J. Toxicol. Pub. Health
Vol. 20, No. 1, pp. 1-11 (2004)

Official Journal of
Korean Society of Toxicology
Available online at http://www.toxmut.or.kr

독성병리 Peer Review의 중요성과 실제적 접근방법

손우찬[1] · 김배환[2] · 장동덕[3] · 한범석[3] · 양기화[3] · 이영순[4]

[1]Huntingdon Life Sciences, Woolley Road, Alconbury, Huntingdon, UK
[2](주)태평양 기술연구원 전임상연구센타, [3]국립독성연구원 독성연구부, [4]서울대학교 수의과대학 수의공중보건학교실

Importance of Peer Review in Toxicological Pathology and Its Practical Approach

Woo-Chan Son[1], Bae-Hwan Kim[2], Dong-Deuk Jang[3], Beom-Seok Han[3], Ki-Hwa Yang[3] and Yong-Soon Lee[4]

[1]Huntingdon Life Sciences, Huntingdon, PE27 4HS, UK
[2]Pre-clinical Research Center, Amorepacific R&D Center, Kyeonggi 449-729
[3]National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704
[4]Department of Vet. Public Health, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Received January 9, 2004; Accepted March 2, 2004

ABSTRACT. Evaluation of toxicological pathology is to some extend subjective judgments by pathologist and the accuracy of pathologist's works is based on the individual training and experiences. It has been required to establish a peer review system for toxicologic pathology and these review system has been employed by various practice of toxicological pathology. It would be pointed out that the possible causes of drifts in pathology are due to 1) lack of knowledge or experience of individual pathologists, 2) poorly maintained consistence of grading among animals in study, 3) different interpretation of findings between pathologists, or 4) pathology data processing. Example cases of diagnostic errors and current practice of peer review including tissue selection criteria, documentation and problem resolution for short-term and carcinogenicity studies were introduced. For sound regulatory system and high integrity of practice in toxicological pathology, current approaches of peer review system were reviewed.

Keywords: Toxicologic pathology, Peer review, Regulation, Guidelines, Pathology Working Group.

서 론

독성시험이 과학적으로 잘 설계되고 생애중(in-life) 시험이 올바르게 실시되었다면 시험결과 해석의 핵심은 독성병리 결과에 거의 전적으로 의존하게 된다(McConnell와 Eustis, 1994). 또한, 독성병리의 정확성은 전적으로 개개 독성병리학자의 전문적 훈련정도에 달려있다(Ward *et al.*, 1995). 독성병리 평가시 평가를 한 사람의 병리학자가 보는 견해보다는 다른 병리학자가 제삼자의 입장에서 재 검토하는 것이 독성병리 진단의 일관성을 유지할 수 있고, 진단명을 통일할 수 있으며, 또한 독성시험에서 가장 중요한 표적장기 동정과 무해용량의 결정시 정확성을 높일 수 있다는 이유에서 제도적으로 peer review 제도를 확립하여 실시하고 있다. 이런 이유 때문에 미국 및 유럽 등의 규제기관에서는 병리시험결과의 신뢰성을 높이기 위한 방안으로 몇 가지 규제조항을 발표한 바 있다. 본 종설에서는 미국 및 유럽의 peer review에 대한 규제조항에 대해서 상세히 고찰하고, 이어서 병리에서 진단 및 평가과정에서 오류가 발생하는 원인, 그리고 각 오류의 유형에 대하여 예를 들어 설명하고자 하였다. 또한 GLP 기준에 의한 의약품 및 농약의 안전성 시험을 실시하는 수탁 시험기관이나 산업체, 혹은 국, 공립 독성시험기관에서 실시하고 있는 peer review 제도의 구체적 실행 방법에 대하여 고찰하고자 하였다.

Correspondence to: Yong-Soon Lee, Department of Veterinary Public Health, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
E-mail: leeys@snu.ac.kr

규제기관의 규정

US Environmental Protection Agency, PR Notice 87(October 9, 1987): Peer review에 대하여 규제기관에서 공식적으로 규정으로 발행하기 이전부터 그 필요성에 의해서 이미 실시되어 왔었다. 맨 처음으로 규제기관에서 공식적인 규정으로 명문화하여 발표한 것은 1987년 10월 PR Notice 87을 통해서 였다. EPA는 화학물질의 등록 또는 재등록을 원하는 독성시험 수행기관 혹은 시험의뢰자를 위해 "Pathology Raw Data Definition As It Relates to Pathology Data Trails and Independent Peer Review by Performed on Pathology"의 제목으로 peer review에 대하여 규정을 마련하였다. 이 규정에서, 독성병리에서 시험 기초자료는 습장기, 블록, 슬라이드 및 관련기록 등이며, 병리담당자에 의해서 처음으로 진단되고 승인된 중간 병리보고서는 최종 병리보고서를 재구성하는데 절대적으로 요구되는 것은 아니라고 명시하였다. 그러나 신뢰성 보증 차원에서 중간 병리보고서 및 관련 문서를 잘 보관하여야 한다고 부연 설명하였다. 즉 어느 병리담당자 한 사람이 진단하여 구성한 보고서를 전적으로 신뢰할 수 있는 병리결과로 인정하지 못한다는 내용이었다. 이것은 중간 병리보고서는 단지 병리에 대한 병리담당자의 의견일 뿐 신뢰할 수 있는 시험기초자료는 슬라이드라는 것을 공식적으로 언급한 것이었다. 그리고 병변이 나타난 조직 뿐만 아니라 정상 조직에 대해서도 진단결과 및 보고서를 제삼자가 재검토하는 제도인 독립적인 병리 peer review를 실시할 것을 권고하였다. EPA가 peer review에 대하여 구체적인 방법으로 제시한 것은, 처음으로 병리검사 결과를 보고한 병리보고서와 제삼자의 peer review 병리학자의 병리보고서를 EPA에 동시에 같이 제출하여야 하는데, 처음 보고서와 검토결과 보고서 간의 의견 불일치 사항을 명시하여야 하고, 의견 불일치에 대해서는 의견조정 결과를 함께 제출하여야 하며, 뿐만 아니라 규제기관에서는 이들 모두를 검토하여 물질의 등록 여부 검토시 시험의 신뢰도를 높일 수 있도록 하였다. EPA는 또한 이런 과정에서 기록보존의 부담과 peer review 과정에 부가적인 비용과 노력이 들지만, 만일의 경우 병리보고서에 의문이 제기된다면, 오히려 모든 병리검사 자체를 재구성하여야 하므로 이런 과정에서 오는 부담에 비하면 peer review 과정에서 오는 추가비용은 등록 의뢰자의 부담을 감소시킬 수 있을 것이라고 하였다.

