

화학 발암물질에 대한 인체 암 위해성 평가

이 병 무

성균관 대학교 약학대학

METHODOLOGY OF HUMAN CANCER RISK ASSESSMENT FOR CHEMICAL CARCINOGENS

Byung Mu Lee

Division of Toxicology, College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Korea

(Received November 30, 1992)

(Accepted December 15, 1992)

ABSTRACT: Fifty chemicals are currently classified as human carcinogens based on epidemiologic and animal data. Humans are daily exposed to them from various sources of exposure via inhalation, dermal contact and oral ingestion without proper regulation. To reduce cancer risk to man, these human carcinogens should be appropriately regulated and monitored environmentally or biologically for routine human cancer risk assessment. A number of mathematical risk assessment models have been introduced, but any realistic and relevant model system is not available for humans. A mechanistic process for human cancer risk assessment was comprehensively reviewed and problems were also discussed. Here, a new conceptual approach using epidemiology and biological human monitoring was suggested for the most relevant method to study human cancer risk assessment.

Key words: chemical carcinogen, human cancer, risk assessment, biological monitoring.

서 론

화학 물질의 안전성 평가에 있어서 가장 문제가 되고 있는 유해화학 물질은 발암물질이다. B.C. 4세기경 Hipocrates가 암을 carcinoma로 명명한 이래 암에 대해 많은 연구가 진행되어 왔으나 아직 암을 완전히 퇴치시킬 수 있는 항암제가 없다고 해도 과언이 아니며 이러한 이유로 발암물질에 대한 관심과 우려가 더욱 크다고 하겠다. 발암물질은 크게 화학물질, 물리적물질, 생물학적 물질로 분류할 수 있으나 물리, 화학적 발암물질이 발암물질의 대부분을 이루고 있다. 일반적으로 암발생의 70~80%가 환경적 요인에서 비롯되고 있으므로 인간과 유기체적 관계에서 발암물질의 인체 위해성 평가는 그 중요성이 매우 크다(Weinstein, 1981).

발암물질의 위해성 평가는 발암물질의 관리 차원에서 선행적 필수요소이며 독성학의 학문적 발달은 발암물질의 위해성 평가 및 관리를 올바르게 수행하는 데 많은 영향을 끼치고 있다. 화학 발암물질은 벤조피렌이 그 대표적 화합물로 분류되는 PAH(polycyclic aromatic hydrocarbon), alkylating agent(예, nitrosamine), heterocyclic amine(예, quinoline), heavy metal(예, arsenic), mycotoxin(예, aflatoxin B₁), organic solvent(예, benzene), 및 pesticide(예, TCDD) 등으로 나눌 수 있다. 또한 물리적 발암물질은 자외선, 라돈, X-ray 등 방사선 물질을 포함하고 있다.

발암물질의 위해성 평가에 있어서 필요한 정보는 1) 화학 물질의 발암성 확인, 2) 용량-반응과의 관계, 그리고 3) 노출량의 산출이다(Figure 1). 발암물질의 확인 및 용량 반응과의 관계는 주로 동물 시험에 의존하며 때로는 역학적인 제한된 연구 결과를 활용하기도 한다. 노출량의 산출에는 보통 환경 모니터링을 이용한다. 이는 공기, 물, 토양 및 음식을 대상으로 발암물질을 측정하는 것이다. 그러나 환경 모니터링의 단점을 보완하고자 인체모니터링 즉, 인체의 혈액, 뇨, 타액, 및 조직 등을 이용하여 노출량을 산출하는 방법이 최근 많이 이용되고 있다(Lee, 1990; Lee *et al.*, 1990; Perera *et al.*, 1988). 앞으로 발암물질의 인체 위해성 평가에 있어서 발암물질의 평가, 노출평가 그리고 위해성 평가 방법 및 방향에 관해 논하고자 한다.

발암물질의 평가 방법

어떤 화학물질의 발암성 여부를 확인하는 것은 궁극적으로 그 물질이 인체에 암을 유발할 수 있나를 알기 위함이다. 따라서 인체에서 그 발암성에 관한 정보를 직접 얻게 되면 가장 바람직하며 이는 바로 법률적인 규제에 이용될 수 있다. 그러나 그러한 경우는 매우 드물고 보통 시험관내 및 동물 시험을 통해 대부분의 정보를 얻게 되며, 사람을 대상으로 하는 역학적인 연구 및 인체 독성학적인 연구도 발암물질의 평가에 많이 이용되고 있다. 이와 같은 연구자료를 통해 미국환경보호청 및 국제암연구기구 등 여러기관에서는 발암물질을 몇 종류로 나뉘 구분하고 있다(Table 1). Cancer Risk Assessment에 이용될 수 있는 database는 위해성 평가에서 hazard identification과 dose-response평가에 관한 정보를 제공하는 IRIS(integrated risk information

