

化學物質의 有害性調査方法研究

METHODOLOGICAL APPROACH TO SURVEILANCE OF CHEMICAL HAZARDS IN WORKSITE

1990. 12



한국산업안전공단
KOREA INDUSTRIAL SAFETY CORPORATION
산업안전보건연구원
INDUSTRIAL SAFETY AND HEALTH RESEARCH INSTITUTE

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 보고를 산업재해예방기술의 연구개발 및 보급사업의 일환으로
수행한 “화학물질의 유행성 조사방법 연구”에 관한 보고서로 제출
합니다.

1990년 12월 31일

주관연구부서 : 산업 안전 보건 연구원

산업보건위생연구담당

연 구 자 : 수석연구원 오 세 민

책임연구원 김 오 식

연 구 원 변 임 근

연 구 원 오 도 석

目 次

要 約	1
1. 緒 言	3
2. 作業環境과 有害化學物質	4
2.1 作業環境과 汚染	4
2.1.1 作業環境의 意味	4
2.1.2 作業環境의 構成	5
2.1.3 作業環境의 汚染影響	6
2.2 作業環境汚染의 有害化學物質	8
2.2.1 新規化學物質	8
2.2.2 中間生成物	9
2.2.3 既存化學物質	10
2.3 化學物質의 有害性調査	10
3. 化學物質의 作業環境的 有害毒性	23
3.1 化學物質의 有害毒性	23
3.1.1 有害毒性의 研究	23
3.1.2 毒物量 - 感應作用의 相關	26

3.1.3 毒物量 - 感應作用의 파라미터	27
3.1.4 毒性影響因子	30
3.1.5 毒性的 評價	30
3.1.6 動物實驗데이터의 외삽	33
3.2 血液毒性	34
3.2.1 血球의 生成	34
3.2.2 酸素運搬作用	35
3.2.3 化學的 血液 障礙	37
3.2.4 血液毒性的 評價	42
3.3 肝臟毒性	43
3.3.1 肝臟損傷	43
3.3.2 肝臟의 生體內變換作用	46
3.3.3 化學物質의 生活性化와 無毒化	48
3.3.4 毒性 및 生活性化의 影響因子	51
3.3.5 肝臟損傷과 肝腸毒素	53
3.3.6 組織病理學的 肝腸損傷	55
3.3.7 肝臟損傷의 評價	56
3.4 腎臟毒性	60
3.4.1 腎臟의 機能과 毒性	60
3.4.2 腎臟의 損傷	62
3.4.3 腎臟毒物	64
3.4.4 腎臟機能의 評價	70
3.5 神經毒性	73
3.5.1 뉴론의 傳達메카니즘	73

3.5.2 神經傳達物質의 活性	75
3.5.3 뉴론의 傳達作用과 化學物質	76
3.5.4 神經系와 酸素缺乏	80
3.5.5 神經損傷物質	81
3.5.6 神經損傷의 評價	83
3.6 皮膚毒性	88
3.6.1 皮膚의 組成	88
3.6.2 皮膚의 新陳代謝 活動	90
3.6.3 皮膚의 防護作用	90
3.6.4 接觸性 皮膚炎	93
3.6.5 着色異常	99
3.6.6 皮膚組織의 異常生長	100
3.6.7 皮膚防護	101
3.6.8 職業性 皮膚病의 評價	101
3.7 肺毒性	102
3.7.1 肺의 構造와 生理	102
3.7.2 허파의 防護作用	105
3.7.3 汚染物質의 吸入	109
3.7.4 職業性 肺疾患	112
3.7.5 肺疾患의 評價	119
3.8 變異原性	121
3.8.1 突然變異의 誘導와 結果	121
3.8.2 非哺乳動物 實驗生體 試驗法	125
3.8.3 哺乳動物 生體試驗法	127

3.8.4 哺乳動物 實驗生體 試驗法	133
3.8.5 職業性 變異原性物質	136
3.9 發癌性	142
3.9.1 發癌 메카니즘	142
3.9.2 發癌性的 促進	143
3.9.3 發癌的 危害性 評價	145
3.9.4 化學物質의 發癌作用試驗	149
3.9.5 發癌性的 確認과 評價	153
3.9.6 發癌性的 評價	156
3.9.7 發癌性資料의 檢討	160
3.9.8 發癌과 作業環境	160
3.9.9 發癌傾向과 評價	163
3.10 畸形發生性	165
3.10.1 女性生殖시스템의 發達	165
3.10.2 妊娠段階와 毒性影響	167
3.10.3 胎盤性 發癌	171
3.10.4 畸形出生의 誘發因子	172
3.10.5 女性生殖毒素의 評價	174
3.10.6 作業環境內的 有害性規制	175
4. 化學物質의 作業環境의 危害性評價	178
4.1 化學物質의 暴露와 危害性評價	178
4.1.1 化學物質의 汚染	178
4.1.2 暴露의 擴散	178

4.2 危害性評價 프로세스	181
4.2.1 用語의 定義	181
4.2.2 危害性評價의 4段階	183
4.2.3 定量的 評價모델의 適用	184
4.3 危害性の 算定	184
4.3.1 安全因子의 計算	186
4.3.2 人間の 安全限界値	189
4.3.3 暴露經路와 SHD	190
4.3.4 發癌性 試驗	192
4.4 發癌危害性の 定量的 評價	193
4.4.1 게일러의 接近法	197
4.4.2 危害性の 過大評價	198
4.5 有害性の 評價	199
4.5.1 毒性데이터와 考慮事項	200
4.5.2 生物種의 變異性和 毒性影響의 變動性	201
4.5.3 毒性메카니즘	202
4.5.4 試驗 및 外挿의 妥當性	203
4.5.5. 試驗毒物量	204
4.5.6 疾病疫學的 證明	204
4.6 有害性評價의 制限因子	206
4.6.1 急性 및 慢性毒性	206
4.6.2 生物種 사이의 메카니즘 差異	206
4.6.3 畸形發生性 및 胎兒毒性試驗	207

5. 作業環境汚染 化學物質의 危害性調査	209
5.1 作業環境汚染 化學物質의 確認	209
5.2 作業環境汚染 有害化學物質의 評價	214
5.3 作業環境汚染 化學物質의 有害性調査	219
5.3.1 有害性の 調査方向	219
5.3.2 有害性調査의 經濟性	220
5.3.3. 有害性調査方法의 決定	224
6. 結 語	230
附錄1. 日本 勞動安全衛生法の 化學物質 有害性 調査制度	231
附錄2. 日本 勞動安全衛生法の 有害性調査 關聯條項	246
附錄3. 事業保健衛生研究에 대한 우리公團 實務者 意見調査	257
參考文獻	259

要 約

I. 研究題目

化學物質의 有害性 調査方法 研究

{Methodological Approach to Surveillance of Chemical Hazards in Worksite}

II. 研究遂行期間

1990. 1. 1 ~ 1990. 12. 31

III. 研究遂行者

首席研究員 吳世敏

責任研究員 金五植

研 究 員 卞任根·吳道錫

IV. 研究目的

化學物質의 有害性 調査方法이나 調査體系가 미처 구축되기도 전에, 産業安全保健法の 改正과 有害化學物質管理法의 制定에 의하여 新規化學物質에 대한 有害性調査가 事業者에게 부과되게 되었다. 그러므로 新規化學物質이나 既存의 有害化學物質에 대한 有害性調査體系의 構築과 有害性調査計劃의 推進方案을 연구하여 作業環境管理側面에서의 有害性調査方案을 方法論적으로 접근하여 提示하고자 하였다.

V. 研究內容

- 1) 作業環境과 有害化學物質의 相關性을 논술하였다.
- 2) 化學物質이 作業者에게 미치는 作業環境의 有害毒性을 기술하였다.

- 3) 化學物質의 作業環境의 危害性評價 프로세스를 논하였다.
- 4) 作業環境汚染 化學物質의 危害性 調査方案의 妥當性を 논술하여 最適案(KISCO 側)을 제시하였다.

VI 研究結果

- 1) 短期的(1991~1995)으로는 現行의 化學分析體系에다 變異原性試驗에 의한 有害性調査와 評價가 最適案이었다.
- 2) 中期的(1996~2000년)으로는 短期的인 推進方案에 化學物質의 確認分析體系을 추가하여 代替案으로 하였다.
- 3) 長期的(2000年代)으로는 化學物質의 確認分析과 吸入毒性試驗體系을 完備하는 長期案으로 하였으며, 國家經濟的인 重複投資側面을 考慮하였다.

1. 緒 言

1990년 우리나라의 産業安全保健法이 1차로 개정되어 시행됨으로써 作業環境을 오염시켜 作業者の 健康을 위해할 수 있는 有害化學物質에 대한 有害性を 조사하도록 의무화하고 있다. 동시에 有害化學物質管理法이 제정되어 自然環境과 生活環境을 오염시킬 수 있는 화학물질에 대한 有害성을 조사하도록 하고 있다. 産業安全保健法에 의한 化學物質의 有害性調査나 有害化學物質管理法에 의한 有害性調査는 모두 당해 화학물질을 營業의 目的이나 手段으로 하는 事業者의 遂行事項으로 하고 있다. 당해 화학물질의 事業者가 스스로 有害성을 조사하고 시험한다는 것은 우리나라에서는 극히 희소한 경우에 지나지 않는다고 할 수 있으며, 당해 화학물질의 事業者가 주로 有害성에 대한 專門試驗機關에 의뢰하여 시행할 수 밖에 없는 實情이다.

그러나 現實적으로 보아 우리나라의 有害性 試驗機關은 완비되어 있지 못하며, 화학물질이 갖고 있는 여러가지의 有害性 중에서 一部分의인 有害性만을 시험할 수 있는 것이다. 如他の 有害성은 사실상 先進外國의 專門試驗機關에 시험의뢰하거나 既存의 發表資料에 의존할 수 밖에 없으므로, 무엇보다도 먼저 化學物質의 有害性評價體系를 구축하여야 하는 것이다. 이와같은 現實적인 要求事項에 부응하여, 作業環境의 汚染原因으로 되는 化學物質의 有害性調査體系나 方法에 대하여 方法論的(methodologically)으로 접근하여 作業環境汚染側面에서의 有害性 調査體系나 調査體系의 構築에 필요한 推進方案을 제시하고자 하였다.

2. 作業環境과 有害化學物質

2.1. 作業環境과 汚染

2.1.1. 作業環境의 意味

사람이 삶을 영위하여가는 環境(environments)을 대별하여 보면 자연환경과 작업 환경으로 나누어진다. 自然環境(natural environments)이란 인류가 유사 이래로 생존을 유지하여 오던 숭배와 정복의 대상인 大自然의 환경을 가리키는 것이고, 作業環境(worksite environments)이란 사람이 사회생활을 영위하는 經濟的 方便으로서 직장 즉 사업장에 종사하는 경우에 대한 당해 사업장내의 人爲的인 境界의 환경을 가리키는 것이다. 자연환경과 작업환경을 空間的으로 분리하여 본다면, 인간의 경제적 행위가 이루어지는 건물 등의 構築物을 중심으로 하여 당해 구축물의 壁面境界 내지 空間境界의 內部는 작업환경이라고 정의할 수 있고, 당해 구축물의 벽면경계 내지 창문경계의 外部는 자연환경이라고 정의할 수 있다. 공간적인 측면에서 자연환경과 작업환경을 구분하는 경우에 있어서도 당해 구축물의 안팎에 걸쳐서 작업이 행하여 지기도 하므로 완전한 구분은 어려운 것이다. 또한 作業의 側面에서 자연환경과 작업환경을 구분하게 되면 당해 구축물의 벽면경계 밖의 상당한 공간이 一時的 또는 長期的으로 작업환경을 구성하게 된다고 할 수 있다. 더욱이 맨홀 內部에서의 전선 작업이나 각종의 建設作業, 송전선의 線路作業 및 수역에서의 潛水作業에까지 외연시키게 되면, 작업이 실시되는 모든 공간의 환경을 作業環境이라고 할 수 있다. 자연환경과 작업환경이 모두 사람을 主體(subject)로 하여 사람이라는 대상밖의 客體(object)를 환경으로 인지하는 것이지만, 自然環境이 대상으로 하는 사람은 一般大衆이나 公衆과 같이 不特定의 사람으로서 당해 자연환경내에 존재하는 모든 사람들이다. 그러나 作業環境이 대상으로 하는 사람은 당해 작업장에서 작업하는 즉 자신의

業務를 직접적이거나 간접적으로 수행하는 特定人들이라고 할 수 있는 것이다. 작업 환경과 유사한 의미의 職業環境(occupational environments)이란 말이 자주 사용되기도 한다. 작업환경과 직업환경을 동일한 의미에서 사용하는 경우도 있지만, 職業環境 속에 작업환경이 내포되는 것이므로 직업환경이란 작업환경에다 직업과 연관되는 社會的 環境을 첨부한 보다 넓은 의미라고 할 수 있는 것이다.

2.1.2. 作業環境의 構成

기본적으로 作業環境은 작업자라는 특정인을 주체로 하고 이러한 作業者가 작업활동 중에 물리적, 화학적 및 생물학적인 영향을 입게 되거나 그러한 영향을 미칠 수 있는 영역이라고 할 수 있다. 그러므로 작업자를 주관적으로 생각하여 작업자 밖의 작업환경을 무시하거나 객관적인 작업환경만을 대상으로 생각하여 작업자를 무시할 수는 없는 것이다. 作業環境의 改善이란 측면에서 보자면 작업자를 주체로 하고 작업환경을 객체로 할 수밖에 없는 것이다. 그러나 作業環境의 設計나 作業環境의 評價란 측면에서 보자면 작업자와 작업환경이 둘이 아닌 하나 즉 전체인 것이므로, 작업자와 작업환경이 一體化되고 總合화된 作業環境生態(worksite ecology)로 발전되고 확장되게 되는 것이다. 따라서 작업환경을 패적하게 유지하려면 단순히 작업환경만을 객관적으로 파악할 것이 아니라 그러한 작업환경속에서 작업자가 生態學的으로 생존하면서 기능하게 되는 것이므로 패적인 作業環境生態가 유지되도록 하여야 한다. 패적인 작업환경의 유지, 즉 패적인 작업환경생태의 유지는 사람이라는 작업자를 技能的인 對象으로 설정하는 것이 아니라 人間的인 對象으로 설정하는 것이므로 바람직하다고 할 수 있다. 작업환경이란 자연적으로 존재하는 환경이 아니라 人爲的으로 존재시키는 환경이므로, 패적인 작업환경생태의 유지는 패적인 作業環境의 創造인 것이다. 작업자라는 인간 자체가 완성된 존재가 아니므로 작업자에게 패적인 작업환경이란 시시각각으로 그 適切性이 변동하는 것이다. 그러므로 인간이 유사이

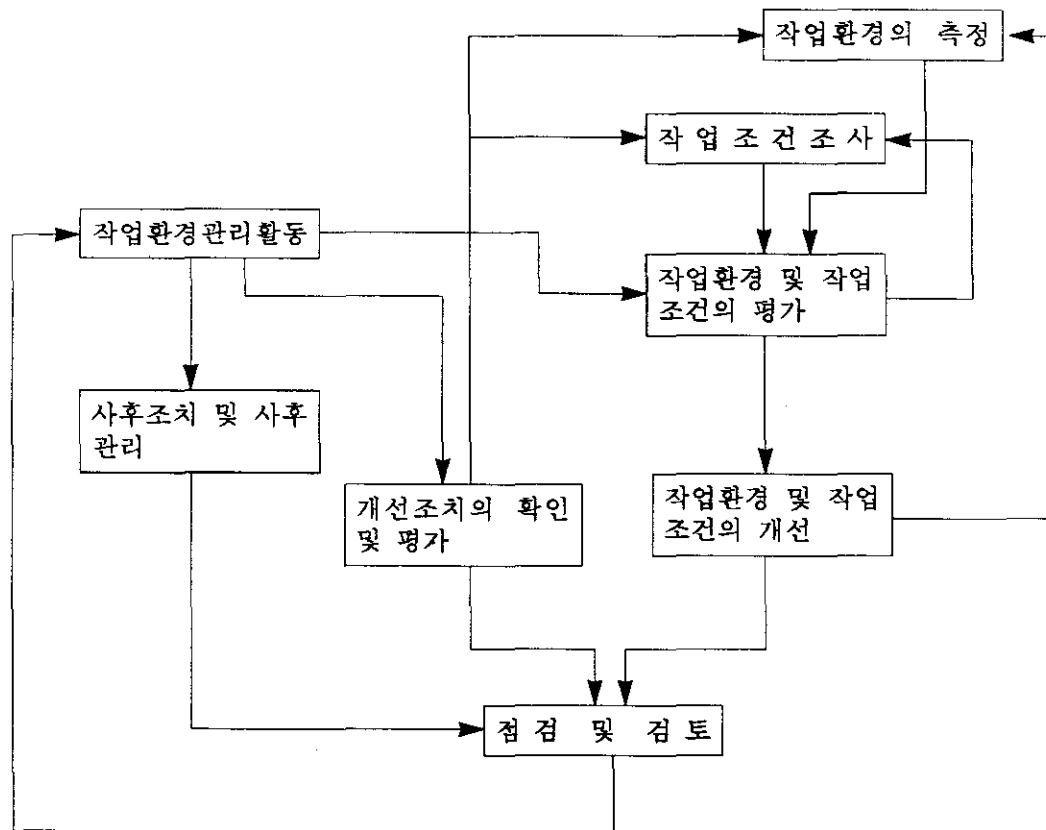


그림 2.1. 作業環境의 總合的 管理

래로 自然環境에 어떤 형태로든 순응하여 왔듯이 作業環境에 대하여서도 정신적으로나 육체적으로도 순응하여야 할 必要性이 동시에 존재하는 것이다. 이와같이 創造와 改善의 대상인 동시에 順應의 대상인 作業環境은 作業자의 環境順應이 최소한이 될 수 있도록 구성되어져야 하는 것이다. 여기서 쾌적한 作業環境의 유지에 필요한 總合的인 活動을 도표로써 나타내어 보면 그림 2.1과 같다.

2.1.3. 作業環境의 汚染影響

사람은 自然環境이든 作業環境이든 環境에 순응하면서 생존하고 있으므로 作業者도 어떠한 형태로든 作業環境에 순응하면서 살아가는 것이다. 그러나 사람이 만든

人爲的인 環境 즉 作業환경은 장소나 위치에 따라 급격하게 변동하고 있다. 作業환경의 環境質(environmental quality)은 變動性이 매우 강하므로 그러한 作業환경속에서 作業하는 作業자의 環境順應性은 상대적으로 미약한 것이다. 作業장은 作業을 하는 공간이므로 作業을 優先으로 하는 경우가 대부분이다. 더욱이 作業장에서의 作業은 어떤 형태로든 生産的인 作業이므로 作業에 부수하여 발생하는 物理的 要因이나 化學的 要因 및 生物學的 要因이 필연적으로 존재하지 않을 수가 없는 것이다.

또한 일반적인 生活環境은 당해 생활을 영위하는 生活人이 자유자재로 조정할 수가 있다고 할 수 있지만, 作業環境은 생산적 측면을 도외시할 수 없으므로 作業者가 作業환경을 마음대로 조정한다는 것은 사실상 불가능하다고 할 수 있다. 따라서 作業의 遂行에 부수되어 발생하는 물리적, 화학적 또는 생물학적 요인은 作業環境을 오염시키는 根源이 되는 것이며, 이러한 作業環境의 汚染은 당해 作業장에 근무하는 作業者의 健康에 유해한 영향을 미치게 되는 것이다. 作業환경의 오염에 기인되는 惡影響을 아직까지도 有害要因의 發生源으로부터 모두 제거한다는 것은 불가능하므로 發生源的인 有害要因의 除去만이 아니라 악영향을 받게 되는 個人的인 有害要因의 除去도 동시에 시행되어야 한다. 이러한 이유에 의하여 作業環境의 汚染對策은 作業자와 관리감독자 모두의 책임인 것이다. 作業환경의 오염에 의하여 直接的인 影響 즉 신체적인 영향을 입게 되는 대상은 作業者이지만, 作業환경의 오염에 의하여 間接的인 影響 즉 경제적인 영향을 입게 되는 대상은 管理監督者 내지 事業主이다. 作業환경의 오염에 기인되어 발생하는 經濟的 損失 내지 身體的 損失은 물리적 요인이나 생물학적 요인 및 화학적 요인의 3가지 要因중에서 化學的 要因에 의하여 발생하는 손실이 總體的으로 보아 가장 크다고 할 수 있다. 그러므로 作業環境의 汚染對策은 화학적 유해요인 즉 有害化學物質의 制御管理에 초점을 두어야 하는 것이다.

2.2. 作業環境汚染의 有害化學物質

2.2.1. 新規化學物質

인간이 생존하면서 부딪치는 森羅萬象이 모두 화학물질이라고 하여도 지나친 말은 아니다. 天上天下 및 天地間에 존재하는 모든 물체가 화학물질로 구성되어 있으며 가없는 宇宙空間에서 일어나는 諸現象이 모두 화학물질과 연관되지 않은 것이 없다. 그러므로 무한한 우주내에 존재하는 自然的인 化學物質은 그야말로 無數하며, 우리들이 살고 있는 地球에서 존재하는 화학물질조차 여지껏 완전히 파악되지 않고 있는 실정이다. 인간이 이용하는 化學物質을 대별하여 보면 天然的인 化學物質과 人工的인 化學物質로 나뉘어진다. 지구상에 존재하는 천연적인 화학물질은 약 800만개로 추정되고 있으며, 1977년 CAS(즉 American Chemical Society's Chemical Abstracts Service)는 그 해 11월을 기준으로 하여 우리들의 주변에 존재하는 化學物質로서 이미 파악되어 컴퓨터에 기록된 것이 4,039,907개라고 하였고, 매주 약 6000개의 化學物質이 새로이 파악되고 있다고 하였다. 약 400만개의 화학물질중에서 약 340만개는 化學的 構造가 충분히 밝혀져 있다고 하였다. 이렇게 보면 1년에 약 300,000개의 화학물질이 新種化學物質(New chemicals)로 등재되고 있는 것이다. 그러나 통상적으로 사용되고 있는 화학물질의 數는 미국의 경우 약 65,000개이고 일본의 경우 약 45,000개 그리고 우리나라의 경우는 약 20,000개로 추정된다. 1986년 환경처에서 조사한 우리나라의 流通 化學物質은 총 10,033종이었다. 이 중에서 輸入品은 8,329종 그리고 國內 生産品은 1,704종이었다. 그러므로 환경처의 조사에서 밝혀지지 아니한 化學物質을 내포시킨다면 약 2만여종이라고 할 수 있는 것이다.

新規化學物質(Newly registered chemicals)은 新種化學物質(Newly made chemicals ; New chemicals)과는 상호간의 의미가 다른 것이다. 新種化學物質이란 새로이 만들어지거나 새로이 발견되는 화학물질이라고 정의할 수 있지만, 新規化學物質이란 수

입이나 발견 및 합성에 의하여 새로이登錄되는 화학물질이라고 정의할 수 있다. 이와같이 새로이(즉, 신규로) 등록되는 新規化學物質의 登錄規制를 관장하는 法規가 産業安全保健法 및 有害化學物質管理法이다. 산업안전보건법에서는 作業環境內의 化學物質管理를 대상으로 하고 있으나, 유해화학물질관리법에서는 自然環境內의 化學物質管理를 대상으로 하고 있다. 일본의 경우를 보면 作業환경내의 화학물질관리는 勞動安全衛生法에서 규정하고 있으며 자연환경내의 화학물질관리는 化學物質審査規制法에서 규정하고 있다. 新種化學物質과 新規化學物質이 동일한 경우도 있을 수 있지만, 新規化學物質에서는 i) 元素, ii) 天然으로 산출되는 화학물질, iii) 放射性物質 및 iv) 노동부장관이 신규화학물질로서 名稱을 公表한 화학물질 등은 제외시키고 있다. 말하자면 以上の 4가지 경우 중에서 앞의 3가지 경우는 新種化學物質이라고 하더라도 新規化學物質로서는 취급하지 않는다는 것이다. 또한 iv) 항의 명칭공표물질은 그 名稱이 공표된 날로부터 既存化學物質로 인정되게 되는 것이다.

2.2.2. 中間生成物

우리들의 주변에 현존하는 化學物質들은 대부분이 最終生成物로서 제공되는 것들이거나 여타 최종생성물의 原料로서 제공되기 위한 것들이다. 말하자면 終局的인 최종생성물과 1次的인 최종생성물인 것이다. 중국적인 최종생성물은 消費用的 商品으로서 이용되는 화학물질이고, 1차적인 최종생성물은 原料用的 商品으로서 이용되는 화학물질이다. 이와같은 두 가지의 最終生成物은 自然環境的인 측면에서 문제점을 발생시킬 수 있는 화학물질들이다. 그러나 作業環境的인 측면에서는 중국적인 최종생성물과 1차적인 최종생성물도 産業現場의 作業環境을 오염시킬 수 있지만, 당해 産業體의 生産品을 생산하는 과정에 있어서 발생하는 中間生成物(즉 中間體)들이 作業環境을 오염시켜서 作業者の 健康을 해칠 수 있다는 것이다. 이러한 中間生成物이란 i) 어떠한 생산품을 생산하는 生産工程에서 만들어지는 不安定한 中間體가 누설되

어 작업환경을 오염시키는 것일 수도 있고, ii) 生産工程에서 이용되는 화학물질이 생산공정의 어떠한 단계에서 熱分解되어 생성되는 分解生成物일 수도 있으며, iii) 생산공정에서 이용되는 화학물질이나 이의 불안정한 중간체가 누설되면서 받게 되는 어떠한 觸媒作用(catalysis)에 의하여 생성되는 中間生成物(예를 들어 누설밸브의 구성물질이 촉매작용하거나 공기중의 옥시단트 등이 촉매작용하여 발생하는 1차적 및 2차적 중간생성물)일 수도 있다.

2.2.3. 既存化學物質

여기서의 기존화학물질이란 “이미 존재하는 화학물질”이라는 意味가 아니고, 産業安全保健法 第40條3項(화학물질의 유해성조사)에 의하여 名稱이 공표된 화학물질의 意味이다. 自然環境의인 측면에서 만이 아니라 作業環境의인 측면에서도 역시 既存化學物質의 汚染이 훨씬 더 광범위하고 심대하다고 할 수 있다. 産業現場의 작업자가 다루게 되는 수많은 既存化學物質들이 작업환경을 오염시키고 있으므로, 기존의 화학물질에 대한 作業環境改善이 산업보건위생관리의 주요업무라고 하여도 과언이 아니다. 수많은 既存化學物質(미국의 경우 약 6만5천, 일본의 경우 약 4만5천)에 대한 健康障害의 問題가 완전히 해결되어 있지 못한 실정이다. 말하자면 수많은 기존 화학물질의 인간에 대한 有害毒性이 규명되어 있지 못한 상태이다. 더욱이 이러한 다수의 기존화학물질 중에서 作業環境에 대한 許容濃度가 설정되어 있는 化學物質은 겨우 1,000여종에 지나지 않는다는 사실이다.

2.3. 化學物質의 有害性調査

어떠한 화학물질을 經濟的인 目的으로 이용하는 경우에 있어서는 당해 화학물질의 有害性を 조사하여야 한다. 化學物質의 有害性調査는 당해 화학물질의 생산자나 수입

자 및 취급자가 直接的으로 실험조사하는 방법도 있고, 다른 研究機關 등에서 실험조사하여 보고한 신빙성있는 實驗結果를 間接적으로 조사연구하는 방법도 있다. 어느 한 종류의 화학물질에 대한 有害性を 제대로 실험조사하는 경우의 費用은 直接費만 50만 달러 정도가 투입되는 것으로 추정 (1985, Burson의 Industrial Toxicology) 되고 있다. 이러한 직접비 외의 間接費까지 고려한다고 하면 적어도 70만~80만 달러는 소요될 것이다. 그러므로 一部の 化學物質을 생산, 수입 또는 취급하는 事業者가 新種의 化學物質에 대한 사업영역에 참여하거나 확장하는 경우에 있어서는 有害性の 調査費用이 지나친 경제적 부담으로 작용하게 되는 것이다. 그러나 현실적인 측면에서 보면 어느 한 나라의 經濟規模가 선진국 수준에 이르지 못한다고 하면 經濟性있는 新種의 化學物質을 개발한다는 것이 사실상 불가능하다고 할 수 있다. 미국이나 일본의 경우도 1970년대의 초반에 이르러서야 毒性物質規制法 (Toxic Substances Control Act, 1972) 이나 化學物質審査規制法 (일본, 1973) 이 제정되게 되었다. 우리나라의 경우도 經濟規模가 상당히 비대해진 1990년대에 이르러서야 有害化學物質管理法 (법률 제4261호, 1990) 과 産業安全保健法 (법률 제4220호, 1990년 개정) 이 제개정되게 되었다. 유해화학물질관리법은 유해화학물질에 의한 自然環境의 汚染防止를 목적으로 하고 있으며, 산업안전보건법은 유해화학물질에 의한 作業環境의 汚染防止를 목적으로 하고 있다. 유해화학물질관리법과 산업안전보건법이 대상으로 하는 化學物質의 有害性調査는 신중화학물질의 유해성조사가 아니라 新規化學物質의 유해성조사이다. 말하자면 우리나라에 新規로 도입되는 화학물질의 유해성을 조사하여 관리함으로써 우리나라의 自然環境이나 作業環境이 신중화학물질의 有害性 내지 安定性 檢證을 위한 先進國의 實驗場으로 변화되는 현상을 미연에 방지하자는 것이다.

産業安全保健法에서 유해화학물질을 대상으로 규정한 조항을 보면 i) 제37조의 製造 등의 禁止, ii) 제38조의 製造 등의 許可, iii) 제39조의 有害物質의 表示, iv) 제40조의 化學物質의 有害性調査, 그리고 v) 제41조의 事業主의 有害性 自體調査 및 措置

이다. 여기서 제조금지물질이나 제조허가물질 및 유해성표시물질 등은 산업안전보건법 시행령에 의하여 당해 화학물질의 이름이나 함유량을 지정하여 두고 있다. 또한 화학물질의 유해성조사는 新規化學物質을 대상으로 한다고 법 제40조에서 구체화하고 있으며, 有害性調査對象의 除外物質을 지정하여 두고 있다. 법 제40조에 의한 유해성조사 제외물질은 i) 원소, ii) 천연적 산출의 화학물질, iii) 방사성 물질, iv) 폭로의 우려나 유해성이 없는 신규화학물질 및 v) 1년간의 수입량이 30kg이하인 신규화학물질 등이다. 또한 법 제41조에서 규정하는 有害性 調査物質은 신규화학물질이 아닌 既存化學物質을 대상으로 하는 것이며, 기존화학물질의 제조나 사용에 있어서 발생되는 有害性を 事前に 방지하고자 하는 것이다. 법 제41조에 의한 既存化學物質의 有害性調査는 당해 유해화학물질에 대한 유해성을 既存의 資料에 의하여 시행하여야 하는 유해성조사라고 할 수 있다. 事業者가 기존의 유해화학물질을 제조 및 취급하고자 하는 경우에 있어서는 당해 유해화학물질의 有害性を 資料調査 및 實驗調査로써 수집하고 평가하여 근로자의 保健維持에 필요한 적절한 조치를 취하여야 하는 것이다. 그러나 有害性の 實驗調査는 막대한 費用을 요구하는 것이므로, 기존의 유해화학물질을 제조 또는 취급하고자 하는 사업자가 당해 유해화학물질의 有害성을 실험조사하여 평가한다는 것은 사실상 불가능한 일이다. 그러므로 既存化學物質에 대하여 새로이 대두되는 有害性調査나 기존의 유해성을 재시험, 재검증, 재확인 및 재평가하는 有害性調査는 당해 화학물질을 이용하고자 하는 事業者가 시행하는 것이 아니라 國家로 하여금 시행토록 하는 國家의 責務(유해화학물질관리법 제4조, 일본의 노동안전위생법 제57조)로 하고 있다. 물론 기존화학물질에 대한 유해성의 實驗調査가 모두 국가의 의무사항은 아니므로, 國內의 技術水準 및 費用經濟的인 側面을 고려하여 타당하다고 인정되는 기존화학물질의 유해성 실험조사는 事業者의 義務事項이라고 할 수 있다.

표 2. 1. 화학물질의 유해성과 연관되는 관련법규(산업안전보건법과 시행령 및 시행규칙)

1) 산업안전보건법 관련조항

第 37 條 (製造등의 금지) 누구든지 黃燐성냥, 벤지딘, 벤지딘을 含有한 製劑 기타 勤勞者의 保健上 특히 해롭다고 인정되는 物質로서 大統領令이 정하는 것은 製造·輸入·讓渡·제공 또는 사용하여서는 아니된다. 다만, 大統領令이 정하는 바에 의하여 試驗·研究를 위하여 製造·輸入 또는 사용하는 경우에는 그러하지 아니하다.

第 38 條 (製造등의 許可) ①디클로로벤지딘, 디클로로벤지딘을 含有한 製劑 기타 勤勞者의 保健上 특히 해롭다고 인정되는 物質로서 大統領令이 정하는 것을 製造 또는 사용하고자 하는 者는 勞動部令이 정하는 바에 의하여 미리 勞動部長官의 許可를 받아야 한다. 許可받은 사항을 變更하고자 할 때에도 또한 같다.

②第1項의 規定에 의한 物質의 製造·使用設備, 作業方法 기타 許可의 基準은 勞動部長官이 정한다.

③第1項의 規定에 의하여 許可를 받은 者(이하 “物質製造·使用者”라 한다)는 그 製造·使用設備를 第2項의 基準에 적합하도록 유지하여야 하며, 그 基準에 적합한 作業方法에 의하여 物質을 製造 또는 사용하여야 한다.

④勞動部長官이 物質製造·使用者의 製造·使用設備 또는 作業方法이 第2項의 基準에 적합하지 아니하다고 인정할 때에는 당해 基準에 적합하도록 製造·使用設備를 修理·改造 또는 移轉하도록 하거나 당해 基準에 적합한 作業方法에 의하여 그 物質을 製造 또는 사용하도록 命할 수 있다.

⑤勞動部長官은 第1項의 物質製造·使用者가 第3項의 規定에 위반하거나 第4項의 規定에 의한 命令에 위반한 때에는 그 許可를 取消하거나 6月 이내의 期間을 정하여 營業의 정지를 命할 수 있다.

※ 3년이하의 징역 또는 2천만원이하의 벌금

⑥第1項 및 第5項의 規定에 의한 許可의 申請節次, 許可의 取消 및 營業의 停止
기타 필요한 사항은 勞動部令으로 정한다.

第39條(有害物質의 표시) 벤젠, 벤젠을 含有한 製劑 기타 勤勞者에게 健康障害을
일으킬 有害 또는 위험한 物質로서 大統領令이 정하는 것 또는 第38條第1項의 物
質을 容器에 넣거나 포장하여 讓渡·제공하고자 하는 者는 勞動部令이 정하는 바에
의하여 그 容器 또는 포장에 다음 各號의 사항을 표시하여야 한다.

1. 名 稱
2. 成分 및 含有量
3. 人體에 미치는 영향
4. 貯藏 또는 취급상의 注意事項 및 緊急防災要領
5. 기타 勞動部令이 정하는 사항

第40條(化學物質의 有害性調査) ①化學物質(第3項의 規定에 의하여 그 名稱이 公表
된 化學物質을 포함한다)중 大統領令이 정하는 化學物質외의 化學物質(이하 “新規
化學物質”이라 한다)을 製造 또는 輸入하고자 하는 事業主는 化學物質에 의한 勤勞
者의 健康障害을 豫防하기 위하여 勞動部令이 정하는 바에 따라 미리 有害性調査를
실시하고 당해 新規化學物質의 名稱과 有害性調査結果報告書를 勞動部長官에게 제
출하여야 한다. 다만, 다음 各號의 1에 해당하는 경우에는 그러하지 아니하다.

1. 당해 新規化學物質이 勞動部令이 정한 製造 또는 取扱方法上 勤勞者가 이에 暴
露될 우려가 없거나 有害성이 없다고 勞動部長官이 확인한 경우
2. 試驗·研究를 위하여 당해 新規化學物質을 製造 또는 輸入하는 경우
3. 당해 新規化學物質(新規化學物質을 含有한 製品을 포함한다)이 一般消費者의
生活用으로 제공되기 위하여 輸入된 것으로서 勞動部令이 정하는 경우
4. 기타 輸入한 新規化學物質로서 勞動部令이 정하는 경우

②第1項의 規定에 의한 有害性調査를 실시한 事業主는 그 결과에 따라 당해 新規化學物質에 의한 勤勞者の 健康障害을 방지하기 위하여 즉시 필요한 措置를 하여야 한다.

③勞動部長官은 第1項의 規定에 의한 化學物質의 有害性調査結果報告書가 제출된 때에는 勞動部令이 정하는 바에 의하여 당해 新規化學物質의 名稱을 公表하고 關係部處에 通報하여야 한다.

④勞動部長官은 第1項의 規定에 의한 化學物質의 有害性調査結果報告書가 제출된 때에는 勞動部令이 정하는 바에 의하여 保健에 관한 學識과 經驗이 풍부한 者の 의견을 듣고 勤勞者の 健康障害防止를 위하여 필요하다고 인정할 때에는 당해 事業主에 대하여 施設·設備의 設置 또는 整備, 保護具의 비치등의 措置를 하도록 命할 수 있다.

第 41 條(事業主의 自體檢査 및 措置) 事業主는 化學物質이나 化學物質을 含有하는 製劑등으로서 勤勞者の 保健上 해로운 物質을 製造·사용·貯藏·運搬 또는 讓渡등의 行위를 하고자 할 때에는 미리 有害性を 調査하고 勞動部長官이 정하는 바에 의하여 사용의 中止, 施設·設備의 設置 또는 整備, 保護具의 비치등 적절한 措置를 하여야 한다.

2) 산업안전보건법 시행령 관련조항

제29조(제조등의 금지 유해물질) ①법 제37조의 규정에 의하여 제조·수입·양도·제공 또는 사용이 금지되는 유해물질은 다음 각호와 같다.

1. 황린성냥
2. 벤지딘과 그 염 (벤지딘 염산염을 제외한다)
3. 4-아미노디페닐과 그 염

4. 4-니트로디페닐과 그 염
5. 비스-(클로로메틸)에테르
6. 베타-나프틸아민과 그 염
7. 벤젠을 함유하는 고무폴(함유된 용량의 비율이 5퍼센트 이하인 것을 제외한다)
8. 제2호 내지 제6호의1의 물질을 함유한 제제(함유된 중량의 비율이 1퍼센트 이하인 것을 제외한다)
9. 기타 보건상 해로운 물질로서 정책심의회회의 심의를 거쳐 노동부장관이 정하는 유해물질

②법 제37조단서의 규정에 의하여 시험·연구를 위하여 제조·수입 또는 사용하는 경우에는 미리 노동부장관의 승인을 얻어야 하며 노동부장관이 정하는 기준에 따라 제조·수입 또는 사용하여야 한다.

제 30 조(허가대상 유해물질) 법 제38조제1항의 규정에 의하여 제조 또는 사용허가를 받아야 하는 유해물질은 다음 각호와 같다.

1. 디클로로벤지딘과 그 염
2. 알파-나프틸아민과 그 염
3. 염소화 비페닐(PCB)
4. 오로토-톨리딘과 그 염
5. 디아니시딘과 그 염
6. 베릴륨
7. 벤지딘 염산염
8. 벤조트리클로리드
9. 석 면
10. 제1호 내지 제7호의 1의 물질을 함유한 제제(함유된 중량의 비율이 1퍼센트 이하인 것을 제외한다)

11. 제8호의 물질을 함유한 제제 (함유된 중량의 비율이 0.5퍼센트이하인 것을 제외한다)

12. 기타 보건상 해로운 물질로서 정책심의위원회의 심의를 거쳐 노동부장관이 정하는 유해물질

제 31 조 (명칭등을 표시하여야 할 유해물질) 법 제39조의 규정에 의하여 용기 또는 포장에 명칭등을 표시하여야 할 유해물질은 별표 9와 같다.

제 32 조 (유해성조사 제외 화학물질) 법 제40조제1항에서 “대통령령이 정하는 화학물질”이라 함은 다음 각호에 해당하는 화학물질을 말한다.

1. 원 소
2. 천연으로 산출된 화학물질
3. 방사성 물질
4. 법 제40조제3항의 규정에 의하여 노동부장관이 명칭을 공표한 물질

3) 산업안전보건법 시행규칙 관련조항

제 78 조 (제조등이 금지되는 물질의 사용승인신청등) ①법 제37조 단서 및 영 제29조 제2항의 규정에 의하여 영 제29조제1항 각호의 규정에 의한 제조금지물질의 제조·수입 또는 사용승인을 얻고자 하는 자는 별지 제14호서식의 신청서에 다음 각호의 서류를 첨부하여 관할 지방노동관서의 장에게 제출하여야 한다.

1. 시험·연구계획서 (제조·수입·사용의 목적·양등에 관한 사항을 포함하여야 한다)
2. 제조·사용시설 및 산업보건관련조치를 위한 시설·장치의 명칭·구조·성능등에 관한 서류
3. 당해 시험·연구실 (작업장)의 전체 작업공정도, 시설·기계배치도, 각 공정별로 취급하는 물질의 종류·취급량 및 공정별종사 근로자수에 관한 서류

②지방노동관서의 장은 제1항의 규정에 의하여 제조·수입 또는 사용승인신청서가 접수된 때에는 노동부장관이 정하는 기준에 따라 승인여부를 결정한 후 신청서가 접수된 날부터 30일 이내에 별지 제15호서식의 승인서를 신청인에게 교부하거나 불 승인 사실을 통지하여야 한다.

③제18조제3항의 규정은 제2항의 규정에 의한 승인서의 재교부에 이를 준용한다.

제 79 조 (제조등 허가물질의 제조등 허가신청) ①법 제38조제1항의 규정에 의하여 영 제30조 각호의 규정에 의한 유해물질의 제조 또는 사용허가를 받고자 하는 자는 별지 제16호서식의 신청서에 다음 각호의 서류를 첨부하여 관할 지방노동관서의 장에게 제출하여야 한다.

1. 사업계획서 (제조·수입·사용의 목적·양등에 관한 사항을 포함하여야 한다)
2. 제조·사용시설 및 산업보건관련조치를 위한 시설·장치의 명칭·구조·성능등에 관한 서류
3. 당해 사업장의 전체 작업공정도, 시설·기계배치도, 각 공정별로 취급하는 물질의 종류·취급량 및 공정별 종사 근로자수에 관한 서류

②지방노동관서의 장은 제1항의 규정에 의하여 제조 또는 사용허가신청서가 접수된 때에는 노동부장관이 정하는 기준에 따라 허가여부를 결정한 후 신청서가 접수된 날부터 30일 이내에 별지 제17호서식의 허가증을 신청인에게 교부하거나 불허가 사실을 통지하여야 한다.

③제18조제3항의 규정은 제2항의 규정에 의한 허가서의 재교부에 이를 준용한다.

제80조(허가의 취소 또는 영업의 정지) 노동부장관은 제78조 및 제79조의 규정에 의하여 승인 또는 허가를 받은 자가 다음 각호의 1에 해당하는 때에는 그 승인 또는 허가를 취소하거나 노동부장관이 정하는 바에 따라 영업의 정지를 명할 수 있다.

1. 승인 또는 허가 당시의 제조·사용설비 또는 작업방법이 변경되어 승인 또는 허가기준에 적합하지 아니하게 된 때

2. 법 제38조제4항의 규정에 의한 제조·사용설비의 수리·개조 또는 이전 명령을 이행하지 아니한 때

제 81 조(표시방법) ①법 제39조의 규정에 의한 유해물질의 표시는 당해물질의 용기 또는 포장에 표시할 사항을 인쇄하거나 인쇄한 표찰을 부착하는 방법으로 하여야 한다.

②표시사항중 성분의 함유량은 함유된 중량의 비율로 표시하여야 한다. 다만, 벤젠은 함유된 용량의 비율로 표시하여야 한다.

③제1항 및 제2항의 규정에 의한 인쇄 또는 표찰의 양식·규격 및 색상등은 노동부장관이 따로 정한다.

제 82 조(표시자의 성명등) 법 제39조제5호에서 “기타 노동부령이 정하는 사항”이라 함은 표시자의 성명(법인인 경우에는 법인의 명칭 및 대표자 성명) 및 주소(법인인 경우에는 주된 사무소의 소재지)를 말한다.

제 83 조(신규화학물질의 유해성 조사방법) 법 제40조제1항의 규정에 의한 신규 화학물질의 유해성조사는 미생물을 이용한 변이원성시험이나 화학물질의 발암성에 대한 변이원성시험 또는 이와 동등이상의 결과를 얻을 수 있는 시험 또는 발암성시험으로 하여야 한다.

제 84 조(조사기관) 사업주는 제83조의 규정에 의한 조사를 자체적으로 실시하기 곤란한 경우에는 노동부장관이 인정하는 전문조사기관에 화학물질의 조사를 의뢰할 수 있다.

제 85 조(조사시기) 제83조의 규정에 의한 조사는 제조 또는 수입하고자 하는 날 30일전까지 실시하여야 한다.

제 86 조(유해성조사결과보고서의 제출) ①법 제40조제1항의 규정에 의하여 신규 화학물질을 제조 또는 수입하고자 하는 자는 제조 또는 수입하고자 하는 날 30일 전까지 별지 제18호서식의 유해성조사결과보고서에 제83조의 규정에 의한 시험의 방

법 및 그 결과와 당해 신규화학물질의 제조·사용·취급방법등을 기록한 서류를 첨부하여 노동부장관에게 제출하여야 한다.

②제1항의 규정에 의한 유해성조사결과보고서의 제출에 있어서 노동부장관이 인정하는 외국의 연구기관등에서 당해 신규화학물질에 대하여 제83조의 규정에 의한 시험을 이미 실시한 경우에는 그 연구기관의 명칭 및 시험방법·시험결과와 당해 신규화학물질의 제조·사용·취급방법등을 기록한 서류를 첨부하여 노동부장관에게 제출하여야 한다.

제 87 조 (유해성이 없는 화학물질등의 확인등) ①법 제40조제1항제1호의 규정에 의하여 근로자가 당해 신규화학물질에 폭로될 우려가 없거나 유해성이 없다는 노동부장관의 확인을 받고자 하는 자는 최초로 당해 신규화학물질을 제조 또는 수입하고자 하는 날 30일전까지 별지 제19호서식의 신청서에 당해 신규화학물질에 대한 제조·취급시설 및 방법에 관한 서류 또는 당해 신규화학물질이 유해성이 없다는 사실을 증명하는 서류를 첨부하여 노동부장관에게 제출하여야 한다.

②제1항의 규정에 의하여 노동부장관의 확인을 받은 자는 동조의 신청서 또는 신청서에 첨부된 서류에 기재된 사항중 변경사항이 있을 때에는 지체없이 그 변경내용과 그에 따른 조치사항을 서면으로 노동부장관에게 제출하여야 한다.

③노동부장관은 제1항의 규정에 의하여 확인을 한 후 제2항의 규정에 의하여 제출된 자료 또는 기타 자료에 의하여 근로자가 당해 신규화학물질에 폭로될 우려가 있다고 인정되거나 당해 화학물질이 유해한 것으로 인정된 때에는 지체없이 그 확인을 취소하고 그 뜻을 당해 신청자에게 통지하여야 한다.

제 88 조 (일반소비자 생활용의 유해성조사 제외) ①법 제40조제1항제3호에서 “노동부령이 정하는 경우”라 함은 다음 각호의 1에 해당하는 경우로서 노동부장관의 확인을 받은 경우를 말한다.

1. 당해 신규화학물질이 완성된 제품으로서 국내에서 이를 가공하지 아니하는

경우

2. 당해 신규화학물질의 포장 또는 용기를 국내에서 변경하지 아니하거나 국내에서 포장을 하거나 용기에 담지 아니하는 경우

3. 당해 신규화학물질이 직접 소비자에게 제공되고 국내의 사업장에서 사용되지 아니하는 경우

②제1항의 규정에 의한 확인을 받고자 하는 자는 최초로 신규화학물질을 수입하고자 하는 날 30일전까지 별지 제19호서식의 신청서에 제1항 각호의 1에 해당하는 사실을 증명하는 서류를 첨부하여 노동부장관에게 제출하여야 한다.

제 89 조 (기타 유해성조사 제외대상등) ①법 제40조제1항제4호에서 “기타 수입한 신규화학물질로서 노동부령이 정하는 경우”라 함은 수입하고자 하는 신규화학물질의 1년간 수입량이 30킬로그램미만인 경우로서 노동부장관의 확인을 받은 경우를 말한다.

②제1항의 규정에 의한 확인을 받은 자가 동항에서 정한 수량 이상의 신규화학물질을 수입하였거나 수입하고자 할 때에는 그 사유가 발생한 날부터 30일 이내에 제86조의 규정에 의한 유해성조사결과보고서를 노동부장관에게 제출하여야 한다.

③제88조제2항의 규정은 제1항의 규정에 의한 확인의 신청에 이를 준용한다.

제 90 조 (심사 및 결과통보) 노동부장관은 제87조 내지 제89조의 규정에 의한 신청서가 제출된 때에는 이를 지체없이 심사한 후 접수된 날부터 30일 이내에 그 결과를 신청인에게 통지하여야 한다.

제 91 조 (신규화학물질의 명칭등의 공표) 노동부장관은 제86조의 규정에 의한 유해성조사결과보고서가 제출된 때에는 이를 지체없이 심사한 후 법 제40조제3항의 규정에 의하여 당해 신규화학물질의 명칭 및 유해성등을 관보 또는 일간신문등에 공표하고 관계부처에 통보하여야 한다.

제 92 조 (유해성심사위원회) ①노동부장관은 법 제40조제4항의 규정에 의하여 화학물

질의 유해성조사결과보고서에 대한 관계전문가의 의견을 듣고 자문을 하기 위하여
화학물질 유해성심사위원회를 구성·운영하여야 한다.

②제1항의 규정에 의한 화학물질 유해성심사위원회는 다음 각호의 사항을 심사한다.

1. 제86조의 규정에 의한 유해성조사결과보고서
2. 제87조제1항의 규정에 의한 신청서
3. 제88조제2항의 규정에 의한 신청서
4. 제89조제2항의 규정에 의한 유해성조사결과보고서 및 동조 제3항의 규정에 의
한 신청서
5. 제1호 내지 제4호의 규정에 의한 신청서등에 첨부된 서류
6. 법 제40조제4항의 규정에 의하여 근로자의 건강장해방지를 위하여 사업주로 하
여금 조치하도록 하여야 할 사항

③제1항의 규정에 의한 화학물질 유해성심사위원회의 구성 및 운영에 관하여 필요
한 사항은 노동부장관이 따라 정한다.

3. 化學物質의 作業環境의 有害毒性

3.1. 化學物質의 有害毒性

3.1.1. 有害毒性的 研究

화학물질의 有害毒性이란 화학물질이 環境(environments)에 대하여 미치는 有害性(hazardousness)과 人間이나 動植物에 대하여 미치는 毒性(toxicity)을 병합한 말이라고 정의할 수 있다. 그러므로 産業體에서 이용하는 화학물질의 유해독성이란 作業者를 對象으로 하는 것이므로 化學物質의 毒性을 지칭하는 것이다. 毒性的의 研究는 毒性學을 기반으로 하여 어떠한 毒性因子(toxic agent)의 惡影響(adverse effect)을 과학적이고 체계적으로 調査 및 實驗하여 사람에 대한 것으로 評價하는 것이다.

毒性學(toxicology)이란 화학물질의 상호작용이 일어나는 생물학적 시스템내에서 발생하는 화학물질의 유해한 感應作用(adverse response)을 연구하는 학문이다. 이러한 감응들은 광범위한 생리화학적 스펙트럼에 걸쳐 존재하는 것으로 자극이나 눈물과 같은 자그마한 감응으로부터 간장의 손상이나 신장의 손상 및 이들의 장애와 같은 심대한 감응까지 포괄하고 있다. 이러한 감응들은 광범위한 영역에서 발생되기 때문에 표 3.1에서 나타낸 바와 같이 여러 분야의 독성학자들이 관여하게 되는 것이다. 그러나 모든 분야의 독성학자들은 毒性學의 2가지 基本的인 機能중에서 적어도 하나의 기능은 수행하고 있다. 즉, (1) 화학물질에 의하여 발생하는 유해한 影響의 特性을 시험하거나, (2) 이들의 發生可能性을 평가하는 것이다.

표 3-1. 독성학의 분야

分 野	研 究 對 象
○ 臨床毒性學 (clinical toxicology)	○ 화학물질의 중독영향과 중독환자의 치료연구
○ 評價毒性學 (descriptive toxicology)	○ 화학물질의 독성시험 연구
○ 環境毒性學 및 生態毒性學 (environmental toxicology or ecotoxicology)	○ 생태계와 인간에 대한 화학물질의 영향과 분해경 로 연구
○ 檢體毒性學 (forensic toxicology)	○ 화학물질의 유해독성을 분석하여 法醫學的으로 해석연구
○ 産業毒性學 (industrial toxicology)	○ 작업장에서의 유해화학물질 폭로에 의하여 발생 되는 작업자의 건강장해 연구
○ 理論毒性學 (mechanistic or biochemical toxicology)	○ 화학물질의 유해독성에 대한 생화학적 메카니즘 연구
○ 規制毒性學 (regulatory toxicology)	○ 화학물질의 판매와 합법적 이용에 수반되는 유해 성 자료의 평가연구

有害化學物質에 의한 작업환경내에서의 暴露(exposure)로부터 발생하는 독성은 다
양하지만, 이러한 독성들을 몇 가지의 범주로 분류할 수 있다. 먼저 독성영향의 持
續期間에 따라 분류하여 보면 ;

- 急性毒性(acute toxicity) : 일반적으로 단기간내(1~14일)에 독성이 발생하는
것을 의미하며, 일종의 可逆的인 影響을 미친다.
- 慢性毒性(chronic toxicity) : 장기간(1년이상~일생)에 걸쳐서 독성이 발생하는
것을 의미하며, 일종의 非可逆的인 영향을 미친다.
- 準急性毒性(subacute toxicity)¹ : 14일 이상 90일 이내 혹은 1년 이내에 발생되

는 독성을 의미한다.

또한 독성의 作用部位에 따라 분류할 수도 있다 ;

- 局部毒性(local toxicity) : 독성물질 (toxicant ; 독물) 과 생체시스템 사이에서 발생되는 폭로 혹은 독성작용이 국부적이다.
- 組織毒性(systemic toxicity) : 독성물질이 체내로 흡수되고 파의 흐름에 동반되어 당해물질에 민감한 器官(organ)으로 이동하여 분포되므로 全身毒性을 일으킨다.

예를 들면 사염화탄소(carbon tetrachloride)는 산업체에서 구리스제거제나 용매 및 中間生成體(中間物, 中間體)로서 이용되고 있으므로, 앞에서 열거한 모든 毒性作用을 일으킬 수 있는 것이다. 작업환경중에서, 사염화탄소의 농도가 높아지게 되면, 눈이나 목구멍에 자극을 일으키는 국부적인 영향을 미치게 된다. 또한 사염화탄소의 증기를 흡입하고 흡수하게 되면 폭로된 작업자의 의식작용 저하 및 中毒과 같은 급성적이고 전신적인 독성영향을 일으키지만, 폭로가 중지되게 되면 곧바로 그와 같은 독성영향은 사라지게 되는 것이다. 더욱이 장시간에 걸쳐 다량의 사염화탄소에 폭로되게 되면, 간장이나 신장의 손상과 같은 만성적이고 비가역적인 被毒影響을 미치게 되므로 생명을 위협하거나 영구적인 피독영향을 가져올 수도 있는 것이다.

感應作用이나 作用器官에 따라 독성을 분류하기도 한다. 그러므로 급성 혹은 만성의 독성작용을 추적하여, 肝臟毒素(hepatotoxin)나 신장독소(nephrotoxin), 면역독소(immunotoxin), 畸形發生物質(teratogen), 알레르기 感作體(allergens sensitizer) 및 發癌性物質(carcinogen) 등으로 나타내기도 한다. 따라서 산업독성의 발생을 평가하고 예측하기 위하여서는 생리학, 생물학, 생화학, 병리학, 수학 및 여타의 과학분야를 이해하지 않으면 아니되는 것이다.

3. 1. 2. 毒性能 - 感應作用의 相關

생체시스템내에서 악영향을 미칠 수 있는 화학물질은 생체의 통상적인 기능을 변화시키거나 생명을 파괴시키게 된다. 화학물질의 毒作用에 대한 이러한 정의는 대단히 폭넓은 의미를 지니는 것이다. 왜냐하면 모든 화학물질은 일정한 양에 이르게 되면 毒性을 갖게 되는 것이기 때문이다. 다시 말하자면 모든 화학물질은 어떠한 有機體內에서 이의 기능을 변화시키거나 죽음을 초래시킬 수 있다는 것이다. 毒性의 定義를 광범위하게 하면, 스위스의 의사인 Paracelsus(1493~1541)가 주장한 의미로 되어버린다. 즉 “모든 화학물질은 毒性物質이며, 독물이 아닌 물질은 없다. 적절한 양으로 사용하면 치료약이지만, 그렇지 아니하면 독물이다” 이러한 주장은 危害性 評價(risk assessment)의 중요성을 강조한 것이다. 위해성 평가란 어떠한 악영향이 초래될 수 있는 환경이나 조건들을 평가하는 것이다. 모든 화학물질들은 毒性和 有害성을 갖고 있지만, 이는 어디까지나 적절한 사용량이 초과되었을 때이다. 결과적으로 보면 어떠한 화학물질도 적절한 양(유해하지 않은 양)으로 사용하기만 하면 무해한 물질인 것이다. 모든 화학물질이 독성을 갖고 있다고 한다면 이러한 판단의 基準은 무엇인가? 이를 이해하려면 독성학에서 이용되고 있는 독물량 - 감응작용의 관계를 알고 있어야 한다.

어떠한 특정독물의 일정한 投與量과 일정한 폭로기간에 대한 供試有機體(test organism)의 감응작용이 어느 정도 비례한다는 것을 일관된 수학적 관계로 나타낼 수 있다면, 이러한 毒性試驗은 독물량 - 감응작용(dose-response)의 관계에 있는 것이다. 일반적으로 유기체에 투여된 화학물질의 양이 증가되면 될수록, 유기체의 致死率(mortality)도 이에 따라 증가하게 된다. 또한 치료약에 대하여서는 투여량(dosage)이 증가되면 될수록, 유기체의 악영향은 그에 따라 감소하게 되는 것이다.

어떠한 독성시험을 시행하고자 할 때에 고려해야 할 사항을 들어보면 ;

가) 공시유기체의 선정

나) 모니터하거나 측정할 감응작용의 선정

다) 시험기간 또는 폭로기간

라) 시험대상 독성물질의 선정

供試有機體로 이용할 수 있는 대상을 보면 分離細胞나 박테리아의 菌株로 부터 고 등식물과 고등동물에 이르기까지 다양하다. 이러한 경우의 감응작용도 생리학적인 미묘한 변화나 거동으로부터 유기체의 致死에 이르기까지 다양하며, 폭로기간도 몇 시간에서 몇 년에 이르기까지 다양한 것이다. 분명히 이러한 시험은 어떠한 감응작용이 自覺的인 것이 아니고 有意하게 결정된다는 것을 탐색하고자 하는 것이다. 말하자면 폭로기간이 상대적으로 짧을 때라고 할지라도 확증적이며, 공시유기체가 인간의 감응작용과 유사한 감응작용을 나타낸다는 것을 보여주려는 것이다. 그러나 시험에서 나타나는 어떠한 감응작용과 간접적인 측정치가 比較對象의 감응작용 및 간접적인 측정치와 적절하게 상관되어질 수 있는 독성시험을 선정하여야 하는 것이다.

3. 1. 3. 毒物量 - 感應作用의 파라미터

공시생물종의 특성이나 인간의 특성이 독물량 - 감응작용 곡선을 변화시키며 그러한 곡선의 이용도를 한정짓게 되는 것이다. 그러므로 독성데이터를 외삽하는 데 있어서 고려하여야 할 파라미터들을 열거하여 보면 다음과 같다.

1) 暴露의 經路

어떠한 화학물질이 體內로 들어가는 경로를 파악하게 되면, 체내로 유입되는 吸收率을 알 수 있고 폭로시에 최고로 축적되게 되는 器官을 알 수 있는 것이다. 따라서 이러한 변수가 신진대사 속도와 배설속도를 결정짓게 된다. 예로써 經口的으로 독성인 화학물질이 經皮的으로는 독성일 수도 있고 무독성일 수도 있는 것이다.

2) 性 別

성별특성이 유해화학물질의 독성에 영향을 미치기도 한다. 여성은 남성에 비하여

전체의 몸무게에 있어서 차지하는 脂肪質의 비율이 훨씬 크다. 마찬가지로 여성들은 생식기능의 장애작용이나 催奇影響(畸形發生影響)에 대한 민감성이 특징적이다. 성별과 연관되는 암이나 질병의 종류도 있으며, 동물실험데이터에 있어서도 성별에 따라 차이가 있는 경우도 많다.

3) 연 령

나이가 많은 사람은 근육조직이나 신진대사에 있어서 많은 차이점을 가지고 있으므로, 체내에 있어서의 화학물질의 작용도 다르며, 독성을 일으키게 되는 화학물질의 농도도 다른 것이다. 또한 어린이들은 호흡속도도 빠르고 기관의 민감성에 있어서도 차이가 있으므로 중추신경자극제에 대한 민감성은 적지만 중추신경억제제에 대한 민감성은 크다. 그리고 어린이들은 화학물질의 신진대사 및 배설에 있어서도 차이점을 갖고 있으므로, 화학물질의 有害性和 危害性を 평가하는 데 있어서 차이성을 일으키는 생물학적인 특성들이 많은 것이다.

4) 化學的 相互作用의 影響

화학적 상호작용에는 相加作用(additive action), 相乘作用(synergism), 加乘作用(potentiation) 및 相殺作用(antagonism)이 있다. 동일한 독성을 가진 화학물질들이 합류하여 상승적으로 작용하게 되면 상가적으로 작용하는 경우 보다 큰 독성을 나타내게 된다. 무독성의 화학물질이 독성의 화학물질에 합류하여 가승적으로 작용하게 되면 전체의 독성은 크게 증가하게 되는 것이다. 예로써 알코올이 염소화탄화수소류와 합류하게 되면 급성독성은 가승적으로 증가하게 된다. 또한 화학물질들이 합류하여 상쇄적으로 작용하게 되면 전체의 독성은 감소하게 된다. 이러한 작용들을 수치적으로 설명하게 되면 표 3-2와 같이 된다.

표 3-2 화학적 상호작용의 독성비교

상 호 작 용	상대적 독성 (수치는 독성의 크기)
상 가 작 용	$2 + 3 \rightarrow 5$
상 승 작 용	$2 + 3 \rightarrow 20$
가 승 작 용	$2 + 0 \rightarrow 10$
상 쇄 작 용	$4 + 6 \rightarrow 8,$ $4 + (-4) \rightarrow 0,$ $4 + 0 \rightarrow 1$

5) 化學的 相互作用의 形態

화학적 상호작용이 증가되거나 감소되는 형태에는 4가지가 있다.

가) 機能的 形態 : 2가지의 화학물질이 동일한 생리적 기능에 영향을 미친다.

나) 化學的 形態 : 2가지 화학물질의 상호작용이 어느 한 화학물질의 독성에 영향을 미친다.

다) 素因的 形態 : 어느 한 화학물질의 흡수와 신진대사 및 분배 혹은 배설이 다른 한 화학물질에 의하여 변화된다.

라) 感受體仲介 形態 : 2가지의 화학물질이 동일한 조직의 감수체 (tissue-receptor) 에 결합될 때에, 活動度의 차이가 있는 어느 한 화학물질의 경쟁력이 우월하여 다른 화학물질이 일으키는 영향을 변화시킨다.

6) 遺傳子 構成

불행중 다행으로 모든 사람은 태어날 때부터 생리학적으로 다르다는 것이다. 이는 장점도 있고 단점도 있다. 예로써 G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) 가 부족한 사람은 그렇지 않은 사람보다 아스피린과 같은 항생제에 의한 溶血作用 (hemolysis) 에 더 민감하다. 또한 일부의 사람들은 isoniazid와 같은 약품들을 더 빨

리 신진대사시키므로 이러한 약품의 副作用에 대한 민감성이 적은 것이다.

3. 1. 4. 毒性影響因子

독성물질의 감응작용에 영향을 미치는 인자들이 많이 있지만, 화학물질의 독성에 영향을 미치는 인자들도 있다 :

1) 독성물질의 물리적 및 화학적 특성이 생화학적 흡수에 영향을 미치거나 폭로될 확률을 변화시킨다 ; 화학적 조성(鹽, 遊離基, 음이온 등), 물리적 특성(입자의 크기, 液相, 固相 등), 화학적 특성(휘발도, 용해도 등), 흡수율이나 독성을 변화시키는 不純物, 생성물의 안정도 등.

2) 폭로조건이 독성물질의 폭로량을 변화시킬 수 있다 ; 농도, 량, 폭로의 형태(경피, 경구, 흡입 등), 기간(급성, 만성).

3) 폭로되는 사람의 구성이 독성감응을 변화시킬 수 있다 ; 유전인자, 면역상태, 영양상태, 호르몬상태, 연령, 성별, 체형, 건강, 질병상태.

4) 환경조건이 폭로량과 독성을 증감시킬 수 있다 ; 독성물질의 동태(공기, 물, 토양, 음식), 화학적 작용관계(상승작용, 상쇄작용), 온도와 대기압(휘발성, 환기 등), 보호구, 독성물질의 취급방법, 의료시설 및 교육훈련.

3. 1. 5. 毒性的 評價

독물량 - 감응작용의 상관성이 독성학적 과제의 기본이므로, 어떠한 독성물질의 유해성을 확인할 수도 있고 이의 사용조건들을 추정할 수도 있다. 그러므로 이러한 상관성을 적절히 이용하여 독성시험을 요약할 수 있으며 독성도 평가할 수 있다. 여러가지의 시험결과를 이용하여 독성적인 감응작용을 추정할 수 있으나, 이와같은 모든 시험에 있어서 적용되는 두 가지의 假定을 들어보면,

○ 독성물질에 대하여 실험실에서 실시한 실험결과들이 인간에게 있어서 만들어

지는 결과와 定性的으로는 동일하다고 가정한다. 그러므로 供試生物種이나 供試有機體는 인간에 대하여 유용한 代用物이다.

- 고농도의 독성물질로 동물들을 폭로시키는 것은 모든 가능한 독성적 영향들을 밝힐 수 있기 때문에 필요한 것이고, 사람의 경우처럼 많은 수의 무리중에서 저농도로 폭로시켜 결과치를 얻으려는 것보다도 더 경제적이다.

화학물질의 용도와 폭로조건에 따라서 시험계획이 달라져야 한다. 일반적으로 적용할 수 있는 試驗計劃을 들어보면 다음과 같다.

I단계 : 취급중인 유해화학물질의 독성에 대한 급성폭로시험

- a. 致死性 및 가능한 器官障害에 대하여 독물량 - 감응작용의 곡선을 플롯한다.
- b. 눈과 피부에 대한 자극성을 시험한다.
- c. 變異原 活性(mutagenic activity)에 대한 1차적인 독성검색시험(screening test)을 실시한다.

II단계 : 당해 화학물질의 독성을 결정하기 위한 만성폭로시험

- a. 두 가지의 생물종에 대한 독물량 - 감응작용의 곡선(90일간 폭로)을 플롯한다. 이러한 시험에서는 예상되는 인간의 暴露經路를 이용하여야 한다.
- b. 器官毒性을 시험한다. 치사율과 체중변화 및 혈액학적 변화와 임상화학적 변화를 조사한다. 組織障害를 현미경으로 조사한다.
- c. 변이원활성에 대하여 2차적인 毒性檢索試驗을 실시한다.
- d. 생식영향과 산아장애(최기형성)를 시험한다.
- e. 공시생물종을 약물학적으로 시험한다. 당해 화학물질에 대한 생물체의 흡수작용, 분배작용, 신진대사작용 및 제거작용을 조사한다.
- f. 거동특성을 시험한다.
- g. 상승작용과 가승작용 및 상쇄작용에 대하여 시험한다.

III단계 : 인간에 대한 영향을 최종적으로 평가하기 위한 만성폭로시험

- a. 포유동물에 대한 변이원성시험을 실시한다.
- b. 설치류에 대한 발암성시험을 2년간 실시한다.

