



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0084462
(43) 공개일자 2025년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) G16H 10/60 (2018.01)

G16H 15/00 (2018.01) G16H 70/00 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)

G16H 10/60 (2021.08)

(21) 출원번호 10-2023-0173129

(22) 출원일자 2023년12월04일

심사청구일자 2023년12월04일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

양성윤

대전광역시 유성구 대학로 99 충남대학교

정우진

서울특별시 마포구 백범로 239, 103동 103호(신공덕동, 신공덕e편한세상)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 공간

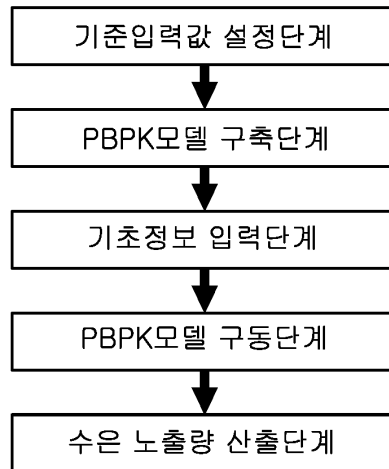
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법

(57) 요약

본 발명은 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법에 관한 것으로, 더 상세하게는 생리학적 약동학 모델(PBPK 모델)을 간소화하고 모델의 파라미터 입력정보로서 연령별 몸무게 변화와 1일 노배설량을 한국인에 맞도록 세분화하고, 연령 변화에 따른 수은 섭취량의 패턴변화를 반영한 새로운 형태의 생리학적 약동학 모델을 구축함으로써 한국인의 수은 노출량을 정확하게 예측할 수 있는 생리학적 약동학 모델 기반 수은 노출량 예측방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

G16H 15/00 (2021.08)

G16H 70/00 (2021.08)

(72) 발명자

윤휘열

대전광역시 유성구 죽동로 251(죽동, 푸르지오아파트)

윤희정

인천광역시 서구 검암로20번길 47, 204동 101호(검암동, 풍림아이원)

김웅

서울특별시 성북구 한천로68길 51, 405(석관동, 석관동삼성아파트)

유선경

인천광역시 남동구 용천로3번길 50-18, 102호(구월동)

명세서

청구범위

청구항 1

구동프로그램과 기본모델정보 및 각종 데이터가 저장되는 DB와, CPU·RAM·ROM이 포함된 제어부를 구비한 관리 서버와; 상기 관리서버에 유무선 통신망을 통해 연결되는 사용자단말기;를 포함하여 이루어진 시스템을 사용하여 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법에 있어서,

관리서버 제어부는 통계정보DB에 저장된 한국인의 생체통계정보나 수은 섭취통계정보 및 추가로 입력된 통계정보로부터 연령별 또는 연령 집단별로 통계정보에 대한 기준입력값을 설정하고, 설정된 기준입력값을 통계정보DB에 저장하는 기준입력값 설정단계;

관리서버의 제어부는 모델정보DB에 저장된 PBPK의 기본모델 중 수은 노출량 예측에 사용되는 기본모델을 독출하고, 독출된 기본모델의 컴파트먼트 중 수은의 흡수와 노폐설에 관련하여 컴파트먼트를 선택하고, 기본모델에 설정된 파라미터 일부는 통계정보DB의 한국인 생체통계정보나 한국인의 수은 섭취통계정보 및 연령 집단별 통계정보를 기준으로 설정된 기준입력값을 대체 적용하여 개선모델을 구축하는 PBPK모델 구축단계;

사용자단말기는 관리서버로부터 구동프로그램을 전달받아 프로그램을 설치 및 실행하여 관리서버와 연결하고, 초기정보인 연령, 체중을 포함하는 기초정보와 노출량 예측 대상인 수은을 선택한 중금속 선택정보를 입력받아 관리서버로 전송하는 기초정보입력단계;

상기 관리서버의 제어부는 사용자단말기로부터 선택된 정보인 수은에 대한 노출량 예측 모델로 모델정보DB를 검색하여 개선된 PBPK모델을 선택하고, 개선된 PBPK모델에 입력받은 기초정보와 대응되는 기준입력값을 적용하여 PBPK모델을 구동하는 PBPK구동단계와;

상기 관리서버의 제어부는 PBPK모델 구동으로 수은 노출량을 산출하고, 산출된 데이터를 사용자단말기에 표시하는 수은 노출량 산출 및 표시단계;를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 기본모델정보는

인체 투입 영역으로, 위장(Intestine)과, 하루총 섭취량을 집계하는 가상 흡입구(Intake)와; 이송과 분배영역으로, 혈액에 관련된 혈장(Blood plasma)과, 장기 부분인 간(Liver), 신장(Kidney), 기타조직(Other tissue)과; 배출영역으로, 간을 통한 담즙대사(Bile), 뇨(Urine)의 8개 컴파트먼트로 구성되고;

체내 유입된 수은은 각 컴파트먼트에서 잔류 또는 통과하는 형태로 구성되어 양적 이동으로 나타난 것을 특징으로 하는 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 컴파트먼트를 이동하는 수은량은,

혈장에서 장으로 이동률(L/일) C1 ;