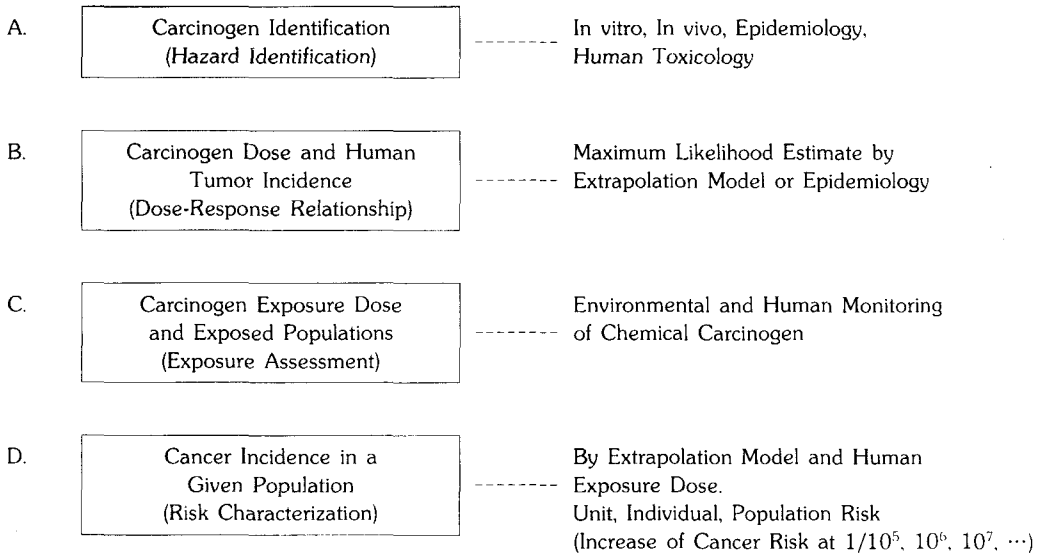


Figure 1. Cancer risk assessment in humans exposed to environmental chemical carcinogen.

Table 1. Carcinogen classification by U.S. environmental protection agency(EPA) and international agency for research on cancer(IARC).

EPA (1986)	IARC (1987)	Definition	Criterior	
			Epidemiology study	Animal Study
A	1	Human carcinogen	Sufficient	Sufficient
B	2A	Probable carcinogen	Limited	Sufficient
C	2B	Possible carcinogen	Limited	Insufficient
D	3	Not classifiable as to human carcinogenicity	Inadequate or No data No data	Limited or sufficient No data
E	4	Evidence of noncarcinogenicity for humans	Lack of data	Lack of data

- NTP(National Toxicology Program, 1986): Clear, Some, Equivocal, No, Inadequate Evidence.
- OSHA(Occupational Safety and Health Administration, 1982): Category I potential carcinogen, Category II potential carcinogen.
- CPSC(Consumer Product Safety Commission, 1978): Category A, B, C, D.

system), 1300여 화학물질의 장·단기 시험결과를 수록하고 있는 GENETOX 그리고 1963년 이후로부터 발표된 520,000편의 초록에 관한 자료를 수록한 Cancerlist 등이 대표적인 예라 하겠다.

SAR(Structure Activity Relationships)

이 방법은 기존에 알려진 발암물질의 화학 구조와 유사한 구조를 갖고 있는 화학물질의 발암성을 주어진 기존 자료를 통해 판단하는 방법이다. SAR를 이용하면 실제 실험이 필요하지 않으므로 첫째 비용이 적게 드는 장점이 있다. 기존 발암물질에 대한 database가 충분히 준비되어 있다면 단시간내에 어떤 화학물질의 발암성 여부를 화학 구조식을 통해 쉽게 평가할 수 있을 것이다. 그러나 이 SAR 방법은 화학물질의 발암성을 평가하는 데 단지 기초 정보만을 제공할 뿐이며 구체적이며, 결정적인 정보를 제공하지 못하는 단점이 있다. SAR 또는 QSAR에 이용되는 모델에는 Hansch, Rekker, Free-Wilson 및 Enslin-Craig model 등이 있다.

어떤 화학물질이 기존의 발암물질과 그 화학 구조가 아무리 흡사하다 할지라도(예, 99% 이상) 발암물질이 아닌 것으로 판정될 수 있으며, 만일 발암성이 있다 하더라도 물리, 화학적 특성에 따라 100~1000배 정도의 실제의 결과와 차이가 있을 수 있으므로 이 방법을 이용할 때에는 세심한 주의가 요한다.

In vitro 방법

이 방법은 동물을 이용하지 않고 발암과정에서 생물학적으로 밀접한 관계가 있는 DNA를 직접 이용하거나, 동물의 세포, 박테리아, 초파리 등을 이용하는 방법이다(Table 2). 각각의 여러 방법의 기본 원리는 화학 물질에 의해 암이 발생하는 발암 기전에 기초를 두고 있다. 즉, 화학물질에 의해 암이 발생되려면 세포내의 유전 정보를 갖고 있는 DNA에 손상이 일차적으로 일어나야 한다. 이를 유전독성(genotoxicity)이라 하며 상기의 방법은 모두 유전독성을 일으키는 관점에서 *in vitro* 발암성 평가 방법이라 할 수 있다. 그러나 이 유전독성은 궁극적으로 변이원성(mutagenicity)을 나타내게 되므로 정확히 표현하면 변이원성 시험법이라 하겠다. 이 중에서 가장 많이 이용되는 방법은 1973년에 Bruce N. Ames에 의해 개발된 Ames test방법이다(Ames

et al., 1973). *Salmonella typhimurium* 균주를 이용한 Ames test는 간편하고, 경제적이며, 신속한 장점을 갖고 있으나 false positive(예, nitro 화합물) 또는 false negative(예, 유기염소계 농약)의 시험 결과를 초래하는 문제점을 안고 있다.

In vitro 시험법의 장점은 동물시험에 비해 시간이 적게 걸리고(3~7일), 간편하고, 비용이 적게 들며, 쉽게 실험을 수행할 수 있는 점을 들 수 있다. 그러나 이 방법은 발암물질의 1차 스크리닝에 이용될 뿐, 이 실험 결과를 발암물질의 판정에 이용할 수는 없다. *In vitro* 시험 방법 중 *in vivo*에 가장 가까운 시험 시스템의 예는 cell transformation assay라 하겠다.

