

발암물질의 역할

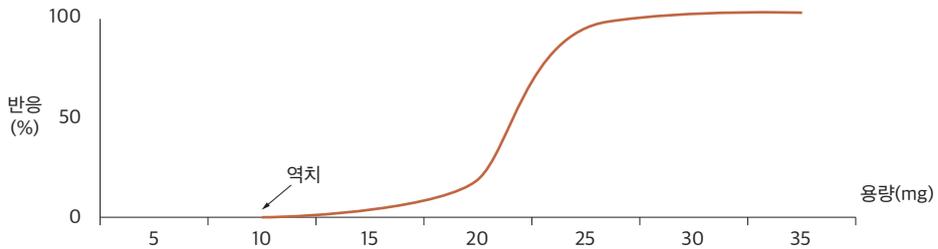
암의 업무관련성 평가에서 발암물질의 노출수준은?

성균관의대 강북삼성병원 직업환경의학과 교수 / 김수근



서론

화학물질의 노출과 영향 사이에는 용량반응관계가 있다. 일반적으로 용량이 증가할수록 반응이 증가하고 일정용량 이하에서는 반응이 나타나지 않는다(그림 1). 반응이 처음으로 나타나는 최소용량을 역치(threshold, 임계 값)라고 한다.



<그림 1> 용량-반응관계와 역치

그러나 발암물질은 일반적인 독성물질과 달리 역치가 없다는 것이다. 발암물질에 의하여 단일 세포에 단 하나의 변이가 생겨도 종양이 발생할 수 있기에 역치는 존재하지 않는다는 것이다. 이론적으로 암은 세포 하나에서 시작되므로 세포 하나가 변해서 암세포가 되면 이것이 계속 분열하고 성장하여 암 덩어리가 될 수 있다는 것이다. 따라서 역치가 없기 때문에 암 발생을 예방하려면 노출되는 일이 없어야 한다.¹⁾

근로자가 암에 걸렸을 때에도 발암물질에 노출되었다면 노출수준보다는 노출되었다는 자체만으로 업무관련성을 인정해야 한다는 주장도 제기되고 있다.²⁾ 그러나 암은 발암성물질에 노출되는 빈도와 강도의 증가가 유력한 원인의 하나로 지목되고 있다. 실제로 직업성 암은 일정한 양 이상에 노출될 때 발생한다. 따라서 발암물질이 검출되었다거나 노출되었다는 사실만으로 업무관련성이 있다고 판단할 수는 없다. 그렇다면 어느 정도의 노출수준을 인정요건으로 해야 할 것인가의 과제가 남는다. 이 문제를 풀어보기 위하여 발암물질의 역치에 대하여 살펴보았다.

무역치 가설(non-threshold hypothesis)의 한계

어떤 한 개의 세포내에 있는 DNA가 단 한 번 변화(변이: mutation)를 일으켜서 종양발육 단계가 시작된다고 가정할 때 적어도 이론적으로는 그 세포가 한 분자의 발암물질에 노출되어 궁극적으로 종양을 형성할 수 있다. 발암물질에 노출되는 빈도와 노출량이 많아질수록 암 발생 확률이 커지지만 단 한 번 소량에 노출되어도 종양이 발생하기에 충분하다는 것이다. 이것은 증명된 것은 아니고 암으로 진행되는 세포수준의 돌연변이가 회복될 수 없다는 가정에서 역치가 없는 것으로 받아들여지고 있을 뿐이다. 고농도에서의 자료를 가지고 저농도에서의 반응 형태를 예측할 때, 저농도에서도 직선관계가 인정된다는 것이 전통적인 견해였다. 과거 수십 년 이상 이러한 무역치 이론은 검증이 안 된 가설로서 존재해왔다. 발암물질에는 역치가 없다는 것은 1950년대 말에 Fleming³⁾과 Mider⁴⁾에 의해서 주장되었다. 이 주장은 그 후에 30년 동안 인간과 환경을 보호하는 정책에 반영되었다.

