

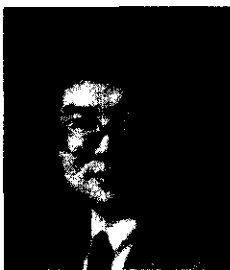
고위험집단과 작업환경관리

서 론

지난 10여년동안 어떤 유해물질에 대한 유전적 감수성이 높은 집단을 파악하기 위하여 수많은 연구들이 이루어져 왔다. 생물학적 지표(biologic marker)는 유해물질에 대한 노출, 반응, 감수성을 측정하기 위하여 그동안 유용하게 사용되어 왔다. 예를 들면 혈중에서 납의 농도를 측정하는 것이나 간기능을 검사하여 각 개인의 유해물질 노출에 대한 정도를 평가하는 것 등이 이에 해당된다. 더욱이 최근에는 유해물질에 노출된 사람들을 더욱 정확하게 평가하기 위하여 분자생물학적 지표인 DNA 부가체(adduct)와 단백질부가체(protein adduct)를 평가지표로 광범위하게 사용하고 있다(1).

그 동안의 연구결과를 바탕으로 볼 때 환경적인 요인에 대한 연구는 어떤 연구집단에서 더 많은 암이 발생하는가를 설명하는 데 있었으며 유전적인 요인에 대한 연구는 어떤 사람에서 더 많은 암이 발생하는가를 설명하는 것이었다. 그러나 산업보건영역에서 생물학적 지표를 연구하거나 연구결과를 적용하는 데에는 개인적인 유전적 변이에 대한 문제가 크기 때문에 많은 문제에 봉착하고 있다.

질병예방에 있어서 두가지의 접근이 가능하다. 첫째, 고위험집단 접근법(high risk approach)과 둘째, 인구집단 접근법(population approach)이다 (2). 인구집단접근법은 위험요소의 발생을 전반적으로 모두 감소시키는 데 그 목적이 있으나 고위험집단 접근법은 고위험이 있는 각 개인을 색출해 내고 이들에게 적절한 조치를 취함으로써 질병의 위험을 감소시키고자 하는 데 그 목적이 있다. 그동안 인구집단 접근법은 비록 한가지 요인이 아닌 여러 요인을 통제함으로써 가능했지만 산업장 영역에서 암의 발생을 감소시키는 데 성공적



盧 在 薰

延世醫大 豫防醫學敎室

□ 핵심용어 : DNA 부가체, 생물학적 모니터링, 분자 역학, 고위험집단

인 역할을 수행해왔다.

적용방법으로는 첫째, 발암물질로 규명되면 그 물질의 사용을 중지해왔다. 둘째, 발암물질로 규명되지 않더라도 독성물질로 간주되면 생산체계를 폐쇄화함으로써 노출을 과감히 낮추어 왔으며 더 나아가 자동화공정을 취함으로써 전혀 노출이 되지 않는 상태로 만들어왔다. 그러나 이러한 예방법에도 완벽함이란 기대할 수가 없다. 즉, 극미량의 노출은 있게 마련이다. 이 때문에 어떤 물질에 더 감수성이 있는 각 개인들을 식별해내는 것은 중요한 것이다. 따라서 고위험집단 접근법은 인구집단내에서 더 위험이 있는 개인을 찾아낸다는 의미에서 가치있는 것으로 평가될 수 있다. 그러나 아직까지 유전적 요인을 이용한 고위험집단 접근법은 유용하게 사용되기 어렵다. 산업독성학 분야의 연구에서 분자생물학적 접근은 환경적 요인을 제거하는 일차적 예방의 한 방법으로써 향후 고위험집단을 찾는 데 유용하게 사용될 수도 있고 아닐 수도 있다.

독성물질의 병리학적 기전과 독성학의 새로운 접근

독성물질이 병리학적 작용을 일으키는 기전은 동일하지 않다. 독성기전은 질병의 발생기전과 그 효과의 가역성에 따라 크게 두가지 양상으로 대별할 수 있다. 하나는 전통적인 결정론적 독성(traditional deterministic toxicity)이고 다른 하나는 확률론적 독성(stochastic toxicity)이다. 결정론적 독성은 신체의 보상기전을 초과하여 한계치(threshold)를 벗어남으로써 병적인 결과를 초래하는 것이다. 그러나 이 모형에서는 질병발생이 일어날 때까지는 그 독성효과가 가역적일 수 있다. 확률론적 독성은 독성에 대한 한계치가 명확치가 않으며, 따라서 장기간의 낮은 수준의 노출에도 심각한 독성을 보여줄 수 있으며 이는 질병의 초기단계에서도 비가역적인 경우가 많다. 대부분의 분자생물학적 영향은 확률론적 모형을 보이는 경우가 많으며 이는 DNA의 정보코드가 바뀌어 발생하는 것으로 돌연변이와 발암성

의 작용을 하게 된다(3).

