

# 나노입자의 독성 및 위해성 연구동향

유 일 재 | 한국생활환경시험연구원 안전성평가본부  
본부장

E-Mail : u1670916@chollian.net

## I. 서 론

나노기술은 지금까지 우리가 상상할 수 없을 만큼 많이 개발되어 왔고 앞으로도 계속 개발되어 우리 생활과 밀접하게 혜택을 주게 될 것이다. 그러나 나노기술에 주로 쓰이는 나노입자는 유익성과 함께 그 위해성이 언급되어지고 있다. 나노입자는 입자 크기가 작아질수록 그 생물학적 활성으로 침투성이 높아지게 되는데, 예를 들어 뇌에서의 blood brain barrier를 잘 통과할 수 있으므로 치료제의 대뇌 침투 가능성을 열어 치료제 개발을 가능케 할 수 있으나 독성물질 투과도 높이어 새로운 건강문제를 야기시킬 수 있다.

Keryling 등(2002)의 보고에 따르면 polymer fume 형태의 나노입자 뿐아니라 많은 다양한 나노입자들이 폐독성을 일으키기 쉽다. Buckyball이라는 탄소입자 C<sub>60</sub> 나노입자는 환경에서 노출되면 생물체의 효소기능의 변화를 일으키고, 환경오염원이 될 수 있다고 최근 보고되고 있다(Oberdörster, 2004). 작업장에서 이러한 물질들은 사용하는 근로자의 건강에도 그 위해성을 미칠 수 있을 것임을 당연히 예측할 수 있겠다.

이와 같이 나노 물질에 대한 위해성의 문제와 함께 국제 전문가들은 사람과 환경을 보호하기 위한 나노정책이 마련되어야 한다고 권고하고 있다. 이

들이 권고하는 사항들은 명명법 및 CAS 번호를 부여하는 것과 나노 물질에 대한 노출평가자료 축적 및 위해성 평가방법에 관한 사항 등이다 (European Communities, 2004). 이러한 권고사항을 실천할 때에는 기존 법체계를 최대한 이용해야 하는데, 사전에 나노기술의 독특한 특성에 따라 필요시 기존 법체계를 재검토해야 할 필요성이 있으며, 특히 나노기술에 있어서 인간과 환경보건안전에 대한 규제 투명성이 보장되어야 할 것이다.

## II. 본 론

본 글에서는 공기 중 초미세입자를 비롯하여 가공의 나노물질 등 나노크기의 입자에 대해 특히 고려해야 할 독성의 개념과 노출에 따른 사람과 환경의 보호를 위한 위해성 평가의 필요성에 대해 언급하고자 하며, 작업장에서 나노입자 노출의 측정 혹은 평가의 유용성과 근로자 보호구의 개발 등의 산업 환경보건학적 대응책을 제시하고자 한다.

### 1. NSP의 명명, 분류 및 사람에의 노출

나노 크기 입자(nano-sized particle, NSP, <100 nm)는 학자들에 따라 다양하게 불리워지고 있는데, 독성학자들은 초미세입자(ultrafine particle, UFPs)

표 1. NSP의 분류(Oberdörster, et al., 2005)

자연요인의 것(Natural)	인공요인의 것 (Anthropogenic)	
	의도적 요인	비의도적 요인
입자변환가스 산림화재 화산재(hot lava) 바이러스 Biogenic magnetite Ferritin Microparticles (활성세포)	내연 엔진 발전소 소각장 비행기 jets 금속흡(용융, 용접 등) 폴리머흡 기타 흡 열표면 튀김, 끓임, 구이 전기모터 등	가공의 나노입자 : (제어된 크기와 모양, 기능성) 금속, 반도체, 금속산화물, 탄소, 폴리머, nano-spheres, -wires, -needles, -tubes, -shells, -rings -platelets; 비처리한 것과 코팅한 것(나노기술의 화장품, 의료기, 섬유, 전자제품, 광학 등)

라 하고, 기상학자들은 Aitken mode particle과 nucleation mode particle이라 하며, 재료과학자들은 가공의 나노구조물질(engineered nanostructured materials)이라 하고 있다(EPA, 2004; Kulmala, 2004; NNI, 2004). 일반적으로 NSP는 100 nm 이하의 모든 가공의 나노입자 뿐 아니라 공기 중의 나노 크기의 구형 입자를 포함하여 일컫는다(표 1, Oberdörster et al., 2005).

사람의 나노 크기 물질에의 노출에 관해서 언급하자면 사람은 공기 중 자연적 요인 및 인공적 요인에 의한 NSP 뿐 아니라 특정의 작업장 조건에서는 공기 보다 더욱더 높은 수백  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 까지의 농도로 NSP에 노출될 수 있을 것이다. 모델작업장을 대상으로 처음 측정된 airborne singlet engineered carbon nanotube 혹은  $\text{C}_{60}$  fullerenes의 농도는  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  이하로 매우 낮은 것으로 나타났지만 작업장 내에서는 이들 물질이 응집된 형태의 것이었다(Maynard et al., 2004). 그러나 중량단위의 매우 낮은 농도의 나노크기물질이라도 입자수 농도로 할 경우는 매우 높게 되므로 이를 간과할 수는 없다(Hughes et al., 1998). 노출 경로는 흡입이 주 경로

이겠지만 가공의 나노물질의 제조, 사용 및 폐기 동안의 섭취, 피부노출도 고려해야 할 것이다. 진단이나 치료의 목적으로 사용되는 특정 생의약품은 혈관 내, 근육 내 투여를 요구하므로 이러한 노출경로도 고려해야 한다.

## 2. 공기 중 초미세입자(UFP)의 독성

최근 공기 중 UFP에의 노출에 따른 잠재 영향에 대한 관심이 높아지고 여러 연구결과에 따르면 폐 이외의 장기는 물론 호흡기계에 건강 악영향을 미칠 수 있음이 보고되었다. 공기 중 UFP 및 모델 UFP의 직접적 영향에 대한 결과는 사람에서의 역학조사, 임상연구에서 뿐 아니라 설치류에서의 흡입, 기관내 투여 연구와 in vitro의 세포배양연구에서도 보고되어 왔다. 특히 역학연구조사에 의하면 공기 중 UFP는 호흡기와 심혈관계에 영향을 미쳐 감수성 집단에서는 유병율과 사망률에 영향을 주는 것으로 보고되었다(Penttinen et al., 2001; Peters et al., 1997; von Klot et al., 2002; Wichmann et al., 2000). 동물에서의 흡입연구결과에 따르면 혈액응고과정에 영향을 주며, 폐 이외의 조직까지의

전위됨이 보고되고 있다(Kreyling et al., 2002; Li et al., 1999; Obersorster et al., 2004; Semmler et al., 2004).