장에서 간으로의 이동률 (L/일) C2 ;

혈장에서 간으로의 혈장 이동률 (L/일) C3 ;

간에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C4 ;

혈장에서 다른 조직으로의 혈장 이동률 (L/일) C5 ;

기타 조직에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C6 ;

혈장에서 신장으로의 혈장 이동률 (L/일) C7 ;

신장에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C8 ;

간에서 담즙으로의 이동률 (L/일) C9 ;

신장에서 뇨로의 이동률 (L/일) C10 ;

로 산출되는 것을 특징으로 하는 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 PBPK모델 구축단계에서 각 컴파트먼트의 수은 흡수와 노배설은,

관리서버 통계정보DB에 저장된 한국인의 연령에 따른 몸무게와 일일 노 배설량의 변동성을 적용하여 장기무게비율을 재조정해 수은노출량을 산출하게 한 것을 특징으로 하는 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법에 관한 것으로, 더 상세하게는 생리학적 약동학 모델(PBPK 모델)을 간소화하고 모델의 파라미터 입력정보로서 연령별 몸무게 변화와 1일 노배설량을 한국인에 맞도록 세분화하고, 연령 변화에 따른 수은 섭취량의 패턴변화를 반영한 새로운 형태의 생리학적 약동학 모델을 구축함으로써 한국인의 수은 노출량을 정확하게 예측할 수 있는 생리학적 약동학 모델 기반 수은 노출량 예측방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 중금속은 자연환경 속에 존재하는 물질로 인체에 주요한 위해 작용을 나타내고, 현대에는 배터리, 도료 등을 활용한 산업활동이 증가함에 따라 다량의 중금속에 노출됨으로써 인체에 축적되는 물론 중독증상에 의한 악영향이 발생하여 공공 보건 및 환경정책 수립에 있어 주요한 관찰 대상 중 하나로 선정되었다.

[0003] 특히 수은은, 형광등, 아말감에 사용되며, 각종 수은화합물은 살균제, 살충제, 건전지, 곰팡이 제거제, 방청 페인트, 안료 등의 재료로 쓰인다. 또한, 펄프나 종이, 아세트산, 염소, 가성소다의 제조공정에 이용되기도 한다. 수은에는 무기 수은과 유기 수은이 있는데, 생물 농축의 주범인 수은은 유기 수은의 한 종류인 메틸 수은으로서, 물고기 체내에서 쌓이기 때문에 바다나 호수가 약간의 수은으로 오염되더라도 이 물고기들은 쉽게 오염될 수 있으며, 이를 섭취한 인간에게까지 영향을 미치게 되는 것이다. 수은은 다른 중금속과 마찬가지로 한 번 몸 안에 들어오면 빠져나가지 않고 계속 누적되며, 수은이 몸안에 축적되어 총 수은량이 30ppm 이상이 되면 수은 중독 현상을 일으키게 된다.

[0004] 이러한 중금속에 대한 인체 노출 정도를 추정하는 대표적인 방법에는 생리학적 약동학(physiologically based pharmacokinetic; PBPK)모델링이 있다.

[0005] 상기 PBPK 모델링은, 약물의 체내 동태를 정확하게 예측하기 위하여 생리학적 특성을 고려하여 생체를 구성하는 각 조직 및 장기를 혈류와 연결하여 모델링 하는 것을 말하며, 초기 약물개발을 포함하는 신약개발이나 환자 개별적 치료연구 등에 전반적으로 활용되고 있다.

[0006] 또한, 생리학적인 특징과 약물의 특징, 약물과 생체반응의 특징 등을 정량화하여 모델에 도입 가능함으로써, 다양한 조건에 따른 혈중 농도 및 표적 장기에서의 약물 또는 수은을 포함하는 독성물질의 농도 예측이 가능하다.

[0007] PBPK 모델은 3가지 주요 구성요소로 이루어졌다. 먼저 첫 번째로 시스템 특이적 성질은, 조직이나 장기의 부피, 혈류, 조직구성을 포함한다. 둘째 약물 특성은, 조직 친화성, 혈장 단백 결합력 효소안정성, 약물수송활성을 포함한다. 셋째 구조적 특성은, 혈액관류에 의해 체내 조직과 장기의 해부학적 배열을 포함하는 등 다양한 조건을

고려하여 정확도를 향상시켰다.

[0008] 수은의 PK와 연관지어 설명할 수 있는 대표적인 PBPK 모델로는 메틸수은의 PBPK 모델인 'Clewell 모델'이 평가에 널리 활용되고 있다. Clewell 모델은 산모와 태아의 조직을 고려한 다중 컴파트먼트 모델(multi-compartment model)의 서술을 통하여 PBPK모델을 구현하였다.

[0009] Clewell model은 기본적으로 15개의 컴파트먼트로 구성되며, 각 컴파트먼트는 간, 내장, 혈장, 적혈구, 신장, richly perfused 조직, slowly perfused 조직, 지방, 뇌 혈액, 태반, 태아의 혈장, 태아의 적혈구, 태아의 뇌, 태아 신체를 모사하며 그 외 연산을 위한 가상의 컴파트먼트로는 섭취 구획, 분변, 소변의 컴파트먼트를 포함한다.

