

서양의학 독성학의 기본적 개념 및 한약의 LD₅₀

박영철, 이선동*, 박경식**

경원생명과학연구소, *상지대 한의과대학 예방의학, **상지대 한의과대학 해부학교실

Basic Concepts of Western Medicine Toxicology and LD₅₀ in Herbal Drugs

Yeong-Chul Park, Sun-Dong Lee*, Kyoung Sik. Park**

Kyungwon Research Center for Life Science, *Dept. of Oriental Preventive Medicine and
Anatomy College of Oriental Medicine, SangJi University

ABSTRACT

Today, toxicology is used for many purpose, in many fields. Classification of special toxic effect is related next 4 important principles.

1. The chemical substance must move to target organ or tissue that can induce Biological effect. For this movement, we have to understand the physical-chemical characteristic of substance, and the rout of absorption, metabolism, diffusion and excretion of toxic substance.
2. Every biological effect that induced by chemical substance is not harmful. For example, some specific chemical substance is not harmful in liver enzyme system.
3. The strength of biological effect induced by chemical substance is deep related with dose. Nearly all substance is not effective below the specific dose, and it may toxic to death over the specific dose. It is the "Dose - response relationship" But carcinogen may toxic whether it is low dose or not.
4. The information that was obtained by experimental animal test, could have to adapt in human biology. Because biological effect of chemical substance could be different in every biological species.

In past, drugs was obtained by animal or plants. But in the future, it could be obtained by biochemistry, and genome project. Therefore, in Oriental medicine, research and approach is needed at this time, and have to develop new method of experience in toxic method.

I. 독성학의 개념

문명 발생의 초기에 인류는 생존을 위해 다양한 동, 식물성 물질을 먹었다. 이러한 경험을 통해 어떤 물질은 질병과 사망을 초래하고 어떤 물질은 바람직한 형태의 음식이라는 것을 인

식하게 되었다. 이러한 측면에서 모든 물질은 두 항목으로 분류할 수 있다. 독물 (poison)이라는 단어는 생체에 유해한 물질로 묘사하고 음식 (food)은 생체가 기능하기 위해 필수적 또는 유익한 물질로 묘사되어 왔다.

두 가지로 화학물질을 분류하는 이러한 개념은 오늘날까지 지속되어왔고 또한 여러 목적으로 유용하게 이용되고 있다. 그러나 엄격히 과학적인 입장에서 그러한 분류는 별 의미가 없다. 오늘날에는 생체에 유익한 것과 유해한 화학물질을 구분할 수 있는 명확한 기준을 정하기가 어렵다. 오히려 어떤 화학물질에 대해 유해성(harmfulness)과 안정성(safeness)의 정도로 표현하는 것이 좀 더 합리적이라고 할 수 있다. 아무리 무해한 물질도 과량으로 생체에 투여되었을 땐 미미할 지라도 바람직하지 못한 영향이 있을 수 있다. 또한 아주 독성이 강한 물질이라도 미미한 량이 투여되었을 땐 전혀 영향이 없을 수 있다. 따라서 화학물질의 유해성과 안전성은 생체내의 함량에 우선적으로 관계된다.

화학물질이 일으키는 유해정도를 결정하는 중요한 요소는 생체와 접촉 또는 폭로되는 물질의 함량 즉, 량을 용량(dose)이라고 한다. 만약 충분한 양이 생체에 폭로, 흡수된다면 유해한 영향은 생리적 기능이 파괴되거나 치명적 결과를 유도한다. 그러나 용량을 최소한에서 최대한으로 올린다고 즉각적으로 그 물질에 의한 바람직한 영향이 나타나지는 않는다. 오히려 물질이 생체에 유해하던 유익하던 양에 따라 점차적 변화 (progressive change)를 나타낸다는 것이다. 이러한 개념이 어떤 화학물질의 생물학적 영향을 평가하는 양-반응관계 (dose-response relationship)의 이론에 기본이 된다. 따라서 독성학은 이러한 개념을 바탕으로 생체조직에 대해 화학물질의 양적 영향을 연구하는 방향으로 발전되어 왔다. 또한 이로부터 독성학자들은 특정 화학물질의 안정성 정도에 대한 정보를 얻게 된다.

