

환경성 발암물질의 용량 - 반응모델의 이론적 근거와 응용에 관한 연구

음용수 중 chloroform을 중심으로

신동전·정 용·김종만·이성임·황만식

연세대학교 의과대학 예방의학교실 및 환경공해연구소

= Abstract =

Scientific rationale and applicability of dose-response models for environmental carcinogens

Dongchun Shin, Yong Chung, Jongman Kim, Seongim Lee, Mansik Hwang

*Department of Preventive Medicine and Institute for Environmental Research,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.*

This study described methods to predict human health risk associated with exposure to environmental carcinogens using animal bioassay data. Also, biological assumption for various dose-response models were reviewed. To illustrate the process of risk estimate using relevant dose-response models such as Log-normal, Mantel-Bryan, Weibull and Multistage model, we used four animal carcinogenesis bioassay data of chloroform and chloroform concentrations of tap water measured in large cities of Korea from 1987 to 1995.

As a result, in the case of using average concentration in exposure data and 95% upper bound unit risk of Multistage model, excess cancer risk(RISK I) was about 1.9×10^{-9} , in the case of using probability distribution of cumulative exposure data and unit risks, those risks(RISK II) which were simulated by Monte-Carlo analysis were about 2.4×10^{-6} and 7.9×10^{-5} at 50 and 95 percentile, respectively. Therefore risk estimated by Monte-Carlo analysis using probability distribution of input variables may be more conservative.

Key Words: environmental carcinogens, dose-response model, chloroform, excess cancer risk, Monte-Carlo analysis

* 이 연구는 연세대학교 의과대학 1993년도 교수연구비로 이루어졌음.

서 론

복잡 다기회되어 가고 있는 사회현상 속에서 이해관계와 불확실성으로 얽혀 있는 환경문제를 풀어나가기 위해서는 과학적이고 합리적인 방법론이 요구되고 있으며, 이러한 방법론으로 위해성평가는 환경관리정책의 기본이 되고 있음을 미국 등 선진국의 예를 보아 알 수 있다(Anderson, 1983; US EPA, 1990; WHO, 1993). 과거에는 환경오염에 의한 피해의 유무, 즉 인과관계를 규명하는 것이 일차적 관심의 대상이었으나, 구체적이고 정량적인 정보를 요구하는 현대 사회에서는 오염피해의 정도와 심각성을 정량적으로 평가하여, 어느 정도의 오염수준을 우리 사회에서 받아들일 수 있는가의 판단이 매우 중요한 문제로 떠오르게 되었다.

건강 위해성평가(health risk assessment)란 어떤 독성 물질이나 위험상황에 노출되어 나타날 수 있는 개인 혹은 집단의 건강 피해 확률을 추정하는 과학적인 과정이라고 정의될 수 있다. 다시 말하면, 사람이 환경적 위험(environmental hazard)에 노출되었을 경우, 발생 가능한 영향을 정성 또는 정량적으로 추정하는 과정이다. 이러한 평가는 위험성 확인(hazard identification), 노출 평가(exposure assessment), 용량-반응 평가(dose-response assessment) 및 위해도 결정(risk characterization)의 주요 4단계를 통해 수행된다(NRC, 1983; US EPA, 1989a). 위해성평가에 있어 가장 중요한 단계인 용량-반응 평가에서는 사람이 유해물질의 단위용량에 노출되었을 경우, 과연 유해한 영향을 발생시킬 확률은 어느 정도인가를 결정하는 단계이다.

위해도 추정에 있어 역치(threshold) 존재의 유무에 따라 추정방법이 다르기 때문에 대상 화학물질의 독성 영향에 대한 역치를 결정하는 것은 중요하다. 일반적으로 비발암 독성물질(noncarcinogenic toxicant)은 역치가 존재하는 것으로, 유전자물질과 반응하는 발암성 물질(carcinogen)과 돌연변이원성 물질(mutagen)은 역치가 존재하지 않는 것으로 간주한다. 따라서 발암성 물질의 용량-반응 평가에는 비역치 접근법(non-threshold approach)을 이용한다.

비역치를 전제로 하는 용량-반응 모델은 주어진 노출용량으로부터 반응을 예측하고 고농도에서 저농도로 외삽하는 함수이다. 여기서 용량-반응 함수 $P(d)$ 는 주어진 시간까지 노출용량, d 로 인하여 한정된 모집단으로부터 임의로 선택한 개인에 있어 생물학적 반응(예; 종양)이 발생할 확률로서 동물자료는 사망여부 또는 종양발생여부와 같은 정성 반응자료가 이용된다. 용량-반응 함수는 일차적인 용도로 노출용량으로부터 반응을 예측하는 목적 이외에 안전용량을 결정하는 도구로 이용된다. 발암성물질의 용량-반응 평가에서 자주 이용되는 수학적 모델로서 one-hit 모델, multi-hit 모델, 선형화다단계(linearized multistage) 또는 다단계(multistage)모델 그리고 probit, logit 및 Weibull 모델 등이 존재한다(Ryzin, 1980; Munro & Krewski, 1981; Hanes & Wedel, 1985; Ricci, 1985).

노출용량과 인체 위해도 사이의 관계를 규명하기 위해서는 대상 화학물질에 대한 용량-반응자료가 필요하다. 인체 유해영향을 추정하는데 목적이 있기 때문에 사람을 대상으로 한 실험자료를 선호하지만, 거의 자료가 없거나 존재한다 하더라도 노출자료가 부정확하거나 환경매체내 수많은 복합물질의 존재로, 원인과 결과 사이에 영향을 미칠 수 있는 혼란변수를 배제하기가 어렵기 때문에 역학자료로서 유용한 경우는 드물다. 따라서 일반적으로 신뢰성 있고 타당한 농축자료를 이용하게 되나 대부분의 발암성에 대한 동물실험(animal bioassay)은 고용량에서 수행되기 때문에, 우리가 현실적으로 관심을 갖는 환경매체내의 저농도에서의 예측은 불가능하게 된다. 따라서 고용량에서 저용량으로의 외삽(low-dose extrapolation) 모델이 필요하게 되고, 이 과정에는 많은 불확실성이 수반된다. 저용량에서도 실험이 가능하지만 발생률을 확인하기 어렵고, 낮은 발생률을 관찰하기 위해서는 방대한 동물자료가 필요하고 이에 따르 막대한 비용이 소요되기 때문에 현실적으로 불가능하다(cornfield, 1977; Curtis, 1988). 또한 동물에게 투여된 용량을 사람에게 해당하는 용량으로 전환(dose scaling)하는 과정이 필요하다(Davidson et al., 1986; Freedman & Zeisel, 1988). 더

불어 동물의 투여경로와 사람의 노출경로가 다른 경우, 경로간의 외삽(exposure route extrapolation)이 필요하지만, 부득이한 경우를 제외하고 노출경로가 동일한 동물자료를 이용한다. 이 연구에서는 용량-반응 모델의 이론적 근거를 고찰하고, 독성학자들에 의해 실행된 환경성 발암물질에 대한 실험동물의 생체정량결과를 용량-반응모델에 응용하여 노출에 따른 인체 위해도를 추정하는 과정을 보여주고자 한다.

