출될 가능성에 대한 우려가 존재한다. 그리고 물 환경 중 오염된 항생물질에 장기간 노출될 경우 발생할지 모르는 건강영향도 우려된다. 특히 어린이, 임산부, 노약자 등 민감군이 불필요한 약리활성물질에 장기간 노출되는 경우, 의약품질 단독으로 또는 다른 환경오염물질 그리고 약리활성물질과 함께 노출되어 초래하게 될 건강영향에 대해서는 아직 알려진 바가 적기 때문에 환경 중 항생물질에 대한 오염실태 조사와 생태독성평가 연구는 항생제 환경오염의 인체위해성 관리를 위한 기반을 조성하는 측면에서 커다란 의미가 있다.

한강상류, 본류부 그리고 하수처리장의 의약품질 오염현황 및 생태독성을 파악하기 위하여 선정된 의약품 18종은 주로 항생제이며, 그 외에도 일반 의약품인 해열제, 위장약 등을 포함하고 있다.

시료는 2004년부터 2007년 까지 연간 3~4회 봄, 여름, 가을에 시료를 채취하였으며 시료 채취지점은 북한강 5개소, 남한강 6개소, 팔당상수원 3지점, 한강취수원 2개소, 한강 하류부 4개소, 한강의 지천 3개소였다. 서울시 하수처리장의 환경 중 의약품질 처리효율을 측정하기 위하여 서울시 소재 4개 하수처리장의 유입수와 방류수를 포함하였다.

한강에서 검출된 의약품질이 수서생태계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 국제적으로 공인된 방법으로 미생물, 물벼룩, 송사리 등을 이용한 독성시험을 수행하였으며, 내분비 교란성을 평가하였다.

한강 상류(잠실수중보 이전)에서는 trimethoprim과 roxithromycin이 높은 빈도로 검출되었다. 특히 높은 농도로 검출된 의약품질은 tetracycline, oxytetracycline, chlortetracycline 등으로 테트라사이클린계 항생제이었다.

한강하류에서는 acetaminophen, roxithromycin, carbamazepine, cimetidine, sulfamethoxazole, trimethoprim 등이 자주 검출되었다. 높은 농도로 검출된 의약품질은 cimetidine과 sulfamethoxazole 등이었다.

경안천에서 50% 이상 검출된 의약품질은 acetaminophen, roxithromycin, carba-

mazepine, sulfamethoxazole이다. 높은 농도로 검출된 의약품질은 carbadox로 최고 1,577ng/ℓ 을 나타내었으며, diltiazem 과, acetaminophen도 비교적 높은 농도를 나타내었다.

남한강과 북한강에서 50% 이상 검출된 의약품질은 없었다. 남한강에서 가장 자주 검출된 의약품질은 roxithromycin이었다. 북한강에서는 enrofloxacin 과 roxithromycin이 비교적 자주 검출되었다. 남한강과 북한강에서 검출된 의약품질의 농도는 대부분 20ng/ℓ 이하였다.

하수처리장 유입수에서는 조사대상 의약품질 18종 중 16종이 검출되었으며 모든 시료에서 검출된 물질은 acetaminophen, cimetidine, roxithromycin등이 검출되었다. 이외에 자주 검출된 의약품질은 trimethoprim, carbamazepine등이었다.

하수처리장 방류수에서 자주 검출된 의약품질은 sulfamethoxazole, roxithromycin, cimetidine등이었다. 이들 환경 중 의약품질은 대부분이 하수처리장에서 유효하게 제거되었으나, 일부 물질은 하수처리장에서 잘 제거되지 않는 것으로 나타났다. 제거율이 50% 이하인 의약품은 carbamazepine, cimetidine, sulfamethoxazole, enrofloxacin, roxithromycin, diltiazem 이었다.

의약품질의 검출농도 분포를 고려하여 평균 검출농도의 95% 신뢰구간 상한치(UCL)와 예측무영향농도(PNEC)의 비를 유해도지수(HQ)로 산출하였다. 그 결과 유해도지수 1을 초과하여 생태위해성이 우려되는 물질은 한강 하류의 경우 oxytetracycline, chlortetracycline이었다. 그러나 한강하류에서 oxytetracycline의 경우 검출된 시료는 2건에 불과했고, chlortetracycline은 3건에 불과하여, 매우 높은 농도로 검출된 몇 가지 시료의 영향을 강하게 받았던 것으로, 해당 수계의 전반적 상황을 반영한다고 보기는 어렵다. 한편 경안천에서 유해도지수 1이상으로 평가된 물질은 chlortetracycline이었다. 경안천에서 chlortetracycline은 40개 시료 중 8개에서 검출되었다.

송사리를 이용하여 의약품질의 내분비교란 특성을 살펴본 결과 설파제와 tetracycline, acetaminophen 등에서 내분비교란이 확인되었으나, 한강 및 한강상류의 물 환경에서 검출된 농도는 tetracycline의 경우 최대 2μg/ℓ 로 내분비계교란영향이

나타나는 농도의 100분의 1수준이었다. 독성시험을 기반으로 한 위해도 평가지수 (HQ)의 95% UCL값을 기준으로 1보다 큰 잠실수중보 이전의 oxytetracycline(HQ 4.4), chlortetracycline(3.3)과 경안천의 chlortetracycline(1.1)은 관심을 두고 관리하여야 할 의약품으로 판단된다.





# 목 차

요 약 .....	i
목 차 .....	v
List of Tables .....	x
List of Figures .....	xiii
제1장 서 론 .....	1
1. 연구배경 및 목적 .....	1
2. 연구내용 및 범위 .....	2
제2장 이론적 배경 .....	9
1. 개 요 .....	9
1.1 의약품질의 일반적 특성 .....	9
1.2 유입경로 및 거동 .....	9
1.3 환경거동 .....	13
1.4 환경의 영향과 잔류성 .....	14
1.4.1 영향 .....	14
1.4.2 잔류성 .....	15
1.5 위해성 평가 .....	15
1.6 거동 평가 시 고려사항 .....	17
1.6.1 화학특성(고상) .....	18
1.6.2 대사 .....	19
1.6.3 분자구조 .....	21
1.6.4 이온화 .....	22
1.6.5 해리상수 .....	22

1.6.6 옥탄올/물 분배계수 .....	23
1.6.7 슬러지 흡/탈착 ( $K_{biomass}$ , $K_p$ ) .....	25
2. 기존 연구 동향 .....	28
3. 분석방법의 검증(QA, QC) .....	33
3.1 평가방법 .....	33
3.2 검출한계 평가 .....	34
3.3 정확도 및 정밀도 평가 .....	35
3.3.1 정확도 .....	35
3.3.2 정밀도 .....	36
3.4 평가결과 .....	36
3.4.1 검출한계 .....	36
3.4.2 정확도 .....	37
3.4.3 정밀도 .....	37
4. 측정결과의 신뢰성 평가 .....	40
4.1 측정결과의 신뢰성 평가 .....	40
4.2 분석법 검증 .....	40
제3장 연구 방법 .....	43
1. 연구의 개요 .....	43
2. 분석방법 .....	44
2.1 시약 구매 및 표준액 제조 .....	44
2.2 분석기기 .....	45
2.3 시료 전처리 .....	45
2.4 기기조건 설정 .....	48
2.4.1 Sulfonamides, Quinolones, Miscellaneous .....	48
2.4.2 Tetracyclines .....	48
2.5. 정량 확인용 Cone voltage 선정 .....	50

2.6 Precursor 와 Products ion ratio를 이용한 정성확인 .....	52
3. 연구내용 .....	56
3.1 한강 하류지역의 의약품 분석방법 설정 .....	56
3.1.1 연구대상 의약품 선정 .....	56
3.1.2 채취지점 선정 및 시료채취 .....	57
3.2 한강 상류지역의 항생제 및 합성항균제 분석방법 설정 .....	57
3.2.1 연구대상 의약품 선정 .....	57
3.2.2 지역특성(오염물질 배출원 현황) .....	63
3.2.3 조사 대상지역 선정 및 시료채취 .....	64
3.3 생태독성시험 및 독성평가방법 .....	65
3.3.1 시험생물 관리 및 독성시험 .....	65
3.3.2 미생물 독성시험 .....	65
3.3.3 물벼룩 독성시험 .....	66
3.3.4 물고기 독성시험 .....	66
3.3.5 통계학적 분석 .....	67
3.3.6 vitellogenine 발현시험 .....	67
3.3.7 내분비계 교란평가 .....	67
제4장 결과 및 고찰 .....	69
1. 한강 하류지역의 의약품 잔류특성 .....	69
1.1 잔류의약품 분석 결과 .....	69
1.1.1 분석결과 .....	69
1.1.2 잔류 의약품별 검출 빈도 .....	70
1.1.3 하천수질 내 농도 비교 .....	72
1.1.4 하수처리장 방류수의 농도 비교 .....	75
1.2 한강 하류지역의 잔류의약품 고찰 .....	77
2. 상류지역의 수의약품 잔류특성 .....	78

2.1 분석결과 .....	78
2.1.1 조사대상 지역의 의약품질 검출빈도 및 농도 .....	78
2.1.2 조사시기별 의약품질 농도 .....	79
2.1.3 한강수계 지역별 의약품질 농도 .....	81
2.1.4 하수처리장의 의약품질 농도 .....	85
2.1.4 Log Kow 값과 하수처리장 처리효율과의 관계 .....	85
2.2 기존 문헌과의 비교 및 고찰 .....	87
3. 생태독성 평가 .....	88
3.1 한강 하류부 생태독성평가 .....	88
3.1.1 한강중 검출 의약품의 생태독성결과 .....	88
1) 검출 의약품의 급성 생태독성 .....	88
2) 미생물독성 .....	88
3) 물벼룩독성 .....	90
4) 물고기독성 .....	90
5) 예상무영향농도 추정 .....	90
6) 생태위해성 추정 .....	91
7) 물고기 내분비계 교란영향 .....	93
3.2 한강 상류부 생태독성평가 .....	100
3.2.1 급성독성평가 결과 .....	100
3.2.2 내분비계 교란평가 결과 .....	102
3.2.3 기존문헌과의 비교 .....	107
3.2.4 위해성 정량화 .....	109
4. 한강수계의 의약품질 오염현황 및 생태위해성 평가 .....	113
4.1 한강수계의 잔류의약품질 오염현황 .....	114
4.2 잔류의약품질에 의한 생태위해성 평가 .....	119
4.3 한강수계 잔류의약품질 오염 및 생태위해성 평가 .....	123

제5장 결론 .....	124
GLOSSARY .....	127
참 고 문 헌 .....	131
Abstract .....	143
감사의 글 .....	148

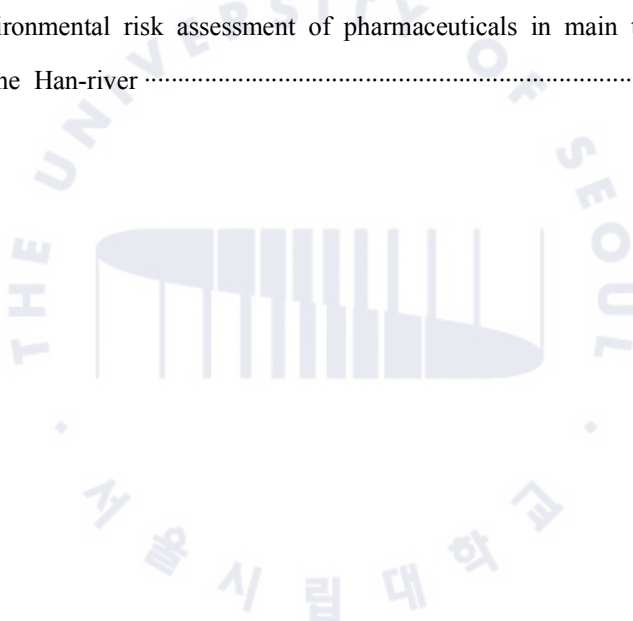


## LIST OF TABLES

Table 1.1 Major veterinary pharmaceutical compounds by production amounts in Korea(2004) .....	5
Table 1.2 Pharmaceutical compound selected for targeted monitoring .....	6
Table 2.1 Pharmacology and eco-pharmacology .....	10
Table 2.2 Solubility of rifampicin crystal forms in water at 30°C(Henwood et al. 2001) .....	20
Table 2.3 Regression equations for logK <sub>p</sub> and logD <sub>ow</sub> calculation for different functionalities .....	28
Table 2.4 Summary on ecotoxicity of animal antibiotics .....	32
Table 2.5 Method detection limit of antibiotics and their metabolites in the ground water .....	38
Table 2.6 Recovery of trimethoprim in the ground water .....	39
Table 2.7 The precision assessment of trimethoprim in the ground water .....	39
Table 3.1 The LC/MS operation conditions for the analysis of sulfonamides .....	49
Table 3.2 The LC/MS operation conditions for the analysis of tetracyclines .....	49
Table 3.3 Precursor ion and product ion, cone voltage for the analysis of pharmaceuticals .....	51
Table 3.4 Pharmaceutical compound selected for targeted monitoring .....	58
Table 3.5 Candidate materials .....	60
Table 3.6 Pharmaceutical compound selected for targeted monitoring .....	62
Table 4.1 Removal efficiencies of conventional water pollutants and treatment capacities of each sewage treatment plant in Seoul .....	70
Table 4.2 Conc. analysis of pharmaceuticals in the Han-river and sewage treatment plant .....	71

Table 4.3	The comparison of pharmaceuticals conc. detected in the Han-river and streams .....	74
Table 4.4	The comparison of pharmaceuticals conc. detected in the effluents of sewage treatment plant .....	76
Table 4.5	Conc. of the pharmaceuticals in the Han- river Korea by sampling season .....	83
Table 4.6	Conc. of the pharmaceuticals in local stream of the Han-river Korea by sampling season .....	84
Table 4.7	Conc. of the pharmaceuticals in influent and effluent of the four sewage treatment plants in the Han-river Korea by sampling season .....	86
Table 4.8	L/EC50 and IC50 on test pharmaceuticals .....	89
Table 4.9	Derivation of predicted no effect concentrations (PNECs) of the target substances .....	91
Table 4.10	The comparison of measured environmental conc. of pharmaceuticals with predicted no effect conc. ....	92
Table 4.11	Acute, fatal and toxic effects of animal medicines in this study .....	101
Table 4.12	Vitellogenine contents at female and male exposed to chlortetracycline for 3~5 days .....	104
Table 4.13	Vitellogenine contents at female and male exposed to sulfathiazole for 3~5 days .....	105
Table 4.14	Vitellogenine contents at female and male exposed to enrofloxacin for 3~ 5days .....	106
Table 4.15	Vitellogenine contents at female and male exposed to trimethoprim for 3~5 days .....	107
Table 4.16	Toxic effects of animal medicines by species reported in literatures .....	108
Table 4.17	Day - tolerable amount and PNEC of main antibiotics and animal medicines in this study .....	110

Table 4.18 PNEC of animal medicines based on effects of ecosystem .....	111
Table 4.19 Hazard quotients derived for major veterinary antibiotics detected in upper Han-river .....	112
Table 4.20 Analysis and occurrence of pharmaceuticals in the Han-river .....	116
Table 4.21 Occurrence of pharmaceuticals in main trbutaries of the Han-river .....	117
Table 4.22 Occurrence of pharmaceuticals in water reclamation plant influents and effluents .....	118
Table 4.23 Aquatic toxicities of pharmaceuticals .....	120
Table 4.24 Environmental risk assessment of pharmaceuticals in the Han-river .....	121
Table 4.25 Environmental risk assessment of pharmaceuticals in main tributaries of the Han-river .....	122





## LIST OF FIGURES

Fig. 1.1	Molecular structure of tetracyclines and sulfonamides .....	7
Fig. 1.2	Molecular structure of pharmaceuticals in this study .....	8
Fig. 2.1	Routes to the environment of human and veterinary medicine .....	12
Fig. 3.1	Thesis of samp. and cons. method protocol development of pharmaceuticals in water .....	44
Fig. 3.2	Oasis® HLB Sorbent Hydrophilic-Lipophilic Balanced Copolymer (reversed- phase retention) .....	46
Fig. 3.3	Experimental procedure for the analysis of pharmaceutical compounds .....	47
Fig. 3.4	Mass spectra of enrofloxacin on each standard conc. ....	53
Fig. 3.5	Ion chromatograms at m/z 316+342+360 [M+H] <sup>+</sup> on conc. (enrofloxacin) .....	54
Fig. 3.6	Ion chromatograms of acetaminophen in influent and effluent at Jung Yang STP .....	54
Fig. 3.7	Mass spectra of acetaminophen in influent and effluent at Jung Yang STP .....	55
Fig. 3.8	Calibration curve of sulfamethoxazol .....	55
Fig. 3.9	Schematic diagram of the prioritization for the selection of the antibiotics study .....	56
Fig. 3.10	Map showing sampling site .....	59
Fig. 3.11	Schematic diagram of the prioritization for the selection of the antibiotics study .....	61
Fig. 3.12	Status of livestock breeding in the Han-river basin .....	63
Fig. 3.13	Map showing sampling site for this study .....	64
Fig. 4.1	Det. frequency of pharmaceuticals in the Han-river and sewage treatment plant .....	72

Fig. 4.2 Det. frequency of pharmaceuticals in the Han-river basin by sampling season .....	80
Fig. 4.3 Detection patterns of enrofloxacin of the Han-river in ordinary season .....	81
Fig. 4.4 Comparison between measured environmental conc. of select pharmaceuticals in the Han-river and their predicted no effect concentrations .....	93
Fig. 4.5 Result of Western blot for female & male medaka exposed to 17 $\beta$ -estradiol for 3 ~ 5 days .....	94
Fig. 4.6 Vitellogenine induction effect by 17 $\beta$ -estradiol of <i>Oryzias latipes</i> .....	95
Fig. 4.7 Result of Western blot for female & male medaka exposed to caffeine for 3 ~ 5 days .....	95
Fig. 4.8 Result of Western blot for female & male medaka exposed to ketoconazole for 3 ~ 5 days .....	96
Fig. 4.9 Result of Western blot for female & male medaka exposed to acetaminophen for 3 ~ 5 days .....	96
Fig. 4.10 Result of Western blot for female & male medaka exposed to diltiazem for 3 ~ 5 days .....	97
Fig. 4.11 Vitellogenine induction effect by caffeine in Japanese medaka .....	97
Fig. 4.12 Vitellogenine induction effect by acetaminophen in Japanese medaka .....	98
Fig. 4.13 Vitellogenine induction effect by diltiazem in Japanese medaka .....	99
Fig. 4.14 Standard curve of vitellogenine .....	102
Fig. 4.15 Result of Western blot for male fish which were exposed to 17 $\beta$ -estradiol for 3 ~ 5 days .....	103
Fig. 4.16 Result of Western blot for male fish exposed to chlortetracycline for 3 ~ 5 days .....	104
Fig. 4.17 Result of Western blot for male fish exposed to sulfathiazole for 3 ~ 5 days .....	105
Fig. 4.18 Result of Western blot for male fish exposed to enrofloxacin .....	

for 3 ~ 5 days ..... 106

Fig. 4.19 Result of Western blot for male fish exposed to trimethoprim for 3 ~ 5 days ... 107



# 제1장 서론

## 1. 연구배경 및 목적

하천의 수질은 자연환경과 생활환경 및 사회·경제적 환경에 따라 연속적으로 변화되고 있으며 수자원의 오염에 따른 피해는 우리들의 생활에 직·간접적인 형태로 나타난다. 최근 들어 물 환경 오염원으로 의약품이 관심을 모으고 있다. 의약품은 현대 생활에서 매우 중요한 물질로 인간의 삶과 생활수준을 향상시키는데 크게 기여하였다. 한국에서의 의약품 생산실적은 IMF 구제금융 이후 몇 차례 일시적으로 감소하긴 하였지만, 제약 산업이 시작된 이후 전체적으로는 꾸준히 증가하는 추세이다(이상원, 2001).

일반적으로 의약품은 투여량의 약 30~90 %가 소변을 통해 활성물질로서 배출될 수 있다고 알려져 있다. 의약품물질은 체내에서 대사되지 않거나 또는 대사된 중합체의 형태로 분뇨를 통해 배출되기도 하며, 사용기한이 경과되어 용도 폐기된 의약품물질이 하수관거를 통해 환경 중으로 유입된다. 즉 사람에게 투여된 의약품은 다양한 경로를 통하여 궁극적으로는 하수처리장을 거쳐 지표수나 지하수로 유입된다. 이렇게 배출된 의약품 잔류물은 하수처리공정을 통해 대부분 제거되지만 일부 의약품물질은 거의 제거가 되지 않는 경우도 있으며 경우에 따라서는 오히려 활성을 띤 형태로 변화하여 수중생태계로 유입된다(Heberer, 2002). 이 때문에 병원폐수나 공장폐수 외에도 도시하수와 지표수도 의약품 잔류물의 유출량이 높아 인간 및 생태계에 영향을 미치게 된다(Halling-Sørensen et. al., 1998; Boxall et. al., 2003). 수의약품의 경우 치료용뿐 아니라 산업동물(소, 돼지, 닭, 수산양식)의 성장촉진 및 질병예방을 위한 목적으로 사용된 후 축산폐수, 가축분뇨 등을 통해 환경 중으로 배출된다. 수의약품은 사람들이 사용하는 의약품과는 달리 하수처리과정 없이 환경 중으로 배출되는 경우가 많아서 높은 농도로 환경 중으로 직접 배출될 수 있다. 또한 인체의약품 보다 좀 더 복잡한 경로를 통해 물 환경을 오염시킨다(식품의약품안전청, 2003).

의약품은 특별한 약리학적 작용을 목표로 제조되어 생체에 투여되는 물질이기 때문에 생물학적 활성이 크다. 물 환경에 존재하는 각종 의약품이 직·간접적으로 사람이나 생태계 수용체에 노출되면 중요한 생물종(keystone species)에 영향을 미쳐 생태계를 교란시킬 수 있고, 병원성세균의 저항성을 높여 내성균을 만들 수 있으며, 어린이, 임산부 등 생물학적 민감군이 원하지 않는 약리활성물질에 노출될 가능성이 있다. 이러한 이유 때문에 최근 10여 년 동안 주요 선진국에서는 이러한 물질들의 환경 중 동태와 생물에 피폭되는 경로 그리고 노출에 따른 인체 및 생태 영향에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나(Halling-Sorensen et. al., 1998; Boxall et al., 2003) 현재 우리나라에서는 의약품의 환경 중 거동을 평가하기 위해 필요한 기초자료(Koc, Kow)는 물론 생태독성에 대한 정보도 거의 없는 실정이다. 따라서 의약품의 오염원, 환경중 거동 및 생물상에 미치는 영향 등에 대한 조사 연구의 필요성이 높다.

## 2. 연구 내용 및 범위

최근 우리나라는 항생제의 오·남용으로 인한 내성균에 대한 문제가 인식되면서, 국가 차원에서의 관리 방안(국가 항생제 내성 안전관리 사업, 2003)이 세워졌다. 우리나라에서 생산되고 유통되는 인체의약품의 수는 15,000가지 이상이며(한국제약협회, 2003), 이 중 항생제는 약 120여 성분, 2,000여 종의 제품으로 제조, 판매되고 있다. 우리나라 전체 의약품 시장의 약 15%정도인 항생제는 전 세계 항생제 시장 비중(7%)을 크게 상회하는 것으로 국내 소비의 특성을 반영하고 있다(황상연, 2001).

외국에 비해 많은 양의 항생제를 사용하고 있다는 점에서 환경 중 노출가능성이 다른 나라에 비해 높고, 또한 노출되어진 세균저항의 증가에 더하여 저항하기 위한 유전적 코드가 R-plasmid에 저장된다면, 내성은 다른 세균으로 옮겨지기도 할 것이다. 이러한 점들 때문에 의료계를 포함한 사회전반에 항생제 남용에 따른 부작용으로 인한 내성균 출현에 대한 우려가 높아지고 있다(이의경 외, 2002 ; 장민기 외, 2000). 또한 인간에게 투여하는 항생제들은 동물들에게 투여하는 것과 동일하진 않

지만 구조가 비슷하여 동물들에게 사용되는 항생제들과 유사한 형태로 인간에게 투여하는 항생제에 저항하는 원인이 될 가능성을 배제할 수 없게 된다(Michele et. al., 2001).

항생제 저항성 병원성세균에 대한 관심이 증가됨에 따라 환경 중 오염된 항생물질이 궁극적으로 식수를 통해 사람에게 노출될 가능성에 대한 우려가 존재한다. 그리고 물 환경 중 오염된 항생물질에 장기간 노출될 경우 발생할지 모르는 건강영향도 우려된다. 특히 어린이, 임산부, 노약자 등 민감군이 불필요한 약리활성물질에 장기간 노출되는 경우, 의약품질 단독으로 또는 다른 환경오염물질 또는 약리활성물질과 함께 노출되어 초래하게 될 건강영향에 대해서는 아직 알려진 바가 적기 때문에 환경 중 항생물질에 대한 오염실태 조사와 생태독성평가 연구는 항생제 환경오염의 인체위해성 관리를 위한 기반을 조성하는 측면에서 커다란 의미가 있다. 아래 Table 1.1은 한국에서 사용되고 있는 주요 동물용 항생제 및 항균제의 판매량 자료를 나타내었다.

한강상류 및 본류부의 의약품질 오염현황 및 생태독성을 파악하기 위하여 선정된 의약품 18종은 Table 1.2에 나타내었으며, Figure 1.3과 Figure 1.4에는 이들 화합물의 구조를 나타내었다. 선정된 의약품은 주로 항생제이며, 그 외에도 일반 의약품인 해열제, 위장약 등을 포함하고 있다. 이들 물질을 선정한 방법은 다음과 같다. 한국의 2004년 완제 의약품 상위 매출품목 자료를 참고하여 매출실적이 많은 품목과, 외국에서 보고된 연구(북미 및 유럽의 지표수 등에서 자주 검출된 의약품)를 참고하여 후보물질로 선정하였다. 다음으로 이러한 물질 중에서 환경 중에 유출가능성과 잔류성이 높아 환경과 사람의 건강에 영향을 줄 잠재적 생태 위해성 평가를 하기 위한 대상물질로 설정하였다. 최종적으로 국내실정에 맞는 분석법 개발이 동시분석이 가능한 물질들을 선정하였다.

시료는 2004년부터 2007년 까지 년 간 3~4회 봄, 여름, 가을에 시료를 채취하였으며, 지점에 따라서는 빈번하게 채취하였다. 시료 채취지점은 북한강 5개소, 남한강 6개소, 팔당상수원, 한강취수원 3개소, 한강본류역 4개소, 한강의 지천 3개소였다. 또한 서울시 하수처리장 환경 중 의약품질 처리효율을 측정하기 위하여 각 물

질의 오염농도를 빠르게 분석할 수 있는 분석법을 개량 정립하여 한강 4개 하수처리장의 유입수와 방류수를 분석하였다.

또한 한강에서 검출된 의약품질이 수서생태계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 국제적으로 공인된 방법으로 미생물, 물벼룩, 송사리 등을 이용한 독성시험을 수행하였으며, 내분비교란성을 평가하였다.



Table 1.1 Major veterinary pharmaceutical compounds by production amounts in Korea (2004)

Components	Consumed amount (Effective component, kg)	Reference
Chlortetracyclin	260,187.6	Antibiotics for therapeutic agents and livestock feed additives as
Oxytetracyclin	141,977.0	Antibiotics for therapeutic and livestock feed additives Expected Environment Concentration is higher than ecotoxic effective concentration in UK (Webb et al., 2004)
Carbadox	43,697.7	Antimicrobial agent in livestock feed and for therapeutic agents Prohibited for use as livestock feed additives in Europe(1999) and Canada(2001) for fear of genotoxic carcinogenesis
Virginiamycin	38,180.0	Antibiotics for livestock feed additives ; Prohibited from use of livestock feed additives in Europe(1999)
Neomycin	32,231.1	Antibiotics for livestock feed additives
Enrofloxacin	16,574.7	Therapeutic antimicrobial agent
Bacitracin zinc	10,885.0	Antibiotics for livestock feed additives ; Prohibited from use of livestock feed additives in Europe(1999)
Ampicillin	10,711.0	Therapeutic antibiotics
Amoxicillin	7,656.9	Therapeutic antibiotics
Sulfamethoxazole	5,678.2	
Colistin sulfate	5,595.3	
Florfenicol	5,154.1	Therapeutic antibiotics
BMD	4,363.8	Prohibited from use of livestock feed additives in Europe (1991)
Avilamycin	3,644.0	
Bambermycin	2,906.8	
Ciprofloxacin	2,889.2	Therapeutic antimicrobial agents; Expected Environment Concentration is higher than ecotoxic effective concentration in UK(Boxall et. al., 2003)
Sulfathiazole	2,212.2	
Trimethoprim	1,630.6	



Table 1.2 Pharmaceutical compound selected for targeted monitoring

Therapeutic class	Pharmaceutics	Application	Cas No.	*Log Kow	Molecular weight	Chemical formula
<b>Tetracycline</b>	Oxytetracyclin	antibiotics	79-57-2	-2.87	496.9	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> ·HCl
	Chlortetracyclin-HCl	antibiotics	64-72-2	-3.60	515.3	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ·HCl
	Tetracycline	antibiotics	60-54-8	-1.33	444.44	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S
<b>Sulfonamide</b>	Sulfathiazole	antibacterial	72-14-0	0.72	255.32	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
	Sulfamethoxazole	antibacterial	723-46-6	0.48	253.28	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
	Sulfadimethoxine	antibacterial	122-11-2	1.17	310.3	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
	Sulfamethazine	antibacterial	57-68-1	0.76	278.33	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
	Sulfachloropyridazine	antibacterial	80-32-0	0.31	284.7	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S
<b>Quinolone</b>	Trimethoprim	antibacterial	738-70-5	0.73	290	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
	Enrofloxacin	antibacterial	93106-60-6	0.70	359.4	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
	Virginiamycin	antibiotics	11006-76-1	-	525	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
<b>Miscellaneous</b>	Carbadox	antibacterial	6804-07-5	-1.37	255.32	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
	Florfenicol	antibiotics	73231-34-2	-	358.21	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FNO <sub>4</sub> S
<b>Analgesics</b>	Caffeine	-	58-08-2	-	194.2	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
	Acetaminophen	-	103-90-2	0.46	151.2	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Antiepileptics</b>	Carbamazepine	-	298-46-4	2.45	236.3	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
<b>Antacid</b>	Cimetidine	-	51481-61-9	0.40	252.3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> S
<b>Ca<sup>++</sup> Antagonist</b>	Cis-Diltiazem hydro chloride	-	42399-41-7	2.79	414.5	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S

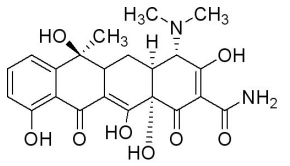
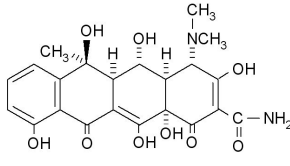
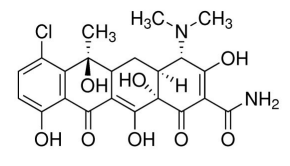
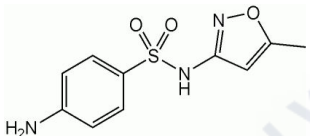
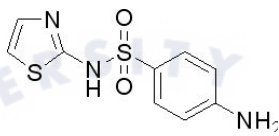
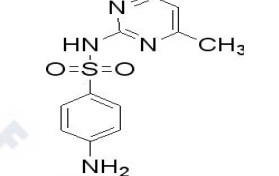
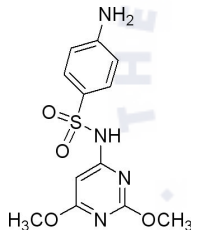
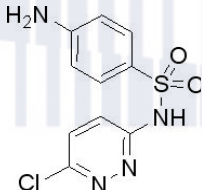
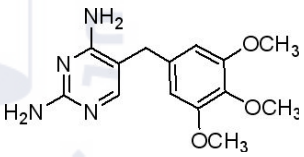
 <p>Tetracycline</p>	 <p>Chlortetracycline</p>	 <p>Oxytetracycline</p>
 <p>Sulfamethoxazole</p>	 <p>Sulfathiazole</p>	 <p>Sulfamethazine</p>
 <p>Sulfadimethoxine</p>	 <p>Sulfachloropyridazine</p>	 <p>Trimethoprim</p>

Figure 1.1 Molecular structure of tetracyclines and sulfonamides

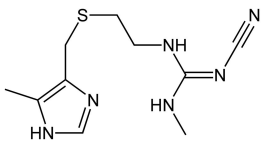
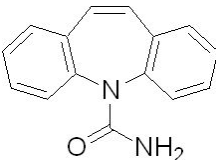
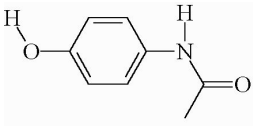
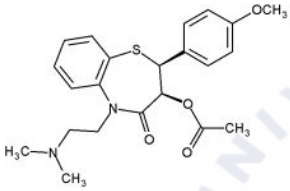
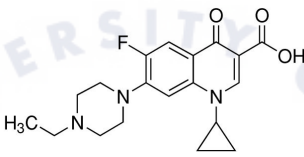
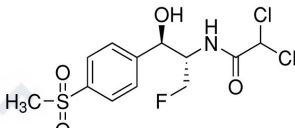
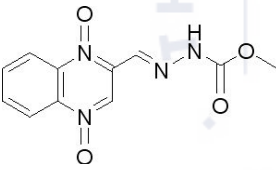
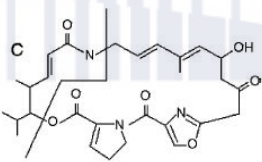
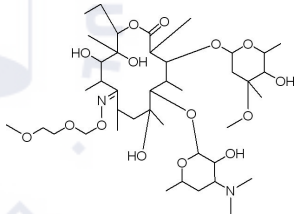
 <p>Acetaminophen</p>	 <p>Carbamazepine</p>	 <p>Cimetidine</p>
 <p>Diltiazem</p>	 <p>Enrofloxacin</p>	 <p>Florfenicol</p>
 <p>Carbadox</p>	 <p>Virginiamycin</p>	 <p>Roxithromycin</p>

Figure 1.2 Molecular structure of pharmaceuticals in this study

## 제 2 장 이론적 배경

### 1. 개요

#### 1.1 의약품질의 일반적 특성

의약적으로 사용되는 화합물은 서로 다른 기능과 물리화학적 및 생물학적 특성을 가지는 복잡한 분자구조 물질이다. 이들은 특정 생물학적 반응 및 목적으로 사용되고 개발되었으며 이들의 이온특성으로 구분할 수가 있다. 이들의 분자량은 대략 300~1,000 Dalton 정도이다. 또한 환경조건에 따라 중성, 양이온, 음이온, 쌍성(zwitterionic)이 될 수 있다. 이들은 또한 염기성 및 산성 기능을 가진다. 의약품질은 이들 효과에 따라 분류할 수 있지만 화학적 구조에 따라 분류하면 분류체계가 달라진다. 일반적으로 의약품질과 살균(소독제)제는 치료적 목적에 따라 분류된다. 화학구조에 따라 분류하는 것은 주로 활성물질을 분류할 때 사용된다. 예를 들어 항생제 group에  $\beta$ -lactams, cephalosporins, penicillins, quinolones 등으로 구분된다.

대부분의 화합물들과 비교해 볼 때, 의약적으로 활성이 있는 화합물들은 pH에 따라  $\log K_{ow}$  값이 달라지는 특성을 가지는 매우 복잡한 분자들이다. 활성물질들을 제외하고, 보조성분들(색소, 염색제 등)이 환경에 영향을 미칠 때 중요하다. 의약품질은 몸속에서 생화학적으로 분해되며, 이 때 활성 화학구조로 변경되고 이로 인하여 물리화학적 약리적 특성이 변화된다. 대사가 되면 활성도가 낮아지거나 물에 더 잘 녹게 될 수 있다. 그러나 대사가 완전히 이루어지는 경우는 드물며 보통 배출율은 0~100%의 범위를 가진다. 대사과정에는 두개의 경로가 있다. 경로1은 가수분해(예를 들어 ester bonds), 산화, 환원, alkylation, dealkylation과 같은 작용에 의해서 활성화합물의 구조가 변경되는 것이다. 경로 2에서는 경로1의 대사산물들이 glucuronation 또는 sulfatation(coupling reactions)되어서 배출이 더 잘 되는 물질로 전환된다.

환경중의 의약품질에 대한 관심은 두 가지로 나눌 수 있는데 인체 및 다른 목표장기에 대해서 미치는 영향, 거동, 발생에 관한 연구(pharmacology)와 환경 중 이들의 target 및 non-target organisms에 미치는 영향에 관한 연구(eco-pharmacology)이다. Table 2.1에 이를 정리하여 나타내었다.

## 1.2 유입경로 및 거동

의약품질은 구강 또는 정맥으로 주입되며 이들 방식에 따라 대사 작용이 영향을 받는다. 의약품질, 소독제, 진단제, 치료제 등은 사용하고 난 뒤에는 주로 확산에 의해 환경으로 유입된다.

Table 2.1 Pharmacology and eco-pharmacology

<b>Reactions</b>	<b>Division</b>	<b>Pharmacology (humans)</b>	<b>Eco-pharmacology(environment)</b>
Number of compounds administered		One or only a few compounds at the same time	An unknown cocktail of different compounds
Desirable physicochemical properties		Stable	Readily (bio)degradable
Administration		Targeted, on demand, controlled	Diffuse i.e. emissions from medical care units and the community
Wanted side effects		Active, wanted effects, side effects	Wanted effects in target organism are often most important "side effects" in the environment
Metabolism/biotransformation/affected organisms		One type of organism	Various type organisms of different tropic levels

이들은 병원에서 사용되기도 하고 일반가정에서도 사용되며, 소독제는 의약 분야 뿐만 아니라 식품 및 접착제 산업에서 사용되며, 다양한 경로를 통하여 환경으로

유입될 수 있다. 배출원으로 점오염원은 크게 차지할 것으로 보이지 않으며 의약품 물질의 소비와 사용은 나라마다 매우 다르다. 약을 복용한 후 어떤 물질들은 배출되기 전에 많이 대사가 되기도 하는 반면에 어떤 물질들은 거의 대사되지 않거나 그대로 배출되는 경우도 있다. 투약된 약이나 대사물질들은 하수처리장에 유입되는데, 이들이 제거되지 않는다면 궁극적으로 수 환경에 유입되어 음용수에 도달할 것이다. 진단시약이나 소독제는 사용한 후에 폐수처리장에 도달하고 비료(liquid manure)로 전환되어 토양에 도달한다(Buerge IJ et. al., 2003 ; Möller P et al., 2000).

