

연구보고서

# 다중경로입자선량측정모델을 활용한 나노물질의 인간등가농도 추정

이지혜 · 예신희 · 박정덕 · 조완섭 · 마성원

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원





# 요 약 문

## 연구기간

2020년 1월 ~ 2020년 11월

## 핵심단어

다중경로입자선량측정 모델, 나노물질, 인간등가농도, 흡입독성연구, 최대무영향관찰용량

## 연구과제명

다중경로입자선량측정 모델을 활용한 나노물질의 인간등가농도 추정

## 1. 연구배경

다중경로입자선량측정(multiple-path particle dosimetry, MPPD) 모델은 주로 사람과 실험동물 폐 침착 분율을 추정하는데 사용되는 계산 모델이다. 최근 버전에서는 침착뿐만 아니라 제거율 계산이 가능하게 되었다. 기존 문헌에서 침착, 제거율과 함께 최대무영향관찰용량(no observed adverse effect level, NOAEL) 등을 사용하면 인간등가농도(human equivalent concentration, HEC) 추정이 가능함을 확인하였다. 한편 나노물질은 국내외에서 노출기준과 건강영향을 정의하기 위한 연구가 진행 중이지만 현재까지는 자료가 부족한 실정이다. 하지만 나노물질의 주요 노출경로는 흡입이므로 MPPD 모델을 사용하여 HEC 추정이 가능할 것으로 사료된다.

## 2. 주요 연구내용

폐 침착 분율과 제거율을 계산하는 MPPD 모델의 설치와 기본적인 사용방법을 매뉴얼(manual)을 통하여 확인하였다. MPPD 모델은 프로그

램을 설치하면 누구나 활용이 가능하다. 2019년 발표된 연구에서 탄소 나노튜브와 그래핀의 13주 동물실험결과를 토대로 HEC 뿐만 아니라 작업장 노출기준을 제안하였으며 논문에서 사용한 방법론을 자세히 기술하였다.

Aluminium oxide, silver nanoparticles, iron nanoparticles, titanium dioxide, cerium oxide, zinc oxide, silicon dioxide, polystyrene, dendrimers, nanoclays를 선정하여 나노물질에 대한 동물실험 문헌을 검토하였다. 2010년 이후 수행된 동물실험으로 흡입독성연구만 분석에 포함하였고 경구노출 또는 피부노출은 제외하였으며 NOAEL과 최저영향관찰용량 (lowest observed adverse effect level, LOAEL) 추정이 가능한 문헌만 선정하였다. 이 중에서 cerium oxide의 경우에는 일관된 결과 등으로 인해 HEC 추정이 가능하다고 판단하였다. 하지만 다른 물질의 경우에는 추정값이 큰 차이를 보이는 경우도 있었고 추정값을 제시한 연구의 수가 너무 적었다. 따라서 HEC를 추정하기 위해서는 더 많은 연구결과 의 축적이 필요하다.

### 3. 연구 활용방안

본 연구를 통하여 나노물질 산업 노동자의 질병을 예방하고 건강을 유지하기 위한 노출기준 선정에 기초 자료로 활용할 수 있으며, 본 연구의 방법론을 사용하여 신물질의 기존에 알려지지 않은 건강영향에 대한 근거 마련이 가능하다.

### 4. 연락처

- 산업안전보건연구원 직업건강연구실 역학조사부 중부권역학조사팀 이지혜
  - ☎ 032) 510. 0752
  - E-mail jhlee01@kosha.or.kr

# 차례

<b>I. 서론</b> .....	<b>1</b>
1. 연구의 필요성 .....	1
2. 연구목적 .....	2
<b>II. 연구내용 및 방법</b> .....	<b>3</b>
1. 연구내용 및 범위 .....	3
1) MPPD 모델 소개 .....	3
2) 나노물질군에 대한 동물실험 결과 분석 .....	3
3) 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용 가능성 평가 .....	3
2. 연구방법 .....	3
1) MPPD 모델 소개 .....	3
2) 나노물질군에 대한 동물실험 결과 분석 .....	4
3) 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용 가능성 평가 .....	5
4) 연구진 회의와 전문가 회의 시행 .....	5
<b>III. 연구결과</b> .....	<b>6</b>
1. MPPD 모델 소개 .....	6
1) MPPD 모델 개발 배경 .....	6
2) MPPD 모델 개요 .....	10
3) MPPD 모델 기능과 사용법 .....	17
4) MPPD 모델 활용 사례 .....	46
2. 나노물질군에 대한 동물실험 결과 .....	57
1) silver nanoparticle 관련 흡입독성연구 .....	58

2) titanium dioxide 관련 흡입독성연구 .....	59
3) cerium oxide 관련 흡입독성연구 .....	61
4) zinc oxide 관련 흡입독성연구 .....	65
5) silicon dioxide 관련 흡입독성연구 .....	67
6) 그밖에 nanoparticles .....	68
3. 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성 평가 .....	70
4. 연구진 회의와 전문가 회의 진행 .....	71
<b>IV. 고찰 및 결론 .....</b>	<b>72</b>
<b>V. 참고문헌 .....</b>	<b>78</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>90</b>

## 표 차례

<표 3-1> MPPD 모델 단계별 주요 기능 .....	18
<표 3-2> MPPD 조건과 노출 모델 .....	49
<표 3-3> MPPD 모델로부터 랫트와 사람의 호흡기관에서의 MWCNT와 그래핀의 침착 분율 .....	50
<표 3-4> MWCNT와 그래핀의 NOAELrat로부터 HEC를 추정함에 있어서 랫트와 사람사이의 파라미터 표준화 .....	52
<표 3-5> MPPD 관련 연구방법과 특성 .....	55
<표 3-6> 나노물질군에 대한 동물실험 결과 .....	57
<표 3-7> Silver nanoparticle 관련 흡입독성연구 .....	60
<표 3-8> Titanium dioxide 관련 흡입독성연구 .....	62
<표 3-9> Cerium oxide 관련 흡입독성연구 .....	64
<표 3-10> Zinc oxide 관련 흡입독성연구 .....	66
<표 3-11> Silicon dioxide 관련 흡입독성연구 .....	69
<표 3-12> 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성 .....	70

## 그림차례

[그림 3-1] MPPD 모델 개발 배경 .....	7
[그림 3-3] MPPD 모델 홈페이지 .....	19
[그림 3-4] MPPD 모델 다운로드 정보 입력 .....	20
[그림 3-5] MPPD 모델 기본 화면 .....	20
[그림 3-6] 기도 형태학 정보 입력 .....	24
[그림 3-7] 흡입 속성 정보 입력 .....	30
[그림 3-8] 노출 조건 정보 입력 .....	34
[그림 3-9] 침착/제거 정보 입력 .....	36
[그림 3-10] 실행 화면 .....	37
[그림 3-11] 결과 보고 .....	38
[그림 3-12] 그래프 출력 .....	46
[그림 3-13] 랫트와 사람 폐에서 MWCNT와 그래핀에 노출 된 후 시간이 지남에 따라 폐 폐포 지역에서 흡입된 입자의 보유(retention) 패턴(가벼운 운동 조건에서) .....	53

## 약어정리

ARA : Applied Research Associate  
BAL : Bronchoalveolar Lavage  
BALT : Bronchus-associated Lymphoid Tissue  
BMD : Benchmark Dose  
CB : Carbon Black  
CINC-1 : Cytokine-induced Neutrophil Chemoattractant  
CMD: Count Median Diameter  
CNT : Carbon Nanotube  
Co : Cobalt  
CRP : C-reactive Protein  
FRC : Functional Residual Capacity  
GSD : Geometric Standard Deviation  
HEC : Human Equivalent Concentration  
HO-1 : Heme Oxygenase-1  
IARC : International Agency for Research on Cancer  
IL : Interleukin  
ICRP : International Commission on Radiological Protection  
LALN : Lung Associated Lymph Node  
LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level  
MHC : Major Histocompatibility complex  
MMAD ; Median Aerodynamic Diameter  
MMD : Mass Median Diameter  
MOS : Margin of Safety

MPPD : Multiple-Path Particle Dosimetry

MV : Minute Volume

MWCNT : Multi-walled Carbon Nanotube

NALT : Nasal Mucosa-associated Lymphoid Tissue

NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NP : Nanoparticle

OECD : Organization for Economic Co-operation and Development

OEL : Occupational Exposure Limit

PMN : Polymorphonuclear Neutrophil

PNNL : Pacific Northwest National Laboratory

REC : Rodent Equivalent Concentration

ROS : Reactive Oxygen Species

SD : Standard Deviation

SED : Systemic Exposure Dose

SEM : Scanning Electron Microscope

SEM-EDX : Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-ray

SMP : Scanning Mobility Particle Sizer

SWCNT : Single-walled Carbon Nanotube

TEM : Transmission Electron Microscope

TLC : Total Lung Capacity

TNF : Tumor Necrosis Factor

UF : Uncertainty Factors

URT : Upper Respiratory Tract

# I. 서론

## 1. 연구의 필요성

사람과 실험동물의 흡입(inhalation) 독성(toxicity)은 입자의 종류뿐만 아니라 입자의 크기(particle size) 등 다양한 요인에 따라서도 달라질 수 있다. 흡입독성 연구에서 사람과 실험동물 폐에서 입자의 침착(deposition)을 위한 모델을 구축하는 전통적인 방법은 각 기도 분지를 대칭으로 취급하는 이상적인 모델을 사용하고 있다. 하지만 사람은 왼쪽에 2개의 엽(lobe)이 있고, 오른쪽에는 3개의 엽이 있는 등 폐의 기도(airway)에 주요한 비대칭성이 있으며, 이들 기도에서 다른 침착 패턴을 초래할 뿐만 아니라 다른 폐엽으로 공기 흐름의 변화를 초래할 수 있다. 또한 동물 실험에서 흔하게 사용하는 랫트의 폐도 매우 비대칭적이며, 전형적인 경로 특성화는 침착 예측에 중대한 오류를 야기할 수 있다. 이에 최근 독성학과 다양한 분야에서는 다중경로입자선량측정(multiple-path particle dosimetry, MPPD) 모델과 같은 다양한 방법을 시도하고 있다.

MPPD 모델은 사람과 실험동물 폐 침착분율(deposition fraction)을 추정하는데 사용되는 계산 모델이다. 특히 인체 조직에서 위치별 차이, 호흡 노출경로 차이와 연령별 선량측정 추정치 계산이 가능하다. MPPD 최근 버전에서는 제거율(clearance rate) 계산이 가능하게 되었다. MPPD 모델을 사용하여 폐 침착분율과 제거율을 계산하고, 최대무영향관찰용량(no observed adverse effect level, NOAEL)을 사용하면 인간등가농도(Human equivalent concentration, HEC) 추정을 할 수 있으며, 이는 작업장 노출기준(occupational exposure limit, OEL)을 수립하기 위한 시발점이 될 수 있다.

한편, 나노물질은 신물질로 국내외에서 노출기준과 건강영향을 정의하기 위한 연구가 진행 중이지만, 물질의 종류와 성상이 다양하여 기준 설정이 어려운

실정이다. 또한 in vivo (생체 내) 실험이나 in vitro (생체 외) 실험 결과를 기반으로 나노물질에 대한 건강영향을 분석한 연구는 매우 부족하다. 하지만 나노물질의 주요 노출 경로가 흡입이므로 MPPD 모델을 사용하여 HEC 추정이 가능할 것으로 사료된다.

본 연구는 탐색적 연구로 먼저 MPPD 모델을 소개하고 MPPD 모델을 사용한 선행연구를 분석하며, 나노물질군에 대한 동물실험 결과를 종합하였다. 이를 토대로 나노물질에 대한 MPPD 모델의 적용 가능성을 평가하였다.

## 2. 연구목적

본 연구는 MPPD 모델에 대하여 고찰하고 MPPD 모델을 사용한 선행연구를 분석하며, 나노물질군에 대한 동물실험 결과를 정리하여 향후 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성을 평가하는데 목적이 있다. 구체적인 목표는 다음과 같다.

첫째, MPPD 모델을 소개하여 설치 방법, 기능, 사용법에 대한 이해를 구하고자 한다.

둘째, 나노물질군에 대한 동물 흡입독성실험 결과를 분석하여 향후 MPPD 모델에 적용 가능한 변수를 정리한다.

셋째, MPPD 모델을 활용하여 나노물질군의 HEC 추정 가능성을 평가한다.

## II. 연구내용 및 방법

### 1. 연구내용 및 범위

#### 1) MPPD 모델 소개

- MPPD 모델의 설치 방법, 기능, 사용법을 정리한다.
- MPPD 모델의 활용 사례를 조사한다.

#### 2) 나노물질군에 대한 동물실험 결과 분석

- 검색할 나노물질 종류와 검색 방법을 선정한다.
- 동물을 대상으로 한 나노물질군의 흡입독성실험의 내용을 정리한다.
- 나노물질군 HEC 추정에 필요한 항목을 정리한다.

#### 3) 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용 가능성 평가

### 2. 연구방법

#### 1) MPPD 모델 소개

- MPPD 모델 홈페이지 에서 프로그램의 정의, 개발 목적 등을 확인하였다.  
(<https://www.ara.com/products/multiple-path-particle-dosimetry-model-mppd-v-304>)
- MPPD 모델 사용법과 기능 확인을 위해 매뉴얼(manual)을 활용하였다.
- MPPD 모델의 활용 사례를 조사하기 위하여 Lee 등(2019)의 연구를 분

석하였다.

## 2) 나노물질군에 대한 동물실험 결과 분석

- 동물을 대상으로 한 나노물질군의 흡입독성실험의 결과를 정리하기 위해 먼저 분석 대상 나노물질을 선정하였다. OECD에서 우선연구대상 물질로 선정한 14종의 제조 나노물질 중에서 기존에 많은 연구가 수행된 탄소 나노물질류를 제외한 10종의 물질을 선정하였다. 다음과 같이 aluminium oxide, silver nanoparticles, iron nanoparticles, titanium dioxide, cerium oxide, zinc oxide, silicon dioxide, polystyrene, dendrimers, nanoclays를 조사하였다.
- PubMed에서 문헌검색을 통해 동물을 대상으로 나노물질의 흡입독성실험을 수행한 연구를 찾아 검토한 후 연구결과를 정리하였고 NOAEL과 LOAEL 등 HEC 추정에 필요한 항목도 함께 정리하였다.
- 문헌검색 시 ‘nanoparticle’, ‘nano-particle’, ‘nanomaterial’, ‘nano-material’, ‘inhalation’, ‘inhalation toxicity’, ‘silver nanoparticles’, ‘iron nanoparticles’, ‘titanium dioxide’, ‘cerium oxide’, ‘zinc oxide’, ‘silicon dioxide’, ‘polystyrene’, ‘dendrimers’, ‘nanoclays’, ‘animal study’, ‘rat’, ‘mouse’, ‘acute’, ‘subacute’, ‘subchronic’, ‘chronic’, ‘effect’, ‘NOAEL’, ‘LOAEL’과 같은 검색어를 조합하여 사용하였다. 검색 필터를 통하여 2010년 이후 출판된 문헌과 동물 실험(생체 내 실험, in vivo) 문헌을 대상으로 하였다.
- 문헌 선정 기준은 첫째, 동물실험으로 in vivo와 in vitro를 함께 수행한 경우 분석 대상에 포함하였다. 둘째, 흡입독성 연구를 분석에 포함하였고 경구노출 또는 피부노출은 제외하였다. 셋째, 독성결과를 바탕으로 NOAEL 또는 LOAEL 값 추정이 가능한 문헌만 포함하였다.
- 문헌 검색을 통해 찾은 실험연구 문헌을 검토하여 각 나노물질군별로 결과를 정리하였다. 문헌 검토에는 체계적 문헌고찰에 사용되는 Covidence

(Veritas Health Innovation)<sup>1)</sup> 프로그램을 사용하였다. 먼저 제목과 초록을 검토하여 관련 있는 문헌을 선정한 다음 원문을 읽고 최종적으로 분석할 논문을 선정하였다. 두 명의 리뷰어가 각각 고찰하고 결과를 cross check 하였다.

### 3) 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용 가능성 평가

- 나노물질군에 대한 동물 흡입독성실험 결과를 기반으로 HEC 추정 가능성을 평가하였다.

### 4) 연구진 회의와 전문가 회의 시행

- 문헌고찰 시 연구진 내부 회의를 진행하여 문헌고찰 논문의 적용 기준과 제외기준을 확인하였다.
- 전문가 회의를 통해 나노물질군을 분류하기 위한 기준을 토의하고 동물실험 검색 전략을 토의하였다.

---

1) <https://www.covidence.org/home>

## Ⅲ. 연구결과

### 1. MPPD 모델 소개

#### 1) MPPD 모델 개발 배경

사람의 호흡기관은 다음과 같이 세 구역으로 구분되어있다. 코/입에서 후두까지의 비인두(머리, nasopharyngeal(head)) 영역, 후두에서 말단 기관지까지의 기관기관지(tracheobronchial, TB) 영역, 호흡기 세기관지 1세대(generation) 부터 마지막 세대인 폐포관(alveolar duct)까지의 폐포(alveolar) 영역이다(Klaassen, 2013). 표면적 대비 침착(deposition)<sup>2)</sup>량은 표면적이 가장 넓은 폐포 영역에서 가장 작고, 비인두 영역에서 가장 높다. 한편 사람이 흡입 가능한 물질에 노출 되면 흡입(inhalation)을 통해 호흡기 내로 들어오고, 운송 과정을 거쳐 침착되며 이후 제거의 단계를 거치게 된다(그림 3-1). 비인두영역에서는 충격(impaction)<sup>3)</sup>과 확산(diffusion, 공기 분자의 브라운 운동)이, 기관기관지 영역에서는 충격과 확산이, 폐포영역에서는 침강(sedimentation)<sup>4)</sup>과 확산이 주로 발생한다.

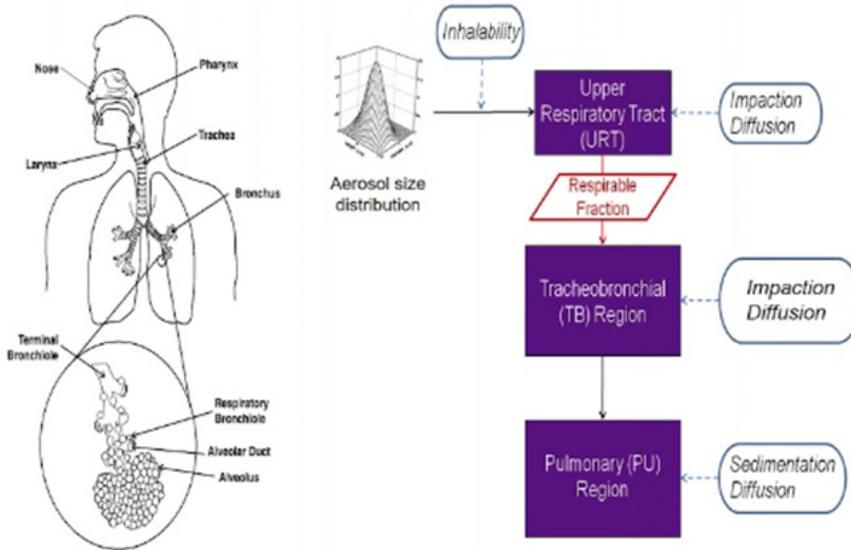
흡입된 입자의 침착 효율은 입자의 특성, 기도의 해부학적 구조와 호흡 매개 변수에 따라 달라진다. 입자 크기, 분포, 밀도와 모양은 공기 역학과 열역학적 직경에 가장 중요하다. 흡입된 입자는 작은 입자에서의 확산(공기 분자에 의한 입자의 충격으로 인한 함)에 의한 변위(displacement)<sup>5)</sup> 뿐만 아니라 큰 입자에 대한

2) 침착(deposition): 여러 의미가 있는데 폐 독성학에서는 기체 또는 입자 오염물질이 호흡기 표면에 흡수되는 과정을 말함 (Hodgson, 2014)

3) 충격(impaction): 한 물체가 다른 물체를 때리는 힘 또는 행동 (Cambridge dictionary). 상기도와 큰 근위기도에서 일어난다.

4) 침강(sedimentation): 대기의 입자를 고체 또는 액체 매체에 침착, 폐의 작은 기도에 입자의 침착 (Hodgson, 2014). 두 경우 모두 중력은 침강을 증가시키는 반면 공기 저항, 부력과 공기 이동은 침강을 줄이는 경향이 있음. 실제 침강 속도는 이러한 힘의 결과임.

## Building a Computational Dosimetry Model



[그림 3-1] MPPD 모델 개발 배경

관성 충격(inertial impact)과 중력 침강(gravitational settling)에 이르는 변화로 인해 침착이 일어난다. 또한, 차단(intercept, 특히 길쭉한 구조 또는 섬유)의 경우)6) 이나 정전기적 힘이 특정 조건에서 중요한 역할을 하기도 한다.

In vivo 독성 연구는 주로 실험동물을 대상으로 수행되고 있다. 호흡기계의 해부학적, 생리적 차이로 인해 흡입된 입자의 변화 양상에 대한 지식은 사람에게 대한 선량계 외삽과 관련하여 동물 흡입 연구 결과를 해석하는 데 필수적이다. 수학적 모델링에 기초하여 여러 가지 입자 침착 모델이 개발되었으며 가장 많이 사용되는 두 가지 모델은 인간을 위한 광범위한 국제방사선방호위원회의(International Commission on Radiation Protection, ICRP)(1994) 모델과, 랫트와 사람을 위한 사용자 친화적인(컴퓨터) 다중경로입자선량측정(multiple-path

5) 변위(displacement): 점 궤적의 최종 위치와 초기 위치의 차이 (Wikipedia)

6) 차단(intercept): 물건이나 사람이 특정 장소에 도달하기 전에 멈추고 잡는 것 (Cambridge dictionary)

particle dosimetry, MPPD) 모델이다(Asgharian et al., 1999). 상기 모델들은 사람(ICRP, MPPD)과 랫트(MPPD)에서 입자 침착에 대한 연구 데이터베이스의 결과에 기초하고 있다. 사람과 랫트에서 기도의 기하구조 차이로 발생하는 충격, 침강, 확산으로 인한 공기 중 입자 양상을 설명하기 위해 데이터를 수학적 공식에 통합하였다. 정량적 차이가 있긴 하지만, 두 모델의 결과 간에는 일반적인 공통점이 있다. 이들은 입자 매개 변수, 기도의 기하 구조, 호흡 모드에 따라 호흡기 내 침착을 추정하기 위한 모델이라는 점이 핵심이다.

