정량적 미생물 위해평가

Quantitative Microbial Risk Assessment

이순호

Soon-Ho Lee

식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 미생물과

Food Microbiology Division, Food Safety Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea Food and Drug Administration

1. 배경

World Trade Organization(WTO)의 회원국들은 1993년 SPS 협정을 이루게 되면서, 식품의 국제 교역 시 발생되는 무역 마찰은 과학적 근거에 의해 해결하게 되었고, 그 과학적 근거 마련 수단으로 미생물 위해평가(microbial risk assessment : MRA)가 도입되었다. 초기에 도입된 MRA는 미생물의 병원성, 위해성에 대한 정성적 평가가 주류를 이루었지만 예측미생물학이란 새로운 학문이 도입되고, 확률분포 모델의 적용과 시뮬레이션 기법의 발전에 따라 정량적 미생물 위해평가(quantitative microbial risk assessment : QMRA)로 변모하게 되었다. QMRA는 기존 MRA와 동일하게 위해확인(hazard identification), 노출평가(exposure assessment), 위해 결정(hazard characterization), 위해성 확정(risk characterization)의 4단계 구성요소를 따르고 있으며, 본 고에서는 QMRA를 위한 단계별 구성요소에서 일반적인 고려사항들을 소개하고자 한다.

2. 정량적 미생물 위해평가

식품의 안전성 확보는 국민보건의 차원에서 매우 중요한 과제로 식중독균들에 의한 피해는 식품 안전사고의 대부분을 차지하고 있다. 하지만 식중독균은 식품의 생산과 유통 등 다양한 환경에 따라 오염과 증식, 그리고 사멸을 반복하여 높은 변이성(variability)과 불확실성(uncertainty)을 가지게 되었다. 이러한 특성을 고려한 식중독균들의 제어·관리 방법으로 QMRA에 기초한 분석 방법 및 평가 시스템이 제시되었다. 다양한 환경에 따른 미생물의 성장과 사멸을 예측하기 위해 통계학과 수학적 기법 및 미생물학이 접목된 새로운 학문인 예측미생물학이 도입되었고, 이는식품과 관련된 내적인 요인(수분활성도, pH 등)과 외적인 요인(온도, 습도 등)을 고려하여 미생물의 성장과 사멸을 예측하게 되었다. 이러한 예측미생물학은 많은 비용과 인력 등이 소요되는

*Corresponding author : Soon-Ho Lee, Food Microbiology Division, Food Safety Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea
Tel : +82-043-719-4303 Fax : +82-043-719-4300 E-mail : leesh13@korea.kr

전통적 미생물 시험을 대체하며 미생물에 의해 발생할 가능성이 있는 위해성을 신속하게 예측할 수 있는 장점이 있고, QMRA와 HACCP 한계기준 설정을 위한 저비용의 유효수단으로도 활용되어지고 있다. QMRA에 대한 일반적인 접근은 미생물 오염도, 노출 시간 및 온도 등에 따른 다양한 위해요인에 대한 변이성과 불확실성을 확률분포 모델을 적용하여 모델화 하고 @RISK 등과 같은 소프트웨어를 통해 이들의 변화를 시뮬레이션하는 것이다. 확률분포는 확률변수의 반복적 결과에서 도출되는 분포를 말하며 크게 이산형 확률변수(discrete random variable)와 연속형 확률변수(continuous random variable)로 구분된다. QMRA에 있어 변수들의 관계는 목표치, 즉 위해정도를 정확하게 찾을 수 있는 확정 모형(deterministic model)보다는 결과를 정확하게 예측할 수 없는 확률 모형(stochastic model)일 경우가 많아 일반적인 분석적 기법으로 해법을 찾는 것은 불가능하다. 이런 경우 수치적으로 일련의 난수를 반복적으로 발생시켜 시뮬레이션하며 해법을 찾게 되는데 이것이 몬테카를로 기법이며 현재 Crystal Ball (Decisioneering Inc., Denver, U.S.A.), @RISK(Palisade Corporation, Newfield, U.S.A.) 등의 소프트웨어가 확률분포 시뮬레이션에 활용되어진다.