In vitro 연구에서는 실험실 제조의 UFP 및 공기 중 UFP를 투여했을 경우 감염반응을 전진시키고 산화적 스트레스에 관련한 세포반응을 나타내었다(Brown et al., 2001; Li et al., 2003). 실험실적 초미세 모델 입자의 영향은 중량을 투여단위로 했을 때 미세입자보다 더 큰 반면 공기 중 UFP에 의한 세포반응은 미세 혹은 굵은 입자보다 그 영향이 때로는 더 크게 때로는 더 작은 결과를 나타내었다. In vitro 연구는 사용한 입자들의 화학적 조성이 서로 다르고 표적세포도 다르며 투여기간 등이 상이하여 그 결과 해석이 매우 어렵다. 특히 in vitro 연구에서 높은 농도로 처리한 연구는 실제 공기 중 노출농도로 예측되는 정도보다 훨씬 높을 경우는 주의 깊게 고찰할 필요가 있다.

### 3. 나노 독성의 개념

#### 3.1 투여 농도단위 : 입자 표면적

나노입자 독성을 고려할 때 투여농도 단위의 개념을 고찰할 필요가 있는데 지금까지의 입자독성 연구는 중량단위로 하여 주로 이루어져 왔다. 그러나 나노 입자의 경우 보다 큰 입자보다 단위 중량당 표면적이 커지게 되는 특성과 나노입자의 작은 크기가 화학반응의 촉매로서 더 유리하게 작용하는 등 나노입자의 특성을 좌우하는 요인들이 된다. 입자 표면적의 중요성은 표면 원자나 분자가 bulk 물질의 성질을 결정하는 주요 역할을 하는 것(Amato, 1989), 그리고 NSP가 더 큰 입자 보다 중량당 생물활성을 더 크게 나타내는 것은 표면 반응성과 관련이 있다는 점(Oberdörster et al., 1990)을 통해 알 수 있다. 한편, 나노에서 미세입자에 이르기 까

지 서로 다른 고체입자를 흡입 노출시켜 독성효과를 기술할 때 농도를 중량보다 표면적으로 하여 표현할 때 더 나은 양반응 관계를 내는 것으로 보고되고 있어 같은 동일한 화학특성을 갖고 크기가 다른 입자에 대해 평가할 때에는 입자 중량 혹은 입자 수보다 입자 표면적이 더 좋은 농도단위가 됨을 알 수 있었다(Brown et al., 2001; Tran et al., 2000; Oberdörster, 2000).

#### 3.2 입자(표면)의 화학

나노독성에서 입자크기와 더불어 중요한 역할을 하는 것이 입자의 화학 특히 표면의 화학이 중요하다. 예를 들어 PTFE fume의 경우 480°C까지 가열하면 약 18 nm 나노크기 성질의 입자를 나타내어 흰쥐에 매우 유독하고 심한 급성 폐손상을 일으키게 된다(Oberdörster et al., 1995). 그러나 가스 성상으로는 급성독성을 일으키지 않고 PTFE fume 입자를 3분간 성숙시키면 응결되어 입자 크기가 100 nm 이상으로 커지게 되고 성숙기간 동안 입자 표면 화학에 변화가 일어나(즉 단위중량당 표면적의 반응 그룹이 변화됨) 독성을 잃게 된다(Johnston et al., 2000; Oberdörster et al., 2005). 이와 같이 나노독성을 고려할 때 입자의 크기와 함께 표면의 반응성을 함께 다루어야 할 것이다.

#### 3.3 입자의 모양

구형 및 섬유상 입자에 대한 독성학적 연구로 석면과 같은 자연섬유와 biopersistent vitreous 섬유와 같은 인공섬유에의 지속적인 노출이 폐섬유화 및 암의 위험성 증가와 관련되어 있음이 알려져 왔다(Greim et al., 2001; IARC, 2002). 이때 주요 파라미터는 3D로, 섬유의 Dose(용량), Dimension(규모) 그리고 Durability(내구성)이다. 섬유(fiber)란 직경과 길이의 비(aspect ratio)가 1:3이상이되

길이는 5  $\mu\text{m}$ 보다 길어야 하고, 직경은 3  $\mu\text{m}$ 이하인 것으로 정의되고 있다(WHO, 1985). 탄소나노튜브의 경우 aspect ratio가 100, 그 이상에 이르고 길이가 5  $\mu\text{m}$  이상, 직경이 단층벽(single-walled nanotube)인 경우 0.7~1.5 nm, 다층벽(multi-walled nanotube)인 경우 2~50 nm에 이른다. 탄소나노튜브를 흰쥐의 기관지내 주입했을 때 급성 감염의 폐독성을 나타내었음이 보고되었다(Warheit et al., 2004). 이 보고에 따르면, 폐내 이물질 반응으로 granuloma formation을 나타내었다. In vitro의 kertinocyte와 기관지 상피세포에 single walled carbon nanotube를 투여한 결과 자유라디칼의 형성, 과산화물의 축적, 그리고 세포 항산화제의 고갈 등으로 산화적 스트레스가 있음을 나타내었다(Shvedova et al., 2004). 대식세포에서의 최근 연구에 따르면 투여 농도를 중량당으로 하였을 때 SWNT>MWNT>C<sub>60</sub>의 순으로 세포독성을 나타낸다고 하였으며, 미토콘드리아의 기능, 세포형태, 탐식기능 등에서 나타난 세포독성은 0.38  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 낮은 농도에서조차 SWNT에서 나타났음을 보고하였다(Shvedova et al., 2004). 그러나 나노튜브의 금속 불순물 성분에 의한 것인지의 여부도 평가되어야 하므로, 일반적으로 인정되는 섬유독성원칙이 이러한 나노섬유 구조물에도 똑같이 적용될 수 있는지의 여부는 더 연구되어야 할 것이다. 향후 적절한 농도를 사용한 연구를 계획할 때에는 사람의 노출 수준을 감안해야 할 것이며 이때 가공의 나노물질의 물리화학적 성질, 응집상태 및 농도단위(수, 중량, 표면적 등)을 고려해야 할 것이다.

