



유럽 위원회(European Commission)에서 발간한 “화학물질 혼합물의 독성과 평가” 에서 언급된 평가법 소개와 향후 과제



산업안전보건연구원
화학물질연구센터 임상병리부
전문위원 이 미 주

대부분 국가와 기관에서 화학물질은 하나의 물질별로 평가한다. 그러나 실제로 인간에게 코로 입으로 피부로 노출되는 화학물질은 대부분이 단일물질이 아니라 혼합물질이다. 이에 WHO, OECD, EU 등과 같은 국제기구와 선진국에서는 혼합 화학물질의 평가에 대한 논의가 계속되고 있다. 그러나 아직은 EU에서의 위험성 평가(risk assessment)는 REACH regulation을 따라 복합물질은 예외로 하고 단일 물질을 주로 다루고 있다. EU에서는 혼합 화학물질의 위험성 평가를

수행하기 위한 방법론적인 접근을 일반적으로 수용하지 않고 있으며, 사례별 접근은 리뷰를 통해 혼합물 종류에 따라 이루어지고 있다. 이 같은 실정은 우리나라도 마찬가지이다.

혼합물 독성학(mixture toxicology)의 일반적 원칙으로서, 화학물질의 병용 시 관찰되는 작용은 기본적으로 세 가지로 정의된다. 유사 작용(용량/농도 부가 작용) (similar action(dose/concentration addition)), 비유사 작용(독립적 작용) (dissimilar action(independent action), 상호작용(interactions) 등 이다.

이 중 정량화할 수 있는 반응은 용량/농도 부가 작용과 독립적 작용이다. 용량/농도 부가 작용은 혼합물 중의 화학물질들이 같은 기전/방식(mechanism/mode)으로 작용하고 효력(potency)만 다른 경우에 일어난다. 단일 성분의 용량 혹은 농도는 계수 인자(scaling factor)로 곱한 후에 더해준다. 계수 인자는 각각의 물질의 효력 차이를 의미한다.

독립적 작용은 화학물질이 보통 다른 방식으로 작용하지만, 서로에게 영향을 미치지 않고 서로 독립적으로 작용하는 경우이다. 야기될 수 있는 위험의 합계라고도 한다. 독립적으로 작용하는 혼합물의 영향은 각각 성분이 야기할 수 있는 반응(반응 부가)이나 생물학적인 반응의 합계(영향 부가)로부터 직접 평가할 수 있다.

두 가지 원칙 모두 혼합물 내의 화학물질들이 서로의 독성에 영향을 미치지 않는다는 추정에 기반을 두고 있다. 그러나 실제로, 화학물질의 혼합물들이 유사하거나 독립적으로 작용하는 경우는 거의 존재하지 않는다.

상호작용은 둘 이상의 화학물질의 영향이 기대했던 것보다 더 심해지거나(synergistic, potentiating, supra-additive), 더 약해지는(antagonistic, inhibitive, subadditive, infra-additive) 현상을 설명한다. 즉, 상호작용은 상대적인 용량 수준, 경로, 시기 선택, 노출 기간 및 생물학적 표적에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 상승작용(synergistic action)의 대표적인 예는 고전적인 개시-촉진(initiation-promotion) 모델로서, 중앙 형성과정 중 증식 유도 변이(mutation)를 일으키는 화학물질의 조합이다. 이는 화학물질이 세포 주기 조절을 방해하거나, 피부/점막의 투과성을 증가시키거나, 생물활성/해독 평형(bioactivation/detoxication equilibrium)을 변화시킴으로 발암물질(carcinogen)과 함께 상승작용을 일으키는 방식이다.