그림 3-2는 직경이 약 1 nm 내지 100  $\mu\text{m}$  인 입자의 총, 그리고 구역별 침착분율을 비교한다. 입자의 크기뿐만 아니라 머리, 기관·기관지, 폐포와 같은 구역에 따라 침착분율은 달라진다. 기관·기관지와 폐포에서는 주로 작은 입자의 침착이 이루어져 10 - 30 nm의 경우에는 폐포에서 50% 정도가 침착된다. 머리쪽에는 상대적으로 크기가 큰 호흡성 분진이 주로 침착되고, 세 구역 모두 공통적으로 약 0.5  $\mu\text{m}$ 의 경우에는 20% 미만만 침착되게 된다.

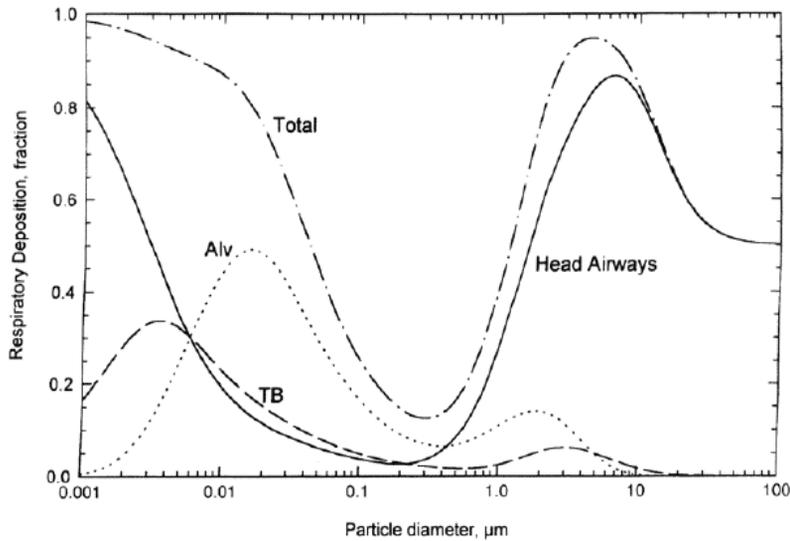


FIGURE 11.3 Predicted total and regional deposition for light exercise (nose breathing) based on ICRP deposition model. Average data for males and females.

**[그림 3-2] 총 침착과 구역별 침착 예측 (Hnids, 1999)**

한편 단위 밀도 물질을 가정하여 MPPD 모델에 기초하여, 인간과 랫트 사이에서 직경이 약 1 nm 내지 100  $\mu\text{m}$  인 단분산 입자의 침착 분율을 비교할 수 있다. 0.1  $\mu\text{m}$  미만의 나노입자의 경우 침착 차이가 작은 반면, 이러한 차이는 더 큰 입자에 대해서는 두드러진다(특히 0.5  $\mu\text{m}$  이상에서). 랫트와 인간 사이의 침착 효율을 비교하면 일단 크기 의존적 침착 비율은 비슷하다. 예를 들어, 0.5  $\mu\text{m}$  크기의 두 종 모두에서 흡입된 입자에 대해 가장 낮은 침착 지점이 있다. 이 크기에서는 확산 변위와 중력 침강의 결합된 영향이 최소화된다. 일반적인 오해와는 달리, 가장 작은 흡입 입자(< 5 nm)는 폐의 가장 원위 부분 영역이 아니라 상부 흉부 외부 영역에서 침착된다. 따라서 코 여과 용량은 최소 입자와 최대 입자 모두에게 효과적이다.

랫트는 비부(nose-only) 호흡만 가능하므로 이를 고려해야 하며, 한편 인간과 랫트에서 침착은 확산이 지배적이고, 그 외에 충격과 침강도 발생한다. 랫트와 사람의 가장 큰 차이점은 공기역학적 크기이다. 공기역학적 크기는 폐포 영역에 도달할 수 있는 입자의 최대 크기를 말하는데 랫트에서는 약 5  $\mu\text{m}$ , 사람에서는 약 15  $\mu\text{m}$ 로 차이가 있다.

입자가 흡입된 후 특정 호흡 경로에서 침착이 집중적으로 많이 이루어지고 있으며 그렇기 때문에 고용량의 *in vitro* 연구가 필요하다(Phalen et al., 2006). 또한 기관·기관지 영역의 분기점(캐리지 융기부, carinal ridges)에서 호흡 경로의 특정 구간에 침착량이 집중되는 경우가 발생한다. 또한 기관·기관지 영역에서 발생하는 충격으로 인하여 이곳에서 기도(airway) 전체의 단위 표면(unit surface) 당 평균 침착량 보다 더 많은 입자가 축적된다. 더 큰 입자의 경우 기도에서 평균보다 최대 100 배 더 높은 농도가 축적 될 수 있다. 상기 요인들을 고려하기 위해 MPPD 모델의 필요성이 대두되었다.

Anjilvel과 Asgharian은 초기에는 랫트의 하부 호흡기에서 입자 침착을 추정할 때 다중경로 모델을 도입했다(Anjilvel & Asgharian, 1995). 이 모델은 여러 연구자들이 랫트와 사람의 호흡기에서 입자의 침착을 추정하기 위해 추가로 개

선하고 검증하였다. MPPD 모델은 신뢰할 수 있고 비교적 간단한 모델이다.

## 2) MPPD 모델 개요

### (1) 모델 개요

MPPD 모델은 ARA(Applied Research Associate Inc.)와 Hammer 건강과학 센터(The Hammer Institutes for Health Sciences)에서 개발하였다. 또한 네덜란드 국립공중보건 환경연구소(National Institute for Public Health and the Environment, RIVM, the Netherlands), 네덜란드 주거, 공간계획 및 환경부(the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment, the Netherlands)와 공동개발(collaboration)하였으며 ARA가 저작권을 보유하고 있다. MPPD 모델은 누구든지 다운로드 받아 설치할 수 있는 프로그램으로 가장 최신 버전은 2015년 개발된 version 3.04 이다.

MPPD의 컴퓨터 알고리즘은 나노( $0.001 \mu\text{m}$ )에서 굵은(coarse,  $100 \mu\text{m}$ ) 크기의 입자에 대한 랫트, 마우스, 사람 어른과 어린이(침착만)의 호흡 기관에서 에어로졸(aerosol)의 침착과 제거(clearance)를 계산한다. 이 모델은 공기 흐름을 추적하고 폐의 에어로졸 침착을 계산하기 위한 단일 경로(single-path)와 다중 경로(multi-path) 방법을 기반으로 한다. 단일 경로 방법은 기도의 전형적인 경로에서 침착을 계산하는 반면, 다중 경로 방법은 폐의 모든 기도에서 입자(particle) 침착을 계산하고 엽(lobe)-특이와 기도-특이 정보를 제공한다. 기도 또는 기도 분기점(bifurcation) 내의 확산, 침강, 충격, 차단으로 발생하는 침착에 대한 이론적으로 도출된 효율(efficiencies)을 사용하여 각 기도 내에서 침착을 계산한다. 에어로졸의 머리쪽 여과(filtration)에는 효율 함수를 경험적으로 사용한다. 입자의 제거는 전도성 기도(conducting airways)<sup>7)</sup>의 점막기도(mucociliary airways)로 촉진된다.

7) 전도성 기도(conducting airway): 비강에서 말단 세기관기까지의 기도

성인 사람 폐의 구조(geometry)를 최적화하여 구현하기 위해서 몇 가지 옵션이 제공된다. 첫 번째 옵션은 전체 폐에 대칭 구조(symmetric geometry)를 사용한다. 두 번째 옵션은 엽의 구조적 차이를 고려하지만 각 폐 엽 내의 구조는 대칭 방식으로 처리한다. 세 번째 옵션은 Koblinger and Hofmann (1990)이 만든 기관·기관지 영역의 비대칭 모델을 사용하여 입자 침착을 계산한다. 세 모델 모두 Yeh and Schum (1980)에 의해 수집된 형태(morphometric) 데이터를 사용하여 구성하였다. 3개월에서 21살까지의 10개의 뚜렷한 연령을 나타내는 연령-특이 인간 폐 구조도 제공된다. 각 연령 설정에 이상적인 대칭 단일 경로 모델과 5엽 대칭 다중 경로 모델을 사용할 수 있다.

랫트 폐는 기관·기관지 나무의 완전한 비대칭성을 이용하고, 각 말단 세기관지 끝의 세엽(acini)은 8세대 대칭 나무로 나타낸다(Raabe et al., 1975). 프로그램은 사람과 랫트 뿐만 아니라 마우스, 붉은 털 원숭이, 돼지, 토끼 모델도 사용할 수 있다. 이 종들의 폐 구조는 대칭이거나 제한적으로 단발성(monopodial)<sup>8)</sup>이다. Sprague-Dawley 랫트의 기관·기관지 구조는 태평양 북서부 국가 실험실(PNNL)에서 획득한 스캔 이미지를 기반으로 한다.

사용자는 입자 특성, 호흡 시나리오와 호흡 매개 변수, 기능적 잔류 용량(functional residual capacity, FRC)과 상부 호흡기(upper respiratory tract, URT) 부피 등을 입력한다.

결과는 그래픽과 텍스트 형식으로 제공된다. 시뮬레이션 결과는 전체(총, total) 침착, 구역별, 엽 별 침착에 대해서 제공되며, 기도 세대 수의 함수(function of airway generation number)<sup>9)</sup>로 제공된다. 랫트 폐와 사람 확률적(stochastic)<sup>10)</sup> 폐에 다중 경로 형식주의의 기능을 완전히 활용하는 고급 기능이 제공된다.

MPPD의 새로운 버전에는 침착 후 사람, 랫트, 마우스의 폐에서 입자 제거율

8) 단발성(monopodial): 각 분지의 크기와 길이가 동일하지 않은 분지 유형

9) 기도 세대 수의 함수(function of airway generation number): 몇 번째 가지에서 뿔어 나온 가지인지에 따른 함수의 형태

10) 확률적(stochastic): 하나 이상의 매개 변수 또는 변수에서 무작위 확률(random probability)의 존재를 고려하는 것 (Cambridge dictionary)

계산이 포함되었다. 두 가지 유형의 제거 플롯(plot)을 사용할 수 있다. 첫째는 노출 후 하루 동안 제거되는 양이며, 둘째는 노출과 노출 후 기관·기관지와 폐 영역, 림프절에서 유지된(retained)<sup>11)</sup> 질량(mass)이다.

단분산(monodisperse)<sup>12)</sup> 또는 로그 정규 분포된(lognormally distributed) 다분산(polydisperse)<sup>13)</sup> 에어로졸에 대한 계산을 할 수 있다. 또한 초미세부터 거친 입자까지의 단분산 입자 크기에 대해 계산을 수행하여, 입자 크기에 대한 침착 플롯을 얻을 수 있다. 또한, 섬유질 또는 원통형(cylindrical) 구조를 갖는 입자는 종횡비(aspect ratio) 또는 길이의 측정치를 사용하여 모델링 할 수 있다.

## (2) 모델 특성

동물과 사람 폐에서 입자의 기류와 침착/제거를 위한 모델을 만들기 위해서는 다양한 폐 형태(morphometry)를 이상적으로 구현하는 것이 필요하다. 가장 일반적으로 랫트와 사람 폐의 기도 분지(branch) 구조를 각 세대에서 대칭으로 취급하는 방법을 사용한다(Weibel, 1963; Yeh et al., 1979). 이 방법으로 평균 구역 침착 수준을 시뮬레이션 할 수 있지만, 침착 패턴의 구역화 또는 비균질성(inhomogeneities)에 대한 측정치는 제공하지 않는다. 사람 폐의 하부 기도는 대칭적인 방식으로 특성화 할 수 있지만, 상부 기도에서는 주요한 비대칭성이 있다. 또한 이들 기도에서 다른 침착 패턴을 초래할 뿐만 아니라 다른 폐엽으로 공기 흐름의 배분(apportionment)도 초래할 수 있다. 단발성(monopodial) 특성으로 인해 랫트 폐는 매우 비대칭적이며, 전형적인 경로 특성화는 침착 예측

11) 유지(retain, retention): 호흡기관에서 침착된 양에서 제거된 양을 뺀 양 (Hodgson, 2014)

12) 단분산(monodisperse): 화학에서 분산(disperse)은 혼합물에서 분자 또는 입자 크기의 이질성을 측정한다. 균일(uniform)과 동의어로 개체의 크기, 모양, 질량이 동일한 경우 개체 모음 (Wikipedia)

13) 다분산(polydisperse): 불균일(non-uniform)과 동의어로 크기, 모양, 질량 분포가 일관되지 않은 물체 (Wikipedia)

에서 중대한 오류를 야기할 것으로 예상된다.

이러한 기존 방법의 제한점을 극복하기 위해 MPPD는 만약 형태학적(morphometric) 세부 사항(detail)을 사용할 수 있는 경우 기도 분지 구조의 모든 비대칭을 통합할 수 있는 다중 경로 방법(multiple-path method)(Anjilvel and Asgharian, 1995; Asgharian et al., 2001)을 기반으로 한다. MPPD는 기도의 분지 구조에 대한 상세한 지식뿐만 아니라 기도 구조와 침착 패턴의 개별개체간(interindividual) 변동성을 평가하는 데 유용하다. Long Evans 랫트에 대해서는 말단 세기관지(terminal bronchioles) 수준까지의 상세한 형태학적 지도화(mapping)가 가능하다. 확률적 폐는 Asgharian et al. (2001a)에서 사람에서 입자 침착을 위한 다중 경로 모델을 생성하는데 사용되었다. MPPD 패키지에서는 10명의 확률론적 폐가 일반 사람 집단의 극단을 나타내기 위해 선택되었다. 크기가 조정된 세엽(acinar) 영역을 각 모델의 말단 세기관지에 추가하여 두 구조가 거의 동일한 폐 부피를 갖도록 했다.

### (3) 단일 경로 모델(single-path model)

단일 경로 모델에서 폐 구조는 단일 대칭 나무로 표시된다. 이러한 구조는 기관으로부터 폐포 영역으로의 공기 흐름을 위한 "전형적인" 또는 "단일" 경로로 이어진다. 단일 경로 모델에 의해 제공된 침착 결과는 특정 세대의 기도 구조에 대한 평균치이다. 대칭 구조를 위해 이 작업에서 사용된 모델링 방법에서는(Anjilvel and Asgharian, 1995 참조) 기도 분지 구조의 개별 구현(분산된 구현, discrete implementation)을 하였다.

### (4) 다중 경로 모델(multiple-path model)

다중 경로 형식(Anjilvel and Asgharian, 1995)은 폐 분지 구조에 비대칭성을 통합하고 폐 구조에 대한 자세한 정보를 사용하여 개별 기도 수준에서 침착을 계산한다. 이러한 수준의 세부적인 형태의 정보는 랫트 폐에 대해 이용 가능하

였으며, 여기서 Long Evans 랫트의 전도성 기도(conducting airway)에 대해 Raabe et al. (1975)에 의해 수집된 전체 기도 측정 세트가 사용되었다. 랫트 폐의 세엽 영역을 모델링하기 위해 각 말단 기관지의 끝에 대칭적인 8세대 모델의 세엽을 부착했다(Yeh et al., 1979; Anjilvel and Asgharian, 1995). 여기서 세엽은 특정 말단 기관지의 원위에 있는 모든 폐포의 총합으로 간주된다. 폐 측정은 Long Evans 랫트의 폐 측정치에 상응하지만, 동일한 형태학을 사용하여 다른 랫트 종에 대한 대략적인 모델을 개발할 수 있다. 이는 전체 Long-Evans 폐 부피를 다른 계통의 FRC에 맞게 균일하게 조정하여 수행할 수 있다.

MPPD 모델에서는 사람 폐의 경우(Subramaniam et al., 2003; Asgharian et al., 2001) 폐 기하 구조에 대한 다양한 옵션이 제공된다. 옵션은 대칭 구조, 제한된(limited) 다중 경로 구조, 확률적 구조가 제공되며, 3개월에서 21세 사이의 10가지 폐 구조를 포함하는 연령-특이 모델도 제공된다. 사람에게 대한 제한된 다중 경로 구조에서는 폐의 5개 엽으로 이어지는 기관지 주요 분지 수준에서만 비대칭성을 고려한다. 그런 다음 각 폐 엽은 별도의 대칭 나무로 표시되며 각 엽 내의 각 세대에서 침착이 시뮬레이션 된다.

MPPD 모델과 함께 제공되는 폐 형태학 측정값은 총 폐 용량(total lung capacity)이며 사용자가 수정할 수 없다. 기도 부피는 특정한 FRC값으로 수치화(scaling) 할 수 있다. 기도 분지는 분지가 있는지 또는 없는지 이분법으로 가정한다. 각 기도 분지는 원통형이고 직선으로 가정하며, 길이, 직경, 기도가 상부(parent)와 이루는 각도와 중력 각도<sup>14)</sup>를 특징으로 한다.

MPPD 모델은 처음에는 흡기, 일시 정지와 호기를 포함하는 한 번의 호흡주기 동안 입자 침착 비율을 계산한다. 침착 분율(deposition fraction)은 폐에 침착되는 흡입된 입자의 비율이다. 호흡과 폐 파라미터가 주어지면, 한 호흡주기 동안 폐에 침착된 입자의 양이 침착 분율로부터 계산 될 수 있다. 노출 주기

14) 중력 각도(gravity angle): 기도가 중력 방향에 대해 만드는 각도

동안 폐 침착은 한 호흡주기에 침착된 양에서 쉽게 찾을 수 있다. MPPD 모델에서 흡기 흐름은 시간에 따라 일정하다고 가정한다.

기도 분지의 각 끝마다 에어로졸 농도는 침착 기전에 따라 공기 속도, 기도 치수(dimension), 분기 각도, 중력 각도와 입자 밀도(particle density)의 함수인, 침착을 위한 수학적으로 도출된 효율(efficiencies)을 사용하여 결정된다. 주어진 시간 동안 기도로 들어가거나 나가는 질량은 에어로졸 농도와 기도 분지 각 끝의 유량을 사용하여 계산한다. 기도 내의 에어로졸 농도는 기도 분지 각 끝의 농도 값을 사용하여 삽입되고(interpolated), 흡기 종료 시 남은 양(remaining mass)을 얻기 위해 기도에 통합된다. 각 기도에 대한 침착 분율은 질량 균형(mass balance)<sup>15)</sup>의 원리를 사용하여 결정된다. 개별 기도에 대한 침착 분율은 이전에 공기가 통과한 기도의 필터링 효과를 고려한 후에 계산된다. 그 다음에 구역별과 전체 호흡기에서 침착 분율을 얻도록 확장된다.

호기 중 입(mouth)에서의 충격에 의한 침착은 무시할만한 것으로 간주되는 반면, 코에서는 흡기와 호기 동안 침착 효율이 동일한 것으로 간주된다. 흡기와 호기 호흡 중 머리에서 일어나는 확산에 의한 침착도 효율성 함수를 사용하여 포함된다. 사람의 경우 구강 호흡 중 머리 침착이 후두(larynx)에서 주로 발생하는 것으로 간주되는 반면, 코 호흡 동안은 비인두(nasopharynx)와 후두 침착이 모두 발생하는 것으로 간주된다(ICRP, Annexe(부록) D, 1994). 후두 침착 모델링에 사용된 침착 효율은 ICRP, Annexe D (1994)에 의해 제안된 바와 같이 구강 내 침착에 사용된 침착 효율과 동일하다. 랫트는 코로만 호흡하기 때문에 랫트 입에는 에어로졸이 축적되지 않는다.

구강 호흡의 확산과 침강에 의한 손실에 대한 성인의 예측 방정식과 비강 호흡의 확산 모델은 어린이에게 확장 적용되었다. 두 연령군의 어린이에 대한 충격에 의한 비강 통로의 침착 효율을 추정하기 위해 Becquemin et al. (1991)

15) 질량 균형(mass balance): 물리적 시스템 분석에 질량 보존을 적용한 것 (Wikipedia). 일정한 부피 내에서 유입된 질량과 유출된 질량 사이에 이루어지는 균형을 말한다.

의 기존 실험 데이터를 이용했다. 침착 효율( $n$ )을 충격 파라미터( $pd^2Q$ , 여기서  $p$ 는 입자 질량 밀도,  $d$ 는 입자 직경,  $Q$ 는 흡기 또는 호기 유속)와 관련이 있는 모수(parametric) 방정식을 채택했다.

$$n = 1 / (1 + A(pd^2Q)B)$$

$n$ 의 값은 침착 효율이 흡기와 호기에서 동일하다고 가정한 상태에서 침착 분율 정보를 통해 알 수 있다. 위의 방정식을 Becquemin et al. (1991)의 데이터에 피팅하여 두 연령 그룹에 대해(12세, 15세) 상수  $A$ 와  $B$ 를 구하였다. 상수  $A$ 와  $B$ 는 12세 미만의 어린이의 경우 16.567과 -0.17182, 12세에서 15세 사이의 어린이의 경우 33.899 와 -0.27144 이다.

일시 정지 동안의 입자 손실은 작은 입자의 확산 기전과 큰 입자의 침강 기전에 의해 발생한다. 거친 모드 입자의 침착은 머리 또는 기관기관지 영역에서의 충격으로 인해 입자 크기에 따라 유의하게 증가하지만, 관성(inertia)<sup>16)</sup>이 증가하면 입자가 머리 영역으로 들어가는 능력이 제한된다. 입자 크기가 증가함에 따라 에어로졸의 흡입된 분율의 감소는 코 호흡에 유의할 수 있으며, 사람보다 랫트에서 더 중요하다.

##### (5) 제거 모델링

입자 제거 모델은 난용성, 상대적으로 비독성의 고체 입자를 위한 것이다. 전도성 기도과 호흡성 기도(respiratory airway)<sup>17)</sup>에는 두 가지 뚜렷한 제거 모델이 사용된다. 전도성 기도에서, 제거는 주로 점막섬모 제거(mucociliary

16) 관성(inertia): 물질을 같은 위치에 유지하거나 같은 방향으로 계속 움직이게 하는 물리적 힘(Cambridge dictionary)

17) 호흡성 기도(respiratory airway): 가스 교환이 발생하는 기도의 일부분. 여기에는 호흡 세기관지(respiratory bronchiole), 폐포관(alveolar duct), 주머니(sac), 폐포(alveoli)가 포함된다.

clearance)에 의해 발생한다고 가정되었다. 모든 전도성 기도에서 점막 속도는 점막에 대한 질량 균형의 원리로부터 계산되었다. 이러한 계산에서 다수의 가정이 이루어졌다. 첫째로 점막층은 순 일정한 속도로 기도 직경에 비해 작은 유효 두께로 이동하고, 둘째로 점막 생성 속도는 모든 말단 기관지에서 동일하다는 가정이다.

