J. Fd Hyg. Safety 15(3), 267–270 (2000)

화학물질의 건강 위해성 평가를 위한 수학 통계적 추계 모델링의 응용

이영조* · 이석호* · 이승진 · 정진호†
*서울대학교 통계학과 · 서울대학교 약학과

Application of Mathematical Modeling to Extraplate from High Dose to Low Dose for Risk Assessment of Vinyl Chloride

Youngjo Lee*, Seok-Ho Lee*, Seung-Jin Lee and Jin-Ho Chung†
Dept. of Statistics, Seoul National University and College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

ABSTRACT – This study was designed to predict the risk of a hazard chemical, vinyl chloride, by applying dose-response assessment that are one of the major process in practicing risk assessment. After extrapolating from the high dose exposure of vinyl chloride based upon animal carcinogenic data to the low dose exposed to human using several mathematical models, we calculated the cancer potency factors as well as virtually safe dose and the resulted values were compared. This process will provide the new insight to assess the risk of a chemical accurately imposed to human in the future.

Key words ☐ Vinyl chloride, Mathematical modeling, Risk assessment, Carcinogens

건강 위해성 평가는 유해 화학물질의 건강에 대한 영향을 확률적인 개념 즉, 건강 위해도(health risk)의 개념을 이용하여 평가하고, 결과를 허용 위해(acceptable risk)의 수준을 정하여 허용농도, 기준치 등과 같은 관리수준을 제시하는 방법이다. 즉, 사람이 위험한 화학물질(environmental hazard)에 노출되었을 경우에 발생 가능한 영향을 역학적, 독성학적 및 환경 분석학적 연구 결과로부터 수학통계적 모델을 이용한 외삽(extrapolation)을 통해 주어진 노출 조건하에서 인간에 미칠 수 있는 건강 위해 범위를 예측하고 평가하는 고단계의 종합 기술이다.

평가 단계중에서 특히 용량-반응 평가(dose-response assessment)는 고농도의 화학물질을 동물에 투여하여 독성자료를 산출한후 저농도에서의 독성 효과를 수학통계적 모델링을 사용하여 예측하는 건강 위해성 평가 단계 중의 가장 핵심적인 기술이다. 인간에게 만성적으로 노출될 수 있는 저농도의 화학물질을 사용하여 동물 독성자료를 산출하는 것이 가장 이상적이지만 인구 10만명당 10 명에게 인체 독성이 출현한다고 하면 실험동물 10만 마리를 대상으로 장기간 실험해야 하기 때문에 이러한 동물 실험은 사실상 불가능하다. 따라서 고농도의 화학물질을 단기간 사용한 동물실험 결과를 토대로하여 인간에 위험성을 예측하는 것이다.[1]

현재까지 발암성 물질 평가에 사용하고 있는 수학적 extrapolation 모델링으로는 linear, supralinear, sublinear I & II, threshold 등을 사용하고 있으며 특히 발암물질(carcinogens; saccharin, aflatoxin등)에 대하여는 multi-stage, Weibull, logit, multi-hit, probit등 발암 기전을 토대로 동물을 이용한 고농도의 독성 자료로부터 저농도의 인체 위해도를 예측하고 있으나 사용한 수학적 모델링에 따라 저농도에서 인체 위해도(risk)가 차이가 매우 심한 것을 알수 있다. 또한 사람마다 화학물질에 대한 독성반응이 다르기 때문에 위해도 평가는 과학적 통계적 접근이 필요하다.[2]

염화비닐(Vinyl chloride)은 PVC 원료로 사용되는 무색, 무취의 화학물질이다. 염화비닐은 일반적으로 낮은 급성 독성을 갖고 있으나 잘 알려진 발암물질(carcinogen)로써 대기를 통한 흡입 노출 뿐만아니라 PVC로 포장된 식품 및 음용수에도 검출된 바 있다.[3] 염화비닐이 체내에 들어오면 cytochrome P450 2E1에 의하여 epoxide를 형성하며 생성된 중간체는 세포내 DNA와 결합력이 높아 변이원성 및 발암성을 일으키는 원인이 된다. 본 연구에서는 발암물질인 염화비닐에 대하여 발암물질 유해성 자료를 검토하고[4,5] 이

†Author to whom correspondence should be addressed.

