



## 혼합 화학물질의 독성 예측



안전보건공단 산업안전보건연구원

산업화학연구실 실장

김기웅

현재 상업화되어 세계적으로 유통되는 화학물질의 수는 12만여 종으로 매년 2,000여 종의 새로운 화학물질이 개발되고 있으며, 과학기술의 발전으로 개발되는 화학물질의 수와 속도가 빠르게 증가하고 있다.

새로운 화학물질이 지속적으로 개발되는 이유는 다양한 분야에서 편리하게 사용할 수 있다는 이점 때문이다. 그러나 기존에 개발되어 사용되고 있는 많은 물질과 새롭게 개발되는 화학물질이 사람과 자연 생태계에 미치는 영향에 대한 평가가 화학물질의 개발과 생산 속도를 따르지 못하고 있다. 대표적인

이유는 평가에 많은 시간과 비용이 요구되기 때문이다. 화학물질에 대한 인체와 환경 독성 평가가 이루어지지 않은 상태에서의 사용은 심각한 위험을 초래할 수 있다.

화학물질에 의한 사고와 환경오염은 사람의 건강장해를 유발하고 자연 생태계를 파괴시킴으로써 인명과 재산의 손실을 초래하여 국가경쟁력에 직접적인 영향을 주기 때문에 관리방안 마련이 절대적으로 필요하다. 그러한 대표적 사례로는 수천 명의 생명을 앗아가고 수만 명이 건강 장애로 고통받게 한 1984년 인도 보팔의 화학공장사고, 1986년 구소련 체르노빌과 2011년 일본 후쿠시마의 원자력발전소사고, 2012년 우리나라 구미의 불산 누출사고 등을 들 수 있다. 1950년대부터 일부 선진국을 시작으로 화학물질에 대한 관리규정을 제정하여 유해화학물질을 규제하고 있으며 국제기구인 국제연합(United Nations, UN)과 국제노동기구(International Labor Organization, ILO) 등에서는 환경, 안전보건, 운송 등 여러 분야에 있어서 관리 목적에 따라 화학물질의 분류·표시 등의 기준을 제정하고 있다. 이러한 중 국가 간 상이한 화학물질의 분류·표시 방법 등을 통일화시키기 위하여 1992년 리우 국제환경회의에서 화학물질 관련 세계조화시스템(Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS)을 채택하고 2002년 세계지속발전정상회의(World Summit on Sustainable Development)에서는 2008년부터 전 세계적으로 GSH를 도입하기로 합의하였다.



화학물질에 의한 사고

이에 우리나라도 고용노동부고시 제2006-36호 「화학물질의 분류·표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준」에 이를 처음 반영하였고, 2010년 7월 1일부터 단일물질에 대한 GHS를, 2013년 7월 1일부터는 혼합물질을 포함하여 GHS를 전면 시행하고 있다. 고용노동부고시에서는 물질안전보건자료(material safety data sheet, MSDS)의 16개 항목에 대한 기재사항을 규정하고 있으며, 2018년도 현재, 한국산업안전보건공단에서는 고용노동부고시 제2016-19호에 따라 19,796개 물질에 대한 MSDS 정보를 제공하고 있다. 그러나 물질에 대한 물리·화학적 특성, 생물학적 특성, 독성에 관한 정보 및 환경에 미치는 영향 등에 관한 자료가 부족하여 16개 항목에 대한 정보 제공에 한계가 있어 ‘근로자의 안전·보건 확보’와 ‘기업 간 정보전달’ 기능이 제대로

이루어진다고 보기는 어렵다. 이러한 상황은 우리나라뿐만 아니라 다른 나라에서도 비슷한 실정이라 볼 수 있다.

