

## 음용수를 통한 라돈의 반복섭취시 동적 약리학모델을 활용한 체내거동 평가

유 동 한, 이 창 우

한국원자력연구소

### The Internal Dose Assessment of Ingested Radon using a PBPK Model for Repeated Oral Exposures

Donghan Yu and Chang. W. Lee

*Korea Atomic Energy Research Institute*

#### ABSTRACT

A daily newspaper in Korea addressed an controversial issue recently that the concentration of radon measured from the groundwater in Taejon was found out a relatively high level. The cancer risk arising from ingestion of such radon should be derived from calculation of the dose absorbed by the tissues at risk. The study performed by the National Research Council in United States confirmed that the use of a PBPK model for the ingested radon could provide the useful information regarding the distribution of radon among the organs of the body. This study presents an approach for the internal dose assessment of ingested radon for this case. At first, the study develops a PBPK model for ingested radon. However, the important issue is how to simulate a more realistic situation using the model associated with repeated oral doses rather than a single oral dose. The simulations are performed for repeated oral exposures per 8-hour interval using the PBPK model for a male adult. The concentration and cumulative value of radon concentration are calculated and analyzed for lung tissue and adipose group, respectively. The results could be used for the realistic prediction of the internal dose of radon in the human body for repeated oral exposures.

**Key words :** Ingested Radon, PBPK Model, Internal Dose Assessment

#### 서 론

라돈은 우라늄(U-238) 방사능계열의 원소로서 라듐(Ra-226)의 알파( $\alpha$ )붕괴시 자연생성되는 가스상 물질이다. 화학적으로는 불활성이며, 무색, 무취의 특성을 가지고 있다. 암석 내에서 생성되는 라돈은 보통 완전히 붕괴될 때까지 그곳에 머무르게 된다. 이때, 암석표면의 공극내에서 물에 용해된 라돈은 붕괴하지 않고 상태를 유지하게 된

다. 이 경우, 라돈의 공극 속 공기와 물사이의 분배 정도는 Oswald 계수를 표현되는 Henry 법칙을 따른다. 따라서 이런 라돈이 존재하는 암석층으로부터 지하수를 취수할 경우, 상당량의 라돈이 지하수속에 용해되어 있을 수 있다. 이런 라돈은 세 가지 형태가 있지만 본 연구에서 라돈이라 함은 특별히 라돈-222를 뜻한다. 인간의 감각으로 라돈의 존재여부를 인지할 수 없지만 라돈과 라돈의 radioactive by-product를 인간이 수년간 흡입했을 경우 폐암을 일으킬 수 있다. 최근 NRC (National

Research Council)의 보고서에 의하면 미국에서 실내공기중에 존재하는 라돈 그리고 그의 부산물의 흡입과 관해하여 매년 3,000~32,000명의 폐암 발생자가 발생한다고 지적하고 있다(Doull *et al.*, 1999). 대부분 건물내의 라돈은 지하실이나 건물의 기저부분과 접촉하고 있는 토양 및 암석층으로부터 곧바로 유입되어 실내에 존재한다. 또한 라돈은 암석층의 well water에서도 발견되는데 이러한 지하수를 지속적으로 사용할 경우 집안의 공기로 유입되게 된다. 특히 라돈이 함유된 지하수를 생활용수(샤워, 옷세탁, 화장실용수 등)로 사용하는 경우 지하수로부터 휘발된 라돈이 실내공기와 섞이게 된다. 따라서 이 경우의 지하수속의 라돈은 실내공기를 흡입하여 발생하는 전체 인체위해도(health risk)에 기여하게 된다.