US Environmental Protection Agency, PR Notice 94-5(August 24, 1994): 1994년 EPA는 물질의 등록자료를 제출하는 등록자들에게 등록자료로 제출하는 병리자료에 대해서 좀더 명확한 가이드라인을 제시하였다. EPA에 제출되는 병리 자료 중 처음으로 평가된 병리평가 자료에 만족하지 못하는 점에 대하여 물질을 등록하려는 입장에서 병리자료를 재평가하여 제출하는 사례가 점점 증가하게 되었다. 즉, 이 가이드라인은 물질을 등록하려는 측에서 원래 애당초 작성된 병리자료에 대해 자발적으로 재평가를 한 결과를 동시에 제출하는 사례들에 대해서 좀더 보완하려는 취지에서 발표된 규제기관의 입장이었는데, 등록 신청자들은 병리 재평가의 결과를 제출하면서 EPA가 애초 평가된 처음의 병리 결과를 무시하고 가장 최근에 등록 의뢰자에 의해 재평가된 병리 결과를 최종 평가로 인정해 줄 것을 요구하였다. EPA는 이런 경우에 대해서 미국 국가 독성 프로그램(NTP, National Toxicology Program)에서 실시하는 병리 재검토 프로그램에 따라서 할 것을 명시하였다. NTP에서 실시하는 peer review는 PWG(Pathology Working Group) 제도를 채택하고 있다. PWG는 병리진단의 결과가 처음 시험을 담당한 병리담당자와 peer review 병리학자간에 의견이 일치되지 않을 때, 이를 위원회 차원에서 해소하려는 것인데, PWG는 위원장, peer review 병리학자, 그리고 경험이 풍부한 다른 병리학자(병리 담당자도 포함)가 공동으로 참여하여 이견이 있는 병리결과에 대해 재검토를 한다. 위원회는 투여군의 구성 및 이전 진단에 대한 정보를 전혀 제공하지 않은 상태에서 각 슬라이드에 대해 진단을 다시 실시한다. 여기서 내려진 PWG의 결론이 병리 담당자의 의견과 다를 때엔 PWG의 결과가 최종결과로 인정된다. 이런 시스템은 NTP의 "Clinical Examinations and Pathology"에 잘 기술되어 있다. EPA는 향후 EPA에 제출되는 병리 재검토 자료들에 대해서 이와 같은 방식으로 해 줄 것을 규정에 명문화하였다. EPA는 이런 peer review 방법이 물질의 발암성 여부의 의사결정에 더 효율적인 방식임을 인정하였다. EPA가 제시한 좀더 구체적인 방법은, 첫째, 표적장기에 대해서는 대조군을 포함한 모든 투여군의 모든 슬라이드를 peer review 병리학자가 검경해야 하는데 여기엔 병리담당자에 의해서 진단된 정상소견, 종양, 과형성, 비대 뿐만 아니라 모든 비 증식성 병변을 포함하여야 한다. 둘째, 병리 담당자의 병리보고서와 peer review 결과 보고서를 PWG에 같이 제출하여야 하며, PWG는 최소한의 진단에 사용된 일정 수의 슬라이드와 의견 일치가 되지 않았던 모든 슬라이드를 검토하여야 한다. 셋째, EPA에 보고서를 제출할 때에는 PWG 보고서, 병리 담당자의 병리보고서, 그리고 peer review 병리학자의 병리보고서를 같이 제출하여야 한다. 마지막으로, EPA는 PWG를 향후 모든 제출자료에 대해서 적용할 것을 검토 중이나, 현재는 병리 재검토 건에 대해서만 적용하기로 한다고 하였다.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human use,

London, (25 July 2002) CPMP/SWP/2877/00, Committee for Proprietary Medicinal Products(CPMP) Note for Guidance on Carcinogenic Potential.

2002년 CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of the Medicinal Products)에서는 의약품에 대해서도 peer review를 공식적으로 명문화시켰다. 의약품에 대해서 peer review를 규정한 것은 이 규정이 처음이었는데, 이 가이드라인에서 peer review 병리학자의 자격에 대해서도 명시하였다. 이 가이드라인에 따르면 모든 표적 장기 및 모든 종양으로 진단된 슬라이드의 10%에 대해서 peer review를 실시해야 하고, 모든 동물의 10%에 대해서 peer review를 실시하여 충분한 병리학적 검토를 해야 한다고 하였다. 또한 병리 검경에 한 사람 이상이 관여하였을 경우엔 진단과정의 일관성 유지를 위하여 더 자세한 검토를 하여야 하고, peer review 결과는 시험 기초자료로 유지되어야 한다고 하였다. Peer review 담당자의 자격에 대해서는, 병리 전문가 자격을 소지한 사람 혹은 이에 상응한 자격을 가진 병리학자가 peer review를 담당하여야 한다고 하였다.