그러나 이러한 가설에 근거한 정책적 입장을 고수해야 할 것인지에 대해서 30년 전부터 검토되기 시작하였다. 발암물질에 노출의 역치가 없다는 개념에 대하여 여러 가지 반론도 제기되고 있다. 점점 더 많은 연구를 통해서 암 세포가 생성되고 성장하고 조절되는 지에 대해서 구체적으로 알게 되었다. 일부 발암물질은 인체에 필수적인데, 과량의 노출 시 암이 발생될 수 있기 때문에 단정적으로 역치가 없다고 할 수 없다. 이미 몇 개의 발암물질에는 역치가 존재한다는 것이 인정되고 있다.⁵⁾ 비록 한 분자의 발암물질에 의해서 세포내에 종양발생변화가 생긴다하더라도 소량의 발암물질에 노출될 때는 그 분자가 표적세포에 도달할 가능성은 낮아진다. 그 발암물질이 단백질이나 별로 중요하지 않은 DNA의 분자 등 다른 세포성 핵친화성 물질과 반응할 수도 있다.

발암물질을 섭취하였을 때 간에서 대사작용으로 신속하게 비활성화 되면 소량섭취의 경우에는 발암물질에 민감한 세포와 접촉할 가능성이 감소한다. DNA 보수 기전(repair mechanism)(예: 변화된 DNA뉴클레오티드의 절제)에 의해서 종양세포 집단(clone)이 형성되기 전에 유발된 변이를 보수하게 된다. 면역기전에 의해서 종양이 생기기 전에 전환된 세포를 파괴할 수 있다는 것이 사람과 동물실험에서

밝혀졌다. 어떤 발암물질은 일정 정도 이상의 농도에서만 암 발생이 일어나는 등 실제 자료에서도 역치가 관찰되기도 하여, 발암물질에 노출되어도 암 발생이 이루어지지 않는 안전한 수준을 역치라고 할 수 있다는 근거들도 밝혀지고 있다. 암 발생의 위험도는 세포가 유사 분열하는 속도가 증가할수록 높아지고, 돌연변이의 속도가 증가할수록 암 발생이 증가한다. 이들 두 과정은 각자 독립적이며⁶⁾ 세포의 유사분열은 철저히 생체 내에서 통제되고 있어서 외부의 자극을 받을 때에 어느 정도의 한계까지는 정상상태를 유지할 수 있도록 복잡한 조절 시스템에 의해서 통제되고 있으므로 유사분열을 일으켜 변이가 관찰되는 것은 고농도에 노출되었을 때 나타나는 것이라고 주장하고 있다. 마찬가지로 직업성 암 중은 고농도의 유해물질에 노출되어 유사분열을 일으켰을 때 발생한다. 유사분열은 사람들이 일반적으로 노출되는 낮은 농도에서는 일어나지 않는다. 이러한 연구결과들은 발암물질에도 역치가 존재한다는 증거라고 할 수 있다.

한편, 각종 물질에 의해서 암 종이 생기려면 세포의 증식 또는 괴사 등 병리학적 조직변화가 선행하여야 한다. 예컨대, 알코올과 다른 염소화탄화수소계 용제를 대량으로 투여하면 처음에는 간의 손상과 경화증을 일으키고, 이어서 간종양이 생길 위험성이 높아진다. 독작용에는 어느 농도 이하에서는 아무런 손상도 일어나지 않는 역치가 있으므로 2차적 종양형성에는 역치가 있다. 어느 발암물질에 대해서 이러한 현상 중의 어느 현상이라도 생긴다면 발암작용을 나타내는 노출량의 역치가 있다.

또한, 발암물질의 상대적 효력(potency)은 물질에 따라 1,000만 배 이상의 큰 차이를 보이고 있다. 예컨대, 동물실험에서 aflatoxin을 하루에 1 μ g 미만 씩 장기간 투여하였을 때 50%의 동물에서 종양이 발생하지만, 삼염화에틸렌으로 이와 비슷한 종양발생률을 나타내려면 1g/d 이상을 투여하여야 한다. 무역치 이론은 노출수준이나 발암력을 전혀 고려하지 않고, 발암물질의 종류에 따른 위해도 관리의 우선순위 선정이나 업무관련성의 강도 등을 합리적으로 고려할 필요성을 무시하는 것이다.