"독 (toxic)"이라는 단어는 화학물질의 영향이라는 측면에서 "유해한 (harmful)"이라는 단어로 이용할 수 있다. 일반적으로 특정 물질이 독성이 있다고 한다면 대개는 유해하고 바람직하지 못한 영향을 갖고 있다고 해석한다. 그러나 화학물질의 독성은 세포, 조직 혹은 생물종에 따라 그 정도를 달리한다. 예를 들면 특정 물질이 모기에게 치명적인 영향을 발휘하지만 사람에게는 지극히 미미한 영향이나 독성이 없을 수 있다. 이는 사람에게 이 물질에 대한 방어적 시스템이 있기 때문이다. 즉 화학물질은 종에 따라 유해한 영향을 발휘할 수 있는 선택성 (selectivity)이 있다. 이러한 이유로 독이라는 단어의 사용은 종에 따라 제한적으로 사용되어야 하고 유해한 영향을 생성하는 생물학적 작용기전을 확인해야 한다. 특히 여러 물질의 유해한 영향을 비교하는데 있어서 독성 (toxicity)의 강도로 표현하는데 이러한 생물학적 작용기전에 대한 규명이 없다면 그 비교는 정보적 혼란을 초래할 수 있다. 따라서 독성학 (toxicology)이란 유해한 영향이 발생할 수 있는 생명체의 종과 그 기전을 바탕으로 화학물질의 유해성을 연구하는 학문이라고 규정할 수 있다.

생물체에 있어서 화학물질에 의한 유해한 영향의 결과는 두가지 즉, 비가역적(irreversible) 측면과 가역적(reversible) 측면으로 분류할 수 있다. 독성물질에 의한 비가역적 영향은 생물체가 존재하는 한 초기상태가 원상태로 복구될 수 없는 것으로 돌연변이성, 발암성, 기형성 상해 등을 비롯하여 죽음을 예로 들 수 있다. 가역적 영향이란 생물학적 기능이 다소 감소되더라도 상해전의 상태로 생체가 복구된다는 것을 의미한다. 그러나 어떤 특정 독성영향의 분류라도 모든 화학물질에 의한 독성학적 관점이 주요 원리와 관련하여 크게 4가지로 분류되는데, 이를 바탕으로 독성학을 이해하는데 도움이 될 수 있도록 표적기관, 양-반응관계, 대사계, 한약의 LD₅₀ 등 독성학의 기본원리와 이해 등을 구체적으로 설명하고자 한다.

II. 독성학의 기본 원리와 이해

1. 생물학적 영향을 유도할 수 있는 표적기관 및 조직 (target organ or tissue)으로 화학물질이 이동해야 한다.

첫 번째 독성의 원리 즉 물질의 표적기관의 이동은 물질의 폭로 (exposure)부터 시작된다. 폭로는 화학물질이 생체와의 접촉으로 정의할 수 있는데 어떠한 특성의 화학물질이 개체의 주변 상황과 어떠한 양상으로 이루어지는가에 따라서 체내독성의 발생과 정도를 달리 할 수 있다. 일반적으로 물질의 독성 발생 정도는 1) 개체의 환경상황(물, 토양, 공기) 2) 물리화학적 특성(기체, 액체, 친수성, 소수성) 3) 접촉의 특성(단일성, 장기성) 4) 개체의 특성(유전적 결함, 영양상태, 나이, 성, 면역기능, 호르몬 상태) 등의 요소들에 의해 결정된다.

폭로에 의해 생체내에 들어온 화학물질의 독성이 생체 방어력을 압도한다면 결국 질병의 징후나 증상으로 나타나게 되며 생명체 죽음의 결과를 가져온다. 이러한 과정은 독성물질의 생체에 대한 영향은 체내흡수부터 조직과 기관에 도달, 작용까지 일련의 연속으로 이루어진다. 체내에서 일어나는 일련의 연속과정은 두가지 측면에서 구분하여 접근할 수 있다. 첫번째는 독물동태 (toxicokinetic) 측면으로 독성물질의 체내흡수(absorption), 분포(distribution), 대사 (metabolism) 또는 생전환(biotransformation) 그리고 체외배출(excretion) 과정이다. 두 번째는 독물독리 (toxicodynamic) 측면으로 독성물질이 표적조직 또는 기관의 세포에 존재하는 거대분자들 즉 막구성물질, DNA, 효소 등과 상호작용을 하는 과정으로 궁극적으로 세포에 독성을 유발하게 된다. 따라서 독물동태와 독물독리기전은 모든 물질의 독성원리를 이해하는데 가장 중요한 기초가 된다(그림 1).

