

그림3. Four Steps in Conducting a Risk Assessment ; IRIS provides information on hazard identification and dose-response assessment, the first two steps in conducting a risk assessment

즉 위험도 확인(hazard identification), 노출평가(exposure assessment), 용량-반응 평가(dose-response assessment), 위험도 결정(risk characterization)등의 4단계로 구분할 수 있다. 위의 1,2 단계인 Hazard Identification과 Dose-Response Assessment는 현재, 독성에 관한 data file인 National Library Medicine's (NLM) Toxicology data Network (TOXNET)속의 미국 EPA에서 만들어 총괄하고 있는 IRIS(Integrated Risk Information System) 속에 94년 현재 520 여종의 화학물질에 대해 수록되어 있으며 매월 update 되고 있다.

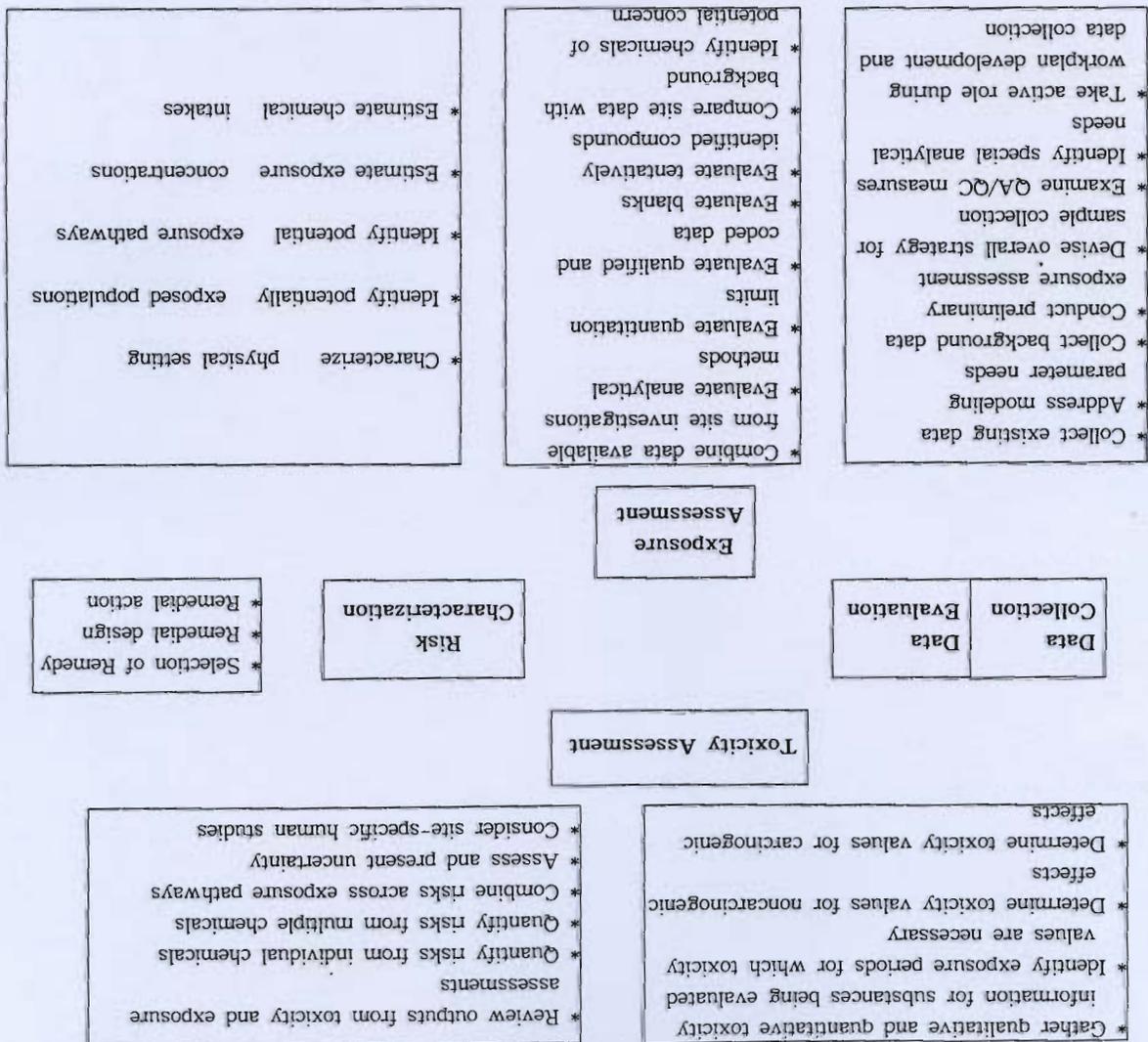
위험도확인( hazard identification)은 오염물질에 대한 물리, 화학적 성질, 오염원에 대한 관련자료의 규명, background data의 조사, 동물자료를 비롯한 독성자료수집등 위해성평가에 필요한 모든 기초자료를 수집, 정리하는 단계이고 노출평가는 실질적인 오염도의 측정, 혹은 모델링을 통한 오염도의 예측을 하는 환경노출평가와 환경노출평가에 근거하여 인체노출량을 산정하는 인체 노출평가로 구분되며 용량-반응평가는 수학적 모델을 이용하여 어떤 오염물질에 노출되었을 때 인체에 나타날 수 있는 독성평가 등을 계산할 수 있는 반응관계식을 구하는 과정이고, 위험도 결정은 위험성확인( hazard identification)과 노출평가, 용량-반응평가에서 도출된 모든 값들을 종합 정리하여 최종적인 위험도 값을 제안하는 단계이다.