입자 체류 시간(particle residence times)은 각 기도의 점막 속도로부터 계산되었다. 기관기관지 제거 모델이 일반적이며 기관의 점막 속도가 알려지는 한 랫트와 사람(성인과 어린이)의 모든 상기도 폐 구조에 적용 할 수 있다.

사람(성인만)과 랫트에 대해 상이한 제거 모델이 사용되었다. 사람에서는 저속, 중형, 고속 구획 모델과 림프절을 나타내는 추가 구획이 구성되고 각 말단 기관지의 끝에 부착되어 제거 기전을 설명한다. 이들 구획들 사이와 기관기관지 영역으로 이동하는 입자들에 대한 속도 상수는 ICRP (1994)에 기술되어있다. 랫트에서 폐포 표면과 림프절을 나타내는 두 구획 모델은 각 말단 기관지의 끝에 부착된다. 제거율 계수는 0, 10, 50 또는 250 mg/cm<sup>3</sup>의 TiO<sub>2</sub>에 노출된 랫트에 대한 12주 연구 (Bermudez et al., 2000)의 제거 측정에 기초한다.

### 3) MPPD 모델 기능과 사용법

#### (1) MPPD 모델 주요 구성과 기능

동물 종은 사람(human), 랫트(rat), 마우스(mouse), 붉은 털 원숭이(rhesus), 돼지(pig), 토끼(rabbit)를 제공하고 있다.

항목 중 하나를 활성화하면 팝업 메뉴 또는 대화 상자가 나타나서 사용자가 다른 옵션 그리고/또는 입력 값 지정 중에서 선택할 수 있다. 회색으로 표시된 항목은 해당 항목과 관련된 동작이 현재 입력 설정에 허용되지 않거나 사용자가 변경할 수 없음을 나타낸다.

**<표 3-1> MPPD 모델 단계별 주요 기능**

단계(Module)	주요 기능
파일(File)	새(new) 세션을 시작하는 명령; 기존 매개 변수와 설정 파일 열기(opening); 파라미터와 설정을 파일에 저장(saving)하는 단계; 인쇄(print) 와 종료(exit) 명령
입력 데이터 (Input data)	종과 폐 구조 모델의 특정화에 대한 명령; 입자 특성에 관한 파라미터; 호흡과 노출 시나리오; 침착 또는 침착 + 제거 모델.
계산(Calculations)	모델을 실행(run)하는 명령
결과 보고 (Report results)	자세한 인쇄 결과를 생성(creation)하고 보는(viewing) 명령
플롯 결과 (Plot results)	결과의 그래픽 분석을 위한 명령
도움말(Help)	프로그램에 대한 정보를 얻는 명령
시작하기 (Get started)	빠른 실행 설명서, 자습서(tutorial)

(2) MPPD 모델 프로그램 다운로드

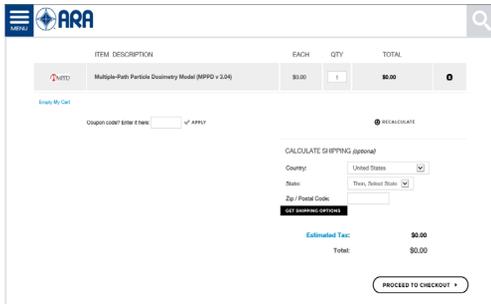
MPPD 모델을 다운로드 하기 위해서는 다음의 주소를 입력한다.

<https://www.ara.com/products/multiple-path-particle-dosimetry-model-mppd-v-304>

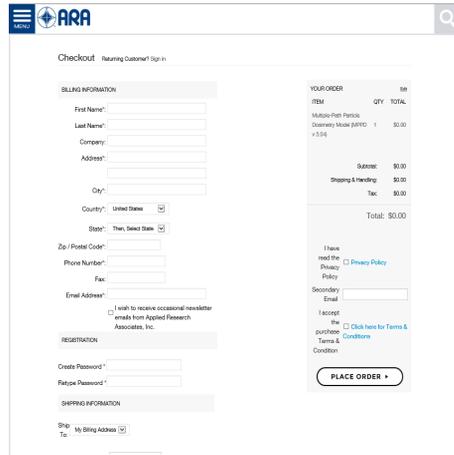


[그림 3-3] MPPD 모델 홈페이지

카트에 추가(add to cart)를 누르면 접속국가를 입력하고, 파일을 받을 이메일 주소 등 상세정보를 입력한다. 작성이 완료되면 주문하기(place order)를 누른다. 금액은 0 달러로 입력되어있다. 이메일로 다운로드 링크를 받으면, 파일을 다운로드하고 설치를 진행한다.



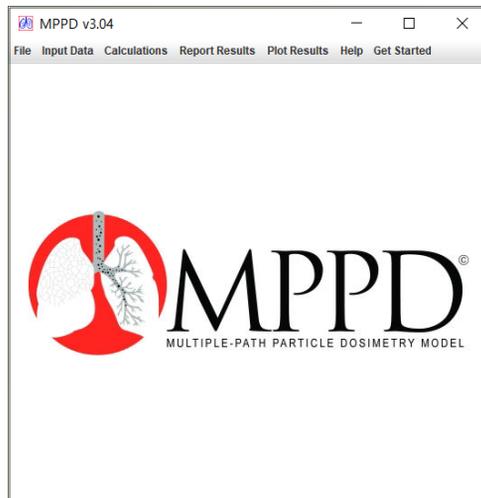
[접속국가 입력 결과]



[상세 정보 입력 결과]

**[그림 3-4] MPPD 모델 다운로드 정보 입력**

다음은 MPPD version 3.04의 메인 화면이다. 도움말(Help)항목을 이용할 수 있으며 마지막 시작하기(Get started)에는 자습서(Tutorial)를 제공하고 있다.



**[그림 3-5] MPPD 모델 기본 화면**

(3) 파일 메뉴

- 새 세션은 메모리를 지우고, 프로그램의 모든 이전 매개변수 설정과 기타 옵션을 재설정한다. 이 항목은 새 세션을 시작하는 데 사용된다.
- 파일 메뉴의 마지막 항목은 사용자가 프로그램을 닫을 수 있는 **종료** 항목이다.

(4) 입력 데이터

가) 기도 형태학

(가) 종

현재 지원되는 종은 다음과 같다.

사람(human), 랫트(rat), 마우스(mouse), 붉은 털 원숭이(rhesus), 돼지(pig), 토끼(rabbit)

(나) 공기 형태학 모델

○ 랫트

- 비대칭 다중 경로 Long-Evans: 이 모델은 랫트 전도성 기도의 4,807개 분지에 대해 기도 수준에서 완전한 형태 계측 데이터를 제공한다. 각각의 말단 세기관지에, 8세대 대칭 나무가 부착되어 세엽 영역을 나타낸다. 다중 경로 형식화의 능력은 랫트의 전도성 기도를 위해 완전히 이용된다. 세엽 영역의 경우 이 모델은 각 세대에 대한 평균 침착 결과를 제공한다. 랫트 폐의 6개의 엽 구조를 식별하기 위해 기도를 분리한다.
- 반대칭 Long-Evans: 이 모델은 비대칭 다중 경로 Long-Evans 구조의 데이터를 사용하여 각 세대의 기도 치수(dimension)와 특성을 평균화하여 단일 경로 단발성(monopodial) 구조로 통합한다.

- 대칭 Sprague Dawley: Sprague Dawley 종 랫트 폐 구조로 태평양 북서부 국립 연구소(PNNL)가 제공한 완전한 비대칭 기관·기관지 스캔을 기반으로 했다.
- 비대칭 Sprague Dawley: 비대칭 단일 경로 단발성 Sprague Dawley 랫트 폐 스캔을 분석하고 비대칭 다중 경로 랫트 구조를 구축하는데 사용하였다.

#### ○ 사람

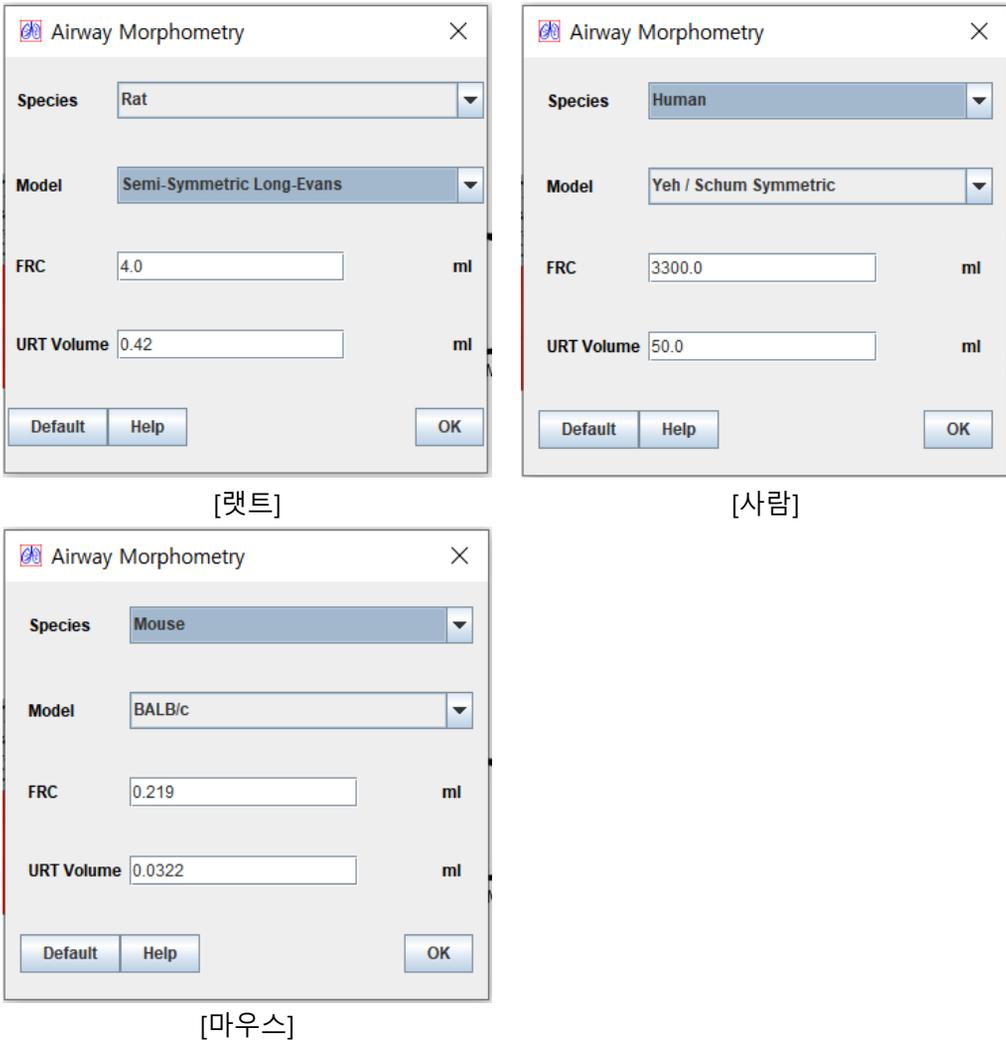
- Yeh-Schum 단일 경로: 이 옵션을 선택하면, 모델은 Yeh and Schum (1980)에 의해 제공된 전체 폐에 대해 대칭 나무를 사용한다. 따라서 침착 결과는 각 세대의 평균값이다. 상대적 단순성에도 불구하고 이 대칭 모델은 구역(머리, 기관·기관지, 폐) 또는 전체 침착 결과에 사용될 수 있다. 실행 시간은 거의 즉각적이며 모델의 결과는 보다 현실적인 다른 폐 구조의 결과와 일치한다(Asgharian et al., 2001a).
- Yeh-Schum 5-엽: 이 옵션을 선택하면 모델은 Yeh and Schum (1980)이 제공한 데이터를 사용하여 분절(segmental) 기관지 수준에서 개별 기도를 특성화하지만, 단일 경로 방식으로 각 엽 내의 기도를 설명한다. 별도의 대칭 나무는 5개의 엽 각각을 나타낸다. 엽 내 총, 기관·기관지, 폐 침착에 대한 결과는 해당 엽의 각 세대에 대한 평균값이다. 이 모델은 평균 엽-특이 침착 결과가 필요한 경우에 사용해야한다. 실행 시간은 몇 초 정도이다.
- 확률적 모델: 이 옵션은 사람 폐 기관·기관지 영역의 확률적으로 생성된 비대칭 구조를 나타낸다. 총 10개의 확률론적 사람 폐 구조를 선택

할 수 있다. 폐 모델은 가장 작은 것에서 가장 큰 것까지 크기(전체 기도 수)로 정렬되며 각 폐의 대략적인 크기 백분위수가 제공된다. 확률론적 폐는 그룹으로 사용될 때 사람이 받는 폐 선량의 변동성을 추정 하는데 유용하다. 기도 수가 많기 때문에 이 경우 프로그램 실행 시간이 크게 늘어난다. 또한 더 큰 폐에 대해서는 500MB 이상의 RAM 메모리가 필요하다. 이 모드는 폐의 보다 현실적인 구조를 나타낸다. 이 모델은 폐의 입자의 엽, 그리고 국소 침착뿐만 아니라 기도-특이를 계산하는 데 사용된다.

- 그 밖에 연령-특이 대칭 모델, 연령-특이 5-엽 모델, Weibel 대칭 모델 (단일 경로), PNNL 대칭 모델, PNNL 비대칭 모델 등이 있다. 연령은 현재 3, 21, 23, 28개월, 3, 8, 9, 14, 18, 21세가 계산 가능하다. PNNL 대칭 모델은 모든 기조의 구조적 좌표를 찾기 위해 영상화 된 정보를 처리하여 기도길이, 직경, 분기, 중력각도를 각 기도의 입구와 출구 좌표를 사용하여 기관·기관지 나무의 538개 기도에 대하여 계산하였다.

#### ○ 마우스

- BALB/c와 B6C3F1 마우스 균주에 대한 완전한 대칭 단일 경로 모델이 제공된다.
- 그 밖에 붉은 털 원숭이, 돼지, 토끼에 대한 공기 형태학 모델도 제시하고 있다. 다음은 MPPD의 입력 데이터 란에서 랫트, 사람, 마우스의 화면이다.



**[그림 3-6] 기도 형태학 정보 입력**

(다) FRC

기능적 잔류 용량(FRC)은 정상 호기 종료 시 폐 부피(volume)로 정의된다. 기능적 잔류 용량(FRC)의 값은 사용자가 지정한다.

형태학(morphometry) 파일에 제공된 폐 데이터는 총 폐 용량(total lung capacity, TLC)이다. 여기에 사용된 Long-Evans 랫트 폐의 총 폐 용량(TLC)

(체중, 330 g)은 13.7 ml이고, 사람 폐의 TLC는 비대칭 모델의 경우 5358.1 ml 이고 대칭 모델의 경우 5563.6 ml이다. FRC에 제공된 기본값은 사람 폐의 경우 3300 ml (ICRP, 1994)와 랫트의 폐의 경우 4.0 ml 이다 (Mercer et al., 1987). 사람 폐의 FRC 값은 Morris et al. (1984)에 의하면 성인 백인 남성과 여성의 연령과 키와 상관관계가 있으며, 이는 다음과 같은 경험적 관계를 제안 한다:

$$\text{여성(Women): FRC} = 36.0 * H + 3.1 * A - 3182. \pm 1060$$

$$\text{남성(Men): FRC} = 47.2 * H + 9.0 * A - 5290. \pm 1460$$

여기에서 FRC는 ml로 표시되며 A와 H는 각각 나이와 키로 년과 cm로 나타낸다.

한편, 마취 된 랫트의 FRC는 Takezawa et al. (1980)에 의하면 체중과 상관 관계가 있다. 폐 측정은 체중이 330g인 Long Evans 랫트의 측정치에 상응하지만, 동일한 형태학을 사용하여 다른 계통(strain)과 체중의 랫트에 대한 대략적인 모델을 개발할 수 있다. 이것은 다른 계통의 FRC에 상응하도록 폐 부피를 균일하게 스케일링함으로써 수행될 수 있다.

Sprague Dawley 랫트에서 FRC의 기본값은 다음 공식에 의해 주어진다:

$$\text{FRC} = 0.1514 * (\text{BW})^{0.55}$$

여기서 BW는 g단위의 동물의 체중이다 (Takezawa et al., 1980).

마우스에서 기능적 잔류 용량(FRC)의 기본값 0.3 ml는 Crosfill and Widdicombe (1961)의 데이터로부터 얻었다.

#### (라) URT 부피

상부 호흡기관(upper respiratory tract, URT) 부피는 콧구멍이나 입에서부터

인두까지 호흡 기관의 부피이다. 사람에서 구강과 비강은 동일한 부피를 차지하는 것으로 가정한다. 랫트는 코만으로 호흡하므로(비부호흡) 비강의 부피만 고려된다. 제공되는 기본값은 사람의 경우 50 ml 이고 Long-Evans 랫트의 경우 0.42 ml 이다. 또한 사용 가능한 각 어린이 연령 그룹의 기본값도 선택 시 동적으로 연결된다.

Sprague Dawley 랫트 상부호흡기관 부피는 다음과 같은 공식으로 주어진다:

$$V(\text{mm}^3) = 9.6302 * (\text{BWt}(\text{g}))^{0.6581}$$

Menache et al. (1995)에 의해 보고된 관계에 기초하였다.

#### 나) 입자 속성-에어로졸

##### (가) 입자 밀도

입자 밀도는  $\text{cm}^3$  당 g으로 표시된다. 이 프로그램으로 표현 된 모든 수량은 표준 조건, 즉 온도가 20 °C 이고 압력이 760 mmHg 이다.

##### (나) 입자 직경

- 단분산 입자 분포: 입자는 구형이고 직경이 동일한 것으로 가정한다(마이크로미터(micrometer)로 표시). 단분산 입자의 경우 개수와 질량 분포가 동일하다. 1 nm 부터 100  $\mu\text{m}$  까지의 직경 범위의 입자가 선택될 수 있다.
- 다분산 입자 분포: 이는 광범위한 입자 크기를 포함한다. 다분산 에어로졸의 구역별과 총 침착 분율은 전 분포에 걸쳐 입자 크기의 침착 분율을 통합함으로써 결정된다. 이 프로그램에서는 로그 정규 크기 분포만 고려된다. 단 분산 대(vs.) 다 분산 분포의 선

택은 사용자가 입력한 기하 표준 편차(GSD) 값에서 결정된다. GSD가 1.05 이상이면 다분산 분포를 가정한다. 기본 분포는 GSD ( $\sigma_g$ ) < 1.05의 값에 해당하는 단분산 분포로 가정한다.

표시된 직경 값이 입자수 중앙 직경(CMD), 질량 중앙 직경(MMD) 또는 질량 중앙 공기역학적 직경(MMAD)과 관련이 있는지 여부를 사용자가 지정해야 한다. 위의 직경 형식의 정의는 다음과 같다(Hinds (1982)): CMD는 분포의 평균 직경이고, MMD는 분포에서 질량의 절반이 이 값보다 작거나 큰 직경의 입자 사이로 나누어지는 직경값이다. MMAD는 이 MMAD를 갖는 입자와 동일한 침강 속도를 갖는 단위 밀도 구의 MMD이다.

다분산 로그 정규 분포의 경우 코드는 Hatch-Choate 방정식을 사용하여 군 중앙 직경(CMD)에서 질량 중앙 직경(MMD)으로 변환한다(Hinds, 1982 참조).

$$\ln(MMD) = \ln(CMD) + 3 * [\ln(\sigma_g)]^2$$

밀도도 지정하거나 기본값  $1.0 \text{ cm}^3$ 을 선택한다. 구형 입자의 공기 역학적 직경은 입자 직경과 입자 밀도의 제곱근의 곱으로 정의된다.

- 다중 입자 결과: 직경 입력 근처에 위치한 "복수(multiple)" 버튼을 클릭하면 한 번의 실행으로 다양한 입자 크기 ( $0.01 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ )에 대한 침착 결과를 얻을 수 있다. 이 옵션은 단분산 입자 분포로 제한된다. "단일(single)" 버튼을 선택하면 크기 범위가 하나의 크기로만 재설정된다.
- 다중모드: 다중모드(multimodal) 로그 정규 분포의 개별 모드에 해당하는 최대 4개의 고유한 로그 정규 분포를 정의하는 입력 매개변수(input parameters)를 수용하도록 수정되었다.

(다) 입자 종횡비

종횡비(aspect ratio)는 입자의 측정된 길이와 직경 사이의 비(ratio)로 정의된다. 3 미만의 종횡비는 모델링 목적으로 구형 입자로 간주된다.

(라) 흡입성 조정

입자의 흡입성은 계산에서 고려될 수 있다. 이 상자를 체크하면 흡입 농도에 흡입성 계수가 곱해진다.

(마) 기하표준편차(GSD)

기하표준편차(GSD)는 일반적으로  $\sigma_g$ 로 표시된다. GSD의 자연 로그(natural logarithm) ( $\ln(\sigma_g)$ )는  $\ln(d)$ 의 표준 편차이며, 여기서  $d$ 는 입자의 기하학적 직경이다.

GSD 값이 각각  $< 1.05$  또는  $\geq 1.05$ 로 지정된 경우 에어로졸은 단분산 또는 로그정규 분포된 다분산 분포로 가정한다. GSD에 제공되는 기본값은  $1.0 \text{ g/cm}^3$ 이다. 또한, 사용자의 GSD가 1.05보다 크지만 단분산 분포가 필요한 경우, 사용자는 GSD를 1.05보다 작은 값으로 변경할 수 있다.

(바) 등가 직경 모델

불규칙한 모양의 입자 또는 덩글게 덩이진 것(conglomerate)의 경우 호흡기관에서 입자 침착을 예측하기 위해 일반화된 모델을 사용할 수 있다. 일반화된 등가 직경 모델을 활성화하려면 대화 상자에서 해당 확인란(checkbox)을 선택하면 된다.