그 밖에도 OECD(1999)에서는 여러 기관에서 실시된 안전성 시험(multi-site studies)의 GLP 적용에 관한 지침(Environment directorate joint meeting of the committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology ENV/JM/MONO(2002)19, 04 Sep 2002)과 장기시험 및 발암성 시험의 가이드라인(Environmental health and safety publications. Series on pesticides No. 14. Guidance notes for analysis and evaluations of chronic toxicity and carcinogenicity studies) 등을 통해서도 peer review의 의미를 명시하였다.

독성병리 결과 판단의 어려움

독성병리는 지극히 주관적인 판단이 주를 이루고 또한 경험이나 훈련의 정도의 차이에서 오는 견해의 차이가 심하기 때문에 같은 병리현상에 대한 해석을 두고 의견이 대립되는 경우가 흔하다. 몇 가지 경우의 예를 들면 다음과 같다.

독성병리학자가 비교 해부학적 혹은 조직학적 구조에 대해 이해가 부족하여 정상적인 구조물을 병변으로 해석하는 경우.

개의 치아인대(denticular ligament): 개로 독성시험을 할 때에는 한 시험에 사용되는 동물의 수가 매우 적다. 보통 한 군에 3~4 마리를 가지고 시험을 하기 때문에 우연하게 배경병변 혹은 빈번히 발견되지 않는 정상구조물이 한 두 마리에서만 발견되는 경우가 흔하게 있는데, 이때 이들 정상 구조물을 투여물질에 의한 병변으로 판단을 하기 쉽다. 쉬운 예로써 개의 요부 척수 신경에서만 높은 빈도로 보이는 치아인대를 들 수 있다(Fletcher, 1979). 척수의 측 변연부를 따라서 위치하여 경막을 고정시켜주는 이 정상 구조물은 섬유조직으로 둘러싸여 있는데, 척수 중에서도 요부 척수에서 주로 분포하기 때문에 경부 혹은 흉부 척수를 주로 관찰하여 이 부위의 조직학에 익숙한 병리학자가 아니면 이를 비정상으로 오인하기 쉽다.

비대로 오인하기 쉬운 정상 간세포: 마우스의 간세포는 크기가 균일하지 않으며, 특히 나이가 어린 수컷 마우스의 경우 중심소엽 간세포가 다른 부위 간세포 보다 크기가 더 크다. 만일 투여물질이 경미한 간세포 비대를 유도하는 물질이라면 이 정상 소견을 투여 병변으로 잘못 판단할 가능성이 있다. 간의 비대는 효소유도의 지표가 되기 때문에 병리학적으로 중요한 의미를 가지는데, 보통 장기중량이 15% 정도 이하인 간의 비대는 형태학적으로 감지하기 힘든 것으로 알려져 있다(Bucci, 1991). 그러므로 장기중량에서 차이가 나면 장기별/군별로 구분해서 다시 검경해 보는 것도 효과적인 방법이 될 수 있다.

신장 사구체의 종간 차이: 종차에 의해서 해부, 생리, 병리학적으로 차이가 난다는 것은 잘 알려진 사실이다. 흔히 사용하는 설치류의 신장에서도 종 차이가 발견된다. 수컷 마우스에서는 단백뇨가 정상적으로도 높게 측정되는데, 이것은 마우스의 경우 랫드에 비하여 신장 조직의 단위 면적당 사구체의 수가 랫드보다 많이 발견되는 것과 관련이 있다. 보통 성 성숙이 된 수컷 마우스 혹은 랫드 특히 Wistar 등의 품종에서는 보우만 낭(Bowman's capsule)의 벽쪽층(parietal layer)이 입방상피로 싸여있다(Liebelt, 1986). 그러나 거세동물 혹은 암컷의 경우에도 호르몬 처치 후 입방상피가 관찰되기도 한다. 이런 정상 구조물은 투여에 의해서 형성된 병변과 구분하여야 한다.

토끼의 알칼리성 뇨에 의한 크리스탈 생성: 토끼가 단단한 사료를 먹기 시작하면서부터 뇨에 노란색 또는 갈색인 칼슘 calcium carbonate와 triple phosphate 결정이 함유되게 된다. 특히 뇨침사 검경시 발견되는 triple phosphate는 ammonium magnesium phosphate나 calcium carbonate monohydrate 성분이 들어 있음을 의미한다(Percy and Barthold, 1993). 일반 포유류가 칼슘을 섭취할 때에는 칼슘 부족에 따른 생리적 요구 때문에 칼슘을 섭취하게 되는데 반해서 토끼는 사료에 함유된 칼슘에 비례하여 섭취하게 된다. 뿐만 아니라 다른 포유류가 칼슘을 담즙을 통해 배설하는데 비해 토끼는 칼슘과 마그네슘을 뇨로 배설하게 되어있다(Cheeke and Amberg, 1973). 가끔 토끼 뇨의 색이 암적색 혹은 노란색으로 변하는데 이것은 사료에 있는 포피린의 영향에 의한 것으로

토끼에서는 정상적으로 발견되는 우발적 병변이다. 이런 경우엔 뇨침사 검경시 주의 깊게 관찰하여 혈뇨 등과도 감별하여야 한다.