***In vivo* 방법(Animal Experiments)**

화학물질의 발암성 여부를 평가하는 데 가장 많이 이용되고 있는 이 방법은 동물을 이용한 실험 방법이다. 동물실험에는 rat(Osborne-Mendel, Sprague-Dawley, Fischer 344), mice(B6C 3F1 hybrid)를 보통 이용하며 시험 기간이 1년 6개월에 이른다. 투여군의 각각의 용량(2~3 dose)에 암, 수 50~60마리씩을 사용하는 것이 일반적인 방법이나 이 동물시험 방법은 NCI(Na-

Table 2. *In vitro* short-term tests for screening of chemical carcinogen.

Classification	Types of assays and materials
Bacterial Mutation	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i>
Mammalian Mutation	Chinese Hamster Ovary(CHO), Human lymphoblast, Mouse lymphoma(L5178Y), Chinese Hamster Lung(V79) cells
Cytogenetic assay (Chromosome damage)	Sister Chromatid Exchange(SCE), Micronuclei(MN), Dominant lethal test, Translocation, Chromosomal Aberration
Cell Transformation	Syrian Hamster Embryo(SHE), Balb/c 3T3, 10T1/2, Human epithelial cells
DNA repair	Unscheduled DNA Synthesis(UDS)

Table 3. Carcinogenicity test design in animal experiments.

	NCI	IARC	TSCA ¹⁾ (EPA)	FIFRA ²⁾ (EPA)
Number of animal species	2 (B6C3F1 mice, Fisher 344 or Osborne-Mendel rats)	2 (rats, mice, hamsters)	2 (rats & mice)	2 (rats & mice Preferred)
Number at each Dosage	50 M, 50 F	50 M, 50 F	50 M, 50 F	50 M, 50 F
Dosage	2 plus control	2 plus control (for qualitative study)	3 plus control	3 plus control
Duration of dosing	24 mos	mice < 120 wks rats < 130 wks	mice: 18~24 mos rats: 24~30 mos	mice > 18 mos rats > 24 mos
	↓	↓	↓	↓

*Abbreviations:

NCI, National Cancer Institute:

IARC, International Agency for Research on Cancer:

TSCA, Toxic Substances Control Act:

FIFRA, Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act.

¹⁾ For registering new pesticides and registering existing pesticides.

²⁾ For new chemicals entering the market or for existing chemicals.

tional Cancer Institute), EPA(Environmental Protection Agency), IARC(International Agency for Research on Cancer) 등의 각 기관에 따라 약간의 차이가 있다(Table 3).

동물실험은 시간과 돈이 많이 소요되는 단점(\$ 800,000이상)이 있으며 또한 이 실험결과가 인체에 바로 적용될 수 있느냐는 해결해야 할 또 하나의 과제이다. 즉 동물실험에 사용한 고용량이 실제로 인체에 노출되는 저용량에 어떻게 외삽(extrapolation)할 수 있으며 동물 실험 결과를 체중, 표면적, 생체내 대사기전 및 방이기전이 다른 인체에 어떻게 올바르게 적용하여 해석할 수 있느냐이다.

외삽에는 one-hit, multi-hit, weibull 등의 여러 모델이 이용되고 있으나 모두 동물실험 결과에 의존하고 있으므로 문제점을 안고 있다. 또한, 동물 애호가에 의한 동물 실험 반대운동이 세계적으로 확산되고 있는 등 현실적인 문제뿐만 아니라 시간과 비용의 문제를 해결하기 위해 서라도 동물 실험을 대체할 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구되는 실정에 있다.

역학적 연구(Epidemiological Studies)

역학적 연구는 화학물질의 발암성 여부를 결정하는 과정에서 앞에서 논한 어떠한 평가 방법보다도 가장 중요시 평가되고 있으며 특히 정부 기관에서 발암물질을 평가 관리하는데 있어서 그 역할은 매우 크다고 하겠다. 이 연구방법의 가장 큰 장점은 연구 대상이 사람이라는 점이다. 산업체에서 근무하는 근로자는 특정 유해 발암물질에 고농도로, 지속적으로, 장기간 노출되므로 산업체에 근무하는 근로자들이 역학적 연구 대상의 연구 집단으로 흔히 이용된다. 또한 환경 공해가 심한 도시 주민과 시골에 사는 주민을 대상으로 하여 연구할 수도 있다. 역학적 연구는 질병의 발생과 화학물질의 노출과 어떠한 관계(association)가 있느냐를 연구하게 된다.

연구 방법은 case-control(retrospective) study, cross-sectional study 및 prospective (follow-up) study로 나눌 수 있으며 시간과 비용이 많이 드는 prospective study보다 case-control study가 많이 이용된다. Case-control study는 기존의 자료(예, 암에 의한 사망률)를 통해 과거에 어떤 유해화학물질에 노출되어 왔느냐를 추적 연구하여 질병과 화학물질의 노출과의 연관성을 찾아낸다. 그러나 일반적으로 역학적 연구의 단점을 질병과 화학물질의 노출과의 연관성만을 알려줄 뿐 causal-effect적인 결론은 내릴 수 없다는 점(Weinstein, 1981)과 시간과 비용이 많이 드는 단점이 있으나 앞으로 역학적인 연구는 계속해서 활발히 연구되어야 할 중요한 부분이다.

인체 독성학(분자역학)

인간을 대상으로 하는 역학적 연구결과는 그 중요성과 가치가 매우 크다. 그러나 앞에서 지적했듯이 역학적 연구는 causal-effect의 결론을 유도해 낼 수 없는 단점이 있다. 따라서 이와 같은 단점을 보완하고자 최근 미국 등 외국의 국가기관에서 연구가 매우 활발히 진행되고 있는 분야가 인체 독성학 즉, 분자 역학이다.