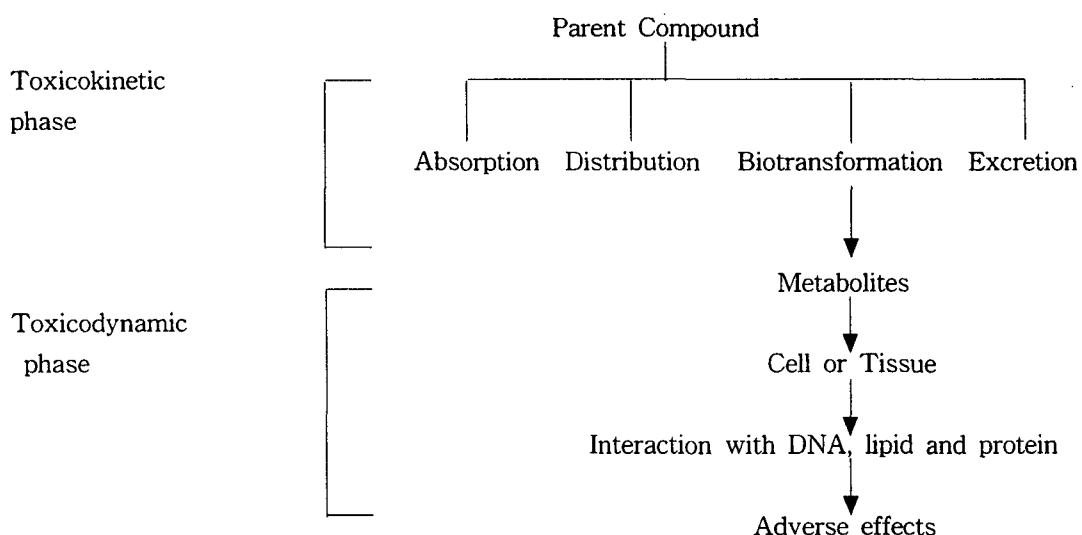


Figure 1. Sequence of events in the different stages of the toxic effect of a chemical.

독물독리는 독성물질이 신체 기관이나 조직내에 위치하는 흡수부터 시작된다. 흡수는 접촉부위

로부터 독물이 전신 혈액순환으로 이동하는 과정이다. 이는 단순히 독성물질이 개체와의 접촉이라는 폭로의 개념과 구별할 수 있다. 폭로는 되었지만 흡수가 될 수도 안될 수도 있다. 예를 들면 기도를 통해 들어온 독성물질이 폐의 막을 통해 혈관으로 흡수될 수도 있지만 기도에 있는 점막의 점액질에 의해 다시 외부로 나갈 수 있다. 이는 폭로의 양이 흡수의 양을 뜻하지 않는다.

폭로를 통한 체내흡수는 흡수율과 표적기관에 대한 영향과 관련하여 생체의 폭로경로(route)와 밀접한 관계가 있다. 생체 독성물질의 주요한 폭로 통로는 폐(lung), 피부(skin)와 위장관(gastrointestinal track) 등 3가지로 대별할 수 있다. 그러나 이러한 통로도 생체막으로 구성되어 막의 구조에 대한 이해가 중요하다.