### 3.4 노출-양-반응에 대한 고찰

NSP의 독성 평가를 위해서 노출-양-반응관계를 잘 평가해야 하는 것이 필수다. 이것은 앞서 언급했던 양 즉 입자의 중량, 수 혹은 표면적과 같은 입자

농도의 단위에 대한 것 뿐 아니라 더 중요시해야 할 것은 농도 수준의 타당성(relevance of dose levels)이다. 즉 in vitro 실험에서 흔히 사용하는 극히 높은 농도가 in vivo 실험에서 투여 가능한 농도인지를 고려해서 연구계획을 해야 할 것이다. 독성영향 기전은 실질적으로 투여되는 농도에 따라 작동되는 것이므로 신뢰성 있는 연구결과를 얻기 위해서는 세포 혹은 개체의 방어기전을 압도해 버릴 아주 높은 농도를 이용하는 것의 타당성 등을 고찰해야 한다. 이때 또한 적절한 양 반응 곡선을 산출할 수 있는 것이다. 너무 높은 농도에서만 실험할 경우 산출된 양 반응 곡선이 극치의 개념이 없는 linear model 혹은 supralinear 혹은 hormetic model로 가장 잘 나타낼 수 있는지 결정하기가 매우 어렵게 되기 때문이다.

또한 NSP에 대한 사람 혹은 환경 노출수준에 대한 자료가 거의 없기 때문에 예측되는 노출 수준을 반영할 농도범위를 취하는 것이 어렵겠으나 NSP에 대한 biokinetics에 관한 소수의 자료를 활용해야 할 것으로 생각된다.

## 4. 나노입자의 유입 및 표적장기

### 4.1 호흡기계로의 유입 및 침착

NSP는 호흡기 노출 뿐아니라 피부나 경구노출도 가능하겠지만 지금까지 대부분의 NSP에 관한 생체 내 독성연구는 호흡기계노출에 초점을 둔 포유류 시험계에서 이루어져 왔다. 좀더 큰 입자들이 충돌, 중력, 간섭 등에 의해 침착된다면 NSP의 호흡기계로 유입되어 침착되는 주요 기전은 공기분자와 충돌할 때 일어나는 확산에 의한다. 단지 NSP가 심한 전하를 띠 경우에는 전위침착이 일어나기도 한다. 호흡기계를 비인후부위, 기관지/기관세지부위, 폐포부위의 셋으로 나눌 경우, 1~100 nm의

NSP는 상당량 이 세 부위에 침착된다. 흡입된 1 nm 입자의 90%는 비인후부위에, 10% 이하가 기관/기관세지 부위에 침착되고 폐포 부위에는 거의 침착되지 않는다. 한편 5 nm의 NSP의 경우는 세 부위에 비슷하게 30% 정도씩 침착되며, 20 nm의 것은 50% 이상이 폐포에 침착되고 15% 이하가 나머지 부위에 침착되는 것으로 보고되어 있다(Oberdörster et al., 1995). 이렇게 흡입된 NSP의 크기에 따라 침착 효율이 다르다는 것은 부위별 잠재영향에 대한 결과도 다를 것으로 예측된다.

호흡기계로 침착되면 생체 내 제거 기전으로 제거되는 좀더 큰 입자들과는 다르게 일단 침착된 NSP는 쉽게 폐 밖의 부위로 전위(translocate)되어 서로 다른 전위경로와 기전으로 다른 표적장기에 도달하는 것으로 알려져 있다. 알려진 한 가지 경로는 호흡기계의 상피세포를 통한 전위가 이루어져 간질로 들어가게 되고 직접 혈액순환계에 들어가거나 임파계를 거쳐 전신으로 분포하게 된다는 것이며, 다른 하나는 기도 상피에 포매되어 있는 감각신경종말에 의해 흡수되어 신경절과 중추신경계에 축삭 전위(axonal translocation)를 동반한다는 것이다(Oberdörster et al., 1995).

폐포 부위에서 일어나는 고체입자 제거기전은 주로 폐포 대식세포의 대식작용에 의한다는 것이 알려져 있으나, 0.5, 3 그리고 10  $\mu\text{m}$  입자의 80% 정도가 대식세포에 의해 탐식되는 반면, 나노 크기인 15~20 nm 그리고 80 nm 크기 입자는 오직 20%만이 대식세포에 탐식되는 것으로 관찰되었다(Warheit et al., 1988). 결과적으로 이들의 80% 이상은 폐 내에 남아있게 되는데, 이것은 NSP가 상피세포에 남아 있거나 더 멀리 간질조직으로 전위되어 갔음을 시사한다고 볼 수 있다.

#### 4.2 전위(translocation) 및 표적장기내 분포

호흡기계에 침착된 초미세 PTFE 흡과 불소함유 입자와 같은 NSP가 쉽게 상피, 점막하 부위 및 흉막 가까이의 간질부위로 접근해 간다는 보고가 있었다(Oberdörster, 2000). 이러한 상피 및 간질 전위로 보아 이러한 입자들은 간질로 열려 있는 폐포 공간에서 표적부위까지 이동이 일어날 수 있고 직접적으로 입자가 유도하는 영향을 끼칠 수 있는 잠재성이 있음을 알 수 있다.

입자가 일단 폐 간질조직 부위에 도달하여 혈류로의 유입과 림프계의 유입이 일어나면 그 통로는 또다시 입자 크기로 해서 NSP가 유리하도록 되어 있으며, 폐내 모세혈관의 혈소판 내에 NSP는 혈소판 응집이 일어나기 쉽게 하여 microthrombotic atheromatous plaque를 형성하게 한다(Berry et al., 1977).