독성학 분야에서 분자생물학을 이용한 새로운 접근법은 매우 빠르게 진행되고 있다. 최근 독성학 분야에서 생리학적 접근을 이용한 약동학적 모형(physiologically based pharmacokinetic models: PBPK)의 개발이 매우 활발하다. 약동학적 모형에서는 독성물질의 흡수, 분포, 대사, 등을 연구함으로써 건강한 개체로부터 독성물질을 제거하는 데 그 목적을 두고 있다. 또한 이 모형에서는 독성물질이 체내조직에 축적됨으로써 생길 수 있는 세포학적 반응을 포함하고 있다. 이러한 연구 결과 독성물질에 대한 노출과 표적기관에서의 반응이 직선적이지 않다는 중요한 결론을 도출하고 있다. 이러한 모형연구들을 바탕으로 향후 현재 논쟁중인 여러 가설들에 대한 검증과 세분화 등에 대한 전략들을 세울 수 있을 것이다(4).

생물학적 모니터링에서의 DNA부가체 확인

어떤 환경요인에 대하여 개인적인 반응의 변이는 매우 광범위하다. 이러한 변이는 각 개인이 가지고 있는 대사능력(약물대사나 무독화에 관계되는 효소들의 다형성에 의해 결정됨)이나 손상된 DNA의 회복능력, 특정 질병에 대한 유전적 성향 보유 등에 의해 결정된다(5). 이러한 개인적 다양성 중에서 특히 낮은 농도의 환경유해인자에 의하여 암이나 관련 질병이 발생하는 경우 환경유해인자를 통제하기란 매우 어렵다. 현재 이러한 부류에 해당되는 사람들을 색출하기 위한 여러 기술적인 방법들이 고안되고 있으며, 이는 외국의 의료보험 관련단체들에 의해 적극적으로 추진되고 있는 실정이다. 왜냐하면 직업성암과 같은 질병으로 인한 보험료의 지출이 매우 빠른 속도로 증가하고 있기 때문이다. 따라서 향후 유해인자가 상존하고 있는 작업장에서 일하기를 희망하는 근로자들은 유전적 검사를 반드시 받고 해당 질병에 대한 내성이 있는 자만이 일할 수 있는 날이 다가올지도 모른다. 이와 관련된 문제는 공중보건학

적 관점이나 윤리적인 문제에서 깊이 논의되고 다루어져야 할 것이다.

많은 화학적 발암물질들이 DNA와 공유결합하여 부가체를 형성하고 있다. 이들은 중요한 성장조절 유전인자의 부위에서 돌연변이를 일으키거나 DNA에 손상을 주어 다른 형태의 DNA를 구성하게 하여 발암작용을 하고 있다(6, 7). 이러한 부가체는 표적 조직에 생길 수도 있으며 비표적조직에 생길 수도 있는데 DNA와 RNA, 단백질과 결합한다. RNA와 단백부가체의 측정은 DNA부가체 측정과 유사하게 이루어진다. DNA와 RNA부가체는 DNA복구와 RNA전환으로 자연적으로 배출되는 경우 소변으로 배출되는 경우가 많다. 따라서 소변으로 배출되는 부가체를 확인함으로써 유해인자에 대한 노출을 확인하는 방법을 사용하기도 한다. 현재 인체에서 DNA부가체를 확인하기 위한 방법들을 표 1에 제시하였다. 표 2에서는 현재 인체내에서 검출되는

DNA부가체들과 이들의 원인물질, 측정방법, 표적조직을 제시하였다(8). DNA부가체의 한 형태인 benzo[a] pyrene 구조를 예로 들어 그림 1에 제시하였다.

산업역학 분야의 분자생물학적 기여

역학연구에서 질병발생을 결정짓는 요인을 확인한다는 것은 매우 중요한 것임에 틀림없다. 기존의 역학적 연구방법이 아직까지 중요한 역할을 담당하고 있지만 미래에 있어서는 역학적 연구에 있어서 생화학적인 자료나 유전학적인 자료가 반드시 포함되어야 질병의 병인론적 설명들이 가능해질 것으로 보인다. 분자생물학적 연구들로부터 얻어지는 자료들은 향후 어떤 요인에 대한 노출이나 질병의 초기증상이나 현상들을 설명해 줄 수 있을 것이다(9). 최근 이러한 자료들을 근간으로 하여 시행되는 역학연구분야를 분자역학(molecular epidemiology) 분야로 명명하고 있다.