가정에서는 유통기한이 지났거나 남은 의약품 물질들이 하수구로 버려지는 경우가 종종 있다. EU-규제에 의하면 사용하지 않은 약품을 하수구로 버리는 것이 허용되어 있다(EG Richtlinie, 1993). 보고에 따르면 독일에서 판매되는 총 의약품의 1/3, 오스트리아의 경우는 25%가 가정에서 쓰레기나 하수구로 버려지는 것으로 나타났다(Greiner P et. al. 2002 ; Sattelberger, 1999). 이들은 대사되지 않은 상태로 환경에 유입되며 만약 버려진 쓰레기가 매립지로 간다면 최종적으로 침출수에 유입될 것이다.

동물에게 적용되는 것들 중에서 가축에게 사용되는 항균제가 가장 많이 사용되는 의약품이다. 동물치료 또는 생장촉진제로 사용되는 약품들(주로 대규모 축산농장에서 사용됨)과 이들의 대사산물은 퇴비와 함께 배출된다(Boxall ABA et. al, 2003a). 농부들이 이 퇴비를 토양에 살포하게 되면 잔류약품들은 토양에 유입된다. 동물용 의약품 물질들은 비가오고 나면 토양에서 지표수에 유입되게 된다. 특정지역에서 빗물에 씻겨 토양이나 주변 수계로 유입된다. 수산양식장에 의약품 물질을 사용하면 바로 수중 및 저질로 유입된다. Figure 2.1 은 이러한 인·수의약품의 환경 중 배출경로를 나타내었다.

## Exposure

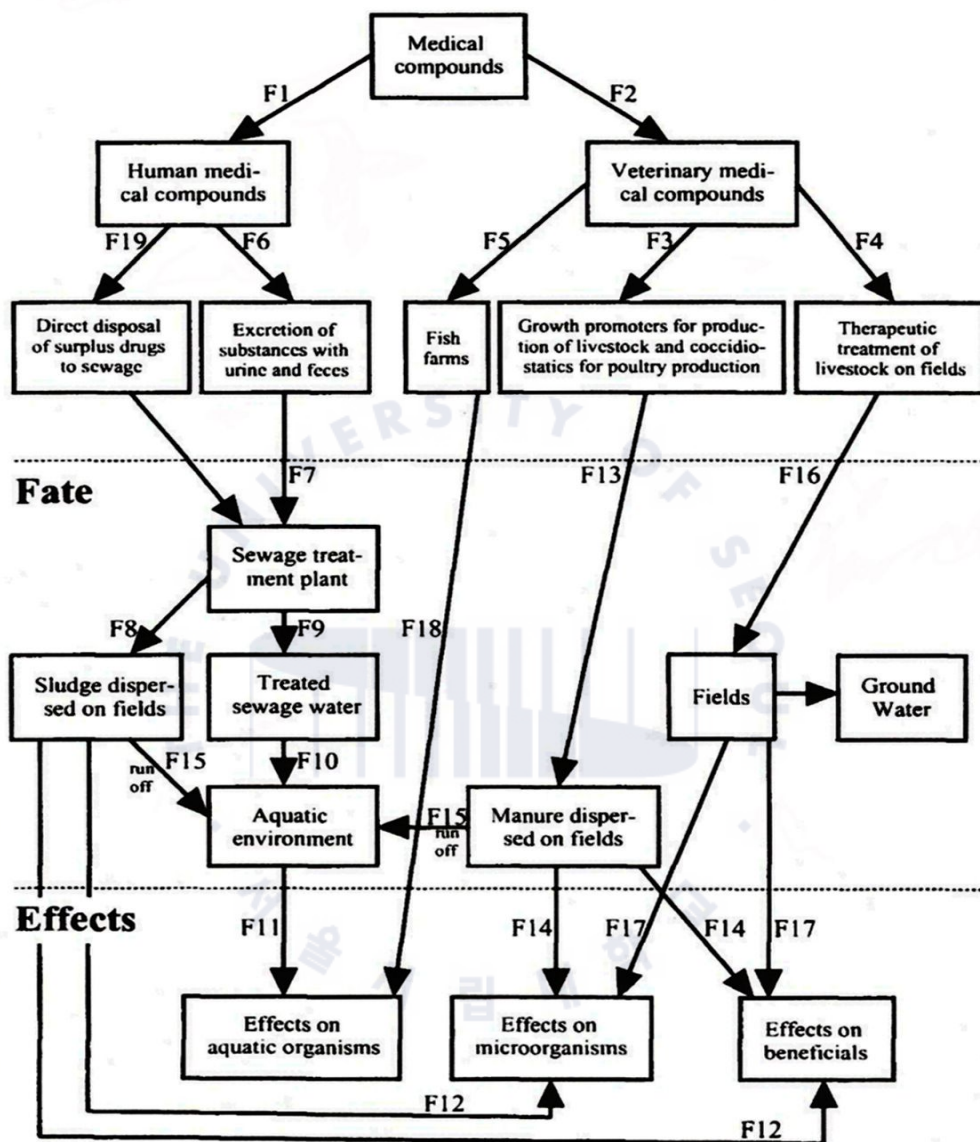


Figure 2.1 Routes to the environment of human and veterinary medicine

### 1.3 환경거동

환경 중 의약품에 대한 관심이 처음 높아지게 된 것은 호르몬 물질에 대한 것이며 1970년대에 대부분의 결론은 호르몬은 생물학적분해가 쉽지 않다는 것이다 (Tabak HH et. al., 1970; Norpoth K et. al., 1973). 1980년대 영국에서 하수처리장 방류수에 의약품이 존재한다는 연구 결과가 발표되었다(Richardson ML. et. al., 1985 ; Aherne GW et. al., 1990). 1990년대 중반이래로 의약품물질의 영향에 대한 관심이 커지기 시작했으며 이 시기에 endocrine disrupting substances(EDS), 진통제, lipid lowering agent 와 같은 비 호르몬계 물질에 대한 논의도 시작되었다( Stan H-J et. al., 1992). 그 이래로 EDS에 관한 연구는 미국에서 시작되었으나 이들 물질에 관한 우려와 연구는 유럽에서 많이 이루어졌으며 이들 연구들에서는 의약품물질이 유럽, 미국, 캐나다의 환경에서 어떠한 영향을 미치는 지, 이들의 거동, 검출 등에 관한 것이다. 현재는 이들 두 분야에 관한 관심이 세계적으로 고조되었으며 지금까지의 연구는 주로 각 환경영역에서 이들 화합물들의 검출에 관한 것이다. 의약품물질들은 병원, 하수도, 하수처리장 방류수, 지표수, 지하수, 음용수, 매립지의 침출수에서도 검출되었다.(Holm JV et. al., 1995). 환경 중에서 의약품물질들을 검출하기 위한 연구는 이태리, 미국, 캐나다, 및 다른 몇몇 나라에서 진행되었다. 하수처리장, 지표수, 지하수에 80종의 의약품물질들이 검출된다는 보고가 있다. 의약품물질 중에서 Ibuprofen, carbamazepine, fibrate등과 같은 극성화합물들은 쉽게 측정이 되며, 가장 많이 연구되었다(Ternes TA et. al., 1998).

또한 항생제 화합물도 많이 측정되었는데 이는 사용한 양이 많을 뿐만 아니라 저항성의 증가와 연관성이 있기 때문이다. 지표수 및 하수 처리장 방류수에서 검출되는 범위는  $\text{ng}/\ell$ ,  $\mu\text{g}/\ell$  이다(Scher F et. al., 2001). 퇴비 및 토양에서 동물치료용, 축산업, 양식장에서 사용되는 의약품물질을 분석한 결과, 다양한 활성 물질이 하수처리공정에서 거의 제거되지 않고 환경에서 생물학적 분해도 되지 않는 것으로 나타났다.

발생원, 거동, 환경에 미치는 영향 등에 관한 명료한 연구는 매우 제한적으로



이루어져 왔다(Kümmerer K, 2001a ; Kümmerer K et. al., 2003 ; Kümmerer K, 2001b ; Boxall ABA et. al., 2003a). 서로 다른 환경에서 의약품질이 제거되는 과정은 흡착(tetracyclines, quionlones), 생물학적분해이며 광분해(quionlones), 가수분해( $\beta$ -lactams)도 중요한 과정이 될 수 있다. 의약품질의 흡착은 중성 및 이온화의 정도와 target 입자의 특성에 따라 달라진다. 흡착은 또한 환경 중에서 이들 물질의 확산과 생물학적 이용도(bioavailability)와 하수처리장에서의 이들의 제거효율에 영향을 미친다.

## 1.4 환경의 영향과 잔류성

### 1.4.1 영 향

의약품의 다음과 같은 반응 특성들이 이들 물질이 환경에 미치는 영향의 측면에서 중요한 특성들이다.

- 세균에 대한 영향
- 곰팡이에 대한 영향
- (non) target higher organisms에 대한 영향
- 지속성

수생 및 육상 환경에 있는 유기체에 대한 활성물질의 영향에 대한 정보는 현재 까지 거의 없다. 그러나 항생제 같은 화합물은 고농도의 범위 즉  $\text{mg}/\ell$  범위에서 영향을 나타낸다는 보고가 있다. Daphnia(조류) 및 세균에 미치는 만성영향 실험결과에 의하면 저 농도에서도 영향을 미치는 것으로 나타났다(Al-Ahmad A et. al., 1999 ; Backhaus T et. al., 1999 ; Halling-Sørensen B et. al., 2000a ; Halling-Sørensen B, 2000b ; I Holten-Lützhøft HC et. al., 1999 ; Kümmerer K et. al., 1999 ; Kümmerer K et. al., 2000).

그러나 생물에 미치는 영향물질 종류 및 농도에 대한 연구는 아직도 미흡한 실정이다.

### 1.4.2 잔류성

항생제를 ISO 또는 OECD 지침에 따른 시험시스템에 생물체 크기와 독성을 연계한 경우 세균에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다(Halling-Sørensen B, 2000b ; Kümmerer K et. al., 2004). 그러나 sub-inhibitory 농도에서는 세포 기능에 영향을 주고 독성유전자의 gene expression을 변화시키며 항생제 저항 유전자를 이동시키는 것으로 나타났다( Ohlsen K et. al., 1998 ; Salyers AA et. al., 1995). 항균제는 서로 다른 작용범위와 기작을 나타낸다. 그러므로 세균에 미치는 영향을 방법과 정도에 따라 다르게 영향을 받는 것으로 나타났다. In-vitro 실험의 경우 gentamicin의 농도가 100  $\mu\text{g}/\ell$  일 때 staphylococci의 저항성의 이동률이 증가하였지만 저항성 세균을 선택하지는 않았다(Ohlsen K et. al., 2004). 서로 다른 종류의 세균을 항생제에 노출시켰을 때 어떤 경우에는 활성이 증가되는 것을 관찰할 수 있었다. 하지만 환경에서 항생제의 영향 유의성은 아직 명확하지는 않다.

## 1.5 위해성 평가

음용수에 포함된 의약품질을 섭취함으로써 일어나는 인체 위해성은 무시할만한 것으로 보인다. 평생 동안 (70년 동안 매일 2리터의 음용수를 마심) 최대 섭취량은 한번 치료시에 섭취한 양에 훨씬 못 미친다(Christensen FM, 1998 ; Kümmerer K et. al., 1998). 그러므로 환경 중에 존재하는 의약품질로 인해서 인체에게 미칠 수 있는 영향은 독성학이나 약리학에서 다루기보다는 환경위생분야와 관련이 있다. 독성 측면에서 중요한 것은 환경 중에 존재하는 유기체에 미칠 영향이다. 독성학 및 생태 독성학 연구에서 저 농도 장기간 음용시에 미칠 영향을 추정하는 데 관해서는 아직 어려움이 있다. 더욱이 현재까지 위해성 평가는 혼합물질이 아니라 한 가지

물질에 대해서만 연구되었다. 어떤 화학물질은 발암성, 변이원성, 생식독성(CMR compounds)을 가지고 있는데, 이들 물질의 환경위해성 평가에 관한 과정이 없다. 생식독성을 가지고 있는 물질을 제외하고 아래와 같은 의약품물질들이 주목을 받을 수 있다.

1. 세포분열억제제 - 이들 물질들은 자주 발암성, 변이원성, 태아독성이 있는 것으로 발견됨.
2. 항생제 및 소독제 - 세균 독성 및 저항성 세균 생성, 세균의 물질순환을 저해할 가능성이 있음
3. chlorophenols, disinfectant 및 표백제로 사용되는 sodium hypochlorite, dichloroisocyanuric acid와 같은 Cl을 배출하는 물질. 유기 iodinated X-ray contrast media와 같은 진단시약들 - 이들은 흡착성이 있는 유기할로젠 화합물을 함유함
4. 중금속, 수은을 함유하는 disinfectants 및 보존제. 가돌리늄(Gd)을 함유하는 contrast media, 백금을 함유한 세포분열억제제. - 생물의 활성을 저해할 가능성이 높다.

많은 양이 사용되는 여러 종류의 의약품물질(진통제, 진정제 등)도 환경위생학적 관점에서 중요하다. nitroglycerin, iso-sorbit dinitrate와 같은 nitro compounds 및 calcium blockers 도 많이 사용되고 있지만 대부분 대사되기 때문에 거의 연구되어 있지 않다. 독성의 관점뿐만 아니라 난분해성도 환경적인 측면에서 매우 중요한 평가항목이다. 난분해성 화합물은 장기간에 걸쳐 농도가 증가할 가능성이 있으며 이로 인해서 영향도 다양하고 노출도 장기간이 될 수 있다( Kümmerer K et. al., 1997). 그러나 표준 시험방법이 bulk 화학물질만 영향 평가와 생분해성 평가대상이 되기 때문에 현재의 시험시스템에는 아직 평가할 수 없다. 신뢰성 있는 자료를 얻기 위해서 시험시스템을 어디까지 수정해야할지는 아직도 분명하지 않다.

항균제의 경우, 저항성미생물은 하수처리장이나 토양과 같은 환경계에서 살아남을 수 있으며, 이는 병원에서 항생제 저항성 병원성 세균이 증가하는 원인이 되

며, 병원에서 감염이 증가하는 원인이 될 수도 있다. 병원에서 나오는 방류수를 분석한 결과 많은 저항성 세균들이 유의한 농도범위에서 검출되는 경우가 많다.

의약품질의 위해성 평가를 위한 여러 과정들이 있지만 아직까지 이들 과정들이 의약품질을 평가하기에 적절한 것인지와 어떤 평가요인들을 사용해야하고 제한점은 무엇인지에 대해서는 아직 분명하지 않다. 위해성 평가를 위해서 최종방류수를 산화과정과 여과기술, 여과 및 역삼투압 기술에 대해서 설명되었다. 그러므로 기술은 이용 가능하지만 관련된 비용은 아직 산정되지 않았다. 2005년에 성장촉진제는 EU에서 사라졌다. WHO는 또한 성장촉진제로서 항생제를 사용하지 말 것을 권고하고 있다(Ferber D, 2003).

## 1.6 거동 평가 시 고려사항

의약품질의 환경 중 거동을 평가할 때 고려할 중요한 점은 이들이 일반적인 산업 화학물질과 다른 다음과 같은 특성들을 가지고 있다는 점이다.

1. 중성인 모 화합물과 염이 결합하여 polymorphic solid state (다형고체상태)를 형성함
2. 인체에 의해서 대사된 후 환경에 유입
3. 분자량이 크고 화학적으로 매우 복잡한 구조를 가짐
4. 분자 전체적으로 다양한 이온상태 site를 가지고 있음

환경에 어떠한 형태로 존재할 것인지 결정하고, 이들의 거동은 어떠한 것인지 예측한 다음, 영향평가를 할 계획을 세우거나 결과를 해석한다. 또한 환경 중 거동을 예측하고 환경 위해성 평가를 할 때에 위의 특성을 고려하여야만 한다.

### 1.6.1 화학특성(고상)

고체상태, 주로 염의 형태로 존재하는 의약품질들은 polymorph를 형성하는 경향이 있다. polymorphs는 고체 상태에서 화합물이 서로 형태로 결합되어 있는 것을 말한다. 비록 화합물질의 성분은 같지만 polymorph는 서로 다른 특성을 가질 수 있다. 이들을 분리하여 분석할 수 있는 기법이 몇 가지가 있으며 X-ray powder diffraction(XRD)를 들 수 있다. 또한 고체는 용매화물(solvents) 및 수화물(hydrates) 형성할 수 있다. Polymorphs는(pseudopolymorphs 포함) 생물이용도, 용해도, 해리도, 화학 및 물리적 안정성, 녹는점, 색, 여과성, 밀도, 유체특성 등이 서로 다르다. 또한 활성화 에너지 요구량에 따라 전환됨에 따라 보다 안정된 형태로 전환하는 경향이 있다. 이처럼 서로 다른 물리, 화학적 특성을 가지고 있기 때문에 실험하는데에 여러 가지 어려움이 많다. 또한 덜 복잡한 고형물질 실험결과로 의약품질 실험과 상관관계를 유추하려고 하면 오차를 발생시킬 수 있다. 실험할 때 다양한 염 형태를 가지고 실험을 해야 한다. 이러한 염 형태 들은 물리적 화학적 특성이 매우 다르며 특히 용해도에 있어서 큰 차이를 보인다. 그러므로 일반적인 용해도를 측정하는 방법은 활성의약품질 성분(active pharmaceutical ingredient, APIs)에 적용하기에 적당하지 않을 수 있다. 이러한 연구에서 나온 결과는 해석하기 어려울 뿐만 아니라 결과가 때로는 분명하지 않다. Table 2.2에 ripampicin의 다양한 화학적 구조 및 polymorph 형태에 따라 용해도의 차이들에 대해서 예를 들어 놓았다. Rifampicin의 용해도는 그 물질의 결정 상태에 따라 거의 8배 이상이나 차이가 난다. 환경모델링에 이와 같이 결정된 용해도를 사용하면 이 용해도가 특정 한 형태의 용해도를 나타낼 뿐 기본적인 특성을 대표할 수 없기 때문에 결과적으로 오차를 낼 수 있다. 특정 용매(이 경우는 물)에서 주어진 용질의 용해도는 고체와 포화된 용액과의 평형이 되었을 때 용질의 농도이다. 원래의 결정이 평형상태에서 재형성이 될 수 없는 경우 또는 열역학적으로 원래의 polymorph가 안정되지 않은 경우에는 실험시에 오류를 가져올 수 있다. 가장 간단한 염의 형태와 가장 열역학적으로 안정된 polymorph로 용해도를 실험하는 것이 좋다.

## 1.6.2 대사

모 화합물과 이들의 대사산물과의 화학적, 물리학적, 약리학적, 독성학적 차이를 규명한 연구가 거의 이루어지지 않았다. 환경 위해성 평가를 위해서는 환경에 유입될 가능성이 높은 화합물종이 어떤 것인지 밝히는 것이 중요하다. 미생물 대사에 의한 생물변형 (biotransformation)이나 생물분해(biodegradation) 후에 환경에 유입되는 화학종을 결정하는 데에는 모의 하수처리장 실험이 적절하다. 인체 대사에 의한 거동 및 효과 실험을 위해서 먼저 적절한 화합물을 선정해야 하는데 STPs(하수처리장)에 유입되는 화합물종들을 밝히는 것도 중요하다. 의약품질 대사과정은 생체 내에서 화학적으로 변환되는 과정을 말한다. 일반적으로 활성 의약품질 성분은 대사되어서 초기물질보다 극성이 커지면 물에 용해가 잘 되는 화합물을 형성한다. 이로 인하여 약리학적 활성이 감소하게 되고 빠르게 배출된다.

그러나 어떤 경우에는 복용한 화합물이 대사되기 전보다 오히려 인체 내에서 대사된 후에 더 활성이 있는 화합물로 변화되는 경우도 있다.

약물은 다양한 기전에 의해서 대사된다. 산화, 환원, 가수분해와 같은 반응을 Phase I reaction이라고 하며 Conjugations은 Phase II reaction이라고 한다. 이들은 OH, COOH, NH<sub>2</sub>, SH와 같은 작용기를 가지고 있는 화합물이 인체 내에 있는 화합물과 결합하여 용해성 극성 대사체로 배출된다(La Du BN et. al., 1979). 생물학적 시스템 내에서는 일반적으로 glucose가 많으므로 약의 대사기작에서 가장 일반적인 경로중의 하나가 glucuronide formation이며 양적으로 가장 많은 대사체를 형성한다.

이 반응은 약이 condensation되거나 D-glucuronic acid와 biotransformation하는 것이다. 여러 종류의 의약품질들이 glucuronide를 형성하는 경향이 있는데 일반적으로 steroid와 같은 물질뿐 만 아니라 alcohols, phenols, carboxylic acids, amines, thiols 들도 여기에 해당한다. Glucuronide가 형성되면 약의 생물학적 약리학적 활성은 감소된다(Ballie TA et. al., 2002). Conjugate는 sulfate와 같이 형성되기도 한다.

Table 2.2 Solubility of rifampicin on crystal forms in water at 30 °C  
(Henwood et. al. 2001)

Crystal form	Solubility(mg mL <sup>-1</sup> )
Amorph II	0.195
Acetone solvate	0.732
Monohydrate	0.874
Amorph I	0.897
Dihydrate	0.982
Form II	1.472
2-Pyrrolidone solvate	1.576

모 화합물은 다음과 같은 형태로 변형되어 배출될 수 있다.

1. 무 변화
2. glucuronide 또는 sulfate conjugate
3. 하나의 대사체
4. 여러 대사체들이 혼합하여

첫 번째 경우와 같이 모 화합물이 그대로 배출되는 경우에는 시험 시 환경 중에서 모 화합물의 분해를 측정하면 된다. 그러나 모 화합물이 환자의 몸에서 대사가 된다면 시험 시에 적절한 화학종을 선정해야 한다. 일반적으로 대사는 다양한 방법으로 일어난다. 예를 들어 상대적으로 간단한 conjugation이 일어나서 극성인 glucuronide 또는 sulfate로 전환되거나 부분적으로 활성을 가지고 있거나 활성이 아예 없어지거나 하지만 구조적으로 비슷한 대사체로 전환될 수도 있다. Glucuronide

는 인체에 의해서 대사되어 배출되는 물질 중에 가장 간단하고 일반적인 의약품질 화합물로 알려져 있는데 이들이 도시하수 처리시에 모화합물로 deconjugated 될 수 있다는 사실이 알려졌다(Möhle E et. al., 2001 ; Ternes T et. al., 1999).

Glucuronidase 효소는 분변성 세균에 존재하는데 이들 세균은 폐수처리장에 상당히 많이 존재하여서 분변성 오염여부를 판단하는 지표물질로서 사용할 수 있다. 발표된 연구결과에 의하면 oestrogenic compounds에서 이러한 deconjugation이 일어난다(Kozak RG et. al., 2001). 그러므로 glucuronides가 가장 많은 대사물질인 경우에도 화합물의 환경 중 거동 및 영향을 조사하여야 한다. 구조적으로 비슷한 주 대사체들의 경우에는 실험계획을 세울 때 모화합물 자체 특성에 따라 달라진다. 모 화합물에 대한 실험을 하고 폐수처리장에서 모 화합물이 분해되거나 생물변형이 된다는 충분한 자료가 있는 경우에는 구조적으로 비슷한 주 대사체의 환경 중 물질을 유추해서 추론할 수 있다. 그러나 모 화합물이 난분해성이고 주요 대사물질이 있다면 대사물질에 대해서 따로 실험을 하는 것을 고려해야 한다.

### 1.6.3 분자구조

일반적으로 의약품질은 비교적 크며 화학적으로 복잡한 분자이다. 환경중의 의약품질 관련 문제에 대해 많은 보고서는 의약품질을 마치 약리학적 활성을 가지는 특성에 따라 비슷한 화합물로 보는 경향이 있다. 이는 잘 알려진 오염물질인 PAHs나 다이옥신과 같은 물질들이 치환체의 숫자나 종류 위치에 따라 분류되기 때문인 것으로 보인다. 예를 들어 “다이옥신”은 dioxin의 기본 골격을 기본으로 치환체 등의 차이에 따라 다양하게 불려진다. 그러나 실제로 의약품질은 유사한 화합물의 종류를 대표하는 것이 아니다. 이들은 분자량, 분자구조, 기능, 염 화합물의 형태, polymorph 측면에서 광범위하게 서로 다르며 매우 다양하다.

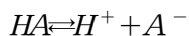


#### 1.6.4 이온화

화학적으로 복잡하고 큰 화합물이기 때문에 의약품질은 분자자체에 heteroatom이 있으며 multifunctional 구성을 가지고 있다. 이러한 특성으로 인해서 극성 이온화 분자가 된다. 이러한 특성은 용액의 pH에 많은 영향을 받는다. 작고 중성이며 소수분자를 기본으로 하여 만든 수학적 관계 및 모델은 이들 의약품질의 환경 중 분배 및 화학적 평형을 설명하기에 충분하지 않다(Karcher W et. al., 1990 ; Lyman WJ et. al., 1990). 특히 이온화될 수 있는 site가 여러 개가 존재하는 특성을 가진 점을 고려해 볼 때 octanol/water distribution coefficient( $D_{ow}$ )와 octanol/water partition coefficient( $K_{ow}$ )를 적용할 때 매우 신중해야 한다. 또한  $\log D_{ow}$ 을 사용하게 되면 생물체, 토양, sediment와 같은 고체로의 분배율을 계산할 때 오류를 발생시킬 수 있다. 즉 기존 모델 기작에서는 활성 의약품질 성분이 고체상태에서 유기물질로 흡착될 때 더 복잡한 이온성, 이온 pairing 또는 착화합물 기작으로 진행될 수 있다는 것을 무시하기 때문이다. 이러한 기작들은 간단한 비극성 분배모델로는 설명되지 않는다.

#### 1.6.5 해리 상수

해리 상수(Dissociation constant)는 알려진 pH에서 이온화정도를 나타내는 평형 상수이다. 화학적으로 다음과 같이 나타낸다.



$$K_a = [H^+][A^-]/[HA]$$

$K_a = [H^+]$ 일 때 화합물의 1/2가 해리되며 이때  $pK_a$ ( $K_a$  값의 마이너스 log 값)가 acid

dissociation constant로 불려진다. 비슷한 상수로서 base dissociation constant가 있는데 이것은 염기의 conjugate acid의 해리상수를 말한다. Base dissociation constant인  $pK_b$ 는  $14 - pK_a$ 이다. 이것을 다르게 말하면 만약  $pK_a$ 와 pH가 같다면 용액 내에서는 이온화된 종과 이온화되지 않은 화학종이 50 : 50대로 존재한다는 것이다. 만약 많은 의약품질의 특성이 이와 같다면 이들은 하나이상의 이온화 될 수 있는 작용기가 있으므로 한 화합물에 대해서 여러 개의 평형상수가 있을 것이며 각각을 분리하여 고려하여야만 한다. 이온화정도는 용액의 pH에 의해서 결정되며 이온화된 종과 이온화되지 않은 종은 서로 다른 특성을 가질 것이다. 해리상수의 중요성은 pH와  $pK_a$ 의 관계와 이들이 결국에는 환경중의 drug의 분포에 영향을 미치는 점에서 알 수 있다. 의약품질이 특정 pH에서 어느 정도 이온화되는지는 이들 물질이 생물학적 유기체에 이용가능성, 물리화학적 특성, 궁극적으로는 환경 중 거동에 영향을 미치게 된다. 예를 들면, 이온화된 분자는 일반적으로 용해도가 더 크기 때문에 지방과 같은 데에 덜 분배하게 된다. 이온가는 고체 및 슬러지 시스템에 있는 이온교환과정에 참여하는 가능성에도 영향을 주게 된다.  $pK_a$ 에 대한 정보는 실험자에게 적절한 흡착 및 생태독성의 연구 계획을 세우고 또 여기에서 나온 결과를 정확히 해석하는데 도움을 줄 것이다.

### 1.6.6 옥탄올/물 분배 계수

Octanol/Water distribution coefficient( $D_{ow}$ )는 용해도, 토양/sediment 흡착 상수, 수생 생물의 생물농축계수를 추정하거나 다른 파라미터들을 추정하는 데에도 사용되어져 왔다. Octanol/Water distribution coefficient의 정의는 어떤 화합물질이 물에 용해된 상태에서 n-octanol(또는 lipid)이 함께 존재할 때 두개의 상 사이에 평형이 이루어졌을 때 이 화합물질이 각 상에 존재하는 농도비이다. n-octanol water 분배계수 차이는 유기물질의 다음과 같은 경향을 나타낸다고 볼 수 있다.

#### 1. 유기물질이 지질이나 지방에 분배하는 경향

2. 고체 및 sediment와 같은 입자에 흡착하는 경향
3. biomass 나 sludge에 흡착하는 경향
4. 다양한 환경 부분들에 분포하는 경향

$$D_{ow} = (\text{concentration in octanol})/(\text{concentration in water})$$

$$\text{Log}D_{ow} = \log(D_{ow})$$

n-octanol water distribution coefficient는 다음과 같은 여러 연구에 활용된다.

이 상수는 또한 수생 및 육상 생물에 생물 농축할 가능성을 예측하거나 토양, sediment, biomass, sludge에 흡착하는 정도를 추정하는데 사용될 수 있다.

위와 같은 과정들은 생물권에서 화학물질의 이동을 결정하는 데에 주요한 인자들이다. 그러나 대부분의 경우 이러한 관계는 산업 화학물질이나 농약에만 적용되어 왔다. 이때까지 수환경의 pH 영역에서는 대부분 이온이 되는 의약품질과 대사물질에는 적용할 만 것으로 생각되지 않았기 때문이다.

어떤 영역에 적용가능성이 있는지 알기 위해서는 관심대상이 되는 화합물의 물속에서의 화학적 특성을 기본적으로 이해하는 것이 필요하다. 이온화가 될 수 있는 화합물의 경우는 이러한 관계가 좀 더 복잡하다. 왜냐하면 이온화가 되지 않은 종의 대부분은 물에서 octanol로 이동할 것이며 이온화된 종은 물속에 상당량 잔류할 수 있기 때문이다. 그러므로 이온화를 결정하는 용액의 pH가 매우 중요한 요소가 되며 환경 위해성 평가를 위해서는 pH 7이 일반적으로 사용된다.

Log  $D_{ow}$  값이 1보다 작다는 것은 이 화학물질이 유기물질에 흡착하거나 생물학적으로 농축될 가능성이 유의하게 낮다는 것이다. 값이 3과 같거나 더 크면 반대로 유기물질 흡착경향이나 생물농축경향이 유의하게 높다는 것을 의미한다. 이온화될 수 있는 화합물의 경우 n-octanol water distribution coefficient( $D_{ow}$ )을 수정해서 이온화되지 않는 종(species)만의 농도를 고려하여야 한다.

n-octanol water partition coefficient는 아래와 같다.

$$K_{ow} = D_{ow} (1 + 10(\text{abs}(pH - pK_a)))$$

$$\text{Log}K_{ow} = \log 10(K_{ow})$$

$\text{Log}K_{ow}$ 는 보통  $\log P$ 로서 많이 나타내는데, 이온화가 되지 않는 화학물질의 경우  $\log P = \log D_{ow}$ 이다. 그러나 의약품질과 같이 크고, 이온화가 될 수 있는 화학물질의 경우에는 위와 같이 전환하여 사용하게 되면 octanol로의 용해도를 감소시키는 결과를 가져온다.

$\log P$  또는  $\log K_{ow}$ 를 사용하는 문헌의 정보를 인용할 때에는 그 값이 수정된 값인지 아닌지를 확인하는 것이 필요하다.  $\log K_{ow}$ 을 계산하게 되어 있는 많은 computer program은 이온화되지 않은 화학종만을 계산하게 되어 있다. 그러므로 자료를 평가할 때  $\log D_{ow}$ 로 수정하여야 한다.

### 1.6.7 슬러지 흡/탈착 ( $K_{biomass}$ , $K_p$ )

많은 유기화학물질이 폐수처리장에서 처리되기 때문에 biosolid에 흡착되는 경향은 꼭 평가하여야 할 중요한 factor이다. Biosolid/water distribution coefficient,  $K_{biomass}$ 는 biosolid와 물의 두 상에서 화학물질이 평형을 이루었을 때에 농도비이다. biomass 또는 sludge 흡착 연구는 이들 물질이 몇 g/l 의 농도 범위에서 이루어진다. 이 범위는 폐수처리장에서 생물학적처리 농도와 비슷하다.

의약품질이 다양한 매질에 어느 정도 흡착하는지를 추정하는 것은 이들 물질의 환경거동을 이해하는데 매우 중요하다. 그러나 중요한 parameter들을 결정하는 방법과 관계들은 앞에서 언급한  $\log P$ 의 경우와 같은데 일반 산업 화학물질이나 농약과 같이 중성, 소수성 화합물과 같은 연구에서 나온 것이다. 이런 종류의 화합물들의 분배하는 거동의 주요 인자는 이들의 소수성, 친지질성이며 distribution coefficient는

대부분 물질의 유기탄소함유량과 관련이 있다. 예를 들어  $K_d$ 는 다음과 같이 정의된다(FDA, 1987).

$$K_d = \frac{\text{chemical sorbed}}{\text{chemical in solution at equilibrium}}$$

또 다른 상수인  $K_{oc}$ 는 다음과 같이 정의내릴 수 있다.

$$K_{oc} = \frac{K_d}{\% \text{ organic carbon}}$$

또는

$$K_{oc} = \frac{\mu\text{g chemical sorbed/g soil}}{\mu\text{g chemical dissolved at equilibrium/g solution} \times \% \text{ organic carbon}}$$

이들 식에 대한 가정은 화학물질이 대부분 고체상의 유기물질부분에 전체적으로 분배반응이다. 이러한 과정은 중성이자 소수성인 화합물에는 적절하나 많은 의약품질과 이들의 대사체는 multifunctional ionic compound이기 때문에 분배거동이 좀 더 복잡하다. 또한 인체의약품질이 환경 중으로 배출되는 것은 육상계가 아니라 폐수처리장을 통하여 유입된다.

폐수처리장 sludge와 같은 biosolid에 대한 모델들은 sludge/water distribution coefficient를 octanol/water partition coefficient에서 추정하였다. 예를 들어 실험값의 선형 회귀값을 사용하여 Barton and McKeown은 아래와 같이 보고하였다(Barton et al., 1991).

$$\log K_{oc} = 1.001 \log K_{ow} - 3.21$$

여기에서  $K_{oc}$ 는 고체물질에서의 유기탄소함유량을 기본으로 하여 유도된 partition

coefficient이다.  $K_{ow}$ 는 octanol/water partition coefficient 이다.

$$K_p = f_{oc} K_{oc}$$

biosolid partition coefficient  $K_p$ 는 아래와 같이 결정된다.

여기에서  $f_{oc}$  는 고체물질의 유기탄소를 나타낸다.  $f_{oc}$  값이 0.531이 제안되었다. 그러나 앞에서도 언급했듯이 이와 같은 관계는 극성이자 이온화되는 의약품질에 일반적으로 적용가능하지 않다. 최근 review 에 의하면  $\log K_{ow}$ 에서  $K_{oc}$ 를 유도하는 것이  $K_{oc}$  및  $K_d$ 를 상당히 적게 추정하는 오류를 범하는 것으로 보고되었다. 여기에서 양이온 교환, 표면 착화합물 형성, 수소결합과 같은 다양한 독립기작들이 관여하는 것으로 가정하였다(Tolls J, 2001). 그리고 결론적으로 유기탄소 normalization을 이용하여 의약품질에 적용하는 것은 적절하지 않으며 정확하게 흡착거동을 평가할 수 없다고 하였다.

많은 전형적인 partitioning model들은 비교적 간단하고 중성이며 소수성인 분자를 기초로 개발된 것이다. 이들은 활성의약품질 성분의 환경 중 분배 거동을 예측하기에는 적절하지 않다. 그러므로 여러 개의 회귀식이 개발되었는데 이들은 sludge/water partition coefficient,  $K_p$ 를 여러 종류의 APIs에서 도출된 octanol/water distribution coefficient( $\log D_{ow}$ )로부터 추정하는 것이다. 이러한 회귀식은 17개의 APIs는  $K_p$  및  $\log D_{ow}$  값을 실험하여 개발된 회귀식이다. 이 자료는 chemical functionality에 따라서 다시 분류되며 각 group에 따라 실험적 관계가 유도되었다. 2개 자료로 회귀식(regression, 일차 regression)인 경우에는 앞으로 더 실험을 해야 할 필요가 있으나 서로 다른 functional type에 따라 서로 다르며  $K_p$ 를 추정하는 경우에는 적절한 식을 사용하여야 한다. 이러한 관계를 Table 2.3에 정리하여 놓았다.

중성인 화합물인 경우 정의에 의하면  $\log K_p = \log D_{ow}$ 이다. 또한  $\log K_p$ 는  $\log D_{ow}$  및 chemical functionality 에 따라 변한다는 것을 나타내었다.

이러한 결과는 이온화가 가능하며 친수성인 활성의약품질 성분을 중성인 소수성 화합물로부터 유도한 모델로부터 환경거동을 적용하는 데에는 매우 조심해야 한다

는 것을 보여준다. 이러한 상관관계를 볼 때 좀 더 정확한 예측을 하기 위해서는  $\log D_{ow}$ 뿐만 아니라 chemical functionality 와 같은 분자특성이 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다. 이와 같은 가정을 좀 더 정리하고 적용가능성이 있는 모델을 개발하기 위해서는 추가적으로  $\log K_p$ 와  $\log D_{ow}$ 가 필요하다.

