

=총 설=

환경분석과 인체 위해성 평가(III) - 발암물질의 위해성 평가 -

표희수* · 박송자 · 류재천 · 권오승
한국과학기술연구원 생체대사연구센터

Environmental Analysis and Human Health Risk Assessment (III) - Risk Assessment for Carcinogen -

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

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

1. 개 요

환경 즉 수질, 토양, 대기 등에서 단기간에 걸쳐 발생되는 오염은 일반적으로 좁은 지역에 한정되고 있으며 사회적으로도 많은 관심이 집중됨에 따라 이들의 복구 대책도 신속하게 진행되고 있다. 유조선에서 유출된 유류 오염, 낙동강 폐놀 오염, 소각로에서의 dioxin 생성 등은 발생원의 추적이 비교적 용이하기 때문에 해결책도 상대적으로 용이하다. 그러나 대부분의 환경 오염은 일반 대중들의 무관심 속에서 장기간에 걸쳐 지속적으로 진행되는 것이 일반적이며, 따라서 발생원 추적이 어렵고 오염의 심각성을 인식했을 때는 이미 정화 또는 복원이 매우 어려운 실정이다. 시화호 오염, 낙동강 수질의 악화, 서울시 대기오염 등은 한순간의 방심에서 비롯된 것이 아닌 장기적인 농축에 의해서 비롯된 환경 오염으로서 그 해결책을 구하기가 쉽지 않다. 물론 이러한 오염들이 나라의 경제 부흥에 최우선 목적을 둔 시점이라는 점과 환경 오염에 대한 인식이 부족했던 시기로부터의 오염이라는 것에는 이의가 없다. 국가의 산업화 및 공업화는 대부분의 경우 주거 환경의 악화라는 부산물을 발생시키

고 있다. 물론 이런 이유로 무턱대고 산업화를 반대할 수는 없는 실정이며 따라서 현재로서의 최선의 방법은 주기적인 환경 monitoring을 강화함으로서 오염 발생 상황을 수시 검사하고, 검사 결과에 따른 환경 및 인체 위해도 평가를 수행하여 오염원 추적 및 오염 예방 등의 사전 오염 예방이 최선책이며, 이미 오염화된 물질 혹은 매체에 대한 정화 및 복원 사업 등이 필수적이라 하겠다. 지난 호에서 언급했다시피 환경 중 유해화학물질에 의한 인체 위해성 평가는 위험성 확인, 환경 및 인체 노출 평가, 용량-반응 평가 및 위해도 결정의 단계를 들 수 있다.^{1,2} 각각의 단계에서 고려되어야 할 사항은 많이 있으나 일반적인 위험성 확인과 노출 평가 사례 및 비발암 물질의 용량 반응 평가는 지난 2번에 걸친 기고에서 간단하게나마 언급했으며, 이번 호에서는 발암 물질의 위해성 평가에 대해서 용량 반응 평가를 중심으로 이에 대한 위험성 확인 과정에서 필요한 항목 등에 대해서 간단히 살펴보고, 위해성 평가 결과 그 이후의 시나리오는 어떻게 되는지 간략하게 살펴보고자 한다.

2. 발암 물질의 위해성 평가

2.1. 발암 물질의 위험성 확인 (Hazard identification)

위해도 평가의 일부분으로서 정성적인 평가 및 위

* Corresponding author
Phone : +82-(0)2-958-5181 Fax : +82-(0)2-958-5059
E-mail : phs3692@kist.re.kr

험성의 확인은 어떤 화합물이 발암성의 위험을 가지고 있는지를 확인하기 위하여 이 화합물에 관련된 생물학적 및 화학적인 정보를 총 망라함으로서 이루어진다. 어떤 화합물은 주로 혼합물 상태로 존재하고 체내에서 대사가 이루어지기 때문에 특정 화합물에 대한 정보를 얻기 위해서는 오염물질, 분해산물 및 대사체에 관한 정보가 모두 포함되어야 한다. 또, 이 화합물에 대한 연구는 생물학적 절차 뿐만 아니라 통계적인 절차를 고려하여 평가하고, 화합물에 대한 실험 결과 및 결론은 이 화합물이 나타내는 반응이 양성 또는 음성인 것에 상관없이 여러 가지 형태의 정보로부터 유추되며, 실험결과에 바탕을 둔 가중치(weight of evidence)를 결정하여 이를 반영시켜야만 한다. 사람에 대한 잠정적인 발암성의 능력은 이 가중치에 바탕을 두고 결정된다.

위험성의 확인에 관련된 인자들은 다음과 같은 정보를 포함하고 있다.