첫째, 음용수 중에 존재하며 동물실험에서 확인된 발암물질인 chloroform에 대한 용량-반응자료를 이용하여 인체 위해도를 추정하기 위한 모델의 응용성을 알아보며,

둘째, 음용수 중 chloroform의 실측자료를 이용하여 이들 노출로 인한 인체위해도를 추정하고, Monte-

Carlo 분석을 실행한 경우와 그렇지 않은 경우의 위해도를 비교한다.

연구내용 및 방법

환경성 발암물질에의 노출로 인한 초과발암 위해도를 추정하기 위한 과정인 용량-반응 평가를 위하여 평가 모델의 이론적 근거를 고찰하고, 실제 chloroform의 동물 암발생자료(NCI, 1976 a, b; Jorgenson 등, 1985)와 1987년에서 1995년까지 측정된 오염도 사료(정용 등, 1990~1991; 연세대학교 환경공해연구소, 1993~1995)를 이용하여 초과발암위해도를 추정하였다. 이때 초과발암위해도는 두 가지 방법(FLOW I과 II)을 이용하여 산출, 비교하였다(Fig. 1).

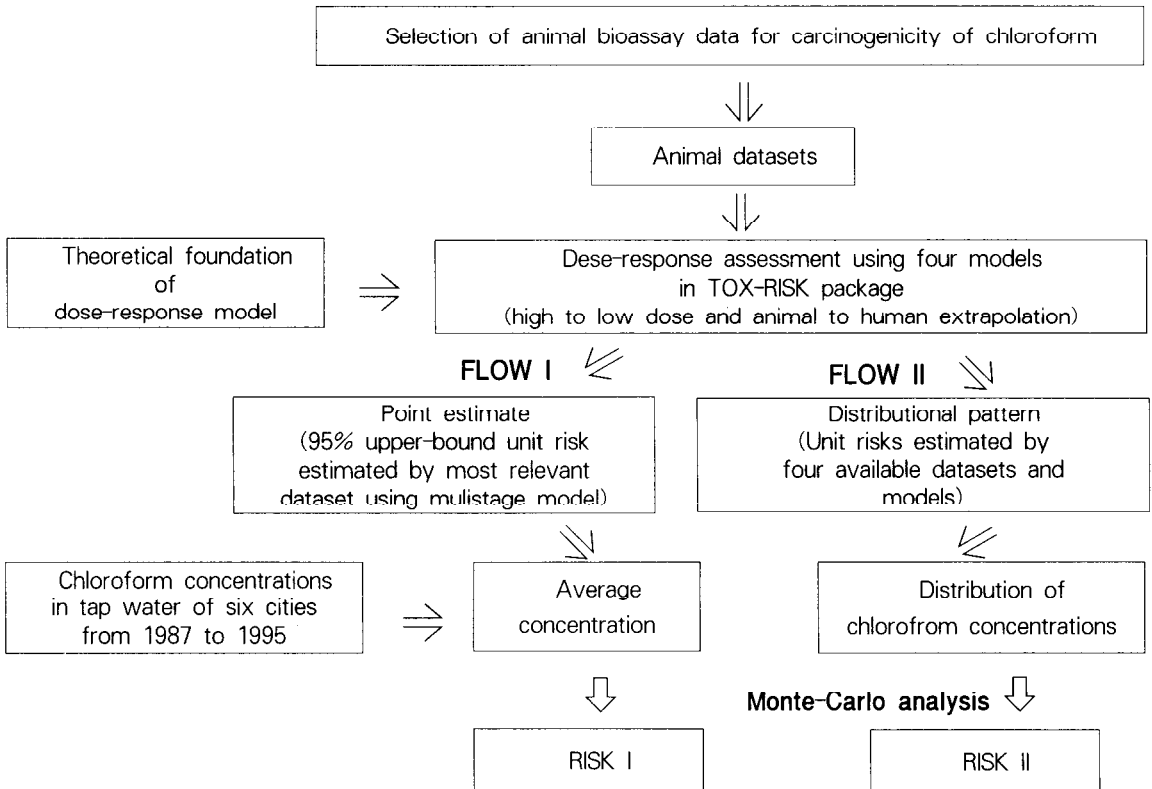


Figure 1. The overall frame of this study

1. 위해도의 섬 추정치(RISK I) 산출과정(FLOW I)

(1) 동물자료의 선택

용량-반응 평가를 위한 동물자료는 다음과 같은 지표를 토대로 하여 선정하였다.

- 적어도 두 용량 이상에서 잘 계획된 동물실험인가?
- 가장 고용량은 발암성이외에 다른 독성영향으로 동물 수명주기(life span)에 영향을 미치지 않는 용량으로 설정되었는가?
- 실험동물의 수는 각 용량당, 각 종(species)당, 각 성(sex)당 50마리를 기준으로 하고 있는가?
- 인체노출경로와 동일 또는 유사한가?
- lifetime study인가?
- 대조군에 비해 종양발생의 유의한 증가를 나타내는 용량-반응 상관성이 양호한가?

(2) 용량-반응 평가

선택된 동물자료를 이용하여 인체위해도를 추정하기 위하여, TOX-RISK Package(ICF Kaiser International KS Crump Group, Version. 3.1, 1990)내의 다양한 생물학적 기전을 가장한 수학적 모델(Log-normal, Mantel-Bryan, Weibull, Multistage model)에 용량-반응자료를 입력한 후, 용량-반응모델의 모수를 추정(parameter estimates)하였고, 적합도(goodness of fit)의 통계학적 유의성을 검증한 후, 그 모델의 수식에 입각하여 관심있는 농도에서 위해도를 추정하였다. 또한 모델간에 고용량과 저용량에서의 위해도 양상을 파악하였다.