Table 2.3 Regression equations for  $\log K_p$  and  $\log D_{ow}$  calculation for different functionalities

Functionality	Regression Equation	n	R <sup>2</sup>
Acidic	$\log K_p = 1.62 \log D_{ow} + 0.88$	2	1.00
Double acidic	$\log K_p = 0.32 \log D_{ow} + 1.70$	3	0.94
Basic	$\log K_p = 0.60 \log D_{ow} + 2.20$	8	0.88
Zwitterionic	$\log K_p = 1.43 \log D_{ow} - 1.94$	2	1.00

## 2. 기존 연구 동향

지난 수 십년 동안 많은 양의 의약품들이 사용되어왔지만 환경 중 오염에 대한 조사나 연구는 그리 많이 이루어지지 않았다. 하수관거로 잔류 의약품이 유입되는 것은 잔류의약품 또는 대사산물의 혼합물이 분뇨를 통해 그대로 또는 중합체 형태로 배출되거나 용도 폐기된 의약품이 폐기 배출됨에 따른 것이다. 즉 사람에게 투여된 의약품은 대사과정을 거치거나 또는 거치지 않은 형태로 분뇨를 통해 배출되어 궁극적으로는 하수처리장을 거쳐 일부가 지표수로 유입된다. 지난 수 십년 동안 많은 양의 의약품들이 생산되어 사용되었지만 한국의 경우 환경 중 잔류의약품 오염 실태조사는 이루어진 바 없다.

Clofibric acid 와 해열제 salicylic acid는  $1 \sim 95 \mu\text{g}/\ell$  범위로 검출되었다. 유럽에서 최초로 이루어진 종합적 보고는 영국의 Richardson 과 Bowron에 의해 수행된 연구로서 그들은 잔류의약품이 물 환경에  $1 \mu\text{g}/\ell$  수준까지 오염될 수 있음을 보고하였다(Richardson et. al 1985). 하지만 이 연구들이 곧바로 환경 중 잔류 의약품의 전반적인 오염수준 실태조사로 이어지지는 않았다.

잔류의약품의 환경오염이 본격적인 관심을 끌게 된 것은 1990년 중반 이후에 이르러서이다. Stan과 Heberer는 치료목적으로 사용된 의약품이 도시하수처리장을 거쳐 지표수를 오염시키며 지하수로 유입되어 식수를 오염시킬 수 있음을 보고하였으며 일부 극성의약품대사산물이 하수유입 농경지 근처의 지하수에서 최고  $150 \mu\text{g}/\ell$  까지 검출되었음을 보고했다.

미국지리조사국 (USGS)은 1999년부터 2000년까지 의약품, 호르몬제 등 95개의 유기오염물질의 물 환경 오염수준을 평가한 바 있다. 시료채취장소가 오염이 우려되는 하천이기 때문에 전반적인 환경오염실태를 반영한다고 보기는 어렵지만, 전체 139개의 하천 중 80%에서 모두 82가지 오염물질이 검출되었다. 가장 빈번히 검출된 오염물질은 coprostanol (fecal steroid), cholesterol, N,N-diethyltoluamide (insect repellent), caffeine (자양강장제), triclosan (소독제) 등이었다(Kolpin et. al 2002). Flaherty 등은 항생제 등 의약품의 남용이 강한 내성을 지닌 미생물종을 만들 뿐 아니라 민물 생태계의 건강성을 유지시키는 동물성 플랑크톤과 미세 수서생물에게도 나쁜 영향을 미친다고 보고하였다. 미국과 유럽담수에서 자주 발견되는 약품인 콜레스테롤 강하제 clofibric acid, 항우울제 fluoetin 등 5종의 잔류의약품을 물벼룩 *Daphnia magna*에 노출시킨 결과 생존률, 성장률, 개체수, 성비 등 다양한 만성영향이 관찰되었다(Flaherty et. al 2002). 특히 콜레스테롤 강하제와 항우울제를 혼합 투여하였을 때 물벼룩의 성비와 유영 행동의 이상이 관찰되었다. 항간질제인 carbamazepine을 물고기 금붕어 복강내 투여하였을 때 성장호르몬의 분비를 촉진하는 등 내분비계에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Metcalf et. al 2001).

잔류 의약품의 환경 오염은 이미 1970년대에 Garrison 등과 Hignite와 Azarnoff 등에 의하여 보고되었다. 이들은 도시하수처리장에서 콜레스테롤 강하제인 극히 제한적인 구충



제와 항균제의 환경오염의 영향에 대한 연구를 진행하였으나 대부분의 동물용 의약품의 환경오염실태조사나 기초적인 환경 독성학적 연구는 수행하지 않았다 (Garrison et. al 1976 ; Hignite et. al 1977). 특히 우리나라의 경우는 오염 실태에 대한 체계적인 조사는 이루어진 바가 전혀 없으며 단편적인 오염수준 평가조차도 거의 이루어지지 않았다.

현재까지 동물용 의약품의 환경오염수준에 대한 연구는 주로 미국과 유럽 등 선진국을 중심으로 이루어졌다. 동물용 의약품이 환경으로 배출되면, 잔류성과 이동성은 약품의 화학구조, 수용성, pKa, 휘발성 등에 의해서 결정된다. Boxall 등은 영국내 사용량과 환경 중 거동특성을 고려하여 환경에 유입될 가능성이 큰 동물용 의약품 56개를 제시하였으며 이 중에서 항생제 및 합성항균제가 22종을 차지하여 환경에 나타날 가능성이 가장 큰 동물용 의약품으로 제시된 바 있다(Boxall et. al 2003). 미국의 도시 및 농촌 수역을 대상으로 의약품과 폐수 오염물질을 평가한 Kolpin의 연구에 의하면 전체 하천의 48%에서 항생제가 검출되었다(Kolpin et. al 2002).

농촌 인근의 하천에서 검출된 항생제는 축산 등 농업축산활동에 의한 것으로 보인다. 양돈축사에서 배출된 액상폐기물을 분석한 결과 macrolide, sulfonamide, tetracycline 계의 항생제들이  $\mu\text{g}/\ell \sim \text{mg}/\ell$  범위로 검출되었으며 가장 빈번히 발견된 항생제는 chlortetracycline, lincomycin, oxytetracycline, sulfamethazine, tetracycline 등이었다. Meyer 등이 1998년부터 2002년 사이에 6개의 양돈축사에서 배출된 폐수를 대상으로 항생제를 측정된 결과 모든 폐수에서 발견되었고, chlortetracycline, sulfamethazine, lincomycin, tetracycline, oxytetracycline의 순서로 빈번하게 검출되었다 (Meyer et. al. 2003a). Aga et. al. 등이 미국 네브라스카 양돈축사에서 배출된 폐수내의 항생제를 검출한 결과 tetracycline계 항생제가 최고  $200\text{mg}/\ell$  까지 검출되었다 (Aga et. al. 2003a). 미국 오하이오와 아이오와주 양계농가와 축산농가 근처의 지표수와 지하수에서도 다양한 항생제가 검출되었다(Campagnolo et. al. 2002; Meyer et. al. 2003b).

이처럼 환경으로 배출된 동물용 항생제 및 합성항균제가 인체와 생태계에 미치

는 영향에 대한 체계적이고 포괄적인 연구는 많이 수행되지 않았다. 다만 항생제 내성균의 출현에 대한 우려 때문에 외국에서는 동물용 항생제가 내성균의 형성에 미치는 영향에 대한 연구가 일부 수행되었다. Chee-Sanford 등은 양돈폐기물 폐기 장소와 양돈농가 아래를 흐르는 지하수에서 tetracycline 내성균을 검출하였으며 (Chee-Sanford et. al. 2001), Whittle 등도 양돈 폐기물저장소로부터 얻은 시료에서 tetracycline 내성균을 검출하였고(Whittle et. al. 2003), Meyer 등은 양돈시설 하류에서 다양한 항생제 내성병원균을 발견한 바 있다(Meyer et. al. 2003a).



Table 2.4 Summary on ecotoxicity of animal antibiotics

Class	Compound	Test Organisms	Toxicity	Reference
Tetracyclines	chlortetracycline	<i>L. gibba</i>	LOEC=300ug/ℓ	Brain et. al.(2004)
		<i>L. gibba</i>	LOEC=1000ug/ℓ	Brain et. al.(2004)
	oxytetracycline	<i>M. aeruginosa</i>	EC <sub>50</sub> =0.231mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1998)
		<i>R. salina</i>	EC <sub>50</sub> =1.7mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1998)
		<i>S. capricornutum</i>	EC <sub>50</sub> =5.0mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1998)
Sulfonamides	sulfadimethoxine	<i>Artemia salina</i>	LC <sub>50</sub> =0.9ug/ℓ	Halling-Sorensen et. al.(1998)
			LC <sub>50</sub> =10.9ug/ℓ	
Aminoglycosides	neomycin	Bacteria	EC <sub>50</sub> =4.5 mg/ℓ	Halling-Sorensen et. al.(1998)
Penicillins	amoxycillin	<i>M. aeruginosa</i>	EC <sub>50</sub> =0.0037mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1999)
		<i>R. salina</i>	EC <sub>50</sub> =1.6mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1999)
		<i>S. capricornutum</i>	EC <sub>50</sub> =4.5 mg/ℓ	Holten-Lützhøft et. al.(1999)
Macrolides	erythromycin	<i>D. magna</i>	48hr LC <sub>50</sub> =210.6mg/ℓ	di Delupis et. al.(1992)
	tylosin	<i>M. aeruginosa</i>	EC <sub>50</sub> =0.034mg/ℓ	Halling-Sorensen et. al.(1998)
		<i>S. capricornutum</i>	EC <sub>50</sub> =1.38mg/ℓ	Halling-Sorensen et. al.(1998)
		<i>D. magna</i>	LOEC =5mg/ℓ	di Delupis et. al.(1992)
Polypeptides	bacitracin	<i>Artemia salina</i>	48hr EC <sub>50</sub> =30mg/ℓ	di Delupis et. al.(1992)
			48hr LC <sub>50</sub> =30.5mg/ℓ	Migliore et. al.(1997)
			48hr LC <sub>50</sub> =21.8mg/ℓ	Kümmere K(2004)
			48hr EC <sub>50</sub> =21.8mg/ℓ	Migliore et. al.(1997)
Quinolones	enrofloxacin	Plants		Halling-Sorensen et. al.(1998)
		<i>D. magna</i>	EC <sub>50</sub> =15.7mg/ℓ	오수진(2004)
		<i>H. azteca</i>	LC <sub>50</sub> =72.6mg/kg	FDA(2002)
		Bluegill	EC <sub>50</sub> =79.5mg/kg	FDA(2002)
			NOEC= 33.5mg/ℓ	FDA(2002)
	ciprofloxacin	<i>M. aeruginosa</i>	EC <sub>50</sub> =49ug/ℓ	Robinson et. al.(2005)
		<i>L. minor</i>	EC <sub>50</sub> =114ug/ℓ	Robinson et. al.(2005)
		<i>P. subcapitata</i>	EC <sub>50</sub> =3100ug/L	Robinson et. al.(2005)
		<i>D. magna</i>	EC <sub>50</sub> =146mg/L	오수진(2004)
		<i>M. aeruginosa</i>	EC <sub>50</sub> =17ug/L	Robinson et. al.(2005)
		<i>L. minor</i>	EC <sub>50</sub> =103ug/L	Robinson et. al.(2005)
		<i>P. subcapitata</i>	EC <sub>50</sub> =18,700ug/L	Robinson et. al.(2005)

항생제의 노출에 따른 물 생태계 생물체 급성 치사성 영향에 대한 연구는 많이 수행되었다. Table 2.4는 현재까지 수행된 항생제 및 항균제의 생태독성 연구결과를 정리한 것이다. 그러나 거의 대부분의 연구가 급성 치사성 독성영향에 집중되어 있다. 이중에서는 물 환경 중 기대 농도(Predicted Environmental Concentration)가 예상무영향농도(Predicted No Effect Concentration)보다 높은 경우도 몇 가지 발견되어 이들 잔류 동물용 항생제의 생태계 급성 영향이 예상된다(Boxall et. al., 2003).

약리활성물질이 생태계에 미치는 영향으로 가장 중요하게 취급되어야 할 부분은 생태계의 지속가능성을 보장하는 것이다. 내분비계교란, 번식률저하, 먹이포획능력저하 등 개체중 또는 군집의 지속성에 영향을 주는 영향지표 등이 좋은 지표이다. 그러나 세계적으로도 의약품에 장기간 노출되었을 때 나타날 수 있는 민감한 생태 영향에 대한 연구는 거의 수행된 바 없다. 그 이유는 이들 물질의 환경 중 오염현황에 대한 자료가 아직 불충분하고, 일상적으로 수행되는 생태독성시험기법이 장기적 노출에 의한 민감한 영향을 평가하는데 불충분하기 때문이다.

### 3. 분석방법의 검증(QA, QC)

#### 3.1 평가방법

본 연구에서는 한국에서 많이 유통되며 독성과 잔류성이 큰 의약품을 선정해 한국 실정에 맞는 분석방법을 정립하고 이 정립된 방법을 한강수계에 적용하여 오염실태를 파악하고자 하였다. 국내에 비교 자료가 거의 없는 상태에서 분석결과에 신뢰성을 얻기 위하여 그 연구에 적용한 분석방법에 대한 타당성이 입증되어야 한다. 분석방법에 대한 타당성 평가를 위해서는 기본적으로 분석대상물질에 대한 검출한계, 정확도, 그리고 정밀도 평가가 이루어져야 한다. 검출한계는 통계적인 신뢰성을 가지고 각 매트릭스 내에서 분석대상물질을 검출해 낼 수 있는 최저농도를 의미하고,

정확도는 각 매트릭스 내에서 분석대상물질의 참값을 얼마나 근접하게 정량해 낼 수 있는 가를 의미한다. 정밀도는 그 참값을 정량해 내는데 얼마나 재현성 있게 분석해 낼 수 있는 가를 의미한다. 따라서 분석과정에 있어서 신뢰성 있는 결과를 산출하기 위해서는 정확도와 정밀도를 동시에 고려해야 한다.

본 연구에 있어서 분석대상물질을 함유하고 있는 매트릭스는 지표수이며 하수처리장의 유입수와 유출수도 일부 포함되어 있다. 분석방법의 타당성 평가를 실시하는데 있어 분석용 최종용매에 분석대상물질을 첨가하여 검출한계 등을 평가하는 방법들을 사용하곤 한다. 그러나 이러한 방법은 근본적으로 매트릭스의 효과를 고려하지 않는 방법이기 때문에 정확한 평가방법이 아니다. 또한 본 연구의 대상물질들은 기본적으로 지표수에 포함되어 있는 가능성이 있는 물질이기 때문에 연구대상물질을 직접 사용하여 평가를 실시할 경우 그 바탕효과 때문에 정확한 타당성 평가를 실시할 수가 없다.

따라서 본 연구에 있어서는 이번 연구에 사용한 지표수를 직접 사용하여 실제 시료와 동일한 매트릭스 효과를 부여하였으며, 또한 분석대상물질을 자연계에는 존재하지 않는 치환된 동위원소 물질을 사용하였으며, 이번 연구에 적용한 분석방법의 타당성 평가를 위한 구체적인 연구 설계 방법은 다음과 같다.

### 3.2 검출한계 평가

검출한계란 용어는 DL(Detection Limit), LOD(Limit of Detection), MDL(Method Detection Limit) 등의 용어로 쓰여 지고 있고 정의도 약간씩 다르다. 따라서 어떤 정의를 근거로 검출한계를 산출해 내는가에 따라서 검출한계 값도 달라지게 된다. 본 연구에서는 미국 보건복지후생성(US Department of Health and Human Services) 산하 FDA가 정의한 분석절차의 검증에서 규정하고 있는 검출한계의 개념을 사용하였으며, 그 구하는 방법은 다음과 같다(FDA, 1998).

$$\text{검출한계} = 3.3 \times SE/S$$

$$\text{정량한계} = \text{검출한계} \times 3$$

SE: 공시료를 포함한 가능한 낮은 농도들로 작성한 검량선 회귀직선의 y 절편 표준편차

S: 회귀직선의 기울기

### 3.3 정확도 및 정밀도 평가

#### 3.3.1 정확도

정확도 평가는 회수율(recovery)을 가지고 평가를 실시하였다. 회수율은 matrix에 포함되어 있는 분석대상 물질의 농도에 따라 달라진다. 따라서 가장 정확한 정확도를 평가하기 위해서는 현장시료의 함유 농도범위에서 평가를 실시해야한다. 따라서 본 연구에서는 3 농도 수준(저농도, 중농도, 고농도)에서 정확도를 평가하였으며, 구체적인 방법은 미국 산업안전보건연구원(NIOSH)과 산업안전보건청(US OSHA)에서 권고하고 있는 방법을 사용하여 평가하였으며, 구하는 식은 아래와 같다 (NIOSH, 1995; OSHA, 1990).

$$\text{회수율(recovery, \%)} = \frac{\text{analyte found}}{\text{analyte spike}} \times 100$$

### 3.3.2 정밀도

분석과정의 정밀도는 반복분석으로 얻어진 분석 값의 통합변이계수(pooled coefficient of variation) 값으로 평가하였다(NIOSH, 1995; OSHA, 1990). 정밀도 평가 역시 3농도 수준(저농도, 중농도, 고농도)에서 각각 5회 반복 분석하였으며, 다음 식에 따라 정밀도를 평가하였다.

$$\overline{CV} = \sqrt{((\sum f_i(CV_i)^2) / \sum f_i)}$$

$\overline{CV}$  = 통합변이계수( pooled coefficient of variation)

CV = 표준편차/평균, 변이계수

$f_i$  = 자유도(시료수-1)

i = 농도수준

## 3.4 평가결과

### 3.4.1 검출한계

지표수 시료를 이용한 항생제 및 일반의약품의 검출한계를 평가한 결과 다음 표와 같이 평가되었으며, FDA가 정의한 분석절차의 검증에서 규정하고 있는 검출한계의 개념을 사용하여 3.3×표준편차/회귀직선의 기울기로 LOD를 산출하였다. 이를 정리하여 Table 2.5에 나타내었다.

### 3.4.2 정확도

Table 2.6은 지표수에서 trimethoprim 분석 시 정확도를 평가하기 위해 실시한 회수율 평가결과이다. 회수율 평가는 앞서 실험방법에서도 기술 했지만 실제시료의 농도를 고려하여 3 농도수준(저, 중 고농도)에서 실시하였으며, 평가결과 전체 회수율 평균은 92.7%였고 통합변이계수는 10.8%로 나타났다. 중농도와 고농도 수준의 평균회수율이 91%정도 인 것에 반해 저 농도 수준은 95.5%로 상대적으로 높은 회수율을 보였다. 다른 물질군 들에서도 이와 유사한 양상을 나타내었다.

### 3.4.3 정밀도

Table 2.7 는 지표수 중 항생제의 정밀도 평가결과이다. 정확도와 같이 정밀도 역시 각각의 C5으로 라벨링 된 표준물질 일정량을 첨가하여 3 농도 수준에서 평가하였으며 평가결과 3 농도수준의 정밀도를 나타내는 trimethoprim의 통합변이계수는 7.1(범위: 2.5-13.9)로 매우 안정적인 재현성을 보여주었다. 다른 물질군 들에서도 이와 유사한 양상을 나타내었다.



Table 2.5 Method detection limit of antibiotics and their metabolites in the ground water

Compounds	DL pg	LOD(ng/ml)	Correlation coefficient (r)
Chlortetracyclin	20	20	0.9991
Oxytetracyclin	20	15	0.9990
Tetracycline	20	20	0.9992
Sulfadimethoxine	10	10	0.9992
Sulfamethazine	10	10	0.9997
Sulfachloropyridazine	10	10	0.9997
Sulfamethoxazole	10	10	0.9994
Sulfathiazole	10	10	0.9993
Trimethoprim	10	10	0.9997
Enrofloxacin	10	10	0.9993
Carbadox	10	10	0.9993
Florfenicol	20	15	0.9991
Virginiamycin	10	10	0.9993
Caffeine	10	10	0.9994
Acetaminophen	10	10	0.9997
Carbamazepine	10	10	0.9994
Cimetidine	10	10	0.9993
Cis-Diltiazem hydro- chloride	20	20	0.9992

Table 2.6 Recovery of trimethoprim in the ground water

Classification	Low conc.	Med. conc.	High conc.
	250 pg/samp.	500 pg/samp.	1,000 pg/samp.
Recovery, %	93.3	77.5	101.8
	102.0	88.5	96.1
	97.0	80.8	91.9
	100.3	112.0	75.2
	77.6	94.3	87.7
	102.4	94.5	95.6
Average recovery, %	95.5	91.3	91.4
Variation coefficient, %	9.8	13.5	10.1
Total average recovery, %	92.7		
Pooled coefficient of variation, %	10.8		

Table 2.7 The precision assessment of trimethoprim in the ground water

Classification	Low conc.	Middle conc.	High conc.
	250 pg/samp.	500 pg/samp.	1,000 pg/samp.
Area	19400	47400	114000
	20400	40600	112000
	17600	51800	115000
	19400	47200	113000
	18900	47400	108000
	19400	49000	109000
Average	19,183.3	111,833.3	111,833.33
standard deviation	917.424	3688.722	2786.874
Variation coefficient	4.8	7.8	2.5
Pooled coefficient of variation	5.0		

## 4. 측정결과의 신뢰성 평가

### 4.1 측정결과의 신뢰성 평가

- 측정결과의 신뢰성 평가는 국제표준화기구(ISO)에서 제시한 분석데이터 표현지침 (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement)에 따라 15종이상의 시료에 대한 반복측정 결과에 대한 불확도를 계산하여 신뢰성 평가를 수행하였다.
- 여러 번 측정하여 구한 평균값을 해당 요인의 측정값으로 사용할 경우, 평균값의 표준편차(표준오차)를 표준 불확도로 정의하며,
- n개의 독립된 반복 측정값  $X_{i,k}$ 로부터 결정된 입력량  $X_i$ 에 대한 추정값이

$$u(x_i) = s(\overline{X}_i) = \left[ \frac{1}{n(n-1)} \sum_{k=1}^n (X_{i,k} - \overline{X})^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

$x_i = \overline{X}_i$ 라면, 표준불확도  $u(x_i)$ 는 다음 식이 된다.

이렇게 구한  $u^2(x_i) = s^2(\overline{X})$ 와  $u(x_i) = s(\overline{X})$ 는 각각 A형 분산과 A형 표준 불확도라고 부른다. 이 표준 불확도의 자유도  $\nu_i$ 는 식(2)과 같은 계산에서 n-1이다.

### 4.2 분석법 검증

- 분석법 검증은 FDA, EPA Guideline 및 ISO 분석데이터 표현지침에 따라 시행하였으며, 10번 이상의 환경시료에 대하여 본 연구에서 연구를 수행하는

LC/MS법을 서로 비교하여 시료 측정의 정확도와 신뢰도를 기준으로 실질적인 적정성 여부를 판단하였다.

- Validation 자료는 선택성, 직선성, 정확성, 반복성, 검출한계, 정량한계, 완전성 등을 포함하며, Validation 내용을 요약하면 다음과 같다.

- 선택성 (Selectivity): 혈액 혹은 뇨시료 기질의 다른 화학종으로부터의 방해 정도를 나타내는 것으로, 액체-액체 추출법과 고체상 추출법, 또한, TIC (Total ion current) 측정법과 SIM 방법을 서로 비교하여 우위성을 판단하였다.
- 직선성 (Linearity) : 농도는 2, 1.5, 1.0, 0.5, 0.1, 0.01, 0.001배 희석하여 직선성을 검토함. (이때  $R^2$  값은 0.995 이상이 되도록 함)
- 정확성 (Accuracy) : 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로 구함.
- 반복성 (Repeatability) : 같은 측정 조건에서 같은 측정량을 연속적으로 측정하여 얻은 결과들 사이의 일치하는 정도를 실험표준편차(Experimental standard deviation)으로 나타내어 계산한다.
- 회수실험 (Recovery) : 전처리 과정을 거쳐 생체시료에서 용출되는 양을 standard 물질 피이크의 신호세기 값을 기준으로 각 물질들의 회수율을 구함.
- 검출한계 (Detection limit) : 주어진 신뢰도 수준에서 검출 가능한 분석물질의 최소농도 또는 무게이다. 이 한계는 분석신호의 크기 대 바탕신호의 통계적 변동크기에 따라 달라진다. 바탕신호의 표준편차의 3배수의 값을 검출한계로 정할 것이다.
- 정량한계 (Limit of quantification) : 정량적인 측정을 할 수 있는 가장 낮은 농도에 해당하는 값으로, 정량할 수 있는 농도의 최소한계는 분석물의 농도가 0일때 측정된 표준편차의 10배에 해당한다.
- 완전성 (Robustness) : 완전성은 분석법을 개발하는 단계에서 수행하며, 분석조건을 고의로 변동시켰을 때의 분석법의 신뢰성을 평가한다. 측정값이 분석

조건 변경에 따라 영향을 받기 쉬운 경우라면, 분석조건을 적절히 조정하거나 분석법 중에 사전 조심 문구를 포함시킨다. 완전성을 평가함에 따라 시스템적 합성에 관한 일련의 파라미터를 확립한다.



## 제 3 장 연구 방법

### 1. 연구의 개요

본 연구에서는 분석방법을 정립하고 한강상류 및 한강 본류부의 의약품질 오염 현황 및 생태독성을 파악하기 위하여 선행연구사례를 조사하였다. 우리나라에서 시판되고 있는 인체의약품은 15,000여종, 항생제가 2,000여종에 달한다. 전 세계적으로 사용되는 의약품의 양은 더 방대하리라 생각된다. 이런 다양한 의약품을 개별적으로 모두 분석하기에는 많은 시간, 인력, 장비가 필요하게 된다. 선행 연구사례들에서도 화학적 성질과 환경 중 거동이 유사한 물질을 그룹화하여 분석하는 것이 최근에 많이 이루어지고 있다. Michele등은 테트라계 항생제와 설파계 항생제를 그룹화하고 전처리에서 SPE 카트리지를 비교 실험한 결과를 제시하였으며(Michele. et. al., 2003), Stefan등은 GC/MS를 사용하여 산성, 중성, 염기성의약품을 7개의 중합 연속고상추출법을 사용하여 분석하였다(Stefan et. al., 2004). Dana등은 1999년부터 2000년까지 미국 30개주 139개강에서 OWCs(organic wastewater contaminants)를 5개의 그룹으로 분류하여 분석하였다(Dana et. al., 2002). 그러나 이러한 분석방법을 그대로 적용하기에는 각 국가별로 많이 사용되는 의약품이 다르고 또한 수생태계의 매트릭스가 달라 분석 시 문제가 발생된다. 선정된 의약품 18종을 아래 Figure 3.1과 같은 방법을 통하여 국내실정에 맞는 분석법을 개발하여 분석에 사용하였으며, 본 실험에 적용된 분석방법은 아래 실험방법에 기술하였다.

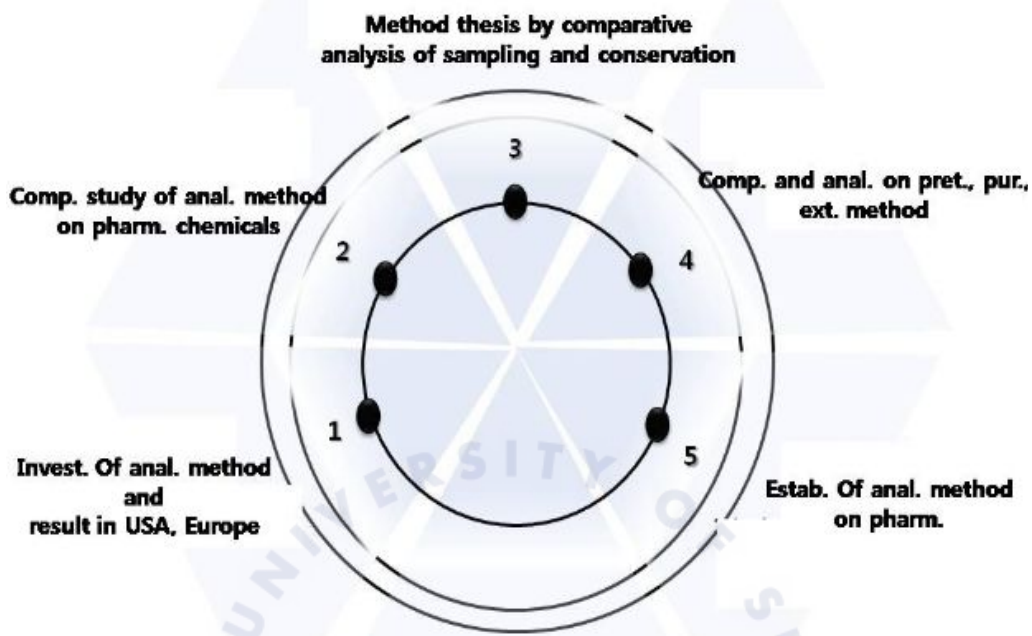


Figure 3.1 Thesis of samp. and cons. method protocol development of pharmaceuticals in water

## 2. 분석방법

### 2.1 시약 구매 및 표준액 제조

수 환경 내에 잔류하는 의약품을 분석하기 위하여 사용한 표준시약(Ultra Scientific Inc, USA등)과 내부표준물질은 분말제품으로 순도가 99% 이상인 것을 사용하였으며, Sigma-Aldrich에서 구매하였다. 본 실험에 사용된 18종의 의약품질과 내부표준물질의 명칭, 구분, 분자량, 화학식, 분자구조는 Table. 1.2에 종합하였다.  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  는 Junsei chemical에서 구매하였으며, 실험에 사용된 모든 시약과 추출 용매는 잔농(300)급 이상을 사용하여, 불순물이나 오염에 의한 측정오차를 최대한

감소시켰다. 표준원액은 methanol 1ℓ에 표준시약 1g을 용해하여 표준원액으로 사용하였으며, 표준원액을 단계별로 희석하여 표준용액을 조제하여 사용하였다. 본 실험과정에서 사용되는 표준액(표준원액, 표준용액)은 조제 직후 가능한 바로 사용하였으며, 분석이 지연될 경우 분석 전까지 밀봉하여 냉암소에 보관하여 사용하였다.

## 2.2 분석기기

잔류의약품을 분석하기 위하여 사용한 분석기기는 Waters사의 2690 HPLC와 Micro mass사의 Mass Selective ZQ 2000을 직렬로 연결시킨 LC/MSD에 Waters 2690 HPLC auto injector 및 controller를 연결하여 사용하였으며, LC/MSD 방식은 LC/MS-ESI positive ion mode를 적용하였다. 시료의 농축을 위하여 사용된 질소농축기는 Organomation Associates사의 N-EVAPRTM 112를 사용하였으며, 농축과정의 오염을 방지하기 위하여 순도 99.999% 질소가스를 사용하였다. 또한 실험에 사용된 초자는 초자세척기 (NEW MACTECLA2)를 이용하여 2회 이상 세척하여 건조시킨 후, 알미늄 호일로 밀봉하여 보관하였으며 사용하기 전에 분석 시 사용하는 용매로 다시 한 번 세정하여 사용하였다.

## 2.3 시료 전처리

채취된 시료에 Simeton ( $C_8H_{15}N_5O$ , 내부표준물질)과  $Na_2$  EDTA를 첨가하였다. Simeton을 내부표준물질로 선택한 이유는 분석대상물질들의 크로마토그래피와 동일한 시간대의 머무름 시간(retention time)을 갖고 ESI(+)와 잘 반응하며 메트릭스 효과가 뚜렷이 없기 때문이다.  $Na_2$  EDTA는 물에 잘 녹고 항생제의 추출을 방해하지 않는 뛰어난 금속 킬레이트제라는 이유에서 실험의 높은 회수율을 위하여 첨



가하였다(Michele. et. al., 2003). 시료 중  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ 는 메탄올에 용해시킨 후 농도가  $1.2\text{mg}/\ell$ 가 되도록 조제하였다. 처리된 시료는 5C여지(Advantec, 110mm)를 통해 여과하였으며, 하수처리장 유입수는 부유물질이 많아 원심분리기(12000rpm,  $0^\circ\text{C}$ )를 사용하여 분리한 후 상정액을 취하여 5C 여지로 여과하였다.

잔류의약품 추출을 위해 사용된 카트리지는 HLB 카트리지(1g, Waters-Millford, MA)를 사용하였다. Michele E. 등에 따르면 HLB 카트리지와 다른 여러 종류의 카트리지와 비교 실험한 결과 SAs(sulfonamides)에서  $97.7\pm 12\%$ 의 높은 회수율을 나타내었으며, TCs(tetracyclines)에서도 우수하다고 설명하고 있다(Michele. et. al., 2003). HLB 카트리지의 흡착특성을 아래 Figure 3.2에 나타내었다. 카트리지 1개당 시료  $1\ell$ 를 통과 시켰으며, 시료를 통과시키기 전에 methanol 6ml, 0.5N HCl 6ml, 증류수 6ml를 통과시켜 conditioning시켰다. 다음에 시료를  $10\text{ml}/\text{min}$  속도로 카트리지를 통과시켰다. 시료 통과 후 과다의  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ 를 씻어내기 위해 증류수 1ml를 통과 시킨 후에 methanol 10ml로 용출하였다. HLB 카트리지의 추출용액은 초기 3ml는 버린 후 7ml를 취하였다.(fractional extraction test 결과). 시료 추출용액 7ml를 질소농축기를 이용하여  $500\mu\ell$ 까지 농축시킨 후 이동상A  $750\mu\ell$ 를 가하여 최종 용액은 2ml 앰버 오토샘플러 바이알에 옮겨 담았다. 이 자세한 과정은 Figure 3.3에 나타내었다.

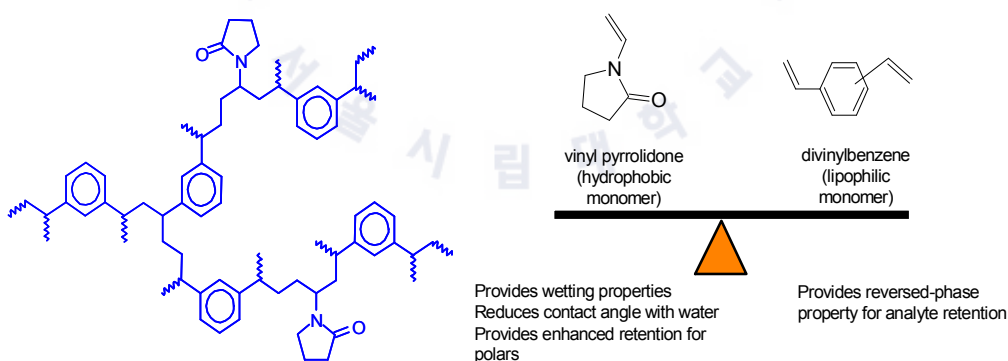


Figure 3.2 Oasis<sup>®</sup> HLB Sorbent Hydrophilic-Lipophilic Balanced Copolymer (reversed-phase retention)

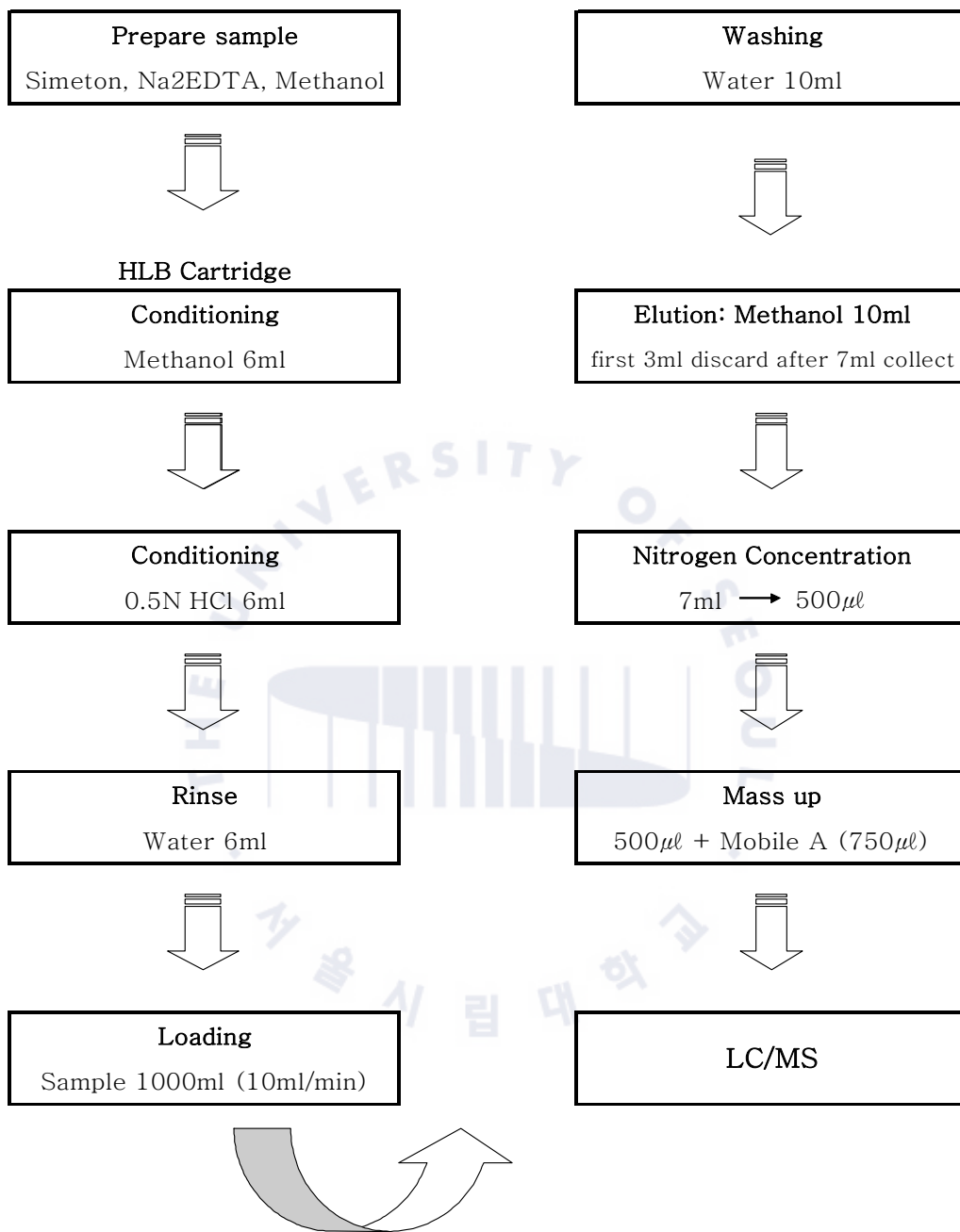


Figure 3.3 Experimental procedure for the analysis of pharmaceutical compounds

## 2.4 기기조건 설정

LC/MS는 이온화 방식에 따라 대기압 화학적 이온화 방식(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)과 전기 분무 이온화 (electrospray ionization, ESI)방식으로 나눌 수 있다. ESI 방식은 분석할 수 있는 분자량 범위가 넓으며, 전하를 띤 물질의 분석에 주로 이용되며, APCI 방식은 분자량이 작고 비극성을 갖는 환경물질 분석에 주로 사용되고 있다. 본 연구에서는 그 대상물질을 알고 있고, 종류가 13가지로 많아 분자량 범위가 넓은 의약품을 분석하고자 ESI 방식을 적용하였다. 또한 의약품들은 양 전하를 띠고 있어 LC/ESI/MS 중 positive ion mode 방식을 사용하였다.

