J. Fd Hyg. Safety 19(1), 19–24 (2004)

미생물 위해성 평가의 용량-반응 모델에 대한 고찰

최은영† · 박경진*

*농촌진흥청 농업과학기술원 농촌자원개발연구소, *한국보건산업진흥원*

A Review of Dose-response Models in Microbial Risk Assessment

Eun-Young Choi† and Kyung-Jin Park*

Rural Resources Development Institute, NIAST, RDA, Suwon 441-853, Korea

**Korea Health Industry Development Institute, Seoul 156-050, Korea*

ABSTRACT – Dose-response models in microbial risk assessment can be divided into biologically plausible models and empirical models. Biologically plausible models are formed by the assumptions in dose distribution of microbes, host sensitivity to microbes, and minimal infectious dose of microbes : there are Exponential model and β-Poisson model, representatively. Empirical models are mainly used to express the toxicity of chemicals : there are Weibull-Gamma model etc. Deviance function (Y) is used to fit available data to dose-response models, and some dose-response models for food-borne pathogens are developed in humans and experimental animals.

Key words: dose-response model, microbial risk assessment, food-borne pathogen

용량-반응 평가는 미생물 위해성 평가 중에서 병원성미생물을 섭취한 결과 일어날 수 있는 질병의 중요도를 정량적으로 제시하는 단계이다.[1)]

병원성미생물의 노출로 인한 인간집단의 반응은 섭취되는 병원성미생물의 수 · 숙주의 건강 및 면역상태 · 발병 메커니즘 등 주로 병원체(pathogen)와 숙주(host)에 의해 달리 나타나는데, 최근에는 식품의 형태(food matrix)와 같은 매개물도 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.[2)]

용량-반응 평가를 위한 자료로는 지원자에 의한 직접적인 섭취 연구, 동물모델의 이용, 역학조사 결과 등을 이용할 수 있다.[3)] 지원자에 의한 연구는 대상을 건강한 성인에 한정하기 때문에 고위험집단과 성별 등의 영향을 파악할 수 없어 전체 집단을 예측하기에는 역부족인 단점이 있다.[1)] 동물모델은 인간과 동물이 동일한 메커니즘에 의해 발병하고 생리학적 반응과 면역 반응 등이 동일하다는 가정하에 실시되며, 동물종 간의 다양성이 무시된다는 단점이 있다. 또한 지원자 섭취 연구와 동물모델의 이용에는 외삽(extrapolation)의 문제가 완전히 해결된 것이 아니기 때문에 역학조사의 결과와 비교하는 검증 과정이 필요하다. 역학조사는 발병한 사람 이외에 식품을 섭취했음에도 불구하고 발병하지 않은 사람, 그리고 두 집단간의 섭취량과 오염의 빈도 등 다양한 요인에 대한 정보가 필요하지만 현실적으로 어렵다는 문제가 있다.[2)]

†Author to whom correspondence should be addressed.

용량-반응 평가를 위해서는 병원성미생물의 섭취 균 수와 감염에 관한 정확한 자료가 필요하나 현재로서는 매우 불완전하다. 따라서 이에 영향을 미치는 여러 요인들에 대한 가정을 바탕으로 용량-반응 관계를 평가할 필요가 있다.

용량-반응 관계를 설명하는 모델은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 하나는 생물학적인 지식을 토대로 성립된 모델(biologically plausible model)이고, 다른 하나는 생물학적 토대가 결여된 경험적 모델(empirical model)이다.[4)]

Biologically plausible models

생물학적인 면에서 감염은 두 가지의 경로에 의해 일어난다고 볼 수 있다. 먼저 감염을 일으키기에 충분한 수의 미생물이 섭취되어야 하고, 다음에는 섭취된 미생물 중 일부가 감염이 시작될 수 있는 위치에 도달해야만 한다.