막이 독성학적으로 중요한 점은 막 자체가 독소, 약품 및 호르몬과 같은 반응성 화학물질에 대한 이상적인 수용체가 된다는 것이다. 독성물질은 단백질 또는 지질성분과 반응하고, 수송기능을 현저히 변화시켜 세포의 통합성을 변화시킨다. 이러한 영향은 생리학적 및 생화학적기능을 증개하는 여러 종류의 물질수송 또는 투과성을 교란시키고 광범위한 독성을 발현하게 된다. 오늘날 환경호르몬이라 불리는 물질이라는 것이 대표적 예이다. 이는 수많은 화학물질의 수용체로서 막(膜)의 중요성을 말해준다. 물질은 세포막을 대체로 두 가지 방법으로 통과한다. 확산이나 여과와 같은 수동수송에 의해 통과하는 것으로 에너지를 필요로 하지 않는 방법, 특별수송으로 독물이 능동적으로 통과하는 방법 등이다. 이러한 통로의 막을 통해 흡수된 독성물질은 여러 조직으로 이동하는 분포(distribution)라는 과정을 거쳐 물질의 표적기관에 도착하게 된다. 독물의 분포에 영향을 주는 요소는 조직이나 기관에 공급되는 혈액의 양, 세포와 접하는 모세혈관의 분포 정도 그리고 세포막의 유동성 등이다. 세포 조직의 특징으로서는 특정 독물과 결합력이 있는 특정 단백질의 유무, 조직의 독물 교환, 조직의 능동 수송 등이며 독물의 친지질성도 분포에 영향을 준다. 특히 친지질성 물질은 친수성이나 극성을 띤 물질과는 달리 대부분 대사적 전환 (metabolic transformation), 즉 생전환(biotransformation)에 의해 영향을 받는데 이는 물질의 체내분포를 비롯하여 대사체가 세포내 거대분자와 결합하여 상해를 유발하는 독성독리 기전에 중요한 역할을 한다(표 1).

Table 1. Some Groups of Compounds that can react directly with nucleophilic groups

Class	General Structure	Example	Name
Imines			Ethyleneimine
Epoxides			Diepoxybutane
Lactones			β -propiolactone
Sulfate esters	$(RO)_2SO_2$	$CH_3OSO_2OCH_3$	Dimethyl sulfate
mustards	-		mustard gas
Halogenated hydrocarbons	-	$CH_2=CH-CH_2Cl$	allyl chloride

2. 화학물질에 의해 유도된 모든 생물학적 영향은 유해한 것만은 아니다.

이에 대한 이해를 위해 외인성 물질의 생전환에 대해 살펴볼 필요성이 있다. 생전환은 크게 두가지 즉 제 1단계 (Phase I) 반응으로서 산화, 환원과 가수분해 등을 통해 극성기(polar group)를 물질에 삽입하는 비합성적 반응(nonsynthetic reaction)과 glucuronide와 sulfate 같은 내인성 물질과 외인성 물질 또는 대사체와 포합 (conjugation) 반응에 의한 새로운 물질이 생성되는 합성적 반응(synthetic reaction) 이라는 제 2 단계(Phase II) 반응으로 분류된다.