1) 물리화학적인 성질과 노출경로 및 형태 : 화합물의 물리적인 상태, 물리화학적인 성질 및 환경 중에서의 인체로의 노출경로(호흡, 섭취, 피부 등) 및 노출 형태(화합물 자체 혹은 환경 인자에 의해 변형된 물질 등)에 대하여 설명되어야 한다.

2) 구조 및 활성관계 : 잠재적인 발암성의 예측과 관련된 구조와 활성관계에 대하여 설명되어야 한다.

3) 대사 및 약물동태에 관한 성질 : 대사에 관한 정보, 이를테면, 이 화합물이 직접적으로 작용하는지 또는 활성 대사체로 변화된 후 작용하는지의 여부를 확인하고 이러한 변화에 관련되는 대사의 경로, 거대 분자와의 상호작용, 이 화합물의 fate(수송, 저장 및 배설) 및 종 차이에 의한 영향 등을 설명하고 진지하게 평가하여야만 한다. 약물동태에 관한 성질은 생물학적으로 유효한 용량을 결정할 뿐만 아니라, 다른 성분의 위험성의 확인과 위해도 평가에도 관련되어진다.

4) 독성효과 : 발암성 이외의 어떤 독성효과, 예를 들면, 면역계의 억제, 내분비계 장애 및 발암성의 평가와 관련된 장기의 손상 등을 들 수 있다. 다른 화합물과의 상호작용, 생활방식(흡연 및 음주)에 관련된 인자와의 상호작용이 고려되어야만 한다. 아급성 및 급성 독성에 대한 평가에 의하여 목표장기에 대한 독성, 생리병리학적인 반응 및 발암병소에 관한 정보를 얻는다. 이들 각각에 대한 용량 및 시간에 따른 반응의 분석은 매우 도움이 된다.

5) 단기간의 시험법 : 수적 및 구조적 염색체이상, point mutation, DNA 손상 및 복귀, 시험관 내(in vitro) 대사 등과 같은 단기간 시험법은 발암성에 대한 보조적인 자료를 제시해 준다. Initiation과 promotion에 관련된 단기간의 동물 실험(in vivo) 및 시험관 내 시험법은 발암성에 대한 보조적인 자료가 될 수 있다.

6) 장기간의 동물시험법 : 종종 양성종양을 유발하는 화합물은 악성종양을 유발할 수 있으며 또한 양성종양은 종종 악성종양으로 진행될 수 있다. 악성종양은 관찰되지 않고 양성종양의 발병율만이 증가된다면 이 경우는 제한된 증거의 발암성으로서 고려된다. 사람에 대하여 발암성인 화합물의 가중치는 다음과 같은 경우에 증가된다; a) 화합물에 의하여 영향을 받는 조직의 수적인 증가, b) 동물의 종, 혈통, 성, 실험횟수 및 발암성 반응을 나타내는 용량의 증가, c) 대조군과 비교하여 종양발생율의 유의성 있는 증가 뿐만 아니라, 분명한 용량 반응관계의 존재, d) 용량과 관계있는 종양발생에 걸리는 시간의 축소, e) 악성종양의 비율이 용량과 관련하여 증가하는 경우 등이다.

최대 내성용량(maximum tolerated dose level, MTD)에서의 장기간 동물실험은 발암성을 탐지하는데 통계적으로 적정한 power를 보장해 준다. 만일 동물의 생존에 영향을 끼쳐서 연구에 대한 민감성이, MTD에서 실행한 전통적인 만성동물실험에 얻어진 것 이하로 유의성 있게 감소된다면, MTD 이상의 노출시험에서 음성적인 장기간 동물 실험은 받아드려질 수 없다. 어떤 화합물의 발암효과는 심한 장기 손상, 대사경로의 포화, 호르몬 기능의 방해, 뇨결석의 형성 및 DNA 회복기능의 소실 등과 같은 생리학적인 반응에 의하여 영향을 받을 수 있다. 이러한 경우의 시험계는 발암성 화합물에 대한 인체반응과의 상관성을 평가해야만 하며, 음성 또는 양성반응에 상관없이 이러한 연구로부터 얻어진 증거는 주의 깊게 정리하여야 한다. MTD 이상의 농도에서 양성으로 나타난 결과는 MTD 이하의 노출 농도와 관련된 요소에는 기인하지 않는다는 것을 증명할 수 있도록 주의 깊게 결론을 내려야만 한다. 발암물질에 의해 정상적인 대사활성이 방해를 받을 수 있고 잠재적인 발암성은 고농도 시험방법의 결과로서 감소되어질 수 있다.³

실험조건 하에서 발암성의 반응은 이것이 사람의 발암성 위험인자(예를 들면, 담석의 존재 하에서 방광 종양의 발생이나 종양발생 부위에서의 sarcoma)와 관