인체 독성학이란 사람을 직접 대상으로 하여 발암 물질의 노출 정도를 파악하고, toxicokinetics(흡수, 대사, 분포, 배설) 및 toxicodynamics(표적 장기에서 receptor와의 반응)를 연구하여 질병 발생과의 관련성을 과학적으로 증명하는 연구분야이다(Vainio, 1985; Perera *et al.*, 1982).

인체 독성학은 과거의 역학적 연구를 토대로 하여 최종적으로 어떤 발암물질이 어느 정도의 노출과, 얼마동안의 노출, 어떤 노출 경로에 따라 어떠한 암이 발생하는가를 과학적으로 결론을 유도해 낼 수 있는 결정적인 자료를 제공해 줄 수 있다. 인체 독성학 또는 분자 역학은 앞으로 논할 인체 모니터링 방법에 의존하여 연구하게 된다.

발암물질의 모니터링

발암물질의 인체 위해성 평가를 위해 필요한 주요내용이 발암물질에 대한 노출량이다. 노

출량의 산출에는 그 발암물질의 총발생량, 발생원, 노출방법에 관한 정보가 요구된다. 발암물질 및 유해독성 물질의 노출량을 산출하는 데 이용되는 방법은 대상 물질을 모니터링하는 방법이며 이는 환경 모니터링과 인체 모니터링으로 나눈다(Table 4).

환경 모니터링

물, 공기, 토양 및 음식물에 존재하는 발암물질을 정기적으로 모니터링하는 것을 환경 모니터링이라 한다. 또한 생태계에 있어서 수생 생물(물고기 해초)과 육상 생물(동물, 식물)에 대한 모니터링도 이 범주에 포함시킬 수 있다.

환경 모니터링에 의한 시료의 분석은 GC/MS, HPLC 등에 주로 의존하여 연구되어 왔으나, 이 방법은 분석 시간이 많이 소요되어 많은 시료를 짧은 시간내에 분석해야 하는 환경 모니터링에는 최적의 방법이라 볼 수 없다. 따라서 최근에는 특정 발암물질 및 농약에 대한 항체를 개발하여 ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay), 즉 면역학적 분석 방법으로 femto mole(10^{-15} mole) 단위까지 분석이 가능한 분석 시스템이 개발되어 왔다(Table 5)(Vanderlaan *et al.*, 1988). ELISA방법은 GC/MS나 HPLC보다 10~100배까지 분석 시간을 단축할 수 있으며 1) 쉽고, 2) 간편하며, 3) 경제적이고, 4) 신속한 장점을 갖고 있다. 따라서 ELISA는 최근 환

Table 4. Characteristics of Environmental and Human Monitoring of Chemical Carcinogen.

	Environmental Monitoring	Human Monitoring
Method	GC/MS, HPLC, ELISA, etc	ELISA, ³² P-postlabeling, HPLC
Sample	water, air, soil, food	blood, urine, tissue, milk, feces, saliva, hair, nail
Advantage	<ul style="list-style-type: none"> - easiness in sampling - convenient, easy - inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> - actual exposure dose - biologically effective dose
Disadvantage	<ul style="list-style-type: none"> - not actual exposure dose - lack of representativeness 	<ul style="list-style-type: none"> - difficulty in sampling - expensive

Table 5. Antibodies developed for carcinogens and pesticides.

Chemicals	Detection Limit(ng/ml)
Carcinogen	
Aflatoxin	3.3
Benzidine metabolite	0.25
Benzo(a)pyrene	0.05
Dibenzofuran	1.0
Dibenzodioxin	1.0
Nitrofluoranthrene	120
PCBs	1.0
Pesticide	
Atrazine	0.032
Benomyl	2.0
2,4-D	7.0
Diflubenzuron	3.9
Paraquat	3.0
Parathione	50
Permethrin	17

경모니터링에 많이 이용되고 있다. 환경 모니터링은 인체에 대한 노출량을 산출하는 데 간접적으로 이용되는 지표로 현재 이용되고 있으나 아래와 같은 문제점이 있다.

환경 모니터링에 있어서 첫번째 문제점은 시료 채취에 있다. 대기와 수질을 모니터링할 경우 시료의 채취시간과 채취 지점의 선정이 시료의 대표성에 영향을 줄 수 있으므로 분석상의 오차가 발생할 수 있다. 환경 모니터링의 또 하나의 문제점은 그 분석 자료가 인체에 직접 노출된 자료가 아니라 노출을 예측하는 데 이용될 수 있는 기초자료라는 점이다. 따라서 환경 모니터링에 의한 자료로 인체의 노출량을 산출하기 위해서는 물, 공기, 음식물 등 모든 노출원과 노출 경로를 분석하고 각각의 노출량을 종합적으로 계산해야 하나 이는 사실상 불가능하다. 그러나 물, 공기, 토양, 음식물의 오염도 측정과 수중 생물의 오염도 측정은 오염원과 오염 정도를 사전에 파악할 수 있는 자료를 제공하므로 인체의 노출에 미리 대처할 수 있다는 예방적인 측면에서 매우 중요하다고 보겠다.

인체 모니터링

인체 모니터링은 환경 모니터링과는 달리 모든 노출원(물, 공기, 음식물 등)과 노출 경로(입, 폐, 피부)를 통해 발암물질이 인체에 실제로 노출된 양을 blood, urine, tissue, milk, saliva, feces, hair, nail 등의 인체의 체액이나 조직에서 직접 확인 분석하는 방법이다. 따라서 인체모니터링 자료를 통해 얻은 인체의 노출량은 risk assessment에 직접 적용이 가능하다(Perera, 1987). 또한 인체 모니터링은 발암물질이 체내에 노출되어 toxicokinetic phase 및 toxicodynamic phase를 거쳐 질병을 일으키는 과정에 이르기까지 각 단계에 해당하는 생체 표징물질(biomarker)을 분석하게 되므로 인체에 대한 노출량 뿐만아니라 실제 질병을 야기시키는 데 필요한 생물학적 효능량(biological effective dose)을 구할 수 있다. 조직 및 혈액에서는 특히 DNA 및 단백질과 발암물질과의 공유 결합 형태인 DNA 또는 단백질 educt를 측정하여 인체 모니터링하고 있으며 이는 최근 유럽과 미국에서 활발히 연구되고 있는 분야이다(Phillips *et al.*, 1988; Calleman, 1986; Harris *et al.*, 1985; Santella *et al.*, 1988).