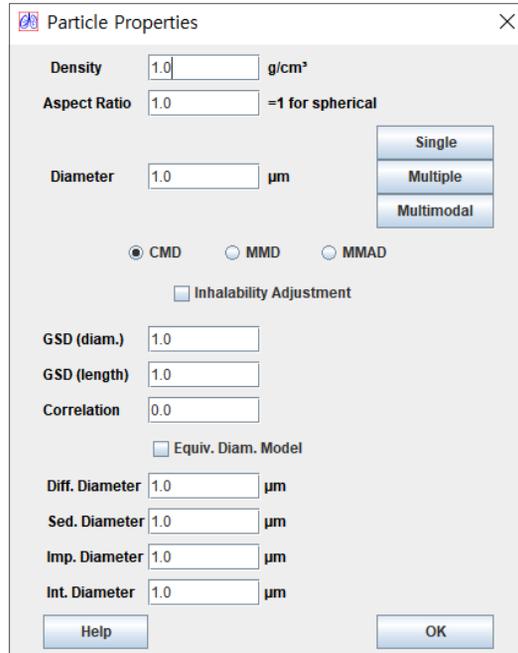
사람 호흡 기관에서 불규칙한 형태의 입자 침착에 대한 이 수학적 모델은 침착 효율 공식에서 구형 입자 직경 대신에 다양한 등가 직경을 사용하는 것을 제외하고 구형 입자에 대한 것과 유사하다. 폐에 흡입된 입자의 침착은 호흡기관의 입자에 작용하는 관성, 중력, 브라운 확산력이 기도 벽으로 탄소 나노물

질을 이동하고 최종적으로 침착시킬 때 발생하는 충격, 침강과 확산의 세 가지 기본 메커니즘에 달려있다. 구형 입자의 기하학적 직경은 다양한 메커니즘에 의한 폐 침착을 계산하는 데 사용될 수 있다. 그러나 불규칙한 모양의 입자의 경우 외력은 입자의 크기와 모양, 방향에 따라 달라지는데, 이러한 매개변수는 각 힘(exerting force)에 따라 다르다. 따라서 단일 메커니즘(예: 기하학적 직경)을 사용하여 다른 메커니즘으로 손실을 계산할 수 없다. 따라서 Asgharian and Yu (1988)에서 주어진 관성, 중력과 확산력에 대한 표현에서 구형 입자 직경을 대체하기 위해 각 침착 메커니즘과 관련된 다른 등가 직경을 사용해야 한다.

#### ○ 침착 메커니즘

각 침착 메커니즘에 대해 동등한 입자 직경의 개별 추정값을 입력할 수 있어 불규칙한 모양의 입자를 설명한다.

- 등가 확산 직경( $\mu\text{m}$ ): 이 필드에 입력된 값은 이동성 직경과 유사한 브라운 확산(Brownian diffusion)으로 인한 침착을 계산하는데 사용되는 동등한 입자 직경을 반영한다.
- 등가 침강 직경( $\mu\text{m}$ ): 이 필드에 입력된 값은 중력으로 인한 운반과 침착을 계산하는 데 사용되는 동등한 입자 직경을 반영한다.
- 등가 충격 직경( $\mu\text{m}$ ): 이 필드에 입력된 값은 공기 역학적 직경과 유사한 관성력으로 인한 운반과 침착을 계산하는 데 사용되는 동등한 입자 직경을 반영한다.
- 등가 차단 직경( $\mu\text{m}$ ): 현재 모델에서, 차단은 상기 메커니즘에 상보적인(complementary) 것으로 간주되며 상기 침착 효율 값에 포함된다.



**[그림 3-7] 흡입 속성 정보 입력**

다) 노출 조건

(가) 일정한 노출

이 시나리오에서 흡입된 에어로졸에 대한 노출은 고정된 일회호흡량(tidal volume)과 호흡 빈도로 간주된다. 꾸준한 호흡(steady breathing)은 지정된 호흡 빈도로 흡기와 호기 유속에서 별도로 가정한다. 균일한 유속은 기도 유입구에서의 평균 포물선 속도인 것으로 가정한다.

- **중력과 신체 방향(orientation):** 사용자는 이제 대상의 중력 환경과 신체 방향을 수정할 수 있다. 중력과 신체 방향의 변화는 폐 기도에서 큰 입자의 침강 침착 효율에 영향을 미치며, 폐의 엽들 사이에 공기 흐름의 분포가 다르게 나타난다(Asgharian et al., 2006). 신체 방향은 3방향 회전(앞/뒤 굽힘 [ ], 옆 굽힘 [ ] 과 옆 회전 [ ])으로 정의된다. 손쉬운 선택을

위해 몇 가지 대표적인 방향이 이미 로드(load)되어 있다(똑바로, 등으로 누워있음, 옆으로 누워있음 등).

- **입자 농도(aerosol concentration):** 입방 미터(cubic meter)당 마이크로그램(microgram)으로 흡입된 공기의 에어로졸 농도이다. 기본값: 1.0 마이크로그램/입방 미터(microgram/cubic meter)
  
- **호흡 빈도(breathing frequency):** 특정 일회호흡량(tidal volume)의 호흡 공기에서 분당 호흡 횟수.
  - 기본값: 사람, 휴식 호흡 중 12회 호흡/분(ICRP, 1994)
  - Long-Evans 랫트, 조용한 호흡 중 102 회 호흡/분(Mauderly et al., 1979); 어린이, 나이에 반비례(Hofmann, 1982)
  - Sprague Dawley 랫트, 코 또는 머리만 노출시 166 bpm(Miller et al., 2013), 전신 노출의 경우  $BF = 82 * BW^{-0.287}$  (Piccione, 2005).
  - BALB/c & B6C3F1 마우스,  $BF = 65.58 * BW^{-0.43018}$
  
- **일회호흡량(tidal volume):** 한 번의 호흡으로 호흡한 공기의 양이 ml로 표시된다.
  - 기본값: 사람, 휴식 호흡 중 625 ml(ICRP, 1994)
  - Long-Evans 랫트, 조용한 호흡 중 2.1 ml(Mauderly et al., 1979); 어린이, 나이에 반비례(Hofmann, 1982)
  - Sprague Dawley 랫트, 전신노출  $V_T = 0.7 * BW(g/100)$  (Costa & Tepper, 1988),
  - 코 또는 머리만 노출  $V_T = 1000 * (-0.060911 + 0.0013795 * BW / 166)$  (Miller et al. 2014)
  - 랫트의 호흡 빈도와 일회 호흡량의 측정에 있어서 상당한 변동성이 준

제한다.

- BALB/c & B6C3F1 마우스,  $V_T = 0.64175 * BW^{0.29398}$  (BW in kg)

- **흡기 분율(inspiratory fraction):** 총 호흡 기간에 대한 흡입 시간의 비율이다. 기본값은 0.5, 즉 호흡주기 중 절반이다.
- **일시정지 분율(pause fraction):** 전체 호흡 기간에 대한 흡기와 호기 사이의 일시 정지 동안 소비 한 시간의 비율이다. 기본값은 0 이다. 따라서 호기 비율은  $1 - \text{흡기 분율} - \text{일시정지 비율}$  과 같다.
- 호흡 조건에 대한 몇 가지 옵션이 실험실과 실제 시나리오를 시뮬레이션 하기 위한 드롭 다운(drop-down) 메뉴로 제공된다.
  - **코(nasal):** 이 선택의 경우, 흡기와 호기는 코를 통해 이루어지므로 머리 침착은 비인두 통로에서만 발생한다. 비강 통과와 총 부피는 사용자의 의해 상부 호흡기관(URT) 부피로 지정된다. 충격과 확산에 의한 머리 침착은 경험적 함수를 사용하여 결정된다. 랫트의 정상적인 호흡은 코를 통해서만 이루어진다. 마우스와 랫트의 경우, 사용자는 전신 또는 코/머리 전용 호흡 시나리오 중에서 선택할 수 있다. 비강 호흡이 기본 옵션이다.
  - **구강(oral):** 흡기와 호기는 입을 통해서만 이루어지므로, 머리 침착은 구강(mouse cavity)에서만 발생한다. 구강의 총 부피는 상부 호흡기관(URT) 공간에서 사용자가 지정한다. 호흡 빈도와 일회 호흡량(tidal volume)의 기본값은 코와 구강 호흡에 대해 동일하다.
  - **구비강(oralnasal):** 코와 입의 결합된 호흡이다. 이 옵션은 Niinima et al. (1981)이 제공 한대로 코와 입 사이의 공기 흐름을 분할한다. 고려 되는 두 가지 유형이 있다: 보통의 증강자(augmenter)와 구강 호흡자.

보통의 증강자의 경우, 구비강 호흡으로의 전환은 35.3 L/분의 분량으로 발생하는 것으로 간주된다. 이 값보다 적은 분 부피(minute volume)의 경우, 호흡은 코를 통해서만 이루어진다. 습관성 구강 호흡자는 휴식 중에도 코와 입을 동시에 호흡하는 것으로 간주된다. 두 옵션 모두에 대해, 흐름 분배는 흡기와 호기 공기에 대해 동일하다고 가정한다.

- 기관 내(endotracheal): 머리 침착이 비활성화되어 입구와 출구가 기관에 있다. 기본 머리 부피는 0으로 설정되어 있다. 이 옵션은 기관 내 흡입 방법을 사용하는 동물 연구에 가장 많이 사용된다. 이 노출 기술에 대한 설명은 Kreyling et al. (1993)에 자세히 설명되어 있다.

#### (나) 가변 노출(variable exposure)

가변 노출 옵션은 시간에 따라 변할 수 있는 대기과 실험실 에어로졸 노출에서 침착을 모델링 할 수 있도록 제공된다. 이 옵션의 또 다른 기능은 이러한 시간 동안 호흡 조건의 변화를 포함시키는 것이다. 이 버전에서는 가변적인 노출 조건에서의 제거 기전은 허용되지 않는다. 따라서 노출 시간은 총 24시간으로 제한된다. 가변 노출 패널에서 사용자에게는 시간에 대한 "시간별 패턴(hourly pattern)" 또는 "활동 패턴(activity)"을 사용할 수 있는 옵션이 제공된다.

사용자는 특정 시간과 관련된 시간, 질량 농도(mass concentration), 호흡 빈도, 일회 호흡량, 흡입 분율과 일시 정지 분율에 대한 값을 지정한다. 이 노출 시나리오의 변수에 적용되는 기본값은 일정한(constant) 노출 시나리오의 변수와 동일하다.

[그림 3-8] 노출 조건 정보 입력

라) 침착/제거

(가) 침착

이 옵션을 선택하면 침착 계산 만 수행된다. 여기에서 계산된 침착 분율 (deposition fraction, DF)을 기반으로 나노물질에서 침착된 입자 질량을 계산할 수 있다(Tentschert et al., 2020).

$$Dep(1) = MV \times t_1 \times C \times DF$$

$Dep(1)$  = 노출 1일 후 유지된 질량 ( $\mu\text{g}$ )

$MV$  = 분당 호흡량(minute volume) (L/min)

$t_1$  = 1일째 노출 시간 (분)

$C$  = 나노입자 농도 ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )

$DF$  = 침착 분율

## (나) 침착 + 제거

이 옵션을 선택하면 침착 계산 외에 제거 계산이 수행된다. 제거를 계산하면 실행의 계산 시간이 크게 증가한다는 점에 유의해야 한다. 정리 모델에는 다음과 같은 항목이 필요하다:

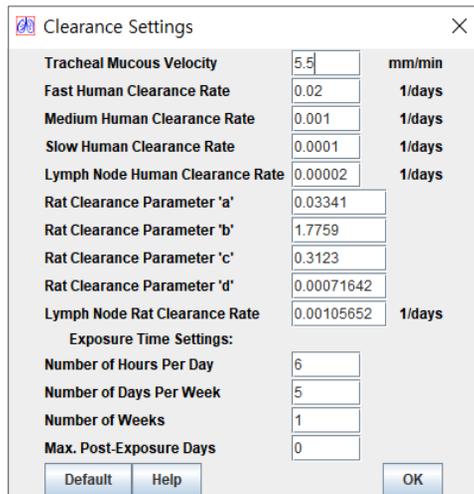
- **제거율(clearance rates):** 사용자는 사람과 랫트에 대한 모델의 제거 계산에 사용된 제거율을 수정할 수 있다. 사람의 경우 림프절에 대한 입자의 제거율뿐만 아니라 빠른, 중간, 느린 호흡 제거율이 변경 될 수 있다. 랫트의 제거율도 수정 될 수 있다. 제거율 기본값은 사람에서는 ICRP (1994)이고 랫트에서는 Bermudez et al. (2000)가 제공한 것이 권장된다. 마우스의 경우, Asgharian et al. (2014)에 의해 제거와 유지 모델(유도된 매개 변수 포함)이 개발되었다. 여기에서 제거율(mg/day)은 다음으로 주어진다.

$$\lambda = 1 / (25.904 + 1844.5m_A^{4.7894})$$

- **기관 점막 속도(tracheal mucous velocity):** 기관 점막 속도는 폐의 후속(subsequent) 기도에서 점막 속도를 계산하는데 필요하다. 이 양은 mm/분으로 측정된다. 기관 점막 속도의 기본값은 사람의 경우 5.5 mm/분이고 랫트의 경우 1.9 mm/분이다.
- **하루 당 시간(hours per day):** 사용자는 하루에 피험자가 노출되는 시간을 선택할 수 있다. 기본값은 하루 6 시간이다.
- **주 당 일수(days per week):** 사용자는 주당 피험자가 노출되는 일 수를 선택할 수 있다. 기본값은 주 5일이다.

- **주(weeks):** 사용자는 주 수를 선택함으로써 노출 길이를 결정할 수 있다. 기본값은 1 주이다.
- **최대 노출 후 일수(maximum post-exposure days):** 사용자는 실험에 대한 최대 노출 후 일 수를 선택할 수 있다. 기본값은 0일 이다.

기관 기관지 제거, 기관·기관지 유지(retention), 폐포 제거, 폐포 유지와 림프 덩어리(mass) 침착은 노출 기간 동안 일정한 간격으로 계산된다. 이러한 결과는 파일 보고(report file)에서 볼 수 있다. 또한 이러한 결과는 그래픽 형식으로 표시 될 수 있다.



**[그림 3-9] 침착/제거 정보 입력**

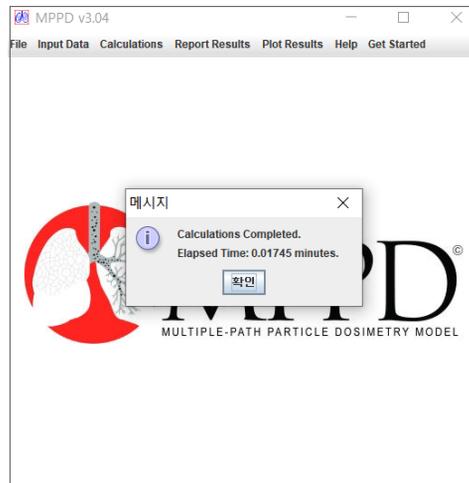
(5) 계산

가) 설정 수락

선택된 매개 변수는 실행(execution)을 시작하기 전에 코드로 읽는다. "설정 수락(accept settings)"을 호출하면 매개변수 파일에 적절한 값을 저장할 수 있다.

## 나) 실행

실행(run)을 선택하면 선택한 조건과 매개 변수에 대한 시뮬레이션이 활성화된다. GSD의 값이 1.05 이상인 경우, 에어로졸 분포는 다분산과 로그 정규 분포로 간주된다. 그렇지 않으면 에어로졸은 단분산 된 것으로 가정한다. 입자 직경에 대해 "다수(multiple)"를 입력하고 단분산 에어로졸 분포인 경우 초미세에서 거친 입자 범위의 입자 크기에 대해 반복 계산이 수행된다. 계산 시간은 일부 경우와 느린 컴퓨터에서도 중요할 수 있다.



**[그림 3-10] 실행 화면**

## (6) 결과 보고

## 가) 보고서 생성

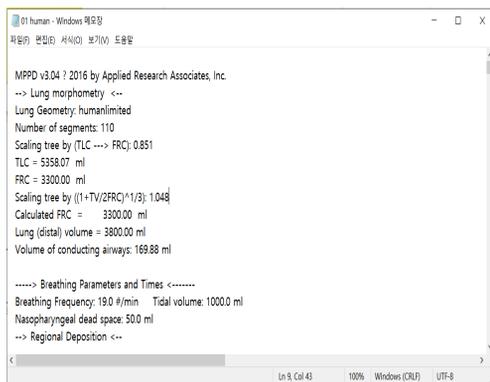
계산이 끝나면 시뮬레이션의 모든 결과와 입력 매개 변수(input parameter)의 세부 정보가 포함 된 ASCII 보고서 파일(확장명이 \*.rpt인 파일 이름)이 만들어지게 된다. 이 파일에는 프로그램의 그래픽 출력 부분에서 사용할 수 없는 일부 결과도 포함되어 있다. 제거 계산(clearance calculation)이 수행되면 이 결과는 이 보고서 파일의 끝에서 찾을 수 있다.

나) 보고서 보기

원하는 경우 "보기(view)"를 호출하여 MPPD 내에서 보고서 파일의 내용을 볼 수 있다. 클라이언트 컴퓨터에 설치된 표준 텍스트 편집기(메모장)를 사용하여 내용을 볼 수도 있다.

다) 자세한 출력 보고서

폐의 각 고유기도에 대한 총 침착량과 기타 데이터를 표시하는 추가 출력 보고서가 제공된다. 대칭적인 폐 구조에 가장 유용하다. 모델의 각 기도가 고유하기 때문에 비대칭 구조에 대해 생성된 경우 보고서 파일이 매우 커진다.



[메모장에 복사 1]

```
Lobe: Entire Lung
Number of segments: 110
Number of terminal airways (alveolar regions): 26624
Lobe volume: 3800.00 ml
Volume of conducting airways: 169.88 ml
Total deposition fraction in conducting airways: 0.0321
Total deposition fraction in conducting airways during inhalation: 0.0254
Total deposition fraction in conducting airways during pause: 0.0000
Total deposition fraction in conducting airways during exhalation: 0.0066
Total deposition fraction in alveolar region: 0.1205
Total deposition fraction in alveolar region during inhalation: 0.0657
Total deposition fraction in alveolar region during pause: 0.0000
Total deposition fraction in alveolar region during exhalation: 0.0549

*****Dosimetrics*****
Mass Deposition per Alveolus (mg): 7.441E-10
Mass Deposition per Macrophage (mg): 6.149E-11
Number of Particles per Alveolus: 8.259E-5
Number of Particles per Macrophage: 6.825E-6
Airway deposition fraction (TB + Alv): 0.1526
```

[메모장에 복사 2]

**[그림 3-11] 결과 보고**

(7) 플롯 결과

가) 플롯 옵션

각 플롯은 별도의 창에서 생성된다.

○ 플롯 수정

이 프로그램의 그래프 인터페이스를 통해 사용자는 여러 가지 방식으로

플롯을 수정할 수 있다.

#### 나) 침착 분포

##### (가) 엽

- **엽 침착 분포(lobar deposition distribution):** 계산에서 폐 형태학의 입력으로 사람에게 대한 Yeh-Schum 5엽 또는 확률 데이터 또는 랫트에 대한 다중 경로 데이터를 사용한 경우, 각 폐 엽에 대해 침착 결과를 사용할 수 있다. 이 부분에서는 각 엽에 대한 총 침착을 제공한다. 사람 폐에는 5엽이 있다: 왼쪽 위(left upper, LU), 왼쪽 아래(left lower, LL), 오른쪽 위(right upper, RU), 오른쪽 아래(right lower), 오른쪽 중간(right middle). Long-Evans 랫트 폐에는 6개의 엽이 있다: 오른쪽 횡격막(right diaphragmatic, RD), 오른쪽 늑간(right intercostal, RI), 오른쪽 꼭대기(right apical, RA), 오른쪽 심장(right cardiac, RC), 왼쪽 횡격막(left diaphragmatic), 왼쪽 꼭대기(right apical). 또한 엽의 다분산 침착 결과는 생성된 보고서에서 사용할 수 있다.

그래픽 출력에 도시되는 사항과 같이, 총 엽 침착은 각 폐엽의 기관·기관지와 폐 영역에서의 침착을 포함한다. 이것은 엽으로 이어지는 주요 분절 기관지에서의 침착을 배제한다. 이 분절 기관지의 침착 분율은 별도로 계산되며 보고서 파일(report file)에서 찾을 수 있다.

##### (나) 세엽

- **세엽 침착 분포(acinar deposition distribution):** 폐 세엽에서의 입자 침착 분포는 사람 확률론적과 랫트 폐에만 이용 가능하다. 막대 플롯(bar plot)은 랫트 폐에서 세엽 당 침착 비율로 표현되는, 특정 용량을 받는 랫트 폐의 세엽 수의 히스토그램이다. 곡선은 평균 침착 분율의 누적 세엽

분포이다. 히스토그램을 나눌 빈(bin) 수를 선택하라는 대화 상자가 나타난다. 100빈의 기본값은 지나치게 상세하지 않고 데이터를 정확하게 나타내도록 정성적으로 미리 정해져 있다.

#### 다) 구역 침착

##### (가) 구역 분율

- **구역 침착 분율(regional deposition fraction):** 구역 침착 분율은 주어진 호흡기관 영역에 침착된 흡입된 에어로졸 질량의 분율이다(단일 분산 분포의 경우, 이는 흡입된 입자 수의 분율이기도 하다). 이 그림에는 머리, 기관·기관지, 폐 부위의 침착 분율 뿐만 아니라 총 침착 분율이 표시된다. 머리에서의 침착은 충격과 확산에 의해 발생하는 것으로 가정되며, 실험 데이터에 적합한 경험적 기능을 사용하여 결정된다.

사용자가 엽 또는 다중 경로 모델을 선택하면 구역 분율과 엽 분율(lobar fraction) 플로팅 옵션(plotting option)이 다른 방식으로 유사한 데이터를 나타낸다. 구역 분율 플롯을 사용하면 지정된 엽 내에서 구역(머리, 기관·기관지, 폐, 총) 침착 비율을 비교할 수 있다. 엽 분할 플롯은 사용자가 엽 사이에서 특정 구역(기관·기관지, 폐, 총) 침착 비율을 비교할 수 있게 한다.