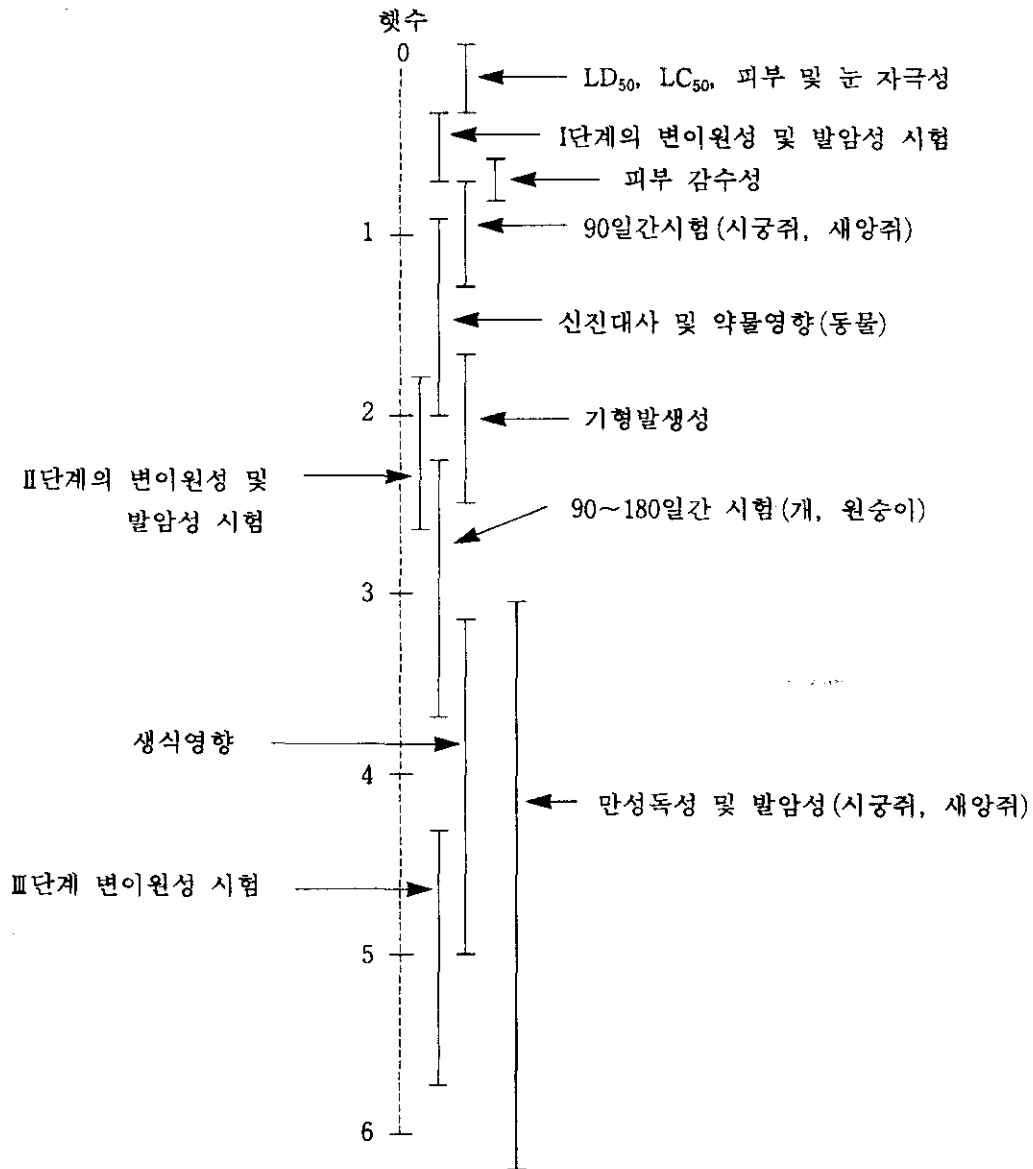


그림 3-1. 인간에 대하여 광범위한 폭로성을 갖고 있는 화학물질을 시험하는 데 요구되는 시간도표. 우측의 막대표는 당해 시험을 시작하여 완료되는 데 요구되는 시간임.

- c. 인간에 대한 약물학적 시험을 실시한다.
- d. 인간에 대한 임상학적 시험을 수행한다.
- e. 급성 및 만성폭로에 대한 역학적 데이터를 정리한다.

어떠한 화학물질의 安全性과 有害性を 평가하는 데 있어서는 많은 시간과 비용 및 노력이 투자되어야 한다. 예로써 잠재적인 발암성을 설치류에 의한 生物檢定 (bioassay)으로 조사하여 결과치를 얻으려고 하면, 2~3년의 시간이 소요되며 최소한 500,000달러의 자금도 투입하여야 한다. 따라서 실증적인 최종의 결과치를 얻게 되면 당해 화학물질의 사용을 제한하거나 금지시킬 수 있다. 물론 이러한 과정에 이르기까지에는 추가적인 비용이 많이 소요된다는 것은 말한 나위도 없다. 그림 3-1에서는 인간에 대하여 광범위한 영향을 미친다고 가정할 수 있는 화학물질의 안전성을 시험하고 조사하는 데 필요한 시간과 절차 등을 개략적으로 나타내었다.

3.1.6. 동물실험데이터의 외삽

유해화학물질의 폭로에 대한 동물의 독성실험데이터를 인간의 위해로 외삽하는 데 이용되는 모델은 몇가지가 있다. 모델의 선정은 주로 건강에 대한 대상물의 有害性에 의하여 결정되고 있다. 일반적으로는 두가지의 모델만이 이용되고 있다. 첫번째의 모델은 동물에 대한 독성이 나타나지 않는 毒物量으로부터 바로 인간의 위해로 외삽하는 것이다. 이러한 모델은 암을 제외한 대부분의 독성이나 건강위해에 대하여 적용되고 있으며, 이러한 유해성에 대하여서는 限界値를 가정하고 있다. 두번째의 모델은 발암물질로 추정되는 위해성을 평가하는 데 일반적으로 이용되고 있다. 이와 같은 독성에 대하여서는 한계치를 확인할 수 없으므로, 어떠한 폭로도 위해성을 갖게 되는 것이다. 이러한 개념에 의하면 供試動物群의 현저한 감응작용을 유도하는 毒物量보다 훨씬 적은 양의 폭로에 까지만 수학적 모델들을 이용하여 외삽하고 있다는 것이다.

한계치가 있는 非發癌性 毒性物質에 대하여서는 위해성외삽 모델이 비교적 간단하며, NAS(National Academy of Sciences)와 FDA(Food and Drug Administration) 및 EPA(Environmental Protection Agency)가 제시하는 방법들과 유사하다고 할 수 있다. 이러한 모델에서 사용되고 있는 용어들을 보면, SNARL(Suggested No Adverse Response Level)과 LOEL(Lowest Observable Effect Limit) 및 NOEL(No Observable Effect Limit) 등이 있다. 이러한 수치는 인간이 供試種 만큼 민감하다는 가정에 기반을 두고 있는 것이다. 그러므로 공시동물이 흡입하고서도 독성적인 감응작용을 나타내지 않는 화학물질의 양을, 인간에 대한 暴露의 安全上限 즉 사람의 限界値 毒物量(threshold dose)으로 생각하는 것이다.

3. 2. 血液毒性

3. 2. 1. 血球의 生成

모든 血球(血液細胞; blood cell)는 분화되지 않는 間充組織細胞(mesenchymal cell)로부터 발생되고 있다. 骨髓(bone marrow)내에서 비롯되는 이러한 바탕세포(stem cell)로부터 세포의 分枝系(clone)가 分化過程을 거치면 결국에는 특정의 목적을 가진 成熟細胞(mature cell; 受任細胞, committed cell)로 출현하게 되는 것이다. 이렇게 분화된 세포가 적혈구나 혈소판 및 백혈구와 같은 全血(whole blood)의 성분으로 된다. 赤血球(red blood cell; erythrocyte)는 산소전달의 역할을 수행하고, 血小板(platelet; thrombocyte)은 출혈시에 응혈시키는 역할을 수행하며, 白血球(white blood cell; leukocyte)는 異物質(foreign material)에 대한 방어역할과 여기서의 노폐물을 제거하는 역할을 수행한다. 바탕세포저류샘(stem cell pool)의 자극작용은 호르몬의 일종인 poietins가 수행하고 있으며 각각의 혈구는 자기자신의 poietin과 자극인자를 가지고 있다. 貧血症(anemia)은 赤血球數가 감소되어 나타나는 증상이고 血小板減少症

(thrombocytopenia)은 혈소판의 수가 감소되어 나타나는 증상이며 白血球減少症 (leukopenia)은 백혈구수가 감소되어 나타나는 증상이다.

3. 2. 2. 酸素運搬作用

Hemoglobin (Hb)은 적혈구의 산소운반단백질이며 4개의 펩티드결합(2개의 알파결합과 2개의 베타결합)으로 구성되어 있다. 단백질결합(globin)은 산소결합부위를 형성하는 疏水性의 낭상공동(pocket)내에서 Heme基를 둘러싸고 있는 비규칙적으로 중첩된 구조를 가지고 있다.

Heme기의 활성부위는 porphyrin고리의 4개 질소분자와 共有結合을 형성하고 있는 철분자이다. 6개의 공유결합을 필요로 하는 철분자의 나머지 2개의 공유결합중에서, 공유결합 하나는 글로빈결합으로부터 남은 imidazole과 화합하고 있으며, 나머지 하나의 공유결합은 산소와 가역적인 결합을 형성하고 있다.

Heme의 철분자의 酸素化(oxygenation)는 헤모글로빈의 3차적인 구조(tertiary structure)에 변화를 가져오고 그리고 산소결합의 親和力에도 영향을 미치게 된다. 헤모글로빈의 산소결합에 대한 이러한 친화력의 변화는 協和作用(cooperativity)인 것이다. 헤모글로빈은 4개의 글로빈분자로 구성되어있다. 따라서 협화작용의 결과로 인하여 4개의 각기 다른 산소분자가 heme기를 이탈하게 되므로 4개의 각기 다른 解離常數를 갖게 되는 것이다 이를 헤모글로빈-산소분자의 해리곡선으로 나타내어 보면 그림4-1과 같은 S자모양의 그림으로 된다.

첫번째의 산소분자방출은 협화적인 변화를 일으켜서 두번째의 산소분자 방출을 상당히 용이하게 하고, 두번째의 산소분자가 방출되면 세번째의 산소분자방출을 용이하게 하는 변화를 일으키게 된다. 통상적인 혈액의 총산소함량은 혈액 100ml당 약 20ml의 O_2 이다. 혈액중 산소용량의 1/4(즉 Hb당의 O_2 분자 하나)의 방출은 혈액 100ml당 5ml의 O_2 에 상당하는 것이다. 이러한 변동은 혈압에 대한 酸素分壓(PO_2)의

降下가 15mmHg로 되어야 함을 의미한다. 두번째 산소분자의 방출(다음 번째의 혈액 100ml당 5ml의 O_2 임)은 단지 15mmHg의 분압강하를 가져오고, 세번째 산소분자의 방출은 10mmHg의 분압강하만 가져온다, 협화작용을 통하여 조직이 최대의 산소분자를 요구(산소분압이 낮고 조직의 산소 함량이 적은 상태)할 시에는 헤모글로빈이 산소분자(O_2)에 대한 친화력을 잃게 된다. 그러므로 산소분자를 최대로 필요로 하는 부위의 조직이 이용할 수 있도록 O_2 가 방출되게 된다.

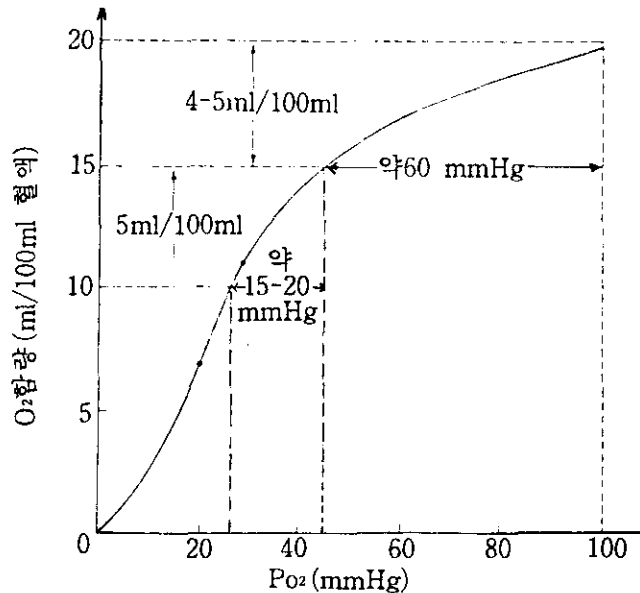


그림3-2. 헤모글로빈-산소분자의 해리곡선 형태. 혈액 100ml당 첫번째의 산소분자

4~5ml이 방출되면 혈액중 산소분압의 약 60mmHg가 강하되고, 두번째의 산소분자 5ml이 방출되면 산소분압의 15~20mmHg만 강하하게 된다.

생리학적인 調整劑(regulator)는 헤모글로빈-산소분자 곡선의 위치를 변화시킬 수 있다. 말하자면 헤모글로빈을 반쯤 포화시키는 데 필요한 산소분압(PO_2)을 증가(곡선을 좌측으로 이동)시킬 수 있고, 감소(곡선을 우측으로 이동)시킬 수 있다는 것이다. 수소이온함량(pH)과 2,3-diphosphoglycerate는 그림3-2의 곡선을 우측으로 이동

시키므로 O_2 에 대한 헤모글로빈의 친화력을 감소시킨다. 우측으로의 이동은 이론적으로 보면 虛血性 疾病(ischemic disease)에 도움이 된다, 왜냐하면 산소가 보다 용이하게 방출되기 때문이다. 그러나 임상학적인 측면에서의 잇점은 아직 나타나지 않고 있다. 일산화탄소에 의한 원인처럼 좌측으로의 이동은 일반적으로 바람직하지 않다. 왜냐하면 조직내의 산소함량이 감소하여 혈액에 의한 산소분자의 방출이 어려워지기 때문이다.

3. 2. 3. 化學的 血液障礙

1) 異常混和症

수 많은 화학물질과 의약품들이 血液異常混和症을 일으킬 수 있다.

혈액이상혼화증(blood dyscrasia)은 일종의 血液障礙로서 혈액에 영향을 주는 성분에 따라 이상혼화증의 명칭도 다르게 불리우고 있다. 혈액이상 혼화증은 종류도 많고, 이러한 증상을 일으키는 화학물질의 수도 많으나 대부분의 경우 작용메카니즘이 규명되어 있지 못하다, 예로서 몇가지 형태의 혈액장애를 일으키는 의약품은 대략 1066가지이다. 血小板減少症(thrombocytopenia)의 원인물질은 182종의 의약품이다. 재생불능성빈혈증(aplastic anemia)을 일으키는 의약품들도 127종이며, 무과립백혈구증(agranulocytosis)을 일으키는 의약품이 112종이고, 溶血性貧血症(hemolytic anemia)을 일으키는 의약품이 96종이며, 백혈구감소증(leukemia)을 일으키는 의약품은 90종이며 중성친화성과립구감소증(neutropenia)을 일으키는 의약품이 71종이다. 이러한 장애들의 특성과 원인은 매우 다양하므로 명확하게 규명되어 있지 못한 상태이다. 그러므로 여기서는 이러한 장애 및 원인물질중의 몇가지에 대하여 설명하고자 한다. 따라서 독자들은 화학물질이 혈액장애를 일으킬 수 있는 잠재성을 이해하여야 하고, 화학물질의 만성적인 폭로시에 이용할 수 있는 혈액분석의 필요성도 이해하여야 한다.

2) 血小板減少症

혈소판감소증은 순환되는 혈액중의 혈소판(platelet;thrombocyte)의 수가 비정상적으로 적어져서 나타나는 증상이다. 혈소판의 수가 적기 때문에 이 병에 걸린 사람들은 여러가지의 원인의 出血症에 이환되기 쉽다. 혈소판에 대하여 독성을 나타내는 화학물질은 순환되는 혈소판의 수를 직접적인 독성작용이나 면역학적인 영향의 메카니즘에 의하여 감소시키게 된다. 또한 이러한 화학물질에 의하여 유발되는 독성이 명확하게 알려져 있지 않으며, 이러한 화학물질이“poietins”에 미치는 영향여부도 규명되어 있지 못하다. 그러므로 혈소판감소증이나 여타의 血液細胞障害에 있어서 화학물질이 유발하는 독성의 메카니즘은 여러가지로 제시되고 있다. 표3-3에서는 혈소판감소증의 원인으로 되는 화학물질을 나타내었다.

표3-3. 혈소판감소증의 원인으로 되는 화학물질.

Acetaminophen (Tylenol)	Diazepam (Valium)	Phenobarbital
Aminopyrine	Diethylstilbestrol	Phenylbutazone
Aspirin and salicylates	Digitoxin	Potassium iodide
Benzene	Dimercaprol	Quinidine
Bismuth	Disulfiram	Quinine
Chloramphenicol	Insulin	Sulbestrol
Chlordane	Isoniazid	Tetracycline
Corticosteroids	Lindane	Toluene diisocyanate
Dextropropoxyphene (Darvon)	Mercurials	Trinitrotoluene

3). 무과립백혈구증

무과립백혈구증(무과립구증:agranulocytosis)은 多形核白血球(polymorphonuclear leukocyte)의 심한 감소에 따라 백혈구가 감소되어 나타나는 증상이다. 그러므로 무

과립백혈구중에 걸린 사람은 치명적인 感染症으로 되기 쉽다. 이러한 증상을 유발할 수 있는 화학물질을 표3-4에 나타내었다.

표3-4. 무과립백혈구증을 유발하는 화학물질

Acetazolamide	Cyclophosphamide	Nitrogen mustards
Amidopyrine	Desipramine	Paracetamol
Ampicillin	Diazepam	Phenylbutazone
Arsphenamine	DDT	Procainamide
Barbiturates	Dinitrophenol	Propylthiouracil
Benzene	Ethacrynic acid	Quinidine, quinine
Busulfan	Hydroxyquinolone	Salicylates
Cephaloridine	Indomethacin	Sulfa drugs
Chloramphenicol	Mercurial diuretics	Thiourea
	Nitrofurantoin	Trinitrotoluene

4) 再生不能性貧血症과 汎血球減少症

재생불능성 (aplastic) 이란 단어는 세포가 적거나 세포가 없는 상태의 골수를 말한다. 그러므로 적혈구만이 영향을 받는 재생불능 빈혈증이란 거의 없다. 따라서 모든 血液成分(적혈구와 백혈구 및 혈소판)이 감소되는 범혈구감소증 (pancytopenia) 이란 항상 골수의 재생불능성 변화와 연관되어 발생하는 질병이라고 하는 것이 훨씬 정확하다. 이러한 혈액장애의 심각성은 명확하다. 이러한 증상의 誘發潛在性이 있는 화학물질을 나타내어 보면 표3-5와 같다.

표3-5. 재생불능성빈혈증과 범혈구감소증을 유발하는 화학물질

Alkylating agents	Chloroquine	Oxyphenbutazone
Amitriptyline	Colchicine	Phenylbutazone
Ampicillin	Diazepam	Potassium perchlorate
Arsenicals	Gold compounds	Propylthiouracil
Arsphenamine	Hydrochloroquine	Quinacrine
Aspirin	Insecticides	Quinidine
Benzene	Isoniazid	Salicylates
Carbon tetrachloride	Lindane	Streptomycin
Chloramphenicol	Meprobamate	Sulfa drugs
Chlordane	Methimazole	Tetracycline
		Trinitrotoluene

5) 溶血性貧血症

용혈성빈혈증(hemolytic anemia)은 적혈구의 파괴나 분해에 기인하여 적혈구의 수가 감소되어 나타는 증상이다. 용혈성빈혈증에는 적혈구의 유전적인 구조결합 외에도 2가지의 일반적인 형태가 있다. 첫째는 면역성의 용혈성빈혈증이다. 화학물질의 附着體(hapten)로 작용하여 적혈구를 항원으로 전환시킴으로써 발생하는 용혈성빈혈증이다. 표3-6에서는 이러한 형태의 용혈성 빈혈증을 유발하는 화학물질을 나타내었다.

표3-6. 면역성의 용혈성빈혈증을 유발하는 화학물질

Amidopyrine	Penicillin
Antazoline	Phenacetin
Cephalosporins	Quinidine, quinine
Insecticides	Rifampicin
Insulin	Salicylates
Isoniazid	Stibophen
	Sulfa drugs

둘째는 적혈구의 糖分解經路에서 효소의 부족에 기인하여 발생하는 용혈성빈혈증이다. 글루코스를 ATP(adenosine triphosphate)나 에너지로 전환시키는 경로에서 효소세포의 결손이 있게 되면, 적절한 이온균형이 유지되지 않으며, 적혈구의 과잉산화를 방지하는 글루타치온이 보지되지 않는다. 당분해경로에서의 가장 통상적인 효소결손은 glucose-6-phosphate dehydrogenase의 부족이다. 세계적으로 이러한 질병에 걸린 사람은 수백만이 넘으며, 100가지 이상의 변종이 확인되고 있다. 이러한 용혈성빈혈증에 걸린 사람은 화학물질에 의하여 유발되는 赤血球溶血症에 특히 감염되기 쉽다. 이러한 형태의 용혈성빈혈증을 일으키는 화학물질을 표3-7에 나타내었다. 또한 표3-8에서는 모든 사람들의 적혈구를 용혈시킬 수 있는 화학물질을 나타내었다.

표3-7. Glucose-6-phosphate dehydrogenase가 부족한 사람에 대하여 용혈성빈혈증을 유발하는 화학물질

Acetanilide	Pamaquin, pantaquin
Aminopyrine	Phenacetin
Aspirin	Phenyhydrazine
Chloroquine	Potassium perchlorate
Dapsone	Primaquine
Dimercaprol	Probenecid
Furazolidine	Quinidine, quinine
Mepacrine	Salicylates
Methylene blue	Sulfa drugs
Naphthalene	Toluidine blue
Nitrofurantoin	Vitamin K (water-soluble analogs)

표3-8. 적혈구를 용혈할 수 있는 화학물질

Arsine	Methyl chloride
Benzene	Naphthalene
Butylcellusolve	Nitrobenzene
Carbutamide	Phenylbutazone
Chloramphenicol	Phenylhydrazine
Chlorpromazine	Primaquine
Dimercaprol	Quinacrine
Lead	Streptomycin
Mephenytoin	Tolbutamide
	Trinitrotoluene

3. 2. 4. 血液毒性的 評價

어떠한 환자가 진찰을 받게 되면 의학적인 조사절차에 따라 혈구도 계수하게 되고 여타의 혈액학적인 측정도 하게 된다. 이러한 분석은 대부분 자동측정기에 의하여 용이하고 값싸게 수행되고 있다.

가) 헤마토크리트

Hematocrit는 全血(전체혈액:whole blood)내에서 적혈구가 차지하는 부피의 퍼센트, 즉 赤血球容積率이다. 헤마토크리트의 측정은 어떠한 칼럼내에서의 전혈의 원래 높이와 적혈구의 높이를 비교하여 구한다. 여기서 적혈구를 한 곳으로 모이게 하기 위하여 적용하는 방법은 원심분리법(centrifugation)이다. 헤마토크리트의 통상적인 값은 남자에 대하여서는 40~54%이고, 여자에 대하여서는 37~47%이다. 일반적으로 헤마토크리트는 헤모글로빈부피의 3배이고, 빈혈증에 대한 지표이다.

나) 헤모글로빈

Hemoglobin은 통상적으로 헤마토크리트와 함께 측정되고 있다. 왜냐하면 O₂의 운

반체인 헤모글로빈이 적은 적혈구를 가진 사람에게는 일반적으로 빈혈증이 발생되기 때문이다. 헤모글로빈의 값은 일반적으로 혈액 100ml당의 그람수로 나타내고 있으며, 남자에 대하여서는 14~18g/100ml이고, 여자에 대하여서는 12~16g/100ml의 범위이다.

다) 赤血球數

통상적인 적혈구수는 남자에 대하여서는 $5.4(\pm 0.8) \times 10^6/\mu$ 이고 여자에 대하여서는 $4.8(\pm 0.6) \times 10^6/\mu$ 이다.

라) 白血球數

성인에 대한 통상적인 백혈구수의 범위는 $4 \times 10^3 \sim 11 \times 10^3/\mu$ 이다. 어린이들은 훨씬 많은 백혈구수를 갖고 있다. 7살 내지 사춘기(puberty) 사이에 백혈구수는 감소하고 있다. 여러가지 백혈구의 분포를 나타내기 위하여 백혈구수를 세분하여 나타내기도 한다. 이러한 경우의 근사치를 보면, 分葉核親中性顆粒球(segmented neutrophil)는 $3800/\mu$ ($51 \pm 15\%$)이고, 帶狀核親中性顆粒球(band neutrophil)는 $620/\mu$ ($8 \pm 3\%$)이며, 친산성과립구(eosinophil)는 $200/\mu$ (2.7%)이며, 림프구(lymphocyte)는 $2500/\mu$ ($34 \pm 10\%$)이고, 단구(monocyte)는 $300/\mu$ (4%)이다.

마) 血小板數

혈소판수의 통상적인 범위는 $1.5 \times 10^5 \sim 4.5 \times 10^5/\mu$ 이다.

3.3. 肝臟毒性

3.3.1. 肝臟損傷

1) 生理學的 損傷

체내의 가장 큰 분비샘(gland)인 간장(liver)은 화학물질이 유발하는 조직손상의 표적기관이 되기도 한다는 사실이 100년 전부터 확인되어 오고 있다. 간장(즉, 肝)에

독성인 화학물질과 이들의 독성작용 메카니즘은 수도 많고 종류도 많다. 이러한 기본적인 몇 요인에 의하여 간장이 화학물질의 공격에 민감하다는 사실을 알 수 있는 것이다.

첫째로 간장은 조직체순환시스템내에서 독특한 위치를 유지하고 있다는 것이다. 간장은 靜脈還流시스템의 상당한 부분을 차지하고 있다. 신체의 아래부분이나 신장과 지라 및 소화관으로부터 유입되는 혈액이 허파로 압송되어 산소의 再供給을 받기 전에, 간에서 효과적으로 여과되게 된다. 조직체순환시스템내에서의 간의 독특한 역할에 의하여 다음과 같은 일상적인 기능을 하고 있다; 1) 탄수화물의 저장과 신진대사, 2) 호르몬과 내인성 폐기물 및 異物質의 신진대사, 3) 혈액단백(blood protein)의 합성, 4) 尿素(urea)의 생성, 5) 지방의 신진대사, 6) 담즙의 생성 등이다.

간장은 혈액공급작용의 상당부분을 차지하고 있으며, 소화관에서 흡수되는 영양분이 관류하는 첫번째의 기관이다. 그러므로 이물질의 투여경로나 폭로경로에 상관없이 血流로 들어오는 이물질을 간장이 제거하고 있다. 간장의 이러한 작용으로 인하여 간장은 독성물질의 공격에 취약한 것이다. 경구로 흡입되는 화학물질이나 腹腔內(intraperitoneally, abdominal cavity)로 투여되는 화학물질에 대하여 간이 영향을 미치거나 영향을 받게 된다. 왜냐하면 간은 화학물질을 함유하는 혈액이 관류하는 첫번째의 기관이기 때문이다.

간은 혈액이 운반하는 거의 모든 물질을 제거하거나 신진대사한다. 화학물질의 제거작용과 신진대사작용이 간장에 의하여 신속하고 광범위하게 이루어지게 되면, 경구적으로나 복강내로 투여되는 화학물질이 다른 기관에 도달하기 전에 간장이 이러한 화학물질의 血中濃度를 크게 저하시키게 되는 것이다. 그러므로 간에 독성인 화학물질이나 간에 의하여 독성적인 형태로 활성화되는 화학물질은 허파나 피부를 통하여 흡수될 때 보다 복강내로 흡수될 때에 더욱 더 독성적이다. 왜냐하면 허파나 피부로 흡수되는 화학물질은 간장에 도달되기 전에 다른 吸收組織을 통과하면서 혈

중농도가 저하되지만, 복강내로 흡수되는 화학물질은 간장에서 제거되는 데 필요한 체류시간을 길게 하기 때문이다.

둘째로 간장은 체내의 화학물질을 生體內變換시키는 주된 기관이므로 화학물질의 공격에 취약한 것이다. 일반적으로 보아, 생체내변환작용의 바람직한 결과는 신진대사된 화학물질을 다음과 같이 변화시키는 것이다; 즉 1) 체내에서 생물학적으로 더 이상 활성적이지 않게 하며, 2) 보다 극성이고 수용성이게 하여 체내에서 용이하게 배설되게 한다. 그러므로 대부분의 경우, 간장이 無毒化器官(detoxiokcation organ)으로 작용하고 있다. 간장은 체내에서 독성작용의 농도로 축적될 수 있는 화학물질의 活動度와 혈중농도를 저하시킨다. 예를 들어, 간이 벤젠을 신진대사하지 않는다면 벤젠의 일회투여량의 반이 배설되는 데 필요한 시간은 약 100년 정도라고 추정되고 있다. 그러나 화학물질을 신진대사하는 주요기관으로서 작용하는 간장의 단점을 보면, 독성적이거나 반응성인 화학물질이 생체내변환작용중에 생성될 수 있다는 것이다. 물론 發生器(generator)로서의 간장은 이와같이 生活性化(bioactivated)된 化學種에 의하여 언제나 가장 크게 영향을 받는 기관인 것이다.

2) 形態學的 損傷

간장은 동맥혈관과 정맥혈관 주위에 꼭 채워져 있는 커다란 세포덩어리라고 할 수 있다. 간장내의 가장 기본되는 단위는 中心靜脈(central vein)과 간장동맥(hepatic artery) 사이에 놓여있는 細胞群(세포무리)이다. 중심정맥은 세포의 폐기물과 생성물을 흘러보내며, 간장동맥은 門脈(portal vein)으로 산소와 영양분을 공급한다. 기본적인 간의 기능단위를 肝臟小葉(liver lobule)이라고 부르며, 때로는 肝臟細葉(liver acinus)이라고도 한다. 인간의 간장소엽은 직경이 1~2mm 정도이고, 길이가 수mm 정도이다. 인간의 간장은 이러한 소엽을 50,000~100,000개 정도 가지고 있다. 중심정맥이 몇 개의 간장소엽으로 흘러들어가 횡단하여, 삼각형의 세포군으로부터 수레바퀴의 살(spoke)과 같이 放射狀으로 흘러나오게 된다.

동맥에 근접한 소엽의 세포를 門脈周邊性 肝臟細胞(periportal hepatocyte) 또는 소엽의 문맥주변에 있는 세포라고 한다. 중심정맥에 근접한 세포를 小葉中心性 肝臟細胞(centrilobular hepatocyte) 또는 소엽의 소엽중심에 있는 세포라고 한다. 이러한 두 영역의 중간에 있는 세포를 小葉中間性 肝臟細胞(midzonal hepatocyte)라고 한다. 소엽구조면에서 보면, 문맥주변에 있는 세포들은 동맥의 공급선에 근접하여 있으므로 최고농도의 산소와 영양분 및 화학물질 등에 폭로되게 되는 것이다.

문맥주변영역과 소엽중심영역에 있는 세포들은 효소의 활동도에서도 크게 다르고, 세포내에 효소가 존재한다는 점에서도 다르다. 예를 들어, 대부분의 화학물질들을 산화시킬 수 있는 효소인 치토크롬 p-450은 소엽중심영역에서 많이 농축되어 있음을 알 수 있다. 한편 문맥주변의 세포들은 고농도의 글루타치온과 고농도의 transaminase 효소를 갖고 있다. 소엽내의 효소분포가 局地的이라는 사실에서 보면, 소엽의 특정부위에만 독성을 띠게 되는 독성물질이 존재할 수 있으며 도성영향이 비특이적인 독성물질도 존재할 수 있다는 것이다. 달리 말하면 여러가지의 특징적인 肝臟毒素(hepatotoxin)에 따라 발생하는 조직병리화학적 변화도 여러가지라는 것이다.

3.3.2. 肝臟의 生體內變換作用

간장의 신진대사란 말은 두 가지의 의미를 갖고 있다. 생화학자들이 사용하는 신진대사란 말은 세포의 에너지를 생성하여 세포의 생명을 유지시켜주는 생화학적 반응에 대한 의미이다. 독성학자들이나 의학학자들이 사용하는 화학적 신진대사란 말은 異物質(xenobiotic, foreign compound)의 구조를 변화시키는 이물질의 생체내변환작용(biotransformation, biochemical transformation)에 대한 의미이다. 여기서는 생체내변환작용이나 화학적 신진대사(즉, 이물질신진대사)라는 두 가지의 의미를 동의어로 취급하고자 한다. 앞에서도 논급하였듯이 생체내변환작용의 주요목적은 어떤 화학물질의 생물학적 영향을 변화시키기 위하여 당해 화학물질을 생화학적으로

변화시키는 것이다.

어떠한 화학물질을 생화학적으로 보다 극성이 크고 수용성이 큰 화학종으로 변화시켜서 체내로 부터 훨씬 용이하게 배설되도록 하는 것이다.

생체내변환작용의 經路와 副産物을 몇가지의 부류로 나눌 수 있다. 그림 3-3에서 나타낸 바와 같은 일반적인 부류로서 I 段階反應(phase I reaction)과 II 段階反應(phase II reaction)의 경로로 나누는 것이다. I 단계 반응은 산화반응과 환원반응이다. 이러한 반응들은 어떠한 화학물질에 화학적인 機能性基(functional group)를 부착시켜서 당해 화학물질을 변화시키는 반응이다. 이러한 기능성기에는 alkyl기, hydroxy기, 황원자, 질소원자 및 2중결합 등이 포함되어 있다. 산화환원반응은 당해 화학물질의 酸化狀態를 변화시키는 반응이다. II 단계반응은 이물질의 기능성기에다 새로운 配合群(prosthetic group)을 부착시킴으로써 당해 화학물질을 변화시키는 반응이다. 예로써 II 단계반응의 효소는 설탕, 펩티드, 아미노산, 아세틸기, 메틸기 및 설페이트기 등을 신진대사되는 화학물질의 알코올기와 카르복실기 및 설프히드릴기 혹은 아민기에 부착시킨다.

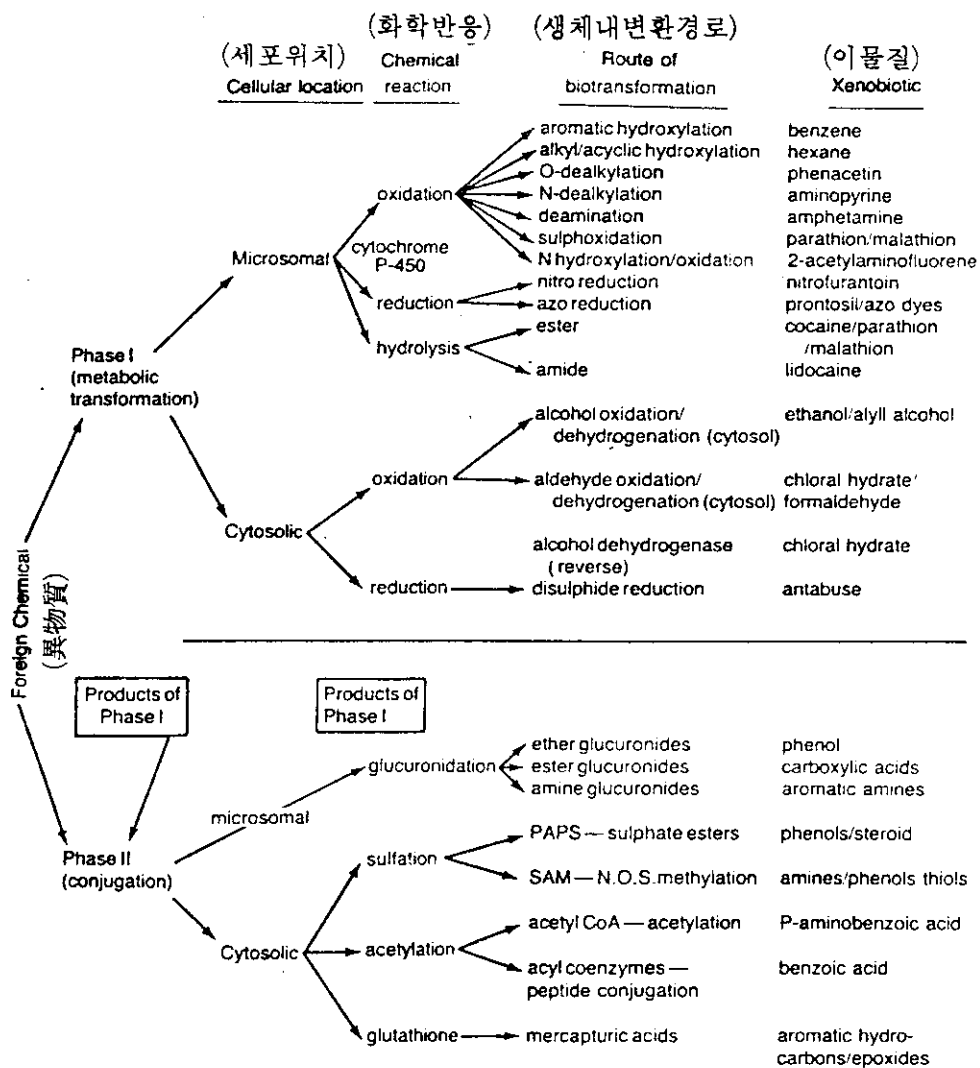


그림3-3. 이물질에 대한 간장내의 생체내변환작용.

(a) I 단계반응,

(b) II 단계반응.

3. 3. 3. 化學物質의 生活性化와 無毒化

불활성이고 무독성인 화학물질을 체내에서 활성적인 형태로 전환시키는 生活性化

作用(bioactivation)은 유익한 측면도 있으나 유익하지 못한 측면이 더 많다. 더욱이 생체내변환작용은 매일 폭로되는 화학물질로부터 신체를 항상 보호할 수 있는 유익하고 필요한 프로세스라고 할지라도 독성적인 반응의 잠재성은 항상 존재하는 것이다. 살충제인 파라티온(parathion)과 말라티온(malathion)은 일종의 무력한 화합물을 활성화적이고 독성적인 형태로 생활성화시키는 생체나 변환작용의 전형적인 예이다. 파라티온분자의 생체내변환작용의 경로는 脫黃作用(desulfuration)의 경로로서, 산소원자가 황원자를 대체하여 파라티온이 활성화된 항콜린에스테라제 억제제(anticholinesterase inhibitor)인 Paraoxon으로 전환된다. 이는 그림3-4(a)로서 설명할 수 있다.

이러한 활성화경로와 더불어, esterase반응이 본래의 화합물 및 활성화된 신진대사물을 비활성적인 부산물로 전환시키기도 한다. 파라옥손이 가수분해되면 독성화합물이 무독성화학종으로 전환된다. 이러한 단계를 無毒化프로세스(detoxification process)라고 한다. 한편 실제적으로 무독성인 파라티온이 에스테라제 經路(esterase pathway)를 통하여 가수분해되게 되면 무독성의 생체내변환작용을 하게 되는 것이다. 그림3-4(b)에서 보면, 파라티온 신진대사의 경로는 4가지의 화학적변환과정으로 진행될 수 있다. 제1경로(step 1)는 파라티온이 무독성의 신진대사물로 전환되는 것이고, 제2경로는 독성적이고 반응성인 신진대사물로 전환되는 것이며, 제3경로는 독성적인 신진대사물이 無毒化作用을 받아 무독성의 신진대사물로 생체내변환되는 것이며, 제4경로는 독성적인 신진대사물이 생체와 상호작용하여 독성영향이 나타나는 것이다.

그러므로 간장독소와 같은 독성물질들은 생체내변환과정에 있어서 제2경로와 제4경로를 거치게 되는 화학물질들이다. 더욱이 각 경로(즉, 유도작용, 억제작용, 해독작용)사이의 균형에 영향을 미치는 인자들은 당해 화학물질의 특성에 영향을 미치는 것이다. 생체내변환작용을 보다 잘 이해하고 간장독성에 대한 생체내변환작용의 역할을 보다 잘 이해하려면, 브로모벤젠이나 아세타미노펜과 같은 간장독소의 생활성화작용을 이해하여야 한다.

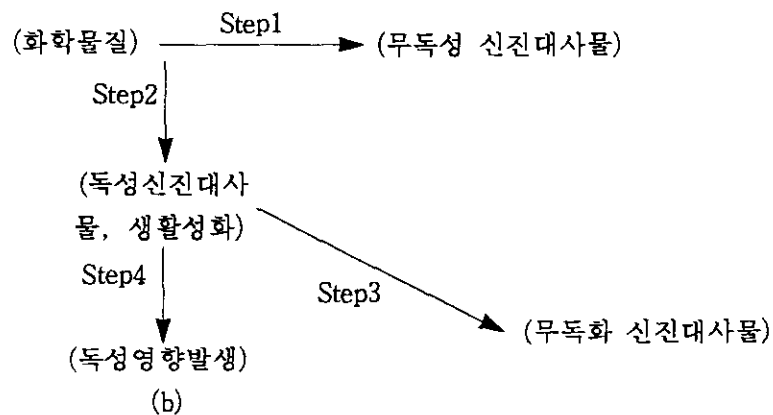
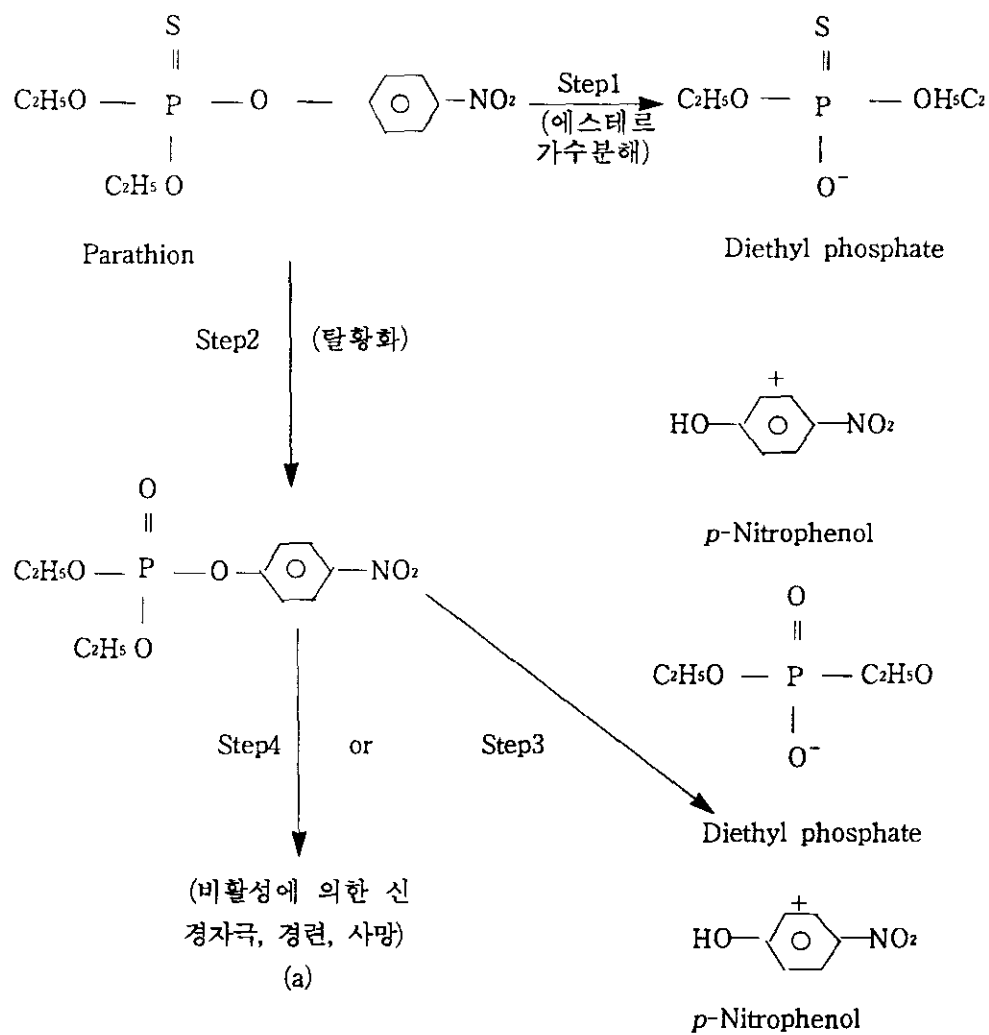


그림3-4. (a) 파라티온의 생체내 변환작용, (b) 화학물질의 신진대사작용 경로

3.3.4. 毒性 및 生活性化의 影響因子

생활성화작용과 무독화작용은 이물질의 생체내변환작용으로 부터 발생되므로, 생체내변환작용에 영향을 미치는 인자들은 당해 화학물질의 독성에도 영향을 미치는 것이다. 음식물, 연령, 성별, 유전인자, 영양상태, 유도작용 및 억제작용 등과 같은 인자들은 생체내변환작용의 경로를 변화시킬 수 있으므로 독성물질을 여타형태의 화학물질로 전환시키기도 한다. 따라서 결과적으로는 독성이 증가되기도 하고 감소되기도 하는 것이지만, 독성의 증감이 반드시 생활성화 작용의 변화를 의미하는 것은 아니다. 독성의 증감은 여러가지 反應經路의 균형변화로부터 발생하는 것이므로 여러가지 반응경로의 競合作用에 의하여 결정되는 것이다. 신진대사작용에 있어서 인간과 동물 사이의 생물종에 따른 차이가 많긴 하지만, 어떠한 화학물질의 독성을 예측하는 모델로서 동물을 유용하게 이용하고 있다. 그러나 이는 실제적인 인간의 조건을 항상 대변한다고는 할 수 없는 것이다.

1) 反應性的 中間生成物과 細胞損傷

파라옥손처럼 조직에 대한 독성을 발생하는 화학물질을 생성하는 것 외에 생체내변환작용은 간장에 대한 독성영향도 크다. 어떠한 화학물질이 나타내게 되는 여러가지의 신진대사반응을 고려하여 보면, 반응성의 化學的 中間生成物이 만들어지게 되는 잠재성도 상당히 많다. 반응성 화학물질은 일반적으로 독성을 띠고 있다. 왜냐하면 이들은 細胞質酵素와 상호작용할 수 있는 능력이 있으므로 세포질효소나 DNA와 같은 중요한 세포질고분자 및 미토콘드리아와 같은 細胞質小器官(cellular organelle)을 억제하거나 파괴하기 때문이다. 예를 들어 독성물질로 변화되는 화학물질의 생활성화작용 중에 생성되는 반응성의 중간생성물을 들어보면 epoxide와 arene oxide와 free radical(유리기) 및 carbanion metabolite 등이다. 이러한 반응성 물질들은 親電子性이 매우 크므로, 세포내에 함유되어 있는 여러가지의 친전자성물질과 반응하게 되는 것이다.

2) 反應性的 中間生成物과 疾病

심각하고 치명적인 간장손상 외에 생체내변환작용중에 생성되는 반응성 및 독성인 중간생성물은 잠재적이고 잠해성인 질병을 동반할 위험성을 갖고 있는 것이다. 先行變異原物質(promutagen)과 先行發癌物質(procarcinogen)과 같이 무독성인 화합물이 신진대사되어 반응성의 변이원성물질과 발암물질로 전환되기도 하고, 발암성과 畸形出生(birth defect)이 크게 증가되기도 한다. 그림3-5를 보면 알 수 있듯이 생체내변환과정은 이러한 화학물질에 의하여 발생하는 독성의 이해나 방지에 대한 총합적인 중요한 요소인 것이다.

간장에 대한 반응성 화학물질의 변이원성 및 발암성의 활성증가 만이 아니라 간장은 硬變症(cirrhosis)이나 肝臟細胞癌腫(hepatocellular carcinoma)과 같은 만성적인 질병으로 진행되기도 한다. 왜냐하면 특정한 간장독소에 만성적으로 폭로되므로 간조직이 연속적으로 손상을 받을 수 있기 때문이다.

급성적이고 치명적인 간장손상은 일어나지 않을 만큼 폭로정도가 낮다고 할지라도 장기간 지속되게 되면 손상세포가 계속하여 손상을 받게 되므로 만성적인 질병상태로 진행되게 된다. 그러므로 간장독소에 의한 폭로는 급성적인 유해성과 만성적인 유해성을 갖게 되며, 만성적인 질병은 단순폭로나 多重暴露에 기인하여 다양한 메카니즘에 의하여 발생하는 것이다.

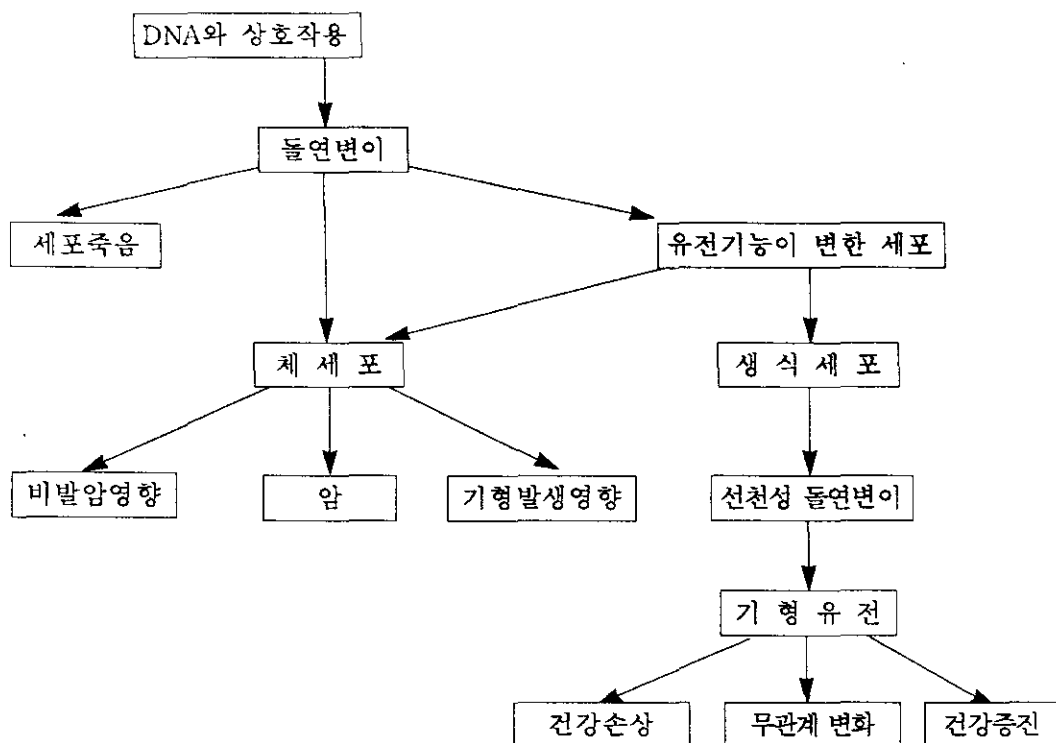


그림3-5. 무독성의 화학물질이 반응성의 변이원성물질 및 발암물질로 진행되는 경로, 세포질의 잠재적인 상호작용이 만성적인 독성을 나타내게 되는 경로.

3.3.5. 肝臟損傷과 肝臟毒素

화학물질에 의하여 유도되는 간장의 손상은 단일한 형태의 손상은 아니다. 관찰되는 病巢(lesion)의 형태는 작용하는 화학물질과 투여량 및 폭로기간에 따라 다르다. 그러므로 간장독소는 간손상의 발생형태에 의하여 분류하고 있거나 간장손상의 해석기준에 의하여 분류하고 있다. 예를 들어, 간장독소는 형태학적으로 분류되고 있다는 것이다. 말하자면 손상을 받거나 괴저가 발생하는 肝臟小葉의 영역에 의하여 간장독소를 분별하거나 확인하고 있는 것이다.

표3-9에서는 이렇게 분류한 간장독소의 일부를 제시하였다. 또한 간장독소를 세포 독성적 (cytotoxic) 인가 아니면 담즙분비정지성 (cholestatic) 인가에 따라 분류하면 표3-10와 같다.

표3-9. 간장독소와 장해영역

(소엽중심영역간독소)	(소엽중간영역간독소)	(문맥주변영역간독소)
Acetaminophen	Anthrapyrimidine	Acrolein
Aflatoxin	Beryllium	Albitocin
Bromobenzene	Carbon tetrachloride	Allyl alcohol
Carbon tetrachloride	Furosemide	Arsenic
Chloroform	Ngaione	iron
DDT	Paraquat	manganese
Dinitrobenzene		Phosphorous
Trichloroethylene		

표3-10. 간장독소와 손상간장세포의 종류

(피저성 간장독소)	(담즙분비정지성 간장독소)
Acetaminophen	Anabolic steroids
Aflatoxin	Arsphenamine
Allyl alcohol	Chlorpromazine
Bromobenzene	Diazepam
Carbon tetrachloride	Estradiol
Dimethylnitrosamine	Mepazine
Phosphorous	Thioridazine
Urethane	

간독소는 간장세포내에서 영향받는 세포소기관에 의하여 분류하기도 한다. 예로서 原形質膜(plasma membrane)이나 內形質網狀體를 손상하는 화합물을 들어보면; 4염화탄소, thioacetamide, phalloidin, dimethylnitrosamine, allyl alcohol등이다. 미토콘드리아를 손상시켜서 독성적이게 되는 화합물을 들어보면, hydrazine, ethionine, dichloroethylene, 4염화탄소, 인 등이다. 세포의 핵에 독성적인 화합물을 들어보면 beryllium, aflatoxin, galactosamine, ethionine, nitrosamine등이다.

소염영역 외에도 세포나 세포소기관도 손상을 받으므로, 損傷메카니즘이나 生化學的 病巢에 의하여 간독소를 분류하기도 한다. 예로써 어떠한 화학물질들은 지질의 과산화를 착수시킴으로써 독성작용을 유도하며, 단백질의 합성작용을 억제하거나 핵산의 합성작용을 억제함으로써 독성작용을 유도하기도 하고, 효소 등을 알킬화하거나 비활성화시켜 독작용을 유도하기도 한다.

3.3.6. 組織病理學的 肝臟損傷

급성적인 간장손상을 몇가지의 범주로 분류하여 보면 다음과 같다.

- 1) 脂質의 蓄積: 간장장애를 일으키는 화학물질들은 간장내에 지방질, 특히 triglyceride를 이상하게 축적되게 한다. 그러나 간장의 지방질 자체가 반드시 간장의 機能障礙(dysfunction)를 의미하는 것은 아니며, 현재에도 간장의 손상에 대한 이러한 연관성은 의문을 야기하고 있다.
- 2) 膽汁分泌靜止(cholestasis): 간장담즙성의 기능장애로 인하여 담즙계통이 염증을 일으키며, 담즙의 흐름이나 배설이 감소하게 된다.
- 3) 괴저(necrosis): 세포가 파괴되거나 죽게 된다.
- 4) 肝炎(hepatitis): 간장이 염증을 일으키는 것으로 원래는 바이러스성이다. 간장 세포의 點狀또는 고립영역이 괴저되는 汎發性的 세포손상이다.

만성적인 肝臟損傷을 분류하여 보면 다음과 같다.

- 1) 硬變症(cirrhosis): 재생성결절이나 纖維增殖症(fibrosis)으로 간장의 세포가 이상하게 발달되는 범발성 손상의 진행성 간장질병이다. 이는 때때로 간장의 기능장애와 연계되어 황달(jaundice)이나 문맥압항진증(portal hypertension)이 되기도 한다.
- 2) 肝臟細胞 癌腫(hepatocellular carcinoma): 간장 전체에 結節이나 악성종양이 발생하는 간장증대증(hepatomegaly)이다.

3.3.7. 肝臟損傷의 評價

간장은 화학적인 생체내변환작용의 주된 영역이므로 여러가지의 화학적 독성물질들에 의하여 손상을 입기도 하는 것이다. 특히 이러한 손상의 원인이 되는 독물을 들어보면, 사염화탄소나 트리클로로에틸렌과 같은 염소화지방족화합물인 PCB나 indane과 같은 지속성의 염소화방향족화합물이다. 그러므로 산업현장에서 어떠한 화학물질에 의한 過暴露를 검색하거나 간장손상을 찾아내기 위하여 血清試驗(serum test)을 실시하고 있다. 기본적인 혈청시험에는 2가지가 있다. (1) 간장의 기능을 측정하는 시험법이 있고, (2) 세포손상중에 혈액으로 상실된 간장세포내의 효소의 혈청농도를 측정하는 시험법이 있다. 간장의 기능검사는 bilirubin의 血流中 除去率과 같은 통상적인 간장의 기능을 평가하는 것으로 간장의 제거작용을 크게 이용하고 있다. 효소시험은 간장에 의하여 합성되고 통상적인 조건에서는 혈액내의 농도가 아주 낮은 단백질의 혈청농도를 측정하는 시험이다. 또한 다음과 같은 간장기능검사도 이용하고 있다.

1) 물감除去試驗(dye clearance test):

- a) Bromosulphophthalein (BSP): 신장에 의하여 2%만 배설되는 물감으로 근육 조직에 의하여 가장 적은 양이 섭취된다. 간장에 의하여 제거

되는 BSP의 70%는 글루타치온의 共役化作用을 받는 반면에 나머지 30%는 변하지 않는 상태로 배설된다. BSP의 제거율은 간장의 손상에 의하여 저해된다. 마취약(narcotics)과 염소화탄화수소류는 제거시간을 증가시키는 간독소이다.

또한 BSP는 담즙분비정지작용(cholestasis)에 의하여서도 영향을 받고 있다.

b) Indocyanine green (ICG) : 간장에 의하여 혈류로 부터 제거되는 수용성의 물감이며, 변하지 않는 상태로 배설된다. ICG 제거율의 시험은 BSP除去率의 손실이 간의 섭취작용과 연관되는지의 여부를 밝혀주며, 글루타치온의 공역화작용의 저하와 연관되는지의 여부도 밝혀주게 되는 것이다.

2) 프로트롬빈 時間(prothrombin time) : 간장은 혈액의 응혈인자 대부분을 만들고 있으므로, 프로트롬빈 시간이 증가한다는 것은 이러한 인자가 원인인 응혈작용이 지체된다는 의미이며 간장의 능력부족을 의미하는 것이다. 비타민K가 부족하면 纖維素凝血(fibrin clot)을 형성하는 시간을 길어지게 하므로(말하자면 프로트롬빈 시간을 길어지게 하므로) 프로트롬빈 시험결과의 해석에 있어서 착오를 일으킬 수 있다.

3) 血清알부민(serum albumin) : 간장에 의하여 합성되는 중요한 혈청단백질이다. 간장손상이 심하거나 만성적인 경우에는 알부민의 혈청농도가 항상 감소하게 되는 것이다.

4) 비리루빈(bilirubin) : 간장이 비리루빈을 공역화시키게 되며, 적혈구로 부터 heme가 분해되어 만들어지는 生成物이 비리루빈이다. 그러므로 이러한 비리루빈의 제거율 및 비리루빈의 혈청농도는 간장기능의 상태를 나타내어 주게 되는 것이다.

일반적으로 機能試驗(functional test)은 간장손상의 초기적인 指標로서만 이용할 수 있는 것이다. 왜냐하면 기능시험은 대단히 비감수성이므로 간장기능을 저해시킬 수 있을 정도의 상당한 손상이 있어야만 측정할 수 있다는 것이다. 그러므로 기능시험은 만성적이거나 영구적인 손상의 평가에 있어서 더욱 유용하게 된다. 기능시험은 급성적이거나 복원가능한 간장손상을 나타내어주지 못하는 경우가 많다.

간장세포질의 효소는 훨씬 더 感受性試驗(sensitive test)이라는 특징을 갖고 있다. 예로써 사람이 알코올 음료를 마시게 되면 SGGT(serum gamma glutamyl transaminase)가 상승하게 된다. 이러한 시험에 의하여 간장세포내에 존재하는 효소의 血清活性을 확인하고 측정할 수 있는 것이다. 그러므로 혈청내의 이러한 효소가 간장세포내에서 부터 혈류로 누설된다는 것을 의미한다. 이와 같은 시험에는 다음사항이 내포되어 있다.

- 1) Aminotransferase: 이 효소는 하나의 아미노산의 골격으로 부터 아미노기를 떼어서 다른 아미노산의 골격으로 이동시키는 역할을 한다. 이들은 生體膜의 투과성을 초기에 감지한다. SGOT(serum glutamic-oxaloacetic transaminase)는 간장과 근육조직에서 발견되는 반면에 SGPT(serum glutamic pyruvic transaminase)는 주로 간장에서 발견되고 있으며 심장에서도 어느 정도 발견되고 있다. 그러므로 SGPT는 간장손상을 잘 나타내어 주지만, 효소내에 SGPT가 증가한다는 것이 간장 손상의 적절한 증거는 되지 못한다. 왜냐하면 다른 조직들도 이러한 효소를 혈청내로 제공할 수 있기 때문이다. SGGT는 SGOT나 SGPT보다 더 감수성인 지표이며, 肝臟細胞質이나 담즙이 폐색되면 SGGT는 증가한다. 근래에는 SGOT를 AST(aspartate aminotransferase)라고 부르며, SGPT는 ALT(alanine aminotransferase)라고 부른다.

- 2) Serum alkaline phosphatase: 이 효소는 뼈나 간장에 의하여 생성된다. 간장에서 생성되는 혈청알카리성포스파타제는 담즙폐색 (biliary obstruction)을 대변하는데 유용한 역할을 한다. 이 효소의 농도는 아이들이나 성장중의 청년기에 높은 값을 갖는다. 간장의 同位酵素는 뼈의 동위효소로 부터 분화된 것이므로, 간장손상의 확증으로는 알카리성포스파타제 동위효소 (alkaline phosphatase isoenzyme)의 혈청농도를 이용하는 것보다 SGPT시험을 이용하는 것이 훨씬 용이하다.
- 3) Serum-5-nucleotidase: 간장담즙의 질병을 나타내어주는 효소이다. 이 효소의 生理學的 機能은 알려져 있지 않다. 간장손상이나 임신시에는 이 효소가 증가한다고 할지라도, 뼈의 질병에 의하여서는 영향받지 않는다. 그러므로 알카리성 포스파타제가 뼈조직으로 부터 상승하게 된다는 가능성을 제거함으로써 이 효소는 알카리성 포스파타제 시험을 보완하게 되는 것이다.
- 4) 其他 酵素: 세포의 손상중에 방출되는 효소들이 존재하므로 간장손상의 시험으로써 이용할 수가 있다. Isocitrate dehydrogenase와 lactate dehydrogenase는 아주 감수성인 지표이지만, 간장세포의 손상에 대하여 특이성을 나타내지는 않는다. 이 외에도 간장손상에 대하여 特異性을 나타내는 효소를 보면, ornithine carbamoyl-transferase, sorbitol dehydrogenase, alcohol dehydrogenase 및 glutamate dehydrogenase등이다.

3. 4. 腎臟毒性

3. 4. 1. 신장의 機能과 毒性

모든 척추동물에 있어서 중요한 배설기관은 2개의 신장이다. 인간에게 있어서 신장의 주된 기능은 혈중의 노폐물을 오줌의 형태로 배출되게 하는 것이다. 그러나 콩팥(즉, 신장)은 신체의 恒常性(homeostasis)을 조절하는 중요역할도 수행하고 있다. 이러한 항상성의 기능에는 細胞外 容積(extracellular volume)의 조절, 칼슘 신진대사의 조절, 전해질 평형의 제어 및 산-염기 평형의 제어 등도 내포된다.

1) 腎臟赤血球生成因子

신장은 신진대사 기능에 필수적인 호르몬을 합성한다. 예로써 산소부족증은 신장을 자극하여 신장적혈구생성인자(REF : Renal Erythropoietic Factor)를 분비시킨다. REF는 간장에서 배출되는 혈액글로부린(blood globulin : proerythropoietin)에 작용하여 분자량이 60,000dalton 정도인 순환성의 당단백질(glycoprotein) 즉 erythropoietin을 생성시킨다. Erythropoietin은 골수내의 感受성의 바탕細胞(sensitive stem cell)에 작용하여 헤모글로빈의 합성을 증진시키고, 적혈구의 생성을 증가시키며 골수에서부터 순환성의 혈액으로 적혈구가 방출되는 것을 증가시키게 된다. 이러한 보완 메카니즘에 의하여 신장은 산소부족증을 치유하게 된다. 그러므로 만성적인 腎不全症(renal failure)에 있어서는 적혈구생성인자를 합성하는 신장조직의 손상으로 인하여 적혈구생성인자가 크게 감소되어 항상 빈혈증이 나타나게 된다.

산소부족증 만이 아니라 안드로겐(androgen)과 코발트 염도 콩팥에 의한 신장적혈구생성인자의 합성을 증가시킨다. 실제로 코발트 염을 투여하면 이러한 메카니즘에 의하여 혈액내의 적혈구가 과도하게 생성되어 赤血球增加症(polycythemia)으로 진행된다. 적혈구증가증은 코발트에 오염된 맥주를 많이 마시는 폭주가에게서 발견되는 증상이다.

2) 血壓의 調節

신장은 몇가지 방법으로 혈압을 조절하고 있다. 이 중의 한 방법이 단백질분해효소(proteolytic enzyme)인 renin을 생성시키는 것이다. 레닌은 혈장단백질의 글로부린을 쪼개어서 angiotensin I을 만든다. Angiotensin I은 강력한 血管收縮神經劑(vasoconstrictor)인 angiotensin II로 전환되고 있다. Angiotensin II는 副腎皮質(adrenal cortex)을 자극하여 aldosterone을 방출하게 한다. 알도스테론은 신장내의 나트륨 재흡수를 증가시켜서 혈장의 몰삼투압농도(osmolality)를 증가시키게 하고 세포외의 용적을 증가케 한다.

신장의 動脈壓(arterial pressure)이 감소되면 신장을 자극하여 레닌의 생성을 억제하게 되고 이러한 보상작용에 의하여 동맥압이 증가하게 된다. 또한 신장의 질병과 동맥의 협착이 사람의 고혈압을 유지시키는 원으로 되고 있다. 신장이 혈압의 조절에 중요하다고 생각되는 혈관억제신경제를 분명히 만들고 있다. 그러므로 레닌-앙기오텐신-알도스테론 시스템을 교란시키고 혈관억제신경제의 분비를 교란하게 되는 신장의 변동이 고혈압의 病因(etiology)으로 추정되고 있다.

3) 비타민D의 新陳代謝

신장은 비타민D의 신진대사에도 중요한 역할을 하고 있으므로 호르몬에 의한 체내의 칼슘조절에 있어서도 중요한 기능을 수행하고 있다. 비타민D₃ 즉 cholecalciferol은 상당히 비활성적이다. 간장은 비타민 D₃를 히드록시화하여 25-hydroxycalciferol로 만들며, 신장은 25-hydroxycalciferol을 히드록시화하여 상당히 활성적인 형태의 비타민D인 1, 25-dihydroxycalciferol로 만들고 있다. 신장은 副甲狀腺 호르몬(parathyroid hormone)의 신진대사에도 중요한 역할을 수행한다. 부갑상선 호르몬은 칼슘의 조절작용에 중요한 호르몬이다. 신장이 손상되면 비타민D와 부갑상선 호르몬의 신진대사작용이 손상되므로 신장의 骨異營養症(renal osteodystrophy)으로 진행될 수 있다. 이러한 증상의 특징은 골결절병이나 부갑상선의 增殖症(hyperplasia)으로 나타난다.

신장은 체내의 여러가지 중요한 기능을 유지하는 데 있어서 필수적인 역할을 수행하고 있다. 그러므로 독성물질의 작용에 의하여 통상적인 신장의 기능이 손상되게 되면 혈중의 노폐물 제거작용이 손상될 뿐만이 아니라 여러가지의 續發症(sequela)이 발생되게 된다. 그러나 임상적인 목적에서 보면 노폐물의 제거작용 변동은 腎臟毒性(nephrotoxin)의 작용을 결정하는 주된 요인이다. 그렇지만 독성영향으로 측정되거나 나타나지는 않는다 할지라도, 여타의 기능변화가 존재한다는 사실은 염두에 두어야 한다.

3. 4. 2. 콩팥의 損傷

충분히 성숙한 파충류나 조류 및 포유동물의 신장은 분절되어 있지 않으며 단백질 신진대사의 분해생성물인 혈중의 노폐물을 제거한다. 신장은 복부의 뒤편에 있는 脊椎(spinal column)의 양측에 자리잡은 腹膜(peritoneum)의 뒤에 위치한 한 쌍의 기관이다. 성인의 신장은 길이가 약 11cm이고 넓이가 6cm이며 두께가 2.5cm 정도이다. 남자 성인의 신장은 125~170g이고 여자 성인의 신장무게는 115~155g이다. 각 신장의 안쪽 오목한 곳에는 門(hilus)이라고 부르는 細隙(slit)이 있다. 각 신장에는 尿管(ureter)이라고 부르는 集收管(collecting duct)이 있으며 오줌은 집수관을 지나서 체외로 배추되고 있다.

1) 콩팥의 血流

신장은 총무게가 인간체중의 0.5% 정도에 지나지 않으므로 체중70kg인 사람에게 300g 정도밖에 안된다. 그러나 신장은 心臟血液搏出量(cardiac output)의 25%, 즉 매분당 1.2~1.3L의 혈액, 말하자면 매분당 조직100g이 400ml의 혈액을 공급받고 있다. 신장을 통한 혈류의 속도는 뇌와 심장 및 간장 등과 같은 조직의 환류속도 보다 훨씬 크다. 통상적인 혈액의 헤마토크릿(즉, 혈중의 적혈구 비율)이 0.45이라면 통상적인 신장의 血漿流(plasma flow)는 약 660~715ml/min 정도이다. 그러나 전체 혈

장류 중에서 125ml/min 만이 신장에 의하여 여과되고 있다. 신장은 이 중의 약 99%를 재흡수하므로 약 1.2ml/min 만이 오줌으로 생성되고 있다.

신장을 관류하는 혈류는 상당히 많으므로, 신장으로 이송되는 혈액내의 화학물질은 상대적으로 다량인 셈이다. 또한 혈류와 뇨생성량 사이에는 物質收支의 차이가 크기 때문에 신장이 요구하는 신진대사 에너지는 큰 것이다. 통상적인 휴식중 산소 소비량의 약 10%은 신장의 기능을 적절하게 유지하는데 필요한 것이다. 그러므로 신장은 局所貧血(ischemia)을 유도하는 화학물질에 민감하다. 국소빈혈이란 혈류가 감소하여 산소가 부족하게 되는 虛血의 의미이다.

Barbiturate 중독은 급성신장부전증을 유발하는 조건의 좋은 예이다. 왜냐하면 혈류가 감소되어 국소빈혈증이 발생되기 때문이다. 바르비투르산염에 의한 급성중독은 심한 低血壓症(hypotension) 및 쇼크로 특징지어지고 있다. 혈압이 급격히 저하되면 혈장의 여과량이 감소되어 뇨생성작용이 減尿症(oliguria) 혹은 無尿症(anuria)으로 되게 된다. 이러한 증상의 초기를 前腎不全症(prerenal failure)이라고 하며, 신장에 대한 혈류감소가 역전되게 되면 통상적 신장기능으로 회복되어진다. 그러나 국소빈혈성 무산소증(ischemic anoxia)의 원인으로 세포가 죽게되어 신장이 충분히 회복되지 못하는 경우에는 신장부전증이 재발되게 된다. 이러한 조건에서는 혈중에 노폐물이 축적되어 尿毒症(uremia)으로 진행되어 죽음에 이르게도 하는 것이다.