이때, 고용량에서 저용량으로의 외삽은 앞에서 언급한 4가지 수학적 모델을 이용하였으며, 사람에게 있어 용량에 따른 반응을 추정하기 위해서, 동물실험에서 사용된 용량을 사람에게 해당하는 용량(human equivalent dose)으로 전환하는 과정(dose scaling)은 체표면적을 근거로 하였고, 이때 용량에 대한 반응은 사람이나 동물이나 동일 용량에 대해서는 동일한 영향(equipotent)을 나타내는 것을 가정하였다. 또한 노출기간이 해당

실험동물의 생명주기(lifespan)보다 짧은 경우에도 보정을 해주었다. 이러한 과정을 통해 인체 위해도 추정과 관련된 발암 잠재력(carcinogenic potency), 또는 단위 위해도 추계치(unit risk estimate)를 산출하였다(Fig. 2).

$$q_1^* \text{ human} = q_1^* \text{ animal} \times (\text{human body weight} / \text{animal body weight})^{1/3} \times (\text{lifetime} / \text{less-than-lifetime exposure period})^3$$

여기서 발암력 q_1^* 는 용량-반응 곡선에서 95% 상한 값에 해당하는 기울기(slope) 즉, 선형계수(linear coefficient)로서 평균체중(일반적으로 70kg)의 건강한 성인이 어떤 화학물질의 단위 노출 용량(mg/kg/day)으로 오염된 환경매체(물, 공기, 식품 등)를 기대수명(일반적으로 70년) 동안 접촉하고 살 때 그로 인해 발생할 수 있는 초과발암확률의 95% 상한값을 의미한다. 단위위해도 추계치는 발암력과 동일한 의미이나 단지 단위용량(mg/kg/day)에서 단위농도($\mu\text{g/L}$ 또는 $\mu\text{g/m}^3$)당 발암확률로 전환한 수치이다.

(3) 수도수 중 chloroform의 오염도

수도수 중 chloroform의 오염도는 연세대 환경공해연구소에서 1987년부터 1995년까지의 조사한 6개 도시의 자료를 이용하였으며, 1987년부터 1991년까지는 head-space/ECD(electron capture detector)를 이용하여 측정하였으며(정용 등, 1990~1991), 1992년부터 1995년까지는 purge and trap/MSD(mass selective detector)를 이용하여 측정되었다(연세대 환경공해연구소, 1993~1995).

(4) 초과발암위해도 결정

초과발암위해도 결정(risk characterization)은 오염도 자료의 용량-반응 평가의 결과를 조합하여 실행하였다. 용량-반응 평가를 통해 TOX-RISK Package내 4가지 모델에서 산출된 단위위해도 추계치 중 가장 엄격한 multistage 모델에서 산출된 값과 평균오염도를 이용하여, 아래 제시된 식에 의해 초과발암위해도를 산출하

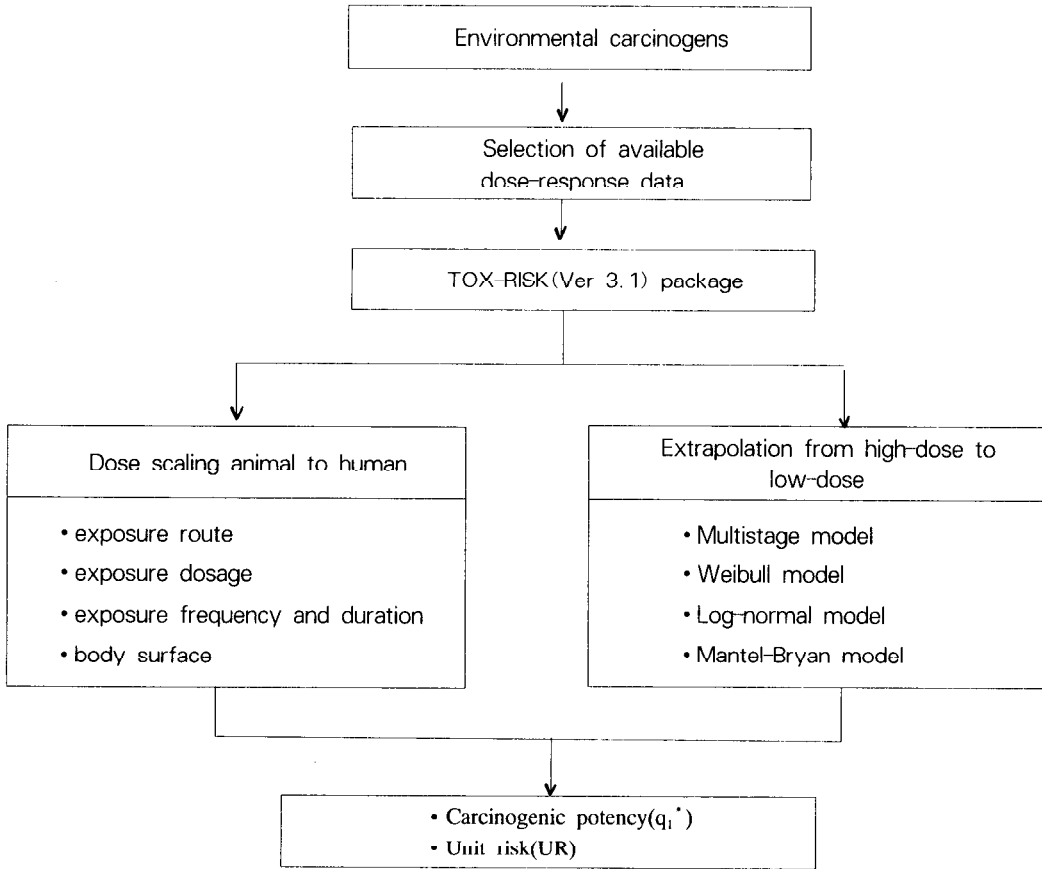


Figure 2. Frame for dose-response assessment of carcinogens

였다. Multistage model을 선택한 이유는 생물학적인 발암기전을 그나마 수학적으로 가깝게 표현하였으며, 대부분의 물질에 있어 동일 농도에서 다른 모델보다 더 높은 위험도를 제공하기 때문에, 다시 말하면, 동일 위험도에서 더 낮은 농도를 제공하기 때문에, 규제기준을 좀더 엄격히 할 수 있기 때문이다. 또한 최적값(maximum likelihood estimates)이 아닌 95% 상한값을 선택한 이유는 엄격한 모델(conservative model)의 선택과 함께 실제 위험도(true risk)보다는 높을 것으로 기대되는 위험도를 추정하기 위한 예방적인 차원에서의 선택이다.

$$\text{초과 발암 위험도(Excess cancer risk)} = \text{평균 오염도}(\mu\text{g/L}) \times \text{단위위험도 추계치}[(\mu\text{g/L})^{-1}]$$

2. 위험도의 구간추정치(RISK II) 산출과정 (FLOW II)

(1) 동물자료의 선택, 단위위험도 산출 및 오염도 자료

동물자료의 선택기준은 1. (1)항목과 같으나, chloroform의 구강 투여경로(oral-route exposure)와 관

연구 결과 및 고찰

련된 암 발생 용량-반응 자료를 모두 이용하여 단위위해도의 분포를 얻었다. 단위위해도 산출은 앞서 FLOW I 에서 언급한 방법과 동일하며(Fig. 1 참조), 오염도 역시 동일한 자료를 이용하였다.

