

실내 위해성 평가

임 영 옥 | 연세대학교 환경공해연구소
부소장

E-Mail : envlim@yumc.yonsei.ac.kr

1. 서 론

실내공기는 우리생활에서 가장 많이 접하는 매체이다. 따라서 실내공기의 안전성 확보는 건강한 삶을 영위하고자 하는 현대인의 가장 큰 관심의 대상이기도 하다.

국내외에 실내 공기질과 그로 인한 건강 영향에 대한 관심이 고조되면서 우리나라에서도 이에 대한 활발한 연구가 정부를 중심으로 하여 이루어지고 있다. 특히 실내오염이 심각하다고 알려진 신축공동주택, 다중이용시설 및 공공 교통시설 등의 실내 공기질에 대한 조사 및 연구가 활발히 진행되고 있다.

우리의 건강과 밀접한 실내 공기질 개선을 위해서는 먼저 인체에 유해한 실내 공기오염물질에 대한 정밀한 노출평가뿐만 아니라, 이로 인한 인체 노출 용량 및 주요 실내 오염원을 확인하고, 특히, 실내 공기오염으로 인한 건강 위해성 평가를 통해 주요 위해 요인을 결정하고, 이를 바탕으로 개인 건강 증진 방안 및 예방 대책을 수립하는 것이 일반적인 접근 방법이다.

따라서 본 고에서는 실내공기오염으로 인한 건강 위해성 평가 방법을 세부 단계별로 기술하고, 실내에서 발생하는 발암성 물질과 비발암성 물질 각각에 대한 건강 위해성 평가의 실례를 제시하고자 하

였다. 이는 여러 가지 실내 매체를 대상으로 정확한 평가를 수행하여 올바른 실내 공기질의 관리를 위한 가장 선행되어야 할 방법론이기도 하다.

2. 실내 공기오염에 의한 건강 위해성 평가

2.1 건강 위해성 평가란?

위해성 평가는 환경오염으로 인해 유발될 수 있는 인체 영향을 합리적이고 과학적인 평가 방법을 이용하여 정성 또는 정량적으로 추정하는 과정이다. 따라서 위해성 평가는 단순히 환경 중 오염도를 위해도(risk)라는 종합적인 수치만을 제시하는 것뿐만 아니라 오염물질의 발생에서부터 인체로의 영향까지를 통계적, 독성학적, 수학적, 사회정책 및 경제학적 측면 등을 모두 고려하여, 정책 결정자들과 일반대중이 과학적 기반 위에서 합일점을 찾으려 하는데 과학적 근거로 제시될 수 있는 방법론이다.

위해성 평가는 알려진 독성자료를 이용하여 인체 위해도를 추정하는 과정으로 위험성 확인(hazard identification), 노출 평가(exposure assessment), 용량-반응 평가(dose-response assessment) 및 위해도 결정(risk characterization)의 주요 4단계로 구성된다(그림 1).

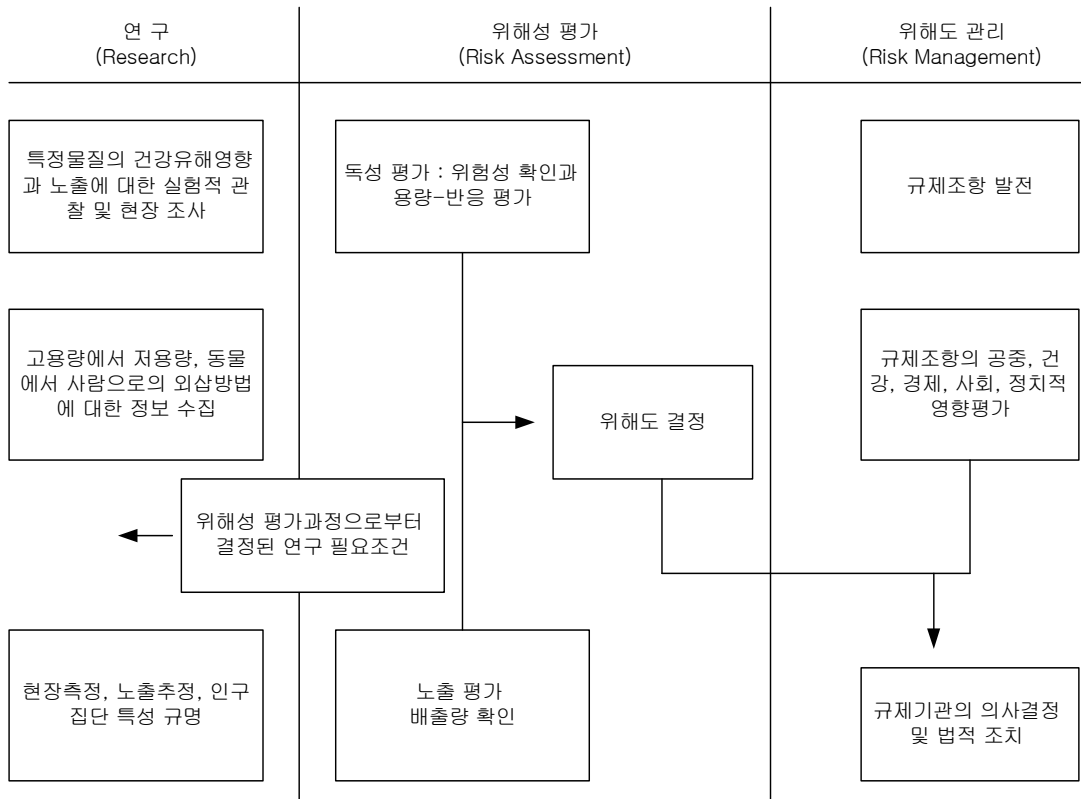


그림 1. 위해성 평가와 관리 체계

(1) 위험성 확인(Hazard Identification)

어떤 화학물질에 노출되었을 경우 과연 유해한 영향을 유발시키는가를 결정하는 단계로서 그 물질에 대한 모든 동물 실험자료 및 사람에 대한 자료(역학연구)를 토대로 그 물질의 위험성 여부를 확인하는 정성적인 평가 단계이다.

위험성 확인 단계에서는 대상 화학물질이 인체에 유해한 영향을 유발시키는가를 결정하기 위해 이용될 수 있는 모든 적절한 자료를 수집하는 것으로부터 출발한다.

위험성 확인에 필요한 자료로는 역학자료(epidemiological study), 독성자료(toxicological study),

인체를 대상으로 한 인위적 실험자료(controlled human experiments), 실험 동물을 이용한 생체내(in vivo) 및 시험관(in vitro) 실험 자료, 물리화학적 성질에 관한 자료 등이 있다. 이러한 자료들은 유해화학물질에 대한 위험성 확인의 기초 자료로 이용된다.

