

발암물질의 발암용량과 최대내성용량의 상관관계

이병무^{1*} · 김근종²

¹성균관대학교 약학대학 독성학연구소

²홍익대학교 상경대학

Correlation Between Tumorigenic Doses and the Maximum Tolerated Dose of Carcinogens

Byung Mu Lee^{1*} and Keun-Chong Kim²

¹Division of Toxicology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, 440-746, Korea

²College of Business Management, Hongik University, Chochiwon, 339-880, Korea

(Received July 9, 1999 / Accepted August 9, 1999)

ABSTRACT : Correlation between the tumorigenic dose (TD) and the maximum tolerated dose (MTD) was examined to search for the most relevant TD values related to the MTD. Using benzo(a)pyrene (B(a)P) 2-yr bioassay data, correlation coefficients between values of TD₁₋₅₀ and the MTD were estimated from linearized or non-linearized dose-response curves. The highest correlation coefficients (0.9966~1.0000) were obtained from TD₁₋₁₀ in linearized dose-response curves while the highest (0.9966~1.0000) were estimated from TD₅₋₁₀ in non-linearized dose-response curves. These data suggest that TD₅₋₁₀ were more closely related to the MTD than the TD₅₀ in B(a)P 2-yr bioassay and that in lieu of the TD₅₀ they could be efficiently applicable to risk assessment and management.

Key words: Tumorigenic dose (TD), Maximum tolerated dose (MTD), Correlation, Risk assessment, Risk management

서 론

실험동물을 이용한 발암성시험은 화학물질의 발암성을 평가하는 일반적인 방법으로 실험동물에서 일어나는 발암에 관한 중요한 정보를 제공한다. 화학물질의 발암정도는 동물에 고용량의 화학물질을 노출시킨 후 1.5~2년 동안 관찰되는 발암의 빈도와 관계, 즉 용량·반응곡선에서 얻어질 수 있다. 대부분의 발암성 시험에서는 잠재적인 발암가능성을 최대화하기 위하여 실험동물에 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD)까지 투여하며, 실험결과를 통해 TD₅₀(tumorigenic dose 50)를 산출할 수 있으며, 이는 발암성의 정도(carcinogenic potency)를 측정하는데 가장 많이 사용되고 있는 지표이다(Peto *et al.*, 1984). TD₅₀는 2년 간에 걸쳐서 시험물질을 투여했을 경우 화학물질을 투여하

지 않은 경우와 비교하여 50%의 투여동물에서 특정부위에 종양이 유발되는 화학물질의 양을 말한다.

만일 어떤 물질의 발암가능성을 알기 위하여 one-hit model을 이용한다면, 다음과 같은 식에서 산출이 가능하다(Sawyer 등, 1984).

$$P(d) = 1 - e^{-(\alpha d^\beta)}, (\alpha > 0, \beta > 0) \quad (1)$$

식 (1)은 one-hit model의 한 형태이며 P(d)는 어떤 발암물질의 d 용량에 노출되었을 경우 암을 일으킬 확률(P, probability)을 의미하고, 기율기계수인 β 는 TD₅₀와 식 (2)와 같은 관계를 가지고 있다.

$$\beta = \log_e 2 / TD_{50} \quad (2)$$

여기에서 β 값은 TD₅₀와 반비례하므로 TD₅₀가 작을수록 그 물질의 carcinogenic potency는 커지며, β 가 커질수록 암이 발생할 확률 (P(d))도 커지게 된다. 식 (2)의 관점에서

*To whom all correspondences should be addressed.