이 전위경로를 결정짓는 입자의 특성은 입자의 크기, 표면화학(코팅) 및 입자가 띠는 전하이다. 알부민 코팅된 금 나노입자를 설치류 정맥내 주사한 결과 caveolae(그림 1)을 통한 수용체 매개 세포전위작용(receptor-mediated transcytosis)이 일어남이 보고되었다(Heckel, 2004). 이 caveolae는 50~100 nm의 낭(vesicle)으로 plasmalemma가 안으로 밀고 들어와 생긴 것으로 caveolin-1 protein으로 코팅되어 있다. 폐포 상피로 덮여진 간질 내 유동액의 albumin과 인지질 성분은 폐포 공간에 침착된 NSP의 상피세포유입을 촉진시키는 주요한 성분이다(Kato et al., 2003). 이외에도 세포내 유입 경로는 대식작용, macropinocytosis, clathrin-mediated endocytosis 등이 연구되어 왔다(Rejman et al., 2004). Rejman 등(2004)은 200 nm 이하의 latex microsphere와 같은 NP가 clathrincoated 구멍을 통해 내부로 유입되는 것은 식작용세포가 아닌 세포에서 관찰한 반면, 더 큰 입자들은 caveolae가 주요 통로였음을 보고하였다. 그러나 아주 작은

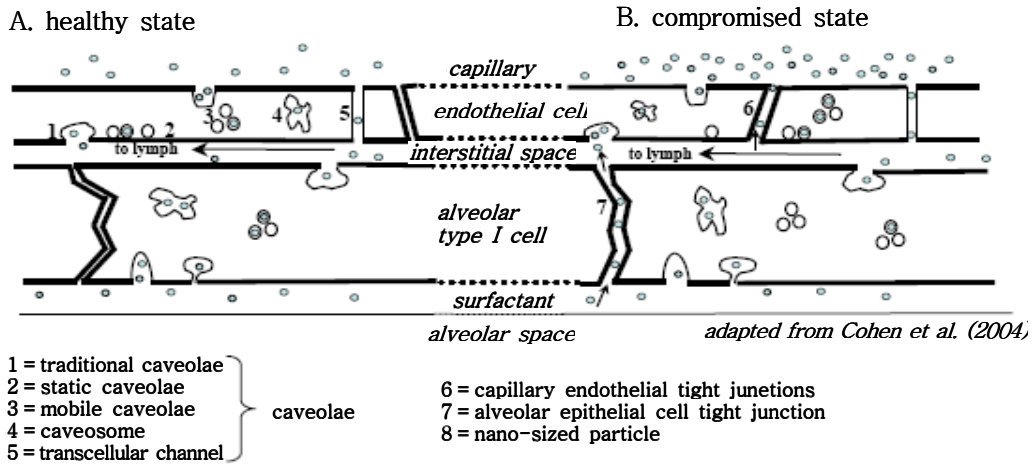


그림 1. 다양한 모양의 Caveolae 및 세포층을 통한 전위기전을 위한 cell tight junction

입자라 하더라도 NSP가 albumin으로 코팅된 것은 caveolae를 통해 내부로 유입되기도 한다. 이러한 caveolae는 폐 모세혈관과 alveolae type 1 세포에는 풍부하지만 뇌의 모세혈관에는 없는 것으로 보고되어 있다(Gumbleton, 2001).

사람에 흡입된 NSP가 혈액순환내로 전위되는 증거는 아직 미미하지만 동물실험자료 등과 종합하여 보면 NSP의 폐포 전위 및 폐 이외 장소로의 전위 정도는 입자의 크기 뿐 아니라 입자의 표면 특성에 좌우된다고 보고되어 있다. 혈류내로의 전위는 내혈관계에도 영향을 미치며 간과 비장, 심장, 신장, 골수과 같은 기관에도 NSP가 분포할 수 있도록 하는 원인을 제공한다. 이러한 표적장기 특이성을 이용하여 약물전달에 활용할 수 있는데 예를 들면, apolipoprotein coating을 시킨 NP를 활용하면 이 코팅제가 뇌 모세혈관 내에 LDL receptor mediated endocytosis를 촉진시켜 촘촘한 blood-brain을 통과할 수 있도록 할 수 있다 (Kreuter, 2004; Kreuter et al., 2002).

호흡기계내의 고체입자 중 NSP는 신경축삭으로

의 전위도 있는데 후각신경과 삼차신경의 감각신경 말단을 포함하고 기관지부위의 감각신경말단을 포함하는데, 주로 30 nm polio virus를 대상으로 한 연구는 이미 예전에 이루어져 있는데 코로 주입한 나노크기의 polio virus 입자를 주입하였을 때 이 입자들이 후각신경(olfactory nerve와 olfactory bulb)을 통해 중추신경계로 유입되는 것이 보고되어 왔다(Bodian and Howe, 1941). 또한 de Lorenzo (1970)은 50 nm 크기의 silver-coated colloidal gold particle을 코로 주입한 squirrel monkey에서 이들 입자가 후각신경의 축삭 내에서 전위되어 olfactory bulb로 이동되며 이는 olfactory glomerulus 내의 시냅스를 거쳐 mitral cell dendrite에 이르게 됨을 보고한 바 있다. 이때 그는 olfactory bulb 내에서 NSP는 세포질 내에 분포되어 있기보다 미토콘드리아 내에 분포되어 있음을 보고하였다. 다수의 새로운 연구를 통해 흡입된 manganese oxide 입자, 13C 등 NSP가 olfactory bulb로 전위됨이 확인되었다(Oberdörster et al., 2004). 이러한 연구들의 결과로 후각신경 통로가 공기 중 NSP의 환경적,

직업적 노출 조건하에서 사람에게 중추신경계로 이동하는 입구가 되는 것을 고찰되어야 할 것이다.

한편, 추가적 고체 NSP의 신경계로의 전위과정으로 삼차신경과 기관/기관세지 감각신경을 통한 통로를 생각할 수 있는데, Hunter와 Dey(1998)는 흰쥐에서 rhodamine-labelled microsphere가 비점막에 있는 감각신경말단을 분포시키는 삼차신경의 안신경 및 하악신경가지로의 흡수를 통해 두개골 내부 삼차신경절로 전이됨을 보고하였다. 이외에도 미주신경으로 나아가는 목부위의 ganglion nosodum으로의 신경전위, 호흡기계의 감각신경을 통한 자율신경계로의 전위 등이 보고된 바 있다 (Hunter & Udem, 1999; Utell et al., 2002).

NSP의 신경계 전위과정을 이끄는 입자 파라미터는 크기 뿐 아니라 표면특징(화학, 전위, 형태, 응집 등)이며 흡입된 NSP는 상기한 대로 분포되게 된다. 이러한 NSP의 세포내 유입, 세포통과, 신경계와 순환계 전위와 같은 생물역동학적 동태는 NSP가 의료적으로 치료 및 진단 도구로 이용될 수 있도록 하지만 조직의 산화적 손상과 같은 그 잠재적 위험성도 동시에 가지므로 활용이전에 안전성이 평가되어야 한다.