따라서 평균 d개의 미생물이 있는 식품 등의 매개물을 섭취시 이 중 j개를 섭취할 확률을 $P_1(j/d)$, 섭취한 j개의 미생물 중 적정 위치에 k개가 도달할 확률을 $P_2(k/j)$라고 하고 이 두 과정이 서로 독립적이라면, 감염을 일으킬 수 있는 k개의 미생물이 적정 위치에 도달할 확률 P(k)는 다음과 같다.

$$P(k) = \sum_{j=1}^{\infty} P_1(j/d) \cdot P_2(k/j)$$

여기에서 감염을 일으킬 수 있는 최소한의 미생물 수를

k_{min}이라 하면, 감염 확률 $P_I(d)$는 다음과 같다.

$$P_I(d) = \sum_{k=kmin}^{\infty} P_1(j/d) \cdot P_2(k/j)$$

그러나 $P_1(j/d)$는 식품 등 매개물에서의 미생물 분포 형태에 따라 달라지고, $P_2(k/j)$는 미생물에 대한 숙주의 감수성에 따라 달라진다. 또한 감염을 일으킬 수 있는 미생물의 수(k_{min})가 얼마냐에 따라서도 감염 확률 $P_I(d)$는 달라지므로, 이들 각각에 대한 가정을 바탕으로 감염 확률을 알아본다.

미생물의 분포 형태(dose distribution)에 의한 $P_1(j/d)$의 영향

Poisson distribution – 미생물의 분포를 나타내는 데는 여러 분포가 이용될 수 있으나, 현재까지는 포아슨 분포를 가장 널리 이용한다. 포아슨 분포를 따를 경우 $P_1(j/d)$은 다음과 같다.

$$P_1(j/d) = \frac{d^j}{j!} \exp(-d)$$

Non-Poisson distribution – 미생물이 포아슨 분포를 따르지 않는 경우는 미생물이 분포하고 있는 식품 등의 매개물 형태(matrix)에 의한 것으로, 포아슨 분포와 γ 분포를 결합시켜 사용한다. 즉, 포아슨 분포를 가정했을 때의 감염 확률 $P_{I,\ Poisson}(d)$과 대체분포 $h_\gamma(d)$를 mixture distribution에 의해 결합시킨다.

$$P_I(d) = \int_0^\infty P_{I,\ Poisson}(d) \cdot h_\gamma(d)\ dd$$

$$h_\gamma(d) = \{\Gamma(\alpha)\}^{-1}(d\alpha/\bar{d})^\alpha \exp(-d\alpha/\bar{d})$$

그러나 γ 분포의 도입은 전체적인 용량-반응 관계에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타나고 있다.

미생물에 대한 숙주의 감수성(host sensitivity)에 의한 $P_2(k/j)$의 영향

Same host sensitivity – 미생물에 대한 숙주의 감수성이 동일하다면 $P_2(k/j)$는 이항분포(binomial distribution)를 따르게 된다.

$$P_2(k/j) = \frac{j!}{k!(j-k)} r^k (1-r)^{j-k}$$

Different host sensitivity – 미생물에 대한 숙주의 감수성이 동일하지 않은 경우는 이항분포와 β 분포를 결합시켜 사용한다.

$$P_I(d) = \int_0^1 P_{I,\ Binomial}(d) \cdot h_\beta(r)\ dr$$

$$h_\beta(r) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} r^{\alpha-1}(1-r)^{\beta-1}$$

감염을 일으킬 수 있는 미생물 수(k_{min})에 의한 영향

k_{min} = 1 – 감염을 일으킬 수 있는 미생물은 서로 독립적으로 작용한다(hypothesis of independent action)는 데 바탕을 두고 있는 non-threshold model로서 one-hit model이라고도 불린다. 즉, 개별 미생물은 증식에 필요한 모든 정보를 포함하고 있으므로 한 개의 미생물만으로도 감염을 일으키는 것이 가능하다는 이론에서 비롯되었다. 실제로 지금까지의 실험이나 관찰 결과는 이와 가장 일치된 결과를 보였다. 감염 확률은 k_{min} = 1을 이용하여 구할 수 있다.

k_{min} > 1 (constant) – 미생물이 감염을 일으키기 위해서는 2개 이상의 일정량의 미생물이 있어야 한다(hypothesis of cooperative interaction)는 이론에 바탕을 두고 있는 simple threshold model로서 multihit model이라고도 불린다. 감염 확률은 k_{min} 값을 대입하여 구할 수 있다.