Crouch와 Wilson (1981)은 β 를 carcinogenic potency를 나타내는 지표로 사용할 것을 제안하기도 했다. 일반적으로 TD_{50} 를 구하기 위해서는 오랜 기간, 고비용 및 많은 연구인력이 소요되므로 이를 보완하기 위해 단기간에 발암성의 정도를 예측하고자 하는 노력이 경주되어 왔다. 예를 들면 어떤 화학물질의 TD_{50} 와 LD_{50} (lethal dose 50) 또는 MTD와의 상관관계를 조사하여 해당 화학물질의 LD_{50} 혹은 MTD로부터 발암성의 정도(TD_{50})를 역으로 예측하고자 하는 것이다. Parodi 등(1982) 및 Zeise 등 (1986)은 NCI/NTP (National Cancer Institute/National Toxicology Program) database를 이용하여 LD_{50} 와 TD_{50} 가 서로 상관관계가 있음을 보였다. 한편 carcinogenic potency와 최대내성용량의 상관관계에 대하여도 많은 연구 노력이 있었으며, Krewski 등 (1993)은 carcinogenic potency database(CPDB)의 자료를 이용하여 TD_{50} 와 MTD가 높은 correlation을 나타냄을 보였다. 그 외 다른 연구자들도 TD_{50} 와 MTD의 상관관계에 대하여 주목하여 왔으며(Reith와 Starr, 1989 ; Kodell *et al.*, 1991), Gaylor(1989)는 발암성시험자료 없이 MTD로부터 발암가능성을 예측하고자 하는 제안을 하였다. 이와 같이 TD_{50} 는 발암성의 정도를 나타내는 지표로 많이 이용되었으나 TD_{50} 는 본 저자들이 이전의 연구에서 언급했듯이(Lee *et al.*, 1999), 저용량에서의 다양한 변화폭을 반영시킬 수 없으며, 인체의 실제 노출량보다 지나치게 높은 용량에서 선정된 값이므로 사람(저용량 노출)을 기준으로 해석할 때 carcinogenic potency의 비교치로는 적절하지 않다. 실제 동물실험에서 tumor response가 50% 미만인 경우에는 시험자료의 외삽시 오차가 발생하는 등 여러 가지 문제점과 제한점을 가지고 있다. 이에 저자들은 TD_{50} 대신 TD_{10} 을 사용하여 carcinogenic potency를 예측할 수 있는 개선된 방법을 제시한 바 있다. 본 연구에서는 실제의 발암자료를 이용하여 TD_{1-50} 와 MTD와의 상관관계를 분석하고 TD_{1-50} 가운데 어떤 TD_x 가 MTD와 밀접한 상관관계를 보여주는지 파악하고자 했다.

Correlation between the $TD_1 \sim TD_{50}$ and the MTD from Dose-Response Curve of Benzo(a)pyrene Bioassay Data Using Linear Least Squares Analysis

Fig. 1은 benzo(a)pyrene을 동물에 투여하여 얻은 용량과 발암성과의 상관관계를 나타내고 있다. Fig. 1a는 lung tumor에서의 실험결과이며 Fig. 1b와 1c는 skin tumor에서의 실험결과이다. Table 1은 Fig. 1a~1c에서의 실험결과로부터 linear least squares analysis를 한 후 TD_1 에서부터 TD_{50} 까지를 계산하여 MTD와의 상관관계를 나타낸 표이다. 발