위험성 확인 과정은 대상물질에 대한 다양한 증거 자료를 바탕으로 물질의 독성이나 발암성을 확증하게 된다. 수집한 증거자료를 종합하여 그 증거의 가중(weight of evidence)에 따라 오염물질의 위험성(독성 및 발암성)을 분류하는 방법에도 각 나라나 기관마다 다른 체계를 가지고 있다(표 1).

표 1. 국제 기구 및 여러 국가에서의 유해화학물질 발암 분류체계

국제 암 기구 (IARC)	1. Carcinogenic to Humans 2A. Probably Carcinogenic to Humans 2B. Possibly Carcinogenic to Humans 3. Not classifiable as to its Human Carcinogenicity 4. Probably Not Carcinogenic to Humans
미국 환경보호청 (US EPA)	A. Human Carcinogen B. Probable Human Carcinogenic B 1 - Sufficient evidence B 2 - Limited evidence C. Possible Human Carcinogenic D. Not classifiable as to Human Carcinogenicity E. Evidence of Noncarcinogenicity for Humans
유럽 공동체 (EEC)	1. Known to be Carcinogenic to Man "May cause Cancer" 2. Regarded as if Carcinogenic to Man "May cause Cancer" 3. Concern for Man Owing to Possible Carcinogenic Effect
독 일	A 1. Carcinogenic in Man A 2. Animal Carcinogen B. Suspect Carcinogen
노르웨이	I. Sufficient Evidence of Carcinogenicity II. Limited Evidence of Carcinogenicity

특정 화학물질에 대해 인체 독성 및 발암성 물질 여부를 결정하는 문제는 상당히 어려운 일이며, 전문가의 사려 깊은 판단력을 필요로 한다.

(2) 용량-반응 평가(Dose-Response Assessment)

용량-반응 평가는 어떤 화학물질에 대해 위험성이 확인되었다면 그 물질은 과연 얼마만큼의 위해도를 나타내느냐를 수량적으로 표현하는 단계로서, 비발암 독성물질과 발암성 물질 접근법이 서로 다르다. 비발암 물질의 용량-반응 평가과정에서는 일반적으로 역치(threshold)가 존재한다고 가정하며, 이는 비발암 물질의 일정 용량 이상으로 유해물질에 노출되어야 유해 영향이 관찰된다고 보는 것이다. 다양한 비발암 물질의 용량-반응 평가법 중 가

장 일반적으로 이용되는 방법은 만성 노출 참고치법(RfD method)이다. 만성 노출 참고치법(RfD method)은 유해화학물질에 노출되는 인구집단의 일일 “안전 용량(safety dose)” 을 평가하는 방법으로서 만성 노출 참고치(RfD)는 인체에 독성 영향을 나타내지 않을 것으로 기대되는 용량을 일컫는다. 만성 노출 참고치는 인체 혹은 실험동물을 대상으로 유해화학물질에 의한 만성 및 아만성 실험 연구에서 결정된 무관찰영향수준(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 또는 최저 관찰영향 수준(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)에 불확실성 상수를 고려하여 산출된다.

발암성 물질의 용량-반응 평가를 위해서 일반적으로 고농도 노출군을 대상으로 한 역학 연구 자료

나 고용량에서 수행된 실험동물 평가 자료를 이용한다. 그러나 일반적인 사람이 일상적으로 노출될 수 있는 환경 매체 중 오염물질의 농도는 매우 낮은 농도로 존재하기 때문에 고용량에서 저용량으로의 외삽절차(extrapolation procedure)가 반드시 필요하다. 일반적으로 고용량에서 저용량으로의 외삽을 위해서 다양한 수리통계 모델이 이용된다. 또한 실험동물 평가 자료를 이용할 경우에는 사람에게 대한 용량에 따른 반응을 추정하기 위해서 동물실험에서 사용된 용량을 사람에게 해당하는 용량(human equivalent dose)으로 전환하는 용량 전환 과정(dose scaling procedure)이 추가되게 된다.

발암성 물질의 용량-반응 평가에서 얻어지는 결과물은 발암 잠재력, q_1 *(carcinogenic potency)와 단위 위해도(unit risk)이다. 발암 잠재력, q_1 *((mg/kg-day)⁻¹)는 고용량에서 저용량으로의 외삽(extrapolation)을 위해 적용된 수리통계 모델에 의한 용량-반응 곡선 기울기(q_1)의 95% 상한 신뢰 한계값이다. 실내 공기오염물질에 의한 단위 위해도(명/($\mu\text{g}/\text{m}^3$))는 대상 인구집단의 평균 수명과 평균 체중을 고려하여 평균 체중의 건강한 성인이 평생동안 임의의 화학물질이 단위농도($1\mu\text{g}/\text{m}^3$)로 오염된 공기를 매일 마시고 살 때 이로 인해 암이 발생할 수 있는 초과 발암 위해도(excess cancer risk)를 일컫는다.

(3) 노출 평가(Exposure Assessment)

사람이 실내공기를 통해 위험성이 확인된 유해물질에 얼마나 노출되는지를 결정하는 단계이다.

노출 평가는 우선 실내공기 중 유해물질의 농도를 평가하는 환경 노출 평가(environmental exposure assessment)와 유해물질로 오염된 실내에 생활함으로써 인체 내부로 유입되는 오염물질의 양을 평가하는 인체 노출 평가(human exposure assessment)로 구분할 수 있다. 환경 노출 평가는 현장 측정, 수

학적 모델을 이용한 예측 등을 통해 수행될 수 있으며, 인체 노출 평가는 환경 오염도를 바탕으로 매체 접촉율(contact ratio by environmental media), 빈도(frequency), 기간(duration), 노출 경로(pathway) 등의 요소들을 고려하여 수행된다. 실내 공기오염으로 인한 인체 노출량은 매체 접촉율로서 성인의 일일 평균 호흡율을 적용하며, 노출 빈도와 기간으로는 평균 실내 거주 시간과 평균 거주 기간을 고려하여 산출한다.

(4) 위해도 결정(Risk Characterization)

용량-반응 평가에서 도출된 정보를 종합하여 특정화학물질에 특정농도로 노출되었을 경우, 개인이나 인구집단에서 유해한 영향, 예를 들면 암과 같은 영향이 발생할 확률을 결정하는 단계이다. 이 단계에서는 위해성 평가과정에서 발생 가능한 모든 불확실성(uncertainty)에 대해 기술·분석되어야 한다.

위해도 결정(risk characterization)은 위험성이 확인된 물질의 용량-반응 평가와 노출 평가 결과를 조합하여 실행하게 된다. 용량-반응 평가와 마찬가지로 비발암 독성 물질과 발암 물질에서의 위해도 결정은 접근 방법이 각각 다르다.