인체 모니터링하는 방법에는 ELISA, ³²P-postlabeling, HPLC 등이 이용되고 있다. 인체 암 위해성 평가 뿐만아니라 독성학분야에 있어서 인체 모니터링의 역할은 매우 크며 그 중요성은 날로 더해가고 있다.

발암물질의 위해성 평가

발암물질에 대한 인체의 위해성 평가를 위해서는 다음과 같은 정보가 충분히 제공되어야 한다.

- 1) 동물실험에서의 발암성 확인 및 인체에 적용할 수 있는 적절한 자료 선정
- 2) 동물실험의 발암성에 대한 역학적 증거
- 3) 동물실험 자료의 인체에 외삽(고농도→저농도, 동물→사람)
- 4) 인체에 대한 발암물질의 노출량과 노출인원수

상기 1)~2)의 항목은 기존에 연구된 자료분석으로 가능하나 3)에 대한 항목은 수학적 모델을 이용하여 원하는 정보를 얻어야 한다. 4)에 대한 정보는 앞에서 언급한 바와 같이 환경 및 인체 모니터링을 통해 얻을 수 있다. 특히 발암물질의 위해성 평가에는 무엇보다도 발암과정의 작용기전에 이론적 바탕을 두어야 한다(Figure 2). 미국 환경 보호청에서 지정하는 노출량 산출에 필요한 정보는 다음과 같은 항목이 포함되어 있다(US EPA, 1986).

- a) Properties of possible exposures
- b) Sources of production and distribution
- c) Exposure pathways and environmental fate
- d) Measured or estimated concentration

- e) Description of exposed population
- f) Integrated exposure analysis:
 - Actual calculation of exposures
 - Information on human dosimetry
 - Development of exposure scenarios (occupational, ambient, transportation, food, etc)
 - Discussion of uncertainty

외삽(고농도에서 저농도)

일반적으로 역학 및 인체독성학에 관한 자료가 불충분하므로 동물시험에서 얻은 tumorigenic dose(TD)를 이용한다. 동물실험에서 TD₅₀가 흔히 인용되는데 TD₅₀란 일정한 수의 실험동물에 발암물질을 매일 일정 기간동안 (보통 2년) 투여(mg/kg body wt/day) 하였을때 실험종류시 실험동물의 50%가 암을 유발하는 발암물질의 용량을 뜻한다. TD₅₀는 그 수치가 낮으면 낮을수록 발암성이 높다는 것을 의미하며 최근 Bruce N. Ames는 TD₅₀에 인체 일일 노출량을 적용하여 HERP index(human exposed dose to rat potency dose) 개념을 도입하였다(Ames *et al.*, 1987). 여기에서 TD₅₀와 HERP index를 비교하여 화학물질의 발암성 정도를 평가할 수는 없으며, HERP란 실제로 인체에 노출되는 양을 포함시켜 발암물질의 잠재성을 평가한 index이다.

$$HERP(\%) = \frac{\text{Daily Intake(mg)} \div 70 \text{ kg}}{TD_{50} \text{ (mg/kg)}} \times 100$$

위해성 평가를 위해 많이 이용되는 외삽법의 모델에 있어서 어려운 문제중의 하나는 고농도에서 얻은 실험자료를 어떻게 저농도로 올바르게 유추해석하느냐이다. 동물실험에서는 보통 고용량을 투여하여 실험결과를 얻게된다. 그러나 실험적으로 사람이 발암물질에 실제로 노출

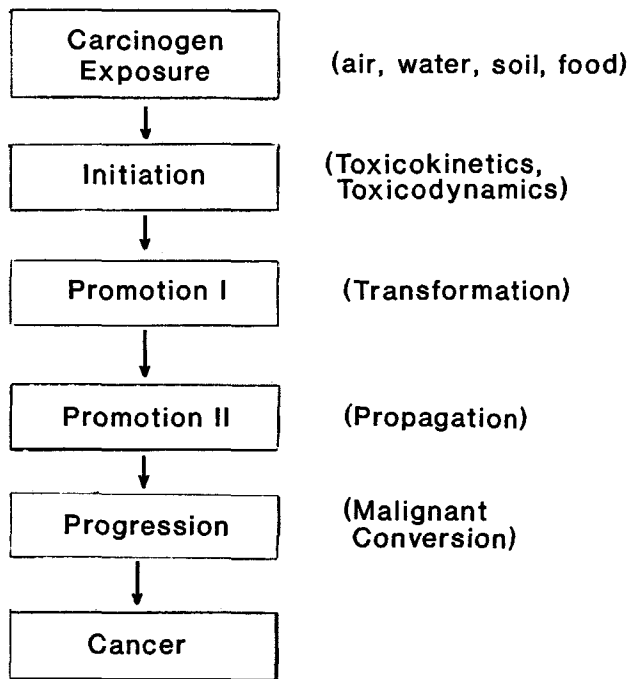


Figure 2. Multistage process during chemical carcinogenesis.

