

=총 설=

환경분석과 인체 위해성 평가(II)
-노출평가 및 용량 반응 평가-

표 회 수* · 박 송 자 · 권 오 승
한국과학기술연구원 생체대사연구센터

Environmental Analysis and Human Health Risk Assessment (II)

- Exposure Assessment and Dose-Response Assessment -

Heesoo Pyo*, Song-Ja Park and Oh-Seung Kwon

Korea Institute of Science and Technology Bioanalysis and Biotransformation Research Center
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea

1. 개 요

최근 들어 환경 호르몬(혹은 내분비계 장애물질)이 사회 문제화되면서 환경 및 생태계의 유해 화학물질의 모니터링이 중요하게 대두되고 있다. 모니터링이란 오염 환경 매체의 복원을 위한 기초 자료이면서 동시에 사전 오염예방을 위한 감시 체계이기도 하다. 따라서 어떤 오염 상황이 발생한 후 혹은 오염 우려 지역에 대한 예방 차원에서 모니터링은 작게는 해당 지역 주민 더 나아가서는 전 세계적으로 매우 중요한 문제이다. 환경 매체의 순환성을 고려할 때 한 지점에서의 오염은 결국 전 세계적으로 확산될 수 있기 때문에 OECD 회원국을 비롯한 많은 국가에서 수출입 품목에 대한 MSDS(material safety data sheet)를 요구하는 실정이며, 또한 자국 뿐만 아니라 다른 나라의 환경 실태에도 많은 관심을 나타내고 있으며 실제로 OECD 회원국간의 POPs(persistent organic pollutants)의 환경 내 실태를 보고하도록 하는 규제를 취하고 있다.

또한 국민의 삶의 질이 향상되고 국민 의식 수준이 높아짐에 따라 먹는물, 대기 및 식품 등에 대한 안전성에 많은 관심을 가지게 되었고 이에 따라 기존에는

무시되었던 사소한 환경 문제도 사회적으로 물의를 일으키는 것이 당연하게 인식되고 있다.

환경 분석 분야에서도 기존의 분석 자료에 의한 수치 해석보다는 그 결과를 이용한 정량적인 위해성 또는 안전성 평가 결과를 제시해야 할 필요성이 더욱 커지고 있다. 지난 호에서는 위해성 평가의 각 단계 중 위험성 확인 및 위해성 평가의 실제적인 예(먹는물 중 염소소독 부산물의 위해성 평가)를 들어 설명하였다. 본 호에서는 노출 및 용량 반응평가란 무엇인지, 환경 혹은 생체분석 자료가 어떻게 노출 및 용량 반응평가에 적용되고 있는지에 대해 살펴보고 이러한 평가에 있어 어떤 분석 시나리오가 필요할 것인지를 고찰해보고자 한다. 또한 최근 국내외에서 수행되고 있는 기초 실험(노출 평가의 기초 자료)들에 대해서 살펴보고, 위해성 평가에서의 또 다른 한 축인 용량 반응 평가(비발암물질의 경우)에 대해서 살펴보고자 한다.

2. 노출평가 및 사례

2.1. 노출평가

노출평가란 환경 중에 오염된 유해화학물질들의 환경 내 동태(fate)를 조사하고 궁극적으로 인체에 미치는 유해 영향을 조사하기 위한 분야이다. 실제로 우리 일상 생활 주변에는 수많은 유해화학물질들이 사용 또는 발생되고 있다. 소각장에서 발생하는 dioxin류, 자동차 배기가스에 함유되어 있는 PAHs, 화장품이나

* Corresponding author
Phone : +82-(0)2-958-5181 Fax : +82-(0)2-958-5059
E-mail : pbs3692@kist.re.kr

세계 등에 사용되는 제면활성제, 식품에 첨가되는 방부제, 흡연시 발생하는 수많은 유해화학물질들, 수돗물에 함유되어 있는 소독부산물, 프탈레이트 등 거의 모든 생활을 이러한 유해물질들 속에서 호흡하고 섭취하며 살아가고 있다.

환경 중 유해화학물질의 인체 노출은 물질의 이화학적 특성 즉, 휘발성, 옥탄올-물 분배계수(K_{ow}) 등에 의해 많은 영향을 받게되는데 일반적인 노출 모델은 Fig. 1에 나타난 바와 같이 유해화학물질의 환경 매체에 따른 이동(transport) 또는 변형(transformation)이 발생한다. 즉, 환경 중에 노출된 유해화학물질은 물질의 특성 및 지역적 영향(기온, 풍향 및 습도 등)에 따라 대기로의 휘발 및 강수량에 따른 지표 층으로부터 지하수 또는 지표수로의 이동 및 확산 등이 일어나며 대기 및 root zone으로부터의 식물로의 흡수와 먹이사슬에 의한 생태계로의 오염 확산 등이 발생된다.¹ 이때 오염물질들은 자외선, 온도, 습도, pH, 압력 및 다양한 종의 미생물 등의 영향을 받아 구조적인 변형이 일어날 수 있으며, 오히려 변형된 물질에 의한 인체 독성이 훨씬 더 심각할 수도 있다. 이와 같이 한 지점으로부터 전체 환경으로 확산된 오염물질 혹은 변형물질들은 다양한 경로를 거쳐 인체에 노출될 수 있다. 다양한 환경 매체로부터 호흡, 섭취(먹는물, 토양 및 식품) 및 피부(수질, 토양)를 통하여 직접 인체에 노출되고 있다.²