제 1단계 반응에 의한 극성을 띈 대사체는 대부분 제 2단계 포합 반응에 적절한 구조로 전환되어 증가된 친수성으로 체외 배출이 용이하게 된다. 이것은 일련의 연속적 과정으로 진행되며 외인성 물질의 대사적 비활성화 (metabolic inactivation)를 통한 무독화의 대표적 기전이다. 그러나 제 1단계 반응에 의한 극성이 제 2단계 포합 반응에 적합한 구조 뿐만 아니라 다른 세포내 거대분자들과 결합할 수 있는 반응성도 증가시킨다. 특히 이들 대사체는 1단계 반응후 2단계 반응 바로 전에 형성되는 중간체(intermediates)로서 epoxide와 같은 친전자성 (electrophilic) 구조을 가진다. 이들 구조의 특성은 세포에 존재하는 거대 분자들 즉 막구성 물질, DNA, 효소 등의 전자가 풍부한 친핵성(nucleophilic) 분자 또는 부위와 상호 작용하는 것이다. 상호작용을 통해 암을 비롯하여 세포에 상해를 유발하게 된다. 이는 세포 및 조직에 영향을 발휘하는 독성독리기전의 핵심원리이다. 특히 친전자성 물질과 친핵성 물질의 생성과 반응의 장소에 따라 상해가 결정된다. 결국 제 1, 2 단계 반응은 원래의 물질을 대사를 통해 독성을 감소시킬 수도 있고 또한 원래의 물질보다 독성이 더 강한 대사체를 생성할 수도 있다. 따라서 어떤 물질이라도 독성을 알기 위해서는 그 물질뿐만 아니라 대사체의 독성을 파악하는 것이 필수적이다. 그러나 어떤 물질에 의해 유도된 생물학적 영향이 유해하지는 않다는 것은 독성 대사체의 형성과 또 다른 측면에서 이해할 수 있다. 제 1 단계 반응에서 가장 중요하고 가장 많이 연구된 효소 시스템은 마이크로솜 (microsome)에 존재하는 여러 효소로 구성된 mixed - function oxidase system (MFO)이다. 그 중에서 중요한 효소는 cytochrome P₄₅₀이다. P₄₅₀은 여러 종류의 동종효소군 (isozymes)이 있어 다양한 외인성 물질의 대사에 관여한다. 그러나 P₄₅₀은 유도성 (inducible) 효소이기 때문에 활성 정도는 유도물질 (inducer) 또는 저해물질 (inhibitor)의 존재에 크게 좌우된다. 특히 유도 또는 저해물질이 독성물질과 체내에서 P₄₅₀과 상호작용 한다면 물질의 독성 양상은 상당히 복잡하게 된다. 이러한 상호작용은 특정 물질의 생전환이 다른 물질에 의해 영향을 받는다는 것에서 좋은 예로 들 수 있다. P₄₅₀의 유도물질인 phenobarbital을 먼저 처리하면 나중에 투여한 zoxazolamine에 의한 마비증상을 현격히 감소시킨다. 이는 phenobarbital에 의해 증가된 P₄₅₀이 zoxazolamine의 대사를 촉진시켜 혈장내의 농도를 감소시킨 것에 기인한다. 또한 유도 물질의 전처리에 의해 오히려 독성을 증가시킬 수도 있다. 이러한 여러 물질이 복합적으로 상호작용할 때는 특정 물질에 의한 생물학적 영향이 물질의 독성을 변화시킬 수 있다는 것은 독성학의 주요한 원리이다.

3. 화학물질에 의한 생물학적 영향의 강도는 용량과 밀접한 관계가 있다.

일반적으로 물질의 독성 규명을 위한 접근은 “생체에 완벽하게 안전한 물질이 없듯이 또한 완전히 유해한 물질도 없다”는 개념으로 시작된다.

이는 만약 특정 물질의 농도가 최소한의 영향을 유발하는 수준이하라는 가정하에 생물학적

기전에 영향을 끼치지 않고 어떤 물질이라도 그 기전에 관여가 가능하다는 측면에서 이해할 수 있다. 즉 생물학적 기전에 관여할 수 있도록 물질의 양이 충분하다면 모든 화학물질은 생체에 유해한 영향을 가져올 수 있다는 뜻이다. 따라서 물질의 안전성과 잠재적 유해성을 결정하는 가장 중요한 단일요소는 생물학적 기전상에 일어나는 영향과 물질의 농도 또는 양의 관계이다.

만약 죽음과 같은 생물체에 대한 최종 영향이 all-or-none반응이고 또한 최소한의 농도가 아무런 영향을 발생시키지 않는다면 두 극단적 반응사이에는 물질 농도범위에 따라 등급적인 영향을 관찰할 수 있다. 이러한 농도의 등급을 결정하는 실험적 도구가 양-반응관계에 의해 이루어진다.

4. 동물에서 얻은 생물학적 영향에 대한 정보가 사람에게 적용이 가능해야 한다.