(2) 불확실성 분석(Monte-Carlo 분석)을 통한 초과 발암위해도 산정

FLOW I은 초과발암위해도를 추정하는데 있어 노출농도와 단위위해도 즉 발암력을 하나의 값을 이용하였다. 그러나 실제 노출농도와 반응에 대한 감수성이 개체간의 차이가 크기 때문에 하나의 대표값으로 위해도를 추정하는 데에는 불확실성이 따르게 된다. 따라서 본 연구에서는 이러한 불확실성을 파악하기 위한 방법으로 위해도 추정에 필요한 발암력 혹은 단위위해도와 노출농도 등의 모수를 축적된 자료로부터 하나의 값이 아닌 일정한 형태의 확률분포(probability distribution)를 설정하고, Monte-Carlo simulation을 이용하여 모수간의 조합으로 얻어지는 위해도의 확률분포를 구하였다.

위해도(Z)는 X, Y의 함수라 가정할 때 X는 오염도, Y는 단위위해도이다. 이때 X, Y의 확률분포의 형태는 기존의 자료에서 얻어진 평균값, 표준편차, 최대값 또는 최소값에 의해 결정되어지며 Monte-Carlo simulation에 의해 발생 가능한 사상의 수천 번의 시도(trial)를 통해 각각의 입력변수(X, Y)에 대한 확률분포를 형성하였다. X, Y에 대한 확률분포는 일정한 수식($X \cdot Y = Z$)에 의해 입력되고, 다시 Monte-Carlo simulation에 의해 우리가 추계하고자 하는 출력변수(Z)의 확률분포를 형성하여 각각의 percentile에서 위해도의 값을 산출하였다. 여기서 Monte-Carlo simulation을 하기 위하여 Crystal Ball package (Decisionneering, Version 2.03, 1992)를 이용하였다.

$$PD_{Risk}(Z) = PD_{Chloroform\ concentration}(X) \times PD_{Unit\ risk}(Y)$$

(PD ; Probability Distribution)

1. 발암성 물질의 용량-반응 모델에 대한 이론적 근거

위해도 추정에 있어 역치(threshold) 존재의 유무에 따라 추정방법이 다르기 때문에 화학물질의 독성영향에 대한 역치를 결정하는 것은 중요하다. 일반적으로 비발암 독성물질(noncarcinogenic toxicant)은 역치가 존재하는 것으로, 유전자물질과 반응하는 발암성 물질(carcinogen)과 돌연변이원성 물질(mutagen)은 역치가 존재하지 않는 것으로 간주한다. 따라서 발암성 물질의 용량-반응 평가에 이용되는 모델을 비역치 모델(non-threshold model)이라고도 한다.

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 종양발생여부와 같은 정성 반응자료가 이용된다. 용량-반응 함수는 일차적인 용도로 노출용량으로부터 반응을 예측하는 목적 이외에 안전용량을 결정하는 도구로 이용된다.

용량-반응 평가에서 저용량으로의 외삽에 있어 가장 고려해야 할 문제는 적절한 모델의 선택이다. 여러 가지 외삽모델에 관찰자료의 적합도가 양호하다라고 저용량에서 예측되는 위해도는 매우 큰 차이를 보이게 되므로 특정외삽모델의 생물학적인 발암기전, 통계학적인 적합성 그리고 일관적이고 합리적인 의사결정 지침에 의하여 검토되어야 한다.

따라서 발암성물질의 용량-반응 평가에서 자주 이용되는 수학적 모델인 one-hit 모델, multi-hit 모델, 선형화 다단계(linearized multistage) 또는 다단계(multistage)모델 그리고 probit, logit 및 Weibull 모델의 형성과정에 대한 이론적 근거를 고찰하였다(Ryzin, 1980; Munro & Krewski, 1981; Hanes & Wedel, 1985; Ricci, 1985). 다음 Table 1은 고용량에서 저용량

으로의 외삽에 이용되는 수학적 모델을 나타내고 있고, Fig. 3은 저용량 부위에서 모델에 따른 특성을 표현하고 있다.

(1) Probit(Log-normal)/Mantel-Bryan 모델

이 모델은 세포로 들어온 발암물질의 용량이 역치(threshold)보다 크면 암이 발생한다는 생물학적 가정 아래 세워진 모델로 모집단에서 각 개체는 역치가 존재하고, 이들 역치들은 로그 정규분포를 따른다는 가정과 역치가 노출용량보다 작으면 암이 발생한다는 가정을 전제로 한다.

임의의 용량 $d(>0)$ 에 대하여 $P(d)$ 는 0보다 크므로 결국 전체 모집단에 대해서는 노출용량에 대한 역치가 존재하지 않는다는 것을 의미한다. 결국 노출용량 d 에서의 발암 확률 $P(d)$ 는 역치가 d 이하인 사람들의 비율을 의미하기도 한다.

Mantel-Bryan 모델은 Probit 모델의 식중 $\beta = 1$ 로 가정하고 발암 위해도를 보수적으로 추정하는 모델이다.

(2) Multi-hit /one-hit 모델

이 모델은 하나의 정상세포가 발암물질에 의해 k 번 또는 1번의 hit(multi hit/one hit)을 받으면 암세포로 전이된다는 생물학적 가정을 토대로 하고 있으며 hit의 갯수는 세기 λ 의 포아송(Poisson)과정을 따른다. 이때 세기 λ 는 용량 d 에 비례한다는 가정을 하고 있다. 또한 이 모델은 모집단의 각 개체는 역치를 가지고 있고, 노출용량이 역치를 넘어서는 경우에 암에 걸린다는 가정으로도 유도될 수 있으며, 이때 각 개체의 역치들의 분포는 김마 분포를 따른다. 그러나 이 모델은 단일 세포군(single cell line)에 적용되며 서로 다른 여러 개의 세포가 있을 때, 이들 세포 중 하나의 세포가 종양을 생성하게 되어 암에 걸리는(이를 흔히 경쟁 모델이라고 일컬음) 생물학적 사실은 설명하지 못하고 있다.

