

거주지의 지하수사용에서 유래한 벤젠의 흡입노출에 대한 동적약리학 모델의 불확실성 분석

김상준¹ · 이현호² · 박지연¹ · 이유진¹ · 유동한³ · 양지원^{1*}

¹한국과학기술원 생명화학공학과 환경복원공학연구소

²LG 환경안전연구원

³한국원자력연구소

Uncertainty Analysis of a Pharmacokinetic Modeling for Inhalation Exposure of Benzene from the Use of Groundwater at Dwelling

Sang-Joon Kim¹ · Hyun-Ho Lee² · Ji-Yeon Park¹ · You-Jin Lee¹ · Donghan Yu³ · Ji-Won Yang^{1*}

¹Environmental Remediation Engineering Laboratory, Department of Chemical and Biomolecular Engineering, KAIST

²LG Institute of Environment, Safety & Health

³Korea Atomic Energy Institute

ABSTRACT

This study presents the result of uncertainty and sensitivity analysis of a pharmacokinetic model which describes the distribution and removal of benzene at each organ when an individual inhales indoor contaminated air with benzene originated from groundwater. The pharmacokinetic model simulates the distribution of benzene deposited in organs of human body through inhalation of contaminated indoor air as well as degradation-metabolism in liver. This study focused on the uncertainty problem induced from the use of the single values for blood flow, partition coefficient, degradation constant, volume, etc. of each organ which was due to a lack of knowledge about these parameters or their measurements. To solve this problem, uncertainty analysis on the pharmacokinetic model was conducted simultaneously which would help understanding the risk assessment associated with VOCs.

Key words : Indoor air pollution, Benzene, Physiologically based pharmacokinetic model, Uncertainty analysis, Sensitivity analysis

요 약 문

본 연구는 지하수로부터 유래한 벤젠이 실내공기에 휘발되어 호흡을 통하여 인체에 유입될때 각 장기에 분포하고 제거되는 것을 묘사하는 동적약리학 모델의 불확실성 및 중요도 분석의 결과를 제공하였다. 오염된 실내공기의 호흡을 통해 체내에 유입된 벤젠이 각 장기에 분포하는 비율과 농도를 모의하기 위해 기존의 동적약리학 모델을 적용하였으며 간에서의 분해대사를 포함하여 구성하였다. 본 연구는 동적약리학 모델의 각 장기의 혈류량, 분배계수, 분해상수, 부피 등과 같은 인자들에 대한 지식 및 측정의 부족에서 오는 고정된 단일 값의 사용이 야기하는 불확실성 문제에 대해 초점을 맞추었다. 이를 해결하기 위해서 동적약리학 모델과 불확실성 분석을 동시에 수행되었으며 앞으로 휘발성 유기화합물과 관련한 위해도 평가에서의 이해를 높일 수 있다고 생각된다.

주제어 : 실내공기오염, 벤젠, 동적약리학 모델, 불확실성 분석, 중요도 분석

*Corresponding author : jwyang@kaist.ac.kr

원고접수일 : 2003. 7. 1 게재승인일 : 2003. 11. 30

질의 및 토의 : 2004. 6. 30 까지

1. 서 론

주유소나 저유소 등 유류저장시설에서 발생하는 토양오염에 의한 인체건강영향에 대해서는 주로 미국에서 많은 연구와 조사가 이루어져 왔었다. 그러나 지하수를 취수하여 음용수 및 생활용수로 사용할 경우 지하수 속에 용해되어 있던 휘발성 유기화합물(VOC)이 실내공기를 오염시키고 그 공기를 흡입함으로써 인체위해가 발생할 수 있다^{1,3)}.

현재 생활용수의 대부분을 지표수에 의지하고 있는 국내에서는 이러한 경로를 통한 VOC의 인체노출은 거의 없는 것으로 생각된다. 그러나 장거리 송유관에서 발생하는 누유에 의한 지하수 오염, 매립지 및 산업단지 주변 거주지에서 사용하고 있는 지하수에서 거품과 악취발생에 대한 민원이 방송을 통하여 간간히 보도되고 있는 것으로 보아 이보다 많은 비율로 잠재적인 인체위해가 존재하고 있는 것으로 생각된다.

따라서 주유소가 인접해 있으며 현재 지하수를 식수 및 생활용수로 사용하는 시외 또는 농촌지역의 주거지역과 앞으로 지표수의 부족분을 지하수로 대체활용할 가능성이 높은 아파트단지 등 대규모 주택단지를 대상으로 실내공기오염을 통한 VOC의 인체노출에 대한 연구가 필요할 것이라고 판단된다⁴⁾.

본 연구에서는 벤젠이 함유된 지하수를 사용하였을 때 벤젠 흡입에 의한 인체노출 및 인체내 거동에 관한 연구를 수행하였다. 휘발류에 포함된 벤젠은 알칸 및 PAH (polycyclic aromatic hydrocarbon)보다 상대적으로 수용해성이 크고 발암물질로 주목이 되어왔다. 또한 벤젠에 장기간 호흡을 통해 노출되었을 경우 적혈구의 감소와 무형성 빈혈을 포함한 다양한 혈액이상증세를 일으키며 과량으로 노출될 경우에는 백혈병의 발생빈도가 높아진다고 알려져 있다^{5,6)}.

이러한 저지들의 논문에서는 지하수에 용해되어 있던 벤젠이 일으키는 실내오염을 2-구역모델을 사용하여 평가하였고 이렇게 예측된 실내오염과 시간에 따른 개인의 거주공간의 이동형태를 고려하여 하루 중 오염물질의 호흡노출속

도를 구할 수 있었다^{7,8)}. 이러한 호흡노출로 인해 벤젠이 시간에 따라 인체의 각 부분에 축적, 분포하며 제거되는 양상을 생리학을 근거한 동적약리학 모델(physiologically based pharmacokinetic model, PBPK model)을 적용하여 정량적으로 분석할 수 있다⁸⁻¹²⁾.

이와 같은 모델에서 사용된 입력인자들은 일반적으로 단일값(single value)으로 주어지며 필연적으로 불확실성을 갖게 되는데 이것은 인자에 대한 지식부족 혹은 측정의 부정확함에서 오는 불확실성을 일컫는 말이다. 이러한 입력인자의 불확실성은 최종결과인 각 장기에서의 벤젠농도와 배출 및 대사분해 결과에 직접적인 영향을 미치게 된다¹³⁾.

따라서 본 연구에서는 입력인자의 불확실성에 따른 결과의 범위를 정량적으로 평가하기 위해 동적약리학 모델의 불확실성 및 중요도분석을 수행하였다.

