

미생물 위해성평가의 응용과 현황

윤 선 경

식품의약품안전청

1. 서론

식품분야에 있어 위해평가연구가 진행된 것은 비교적 최근의 일이다. 1995년 세계무역기구(World Trade Organization, WTO)가 출범하면서 WTO 위생 및 식물위생 조치의 적용에 관한 협정 (Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures, SPS 협정) 제5조 1항에 따르면 위생기준을 채택할 경우 관련 국제기구에서 개발한 위해평가에 근거하도록 규정하고, 관련 국제기구로서는 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius Commission, CODEX), 국제수역사무소(International Office of Epizootics, OIE) 및 국제식물보호협약(International Plant Protection Convention, IPPC) 등으로 규정하였다.

이에 따라 학술적 차원이 아닌 정부의 행정차원에서 식품의 위해평가분야 즉, 식품첨가물, 농약, 중금속, 항생물질, 자연독소 및 미생물을 대상으로 하는 위해평가 연구가 크게 부각되었고, 화학물질에 비해 상대적으로 연구진척이 취약했던 미생물 위해평가 연구에 대해 많은 관심이 몰리게 되었다.

화학물질의 위해평가의 경우 일찍이 환경 위해 물질의 위해평가 기법과 평가결과가 많이 도출되어 식품첨가물, 중금속, 농약 등의 위해평가 추진에 많은 참고가 되었으나, 식중독균을 중심으로 한 미생물 위해평가는 미생물의 특성상 화학물질의 위해평가 기법을 준용하기 어렵기 때문에 독자적인 연구 기법을 모색하지 않을 수 없었다.

미생물 위해의 특성을 살펴보면, 축적성이 있어 장기간 노출에 따른 위해정도를 관찰하는 화학평가와 달리 여러 가지 특징이 있는데 첫째로는 미생물의 자체의 특성을 고려해야 한다는 것이다. 미생물의 증식, 성장, 사멸, 병원력 등의 고유한 특성에 따라 미생물 위해평가 일반모델을 만들기 어렵고 균별 위해도 평가가 별개로 수행되어야 하겠다. 둘째로는 미생물이 숙주의 면역체계에 따라 독성 등 반응 달리 나타날 수 있는데, 즉 변이성 (variability)에 따라 균체마다 병원력(virulence)가 다르고 내성(resistance)도 달리 나타나기 때문에 대상 식품별, 대상 집단별 위해도 평가가 별개로 수행되어야 의미가 있겠고 그 결과도 다양하게 나

타날 수 있겠다. 셋째로는 미생물 오염의 특성이 화학물질과 달리 보통 급성(acute) 증상을 나타내고 단일노출(single exposure)의 결과로 나타나기 때문에 상황별로 연구가 수행되어 왔다. 식품을 대상으로 한 식중독의 경우에는 식중독균이 식품 중에 균질하게(homogenous) 분포하지 않기 때문에 일반화하기 어려운 점이 있고 또한 식중독 발생이 무작위적으로 나타나서 불확실성(uncertainty)이 많다는 특징도 있다.

2. 미생물 위해평가의 방법론

미생물 위해평가의 방법도 화학적 위해성평가와 같이 위험성 확인(Hazard Identification), 노출평가(Exposure Assessment), 용량·반응평가(Dose-Response Assessment) 및 위해도결정(Risk Characterization) 4단계 절차로 전개되고, 식품을 매개로 한 미생물의 위해평가 수행을 위해 각 단계별 연구수행 내용은 다음과 같다.

2.1. 위험성 확인(Hazard Identification)

위험성 확인은 특정 식품중의 위해가 될 수 있는 미생물 및 미생물독소의 독성정도를 확인하는 과정으로서 향후 노출평가 및 용량-반응평가 계획 설정 및 위해도결정에 필요한 기본적인 자료를 제시할 수 있다.

즉, 이 단계에서는 미생물의 증식, 증식에 미치는 인자들, 독소생성능 등 미생물의 기본 특성을 파악하고, 병원력(virulence) 등 미생물의 독성정도를 파악하며, 미생물의 주요 노출원인과 특정식품 또는 식품군에서 문제가 되는 미생물 대상 파악, 관련 다양한 역학 연구조사 등에 대한 자료를 수집하고 개략적 평가를 수행하는 단계이다.