#### 5. 나노 입자의 유해성 평가의 필요성

나노기술과 가공의 NP의 유익성을 누리기에 앞서 유해성 및 안전성이 평가되어 합은 타당하나 사실상 독성자료의 부족으로 적절한 유해성 평가가 불가능한 형편이다. 사전 예방적 차원에서 NP기술 연구사업을 중지토록 해야 한다는 몇몇의 주장도 있었으나, 이는 현실적으로 불가능한 것이고 대신에 나노 기술의 발전과 유해성 평가를 위한 과학적인 database를 구축하기 위한 잠재위험성을 밝히기 위한 연구와의 균형을 맞추도록 노력하는 수 밖에는 없다. 가장 중요한 것은 정부나 산업체에서 충

분한 자원을 할당하여 과학적 근거의 유해성 평가를 하고 유해성 관리에 대한 정당한 절차를 마련해야 할 것이며 더불어 독성시험을 통해 생산된 database로 NP에 대한 MSDS 작성정보를 제공해야 한다.

그림 2는 1983년 NRC에서 제시한 이래, 화학물질관리, 산업보건, 환경평가 분야에서 인용되어 온 유해성 평가 분석과정을 나노입자에 적용한 것이다 (Oberdörster, 1994). 기존 화학물질과 마찬가지로 나노물질 또한 같은 접근법을 적용하는 것이 적당하다는 것이 최근 EU도 제기하였다. 유해성 동정, 특성화, 노출평가, 유해성 확인, 유해성 관리, 유해성 전달의 과정을 잘 표현하고 있다.

그러나 이러한 접근법이 모든 NP에 적절한 것은 아니다. 예를 들어, 기질내에 포매되어 있는 NP의 경우 이러한 접근법은 적절치 않을 수 있으므로 상기의 제시된 유해성 평가전략은 신중히 논의, 고찰되어야 한다. NP에 대한 독성학 자료를 축적하기 위해 어떠한 합리적 시험 battery를 세울 것이냐를 결정하기 위해서는 산업체, 학계 및 규제제정, 통계 등의 전문가 등의 국제적 워크샵 등을 통하여 NP의 분류체계나 시험가이드라인을 설정하는 것이 우선 필요하다. 이러한 노력이 미국의 ANSI (American Standards Institute, 2004) 및 ICON (International Council on Nanotechnology, 2004) 그리고 국제표준기구(International Organization of Standardization)을 통해 먼저 이루어지고 있으나 현재로서는 많은 규제당국이 나노기술로 제조된 물질을 기존의 통상적 물질과 다르다고 생각하지 않으므로 나노기술 생산품의 제조나 사용에 특별한 규제를 취하지 않고 있다.

유럽공동체(Health and Consumer Protection Directorate General (DG SANCO) of EC)는 나노기술 물질로 인한 사람과 환경에 잠재적 유해성,

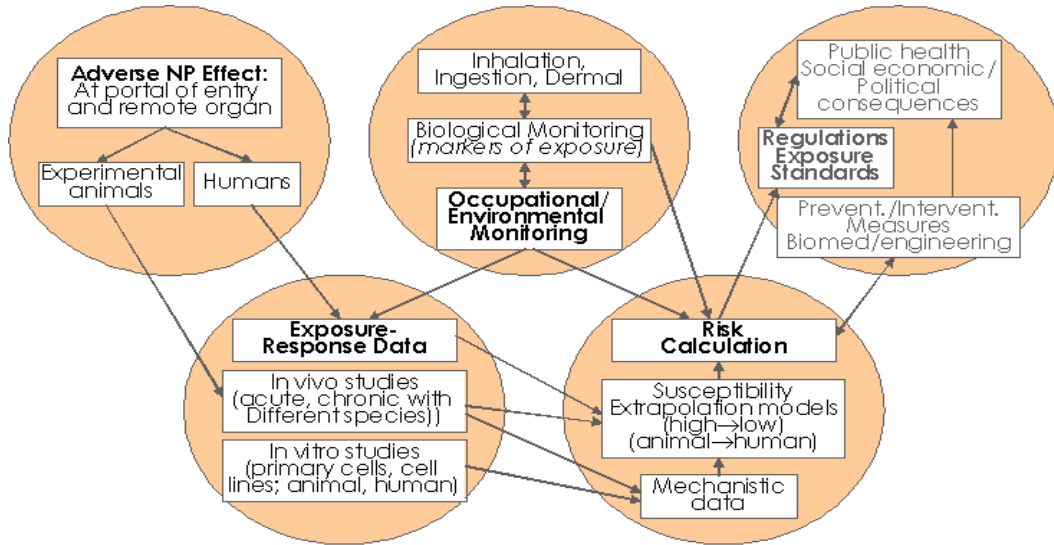


그림 2. 나노입자에 대한 위해성 평가 및 위해성 관리의 관계도  
(European Communities, 2004 : modified from Oberdörster (1994))

노출 및 위험성을 조사하기 위해 2004년 3월 Brussel에서 17명의 다양한 분야의 국제적 전문가들을 초청하여 워크숍을 개최하였다. 워크숍 주최측이 밝힌 미래 정책의 선택사항들은 9가지 사항으로 표 2와 같았다(European Communities, 2004).

여기에서 기존 법체계를 최대한 이용해야 하는 문제에서 사전에 나노기술의 독특한 특성에 따라 필요시 기존 법체계를 재검토해야 할 필요성이 있다. 예를 들면, 법적 조항에서 사용되는 단위의 개념으로 기존화학물질중 고체입자에 관련된 대부분의 규정에서의 단위 중량단위이고 임계치 또한 중량으로 나타내고 있다. EU가 추진하고 있는 화학물질관리제도의 하나인 REACH에서 등록을 의무시키는 최소 생산량 및 유통량을 1 ton으로 하고 있지만 새로운 NSP인 경우는 앞에서도 언급되었듯이 작은 중량이라 하더라도 표면적이 매우 크므로 반응성이 높아 중량의 개념은 크게 의미를 나타내

지 못할 것이므로 표면적, 크기, 화학 반응성, 분산성 등 특성화한 단위 도입이 필요할 것이다. 또한 위해성 평가 혹은 분류에서 발암성 물질이 0.1% 중량 당 중량 이상 함유한 물질에 대해 발암성으로 간주하는데 이때에도 중량단위의 개념이 NSP에 대해서는 다시 고찰해야 할 것이다.

