



## 환경성질환과 환경유해인자의 연관성을 규명하기 위한 독성 연구 고찰

가유진 , 지경희\*

용인대학교 일반대학원 환경보건학과

### A Systematic Review of Toxicological Studies to Identify the Association between Environmental Diseases and Environmental Factors

Yujin Ka and Kyunghee Ji\*

Department of Environmental Health, Graduate School at Yongin University

#### ABSTRACT

**Background:** The occurrence of environmental disease is known to be associated with chronic exposure to toxic chemicals, including waterborne contaminants, air/indoor pollutants, asbestos, ingredients in humidifier disinfectants, etc.

**Objectives:** In this study, we reviewed toxicological studies related to environmental disease as defined by the Environmental Health Act in Korea and toxic chemicals. We also suggested a direction for future toxicological research necessary for the prevention and management of environmental disease.

**Methods:** Trends in previous studies related to environmental disease were investigated through PubMed and Web of Science. A detailed review was provided on toxicological studies related to the humidifier disinfectants. We identified adverse outcome pathways (AOPs) that can be linked to the induction of environmental diseases, and proposed a chemical screening system that uses AOP, chemical toxicity big data, and deep learning models to select chemicals that induce environmental disease.

**Results:** Research on chemical toxicity is increasing every year, but there is a limitation to revealing a clear causal relationship between exposure to chemicals and the occurrence of environmental disease. It is necessary to develop various exposure- and effect-biomarkers related to disease occurrence and to conduct toxicokinetic studies. A novel chemical screening system that uses AOP and chemical toxicity big data could be useful for selecting chemicals that cause environmental diseases.

**Conclusions:** From a toxicological point of view, developing AOP related to environmental diseases and a deep learning-based chemical screening system will contribute to the prevention of environmental diseases in advance.

**Key words:** Adverse outcome pathway, big data, chemical, environmental disease, toxicity

Received September 3, 2021

Revised November 25, 2021

Accepted November 25, 2021

#### Highlights:

- More studies are needed for disease prevention.
- Identification of exposure biomarkers associated with disease-related markers is required.
- Toxicokinetic and bioavailability data could prove the causality.
- AOP and toxicity big-data will be useful to identify potential toxicants.

#### \*Corresponding author:

Department of Occupational and Environmental Health, Yongin University, Yongindaehak-ro 134, Yongin 17092, Republic of Korea

Tel: +82-31-8020-2747

Fax: +82-31-8020-2886

E-mail: kyungheeji@yongin.ac.kr

## I. 서 론

산업화에 따른 환경오염, 새로운 화학물질의 개발, 유해화

학물질의 국가 간 이동이 점차 많아지면서 환경성질환에 대한 국제적인 관심도 높아지고 있다. 환경성질환(environment disease) 또는 환경 관련성 질환(environmental related disease)이란



물리적, 화학적, 생물학적 환경 유해인자(environmental factor)로 발생하는 건강장애를 의미한다.<sup>1)</sup> 우리나라의 환경성질환은 「환경보건법」에 따라 ‘역학조사를 통해 환경유해인자와 상관성이 있다고 인정되는 질환’으로 정의하고 있으며, 환경부 환경보건위원회 심의를 거쳐 환경부령으로 정해진다.<sup>2)</sup> 즉, 1) 「물환경보전법」에 따른 수질오염물질로 인한 질환, 2) 「화학물질관리법」에 따른 유해화학물질로 인한 중독증, 신경계 및 생식계 질환, 3) 석면으로 인한 폐질환, 4) 환경오염사고로 인한 건강장애, 5) 「실내공기질 관리법」, 「대기환경보전법」에 따른 실내·대기 오염물질과 관련된 호흡기 및 알레르기 질환, 6) 가습기살균제에 포함된 유해화학물질로 인한 폐질환을 환경성질환이라 일컫는다.<sup>2)</sup> 우리나라와는 달리 국외 기관에서는 환경성질환을 ‘환경유해인자로 유발되는 질환’으로 정의하여 광의의 개념으로 접근하고 있다. 예를 들어 세계보건기구(WHO)에서는 환경요인에 의한 질환을 85개로 분류하고 있으며, 이러한 질환에는 설사질환, 신경정신질환, 심혈관 질환 등이 포함된다.<sup>3)</sup> 미국의 국립환경보건연구소(NIEHS)에서는 천식(asthma), 산모의 유해요인 노출로 인한 영아의 출생 결함(birth defects), 암(cancer) 등의 질환(직업성 질환까지 포함)을 A-Z까지 26개 범주로 나누어 제시하고 있다.<sup>4)</sup> 전 세계적으로 환경성질환에 대한 기준이 동일하지 않지만 ‘환경적인 요인에 의해 발생하는 질환’이라는 의미를 공통적으로 내포하고 있으며,<sup>1)</sup> 주로 화학물질에의 만성적인 노출을 질환 발생의 요인으로 다루고 있다.<sup>5)</sup>

환경성질환의 임상양상만으로는 환경적 요인에서 기인한 것인지 구별하기 어렵기 때문에 환경성질환에 대한 상병코드를 개별적으로 부여하여 발생자수를 공식적으로 집계한 자료는 없다. 국민건강보험공단 및 건강보험심사평가원의 자료에 따르면 2015년 기준으로 알레르기 비염(상병코드 J30) 환자는 628만명(소아 242만명, 성인 386만명),<sup>6)</sup> 아토피 피부염(상병코드 L20) 환자는 98만명(소아 60만명, 성인 38만명),<sup>7)</sup> 천식(상병코드 J45) 환자는 168만명인 것으로 추산된다.<sup>8)</sup> 수질오염물질로 인한 질환, 환경오염사고로 인한 건강장애, 유해화학물질로 인한 중독증, 신경계 및 생식계 질환, 석면 또는 가습기살균제로 인한 폐질환 등 다른 환경성질환까지 포함하면 900만명 이상이 될 것으로 예상된다. 해마다 환경성질환 환자수가 증가하고 있으며, 성인보다 민감군(영유아·어린이)에서 더 많이 발생하는 질환(예: 아토피 피부염)도 있어 환경성질환에 대한 전생애 관리의 필요성이 증가하고 있다.