발암물질의 역치

대부분의 발암물질 유발 종양은 DNA와 반응하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 발암물질은 인체나 실험동물에서 종양의 발생을 증가시키는 물질로 유전자 변이 유발 여부에 따라 유전독성 발암물질과 비유전독성 발암물질로 구분한다. 이 둘 간의 차이는 역치의 존재여부이다(표 1). 비유전독성 발암물질은 일반 독성물질과 같이 역치가 있다. 이러한 화학물질에는 금속이온(Cd, Be, Pb, Ni, Cr, Co), 석면, 고체발암물질, 면역억제물질, 발암협력물질, 호르몬 등이 있다(표 2).

유전독성 발암물질과는 달리 유전자수 이상(aneuploidy)은 유발하지만 어떠한 유전적 반응이나 구조적

이상을 유발하지 않는다. 유전자수 이상은 독성물질이나 이의 대사체가 유전자가 아닌 세포내 존재하는 단백질과 반응하여 발생하며 자손으로 전달되는 염색체의 분열이나 분포 과정이 손상되기 전에 어느 정도의 단백질에 가역적인 손상이 선행된다. 이러한 반응을 나타낸 수준을 역치 수준으로 인정하고, 독성시험결과를 통해 무작용량(NOEL) 또는 무독성량(NOAEL)을 산출할 수 있다.

<표 1> 유전독성과 비유전독성 발암물질의 생물학적 특성 비교

유전독성 발암물질	비유전독성 발암물질
직접 DNA에 작용 돌연변이 유발 있음 투여 반응의 역치 없음 계통 차이·종 차이에 비특이성 발암의 개시·진행 단계에 작용 돌이킬 수 없는 변화	간접적으로 DNA에 작용 돌연변이의 유발 없음 투여 반응의 역치 있음 계통 차이·종 차이에 특이성 발암 촉진 단계에 작용 가역적 변화

<표 2> 유전독성과 비유전독성 발암물질의 화학물질 특성 비교

유전독성 발암물질	비유전독성 발암물질
니트로소 아민(디메틸 니트로소 아민, 디메틸 니트로소 아민) 다환 방향족 탄화수소 진균 독소(아플라톡신 B1) 방향족 아민(2-AAF, 4-아미노 비페닐) 니트로소 우레아(에틸 니트로소 우레아)	염소 화합물(사염화탄소, 클로로포름) 유기 염소 살충제(테이루로린, DDT, 쿠로덴) 베루옥시즘 증식제(DEHP) 다른 유기 염소 화합물(TCDD, PCBs) 호르몬(에스트라디올, 디에틸stil베스테롤) 최면제(페노바르비탈, 나트륨 바비탈)

비유전독성 발암물질에는 역치를 적용하여야 한다는 과학적 사실에 근거하여 규제를 하기 시작하였다(1996년 Delany Clause 는 새로운 법령인 Food Quality Protection Act로 개정)⁶⁾

한편, 분자 독성학의 새로운 기술을 이용하여 발암 영향의 용량-반응 관계를 조사하면 역치를 산정하기 위한 데이터를 얻을 수 있을 것으로 예상된다. 그리고 행정 결정 및 근로자 안전·안심을 위한 정보로 역치 또는 이를 대체할 수 있는 기준값을 필요로 하는 문제가 표면화 되고 있다. 암의 업무관련성평가에서도 노출수준을 어떻게 반영하느냐 하는 문제는 가장 중요한 과제이다. 발암물질에 대한 정책을 무역치 가설에 기반 하는 것이 아닌 역치를 근거로 하는 것은 실질적 역치(practical threshold)라는 개념으로 이미 폭넓게 반영되고 있다.