되고 있는 용량은 매우 낮은 저용량이므로 고용량을 투여하여 얻은 동물실험결과를 저용량으로 외삽하는 방법이 개발 이용되고 있다. 흔히 이용되는 방법은 One-hit, Multi-hit, Multi-stage, Logit, Probit, Weibull과 Linear extrapolation 모델이며 최근에는 uncertainty factor 및 생체내 생리대사 등을 기초로한 pharmacokinetic 모델(physiologically based pharmacokinetics, PB-PK)을 개발하여 이용하기도 한다. 따라서 어떠한 모델을 발암물질에 의한 위해성 평가에 선정하느냐가 문제가 된다.

미 환경처에서 정하는 cancer risk guideline은 linearized multistage model을 일반적으로 권장하고 있으나 발암물질의 종류 및 케이스에 따라 각기 적절한 방법의 외삽모델을 정하고 있다. 또한 사용한 모델의 적합성을 설명하고 그 이유를 명시하도록 되어있다. Figure 3에서 보는바와 같이 고농도에서 저농도로 외삽하는 경우의 수는 이론적으로 무한하므로 상기한 어떤 외삽방법이 실제의 위해도에 얼마나 근접한 또한 보수적인(실제의 위해도 보다 높게 평가) 결과를 가져다 주느냐가 모델선정의 열쇠가 된다. 이 모델에서 supralinear 또는 threshold의 경우는 실제로 존재하지 않을 가능성이 높다. 암 발생의 메카니즘에서 아무리 적은 미량의 발암물질도 암을 일으킬 수 있어므로 threshold의 개념은 이론적으로 인정하지 않는다.

최근 Munro와 Krewski는 aflatoxin과 saccharin 등을 각각의 extrapolation 모델을 이용하여 비교하였다(Munro and Krewski, 1981). Figure 4에서 보는바와 같이 Linear extrapolation 모델이 가장 보수적인 결과를 가져다 주며 그 다음은 Multi-stage, Weibull, Logit, Multi-hit 및 Prohit 모델순으로 이어진다. 따라서 사람을 보호하는 측면에서 볼 때 Linear extrapolation 모델이 가장 적절하다고 볼 수 있다. Multi-stage나 Weibull 모델은 저용량부분에서 sublinear 형태를 나타낼 수 있으므로 실제 위해도 보다 낮게 평가할 우려가 있다. 그러나 고용량에서는 강한 상향곡선을 나타낸다. Multi-stage 모델의 경우는 최근 'Linearized' Multi-stage model로 변형시켜 위해성 평가에 많이 이용되기도 한다.

Multi-stage 모델의 장점은

- a) 발암기전의 Multi-stage이론에 기초하며(Weinstein, 1982)
- b) 생물학적 일반이론에 부합되고

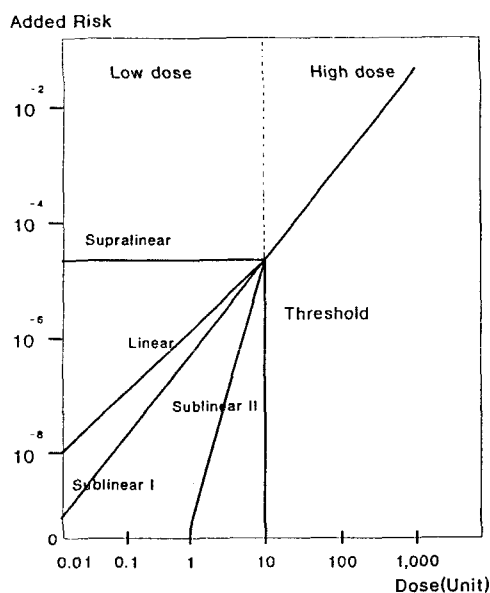


Figure 3. Extrapolation models from high dose to low dose in animal experiments.

- c) 실제 자료에 모델이 적합하고
- d) 저농도의 위해성 평가에서 Upper limit가 linearity를 갖는 점을 들 수 있으며 모델은 아래와 같다(Siegel *et al.*, 1983).

$$p(d) = 1 - \exp\{-(q_0 + q_1d + q_2d^2 + q_3d^3 + \dots)\}.$$

(p(d)=the probability of developing a tumor after life time exposure to a dose d)
 (q's=Coefficients estimated from the data by the method of maximum likelihood)

발암물질을 법률적으로 규제하기 위하여 상기의 extrapolation 모델을 이용하여 실제적으로 안전한 용량(virtually safe dose, VSD)를 구할 수 있다. VSD란 안전한 용량을 뜻하는 것은 아니며 현실적으로 risk-benefit analysis에 의해 기준인 인구 100만명당(10^{-6}) 암 발생수가 1명일 경우 현실적으로 안전한 수준이라고 정의함을 말한다(Chen and Gaylor, 1987). 이는 미국 식품 의약청(FDA, Food and Drug Administration) 및 환경보호청(EPA)이 일반 인구를 대상으로 했을 때의 기준으로 VSD는 일일 허용량(ADI, Acceptable Daily Intakes during an entire lifetime)의 의미와 함께 사용될 수 있다. 그러나 미국 직업안전보건청(OSHA, Occupational Safety and Health Administration)에서는 근로자의 평생 노출에 대한 허용 위해도를 근로자 1,000명 중 1명의 암발생률(10^{-3})로 정하고 있다.

$$VSD = \frac{de}{u(de)} \times 10^{-6}$$

(de: dose estimated to produce a 1% tumor incidence)
 (u(de): upper confidence limit at the lowest experimental dose de)

외삽(동물에서 인간으로)