비발암성 물질의 노출에 따른 안전성 평가는 용량-반응 평가를 통해 산출된 만성 노출 참고치와 인체 노출 용량과의 비교를 통해 실행할 수 있다. 즉, 실내 공기오염에 의한 일일 평균 인체 노출량(mg/kg/day)을 평생 동안의 일일 허용량인 만성 노출 참고치(RfD, mg/kg/day)로 나누어 독성 위험값을 산출할 수 있다. 비발암 독성 위험값이 1을 초과하는 경우에는 유해 영향(독성)이 발생할 가능성이 있는 것으로 평가하게 된다.

발암성 물질의 위해도는 특정 오염물질에 대해 용량-반응 평가를 통해 산출된 발암 잠재력, q_1 *와 노출 평가를 통해 얻어진 일일 평균 인체 노출량(mg/kg/day)을 곱하여 산출할 수 있다. 일반적으로

발암성 물질의 위해도를 초과 발암 위해도(excess cancer risk)라고 하며, 유해 화학물질에 의한 초과 발암 위해도가 백만명당 1명 ~ 만명당 1명이 암에 걸릴 확률 수준에서 그 허용 농도를 결정하게 된다.

그러나 위해성 평가에는 많은 불확실성(uncertainty)이 수반되기 때문에 결과 해석에 유의해야 하며, 위해도 결정 단계에서 반드시 불확실성에 대한 서술과 분석이 동시에 행해져야 한다. 위해성 평가를 수행함으로써 인해 발생하는 불확실성을 평가하기 위해 사용되는 통계분석방법은 미분분석(differential analysis), Monte-Carlo simulation 및 Latin hypercube 추출법을 이용한 변형된 Monte-Carlo simulation이 있다. 이중 일반적으로 사용되는 불확실성 방법은 Monte-Carlo simulation 방법으로 위해도 평가시 사용되는 변수들의 확률분포 모형을 이용하는 것이다. 즉, 위해도 계산시, 환경중 농도를 하나의 값이 아닌 확률분포를 입력하게 되며, 결국 최종 위해도도 확률분포의 형태로 출력된다(그림 3 참조). 이러한 과정은 하나의 값을 선택함으로써 발생할 수 있는 불확실성을 감소시키기 위한 작업이며 이를 예측하는 수단이 Monte-Carlo simulation이다. 외국의 경우는 입력 변수에 대한 자료량이 방대하기 때문에 그러한 경험적인 자료들에 입각하여 그 모수에 대한 분포를 결정할 수 있지만, 우리나라의 경우는 불확실성 분석에 필요한 기초 자료가 거의 없기 때문에 불확실성 분석을 시도하기란 그리 쉬운 일이 아니다.

3. 비발암 및 발암물질의 위해성평가 및 연구사례

3.1 비발암 물질에 대한 위해성 평가

(1) 1단계 : 위험성 확인

(가) 독성 영향에 대한 증거 검색

임의의 화학물질은 한가지 이상의 다양한 독성 영향을 나타낼 수 있다. 그러나 영향은 미세한 생화학적, 생리학적 또는 병리학적 변화부터 사망으로까지 나타날 수 있다. 화학물질의 노출에 따른 위해성 평가에서 보통 다양한 독성 영향 중 가장 낮은 무관찰영향수준(NOEL)을 나타내는 주요 영향(critical effects)에 관심을 가지지만, 그 물질에 대한 다양한 건강장애를 규명하기 위해서는 유용한 모든 연구에서의 독성 종말점(toxic endpoints)을 규명하여야 한다.

특정한 유해화학물질에 대한 다양한 독성 영향을 검토하기 위해서는 우선적으로 역학 연구 및 실험동물(in vivo test) 연구 자료를 검색하며 시험관내 실험(in vitro test)등의 보충적인 연구자료를 조사분석한다(표 2).

특정 유해화학물질에 대한 다양한 독성 평가 자료를 조사검토할 때에는 노출경로, 노출기간 및 전반적인 연구의 질을 고려하여야 한다. 노출경로가 다른 경우 작용기전(mechanism)이나 생체효율(bioavailability)과 같은 요소에 의해 차이를 나타낼 수 있다. 그러나 일반적으로 하나의 노출경로에서 증명된 독성은 확실한 반증이 없는 한 다른 노출경로에서도 발생가능하며, 단 노출경로의 차이로부터 발생할 수 있는 흡수(absorption) 또는 대사(metabolite)의 차이를 고려해야 한다.

보통 화학물질의 가능한 모든 노출과 관련된 독성영향은 노출의 크기, 빈도 및 기간 등의 상황에 따라 매우 다양하다. 동물실험은 다양한 노출기간(급성, 아만성, 만성)과 용량 투여 계획(단일, 간헐, 연속 투여)에 따라 진행되며, 이들 모든 연구에 대한 정보는 위험성 확인과정에서 유용하게 쓰일 수 있다. 예를 들어, 고용량-급성연구에서 규명된 과도한 신경독성은 저용량-만성연구에서 나타나는 미

소한 신경학적 변화에 의해 더욱 확실하게 증명할 수 있다. 저용량-만성노출 연구에서는 기관 내의 축적(accumulation)을 통해 고용량-급성노출에서는 나타나지 않았던 영향이 발현될 수 있어 고용량-급성 노출 연구 자료보다 더 중요하게 평가된다.

역학 연구 및 동물실험 연구에서는 연구의 가설, 설계, 진행, 해석과 관련된 다양한 요소를 고려하여 평가해야 한다. 또한 이들 고려요소 외에도 대사성분의 화학적 성상, 실험종의 형태, 실험종과 사람간의 유사성 및 차이점(화학물질에 대한 흡수 및 대사 등), 연구집단의 개체수, 연구집단의 수, 실험용량 수준의 간격 및 선택, 관찰형태 및 분석방법, 병리학적인 변화의 특성, 대사적 변화, 실험종의 성별 및 연령, 노출경로 및 기간 등의 요소들을 고려해야 한다.

(나) 조사된 증거 자료에 대한 가중치 평가

화학물질이 인체에 위험성을 부과한다는 증거들에 가중을 줄 수 있는 평가요소들은 다음과 같다.

- 여러 연구자에 의해 반복된 동물실험에서 유사한 연구결과
- 다양한 성별, 계통(strain), 종, 그리고 노출경로에서 유사한 영향
- 용량-반응 상관관계의 명백한 증거
- 대사와 작용기전에 대한 자료와 영향간의 관련성
- 구조적으로 관련된 성분에서 나타나는 유사한 독성
- 화학물질과 인체영향에 대한 증거들 사이의 관련성

(다) 위험성 분류

특정한 유해 화학물질에 대한 다양한 독성 유발 증거자료를 바탕으로 노출 경로 및 기간, 연구의 질, 증거 자료의 가중치 등에 대한 평가 결과에 따라 인체 독성 유발 가능성 및 그 정도를 판단한다. 일반적으로 위험성 확인 단계는 연구 논문, 보고

서 및 각종 데이터베이스를 통해 증거자료를 수집한다.