##### (나) 엽 분율

- **엽 침착 분율(lobar deposition fraction):** 침착 분율은 각 엽에 대해 주어진 호흡기관 영역에 침착된 흡입된 에어로졸 질량의 분율이다.

##### (다) 세대 수에 대한 분율

- **세대 수에 대한 침착 분율(deposition fraction vs. generation number):** 침착 분율은 기도 세대 수의 함수로 여기에 표시된다. 사용자는 전체 폐

그리고/또는 각 폐엽에 속하는 기도에 대해 별도로 플롯하도록 선택할 수 있다.

(라) 세대 수에 대한 질량

- 세대 수에 대한 총질량(**total mass vs. generation number**): 총질량은 여기에서 기도 세대 수의 함수로 표시된다.

(마) 세대 수에 대한 질량 비율

- 세대 수에 대한 에어로졸 질량의 침착 비율(**rate of deposition of aerosol mass vs. generation number**): 이것은 에어로졸 질량이 기도 세대 수의 함수로 침착되는 비율을 보여준다. 이는 침착 분율의 생성물, 흡입된 에어로졸의 질량 농도(mass concentration), 일회 호흡량(tidal volume) 과 호흡 빈도(breathing frequency)에서 비롯된다. 이 수량의 단위는 분당 마이크로그램이다.

랫트 다중 경로 모델 또는 사람 Yeh-Schum 5엽 모델이 이용되는 경우, 사용자는 전체 폐 그리고/또는 각 폐엽에 대한 침착 속도를 플롯하도록 선택할 수 있다. 사람 Yeh-Schum 대칭 모델을 사용하면 엽 침착을 결정할 수 없다.

(바) 세대 수에 대한 질량/구역

- 세대 수에 대한 단위 면적당 침착된 질량(**deposited mass per unit area vs. generation number**): 한 번의 호흡으로 침착된 질량은 침착 분율의 생성물, 흡입된 에어로졸의 질량 농도(mass concentration)와 일회 호흡량(tidal volume)에 의해 주어진다. 따라서 주어진 세대에서 호흡당 총 침착된 질량이 결정되고, 한 번의 호흡에서 기도의 단위 면적당 침착된 에어로졸 질량(microgram/m<sup>2</sup>로 표현됨)의 플롯을 얻기 위해 세대 내의 모든

기도의 총 표면적에 의해 분할된다.

(사) 세대 수에 대한 질량 플럭스

- 기도 세대 수에 대한 단위 면적당 침착 된 에어로졸 질량 비율(rate of aerosol mass deposited per unit area vs. airway generation number)

(아) 조직 영역 침착 플롯

- 실험결과와 비교할 때 상부/하부(upper/lower) 폐와 중앙/말초(central/peripheral) 침착 총계가 유용 할 수 있다.

라) 직경에 대한 침착

(가) 구역

- 직경에 대한 침착 분율(deposition fraction vs. diameter): 단분산성 입자 분포의 경우, 초미세(0.01  $\mu\text{m}$ )에서 거친(10  $\mu\text{m}$ )까지의 입자 크기 범위에 대한 침착 결과는 단일 실행으로 얻을 수 있다. 이것은 입자 직경 (particle diameter) 필드에 인접한 "다중(Multiple)" 버튼을 클릭하여 수행된다. 그러면 직경 범위가 직경 필드에 나타나지만 사용자가 이 범위를 수정할 수 없음을 나타내기 위해 비활성화된다(회색으로 표시).

플롯은 입자 크기의 함수로서 총, 그리고 부분 침착 분율을 보여준다. x축의 스케일은 로그이다. 다중 엽 모델(랫트, 사람 Yeh-Schum 5엽 또는 사람 확률적)을 선택하면 엽별로 구역 침착 데이터를 볼 수 있다.

(나) 흉부

- 입자 직경에 대한 흉부 침착(thoracic deposition vs. particle diameter): 단분산성 입자 분포의 경우, 초미세(0.01  $\mu\text{m}$ )에서 거친(10  $\mu\text{m}$ )까지의 입

자 크기 범위에 대한 침착 결과는 단일 실행으로 얻을 수 있다. 이것은 입자 직경(particle diameter) 필드에 인접한 "다중(Multiple)" 버튼을 클릭하여 수행된다. 그러면 직경 범위가 직경 필드에 나타나지만 사용자가 이 범위를 수정할 수 없음을 나타내기 위해 비활성화된다(회색으로 표시).

누적 된 플롯은 미크론 단위의 입자 크기에 따른 3개의 곡선을 보여준다.

- 폐
- 기관·기관지
- 흉부(즉, 폐 + 기관·기관지)

x축의 스케일은 로그이다. 다중 업 모델(랫트, 사람 Yeh-Schum 5업 또는 사람 확률적)을 선택하면 업별로 흉부 침착 데이터를 볼 수 있다.

마) 시간에 대한 침착

(가) 누적 질량

- 시간에 대한 누적질량(accumulated mass vs. time): 이 플롯은 총 누적 에어로졸 질량(노출이 끝날 때까지 총시간에 걸쳐 축적 된 침착 질량)을 시간의 함수로 표시한다. 이것은 호흡기관의 다른 영역(머리, 기관·기관지, 폐, 총(전체)을 포함)에 대해 수행된다.

(나) 침착된 질량 비율

- 시간에 대한 질량 침착 비율(mass deposition rate vs. time): 폐, 기관·기관지, 머리, 총(머리 + 폐) 영역에 에어로졸이 축적되는 비율을 표시한다(즉, 시간에 대해 플롯된 단위 노출 시간당 침착된 질량).

(다) 침착 분율

- 시간에 대한 침착분율(deposition fraction vs. time): 시간에 대해 표시된 폐, 기관·기관지, 머리, 총 (머리 + 폐) 폐 영역의 침착 분율을 표시한다.

바) 제거

(가) 기관·기관지 제거

- 시간에 대한 기관·기관지 제거(TB clearance vs. time): 매일 기관·기관지 영역에서 제거 된 총질량은 시간(일)에 대해 표시된다. 이러한 결과는 침착이 발생하지 않고 노출만 발생하는 노출 후 기간 동안에만 사용할 수 있다. 제거된 질량은 두 개의 고유한 시간 단계에서 유지되는 질량의 양의 차이를 취하고 해당 양을 하루에 해당 제거 비율로 재조정하여 계산된다.

(나) 기관·기관지 유지

- 시간에 대한 기관·기관지 유지(TB retention vs. time): 기관·기관지 영역에 유보된 총질량은 시간 (일)에 대해 여기에 표시된다. 이 결과는 노출 기간과 노출 후 기간에 모두 사용할 수 있다.

(다) 폐포 제거

- 시간에 대한 폐포 제거(alveolar clearance vs. time): 하루에 폐포 영역에서 제거된 총질량은 시간(일)에 대해 표시된다. 이러한 결과는 침착이 발생하지 않고 노출만 발생하는 노출 후 기간 동안에만 사용할 수 있다. 제거된 질량은 두 개의 고유한 시간 단계에서 유지되는 질량의 양의 차이를 취하고 해당 양을 하루에 해당 제거 비율로 재조정하여 계산된다.

## (라) 폐포 유지

- 시간에 대한 폐포 유지(alveolar retention vs. time): 폐포 영역에 유지된 총질량은 시간(일)에 대해 여기에 표시된다. 이 결과는 노출 기간과 노출 후 기간에 모두 사용할 수 있다.

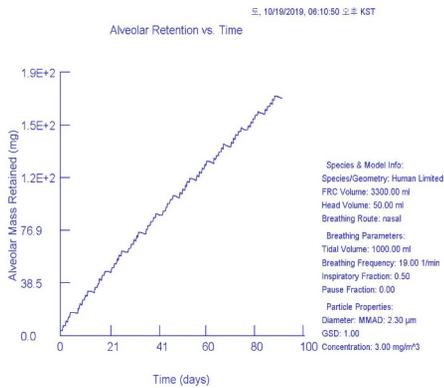
## (마) 림프 질량

- 시간에 대한 림프 질량(lymph mass vs. time): 림프절에 보유된 총질량은 시간(일)에 대해 여기에 표시된다. 이 결과는 노출 기간과 노출 후 기간에 모두 사용할 수 있다.

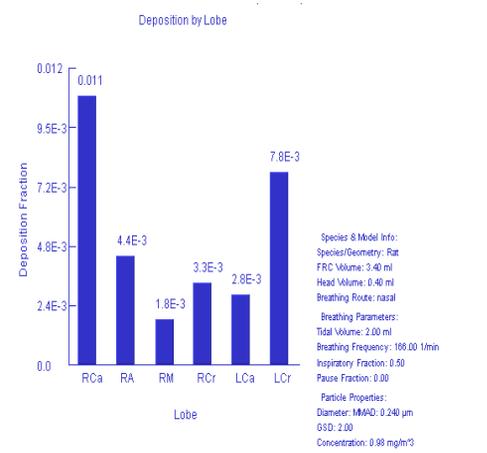
## (바) 구조학 &amp; 침착 시각화

침착 계산이 완료되면 폐 구조가 시각화될 수 있다. 3D 폐 모델은 2D 평면에 투영된다. 기본적으로 1-10 세대의 모든 기도가 표시된다. 사용자는 계산 시간을 증가시키면서 시각화를 계산하고 로드하기 위해 추가적인 기도를 포함하도록 선택할 수 있다.

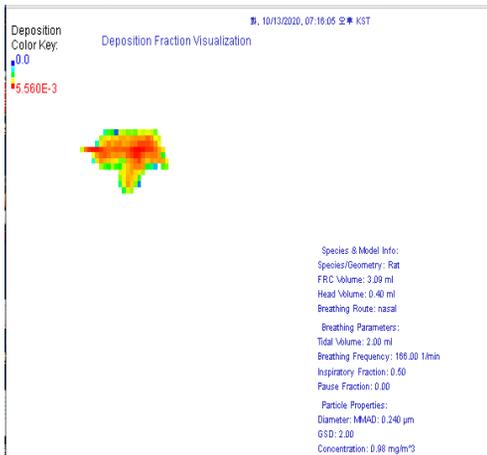
침착 결과(침착 분율, 침착 질량, 표면적당 침착 질량, 침착 질량 비율, 침착 질량 플럭스(유량, flux))도 시각화 될 수 있다. 각 픽셀의 침착 총계는 합산되어 2D 평면에 투영된다. 이 플롯은 폐 침착의 CT 스캔에서 제공하는 것과 유사한 시각화를 제공한다.



[시간에 따른 폐포 제거]



[엽별 침착]



[침착 분율 시각화]

### [그림 3-12] 그래프 출력

#### 4) MPPD 모델 활용 사례

- (1) Lee YS, Sung JH, Song KS et al. 아만성 흡입 독성 데이터와 MPPD 모델을 사용 하여 다중벽탄소나노튜브와 그래핀에 대한 작업장 노출 기준의 파생. Toxicol Res. 2019;8(4):580-586.

- 본 논문은 랫트의 아만성 흡입독성 데이터를 토대로 MPPD 모델을 사용하여 폐 침착 분율을 구한 후, 이를 토대로 HEC를 추정하여 최종적으로 OEL을 구한 논문으로 현 연구과제에 가장 적합한 연구로 생각되어 자세하게 분석하였다.

#### 가) 배경

- 나노 입자는 100nm 미만의 1차원 이상의 1차 입자로 정의된다 (Donaldson et al., 2005). 탄소나노튜브(CNT)는 매우 큰 종횡비를 생성 할 수 있는 나노 크기의 탄소 실린더이다. 단일벽탄소나노튜브(SWCNT)는 단일 압연 그래핀 시트를 포함하며 대략 1-2 nm의 전형적인 직경을 갖는다. 다중벽탄소나노튜브(MWCNT)는 2-100 nm 범위의 직경을 가진 많은 SWCNT를 구성한다. 그래핀은 6원(six-membered) 고리를 갖는 허니콤(honeycomb) 네트워크 내에 배열된 단일 탄소 원자층을 포함하는 2 차원 결정이다(Geim, 2009).

#### 나) 목적

- 본 연구에서는 MWCNT와 그래핀 같은 탄소 나노 물질을 다루는 작업자에게 작업 환경에서 최소 안전 지침을 제공하기 위해 동물 연구의 NOAEL을 기반으로 MPPD 모델을 사용하여 작업장 노출 기준(OEL)을 추정하는 것을 목표로 했다.

#### 가) 방법 : 아만성 흡입독성 연구

##### (가) 실험물질

- MWCNT[CM-100, 밀도 0.01 g/cm<sup>3</sup>MMAD 0.24 μm, GSD 2.00, 등가 확산 직경 0.42 μm]
- 그래핀(그래핀 옥사이드 분말, 밀도 1.7 g/cm<sup>3</sup>, MMAD 0.20 μm,

GSD 2.01, 등가 확산 직경 0.35  $\mu\text{m}$ )

(나) 실험대상 / 노출 평가

- Fisher 344 랫트[MWCNT: 8주령, 수컷 60마리와 암컷 40마리, 그 래핀: 7주령, 수컷 40마리와 암컷 40마리],
- MWCNT: 0, 0.17, 0.51, 0.98  $\text{mg}/\text{m}^3$
- 그래핀: 0, 0.34, 1.01, 3.02  $\text{mg}/\text{m}^3$
- 이들은 비부노출 흡입(nose-only inhalation)로 MWCNT 또는 그 래핀 나노 입자에 하루 6시간 동안, 주당 5일 동안 13주 동안 노 출되었다.

(다) 폐 침착 분율(lung deposition fraction)

- ~랫트와 사람 폐에서 MWCNT와 그래핀의 침착 분율은 Applied Research Associates에서 제공 한 MPPD 프로그램(버전 3.04)을 사용하여 계산되었다. MWCNT와 그래핀의 에어로졸(aerosol) 농 도는 각 아만성 흡입 실험 연구에서 얻은 NOAEL 값으로 MPPD 모델에 적용하였다. MPPD 모델에 적용되는 파라미터는 <표 3-2> 와 같다.
- 기도 비대칭 모델은 비대칭 Sprague Dawley 랫트에서 사용되었고, Yeh/Schum 5-엽 폐 모델은 사람에서 사용되었다. 랫트는 3.4mL의 기능적 잔류 용량(FRC), 0.4mL의 상부 호흡기(URT) 부피, 분당 166의 호흡 빈도와 2.0 mL의 조석 부피(tidal volume)를 나타냈다. 사람에서, FRC와 URT 부피는 각각 3300 mL와 50 mL였다. 호흡 빈도와 조석 부피는 각각 분당 19mL와 1000 mL였으며, 이는 작업 장에서의 가벼운 운동 상태에 해당한다.

<표 3-2> MPPD 조건과 노출 모델

Table 1 Conditions in multiple-path particle dosimetry (MPPD) and exposure models

Mode parameter	MWCNTs		Graphene	
	Rats	Humans	Rats	Humans
<b>Airway morphometry</b>				
Model	Asymmetric Sprague-Dawley	Yeh/Schum 5-lobe	Asymmetric Sprague-Dawley	Yeh/Schum 5-lobe
Weight of rats sacrificed (g)	282		282	
Functional residual capacity (FRC)	3.4 mL	3300 mL	3.4 mL	3300 mL
Upper respiratory tract (URT)	0.4 mL	50 mL	0.4 mL	50 mL
<b>Particle properties</b>				
Density	0.01 g cm <sup>-3</sup>	0.01 g cm <sup>-3</sup>	1.7 g cm <sup>-3</sup>	1.7 g cm <sup>-3</sup>
Diameter, MMAD	0.24 μm	0.24 μm	0.20 μm	0.20 μm
GSD	2.00	2.00	2.01	2.01
Equivalent diffusion diameter	0.42 μm	0.42 μm	0.35 μm	0.35 μm
<b>Exposure scenario</b>				
Aerosol concentration		NOAEL		NOAEL
Breathing frequency (min <sup>-1</sup> )	166	19	166	19
Tidal volume	2.0 mL	1000 mL	2.0 mL	1000 mL
Breathing scenario	Nose only	Light exercise	Nose only	Light exercise

MMAD, mass median aerodynamic diameter; GSD, geometric standard deviation.

(라) HEC 추정

- HEC는 실험동물에서의 노출 농도와 동일한 효과를 나타내는 사람 노출 농도이다. MWCNT와 그래핀의 NOAEL과 관련된 HEC는 다음과 같이 호흡 속도, 제거율, 침착 분율, 입자의 보유 반감기와 폐포 표면적을 포함하여 랫트와 사람 사이의 생리학적, 해부학적 차이를 보정함으로써 NOAEL로부터 계산되었다.

$$\text{HEC}_{\text{NOAEL}} = \text{NOAEL} \times \frac{\text{VR}_R}{\text{VR}_H} \times \frac{\text{DF}_R}{\text{DF}_H} \times \frac{\left(\frac{1 - k_R^n}{1 - k_R}\right)}{\left(\frac{1 - k_H^n}{1 - k_H}\right)} \times \frac{\text{RH}_R}{\text{RH}_H} \times \frac{\text{SA}_H}{\text{SA}_R}$$

(1)

(VR: ventilation rate, DF: deposition fraction, k: (1-clearance rate), RH: retention half-time of particles, SA: alveolar surface area, n: exposure days, R: rat, H: human)

(마) OEL 유도

- NIOSH와 Weldon et al. (2016)의 접근 방식 사용
- 계산된 HECNOAEL을 기반으로 불확실성 계수(UF)로 나눠 OEL을 도출했다. UF는 랫트에서 사람까지의 종 차이, 아만성에서 만성까지의 실험 기간과 작업자 간의 개체 간 변화에 대해 고려되었다.

라) 결과

- 실험 기간 동안 대조군과 비교하여 소변 검사, 혈액학, 혈액 응고 테스트, 혈액 화학과 BAL 분석에서 유의 한 임상 증상과 징후, 체중 변화, 음식 소비 변화와 비정상적인 실험실 소견은 관찰되지 않았다. 또한 비정상적인 형태 소견은 관찰되지 않았다.
- MWCNT와 그래핀의 침착 패턴은 MPPD 모델을 사용하여 NOAEL 농도에 노출시킨 후 랫트와 사람의 폐에서 계산되었다. 이 연구에서, 폐포 영역에서의 침착 분율을 사용하여 랫트와 사람의 폐에서 보유된 (retained) 입자를 계산 하였다. 폐포 영역에서의 침착 분율은 MWCNT의 경우 랫트와 사람에서 각각 0.0527과 0.0984이고 그래핀의 경우 각각 0.0569와 0.1043이었다.

**<표 3-3> MPPD 모델로부터 랫트와 사람의 호흡기관에서의 MWCNT와 그래핀의 침착 분율**

Table 2 Deposition fractions of MWCNTs and graphene in the respiratory tract of rats and humans from the MPPD model

Regions	MWCNTs		Graphene	
	Rats	Humans	Rats	Humans
Extrathoracic region	0.2829	0.2861	0.2831	0.2865
Tracheo-bronchial region	0.0567	0.0416	0.0576	0.0432
Alveolar region	0.0527	0.0984	0.0569	0.1043
Total respiratory tract	0.3923	0.4261	0.3976	0.4340

- HEC 추정 과정에서 랫트와 사람 사이의 생리적, 해부학적 차이는 환기율, 제거율, 입자의 머무름 반감기, 폐포 표면적과 침착 비율을 사용하여 정규화되었다. HEC 계산에는 NIOSH방법을 따랐다. 랫트의 환기 속도( $0.12\text{m}^3/\text{day}$ )는 분당 166의 호흡 빈도, 일회 호흡량  $2.0\text{mL}$ 와 하루 6시간 노출이 MPPD 모델에서 사용되었다. 사람(가벼운 운동 상태)에서, MPPD 모델에 사용된 호흡 빈도는 분당 19의 호흡 빈도,  $1000\text{ mL}$ 의 일회 호흡량과 하루에 8시간 노출로부터 계산되었다. 랫트와 사람에서 각각 제거율  $0.001057$ 과  $0.000020$ 을 MPPD로 제공하였다. 랫트에서 입자 대 사람의 입자 보유 시간의 비율은  $1/10$ 으로 적용되었다. 폐포 표면적은 랫트와 사람에서 각각  $2422\text{m}^2$ 와  $634,620\text{m}^2$ 로 적용되었다.
- 종합하면, MWCNT와 그래핀의 NOAELrat과 관련된 HEC는 아래와 같이 각각  $0.17\text{mg}/\text{m}^3$ 와  $0.54\text{mg}/\text{m}^3$ 로 추정되었다.

$$\begin{aligned} \text{HEC}_{\text{MWCNT}} &= 0.98\text{ mg m}^{-3} \times \frac{0.12\text{ m}^3\text{ day}^{-1}}{9.12\text{ m}^3\text{ day}^{-1}} \times \frac{0.0527}{0.0984} \\ &\quad \times \frac{1 - (1 - 0.001057)^{90}}{1 - (1 - 0.001057)} \times \frac{1}{10} \times \frac{634620\text{ cm}^2}{2422\text{ cm}^2} \quad (2) \\ &\quad \times \frac{1 - (1 - 0.000020)^{90}}{1 - (1 - 0.000020)} \\ &= 0.17\text{ mg m}^{-3} \end{aligned}$$