그러므로 극심한 저혈압이나 쇼크를 일으키는 화학물질이나 신체적 손상이 급성신장부전증을 발생시켜 사망케 한다는 사실은 중요하다.

2) 콩팥의 構造

사람의 신장은 바깥쪽의 皮質(cortex)과 안쪽의 髓質(medulla)로 구성되어 있다. 피질은 신장의 대부분을 차지하고 있으며, 신장의 전체 혈류의 85% 정도를 점유하고 있다. 그러므로 혈액중의 어떠한 독성물질이 신장으로 이송되게 되면 피질이 폭로될 확률은 상당히 높아지게 된다. 사람의 신장에 있어서 피질은 nephron 이라고

부르는 排泄單位(excretory unit)를 약100만개 정도 함유하고 있다. 일반적으로 신장에 대하여 독성인 화학물질은 이러한 네프론들을 손상시키므로 이와같은 독성물질을 腎臟毒性(nephrotoxin)라고 부르고 있다. 네프론 요소들이 변질, 괴저 및 손상되는 것을 신장증(네프로제, nephrosis) 혹은 신장장애(nephropathy)라고 한다.

개개의 네프론을 해부하여 보면 3개의 부분으로 나누어진다. (1) 혈액이 순환하는 血管部分(vascular portion), (2) 絲球體(glomerulus) 및 (3) 細尿管要素(tubular element) 등이다. 직경이 200um 정도인 사구체는 모세관의 叢脈(tuft)이 네프론의 팽창부분(막혀있는 부분으로 Bowmans capsule임)으로 함입되어 형성되어진 것이다. 이와같은 모세관들은 求心性細動脈(afferent arteriole)으로 들어와서 遠心性細動脈(efferent arteriole)으로 나가고 있다. 이러한 혈관요소들이 노폐물들을 세뇨관요소로 이송함으로써 배설작용이 일어나고, 세뇨관요소로 부터 재흡수하거나 합성시켜 순환 혈액으로 되돌아가게 하며, 산소와 영양분을 네프론으로 이송시키게 되는 것이다.

3.4.3. 腎臟毒物

1) 카드미움

신장은 cadmium의 독성적인 영향에 가장 민감한 기관이다. 니켈/카드미움 전지를 만드는 제조공장의 근로자들은 과량의 산화카드미움(cadmium oxide)에 노출되므로 대부분이 蛋白尿(proteinuria)를 보요주고 있다.

단백뇨는 카드미움의 신장독성에 가장 민감한 지표라고 할 수 있다. 오줌속에 나타나는 단백질은 통상적으로 분자량이 20,000~30,000달톤인 저분자량의 단백질이다. 저분자량의 단백질이 많이 출현한다는 것은 近位細尿管의 영역에 있어서 네프론의 단백질 흡수작용이 방해를 받는다는 의미이다. 카드미움이 원인으로 되는 근위세뇨관의 네프론 손상은 糖尿(glycosuria)와 아미노산뇨증(aminoaciduria) 및 신장의 PAH 分泌能力의 손상 등으로 확인할 수 있다.

일본에서는 카드미움의 지나친 섭취가 아야아야 病(ouch-ouch disease: itai-itai byo)으로 유명한 신장의 骨異營養症(osteodystrohy)을 일으키게 되었었다. 아야아야 병은 신장의 골이영양증을 나타내는 하나의 특이한 형태인 것이다. 이 병의 원인은 노중의 카드미움과 인이 지나치게 손실되는 것에 기인되지만 음식물의 칼슘 不足現象과 연계되어 발생된다고 할 수 있다. 원래 신장은 카드미움을 축적한다. 일반적으로 카드미움은 50세가 될때까지는 계속적으로 신장내에서 축적된다.

체내에 축적되는 카드미움의 약 50%는 간장과 신장에 축적되고 있다. 신장에 축적되는 카드미움의 농도는 간장에 축적되는 카디미움 농도의 10배에 이르고 있다. 카드미움은 간장내에서 metallothionein의 합성을 유도한다. Metallothionein은 카드미움에 대한 結合親和力(binding-affinity)이 매우 높은 단백질이다. Metallothionein은 고환(testes)과 같은 기관을 카드미움의 독성으로 부터 보호하는 작용을 하지만 신장내의 카드미움 독성을 오히려 증진시키기도 한다. 카드미움에 의한 만성폭로는 高血壓의 한 인자로 지적되기도 한다. 그러나 고혈압이 신장과 연계되어 진행되고 할지라도 사람에게 있어서는 고혈압의 병인이 카드미움이라고 단정지을수는 없는 것이다.

2) 水銀

無機水銀(inorganic mercury: Hg^{++})이 전형적인 신장독소이다. 무기수은은 동물에 대하여 腎臟不全症을 일으키게 되는 대표적인 화학물질이다. 무기수은이 과량으로 투여되게 되면 신장은 치명적인 손상을 받게 된다. 간단히 말하면 減尿症(oliguria)과 無尿症(anuria)에 이어 多尿症(polyuria)이 일어나게 된다. 물론 신장부전증에 속하는 무뇨증은 생명을 위협할 정도로 체내의 노폐물을 축적시키게되며, 여러 날 동안 지속되기도 하는것이다. 회복되기 시작하면 다뇨증이 일어나게 된다. 아마도 이러한 다뇨증은 근위세뇨관에서의 나트륨 吸收作用의 저하에 기인되는 것이라고 할수 있다. 세뇨관 기능의 이러한 장애는 여러 달 동안 지속되기도 하는 것이다.

수은 이온의 독성에 가장 민감한 네프론의 部位는 근위세뇨관의 直部(pars recta)이다. PAH의 분비는 주로 근위 세뇨관의 직부에서 발생되므로, PAH의 투과작용은 수은이온에 상당히 민감한 것이다. 이와는 달리 수은이온은 글루코스의 흡수 작용에 별다른 영향을 미치지 않는다. 왜냐하면 글루코스의 흡수작용은 비교적 영향받지 않는 근위세뇨관의 曲部에서 발생되기 때문이다. 그러나 수은이온의 농도가 높아지면 전체의 네프론이 영향받게 된다.

수은의 急性中毒은 상당히 희귀한 편이다. 만성적인 폭로에 있어서 수은에 기인되는 신장독성은 단백뇨로 특징지을 수 있다. 만약에 혈장의 단백질이 심하게 손실되게 되면 혈액내의 단백질량이 저하되어 低蛋白血症(hypoproteinemia)이 나타나게 되고 신체의 말단부(즉, 四肢)에서는 浮腫(edema)이 발생하게 된다. 사람이 수은이온에 의하여 만성적으로 폭로되게 되면 세뇨관과 사구체가 손상되게 된다.

3) 鉛

납(lead)은 사람에게 있어서는 유명한 신장독소이다. 주로 납은 네프론의 근위세뇨관을 손상시킨다. 글루코스와 인산염 및 아미노산에 대한 근위세뇨관의 再吸收作用이 저하되며 이에 의하여 당뇨(glycosuria)나 아미노산뇨증으로 진행되며 低磷酸血症(hypophosphatemia)의 高磷酸尿症(hyperphosphaturia)진행되기도 한다. 이러한 변화는 EDTA와 같은 킬레이트제(chelating agent)로 처리할 때는 가역적으로 된다. 그러나 이러한 加速性은 납에 의한 폭로기간이 비교적 짧을 때이다. 납에 의한 장기적이고 지속적인 폭로는 비가역적인 기능장애와 형태학적인 변화를 가져오게 한다. 이러한 현상이 보다 더 확대되게 되면 세뇨관의 萎縮(atrophy)과 擴張(dilation)에 동반되어 심각한 間質性纖維症(interstitial fibrosis)으로 진행되게 된다. 이러한 질병의 후반기에는 사구체에 까지 미치게 된다. 결국 장기간의 납폭로증후군은 신장의 파손과 사망인 것이다. 만성적인 신장의 손상은 신장내에 노산이 증가되는 鉛毒性痛風(saturnine gout)과 연계되고 있다.

4) 其他 毒性金屬

표3-11에서는 신장에 독성적인 금속들을 나열하였다. 대부분의 신장독소와 같이 近位細尿管이 피독영향에 가장 민감하지만 被毒量이 보다 많아지게 되면 광범위한 네프론이 영향을 받게 된다.

표3-11. 신장에 독성적인 금속

Cadmium	}	(요주의 금속)
Lead		
Mercury		
Arsenic		
Bismuth		
Chromium		
Platinum		
Thallium		
Uranium		

5) 할로젠化 炭化水素

사염화탄소(CCl_4)와 글로로포름($CHCl_3$)은 신장독소이다. 근위세뇨관은 이러한 화학물질의 손상에 가장 민감한 네프론의 일부분인 것 같다. 그러나 네프론의 여타 부분에서도 病巢(lesion)는 나타나고 있다. 사염화탄소는 인간에 대하여 심대한 간장괴저(hepatic necrosis)의 발생원인으로 되고 있으나 신장부전증(kidney failure)을 일으켜 궁극적으로는 죽음에 이르게 한다.

글로로포름과 사염화탄소는 간장내에서 발견되는 것과같은 혼합기능성 옥시다제시스템에 의하여 신장내에서 독성적인 化學種으로 활성화되고 있다. 독성적인 신진대사물은 신장내의 組織分子와 공유결합하여 신장독성을 띠게 되는 것이다. Bromobenzene 과 tetrachloroethylene 및 1,1,2-trichloroethylene도 글로로포름과 사염

염화탄소처럼 신장에 대하여 독성적인 영향을 미치고 있다.

의약품 마취제로 이용되는 methoxyflurane (즉, 1, 1-difluoro-2, 2-dichloromethyl ether)은 사람과 동물에 대하여 腎臟不全症을 일으키는 할로젠화 화합물이다. 이 화합물의 신장독성은 多尿症形態의 신장부전증으로 특징지어진다. 말하자면 혈청의 몰삼투압과 혈청나트륨 및 BUN이 동시에 증가되는 體液의 純損失인 것이다. 메톡시플루란은 신진대사되어 무기성의 불화물음이온과 옥살산염(oxalate)으로 되고 있다. 불화물 음이온은 세뇨관의 집수관에 작용하여 vasopressin 저항성을 일으킴으로써 다뇨증의 발생원인으로 되게 된다.

6) 閉鎖性 尿路症의 原因物質

네프론의 세뇨관 부분에서 물리적으로 침적되어 신장에 독성을 미치게 되는 화학 물질들이 많이 존재하고 있다. 어떠한 화학물질은 세뇨관의 체액내에서 농축되어 수용액의 溶解度 이상으로 되기도 한다. 이러한 결과로 인하여 신장의 세뇨관내에 結晶(crystal)이 침적되어 신체적인 손상을 일으키기도 하는 것이다. Methotrexate와 sulfonamide는 이러한 메카니즘에 의하여 신장독성을 일으키고 있다. 이러한 형태의 급성적인 신장파손은 에틸렌글리콜의 섭취와도 연관된다. 에틸렌글리콜이 신진대사 되면 옥살산으로 된다. 이러한 옥살산은 네프론의 세뇨관 요소의 內腔에서도 그리고 세뇨관의 세포내에서도 불용성의 칼시움옥살산염으로 침적되고 있다.

또한 에틸렌글리콜은 근위세뇨관에 대한 신장독성도 일으키는 것 같다. 이는 옥살산염의 침적과는 무관계한 것이다. 네프론의 세뇨관에 옥살산염의 결정이 다량으로 침적되게 되면 신장독성의 원인으로 되기도 한다. 大黃(rhubarb)의 잎속에서 발견되는 옥살산염은 그 양이 풍부하여 네프론의 세뇨관에서 옥살산염의 결정을 침적되게 하여 신장독성을 일으키게 한다. 메톡시플루란에 기인되어 발생하는 腎臟毒性(nephrotoxicity)은 네프론의 세뇨관 요소에서의 칼시움옥살산염의 침적이 원인이라고 믿어진다.

7) 腎臟障礙 誘發性 色素

어떠한 화학물질들은 메트헤모글로빈, 헤모글로빈 및 미오글로빈(myoglobin) 등과 같은 색소들을 혈액내로 방출시키게 하는 원인으로 작용하고 있다. 이러한 현상이 발생되면 급성적인 신장부전증도 연관되어 일어나게 된다. 아르신가스(arsine gas)는 赤血球를 대량으로 용혈시켜서 헤모글로빈뇨증(hemoglobinuria)과 신장부전증을 일으키게 한다. 헤로인(heroin)을 과량으로 복용하여도 근육이 장시간 압박당하게 되고 근육세포가 분해되게 되어 미오글로빈이 혈중으로 방출되게 된다. 또한 헤로인은 근육세포를 직접적으로 분해시키는 원인으로 작용하여 미오글로빈뇨증(myoglobinuria)과 急性的인 신장부전증을 일으키게 된다. 아나린 염료도 메트헤모글로빈을 방출시키고 신장부전증을 일으키게 하는 화학물질인 것이다.

8) 治療劑

신장독성이 발생원인으로 되는 치료제들을 들어보면, Acetaminophen은 신장의 피질내에 있는 마이크로솜 P-450옥시지나제시스템에 의하여 독성적인 신진대사물의 형태로 산화되어 腎臟毒性을 발생시키게 된다. 신장의 마이크로솜 P-450 옥시지나제시스템은 간장의 이러한 시스템과 동일한 것이다. Cephalosporadine은 네프론내에서 毒性을 끼칠 정도로 농도가 높아지게 된다. 왜냐하면 근위세뇨관의 유기성이온투과시스템이 세팔로스포라딘을 세뇨관으로 분비하기 때문이다. 세팔로스포라딘의 신장독성은 Probenicid와 같은 화학물질에 의하여 저하될 수 있다. 이러한 화학물질은 근위세뇨관의 有機陰이온 分泌시스템(organic-anion-secretion system)과 경합하기 때문이다. 결과적으로 세뇨관 체액내의 세팔로스포라딘의 농도가 저하되어 독성이 제거되게 된다. 따라서 알레르기 형태의 반응에 의하여 신장독성을 유발하게 되는 치료제도 많이 존재하고 있으나 실제로 찾기는 어렵다.

3. 4. 4 腎臟機能의 評價

어떠한 화학물질의 배설속도를 결정한다는 것은 신장의 기능상태를 진단하기 위한 유용한 임상학적인 절차이다. 뇨에 대한 이러한 배설속도는 신장에서 발생하는 3가지 프로세스의 결과에 기인하고 있다.

- 사구체의 濾過作用
- 세뇨관의 再吸收作用
- 세뇨관의 排泄作用

사구체 여과작용과 세뇨관 배설작용의 속도는 화학물질의 혈장내 농도에 의하여 좌우되며, 세뇨관에 의한 재흡수 작용의 속도는 화학물질의 뇨중 농도에 의하여 좌우되고 있다.

1) 絲球體 濾過率

사구체여과율(GFR : glomerular filtration rate)은 손상되지 않은 건전한 동물과 사람에게 대하여 측정할 수 있는 것으로 사구체를 자유로이 통과하지만 신장의 세뇨관에 의하여서는 배설되지 않고 재흡수되지도 않는 화학물질의 排泄濃도와 血漿內 濃度を 측정하여 구한다. 이러한 경우에 이용하는 화학물질은 자유로이 여과되면서도 신진대사되지 않고 신장내에서 축적되지도 않으며 단백질과 결합하지도 않는 理想的인 化學物質이어야 한다. 분자량이 5200인 고분자 프락토스 즉 Inulin이 이러한 기준에 적합하다고 할 수 있다. 사구체여과율을 측정하려면 이눌린이 체내에서 평형이어야 하고 이러한 平衡時에 뇨의 표본과 혈장시료를 채취하여야 하는 것이다.

이러한 경우의 除去率(clearance)을 측정하기 위하여 이용할 수 있는 일반식을 들어보면 다음과 같다.

여기서 U_a : 뇨의 밀리리터당 화학물질 a의 농도

V : 단위시간당 배설되는 뇨의 부피

P_a : 혈장의 밀리리터당 화학물질 a의 농도

CI : 단위시간당 화학물질의 제거율

$$\frac{U_a(V)}{P_a} = CI$$

Inulin(여기서는 in)의 제거율에 대하여서는 다음과 같은 값들을 적용하여 계산할 수 있다.

$$U_{in} = 31 \text{ mg/ml}$$

$$V = 1.2 \text{ ml/min}$$

$$P_{in} = 0.30 \text{ mg/ml}$$

$$\text{그러므로} \quad \frac{(31 \text{ mg/ml}) \times (1.2 \text{ ml/min})}{0.30 \text{ mg/ml}} = 124 \text{ ml/min}$$

보통성인의 사구체여과율은 약 125ml/min 이며, 이눌린의 제거율은 糸球體機能의 척도로 이용되고 있다. GFR는 사구체기능의 용량을 나타내는 척도일 뿐만이 아니라 수분의 제거에 의하여 노를 농축시킬 수 있는 신장의 능력을 나타내는 지표이기도 하다. 일분간에 배뇨되는 오줌의 양(밀리리터)과 제거정화되는 혈장의 양(밀리리터)을 비교함으로써 細尿管의 통과중에 재흡수되는 수분의 양을 구할 수 있는 것이다.

사구체에 영향을 미치거나 신장의 血管疾病을 일으키는 질병이나 신장독소는 사구체여과율에 큰 영향을 미치게 된다. 실제로 심각한 신장질병이나 신장독소에 의한 손상은 사구체여과율을 저하시키고 있다. 그러므로 심한 低血壓이나 쇼크를 유발하는 화학물질도 糸球體濾過率을 저하시키고 있다. 혈중의 자연적인 內生的 物質(endogenous substance)을 측정하여 사구체의 기능을 평가하기도 한다. 血中尿素窒素(BUN : blood-urea-nitrogen)와 혈장크레아틴(plasma creatine)을 측정한다는 것은 사구체기능을 임상학적으로 평가할 수 있는 두가지의 內生的 化合物을 측정하는 것이다. 사구체여과율이 감소함에 따라 BUN과 혈장크레아틴은 더욱 증가하게 된다. 통상적인 BUN의 범위는 5~25mg/100ml 정도이며 血清크레아티닌(serum creatinine)은 혈청의 ml당 0.5~0.95mg 정도이다.

신장독소는 사구체계통의 선택적 투과성을 파괴하기도 한다. 통상적으로 사구체의 多孔性(porosity)이 증가하게 되면 단백질이 사구체여과물로 유입되므로 오줌속에 단

백질이 나타나게 된다. 그러므로 어떠한 화학물질이 뇨중으로 배설되는 단백질의 양을 증가시키는 원인으로 작용하게 된다면 이는 신장독소라고 추정할 수 있다. 뇨중의 단백질 측정 특히 高分子量의 단백질 측정은 사구체에 독성적인 영향을 일으키는 화학물질의 定量에 이용되고 있다. 보통사람의 단백질 배설량은 24시간에 150mg에 지나지 않는다.

2) 腎臟의 血漿流

PAH(p-aminohippuric acid)와 같은 유기산을 이용하여 신장을 관류하는 혈장의 총 유량에 의한 제거율을 연구할 수 있다. PAH는 유효하게 투과되므로 신장의 一回通過에 의하여 혈장으로 부터 80~90%가 제거된다. 어떠한 화학물질이 활성적인 배설 프로세서를 손상시키거나 신장의 血流를 변화시키게 되면 PAH의 제거율이 화학적인 유도작용에 기인하여 저하되게 되는 것이다.

임상학적인 측면에서 보면, 혈장의 미리리터당 PAH의 농도와 뇨의 미리리터당 PAH의 농도 및 1분당 배설되는 오줌의 부피(V)를 측정할 수 있다. 앞에서 제시한 수식을 이용하면 PAH의 除去率(ml/min)을 계산할 수 있다. 이러한 계산에 의하여 신장을 관류하는 혈장의 유량을 알 수 있는 것이다. 보통의 성인 남자의 평균적인 신장의 혈장류는 650ml/min 정도이다.

3) 排泄率

배설율(excretion ratio)은 신장의 손상을 평가할 수 있는 유용한 계산식이다.

$$\text{배 설 율} = \frac{\text{화학물질에 대한 신장혈장의 제거율 (ml/min)}}{\text{정상적인 GFR (ml/min)}}$$

이러한 比率이 1.0 이하라면 당해 화학물질이 부분적으로 여과되고 부분적으로 배설되며 또한 부분적으로 재흡수된다는 것을 알 수 있다. 이러한 排泄率이 1.0이상이라면 당해 화학물질이 여과될 뿐만이 아니라 배설되면서 동시에 분비된다는 의미이

다. 글루코스와 같이 완전히 재흡수되는 화합물질은 배설율이 0이다. 또한 PAH와 같이 완전히 제거되는 화합물질은 5정도의 배설율을 가질 수 있다.

4) 其他 臨床試驗

여타의 시험에 의하여서도 신장기능의 변동을 측정할 수가 있다. 이러한 시험들을 종합하여 보면 오줌의 PH측정, 뇨의 부피측정, 나트륨과 칼륨의 排泄量測定 등이다. 오줌속의 단백질량이 과다하거나 당분이 출현한다는 것은 오줌의 침전물변동처럼 신장기능의 비정상을 나타내는 것이다. 이러한 시험들이 모두 일반적으로 시행되는 것들이지만, 이들은 신장기능의 총괄적인 변화를 나타내어 준다고 할 수 있다.

3.5. 神經毒性

3.5.1. 뉴론의 傳達메카니즘

신경을 통한 자극의 전달이 이루어지는 동안에 발생하는 전기화학적 변화를 그려 보면 그림 3-6와 같다. 뉴론의 전달생리를 간단히 설명하여 보도록 하자

정지중인 神經膜(nerve membrane)은 나트륨이온(Na^+)과 칼륨 이온(K^+)에 대한 투과성이 거의 없다. 능동투과에 의하여 칼륨은 세포내로 펌핑되고 나트륨은 세포 밖으로 펌핑된다. 그러므로 신경막이 정지되어 있는 동안에는 세포내 보다는 세포밖의 나트륨 농도가 높고, 칼륨의 농도는 세포밖 보다는 세포내에서 더 높다. 나트륨이 濃度勾配를 따라 낮은 쪽(세포내)으로 단순확산되고 칼륨은 이의 반대방향으로 단순확산되지만, 이러한 이온들에 대한 신경막의 選擇的 透過性은 능동투과시스템과 동시에 작용하여 신경막 안팎의 농도차이를 유지시키는 것이다.

신경막은 완벽한 비투과성이 아니지만, 나트륨에 대한 투과성이 칼륨에 대한 것보다 훨씬 적다. 그러므로 定常狀態에서는 세포내의 나트륨에 의하여 유지되는 평형치보다 세포밖의 칼륨농도가 더 높다. 양이온들의 전체농도에 대한 이러한 차

이성은 신경막을 통한 전기화학적 구배를 형성하게 되므로, 세포밖에서는 순수하게 양(+)의 전하를 띠게 되고, 세포안에서는 순수하게 음(-)의 전하를 띠게 된다. 이는 그림 3-6(a)를 보면 알 수 있는 것이다.

자극이 주어지는 동안(그림 3-6의 b)에는 신경의 일부분(즉, 축삭)이 나트륨에 대하여 투과성으로 되어 나트륨이온은 전기화학적 구배가 낮은 쪽인 세포내로 물려들게 된다. 양이온이 세포내로 움직임에 따라 신경막의 이 부분은 脫分極(depolarization)된다. 양(+)의 피이드백 싸이클을 통하여 나트륨의 투과성은 더욱 더 증가되어 세포의 作用電位(action potential)가 급증하는 국면으로 진행된다. 그림 3-6의 c와 d에서 알 수 있는 바와 같이, 국소적인 탈분극현상은 인접된 농도구배에 영향을 미치게 되어 신경막의 인접부분에 대한 나트륨의 투과성을 증가시키게 되는 것이다.

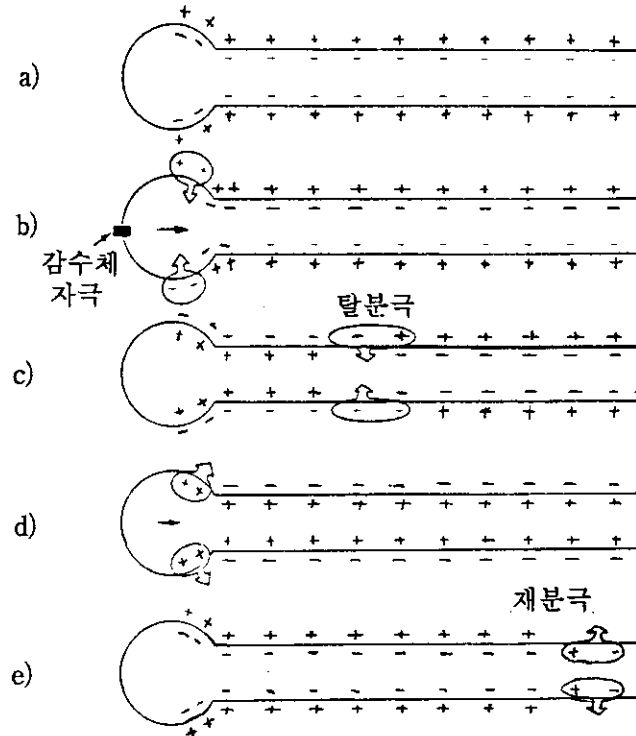


그림 3-6. 신경섬유를 따른 활동전위의 전달

(a) 정지신경의 전기화학적 전위. (b) 자극이 신경의 나트륨 투과성을 변화시킨다. (c) 나트륨이온이 몰려들어서, 인접된 구배가 탈분극되고, 나트륨의 투과성이 증가하여, 신경의 당해 부위에 나트륨이 들어가게 된다. 이러한 작용은 소규모의 국소적인 흐름으로서 신경을 타고 전달되는 것이다. (d) 자극이 발단된 장소에서 재분극이 시작된다. 세포내의 높은 양전하가 칼륨의 투과성을 증가시킨다. 칼륨이온이 세포밖으로 흐르게 되어 靜止電位가 재수립된다. (e) 재분극은 완결될 때까지 신경을 타고 흐른다.

이는 비록 조그만 국소적인 흐름이지만 脫分極現象에 대하여 자동성을 부여하게 되어 당해 신경을 가로지르게 하며, 신경막을 통한 각 연속점에서의 이온유량은 그 다음의 인접된 점에서의 막투과성을 변화시키게 된다. 이러한 형태로 전기화학적인 자극은 뉴론축(neuronal axis)을 타고 흐르는 것이다.

그림 3-6의 d에서 보면, 자극이 주어지는 바로 그곳에서는 再分極(repolarization)이 일어나게 된다. 세포내에서는 전기적 구배가 양(+)이므로 나트륨의 투과성이 끝나고 칼륨의 투과성이 증가되기 시작되면 활동전위는 없어지게 되는 것이다. 이는 칼륨을 농도구배가 낮은 쪽인 세포밖으로 흐르게 하여, 신경막 안팎에 대한 靜止狀態의 전기적 차이성을 다시 확립시킨다. 여기서 신경막은 다시 두 가지의 이온에 대하여 선택적인 투과성을 갖게 되어, 능동투과작용에 의하여 나트륨은 세포밖으로 펌핑되고 칼륨은 세포내로 펌핑된다. 따라서 시초단계의 농도구배로 되돌아가게 되는 것이다.

3.5.2. 神經傳達物質의 活性

자극이 신경말단에 도달하게 되면, 神經傳達物質(neurotransmitter)이 방출되게 된다. 신경전달물질은 자극을 다음 신경으로 지나가게 하는 화학물질인 것이다. 신경전달물질인 acetylcholine이 神經末端으로부터 확산되어 시냅스接合部(synaptic

junction)를 가로질러 자극을 전달하게 된다. 이러한 전달은 신경전달물질이 뒷 시냅스 神經(postsynaptic nerve)의 感受體(receptor)와 결합하여 자극함으로써 이루어지는 것이다. 감수체가 자극되면 신경축을 따라 당해 자극이 흐르게 되어 神經連鎖(neural chain)의 인접신경으로 전달된다.

이러한 사실로부터 유추하여 보면, 독소가 신경전달계에 영향을 미치는 메카니즘에는 두 가지가 있다. 첫째는 전기적인 자극을 생성하는 이온플럭스(ion flux)를 변화시키는 메카니즘이다. 둘째는 자극을 인접신경으로 지나가게 하도록 방출되는 신경전달물질의 활성(activity)을 변화시키는 메카니즘이다.

3.5.3. 뉴론의 傳達作用과 化學物質

1) 遮斷劑

차단제는 전기적인 자극의 연속성을 방해하는 독소이다. 차단제(blocking agent)를 들어보면 다음과 같다.

가) 보툴리눔 독소(botulinum toxin):보툴리눔 독소는 아세틸콜린의 방출을 방해한다. 아세틸콜린은 신경계의 副交感神經部(parasympathetic portion) 및 神經筋接合部(neuromuscular junction)에서 전기적인 활성을 연속시키게 하는 신경전달물질이다.

나) 테트로도톡신(tetrodotoxin)과 삭시톡신(saxitoxin):테트로도톡신은 복어류(puffer fish)에서 생성되고, 삭시톡신은 바다의 赤潮를 일으키는 미생물의 일종인 dinoflagellate에 의하여 생성된다. 이들은 나트륨 통로와 세포내로의 나트륨 유입을 차단시키도록 작용한다. 나트륨의 통로와 나트륨의 유입은 자극의 개시를 상징하는 것이다.

2) 脫分極劑

탈분극제 (depolarizing agent)는 세포를 탈분극화시키거나, 세포내에 통상적으로 존재하는 전기화학적 구배를 제거시킨다.

가) 바트라코톡신 (batrachotoxin) :바트라코톡신은 개구리에 의하여 분비되는 알칼로이드로서 나트륨에 대한 막의 투과성을 증가시키고, 나트륨의 구배와 기존의 전기전위를 파괴시킨다.

나) 디디티 (dichloro diphenyl trichloroethane, DDT) :디디티는 나트륨의 투과성을 증가시켜서 앞 시냅스 神經末端 (presynaptic nerve terminal)을 반복적으로 탈분극시킨다. 자극의 개시와 더불어 각 자극이 확대되고 반복적으로 발사되도록 유도되어 결국에는 경련적인 활동 (convulsant action)이 일어나게 된다.

다) 피레트린 (pyrethrin) :피레트린은 다년생 초본인 제충국 (pyrethrum)의 주요 성분으로 DDT와 유사한 작용을 한다.

3) 刺戟劑

자극제 (stimulant)는 뉴론의 흥분성을 증가시키는 화학물질이다.

가) 스트리크닌 (strychnine) :스트리크닌은 억제성 뉴론의 활성을 방해함으로써 中樞精神系 (central nervous system, CNS) 내의 뉴론의 흥분성 (excitability)을 증가시킨다. 스트리크닌은 뒷시냅스 영역에서 억제성 신경전달물질인 glycine의 競合的 拮抗物質 (competitive antagonist)로서 작용한다.

나) 피크로톡신 (picrotoxin) :피크로톡신은 물고기인 *Anamirta cocculus*의 알에 존재한다. 피크로톡신은 억제성 신경전달물질인 GABA(즉, γ -aminobutyric acid)에 길항작용함으로써 억제성 뉴론의 앞 시냅스 및 뒷시냅스 抑制作用을 차단시킨다.

다) 크산틴(xanthine): 크산틴은 caffeine과 theophylline 및 theobromine 등에서 존재하며, c AMP(즉, adenosine 3', 5'-cyclic phosphate)의 분해를 방해한다.

고리형(cyclic)의 AMP는 신경세포내에서 제2의 messenger로서 작용하므로 나트륨/칼륨의 濃度差異를 유지하는 능동투과시스템을 변동시키는 것이다.

4) 刺戟抑制劑

자극억제제(depressant)는 뉴론의 흥분성을 저하시키는 화학물질이다.

가) 휘발성 유기용제: 사염화탄소, 부탄, 염화메틸렌 및 halothane 등으로서 이들의 작용 메카니즘은 규명되어 있지 못한 실정이다. 자극억제작용은 分配係數 및 親乳性과 연계되어 신경막을 안정화시키고 Na^+ 와 K^+ 및 Ca^{++} 등의 이온플럭스를 저하시킨다.

나) 알코올: 알코올은 나트륨 및 칼륨의 傳導度를 저하시켜서 자극전도를 방해한다.

다) 바르비투르산염(barbiturate): 이의 메카니즘은 해명되어 있지 못하지만, 뉴론의 신진대사작용 및 호흡작용, 산소소비작용 등의 억제와 연관지을 수 있다. 바르비투르산염은 시냅스에서 신경전달물질의 放出을 저하시키기도 한다.

5) 感受體拮抗物質

감수체 길항물질(receptor antagonist)은 활성을 유발함이 없이 뒷시냅스 感受體와 결합하여, 신경전달물질이 감수체를 활성화하고 자극을 개시시키는 것을 방해한다.

가) 反콜린 作動性(anticholinergic)의 化合物: 이러한 화합물은 atropine과 scopolamine 및 belladonna-alkaloid 등으로서 콜린작동성 신경의 감수체와 경쟁적으로 결합한다. 콜린작동성 신경이란 신경전달물

질이 아세틸콜린인 신경이다.

- 나) 反아드레날린 作動性(antiadrenergic)의 化合物: 이러한 화합물은 phenoxybenzamine, phentolamine, tolazoline 및 propranolol 등으로 아드레날린 작동성의 신경에 결합하여, epinephrine 및 norepinephrine과 같은 신경전달물질의 작용을 방해한다.

6) 안티콜린에스터라제

Anticholinesterase는 신경계의 콜린작동성 신경에 대하여 특정적이므로, 아세틸콜린에스터라제 효소를 억제시켜 콜린작동성 신경의 자극을 증가시킨다. 아세틸콜린에스터라제는 아세틸콜린을 염기성의 비활동성 화합물로 가수분해시켜 아세틸콜린의 감수체 자극을 만료시키는 효소이다.

- 가) 有機磷酸系 殺蟲劑: 이러한 살충제는 parathion과 malathion 및 diazinon 등으로서 아세틸콜린에스터라제에 결합하여 아세틸콜린의 분해를 방해한다. 이러한 살충제의 대부분은 효소를 비가역적으로 磷酸化(phosphorylation)시키므로, 相加的으로 폭로되어 새로운 효소가 합성될 때까지 장기간 효력이 지속되게 되는 것이다. 이의 대치는 atropine의 투여이다. 아트로핀은 감수체에 대한 아세틸콜린의 영향을 차단시키며, pralidoxime(즉, 2-PAM)은 磷酸化 基를 제거함으로써 효소를 재활성화시키게 된다. 그러나 폭로직후에 투여되지 않는다면 2-PAM의 효능을 제한하는 老化프로세스(aging process)가 발생하게 되는 것이다.

- 나) 카바메이트 殺蟲劑: 카바메이트 살충제는 carbaryl이나 servin 및 aldicarb 등으로서 유기인산계 살충제의 메카니즘과 동일하지만, 아세틸에스터라제 효소는 카바밀화(carbamylation)된다. 이러한 반응에 의한 결합은 안정한 것이 아니며, 가수분해가 급속히 일어나므로, 비

경합적인 억제작용은 비교적 단시간적이다.

다) 可逆的이고 競合的인 안티콜린에스터라제 抑制劑: 이러한 억제제는 physostigmine과 adrophonium 및 neostigmine 등으로서 假性 基質(false substrate)로 작용하여 아세틸콜린에스터라제를 경합적으로 억제시킨다.

7) 神經筋 遮斷劑

신경근 차단제(neuromuscular blocking agent)는 근육과 제어신경 사이의 접합부에 대하여 길항작용한다.

가) 큐라레(curare): 큐라레는 새모래덩굴과의 식물에서 산출되는 화살독으로, 근육섬유의 後接合膜(postjunctional membrane)에 대한 아세틸콜린의 경합적 길항물질이다. 큐라레는 아세틸콜린의 전파작용을 차단한다.

나) 서크시닐콜린(succinylcholine): 서크시닐콜린은 근육섬유막을 지속적으로 탈분극화시킨다. 탈분극화되면 근육섬유는 단시간 동안에 위축되거나 뒤틀리게 되고, 마비된 후에 재분극화되는 것이 일반적이며, 방해로 인하여 정상적인 정지전위로는 되돌아가지 않는다.

3.5.4. 神經系와 酸素缺乏

중추신경계 내의 神經單位인 뉴론은 신진대사속도가 높으나 혐기성의 신진대사 능력이 거의 없는 세포이다. 그러므로 뇌에 대한 산소의 흐름이 부적절하게 되면 몇 분이내에 세포가 죽게 되며, 산소나 클루코스의 전달이 완전히 정지되기 전에 뉴론의 일부가 죽기 시작한다. 일반적인 酸素缺乏症(anoxia : oxygen deprivation)에는 질식성, 허혈성 및 세포독성 등의 3가지 형태가 있다.

1) 窒息性 酸素缺乏症(asphyxial anoxia): 혈류는 적절하지만 산소의 전달이 부적

절하여 발생하는 증세로서, 큐라레나 바르비투르산염 및 마약 등의 화학물질에 기인되는 호흡기능의 마비나 저하로부터 일어나기도 한다. 이산화탄소, 일산화탄소, 메트헤모글로빈을 생성하는 아질산염, 염화메틸렌 등에 의하여 酸素傳達能力이 방해될 받게 되며 통상적인 혈류중의 산소공급량이 감소되게 된다. 이러한 화학물질들은 질식성 기체와 같이 혈액의 산소이송량을 저하시키므로 화학적 질식제 (chemical asphyxiant) 라고도 부른다. 질식성 가스는 不活性氣體이므로 이의 공기중 농도가 증가하게 되며 호흡 공기중의 산소함량을 희석시키거나 대체하여 조직세포에 부적절한 정도의 산소농도로까지 저하시키게 되는 것이다.

2) 虛血性 酸素缺乏症 (ischemic anoxia) : 산소의 함량은 적절하지만 혈류가 저하되어 발생하는 증세이므로, 조직에 대한 산소의 공급량이 감소되어 일어나는 것이다. 허혈성 산소결핍증의 예로서는 심장박동 정지, 출혈, 血栓症 (thrombosis) 혹은 저혈압증 등이다.

3) 細胞毒性 酸素缺乏症 (cytotoxic anoxia) : 혈류나 혈액의 산소함량은 정상적이지만 산소의 이용능력이 방해받는 것과 같은, 세포의 신진대사능력이 방해를 받아서 발생하는 증세이다. 세포독성 메커니즘을 통하여 세포독성 산소결핍증을 일으키는 화학물질들을 보면, 인슐린 과다 (즉, 低血糖症 : hypoglycemia), 시안화물, 황화수소, azice, dinitrophenol, malononitrile 및 methionene sulfoxime 등이다.

3.5.5. 神經損傷物質

1) 미엘린겍질의 損傷物質

미엘린 겍질은 신경계 내에서 수많은 뉴론들을 덮고 있으므로 신경의 絶緣物처럼

작용하고 있지만 신경섬유에 의한 자극전달속도를 촉진시키고 있다. 미엘린 껍질을 파열하거나 파괴함으로써 사람이나 동물에 대한 毒性的 神經病(toxic neuropathy)을 유발하는 화학물질들이 많이 있다. 표 3-12에서는 脫미엘린化 神經毒素(demyelinating neurotoxin)를 나타내었다.

이러한 신경독소들이 뇌에 영향을 미쳐서 일으키는 증세들을 보면, 침울, 불안, 근육떨림, 경련, 기억상실, 간질(epilepsy) 및 치매(idiocy) 등이다. 또한 말초신경계의 증세를 보면, 신경염, 마비(palsy), 근육약화, 감각장애 및 탈모 등이다.

표 3-12. 탈미엘린화 신경독소

Acetylmethyl tetramethyl tetralin	Isoniazid
Bicyclohexanone oxalyldihydrazone	Lead
Chronic cyanide or carbon monoxide	Lysolecithin
Cyanate	Pyridithiamine
Diphtheria toxin	Salicylanilides
Ethidium dibromide	Tellurium
Ethylnitrosourea	Thallium
Hexachlorophene	Triethytin

2) 末梢運動神經의 損傷物質

말초신경에 대하여 독성적인 화학물질도 많이 있다. 시각신경이나 청각신경 등을 손상시키는 화학물질들을 들어보면 표 3-13과 같다. 이러한 독성물질의 징후를 들어 보면, 아랫도리의 허약화, 팔다리감각의 비정상화, 시각장애, 청각장애, 조급성(irritability), 조정능력의 상실 등이다.

표 3-13. 말초운동신경의 신경독소

Acrylamide	Ethylene glycol
6-Aminonicotinamide	Formate
Arsenic	Hexane and 2,5-hexanedione
Azide	Iminodipronitrile
Bromophenylacetyluria	Iodoform
Carbon disulfide	Methanol
Chlorodinitrobenzene	Methyl-N-butyl Ketone and 2,5-hexanediol
Cyanoacetate	Methyl mercury
Diisopropyl fluorophosphate	Perhexilene
Dinitrobenzene	Phosphorous
Dinitrotoluene	Tetraethyl lead
Disulfiram	Triorthocresyl phosphate
Doxorubicin	Vincristine
Ethambutol	

3) 腦神經의 損傷物質

영구적인 뇌손상을 일으키거나 비가역적인 신체적 장애 및 성격장애를 가져오는 화학물질들도 존재한다. 이러한 잠재성을 가진 화학물질들을 들어 보면, acetylpyridine, DDT, 수은 및 망간 등이다. 이의 징후를 들어보면, 경련, 성격장애 (예로써 수은장애인 Madhatter), 類似 파킨슨症候群 등이다.

3.5.6. 神經損傷의 評價

신경계의 손상을 평가한다는 것은 산업의가 직면하는 가장 어려운 기관손상에 대한 결정인 것이다. 신경학적인 불평을 늘어놓는 환자의 평가에 있어서는 먼저 손상에 대한 神經解剖學的인 部位를 결정하는 것이다. 예로써, 손상이나 작용결합이 뇌

의 특정부위와 연관되는 것인가, 그러한 손상이 운동기능의 결손에 의하여 증명되는 것인가, 말초신경만이 내포되어 있는가 하는 것 등이다. 손상의 부위를 알려면 환자의 중추신경계와 말초신경계의 여러 부분에 대한 神經作用을 체계적으로 검토하여 보아야 한다.

손상의 해부학적 위치를 결정하기 위하여서는 일반적으로 다음과 같은 신경학적 시험을 하여 보아야 한다.

- 환자의 病歷調査
- 환자의 정신상태 평가
- 頭蓋神經의 작용평가
- 운동기능 및 반사기능의 평가
- 감각기능의 평가
- 기타의 보완시험

1) 病歷調査

환자의 병력조사는 문제점을 완전하게 이해하여 적절하게 처방하기 위한 것이다. 신경장애를 찾아내기 위하여서는 환자의 호소와 징후를 조심스레 해석하고 신경계의 특정부위와 연관시켜서 당해 문제점을 작용기능면에 기반을 두고 徵候學的으로 이해하여야 한다. 이러한 방법을 이용하여, 산업의는 당해 질병에 대한 문제점과 실마리를 원천적으로 분석하여야 한다. 특히 연관되는 문제점을 들어보면,

- 문제점의 발생시간:갑작스런 것인가, 점진적인 것인가.
- 질병의 지속성:어떠한 잠재원인이 질병의 발생과 연관되는가, 발생이전에는 어떠한 잠재원인이 일어났는가.
- 질병의 경과:진행성인가, 변동이 없는가, 호전되는가.
- 환자의 호소가 말초적인 것인가, 중추적인 것인가.
- 활동이나 업무에 의하여 영향을 받는 것인가.

- 어떠한 환경이 당해 문제점을 발생시키는 것 같은가.
- 당해 문제점과 연관지을 수 있는 또 다른 징후들이 있는가.

병력조사에서는 환자의 건강과 습관, 직업과 작업환경, 앓은 병과 입은 상처, 사용약물과 복용약물, 친척들의 건강 등이 조사되어야 하는 것이다. 이러한 병력조사에서 얻은 자료는 당해 질병의 특성을 밝혀주게 된다. 즉, 精神病的인 것인가 아니면 정신작용에 의한 心理的인 것인가, 偏頭痛(megrim)과 같이 생리학적인 메카니즘의 장애에 의한 것인가, 뇌종양이나 뇌일혈과 같이 근본적인 것인가, 화학적인 폭로에 기인되는가, 작업환경중의 폭로에 의한 것인가 등이다.

2) 精神的 狀態

환자의 정신적인 상태(즉, 환자의 기억력이나 언어능력 등)의 판정을 시도하여 보면 문제점의 근원을 해명할 수 있는 유용한 자료를 얻을 수 있다. 여기서 구하여야 할 사항들을 보면,

- 意識狀態
- 용모, 거동, 기분, 생각
- 지적인 작용
- 方向性(시간이나 장소 및 사람에 대한 혼돈여부)
- 기억력
- 계산능력, 추상적 사고력
- 합리적인 판단력
- 언어기능
- 협력작용

3) 腦神經

척추라기 보다는 뇌에서 발산되는 뇌신경(cranial nerve)은 기능결손의 시험에 있어서 가장 중요한 신경인 것이다. 시험하여야 할 12개의 뇌신경을 들어보면 다음과 같다.

- ① 후각신경 (olfactory nerve) : 맛과 냄새의 감각을 이송한다.
- ② 시각신경 (optic nerve) : 시각을 제어한다.
- ③ 눈동자신경 (oculomotor nerve) : 눈동자를 제어한다.
- ④ 눈꺼풀 신경 (trochlear nerve) : 눈꺼풀을 제어한다.
- ⑤ 안면감각신경 (trigeminal nerve) : 얼굴과 혀 및 눈으로부터의 감각을 이송하고,
턱근육을 활동시킨다.
- ⑥ 눈운동신경 (abducent nerve) : 눈의 운동을 제어한다.
- ⑦ 안면신경 (facial nerve) : 얼굴의 근육을 활동시킨다.
- ⑧ 청각신경 (auditory nerve) : 귀의 소리자극을 이송하며, 균형기능과 평형기능을
담당하는 前方神經 (vestibular nerve) 도 포함된다.
- ⑨ 舌因神經 (glossopharyngeal nerve) : 입천장과 혀로부터의 감각을 이송한다.
- ⑩ 迷走神經 (vagus nerve) : 입안의 근육을 제어하고 聲帶筋肉을 관리한다.
- ⑪ 副帶神經 (accessory nerve) : 머리근육의 운동을 관리하고, 머리운동을 제어하는
어깨뼈의 운동을 관리한다.
- ⑫ 혀운동신경 (hypoglossal nerve) : 혀의 운동을 제어한다.

4) 運動과 反射作用

시험하여야 할 운동시스템 (motor system)은 근육의 강도, 반사작용, 근육의 긴장 및 근육의 용적이다. 무의식적인 운동이나 떨림도 시험하여 보아야 한다.

5) 感覺作用

감각시스템의 시험은 1次感覺 (primary sensation)과 皮質感覺 (cortical sensation)에 대하여 시행되어야 한다. 일차감각이란 고통과 온도 및 접촉 등과 같은 감각이고, 피질감각이란 2점의 분간과 글씨체의 구별 및 손에 든 물건들의 무게 구분 등과 같은 감각이다.

6) 神經學的 追加試驗

산업의가 구할 수 있는 추가적인 자료를 열거하여 보면,

- 환자의 자세와 걸음걸이
- 綜合化能力의 평가
- 혈액과 뇨에 대한 특정파라미터의 임상학적 측정
- 뇌척수액(cerebrospinal fluid)의 분석
- 손상의 조직병리학적 시험을 위한 뇌와 여타기관의 生體檢査(biopsy)

7) 補完試驗

신경학적인 시험결과에 따라, 통상적으로는 별로 이용되지 않는 훨씬 복잡한 장치를 사용하여 신경장애에 관한 자료를 구할 수 있다. 흉부 및 두개골의 엑스선 촬영 장치와 放射線非透過染料(radio-opaque dye)를 함께 이용하면 여러가지 요인의 구조적 결함이나 질병상태를 확인할 수 있다. 또한 電算化斷層撮影術(computerized axial tomography:CAT scanning)도 뇌를 조사(brain scanning이라 부름)하는 최근의 기법이다. 이러한 복잡한 기기를 엑스선기기 및 컴퓨터와 연계시켜 이용하게 되면, 여러가지의 기관과 해부학적 특성들을 모의시험할 수 있다. 더욱이 구조적이고 병리학적인 변화까지도 용이하게 확인할 수 있다.

腦波記錄法(electroencephalography:EEG)을 이용하면 뇌가 전달하는 전기전위의 변화와 손상부위의 위치도 측정할 수 있다. 이러한 기기는 뇌파(brain wave)의 형태를 기록할 수 있으며, 頭皮(scalp)에 부착한 전극으로 측정할 수 있는 신경활동의 전기전위도 측정할 수 있다. 경험있는 전문의는 이러한 기기를 이용하여 보다 더 유용한 자료들을 얻을 수 있으며, 뇌속의 병소나 손상의 위치도 찾아낼 수 있다.

말초신경계는 電氣生理學的으로 측정할 수도 있다. 筋電圖記錄機(electromyograph)를 이용하여 근육조직의 전기적 활성을 기록할 수 있다. 이러한 경우의 전극은 근육조직속으로 삽입하거나 표면전극을 사용하고 있다. 근전도기록기를

이용하면 근육기능장애의 원인인 神經障害를 분석할 수 있으며, 신경장애의 부위도 찾아낼 수 있다. 또한 신경의 전달속도를 측정하게 되며, 자극의 전달속도도 구할 수 있다. 이러한 측정치들은 신경의 수많은 分節에서 발생하는 변화를 반영하는 것이다. 그러므로 자극이 가해지는 신경에 하나의 전극을 부착시키고 영향받는 근육에 자극이 도달하는 시간을 모니터링 할 수 있도록 또 하나의 전극을 부착시켜서 측정치를 구하고 있다.

그러나 신경학적 시험은 그 자체만으로 이용하지 못하는 결점을 안고 있다. 예로써 軸索의 왈러變性(wallerian degeneration)으로 인한 질병은 임상적으로 기대되는 전달속도보다 훨씬 적은 변화를 보여주고 있는 반면에, 이러한 문제점이 일으키는 分節性 脫미엘린化는 전달속도를 현저하게 감소시키고 있는 것이다. 요약하여 말하자면, 신경학적인 장애에 대한 시험과 판정은 조각그림맞추기문제(jigsaw puzzle)를 푸는 것처럼 주의깊고 완벽하게 분석하여야 하는 것이므로, 간단하고 용이하며 직접적인 시험만으로 적절하게 진단할 수는 없는 것이다. 그러므로 여기서 취할 수 있는 접근법은 문제점을 확인하여 문제의 범위를 규명하고 해부학적인 부위를 찾아내는 것이다. 따라서 개인의 병력과 폭로환경에 대한 조사는 항상 요청된다고 할 수 있다.

3.6. 皮膚毒性

3.6.1. 皮膚의 組成

1) 皮膚角質層과 表皮層

피부는 0.5인치 이하의 두께로 생각되고 있다. 실제로 表皮層(epidermis)은 1mm 이하로 얇은 것이다. 모든 표피층이 개인과 환경사이의 장벽으로서 유효한 작용을 하지는 않는다. 피부의 방호작용이 가장 큰 부분은 皮膚角質層(stratum corneum)으로 피부의 바깥층인 죽은 부분이다. 이러한 피부각질층이 피부에 대한 투과속도를

결정하는 生體膜인 것이다. 예를 들어 어떠한 사람이 피부에 묻는 농약작업을 한다면 피부각질층에 대한 농약성분(화학물질)의 투과능력이, 이러한 화학물질이 체내로 들어가서 악영향을 미치게 되는 여부를 결정하게 되는 것이다. 말하자면 피부각질층은 장벽으로서 작용하고 있다고 할 수 있다.

피부의 다양성을 예로써 들어보자면, 손바닥의 각질층은 다른 부분의 피부각질층보다 훨씬 두껍다. 그러므로 손바닥의 각질층은 최상의 장벽인 셈이다. 그러나 여타 부분의 얇은 피부각질층 보다 손바닥의 두꺼운 피부각질층을 더 잘 투과하는 화학물질들도 존재한다. 왜냐하면 손바닥의 피부각질층이 대단히 두껍기는 하지만 多孔性(Porosity)이 아주 크기 때문이다. 그러므로 두께에 따른 방호능력이 다공성에 의하여 감쇄되고 있는 것이다.

어떠한 汚染物質이 피부를 쉽게 투과하지 못한다면 그러한 화학물질은 피부로부터 탈락되어 버리게 된다. 왜냐하면 피부의 표피층은 한달에 한번 꼴로 갈아치워지고 있기 때문이다. 피부각질층이 완전히 교체되는 데는 14일 정도가 걸리게 된다. 피부의 표면에 위치한 피부각질층은 약간 착색되어져 있다. 표피층의 基底細胞層(basal cell layer)처럼 보이는 색소는 표피조직내에 분포되어 있으므로, 결국에는 피부각질층으로 옮겨지게 되는 것이다. 피부각질층은 표피의 진피내의 살아있는 조직이 악영향을 받지 않도록 방호하고 있다.

2) 眞皮

피부속의 혈관은 표피속으로 곧장 뻗어 있지는 않고 진피에서 끝나고 있다. 그러므로 피부속으로 들어오는 독성물질은 진피를 투과하여야만 여타 기관으로 이송될 수가 있는 것이다. 毒性的物質이 피부각질층을 통과하고 나면, 표피층의 저항은 거의 없으므로 곧 바로 진피나 피부혈관 속으로 들어가게 된다. 여러가지 형태의 반응들을 하고 있는 진피속의 여타기관들을 들어보면 모낭, 땀샘, 혈관, 신경 및 피하지방 등이다.

3. 6. 2. 皮膚의 新陳代謝 活動

피부는 간장처럼 신진대사활동이 활발하지는 않지만 하나의 新陳代謝器官이다. 피부의 표면적이 넓고 달라붙는 물질들도 다양하기 때문에 피부의 작용은 상당히 중요한 것이다. 피부는 여러가지의 효소를 갖고 있으며, 일부의 효소들은 발암물질을 갖기도 하고 잠재적인 발암물질로 생체내 변환시키는 작용을 하기도 한다. 이러한 사실들이 규명되어 있지는 않다고 할지라도 石油化學物質과 연관지어 보면 알 수 있다. 콜타르와 같은 화학물질에 반복적으로 폭로되게 되면 피부는 AHH효소(즉, arylhydrocarbon hydroxylase)에 대하여 유도작용한다. 또한 피부는 複素環芳香族炭化水素(polycyclic aromatic hydrocarbon)에 의하여 유도되는 효소들도 몇가지 갖고 있다. 이러한 효소들은 잠재적인 발암물질을 보다 발암성이 강한 발암물질로 전환시키고 있으며, AHH와 EH(즉, epoxide hydratase) 및 GST(즉, glutathione S-transferase) 등이 여기에 속한다.

3. 6. 3. 皮膚의 防護作用

1) 直接的 作用

피부는 모든 독성물질과 미생물 및 자외선을 배제시키고자 작용한다. 또한 피부는 체액을 보지시키며, 신체를 열적으로 조정하여 溫熱과 冷熱에 의한 손상으로부터 보호하고, 기계적인 손상을 방어하며, 저전압의 전기적 손상도 어느 정도 방지한다. 피부가 수행하는 이러한 역할과 이의 발생장소를 표 3-14에 나타내었다.

수분의 손실과 공급은 주로 피부각질층에 의하여 봉쇄되고 있다. 化學的인 浸透作用은 피부각질층 및 피부표면의 脂質과 같은 인자에 의하여 제한되고 있다. 땀의 존재는 플러스적인 인자이기도 하고 마이너스적인 인자이기도 하다.

땀의 발생은 수용성 물질의 흡수는 용이하게 하기도 하고, 방해하기도 하며 水溶性이 아닌 화학물질을 회석하기도 한다. 피부는 부착물질을 신진대사하여 무독화시

키는 작용도 한다. 부착물질이 염증성 반응을 하게 되면, 백혈구가 혈류로부터 이탈하여 이들을 둘러싸서 제거하는 食菌作用을 하게 된다. 더욱이 피부는 부착물질과 면역학적으로 반응하기도 한다.

표3-14. 피부의 방호메카니즘

유 해 위 험	방호방법 및 위치
1) 수분손실	피부각질층
2) 화학적 침투작용	피부각질층, 피부표면지질, 에크린 땀, 신진대사에 의한 무독화, 식균작용, 면역반응
3) 자외선	표피, 피부각질층, 멜라닌 착색
4) 미생물	표피장벽, 피부표면지질, 식균작용, 면역반응
5) 주변온도	에크린 땀, 피부혈관, 피하지방

자외선으로부터의 방호작용은 피부각질층 및 표피의 기능이지만, 표피의 기능이 지배적이다. 멜라닌 色素(melanin pigment)가 분포되어 있으므로 이러한 방호작용을 하게 되는 것이다. 미생물은 피부가 건조하게 되면 배제되게 된다. 피부에 수분이 많을수록 미생물에 의한 손상의 위험성은 커지는 것이다. 미생물에 의한 피부의 손상과 感染을 방지하기 위하여서는 피부를 건조시켜야 한다.

체온을 조절하는 데 있어서 에크린땀(eccrine sweat)은 대단히 중요하다. 땀샘이 없이 태어나는 사람도 희귀하지만 있으며, 이러한 증상을 無汗性 表皮異形成症(anhydrotic epidermal dysplasia)이라고 한다. 땀샘이 없는 사람은 땀을 증발시킬 수 없기 때문에 온열손상을 받을 위험성이 매우 큰 것이다. 그러나 이러한 사람도 피부에 수분을 공급하면 수분의 증발에 의하여 신체의 열이 발산되어 땀과 같은 기능이 수행되므로 어느 정도 대처할 수 있다. 또한 피부의 脈管構造(vasculature)가 확장되

고 신체내에서 피부쪽으로 열이 전도되므로, 중발될 수 있는 수분이 존재하는 경우에는 땀의 발산이 촉진되게 된다. 皮下脂肪(subcutaneous fat)은 냉열손상으로부터 신체를 보호하고 있다. 진피와 콜라겐(collagen)의 두께가 외상(trauma)에 대한 방호작용을 하고 있으며 통상적인 감각작용도 이러한 방호작용을 거두고 있다.

2) 間接的 作用

특정한 작업환경내의 모든 사람이 동일한 유해성에 대하여 동일한 반응을 하지는 않는다. 피부는 非均質性의 기관이므로 사람이 다양한 만큼 사람의 피부도 다양하다. 이를 표 3-15에 나타내었다. 환경적인 유해성에 대한 반응의 종류도 인종에 따라 다르므로 표 3-16에서는 이러한 인자를 예시하였다.

표 3-15. 피부의 방호작용에 영향미치는 간접인자(인자별)

- 1) 색소형성(착색): 인종과 계절에 따라 다름
- 2) 피부의 두께
- 3) 연령 및 성별
- 4) 땀의 발산
- 5) 체질 및 체형
- 6) 개인위생 및 환경위생
- 7) 치료투약
- 8) 계절: 건조중에 영향
- 9) 질병: 과민성 피부염
- 10) 피부의 경화

표3-16. 피부의 방호작용에 영향미치는 간접인자(인종별)

인 자	인 종	
	흑 인	백 인
1) 피부각질층의 박리 (stripping)	6	9
2) 피부각질층의 껍질숫자	21.8	16.7
3) 부유밀도(밀도구배초원심법에 의거, 자당을 이용함)	1.18	1.11
4) 두께 (μm)	6.5	7.2
5) 공기중의 밀도 (gm/ml)	1.68	1.39
6) 물의 침투성 (ml/24hr. cm^2)	0.4	1.4

3.6.4. 接觸性 皮膚炎

1) 發病因子

자극물의 접촉에 의하여 발생하는 접촉성 피부염은 피부가 입게 되는 가장 대표적인 손상이며, 독성감응의 일반적인 범주내에 존재하는 것이다.

자극물에 의한 접촉성 피부염은 어떠한 독성물질에 적절하게 폭로되기만 하면 누구에게서나 발생될 수 있으며, 알레르기성 피부염과는 달리 당해물질에 대한 過去의 暴露를 필요로 하지 아니한다. 어떠한 물질에 대한 진성 알레르기로 진행되기 위하여서는 당해 화학물질에 대한 과거의 폭로경험이 반드시 있어야 하고 몇 주일이나 몇 달 혹은 몇 년 뒤에 다시 폭로되어야 한다는 것이다. 예로써 덩굴웃나무(poison ivy)의 경우에서 보면 한번의 폭로만으로써는 누구에게나 아무 것도 일어나지 않는다. 그러나 두번째 혹은 세번째의 폭로에서는 어떠한 반응이 일어나게 된다. 眞性 알레르기로 진행되는 데는 일정기간의 시간이 필요한 것이지만, 자극물질과 알레르겐 사이에는 차이가 있다. 자극물질에 의하여 炎症反應을 일으키는 데는 과거의 폭로경험을 필요로 하지 않는다. 덩굴웃나무의 예에서 처럼 접촉성 피부염이라고 부르

는 과민성이 지체된 형태의 알레르기로 진행되는 데는 2주일 정도가 필요하게 된다. 자극물질에 의하여 적절하게 폭로되게 된다면, 누구든지 어떠한 반응을 나타내게 되는 것이다.

자극물질들이 일으키는 일련의 감응들을 들어보면, 빨간 반점(紅班)을 만드는 두드러기(hives)와 발진(wheal), 紫班病(purpura), 물집(blistering), 습진, 蓐루지(rash), 피부가 벗겨져 내리는 미란(erosion), 角化症(hyperkeratosis), 못(callous)처럼 피부가 굳어지는 현상, 농포(pustule), 피부의 건조 및 꺼칠꺼칠해지는 현상 등이다. 이러한 감응들은 모두 자극물질에 의한 접촉성 피부염을 나타내는 것들이다. 한편 알레르기성의 접촉성 피부염은 단순한 습진성 과정에 지나지 않는 것이다. 심지어는 水分도 많은 사람들에 대한 자극물질이다. 어떠한 사람에게나 자극성을 일으킬 가능성이 없는 물질이란 존재하지 않는다는 것이다.

자극물질에 의한 피부염을 논급하는 데 있어서는, 특정한 폭로에 대하여 감응을 일으키는 사람의 수를 들거나, 자극이 발생되기 전에 필요로 하는 반복적 폭로횟수를 들거나 한다. 그러므로 여기에는 두가지의 因子가 내포되어 있다. 첫째는 자극물질에 대하여 특정한 감응을 일으키게 되는 個人이라는 인자이다. 둘째는 어떠한 사람이 특정한 감응을 일으키는 데 걸리게 되는 時間이라는 인자이다. 식물유, 지방산 에스테르, 에틸렌글리콜, 고급알코올류, 비이온성 계면활성제 등과 같은 다양한 형태의 기름들이 일단의 사람들에게 자극성 피부염을 발생시키는 물질들이다.

자극물질에 대한 감응은 피부의 부위에 따라 달라지는 것으로 표 3-17에 나타내었다. 피부위의 어느 부위이든 수산화암모니움이 묻게 되면 몇 분 이내에 물집이 생기게 된다. 얼굴이 수산화암모니움으로 폭로되게 되면 5분 정도에 물집이 생기게 되지만, 등덜미에 있어서는 9분이 걸리고, 앞팔에 있어서는 13분이 걸리게 된다. 이러한 차이성은 각 신체부위의 吸收力이 다르기 때문이다. 얼굴피부와 앞팔피부에 어떠한 독성물질이 묻게 되면, 얼굴피부는 감응하지만 앞팔피부는 감응하지 않기도 한

다. 이는 앞팔피부의 浸透抵抗性이 크기 때문인 것이다.

표3-17. 자극물질에 의한 접촉성 피부염의 발생인자

- 1) 부위차이: 50%의 수산화암모늄에 의하여 물집이 발생되는데 걸리는 시간은 얼굴에서는 5.3분, 등덜미에서는 9.0분, 앞팔에서는 13.0분이다.
- 2) 개인차이: 염료착색에 대하여 최소한의 물집이 발생되는데 걸리는 시간은 백인에게 있어서는 평균 7~11분이지만, 3분 정도로 짧은 사람도 있고, 1시간 이상으로 긴 사람도 있다.

2) 過剩感應의 確認

개인차이는 착색현상에 반비례하여 변동하고 있다는 것이다. 일반적으로 흑인들은 防護機能이 월등하여 훨씬 잘 방호된다고 여겨지고 있지만, 스코틀랜드계의 아이레인(Scotch-Irish)이 가장 방호가 안되는 것 같다. 이들은 자외선과 수포(즉, 물집)에 대하여 아주 민감한 피부를 갖고 있다. 水泡現象이란 것도 개인에 따라 차이가 있다. 어떠한 사람에게는 수분내에 물집이 생기지만, 또 다른 사람에게는 수시간만에 물집이 생기기도 한다.

자극물질에 폭로된다고 하더라도 가장 적게 자극받는 사람들은 어떠한 사람들일까. 대학생들을 상대로 하여 연구한 결과를 보자. 등유를 피부에 접촉시켰을 때, 일부의 학생들은 휘석되지 않는 100%의 등유라고 할지라도 24시간이후까지 감응하지 않았다. 그러나 대부분의 학생들은 감응하였다. 등유를 하나의 指標로 이용한다고 하면, 100명중의 8명은 어떠한 특정의 자극물질에 대하여 감응하지 않으므로 자극물질에 의한 고통도 받지 않는다고 할 수 있다.

Dimethyl sulfoxide(DMSO)을 이용하여 두드러기 1개를 발생시키는 데 걸리는 시간을 조사한 연구를 검토하여 보자. 농도가 80%이상인 DMSO를 피부에 접촉시키면

당해 接觸部位에는 두드러기가 발생되게 되므로, 찌르는 느낌이 들고 따끔따끔하게 되는 자극이 생기게 된다. 이러한 감응작용이 발생하는 시간의 길이를 기준으로 하여 지나치게 감응하는(hyperactive) 사람들을 분류하여 낼 수 있다. 일부의 사람들에게는 몇 분이 걸리지만, 또 다른 일부의 사람들에게는 몇 시간이 걸린다. 전혀 감응이 나타나지 않는 사람들도 있다.

어떤 사람들은 바늘에 찔리우는 것같이 예민하게 감응한다. 대부분의 사람들에게 무해한 소르빈산(sorbic acid)과 같은 화학물질이 피부에 접촉되어도 곧바로 바늘에 찔리우는 것같은 느낌을 받게 되는 것이다. 이러한 부위의 사람들은 어떠한 集團의 5~20% 정도를 차지하는 것이 일반적이다. 자극물질에 대한 감응과 인간의 다양성 및 천차만별성을 연구하여 가면, 언젠가는 작업환경내에서의 자극감응을 최소화할 수 있을 것이다. 표 3-18에서는 과잉반응(hyperreactivity)의 인자를 들어보고자 하였다. 여기서 과잉반응이란 지나친 반응성을 의미하는 것이다.

표3-18. 과잉반응의 발생인자

- 1) 여성이 훨씬 민감하다.
- 2) 연령이 18~50세인 사람은 변동이 거의없고, 65세 이상인 사람은 과잉반응성을 나타낸다.
- 3) 겨울철이 여름철보다 자극에 대한 감응성이 훨씬 크다.
- 4) 소르빈산에 의한 자극실험에서 보면 얼굴이 따끔거리고 홍반이 나타난다.

3) 接觸性 皮膚炎의 原因

가) 一般的 原因

작업환경중에서 발생하는 접촉성 피부염의 발생원인을 표 3-19에 나타내었다.

수분이 리스트의 맨 앞에 놓여져 있다. 피부가 축축한 동안에 작업을 하게 되면 자극에 의한 짜증이 일어나기 시작하게 된다. 왜냐하면 피부각질층을 부드럽고 유연

하게 하는 상당량의 천연적인 濕潤因子(moisturizing factor)가 수분에 의하여 용해되어 나오기 때문이다. 피부에서 만들어지는 濕潤劑(moisturizer)의 25%가 수분의 단순한 추출작용에 의하여 씻겨져 내리게 되는 것이다.

피부에 비누를 사용하며 보면, 사용량의 35~50%는 손실되어 버린다.

그러나 비누는 有機溶劑나 合成洗劑처럼 자극적이지는 않다. 물론 이러한 경우에 있어서도 농도는 하나의 인자임에는 틀림없다. 알칼리류는 酸類보다도 피부에 대하여 문제성을 더 많이 발생시키는 경향이 있다. 에폭시 수지의 경화제는 알레르기성의 접촉성피부염을 일으킬 수 있는 화학물질중의 하나이다. 작업장에서 많이 이용되는 이들 자극물질들은 알칼리도가 높기 때문에 접촉성 피부염을 일으키게 되는 것이다.

표3-19. 접촉성 피부염의 원인물질

- 1) 수분
- 2) 청정제: 비누, 유기용제, 계면활성제
- 3) 알칼리류: 에폭시수지경화제, 삼인산나트륨염, 나트륨실리케이트, 석회, 시멘트, 가성소다, 암모니움, 소다수, 비누
- 4) 산류: 알칼리류보다는 손상이 약함.
- 5) 기름: 유화제, 산화방지제, 방부제, 방식제, 향료, 유기용제
- 6) 유기용제: 방향족용매의 자극성이 심함.
- 7) 산화제: 과산화물, benzoyl Peroxide, cyclohexanone
- 8) 환원제: thioglycolate
- 9) 식물류: 오렌지껍질, 튜립뿌리, 파인애플즙, 오이, 아스파라거스
- 10) 동물류

酸類는 알칼리류에 비하여 손상을 적게 미친다. 사람의 피부는 중성의 PH 7에서부터 약한 산성인 PH 5.5의 범위이기 때문이다. 피부는 신체의 여타 부분보다 酸性

이 약간 더 강하다. 피부의 PH는 5.5~7.4이지만, 신체의 여타 부분의 PH는 통상적으로 7.4이다. 기름류는 근로자들에게 접촉성피부염을 일으키는 공통되는 원인으로 작용하고 있다. 기름류는 여러가지의 반응을 하고 있다. 기름류에 속하는 것을 들어 보면, 乳化劑(emulsifier), 산화방지제, 방식제, 방부제 등이다. 악영향을 미치는 것은 기름자체라기 보다는 기름에 함유된 添加物이라고 할 수 있다. 또한 유기용제와 환원제 및 산화제도 접촉성피부염을 일으키는 원인물질이다.