복합 혼합물에 대한 위험성 평가를 위한 골조/framework)는 WHO/IPCS가 제안하였다. 2011년 OECD-WHO-ILSI-HESI 워크숍(OECD 2011)에서는 이 골조에 대한 지지와 관련용어 정의가 발표되었다. 이 골조에서는 여기에서는 혼합물 혹은 구성성분에 기반하여 단계적인 노출 평가와 위험 평가를 예시로 나타내었다. 먼저, 단계적인 노출평가는 단계 0~3까지로 나뉘는데, 0에서 3단계로 갈수록 노

출 모델이 정밀해진다. 단계 0에서는 단순한 노출의 반정량적인 추정(semiquantitative estimates)이 이루어지고, 단계1에서는 어림의 추정(conservative point estimate)을 이용한 통상적인 노출 시나리오를 만든다. 단계2에서는 실제로 측정된 데이터를 사용하여 세밀한 노출 평가를 하고, 단계 3에서는 확률적으로 추론으로 노출 평가가 이루어진다. 단계적인 위험 평가도 단계 0~3으로 나뉘는데, 0에서 3단계로 갈수록 위험성 모델이 더 정밀해진다. 단계 0에서는 모든 구성성분의 용량을 더한다. 단계 1에서는 각각의 출발점(the point of departure: POD)을 명확히 하고 각각의 출발점에 근거하여 효력을 명확히 한다. 출발점이라함은 영향(effect)의 측정치인데, 무영향용량(no-observed-effect-level: NOEL), 무독성용량(no-observed-adverse-level: NOAEL), 최저영향용량(lowest-observed-effect-level: LOEL), 최저독성량(lowest-observed-adverse-level: LOAEL), 영향의 빈도를 특이하게 증가시키는 용량 혹은 농도 등이다. 단계 2에서는 효력의 세밀화와 작용기전(mode of action)에 근거한 그룹화이다. 단계 3은 약물동태학을 기반으로 하는 약리학적인 분석 혹은 용량-반응관계에 기반한 생물학적인 분석을 통한 위험의 확률적인 추론이다. 복합화합물 노출에 대한 위험의 평가를 위한 골조의 적용은 여러 단계에서 노출과 위험 모두를 고려하는 계단식의 검토를 요하는 반복적인 과정이다.

원칙적으로, 혼합 화학물질의 위험성은 구성성분 각각의 특성에 근거하거나 분류 후에 전체적으로 평가될 수 있다. 유럽 위원회에서 발간한 혼합물의 독성과 평가에서 소개된 영향 평가법을 몇 가지 소개한다.

전체 혼합물 접근법(Whole-mixture approaches)

이용 가능한 혼합물 그 자체의 독성데이터가 있다면, 이로부터 직접적으로 정량적인 평가를 할 수 있다. 유사한 조성 혹은 대체 혼합물에서 생성된 데이터에 근거하여 평가할 수도 있다. 전체 혼합물 접근법(whole-mixture approach)은 혼합물 중의 미확인 물질과 혼합물 구성 성분간의 상호작용을 해명하는데 장점이 있다. 특성은 거의 알려지지 않았지만 안정적인 혼합물, 폐수 독성평가, 특별히 의도적으로 조성한 혼합물의 평가 시에 사용된다.

성분 기반 접근법(Component based approaches)

만약 혼합물의 성분이 알려져 있다면, 성분에 근거한 접근법이 보통 수행된다. 작용기전에 대한 정보는 병합 작용의 유형 평가 시에 사용된다. 화학물질 혼합물의 성분 기반 위험 평가에서 가장 최선의 접근법은 각각의 성분의 작용 기전에 대한 정보, 용량 반응관계에 대한 정보, 유사하거나 동일한 작용기전을 가진 화학물질의 계통 정보 등에 근거하는 것이다.

구조적 유사성에 기반한 혼합물 구성성분의 그룹화(Grouping of mixture components based on structural similarities)

혼합물 구성성분이나 구조적 유사성에 기반한 대사물질에 따라 평가 그룹이 만들어질 수 있다. 만약 혼합물의 각 구성성분이나 혼합물 전체에 대한 (환경)독성 데이터가 부족하다면, 구조적 유사성 기반 접근법을 처음으로 사용할 수 있다.

독성학적 혹은 생물학적 반응/영향으로 그룹화(Grouping by toxicological or biological responses/effects)

위험성 정보는 기준 용량(benchmark dose), LOAELs, NOAELs 등 유사한 종료점(endpoints)과 공통적인 독성 영향을 가지는 화학물질을 규명하고 그룹화하기 위해 사용된다. 여러 화학물질의 동시 평가를 고려할 때, 대사물질의 상호작용의 가능성도 고려해야 한다. 이 접근법의 장점은 많은 화학물질의 정보를 이용가능하다는 점이다. 그러나 현재로서는 정확히 동일한 표적기관, 표적 세포, 병리학 적, 생물학·생화학적 반응으로 언급할만한 공통적인 종료점(a common endpoint)은 정의되어 있지 않다.