2. 본 론

2.1. 동적약리학 모델의 적용을 위한 실내오염과 인체노출 속도 모사결과^{7,8,14)}

실내호흡노출을 정량화하기 위해 집안에서 VOC의 이동과 분포를 모사하는 2-구역모델을 사용하였다. 2-구역모델은 화장실을 한 공간에 포함하고 있는 '샤워실'과 '그 밖의 집안'으로 구분되어 있다. Fig. 1은 이 모델의 주요 구성을 보여주고 있으며 물질 이동의 경로를 표시하고 있다. 2-구역모델에 사용되는 질량보존식은 식 (1), (2)와 같다.

$$V_s \frac{dC_s(t)}{dt} = Q_s(t) + q_{as}C_a(t) - (q_{so} + q_{sa})C_s(t) \quad (1)$$

$$V_a \frac{dC_a(t)}{dt} = Q_a(t) + q_{as}C_s(t) - (q_{ao} + q_{sa})C_a(t) \quad (2)$$

여기서 C, V, Q, q 는 각각 VOC의 농도(ng/L), 구역의 부피(L), 유입 오염물(ng/hr) 그리고 공기교환율(L/hr)를 의미한다. 아래첨자인 s, a, o 는 각각 '샤워실(shower room)'과 '그 밖의 집안(the remainder of the house)', 그리고 '실외(outdoor)'를 의미한다. Fig. 1에서 R (hr)은 각 구역

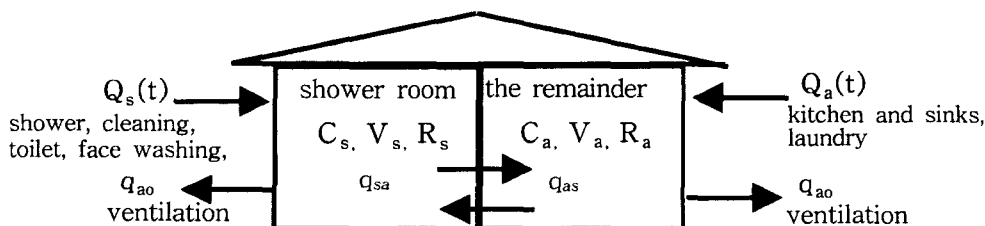


Fig. 1. A two-compartment model for simulating the transfer of benzene from groundwater to indoor air.

에서 공기의 체류시간을 뜻한다. 공기교환율(q)과 V_s, V_r, R_s, R_a 의 대표값과 범위를 저자의 논문⁸⁾에 요약하였다.

Q_s, Q_a 와 같은 오염물 항은 각 관련 구역에서 오염수를 사용했을때 휘발된 VOC의 구역내 유입을 나타낸 것이다. 두 구역에서의 오염물 농도를 의미하는 C_s, C_a 로부터 구한 하루 동안의 오염물 농도분포는 샤워실에서의 물 사용에 따라 크게 영향을 받는 것으로 나타났으나 오염물이 높은 농도로 존재하는 '샤워실'에서는 상대적으로 매우 짧은 시간을 개인이 머물고 있으므로 노출량(하루 동안 오염물의 총유입량)은 남녀 모두 '그 밖의 집안'에서 주로 일어나게 된다.

하루 동안의 오염물 분포로부터 기준경우(입력인자에 기본값을 대입)에서의 호흡을 통한 인체노출속도를 식 (3)을 이용하여 구할 수 있었다.

$$ER_{inhal}(t) = [OF_s(t)C_s(t) + OF_a(t)C_a(t)]BR(t) \quad (3)$$

여기서 ER (exposure rate, ng/hr)은 시간당 오염물의 노출량, OF (occupancy factor, 단위없음)는 개인이 '샤워실' 혹은 '그 밖의 집안'에 위치하고 있을 가능성 즉, 점유율을 의미한다. 예를 들어, 만일 개인이 7시와 8시 사이에 화장실을 10분 동안 사용한다면 이때 OF_s 는 0.167(=10/60)이고 OF_a 는 0.833(=1- OF_s)의 값을 갖지만 특히 동적약리학 모델에서는 실제적 시간에 좌우하는 흡입과 벤젠 농도를 사용하게 되므로 동일한 경우에 대해서 OF_s 는 7시와 8시 사이의 정해진 10분 동안만 1의 값을 가지며 이때 OF_a 는 0(=1- OF_s)의 값을 갖는다. 이러한 인체노출 모델을 이용한 동역학적 모사를 Matlab-simulink을 이용하여 수행하였다. BR (breath rate)은 시간당 호흡량이며 성별에 따라 활동상태에 따라 다른 값을 적용하였다.

Fig. 2는 개인이 하루 동안 흡입하는 벤젠의 노출속도

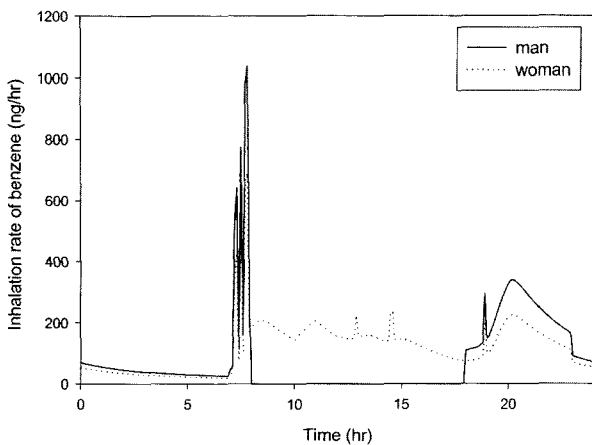


Fig. 2. Inhalation rate of benzene in base case.

를 보여주고 있다. 여기서 남녀 모두 7시와 8시 사이에 샤워, 화장실이용, 세면 및 양치를 하며 남성의 노출시나리오의 경우 낮동안 외출하여 주거에서의 노출이 없는 것으로 가정하였으며 저녁에 한번의 세면이 있는 것으로 작성하였다. 여성의 경우 외출없이 집안에 있는 경우로 가정하였으며 낮동안 세탁, 청소, 세면이 추가되었다. Fig. 2로부터 평균노출속도는 남녀 각각 81.4, 118.7 ng/hr이었으며 최대노출속도는 1037.6, 689.6 ng/hr로 나타났다. 이것은 총노출량 면에서는 여성이 남성보다 높았지만 남성보다 호흡량이 낮기 때문에 최대노출속도는 상대적으로 적게 나타난 것이다.

2.2. 동적약리학 모델의 구성

본 연구에서 사용한 동적약리학 모델은 인체에서 벤젠의 흡입, 대사 그리고 배출에 대한 것을 묘사하고 있으며 Haddad에 의해서 개발된 것이다¹²⁾. 이 모델의 구성은 Fig. 3과 같으며 입력인자에 대한 정의는 Table 1에 정리하였다⁸⁾. 이런 형태의 모델은 동물과 인체에서 VOC의 거동을 예측하는데 이용되어왔으며 생리학적인 측면에서 사실적인 각 세포구역(tissue compartment)에서 흡수된 오염물의 변화율을 묘사하는 미분방정식으로 구성되어 있다. 이때 오염물은 모든 시간에서 이상적으로 균일하게 분포되어 있다고 가정한다. 대사분해(metabolism)는 간에서 효소 반응을 통하여 일어나며 Michaelis-Menten 동역학을 따른다고 가정하였다.