호흡기를 통한 라돈흡입에 의한 인체위해는 비교적 잘 알려져 있으나, 라돈이 포함된 지하수를 음용수로 사용하는 경우에 대한 연구는 그동안 소홀하였다. 최근 지하수에 용해된 라돈의 지속적 섭취로 말미암아 위를 포함한 인체내 장기의 민감한 cell이 라돈에 노출되어 인체 위해를 일으킬 수 있다는 보고가 있었다. 미국의 경우, 음용수의 절반이 지표수의 부족으로 인해 이러한 지하수로부터 얻어지는 것으로 알려져 있다. 이런 지하수는 지역에 따라 천연우라늄이 포함된 암석층에 존재하므로 암석층에 존재하는 라돈은 지하수로 용해되어 존재하고 이러한 지하수는 관정을 통해 가정으로 공급되게 된다. 이 경우 지하수는 대부분 호수나 stream과 같은 지표수보다 훨씬 높은 라돈 농도를 함유하고 있게 된다. 이러한 경로를 통해 음용수로부터 섭취된 라돈은 소화기계통을 거쳐 인체의 혈액속으로 흡수되어 순환되면서 인체내 여러 다른 장기들에 축적하게 된다. 이러한 과정들은 인체내 여러 장기들의 특성에 따라 이루어지므로 이에 대한 자세한 이해가 필요하다. 기존의 해석방법은 실험을 통한 고전적인 약리학 모델을 사용하여 평가하여 왔는데 실제 인체내에서 이루어지는 생리학적 요소를 제대로 반영을 못하는 경우가 많다는 지적을 받아 왔다.

본 연구는 지하수내에 존재하는 라돈을 인체가 섭취하는 경우, 섭취된 라돈의 인체내 거동을 평가하기 위한 수학적 모델의 개발에 대해 소개하기로 한다. 이러한 수학적 모델은 섭취된 라돈이

인체내에서 시간에 따라 어떻게 거동하는지를 모의할 수 있어 인체내 축적되는 현상을 보다 논리적으로 평가할 수 있다. 본 연구에서 개발한 모델은 독성물질의 인체거동을 평가하는데 최근 각광을 받은 생리학을 기본으로 한 동적 약리학 모델, 일명 PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic) model에 기반으로 두고 있다. 개발된 모델을 사용하여 국내의 지하수내 라돈농도측정자료를 근거로 하여 인체노출시나리오에 따른 인체내 라돈의 축적량을 평가하기로 한다.

## 연구 방법

본 연구의 목적은 음용수를 통한 라돈의 지속적인 섭취시 시간에 따른 라돈의 인체내 거동 및 분포를 모의하기 위한 PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic) 모델을 개발하는데 있다. 그리고 현실적인 라돈 섭취패턴에 따른 라돈의 체내 축적양상을 알아보기 위해 현 모델을 두 가지 노출시나리오에 따라 중요장기내 라돈의 시간에 따른 축적량을 비교, 분석하려고 한다.

### 1. PBPK 모델개발

#### 1) 음용수를 통한 라돈섭취

소화기 계통을 통해 섭취되는 라돈이 혈액속으로 들어오기까지의 과정은 모의하기 위해 소화기 계통을 크게 4종류의 compartment, 즉 stomach, small intestine, upper large intestine, 그리고 lower large intestine로 이루어져 있다고 가정하였다(Fig. 1 참조). 이 때, 각 compartment에서 물이 머무는 평균시간은 ICRP-30에서 사용한 값을 인용하였으며 이는 Table 1에 수록하였다(ICRP, 1979). Gut compartment중에서 stomach compartment으로부터 stomach wall을 통해 라돈이 혈액내로 흡수되며

**Table 1.** Mean residence time of water in the gut compartments

	Mean residence time (hrs)
Stomach	1
Small intestine	4
Upper large intestine	13
Lower large intestine	24

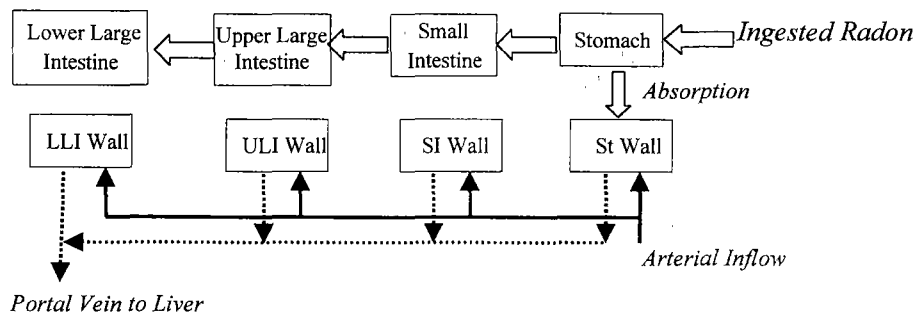


Fig. 1. Gut compartments for ingestion of Radon.