[0010] 그러나 상기 Clewell 모델은 산모와 태아를 고려하여 다양한 컴파트먼트가 구비되나 일반인 특히 한국인에 적용하기에는 정확성이 떨어진다. 특히 다양한 기준이 서양인을 대상으로 하기 때문에 생활환경이 상이한 한국인을 대상으로 적용하기에는 정확성이 떨어진다.

[0011] 따라서, 한국인 대상으로 수은 노출량을 평가할 수 있는 새로운 형태의 PBPK 모델의 필요성이 대두되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) (비특허문헌 1) "수은 및 메틸수은 위해평가 보고서"(식품의약품안전평가원, 2016년 발행)
(특허문헌 0002) (비특허문헌 2) "2015 한국 성인의 수분 섭취기준 설정"(Journal of Nutrition and Health 50(2): 121-132.)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 상기와 같은 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법은,

[0014] Clewell 모델을 기본으로 하여 다수개의 여러 컴파트먼트를 간소화한 PBPK모델을 구축하고, 메틸수은의 파라미터를 기준으로 간소화된 파라미터를 판단하되 한국인의 연령별 몸무게 변화와, 노배설량을 기준으로 재설정하여 연령의 변화에 따른 수은의 섭취량 패턴변화가 반영된 수은 노출량 예측방법의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 과제를 해소하기 위한 본 발명의 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법은,

[0016] 구동프로그램과 기본모델정보 및 각종 데이터가 저장되는 DB와, CPU·RAM·ROM이 포함된 제어부를 구비한 관리서버와; 상기 관리서버에 유무선 통신망을 통해 연결되는 사용자단말기;를 포함하여 이루어진 시스템을 사용하여 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법에 있어서, 관리서버 제어부는 통계정보DB에 저장된 한국인의 생체통계정보나 수은 섭취통계정보 및 추가로 입력된 통계정보로부터 연령별 또는 연령 집단별로 통계정보에 대한 기준입력값을 설정하고, 설정된 기준입력값을 통계정보DB에 저장하는 기준입력값 설정단계; 관리서버의 제어부는 모델정보DB에 저장된 PBPK의 기본모델 중 수은 노출량 예측에 사용되는 기본모델을 독출하고, 독출된 기본모델의 컴파트먼트 중 수은의 흡수와 노배설에 관련하여 컴파트먼트를 선택하고, 기본모델에 설정된 파라미터 일부는 통계정보DB의 한국인 생체통계정보나 한국인의 수은 섭취통계정보 및 연령 집단별 통계정보를 기준으로 설정된 기준입력값을 대체 적용하여 개선모델을 구축하는 PBPK모델 구축단계; 사용자단말기는 관리서버로부터 구동프로그램을 전달받아 프로그램을 설치 및 실행하여 관리서버와 연결하고, 초기정보인 연령, 체중을 포함하는 기초정보와 노출량 예측 대상인 수은을 선택한 중금속 선택정보를 입력받아 관리서버로 전송하는 기초정보입력단계; 상기 관리서버의 제어부는 사용자단말기로부터 선택된 정보인 수은에 대한 노출량 예측 모델로 모델정보DB를 검색하여 개선된 PBPK모델을 선택하고, 개선된 PBPK모델에 입력받은 기초정보와 대응되는 기준입력값을 적용하여 PBPK모델을 구동하는 PBPK구동단계와; 상기 관리서버의 제어부는 PBPK모델 구동으로 수은 노출량을 산출하고, 산출된 데이터를 사용자단말기에 표시하는 수은 노출량 산출 및 표시단계;를 포함

하여 이루어질 수 있다.

[0017] 상기 기본모델정보는, 인체 투입 영역으로, 위장(Intestine)과, 하루총 섭취량을 집계하는 가상 흡입구(Intake)와; 이송과 분배영역으로, 혈액에 관련된 혈장(Blood plasma)과, 장기 부분인 간(Liver), 신장(Kidney), 기타 조직(Other tissue)과; 배출영역으로, 간을 통한 담즙대사(Bile), 뇨(Urine)의 8개 컴파트먼트로 구성되고; 체내 유입된 수은은 각 컴파트먼트에서 잔류 또는 통과하는 형태로 구성되어 양적 이동으로 나타낸다.

[0018] 또한, 상기 컴파트먼트를 이동하는 수은량은, 혈장에서 장으로 이동률(L/일) C1 ; 장에서 간으로의 이동률 (L/일) C2 ; 혈장에서 간으로의 혈장 이동률 (L/일) C3 ; 간에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C4 ; 혈장에서 다른 조직으로의 혈장 이동률 (L/일) C5 ; 기타 조직에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C6 ; 혈장에서 신장으로의 혈장 이동률 (L/일) C7 ; 신장에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C8 ; 간에서 담즙으로의 이동률 (L/일) C9 ; 신장에서 뇨로의 이동률 (L/일) C10 ; 로 산출될 수 있다.

[0019] 또한, 상기 PBPK모델 구축단계에서 각 컴파트먼트의 수은 흡수와 뇨배설은, 관리서버 통계정보DB에 저장된 한국인의 연령에 따른 몸무게와 일일 뇨 배설량의 변동성을 적용하여 장기무게비율을 재조정해 수은노출량을 산출하게 한다.