환경성질환을 지정하는 것은 질환과 관련된 환경매체와 환경유해인자를 관리하고자 하는 목적이 크므로,<sup>9)</sup> 질환 발생의 요인으로 주목되는 화학물질의 노출 수준과 독성기전을 확인하는 것이 중요하다. 환경매체(대기, 물, 토양 등) 또는 제품 내 화학물질의 검출 수준과 환경성질환 발생 간의 연관성을 확인하거나 질환을 발생시키는 독성기전에 관한 연구들이 지속적으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 환경보건의 지난 50년 역

사를 되돌아보며 「환경보건법」에 명시된 환경성질환과 환경유해인자 간의 연관성 규명을 위한 독성학적 연구를 고찰하고, 앞으로 환경성질환의 예방관리를 위해 필요한 독성학적 연구의 방향에 대해 기술하였다.

## II. 환경성질환에 관한 연구 추세

현행 「환경보건법」에서 정의된 환경성질환에 대해 체계적인 연구와 조사가 시작된 것은 2005년 이후부터이다.<sup>10)</sup> 환경보건 10개년 종합계획을 기반으로 2006년부터는 민감군(영유아·어린이)에서의 천식 및 아토피 피부염 발생과 환경오염 간의 연관성을 규명하려는 연구들이 시작되었다. 2007년부터는 환경보건센터를 지정하여 환경성질환으로 인한 건강피해를 규명·감시·예방하고 있으며, 2021년 9월 기준으로 17개소 센터가 운영되고 있다.<sup>11)</sup> 「환경보건법」(2009년 시행), 「석면피해구제법」(2011년 시행), 「석면안전관리법」(2012년 시행), 「환경오염피해 배상책임 및 구제에 관한 법률」(2016년 시행), 「가습기살균제 피해구제를 위한 특별법」(2017년 시행) 등을 토대로 환경성질환의 범위를 확대하고 사전 예방 관리를 강화하는 방향으로 환경보건정책의 패러다임을 전환하고 있다. 최근에는 환경성질환 예방관리 핵심기술개발 사업의 일환으로 2개 세부사업(환경성질환 상관성 규명 기술개발, 환경성질환 예측·평가 기술개발), 6개 중점기술, 34개 세부기술과제가 제안되어 연구과제

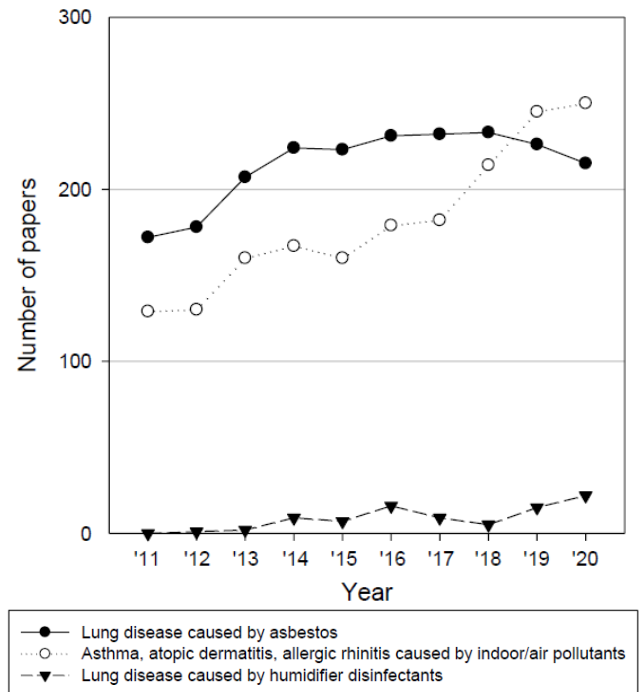


Fig. 1. Number of papers related to environmental disease caused by environmental factors