이것은 실질적으로 반응을 관찰할 수 있는 수준의 용량을 의미한다. 반응을 관찰할 수 없는 용량은 의미 있는 위험이라고 할 수 없다(no significant risk)는 것이다. 그러나 발암물질을 찾아내는 동물시험으로 설치류 2년 투여 시험으로는 유전독성 기전으로 인해서 증가된 발암인지 아니면 비유전독성 물질의

기전을 가지는 발암성인지를 분간하기가 쉽지 않다.⁸⁾

유전독성 발암물질은 독성을 나타내는 완전한 역치(perfect threshold)가 없으나 실질적 역치(practical threshold)는 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실은 새로운 방법에 의한 발암성 시험법을 통해서 밝혀지고 있다. 유전독성 발암물질이라고 해도 저용량에서는 발암빈도가 낮고, 자연 발생의 그것과 통계학적으로 유의한 차이를 발견하기 어렵고, 용량 영역에서의 발암성 증거가 확인되지 않는다. 그러므로 유전독성 발암물질에는 역치가 없다는 것이 올바른지 여부를 과학적으로 입증 할 것이 요구되고 있다.

저용량 영역에서 발암물질의 용량-반응에 대해서는 데이터가 없는 것이 현실이다. 발암물질의 위험평가에서 중요한 것은 인간에서 발생할 수 있는 노출량에 대한 것으로 저용량 영역에서 발암성 시험을 해야 한다. 전암 병변을 지표로 하는 발암성 시험법이 개발되어 저용량 영역에서의 용량-반응 관계의 검토가 가능 해졌다.

Shoji F 등⁹⁾은 헤테로사이클릭아민(heterocyclic amines)에 대한 쥐의 간암의 전암병변 및 암 표지자를 검토하여 발암물질에 반응하지 않는 양이 있는 것을 발견했다. 쥐를 이용하여 MeIQx(2-Amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f]quinoxaline)¹⁾ 미량 투여 실험에서 MeIQx-DNA 부가체(dG-C8-MeIQx) 형성, 유전자인 LacI 변이 DNA의 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) 형성 및 GST-P 세포소(foci) 발현을 저용량 영역에서 용량-반응관계를 조사하였다. 간에서 MeIQx-DNA 부가체 (dG-C8-MeIQx)가 MeIQx 투여량 사이에 직선적인 상관관계가 나타났다.

유전자LacI의 돌연변이 빈도는 10 ppm에서 유의하게 증가하였고, 산화적 스트레스의 표시자인 간 DNA의 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG) 형성 수준은 MeIQx 1 ppm 이상부터 유의하게 증가했다. 간의 전암 병변지표인 GST-P 양성 세포소의 발생은 MeIQx의 0.001~1 ppm 군에서는 대조군과 전혀 차이는 없었지만, 10 ppm에서는 증가하여, 100 ppm에서 유의하게 증가했다. 발암 2 단계설에 따라, MeIQx 쥐는 간에서 개시 활성 phenobarbital 을 promotor로 하였을 때에 GST-P 세포소 발현은 10~100 ppm으로 크게 증가했지만, 1 ppm 이하의 저용량에서는 대조군과 차이가 없었다. 즉 MeIQx의 1 ppm 이하에서는 암 개시(initiation) 활성을 나타내지 않는 것이 밝혀졌다.

이러한 결과를 정리하면, MeIQx 에 의한 쥐의 간암 발생 과정은 먼저 DNA 부가체 형성을 한 후 어느 정도의 무작용량 영역이 있고, 8-OHdG 형성 수준의 상승과 LacI 변이 및 개시 활성이 증가하고 어느 정도의 무작용량 영역 후에 GST-P 세포소가 발현되고, 더 폭 넓은 무작용량 영역이 있고 간암 발생의

증가에 이르는 것으로 밝혀졌다. 이렇게 쥐의 간암 표시자들은 각각의 무작용량 영역이 요구된다. DNA 부가체의 생성은 유전독성 발현의 출발점이며 GST-P 세포소는 간세포암 (HCC)의 발생을 위한 효소변이세포(enzyme altered cell)가 발현 된 것을 의미한다. 예를 들면 DNA 부가체의 생성, GST-P 세포소의 발현, HCC의 발생은 연관된 사건이며, GST-P 세포소와 HCC의 발생에는 DNA 부가체의 생성이 필수 조건이지만, 이외의 요인도 관여하고 있다, 따라서 GST-P 세포소와 HCC가 유의하게 발현하기 시작하는 투여량은 부가체 형성에 비해 고용량 쪽으로 이동하는 것은 당연하다.