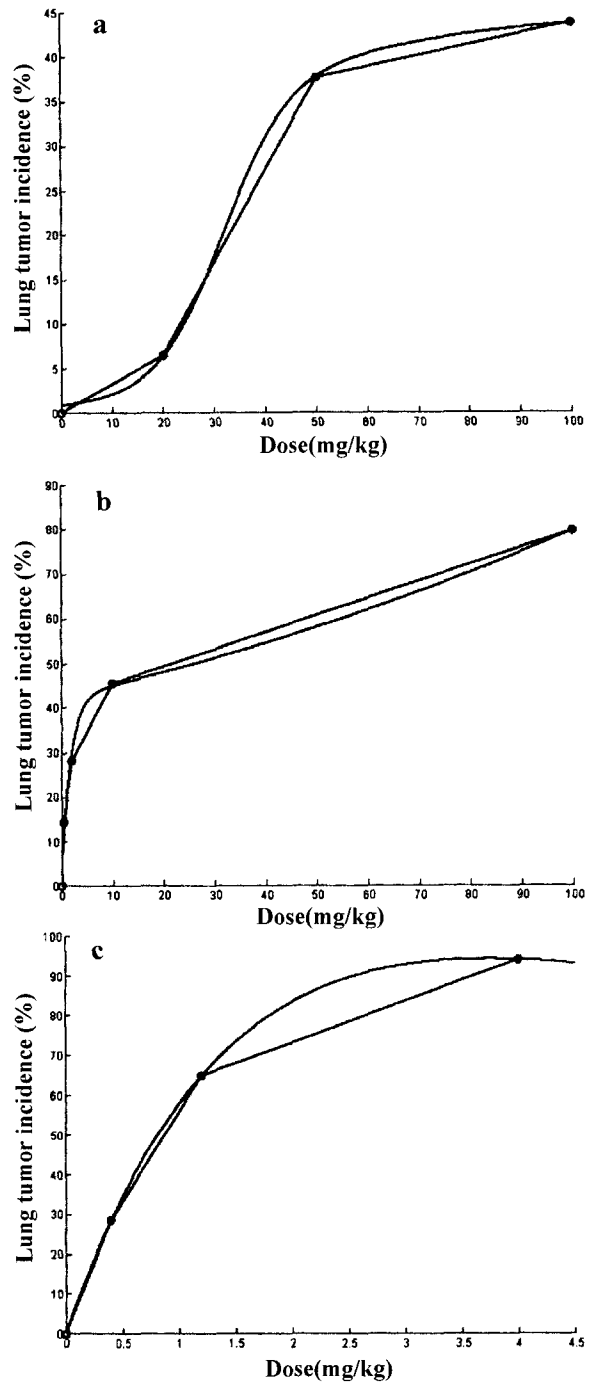


Fig. 1. Linear and non-linear tumor dose-response relationships in animals treated with benzo(a)pyrene. a: data from Deutsch-Wenzel *et al.* (1981), b: data from Schmahl *et al.* (1977), c: data from Peiffer *et al.* (1977).

암성시험에 사용되는 최고용량(maximum dose tested, MDT)과 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD)이 반드시 일치하는 것은 아니나, Krewski 등(1993)이 언급한

Table 1. Correlation between MTD and TDs obtained by linear least squares analysis from benzo(a)pyrene 2-yr bioassays

MTD or TD (mg/kg)	Exp. 1 ^a	Exp. 2 ^b	Exp. 3 ^c	Correlation coefficient between MTD and TD
MTD	4	0.12	4	
TD ₁	0.014	0.003	0.014	1.0000
TD _{2.5}	0.035	0.008	0.035	1.0000
TD ₅	0.070	0.015	0.069	0.9999
TD _{7.5}	0.105	0.023	0.104	0.9999
TD ₁₀	0.14	0.031	0.13	0.9966
TD ₁₅	0.21	0.044	0.15	0.9341
TD ₂₀	0.28	0.053	0.18	0.8982
TD ₂₅	0.35	0.062	0.20	0.8538
TD ₃₀	0.43	0.072	0.23	0.8303
TD ₃₅	0.54	0.083	0.25	0.7790
TD ₄₀	0.65	0.093	0.33	0.8200
TD ₄₅	0.75	0.103	0.41	0.8510
TD ₅₀	0.86	0.114	0.42	0.8098

^aTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1a.
^bTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1b.
^cTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1c.

바와 같이 대부분의 경우 실험에 사용된 최고용량은 최대 내성용량에 근접하므로 본 논문에서는 각 실험에 사용된 최고용량을 최대내성용량으로 간주하였다. Table 1에 나타난 바와 같이 linear least squares 분석법을 사용하여 계산된 MTD는 TD₁₋₅₀와 높은 correlation (correlation coefficient: 0.8098~1.0000)이 있음을 알 수 있으며, 그 중에서도 TD₁~TD₁₅와 MTD와의 correlation이 가장 높다는 사실 (correlation coefficient: 0.9341~1.0000)을 알 수 있었다. 따라서 linear least squares 분석법을 사용하여 tumorigenic dose를 계산한 경우에 MTD는 TD₁~TD₁₅ 값을 예측하는 좋은 지표가 될 수 있다고 할 수 있으며, TD₅₀과도 비교적 높은 correlation (correlation coefficient : 0.8098)을 나타내었다. 그러나, TD₁₅(0.9341) 보다는 TD₁₀(0.9966)이 MTD와 더 높은 correlation을 나타냈다.

Correlation between the TD₁~TD₅₀ and the MTD from Dose-Response Curve of Benzo(a)pyrene Bioassay Data Using Non-linear Least Squares Analysis

발암성 시험결과로부터 tumorigenic dose를 계산함에 있어서 대부분의 경우 linear least squares 분석법보다는 non-linear least squares 분석법을 사용하고 있다. Table 2에는 각 발암성 시험자료를 non-linear least squares 분석법으로 계산한 TD₁~TD₅₀와 MTD와의 상관계수를 나타내고 있다. 각 실험자료의 분석시에는 2개의 logistic function ($y =$

Table 2. Correlation between MTD and TDs obtained by non-linear least squares analysis from benzo(a)pyrene 2-yr bioassays

MTD or TD (mg/kg)	Exp. 1 ^a	Exp. 2 ^b	Exp. 3 ^c	Correlation coefficient between MTD and TD
MTD	4	0.12	4	
TD ₁	0.01	0.003	0.014	0.9333
TD _{2.5}	0.03	0.01	0.035	0.9820
TD ₅	0.07	0.02	0.07	1.0000
TD _{7.5}	0.10	0.023	0.10	1.0000
TD ₁₀	0.14	0.03	0.13	0.9966
TD ₁₅	0.21	0.04	0.15	0.9375
TD ₂₀	0.28	0.05	0.18	0.9011
TD ₂₅	0.35	0.06	0.20	0.8559
TD ₃₀	0.43	0.07	0.23	0.8322
TD ₃₅	0.54	0.08	0.25	0.7819
TD ₄₀	0.65	0.09	0.33	0.8220
TD ₄₅	0.76	0.10	0.41	0.8480
TD ₅₀	0.87	0.11	0.48	0.8583

^aTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1a.
^bTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1b.
^cTD₁₋₅₀ were calculated from bioassay data of Fig. 1c.