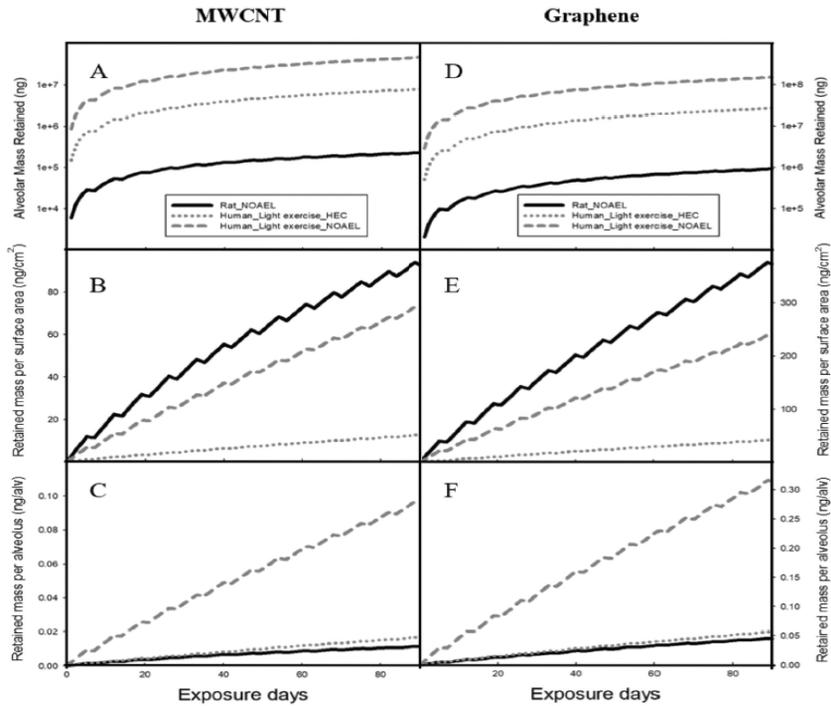
$$\begin{aligned} \text{HEC}_{\text{graphene}} &= 3.02\text{ mg m}^{-3} \times \frac{0.12\text{ m}^3\text{ day}^{-1}}{9.12\text{ m}^3\text{ day}^{-1}} \times \frac{0.0569}{0.1043} \\ &\quad \times \frac{1 - (1 - 0.001057)^{90}}{1 - (1 - 0.001057)} \times \frac{1}{10} \times \frac{634620\text{ cm}^2}{2422\text{ cm}^2} \quad (3) \\ &\quad \times \frac{1 - (1 - 0.000020)^{90}}{1 - (1 - 0.000020)} \\ &= 0.54\text{ mg m}^{-3} \end{aligned}$$

**<표 3-4> MWCNT와 그래핀의 NOAEL<sub>rat</sub>로부터 HEC를 추정함에 있어서 랫트와 사람사이의 파라미터 표준화**

**Table 3** Normalizing parameters between rats and humans in estimating human equivalent concentrations (HECs) from NOAEL<sub>rat</sub> of MWCNTs and graphene

Parameters	MWCNTs		Graphene	
	Rats	Humans	Rats	Humans
Ventilation rate (m <sup>3</sup> day <sup>-1</sup> )	0.12	9.12	0.12	9.12
Deposition fraction	0.0527	0.0984	0.0569	0.1043
Clearance rate	0.001057	0.000020	0.001057	0.000020
Retention half-time of particles (ratio)	1	10	1	10
Alveolar surface area (cm <sup>2</sup> )	2422	634 620	2422	634 620
Human equivalent concentration (HEC) (mg m <sup>-3</sup> )		0.17		0.54

- 13주 노출 기간 동안 NOAEL<sub>rat</sub> 또는 HEC 수준에서 MWCNT와 그래핀에 랫트와 사람을 노출시킨 후(가벼운 운동 조건) 폐포 영역에서 입자의 머무름(retention) 패턴을 계산했다[그림 3-13]. 노출 기간 동안 랫트와 사람의 폐포 영역에서 보유된 입자의 양이 유의하게 증가하였다. 폐포 영역에서 입자의 총 보유량은 랫트(NOAEL에 노출됨)에서보다 사람(HEC 또는 NOAEL<sub>rat</sub>에 노출됨)에서 훨씬 더 높았다(A, D). 하지만 폐포 당 입자의 보유량은 MWCNT와 그래핀 모두 NOAEL에 노출된 랫트와 사람에 노출된 HEC 사이에서 비교적 유사한 수준에서 관찰되었다(C, F). 폐포 표면적당 보유 입자의 양은 랫트에서보다 사람에서 더 낮았다(B, E).



in patterns of inhaled particles in the lung alveolar region over time after exposure to MWCNTs and graphene in rat and human exercise conditions). Total retained mass in the total alveolar region (A, D), per lung surface area (B, E), and per alveolus (C, F).

**[그림 3-13] 랫트와 사람 폐에서 MWCNT와 그래핀에 노출된 후 시간이 지남에 따라 폐 폐포 지역에서 흡입된 입자의 보유(retention) 패턴(가벼운 운동 조건에서)**

총 폐포 영역(A, D), 폐 표면적 당(B, E)과 폐포(alv) 당(C, F) 총 보유 질량.

- 불확실성 요소 (UFs)를 HEC에 적용하여 권장되는 OEL을 다음과 같이 추정했다: UF는 종 차이(rats to human)에 대해 3, 실험 기간(subchronic to chronic)에 대해 2, 노동자 간 개별 개체 변이에 대해서는 5이다.
- 따라서, OEL은 MWCNT의 경우  $6\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 그래핀의 경우  $18\mu\text{g}/\text{m}^3$ 인 것으로 추정되었다.

마) 고찰 및 결론

- 랫트에서의 13 주 흡입 연구에서 얻은 MWCNT의 경우  $0.98\text{mg}/\text{m}^3$ 와 그래핀의 경우  $3.02\text{mg}/\text{m}^3$ 의 NOAEL을 MPPD 모델에 적용하여 랫트와 사람의 폐 폐포 영역에서 나노 입자의 침착 분획을 획득 하였다(가벼운 운동 조건).

(2) Pauluhn J et al. MWCNT에 대한 랫트의 아만성 13주 흡입 노출: 독성 효과는 원섬유형 구조가 아닌 응집체 구조의 밀도에 의해서 결정됨. Toxicol Sci. 2010;113(1):226-242.

- 가) 요약: 아만성 13주 흡입 연구로 Wistar 랫트를 MWCNT(Baytubes)에 비부 노출하였다. 연구의 초점은 폐와 LALN에서의 MWCNT 생체 역학의 분석을 포함하여 호흡기와 전신 독성에 관한 것이었다. 폐 효과의 시간 경과와 농도 의존성을 노출 후 6개월까지 BAL과 조직 병리학에 의해 조사하였다. 동물을 0, 0.1, 0.4, 1.5,  $6\text{mg}/\text{m}^3$ 에 노출시켰다. 동역학적 분석결과 과부하 조건에서 폐에서 MWCNT의 현저하게 지연된 제거가 나타났다. LALN으로의 전좌는 1.5 와  $6\text{mg}/\text{m}^3$ 에서 발생하였고, 적어도 13주 동안 노출되어야 했다. 이러한 노출 수준에서 폐와 LALN 무게가 크게 증가했다. BAL 다형핵호중구(PMN)와 가용성 콜라겐의 지속적인 상승은  $0.4\text{mg}/\text{m}^3$ 에서 발생하였다. 상부 호흡기와 하부호흡기에서  $0.4\text{mg}/\text{m}^3$  또는 그 이상 노출 시 조직병리학적 관련 병변을 나타냈다. 육아종성 변화와 기관지 폐포 과형성의 시간에 따른 증가는  $6\text{mg}/\text{m}^3$ 에서 일어났다. 시험된 모든 종말점은  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 에서 현저하지 않았다(NOAEL). MPPD를 활용한 흡입독성 동물실험 중 앞서 기술한 논문 두 편을 <표 3-5>로 정리하였다.

<표 3-5> MPPD 관련 연구방법과 특성

번 호	저자	연구 방법	대상나노 물질	나노물질 특성	동물(종)	대상 동물 수	노출변수	결과변수	NOAEL / LOAEL	MPPD 사용
1	Lee 등 (2019)	아만성 흡입 독성 연구	MWCNT, 그래핀	MWCNT[밀도 0.01 g/cm <sup>3</sup> , MMAD 0.24 μm, GSD 2.00, 등가확산직경 0.42 μm]	Fisher 344 랫트	MWCNT: 8주령, 수컷 60마리와 암컷 40마리	비부호흡으로 13주	표적 기관: 폐 - 임상적 증상과 징후, BAL 분석에서 유의한 결과가 관찰되지 않았음	NOAEL MWCNT 0.98 mg/m <sup>3</sup>	O
				- 그래핀[밀도 1.7 g/cm <sup>3</sup> , MMAD 0.20 μm, GSD 2.01, 등가확산직경 0.35 μm]		- 그래핀: 7주령, 수컷 40마리와 암컷 40마리	- 그래핀: 0, 0.34, 1.01, 3.02 mg/m <sup>3</sup>	- 비정상적 형태학적 발견이 관찰되지 않았음	- 그래핀 3.02 mg/m <sup>3</sup>	

번호	저자	연구 방법	대상나노 물질	나노물질 성상	동물(종)	대상 동물 수	노출변수	결과변수	NOAEL / LOAEL	MPPD 사용
2	Pauluhn 등 (2010)	아만성 흡입 독성구	MWCNT( Baytubes) - Bayer Material Science, Leverkusen  Germany	중위 길이 200-300 nm, 직경 10 nm 범위로 얇고 상대적으로 좁음, 미세화되어 있음	Wistar 랫트  - Winkelm ann, Borchen, Germany	수컷  50마리 암컷 10마리 - 2개월령	비부호흡으로 13주간 노출(하루 6시간, 일주일에 5일) -0, 0.1, 0.4, 1.5, 6 mg/m <sup>3</sup> - 호흡 독성: 조직학적, 8주에(중간회 생) BAL, 13(노출종료), 17, 26, 39주 - 폐관련 림프절(LALN)	전신 독성은 없었음 - 1.5와 6 mg/m <sup>3</sup> 에서 LALN으로 전위가 일어났으며 적어도 13주가 필요함  - 0.4mg/m <sup>3</sup> 에서 BAL에서 다형핵 호중구와 용해성 콜라겐이 나타남  - 6 mg/m <sup>3</sup> 에서 육아종성 변화와 시간 의존적 증가가 나타남	NOAEL 0.1 mg/m <sup>3</sup>	O

\* MWCNT : Multi-walled carbon nanotube / BAL : Bronchoalveolar lavage / LALN : Lung associated lymph node / MMAD : Median aerodynamic diameter / GSD : geometric standard deviation

## 2. 나노물질군에 대한 동물실험 결과

나노물질 중 aluminium oxide, silver nanoparticles, iron nanoparticles, titanium dioxide, cerium oxide, zinc oxide, silicon dioxide, polystyrene, dendrimers, nanoclays 관련 흡입독성 동물실험을 조사하였다. 총 502편의 논문 중 제목과 초록으로 1차 선정을 하였고, 원문을 분석하여 최종적으로 선정된 논문을 각 물질별로 분류하였다. HEC 추정을 위해 타겟으로 삼은 결과가 NOAEL이나 LOAEL 값이었는데, 주로 아만성 흡입독성 연구에서 이를 제시하고 있었다.

**<표 3-6> 나노물질군에 대한 동물실험 결과**

번호	물질	검색수	최종선정
1	aluminum oxide	14	0
2	silver nanoparticles	47	2
3	iron nanoparticles	18	0
4	titanium dioxide	133	1
5	cerium oxide	40	2
6	zinc oxide	49	1
7	silicon dioxide	183	2
8	polystyrene	14	0
9	dendrimers	4	0
10	nanoclays	0	0
총계		502	8

## 1) silver nanoparticle 관련 흡입독성연구

### (1) Anderson 등 (2015)

가) 제목: 랫트의 폐에서 에어로졸화 된 은나노입자의 지속성과 제거에 대한 입자 크기의 영향

나) 요약: 랫트에 비부호흡으로 각각 7.2, 5.4mg/m<sup>3</sup>의 에어로졸에 56일간 노출(6 시간) 하였고 2개의 서로 다른 크기 은나노입자(AgNP, 20과 110 nm)의 지속성과 제거를 조사했다. 입자 크기에 관계없이 AgNP는 주로 세포외 기질과 관련된 폐의 기관지/폐포관 접합부 영역의 상피세포 내에 국한되었다. 20 nm와 110 nm AgNP를 모두 흡입하면 모두 노출 56일 후 폐에서 은이 지속되고 국소 침착이 발생했으며, 말단 세기관지 폐포관 접합부에서 은이 축적되었다. 더 작은 입자인 20 nm AgNP는 BALF 대식세포에서 더 큰 부담을 생성하였다.

### (2) Song 등 (2013)

가) 제목: Sprague Dawley 랫트에서 은나노입자 노출로 인한 폐 염증과 폐기능 변화로부터 회복

나) 요약: 랫트에 12주간 은나노입자에 노출 후 회복에 대하여 조사하였다. 목표 선량은 각각  $1.0 * 10^9 \text{nm}^2/\text{cm}^2$ ,  $2.5 * 10^9 \text{nm}^2/\text{cm}^2$ ,  $5.0 * 10^9 \text{nm}^2/\text{cm}^2$ 이었다. 노출 관련 폐기능 감소는 노출 12 주 후와 노출 중단 12 주 후 수컷 랫트에서 측정되었다. 대조적으로, 암컷 랫트는 노출 기간 동안이나 노출 중단 후 일관된 폐기능 감소를 나타내지 않았다. 조직병리학적으로 암컷 랫트에서는 폐 염증이 점진적인 회복을 보인 반면 고용량 그룹의 수컷 랫트는 12 주 회복 기간 동안 지속적인 염증을 나타냈다.

이상을 종합하면 silver nanoparticle에 대한 동물 흡입독성 연구 중 노출기준 유도에 사용할 수 있는 연구는 두 건이 있었으며 모두 랫트를 대상으로 수행한 아만성 흡입독성 연구였다. 각각 8주와 12주 동안 연구를 수행했으며 연구결과 LOAEL 추정값이 각각  $5.3\text{mg}/\text{m}^3$ 과  $117\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 연구간에 큰 차이를 보였다. 이후 Weldon 등 (2016)은 랫트를 대상으로 한 silver nanoparticle 흡입독성 연구들을 선별하여 BMD를 계산했다. NOAEL 값은  $133\mu\text{g}/\text{m}^3$  이었다.

## 2) titanium dioxide 관련 흡입독성연구

### (1) Morimoto 등 (2013)

가) 제목: 프린터 토너의 흡입과 기관 내 주입 후 폐 독성

나) 요약: 토너 완제품의 폐 효과를 평가하기 위해 외부 첨가제(이산화 티타늄 나노 입자와 비정질 실리카 나노 입자)가 포함된 토너를 사용하여 흡입과 기관 내 주입 연구를 수행하였다. 랫트에 1mg, 2mg의 토너를 기관 내 주입으로 투여하였고, 3일, 1주, 1개월, 3개월, 6개월에 희생되었다. 13주 간의 흡입 연구에서 랫트는 잘 분산된 토너에 노출되었다(MMAD 평균  $3.76\mu\text{m}$ , 이산화티타늄의 경우  $1.1\mu\text{m}$ ). 토너의 3가지 질량 농도는 13주 동안 1, 4,  $16\text{mg}/\text{m}^3$ 이었으며, 노출 기간 종료 후 6일과 91일에 쥐를 희생시켰다. 저농도와 중농도는 통계적으로 유의한 폐에 호중구 침윤을 유도하지 않았고, 고농도는 폐에 침윤을 유발했으며 또한 조직 병리학적 검사에서 염증의 소견 뿐만 아니라 폐의 섬유증도 보였다.

<표 3-7> Silver nanoparticle 관련 흡입독성연구

번호	저자	연구방법	대상나노물질	나노물질성상	동물(종)	대상동물 수	노출변수	결과변수	NOAEL/LOAEL	MPPD 사용
1	Alderson 등 (2015)	아만성 흡입 독성 연구	silver nanoparticles (AgNPs)	20 nm, 110 nm	Sprague-Dawley 랫트	수컷 12주령	비부호흡으로 56일 (하루 6시간) - 7.2, 5.3 mg/m <sup>3</sup> - 노출 후 1, 7, 21, 56일에 안락사하였음	BALF에서 대식세포의 유의한 차이는 없었음. - 폐 조직 내 은(silver): 20 nm와 110 nm 각각에서 321 ng과 357 ng	LOAEL5.3 mg/m <sup>3</sup>	O
2	Song 등 (2013)	아만성 흡입 독성 연구	silver nanoparticles (AgNPs)	직경 14-15 nm	Sprague-Dawley 랫트	수컷 17마리와 암컷 12마리 (5주령)	- 목표 선량 1.0 * 10 <sup>9</sup> nm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> , 2.5 * 10 <sup>9</sup> nm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> , 5.0 * 10 <sup>9</sup> nm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> . - 12주 노출(하루 6시간, 주 5일), 회복 4, 12주	- 폐기능 검사 변화 - 조직병리학 - 폐의 은나노물질 제거	LOAEL117 mg/m <sup>3</sup>	-

Titanium dioxide는 2010년 IARC에서 발암 가능성(possible)이 있는 group 2B로 구분하고 있다. 그 근거로 사람에서는 부적절한 증거를 보이지만 동물실험에서 충분한 증거를 보이기 때문으로 제시하였다. 많은 동물실험연구는 2010년 이전에 수행되었다. 특히 Chen 등(2006)은 폐의 염증과 조직학적 변화를 근거로 마우스에 대하여는 100 mg/mouse를 제시하였으며 랫트에 대하여 추정된 NOAEL 값은 125 mg/rat (약 0.3 mg/kg에 해당함)을 제시하였다. 하지만 연구에서 이를 인체의 흡입농도로 변환하기는 어렵고 그래서 인간의 무영향 수준을 과생하지는 않았다고 기술하였다.

한편 사람을 대상으로 한 연구에서는 폐암과 관련하여 메타 분석 등에서도 일관된 결과를 보이지는 않고 있는 상황이다(Le et al., 2018). 랫트를 대상으로 한 아만성 경구 독성 연구에서는 NOAEL > 1000 mg/kg bw/일로 매우 낮은 독성 영향을 보여주었다(Warheit et al., 2015).

### 3) cerium oxide 관련 흡입독성연구

#### (1) Tentschert 등 (2020)

가) 제목: 2년 저선량 노출 연구에서 흡입된 나노세리아(nanoseria)의 장기 부담: 쓰레기 또는 저장소?

나) 요약: 암컷 Wistar 랫트를 대상으로 한 만성 전신 흡입 연구이다. 104주 동안 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mg/m<sup>3</sup>의 나노세리아에 노출되었다. 24개월 노출 후 가장 높은 에어로졸 농도에서 가장 높은 폐 부담(폐당 4.41 mg)이 관찰되었고 용량-의존 방식을 따랐다. 가장 높은 노출 그룹에서 24개월 후 폐에서 유지된 용량의 총 1.2%가 림프절과 골격근을 제외하고 장기과 조직에서 발견되었다. 조직당 나노세리아의 부담은 폐 > 림프절 > 경골 > 간 > 골수에서 감소하였다. 간의 장기 부담은 낮은 축적률을 보였다.

<표 3-8> Titanium dioxide 관련 흡입독성연구

번호	저자	연구방법	대상나노물질	나노물질성상	동물(종)	대상동물 수	노출변수	결과변수	NOAEL/LOAEL	MPPD 사용
1	Morimoto 등 (2013)	아만성 흡입 독성 연구	- 토너(Fuji Xerox Co., Ltd., Tokyo, Japan) - TiO2 나노입자와 비정형 실리카 포함	MMAD: 3.76 μm and GSD 1.7 (Quartz) MMAD 1.4 μm, GSD 1.8, TiO2 1.1 μm and GSD 1.6)	Wistar 랫트	각 그룹당 수컷과 암컷 30마리 - 8주령	90일(13주) 흡입독성 연구 - 토너의 3개 질량은 1, 4, 16 mg/m <sup>3</sup>	고농도에서 폐 호중구에 유의한 침윤이 유도됨 - 조직병리학적 검사에서는 염증 소견 뿐만 아니라 폐의 섬유증도 보였음	NOAEL4 mg/m <sup>3</sup> , LOAEL16 mg/m <sup>3</sup>	-

## (2) Schwotzer 등 (2017)

가) 제목: 랫트에서 산화세륨과 황산바륨 나노입자에 대한 90일 흡입 독성연구

나) 요약: 암컷 Wistar 랫트를 대상으로 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mg/m<sup>3</sup>의 산화세륨과 50mg/m<sup>3</sup>의 황산바륨에 90일간 노출하였고 이후 90일을 추가 관찰하였다. 매 1일, 28일, 90일째에 측정을 하였다. 용량 수준이 증가하고 지속적으로 노출됨에 따라 폐 부담 값이 증가했다. 3.0mg/m<sup>3</sup>의 높은 용량에서는 세륨 청소율이 손상되어 폐 과부하를 암시하였다. 기관지 폐포 세척액 분석과 조직병리 결과 노출 후 지속성이 증가하는 폐조직 염증이 발견되었다. 황산바륨은 염증이나 효과의 지속성이 적고 특히 비강에 영향을 미쳤다.

종합하면 cerium oxide 관련 연구는 아만성 흡입독성연구 뿐만 아니라 만성 흡입독성 연구도 수행되어있다. 모두 랫트를 대상으로 수행하였으며 두 연구에서 NOAEL 값으로 1.0mg/m<sup>3</sup>을 제시하고 있다. 이렇게 유사한 값이 제시된 이유는 Tentschert 등(2020)과 Schwotzer 등(2017)에서 사용한 cerium oxide가 같은 물질(NM-212)이었기 때문이다. 향후에 인간등가농도 추정을 하기 위해 가장 적합한 자료로 생각된다.

<표 3-9> cerium oxide 관련 흡입독성연구

번호	저자	연구방법	대상나노물질	나노물질성상	동물(종)	대상동물수	노출변수	결과변수	NOAEL/LOAEL	MPPD 사용
1	Tentschert 등 (2020)	만성 흡입 독성 연구	Cerium oxide (NM-212)	일차 입자 크기 28.4 nm, 수용성 < 1 ug/L, 순도 > 99.5%	Wistar Hans 랫트	암컷 7주령	전신으로 104주 - 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m <sup>3</sup> - 3, 12, 24 개월에 안락사하였음	24개월 노출에서 가장 높은 폐 부담(폐당 4.41 mg)과 용량-의존적 방식을 보임 - 폐> 림프절> 경골>간>골수	NOAEL 1.0 mg/m <sup>3</sup>	○ 폐포 침착 분율: 12%
2	Schwotzer 등 (2017)	아만성 흡입 독성 연구	Cerium oxide (NM-212), Barium sulfate (NM-220)	Cerium oxide 입자 크기 28.4 nm, MMAD 0.63-0.79 μm Barium sulfate 입자 크기 37.5 nm, MMAD 2.95 μm	Wistar Hans 랫트	암컷 총 576마리	90일 - Cerium oxide 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m <sup>3</sup> - Barium sulfate 50.0 mg/m <sup>3</sup>	나노입자 용량이 증가할수록 폐 부담 값도 증가함 - Cerium oxide: 폐 과부하 없음(0.1, 0.3 mg/m <sup>3</sup> ), 염증과 과부하 없음 (1.0 mg/m <sup>3</sup> ), 염증과 과부하, 간질 섬유화(3.0 mg/m <sup>3</sup> ) - Barium sulfate: 염증이 적었지만 비강에 영향	Cerium oxide NOAEL 1.0 mg/m <sup>3</sup> , Barium sulfate NOAEL 50 mg/m <sup>3</sup>	○ Cerium oxide 침착 분율 10%, Barium sulfate 3.2%

## 4) zinc oxide 관련 흡입독성연구

## (1) Morimoto 등 (2016)

가) 제목: 흡입과 기관 내 주입 후 산화 아연 나노입자의 폐 독성 평가

나) 요약: 폐 독성을 조사하기 위해 F344 랫트를 대상으로 산화 아연(ZnO) 나노 입자의 흡입과 기관 내 주입 연구를 수행했다. 기관 내 주입에는 35 nm인 ZnO 나노입자 0.2, 1.0mg/m<sup>3</sup>을 주입했다. 흡입 연구로 랫트를 흡입된 ZnO 나노 입자(2, 10 mg/m<sup>3</sup>)에 4주 동안(6시간/일, 5 일/주) 노출 시켰다. 노출 종료 후 3일, 1개월, 3개월에 분석했다. 기관 내 주입 연구에서 0.2, 1.0 mg ZnO 그룹 모두 BALF, 사이토카인 유도 호중구 화학유인제(CINC)-1, CINC-2, 케모카인의 발현에서 총 세포와 호중구 수가 일시적으로 증가했다. 흡입 연구에서 BALF의 총 세포와 호중구 수, CINC-1, CINC-2와 HO-1의 일시적인 증가가 고농도 그룹에서 관찰되었다. ZnO 나노 입자에 대한 연구 중 어느 것도 랫트의 폐에 지속적인 염증을 보이지 않았다.