화학물질의 관리정책 부재, 위해성 자료 부족, 화학물질의 사용에 대한 정보과약 미흡 등의 이유로 유럽연합(European Union, EU)의 집행위원회에서는 「인간의 건강과 환경보호」를 위하여 화학물질에 대한 ‘등록, 평가, 허가 시스템(Registration, Evaluation, Authorisation, Restriction of Chemicals, REACH)’ 제도를 시행하고 있다. Wedebye 등<sup>1)</sup>은 화학물질의 평가에 많은 시간과 비용이 요구되는 실험적인 시험을 대신한 독성평가와 물질을 분리하기 위한 목적으로 ChemScreen project를 실시하였다. REACH에 등록된 143,835개의 물질 중 유해성이 잘 알려져 있고 물질 분류가 잘 되어있는 70,983종의 유기물질을 대상으로 구조-활성 상관관계(Quantitative Structure-Activity Relationships, QSARs) 분석을 통하여 기존에 분류된 자료와 비교했다. 그 결과, 유전독성·발암성 물질은 6.5%, 돌연변이 물질 16.3%, 발달장애 독성물질 11.5%, 에스트로겐 활성물질 1.7%, 항안드로제닉 활성물질 5.5% 등 전체적으로 41.5%(29,464 물질)의 물질이 기존에 분류된 내용과 일치하는 것을 확인함에 따라 예측 프로그램을 이용하여 독성 예측의 가능성을 확인하였다. 이외에도 실험적인 평가를 대신할 목적으로 여러 가지 독성 예측 프로그램을 이용하여 얻은 연구결과를 인정하고 있다.

---

유럽연합의 집행위원회에서는 「인간의 건강과 환경보호」를 위하여 화학물질에 대한 ‘등록, 평가, 허가 시스템’ 제도를 시행하고 있다.

---

## 혼합 화학물질의 독성 예측

단일물질에 대한 독성은 물질의 대표적 특성인 구조적 특성(작용기, 결합상태, 정전기력 등)과 물리·화학적 특성 등을 해석하여 예측한다. 반면, 혼합물질은 혼합물질을 구성하는 단일물질 각각에 대한 구조적 특성과 물리·화학적 특성, 단일물질 간 상호작용 및 그에 따른 대사(metabolism)능의 차이 등 고려해야 하는 변수가 많아서 독성을 예측하는 데 큰 어려움이 따른다. 산업체 근로자들이 취급하는 화학물질은 단일물질보다 혼합물질의 형태가 대부분으로, 근로자의 건강보호를 위해서는 혼합물질에 대한 독성 예측과 평가에 대한 연구가 절실하다. 단일물질에 대한 연구는 여러 연구자들에 진행되고 있으나 혼합물질에 대한 독성 예측 연구는 거의 이루어지고 있지 않다.

인체와 환경 독성을 예측하기 위하여 수십 년 전부터 몇몇 연구자들에 의하여 친수성(hydrophilicity)과 소수성(hydrophobicity), 옥탄올/물 분배계수, 용해도 등과 같은 물리·화학적 특성을 이용한 평가방법이 제안되었고 그러한 방법들이 가지는 제한점을 보완한 새로운 평가방법들이 지속적으로 제시되고 있다.<sup>2,3)</sup>

Hansch와 Leo<sup>4)</sup>는 물리·화학적 특성 중 옥탄올/물 분배계수를 이용, 단일물질 유기 용제의 독성을 예측하는 방법을 제시하였다. 그러나 이 방법은 구조의 변형에 따른 수소 공여체(hydrogen donor)와 수소 수용체(hydrogen acceptor)의 활성도 변화로 인하여 비극성 물질의 독성 예측은 가능하나 극성 물질의 예측에는 적합하지 않다고 보고되었다.<sup>5,6)</sup> Cronin과 Dearden<sup>7)</sup>은 옥탄올/물 분배계수는 단일물질의 독성 예측에는 유용하지만 혼합물질에 대한 독성 예측에는 적절하지 않다고 보고하였으나, Verhaar 등<sup>8)</sup>은 혼합물질에 대한 옥탄올/물 분배계수 식을 도출하였고 Lin 등<sup>9)</sup>은 이 식을 이용해서 혼합물질에 대한 독성 예측 연구결과를 보고하였다.