$\frac{C_1}{1+C_2 \cdot e^{-\lambda_1 x}} + \frac{C_3}{1+C_4 \cdot e^{-\lambda_2 x}}$) 및 exponential function ($y = C_1 \cdot e^{-\lambda_1 x} + C_2 \cdot e^{-\lambda_2 x}$)을 사용하여 $\lambda_1, \lambda_2, C_1, C_2, C_3, C_4$ 가 가지고 있는 상수중 best fitting을 할 수 있는 수를 선택하였으며, 이들 상수값은 Table 3에 수재 되어 있다.

Table 2에 나타난 바와 같이 non-linear least squares 분석법을 사용하여 TD₁~TD₅₀을 계산하였을 경우에는 linear least squares 분석법을 사용한 경우와 마찬가지로 MTD와 높은 correlation (correlation coefficient : 0.8583~1.0000)을 나타내었으며, 특히 TD₅₀와 MTD와의 correlation coefficient인 0.8583은 Krewski 등(1993)이 Carcinogenic Potency Data Base(CPDB)를 이용하여 계산한 TD₅₀와 MTD와의 correlation coefficient인 0.924(one-stage model 사용시), 0.952

Table 3. Constants (C₁~C₄, λ₁~λ₂) employed in the equations

(2 logistic functions, $y = \frac{C_1}{1+C_2 \cdot e^{-\lambda_1 x}} + \frac{C_3}{1+C_4 \cdot e^{-\lambda_2 x}}$; exponential function, $y = C_1 \cdot e^{-\lambda_1 x} + C_2 \cdot e^{-\lambda_2 x}$) used to calculate TD₁~TD₅₀ from benzo(a)pyrene bioassay data by non-linear least squares analysis

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	λ ₁	λ ₂
Exp. 1 ^a	-138.5241	138.5241	-	-	0.6693	0.0721
Exp. 2 ^b	-1909.5	4.7310	18.6	-0.9440	-9.4959	0.46448
Exp. 3 ^c	-66.4826	66.2201	-	-	2.5364	-0.0667

^adata from Deutsch-Wenzel *et al.* (1981).
^bdata from Schmahl *et al.* (1977).
^cdata from Peiffer *et al.* (1977).

(multi-stage model 사용시), 0.821(Weibull model 사용시)와 비슷한 것을 알 수 있었다. 또한 linear least squares 분석법을 사용한 경우와 마찬가지로 MTD와의 correlation에 있어서 TD_{50} (correlation coefficient : 0.8583)보다 $TD_1 \sim TD_{15}$ (correlation coefficient : 0.9375~1.0000)이 더 높은 correlation을 나타내었다. 한편 가장 높은 correlation을 나타낸 TD값은 linear least squares 분석법을 사용한 경우에는 TD_1 과 $TD_{2.5}$ 이었으며, non-linear least squares 분석법을 사용한 경우에는 TD_5 와 $TD_{7.5}$ 이었다. MTD와 TD_{10} 과의 correlation coefficient는 linear 혹은 non-linear least squares 분석법을 사용했을 경우 모두 다 0.9966으로서 분석방법에 관계없이 같은 값을 나타내었으며, TD_{50} 와의 correlation coefficient (linear : 0.8098, non-linear : 0.8583)와 비교하여 높은 값을 나타내었다. 따라서 본 저자들이 이전의 연구에서 human carcinogenic potency를 평가하는데 사용하고자 제시한 TD_{10} 이 MTD와 높은 correlation을 나타내었으며, 상관관계도 안정적인(즉, linear 및 non-linear curve에 관계없이 상관계수의 변화 폭이 거의 없음) 장점이 있음이 관찰되었다.