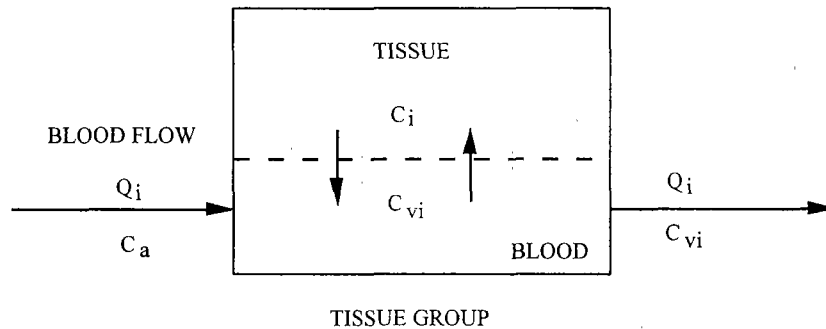


Fig. 2. Schematic diagram of blood-flow-limited model.

이렇게 흡수된 라돈은 우선 portal vein을 통해 간장으로 이동하고 궁극적으로 혈액을 통해 체내 모든 장기속을 순환하게 된다.

초기 음용수내의 라돈의 방사선량을  $A_{st}^0$ 라고 하면 stomach에서의 mass balance 방정식은 아래와 같이 표현된다.

$$\frac{dA_{st}}{dt} = -(K_{st} + K_{stw} + \lambda_R) A_{st}; A_{st}(0) = A_{st}^0 \quad (1)$$

여기서  $K_{st}$ 는 stomach에서 small intestine으로의 이동계수를 의미하며  $K_{stw}$ 는 stomach wall로 흡수되는 시간계수,  $\lambda_R$ 은 라돈의 붕괴상수를 의미한다.

Stomach에서 존재하는 라돈은 stomach wall에 흡수되든지 아니면 small intestine으로 이동하게 된다. 소화기계통의 나머지 장기들에서도 이와 비슷한 mass balance 방정식들을 유도할 수 있다.

2) Perfused tissue group에서의 모델

이렇게 소화기계통에서 혈액중으로 흡수된 라

돈은 혈액을 통해 인체내의 여러 장기들사이로 순환하게 된다. 이러한 장기들에서의 라돈의 mass balance 방정식은 blood-flow-limited model에 기초하여 유도하게 된다 (Fig. 2 참조). 우선 혈액중의 라돈은 장기들의 세포조직들과 적당한 비로 나누어 갖는다는 가정하에서 이러한 비를 partition coefficient를  $P$ 라고 표시하고 아래와 같이 정의한다.

$$P_i = \frac{C_i}{C_{vi}} \quad (2)$$

이런 경우 장기내에서의 라돈의 mass balance 방정식은 다음과 같이 유도된다.

$$\frac{dA_i}{dt} = Q_{car} F_i (C_A - C_{vi}) \quad (3)$$

여기서  $Q_{car}$ 은 심장에서의 혈액량 (L/min),  $F_i$ 는 장기로의 보내지는 혈액의 분율, 그리고  $C_A$ 는 arteries에서의 농도를 의미한다.

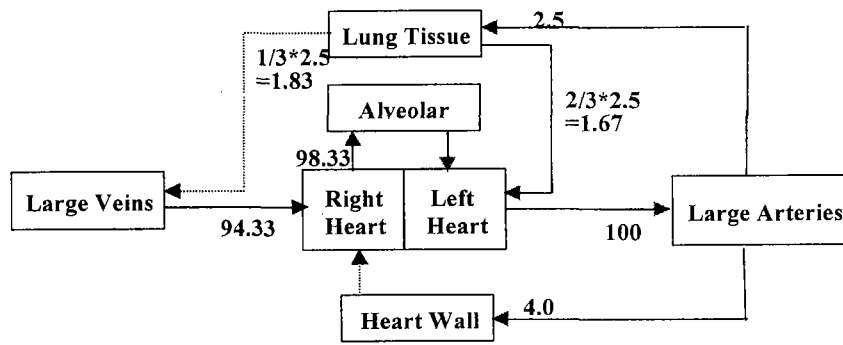


Fig. 3. Blood circulation including lung tissue group.