植物類와 동물류도 접촉성피부염을 발생시키는 경우가 많다. 가축을 키우는 사람이나 날고기를 취급하는 사람들에게서도 動物類에 의한 접촉성 피부염이 발생되고 있다. 닭고기가 피부에 접촉하게 되면 두드러기 반응과 같은 접촉성담마진(contact urticaria)이 발생되기도 한다. 과거에 홍반이 발생되었던 피부의 부위에다 닭고기를 15분 정도 접촉시켜 두게 되면 국소적인 두드러기가 유도되어 일어나게 된다. 이는 비교적 근래에 발견된 현상이다.

1970년대 초기부터, 어떠한 형태의 동물단백질들은 이러한 형태의 감응들을 발생시킬 수 있는 원인으로 인정되고 있다.

나) 産業的 原因

동물단백질이 접촉성 피부염의 원인물질일 수도 있다는 사실은 덴마크의 피부학자인 Niels Hjorth가 맨처음 발견하였다. 그는 덴마크의 샌드위치공장을 연구하였다. 샌드위치 제조는 상당히 體系的이었다. 작업자들은 한 손에 나이프를 들고 다른 한 손으로 샌드위치를 만들고 있었다. 샌드위치를 만드는 작업자의 손만이 피부염에 걸린다는 사실을 Hjorth는 발견하였던 것이다. 그는 이러한 사실에 근거하여 여러가지의 음식물이 피부에 접촉되는 현상들을 추적하였다. Hjorth의 이러한 發見以前에는 어떠한 피부학자도 그러한 원인을 제대로 설명하지 못하고, 대신에 단백질과 같이 큰 분자는 피부각질층을 투과하지 못하므로 자극의 원인이 되지 않는다고 주장하였었다.

그러나 사실상 단백질들은 擴散側路(diffusion shunt)를 미끄러져 들어가서 신속하게 반응하고 있다는 사실이다. 가축처리공장 근로자들은 습기가 많은 축축한 조건에서 작업하고 있으므로 습기로 인하여 항상 생살이 나온 상태의 피부이기 때문에 접촉성 피부염에 쉽게 걸리게 되는 것이다. 그러므로 動物蛋白質과 濕氣는 가축처리공장 작업자에게 있어서 접촉성 피부염의 주요원인이 되고 있다. 가축처리공장의 근로자들은 산업위생학적인 조치들을 엄격히 준수하여야 하고 로션으로 손을 깨끗이 하지 않으면 아니되는 것이다.

접촉성 피부염을 일으킬 수 있는 물질들은 事業場의 種類에 따라 다르다. 예를 들어, 농업에 종사하는 근로자들에게 접촉성 피부염을 일으키는 공통적인 물질들을 들어보면 비료, 살균제, 우유짜는 기계의 청정제, 석유 및 디젤유 등이다. 농민들에게 있어서 眞性の 알레르겐은 고무(작업복과 기저재), 음식료물(귀리, 보리, 동물사료 등), 동물사료의 성분(항생제, 방부제, 첨가물, 코발트 등), 가축병치료약, 시멘트, 식물류, 살충제 및 목재의 방충제 등이다.

특정의 산업에서는 크롬염, 니켈, 고무 및 아크릴염 등이 접촉성 피부염의 원인이 되기도 한다.

3. 6. 5. 着色異常

여러가지의 화학물질에 폭로되게 되면 色素가 증가하는 사람도 있고 감소하는 사람도 있으며. 이를 표 3-20에 나타내었다. 피부가 검게 되는 색소의 증가현상은 콜타르나 석유화학물질과 접촉되면 일어나는 경우가 대부분이지만 야채나 과일의 취급 시에도 가끔씩 발생되기도 한다. 셀러리고르는 작업자들에게 무화과나 과일 및 채소 다루는 작업자들에게서 자주 발생하는 물질과 같은 피부염이 발생되었던 예도 있다. 이러한 경우에는 특정한 미생물이 셀러리 위에서 성장한다는 사실이 발견되었다. 이와 같은 미생물이 光敏感性 化合物을 생성하며, 이렇게 오염된 셀러리의 광민감성

화합물이 작업자의 피부에 부착되고 동시에 햇빛을 쬌리게 되면 물질과 피부염이 발생하게 되었던 것이다.

표3-20. 화학물질의 폭로에 의한 색소변화

착 색 이 상	원 인 물 질
1) 색소증가	1) 콜타르, 석유류, 야채, 과일, 햇빛, 걸상처
2) 색소감소	2) 화상, 걸상처, 만성피부염, 하이드로퀴논의 모노벤질에테르, 3차부틸카테콜, 3차아밀페 놀, 3차부틸페놀

3.6.6. 皮膚組織의 異常生長

환경적인 유해성도 피부조직의 異常生長의 變化(neoplastic change)를 일으킬 수 있다. 이러한 변화는 주로 자외선 (uv:ultraviolet)에 기인하지만, 태양광선 외의 광선에 의한 폭로에 기인하기도 한다. 예를 들자면 아크용접광선 및 발암성의 자외선을 방출하는 여타의 광선 등이다. 피부를 검게 태우거나 화상을 입히는 광선은 피부암을 발생시킬 수 있으며, X선의 지나친 폭로는 피하여야 한다. 石油化學物質과 접촉하는 피부는 조직의 이상생장적인 변화를 일으키는 문제점을 안고 있다. 혈암유 (shale oil)를 취급하는 사람들의 경우에서 보면 혈암유의 생성물질은 아주 강력한 피부발암물질이다. 새앙쥐의 피부에 칠하여 본 석유화학물질은 각화증(keratosis), 角化棘細胞腫(keratoacanthoma), 扁平細胞癌腫(squamous cell carcinoma) 및 여타의 피부종양을 일으킨다는 사실이 오래전부터 알려져오고 있다. 콜타르를 사람의 피부에 칠하여 본 경우에는 그러한 사실들이 발견되지 않고 있다. 光感性(photoactive)의 화학물질은 폭로량이 많아지게 되면 사람과 동물에게 모두 피부종양을 일으키게 된다.

광감성의 화학물질이 태양광선과 결합하게 되면, 발암성의 물질에 폭로되는 경우와 같은 결과를 일으킬 수도 있다. 그러므로 발암성의 석유화학물질과 태양광선에 동시 폭로되는 사람은 피부조직의 이상생장적인 변화를 일으킬 위험성이 높은 것이다.

3.6.7. 皮膚防護

1) 방호크림

일반적으로 방호크림(barrier cream)은 한정된 가치밖에 갖고 있지 못한 것이다. 산업위생에 있어서 방호크림은 그렇게 유효한 것이 아니며, 일반적으로 알레르겐도 봉쇄하지 못한다. 습한 환경으로 인하여 접촉성 피부염이 발생될 때는 기름으로 된 방호크림도 어느 정도 有用性을 갖고 있다. 그러나 작업환경내에서 알레르겐이 문제점으로 등장할 때는 방호크림이 별로 유용성을 발휘하지 못한다. 왜냐하면 알레르기 를 일으키는 물질은 極微量으로서도 작업자에게 감응하기 때문이다.

2) 고무장갑

불행히도 알레르겐은 고무장갑을 무효화시킨다. 이러한 알레르겐중에서 가장 심한 것이 methacrylate이다. 整形手術用으로 메탈크릴산염을 사용하는 병원에는 의사들이 고무장갑을 착용하고서 수술을 하지만 손에 습진이 발생하게 된다. 이러한 문제점은 산업현장에서도 마찬가지로 발생되고 있다.

3.6.8. 職業性 皮膚病의 評價

피부염에 대한 가장 중요한 임상시험은 貼布試驗(patch test)이다. 첩포시험은 믿을 수 없을 만큼 간단하지만 아주 복잡한 특성을 갖고 있는 것이다. 첩포시험의 節次를 보면, 피부염의 원인이라고 여겨지는 화학물질을 피부에 부착시키고, 이틀동안 특별한 기구로써 덮어둔 후에 이를 제거하여, 피부염이 재발생되었는가를 조사하는 것이다. 이러한 형태의 시험은 결코 자극물질이라고 알려진 化學物質로서 수행하

여서는 아니된다. 자극물질에 의한 피부염은 임상적으로 진단되고 있다. 이미 알려져 있는 자극물질의 자극성을 재증명하기 위하여 당해 자극물질을 피부에 부착시키는 일은 절대로 없어야 한다는 것이다. 유용한 결과를 얻기 위하여서는 필요한 시험 절차를 잘 아는 피부병학자가 첩포시험을 실시하여야 한다.

첩포시험의 수행에 있어서 시험해야 할 화학물질은 자극성이 없는 농도로까지 적정하게 희석하여야 한다. 왜냐하면 시험하여야 할 화학물질에 유난히 알레르기적인 사람들에게 만이 일어나는 반응들을 확인하기 위하여서는 여러가지의 관련시험들을 非感作性對象物質(nonsensitive subject)에 대하여 수행하여야 하기 때문이다. 소량의 대상물질을 핀챔버(finn chamber)나 알루미늄 試驗貼劑(Al-test patch)에 도포하여 48시간동안 종이테이프로써 피부에 붙여둔다. 이를 제거하고 난 후 1시간이 경과한 다음에 당해시험에 대한 반응의 強度를 구분한다. 이와같이 1시간을 경과시키는 이유는 테이프로 인하여 일어날 수 있는 반응을 제거하기 위한 것이다. 마찬가지로 하루나 이들 후에도 다시한번 당해 시험결과를 평가하여 보아야 한다. 예민한 알레르겐에 대한 첩포시험을 적절하게 수행할 수 있는 표준기구가 시판되고 있으므로 이용하면 편리하다. 그러나 초보자는 실수할 가능성이 꽤 높기 때문에 유의하여야 한다.

3. 7. 肺毒性

3. 7. 1. 肺의 構造와 生理

호흡시스템은 일종의 공기펌프이다. 호흡시스템의 기본적인 기능은 신체의 모든 세포에 계속적으로 산소를 공급하고, 신체로부터 신진대사의 기체성 副産物인 탄산가스를 제거하는 것이다. 보통사람들의 신체가 정지중의 1분간에 이용하는 산소의 양은 250ml 정도이며, 생성하는 탄산가스의 양은 약 200ml이다. 근육활동을 하면 신체의 酸素要求量은 현저하게 증가하며 탄산가스의 생성량은 이에 따라 증가한다. 이

와같이 신진대사적인 요구량이 증가함에 따라, 심장과 허파는 이에 비례하여 더 많은 혈액과 공기를 펌핑하여야 비로소 일정한 내부적인 신진대사 환경이 유지되게 되는 것이다.

1) 氣管支와 肺胞

폐의 기본구조는 기관지와 공기주머니(즉, 폐포)의 2개구조로 되어 있으므로 꽤 간단하다. 氣管支(bronchi)는 가지많은 튜브의 시스템으로, 신선한 유입 공기를 폐구조내로 도입시키는 空氣管으로서 역할도 하고 산소가 소비된 공기를 제거하는 通路로서의 역할도 하고 있다. 기관지 시스템의 가지들은 약 3억개의 肺胞(즉, 공기주머니)로 흘러들어가며 여기서 환경과 혈액사이의 활성적인 기체교환이 이루어지게 된다.

폐의 기본구조는 비교적 간단하다. 신선한 공기는 기관지 시스템을 통하여 수천만 개의 폐포로 분배된다. 산소분자는 압력구배에 의하여 폐포로부터 毛細血管으로 확산되며, 여기서 헤모글로빈과 결합한다. 탄산가스분자는 압력구배로 인하여 산소분자와 반대방향으로 움직인다. 말하자면 탄산가스는 모세혈관에서 폐포로 나와 肺胞가스(alveolar gas)로 되어 폐박으로 배출되게 되는 것이다.

한 개의 폐포는 아주 작지만 3억개 폐포의 總表面積은 약 $70m^2$ 이다. 그러므로 호흡되는 공기가 대단히 넓은 표면적에 걸쳐서 분배된다는 것을 알 수 있다. 폐포의 벽속에는 毛細血管(capillary)이라고 부르는 극히 작은 혈관들이 존재하고 있다. 모세혈관속의 혈액은 공기와 밀접하게 접촉되게 되어 기체교환이 이루어지고 있다. 어느 한 순간에 있어서 폐포내 모세혈관의 혈액은 약 $100ml$ 에 이른다. 따라서 모세관 혈액으로 채워져 있는 아주 미세한 薄膜의 표면에서 기체교환이 일어나게 되는 것이다.

정지해 있는 보통사람은 1분에 약 8리터의 공기를 호흡한다. 근육활동이 증가하면 할수록 공기의 呼吸量은 증가한다. 그러므로 하루에 호흡하는 공기의 양은 엄청나게 많다. 이러한 공기가 아주 미세한 기관지를 통하여 유입되어 폐포로 분배되게 되면 폐포의 극히 얇은 층과 밀접하게 접촉되어지게 되는 것이다. 호흡공기는 폐포의 광

대한 표면적과 접촉하므로 호흡공기가 毒性物質을 함유하게 되면 폐손상의 가능성이 커지게 되는 것이다.

2) 허파의 氣體交換

통상적인 폐포의 隔壁(septal wall)은 직경이 2 μm 정도로 대단히 얇다, 폐포와 폐포를 분리하는 폐포의 격막은 肺胞上皮(alveolar epithelium), 基底膜(base membrane), 組織間 空間(interstitial space), 허파의 毛細管內皮 基底膜, 허파의 모세관내피, 혈장 및 적혈구 등으로 이루어지고 있다. 이러한 시스템은 연속적으로 흐르는 모세관 혈액속에 폐포가 거의 전부 잠겨져 있는 것처럼 만들어져 있다. 70 m^2 의 표면적을 갖고 있는 폐포는 120 ml 의 血液膜으로 덮여져 있다고 할 수 있다. 큰 표면적이 폐포와 적은 부피의 모세관혈액이 접촉되게 되어, 빨아들이는 호흡공기와 유입되는 정맥혈류가 접촉되어지게 되는 것이다.

산소는 폐포공간으로부터 폐포상피와 조직간공간 및 모세관내피를 지나서 혈장으로 들어가게 되면, 적혈구내에서 헤모글로빈에 의하여 붙잡혀서 이동되게 된다.

건강한 폐포의 毛細管膜은 직경이 약 2 μm 정도이다. 그러나 여러가지의 질병들에 의하여 이렇게 정교한 모세관막도 손상되게 된다. 이러한 손상은 瘢痕組織(scar tissue)의 생성에 의하여 치유되게 되는 것이다. 이러한 반흔조직은 막의 두께를 증가시키며 폐포격막의 탄력성도 변화시키게 된다.

결국 호흡공기는 수천만 개의 폐포에 균일하게 분배되지는 않게 되며, 酸素化(oxygenation)도 비정상적으로 되게 된다. 이를 생리학적으로 나타내어 보면, 동맥혈류에서의 산소압력이 감소하게 되며, 임상학적으로는 呼吸困難(dyspnea)으로 진행되게 되지만, 항상 에너지활동(exertion)과 연관되어 지는 것이다.

3.7.2. 허파의 防護作用

1) 粘膜性纖毛 메카니즘

가) 機能

粘膜層(mucosa)은 氣管支內腔(bronchial lumen)내에서 공기와 접촉되는 기관지벽의 한 부분이다. 점막층은 類似成層(pseudostratum)의 원통형 상피세포와 胚細胞(goblet cell)로 구성되어 있으며, 分化細胞인 배세포는 엷은 형태의 점액을 생성한다. 각각의 상피세포는 머리카락처럼 생긴 수백개의 纖毛(cilia)를 가지고 있으며, 섬모는 기관지의 내강속으로 뻗어있다. 유사성층의 상피세포는 얇은 기저막 위에 놓여져 있다. 이의 밑에 있는 기관지벽의 基質(stroma) 속에는 粘液腺의 덩어리들이 존재한다. 점액선은 꼬여져 있는 관으로 상피세포의 사이 위로 뻗어 있으며, 섬모의 표면 위에서 점액을 분비한다.

粘液膜層의 밑에는 부드러운 근육층이 존재하여 기관지의 길이와 단면적을 조절하게 하고 있다. 이러한 근육 밑에는 軟骨性의 고리나 판이 있어 기관지벽을 지지하고 있다. 연골 밑에는 기질이 더 많이 존재한다. 바깥쪽의 상피세포는 기관지 튜브의 바깥부분을 차지하고 있다.

섬모가 난 상피는 수백개의 섬모로 하여금 1초에 수백번씩 울동하게 하고 있다. 이들의 운동방향은 언제나 호흡통로, 즉 입쪽으로 향하고 있다. 기관분지계에 위치한 섬모는 입쪽으로 울동하고 있으며, 鼻咽腔에 위치한 섬모는 입의 아래쪽으로 울동하고 있다. 배세포와 점액선은 섬모의 표면에 점액을 분비하여, 비인강 시스템과 氣管分枝系의 내부를 연속적으로 덮어지게 하고 있다.

점막층의 상부는 粘着性의 두꺼운 점액이고, 이의 하부는 섬모와 접촉하고 있는 水溶性의 얇은 점액이다. 하부의 졸층(sol layer)은 섬모가 자유로이 울동할 수 있게 하고 상부의 겔층(gel layer)으로 하여금 연속적으로 호흡통로의 입구로 향하게 하고

있다. 호흡공기가 콧구멍으로 들어와 氣管分枝系로 내려오면서, 공기중의 분진은 점막상의 두꺼운 젤층과 접촉하여 포착되게 되어 다시 점액의 연속적인 흐름을 따라 호흡통로의 입구로 밀려 나가게 된다. 여기서 粘液과 粉塵物質은 삼켜지거나 아니면 기침에 의하여 체외로 배출되게 되는 것이다. 이러한 점막성섬모 메카니즘 (mucociliary mechanism)은 잠재적인 有害環境을 방어하는 호흡시스템의 제일선으로 작용하고 있다.

나) 感染感應

점막성섬모 메카니즘은 여러가지의 화학물질과 질병에 민감하므로 부분적으로 혹은 전반적으로 비효율적이다. 담배연기 속에는 2000종 이상의 화학물질이 함유되어 있어 氣管分枝系 전체의 섬모를 마비시킬 수 있고 점액의 흐름을 정지시킬 수 있다. 한번 흡입하는 담배연기량은 20~40분 동안이나 섬모를 마비시킬 수 있다는 연구보고도 있다. 그러므로 하루에 20~40개피의 담배를 피우는 사람의 기관분지계는 섬모에 대한 담배연기의 麻痺作用으로 인하여 계속적으로 작용을 하지 못하게 된다고 할 수 있다. 담배연기는 폐의 중요한 방호메카니즘을 무력화시키므로 안쪽의 呼吸管을 감염시키는 주요인자로 되고 있으며, 종국적으로 만성적인 기관지염으로 진행시키기도 한다.

유행성감기 바이러스도 점막성섬모 메카니즘을 손상시킬 수 있다. 인플루엔자가 유행중일 때는 肺炎(pneumonia)이나 肺膿瘍(lung abscess)과 같은 2차적인 박테리아 감염을 많이 볼 수 있다. 염소, 암모니아, 황산화물 및 질소산화물과 같은 化學的 蒸氣도 카드미움이나 니켈 및 수은과 같은 重金屬 흄처럼 점막성섬모 메카니즘을 손상시키게 된다. 흡입공기중의 산소농도가 너무 높아도 점막성섬모의 통상적인 기능을 저해시킬 수 있으므로, 高濃度の 酸素를 흡입하는 사람은 안쪽의 호흡관이 쉽게 감염되게 된다.

2) 肺胞의 食菌作用

허파의 두번째 중요한 방호작용은 폐포의 大食細胞가 수행하는 것이다.

이러한 食細胞는 폐포내에서 이동할 수 있으며 異物質을 먹어치우거나 삼켜버릴 수 있다. 예로써 폐포의 상피에 박테리아가 침입하게 되면 趨化性 物質(chemotactic substance)이 방출되어 폐포의 대식세포로 하여금 박테리아가 있는 부위로 모여들게 한다. 이러한 食作用(食菌作用; phagocytosis)을 하는 세포들은 병원균이나 바이러스와 화학물질 및 여타의 이물질들을 흡취하거나 삼켜버리며, 대부분의 경우 이들을 파괴시켜 버린다. 그러나 대식세포들이 경쟁력을 잃어버리게 되면 대부분의 산업현장에서처럼 폐포의 공기주머니가 손상되는 단계로 진입하게 된다.

대식세포는 강력한 蛋白質分解 酵素(proteolytic enzyme)를 함유하고 있으며, 이러한 효소는 박테리아와 바이러스 및 여타의 이물질들을 파괴시키게 된다. 흡취하는 물질이 대식세포를 손상시키거나 파괴시키게 되면, 대식세포속에 있는 화학물질이 肺胞 環境中으로 배출되게 되어 폐포의 정교한 塗布層(lining layer)을 손상시키게 되는 것이다. 폐포의 손상된 상피는 반흔조직을 형성하면서 치유된다. 이러한 손상이 광범위하거나 다량의 반흔조직을 형성하게 되면 폐의 기능이 심각하게 변화하거나 비정상적인 기체교환이 일어나게 되는 것이다.

폐포와 폐포기능의 保全是 폐포에 존재하는 대식세포의 기능에 크게 의존하고 있다. 그러나 대식세포의 機能을 심하게 변화시킬 수 있는 인자는 다음과 같다; 담배연기, 화학물질의 증기나 흡, 흡입공기중의 고농도산소와 저농도 산소, 독감바이러스, 코르티코스테로이드 약품 및 알코올 흡입 등이다.

3) 허파의 除去 메카니즘

입자를 함유한 공기가 흡입되면, 입자들은 기관분지류브를 지나서 폐포에 도달하게 되고 여기서 침적한다. 이렇게 침적되는 수많은 입자들은 粘膜性纖毛 메카니즘에 의하여 제거되거나, 폐포의 대식세포에 의한 非活性化 除去 메카니즘에 의하여 제거

된다. 이러한 작용들이 조합된 프로세스를 肺의 除去作用(lung clearance)이라 한다. 입자의 침적량과 제거량 사이의 차이를 滯留量(retention)이라고 한다. 큰 입자는 호흡통로의 상부에 영향을 미치고, 중간크기의 입자는 보다 작은 호흡통로의 점액층에 침적하게 되며, 가장 미세한 입자들은 폐포에 도달하여 폐포의 상피에 침적하여 확산되게 된다. 微粒子들은 여기서 섬모에 의하여 폐로부터 제거되기도 하는 것이다.

섬모의 구조는 대단히 복잡하다. 섬모의 내부구조는 기본적으로 9쌍의 微細管(tubule)으로 구성되어 있으며, 이러한 미세관들이 섬모의 길이방향으로 말단부분까지 배치되어져 있다. 이들은 Dynein 팔에 의하여 중심부로 상호연결되고 있다. 섬모의 基部는 상피세포의 표면에 자리하고 있으며, 매우 복잡하게 서로 얽혀져있다. 섬모의 생리학적인 면은 아직까지 부분적으로 밖에 이해되지 못하고 있는 실정이다. 근래에 임상연구에서 보면, 만성적인 氣管支炎이나 氣管支擴張症이 있는 사람들은 상호 연결작용을 하는 Dynein arm이 부족하다는 것이다. 이와같은 Dynien팔의 부족 현상은 섬모를 非活動的이게 하거나 非律動的으로 휘젓게 한다.

섬모가 부족한 사람들은 호흡통로의 상부와 하부가 감염되기 쉽게 되며, 임상학적인 측면에서 보면 粘液의 비활동성으로 인하여 비정상적으로 되는 경우도 있다. 섬모의 기능이 비정상적이면, 점액층이 적절하게 유동하지 못하므로 자그만한 細氣管支는 두텁고 끈적끈적한 점액으로 막혀버리게 되어 결국에는 세기관지가 2차적인 감염을 일으키게 되는 것이다. 기관지염이 있는 사람은 일반적으로 두텁고 끈적끈적한 점액을 갖게 되므로, 자그만한 세기관지에 집결되게 되어 氣體交換이 장애를 받게 되는 것이다. 흡이나 화학물질증기 및 여타의 산업독성물질에 폭로되게 되면 통상적인 점막성섬모의 기능이 장애를 받게 되므로 기관지의 제거기능이 비정상적으로 되게 된다.

3. 7. 3. 汚染物質의 吸入

1) 肺의 에어졸 沈積

에어졸(aerosol)이란 상당한 시간에 걸쳐서 공기중에 부유되는 입자구름이다. 호흡기내로 에어졸이 흡입되는 경우의 위해성을 평가하는 데 있어서는, 허파내에서 에어졸이 어떻게 침적되며, 어떠한 메카니즘에 의하여 입자가 허파로부터 제거되는가를 고려하지 않으면 아니되는 것이다. 침적되는 粒子數와 제거되는 입자수 사이의 차이가 허파내에 체류되는 입자수이며, 이는 허파조직에 대한 잠재적인 損傷原因으로 작용하게 된다. 허파내의 에어졸이 침적되는 메카니즘에는 3가지가 있다. 말하자면 突入(impaction)과 沈澱(sedimentation) 및 擴散(diffusion) 등이다.

가) 突入

먼저 돌입메카니즘은 기관지의 직선통로로 큰 입자들이 계속하여 흡입되는 것을 의미한다. 이 결과로 인하여 대부분의 큰 입자들은 鼻咽腔의 점액표면에 부딪치거나 호흡통로의 分岐점에 부딪치게 된다. 이러한 큰 입자들이 끈적끈적한 점액의 표면에 부딪치게 되면, 여기에 부착되었다가 종국에는 호흡통로의 입구로 밀리어 올라갔다가 체외로 제거되게 되는 것이다. 호흡통로의 상부는 호흡공기중의 큰 입자들을 효율적으로 제거하고 있다. 직경이 $20\mu\text{m}$ 이상인 큰 입자들은 거의 모두 제거되며, 직경이 $5\mu\text{m}$ 이상인 입자들은 95% 정도 비인강에서 여과되어 제거되고 있다.

나) 沈澱

에어졸이 침적되는 두번째의 메카니즘은 침전이다. 침전이란 직경이 $1\sim5\mu\text{m}$ 인 중간크기의 입자들이 점차적으로 침강되는 현상이다. 이보다 큰 입자들은 돌입중에 제거되지만 보다 작은 입자들은 서서히 침강되게 되는 것이다. 침전에 의하여 에어졸 입자들이 침적되는 주요영역은 호흡통로의 末端部分이다. 자그마한 입자들은 기관지의 갈단으로 향하여 서서히 침강되기 때문에, 점막층에 부딪친 후에 허파로부터 밀려서 제거되게 된다. 근래의 연구에 의하면, 징후가 없는 모든 흡연자들도 호흡통로

의 말단부분에서는 생리학적인 異常性을 띠게 된다는 것이다. 만성적인 기관지염이나 肺氣腫(emphysema)으로 이행되는 초기변화는 기관분지계에서 발생되고 있다고 할 수 있다.

다) 擴散

허파에서 에어졸이 침적되는 세번째의 메카니즘은 확산이다. 확산이란 기체분자의 연속적인 충돌로 인하여 에어졸 粒子들이 닳치는대로 운동하게 되어 일어나는 현상인 것이다. 擴散現象은 직경이 $0.1\mu m$ 이하의 입자들에게서 주로 발생되고 있다. 이 정도 크기의 입자는 대부분이 폐포에서 침적된다. 그러나 이러한 입자들은 공기중에서 浮遊狀態로 존재하는 것으로, 숨을 내쉬게 되면 호흡기로부터 빠져나가므로 제거되게 되는 것이다.

2) 大氣汚染物質

일반적인 형태의 대기오염물질은 표 3-21에 나타내었고, 표 3-22에서는 大氣汚染源을 나타내었다. 대기중의 일산화탄소는 대기오염물질중의 약 반을 차지하고 있으며, 이러한 일산화탄소는 자동차나 석유연소에 의하여 대부분이 생성되고 있다. 여타의 오염물질들을 분류하여 보면 황산화물, 탄화수소, 질소산화물 및 분진 등이다.

가) 一酸化炭素

일산화탄소는 무색, 무취의 기체로서 탄소함유물질의 연소시에 발생하는 것이 대부분이다. 연중 대기중으로 방출되는 일산화탄소의 대부분은 자동차에서의 가솔린 연소에 기인하고 있다. 生理學的으로 보아 일산화탄소는 헤모글로빈의 結合領域(binding site)을 차지하기 위하여 산소와 경쟁하기 때문에 중요한 것이다. 환경중의 일산화탄소가 건강에 대하여 미치는 영향은 정확하게 밝혀져 있지 않다. 그러나 하루중의 출퇴근시간에 근무하는 교통순경이 일산화탄소에 의하여 被毒影響을 받고 있다는 보고는 많이 있으며, 일산화탄소가 출퇴근자의 건강에 악영향을 미친다는 것은 당연하다.

표 3-21. 대기오염물의 조성(미국의 경우)

오 염 물 질	구 성 비 율 (%)
일 산 화 탄 소	48
황 산 화 물	16
탄 화 수 소 류	15
질 소 산 화 물	11
분 진	10

표 3-22. 미국에서의 대기오염원

오 염 원	구 성 비 율 (%)
이 동 오 염 원	50
정 지 오 염 원	22
산 업 체	17
기 타	11

나) 黄酸物質

황산화물은 부식성이며, 황을 함유한 연료(주로 석탄)가 연소될 때 발생되고 있다. 고농도의 황산화물에 폭로되게 되면, 肺胞의 隔膜이 손상되어 肺浮腫(pulmonary edema)이 발생되기도 한다. 저농도의 황산화물에도 장기간 폭로되게 되면 만성적인 기관지염으로 진행되거나 肺氣腫이 발생되기도 한다.

다) 光化學的 酸化體

광화학적 산화체(photochemical oxidant)는 주로 대기중의 탄화수소나 질소산화물에 햇빛이 작용하여 생성되어지고 있다. 오존이나 알데히드 및 아크롤레인 등이 光化學的 酸化體에 속한다. 이러한 물질들은 항상 신체의 정교한 점막을 자극하며, 눈의 염증을 일으키고, 상부의 呼吸管에도 염증을 일으킨다. 농도가 높아지면 오존도

폐부종을 발생시킬 수 있다.

라) 粉塵

분진입자들은 자그마한 탄소입자나 먼지입자들로 주로 구성되어 있으며, 自然的인 과정이나 人爲的인 과정에 의하여 대기중으로 방출되고 있다. 毒性氣體들은 분진의 표면에 흡착되기도 하므로 허파로 흡입되어 침적되기도 한다. 분진 보다도 오히려 化學吸着物이 기관분지계에 대한 중요한 손상인자로 작용하고 있다.

마) 窒素酸化物

질소산화물은 주로 석탄이나 석유의 연소에 의하여 발생되고 있다. 이러한 기체들은 눈, 상부호흡관, 기관분지계 및 폐포의 粘膜을 직접적으로 손상시키며, 손상부위는 폭로농도와 폭로기간에 따라 달라진다.

3. 7. 4. 職業性 肺疾患

1) 塵肺症

진폐증(pneumoconiosis)이란 말은 일반적으로 천연의 無機性 粉塵을 흡입하므로 인하여 발생하는 허파의 질병을 의미하는 것이다.

가) 矽肺症

규폐증(silicosis)은 石英(quartz)의 분진에 직업적으로 폭로될 때에 발생하는 허파의 질병이다. 역사적으로 보면 규폐증은 이집트의 미이라에서도 발견되는 오랜 질병인 것이다. 규폐증은 석채채석장과 천연슬레이트채석장 및 모래분사작업장(sandblasting)에 종사하는 사람들이 장기적으로 呼吸性粉塵을 흡입할 때에 주로 발생하는 허파의 질병인 것이다.

규폐증은 遊離硅素(free silica) 즉 이산화규소의 결정이 폐로 흡입되어 체류됨으로써 발생되게 된다. 점막성섬모에 의하여 포획되지 않는 이러한 結晶들은 폐포에 도달하여 上皮層(epithelial lining)에서 침강하게 된다. 이때 폐포의 대식세포는 허파를

정화시키기 위하여 그러한 결정들을 흡착하게 되는 것이다. 食菌作用(phagocytosis)을 받은 이산화규소의 결정은 약산인 규산을 생성하므로 이러한 규산이 대식세포를 손상시켜서 결국에는 파괴시키게 된다. 폐를 손상시켜서 섬유증식증(즉, 섬유증)을 일으키게 되는 화학물질들은 죽어버린 대식세포에 의하여 방출되게 된다. 규폐증의 최종단계에서는 심장의 우측이 비대해져서 充血性 心臟不全症(congestive heart failure)으로 진행되기도 한다.

無水硅酸(silica)의 결정이 식균작용(즉, 식작용)의 사이클로 들어가서 대식세포가 손상되어 파괴되면 결정들이 방출되고 다른 대식세포들이 이를 재흡취하기 때문에, 규폐증은 自己増殖的인 경향을 갖게 된다. 이산화규소의 결정이 허파내에서 체류하게 되면 더 이상 폭로되지 아니하여도 손상은 지속되게 되는 것이다. 불행하게도 규폐증에 대한 치료방법은 별도로 존재하지 않는다. 이의 치료법이란, 전적으로 징후의 改善에만 한정되고 있다. 中等度 및 重症인 규폐증인 환자의 豫後는 대단히 나쁜 것이다.

규폐증에 대한 대책은 예방뿐인 것으로, 작업수행의 효율화와 기술적 관리를 통하여 가능한 한 분진의 농도를 낮게 유지하여야 한다. 또한 분진에 의한 직업적 폭로의 위험성이 있는 작업자는 효과적인 呼吸用 保護具(예로써, 방진마스크)를 착용하여야 하고, 효율적인 산업위생학적 프로그램을 수립하여 시행하여야 한다. 이러한 산업위생학적 프로그램에는 흡연에 연관되는 건강문제, 시리카의 분진에 폭로될 잠재적인 위험성, 방진마스크의 필수적인 착용이유 등이 내포되어 있어야 한다. 또한 이러한 프로그램에는 의학적 조사, 1년에 한번 이상의 흉부엑스선 촬영 및 허파기능의 검색시험 등도 내포되어야 한다.

나) 石棉肺胞

석면은 열 저항성이 매우 큼으로 인하여 인간에게 유용한 纖維性 鑛物(filamentous mineral)이다. 20세기 초에는 석면이 주로 절연물질로서 이용되었으나, 근래에는 다

방면의 산업체에서 이용되어 왔으며 현재에는 아주 보편적으로 이용되고 있다. 한 때는 석면폭로와 연관되는 질병이 소수의 직업종사자에게 한정되었으나, 근래의 광범위한 이용과 더불어 석면과 연관되는 질병의 발생가능성도 여러방면의 사람들에게 존재한다고 할 수 있다.

석면을 이용하지 않을 수 없는 작업자들은 조선소의 작업자로서 선박을 만들거나 수리하는 사람들이며, 절연작업자들은 과거에 전문적으로 석면을 사용하였고, 연관공과 브레이크의 라이닝작업자 그리고 브레이크 드럼의 세공작업자 등도 석면을 사용하고 있다. 일부의 건설작업에서는 석면과 밀접하게 접촉하면서 작업하므로 작업자의 유해위험성이 매우 높다고 할 수 있다.

이산화규소의 결정과 마찬가지로, 석면의 길다란 纖維性 結晶이 폐포에 침적되게 되면 대식세포에 의하여 흡취되어 범발성 폐손상을 일으키고 섬유증식증을 일으키게 된다. 그러나 이러한 메카니즘은 아직은 규명되지 않고 있다. 이러한 점에서 보면 석면폐증(asbestosis)은 규폐증과 유사하다. 또한 석면은 흉곽내부의 內膜에 악성종양을 발생시키며 폐표면에 대하여서는 中皮腫(mesothelioma)을 일으키기도 한다. 이러한 질병이 흡연과 연관되게 되면 기관지암의 발생률을 높이게 된다. 담배를 피우는 사람이 석면에 다량으로 폭로되게 되면 肺癌을 일으킬 확률이 80배나 높아지는 것으로 인정되고 있다.

규폐증과 마찬가지로 석면폐증의 진단은 폭로경력의 파악과 폭로정도의 평가 및 임상학적 관찰에 따라 달라진다. 석면의 폭로에 수반되어 손상이 진행되어 출현하는 데는 일반적으로 20~40년이 걸리고 있다. 폭로의 양이 적다고 할지라도 中皮腫으로 진행될 수 있다는 증거가 있다. 중등도 내지 중증의 석면폐증으로 진행된 환자의 예후는 대단히 나쁘고, 악성 종피종으로 진행된 환자의 예후는 더욱 나쁘다, 왜냐하면 종피종은 외과수술로는 제거할 수 없으며 방사선치료법이나 化學療法으로써도 치유되지 않기 때문이다. 기관지암으로 진행된 사람의 예후는 석면에 폭로되지 않고 폐

암으로 진행된 사람의 예후와 같다. 말하자면 5년이상 살아남을 확률은 5~10 퍼센트이다.

대도시에서 수십년간 살아가는 사람은 폐조직내에 어느 정도의 석면을 함유하고 있다. 수년전 5개의 대도시에서 석면의 존재를 확인하기 위하여 無作為로 검사한 폐 연구에서 생생하게 증명되었던 것이다. 그러한 폐의 40~45%에서는 용이하게 석면 결정이 확인되었던 것이지만 그렇지만 그중의 어떠한 폐도 석면으로부터 발생하는 질병을 갖고 있지는 아니하였다. 최근에도 이러한 연구가 진행되었으며 시험한 모든 허파의 폐포속에서는 석면결정이 확인되었다. 아직까지도 이렇게 장기간에 걸친 低濃度暴露에 대한 보건학적인 연구결과는 보고되어 있지 않다. 이러한 미량의 석면에 의한 폭로는 폐손상에 따른 間質性纖維症(interstitial fibrosis)으로 진행되는 것 같지 않지만, 이러한 미량의 폭로에 의하여서도 중피종의 발생률이 증가할 가능성은 있다. 특히 흡연가에게 있어서는 미량의 폭로에 의하여서도 기관지암의 발생률이 높아지게 된다.

다) 炭肺症

지하에서 여러 해 동안 작업을 하는 탄광의 광부들은 폐손상이 어느 정도 진행된 비정상적인 흉부X선사진을 보여주게 된다. 이를 간단히 말하면 광부들의 진폐증(coal worker's pneumoconiosis) 즉 탄폐증이라고 한다. 탄폐증은 8년이상에 걸쳐서 지하 탄광에서 작업한 광부들에게 주로 나타나는 진폐증이다. 탄폐증의 징후를 보면 일반적으로 기침이 심하고 呼吸困難이 약간 있게 되지만 폐기능의 손상은 그렇게 크지 않다는 것이다.

탄폐증에 걸린 광부들의 약 8%는 손상의 정도가 훨씬 심하게 나타나고 있으며, 이를 塊狀進行性 纖維症(massive progressive fibrosis)이라고 한다. 이러한 사람들에게 있어서는 폐의 결절이 응집하여 언제나 반흔조직의 커다란 결집 덩어리를 폐의 중간부분이나 상부에 형성하게 된다. 이러한 사람들은 호흡이 계속하여 빨라지고 폐

기능의 손상이 심하여져서 무능력하게 되어버리는 경우도 자주 있다. 탄폐증에 대한 근래의 연구결과를 보면 대부분의 호흡징후 및 호흡손상이 석탄분진에 의한 폭로보다는 오히려 흡연과 직접적으로 연관되고 있다는 사실이다.

2) 呼吸通路의 反應性 疾患

가) 비시노시스

Byssinosis는 면화나 아마포 및 대마에 폭로되는 섬유공장 작업자에게서 나타나는 직업성 폐질환으로 숨먼지로 인하여 발생하는 일종의 폐렴이다. 비시노시스는 100년 전, 2명의 벨기에 의사에 의하여 발견되었다. 그들은 벨기에의 섬유공장 작업자들에게서 나타나는 呼吸性 徵候를 조사하게 되어, 일부 작업자들의 가슴이 팍 죄어지고 쉼근거리며 호흡이 짧은 복합적 징후를 확인하게 되었던 것이다. 이후로 계속 연구하여 비시노시스란 섬유공장내 대기중에 존재하는 呼吸性 粉塵에 폭로되는 작업자들에게서 나타나는 호흡통로의 반응성 질병이라고 하였다.

비시노시스의 임상학적 관찰특성은 가슴이 팍 죄어오는 것을 느낄 수 있으며 들을 수 있을 정도로 쉼근거리고 숨이 가빠지는 것이다. 주말에 이틀(토~일)이나 작업을 쉬는 섬유공장의 작업자가 주일의 첫날에 작업에 임한 후 몇 시간 동안에 걸쳐서 민감한 작업자들이 보여주는 징후인 것이다. 이러한 징후는 작업을 시작한 첫날에는 악화되는 경향이 있지만 퇴근하여 작업장을 떠나고 나면 완화되는 경향이 있다.

비시노시스의 초기에는 섬유공장의 감염되기 쉬운 작업자의 폐기능이 비작업시에 정상적이므로 전반적인 면에서 가역적이다. 그러므로 비시노시스는 의학적으로 용이하게 진단할 수 있는 질병이다. 비시노시스는 복합적인 징후들을 찾아내기 위하여서는 의학적인 設問調査와 더불어 주일의 첫날 작업시에 예비적인 폐기능검사를 하고 6~8시간 후에도 다시 폐기능검사를 하여 보면 알 수 있지만 이는 어디까지나 숨먼지(cotton dust)에 폭로된 후의 일인 것이다. 비시노시스에 감염된 사람들은 작업에 의한 폭로후에는 最大呼吸量이 크게 하강하게 되는 현상을 나타내고 있다.

현재 미국에서는 섬유공장이 작업자들을 채용하기 전에 의학적 조사와 폐기능검사를 하게 하고 있으며, 채용초기에 작업폭로 전후의 肺活量을 측정하게 하고 있고, 1년에 한번씩 의학적 설문조사와 폐활량 측정을 반복하도록 하고 있다. 비시노시스 징후가 있는 작업자들은 作業暴露時의 6~8시간 후에는 폐기능의 현저한 저하현상을 보여주게 된다. 폐기능이 미리 설정한 값 이하인 작업자들은 호흡기 전문의에게 진찰을 받도록 하여야 한다. 이와 더불어 섬유공장은 作業環境基準을 준수하여야 한다. 이렇게 대처하게 되면 섬유공장 작업자의 폐질환은 현저하게 감소하게 될 것이며, 차후에는 비시노시스의 문제도 사라지게 될 것이다. 많은 연구결과에 의하면, 숨면지에 반응성이고 비시노시스 징후를 나타내고 담배를 피우는 작업자는 담배를 피우지 않는 그러한 작업자보다도 폐의 손상이 크다. 그러므로 의학적 조사에서는 흡연조사를 동시에 수행하고 있다.

나) 職業性 喘息

일부의 직업에서 이용하는 화학물질에 폭로되게 되면 면역학적인 경로를 통하여 喘息(asthma)으로 진행되기도 한다. 천식을 일으키는 물질이 다양하지만, 면역학적인 감응에서 보면 過敏性의 사람에게서 발생하는 外因性 喘息(extrinsic asthma)과 아주 유사하다. 빵집에서 일하면서 밀가루에 폭로되는 사람들은 밀가루 粉塵(flour dust)이나 밀가루중의 유기물질에 感作性(sensitization)으로 된다. 이를 빵집천식(baker's asthma)이라고 하며, 전형적인 알레르기성 천식과 모든 면에서 유사하다.

여러가지의 木粉塵(wood dust)에 폭로되는 사람들은 천식을 일으키게 된다.

미국에서 기관지경련을 일으키는 가장 일반적인 목분진 물질은 건설산업에서 많이 사용되는 서양삼목(western red cedar)이다. 이 외에도 천식을 일으키는 목재를 보면 마호가니와 타크 그리고 아프리카에서 수입되는 목재들이다. 이러한 천식의 징후는 모든 면에서 일반적인 외인성의 過敏性 喘息과 유사하며, 치료방법 조차도 비슷하다. 근래에는 喘息後群(asthmalike syndrome)이 폴리비닐필름으로 고가를 싸거나

포장하는 정유업자에게도 나타나고 있다. 이를 정육점 천식(meat-wrapper's asthma)이라고 부른다. 이러한 증상은 polyvinyl chloride 필름의 포장용의 뜨거운 철사줄에 닿게 될 때 방출되는 화학물질의 흡에 작업자가 感受性으로 되기 때문에 발생하는 것이다.

폴리우레탄 와니스와 폴리우레탄 泡沫 및 폴리우레탄 페인트의 생산에 있어서 添加劑로 널리 이용되는 화학물질이 TDI(toluene diisocyanate)이다. 어떤 사람은 이러한 TDI에 아주 민감하여, TDI에 폭로되게 되면 감작성으로 되어 천식을 일으킨다. TDI분자의 농도가 대단히 낮아도 이에 感受性인 사람은 심한 천식을 일으키게 되는 것이다. MDI(methylene bisphenyl isocyanate)와 같은 이소시아누도 TDI와 같은 천식을 일으킨다. 재미있는 職業性 喘息(industrial asthma)이 굴까게 천식(oyster-shucker's asthma)이다. 이는 멍게(sea squirt)라고 하는 조그만 바다 동물이 굴껍데기에 분비한 殘留有機物을 흡입함으로 인하여 발생하는 것이다. 더구나 이러한 천식을 일으키는 사람들의 징후도 전형적인 천식의 징후와 비슷하다는 사실이다.

나) 如他の 菌類 및 蛋白質의 吸入

외인성의 알레르기 폐포염은 세쿼이아(sequoia)나 단풍나무를 제재하는 작업자, 스카치위스키 공장의 엿기름 작업자, 포르투갈의 코르크 작업자, 애조가, 시궁쥐 실험자 등에서도 나타나고 있다. 포르투갈의 코르크 작업들은 코르크 質症(suberosis)으로 되고 있고, 잉꼬와 비둘기와 애완용 닭 및 칠면조를 키우는 사람은 새똥중의 단백질 흡입하므로 이게 감작성이면 愛鳥家肺症(bird fancier's lung)으로 되며, 시궁쥐를 실험하는 사람은 시궁쥐의 오줌속에 있는 단백질을 흡입하게 되므로 이에 감작성이면 알레르기성의 폐포염에 걸리게 된다. 이집트의 미이라 보자기를 견어낸 고고학자들은 콕트인의 肺疾患(Coptic lung disease)이라는 상당히 색다른 질병을 확인하여 기록해 두고 있다. 이 외에도 여러가지의 재미있는 색다른 상황이 외인성의 알레르기 폐포염을 일으킬 수 있는 것이다. 이는 모두 菌類孢子나 有機性的 蛋白質分子

를 흡입하여 감작성이면 발생되게 되는 질병이다. 임상학적인 관찰사항이나 치료 방법도 모두 비슷하다. 진단시에는 내과적인 측면에서의 미심쩍은 사항들을 전부 체크하여 보아야 한다.

3.7.5. 肺疾患의 評價

잠재적으로 폐가 손상될 수 있는 작업환경에서 근무하는 작업자를 의학적으로 조사하기 위하여서는 採用前 評價와 6~12개월 마다의 再評價를 실시하여야 한다.

채용전 평가는 다음과 같은 2가지의 기능을 갖고 있다 :

- 산업독소에 폭로된다고 한다면 肺損傷이 가속될 위험성이 있는 사람의 폐질환을 채용전에 확인하는 것이다.
- 채용후의 재평가시에 이용할 수 있는 比較基準을 작성하여 두는 것이다.

採用前 評價(preemployment evaluation)를 실시하기 위하여서는 의학적 설문조사와 흉부엑스선 촬영 및 폐활량 측정(폐의 용량과 기능 측정임)을 하여야 한다. 여기서 폐활량 측정에 필요한 사항들은 다음과 같다 :

- 强制肺活量(FVC : forced vital capacity)의 측정[리터].
- 1초 동안의 强制呼氣量(FEV1 : forced expired volume)의 측정[리터].
- 폐활량의 50% 정도(FEV1의 25~75%)에서 强制호기량(강제 날숨량)의 유량[리터/초].
- FEV1에 대한 FVC×100의 측정치 비율 (즉, FEV1/FVC의 %).

오늘날에 사용되고 있는 대부분의 설문조사는 英國醫學研究會(British Medical Research Center)에서 개발한 방법이다. 미국의 섬유공장은 OSHA의 규정을 따르고 있으며, 이러한 규정은 産業別로 용이하게 수정하여 적용할 수 있도록 되어 있다. 이는 13페이지 정도의 길이로 포괄적이며, 1979년 미국의 노동부/OSHA의 발행번호 2206으로 명칭은 General Industry OSHA Safety and Health Standards(29 CFR 1910)이다.

採用後에 거의 해마다 반복하여 평가할 사항은 다음과 같다. :

○ 설문조사와 폐활량 측정

○ 흉부엑스선 촬영 ; 특히 설문조사 및 폐활량 측정에서 비정상성이 발견되면
필히 확인하여야 한다. 非正常性이 엑스선사진에서 발견되면 호흡기 전문의와
협의하여야 한다.

作業者로 하여금 호흡통로의 급성적인 反應性 疾病을 용이하게 걸리게 하는 작업
환경, 즉 섬유공장 및 TDI를 사용하는 산업체의 작업환경에서는 채용전후의 폐활량
을 조사하면 그에 대한 反應者(reactor)를 탐색하는 데 도움이 된다. 말하자면 작업
환경중의 毒素에 폭로되면서 호기량(날숨량)이 계속하여 감소하는 작업자를 찾아낼
수 있다는 것이다. 이러한 시험은 모든 신규채용자에 대하여 실시하여야만 하고 그
리고 모든 채용자에 대하여 매년 실시하여야만 반응자들을 확인할 수 있다. 일정한
反應性을 나타내는 사람에 대하여서는 효과적인 마스크를 착용하게 하거나 독소에
대한 폭로가 발생되지 않는 작업장으로 작업전환시킬 필요가 있다.

비시노시스와 같은 질병을 가진 작업자에게 대하여서는 의학적 조사 프로그램을
준수하도록 하여야 한다. 채용후의 몇 년 동안에는, 말하자면 영구적인 폐손상이 발
생되기 훨씬 전에는, 設問調査에 의하거나 作業暴露後의 FEV1 감소현상을 조사하게
되면 비시노시스에 걸린 사람을 용이하게 확인할 수 있다. 한편 규폐증 등에 걸린
사람이면, 징후가 나타나거나 폐활량과 흉부엑스선사진이 非正常性을 나타나게 될
때는 이미 지나치게 증상이 진행된 상태라고 할 수 있다. 의학적 조사프로그램에 의
하여 작업자의 건강에 대한 어떠한 문제점을 확인하게 되는 경우에는 당해 질병의
전문의와 상의하여 완벽하게 평가되도록 하여야 한다.

3. 8. 變異原性

3. 8. 1. 突然變異의 誘導와 結果

어떠한 유기체의 유전성 물질이 유전적인 전달과정에서 변화되는 것을 突然變異 (mutation)라고 한다. 또한 어떠한 개인의 유전자 구성이 유전적으로 변환되는 것을 遺傳子型變換 (genotypic change)이라 하지만, 이는 遺傳性物質 (genetic material)이 변화되기 때문이다. 반면에 돌연변이적인 변화는 母細胞 (parent cell)에 있어서의 유전성 물질의 변화에 기인하지만, 모두가 딸세포 (daughter cell)의 기능적인 변화 즉 表現型變換 (phenotypic change)으로 곧바로 나타나는 것은 아니다. 여기서 表現型 (phenotype)이란 유전학상 단순히 외형적으로 보는 표면적인 形質이고 遺傳子型 (즉, 遺傳型: genotype)이란 어떠한 생물개체가 가지고 있는 유전자의 형질이며, 이들의 의미는 상대적인 것이다.

1) 突然變異의 發生

독성물질의 량에 의존하는 돌연변이 유도물질의 좋은 예가 방사선이며, 방사선에 의하여 유도되는 돌연변이의 특성들은 화학적으로 유도되는 돌연변이의 특성들과 대부분이 공통되는 것이다. 이는 방사선이나 독성화합물에 의하여 생성되는 化學的 基와 같은 분자에 있어서 특히 적용될 수 있다는 것이다. 화학적 기는 不對電子 (unpaired electron)를 내포하고 있으므로 친전자성이 강하며, 변이원성 및 발암성과 잘 연관되는 특성을 갖고 있다. 이러한 反應性 分子는 유전자 독성에 있어서의 核酸 連鎖 (nucleic acid sequence)를 변화시킬 수 있는 것이다.

유전적인 변환과 연관되는 몇 개의 바람직하지 않는 기능적인 조건이나 질병이 존재하고 있다. 몇 종류의 암에 있어서는 세포의 遺傳子型 變換이 표현형변환으로 되고 있다. 말하자면 세포분열이 급속하게 되고 세포가 오히려 退化 (dedifferentiation)되는 표현형변환인 것이다. 결과적으로 다음세대 (subsequent generation)는 영향받은

조직내에서의 생성종양이 증가하게 된다. 이러한 연쇄를 간략히 표현한 것이 癌의 體細胞突然變異論(somatic cell mutation theory of cancer)이다. 화학적으로 유발되는 모든 암이 이러한 이론으로 설명될 수 있는 것은 아니다. 그렇지만 체세포돌연변이론은 다음과 같은 사실에 의하여 지지되고 있다.

- * 대부분의 화학적 변이원성물질은 동물에 대하여 발암성을 나타내고 있다.
- * 발암물질이 DNA와 결합되어져 있는 錯化合物은 발암물질로 처리된 세포와는 별개로 존재한다.
- * 태양빛에 의하여 유발되는 질병 즉 色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum)에서 발생하는 것과 같은 DNA 復歸能力의 유전적 결함은 그 사람으로 하여금 암에 쉽게 걸리도록 한다.
- * 화학적 발암물질에 의하여 발생하는 종양세포는 영구적인 변환과 일치하는 것이다.
- * 대부분의 암은 染色體異常(chromosomal abnormality)을 나타내고 있다.
- * 모든 암은 유전자 변환, 즉 表現型 變換을 보여주고 있다.

그러므로 인간에 대한 대부분의 암은 어떠한 변이원적(돌연변이적)인 변환으로써 세포의 유전자형 변환이 개시되는 것이라고 할 수 있다.

체세포의 변이원적인 변화에 있어서는 암과 같은 결과가 당해 유기체의 생명을 종결지을 수 있는 반면에, 生殖細胞(germ cell:정자와 난자)의 변이원적인 변화는 다음 세대의 자손에 영향을 미칠 수 있는 잠재성이 있기 때문에 심대한 의미를 갖는다. 어떠한 생식 세포내에서 치사적이고 잠복적인 돌연변이가 발생되게 되면, 자손을 생산할 수 있는 능력을 상실하게 된다. 반면에 잠복적이면서도 활성적인 돌연변이는 다음 세대로 전달되게 되므로, 개체의 표현형에서는 雜種形成的(heterozygous)인 단일형태로 존재하기만 한다. 또한 표현형변환이 상당히 약하게 되면 사람의 遺傳子供給源(gene pool)에서 발현될 가능성은 희박하게 된다.

이와는 반대로, 劣性遺傳子(recessive gene)에 대하여 잠종형성적인 개체는 실제적으로 검출되기 어려운 영향받지 않은 매개체로 나타나게 된다. 그러므로 劣性形質의 돌연변이가 가장 큰 위해성을 가지게 되는 것이다. 2개의 잠종형성적인 매개체가 열성형질에 대하여 同形接合性(homozygous)인 자손을 만들게 될 때마다 열성형질의 돌연변이는 최소한의 영향으로부터 치사적인 범위까지의 영향을 미치게 된다. 따라서 생식세포에서의 열성형질의 돌연변이는 검출되지 않으므로 사람의 유전자푸울에 대한 잠재적인 영향이 가장 큰 것이다. 그림 3-7에서는 여러가지의 돌연변이에 의한 잠재성을 나타내었다.

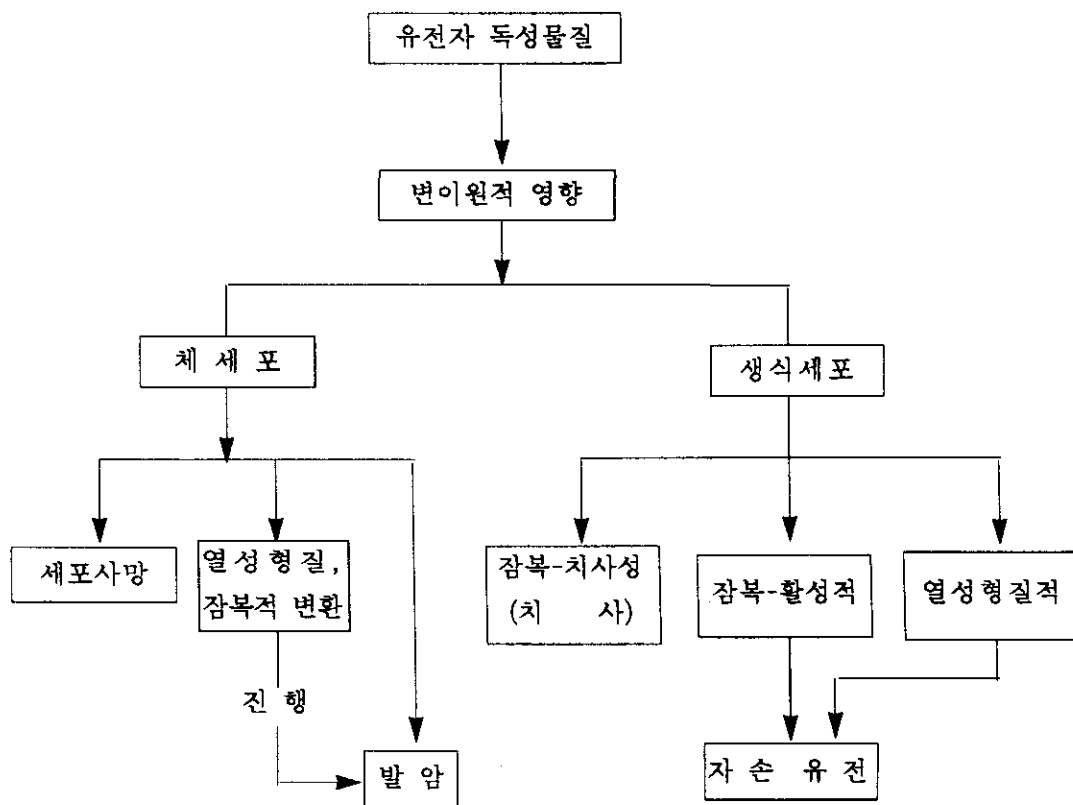


그림 3-7. 체세포의 생식세포의 돌연변이

2) 作業環境의 突然變異

인간에 대한 화학물질의 영향을 고려하여 보면, 환경중에서는 저절로 물리화적인 변이원성물질과 화학적인 변이원성물질이 발생된다는 것을 알 수 있다. 방사선은 우리의 주변생활에서 보편적으로 존재하고 있으며, 태양광선도 이의 일부분이라고 할 수 있다. 不完全燃燒는 benzo(a)pyrene과 같은 변이원성물질을 생성시킨다. 또한 음식물중에서 자연적으로 발생하는 변이원성물질도 있으며, 통상적인 요리나 식품공정 중에서도 발생되고 있다. 더욱이 음료수나 수영장의 물속에서도 鹽素處理에 의하여 생성되는 잠재적인 변이원성물질을 함유하고 있는 것이다. 그러므로 인간의 退化過程에 이바지하는 돌연변이적인 사건들도 세포분열과정에서 생성되는 자발적 돌연변이의 自然的 發生과 저절로 발생하는 화학적 및 물리적인 변이원성물질의 暴露가 병합된 것이라고 할 수 있다.

작업장이나 작업환경중에서 부닥치게 되는 변이원적인 화학물질은 遺傳的反應 (genetic burden)에 영향미치는 또 다른 인자이다. 근래의 공업사회에서 이용되고 있는 합성화학물질은 약 60,000여종이며, 일년에 1000~2000개의 비율로 新種化學物質이 증가(ICPEMC, 1983)하고 있다. 이러한 화학물질의 아주 적은 비율만이 인간에 대한 발암물질로 확인되고 있으며, 인간에 대하여서만 변이원성인 화학물질은 존재하지 않는다. 그러나 동물실험이나 세균실험에 의하면 産業用이거나 環境的인 화학물질중에서도 잠재적인 변이원성물질이 많이 존재하고 있다. 그러므로 이러한 화학물질에 대한 인간의 폭로를 제한하거나 제거하는 측면에서 세심하지 않으면 오류를 범하게 되는 것이다. 말하자면 化學的 發癌物質의 90%는 變異原性物質이지만 변이원성물질의 75%만이 발암물질이라는 사실이다, 따라서 社會經濟的인 與件을 무시하고 變異原試驗의 結果만으로 결정할 수 있는 사항이란 아무것도 없다는 사실이다. 또한 포름알데히드나 질산염처럼 발암성이 없음에도 불구하고 변이원성 시험의 결과가 陽性으로 나타나는 경우를 假陽性(false positive)이라 하고, nickel carbonyl처럼

발암성이 있음에도 불구하고 변이원성시험의 결과가 陰性으로 나타나는 경우를 假陰性(false negative)이라 한다.

3. 8. 2. 非哺乳動物 實驗生體試驗法

세균이나 원시핵 분석에 의한 결과가 여타 방법에 의한 시험접근보다 유리한 면이 많으므로, 산업현장에서의 변이원성 검색을 위한 분석용으로 논급키로 하겠다. 세포 분열이 급격하고 다량의 데이터를 획득할 수 있으므로, 세균시험이 변이원성시험의 가장 일반적인 형태인 것이다. 말하자면 檢板(test plate)당 세균의 수가 108개에 이르고 있다. 세균시험 시스템은 가장 빠르고 가장 저렴한 시험절차이다. 그러나 진핵의 측면에서 보아 박테리아는 인간의 모델로 이용할 수가 없다는 것이다. 박테리아는 眞核(true nucleus)이 없고, 先行變異原性物質(promutagen)이 변이원성물질로 활성화되는 酵素的 經路(enzymatic pathway)도 없다. 세균의 DNA는 成熟核(eukaryote)에서 나타나는 단백질 껍질층(protein coat)도 갖고 있지 않다. 그렇지만 세균시험은 잠재적인 변이원성물질에 대한 예비적인 검색시험으로서 아주 유리한 것이다. 박테리아뿐만이 아니라 菌類(fungus)도 유전자 독성시험에서 이용하고 있다. 효모인 Saccharomyces나 Schizosaccharomyces 및 곰팡이인 Neurospora나 Aspergillus 등도 변이원성 검색시험에서 Salmonella의 histidine 復原力試驗과 마찬가지로 이용되고 있다.

유전자 돌연변이의 모니터링을 위한 단기간적인 변이원성시험으로 가장 널리 이용되고 있는 것이 Salmonella typhimurium의 마이크로솜 시험이다. 이는 미국의 Bruce Ames박사가 개발한 시험법이므로 에임즈 試驗法(Ames assay)이라고도 한다. 에임즈 시험법의 살모넬라 菌株(Salmonella strains)에서 유전자 돌연변이를 찾아내기 위한 表現型마커는 박테리아 분열에 필수적인 아미노산인 histidine을 합성할 수 있는 박테리아의 능력인 것이다. 박테리아의 시험균주는 histidine을 합성할 수 없는 돌연변이

를 일으키므로, 이들의 증식은 培養基(culture medium)내의 히스티딘에 의존하게 된다. 조제한 배양기로부터 즉시 박테리아를 취하여 미량의 히스티딘과 혼합하고, 生長因子(growth factor)가 최소한으로 함유된 접시 위에 덮여져 있는 연한 우무(즉 한천배지:soft agar)에 넣는다. 그러면 박테리아는 변이원성의 발현에 필요한 분열을 거듭하게 되며, 유용한 히스티딘이 모두 소모되고 나면 최종적인 박테리아층이 형성되게 된다. 히스티딘의 오페론 部位(operon site)에서 거꾸로 변이(backmutated)된, 즉 히스티딘을 합성할 수 있는 능력을 복원한 박테리아는 분열을 거듭하여 離散群集(dicrete colony)을 이루게 된다. 또한 변이되지 않은(nonmutated) 박테리아는 죽어버리게 되는 것이다. 陽性的인 변이원성의 화학물질은 對照培地の 자연적인 復歸形(revertant)에 비하여 통계학적으로 당해 화학물질과 연관되는 복귀체(즉 생성된 군집)의 증가를 나타내게 되는 것이다.

변이원성에 대한 Ames시험법에서 일반적으로 사용되고 있는 5종류의 *Salmonella typhimurium* 균주를 들어보면 TA1535, TA1537, TA1538, TA98 및 TA100이다. TA1535 試驗菌株은 기부쌍 치환 돌연변이를 찾아낼 수 있다. TA1538 시험균주는 기부쌍 삭제의 원인이 되는 구조변환 돌연변이를 찾아낼 수 있다. TA1537 시험균주는 기부쌍 첨가의 원인이 되는 구조변환 돌연변이를 찾아낼 수 있다. TA100과 TA98균주는 앞의 3가지 균주로서는 찾아낼 수 없는 nitrofurane과 같은 화합물에 기인되는 영향에 민감하다.

이러한 세균시험법에 의하여서는 선행변이원성물질을 전환시키기 위한 酸化性新陳代謝作用(즉, 선행변이원성물질을 생활성화에 의하여 활성적인 형태로 전환시키는데 요구되는)이 부족하지만, 다음의 두 방법을 이용하여 극복할 수 있다. 첫째, 적절한 효소가 함유된 시궁쥐 간장의 均質懸濁液을 세균 배양액에 첨가한다. 이러한 간장 조제액을 4℃에서 20분 동안 9000xg로 원심분리하고, 이때의 上清液(supernatant:S9)을 배양기에 첨가하는 것이다. 약간 더 복잡한 두번째의 宿主利用試

驗法(host-mediated assay)이다. 이는 세균의 균주를 새앙쥐와 같은 시험동물의 體腔(body cavity)에 주입하는 것이다. 이러한 숙주를 당해 변이원성물질로 처리하고, 일정한 시간이 흐르고 난 후에 세균이 배양되고 나면 복귀체, 즉 변이원성물질을 분석한다. 변이원성 검색시험에서 이용되는 여타의 細菌種을 보면 *Escherichia coli* 및 *Bacillus subtilis*가 있다. 세균시스템으로 DNA 복귀를 측정할 수 있는 시험법도 개발되고 있다. 이러한 시험법이 기초하고 있는 가정을 보면 DNA 復歸酵素가 결핍된 균주는, 복귀효소가 없고 변이원성적인 손상을 보정할 수 있는 동일한 균주보다도 變異原活性에 더 민감하다는 것이다. 이의 spot test는 시험대상의 화학물질을 자그만 통속에 넣거나 petri dish 속 한천배지의 원판 위에 놓아두는 것이다. 당해 화학물질은 주입 위치로부터 확산하므로 농도구배를 이루게 된다. 복귀 효소가 결핍된 균주에 의한 실험에서는 복귀효소가 충분한 균주에 의한 시험에서 보다 변이원성물질로 시험했을 때 세균이 죽어버리는 직경이 더 크게 되는 것이다. 懸濁試驗(suspension test)에서는 다량의 세균이 당해 화학물질의 존재와 함께 미리 배양되거나, 이의 존재없이 미리 배양된다. 따라서 이때의 세균을 plate에 놓고서 群集(colony)의 수를 헤아린다. DNA복귀효소가 결핍된 균주는 DNA복귀효소가 충분한 이에 상응하는 균주보다 죽어버리는 비율이 크게 나타나는 것이다. 간장의 S-9활성화 시스템을 세균의 DNA복귀시험에서 이용할 수도 있다. 가장 많이 사용되는 細菌DNA復歸試驗은 *E. coli*의 pol A⁺와 pol A⁻ 균주를 이용하는 시험이다.

pol A⁻균주는 DNA polymerase I 이 결핍되어 있지만, pol A⁺균주는 이 효소를 충분히 갖고 있다.

3. 8. 3. 哺乳動物 生體試驗法

화학물질의 변이원성을 포유동물 생체를 이용(in vivo)하여 시험하여 보면, 인간에 대한 변이원성을 짐작할 수 있다. 시궁쥐나 새앙쥐와 같은 포유동물을 조사하여 보

면 사람의 生理作用이나 신진대사작용 및 생식작용을 알 수 있게 된다고 할 수 있다. 더욱이 供試動物에 대한 화학물질의 투여경로를 통상적인 사람의 환경적 혹은 직업적 폭로경로(즉, 경구, 경피, 흡입)와 비슷하게 하여 시험할 수 있다.

인간에 대한 疫學的 調查結果를 동물에 대한 시험결과와 비교할 수도 있다. 인간의 폭로현상 및 폭로결과를 모니터링하는 것이 계획관리된 변이원성시험을 나타내어 주지는 않지만, 인간에 대한 역학조사는 변이원성시험결과가 제시하여 주는 相關關係를 모니터링하거나 비교하게 하여 주는 것이다. 그러므로 이러한 연구를 수행하게 되면 인간에 대한 화학물질의 잠재적인 변이원성을 직접적으로 모델링할 수 있는 것이다. 그러나 여기서 분명히 지적하여 두고자 하는 것은 어떠한 화학물질도 오늘날 까지 인간에 대한 변이원성물질로 명확하게 확인된 것이 없다는 사실이다.