노출평가의 범위가 광범위한 만큼 접근 방식도 매우 다양하다. 실제 환경과 비슷한 소규모의 모의 실험장치(mimic system)를 만들어 특정한 유해화학물질의 매체 내 혹은 매체간의 이동성을 조사하는 연구, pH 및 자외선 등을 이용한 유해물질의 분해산물 연구 및 다양한 막(생체 막을 포함한)을 이용한 유해물질의 막 투과율 실험 등을 통해 유해물질의 환경 거동을 측정하는 간접적인 실험 접근법(in vitro), 쥐 등의 실험 동물을 사용한 직접적인 실험방법(in vivo), 실제 오염 조건을 환경중의 농도로 제어할 수 있는 실험실(CEF, controlled environmental facility)을 만들어 직접 인체 실험을 통하여 노출평가를 수행하는 방법 등 여러 가지 방법들이 수행되고 있다. 생체에 대한 실험은 실험동물의 결과를 인체에 적용할 경우 생기는 불확실도가 매우 크기 때문에 최근에는 가능한 범위 내에서 직접 사람을 대상으로 한 실험들이 많이 수행되는 추세이다. 그러나 사람을 실험 대상으로 할 경우 사전에 충분한 자료 조사(동물 실험 결과, 역학자료 등)가 있어야하고 개인 편차가 있으므로 실험 대상자에 대한 자료(특정 알레르기, 면역학적 조사자료 등)들이 충분히 검토되어야 하며, 사회 윤리적인 문제도 고려해야 할 것이다. 이러한 노출평가를 통한 위해성(혹은 안전성) 평가 결과는 비용편익 분석 평가를 거치고 다시 전문가들의 의견을 수렴하여 다양한 목적

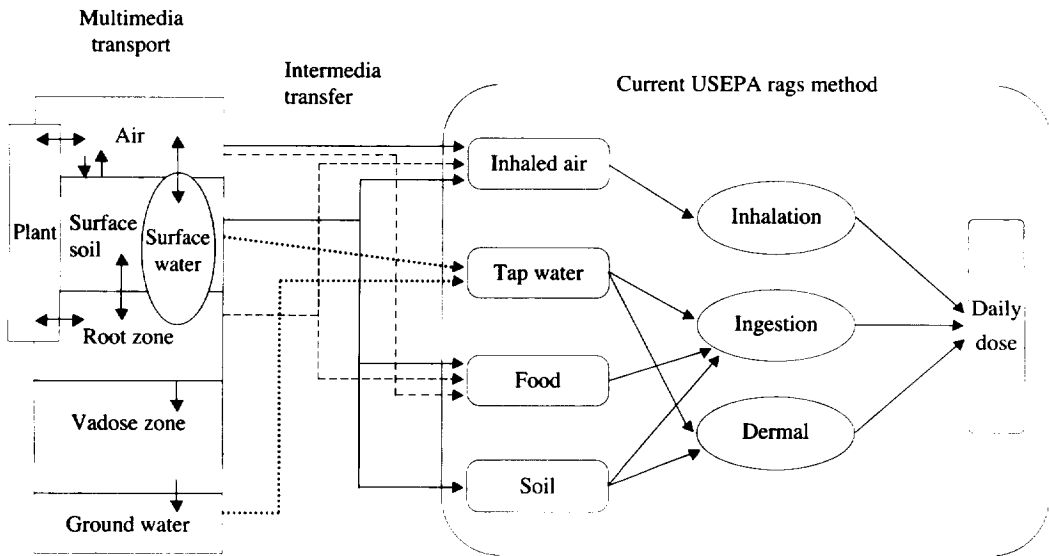


Fig. 1. Total exposure model for hazardous waste sites.

에 응용될 수 있다. 소각로에서 발생하는 dioxin의 배출 허용 기준, 자동차 배기가스의 규제, 정수장 소독 및 관리 규정, 오염 토양의 복원 여부 및 목표치 설정 등에 응용할 수 있다.

인체 노출 평가를 할 경우 많은 수학적 및 상수들이 사용되고 있는데 이들 상수들을 크게 분류해 보면 대상물질의 이화학적 정보(Henry 상수, K_{ow} , BCF, ..), 노출 대상 정보(성별 및 나이별 분류, 인체 표면적, 호

흡율 등의 표준화된 자료) 및 오염지역 정보(토양의 질, 습도, 풍향, 온도, ..)등으로 구별할 수 있다. 외국의 경우 지역에 따른 오염물질의 인체 노출량을 계산하는 프로그램이 많이 개발되고 있으며, Fig. 2는 휘발성이 큰 유해화학물질이 토양에 오염될 경우 환경매체에 따른 노출 경로별 만성 1일 노출량을 Caltox 프로그램을 사용하여 계산한 결과의 한 예이다. Fig. 2에서 보면 휘발성이 크기 때문에 대기를 주 오염 매체로 하여 호흡에 의한 인체 노출이 가장 큰 오염 경로임을 알 수 있으며, 또한 먹는물을 통한 섭취도 상당히 비중이 큰 오염 경로임을 알 수 있다.

미국 환경보호청의 사용하고 있는 인체노출변수(reasonable maximum exposure assumptions)는 Table 1과 같다. 환경 매체 및 오염 경로에 따른 인체노출량의 기본적인 계산식은 Table 2와 같다.³

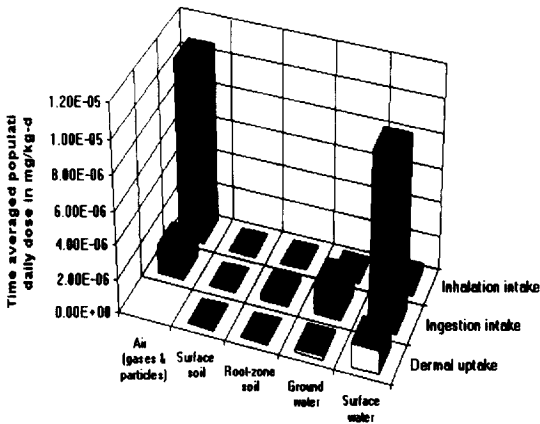


Fig. 2. Example of daily dose amounts according to exposure routes and matrices.