### 2.4.1 Sulfonamides, Quinolones, Miscellaneous

Sulfonamides는 3 $\mu$ m 공극의 150 $\times$ 2.0mm Metasil Basic 컬럼(Varian, Inc.)을 이용하여 분리하였다. 이동상 A는 0.3% formic acid(HCHO)에 물과 methanol(CH<sub>3</sub>OH)이 9대 1로 섞여있는 10mM ammonium formate이 포함되었다. 이동상 B에는 methanol 내에 0.5% formic acid를 함유한 10mM ammonium formate이 포함되었다. 이동상 비는 이동상 A, 이동상 B를 9 : 1로 하였다. 분석에 사용된 기기조건은 Table. 3.1에 나타내었다.

### 2.4.2 Tetracyclines

Tetracyclines은 3 $\mu$ m 공극의 2.0 $\times$ 150mm Waters spherisorb S5CN 컬럼(Water, Inc.)을 이용하여 분리되었다. 이동상은 0.01M oxalic acid와 methanol, acetonitrile이 사용되었으며, 이동상 비는 60:25:15(0.01M oxalic acid: methanol: acetonitrile)로 하였다. 분석에 사용된 기기조건은 Table 3.2에 나타내었다.

Table 3.1 The LC/MS operation conditions for the analysis of sulfonamides

	Activity	Condition
<b>MS</b>	Type	SIR
	Ion mode	ES+
	Source Temperature	148 ~ 150 (°C)
	Desolvation Temperature	395 ~ 400 (°C)
	Cone Gas Flow	69 (L/Hr)
	Desolvation Gas Flow	419 (L/Hr)
	LM Resolution	14.5
	HM Resolution	16.3
	Multiplier	650 -648 (V)
<b>LC</b>	Column	Metasil Basic Column( 3 $\mu$ m, 150×2.0mm)
	Flow	0.250 (mℓ/min)
	Stop Time	40 (min)
	Column Temperature	30 (°C)
	Sample Temperature	20 (°C)

Table 3.2 The LC/MS operation conditions for the analysis of tetracyclines

	Activity	Condition
<b>MS</b>	Type	SIR
	Ion mode	ES+
	Source Temperature	148 ~ 150 (°C)
	Desolvation Temperature	395 ~ 400 (°C)
	Cone Gas Flow	69 (L/Hr)
	Desolvation Gas Flow	418 (L/Hr)
	LM Resolution	14.5
	HM Resolution	16.3
	Multiplier	650 ~ 648 (V)
<b>LC</b>	Column	Waters spherisorb S5 CN Column (3 $\mu$ m, 2.0×150mm)
	Flow	0.200 (mℓ/min)
	Stop Time	15 (min)
	Column Temperature	30 (°C)
	Sample Temperature	20 (°C)

## 2.5. 정량 확인용 Cone voltage 선정

의약품질 중 enrofloxacin의 경우 분자량이 359.4인 enrofloxacin 표준용액을 10 $\mu$ l/min 속도로 질량검출기에 직접 주입한 결과 m/z 360[M+H]<sup>+</sup>형태로 나타났으며, m/z 360이 최적화되도록 기기조건을 설정하였다. 이 조건에서 TIC 방식을 통해 머무름 시간을 확인하였다. 정량 확인을 위한 cone voltage를 결정하기 위하여 LC/MS에 주입하는 enrofloxacin 표준물질 양을 5ng으로 고정한 후 Cone voltage만 변화(20~40V)시켜 실험한 결과 피크 강도가 35V에서 최대로 나타났다. 또한 이러한 차이를 질량 스펙트럼에서 확인하고자 동일한 조건하에서 TIC 모드로 확인한 결과 위 결과와 동일하게 나타나 enrofloxacin 정량 분석 시 최적의 cone voltage가 35V임을 확인할 수 있었다. 이 밖의 11종의 의약품질들도 위의 방법으로 설정하였으며, 의약품질별 적정 cone voltage는 약간의 차이를 보였다. 대상 의약품질 중 일부의 cone voltage와 precursor ion 및 product ion을 Table 3.3에 나타내었다.

Table 3.3 Precursor ion, product ion and cone voltage for the analysis of pharmaceuticals

Pharmaceutical compounds	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	Cone voltage(V)	IDL (ng/ℓ)	MDL (ng/ℓ)
Acetaminophen	152	110	18	10	5
1,7 Dimethylxanthine	181	124	30	10	30
Caffeine	195	138	25	10	10
Carbamazepine	237	194	30	10	5
Cimetidine	253	159, 117	25	10	20
Sulfamethoxazole	254	156	35	10	20
Trimethoprim	291	123	30	10	10
Cis-Diltiazem hydro chloride	415	178	25	20	40
Sulfachloropyridazine	285	156	18	10	30
Sulfathiazole	256	156	30	10	30
Sulfamethazine	279	124, 186	30	10	20
Sulfadimethoxine	311	156	30	10	10
Virginiamycin	526.3	508.3, 355	27	0.01	10
Carbadox	263	231, 199	25	0.01	10
Roxithromycin	838	158	25	-	-
Simeton(Int. Std.)	198	-	30	-	-
Enrofloxacin	360	342, 316	35	0.01	10
Florfenicol	375	340	20	0.02	20
Oxytetracycline	461	443, 426	25	0.02	20
Chlortetracycline	479	481, 462	28	0.02	20
Tetracycline	445	427, 410	25	0.02	20

※ MDL : Method detection limit, IDL : Instrumental detection limit

## 2.6 Precursor 와 Products ion ratio를 이용한 정성확인

대상물질의 정성확인을 위한 가장 보편적인 방법은 스펙트럼 비를 이용하는 것이다. LC/MS에서는 대상물질의 정성확인을 위하여 사용자가 library를 설정하여야 한다. enrofloxacin을 예로 들어, 사용자 library를 만들고자 TIC 모드에서 cone voltage를 20V부터 35V까지 단계별로 변화를 주어, enrofloxacin의 ion spectrum의 변화를 알아보았다. 이 결과 enrofloxacin의 precursor ion 인  $m/z$  360 $[M+H]^+$ 는 35V에서 최대 강도를 나타내었다. 반면 cone voltage가 증가함에 따라 enrofloxacin의 products ion인  $m/z$  342, 316 $[M+H]^+$ 는 35V까지 비례적으로 증가하였다. Voltage 변화에 따른 enrofloxacin의 precursor와 products ion의 변화를 정량적 비로 확인하기 위하여 cone voltage를 가장 큰 products ion이 생성되는 35V로 고정시킨 후 농도를 단계적인 변화 (1~10ng)를 주어 분석한 결과 enrofloxacin의 precursor ion  $m/z$  360과 products ion  $m/z$  342,  $m/z$  316는 농도 증가에 따라 비례적으로 증가하며, 또한 그 비율이 일정하게 나타나고 있음을 확인할 수 있었다. 즉 cone voltage가 일정한 범위에서는 농도 변화에 따라 precursor ion과 products ion의 비는 변하지 않았다. 이러한 full scan mode에서 나타나는 precursor ion과 products ion의 비만으로도 분석하고자 하는 물질의 정성확인이 가능하다. 그러나 수환경중의 잔류의약품 대부분은 ppb 이하의 농도로 잔류하고 있어, 감도가 낮은 full scan mode에서는 검출이 어렵다. 이러한 점을 고려하여 precursor와 products ion을 선정하여 SIR mode에서 분석한 결과를 Figure 3.4에 나타내었다. Figure 3.4에서 보면 cone voltage를 35V로 고정한 후 enrofloxacin 표준액 농도를 단계적으로 증가시켜 precursor와 products ion의 비 변화가 1 : 0.85 : 5.79 ~ 1: 1.23 : 4.83 범위로 상대표준편차가 20%이하를 나타내고 있다. EPA등에서 허용하는 값이 30% 이하인 점을 고려한다면 enrofloxacin의 정성확인에 이 방법을 적용하여도 큰 무리가 따르지 않음을 확인할 수 있었다. Figure 3.5는 동일한 조건에서의 enrofloxacin의 Ion chromatograms 이다. Figure 3.6과 Figure 3.7은 이 방법을 사용하여 실제 중량하수처리장의 유입·유출수중에 잔류하는 acetaminophen의 Ion chromatograms와 mass spectra를 나타내었다. Figure 3.8은 대상물질

들 중 하나인 sulfamethoxazole의 calibration curve를 나타낸 그림이다.

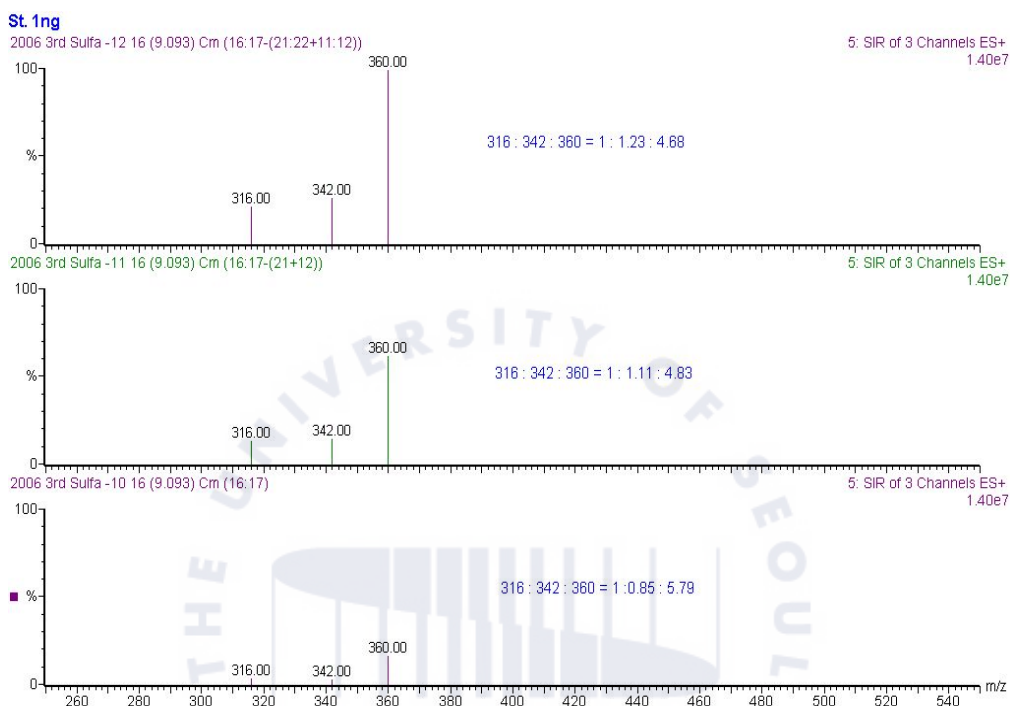


Figure 3.4 Mass spectra of enrofloxacin on each standard conc.



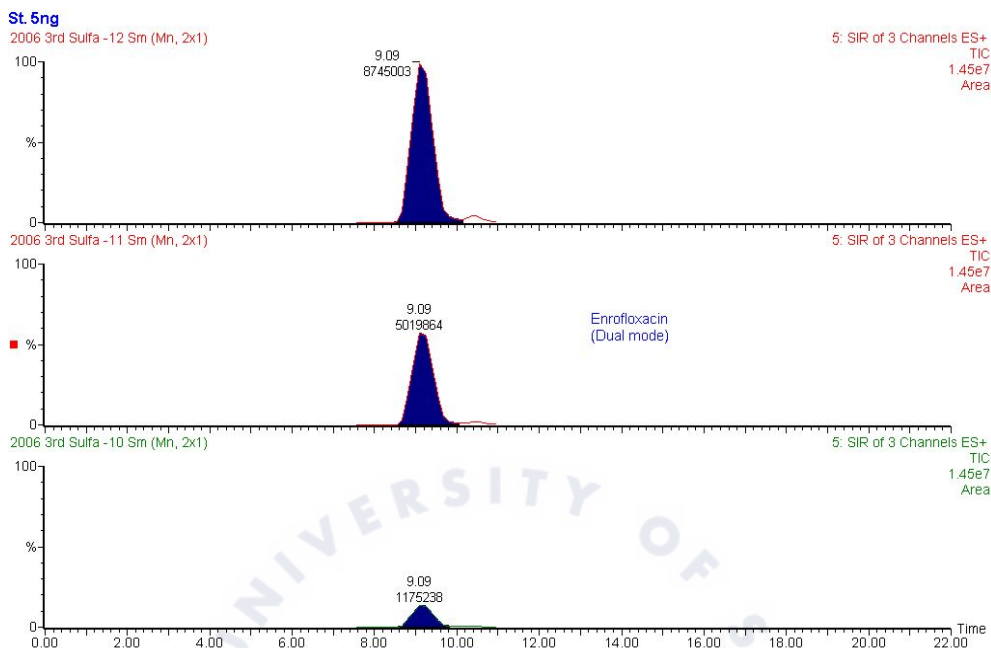


Figure 3.5 Ion chromatograms at  $m/z$  316+342+360  $[M+H]^+$  on conc.(enrofloxacin)

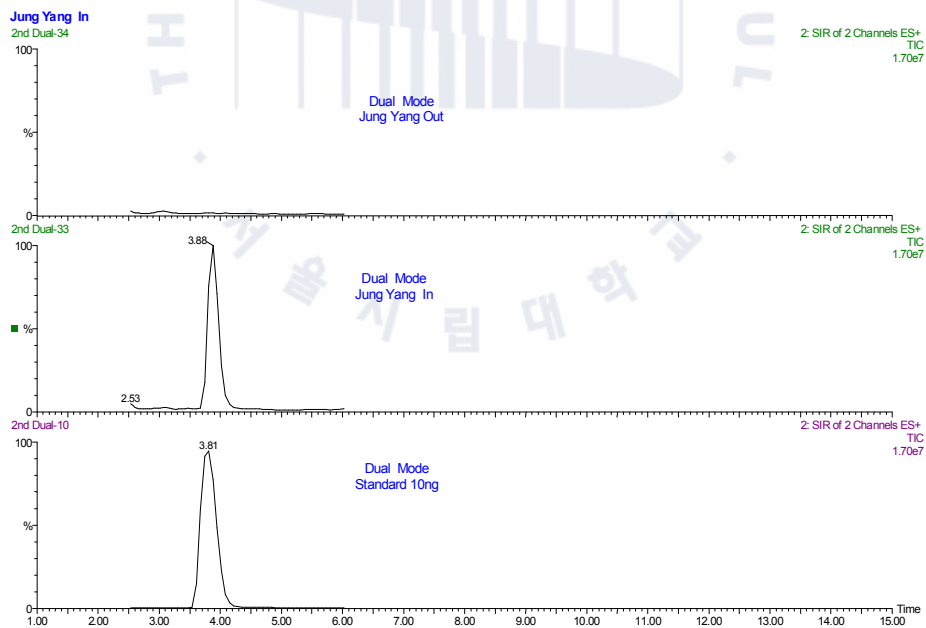


Figure 3.6 Ion chromatograms of acetaminophen in influent and effluent at Jung Yang STP

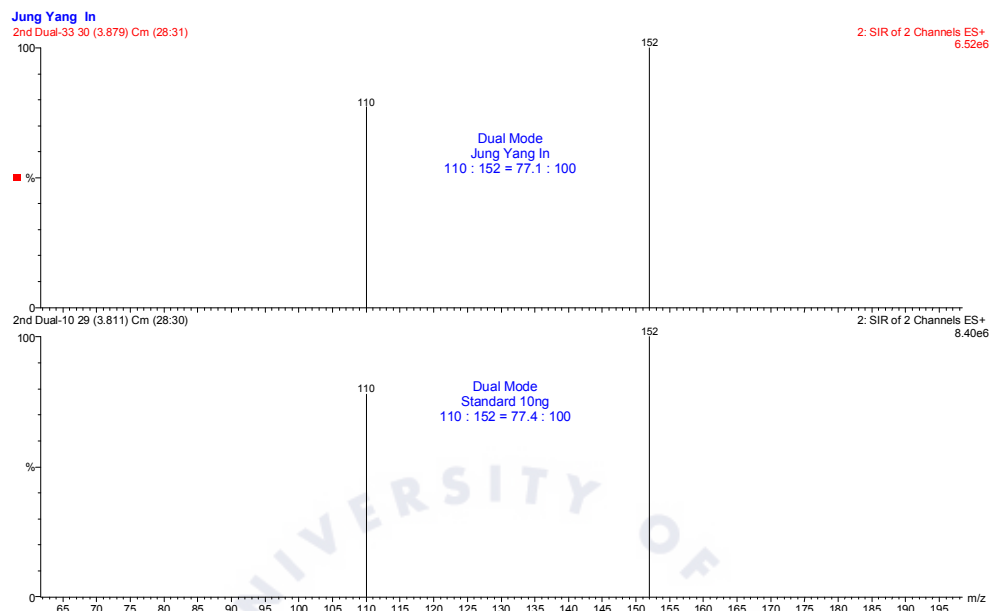


Figure 3.7 Mass spectra of acetaminophen in influent and effluent at Jung Yang STP

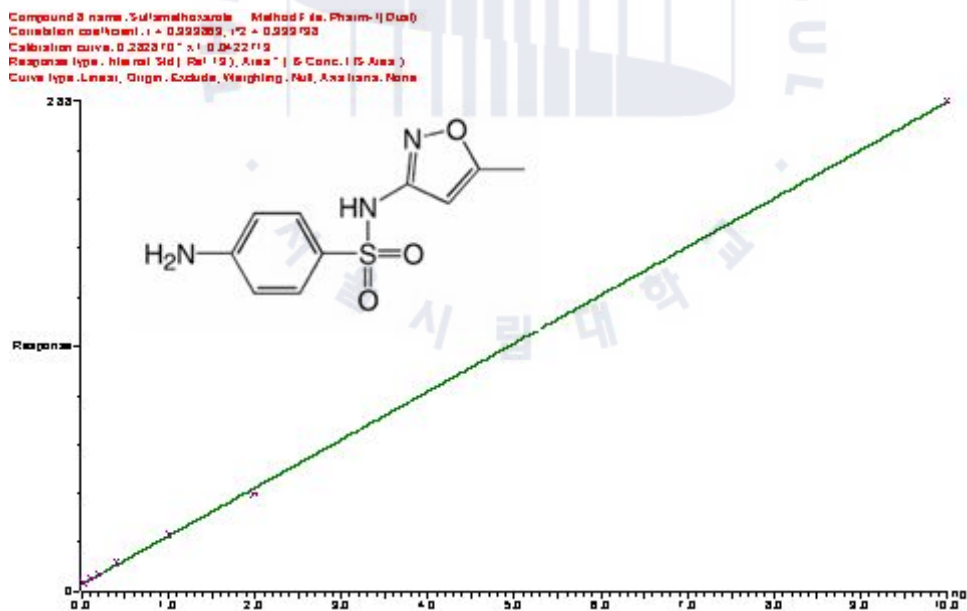


Figure 3.8 Calibration curve of sulfamethoxazole

### 3. 연구내용

#### 3.1 한강 하류지역의 의약품 분석방법 설정

##### 3.1.1 연구대상 의약품 선정

Figure 3.9는 대상물질 중에서 우선순위를 설정하는 방법을 도식화한 것이다. 최종적으로 선정된 대상 물질 중 연구지역에서 문제가 될 가능성이 크며 분석법의 개발이 용이한 sulfonamides(SAs) 6종과 일반의약품 6종을 연구대상물질로 선정하였다. 선정된 12종의 물질은 다음 Table 3.4에 나타내었다.

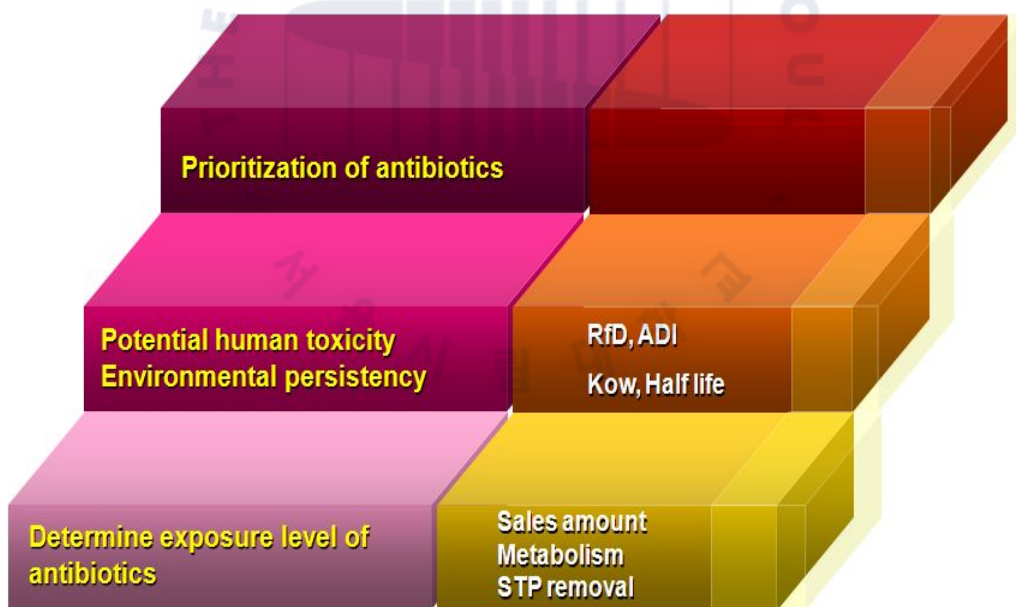


Figure 3.9 Schematic diagram of the prioritization for the selection of the study antibiotics

### 3.1.2 채취지점 선정 및 시료채취

본 실험은 서울시계 내에 위치한 한강의 상류 지점인 잠실과 중류 지점 중 중랑천 합류지점이자 탄천이 영향을 미칠 수 있는 지점인 한남, 사당천과 반포천 영향을 받는 지점인 마포 그리고 홍제천과 불광천의 영향을 받으며 하류지점인 행주 지점을 선정하였다. 하수처리장은 중랑하수처리장, 탄천하수처리장, 난지하수처리장, 서남하수처리장 4곳을 선정하였으며, 각 하수처리장의 유입수와 방류수를 채취하였다. 모든 시료채취는 4, 6, 8월 총 세 번에 걸쳐 실시하였다. 시료채취 지점은 Figure 3.10에 나타내었다.

시료 채취 시 처리된 시료 채취병(3ℓ)에 채취하였으며, 알루미늄 호일로 싸서 직사광선에 노출되지 않도록 유의하였다. 또한 시료의 오염을 최소화하기 위해 곤충 퇴치제, 상수, 카페인 함유품, 담배는 배제하였다. 실험실까지 이동할 때 시료는 냉동 컨테이너에 보관하였으며, 실험실로 옮긴 후 가능한 바로 분석을 시행하였다. 만약 분석이 지연될 시에는 알루미늄 호일로 밀봉 후 4°C 이하의 암실에 보관하였다.

## 3.2 한강 상류지역의 항생제 및 합성항균제 분석방법 설정

### 3.2.1 연구대상 의약품 선정

동물의 치료나 건강증진을 목적으로 사용되는 항생제중 사용량 및 환경 중 유출가능성 등을 고려하여 우선적으로 Table 3.5 와 같이 우선 조사대상 후보물질들을 선정하였다. 다음으로 환경 중 잔류성과 사람과 생태계에 미칠 가능성 그리고 분석의 용이성을 고려하여 oxytetracyclin, tetracycline, chlortetracyclin, sulfathiazole, trimethoprim, sulfamethazine, carbadox, enrofloxacin, sulfachloropyridazine, sulfamethoxazole, florfenicol, sulfadimethoxine, virginiamycin 등 13가지 의약물질을 최종분

석대상물질로 선정하였다.

Figure 3.11은 대상물질 중에서 우선순위를 설정하는 방법을 도식화한 것으로 다음과 같은 방법을 사용하였다. EPA에서 작성된 NPL(National Priority List)을 참조하여 대상 의약품물질들 중에서 선행 연구된 나라들에서 검출되는 빈도와 독성 그리고 잠재적으로 인체에 미칠 노출량과 농도를 고려하여 결정하였다. Table 3.6에는 이러한 방법을 이용하여 최종 선정된 물질을 나타내었다.

Table 3.4 Pharmaceutical compounds selected for targeted monitoring

Therapeutic usage	Pharmaceutics	Molecular weight	Chemical formula
Analgesics	Acetaminophen	151.16	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>2</sub>
Miscellaneous	Caffeine	194.19	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
	1,7 Dimethylxanthine	180.17	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Antiepileptics	Carbamazepine	236.27	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
Antacid	Cimetidine	252.34	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> S
Ca <sup>++</sup> Antagonist	Cis-Diltiazem hydro chloride	451	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
Antimicrobials	Trimethoprim	290	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
	Sulfamethoxazole	253.29	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
	Sulfachloropyridazine	284.7	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CLN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
	Sulfathiazole	255.32	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
	Sulfamethazine	278.33	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
	Sulfadimethoxine	310.3	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S

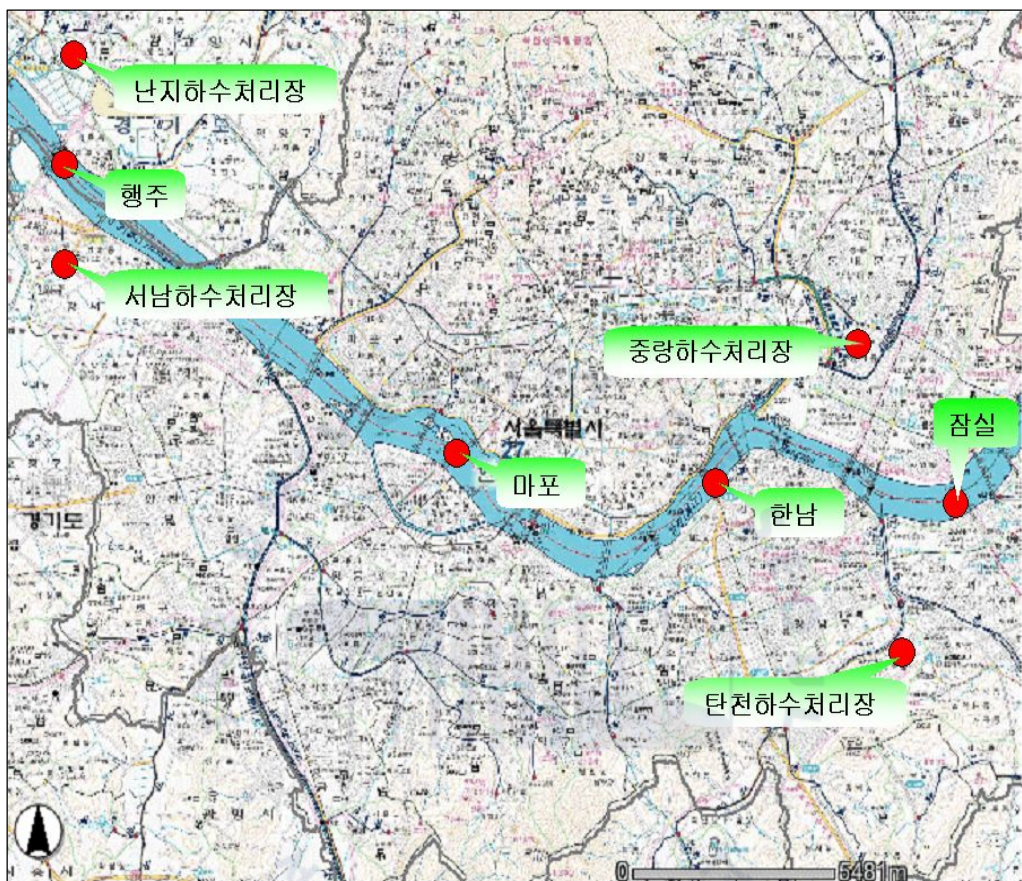


Figure 3.10 Map showing sampling sites

Table 3.5 Candidate materials

Compounds	Production (kg/year)	Total excretion (%)*	Removal in STP (%)
Virginiamycin	38,180	100	-
Oxytetracyclin	141,977	80	8.78
Enrofloxacin	16,575	10	0.09
Carbadox	43,698	90	21.97
Bacitracin zinc	10,885	100	-
Colistin sulfate	5,595	100	-
Ampicillin	10,711	60	22.23
Amoxycillin	7,657	90	22.04
Bambermycin	2,907	100	21.97
Chlortetracyclin	260,188	70	1.85
Ciprofloxacin	2,889	83.7	83
Avilamycin	3,644	90	-
Trimethoprim	1,631	60	8.82
Neomycin	32,231	97	92.06
Sulfamethoxazole	5,678	15	22.05
Sulfathiazole	2,212	100	21.98
Florfenicol	5,154	64	-

\* Given them 100 value on assumption that all pharmaceuticals not having data emit



### 2003 PRIORITY LIST OF HAZARDOUS SUBSTANCES

2003 RANK	SUBSTANCE NAME	TOTAL POINTS	2001 RANK	CAS #
1	ARSENIC	1663.11	1	007440-38-2
2	LEAD	1531.60	2	007439-92-1
3	MERCURY	1506.66	3	007439-97-6
4	VINYL CHLORIDE	1385.32	4	000075-01-4
5	POLYCHLORINATED BIPHENYLS	1372.92	5	001336-36-3
6	BENZENE	1356.30	6	000071-43-2
7	CADMIUM	1319.32	7	007440-43-9
8	POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS	1317.54	9	130498-29-2
9	BENZO(A)PYRENE	1308.71	8	000050-32-8
10	BENZO(B)FLUORANTHENE	1265.26	10	000205-99-2
11	CHLOROFORM	1228.08	11	000067-66-3
12	DDT, P,P'-	1191.57	12	000050-29-3
13	AROCLOR 1254	1186.98	13	011097-69-1

**Total Score = NPL freq + Toxicity + Potential Human Exposure**  
**(1800 max)    (600 pts)    (600 pts)    (300 conc)+(300 exp) pts**

19	PHOSPHORUS, WHITE	1144.87	24	007723-14-0
20	CHLORDANE	1130.53	19	000057-74-9
21	DDE, P,P'-	1130.20	21	000072-55-9

Figure 3.11 Schematic diagram of the prioritization for the selection of the antibiotics study



Table 3.6 Pharmaceutical compound selected for targeted monitoring

Therapeutic class	Pharmaceutics	Application	Cas No.	*Log Kow	Molecular weight	Chemical formula
Tetracycline	Oxytetracyclin	antibiotics	79-57-2	-2.87	496.9	$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$
	Chlortetracyclin HCl	antibiotics	64-72-2	-3.60	515.3	$C_{22}H_{23}ClN_2O_8 \cdot HCl$
	Tetracycline	antibiotics	60-54-8	-1.33	444.44	$C_{22}H_{24}N_2O_8S$
	Sulfathiazole	antibacterial	72-14-0	0.72	255.32	$C_9H_9N_3O_2S_2$
Sulfonamide	Sulfamethoxazole	antibacterial	723-46-6	0.48	253.28	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$
	Sulfadimethoxine	antibacterial	122-11-2	1.17	310.3	$C_{11}H_{14}N_4O_4S$
	Sulfamethazine	antibacterial	57-68-1	0.76	278.33	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$
	Sulfachloropyridazine	antibacterial	80-32-0	0.31	284.7	$C_{10}H_9ClN_4O_8S$
Quinolone	Trimethoprim	antibacterial	738-70-5	0.73	290	$C_{14}H_{18}N_4O_3$
	Enrofloxacin	antibacterial	93106-60-6	0.70	359.4	$C_{19}H_{22}FN_3O_3$
	Virginiamycin	antibiotics	11006-76-1	-	525	$C_{28}H_{35}N_3O_7$
Miscellaneous	Carbadox	antibacterial	6804-07-5	-1.37	255.32	$C_{11}H_{10}N_4O_4$
	Florfenicol	antibiotics	73231-34-2	-	358.21	$C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$

\* estimated Kowwin ver. 1.67

### 3.2.2 지역특성(오염물질 배출원 현황)

조사대상 지역인 한강 상류는 현행 오수·분뇨 및 축산폐수의 처리에 관한 법률(오분법), 4대강 수계법, 환경정책기본법, 수도법 등 법률에 의해 축산폐수 배출시설 및 가축사육 시설의 입지가 제한되고 있으나 기존의 시설에 대한 규제가 어려워며 지자체에 지나친 재량권을 부여하는 등 제한점이 많아 축산의 영향을 효과적으로 제어하지 못하고 있는 현실이다. 농림부 가축통계자료(농림부, 2007)에 따르면 조사대상 지역에는 돼지, 닭, 소 등 약 천오백만두 가량 사육되고 있어 동물용 의약품물질의 잠재적인 발생원으로 우려되고 있다. Figure 3.12에 조사대상 지역 주변의 가축사육현황을 나타내었다.

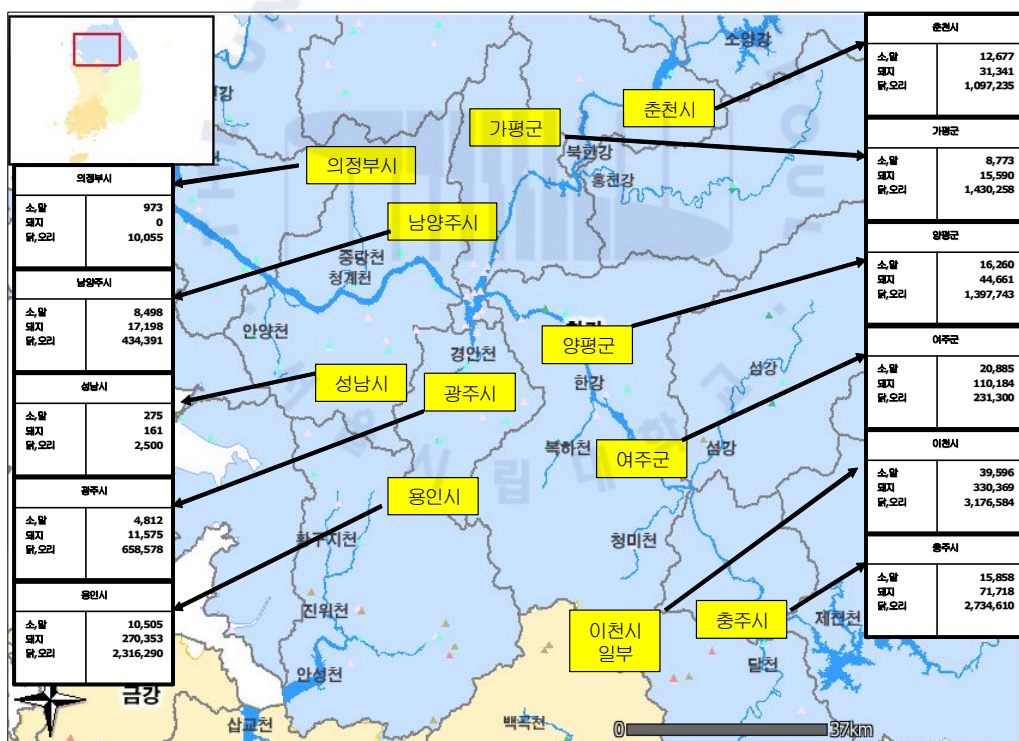


Figure 3.12 Status of livestock breeding in the Han-river basin

### 3.2.3 조사 대상지역 선정 및 시료채취

본 동물용 항생제 및 합성항균제의 주요 배출원은 밀집되거나 소단위로 분산되어 있는 축산시설이라고 할 수 있다. 본 연구에서는 한강의 주요 상류유입천인 남한강과 북한강 및 한강본류로 구분하여 각 지역에서 검출되는 의약품물질 농도를 조사하였다. 또한 서울시내 소재하는 4개 하수처리장의 유입수와 방류수도 그 대상으로 하였다. 시료채취는 봄(평수기), 장마 직후(풍수기), 가을(갈수기) 총 세 번에 걸쳐 실시하였다. 시료채취 지점은 Figure 3.13에 나타내었다.

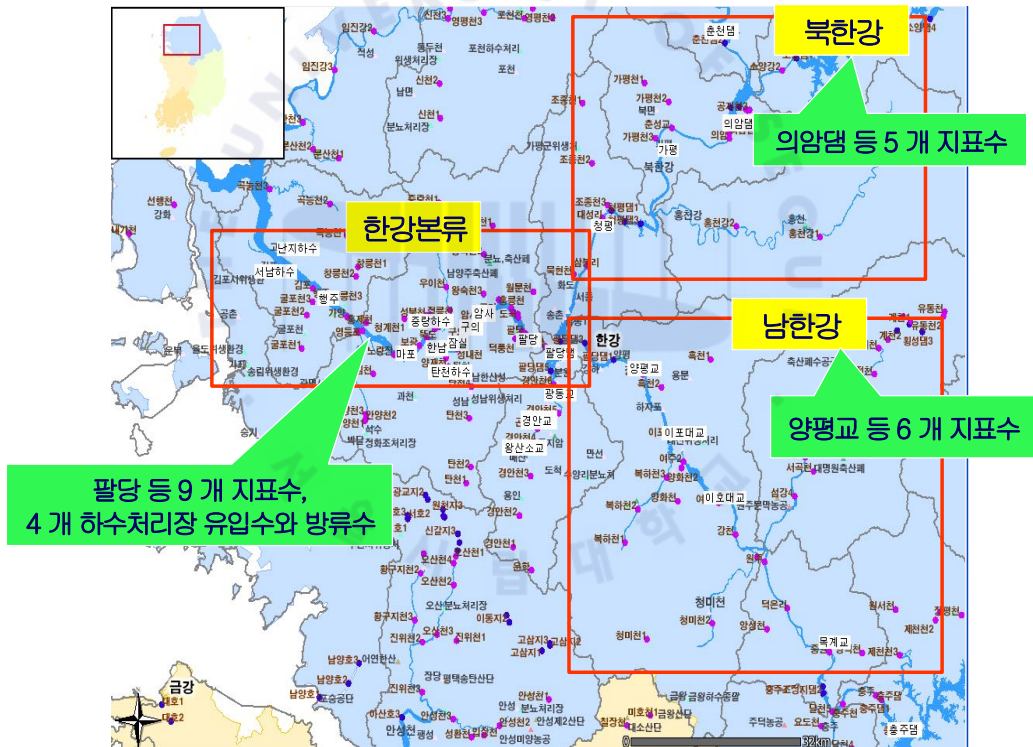


Figure 3.13 Map showing sampling site for this study

### 3.3 생태독성시험 및 독성평가방법

#### 3.3.1 시험생물 관리 및 독성시험

표준독성시험 생물을 이용하여 의약품의 수서독성을 평가하였다. 해양미생물 *Vibrio fischeri*, 물벼룩 *Daphnia magna*, 송사리 *Oryzias latipes*를 사용하여 독성시험을 수행하였다. 미국 환경보호청(US EPA)의 방법(2002)에 따라 합성된 Moderately Hard Water (MHW)를 물벼룩 독성시험을 위한 대조군과 희석수로 사용하였다. 탈염수 수돗물을 여과하여 물고기 독성시험을 위한 대조군과 희석수로 사용하였다. 미생물독성시험을 위해서는 상업용으로 제공된 희석수(Microtox diluent)를 이용하였다. 시험기간 중 경도, 알칼리도, pH 전기전도도, 용존산소 농도를 매일 측정하였으며 측정법은 American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Pollution Control Federation standard methods(1992)를 따랐다.