포유동물의 생체에 의한 시험시스템의 단점은 많은 時間과 費用이 소요된다는 것이다. 생체 그대로를 이용하는 in vivo 시험은 실험생체를 이용하는 in vitro 시험보다 훨씬 많은 物的 資源과 人的 資源을 필요로 한다. 사람에게 대한 역학조사를 하는 경우에도 모든 環境的 變數들을 제어할 수 없기 때문에 더욱 더 복잡하여진다고 할 수 있다. 그럼에도 불구하고 포유동물들을 이용한 in vivo 시험의 시간과 비용을 저하시키려는 연구가 계속되고 있다. 더욱이 새로운 자료수집기법과 統計處理技法 및 산업체의 적극적 협조 등에 의하여 사람에게 대한 역학조사의 신뢰성이 개선되고 있다. 또한 작업장 폭로를 규칙적으로 조사하게 되면, 사람에게 대한 자료의 질이 개선되고 접근방법도 증진되게 되는 것이다.

1) 生殖細胞 變異原性試驗

포유동물의 생식세포에 유발되는 특징적인 유전자 돌연변이를 찾아내는 데 이용되는 기본적인 시험법이 새앙쥐의 特定染色體 遺傳子位置 試驗法(mouse specific locus assay)이다. 이러한 시험법에서는 암수의 야생 새앙쥐를 먼저 조사대상의 화학물질로써 처리한 후에 짝을 짓게 한다. 또한 표현형으로 발현될 수 있는 열성 유전자에 대

하여 同形接合性인 종족(strain)의 새앙쥐를 선정하여야 한다. 만약 돌연변이가 발생되지 아니한다면 새끼들을 모두 야생으로 보는 것이다. 처리한 새앙쥐의 어느 한 염색체의 유전자 위치가 돌연변이를 일으킨다고 하다면, 劣性的인 表現型이 새끼에게서 발견될 것이다. 새앙쥐의 특정염색체 유전자위치 시험법은 포유동물의 생식세포 유전자 돌연변이를 측정할 수 있는 표준시험법이므로, 사람을 모델로 하는 경우에 아주 중요한 것이다. 이 방법의 가장 큰 단점은 시험에 필요한 시설과 설비가 광대하다는 것이다. 말하자면 1년에 10번 시험하는 데 있어서도 1인의 과학자와 3인의 기술자가 필요하다는 것이다. 더욱이 우리(cage)는 5000개나 소요되는 것이다.

표현형의 발현을 특정 효소활성의 변환으로 보고서 생식세포의 돌연변이를 찾아내려는 새로운 시험법도 제시되고 있다. F1세대의 운동성과 활성의 변화를 모니터링하는 데는 많은 體細胞 酵素가 필요한 것이다. 이러한 변화는 어미의 게놈염색체(parental genome)의 변환을 반영한다. 또한 생화학적인 접근법으로 제시되고 있는 것은 태줄의 血液(placental cord)을 시료로 하여 모니터링함으로써 사람의 생식세포, 돌연변이를 확인하는 것이다. 효소단백질은 어느 염색체 유전자위치의 생성물이고 특정 효소에 대한 突然變異體 對立形質(mutant allele)의 잡종형성은 효소의 활성이 비정상적이게 되므로, 글루타치온 리닥타제와 같은 적혈구효소의 활성은 모니터링할 수 있다.

이와 마찬가지로 lactic acid dehydrogenase-X(즉, LDH-X)와 같은 생화학적 마커로써 表現型 變種(phenotypic variant)을 찾아내어 포유동물 생식세포의 유전자 돌연변이를 직접적으로 모니터링하는 방법도 제시되고 있다. LDH-X는 고환이나 정액에서만 발견되는 lactic acid dehydrogenase의 同位酵素(isozyme)이다. 이러한 시험법이 두고 있는 근거를 보면, 토끼의 LDH-X에만 특징적인 항체는 시궁쥐와 반응하지만 새앙쥐의 LDH-X는 정액속에서는 반응하지 않는다는 것이다. 이러한 반응결과로 토끼의 정액은 형광을 발하지만, 만약 표현형 변종이 존재하지 않는다면 새앙쥐의 정

액은 형광을 발하지 아니한다. 이를 사람에게 적용하여 본다고 하면, 남자의 생식세포 돌연변이를 검색할 수 있는 가능성이 있을 것으로 여겨진다.

변이원성 물질에 폭로된 시궁쥐 수컷 새끼가 거동영향을 일으키는 것도 유전자독성의 발현이라는 의견이 있다. 예를 들자면 변이원성 물질인 cyclophosphamide는 시궁쥐 수컷의 새끼들에 대하여 유전독성적인 舉動影響(behavioral effect)을 유발시키며, 이러한 영향은 減數分裂(meiosis) 이후의 정자에서 일어나는 유전자 손상과 비슷하다는 연구도 있다. 포유동물의 염색체 변이를 찾기 위하여 생식세포를 모니터링하기도 하지만 통상적으로는 고환이 이러한 세포의 근원으로 이용되고 있다. 포유동물 수컷의 생식세포는 생물학적인 장벽에 의하여 보호되고 있다. 이러한 장벽의 기능은 화학물질이 뇌속으로 침입되는 것을 방지하는 장벽에 상당하는 것이다. 혈액-고환의 장벽은 輸精管(seminal tubule)과 수정관내의 精子形成細胞(spermatogenic cell)의 층을 둘러싸고 있는 膜으로 구성되는 복잡한 시스템이다. 이러한 장벽은 큰 분자량의 화합물이 남자의 생식세포로 투과되는 것을 방지한다.

변이원성시험에서 포유동물 생체의 생식세포를 이용하는 장점을 들어보면, 혈액-고환의 장벽이 저절로 방호적인 기능을 수행한다는 것이다. 성숙한 포유동물 수컷의 생식세포조직을 中期에서 解析(metaphase-spread analysis)하는 일반적인 절차는 수정관을 집적거리 감수분열적인 생식세포를 懸濁狀으로 방출시키는 것이다. 이러한 均質液을 원심분리하고, 원심분리된 과립은 버리며, 현탁세포를 모아서 분석한다. 그러나 이러한 절차의 시행중에 버린 조직 부스러기는 현탁액 보다도 더 많은 精原細胞(spermatogonial cell)와 中期의 減數分裂體를 함유하고 있다. 그러므로 collagenase를 첨가하여 조직 부스러기를 분리시켜 이용하는 기법을 발전시켜야 한다. 콜라제나제로 처리한 후 조직 부스러기를 균질화시켜 원심분리시키면, 감수분열적인 세포를 함유하는 과립은 재현탁되므로 현미경으로 분석할 수 있다.

2) 優性致死試驗

포유동물은 우성치사시험(dominant lethal assay)에서 통상적으로 이용되고 있다. 시궁쥐와 새앙쥐의 수컷을 의심스런 변이원성물질로 처리한 후에 한마리 이상의 암컷과 짝짓게 한다. 매주 이러한 암컷을 제거하고, 새로운 암컷을 당해 수컷과 짝짓게 한다. 이러한 과정을 6~10주일 동안 반복한다. 암컷들은 새끼낳기 전에 죽여서, 자궁내 초기태아의 사망률을 조사한다. 이러한 시험법을 표본화하여 두고서, 여러가지 化學物質에 대하여 새앙쥐로서 검색하여 보는 것이다. 포유동물의 생체시험(in vivo test)처럼 많은 비용과 시설이 소요된다고 할 수 있다. 그러나 데이타의 適用性은 아주 양호하다. 설치류에 의한 우성치사시험은 사람을 모델로 하는 경우에도 중요하다. 왜냐하면 이는 포유동물의 유전성 염색체손상을 나타내어주기 때문이다. 인간의 유전자 풀에 대한 영향만을 고려하여 볼 때는 초기태아의 死亡率이 큰 의미가 없지만, 유전성 염색체손상과 유전자 돌연변이에 대한 조점을 제공하여 주기도 하는 것이다.

3) 遺傳性 轉位試驗

우성치사시험의 결과치는 포유동물 생식세포의 染色體 破損性(clastogenic effect)을 결정하는 시험, 즉 유전성 전위시험(heritable translocation assay:HTA)과 상관되어지는 경우가 많다. 轉位(translocation)란 두 염색체 사이를 물질이 완전히 옮겨가는 것을 의미한다. HTA 과정에 있어서 수컷의 새앙쥐는 시험대상물질로 처리된 후에 처리되지 않은 암컷과 짝짓게 하고, 새끼낳 암컷은 새끼낳게 한다. 또한 새끼 수컷은 여러마리의 암컷과 짝짓게 한다. 遺傳子毒性作用에 의한 전위가 발생되게 된다면, 영향받은 제1세대 수컷새끼는 부분적 혹은 완전히 불임으로 된다. 이러한 현상은 그러한 수컷과 짝짓게 한 암컷들이 낳게 되는 한배새끼로부터 알 수 있는 것이다.

4) 微小核 試驗

포유동물의 생식세포에 대하여 微小核試驗(micronucleus test)을 적용하는 연구도

근래에는 제시되고 있다. 이러한 시험의 절차는 골수미소핵시험 (bone marrow micronucleus test) 과 유사하지만, 시궁쥐 수컷의 수정관으로부터 초기의 精子細胞 (spermatid) 를 시료채취하는 것이 다르다. 여러 개의 미소핵을 형광물질로 염색하여 정량하고서, 미소핵이 생성된 정자세포를 헤아린다.

5) 精子의 頭形試驗

대조물질에 비하여 비정상적인 정자형태를 유발하는 시험대상 화학물질의 능력을 평가하는 비교적 새로운 시험법이 개발되고 있다. 비정상적인 정자형태와 染色體 變異 사이에는 연관성이 있기 때문에 비정상적인 형태의 정자가 증가하는 것은 유전자 독성의 증거라고 할 수 있다. 근래의 연구에 의하면, 형태학적으로 비정상적인 정자가 발생하는 것은 음식물 제한과 같은 非遺傳子 毒性作用에 의하여서도 기인된다는 것이다. 또한 1, 2-dibromo-3-chloropropane (즉 DBCP: 변이원성과 발암성 및 生殖腺 毒性을 갖는 농약) 과 같은 변이원성 물질은 새앙쥐의 非正常的 精子頭形 (sperm-head abnormalty) 을 유발할 수 없다는 보고도 있다. 그렇지만 사람에게 있어서는 비정상적인 정자가 40~45%의 비율로 나타나기도 한다는 사실을 명심하여야 한다. 그러므로 포유동물의 정자두형시험법으로 결론을 내리기 위하여서는 더 많은 연구가 진척되어야 하는 것이다.

6) 職業的 모니터링

근래에는 남자의 정자에 대한 Y염색체의 非分離性 (nondisjunction) 을 모니터링하기도 한다. 이는 정자를 quinacrine으로 염색하는 기법이다. 이러한 염색은 Y 性染色體 (Y sex chromosome) 로 하여금 형광을 발하게 하는 것이다. 한 개의 螢光點을 가진 정자는 일반적으로 Y 염색체의 補體 (complement) 를 가리킨다. 그러나 두 개의 형광점은 두 개의 Y 염색체를 가리키므로, Y 염색체의 비분리성에 대한 모니터로서 이용할 수 있다. 남자가 폭로되면 불임을 일으키는 화학물질인 DBCP에 폭로되는 작업자는 폭로되지 않는 작업자에 비하여 정자의 2중 Y 형광체 (double-Y-fluorescing body)

가 3배로 증가하고 있다. 그러나 Y 염색체의 비분리성에 대한 螢光體 試驗은 보다 더 연구할 필요가 있다.

7) DNA 損傷試驗

포유동물 생체 (in vivo)의 생식세포에 대한 DNA 손상을 모니터링하는 고전적인 시험법은 同種染色質의 交換(sister chromatid exchange)을 모니터링하는 것이다. 차별적 염색을 통하여 동종염색질의 교환을 찾아낸다는 것은 당해세포를 2번의 복제기간 동안이나 bromodeoxyuridine에 폭로시키는 것이다. 그런 이후에는 염색체의 염색질 하나가 양측의 지렛대 위에서 브로모디옥시유리딘으로 치환되게 되고, 다른 하나의 염색질은 한 쪽의 지렛대 위에서만 브로모디옥시유리딘으로 치환되게 된다. 동종염색질에 대하여 差別的 染色(differential staining)을 한다는 것은 동종염색질 사이에서도 브로모디옥시유리딘의 合體作用(incorporation)이 다르기 때문이다.

포유동물 수컷의 생식세포는 精原細胞의 단계에서부터 정자세포의 단계로 성장하는 과정에 걸쳐서 화학적 변이원성물질에 의하여 無豫定の DNA復歸作用(unscheduled DNA repair)이 유발되게 된다. 그러나 수컷의 생식세포가 말기의 정자세포단계 및 성숙한 精蟲段階에 이르게 되면 DNA 복귀능력을 상실하게 된다. 이 때가 되면 화학적 변이원성 물질이 비예정의 DNA 합성작용을 유발시키지 못하는 것이다. Mitomen, cyclophosphamide, ethyl methanesulfonate 및 methyl methanesulfonate 등과 같은 유전자 독성물질은 새암쥐 수컷 생체내(in vivo)의 생식세포에 대하여 무예정의 DNA복귀작용을 유발하지 아니한다.

3. 8. 4. 哺乳動物 實驗生體試驗法

화학적인 변이원성 물질을 찾아내기 위하여 포유동물세포를 實驗生體(즉, 培養生體:in vitro, in culture)로 이용하는 시험법이 개발되고 있다. 포유동물의 생체를 이용하는 生體試驗法(in vivo test)에 비하여 포유동물의 실험생체를 이용하는 實驗生體

試驗法(in vitro test)의 단점은 器官(organ)과 시스템의 상호작용이 부족한 것이고, 화학물질의 투여경로를 변화시킬 수 없는 것이며, 완전한 동물이 소유하고 있는 정상적인 분배작용인자 및 신진대사작용 인자가 결핍되어 있다는 것이다. 또한 實驗生體試驗法의 장점을 보면 첫째는 비용이 적게 든다는 것이며, 둘째는 실험결과를 증명하여 보기 위한 실험의 반복성이 용이하다는 것이다. 사람이 세포를 성공적으로 배양한 경우(예로써 임파구세포)는 인간의 有機體에 대한 유일한 실험생체시험법을 제공하여 주는 것이다.

1) 實驗生體試驗法의 終末点

실험생체를 이용하여 잠재적인 변이원성 물질을 시험할 때 이용하는 終末点(endpoint)은 몇 가지가 있다. 가장 일반적인 것은 특정의 유전자 위치에 있는 돌연변이를 모니터링하는 것이다. 여기서의 위치는 HGPRT(즉, hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase), TK(즉, thymidine kinase) 혹은 OVA_r(즉, ovabain resistance)에 대한 코딩 위치 등이다. 이러한 단백질(즉, 효소)에 대한 DNA 코딩의 分節에서 변이원적인 변환을 하게 되면 세포의 감수성이 증가하게 된다. 이러한 感受性은 다른 화학물질(예를 들자면 bromodeoxyuridine 혹은 8-azaguanine)에 대한 세포의 민감성이 증가되는 것으로 평가하기도 한다.

포유동물의 생체시험법에서 설명한 바와 같이, 동종염색질의 교환과 DNA의 복귀 활성 및 염색체의 변이 등을 中期(metaphase)에서 평가하는 방법은 변이원성 물질에 대한 실험생체시험법에서도 적용될 수 있는 것이다. 화학물질의 변이원성과 연관되는 추가적인 절차로서는 培養細胞의 변환에 대한 실험이다. 말하자면 변이원성 물질로 처리하고 나면, 배양기의 세포는 단일한 층으로 정렬하는 특성을 상실하고 제멋대로 쌓이기 시작하는 것이다. 이러한 결과를 정확하게 관찰하려면 고도로 숙련되어야 한다는 것이며, 評價의 基準도 여타 변이원성 시험법에 비하여 주관적이라는 것이 단점이다.

2) 職業的 모니터링

염색체 평가라고 할 수 있는 細胞遺傳學的 解析(cytogenetic analysis)은 인간의 유전자 손상을 모니터링하는 산업적 기법의 기준으로 되고 있다. 그러나 인간의 임파구 세포를 유전자 독성물질이나 방사선의 폭로에 대한 指標(indicator)로서 사용하는 데는 다음과 같은 한계성이 내재되어 있다고 할 수 있다.

- * 통상적인 염색체 변이의 정도가 개인과 집단에 따라 다르기 때문에 돌연변이로서 빈발하는 조그만 변화들이 차폐되어 버린다는 것이다. 이를 극복하려고 보통 사람들에게서 가끔씩 발생하는 특정한 缺陷들을 시험하기도 하지만, 충분한 정도의 시료로 하자면 개인당 수천개의 세포를 고려하지 않으면 아니된다.
- * 染色體變異의 평가는 실험실 마다의 차이에 영향을 받기 쉬운 것이다. 따라서 반복해서 판독하여야 하는 것이므로 수천 개의 시료를 다루자면 막대한 노력이 필요하게 된다.
- * 염색체 변이는 비교적 커다란 손상에 대한 指標이므로, 변이원성 물질에 의한 자그마한 영향들은 무시되어 버린다는 것이다.

同種染色質變換(SCE)을 평가하게 되면 이러한 한계성에 대한 대답을 얻는 데도 도움이 된다. 예를 들자면 화학약품으로 치료를 받는 환자들은 SCE가 증가한다. 왜냐하면 많은 수의 화학약품들이 변이원성 물질이기 때문이다. 이러한 평가결과는 약품량과 상관적인 경향을 가지므로 潛在性을 검색하는 기법으로 이용할 수 있는 것이다. 그렇지만 SCE자체는 損傷病變이 아니고, 어떠한 화학물질에 의하여 유발되는 DNA 손상에 유용한 marker라는 사실을 강조해 두고자 한다. 그러나 이러한 경과는 과소평가되고 있다. 왜냐하면 SCE가 방사선 폭로나 DNA 손상물질에 의한 폭로와는 별다른 상관성을 갖지 못한다는 사실을 알게 되기 때문이다. DNA를 알카리화(당해 분자에 단단히 결합시키는)하는 화학물질은 잠재적인 變異原性과의 상관성이 보다 크기 때문에 염색체 변이를 모니터링하기 위한 지표로써는 보다 좋다고 할 수 있다.

3. 8. 5. 職業性 變異原物質

직업상 발생되는 변이원성의 잠재적인 의미는 크게 2가지 영역으로 나누어지고 있다. 첫째는 사람의 遺傳子푸울(gene pool)을 보전하는 측면이다. 이러한 인자는 유전자 시험에 대한 가장 합리적인 근거를 제시하여 주고 있지만, 오늘날까지도 인간에 대한 突然變異의 誘發이 증명되어 있지 못하기 때문에 安全性評價와 관련하여 과소 평가되고 있는 실정이다. 둘째는 그림 3-8와 같이 腫瘍發生性(oncogenesis)의 측면이다. 화학물질의 중앙발생적인 특성과 유전자독성적인 특성은 밀접한 상호연관성을 갖고 있기 때문에, 유전자시험은 하나의 유력한 검색기법인 것이다. 이러한 검색기법에 의하여 미지의 잠재적인 발암성물질에 대한 試驗의 優先順位를 설정할 수 있다. 이러한 인자야 말로 유전자독성학이 발전하는데 있어서의 원동력으로 작용하고 있다. 그러나 인간에 대한 발암성으로 증명된 화학물질은 동물에 대한 발암성으로 증명된 화학물질에 비하여 아주 적으므로, 동물실험자료를 作業環境중의 人間暴露에 까지 외삽하는 데는 한계성이 있는 것이다.

환경적이거나 직업적인 변이원성물질로서 각종의 규제를 받고 있는 내용의 핵심은 인간에 대하여 이들 화학물질들이 遺傳子損傷을 일으킬 수 있다는 가능성인 것이다. 이러한 가능성을 뒷받침하고 있는 2가지의 가정을 열거하여 보면,

* 環境的인 變異原性物質(environmental mutagen)은 인간에 대하여 異數的(많거나 적은)인 염색체 손상, 유전자-위치 돌연변이(gene-locus mutation) 혹은 여타의 유전자 손상을 발생시킬 수 있다.

*규제관리될 수 있는 職業的인 變異原性物質(occupational mutagen)은 인간에 대한 전체 폭로작용의 중요한 한 요소를 대변하는 것이다.

잠재적인 환경적 및 직업적 변이원성물질에 대한 주요 관심사는 대다수의 發癌이 變異原的인 發端에 기인하다는 논리에 근거하고 있다. 특정의 화학물질에 대한 직업

적 폭로와 사람의 발암률 사이에는 깊은 연관성이 있다는 사실이 이러한 가정을 뒷받침하는 것이다. 완전한 동물을 시험하게 되면 실험데이터로부터 외삽하는 신뢰성은 증가하게 된다. 그러나 포유동물에 대한 生體試驗法은 과다한 비용이 한계성이라고 할 수 있다.

어떠한 화학물질에 대한 변이원성시험의 결과를 적용할 수 있는 3가지 경우는 다음과 같다.

- * 인간에 대한 폭로의 유해성을 定量的으로 평가하기 위하여 시험결과를 외삽하는 경우이다.
- * 특정의 화합물들이 인간에 대하여 일으키는 유해성의 優先順位를 결정하는 경우이다.
- * 인간에 대한 유해성을 最小化하기 위하여 대책을 수립하는 경우이다.

변이원성시험의 해석에 있어서 가장 어려운 것은 변이원성시험을 올바르게 적용하여 당해 화학물질의 폭로에 의한 인간의 유해성을 定量化하는 것이다. 표 3-23과 같이 동물실험결과에 의하면 유해화학물질의 변이원성과 발암성 사이에는 상당한 상관관계가 존재한다. 그러나 이것도 잘못 해석될 수 있다. 왜냐하면 비영장류(monprimates)의 생물을 고농도의 유해화학물질로 만성적으로 폭로시켜 변이원성을 결정하기도 하기 때문이다. 이러한 결정방법은 사람을 대상으로 하는 決定方法과는 다른 것이다. 말하자면 사람을 대상으로 하는 경우와는 폭로의 범위, 폭로의 경로, 신진대사작용의 형태, 定性的 因子인 환경 그리고 定量的 因子인 폭로량 등이 다르기 때문이다.

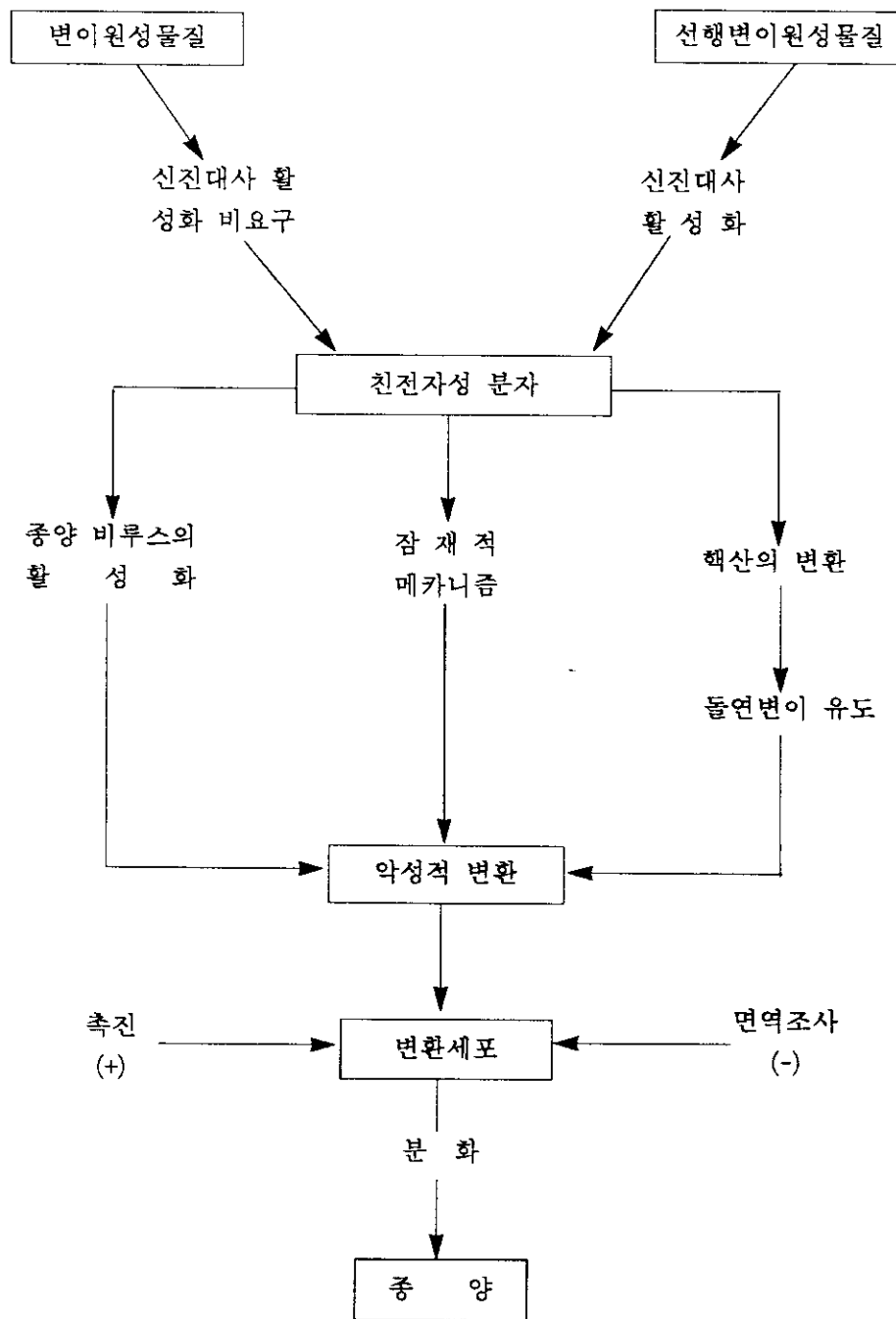


그림 3-8. 변이원성과 발암성 사이의 연관성

표 3-23. 여러가지 화학물질의 변이원성 비교

화학물질명	인간에 대한 발암물질로 추정	세균	효모	Drosophila	포유동물의 세포	인간의 세포
에피클로로 히드린	N	N	O	Y	Y	Y
에틸렌이민	N	O	Y	Y	Y	Y
트리메틸인산염	O	Y	O	Y	Y	Y
트리스 (tris)	N	Y	O	Y	Y	Y
에틸렌디브로미드	N	Y	Y	Y	Y	N
염화비닐	Y	Y	Y	Y	Y	Y
클로로프렌	Y	Y	O	O	O	Y
우레탄	N	Y	Y	Y	Y	O

N:No, Y:Yes, O : 시험 안됨.

독성학에서 다루어지는 대부분의 경우처럼 각기의 장점과 단점이 있는 生體試驗法 (in vivo test system)이나 實驗生體試驗法 (in vitro test system)을 선택하지 않으면 아니된다. 환경동물을 대상으로 하여 시험하는 경우에는 완전한 생체시험법이 장점을 갖고 있다. 말하자면 생화학적으로나 생리학적으로나 신뢰성이 더 크기 때문이다. 그러나 생체시험법에 의한 변이원성시험은 수천달러의 投資費와 長期間의 시간을 요구한다는 것이다. 이러한 단점으로 인하여, 보다 값싸고 단시간적인 生物檢定法을 사용하게 된다고 할 수 있다. 말하자면 살모넬라 세균을 이용하는 Ames 試驗法에 의거하여 어떠한 화학물질의 변이원성을 측정하고, 이의 결과를 對象生體의 변이원성으로 외삽하는 것이다.

여러가지의 변이원성시험법이 제시되어 있지만, 나름대로의 특성과 생화학적인 측정 가능성 및 가시적인 종말점 등을 갖고 있다. 일상적인 安全性 評價에 있어서 모든 규제기관은 이러한 시험들을 이용하고 있는 실정이다. 더욱이 이러한 시험들을

規制政策 決定의 일환으로써 이용하는 기관을 열거하여 보면, OSHA(즉, Occupational Safety and Health Administration)는 작업장의 화학적 발암물질 분류에 이용하고 있으며, EPA(즉, Environmental Protection Agency)는 농약규제와 독성폐기물의 처분규제에 이용하고 있다. 이와같이 단기간적인 변이원성 시험법을 이용하는 실제적인 목적은 두 가지이다. 말하자면 화학물질이 發癌性을 유발할 수 있는 잠재성의 평가와 화학물질이 인간에 대하여 生殖細胞 突然變異를 유도할 수 있는 잠재성의 평가에 있다.

생식세포 변이원성시험에 대한 지침들을 개발하는 데 관여하는 기관을 보면, ICPEMC(즉, Internation Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens)과 WHO(즉, World Health Organization) 및 CEC(즉, Commission for European Communities) 등이다. 과거에는 유전자 독성의 危害性 評價가 정량적이기 보다는 정성적이었고, 생식세포(즉, 정자와 난자)에 대하여서라기 보다는 體細胞(즉, 암이 생기게 되는 세포)에 대한 것이었다. 따라서 생식세포의 영향을 보여주는 동물실험 데이터에 근거하여, 인간에 대한 이러한 영향을 검지할 수 있는 毒性檢索法을 개발하고 있다. 유전자 독성학이나 산업의학을 응용하려는 취지도 거기에 있다고 할 수 있다.

변이원성시험 데이터를 인간의 유해성 모델에 대하여 정확하게 외삽하는 데는 여러가지의 不確定性이 존재하고 있다. 그러나 이러한 불확정성에도 불구하고 외삽하고 있는 이유는 安全性 側面에서 외삽하기 때문이다. 이와같은 개념은 限界値를 고려하느냐 고려하지 않느냐 하는 경우에 특히 중요한 것이다. 발암물질의 경우에 있어서는 DNA를 손상하는 유전자독성적인 발암물질이 後成的 發癌物質(epigenetic carcinogen)과 분명히 다르다는 것이다. 여기서 후성적인 발암물질이란 DNA와 직접적인 상호작용 외의 작용에 의하여 암을 유발하거나 일으키는 발암물질을 의미한다. 이러한 측면에서는 변이원성물질의 限界値의인 影響은 없는 것으로 가정한다. 말하

자면 영(zoro)에 가까운 투여량에서도 DNA에 대한 악영향은 계상된다는 것이다.

작업장에서의 화학물질 폭로에 의한 변이원성적인 잠재적 유해성을 고려하여, 임신 하지 않은 여성 작업자와 남성 작업자에 대하여서도 통상적인 검사를 실시하고 있으며, 임신부나 젖먹이 부인에게 대하여서는 보다 수준높은 모니터링을 실시하고 있다. 예를 들자면 간장의 血管肉腫을 일으키는 염화비닐은 폭로작업자가 낳은 어린이의 신경시스템의 畸形發生率 増加와 연관된다는 것이다. 염화비닐은 직업적 폭로자에 대한 염색체변이의 발생을 증가시키는 원인으로 되고 있다. 또한 남성 폭로작업자의 불임과 연관되는 농약인 DBCP(즉, 1,2-dibromo-3-chloropropane)는 사람과 동물에 대한 變異原活性을 증가시키고 있다.

정자생성의 주기가 지속적이고 염색체손상으로 나타날 수 있는 유전자 손상의 기회도 지속적이므로 특히 남자의 集團을 모니터링하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 여자는 출생시부터 한창의 나이에 까지만 난자를 생성하므로 임신 이후의 세포분열기간을 제외하고서는 세포분열기간중의 遺傳子 變換過程에 대한 감수성은 감소하게 되는 것이다. 마찬가지로 이유이지만, 만약 남자에게 있어서 精原細胞(spermatogonia)가 영향받지 않는다면 核分裂前期의 精母細胞(premeiotic spermatocyte)가 변이원적인 손상으로부터 회복되는 시기에는 남자의 폭로를 중지시켜야 한다. 정자나 난자에서 염색체의 손상이 발생되게 되면 태아의 사망이 빈번하게 된다. 인간에 있어서의 자연적인 流産의 50%이상은 염색체 결함에 기인하고 있다는 것이다. 어떠한 화학물질에 대한 잠재적인 변이원성을 설정하고 나면, 당해 조건하에서의 폭로에 따른 危害性을 평가하여야 한다. 변이원성은 여러가지의 유해한 현상(multihit phenomena)에 기인하는 것이므로 한계치로서 표현하기에는 너무나 복잡하다고 할 수 있다.

3. 9. 發癌性

3. 9. 1. 發癌 메카니즘

어떠한 독성물질의 작용메카니즘은 有害性評價(hazard evaluation)와 危害性 評價(risk estimation)에 있어서 중요한 고려사항이다. 그러나 발암물질에 대하여서는 특히 중요한 사항이므로 간과해서는 아니된다. 유전자독성적 발암물질과 발암작용 개시제는 세포의 유전성물질을 변화시키므로 후성적 발암물질보다도 사람에게 대하여 定性的인 측면에서 훨씬 유해한 것이다. 유전자독성적 발암물질은 단 한번의 폭로로서도 악영향을 미칠 수 있으므로 각 폭로량이 이전의 폭로량에 첨가되는 累積作用을 하게 되며, 동일한 기관에 영향미치는 여타의 유전자 독성적 발암물질이 존재하게 되면 相加作用을 하게 되는 것이다.

이러한 부류의 발암물질이 생성하는 인간에 대한 유해성을 간략하게 하면 다음과 같이 2가지로 분류된다. 첫째로 DNA를 영구적으로 변화시킬 수 있는 변이원성물질 혹은 유전자독성물질은 遺傳子毒性的인 變換(즉, 기형발생성 및 여타의 질병상태 등)에 기인되는 심대한 건강위해를 시작되게 하기도 한다. 말하자면 단일조직이나 복수조직에서의 암이 폭로자가 직면하는 유일한 건강손상이라고 할 수는 없다. 불행하게도 이 외의 악영향은 아직 규명되어 있지 못하기 때문에 有害性評價에 있어서 이러한 잠재적인 악영향은 고려하지 못하고 있는 상태이다. 둘째로 유전자독성물질은 가장 기본적인 세포물질(즉, DNA)을 정상상태로부터 영구적으로 변환시킬 수도 있기 때문에, 이의 발암작용이 당해 유기체 혹은 이의 자손에게까지 지속될 가능성이 증가하게 된다. 이와같은 持續性은 직접적인 세포변화와는 대조적인 것이다. 예를 들자면 직접적인 세포변화는 세포단백질의 억제와 같은 것이라고 할 수 있다. 직접적인 세포손상은 세포의 表現型 發見을 변화시킬 수도 있으므로 당해 화학물질의 영향이 신진대사작용이나 배설작용에 의하여 체내로부터 제거되게 되면 보정되기도

한다. 또한 세포가 분열됨에 따라 손상되지 않은 유전성물질로부터 새로운 단백질이 합성되어 대체되기도 하므로 원래상태로 되돌아가려는 잠재성도 존재하는 것이다. 그러므로 어떠한 종양이 진행되고 있다면, 당해 유전자독성적 발암물질에 다량으로 혹은 장기간 폭로시킨다고 할 때 그러한 변환은 계속되게 되며 유전성물질을 변환시킬 수 있을 만큼 지속시킬 수도 있는 것이다.

이론적으로 가능한 최악의 경우를 합리화하게 되면 소위 “one-hit” 假定方式이 되는 것이다. 달리 말하자면 게놈염색체의 주요부분과 같은 것이 단 한번이라도 非復歸作用을 받게 되면 악성적으로 되게 된다. 단 한번의 유전자독성작용에 기인되는 암도 악성종양으로 진행될 수 있다는 가능성을 근거로 하여 발암성으로까지 외삽하는 것이다. 말하자면 암을 발생시킬 수 있는 위험성은 어떠한 폭로에서도 가능성이 있다는 것이다. 좀더 쉽게 설명하자면, 아무리 적은 폭로조건에서도 수학적으로 가능한 위험성은 존재하기 때문에 暴露의 限界値를 설정할 수 없다. 그러므로 수학적으로 보면 발암물질의 어떠한 양에서도 발암의 위험성이 0으로 될 수는 없다는 것이다. 발암성에 대한 평가기준으로서는 安全暴露(safe exposure)를 0이 아닌 100만분의 1이하의 발생확률로 받아들이고 있는 실정이다.

3.9.2. 發癌性の 促進

유전자독성적 발암물질이나 발암작용 개시제와는 달리 후성적 발암물질이나 발암작용 촉진제는 정성적인 측면의 위험성은 보다 적다고 할 수 있다. 이러한 형태의 발암물질에 있어서는 다량의 폭로 및 장기간의 폭로에 대하여서만 종양발생성이 나타나기 때문에 호르몬의 분비이상, 면역억제작용, 손상의 빈발세포의 퇴화 및 세포전달성의 손실 등과 같은 생리학적 및 생화학적 異狀은 성장자극작용이나 촉진작용을 일으켜서 세포의 성장을 자극하고 잠복성인 세포의 분열을 자극하는 것이다. 이러한 작용에 기인하여 에스트로젠이나 안드로젠과 같은 호르몬이 발암을 촉진하는 것이다. 이러한 호르몬의 인체내의 통상적인 농도는 어떠한 악영향을 미치지 아니할

정도로 유지되는 것이 일반적이다. 그러므로 이러한 화학물질의 폭으로 인하여 발생하는 위해성이란 정성적이라기 보다는 定量的인 것이다. 따라서 이의 위해성을 정확하게 평가하기 위하여는 중요한 작용의 메카니즘과 독물량 - 감응작용 곡선을 고려하지 않으면 아니된다.

後成的 發癌物質에 대하여서는 한계치 농도를 이론적으로 수립할 수는 있다.

표 3-24. 발암성 화학물질의 분류

유전자독성적 발암물질		
작 용 형 태	메 카 니 즘	발 암 물 질 류
1) 직접작용성, 선 행발암물질성	친전자성 독성물질이 변이원적이거나 염색체 손상적인 과정에 의하여 유전자코드를 변환시킨다.	Bis (chloromethyl) ether, nitrosamines, benzanthraccne epoxides, dimethyl sulfate, nitrosoureas.
2) 무기물질성의 발암작용	DNA의 복제작용을 변환시킨다.	Cadmium, chromium, nickel
후성적 발암물질		
1) 고형물질	메카니즘은 미지이나 물리적인 형태가 중요하다.	Asbestos, metal foils, plastics
2) 호르몬	세포의 퇴화성을 파괴하고 세포의 생장을 촉진한다.	Estrogens, androgens, thyroid hormone
3) 면역억제물질	면역시스템을 억제하여 종양을 확산시킨다.	Azathioprine
4) 간접발암물질	함께 투여되면 유전자독성 발암물질의 감응작용을 변화시킨다.	Ethanol, solvents, catechol
5) 촉진제	세포의 생장을 촉진하고, 개시제와 유전자독성 발암물질의 감응작용을 촉진한다.	Phorbol esters, catechol, ethanol
6) 세포독성물질, 세포손상	자연발생적 돌연변이를 증가시키고, 세포변환을 촉진시킨다.	Burns, repeated freezing, hepatotoxins like tetrachloroethylene

개시단계 (제1단계)

- 1) 화학물질이 세포로 들어와서 발암물질로 신진대사된다.
- 2) 발암물질이 세포의 유전자코드를 공격하여 비가역적으로 변환시킨다.
- 3) 돌연변이가 고착되어 복귀되지 않으며, 표현형적으로 완전히 다른 세포로 분열된다.

촉진단계 (제2단계)

- 1) 개시작용을 받은 세포는 생리학적 및 생화학적 제한을 탈피하여 새로운 면역학적 및 생화학적 특성을 획득한다.
- 2) 세포는 더이상 정상적 세포작용과 조직작용을 인지하지 못하고 급격히 증식하게 된다.
- 3) 정상적인 면역작용에서 탈피된다.
- 4) 변환세포가 상당한 덩어리를 이루게 되면 종양으로 되는 것이다.

그림 3-9. 암의 유발단계

그러나 이러한 한계치는 생화학적으로 종양발생성을 일으키지 아니하는 양인 것이다. 유전자독성적 발암물질이나 발암작용 개시제는 DNA복귀문제 등으로 인하여 한계치농도의 설정을 목적으로 할 수도 있지만, 유전자 독성작용이란 근본적으로 인간의 체내에서 미리 검지될 수는 없는 것이다. 이러한 유전자독성적 발암물질에 대한 限界値는 용이하게 검지될 수도 없고 검증될 수도 없으므로, 이들이 한계치를 가질 수 있다는 가능성마저도 현재에는 무시되는 경향이다.

3.9.3. 發癌의 危害性評價

발암성의 화학물질에 대한 감응작용을 모델화하는 전통적인 가정을 들어보면, 한계치가 없다는 것과 어떠한 위해성은 독물량에 따른다는 것이다. 그러므로 발암성의

어떤 화학물질은 하나의 확인가능한 폭로수준 이상에서만 자신의 독성을 나타낸다는 것이다. 그래서 일부의 과학자들은 one-hit 이론을 비난하여 왔다. 비난의 이유를 보면, 세포의 정상적인 운동성 즉 恒常性(homeostasis)에 기반을 두어야 한다는 것이다. 항상성의 기준에 의하면, 세포의 거대분자는 일정한 합성작용과 교체작용을 유지하므로 세포와 발암물질의 악영향 사이에 존재하는 독물량-감응작용의 상관관계에는 하나의 下限値가 있어야 한다는 것이다. 또 다른 이유를 보면, 열역학적 운동론과 量子力學을 적용하여 세포내의 발암작용을 설명할 수 있으며 발암물질-세포 사이의 이러한 상호작용을 고려하게 되면 발암성의 한계치에 대한 기준을 설정할 수 있다는 것이다. 현재로써 이러한 논점들을 고찰하여 볼 수 있는 가장 간단하고 직접적인 방법은 발암물질에 대한 한계치를 지지하는 의견과 반대하는 의견을 검토하여 보는 것이다. 여기서 Truhaut(1977)가 제시한 검토사항을 들어보면 다음과 같다.

1) 발암물질의 한계치 설정에 반대하는 의견

가) 암세포의 自己複製性은 DNA의 단일한 변환결과에 기인될 수도 있다.

나) 소량이라도 몇가지의 발암물질이라면 相加作用을 하는 것이며, 일부의 동물에서의 암발생은 발암물질의 형태나 폭로경로와는 무관하게 總暴露量에만 상관되어지고 있다.

다) 개시작용이나 촉진작용에 관한 실험결과에 의하면 당해 세포는 유전적으로 永久的인 변환을 한다는 것이다.

라) 발암물질의 單1回 暴露에서도 암이 발생될 수 있으며 당해 화학물질이 당해 유기체로부터 제거된 오랜 후에도 암이 발생될 수 있다.

마) 암세포의 돌연변이는 遺傳子變異의 발현이므로 모든 암세포는 반드시 表現型的인 변환을 나타내게 되는 것이다.

2) 발암물질의 한계치 설정에 찬성하는 의견

가) 시간에 따른 종양발생의 고찰에 의하면 潛伏期間이 당해 생물종의 평균 수

명보다 길다는 것이므로, 일생동안에 걸쳐 어떠한 한계치가 영향을 미친다고 할 수 있다.

나) 발암물질의 폭로량이 적을수록 당해 발암물질이 당해 세포의 당해 부위와 반응할 수 있는 確率은 무한히 적어지게 되는 것이다.

다) 세포내에 DNA 復歸性和 여타의 방호메카니즘이 존재한다는 것이다. 이러한 복귀작용에도 불구하고 유전적인 손상이 발현되려면 당해 발암물질의 양이 충분히 존재하지 않으면 아니된다는 것이다.

라) 암세포를 체크하여 종양의 생성을 방지하거나 지연시키는 免疫學的인 反應이 작용하고 있다는 것이다.

마) 동물을 대상으로 한 疫學調査와 실험조사 결과에 의하면, 발암물질(예로써 담배연기)은 한계치를 갖고 있다는 것이다.

이러한 논의는 수많은 발암성 화학물질을 연구함으로써 생겨난 것이다. 따라서 발암물질 사이에는 차이성이 분명히 존재하고 있으므로, 발암물질이 발생시키는 인간에 대한 有害性도 정량적으로나 정성적으로나 변화될 수 있다는 것이다. 이러한 의견이 과학적으로는 상당한 지지를 받고 있지만, 발암작용 메카니즘의 결정이나 발암성 화학물질의 한계치 설정시에 있어서는 아직도 규제기관들이 작업장내에서의 발암성을 그러한 측면에서 파악하고 있는 것 같지는 않다. 그렇지만 발암물질들 사이의 差異性和 발암물질을 부류에 따라 분리하려는 必要性은 과학적인 측면에서도 잔존하고 있다. 표 3-25에서는 발암물질을 부류별로 분류하는 데 도움이 되는 특징들을 나타내었다.

표 3-25. 조직에 대한 발암성 화학물질의 영향

영 향	유전자독성물질, 발암작용 개시제	후성적발암물질, 발암작용 촉진제
가) 여러 곳의 자연적 종양발생을 증가시킨다.	+	-
나) 악성종양을 증가시킨다.	+	-
다) 종양의 移植性이 생긴다.	+	++
라) 화학물질의 제거후에도 비복귀 종양이 생긴다.	+	++
마) 변이원성을 갖게 된다.	+	-
바) 표면적인 세포독성이 나타나지 않는 폭로량에서도 영향을 미친다.	+	-
사) 단 1회의 폭로에서도 영향이 일어날 수 있다.	±	-
아) 표적조직에 대한 다른 화학물질의 영 향을 증가시킨다.	+	±
자) 화학물질이 존재하지 않아도 조직의 이상생장은 계속된다.	+	-

(주) + : 보편적임 - : 거의 없음. ± : 때때로 임.

여기서 열거한 논점에 따르자면, 無限界値의 위해성에 대한 수학적 계산론 및 모든 폭로시에 위해성이 있다는 확률론은 後成的 發癌物質에 대하여서는 적용되지 않는다는 것이 분명하다. 그러나 현재의 규제행위에 있어서는 메카니즘적인 차이성을 중요시하지 아니하며, 동물데이타에 기초하여 인간의 발암 위해성에 대한 한계치를 추정하는 수학적 접근법을 이용하지도 않는다는 것이다. 그러므로 동물데이타로부터 하나의 安全量(safe dose)을 예측하고 의학적 조사연구를 통하여 인간에 대한 안전량을 검증한다는 것은 유전자독성적 발암물질에 대한 까마득한 가능성에 지나지 않는

다고 할 수 있으며, 후성적 메카니즘에 의하여 작용하는 화학물질에 대하여서 조차 어렵다고 할 수 있다. 따라서 발암메카니즘에 대한 과학적 의견들이 수렴되어 일체화되어야 한다는 것이다.

3.9.4. 化學物質의 發癌作用 試驗

1) 설치류의 慢性的 生物檢定 指針

미국에서 화학물질의 발암작용 시험에 대한 책임은 NTP(즉, National Toxicology Program)에 있다. 그러나 예전에는 NCI(즉, National Cancer Institute)에 책임이 있었다. 실험동물에 대한 발암의 潛在性을 완벽하게 평가하기 위하여 일반적으로 요망되는 사항들을 열거하여 보면 ;

- 2종의 설치류와 각 種의 암수로 시험한다.
- 적절한 대조집단을 선정하고 관리하여야 한다.
- 발암성의 統計的 確認에 필요한 만큼의 시험동물 숫자로 한다.
- 잠재적인 발암성을 최대로 발현할 정도의 투여량에서 시험동물을 일생동안 처리하고 관찰한다.
- 처리기간의 완료시까지 상세한 生理學的 檢查를 실시하며 이의 결과를 통계적으로 평가한다.

적어도 한 種에서만 陽性的 結果(positive result)가 얻어져도 발암의 잠재성은 충분하다고 생각한다. 제한된 시험(예로써 관찰기간이 동물의 일생보다 짧은 경우)에서 양성적 결과가 얻어져도, 실험의 절차가 적절하다면 발암성의 증거로 본다. 한편 시험의 기간에 상관없이 陰性的 結果(negative result)는 당해 화학물질이 발암성일 수 없다는 명확한 증거로 생각하지는 않는다. 다만, 당해 화학물질이 진실로 발암물질일 수 없다는 충분하고 추가적인 증거가 있는 경우에는 그러하지 아니한 것으로 한다.

2) 實驗動物

발암성의 생물검정에 많이 이용되는 동물을 들어보면, 새앙쥐(mouse)와 시궁쥐(rat) 및 햄스터(조선쥐, hamster)이다.

이러한 동물을 많이 사용하는 이유를 보면, 1) 이들의 수명(즉, 一生)이 짧은 것이다. 2) 많은 수의 동물을 시험하는 데 있어서는 커다란 동물보다는 값싸고 용이하다는 것이다. 3) 同種繁殖의 血統(inbred strain), 즉 유전학적으로 균질한 시험집단을 이용할 수 있다는 것이다. 그러므로 발암물질에 대한 특정 부위의 감수성과 자연환경적인 발암률을 일관되게 파악할 수 있다. 여타의 포유동물종에 대하여서도 적절하게 설계하여 연구하게 되면 발암성에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있지만, 일반적으로는 새앙쥐와 시궁쥐를 이용하고 있다.

인간에 대한 위해성을 평가하기 위하여서는, 비포유동물종을 이용하는 生物檢定 데이터가 양성이라면 암시적인 증거만을 제공하는 것이라고 생각할 수 있다. 생물검정의 결과가 음성이라면 어떠한 결론도 허용하지 않는다는 것이다. 이렇게 생각하는 원인을 들어보자면, 생물종 사이에는 여러가지의 차이성이 존재할 수도 있으며 이러한 差異性이 비인간에 대한 시험결과를 인간에 대한 시험결과로 외삽하는 경우에 있어서 잠재적인 혼동을 가져오게 한다는 것이다. 인간에 대한 시험결과란 발암물질의 폭로에 의하여 인간이 직면하게 되는 정량적인 위해성을 의미하는 것이다. 그러므로 供試有機體 사이의 系統發生論的인 差異性(phylogenetic difference)이 크면 클수록, 당해 화학물질에 대한 감응작용의 잠재적인 차이성이 커지게 되며 예측의 확신도 적어지게 되는 것이다.

供試動物種으로 설치류를 많이 이용하고는 있지만 이들의 이용에는 본질적인 문제가 도사리고 있다. 예로써 몇가지 형태의 종양은 자연발생적인 빈도가 상당히 높다. 말하자면 일부의 혈통에서는 이의 자연발생빈도 50~100%에 이르고 있다는 것이다. 이러한 예를 설치류의 혈통과 종양의 형태에 따라 열거하여 보면 다음과 같다 ; 새

양쥐의 A혈통에 대하여서는 肺腺種(lung adenoma), 새양쥐의 AKR혈통에 대하여서는 임파종(lymphoma), 새양쥐 수컷의 C3H/HeN 혈통에 대하여서는 간장세포의 종양, 새양쥐 암컷의 C₃H혈통에 대하여서는 유방종양, 그리고 몇가지 혈통의 시궁쥐 암컷에 대하여서는 유방의 纖維腺腫(fibroadenoma) 등이다.

화학물질의 발암성을 앞에서 열거한 혈통의 설치류로서 분명하게 나타낼 수 있다. 이러한 경우에 조사하여야 할 사항을 보면, 1) 특정의 종양형태에 대한 잠복기간이 구체적으로 감소하는가, 2) 이러한 종양의 發生率이나 增殖率이 상당히 증가하는가, 3) 당해 기관이나 다른 기관내에서 조직이 다른 형태의 종양을 유발하는가 하는 것이다. 그러나 處理集團(treated animals)의 종양 발생률이 대조집단의 발생률 범위이 내인 경우에는 대조집단에 대한 처리집단의 종양 발생률을 특히 유의하여 평가하지 않으면 아니된다.

3) 假陰性 및 假陽性的 結果值

발암물질의 생물검정에 있어서는 假陰性 結果值(false negative result) 및 假陽性 結果值(false positive result)가 하나의 문제점으로 등장한다. 궁극적으로는, 적절한 음성의 결과치를 만드는 데 필요한 동물의 수를 충분하게 하여 가음성의 시험치(즉, 발암성의 존재를 검지할 수 없을 정도의 시험치)가 하나의 과대한 위해성을 누락시키는 경우가 없도록 하여야 한다. 생물검정 데이터의 평가시에 이러한 위해성이 검지되지 아니할 確率은 다음의 2인자(생물종의 감응작용 차이는 배제시킴)에 달려있다고 할 수 있다. 말하자면 試驗動物의 수가 첫째 인자이고, 試驗暴露值가 통상적인 사람의 폭로치를 초과하는 정도가 두번째의 인자이다.

어떠한 시험이 하나의 가음성적 결과를 초래할 확률은 대조집단의 自然環境的 腫瘍發生率(background tumor rate)에 의하여서도 영향을 받는다. 종양의 자연환경적인 발생률이 증가하게 되면, 실제적인 종양 발생비율을 검지하는 데 필요한 실험동물의 수도 증가하게 된다. 말하자면 50~100마리의 실험동물로서는 자연환경적인 발

생비율이 큰 종양의 자그마한 증가율을 탐지하기 어렵다는 것이다. 그러므로 외삽의 安全率을 증가시키기 위하여서는 다음의 두 경우에 대하여 실험동물의 수를 증가시킬 필요가 있다 첫째는 당해 화학물질에 폭로될 사람의 수가 많으리라고 예상되는 경우이다. 둘째는 실험동물의 폭로량과 사람의 예상폭로량 사이의 安全限界가 아주 적은 경우이다. 그러나 일반적으로는 자원의 한계성으로 인하여 각 투여량에 대하여 시험하는 동물종의 수를 각 性別當 50마리로 하고 있다. 이에 의거하여 시험할 동물의 총 숫자를 400마리 정도록 하며 대조집단으로서 200마리를 더 추가할 수 있도록 제한하고 있다.

4) 試驗暴露量

미국의 식품의약국(FDA)의 자문위원회가 試驗暴露量(test dose)에 대하여 요약한 말은 “최대의 종양 발생률을 얻을 수 있는 폭로량 및 실험조건하에서 시험되어야 한다”는 것이다. 몇십 혹은 몇백의 실험동물로서 실시되는 생물검정은 미약한 발암효과를 찾아내는 데 있어서의 感度는 비교적 낮다고 할 수 있다. 왜냐하면 평가대상의 화학물질에 노출되는 수백만의 사람들이 모두 제각기의 감수성을 가지고 있기 때문이다. 그러므로 가능한 한 다량의 발암물질을 이용하여야 한다.

어떠한 시험동물도 수많은 사람에 대한 最上の 檢證對象으로 볼 수는 없으므로, 동물실험의 역할이란 발암효과의 검색가능성을 최대로 제공하는 것이다. 그러므로 시험에 이용한 화학물질의 양이 많으면 많을수록, 당해 화학물질 본래의 내재된 발암작용이 발견될 가능성은 증가하는 것이다. 인간의 예상폭로량에 대한 동물실험 폭로량의 비율이 커질수록, 발암성 생물검정의 어떠한 陰性 結果値가 제시하는 안전한 계는 커지게 된다고 할 수 있다.

화학물질의 시험폭로량은 최소한 2가지 이상은 되어야 한다는 것이 일반적인 견해이다. 모든 발암물질에 대한 독물량-감응작용의 상관관계는 陽性的이어야 한다. 그러나 폭로량에서 어떠한 형태의 毒性競合이 발생된다면, 최고의 시험폭로량에서 최

대의 종양발생률이 생기게 되는 것이다. 발암성의 생물검정에서 유효하게 이용할 수 있는 최고의 시험폭로량은 제한될 수 밖에 없으며 이의 제한인자를 들어보면 다음과 같다. 첫째, 당해 화학물질에 대한 흡수조건이다. 둘째, 심대한 副影響없이 폭로기간 동안에 실험동물이 참아낼 수 있는 매일의 양이다. 셋째, 당해 화학물질이 음식물의 성분인 경우에 실험동물의 영양상태에 미칠 수 있는 영향이다.

5) 最大耐忍 暴露量

앞에서 논급한 사실에 의하면, 일생동안의 폭로에 대하여 실험동물이 참아낼 수 있는 최고의 폭로량 추정은 중요한 것이다. 이러한 폭로량을 最大耐忍暴露量(MTD; Maximum Tolerated Dose)이라고 한다. 시험목적용으로서의 MTD의 정의는 실험동물에 대하여 일생동안 투여할 수 있는 최고의 독물량이다. 그러나 MTD는 다음 영향을 발생시키지 않아야 한다; 1) 조직의 이상생장적인 감응작용 외의 임상학적 독성발현이나 생리학적 병변, 2) 발암성 외의 독성 영향에 의한 실험동물의 수명변동, 3) 통상적인 체중증가에 대한 몇 %이상의 억제작용(즉, 10%이상) 등이다. MTD는 準急性試驗(prechronic test)의 기준으로 결정하는 것이다. 이러한 폭로량을 1/2~1/4 정도로 저하시켜 推定 MTD(즉 EMTD; estimated MTD)로 설정하기도 한다.

실험동물의 수를 크게 증가시키는 것은 경제적으로 타당성이 없다. 비교적 적은 수의 실험동물을 이용한다고 할지라도 당해 시험에 대한 민감성의 검지한계를 최대화하고 신뢰성을 증진시키기 위하여서는 시험대상의 설치류에 대한 耐忍暴露量を 최대로 하여야 한다. 그러한 경우에 있어서도 비록 몇가지의 문제점이 발생되기는 하지만, 이러한 시험조건이 화학물질에 의한 발암성의 발현기회를 최대화하는 것이며, 환경적인 발암의 유해성을 확인하고 제거하는 최상의 기반을 제공하는 것이다.

3.9.5. 發癌性の 確認과 評價

화학물질의 발암성 시험은 비용이 많이 들고 시간이 많이 드는 과정이다. 만성의

생물검정을 1번 실시하고 해석하려면 500,000만달러 정도는 소요되며 적어도 3년은 걸린다. 그러므로 작업장에서 이용되고 있는 모든 화학물질을 가까운 시일내에 시험한다는 것은 불가능하다. 왜냐하면 현재 이용되고 있는 화학물질도 50,000만개 정도로 추정되지만, 매년 도입되는 新種 化學物質도 많기 때문이다. 따라서 발암성이 가장 있을 법한 화학물질을 확인하고 우선적으로 시험하는 대책을 마련하여야 하는 것이다. 이러한 시험대책의 마련을 말하자면 발암물질들의 메카니즘적인 차이성을 결정하는 것이다. 일반적으로 유전자독성적 발암물질은 후성적 발암물질보다도 定量的인 측면에서 인간에 대한 유해성이 크므로, 하나의 화학물질이 어떠한 형태의 발암물질일 것인가를 구별할 수 있는 메카니즘이 존재하리라고 여겨진다.

여러 단계의 시험계획이 제시되고 있다. 이들의 공통적인 특징을 들어보면 시험대상 화학물질을 먼저 단기적으로 시험하여 발암작용의 潛在性을 예측하는 것이다. 이러한 시험계획의 일환을 그림 3-10에 나타내었다. 이러한 시험계획을 이용하면 化學的 構造와 變異原性試驗에 의하여 당해 화학물질이 유전자독성적 발암물질 혹은 발암작용 개시제인가의 가능성을 확인할 수 있는 것이다.

이러한 시험계획을 이용하게 되면, 규제기관으로 하여금 화학물질의 우선순위를 결정하도록 도와주고 제3단계 및 제4단계의 시험을 선택할 수 있게 하여 준다. 제3, 4단계의 시험은 비용이 많이 들고 시간도 많이 드는 시험이다. 그러나 이러한 검색법에 의한 體系的 接近方法도 어려운 결정문제를 완전히 제거하여 주지는 못한다. 예로써 PCB나 TCDD(즉, 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin)는 새앙쥐와 시궁쥐에 대하여서는 발암성이며, TCDD는 아주 강력한 발암물질이다. 그러나 PCB나 TCDD 어느 것도 강력한 변이원성물질은 아니다. 그러므로 어떠한 화학물질을 보다 심도있게 시험할 것인가의 檢索手段으로 제1단계 및 제2단계의 시험만을 이용하게 되면, TCDD와 같은 화학물질의 발암성을 놓쳐버리게 되거나 불필요하게 다음 단계의 시험을 지체시키게 될 것이다. 따라서 여기서 분명히 강조해 두고자 하는 것은

제1단계 : 화학적 구조와 활성의 상관성

- 화학물질의 이용구조와 활성을 부류별로 분류하여 변이원성일 것인가 및 발암성일 것인가를 확인하거나 예측한다.



제2단계 : 변이원성 시험

- 유해성이 분명하고 유전자독성적 발암성이 있을 법한 변이원성물질을 확인한다.
- 세균에 의한 변이원성시험 (Ames시험)
- DNA 복귀시험
- 염색체적인 해석/미소핵시험 (잠재적인 염색체 파손성)
- 포유동물의 변이원성시험
- 세포변환 (실험생체의 발암성)



제3단계 : 발암작용의 단기간적 생물검정

- 당해 화학물질의 생체내 (in vivo) 변이원성 확인/후성적 발암작용의 시험
- 새앙쥐의 피부종양 유발성 (개시작용/촉진작용에 대한 시험)
- 새앙쥐의 허파종양 시험
- 시궁쥐의 유선종양 시험
- 시궁쥐의 간장병변 시험
- 시궁쥐 간장에 대한 발암개시작용/촉진작용 시험



제4단계 : 설치류에 대한 발암작용의 만성적 생물검정

- 최종 시험이므로, 유해성을 의심하여 독물량-감응작용의 데이터를 구한다.
- 당해 화학물질이 미치는 생물종/혈통/조직에 대한 특이성을 구한다.
- 독성 비교용의 상대적인 우선 순위와 크기를 결정한다.

그림 3-10. 화학물질의 발암작용 평가를 위한 시험계획

後成的 發癌物質을 확인하기 위한 지름길이나 왕도가 없다는 것이다. 그러므로 당해 시험계획이 발암성의 촉진작용이나 후성적 발암작용에 대한 시험을 내포하지 않는다면, 발암작용에 대한 당해 검색시험이 사실상 잘못된 방향으로 인도하거나 다음 단계 시험시행의 優先順位 決定을 그르치게 할 수 있는 것이다. 그렇지만 이러한 시험계획은 당해 화학물질을 하나의 메카니즘적 차이인 유전자독성적 발암물질과 후성적 발암물질로 구별하는 기반을 제공하여 주는 것이므로 도움이 된다고 할 수 있다.

3.9.6. 發癌性資料의 評價

시험계획에 의하여 잠재적인 메카니즘을 확인하고 장기적 생물검정에 의하여 잠재적인 발암성을 확인한 후에도 이러한 데이터를 사람에게까지 외삽하고자 할 때에는 기존의 試驗方法에 부수되는 몇가지의 문제점이 적용가능한 결론의 도출을 방해하기도 한다. 여기서는 이러한 문제점과 혼동의 원인을 요약하기로 하겠다. 물론 기존의 시험방법에 대한 신뢰성을 허물려는 것은 아니고, 데이터의 평가와 연관되어 발생하는 문제점의 해결방안을 제시하며, 만성적인 시험데이터로부터 도출되는 결론의 限界性도 지적하고자 하는 것이다.

1) 시험하는 화학물질의 투여량이 지나치게 많아서 인간에 대한 상황을 예측할 수 없는 것인가 ;

우리는 항상 이러한 딜레마에 빠져 있는 것이다. 假陰性的인 결과를 제거하고 조그마한 변동의 통계적 중요성을 확인하며 만성적 생물검정의 경우에는 시험할 동물의 수를 관리가능한 정도로 제한하기 위하여 발암성시험의 感度를 최대화하는 것은 사실 논리적이다. 그러나 현재에도 이러한 문제점에 대한 해결책은 없다. 최대한로 耐忍되는 투여량에서 발생하는 사실을 파악하지 않고서, 보다 적은 투여량으로 시험하기 위하여 당해 화학물질의 시험을 변경시킬 수 있는 방도는 존재하지 않는다. 만약 보다 적은 투여량의 시험이 가음성적인 결과를 나타내게 된다면, 당해 시험의 適合

性에 대한 반론이 제기될 것이다.

최대로 내인되는 投與量(maximally tolerated dose)의 사용을 지지하는 이유에 불문하고, 이러한 접근방법에 본래 내재하는 여러가지의 문제점들이 결과적으로 발생하는 데이터의 이용을 훼손하게 된다. 다량의 독물량을 투여하여 발생하는 데이터의 適合性에 대한 생물학적인 반론을 들어보면 다음과 같다 :

- 다량의 투여량은 신진대사작용을 변화시킬 수 있으며, 소량의 투여량에서는 존재하지 않는 반응적이고 독성적인 新陳代謝物을 생성시킬 수 있다. 또한 신체의 정상적인 방호메카니즘을 압도할 정도로 이러한 신진대사물이 많이 생성될 수도 있다.
- 다량의 투여량은 만성적으로 피부를 자극하거나 손상시켜서, 非毒性的인 투여량에서는 발생되지 않는 어떠한 암을 생기게 할 수 있는 조건을 만들기도 한다.
- 다량의 투여량은 면역작용을 변화시키거나 영양상태를 붕괴시킬 수 있으며 호르몬의 不均衡과 생리적 스트레스의 원인이 될 수 있다. 이러한 작용들은 자연 환경적인 종양발생률을 촉진시킬 수 있는 것이지만, 독성적인 투여량에서는 분명히 그러하다.
- 다량의 투여량은 DNA 복귀작용을 변화시키거나 압도할 수 있으며, 복제작용을 변경시킬 수 있고, 세포내의 酵素의 不均衡을 초래할 수도 있다. 그러나 이러한 변화들은 독성적이거나 지나치게 높은 독물량에서 발생하는 변화들을 대변하는 것이다. 여기서 열거한 문제점들은 사실상 하나의 개념으로 단일화시킬 수 있는 것이다. 말하자면 화학물질의 투여량을 높게 하는 경우에는 종양발생을 유도하는 生化學的 作用을 하게 되지만, 투여량이 적은 경우에는 이러한 작용이 일어나지 않는다는 것이다. 다른 말로 표현하자면 限界值 毒物量이 존재한다는 것으로 이 이하의 투여량에서는 당해 독성작용이 발생되지 않는다는 것이다. 그러므로 동물에 대한 다량의 투여량에서 양성적인 발암성을 나타내는

많은 화학물질이 실제적인 自然環境의 혹은 作業環境의 條件의 소량적인 폭로에서는 인간에 대하여 암을 발생시키지 아니할 수도 있다는 것이다.

2) 동물실험의 투여경로는 인간의 폭로경로와는 다른 것인가; 비교적 하찮은 반론에 지나지 않지만 투여경로는 분명히 화학물질의 흡수작용, 體內分配作用, 신진대사 작용 및 제거작용에 영향을 미친다. 그러므로 인간의 폭로경로와 폭로량을 본뜬다고 할지라도 동물실험의 조건들이 완전히 별개인 결과를 내어놓은 수도 있는 것이다.

3) 어떠한 동물종이 당해 시험대상물질에 대하여 인간을 가장 잘 대변하는가;

비용이 싸기 때문에 새앙쥐와 시궁쥐의 이용이 일반적으로 통용되고 있는 것이다. 영장류나 개는 人間을 훨씬 잘 대변하고 있지만, 여러가지의 이유로 인하여 통상적으로 이용되고 있지는 못한 상태이다. 전형적으로 설치류는 사람보다도 신진대사의 속도가 훨씬 빠르기 때문에 설치류의 일반적 이용은 문제점을 제기하고 있는 것이다. 그러므로 다량의 투여량에서는 신진대사의 패턴과 신진대사물의 생성비율은 사람과는 훨씬 다를지도 모른다. 만약 활성적인 발암물질이 하나의 신진대사물이라면, 檢證對象動物(animal surrogate)은 당해 화학물질(더 많은 신진대사물을 생성할 수도 있는)에 대하여 과민적일 수도 있으며 인간적인 여건에는 적절하지 않는 결과를 제공할 수도 있는 것이다. 이는 시험대상의 화학물질이 단 하나의 생물종에서만 양성을 나타내게 되는 경우에 특히 그러하다. 그러나 假陰性이 문제로 되는 경우를 보면, 좀더 시험하여 보면 실제적인 腫瘍發生性이 밝혀질 수 있음에도 불구하고, 감수성이 모자라는 생물종을 선정함으로써 발암성을 찾아내지 못하는 시험이다. 모델동물의 선정은 항상 논쟁을 불러일으키는 사항이지만, 화학물질의 유해성을 생물검정 데이터에 의하여 사람에게까지 외삽하고자 한다면 生物種의 차이성이 내포된 중요한 데이터는 보다 개방적인 자세로 평가하고 해석하여야 한다.

4) 일부의 시험 동물이 당해 발암물질에 대하여 과민하게 감응하는가;

자연환경적인 종양발생률이 높은 경우에 얻어진 시험동물의 종양발생결과는 문제

점을 제시하는 것이다. 예로써 試驗動物에 대한 발암의 개시작용과 촉진작용의 메카니즘이 인간에 있어서의 당해 화학물질에 대한 그러한 메카니즘과 동일한 것인가? 생성종양에 대하여 개시작용하지 않는 당해 화학물질의 促進作用만으로 인하여 발암작용의 우선순위가 높게 책정된 잘못은 없는가? 예를 들자면 간장종양은 오늘날까지도 만성적 생물검정에 의하여 확인되는 일반적인 종양형태이지만, 설치류에 대한 이러한 종양의 自然環境的 發生率은 항상 높다. 그러나 인간에게 있어서는 이러한 종양의 발생은 비교적 희귀한 것이다. 또한 간장독소와 같은 화학물질들은 설치류에 대하여서만 간장종양의 발생이 양성적이다. 이러한 사실은 간장독성의 選擇性에 대한 후성적이고 재발성인 손상 메카니즘을 다량의 투여량에서 조사한 결과에 의하여 얻어진 것이다. 더욱이 근래에는 설치류에 대한 양성적인 간장종양발생의 결과만으로 해석하려는 자세의 適合性이 논점으로 부각되고 있다.