2.2. 용량-반응평가(Dose-Response Assessment)

기본적으로 용량-반응평가는 인간이 미생물 또는 미생물독소를 섭취하였을 때 나타나는 질병의 증상을 정량적으로 관찰하는 것으로, 질병의 증상은 미생물의 병원력, 섭취된 미생물의 양, 숙주의 면역특성 및 건강상태, 대상식품의 특성에 따라 달리 나타나게 된다.

이를 위해 미생물의 감염률 및 이환율과 함께 질병을 유발하는 최소량이 어느 정도인지 파악해야 하고, 미생물의 독소가 질병을 일으키는 독소형인 경우에는 화학물질과 같이 독소에 대한 용량-반응평가를 따로 수행하는 등 연구방향이 달라질 수 있다. 한편 동 평가단계에서 미생물의 매개대상이 무엇인지도 중요한 의미를 가지는데, 미생물이 식품에 오염되어 용량-반응평가를 하는 경우에 식품의 매트릭스 구조 특성 및 온도, 습도, pH 등 외부인자에 따라 미생물에 미치는 영향이 다르기 때문이다.

현재까지 용량-반응 평가자료가 확보된 것으로 문헌상으로 보고된 것을 조사해 보면 다음과 같다.

표 1. 현재까지 균별로 확보된 용량-반응 평가자료

Name	Group	Type
<i>C. jejuni</i>	A3249	bacteria
<i>Coxsackievirus</i>	A21-48654	virus
<i>Coxsackievirus</i>	A21-49882	virus
<i>E. Coli</i>	0111	bacteria
<i>G. lamblia</i>	1954	protozoan
<i>P. shigelloides</i>	1	bacteria
<i>Salmonella typhi</i>	NA	bacteria
<i>Polio</i>	Infant-1-1981	virus
<i>Polio</i>	children-2-1956	virus
<i>Rotavirus</i>	14	virus
<i>V. cholerae</i>	Inaba569B-1+	bacteria

기초자료 확보를 위해서는 인체자료를 얻는 것이 가장 바람직하겠으나, 극히 제한적이고 동물자료인 경우는 종족간의 편차가 심해 동물자료를 인

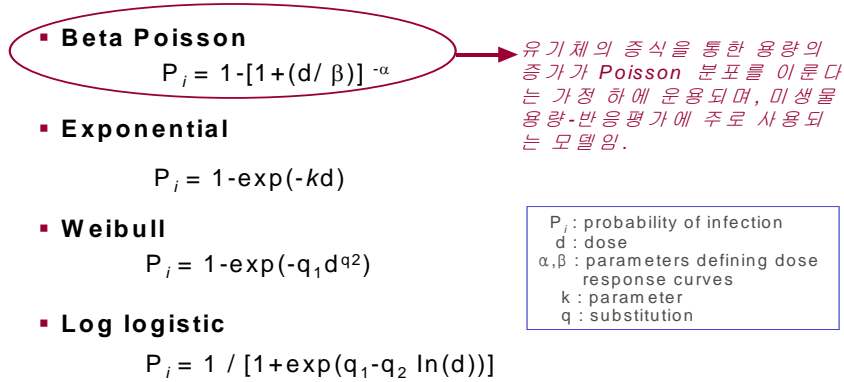


그림 1. 용량-반응평가 단계에서 활용하는 수학적 모델

체자료로 외삽하기 어려운 점이 있어서, 가능한 범위내에서 지원자를 대상으로 섭취량에 따른 위해정도를 평가하거나, 식중독이 발생하였을 때의 역학조사를 통해서 오염량과 식중독 증상을 정량화한 자료를 수집하거나, 혹은 미생물 증식자료 및 미생물의 특성을 고려하여 다음과 같은 수학적 모델을 활용하기도 하는데 현재까지의 모델은 식품 자체의 특성을 고려하지 않은 것이라 불확실성이나 변이성을 많이 가지고 있다.

각 모델의 특징을 살펴보면 조건에 따라 각기 달리 사용할 수 있는데, Beta Poisson 모델은 미생물과 감염대상 서로 상호작용이 없다는(heterogeneity) 전제하에 미생물 분포가 베타분포를 한다는 가정 하에 만들어진 것이며, Exponential 모델은 섭취한 미생물의 감염률이 동일하고 미생물의 분포는 마찬가지로 베타 분포를 하는 경우에 사용되며, Weibull-Gamma model은 분포는 Gamma distribution에 따른다는 가정하에 만들어진 모델로서 일반그룹, 고위험그룹 모두에 적용할 수 있는 특징이 있다.