2.2. 노출평가에서의 분석 사례

분석기기의 발전에 따라 환경 오염물질들의 환경 내 동태 및 이동 예측을 위한 기초 조사가 활발하다. 수질 중의 DDT 및 carbofuran의 광분해 산물 연구,^{4,5} PCB의 생물학적 농축에 관한 연구,⁶ dioxin의 생성 및 분해산물에 관한 연구,⁷ 효소 촉매에 의한 2차 알코올의 분해에 관한 연구⁸ 등 환경 노출평가에 기초

Table 1. Reasonable maximum exposure assumptions for human

(Source : US EPA 1988a, 1989)

Factors	Assumption
Body weights	Adults : 70 kg Children (1-6 years) : 16 kg
Water intake	Adults : 2 L/d Children : 1 L/d
Inhalation rates (air intake)	Adults : 20 m ³ /d Children : 5 m ³ /d
Soil ingestion	Children (1-6 years) : 200 mg/d Children (> 6 years) : 100 mg/d
Food consumption	Fin fish: 54 g/d Beef: 0.112 kg/meal Eggs: 0.064 kg/meal
Exposure times	Showering: 12 min/d Swimming: 2.6 hr/d
Exposure frequency	Pathway-specific (typically 350 day/year for ingestion of contaminated food and water and inhalation)
Exposure duration	Pathway-specific (typically 30 years for residential exposure pathway for adults)
Average time of exposure	Carcinogenic effect : 70 years (365 d/year) Noncarcinogenic effect : number of days in the exposure duration

Table 2. Basic equations for various exposure routes

Routes of exposure	Equation
Soil ingestion	$C \times \frac{IR_{soil}}{BW} \times \frac{EF \times ED}{AT} \times CF$
Dermal uptake	$C \times \frac{SA}{BW} \times Sa \times ABS \times \frac{EF \times ED}{AT} \times CF$
Inhalation intake	$C \times PDR \times \frac{Inh-R}{BW} \times \frac{EF \times ED}{AT}$
Food ingestion	$\frac{(C \times IR_{soil} \times BCF_{root}) + (C \times IR_{soil} \times BCF_{stem})}{BW} \times \frac{EF \times ED}{AT} \times CF$

C : Chemical concentration in soil (mg/kg)
 IR : Ingestion rate (mg/kg/day)
 BCF : Bioconcentration factor (unitless)
 BW : Body weight (kg)
 Inh-R : Inhalation rate (m³/day)
 PDR : Particulate dispersion rate (mg/m³)
 AT : Averaging time (days/year)

SA : Skin surface area available for contact (cm²/kg)
 ABS : Dermal absorption factor (unitless)
 ED : Exposure duration (years)
 Sa : Skin adherence (mg/cm²)
 CF : Conversion factor (10⁻⁶ kg/mg)
 EF : Exposure frequency (days/year)

가 되는 연구가 수행되고 있으며, 최근에는 직접 사람 혹은 사람의 체세포를 대상으로 한 인체 노출평가 실험이 많이 수행되고 있다. 실험 대상이 사람이기 때문에 상당히 엄격하게 통제되고 있으며 실험 장치(CEF)에도 실험 기간동안 실험 대상자의 맥박 등을 지속적으로 모니터링하여 신체 변화를 주시하고 있어야 한다.

인체 노출경로는 크게 섭취, 흡입 및 피부 흡수의 3가지 경로로 구분할 수 있다. 피부흡수 실험의 예를 살펴보면, 인체 표피를 채취하여 특정 유해물질의 막 투과율을 조사하는 실험 등이 수행되고 있는데 이는 주로 샤워할 때 dermal uptake에 의한 인체 노출평가를 위한 in vitro 실험 방법의 한 예이다. 이러한 dermal uptake에 의한 노출 평가를 사람을 대상으로 하는 실험 방법으로는 수영장 물 중에 함유되어 있는 염소소독 부산물의 피부 흡수에 의한 노출을 조사하는 방법이 있다. 또한 욕조에 일정한 농도의 염소소독 부산물을 첨가하고 온도를 조절하여 직접 일정 시간 동안 피부 노출 실험을 수행한 후 뇨 시료 등을 채취하여 소독부산물 및 그 대사체를 측정 평가하는 방법이 있다. 이 경우 소독 부산물의 휘발에 의한 흡입 경로를 최소화하기 위해 욕조 위 부분은 뚜껑으로 막고 머리만 밖으로 나오는 형태의 특수한 bath 설비가 필요하다. 이와 같이 인체 혹은 인체의 일부를 실험 대상으로 할 경우 노출 모델링 작업이 중요한 역할을 하게 되는데 얼마나 모델링이 적합하게 기획되는가에

따라 노출평가 실험의 정확한 결과를 얻을 수 있다.

최근 미국의 한 대학 연구소에서는 대기 중 오염된 벤젠이 인체에 미치는 영향을 조사하기 위한 단일 및 복합 노출평가 실험이 수행중에 있다.⁹ 기존에 벤젠에 대한 인체 내에서의 대사 경로 및 대사체가 in-vitro 실험 등을 통하여 이미 밝혀져 있지만, 실제 인체를 대상으로 한 체계적인 실험 자료는 거의 없다. 실험 모델은 분석, 독성 및 통계(PBPK modeling 접근)의 3분야로 이루어져 있으며 상호 자료 교환 등을 통하여 노출평가를 수행하고 있다. 물론 프로젝트의 목표에 따라 접근 방식이 달라지겠지만 가장 기본이 되는 것은 역시 환경 및 인체 내에서의 벤젠 및 그 대사체들의 정량이다.