자료를 토대로 고농도의 독성 자료로 부터 인체에 노출되는 수준인 저농도에서의 인체 위해도(risk)를 수학통계 추계 모델링을 사용하여 예측함으로써 추후 국내의 화학물질의 위해도 평가시 광범위하게 활용될수 있는 기초자료를 제공하는데 있다.

연구 방법

연구대상물질의 특성 자료

염화비닐(vinyl chloride)는 무색, 무자극성의 가스로써 물에 잘 녹으며 플라스틱 산업에 광범위하게 이용되고 있다. 노출 경로로써는 주로 호흡을 통한 체내 흡입이며 작업장에서는 10 mg/m^3 이하로 노출되며 흡연으로 인한 인체 노출량은 10 ng/개비 정도이다. 또한 PVC 포장재를 사용 경우 식품 및 음용수를 통하여도 인간에 노출될 수 있다.

독성학적 효과로써는 돌연변이성 시험(Ames 시험, 초파리 생식세포 시험, 차이니즈 햄스터 V79세포 시험 등)에서는 양성 반응을 보이며 40-900 ppm에서 급성 독성이 나타난다. 대표적인 급성 독성으로는 두통, 현기증, 불쾌감 등이 있으며 만성 독성으로는 간비대증, 혈소판 감소증, 미소 순환계 이상, 고혈압, 레이노 병 증세등을 유발한다. 발암성으로는 EPA 분류에 따르면 A급 물질로써 인체 발암성과 염화비닐간의 상관성이 보고되고 있다. 염화비닐의 가장 노출 특이성이 높은 종양은 간의 문맥관 종양(liver angiosarcoma)이다. 염화비닐은 마우스, 흰쥐, 햄스터 등의 실험동물에서도 발암성을 나타내고 있다.[3]

발암성 용량 반응 평가(Dose-response assessment) 자료

염화비닐은 간이 아닌 다른 부위에서도 종양을 유발시킬 수 있는 다중 잠재 발암성이 있다. 즉, 선암종, 간맥관육종, 신장모세세포종, 신경모세세포종, 유선암종, 전위유두종등 다양한 종양을 일으키며 염화비닐은 50 ppm이하의 저농도에서도 발암성을 나타낸다. Table 1은 독극물(Vinyle chloride)에 노출된 쥐의 간 혈관육종(Liver Angiosarcoma) 발병율에 대한 자료이다.[5]

Table 1. Liver angiosarcoma Incidence in SD rats exposed to vinyl chloride

Exposure (ppm)	LADD[1] (mg/kg/day)	Liver angiosarcoma Incidence
0	0	0/80
1	0.04	0/118
5	0.2	0/119
10	0.4	1/119
25	1	5/120
50	2	15/354
100	4	1/120
150	7	6/119
200	9	12/120
250	11	3/59

[1]LADD, human equivalent lifetime average daily exposure.
This data from Storm and Roxman (1981).[5]

모형 및 분석방법

상기 자료가 비율 또는 빈도자료이므로 반응변수의 분포를 이항분포로 가정한다. 이때 평균이 적절한 연관함수(link function)를 통하여 선형가법성(linear additivity)를 성취한다고 가정하여 다음과 같은 모형들을 고려할 수 있다.

Multistage : $P(d) = 1 - \exp(-a_0 - a_1 d - \cdots - a_k d^k)$
$a_i \geq 0,\ i = 0, 1, \cdots, k, \quad k = (\text{dose 그룹의 수}) - 1$

Weibull : $P(d) = 1 - \exp(-a_0 - a_1 d^{a_2})$
$a_i \geq 0, \quad i = 1, 2, \quad a_2 \geq 1$

One-hit : $P(d) = 1 - \exp(-a_0 d)$
$a_0 \geq 0$

Logit : $P(d) = \dfrac{\exp(a_0 + a_1 d)}{1 + \exp(a_0 + a_1 d)}$

Log scale logit : $P(d) = \dfrac{\exp(a_0 + a_1 \log d)}{1 + \exp(a_0 + a_1 \log d)}$

$a_1 \geq 0$

Probit : $P(d) = \Phi(a_0 + a_1 d)$

Log scale probit : $P(d) = \Phi(a_0 + a_1 \log d)$
$a_1 \geq 0$

Complementary log-log : $P(d) = 1 - \exp(-\exp(a_0 + a_1 d))$

Log scale complementary log-log :
$P(d) = 1 - \exp(-\exp(a_0 + a_1 \log d))$
$a_1 \geq 0$