그러나 위에서 언급하였듯이 물질의 물리·화학적 특성만을 이용하여 혼합물질의 독성을 예측하는 것은 많은 한계가 있음이 여러 연구에서 증명되었다. 그러한 원인 중의 하나는 물리·화학적 특성 이외에도 구조적 변화에 따른 작용기, 대사과정에서 생성되는 중간체의 반응성 및 생물학적 특성 등에 의한 영향이 고려되지 않았기 때문으로 복잡적이며 다양한 평가 방법이 제시되어야 함이 강조되었다.<sup>10,11)</sup>

위에서 언급한 바와 같이 혼합물질의 독성 예측은 예측에 영향을 주는 변수가 많아서 평가에 어려움이 따르고, 그에 따라 결과의 신뢰도도 낮게 된다. 따라서 REACH 제도에서는 단일물질에 대한 독성 예측 결과를 실험적인 검사결과를 대신하여 제한적으로 인정하고 있다.

물질에 대한 독성을 예측하는 방법 중 널리 사용되고 있는 방법의 하나가 물질의 물리·화학적 특성과 생물학적인 정보 등의 변수를 특정한 계산식에 적용시켜 산출된 값을 이용하여 독성을 예측·분석하는 구조-활성(특성) 상관관계[Quantitative Structure-Activity(Property) Relationships, QSA(P)R] 방법이다. 이들 방법은 분자구조의 특성(예: 기하학적 입체, 전자적 특성 등)을 근거로 하여 수치화된 물리, 화학 및 생물학적 특성을 통계적 모델을 이용하여 예측하는 방법<sup>12)</sup>의·약학, 환경과학, 독성 및 생화학 분야에서 주로 활용하고 있으나 점진적으로 타 분야로 확대되고 있다. 따라서 REACH<sup>13)</sup>뿐만 아니라 기타 국가나 세계 기구에서도 화학물질 관리의 제도적 측면에서 QSAR 방법이 활용될 전망이다.

## 국내의 혼합 화학물질 독성 예측 연구 동향

국내의 독성 예측 연구는 외국과 비교해서 매우 미흡한 실정이다. 진행된 연구들도 대부분 단일물질을 대상으로 한 연구와 사전에 개발된 예측 프로그램을 비교하거나 개발하는 등에 관한 연구들이다.<sup>14)</sup> 화학물질에 대한 독성 예측 연구는 우선적으로 사용량이 많으면서도 독성이 알려져 있지 않은 물질을 대상으로 한 연구들이 진행되어야 할 것이다. 화학물질의 노출은 사업장에서 화학물질을 직접 취급하는 노동자들에서 많고 노출 수준도 높다. 또한, 취급하는 형태도 단일한 화학물질보다는 혼합된 형태가 대부분이다. 따라서 노동자의 건강보호를 위해서는 독성이 알려져 있지 않은 화학물질뿐만 아니라 혼합물질에 대한 연구가 필요하다. 산업보건 분야에서는 노동자의 건강보호를 위하여 화학물질의 노출 수준과 특수건강진단 등에 관한 연구가 대부분이고 화학물질의 독성을 예측하는 연구들은 거의 이루어지지 않고 있어, 노동자의 건강보호와 안전을 위한 업무를 수행하는 산업보건 분야에서는 화학물질의 독성을 예측하는 연구가 더욱 필요하다고 본다. 최근 들어 전자산업에서 사용하는 화학물질의 독성 예측 연구가 보고되었으나<sup>15)</sup>, 사업장 노동자들이 취급하는 혼합 화학물질과 혼합비율 등 작업조건을 고려한 연구는 거의 이루어지고 있지 않다. 일부 연구자에서 합성피혁 사업장에서 사용하는 dimethylformamide, methyl ethyl ketone(MEK)과 toluene 혼합물에 대한 독성 예측 결과가 보고되었고<sup>16, 17)</sup>, 그라비아 인쇄업에서 사용되는 ethyl acetate, MEK, isopropyl alcohol, toluene과 xylene 혼합물의 혼합 비율에 따른 독성 예측 결과가 보고되었을 뿐<sup>18)</sup> 다른 연구는 보고되고 있지 않다.

향후 산업보건 연구는 노동자의 알 권리와 직업적인 화학물질 노출에 의한 건강장해 예방을 위해서 실험적 제한으로 평가되지 않은 화학물질과 그들이 혼합된 화학물질에 대한 독성 예측 연구를 통하여 얻은 많은 정보를 제공할 수 있는 연구가 활발히 진행되어야 할 것으로 생각된다. ☺

---

실험적 제한으로 평가되지 않은 화학물질과 그들이 혼합된 화학물질에 대한 연구가 활발히 진행되어야 할 것이다.