련될 때, 주의 깊게 해석되어야만 한다. Preneoplastic lesion의 시간 및 용량과 관련된 변화는 동물 실험 연구를 해석하는데 매우 도움이 된다. 장기간 동물시험법에서 양성으로 나타나고 특수한 시험법에서 promoting 또는 cocarcinogenic activity의 증거를 보이는 화합물은 완전한 발암물질(complete carcinogen)로 간주된다. Initiation, promotion 또는 cocarcinogen의 특수 시험법에서 양성의 결과를 나타내거나 잘 설계된 동물실험연구에서 종양반응을 나타내지 않는 화합물은 각각의 경우에 근거를 두고 나루어야 한다. 발암성 평가에서 일차적인 비교는 대조군에 비교하여 화합물을 투여한 군에서의 종양반응이다. 이미 알려져 있는 chemical을 대조군으로 사용해 얻어진 실험결과는 종종 매우 귀중하며, 발암반응 평가 시에 이 양성 대조군과 함께 사용되어질 수 있다. 매우 드물게 발생하는 종양을 평가하는 경우에는, 매우 작은 크기의 종양 반응도 유의성이 있을 수 있다. Spontaneous background가 매우 높은 부위에서의 종양 실험결과는 매우 신중하게 해석되어야 한다. 만일 종양반응이 간에 국한되고 동물 연구에 있어 ‘충분한’ 증거의 분류에 속하는 나머지 조건이 충족되어질 때, 발암성에 대한 이 자료는 충분한 것으로 고려되어진다. 그러나 다음과 같은 요소가 관찰되어질 때에는 ‘제한적인’ 증거를 가진 것으로 분류된다. (a) 가장 높은 용량 및(또는) 연구의 종료시기에만 종양 발생율이 증가한다거나, (b) 악성종양의 비율이 실질적으로 용량에 관련되어 증가하지 않거나, (c) 양성종양의 지배적인 증가, (d) 용량증가에 따른 종양출현시간의 단축이 일어나지 않는다면지, (e) 단기 변이원성 시험으로부터 음성 및 부적절한 결과가 나타나거나, (f) 한가지 성(sex)에서만 과도한 종양이 발생한 경우 등이다. 장기간의 동물시험법에 의하여 얻어진 모든 자료는 발암성 시험의 평가에 고려되어야만 한다. 하나의 종/혈통/성(species/strain/sex)에서의 양성의 발암성 반응은 또 다른 종/혈통/성(species/strain/sex)에서 얻어진 음성적인 결과로 인하여 부정되어서는 안되며, 특정한 조직이나 장기에서 통계적으로 유의성 있는 종양반응을 나타내었을 때에만 그것을 증거로 제시하여야 한다. 장기간의 동물시험에 대하여 얻어진 실험결과는 적절한 통계처리를 수행함으로서 이 효과가 발암물질의 처리에 관련되는지 또는 우연한 기회에 의한 것인지를 결정하여야 한다. 또한 개별적인 종양 형태에서 통계적인 유의

성은 없었으나, 집합체의 모든 형태의 종양이 통계적으로 유의성 있게 나타난다면, 특별한 이유가 없는 한, 발암성의 작용에 대한 최소한의 증거로 간주되어야만 한다.

7) 임상연구 : 역학적 연구는 의심스러운 발암물질에 노출된 적이 있는 사람에서의 발암물질에 대한 정보를 제공해 준다. 잘 설계되어 수행되어진 역학연구로부터 얻어진 유용한 노출 실험결과를 포함하는 음성의 결과는 risk에 대한 상한선을 정하는데 도움이 될 수 있다. 특히 이 화합물에 대한 동물실험 결과가 사람에게서 잠정적으로 발암성이 있다는 것을 시사한다면 이 자료는 매우 유용하다.

2.1.1. 가중치 (Weight of evidence)

사람에서의 발암성이 있을 가능성(possible carcinogenicity)의 증거는 1차적으로 장기간의 동물시험 및 역학조사의 두 가지 근거에 기인한다. 단기간의 시험법, 체내동태연구, 비교대사연구, 구조-활성 상관관계 및 관련된 다른 독성연구 자료로부터 얻어진 정보는 이러한 연구결과를 보충해 준다. 어떤 화합물이 사람에 발암물질로 작용하는지에 대한 질문은 가중치를 사용한 판단에 의하여 대답할 수 있다. 가중치에 관한 판단은 얻어진 자료의 질과 적정성, 의심스런 발암물질에 의해 유도된 반응의 종류 및 일관성에 관한 고려가 이루어져야 한다. 사람에 있어서 발암성에 대한 가중치를 특징짓는 3가지 단계는 다음과 같다. 1) 각각 사람에 대한 연구 및 동물에 대한 연구로부터 얻어진 증거를 특징지어서, 2) 이러한 두 종류의 자료에 대한 특징을 사람에서의 발암성에 대한 전반적인 가중치로 종합하고, 3) 전반적인 가중치가 수정되어야만 할지를 정하기 위하여 모든 관련된 정보를 평가하는 단계이다. 미국 EPA는 이러한 가중치를 단순화시킬 수 있는 체계를 개발하여 다음 Table 1에 나타낸 것과 같이 분류할 수 있게 하였다. 이를 살펴보면 Group A- 사람에 발암성(Carcinogenic to human); Group B- 사람에 거의 확실하게 발암성(Probably carcinogenic to human); Group C- 아마도 사람에 발암성(Possibly carcinogenic to human); Group D- 사람에 발암성으로 분류되지 않음; Group E- 사람에 비발암성으로 나누어 진다.^{4,5}