우리나라를 포함하여 세계 각국에서 나노기술 연구에 많은 재정 지원을 하고 있으나 실질적으로 나노입자의 안전성 확보를 위한 지원과 투자는 아직은 적다. 그러나 세계적 동향이 나노기술의 연구개발은 나노입자의 위해성 및 안전성 평가와 병행하여 수행되어야 하며, 독성이 높은 물질은 개발 단계에서 중단하고 안전한 나노물질을 선택, 집중 개발해야 한다는 방향으로 나아가고 있다.

나노입자에 노출되는 인구는 앞으로 계속 증가할 것으로 예측되며, 신기술이 개발 도입되어 사용될 경우 어느 정도의 기간이 지나면 신종 직업병도 출



표 2. EC의 미래 나노 정책을 위한 선택사항

선택사항	내 용
1. 연구 및 개발	현재 불완전한 정보부족은 독성학적, 생태독성학적, 노출평가자료를 요구하고 있음. 궁극적으로 새로운 위해성 평가 자료의 산출, 기존 데이터의 재사용이 촉진될 수 있도록 할 것.
2. 국제적 명명법, 기준, 지침 및 권고사항	과학적인 교류, 기존데이터의 사용, 실험데이터의 상호비교를 촉진하고 소비자와 환경보호를 강화, 시장 투명성을 개선, 무역을 증진시키며, 나노 기술의 세계화를 이루기 위해 필요함.
3. 국제협력	건강관련정보를 모으고 나노기술개발을 모니터링하기 위해 필요함. 특히 나노 기술개발 모니터링을 위한 국제적 감시기관을 설치하는 것도 국제협력을 필요로 함.
4. 입법화	기존 법체계를 최대한 이용해야 하며, 나노 기술의 독특한 특성상 필요시 기존 법체계를 재검토해야 함. 특히 나노 기술에서 인간과 환경보건 안전에 대한 규제의 투명성이 보장되어야 함.
5. 위해성 평가	인간의 건강, 환경 소비자, 근로자 위해성 평가가 나노 기술의 고안, 연구개발, 제조, 판매, 사용, 폐기 등의 모든 life cycle에서 행해져야 하며, 폐기는 거시적 생태적 수준에서 관심을 가져야 할 뿐 아니라, 약물 전달체 경우에서와 같이 체내에서의 수준도 고려해야 함.
6. 대중의 이해와 나노기술의 형상화	공정한 정보에 기반한 나노기술에 관한 판단을 소비자가 할 수 있도록 대화의 장을 열고 나노기술을 형상화하는데 대중이 참여할 수 있도록 하는 장치가 필요. 대중 참여 forum 같은 것을 조직하는 방법이 있으며, 이러한 방법들은 위해성에 대한 전달에 효율적 수단이 될 수 있음.
7. 향후 나노기술의 국제적 교류	나노 기술의 국내, 국제교류를 통해 나노 기술에 대한 사람과 환경 보건안전 정책을 마련하고 위해성 평가를 촉진토록 할 필요가 있음.
8. Privacy, 보안, 기타사항	기타 나노기술에 대한 privacy나 보안 사항 등은 사전행동으로 지켜져야 함.
9. 좋은 실천 (Good practice)	산업체, 중진국/선진국을 포함하는 모든 이익 집단들이 나노 기술의 책임 있는 발전을 위해 국제적인 건전한 실천 규율(code of good conduct)을 정의하고 실천토록 촉진해야 함.

현할 것으로 예측된다. 예를 들어 석면 사용에 따른 중피종, 유기용제 중독, 대체 세정제 사용에 따른 집단 중독, 컴퓨터 사용에 의한 VDT 증후군 등 새로운 산업형태가 등장할 때마다 새로운 직업병도 뒤따라 출현하였음을 알 수 있다. 이러한 점을 미루어 볼 때 사전예방원칙은 매우 중요하며 나노입자

의 경우도 유해성의 확인, 용량반응연구, 근로자 및 환경 등의 노출평가 등이 시행되어야 하며, 이를 위한 시료채취방법이나 노출평가도 기존과는 다른 방법의 개발이 필요하다. 나노입자의 대사 및 거동, 표적장기의 연구, 기존 입자독성자료를 어떻게 나노입자에 적용할 것인지의 연구방법론 등을 고찰하

여야 할 것이다. 정부차원에서도 종합적 대책이 필요하며 나노물질이 신규화학물질에 속하는 것인지의 여부, 나노기술 안전성 확보정책, 나노기술의 표준화 및 보건문제와 나노기술에 사용되는 유독성 용매, 고온, 나노입자의 폭발성 등의 안전문제까지도 해결해야 할 것이다.

산업보건학적 측면에서의 나노기술 및 나노입자에 대해 고찰하려 할 때 가장 중요시 되어야 하는 것은 현재의 노출수준에 관한 것과 측정단위로서, 전자의 경우 현재 노출수준을 파악할 수 있는 근거가 거의 없는 형편이며, 노출 측정단위로 가장 좋은 것으로 추천되고 있는 것은 표면적(surface area)이지만 작업장에서 이것을 측정할 효과적인 방법이 개발되어 있지 않으므로 산업보건의 첫 단계인 노출평가조차 할 수 없는 것이 현재 상황이다(HSE, 2004).

