

Di(2-ethylhexyl)phthalate의 발암위해성평가 - MOE(Margin of Exposure) 방법론의 활용 -

최시내 · 이효민* · 윤은경* · 서경원* · 김효정** · 박종세
(주)랩프런티어, *식품의약품안전청, **경산대학교

A Cancer Risk Assessment of Di(2-ethylhexyl)-phthalate - Application of MOE (Margin of Exposure) Approach

Shinai Choi, Hyomin Lee*, Eunkyung Yoon*, Kyungwon Suh*, Hyojung Kim** and Jongsei Park

KSBC Bldg, #Mt. 111-8, Iui-dong, Paldal-ku, Suwon, Kyonggi-do 442-270, Korea
LabFrontier, Co. Ltd

*5 Nokbun-dong, Eunpyung-ku, Seoul 122-704, Korea. Korea Food Drug Administration

**165 Sang-dong, Susung-ku, Taegu 706-060, Korea. Kyungsan University

(Received March 2, 2002)

(Accepted March 15, 2002)

ABSTRACT : The United States Environmental Protection Agency (EPA) characterized the cancer hazard of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) as a B2 group (probable human carcinogen) and proposed "Guidelines for Carcinogen Risk Assessment". This guidelines proposed alternative methods for analyzing carcinogen dose-response data and for extrapolating the effects of observed at high dose to predict that might occur at lower doses relevant to human exposure. This proposed guidelines state that "If in a particular case, the evidence indicated a threshold, as in the case of carcinogenicity being secondary to another toxicity that has a threshold, the margin of exposure analysis for toxicity is the same as is done for a non-cancer endpoint". DEHP is excellent candidate for reconsideration under the new guidelines for carcinogen risk assessment (John Doull et al., 1998). This study is conducted about risk assessment for infant exposure on DEHP in powdered milk using methodology in EPA's new guideline on carcinogenic risk assessment. Estimated cancer risk of DEHP in powdered milk and cow milk is 2.83×10^{-5} (using cancer potency: 1.4×10^{-2} / (mg/kg/day)) as mean and MOE is 12075 (using selected NOEL 20 mg/kg/day) as mean.

Key Words : DEHP, MOE, Risk assessment

I. 서 론

Di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP)는 aromatic dicarboxylic acid ester(ADAЕ)계 화합물에 속하며, 이 ADAЕ 화합물들은 산업용으로 사용되는 중요한 화합물로 필름과 같은 여러 플라스틱제품을 유연하게 할 목적으로 첨가하는 가소제로 사용되고 있다. 최근 시중에 판매되고 있는 분유 및 우유 중 DEHP 검출이 알려진 바 있다. 이는 이러한 플라스틱제품의 사용과 관련한 것으로, 젖소에서 우유를搾 때 사용하는 착유기를 통해 우유에 유입된 것으로 밝혀졌다. 정부는 이에 유통되고 있는 분유와 우유를 대상으로 DEHP 오염현황을 분석하고, 이에 대한 위해성을 평가하

여 발표한 바 있다.

본 연구에서는 이 때 조사되어 보도된 분유 및 우유의 오염도자료를 토대로 하여 출생이후 평생 이러한 오염수준에 만성적으로 노출된다고 가정할때 DEHP의 위해성을 현재 미 EPA에서 제시하고 있는 발암성위해도평가 방법에 근거하여 예측하였다.

DEHP는 간과 신장에 주로 독성영향을 나타내는 물질로서, 미국 EPA에서 인체발암가능물질인 B2 그룹으로 분류되고 있고, 국제 암 기구(IARC)에서는 2B 그룹으로 지정되었다.

이러한 독성분류에 따라 DEHP의 위해성평가는 발암위해성평가를 그 주된 적용방법론으로 하여, 여러 연구기관에서 이에 따른 위해성을 예측하고 있다. 발암 위해성평가는 각 물질의 용량-반응평가에 근거한 발암력을 활용하는

*To whom correspondence should be addressed

비역치 발암위해도 예측방법을 활용하여 왔으나, 최근 미국 EPA에서는 기존의 비역치 발암위해도예측방법론과 함께 발암영향이 나타나는 독성기전에 근거하여 다르게 접근하는 MOE를 활용한 평가방법론을 제안하고 있다 (U.S.EPA, 1999).

EPA에서 새로이 제시하고 있는 발암성평가지침에 따르면, 발암을 이차영향으로 하는 유해영향의 경우에 그 용량-반응이 선형모델가정에 적합지 않은 경우 즉, 발암영향에 앞서 일어나는 그 일차적인 영향의 용량-반응관계에서 역치(threshold)가 존재하는 경우, 비발암영향평가와 유사한 방법론인 역치개념을 활용한 MOE(margin of exposure) 방법을 적용하는 것이 더 적절한 것으로 제안하고 있다. 이 때, MOE analysis에서 활용되는 “point of departure” 개념은 기존의 비발암물질의 위해성평가에서 수행되어 오던 무영향관찰치(NOAEL)의 개념이라고 할수 있다.