들이 진행되고 있다.<sup>12)</sup>

환경성질환을 유발하는 환경유해인자가 비교적 명확히 제시된 3가지 질환(석면으로 인한 폐질환, 실내·대기 오염물질과 관련된 호흡기 및 알레르기 질환, 가슴기살균제에 포함된 유해화학물질로 인한 폐질환)의 연구 추세를 살펴보기 위해 PubMed와 Web of Science를 검색하여 2011년~2020년에 보고된 연구 자료의 수를 확인하였다(Fig. 1). ‘대상 환경유해인자(예: asbestos, air pollutants, humidifier disinfectants)’+‘질환(예: lung disease, asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis)’+‘독성(toxicity)’을 키워드로 입력하였고, 학술대회 초록이나 영어로 이용이 불가능한 문헌은 제외하였다. 석면으로 인한 폐암, 악성 중피종, 석면폐증, 홍막반,<sup>13-15)</sup> 실내공기 및 대기 오염물질(예: 폼알데하이드, 일산화탄소, 이산화탄소, 미세먼지(PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>), 오존, 일산화질소, 이산화질소, 휘발성유기화합물 등)로 인한 천식, 아토피 피부염, 알리지성 비염, 만성폐쇄성폐질환, 폐쇄성 세기관지염, 폐암,<sup>16-19)</sup> 가슴기살균제 성분(예: 폴리헥사메틸렌 구아니딘(PHMG),<sup>20-33)</sup> 염화에톡시에틸구아니딘(PGH),<sup>34)</sup> 메틸클로로이소티아졸리논/메틸이소티아졸리논(CMIT/MIT),<sup>35,36)</sup> 염화디데실다이메틸암모늄(DDAC),<sup>37)</sup> 염화벤잘코늄(BKC)<sup>38,39)</sup> 등)으로 인한 폐질환에 관한 연구가 주로 보고되었다. 환경오염사고로 인한 건강장애에 관한 연구는 상대적으로 적었는데, 이는 환경오염 현장에서 특정 환경유해인자와의 인과관계를 밝히기 어려운 실정<sup>40)</sup>이 반영된 것임을 나타낸다. 가슴기살균제 노출로 인한 폐질환 연구는 대부분(85.3%) 우리나라에서 보고되고 있으며, 매년 연구 성과물이 증가하고 있다.

### III. 가슴기살균제로 인한 폐질환과 화학물질의 연관성 규명을 위한 독성학적 연구

국내 보고가 많은 ‘가슴기살균제로 인한 폐질환’에 대해서는 연관성 규명을 위한 독성학적 연구들을 살펴보고 제한점을 제시하였다. 2011년~2021년 10월까지 PubMed에 보고된 문헌 중 시험물질(PHMG-phosphate, PHMG-hydrochloride, CMIT/MIT), 독성(toxicity), 시험종(rat, mice)의 키워드를 입력하여 검색하였고, PECO framework (Table 1)에 충족되는 연구들을 선별하였다. Klimisch score에 따라 독성실험에 대한 신뢰도를 평가하였으며,<sup>41)</sup> R1 (reliable without restriction), R2 (reliable with restriction)에 해당하는 문헌을 확인하였다. 원자료의 이용이 불가능하거나 영어로 이용이 불가능한 문헌은 제외하여 총 11편의 문헌을 Table 2에 정리하였다.

흡입 또는 경구 경로를 통해 PHMG-p에 노출된 랫드와 마우스에서는 전신독성(호흡기능 이상, 체중 감소, 먹이 활동 감소),<sup>25,27,42)</sup> 태아 발달 독성,<sup>27,42)</sup> 염증 반응 증가,<sup>23,43)</sup> 활성산소 생성 증가,<sup>23)</sup> 폐섬유화 및 폐손상 관련 유전자 발현 변화<sup>26,33)</sup>가 보고되었다(Table 2). 흡입 경로를 통해 PHMG-h에 노출된 랫드에서는 호흡기계의 조직학적 병변 뿐만 아니라 다른 기관(비장, 흉선, 생식기관 등)에서의 독성이 보고되었다(Table 2).<sup>24,25)</sup> CMIT/MIT 혼합물에 노출된 마우스에서는 T helper 2와 관련된 면역반응 조절 장애가 발생하였으며,<sup>44)</sup> 수컷 랫드에서는 중성지방 수치가 감소하였다.<sup>45)</sup> 동물모델의 독성평가에서 유의하게 관찰된 생체지표들은 피해자들의 증상보고 및 역학연구와 더불어 질환 발생의 전조증상을 확인하는 데 활용할 수 있으나, 이러한 생체지표가 질환-특이적으로 반응하는지 등에 대해서는 추가적인 검토가 필요하다.

가슴기살균제로 인한 폐질환의 연관성을 규명하기 위해 진행

**Table 1.** Elements of a population-based comparator-outcome (PECO) statement in the present study

Element	Explanation	Inclusion criteria	Exclusion criteria
(P) Population	• What are the characteristics of the receptors?	• Experimental rodents studies	• All human studies
(E) Exposures	• What are the types of chemicals?	• Exposure to PHMG, PGH, and CMIT/MIT	• Exposure to other chemicals
(C) Comparator	• Which exposure groups will be compared to each other?	• Exposed groups versus vehicle-treated or negative controls	• No controls in experimental studies
(O) Outcome	• Which outcomes will be included or covered?	• Toxicity indicators related to the occurrence of lung diseases	• All other effects
Publication parameters		• Peer-reviewed • Original data • Available in English	• Non-peer reviewed • Not an original data (e.g., review, editorials) • Unavailable in English

CMIT: chloromethylisothiazolinone, MIT: methylisothiazolonine, PGH: oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl guanidine chloride), PHMG: polyhexamethylene guanidine.