1) 미생물 오염도

QMRA를 위해서는 식품의 정량적 미생물 오염도를 산출하여야 한다. 평가에는 기존 선행연구의 정량 오염도 자료 혹은 실제 분석을 통한 오염도 자료 등이 사용되어지며, 정성적 오염도를 정량적 오염도로 변환하여 사용할 수도 있다. 다양한 방법으로 식품의 미생물 오염도 자료를 산출할 수 있으나 평가 목적 및 신뢰성에 적합한 가급적 최신의 자료를 활용하는 것이 좋다.

2) 미생물 성장 예측모델

미생물의 성장은 수학적 예측모델을 통해 예측 한다. 예측모델은 단순 시간 변화에 따른 미생물의 변화를 나타내는 1차 모델과 온도 등 다른 요인에 따른 미생물 변화를 나타내는 2차 모델을 순차적으로 개발하고 검증하여야 한다. 개발된 모델은 미생물의 성장속도(specific growth rate, SGR)와 유도기(lag time, LT)에 관한 것으로 흔히 1차 모델은 Gompertz와 Baranyi 모델을, 2차 모델은 Polynomial과 Square root 모델을 활용하여 개발하고 모델 개발에 사용되지 않은 조건에서의 미생물 변화 양상을 추가로 분석하여 특정 지점에서의 실측값과 모델을 통해 얻은 예측값과의 차이를 mean square error(MSE), accuracy factor(Af) 및 bias factor(Bf) 등을 활용해 검증한 후 QMRA에 사용한다(equation 1~3).

MSE = [Σ log {LT(SGR)predictied/LT(SGR) observed}2]/n -------「equation 1」

Af = 10[Σ log|{LT(SGR)predictied/LT(SGR) observed}|]/n -------「equation 2」

Bf = 10[Σ log{LT(SGR)predictied/LT(SGR) observed}]/n -------「equation 3」

- LT predicted : Predicted lag time
- LT observed : Observed lag time
- SGR predicted : Predicted specific growth rate
- SGR observed : Observed specific growth rate
- n : Number of observations

3) 식품의 섭취량과 섭취패턴 도출

QMRA를 위한 섭취량은 보통 식중독의 발생이 만성보다는 급성으로 발생하는 경향이 더 크므로 최소 일일 단위에서 조사되어야 한다. 따라서 평가에 사용되는 섭취량 단위는 통상 per capita, per user, per year, per day, per eating occasion의 형식으로 표현할 수 있다. 화학물질에 대한 위해평가에서는 평균값을 이용한 point-estimate가 주로 이용되어 왔으나, 생물학적 위해평가의 경우 실제적으로 모든 사람이 매일 같은 양 또는 빈도로 식품을 섭취하는 것이 아니고 소비된 식품의 양과 종류에는 day-to-day variability

(intra-individual)와 person-to-person variability (inter-individual) 존재하므로 확률분포로의 표현이 더 적당하다고 할 수 있다. 확률분포를 이용한 식품 섭취량의 분포 역시 통상 평균값과 표준편차를 활용한 normal distribution이 사용되어 왔지만 실제적인 분포는 log-normal 분포 등 다른 분포의 통계적 적합성이 높은 것으로 나타나고 있으며, 이들 적정 확률분포의 설정은 fitting 프로그램의 활용을 통해 추정할 수 있다. 일반적으로 QMRA 연구에 활용되는 섭취량은 국민건강영양조사 원시 자료를 활용하여, Fitting 프로그램을 통한 확률분포 값을 도출한다. 또한 섭취빈도는 전체 대상 집단에서 어느 특정 음식을 섭취한 자들의 비율로 표시할 수 있으며, 특정 기간동안 한 개인이 특정식품을 얼마나 자주 또는 어떠한 방법으로 섭취하였는지를 나타낸다고 볼 수 있어 평가 대상 식품에 대한 소비자들의 섭취패턴을 조사하기 위해 1:1 면접조사 형식의 설문조사를 실시하여 그 결과를 QMRA에 반영한다.