마우스의 망막변성: C3H, CBA 등과 같은 마우스에서는 망막변성이 자주 발견된다. 특히 FVB/N 마우스는 전핵의 크기가 크기 때문에 형질전환 마우스의 작제시 사용되는 대표적인 품종인데 이 마우스는 유전적으로 망막변성이 있다. 이런 품종의 마우스는 태어날 때에는 정상적인 망막구조를 가지고 태어나지만 연령이 증가하면서 망막에 변성변화가 나타난다. 망막 변성은 어릴 때 시작해서 급격히 진행되어 이유시에는 망막의 일정 층이 전혀 관찰되지 않는다. 유전적 망막변성은 빛 또는 시험물질에 의해서 유도된 망막 병변과 구분하여야 한다.

Balb/c 마우스의 심근 광물질화: 광물질이 심장근육에서 발견되는 것은 많은 경우가 종차에 따른 자연발생 병변이다. 10주령의 DBA 종은 심근 광물질화가 100%의 예에서 발견된다. Balb/c 마우스는 흔히 실험에 사용하는 품종인데 이 품종의 부검시 많은 예에서 심장에 흰색의 병소를 관찰할 수 있는데 이는 심근이 광물질화된 자연 병변이다.

랫드의 미상엽괴사: 랫드를 부검할 때 혈액순환의 장애로 생기는 간의 미상엽 괴사는 종종 발견되는 자연적 병변이다. 랫드의 미상엽은 작으며 해부학적으로 식도를 감싸는 위치에 있으며 두 갈래로 나뉘어진 엽이다. 어떤 경우에 미상엽이 뒤틀리게 되는데 이유는 잘 알려져 있지 않다. 이때 간으로 순환하는 문(hilus)의 혈행을 막게되어 미상엽이 순환장애에 빠지게 된다. 초기에는 순환장애로 간엽이 조금 커져 있다가 병변이 진행되면서 경도가 점차로 증가하고, 괴사가 진행되면서 간엽은 작아진다. 조직학적 관찰시 간엽의 전체 혹은 일정 부위의 간실질이 괴사된 채로 발견된다. 병변은 8~10주령의 SD 품종에서 주로 발생하기 때문에 아급성 독성시험의 부검시기에 자주 발견될 수 있으며, 혈액의 간세포 관련 효소치의 판정시 주의를 하여야 한다. 혈액 채취시 미상엽 괴사의 초기단계였다면 간세포 괴사관련 효소의 급격한 증가가 관찰되고, 반대로 괴사로 인해서 미상엽이 거의 소실된 단계에서 혈청 화학적 검사를 실시하였다면 간세포 유리 효소는 정상보다 낮게 측정된다. 그러므로 이런 동물은 조직병리학적 소견과 임상병리학적 소견의 해석시 결과의 분석에서 제외시켜야 한다.

개의 방 여포세포 증생: 방 여포세포 과형성은 개에서 흔히 발견된다(Capen, 1993). 세포질이 옅은 호산성 염색성을 나타내는 c-cell이 많이 발견되는 과형성은 calcitonin 면역염색으로 확인할 수도 있다. 랫드에서도 1년 이상된 연령에서 많이 발견된다(Hardisty *et al.*, 1990; Enomoto and Akazaki, 1987). Calcitonin을 사용하여 면역염색을 하였을 경우 16~24개월 된 랫드에서 100%의 c-cell 증생이 관찰되었다는 보고가 있다. 보통 사람을 포함한 동물에서 신경능선(neural crest) 기원을 가지는 부신과 뇌하수체에서 동시에 신생성 소견이 관찰되기도 한다.

고 삼투압 부형제에 의한 신장의 삼투성 신증: 제형연구는 신약의 개발시 아주 중요한데 보통 의약품 개발 초기 단계에서는 미흡한 형태의 제형을 가지고 동물 시험을 하게 된다. 고 삼투압 부형제를 복강주사 등으로 투여하면 동물 체중만 조금 감소되는 경향을 보일 뿐 모든 장기는 정상이다. 단지 특이한 병변으로 신장의 세뇨관에서는 공포가 형성된다(Fig. 1). 이때 이 공포가 지방인지를 확인하려고 oil-red O 염색을 실시하면 음성으로 나타난다. 삼투성 신증은 glucose나 sucrose, 혹은 mannitol 같은 고장액을 비경구 경로로 투여시 이들 고장액이 세뇨관에서 재흡수되어 공포를 형성하며 나타나게 되는데 이때 형성되는 공포는 포식 리포솜(phagolysosome)이 종창된 것이다. 이것을 투여물질에 의한 심각한 병변으로 착각해서는 안되는 중요한 예이다.

부형제에 의해 형성된 복막염: 의약 개발과정 중 개념의 검증단계에서 실시하는 독성 시험시에는 대개 시험물질을 복강주사하여 동물시험을 실시한다. 이때 시험물질의 자극성으로 인해서 국소적 복막염이 나타나는 경우가 있다. 이런 경우에는 시험물질에 의한 독성보다는 부형제에 의한 영향일 경우가 많으므로 주의하여야 한다(Arp, 1999).