*Daphnia*는  $20\pm1^{\circ}\text{C}$  조건에서 6ℓ 용기에서 유지되었다. 물고기는  $25\pm1^{\circ}\text{C}$ 에서 30ℓ 수족관에 넣어져 배양되었다. 광조건은 16:8 광:암으로 유지하였다. 배양수는 1주일에 두 번 교체되었다. 물벼룩은 YCT(Yeast:Ceropyl<sup>®</sup>:Tetramin<sup>®</sup>)와 algae(*Selenastrum capricornutum*)를 먹이로 적정량 매일 공급하였다. 송사리는 부화한지 24시간 이내의 *Artemia nauplii*와 Tetramin<sup>®</sup>을 하루에 두 번 공급하였다.

물 환경을 오염시키는 주요 의약품 잔류물의 생태영향을 평가하기 위해 급만성 수질독성시험을 수행하였다. 먹이사슬 단계에 따라 분해자(미생물), 1차 소비자(동물성플랑크톤), 2차 소비자(물고기)를 선택하고 국제적으로 표준 시험 종으로 많이 사용되는 생물종을 이용하여 독성시험을 수행하였다. 한편 의약물질의 내분비계 교란 특성을 평가하기 위하여 성 특이단백질 vitellogenine의 발현을 측정하였다.

### 3.3.2 미생물 독성시험

미생물은 분해자로서 생태계의 에너지대사에 중요한 역할을 한다. 본 연구에서는 발광성 미생물 *Vibrio fischeri*를 이용하여 잔류의약품의 급성미생물독성을 평가하였다. 미생물 (*Vibrio fischeri*)을 이용한 15 min 급성독성시험은 제조사가 정한 실험절차에 따라 수행되었다. Microtox Toxicity Analyzer (Microbics now SDI, Newark, DE, USA)가 이용되었다. 노출 후 5분 및 15분 경과한 후 빛 발생 감소량을 측정하였다.

### 3.3.3 물벼룩 독성시험

물벼룩은 동물성 플랑크톤으로서 1차 소비자로 민물생태계에서 중간 먹이사슬 생물의 역할을 하는 생명체이다. 물벼룩은 조류를 섭취하고 동시에 어류에 의해 포식된다. 그러므로 물벼룩이 영향을 받으면 조류와 어류도 동시에 영향을 받는다. 이 연구에서는 대표적인 물벼룩종인 *Daphnia magna*를 이용하여 48 및 96시간 급성독성시험을 수행하였다. 이 시험은 미국환경보호청 (USEPA)에서 정한 방법을 따라 수행되었다. (USEPA 2002) 측정항목은 물벼룩의 움직임이었다. 독성시험 할 범위를 구하기 위해 농도 간격을 넓게 하여 예비 독성시험을 수행하였으며, 이 시험에서 얻은 결과에 근거하여 정밀 독성시험을 수행하였다. 시험생물의 민감도가 일정하게 유지되는지를 확인하기 위해 NaCl을 독성물질로 이용한 표준독성시험을 병행 수행하였다.

### 3.3.4 물고기 독성시험

2차 소비자로서 물고기는 민물생태계와 육상생태계를 이어주는 중요한 구성요소이다. 이 연구에서는 일본 등 아시아 나라에서 많이 사용되는 대표적 민물물고기인 송사리 *Oryzias latipes*(length,  $2.0 \pm 1.0\text{cm}$ )를 사용하여 96시간 급성독성시험을 수행하였다. 실험 방법은 OECD의 지침(TG 203, OECD, 1992)에 따랐다. 독성시험 농도별 최소 7마리를

25±1°C에서 96시간동안 노출시킨 후 반응을 관찰하였다. 48시간 후에 새로 만든 노출용액을 교체하였다. 노출기간 중 용존산소가 포화농도의 80% 이상임을 확인하였다.

### 3.3.5 통계학적 분석

물벼룩과 물고기를 이용하여 얻은 독성시험결과는 ToxStat (version3.5, West Inc., Cheyenne, WY, USA)을 이용하여 50% 영향농도(EC50)를 추정하는데 활용되었다. 미생물을 이용한 Microtox test의 경우 SDI에서 제공한 통계프로그램을 사용하여 50% 영향농도를 추정하였다.

### 3.3.6 Vitellogenine 발현시험

정상적으로 암컷 난생동물에서 발견되는 vitellogenine은 난황전구물질로 내분비계교란 물질의 생태계 영향을 평가하기 위하여 가장 보편적으로 활용되는 시험기법이다. 이 연구에서는 송사리에 의약품을 3~5일 노출시킨 다음 SDS-PAGE와 Western blot 분석법을 활용하여 송사리의 vitellogenine 농도를 측정하였다.

### 3.3.7 내분비계 교란평가

본 연구에서는 수컷 Y 염색체에 red 착색 color maker를 포함한 송사리(d-rR medaka)를 이용하였다. XY 염색체를 가진 어류는 orange-red 표현형을 갖고 있고, XX는 white이다. 8주령 송사리를 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소에서 분양받았으며, 16주령을 실험에 사용하였다. 송사리 40마리를 30ℓ 유리 수조에 담아 광주기 (16:8시간 - light:dark)에서 사육하였고, 먹이는 tetramin을 사용하였다.

수온은  $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 를 유지하였으며, 암·수 송사리를 250ml 비커에 3~5일 화학물질에 노출하였다. 노출 후 whole body sampling을 하였고, 분석 전까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 암·수 송사리를 0.1, 1, 10 and 100mg/ℓ의 chlortetracycline (purity  $\geq 80\%$ : Sigma, C-4881); 0.5, 5, 50 and 500mg/ℓ의 sulfathiazole (purity  $\geq 97\%$ : Sigma, S-7007); 0.1, 1, 10 and 100mg/ℓ의 enrofloxacin (purity  $\geq 97\%$ : Fluka, 10039); 1, 10, 100 and 1000mg/ℓ의 ampicillin (purity  $\geq 98\%$ : Sigma, A-9393); 0.1, 1, 10 and 100 mg/ℓ의 trimethoprim (purity  $\geq 98\%$ : Sigma, T-7883); Kang 등 (2005)의 방법에 따라서 단백질 분석과 Western blot으로 vitellogenine을 확인하였고, ELISA를 이용하여 정량하였다.



## 제4장 결과 및 고찰

### 1. 한강 하류지역의 의약품 잔류특성

항생제의 경우 투여용량의 많은 부분이 원물질(parent compounds)이나 대사산물의 형태로 뇨, 분을 통해 체외로 배출되어 도시하수로 유입된다(Boxall et. al., 2001). 하수처리장을 거치지 않는 하수 및 하수처리시설을 거치는 약리활성물질들도 완벽하게 처리되지 않으므로 지표수로 배출되는 유출수에는 잔류의약품을 함유하게 된다. 서울시 경계 내에 위치한 한강의 상류 지점인 잠실과 중류 지점 중 중랑천 합류지점이자 탄천이 영향을 미칠 수 있는 지점인 한남, 사당천과 반포천 영향을 받는 마포, 그리고 홍제천과 불광천의 영향을 받는 행주 지점을 선정하였다.

하수처리장은 중랑, 탄천, 난지, 서남하수처리장 4곳을 선정하였으며, 각 하수처리장의 유입수와 방류수를 채수하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. Table 4.1에는 각 하수처리장의 처리용량과 일반적인 오염물질 처리효율을 나타내었다.

#### 1.1 잔류의약품 분석 결과

##### 1.1.1 분석결과

한강 및 하수처리장에서 채취한 시료에서 잔류의약품을 추출하여 LC/MS로 분석한 결과를 Table 4.2에 나타내었다.



### 1.1.2 잔류 의약품별 검출 빈도

한강 및 하수처리장 유입수 및 방류수 내 잔류의약품 검출 빈도를 백분율로 정리, 비교하여 Figure 4.1에 나타내었다. 실험결과 caffeine이 가장 많이 검출되었으며, sulfamethazine은 검출되지 않았다. 또한 일반의약품 보다 항생제 검출 횟수가 적은 것을 알 수 있다. 의약품의 사용량은 수질 내 의약품 검출에 많은 영향을 미칠 수 있을 것으로 나타났다. 가장 검출 빈도가 높은 카페인의 경우 처방약 및 100가지 약의 구성성분이고 진통제로 사용되며, 커피, 코코아, 차, 초콜릿 자극제등과 같은 용도로도 쓰인다(Bunker et. al., 1979 ; .Piero et. al., 2002). Caffeine은 이렇게 일상생활에 밀접한 관련이 있고, 사용량이 많은 의약품물질이다. 이러한 이유로 인체에 복용된 caffeine은 소변으로 3%만 배설되지만 다른 의약품에 비해 사용량이 많기 때문에 전체적으로는 높은 검출빈도를 나타내었다. 인간과 가축 등 사용 범위가 넓은 sulfamethoxazole 또한 수질 내에서 낮은 안정성에도 불구하고 높은 검출빈도를 나타내었다(Tanget et. al., 1983 ; Ettoreal. et. al., 2005). 캐나다에서는 판매량이 많은 ibuprofen과 cabarmazepine의 경우 하수처리장 방류수에서 높은 빈도로 검출되었다는 보고가 있다(Metcalf. et. al., 2004).

Table 4.1 Removal efficiencies of conventional water pollutants and treatment capacities of each sewage treatment plant in Seoul

STP(treatment capacity in million m <sup>3</sup> /day)	Type of water	BOD	COD "Mn"	SS	T-N	T-P
TanCheon (1.10)	Influent	150.9	74.3	111.9	32.5	3.4
	Effluent	10.7	11.5	6.0	20.1	1.0
JungRang (1.71)	Influent	134	68.7	101.5	32.3	3.5
	Effluent	12.8	12.4	6.0	19.1	1.4
Nanji (1.00)	Influent	111.3	57.3	101.8	32.1	2.6
	Effluent	10.3	10.3	3.6	15.4	1.4
SeoNam (2.00)	Influent	123.3	65	121.6	29.8	3.0
	Effluent	11.1	10.8	5.5	19.5	1.7

Table 4.2 Conc. analysis of pharmaceuticals in the Han-river and sewage treatment plant

(unit :  $\mu\text{g}/\ell$ )

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Han river	Haeng ju	1st	0.094	0.281	0.250	0.006	0.769	0.013	0.031	NA	NA	NA	0.013
		2nd	0.019	0.049	0.037	0.008	0.233	NA	0.033	0.026	NA	NA	NA
		3rd	0.031	NA	0.115	0.006	NA	NA	0.021	NA	NA	NA	NA
		mean	<b>0.048</b>	<b>0.110</b>	<b>0.134</b>	<b>0.007</b>	<b>0.334</b>	<b>0.004</b>	<b>0.028</b>	<b>0.009</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.004</b>
	Ma po	1st	0.069	0.094	0.256	NA	0.038	NA	0.019	NA	NA	NA	0.006
		2nd	0.012	0.369	0.295	0.010	0.365	NA	0.041	0.011	NA	NA	NA
		3rd	0.026	NA	0.148	0.006	NA	NA	0.021	NA	NA	NA	NA
		mean	<b>0.036</b>	<b>0.154</b>	<b>0.233</b>	<b>0.005</b>	<b>0.134</b>	<b>0.000</b>	<b>0.027</b>	<b>0.004</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.002</b>
	Han nam	1st	0.006	0.194	0.250	NA	1.338	NA	0.013	NA	NA	NA	NA
		2nd	0.005	0.270	0.246	0.011	0.459	NA	0.036	0.025	NA	NA	NA
		3rd	0.127	0.271	0.373	0.036	0.078	NA	0.082	0.015	NA	NA	NA
		mean	<b>0.046</b>	<b>0.245</b>	<b>0.290</b>	<b>0.016</b>	<b>0.625</b>	<b>0.000</b>	<b>0.044</b>	<b>0.013</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
	Jam sil	1st	NA	0.075	NA	NA	NA	NA	0.006	NA	NA	NA	NA
		2nd	NA	NA	0.012	0.006	NA	NA	0.015	NA	NA	NA	NA
		3rd	NA	NA	0.037	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		mean	<b>0.000</b>	<b>0.025</b>	<b>0.016</b>	<b>0.002</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.002</b>	<b>0.005</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
Sewage treatment	Nan ji	1st	22.706	12.150	18.706	NA	4.669	0.019	0.156	0.019	0.013	0.450	0.100
		2nd	13.046	13.202	14.313	0.156	5.617	NA	0.221	0.097	NA	NA	0.030
		3rd	18.286	18.893	24.436	0.223	2.165	NA	0.849	NA	0.476	NA	NA
		mean	<b>18.013</b>	<b>14.784</b>	<b>19.152</b>	<b>0.126</b>	<b>4.150</b>	<b>0.006</b>	<b>0.409</b>	<b>0.039</b>	<b>0.163</b>	<b>0.150</b>	<b>0.043</b>
	Effluent	1st	NA	NA	0.075	NA	3.100	NA	0.031	0.006	0.125	NA	NA
		2nd	0.009	0.123	0.431	0.155	6.138	NA	0.148	0.108	NA	NA	0.021
		3rd	NA	NA	0.033	0.120	NA	NA	0.316	NA	0.028	NA	NA
		mean	<b>0.003</b>	<b>0.041</b>	<b>0.180</b>	<b>0.092</b>	<b>3.079</b>	<b>0.000</b>	<b>0.165</b>	<b>0.038</b>	<b>0.051</b>	<b>0.000</b>	<b>0.007</b>
	Influent	1st	28.756	13.594	20.750	0.006	5.663	0.006	0.263	0.125	NA	NA	0.031
		2nd	23.407	27.154	29.491	0.283	14.100	NA	0.652	0.401	NA	NA	NA
		3rd	13.284	15.793	25.758	0.029	2.968	NA	0.877	0.104	0.340	NA	NA
		mean	<b>21.816</b>	<b>18.847</b>	<b>25.333</b>	<b>0.106</b>	<b>7.577</b>	<b>0.002</b>	<b>0.597</b>	<b>0.210</b>	<b>0.113</b>	<b>0.000</b>	<b>0.010</b>
	Seo nam	1st	0.006	0.156	0.169	0.006	7.763	NA	0.219	0.031	NA	NA	0.006
		2nd	NA	0.176	0.201	0.141	5.654	NA	0.185	0.110	NA	NA	NA
		3rd	NA	0.217	0.053	0.195	4.520	NA	0.492	0.174	0.050	NA	NA
		mean	<b>0.002</b>	<b>0.183</b>	<b>0.141</b>	<b>0.114</b>	<b>5.979</b>	<b>0.000</b>	<b>0.299</b>	<b>0.105</b>	<b>0.017</b>	<b>0.000</b>	<b>0.002</b>
	Jung ryang	1st	22.325	10.706	9.750	NA	10.081	0.013	0.300	0.081	NA	0.531	0.031
		2nd	48.097	44.272	33.821	0.451	17.651	NA	0.611	0.496	NA	NA	0.213
		3rd	25.461	21.213	21.070	0.242	2.628	NA	0.660	0.084	0.447	NA	NA
		mean	<b>31.961</b>	<b>25.397</b>	<b>21.547</b>	<b>0.231</b>	<b>10.120</b>	<b>0.004</b>	<b>0.524</b>	<b>0.472</b>	<b>0.149</b>	<b>0.177</b>	<b>0.081</b>
	Effluent	1st	NA	0.056	0.019	NA	5.381	0.006	0.025	0.013	NA	NA	0.013
		2nd	NA	0.685	0.508	0.159	5.732	NA	0.185	0.119	NA	NA	0.070
		3rd	NA	NA	0.135	0.103	3.272	NA	0.275	NA	0.135	NA	NA
		mean	<b>0.000</b>	<b>0.247</b>	<b>0.221</b>	<b>0.087</b>	<b>4.795</b>	<b>0.002</b>	<b>0.162</b>	<b>0.044</b>	<b>0.045</b>	<b>0.000</b>	<b>0.028</b>
	Influent	1st	56.944	28.663	36.856	0.013	9.088	0.004	0.381	0.275	NA	NA	0.169
		2nd	34.021	34.112	30.615	0.201	16.925	NA	0.316	0.135	NA	NA	NA
		3rd	18.729	16.179	18.405	0.203	4.982	NA	0.984	0.045	0.206	NA	NA
		mean	<b>36.565</b>	<b>26.318</b>	<b>28.625</b>	<b>0.139</b>	<b>10.332</b>	<b>0.001</b>	<b>0.560</b>	<b>0.152</b>	<b>0.069</b>	<b>0.000</b>	<b>0.056</b>
	Tan cheon	1st	NA	0.300	0.688	0.006	7.119	0.013	0.063	NA	NA	NA	0.013
		2nd	NA	0.353	0.873	0.115	5.182	NA	0.180	0.087	NA	NA	NA
		3rd	NA	NA	0.148	0.108	5.322	NA	0.193	NA	0.149	NA	NA
		mean	<b>0.000</b>	<b>0.218</b>	<b>0.570</b>	<b>0.076</b>	<b>5.874</b>	<b>0.004</b>	<b>0.145</b>	<b>0.029</b>	<b>0.049</b>	<b>0.000</b>	<b>0.004</b>

※ NA : means not quantified

- 1: Acetaminophen    2: 1,7 Dimethylxanthine    3: Caffeine    4: Carbamazepin  
5: Cimetidine    6: Diltiazem    7: Sulfamethoxazole    8: Trimethoprim  
9: Sulfachloropyridazine    10: Sulfathiazole    11: Sulfamethazine    12: Sulfadimethoxine

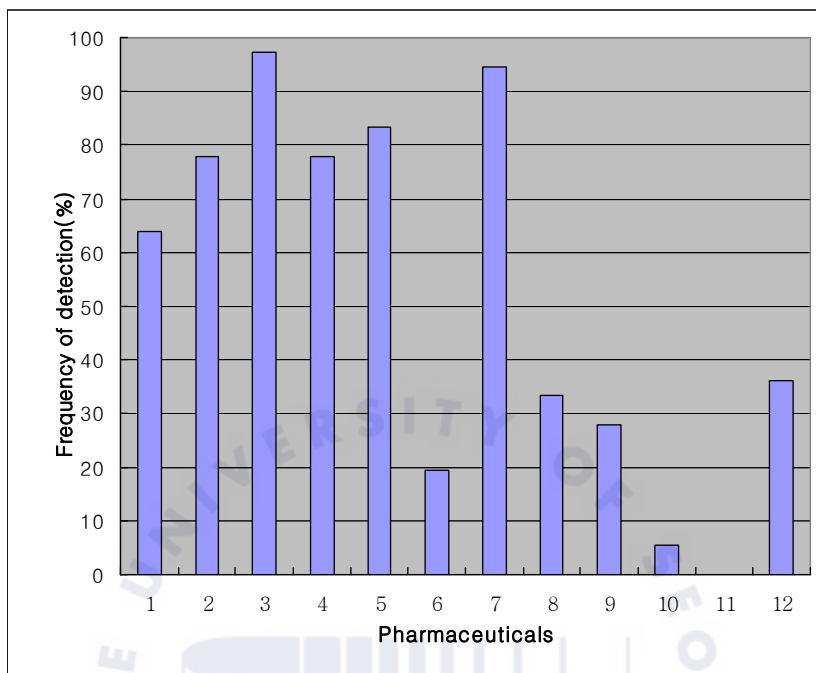


Figure 4.1 Det. frequency of pharmaceuticals in the Han-river and sewage treatment plant

Sample ID

1: Acetaminophen	2: 1,7-Dimethylxanthine	3: Caffeine	4: Carbamazepin
5: Cimetidine	6: Diltiazem	7: Sulfamethoxazole	8: Trimethoprim
9: Sulfachloropyridazine	10: Sulfathiazole	11: Sulfamethazine	12: Sulfadimethoxine

### 1.1.3 하천수질 내 농도 비교

한강과 국외 하천의 잔류의약품 검출 농도 비교는 Table 4.3에 나타내었다. 서울시계 내 한강과 캐나다, 미국, 독일 하천에서 검출된 잔류의약품의 농도를 비교해 본 결과, acetaminophen은 한강에서 가장 높은 농도( $0.127\mu\text{g}/\ell$ )가 미국에서 검출된 농도 범위의 중간정도 수준에 해당하였다. 일반의약품 실험 대상물질 중 국외의 경

우 caffeine과 cabamazepine이 많은 실험대상 물질로 분석되었다. 한강의 카페인 최대농도는 캐나다 최대 농도보다  $0.356\mu\text{g}/\ell$  높게 나타났다. Cimetidine은 미국보다  $0.758\mu\text{g}/\ell$  가 높았으며, diltiazem은 최대 잔류 농도가 미국에 비해  $0.036\mu\text{g}/\ell$  낮으며, 평균 농도도 미국의 중간 농도보다 낮게 나타났다. 항생제의 경우 국외에서 trimethoprim이 캐나다, 미국, 독일에서 모두 대상물질로 선정되었으며, 한강의 최대 잔류농도는  $0.004\sim 0.026\mu\text{g}/\ell$  로 많은 차이를 보였다. sulfamethoxazole 또한 국내 잔류농도보다 미국이  $1.818\mu\text{g}/\ell$ , 독일이  $1.918\mu\text{g}/\ell$  높게 나타났다. sulfamethazine은 한강, 캐나다, 미국, 독일 중 미국에서만 미량( $0.22\mu\text{g}/\ell$ ) 검출되었으며, sulfadimethoxine은 한강 최대농도가 미국 최대농도보다  $0.587\mu\text{g}/\ell$  낮은 수치로 검출되었다. sulfathiazole과 sulfachloropyridazine은 국내와 국외에서 모두 검출되지 않았으며, 1,7 Dimethylxanthine은 국내에서만 대상물질로 선정 분석되었다(한국학술진흥재단, 2005).

Table 4.3 The comparison of pharmaceuticals conc. detected in the Han-river and streams

(unit :  $\mu\text{g}/\ell$ )

	This study		Canada <sup>9)</sup>	USA <sup>3)</sup>	Germany <sup>11)</sup>
	Mean	Max	Median-Max	Median-Max	Median-Max
Acetaminophen	0.033	0.127		0.11-10	
1,7 Dimethylxanthine	0.134	0.369			
Caffeine	0.168	0.373	0.017-0.046	0.081-6.0	
Carbamazepine	0.008	0.036	0.020-0.650		2.1-6.3
Cimetidine	0.273	1.338		0.074-0.58	
Cis-Diltiazem					
hydro chloride	0.001	0.013		0.021-0.049	
Sulfamethoxazole	0.025	0.082		0.15-1.9	0.40-2.00
Trimethoprim	0.004	0.026	0.043-0.134	0.15-0.71	0.32-0.66
Sulfachloropyridazine	NA	NA	ND	ND	
Sulfathiazole	NA	NA		ND	
Sulfamethazine	NA	NA	ND	0.22-0.22	
Sulfadimethoxine	0.005	0.013	ND	0.06-0.60	

※ 9: C. Metcalfe et al., 2004. 3: Dana W. Kolpin et al., 2002. 11: R Thomas A. Ternes. 2001.

ND: Not detected. NA : means compound was not quantified.

#### 1.1.4 하수처리장 방류수의 농도 비교

Acetaminophen은 국내 하수처리장 방류수가 미국보다 약  $0.41\mu\text{g}/\ell$  정도 낮게 나타났다. Caffeine, cabamazepine, trimethoprim, sulfamethoxazole, sulfadimethoxine은 국외에서도 실험 대상물질로 가장 많이 선정되어 연구되었으며, caffeine은 국내와 국외 모두 비슷한 농도로 검출되었다. Cabamazepine은 캐나다와 독일보다 다소 낮은 수치를 나타내었다. Trimethoprim은 캐나다와 비슷하지만 미국과 독일과 비교하면 낮은 농도를 나타내었다. Sulfadimethoxine은 국외 잔류농도보다 전체적으로 낮게 나타났다으며, 독일에서 검출된 수치 중 가장 낮은 농도에 해당함을 알 수 있다. 한강의 sulfamethoxazole 최대 농도는 미국, 캐나다와 독일에 비해  $0.379\sim 2.608\mu\text{g}/\ell$  정도 낮은 농도를 나타내었다. 항생물질인 sulfathiazole, sulfachloropyridazine, sulfamethazine, sulfadimethoxine의 국외 검출 농도와 비교해 보면 sulfachloropyridazine은 캐나다에서 검출되지 않았지만, 국내 하수처리장 방류수에서는 검출되었다. sulfamethazine은 국외에서 검출되었지만, 국내에서는 검출되지 않은 의약품 물질이다. sulfathiazole은 국내·외 모두에서 검출되지 않았다.

Sulfadimethoxine은 캐나다와 미국보다 높았으며, 독일 하수처리장 방류수 보다는 낮은 농도를 나타내었다. 1,7 dimethylxanthine은 국내에서만 대상물질로 선정 분석되었다. 전체적인 잔류의약품 검출 경향을 살펴보면 캐나다, 미국, 독일 하수처리장 가운데 캐나다가 서울시 하수처리장 잔류의약품과 비슷한 경향으로 검출되었다 (Metcalfé. et. al.,2004). 서울시 하수처리장 방류수 내 잔류의약품의 검출농도와 캐나다와 미국, 독일의 하수처리장 방류수 내 잔류의약품 결과를 비교하였으며, Table 4.4에 나타내었다.

Table 4.4 The comparison of pharmaceuticals conc. detected in the effluents of sewage treatment plant

(unit :  $\mu\text{g}/\ell$ )

	This study		Canadian <sup>9,12)</sup>	USA <sup>13)</sup>	Germany <sup>11,14)</sup>
	Mean	Max	Median-Max	Max	Median-Max
Acetaminophen	0.001	0.009		0.42	
1,7 Dimethylxanthine	0.172	0.685			
Caffeine	0.278	0.873	0.022-0.677	3.60	0.22±0.03 <sup>a</sup>
Carbamazepine	0.092	0.195	0.107-2.30		2.1-6.3
Cimetidine	4.932	7.763			
Cis-Diltiazem hydrochloride	0.002	0.013			
Sulfamethoxazole	0.193	0.492	0.243-0.871	3.10	0.40-2.00
Trimethoprim	0.054	0.174	0.071-0.194	1.30	0.32-0.66
Sulfachloropyridazine	0.041	0.149	ND		
Sulfathiazole	NA	NA	ND	ND	
Sulfamethazine	NA	NA	0.363-0.363	0.002	
Sulfadimethoxine	0.010	0.070	ND	0.001	0.62±0.05 <sup>a</sup>

※ a: The Mean Concentration

## 1.2 한강 하류지역의 잔류의약품 고찰

본 연구는 수환경내 잔류의약품 농도 측정을 위하여 SPE 추출법으로 추출하고 LC/MS를 이용하여 분석하여 국내 조건에 맞는 실험방법을 확립하였다. 일반의약품 6종과 항생제 6종의 분석결과 일반의약품에서는 *caffeine*, 항생제에서는 *sulfamethoxazole*이 가장 많은 빈도로 검출되었다. 검출농도는 하수처리장 유입수에서 최대  $56.944\mu\text{g}/\ell$  (*acetaminophen*), 방류수 최대  $7.763\mu\text{g}/\ell$  (*cimetidine*) 검출되었고, 한강수계 내 최대  $1.338\mu\text{g}/\ell$  (*cimetidine*)의 농도로 검출되었다. 검출된 잔류의약품의 농도는  $\mu\text{g}/\ell$  단위의 미량수준인 것으로 나타났다. 의약품은 제약 산업이 시작된 이래 매년 꾸준히 증가하고 있는 추세이며, 앞으로도 신약의 개발 등으로 계속적으로 늘어날 전망이다. 또한 서울시 하수처리장 수집관로의 상당 부분이 우수와 오수가 같이 들어오는 합류식 관이라는 점을 착안하면, 현재 하수처리장에서 처리되어 배출된 방류수와 방류수의 영향을 받는 한강 내 잔류의약품은 본 연구에서 나타난 결과보다 실제 농도가 더 높을 것이라고 사료된다. 국외에서는 이미 1970년대에 잔류의약품에 의한 환경오염에 대한 연구가 보고되었으며(Garrison et. al.,1976 ; Hignite et. al.,1977), 1990년 중반 이후에 이르러 잔류의약품의 환경오염이 본격적으로 관심을 끌게 되었다. 또한 현재 잔류의약품의 실태 조사 뿐 만 아니라 하수처리장 내 잔류의약품 처리 연구(Thomas et. al.,2003).등 다양한 분야에서 연구가 이루어지고 있다. 이에 비해 현재 한국에서는 몇몇 의약품 잔류물의 환경에 미치는 영향에 대한 연구와 실태에 대한 조사가 이루어 졌지만 아직 미비한 수준이며, 국내 수계에 잔류하는 의약품의 환경생태 영향도 계량화된 적이 거의 없다. 따라서 국내 의약품 배출에 대한 규정 및 대책이 없는 실정이다. 그러므로 국내 수 환경 내 잔류의약품의 노출 가능성은 앞으로 계속 증가할 것이며, 이에 따른 관심과 연구가 지속적으로 필요할 것이다.



## 2. 상류지역의 수의약품 잔류특성

2,000만 명에 이르는 수도권 주민들의 상수원으로 중요한 역할을 하는 한강수계는 한강수계 상수원 수질개선 및 주민지원 등에 관한 법률에 근거하여 수변구역을 지정하고 있으며 환경정책기본법에 근거하여 팔당호 상수원 보전을 위한 특별대책 지역을 지정하고 있다. 그러나 팔당호 수질오염에 미치는 영향이 큰 남한강 충주 조정지 댐 상류 및 북한강 의암댐 상류지역, 그리고 국가하천 또는 지방하천으로 관리되고 있는 남한강과 북한강 지천의 양안은 수변구역으로 지정되어 있지 않고, 예외규정도 다양하여 실질적인 가축사육제한에는 어려움이 많다. 한강유역에서 발생하는 축산폐수의 양은 국내 축산폐수 발생량의 28%를 차지하고 있을 정도로 방대하여 수도권 상수원으로 중요한 역할을 하는 한강수계에 미치는 동물용 항생제의 영향이 우려되고 있어(금수강산 21 연구사업단, 2004 ; 농림부, 2007) LC/MS를 이용하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

### 2.1 분석결과

#### 2.1.1 조사대상 지역의 의약품질 검출빈도 및 농도

조사대상 의약품질 중 전체 수역에서 검출된 물질은 설파계 항생물질이며 특히 한강본류에서는 다른 수역에 비해 높은 검출빈도를 나타내었다. 이는 설파계 항생제가 수의용뿐만 아니라 인체 항생제로도 사용되기 때문에 인구가 밀집되어 있고 하수처리시설이 위치해 있는 수도권 지역을 한강 본류부가 통과하기 때문인 것으로 보인다. 가장 높은 농도로 검출된 물질은 테트라사이클린계 항생제 중 tetracycline이 잠실수중보 지점에서 평수기에  $2,096\text{ng}/\ell$  로 검출되었다. 북한강에서는 대부분의 의약품질이 검출되지 않았으며, enrofloxacin이 40%의 샘플에서 검출

되기는 하였으나 농도는 낮은 수준이었다. 상대적으로 남한강의 경우는 북한강에 비하여 다양한 종류의 항생물질이 저 농도로 검출되었다.

### 2.1.2 조사시기별 의약품물질 농도

동물용 의약품물질의 배출은 인체용 의약품물질과는 다른 배출경로를 갖는다. 사람용 의약품물질처럼 축산폐수처리시설의 방류수를 통해서도 배출되지만, 가축의 분뇨가 퇴비로 가공된 다음 농경지에 살포된 후 강우에 의한 유출이 주요한 배출경로로 작용한다. 조사시기별 연구대상 의약품물질의 검출빈도를 요약한 Figure 4.2를 보면 예상과는 달리 비가 많이 내리는 풍수기보다 오히려 평수기나 갈수기에 높은 검출빈도를 보이고 있다. 풍수기의 검출빈도가 낮은 것은 유량이 늘어 희석되는 영향이 있고, 하절기의 집중호우로 하천의 저질이나 유역의 잔류의약품물질이 모두 씻겨 내려갔기 때문인 것으로 판단된다. 한강 유역 1지점(잠실수중보)에서 tetracycline이 평수기에는 높은 농도로 검출되었다가 풍수기와 이후 갈수기에 검출되지 않은 이유도 수중보 인근에 저류하던 물질이 집중호우에 의해 씻겨 하류로 이동하였기 때문으로 사료된다. 그러나 1년 동안 3회의 시료 수집을 통해 발견한 경향성을 일반화하기는 어려우며 향후 다년 연구에 의하여 검증되어야 할 것이다. 평수기에 가장 많은 검출빈도를 보인 물질은 florfenicol(100%)과 sulfamethazine(88%) 및 enrofloxacin(78%) 이었다. 특히 평수기에 전체 수계에서 검출된 enrofloxacin과 florfenicol은 동물에게만 사용되는 항생제로서 주로 닭과 돼지에게 사용되는 약품이다. 한강본류에서도 높은 빈도의 검출율을 나타낸 enrofloxacin은 환경중 잔류성이 큰 퀴놀론계 항생제의 특성을 반영한 결과로 판단되며 Figure 4.3은 평수기의 enrofloxacin의 한강본류부의 농도분포를 나타내었다. Florfenicol은 돼지 호흡기계 질병을 치료하기 위해 널리 사용되는 동물전용 항생제 (서울 하수처리장에서 검출사례 없음)로 환경 중 잔류성 정보를 찾을 수 없으나 한강 본류에서 까지 지속적으로 검출되는 것으로 보아 환경중 잔류성이 높을 것으로 예상되나, 예상발생원 근처의 지천에서는 검출되지 않아, 추가적인 조사

가 필요하다고 판단된다. 최고검출농도를 보인 물질은 tetracycline (2,096ng/ℓ)이었고 이어서 oxytetracycline이 1,236ng/ℓ, chlortetracycline이 793ng/ℓ를 보였다. 설파계 항생제 중에서는 sulfamethoxazole이 평균 67ng/ℓ로 가장 높았고 설파계 항생제와 같이 사용되는 trimethoprim이 평균 202.3ng/ℓ로 높은 검출농도를 보였다. 풍수기에는 일부 설파계항생제와 florfenicol이 낮은 농도로 검출되었을 뿐 검출농도나 빈도의 증가는 관찰되지 않았다.

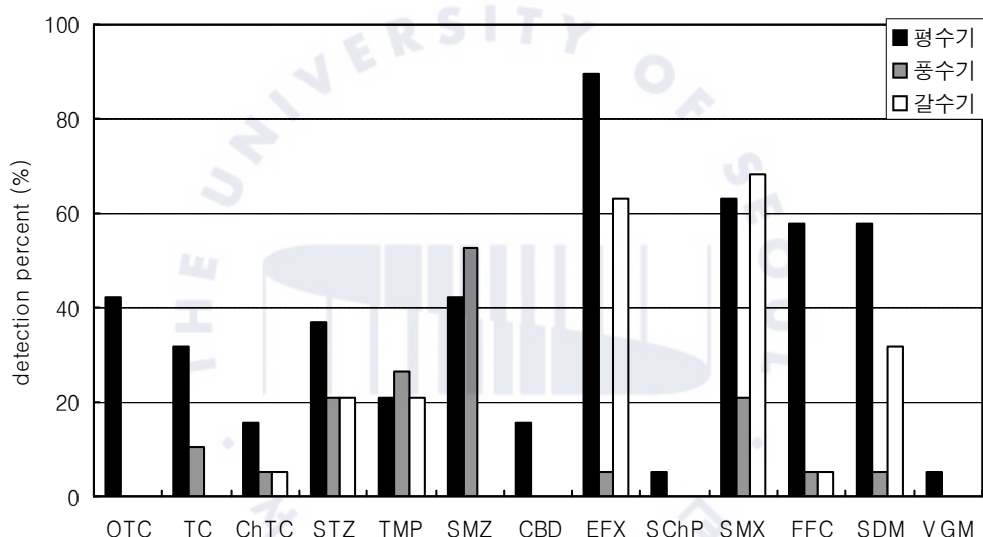


Figure 4.2 Det. frequency of pharmaceuticals in the Han-river basin by sampling

season

OTC : Oxytetracyclin	TC : Tetracycline	ChTC : Chlortetracycline,
STZ : Sulfathiazole	TMP: Trimethoprim	SMZ : Sulfamethazine
CBD : Carbadox	EFX : Enrofloxacin	SChP : Sulfachloropyridazine
SMX : Sulfamethoxazole	FFC : Florfenicol	SDM : Sulfadimethoxine
VGM : Virginiamycin.		