(2) 2단계 : 노출평가

(가) 오염원 평가

실내 공기오염물질의 실내-외 오염원을 평가한다. 실내 환경에서의 오염원 평가를 위해서는 건물 특성, 거주자 특성, 인근지역에서의 대상 오염물질에 대한 사전 평가지식 등에 대한 조사가 이루어져야 한다. 오염원 평가는 실내공기 중 오염도 측정을 실시하기 전에 타당한 측정 방법 및 평가 수준 등을 결정하기 위한 중요한 자료로 이용된다.

(나) 실내 공기 중 오염도 평가

실내 공기오염물질의 측정 및 평가 방법은 대상 물질의 물리·화학적 특성, 오염원, 측정 공간의 면적, 노출인구 크기 등에 의해 결정된다.

일반적으로 실내 공기 중 오염도 평가에는 이동용 측정기(portable monitor) 또는 개인용 측정기(personal monitor) 등을 이용한 직접 측정 방법을 이용하고 있으며, SHAPE(Simulation of Human Air Pollution Exposure), PAQM(Personal Air Quality Model), NEM(National Ambient Air Quality Standards Exposure Model) 등의 수학적 모델을 이용한 평가 방법도 있다.

(다) 인체 노출량 평가

실내 공기오염에 의한 인체 노출 평가는 직접적인 호흡을 통한 인체 유입량을 예측함으로써 수행된다. 특정 오염물질에 의한 임의의 농도로 오염된 실내에서 생활함으로써 인체 체내로 유입될 수 있는 일일 평균 인체 노출량은 다음과 같은 수식에 의해 산출된다.

인체 노출량(mg/kg/day)=

$$\frac{C_{IA} \times IR \times ET \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

- $C_{IA}(mg/m^3)$: 실내 공기 중 오염물질 농도
- $IR(m^3/day)$: 실내 활동 중 일일 평균 호흡율
- $ET(unitless)$: 하루 중 평균 실내 점유율
- $EF(days/yr)$: 연간 평균 노출 빈도
- $ED(years)$: 대상 건물에 거주하는 평균 거주 기간
- $BW(kg)$: 노출 인구의 평균 체중
- $AT(days)$: 노출 인구의 평균 수명

(3) 3단계 : 용량-반응 평가

(가) 주요 독성 평가 자료 선택

위험성 확인을 위해 조사된 자료를 중심으로 정량적인 용량-반응 결과가 제시되어 있는 자료를 선정한다. 선정된 자료들은 노출 대상자, 노출기간, 노출경로, 노출량 및 그에 상응하는 독성 종말점(toxic endpoint)이 명확하게 제시되어 있어야 하며, 이를 바탕으로 일반인들에 대한 무관찰영향수준(NOAE) 또는 최저관찰영향수준(LOAE)을

노출할 수 있어야 한다. 또한 실험 자료를 평가하는데 있어서 연구의 질도 항상 고려해야 한다.

(나) 유해 영향에 대한 가장 낮은 NOAE를 선택

임의의 화학물질은 하나의 실험동물, 여러 노출기간의 실험에서 하나 이상의 독성 영향을 유발한다. 일반적으로 이들 영향에 대한 NOAE는 서로 다르며, 용량-반응 평가에 사용되는 결정적인 종말점은 가장 낮은 NOAE를 나타내는 독성영향이 된다. NOAE이란 적절한 대조군에 비해, 노출군의 개체에서 유해영향의 빈도나 심각성이 통계학적으로나 생물학적으로 유의한 영향을 나타내지 않은 가장 높은 용량을 말한다.

(다) 불확실성 상수(Uncertainty Factor)결정

종내 및 종간 다양성(intraspecies and interspecies variability), 동물실험의 질(quality) 및 기간(duration) 등을 고려하여 상이한 인구집단에 있어 실제적으로 허용가능한 용량을 결정하기 위해 불확실성 상수(Uncertainty Factor)를 적용하는

표 2. 비발암 물질의 용량-반응 평가 자료의 불확실성 상수 적용 방법

불확실성이 발생가능한 내용	적용상수
·불확실성 상수(Uncertainty Factor : UF)	
- 사람에 있어 적절한 노출기간에 따르는 다양한 실험 결과를 이용하고, 인구집단내 개 인간의 민감성을 고려한 불확실성	10
- 사람에 대한 자료가 유용하지 않고 단기노출연구의 실험결과를 이용한 경우, 동물에서 사람으로의 외삽과정의 불확실성	10
- 사람에 대한 자료가 유용하지 않고 단기노출연구의 실험결과를 이용한 경우, 노출기간의 외삽과정에서의 불확실성	10
- NOAE 대신 LOAE를 사용한 경우의 불확실성	10
·첨가상수(Modifying Factor : MF)	
- 과학적인 판단에 의거하여 첨가되는 불확실성 상수로 크기는 과학적 불확실성(자료의 신뢰성이나 충분한 정도, 실험에 할당된 동물 수 등)의 전문적인 판단에 의존하여 판가름(기본값=1)	0 < MF < 10

데, 이는 표 2에 제시한 적용 방법에 따라 선택한다.

(라) 참고치(Reference Concentration : RfC) 산출

실내 공기오염물질에 평생 노출되었을 경우 유해한 영향이 발생하지 않을 것으로 기대되는 일일 노출 허용량인 흡인 노출 참고치, RfC(Reference Concentration)는 다음과 같은 수식으로 산출한다.

$$\text{흡입참고치, RfC(mg/m}^3\text{)} = \frac{\text{NOAEL 또는 LOAEL (mg/m}^3\text{)}}{\text{불확실성상수(UF)} \times \text{첨가상수(MF)}}$$

참고치는 일정용량에서 화학물질의 잠재적 영향을 측정하기 위한 기준점으로 유용하다. 보통 실내 오염도가 참고치를 초과하거나 그 빈도가 증가하면, 인구집단 내에 유해한 영향이 발생할 확률이 크다는 것을 의미한다. 그러나 참고치 이하의 용량은 ‘허용가능하다’ 또는 ‘위해도가 없다’라고, 또는 참

고치 이상의 용량은 ‘허용가능하지 않다’ 또는 ‘유해 영향을 초래한다’라고 단정지을 수는 없다

(4) 4단계 : 위해도 결정

(가) 물질별 위험값 산출

실내 공기오염물질 중 특정한 비발암 물질에 대한 위해도 결정은 용량-반응 평가를 통해 산출된 호흡 참고치, RfC와 노출 평가를 통해 산출된 인체 노출량의 비를 이용하여 위험값을 산출함으로써 수행된다.