동물로부터 얻은 이러한 특정 물질의 양-반응관계는 결국 사람의 안전을 위해 이용된다. 즉 동물의 데이타에서 얻은 정보는 외삽법(extrapolation)을 통해 사람의 폭로에 대한 안전을 위한 위해도 평가(risk assessment)에 응용된다. 치사반응을 나타내는 치사용량(LD : lethal dose)과 특정 독성반응을 나타내는 독성용량(TD : toxic dose), 그리고 약물의 효과를 나타내는 유효용량(ED : effective dose) 등이 시험결과의 반응을 나타내는 대표적인 표현 방법이다. 이들은 누적 양-반응곡선에서 폭로된 집단의 특정 비율에 영향을 주는 용량으로 확인된다. 예를 들면, LD₅₀는 시험 개체군의 50% 치사를 나타내는 용량이며 이러한 방법으로 LD₁₀이나 LD₉₀ 등의 값을 얻을 수 있다. 또한 이들의 값을 이용, 비교를 통하여 화학물질의 금성독성 정도를 특정용량을 기준으로 분류하여 상대적 독성순위를 표기하기도 한다. 표2는 여러 한약재의 LD₅₀를 나타내고 있다.

Table 2. LD₅₀ of Herbal Drugs

약재명	유효 성분 또는 시험 물질	LD ₅₀ (투입방법)	동물
부자	aconitine	0.3 mg/kg (s.c) 17.4 g/kg (oral)	mice
고삼	several alkaloid	43 g/kg (decoction) 1.18 g/kg (crude alkaloid extract) 72.1 mg/kg for martine (i.v.)	mice
청목향	magnoflorine aristilochic acid	2 mg/kg (i.v.) 48.7 mg/kg (oral)	mice
단삼	water extract	80 g/kg (i.p.)	mice
천궁	tetramethylpyrazine	239 mg/kg (i.v.) 66 g/kg (i.m. & i.p.) (decoction)	mice
상기생	crude herb saponins (avicularin, quecetin)	11.24 g/kg (i.p.) 1.17 g/kg (i.p.)	mice

약재명	유효 성분 또는 시험 물질	LD ₅₀ (투입방법)	동물
삼 칠	crude herb Arasaponin A	3 g/kg (i.v.) 7.5-10 g/kg (i.p.) 5.-7.5 g/kg (i.p.) 450 mg/ kg (i.p.)	mice rat
영 지	영지 syrup	70 ml/kg (oral) 4 ml/kg (oral)	mice
산 사	10% of extract	33 ml/kg 18.5 ml/kg (i.v.)	rat mice
갈 근	Daidzin	2g/kg/day: no signs of significant pathological abnormalities	mice
섬 서	?	41 mg/kg (i.v.) 96 mg/kg (subcutaneous) 36.2 mg/kg (i.p.)	mice
방 기	metrandrine	1.3 mg/kg (i.v.)	mice
목 방 기	sinomenine	580 mg/kg (oral.)	mice
세 신	?	123.7 mg/kg (oral) 7.78 mg/kg (i.v.)	
백 쿨 채	alkaloides	300 mg/kg (i.p)	mice
시 호	?	47 g/kg (oral) 1.9 g/kg (subcutaneous) 112 mg/kg (i.p.) 70 mg/kg (i.v.)	mice
창 이 자	?	0.93 ml/kg (i.p.)	mice
진 범	alkaloid	480 ml/kg (oral) 250 ml/kg (i.v.) 350 mg/kg (i.p.)	mice
마 전 자	seed brucine	150 mg/kg (oral) 3 mg/kg (oral)	mice
후 박	?	6.12 g/kg (i.p.) 4.25 g/kg (i.v.)	mice cats
과 체	Cucurbitacin B	14 mg/kg (oral) 1.0 mg/kg (subcutaneous)	
야 백 합	Monocrotaline A	296 mg/kg (i.p.) 134 mg/kg (i.p.)	mice
아 출	crude extract curcumenol	16.75 g/10g (?) 316.5 mg/kg (i.p.)	mice

약재명	유효 성분 또는 시험 물질	LD ₅₀ (투입방법)	동물
정향	정향 oil	1.6 g/kg (oral) 5 g/kg 19.3 g/kg	mice dogs rats
여로		1.8 mg/kg (i.v.) 0.5-1.0 mg (i.v.)	rats
오미자		5 g/kg	mice
길경		420 mg/kg (oral) 22 mg/kg (i.p.)	mice
홍화	?		
지골피		12 g/kg (i.p.) 120 g/kg (oral) 30 g/kg (i.p.)	mice dogs dogs
대산	allium oil neoallicin	50.78 mg/kg (i.v.) 70 mg/kg (i.v.) 600 mg/kg (oral)	mice
산두근		0.57 g/kg (i.p.) 0.95 g/kg (subcutaneous)	mice
진피	fraxetin	2.39g/kg (?)	mice
목단피	?	3.43 g/kg (oral.) 0.78 g/kg (i.p.) 0.196 g/kg (i.v.)	mice
상산	total alkaloid β -dichroine	7.8 mg/kg (oral) 6.6 mg/kg	mice