k_{min} > 1 (variable) – 미생물이 감염을 일으키기 위해서는 2개 이상의 미생물이 있어야 한다는 것은 simple threshold model과 동일하나, 여기에서는 k_{min}이 일정한 수가 아니라 분포(distribution)를 이루고 있다는 점이 다르며 variable threshold model이라고 불린다. k_{min}의 분포는 여러 가지를 이용하여 나타낼 수 있는데, 그 중에서 zero-truncated Poisson distribution이 많이 사용되며 그 함수는 다음과 같다.

$$P^*(x) = \frac{1}{\exp(\Theta)-1} \exp(-\Theta) \frac{\Theta^*}{x!}$$

감염 확률에 영향을 미치는 3가지 요인에 의한 모델

감염 확률에 영향을 미치는 미생물의 분포 형태(dose distribution), 미생물에 대한 숙주의 감수성(host sensitivity), 감염을 일으킬 수 있는 미생물 수(k_{min})에 의해 가능한 용량-반응 모델은 Table 1과 같다. 이 중에서 가장 많이 쓰이고 있는 모델은 Exponential model과 β-Poisson model이다.

Exponential model(E)은 Table 1에서 알 수 있듯이 미생물이 포아슨 분포를 따르고, 미생물에 대한 숙주의 감수성이 동일하며, 또한 1개의 미생물만으로도 감염을 일으킬 수 있다는 가정하의 모델이다.

Exponential model : $P_I(d) = 1 - \exp(-rd)$

또한 E를 변형한 Simple exponential model(SE)과 Flexible exponential model(FE)이 있다. E에서 dose(d)를 그대로 사용하는 것과는 달리, SE에서는 $\log_{10}$(dose)를 사용하여 데이터의 적합성을 높였다. 그러나 E와 마찬가지로 역

Table 1. Taxonomy of potential mechanistic dose-response models[4]

k_{min}	Host sensitivity (P_2)	Dose distribution (P_1)	
		Poisson	Non-Poisson (Poisson + γ)
1 (non-threshold)	same (binomial)	**Exponential**	γ mixture of Exponential
	different (binomial + β)	β mixture of Exponential (**β-Poisson**)	γ mixture of β-Poisson
>1 (constant) (simple threshold)	same (binomial)	Multihit	γ mixture of Multihit
	different (binomial + β)	β mixture of Multihit	β, γ mixture of Multihit
>1 (variable) (variable threshold)	same (binomial)	Zero-truncated Poisson added Exponential	γ mixture of Zero-truncated Poisson added Exponential
	different (binomial + β)	β mixture of Zero-truncated Poisson added Exponential	β, γ mixture of Zero-truncated Poisson added Exponential

치를 1로 가정하고 있기 때문에 x축과 만나게 되며, 이로 인해 낮은 dose에 있는 데이터를 잘 적합시키지 못하는 단점이 있다. FE는 SE의 이러한 단점을 보완하여 고정된 역치를 가지지 않도록 하여 낮은 dose에서의 데이터 적합성을 높였다.[14]

Simple exponential model : $P_I(d) = 1 - \exp(-r \log_{10} d)$

Flexible exponential model : $P_I(d) = 1 - p \cdot \exp(-r(\log_{10} d - \chi))$

이외에도 숙주 집단의 감수성 있는 비율(f)을 고려한 모델로 2-Subpopulation exponential model을 이용하기도 한다.[11]

2-Subpopulation exponential model : $P_I(d) = f(1 - \exp(-r_1 d)) + (1 - f)(1 - \exp(-r_2 d))$

β-Poisson model(BP)도 E와 마찬가지로 미생물이 포아슨 분포를 따르고, 1개의 미생물만으로도 감염을 일으킬 수 있다는 가정하의 모델이다. 그러나 미생물에 대한 숙주의 감수성을 동일하지 않은 것으로 보고, 이 이질성을 β 분포로 나타낸다는 점이 다르다.