위험값=

$$\frac{\text{인체 노출량(mg/kg/day)}}{\text{호흡참고치 RfC(mg/m}^3\text{)} \times \text{일일호흡율(m}^3\text{/day)} / \text{체중(kg)}}$$

(나) 복합 물질에 의한 총 위험도 산출

실내 공기 중에 다양한 비발암성 물질이 포함되어 있다면, 이들 복합물질의 총 위험도는 각각의 물질에 해당하는 위험값을 합산하여 총 위험도를 산

표 3. 발암성 물질의 위험성 확인 단계

위험성 확인 단계	검색 주제	검색 내용
위험성 확인 1단계	인체 역학연구에서 인과관계 검색	사람을 대상으로 원인물질과 영향간의 인과 관계를 추론하는 역학 연구 자료 검색. 역학연구 결과를 이용하여 동물실험 결과나 보조적 단기실험결과와 함께 그 물질의 독성이나 발암성을 확증. 그러나 대부분 역학 연구 결과의 한계성 때문에 동물실험 결과를 통해 위험성을 유추.
위험성 확인 2단계	동물실험에서 만성독성 또는 발암성 검색	만성독성이나 발암성에 대한 동물실험 연구 자료 검색을 수행하여 그 물질이 발암성은 없으나 독성을 지니는 물질과 독성과 발암성을 함께 지니는 물질로 구분. 동물 실험에서 독성 또는 발암성에 대해 양성으로 판정되면 항상 그렇지는 않지만 사람에게 있어서 동일한 독성이나 발암위험의 가능성을 갖는다고 추정.
위험성 확인 3단계	돌연변이원성 또는 유전자 독성 검색	미생물의 균주나 포유동물의 세포를 이용하여 그 화학물질이 돌연변이원성(mutagenicity)이나 유전자 독성(genotoxicity) 평가 자료 검색. 양성으로 판정되면 증거의 강도는 미약하지만 일차적으로 발암성에 대한 잠재 위험(potential hazard)을 지니는 것으로 간주.
위험성 확인 4단계	연구대상물질의 분류	검색 자료에 대한 가중을 평가하여 인체 발암 유발 등급을 결정.

출한다.

총위험도 = ∑ 비발암성 물질의 각 위험값

개별 물질의 위험값이나 총위험도가 “1”을 초과하는 경우에는 잠재적인 인체 독성 영향을 유발시킬 수 있는 가능성이 있는 것으로 평가한다.

3.2 발암 물질에 대한 위해성 평가

(1) 1단계 : 위험성 확인

(가) 발암성에 대한 증거 검색

발암성에 대한 증거 검색을 위해서는 첫째, 물질의 노출과 암 발생에 관한 역학연구 자료, 둘째, 제어된 실험조건 하에서의 만성 동물 실험 연구 자료, 셋째, 유전자 독성, 돌연변이원성 등에 관한 보조적인 연구 자료에 대해 폭넓은 검색이 필요하다(표 3).

(나) 발암성 증거에 대한 가중치 평가

다양한 정보 검색을 통해 수집된 발암성 증거 자료를 다음과 같은 3가지 절차를 통해 가중치 평가를 한다.
- 역학연구와 동물연구에서 규명된 증거들을 분리

- 역학연구의 증거와 동물연구의 증거 조합
- 보충적인 증거들의 분석을 통해 예비분류를 상향 또는 하향 조정

(다) 인체 발암 등급 평가

발암성 증거의 가중치 평가 결과를 바탕으로 오염물질의 인체 발암 등급을 평가한다. 본 지침서에서는 미국 환경보호청에서 적용하고 있는 발암성 분류 체계방법을 이용하여 유해물질의 인체 발암 등급을 평가하고자 한다(표 4).

(2) 2단계 : 노출 평가

발암성 물질의 노출 평가는 『비발암성 물질의 노출 평가』와 동일한 방법으로 수행된다.

(3) 3단계 : 용량-반응 평가

(가) 적합한 용량-반응 관계 자료 선택

위험성 확인 단계에서 수립된 역학 연구 및 실험 동물 연구 자료를 바탕으로 적합한 발암성 용량-반응 관계 자료를 선택한다. 적합한 자료를 선택할 때는 실험동물 자료 보다는 역학연구 자료를 더 선호하

표 4. 미국 환경보호청에서 적용하고 있는 인체 발암 분류 체계

인체 발암성에 대한 증거	동물 발암성에 대한 증거				
	충분	제한	불충분	자료없음	증거없음
충분	A	A	A	A	A
제한	B1	B1	B1	B1	B1
불충분	B2	C	D	D	D
자료없음	B2	C	D	D	E
증거없음	B2	C	D	D	E

A (Human carcinogen) : 사람에게 있어 확인된 발암물질

B1, B2 (Probable human carcinogen) : 사람에게 있어 유력한 발암물질

C (Possible human carcinogen) : 사람에게 있어 가능한 발암물질

D (Not classifiable as to human carcinogen) : 사람에게 있어 발암물질로 분류할 수 없는 물질

E (Evidence of non-carcinogen for human) : 사람에게 있어 발암성이 없는 물질

며, 적당한 역학자료가 없는 경우에는 인체의 생물학적 반응과 거의 유사한 실험동물 자료를 선택한다.

(나) 동물 용량을 인체 용량으로 전환

용량-반응 자료가 실험동물 연구 결과일 경우에는 사람으로의 용량 전환을 수행한다. 용량 전환은 사람과 동물간의 체중, 수명, 노출기간, 대사과정 등의 차이에 따른 보정을 하기 위한 단계이다.

$$\left[\frac{\text{동물 용량}}{\text{동물 체중}} \right]^{3/4} = \left[\frac{\text{사람 용량}}{\text{사람 체중}} \right]^{3/4}$$

(다) 고용량에서 저용량으로의 외삽

용량-반응 모델이란 주어진 노출용량으로부터 반응을 예측하고 고농도에서 저농도로 외삽하는 함수이다. 여기서 용량-반응 함수 P(d)는 주어진 시간까지 노출용량 d로 인하여 한정된 모집단으로부터 임의로 선택한 개인에 있어 생물학적 반응(예, 종양)이 발생할 확률로서 동물자료는 사망여부 또는 종양발생 여부와 같은 정성반응자료가 이용된다. 용량-반응 함수는 일차적인 용도로 노출용량으로부터 반응을 예측하는 목적 이외에 안전용량을 결정하는 도구로 이용된다.

따라서 용량-반응 평가에서 자주 이용되는 수학

적 모델인 one-hit 모델, multi-hit 모델, 선형화 다단계(linearized multistage) 또는 다단계(multistage) 모델 그리고 probit, logit 및 Weibull 모델이다. 외삽은 일반적으로 관찰자료를 수학적 모델에 적용(fitting)한 후 모델의 관찰 범위에서 환경 중 발생 가능한 저농도 노출로 하향시켜 확장함으로써 실행된다.