**Table 2.** Summary of toxicity studies related to major ingredients of humidifier disinfectants

Chemical	Species	Exposure conc.	Exposure duration	Major results	Ref
PHMG-p	Rat (SD)	0.14, 1.6, 3.2 mg/m <sup>3</sup>	2-week	• ↑ Systematic toxicity (respiratory function abnormalities, decreased body weight gain & food consumption) • ↑ Prenatal development toxicity	27,42)
	Rat (SD)	0.4 mg/m <sup>3</sup>	4-week, 10-week	• ↑ Genes related to inflammatory response (4-week) • ↑ Genes related to chronic lung fibrosis (10-week)	43)
	Rat (SD)	1.51 mg/mm <sup>3</sup>	4 h/d, 5 d/w, 3-week	• ↑ Pulmonary inflammation & fibrosis • ↑ Genes related to inflammatory cytokines & fibronectin • ↑ ROS generation	23)
	Rat (SD)	13, 40, 120 mg/kg	31 d (♂), 41 d (♀)	• ↑ Systematic toxicity (subdued behavior, thin appearance, decreased body weight, decreased food consumption) • ↑ Reproductive/developmental toxicity	25)
	Rat (Wistar)	1) 1.5 mg/kg 2) 0.1 mg/kg	1) Single exposure 2) 2 times/w, 4-week	• ↑ Genes related to pulmonary damage (arginase 1 & lipocalin 2) • ↑ Serum or urinary glutamate and choline (endogenous metabolites related to pulmonary damage by PHMG-p)	26)
PHMG-h	Mice (C57BL/6)	0.9 mg/kg	10-week	• ↑ Pulmonary inflammation & fibrosis	33)
	Rat (F344)	1, 5, 25 mg/m <sup>3</sup>	6 h/d, 5 d/w, 2-week	• ↑ Histological lesions in respiratory system (degeneration, atrophy, ulcer, inflammation, fibrosis) • ↑ Secondary effects on other organs (spleen, thymus, reproductive organ)	24)
	Rat (F344)	0.14, 0.41, 1.18 mg/m <sup>3</sup>	13-week	• ↑ Histological lesions in respiratory system (alveolar/interstitial fibrosis, bronchioalveolar hyperplasia)	25)
CMIT/MIT	Rat (SD)	0, 0.26, 0.78, 2.33, 7.0 mg/kg	4-week	• ↓ Serum triglyceride levels (♂) • ↑ Hepatic phase 1 xenobiotic metabolizing enzymes (♀)	45)
	Mice (BALB/C)	0.1875 mg/kg/d	5 d/w, 3-week	• ↑ Genes related to T helper 2 (Th2)-related cytokines • Cause atopic dermatitis symptoms through the dysregulation of Th2-related immune response	44)

CMIT: chloromethylisothiazolinone, MIT: methylisothiazolinone, PHMG-h: polyhexamethylene guanidine hydrochloride, PHMG-p: polyhexamethylene guanidine phosphate.

된 독성연구를 토대로 몇 가지 제한점을 확인할 수 있다. 첫째, 특정 화학물질 노출과 관련성이 있는 노출 생체지표(exposure-biomarker)와 환경성질환 발생과 관련이 있는 독성영향 생체지표(effect-biomarker)가 부족하다. 예를 들어, PHMG와 관련된 노출 생체지표(예: PHMG 대사체)를 피검자의 혈액, 소변, 조직에서 검출한다면 가습기살균제의 노출을 확인할 수 있으며, 폐손상과 관련이 있는 독성영향 생체지표(예: cytokine)를 활용한다면 폐질환 발생을 확인할 수 있다.<sup>26,46)</sup> 그러나 가습기살균제의 성분들은 물에 잘 녹기 때문에 장기에 축적되기 어렵고, 가습기살균제에 노출된 지 10년 이상이 지나 피해자의 혈액과 소변 등에서 노출 생체지표의 수준을 확인해 연관성을 조사하는 것이 쉽지 않다. 또한 가습기살균제 사용으로 나타날 수 있는 미미한 증상들은 시간이 지남에 따라 독성 영향 생체지표로 감지하기 어려울 수도 있다. 노출 이후로 오랜 시간이 지나도 확인할 수 있으며 질환발생에 특이적인 생체지표를 지속적으로 개발하는 것이 필요하다.

둘째, 가습기살균제로 인한 폐질환은 제품 내에 포함되어 있

는 여러가지 화학물질이 혼합되어 발생할 가능성이 있는데, 현재까지 진행된 연구는 단일물질의 노출로 인한 최종 독성영향을 관찰하는 것에 주로 초점이 맞추어 졌다. 제품의 기능을 발휘하기 위해 첨가되는 주성분과 그 역할을 돕기 위해 함께 포함되는 부수적인 성분들의 상호작용을 확인하는 것이 필요하다. 연관 규칙(association rule) 등을 이용해 다빈도, 고농도로 노출될 가능성이 높은 화학물질의 조합을 선별하고, 이들의 독성영향이 개별 독성과 어떻게 차이가 나는지 확인한다면 개별물질의 독성으로 설명되지 않는 공백을 찾고 사건의 인과관계를 입증하는데 활용할 수 있을 것이다.

셋째, 가습기살균제로 인한 폐질환의 원인으로 추정되는 화학물질이 체내에서 어떠한 생리적인 움직임을 보이는지에 대한 독성동태(toxicokinetic) 연구가 부족하다. 독성동태를 평가하기 위해서는 우선 표적장기 내에서 대상물질을 분석하는 기술이 필요하다. 흡입 경로로 노출된 폴리머(polymer) 형태의 PHMG는 폐동맥에 흡수되기 어려운데, 어떻게 폐가 아닌 다른 기관으로 이동하여 독성을 유발하는지에 대해 확인할 필요성이 있

다.<sup>46)</sup> 또한 정맥주사로 대상물질의 생체이용률을 최대로 높인 후 폐 이외의 장기에서 독성이 발견되는지 평가해 보아야 한다.<sup>46)</sup> 이러한 연구 결과는 폐질환 이외의 다른 증상과 인과관계를 입증하는 증거로도 활용될 수 있다.