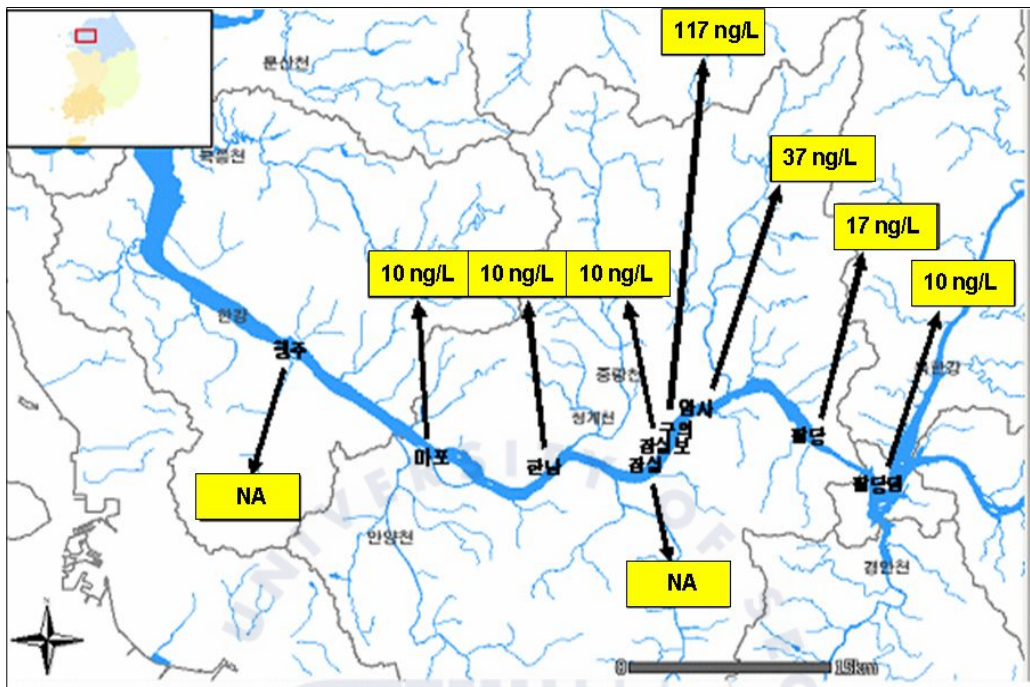


Figure 4.3 Detection patterns of enrofloxacin of the Han-river in ordinary season

갈수기에는 일부 설파계의 경우는 평수기나 풍수기보다 농도가 증가하기도 하였으나 한강의 경우 일반 소하천에 비해 갈수기와 풍수기 또는 평수기의 유량 변화가 크지 않아 유량 감소 등에 의한 의약 물질의 농도 증가는 나타나지 않았다. 다만 잠수교 지점에서 sulfamethoxazole의 하천 유량에 따른 농도 변화는 갈수기에 풍수기보다 약 3배 정도 농도가 증가함을 나타내었다.

### 2.1.3 한강수계 지역별 의약품 농도

한강 수계 지역별 의약품 농도를 Table 4.5에 나타냈는데 한강 상류(잠실수중보 이전)에서는 trimethoprim이 61%의 높은 빈도로 검출되었으며, 농도가 높게 검

출된 의약품질은 tetracycline(평균 191ng/ℓ), oxytetracyclin(100ng/ℓ), chlortetracycline (80ng/ℓ) 등으로 tetracycline계 항생제이었다. 한강 하류에서는 sulfamethoxazole 71%, trimethoprim 55%로 자주 검출되었으며 높은 농도로 검출된 의약품질은 sulfamethoxazole이 평균 51ng/ℓ로 검출되었다. 하천하류로 갈수록 인수공통항생제인 trimethoprim, sulfamethoxazole 농도가 증가하는 경향을 나타내는데 이는 하수처리장 방류수에 의한 영향으로 추정되었다.

Table 4.6은 지역별로 구분하여 나타낸 결과인데 경안천에서 50% 이상 검출된 의약품질은 sulfamethoxazole로 67%의 검출율을 나타내었으며 높은 농도로 검출된 의약품질은 carbadox로 최고 1577ng/ℓ, 평균 49ng/ℓ이었다. 남한강과 북한강에서 50% 이상 검출된 의약품질은 없었다. 남한강에서 가장 자주 검출된 의약품질은 trimethoprim이 29%로 28개 시료 중 8개에서 검출되었다. 북한강에서는 enrofloxacin이 40%의 시료에서 검출되었다. 남한강과 북한강에서 의약품질의 검출 수준은 대부분 20ng/ℓ 이하로 나타났다. 이에 대한 결과를 Table 4.4에 한강 본류부, Table 4.6에 한강지류부의 분석결과를 정리하여 나타내었다.

Table 4.5 Conc. of the pharmaceuticals in the Han-river Korea by sampling season

Chemicals	Upper Han River				Lower Han River			
	Detections	Detections ratio(%)	mean (ng/ ℓ )	95% UCL*	Detections	Detections ratio(%)	mean (ng/ ℓ )	95% UCL
Sulfamethoxazole	7(18)	39	31.3	41.6	15(21)	71	50.8	73.6
Sulfathiazole	1(18)	6	14.8	18.5	0(21)	0	-	-
Sulfamethazine	2(18)	11	15.0	20.1	1(21)	5	10.1	10.3
Sulfadimethoxine	4(18)	22	14.2	20.9	6(21)	29	10.0	10.4
Sulfachloropyridazine	1(18)	6	19.2	26.2	0(21)	0	-	-
Trimethoprim	11(28)	61	50.5	89.7	16(29)	55	28.9	38.7
Oxytetracyclin	2(15)	13	99.9	243.6	0(12)	0	-	-
Tetracycline	3(15)	20	190.8	420.2	0(12)	0	-	-
Chlortetracycline	2(15)	13	79.5	163.3	0(12)	0	-	-
Enrofloxacin	7(15)	47	19.7	30.4	4(12)	33	11.7	13.7
Florfenicol	6(15)	40	58.0	96.2	4(12)	33	33.3	51.9
Carbadox	1(15)	7	5.3	-	0(12)	0	-	-
Virginiamycin	1(15)	7	21.8	42.6	0(12)	0	-	-

UCL\* : Upper Confidence Level

Table 4.6 Conc. of the pharmaceuticals in local stream of the Han-river Korea by sampling season

Chemicals	South Han River				North Han River				Kyongahn River			
	Detection	Detection ratio(%)	mean (ng/ℓ)	95% UCL	Detection	Detection ratio(%)	mean (ng/ℓ)	95% UCL	Detections	Detections ratio(%)	mean (ng/ℓ)	95% UCL
<b>Sulfamethoxazole</b>	4(17)	24	13.2	16.6	0 (15)	0	ND	ND	92 (138)	67	35.7	41.3
<b>Sulfathiazole</b>	0(17)	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	10 (52)	19	23.3	28.5
<b>Sulfamethazine</b>	0(17)	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	24 (52)	46	33.2	43.4
<b>Sulfadimethoxine</b>	0(17)	0	ND	ND	3 (15)	20	13.3	19.2	1 (52)	2	10.9	12.3
<b>Sulfachloropyridazine</b>	2(17)	12	13.1	17.9	0 (15)	0	ND	ND	0 (52)	0	ND	ND
<b>Trimethoprim</b>	8(28)	29	13.6	21.8	5 (25)	20	9.6	13.1	63 (164)	38	9.1	10.5
<b>Oxytetracyclin</b>	0(17)	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	2 (40)	5	10.6	11.4
<b>Tetracycline</b>	2(17)	12	33.3	61.1	0 (15)	0	ND	ND	4 (40)	10	11.7	13.2
<b>Chlortetracycline</b>	1(17)	6	10.2	10.5	0 (15)	0	ND	ND	8 (40)	20	30.1	53.4
<b>Enrofloxacin</b>	2(17)	12	11.2	12.6	6 (15)	40	19.7	34.1	38 (126)	30	19.3	23.9
<b>Florfenicol</b>	1(17)	6	10.4	11.1	0 (15)	0	ND	ND	15 (126)	12	19.4	28.1
<b>Carbadox</b>	0(17)	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	1 (40)	3	49.2	115.2
<b>Virginiamycin</b>	0(17)	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	0 (52)	0	ND	ND

## 2.1.4 수처리장의 의약품질 농도

하수처리장 유입수에서는 조사 대상 의약 물질 13종 중 11종이 검출되었으며 sulfamethoxazole은 32개 시료 모두에서 검출되었으며, 평균 농도는  $457.1\text{ng}/\ell$  를 나타내었다. Trimethoprim은 46개 시료 중 45개에서 검출되었으며 평균  $151.8\text{ng}/\ell$  를 나타내었다. 하수처리장 방류수에서는 13종 중 8종이 검출되었으며, 유입수와 동일하게 sulfamethoxazole이 32개 시료 중 31개에서 검출되었으며 평균  $266.0\text{ng}/\ell$  그리고 trimethoprim이 46개 시료중 40개에서 검출되었고, 평균농도는  $53.8\text{ng}/\ell$  이었다. 조사대상 항생물질은 대부분이 하수처리장에서 유효하게 제거되었으나, 일부 물질은 하수처리장에서 잘 제거되지 않는 것으로 나타났다. 제거율이 50% 이하인 의약품은 sulfamethoxazole (37.0%), enrofloxacin (31.5%) 등이었으며, 조사 결과는 아래 Table 4.7에 나타내었다.

## 2.1.5 Log Kow 값과 하수처리장 처리효율과의 관계

옥탄올 물분배 계수가 크면 생물농축능이나 유기물 흡착능이 유의하게 높다는 것을 의미한다. 또한 슬러지 흡착 탈착 영향도 옥탄올 물분배계수가 크면 커지는 경향이 있다. (Barton DA et. al., 1991 ; Tolls J, 2001) 그러나 의약품질은 이온화될 수 있는 화학물질이므로 이온화가 되지 않는 종의 대부분은 물에서 옥탄올로 이동할 것이며 이온화된 종은 물속에 남아있기 때문이다. 즉 이온화가 가능하며 친수성인 활성 의약품질 성분을 중성인 소수성 화합물로부터 유도한 모델로부터 환경 중 거동을 적용하기에는 적절한 방법이라 할 수 없다(Barton DA et. al., 1991 ; Tolls J, 2001).

Table 1.2에 제시한 Log Kow 값을 Table 4.7에 적용하여 보면 슬러지 흡착측면에서 Kow가 높은 물질이 흡착이 잘 된다고 할 수 있으나 실험결과 Log Kow 값이 큰 물질이 처리 효율면에서 낮게 나오며, 오히려 값이 적은 물질이 처리효율이 높



게 나타나고 있어 이 부분에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요한 부분이라 판단된다.

Table 4.7 Conc. of the pharmaceuticals in influent and effluent of the four sewage treatment plants in the Han-river Korea by sampling season

Chemicals	Influent				Effluent			
	Detection	Detection ratio(%)	mean (ng/ℓ)	95% UCL	Detection	Detection ratio(%)	mean (ng/ℓ)	95% UCL
Sulfamethoxazole	32 (32)	100	457.1	558.4	31 (32)	97	266.0	351.6
Sulfathiazole	4 (32)	13	81.4	132.8	2 (32)	6	31.2	48.8
Sulfamethazine	18 (32)	56	1568.1	2207.2	12 (32)	38	109.6	192.9
Sulfadimethoxine	6 (32)	19	27.0	41.4	5 (32)	16	12.2	15.3
Sulfachloropyridazine	17 (32)	53	330.9	441.0	8 (32)	25	33.2	43.9
Trimethoprim	45 (46)	98	151.8	211.0	40 (46)	87	53.8	67.1
Oxytetracyclin	1 (20)	5	25.3	52.0	0 (20)	0	ND	ND
Tetracycline	1 (20)	5	23.0	45.6	0 (20)	0	ND	ND
Chlortetracycline	2 (20)	10	556.5	1199.0	0 (20)	0	ND	ND
Enrofloxacin	1 (20)	5	20.6	39.1	1 (20)	5	16.2	26.8
Florfenicol	9 (20)	45	284.6	496.5	2 (20)	10	16.8	26.5
Carbadox	0 (20)	0	ND	ND	0 (20)	0	ND	ND
Virginiamycin	0 (20)	0	ND	ND	0 (20)	0	ND	ND

## 2.2 기존 문헌과의 비교 및 고찰

사용되는 의약품질의 종류 및 총량은 각 나라마다 다른 특성을 가지기 때문에 환경 중 의약품질의 농도도 다른 양상을 보이는 것이 당연하다. 그러나 의약품질이 환경 중으로 배출된 후의 잔류성을 결정짓는 물리화학적 특성이나 거동은 비슷한 양상을 보이기 때문에 사실상 검출이 보고되는 의약품질의 농도는 큰 차이를 보이지 않는다. 본 연구에서 얻어진 의약품질의 농도분포도 기존문헌의 보고나 외국의 검출자료(Kolpin et. al., 2002 ; Hirsch et. al., 1999 ; Ternes et. al., 2001 ; Metcalfe et. al., 2004)와 유사한 양상을 보이고 있다.

수도권 지역주민의 상수원으로 이용되는 한강상류부의 오염현황을 조사한 결과 평수기에 가장 많은 검출빈도를 보인 물질은 florfenicol (100%) 과 sulfadimethoxine(88%) 및 enrofloxacin(78%) 이었다. 풍수기에는 일부 설파계 항생제와 florfenicol이 낮은 농도로 검출되었을 뿐 검출농도나 빈도는 증가하지 않았다. 일부 설파계 항생제의 경우는 갈수기에 농도가 증가하기도 하였으나 한강의 경우에는 계절에 따른 유량변화가 크지 않아 시료채취 시기에 따른 의약품질의 농도 변화는 뚜렷하지 않았다. 최고검출농도를 보인 물질은 tetracycline( $2,096\text{ng}/\ell$ )이었고 이어서 oxytetracycline이  $1,236\text{ng}/\ell$ , chlortetracycline이  $793\text{ng}/\ell$ 를 보였다. 설파계 항생제 중에서는 sulfamethoxazole이 평균  $67\text{ng}/\ell$ 로 가장 높았고 설파계 항생제와 같이 사용되는 trimethoprim이 평균  $202.3\text{ng}/\ell$ 로 높은 검출농도를 보였다. 이런 점들에서 축산 유래의 항생물질이 한강본류까지 오염되어 있음을 파악할 수 있었고 특히 퀴놀론계 항생제인 enrofloxacin이 평수기 한강본류의 모든 시료에서 검출되었음이 주목되었다. 또한 잠실수중보 지점에서 높은 수준의 테트라사이클린계 항생제가 검출되었다.

### 3. 생태독성 평가

#### 3.1 한강 하류부 생태독성평가

수환경내 잔류의약품 농도 측정을 위하여 SPE 추출법으로 추출하고 LC-MS를 이용 분석하여 국내 조건에 맞는 실험방법을 확립하였다. 수서 생태계에 미치는 독성영향을 평가하기 위하여 급성독성을 평가한 결과 얻은 예상무영향농도(predicted no effect concentrations)와 측정된 환경 중 오염농도를 비교하여 유해지수를 산출한 결과 sulfamethoxazole의 경우에는 유해지수 1 이상이 산출되어 추가적인 위해성 평가가 필요한 것으로 파악되었다. 한편 일부 조사대상약물의 경우 급성노출에 의한 치사를 일으키는 농도보다 매우 낮은 수준에서 난황의 전구물질인 vitellogenine을 수컷에서 생성하는 현상이 조사되었다.

##### 3.1.1 한강중 검출 의약품의 생태독성결과

###### 1) 검출 의약품의 급성 생태독성

조사대상 의약품의 급성 수서생태독성 시험결과를 요약하여 Table 4.8 에 나타내었다.

###### 2) 미생물독성

조사대상 의약품은 미생물 *Vibrio fischeri*에 대해서 커다란 급성독성을 보이지 않았다. 대부분의 물질에 대해서 100mg/ℓ 에서도 50% 독성영향이 나타나지 않았으나, carbamazepine, sulfachloropyridazine, sulfamethoxazole의 경우에는 26.4~78.1mg/ℓ

에서 50% 빛 감소가 관찰되었다.

Table 4.8 L/EC50 and IC50 on test pharmaceuticals

Chemicals	<i>V. fischeri</i>		<i>D. magna</i>		<i>O. latipes</i>	
	5min	15min	48hr	96hr	48hr	96hr
ATP	549.7 (534.0-565.9)	567.5 (358.6-898.1)	30.1 (23.2-39.0)	26.6 (19.6-33.6)	>160	>160
CBZ	52.5 (49.2-56.1)	52.2 (45.8-59.5)	>100	76.3 (64.4-88.1)	35.4 (NA)	35.4 (NA)
CTD	458.9 (382.1-551.0)	375.9 (306.6-460.7)	379.7 (310.0-449.5)	271.3 (230.6-312.0)	>100	>100
DTZ	407.4 (381.0-435.7)	263.7 (234.9-296.1)	28.0 (23.3-32.7)	8.2 (6.0-10.4)	25.6 (21.4-30.7)	15 (NA)
SMX	74.2 (46.4-118.7)	78.1 (24.0-25.4)	189.2 (155.9-229.5)	177.3 (145.6-208.9)	>750	562.5 (NA)
TMP	165.1 (149.1-182.9)	176.7 (158.8-196.6)	167.4 (138.4-196.3)	120.7 (98.9-142.4)	>100	>100
SCP	53.7 (47.4-60.9)	26.4 (19.8-35.4)	357.3 (325.9-424.7)	233.5 (202.3-264.7)	589.3 (451.8-726.7)	535.7 (398.2-673.2)
STZ	>1000	>1000	149.3 (115.8-192.5)	85.4 (74.0-98.5)	>500	>500
SMZ	303.0 (289.2-317.7)	344.7 (326.7-363.3)	185.4 (170.4-200.4)	153.9 (135.5-174.8)	>100	>100
SDM	>500	>500	248.0 (199.2-296.8)	204.5 (156.9-252.2)	>100	>100

Units in mg/ℓ. Abbreviations: ATP-acetaminophen, CBZ-carbamazepine, CTD-cimetidine, DTZ-diltiazem, SMX-sulfamethoxazole, TMP-trimethoprim, SCP-sulfachloropyridazine, STZ-sulfathiazole, SMZ-sulfamethazine, SDM-sulfadimethoxine, *P. sub.- Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capricornutum*), *C. mene.-Cyclotella meneghiniana* \* *Daphnia spp.*

### 3) 물벼룩독성

물벼룩 *Daphnia magna*는 미생물에 비해 더욱 민감한 반응을 보였다. 물벼룩에 미치는 급성독성이 가장 커다란 조사대상 의약품질은 diltiazem으로 96시간 노출시 반수영향농도는  $8.2\text{mg}/\ell$  이었다. 그 외에 acetaminophen, carbamazepine, sulfathiazole 등도  $100\text{mg}/\ell$  이하에서 50% 독성영향을 보였다.

### 4) 물고기독성

물고기 *Oryzias latipes*는 carbamazepine과 diltiazem을 제외한 모든 조사대상 의약품의 경우  $100\text{mg}/\ell$  에서도 50% 영향을 보이지 않았다. carbamazepine과 diltiazem의 96시간 50% 영향농도는 각각 35.4와  $15\text{mg}/\ell$  에서 관찰되었다.

### 5) 예상무영향농도 추정

이 연구에서 얻은 50% 영향농도 중 가장 민감한 값에 안전계수를 고려하여 예상무영향농도를 구하였다. 급성독성영향자료로부터 PNEC를 추정하였으므로 안전계수 1,000을 적용하였다. 그 결과 다음 Table 4.9과 같이 계산되었다.

Table 4.9 Derivation of predicted no effect concentrations (PNECs) of the target substances

Substances	EC50 (mg/ℓ)	PNEC (μg/ℓ)
Acetaminophen	9.2a	9.2
Carbamazepine	35.4	35.4
Cimetidine	271.3	271.3
Diltiazem	8.2	8.2
Sulfamethoxazole	0.15b	0.15
Trimethoprim	120.7	120.7
Sulfachloropyridazine	26.4	26.4
Sulfathiazole	85.4	85.4
Sulfamethazine	153.9	153.9
Sulfadimethoxine	204.5	204.5

a *D. magna* 48 hr EC50 (Kühn, 1989)

b *Pseudokirchneriella subcapitata* 96 hr growth EC50 (Ferrari et. al., 2004)

## 6) 생태위해성 추정

위 Table 4.8에서 구한 PNEC 값을 의약품의 측정 평균값 및 최대값과 비교하여 유해지수(Hazard Quotient)를 구하였다. 유해지수가 1 이상이면 생태위해성이 초래될 가능성이 의심되는 것이며 1보다 낮은 경우에는 생태위해성이 낮은 것으로 판단할 수 있다. Table 4.10과 Figure 4.4에서 볼 수 있는 것처럼 조사대상의약품은 한강수계에 존재하는 수준에서 생태위해성을 초래할 가능성이 있는 물질은 거의 찾기 어려웠다. 단 하나의 예외는 sulfamethoxazole이었으며 평균 농도에 근거한 위해지수는 1.3으로 나타났다.

Table 4.10 The comparison of measured environmental conc. of pharmaceuticals with predicted no effect conc.

(unit :  $\mu\text{g}/\ell$ )

Substances	PNEC	Measured conc.		Hazard Quotients based on	
		Mean	Max	Mean conc.	Max conc.
Acetaminophen	9.2	0.001	0.009	0.0001	0.0010
Carbamazepine	35.4	0.092	0.195	0.0026	0.0055
Cimetidine	271.3	4.932	7.763	0.0182	0.0286
Diltiazem	8.2	0.002	0.013	0.0002	0.0016
Sulfamethoxazole	0.15	0.193	0.492	<b>1.2867</b>	<b>3.2800</b>
Trimethoprim	120.7	0.054	0.174	0.0004	0.0014
Sulfachlorpyridazine	26.4	0.041	0.149	0.0016	0.0056
Sulfathiazole	85.4	NA	NA	NA	NA
Sulfamethazine	153.9	NA	NA	NA	NA
Sulfadimethoxine	204.5	0.01	0.07	0.0000	0.0003

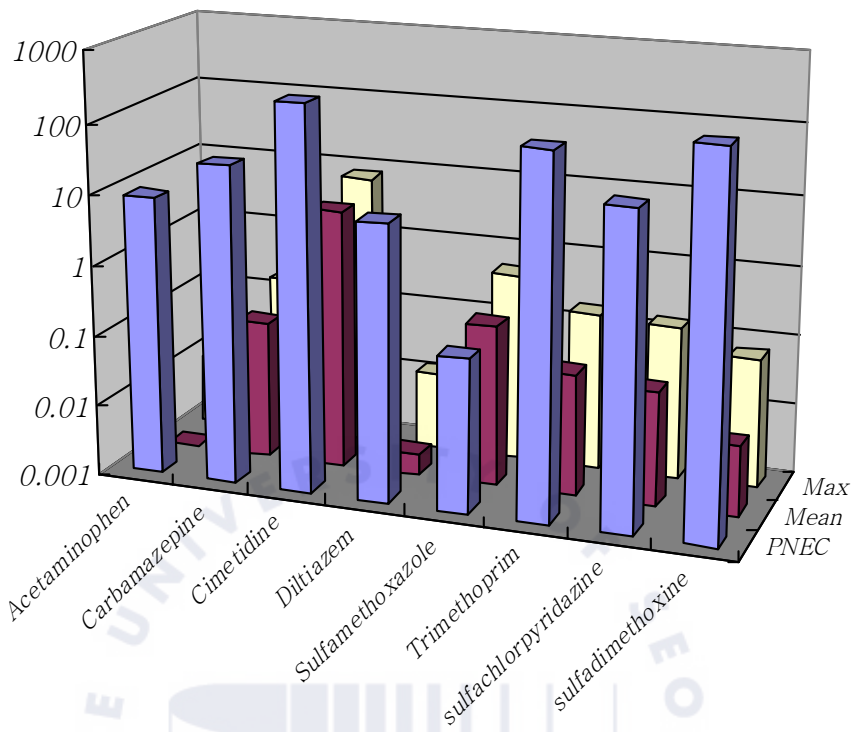


Figure. 4.4 Comparison between measured environmental conc. of select pharmaceuticals in the Han-river and their predicted no effect concentrations.

## 7) 물고기 내분비계 교란영향

Caffeine, ketoconazole, acetaminophen과 diltiazem 등 의약품을 대상으로 물고기의 vitellogenine 생성 영향을 평가한 결과를 아래의 Figure 4.5 ~ Figure 4.13에 나타났다. Caffeine에 노출된 암컷 송사리는 유의한 차이를 보이지 않았으나 수컷 송사리의 경우 2, 4, 8mg/ℓ 노출군에서 각각 3.35, 17.33, 20.36%의 증가를 보였다.



Ketoconazole에 노출된 수컷 송사리는 1, 10, 100mg/ℓ 노출군에서 각각 1.55, 2.18, 15.4%의 vitellogenine의 증가를 보였다. Acetaminophen과 diltiazem에 노출된 암컷은 caffeine과 마찬가지로 vitellogenine의 유의한 차이를 보이지 않았으나 수컷 송사리의 경우 acetaminophen 4, 8, 16mg/ℓ 노출군에서 vitellogenine 함량이 각각 1, 2.27, 8.23% 증가하였으며, diltiazem 0.5, 1, 2mg/ℓ 노출군에서는 vitellogenine 함량이 각각 0.58, 5.18, 11.1% 증가하였다. diltiazem 노출에 의한 vitellogenine증가는 통계적으로 유의하였다. ( $p < 0.05$ )

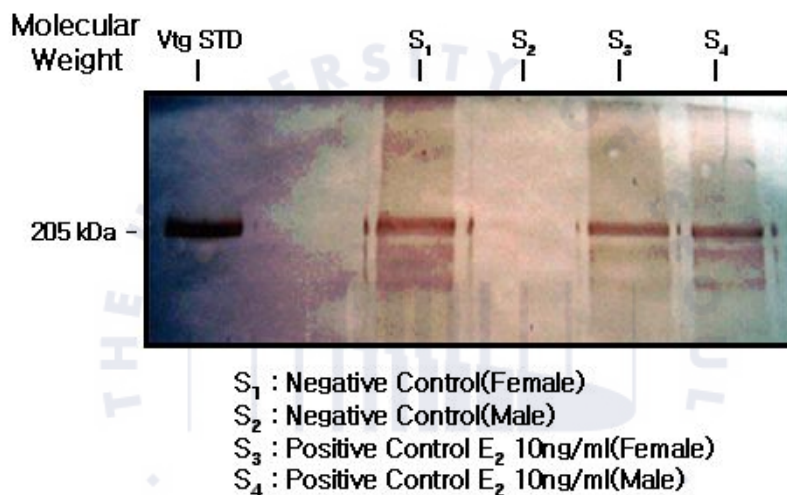


Figure. 4.5 Result of Western blot for female & male medaka exposed to 17 $\beta$ -estradiol for 3~5days

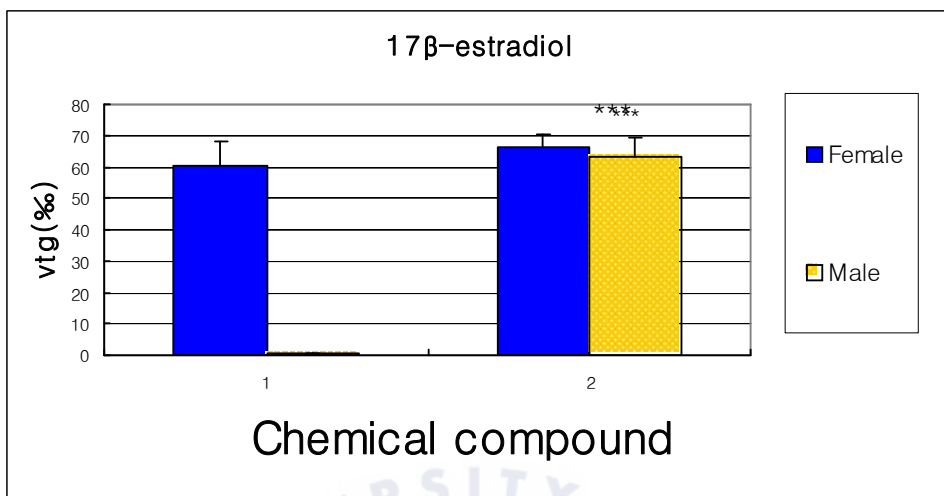


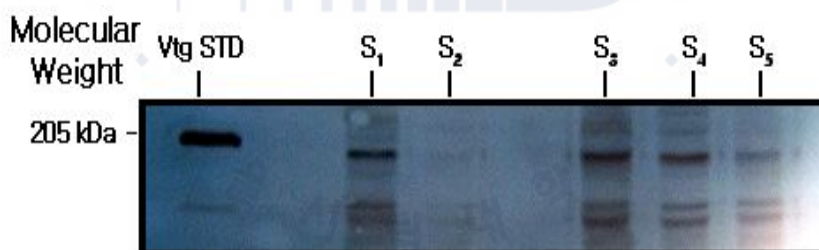
Figure. 4.6 Vitellogenine induction effect by 17β-estradiol of *Oryzias latipes*

1: Negative control (Female & Male)

2: Positive control 17β-estradiol(E<sub>2</sub>) 10 ng/ml (Female & Male)

\*\*\* : Significant difference by Negative Control T-TEST

(\*\*\*:p<0.001)



S<sub>1</sub> : Negative Control(Female)

S<sub>2</sub> : Negative Control(Male)

S<sub>3</sub> : Caffeine 8ppm(Male)

S<sub>4</sub> : Caffeine 4ppm(Male)

S<sub>5</sub> : Caffeine 2ppm(Male)

Figure. 4.7 Result of Western blot for female & male medaka exposed to caffeine for 3~5 days

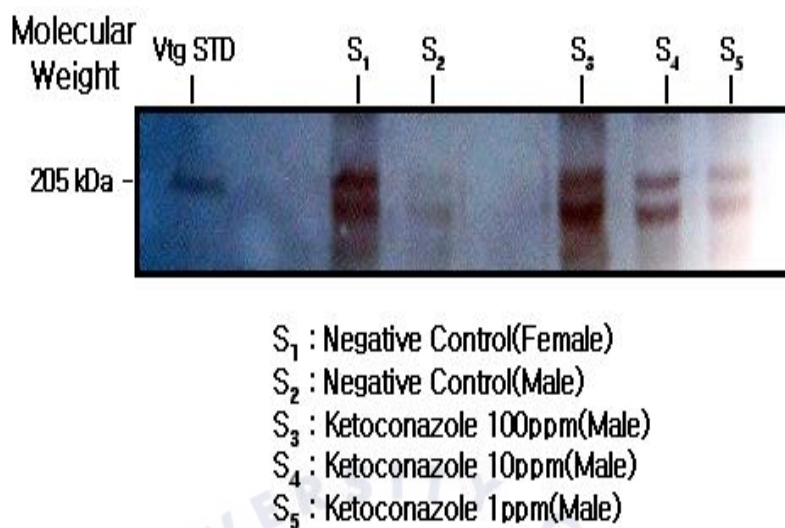


Figure. 4.8 Result of Western blot for female & male medaka exposed to ketoconazole for 3~5 days

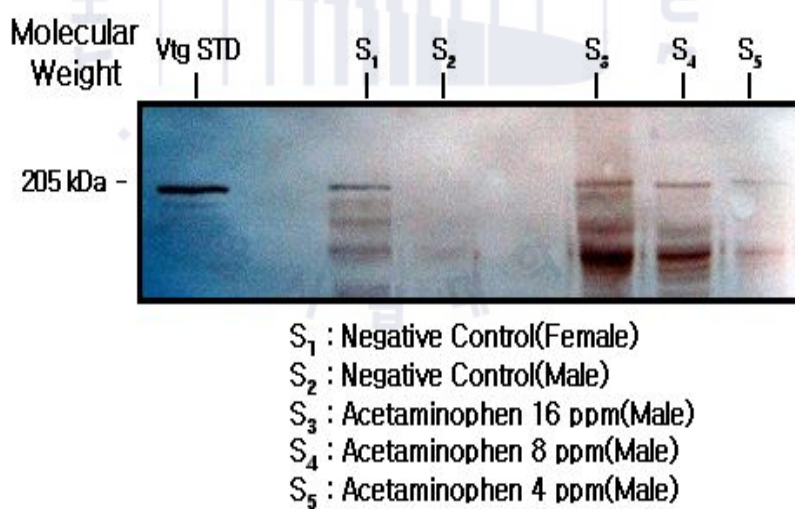


Figure. 4.9 Result of Western blot for female & male medaka exposed to acetaminophen for 3~5days

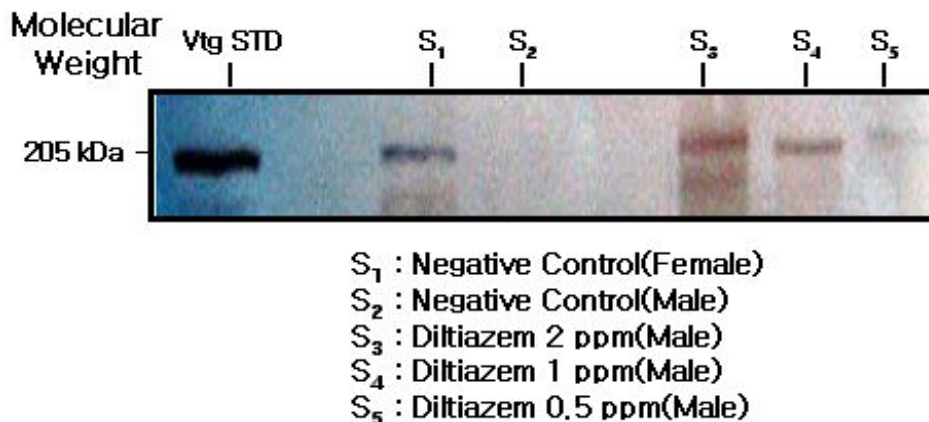


Figure. 4.10 Result of Western blot for female & male medaka exposed to diltiazem for 3~5 days

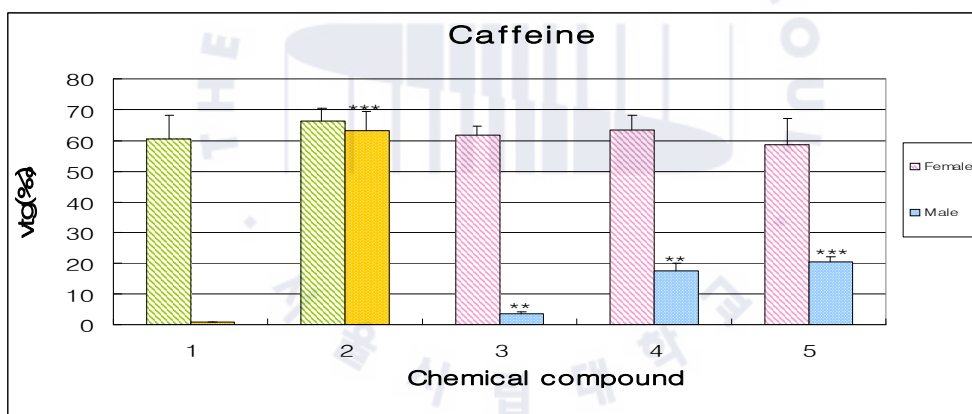


Figure. 4.11 Vitellogenine induction effect by caffeine in Japanese medaka

- 1: Negative control (Female & Male)
  - 2: Positive control 17 $\beta$ -estradiol(E<sub>2</sub>) 10 ng/ml (Female & Male)
  - 3: Female & Male Medaka were exposed to Caffeine 2mg/ℓ for 3~5days
  - 4: Female & Male Medaka were exposed to Caffeine 4mg/ℓ for 3~5days
  - 5: Female & Male Medaka were exposed to Caffeine 8mg/ℓ for 3~5days
- \*\*,\*\*\* : Significant difference by Negative Control T-TEST  
 (\*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001)

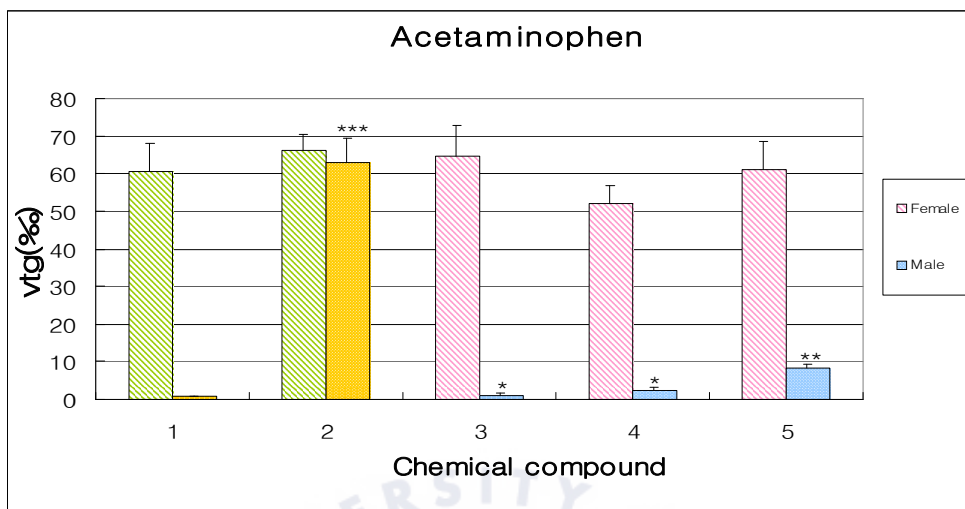


Figure. 4.12 Vitellogenine induction effect by acetaminophen in Japanese medaka

1: Negative control (Female & Male)

2: Positive control 17β-estradiol(E<sub>2</sub>) 10ng/ml (Female & Male)

3: Female & male medaka were exposed to acetaminophen 4mg/l for 3~5 days

4: Female & male medaka were exposed to acetaminophen 8mg/l for 3~5 days

5: Female & male medaka were exposed to acetaminophen 16mg/l for 3~5 days

\*,\*\* : Significant difference by negative control T-TEST (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

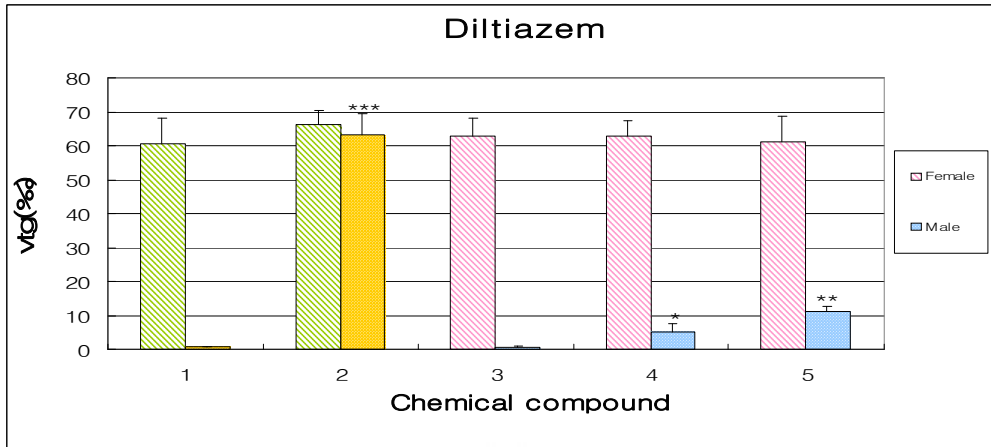


Figure. 4.13 Vitellogenine induction effect by diltiazem in Japanese medaka

1: Negative control (female & male)

2: Positive control  $17\beta$ -estradiol( $E_2$ ) 10 ng/ml (female & male)

3: Female & male medaka were exposed to diltiazem 0.5mg/ℓ for 3 ~ 5days

4: Female & male medaka were exposed to diltiazem 1mg/ℓ for 3 ~ 5days

5: Female & male medaka were exposed to diltiazem 2mg/ℓ for 3 ~ 5days

\*,\*\* : Significant difference by Negative Control T-TEST (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

수서생태계에 미치는 독성영향을 평가하기 위하여 급성수질독성을 평가한 결과 얻은 예상무영향농도(predicted no effect concentrations)와 측정된 환경중 오염농도를 비교하여 유해지수를 산출한 결과 sulfamethoxazole의 경우에는 유해지수 1 이상이 산출되어 추가적인 위해성평가가 필요한 것으로 파악되었다. 한편 일부 조사대상의 약품의 경우 급성노출에 의한 치사를 일으키는 농도보다 매우 낮은 수준에서 난황의 전구물질인 vitellogenine을 수컷에서 생성되는 현상이 관찰되었다. 생태학적 치사(ecological mortality)에 영향을 미칠 수 있는 다양한 아 치사 지표를 활용한 독성학적 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

## 3.2 한강 상류부 생태독성평가

물환경 중에 잔류하는 의약품질은 약물동력학적 특징으로 인하여 무척추 동물 및 척추동물 등의 수서생물에 생태적 영향을 미칠 것으로 우려되고 있고 실제로 최근에 발표되는 의약품질의 생태독성영향에 대한 연구보고는 이러한 우려를 사실화하고 있다. 본 연구에서는 우리나라의 수환경중에 자주 또는 높은 농도로 검출될 것으로 예상되는 의약품질을 선정하여 표준 수서생물종을 이용한 독성시험을 실시하였다.