실제로 호흡에 의한 인체 노출평가 실험은 고려되어야 할 사항이 매우 많다. 먼저 실험장치(CEF; controlled environmental facility)내에서 노출 기간 동안 벤젠 농도가 일정하게 유지할 수 있어야 한다. 2시간 정도 노출 실험을 수행할 경우 지속적으로 CEF 내의 벤젠 농도를 모니터링 할 수 있는 분석 장치와 분석 기기가 필요하다. 또한 호흡률에 따른 벤젠의 실질적인 인체 흡수율을 측정하기 위해서 노출기간 중 노출이 완료된 후 일정 시간동안 breathe 시료를 채취하여 측정해야 한다. 물론 호흡에 의한 기본적인 인체 노출 상수들에 대한 자료는 많이 있지만 정확한 실험을 위해서는 계산에 의한 값이 아니라 실제 측정 자료가 요구된다. Table 3에는 연령대와 활동도에 따른 평균

Table 3. Summary of average inhalation rates (m³/hr) by age group and activity levels for laboratory protocols³

(Source : adapted from Adams, 1993)

Age Group	Resting ^a	Sedentary ^b	Light ^c	Moderate ^d	Heavy ^e
Young children ^f	0.37	0.40	0.65	DNP ^g	DNP
Children ^h	0.45	0.47	0.95	1.74	2.23
Adult females ⁱ	0.43	0.48	1.33	2.76	2.96 ^j
Adult males ^k	0.54	0.60	1.45	1.93	3.63

^a: Resting defined as lying

^b: Sedentary defined as sitting and standing

^c: Light defined as walking at speed level 1.5-3.0 mph

^d: Moderate defined as fast walking (3.3-4.0 mph) and slow running (3.5-4.0 mph)

^e: Heavy defined as fast running (4.5-6.0 mph)

^f: Young children (both genders) 3-5.9 yrs old

^g: DNP. Group did not perform this protocol or N was too small for appropriate mean comparisons. All young children did not run

^h: Children (both genders) 6-12.9 yrs old

ⁱ: Adult females defined as adolescent, young to middle age, and older adult females

^j: Older adults not included in mean value since they did not perform running protocols at particular speeds

^k: Adult males defined as adolescent, young to middle, and older adult males

호흡률을 나타내었다.

CEF에서의 노출 실험이 끝나면 breathe 시료 외에도 노시료와 혈액 시료를 채취하여 대사 경로 및 대사체 추적 실험을 수행하게 된다. 또한 인체 실험에서 중요한 점은 예상되는 대사체가 우리 몸에서 다른 원인에 의해 생성되고 있는지를 점검해야 한다. 실제 벤젠의 경우 그 대사체들이 체내에서 발견되고 있기 때문에 이러한 경우 6개의 탄소가 모두 동위원소로 치환된 벤젠 (¹³C₆H₆)을 사용해야 한다.

이와 같이 호흡에 의한 인체 노출평가를 수행하는 데 있어 많은 실제 시료의 분석이 요구되고 있지만 경우에 따라서는 호흡할 경우 인체 노출량을 계산하여 같은 양을 직접 섭취한 후에 대사체를 분석하는 경우도 있으며 농도 환산은 다음과 같다.

CEF 농도를 약 50 ppb (v/v)로 유지하고자 할 때

$$\text{CEF concentration} = 160 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 160 \text{ ng/L}$$

$$= 50.15 \text{ ppb (v/v)}$$

$$\text{Conversion Factor} : \mu\text{g}/\text{m}^3 = 40.9 \times \text{MW} \times \text{ppm (v/v)}$$

대기 중 농도가 43.7 ppm v/v (150 μg/m³)일 경우 인체 노출량을 계산해서 같은 양을 섭취할 때 필요한 계산은 다음과 같다. 호흡에 의해 약 90 μg이 인체에 노출되고 그 중 50%는 다시 호흡에 의해 체외로 배설된다. 그러나 섭취의 경우 섭취량 전체가 노출량이라고 가정하면 되므로 약 50 μg의 벤젠을 섭취하여 실험을 수행한다.

$$\text{Air conc.} \times \text{Duration} \times \text{Sedentary Breathing Rate} \times \text{Absorption efficiency}$$

$$150 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 2 (\text{h}) \times 0.6 (\text{m}^3/\text{h}) \times 0.5 = 90 \mu\text{g}$$

For breath sample: about 50% expired

For ingestion sample: 0% expired

$$\sim 50 \mu\text{g benzene ingestion} = 50 \mu\text{g}/0.8787 \times 0.001 = 0.057 \mu\text{l}$$

3. 비발암 물질의 용량-반응 평가

화학물질이나 약물의 독성효과는 노출된 용량에 정량적으로 비례하여 나타나는데 이를 용량-반응 곡선이라고 한다. 이 용량-반응곡선에 바탕을 두고 두 성분 사이의 관계로부터 50% 치사량(LD₅₀), 50% 유효용량(ED₅₀) 및 50% 유효농도(EC₅₀) 등이 계산되어진다. 이 외에도 안전영역(margin of safety), 치료계수, NOAEL (no observed adverse effect levels) 등의 파라미터들이 모두 용량-반응곡선에 근거하여 얻어진다.