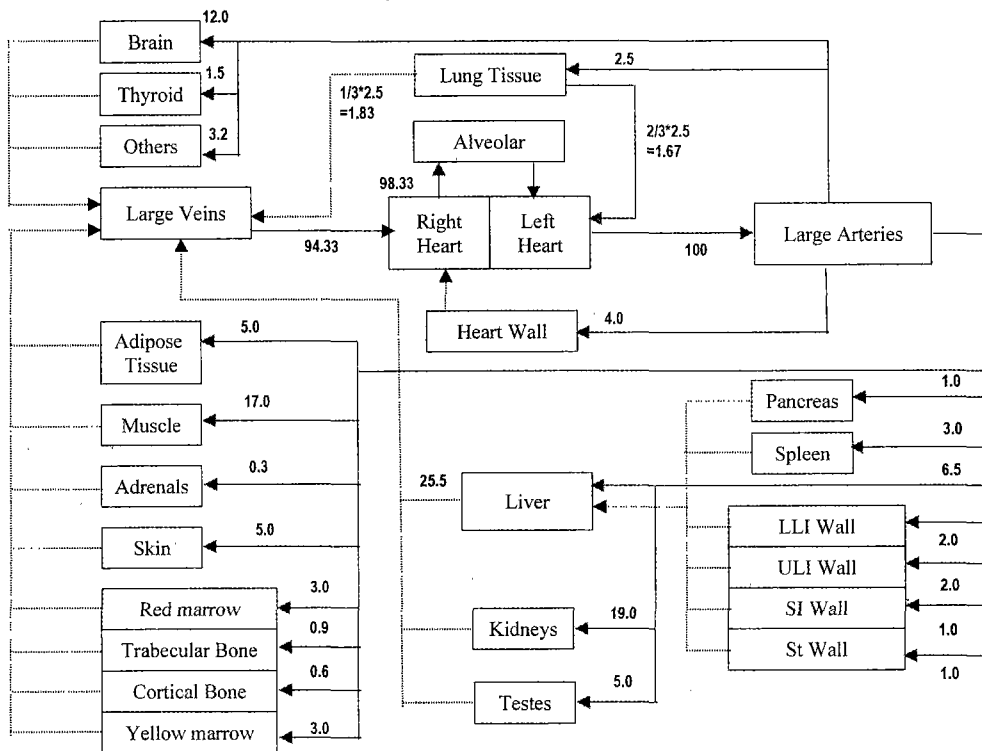


Fig. 4. Structure of the PBPK model for ingested Radon.

$C_A$ 와  $C_{vi}$ 를 각각 부피에 대한 방사선량으로 표시하고 방사성붕괴에 대한 교정을 하면 다음과 같이 표시된다.

$$\frac{dA_i}{dt} = \frac{Q_{car} F_i A_A}{V_A} - \left( \frac{Q_{car} F_i}{V_i P_i} + \lambda_R \right) A_i \quad (4)$$

3) 순환기 계통 모델

폐를 포함한 순환계통의 모델링은 Fig. 3과 같이 고려하였다. Large vein에 모인 혈액은 lung tissue의 혈액과 합쳐져 right heart로 흘러들어간다. 이때 heart wall에 공급된 일부혈액과 합치게 된다. 이후 혈액은 허파의 alveolar에서 산소교환

을 마친 후 다시 left heart로 모이는데 이때 lung tissue의 일부 혈액과 합쳐서 large arteries로 흐르게 된다. 이와 같은 순환기계통의 모델은 생리학을 바탕으로 하여 작성된 것임을 알려준다.

이 중에서 alveolar와 left heart에서의 라돈의 mass balance 방정식을 소개하기로 한다.

**Alveolar**

$$\frac{dA_{alv}}{dt} = \frac{Q_{car}}{V_{RH}} A_{RH} - \left( \frac{V}{V_{alv}} + \frac{Q_{car} P_{air}}{V_{alv}} + \lambda_R \right) A_{alv} \quad (5)$$

여기서 V는 volumetric inhalation rate (L/min), P<sub>air</sub>는 air-to-blood partition coefficient를 의미한다.