발암물질의 위해성 평가에 있어서 동물자료를 사람에게 적용하는 데는 아래와 같은 많은

Added Risk

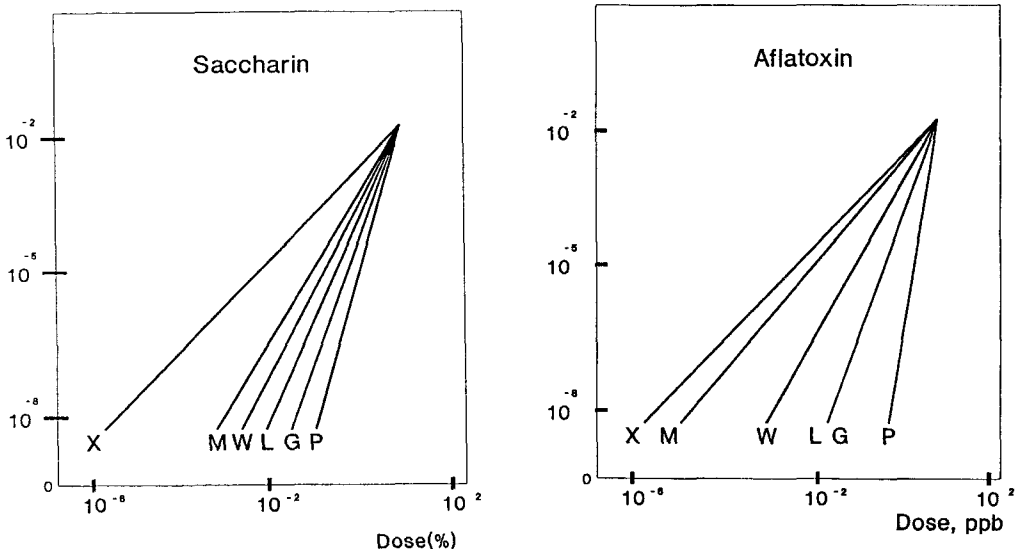


Figure 4. Estimate of the added risk over background extrapolation procedures: X-linear extrapolation, M-multi-stage, W-weibull, L-logit, G-multi-hit, P-prohit.

Table 6. Reference values for dose calculation: in human, mouse, rat and hamster.

Species	Sex	Lifespan (yr)	Body weight (kg)	Food intake (wet weight) (g/day)	Water intake (ml/day)	Air intake (m ³ /day)	Surface area (m ²)
Human	M	70	75	1500	2500	20	1.85
	F	78	60	1500	2500	20	1.70
Mouse	M	2	0.03	5	5	0.04	0.0075
	F	2	0.025	5	5	0.04	0.0070
Rat	M	2	0.5	20	25	0.2	0.045
	F	2	0.35	18	20	0.2	0.040
Hamster	M	2	0.125	12	15	0.09	0.0137
	F	2	0.110	12	15	0.09	0.0125

*A(cm²)=K(W), (where A=Surface area, K=Species constant, W=Body weight).

어려운 점이 있다.

첫째, Toxicokinetics의 상이점을 들 수 있다.

발암물질의 흡수, 대사, 분포, 배설 등이 동물과 사람은 동일하지 않다. 특히 발암과정에서 가장 중요한 대사에 필요한 대사 효소의 종류와 농도가 다른 점이다.

둘째, 수명, 체중 및 섭취량(물, 공기, 음식)의 차이가 서로 비례하지 않는다. 만일 A라는 발암물질을 mouse에 흡입시험으로 TD₅₀를 1 ppm/kg을 얻었을 경우 Table 6을 참조하여 mouse의 수명기한인 2년동안 흡입량과 사람의 흡입량을 비교하여 산출하면 아래와 같다.

(Mouse의 총흡입량=0.04 m³/day×365 day/yr×2 yr=29.2 m³)

(사람의 총흡입량=20 m³/day×365 day/yr×70 yr=511000 m³)

즉 mouse흡입량은 사람이 흡입하는 양의 약 17,500분의 1에 해당한다. 그러나 실제로 체중과 수명만을 고려하더라도 mouse와 사람의 차이는 (0.03 kg/70 kg)×(2 yr/70 yr)=1.2×10⁻⁵로 120,000배에 이른다. 즉 총흡입량의 차이는 체중과 수명에 따라 비례하지 않는다(약 6.68배의 차이). 따라서 toxicokinetics의 차이 등 모든 상이점을 모두 반영하면 종간의 차이는 더욱 커질 것이다. 그러나 실제적으로 모든 factor를 반영하기란 불가능하므로 일반적으로 동물자료를 사람에게 적용할 때에는 안전계수(safety factor) 또는 uncertainty factor 1,000을 이용한다.

안전계수(1000)=개체차이(10)×종차이(10)×불확실성(10)

이는 사람과 동물의 차이가 약 1,000배가 된다는 개념으로 유해독성물질의 허용기준을 정하여 법률적으로 규제하는 데 이용된다.

셋째, 동물의 표적장기와 사람의 표적장기가 다를 수 있다. 예를 들면, A라는 발암물질이 mouse에서는 간에 암을 일으키나 사람에게 있어서는 신장에 암을 일으킬 수 있다는 사실이다. 따라서 동물실험자료의 올바른 선택과 종합적인 자료 해석에 주의를 기울여야 한다. 이외에 동물과 사람사이에는 생활양식과 운동량, 행동 형태의 차이 등 다뤄야 할 수많은 factor가 있으나 여기에서는 생략하기로 하겠다.

이상과 같은 문제점을 해결하는 최선의 방안은 이용가능한 역학적인 자료와 인체모니터링에서 얻은 노출량에 관한 자료를 최대한 활용하여 새로운 모델을 개발하여 응용하는 것이다.

결 론

발암물질의 위해성을 평가하기 위해서는 1) 발암물질의 확인, 2) 용량반응관계, 3) 노출량 및 노출인원에 관한 정보를 얻어 최종적으로 위해성을 평가하게 되며 평가자료는 위해성 관리에서 발암물질의 법률적인 규제 및 관리에 이용된다.