이 모델에 따르면, 오염물의 흡수는 폐를 통하여 연속으로 일어나고 있으며 폐포에서의 오염물 농도는 동맥혈과 순간적인 평형상태에 있는 것으로 혈액/공기 분배상수에 따라 좌우된다. 동시에 각 세포구역에서의 오염물의 농도는 세포/혈액 분배상수에 상응하여 정맥혈과 순간적인

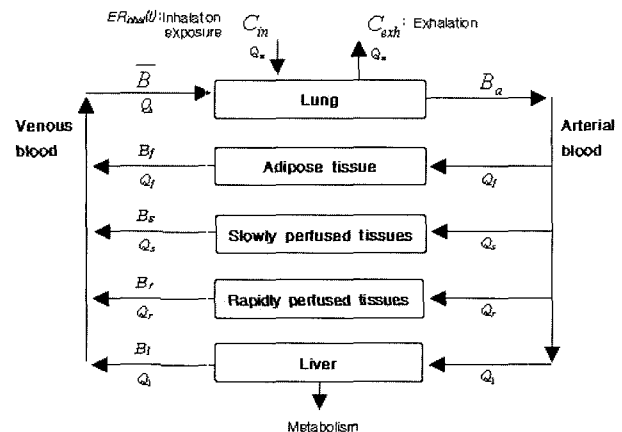


Fig. 3. Conceptual representation of PBPK model for benzene (f: adipose tissue, s: slowly perfused tissues, r: rapidly perfused tissues, and l: liver).

Table 1. Compartment and parameter definitions for PBPK mode¹⁸⁾

Abbreviation	Definition
C_{in}	Concentration in air inhaled
C_a	Concentration in alveolar air
C_{exh}	Measured concentration in expired breath
Q_a	Alveolar ventilation rate
Q_b	Cardiac output
P_b	Blood/air partition coefficient
B_a	Arterial blood concentration
B	Venous blood concentration
A_m	Amount metabolized in liver
Q_i	Blood flow rate to compartment i
V_i	Volume of compartment i
C_i	Concentration in compartment i
B_i	Concentration in venous blood leaving compartment i
A_i	Amount in compartment i
P_i	Tissue/blood partition coefficient for compartment i
V_{max}	Maximum metabolic rate
K_m	Michaelis constant

평형상태에 있는 것으로 가정하였다.

식 (4)는 지방세포(adipose tissue), SPT(slowly perfused tissues; 피부, 근육), RPT(richly perfused tissues; 장기, 뇌)에 대하여 각 구역을 지나는 정맥혈의 벤젠농도(B_i)를 나타내고 있다. 동맥혈과 정맥혈의 벤젠량의 차이는 곧 장기에서의 축적을 의미하고 세포/혈액 분배상수(P_i)로 나누어져 시간에 따른 정맥혈의 벤젠농도(B_i)를 계산할 수 있다.

식 (5)는 간(liver)에서 정맥혈의 벤젠농도(B_l)를 구하는 식이며 대사분해항이 첨가되어 식 (6)로 표현되는 Michaelis-Menten 식에 따라서 벤젠을 분해한다. K_m 은 간의 대사속도가 최대값(V_m)의 절반이 되는 간정맥의 벤젠 농도를 의미한다.

식 (7)은 폐를 향하는 정맥혈의 벤젠농도이며 각 구역을 통과한 벤젠이 하나로 합쳐진 양을 전체 혈류량으로 나눈 값이다. 식 (8)은 어떤 시간(dt)에 폐구역으로 들어가는 벤젠의 유입량은 배출량과 같다는 질량보존에 기초한 식이다. 폐로 유입되는 벤젠은 정맥혈(\bar{B})과 실내공기(C_{in})의 흡입(Q_a)에 의한 것이며 배출되는 것은 동맥혈(B_a)과 날숨(Q_a)에 의한 것이다. 이때 날숨에 포함된 벤젠의 양은 동맥혈의 벤젠농도에 공기/혈액 분배상수를 곱하여 나타낸다. 식 (6)에서 (9)까지의 구성은 VOC의 흡입에 대한 동적약리학 모델을 나타내는 것이며 어떤 시간에 대하여 각 구역의 축적량과 그에 상응하는 축적농도 및 정맥혈에서의 농도가 동시에 묘사되어 구할 수 있게 된다. 식 (8)은 식 (10)과 같이 정리하여 동맥혈의 벤젠농도(B_a)를 구할 수 있다¹⁵⁾.

Table 2. Physiological parameters used in PBPK model for benzene^{18,12)}

Parameters	Values	
	active	inactive
Alveolar ventilation rate (L/min)		
Man (65.42 kg)	796.2	442.8
Woman (54.66 kg)	529.2	330.6
Cardiac output (L/hr)	390	
Blood flow rate (fraction of cardiac output)		
Fat	0.05	
Slowly perfused tissues	0.25	
Richly perfused tissues	0.44	
Liver	0.26	
Volume (fraction of body weight)		
Fat	0.19	
Slowly perfused tissues	0.62	
Richly perfused tissues	0.05	
Liver	0.026	
Partition coefficient		
Blood:air	7.4	
Fat:air	406.0	
SPT:air	15.0	
RPT:air	11.0	
Liver:air	11.0	
Metabolic constant		
V_{max} (mg/h/kg)	17.1	
K_m (mg/L)	0.35	

모델에 입력한 각 구역의 부피, 혈류량, 분배상수 및 대사분해상수 등과 같은 생리학적인 정보는 Table 2에 요약하여 정리하였다¹²⁾.