표 5와 6에는 자주 이용되는 외삽 모델의 생물학적 가정과 기본 수식을 제시하였다.

용량-반응 평가에서 저용량으로의 외삽에서 가장 고려해야 할 문제는 적절한 모델의 선택이다. 여러 가지 외삽모델에 관찰자료의 적합도가 양호하더라도 저용량에서 예측되는 위해도는 매우 큰 차이를 보이게 되므로, ‘특정 외삽 모델의 생물학적인 발암기전’, ‘통계학적인 적합성’ 그리고 ‘일반적이고 합리적인 의사결정 지침’에 의하여 검토되어야 한다. 일반적으로 위해성 평가에서는 예방적 차원에서 동일 용량에서 더 높은 위해도를 산출하는 모델을 우선적으로 선택하고 있다.

(라) 발암력 및 단위위해도 산출

적합한 용량-반응 자료를 바탕으로 수학적 모델을 통한 외삽 과정을 통해 발암력, $q_1 * ((\text{mg/kg}$

표 5. 고용량에서 저용량으로의 외삽 모델들의 생물학적 가정

수학적 모델	생물학적 가정들
Probit / Log-normal (Mantel-Bryan)	세포내로 들어온 발암물질의 용량이 역치보다 크면 암이 발생한다.
One-hit / Multi-hit	한 정상세포가 암에 걸리기까지는 발암물질이 동일한 세기로 한번의 충격(one-hit) 또는 여러번의 충격(multi-hit)을 가해야 한다.
Weibull	n개의 세포로 이루어진 조직에서, 한 세포라도 암에 걸리면 조직도 암에 걸린다.
Multistage	하나의 정상세포가 암세포가 되기까지 다단계(k단계)가 필요하며 이 과정은 비가역적이다.

표 6. 고용량에서 저용량으로의 외삽 모델들의 기본 수식들

모 델	용량 d에서 발암위해도 P(d)	저용량에서의 양상		
		Linear	Sub-linear	Supra-linear
Probit	$(2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta \log d} \exp(-u^2/2) d_u \quad (\beta > 0)$	-	$\beta > 0$	-
One-hit	$1 - \exp(-\lambda d) \quad (\lambda > 0)$	$\lambda > 0$	-	-
Multi-hit	$[(k-1)!] \int_0^\lambda du^{k-1} \exp(-u) d_u \quad (\lambda, k > 0)$	$k=1$	$k > 1$	$k < 1$
Weibull	$1 - \exp(-\lambda d^m) \quad (\lambda, m > 0)$	$m=1$	$m > 1$	$m < 1$
Multistage	$1 - \exp(-\sum_{i=0}^k \beta_i d^i) \quad (\beta_i \geq 0)$	$\beta_1 > 0$	$\beta_1 = 0$	-

-day)⁻¹ 및 단위위해도(명/($\mu\text{g}/\text{m}^3$))가 산출된다. 발암력(q_1^*)은 용량-반응 곡선에서 95% 상한값에 해당하는 기울기(slope) 또는 선형계수(linear coefficient)로서 평균체중의 건강한 성인이 어떤 화학물질의 단위 노출용량($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)으로 오염된 공기 속에서 기대수명 동안 숨쉬고 살 때 그로 인해 발생 가능한 초과발암확률을 의미한다. 단위 위해도 추계치는 발암력과 동일한 의미이나 단지 단위용량($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)에서 단위농도($\mu\text{g}/\text{m}^3$)당 발암확률로 전환한 수치이다.

(4) 4단계 : 위해도 결정

발암성 물질의 위해도 결정 단계는 용량-반응 자료를 바탕으로 수학적 외삽 모델을 통해 산출된 가장 보수적(conservative : 동일 용량에서 더 높은 위해도를 나타내는 값)인 발암 위해도 또는 단위 위해도를 이용하여 현 노출 수준에서의 초과 발암 위해도(excess cancer risk)를 산정하는 것이다.

초과 발암 위해도

$$= \text{실내오염도}(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{단위위해도}((\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1})$$

$$= \text{인체노출량}(\text{mg}/\text{kg}/\text{day}) \times \text{발암잠재력}((\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1})$$

발암 물질의 허용 위해도(acceptable risk)는 백만명당 1명(1×10^{-6})의 초과 발암 위해수준으로 결정하고 있으며, 일반적으로 산출된 초과 발암 위해도가 허용 위해도를 초과한다면 인체 발암 영향이 있을 것으로 평가하고 있으며, 환경 관리 수준은 과학기술, 사회경제적 조건들이 감안되어 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ 의 초과 발암 위해 수준에 해당하는 농도에서 결정되고 있다.

3.3 평가시 유의 사항

위해도 관리에서 위해성 평가를 통해 산출된 결과물의 유용정도는 일차적으로 충분한 자료들에 입각하여 실행되었느냐에 달려있다. 만일 부족한 자료를 근거로 위해성 평가 과정이 수행되었다면 많은 가정들이 전제되었을 것이다. 이들 가정이 비실질적이거나 오류로 증명되었을 때, 위해성 평가는 역으로 실제와 반대되는 해석을 하게 될 것이다. 다시 말해 위해성 평가를 실행하는 과정에서 형성되

는 불확실성의 형태와 주요 4단계 과정에서 발생할 수 있는 불확실성의 상호관계에 대한 고려가 필요하다.

(1) 불확실성의 형태

최근 미국 환경보호청에서는 위해도 결정과정에서 각 단계의 대표값에 의한 산술적인 위해도 추계(point estimate)만이 아닌 위해도 결정과정 전체를 기술하도록 권장하고 있다. 불확실성은 모든 위해성 평가 단계에서 나타나며, 이는 위해도 평가가 매우 복잡하고 모든 정보를 집대성하는 과정이기 때문에 발생하는 것이다. 심지어 가장 상세한 모델들을 가지고 정확한 데이터를 사용한다고 하더라도 불확실성은 평가과정에서 발생하기 마련이다.

Finkel(1990)은 요약된 네 가지 형태, 즉 모수(parameter)에 대한 불확실성, 모델에 대한 불확실성(model uncertainty), 결정규칙에 대한 불확실

성(decision-rule uncertainty), 변수에 대한 불확실성(variability uncertainty)으로 모든 불확실성을 구분하였다.