발명의 효과

[0020] 상기 해결수단에 의한 본 발명의 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법은,

[0021] 기존 서양인들의 체격에 맞춰 개발된 PBPK모델을 한국인에 적합하도록 일부 파라미터를 수정하였고, 연령별 몸무게 변동과 뇨배설량 변동을 적용하여 연령에 따른 장기무게비율을 재조정하여 모델링이 이루어지게 한 것이다. 이는 각 컴파트먼트에서의 수은 노출량을 보다 정확하게 산출하여 한국인의 각종 질병진단 또는 환경역학 연구 과정에 적용시켜 맞춤형 진단장치를 제공하거나 환경 또는 보건 정책 의사결정에 근거가 될 수 있는 기초자료의 생성이 가능하게 되었다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1a는 본 발명에 따른 한국인의 수은 노출량 예측방법을 수행하기 위한 시스템 구성도.

도 1b는 본 발명에 따른 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법을 도시한 공정도.

도 2는 본 발명에 따른 수은 노출량 예측방법의 개선된 PBPK 모델을 도시한 흐름도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에서 본 발명을 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다. 첨부된 도면에 있어서, 구조물들의 치수는 본 발명의 명확성을 기하기 위하여 실제보다 확대 또는 축소하여 도시한 것이다.

[0024] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다", "구비하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0025] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되고 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0026] 도 1a는 본 발명에 따른 한국인의 수은 노출량 예측방법을 수행하기 위한 구성도이고, 도 1b는 본 발명에 따른 생리학적 약동학 모델링을 이용한 한국인의 수은 노출량 예측방법을 도시한 공정도이고, 도 2는 본 발명에 따른

수는 노출량 예측방법의 개선된 PBPK 모델을 도시한 흐름도이다.

- [0027] 본 발명의 한국인의 수는 노출량 예측방법은, 구동프로그램과 기본모델정보 및 통계정보 등이 저장되어 있는 DB와, CPU·RAM·ROM 이 포함된 제어부(21)를 구비한 관리서버(20)와; 상기 관리서버에 유무선 통신망을 통해 연결되는 사용자단말기(30);를 포함하는 시스템(10)을 통해서 이루어진다.
- [0028] 상기 관리서버(20)의 DB에는 다양한 PBPK모델이 저장된 모델정보DB(23)와, 사용자단말기로부터 회원의 정보를 저장하는 기초정보DB(24), 각종 통계적 자료정보가 저장된 통계정보DB(22)를 포함하여 구성된다. 또한, 기초정보DB(24)는 회원의 기초적인 정보인 회원정보와, 신체사이즈 연령 등의 예측을 위해 입력된 각종 개인정보가 포함될 수 있다. 상기 관리서버의 DB에는 사용환경을 구축하기 위한 접속프로그램DB가 더 포함되어 관리서버에 접속된 사용자단말기로 접속프로그램을 제공하여 사용자단말기에 설치되고, 설치된 접속프로그램을 통해 관리서버와 통신연결되어 각종 데이터 이동이 이루어지게 한 것이다. 상기 통계정보DB(22)에는 PBPK모델의 일부조건을 변경에 근거가 되는 한국인의 통계정보가 저장된다. 예컨대 한국인 표준식단에 포함된 중금속량을 나타낸 식단 중금속 함유량정보, 수은 섭취 통계 정보, 한국인의 연령별 키나 체중 및 장기크기에 대한 생체정보와, 하루 노배설량 등에 대한 정보를 포함한다. 이러한 통계정보는 정부기관의 연구결과, 학술지 등에 의해 공개된 자료에 의해 수집된 정보를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0029] 상기 관리서버(20)에는 관리자단말기(40)가 더 연결되어, 필요한 정보를 업데이트한다. 즉, 최근 통계자료를 입력하여 이로부터 유효정보를 추출하게 할 수 있다. 이외에 각종 통계정보가 저장되는 빅데이터를 구축하고, 상기 빅데이터에 접속하여 필요한 자료를 추출사용 가능하게 할 수 있다.
- [0030] 상기 사용자단말기(30)는, 관리서버에 접속후 안내에 따라 필요한 기초정보나 개인정보를 입력하여 필요한 데이터를 수취하게 할 수 있다.
- [0031] 이러한 관리서버(20)와 사용자단말기(30)의 연결구성은, 정보추출 및 산출은 관리서버 내에서 수행하고, 그 결과만 사용자단말기로 전송하여 출력되게 함으로써 신속한 결과산출이 가능하게 할 수 있다.
- [0032] 상기한 바와같은 시스템을 이용한 한국인의 수는 노출량 예측방법은, 먼저 기준입력값 설정단계를 수행한다.
- [0033] 상기 기준입력값 설정단계에서는, 관리서버의 제어부가 통계정보DB에 저장된 통계정보 및 추가로 입력된 통계정보로부터 연령별 또는 연령 집단별 평균값을 기준입력값으로 설정하고, 설정된 기준입력값을 통계정보DB에 별도로 저장하여 신속한 산출이 가능하게 한다.
- [0034] 즉, 본 발명은 한국인의 수는 노출량을 예측하기 위한 것이므로, 통계정보DB에 수집되는 통계정보로는 한국인의 생체정보 예컨대 연령별 키나 체중 및 장기크기에 대한 정보와, 식품 및 음용수에 대한 수은 함유량 및 표준식단에 의한 1일 식이량에 의한 수은섭취량, 노배설량 등에 대한 정보를 입력받아 분포도로 나타내고, 이로부터 5~95백분위수 사이의 평균값을 선정하여 기준입력값으로 한다. 바람직하게는 신생아나 유아, 청소년, 성인으로 분류하여 각 구간마다 기준입력값을 다르게 설정하거나, 1년 또는 10년 단위로 구분하여 기준입력값을 설정할 수 있다.
- [0035] 특히 노배설량 설정은, 수분섭취량으로서 식품에 의한 수분섭취와, 음용수에 의한 수분섭취 등 2가지 경로를 고려하였으며, 하루 권장 섭취량 만큼 열량을 섭취한 것으로 판단하고, 한국 식단 내 열량 당 수분의 양인 0.53ml/Kcal 을 곱하여 식품을 통한 수분 섭취량을 계산하였고(2015 한국성인의 수분 섭취기준 설정(Lee et al., 2017)을 참조), 이로부터 노배설량을 산출하였다. 설정 연령 이외는 체중외삽을 통해 소변량을 추정하였다. 여기서 노배설량은 체적에 의해서도 영향을 받기 때문에 연령별 또는 성인 유아 청소년기로 구분하여 성인을 1로 설정했을때 유아 0.8배, 청소년기를 1.5배로 설정하여 소변량을 설정한다. 일반적으로 성인 노배설량이 1.4 L/day 이므로, 전체연령대는 표1과같이 0.8~2.0L 의 범위에서 설정될 수 있다. 여기서 한국인은 서양인에 비해 신체발육속도가 느림으로 청소년기를 20대 중반까지 적용하는 것이 바람직하다.