3.1. 용량-반응관계와 관련된 전제조건

용량-반응관계를 얻기 위하여 사용되는 가정은 투여된 화학물질에 기인하여 어떤 반응이 나타나야만 한다는 것이다. 만일 어떤 반응이 화학물질의 노출에 의한 것이 아니라 다른 요인에 기인하여 나타나는 반응과 겹쳐진다면 용량-반응 관계를 얻기 위한 이 화학물질의 반응은 이 화학물질에 특정한 것이 아니므로

로 용량-반응관계의 가정에 맞지 않는다. 그러므로 독성물질에 의하여 나타나는 반응으로부터 용량-반응곡선이 얻어진다. 두 번째 전제조건으로 결과되는 반응의 크기 정도는 용량과 관련된다는 것이다. 이것을 다시 설명해 보면, 화학물질의 반응과 관련된 수용체나 분자학적으로 상호 작용할 수 있는 site가 존재하고, 반응의 크기 정도는 수용체 site에서 독성물질의 농도와 상관성이 있을 뿐만 아니라 이 site에서의 농도는 투여된 독성물질의 용량과 상관성이 있어야만 한다. 셋째, 독성을 측정하는 정량적인 방법이 존재하여야만 한다. 어떤 하나의 화합물에 대하여 몇 가지의 용량-반응곡선이 존재할 수도 있다. 즉 측정하는 방법에 따라 동일 화학물질에서 여러 가지의 용량-반응곡선이 만들어진다.¹⁰

3.2. Quantal 용량-반응관계

화학물질 또는 약물이 투여된 모든 실험동물에 적용될 수 있는 용량과 특정한 반응과의 관계를 고려할 수 있도록 하기 위한 용량-반응곡선을 말한다. 예를 들면 경련환자에게 경련을 예방할 목적으로 사용되는 항경련제의 개발을 위해 경련의 예방 정도를 경련을 유발시킨 실험 쥐 모델을 사용하여 용량-반응곡선을 얻는 경우, 경련이 예방되거나 예방되지 않는 쥐의 두 경우가 존재하는 반응(all-or-none 반응)이 일어난다. 따라서 quantal 용량-반응곡선은 많은 개체로부터 data (즉 반응)를 얻어야만 구해지는 것이다. 이 경우 한 군에 10마리의 쥐를 사용하여 모두 다섯 용량군(2, 3, 5, 7, 10 mg/kg 체중)으로 나눈다고 할 때, x축에는 이 용량을 log scale로 나타내고, y축에는 경련이 예방된 쥐의 %를 그림으로 나타내었다(Fig. 3A). 이 그림에서 보면 2 mg/kg에서는 한 마리의 쥐도 경련이 예방되지

않았으나 사용된 가장 높은 용량인 10 mg/kg에서는 10마리의 쥐가 모두 예방되어 ED₅₀은 약 4 mg/kg으로 계산되어진다. 여기에서 보여주는 S자형 곡선이 전형적인 용량-반응곡선의 형태이다.

3.3. Graded 용량-반응곡선

위에서 언급한 quantal 용량-반응곡선은 많은 개체를 사용하여 얻어진 것에 비하여 graded 용량-반응곡선에서는 단 하나의 어떤 개체에서 얻어지는 용량-반응곡선을 말한다. 즉 graded response로부터 한 개체에서 용량-반응곡선을 얻는다. 전체적인 용량-반응곡선이 한 마리의 실험동물(예를 들어, 쥐)에서부터 얻어지므로 이 용량-반응곡선은 모든 쥐 집단에 존재하는 생물학적인 반응의 편차를 포함하지 않게 된다. 예를 들면 다섯 마리(a, b, c, d 및 e)의 쥐 각각에 대하여 얻어진 용량-반응곡선을 Fig. 3B에서 설명하였다. 이 그림에서 보듯이 용량-반응곡선은 각각의 동물에서 다르게 나타났음을 보여주고 있다. 따라서 실험동물사이에 존재하는 개체차이로 인하여 같은 chemical이어도 얻어지는 ED₅₀은 차이가 있으므로 몇 개의 값으로부터 평균값을 구하고 통계학적인 방법에 의하여 신뢰한계를 계산하여 사용하여야 한다.

3.4. 용량-반응곡선의 영향인자

용량-반응곡선의 전형적인 형태는 S자형이지만, 실제로 아래로 오목한 곡선형, 위로 볼록한 곡선형, 직선형, 종 모양, 및 U자형으로 나타날 수 있다. 이러한 형태에 관계없이 모든 용량-반응곡선은 효력(potency), 기울기(slope), 최대효능(maximal efficacy) 및 개체에 따른 편차(variation)를 보여 준다. 즉 x축은 용량-반응곡선의 potency를 나타내는데, 이 곡선이 오른쪽으

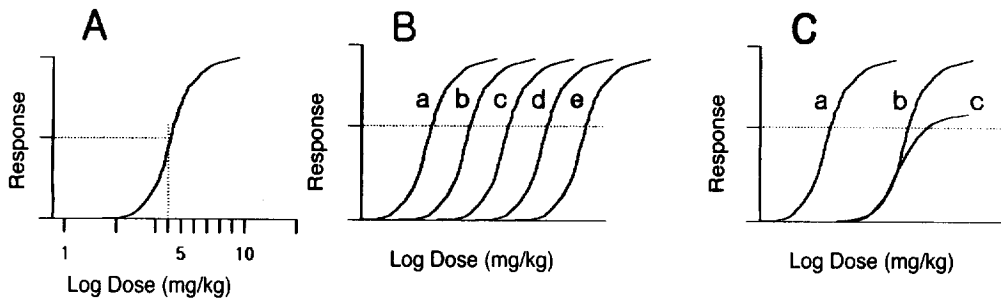


Fig. 3. Various dose-response curves (See the text for detail description).