β-Poisson model : $P_I(d) = 1 - \{1 + (d/\beta)\}^{-\alpha}$

Empirical models

주로 화학물질의 독성을 나타내는 데 이용되어 왔다. 숙주는 이물질에 대해 고유의 threshold tolerance를 갖고 있다는 것을 전제로 하고 있는데, 이를 tolerance distribution(f(y))으로 나타내면 감염 확률은 다음과 같다.

$$P_I(d) = \sum_0^d f(y)\, dy$$

대표적인 모델은 Table 2와 같다. Log-logistic model(LL)은 threshold tolerance가 logistic distribution을, Log-probit model(LP)은 normal distribution을 따른다는 가정하의 모델이다. logistic · normal distribution 모두 평균을 중심으로 대칭을 이루고 있는 점에서는 유사하나, logistic distribution이 평균으로부터 좀더 큰 분산을 가지고 있어 전체적으로 LL이 LP에 비해 덜 가파른 형태를 띠게 된다. 보통 관심의 대상이 되는 생물학적 데이터는 이질적인 집단으로부터 나오기 때문에, LL이 이들 데이터에 내재되어 있는 다양한 변이성을 좀더 잘 나타낸다고 볼 수 있다. Weibull-Gamma model(WG)은 Weibull model로부터 유도되었는데, BP에서처럼 미생물에 대한 숙주의 감수성을 동일하지 않은 것으로 보고, 이 이질성을 γ 분포로 나타내었다.[14]

Table 2. Empirical models[4]

Model	Tolerance distribution	$P_I(d)$
Log-logistic	Log-logistic	$P_I(d) = (1 + \exp(q_1 - q_2 \ln d))^{-1}$
Log-probit	Lognormal	$P_I(d) = \Phi(q_2^{-1} \ln(d/q_1))$
		$\Phi(y) = (\sqrt{(2\pi)})^{-1} \cdot \int_{-\infty}^{y} \exp(-x^2/2)dx$
Weibull	Weibull	$P_I(d) = 1 - \exp(-q_1 d^{q2})$
Weibull -Gamma[14]	Weibull -Gamma	$P_I(d) = 1 - (1 + d^b/\beta)^{-\alpha}$

용량-반응 모델 선정

이상과 같이 미생물의 용량-반응 관계는 여러 모델을 이용하여 나타낼 수 있는데, 각 미생물별로 가장 적합한 모델을 선정하는 것이 중요하다. 현재 가장 적합한 모델을 선정하는 데는 deviance function(Y)을 이용하는데, 용량-반응 실험 데이터를 각 모델에 적용시켜 가장 작은 Y값을 나타내는 모델을 최적 모델로 선정한다. Y는 최대로 가능한 로그 확률과 적합된 모델하에서 얻어질 수 있는 확률과의 차이를 2배한 것으로, 다음과 같이 나타낼 수 있다.[14]

$$Y = 2\sum_{i=1}^{n} \{I_i \ln[I_i/T_i P_{Inf}] + (T_i - I_i) \ln[T_i - I_i/(T_i - T_i P_{Inf})]\}$$

여기에서 n은 dose의 수, P_{Inf}는 각 모델에서의 예상 감염률, T_i는 특정 dose에서 시험된 대상자의 수, I_i는 특정 dose에서 감염된 대상자의 수를 의미한다.

식중독균의 용량-반응 모델

현재까지 식중독균의 용량-반응 모델은 일부에 한해 개발되어 있는데, 각 식중독균별 모델은 Table 3~7과 같다. 각 모델에는 실험대상과, 반응으로 인정한 증상의 정도를 명시하고 있다.

결 론

미생물의 용량-반응 실험 데이터에 적합한 모델을 선정할 때에는 여러 사항을 고려해야 하지만, 일반적으로 다음과 같은 점을 들 수 있다. 첫째, 해당 데이터에 대한 적합성(adequacy)이 높아야 하는데, 이는 적합도 검정(goodness-of-fit) 등을 통해 확인할 수 있다. 둘째, 적합성을 손상시키지

Table 3. Dose-response models of *Campylobacter jejuni*

Bacteria	Study	Host	Biological end point	Model/Parameter
Campylobacter jejuni	Teunis *et al.* (1999)[5]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.15, \beta = 7.9$
	Rose *et al.* (1991)[6]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.039, \beta = 55$
	Medema *et al.* (1996)[6]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.145, \beta = 7.59$