### IV. 환경성질환 예방관리를 위한 독성학적 연구의 방향

#### 1. 독성발현경로의 활용

환경성질환은 주로 대기, 수질, 제품 등 다양한 매체에 존재하는 화학물질로 인해 발생된다. 최근에는 화학물질에 대한 고속대량 스크리닝(high-throughput screening, HTS) 등을 통해 다량의 독성정보를 구축하는 노력이 있어 왔고, 이를 환경성질환 연구에 활용하는 것이 가능하다. 그 예가 독성발현경로(adverse outcome pathway, AOP)이다. 독성발현경로(AOP)란 화학물질의 독성이 분자수준초기현상(molecular initiating event, MIE)에서 시작하며, 여러 단계의 주요 현상(key event, KE)을 거쳐 최종 독성영향(adverse outcome, AO)이 나타난다는 개념이다.<sup>47)</sup> 화학물질의 MIE와 KE를 알면 AO가 발생할 것인지 예

측할 수 있다. 역으로 환경성질환으로 이어지는 AO-KE-MIE를 확인하여 AOP를 구축하면, 최종 독성영향과 질환이 발생하기 전에 MIE를 살펴봄으로써 선제적인 환경성질환 관리가 가능할 것이다.

최근 가슴기살균제 노출로 인한 독성영향을 확인하는데 AOP 구축과 활용이 제안된 바 있다.<sup>48)</sup> 한 연구팀에서는 MIE가 PPAR $\gamma$  비활성, KE가 변형 성장인자(transforming growth factor)- $\beta$  활성화, 염증 증가, 콜라겐 침착, 상피-간엽전환(epithelial mesenchymal transition) 유발, AO가 폐섬유화인 AOP no. 206를 개발하였다(Fig. 2).<sup>49)</sup> 또한 MIE가 angiotensin II receptor type 1 receptor (AT1R) agonist 결합, KE가 활성산소종 증가, nuclear factor kappa B (NF-kB) 활성화 증가, proinflammatory and profibrotic mediator 분비 증가, 콜라겐 축적, AO가 폐섬유화인 AOP no. 382가 제안된 바 있다(Fig. 2).<sup>50)</sup> 폐질환 유발과 관련된 폐섬유화 독성영향의 다양한 MIE (예: PPAR $\gamma$  비활성, AT1R agonist 결합 등)를 적극적으로 활용한다면 폐질환 관리에 도움이 될 것이며, 향후 특정 환경유해인자와의 특이성이 높은 MIE가 포함된 AOP를 구축한다면 질환 발생 전에 선제적인 관리가 가능할 것이다.

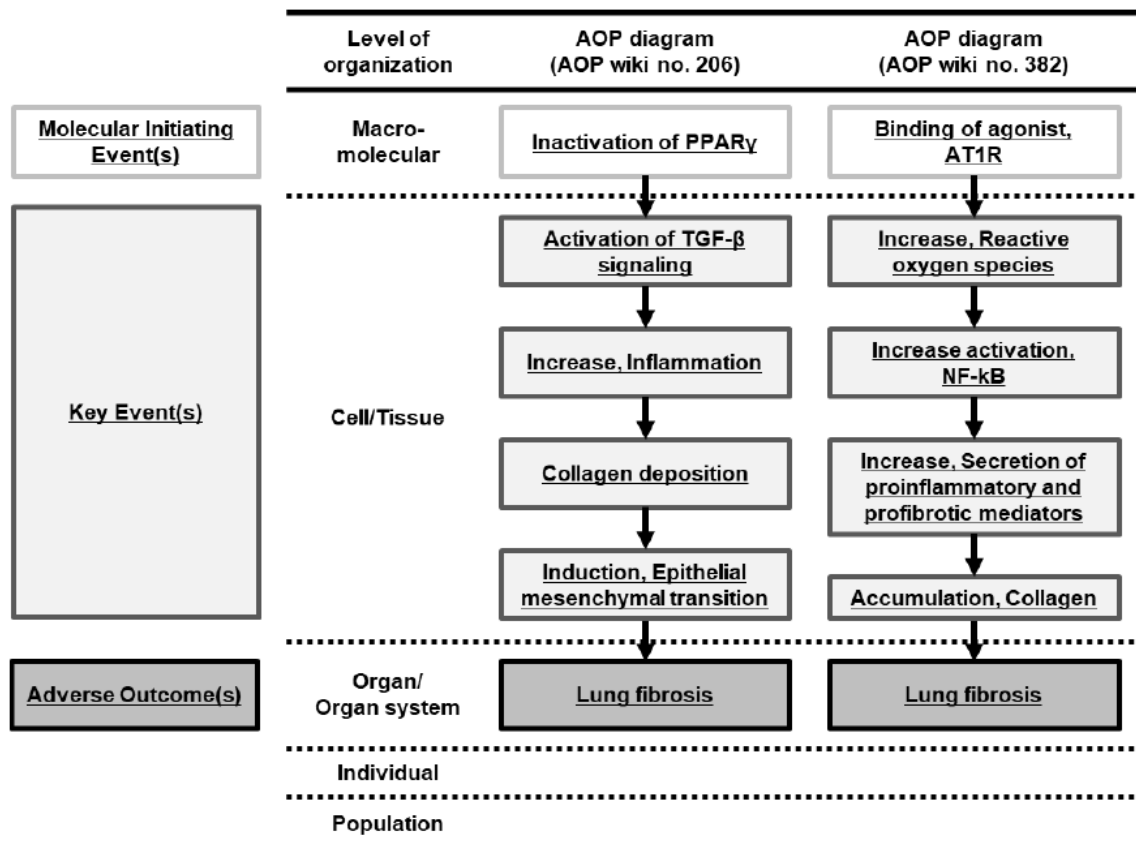
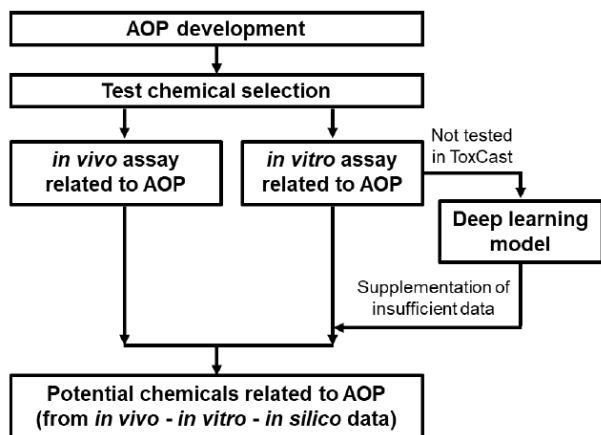