$$\dot{B}_i = \frac{Q_i}{V_i P_i} (B_a - B_i) \tag{4}$$

$$\dot{B}_l = \frac{Q_l}{V_l P_l} (B_a - B_l) - \frac{A_m}{V_l P_l} \tag{5}$$

$$A_m = \frac{V_{max} B_l}{K_m + B_l} \tag{6}$$

$$\bar{B} = \frac{1}{Q_b} \sum Q_i B_i \tag{7}$$

$$(Q_a C_{in} + Q_b \bar{B}) dt = (Q_a C_a + Q_b B_a) dt \tag{8}$$

$$Q_a (C_{in} - C_a) = Q_b (B_a - \bar{B}) \tag{9}$$

이때 $C_a = B_a / P_b$ 이면

$$B_a = (Q_a C_{in} + Q_b \bar{B}) / ((Q_a / P_b) + Q_b) \tag{10}$$

2.4. 불확실성 분석^{10,13)}

불확실성분석이란 입력자료들과 이로부터 얻어지는 최종결과치의 함수관계 또는 모델을 통해 전파되는 불확실

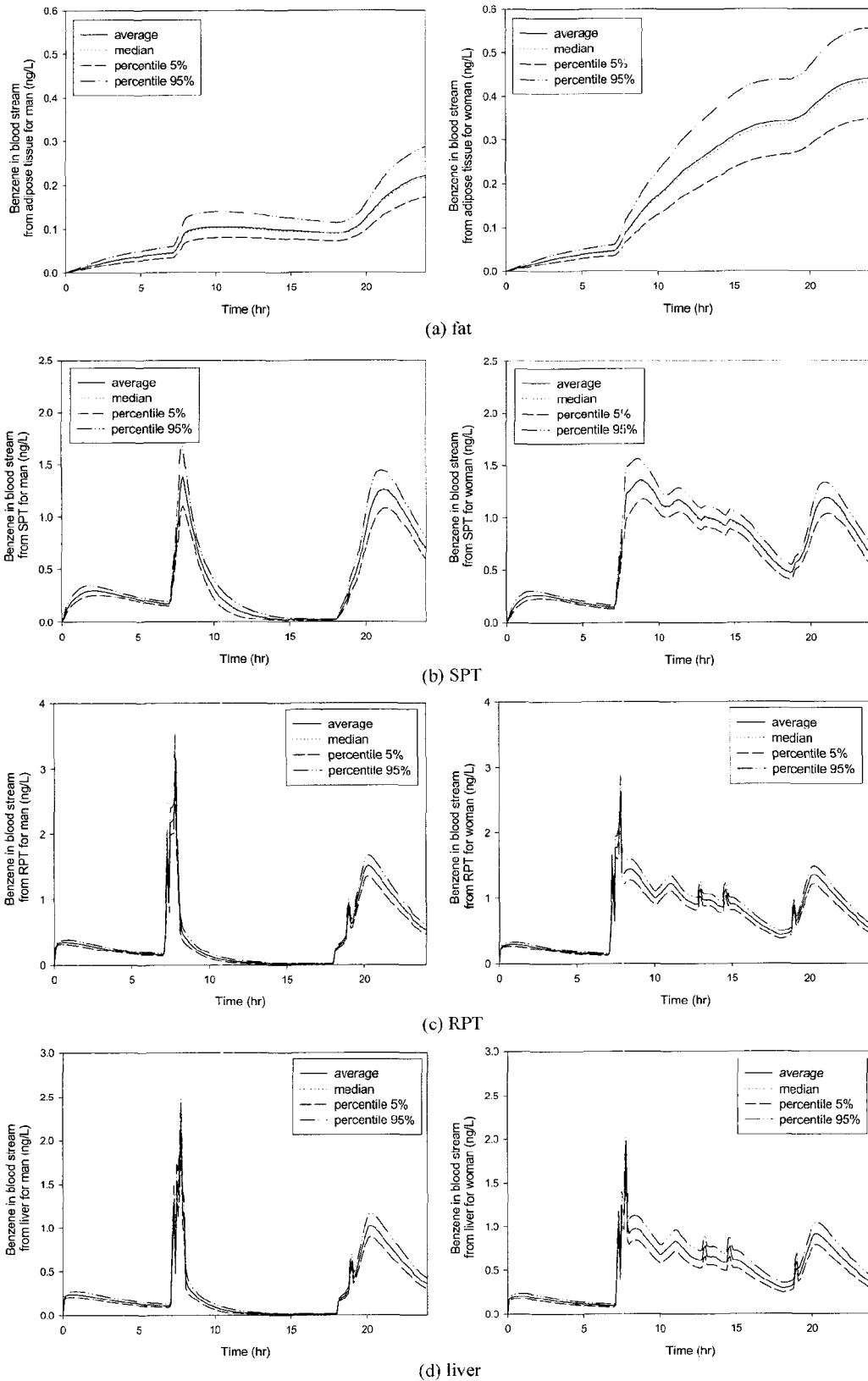


Fig. 4. Profile distribution of benzene concentration in blood stream leaving from each organ derived from uncertainty analysis of 24 hr-simulation.

성을 정량화하는 작업이다. 이 경우 입력자료들은 확률밀도분포인 PDF(probability density function)로 표현된다. 우선 각 입력인자들의 확률밀도함수로부터 얻어지는 입력자료 set을 마련하여야 하는데 이를 위해 Monte-Carlo Sampling이나 LHS(Latin Hypercube Sampling)기법을 사용한다. 이러한 sampling을 통해 얻어진 입력자료들의 set은 대개 100~200개정도 준비하여 이로부터 최종 결과치의 불확실성분포를 결정하게 된다. 결정된 최종치의 분포로부터 평균치(mean) 또는 불확실성의 분포(예를 들어, 5th 또는 95th percentile)등이 정량화하게 된다.

Table 3은 본 연구에서 불확실성분석을 위해 선정된 인자들의 분포형태와 불확실성 범위를 보여주고 있다. 선정된 인자의 분포로부터 LHS방법을 통해 100개의 입력인자를 도출시킨 후 이로부터 흡입노출에 대한 각 장기를 지나는 정맥혈의 벤젠농도와 대사분해 혹은 호흡배출량을 Matlab-simulink을 이용해 계산하여 이들 값의 정량화된 분포를 평가하였다.

Fig. 4는 불확실성을 포함한 입력인자들을 도입했을 때 하루 중 각 장기의 정맥혈에서의 벤젠농도의 변화를 보여

Table 3. Distribution of parameters and scaling factors used in uncertainty analysis

Parameter	Distribution	Range
Partition coefficient		
Fat	Uniform	-30%~+30% of base case value
SPT	Uniform	"
RPT	Uniform	"
Liver	Uniform	"
Metabolism constants		
V_{max}	Log-uniform	"
K_m	Log-uniform	"
Breathing rate	Log-uniform	"
First order constant (K_{zer})	Log-uniform	"

주고 있다. 지방세포(adipose tissue)의 정맥혈에서는 여성이 남성보다 벤젠농도가 2배 이상 높았는데 이것은 지방세포의 세포/혈액 분배상수(54.9)가 다른 장기에서보다 수십배 높으므로 벤젠이 지방에 쌓이려는 경향이 정맥혈에 존재하는 것보다 훨씬 크기 때문이다. 따라서 단기간 노출에서는 잠시 노출이 없더라도 지방세포의 정맥혈의 벤젠농도는 좀처럼 줄어들지 않는다. 반면에 SPT, RPT,