5) 시험동물에 대한 선량성 종양의 검출이 당해 화학물질의 잠재적인 발암성을 예측하는 데 별로 가치없는 것인가;

사람의 암은 임상학적으로 악성인 것이다. 그렇지만 선량성 혹은 악성의 동물종양이 증가하는 현상을 당해 화학물질의 잠재적인 發癌性 證據로 더러 이용하고 있다. 실제로 동물의 발암에 대한 생물검정에 있어서는 간장종양을 한편의 정의로 채용하고 있지만, 이러한 간장종양은 인간의 간장암과 상당히 다른 것이다. 미국의 국립암연구소(NCI; National Cancer Institute)에서 제시하는 암이란 조직의 異常生長的인 病變을 외연적이면서도 특징적이게 정의하는 것이다. NCI의 결론에 의하면 간장세포의 선량성 종양(즉, 악성적인 거동의 잠재성이 없는 종양)은 언제나 올바르게 진단될 수 없다는 것이다. 그러므로 하나의 선량성 종양인 腺腫(adenoma)과 같은 말은 불명확한 것이므로 간장종양의 설명에 있어서는 이를 권장하지 않고 있다.

사람들의 임상학적 통념과는 반대로, NCI는 血管侵入性(vascular invasion) 혹은 變生症(metastasis)의 검출을 간장세포의 암종진단에 필수적인 것으로 고려하지 않고 있

다. 이를 대신하여 악성적이거나 침입적인 組織의 異常生長(즉, 이상생장조직)이라는 보다 명확한 판정기준 보다는 細胞學的 判定基準을 사용하고 있다. 이러한 세포학적 판정기준은 암이라는 질병으로 진행될 수도 있는 잠재적인 변화를 의미하는 것으로 결코 암으로는 진행되지 아니하는 여러가지의 감응작용도 내포하고 있다. 그러므로 간장암의 立證에 대한 판정기준은 동물연구와 사람연구 사이의 차이에 따라 아슬아슬하게 변동하고 있다. 또한 이러한 데이터의 이용에 대한 적합성도 문제점으로 등장하고 있으며, 이러한 데이터를 무시하고 발암성시험을 보다 한정적이게 하여 생물종의 潛在的인 差異性和 무관한 시험으로 할 수 있는 대체안도 나오지 않고 있다.

3.9.7. 發癌性的 檢討

앞에서 거론한 논점에 따르자면 발암작용 데이터의 평가와 외삽에 연관되는 문제점들이 존재한다는 것을 알 수 있다. 그러나 이러한 문제점들이 필연적으로 발암성 시험을 무효화하는 것은 아니지만, 모든 인간적인 환경에 대한 이들의 適用性이 적합한가 하는 의문을 제기하고 있다. 달리 표현하자면 화학물질의 잠재적인 발암성을 확인하려고 시도하는 반면에는, 이러한 노력이 인간에 대한 유해성과 위해성이 분명히 존재한다는 확증적인 증거를 필연적으로 제시하여 주지 못하는 것이다. 그러므로 우리들은 화학물질의 潛在的인 有害性を 확인하고 이러한 유해 화학물질들에 의하여 인간이 폭로되지 않도록 계속 관심을 기울여야 하지만, 산업적으로 유용하고 유익하게 이용될 수 있는 潛在的인 有效性이 제거되지 않도록 끊임없는 관심도 기울여야 하는 것이다. 왜냐하면 동물실험 데이터가 화학물질에 대한 인간의 감응작용특성을 제대로 반영해 주는 것이 아니기 때문이다.

3.9.8. 發癌과 作業環境

과거 수년간에 걸쳐서 환경이 발암의 원인으로 될 수 있다는 연구결과가 많이 나

왔다. 연구자나 환경에 따라 이러한 결과치도 상당히 변동하고 있다. 대상에 따라 環境因子에 대한 추정치와 예상치도 많이 변동하고 있지만, 生活樣式(life style)이 발암을 일으키는 하나의 중요한 인자라는 것에는 의견이 일치되고 있다. 이러한 사실의 의미는 두가지라고 할 수 있다 첫째로 발암이 정상적인 생물학적 프로세스와 밀접하게 연관되어 있으며 생물학적 기능에 작용하는 음식물과 같은 인자들에 의하여 영향받는 일종의 現象으로 파악하는 것이다. 둘째로 작업환경적 유해성에 대한 疾病疫學的 研究에 의하면 환경인자들은 극복될 수 있는 인자라는 것이다.

환경인자들은 미약한 발암성의 감응작용을 억제하거나 악화시킬 수 있으므로 다루기 어려운 混同因子라는 것이다. 이러한 혼동인자의 영향은 통상적인 방법으로서는 제거되지 않는다. 표 3-28에서는 인간의 發癌負荷(cancer load)에 기여하는 인자들과 이들의 기여도를 나타내었다. 이 표에서 보면 대부분의 사람들이 과소평가하고 있는 吸煙과 飲食物의 2인자가 발암의 위해성을 고려할 때 분명히 가장 중요한 인자이다.

표 3-26. ACGIH가 제시한 작업환경적 발암물질

인간에 대한 발암물질	
Acrylonitrile	Chromium (VI) (certain water-insoluble compounds)
4-Aminobiphenyl (p-xenylamine)	Coal tar pitch volatiles
Asbestos	β -Naphthylamine
Benzidine	Nickel sulfide roasting, fumes, and dust
Bis (chloromethyl) ether	4-Nitrobiphenyl
Chromite ore processing (chromate)	Vinyl chloride
인간에 대한 잠재적 발암물질	
Acrylonitrile	Ethylene oxide
Amitrol	Formaldehyde
Antimony trioxide production	Hexachlorobutadiene
Arsenic trioxide production	Hexamethyl phosphoramide
Benzene	Hydrazine
Benzo (α) pyrene	4, 4' -Methylenebis (2-chloroaniline)
Beryllium	Methylhydrazine
1, 3-Butadiene	Methyliodide
Cadmium oxide production	2-Nitropropane
Carbon tetrachloride	<i>N</i> -Nitrosodimethylamine
Chloroform	<i>N</i> -phenyl- β -naphthylamine
Chloromethyl methyl ether	phenylhydrazine
Chromates of lead and zinc, as Cr	propane sultone
Chrysene	β -propiolactone
3, 3' -Dichlorobenzidine	propyleneimine
Dimethylcarbaryl chloride	o-Tolidine
1, 1' -Dimethylhydrazine	o-Toluidine
Dimethyl sulfate	Vinyl bromide
Ethylene dibromide	Vinyl cyclohexene dioxide

표3-27. OSHA가 제시하는 작업환경오염 발암물질

Acrylonitrile	Ethyleneimine
2-Acetylaminofluorene	Inorganic arsenic
4-Aminobiphenyl	Methyl chloromethyl ether
Asbestos	α -Naphthylamine
Benzidine	β -Naphthylamine
Bis(chloromethyl) ether	4-Nitrobiphenyl
Coke oven emissions	<i>N</i> -Nitrosodimethylamine
1, 2-Dibromo-3-chloropropane	β -Propiolactone
3, 3' -Dichlorobenzidine	Vinyl chloride
4-Dimethylaminoazobenzene	

표 3-28. 발암부하에 기여하는 발암원인

발 암 원 인	암발생률의 추정비율(%)
1) 직 업	1~5
2) 백혈병, 임파종	10~15
3) 흡 연	23
4) 음식류	
○ 오염물질(미코톡신 등)	5
○ 고지방질, 저섬유질	44
5) 담배/술	5
6) 의사의 부주의(치료약물)	1

3.9.9. 發癌傾向과 評價

1) 사람의 發癌傾向

발암률에 영향미치는 작업환경오염 발암물질과 환경인자를 논급하였지만 발암의

원인으로 되는 이러한 두 인자가 어떻게 상호작용하며 인간의 발암률을 어떻게 변화시키는지를 파악하기 위하여 미국의 발암 경향을 논술기로 하겠다. 지나간 십여년 동안에 사람들의 관심을 끈 것은 3가지라고 할 수 있다 ; 말하자면 (1) 사람들이 폭로되는 발암물질이 수없이 많다는 認識이 증가한 것이며 (2) 동물실험에서 발암물질로 확인된 産業用的 化學물질이 증가한 것이고, (3) 산업적인 근원으로부터 自然環境이 오염된다는 관심이 증가한 것이다.

발암물질과 발암작용 및 오염에 대한 인식이 증대됨에 따라 發癌物質의 深海(sea of carcinogens)에 빠져있는 인생이 암이라는 질병을 피할 수 없으리라는 추측을 하게 된 것이다. 化學물질이 유발하는 암이란 20년 이상의 潛伏期間을 거친 후에 顯在化하는 것으로 생각하여 왔다. 그러나 발암경향에 대한 자료를 보면 그러하다고는 생각되지 않는다. 흡연과 연관되는 폐암의 증가를 제외하고서는, 미국의 현저한 産業化期間인 지난 50년간에 있어서 암에 의한 사망률이 거의 변화없거나 감소한 것이다. 그러므로 발암물질의 폭로를 확인하고 제거하기 위하여 10여년 전에 채택한 법률적인 조치로서도 오늘날까지 잘 지내고 있는 것이며, 암이 미래의 피할 수 없는 질병으로는 되지 않을 것이라고 생각된다. 따라서 작업환경적 및 자연환경적인 심각한 暴露源들이 발견되지 않으리라고 단정지을 수는 없지만, 우리들의 현재상황과 미래가 가망없는 것이라고는 생각되지 않는다.

2) 集團의 比較

암에 의한 사망률은 확신할 수 있지만, 대기오염이나 생활양식인자 및 직업성 암의 상대적인 중요도를 설정한다는 것은 매우 복잡하므로 기술적으로는 어렵다. 이러한 경향과 영향의 평가가 곤란한 이유를 보면, 여러가지 형태의 암을 진단하는 判定基準이 변동한다는 것이고, 기록이 부적절하다는 것이며, 조사집단의 한계가 변동한다는 것이고, 사회의 유동성에 기인하여 조사집단의 구성이 변동한다는 것이며, 사회적 관습이 변화한다는 것이다. 이러한 것들이 疾病疫學調査에 미치는 혼동인자이다. 이러

한 혼동성으로 인하여 여러가지의 恣意性이 당해 조사연구의 경향해석에 도입되게 되고, 자그마한 변동을 구별할 수 있는 능력인 감수성이 저하하게 되며, 여러가지의 先入見이 자신도 모르거나 혹은 생각지도 않는 사이에 도입되게 되는 것이다.

3.10. 畸形發生性

3.10.1. 女性生殖시스템의 發達

태생아가 발생되고 7주째에 성의 分化가 일어나기 시작하는 것이다. 하나의 난자가 X염색체를 함유한 정자에 의하여 수정되면, 胎生兒는 여성으로 발달하게 된다. 약 100여일 만에 태생아는 여성으로 완전히 확정되게 되며, 임신후 5개월째에는 性器官이 충분히 형성되게 된다. 사춘기까지는 정자가 생성되지 않는 남성과는 달리, 女性胎兒(female fetus)는 그미가 차후에 가지게 될 모든 난자를 태어나기 전에 이미 발육시키는 것이다. 성숙되지 않은 난자를 卵母細胞(oocyte)라 부르지만, 여기서는 모두 卵子(ovum)라고 하겠다. 출생시의 女性胎兒는 각각의 卵巢(ovary)에 약 30만 내지 40만개의 난자를 갖는다. 사춘기가 되면 각 난소의 난자수는 15만 내지 20만개 정도로 줄어든다. 30대가 되면 약 2만5천개 정도만 남아있게 된다. 閉經期(menopause)가 지나면 난자와 卵泡(follicle)는 재흡수되게 된다. 여성은 일생동안에 약 400개의 성숙난자를 방출시키는 것이다.

표 3-29. 여성의 생식시스템에 대한 독성인자

물리적 인자	화학물질
X Irradiation	Alkylating agents
사회적 습관	Anesthetic gases
Alcohol ingestion	Methyl mercury
Cigarette smoking	생물학적 인자
Vitamin deficiency	Rubella virus
Mineral deficiency	Toxoplasmosis
Hallucinogens	Syphilis
중금속	농약
Tellurium	Organophosphates
Lead	Carbamates
치료제	
Chemotherapeutic cancer agents	
Large doses of steroid hormones	
Streptomycin, Tetracyclines	
Sulfonamides	
Novobiocin	
Chloramphenicol	
Erythromycin	
Anticoagulants	
Antidiabetics	
Aminopterin	
Thiazide diuretics	
Quinine	
Prednisolone	
Antihistamine antiemetics	
Narcotics	
Thalidomide	
Excess vitamin K	
Chloroquine	
기타	
Acute hypoxia	

사춘기 이전의 비성숙난자와 성숙중의 난자 및 성숙난자 등이 放射線 외의 자연환경적 및 작업환경적 화학물질에 의하여 손상을 입는다는 데이터는 존재하지 않는다.

방사선만이 아니라 화학적인 癌治療劑의 사용에 의하여서도 여성의 불임은 생길 수 있다. 말하자면 여성의 불임증은 물리적 인자와 화학적 인자에 기인될 수 있다는 것이다. 동물실험에 의하면 多量の 投與時에는 많은 수의 화학물질이 난소를 손상시킨다. 어린 새알쥐에 대하여 시험한 77개의 화학물질중에서 21개가 난자의 유실을 초래하고 있다. 난자의 유실을 초래하는 모든 화학물질은 변이원성 및 발암성의 특성을 갖고 있다. 그러나 추가적으로 시험한 22개의 변이원성물질 및 발암물질은 陰性의 결과치를 나타내었다.

3. 10. 2. 妊娠段階와 毒性影響

임신 시점으로부터 新生兒(neonatal)의 기간에 걸쳐서 자연환경적 및 작업환경적 화학물질로부터 폭로되는 경우에 대하여 독성적인 감응작용을 연구하는 것이 分娩毒性學(perinatal toxicology)이다. 임신기간중의 受胎產物(conceptus)이 폭로되면 다양한 감응작용을 나타낸다는 것이다.

사람의 정자에 의한 난자의 수정은 卵管(fallopian tube)속에서 일어난다. 수정 시점으로부터 자궁벽에 착상될 때까지의 胎生兒(embryo)는 유전자 이상 및 독성영향에 특히 민감하다. 着床(implantation)은 子宮內膜(endometrium)이 수정난자에 대한 受容性を 잃어버린 후의 한정된 기간내에서만 일어나는 것이다. 胞胚(blastocyst)가 착상된 후에, 胎盤(placenta)은 태생아의 세포 바깥층으로부터 발달하기 시작한다. 또한 세포의 안쪽층은 內胚葉細胞(endodermal cell)과 外胚葉細胞(ectodermal cell)로 분화된다. 전리방사선과 일부의 화학물질 및 일부의 약품들은 초기의 태생아에 독성영향을 미친다. 말하자면 생체막의 투과성 변동, 감수분열 방추의 파괴, 효소활성의 억제, 비복귀성의 돌연변이 등이다. 이러한 독성영향들은 초기단계의 태생아에게 치명적이며, 세포를 죽여버리게 되는 것이다. 임신후의 3주전에는 태생아가 細胞死亡(cell death)을 극복할 수 있을 정도로 分化가 이루어지지 않기 때문이다.

기관이 형성되기 시작한 후인 20~56일 사이의 임신기간에는 사람의 주요기관이 발생되고 골격이 형성된다. 이 기간 동안은 神經組織과 性器官이 발생되고 성숙되므로 긴 시간이라고 할 수 있다. 임신기간의 胎兒段階 동안에 독성적인 폭로를 받게 되면 태아의 신경장애, 거동장애, 내분비장애, 면역장애, 혹은 발암 등이 발생하게 되는 것이다. 이러한 영향들이 자주 발생된다는 증거는 없으나, 어떠한 화학물질이 특정의 결합을 일으키게 된다면 다른 화학물질들도 동일한 감응작용을 일으킬 수 있는 것이다.

1) 畸形發生

기형발생학이란 구조적이거나 기능적인 특성이 발달과정에서 편차를 가져오게 하는 원인과 메카니즘 및 발현을 다루는 과학이다. 또한 畸形發生物質(teratogen)이란 선천적인 기형(즉, 기형출생)으로 진행되는 비정상적인 발달의 원인인 화학물질이며, 선천적인 기형은 기관형성 초기의 짧은 기간중에 유발되는 것이다. 어떠한 기형 발생 물질을 다량으로 투여하면 胎生兒致死性(embryolethality)으로 되게 된다. 태생아가 발달하는 중요한 시기에는 세포의 분화와 운동이 이루어져서 중요기관과 軟骨(cartilage : pre-skeleton)로 더욱 더 분화될 수 있는 세포조직으로 되게 되는 것이다. 기관이 발달하는 기간은 생물종에 따라 다르다. 그러나 모든 생물종의 기관형성이란 胚芽層分化(즉 腸胚形成 : gastrulation)와 주요기관의 형성완료 사이에서 이루어진다는 것이다.

태생아는 어머니 보다도 물리적 및 화학적 기형발생인자에 더욱 민감하다. 기형발생물질의 독성과 기형출생 사이에는 연관성이 발견되지 않고 있으며, 어머니에게 독성을 미치는 수많은 화학물질들이 오히려 胎生兒에게는 악영향을 미치지 않는다는 사실이다. 어떠한 화학물질에 대한 어머니 및 태반의 新陳代謝作用 그리고 당해 화학물질이 어머니의 혈액으로부터 태반을 통하여 태생아에게 전달될 수 있는 能力 등

은 태생아의 급속한 분열성 및 분화성 세포와 상호작용하는 당해 화학물질의 양과 형태에 영향을 미치는 것이다. 어떠한 화학물질의 기형발생영향은 비교적 좁은 濃度 範圍에서 발생되고 있다. 말하자면 태생아를 죽일 수 있는 투여량과 명확한 영향을 미치지 않는 투여량 사이의 농도범위인 것이다. 설치류에 있어서는 기형발생을 일으키는 양의 화학물질에 의하여서도, 일부는 정상적인 새끼를 낳고 있으며, 일부는 죽은 태생아를 가지고, 또 일부는 畸形的 胎兒를 가진다는 사실이다. 달리 말하자면 기관형성이 이루어지는 날짜에 따라 동일한 기형발생물질의 투여량에서도 여러가지의 畸形出生이 유발된다는 것이다. 동일한 화학물질을 투여하여도 임신기간중의 폭로 날짜에 따라 언청이(cleft palate)가 유발되기도 하고 기형심장이 유발되기도 한다는 것이다.

2) 畸形發生 메카니즘과 畸形發生物質

기형출생을 유발하는 메카니즘이 많이 존재하므로, 기형발생의 메카니즘은 완전히 규명되어 있지 않은 것이다. 화학적 치료제로서 이용되는 여러가지의 알킬화제도 변이원성물질 및 기형발생물질이며, 분열세포의 DNA와 RNA를 변환시킨다. 동물의 畸形發生物質인 악티노마이신 D는 특히 DNA-directed-RNA polymerase에 의하여 RNA의 생성을 억제시킨다. 그러므로 적절한 시점에 투여되기만 한다면 DNA를 붕쇄시키는 화학물질도 하나의 기형발생물질이라고 결론지을 수 있다. 細胞分裂을 억제하는 Colchicine도 동물에 대한 기형발생물질이다. 납이나 카드미움과 같은 중금속도 동물에 대한 기형발생물질이며, 酵素의 활성을 억제시킨다. 胎生細胞의 에너지 생산을 억제하는 화학물질들은 동물을 모델로 할 때의 기형발생성이며, 滲透壓의 불균형도 태생아의 손상을 초래하는 것으로 알려져 있다.

위에서 열거한 어떠한 경우에 있어서도, 급격히 분열하는 세포들이 중요한 分化時期에 있다고 한다면 모두 죽어버리게 되는 것이다. 또 다른 증거를 들어본다면 器官形成(organogenesis) 동안의 단순한 단 한번의 세포분열 지연도 기형출생을 유발한다

는 것이다. 그러므로 급속히 분열하는 세포에 대하여 致死作用을 하거나 어떠한 메카니즘에 의하여 세포분열을 지연시키는 물리적 인자나 화학적 인자는 畸形發生性(즉, 催畸形性)을 나타내게 된다. 어떠한 화학물질이 기형발생성인가를 예측하는 것은 어렵다. 변이원성물질과 기형발생물질 사이에는 깊은 상관성이 있으리라고 생각할 수도 있지만, 많은 변이원성물질들이 기형발생물질이 아니다. 비타민A가 부족하거나 과다하여도 기형발생성으로 되며, 다른 비타민들이 부족하여도 기형발생성으로 되는 것이다. 화학물질의 化學的 構造와 기형발생물질로서의 活動度를 연관지어, 어떠한 신종화학물질의 기형발생성을 예측하려는 노력이 수없이 이뤄지고 있다. 그러나 이러한 화학적 구조와 활동도 사이의 상관성 연구는 동물의 기형발생측면에서 보면 별반의 예측가치가 없는 것으로 판명되고 있다.

3) 自然流産

자연유산(spontaneous abortion) 혹은 落胎(miscarriage : 임신 12주~28주 사이의 유산)는 자궁으로부터 임신의 생성물이 상실되는 것으로 태생아나 태아가 살아남지 못하게 되는 것이다. 임신후의 초기 3주 동안에 물리적 인자나 화학적 인자에 폭로되게 되면 胎生兒가 사망(즉, 胎生致死)하게 되지만, 기형출생은 일으키지 않는다. 태생아의 상실이 가장 큰 시점은 着床의 시기이다. 이러한 최대상실이 발생하는 원인은 규명되어 있지 않지만, 染色體 異常이 주원인이라고 여겨진다.

대부분의 경우에 있어서 초기의 자연유산은 확인되지 아니하는 것이다. 왜냐하면 월경이 1~2주일 지연되기 때문이다. 다행히도 태생아는 상당한 復元能力을 갖고 있다. 임신의 초기 8주 동안에 이러한 복원능력이 초과하게 되면 자연유산되거나 기형출생이 생겨나게 된다. 세포의 손상을 복원하려는 태생아의 능력이 있기 때문에 기형발생물질이나 자연유산을 일으키는 화학물질에 대한 有效濃度(effect level)란 존재하지 않는 것이다. 임신 2개월후에는 자연유산의 발생률이 크게 감소하게 된다.

실제적으로 미국의 경우 畸形出生은 3~7% 정도밖에 되지 않으며, 기형출생과 職

業的 暴露 사이에도 어떠한 상관관계도 나타나지 않고 있다. 근래의 연구결과에 의하면 誘發流産(induced abortion)과 자연유산이 존재한다는 것이다. 이러한 조직에 대하여 염색체이상을 조사한 결과에 따르면, 자연유산의 染色體異常이 유발유산의 염색체이상 보다 몇 백배나 높다는 것이다. 더욱이 다음 세대가 도래하였을 때의 비교연구를 위하여 자연유산과 기형출생에 대한 현재의 發生率을 꼼꼼하게 질병역학적인 측면에서 기록하여 두는 것이 중요하다고 하겠다.

3.10.3. 胎盤性 發癌

시험동물을 대상으로 할 때 임신중의 태아기에 폭로된다면 태어난 어린새끼가 암에 걸리게 되는 화학물질들도 존재한다는 것이다. 연구자들은 이러한 화학물질을 分娩性 發癌物質(perinatal carcinogen)이라고 부른다. 임신후의 3~9개월 사이인 태아의 발달기간중에 이루어지는 폭로와 연관되는 발암작용이 말하자면 胎盤性 發癌(transplacental carcinogenesis)이다. 1947년 임신한 실험동물에 우레탄을 폭로시켜 실시한 조사에 의하면 어린새끼의 폐종양이 유발된다는 것이었다. 의약품이 사람의 태반성 발암작용을 유발한다는 사실은 1970년에 처음으로 확인되었다. 낙태를 방지하기 위하여 DES(즉, diethylstilbestrol)를 14~22년간 복용한 부인들의 딸들은 일종의 희귀한 암인 협막(vagina)의 腺癌(adenocarcinoma)과 같은 협막변이(vaginal alteration)를 일으켰다. DES를 투여받은 부인들의 두 아들(27~28살)도 음낭세미노마(scrotal seminoma)에 걸린 것으로 확인되었다. 일반인에게는 이러한 종양들이 희귀한 것이므로 DES와 분만성 발암작용의 연관성이 제시되게 된 것이다. 어떠한 형태의 發癌率이 일반적인 것이라면 작업환경적 폭로와 분만성 발암작용을 연관시킬 수는 없다고 할 수 있다.

3. 10. 4. 畸形出生의 誘發因子

20세기 이전에는 외부적인 인자에 기인하여 기형출생이 발생된 예는 거의 없었다. 엑스선이 발견된 1920년대에는 腹部의 엑스선 照射에 의하여 자궁속(in utero)의 태아가 손상된다는 사실이 밝혀졌다. 다량의 방사선 피폭량은 머리둘레가 자그맣고 정신발달이 지체된 아이를 낳게 하였다. 1941년에는 임신초기의 3개월중에 풍진(rubella : German measles)에 걸린 부인들의 아이들은 장님이나 귀머거리로 되거나 사망률이 지나치게 높았다. 1950년대 말기 및 1960년대 초기 탈리도마이드 畸形發生이 일어나서야 비로소 비루스가 태아를 손상시킬 수 있다는 사실이 대중의 관심을 불러일으켰다.

Thalidomide ($C_{13}H_{10}N_2O$)는 가장 강력한 기형발생물질중의 하나이며, 이 약품을 복용한 부인들의 50명중 하나는 해표지증이나 사지결손증과 같은 先天性畸形인 아이를 낳게 되었다. 해표지증(phocomelia)은 팔다리가 짧은 것이며, 사지결손증(amelia)은 팔다리가 없는 것이다. 이러한 사실에 의하여 화학물질은 胎盤을 통과할 수 있으며 胎生兒를 손상시킬 수 있다는 것이 인정되게 되었다. 1950년대 중반 일본에서는 메틸수은으로 오염된 물고기를 먹은 아이들과 어른들이 風土病과 같은 신경학적 질병이 발생되었다. 어느 공장에서 폐기물로 버려진 무기수은이 물고기나 여타의 水生有機體 속에서 유기수은으로 전환되게 된 것이었다. 1965년에는 메틸수은에 10년이상 폭로된 부인에게서 태어난 아이들을 조사한 결과, 23명은 심한 뇌성마비이었으며 정상적인 아이는 1~2경우 뿐이었다.

실험동물에 대하여 기형출생을 유발할 수 있는 여러가지의 금속류도 기형발생물질인 것 같지만 인간에 대한 관련자료들은 한정되어 있다. 스웨덴의 조사자료에 의하면 구리제련공장의 작업자들은 구리, 납, 비소 및 카드미움 등과 같은 作業環境内の 공기중 금속류에 폭로되었으며, 여성작업자의 아이들은 기형발생율이 훨씬 높았다. 또 다른 세 가지의 스웨덴의 연구결과에 의하면 化學實驗室에 종사하는 여성의 아이

들은 소화관 폐색증이나 언청이 등과 같은 기형발생률이 상당히 높은 것이었다. 이러한 사실들은 회사의 기록철이나 설문지로부터 수집한 데이터로서 분석한 결과이다. 핀란드에서 실시한 사례연구에 의하면, 임신중에 有機溶劑로부터 폭로된 여성들은 중추신경계의 기형아를 많이 출산하는 것으로 나타났었다.

임신중에 어머니가 알코올을 많이 흡입하면 胎兒알코올症候群(fetal alcohol syndrome)이라는 패턴의 기형아가 출산되고 있다. 이러한 아이들은 특징적인 얼굴모습을 가지며, 성장결핍이 발생되고, 중추신경계의 작용이 변이되기도 하며, 언청이와 심장부전 및 장님 등의 畸形發生이 증가되는 경향도 있게 된다. 만성적인 알코올 중독자에게서 생겨난 아이들의 40%이상은 기형이 되는 것으로 추정되고 있다.

기형출생의 원인은 아직도 대부분이 규명되지 않은 상태이며, 自然環境的 및 作業環境的인 인자의 역할도 밝혀지지 않고 있다. 의심스런 기형발생물질을 확인하기 위한 동물실험의 연구도 계속되고 있다. 산업체의 작업환경오염을 전담하는 작업환경관리자들은 여성작업자들을 대상으로 潛在的인 危害性を 교육하고 인지시키고 있다. 여성작업자들이 작업현장에 투입되게 되면, 화학물질에 의한 직업성 폭로와 생식작용의 영향 사이에 존재하는 연관성을 교육하고 인지시킨다. 말하자면 개인의 건강과 生殖機能은 자기자신의 인생을 책임지게 된다는 것이다.

생식독성이란 과학분야는 인간의 생식부전과 태아손실 및 기형출생 등에 대한 자연환경적 및 작업환경적 인자의 역할을 평가하여야 하는 필요성에서 발전된 것이다. 인간의 태생아와 태아가 손실된다는 것은 당연히 중요하지만 畸形出生의 60%는 그 원인이 규명되지 못한 실정이다. 잠재적 혹은 기지의 생식독소에 직업적으로 여성이 폭로되어 선천적인 기형의 아이를 가지게 되는 원인은 未知의 因子가 아니라 화학물질에 의한 폭로라고 믿어진다. 그럼에도 불구하고 작업환경적인 인자들이 거의 없다. 이러한 실정에 기인하여 여러가지의 문제점이 야기되고 있다. 따라서 2000년대에는 作業環境問題와 연관되는 생식독성학이 중요한 이유로 부각될 것이다.

3. 10. 5. 女性生殖毒素의 評價

인간집단에 있어서 여성의 생식독소인 화학물질은 암치료제, 멀미약, 항생제 및 여타의 처방제 등과 같은 細胞毒性的인 의약품이다. 대부분의 경우에 있어서 의약품의 섭취량과 생식작용의 악영향 사이의 상관관계는 부지런한 의사들이 보고하여 왔으며 동물실험으로 확인되어 왔다. 그러나 현재에도 여성의 생식작용에 악영향을 미치는 작업환경적 화학물질은 거의 규명되어 있지 못한 실정이다. 양수의 채취분석에 의하여 성별 및 염색체 이상을 확인하는 羊水檢査法(amniocentesis)에 의한 분만진단도 기형발생물질의 모니터링에 도움이 된다고 할 수 있다. 생장시에 태아는 羊水(amniotic fluid)에 둘러싸여져 있다. 양수속의 세포와 고분자 물질은 태아에서 발생된 것이므로 胎兒의 特性을 반영하는 것이다. 양수를 이용하면 선천적인 신진대사장애 등의 여러가지 유전자장해를 진단할 수 있다. 그러나 양수검사법에 의한 유해성 검사는 임의집단의 기형발생결과를 모니터링하는 절차에는 이용하지 못한다.

태아의 세포를 이용하여 分娩診斷(prenatal diagnosis)을 할 수 있는 새로운 기법이 미국과 유럽 등에서 시험되고 있다. 이 방법은 임신 8주~10주 사이의 태아에만 허용되는 것으로 며칠이내에 염색체이상 및 생화학적 장애를 확인할 수 있다. 이러한 기법을 卵子膜음모生檢法(chorionic villus biopsy)이라고 부른다. 당해 절차의 안전성을 확인하는 예비검사법도 마련되어 있지만 안전성의 문제는 좀 더 연구 발전되어야 하는 것이다. 중국과 소련의 의사들은 이러한 기법을 10여년전부터 이용하여 왔지만 태아의 性別確認에만 적용하고 있는 실정이다.

기형발생물질로서의 탈리도마이드를 확인하는 데는 질병역학적 접근법도 도움이 되었다. 하나의 사례 및 대조연구를 통하여 확인하는 기형출생의 疫學調查이었다. 2년여가 지난 후에야 이러한 사례연구는 임신초기에 섭취한 탈리도마이드와 기형발생 사이의 연계성을 밝혀내었다. 또한 1년여가 채 지나기 전에 一團 研究에 의하여 탈리도마이드와 기형발생 사이의 연관성이 확인되었다. 여성들을 一團(cohort)으로 하

여 입덧(morning sickness)의 치료제로서 탈리도마이드를 투여하기 시작하였던 것이다. 9개월 후에는 이러한 연구그룹중의 부인들로부터 3명의 심한 畸形兒가 태어났었다. 이로부터 연구자들은 탈리도마이드가 원인물질이라는 사실을 확인하게 되었던 것이다.

자연유산의 실례를 체계적이고 계통적으로 기록하고 해석하게 되면 어떠한 기형발생이 증가한다는 사실을 알 수 있고 탈리도마이드의 경우처럼 비정상적인 기형발생의 존재를 알 수 있게 된다. 이러한 모니터링의 목적은 사람집단내에 어떠한 畸形發生物質이 도입되어 하나의 문제성이 발견될 때까지의 시간을 감소시키자는 것이다. 기록하여 두어야 할 사항들을 들어보면 직업, 화학물질의 폭로, 건강상태, 취미, 알코올흡입과 같은 개인의 습관 등이다. 보다 효과적이게 하자면 하나의 標準節次를 마련하여 수많은 병원에 채용토록 하는 것이다.

新生兒의 모니터링은 기형출생의 즉각적이고 연속적인 기록이며 기형집단이나 비정상적인 경향을 탐지할 수 있는 하나의 경고시스템으로 작용할 수 있으므로, 자연환경내 혹은 작업환경내에 존재하는 새로운 有害性を 확인시켜 주기도 하는 것이다. 기형출생과 유전성 및 여타 원인과의 연관성을 규명하는 노력도 꾸준히 지속되어야 할 것이다. 産業現場에 있어서 이용가능한 또 하나의 접근법을 들어보자면, 특정의 작업이나 화학적 폭로와 연관되는 업무에 종사하는 여성들의 月經障害을 정확하게 기록하여 두는 것이다. 화학물질에 기인하는 월경장애는 직접적 작용이나 간접적 작용에 의하여 호르몬의 농도가 영향을 받는다는 것을 의미하므로 생식불능으로 귀결될 수도 있다는 것이다.

3. 10. 6. 作業環境内の 有害性 規制

작업환경내의 위해성규제를 다루는 법령들이 많이 존재하고 있지만 부모와 어린이에게 모두 해당하는 법령은 없다. 毒性物質規制法(Toxic Substances Control Act)

만이 특이하게 유전자 돌연변이 및 기형출생의 유해성을 취급하고 있으므로, 미국의 환경청장은 이러한 유해성의 방지나 저하를 위하여 적절한 대책을 취할 수 있는 것이다.

노동성장은 작업장의 産業安全保健基準을 설정할 책임이 있다. 생식적 유해성의 규제에 있어서는 MRP(즉 Medical Removal Protection)가 하나의 유용한 메카니즘으로 증명되고 있다. 납폭로의 경우에 있어서 법원은 MRP프로그램을 노동성장의 합법적 권한 수행으로 인정하였다. 어떠한 특정의 유해성에 특히 민감한 작업자들은 당해 유해성이 존재하지 않는 작업으로 재배치되도록 한다. MRP프로그램은 어린이를 가지려는 남성작업자나 임신중인 여성작업자를 위한 OSHAct(즉 Occupational Safety and Health Act)의 유일한 防護對策이기도 하다. OSHAct로서 생식적 유해성을 규제하려는 데 있어서 직면하는 가장 큰 어려움은 어떠한 특정의 화학물질이 어떠한 특정의 生殖障害를 일으킨다는 결정적인 증거가 결핍되어 있다는 것이다. 현재 기형출생의 발생률이 3~7% 정도인 것으로 인정되고 있다고 할지라도, 어떠한 先天性畸形이 유전병이나 환경독소에 의하여 유발된다는 사실을 확인할 수 있는 확실한 방법이 존재하지 않는다는 것이다.

아이 밴 부인이 작업장에 임용되게 되면, 관리책임자는 당해 부인을 生殖的 有害性(reproduction hazard)이 존재하는 작업으로부터 격리시킬 것인가를 선택하여야 한다. 통상적으로는 어떠한 여성도 임신 3주까지는 임신여부를 알지 못하며, 임신 6주까지는 임신사실을 확신하지 못하는 것이다. 작업에 종사함으로써 어떠한 부인이 하나의 의심스런 畸形發生物質에 폭로되게 된다면, 당해 부인이 아이를 가지려고 계획하는 경우 당해 작업으로부터 그녀를 격리시켜야 하는 것인가 아니면 아이 밴 모든 여성을 의심스런 기형발생물질의 폭로로부터 격리시켜야 하는 것인가? 만약 당해 여성들이 아이를 가질 수 없다면 給料가 높은 有害作業에 종사하기를 원할 것이라고 고용주들은 믿고 있다. 근래의 공개자료에 의하면, 일부의 여성들은 自願

(Volunteer : 자원자임) 하여 불임여성으로 되었으므로 고용주가 그러한 책임으로부터 면책된 경우도 존재하고 있다. 비공개된 경우는 더 많으리라고 여겨진다. 그러나 어떠한 事業者도 특정의 작업에 종사시키기 위하여 어떠한 여성작업자로 하여금 나팔관봉합수술(tubal ligation)을 받게 할 권한이 있는 것은 아니며, 어떠한 사업자도 특정의 작업에 종사시키기 위하여 어떠한 남성작업자로 하여금 精管切除手術(vasectomy)를 받게 할 권한이 없는 것이다. 하지만 미래의 어느 시점에는 분명히 해결하여야 할 어려운 시험사례가 존재하게 될 것이다.

4. 化學物質의 作業環境의 危害性 評價

4. 1. 化學物質의 暴露와 危害性評價

4. 1. 1. 化學物質의 汚染

독성적인 오염물질을 생성하는 천연의 프로세스도 많이 존재하지만 현재 일어나고 있는 대부분의 문제점들은 人類發生學的인 根源에 기인하고 있다. 그러므로 이러한 문제점들은 앞으로도 부단히 인류를 괴롭힐 것이라고 여겨진다. 오늘날의 사람들은 화학물질에 기초한 사회, 즉 화학물질에 의존한 사회에 살고 있다. 소비자들의 요구에 부응하기 위하여 화학공장들이 1년에 원료로 쓰는 화학물질은 1억달러 이상이라고 추정된다. 미국의 毒性物質規制法(TSCA:Toxic Substances Control Act)에 의하여 잠재적 이용이 확인된 화학물질만 하여도 100,000종에 이르며, 일상적으로 이용되는 화학물질은 30,000종에 이르고 있다. Chemical Abstracts Service에서 열거하고 있는 合成化學物質은 500~1,000만종 정도이며, 1년에 합성되는 신종의 합성물질은 10만종 정도라고 추정하고 있다. 이러한 화학물질중에서 미국의 산업위생사회(ACGIH)가 限界值濃度(TLV;Threshold Limit Value)를 제시한 것은 단지 400여종뿐이며 暴露許容濃度(PEL;Permissible Exposure Level)로 규제되는 화학물질은 이보다 더 적은 수이다. PEL은 OSHAct에 의한 작업환경의 안전기준으로 이용되고 있다.

4. 1. 2. 暴露의 擴散

지난 세월의 환경오염 정도를 파악하고 오염물질의 측정분석을 알게 되면, 화학물질에 의하여 영향받지 않는 환경과 사람이 없다는 것을 알게 된다. 중금속, 염소계 농약 및 PCB 등과 같은 持續性的의 化學物質은 거의 모든 사람에게 존재하고 있음이

확인되고 있다. 말하자면 작업환경적으로 폭로되거나 자연환경적으로 폭로되고 있다는 것이다. 이러한 화학물질중의 상당한 수는 “胎盤性 障壁”(placental barrier)이라는 장벽을 뛰어넘거나 젖빨릴 때의 젖속으로 배설되므로, 임신시점으로부터 사람들은 화학물질에 의하여 폭로되게 되는 것이다.

화학물질의 생산과 이용이 현대생활을 깊숙이 확고하게 침투하고 있으므로 危害性의 수반은 필수적이다. 그러므로 화학물질의 폭로에 대한 허용농도는 결정되어야 하는 것이다. 대중의 건강문제와 연관되는 사항들을 들어보면 화학물질의 제조, 소비용품의 안전성, 식품품의 오염, 식품첨가물, 산업체의 환경오염, 폐기물의 적절한 처리 및 정부의 규제 등이다. 이러한 요구사항에 부응하고자 각종의 法制(law), 法律(act), 法令(statute), 法規(regulation) 및 指針(guide line) 등을 공포하여 시행하고 있다.

이러한 규제의 목적과 의도는 “요람에서 무덤까지”(from cradle to grave) 화학물질의 안전취급을 도모하고자 하는 것이다. 그러나 화학물질의 폭로에 대한 許容限界를 설정하는 지름길은 존재하지 않는 것이며, 설정방법에 대한 의견도 항상 일치되지 않고 있다. 대부분의 規制値는 화학물질의 허용가능한 폭로치를 논리적으로 결정한 결과치이거나 확정적인 절차로 구한 결과치가 아니고, 許容可能한 危害性(acceptable risk) 혹은 合理的인 危害性(reasonable risk)의 개념을 법령화한 결과치인 것이다. 合理的 危害性의 결정 개념이란 화학물질을 지배하는 다양한 규제방법들 사이의 공통사항일 뿐만이 아니라, 화학물질에 대한 사람의 폭로량을 지배하는 규제체계의 초석이 되고 있다. 다른 의미로 해석하여 본다면, 미국의 식품의약국(FDA)이나 소비자안전성위원회(CPSC; Consumer Product Safety Commission)와 환경청(EPA) 및 産業安全保健局(OSHA)이 채택하고 있는 접근법이라고 할 수 있다.

폭로한계치의 설정과 책무의 지정 및 위해성의 상대적인 費用/便益 分析値(cost/benefit) 등에 요구되는 데이터의 양과 형태는 규제기관의 활동을 설정하는 법률에 따라 다른 것이다. 그러나 이러한 법률들에 있어서 분명히 일치하고 있는 사항

은 許容可能한 危害性(acceptable risk)이란 용어가 아주 중요한 인자로 사용되고 있다는 것이다. 표 4-1에서는 화학물질의 폭로와 위해성평가를 다루고 있는 미국의 관련법률을 열거하였다. 危害性の 評價方法은 복잡할 뿐만이 아니라 이의 채용에 있어서는 상당한 판단력도 요구되고 있다.

표 4-1. 미국의 위해성평가 관련법규

(PL:Public Law)

-
- 1) 大氣淨化法(Clean Air Act;CAA, PL 91-604, EPA)
 - §109 : 사람의 건강보전을 위한 대기질의 1차적 규제기준 설정, 적절한 안전한계(adequate margin of safety)의 설정, 공중의 복지보전을 위한 대기질의 2차적 규제기준 설정
 - §111 : 공중보건과 복지를 위협하는 신규오염원의 성능기준 설정
 - §112 : 질병을 발생시킬 수 있는 유해성 대기오염물에 대한 방출규제기준 설정
 - 2) 水質管理法(Federal Water Pollution Control Act;FWPCA, PL 95-217, EPA)
 - §301 : 독성물질에 대한 공학적 배출규제기준 설정
 - §307 : 독성물질에 대한 충분한 안전한계(ample margin of safety)의 설정
 - §311 : 공중보건과 복지를 현실적으로 위협하는 유해성물질의 정의
 - §404 : 허용불가능한 악영향(unacceptable adverse effect)을 일으킬 수 있는 폐기의 금지
 - 3) 環境汚染補償法(Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability;CERCLA;PL 96-510, EPA)
 - §101 : 공중보건과 복지 및 환경을 현실적으로 위협하는 유해성물질의 정의
 - 4) 農藥管理法(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act;FIFRA, PL 92-516, EPA)
 - §2 : 환경에 대하여 불합리한 악영향(unreasonable adverse effect)을 미칠 수 있는 농약의 규제
 - 5) 有害物質運送法(Hazardous Materials Transportation Act;HMTA, PL 93-633, 운수성)
 - §103 : 안전과 보건 및 재산에 불합리한 위해성을 미칠 수 있는 유해성물질의 정의

- 6) 産業安全保健法 (OSHAct; PL 91-596, 노동성 산업안전보건국)
 - §5 : 작업자의 신체적 장애를 방지할 수 있는 작업환경의 유지
 - §6 : 작업자의 건강을 보전할 수 있는 규제기준의 설정
 - 7) 資源保全法 (Resource Conservation and Recovery Act; RCRA, PL 94-580, EPA)
 - §1004 : 사람의 건강과 환경을 현실적 또는 잠재적으로 위협할 수 있는 유해성 폐기물의 정의
 - §7008 : 유해성 폐기물로부터 발생하는 위해방지대책 수립 (정부)
 - 8) 飲用水法 (Safe Drinking Water Act; SDWA, PL 95-110, EPA)
 - §1401 : 사람의 건강에 대한 음용수의 악영향을 방지하기 위한 음용수질의 1차적 규제기준의 설정
 - 9) 毒性物質管理法 (TSCA; PL 94-469, EPA)
 - §4 : 건강장애와 환경에 대한 불합리한 위해성을 조사하기 위한 화학물질의 생산이전 시험
 - §6 : 건강장애 및 불합리한 환경위해성의 방지를 위한 규제대책
 - 10) 醫藥品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act; 52 Stat 1040, FDCA, PL 85-929의 개정법안, EPA)
 - § Delaney clause : 식품첨가물의 발암성물질 함유금지
-

4.2. 危害性評價 프로세스

4.2.1. 用語定義

危害性 평가에 대한 정의를 보면, “어떠한 악영향이 발생될 수 있는 확률의 결정”이다. 위해성 평가는 그 자체로써 도달하여야 할 기본적인 의도인 것이다. 말하자면 사고시의 폭로량, 음식물의 허용치, 환경오염치 및 제거치, 작업장의 許容暴露量, 무제한적인 폐기물의 오염량 등을 지배할 수 있는 결정사항인 것이다. 위해성 평가란 사람에 따라 그 의미가 조금씩 다르지만 여기서 사용하는 뜻은 다음과 같다

○ 危害性 評價(risk assessment) : 어떠한 화학물질의 독성을 i) 확인하고 (identify), ii) 생물종의 변이나 메카니즘 등을 특성화하고(characterize), iii) 해석하여(analyze) 독물량-감응작용의 상관관계를 구하는 方法論的 接近法이다. 최종적으로는 하나의 수학적 모델을 데이터에 적용하여 하나의 수치적인 算定値를 만들어내는 것이다. 이러한 산정치는 허용폭로량에 관한 지침이나 결정사항이다. 그러나 정의한 대로 프로세스를 완수할 수 없어서, 해석의 필요성에 따라 위해성 평가를 자그마한 범주로 세분하여 실시하기도 한다. 危害性(risk)이란 위험성과 유해성을 모두 갖고 있는 의미로 유해위험성이라고 할 수 있다.

1) 定量的인 危害性 評價(quantitative risk assessment) : 어떠한 화학적 폭로의 위해성 및 안전성에 대한 수치적 척도를 구하는 것이다. 인간적인 상황에 대한 이러한 수치적 결과치의 적용성을 평가할 때는 적절한 형태의 決定論理가 무시되는 측면이 있다.

2) 定性的인 危害性 評價(qualitative risk assessment) : 어떠한 화학물질의 유해성을 단순히 다른 화학물질의 유해성과 비교하거나 특성화하는 것으로, 변이원성물질 혹은 발암성물질 등과 같은 定性的인 용어로서만 유해성을 정의하는 것이다. 이는 어떠한 유해성이나 안전성 절차를 내포하기는 하지만 당해 위해성을 반드시 수치적으로 측정할 필요성은 없는 것이다.

○ 安全性(safety) : 위해성의 반대의미로서 어떠한 악영향이 일어나지 아니할 確率 혹은 가능성이다.

○ 危害性 管理(risk management) : 사회적으로 가능한 대책을 염두에 두고 위험성평가결과를 분석하는 프로세스이므로 당해화학물질의 폭로를 최상으로 규제 및 관리하기 위하여 費用/便益分析과 소비자의 요구사항 및 代替物質 등도 내포하게 되는 것이다. 가치판단이나 사회적 편견 및 주관적 선입견 등이 위해성

평가결과를 필요성이나 비용 및 기술적 타당성에 따라 수정하기도 한다. 말하자면 이것이 위해성관리인 것이다.

4.2.2 危害性評價의 4段階

위해성평가에서는 독성데이터를 완전하게 평가하여야 하고, 각 단계에서의 여러가지 결정사항 및 확정사항들을 완전하게 평가하여야 한다 ;

- 1) 有害性 確認(hazard identification) : 독성학적인 데이터의 근거를 검토한다. 데이터의 근거가 현실적인 결정에 있어서 불충분하다고 하면 당해 화학물질의 毒性範圍를 확인할 수 있는 독성시험을 실시한다. 유해성의 확인단계에서는 인간의 건강에 대한 잠재적인 악영향이 보다 더 확인되어야 한다.
- 2) 有害性 評價(hazard evaluation) : 독물량-감응작용의 상관관계, 잠재성, 생물종의 변이, 메카니즘 등을 확정한다. 유해성의 평가단계에서는 데이터를 완벽하게 분석하여 데이터의 有效性를 결정하고, 모델링에의 적용성을 결정하며, 모델링할 독물량-감응작용의 값을 확정하는 것이다.
- 3) 暴露評價(exposure evaluation) : 가능한 인간의 폭로량을 산정하거나 모델링하며, 폭로의 경로와 폭로의 豫想値를 산정한다.
- 4) 危害性 算定(risk estimation) : 사람의 폭로평가치와 결합하여, 동물 및 사람의 독성데이터를 數學的으로 모델링하여 인간의 건강영향의 확률이나 범위를 산정한다.

대부분의 사례에서 보면 단계 3은 필요치 않은 것이다. 대신에 인간의 폭로치를 가정한 범위로서 위해성을 계산하거나, 위해성의 許容濃度로서 폭로량을 결정하며, 이러한 한계치에 맞추기 위하여 인간의 폭로량을 규제하거나 조절한다. 불행하게도 많은 사람들은 위해성의 평가절차가 전적으로 수학적 모델에 달려있다고 생각하며 평가치의 適合性은 주로 당해 모델에 달려있다고 생각한다. 이러한 생각은 당연히

현재의 수학적 접근법에 대한 논쟁을 불러 일으키게 된다. 통상적으로는 정량적 평가치를 산정하여 폭로에 대한 지침을 설정하므로, 어떻게든 수학적 모델을 적용하여 데이터를 구하지 않을 수 없는 것이다. 동물데이터를 人間의 危害性으로 외삽하는 데 있어서는 어떠한 수학적 모델을 사용한다고 하더라도, 모델의 질과 결과치의 유효성은 전적으로 데이터의 質과 입력자료 결정의 判斷力에 달려 있는 것이다. 본질적으로 위험성평가란 적절한 과학적 해석과 판단을 내리는 하나의 프로세스라고 할 수 있다.

4.2.3. 定量的 評價모델의 適用

근년에 이르러서는 환경중으로 유입되는 新種化學物質의 숫자가 상당한 비율로 증가하고 있다. 이러한 증가에 발맞추어, 사람의 건강에 대한 위험성평가의 합리적 절차를 개발하여야 한다는 관심도 부쩍 늘어나고 있다. 물론 이러한 관심은 잠재적 유해화학물질에 의한 環境的 暴露와 연관되는 것이기도 하다. 사람에 대한 관련자료는 부족하기 때문에 위험성평가를 하려는 연구자는 동물실험데이터에만 의존하여 인간에 대하여 가능한 건강영향을 평가하지 않을 수 없다. 그러므로 동물실험결과를 인간에게까지 외삽하는 문제는 현대의 독성학이 직면하고 있는 과제인 것이다.

4.3. 危害性的 算定

모든 화학물질은 어떠한 투여량에서는 독성적이게 되는 것이므로 毒性(toxicity)이라는 말의 의미는 광범위한 것이다. 독성의 본질이란 하나의 화학물질이 어떠한 독성을 갖고 있느냐를 설정하는 것이라기 보다는 당해 화학물질이 바람직하지 않는 感應作用을 나타내게 되는 규정된 조건들을 설정하는 것이다. 되풀이하여 말하면, 危害性이란 특정의 조건하에서 하나의 화학물질이 해악을 발생되게 하는 확률이다. 그러므로 危害性評價란 하나의 특정한 화학물질의 폭로로부터 어떠한 해악이 발생할

것인가를 결정하기 위한 실제적 고려사항인 것이다. 따라서 당해 화학물질의 危害性(risk)이나 安全性(safety)을 결정할 때의 주요인자는 당해 화학물질 고유의 독성(예로써 발암성) 그 자체만이 아니라 당해 화학물질의 폭로량이 충분해지면 당해 화학물질에 내재된 固有의 毒性(intrinsic toxicity)이 발현될 가능성이라는 것이다. 위해성을 정성적으로 나타내게 되면 다음식과 같다.

$$R = T \times E \quad (4-1)$$

여기서 R은 위해성(risk) 이고, T는 독성(toxicity)이며,

E는 폭로량(exposure)이다.

보다 세밀하게 설명하자면, 위해성의 방정식이란 暴露量의 函數(f; function)인 독성과 같다고 할 수 있다.

$$R = Tf(E) \quad (4-2)$$

이러한 방정식을 이용하면 定性的인 외삽과 定量的인 외삽을 모두 정의할 수 있다. 왜냐하면 어떠한 조건하에서의 위해성이 전체범위의 독물량-감응작용 곡선에 걸쳐서 항상 직선적일 수는 없으며, 함수인 f를 어떻게 정의하느냐에 따라 限界値 毒物量-感應作用 曲線(threshold dose-response curve)과 비한계치 독물량-감응작용 곡선을 (4-2)의 방정식에 적합시킬 수 있기 때문이다. 그러나 화학물질의 폭로에 대한 위해성을 어떻게 표현하느냐에 상관없이 다음의 두가지 사항은 분명하다는 것이다. : (a) 실제적 위해성은 독성과 폭로량에 달려 있으며, (b) 毒性이나 暴露量의 변동은 위해성을 변화시킨다는 것이다. 그러므로 위해성평가를 실시하기 위하여서는 폭로의 可能量을 여러가지 독성의 독물량-감응작용 곡선들과 비교하여, 각각의 독성에 대하여 하나의 유해한 감응작용이 유발될 것인가를 결정하여야 한다.

화학물질의 폭로량과 연관되는 위해성을 평가하는 데 있어서는, 다음의 두가지 질문에 대답을 제시하지 않으면 아니된다. 첫째로, 어떠한 有害性(hazard)이 발현되는 폭로량의 크기가 존재하는가.

둘째로, 만약 그러하다면 당해 폭로량에서 발생될 유해성이나 바람직하지 않는 감응작용이란 무엇인가(즉, 어떠한 것인가)? 이러한 두가지의 질문에 대답하기 위하여서는 먼저 당해 화학물질에 내재된 고유의 독성을 평가할 필요가 있다. 말하자면 독성적인 감응작용이 어떠한 것이며 그러한 독성적 감응작용이 얼마나한 폭로량에서 발생되는가 하는 것이다.

4.3.1. 安全因子의 計算

안전인자의 계산이란 限界値 毒性(threshold toxicity)에 대한 위해성의 算定値라고 할 수 있다. 동물실험데이터를 인간의 안전농도까지 외삽하는 모델은 비교적 간단하다. 관심의 대상이 되는 대부분의 독성이나 최저의 폭로량에서 발생되는 독성에 대하여서는 당해 독성에 대한 限界値 혹은 한계치에 근접하는 毒物量을 선정할 수 있으며, 그림 4-1에서 나타낸 바와 같다. 한계치를 나타내는 독성의 계산은 원칙적으로 몸무게나 표면적에 기준을 두고서 동물의 폭로량을 人間의 相當暴露量(equivalent human exposure)으로 전환시키는 것이다. 다음에 제시하는 방정식(식 4-3)에서는 대부분의 접근법에서 간과하고 있는 사항까지도 내포하고 있다. 예를 들자면 SNARL(즉, suggested no adverse response level)과 NOEL(즉, no observable effect level)의 측정치 등이다. 그러므로 당해 시험조건을 인간적인 여건으로 전환시키기 위하여서는 신진대사작용과 흡수작용 및 폭로량 등의 差異性이 있는 동물실험데이터를 적절하게 조정하고 비교하여야 한다.

$$SHD = \frac{ThD \times BW \times AF \times ER \times t^{1/2}}{SF} = (\quad) \text{mg/day} \quad (4-3)$$

여기서 SHD ; 인간의 안전폭로량(safe human dose)

ThD ; 공시생물종의 한계치독물량(threshold dose) 혹은 악영향의 식별이 안되는 독물량(no observable effect dose;NOED)

AF ; 흡수인자(absorption factor), 사람의 흡수량에 대한 동물의 흡수량 비율, [동물의 흡수량/사람의 흡수량]

BW ; 폭로개인의 몸무게(body weight), 통상적으로 70kg으로 고려함.

ER ; 폭로량의 비율(ratio of exposure regimen), [공시동물의 폭로량/사람의 폭로량]

$t_{1/2}$; 제거비율(elimination ratio), [공시동물에서의 반감기/사람에서의 반감기]

SF ; 안전인자(safety factor), 외삽에 이용한 데이터의 신뢰성에 따라 달라짐.

만성적인 폭로가 예상될 때는 만성적 데이터를 이용하여 계산하여야 한다. 당해 모델의 SHD와 安全因子는 하나의 값으로 계산되는 것이다. 이러한 計算値 以下の 폭로량은 안전하다고 생각한다. 每日의 許容攝取量(ADI;acceptable daily intake)의 결정에 있어서 주요한 데이터의 근거와 질을 높이기 위하여서는 안전인자의 접근치에 융통성을 부여하여야 하는 것이다. 이는 1977년 미국의 음용수과학위원회가 제시한 보고서에 의거한 해석이다. 이 보고서는 安全因子 및 NOEL데이터와 함께 이용되는 不確定性因子(uncertainty factor)를 보다 적절하게 선정하는 지침을 열거하고 있다:

- 1) 만성적 폭로에 대한 인간의 데이터가 유효한 경우에는 安全因子를 10으로 본다.
- 2) 인간의 데이터가 확정적이지 못하거나(예로써 급성적 폭로에 제한되어 있는) 존재하지 않으며 몇 종류의 동물종에 대한 慢性試驗의 데이터만이 신뢰할 수 있는 경우에는 安全因子를 100으로 본다.

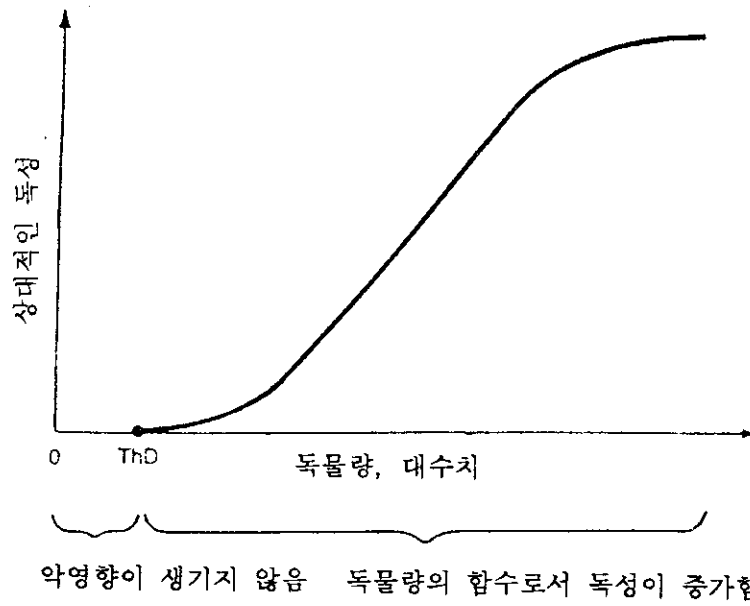


그림 4-1. 한계치 독물량과 독물량-감응작용 사이의 상관관계.
ThD는 한계치 독물량임.

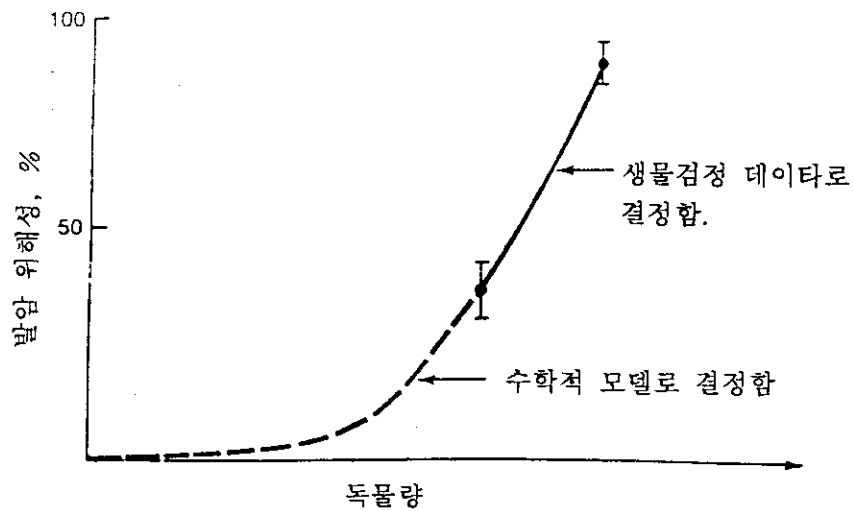


그림 4-2. 독물량 및 발암위해성과의 상관관계

3) 장기적이거나 급성적인 인간데이터는 유효하지 않으며 동물실험데이터도 불충분한 경우에는 安全因子를 1,000으로 본다.

또한 확실한 限界値 毒物量을 사용하기 보다는 LOED (lowest observable effect dose)를 사용하게 된다고 하면, 말하자면 追加的 因子 10을 SF에 더하여야 한다는 것이다. 이러한 형태의 안전인자는 하나의 확률범위를 만들지는 아니한다. 적어도 여기서 정의한 위해성의 의미에서는 그러하다는 것이다. 대신에 안전인자는 허용된 다거나 안전하다는 것에 대한 最高限度値(ceiling limit)는 설정하는 것이다. 이러한 최고한도치 이하의 모든 폭로량 혹은 독물량은 본질적으로 위해성의 확률이 0이라는 의미를 내포하고 있다. 어떤 점에서는, 폭로량을 可變性있는 허용도나 비허용도로 보지않고 “예”(yes) 혹은 “아니오”(no)의 許容度로 판정하고 있다는 것이다.

4.3.2. 人間の 安全限界値

사람에 대하여 안전한 폭로량(SHD)의 계산은 사실상 인간과 공시생물 사이의 크기차이에 기준을 두고서 외삽하여 구하는 것이다. 통상적으로 이러한 계산은 직접적인 體重外挿인 것이지만, 表皮面積 差異를 때로는 이용하기도 한다. 이의 계산방식을 보면 다음과 같다.

$$\text{인간의 안전폭로량(SHD)} = \frac{\text{ThDo. o (mg/kg} \cdot \text{day)} \times 70\text{kg}}{\text{SF}} = \boxed{} \text{ mg/day (1-4)}$$

여기서 SHD는 Safe Human Dose이고, ThD0.0는 공시생물에 대한 독물량의 한계치 또는 현저한 영향이 없는 독물량(NOED; No-Observable-Effect Dose)이며, SF (Safety Factor)는 외삽에 이용한 데이터의 신뢰도에 따라 달라지는 安全因子이다.

대표적으로 사용되고 있는 안전인자는 10~1,000이지만 동물데이터의 有效性과 그

러한 수치의 신뢰도를 구체화할 수 있는 사람 데이터의 存在與否에 따라 다른 값이 사용되고 있다. 만성적인 폭로가 예상되는 경우에는 당연히 만성폭로 데이터를 사용하여 수치계산을 하여야 하는 것이다. 이러한 형태의 모델을 이용하면 하나의 값이 계산된다. 이 값에서의 폭로와 이 값 이하에서의 폭로는 안전하다고 생각하는 것이다.

4. 3. 3. 暴露經路와 SHD

인간의 안전폭로량이 추정되면 이러한 독물량을 예상폭로경로에 대하여 안전한 폭로농도로 전환시킬 필요가 있다. 말하자면 화합물 X에 대한 매일의 安全攝取量이 폭로량 Y(mg/kg)이라고 한다면, 물과 식품 및 공기 등과 같은 폭로의 경로에 따라 인간의 폭로정도가 달라지게 되는 것이다.

가) 吸入暴露

일반적으로 흡입은 職業性 暴露의 주요경로이다. 공기중의 농도를 이미 설정된 規制基準(standard)과 비교하여 안전농도를 결정하고 있다. 매일의 안전섭취량을 공기중의 安全濃度로 전환하려면 다음 식을 이용할 수 있다.

$$\text{폭로량} = \frac{(\alpha) (BR) (C) (t)}{BW} = \boxed{} \text{ mg/kg} \quad (4-5)$$

여기서 α 는 폐에 흡수되는 화학물질의 비율(%)이며, 未知인 경우에는 100%로 본다. BR은 개인의 호흡률(breathing rate)이며, 개인의 체격과 신체적 활동에 따라 다른 것으로 통상적인 근로자가 2시간의 중노동을 하는 경우에는 1.47m³/hr로 보고 6시간의 보통작업을 하는 경우에는 0.98m³/hr로 본다. C는 당해 화학물질의 공기중 농도(mg/m³)이다. t는 폭로시간이지만 일반적으로는 8시간으로 본다. BW는 몸무게(body weight)로서 남자인 경우에는 70kg으로 보고, 여자인 경우에는 60kg으로 본다.

그러므로 동물데이터를 이용하면, SHD를 알 수 있는 경우에 대하여 공기중의 안전농도를 다음 식으로 계산할 수 있다.

$$C = \frac{\text{SHD}}{(\alpha) (\text{BR}) (t)} = \boxed{} \text{ mg/m}^3 \quad (4-6)$$

여기서 SHD는 안전인자에 대하여 구한 폭로량에다 사람의 몸무게(BW)를 곱한 값이다.

이와같은 計算値는 다음과 같은 두 방법으로 이용할 수 있다.

- 1) 당해 화학물질에 대한 공기중의 규제기준이 설정되어 있지 아니할 때, 직업성 폭로에 대한 공기중의 안전농도예측에 이용할 수 있다.
- 2) 직업성 폭로에 대하여 이미 설정된 규제기준(ACGIH가 설정한 한계치농도, OSHA의 규제기준 등)을 새로이 구한 동물독성데이터와의 비교에 이용할 수 있다.

여러가지의 환경중 폭로에 대하여서는 α 는 100%이고, (BR) (t)는 24시간당 30m³이라고 가정한다. 그러므로 매일의 일정한 폭로에 대하여서는 식(4-6)을 다음과 같이 간략히 할 수 있다.

$$C = \frac{\text{SHD}}{30\text{m}^3/\text{day}} = \boxed{} \text{ mg/m}^3 \quad (4-7)$$

만약 공기중의 안전농도를 ppm(parts per million parts)으로 나타내고자 한다면, C의 농도를 다음과 같이 ppm단위의 농도로 전환시킬 수 있다.

$$\boxed{} \text{ mg/m}^3 \times 24.5 \div \text{MW} = \boxed{} \text{ ppm} \quad (4-8)$$

여기서 MW(Molecular Weight)는 당해 화학물질의 分子量(g/mol)이며, 24.5의 수치는 25°C와 760mmHg에서의 mole당의 증기량(리터)이다.

마) 吸收暴露

물이나 식품의 오염에 의하여 당해 화학물질이 흡수되는 경우(예로써 흡연이나 식사중의 손에서 입으로)에 있어서는, 인간에 대한 안전농도를 간단히 당해 식품의 매일의 평균소비량으로 나누게 되면 그 때의 汚染基準이 되는 것이다. 예를 들어 사람의 매일 물소비량이 하루 2리터라고 한다면, 어떠한 화학물질의 물에 대한 허용가능한 안전농도는 다음과 같이 구한다.

$$\text{물에 대한 오염기준} = \frac{\text{SHD}}{2 \text{ l/day}} = \boxed{} \text{ mg/l} \quad (4-9)$$

4.3.4. 發癌性 試驗

발암물질에 대하여 적용되고 있는 두번째 형태의 危害性도 몇가지의 방법 혹은 모델에 의하여 계산할 수 있다. 그러나 이들이 이용하는 기본적인 假定이나 數式은 모두 다르다. 그러므로 당해 경우의 低濃度 暴露에서는 위해성 평가가 크게 달라지게 된다. 한계치의 정의방법이란 變異原性(즉, 突然變異 誘導性) 및 발암성의 화학물질에 대한 하나의 중요한 독성학적 규제사항인 것이다. 오늘날의 이론에 의하면, 遺傳子毒性(genotoxic)의 발암물질(말하자면 개시제)에 대하여서는 한계치농도가 존재하지 않으며, 發癌率은 그림 4-3에서 보는 바와 같이 無의 暴露에 이를 때까지는 확률이 계속하여 감소되는 하나의 감응작용이다.

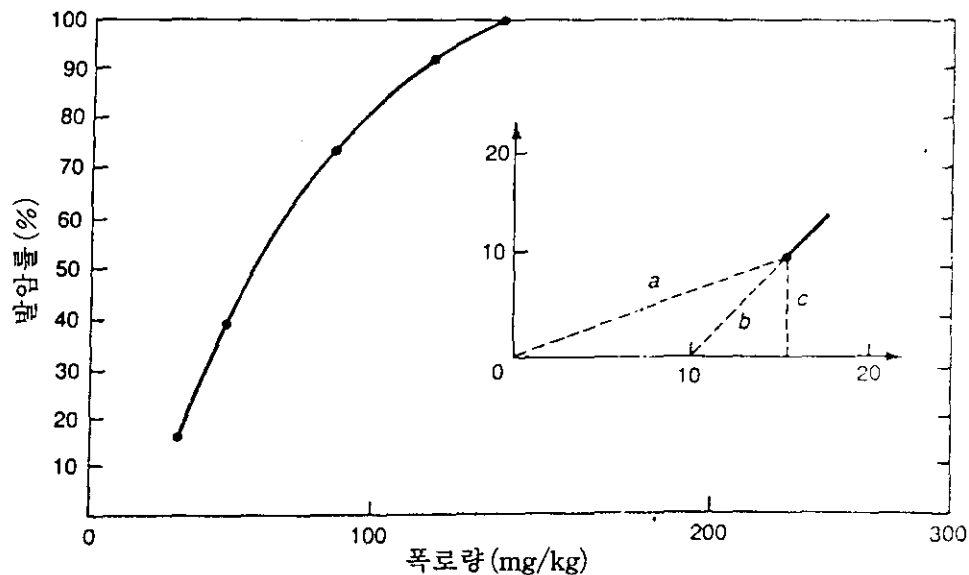


그림 4-3. 고농도의 폭로량에 대한 데이터만 갖고 있을 때에 당해 시험결과를 한계치농도까지 외삽하고자 한다면 진퇴양난에 빠지게 된다. 곡선 a와 b 및 c 중의 어느 것이 저농도 폭로의 감응작용을 가장 잘 대변하는 것일까?