나노기술은 연구, 개발, 산업활동 등의 광범위한 범위가 포함되며 과거 10여 년간 급속도로 발전해 왔다. 이는 물리적, 화학적, 생물학적, 공업, 전자, 공정(process), 재료, 응용 분야 및 하나의 크리 특성을 결정하는 개념을 다각적으로 모으는 것이다. 나노입자는 다양한 물리적, 화학적 및 생물학적 과정의 최종산물이며, 이들 몇몇은 새롭고 혁신적인 것인 반면 어떤 것들은 지극히 통상적인 것일 수 있다. 나노입자 생산품은 나노튜브, 나노와이어, quantum dot, 기타 등이 있다. 나노입자 생산품의 개발과 생산을 나타내기 위해 공정(process)에 초점을 맞추어 볼 때 산업보건학적으로 접근해야 할 사항은 첫째, 사람노출의 잠재적 경로, 둘째, 직업적 노출의 산업적 요인, 셋째, 노출수준, 넷째, 작업환경관리 수단의 방법 및 효율성, 다섯째, 잠재 노출수, 여섯째, 필요한 지식보충의 용이성, 일곱째, 나노기술의 잠재 사용의 흐름, 여덟째, 연구단계의 것을 산업용도로 전환시 나타날 충격에 대한 시각 등

에 대한 것일 것이다. 그러나 나노 입자 생산에 관련한 산업보건학적 측면을 고찰해 보면 다음과 같다.

나노입자 생산공정은 주로 네가지로 구분되는데, gas-phase, vapor-deposition, colloidal 그리고 attrition(마찰)인데 이 모든 공정은 흡입, 피부, 섭취의 경로를 통해 노출될 수 있다. 또한 산업보건학적 측면에서 나노공정은 기존 화학물질 생산공정과 다르지 않다는 것이다. Gas-phase 공정이 합성단계동안 흡입에 의해 일차적인 나노입자에 노출될 수 있는 잠재요인이 될 수 있고, 모든 공정은 회수, 파우더 취급, 생산과정에서 응집된 나노입자로 노출을 일으킬 수 있다. 흡입노출을 막기 위한 제어 방법이 개발되어야 하고 이는 나노입자 공정에 효과적이어야 한다. 피부 및 섭취에 의한 노출을 방어하기 위해 개인보호장비를 사용하는 것은 기존의 공정에서 만큼 효과적이지 않을 것으로 추정된다. 나노입자에 대한 흡입노출평가를 위한 대부분의 경우 가장 적절한 측정단위(metric)는 입자의 표면적일 것이나 작업장에서 입자의 표면적을 평가할 수 있는 효과적인 방법이 현재로서는 부재하다. 또한 현재까지의 지식은 유해성평가 목적에는 부적절하다고 생각된다. 연구 분야 혹은 새로운 나노입자 생산회사에서 나노입자에 노출된 근로자에 대한 정보를 동정하기 힘들고, 단지 기존화학물질, 제약회사 및 정제회사에 대한 정보만이 제한적으로 있을 수 는 있다.

결론적으로 나노입자의 생산과정에 있어서만도 근로자의 노출을 적절하게 평가할 수 있는 증거가 거의 없다. 단 향후 나노입자에 대한 산업보건학적 문제를 예측하고 해결하기 위한 접근에 앞서 해결해야 할 사항들을 열거하면 다음과 같다.

첫째, 나노입자에 대한 명명법이 충분히 잘 검토되고 동의되어야 한다는 것, 둘째, 작업장에서 나

노입자 노출을 측정하고 평가할 편리한 도구를 개발해야 한다는 것, 셋째, 나노입자 노출에 관한 충분한 자료를 확보해야 한다는 것, 넷째, 작업환경관리기술의 효율성이 잘 평가되어야 한다는 것, 다섯째, 유해성평가를 위한 충분한 나노입자 유해성에 관한 데이터를 확보하고 생산하는 것이다.

### III. 결 론

공기 중 초미세입자(ambient UFP)에 대한 연구는 가공의 나노물질(engineered nanomaterials : 입자, 튜브, 껍질, quantum dots 등)에 대한 biokinetics와 악영향을 끼칠 잠재성을 탐구할 목적으로 출몰하는 나노독성분야에 대한 기초를 마련해 주어 왔다. Ambient UFP과 나노입자(NP)의 주요 차이점은 전자의 경우 다양하게 분산된 성질을 가진 반면 후자의 경우 단일한 규격을 가졌다는 점, 입자형태로 ambient UFP는 연소시 생성된 분자된 구조이나 NP는 튜브, 선, 고리, 평면 형태의 것도 생산되긴 하나 대체로 구형이라는 점이다. 더불어 UFP의 경우 연소로 인해 발생한 서로 다른 용해성을 갖는 휘발성 유기화합물과 무기 성분(금속, 질산염, 황산염)을 갖고 있기 때문에 UFP와 NP의 독성학적 특성에서 차이가 있을 것임을 추정할 수 있다. 그러나 불용성 입자에 관한 세포 상호작용을 포함한 NSP kinetics의 개념은 UFP와 NP는 비슷할 것이다.

나노구조물질을 생의학 및 전자분야에 도입함으로써 공학, 전자, 광학, 소비재, 대체에너지, 토양/물 개량분야 뿐 아니라 치료나 진단 도구와 같은 생의학 적용의 기회가 크게 열렸다. 그러나 의식적으로든 무의식적으로든 생물개체에 노출되었을 때 일어날 수 있는 악영향이나 체액성 면역반응의 잠재성에 대해서는 알려져 있는 것이 극히 적다. 나노

의약품은 시장에 도입되기 전에 잘 시험되어질 것이지만, 다수의 현재 나노테크 생산품들의 제조자들에 대한 시장 도입 전에 독성에 대한 나노물질별 자료를 요구하는 규정도 이제 논의되고 있는 형편이다. 제품이 제조, 사용, 폐기의 Life Cycle 동안 나노 물질이 환경에 유입될 수 있으나 현재는 NP의 생태독성 영향을 조사할 일치된 계획도 없다. 더욱이 코팅제나 공유결합의 표면처리의 안정성도 생태적 측면이나 생체 내 독성측면에서 정해져야 할 필요성이 있다.