부검 중에 생긴 병변: 부검 중에 생성되는 인공산물은 고정이 잘못 되어서 생기는 경우가 대부분이지만 동물의 절식부터 부검시까지의 소요시간에 따라서 몇 가지 조직

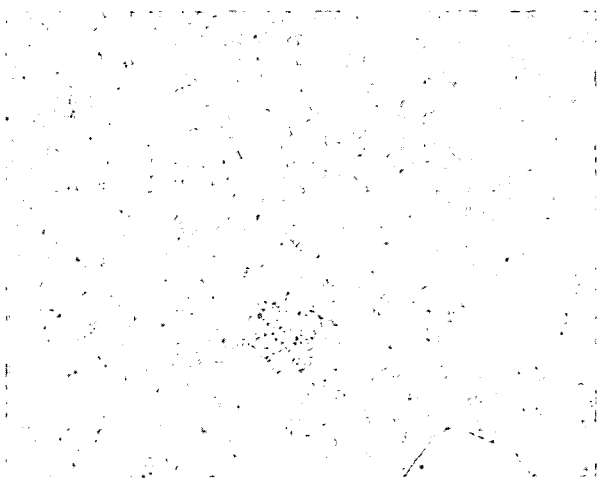

Fig. 1. Osmotic nephrosis from the male rats. See the vacuolation in the renal proximal tubules.

병리학적인 변화가 생기기도 한다. 부검을 하다 보면 오전에 시작해서 오후까지 하는 경우가 빈번하다. 동물이 사료를 섭취한 이후, 경과 시간에 따라서 오전에 부검된 동물은 간세포 내에 있던 glycogen이 용해되어서 간세포 질내 공포로 보이며, 반면 오후에 부검된 동물의 간 조직은 glycogen이 고갈되어서 공포가 보이지 않는 균질한 세포질의 간세포가 보인다. 또 다른 예로, 악하 타액선은 사료섭취 여하에 따라서 단 몇시간의 차이에도 크기가 변하는데 크게는 4배의 차이가 나타난다(Bucci, 1991). 동물이 사망한 시점부터 간을 고정한 시점까지의 시간이 길어지면 저 산소증에 의해서 간에 공포가 나타나게 되는데, 이로 인해서 간의 무게가 달라지기도 하며 특히 수컷에서의 변화가 뚜렷하다(Li 등, 2003). 이렇게 야기된 변화는 간의 독성으로 나타나게 되는 지방 침착과 구별하여야 한다. 원인이 자세히 밝혀져 있지는 않지만 부검과정에서 비롯되는 병변이 원숭이에서도 나타나는데, 간의 중심소엽성 변성이 투여물질과 관련없이 발견되기도 한다(Fig. 2). 이는 아마도 마취제 투여시 주사 속도에 의한 인공산물로 여겨진다. 이런 인위적 변화는 투여물질에 의한 변화로 잘못 판단될 가능성이 있다.

조직 제작과정 중에 생긴 변화-에탄올에 의해 생긴 뇌신경 조직의 공포변화: 조직을 만들 때 조직 처리기에서의 제일 첫 단계는 조직을 70% 에탄올에 담가서 고정을 시키는 과정인데, 조직을 에탄올에 너무 장시간 담가두면 뇌조직에 공포가 형성된다(Mann *et al.*, 2002). 특히 블록을 처리시 각 군을 골고루 섞어서 처리하지 않으면 조직처리시 생긴 인공산물이 투여군에만 나타나서 혼동을 초래하기 쉽다. 즉 투여군은 장시간 에탄올에 처리하고 대조군은 짧은 시간 동안 처리 하였다면, 뇌조직의 공포는 투여군에만 나타날 것이다. 이 병변을 다른 이유에서 형성된 공포와 조직 검경만으로 판별하기는 힘들다. 그러므로 조직 작제시 조직작성 기록을 잘 남겨야 하고 될 수 있는 한 블록을 섞어서 처리할 수 있게 표준작업 지침서를 만들어야 한다.

독성변화로 야기된 유선의 변화와 정상 생리학적 변화: 유선은 호르몬의 영향을 쉽게 받기 때문에 연령, 생리적 상태에 따라서도 형태학적으로 다르게 보인다. 수컷의 유선은 암컷의 정상적 유선과 형태가 다른데, 경우에 따라서는 투여물질에 의해서 암컷의 유선형태가 수컷에서도 나타난다. 이런 경우에 유선 정상적 구조와 감별이 필요하다(Fig. 3).

독성병리학자가 병변에 대한 경험이 없어서 정확한 진단을 내리지 못하는 경우.

경험이 풍부한 병리학자라도 자신이 직접 경험해보지 못한 증례에 대해서 처음으로 진단을 하는 것은 어려운 일이다. 경험이 풍부하지 않은 병리학자는 오진 확률이 그만큼 비례하여 높아지게 된다. 병리학은 경험에 많이 의존하는 학문이다. 거의 평생을 병리학 조직 검경에 종사한 병리학자도 생전 처음 보는 생소한 병변이라고 토로하는 경우가 있을 정도로 서로 다른 다양한 증례가 독성병리에서는 나타난다. Peer review를 보통 훈련정도가 비슷한 동료보다는 경험이 많은 병리학자가 담당하는 경우도 이런 이유에서 비롯된 것이다.

같은 병변에 대해서 병변의 정도를 다르게 표현함으로써 병리학자간에 일관성이 결여되는 경우.

병리학자마다 병변의 정도를 판단하는 것을 일관성 있게 통일하려고 하지만 진단명이 같더라도 병변의 정도를 표현하는 것은 극히 주관적이기 때문에 이것은 매우 어려

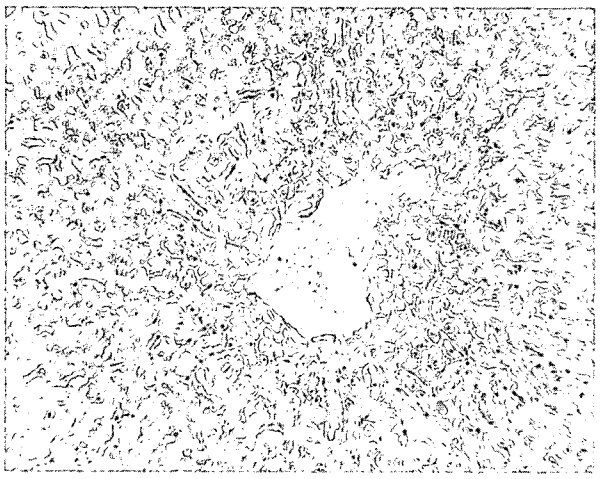

Fig. 2. Centrilobular hepatocellular degeneration of the liver from the male Cynomulgus monkey sacrificed by intravenous injection of barbiturate.