4) 용량반응 모델 선정

용량-반응 평가는 MRA 중 병원성 미생물의 섭취로 인해 발생할 수 있는 질병의 크기를 정량적으로 제시하는 단계로 병원성 미생물의 수 혹은 농도, 개인의 건강상태 및 발병 메커니즘 등에 따라 병원성 미생물의 노출로 인한 인간 집단의 반응이 각각 다르게 나타나게 된다. 용량-반응 평가를 위해서는 섭취되는 병원성 미생물의 수와 감염에 관한 정확한 자료가 필요하나 현재로서는 미흡한 연구 수준에 있어 이에 영향을 미치는 여러 요인에 대한 가정과 외삽을 바탕으로 용량-반응 관계를 평가할 필요가 있다. 용량-반응 관계를 설명하는 모델은 생물학적 지식을 바탕으로 성립된 생물학적 모델(biological plausible model)과 생물학적 토대가 결여된 경험적 모델(empirical model)로 나누어진다. QMRA를 위한 용량-반응 모델은, 해당 데이터에 대한 높은 적합성, 적은 변수를 가지는 간결성, 많은 종류의 데이터에 잘 적용될 수 있는 유연성과 함께 국민 보건을 위한 기준 설정 방안 마련의 경우 보수성에 대해 고려하여 선정되어야 하며 QMRA에 사용되는 주요 용량반응 모델은 아래와 같다 (Table 1).

5) 시뮬레이션

각각의 단계에서 이용된 수식과 입력변수는 excel(microsoft@ excel 2000, microsoft corp., Redmond,

Table 1. The published dose-response model for QMRA

Study	Year	Host	Model	Parameter
Farber	1996	Human	Weibull-Gamma $P = 1-\{1 + (N)b/\beta\}-\alpha$	α=0.25, β=10, b=2.14
Buchanan	1997	Human		$r=1.18 \times 10^{-10}$
Notermans	1998	Mouse		$r=1.18 \times 10^{-6}$
Lindqvist	2000	Human	Exponential P = 1 - exp(-r * N)	$r=5.6 \times 10^{-10}$
FD	2001	Mouse/Human		$r=8.5 \times 10^{-16}$
WHO/FAO	2004	Human		$r=1.0 \times 10^{-12}$
Teunis	1999	Human	Beta poisson	α=0.15, β=7.9
Rose	1991	Human		α= 0.039, β=55
Medema	1996	Human		α=0.145, β=7.59
Haas	1999	Human	$PI(d)=1-\{1+(d/\beta)\}-\alpha\infty$	α=0.175, $\beta=4.95\times10^{4}$
Powell	2000	Human		α=0.221, β=8722.480
Haas	2000	Rabbit		α=0.49, $\beta=7.9\times10^{5}$

WA, USA) 프로그램에서 작성하여 모델화하고, 이 모델에 대한 simulation 구동은 @RISK 등의 소프트웨어를 이용한다. Sampling type은 median latin hypercube sampling을, generator seed는 random 방법을 선택하고, iterations(반복시행 횟수) 10,000 이상의 결과를 최종적인 시뮬레이션 결과로 사용한다.

3. 민감도 분석

민감도 분석은 개발된 QMRA 모델의 입력 변수 중 최종 결과에 영향을 미치는 입력변수의 정도를 나타내는 것으로 @RISK 등 다양한 소프트웨어를 통해 도출할 수 있으며 미치는 영향의 크기를 -1에서 1까지의 척도로 나타내며 나타난 수에 대한 절대값에 비례하여 변수가 가지는 QMRA에서의 영향력의 크기가 증가되는 것이다. 평가 단계별 변수의 절대값은 변화될 수 있으며 이런 민감도 결과는 HACCP 중 CCP 선정 등에 직접 활용되어질 수 있다.

4. 맺음말

세계적으로 다양한 이유로 활용되어지는 QMRA는 모니터링 자료, 성장예측모델, 용량-반응 모델, 섭취량 및 섭취패턴 분석 자료 등 위해평가에 사용된 모든 자료의 불확실성과 개인차에 따른 변이성 등 다양한 한계점이 존재한다. 또한 대부분의 위해평가는 주요한 단일 위해인자에 중점을 두는 경우가 많아 공동 작용 혹은 부가적인 효과가 무시됨으로써 실제 현실적인 위험에 대한 추정치를 간과하게 되어 실제와의 오차가 발생하게 된다. 하지만 QMRA는 다양한 한계점에도 불구하고 현대사회가 직면한 여러 가지 위험을 과학적으로 탐구하고 이해하기 위한 중요한 수단으로 작용될 것이다. 또한 현실성 높은 QMRA 수행을 통해 식품안전목표(food safety objectives : FSO)를 설정하고 이를 기초로 HACCP 등에서 이용될 세부관리기준이 작성될 수 있어 건전한 식품산업 육성 및 식품의 안전성 확보를 위한 가장 적절한 결정으로 사용될 것으로 기대해 본다.