(3) Weibull 모델

이 모델은 경쟁(competition)모델로서 하나의 조직(tissue)은 n 개의 세포로 구성되어 있으며, 이들 세포 중 하나라도 암에 걸리면 조직은 암에 걸린다는 생물

Table 1. Mathematical function of dose-response models and their low-dose behavior *

Model *	Mathematical formula; Cancer risk, P(d) at dose, d	Low-dose behavior		
		Linear	Sublinear	Supralinear
Probit	$(2\pi)^{-1/2} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta \log d} \exp(-u^2/2) du$ ($\beta > 0$)	-	$\beta > 0$	-
One-hit	$1 - \exp(-\lambda d)$ ($\lambda > 0$)	$\lambda > 0$	-	-
Multihit	$[(K-1)!] \int_0^\lambda du u^{K-1} \exp(-u) d^u$ ($\lambda, k > 0$)	$k = 1$	$k > 1$	$k < 1$
Weibull	$1 - \exp(-\lambda d^m)$ ($\lambda, m > 0$)	$m = 1$	$m > 1$	$m < 1$
Multistage	$1 - \exp(-\sum_{i=1}^K \beta_i d^i)$ ($\beta_i \geq 0$)	$\beta_1 > 0$	$\beta_1 = 0$	-

* Munro & Krewski, 1981

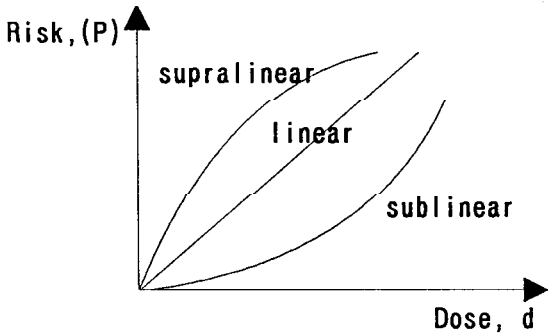


Figure 3. Characterization of dose-response functions according to their low-dose properties

학적 가정을 근거로 하고 있다. 이 모델 역시 각 개체의 역치가 존재한다는 가정으로도 유도될 수 있으며, 이때, 이들 역치의 분포는 극한값 분포(extreme value distribution)를 따른다.

(4) 다단계/ 선형화 다단계(multistage/ linearized multistage) 모델

암이 형성되기까지는 initiation, promotion, progression과 같은 다단계의 발암과정을 통해 발생한다는 생물학적 가정을 근거로 하고 있으며 다음과 같은 가정이 첨가된다. 가정 1) 하나의 정상세포가 암세포로 전이되기까지는 여러 단계(k stage)로 옮겨가는 순서는 정해져 있으며 비가역적이다. 가정 2) i 번째 단계에서 세포가 머무는 대기시간(waiting time)을 w_i 라 할 때, 이것은 지수 분포를 따르며, 각 단계마다 대기시간들은 독립적이고 평균대기시간은 모든 단계에서 동일하다. 가정 3) 암이 되기까지 세포들은 서로 독립적인 과정을 기친다.

다양한 수학적 모델들 중 multistage 모델이 화학물질의 위해성 관리와 관련된 규제기관에서 가장 선호되어 사용중에 있다. 이는 다른 모델보다는 생물학적인 발암기전을 그나마 수학적으로 가깝게 표현하였으며,

저용량에서 추정되는 위해도가 엄격하기(conservative) 때문이다. 이는 동일 농도에서 다른 모델보다 더 높은 위해도치를 제공하기 때문에, 다시 말하면 동일 위해도에서 더 낮은 농도치를 제공한다는 의미이다. 실제 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency; EPA)의 경우는 linearized multistage 모델을 이용하여 환경기준을 설정하고 있는 실정이다. multistage model의 수식을 재표현하면,

$$P(d) = 1 - \exp[-(q_0 + q_1d + q_2d^2 + \dots + q_kd^k)]$$

$$q_i > 0 \text{ and } i = 0, 1, 2, 3, \dots, k$$

$$A(d) = 1 - \exp[-(q_1d + q_2d^2 + \dots + q_kd^k)]$$

$$A(d) = [P(d) - P(0)] / [1 - P(0)]$$

일반적으로 환경성 발암물질의 노출은 아주 저용량이기 때문에 q_2d^2 이상의 항목은 무시될 수 있으며, Taylor's theorem에 따라 $A(d) = q_1 \times d$ 로 표현된다. 이를 Linearized multistage model이라 일컫고, 여기서 $A(d)$ 는 용량 d에서 자연(기초)발생을 이상의 초과 위해도를 뜻한다.

실제, 이 연구에서 TOX-RISK Package로 이용가능한 Log-normal, Mantel-Bryan, Weibull 및 Multistage 모델들을 이용하였다.

2. 위해도 추정시 용량-반응 모델의 응용

(1) 위해도의 점 추정치(RISK I) 산출 (FLOW I)

(가) 동물실험의 용량-반응 자료

위해도의 점추정치 산출하기 위해 하나의 동물 자료군으로부터 하나의 단위위해도 추계치를 산출하기 위하여 선정된 4개의 동물자료군 중 Jorgenson 등 (1985)의 Osborne-Mendel rats을 이용한 104주된 연구 결과를 이용하였다. 4가지 동물자료군 모두 선정지표를 만족하였으나, Jorgenson 등의 연구자료가 특히 구강노출경로 중 chloroform의 인체노출경로와 동일한 음용수 노출경로를 통해 실험했고 다양한 노출용량과

다른 연구보다 저용량에서 실험하였다는 점에서 이 자료를 선택하였다. 각 용량에서의 신장계에 종양이 발생한 반응수는 Table 2에 제시하였다.

Table 2. Dose-response data for chloroform *

Species	Osborne-Mendel rat, male				
Exposure route	Drinking water				
Tumor site	All kidney				
Dose (mg/kg/day)	0	19	38	81	160
No. of test animals	50	313	148	48	50
No. of responses	1	6	7	3	7

* Jorgensen et al., 1985

(나) 고용량 및 저용량에서의 반응 예측

Table 2에서 제시한 용량-반응 자료를 이용하여 TOX-RISK package내 log-normal, Mantel-Bryan, Weibull, multistage 모델에 적용하여 각 모델의 모수를 추정하였으며, 각 모델에 대한 자료의 적합도는 Table 3에 제시하였다. 각 모델의 적합도는 통계학적으로 유의하였다.

동물실험이 진행된 고용량에서 실제 반응치와 기대치를 Table 4에 제시하였으며, 이를 도해하면 Fig. 4와 같으며, 고용량에서는 모델들의 기대치가 거의 일치하고 있음을 알 수 있다.

그러나 저용량 부위에서는 Log-normal과 Mantel-Bryan 모델, 그리고 Weibull과 Multistage 모델에 의해 추정된 확률치(위해도)는 서로 동일하거나 유사하나 전자 2가지 모델이 후자의 2가지 모델보다 10⁵배 정도 낮게 추정되고 있음을 알 수 있다. 각 용량에 따른 추정 위해도는 Table 5와

같고 이를 그림으로 도해하면 Fig. 5와 같으며, 고용량에서의 용량-반응 곡선의 행위와는 달리 모델간의 현저한 차이를 나타냄을 알 수 있다.