DEHP의 경우는 발암을 일으키는 이전단계로서 알려져 있는 peroxisome proliferation을 target effect로 할때, MOE 방법론을 적용할 수 있으며, 여기서 불확실성 계수를 고려함으로써 기존의 발암력을 활용한 위해도예측과 달리 민감그룹을 고려한 그룹내에 감수성 차이에서 발생하는 불확실성을 고려한 위해성평가를 수행할 수 있게 된다.

본 연구에서는 기존의 발암력을 활용한 위해도의 단일 값 추정(point estimation)과 함께 불확실성(uncertainty)을 고려한 확률분포값 추정(probabilistic estimation) 방법론을 제시하였으며, 우유 및 분유에서 검출된 DEHP 오염현황을 근거로 한 인체노출량과 이에 따른 위해도를 예측하고 평가하였다.

현재 유제품에 대한 DEHP의 규제기준은 설정된 바가 없으며, 용기 및 포장류에서의 규제기준은 제안되고 있다. 우리나라의 경우 식품공전에서 기구 및 용기포장을 제조할 때 DEHP를 사용하지 못하도록 규정되어 있으며, 미국의 경우, 수분을 많이 함유한 식품을 담은 포장재를 제조

할 때에는 사용을 허용하고 있으며, 식품제조시 사용하는 고무제품류는 30% 미만까지 사용할 수 있도록 되어 있다.

II. 연구내용 및 방법

1. 위험성확인

EPA에서 제시하고 있는 위해성평가관련정보 IRIS(Integrated Risk Information System)와 HSDB(Hazardous Substances Data Bank) 등의 주요한 독성정보 데이터베이스와 문헌을 통하여 알려진 DEHP의 위험성정보(물리화학적 성질, 환경내 동태, 주요 독성영향 및 독성기전, 오염원에 따른 인체노출경로정보 등)를 수집하였다.

2. 노출평가

최근 우리나라에서 보고된 바 있는 분유 및 우유의 DEHP 오염도자료를 활용하였으며, 노출이 일어날 수 있는 발생가능한 시나리오를 구성하여 이에 근거한 인체노출량을 계산하였다. 인체노출량 계산은 EPA에서 제안하고 있는 평생일일노출량(Lifetime Average Daily Dose, LADD)을 적용하였으며, Monte-Carlo simulation을 활용, 각 노출관련인자들의 분포를 고려하여 평생일일노출량을 분포로 나타냄으로써 내포하고 있는 불확실성을 설명하고자 하였다. Fig. 1은 활용된 LADD 수식과 이에 활용되는 각 노출인자들의 분포를 활용한 Monte-Carlo 방법론을 도식화하여 나타낸 것이다.

3. 용량-반응평가 및 위해도결정

DEHP의 체내 반응 및 독성기전에 관하여 알려진 정보를 수집함에 따라 용량-반응 평가 정보를 수집하고, 이를

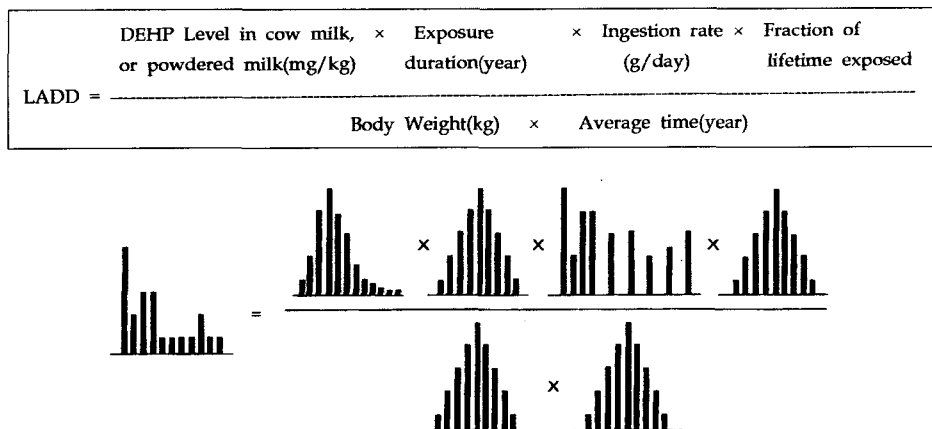


Fig. 1. Equation for estimation of lifetime average daily dose of DEHP and application of Monte-Carlo simulation.

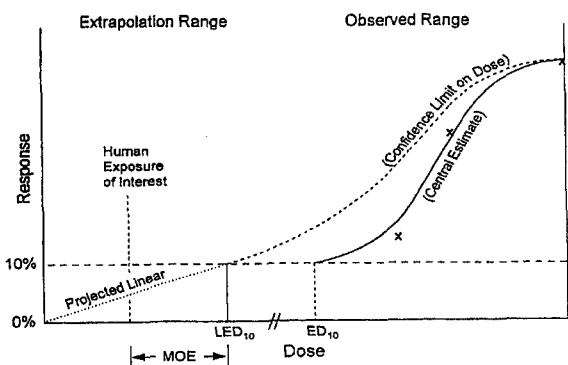


Fig. 2. Graphical presentation of data and extrapolation.