로 이동할수록 potency가 큰 물질이다. Fig. 4에서 보여주는 A, B 및 C의 3종류의 화합물 중 B와 C가 A보다 potency가 큰 화합물이다. 최대효능은 용량-반응곡선의 최대효과를 말한다. Fig. 4에서 A와 B는 최대효과가 같고 화합물 C는 셋 중에서 최대효과가 가장 낮다. 이것은 독성물질 또는 약물의 고유한 성질 및 수용체와 작용정도에 의하여 결정되는 인자이다. 용량-반응곡선의 기울기는 독성물질이나 약물의 작용기전을 반영하고 있다. Fig. 4의 B 화합물처럼 완만한 기울기를 가진 용량-반응곡선에서는 반응이 큰 폭으로 변화하기 위해서는 용량이 크게 변하여야 하지만, A 화합물에서와 같이 급격한 기울기를 가진 용량-반응곡선에서는 용량에 있어 약간의 변화는 반응에 커다란 변화를 일으킬 수 있다. 그리고 개체간의 편차로 인하여 같은 종에서도 똑 같은 용량에서 나타나는 어떤 반응에 민감하거나 둔감한 결과를 보일 수 있다.

Fig. 3C에서는 상경적인 길항작용과 비상경적인 길항작용의 예를 보여주고 있다. 용량-반응곡선 a가 길항약(antagonist)의 첨가로 인하여 b의 용량-반응곡선을 나타낼 때 이 길항작용을 상경적인 길항작용(competitive antagonism)이라고 한다. 상경적인 길항작용은 효능약의 첨가로 인하여 극복되어질 수 있다. 용량-반

응곡선 a가 길항약(antagonist)의 첨가로 인하여 c와 같은 용량-반응곡선을 나타낼 때 이 길항작용을 비상경적인 길항작용(competitive antagonism)이라고 한다. 이것은 길항약이 효능약의 수용체 site가 아닌 그 이외의 곳에서 상호 작용하여 나타나기 때문에 효능약의 증가에 의해서도 가역적으로 되지는 않는다.

3.5. 독성반응에 따른 편차

3.5.1. 선택적인 독성

같은 독성물질이 한 종에서는 독성을 나타내지만 다른 종에서는 독성을 나타내지 않을 수 있다. 이러한 반응의 다양성은 어떤 독성물질의 한 종에서 나타난 독성을 다른 종에서 예측하는 것을 어렵게 만드는 한 요인으로 작용한다. 그러나 이러한 생물학적 반응의 다양성을 잘 이용하여 한 종에서는 해가 없고 다른 종에서는 유해작용을 가져올 수 있는 항생제나 살충제 등 agent의 개발에 응용하고 있다. 이것은 보통 독성물질의 생물체에 대한 축적능력이나 생화학적 특성이 종 사이에 다르기 때문에 나타난다. 또한 독성물질의 분포 정도가 종 사이에 다르게 나타날 수 있는데, 이는 종간에 체표면적의 차이에 따른 흡수 정도가 다른데 기인한다.

3.5.2. 종차이

종차이에 따른 반응의 차이는 거의 모든 독성물질에서 현저하게 나타난다. 예를 들면, dioxin의 경우 기니어 피그와 햄스터 사이에 약 1,000배 이상의 LD₅₀의 차이를 보인다.^{11,12} 또한 파킨슨이라는 뇌질환 유발 물질인 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine)는 쥐에서보다 원숭이에서 더 강한 독성을 나타낸다.¹³

3.5.3. 개체차이

위에서도 언급했듯이 같은 종에서도 개체에 따라 독성반응이 차이를 나타낸다고 하였다. 이러한 개체차이는 유전적인 인자나 독성물질의 생체에 대한 특성적인 반응에 기인한다. 예를 들면 p53 유전자에 돌연변이를 유발시킨 생쥐는 그렇지 않은 생쥐에 비하여 발암물질에 의한 암 발생률이 더 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁴ Genome technique의 발달에 힘입어 gene에 대한 정보가 증가함에 따라 이러한 예는 급속도로 증가되는 추세에 있다.

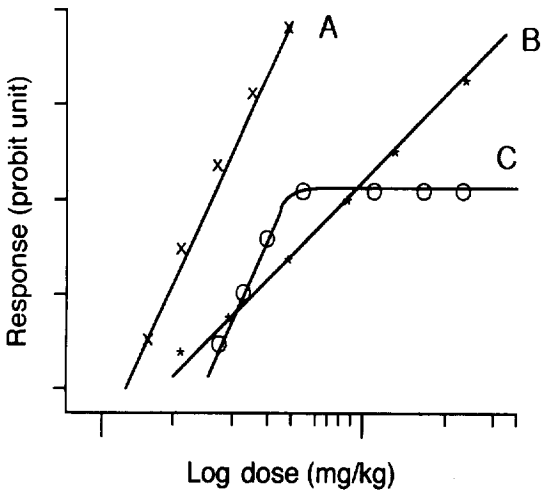


Fig. 4. Dose-response curves were showed among three different compounds (A, B and C) to describe slopes, potency, and maximal effects. Maximal effects were increased in the order of A = B > C. The compound A had higher slope than the compound B. Potency in compound B and C was higher than the compound C.