다소 오래된 biokinetic 연구와 몇몇의 NSP(nano-scaled particle, 대부분 ambient UFP)에 대한 새로운 연구결과가 나노 독성 분야에 대한 기반이 될 수 있을 것이다. 이들 연구를 통해 보면, NSP가 중량 당 표면적이 더 크기 때문에 같은 화학특성의 더 큰 입자보다 생물학적으로 활성이 크고, 입자의 표면적과 입자 수가 NSP에 의한 감염 반응 및 산화적 스트레스 반응에 대한 더 나은 예측자로 나타났으며, 세포 및 개체의 상호작용의 원칙은 NP가 생물 반응성의(biocompatible) 물질로 코팅되었다 할 지라도 ambient UFP와 NP 모두에 적용할 수 있다. 이러한 코팅제의 생물 유지성(biopersistence)에 대한 정보는 예로 sub 10 nm quantum dots 내의 반도체 금속화합물이 포함하는 카드뮴, 납 화합물과 같이 내재적 독성을 갖고 있는 중심물질(core material)의 생물 유용성(bioavailability) 만큼 중요하다. 이러한 나노 물질이 균일한 크기로 더 효율적으로 전위(translocation)되겠지만 이들의 작은 크기로 인한 전위과정(translocation process)은 똑같이 다양한 형태의 NSP에도 적용된다. 생물/독성 영향을 연구해 보면, microtubuli, mitochondria와 같은 세포 내 구조와의 상호작용 과정에 대한 새로운 사실이 발견될 것이다. 가공의 나노 물질(engineered nanomaterial)

및 그 잠재 영향이 다양하기 때문에 이 물질을 제조하고 사용하는 동안 사람 노출 평가를 포함하는 나노 독성에 대한 연구 필요성이 있다. 가공의 나노물질의 이익성을 이용하고 잠재 독성영향을 피하려는 목적은 독성학, 재료과학, 의학, 분자생물학, 생명정보학의 연구자들과 관련 전문가들을 포함하는 다양한 구성원의 팀 (multidisciplinary team)의 노력을 통해 가장 잘 성취될 수 있을 것이다.

- 참고문헌 -

1. Berry, J.P., Arnoux, B., Stanislas, G., Galle, P. and Chretien, J. (1977) *Biomed.* 27, 354-357.
2. Bodian, D. and Howe, H.A. (1941) *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* LXIX, 248-267.
3. Brown, D.M., Wilson, M.R., MacNee, W., Stone, V. and Dornaldson, K. (2001) *Toxicol. Appl. Pharm.* 175, 191-199.
4. de Lorenzo (1970). (Wolstenholme G., Knight J., eds). London, J. & A. Churchill, 151-176.
5. European Community (2004) ([http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/event\\_risk\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/event_risk_en.htm)).
6. Greim, H., Borm, P., Schins, R., Dornaldson, K., Driscoll, K., Hartwig, A., Kuempel, E., Oberdörster, G. and Speit, G. (2001) *Inhal. Tox.* 13, 737-754.
7. Gumbleton, M. (2001) *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 49, 281-300.
8. HSE (2004) *Nanoparticles, Health and Safety Executive 2004.*
9. Kato, T., Yahiro, T., Murata, Y., Herbert, D.C., Oshikawa, K., Bando, M., Ohno, S. and Sugiyama, Y. (2003) *Cell Tiss. Res.* 311, 47-51.
10. Hunter, D.D. and Dey, R.D. (1998) *Neurosci* 83, 591-599.
11. IARC (2002) *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 81.
12. Johnston, C.J. Finkelstein, J.N., Mercer, P., Corson, N., Gelein, R. and Oberdörster, G. (2000) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 168, 208-215.
13. Kirschvink, J., Walker, M. and Diebel, C. (2001) *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 462-468.
14. Kreyling, W.G., Semmler, M., Erbe, F., Mayer P., Takenata, S., Schulz, H., Oberdörster, G. and Ziesenis, A. (2002) *J. Tox & Environ. Health* 65, 1513-1530.
15. Maynard, A.D., Baron, P.A., Foley, M., Shvedova, A.A., Kisin, E.R. and Castranova, V. (2004) *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 67: 87-107.
16. NNI (2004) What is Nanotechnology? Available at <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html>
17. NRC (1983) *Risk assessment in the federal government*, National Academy Press.
18. Oberdörster, G., Ferin, J., Wade P. and Corson, N. (1990) *Lung lavage studies.* 21, 384-387.
19. Oberdörster, G. (1994) *ILSI Monographs*, U. Mohr, editor-in-chief, ILSI Press, Washington, D.C., pp. 335-353.
20. Oberdörster, G., Gelein, R.M., Ferin, J. and Weiss, B. (1995) *Inhal. Tox.* 7, 111-124.
21. Oberdörster, G. (2000) *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.* 358, 2719-2740.

22. Oberdörster, E. (2004) Environmental Health Perspectives 112, 1058-1062.
23. Obersörter, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. and Cox, C. (2004) Inhal. Toxicol. 16, 437-445.
24. Oberdörster, G., Oberdörster, E. and Oberdörster, J. (2005) Environmental Health Perspectives.
25. Penttinen, P., Timonen, K.L., Tittanen, P., Mirme, A., Ruuskanen, J. and Pekkanen, J. (2001) Eur. Resp. J. 17, 428-435.
26. Peters, A., Doring, A., Wichmann, H-E and Koenig, W. (1997) Lancet 349, 1582-1587.
27. Rejman, J., Oberle, V, Zuhorn, I.S. and Hoekstra, D. (2004) Biochem. J. 377, 159-169.
28. Semmler, M., Seitz, J., Erbe, F., Mayer, P., Heyder, J., Oberdörster, G. and Kreyling, W.G. (2004) Inhal. Tox. 16, 453-459.
29. Shvedova, A.A., Kisin, E., Keshava, N., Murray, A.R., Gorelik, O. and Arepalli, S. (2004) American Chemistry Society March 27-April 1, 2004, Anaheim, CA, IEC 20.
30. Tran, C.L., Buchanan, D., Cullen, R.T., Searrl, A., Jones, A.D. and Donaldson, K. (2000) Inhal. Tox. 12, 1113-1126.
31. U.S. EPA (2004) Air quality criteria for particulate matter (Vol. III) 600/ P-95-001cF.W
32. Utell, M., Frampton, M., Zareba, W., Devlin, R. and Cascio, W. (2002) Inhal. Tox. 14, 1231-1247.
33. von Klot, S., Wolke, G., Tuch, T., Heinrich, J. Dockery, D.W., Schwartz, J., Kreyling, W.G., Wichmann, H.E., and Peter, A. (2002) Eur. Respir. J. 20, 691-702.
34. Warheit, D.B., Overby, L.H. George, G. and Brody, A.R. (1988) Exp. Lung Res. 14, 51-66.
35. WHO (1985) Environmental Health Series 4.
36. Wichmann, H.E., Spix, C., Tuch, T., Wolke, G., Peters, A., Heinrich, J. Kreyling, W.G. and Heyder, J. (2000) HEI Research Report No. 98.