이미 알려진 발암물질의 수는 240여종(역학적인 연구 및 동물실험자료를 기준)이 넘으며 이 발암물질 모두의 위해성 평가가 요구된다. 그러나 상기한 바와 같이 위해성 평가를 올바로 수행하는 데에는 많은 어려움이 있다. 발암물질의 확인에는 신뢰할 수 있고, 경제적이며, 신속한 방법의 개발이 요구되며, 용량 반응 관계에서는 고농도에서 저농도로, 동물자료의 인체적용 등 가장 적절한 외삽법의 선택과 개발이 필요하다.

발암물질의 인체 위해성평가에 있어서 가장 이상적인 방법은 기존의 역학자료를 체계적으로 database화 하고 이를 바탕으로 인체 모니터링 연구를 가속화하여 암발생률(또는 암사망율)과의 관계를 모델화 하는 것이다. 즉, 동물시험 자료를 근거로 인체의 유해성 평가를 시도하는 것은 결과해석에 많은 문제점이 있으므로 기존의 적절한 역학자료를 갖고 있는 발암물질에 대하여 우선적으로 인체의 노출량에 따른 위해성 평가 작업을 실시하는 것이 바람직한 순서라 하겠다.

미국정부에서는 위해성평가지침서를 마련하여 각종 발암물질의 위해성 평가장법을 활발히 수행하고 있다. 우리나라 정부에서도 유해물질 중 가장 문제가 되는 발암물질의 법률적 규제 및 관리차원에서 발암물질의 위해성 평가작업을 하루 빨리 수행하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Ames, B.N., Lee, F.D., Durston, W.E., (1973): An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 782-786.
- Ames, B.N., Magaw, R. and Gold, L.S. (1987): Ranking possible carcinogenic hazards, *Science*, **236**, 271-280.
- Calleman, C.J. (1986): Monitoring of background levels of hydroxyethyl adducts in human hemoglobin, *Prog. Clin. Biol. Res.*, **209B**, 261-270.
- Chen, J.J. and Gaylor, D.W. (1987): Carcinogenic risk assessment: comparison of estimated safe doses for rats and mice, *Environ. Health Persp.*, **72**, 305-309.
- Harris, C.C., Vahakangas, K., Newman, J.M., Trivers, G.E., Shamsuddin, A., Sinopoli, N., Mann, D.L. and Wright, W.E. (1985): Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in peripheral blood lymphocytes and antibodies to the adducts in serum from coke oven workers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 6672-6676.
- Lee, B.M. (1990): Biological Human Monitoring of Carcinogen Exposure: A New Strategy in Cancer Prevention, *Kor. J. Toxicol.*, **6**, 61-73.
- Lee, B.M., Baoyun, Y., Herbert, R., Hemminki, K., Perera, F.P., and Santella, R.M., (1991): Immunologic Measurement of Polycyclic Aromatic Hydrocarbone Alumin Adducts in Foundary Worker and Roofers, *Scan. J. Work Envir.*, **17**, 190-194.
- Munro, I.C. and Krewski, D.R. (1981): Risk assessment and regulatory decision making, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **19**, 549-560.
- National Academy of Sciences/National Research Council (1983): Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process (Washington, DC: National Academy Press), 8-15.

- Perera, F.P., Poirier, M.C., Yuspa, S.H., Nakayama, J., Jaretzki, A., Curnen, M.M., Knowles, D.M. and Weinstein, I.B. (1982): A pilot project in molecular cancer epidemiology: determination of benzo(a)pyrene-DNA adducts in animals and human tissues by immunoassay, *Carcinogenesis*, **3**, 1405-1410.
- Perera, F.P. (1987): The potential usefulness of biological markers in risk assessment, *Environ. Health Persp.*, **76**, 141-146.
- Perera, F.P. et al., (1988): Detection of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA adducts in White Blood Cells of Foundry Workers, *Cancer Res.*, **48**, 2288-2291.
- Phillips, D.H., Hemminki, K., Alhonen, A., However, A. and Grover, R.L. (1988): Monitoring occupational exposure to carcinogens: detection by ³²P-postlabeling for aromatic DNA adducts in white blood cells from iron foundry workers, *Mutation Res.*, **204**, 531-541.
- Santella, R.M., Weston, A., Perera, F.P., Trivers, G.T., Harris, C.C. Young, T.L., Nguyen, D., and Lee, B.M., Poirier, M.C. (1988): Interlaboratory comparison of antisera and immunoassays for benzo(a)pyrene-diol-epoxide-I-modified DNA, *Carcinogenesis*, **9**, 1265-1269.
- Siegel, D.M., Frankos, V.H. and Schneiderman, M.A. (1983): Formaldehyde risk assessment for occupationally exposed workers, *Reg. Toxicol.*, **3**, 1-17.
- U.S. Environmental Protection Agency (1986): Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, *Fed. Reg.*, **51**, 33992.
- Vainio, H. (1981): Current trends in the biological monitoring of exposure to carcinogens, *Scan. J. Work Environ. Health*. **11**, 1-6.
- Vanderlaan, M., Wakins, B.E. and Stanker, L. (1988): Environmental monitoring by immunoassay, *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 247-254.
- Weinstein, I.B. (1981): Current concepts and controversies in chemical carcinogenesis, *J. Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*, **17**, 99-120.
- Weinstein, I.B. (1981): The scientific basis for carcinogen detection and primary cancer preventions, *Cancer*, **47**, 1133-1141.
- Weinstein, I.B. (1982): Carcinogenesis as a multistage process-experimental evidence, in Host Factors in human Carcinogenesis, (Armstrong, B. and Bartsch, H., Eds.) *IARC Sci. Publ. Lyon.*, **39**, 9-24.