3.6. 용량-반응 평가

위해도 평가자는 사람에게 장기간에 걸쳐 노출되는 매우 낮은 농도에 관심이 있으나 실제로 용량-반응곡선은 이 보다는 높은 용량의 독성물질을 실험동물이나 다른 생물학적 분석을 통하여 얻어지기 때문에 실험적으로 얻어진 용량-반응곡선으로부터 높은 용량에서 낮은 용량으로 용량적인 외삽(extrapolation)과 동물의 위해도에서 사람의 위해도로 위해도의 외삽이 총체적인 위해도를 평가하는데 관련되는 중요한 인자이다. 이러한 외삽에는 많은 불확실성이 발생하게 되는데 이러한 불확실성을 최소화하기 위해 여러 가지 다른 외삽모델이 사용될 수 있는데 이들의 외삽모델에 따라 외삽으로부터 구해지는 반응에 대한 용량의 값은 큰 차이를 나타내게 된다. 용량-반응곡선의 여러 가지 외삽모델에 따라 똑 같은 실험결과로부터 다른 결과를 얻게 된다. Supralinear 모델은 linear 모델에 비하여 용량의 과대평가(과대 risk)를 가져오며, 반면에 sublinear 모델은 과소평가(과소 risk)를 나타낸다.

3.6.1. NOAEL

많은 경우에 있어서 비발암물질의 위해도 평가는 1일 허용섭취량(ADI, acceptable daily intake)의 개념에 근거하여 결정되는데, 1일 허용섭취량은 실험적으로 얻어진 용량-반응곡선으로부터 결정된 NOAEL (no observed adverse effect level)에 의하여 산출된다. 1일 허용섭취량은 어떤 사람이 일생동안에 걸쳐 매일 이 용량에 노출되지만 유해한 효과를 나타내지 않는 용량을 일컫는다. 1일 허용섭취량은 위해도 평가를 결정하는 도구로 사용되어 오고 있다. NOAEL은 실험에 의하여 통계적이나 생물학적으로 유의성 있는 특정한 독성효과를 나타내지 않은 독성물질의 용량이다. 즉 실험에 의하여 유의성 있는 adverse effect를 나타내지 않는 가장 높은 용량이다. 유의성이란 용어는 보통 생물학적 및 통계학적인 기준 모두를 고려해야 하는데, 이것은 실험에 사용된 용량실험군의 수, 각 용량군에서 사용된 동물의 수 및 대조군(시험물질에 노출되지 않은 실험군)에서 나타나는 baseline adverse effect의 정도에 의하여 영향을 받는다. 그러나 이 NOAEL의 용량에 노출시 위해도를 일으키지 않는다는 것을 의미하지는 않는다.

3.6.2. Reference Dose

Reference dose (RfD)는 다음에 나타낸 식에서와 같

이 NOAEL과 불확실성인자(uncertainty factor)를 고려하여 계산되어지는 값으로 위해도 평가를 위하여 사용되는 기준이 되는 용량이다. 즉 용량-반응곡선으로부터 NOAEL을 구하는 이유가 이 benchmark dose인 RfD를 계산하기 위한 것이다. 이 RfD는 일반적으로 mg/kg 체중-day로 나타내어진다.¹⁵

$$RfD = NOAEL / (UF \times MF)$$

NOAEL을 구할 수 없는 경우에는 LOAEL (lowest observed adverse effect level)을 사용하여 $RfD = LOAEL / (UF \times MF)$ 의 식을 사용한다. MF (modifying factor)는 첨가적인 불확실성 인자로 보통 10 이하의 숫자를 사용하며, 사용될 MF 크기는 UF에서 반영되지 않는 불확실성 인자를 사용하여 과학적이고 전문적인 판단근거에 의하여 결정해야만 한다. 표준적인 불확실성 인자의 사용은 (1) 건강한 보통사람에 장기간 노출되어 얻은 실험결과로부터 외삽 하는 경우에는 $\times 10$ 의 인자를 사용한다. 이것은 인구집단의 구성원 사이에서 올 수 있는 노출물질에 대한 민감성에 기인한 편차를 고려하는 인자이다(10H라고 한다). (2) 사람에게 대한 실험 data를 이용할 수 없거나 이러한 data를 얻는 것이 불가능한 경우 실험동물에 장기간 노출시켜 얻은 결과를 사용하여 외삽할 때, 여기에 부가적으로 $\times 10$ 을 사용한다. 이는 동물실험 data를 사람에게 외삽하는 것과 관련된 불확실성 인자이다(10A라고 한다). (3) 장기간동안 사람에게 노출시킨 data의 이용이 불가능한 경우이지만, 만성적인 동물 data를 이용하지 않고 외삽하는 경우에는 또 다른 첨가적인 $\times 10$ 인자를 사용한다(10S라고 한다). (4) 여기에서 NOAEL 대신에 LOAEL (lowest observed adverse effect level)로부터 RfD를 계산하는 경우 또 다른 첨가적인 $\times 10$ 인자를 사용하여야만 한다(10L이라고 한다). Table 4에는 대조군에 대하여 NOEL, NOAEL 및 LOAEL이 어느 정도의 차이를 나타내는지를 이론적으로 예를 들어 제시하였다. 체중의 감소를 독성 end point로 한 경우, NOAEL 용량에서는 대조군에 비하여 약 2%의 유의성 있는 감소를 나타내는 반면에, LOAEL 용량에서는 약 20%의 감소를 나타내는 용량으로 설명하고 있다. NOEL 용량에서는 대조군과 차이를 나타내지 않았다.