또한 임상연구 및 동물연구를 분류하기 위해서 다음과 같이 IARC의 방법을 수정하였다.

(1) 임상연구

(a) 사람에서 어떤 화합물과 생명에 위협적인 양성 종양간에 통계적으로 유의성 있는 관계가 risk를 평가하는데 포함된 경우

(b) 분류중 '자료 없음 (no data available)'에 속하는 경우

(c) 분류중 '발암성의 증거가 없음 (no evidence of carcinogenicity)'에 속하는 경우. 이것은 잘 설계되고 수행된 독립적인 분석역학연구에서 화합물의 노출과 암 발병율의 증가사이에 어떤 관련이 존재하지 않음을 나타낸다.

(2) 동물에 대한 연구

(a) '충분한' 증거의 분류를 정의하는 나머지 기준이 충족된다면 양성 및 악성종양의 총 발병율의 증가가 발암성에 대한 충분한 증거를 제공하는 것으로 간주한다. 양성 및 악성종양은 과학적인 근거가 있을 때 합칠 수 있다.

(b) 양성종양만의 증가는 일반적으로 제한적인 (limited) 증거의 발암성으로 분류된다.

(c) Spontaneous background 발생율이 높은 종양이 증가하는 경우는 '충분한(sufficient)' 증거의 발암성으로 분류되나. 이 화합물에 대해 특정한 정보에 의하여 보장될 때는 '제한적인(limited)' 증거의 발암성으로 바꿀 수 있다.

(d) 분류중 '자료 없음 (no data available)'에 속하는 경우

(e) 분류중 '발암성의 증거가 없음 (no evidence of carcinogenicity)'에 속하는 경우. 이 경우의 분류는 여러 가지 종에서 적어도 두 가지의 잘 설계되고 실행

Table 1. Illustrative categorization of evidence based on animal and human data

Human evidence	Animal evidence				
	Sufficient	Limited	Inadequate	No data	No evidence
Sufficient	A	A	A	A	A
Limited	B1	B1	B1	B1	B1
Inadequate	B2	C	D	D	D
No data	B2	C	D	D	E
No evidence	B2	C	D	D	E

Group A-Human carcinogen; Group B-Probable human carcinogen; Group C-possible human carcinogen; Group D-Not classifiable to human carcinogenicity; Group E-Evidence of non-carcinogenicity for humans

된 적절한 power와 용량에서 동물연구를 수행할 때 종양발생율의 증가를 나타내지 않는 물질을 포함한다.

2.2. 발암 물질의 용량-반응평가 (Dose-response assessment)

Cancer risk를 분석하기 위한 첫 단계는 사람에서 노출된 부위에서의 암 발생율과 화합물의 용량사이의 관계를 설정하는 것이다. 이러한 정량적인 암 risk의 계산에서 어떤 물질이 사람에 발암성을 나타내는 것을 전제조건으로 하지는 않는다. 어떤 화합물이 사람에 발암성일 가능성은 가중치의 함수로 표시된다. 모든 정량적인 risk의 평가에서 불확실한 결과가 주어진다는 것은 강조되어야 할 점이다. 노출평가에서의 불확실성 뿐만 아니라 실험적 및 역학적인 편차에 기인한 불확실성은 매우 중요하고, 또한 동물에서 사람으로, 높은 용량에서 낮은 용량으로 외삽 연장시킬 때 대부분의 불확실성이 개입된다. 또, 장기중의 발암물질의 흡수, 대사, 및 분포에 있어서의 종 차이, 작용부위의 취약성에 있어서의 종 및 혈통의 차이는 매우 중요하다. 사람은 유전인자, 식이, 직업 및 가정환경,