---

참고 문헌

1. Wedebye EB, Dybdahl M, Nikolov NG, Jonsdottir SO, Niemela JR. QSAR screening of 70,983 REACH substances for genotoxic carcinogenicity, mutagenicity and developmental toxicity in the ChemScre project. *Reproductive Toxicol* 2015;55:64–72.
2. Chen J, Liao Y, Zhao Y, Wang L, Lu G, Zhao T. Quantitative structure– activity relationships and mixture toxicity studies of heterocyclic nitrogen compounds. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996;57:77–83.
3. Lin ZF, Yu HX, Huang L, Feng JF, Wang LS. Partitioning regularity of nonionic organic mixtures in organic phase/water system. *Chin Sci Bull* 2001;46:1422–1425.
4. Hansch C, Leo A. Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. John Wiley & Sons, New York, 1979.
5. Kamlet MJ, Doherty RM, Veith GD, Taft RW, Abraham MH. Solubility properties in polymers and biological media. 7. An analysis of toxicant properties that influence inhibition of bioluminescence in photobacterium phosphoreum (The Microtox Test). *Environ Sci Technol* 1986;20:690–695.
6. Kamlet MJ, Doherty RM, Abraham MH, Marcus Y, Taft RW. Linear solvation energy relationships: 46. An improved equation for correlation and prediction of octanol/water partition coefficients of organic nonelectrolytes (including strong hydrogen bond donor solutes). *J Phys Chem* 1988;92:5244–5255.
7. Cronin MTM, Dearden JC. Review QSAR in toxicology. 1. Prediction of aquatic toxicity. *Quant Struct Act Relat* 1995;14:1–7.
8. Verhaar HJM, Busser FJM, Hermens JLM. A surrogate parameter for the baseline toxicity content of contaminated water. *Environ Sci Technol* 1995;29(3):726–734.
9. Lin ZF, Yu HX, Wei DB, Wang GH, Feng JF, Wang LS. Prediction of mixture toxicity with its total hydrophobicity. *Chemosphere* 2002;46: 305–310.
10. Chan K, Jensen N, O'Brien PJ. Structure–activity relationships for thiol reactivity and rat or human hepatocyte toxicity induced by substituted  $\rho$ -benzoquinone compounds. *J Appl Toxicol* 2008;28:608–620.
11. Pohl HR, Ruiz P, Scinicariello F, Mumtaz MM. Joint toxicity of alkoxyethanol mixtures: Contribution of in silico applications. *Regulatory Toxicol & Pharmacol* 2012;64:134–142.
12. Todeschini R, Consonni V. Molecular descriptors for chemoinformatics. Volume I: Alphabetical listing. 2nd revised and enlarged ed. Wiley–VCH Verlag GmbH & Co. kGaA, Weinheim; 2009,p.XV–XXXI.
13. European Commission. 1996. Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances. Part III. Brussels, Belgium.
14. 김동우, 이승철, 김민정, 이은지, 유창규. PCBs 독성 예측을 위한 주요 분자표현자 선택기법 및 계산독성학 기반 QSAR 모델 개발. *Korean Chem Eng Res* 2016;54:621–629.
15. 김지영, 최광민, 김관식, 김동일. 전자산업에서 사용하는 화학물질의 독성예측을 위한 QSAR 접근법. *한국환경보건학회지* 2014;40:105–113.
16. Kim K–W, Won YL, Hong MK, Jo J, Lee SK. Prediction of the toxicity of dimethylformamide, methyl ethyl ketone, and toluene mixtures by QSAR modeling. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2014;35:3637–3641.
17. Kim K–W, Won YL, Park DJ, Kim D–H, Song KY. Comparative Study on the EC50 Value in Single and Mixtures of Dimethylformamide, Methyl Ethyl Ketone, and Toluene. *Toxicological Research* 2014;30:199–204.
18. Kim K–W, Won YL, Park DJ, Kim YS, Jin ES, Lee SK. Combined Toxic Effects of Polar and Nonpolar Chemicals on Human Hepatocytes (HepG2) Cells by Quantitative Property–Activity Relationship Modeling. *Toxicological Research* 2016;32:337–343.