이 과정은 Baseline Risk Assessment의 첫 단계로서 모든 정보를 수집하고 분석하는 단계이다. 실제 어떤 지역에는 수많은 물질들이 존재할 수 있으므로 그중에서 "Chemicals of potential concern"인 화학물질을 선별하여 Risk Assessment를 수행하기

5-1. Data collection과 Data evaluation

미국 EPA에서는 이와 같이 hazardous waste site를 포함한 환경오염에 대한 Risk assessment를 routine하고 표준화시켜 수행코자 하고 있다. 이중에서 Remedial Investigation과 Feasibility Study(RI/FS)의 중심적인 작업이 Baseline risk assessment라 할 수 있다. Baseline Risk Assessment는 그림4와 앞에서 설명한 바와 같이 크게 넷으로 구분되어 수행된다. 즉 1) Data collection 과 Evaluation이며 2) Exposure assessment 3) Toxicity assessment 및 4) Risk characterization이다. 여기서는 이 Baseline Risk Assessment를 중심으로 건강 위해성 평가의 개요를 설명하고자 한다.

그림 4. Baseline Risk Assessment for Human Health Evaluation Paradigm



위해 필요한 모든 정보를 수집하고 분석한다.

## 5-II. Exposure Assessment

이 과정은 위해성평가의 중심과정이라 할 수 있다. 왜냐하면 독성화학물질에 의한 노출이 없으면 결국 어떤 위해성도 존재하지 않기 때문이다. 모든 노출정도를 주의 깊게 심사 숙고 하여 분석하여야 하고, 이들의 운송, 동태, 거주집단에서의 노출 가능성 등등을 주의 깊게 check 하여야 한다. 실제로 일어날수 있는 노출경로를 모식화한 그림 5는 아래와 같으며, 인체노출량 평가는 대상물질의 환경오염도 자료에 근거하여 인체에 노출될 수 있는 모든 노출경로를 고려하여 노출경로별 노출량을 환산해 주어야 한다.

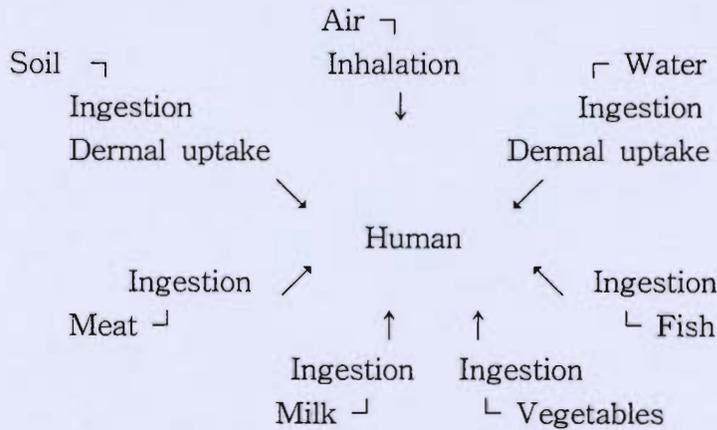


그림5. 인체 노출량 평가 시 고려해야 할 환경 매체 및 노출경로

이를 수행하기 위하여는 세가지 기본단계, 즉 ① Characterization of the exposure setting ② Identification of exposure pathway ③ Quantification of the exposure 를 행해야 한다. 또한 위해성 평가자(Risk assessor)는 오염지역의 현재거주 인구, 위치, 현재와 미래의 현지역의 용도, 앞으로 잠재적 거주인구, 거리 등등을 다각적으로 검토해야만 하며, 오염경로로서는 오염된 지하수, 지표수와 sediments, 오염된 음식, 지표토양, 먼지, 휘발성 유기화합물 배출, subsurface soil, 공기오염, 오염우유제품 등을 고려해야만 한다.