모수의 불확실성과 모델의 불확실성은 대개 불확실성의 주요 요인으로서, 모수의 불확실성은 평가장비의 부족으로 인한 불확실한 측정치나 일시적 측정치에 의해서 변수가 정확하게 측정될 수 없을 때 발생한다. 무작위(random) 또는 시료오차(sample error) 특히, 작은 시료수에 의한 오차는 불확실성의 주요인이 된다. 더 제어하기 힘든 불확실성은 시료채취에서의 편견, 실험디자인 편견 또는 가정(assumption)의 선택에서 오는 편견으로부터 야기되는 작위적(non-random) 또는 체계적(systematic)인 오류이다.

모델의 불확실성도 위해성 평가의 모든 과정에서 이용되고 있는 다양한 모델에 의해 발생하는 것으로서, 동물자료를 이용한 용량-반응 평가과정, 화학

표 7. 영화관의 인체노출 변수 및 대표값

인체노출변수	기호	대표값	비 고
일일호흡률-근무자	IR	20m ³ /day	만성노출의 가정시 호흡 단일 노출 시(US EPA, 1997)
일일호흡률-이용자		0.5m ³ /hr	앉아서 하는 가벼운 운동 시(US EPA, 1997)
일일노출시간-근무자	ET	8hr/day	일 평균 근무시간 적용(설문평가고려)
일일노출시간-최빈이용자		3hr/day	이용자 설문자료평가 결과
일일노출시간-평균이용자		2.3hr/day	이용자 설문자료평가 결과
연간노출일-근무자	EF	300day/yr	월 25일 근무 적용(설문평가고려)
연간노출일-최빈이용자		60day/yr	월 5일 적용
연간노출일-평균이용자		30day/yr	월 2.48일 적용
노출기간<4세-이용자	ED	4yr	해당사항없음
노출기간<13세-이용자		9yr	5-13세 동안 노출 기간
노출기간<19세-이용자		6yr	14-19세 동안 노출 기간
노출기간>20세-이용자		45yr	20-65세 동안 노출 기간(이용자연령 설문조사결과 적용)
노출기간>20세-근무자		40yr	20-60세 동안 노출 기간(직장 정년 40년 적용)
체중<4세-이용자	BW	10kg	해당사항없음
체중<13세-이용자		30kg	한국 남녀 5-13세 평균체중 32.3kg(기술표준원, 2004)
노출기간<19세-이용자		60kg	한국 남녀 14-19세 평균체중 58.6kg(기술표준원, 2004)
노출기간>20세-공통		60kg	한국 성인남녀 평균체중 62.8kg(기술표준원, 2004)
평균 수명-공통	AT	25550일	한국인의 기대수명 70년 고려(통계청 1997)

물질의 환경 중 동태를 예측하는데 쓰여진 컴퓨터 모델 등에서 발생한다. 인간을 대신해서 설치류(rodent)를 이용하는 것은 서로 다른 종들이 똑같이 반응하지 않기 때문에 불확실성을 야기한다.

마지막으로 변수에 대한 불확실성은 위해성 평가시 사용한 변수 이외에도 수많은 변수들이 실제적으로 작용하고 있어 발생한다. 따라서 위해성 평가자들은 평가시 고려되지 않은 변수들에 대한 중요성도 항상 인식하고 있어야 한다.

세 번째 타입인 결정규칙에서의 불확실성은 위해도 관리자(risk manager)들에게 더 관련이 있다. 예를 들어, 이 형태의 불확실성은 위해성을 받아들일 수 있는 수준(허용 위해도)을 결정할 때 다른 사회적 관심들과 균형있게 하려고 할 때 발생한다.

3.4 건강 위해성평가 기법 실패

미적용 다중이용시설 및 소규모 시설 실태조사(2005)에서 15종의 유해물질을 평가하였으나 본

고에서는 포름알데히드 평가과정만을 기술한다.

(1) 발암성 물질 평가

- 포름알데히드의 위험성 확인 및 용량-반응 평가 후 노출평가를 위한 미적용 다중이용시설 및 소규모시설 근무자 및 이용자의 설문을 바탕으로 인체노출변수에 대한 대표값을 설정한다(표 7).

- 시설별 실내 공기 중 포름알데히드의 오염도 분포 및 특성

전국 미적용 다중이용시설 및 소규모시설의 실내 공기 중 포름알데히드의 농도는 ND~829.53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 범위로 조사되었다. 연구 대상 시설에서의 평균 농도는 75.20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 이었으며, 중앙값은 39.21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 나타나 평균값이 측정값 중 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 을 초과하는 극단치에 영향받는 것으로 평가되었다.

(a) 박스 플롯(Box plot)

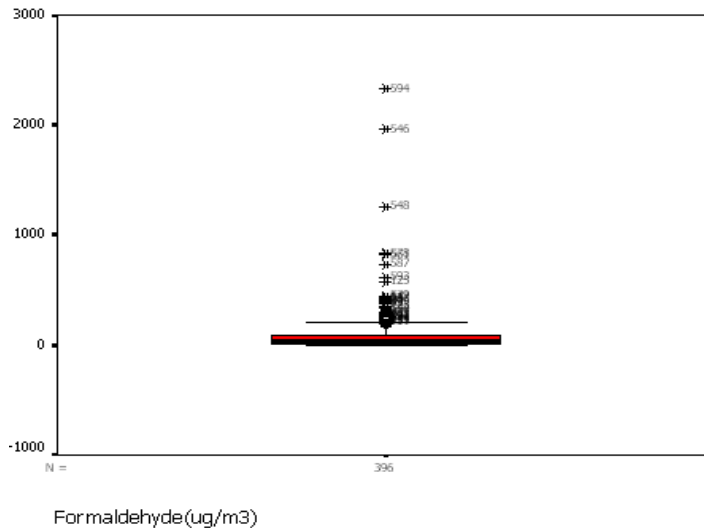


그림 2. 연구대상시설 내 포름알데히드 농도 분포 및 outlier

(b) 빈도 분포도(Histogram)