그런 의미에서 이 실험 결과는 MeIQx 의한 간암 발생에 대한 역치가 있는 것을 강하게 시사하고 있지만, 단정할 만한 근거를 제공하는 것은 아니다.¹⁰⁾ 쥐의 대장에 발암성이 있는 PhIP(2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine)을 투여한 실험에서 전암 병변의 지표의 발현은 10 ppm까지 증가하지 않았고, PhIP-DNA 부가체 형성은 0.01 ppm 이상에서 유의한 증가를 보였다.

8-OhdG 형성 수준도 낮은 투여량에서는 상승하지 않았다.¹¹⁾ PhIP는 쥐의 결장에서 50 ppm 이하의 저용량에서 비정상적인 낭종(ACF)의 발생을 유도하지 않았다. 또한 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine도 400 ppm 이하에서는 유도하지 않았다. 또한 PhIP의 DNA 부가체는 저용량(0.01 ppm 이하)에서는 인정되지 않았다. 따라서 ACF의 발생을 유도하는 복용량은 부가체의 형성을 볼 수 있는 용량의 약 5,000 배가 된다. 이 결과는 유전 독성 발암 물질에 의한 대장 발암성에 대한 NOEL (역치의 존재)을 시사하는 것이다. 쥐에서 간 발암성이 있는 DEN(Diethylnitrosamine)을 투여한 결과, 간에서 GST-P 양성 세포소의 발현은 0.01 ppm 까지 0 ppm 군과 차이가 없고, 0.1 ppm 이상에서 유의한 증가를 보였다.¹²⁾ 이러한 결과들은 유전독성 발암물질의 역치가 존재한다는 것을 시사한다.

비유전독성 발암물질과 같이 세포분열억제, DNA 합성억제, 산화 스트레스, 염색체의 수적 이상 등의 영향에 의한 이차적인 유전독성은 역치의 존재를 받아들이고 있으며, DNA에 직접 작용하는 유전독성 물질에 대해서도 흡수율, 체내동태, 표적 부위에서 활성체의 농도 등을 고려하면 역치가 존재할 가능성이 높지만 아직까지 그것을 긍정하는 일반적인 이론은 제시되어 있지 않다.

지금까지 역치의 존재를 증명하는 발암성 실험이 일부 실시되어 왔지만, 명확하게 그것을 증명한 보고는 없다. 즉, 유전독성 발암물질의 역치 유무는 가설에 의존하고 있다. 현재 발암 위험에 대한 연구는 역치문제의 해결과 작용 메커니즘 분석에 입각한 새로운 발암 실험법 개발에 쏠리고 있다. 즉 작용 메커니즘, 작용 강도(용량 반응관계)를 정확하게 평가하기 위한 기본 과제를 해결하는 방향으로 가고 있다고 할 수 있다. 역치 문제에 대해서는 다음 과제가 검토 되고 있다.

- (1) 적절한 엔드 포인트, 바이오 마커를 활용하여 발암 영향에 대한 용량-반응 관계를 고감도, 고정밀도로 평가한다.
- (2) 작용 메커니즘의 입장에서 유전독성 발암물질과 비유전독성 발암물질을 정확하게 확인한다.

발암물질에서 역치문제는 업무관련성판단에 있어서 가장 중요한 노출강도를 산출하는 데 관건이 된다. 과학적 지식과 과학이론에 따라 유전독성 발암물질 역치유무와 그 의의를 판단하고 있으므로 그 산정법을 확립해야 한다. 역치가 없거나 그 값을 구하는 것이 기술적으로 곤란하다는 입장에서 업무관련성평가에 유효한 노출강도를 산정하는 방법의 제안이 요구된다.