또한, 용량-반응 곡선으로부터 임의의 용량에 대한 위해도를 추정할 수 있을 뿐만 아니라 역으로 일정 위해도에 대한 용량을 추정할 수 있다. 우리가 받아들일 수 있는 허용 위해도(acceptable risk)를 결정하게 된다면, 용량-반응 곡선으로부터 허용 위해도에 해당하는 용량을 결정할 수 있으며, 이 농도는 실제 환경성 발암 물질의 규제하고 관리하는데 과학적인 자료로 이용될 수 있다.

실제로, 미국 환경보호청에서는 음용수 중 환경성 발암 물질의 경우 음용수내 수질기준목표를 "0"으로 하고 있으며, 허용 위해도는 자연적으로 발생할 수 있는 10⁶(백만명당 1명의 초과발암확률)으로 정하고 있다. 이 위해도는 무시해도 좋은 아주 작은 위해도로 이를 *de minimis risk*라 하며, 이 위해도에 상응하는 농도를 실제 안전용량(virtually safe dose; VSD)이라 한다. 그러나 실제 이들 환경성 발암물질의 경우에는 투자비용에 대한 경제적 손익, 공학적 처리기술이라든지 분석기술 등 여러 가지 조건들이 감안되어 법적인 규제치는 약 10⁵의 위해도에 해당하는 농도에서 결정되는 경우가 대부분이다(Cotrivo, 1988; Kirpal, 1991). Table 6은 앞의 용량-반응 함수로부터 얻은 각각의 위해도에 해당하는 농도를 표현한 것이다. 각 모델로부터 chloroform의 실제안전용량을 제시하였다.

(다) 초과발암위해도 산정

위의 용량-반응 평가에서 단위위해도 추계치는 현 오염수준에서의 노출로 인한 초과발암률을 산정하는

Table 3. The parameter estimates of each model and their goodness of fit

Model	Equation	X ² (p-value)
Log-normal	P(d) = 0.0145 + (1 - 0.0145) Φ(-4.1258 + 1.3558 log ₁₀ d)	0.77(0.68)
Mantel-Bryan	P(d) = 0.0102 + (1 - 0.0102) Φ(-3.4440 + log ₁₀ d)	1.42(0.49)
Weibull	P(d) = 1 - exp(1 - 0.0141 - 0.0002d ^{1.2471})	0.93(0.63)
Multistage	P(d) = 1 - exp(-0.0032 - 0.0006d)	1.04(0.60)

Table 4. The comparison of number between observed and expected responses estimated by various models at high-dose levels of chloroform

Dose	# of test animals	# of responses	# of expected responses			
			Log-normal	Mantel-Bryan	Weibull	Multistage
0	50	1	0.73	0.51	0.70	0.66
19	313	6	7.11	7.89	7.38	7.58
38	148	7	5.57	6.07	5.41	5.41
81	48	3	3.61	3.45	3.41	3.30
160	50	7	6.99	5.83	7.10	7.06

; number

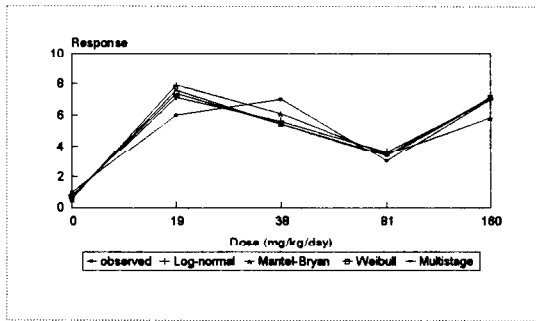


Figure 4. High-dose behavior of dose-response curve of chloroform

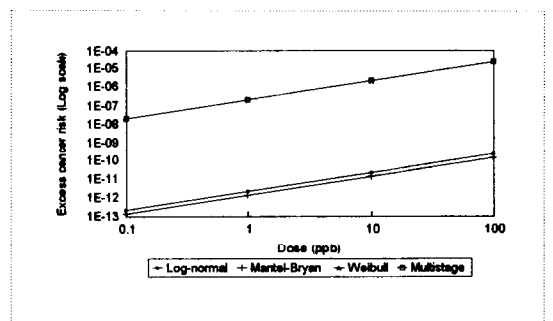


Figure 5. Low-dose behavior of dose-response curve of chloroform

Table 5. The risks estimated by various models at low-dose levels of chloroform

Dose (ppb)	Risk at 95% upper confidence limit			
	Log-normal	Mantel-Bryan	Weibull	Multistage
0.1	2.1×10^{-13}	1.3×10^{-13}	2.0×10^{-8}	2.0×10^{-8}
1.0 *	2.1×10^{-12}	1.3×10^{-12}	2.0×10^{-7}	2.0×10^{-7}
10.0	2.1×10^{-11}	1.3×10^{-11}	2.0×10^{-6}	2.0×10^{-6}
100.0	2.1×10^{-10}	1.3×10^{-10}	2.0×10^{-5}	2.0×10^{-5}

* Unit risk estimates

경우에 이용되고, 실제안전용량은 규제기준을 설정하는데 있어서 근거자료로 제공될 수 있다. 실제 이들 용량-반응 평가결과가 위해성 평가에 이용되는 과정을 살펴보기 위하여 1987년에서 1995년에 6개 대도시를

중심으로 측정된 음용수 중 chloroform의 농도를 이용하여, 초과발암위해도를 산정하였다(Table 7). 이때 적용된 단위위해도 추계치는 multistage 모델로부터 산출된 95% 상한값을 이용하였다. 조사지역에서 수도수중

Table 6. The doses estimated by various models at risk levels of chloroform

unit : ppb

Risk	Dose(ppb) at 95% lower confidence limit			
	Log-normal	Mantel-Bryan	Weibull	Multistage
*10 ⁻⁶	1.85 × 10 ²	1.76 × 10 ³	5.0	5.0
10 ⁻⁵	1.85 × 10 ³	1.76 × 10 ³	50.0	50.0
10 ⁻⁴	1.85 × 10 ⁴	1.76 × 10 ³	500.0	500.0

* VSD(Virtually Safe Dose)

Table 7. Excess cancer risk due to chloroform in drinking water

Cities	Year	No. of sample	Concentration (ppb)	Unit risk	Excess cancer risk
Seoul	'87~'95	126	12.63	*2.0 × 10 ⁻⁷	2.53 × 10 ⁻⁶
Taejon	'89~'95	39	4.85		9.70 × 10 ⁻⁷
Inchon	'89~'95	40	7.99		1.60 × 10 ⁻⁶
Taegu	'89~'95	39	9.75		1.95 × 10 ⁻⁶
Pusan	'89~'95	42	6.05		1.21 × 10 ⁻⁶
Kwangju	'89~'95	41	10.08		2.02 × 10 ⁻⁶
All	'87~'95	327	9.63		*2.0 × 10 ⁻⁷

* multistage model, 95% upper confidence limit

chlorform의 평균오염도는 9.63ppb였고, 이들 노출에 따른 초과발암위해도도는 평균 1.93×10⁻⁶(백만명당 약 2명)이었으며, 지역적으로는 9.70×10⁻⁷에서 2.53×10⁻⁶의 위해도 범위를 나타내었다.