**Left Heart**

$$\frac{dA_{LH}}{dt} = \frac{Q_{car} P_{air}}{V_{alv}} A_{alv} + \frac{2}{3} \frac{Q_{car} F_{lung}}{V_{lung} P_{lung}} A_{lung} - \left( \frac{Q_{car}}{V_{LH}} + \lambda_R \right) A_{LH} \quad (6)$$

여기서 2/3은 lung tissue에서 오는 혈액량을 보정하기 위한 것이다.

**Table 2.** Reference regional blood flows (% of cardiac output) and tissue-to-blood partition coefficients in the PBPK model

Tissue group	Fraction of cardiac flow (%)	Partition coefficient
Stomach wall	1.0	0.7
Small intestine wall	10.0	0.7
Upper large intestine wall	2.0	0.7
Lower large intestine wall	2.0	0.7
Pancreas	1.0	0.4
Spleen	3.0	0.7
Adrenals	0.3	0.7
Brain	12.0	0.7
Heart wall	4.0	0.5
Liver	6.5	0.7
Lung tissue	2.5	0.7
Kidneys	19.0	0.66
Muscle	17.0	0.36
Red marrow	3.0	8.2
Yellow marrow	3.0	8.2
Trabecular bone	0.9	0.36
Cortical bone	0.6	0.36
Adipose tissue	5.0	11.2
Skin	5.0	0.36
Thyroid	1.5	0.7
Testes	0.05	0.43
Others	3.2	0.7

4) 전체모델구조

앞서 설명하였듯이 소화기계통으로부터 인체 혈액중으로 흡수된 라돈은 혈액순환을 통해 인체 내의 여러 장기들 사이로 이동, 분포하게 된다. Fig. 4는 본 연구에서 사용한 PBPK 모델에서 고려한 인체내 22개의 장기들 사이에서의 라돈의 이동 및 분포를 보여주고 있다.

**2. 모델 입력인자**

1) 생리학적 입력인자

몸무게 70 kg인 보통 백인성인남자를 기준으로 한 심장유량은 6.5 L/min을 사용하였다. 이 경우, 대표적인 장기별 혈액유량 및 partition coefficient 값은 기존문헌 (Leggett and Williams, 1995)에서 사용한 자료들을 바탕으로 Table 2에 정리하였다. 생리학적 장기별 무게 및 밀도 등 생리학적 자료들은 Table 3에 표시하였다.

2) 호흡관련인자

성인 남성의 경우 호흡량은 하루 16시간동안 활동하는 경우에는 13.27 L/min.을, 취침과 같은 비활동시에는 7.38 L/min.을 사용하였다(USEPA,

**Table 3.** Mass and density of organs in the male adult

Tissue group	Mass (kg)	Density (kg/L)
Stomach wall	0.15	1.05
Small intestine wall	0.64	1.04
Upper large intestine wall	0.24	1.04
Lower large intestine wall	0.16	1.04
Pancreas	0.10	1.05
Spleen	0.18	1.02
Adrenals	0.014	1.03
Brain	1.4	1.03
Heart wall	0.33	1.03
Liver	1.8	1.04
Lung tissue	0.47	1.05
Kidneys	0.31	1.05
Muscle	28.0	1.04
Red marrow	1.5	1.03
Yellow marrow	1.5	0.98
Trabecular bone	1.0	1.92
Cortical bone	4.0	1.99
Adipose tissue	12.5	0.92
Skin	2.6	1.05
Thyroid	0.02	1.05
Testes	0.035	1.04
Others	3.2	1.04

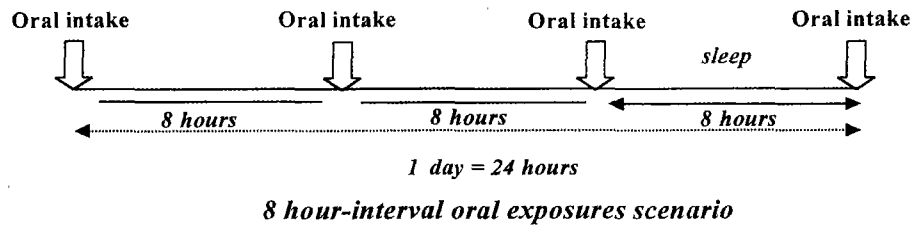


Fig. 5. 8 hour-interval oral exposures considered in this study.