Fig. 2. A schematic diagram depicting an adverse outcome pathway (AOP). This figure shows an example indicating chemicals triggering molecular initiating events leading to a sequential series of high order effects to produce lung fibrosis (modified from AOP wiki 206 and 382).



**Fig. 3.** Workflow for screening potential chemicals related to specific adverse outcome pathway (AOP) using *in vivo-in vitro-in silico* toxicity data

## 2. 환경성질환 유발 화학물질 선별 시스템 구축

수많은 화학물질들 중 환경성질환 발생과 관련이 높은 화학물질을 미리 선별할 수 있는 시스템이 구축된다면 환경성질환에 대한 선제적인 관리가 가능하다. 그러나 동물실험(*in vivo*)에 기반을 둔 독성평가는 고비용, 저효율, 윤리적인 문제 때문에 점차 줄어드는 추세이며, 증가하는 화학물질에 비해 동물실험 자료는 턱없이 부족하다. 최근 Toxicity Forecaster (ToxCast)와 같은 *in vitro* HTS 자료가 많아지고 있으며,<sup>51)</sup> 인공지능 기술(예: 기계학습(machine learning), 심층학습(deep learning))을 적용한 예측독성(*in silico*) 자료의 활용도 증가하고 있다.<sup>52)</sup> *In vivo-in vitro-in silico*를 통합한 화학물질 선별 시스템은 화학물질에 관한 독성 빅데이터와 인공지능 기술을 활용해 동물 실험을 최소화하고 AOP를 반영하는 화학물질을 선별하는 데 활용될 수 있다(Fig. 3). 한 연구팀에서는 폐섬유화 유발 AOP를 구축한 후 ToxCast 독성자료를 토대로 심층학습 예측 모델을 만들었고, 흡입 시 폐섬유화 유발이 가능한 물질을 선별하는 데 기여하기도 하였다.<sup>49)</sup> 환경성질환과 관련이 있는 다양한 AOP가 개발되면 MIE를 반영하는 시험관 내 독성 빅데이터 자료와 예측독성자료로 신속 정확하게 환경성질환 발생과 관련이 높은 화학물질을 선별할 수 있을 것이다.

## V. 결 론

본 연구에서는 환경성질환과 환경유해인자 간의 연관성 규명을 위한 독성학적 연구를 고찰하고, 앞으로 환경성질환의 예방관리를 위해 필요한 독성학적 연구의 방향에 대해 기술하였다. 환경성질환과 특정 환경유해인자 간의 과학적 인과관계를 규명하기 위해서는 질환발생과 관련된 다양한 노출 생체지표(exposure-biomarker)와 독성영향 생체지표(effect-biomarker)

를 개발할 필요가 있으며, 독성동태학(toxicokinetic) 연구도 진행될 필요가 있다. 환경성질환을 조기에 예방하기 위해서는 화학물질 노출로 인한 환경성질환 발생의 독성기전을 조사하여 AOP를 구축하는 것이 필요하다. 또한 화학물질 독성 빅데이터와 인공지능 모델을 활용하여 환경성질환 예측모델을 개발한다면, 독성기전을 토대로 환경성질환을 유발할 가능성이 있는 화학물질을 사전적으로 선별할 수 있을 것이다.