표 1

연령	유아	청소년	20대	30대	40대	50대	60대	70대
배설량(mL/일)	1248	2066.4	1495.2	1560	1545.6	1512	1514.4	1471.2

- [0037] 수은 노출량 설정은 2016년 수은 및 메틸수은 위해평가 보고서(식품의약품안전처)를 이용하여 식품 중 수은 및 메틸수은 오염도와 해당 식품의 섭취량 및 연령별 체중값을 적용하였다. 노출량은 평균노출량과 극단노출량으로 구분하였고, 평균오염도에 평균섭취량 또는 극단섭취량을 곱하는 것으로 계산하였다. 개별 식품별로 노출량을

산출하였고, 이를 합산하여 해당식품이 속하는 분류별 노출량을 산출하였으며, 산출공식은 아래와 같다.

평가대상 인구집단의 수는 1일 노출량 (ug/kg b.w./day)

$$= \sum_{i=1}^n \frac{\text{식품 } i \text{의 중금속 오염도(mg/kg)} \times \text{인구집단의 식품 } i \text{ 섭취량(g/day)}}{\text{인구집단의 평균 체중(kg)}}$$

[0038]

[0039] 단위노출량은 아래 표2와 같고, 이로부터 연령별 식품섭취에 의한 수는 평균섭취량/극단 섭취량은 아래 표3과 같으며, 상기 표 1 내지 3을 통해 본 발명의 노출량과 수은노출량을 산정하여 기준입력값으로 적용하였다.

[0040] [표 2]

	3~6세	7~12세	13~19세	20~64	>65
곡류	0.019	0.014	0.009	0.009	0.011
서류	0.001	0.001	0	0	0
견과류	0	0	0	0	0
과일류	0.006	0.002	0.001	0.001	0
채소류	0	0	0	0	0.001
축산물	0.004	0.003	0.002	0.001	0
수산물	0.011	0.032	0.019	0.041	0.026
가공식품	0.088	0.049	0.032	0.026	0.015
합계	0.129	0.101	0.063	0.078	0.053

노출량 단위: ug/kg BW/day

[0041]

[0042] [표 3]

	3~6세	7~12세	13~19세	20~64	>65
평균	0.129	0.101	0.063	0.078	0.053
극단 95	0.549	0.341	0.226	0.249	0.142

노출량 단위: ug/kg BW/day

[0043]

[0044] 이어서, PBPK모델 구축단계를 수행한다.

[0045] 본 단계에서는 단말기의 제어부가 DB에 저장된 기본모델 정보를 독출하고, 기본모델의 컴파트먼트 중 수은의 흡수와 노폐설에 관련된 컴파트먼트를 선택하여 개선모델을 구축하는 단계이다.

[0046] 도 2를 참조한 바와같이 본 발명의 수은 노출량 예측을 위한 기본모델은 Clewell 모델(Clewell, H., et al. (1999). "Evaluation of the Uncertainty in an Oral Reference Dose for Methylmercury Due to Interindividual Variability in Pharmacokinetics." Journal of Risk Analysis 19(4): 547-58.)을 기준으로 하고, 수은흡수와 노폐설에 관련된 컴파트먼트를 설정하였다.