Table 4. Dose-response models of *Escherichia coli*

Bacteria	Study	Host	Biological end point	Model/Parameter
Escherichia coli	Rose *et al.* (1995)[7]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.1705, \beta = 1.61\times10^{6}$
Escherichia coli O55, O111	Haas *et al.* (1999)[8]	Human	Morbidity	Beta Poisson $\alpha = 0.175, \beta = 4.95\times10^{4}$
Escherichia coli O157:H7	Powell *et al.* (2000)[9]	Human	Morbidity (diarrhea)	Beta Poisson $\alpha = 0.221, \beta = 8722.480$
	Haas *et al.* (2000)[8]	Rabbit	Morbidity (diarrhea)	Beta Poisson $\alpha = 0.49, \beta = 1.9\times10^{5}$

Table 5. Dose-response models of *Listeria monocytogenes*

Bacteria	Study	Host	Biological end point	Model/Parameter
Listeria monocytogenes	Farber *et al.* (1996)[10]	Human	Morbidity (serious listeriosis)	Weibull-Gamma $\alpha = 0.25, b = 2.14, \beta_{high\ risk} = 10^{11}$
	Buchanan *et al.* (1997)[10]	Human	Morbidity (serious listeriosis)	Exponential $r = 1.18\times10^{-10}$
	Notermans (1998)[10]	Mouse	Mortality	Exponential $r = 1.18\times10^{-6}$
	Haas *et al.* (1999)[8]	Mouse	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.25, \beta = 18$
	Lindqvist & Westoo (2000)[10]	Human	Morbidity (serious listeriosis)	Exponential $r = 5.6\times10^{-10}$
	FDA (2000)[10]	Mouse + Human	Mortality	Exponential $r = 8.5\times10^{-16}$

Table 6. Dose-response models of *Salmonella* spp.

Bacteria	Study	Host	Biological end point	Model/Parameter
Salmonella spp.	Rose *et al.* (1995)[7]	Human	Infection	Exponential $r = 0.00752$
	Teunis *et al.* (1999)[5]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.89, \beta = 4.4\times10^{5}$
Salmonella spp. (low pathogenicity)	Latimer *et al.* (2001)[11]	Human	Infection	Exponential $r = 9.32\times10^{-9}$ Beta Poisson $\alpha = 9.31\times10^{4}, \beta = 9.99\times10^{12}$
Salmonella spp. (moderate pathogenicity)				Exponential $r = 5.58\times10^{-7}$ Beta Poisson $\alpha = 9.21\times10^{3}, \beta = 1.65\times10^{10}$
Salmonella spp. (high pathogenicity)				2-Subpopulation exponential $r_1 = 5.00\times10^{-2}, r_2 = 8.64\times10^{-5}$ Beta Poisson $\alpha = 1.57\times10^{-1}, \beta = 9.17$

Table 7. Dose-response models of *Shigella* spp.

Bacteria	Study	Host	Biological end point	Model / Parameter
Shigella spp.	Crockett *et al.* (1996)[12]	Human	Infection	Beta Poisson $\alpha = 0.162, \beta = 15.8$
Shigella dysentariae (high pathogenicity)				Beta Poisson $\alpha = 0.277, \beta = 21.2$
Shigella flexneri 2A1				Beta Poisson $\alpha = 0.144, \beta = 290$
Shigella flexneri 2A2				Beta Poisson $\alpha = 0.265, \beta = 117$

(simplicity)을 들 수 있다. 셋째, 반응 정도를 정확히 예측할 수 있는 조건의 범위(range of conditions)가 명시되어야 한다. 이 외에도 많은 종류의 미생물 데이터에 잘 적합될 수 있는 유연성(flexibility)이 필요하다.[14]

용량-반응 관계 모델링에서 또 하나 중요한 점은, 그 모델이 관찰이 가능하지 않은 감염량을 예측하는 데 있어 얼마나 보수적(conservative)인가 하는 점이다. 예를 들어, 보수적인 모델은 그렇지 않은 모델보다 더 낮은 양에서도 감염이 일어날 수 있다는 결과를 나타낸다. 이것은 저농도에서의 용량-반응 데이터가 일반적으로 많이 없기 때문에 매우 중요한 점이며, 보건학적으로는 보수적인 접근이 더 필요할 것이다.