일반적으로 RfD 보다 작은 용량에서는 adverse health risk가 일어날 가능성이 거의 없으며, 이 독성물

Table 4. Hypothetical data to illustrate reference dose concept

Dose (mg/kg.day)	Observation	Effect level
0	Control-no adverse effects observed	-
1	No statistically or biologically significant differences between treated and control animals	NOEL
5	2% decrease (*) in body weight gain (not considered to be of biological significance) Increased ratio of liver weight to body weight Histopathology indistinguishable from controls Elevated liver enzyme levels	NOAEL
25	20% decrease (*) in body weight gain Increased liver weight (*) to body weight gain Enlarged fatty liver with vacuole formation Increased liver enzyme levels (*)	LOAEL

* Statistically significant compared to controls (Barnes and Dourson, 1988)

질의 경우는 위해도 관리에 대한 관심이 그다지 크지 않다. 그러나 RfD를 증가하는 용량에 노출 될 경우에는 인구집단이 adverse health risk를 가질 확률이 증가 된다. 그러나 RfD 이하의 용량에서는 risk가 존재하지 않고 RfD 이상의 용량에서만 risk가 존재한다고는 결론을 내리는 것은 매우 위험한 발상이다.

4. 제 언

지난 호에서도 언급했다시피 노출 평가 및 위해성 평가 분야는 분석 또는 독성 등의 단일 분야에서 독립적으로 수행할 수 있는 분야는 아니다. 그러나 환경 중 유해화학물질에 대한 모니터링 혹은 용량-반응 평가에 필수적인 생체 내 체내동태연구 및 독성반응의 평가 등이 위해성 평가를 수행하는데 있어 가장 기초적이고 중요한 분야임은 더 이상 강조할 필요가 없다.

선진국일수록 오염 상황후의 실태 조사보다는 오염되기 전의 예방에 더 큰 비중을 두고 있는 것이 사실이며, 또한 오염 매체의 복원에 드는 막대한 정화 비용을 고려할 때 경제적으로도 훨씬 효율적이라고 할 수 있다. 그러나 아직까지 국내에서는 사전 오염방지 측면에서의 모니터링은 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이런 원인 제공에는 첫째 국내 경제 발전 방향이 질적 향상보다는 가시적인 양적 확대 방향으로 진행되어온 점이 크다고 할 수 있다. 물론 발생할 지도 모른다는 가정아래 경제적 부담을 안고 모니터링 사업에 투자할 만큼 우리 경제 사정이 좋은 것도 아니었지만 삶의 질 향상에는 투자가 부족했던 것이 사실이다. 또 한가지 요인으로는 분석 및 평가를 담당하는 과학계의 인식 부족도 큰 역할을 한 것 같다. 학

계간 혹은 동일 업무 담당자간의 정보 교류 및 상호 협조가 제대로 이루어지지 않고 있었으며, 또한 축적된 분석 자료들의 활용 방안이 제시되지 못한 것도 큰 문제점일 수 있다.

분석 업무를 담당하다보면 분석 결과를 어떻게 활용할 수 있는지 혹은 문제 해결을 위해 어떤 방식으로 접근할 수 있는지에 대해서 궁금해하는 경우가 많다. 아직까지도 대다수의 대학에서의 분석 교육은 분석법 그 자체에 대해 너무 편중되어 있는 느낌이다. 물론 분석법 개발과 응용이 중요하기는 하나 그 분석 결과의 해석 방법에 있어 다양한 접근 방식이 있음을 이해할 수 있고 나아가 분석이 단순보조 업무가 아닌 주체적이고 능동적인 분석을 할 수 있는 분석 교육도 필요할 것으로 사료된다.

다음 호에서는 발암 물질의 용량-반응 평가에 관하여 살펴보고자 한다.

참고문헌

1. CalTox (ver. 2.0.5): Eight Compartment Multimedia Exposure Model, University of California, 1994.
2. H. F. Hemond and E. J. Fechner, "Chemical Fate and Transport in the Environment", Academic press, Inc., CA, USA, 1994.
3. Exposure Factors Handbook(EHF), US EPA-ORD, National Center for Environmental Assessment, Feb. 1999.
4. J. Hong, J. -S. Yoo, S. -Y. Jung and K. -J. Kim, *Anal. Sci.*, Feb. **13**, 75-82 (1997).
5. J. Hong, C. M. Shin, Y. W. Kim and J. S. Yoo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **13**, 354-361 (1999).

6. K. Kannan, H. Nakata, R. Stafford, G. R. Masson, S. Tanabe and J. P. Giesy, *Environ. Sci. Technol.*, **32**, 1214-1221 (1998).
7. J. Hong, J. S. Yoo, Y. S. Chang, J. Park and K. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **16**(2), 79-81 (1995).
8. N. Ohrner, C. Orrenius, A. Mattson, T. Norin and K. Hult, *Enzyme Microb. Technol.*, Oct. **19**, 328-331 (1996).
9. C. Weisel, S. -S. Park, H. Pyo and K. Mohan, The 10th Annual Conference of the International Society of Exposure Analysis, USA, Oct. 2000.
10. D. L. Eaton and C. D. Klassen, Principles of Toxicology in *Casarett & Doull's Toxicology* (Edited by CD Klassen, 5th) 13-33 (1966).
11. J. A. Moore, E. E. McConnell, D. W. Dalgard and M. W. Harris, *Ann. NY Acad. Sci.*, **320**, 151-163 (1979).
12. B. A. Schwetz, J. M. Norris, G. L. Sparschu, et al., *Adv. Chem.*, **120**, 55-69 (1973).
13. M. Gerlach, P. Riederer, H. Przuntek and M. B. H. Youdim, *Eur. J. Pharmacol.*, **208**, 273-286 (1991).
14. J. M. Lee, J. L. Abhramson and A. Bernstein, *Mutat. Res.*, **307**, 573-581 (1994).
15. D. G. Barnes and M. Dourson, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **8**, 471-486 (1988).