### 3.2.1 급성독성평가 결과

미생물 및 물벼룩, 물고기 등의 다양한 생물 수준에서의 급성치사성 독성영향을 살펴보았다. 의약품질의 특성에서도 예측할 수 있듯이 의약품질이 수서생물에 노출된 후에 빠르게 체외로 배출되거나 해독되는 현상 등을 뒷받침하듯이 전체 시험 중에서 모두 낮은 수준의 급성치사성 독성영향을 보였다. 의약품질에 가장 민감한 반응을 보이는 종은 Table 4.11 에서와 같이 조류로서 비교적 낮은 mg/l 수준에서 성장감소 등의 영향을 보였다.

Table 4.11 Acute, fatal and toxic effects of animal medicines in this study

(unit : mg/ ℓ )

Ingredient	<i>V. fischeri</i>		<i>D. magna</i>		<i>O. latipes</i>	
	5min	15min	24hr	48hr	48hr	96hr
<b>SMZ</b>	74.2 (46.4- 118.7)	78.1 (24.0- 25.4)	>200	123.06 (101.2-144.9)	>750	562.5 (N.A)
<b>STZ</b>	>1000	>1000	616.7 (291.7-1303.6)	149.3 (115.8~192.5)	>500	>500
<b>SXZ</b>	N.A	N.A	N.A	180.23 (155.8-204.8)	>500	>500
<b>SDM</b>	N.A	N.A	639.8 (396.1-883.5)	248 (199.2-296.8)	>500	>500
<b>AMP</b>	1056 (561.5-1985.0)	2627 (384.8-17930.0)	>1000	>1000	>1000	>1000
<b>AMO</b>	1320 (972.7-1791.0)	3597 (519.5-24760.0)	>1000	>1000	>1000	>1000
<b>CTC</b>	>20	13 (10.0-17.2)	380.1 (318.0-422.2)	225 (192.0-258.0)	88.4 (60.0-100.0)	78.9 (64.2-93.6)
<b>OTC</b>	235.4 (166.5-332.8)	87 (50.8-148.9)	>100	>100	215.4 (19.30~ 411.56)	110.07 (69.82~ 150.33)
<b>EFC</b>	425 (N.A)	326.8 (N.A)	131.65 (107.9-155.4)	56.71 (46.8-66.6)	>100	>100
<b>NEO</b>	>1000	>1000	116.6 (86.5-146.7)	42.1 (33.5-50.8)	138.8 (107.1-170.5)	80.8 (63.7-97.9)
<b>TMP</b>	165.1 (149.1~182.9)	176.7 (158.8~196.6)	155.56 (147.4-163.7)	92.01 (72.6-111.4)	>100	>100



### 3.2.2 내분비계 교란평가 결과

Vitellogenine 분석의 표준곡선은 Figure 4.14와 같다.

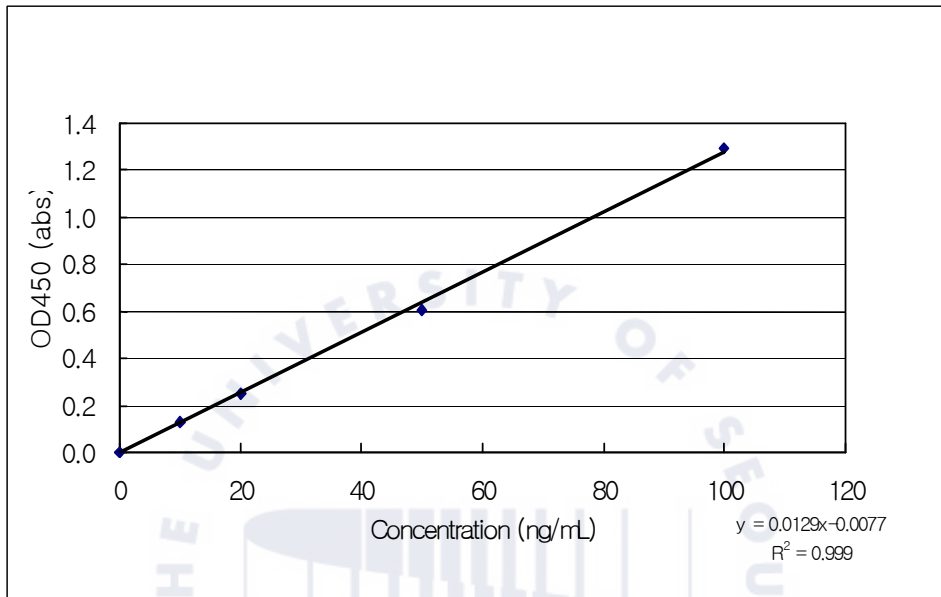


Figure 4.14 Standard curve of vitellogenine

송사리 Vtg(vitellogenine)는 정성된 vitellogenine을 이용하여 분석하였으며, Figure 4.14는 송사리의 정량 표준곡선을 나타낸다. 분석범위는 0~100ng/mL이고  $R^2$ 은 0.999이다.  $17\beta$ -estradiol (E2)는 수컷 송사리에서 vitellogenine 유도의 양성대조군으로 사용되었다. 암·수 송사리를 3~5일 동안 E2 10ng/mL에 노출시킨 뒤 총단백질 정량과 ELISA로 결과를 산출하였다. vitellogenine 수치는 단백질 정량 수치에 대한 permil (‰)로 나타내었다. 3~5일 동안 E2 10ng/mL에 노출시킨 암컷 송사리는 별다른 변화를 보이지 않았지만, 수컷 송사리는 74.35‰로 대조군 0.14‰보다 높게 발현되었다.

Western blot는 205kDa에서 나타났으며, vitellogenine standard, 음성 대조군과 17 $\beta$ -estradiol에 대한 양성 대조군을 이용하여 실험하였다. 음성 대조군 암컷과 양성 대조군 암·수컷에서 band가 형성되었고, 음성 대조군 수컷에서는 나타나지 않았다 (Fig. 4.15).

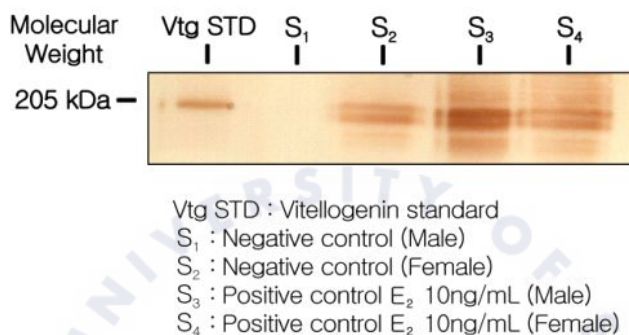
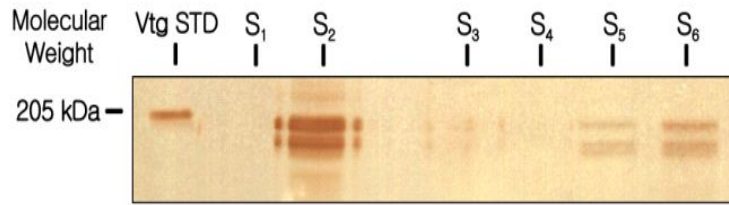


Figure 4.15 Result of Western blot for male fish exposed to 17 $\beta$ -estradiol for 3~5days

암수 송사리를 0.1, 1, 10, 100mg/ℓ의 chlortetracycline에 노출시켰다. vitellogenine의 Western blot 결과는 205kDa에 나타나고 10, 100mg/ℓ에서 발현이 확인되었다. chlortetracycline에 의한 vitellogenine의 농도는 총 단백질 정량과 ELISA에 의해 0.1, 1, 10, 100mg/ℓ에 노출시킨 수컷 송사리의 vitellogenine의 농도는 각각 0.24, 0.12, 7.61, 40.02‰로 대조군 0.14‰보다 높게 발현되었다(Fig.4.16과 Table 4.12).



Vtg STD : Vitellogenin standard  
 S<sub>1</sub> : Negative control (Male)  
 S<sub>2</sub> : Positive control E<sub>2</sub> 10ng/mL (Male)  
 S<sub>3</sub> : Chlortetracycline 0.1ppm (Male)  
 S<sub>4</sub> : Chlortetracycline 1ppm (Male)  
 S<sub>5</sub> : Chlortetracycline 10ppm (Male)  
 S<sub>6</sub> : Chlortetracycline 100ppm (Male)

Figure 4.16 Result of Western blot for male fish exposed to chlortetracycline for 3~5days

Table. 4.12 Vitellogenine contents at female and male exposed to chlortetracycline for 3~5 days

Chlortetracycline		Exposure concentration (mg/ℓ)			
		0.1	1	10	100
Vtg(%)	Female	4.26	2.78	12.03	3.74
	Male	0.24	0.12	7.61	40.02

암·수 송사리를 0.5, 5, 50, 500mg/ℓ 의 sulfathiazole에 노출시켰다. vitellogenine의 Western blot 결과는 205kDa 에 나타나고 50, 500mg/ℓ 에서 발현이 확인되었다. sulfathiazole에 의한 vitellogenine의 농도는 총 단백질 정량과 ELISA에 의해 정량 분석되었다. 0.5, 5, 50, 500mg/ℓ 에 노출시킨 수컷 송사리의 vitellogenine의 농도는 각각 1.06, 0.5, 22.1, 61.12%로 대조군 0.14%보다 높게 발현되었다 (Fig.4.17 과

Table 4.13).

Table 4.13 Vitellogenine contents at female and male exposed to sulfathiazole for 3~5 days

Sulfathiazole		Exposure concentration (mg/ℓ)			
		0.5	5	50	500
vitellogenine(‰)	Female	34.64	18.15	44.37	29.12
	Male	1.06	0.5	22.1	61.12

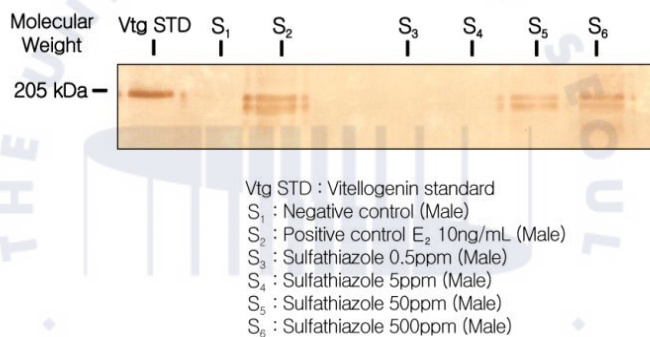


Figure 4.17 Result of Western blot for male fish exposed to sulfathiazole for 3~5 days

암·수 송사리를 0.1, 1, 10, 100mg/ℓ 의 enrofloxacin에 노출시켰다. vitellogenine의 Western blot 결과는 205kDa에 나타나고 100mg/ℓ 에서 발현이 확인되었다 (Fig. 4.18). Enrofloxacin에 의한 vitellogenine의 농도는 총 단백질 정량과 ELISA에 의해 정량분석되었다(Table 4.14). 0.1, 10, 100mg/ℓ 에 노출시킨 수컷 송사리의 vitellogenine의 농도는 각각 1.58, 0.69, 21.05‰로 대조군 0.14‰보다 높게 발현되었다.

Table 4.14 Vitellogenine contents at female and male exposed to enrofloxacin for 3~5days

Enrofloxacin		Exposure concentration (mg/ℓ)			
		0.1	1	10	100
Vtg(%)	Female	20.49	3.90	2.66	42.69
	Male	1.58	0	0.69	21.05

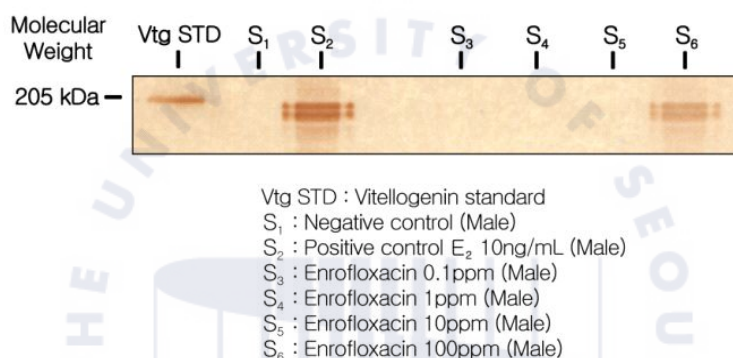


Figure 4.18 Result of Western blot for male fish exposed to enrofloxacin for 3~5 days

암·수 송사리를 0.1, 1, 10, 100mg/ℓ 의 trimethoprim에 노출시켰다. vitellogenine의 Western blot 결과는 205kDa 에 나타나고 1, 10, 100mg/ℓ 에서 발현이 확인되었다. trimethoprim에 의한 vitellogenine의 농도는 총 단백질 정량과 ELISA에 의해 정량 분석되었다. 0.1, 1, 10, 100mg/ℓ 에 노출시킨 수컷 송사리의 vitellogenine의 농도는 각각 0.93, 66.03, 46.08, 29.72‰로 대조군 0.14 ‰보다 높게 발현되었다(Fig.4.19 과 Table 4.15).

Table 4.15 Vitellogenine contents at female and male exposed to trimethoprim for 3~5 days

Trimethoprim		Exposure concentration (mg/ ℓ )			
		0.1	1	10	100
Vtg(‰)	Female	8.67	12.76	30.99	4.75
	Male	0.93	66.03	46.08	29.72

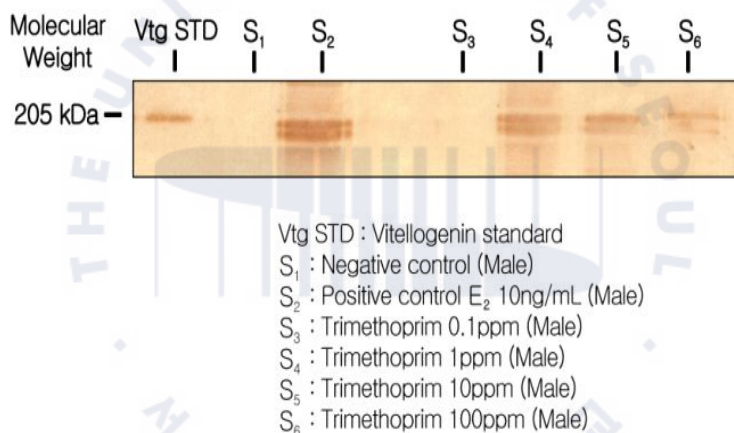


Figure 4.19 Result of Western blot for male fish exposed to trimethoprim for 3~5 days

### 3.2.3 기존문헌과의 비교

조사된 결과와 기존 문헌과 비교한 결과를 다음 Table 4.16에 나타내었다.

Table 4.16 Toxic effects of animal medicines by species reported in literatures

Ingredient	Endpoint	Values (mg/ ℓ )	Test organisms	Reference
Chlortetracycline	EC50	0.05	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Halling-Sorensen (2000)
	EC50	3.1	<i>Selenastrum capricornutum</i>	Halling-Sorensen (2000)
Oxytetracycline	48h EC50	>100	<i>Daphnia magna</i>	Wollenberger et. al.(2000)
	48h LOEC	100		
	24h LC50	>5	<i>Penaeus setiferus</i>	Willford (1966)
	EC50	0.207	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Holten Luthoft et. al.(1999)
	EC50	1.7	<i>Rhodomonas</i>	Peterson et. al.(1993)
	EC50	4.5	<i>Selenastrum capricornutum</i>	Holten Luthoft et. al.(1999)
	EC50	46.2	<i>Daphnia magna</i>	Wollenberger et. al.(2000)
Oxytetracycline HCl	24hLC50	150	<i>Morone saxatilis (fingerling)</i>	Hughes(1973)
	48hLC50	125		
	72h LC50	100		
	96h LC50	75		
	24/96h LC50	<200	<i>Salvelinus namaycush</i>	Marking et. al.(1988)
Sulfamethoxazole	48h LC50	>100	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Ferrari et. al.(2004)
	96h EC50/Growth	2.4	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	
	48h LC50	>100	<i>Daphnia magna</i>	
	96h EC50/Growth	0.146	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	
	96h EC50/Growth	26.8	<i>Synechococcus leopolensis</i>	
	30min/Luminescence	>84	<i>Vibrio fischeri</i>	
Sulfamethazine	48h LC50	>100	<i>Ictalurus punctatus</i>	Willford (1966)
	48h LC50	>100	<i>Lepomis macrochirus</i>	
	48h LC50	>100	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	
	48h LC50	>100	<i>Salmo trutta</i>	
	48h LC50	>100	<i>Salvelinus fontinalis</i>	
	48h LC50	>100	<i>Salvelinus namaycush</i>	
Sulfadimethoxine	24h LC50	1866	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	Migliore et. al.(1993b)
	48h LC50	851		
	72h LC50	537		
	96h LC50	19.5		
Bacitracin zinc	24h EC50	34.06	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	Migliore et. al.(1993)
	48h EC50	21.82		
Ciprofloxacin	EC50	0.61	<i>Bacteria(activated sludge)</i>	Halling-Sorensen (2000)
	NOEC	60	<i>Daphnia magna</i>	
	EC50	0.005	<i>Microcystis aeruginosa</i>	
	EC50	2.97	<i>Selenastrum capricornutum</i>	

### 3.2.4 위해성 정량화

상수원 항생제 오염으로 인하여 사람이 섭취하게 되는 항생제의 수준이 건강에 위해를 초래하는지 평가하기 위하여 항생제의 1일 섭취허용용량(Acceptable Daily Intake, ADI)을 산출하였다. ADI는 인터넷 검색과 학술저널 등((Schwab et. al., 2005, Webb et. al., 2003)을 참고하여 찾았다. ADI가 결정되면 사람이 물과 물에 서식하는 수생생물을 섭취한다고 가정하고 Schwab 등(2005)의 방법에 따라 무영향물농도(Predicted no effect concentration, PNEC)를 산출한다. 다음 Table 4.17 과 Table 4.18에 연구대상 수의항생제를 포함한 주요 의약품질의 ADI와 PNEC를 정리한 것이다.





Table 4.17 Day - tolerable amount and PNEC of main antibiotics and animal medicines in this study

<b>Ingredient</b>	<b>ADI (ug/kg/d)</b>	<b>PNEC (mg/ℓ)</b>	<b>Ingredient</b>	<b>ADI (ug/kg/d)</b>	<b>PNEC (mg/ℓ)</b>
Chlortetracyclin	3	0.1	Fluvalinate	5	0.17
Oxytetracyclin	30	1.02	Monensin sodium	10	0.34
Colistin	200	6.79	Clopidol	-	-
Florfenicol	3	0.1	Imidacloprid	60	2.04
Amoxicillin	200	6.79	Trimethoprim	20	0.68
Bambermycin	300	10.18	Ciprofloxacin	1.6	0.05
Neomycin	60	2.04	Sulfamethazine	50	1.7
Sulfathiazole	50	1.7	Bromhexine	5	0.17
Fenbendazole	50	1.7	Norfloxacin	190	6.45
Cyromazine	20	0.68	Gentamycin	50	1.7
Ivermectin	1	0.03	Diclazuril	30	1.02
Enrofloxacin	6.2	0.21	Sulfamethoxazole	130	4.41
Carbadox	-	-	Tetrachlorvinphos	50	1.7
Tylosin	300	10.18	Erythromycin	40	1.36
Bacitracin	50	1.7	Piperazine	250	8.48
Enramycin			Dihydrostreptomycin sulfate	50	1.7
Virginiamycin	250	8.48	Apramycin	25	0.85
Ampicillin	-	-	Spectinomycin	1	0.03
Lincomycin	25	0.85	Kanamycin	8	0.27
Penicillin G Procaine	30	1.02	Doxycycline	3	0.1
Acetylsalicylic acid	8.3	0.28	Toltrazuril	10	0.34

Table 4.18 PNEC of animal medicines based on effects of ecosystem

Ingredient	This study		Literature			Assessment Factor	PNEC (mg/ℓ)
	Lowest Toxicity Value (mg/ℓ)	Test organism/ duration	Literature lowest toxicity value(mg/ℓ)	Test organism/ duration	Reference		
Sulfamethazine	78.1	V. fischeri 15 min	147.5	<i>D. magna</i> 48 hr	Kim et. al. 2007	1000	0.078
Sulfathiazole	149.3	<i>D. magna</i> 48 hr	80	<i>D. magna</i> 48 hr	Kim et. al. 2007	1000	0.08
Sulfamethoxazole	180.2	<i>D. magna</i> 48 hr	0.146	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 96 hr EC50/Growth	Ferrari et. al. 2004	100	0.0015
Sulfadimethoxine	248	<i>D. magna</i> 48 hr	19.5	<i>Artemia salina</i> (nauplii) 96hr LC50	In Webb, 2001	100	0.195
Ampicillin	1056	V. fischeri 5 min	163	<i>Vibrio fischeri</i> 24 hr EC50	Backhaus et. al. 2001	100	1.63
Amoxycillin	1320	V. fischeri 5 min	0.0037	<i>Microcystis aeruginosa</i> , 7d, EC50	Holten Lužtzhof et al. 1999	100	0.000037
Chlortetracycline	13	V. fischeri 15 min	0.05	<i>Microcystis aeruginosa</i> , 7d EC50	Halling-Sorensen 2000	100	0.0005
Oxytetracycline	87	V. fischeri 15 min	0.207	<i>Microcystis aeruginosa</i> , 7d, EC50	Holten Lužtzhof et al. 1999	100	0.00207
Enrofloxacin	56.7	<i>D. magna</i> 48 hr	103.1	<i>D. magna</i> 48 hr	Kim et. al. 2007	1000	0.057
Neomycin	42.1	<i>D. magna</i> 48 hr	34.1	<i>D. magna</i> 48 hr	Kim et. al. 2007	1000	0.034
Trimethoprim	92	<i>D. magna</i> 48 hr	16	<i>Rhodomonas salina</i> , 7d, EC50	Holten Lužtzhof et al. 1999	100	0.16
Carbadox	NC		>500	<i>D. magna</i> 48 hr	Kim et. al. 2007	1000	>0.5

Table 4.19 Hazard quotients derived for major veterinary antibiotics detected in upper Han-river

Ingredient	PNEC (mg/ℓ) based on		Environmental level of antibiotics (ng/ℓ)		Hazard quotient based on 90% UCL for the protection of	
	Human health	Ecosystem health	Mean	90% UCL	Human health	Ecosystem health
Sulfamethazine	1.7	0.078	5.9	10.1	5.94E-06	1.29E-04
Sulfathiazole	1.7	0.08	3.7	6.1	3.59E-06	7.63E-05
Sumfamethoxazole	4.41	0.0015	42.2	61.6	1.40E-05	4.11E-02
Sulfadimethoxine	-	0.195	8.1	13	-	6.67E-05
Ampicillin	-	1.63	-	-	-	-
Amoxycillin	-	6.79	-	-	-	-
Chlortetracycline	0.1	0.0005	40.7	89.9	8.99E-04	0.18
Oxytetracycline	1.02	0.002	53.3	131.3	1.29E-04	0.07
Enrofloxacin	0.21	0.057	12.4	19.3	9.19E-05	3.39E-04
Neomycin	2.04	0.034	-	-	-	-
Trimethoprim	0.68	0.16	28.6	65.5	9.63E-05	4.09E-04
Carbadox	-	>0.5	2	2.9	-	-

PNEC: Predicted No Effect Concentration; 90% UCL: 90% upper confidence limit

상수원의 항생제 오염으로 인해 생태계에 초래되는 건강위해가 어느 정도 되는지 평가하기 위해 수서생물에 미치는 독성자료에 근거하여 무영향환경농도(PNEC)을 산출하여 Table 4.19에 나타내었다. 송사리를 이용한 동물용 항생제의 내분비교란 시험에서는 chlortetracycline 10mg/ℓ, ampicillin 100mg/ℓ, sulfathiazole 50mg/ℓ, enrofloxacin 100mg/ℓ, trimethoprim 1mg/ℓ의 농도에서 숫컷의 vitellogenine 발현이

증가하였으며, 특히 ampicillin의 경우 암컷의 vitellogenine 발현을 용량 의존적으로 감소시켰다. 조사대상 의약품질의 안전용량에 근거하여 산출한 유해지수(Hazard Quotients)를 산출한 결과 테트라사이클린계 항생제인 chlortetracycline과 oxytetracycline의 경우 검출농도의 값에 근거하여 산출한 생태 유해지수가 각각 0.18과 0.07로 가장 높은 값을 보였다. 조사대상 동물용 의약품질 중 사람의 건강과 생태계의 안전성에 직접적인 영향을 미칠 것으로 예상되는 물질은 발견되지 않았다. 그러나 이 연구는 급성 건강 영향에 근거한 위해성평가라는 제한점을 가지고 있다. 장기적인 노출로 인한 미세한 건강영향에 대해서는 조사된 바가 없어 의약품질의 만성노출에 의한 건강영향에 대해서는 향후 연구가 더 필요하다.

#### 4. 한강수계의 의약품질 오염현황 및 생태위해성 평가

한강수계의 잔류의약성분 오염현황과 생태독성을 파악하기 위하여 선정된 의약품 18종은 주로 항생제와 해열제, 위장약 등으로, 이들 조사대상 의약품은 국내에서 다량으로 사용하는 의약품 중, 국내외 수 환경에서 검출빈도가 높고, 환경 중 잔류성이 큰 물질들이다.

시료 채취지점은 북한강 5개소, 남한강 6개소, 팔당상수원 3개소, 한강취수원 3개소, 한강 하류부 4개소, 한강 지천 3개소였다. 서울시 하수처리장의 의약성분 처리 효율을 측정하기 위하여 한강 4개 하수처리장의 유입수와 방류수를 그 대상으로 하였다.

시료는 2004년부터 2007년까지 3~4회 봄, 여름, 가을에 채취하였으며, 채취시료는 냉장상태로 이동하여 실험실에서 고체상추출법(SPE)으로 추출하고 농축하여 액체 크로마토 질량분석기(HPLC/MS)로 분석하였다. 최소 검출한계는 대상 물질에 따라 1 ~ 20ng/ℓ 수준이었으며 하수 처리장 유입 유출수의 경우는 50ng/ℓ 수준

이었다. 또한 한강에서 검출된 의약품질이 수서 생태계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 국제적으로 공인된 시험 방법인 미생물, 물벼룩, 송사리 등을 이용한 독성 시험을 수행하였고, 동시에 내분비 교란성을 평가한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

#### 4.1 한강수계의 잔류의약품질 오염현황

한강 상류(잠실수중보 이전)에서는 trimethoprim(61%), roxithromycin(70%)이 높은 빈도로 검출되었다. 특히 고 농도로 검출된 의약품질은 tetracyclin(평균 191ng/ℓ), oxytetracyclin(100ng/ℓ), chlortetracyclin(80ng/ℓ) 등으로 테트라사이클린계 항생제이었다.

한강 하류에서는 acetaminophen, roxithromycin, carbamazepine, cimetidine, sulfamethoxazole, trimethoprim 등의 검출빈도는 55~100%로 높았다. 특히 높은 농도로 검출된 의약품질은 cimetidine(평균 425ng/ℓ), sulfamethoxazole(평균 51ng/ℓ) 등이었으며 이를 Table 4.20에 나타내었다.

경안천에서는 acetaminophene, roxithromycin, cabamazepine, sulfamethoxazole이 67~83%의 검출빈도를 나타내었고, carbadox(평균 49ng/ℓ), diltiazem(평균 43ng/ℓ), acetaminophen(평균 40ng/ℓ) 등은 비교적 고농도로 검출되었다.

남한강과 북한강에서 50% 이상 검출된 의약품질은 없었다. 남한강에서 가장 자주 검출된 의약품질은 roxithromycin으로 36%의 시료(11개 시료 중 4개)에서 검출되었다. 북한강에서는 enrofloxacin과 roxithromycin이 40%의 시료에서 검출되었다. 남한강과 북한강에서 의약품질의 검출수준은 대부분 20ng/ℓ 이하로 낮게 나타났다. 이를 Table 4.21에 나타내었다.

하수처리장 유입수에서는 조사대상 의약품질 18종 중 16종이 검출되었으며 모든 시료에서 검출된 물질은 acetaminophen(n=12, 평균 26,947ng/ℓ), cimetidine(n=12, 평균 8,045ng/ℓ), sulfamethoxazole(n=32, 평균 457ng/ℓ), roxithromycin(n=14, 평균 91ng/ℓ) 등은 모든 시료에서 검출되었다. 이외에 자주 검출된 의약품질은

trimethoprim(46개 시료 중 45개에서 검출, 평균  $152\text{ng}/\ell$ ), cabamazepine(12개 시료 중 10개에서 검출, 평균  $151\text{ng}/\ell$ ) 등이었다.

하수처리장 방류수에서 자주 검출된 의약품질은 sulfamethoxazole(32개 시료 중 31개에서 검출, 평균  $266\text{ng}/\ell$ ), roxithromycin(14개 시료 중 13개에서 검출, 평균  $90\text{ng}/\ell$ ), cimetidine(12개 시료 중 11개에서 검출, 평균  $4,934\text{ng}/\ell$ ) 등이었다.

이들 환경 중 의약품질은 대부분이 하수처리장에서 유효하게 제거되었으나, 일부 물질은 하수처리장에서 잘 제거되지 않는 것으로 나타났다. 제거율이 50% 이하인 의약품은 carbamazepine (42.7%), cimetidine (45.0%), sulfamethoxazole (37.0%), enrofloxacin (31.5%) 등이었다. 이를 Table 4.22에 나타내었다.



Table 4.20 Analysis and occurrence of pharmaceuticals in the Han-river

Pharmaceuticals	Abbreviation	Use	Upper stream of Han river				Lower stream of Han river			
			No.of Occurrence (No. of sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/ ℓ )	95% UCL	No.of Occurrence (No. of sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/ ℓ )	95% UCL
Acetaminophen	AAP	antifebrile	0(3)	0	-	-	9(9)	100	43.2	70.2
Carbamazepine	CBZ	Anticonvulsant	1(3)	33	3.7	-	7(9)	78	10.3	16.4
Cimetidine	CMT	Antiulcerant	0(3)	0	-	-	7(9)	78	424.6	842.5
Diltiazem	DTZ	Antihypertensive	0(3)	0	-	-	1(9)	11	37.0	42.6
Sulfamethoxazole	SMX	Antibiotic	7(18)	39	31.3	41.6	15(21)	71	50.8	73.6
Sulfathiazole	STZ	Antibiotic	1(18)	6	14.8	18.5	0(21)	0	-	-
Sulfamethazine	SMZ	Antibiotic	2(18)	11	15.0	20.1	1(21)	5	10.1	10.3
Sulfadimethoxine	SDM	Antibiotic	4(18)	22	14.2	20.9	6(21)	29	10.0	10.4
Sulfachloropyridazine	SChP	Antibiotic	1(18)	6	19.2	26.2	0(21)	0	-	-
Trimethoprim	TMP	Antibiotic	11(28)	61	50.5	89.7	16(29)	55	28.9	38.7
Oxytetracycline	OTC	Antibiotic	2(15)	13	99.9	243.6	0(12)	0	-	-
Tetracyclin	TC	Antibiotic	3(15)	20	190.8	420.2	0(12)	0	-	-
Chlortetracyclin	ChTC	Antibiotic	2(15)	13	79.5	163.3	0(12)	0	-	-
Enrofloxacin	EFX	Antibiotic	7(15)	47	19.7	30.4	4(12)	33	11.7	13.7
Florfenicol	FFC	Antibiotic	6(15)	40	58.0	96.2	4(12)	33	33.3	51.9
Carbadox	CBX	Antibiotic	1(15)	7	5.3	-	0(12)	0	-	-
Virginiamycin	VGM	Antibiotic	1(15)	7	21.8	42.6	0(12)	0	-	-
Roxithromycin	RTM	Antibiotic	7(10)	70	3.8	7.8	7(8)	88	14.5	34.2

Table 4.21 Occurrence of pharmaceuticals in main tributaries of the Han-river

Pharmaceuticals	South Han river			North Han river				Kyunganh stream			
	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/l)	95% UCL	No. of Occurrence (No. of Sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/l)	95% UCL	No. of Occurrence (No. of Sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/l)	95 % UCL
Acetaminophen								78 (98)	80	39.6	47.8
Carbamazepine		-	-	-		-	-	10 (12)	83	29.1	45.6
Cimetidine		-	-	-		-	-	4 (12)	33	36.3	57.6
Diltiazem		-	-	-		-	-	4 (12)	33	43.0	61.9
Sulfamethoxazole	24	13.2	16.6	0 (15)	0	ND	ND	92 (138)	67	35.7	41.3
Sulfathiazole	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	10 (52)	19	23.3	28.5
Sulfamethazine	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	24 (52)	46	33.2	43.4
Sulfadimethoxine	0	ND	ND	3 (15)	20	13.3	19.2	1 (52)	2	10.9	12.3
Sulfachloropyridazine	12	13.1	17.9	0 (15)	0	ND	ND	0 (52)	0	ND	ND
Trimethoprim	29	13.6	21.8	5 (25)	20	9.6	13.1	63 (164)	38	9.1	10.5
Oxytetracycline	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	2 (40)	5	10.6	11.4
Tetracyclin	12	33.3	61.1	0 (15)	0	ND	ND	4 (40)	10	11.7	13.2
Chlortetracyclin	6	10.2	10.5	0 (15)	0	ND	ND	8 (40)	20	30.1	53.4
Enrofloxacin	12	11.2	12.6	6 (15)	40	19.7	34.1	38 (126)	30	19.3	23.9
Florfenicol	6	10.4	11.1	0 (15)	0	ND	ND	15 (126)	12	19.4	28.1
Carbadox	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	1 (40)	3	49.2	115.2
Virginiamycin	0	ND	ND	0 (15)	0	ND	ND	0 (52)	0	ND	ND
Roxithromycin	36	1.0	1.8	4 (10)	40	1.8	3.5	19 (26)	73	5.4	7.8



Table 4.22 Occurrence of pharmaceuticals in water reclamation plant influent and effluents

Pharmaceuticals	Influents				Effluents			
	No. of Occurrence (No. of Sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/ℓ)	95% UCL	No. of Occurrence (No. of Sample)	Occurrence rate (%)	Average Concentration (ng/ℓ)	95 % UCL
Acetaminophen	12 (12)	100	26947.2	36127.1	2 (12)	17	5.4	6.0
Carbamazepine	10 (12)	83	151.4	225.3	10 (12)	83	93.2	129.2
Cimetidine	12 (12)	100	8044.8	10906.0	11 (12)	92	4933.6	5996.5
Diltiazem	4 (12)	33	30.2	37.9	2 (12)	17	34.9	41.1
Sulfamethoxazole	32 (32)	100	457.1	558.4	31 (32)	97	266.0	351.6
Sulfathiazole	4 (32)	13	81.4	132.8	2 (32)	6	31.2	48.8
Sulfamethazine	18 (32)	56	1568.1	2207.2	12 (32)	38	109.6	192.9
Sulfadimethoxine	6 (32)	19	27.0	41.4	5 (32)	16	12.2	15.3
Sulfachloropyridazine	17 (32)	53	330.9	441.0	8 (32)	25	33.2	43.9
Trimethoprim	45 (46)	98	151.8	211.0	40 (46)	87	53.8	67.1
Oxytetracycline	1 (20)	5	25.3	52.0	0 (20)	0	ND	ND
Tetracyclin	1 (20)	5	23.0	45.6	0 (20)	0	ND	ND
Chlortetracyclin	2 (20)	10	556.5	1199.0	0 (20)	0	ND	ND
Enrofloxacin	1 (20)	5	20.6	39.1	1 (20)	5	16.2	26.8
Florfenicol	9 (20)	45	284.6	496.5	2 (20)	10	16.8	26.5
Carbadox	0 (20)	0	ND	ND	0 (20)	0	ND	ND
Virginiamycin	0 (20)	0	ND	ND	0 (20)	0	ND	ND
Roxithromycin	14 (14)	100	90.8	123.3	13 (14)	93	89.9	118.6

## 4.2 잔류의약품질에 의한 생태위해성 평가

의약품질의 수생태 독성을 평가하기 위하여 연구팀의 연구결과와 참고문헌을 바탕으로 설정된 예측무영향농도 (PNEC) 값은 Table 4.23과 같다. 의약품질의 검출농도 분포를 고려하여 평균 검출농도의 95% 신뢰구간 상한치(95% UCL)와 예측무영향농도의 비를 유해도지수(HQ)로 산출하였다.