종합하면 zinc oxide 관련 연구는 4주 동안 수행되었으며 노출 종료 최대 3개월까지 관찰을 하였다. 폐의 염증과 섬유화는 지속적이지 않음을 확인하였다. HEC 추정을 위해서는 추가 연구가 필요하다. 한편 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 한 13주 경구 독성 연구에서는 268.4 mg/kg/day로 추정되었다(Kim et al., 2017). zinc oxide는 자외선 차단제에 사용되고 있어 국소 적용을 기반으로 한 SED는 0.6 mg/kg/day로 추정되었다.

<표 3-10> Zinc oxide 관련 흡입독성연구

번호	저자	연구방법	대상나노물질	나노물질성상	동물(종)	대상동물수	노출변수	결과변수	NOAEL / LOAEL	MPPD 사용
1	Morimoto 등(2016)	아급성 흡입 독성 연구와 기관내 주입	zinc oxide (ZnO)	입자 직경 35 nm. 층 0.126 µm and 0.148 µm	Fischer 랫트	각 그룹당 수컷 10마리 - 9-11주령	4주 흡입독성 연구(하루 6시간, 주 5회) - 2, 10 mg/m <sup>3</sup> - 폐 염증과 섬유화 조사 (3일, 1주, 1개월, 3개월, 6개월)	두 노출 모두 BALF에서 HO-1 농도가 일시적으로 상승했음 - 기관내 주입 후 호중구 유입을 수반하는 CINC-1과 CINC-2의 일시적 상승을 보임	0.2 mg/rat (0.8 mg/kg)	-

## 5) silicon dioxide 관련 흡입독성연구

## (1) Yang 등 (2016)

가) 제목: 대식세포는 기관 내 주입을 통해 비정질 실리카 나노입자에 의해 유도된 국소와 전신 염증에 관여함

나) 요약: 실리카 나노 입자(SiNP)는 나노 의학 분야에서 가장 일반적으로 사용되는 물질 중 하나이며, 따라서 최근 몇 년 동안 유기체에 미치는 영향이 증가하고 있다. 대부분의 보고서는 SiNP에 의해 유도된 단일 조직 반응에 초점을 맞추었고, 본 연구에서는 마우스의 기관 내 주입 후 1차 기관의 SiNP에 대한 반응을 조직 병리학과 미세 구조 관찰을 통해 분석 하였다. 국소와 전신 염증에서 대식세포의 역할을 규명한 후, 시험관 내 대 식세포 세포주를 사용하여 기본 메커니즘을 조사했다.

## (2) Du 등 (2013)

가) 제목: 기관 내 주입 후 랫트에서 다양한 크기의 비정형 실리카 나노 입자의 혈관 독성

나) 요약: 3개의 실리카 나노 입자(30, 60, 90 nm)와 1개의 실리카 미세 입자(600 nm)를 2, 5, 10(mg/kg bw)의 3회 용량으로 이틀에 한 번씩 총 16회 기관 내 주입하였다. 5, 10 mg/kg bw에서 활성산소종(ROS) 수준이 높았으며 염증 관련 C 반응성 단백질(CRP)와 사이토카인(IL-1, IL-6, TNF-)의 혈중 농도가 10 mg/kg bw에서 증가하였다. 본 연구를 통해서 표적장기로 심혈관 독성을 제시하였다.

종합하면 silicon dioxide 관련해서는 기관 내 주입 연구 증거가 축적되고 있으며 대상 동물도 급성과 아급성 연구에 사용되는 마우스를 대상으로 한 연구

와 랫트를 대상으로 한 연구가 있었다. 한 연구에서는 노출시 발생한 산화스트레스는 염증 반응과 내피기능 장애와 관련될 수 있으며 이 모두는 심혈관 독성을 악화시킬수 있다고 하여 silicon dioxide의 심혈관 독성을 강조하였다. 이와 관련하여 추가 연구가 필요한 상황이다. 또한 향후에 아만성 이상의 흡입독성 연구 정보가 축적되어야 HEC 추정에 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

한편 합성 무정형 실리카(synthetic amorphous silica)의 산전독성 연구로 Wistar 랫트에 경구(위관, gavage) 투여하였고 NOAEL은 1,000 mg/kg/day를 도출하였다(Hofmann et al., 2015). 이는 다른 경구독성 연구에서도 일치하였다.

## 6) 그밖에 nanoparticles

문헌고찰에서 선정기준에 포함되지는 않았지만 NOAEL 이 언급되었던 문헌을 중심으로 고찰하였다.

Iron nanoparticles와 관련해서는 Park 등 (2017)에서 생식독성을 평가했다. 수컷과 암컷 부모 마우스에게 1회 기관 내 주입으로 1, 2, 4 mg/kg을 주입하고 교배하였고 교배 전 2마리의 암컷 부모 마우스가 4 mg/kg 용량에서 죽었다. 이 용량에서는 철 축적과 MHC class II 분자의 발현 증가가 난소와 고환에서 관찰되었다. 다음으로 같은 용량을 자손 마우스에 주입하였고, 특히 암컷에서 사망률 증가와 혈액학적, 생화학적 변화가 관찰되었다. 이를 토대로 FeNP의 생식과 발달독성에 대한 NOAEL은 2 mg/kg 보다 더 낮을 수 있다고 제시하였다.

Polystyrene은 식품 포장에 광범위하게 사용되고 있어 경구 연구가 수행되었으며 시험관 내 실험에서 유전독성이 없었고 내분비계 교란물질이 아니라는 증거가 있었다. 또한 임신과 수유중인 랫트를 대상으로 경구 노출 NOAEL 값이 1 mg/kg bw/day가 파생되어있다(Gelbke et al., 2019). 상기 논문에서 사람에서 안전 노출 수준은 최종적으로 90-120 mg/person/day 범위로 선택되었다.

<표 3-11> Silicon dioxide 관련 흡입독성연구

번호	저자	연구 방법	대상나노 물질	나노물질 특성	동물 (종)	대상 동물 수	노출변수	결과변수	NOAEL/ LOAEL	MPPD 사용
1	Yang 등 (2016)	기관 내 주입	Silica nanoparticles (SiNP) (stoerber method로 합성하였음)	43.1 nm (SD 5.9 nm) - 물과 매질에서 유체역학적 직경 80-90 nm	BALB/c 마우스	암컷 8주령	기관 내 주입 - 0, 7, 21, 35 mg/kg bw - 3일에 한번씩 5회 주입	폐, 간, 비장에서 대식세포 활성화 - 전신 염증 증용량의존적(IL-1 $\beta$ ), 독립적 (IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ ) - 폐, 간, 심장 조직의 대식세포 라이소좀 발견	35 mg/kg bw	-
2	Du 등 (2013)	기관 내 주입	amorphous silica (Jilin University, china)	30, 60, 90, 600 nm - 구형, 무정형	Wistar 랫트	수컷 각 그룹당 6마리로 13그룹	2, 5, 10 mg/kg bw - 이틀에 한번씩 기관 내 주입	5, 10 mg/kg bw에서 활성산소종(ROS) 수준이 높았음 - 염증 관련 C 반응성 단백질(CRP)와 사이토카인 (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )의 혈중 농도가 10 mg/kg bw에서 증가하였음 - 표적장기: 심혈관독성	10 mg/kg bw	-

### 3. 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성 평가

앞서 정리한 NOAEL과 LOAEL 값을 제시한 동물실험 결과를 바탕으로 나노물질군 별로 현재 HEC 추정이 가능한지 평가하였다. Cerium oxide의 경우 두 개의 연구에서 NOAEL 추정값이 유사하여 HEC 추정이 가능할 것으로 사료된다. Titanium dioxide는 경우 이미 IARC 등에서 group 2B로 규정하고 있었고, 2011년에는 NIOSH에서 작업장 노출 기준을 제시하고 있었다. 미세입자일 경우  $2.4\text{mg}/\text{m}^3$ 이며 나노입자의 경우  $0.3\text{mg}/\text{m}^3$ 이 그것이다.

하지만 다른 나노물질들에서는 추정값이 큰 차이를 보이는 경우도 있었고 이는 물질의 종류뿐만 아니라 종횡비, 응집된 정도 등 다양한 요인에 따라 성질이 완전히 달라지는 나노물질의 특성에 기인한다. 무엇보다도 추정값을 제시한 연구의 수가 너무 적었다.

**<표 3-12> 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성**

번호	물질	적용가능성
1	aluminum oxide	-
2	silver nanoparticles	X
3	iron nanoparticles	-
4	titanium dioxide	O
5	cerium oxide	O
6	zinc oxide	△
7	silicon dioxide	△
8	polystyrene	-
9	dendrimers	-
10	nanoclays	-

#### 4. 연구진 회의와 전문가 회의 진행

- 2020년 6월 12일 (금) 전문가 회의를 진행하여 MPPD 모델의 다양한 활용사례를 확인하였다. 또한 문헌 검색 전략을 수립하고 적절한 검색어 조합에 대하여 토의하였다. 동물실험 결과에서 NOAEL을 제시하는 연구를 선정하기로 논의하였다.
- 이를 바탕으로 연구진 내부 회의를 진행하여 검색 결과를 공유하였다.

## IV. 고찰 및 결론

사람과 실험동물의 흡입독성 연구에서 폐 침착을 위한 모델을 구축하는 전통적인 방법은 각 기도 분지를 대칭으로 하는 이상적인 모델을 사용하고 있다. 하지만 사람뿐만 아니라 동물에서도 폐의 기도에 비대칭성이 있으며 이를 고려하기 위해 MPPD 모델과 같은 수학적 공식을 사용하는 방법을 시도하고 있다.

사람의 호흡기관은 비인두영역, 기관·기관지영역, 폐포관 영역의 세 구역으로 나눌 수 있으며 각각 충격과 확산, 충격과 확산, 침강과 확산으로 인한 침착이 주로 이루어지고 있다. 입자의 크기뿐만 아니라 구역에 따라 침착 분율은 달라져 기관·기관지와 폐포에서는 주로 작은 입자의 침착이 이루어져 10 - 30 nm의 경우에는 폐포에서 50% 정도가 침착된다. 머리쪽에는 상대적으로 크기가 큰 호흡성 분진이 주로 침착되고 세 구역 모두 공통적으로 약 0.5  $\mu\text{m}$  경우에는 20% 미만만 침착되게 된다. 이는 랫트에서도 유사하게 관찰된다.

MPPD 모델은 사람과 실험동물을 대상으로 폐 침착 분율을 계산하기 위해 처음 개발되었으며, 최근 새 버전에서는 침착 분율 뿐만 아니라 제거율 계산이 추가되었다. NOAEL 등 노출기준이 주어지면 침착 분율과 제거율을 사용하여 HEC를 계산할 수 있고, 이는 작업장 노출기준 선정을 위한 첫걸음이 될 수 있다.

따라서 본 연구에서는 MPPD 모델을 소개하고 MPPD 모델을 사용한 선행 연구를 분석하며 나노물질군에 대한 동물실험 결과를 정리하여 나노물질군의 HEC 추정에 MPPD 모델의 적용가능성을 평가하였다.

먼저 MPPD 모델을 소개하면 ARA(Applied Research Associate Inc.)와

Hammer 건강과학센터(Hammer Institutes for Health Sciences)에서 개발하였고 누구든지 무료로 다운로드 받아 설치할 수 있는 프로그램이다. MPPD 모델은 폐의 에어로졸 침착 계산을 위해 단일 경로와 다중 경로 방법을 기반으로 한다. 단일 경로 방법은 기도의 전형적인 경로에서 침착을 계산하는 방법이고, 다중 경로 방법은 폐의 모든 기도에서 입자의 침착을 계산하고 엽-특이와 기도-특이 정보를 제공하는 방법이다. 이를 기반으로 성인 사람 폐를 구조화 하는데, 첫 번째 옵션은 전체 폐에 대칭 구조를 사용하고 두 번째 옵션은 엽의 구조적 차이를 고려하지만 각 폐 엽 내의 구조는 대칭 방식으로 처리한다. 세 번째 옵션은 기관·기관지 영역의 비대칭 모델을 사용하여 입자 침착을 계산한다. 랫트 폐는 기관·기관지 나무의 완전한 비대칭성을 이용하고, 각 말단 세기관지 끝의 세엽은 8세대 대칭 나무로 나타낸다.

입자 제거는 점막섬모제거에 의해 발생한다고 가정되었고, 두 가지 유형의 제거 플롯을 사용할 수 있는데 첫째는 노출 후 하루 동안 제거되는 양이며, 둘째는 노출과 노출 후 기관·기관지와 폐 영역, 림프절에서 유지된 질량이다.

MPPD 모델의 기능과 사용법을 살펴보면 먼저 제공되는 동물 종류로 사람, 랫트, 마우스, 붉은 털 원숭이, 돼지, 토끼가 있다. MPPD 모델 기본 화면은 파일, 입력 데이터, 계산, 결과보고, 플롯 결과로 구성되어있다. 파일은 새 세션을 시작하는 명령이며 입력 데이터에는 종과 폐 구조 모델의 특정화에 대한 명령, 입자 특성에 관한 파라미터, 호흡과 노출 시나리오, 침착과 제거 모델을 입력할 수 있다. 폐 구조 모델은 동물마다 다르고 랫트의 경우 비대칭 다중경로 Long-Evans, 반대칭 Long-Evans, 대칭 Sprague-Dawley, 비대칭 Sprague-Dawley가 있다. 사람에서는 전체 폐에 대칭 나무를 사용하는 Yeh-Schum 단일경로, 엽 각각을 나타내는 Yeh-Schum 5엽, 확률적 모델과 그밖에 연령-특이 대칭 모델, 연령-특이 5엽 모델, Weibel 대칭 모델(단일 경로), PNNL 대칭 모델,

PNNL 비대칭 모델 등이 있다. 마우스에는 완전한 대칭 단일 경로 모델이 제공된다.

입자 직경은 1 nm 부터 100  $\mu\text{m}$  까지 입력이 가능하다. 호흡과 노출 시나리오에서는 보통 일정한 노출을 가정하게 되는데 신체 방향을 수정할 수 있으며, 입자 농도, 호흡 빈도, 일회 호흡량, 흡기 분율, 일시정지 분율을 직접 입력하거나 기본값을 넣을 수 있다. 한편 마우스와 랫트의 호흡조건은 전신 또는 코/머리의 두 가지 시나리오 중에서 선택할 수 있고, 사람에서는 구강과 구비강이 있으며, 기관 내 옵션은 기관 내 흡입 방법을 사용하는 동물 연구에 가장 많이 사용되고 있다.

침착과 제거를 함께 계산하는 경우 제거율은 mg/day로 주어진다. 하루에 피험자가 노출되는 시간, 주당 피험자가 노출되는 일수, 노출 주 수, 최대 노출 후 일수를 선택할 수 있다. 계산을 실행하고 결과는 보고서 파일과 함께 그래픽으로도 제공된다.

랫트의 아만성흡입독성 데이터를 MPPD 모델을 사용하여 폐 침착 분율과 제거율을 구한 후, 이를 토대로 HEC를 추정하여 최종적으로 OEL을 구한 논문이 한 편 있으며(Lee et al., 2019) 현 연구과제에 가장 적합한 연구로 생각되어 자세하게 분석하였다. 먼저, 랫트를 대상으로 MWCNT와 그래핀의 13주 아만성 흡입독성연구로 NOAEL 값을 각각  $0.98\text{mg}/\text{m}^3$ 와  $3.02\text{mg}/\text{m}^3$ 으로 추정하였다. MPPD 모델을 사용하여 두 물질 각각의 폐 침착분율과 제거율이 계산되었고, 이를 계산 공식에 넣어 HEC 는 MWCNT와 그래핀 각각  $0.17\text{mg}/\text{m}^3$ 와  $0.54\text{mg}/\text{m}^3$ 로 추정되었다. 최종적으로 OEL을 구할 때에 불확실성 요소(UFs)를 적용하였다.

본 연구에서 나노물질에 대한 동물실험결과 중 HEC 추정에 사용할 수 있는 NOAEL과 LOAEL 값을 제시하는 연구를 선별하였다. 연구결과는 나노물질군 별로 구분하였다. 연구는 대부분 랫트를 대상으로 수행한 13주 아만성 독성실험이었고 4주의 연구도 있었고 일부 마우스가 있었으며, 104주간의 만성 독성 실험을 수행한 연구가 한 건 있었다. Cerium oxide의 경우 두 개의 연구에서 NOAEL 추정값이 유사하여 HEC 추정이 가능할 것으로 사료된다. Cerium oxide는 세리아(ceria)라고 불리기도 하며 입방형의 결정 구조를 가지며 희토류 산화물 중에서 가장 많은 응용성을 지니고 있다. Cerium oxide는 고체 이온전도체, 촉매담체용 재료로서 광범위하게 사용되고 있으며, 용융온도가 2477 °C로 높아 우수한 내열재료이며, 특히 산과 염기에서 높은 화학 저항성을 나타내는 장점이 있다(공명훈 등, 2010). Cerium oxide는 자외선 차단제, 연마제, 가스센서, 고온 산화저항재료 등 산업적으로 다양한 활용가능성을 지니고 있다. 한편 cerium oxide는 항산화능력이 알려져 있고, 간이 손상된 랫트를 대상으로 한 실험에서 간세포 증식을 향상시킬 수 있음을 보여주었다(Córdoba-Jover et al., 2019). 이러한 사실을 바탕으로 할 때 cerium oxide의 HEC 추정을 통해서 독성농도 뿐만 아니라 치료약물로서의 치료농도를 세우는데 기여할 수 있다.

Zinc oxide 관련 연구는 흡입독성연구와 기관 내 주입연구로 4주 동안 수행되었으며 노출 종료 최대 3개월까지 관찰을 하였다. 폐의 염증과 섬유화는 지속적이지 않음을 확인하였다. 향후 아만성 이상의 흡입독성 연구 등 추가 증거가 축적되면 HEC 추정이 가능할 것으로 사료된다. Silicon dioxide 관련 연구는 두 개가 있었으며 기관 내 주입 연구이다. 대상 동물은 각각 마우스와 랫트를 대상으로 하였으며 한 연구에서 산화스트레스로 인한 심혈관 독성 가능성을 제시하였다(Du et al., 2013). 이와 관련해서는 메커니즘에 대한 실험연구가 필요하며 향후 아만성 이상의 흡입독성 연구 정보가 축적되어야 HEC 추정에 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

한편 LOAEL 추정값이 연구 간에 큰 차이를 보이는 나노물질도 있었다. Silver nanoparticles가 대표적이다. 두 개의 연구는 랫트를 대상의 흡입독성 연구였으며 각각 8주와 12주 동안 연구를 수행하였다. Anderson et al(2015)의 연구에서는 silver nanoparticles의 크기가 20nm, 110nm이었고 Song et al(2013)의 연구에서는 14-15nm로 두 연구에서 차이가 있었다. NOAEL이 아닌 LOAEL이라는 점과, silver nanoparticles의 크기 차이가 LOAEL 값의 차이에 영향을 주었을 것으로 추정된다. 이렇게 나노물질은 물질의 종류뿐만 아니라 직경, 종횡비, 응집된 정도 등 다양한 요인에 따라 성질이 완전히 달라지는 특성을 보인다. 연구를 수행하면서 무엇보다도 추정값을 제시한 논문의 수가 너무 적었다. 따라서 현재까지의 연구결과만 가지고는 전체 나노물질군에 대하여 HEC를 구하기에는 누적된 연구결과가 너무 적고, 이후에 더 많은 연구결과가 축적되어야 한다.

본 연구의 제한점으로 MPPD 모델은 그 기본 원리가 수학적 공식을 통한 추정치의 제공이므로 실제 침착 분율과 차이가 있을 수 있다. 따라서 수학적 공식을 사용한 다른 모델 또는 기존의 전통적인 방법을 비교하는 추가 연구가 필요하다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 그 동안 기관 내 실험 결과를 흡입독성으로 변환시키는 등 침착 계산에 국한되어 사용되고 있었던 MPPD 모델의 활용 스펙트럼을 넓힐 수 있는 가능성을 제시하였다는 데에 의의가 있다.

화학물질로 인해 발생할 수 있는 급성독성, 아급성독성, 아만성독성, 피부자극성, 발암성 등의 유해성을 밝히기 위하여 주로 사용되는 방법은 동물을 이용한 독성시험이다. 하지만 독성시험을 수행하기 위해서는 동물을 희생(sacrifice)해야 하고 이와 관련하여 윤리적인 문제가 발생하고 있다. 이에 사람에서 연구

를 수행할 때 반드시 거쳐야 하는 생명윤리심의와 비슷한 동물윤리심의를 수행하고 있다. 또한 동물시험을 대체하기 위해 다양한 방법을 시도하고 있다.