국문요약

미생물 위해성 평가의 용량-반응 모델은 생물학적 모델과 경험적 모델로 나눌 수 있다. 생물학적 모델은 미생물의 분포형태, 미생물에 대한 숙주의 감수성, 감염을 일으킬 수 있는 미생물 수에 대한 가정을 바탕으로 성립된 모델로서, 대표적으로 Exponential model과 β-Poisson model이 있다. 경험적 모델은 주로 화학물질의 독성을 나타내는데 이용되어 온 모델로, Weibull-Gamma model 등이 있다. 여러 용량-반응 모델 중에서 실험 데이터에 적합한 모델을 선정하는 데에는 deviance function(Y)을 이용하며, 현재 일부 식중독균에 대해서는 사람과 실험동물에서의 용량-반응 모델이 연구되어 있다.

참고문헌

1. Notermans, S. and Teunis, P.: Quantitative risk analysis and the production of microbiologically safe food - an introduction. *Int. J. Food Microbiol.*, **30**, 3-7 (1996).
2. Buchanan, R.L., Smith, J.L. and Long, W.: Microbial risk assessment - Dose-response relations and risk characterization. *Int. J. Food Microbiol.*, **58**, 159-172 (2000).
3. Coleman, M.E. and Marks, H.M.: Topics in dose-response modeling. *J. Food Prot.*, **61**, 1550-1559 (1998).
4. Charles N. Haas, Joan B. Rose, and Charles P. Gerba: Quantitative Microbial Risk Assessment. John Wiley & Sons, Inc., 260-284 (1999).
5. Peter F.M. Teunis, Nico J.D. Nagelkerke, and Charles N. Haas: Dose-response models for infectious gastroenteritis. *Risk analysis*, **19**, 1251-1260 (1999).
6. Medema, G.J., Teunis, P.F.M., Havelaar, A.H. and Haas, C.N.: Assessment of the dose-response relationship of *Campylobacter jejuni*. *Int. J. Food Microbiol.*, **30**, 101-111 (1996).
7. 김길생, 이효민, 임철주, 권오란, 최시내, 윤은경, 홍지연: 식품중 미생물 위해성평가 방법론 연구. *The annual report of KFDA*, **2**, 66-75 (1998).
8. Charles N. Haas, Aadithya Thayaar-Madabusi, Joan B. Rose, and Charles P. Gerba: Development of a dose-response relationship for Escherichia coli O157:H7. *Int. J. Food Microbiol.*, **1748**, 153-159 (2000).
9. Mark R. Powell, Eric Ebel, Wayne Schlosser, Mark Walderhaug, and Janell Kause: Dose-response envelope for Escherichia coli O157:H7. *Quantitative microbiology*, **2**, 141-163 (2000).
10. Draft assesment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to eat foods. http://www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html.
11. Heejeong K. Latimer, Lee-ann Jaycus, Roberta A. Morales, Peter Cowen, and Douglas Crawford-Brown: A weighted composite dose-response model for human Salmonellosis. *Risk analysis*, **21**, 295-305 (2001).
12. Christopher S. Crockett, C.N. Haas, Aamir Fazil, J.B. Rose, and C.P. Gerba: Prevalence of shigellosis in the U.S. - consistency with dose-response information. *Int. J. Food Microbiol.*, **30**, 87-99 (1996).
13. Draft risk assessment on the public health impact of *Vibrio parahaemolyticus* in raw Molluscan shellfish. http://www.foodriskclearinghouse.umd.edu/vibrio.htm.
14. David L. Holcomb, Mary A. Smith, Glenn O. Ware, Yen-Con Hung, Robert E. Brackett, and Michael P. Doyle: Comparison of six dose-response models for use with food-borne pathogens. *Risk Analysis,* **19**, 1091-1100 (1999).