2.3. 노출평가(Exposure Assessment)

노출평가는 대상 미생물과 대상 식품을 정하여

미생물이 오염된 식품을 섭취하였을 때에 미생물에 얼마나 노출되었는가 혹은 얼마만큼의 미생물을 섭취하였는가를 측정하거나 예측하는 단계이다.

즉, 미생물의 노출량을 추정하기 위해서는 일정한 식품집단을 대상으로 분석을 실시하여 식품내 존재하는 미생물의 수(concentration)과 분포(prevalence)를 먼저 수집하고 이를 수학적 모델을 이용해 일반화하여 전체 노출량을 추정하게 되는 것이다.

여기에서 미생물은 대상식품의 조건(온도나 pH 등), 식품제조조건, 보존조건 및 시간에 따라 성장, 증식하는 특성이 있으므로 실제로는 단일한 시점의 노출량은 의미가 적고 바람직하게는 식품의 생산시점부터 소비시점까지 단계별로 오염정도를 측정하고 오염에 따른 노출량을 평가하여 전체 노출량을 정량적으로 평가하는 기법이 이상적이나, 이 작업은 분야별 전문지식과 충분한 연구계획이 수반되어야 하므로, 간단히 성장예측모델(Predictive Food Microbiology Model)을 이용하여 노출량을 측정하거나 단일한 시점을 일반화하여 노출평가를 실시한다.

성장예측모델은 미생물의 특성 및 대상식품을 고려하여 온도, pH, Aw 등 외부환경조건이 확정되었을 때 시간에 따른 미생물의 성장이 예측되는

것이고 주로 통계학자들이 인위적으로 미생물을 투여하여 시간별 성장정도를 측정하여 수집된 데이터를 가지로 성장곡선을 수식(equation)화 하거나, 상업적으로 영국에서 개발된 Food MicroModel®과 미국 USDA에서 개발된 PMP(Pathogen Modeling Program)을 이용하여 성장예측값을 얻어내기도 한다. 성장예측모델 이용하여 추정치를 얻을 때 주어진 조건(대상식품, 온도, pH, Aw 등)에서 벗어난 경우에는 적용이 곤란하다는 점에서 많은 수식화 및 모델이 개발되어야 보다 다양하게 효과적으로 미생물 성장예측을 할 수 있겠다.

생산시점부터 소비시점까지 단계별 오염정도에 따른 노출량 평가는 최근 미국 정부의 주도하에 연구되는 위해평가 기법으로서 식품의 공정에 대한 충분한 지식을 가지고 원재료 배합, 가공조건, 포장, 유통, 보관방법의 조건을 고려하여 전 노출 과정을 단계별로 구획한 후 각 단계에 가장 적합한 수학적 모델과 상황을 도출하여 전체적으로 위해도를 측정하는 것이다. 이것은 여러 분야의 전문가가 합동으로 연구계획을 수립하고 정기적으로 조정하는 대규모의 합동작업이다.

노출평가를 수행함에 있어 고려해야 할 점은 변이성(variability)과 불확실성(uncertainty)이다. 변이성은 주어진 자료를 정리할 때 단순히 평균이라는 대표값으로 평가결과를 도출할 경우 통계상의 오류를 범하게 되는 자료의 특성으로서 데이터의 편차를 고려하여야 일반화할 수 있다는 관점에서 고려해야 하며, 불확실성은 주어진 자료가 시료채취방법, 검사방법 등 수집한 자료의 대표성 및 정확성에 확신할 수 없기 때문에 자료에 나타나는 특성을 말한다. 이러한 변이성과 불확실성을 확률적 분석기술을 이용하여 해결하고자 도입된 통계적 프로그램이 몬테카를로시뮬레이션(Monte Carlo Simulation)이다. 이 시뮬레이션은 주어진 데이터를 여러 가지로 조건(식품의 경우 변화가 현실적

으로 가능한 온도, 시간, pH, Aw 등)으로 변화시켰을 때 실제로 예측하는 방식으로서 현재 노출량 평가를 통계적으로 예측하고자 할때 많이 사용되는 기법으로서 이를 이용한 상업적 통계프로그램으로 @RISK 및 Crystal Ball 등이 이용되고 있다.