활용하였다. 현재 EPA에서 활용되고 있는 용량-반응평가 방법론은 역치의 존재유무에 따른 방법론으로 구분되고 있으며, 이는 발암성과 유전독성의 유무에 따른다. 기존의 용량-반응평가 방법은 발암성이 있고 유전독성이 존재하는 경우 비역치 접근방법을 활용하여 왔으며, 발암성이 있고 유전독성이 없거나, 비발암성 물질의 경우는 역치 방법론이 적용되었다. 최근 발암물질 용량-반응평가시에도 발암작용이 이차독성영향이고, 이전에 일차적으로 일어나는 반응에서 역치가 존재하는 경우 MOE를 활용하는 역치 방법론이 활용되고 있으며, 비발암물질의 역치방법론에서는 그간의 점추정치(point estimation)로서 활용되어오던 참고치(RfD)를 확률값으로 나타내어지는 Benchmark Dose (BMD)방법이 제시되는 등 새로운 방법론들이 제기되고 있다.

Fig. 2는 MOE 방법론의 개념을 도식화한 것이다.

이러한 용량-반응평가를 통해 예측된 독성치를 활용하여 위해도를 예측하였다.

III. 연구결과 및 고찰

1. 위험성확인

DEHP는 현재 미국에서 B2(인체발암가능물질)로 분류되어 있는 물질로서, 최근 독성 및 발암기전에 관한 여러 연구결과가 발표되고 있으며, 이러한 독성기전에 따른 위해성평가 적용 방법론이 새롭게 제안되고 있다(Jonn Doll *et al.*, 1999). 또한, WHO/IARC에서도 발암성 2B(동물에 대한 발암성 증거는 있으나, 인간에 대한 발암성의 증거가 부적절한 물질)로 분류되고 있다.

DEHP는 간장 및 신장에 독성을 일으키는 물질로 급성 독성은 낮은 것으로 알려져 있는데, 여러 종들에 대한 DEHP의 1회 경구투여에 의한 LD₅₀를 살펴보면 랫드에서 26~34 g/kg 이상(Shaffer *et al.*, 1945), 마우스와 토끼에서

는 34 g/kg이며(Shaffer *et al.*, 1945; Krauskopf, 1973). 기니아피그에서 26 g/kg으로 보고되고 있다(Krauskopf, 1973). 복강투여에 의한 LD₅₀치는 랫드에서 31~50 g/kg이상이며, 마우스에서는 38 또는 14 g/kg으로 나타났다(Lawrence, 1975).

DEHP의 생식독성에 관하여는 100 mg/kg/day의 용량에서 마우스 암·수 모두의 수태능 저해와 일부 연구에서 설치류에 대한 태자/배자 독성과 최기형성이 보고되었다(Lamb *et al.*, 1987; Agarwal *et al.*, 1989). 또한, DEHP는 임신랫드와 마우스에 투여시 가장 반응성이 높은 임신 7일째 마우스에 DEHP를 경구투여하여 태자의 체중감소, 태자 사망률 증가 및 기형이 유의성있게 유발되었으며(Singh, 1972; Nikonorow *et al.*, 1973; Yagi *et al.*, 1980; Tomita *et al.*, 1982), 각각의 LOEL은 50, 100과 1000 mg/kg/day이었다(Yagi *et al.*, 1980; Tomita *et al.*, 1982; Nakamura *et al.*, 1979). DEHP를 전체 임신기간동안 사료로 섭취시킨 경우 태자에 대한 부작용 유발용량은 상당히 낮아 마우스의 경우 190 mg/kg/day 용량에서 태자치사율이 증가하고, 400 mg/kg/day에서는 기형이 나타나며, 이때 NOEL은 70 mg/kg/day라는 보고가 있었다(Shiota *et al.*, 1980). 또 다른 연구에서는 마우스에서 배자/태자독성에 대한 LOEL과 NOEL은 각각 91과 44 mg/kg/day로 나타났다(Tyl *et al.*, 1988), 두 편 모두 모체에 대한 부작용이 나타나지 않는 용량에서 태자독성이 시작되었다.

유전독성은 여러 시험계를 통하여 연구되었다. 그 결과 DEHP와 그 대사산물들은 유전독성은 나타나지 않는 것으로 평가되었으며, DEHP의 발암성은 간종양에 있어 유의성있는 증가가 나타나며, 1982년 NTP 연구에서 랫드와 마우스에서 간종양이 유발되었으며, 랫드(암컷)에서 NOEL 50 mg/kg/day, 마우스에서 100 mg/kg/day이며, LOEL은 랫드와 마우스 모두에서 30 mg/kg/day로 판단되었다.