(2) 위해도도의 구간 추정치(RISK II) 산출 (FLOW II)

(가) 동물자료의 선택 및 단위위해도 산출

단위위해도 추계치의 분포를 얻기 위해서 앞에서 사용한 Jorgenson 등의 자료외에 노출경로가 구강경로인 3가지 동물자료군을 선택하였다. 이때 실험종, 노출경로, 중앙발생 위치 및 용량-반응자료를 Table 8에 제시하였다.

이들 자료군으로부터 각 모델에 의해 산출된 단위위해도도는 Table 9와 같다. 다른 동물자료보다 NCI의 자료(II)로부터 산출된 단위위해도 추계치가 높았으며, 동물자료에 따라 단위위해도 추계치가 서로 상이한 차

이를 나타냄을 알 수 있다.

(나) 경험적 확률분포(empirical probability distribution)의 형성

앞에서 구한 단위위해도 추계치의 범위를 종합하여 확률분포를 만들었고, 1987년부터 1995년까지 6개 대도시에서 측정된 chloroform의 농도분포를 경험적 확률분포로 사용하였다(Table 10). 이때 단위위해도의 중위값은 multistage모델로 산출된 95% 상한값에 해당하는 2.0×10⁻⁷이었다.

(다) Monte-Carlo 분석을 통한 초과발암위해도 산정

이들 두 분포로부터 얻어지는 각 지역의 최종 위해도도는 Table 11과 같으며, 모든 지역을 종합한 경우, 50과 95 percentile에서의 위해도값은 각각 2.4×10⁻⁶, 7.9×10⁻⁵이었다. Monte-Carlo 분석을 통해 얻어진 최종 위해도도의 PDF(probability distribution function)와

CDF(cumulative density function)는 Fig. 6과 같다.

(3) 점 추정치(RISK I)와 구간 추정치(RISK II)의 비교
1987년에서 1995년까지의 Chloroform의 평균오염
도와 multistage 모델에 의해 동물자료(IV)로부터 얻어
지는 단위위해도의 95% 상한값을 이용하여 산출된 초

과발암위해도 RISK I은 1.9×10^{-6} 이었다.

반면 1987년에서 1995년까지의 모든 오염도 자료로 이
루어지는 분포와 모든 동물자료(I ~IV)와 각 모델에서 얻
어지는 단위위해도들로 이루어지는 분포를 Monte-Carlo
분석을 통해 산출된 초과발암위해도 RISK II는 50 및 95
percentile에서 각각 2.4×10^{-6} , 7.9×10^{-5} 이었다. 결과적으로

Table 8. The various datasets of tumor bioassay for chloroform

Data source	Exposure route	Experimental species	Tumor site	Dose(mg/kg/day)	Response *
I. NCI, 1976	gavage	B6C3F ₁ , male mice	hepatocellular	0	1/18
				138	18/50
				277	44/45
II. NCI, 1976	gavage	B6C3F ₁ female mice	hepatocellular	0	0/20
				238	36/45
				477	39/41
III. NCI, 1976	gavage	Osborne-Mendel male rats	kidney epithelial	0	0/19
				90	4/50
				180	12/50
IV. Jorgenson, et al. 1985	drinking water	Osborne-Mendel male rats	all kidney tumor	Same as in Table 2	Same as in Table 2

* Number of responses/number of test animals

Table 9. Unit risk estimated by various carcinogenicity datasets of chloroform

Model	Dataset *			
	I	II	III	IV
95% upper bound				
Log-normal	2.7×10^{-11}	5.4×10^{-6}	6.2×10^{-11}	2.1×10^{-12}
Mantel-Bryan	5.2×10^{-7}	9.8×10^{-6}	1.1×10^{-10}	1.3×10^{-12}
Weibull	1.0×10^{-13}	5.2×10^{-6}	6.1×10^{-7}	2.0×10^{-7}
Multistage	9.1×10^{-7}	5.2×10^{-6}	6.1×10^{-7}	2.0×10^{-7}
MLE				
Log-normal	1.5×10^{-11}	3.3×10^{-46}	6.4×10^{-45}	1.1×10^{-20}
Mantel-Bryan	1.5×10^{-7}	2.5×10^{-6}	2.1×10^{-11}	2.6×10^{-13}
Weibull	0	4.1×10^{-6}	3.8×10^{-11}	4.8×10^{-9}
Multistage	1.2×10^{-11}	4.1×10^{-6}	1.1×10^{-7}	9.3×10^{-8}

MLE ; Maximum likelihood estimates

* Same as in Table 8

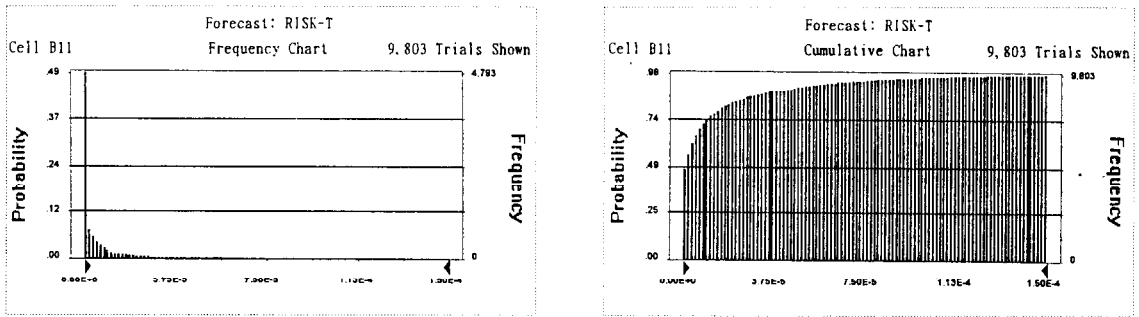


Figure 6. PDF(probability distribution function) and CDF(cumulative density function) of excess cancer risk of chloroform obtained by Monte-Carlo analysis

Table 10. Empirical probability distribution for Monte-Carlo analysis

Item	Distribution type	Mean	Standard deviation	Minimum value	Maximum value
Unit risk	Empirical	2.0×10^{-7} *		0	9.8×10^{-6}
Contaminant concentration	Empirical				
Seoul		12.63	9.0	0	58.94
Inchon		4.85	3.58	0	16.71
Taejon		7.99	6.02	0	30.58
Taegu		9.75	9.95	0	57.50
Pusan		6.05	4.71	0	25.99
Kwangju		10.08	9.60	0	90.48
All		9.63	8.06	0	90.48