이론적으로 보면 어떠한 농도의 폭로에서도 그에 따른 위해성은 존재한다는 것이다. 말하자면 어떠한 유해한 반응작용이 일어날 수학적 확률을 갖고 있다는 것이다. 이러한 가정에 기반을 둔다면, 발암물질에 대한 허용가능한 폭로농도는 아주 낮은 농도라고 할 수 있다. 오늘날 선호되고 있는 多段모델(multistage model)에서는 그러한 위해성이 저농도의 폭로에 대하여서는 직선적으로 비례한다고 주장되고 있다. 어떠한 농도의 폭로에서도 어느 정도의 위해성은 존재하므로, 許容可能한 危害性(acceptable risk) 혹은 安全濃度는 일반적으로 $10^{-5} \sim 10^{-7}$ 정도의 위해성을 일으키는 폭로량이라고 여겨진다. 말하자면 그러한 농도에 대하여 일생동안 매일 폭로되게 되면 십만명중의 한 사람 혹은 천만명중의 한 사람이 암에 걸리게 된다는 것이다. 이러한 확률은 천재지변으로 사람이 죽게 되는 확률을 의미한다.

4.4. 發癌 危害性的 定量的 評價

발암물질에 대한 한계치 독물량은 존재하지 않는다고 가정하므로 몇가지의 모델에 의하여 발암성 물질이 일으키는 위해성을 정량적으로 산정할 수 있다. 본질적으로 이러한 모델들은 발암의 생물점정에 대한 독물량-감응작용의 곡선을 하나의 指數曲線(exponential curve)으로 전환시키므로 그림 4-2에서 나타낸 바와 같이 폭로가 있는 한 위해성은 0으로 되지 아니한다. 그러나 표 4-2에서 나타낸 바와 같이 모델마다 기본적인 假定과 표현하는 數式이 다르다. 그러므로 미소량의 폭로를 대상으로 하는 경우에는 선정모델에 따라 위해성의 산정치가 크게 변동하는 것이다. 현실적으로 규제기관들은 항상 多段모델을 사용하고 있다. 이러한 다단모델에서 보면, 미소량의 폭로에서는 위해성이 폭로량에 정비례하는 것이다. 각 폭로량이 나름대로의 위해성을 갖고 있다고 생각되므로 許容可能한 危害性 혹은 安全한 毒物量은 위해성이 $10^{-5} \sim 10^{-7}$ 인 폭로범위로 간주하게 되는 것이다.

발암의 생물검정은 통상적으로 두가지의 독물량에 대하여서만 시행되기 때문에 供試生物種의 발암적 감응작용이 설명될 수 있는 하나의 독물량-감응작용 곡선을 그리기에는 불충분하다. 또한 위해성의 평가에 있어서 관심의 대상인 감응작용은 대단히 완만하므로 어떠한 연구에 의하여서도 정확하게 측정되지 않는 것이다. 이러한 문제의 해를 구하기 위하여서는, 어떠한 수학적 모델을 한정된 데이터에 적용시켜 독물량과 감응작용 사이의 相關性을 假定하여 그리는 것(그림 4-2의 점선부분)이다. 발암물질은 한계치를 갖고 있지 않다고 가정하므로 당해 모델은 전형적으로 하나의 지수곡선을 만들게 되는 것이다. 이러한 형태의 곡선에 의하여 예측할 수 있는 것은 폭로량(즉, 독물량)이 0으로 될 때까지는 위해성(즉, 발암률)이 0으로 되지 않는다는 것이다. 그러나 다량의 폭로시에는 실제적인 데이터를 적용시킬 수 있다.

미소량의 독물량에 대한 위해성의 산정에 있어서 몇가지의 모델이 측정데이터와 분명히 적합되지 아니한다고 하면, 적절한 모델의 선정은 용이하게 되는 것이다. 측정데이터의 適合性에서 보면 최상의 모델을 선정한다는 것이 불가능할 뿐만이 아니라 최악의 모델을 배격한다는 것도 불가능하다. 독물량-감응작용 곡선의 아래끝이 적정모델의 선정에 있어서 가장 유용한 것이다. 그러나 이는 측정하기가 가장 어려운 부분이며 그에 관한 정보도 거의 갖고 있지 못한 실정이다. 동물실험에서의 發生率이 10%이하(즉 50마리의 시험개체중에서 5마리가 종양에 걸리는 비율)이면 종양의 自然發生率과 사실상 구별하지 못한다.

이러한 이유로 인하여 통상적으로 모델링되는 독물량-감응작용의 데이터는 상당히 큰 감응작용(즉, 발암률이 10% 이상인)을 보여주게 된다. 이와같이 높은 感應作用에서는 대부분의 모델식들과 동물실험데이터가 잘 적합되게 되지만 독물량의 감소에 따른 위해성의 차이는 상당히 크게 나타나게 되는 것이다. 모델의 선정에 따라 생겨

표 4-2. 발암위해성 외삽모델의 실례

모델명	수식적 표현
Probit function (point exposure)	$f_d = \text{lexp}[-QD]$
Log-probit	$P(d) = \phi(\alpha + \beta \log_{10} d)$
Power law	$f_d = bD^k$
Doll	$I_t = b(t - \nu - w)^k$
Doll-Weibull	$I = bd^m(t-w)^k$
One-hit linear	$P(d) = 1 - e^{(-\lambda d)}$
Extreme value	$P(d) = 1 - \exp[-\exp(\alpha + \beta \log d)]$
Linear interpolation	$P_c = \frac{UCL}{d_c} d$
Multistage	$P^{(d)} = 1 - \exp[(-a + b^1 d) \cdots (\lambda^k + \beta^k d)]$
Multihit (k-hit)	$P(d) = 1 - \sum_{k=1}^{\infty} (\lambda d)^{k-1} e^{-\lambda d}$
Median effect principle of the mass-action law	$f_d / (1 - f_d) = (D/D_m)^m$
Chou equation	$f = [1 + (D_m/D)^m]^{-1}$
Hartley-Seiken	$P(T, d) = 1 - e^{-(d)H(d)}$

(주) : 최종적으로 도출되는 해답은 선정모델과 입력데이터에 의존하는 것임.

표 4-3. 3개의 모델로서 계산한 종양의 예상발생률

상대적인 독물량레벨		모델명과 종양 발생률, %		
		Log-normal	Log-logistic	One-hit
동일한 발생률	16	98	96	100
	4	84	84	94
	1	50	50	50
	1/4	16	16	16
	1/16	2	4	4
	1/100	0.05	0.4	0.7
	1/1,000	0.00035	0.026	0.07
	1/10,000	0.0000001	0.0016	0.007

(주) 시험동물의 50%가 종양이 발생되는 경우의 독물량을 1.0으로 한 것임.

나는 영향의 실례를 나타내어 보면 표 4-3과 같다. 이러한 표에서 보면 2개의 infralinear model과 1개의 one-hit model(발생률이 10%이하인 곡선부분에서는 사실상 直線性임)은 다량의 독물량에서는 구별이 불가능한 것이다. 이 표에 있어서 毒物量의 레벨(dose level)이 1.0이라는 것은 종양의 발생률이 50%로 되는 독물량으로 가정한 값이다. 이 표에서 보는 바와 같이 1/16 정도로 낮은 독물량에서 혹은 다량의 독물량에서 예상되는 발생률은 모델에 상관없이 거의 같다는 것이다.

對照集團動物의 종양발생률이 아주 낮은 경우가 아니라면 다량의 독물량 레벨에 있어서는 실제적인 크기의 실험치로서는 3개의 모델을 구별할 수 없다고 Brown과 Mantel(1978)이 지적하였다. 그러나 독물량의 레벨이 1/100, 1/1000 및 1/10000로 낮아지게 되면 각 모델의 종양발생률이 크게 달라지게 되는 것이다. 이와같이 아주 낮은 독물량과 감응작용 레벨은 인간의 危害性 算定의 대상으로 되는 것이지만 이들은 측정할 수 없는 것이다. 그러므로 동물에 대하여 다량의 독물량으로 측정한 발암률은 적정모델의 선정에 충분한 정보를 분명히 제공하여 주지 못한다는 것이다. 이러한 문제점으로 인하여 대부분의 發癌危害性-外挿의 과제는 고통을 받게 되는 것이며 선정모델의 正確性和 생물학적 감응작용의 反映性은 논쟁의 대상으로 부각되어 있는 것이다.

미국의회의 기술평가위원회가 결론내린 바와 같이 적정한 외삽모델의 선정은 규제 기관들이 발암물질을 평가하는 3가지 접근법의 하나에 대하여서만 중요성을 갖고 있다는 것이다. 첫째의 접근법이란 하나의 발암물질을 충분히 확인할 수 있는 인간이나 동물의 證據資料를 수집하여, 확인이 되고 나면 당해 폭로를 제거하려는 것이다. 이러한 접근법에서는 정량적이거나 수치적인 외삽이 불필요하게 된다. 둘째의 접근법은 生物學的 및 數值的으로 외삽하여 최고의 예상발암물질로부터 최저의 예상발암물질로까지 대상물질의 순위를 매기는 것이다. 어떠한 모델을 일관되게 적용하면 이러한 상대적 순위를 매길 수 있다. 그러나 여기서는 산정한 발생률의 수치적 정확성

은 중요하지 않다는 것이다. 셋째의 접근법은 가장 정확한 수치적 산정치를 요구하는 것으로 危害性-便益(risk-benefit)의 계산에서 사용하는 인간 위해성에 대한 정량적 산정치도 내포하며, 하나의 허용가능한 위해성의 독물량에 대한 정량적 산정치도 내포하고 있다. 데이터의 모델링시에 가장 많이 사용하는 세번째의 접근법에서는 분명히 모델의 選定이 중요한 것이다. 왜냐하면 다양한 여러 모델로서 구하여진 수치들은 광범위하게 변동하며, 이는 도리어 이미 설정한 許容可能한 危害性(acceptable risk)의 독물량에 영향을 미치기 때문이다.

4. 4. 1. Gaylor의 接近法

어떠한 모델이 실제로 내포된 위해성을 가장 정확하게 반영하는가에 대한 논란 대신에 미국의 독성학연구소의 David Gaylor박사는 당해 문제점에 대한 새로운 접근법을 제시하였다. 이 접근법은 간단하게 어렵잡는 방법이므로 直線性 內挿모델(linear interpolation model)의 형태이다. 그러면 먼저 폭로량이 0이면 종양의 자연발생률이 0(즉, 자연환경적 발암률)이라고 가정하여 보자. 독물량-감응작용의 곡선은 S자형태라고 할 수 있으므로, 폭로량이 0인 점과 독물량-감응작용 곡선위의 한 점을 연결하는 직선은 당해 곡선의 아래쪽 볼록부분과 變曲點 사이의 독물량-감응작용 곡선 윗측에 항상 위치한다. 그러므로 게일러의 직선성 내삽모델은 S자모양인 독물량-감응작용 곡선의 윗측에서 어렵잡는 영역내(즉, 상부한도:상한)에 위치하는 것이다. 그러나 腫瘍發生動物이 차지하는 부분의 上部限度(upper bound)를 설정하게 되는 게일러의 접근법은 생각만큼 그렇게 어렵잡는 방법은 아니라고 할 수 있다. 또한 미소량의 폭로에서는 게일러의 직선성 내삽모델이 다단모델의 독물량-감응작용곡선과 아주 잘 일치한다는 사실이다. 따라서 게일러의 접근법은 현재의 規制機關들이 사용하는 모델과 잘 합치되고 있다고 할 수 있다.

게일러의 모델을 이용하여 동물실험데이터의 上部信賴限界(즉, 신뢰상한:UCL;

upper confidence limit)로부터 제로점까지 내삽하게 되면 위해성의 산정치를 어렵잡을 수 있는 것이다. 따라서 미소량의 폭로에서는 직선성 내삽모델이 one-hit model과 비슷하게 되므로, 실제적으로는 발암의 확률을 종양발생동물이 차지하는 부분에 대한 上部限界(upper limit)의 산정치로서 모델링하는 것이다. 직선적 내삽모델에 대한 방정식을 풀어보면 다음과 같다.

$$P_c = \frac{UCL}{d e} d \quad (4-10)$$

여기서 P_c : 발암동물의 비율

d : 기지의 폭로량(위해성인 P_c 와 연관되는 폭로량)

$d e$: 실험에서 사용한 폭로량

UCL : 동물실험에서 관찰되는 위해성(즉, 발암 %)의 상부신뢰한계(즉, 신뢰상한)

또한 既知의 P_c 에 대한 d 는 다음과 같다.

$$d = \frac{P_c d e}{UCL} \quad (4-11)$$

여기서 명심하여야 할 점은 이러한 방식으로 얻어진 발암의 확률이 사실상 실제적인 산정치의 상부한계라는 사실이다.

4.4.2. 危害性の 過大評價

특정한 화학물질의 잠재적인 발암성과 발암성물질의 모델에 관한 논의는 수없이 많이 행해지고 있지만 간단하고 직접적인 방법에 의하여 계산의 신뢰성을 산정하기도 한다. 앞에서 열거한 외삽법들은 동물실험데이터만을 이용할 수 있는 경우에 있어서 安全暴露를 제시할 수 있는 유용한 지침들이다. 그러나 이들은 가능한 인간의 경험으로 조정하지 않으면 아니되는 것이다. 더욱이 동물실험데이터로써 외삽한 결

과치를 인간데이터로서 증명할 수 없다는 것이다. 예를 들자면 수많은 화학물질에 대한 발암의 외삽이 정확한지를 증명할 수 없다는 것이다. 발암의 위해성을 예측하는 모델들은 微量의 暴露範圍(즉, 사람의 허용가능한 폭로량)에서 일반적으로 직선적이라는 것이다. 그러므로 허용가능한 미소량의 폭로량으로부터 더 많은 양의 폭로량으로까지 직선적인 형태로 외삽하게 되면 인간에 대한 발암률이 거의 100%인 폭로량을 찾아내게 되는 것이다. 따라서 인간에 대하여 발암률이 높은 실제적인 폭로량을 과대하게 산정하는 결과로 되어버릴 수도 있다.

화학물질의 許容濃度에 10을 곱하면 직업적으로 매일 폭로될 수 있는 최대량이 구해지게 된다. 여기서의 허용농도는 OSHA가 설정한 값이나 ACGIH가 설정한 TLV값을 사용하며, 10이라는 수치는 作業日(work day)에 대하여 흡수되는 화학물질의 추정치를 제시하기 위한 것으로 8시간의 교대근무시간당 호흡하는 공기의 양을 10m³으로 하여 100% 흡수하는 것으로 가정한 값이다.

作業場의 폭로는 일생동안 이루어지는 것이 아니고 일생의 1/3~1/2 동안에만 이루어지므로 직선적 외삽은 과대한 산정치를 만들어 놓을 수 있는 것이다.

4.5. 有害性の 評價

위해성의 평가에 대한 두번째의 단계는 어떠한 화학물질 고유의 독성을 평가하는 有害性の 評價이다. 이 단계에서는 모델링에 필요한 정보를 도출하고 이러한 자료를 이용하여 어떠한 모델을 선정할 것인가를 결정한다. 몇년전까지만 하여도 잠재적 발암성이 있는 모든 화학물질은 동일한 유해성을 나타낸다는 가정 위에서의 출발이 적절한 것으로 인정되었지만, 근래에는 하나의 發癌物質이 공중보건에 미치게 되는 실제적인 유해성은 이론적이고 실제적인 중요한 差異性이 있는 것으로 인정되고 있다. 이러한 차이성은 모든 變異原性物質에 있어서도 마찬가지이다. 또한 동물과 인간에

대한 화학물질의 독성을 나타내는 데이터도 지속적이면서도 상당히 증가하고 있다. 그러므로 독성물질의 메카니즘에 대한 이해력을 제고시킬수록 危害性의 外挿에 대한 기반을 튼튼하게 구축하게 되는 것이다. 환경오염물질과 작업환경적 유해성 및 적절하면서도 타당한 판단의 필요성은 사회적인 관심을 불러 일으키고 있지만, 보다 많은 자료를 확보할 수 있는 화학물질의 유해성과 위해성을 재평가하는 것이 타당하다고 할 수 있다.

여기서는 독성데이터로써 화학물질의 위해성 및 여타의 독성학적 사항을 확인하거나 유추하는 근간을 제시하도록 하겠다. 어떠한 화학물질 固有의 毒性(즉, 발암성과 간장독성 및 무독성 등)을 결정하는 것은 필요하면서도 중요한 업무이다. 사실상 이러한 단계(즉, 유해성의 확인과 평가)에서는 당해 화학물질의 유해성과 위해성을 定性的으로 설정하는 것이며, 데이터의 모델링 방법과 수치적인 산정치의 신뢰도를 항상 결정하여야 하는 것이다.

4.5.1. 毒性데이터와 考慮事項

어떠한 화학물질의 폭로와 연관되는 인간의 유해성을 평가하기 전에는 수많은 측면에서 심사숙고하여 고찰하지 않으면 아니된다. 어떠한 화학물질에 대한 인간의 유해성을 평가하고 그에 수반되는 위해성을 산정하기 위하여서는 수많은 데이터와 데이터의 근거를 比較毒性學的인 측면에서 완벽하게 평가하여야 하는 것이다. 比較毒性學(comparative toxicology)이란 인간과 유사한 모델동물의 선정, 선택적 독성물질의 개발 및 자연환경적인 異物質의 循環 등에 적용하는 독성학의 분야로서 비교학적인 관점에서 연구한다. 여기서 인간데이터와 동물데이터를 모두 유효하게 적용하고자 하는 경우에 고려하여야 할 사항은 다음과 같다.

- 분명한 독성적 감응작용의 폭과 변동
- 모니터링 결과에 의한 생물종의 變異性이나 일관성의 정도

- 독성 메카니즘
- 시험의 妥當性 및 인간에 대한 외삽의 타당성
- 동물시험에서의 투여량 및 인간의 폭로예상치
- 인간에 대한 결과예측 및 동물실험에 의한 외삽의 指針으로 데이터의 유효성과 독성의 결과치 및 만성적인 직업성 폭로 등의 평가

동물에 대한 독성의 패턴이 인간적인 경험과 일관되게 일치되는 경우에 있어서만 정확하고 안전한 지침을 공표할 수 있는 것이다. 더욱이 證據資料의 형태와 중요성이 위해성평가모델의 결정과, 적절한 안전인자의 설정 및 정확한 위해성의 산정 등에서 중요한 역할을 하기도 한다.

4.5.2. 生物種의 變異性和 毒性影響의 變動性

독성학적인 데이터를 검토하고 독성적 감응작용에 대한 생물종의 변이성과 일관성을 설정하는 것은 어떠한 화학물질의 위해성평가에 있어서 하나의 중요한 초기단계이다. 따라서 여기서 고려하여야 할 사항은 다음과 같다.

- 인간에 대하여 발생될 수 있는 잠재적인 영향을 확인하고 우선 순위에 따라 重要度の 순위를 매긴다.
- 생물종을 서로 비교하여 예상되는 독성의 잠재성과 형태에 관하여 일관성이나 변동성을 산정한다.
- 생물종에 대한 영향(예로써 진정작용, 간장독성, 치사성)을 비교하여 투여량의 증가에 따라 발생하는 毒性影響의 순위를 설정한다. 그리하여 사람이 영향받게 되는 경우에 발생하는 결과를 예측할 수 있는 징후의 확인수단으로 이용할 수도 있다.
- 생물종을 서로 비교하여 보면, 유해성이 큰 영향과 작은 영향 사이의 安全限界를 산정할 수 있다.
- 생물종 사이의 변동성과 일관성은 언제나 독성메카니즘과 연계되는 것이다. 또

한 독성메카니즘은 예상결과를 인간에 대하여 외삽하는 경우에도 유용한 것이며, 위해성의 산정시에 사용할 모델동물의 適切性を 확인하고자 하는 경우에도 유용한 것이다. 어떠한 생물종이 인간을 가장 적절히 대변할 수 있는가라는 문제는 언제나 중요한 결정사항이다.

요약하여 말하자면, 모든 毒性記錄들을 비교하여 보는 것이 다양한 독성을 확인하고 선정한 위해성평가 모델에서 사용할 특성의 데이터근거를 확인하는데 있어서의 초기단계인 것이다. 그러므로 기록의 비교는 결코 간과하거나 무시해서는 안 될 중요한 단계인 것이다. 위해성의 定量化에 있어서나 정성적인 위해성평가에 있어서 외삽의 타당성에 극적인 영향을 미치는 것도 독성 기록의 비교라고 할 수 있다.

4.5.3. 毒性메카니즘

독성의 메카니즘을 결정한다는 것은 아주 중요하므로 대부분의 경우에 있어서 하나의 중요한 과제로 등장하고 있다. 첫째로, 독성메카니즘은 유전자 발암물질과 後成的 發癌物質 사이의 차이점을 정의하게 되므로 정량적이거나 정성적인 위해성의 산정치를 변화시킬 수 있는 것이다. 둘째로 독성의 메카니즘을 이해하게 되면 독성의 設定時에 필요한 조건들을 확인할 수 있으므로 각 폭로량에 대하여 예상되는 위해성을 확인할 수 있다. 예를 들자면 약방이나 슈퍼에서 파는 합성진통제인 아세트미노펜은 수많은 동물과 사람에게 대하여 치명적인 간장손상을 일으킬 수 있다. 그러나 고농도의 투여량에 따른 신진대사중에 하나의 독성적인 新陳代謝物이 생성된다는 것을 이의 독성메카니즘으로 결정하게 된다면 인간에 대한 안전한 사용법을 예측하여 수립할 수 있으며, 여러가지의 투여량에 수반되는 결과를 예측할 수 있고, 解毒治療法도 개발하여 제시할 수 있는 것이다.

마지막으로 특정한 화합물의 작용메카니즘을 이해하게 되면 위해성의 평가에 있어서 사용할 적절한 동물종을 선정할 수 있고, 당해 독성이 사람에게 있어에서도 발생될

可能性을 결정할 수 있다. 예를 들자면 해충(squill)은 시궁쥐와이지만 사람에게 대해서는 안전하다. 사람은 이 독물을 욕지기하여 토하여 버리지만, 시궁쥐는 이러한 반사작용이 없으므로 토할 수 없어 치명적이게 되는 것이다. 일부의 할로젠화 화합물들은 신진대사작용에 대한 활성에 따라 供試生物種에 대하여 변이원성이거나 발암성을 나타내게 된다. 그러므로 인간에 대한 이러한 화합물들의 신진대사경로를 결정하게 되면 위해성의 산정치도 그에 따라 결정되게 되는 것이다. 예를 들자면 동물종에 대하여 발암성을 나타내지 않는 동일한 신진대사 경로로서 당해 할로젠화 화합물이 인간에 대하여서도 신진대사된다고 한다면, 이것이 당해 할로젠화 화합물을 산업에 널리 이용하고 폭로되어도 사람에게 있어서 발암성이 발견되지 않는 이유를 설명하여 주는 메카니즘적 기반이라고 할 수 있다.

4.5.4. 試驗 및 外插의 妥當性

유해화학물질에 대하여 동물을 이용한 毒性檢證試驗을 실시할 필요성이 있다는 것은 인간의 감응작용을 흉내내게 하는 독성시험의 타당성이 항상 의심받고 있다는 의미라고 할 수 있다. 이러한 사실은 언제나 고려하여야 할 사항이라고 할 수는 없지만 때로는 용인하여야 할 상관성이라고 한다면 이는 의미심장한 例外性을 가진 법칙인 것이다. 생물종과 메카니즘의 차이성은 본질적으로 기록데이터의 사용을 무효화시킬 수 있다. 그러므로 여기서 고려하여야 할 지침사항을 열거하자면 다음과 같다.

- 당해시험이 비정상적이거나 새롭거나 증명되지 않은 節次를 사용하였는가?
- 당해시험이 직접적으로 독성을 시험하였는가 아니면 어떠한 試驗結果를 변형시킬 의도로 감응작용을 측정하여 증명한 것인가?
- 당해 데이터의 실험이 과학적으로 타당한 방법으로 수행되었는가?
- 적절한 對照集團에 대하여 당해시험이 통계학적인 측면에서 의미있는 것인가?
- 다른 연구자들은 당해 시험의 결과를 재현시킬 수 있는 것인가?

- 유해화학물질에 대한 시험방법이 다르고 결과치도 다른 것에 비교하여 당해시험이 다소간 信憑性이 있다고 여겨지는가?
- 시험생물종이 인간에 대한 檢證對象으로서 신뢰성이 있는가 아니면 당해시험의 데이터가 계통발생론적으로 인간과 보다 유사한 생물종을 이용한 여타의 시험 데이터와 모순되는 것인가?
- 실험의 결론이 실험보고서의 데이터로서 정당화될 수 있으면, 현재의 과학적 이론(즉, 독성학적 이론)과 시험의 결과가 일치되는 것인가?
- 실험보고서의 결과가 시험조건에 따라 달라지는 것인가 아니면 競合毒性(competing toxicity)에 의하여 영향받는 것인가?
- 당해시험이 因果關係를 보여주는가 아니면 단순한 우연적인 상관성을 나타내는 것인가?

4.5.5. 試驗毒物量

시험에서 사용한 독물량은 앞에서 열거한 사항들에 따라 다르다고 할 수 있다. 예로써 독물량을 증가시키면 生理學的인 條件들도 달라지므로 고농도의 투여량에서 관찰한 변화가 저농도에서 관찰한 변화와 일치하지 않으며 연관성도 갖지 않는다는 것이다. 投與量의 問題는 크게 보아 한계치농도와 작용메카니즘 및 화학물질의 독성에 영향 미치는 여타의 인자 등을 결정하게 되면 해결되지만, 동물독성시험에서 사용된 투여량으로서 설정하는 安全限界와 예상되는 인간의 폭로량으로서 설정하는 安全限界는 별도의 추가적인 고려사항으로 주어진다는 것이다.

4.5.6. 疾病疫學的 證明

既知의 작업환경적 폭로량이나 불의의 작업자중독은 동물실험데이터의 타당성을 증명할 수 있는 證據資料로서 이용할 수 있고, 동물에 비하여 상대적인 인간의 잠재

적인 유해성을 증명하는 指標로서 이용할 수 있다. 가능한 경우이면 이러한 증거는 위해성평가에 있어서 고려하여야 할 하나의 첨가사항 혹은 잠재적인 決定因子로 될 수 있는 것이다. 그러나 여타의 독성학적 데이터와는 달리, 이러한 증거는 적절하게 이용되어야 하고 언제나 유의하여야 하는 것이다.

어떠한 독성이나 화학적으로 유발되는 영향 등에 대한 질병역학적 증거의 평가에 있어서는 어떠한 질병역학적 조사에 있어서도 觀察集團 속에 내포된 무관계변수나 혼동변수들을 완전히 제거한다는 것은 불가능하다는 사실이다. 더욱이 試驗集團의 기초적 발암률을 정확하게 반영하는 小集團을 선정할 수 없기 때문에 어떠한 형태의 발암률이 수학적 기대치 이상으로 증가하기도 하는 것이다. 이러한 사실은 미국의 여러지역들이 특정형태의 암발생에 있어서 나뉠대로의 다양한 自然環境의 發生率을 갖고 있다는 근거에 의하여 증명되고 있다. 이러한 사항들을 모두 신중하게 고려하여야 하고 통계적인 의미도 없으면서 발암률이 기대치 이상으로 단순히 높다는 것만으로 확정적인 결론을 내려서는 아니된다. 또한 동일한 형태의 발암률이나 독성발생률이 부수되는 조사연구에서도 반복적으로 확인될 수 있어야 한다. 화학물질에 의한 폭로량과 그에 수반되는 악영향 사이에 존재하는 실증적인 疾病疫學的 相關關係는 다음의 조건에 의존하는 것이다:

- 폭로량을 알 수 있는 개인들 사이에서는 實證的인 相關關係(positive correlation)가 존재하여야 한다.
- 기록이나 검지 혹은 실험장치에 의한 偏見으로서 실증적 상관관계를 설명하여서는 아니된다.
- 실증적 상관관계는 統計的으로 의미있는 것이어야 한다.
- 실증적 상관관계는 毒物量과 暴露量-期間의 두개항에 모두 의존적이어야 한다.
- 실증적 상관관계는 수반되는 조사연구에서도 반복적으로 확인되어야 하며, 단일한 관찰사항이나 호동성의 관찰사항 및 변동성의 관찰사항이어서는 아니되는 것이다.

4. 6. 有害性評價의 制限因子

4. 6. 1. 急性 및 慢性毒性

만성독성을 일으킬 수 있는 화학물질의 메카니즘이나 독물량은 급성독성을 일으킬 수 있는 화학물질의 메카니즘이나 독물량과는 일반적으로 다르다. 마찬가지로 다량의 급성폭로에 의하여 발생하는 생물학적인 조건이나 변동은 소량의 만성폭로에 의하여 발생하는 것들과는 다르다. 그러므로 급성적인 感應作用이나 폭로시간은 만성적인 독성이나 폭로시간과는 거의 관계가 없거나 무관계하다. 또한 만성적인 여건과 연관되는 결과는 통상적으로 급성적 데이터로서 모델링하지 못한다.

4. 6. 2. 生物種 사이의 메카니즘 差異

생물종 사이에서 만들어진 외삽관계는 항상 하나의 Catch-22상황(즉, 희생자는 보상받지 못한다는 곤경이란 의미의 속어)으로 되어 버린다. 당해 외삽의 妥當性을 알아낸다는 것은 사실상 당해 결과를 먼저 파악하여야 하는 것이며, 계란이 먼저냐 닭이 먼저냐를 결정하는 것과 같다. 말하자면 동물데이터를 이용하여 인간의 결과를 예측하는 것이므로 먼저 적절한 동물모델을 선정할 수 있는 인간의 감응작용을 알아야 할 필요성이 있는 것이다.

生物種의 差異性은 매우 광범위하고 중요한 것(말하자면 작용 메카니즘, 신진대사 작용, 유전적소인 등)이므로, 인간의 데이터가 거의 쓸모없는 경우를 항상 대비하지 않으면 아니되는 것이다. 이러한 관점에서 보면 어떠한 화학물질의 신진대사작용에는 생물종에 따라 큰 차이가 있다. 신진대사의 速度나 類型이 다르므로 화학물질의 폭로에 의한 영향도 달라질 수 있다. 동물데이터만을 사용하여 위해성을 외삽하는 경우에 대하여 영향미치는 生物種 및 메카니즘에 연관되는 인자들을 들어보면 다음과 같다:

- 나이, 성별
- 유전지상태, 생식능력, 호르몬 상태
- 신진대사작용, 약물대사작용
- 질병상태, 질병치료, 의학적 치료
- 음식물, 환경, 生體리듬(circadian rhythm)

4. 6. 3. 畸形發生性 및 胎兒毒性試驗

기형출생으로 연결되는 기형발생성이란 어머니에게 독성적이거나 胎生兒에게 치사적인 독물량으로 주어지는 경우에 나타나게 되는 특정의 毒性的 發現인 것이다. 이러한 사실은 여러가지 방법으로 당해 데이터를 혼동되게 하고 있다. 胎兒나 어머니에게 치사적이라는 것은 실제적인 기형발생적 영향을 심하게 제한하거나 차폐시켜 버릴 수 있다. 왜냐하면 결과분석이라고 할 수 있는 畸形發生的 影響으로부터 종말점이라고 할 수 있는 畸形兒出生을 제거하여 버리기 때문이다.

어미에게 독성적이라는 것은 어머니와 태아 사이의 미묘한 生理學的 均衡을 깨뜨려 버리기도 하므로, 기형발생적인 결과는 어미毒性(maternal toxicity)의 2차적 영향으로서 생겨나는 것이다. 말하자면 시험독물량을 증가시키면 당해 化學물질이 결국에는 어떠한 어미독성을 유발시키게 된다. 이는 태아의 정상적인 발달에 영향을 미치는 것이다. 그러나 이러한 여건은 특히 인간적인 여건과는 연관되지 않는다. 왜냐하면 임신한 어머니의 독성적 폭로량 혹은 치사적 폭로량을 우선적으로 방지하여야 하기 때문에, 어머니에게 無毒性인 독물량으로부터 기형발생성의 2차적 영향이 발생된다는 것은 분명히 추론되지 않는다.

이와같이 중요한 사항을 카르노프스키의 法則(Karnofsky's rule)이라 부른다. 이러한 법칙을 부연하여 보자면, “적절한 생물종의 胎生兒(embryo)에게 적절한 발육단계에서 적절한 독물량으로 투여되는 化學물질은 태생아의 정상적 발달을 방해하는 영

향을 미치게 될 것이다.” 카르노프스키의 법칙이 의미하는 바는, 어미독성의 2차적인 영향으로서 出生兒(offspring)의 기형발생적 결과를 발생시키거나 태아를 치사시키는 독물량이 끄는 관심은 어머니에게 무독성인 독물량에서 출생아의 기형발생적 결과를 발생시키는 화학물질이 끄는 관심보다 적다는 것이다. 예를 들자면 질병, 영양실조, 스트레스, 비타민 과다, 호르몬균형 및 시판약품(아스피린 등)은 모두 동물에 대하여 畸形發生的 影響을 미치고 있다. 그러나 이러한 경우에 있어서도 어미동물의 독성영향을 제거하게 되면 새끼동물의 기형발생적 결과를 방지한다는 것이다.

5. 作業環境汚染 化學物質의 危害性 調査

5.1 作業環境汚染 化學物質의 確認

화학물질의 생산, 이용 및 처분과 관련하여 발생하는 有害性 및 危害性の 평가는 현대의 산업사회에 있어서는 必須的인 要件이다. 더욱이 産業安全保健法の 1次改正(1990. 1. 13 법률 제4220호) 및 有害化學物質管理法의 制定(1990. 8. 1 법률 제4261호)과 더불어 작업환경오염이나 자연환경오염의 우려가 있는 化學物質의 有害性調査가 의무화되고 있다. 과학적인 측면에서 본다면 多量이거나 高濃度로 주어지는 모든 화학물질은 有害性を 갖고 있으며 毒性的이라는 사실이다. 그러나 여기서는 당해 화학물질이 작업환경이나 자연환경을 汚染시킬 수 있는 일종의 假想的인 條件下에서 일어날 수 있는 惡影響으로 정의하여 두고자 한다. 어떠한 화학물질의 自然環境內 및 作業環境內의 動態(fate)와 影響濃度(effect concentration)에 대한 접근치 및 신뢰구간을 어느 정도로 그러한 값들의 固有値와 근사시키느냐 하는 문제는 政策上 및 判定上の 문제이다. 어떠한 화학물질의 危害性を 평가하기 위한 단계를 간략한 흐름도로 나타내어 보면 그림 5.1과 같다. 또한 일본의 노동성에서 시행하는 흐름도는 참조로 附錄에 나타내었다.

화학물질의 危害性評價에 대한 각 단계는 特定の 目的을 수행하여야 하지만 상호 연관적으로 연결되어져 있다. 각 단계에 있어서도 필요한 情報를 수집하여 해석하여야 하며 각 단계에 필요한 決定도 내려야 하는 것이다. 모든 화학물질은 그 나름대로의 特性을 소유하고 있으며 그러한 特性이 당해 화학물질의 存在價值를 갖게 하므로 개별 화학물질의 특성이 고려될 수 있도록 危害性評價의 각 단계에 柔軟性(flexibility)을 부여하여야 하는 것이다. 각 단계에서 필요로 하는 試驗은 간단한 것에

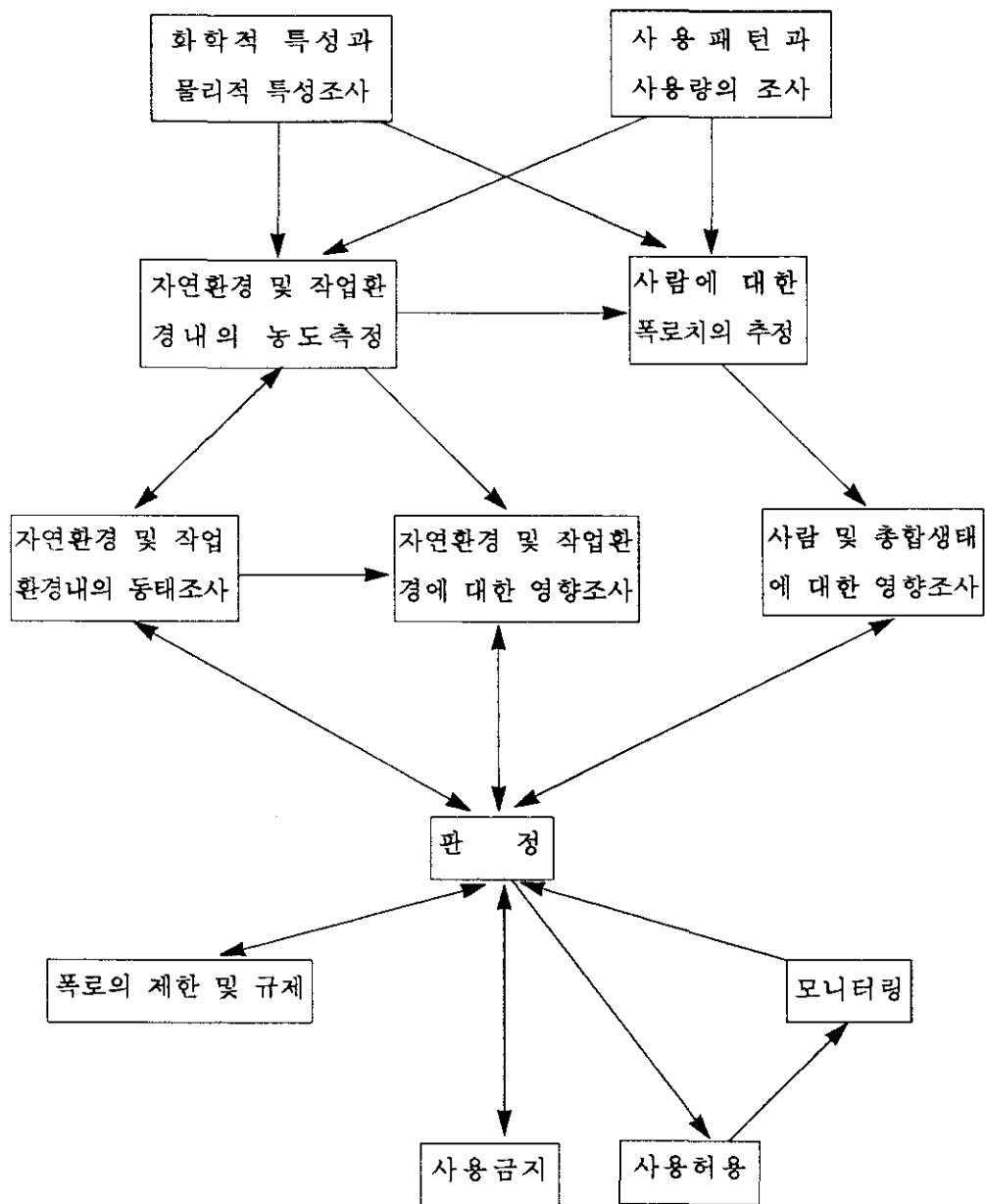


그림 5.1. 화학물질의 위해성평가 프로그램의 흐름도

서부터 매우 복잡한 것에 까지 이르고 있다. 각 단계가 서로 밀접하게 연관되어 있긴 하지만 각 단계가 필요로 하는 情報의 양과 종류는 相互獨立의이라고 할 수 있다. 실제적인 위해성평가 프로그램에서는 특정의 決定에 필수적인 判定基準(criteria)이 있어야 하며, 총괄적인 위해성 평가에 대하여 요구되는 데이터의 합리적인 取捨選擇基準도 있어야 하는 것이다. 이러한 判定基準이나 取捨選擇基準이 없다고 한다면 결과적으로 시험결과의 단순한 集積化나 데이터의 方向性 없는 目錄化로서 아무런 의미를 갖지 못하게 되는 결론을 가져오게 된다.

作業環境의 汚染原因으로 되는 화학물질의 確認은 화학물질 자체의 확인만이 아니라 화학물질의 사용과 연관되는 사항이나 화학물질이 作業環境이나 作業者에게 미치는 有害性까지 내포하게 되는 것이다. 작업환경의 오염원인으로 되는 화학물질의 확인에 있어서는 첫째로 新種化學物質이나 既存化學物質 및 中間生成體 등과 같은 화학물질을 먼저 확인한 후에 당해 화학물질의 有害性을 평가하는 일반적인 경우도 있고, 둘째로 어떠한 有害性の 發現에 의거하여 당해 유해성의 원인으로 되는 化學物質을 확인하여야 하는 특별한 경우도 있는 것이다.

첫번째의 확인은 既知의 化學物質에 대한 未知의 有害性을 확인하는 것이고, 두번째 확인은 既知의 有害性에 대한 未知의 化學物質을 확인하는 것이다. 그러므로 미지의 유해성을 확인하는 데 있어서는 生物學的인 毒性試驗이 위주가 되어야 하는 것이지만, 미지의 화학물질을 확인하는 데 있어서는 당해 화학물질을 찾아내기 위한 各種의 化學的 試驗이 위주가 되어야 하는 것이다. 그러나, 여기서는 既知의 化學物質에 대한 未知의 有害性을 평가하는 데 있어서 당해 화학물질에 관하여 확인하여야 할 사항이나, 既知의 有害性에 대한 未知의 化學物質을 찾아내는 데 있어서 확인하여야 할 사항들을 논급하자면 다음과 같다 :

- 1) 情報源과 情報調査 : 가능한 모든 정보들을 수집하여 평가하여야 한다. 먼저 공식적인 情報提供機關의 데이터베이스, 즉 KIETLINE, NTIS, JOIS,

TOXLINE, MEDLINE, HAZARDLINE, HAZINF, Chemical Abstracts, 및 Biological Abstracts 등을 이용하여 필요한 情報을 수집하며, 다음으로는 당해 화학물질의 提供者(vendor)가 제시하는 정보를 수집하고, 당해 화학물질에 대하여 조사연구한 바 있는 調查研究者의 정보를 수집한다. 이러한 정보에 의거하여 化學的 및 物理學的인 측면에서 가장 유사한 화학물질의 特性들을 이용하여 예측한다.

2) 實體의 把握 : 당해 화학물질의 化學的 名稱(chemical name)이나 慣用名(common name)을 찾아내고, 分子式(molecular formula)과 構造式(structural formula) 및 分子量(molecular weight)을 찾아낸다. 당해 화학물질의 出處(origin)와 製造方法 및 分離法을 확인한다. 이러한 확인에 있어서는 화학적으로 분명하게 정의하기 어려운 경우(예로써 석유 화학생성물, 천연의 화학물질, 고분자물질)가 더러 존재하는 것이다. 또한 당해 화학물질의 組成을 파악하고 微量成分의 存在如否와 濃度를 파악한다. 당해 화학물질의 提供者가 둘 이상인 경우에는 微量成分의 含有度가 동일하다고 할 수 없는 것이다. 당해 화학물질의 存在狀態나 미량의 함유성분(즉, 不純物)을 확증할 수 있는 分析法을 찾아내어야 하고 여러가지의 不純物에 의한 分析時의 感度限界도 파악하여야 하는 것이다.

3) 物理學的 特性調査 : 당해 화학물질의 물리적인 형태, 색깔, 냄새, 밀도, 융점, 비점, 증기압, 물에 대한 溶解度, 각종의 유기용제에 대한 용해도, 옥탄올/물의 分配係數, 여러가지 재질의 표면에 대한 收着特性(sorption characteristics) 등이다. 이러한 물리적 특성치들은 기존의 자료를 이용하여 찾을 수 있지만, 존재하지 않는 값들은 당해 화학물질의 化學構造를 이용하여 추정하기도 하며 실제의 측정시에도 과도한

비용이 소요되지는 않는다.

- 4) 化學的 特性調査 : 산성도(acidity), 염기도(basicity), 이온화특성, 解離特性, 이온교환특성, 錯物化特性, 가수분해성, 산화성, 열분해성, 光分解性, 각종의 화학반응에 따른 生成物, 친전자성(electrophilicity), 알킬화작용(alkylation), 니트로스아민의 生成能(formation capacity) 등이다.
- 5) 生物學的 特性調査 : 젓먹이 동물에 대한 急性, 準急性 및 慢性毒性, 소화관을 통한 흡수성, 피부와 폐를 통한 吸收性, 미생물에 대한 독성, 水生毒性(aquatic toxicity), 미생물학적인 汚染作用, 新陳代謝物(metabolite)의 생성, 分解生成物 등이다.
- 6) 製造工程調査 : 생산공장의 위치(국내생산, 수입, OEM방식의 생산), 생산량, 제조공정중의 損失이나 流出, 생산공정중의 작업자폭로, 작업자폭로시의 抑制管理方法 및 防護對策, 생산공정중의 中間體生成 및 分解生成物, 生産原料, 생산공정중에 이용되는 各種의 副原料 등이다.
- 7) 運搬過程調査 : 당해 화학물질의 운반경로(선박, 트럭 등), 운반량, 운반방식(컨테이너, 전용용기 등), 운반과정중의 作業者暴露 및 環境的 暴露, 운반시의 누출가능성, 작업자폭로 및 환경적 폭로시의 防護대책 등이다.
- 8) 調製取扱過程調査 : 당해 화학물질의 調製方法이나 포장방법 및 배달방법, 이러한 과정중의 作業者暴露 및 환경적폭로, 事故에 의한 누출의 가능성, 폭로시의 防護對策 등이다.
- 9) 利用過程調査 : 사용목적, 사용이유, 여타물질에 대한 代替性, 여타물질과의 相加作用이나 相乘作用 및 加乘作用, 사용중의 経皮 흡수나 吸取 및 흡입, 사용지역의 분포도, 使用者의 分布, 공급자의 분포,

공급량의 분포, 使用者暴露 및 環境의暴露時의 防護대책, 使用中의 化學的 變換如否, 使用中의 變換生成物 및 이의 安全性, 당해 化學物質의 誤用, 오용의 최소화 등이다.

- 10) 處分過程調査: 당해 化學物質의 使用후의 處分經路, 각각의 경로에 따른 처분량, 처분의 局地化 및 一般化, 처분시의 유출가능성, 처분후의 環境濃度, 처분중의 作業자폭로, 처분중의 化學的 變換, 變換生成物의 안전성 등이다.

5. 2. 作業環境汚染 有害化學物質의 評價

작업환경이나 자연환경에 惡影響을 미치는 化學物質은 수없이 많이 존재하고 있다. 유해化學物質에 의한 이러한 악영향은 利用範圍가 넓을수록 더욱 더 분명해지는 것이다. 일반적으로 보아 自然環境에 대하여 악영향을 미치는 化學物質이 作業環境에 대하여 악영향을 미치지 아니하는 경우란 量的 概念을 벗어나서는 존재하지 않으며, 作業環境에 대하여 악영향을 미치는 化學物質이 自然環境에 대하여 악영향을 미치지 아니하는 경우도 존재하지 않는다. 自然環境이란 動植物을 생물체로 하는 자연적인 환경이지만, 作業環境이란 人間을 유일한 생물체로 하는 인위적인 환경이다. 인간이란 高等動物은 살아있는 만물중에서도 여러가지의 人工的인 惡影響에 대한 저항성이 가장 크고 스스로 防護作用을 구비할 수 있는 唯一한 生物體인 것이다. 그러므로 어떠한 化學物質의 有害性을 평가하는 데 있어서는 人間과 自然環境 및 作業環境, 그리고 生態를 동시에 고려하는 綜合生態學的(total ecology)인 측면에서 파악하는 것이 합리적이라고 할 수 있다. 말하자면 化學物質의 有害性評價는 總體的이고 總合的으로 시행하여야 한다는 것이다.

총합생태학적인 측면에서 어떠한 新種化學物質에 대한 대책이란 이러한 화학물질의 抑制管理이다. 먼저 신중화학물질이 사용되기 전에 이의 潛在的인 總合生態學的 惡影響을 효과적으로 시험하고 평가하는 프로그램이 마련되어 있어야 하는 것이다. 당해 신중화학물질의 사용이 적절하다면 이의 잠재적인 악영향을 최소화시키는 防護對策이 필요하게 된다. 그러므로 화학물질의 總合生態學的 毒性은 자연환경 및 작업환경 관리의 중요한 구성요소가 되고 있으며 自然環境의 및 作業環境의 汚染管理의 기본요소가 되고 있다. 현실적으로도 신중 화학물질의 총합생태학적 독성은 신중화학물질에 대한 妥當性評價의 근본적 인자가 되고 있다. 총합생태학적 독성은 당해 화학물질의 생산업자가 통상적으로 이용하는 經濟的 因子와 流通 및 生産 등의 특성과 더불어 중요한 역할을 수행하고 있는 것이다. 그러나 신중화학물질의 용도에 관한 最終的인 決定權은 당해 환경을 관할하는 政府에 있다고 할 수 있다.

여러나라에서는 화학물질의 사용이나 環境중의 分散에 관하여 규제하고 있다. 이러한 규제관리에는 수많은 試驗資料가 필요한 것이다. 더욱이 화학물질의 規制管理는 國際的 問題로 등장하고 있다. 왜냐하면 오늘날의 화학물질은 생산하는 나라와 소비하는 나라가 다르고, 原料를 생산하는 나라와 最終製品을 생산하는 나라가 다르기 때문이며, 거의 모든 화학물질은 국제적으로 이동하는 商品이기 때문이다. 그러므로 적절한 國際的 調整機能이 존재하지 않는다면 화학물질에 대한 규제대책이나 규제관리가 나라마다 다르게 되어 國家間의 移動을 제한함으로써 쓸모없는 과도한 費用이 부과되게 될 우려가 있는 것이다. 그리하여 經濟協力開發機構(OECD, Organization for Economic Cooperation and Development ;경제성장, 고용확대, 생활수준 향상, 개발도상국 경제원조 및 세계무역자유화를 목표로 하는 서방측 선진자본주의 국가들의 경제협력기구이며 1961년 9월에 발족됨)는 1981년에 이르러서야 化學物質에 대한 總合生態學的 毒性評價(즉, 생태독성학적 평가 및 유해성평가)의 基準試驗(standard test)이나

節次(procedure)를 이의 조정안으로 내어놓았었다. 그러나 OECD의 규제관리시스템에서는 각 나라마다 적절한 補完措置로서 입법이나 행정관리 및 모니터링을 하게 하고 있다. 그러므로 이미 사용중인 모든 화학물질에 대하여 곧바로 OECD의 시험절차를 적용하지는 못한다. 그러한 시험절차가 진행되는 동안에 OECD 나라들의 經濟에 필수적인 화학물질들의 사용이 중지되어야 하기 때문이다. 그리하여 OECD의 試驗節次는 새로이 개발되는 新種化學物質에 대하여 적용토록 하고 있으나, 이미 사용중인 既存의 化學物質이라도 총합생태학적인 有害性이 의심스런 화학물질에 대하여서는 再評價하도록 하고 있다. 그러나 총합생태학적인 측면에서 보면, 이미 제시된 시험절차들이 완벽하지 못하므로 끊임없이 수정 및 보완되어야 하는 것이다. 여기서 신중화학물질의 總合生態學的 評價에 있어서 필요한 기본적인 데이터를 제시하면 다음과 같다.

- 1) 利用(usage), 處分(disposal) 및 放出(release)의 패턴
- 2) 物理化學的 因子 : 表 5-1
- 3) 自然環境的 分解 및 動態
- 4) 生物學的 反應因子 : 表 5-2
- 5) 動物의 毒性資料 : 表 5-3, 表 5-4, 表 5-5

표 5-1. 신중화학물질 평가시의 물리화학적 데이터

1) 구조식	8) 밀도	15) 입도
2) 순도	9) 점도	16) 옥탄올/물의 분배계수
3) 불순물	10) 표면장력	17) 수중에서의 착물형성능력
4) 첨가제	11) 증기압 곡선	18) 열안정도
5) 스펙트럼	12) 용해도	19) 공기중의 안정도
6) 음점	13) 흡착/탈착작용	20) 지용성
7) 비점	14) 해리상수	

표 5-2. 신중화학물질 평가시의 생물학적 시험

1) 藻類生長에 대한 억제작용
2) 물고기에 대한 급성독성
3) Daphnia sp. 에 대한 번식시험
4) 수생의 무척추동물에 대한 급성독성
5) 물고기의 태생아(embryo) 시험
6) 메추리(quail)의 섬생시험

표 5-3. OECD의 MPD (Minimum Premarket Data)

I. 화학적 확인자료	4) 증기압 5) 용해도 6) 분배계수
1) 명칭 (IUPAC, 관용명, 상품명)	7) 가수분해 8) 흡착/탈착작용
2) 구조식 3) 스펙트럼	9) 해리상수 10) 입자크기
4) 순도 5) 불순물	V. 인간에 대한 독성자료
II. 생산/이용/처분 자료	VI. 변이원성시험 자료
1) 생산량 2) 생산자	VII. 생태독성시험 자료
3) 생산공정 4) 용도	1) 물고기의 L C ₅₀
5) 운반 6) 처분	2) Daphnia sp. 의 번식시험
7) 주의사항 8) 비상시의 대책	3) 조류생장의 억제작용
III. 분석법	VIII. 분해/축적 자료
IV. 물리화학적 자료	1) 생물학적 분해성
1) 음점 2) 비점 3) 밀도	2) 생체내 축적성

표 5-4. 생물학적 독성시험 자료(OECD 및 TSCA)

I. 급성독성자료	4) 90일 신경독성
1) 경구적 LD ₅₀	5) 기형발생성
2) 경피적 LC ₅₀	6) 생식독성 (2~3세대)
3) 흡입적 LD ₅₀	7) 출생이상
4) 피부자극성	III. 만성독성자료
5) 눈 자극성	1) 12개월~일생의 경구독성
6) 신경독성	2) 12개월~일생의 경피독성
7) 피부감작성	3) 12개월~일생의 흡입독성
II. 준급성시험자료	4) 일생동안의 종양발생성
1) 90일 경구독성	IV. 기타시험자료
2) 14일, 28일 및 90일 경피독성	1) 신진대사작용/독성작용
3) 28일 및 90일 흡입독성	2) 면역독성
	3) 거동독성

표 5-5. 신규화학물질에 대한 NTP의 산업독성학적 조사자료

I. 주요사항의 요약서	6) 실내공기 모니터링시의 분석법
II. 확인번호 및 유사명칭	VI. 누설, 누출 및 처분시의 절차
1) CAS 번호	1) 안정성 2) 폐기처분
2) RTECS 번호	VII. 화학적 유해성
3) WLN 번호	1) 안정성 2) 相溶性,
4) 유사명칭	3) 취급과 저장 4) 특별 주의사항
III. 건강유해성	VIII. 화재위험성
1) PEL/TLV/TWA	1) 인화점 2) 자연발화온도
2) 폭로경로	3) 폭발한계 4) 소화물질
3) 과폭로시의 영향	5) 특별 주의사항
가) 급성유해성	IX. 물리화학적 특성
나) 만성유해성	1) 분자식 2) 분자량 3) 분자구조
IV. 구급시의 절차	4) 외양/냄새 5) 물리적 성상 6) 용점
1) 눈 2) 피부 3) 흡입 4) 흡취	7) 비점 8) 비중(물=1)
V. 방호장비 및 모니터링	9) 증기밀도(공기=1), 10) 증기압(@ 20°C)
1) 눈 2) 장갑 3) 방호복	11) 용해도: 물, 유기용제, 산류, 염
4) 환기 5) 호흡용 보호구	기류, 식물성기름, 기타 용제류

X. 독성자료

- 1) 폭로경로 2) 생물종 3) 독물량/감
응작용

XI. 신진대사작용 등의 자료

XII. 참고문헌

XIII 주요 참고문헌의 복사본

∴ CAS : Chemical Abstracts Service

RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

WLN : Wiswesser Line Notation

NTP : National Toxicology Program

5.3. 作業環境汚染 化學物質의 有害性調査

5.3.1. 有害性の 調査方向

작업환경을 오염시키는 화학물질에 대한 有害性の 調査方向은 크게 두 가지로 나누어진다. 첫째는 이미 알고 있는 既知의 化學物質에 대한 未知의 有害性を 조사하는 것이고, 둘째는 既知의 有害성에 대한 未知의 化學物質을 조사하는 것이며, 셋째는 未知의 化學物質에 대한 未知의 有害성을 조사하는 것이다.

기지의 화학물질에 대한 未知의 有害性調査에 있어서, 기지의 화학물질이란 既存의 化學物質이나 新規化學物質 및 新種化學物質을 지칭하며, 이는 일반적으로 의미하는 화학물질의 유해성조사이다. 또한 既知의 有害성에 대한 미지의 화학물질조사에 있어서, 기지의 유해성이란 自然環境이나 作業環境에서 발현되는 有害性으로 자연환경중의 生物體나 無生物體(즉, 材料나 機資材 등)가 입게 되는 유해성이거나 작업환경중의 作業者나 機資材가 입게 되는 유해성이다. 이러한 유해성이 발현된 후의 既知의 有害성에 대한 原因物質, 즉 未知의 化學物質을 찾아내는 것이다. 기지의 유해성에 대한 미지의 화학물질을 찾아내는 有害性の 調査方法은 어떠한 직업병환자에 대한 疾病疫學調査(epidemiological survey)에서 채용되고 있는 유해성의 조사방법이라고 할 수 있는 것이다. 그리고 作業環境管理에 있어서 工程中の 中間生成體에 의한 유해성을 조사하거나 組成이나 成分이 명확하지 않은 混合物에 의한 유해성을 조사하는 경우에 있어서 이용하는 유해성 조사방법이 세번째의 미지의 화학물질에 대

한 미지의 유해성을 조사하는 것이다. 공정중의 中間生成體에 대한 化學的 組成은 일반적으로 미지인 것이며, 作業環境 내지 自然環境중에서 생성되는 各種 混合物의 化學的 組成을 용이하게 파악할 수 없으므로 未知라고 할 수 있다. 중간 생성체나 혼합물에 의하여 발생하는 有害性은 더욱이 未知인 것이다. 그러나 完全한 作業環境 管理를 위하여서는 미지의 화학물질에 대한 미지의 유해성조사가 必須的이라고 할 수 있다. 이와 같은 3가지의 유해성조사를 간략히 정리하여 보면 표 5-6과 같다.

표 5-6. 화학물질의 유해성 조사방법과 특성

유해성 조사방법	대상의 화학물질	조사대상의 유해성	미국의 이용기관	한국의 이용기관
가) 기지의 화학 물질에 대한 미지 의 유해성 조사	기존 화학물질, 신규 화학물질, 신종 화학물질	급성시험, 만성시험,	FDA, EPA, NIOSH	화학연구소 안 전성센타, 보건 안전연구원, 국 립환경연구원
나) 기지의 유해성 에 대한 미지의 화학물질 조사	실체파악	발현된 유해성	EPA, NOISH	환경처, 노동부
다) 미지의 화학물 질에 대한 미지의 유해성 조사	공정중의 중간체, 환경중의 혼합물	급성시험 만성시험	-	-

5.3.2. 有害性調査의 經濟性

1990년대 한국의 福祉技術開發方向에는 保健·醫療·環境·交通·住宅 등이 내포되어 있으며, 과학기술처의 10大國策開發研究事業의 한 분야로서 環境 및 保健이 자리하고 있다. 이러한 開發方向의 보건 및 환경에는 産業保健과 作業環境도 당연히 포함되는 것이지만 국립연구기관의 具體的인 國策研究課題로 선정되어 있지는 못한 실정이다. 그러나 산업보건과 작업환경에 관한 技術도 그러한 테두리 안에서 改善 및 開發

되어야 할 것이다. 우리나라의 自然環境, 生活環境 및 作業環境에 대한 기술의 실태를 보면, 원리적이고 공개적이며 공유적인 技術인 KNOW-WHY는 어느 정도의 水準에 이르렀지만, 응용적이고 복잡적이며 총합적인 技術인 KNOW-HOW는 아직 충분한 水準에 도달하고 있지 못한 상태이다. 그러므로 우리나라의 總合的 環境技術의 研究開發能力은 미숙한 단계이다. 이러한 관점에서 우리나라의 獨自的 研究開發能力을 제고시키기 위하여 마련된 1990년대 環境技術開發戰略은 i) 總合環境管理技術, ii) 大氣汚染防止技術, iii) 土壤汚染防止 및 廢棄物處理技術 그리고 iv) 水質汚染防止技術 등이다. 총합환경관리기술의 개발계획은 주로 가) 有害化學物質의 管理技術開發(소분류: 유해화학물질관리, 측정, 모니터링, 질병역학조사 등)과 나) 總合環境影響評價技法開發(소분류: 환경관리시스템, 위해성평가, 인체보건영향평가, 사회경제영향 등) 및 다) 生態系保全에 두고 있다. 이러한 개발계획을 항목별로 정리하여 보면 다음과 같다.

- 1) 유해화학물질 관리기술개발 : 분류조사기법 개발(1995~1997년)
안전성 평가기법 개발(1998~2001년)
- 2) 측정 및 모니터링기술개발 : (1991~1994년)
- 3) 질병역학조사기법개발 : 환경성질병 진단기법 개발(1991~1994년)
질병역학기초조사(1995~1997년)
질병역학조사기법개발(1998~2001년)
- 4) 환경관리시스템개발 ; 환경관리시스템기법개발(1991~1994년)
환경개선기법개발(1995~2001년)
- 5) 유해성평가기법 개발(1991~1994년)
- 6) 인체보건영향평가기법 개발(1995~2001년)
- 7) 사회경제영향평가기법 개발(1998~2001년)

이와 같은 環境技術開發戰略에 부응하여 作業環境汚染 化學物質의 有害性調査計劃을 수립할 필요가 있다. 화학물질의 유해성조사방법에는 i) 既知의 化學物質에 대한 未知의 有害性を 조사하는 방법, ii) 既知의 유해성에 대한 未知의 化學物質을 조사하는 방법, 그리고 iii) 未知의 化學物質에 대한 未知의 有害性を 조사하는 방법이 있다. 표 5-6에서 열거한 3가지의 유해성 조사방법을 비교하여 보면, 첫번째의 調査

方法은 既存의 化學物質에 대한 새로운 유해성, 즉 궁극적 유해성을 조사하는 것이다. 말하자면 費用이 저렴하거나 試驗이 용이한 유해성들은 이미 규명되어져 있기 때문에 가장 高價이고 難易한 有害性を 찾아내고자 하는 방법인 것이다. 두번째의 調査方法은 이미 발현된 既知의 유해성을 추적하여 당해 유해성의 原因인 化學物質을 찾아내어 규명하는 것이므로 疾病疫學調査가 주종을 이루는 조사라고 할 수 있다. 세번째의 調査方法은 작업환경을 오염시키고 있거나 오염시킬 우려가 있는 作業環境汚染 化學物質의 유해성을 조사하는 방법이므로 당해 化學物質 자체를 確認하여야 하고 확인되는 化學物質의 유해성이 調査되어 있지 아니한 경우(예로써 중간체나 혼합물)에 유해성을 조사하는 방법이다. 作業環境管理의 側面에서 보면 세번째의 有害性調査方法을 채용하는 것이 最適의 選擇이라고 할 수 있다. 이러한 사실들을 총합하여 보면 표 5-7과 같다.

표 5-7. 化學物質의 유해성 조사방법과 적용

유해성조사방법	주된 유해성 시험	적용방안	작업환경 관리측면에서의 중점조사방안	비고
가) 기지의 化學물질에 대한 미지의 유해성조사	고가이고 난이한 마수행의 독성시험	국가 사회적	○	사전관리
나) 기지의 유해성에 대한 미지의 化學물질 조사	질 병역 학조사 및 생화학적 확인	환경의학적, 산업의학적	◎	사후관리
다) 미지의 化學물질에 대한 미지의 유해성조사	화학적 확인 독성 시험 및 평가	작업환경적	◎◎	사전관리

作業環境汚染의 원인이 되는 化學물질의 有害성을 조사하는 有害性調査方法을 결정하고 나면, 당해 化學물질의 有害毒성을 어느 정도까지 自體的으로 시험할 것인가를 결정하여야 하는 것이다. 어떠한 化學물질의 모든 有害毒성을 어느 한 機關이 모두 시험한다는 것은 不可能한 일이며, 그러한 先例는 지구상의 어느 나라에서도 존재하지 않고 있다. 그러므로 作業環境汚染의 原因인 化學물질의 有害性調査를 조사

실험의 自體實施를 기준으로 하여 분류할 수 있는 것이다. 여기서 調査實驗의 自體實施를 국가적인 측면에서 해석할 수도 있고, 어떠한 機關의 立場에서 해석할 수도 있다. 화학물질의 有害毒性調査는 대단히 많은 費用과 時間 및 人力을 필요로 하는 廣範圍한 것이므로 國家的인 側面에서의 解析이 타당하다고 할 수 있다. 美國의 경우를 보면, 有害毒性의 試驗에 관한 시험기관의 기준을 정하여 두고서 그러한 基準 (Good Laboratory Practice Standards: GLP기준)에 적절한 試驗機關이 실시한 結果值를 공인하여 주고 있다. 미국의 GLP는 所要目的에 따라 3가지로 공표되어져 있다. 첫째는 식품의약국(FDA, 1978)의 21 CFR 58(즉, Good Laboratory Practice for non clinical laboratory studies)이고, 둘째는 환경청(EPA)이 FIFRA(즉 Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act)에 의거한 것으로 農藥에 대한 40 CFR 160(즉, Good Laboratory Practice Standards for Pesticides)이며, 셋째는 환경청이 독성물질관리법(TSCA)에 의거한 것으로 毒性物質에 대한 40 CFR 792(즉, Good Laboratory Practice Standards for Toxic Substances)이다. 또한 美國의 産業安全保健研究院(NIOSH: National Institute of Industrial Safety and Health)은 화학물질에 대한 有害毒性을 직접적으로 실시하지 않고 필요한 것을 公認試驗機關에 의뢰하여 실시하거나 공인시험기관에서 실시한 結果值를 이용하여, 작업자의 安全保健維持에 적절하도록 해석평가하는 評價業務를 위주로 하고 있다.

따라서 미국은 화학물질의 有害性試驗을 國家的인 次元에서 관리하고 있다고 할 수 있다. 그만큼 미국에는 국가가 직접 투자하거나 실시하지 않아도 충분할 정도의 公認試驗機關이 많이 존재하고 있다는 것이다. 日本의 경우를 보면 마찬가지로 GLP 基準을 고시하여 시행하고 있지만 中央勞動災害防止協會 傘下の Bioassay Center를 설치하여 有害性試驗을 실시하고 있다. 그러면서도 일본 노동성 산하의 産業醫學總合研究所의 實驗中毒研究部에서는 미국의 NIOSH와 마찬가지로 調査研究에 의한 評價業務를 위주로 하고 있다. 미국에 비하여 일본은 公認試驗機關에만 의존할 수 없는 社會構造이므로, 별도의 Bioassay Center를 중재방으로 하여금 설치 운영케 하고 있는 것이다. 다른 측면에서 해석해 본다면, 일본의 경우는 社會的 次元에서 화학물질의 有害性を 관리하되 중재방이라는 이름의 民間次元에서 규제할 수 있는 方便을 마련해 두고 있다고 할 수 있다. 이러한 방편은 일본외의 外國에서 들어오는 有害化

學物質의 規制時에 효율적으로 이용하거나 대처할 수 있는 것이다.

우리나라에서 化學物質의 有害性を 시험하고 있는 기관을 들어보자면, 첫째는 과학기술처 산하인 한국화학연구소의 安全性센터이다. 안전성센터는 우리나라에서 새로이 개발되는 新種化學物質의 有害性を 시험하기 위한 목적으로 설립되었으며, 組織毒性(systemic toxicity)과 環境毒性(environmental toxicity)에 대한 시험은 가능하지만 吸入毒性(Inhalation toxicity)에 대한 시험은 不遠間에 가능한 것으로 추진되고 있다. 둘째는 보건사회부 산하인 保健安全研究院이다. 보건안전연구원에서는 食品, 醫藥品 및 化粧品 등에 대한 有害性を 시험하는 것이 목적이므로, 組織毒性의 시험에 초점을 두고 있다. 세번째는 환경처 산하의 國立環境研究院이다. 1990년에 제정된 有害化學物質管理法에 의하여 실시계획중인 毒性試驗은 법규자체의 목적과 같이 환경에 대한 유해성인 環境毒性을 시험할 계획을 추진중에 있다. 더욱이 우리나라의 경우는 미국이나 일본처럼 企業體의 附設試驗機關이 제대로 갖추어져 있지 않은 弱点이 있는 것이다. 그러나 우리나라의 社會經濟的이거나 國家財政的인 規模面(GNP에 의한 국력면에서 일본:한국은 약 12:1)에서 본다면 組織毒性和 環境毒性和 吸入毒性和을 전체적으로 시험할 수 있는 기관이 唯一하게 존재하는 것(즉, 經濟規模面에서의 重複投資防止)이 오히려 投資의 妥當性이 있다고 할 수 있다.