2.4. 위해도의 확정(Risk Characterization)

용량-반응평가 및 노출평가가 도출된 후에 최종적으로 전체 집단의 위해추정치를 산출하는 단계로서, 주어진 결과를 일반화하여 전체 인구당 질병발생률과 같은 정량적 확률예측치가 산출되는 것이다. 군별 여러 가지 확률예측치가 산출되면 이를 비교하여 예측치가 크게 나온 것에 대해서는 더 많은 관리가 필요한 것으로 평가결론을 내릴 수 있다.

이 단계에는 분석결과에 대한 불확실성과 신뢰 수준을 고려해 민감도 분석(sensitivity analysis) 평가과정이 포함되어 있으며, 민감도 분석은 몬테카를로 방법에 따라서 분석가능하다. 기타 비용-편익(cost-benefit) 분석 등도 수행하기도 한다.

3. 외국 및 국제기구의 연구동향

3.1. 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius Commission)

WTO에서 정한 과학적 근거를 구체화하는 것은 국제기구의 활동으로 나타나므로 Codex 등 국제기구의 미생물 위해평가 연구동향은 제외국의 중요한 지침이 되고 있다.

1995년 FAO/WHO Expert Consultation에서 보다 과학적인 사실에 근거한 식품의 안전성 확보를 위해서 위해평가(Risk Assessment), 위해관리(Risk Management), 위해정보전달(Risk Communication)이라는 3가지 부분으로 구성된 위해분석(Risk

Analysis) 원칙을 발표한 이래로 Codex 작업의 중요한 근간이 되었고, 1998년 Codex 식품위생분과 위원회는 식품의 위해평가와 관련되는 용어를 다음과 같이 공식적으로 정의하였다(미생물 위해평가 수행을 위한 원칙 및 지침, 1999 참고).

- 위해(Risk) : 식품 중의 위험요소로 인한 건강상 위해의 가능성 및 그 영향의 정도에 대한 상관관계
- 유해(Hazard) : 건강상 유해한 영향을 일으킬 가능성이 있는 식품중의 생물적, 화학적, 물리적 요인 또는 그 상태
- 유해확인(Hazard Identification) : 건강에 유해작용을 미칠 가능성이 있는 식품중의 생물학적, 화학적, 물리적 요인을 확정
- 노출평가(Exposure Assessment) : 노출원인에 따라 노출량뿐 아니라 식품을 통한 생물학적·화학적·물리적 인자의 섭취가능성에 대한 정량적 또는 정성적 평가(추정)
- 용량-반응평가(Dose-Response Assessment) : 화학적·생물학적 또는 물리적 인자에 대한 노출(용량)정도와 이에 따른 건강상 악영향(반응)의 정도 및 빈도와의 관련성을 결정
- 위해도의 확정(Risk Characterization) : 유해확인, 노출평가 및 양-반응 평가 또는 유해의 특성화(명확화)에 따라 어떤 집단에서의 이미 알고 있는 혹은 잠재적인 건강에 대한 유해작용이 발생할 확률과 그 중요도를 그들의 불확실성(Uncertainty)과 함께 정성적 또는 정량적으로 추정하는 과정
- 정성적 위해평가(Qualitative Risk Assessment) : 수치에 의한 위해의 추정에는 불충분하지만, 위해의 순위매김(Risk Category)에 대한 분류가 가능한 data에 근거한 위해평가
- 정량적 위해평가(Quantitative Risk Assessment) : 위해를 수치에 의해 나타내고 불확실성을 확인할 수 있는 위해평가로 위해평가를 컴퓨터

시뮬레이션을 이용해 정량적으로 수행하는 것. 이 시뮬레이션의 방법에는 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo Simulation)이 이용(1995년 위해분석에 관한 Expert Consultation의 정의에서 설명)

한편, Codex에서 정의하는 미생물평가원칙은 다음과 같다. 이는 제외국에서 미생물위해평가 지침을 설정할 때에 참고할수 있는 자료가 된다(미생물 위해평가 수행을 위한 원칙 및 지침, 1999 참고).