[0047] 선택된 컴파트먼트로는 인체 투입 영역으로, 위장(Intestine)과, 하루총 섭취량을 집계하는 가상 흡입구(Intake)와; 이송과 분배영역으로, 혈액에 관련된 혈장(Blood plasma)과, 장기 부분인 간(Liver), 신장(Kidney), 기타조직(Other tissue)과; 배출영역으로, 간을 통한 담즙대사(Bile), 뇨(Urine)의 8개 컴파트먼트로 이루어진다.

- [0048] 또한, 식이에 의해 유입된 수은은 각 컴파트먼트에서 잔류 또는 통과하는 양적이동 형태로 이동경로를 나타냈다.
- [0049] 상기 각 컴파트먼트를 이동하는 수은량은, 혈장에서 장으로 이동률(L/일) C1; 장에서 간으로의 이동률 (L/일) C2; 혈장에서 간으로의 혈장 이동률 (L/일) C3; 간에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C4; 혈장에서 다른 조직으로의 혈장 이동률 (L/일) C5; 기타 조직에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C6; 혈장에서 신장으로의 혈장 이동률 (L/일) C7; 신장에서 혈장으로의 혈장 이동률 (L/일) C8; 간에서 담즙으로의 이동률 (L/일) C9; 신장에서 뇨로의 이동률 (L/일) C10; 로 산출될 수 있다.
- [0050] 상기 파라미터는, $C1 = \text{COD} * \text{QGT} / (\text{BW} * \text{VPL})$; $C2 = \text{COD} * \text{QGT} / (\text{BW} * \text{VGT}) / \text{PGT}$; $C3 = \text{COD} * \text{QLC} / (\text{BW} * \text{VPL})$; $C4 = \text{COD} * \text{QLC} / (\text{BW} * \text{VLC}) / \text{PLC}$; $C5 = \text{COD} * \text{QOT} / (\text{BW} * \text{VPL})$; $C6 = \text{COD} * \text{QOT} / (\text{BW} * \text{VOT}) / \text{POT}$; $C7 = \text{COD} * \text{QKC} / (\text{BW} * \text{VPL})$; $C8 = \text{COD} * \text{QKC} / (\text{BW} * \text{VKC}) / \text{PKC}$; $C9 = 0.032$; $C10 = 0.1513$ 이다.
- [0051] 여기서, "COD"는 하루 심박출량이고, "BW"는 몸무게 (kg), "V"는 조직 부피 (L), "Q"는 조직통과혈류량 (L/day), "P"는 조직분배 계수 (Blood to tissue)이다.
- [0052] 예컨대 $C1 = \text{COD} * \text{QGT} / (\text{BW} * \text{VPL})$ 에서, $\text{COD} * \text{QGT}$ =하루동안 위장관을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게 (kg), VPL=단위킬로그램당 혈장의 부피(L/kg) 로 계산된다.
- [0053] $C2 = \text{COD} * \text{QGT} / (\text{BW} * \text{VGT}) / \text{PGT}$ 에서, $\text{COD} * \text{QGT}$ =하루동안 위장관을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), PGT=위장관의 조직분배계수 로 계산된다.
- [0054] $C3 = \text{COD} * \text{QLC} / (\text{BW} * \text{VPL})$ 에서, $\text{COD} * \text{QLC}$ =하루동안 간을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), VPL=단위킬로그램당 혈장의 부피(L/kg) 로 계산된다.
- [0055] $C4 = \text{COD} * \text{QLC} / (\text{BW} * \text{VLC}) / \text{PLC}$ 에서, $\text{COD} * \text{QLC}$ =하루동안 간을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), VLC= 단위킬로그램당 간의 부피(L/kg), PLC=간의 조직분배계수 로 계산된다.
- [0056] $C5 = \text{COD} * \text{QOT} / (\text{BW} * \text{VPL})$ 에서, $\text{COD} * \text{QOT}$ =하루동안 기타조직을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), VPL=단위킬로그램당 혈장의 부피(L/kg) 로 계산된다.
- [0057] $C6 = \text{COD} * \text{QOT} / (\text{BW} * \text{VOT}) / \text{POT}$ 에서, $\text{COD} * \text{QOT}$ =하루동안 기타조직을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게 (kg), VOT= 단위킬로그램당 기타조직의 부피(L/kg), POT=기타조직의 조직분배계수 로 계산된다.
- [0058] $C7 = \text{COD} * \text{QKC} / (\text{BW} * \text{VPL})$ 에서, $\text{COD} * \text{QKC}$ =하루동안 신장을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), VPL= 단위킬로그램당 혈장의 부피(L/kg) 로 계산된다.
- [0059] $C8 = \text{COD} * \text{QKC} / (\text{BW} * \text{VKC}) / \text{PKC}$ 에서, $\text{COD} * \text{QKC}$ =하루동안 신장을 통과하는 혈류량(L/day), BW=특정대상 몸무게(kg), VKC= 단위킬로그램당 신장의 부피(L/kg), PKC=신장의 조직분배계수 로 계산된다.
- [0060] 상기 P값인 조직분배계수는, 관측된 혈액과 해당 조직간 물질 농도 존재 비율로 초기값을 산정한다.
- [0061] 상기한 바와같이 본 발명의 PBPK모델 구축단계는, Clewell 모델의 컴파트먼트 중 수은흡수와 뇨배설에 관여하는 컴파트먼트를 선택하고, 선택된 컴파트먼트를 연결한 이동경로를 추가하여 개선모델을 구축하였다
- [0062] 또한, 제어부는 통계정보DB에 저장된 한국인 집단으로부터 취득한 통계정보를 기준으로 기본모델의 컴파트먼트 중 일부 컴파트먼트의 체중과 조직크기 및 뇨배설량을 적용하여 모델을 개선하였다.
- [0063] 예컨대 신장(kidney) 컴파트먼트는, 뇨 배출에 가장 큰 영향을 미치는 장기이지만 서양인과 한국인 간의 장기 무게가 확연하게 차이가 있다. 따라서, 한국인 체형에 맞는 통계적 신장무게를 적용함으로써 수은 노출량 예측을 개선시킬 수 있다. 이때 신장무게(kidney weigh)는 통계정보DB 또는 빅데이터부터 검증된 기관에서 제공하는 한국인의 연령별 체중별 신장무게에 대한 정보를 검출하고 그 평균값을 산출함으로써 연령별, 체중별 등으로 세밀하게 분류하여 보다 정확한 정보를 제공할 수 있다.
- [0064] 이외에도 간 무게(Liver weight)와 혈장 무게(Blood plasma)도 한국인 체형에 맞는 통계적 간 무게 또는 혈장무게를 적용하여 간, 혈장에 의한 수은농도 산출시 보정이 이루어지게 할 수 있다.
- [0065] 간(L) 컴파트먼트로 유입되는 수은 총량을 한국인의 체형에 맞는 통계적 간 무게로 적용하여 나눔으로써 한국인 체형에 맞는 단위중량당 수은 농도를 산출할 수 있다.
- [0066] 동일하게 혈액의 혈장에서도 유입된 수은 총량에 대해 한국인 연령 및 체형에 따른 평균값을 대입하여 해당 컴