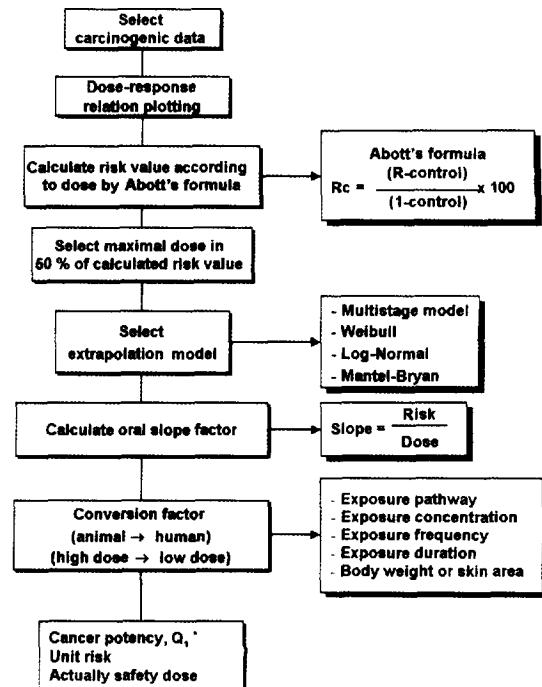


Fig. 1. General scheme of dose-response assessment for carcinogen.

생활양식 및 문화적인 요소에 의한 매우 다양한 인자 를 가지고 있다. 발암 물질의 용량 반응 평가 과정을 Fig. 1에 간단히 도식화하였다.

2.2.1. 실험결과 및 자료의 선정

가능하다면 사람에 대한 역학적인 자료가 동물연구로부터 얻은 자료 보다 우선적으로 사용된다. 적절한 역학적인 연구 자료가 없는 경우 사람과 가장 유사한 종으로부터 얻은 자료가 있는 경우 그것을 사용하여야 한다.

2.2.2. 자료의 선정 접근법

(1) 종양 발병율 자료는 장기의 부위와 종양의 형태에 따라 나누어져야 한다.

(2) 생물학적이나 통계학적으로 받아드려질 수 있는 일련의 자료이어야 한다.

(3) risk 범위의 평가는 생물학적인 상관성(특히 동물연구에서)과 투여경로의 적정성에 근거하여 제시되어야 한다.

(4) 사람에 대한 감수성이 여러 가지 동물 종 중에서 가장 높은 것이 가능하기 때문에 상반되는 증거가 존재하지 않는 경우, 가장 높은 민감성을 보이는 장기간 동물 실험연구로부터 얻어진 생물학적 자료는 생물학적 및 통계학적 근거에서 고려하여야 한다.

2.2.3. 수학적인 연장 모델의 선택

매우 낮은 농도에서의 risk는 역학적인 연구나 동물

실험에서 직접적으로 측정할 수가 없다. 따라서 여러 가지 수학적 모델에 바탕을 두고 높은 농도에서 낮은 농도로 연장시켜 구하여야만 하기 때문에 선정된 모델에 따라 낮은 용량에서의 risk를 구하는데 큰 편차를 일으킬 수 있다. 약물동태 및 목표장기의 용량과 같이 작용기전과 관련된 생물학적인 실험결과가 있다면, 이러한 결과에 적합한 수학적 모델이 사용되어야 한다. Risk를 계산하는데 사용되는 여러 가지 수학적 모델을 Table 2와 Fig. 2(A)에 나타내었다. 사람에 대한 이용 가능한 자료가 존재하고 어떤 물질의 노출에 대한 용량범위의 자료가 존재할 때, 최적(most likely 또는 best)의 risk를 계산해 낼 수 있다.⁶

2.3. 발암 물질의 노출평가(Exposure assessment)^{1,2}

정량적인 risk를 평가하기 위하여 용량반응 평가의 결과를 노출평가의 결과와 종합하여야 한다. 일반적으로 노출의 크기, 기간 및 빈도는 유기체에 노출된 발암물질의 농도를 평가하는데 사용될 수 있는 근본적인 정보를 제공해 준다. 노출평가는 관련된 노출의 근거로부터 섭취, 흡입 및 피부투과를 통한 노출의 잠재성을 모두 고려하여야 한다. 특별한 경우에 상반된 증거가 없다면, 생존기간에 걸친 일일 평균 노출량으로 나타낸 생존기간 동안에 받은 발암물질의 촉적된 양을 이 발암물질에 대한 적절한 노출량으로 하도록 권