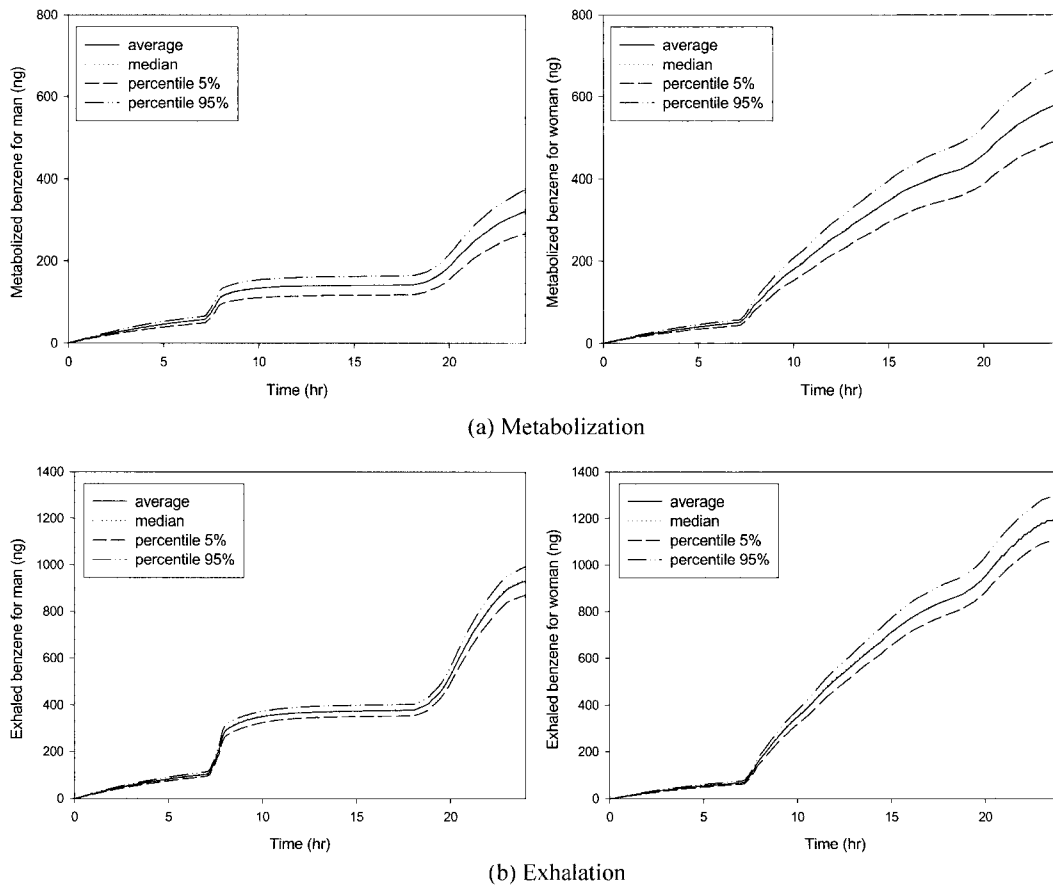


Fig. 5. Profile distribution of benzene removed by metabolism and exhalation from 24 hr-simulation.

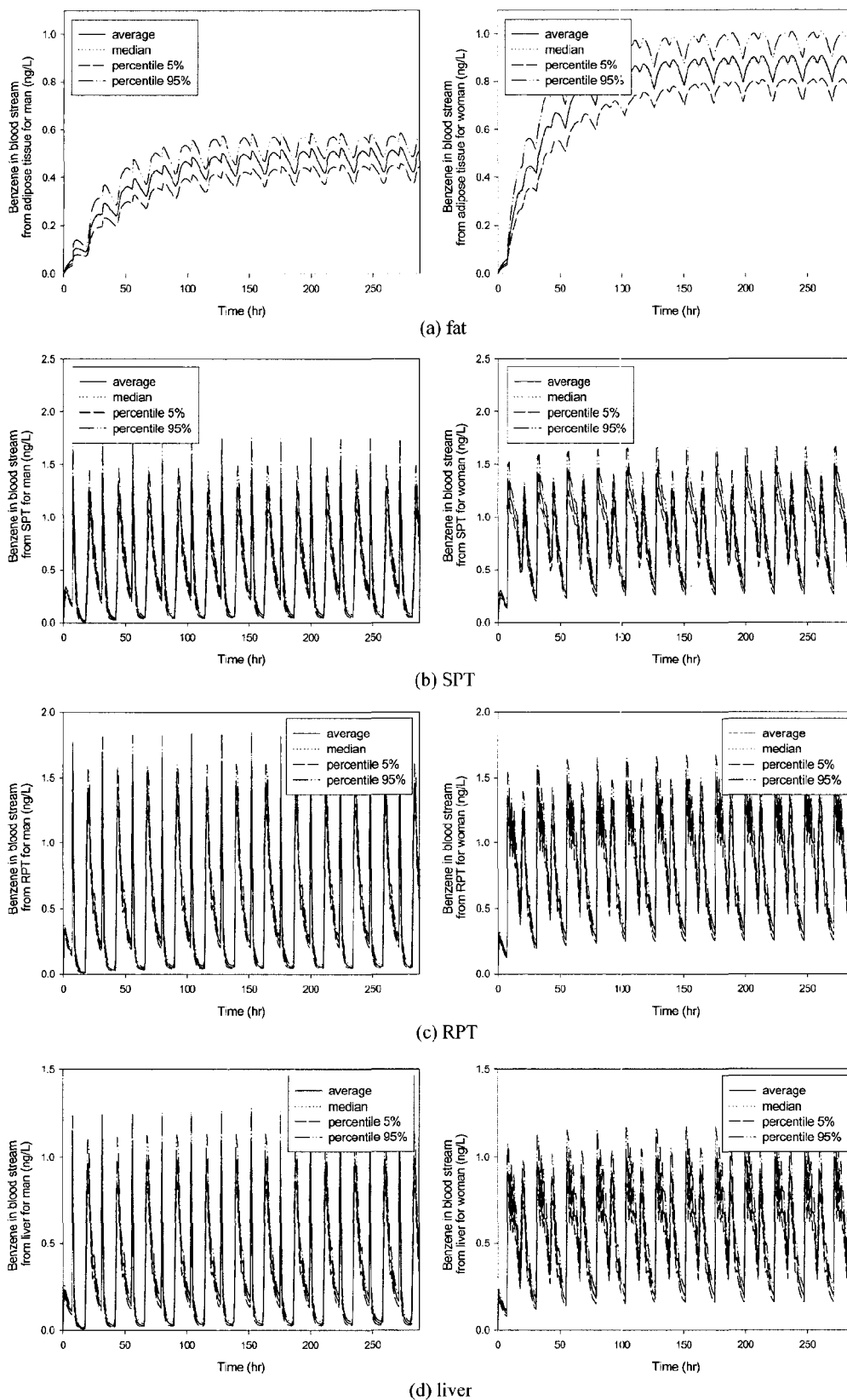


Fig. 6. Profile distribution of benzene concentration in blood stream leaving from each organ derived from uncertainty analysis of 12 days-simulation.