1996). 또한 alveolar에서의  $P_{air}$  (air-to-blood partition coefficient)는 2.3256을 사용하였다.

### 3) 붕괴상수

라돈의 반감기 ( $T_{1/2}$ )는 3.824 days ( $5.51 \times 10^3$  min.)로서 이를 바탕으로 하여 붕괴상수 ( $\lambda_R$ )은 0.00012588 ( $\text{min}^{-1}$ )을 사용하였다.

### 3. 음용수섭취 시나리오

본 연구에서는 음용수에 포함되어 있는 라돈의 인체섭취평가를 위해서 이제까지 수행되어 온 single oral exposure 접근방식보다는 보다 현실적인 repeated oral exposures에 중점을 두었다. 여기서 말하는 repeated oral exposures을 바탕으로 한 평가는 한번의 음용수섭취에 따른 인체내 라돈의 거동보다는 일상생활에서 흔히 경험하는 반복된 음용수섭취시 인체내 흡수된 라돈의 거동을 살펴보는 것을 의미한다. 이러한 노출시나리오를 앞서 개발한 수학적모델인 동적 약리학모델을 함께 적절히 활용하면, 보다 현실적인 인체내 라돈의 거동을 평가할 수 있다고 판단된다.

본 연구의 음용수 섭취시나리오에서는 일반 성 인남자의 하루 음용수 섭취량을 2 liters로 그리고 음용수를 8시간 간격으로 하루 3번 한다고 가정하였다. 하루중 8시간은 취침하는데 (Fig. 5 참조) 취침중에는 앞서 언급한 비활동시간대에 해당하는 호흡량으로 호흡한다고 가정한다.

### 4. 지하수내 라돈농도분포

국내에서는 유성지역이 지질학상 함우라늄 혹은 색세일이 분포하는 옥천대에 위치하고 있어서 이곳의 지하수에는 우라늄 및 라돈이 함유되어 있

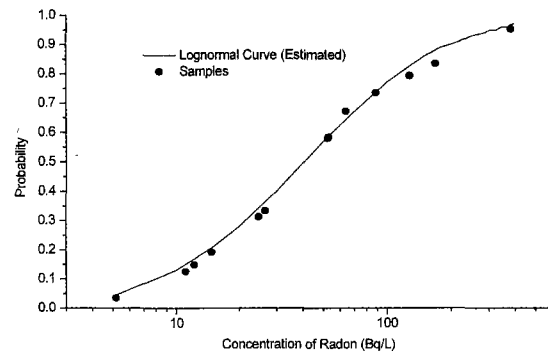


Fig. 6. Radon concentration profile in the groundwater at Yusong: measured data vs. a fitted lognormal curve.

을 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구는 Han and Park (1996)의 논문을 바탕으로 유성지역 지하수내 라돈의 농도분포에 대한 자료를 얻었다. Fig. 6은 기존 측정자료들을 lognormal곡선으로 fitting한 결과를 보여주고 있다. 이러한 lognormal 분포 가정시 유성지역의 지하수내 라돈의 평균농도는 1,106 pCi/L (40.9 Bq/L)로 계산되었다.

## 분석 결과

### 1. 라돈농도분포

앞서 언급한 8시간 간격으로 인체가 라돈이 함유된 음용수를 섭취하는 경우 PBPK 모델을 사용하여 인체내 시간에 따른 장기별 라돈의 농도분포를 얻었다. 우선 라돈이 인체로 직접 흡수되는 부분인 stomach wall에서의 시간에 따른 라돈의 농도분포는 Fig. 7에서 보여준다. 음용수섭취시

stomach wall로부터 라돈의 흡수가 비교적 빠른 속도로 일어나 혈액을 통해 다른 장기로 이동하면서 라돈농도가 급격히 낮아짐을 볼 수 있다. 이런 상태는 다음번 음용수 섭취시에서도 계속 반복되어 stomach wall에서의 시간에 따른 라돈농도는 마치 톱날형태의 분포형태를 보이고 있다.