- 1) 미생물학적 위해평가는 과학적 근거가 없으면 안된다.
- 2) 위해평가와 위해관리는 기능적으로 구분되어야 한다.
- 3) 미생물학적 위해평가는 유해의 확인, 노출평가, 용량-반응평가, 위해도의 확정을 근간으로 하는 체계화된 접근방법에 따라 수행되어야 한다.
- 4) 미생물 위해평가는 결과물이 될 위해산출의 형태를 포함한 수행의 목적이 명확하게 설명되어야 한다.
- 5) 미생물 위해평가의 수행은 투명하게 이루어져야 한다.
- 6) 비용, 자원 또는 시간과 같은 위해평가에 영향을 미치는 제한요인들이 확인되어야 하고, 가능한 영향의 결과가 설명되어야 한다.
- 7) 위해도산출은 불확실성과 그러한 불확실성이 위해평가 과정 중 어디에서 발생하는지에 대한 설명을 포함하여야 한다.
- 8) 데이터는 위해도산출상의 불확실성이 결정될 수 있어야 한다. 데이터와 데이터 수집체계는 가능한 한 질적으로 우수하고 정확하여 위해도산출상의 불확실성이 최소화되어야 한다.
- 9) 미생물 위해평가는 미생물의 성장·생존·사멸의 동역학, 그리고 추후 확산될 가능성 뿐만 아니라 섭취에 따른 인체와 미생물 간의 상호작용의 복잡성에 대해서 명확하게 고려하여야 한다.

10) 가능한 한 위해도산출은 일정기간이 지난 후 인체에 대한 독자적인 질병데이터와 비교하여 재평가되어야 한다.

11) 미생물 위해평가는 새로운 관련정보가 발생됨에 따라 재평가될 필요성이 있다.

2000년 회의결과에 따라서 FAO 및 WHO 공동으로 미생물 위해평가를 수행할 전문가 협의회가 설립되었는데, 현재까지 Joint FAO/WHO expert consultation Microbiological Risk Assessment (JEMRA)에서는 달걀에서의 *Salmonella enteritidis*, 가공육에서 *Salmonella* spp., 즉석식품(ready to eat)에서 *Listeria monocytogenes*에 대한 위해평가가 진행되고 있다.

3.2. 미국

1980년대에 미국 National Academy of Science에서는 수인성전염병에 대한 미생물위해평가 사업을 수행하였지만 자료의 부족으로 충분한 위해도 결과를 얻지 못했고, 그 이후 미생물위해평가의 4가지 일반단계에 대해 규정할 것을 제안하는 정도까지 진척되었다.

1999년 미국 행정부는 미국을 가장 식품이 안전한 국가로 만들기 위해 식품안전사업을 최우선과제로 삼고, 식탁에서 농장까지(farm to table) 식품을 허점이 없이 안전하게 관리하는 체제를 도입하

고자 국가식품안전사업(National Food Safety Initiative)을 추진하였고, 동 사업에 위해평가 연구를 포함시켰고 이는 정부의 행정관리에 위해평가 결과를 도입시키는 중요한 의미를 가지게 되었다.

미국 정부는 학계와 정부기관(FDA 및 USDA)이 공동으로 연구기법을 정비하고 식중독 자료 등의 데이터를 공유하는 등 위해평가 시스템 정비를 단행하고, 생산에서 소비까지 이르는 단계별 위해평가를 수행하고자 시도하였다. 현재까지 미국의 위해평가 사업은 표2와 같다.

4. 제 언

미생물 위해평가 연구에 대한 국제적 연구동향 및 추세에도 불구하고 많은 연구자들은 동 연구의 어려움에 대해 공감하고 있고 특히 미생물의 특성상 각 개별식품을 대상으로 한 위해평가 적용은 많은 제약조건이 있다. 우리나라의 경우에도 기본적으로 위해평가를 위한 독성자료 및 역학자료가 확보되지 않았으며, 그간에 수집된 자료도 위해평가를 효과적으로 수행하기에 어려운 것으로 파악되어 연구진척에 어려움이 있다. 향후 미생물 위해평가 수행을 위해서는 독성학자, 식품공학자, 통계학자간의 유기적인 협조가 필요하며 공동연구 방식으로 진행되어야 하겠다.

표 2. 미국의 위해평가 연구동향

연도	대상식품	대상 미생물	주관부처
1998년	난류	살모넬라(<i>Salmonella enteritidis</i>)	FDA
2001년	닭고기	캠필로박터(<i>Campylobacter</i>)	USDA
2001년	즉석식품 (Ready-to-Eat, 냉동식품)	리스테리아(<i>Listeria Monocytogenes</i>)	USDA 및 FDA 공동
2001년	생 굴	비브리오(<i>Vibrio parahaemolyticus</i>)	FDA
2001년	분쇄육 (Ground Beef)	병원성대장균(<i>Escherichia coli</i> O157:H7)	USDA