우리가 접하는 많은 물질은 유해하기도 하지만 질병의 치료를 위해 이용되기도 한다. 이러한 물질의 양면성을 위해 효과와 독성의 용량을 결정하는 안전역(safety margin)을 양-반응관계를 이용하여 얻을 수 있다. 이와 동일한 개념으로 ED₅₀의 값도 얻을 수 있다. 여기에서 치료계수(Therapeutic Index ; TI)를 얻을 수 있으며 이는 독성물질의 안전역을 나타내기도 한다.

그러나 일반적으로 독성물질에 대해서는 폭로의 개념만 존재하므로 TD로부터 안전역을 얻어야 한다. 이를 위해 양-반응곡선에서 역치(threshold level)라는 개념을 이해해야 한다. 역치란 양-반응곡선에서 어떠한 영향도 나타나지 않는 최소 용량점을 의미한다. 이 용량을 기준으로 반응과 무반응의 경계를 이루게 된다. 역치이하 용량에서 무반응을 보이는 용량범위를 NOEL(no observable-effect level)이라고 하며 무영향 수준이라고 한다. 무영향 수준은 어느 일정기간 동안 동물이 아무런 부작용 없이 견딜 수 있는 최고 용량이다. 부작용이란 동물의 생명 또는 사망, 음식물소비, 체중 및 기관증량, 효소활성 수준, 병리학적 결함 등에 대한 측정 가능한 지표로 나타나는 건강상적이거나 해로운 효과를 의미한다. 동물시험의 양-반응곡선에서 얻은 NOEL은 결국 사람의 독성물질폭로에 대한 위험에 대한 안전용량(safe dose)을 얻기 위해 외삽에 이용된다. 안전용량을 ADI(Acceptable daily intake) 라며 이 용량이 하에서는 어떤 폭로라도 안전하다. 그러나 발암물질인 경우는 안전용량으로서 위험(risk)이라

는 개념이 이용된다. 이는 비발암물질과는 달리 발암물질인 경우, 양-반응곡선에서 역치의 유무에 대한 불확실성 때문이다. 역치의 유무는 독성학자들의 찬반 논란의 대상이 되고 있다. 발암물질의 역치가 존재하지 않는다고 주장하는 그룹의 이유는 단 하나의 DNA 돌연변이가 암을 유발할 수 있고 발암물질 투여후 체내에서 제거하여도 발암이 가능하다는 것이다. 이와 반대로 역치가 존재한다는 주장의 이유로서는 체내 방어시스템 즉 DNA 수선효소가 있고 발암의 잠복기가 길어 수명 그 자체가 역치로서 가능하다는 것이다. 오늘날에는 발암물질에는 역치가 없으며 발암율은 폭로정도가 감소함으로써 확률이 감소하는 지속적인 반응으로 받아들여지고 있다. 이는 비록 작은 양일지라도 모든 폭로는 어떠한 위험(risk)을 가지고 있다는 것을 의미한다. 위험이란 고유 상태하에 어떤 물질이 해를 일으킬 것이라는 확률을 말한다. 따라서 발암물질의 허용위험도 (acceptable risk)는 10^{-5} 에서 10^{-7} risk라는 폭로 범위(exposure range)로 제시되었다. 즉 이 용량으로 매일 폭로된다면 인구 십만명당 1명씩 또는 천만명당 1명씩 암을 증가시킨다는 것을 의미한다.

III. 요약 및 결론

오늘날 독성은 다양한 분야에서 다양한 목적으로 이용되고 있다. 그러나 어떤 특정 독성 영향의 분류라도 모든 화학물질에 의한 독성학적 관점이 다음과 같이 크게 4가지 주요 원리와 관련된다.