DEHP와 다른 phthalate들은 peroxisome proliferator로 일컬어 지는데, 이러한 peroxisome proliferation에 의한 간종양발생은 랫드와 마우스등 설치류에서 가장 민감하게 나타나는 것으로 알려지고 있다(NTP, 1982).

DEHP의 인체노출은 식품섭취나 대기, 수질 등 환경요인을 통하여 노출되며, 이러한 경로를 통하여 노출된 DEHP는 체내장기를 통해 혈액으로 흡수되며, 오염된 의료장비를 통해 혈액으로 직접 흡수되기도 한다. 체내에 흡수된 DEHP는 빠르게 MEHP와 2-ethylhexanol로 분리되며, 직접 혈액으로 노출된 경우는 이러한 반응이 느리게 나타난다. 분리된 물질들은 간, 신장, 고환, 그리고 지방조직에 소량이 축적되며, 모유를 통해 체외로 배출되기도 하고, 대부분의 DEHP, MEHP, 2-ethylhexanol은 24시간내에 뇨와 대변을 통해 배출된다(Schulz *et al.*, 1973).

DEHP는 랫드에서 정맥으로 투여하였을 때 신속히 간,

폐 및 비장으로 분포되며(Schulz *et al.*, 1973; Daniel *et al.*, 1974), 경구로 투여하였을 때는 주로 MEHP로 각 장기에 분포한다(Pollak *et al.*, 1985; Teirlynck *et al.*, 1985). 대사가 되지 않은 DEHP가 0.5 g/kg 이상의 고용량을 투여하였을 때만 간에서 검출되는 것은 흡수와 분포에 있어 역치가 존재함을 알수 있다(Albro *et al.*, 1982).

2. 노출평가

1996년 착유기로부터 오염된 것으로 추측되는 DEHP의 분유 및 우유중 검출이 보도된 사례가 있었다. 당시 그 검출결과와 위해성에 관한 자료가 보도된 바 있어, 본 연구에서는 이러한 오염도 자료를 근거로 DEHP의 우유 및 분유에 대한 평생일일노출량을 구하고, 이에 대한 위해도를 기존의 위해성평가방법과 새로이 제안된 MOE 방법을 활용하여 예측하였다.

활용된 분유 및 우유중 DEHP 오염도는 우유에서 평균 0.18 ppm(0.15~0.24), 분유에서 2.09 ppm(불검출~3.77)이었으며, Fig. 3은 이러한 오염도조사결과를 분포로 나타내

고, 이를 활용한 노출시나리오를 나타낸 것이다. 이 때, 오염도분포는 일반적으로 알려져 있는 환경오염물질의 분포형태인 log-normal distribution에 적합시킨 것이다.

본 오염도 자료는 면밀한 조사결과 착유기로 인한 오염으로 밝혀졌으며, 착유기교체 이후 재검출되지 않았음을 밝혀둔다.

평가에 고려된 노출시나리오는 0~24개월 동안 분유를 통해 DEHP에 노출되고, 24개월 이후 수명이 다하는 70세까지 매일 우유1개(200 ml)를 섭취하는 것으로 하였다.

이에 2~24개월에 해당하는 유아에 대한 노출에는 대한 소아과협회(1998)에서 발표한 월령별 소아체중과 각 분유 회사에서 소비자에게 제안한 분유조제량을 활용하여 월령별 분유섭취량에 따른 인체노출량을 계산하였다. 24개월~70세까지는 매일 우유 200 ml(대략 1개)를 24개월 이후 지속적으로 섭취하였을 때를 기준으로 하여 우유섭취를 통한 DEHP의 평생일일노출량을 산출하였다. 이 때 활용된 체중자료는 체중변화가 큰 2~20세까지는 교육인적자원부(2001)에서 조사된 학생 평균체중을 활용하고, 성인의 경우는 표준과학기술연구원(1997)에서 조사한 자료를 활용

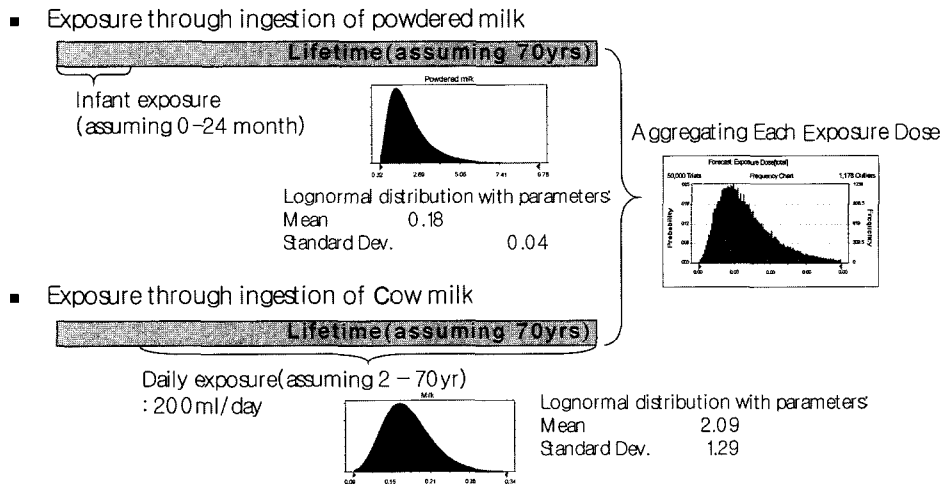


Fig. 3. Exposure scenario and distribution of DEHP contamination level in milk and powdered milk.