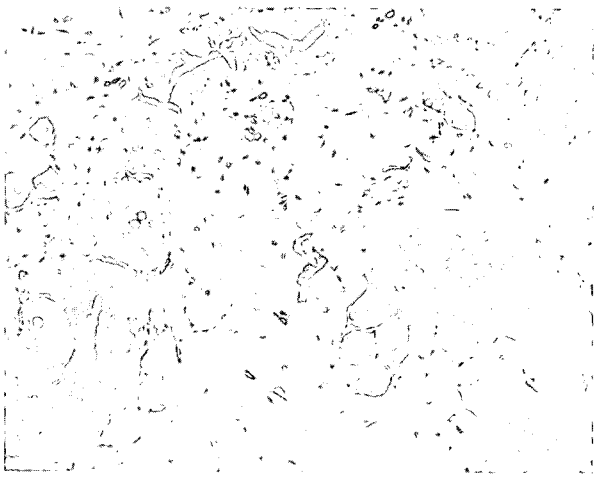

Fig. 3. Mammary gland of the female rats treated with xenobiotics. Note the muscularised female mammary glands.

운 일이다. 특정 corticosteroid를 투여할 때 랫드의 기관 및 기관지 상피의 클라라 세포에 분비과립이 증가하여 호산성 봉입체가 나타난다(Berg *et al.*, 2002). 이것은 corticosteroid가 클라라 세포의 P-450 효소와 CCSP(Clara cell Reactive Protein) 유전자 발현을 증가시키기 때문에 관찰되는 것인데, 보통 한엽의 폐 단면에 1~2개 정도는 정상적인 랫드에서도 관찰된다(Wasano and Hirakawa, 1992). 같은 시험을 서로 다른 병리학자가 평가시, 두 사람의 판단 기준이 달랐을 때 NOEL 치는 다르게 나타난다. 즉 A라는 병리학자는 1~10개까지를 minimal로 판단하고, B라는 병리학자는 1~2개까지를 minimal로 판단하고 3~10개까지를 slight로 판단하였다면 결과는 상이하게 나타날 수 있다. 더군다나 어떤 병리학자가 1~5개까지를 정상으로 판단하였다면 병변 자체가 감추어 질 수도 있다.

병변을 해석하는 정도의 차이에서 오는 견해차.

주로 나이든 동물에서는 배경 병변이 많이 나타나는데 어떤 병리학자는 흔한 병변에 대해 진단을 내리고 어떤 다른 병리학자는 진단할 가치의 측면에서 무시하기도 한다. 그러나 독성병리에서는 예측하지 못하는 다양한 병변이 나타나므로 배경병변으로 알려진 병변이라도 100% 배경병변으로 단정하기는 어렵다. 설치류의 뇌에서는 광물질이 배경 병변으로 보인다. 이 병변이 투여물질에 의해서 나타난 경우는 거의 보고가 없기 때문에 병리학자에 따라서 무시하기도 한다. 만일 어떤 투여물질에 의해서 뇌의 광물질화가 나타났다면 그것이 설사 수 천개 시험 중 하나일 지라도 뇌에서 나타나는 위험한 병변 자체를 놓치는 경우가 발생하게 된다.

진단의 편향에서 오는 경우.

진단이 편향적인 병리학자는 진단의 오류에 빠지기 쉽다. 병리 컨퍼런스를 1주일에 한번 이상 하지 않으면 이미 병리학자가 아니라고 말할 정도로 병리에서는 스스로의 오류에서 벗어나기 위해 부단한 노력을 해야 한다. 독성병리는 독성물질에 대한 역동적인(dynamic) 생체반응을 기술적인(descriptive) 병리기법으로 표현하는 것이므로 진단 병리와는 달리 진단의 기준 보다는 얼마나 형태학적인 변화를 적절한 병리용어를 사용하여 잘 표현하느냐가 중요하다. 병리학자는 항상 객관적인 관점에서 병리현상을 기술하여야 한다. 궁극적으로 독성병리는 이런 병리 기술결과를 제삼자에게 전달하는 표현 수단이다. 그런데 이런 기술적 용어를 사용할 때 너무 편향적이면 정확한 병리현상이 전달이 잘 안 될 수 있다. 진단의 편향은 독성시험검사 결과 전체를 오도하거나 감추게 하는 결과를 가져 올 수 있으므로 제삼자에 의한 peer review가 절대적으로 필요하다.

작은 병변 또는 두드러지지 않은 병변의 관찰.

하나의 독성시험에 대해서도 병리학자가 병리검경을 해야 하는 조직의 양은 매우 많다. 통상의 예에서, 적게는 대조군 1개 군과 투여군 3개 군에 각군당 10 마리의 단기시험의 경우 약 5000개의 조직이 나오고, 군당 50 마리의 2년 발암성 시험의 경우 26,000개의 조직이 나온다. 병변은 현저하게 드러나는 것이 있는가 하면 자세히 충분한 시간을 가지고 관찰하여야만 비로소 찾아낼 수 있는 것도 있다. 예를 들어, 종양의 경우엔 총 80 마리를 사용한 단기시험에서 단 한 마리의 경우에서라도 종양이 나타나면 시험물질의 운명을 판가름해야 하는 심각한 의미를 가지는 결과가 될 수도 있다. 병리담당자에 의해 발견되지 않은 병변이 peer review의 단계를 거치면서 발견되는 병변도 있다.