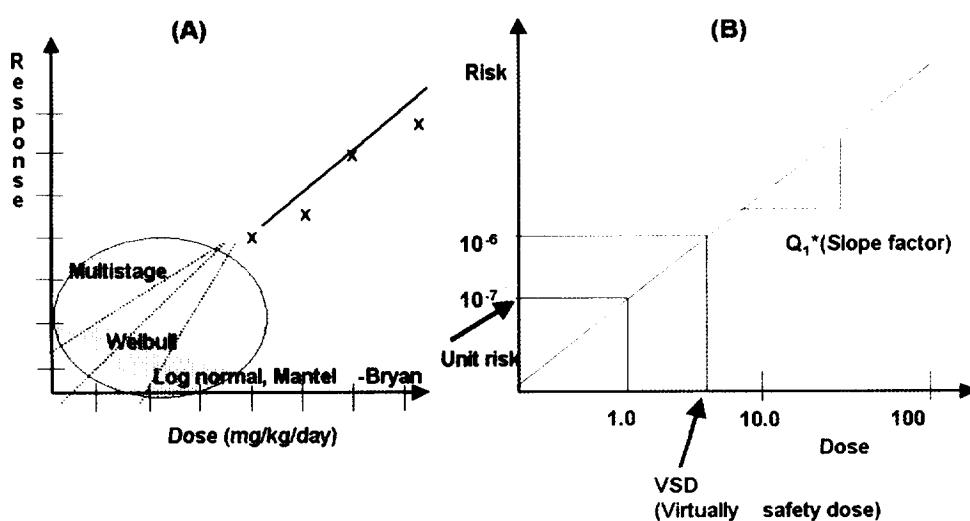


Fig. 2. The examples of mathematical models (A) and quantitation of Q_1^* (B).

Table 2. Models used in risk extrapolation

	Models	Descriptions (or Assumptions)
Mechanistic	One-hit (One stage)	<ul style="list-style-type: none"> - Single stage for cancer and one molecular or radiation interaction induces malignant change - Very conservative
	Multihit	<ul style="list-style-type: none"> - Multiple critical number of hits for the adverse response
	Multistage	<ul style="list-style-type: none"> - Maximizing the likelihood function over polynomials ; $P(d) = 1 - \exp[-(\lambda_0 + \lambda_1 d + \lambda_2 d^2 + \dots + \lambda_k d^k)]$
	Linearized multistage	<ul style="list-style-type: none"> - Multistage for cancer - Fits curve to experimental data - Linear from upper confidence level to zero (λ_k in multistage model are replaced with the upper confidence limit of λ_k*)
	Stochastic two-stage (MVK model)	<ul style="list-style-type: none"> - Based on two-stage model for carcinogenesis where two mutations are required for carcinogenesis
	PBPKs	<ul style="list-style-type: none"> - Assumed as multistage for cancer - Fits curve to experimental data - Linear from upper confidence level to zero
Statistical or distributional	Log-probit	<ul style="list-style-type: none"> - Estimates the probability of response at a specified dose (d): $P(d) = \Phi[\alpha + \beta \log d]$, ** - Assumed S shapes at low doses. - Sigmoid curves are symmetrical around 50% response level.
	Logit	<ul style="list-style-type: none"> - Derived from chemical kinetic theory : $P(d) = [1 - \exp(\alpha + \beta \log d)]^{-1}$ - Log logistic curves approach the 0 and 100% response levels with a more shallow curve shape
	Weibull	<ul style="list-style-type: none"> - Similar dose-response function to multihit model ; $P(d) = 1 - \exp[-\lambda d^k]$ - k : critical number of hits

**Φ : Cumulative function for a normal distribution of the \log tolerances with standard deviation σ and mean, μ ($\alpha = \mu/\sigma$, $\beta = -1/\sigma$)

장하고 있다(노출 평가 모델은 발암 물질과 비발암 물질에 대해서 큰 차이가 없다. 보다 자세한 내용은 지난 호를 참조).

2.4. 위해도 결정 (Risk characterization or assessment)

수학적 모델에 의해 산출된 risk의 평가와 risk의 유의성을 판정하는 두 부분으로 이루어진다. 위해도 결정은 노출평가와 용량반응평가를 포함하며 이것이 발암성 risk를 평가하는데 사용된다.

수적인 risk 평가의 선택사항들은 다음과 같다.⁵

(a) Unit risk : 낮은 용량까지 직선성의 가정 하에서 unit cancer risk는 즉 한 단위의 발암물질 농도로 연속적으로 일정하게 일생동안 노출됨으로 excess lifetime risk에 해당한다. 이 때의 전형적인 노출의 단위는 음

료수나 식품의 경우 ppm 또는 ppb, 섭취의 경우 mg/kg/day, 공기의 경우 ppm 또는 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 나타낸다.

(b) 주어진 risk level에 해당되는 용량 : 비선형적인 연장모델을 사용시 이 접근 방법이 매우 유용하다. 이 경우에는 unit risk가 용량에 따라서 다르게 나타난다.