5.3.3. 有害性 調査方法의 決定

화학물질에 대한 有害性調査가 화학물질의 有害性を 반드시 스스로 실험조사하여야 한다는 의미가 아니고, 화학물질에 대한 유해성을 合理的이고 科學的으로 調査하여야 한다는 것이다. 작업자의 안전과 보건을 유지하고 증진함을 목적으로 하는 産業安全保健法 제40조 및 제41조에 의한 化學物質의 有害性調査는 작업장에서 사용되는 모든 화학물질에 대한 有害性を 합리적이고 과학적으로 시행하도록 하고 있다. 또한 산업안전보건법의 基本目的(법 제1조)이 産業安全保健에 관한 基準을 확립하는 것이므로 산업안전보건의 基準確立에 필요한 有害性を 합리적이고 과학적으로 조사하면 합당한 것이라고 할 수 있다. 이러한 기본목적은 미국의 산업안전보건법인 OSHA에 의하여 설립된 美國의 産業安全保健研究院(NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health)의 設立目的, 즉 "To develop and establish recommended safety and health standards"와 근본적으로 일치하는 것이다. 우리나라의 경우에는 산업안전보건법에 의거하

여 韓國産業安全公團이 설립되었으며 한국산업안전공단의 目的遂行을 위하여 産業安全保健研究院이 설립되었다. 그러므로 산업안전보건연구원의 設立目的은 NIOSH처럼 産業安全保健에 관한 勸獎基準을 개발하여 설정하는 것이다. 산업안전보건에 관한 勸獎基準을 개발하고 설정하는 데 있어서는 화학물질의 有害毒性을 산업안전보건연구원 스스로 실험하여 평가할 수도 있고, 公認機關에서 실험한 結果値를 이용하여 産業安全保健에 적절하도록 外挿하여 평가할 수도 있는 것이다. 그러므로 이러한 두가지의 方向을 Scenario로 작성하여 비교평가하면 그 방향이 보다 명확해질 것이다.

표 5-7에서 지적한 바와 같이 作業環境管理側面에서 적절한 유해성 조사방법은 “未知의 化學物質에 대한 未知의 有害性調査”이고, 여기에서 필요한 유해성시험은 化學的 確認과 毒性試驗 및 毒性評價이다. 이러한 사항들을 고려하여 Scenario를 작성하여 보면 다음과 같다 :

Scenario-I ; i) 화학물질의 分析 및 確認, ii) 變異原性試驗의 實施, iii) 毒性評價이다.

Scenario-II ; i) 화학물질의 분석 및 확인, ii) 변이원성시험의 실시, iii) 組織毒性試驗의 實施, iv) 吸入毒性試驗의 實施, v) 毒性評價이다.

Scenario-III ; 現行의 化學分析體系에다 變異原性試驗만을 추가한 방안이다.

시나리오-I에 의한 화학물질의 毒性評價業務는 미지의 화학물질을 분석하고 확인하는 기자재와 시설과 인력을 필요로 하며, 변이원성시험을 시행하는 기자재와 시설 및 인력, 그리고 독성평가업무를 수행하는 인력이 필요한 것이다. 시나리오-II에 의한 화학물질의 毒性評價業務는 시나리오-I에 의한 기자재와 시설 및 인력 외에 각종의 조직독성시험과 흡입독성시험을 실시하는 기자재와 시설 및 인력이 추가로 소요되게 되는 것이다. 吸入毒性試驗은 독성시험의 最終段階이므로 각종의 조직독성시험을 완전하게 수행할 수 있는 기관만이 흡입독성시험을 수행할 수 있는 能力이 있다고 할 수 있다. 시나리오-I에서는 각종의 조직독성시험 및 흡입독성시험을 國內의 專門機關에 의뢰하는 것으로 한다. 또한 흡입독성시험은 一種의 慢性毒性試驗이므로 A. W. Hayes가 제시하는 動物實驗空間에 대한 面積單位를 이용하도록 하겠다. 이를 표 5-8에 나타내었다. 더욱이 일반적으로 인식되는 毒性試驗機關의 最適人員規模는 100명으로 하였다. 여기서 시나리오-I과 시나리오-II 및 시나리오-III의 特性과 經濟性을 비교하여 보면 표 5-9 및 표 5-10과 같다.

표 5-8. 만성독성시험에서의 면적단위

기능별	면적단위	기능별	면적단위
동 물 실	50	장 비 세 척 실	4
사 료 혼 합 실	3	장 비 저 장 고	5
폐 기 물 처 리	1	사 료 및 깔짚저장	1
연 구 실	3	조 직 · 병 리 실험실	2
자 료 실	2	휴 게 실 · 사 위 실	3
화학물질 저장실	2	부 검 실	2
표본저장 및 처분	1	폐 수 처 리 장	별 도

표 5-9. 독성시험계획 시나리오의 특성비교

비교항목	시나리오-I	시나리오-II	시나리오-III	비고
1. 시험의 범위	· 화학물질의 확인과 분석 · 변이원성 시험 실시 · 독성평가	· 화학물질의 확인과 분석 · 변이원성 시험 실시 · 흡입독성시험 실시 · 독성평가	· 화학물질의 분석 · 변이원성 시험 · 독성평가	· 분석기기의 정도관리는 비포함임
2. 의뢰시험명	· 흡입독성시험	-	· 화학물질의 확인 시험 · 흡입독성시험	· 시험의뢰비는 사업자부담임
3. 화학물질의 실험체 계완비기간	8년	8년	-	
4. 화학분석기자재 (주요기기)	· 전자현미경 · 엑스선 회절기 · 질량분석기 등	· 전자현미경 · 엑스선 회절기 · 질량분석기 등	-	
5. 독성시험준비기간	1.5년	10년	1.5년	
6. 화학분석요원	8	8	3(현행)	
7. 독성시험인원	2	90	2	
8. 독성평가요원	8	10	8	
9. 화학분석실면적	1,500㎡	1,500㎡	600㎡(현행)	
10. 독성시험시설면적	300㎡	26,000㎡	800㎡	· 부지시설면적포함
11. 폐수처리장 면적	1,000㎡	2,000㎡	-	
12. 부지면적	8,000㎡	50,000㎡		
13. 간접효과	· 사업자의 유해성조사요청에 대응가능 · 미지의 화학물질 확인가능	· 사업자의 유해성조사요청에 대응가능 · 미지의 화학물질 및 미지의 유해성확인가능	· 사업자의 유해성조사 요청에 대응가능	

표 5-10. 독성시험계획 시나리오의 경제성 비교

(천 원)

비교항목	시나리오-I	시나리오-II	시나리오-III	비고
1. 화학물질의 확인장치비	1,200,000 (년간 1.5억, 8년)	1,200,000 (년간 1.5억, 8년)	-	
2. 화학물질의 확인 시험의뢰비(년간)	-	-	5,000	· 평가용 의뢰비임
3. 화학분석기기의 유지관리비(년간)	20,000	20,000	5,000	· 인건비 제외
4. 독성시험비 및 독성시험시설유지 관리비(년간)	7,000	2,000,000	7,000	· 독성시험 시설의 완비후 소요
5. 시험대행에 의한 운영수익(년간)	10,000	200,000	2,000	· 공인시험기관으로서의 시험대행수익임
6. 독성시험시설비(기기비+건축비)	50,000	150,000,000 (년간 15억, 10년)	50,000	
7. 화학분석실 시설비(건축비)	500,000	500,000	-	
8. 부지면적	1,200,000 (평당 50만₩)	4,500,000 (평당 30만₩)	-	· 흡입독성시험의 부지는 도시근교 부적합
9. 장단점 검토	· 고가의 화학기기구입이 필요함 · 현존 건물이나 부지의 이용이 불가능함 · 새로운 부지의 확보와 새로운 건물의 건축이 요망됨 · 고가의 화학기기에 대한 유지관리비가 과다함 · 화학기기에 대한 투자의 효율성이 적음	· 고가의 화학기기구입이 필요함 · 독성시험에 대한 고액의 투자가 필요함 · 현존의 건물이나 부지의 이용이 불가능함 · 화학기기 및 독성시험에 대한 유지관리비가 과다함 · 국가적인 측면에서 투자의 중복성이 있고, 투자의 효율성이 반박함	· 현존의 시설이나 부지로 추진가능함 · 자체의 독성시험시설이 없으므로, 독성평가요원의 양성비용이 과다하게 소요됨 · 화학물질에 의한 작업자의 장해를 근원적으로 대처할 수 없음	· 투자에 대한 이자 및 장치에 대한 감가상각비는 고려하지 않음
10. 경제성(KISCO) 측면	대체안	2000년대의 장기안	최적안	· 독성시험시설은 생산성이 없는 기반시설임

(1989년 가격기준)

시나리오 解析에 의한 화학물질의 유해성 조사계획을 평가하여 보자:

- 1) 短期的인 推進計劃案 : 1991년~1995년까지의 단기간적인 推進案은 현행의 화학분석체계에도 變異原性試驗만을 추가로 실시하는 방안, 즉 Scenario-III이 最適案이라고 할 수 있다. 단기적인 측면에서는 高價의 化學分析機器를 구입하거나 이에 대한 分析시스템을 구축하는 것이 곤란하다고 평가할 수 있다. 産業安全과 産業保健이라는 두 가지의 목적을 동시에 추구하여야 하는 KISCO로서는 産業災害率을 우선적으로 저하시킬 수 있는 産業安全에 投資의 優先順位를 두는 것이 타당하다. 산업재해율의 1次的 低下 즉 産業安全災害率의 低下를 달성하기 위하여서는 1991~1995년까지의 단기적인 측면에서 산업안전에 集中投資를 하여야 하고, 以後의 1次的 災害率 減少는 根源的이며 基盤的인 産業安全科學에 투자하여야 완수될 수 있는 것이므로, 2次的 災害率 低下 즉 産業保健災害率의 低下에 투자의 초점을 맞추어야 하는 것이다.
- 2) 中期的인 推進計劃案 : 1996~2000년까지의 중기간적인 推進案은 작업환경중의 未知의 有害因子를 化學的으로 確認(identification) 하는 시스템에 중점을 두어야 하므로 Scenario- I 이 적절하다고 할 수 있다. 高價이고 高性能이며 高感度の 화학분석기기는 外部環境의 振動이 심한 현재의 건축물 위치에는 설치 운영될 수 없는 問題點을 안고 있으므로 外部環境이 적절한 새로운 위치의 새로운 敷地를 선정하여야 한다. 새로운 부지의 選定이나 建築物의 건설 및 器資材의 도입에 있어서는 이에 대한 확고한 Master plan에 의하여 추진되어야 하며, 豫算確保나 人員計劃도 동시에 명확히 하여야 하는 것이다. 더욱이 中期的인 추진안은 長期的인 추진안의 方向을 확립한 후에 결정하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.
- 3) 長期的인 推進計劃案 : Scenario-III은 2001년 이후의 2000年代에 대한 推進案이라고 할 수 있으며, 장기적인 추진안은 2000년대의 國家經濟에 대한 豫測下에서 추진되어야 하는 측면을 갖고 있는 것이다. 2000年代의 韓國産業의 方向에 따라 장기적인 추진계획안이 영향입는 것이므로 現在의 條件下에서 細部計劃을 수립한다는 것은 적절하지 못하다고 할 수 있다. 그러므로 化學物質

의 有害性 試驗計劃을 추진하고 있는 如他機關(즉 화학연구소안전성센터, 국립보건안전연구원, 국립환경연구원) 및 各種의 新物質開發會社와 연계하여 추진되어야 하는 것이다. 더욱이 장기적인 측면에서 作業環境의 保畵이나 改善은 作業環境 나뉠대로의 特性이나 特異性을 갖고 있는 것이므로 作業環境管理에 필수적인 化學物質의 有害性을 수립할 概念的 妥當性은 존재하고 있다는 것이다.

6. 結 語

作業環境汚染의 原因으로 될 수 있는 化學物質에 대한 有害性調査는 經濟的인 側面에서나 技術的인 側面에서 有害性和 毒性의 評價를 爲主로 하면서 作業環境에 대한 各種의 有害性 規制基準을 확립하여야 하는 것이 타당한 推進方向이었다. 有害化學物質의 有害毒性에 대한 各種의 試驗研究는 國家經濟的인 側面에서 重複投資를 최소화하여야 할 것이며, 韓國産業安全公團으로서는 科學技術處, 保健社會部 및 環境處 傘下의 毒性試驗機關과 긴밀하게 협조하면서 作業環境의 汚染防止와 作業者의 健康保全과 維持에 필요한 有害性 評價業務에 주력하여야 할 것이다.

부록1. 일본노동안전위생법의 화학물질 유해성 조사제도

1. 화학물질의 유해성 심사제도 제정경위

노동안전위생법 개정(화학물질의 유해성 심사제도 제정)의 배경을 보면 다음과 같다. 화학물질의 수요가 다양화되고 그의 종류도 아주 복잡해지고 다기화됨에 따라 매년 약 450종의 신종 화학물질이 산업계에서 생산되고 있다. 이러한 신종 화학물질은 사업장의 작업환경에 도입되어 노동자에게 직접적이거나 간접적인 영향을 미치고 있으며, 직업병 특히 직업암 등의 중대한 질병발생의 원인으로 되어 큰 사회문제를 일으키고 있다. 따라서 직업병 예방대책의 조기확립이 요망되게 되었다.

이러한 경향은 일본에서도 예외는 아니며 여타 외국에서도 마찬가지이다. ILO는 1974년에 "직업암 조약"이라고 부르는 "발암성물질 및 발암성인자에 의한 직업성 장해의 방지와 관리에 관한 조약" (제139호), 1977년 6월에는 "작업환경(공기오염, 소음 및 진동) 조약" (제148호)이 채택되는 등 국제적으로 큰 관심사로 되고 있다.

특히 커다란 사회문제로 되었던 6가크롬에 의한 폐암, 염화비닐모노마에 의한 간혈관육종(간장암의 일종) 등의 화학물질에 의한 직업암의 발생은 기억을 새롭게 하고 있다. 이와 같이 화학물질에 의한 노동자의 건강장해 발생은 국제적으로 시급히 해결하여야 할 과제로 되게 되었다.

한편 노동자의 안전과 건강을 지키기 위하여 1947년 이래 일본의 노동기준법에서는 필요한 조항을 정하여 두고서 안전보건의 수준향상을 도모하고 있으나, 이후 급속하게 신공법과 신물질의 채용이 도입되고 동시에 새로운 기업형태가 등장하여 왔으므로, 그때까지의 노동기준법의 산업보건조항 만으로서는 노동자의 안전과 건강을 유효하게 확보할 수 없게 되었다. 예를 들면,

i) 유통단계에서 유해물질의 규제,

ii) 하도급이나 joint-venture 등의 특수한 기업형태에서의 규제,

iii) 기타 유해업무종사자의 퇴직후의 건강관리나 관련 공해문제에 대한 규제,

등의 조치를 충분히 감안하기 위하여서는 보다 폭넓은 대책이 필요하게 되었다.

이로 인하여 1972년에는 종래의 노동기준법에서 1개의 장으로 규정되었던 안전보건에 관한 규정을 독립시켜서, 노동안전위생법을 제정하여 공포하였다. 이러한 노동안전위생법은 노동조건의 최저조건을 정하고 있는 노동기준법에 맞추어,

i) 사업장내에서의 안전위생관리 책임체제의 명확화,

ii) 유해방지기준의 확립,

iii) 사업자의 자주적인 안전위생활동의 촉진,

등의 조치를 강구하여 총합적이고 계획적인 대책을 추진함으로써 노동자의 안전과 건강을 확보하고 쾌적한 작업환경의 조성을 촉진하는 것을 목적으로 하고 있다.

이후 1975년에는 적절한 작업환경의 측정을 시행하고 직장에서의 노동자의 건강을 지키는 것을 목적으로 한 작업환경측정법이 제정되었다.

화학물질에 의한 직업병의 발생을 예방하기 위하여서는 유해한 화학물질이 작업환경에 도입되기 이전에 화학물질의 유해성을 조사하여 적절한 방호조치를 취하게 할 필요가 있다. 그러나 이에 대응하기 위하여 종래의 노동안전위생법의 제58조에 “사업자는 화학물질 및 화학물질을 함유하는 조제 등으로 노동자의 건강장해를 일으킬 우려가 있는 것에 대하여서는 미리 이러한 물질의 유해성을 조사하고, 그 결과에 의하여 법률 또는 법률에 기준한 명령의 규정에 의한 조치를 강구하는 것 외에, 이러한 물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위하여 필요한 조치를 강구하도록 노력하지 않으면 안된다”로 되어 있다.

그러나 이는 화학물질의 유해성조사를 사업자의 노력의무로 규정하고 있으므로, 이의 유해성조사가 반드시 충분하게 행하여지기는 어려우며, 실행 시행된다고 하더라도

라도 그러한 조사결과가 직업병의 예방에 체계적으로 이용될 수 있는 시스템이라고는 할 수 없다.

사실상은 행정이 규제대상으로 하는 화학물질은, 그의 유해성이 노동자의 직업병을 발생시킨다고 하는 형태로서 파악되는 시점을 정하게 되는 일이 많다. 다시 말하자면, 추후적으로 필요한 규제를 사업자에게 의무화하는 경우가 많은 것이다.

또한 ILO가 1974년 6월에 채택한 직업암 조약을 일본정부는 1977년 7월에 비준하였다.

2. 화학물질의 유해성 조사제도의 개요

2.1. 신종 화학물질의 유해성 조사

신종 화학물질의 유해성 조사는, 새로이 개발된 화학물질에 관하여 유해성을 조사하여 발암의 우려가 있는 화학물질을 스크리닝하는 취지이며 주요내용은 다음과 같다.

- i) 새로이 개발된 화학물질을 제조하거나 수입하고자 하는 사업자는, 시험연구용의 제조수입 등 특별한 경우를 제외하고서는, 미리 일정한 방법에 의하여 유해성을 조사하고 그 결과를 노동장관에게 제출하여야 함.
- ii) ①항의 조사를 실시한 사업자는 그 결과에 따라 자주적으로 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 조치를 취하지 않으면 안됨.
- iii) 노동장관은 ①항에 의하여 제출된 유해성 조사결과에 대하여 학식경험자의 의견을 청취하고, 필요하다고 인정할 시에는 당해 설비의 밀폐화 및 보호구의 비치 등을 조치하여야 함을 사업자에게 권고할 수 있음.

또한 현재 시행되고 있는 화학물질의 유해성을 사전에 파악하고자 하는 법률에 “화학물질의 심사 및 제조 등의 규제에 관한 법률” (이하, ‘화학물질심사규제법’이라

합)이 있다. 이 법률은 난분해성 등의 성상을 가지고 사람의 건강을 손상시킬 우려가 있는 화학물질에 의한 環境汚染의 防止를 목적으로 하고 있다. 이 법률의 제2조 1항에는 화학물질의 정의로서 “원소 또는 화합물에 화학반응을 일으켜 얻어지는 화합물(방사성물질은 제외)”로 하고 있다. 화학물질심사규제법의 목적이 화학물질에 의한 환경오염의 방지이므로, 이의 대상은 앞의 화학물질중에서 사업장 사이를 유통하는 것(즉, 제품)으로 하고, 同一한 事業場에서 分量이 다른 화합물로 되는 것(즉, 중간생성물)은 대상에서 제외하고 있다.

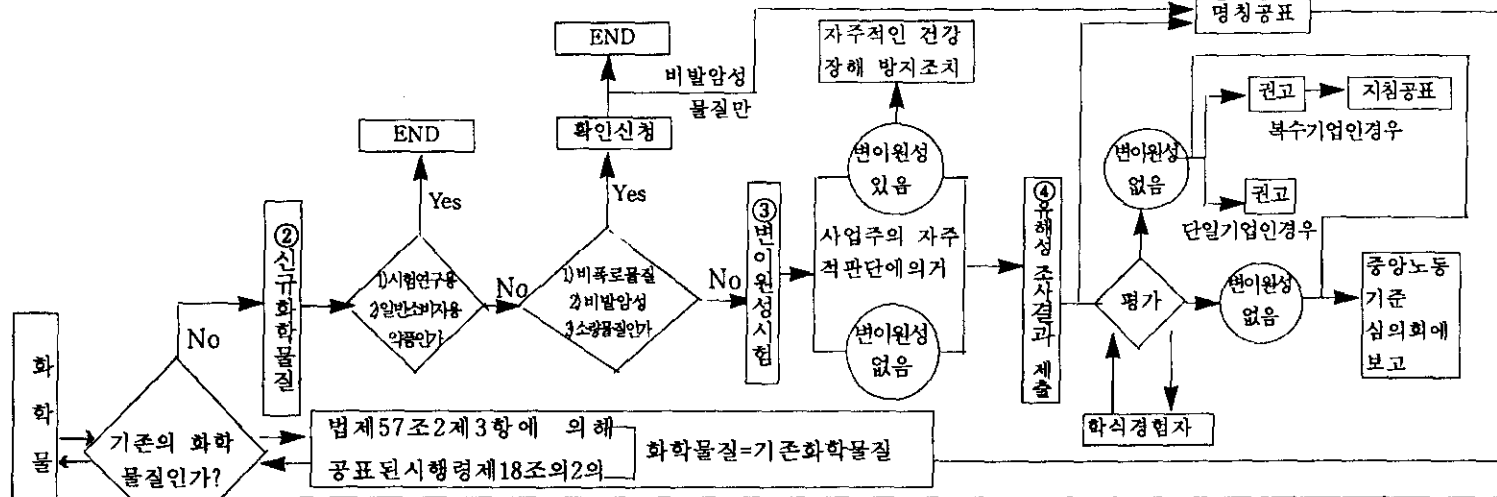
한편 노동안전위생법은 직장의 노동자가 유해 화학물질에 폭로되어 발생하는 職業病의 豫防을 목적으로 하고 있다. 이 법률의 제2조에 정의되어 있는 화학물질은 “원소 및 화합물”로 하고 있어, 화학물질심사규제법의 화학물질과는 그 범위를 달리하고 있다.

화학물질심사규제법이 製品인 화학물질을 대상으로 하고 있음에 대하여, 노동안전위생법은 직장에서의 勞動者の 健康障害 防止가 목적이므로 화학물질심사규제법의 화학물질을 함유하며 직장의 노동자가 폭로될 우려가 있는 모든 화학물질을 대상으로 하고 있으며, 모든 제조중간체 등도 대상으로 하고 있다. 이러한 신종 화학물질의 유해성조사 절차를 나타내어 보면 다음과 같다.

법 제57조의2에 의한 주체자

사업자

나라



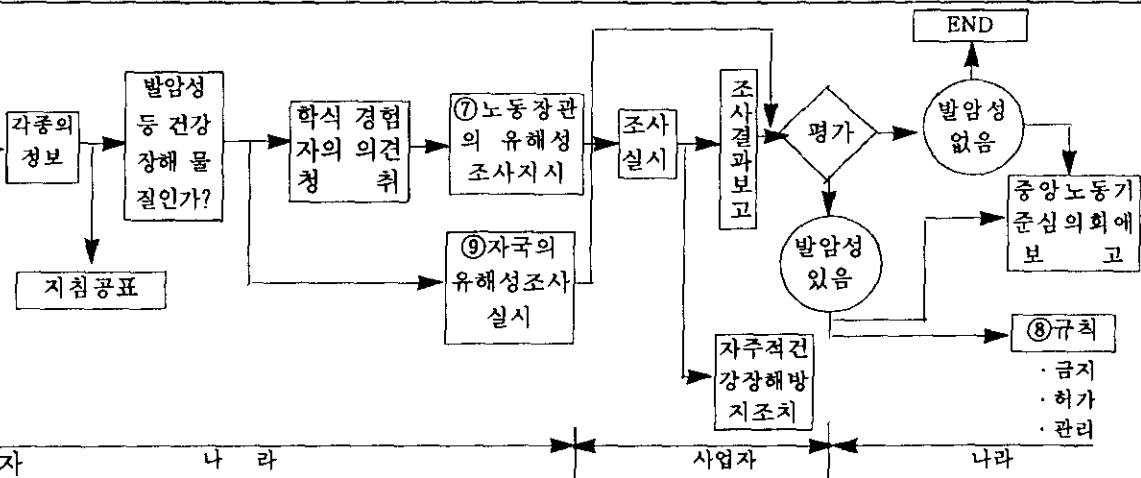
- 235 -

법 제57조의3에 의한 주체자

나라

사업자

나라



1) 화학물질

흐름도의 ①“화학물질”은 노동안전위생법에서의 화학물질과 동일한 범위의 화학물질이다. 어떠한 사업자가 자신의 사업장에서 지금까지 제조한 일도 없고 사용한 일도 없는 새로운 화학물질을 제조하거나 수입하고자 하는 경우에는 먼저 당해 화학물질이 “기존의 화학물질”인가를 조사한다. 기존의 화학물질에 해당되면 본 조의 유해성조사는 실시하지 아니한다.

이러한 “기존의 화학물질”이란 노동안전위생법 제57조의2 제1항 본문에 “----기존의 화학물질로 시행령에서 정하고 있는 화학물질(제3항의 규정에 의하여 공표된 화학물질 포함)”로 규정하고 있으며, 구체적으로 보면 다음과 같다.

가. 노동안전위생법 시행령 제18조의2에 정한 화학물질

- i) 원소
- ii) 천연에 산출되는 화학물질
- iii) 방사성물질
- iv) 1979년 6월29일까지 제조·수입된 화학물질로써 노동장관이 명칭 등을 공표한 것.

나. 노동안전위생법 제57조의2 제3항의 규정에 의하여 노동장관이 명칭을 공표한 신종 화학물질

개정된 노동안전위생법의 화학물질의 유해성 조사에 관한 규정의 시행후에 노동장관이 동법 제57조의2 제3항의 규정에 의하여 명칭의 공표를 행하는 것은 다음의 경우이다.

- i) 사업자로부터 신종 화학물질로서 그 명칭과 유해성조사결과 등이 제출된 때
- ii) 노동장관이 노동안전위생법 제57조의2 제1항 제2호의 규정에 의하여 “이미 얻을 수 있는 지식 등에 기초하여 당해 신종 화학물질에 관하여 발암성이 없다”는 확인을 했을 때.

2) 신종 화학물질

앞에서 기술한 "기존의 화학물질"에 해당되지 않는 것은 신종 화학물질이다. 다시 말하면 신종 화학물질이란 기존의 화학물질이 아닌 화학물질이다. 또한 새로이 제조, 수입코자 하는 화학물질이 형태면에서는 기존의 화학물질에 해당되지 않는 경우가 있다고 하여도, 다음의 가~마 항에 열거하는 화학물질과 같이 2이상의 화학물질이 집합하여, 단일한 화학구조를 가지는 화학물질을 형성하는 것으로 보이는 경우에 있어서, 집합된 개개의 화학물질이 모두 기존의 화학물질인 때에는, 단일한 화학구조의 당해 화학물질은 기존의 화학물질로 본다.

가. 분자간화합물(수화물 포함)

나. 包接化合物

다. 유기산 혹은 유기염기의 염(금속염 제외)

라. Onium염 (+ - 두 이온이 기존의 화학물질로부터 생성되는 경우에 한함)

마. 복염

또한 블록중합물 및 그래프트중합물로서 그의 구성단위로 되는 중합물이 모두 기존의 화학물질인 경우는 당해 블록중합물 및 그래프트중합물은 기존의 화학물질로 본다. 더구나 일정한 고분자화합물에 관하여서도 유해성조사가 면제되고 있다.

노동안전위생법 제57조의 2의 규정은 이러한 "신종 화학물질"을 제조하거나 수입하고자 하는 사업자는 원칙적으로 모든 신종의 화학물질에 대하여, 본 조의 유해성조사를 실시하지 않으면 아니되지만, 다음의 3)과 4)의 경우에는 특별로서 유해성조사의 실시의무를 면제한다.

3) 특수용도에 따른 유해성조사의 면제

가. 시험연구용

이는 당해 신종 화학물질을 시험연구를 위하여 제조 또는 수입하고자 할 때이다. 이에 해당되는 것은 신종 화학물질의 개발연구 등을 행하는 경우에 있어서 아래의

기준에 적합할 때, 또는 당해 신종 화학물질의 전량을 시약으로 제조하거나 수입코자 할 때이다.

i) 실험실적인 규모로 행하는 경우

ii) 신종 화학물질에 폭로될 우려가 있는 작업에 종사하는 자가 당해 시험연구의 담당자인 경우

iii) 신종 화학물질이 당해 시험연구를 행하는 장소 이외의 장소로 유출되는 일이 없는 경우

나. 일반소비자용

이는 당해 신종 화학물질이 일반소비자 생활용의 제품으로서 수입되는 경우에 있어서, 노동자가 당해 신종 화학물질에 폭로될 우려가 없을 때이다. 이에 해당되는 것은, 신종 화학물질을 수입코자 하는 사업자가 고용하고 있는 노동자가 당해 신종 화학물질에 폭로될 우려가 없는 경우에 한하지 않고 당해 신종 화학물질이 일반소비자에게 건너가는 유통과정에 있어서 관계하는 노동자도 포함하여 폭로될 우려가 없는 경우이다.

4) 노동장관의 확인에 의한 유해성조사 면제

아래의 경우에는 노동장관에게 확인을 신청하여 확인을 받게 되면 특별로 유해성조사의 실시가 면제되는 경우이다.

가. 비폭로물질

이는 제조 또는 취급방법 등으로 보아서, 노동자가 당해 신규 화학물질에 폭로될 우려가 없는 경우에 대하여 노동장관의 확인을 받았을 때이다. 이러한 확인을 받아야 하는 것은 당해 신종 화학물질이 제조중간체 등으로 되어 그의 제조 또는 취급을 하는 경우에 있어서 아래 조건을 만족할 때이다.

i) 신종 화학물질을 제조하거나 취급하는 작업(샘플링작업, 정상작업, 제조, 설비의 청소와 개수 등의 비정상작업 포함)에 있어서 노동자가 당해 화학물질을

개방하여 취급하는 경우가 없을 때

- ii) 신종 화학물질을 제조하거나 취급하는 설비 등은 원료 등의 공급구, 생성물 등의 인출구, 플랜지부분등으로 부터 당해 신종 화학물질이 누설되지 않도록 충분한 기밀성을 가질 수 있는 밀폐식의 구조일 때
- iii) 설비 등의 기밀성의 저하에 따라 당해 신종 화학물질의 누설을 방지할 수 있는 조치가 강구되어 있을 때

나. 비발암성 물질

이는 이미 얻어진 지식 등에 기초하여, 당해 신종 화학물질에 관하여 발암성이 없다는 노동장관의 확인을 받았을 때이다. 이러한 확인을 받아야 하는 것은 당해 화학물질의 국내 수입초기로서 신종 화학물이지만 외국에서는 이미 제조되고 있고 유해성에 관하여서도 발암성이 없다는 것이 주지의 사실인 경우이다. 또한 "이미 얻어진 지식 등"은 당해 신종 화학물질이 유해성조사에 관하여 학회지 등에 공표되어 있는 보고로써 신뢰할 수 있는 조사결과 외에 미공개이라도 신뢰할 수 있는 조사결과이면 포함되는 것이다.

다. 소량물질

이는 당해 신종 화학물질에 관하여 하나의 사업장에서 1년간의 제조량 또는 수입량(제조 및 수입을 모두 행하는 경우에는 합계량)이 100kg이하로서 노동부장관의 확인을 받았을 때이다.

5) 변이원성 시험

새로이 제조하거나 수입하고자 하는 화학물질이 신종 화학물질이고, 특별로서 유해성조사가 면제되지 아니하는 경우에는 원칙적으로 본 조의 유해성조사를 실시하지 않으면 아니된다. 이것이 變異原性試驗이다. 노동안전위생법 제57조의2의 신종 화학물질의 유해성조사는 새로이 개발된 화학물질에 대하여 유해성을 조사함으로써 발암성의 우려가 있는 화학물질을 스크리닝하는 취지이다.

이 조사의 내용은 노동안전위생법 시행규칙 제34조의3에 의하여 “변이원성시험, 화학물질의 발암성에 관하여 변이원성시험과 동등이상의 지식을 얻을 수 있는 시험 또는 발암성시험”으로 규정하고 있다.

따라서 법령상은 이러한 노동안전위생규칙 제34조의 3에 규정된 어떠한 시험으로써도 좋다고 할 수 있으나, 이러한 유해성의 조사목적이 발암성의 우려가 있는 화학물질을 스크리닝하는 것이므로 화학물질의 발암성의 스크리닝에 관한 현재의 지식으로써는 화학물질의 변이원성을 조사하는 것이 당해 화학물질의 발암성을 예측하기 위한 유효한 수단이다. 또한 화학물질의 변이원성을 조사하는 일은 비교적 신속·간편하므로, 화학물질의 변이원성을 조사하는 수법중에서 현재의 기술로서는 “미생물을 이용하는 방법”이 가장 일반적으로 행하여지는 방법이고 정확도도 높은 방법이다. 일본 노동성에서는 신종 화학물질을 제조 또는 수입하고자 하는 사업자가 당해 신종 화학물질에 관하여 시행하여야 할 유해성조사는 원칙적으로 “미생물을 이용하는 변이원성시험”으로 정하고, 이러한 시험을 적절하게 행하기 위하여 필요한 시험 방법, 시험에 종사하는 자, 시험을 행하는 시설설비 및 기기에 관하여, “미생물을 이용하는 변이원성시험의 기준”을 정하여 두고 있다. 따라서 사업자가 신종 화학물질의 유해성조사를 행할 때는 원칙적으로 이 기준에 의거하고 있다.

또한 의약, 농약, 식품첨가물 등 특별한 목적으로 제조되거나 수입되는 화학물질에 대하여, 미생물을 이용하는 변이원성시험을 행하지 않고 당해 화학물질의 발암성의 스크리닝에 관하여 미생물을 이용하는 변이원성시험과 동등 이상의 지식을 얻을 수 있는 시험 또는 발암성시험을 행하는 것도 생각할 수 있다. 이러한 시험의 시행에 관하여서는 당해시험을 신종 화학물질의 유해성조사로 하여도 지장은 없다.

6) 사업자의 자주적인 건강장해 방지조치

프로차트에서 사업자의 자주적인 판단에 의한 “변이원성有” 및 “변이원성無”의 동그라미가 있고, “변이원성有”의 방향이면 “자주적인 건강장해 방지조치”로 화살표가

연결되어 있다. 이는 신종 화학물질에 관하여 유해성조사를 행한 사업자는 그 결과에 따라 “변이원성有”로 인정되는 경우에는 자주적으로 건강장해방지조치를 강구하여야 한다는 것이다.

7) 신종 화학물질의 명칭, 유해성 조사결과 등의 제출

5)에 의한 유해성조사를 시행한 사업자는 그 결과(변이원성有, 변이원성無 등)에 불문하고, 당해 신종 화학물질의 명칭과 유해성 조사결과 등을 노동장관에게 제출하지 않으면 안된다. 이것이 플로차트의 「④유해성조사결과 등의 제출」이다. 또한 이를 제출한 사업자는 그 시점으로부터 당해 신종 화학물질을 제조하거나 수입할 수 있게 된다.

8) 노동장관에 의한 신종 화학물질의 공포

플로차트의 「비발암성물질의 확인」과 「④유해성조사결과 등의 제출」로 된 것은 노동안전위생법 제57조의2 제3항의 규정에 의하여 노동장관이 당해 신종 화학물질의 명칭을 공포하는 것으로 한다. 또한 신종 화학물질은 그 명칭이 관보에 고시된 시점으로부터 「기존의 화학물질」로 된다.

9) 학식경험자로부터 의견청취

7)에 의하여 신종 화학물질을 제조하거나 수입하고자 하는 사업자로부터 당해 신종 화학물질의 명칭과 유해성조사 등을 제출받게 되면, 노동장관은 8)에 의하여 명칭을 공포하고 노동안전위생법 제57조의2 제4항의 규정에 의하여 당해 신종 화학물질에 대한 유해성조사결과에 관하여 학식경험자의 의견을 청취하게 하고 있다.

사업자로부터 제출된 신종 화학물질의 유해성조사 결과에 대하여 당해 유해성조사가 적절하게 행하여졌는가, 유해성 조사결과는 적절하게 평가되고 있는가, 유해성조사 결과로부터 당해 신종 화학물질이 인체에 미치는 유해성의 정도 등에 관하여 학식경험자의 의견을 듣는 것으로 한다.

10) 권고, 지침의 공표

노동장관은 9)에 의하여 학식경험자의 의견을 듣는 것 외에 당해 신중 화학물질에 관하여 노동위생상의 대책을 취할 필요가 있다고 인정될 때는 사업자에 대하여 설비의 밀폐화와 보호구의 비치 등의 조치를 취하도록 권고토록 한다.

또한 노동장관이 사업자에 대하여 설비의 밀폐화와 보호구의 비치 등의 조치를 취하도록 권고받은 경우에는 이 권고가 신중 화학물질의 제출을 행한 사업자에 대하여 시행되도록 하는 것으로 부터, 이 권고의 대상으로 된 화학물질에 의하여 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 수단 등을 널리 일반의 사업장에게 알릴 필요가 있다. 이를 위하여 노동장관이 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 지침을 공표하도록 하고 있다.

11) 중앙노동기준심의회에 대한 보고

노동장관은 신중 화학물질에 대하여 노동안전위생법 제57조의2 제3항의 명칭을 공표한 1년 이내에 당해 신중 화학물질에 관계되는 유해성 조사결과에 대하여 중앙노동기준심의회에 보고하게 하고 있다.

2.2. 발암성 등의 우려가 있는 화학물질의 조사지시

노동자에게 암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려가 있는 화학물질에 대하여 노동장관의 유해성조사 지시는, 발암성은 의심되고 있으나 발암성물질이라고 확정하기 위하여서는 현재의 데이터가 부족한 화학물질에 관하여 노동장관이 사업자에게 발암성시험의 실시를 지시할 수 있는 것으로 하며, 내용은 다음과 같다.

- i) 노동장관은 암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려가 있는 화학물질을 제조하거나 수입 또는 사용하고 있는 사업자에 대하여, 학식경험자의 의견을 청취하는 것 외에 일정방법에 의한 유해성 조사를 실시하고 그 결과를 보고할 것을 지시할 수 있다.

ii) i)의 유해성조사 실시를 지시받은 사업자는 조사결과에 따라 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 조치를 자주적으로 강구하지 않으면 안된다.

이러한 노동안전위생법 제57조의3의 노동장관 지시에 의거한 유해성조사는, 앞에서 서술한 신종 화학물질에 관한 유해성조사가 신종 화학물질에 대하여 발암성이 있는가 어떤가에 관한 예비적인 screening을 행하기 위한 정보를 얻고자 하는 것임에 대하여, 화학물질의 발암성 유무 조사를 하고자 하는 것이다.

이러한 방법에 의한 유해성조사는 노동안전위생법 시행령 제18조의4에 의하여 마우스와 라트 등의 실험동물을 이용하는 흡입투여와 경구투여 등의 방법에 의한 발암성시험으로 규정하고 있다.

1) 기존 화학물질

플로차트 하단의 1번 좌단의 「①기존 화학물질」은 앞에서 설명한 것과 같으며, 이 사회에 존재하는 화학물질로 생각하면 좋다.

2) 암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려있는 화학물질

플로차트의 「기존 화학물질」의 우측에 있는 「각종의 정보」이다. 이는 어떠한 화학물질에 관하여 동물실험결과, 역학조사결과, 증상보고, ILO와 WHO 등의 유해성조사정보 등 국내외의 정보를 불문하고 유해성에 관한 정보를 수집한다. 이에 따라 당해 화학물질에 관하여 발암성이 의심되는 발암물질로 확정하기 위하여서는 데이터가 부족한 화학물질을 list up하여 두어야 한다. 이것이 플로차트의 「⑥암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려있는 화학물질」이다. 당연한 것이지만 이러한 정보수집에 의하여, 당해 화학물질이 분명히 발암성이 있는 것으로 정보가 얻어지면, 본 조항에 의한 유해성 조사를 행하지 않고 6)에 서술한 노동안전위생법상의 규제를 취하도록 한다는 것은 말할 것도 없다.

3) 노동장관의 유해성조사 지시

2)에 의하여 listup된 「암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려가 있는 화학물질」에

관하여 노동장관은 학식경험자로부터 당해 화학물질에 관한 조사 필요성의 유무에 대한 의견을 청취하고 유해성조사의 필요성이 인정되면 당해 화학물질을 제조·수입·사용하는 사업자에 대하여 유해성조사를 지시한다.

4) 유해성 조사와 결과 보고

3)에 의하여 유해성조사를 지시받은 사업자는 당해 화학물질에 대하여 유해성을 조사하고, 그 결과를 노동장관에게 보고한다. 또한 유해성을 조사한 사업자는 그 결과에 따라 「발암성이 있다」고 인정하는 경우에는 자주적으로 건강장해 방지조치를 강구하여야 한다.

5) 역학적 조사의 실시

List up된 「암 등의 중요한 건강장해를 일으킬 우려있는 화학물질」에 대하여 발암성 시험을 실시하고 그 결과 「발암성有」로 인정되는 경우에는 당해 화학물질의 취급에 대하여 더 이상의 검토를 가하지 않으면 아니된다. 즉, 지금까지 서술한 유해성 조사는 미생물에 의한 변이원성시험 및 실험동물을 이용한 발암성시험이지만, 이 외에도 당해 화학물질과 사람의 질병(암 등)과의 상관관계를 파악하지 않으면 안된다. 이러한 화학물질과 사람의 질병과의 상관관계를 밝히는 조사를 疫學的 調査라고 한다. 일정한 집단에 대한 특정질병의 분포를 다각적(인간의 인자, 장소, 시간)으로 관찰하고 그 결과와 함께 분포의 이유를 통계학적으로 해석, 고찰하여 당해 화학물질의 사람에 대한 발암성의 유무를 밝히는 것이다.

6) 평가와 필요규제

4)에 의한 유해성 조사결과를 보고받은 노동장관은 필요에 따라 역학적조사 등의 결과 및 기타 정보를 감안하여 당해 화학물질의 유해성에 대하여 평가를 행한다. 「발암성이 있다고 인정되면 노동안전위생법상의 필요한 규제를 검토하도록 하여야 한다. 또한 노동안전위생법상의 규제는 유해성의 정도와 노동자의 건강에 미치는 영향 등에 의하여, 동법 제55조의 「제조 등의 금지」, 동법 제56조의 「제조 허가」 또

는 동법 제22조 등에 기인하여 「제조 또는 취급상의 관리」등이 법령상으로 되어 있다.

7) 지침의 공표

플로차트의 「각종의 정보」와 「노동장관의 유해성조사 지시」로부터 나가는 선에 「지침의 공표」가 있다. 이는 기존의 화학물질 중에서 노동장관이 사업자에 대하여 유해성조사의 지시를 한 경우 또는 노동장관이 사업자에 대하여 유해성조사를 지시하기 전이라도, 그의 제조와 취급에 관하여 널리 일반에게 주의를 환기시켜 두지 않으면 안된다고 인정될 정도의 유해성이 높다고 우려되는 것에 대하여서는, 당해 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 수법 등을 널리 일반 사업자에게 알릴 필요가 있다. 이를 위하여 노동장관은 화학물질에 의한 노동자의 건강장해방지를 위한 지침을 공표하도록 한다.

8) 중앙노동기준심의위원회에 보고

노동장관은 사업자로부터 유해성조사 결과를 보고받은 후, 1년 이내에 그 결과에 관하여 중앙노동기준심의회에 보고하도록 한다.

3. 유해성조사관련에 대한 국가의 원조

국가는 화학물질의 유해성조사를 적절히 실시하는 데 이바지하기 위하여, 유해성조사를 실시하는 시설의 정비와 자료의 제공 등 필요한 원조를 제공하는 것 외에 국가 자체로도 유해성조사를 실시하도록 힘써야 한다. 유해성조사를 실시하는 시설은 일본에서는 충분히 정비되어 있다고 할 수 없다. 이를 위하여 일본에서는 대규모적인 생물검정센타를 건립하였다. 또한 기존의 화학물질 중에서 노동안전위생법 제57조의3에 의한 지시의 시행이 곤란한 것에 대하여서는 국가 자체적으로서 계획적으로 유해성조사를 실시하게 하고 있다.

부록2. 일본 노동안전위생법의 유해성조사 관련조항

제1조(목적)

이 법률은 노동기준법(1947년 법률 제49호)에 따라 노동재해의 방지를 위한 위해 방지기준의 확립, 책임체제의 명확화 및 자주적 활동의 촉진 조치를 강구하는 등 그 의 방지에 관하여 총합적이고 계획적인 대책을 추진함으로써 직장에서의 노동자의 안전과 건강을 확보하고 쾌적한 작업환경 형성의 촉진을 목적으로 한다.

제2조(정의)

이 법률에서 다음 각호에 나타내는 용어의 의미는 당해 각호에서 정의하는 것으로 한다.

1. 노동재해 : 노동자의 취업에 관계되는 건축물, 설비, 원재료, 가스, 증기, 분진 등에 의하여 또는 작업행동 및 여타 연관업무에 기인하여 노동자가 부상하거나 질병에 걸리거나 사망하는 것을 말한다.
2. 노동자 : 노동기준법 제9조에서 규정하는 노동자를 말한다.
3. 사업자 : 사업을 하는 자로서 노동자를 사용하는 것을 말한다.
- 3의2. 화학물질 : 원소 및 화합물을 말한다.

제18조(위생위원회)

사업자는 시행령에서 규정하는 사업장 마다 다음 사항을 조사 심의하고 사업자에게 의견을 진술하기 위하여 위생위원회를 설치하지 않으면 아니된다.

1. 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 기본대책에 관한 사항
2. 노동재해의 원인 및 재발방지대책으로써 위생에 연관되는 사항
3. 기타 노동자의 건강장해 방지에 관한 중요사항

제28조(기술상의 지침 등의 공표)

②노동장관은 다음의 화학물질 중에서 노동장관이 인정하는 것을 제조하거나 취급하는 사업자가 당해 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하는 지침을 공표하도록 하여야 한다.

1. 제57조의2 제4항의 규정에 의한 권고 또는 제57조의3 제1항의 규정에 의한 지시에 관계되는 화학물질
2. 前호에 기재한 화학물질 이외의 화학물질로서 암 등의 중요한 건강장해를 노동자에게 발생시킬 우려가 있는 것

④노동장관은 前3항의 규정에 의하여 기술상의 지침, 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 지침, 또는 바람직한 작업환경의 표준을 공표하는 경우에 있어서 필요하다고 인정될 때는 사업자 또는 그 단체에 대하여 당해 기술상의 지침, 노동자의 건강장해를 방지하기 위한 지침 또는 바람직한 작업환경의 표준에 관하여 필요한 지도 등을 행할 수 있다.

제57조의2(화학물질의 유해성조사)

화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위하여 기존의 화학물질로서 시행령에서 정하는 화학물질(제3항의 규정에 의하여 그 명칭이 공표된 화학물질 포함) 이외의 화학물질(이하에서는 신종 화학물질)을 제조 또는 수입하고자 하는 사업자는 미리 노동부령이 정하는 유해성의 조사(당해 신종 화학물질이 노동자의 건강에 미치는 영향에 관한 조사)를 시행하고 노동부령에서 정하는 바에 의하여 당해 신종 화학물질의 명칭과 유해성조사의 결과 등의 사항을 노동장관에게 제출하여야 한다. 단 다음 각호에 해당하고 다른 시행령에서 정하는 경우는 이에 한정하지 않는다.

1. 당해 신종 화학물질에 대하여 노동부령이 정하는 바에 의하여, 당해 신종 화학물질의 제조 또는 취급방법 등으로 보아 노동자가 당해 신종 화학물질에 폭로될 우려가 없다는 뜻의 확인을 노동장관이 받았을 때

2. 당해 신종 화학물질에 관하여 노동부령에서 정하는 바에 의하여 이미 얻어진 지식 등에 기초하여 노동부령이 정하는 유해성이 없다는 뜻의 확인을 노동장관이 받았을 때
3. 당해 신종 화학물질을 시험연구용으로 제조 또는 수입하고자 할 때
4. 당해 신종 화학물질이 주로 일반소비자의 생활용으로 공급되는 제품(당해 신종 화학물질을 함유하는 제품 포함)으로서 수입하는 경우로서 노동부령으로 정할 때

②유해성조사를 실시한 사업자는 그 결과에 관하여 당해 신종 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위하여 필요한 조치를 조속히 강구하지 않으면 안된다.

③노동장관은 제1항의 규정에 의하여 제출한 경우에는 노동부령이 정하는 바에 의하여 당해 신종 화학물질의 명칭을 공표하여야 한다.

④노동장관은 제1항의 규정에 의하여 제출한 경우에는 노동부령이 정하는 바에 의하여 유해성조사의 결과에 관하여 학식경험자의 의견을 청취하고 당해 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하기 위하여 필요하다고 인정될 때는 제출한 사업자에 대하여 시설 또는 설비의 설치 또는 정비, 보호구의 부착 등의 조치를 강구하도록 권고할 수 있다.

⑤전항의 규정에 의하여 유해성조사의 결과에 관하여 의견을 요청받은 학식경험자는 당해 유해성조사 결과에 대하여 획득한 기밀을 누설하여서는 아니된다. 단, 노동자의 건강장해 방지를 위하여 어쩔 수 없을 때는 그러하지 아니하다.

제57조의3

노동장관은 화학물질이 암 등의 중요한 건강장해를 노동자에게 발생시킬 우려가 있는 경우에는 당해 화학물질에 의한 노동자의 건강장해를 방지하여야 할 필요가 있다고 인정할 때는 노동부령에서 정하는 바에 의하여 당해 화학물질을 제조, 수입 또

는 사용하고 있는 사업자 기타 노동부령에서 정하는 사업자에 대하여 시행령에서 정하는 유해성의 조사(당해 화학물질이 노동자의 건강장애에 미치는 영향에 관한 조사)를 행하고 그 결과를 보고할 것을 지시할 수 있다.

②전항의 규정에 의한 지시는 화학물질에 관한 유해성조사에 관계되는 기술수준, 조사실기기관의 정비상황, 당해 사업자의 조사능력 등을 총합적으로 고려하여 노동장관이 정하는 기준에 따라야 한다.

③노동장관은 제1항의 규정에 의한 지시를 행할 때에는 미리 노동부령이 정하는 바에 의하여 학식경험자의 의견을 청취하지 않으면 아니된다.

④제1항의 규정에 의한 유해성조사를 행한 사업자는 그 결과에 따라 당해 화학물질에 의한 노동자의 건강장애를 방지하기 위하여 필요한 조치를 조속히 강구하지 않으면 안된다.

⑤제3항의 규정에 따라 제1항의 규정에 의한 지시에 관하여 의견요청을 받은 학식경험자는 당해 지시에 관하여 획득한 기밀을 누설하여서는 아니된다. 단, 노동자의 건강장애 방지를 위하여 어찌할 수 없는 경우에는 그러하지 아니하다.

제57조의4(국가의 원조 등)

국가는 전2조의 규정에 의한 유해성조사를 적절하게 시행하기 위하여 화학물질에 관하여 유해성 조사를 실시할 시설의 정비, 자료의 제공 등 필요한 원조를 제공하도록 노력하는 것 외에 스스로 유해성조사를 실시하도록 노력하여야 한다.

제58조(사업자가 시행할 조사 등)

사업자는 화학물질, 화학물질을 함유하는 조제 등의 물질로서 노동자의 건강장애를 발생시킬 우려가 있는 것에 대하여서는 미리 이러한 물질의 유해성을 조사하고 그 결과에 따라 이 법률 또는 이에 준거한 명령의 규정에 의한 조치를 강구하는 것 외에 이러한 물질에 의한 노동자의 건강장애를 방지하기 위하여 필요한 조치를 강구하도록 노력하여야 한다.

제108조의2(역학적 조사 등)

노동장관은 노동자가 폭로될 화학물질 또는 노동자가 종사하는 작업과 노동자의 질병과의 상관관계를 파악할 필요가 있다고 인정될 때는 역학적 조사 등의 조사를 행할 수 있다.

②노동장관은 역학적 조사 등의 실시에 관한 사무의 전부 또는 일부를 역학적 조사 등에 관하여 전문적 지식을 가진 자에게 위탁할 수 있다.

③노동장관 또는 전항의 규정에 의하여 위탁을 받은 자는 역학적 조사 등의 실시에 관하여 필요가 있다고 인정할 때는 사업자, 노동자 등의 관계자에 대하여 질문하고 필요한 보고 또는 서류의 제출을 요구할 수 있다.

④제2항의 규정에 의하여 노동장관이 위탁한 역학적 조사 등의 실시사무에 종사하는 자는 그 실시에 있어서 획득한 비밀을 누설하여서는 아니된다. 단, 노동자의 건강장해를 방지하기 위하여 어쩔 수 없는 경우에는 그러하지 아니하다.

제119조

다음 각호의 어느 항에 해당되는 자는 6월 이하의 징역 또는 30만엔 이하의 벌금에 처한다.

제120조

다음 각호에 해당되는 자는 30만엔 이하의 벌금에 처한다.

제122조

법인의 대표자 또는 법인의 대리인 사용인 등의 종업자가 그 법인 또는 자신의 업무에 관하여 제116, 117, 119, 120조의 위반행위를 한 경우에는 행위자를 처벌하는 것 외에 그 법인 또는 당사자에 대하여서도 각 본조의 벌금형을 과한다.

노동안전위생법 시행령

(법 제57조의2 제1항의 시행령에서 정하는 화학물질)

제18조의2 : 법 제57조의2 제1항의 시행령에서 정하는 화학물질은 다음과 같다.

1. 원소
2. 천연에 산출되는 화학물질
3. 방사성 물질
4. 부칙 제9조의 규정에 의하여 노동장관이 명칭을 공표한 화학물질

(법 제57조의2 제1항 단서의 시행령에서 정하는 경우)

제18조의3 : 법 제57조의2 제1항 단서의 시행령에서 정하는 경우는, 동항에서 규정하는 신종 화학물질을 제조 또는 수입하고자 하는 사업자는 노동부령에서 정하는 바에 의하여 1의 사업장에서의 1년간의 제조량 또는 수입량이 100kg 이하인 것을 노동장관의 확인을 받은 경우에, 그 확인을 받은 바에 따라 당해 신종 화학물질을 제조 또는 수입하고자 하는 때로 한다.

(법 제57조의3 제1항의 시행령에서 정하는 유해성조사)

제18조의4 : 법 제57조의3 제1항의 시행령에서 정하는 유해성의 조사는 실험동물을 사용하여 흡입투여, 경구투여 등의 방법에 의하여 시행하는 발암성 조사로 한다.

노동안전위생법 시행규칙

(위생위원회의 부의사항)

제22조 : 법 제18조 제1항 제3호의 노동자의 건강장해 방지에 관한 중요사항에는 다음 사항을 포함시킨다.

1. 2호(생략)

2. 법 제57조의2 제1항 및 제57조의3 제1항의 규정에 의하여 행해지는 유해성조사와 그 결과에 대한 대책의 수립에 관한 사항(법 제57조의2 제1항의 노동부령에서 정하는 유해성조사)

제34조의3 : 법 제57조2 제1항의 노동부령에서 정하는 유해성조사는 변이원성시험, 화학물질의 발암성에 관한 변이원성 시험과 동등 이상의 지식을 얻을 수 있는 시험 또는 발암성 시험으로 한다(신종 화학물질의 명칭, 유해성조사 결과 등의 제출).

제34조의4 : 법 제57조2 제1항의 규정에 의한 제출을 행하고자 하는 자는 양식 제4호의3에 따른 제출서에 당해 제출서에 관계되는 동항에 규정하는 신종 화학물질에 관하여 시행한 전조의 유해성조사 결과를 나타내는 서면 및 당해 신종 화학물질에서 예상되는 제조 또는 취급방법을 기재한 서면을 첨부하여 노동장관에게 제출하지 않으면 안된다.

부 칙

(1979년 6월 29일까지 제조 또는 수입되는 화학물질의 명칭 등의 공표)

제9조의2 : 노동장관은 노동부령에서 정하는 바에 의하여 1979년 2월28일까지 제조 또는 수입되는 화학물질의 명부 등을 동년 5월28일까지, 동년 3월 1일부터 6월 29일까지의 사이에 제조 또는 수입된 화학물질(동년 2월 28일까지 시험연구 외의 용도로 제조 또는 수입된 화학물질과 동일한 것 및 동년 3월1일부터 6월 29일까지의 사이에 시험연구용으로 제조 또는 수입된 것 제외)의 명부 등을 동년 8월31일까지 공표하도록 한다. 단, 다음 각호에 기재하는 화학물질은 이에 한하지 않는다.

1. 원소

2. 천연에 산출되는 화학물질

3. 방사성 물질

(노동자가 신중 화학물질에 폭로될 우려가 없는 취지에 관한 노동장관의 확인신청 등)

제34조의5 : 법 제57조의2 제1항 제1호의 확인을 받고자 하는 자는 당해 확인에 기초하여 최초로 신중 화학물질을 제조하거나 수입하기 30일전까지 양식 제4호의4에 의한 신청서에 당해 신중화학물질에 관하여 예상되는 제조 또는 취급방법을 기재한 서면을 첨부하여 노동장관에게 제출하지 않으면 안된다.

제34조의6 : 전조의 확인을 받은 사업자는 동조의 신청서 또는 서면에 기재한 사항에 변경이 발생할 때는 지체없이 문서로서 당해 확인을 취소하고 그 취지를 당해 확인에 관계되는 사업자에게 통지하여야 한다.

(신중화학물질의 유해성이 없는 취지에 관한 노동장관의 확인 신청 등)

제34조의8 : 법 제57조의2 제1항 제2호의 확인을 받고자 하는 사업자는 당해 확인에 기초하여 최초로 신중화학물질을 제조 또는 수입하기 30일전까지 양식 제4호의4에 의한 신청서에 당해 신중화학물질에 관하여 기록한 다음 조항의 유해성이 없다는 취지의 지식 등을 나타내는 서면을 첨부하여 노동장관에게 제출하지 않으면 아니된다.

제34조의9 : 법 제57조의2 제1항 제2호의 노동부령에서 정하는 유해성은 발암성으로 한다.

(소량 신중화학물질의 제조 또는 수입에 관계되는 노동장관의 확인신청 등)

제34조의10 : 영 제18조의3의 확인을 받고자 하는 사업자는 당해 확인에 기초하여 최초로 신중화학물질을 제조 또는 수입하기 30일전까지 양식 제4호의3에 의한 신청서를 노동장관에게 제출하지 않으면 안된다.

제34조의11 : 영 제18조3의 확인은 1년간 유효한 것으로 한다.

(통지)

제34조의12 : 노동장관은 제34조의5, 제34조의8 및 제34조의10의 신청서를 수리할

때는 지체없이 심사하고 그 결과를 통지하여야 한다.

(법 57조의2 제1항4호의 노동부령이 정할 때)

제34조의13 : 법 제57조2 제1항4호를 노동부령에서 정할 때는 당해지역내에 있어서 노동자가 세분, 채움 등의 작업을 행하지 않을 때를 노동자가 신중화학물질에 폭로될 우려가 없는 때로 한다.

(신중화학물질의 명칭공표)

제34조의14 : 법제57조의2 제3항의 규정에 의한 신중화학물질의 명칭공표는 동조제1항의 규정에 의한 제출서의 수리 또는 동항 제2호의 확인을 한 후 1년 이내(당해 신중화학물질에 관하여 특허법 36조1항의 규정에 의한 원서가 제출되어 있는 경우에 있어서는 동법 51조 2항의 규정에 의한 출원공고 또는 동법65조의2 제1항의 규정에 의한 출원공개가 된 후 즉시)에 다음 항에서 정하는 바에 의하여 행하는 것으로 한다.

②신중화학물질의 명칭공표는 3월이내 마다 1회, 정기적으로 관보에 게재함에 의하여 행하는 것으로 한다.

(학식경험자로부터 의견청취)

제34조의15 : 노동장관은 법 57조의2 제4항의 규정에 의하여 학식경험자의 의견을 청취할 때는 조속히 다음 조의 변이원성시험 등 결과검토위원 후보자명부에 기재된 자 중에서 검토하여야 할 내용에 따라 검토위원을 지명하고 그 의견을 청취하여야 한다.

(변이원시험 등 결과검토위원 후보자명부)

제36조의16 : 노동장관은 화학물질의 유해성조사에 관하여 고도의 전문지식을 가진 자 중에서 변이원성시험 등 결과검토위원 후보자를 위촉하여 명부를 작성하고 이를 공표하여야 한다.

제34조의17 : 노동장관은 법 57조의2 제4항의 규정에 의하여 신중화학물질의 유해

성조사내용에 관하여 학식경험자의 의견을 청취할 때는 이의 내용을 동조 제3항의 규정에 의한 당해 신종 화학물질의 명칭공표후 1년 이내에 중앙노동기준심의회에 보고하여야 한다.

(화학물질의 유해성조사 지시)

제34조의 18 : 법 57조의3 제1항의 규정에 의한 지시는 동항에 규정하는 유해성조사를 하여야 할 화학물질의 명칭, 당해조사를 하여야 할 이유, 당해조사의 방법, 기타 필요사항을 기재한 문서에 의하여 행하여야 한다.

(법 57조의3 제1항의 노동부령에서 정하는 사업자)

제34조의19 : 법 57조의3 제1항의 노동부령에서 정하는 사업자는 암 등의 중요한 건강장해를 노동자에게 발생시킬 우려가 있는 화학물질을 제조, 수입 또는 사용하고 자 하는 사업자로 한다.

(준용)

제34조의20 : 제34조의15, 제34조의16, 제57조의3 제3항의 규정에 의한 학식경험자의 의견을 청취하는 경우에 준용한다.

(중앙노동기준심의회에서 보고)

제34조의21 : 노동장관은 제57조의3 제1항의 규정에 의한 지시에 기초하여 화학물질의 유해성조사 결과에 관하여 사업자로부터 보고를 받았을 때는 그의 내용을 당해 보고후의 1년 이내에 중앙노동기준심의회에 보고하여야 한다.

(역학적 조사결과 등의 중앙노동기준심의회에 보고)

제98조의2 : 노동장관은 법 108조의2 제1항에 기초하여 동항의 역학적 조사를 행한 때는 그 결과에 대하여 당해 역학적 조사의 완료후의 1년 이내에 중앙노동기준심의회에 보고하여야 한다.

부 칙

제15조의2 : 노동장관은 영 부칙 제9조의2의 규정에 의하여 명칭 등을 공표하지 않으면 아니되는 화학물질(공표화학물질) 중 1977년 12월 1일까지 제조 또는 수입된 화학물질의 명칭 등을 기재한 표는 1979년 2월 28일까지 공표한 것으로 한다.

제15조의3 : 전조의 규정에 의하여 공표된 표의 난에 정정할 필요가 있다고 인정되는 자는 공시일로부터 1월 이내에 그 뜻을 노동부장관에게 제출할 수 있다.

제15조의4 : 전조의 규정에 의하여 제출서를 제시코자 하는 자는 다음 사항을 기재한 서면에 그 내용을 증명할 수 있는 서류를 첨부하여 노동장관에게 제출하지 않으면 안된다.

1. 이름, 주소, 명칭, 대표자의 이름
2. 제출관련 화학물질의 명칭, 구조식, 시성식(시성식이 명확하지 않는 경우에는 당해 화학물질의 제법개요)
3. 제출관련 화학물질의 용도
4. 제출의 취지

제15조의5 : 노동장관은 부칙 15조의3의 제출시에 이유가 타당하다고 인정될 시에는 제출관련 화학물질의 명칭 등을 부칙 15조2의 표에 추가하거나 삭제하여 그 뜻을 1979년 5월 31일까지 공시하여야 한다.

제15조의6 : 1977년 12월 2일부터 1979년 2월 28일까지에 새로이 수입되거나 제조된 화학물질이 공표화학물질로 인정될 수 있는 자는 동년 3월 31일까지 그 뜻을 노동장관에게 제출할 수 있다.

부록 3. 산업보건위생연구에 대한 우리공단 실무자 의견조사

- 설문조사 시행일시 1990년 1월 15일 9:00~12:00
- 공단 보건직 지도직원 보건관리자 교육과정시
- 실무자 의견조사 대상자 : 3급이하 보건직 직원 54명

1. 현장지도의 입장에서 요청되는 산업보건 연구방향

- 1) 유해물질의 대체물질연구 및 자료보급
(생산공정변경연구) 12건
- 2) 국소배기장치의 세부기준설정, 보급 5건
- 3) 각종혼합물의 유해성조사 3건
- 4) 화학물질의 유해성조사 3건
- 5) 신종직업병 연구 3건
- 6) 보호구 개발 3건
- 7) 사업장에서의 적용성 증진 3건
- 8) 작업환경공정법 연구 2건
- 9) 생산공정별 소음저감대책 2건
- 10) 선진국의 산업보건방향 제시 1건
- 11) 사업장의 미지유해물질 확인 1건
- 12) 연구원의 대외홍보 1건
- 13) 측정방법의 정확도 제고 1건
- 14) 직업병발생과 현장의 문제점 연구 1건

- 15) 지도체계연구 1건
- 16) 진단업문의 과학화 1건

2. 현장지도의 입장에서 산업보건위생연구실의 연구과제선정에 대한 의견

- 1) 연구과제 선정시 실무자의견 반영 6건
- 2) 유해물질의 대체물질 개발 5건
- 3) 업종별, 공정별 유해요인 및 유해화학물질 편람제작 5건
- 4) 작업환경공정 시험법의 표준화 4건
- 5) 진단시의 연구원자료 이용 3건
- 6) 국소배기장치의 적정모텔 연구 2건
- 7) 직업병 사업장의 정밀진단 연구 2건
- 8) 시료채취 및 운반방법의 표준화 2건
- 9) 작업환경관리의 표준화 1건
- 10) 보호구개발 1건
- 11) 유행요인별 판정방법 1건

1981.

- 15) C. N. Park and R. D. Snee, "Quantitative Risk Assessment: State of the Art for Carcinogenesis", *Fundam. Appl. Toxicol.* Vol. 3, pp. 320-333, 1983.
- 16) I. C. Munro and D. R. Krewski, "Risk Assessment and Regulatory Decision Making", *Fd. Cosmet. Toxicol.* Vol. 19, pp. 549-560, 1981.
- 17) P. W. Preuss and A. M. Ehrlich, "The Environmental Protection Agency's Risk Assessment Guidelines", *JAPCA*, Vol. 37, No. 7, 1987.
- 18) D. J. Paustenbach, "Health Risk Assessment and Practice of Industrial Hygiene". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, Vol. 51, pp. 339-351, 1990.
- 19) D. J. Paustenbach, "Important Recent Advances in Practice of Health Risk Assessment: Implications for 1990s", *Reg. Toxicol. & Pharm.*, Vol. 10, pp. 204-243, 1989.
- 20) G. M. Wang and B. A. Schwetz, "An Evaluation System for Ranking Chemicals with Teratogenic Potential", *Terat. Carcin. & Mut.* Vol. 7, pp. 133-139, 1987.
- 21) J. Smeets, "The Control of Chemical Substances in the European Community Legislation", *Reg. Toxicol. & Pharm.* Vol. 1, pp. 59-67, 1981.
- 22) B. N. Ames, J. Mccann & E. Yamasaki, "Methods for Detecting Carcinogens and Mutagens with Salmonella/Mammalian Microsome Mutagenicity Test", *Mutation Research.* Vol. 31, pp. 347-364, 1975.
- 23) M. L. Dourson and J. F. Stara, "Regulatory History and Experimental Support of Uncertainty Factors", *Reg. Toxicol. & Pharm.* vol. 3, pp. 224-238, 1983
- 24) C. S. Weil, "Statistics vs Safety Factors and Scientific Judgement in the Evaluation of Safety for Man", *Tox. & App. Pharmacology*, Vol. 21, pp. 454-463,

參 考 文 獻

- 1) F.E. Guthrie and J.J. Ferry, Introduction to Environmental Toxicology, Elsevier, New York, 1980.
- 2) Casarett and Doull's, Toxicology, 2nd ed., Macmillan, New York, 1980
- 3) E. Hodgson and F.E. Guthrie, Introduction to Biochemical Toxicology, Elsevier, New York, 1982.
- 4) A.W. Hayes, Principles and Methods of Toxicology, Raven Press, New York, 1982.
- 5) P.J. Lioy and J.M. Daisey, Toxic Air Pollution, Lewis Pub., Michigan, 1987.
- 6) D.B. Walters and C.W. Jameson, Health and safety for Toxicity Testing, Butterworth Pub., London, 1984.
- 7) H. Salem, Inhalation Toxicology, Marcel Dekker, New York, 1987.
- 8) D.W. Connell and G.J. Miller, Chemistry and Ecotoxicology of Pollution, Wiley-Interscience, New York, 1984.
- 9) 金五植, 環境毒性學, 東和技術, 서울, 1990.
- 10) 多田治, 有害物質의 毒性·危險性 檢査法, 講談社, 東京, 1977.
- 11) 外村 晶 外, 環境變異原實驗法, 講談社, 東京, 1980.
- 12) 박원훈, "90년대 한국의 환경기술, 연구개발방향과 추진전략", 화학공업과 기술, 제8권 제4호, pp. 47-55, 1990.
- 13) 工藤光弘, "有害性試驗과 衛生管理", 勞動衛生, 通卷338號, pp. 70-74, 1988.
- 14) L.W. Beck et al, "Outline and Criteria for Evaluating the Safety of New Chemicals", Reg. Toxicology and Pharmacology. Vol.1. pp.19-58,

1972

- 25) P.L. Williams and J.L. Burson, Industrial Toxicology, Van Nostrand Reinhold,
New York, 1985.
- 26) M.A. Karmin, Toxicology-primer on Toxicology Principles and Applications,
Lewis Pub. , Michigan, 1989.

“인간존중 산업안전”
“무재해 산업사회 창조”

化學物質의 有害性調査方法研究 (보위 90-081-8)

발행일 : 1990. 12. 31

발행인 : 원 장 金 元 甲

연구자 : 수석연구원 吳 世 敏

책임연구원 金 五 植

연 구 원 卞任根·吳道錫

발행처 : 한국산업안전공단
산업안전보건연구원
(보건위생연구실)

인천직할시 북구 구산동 34-4

TEL. (032) 526-6484

인쇄 : (주) 문원사 (739-3911 ~ 5) <비매품>