결론

TD_{50} 의 역할 및 중요성에 대한 많은 논란이 있어 왔으나, 이에 대한 개선된 방안을 제시한 논문은 Ames 등(1987)에 의한 HERP(human equivalent to rodent potency)에 관한 논문이 유일한 것이었다. HERP는 TD_{50} 의 비현실적으로 높은 rodent tumorigenic dose에 사람의 노출량의 개념을 도입한 parameter로서, 이 역시 TD_{50} 를 그대로 사용하고 있으므로 TD_{50} 의 문제점을 근본적으로 수정하지는 못했다. 최근 본 저자들이 2-yr bioassay 자료를 이용하여 인체 발암가능성을 평가하기 위해 제시한 HCP (human carcinogenic potency)는 TD_{50} 대신 TD_{10} 을 사용하고 dose-response curve의 low response 부분에서 slope개념을 도입한 방법으로 HERP의 접근방법보다 TD_{50} 의 문제점을 근본적으로 최소화할 수 있는 훨씬 개선된 방법이라 할 수 있다. 본 연구에서는 TD_{10} 이 MTD와의 상관관계에서도 $TD_{1.5-50}$ 범위의 어떠한 TD_x 보다 훨씬 높은 것으로 나타났다. $TD_{1-7.5}$ 범위에서는 MTD와의 상관관계가 linear 및 non-linear dose-response curve에 따라 변화의 폭이 컸으며 TD_{10} 보다 안정성이 떨어지는 것으로 평가되었다. 이와 같은 연구결과는 MTD가 TD_{10} 값을 예측할 수 있는 좋은 지표가 될 수 있음을 시사하고 있으며, 결론적으로 TD_{10} 은 TD_{50} 를 대신하여 어떤 발암물질이 인체에서 암을 일으킬 가능성을 평가하는데 이용될 수 있음을 뒷받침해 주고 있다. 앞으로 TD_{10} 이 위해성 평가 및 관리에 있어 유용한 parameter로서 널리 응

용될 수 있기를 기대한다.

참고문헌

- Ames, B.N., Magaw, R., and Gold, L.S. (1987): Ranking possible carcinogenic hazards, *Science*, **236**, 271-280.
- Crouch, E.A.C. and Wilson, R. (1981): Regulation of carcinogens(with discussion). *Risk Analysis*, **7**, 47-66.
- Deutsch-Wenzel, R.P., Brune, H., Grimmer, G., Dettbarn, G., and Misfield, J. (1981): Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Natl. Cancer Inst.*, **71**, 539-544.
- Gaylor, D.W. (1989): Preliminary estimates of the virtually safe dose for tumors obtained from the maximum tolerated dose. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* **9**, 1-18.
- Kodell, R.L., Gaylor, D.W., and Chen, J.J. (1991): Carcinogenic potency correlations: Real or artifactual?. *J. Toxicol. Environ. Health*, **32**, 1-9.
- Krewski, D., Gaylor, D.W., Soms, A.P., and Szyszkowicz, M. (1993): An overview of the report : Correlation between carcinogenic potency and the maximum tolerated dose : Implications for risk assessment. *Risk Analysis*, **13**(4), 383-398.
- Lee, B.M., Kim, D.Y., Kim, S.K., and Kim K.C. (1999): Estimation of human carcinogenic potency (HCP) of carcinogens in risk assessment and management. *Environmental Mutagens and Carcinogens*, **19-1**, 39-45.
- Parodi, S., Taningher, M., Baero, P., and Santi, L. (1982): Quantitative correlations amongst alkaline DNA fragmentation, DNA covalent binding, mutagenicity in the Ames test, and carcinogenicity, for 21 compounds. *Mutation Research*, **93**, 1-24.
- Peiffer, E.H. (1977): Oncogenic interaction of carcinogenic and non-carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. In *Air Pollution and Cancer in Man*. (Mohr, V., Schmahl, D., and Tomatis L., Eds.), IARC Scientific Publication 16. World Health Organization, Lyon, France.
- Peto, R., Pike, M.C., Bernstein, L., Gold, L.S., and Ames, B. N. (1984): The TD_{50} : A proposed general convention of the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic exposure animal experiments. *Environmental Health Perspectives*, **58**, 1-8.
- Rieth, J.P. and Starr, T.B. (1989): Chronic bioassays : Relevance to quantitative risk assessment of carcinogens. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **10**, 160-173.
- Sawyer, C., Peto, R., Bernstein, L., and Pike, M.C. (1984): Calculation of carcinogenic potency from long-term animal carcinogenesis experiments. *Biometrics*, **40**, 27-40.
- Schmahl, D., Schmidt, K.G., and Habs, M. (1977): Synergistic action of polycyclic aromatic hydrocarbons in automobile exhaust gas condensates. In *Air Pollution and Cancer in Man*. (Mohr, V., Schmahl, D., and Tomatis, L. Eds.), IARC Scientific Publication 16. World Health Organization, Lyon, France.
- Zeise, L., Crouch, E.A.C., and Wilson, R. (1986): A possible relationship between toxicity and carcinogenicity. *Journal of the American College of Toxicology* : 137-151.