낮은 발병 빈도를 가지는 병변의 평가.

종양은 어린동물에서는 잘 발견되지 않는다. 대부분 종양자체가 가령성 변화로 나타나는 것이기 때문에 나이든 동물에서 주로 나타난다. 하지만 단 한 마리의 경우라도 단기시험의 어린동물에서 발견되었다면 그 생물학적 의미를 심각하게 고려하여야 한다. 이런 경우에는 보통 배경데이터를 이용하는데, 비슷한 환경에서 생성된 비슷한 연령의 종양 데이터와 비교하지 않으면 평가 자체의 신뢰성이 떨어지게 된다(Son, 2003). 예를 들어 근상피종(myoepithelioma)은 노령의 마우스에서 가끔 나타나는 종양이다. 만일 어린동물을 이용한 단기시험의 타액선에서 투여군 한 마리에서만 작은 병소로 발견되었다면 이에 대한 생물학적 혹은 독성학적 평가를 할 때 심각하게 고려하여야만 할 것이다. 더군다나 이 병변이 비교적 안전할 것이라고 믿는 생물학적 제제를 사용한 시험에서 발견되었다면 더 심각한 문제가 될 수 있다. 이런 경우 경험이 부족한 병리학자는 흔히 낮은 발생빈도를 가진 종양이라 무시하기 쉬운데, 반드시 경험이 있는 병리학자의 의견을 같이 들어보아야 한다. 이런 상황에서 공식적인 peer review 과정을 거친다면 평가의 신뢰도는 더욱 높아지게 될 것이다.

통계학적 유의성을 나타내는 결과의 해석.

통계는 검사결과를 평가하는데 유용한 도구이지만, 전적으로 통계학적 분석 결과만을 가지고 평가하는 것은 종종 심각한 오류를 야기시킨다. 예를 들자면, 발암성 시험에서, SD 랫드는 뇌하수체 종양과 유선종양이 많은 빈도로 보고되고 있다. 유선종양은 다양한 영향요소에 의해서 그 발생율이 다르게 나타나는데, 특히 체중이 높으면 유성종양 발생율도 증가하게 된다(Son *et al.*, 2003b). 보통 대조군의 체중은 시험물질의 영향을 받은 투여군의 동물보다 체중이 높아지게 되고 따라서 유선종양의 발생빈도도 높아진다. 이런 경우 대조군의 유선종양은 해석시 감

안해서 평가하여야 한다. 비슷한 예로, 뇌하수체 종양은 프로락틴을 분비하게 되어 유선종양 발생을 증가시키므로 대조군에서 증가한 유선종양과 뇌하수체 종양도 결과 평가시 면밀히 검토하여야 한다. 랫드에서 뇌하수체 종양은 발암성 시험시 35% 이상의 동물에서 발생하는 것으로 보고되어 있다(Hooks *et al.*, 1999). 이렇게 많이 발생되는 종양은 우연하게 대조군에서는 낮은 발생율을 보이고 투여군에서 높은 발생빈도를 보이는 결과로 나타날 수도 있고, 이 결과가 통계적 유의성을 가질 정도로 높게 나타날 수도 있다. 이럴 경우에는 보통 통계적 유의성이 있어도 생물학적 견지에서 무시하여야 한다. 그러나 반대로 진정한 시험물질의 결과로 뇌하수체 종양이 증가하기도 하므로, 이런 경우에는 과형성 병변과 선종의 감별진단을 다시 실시하고, 뇌하수체 종양이 낮은 빈도로 나타난 동물군에서 과형성이 많은 빈도로 보고되는지 등을 면밀하게 검토하여야 한다.

컴퓨터의 병리데이터 처리 프로그램이 원인이 되는 경우.

독성시험시 독성병리 데이터를 처리할 때 전산프로그램에 의지하지 않으면 안될 정도로 많은 데이터가 나온다. 이런 데이터를 자동적으로 처리할 수 있도록 개발된 많은 프로그램이 많이 있지만, 데이터를 자동적으로 처리하는 편리함 대신에 또한 오류의 가능성도 크다. 프로그램마다 다르긴 하지만 보통의 경우엔 대개 배경 병변으로 빈발하는 병변이 정해져 있다. 대개 정해진 진단명의 풀(pool)을 정해 놓고서 필요할 때 번호로 불러서 사용하는 방식을 사용하기도 하지만 매번 비슷한 시험에 비슷한 배경병변이 나타나므로 이전 시험에서 사용되었던 진단명을 그대로 복사, 수정하여 사용하는 방식을 채택하는 프로그램도 있다. 이런 프로그램은 편리함은 있지만 실수의 가능성도 그만큼 커진다. 무엇보다 자주 발생하는 실수의 유형은 입력시에 발생된다. 특히 명백한 오류이면서도 잘 발견이 되지 않는 경우는 컴퓨터가 자동적으로 집계해 주는 결과가 병리학자가 처음 의도하지 않은 결과일 경우이다. 병변을 어떻게 세분하여 진단하느냐에 따라서 특정 병변의 발생빈도는 전혀 다르게 나타나는데, 이런 예는 비슷한 몇 가지 병변을 하나의 병변으로 합하여 평가하거나 혹은 나누어서 평가할 때 발생율이 중복 등으로 잘못 집계되는 경우이다(Bucci, 2002). 예를 들어서 조혈기관의 종양을 세분하여 진단하지만 막상 어떤 경우엔 세분된 임프종 보다는 모든 임프종을 합한 결과의 빈도가 더 평가에 유용한 경우도 있다. 이럴 경우 컴퓨터에 크게 의존하게 되는데, 정확한 집계가 안 되는 경우가 종종 발생한다. 또 다른 예로, 피부나 유선의 경우 육안병변 여부와 관계없이 일정하게 적출하는 부위가 있고, 부검시 이상병변을 발견하여 적출하여 별도의 조직으로 취급하여 입력하는 경우가 있는데, 이를 집계하는 과정에서 중복의 가능성이 있고, 안구, 생식기 등 양측 장기인 경우에도 이런 오류의 가능성이 높다. 이런 이유에서 컴퓨터 프로그램은 validation이 충분히 된 프로그램을 사용하여야 한다.