라돈은 인체장기중 폐조직(lung tissue)에 영향을 미쳐 암을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 인체 장기중에서 다른 조직보다는 라돈은 지방조직에서 상대적으로 오랜 시간동안 머무른다는 연구결과가 있다(Doull *et al.*, 1999). Fig. 8은 이들 조직내에서의 본 PBPK 모델로부터 얻어진 라돈의 시간에 따른 농도분포를 보여주고 있다. 폐조직에서는, 혈액내의 라돈이 alveolar에서 호흡과 더불어 체외로 방출되기 때문에 일단 라돈이 폐조직에 혈액을 통해 유입되더라도 비교적 빠른 속도로 감소하여 시간에 따른 농도분포는 톱날형태를 보이고 있다. 반면에, 지방조직에서는 폐조직과 달

리 라돈이 천천히 유입되고 상대적으로 천천히 감소하는 형태를 보이고 있다. 그리고 상대적으로 일상활동시간대보다 호흡량이 작은 취침시에는 라돈이 호흡을 통한 체외방출이 감소하므로 이 경우, 두 장기에서의 라돈농도가 다른 때보다 상대적으로 높은 결과를 보이고 있다.

## 2. 인체 축적량 분포

시간에 따른 장기내 농도분포와 더불어 중요한 것은 계속된 라돈의 섭취에 따른 장기내의 축적된 양의 변화이다. 이 경우 장기의 라돈농도의 시간에 따른 축적된 양인 AUC 농도(Area Under Curve of concentration)를 계산하여 사용하게 된다. Fig. 9에서는 우선 폐조직에서의 이러한 AUC 농도값의 분포를 보여주고 있다. 앞서 폐조직에서의 라돈농도분포에서 언급했듯이 폐조직에서는 섭취 초기 라돈의 축적이 비교적 빠르게 일어나다가 호흡을

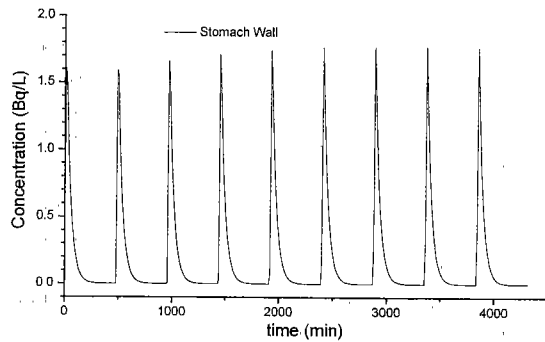


Fig. 7. Radon Concentration profile in the stomach wall.

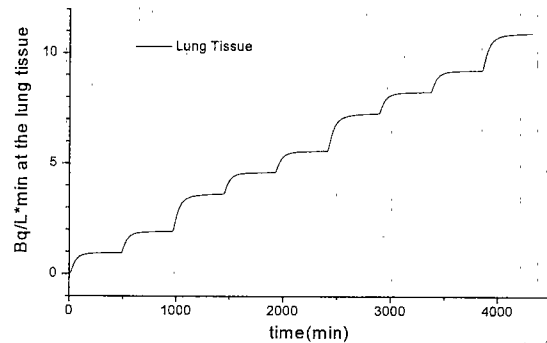


Fig. 9. AUC of radon concentration at the lung tissue.

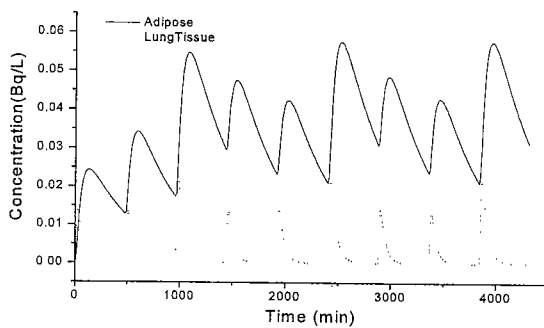


Fig. 8. Radon Concentration profile at the lung tissue group and adipose.