Table 1. Lifetime average daily dose of DEHP by ingestion of powdered milk and cow milk (mg/kg/day)

	1-2 yrs old exposure powdered milk	2-70 yrs old exposure cow milk	Lifetime exposure (Total)
Distribution	Forecast: Exposure Dose(powdered milk) 50,000 Trials Frequency Chart 1,216 Outliers	Forecast: Exposure Dose[milk] 50,000 Trials Frequency Chart 957 Outliers	Forecast: Exposure Dose[total] 50,000 Trials Frequency Chart 1,204 Outliers
Exposure dose	50th percentile: 6.85E-4 95th percentile: 1.74E-3 mean: 8.04E-4	50th percentile: 1.09E-3 95th percentile: 2.14E-3 mean: 1.20E-3	50th percentile: 1.77E-3 95th percentile: 3.88E-3 mean: 2.10E-3

하였다.

또한, 분유 및 우유의 섭취에 따른 DEHP 평생일일노출량을 분유와 우유중 DEHP 농도분포와 일일소비량을 활용하여 Monte-Carlo simulation(Crystal Ball® 활용)을 수행함으로써, 평생일일노출량의 분포를 예측하여 최저, 최대노출의 범위를 판단코자하였다.

Table 1은 분유 및 우유섭취를 통한 DEHP 평생일일노출량 예측결과값 및 분포를 각각 나타낸 것이다.

3. 용량-반응평가

DEHP는 U.S.EPA에서 랫드와 마우스의 수컷 및 암컷에서 나타난 용량증가에 따른 간종양발생증가를 근거로 인체발암가능물질인 B2 군으로 분류되고 있으며, 이에 따라 발암위해성평가가 이루어지고 있다.

DEHP의 발암기전으로 peroxisome proliferation에 의한 종양발생기전을 중심으로 하여 평가하면, peroxisome proliferation의 경우, 역치이하에서는 독성영향반응이 일어나지 않는 비선형 용량-반응곡선을 나타내는 것으로 알려져 있으므로, Margin of Exposure 방법론 활용이 적절할 것으로 제안된다.

기존의 활용되고 있는 위해성평가 방법론의 측면에서는 발암력(cancer potency)이 사용되고 있는데, U.S.EPA에서 1.4×10^{-2} mg/kg/day로 제안되고 있으며, Table 2와 같이 NTP(1982)의 실험동물자료를 근거하여 예측된 용량-반응곡선의 기울기에 해당하는 값으로서, 용량에 따른 반응의 관계를 나타낸 것이다. 이 값은 linearized multistage procedure로서 extra risk에 근거하여 예측된 값이다.

DEHP의 PBPK 모델은 개발중에 있으나, 아직까지 이러한 모델에 대한 평가나 위해성평가 활용은 이루어지지 않고 있다(ATSDR, 2000).

Table 2. Cancer potency of DEHP induced from carcinogenic dose-response data

Cancer potency : 1.4×10^{-2} mg/kg/day		
Tumor Type : hepatocellular carcinoma and adenoma		
Test Animals : Mouse/B6C3F1, male		
Route : diet		
Dose-response data		
Administered dose (ppm)	Human equivalent (mg/kg/day)	Tumor incidence
0	0	14/50
3000	32	25/48
6000	65	29/50