역치문제의 해결은 위험평가의 기초가 되는 과학적 연구에 매달려 현재는 유전 독성 발암물질에 역치가 있다고 하는 이론은 없고, 그 값을 산출하기 위한 일반적인 방법도 없다. 따라서 역치 문제에 대한 현실적인 대응으로는 과학적 지식을 바탕으로 행정상의 필요성과 국민적 합의를 염두에 둔 리스크 분석에 의한 취급이 실제적이며, 구체적으로는 “역치 결정이 필요한 행정적 문제에 있어서는 각 문제의 해결을 위해서 알맞은 방법으로 역치를 대체하는 값으로 실질안전용량(virtually, safe, dose, VSD)^②을 특정하고 그 값의 유효성을 미량 장기 투여실험 또는 작용 메커니즘 등의 과학적 지식으로 확인하는 방법을 고려할 수 있다. 유전독성 발암물질에 대한 역치 존재를 시사하는 연구 결과가 보고되고 있으며, 이러한 데이터는 실질안전용량이 역치를 대체 하는 것을 지지하는 유용한 정보이다.

유전독성 발암물질에 대한 현재의 규제는 일반에 그 물질과의 접촉을 피할 것을 원칙으로 하고 있지만, 접촉과 노출이 기술적으로 곤란한 경우에는 그 물질의 작용정보의 용량-반응 데이터에 수학적 모델 등을 적용하여 산출한 실질안전용량 (VSD, virtually safe dose)을 고려하여 규제치나 기준치가 설정된다. 위험 분석은 결국 정해진 규제치·기준치뿐만 아니라, 그 값 설정의 근거가 된 이론 및 과학적 데이터를 포함한 모든 관련 정보를 공유 한 다음, 행정 담당자, 연구자, 근로자, 기업 담당자 등 관계자간에 규제의 합의를 위한 의견 교환이 이루어진다. 일반적으로 작업장에서 발암물질의 규제치의 설정은 허용 가능한 위험 수준을 10^{-4} 로 하고 있다.

결론

물질은 그것이 천연물이든 인공물이든 인간의 건강과 환경에 대한 잠재적인 위험을 가지고 있기 때문에 위험의 정도를 평가하고, 허용위험(acceptable risk)의 범위 이내로 유지하는 것은 건전하고 발전적인 사회에서 중요한 요소이다. 이러한 위험관리를 실시하는 데 있어서 발암물질의 역치(threshold)를 설정하는 것은 필수다. 발암물질에 역치가 없다는 가설을 근거로 한 시책을 두고 무엇이 더

유해물질로부터 인간과 환경을 보호할 수 있는 것인지에 대한 진지한 검토가 진행 되고 있다. 역치가 있다는 것을 근거로 하는 정책이나 제도가 결코 인간과 환경을 더 위험에 빠뜨리지는 않는다. 인간과 환경을 보호하는 모든 수단과 노력이 달라지는 것은 없다.

유전독성 발암물질에는 역치가 없다는 전제에 의한 규제는 다단계 발암 이론상으로 국민의 건강 보호를 우선시하는 시책이지만 그 전제를 받아들인 과학적 근거에 대해서 토론이나 검토 및 설명이 불충분한 것은 보완해야 할 것이다.

그 결과로 직업성 암의 업무관련성을 판단하는 데 있어서 발암물질이 검출되거나 노출되었다는 것만으로도 인정되어야 한다는 기대가 자리를 잡게 되거나 작업환경 중에 극미량 존재하는 경우에도 제거나 회피가 기술적으로 어려울 때에 유전독성 발암물질의 건강영향에 대한 필요 이상의 우려를 조장할 수 있다.

우려의 해소는 그 물질의 낮은 농도에서의 건강영향에 대한 올바른 과학적 지식을 기반으로 적절한 행정 지원 및 합의를 향한 올바른 전달과 의견 교환, 즉 위험 분석을 기반으로 한 종합적인 위험관리 대책의 실천에 달려있다.