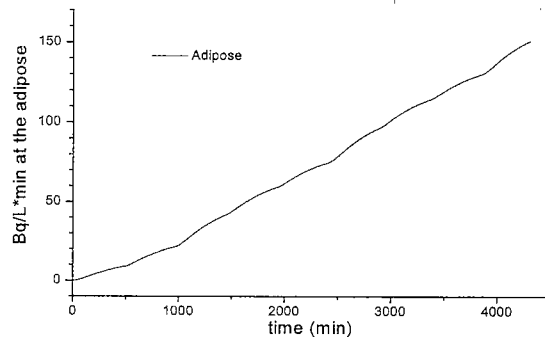


Fig. 10. AUC of radon concentration in the adipose.

통한 라돈의 체외방출로 인해 라돈농도가 빠르게 감소하는 경향을 보이고 있다. 이러한 시간에 따른 라돈의 농도분포는 폐조직내에서는 라돈의 축적량이 라돈섭취에 따라 계단형태로 변화하면서 이루어짐을 볼 수 있다.

반면에 지방조직에서는 음용수 섭취시 라돈이 천천히 축적되고 이후 감소역시 천천히 이루어지는 양상을 보이기 때문에 Fig. 10에서와 같이 지방에서의 라돈의 축적량은 비교적 선형적으로 증가하는 것을 알 수 있다.

## 결 론

본 연구는 지하수내에 존재하는 라돈을 인체가 음용수를 통해 반복적으로 섭취하는 경우, 섭취된 라돈의 인체내에서의 축적량을 보다 정량적으로 평가하고자 하였다. 이를 위해 음용수를 통한 라돈의 섭취를 모의할 수 있는 생리학을 바탕으로 한 동적 약리학 모델, 일명 PBPK model을 개발하였다. 현 모델은 음용수를 통해 섭취된 라돈의 인체내 각 장기에서 시간에 따른 거동을 직접적으로 모의할 수 있어 라돈이 인체내에 축적되는 현상을 보다 정량적으로 평가할 수 있다는 장점이 있다. 그리고 본 연구에서는 음용수에 포함되어 있는 라돈의 인체섭취평가를 위해서 일상생활에서 흔히 경험하는 보다 현실적인 반복적 섭취시나리오(repeated oral exposures)에 중점을 두었다.

유성지역을 대상으로 한 기존측정자료를 바탕으로 하여 지하수내 라돈의 평균농도값을 산출한 후 8 시간 간격의 음용수 섭취시나리오를 가정하여 PBPK 모델을 사용하여 라돈의 인체내 거동을 평가하였다. PBPK 모델을 사용한 모의결과, 라돈

은 위장벽에서 비교적 빠른 속도로 혈액내로 흡수되어 인체내 다른 장기로 이동하며, 폐조직에서는 라돈의 호흡을 통한 빠른 체외방출로 인해 오랜 시간 머물러 있지 않음을 알 수 있었다. 반면에 지방조직에서는 라돈이 머물러 있는 시간이 길고 비교적 천천히 감소하는 것을 볼 수 있었다. 특히 호흡량이 작은 취침시에는 이들 장기내에서의 라돈의 농도가 활동시보다 상대적으로 높음을 알 수 있었다. 이와 같은 라돈의 거동은 각 장기에서의 시간에 따른 인체축적량에도 영향을 미쳐 폐조직에서는 축적량이 계단형태로 이루어지는 반면에 지방조직에서는 축적량이 선형적으로 이루어지게 된다.

따라서 본 연구에서 개발한 PBPK 모델과 적절한 음용수를 통한 라돈의 섭취시나리오와 결합하면 보다 현실적인 인체내 라돈의 거동을 평가하는데 많은 도움을 줄 수 있으리라 본다.

## 참 고 문 헌

- Doull, J. et al. *Risk Assessment of Radon in Drinking Water*, 1999, Washington, D.C., National Academy Press.
- Han, J.H. and Park, K.H. Abundances of Uranium and Radon in Groundwater of Taejon Area, *Econ. Environ. Geol.* 1996; 29(5) : 589-595.
- ICRP (International Commission on Radiological Protection), "Limits for Intakes of Radionuclides by Workers," ICRP Publication 30, 1979.
- Leggett RW, Williams LR. A proposed blood circulation model for reference man, *Health Physics* 1995; 69 : 187-201.
- USEPA. *Inhalation Exposure Factors Handbook, Volume I: General Factors*, Chapter 5, 1996.