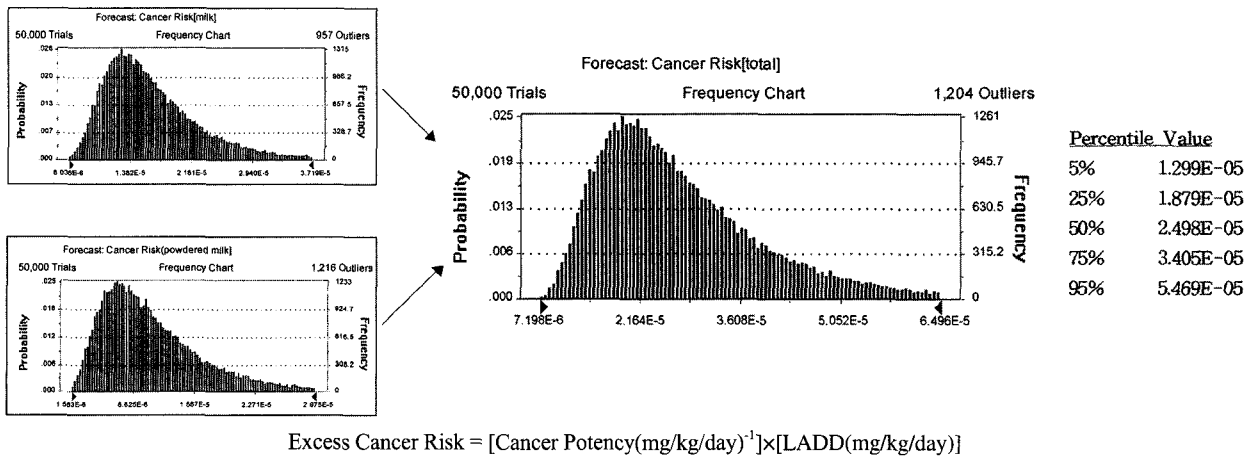
4. 위해도 예측

1) 기존의 U.S.EPA에서 활용되고 있는 방법론의 적용
DEHP는 인체발암물질 B2로 분류되어 있으며 이를 토대로 발암물질의 위해성평가를 수행하였다. 이는 발암력을 근거로 하여 위해도를 예측하는 방법이며, DEHP의 발암력은 NTP(1982)에서 제시하고, EPA(1987, 1989)에서 받아들여 활용되고 있는 1.41×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹를 활용하였다. 이는 F344 rats and B6C3F1 mice를 동물모델로 하고 Hepatocarcinogen을 endpoint로 할 때 구해진 값이다.

여기에 계산된 인체노출량(시간가중평균 평생일일노출량)을 고려하면 위해도는 Fig. 4와 같다. 평생일일노출량 2.1×10^{-3} mg/kg/day(평균)에 대해 계산된 초과발암위해도는 2.83×10^{-5} 였다.

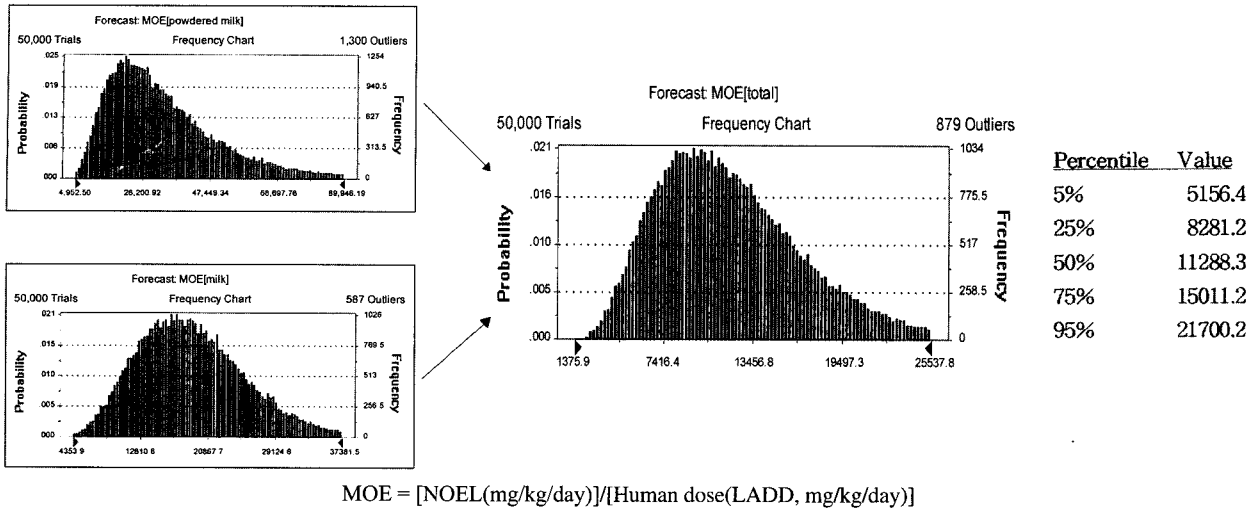
2) Margin of Exposure의 개념 활용

EPA의 발암물질에 대한 위해성평가지침에서 1999년 새롭게 제시한 방법인 MOE 방법론은 현재 비발암물질에 적용중인 방법과 유사하며 이는 LED₁₀(또는 NOEL과 같은 departure point의 활용)를 활용하는 방법으로서, 불확실성



$$\text{Excess Cancer Risk} = [\text{Cancer Potency}(\text{mg/kg/day})^{-1}] \times [\text{LADD}(\text{mg/kg/day})]$$

Fig. 4. Distribution of excess cancer risk induced by exposure of DEHP.



$$MOE = [NOEL(mg/kg/day)]/[Human\ dose(LADD, mg/kg/day)]$$

Fig. 5. Distribution of estimated MOE base on peroxisome proliferation by DEHP.

을 감소시키고, 민감그룹을 고려하는데 더 적절한 방법론으로 EPA에서 제안되고 있다.

MOE를 활용한 평가방법은 관찰된 용량-반응관계의 기울기, 용량-반응평가에 활용된 반응의 특성, 실험동물과 인체의 감수성차이에서 나타나는 현상, 인구집단내에서 나타나는 variability, 체내에서의 물질 지속성 등에 따라 고려되어야 한다.