(c) 개인과 집단 risk : 개개인의 최대 lifetime에 의한 risk나 노출을 받은 집단에서의 낸간 cancer의 최대 수로 정할 수 있다.

상한선 risk (R)의 계산은 $R = Q_1 * [\text{risk} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}] \times \text{노출량} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$ 과 같다. 여기서 Q_1 의 값은 Fig. 2 (B)에 나타낸 것과 같이 $\Delta\text{risk}/\Delta\text{dose}$ (dose 단위는 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)로서 EPA에서 정량적인 cancer risk의 평가를 위하여 사용한다. 최종적인 위해도 평가 시 risk의 표현방식은 숫자와 함께 EPA의 정성적인 가중치를 함께 나타내어야 한다. 예를 들면, 일생동안 개개인

의 risk가 'probable human carcinogen' (Group B2)에 노출되어 2×10^{-4} 으로 평가된다면 2×10^{-4} [B2]로 명기한다. 이것은 risk에 대한 인구집단수에 대한 risk를 가지는 인원을 나타내고 있다.^{6,7}

3. 위해성 평가의 활용 및 제언

이상에서와 같이 발암물질의 위해성 평가에 필요한 요소들을 간단히 살펴 보았다. 발암 또는 비발암 물질의 위해성 평가 기법은 그 자체가 많은 불확실성을 지니고 있기 때문에 기타 다른 분야에 비해 정확도 혹은 신뢰도가 많이 떨어지는 것이 사실이다. 따라서 위해성 평가의 결과는 어떤 명확한 수식에 의해 계산된 것이 아니라 상당히 많은 가정을 전제로 한 여러 가지 model에 의해 계산된 결과이므로 그 결과 자체가 어떤 정책 결정에 있어 참고용일 뿐이지 절대적인 영향을 주어서는 안된다. 그럼에도 불구하고 최근 들어 사람을 비롯한 생태 및 환경에서 위해성 평가 결과가 많이 이용되고 있는 것은 평가 결과가 비록 불확실하다 할지라도 정량적인 수치로 계산되어(발암 물질의 경우 초과 발암 위해도, 비발암 물질의 경우 위험 지수) 상대적인 비교가 가능하기 때문이다. 위해

성 평가 결과를 응용한 예로는 먹는 물 중 미량 유해 물질의 규제 기준 또는 오염 토양 지역의 복원 기준 등 여러 가지 정책 결정 및 환경 복원 사업이 많이 수행되고 있으며 Fig. 3에 그 한 예로서 비소 오염 토양의 복원을 위한 절차의 한 예를 나타내었다.⁸

위해성 평가 결과를 기준으로 어떤 정책 기준(혹은 규제 기준)을 만들 때는 여러 가지 부수적인 사항들을 고려해야 하는데 대표적으로는 현 시점에서의 분석기술 수준, 오염 정화 기술 수준, 기술 사용자(혹은 정부)의 정책 방향성 및 의지, 부대비용, 사회적 문화적 경향(혹은 시각)에 따른 파급 효과 등을 고려해야 한다.

지난 호에서 언급했다시피 환경 중 유해화학물질에 의한 인체 위해성 평가는 그 자체로도 부족한 면이 많지만 특히 위해성 관리(risk management 혹은 risk communication) 분야는 더욱 일상 생활과 격리되어 있는 실정이다. 국내에서 1989년도에 미국 수입산 자몽에서 농약의 일종인 daminozide (alar)가 검출되어 사회적으로 큰 물의를 일으킨 적이 있다. 이 당시 각 언론 매체에서는 인체 위해성 평가가 배제된 수입 과일에서 농약이 검출된 사실만을 중점적으로 발표하였다. 이 파문 효과는 대단히 커서 우리나라의 수입 농