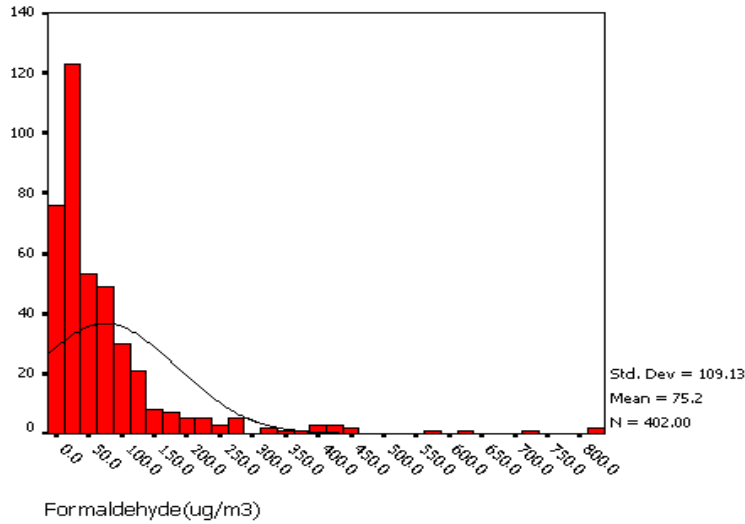


그림 3. Outlier 농도를 제외한 포름알데히드 빈도 분포도

- 건강 위해성 평가를 위한 연구 대상 분류

미적용 다중이용시설 및 소규모시설의 실내공기 농도는 지역별, 흡연, 지상/지하, 개업시기, 시설교체 및 공사여부, 방향제 사용, 환기여부 등의 변수가 모든 물질에 대해 통계적으로 유의하고 일관성 있는 농도 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 기존 연구나 보고서에 의하면, 실외공기질에 의한 지역적 영향과 실내흡연에 의한 실내공기질 영향은 유의한 변수로 평가되고 있다. 따라서 서울 및 기타지역과 시설내 흡연여부에 따른 영향을 구분하여 평가하기 위해, 연구대상시설별로 서울소재 흡연/비흡연시설, 지방소재 흡연/비흡연시설, 4그룹으로 분류하였다.

포름알데히드에 의해서 오염된 공기를 평생 흡입할 경우의 초과발암위해도(excess cancer risk)는 인체 노출량에 용량-반응 모델에 의해서 구한 흡입 경로 발암력을 조합하여 구할 수 있다.

(a) 시설 근무자 :

LADD (mg/kg/day)=

$$(20-70\text{year}) \frac{C_{IA} \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

(b) 시설 이용자 :

LADD (mg/kg/day)=

$$(5-13\text{year}) \frac{C_{IA} \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

$$\times (14-19\text{year}) \frac{C_{IA} \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

$$\times (20-70\text{year}) \frac{C_{IA} \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

초과발암위해도 =

$$\text{인체 노출량(mg/kg/day)} \times \text{발암력}((\text{mg/kg/day})^{-1})$$

초과발암위해도 결과는 서울과 지방의 흡연 및 비흡연시설로 나뉘 위험도를 산출하며, 시설 상시

표 8. 포름알데하이드의 발암력 및 단위위해도

오염물질	용량-반응모델	발암잠재력 ((mg/kg/day) ⁻¹)	단위위해도 ((μg/m ³) ⁻¹)
Formaldehyde	선형 다단계 모델(Linearized multistage model)	4.60×10 ⁻²	1.3×10 ⁻⁵

근무자, 취미이용자, 평균이용자 각각의 시나리오에 입각한 위해도를 제시한다(본 고에서는 결과를 제시하지 않는다).

인체 위해성 평가를 바탕으로 환경 중 유해화학 물질을 관리하고 있는 미국, 유럽국가 및 세계보건 기구에서는 건강 보호를 위한 건강 목표치 설정에 위해성 평가 기법을 활용하고 있다. 원칙적으로는 ALARA(As Low As Reasonably Achievable)에 의해, 인체 위해성 평가에 근거한 건강 목표치는 발암물질의 경우 목표치는 '0(zero)'이어야 하지만, 실질적으로 이는 도달할 수 없는 이상치이므로, 실질적인 건강 목표치로서 미국 환경보호청에서는 10⁻⁶~10⁻⁴의 위해도 범위 내에서 기술사회경제적인 부분을 고려하여 설정하고 있으며, 세계보건 기구에서는 10⁻⁵의 인체 위해도에 해당하는 농도를 근거로 권고 기준을 제안하고 있다. 비발암물질의 경우에는 비발암 독성 참고치를 기준으로 안전력을 고려하여 평생노출이 되어도 유해영향이 나타나지 않을 농도를 산출하고, 이를 건강 목표치로서 활용하게 된다. 이에 본 연구에서도 미국 및 세계보건기구에서의 적용 원칙을 활용하였다.

연구 대상 시설 중 미적용 시설에 대한 건강 보호 기준은 3단계 과정을 이용하여 설정하였다.

우선 1단계에서는 대상 물질의 독성 또는 발암성 자료에 의해서만 인체에 유해 영향이 유발되지 않을 독성 기준 농도를 설정하였다. 1단계에서 설정된 농도는 각 물질별 건강 보호 상한 농도 기준으로 이용된다.

2단계에서는 각 시설별 노출 패턴을 고려한 실질적 안전 용량(virtually safety dose)를 산출하였다. 이때 물질의 독성 및 발암성 특성과 이용자 형태를 고려하여 실질적 안전 용량 설정 기준을 구분하여 고려한다.

마지막으로 3단계에서는 1단계 및 2단계에서 산출된 대상 시설별, 물질별, 이용 형태별 건강 보호 농도 중 가장 낮은 수준을 건강 보호 기준(안)으로 제안하였다.

4. 결 론

이상의 내용은 실내 공기오염물질을 대상으로 하여 위해성 평가를 수행하는 과정과 간단한 실행을 한 가지 들었다.

우리나라에서 실내공기의 중요성이 강조된 지 얼마 되지 않아 아직도 기초적인 연구가 극히 미진하고 특히 건강영향을 판단할 근거가 부족한 상태이다. 따라서 이제부터 다양한 대상들에 대하여 꾸준한 연구와 관리가 이루어져야 건강한 실내생활이 가능하며, 특히 실내 거주시간이 긴 취약집단(어린이, 노약자, 병약자 등)을 고려한다면 더욱 많은 연구를 근거로 한 관리가 이루어지기를 기대한다.

- 참고문헌 -

1. 연세대 환경공해연구소, 환경 위해성 평가 및 관리기술 중 「대기오염물질의 위해성 평가 및 관리기술」, 1999.

2. US EPA, Health Assessment Document for Toluene, EPA-600/8-82-008F, 1983.
3. US EPA, Health Assessment Document for Trichloroethylene, EPA-600/8-82-006, Washington DC, 1985.
4. US EPA, Assessment of Health Risk to Garment Workers and Certain Home Residents from Exposure to Formaldehyde. Office of Toxic Substances, Washington, DC, 1987.
5. US EPA, Introduction to Indoor Air Quality, EPA-400/3-91/003, 1991.
6. US EPA, Integrated Risk Information System, 2001.

투고 환영

계간 「공기청정기술」지는 클린룸 업계의 발전을 위하여 보다 많은 클린룸 관련 기술자 여러분의 투고를 기다리고 있습니다.

각종 기술자료를 보내주시면 엄선하여 본 연구조합 기술지에 게재하여 드리고 소정의 고료를 보내드리겠습니다. 또한 본 기술지는 95년도부터는 “업계동정”란을 신설하여 업계의 단신을 수시로 접수, 게재코저하오니 우리 모두의 업계를 가꾼다는 마음으로 사소한 소식이라도 송부하여 주시기 바랍니다.