DEHP의 경우 동물실험결과에서 종양이 발생하지 않는 역치용량이하에서 비선형 용량-반응관계를 나타내는 것으로 알려지고 있으며, 이에 따라 인체에 적용하는 경우 저용량 외삽시 적용되는 용량-반응모델은 비선형모델이 활용되어야 할 것이다. 또한, DEHP는 유전독성이 나타나지 않는 것으로 알려지고 있으며, DEHP에 의한 간의 발암기전은 peroxisome proliferation에 의한 것으로 보고되고 있으며, 이는 활성화된 대사체 MEHP와 cell proliferation의 상호작용에 따른 발암작용으로 DEHP는 이차적 발암물질이라 할 수 있다.

이때 MEHP와 cell proliferation 작용은 분명한 비선형 형태를 나타내며, 이는 역치에 근거한 용량-반응곡선을 보여준다. 이러한 근거에 따라 DEHP는 새로운 method로 제안되고 있는 MOE 방법이 적절한 것으로 판단된다.

MOE를 활용한 평가에 적용하기 위한 “point of departure”로서 peroxisome proliferation에 대한 NOEL값을 다음과 같은 근거에 따라 NOEL값을 선정하였다.

가장 민감한 동물종인 마우스자료를 택하였으며, 본 방법론의 적용은 peroxisome proliferation이 인체에서 나타난다는 가정을 전제로 한 것이다. Peroxisome proliferation은 생화학적 전구체 영향을 나타내며, tumorigenesis에서의 NOEL 보다 약 5배 정도 더 낮은 NOEL이다.

본 연구에서는 NOEL값은 peroxisome proliferation을

endpoint로 하였을때 20.0 mg/kg b.w/day(mouse)(David *et al.*, 1997)에 근거하여 MOE를 구하였다.

MOE는 일반적으로 default를 100으로 하는데 이는 중간차이를 고려한 불확실성 계수 10과 인구집단내 감수성 차이를 고려하여 민감그룹에 대한 불확실성계수 10을 포함시킨 값이다.

본 연구에서 예측된 MOE 값은 0~24개월까지 분유섭취시 34340(평균), 24개월에서 70년 사망시까지 우유섭취경우 19069(평균), 이러한 노출시나리오에 근거하여 평생 DEHP에 오염된 분유와 우유섭취경우 MOE는 12075(평균)로 예측되었다. 예측된 총 MOE를 분포로 나타내면 Fig. 5와 같다.

IV. 고찰 및 결론

이상과 같이 위해성평가의 서로 다른 접근방법을 통해 수행된 위해성평가결과를 비교하여 보면, 노출시나리오에 따른 평생 노출시, 기존의 발암력을 고려한 경우 발암위해도는 평균 2.83×10^{-5} , 95th percentile 값이 5.47×10^{-5} 수준으로 나타났으며, MOE로 나타내는 위해수준은 평균 12075, 5th percentile(하한치) 5156 으로 일반적으로 활용되는 default 100보다 50배 정도 더 높은 값을 나타내었다. MOE로 나타내는 위해수준은 일반적으로 활용되는 기준치 100을 훨씬 상회하는 수준으로 안전영역이 충분히 확보된 것으로 판단할 수 있다. 그러나 peroxisome proliferation에 대한 동물과 사람의 반응상관성이 서로 관련이 적어 동물에서 나타나는 반응이 사람에게서도 동일하게 나타나지 않을 것이라는 IARC의 의견을 본 연구에서 적용한 방법 이외의 새로운 평가방법개발의 필요성을 제시해 준다.

Table 3. Tolerable Daily Intake (TDI) induced by animal toxicity data of DEHP

NOAEL (mg/kg bw)	Hepatocarcinogenicity	Peroxisome proliferation	Teratogenicity
	no NOAEL lowest effect level : 3000 mg/kg	50 mg/kg (Chem. Manuf. Assoc.)	37.5 mg/kg (NTP)
Natural of toxicity	10	2.5	10
Adequacy of database	2.5	0.5	1
Trans species extrapolation			
Dynamics	0.1	0.1	2.5
Disposition	4	4	4
Inter individual variability			
Dynamics	2.5	2.5	2.5
Kinetics	4	4	4
Total safety factor	100	6.26	1000
TDI (mg/kg)	<30	8	0.04

부가적으로 현재 규제를 위하여 제안되고 있는 DEHP의 TDI 수치를 살펴보면, Table 3과 같다(Morgenroth, 1993).

보고되고 있는 TDI 중 본 연구의 대상독성영향으로 한 peroxisome proliferation의 경우는 8 mg/kg으로서, 본 연구의 노출평가 결과값인 평균 0.002(평균) mg/kg/day와 비교하면, TDI에 비해 훨씬 낮은 수준을 나타내고 있다.