발암잠재력 및 실제 안전용량(virtually safe dose) 산출

발암잠재력(Carcinogenic potency Q)은 용량-반응 곡선에서 기울기(slope factor) 또는 선형계수(Linear coeffcient)의 95% 상한값으로 단위 노출용량(mg/g/day)당 초과 발암 확률을 산출하였고, 또한 실제적 안전용량 (Virtually safe dose)은 허용 위해도를 10^{-6}(백만명당 1 명의 초과발암확률)으로 간주할 때, 그에 해당하는 대상물질의 농도를 산출하였다.

Table 2. Application of vinyl chloride carcinogenesis data to various Mathematical Modeling

Mathematical Modeling	Estimated value	Goodness of fit
Multistage	a_0= 0.006712	dev=20.25**
	a_1= 0.008930	df=8
Weibull	a_0= 0.006712	dev=20.25
	a_1= 0.008930	df=8
	a_2= 1.00	
One-hit	a_1= 0.01122	dev=21.82
		df=9
Logit	a_0=-4.065	dev=24.63
	a_1= 0.168	df=8
Logit (log scale)	a_0=-3.831	dev=14.39
	a_1= 0.581	df=8
Probit	a_0=-2.142	dev=24.21
	a_1= 0.077	df=8
Probit (log scale)	a_0=-2.026	dev=13.79
	a_1= 0.256	df=8
Clog-log*	a_0=-4.067	dev=24.69
	a_1= 0.164	df=8
Clog-log (log scale)	a_0=-3.843	dev=14.43
	a_1= 0.570	df=8

*represents complementary log-log; **represent deviance

결과 및 고찰

각 모형으로 적합하여 얻어진 모수의 추정치 및 적합도를 Table 2에 정리하였다. 여러 모형들의 적합 결과 용량에 대한 로그변환을 한 모형들의 적합도가 좋음을 확인할 수 있었지만, 저농도의 자료가 없기때문에 정확히 판단이 어렵다. 대체적으로 Logit, Complementary log-log, Probit 모형들의 적합도가 비슷하지만, 이 중 probit 모형이 약간 더 잘 적합됨을 볼 수 있었다 (dev=13.79, df=8).

동물자료로부터 위의 다양한 모형을 통해 적합된 결과를 이용하여 실제안전용량(VSD)을 산출한 결과는 Table 3과 같다. 표에 제시된 값은 10^{-6} 허용 위해도에 해당하는 농도로써, 미국 EPA의 경우, 발암물질의 최대 허용농도 목표치(Maximum Contaminant Level Goals)는 "0"으로 정하고 있는데, 발암물질의 경우는 실제로 노출이 없어야 안전하다는 원리에 입각한 것이다. 반면 음용수질 기준치인 최대 허용 농도(Maximum Contaminant Levels)는 10^{-6}의 위해도에 해당하는 농도에 가능한 근접할 수 있는 범위에서 설정하고 있다는 점에 근거한 것이다. 아래의 수치는 각 모형에 대한 최대우도추정량(Maximum Likelihood Estimate; MLE)이며 이에 따른 95% 신뢰하한(LCL)을 괄호에 기입하였다.

또한 위의 표에서 제시된 동물실험을 통해 얻어진 데이터를 이용하여 인체에 대한 발암잠재력을 여러 형태의 연관함수를 이용한 모형을 통해 추정하였다. 용량을 로그변환을 한 모형에서 산출된 안전용량은 10^{-1}~10^{-2} (ppb)으로, 로그변환 하지 않은 모형에서 대부분 1~10 (ppb)인 것으로 미루어, 용량 로그변환 모형이 안전용량을 좀 더 작게 예측됨을 알 수 있다.