Exposure assessment의 최종단계는 확인된 노출경로에 대한 reasonable maximum exposure 를 위해 노출을 정량화 하는 것이다. 결국 노출에 관한 평가는 Chronic Daily Intakes (CDIs) 값으로 산출될수 있고 일반적인 산출식은 다음과 같다.

The generic equation for calculating chemical intakes:

$$I = C \times \frac{CR \times EF \times ED}{BW} \times \frac{1}{AT}$$

I : intake (mg/kg/d)

CR : contact rate (ℓ/d)

ED : exposure duration (year)

AT : averaging time (d)

C : chemical concentraion (mg/ℓ water)

EF : exposure frequency (d/year)

BW : body weight (kg)

이와 같은 산출식은 음료수, 지표수에 의한 흡수나, 피부 접촉, 토양을 통한 섭취와 접촉, 흡입을 통한 노출, 과일, 야채를 통한 섭취, 육류, 유제품을 통한 섭취 등등의 여러 각도에서 계산 할수 있도록 구체화되어 있기도 하다. 더불어 건강 위해성평가의 인체노출량 산정을 위해, 계산에 필요한 미국 EPA의 Reasonable maximum exposure assumption은 다음 표2와 같다.

이와 같은 assumption 이외에도 여러 가지 요인들로 인한 비현실적인 문제들의 발생소지를 줄이고자, Monte Carlo simulation같은 computer modeling 이나, integrated uptake / biokinetic (IU/BK) model, pharmacokinetic model 등을 사용하여 정확성을 높이도록 하고 있다.

표 2. U.S. EPA Reasonable Maximum Exposure Assumptions.

Factor	Assumption
Body weights	Adults - 70kg Children(1-6 years) - 16kg
Water intake	Adults - 2 ℓ/d Children - 1 ℓ/d
Inhalation rates(air intake)	Adults - 20 m <sup>3</sup> /day Chidren - 5 m <sup>3</sup> /day
Soil ingestion	Children(1-6 years) - 200 mg/d Children( >6 years) - 100 mg/d
Food consumption	Fin fish - 54 g/d Beef - 0.112 kg/meal Eggs - 0.064 kg/meal
Exposure times	Showering - 12 min/d Swimming - 2.6 h/d
Exposure frequency	Pathway - specific(typically 350d/year for ingestion of contaminated food, water and inhalation)
Exposure duration	Pathway - specific(typically 30years for residential exposure pathways for adults)
Average time of exposure	Carcinogenic chemicals - 70 years (365d/year) Noncarcinogenic chemicals - number of days in the exposure duration

### 5-III. Toxicity Assessment

Toxicity Assessment 는 실제로 인간의 건강 평가를 위해서는 인간의 독성 data가 가장 바람직하나, 실제로는 불가능하기 때문에 현실적으로 정량적 평가를 위하여는 거의 전적으로 animal data 에 의존 하고 있는 실정이며 Dose-Response Assessment에 연계 되어 수행된다.

### 5-IV. Dose-Response Assessment

미국EPA는 위해성을 정량적으로 평가하기 위해 크게 비발암성 물질 (Noncarcinogen)과 발암성 물질(Carcinogen)로 구분하여 평가 하고 있다.

#### 5-IV-1. Toxicity Assessment for non-carcinogenic effects

오래전부터 ADI (Allowable 혹은 Acceptable Daily Intake) 를 장기간 허용될 수 있는 노출값을 계산하는데 사용해 왔었다. 그러나 최근에 EPA에서는 chronic noncarcinogenic effect를 위한 허용안전값 으로서 reference dose (RfD)를 사용하고 있다. RfD는 “ An estimate of a daily exposure level for the human population, including sensitive subpopulation , that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime.” 으로 정의 되고 있다. 이 RfD값의 계산을 위하여 NOAEL (No observed adverse effect level, mg/kg/day)값을 이용하며 , NOAEL값이 없을 경우에는 LOAEL(Lowest observed adverse effect level, mg/kg/day)값을 사용하기도 한다. 또한 아래 표3과 같이, 종(species)과 종사이의 차이, 인간개체간의 개체차이, 만성독성자료의 부족 등을 고려한 불확실성(uncertainty)을 고려하여 안전계수(safety factor) 혹은 불확실성 계수(uncertainty factor)를 사용하여 위해성 평가의 보정에 사용한다.