으므로 정맥혈의 벤젠농도는 외부의 벤젠노출에 대해 민감하게 변화한다. 즉 하루동안의 노출총량보다는 순간적인 벤젠의 유입률에 의해 좌우되므로 불확실성을 감안하고도 호흡량이 많은 남성이 여성보다 벤젠의 농도가 높게 나타난 것이다.

Fig. 5는 불확실성이 포함된 입력인자의 분포로부터 하루 중 벤젠의 제거량의 분포를 보여주고있다. 호흡배출이 대사분해보다 높게 나타났으며 이것은 폐를 통하여 흡입된 벤젠의 일부만이 간으로 이동되어 분해될 수 있으나 각 장기를 통과한 정맥혈의 벤젠은 폐를 통해 전체적으로 배출되기 때문이다. 여성의 경우가 남성보다 최종제거량에 대해 넓은분포를 가졌는데 이것은 낮동안에 지속된 벤젠의 노출로 인해서 분포가 보다 확대되었기 때문이다.

Fig. 6은 불확실성이 포함된 입력인자의 분포로부터 벤젠의 장기간 노출에 대한 각 장기의 정맥혈의 벤젠농도를 보여주고 있다. 지방세포의 경우 약 120시간 이후에는 정지상태에 도달하였으며 여성이 남성보다 최종 벤젠농도의 산포도가 높게 나타났다. 마찬가지로 여성의 축적량이 남성보다 높으므로 누적된 불확실성의 효과가 많기 때문이다. 반면 장기간 노출에서 SPT, RPT, 간(liver)는 불확실성이 포함된 입력인자에 대하여 농도의 분포가 거의 나타나지 않았다.

이것을 통하여 장기간 노출은 단기간 노출보다도 $\pm 30\%$ 편차의 불확실성이 포함된 입력인자에 대해서 결과 농도의 산포도가 낮게 나타났으며 큰 영향은 미치지 않는 것을 알 수 있었다.

Fig. 7은 Fig. 6에서 구한 벤젠농도로부터 남녀각각의 장기부피와 세포/혈액 분배상수를 곱하여 장기에 축적된 벤젠의 최종축적량을 나타낸 것이다. 지방세포에서 대부

분의 축적이 관찰되었으며 불확실성이 포함된 입력인자에 대하여 지방세포의 벤젠축적량의 산포도가 역시 높게 나타났다. 다음으로 SPT가 높은 산포도를 가졌으며 RPT, 간은 비슷한 수준으로 나타났다. 이 경우 Fig. 6과 같이 각 장기의 정맥혈에서 벤젠농도는 여성이 남성보다 높았음에도 불구하고 축적량은 남성이 우세한 것으로 나타났는데 이것은 남성이 여성보다 몸무게가 많이 나가기로 각 장기의 부피도 크게 계산되어 총축적량에 있어서는 결과가 상반되었다.

축적량의 분포를 좀 더 자세히 살펴보면 지방세포의 경우 남녀의 평균(mean)은 348.0, 252.2(ng), 중앙값(median)은 346.1, 248.3(ng), 하한치(5th percentile)는 299.4, 200.0 ng, 상한치는(95th percentile)은 398.7, 335.3 ng로 계산되었다. SPT는 평균이 각각 60.8, 43.8 ng, 중앙값은 60.7, 43.5 ng, 하한치는 51.3, 36.5 ng, 상한치는 71.2, 50.9 ng 이었다. 나머지 RPT, 간은 모두 3 ng이하로 매우 적은 축적량을 나타내었다.

Fig. 8은 12일의 장기간 노출에 대하여 대사분해와 호흡배출에 의한 벤젠의 제거량을 나타낸 것이다. 남녀모두 호흡배출에 의한 제거율이 대사분해에 의한 것보다 약 2 배 높았다. 불확실성이 포함된 입력인자가 사용되었을때 최종 제거량에서 여성이 남성보다 더 넓은 결과의 분포를 보여주었다.

2.5. 중요도 분석^{10,13)}

중요도분석이란 최종결과에 가장 영향을 주는 입력자료를 파악하는 것이다. 이때 중요도란 최종결과 샘플과 입력자료의 샘플로부터 얻어지는 rank-order correlation을 말한다. 여러 종류의 rank-order correlation이 있으나 본 연구

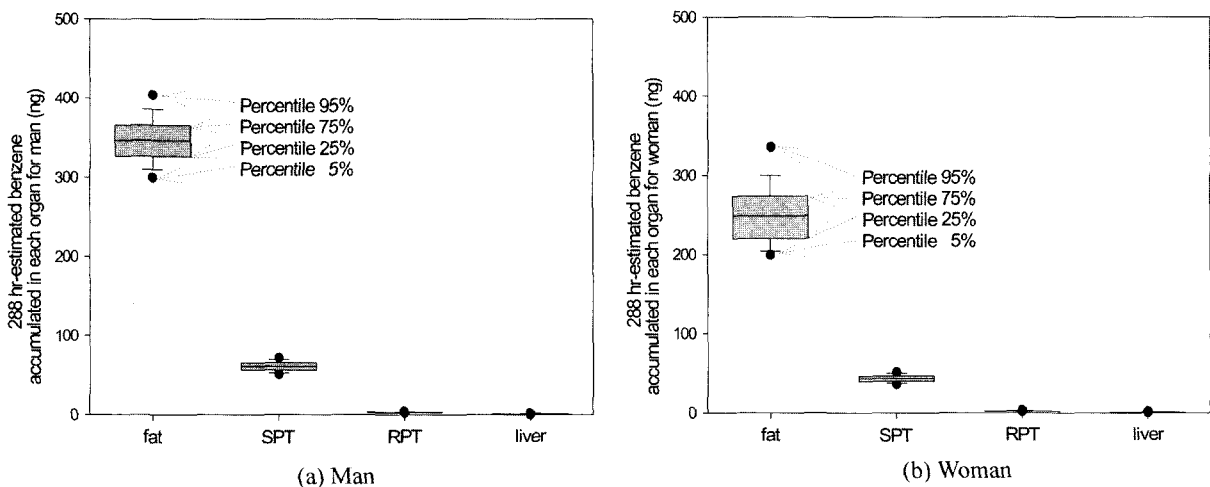


Fig. 7. Result from uncertainty analysis of 12 days-simulation for benzene accumulated in each organ.