일반적으로 빈도 자료 분석에 자주 이용되는 일반화 선형모형에서 Logit, Complementary log-log, Probit 연관함수 등을 주로 이용한다. 이 경우 용량을 로그 변환하여 모형을 적합시키는 경우에 적합도가 향상될 수도 있으므로,[6] 용량을 로그변환 한 모형들을 고려하였다. 이 경우에는 용량이 0 인 경우는 로그변환이 불가능하기 때문에 10^{-15}으로 대치하였다. 한편, 용량-반응 평가(dose-response assessment) 분석에는 Log 연관함수의 변형으로 볼 수 있는 Multistage, Weibull, One-hit 모형들이 자주 이용된다. 이러한 다양한 모형들을 이용하여 추정과 관련된 발암잠재력(Carcinogenic potency), 단위 위해도 추계치(unit risk estimation) 및 실

Table 3. Calcinogenic potencies and virtual safe dose estimates of vinyl chloride

Modeling	VSD (ppb)*	Cancer potency $(mg/kg/day)^{-1}$**
Multistage	$2.81841\ (2.8185\times10^{-3})$	$8.8700\times10^{-3}\ (9.4073)$
Weibull	$2.81841\ (2.8185\times10^{-3})$	$8.8700\times10^{-3}\ (9.4073)$
One-hit	2.22817 (1.6015)	$1.1220\times10^{-2}\ (1.4912)$
Logit	$8.97029\ (1.7025\times10^{-1})$	$2.7870\times10^{-3}\ (1.4684\times10^{-1})$
Logit (log scale)	$3.1380\times10^{-2}\ (1.3003\times10^{-10})$	$7.9669\times10^{-1}\ (1.9227\times10^{9})$
Probit	$8.06928\ (4.0250\times10^{-2})$	$3.0982\times10^{-3}\ (6.2500\times10^{-1})$
Probit (log scale)	$5.9633\times10^{-1}\ (3.9625\times10^{-5})$	$4.1923\times10^{-2}\ (6.3091\times10^{2})$
Clog-log	$9.05312\ (1.6303\times10^{-1})$	$2.7615\times10^{-3}\ (1.5335\times10^{-1})$
Clog-log(log scale)	$3.0630\times10^{-2}\ (7.5800\times10^{-11})$	$8.1619\times10^{-1}\ (3.2982\times10^{8})$

* MLE(95% LCL)

** MLE(95% UCL)

Extra cancer risk (10^{-6}) = LADD × Cancer Potency

제 안전 용량(virtually safe dose)을 추정한다. 이러한 추정치들은 사용된 통계적 모형에 따라 차이가 심하다. 그러므로, 가장 적합한 모형의 선택이 중요하고, 이를 통해 인체 독성에 대한 정량적인 평가를 가능하게 하는 것이 필요하다 하겠다. 그러나 고용량 실험자료를 통해 저용량에서의 위해도를 외삽하고자 함에 따른 불확실성 때문에 다양한 모형들을 적합하고 다양한 추정치를 살펴봄으로 해서 추정치의 가능한 범위를 가늠해 보는 것 또한 중요하리라 사료된다.

감사의 글

본 연구는 1998년도 학술진흥재단 학제간 연구비로 이루어 졌으며 이에 감사드립니다.

국문요약

본 연구에서는 유해한 화학물질인 vinyl chloride에 대한 건강 위해성 평가의 주요한 단계인 용량-반응 평가(dose-response assessment)를 수행함에 있어서 실험동물을 대상으로 한 발암성 자료를 사용하여 인체 위해도(risk)를 예측하고자 하였다. 용량 반응 평가에서는 고농도의 독성 자료로 부터 인체에 노출되는 수준인 저농도로 외삽을 위하여 computer software를 사용하지 않고 직접 다양한 통계 모델링을 사용하여 위해도를 산출하였다. 이는 추후 국내 화학물질의 위해도 평가시 광범위하게 활용될수 있는 기초자료를 제공할 것이다.

참고문헌

1. Green, L. C. and Crouch E. A. C.: Probabilistic risk assessment: lessons from four case studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **837**, 387-396 (1997).
2. Legator, M. S.: Underestimating risk for three important human carcinogens: vinyl chloride, benzene, and butadiene. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **837**, 170-175 (1997).
3. Maltoni, C. and Lefemine, G.: Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ. Health. Persp.* **41**, 3-29 (1981).
4. Reitz, R. H. and Gargas, M. L.: Predicting cancer risk from vinyl chloride exposure with a physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **137**, 253-267 (1996).
5. Storm, J. E. and Roxman, K. K.: Evaluation of alternative methods for establishing safe levels of occupational exposure to vinyl halides. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **25**, 240-255 (1997).
6. McCullagh, P. and Nelder, J. A.: In *Generalized Linear Models*, Chapman and Hall, New York, pp.179 (1989).