10	Human Variability
10	Extrapolation from animals to human
10	Use of less than chronic data
10	Use of LOAEL instead of NOAEL
10	Incomplete data base
MF	Modifying factor(>0-10)

표 3. Safety Factors for Risk Assessment of Noncancer Effects

실험동물을 이용한 독성 data들로부터 NOAEL값을 구하고, 적절한 불확실성계수를 정하게 되면 다음식에 의해 RfD (mg/kg/day)를 구할 수 있다.

$$RfD(mg/kg/day) = \frac{NOAEL \text{ 혹은 } LOAEL(mg/kg/day)}{UF_1 \times UF_2 \times \dots \times MF}$$

이처럼 RfD는 실험동물을 이용한 독성연구를 통해 얻을 수 있는 유해한 독성이 나타나지 않는 수준인 NOAEL값에 불확실성 계수를 적용함으로써 얻어지며, 그 개념은 어떤 물질에 만성노출되었을 경우 유해한 영향이 발생하지 않을 것으로 기대되는 일일최대 노출 허용량을 의미함을 알 수 있다.

#### 5-IV-2. Toxicity Assessment for Carcinogenic Effects

발암성 평가는 두단계 과정, 즉 첫째로 data의 정성적 평가 (“weight of evidence” approach) 후 평가 할 물질의 분류를 하는 과정과 둘째로 known 혹은 probable human carcinogen으로 분류된 물질들의 위해성을 계산하는 단계로 생각할 수 있다. 이와 같이 인체에 나타날 수 있는 인체위해도를 계산하는데 필요한 용량-반응관계를 파악하기 위하여 동물발암성자료를 활용하게 되는데 여기서 동물과 인간에 따른 종(species)간의 외삽(extrapolation)과 용량-스케일링이라는 두가지의 개념을 고려해야만 한다.

종간의 외삽이란 동물실험에 쓰여진 노출경로, 노출용량, 빈도, 기간 등을 근거로 인체에서의 효과를 유추하기 위한 모든 노출조건과 기대수명 그리고 종간체표면적 차이 등을 고려해 줌으로써 동물실험에서의 독성을 인체에서의 독성으로 유추하는 과정이고, 용량스케일링은 동물실험에서 쓰여진 고용량의 농도를, 실제 환경중의 농도인 저농도로 비례외삽시키는 과정이다.

미국 EPA에서는 발암물질의 분류를 표4와 같이 하여 구분하고 있으며

표 4. EPA Cancer Assessment Categories

Group A - human carcinogen	Sufficient human evidence for causal association between exposure and cancer
Group B1 - probably human carcinogen	Limited evidence in human
Group B2 - probably human carcinogen	Inadequate evidence in human, sufficient evidence in animals
Group C - possible human carcinogen	Limited evidence in animals
Group D - not classifiable as to human carcinogenicity	Inadequate evidence in animals
Group E - no evidence of carcinogenicity in humans	At least two adequate animal tests or both epidemiology and animal studies which are negative

category A, B 즉 human 혹은 probably human carcinogen은 quantitative risk assessment를 수행하고, category C인 possible human carcinogen은 case-by-case로 행

하고 있다.

발암성물질의 위해도 평가는 "slope factor"라는 개념으로 정리하고 있다. 이 slope factor는 "어떤 화학 물질에 인간이 전생애 (약70년) 에 걸쳐 노출되었을 때 암이 발생할 수 있는 가능성의 상한선을 말하며 risk per unit dose 즉 risk per mg/kg/day로 나타낼 수 있다. 그런 실제 모든 발암성 data는 실험동물에 의한 data 이고 또 발암성 실험의 실제 bioassay용량은 고용량인 관계 그리고 체중에 의한 용량보다 더 정확성을 갖는 체 표면적에 의한 동물종 (species)간의 dose-scaling등을 고려하여 dose-response relationship을 고려하여야 한다. 이와같은 동물 종간의 외삽, dose-scaling 등의 문제를 해결하기 위해 표 5와 같은 여러 수학 model들이 연구되어 사용되어지고 있다.

이와 같은 수학 model을 사용하여 얻은 slope factor는 95%의 신뢰한계를 갖고 있으며 미국 EPA guideline 에서는 Linearized multistage model (LMS)을 권장하고 있고, 이 LMS모델에서 구한 slope factor를  $q_1^*$  라고 한다.