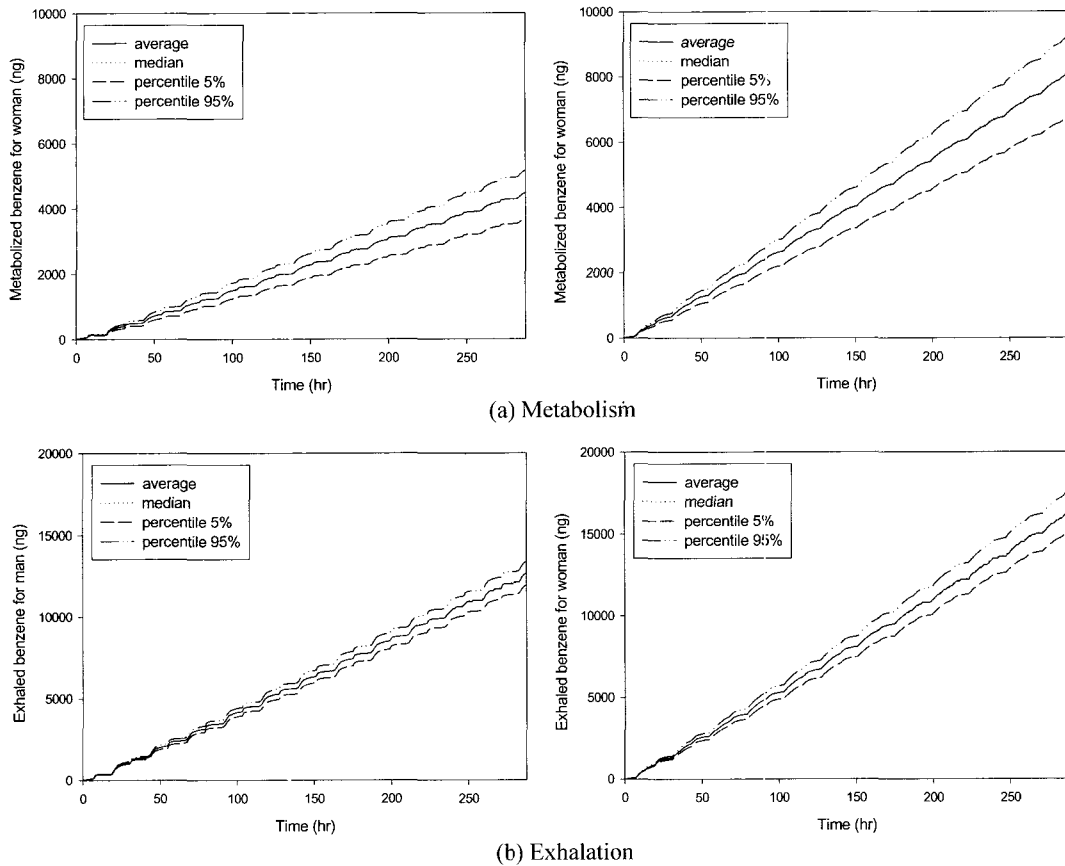


Fig. 8. Profile distribution of benzene removed by metabolism and exhalation from 12 days-simulation.

에서는 가장 흔히 사용되는 Spearman rank-order correlation 을 이용하였으며 다음과 같이 정의된다.

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum (x_i - y_i)^2}{n(n^2 - 1)} \quad (11)$$

여기서 x_i, y_i 는 X, Y 변수의 i 번째의 순위(rank)이며 n 은 샘플의 수를 의미한다.

이렇게 얻어진 ρ 값은 -1에서 1까지 변하는데 -1에 가까우면 음의 상관관계가 있음을 의미한다. ρ 의 절대값이 크다는 것은 입력자료의 불확실성이 최종 결과치에 큰 영향을 주는 것을 의미한다. 따라서 Spearman rank-order correlation을 구한 후 이를 순위화하면 최종 결과에 영향을 주는 중요입력자료들의 순위를 얻을 수 있다.

Fig. 9은 앞서 수행한 불확실성분석결과를 바탕으로 모델입력인자의 중요도를 Spearman rank-order correlation 으로 표시하여 보여주고 있다. 하루 동안의 노출결과에서 호흡률(BR)과 Michaelis 상수(K_m)가 대사분해와 호흡배출에 공통으로 높은 중요도를 나타내고 있다. 호흡량은 흡입노출의 노출량에 직접 관계하는 인자이며 전체제거량과

비례하게 된다. Michaelis 상수는 간에서의 벤젠의 대사분해속도와 관계하게 된다. 즉 Michaelis 상수값이 증가하면 그만큼 분해속도가 적어지게 되므로 대사분해(metabolism)와는 음의 상관관계를 가지며 반대로 호흡배출의 영향이 크게 나타나게 되므로 호흡배출량과는 양의 상관관계를 갖게 된다.

본 연구에서 사용한 동적약리학 모델의 계산식에서 장기부피는 분배상수의 위치와 서로 같으므로 불확실성을 포함한 장기부피에 따른 결과(outcome)의 변화는 분배상수의 결과와 일치한다. 각 장기부피(혹은 분배상수)와 대사분해 결과값과의 관계에서는 SPT가 가장 높은 음의 상관관계를 나타냈다. 이것은 SPT의 부피는 인체의 62%를 차지하므로 SPT의 부피가 증가할 때 그만큼 축적되는 양이 다른 장기보다 많으므로 대사분해 및 호흡배출에 의한 벤젠의 제거량이 줄어들기 때문이다. 호흡배출에 대해서 SPT가 어느 정도의 중요도를 나타냈으나 지방세포(fat) 또한 가장 높은 음의 상관관계를 나타내었다. 지방세포의 경우 벤젠이 높은 비율로 축적되므로 정맥혈에 매우 적은 비율로 존재하고 다음 과정에서 정맥혈을 따라 폐로 가는

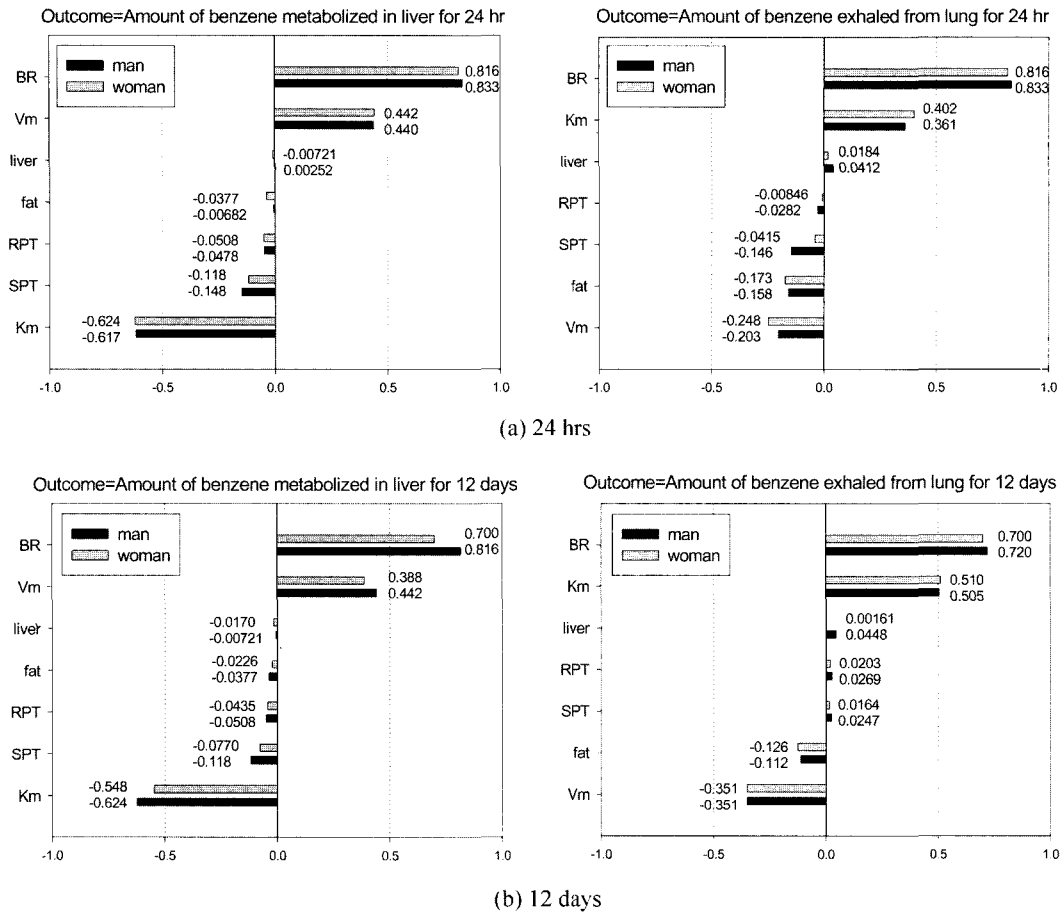


Fig. 9. Importance analysis of input parameters for the outcome of PBPk model. The outcome is amount of benzene removed by metabolism and exhalation for 24 hours and 12 days.

벤젠양이 줄어들게 되므로 호흡배출의 양이 줄어들게 된다. 따라서 상당한 중요도를 가지고 음의 상관관계를 가지게 된다. 장기간 노출에 대해서는 단기노출과 동일하게 해석할 수 있는 비슷한 중요도 결과를 나타냈다.

3. 결 론

벤젠을 포함한 지하수를 거주지에서 사용함으로써 실내 공기가 오염이 되는데 이러한 공기를 흡입하여 인체에 유입된 벤젠이 인체의 각 장기에 어떻게 작용하는지를 동적약리학 모델을 통하여 모사할 수 있다. 본 연구에서는 이러한 동적약리학 모델에 사용된 입력인자들의 불확실성을 평가했으며 본 연구에서 얻어진 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 단기간 노출의 경우 지방세포는 세포/혈액 분배상수가 높으므로 비록 노출이 없을 때라도 정맥혈의 벤젠농도

는 좀처럼 낮아지지 않는다. 반면에 SPT, RPT, 간(liver)에서는 외부의 벤젠노출에 대해 민감하게 반응하였다.

2) 장기간 노출은 단기간보다도 $\pm 30\%$ 편차의 불확실성이 포함된 입력인자에 대해서 각 장기의 정맥혈에서 벤젠농도의 산포도가 낮게 나타났다.

3) 장기 노출시 각 장기의 정맥혈에서 벤젠농도는 여성이 남성보다 높았음에도 불구하고 축적량은 남성이 우세한 것으로 나타났는데 이것은 남성이 여성보다 몸무게가 무거우므로 각 장기의 부피도 크게 계산되었기 때문이다.

4) 단기간 노출에 대한 결과를 보면 호흡률(BR)과 Michaelis 상수(K_m)가 대사분해와 호흡배출에 공통으로 높은 중요도를 나타내고 있다

5) 불확실성을 포함한 장기부피(혹은 분배상수)와 대사분해량과의 관계에서는 SPT가 가장 높은 음의 상관관계를 나타냈으며 호흡배출량에 대해서는 지방세포가 가장 높은 음의 상관관계를 나타내었다.

사 사

본 연구수행에 많은 도움을 주신 한국원자력연구소의 유동한 박사님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. 환경부, 2001 특정오염유발시설 설치신고·검사실적, available at <http://www.me.go.kr>.
2. "Biodegradation of gasoline additives MTBE (Methyl-tert-Butyl Ether) and other oxygenates", available at <http://kuic.kyonggi.ac.kr/~swchang>.
3. Kao, C.M. and Wang C.C., "Control of BTEX migration by intrinsic bioremediation at a gasoline spill site", *Water Research*, **34**(13), 3413-3423 (2000).
4. Choi, K.-Y., Yu, D., Yang, J.-W., "Health risk assessment of oil leakage from a gas station", *J. of KSEE*, **21**(9), 1761-1771 (1999).
5. Nakayama, A., Koyoshi, S., Morisawa, S., and Yagi, T., "Comparison of the mutations induced by p-benzoquinone, a benzene metabolite, in human and mouse cells", *Mutation Research*, **470**(2), 147-153 (2000).
6. Spengle, J.D. and Dockery, D.W., "Personal exposure to respirable particulates and sulfates", *Journal of Air Pollution Control Association*, **31**, 153-159 (1981).
7. Yu, D., Lee, H. S., Kim, S.-J., and Yang, J.-W., "Risk assessment of indoor pollution by BTEX released from groundwater", *J. KOSAE*, **18**, 373-381 (2002).
8. Kim, S.-J., Chc, H.-J., Park, J.-Y., Yang, J.-W., and Yu, D., "A physiologically based pharmacokinetic model for contaminated indoor air from groundwater containing BTEX by inhalation pathway", *J. of KSEE*, **24**, 1465-1478 (2002).
9. Travis, C.C., Quillen, J.L., and Arms, A.D., "Pharmacokinetic of benzene", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **102**, 400-420 (1990).
10. Yu, D., "Uncertainty analysis of a pharmacokinetic modeling for inorganic arsenic", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **70**, 281-295 (1999).
11. Tardif, R., Charest-tardif, G., Brodeur, L., and Krishnan, K., "Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and human", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **144**, 120-134 (1997).
12. Haddad, S., Tardif, R., CharestTardif, G., and Krishnan, K., "Physiological modeling of the toxico-kinetic interactions in a quaternary mixture of aromatic hydrocarbon", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **161**(3), 249-257 (1999).
13. Yu, D., Lee, H.S., Kim, S.-J., and Yang, J.-W., "Sensitivity and uncertainty analysis of two-compartment model for the indoor radon pollution", *J. KOSAE*, **18**, 327-334 (2002).
14. McKone, T.E., "Human exposure to volatile organic compounds in household tap water: the indoor inhalation pathway", *Environ. Sci. Technol.*, **21**, 1194-1201 (1987).
15. Bogen, K.T. and McKone, T.E., "Linking indoor air and pharmacokinetic models to assess tetrachloroethylene risk", *Risk analysis*, **8**(4), 509-520 (1988).