파트먼트에 대한 단위농도를 산출함으로써 해당 컴파트먼트에서의 수은 농도를 정확하게 파악할 수 있다.

- [0067] 예컨대 간(Liver) 컴파트먼트일 경우 유입되는 수은량이 일정할 때 간(Liver)의 중량에 따라 단위농도에서 큰 차이가 발생된다. 따라서, 간 중량에 대한 기준을 기존 서양인의 기준에서 한국인의 연령과 체형에 따른 간 중량으로 대체함으로써 간의 단위중량에 대한 카드뮴 농도에 대한 정보를 보다 정확하게 산출하여 제공할 수 있다.
- [0068] 다음으로 기초정보입력단계가 수행된다.
- [0069] 먼저 사용자단말기로 관리서버로 접속하고, 관리서버로부터 구동프로그램을 제공받아 설치하거나, 설치여부를 확인하고, 회원가입 또는 로그인과정을 수행한다.
- [0070] 상기 로그인과정을 통해 관리서버로 접속한 다음 구동프로그램을 통해 초기정보인 확인하고자 하는 연령, 체중을 포함한 기초정보를 사용자단말기로 입력하여 관리서버로 제공하는 단계이다.
- [0071] 상기 기초정보로는 국적이 포함될 수 있다. 즉, 하나의 기본모델을 이용하여 서양인과 한국인에 대해 수은노출량을 설정하여 실행하게 할 수 있다.
- [0072] 예컨대 국적이 내국인(한국인)일 경우 선택된 PBPK모델 중 한국인의 통계자료를 이용하여 일부 컴파트먼트의 대입값을 적용하여 수정한 개선 PBPK모델을 최종선택하고, 서양인인 경우 한국인의 통계자료에 의한 수정이 이루어지지 않은 PBPK모델을 선택 또는 선택된 PBPK모델에서 외국인이 통계자료를 이용한 수치를 적용하는 등 내외국인을 구분하여 한국인과 서양인을 구분하여 진단이 이루어지게 할 수 있다.
- [0073] 상기 한국인 통계자료에 의한 보정에는 식이에 의한 수은섭취량, 장기 중량비에 의한 파라미터 보정, 연령 또는 체중에 의한 노배출량 보정이 있으며, 보정은 컴파트먼트나 파라미터에 반영하여 수정이 이루어지게 할 수 있다.
- [0074] 상기 기초정보입력단계를 PBPK모델구축단계와 분리하여 적성되었지만, 실질적으로는 기초정보입력단계를 통한 정보 입력시 PBPK모델구축단계가 동시에 수행될 수 있다.
- [0075] 다음으로는 PBPK구동단계가 수행된다.
- [0076] 이전단계에서 기초적인 정보가 입력 또는 선택되면, 관리서버의 제어부는 선택된 정보에 맞도록 PBPK모델의 일부 컴파트먼트나 파라미터의 수치를 보정한 다음 구동이 이루어지게 한다.
- [0077] 식이에 의한 수은섭취량을 위장(Intestine)컴파트먼트에 대입하여 PBPK모델 구동이 이루어지게 한다.
- [0078] 투입된 수은량은 각 컴파트먼트간 이동경로를 따라 이동하면서 각 컴파트먼트의 파라미터들에 의해 컴파트먼트에서의 흡수량과 이동잔량이 산출된다. 이때 각 컴파트먼트 중량은 한국인의 성별 또는 나이에 따른 장기중량으로 보정하여 이루어지게 함으로써 수은 노출량에 대한 정확도를 향상시킬 수 있다. 특히 컴파트먼트 중 간(Liver), 신장(Kidney), 혈액에 관련된 혈장(Blood plasma)을, 한국인의 통계정보에 의해 제공되는 중량으로 설정하고, 각 컴파트먼트에 도달한 수은량 또는 해당 장기 컴파트먼트에서의 흡수량을 한국인 통계정보에 의해 설정값으로 나누어 단위중량당 수은 농도로 제공함으로써 컴파트먼트에서의 단위중량당 수은량을 보다 정확한 값으로 제공할 수 있다.
- [0079] 또한 배출되는 뇨(Urine)컴파트먼트는, 이동된 수은량이 산출되고, 한국인의 노배출량에 대한 통계자료로부터 제공받은 노배출량을 이용하여 수은량을 노배설량으로 나누어 뇨에 대한 수은 농도를 산출할 수 있다. 상기 노배설량은 모두 시간에 따른 함수로 정의됨으로 생애주기에 따라 변화되는 생리적 특성을 반영한 값이다.
- [0080] 즉, 관리서버 제어부는 입력받은 기초정보와 대응되는 기준입력값을 일부 컴파트먼트나 파라미터에 적용시켜 보정함으로써 원하는 특성에 최대한 근접한 계산값의 산출이 가능하게 할 수 있다.
- [0081] 상기 PBPK모델 구동이 이루어지면 수은 노출량 산출 및 표시단계가 수행된다.
- [0082] 상기 관리서버의 제어부는 PBPK모델 구동에 의해 최종적인 수은 노출량이 산출되면, 산출된 데이터를 사용자단말기로 전송하여 표시한다.
- [0083] 여기서 상기 수은 노출량 산출은 입력된 나이 또는 연령대의 단순 노출량값은 물론 미래 연령대 별로 노출량도 예측산출하여 다양한 차트 형태로 제공될 수 있다.
- [0084] 상기한 바와같이 사용자단말기를 통해 관리서버에 접속한 다음 중금속인 수은 노출량에 대한 예측시스템을 구동