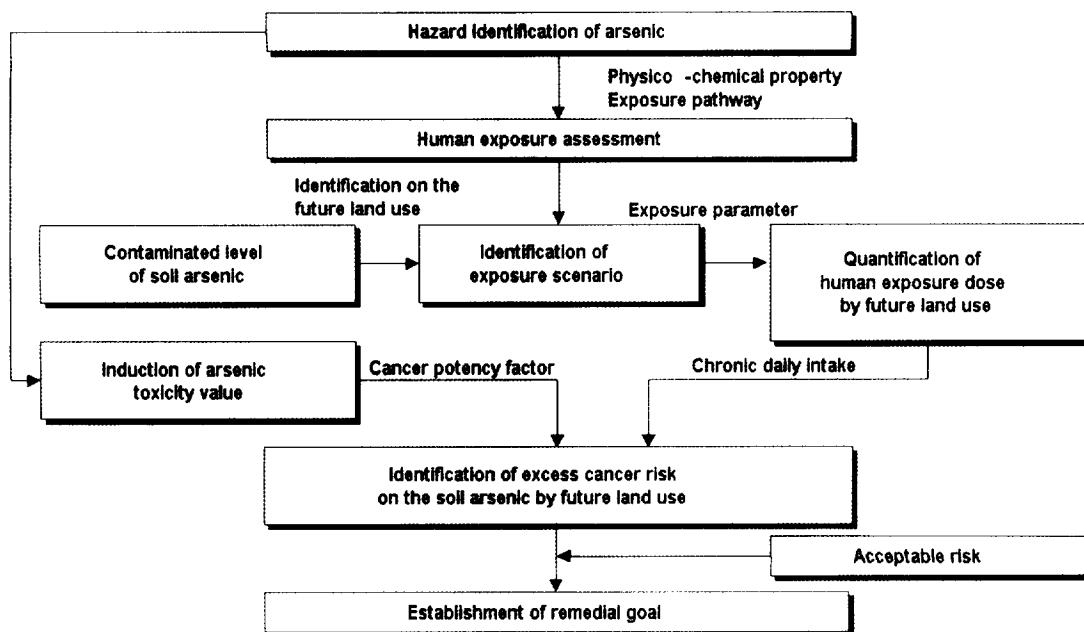


Fig. 3. Scheme for establishment of remedial goal using risk assessment.

산물에 대한 검역이 강화되어 안전한 식품을 먹을 수 있게 기여한 바는 매우 높다. 그러나 daminozide에 대한 위험 정도가 확대 해석될 여지가 있었으며 이로 인해 미국과 수출입 분쟁까지 야기될 뻔하였다. 실제 daminozide의 인체 내 1일 허용 한계치인 RfD=0.15 mg/kg/day이며, 이러한 기준을 고려한 자동에서 검출된 daminozide의 인체 위해도를 계산함으로써 보다 정확한 정보를 국민에게 제공할 수 있었을 것으로 사료된다.

이와 같이 어떤 분석 결과가 도출되었을 경우 분석 결과만의 보고보다는 결과의 합리적인 해석이 항상 필요하다. 이런 관점에서 위해성 평가는 분석 화학의 입장에서 볼 때, 응용성이 매우 많은 분야이며, 또한 체계적인 교육이 필요한 분야이다.

위해성 평가의 불확실성을 줄이기 위해서는 통계 모델 개발, 노출 시나리오 작성, 환경 중 fate 조사 및 생체 대사체 조사 등 각 분야에서의 기초 연구가 보다 활발히 수행되어야 한다. 또한 지속적이고 장기적인 유해화학물질의 환경 내에서의 분포 조사가 필수적이다. 이는 화합물의 특성 및 인체내 대사 경로 등은 외국의 자료를 사용해도 어느 정도 신뢰성을 가질 수 있으나 국내 환경 잔류 실태는 외국 자료에 의존 할 수 없기 때문이다. 최근에 국내 대학 및 연구소를 중심으로 유해화학물질의 환경 내 동태 조사가 많이 수행되고 있으나 아직까지는 정성 분석에 그치는 경우가 많으며, 비록 정량 자료가 있다 할 지라도 활용도가 극히 미비한 실정이다. 따라서 보다 적극적인 정

량적인 노출 평가 실험이 필요하며, 수행된 노출 평가 자료들에 대한 공개 및 연구자들간의 상호 정보 교류가 활발히 진행되어야 국내에서의 실제 분석 자료에 의한 위해성 평가를 수행할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Heesoo Pyo and Song-Ja Park, *Anal. Sci. & Technol.*, **13**(6), 89A-96A, 2000.
2. Heesoo Pyo, Song-Ja Park and Oh-Seung Kwon, *Anal. Sci. & Technol.*, **14**(1), 1A-10A, 2001.
3. Office of Science and Technology Policy, Chemical carcinogens: Review of the science and its associated principles, *Federal Register*, **50**, 10372-10442, 1985.
4. U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Guidelines for estimating exposures, 1986.
5. U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Guidelines for carcinogen risk assessment, *Federal Register*, **51**(185), 33992-34003, 1988.
6. Anderson E. L. and Carcinogen assessment group of the U. S. EPA, Quantitative approaches in use to assess cancer risk, *Risk Analysis*, **3**(4), 277-295, 1983.
7. Albert R. E., Train, R. E. and Anderson, E., Rationale developed by the Environmental Protection Agency for the assessment of carcinogenic risks, *J. Natl. Cancer Inst.* **58**, 1537-1541, 1977.
8. Hyomin Lee, Eunkyoung Yoon, Shinae Choi, Songja Park, Kyoungyub Hwang, Sungyong Cho and Suntae Kim, *Journal of KOSES*, **3**(2), 13-29, 1998.