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- Koh SB. Environmental diseases. *J Korean Med Assoc.* 2012; 55(3): 212-213.
- Korea Ministry of Government Legislation. Environmental Health Act. Available: <https://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%ED%99%98%EA%B2%BD%EB%B3%B4%EA%B1%B4%EB%B2%95> [accessed 25 August 2021].
- Prüss-Üstün A, Corvalán C; World Health Organization. Preventing Disease through Healthy Environments: Towards an Estimate of the Environmental Burden of Disease. Geneva: World Health Organization; 2006.
- National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Environmental Diseases from A to Z. Available: [https://www.niehs.nih.gov/health/assets/docs\\_a\\_e/environmental\\_diseases\\_environmental\\_diseases\\_from\\_a\\_to\\_z\\_english\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/health/assets/docs_a_e/environmental_diseases_environmental_diseases_from_a_to_z_english_508.pdf) [accessed 25 August 2021].
- Zeliger HI. Causes, mechanisms and prevention of environmental diseases. *Dual Diagn.* 2015; 1(1): 1-18.
- National Health Insurance Service (NHIS). "Allergic rhinitis" has the highest number of patients under the age of 10. Available: <https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaea01600m01.do?mode=view&articleNo=136900&article.offset=0&articleLimit=10&srSearchVal=%EC%B2%9C%EC%8B%9D> [accessed 25 August 2021].
- National Health Insurance Service (NHIS). Children with atopic dermatitis has a large number of patients in Jeju, and adults in Seoul, Gyeonggi, and Incheon. Available: <https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaea01600m01.do?mode=view&articleNo=127650&article.offset=0&articleLimit=10&srSearchVal=%EC%95%84%ED%86%A0%ED%94%BC> [accessed 25 August 2021].
- Kwon EJ. Analysis of treatment trends for asthma patients over the past 5 years. *Policy Trends.* 2019; 13(4): 56-65.
- Jung KH. The policy direction on environment diseases and environmental risk of children health. *Health Welf Forum.* 2009; 152: 100-111.
- Ministry of Environment. Systemic Response to Environmental Diseases such as Investigations on the Occurrence of Atopic Skin

- Diseases in Children. Available: <http://www.me.go.kr/home/web/board/read.do?menuId=10126&boardMasterId=66&boardCategoryId=&boardId=145848> [accessed 25 August 2021].
11. Ministry of Environment. Status of Environmental Health Center ('21.09.06). Available: [http://www.me.go.kr/home/web/policy\\_data/read.do?menuId=10276&seq=7347](http://www.me.go.kr/home/web/policy_data/read.do?menuId=10276&seq=7347) [accessed 30 November 2021].
  12. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning (KISTEP). Core Technology Development Project for Prevention and Management of Environmental Disease. Available: <https://scienceon.kisti.re.kr/commons/util/originalView.do?cn=TRKO202000024358&dbt=TRKO&rn> [accessed 25 August 2021].
  13. Ahn JJ. Asbestos and environmental disease. *J Environ Health Sci.* 2009; 35(6): 538-541.
  14. Musk AW, de Klerk N, Reid A, Hui J, Franklin P, Brims F. Asbestos-related diseases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(6): 562-567.
  15. Park EK, Takahashi K, Jiang Y, Movahed M, Kameda T. Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: an unfinished story. *Cancer Sci.* 2012; 103(10): 1751-1755.
  16. Choi KY, Lee SM, Lee CM, Seo SC. Factor analysis of environmental disease by air pollution: analysis and implication of Google Trends data with big data. *J Environ Health Sci.* 2018; 44(6): 563-571.
  17. Lam J, Koustas E, Sutton P, Padula AM, Cabana MD, Vesterinen H, et al. Exposure to formaldehyde and asthma outcomes: a systematic review, meta-analysis, and economic assessment. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248258.
  18. Jeong SH, Kim JH, Son BK, Hong SC, Kim SY, Lee GH, et al. Comparison of air pollution and the prevalence of allergy-related diseases in Incheon and Jeju City. *Korean J Pediatr.* 2011; 54(12): 501-506.
  19. Kim J, Kim H, Lim D, Lee YK, Kim JH. Effects of indoor air pollutants on atopic dermatitis. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(12): 1220.
  20. Jeong MH, Kim HR, Park YJ, Chung KH. Akt and Notch pathways mediate polyhexamethylene guanidine phosphate-induced epithelial-mesenchymal transition via ZEB2. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019; 380: 114691.
  21. Jung HN, Zerlin T, Podder B, Song HY, Kim YS. Cytotoxicity and gene expression profiling of polyhexamethylene guanidine hydrochloride in human alveolar A549 cells. *Toxicol In Vitro.* 2014; 28(4): 684-692.
  22. Kim HR, Hwang GW, Naganuma A, Chung KH. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J Toxicol Sci.* 2016; 41(6): 711-717.
  23. Kim HR, Lee K, Park CW, Song JA, Shin DY, Park YJ, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses. *Arch Toxicol.* 2016; 90(3): 617-632.
  24. Lee YH, Seo DS. Toxicity of humidifier disinfectant polyhexamethylene guanidine hydrochloride by two-week whole body-inhalation exposure in rats. *J Toxicol Pathol.* 2020; 33(4): 265-277.
  25. Lee YH, Seo DS, Lee MJ, Cha HG. Immunohistochemical characterization of oxidative stress in the lungs of rats exposed to the humidifier disinfectant polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32(4): 311-317.
  26. Lee JD, Kim HY, Kang K, Jeong HG, Song MK, Tae IH, et al. Integration of transcriptomics, proteomics and metabolomics identifies biomarkers for pulmonary injury by polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG-p), a humidifier disinfectant, in rats. *Arch Toxicol.* 2020; 94(3): 887-909.
  27. Lee J, Choi SJ, Jeong JS, Kim SY, Lee SH, Yang MJ, et al. A humidifier disinfectant biocide, polyhexamethylene guanidine phosphate, inhalation exposure during pregnancy induced toxicities in rats. *J Hazard Mater.* 2021; 404(Pt B): 124007.
  28. Nemery B, Hoet PH. Humidifier disinfectant-associated interstitial lung disease and the Ardystil syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(1): 116-117.
  29. Park EJ, Park SJ, Kim S, Lee K, Chang J. Lung fibroblasts may play an important role in clearing apoptotic bodies of bronchial epithelial cells generated by exposure to PHMG-P-containing solution. *Toxicol Lett.* 2018; 286: 108-119.
  30. Park YJ, Jeong MH, Bang IJ, Kim HR, Chung KH. Guanidine-based disinfectants, polyhexamethylene guanidine-phosphate (PHMG-P), polyhexamethylene biguanide (PHMB), and oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl guanidinium chloride (PGH) induced epithelial-mesenchymal transition in A549 alveolar epithelial cells. *Inhal Toxicol.* 2019; 31(4): 161-166.
  31. Park JS, Park YJ, Kim HR, Chung KH. Polyhexamethylene guanidine phosphate-induced ROS-mediated DNA damage caused cell cycle arrest and apoptosis in lung epithelial cells. *J Toxicol Sci.* 2019; 44(6): 415-424.
  32. Song JA, Park HJ, Yang MJ, Jung KJ, Yang HS, Song CW, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food Chem Toxicol.* 2014; 69: 267-275.
  33. Song J, Kim W, Kim YB, Kim B, Lee K. Time course of polyhexamethyleneguanidine phosphate-induced lung inflammation and fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 345: 94-102.
  34. Do VQ, Seo YS, Park JM, Yu J, Duong MTH, Nakai J, et al. A mixture of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone impairs rat vascular smooth muscle by depleting thiols and thereby elevating cytosolic Zn<sup>2+</sup> and generating reactive oxygen species. *Arch Toxicol.* 2021; 95(2): 541-556.
  35. Lee E, Son SK, Yoon J, Cho HJ, Yang SI, Jung S, et al. Two cases of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone-associated toxic lung injury. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(16): e119.
  36. Park EJ, Seong E. Methylisothiazolinone induces apoptotic cell death via matrix metalloproteinase activation in human bronchial epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2020; 62: 104661.
  37. Park EJ, Seong E, Kang MS, Lee GH, Kim DW, Han JS, et al. Formation of lamellar body-like structure may be an initiator of didecylidimethylammonium chloride-induced toxic response. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020; 404: 115182.
  38. Choi HY, Lee YH, Lim CH, Kim YS, Lee IS, Jo JM, et al. Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats. *Part Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 5.