시키면,

[0085] 식품 또는 음료형태로 인체로 유입되는 수은량을 한국인 통계자료에 의해 제공된다.

[0086] 또한, 수은 노출량을 산출하기 위한 PBPk모델은 서양인 기준으로 설정된 Clewell 모델을 기본모델로 사용하되, 수은의 흡수와 노폐설에 관련된 컴파트먼트를 선택하고, 선택된 컴파트먼트 중 일부 일부 장기크기, 소변량 등에 대한 정보는 한국인 통계자료를 적용 및 변경하여 노를 통한 수은배출량을 제공하고, 배출노의 단위량에 대한 수은농도에 대한 정보도 제공할 수 있다.

부호의 설명

[0087]

10 : 시스템

20 : 관리서버

21 : 제어부 22 : 통계정보DB

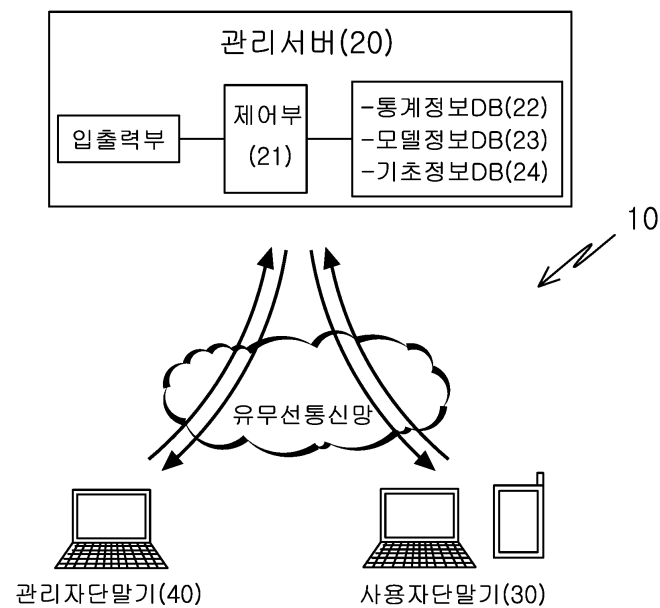
23 : 모델정보DB 24 : 기초정보DB

30 : 사용자단말기

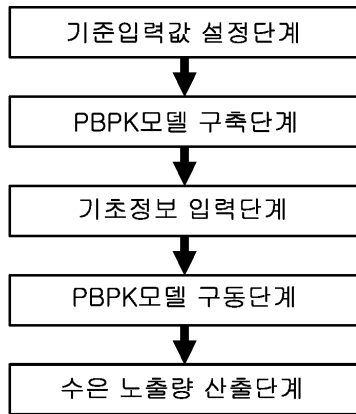
40 : 관리자단말기

도면

도면1a



도면1b



도면2