그 결과 유해도지수 1을 초과하여 생태위해성이 우려되는 물질은 한강 하류의 경우 oxytetracyclin(4.4), chlortetracyclin(3.3)이었다. 그러나 한강하류에서oxytetracyclin의 경우 검출된 시료는 2건에 불과했고, chlortetracyclin은 3건에 불과하여, 매우 높은 농도로 검출된 몇 가지 시료의 영향을 강하게 받았던 것으로, 해당 수계의 전반적 상황을 반영한다고 보기는 어렵다. 한편 경안천에서 유해도지수 1 이상으로 평가된 물질은 chlortetracyclin(1.1)이었다. 경안천에서 chlortetracyclin은 40개 시료 중 8개에서 검출되었다.

송사리를 이용하여 의약품질의 내분비교란 특성을 살펴본 결과 한강 및 한강상류의 수환경에서 검출된 농도는 tetracyclin의 경우 최대  $2\mu\text{g}/\ell$  로 내분비계교란영향이 나타나는 농도의 100분의 1수준이었다. 이를 Table 4.24, Table 4.25에 나타내었다.

Table 4.23 Aquatic toxicities of pharmaceuticals

Pharmaceuticals	Test organism	Observation	Effective concentration ( mg/ℓ )	Reference	PNEC* (ug/ℓ )
Acetaminophen	Daphnia magna	48 h EC50	9.2	Henschel et. al.,1997	9.2
Carbamazepine	Orizias latipes	48 h LC50	35.4	Kim et. al., 2007	35.4
Cimetidine	Daphnia magna	48 h EC50	271.3	Kim et. al., 2007	271.3
Diltiazem	Daphnia magna	96 h EC50	8.2	Kim et. al., 2007	8.2
Sulfamethoxazole	Pseudokirchneriella subcapitata	96 hr EC50 (growth)	0.15	Ferrari et. al., 2004	0.15
sulfathiazole	Daphnia magna	48 h EC50	80	Kim et al., 2006	80
sulfamet.hazine	Daphnia magna	48 EC50	147.5	Kim et al., 2006	147.5
sulfadimethoxine	-	-	-	-	-
sulfachloropyridazine	-	-	-	-	-
Oxytetracycline	Panneus vannamei	48 h NOEC intoxication	0.055	US EPA, 2001	0.055
tetracyclin	-	-	-	-	-
Chlortetracyclin	Microcystis aeruginosa	7 d EC50	0.05	Boxall et. al., 2002	0.05
Enrofloxacin	Daphnia magna	chronic NOEL	9.8	Bayer, 1996	9.8
Florfenicol	-	-	-	-	-
Carbadox	Daphnia magna	48 h EC50	>500	Kim et al., 2006	
Virginiamycin	-	-	-	-	-
Roxithromycin	Daphnia magna	48 h EC50	7.1	Park, 2006	7.1

\* PNEC : Predicted No Effect Concentration

Table 4.24 Environmental risk assessment of pharmaceuticals in the Han-river

Pharmaceuticals	PNEC (ug/L)	Upper stream		Lower stream	
		95% UCL	HQ based on 95% UCL	95% UCL	HQ based on 95% UCL
Acetaminophen	9.2	–	–	70.2	0.01
Carbamazepine	35.4	–	–	16.4	0.00
Cimetidine	271.3	–	–	842.5	0.00
Diltiazem	8.2	–	–	42.6	0.01
Sulfamethoxazole	0.15	41.6	0.28	73.6	0.49
sulfathiazole	80	18.5	0.00	–	–
sulfamethazine	147.5	20.1	0.00	10.3	0.00
sulfadimethoxine	–	20.9	–	10.4	–
sulfachloropyridazin	–	26.2	–	–	–
Trimethoprim	16	89.7	0.01	38.7	0.00
Oxytetracycline	0.055	243.6	4.43	–	–
tetracyclin	–	420.2	–	–	–
Chlortetracyclin	0.05	163.3	3.27	–	–
Enrofloxacin	9.8	30.4	0.00	13.7	0.00
Florfenicol	–	96.2	–	51.9	–
Carbadox	–	–	–	–	–
Virginiamycin	–	42.6	–	–	–
Roxithromycin	7.1	7.8	0.00	34.2	0.00

Table 4.25 Environmental risk assessment of pharmaceuticals in main tributaries of the Han-river

Pharmaceuticals	PNEC (ug/L)	South Han river		North Han river		Kyungahn stream	
		95% UCL	HQ based on 95% UCL	95% UCL	HQ based on 95% UCL	95% UCL	HQ based on 95% UCL
Acetaminophen	9.2	-	-	-	-	47.8	0.005
Carbamazepine	35.4	-	-	-	-	45.6	0.001
Cimetidine	271.3	-	-	-	-	57.6	0.000
Diltiazem	8.2	-	-	-	-	61.9	0.008
Sulfamethoxazole	0.15	16.6	0.111	ND	-	41.3	0.275
sulfathiazole	80	ND	-	ND	-	28.5	0.000
sulfamethazine	147.5	ND	-	ND	-	43.4	0.000
sulfadimethoxine	-	ND	-	19.2	-	12.3	-
sulfachloropyridazine	-	17.9	-	ND	-	ND	-
Trimethoprim	16	21.8	0.001	13.1	0.001	10.5	0.001
Oxytetracycline	0.055	ND	-	ND	-	11.4	0.207
tetracyclin	-	61.1	-	ND	-	13.2	-
Chlortetracyclin	0.05	10.5	0.210	ND	-	53.4	1.068
Enrofloxacin	9.8	12.6	0.001	34.1	0.003	23.9	0.002
Florfenicol	-	11.1	-	ND	-	28.1	-
Carbadox	-	ND	-	ND	-	115.2	-
Virginiamycin	-	ND	-	ND	-	ND	-
Roxithromycin	7.1	1.8	0.000	3.5	0.000	7.8	0.001

\* HQ : Hazard Quotient

### 4.3 한강수계 잔류의약품질 오염 및 생태위해성 평가

한강 본류 중 상수원 취수지점이 위치해 있는 잠실 수중보 이전에서는 인체용 의약품인 acetaminophen, cimetidine, diltiazem은 전혀 검출되지 않았고, 이에 반해 tetracyclin, 설파게 항생제 등 동물용 항생제의 검출빈도와 농도가 한강하류에서보다 상대적으로 높았다.

독성시험을 기반으로 한 위해도 평가지수 (HQ)의 95% UCL값을 기준으로 1보다 큰 잠실수중보 이전의 oxytetracyclin(HQ 4.4), chlortetracyclin(3.3)과 경안천의 chlortetracyclin(1.1)은 관심을 두고 관리하여야 할 의약품으로 판단된다.

상수원 취수지역(잠실수중보 상류지점) 수질에 직접 영향을 미치는 경안천, 왕숙천에 하수처리장 추가설치가 필요하며 의약품의 폐기방법에 대한 권고기준을 설정하고 용도 폐기된 의약품 및 축산의약품 등은 별도의 수거 및 폐기체계 등을 갖출 필요가 시급한 것으로 판단된다.

## 제5장 결론

시민의 먹는 물 공급원인 한강수계 에서 의약품질 오염 현황과 물생태계 위해성을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 분석시료의 검출한계는 대상 물질에 따라 지표수의 경우는 1 ~ 20ng/ℓ 수준이었으며 하수처리장 유입수의 경우는 50ng/ℓ 수준이었다.
- 2) 한강 상류에서는 trimethoprim, roxithromycin이 높은 빈도로 검출되었다. 특히 높은 농도로 검출된 의약품질은 tetracycline(평균 191ng/ℓ), oxytetracycline(100ng/ℓ), chlortetracycline(80ng/ℓ) 등으로 테트라사이클린계 항생제이었다.
- 3) 한강 하류에서는 acetaminophen(100%), roxithromycin(88%), carbamazepine, cimetidine(78%), sulfamethoxazole(71%), trimethoprim(55%) 등이 자주 검출되었다. 특히 높은 농도로 검출된 의약품질은 cimetidine(평균 425ng/ℓ), sulfamethoxazole(평균 51ng/ℓ) 등이었다.
- 4) 경안천에서 50% 이상 검출된 의약품질은 acetaminophen(80%), roxithromycin(73%), carbamazepine(83%), sulfamethoxazole(67%)이다. 특히 높은 농도로 검출된 의약품질은 carbadox(최고 1,577ng/ℓ, 평균 49ng/ℓ), diltiazem(평균 43ng/ℓ), acetaminophen(평균 40ng/ℓ) 등이었다.
- 5) 남한강과 북한강에서 50% 이상 검출된 의약품질은 없었다. 남한강에서 가장 자주 검출된 의약품질은 roxithromycin으로 36%의 시료(11개 시료 중 4개)에서 검출되었다. 북한강에서는 enrofloxacin과 roxithromycin이 40%의 시료에서 검출되었다. 남한강과 북한강에서 의약품질의 검출 수준은 대부분 20ng/ℓ 이하였다.

- 6) 하수처리장 유입수에서는 조사대상 의약품질 18종 중 16종이 검출되었으며 모든 시료에서 검출된 물질은 acetaminophen(시료수=12, 평균 26,947ng/ℓ, 최고 56,944ng/ℓ), cimetidine(시료수=12, 평균 8,045ng/ℓ, 최고 17,651ng/ℓ), sulfamethoxazole(n=32, 평균 457ng/ℓ, 최고 984ng/ℓ), roxithromycin(시료수=16, 평균 91ng/ℓ, 최고 241ng/ℓ) 등은 모든 시료에서 검출되었다. 이외에 자주 검출된 의약품질은 trimethoprim(46개 시료 중 45개에서 검출, 평균 152ng/ℓ, 최대 3,517ng/ℓ), carbamazepine(12개 시료 중 10개에서 검출, 평균 151ng/ℓ, 최대 451ng/ℓ) 등이었다.
- 7) 하수처리장 방류수에서 자주 검출된 의약품질은 sulfamethoxazole(32개 시료 중 31개에서 검출, 평균 266ng/ℓ, 최대 492ng/ℓ), roxithromycin(14개 시료 중 13개에서 검출, 평균 90ng/ℓ, 최대 195ng/ℓ), cimetidine(12개 시료 중 11개에서 검출, 평균 4,934ng/ℓ, 최대 7,763ng/ℓ) 등이었다. 이들 환경 중 의약품질은 대부분이 하수처리장에서 유효하게 제거되었으나, 일부 물질은 하수처리장에서 잘 제거되지 않는 것으로 나타났다. 제거율이 50% 이하인 의약품은 carbamazepine (42.7%), cimetidine(45.0%), sulfamethoxazole(37.0%), enrofloxacin(31.5%), roxithromycin (3.8%), diltiazem(-)이었다.
- 8) 의약품질의 검출농도 분포를 고려하여 평균 검출농도의 95% 신뢰구간 상한치 (95% UCL)와 예측무영향농도의 비를 유해도지수(HQ)로 산출하였다. 그 결과 유해도지수 1을 초과하여 생태위해성이 우려되는 물질은 한강 상류의 경우 oxytetracycline(4.4), chlortetracycline(3.3)이었다. 그러나 한강상류에서 oxytetracycline의 경우 검출된 시료는 2건에 불과했고, chlortetracycline은 3건에 불과하여, 매우 높은 농도로 검출된 몇 가지 시료의 영향을 강하게 받았던 것으로, 해당 수계의 전반적 상황을 반영한다고 보기는 어렵다. 한편 경안천에서 유해도지수 1이상으로 평가된 물질은 chlortetracycline(1.1)이었다. 경안천에서 chlortetracycline은 40개 시료 중 8개에서 검출되었다.



송사리를 이용하여 의약품질의 내분비교란 특성을 살펴본 결과 설과제와 tetracycline, acetaminophen 등에서 내분비교란이 확인되었으나, 한강 및 한강상의 물 환경에서 검출된 농도는 tetracycline의 경우 최대  $2\mu\text{g}/\ell$  로 내분비계교란영향이 나타나는 농도의 100분의 1수준이었다.

- 9) 한강 본류 중 상수원취수지점이 위치해 있는 잠실수중보 이전에서는 사람용 의약품인 acetaminophen, cimetidine, diltiazem은 전혀 검출되지 않았고, 이에 반해 tetracycline, 설과제 항생제 등 동물용 항생제의 검출빈도와 농도가 한강하류에서 보다 상대적으로 높았다.
- 10) 독성시험을 기반으로 한 위해도평가지수 (HQ)의 95% UCL값을 기준으로 1보다 큰 잠실수중보 이전의 oxytetracycline(HQ 4.4), chlortetracycline(3.3)과 경안천의 chlortetracycline(1.1)은 관심을 두고 관리하여야 할 의약품으로 판단된다.

## GLOSSARY

AAP	Acetaminophen
ACPs	Acute to Chronic effect Ratio
AF	Assessment Factor
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
ARET	Accelerated Reduction/Elimination of Toxics
ATC code	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BCF	Bioconcentration Factor
BOD	Biochemical Oxygen Demand
CBX	Carbadox
CBZ	Carbamazepine
CEPA	Canadian Environmental Protection Agency(Canada)
CHEMS-1	Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies
ChTC	Chlortetracyclin
CMT	Cimetidine
CRS	Chemical Ranking and Scoring
DL	Detection Limit
DTZ	Diltiazem
EC	European Community
LC50	Median Effect Concentration
ECOSAR	Ecological Structure Activity Relationships Model
ECOTOX	Ecotoxicology database
EFX	Enrofloxacin
EIC	Expected Introduction Concentration
EINECS	Existing Commercial Substances
EMA	European Medicines Agency(US)

EPA	Environmental Risk Assessment
ESI	Electrospray ionization
EURAM	European Union Risk Ranking Method
FFC	Florfenicol
FDA	Food and Drug Administration(US)
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balanced
HPLC	High Resolution Liquid Chromatography
HPVCs	High Production Volume Chemicals
HQ	Hazard Quotient
HSE	Health & Safety Executive(UK)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC <sub>50</sub>	Median Inhibitory Concentration
IM	IntraMuscular injection
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
IV	Intravenous injection
KAHPA	Korea Animal Health Product Association
Kd	Coefficient of sludge water partition
KFDA	Korea Food and Drug Agency
KLC	Korea Land Corporation
KNSO	Korea National Statistical Office
K <sub>ow</sub>	Octanol/water partition Coefficient
KPMA	Korea Pharmaceutical Manufacturers Association
LC <sub>50</sub>	Median Lethal Concentration
LC-MS/MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry/Mass Spectrometry
LD50	Median Lethal dose
LOD	Limits of Detection
LOQ	Limits of Quantification

MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries & Food(UK)
MCMR	Critical Materials Register Michigan State Department of Natural Resources
MDL	Method Detection Limit
MEC	Measured Environmental Concentration
MOAs	Mechanism of Actions(or Mode of Actions)
MOE	Ministry of Environment (Korea)
MOHW	Ministry of Health and Welfare(Korea)
MRM	Multiple Reaction Monitoring
ND	Not Detected
NEPA	National Environmental Policy Act(US)
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOEC	No Observed Effect Concentration
NOEL	No Observed Effect Level
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OTC	Oxytetracycline
PEC	Predicted Environmental Concentration
PIE	Pharmaceuticals in the Environment
PNEC	Predicted No Effect Concentration
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RTM	Roxithromycin
RWF	Release Weighting Factor
SAs	Sulfonamides
SChP	Sulfachloropyridazine
SCRAM	Chemical Scoring and Ranking Assessment Model
SDM	Sulfadimethoxine
S/N	Signal to Noise Ratio

SMX	Sulfamethoxazole
SMZ	Sulfamethazine
SPE	Solid Phase Extraction
STPs	Sewage Treatment Plants
STPWIN	Sewage Treatment Plant Fugacity Model(part of the EPIWIN)
STZ	sulfathiazole
TCs	Tetracyclines
TCCA	Toxic Chemical Control Act(Korea)
TMP	Trimethoprim
TRI	Toxic Release Inventory
UCL	Upper Confidence Limit
UCSS	Use Clusters Scoring System
VICHSC	International cooperation on harmonization of technical requirements for region of veterinary medicinal products Steering Committee
VGM	Virginiamycin
VP	Vapor Pressure
90% UCL	90% upper confidence limit.

## 참 고 문 헌

금수강산 21 연구사업단, 2004, 한국환경정책·평가연구원.

농림부, 2007, 가축통계자료.

식품의약품안전청, 2003, 국가 항생제 내성 안전관리 사업 연구 보고서.

오수진, 2004, 일부 항병원성 수의약품이 수서 미생물 및 대형 무척추동물에 미치는 독성영향. 서울대학교 보건대학원

이의경, 장선미, 박은자, 석옥경, 김의중, 허정식, 2002, “항생제 내성발생요인에 관한 상관성 연구“, 식품의약품안전청.

이상원, 2001, 의약품 생산실적 동향. 보건산업기술동향. 107-111쪽.

장민기, 추정민, 이해수, 김정수, 2006, “전북대학교병원에서 분리된 그람음성균의 항생제 내성률 변동과 약물 사용과의 관계“, 소아과, 43(5), 625-637쪽.

E. L. Michele, M. Michele and E.M. Thurman, 2001, *Anal. Chem.*, 2001. 73, pp4640-4646.

한국제약협회, 2003, 약효별 실적분류 데이터베이스.

한국학술진흥재단, 2005, KRF-2004-042-D00112.

황상연, 2001, 항생제 시장을 통해 본 제약산업 전망. 신영증권 리서치센터.

A.B.A. Boxall, D.W. Kolpin, and J. Tolls, 2003, *Environmental Science and Technology*, 37, pp286-294.

Aherne GW, Hardcastle A, Nield AH, 1990, "Cytotoxic drugs and the aquatic environment. Estimation of bleomycin in river and water samples". *J Pharm Pharmacol* 42, pp741-742.

Aga DS, O'Conner SK., 2003, "Biodegradation of chlortetracycline in manure fertilized soil and identification of degradates by electrospray ion-trap mass spectrometry", *24th Meeting of the SETAC*, Austin, 65

A. Garrison, J. Pope and F. Allen, 1976, Ann Arbor Science, Ann Arbor, MI. USA., pp517-566.

Al-Ahmad A, Daschner FD, Kümmerer K. 1999, "Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of wastewater bacteria", *Arch Environ Cont Toxicol*, 37, pp158-163

A. Thomas, 2001, *Trends in analytical chemistry*, 20, pp419-434.

A. Thomas, S. Jeannette, H. Nadine, Derek M, R. Achim, K. Martin and T. Bernhard, 2003, *Water Research.*, 37, pp1976-1982.

Backhaus T, Grimme LH, 1999, "The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio Fischeri*." *Chemosphere*, 38, pp3291-3301

Boxall, A.B.A., Kolpin, D.W., Tolls, J., 2003, "Are veterinary medicines causing environmental risk?", *Environmental Science and Technology*, 37, pp286A-294A.

Brain RA, Johnson DJ, Richards SM, Sanderson H, Sibley PK, Solomon KR., 2004, "Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static renewal test", *Environ Toxicol Chem.*, 23, pp371-382

Buerge IJ, Poiger T, Muller MD, Buser HR, 2003, "Caffeine, an anthropogenic marker for wastewater contamination of surface waters", *Environ Sci Technol.*, 37, pp691-700

Cairns J jr, Mount DI, 1992, "Aquatic toxicology", *Environ Sci Technol.*, 24, pp154-161

Campagnolo ER, Johnson KR, Karpati A, Rubin CS, Kolpin DW, Meyer MT, Esteban JE, Currier RW, Smith K, Thug KM, McGeehinb M., 2002, "Antimicrobial residues in water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations", *Sci Total Environ.*, 299, pp89-95

Chee-Sanford JC, Aminov RI, Krapac IJ, Garrigues-Jean N, Mackie RI., 2001, "Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities.", *Appl Environ Microbiol*, 67, pp1494-1502

C. Hignite and D. Azarnoff, 1977, *Life Sciences*, 20, pp337-342.

Christensen FM, 1998, "Pharmaceuticals in the environment- a human risk?", *Reg Tox Pharm*, 28, pp212-221

C. Metcalfe, X. Miao, W. Hua and R. Letcher, 2004, *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer Second edition, pp45-53.



Daughton CG, Ternes TA. 1999, "Pharmaceuticals and personal care products in the environment", *Agents for subtle change Environ. Health Persp*, 107, pp907-938

D. Kolpin, E.T. Furlong, M.T. Meyer, E.M. Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber, and H.T. Buxton, 2002, *Environ.mental Science and Technology*, 36, pp1202-1211.

Dana W. Kolpin, Edward T. Furlong, Michael T. Meyer, E. Michael Thurman, Steven D. Zaugg, Larry B. Barber, Herbert T. Buxton, 2002, "Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000", *A National Reconnaissance. Environ. Sci. Technol.*, 36, pp1202-1211

di Delupis GD, Macri A, Civitareale C, Migliore L. 1992. Antibiotics of zootechnical use: "Effects of acute high and low dose contamination on *Daphnia magna*", *Straus Aquat Toxicol*, 22, pp53-60

D. Tang-Liu, R. Williams, and S. Riegelman, 1983, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 24, pp180-195.

D.W. Kolpin, 2002, *Environ. Sci. Technol.*, 36, pp4007 - 4008.

Drewes JE, Herberer T, Reddersen K(2002) Fate of pharmaceuticals during indirect potable use *Wat Sci Technol* 46:73-80

EG, 1993, Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 214/22 vom 24.08.93

E. L. Michele, M. Michele and E.M. Thurman, 2001, *Anal. Chem.*, 73, pp4640-4646.

FDA. 1998, Validation of analytical procedures. Methodology, recommended for implementation at step of the VICH process on 22 October 1998 by the VICH steering committee, DHHS.

Ferber D., 2003, Antibiotic resistance. WHO advices kicking the livestock antibiotic habit. *Science*, 301, pp1027

Flaherty CM, Kashian DR, Dodson SI, 2002, Ecological effects of pharmaceuticals on *Daphnia*. Ecological Society of America 2002 Annual Meeting.

Garrison AW, Pope JD, Allen FR. 1976, GC/MS analysis of organic compounds in domestic wastewaters. In: Identification and analysis of organic pollutants in water. Keith CH de. Ann Arbor Science, Ann Arbor, MI. USA, pp517-566.

Greiner P, Rönnefahrt I., 2002, Management of environmental risks in the life cycle of pharmaceuticals. European Conference on Human and Veterinary Pharmaceuticals in the Environment. Lyon, 14-16 April

G. Terry, W. Gain, Kolpin, D. John. and D. Micheal, 2007, Occurrence of Antibiotics, Pharmaceuticals and Sterols at Select Surface and Wastewater Sites in Iowa.

Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, HoltenLufzhof HC, Jorgensen SE., 1998, "Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-a review", *Chemosphere*, 36, pp357-393

Halling-Sørensen B, 2000, "Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive fish farming", *Chemosphere* , 40, pp731-739

Halling-Sørensen B, 2000, "Inhibition of aerobic growth and nitrification of bacteria in sewage sludge by anti-bacterial agents". *Arch Environ Contam Toxicol*, 40, pp451-460

Han GH, Hur HG, Kim SD. 2006. "Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*.", *Environmental Toxicology and Chemistry*. 25(1), pp265-271

Heberer T, Stan HJ. 1997, "Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl) -sarcosine in sewage, river and drinking water", *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 67(1-4), pp113-123.

Herberer, T. 2002. "Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data". *Toxicology Letters*. 131. pp5-17.

Hignite C, Azarnoff DL. 1977. "Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent", *Life Sciences*, 20, pp337-342.

Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratx KL, 1999, "Occurrence of antibiotics in the aquatic environment" *Sci Tot Environ*, 225, pp109-118

Holm JV, Ruge K, Bjerg PL, Christensen TH., 1995, "Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the ground water down gradient of a landfill( Grinsted, Denmark)", *Environ SCi Tech.*, 29, pp415-420

Holten Lutzhoft HC, Halling-Sorensen B, Jorgensen SE., 1998, Algal testing of antibiotics applied in Danish fish farming, SETAC-Europe 8th Annual Meeting

Holten-Lützhøft H-C, Halling-Sørensen B, Jørgensen SE., 1999, "Algal Toxicity of Antibacterial Agents Applied in Danish Fish Farming". *Arch Environ Contam Toxicol* , 36, pp1-6

Kiffmeyer T., 2003, Minisation of human drug input by oxidative treatment of toilet effluents from hospital wards. European Conference on Human and Veterinary Pharmaceuticals in the Environment, Lyon, 14-16 April

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. 2002. "Pharmaceuticals, hormones, and other wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance", *Environmental Science and Technology* , 36(6), pp1202-1211.

Kümmerer K, Held M., 1997, Die Umweltwissenschaften im Kontext von Zeit-Begriffe unter dem Aspekt der Zeit UWSF-Z Umweltchem Ökotox, 9, pp169-178

Kümmerer K, Al-Ahmad A, 1998, "The cancer risk for humans related to cyclophosphamide and ifosfamide excretions emitted into surface water via hospital effluents", *Cancer Det Prev* ,22(Suppl 1), pp136

Kümmerer K, Al-Ahmad A., 1999, Epirubicinhydrochlorid in der aquatischen Umwelt-Biologische Abbaubarkeit und Wirkung auf aquatische Bakterien. 7. Nordwestdeutscher Zytostatika-Workshop, Hamburg-Harburg, 29-31.01 Proceedings, pp1-10

Kümmerer K, Al-Ahmad A, Mersch-Sundermann V., 2000, "Biodegradability of some antibiotics, elimination of their genotoxicity and affection of waste water bacteria in a simple test", *Chemosphere*, 40, pp701-710

Kümmerer K(ed), 2001b, Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks, 1st edn. Springer-Verlag, Heidelberg Berlin

Kümmerer K, Alexy R, Hüttig J., 2004, "Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics against environmental bacteria because of delayed effects", *Wat Res.* 38, pp2111-2116

Kümmerer K., 2001a, "Drugs, diagnostic agents and disinfectants in waste water and water a review", *Chemosphere*, 45, pp957-967

Kümmerer K, Henninger A., 2003, "Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents", *Clin Microbiol Inf* ,9, pp1203-1214

Lund, W. ed. 1994, The Pharmaceutical Codex, 12th ed. Pharmaceutical Press, London.

M. Bunker and M. Williams, J. Am. Diet. Assoc.,1979, 74, pp28-32.

Metcalf C, Moon T, Trudeau V, Struger J. 2001, Drugs in Canadian waters: Distribution and effects on fish. 2nd International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine disrupting Chemicals in Water. Minneapolis, MN, USA. pp180-190

Meyer MT, Bumgarner JE, Thurman EM, Hostetler KA, Daughtridge JV., 1999. Occurrence antibiotics in liquid waste at confined animal feeding operations and in

surface and groundwater. 20th Meeting of SETAC, Philadelphia, pp13-14

Meyer MT, Bumgarner JE, Varns JL, Daughtridge JV, Thurman EM, Hostetler KA. 2000a. "Use of radio-immunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry", *Sci Total Environ.*, 248, pp181-188

Migliore L, Civitareale C, Brambilla G, Delupis GD. 1997, "Toxicology of several important agricultural antibiotics to Artemia.", *Wat Res*, 31, pp1801-1806

Michele E. Lindsey, Michele Meyer, and E.M. Thurman, 2001, "Analysis of Trace Levels of Sulfonamide and Tetracycline Antimicrobials in Groundwater and Surface water Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography/Mass Spectrometry", *Anal. Chem.*, 73, pp4640-4646

Möller P, Dulski P, Bau M, Knappe A, Pekdeger A, Sommer-von Jarmersted C., 2000, "Anthropogenic gadolinium as conservative tracer in hydrology", *J Geochem Explor*, 69/70, pp409-414

NIOSH. 1995, Guidelines for air sampling and analytical method development and evaluation. Pub. No. 95-117. Cincinnati, OH: NIOSH.

Norpoth K, Nehr Korn A, Kirchner M, Holsen H, Teipel H., 1973, "Investigations on the problem of solubility and stability of steroid ovulation inhibitors in waters", *waste water and activated sludge*. Zbl Hyg I Abt Orig B 156, pp500-511

Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller K, Hell W, Wichelhaus TA, Hacker J. 1998, "Effects of

sub inhibitory concentration of antibiotics an alpha-toxon (hla) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates", *Antimicrob Agents Chemother*, 42, pp2817-2823

Ohlsen K, Werner G, Ternes T, Ziebuhr W, Witte W, Hacker J., 2004, Impact of antibiotics on conjugal resistance in gene transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage, *Environ Microbiol*.

OSHA. 1990, Evaluation scheme for methods that use filters as collection medium. In OSHA analytical manual. 2nd ed. Salt Lake City: OSHA.

Qiting J, Xiheng Z., 1988, "Combination process of anaerobic digestion and ozonization technology for treating wastewater from antibiotics production", *Wat Treat*, 3, pp285-291

Ravina m, Campanella L, Kiwi J., 2002, "Accelerated mineralization of the drug diclofenac via Fenton reactions in a concentric photo-reactor", *Wat Res*, 36, pp3553-3560

Richardson ML, Bowron JM., 1985, "The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment". *J. Pharm Pharmacol*, 37, pp1-12

R. Hirsch, T. Ternes, K. Haberer, and K.L. Kratz, 1999, *Sci. Total. Environ*, 225, pp109-118.

Robinson A.A., Belen JB, Lydy MJ. 2005. "Toxicity of Fluoroquinolone antibiotics to aquatic

organisms", *Environ Toxicol Chem.*, 24, pp423-430

R. Piero and Xu Zhao Gardinali, 2002, *Environment International*, 28, pp521-528.

Salyers AA, Shoemaker NB, Stevens AM, Li LY, 1995, "Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements", *Microbial Rev*, 59, pp579-590

Sattelberger, 1999, *Arzneimittelrückstände in der Umwelt, Bestandsaufnahme und Problemstellung. Report des Umweltbundesamtes Österreich, Wien*

Scher F, Lange FT, Brauch HJ, Blankenhorn I., 2001, "Pharmaceuticals in groundwaters-analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany", *J. Chromatogr A*, 938, pp199-210

Schröder HF, 2002, "Mass spectrometric monitoring of the degradation and elimination efficiency for hardly eliminable and hardly biodegradable polar compounds by membrane bioreactors", *Wat Sci Technol*, 46, pp57-64

Stan H-J, Linkerhägner M., 1992, "Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropionsäure im Grundwasser mittels Kapillargaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenbiologie", *Vom Wasser*, 79, pp85-88

Stan HJ, Heberer T. 1997. "Pharmaceuticals in the aquatic environment", *Analisis*, 25(7), ppM20-M23.

Stefan Weigel, Roland Kallenborn, Heinrich Huhnerfuss, 2004, "Simultaneous solid-phase



extraction of acidic, neutral and basic pharmaceuticals from aqueous samples at ambient (neutral) pH and their determination by gas chromatography-mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1023, pp183-195

Tabak HH, Bunch RL, 1970, Steroid hormones as water pollutants. In: Developments in Industrial Microbiology, Washington, pp367-376

T.A.Ternes, 2001, American chemical society, pp52.

Ternes TA, 1998, "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and river", *Wat Res.*, 32, pp3245-3260

Ternes TA, Stuber J, Herrmann N, McDowell D, Ried A, Kampmann M, Teiser B., 2003, "Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?", *Wat Res*, 37, pp1976-1982

T. Herberer, 2002, *Toxicology Letters*, 131, pp5-17.

Whittle G, Whitehead TR, Hamburger N, Shormaker NB, Cotta MA, Salyers AA. 2003. "Identification of a new ribosomal protection type of tetracycline resistance gene, tet(35), from swine manure pits", *Appl Environ Microbiol*, 69, pp4151-4158

X. Miao, F. Bishay, M. Chen and C. Metcalfe, *Environ Sci Technol.* (to be published)

Z. Ettore, C. Sara and F. Roberto, 2005, *Journal of Hazardous Materials.*, 122, pp205-209.

# **Ecological risk assessment of pharmaceutical residues in the Han River**

**by Kim, Joo Hyung**

**Department of Environmental Engineering**

**Graduate School, University of Seoul**

**Supervised by Professor Ahn, Seoung Koo**

## **ABSTRACT**

The germproof problem caused by misuse and overuse of antibiotics have been recognized recently driving the national measures to set up. The number of human pharmaceuticals produced and consumed in Korea is more than 15,000 of which antibiotics are composed of 120 components and are sold in 2,000 different products. This figure accounts for 15% of whole pharmaceutical market, which is far more than the global average, 7%.

Because of this domestic consumption characteristics, the possibility of exposure to antibiotics is higher than that of other countries. In addition to the increase of resistant bacteria, genetic trait of resistance saved in R-plasmid could be transferred to other bacterial species. Therefore the concern about the appearance of resistant bacteria has been increased around the whole society including the medical profession. The molecular structures of animal pharmaceuticals are similar to those of human ones, which could be one of the causes that the bacterial resistance to human antibiotics has been increased.

There is a possibility that people could be exposed to antibiotics through contaminated drinking water. Long term exposure to contaminated water could be harmful to health especially to the sensitive group such as children, pregnant women and old people. Unfortunately the effects of active pharmaceutical ingredient by itself or with other environmental pollutants to those sensitive group have not been unknown well. Therefore the study on the assessment of environmental pollution and ecotoxicity of antibiotics is meaningful as it would promote to build the infrastructure of human risk management.

In order to figure out the level of pharmaceuticals pollution and ecotoxicity in sewage treatment plant(STP), 18 of pharmaceuticals were selected, most of which are antibiotics and also include general drug, such as antifebrile and stomach drug.

From 2004 to 2007, we sampled 5 spots in the northern Han-river, 6 spots in the Southern Han-river, We sampled 3 spots around Paldang water resource, 2 spots around water intake area, 4 spot in downstream and 3 spots in tributary of the Han river. In addition, the influents and effluents in 4 municipal wastewater facilities in Seoul were also sampled to measure the removal efficiencies of environmental pharmaceuticals.

The toxicity tests and endocrine disrupting effect evaluation were carried out with microorganisms, *Daphnia magna* and, *Medaka* by international certified methods to assess the impacts of pharmaceuticals on water environment in the Han-river.

Trimethoprim and roxithromycin were detected in relatively high frequency in upstream of the Han-river. In particular, tetracycline, oxytetracycline, and chlortetracycline showed high level of detection.

In downstream, acetaminophen, roxithromycin, carbamazepine, cimetidine, sulfamethoxazole, and trimethoprim were detected frequently. Cimetidine, and sulfamethoxazole demonstrated high concentration.

Acetaminophen, roxithromycin, carbamazepine, and sulfamethoxazole were detected more than 50% in Kyungahn stream. Carbadox showed the highest concentration of 1,577ng/ℓ and diltiazem and acetaminophen demonstrated relatively high concentration.

There was no pharmaceuticals detected more than 50% in north and south of the Han river. Roxithromycin is the most frequently detected

one. Enrofloxacin and roxithromycin are relatively highly detected. Most of the levels of pharmaceuticals detected in the northern and southern Han river were less than 20ng/ℓ.

16 out of 18 pharmaceuticals were detected in STP influents. Acetaminophen, cimetidine, and roxithromycin were detected in every sample and trimethoprim and carbamazepine were also frequently detected.

Sulfamethoxazole, roxithromycin, and cimetidine were frequently detected in STP effluents. Most of pharmaceuticals in environment seemed to be removed efficiently except several ones. It was shown that the removal efficiencies of carbamazepine, cimetidine, sulfamethoxazole, enrofloxacin, roxithromycin, and diltiazem were lower than 50%.

The hazard quotient(HQ), the ratio of UCL to PNEC was evaluated with consideration of distribution of detection levels. The HQs of oxytetracycline, and chlortetracycline in downstream of the Han-river were higher than 1, which suggested their potential hazard to ecosystem.

However, oxytetracycline and chlortetracycline were detected in just two and three samples respectively. In addition, it seemed to be affected by several samples having high concentration of it. This results didn't seem to reflect wholeover pollution in the Han river.

Chlortetracycline in Kyungahn was evaluated to have higher than 1 of HQ, which was detected in 8 out of 40 samples.

Results of assay and tests in evaluation of the endocrine disrupting activities in fish(medaka) demonstrated that some effects by sulfonamides antibiotics, tetracycline, and acetaminophen were observed. However, the levels of tetracycline was lower than 1/100 of endocrine disrupting level. The UCLs, 95% of HQ, of oxytetracycline and chlortetracycline upstream of Jamsil submerged weir and chlortetracycline in Kyungahn stream were higher than 1, which suggested that theses drugs should be handled and managed carefully.



## 감사의 글

연구논문이 완성되기까지 소상한 지도로 학문적 기틀을 세워주신 안승구 지도교수님께 진심으로 깊은 감사의 마음을 드립니다.

논문심사 과정에서 아낌없는 격려와 지도를 해 주신 유명진 교수님, 박철휘 교수님, 송종렬 교수님, 최한영 교수님께 감사드립니다.

학위 과정동안 계속 성원과 배려를 해 주신 서울시보건환경연구원 김민영 원장님, 대기부의 정권, 전재식, 정종흡, 박찬구, 김교봉 과장님들과 여러 가지로 많은 도움을 주신 대기부 전직원 분들에게 감사드립니다.

그리고 아버지 김만수 박사님에 이어 약 40여년이 지난 현재 학위를 마칠 수 있도록 한없는 사랑을 보내주신 부모님, 마침 결혼 30주년을 함께 맞이한 아내 김종화, 딸 김태희와 사위 박정환, 아들 김승구에게 감사드립니다.



공학박사학위논문

한강수계 잔류의약품에 대한  
생태위해성 평가

2008.12

김주형