용량/농도 부가 접근법(Dose/concentration addition approaches)

가장 빈번히 사용되는 용량/농도 부가 접근법을 위한 방법은 독성 지수(hazard index), reference point index(RPI), 독성 등가 지수(toxic equivalency factor), relative potency factor 등이다. 독성 지수는 독성 값들의 합이다. RPI는 알려진 영향에 대해서 각각의 위험 값들의 분획으로 표시되는 각 화학물질 성분에 대한 노출의 합을 표시한다는 점에서 독성지수와는 다르다. 혼합물의 건강 영향은 그 후에 지수 물질의 용량-반응 곡선을 이용하여 평가한다. 독성단위모델(toxic unit model)은 환경 독성에서 빈번히 사용된다. 이는 혼합물에서 한 성분의 농도와 그 독성학적 종말점(급성은 LC_{50} , 만성은 NOEC)간의 비율을 표시한다. 혼합물의 독성 단위는 개개의 화학물질의 독성단위의 합이다. 이 모델은 생태계뿐만 아니라, 생태계와 분류학상으로 관련 있거나(예를 들어 맑은 물 생태계를 위한 조류, 물벼룩, 물고기), 생태적으로 한 그룹의 유기체를 대표하는 특이 유기체까지 포함한다.

독립적 작용 접근법(Independent action approaches)

독립적 작용(반응 부가, 영향 부가)은 작용 방식과 독성의 특성과 표적 위치가 혼합물 내의 화학물질 간에 다른 경우와 한 화학물질이 다른 것의 독성에 영향을 미치지 않을 때 일어난다. 만약 영향 측정단위가 발생 빈도(incidence)이고 혼합물 구성성분이 독립적이지만 건강에 유사한 영향을 미친다면, 병합 효과는 반응 부가로 계산할 수 있다.

더 높은 단계 평가(Higher-tier assessments)

생리학 기반의 모델링은 더 높은 단계 평가에 유용하다. 생리학 기반 독성동태학 모델링은 독성학적 영향을 나타내는 표적 위치에서 화학물질의 농도 평가를 제공할 수 있다. 이런 모델은 외삽 실험 데이터에 도움을 준다.

생태적 영향 평가와 관련된 특이한 관점(Specific aspects relating to ecological effect assessments)

일반적인 혼합물 독성의 개념이 사람과 환경에 대해 동일하다고 추정되더라도, 독성학과 생태독성학간에는 상당한 개념적인 차이가 있다. 가장 중요한 차이는 예방의 목적이다. 사람 독성학의 목표는 개인의 보호이지만, 생태독성학의 목표는 생물학적 공동체와 생태계의 기능과 구조를 보호하는 것이다. 생태 독성학의 종말점(endpoint)은 상대적으로 넓고, 다수의 죽음, 수태율의 감소, 생식 능력에 영향을 미치는 요소와 같은 생태적으로 관련 있는 인자와 관련이 있다.

복합 화학물질의 잠재적인 독성에 대해서는 일반 대중 사이에서도 관심도가 증가하고 있다. 여러 화학물질에 노출되었을 때 축적되는 위험 평가에 대해 최근 EU에서는 법률 제정을 요구하고 있다. WHO에서는 용량 부가 방법을 추천하고 있으나, 최근 출판되는 환경과 인간, 건강 위험 평가에 관한 여러 문헌에서는 현재의 접근법들이 적절한지 아니면 변화가 필요한지에 대한 의문점들이 대두되고 있다. 우리나라도 세계적인 변화 추세에 기민하게 반응해야 할 시점이다. 🍵

참고 문헌

1. European commission, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf [2016,10,4. 검색]
2. World Health Organization, 2009, Harmonization Project, DRAFT Document for Public and Peer Review, Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework
3. World Health Organization, 2009, World Health Organization, Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop