

중 설

혼합물에서 화학물질간의 상호작용 효과

인하대학교 의과대학 산업의학과

임종한 · 신주연 · 김용규

Interaction effect of Chemical Mixtures

Jong Han Leem, M.D., Joo-Youn Shin, M.D., Yong-Kyu Kim, M.D.

Department of Occupational and Environmental Medicine, Inha University Hospital,
University of Inha college of Medicine, Incheon, Korea

Chemical mixtures of components, each of which are present at less than guidance concentrations, may be hazardous due to additivity, interactions, or both. Toxicological interactions may increase the health hazard above what would be expected from an assessment of each component singly, or all components additively. So chemical mixture are a particular issue in public health. There are several approach to assess whether there are additivity or interaction in assessing toxicological effects, such as, components-based approach, physiologically-based pharmacokinetic /pharmacodynamic(PBPK/PD) models, hazard index method, and weight-of evidence method. If we consider interaction or additivity effects in assessing the health effects of chemical mixtures, we can get more accurate information about toxicological effects and dose-response relationship in chemical mixtures.

Key Words: Chemical mixture, Interaction, Additivity, Toxicological effect

서 론

모든 독성학적인 평가는 단일물질로 이루지는 한편, 사람에게서의 폭로는 단일물질에 제한되는 경우가 드물다. 이러한 현실에 의해 사람에게서의 유해화학물질의 건강영향 평가는 복잡해진다. 사람들은 자발적으로 기호 약물(예를들면, 술과 담배), 약물, 식품 등과 같은 약리작용이 강한 물질에 노출되고, 자동차 배기가스, 음용수, 그리고 작업장에서 여타 다른 물질에 비의도적으로 노출되어진다.

이 글에서는 이러한 다양한 혼합 화학물질의 노출시 인간의 건강에 영향을 미치는 화학물질간의 상호 효과에 대해

살펴보고자 한다.

본 론

1. 혼합 화학물(chemical mixture)의 정의

혼합 화학물(chemical mixture)은 노출된 수용체 집단에 실질적 혹은 잠재적인 효과를 발휘하는 2개 이상의 화학물질의 조합이라고 정의된다. 혼합물 유형은 이들 화학적 혼합물의 독성 영향을 평가하는데 유용하다. 단순 혼합물(simple mixture)은 파악되고 정량화된 비교적 소수로 이루어진 화학물질들의 조합(10개 이하)을 의미한다. 반면 복합 화학물(complex mixture)은 담배연기, 디젤 배출가스, 가솔린과 같이 혼합물의 구성물질들이 정성적으로나 정량적으로 잘 파악되지않은 수많은 화학물질들의 조합이다. 유사 혼합물(similar mixture)은 같은 화학물질들을 함유하지만, 약간 다른 구성비를 가지며, 공통적으로

책임저자: 임 종 한
인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교병원 산업의학과
Tel: 032) 890-3513, Fax: 032) 890-2859
E-mail: ekeeper@inha.ac.kr

모든 화학물질을 공유하는 것은 아니지만, 아주 유사한 구성비를 보이는 혼합물을 가르킨다. 중요성을 지닌 혼합물(mixtures of concern)은 혼합물내 개별 화학물질이 건강 가이드 라인을 넘거나, 부가작용(additivity)이나 상호작용(interaction)을 포괄하여 다른 화학물질과의 독성 영향으로 건강 유해성을 보일 수 있을 때를 가르킨다. 중요성을 지닌 혼합물과 유사 혼합물에 대한 자료와 건강 기준이 없는 상태에서, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)¹⁾, Environmental Protection Agency (EPA)²⁻⁵⁾, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 그리고 Occupational Safety and Health Administration (OSHA)⁷⁾은 혼합물의 독성 평가 시 혼합물 개별 화학물질의 노출과 건강기준을 사용해왔다. 이들 과정은 이들 개별 화학물질들의 노출과 위험이 건강 영향의 성격에 근거하여 부가작용(additivity)을 지닌 것으로 합리적으로 간주될 수 있는지를 평가하는 것을 포함한다. EPA는 개별 화학물질사이에 독성학적인 상호작용이 단지 부가작용에 근거하여 예상되는 것보다 더 큰 유해성과 위해도를 보이게 되는지를 평가하도록 권고하였다.

2. 혼합물내의 화학물질간의 작용

1) 용어의 정의

독성학적인 상호작용(toxicological interactions)은 단지 개별 화학물질의 평가로부터, 부가적으로 평가된 것이 상의 건강 유해성을 증가시킬 수 있다. 공중보건학에 관련하여 화학물질에서의 특별한 이슈는 건강 기준 농도 이하의 개별 화학물질이 부가작용이나 상호작용을 통해서 유해할 수도 있다는 것이다. 혼합물내 화학물질간의 작용에 관련한 용어는 아래와 같이 표시한다.

(1) 상호작용(Interaction): 혼합물의 효과가 개별 화학물질의 용량-반응관계에 기초한 부가성과는 다르게 나타날 때

(2) 부가작용(Additivity): 혼합물의 효과가 개별 화학물질의 효과 혹은 노출 수준들의 합으로 평가 되어질 때

(3) 분명한 영향이 없음(No apparent influence): 특별한 표적 장기에 독성을 지니지 않은 물질이 그 표적장기에 대해 두 번째 물질의 독성에 영향을 미치지 않을 때

(4) 상가작용 (Synergism): 혼합물의 효과가 개별 화학물질의 독성에 근거한 부가성보다 더욱 크게 나타날 때

(5) 상승작용(Potentialion): 특정 표적 기관에 독성을 지니지 않은 물질이 그 표적장기에 두 번째 화학물질의 효과에 영향을 미칠 때

(6)길항작용(Antagonism): 혼합물의 효과가 개별 화학물질의 부가적인 합보다 적게 평가되어질 때

(7) 억제작용(Inhibition): 특정 표적 기관에 독성을 지니지 않은 물질이 그 표적장기에 두 번째 화학물질의 명백한 효과를 감소시킬 때

(8) 차폐작용(Masking): 여러 화학물질이 같은 표적장기에 대해 반대되는 혹은 기능적으로 경쟁하는 효과를 지녀, 서로의 효과를 감소시키거나, 가리는 효과를 나타내 보일 때

상호작용에 관련한 용어에서 효과는 발생을 혹은 측정된 반응을 의미하고, 일반적으로 부가작용은 용량에 대한 반응의 부가 성격을 가르키고, 이들 용어는 EPA(1990)⁴⁾, Herzberg 등(1999)⁹⁾, Mumtaz와 Hertzberg(1993)¹⁰⁾의 정의에 기초하였다.

2) 화학물질사이에 독성학적인 상호작용의 기전 (mechanism)의 근거

화학물질사이에 독성학적인 상호작용의 기전의 근거를 정리해 제시하면 다음과 같다^{4,10)}.

(1) 화학물질-화학물질간의 작용

상가작용 혹은 상승작용: 위속에서 비발암성인 질산염과 아민으로부터 발암물질인 나트로아민의 형성¹¹⁾

길항작용 혹은 억제작용: 입으로 섭취된 암모니아는 섭취된 포름알데히드와 결합하여 헥사메틸렌아민 형성¹²⁾

(2) 약물 동태학(pharmacokinetic) 작용

a. 흡수(absorption)에 영향

· 상가작용 혹은 상승작용: 지방 탄화수소에 의해 피부 흡수가 증가됨으로써 EPN (oethyl- o4 nitrophenyl phenylphos phono thioate)의 신경 독성 상승¹³⁾.

· 길항작용 혹은 억제작용: 음식물내 아연은 납의 흡수를 억제함으로써 납의 독성을 억제한다¹⁴⁾.

b. 분포(distribution)에 영향

· 상가작용 혹은 상승작용: disulfiram의 치료중 납을 뇌로 전달하는 복합체의 형성으로 뇌 납 수준의 증가로 신경독성 증가¹⁵⁻¹⁷⁾.

· 길항작용 혹은 억제작용: 셀레늄은 간과 신장에 카드뮴의 농도를 저하시키고, 음낭에서 저분자에서 고분자 카드뮴결합단백질로 재분포시킴으로써, 카드뮴 독성으로부터 보호¹⁸⁾.

c. 배설(Excretion)에 영향

· 상가작용 혹은 상승작용: penicillin을 pronecid와

동시 투여시 신장 배설이 줄어 들으므로, 그것의 치료 효과를 상승시킴¹⁹⁾.

- 길항작용 혹은 억제작용: 비소는 담즙으로의 셀레늄의 배설을 촉진하기에 셀레늄의 효과를 억제한다²⁰⁾.

d. 대사(metabolism)에 영향

- 상가작용 혹은 상승작용: 유기화합물(profenfos, sulprofos, DEF)은 많은 피레로이드 살충제와 말라치온의 독성을 줄이는 fenvalerate와 malathion의 독성을 상승시킨다²¹⁾.
- 길항작용 혹은 억제작용: 셀레늄은 대사성 활성화보다는 해독화로 대사를 전환시킴으로써 2-acetylaminofluorene 에 의한 간손상과 암 발생을 억제한다²²⁾.

(3) 약역학(pharmaco-dynamic) 작용

a. 같은 수용체 부위 혹은 표적 분자에 상호작용(수용체 길항작용)

- 상가작용 혹은 상승작용: 예상되는 사례 없음.
- 길항작용 혹은 억제작용: 아트로핀은 아세테콜린 수용체를 봉쇄함으로써 유기인 중독을 억제한다¹¹⁾²⁾.

b. 같은 분자내 다른 부위에 상호작용

- 상가작용 혹은 상승작용: Tiazofurin과 selenazofurin 대사물질은 inosine monphosphate dehydrogenase의 다른 부위에 결합하여 그것의 활성을 상승적으로 억제한다²³⁾.
- 길항작용 혹은 억제작용: 다른 2가 양이온에 의해 구리가 DNA에 결합되는 것을 억제²⁴⁾.

c. 다른 수용체와 표적 장기 사이에 상호작용

- 상가작용 혹은 상승작용: chlordecone의 간세포 회복의 억제에 의해 사염화탄소의 간독성 상승²⁵⁾.
- 길항작용 혹은 억제작용: histamine과 norepinephrine의 혈관 확장과 혈압에 대한 반대 효과(기능적 길항작용)¹⁹⁾.

3. 혼합화학물질의 폭로와 독성 영향을 평가하기 위한 기존의 접근 방법

1) 유해성 지표(Hazard Index, 이하 HI)

유해성 지표 접근방법은 혼합물의 비발암 효과를 평가하기 위하여 용량의 부가작용(additivity)의 전제를 사용한다. EPA는 이러한 접근에 “유해성 지표(HI)라고 하는 용어를 사용한다. 이러한 접근은 다른 기관에서도 사용되거나 권고되고 있다^{1-3,7)}. 혼합물의 여러 물질들의 노출과 용량들이 독성 평가를 시행하는 기관에 의해” 받아들일만

한(acceptable) 혹은 안전한(Safe)으로 여겨지는 노출기준에 의해 평가되어진다. 그 정해진 기준은 Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR) 최소 위험농도(MRLs, Minimal Risk Levels), EPA 기준 용량(RfDs) 혹은 기준 농도(RfCs), ACGIH threshold limit values (TLVs) 혹은 OSHA 허용폭로한계(PELs, permissible exposure limits)등이다. 이때 HI의 일반식은

$$(a) HI = \frac{E_1}{DL_1} + \frac{E_2}{DL_2} + \dots + \frac{E_n}{DL_n} \quad or \quad (b) HI = \frac{\sum E_i}{\sum DL_i}$$

(a)식에서 E1은 혼합물의 첫 화학물질의 노출 수준이고, DL1의 첫 화학물질의 정해진 기준이고, E2, DL2는 혼합물의 두번째 화학물질에 해당되는 수치이고, 합계는 n으로 표시되는 물질까지 확장되어진다. 이러한 식은 (b) 식으로 보다 간결하게 표현된다.

2) 유해성 지표에 표적장기 독성 용량(Target-organ Toxicity Dose) 수정

유해성 지표의 보다 정교한 표현방식인 표적장기 독성 용량(TTD, Target-organ Toxicity Dose) 방법은 혼합물의 모든 요소들이 같은 표적장기의 치명적인 효과를 보이지 않는 혼합물의 평가에 적용하기 위하여 고안되었다. 이것은 혼합물의 대부분의 요소들이 치명적인 효과를 일으키는 것보다 보다 높은 농도에서 다른 표적장기에 영향을 미친다는 현실을 고려한 것이다. 다른 효과는 물질별로 다를 수 있으며 혼합물의 건강 효과를 평가할 때 중요할 수 있다. 그러므로 TTD를 이용하여 각 표적장기별 유해성 지표가 산출될 수 있다.

3) 유해성 지표에 가중치(Weight-of-Evidence) 수정

HI 방법은 혼합물의 요인들사이에 상호작용에 대한 정보를 통합하지 않는다. Mumtaz와 Durbin(1992)에 의해 제안된 가중치(WOE, weight-of-evidence) 방법은 이러한 필요를 언급한 최초의 체계적인 시도이다²⁶⁾. 이 방법은 NRC(1989)에 의해 만들어진 제안, 즉 상호작용을 정량화하기 어려운 점을 인식하여, 불확실성 요인(UF, uncertainty factor)를 사용해야 한다는 제안을 실행하고 확장하였다²⁷⁾. 이러한 방법은 혼합물 요인들사이에 상호작용에 대한 증거 가중치를 사용하여, 상호작용을 설명하도록 HI를 수정하게 고안되어있다.

$$HI_I = HI_{adi} \times UF_I^{WOE_N}$$

WOE_N는 상호작용을 고려하여 HI를 수정하는 지수로 사용되었다. HII는 상호작용을 고려한 HI이고, HI_{add}는 부가작용을 근거로 한 HI이다. UF는 기전이 명확히 이해가 된 것인지 여부, 상호작용의 독성학적 중요성 여부, 예상되는 노출 시기 및 경로, vivo 혹은 vitro 자료 여부에 따라서 가중치를 정해서 사용하게 된다.

4) 독성 등가치 (Toxic Equivalency)와 상대 효능 (Relative Potency)

독성 등가치와 상대 효능 접근법은 혼합물의 건강 효과를 평가하기 위하여 용량의 부가작용(additivity)의 전제를 사용한다. 이러한 접근방법은 같은 계통의 화학물질로 구성된 혼합물에 적용되었으며 혼합물의 한 화학물질에 대한 건강 정보는 충분한 한편, 다른 화학물질은 불완전할 때 쓰여진다.

독성등가치 접근법은 Chlorinated dibenzo-p-dioxin (CDDs)와 chlorinated dibenzo-p-furans (CDFs)와 coplanar PCBs와 같은 구조적으로 관련된 화학물질군에 사용되어져 왔다. 이 방법은 각 동족 화합물이 공통된 수용체 매개 기전(Common receptor mediated mechanism)을 통하여 발암성과 같은 효과를 발휘하고 부가적인 방법으로 작용한다는 것을 전제로 혼합물의 여러 동족 화합물에 대해 독성등가치값(TEFs, Toxic equivalency factors)를 평가하였다. TEF 접근방법은 in vitro 와 급성 in vivo에 근거하여, 이들 화학물질군중 가장 잘 연구된 2,3,7,8-TCDD와 비교하여 개별 동족 화합물의 독성치를 비교하였다. 2,3,7,8-TCDD는 TEF 1 단위로 선정되었고, 다른 TEFs는 1보다 대개 작았다.

5) 전체 암 위험도(Total Cancer Risk)

반응의 부가 접근 방법은 발암물질의 혼합물로부터 위험성을 평가할 때에도 권고되어진다. 반응 부가의 가장 보수적인 형태, 내성의 완전히 반대의 상관성이 EPA에 의해 제안되었다(1986)²⁾. 결과적으로, 혼합물의 위험도 혹은 반응은 각 요인 화학물질의 위험도의 합이다.

$$Risk = \sum_{i=1}^n Risk_i = \sum_{i=1}^n d_i B_i$$

Risk_i는 i번째의 발암물질의 노출량과 효능 변수 (기울기 값 혹은 단위 위험도)를 보일 때의 암 위험도이며, 전체 암 위험도는 이들 개별 위험도의 합으로 산출된다. 상한선의 위험도의 합이 혼합물의 위험도를 비정상적으로 높여 줄 것이라는 우려가 제기되었지만, Kodell과 Chen(1994)은 상한선의 단순 합산시의 오류가 다른 불확

실성에 비해 작다고 밝혔다²⁹⁾. 또한 Cogliano(1997)은 상한선 위험도의 합이 전체 발암물질 혼합물의 전체 위험도에 유용한 정보를 제공한다고 결론을 내렸다²⁹⁾.

6) 혼합 발암물질 위험도를 평가하는 통합검색체계 (Integral Search System, 이하 ISS)

ISS 방법(Woo 등 1994)은 WOE 방법과 유사하게, 3개 이상의 화학물질에 노출에 대한 유해성을 예측하기 위하여 이분 혼합물(binary mixture)에 대한 자료를 사용한다³⁰⁾. 이 방법은 컴퓨터 소프트웨어 패키지에 의해 수행된다. ISS는 발암물질과 발암물질, 암 촉진물질, 암 억제물질과 상호작용에 대한 EPA와 National Cancer Institute 데이터베이스를 통합하였다. ISS는 혼합물의 화학물질에 대해 부가작용보다 더 큰 상호작용의 비(ratio of greater-than-additive)와 부가작용보다 적은 상호작용(ratio of less-than-additive)의 비를 반영하는 가중 비를 계산한다. 하지만 이들 ISS는 노출 농도나 노출량을 고려하지 않는 약점을 지니고 있다.

7) Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK), PBPK/Pharmacodynamic (PD), 그리고 정량적인 구조와 활성도 관계(Quantitative Structure Activity Relationships: QSAR)

PBPK, PBPK/PD 기술은 혼합물 독성학의 문제에 응용되기 위하여 시작되었다. 두 개의 화학물질 혼합물에서 각 화학물질의 PBPK, PBPK/PD 모델이 상호작용이 발생하는 지점, 주로는 간 대사 과정에서 연결된다. 모델 예측과 실험자료를 비교함으로써 전제가 된 기전의 타당도를 검증한 이후에, 모델은 다른 노출 시나리오에 대해 동시 폭로의 영향을 예측하기 위하여 사용된다. 예를 들면, 이분형의 PBPK models은 쥐에서 toluene과 xylene의 상호작용에 관련한 고농도 노출 흡입 연구를 같은 노출 경로에 인간에게서 저농도 노출로 외삽하기 위하여³¹⁾ 그리고 쥐에게서의 trichloroethylene과 1,1-dichloroethylene의 독성³²⁾과 kepone과 carbon tetrachloride의 독성³³⁾에 대한 기능적인 상호작용의 역치를 파악하기 위하여 개발되었다. 인간 건강에의 잠재적인 유해의 평가에 직접 응용의 사례로써, toluene과 dichloromethane의 연구는 인간에게서 dichloromethane에 의한 carboxyhemoglobine-mia의 유도에 toluene 동시 폭로의 효과를 평가하기 위하여 PBPK/PD 모델링의 사용례를 제시하고 있다.

QSAR은 조직-혈액 그리고 공기-혈액 분할 계수, 그리고 대사율 상수와 같은 필요한 모델 변수를 평가하기 위하여 사용되어진다.

PBPK 및 PBPK/PD 모델은 상호작용 기전의 가설을 검증하기 위하여 그리고 상호작용이 낮은 농도에서도 발생하는 지를 예측하기 위하여, 이러한 검증이 중요한 혼합물에 초점을 맞추도록, 효과적으로 실험을 디자인하기 위하여 사용되어진다. 이러한 연구 영역이 발전될 수록, 이러한 모델이 인간 건강에 잠재적인 영향을 직접 평가하는데 사용될 것으로 예상된다 PBPK 및 PBPK/PD 모델은 각 혼합물 화학물질에 대해 다른 흡입, 비율, 노출 경로등을 포함한 노출 시나리오를 탐색하는데도 유용하게 사용될 수 있다³⁴⁾.

결 론

임상영역에서 환자의 임상 증상이 개별 화학물질의 독성에서 나타날 수 있는 표적장기 손상이상의 효과를 보일 때, 단지 하나의 화학물질에 노출된 것만이 아닌 여러 화학물질, 혼합물에 노출되었을 가능성도 면밀히 살펴야 한다. 사업장 혹은 폐기물 처리 시설에서 사고시에 화학물질에 동시 노출되는 경우가 많다. 화학물질간의 상호작용은 혼합물 노출 시에 건강영향을 예측하는데 중요한 요인이 되므로, 중독 질환 발생 시에 반드시 화학물질 동시 폭로와 화학물질간의 상호작용을 고려해야 한다.

참고문헌

1. ACGIH. 2000. 2000 TLVs and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH, 80-2.
2. EPA. 1986. U.S. Environmental Protection Agency. Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. *Fed Reg* 51: 34014-25.
3. EPA. 1989a. Risk assessment guidance for superfund. Volume I. Human health evaluation manual (Part A). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response. EPA/540/1-89/001.
4. EPA. 1990. Technical Support document on health risk assessment of chemical mixtures. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response. EPA/600/8-90/064.
5. EPA. 2000. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Risk assessment Forum. EPA/630R-00/002.
6. NIOSH. 1976. Criteria for a recommended standard for occupational exposure to methylene chloride. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 91-9.
7. OSHA. 1993. Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR 1910.1000. Air contaminants; Rule. *Federal Register*. 58(124):35338-51.
8. OSHA regulations (standards-29 CFR): Air Contaminants. - 1910.1000. http://www.sha-sle.gov/OshStd_data/1910_1000.html
9. Hertzberg RC, Rice G, Teuscher LK 1999. Methods for health risk assessment of combustion mixtures. In: Roberts S, Teaf C, Bean J, eds. Hazardous waste incineration: Evaluating the human health and environmental risks. Boca Raton: CRC Press LLC, 105-48.
10. Mumtaz MM, Hertzberg, RC. 1993. The status of interactions data in risk assessment of chemical mixtures. In: Saxena J, ed. Hazard assessment of chemicals. Vol 8. Washington, DC: Taylor and Francis, 47-79.
11. Klaassen CD. 1996. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. New York, NY: McGraw-Hill, 18, 96, 243.
12. Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. 1974. Principles of drug action: The basis of pharmacology. 2nd. ed. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc., 401, 404-5, 407.
13. Abou-Donia MB, Makkawy HM, Cambell GM. 1985. Pattern of neurotoxicity of n-hexane, methyl n-butyl ketone, 2,5-hexanediol alone and in combination with *o*-4-nitrophenyl phenylphosphonothionate in hens. *J Toxicol Environ Health* 16:85-100.
14. Cerklewski FL, Forbes RM. 1976. Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *J Nutr* 106:689-96.
15. Oskarsson A, Lind B. 1985. Increased lead levels in brain after long-term treatment with lead and dithiocarbamate or thiuram derivatives in rats. *Acta Pharmaco Toxicol* 56: 309-15.
16. Oskarsson A, Ljungberg T, Stahle, Tossman U, Ungerstedt U. 1986a. Behavioral and neurochemical effects after combined perinatal treatment of rats with disulfiram. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8:591-9.
17. Oskarsson A, Olson L, Palmer MR, Lind B, Bjorklund H, Hoffer B. 1986b. Increased lead concentration in brain and potentiation of lead-induced neuronal depression in rats after combined treatment with lead and disulfiram. *Environ Res* 41:623-32.
18. Chen RW, Whanger PD, Weswig PH. 1975. Selenium-induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: A possible mechanism of protection against cadmium toxicity. *Bioinorg Chem* 4:125-33.
19. Levine RE. 1973. Pharmacology: Drug actions and reactions. Boston, MA: Little, Brown and Company, 279, 285, 353.
20. Levander O, Argrett L. 1969. Effects of arsenic, mercury,

- thallium and lead on selenium metabolism in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 14:308-14.
21. Gaughan LC, Engel J, Casida JE. 1980. Pesticides interactions: effects of organophosphorous pesticides on the metabolism, toxicity and persistence of selected pyrethroid insecticides. *Pestic Biochem Physiol* 14:81-5.
 22. Marshall MV, Arnott MS, Jacobs MM, Griffin AC. 1979. Selenium effects on the carcinogenicity and metabolism of 2-acetyaminofluorene. *Cancer Lett* 7:331-8.
 23. Chou T-C, Rideout DC, ed. 1991. Synergism and antagonism in chemotherapy. San Diego, CA: Academic Press, 46-47, 436.
 24. Sagripanti JL, Goering PL, Lamanna A. 1991. Interaction of copper with DNA and antagonism by other metals. *Toxicol Appl Pharmacol* 110:477-85.
 25. Mehendale HM. 1994. Amplified interactive toxicity of chemicals at nontoxic levels: mechanistic considerations and implications to public health. *Environ Health perspect* 102 (suppl 9):139-49.
 26. Mumtaz MM, Durbin PR. 1992. A weight-of-evidence approach for assessing interactions in chemical mixtures. *Toxicol Ind Health* 8:377-406.
 27. NRC. 1989. Mixtures. In: Drinking water and health. Vol. 9. National Academy of Sciences, National Research Council, Safe Drinking Water Committee. Washington, DC: National Academy Press, 93-107, 121-32, 168-70.
 28. Kodell RL, Chen JJ. 1994. Reducing conservatism in risk estimation from mixtures of carcinogens. *Risk Anal* 14: 327-32.
 29. Cogliano VJ. 1997. Plausible upper bounds: are their sums plausible? *Risk Anal* 17:77-84.
 30. Woo Y, Di Carlo FJ, Arcos JC, Argus MF, Polansky G, DuBose J. 1994. Assessment of carcinogenic hazard of chemical mixtures through analysis of binary chemical interaction data. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 9):113-8.
 31. Tardif R, Lapare S, Charest-Tardif, Brodeur J, Krishnan K. 1995. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of a mixture of toluene and xylene in humans. *Risk Anal* 15: 335-42.
 32. El-Masri HA, Constan AA, Ramsdell HS, Yang RS. 1996a. Physiologically based pharmacodynamic modeling of a interaction threshold between trichloroethylene and 1,1-dichloroethylene in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 141:124-32.
 33. El-Masri HA, Thomas RS, Sabados GR, Philips JK, Constan AA, Benjamin SA, et al. 1996b. Physiologically based pharmacodynamic modeling of the toxicologic interaction between tetracycline and kepone Arch Toxicol 70:704-13.
 34. Haddad S, Krishnan K. 1998. Physiological modelling of toxicokinetic interactions: Implications for mixture risk assessment. *Environ Health Perspect* 106 (Suppl 6):1377-84.