향후 분자역학이 기여할 수 있는 내용을 특징적으로 요약해 본다면 다음과 같이 네가지로 정리해 볼 수 있을 것이다. 첫째, 정확도를 증가시키고 어떤 노출에 대한 잘못된 분류를 줄일 수 있을 것이다. 왜냐하면 공기 중의 농도보다는 체내에 흡수된 물질의 농도를 정확히 측정할 수 있기 때문이다. 둘째, 위험집단을 분류함으로써 질병에 대한 개인적인 감수성의 차이를 통제할 수 있다. 셋째, 질병의 특성과 동질성을 유지한 질병분류가 가능해질 것이다. 넷째, 질병의 발병기전에 대한 이해가 증진될 것이며, 역학자료에 대한 적절한 연구모형과 결과해석이 용이해질 것이다. 따라서 향후에는 역학분야의 새로운 장이 열릴 것으로 보이며 이는 분자역학에 의해 주도될 것으로 전망된다(1).

윤리적 문제

이상에서 언급한 바와 같이 분자생물학적 접근의

표 1. DNA 부가체 측정방법

Method	Comments
For most adducts	
³² P-postlabelling	Very sensitive, small amount of DNA sensitive, easy, preparative columns Raising antibodies, specificity
Immunoassays	
GC-MS	Specific, quantitative Cost, derivatization, volatile adducts
For certain adducts	
Electrochemical detector	Easy, sensitive, cheap Specificity, contaminants
Fluorescence	Easy, specific Large amount of DNA, contraminants
Alkyltransferase	Specific class of adducts, cheap, facile
Atomic Absorption	Specific, sensitive, specific metals

표 2. 인체에서 확인된 DNA 부가체

Adduct	Source	Method	Tissue
7-Methyl G	Dimethylamine	HPLC	Liver
	Endogenous	Chromatography	Lung, WBC
	Tobacco	postlabeling	WBC, PBL
	Procarbazine, Dacabazine	Electrochemical detection	WBC
O ⁶ -Methyl G	Procarbazine	Repair assay	WBC
7-Ethyl G	Endogenous	HPLC+postlabeling	WBC, Lung
7-Hydroxyethyl G	Endogenous	GC-MS	Liver
Etheno A, C, G	Endogenous	GC-MS	Liver
Acrolein G	Endogenous	HPLC+postlabeling	Liver
Crotonaldehyde	Endogenous	HPLC+postlabeling	Liver
Malonaldehyde G	Endogenous	GC-MS	Liver
Cisplatin G	Cisplatin	HPLC+immunoassay	WBC
O ⁶ -Styrene oxide G	Occupational	Postlabeling	WBC
Benzo(a)pyrene G	Environmental	SFS ; GC-MS	WBC
	Occupational	Postlabeling-immunoassay	Lung Placenta
4-Aminobiphenyl G	Tobacco	Postlabeling	Bladder
	Exhaust	GC-MS	Lung
	Tobacco	IA postlabeling	Placenta
4, 4'-Methylenebis-(2-chloroaniline)A	Occupational	Postlabeling	Bladder
Aflatoxin B1 G	Food	IA, HPLC	Urine
8-Oxo G	Endogenous	GC-MS, HPLC	Urine
Thymine glycol	Endogenous	GC-MS, HPLC	Urine
3-Alkyl A	Endogenous, etc	IA, GC-MS	Urine
3-Hydroxyethyl A	Endogenous	GC-MS	Urine

A, adenine ; C, cytosine ; G, guanine ; GC-MS, chromatography-mass spectrometry ; HPLC, high performance liquid chromatography ; IA, immunoaffinity column purification ; PBL, peripheral blood lymphocytes ; WBC, white blood cells

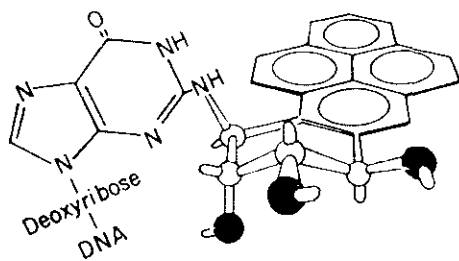


그림 1. Benzo[a] pyrene DNA 부가체의 구조

유용성은 미래에 매우 큰 것으로 간주된다. 그러나 아직까지 분자생물학적 연구의 업적이나 그 결과를 현실에 적용하기에는 많은 문제가 상존하고 있다. 특히 개개인의 유전인자를 확인하여 어떤 유전인자를 가진 사람은 어떤 유해인자에 노출될 때 암에 걸릴 위험이 높으므로 취업을 제한해야 한다는 식의 논리를 적합한 시점이 아닌 것 같다.