또한, EU에서는 체중 50 kg인 사람에서 1.85 mg으로 설정하고 있으며, 일본에서는 0.04~0.14 mg/kg/day로 설정하고 있다. 이는 DEHP 독성고찰에 따른 유효성평가를 근거로 한 것으로, DEHP의 NOAEL로서 수컷랫드의 Sertoli cell 배양시 관찰된 3.7 kg/kg/day(Poon *et al.*, 1997)와 마우스에서 관찰된 14 mg/kg/day을 토대로 하고 안전성계수 100을 설정하여 구한 것이다. 이 역시 본 연구에서 예측된 인체노출량 0.002 mg/kg/day(평균)와 비교하면 TDI에 비해 훨씬 낮은 수준을 나타내는 것을 알 수 있다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실사업의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 교육인적자원부. 학생신체검사통계보고. 2001.
농촌경제연구원, 식품수급포. 1997.
한국표준과학연구원, 국민표준체위조사보고서. 1997.
Agarwal, D.K., Lawrence, W.H., Turner, J.E. and Autian, J. (1989): Effects of parenteral di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology, and reproductive performance of mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **26**, 39-59.
Albro, P.W., Corbett, J.T., Schroeder, J.L., Jordan, S. and Matthews, H.B. (1982): Pharmacokinetics, interact-

ions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ. Health Perspect.*, **45**, 19-25.

Calley, D., Autian, J. and Gues, W.L. (1966): Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.*, **55**, 158-162.

Cavin C. Willhite, Weight-of-evidence versus strength-of-evidence in toxicologic hazard identification : Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).

Chris F. Willinson and James C. Lamb IV. The potential health effects of phthalate esters in children's toys : A review and risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**, 140-155, 1999.

Daniel, J.W. and Bratt, H. (1974): The absorption metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicology*, **2**, 51-65.

David, R.M., Moore, M.R. Cifone, M.A., Finney, D.C. and Guest, D. Correlation of peroxisome proliferation and oncogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **36**(Suppl.), 173.

Decisioneering Co., Crystal Ball professional, 2000.

I.C.F. Kaiser. THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method. K. S. Crump Division, Ruston, L.A. 1990a.

I.C.F. Kaiser. THCW: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method. K. S. Crump Division, Ruston, L.A.

John Doull *et al.* (1999): A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the new U.S.EPA risk assessment guidelines. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **29**, 327-357.

Krauskopf, L.G. (1973): Studies on the toxicity of phthalate via ingestion. *Environ. Health Perspect.*, **3**, 61-72.

Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D. and

- Reel, J.R. (1987): Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **88**, 255-269.
- Lawrence, W.H., Malik, M., Turner, J.E., Singh, A.R. and Autian, J. (1975): A toxicological investigation of some acute, short-term, and chronic effects of administering di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environ. Res.*, **9**, 1-11.
- Morgenroth III, V., Scientific evaluation of the data-derived safety factors for the acceptable daily intake. Case study: diethylhexylphthalate. *Food Addit Contam.* May-Jun; **10**(3), 363-73, 1993.
- Nakamura, Y., Yagi, Y., Tomita, I. and Tsuchikawa, K. (1979): Teratogenicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicol. Lett.*, **4**, 113-117.
- National Toxicological Program (NTP), Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). Tech. Rep. Ser. 217.
- Nikonorow, M., Mazur, H. and Peikacz, H. (1973): Effects of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **26**, 253-259.
- Poland, A. (1997): Reflections on risk assessment of receptor-acting xenobiotics. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **26**, 41-43.
- Pollack, G.M., Li, R.C.K., Ermer, J.C. and Shen, D.D. (1985): Effects of route of administration and repetitive dosing on the disposition kinetics of di(2-ethylhexyl)phthalate and its mono-de-esterified metabolite in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **79**, 246-256.
- Schulz, C.O. and Rubin, R.J. (1973): Distribution, metabolism and excretion of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Environ. Health Perspect.*, **3**, 123-129.
- Shaffer, C.B., Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1945): Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **27**, 130-135.
- Shiota, K., Chou, M.J. and Nishimura, H. (1980): Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Res.*, **22**, 245-253.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H. and Autian, J. (1972): Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.*, **61**, 51-55.
- Teirlynck, O.A. and Belpaire, F. (1985): Disposition of orally administered di(2-ethylhexyl)phthalate and mono-(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Arch. Toxicol.*, **57**, 226-230.
- Tomita, I., Nakamura, Y., Yagi, Y. and Tutikawa, K. (1982): Teratogenicity/fetotoxicity of DEHP in mice. *Environ. Health Perspect.*, **45**, 71-75.
- Tyl, R.W., Price, C.J., Marr, M.C. and Kimmel, C.A. (1988): Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 395-412.
- U.S.EPA. Integrated Risk Information System : di(2-ethylhexyl)phthalate, 2000.
- U.S.EPA. Proposed guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Office of Research and Development, U.S.EPA. *Fed. Reg.*, **61**(79), 17690-18011.
- Yagi, Y., Nakamura, Y., Tomita, I., Tsuchikawa, K. and Shimoi, N. (1980): Teratogenic potential of di- and mono-2-ethylhexylphthalate in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **4**, 533-544.