표 5. Primary Models Used for Assessment of Nonthreshold Effects

---

Linearized multistage model	Assumes that there are multiple stages for cancer Fits curve to the experimental data Linear from upper confidence level to zero
One hit model	Assumes there is a single stage for cancer and that one molecular or radiation interaction induces malignant change Very conservative
Multihit model	Assumes several interactions needed before cell becomes transformed Least conservative model
Probit model	Assumes probit (log-normal) distribution for tolerances of exposed population Appropriate for acute toxicity; questionable for cancer
Physiologically based pharmacokinetic models	Incorporates pharmacokinetic and mechanistic data into the extrapolation Data rich requirements and, while promising, are currently of limited availability

---

## 5-V. Risk Characterization

이 과정은 노출평가, 독성평가가 어떤 특정 노출상황하에서 노출되어 인간에게 일어날 수 있는 모든 가능성을 종합하는 것이다. 또 이과정은 Risk Assessment와 Risk Management 사이의 gap을 연결해 주고, 정량화해주는 단계이기도 하다. 발암위해성과 비발암위해성을 정량화 하기전에 여러data 들은 노출기간, 노출경로, 흡수에 따른 조정등을 하여 평가 되어진다.

### 5-V-1. 개개 물질에 의한 risk

#### 5-V-1-a. carcinogenic effects

발암물질의 경우 매우 낮은 농도에서의 노출에 의한 위험성은 multistage dose-response curve에서 linear low-dose cancer risk equation에 의해 다음과 같이 구할 수 있다.

#### Linear Low-Dose Cancer Risk Equation

$$\text{Risk} = \text{CDI} \times \text{SF}$$

Risk = A unitless probability(e.g.,  $2 \times 10^{-5}$ ) of an individual developing cancer

CDI = chronic daily intake averaged over 70 years (mg/kg/day)

SF = slope factor, expressed in  $(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$

그러나 고농도의 노출로 인한 섭취 즉 carcinogenic risk가 0.01을 초과하는 경우에는 one-hit equation에 의해 구할 수 있다.

#### One-hit Equation for High Carcinogenic Risk Levels

$$\text{Risk} = 1 - \exp^{(-\text{CDI} \times \text{SF})}$$

Risk = A unitless probability(e.g.,  $2 \times 10^{-5}$ ) of an individual developing cancer

exp = the exponential

CDI = chronic daily intake averaged over 70 years (mg/kg/day)

SF = slope factor, expressed in  $(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$

#### 5-V-1-b. Noncarcinogenic effects

비발암물질의 경우에는 "non-cancer hazard quotient"에 의해 구할 수 있고 개개물질의 상대적 오염원에 대한 기여정도(Relative Source Contribution)등을 고려하여 구한다.

### Noncancer Hazard Quotient

$$\text{Noncancer Hazard Quotient} = E/RfD$$

E = exposure level (or intake)

RfD = reference dose

E and RfD are expressed in the same units and represent the same exposure period (i.e., chronic, subchronic, or shorter-term).

#### 5-V-2. 복합물질에 의한 risk

##### 5-V-2-a. Carcinogenic risk

여러 발암성 물질이 복합되어 있는 경우에는 일단 동일한 작용기전에 의한 동일한 독성 효과를 유도 한다고 하는 가정하에 dose additivity를 적용하여 다음과 같이 계산할 수 있다.

### Cancer Risk Equation for Multiple Substances

$$\text{Risk}_T = \sum \text{Risk}_i$$

Risk<sub>T</sub> = the total cancer risk, expressed as a unitless probability

Risk<sub>i</sub> = the risk estimate for the i<sup>th</sup> substance.

##### 5-V-2-b. noncarcinogenic risk

비발암성물질이 다수 복합되어 있는 경우에도 앞에서 설명한 Noncancer Hazard Quotient를 산술합산하여 Hazard Index (HI)라 하며 다음과 같이 구한다.

### Noncancer Hazard Index

$$\text{Hazard Index} = E_1/RfD_1 + E_2/RfD_2 + \dots + E_i/RfD_i$$

E<sub>i</sub> = exposed level (or intake) for the i<sup>th</sup> toxicant

RfD<sub>i</sub> = reference dose for the i<sup>th</sup> toxicant

E and RfD are expressed in the same units and represent the same exposure period (i.e., chronic, subchronic, or shorter-term).

이때의 HI 값은 노출기간에 따라 chronic (7년-전생애), subchronic (2주- 7년), short term( 2주 이하 )으로 나뉘 계산 될 수 있고, chronic 인 경우는 chronic RfD값을, subchronic 인 경우에는 subchronic daily intake (SDI) 로 부터의 subchronic reference dose (RfD<sub>s</sub>) 값을, short term 인 경우에는 developmental reference dose (RfD<sub>dt</sub>) 로 부터 각각 구할 수 있다. 이와같이 구한 값이 1을 초과할 경우, 잠재적인 위해성이 있는