그 이유는 첫째, 지금까지의 연구 결과들 간에 있어서 비교위험도들의 변이가 매우 크다. 특히 질병의 유병률이 낮은 경우에는 검사의 양성예측도가

매우 낮아지기 때문에 실제 그렇지 않은 사람임에도 불구하고 질병에 걸릴 위험이 높은 사람으로 분류하여 취업의 기회를 박탈할 가능성이 높다는 것이다. 둘째, 어떤 생물학적 지표가 높은 사람과 낮은 사람 각각에 있어서 모두 서로 다른 질병의 발생확률이 높아질 수 있다. 예를 들면 slow acetylator의 유전형질을 가진 사람에서는 방광암에 걸릴 비교위험도가 높고, fast acetylator의 유전형질을 가진 사람에서는 방광암 발생의 비교위험도가 낮은 반면 대장암에 걸릴 비교위험도가 높다는 보고도 있다. 셋째, 어떤 유해요인에 저항성이 있는 사람들만을 취업하게 한다면 그 작업장은 유해요인을 줄이려는 환경개선의 노력을 덜하기 때문에 어차피 질병발생을 줄이기는 용이하지 않을 것이다. 이와 같은 이유들로 인하여 근로자들의 노동권을 박탈해서는 안된다는 것이 현재 이분야의 윤리적 문제를 다루고 있는 사람들의 논리이다(11).

결 론

고위험집단 접근법에 대한 최근의 연구들은 분자생물학적인 연구들을 바탕으로 이루어지고 있다. 현재 인체의 유전인자를 지도화(mapping)하는 작업을 진행중에 있다. 따라서 조만간에 분자생물학 분야의 놀라운 발전과 더불어 질병문제의 해결에 있어서 새로운 패러다임이 대두될 것으로 보인다. 분자역학 분야의 연구에 힘입어 출생시부터 질병 각각에 대한 감수성이 결정될 것이며 각 개인에 있어서의 생활형태도 결정될 것이다. 그러나 아직까지 이 분야에 대한 기초적인 연구들을 근간으로 하여 인간의 여러가지 권리를 제한해서는 안될 것이다. 특히 산업보건 분야에 있어서 고위험집단 접근법에 입각하여 유해인자에 감수성이 높은 근로자들을 색출해내고 상대적으로 작업환경 개선에 노력을 기울여 해서는 안될 것이다. 끝으로 산업보건은 근로자들의 건

강보호와 노동권과의 끊임없는 갈등속에 놓여 있다는 글로 결론을 대신하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Vinio H : Elimination of environmental factors of elimination of individuals : Biomarkers and prevention. JOEM 1995 ; 37(1) : 12-13
2. Rose G : High-risk and population strategies of prevention : ethical considerations. Ann Med 1989 ; 21 : 409-413
3. Vainio H : Carcinogenesis and teratogenesis may have common mechanisms. Scand J Work Environ Health 1989 ; 15 : 13-17
4. Leung HW : Development and utilization of physiologically-based pharmacokinetic models for toxicological applications. J Toxicol Environ Health 1991 ; 32 : 247-267
5. Harris CC : Chemicals and physical carcinogenesis : advances and perspectives for the 1990s. Cancer Res Suppl 1991 ; 51 : 5023s-5044s
6. Bishop J : Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991 ; 64 : 235-248
7. Aaronson S : Growth factors and cancer. Science 1991 ; 254 : 1146-1153
8. Hemminki K : DNA adducts in biomonitoring. JOEM 1995 ; 37(1) : 44-51
9. Hemminki K : Use of molecular biology techniques in cancer epidemiology. Scand J Work Environ Health 1992 ; 18(suppl 1) : 38-45
10. Soderkvist P, Axelson O : On the use of molecular biology data in occupational and environmental epidemiology. JOEM 1995 ; 37(1) : 84-90
11. Damme KV, Casteleyn L, Heseltine E, et al : Individual susceptibility and prevention of occupational disease : scientific and ethical issues. JOEM 1995 ; 37(1) : 91-99