* Mode

Table 11. Excess cancer risk at 50 and 95 percentile associated with exposure to chloroform in tap water

Cities	Lifetime excess cancer risk	
	50 percentile	95 percentile
Seoul	3.6×10^{-6}	1.0×10^{-4}
Inchon	1.3×10^{-6}	4.4×10^{-5}
Taejon	1.9×10^{-6}	6.9×10^{-5}
Taegu	1.7×10^{-6}	8.1×10^{-5}
Pusan	1.6×10^{-6}	4.0×10^{-5}
Kwangju	2.6×10^{-6}	5.9×10^{-5}
All	2.4×10^{-6}	7.9×10^{-5}

FLOW I에 의해 산정된 RISK I이 FLOW II에 의해 산정된 RISK II보다 다소 적게 추정되었다(Table 12).

Table 12. Comparison between RISK I and RISK II

RISK I	RISK II	
	50 percentile	95 percentile
1.9×10^6	2.4×10^6	7.9×10^5

그러므로, 환경성 발암물질에 대한 유용한 동물자료나 오염도 자료가 가능한 많이 축적되어 있다면, 하나의 대표값을 이용하기보다는 축적된 자료의 분포를 이용하여 초과발암위해도를 산정하는 것이 인체 위해도를 추정하는 과정에서 발생할 수 있는 불확실성을 감소시킬 수 있다.

결론

환경성 발암물질에 대한 인체피해를 정량적으로 예측하고 허용가능한 위해수준을 결정하여 규제기준을 설정하기 위하여 위해성 평가의 필요성이 절실히 요구된다. 본 연구에서는 위해성 평가 과정 중 핵심이 되는 용량-반응 평가과정을 중심으로 용량-반응의 이론적 근거를 고찰하였고, 대표적인 동물 발암물질로서 음용수 중에서 검출되는 chloroform에 대한 용량-반응 모델의 응용성을 파악하였고 실제 인체노출에 따른 초과발암위해도를 산정하였다. 이와 같이 용량-반응평가의 이론적 근거와 실제 응용을 통해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 여러 형태의 용량-반응 모델의 생물학적 가정을 검토하여 chloroform의 동물자료를 각 모델에 적용한 결과 저용량에서 위해도의 95% 상한값이 10^5 까지 차이가 있음을 알 수 있었다.

2. 1987년에서 1995년까지의 chloroform의 평균오염도와 동물자료(IV)로부터 얻어지는 multistage 모델

의 단위위해도의 95% 상한값을 이용하여 산출된 초과발암 위해도(RISK I)는 1.9×10^6 (백만명당 약 2명)이었다.

3. 1987년에서 1995년까지의 모든 오염도 자료로 이루어지는 분포와 모든 동물자료(I ~ IV) 및 각 모델에서 얻어지는 단위위해도의 분포를 이용하여 Monte-Carlo 분석을 통해 산출된 초과발암위해도(RISK II)는 50 percentile에서 2.4×10^6 , 95 percentile에서 7.9×10^5 이었다.

4. 환경성 발암물질에 대한 유용한 동물자료나 오염도 자료가 가능한 많이 축적되어 있다면 하나의 대표값을 이용하기보다는 축적된 자료의 분포를 이용하여 초과발암위해도를 산정하는 것이 인체 위해도를 추정하는 과정에서 발생할 수 있는 불확실성을 감소시킬 수 있다.

참고문헌

- 연세대학교 환경공해 연구소. 수질 오염물질의 위해성 평가 및 관리기술개발(1~3차년도). 환경처, 1993~1995
- 정용 등. 안전한 상수공급을 위한 유기오염물질의 위해성 평가 및 대책(1~2차년도 연구). 연세대학교 환경공해연구소, 1990~1991
- Anderson EL, the Carcinogen Assessment Group of the U.S. Environmental Protection Agency. *Quantitative approaches in use to assess cancer risk. Risk Analysis* 1983; 3(4): 277-295
- Cornfield J. Carcinogenic risk assessment. *Science* 1977; 198: 693
- Cotruvo JA. *Drinking water standards and risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol* 1988; 8: 288-299
- Crystal-Ball for Windows. *Decisioneering 1380 Lawrence Street, Suite 610, Denver, Colorado 80204, 1992*
- Curtis CT. *Carcinogenic risk assessment, New York, Plenum Press, 1988*
- Davidson IWF et al. *Biological basis for extrapolation across mammalian species. Regul Toxicol Pharmacol* 1986; 6: 211-237

- Freedman DA, Zeisel H. *From mouse-to-man: The quantitative assessment of cancer risks. Statistical Science* 1988; 3(1): 3-56
- Hanes B, Wedel T. *A selected review of risk models : One-hit, multi-hit, multistage, probit, Weibull and pharmacokinetic. J Am college Toxicol* 1985; 4(4): 271-278
- Jorgenson TA et al. *Carcinogenicity of chloroform in drinkig water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 760-769
- Kirpal SS. *Standard setting processes and regulation for environmental contaminants in drinking water : State versus Federal needs and viewpoints. Regul Toxicol Phamacol* 1991; 13: 293-308
- Munro IC, Krewski DR. *Risk assessment and regulatory decision making. Fd Cosmet Toxicol* 1981; 19: 549-560
- National Cacer Institute. *Carcinogenesis bioassay of chloroform, Bethesda, Maryland, NCI(NTIS PB-264-018), 1976 a,b*
- National Research Council. *Risk assessment in the Federal Government; Managing the process, Washtngton DC, National Academy Press, 1983*
- Ricci PF. *Principles of health risk assessment; In Crump KS. Chapter 6. Mechanism leading to dose-response model, Englewood Cliffs, NY, Prentice-Hall Inc., 1985, pp 235-277*
- Ryzin JV. *Quantitative risk assessment. JOM* 1980; 22(5): 321-326
- TOX RISK Version 3.1, TOXicological RISK Assessment Program. ICF Kaiser International KS Crump Group 1201 Gaines Street Ruston, Louisiana 71270, 1990
- US Environmental Protection Agency. *Risk Assessment Guideline for Superfund, Vol. 1, Human Health Evaluation Manual, Part A. Interim Final. EPA/540/1-89-002(December) 1989a.*
- US Environmental Protection Agency. *Risk assessment, management and communication of drinking water contamination, Washington DC, Office of Drinking Water, EPA/625/4-89/024 June 1990*
- WHO. *Guideline for Drinking Water Quality, 2nd ed. Geneva, 1993*