동물을 희생하지 않는 방법 중 하나인 3D 세포 배양은 2D 환경과 달리 세포로 하여금 *in vitro*에서 모든 방향으로 성장할 수 있도록 하고, 그것은 *in vivo*에서의 세포 환경과 더욱 유사하다. 또한 줄기세포 등을 중심으로 배양 기술이 발전하고 있다. 또 다른 방법으로 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 *in silico* 방법이 있다. *In silico* 방법은 유해성 정보가 밝혀진 기존의 화학물질을 이용하여 구조적인 특징 등이 유사한 화학물질은 서로 유사한 독성을 갖는다는 전제하에 컴퓨터 시뮬레이션을 통해 수행되는 방법이다. 2018년 산업안전보건연구원에서 “화학물질정보 분야에서의 OECD Toolbox 활용방안 연구”를 수행하는 등 우리나라에서 동물대체시험 방법을 도입하는데 선도적인 역할을 하고 있다.

하지만 현재까지 동물대체시험 방법은 연구의 최종 목적인 사람의 건강영향을 규명하기에는 독성학적으로 일치하는 경우가 드물고 불완전한 경우가 많은 단점이 있다. 따라서 본 연구에서는 새로 동물을 희생시키지 않고 기존의 실험 결과 고찰만으로 사람에게 적용하기 위해 MPPD 모델을 도입하려고 시도하였으며 일부 나노물질을 대상으로 가능성이 있음을 확인하였다.

결론적으로 현재까지는 나노물질군에 대한 동물실험결과가 적어 한계가 있었지만 향후 많은 연구가 축적되면 HEC 추정이 가능할 것으로 사료되며, 추정을 위해 MPPD 모델은 활용 가능성이 매우 높다고 할 수 있다.

## V. 참고문헌

- 공명호, 나한길, 김현우 등. 수열합성법을 이용한 세륨산화물 나노분말의 특성 및 합성에 대한 연구. 반도체디스플레이기술학회지. 2010;9(2):49-54
- Anderson DS, Patchin ES, Silva RM et al. Influence of particle size on persistence and clearance of aerosolized silver nanoparticles in the rat lung. *Toxicol Sci.* 2015;144(2):366-381
- Anjilvel S & Asgharian B. A multiple-path model of particle deposition in the rat lung. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;28(1):41-50.
- Asgharian B and Yu CP. Deposition of inhaled fibrous particles in the human lung. *Journal of Aerosol Medicine.* 1988;1:37-50.
- Asgharian B, Hofmann W and Bergmann R. Particle deposition in a multiple-path model of the human lung. *Aerosol Sci. Technol.* 2001a;34:332-339.
- Asgharian B, Price OT and Oberdörster G. A modeling study of the effect of gravity on airflow distribution and particle deposition in the lung. *Inhalation Toxicology.* 2006;18(7):473-481.
- Asgharian B and Price OT. Airflow distribution in the human lung and its influence on particle deposition. *Inhalation Toxicology.* 2006;18(10):795-801.
- Asgharian B and Price OT. Deposition of ultrafine (nano) particles in the human lung. *Inhalation Toxicology.* 2007;19(13): 1045-1054.

- Asgharian B, Wong BA, Bermudez E and Everitt JI. A model of clearance of titanium dioxide from the rat lung. *The Toxicologist* (Supplement to *Toxicol. Sci.*). 2001b;60(1):195.
- Asgharian B, Price O, McClellan G, et al. Development of a Rhesus Monkey Lung Geometry Model and Application to Particle Deposition in Comparison to Humans. *Inhal. Toxicol.* 2012;24(13):869-899.
- Asgharian B, Price OT, Oldham M, et al. Computational modeling of nanoscale and microscale particle deposition, retention and dosimetry in the mouse respiratory tract. *Inhal. Toxicol.* 2014;26(14):829-842.
- Becquemin, M.H., Swift, D.L., Bouchikhi, A., Roy, M., and Teillac, A. (1991). Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. *Eur. Respir. J.* 4: 694-702.
- Bermudez, E., Mangum, J.B., Wong, B.A., Asgharian, B., Hext, P.M., Warheit, D.B., and Everitt, J.I. (2001). Pulmonary response of rats, mice, and hamsters to inhaled ultrafine titanium dioxide (U-TiO<sub>2</sub>). *The Toxicologist* (Supplement to *Toxicol. Sci.*) 60 (1): 195.
- Bide, R. W., Armour, S. J., and Yee, E. (2000). Allometric respiration/body mass data for animals to be used for estimates of inhalation toxicity to young adult humans. *J. Appl. Toxicol.* 20:273-290.
- Cai, F.S. and Yu, C.P. (1988). Inertial and interceptional deposition of spherical particles and fibers in a bifurcating airway. *J. Aerosol Sci.* 19: 679-688.
- Chen HW, Su SF, Chien CT et al. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. *FASEB J.* 2006;20(13):2393-2395

- Cheng, Y.S., Hansen, G.K., Su, Y.F., Yeh, H.C., and Morgan K.T. (1990). Deposition of ultrafine aerosols in rat nasal molds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106: 222-233.
- Cheng, Y.S., Su, Y.F., Yeh, H.C., and Swift, D.L. (1993). Deposition of thoron progeny in human head airways. *Aerosol Sci. Technol.* 18: 359-375.
- Córdoba-Jover B, Arce-Cerezo A, Ribera J, et al. Cerium oxide nanoparticles improve liver regeneration after acetaminophen-induced liver injury and partial hepatectomy in rats. *J Nanobiotechnology.* 2019;17(1):112.
- Costa, D.L. and Tepper, J.S. (1988). Approaches to lung function assessment in small mammals. In "Toxicology of the Lung." Eds. Gardner, D.E., Crapo, J.D., Massaro, E.J. Raven Press, New York.
- Crosfill, M.L. and Widdicombe, J.G. (1961). Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. *J Physiol* 158:1-14.
- Cullen, R.T., et al. (2000). Inhalation of poorly soluble particles. I. Differences in inflammatory response and clearance during exposure. *Inhal. Toxicol.* 12: 1089-1111.
- Delorme, M., P. and Moss, O., R. (2002). Pulmonary function assessment by whole-body plethysmography in restrained versus unrestrained mice. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 47:1-10.
- Donaldson K, Tran L, Jimenez LA et al. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. Part Fibre Toxicol. 2005;2:10

- Du Z, Zhao D, Jing L. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol.* 2013;13(3):194-207
- Dunhill, M.S. (1962). Postnatal growth of the lung. *Thorax* 17: 329-333.
- Geim AK. Graphene: status and prospects. *Science.* 2009;324(5934):1530-1534
- Gelbke HP, Banton M, Block C et al. Risk assessment for migration of styrene oligomers into food from polystyrene food containers. *Food Chem Toxicol.* 2019;124:151-167
- Hart, M.D., Orzalesi, M.M., and Cook, C.D. (1963). Relation between anatomic respiratory dead space and body size and lung volume. *J. Appl. Physiol.* 18 (3): 519-522.
- Heyder, J. (1975). Gravitational deposition of aerosol particles within a system of randomly oriented tubes.
- Heyder, J. et al. (1986). Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005 - 15  $\mu\text{m}$ . *J. Aerosol Sci.* 17: 811-825.
- Hinds WC. *Aerosol technology: Properties, behavior and measurement of airborne particles*, 2nd Edition. John-Wiley, New York; 1999
- Hofmann T, Schneider S, Wolterbeek A et al. Prenatal toxicity of synthetic amorphous silica nanomaterial in rats. *Reprod Toxicol.* 2015;56:141-146
- Hofmann, W. (1982). Mathematical-model for the postnatal-growth of the human-lung. *Resp. Physiol.* 49 (1): 115-129.
- Hsieh, T. H., Yu, C. P. & Oberdorster, G. (1999) Deposition and Clearance Models of Ni Compounds in the Mouse Lung and Comparisons with the Rat Models. *Aerosol Science and Technology*, 31, 358-372

- ICRP. (1994) Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publ 66. Annals of ICRP. 24: 231.
- Ingham, D.B. (1975). Diffusion of aerosols from a stream flowing through a cylindrical tube. J. Aerosol Sci. 6: 125-132.
- Kim JK, Shin JH, Lee JS, et al. 28-day inhalation toxicity of graphene nanoplatelets in Sprague-Dawley rats. Nanotoxicology. 2016;10(7):891-901.
- Kim KB, Kim YW, Lim SK et al. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. J Toxicol Environ Health B Crit REv. 2017;20(3):155-182
- Klaassen C. Casarett & Doull's toxicology: The basic sciences of poisons. 8th edition. 2013.
- Knuth, D.E. (1973). The Art of Computer Programming. Vol. 1. Addison-Wesley, Reading, MA.
- Koblinger, L. and Hofmann, W. (1985). Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. Phys. Med. Biol. 30: 541-556.
- Koblinger, L. and Hofmann, W. (1990). Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in stochastic lung structure. J. Aerosol Sci. 21: 661-674.
- Kreyling, W.G., Cox, C., Ferron, G.A., and Oberdorster, G. (1993). Lung clearance in Long-Evans rats after inhalation of porous, monodisperse cobalt oxide particles. Exp. Lung. Res. 19: 445-4667.
- Le HQ, Tomenson JA, Warheit DB et al. A review and meta-analysis of occupational titanium dioxide exposure and lung cancer mortality. J

Occup Environ Med. 2018;60(7):e356-367

- Lee YS, Sung JH, Song KS, et al. Derivation of occupational exposure limits for multi-walled carbon nanotubes and graphene using subchronic inhalation toxicity data and a multi-path particle dosimetry model. *Toxicol Res.* 2019;8(4):580-586.
- Lipsett, J. (2002). Analysis of the conducting airway system in the lung: a new method combining morphometry with mathematical modeling for airway classification. *Anat. Rec.* 266 (1): 51-57.
- Ma-Hock L, Treumann S, Strauss V, et al. Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months. *Toxicol Sci.* 2009;112(2):468-481.
- Maina, J.N., and van Gils, P. (2001). Morphometric characterization of the airway and vascular systems of the lung of the domestic pig, *Sus scrofa*: comparison of the airway, arterial, and venous systems. *Compar. Biochem Physiol. Part A.* 130:781-798.
- Mauderly J.L., Tesarek J.E., Sifford L.J., and Sifford L.J. (1979). Respiratory measurements of unsedated small laboratory mammals using nonrebreathing valves. *Lab. Anim. Sci.* 29: 323-29.
- Menache, M.G., Patra A.L., and Miller, F.J. (1991). Airway structure variability in the Long-Evans rat lung. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15: 63-69.
- Menache, M.G., Miller, F.J., and Raabe, O.G. (1995). Particle inhalability curves for humans and small laboratory animals. *Ann. Occup. Hyg.* 39: 317-28.

- Méndez, L., B., Gookin, G., and Phalen, R., F. (2010). Inhaled aerosol particle dosimetry in mice: A review. *Inhal Toxicol.* 22(12):1032–1037.
- Mercer, R.R., Laco, J.M., and Crapo, J.D. (1987). Three-dimensional reconstruction of alveoli in the rat lung for pressure–volume relationships. *J. Appl. Physiol.* 62: 1480–1487.
- Miller, F. J. (2013). Respiratory Tract Lung Geometry, Physiologic Relationships, and Alveolar Morphometric Data for Sheep. Fred J. Miller and Associates LLC report to Dr. Bahman Asgharian, Applied Research Associates, pp. 39.
- Miller, F. J., Kaczmar, S. W., Danzeisen, R., Moss, O. R. (2013). Estimating lung burdens based on individual particle density estimated from scanning electron microscopy and cascade impactor samples. *Inhal. Toxicol.* 25(4):813–827.
- Morimoto Y, Izumi H, Yoshiura Y et al. Evaluation of pulmonary toxicity of zinc oxide nanoparticles following inhalation and intratracheal instillation. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1241
- Morimoto Y, Oyabu T, Horie M et al. Pulmonary toxicity of printer toner following inhalation and intratracheal instillation. *Inhal Toxicol.* 2013;25(12):679690
- Morris, A.H., Kanner, R.E., Crapo, R.O., and Gardner, R.M. (1984). Clinical Pulmonary Function Testing. Intermountain Thoracic Soc., Salt Lake City.
- Mortensen, J.D., et al. (1983a). Final report: A study of age specific human respiratory morphometry. Tech. Rep. TR 01525–010, University of Utah Research Institute, UBTL Division.

- Mortensen, J.D., et al. (1983b). A numerical identification system for airways in the lung. *Anat. Rec.* 206: 103-114.
- Mortensen, J.D., et al. (1988). Age related morphometric analysis of human lung casts. *Extrapolation of Dosimetric Relationships for Inhaled Particles and Gases*, San Diego, CA. Academic Press: 59-68.
- Mundie, T. G., Dodd, K. T., and Lagutchik, M. (1992). Relationship of functional residual capacity to various body measurements in normal sheep. *Lab. Animal Sci.* 42:589-592.
- Niinima, V., Cole, P., Mintz, S. and Shephard, R.J. (1981). Oronasal distribution of respiratory airflow. *Respir. Physiol.* 43: 69-75.
- Overton, J.H., Graham, R.C., and Miller, F.J. (1987). A model of the regional uptake of gaseous pollutants in the lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88: 418-432.
- Oldham, M. J., Phalen, R. F., Schum, G. M. & Daniels, D. S. (1994). Predicted Nasal and Tracheobronchial Particle Deposition Efficiencies for the Mouse. *Inhaled Particles VII*, 135-141.
- Oldham, M.J. and Robinson, R.J. (2007). Predicted tracheobronchial and pulmonary deposition in a murine asthma model. *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 290, 1309-1314.
- Overton, J.H. and Graham, R.C. (1989). Predictions of ozone absorption in human lungs from newborn to adult. *Health Phys.* 57: 29-36, Suppl. 1.
- Park EJ, Jeong U, Kim Y et al. Deleterious effect in reproduction and developmental immunity elicited by pulmonary iron oxide nanoparticles.

Environ Res. 2017;152:503–513

Pauluhn J. Subchronic 13-week inhalation exposures of rats to multiwalled carbon nanotubes: toxic effects are determined by density agglomerates structures, not fibrillar structures. *Toxicol Sci.* 2010;113(1):226–242.

Phalen, R.F., et al. (1985). Postnatal enlargement of human tracheo-bronchial airways and implications for particle deposition. *Anat. Rec.* 212 (4): 368–380.

Phalen, R.F. (1991). An airway model for the laboratory mouse. Final report submitted to NiPERA. Irvine, CA, University of California, Irvine

Piccione, G., Caola, G., and Mortola, J.P. (2005). Scaling the daily oscillations of breathing frequency and skin temperature in mammals. *Comp. Biochem. Physiol., A.* 140: 477–486.

Raabe, O.G., et al. (1975). Deposition of inhaled monodisperse aerosols in small rodents. In *Inhaled Particles IV* (ed. W.H. Walton), Pergamon.

Raabe, O.G., Yeh, H.C., Schum, G.M., and Phalen, R.F. (1976). Tracheobronchial geometry: Human, dog, rat, hamster (Report LF-53). Lovelace Foundation, Albuquerque, NM.

Raabe, O.G., Al-Bayati, M.A., Teague, S.V., and Rasolt, A. (1988). Regional deposition of inhaled monodisperse coarse and fine aerosol particles in small laboratory animals. *Ann. Occup. Hyg.* 32: 53–63.

Rodriguez, M., Bur, S., Favre, A., and Weibel, E.R. (1987). Pulmonary acinus: geometry and morphometry of the peripheral airway system in rat and rabbit. *The Journal of American Anatomy* 180:143–155.

- Rudolf, G., Kobrich, R., and Stahlhofen W. (1990). Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. *J. Aerosol Sci.* 21(suppl. 1): S403-S406.
- Rudolf, G., Gebhart, J., Heyder, J., Schiller, Ch. F., and Stahlhofen W. (1986). An empirical formula describing aerosol deposition in man for any particle size. *J. Aerosol Sci.* 17: 350-355.
- Schibler, A., Hall, G.L., Businger, F., Reinmann, B., Wildhaber, J.H., Cernelc, M., and Frey, U. (2002). Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. *Eur.Respir. J.* 20: 912-918.
- Schwotzer D, Ernst H, Schaudien D et al. Effects from a 90-day inhalation toxicity study with cerium oxide and barium sulfate nanoparticles in rats. *Part Fibre Toxicol.* 2017;14(1):23
- Song KS, Sung JH, Ji JH et al. Recovery from silver-nanoparticle - exposure-induced lung inflammation and lung function changes in Sprague Dawley rats. *Nanotoxicology.* 2013;7(2):169-180
- Stahl, W.R. (1967). Scaling of respiratory variables in mammals. *J. Appl. Physiol.* 22:453-460.
- Stahlhofen W., Rudolf, G., and James, A.C. (1989). Intercomparison of experimental regional aerosol deposition data. *J. Aerosol Med.* 2: 285-308.
- Subramaniam, R.P., Asgharian, B., Freijer, J.I., Miller, F.J., and Anjilvel, S. (2003). Analysis of lobar differences in particle deposition in the human lung. *Inhalation Toxicology* 15: 1-21.

- Swift, D.L., Montassier, N., Hopke, P.K., Karpen-Hayes, K., Cheng, Y.S.; Su, Y.F., Yeh, H.C., and Strong, J.C. (1992). Inspiratory deposition of ultrafine particles in human nasal replicate cast. *J. Aerosol Sci.* 23: 65-72.
- Takezawa, J., Miller, F.J., and O'Neil, J.J. (1980). Single-breath diffusing capacity and lung volumes in small laboratory mammals. *J. Appl. Physiol.* 48: 1052-1059.
- Tawhai, MH, Hunter, P, Tschirren, J, Reunhardt, J, McLennan, G, and Hoffman, EA. (2004). CT-based geometry analysis and finite element models of the human and ovine bronchial tree. *J. Appl. Physiol.* 97:2310-2321.
- Tentschert J, Laux P, Jungnicke H et al. Organ burden of inhaled nanoceria in a 2-year low-dose exposure study: dump or depot? *Nanotoxicology.* 2020;14(4):554-576
- Wang, C.S. (1975). Gravitational deposition of particles from laminar flows in inclined channels. *J. Aerosol Sci.* 6: 191-204.
- Warheit DB & Donner EM. Risk assessment strategies for nanoscale and fine-sized titanium dioxide particles: Recognizing hazard and exposure issues. *Food Chem Toxicol.* 2015;85:138-147
- Weibel, E.R. (1963). *Morphometry of the human lung.* Springer-Verlag, Berlin.
- Weldon BA, M Faustman E, Oberdoerster G, et al. Occupational exposure limit for silver nanoparticles: Considerations on the derivation of a general health-based value. *Nanotoxicology.* 2016;10(7):945-956.

- Wiester M.J., Tepper J.S., King M.E., Menache M.G., and Costa D.L. (1988). Comparative study of ozone uptake in three strains of rats and in the guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 96: 140-46.
- Yang M, Jing L, Wang J et al. Macrophages participate in local and systemic inflammation induced by amorphous silica nanoparticles through intratracheal instillation. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:6217-6228
- Yeh HC. (1980). Respiratory tract deposition models. Report, Inhalation Tox. Res. Inst. LF-72, UC-48.
- Yeh, H.C. and Schum, G.M. (1980). Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bull. Math. Biol.* 42: 461-80.
- Yeh, H.C., Schum, G.M. and Duggan, M.T. (1979). Anatomic models of the tracheobronchial and pulmonary regions of the rat. *Anat. Rec.* 195: 483-492.
- Yu, C.P. (1978). Exact analysis of aerosol deposition during steady breathing. *Powder Technol.* 21: 55-62.
- Yu, C.P. and Diu, C.K. (1982) A comparative study of aerosol deposition in different lung models. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43: 54-65.
- Zhang, L., Asgharian, B., and Anjilvel, S (1997). Inertial deposition of particles in the human upper airway bifurcations. *Aerosol Sci. Technol.* 26: 97-110.
- Zhang, L. and Yu, C.P. (1993). Empirical equations for nasal deposition of inhaled particles in small laboratory animals and humans. *Aerosol Sci. Technol.* 19: 51-56.

## Abstract

Estimation of human equivalent concentration of nanoparticles  
using Multiple-path particle dosimetry model

### **Objectives :**

The Multiple-path particle dosimetry model (MPPD) is a computation model mainly used to estimate the lung deposition fraction in humans and experimental animals. It is possible to calculate the clearance rate as well as deposition in recent version. Studies are underway to define exposure limit and health effects of nanomaterials internationally, but there are not enough studies to conclude. However, it is believed that human equivalent concentration (HEC) can be estimated using the MPPD model, because the major exposure route of nanomaterials is inhalation.

### **Methods and Results :**

The installation and basic usage of the MPPD model that calculate lung deposition fraction and clearance rate was confirmed through a manual. MPPD model is an open-source program and anyone can use this model by installing the program. It was confirmed that HEC can be estimated by using the no observed adverse effect level (NOAEL) along with deposition and clearance rate in the existing literature. In the study

by Lee et al. (2019), not only HEC but also occupational exposure limit (OEL) were derived based on the results of 13 weeks inhalation study. Research papers on in vivo inhalation toxicity of nanomaterials were reviewed, and papers with NOAELs were selected.

**Conclusion :**

This study can be used as basic data for the selection of exposure limits to prevent disease and maintain health of workers in the nanomaterial industry.

**Keywords :**

Multiple-path particle dosimetry model, Nanoparticle, Human equivalent concentration, inhalation toxicity, no observed adverse effect level



## 〈〈연 구 진〉〉

**연 구 기 관 : 산업안전보건연구원**

연구책임자 :

이지혜 (직업건강연구실 역학조사부 중부권역학조사팀 팀장)

연 구 원 :

예신희 (직업건강연구실 역학조사부  
중부권역학조사팀 선임연구위원)

박정덕 (중앙대학교 의과대학 교수)

조완섭 (동아대학교 의약생명공학과 교수)

마성원 (직업건강연구실 역학조사부 전공의)

## 〈〈연 구 기 간〉〉

2020. 01. 01 ~ 2020. 11. 30



본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

**산업안전보건연구원장**

**다중경로입자선량측정모델을 활용한  
나노물질의 인간등가농도 추정**

(2020-산업안전보건연구원-816)

---

발 행 일 : 2020년 11월 30일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 고재철

연구책임자 : 직업건강연구실 역학조사부 중부권역학조사팀 팀장 이지혜

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400

전 화 : (032) 510-0752

팩 스 : (032) 510-0759

누 리 집 : <http://oshri.kosha.or.kr>

---