1. 생물학적 영향을 유도할 수 있는 표적 기관 및 조직 (target organ or tissue)으로 화학물질이 이동해야 한다. 이를 위해 물질의 물리화학적 특성과 생체내 흡수, 대사, 분포, 배출 과정에 대한 이해가 필요하다.
2. 화학물질에 의해 유도된 모든 생물학적 영향은 유해한 것만은 아니다. 특히 특정 화학물질에 의해 유도된 간의 효소계에 의한 다른 유해물질의 무해한 대사체의 생성을 그 예로 들 수 있다.
3. 화학물질에 의한 생물학적 영향의 강도는 용량과 밀접한 관계가 있다. 대부분의 물질은 특정 용량 이하에서는 무영향과 특정 용량 이상에서 죽음을 초래하는 양-반응 관계를 나타낸다. 그러나 발암물질은 저용량에서 무영향의 존재에 대해 논란이 있다.
4. 동물에서 얻은 생물학적 영향에 대한 정보가 사람에게 적용이 가능해야 한다. 생물종에 따라 대사계 (biotransformation system)와 수용체의 차이에 기인하여 화학물질의 생물학적 영향이 차이가 있을 수 있다.

독성학은 넓고 다양한 분야에 적용되고 있다. 의학, 식품산업, 농업과 화학산업 등 여러 분야에 이용되는 화학물질에 대한 독성연구를 위해 독성학이 이용되고 있다. 이처럼 다양한 분야에서 다양한 목적 때문에 임상, 산업, 환경 그리고 식품독성학 등으로 구별되어 연구되어 왔다. 그러나 이 모든 분야에서 이용되는 화학물질의 독성연구는 독성물질의 표적기관, 여러 물질의 상호작용에 의한 독성의 양상 변화, 양-반응관계 그리고 독성 물질에 대한 인간의 안전역 결정 등에 대한 요소에 기준을 맞춰 이루어진다. 오늘날 분자 생물학적 수준에서 독물동태뿐만 아니라 유전, 면역 및 생화학적 진보로 인하여 독성의 특성을 이해하고 사람에게 응용하

기 위해서 이들 원리들이 좀 더 깊이를 더하게 되었다.

물론 이들 주요 원리의 발전을 위해선 다양한 여러 학문적 측면을 고려해야하지만 앞으로는 새로운 차원의 식·약품에 대한 것에 많은 초점이 맞춰져야 할 것 같다. 과거에는 식·약품인 경우 동·식물에서 얻었다. 그러나 미래에는 유전공학적 요소가 혼합된 새로운 차원에서 식·약품이 얻어지게 되는 경우가 지배적인 견해이다. 이는 앞으로 독성학의 4가지 주요 원리가 미래에 어떻게 대응할 것인가는 점을 잘 대변하여 준다고 볼 수 있다. 또한 이러한 독성학적 기본 원리와 미래에 대한 방향성 등을 고려하여 새로운 독성시험법이 개발되어야 하며 한의학 분야에서도 한약 등에 관한 이러한 독성학적 지식의 접목 등, 학문적 관심이 매우 필요하다고 생각된다.

IV. 참고문헌

1. Frank C. Lu, (1981), Basic Toxicology : Fundamentals, target organ, and risk assessment, Taylor & Fancis
2. Wong, Z. A., Wei, Ching-I, Rice, D. W., and Hsieh, D.P.H (1981), Effects of phenobarbital pretreatment on the metabolism and toxicokinetics of aflatoxin B₁ in the rhesus monkey. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60:387-397.
3. Ted A. Loomis and A. Wallace Hays, (1996), Loomis's essentials of Toxicology, Academic press.
4. Curtis D, Klaassen, (1996), Casarett & Doull's Toxicology : The basic science of poisons, McGraw-Hill Health Professions Division.
5. Wu, P. C., Ed., (1982) *Pharmacology of Chinese Herbs*, People's Health Publisher, Beijing,
6. Kee Chang Huang, (1993) *The Pharmacology of Chinese Herbs*, CRC press.
7. 上海科學技術出版社, 中藥大辭典, 常務印書館 (1978),