최신의 성과를 종합적으로 판단하면 유전독성 발암물질의 발암성에는 역치의 실제기준치가 있고, 무작용량을 구할 수 있다. 현재 발암 메커니즘이 급속하게 밝혀지고 있어서 유전독성 발암물질이 표적 세포에 작용하여 DNA에 손상을 일으켜도 다양한 복구효소에 의해 손상이 복구되는 것을 알고 있다. 또한 세포자살(apoptosis) 현상, 면역기능, 기타 흡수, 대사, 배설 등 다양한 요인이 발암에 관여하고 있다. 이러한 것을 종합적으로 해석하고 발암물질의 위험성 평가를 해야 하며, 역치 문제에 대한 답변을 얻을 수 있는 결론은 새로운 리스크 관리에 유용한 정보를 제공할 것임에 틀림없다. 🍷

각주

- ① MeIQx는 생선이나 고기 등을 굽는 중에 존재하는 헤테로 사이클릭아민의 일종으로, 쥐의 간암 발생은 100에서 400 ppm의 높은 복용량 범위에서 용량 상관성이 인정되고 있다. 또한 부검 예의 신장이나 수술 증례의 결정에서 MeIQx-DNA 부가체를 확인하게 되어 사람에서 MeIQx는 인간 발암 물질로 추정된다.
- ② '실질적 안전용량(virtually safe dose, VSD)'이란 어떤 물질을 매일 평생 섭취할 경우 100만명 중에 1명꼴로 암이 발생할 가능성이 있는 용량을 뜻한다.

참고문헌

1. 정규철. 직업성 암증, 직업성 질환. 고려의학. 828~829페이지. 1999 서울
2. 매일노동뉴스.2012.2.8 <http://www.labortoday.co.kr/news/articleView.html?idxno=109218>
3. Fleming, A. H. 1960. Testimony before the House Committee on Interstate and Foreign Commerce (86th Congress, 2nd Session) on H.R.7624 and S.2197, January 26, 1960.
4. Mider, G. B. 1960. "The Role of Certain Chemical and Physical Agents In the Causation of Cancer." A report of the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, Public Health Service, Department of Health Education and Welfare, presented to the Committee on Interstate and Foreign Commerce, U. S. House of Representatives (86th Congress, Second Session, re H.R.7624 and S.2197, Jan. 26, 1960).
5. Environmental Protection Agency. 1996. "Proposed guidelines for carcinogen risk assessment," Federal Register, 61, pp. 17960-18011 (4/23/96).
6. James D. Wilson. Thresholds for Carcinogens: A Review of the Relevant Science and Its Implications for Regulatory Policy. June 1996 <http://ageconsearch.umn.edu/bitstream/10470/1/dp960021.pdf>(2014년 9월 12일 접속)
7. Williams GM, Weisburger JH. Chemical carcinogenesis. In: Amdur MO, Douli J, Klaasen CD (eds): Casarett and Doull's Toxicology, The basic Science of Poisons. Pergamon Press New York 1991. pp. 127~200.
8. Ochoa R.. 2002. Pathology issues in the design of toxicology studies. In: Handbook of toxicologic pathology. 2nd ed. Ed Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig, MA, pp. 307-326.
9. 福島昭治(2003) 環境因子の発がんリスクー発がんの閾値, Foods & Food Ingredients Journal , 208. 1017~11027.
10. 林 裕造(2005).遺伝毒性発がん物質の閾値問題を解決する道. Environ Mutagen Res, 27:81~89
11. Fukushima S, et al.(2004), Existence of a threshold for induction of aberrant crypt foci in the rat colon with low doses of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. Toxicol Sci 80:109~114
12. Fukushima S, et al.(2002), Lack of a dose-response relationship for carcinogenicity in the rat liver with low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline or N-nitrosodiethylamine. Jpn J Cancer Res 93: 1076~1082