39. Jeon H, Kim D, Yoo J, Kwon S. Effects of benzalkonium chloride on cell viability, inflammatory response, and oxidative stress of human alveolar epithelial cells cultured in a dynamic culture condition. *Toxicol In Vitro*. 2019; 59: 221-227.
40. Baek W, Shim Y. A study on the improvement of health damage relief regulation due to environmental hazardous factors. *J Environ Policy*. 2013; 12(1): 75-100.
41. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1997; 25(1): 1-5.
42. Lee J, Choi SJ, Jeong JS, Kim SY, Lee SJ, Baek SK, et al. Adverse postnatal developmental effects in offspring from humidifier disinfectant biocide inhaled pregnant rats. *Chemosphere*. 2022; 286(Pt 2): 131636.
43. Song MK, Kim DI, Lee K. Time-course transcriptomic alterations reflect the pathophysiology of polyhexamethylene guanidine phosphate-induced lung injury in rats. *Inhal Toxicol*. 2019; 31(13-14): 457-467.
44. Go HN, Lee SH, Cho HJ, Ahn JR, Kang MJ, Lee SY, et al. Effects of chloromethylisothiazolinone/methylisothiazolinone (CMIT/MIT) on Th2/Th17-related immune modulation in an atopic dermatitis mouse model. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 4099.
45. Pelletier G, Valli VE, Rigden M, Poon R. Effects of a 28-day oral exposure to a 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one biocide formulation in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol*. 2014; 37(2): 149-155.
46. Park K. An analysis of a humidifier disinfectant case from a toxicological perspective. *Environ Health Toxicol*. 2016; 31: e2016013.
47. Perkins EJ, Ashauer R, Burgoon L, Conolly R, Landesmann B, Mackay C, et al. Building and applying quantitative adverse outcome pathway models for chemical hazard and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*. 2019; 38(9): 1850-1865.
48. Leem JH, Chung KH. Combined approaches using adverse outcome pathways and big data to find potential diseases associated with humidifier disinfectant. *Environ Health Toxicol*. 2016; 32: e2017003.
49. Jeong J, Garcia-Reyero N, Burgoon L, Perkins E, Park T, Kim C, et al. Development of adverse outcome pathway for PPAR $\gamma$  antagonism leading to pulmonary fibrosis and chemical selection for its validation: ToxCast database and a deep learning artificial neural network model-based approach. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(6): 1212-1222.
50. Liu SS, Wang HY, Tang JM, Zhou XM. Hypoxia-induced collagen synthesis of human lung fibroblasts by activating the angiotensin system. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(12): 24029-24045.
51. United States Environmental Protection Agency. EPA is Moving Towards the Future of Chemical Assessments with New Approach Methods. Available: <https://www.epa.gov/sciencematters/epa-moving-towards-future-chemical-assessments-new-approach-methods> [accessed 25 August 2021].
52. Tang W, Chen J, Wang Z, Xie H, Hong H. Deep learning for predicting toxicity of chemicals: a mini review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2018; 36(4): 252-271.

#### 〈저자정보〉

가유진(대학원생), 지경희(교수)