결과보고의 방법에 따른 차이.

같은 현상을 가지고 해석하고 접근하는 방법에 따라서 NOEL이 달라지는 것은 물론이고 경우에 따라서는 독성의 의미를 왜곡시킬 수도 있다. 같은 병변을 한가지로 표현할 수도 있고, 여러 가지로 나누어서 표현할 수도 있다. 이 같은 것은 전적으로 독성학자 개인적인 차이에서 기인되는 것일 수도 있지만, 합리적인 이론적 근거를 바탕으로 해석, 비평하고 검토하여야 한다.

Peer review의 실제적 접근방법

시험설계.

시험계획서는 작성단계에서부터 독성병리학자의 전문적인 지식을 바탕으로 검토하여야 한다. 병리학자가 모든 병리관련 조작이 과학적인 모순이 없는지를 검토하는 단계인데, 일상적으로 행해지는 표준작업지침서(SOP)의 오류 및 특정시험의 설계에 대해서 과학적인 오류가 있는지를 찾아낸다. 정소독성 시험을 예로 들자면, 정소의 독성을 평가시 정자생성 주기법을 적용할 때, 정소주기별로 곡세정관의 수를 세어서 보고한다든지 혹은 28일 이상 투여하는 시험에서는 주기 판별법을 적용한다든지, 개의 경우에도 주기판별 목적으로 PAS 염색을 실시한다든지 하는 것은 과학적이지 않으므로 검토를 해야 하며, 기타 합리적이지 않은 정소의 해부학적 부위의 삭정, 고정방법의 오류, 합리적이지 못한 조직의 배열 등을 검토하여 시정하여야 한다(Son *et al.*, 2003a). 잘못된 시험방법으로 실시된 시험은 결과 판정의 완성도를 떨어뜨리기 때문에 시험실시 이전에 검토하여야만 한다. 특히 임상병리 항목의 측정의 경우엔 일관성 있는 결과를 얻을 수 있도록 세심한 주의를 기울여야 한다. 혈액의 채취방법, 채취부위, 보관방법에 따라 결과가 상이하게 나올 수 있으며, 측정방법 및 결과의 통계처리에 따라서도 결과에 영향을 미칠 수 있다.

조직병리학적 검사.

제약회사, 농약회사 및 독성시험 수탁시험기관에서는 거의 대부분 peer review를 거치는 것을 관례화하고 있다. 모든 시험에 대하여 일정분량의 양에 대하여 동시에 두 사람의 병리학자가 배정되어 peer review를 하기도 하고 어떤 특정 사안이 중요하게 검토되어야 할 필요가 있는 경우에 특정 장기 혹은 이슈에 대하여 peer review가 실시되기도 한다. 또 다른 관점에서 peer review를 분류하자면 현재 시험에 대하여 실시하는 경우와 이미 실험

이 종료된 시험에서 어떤 이슈가 제기된 경우에 슬라이드 등 시험재료를 다시 재검토하는 경우가 있다. Ward *et al.* (1995)은 peer review를 비공식(informal) peer review와 공식(formal) peer review로 구분하였는데, 시험 중 동료 등에게 물어서 약간의 기록을 남기는 형태를 비공식 peer review라고 하였다. 그러나 그런 형태의 peer review는 병리업무의 특성상 일상적인 일이므로 구태여 비공식, 공식 peer review를 구분하는 것 보다는 시험종료 전에 하는 사전(prospective) peer review와 사후(retrospective) peer review로 구분하는 것이 합리적이라 여겨진다. 사전 peer review는 시험계획서에 peer review 방법이 구체적으로 명기가 되고, 시험의 일환으로 실시된다는 점에서 사후 peer review와 구분이 된다. 여기서 또 하나 명확히 해 두어야 할 것은 peer review와 제삼자의 의견을 단순히 참고하는 것과의 차이이다. 제삼자의 의견을 참고하는 것은 제삼자 의견 보고서(second opinion report)로 부르는 것이 합당하며, 이는 보통 한 시험을 애당초 배정된 병리학자와 독립적인 다른 병리학자가 병리에 관한 어떤 정보도 없이 별도의 병리보고서를 작성하여 보고하는 것으로 엄밀하게 구분할 수 있기 때문에 peer review와는 상당한 차이점이 있다(Ward *et al.*, 1995). 제삼자 의견 보고서는 최초 병리학자와 서로 이견에 대한 상호접근을 보지 않은 채로 별개의 보고서로 작성되어서 규제기관에 제출되어 참고하게 하는 형식을 취하게 된다. 일반적으로 쉽게 해결되지 않는 이슈에 대하여 규제기관에서 문제가 되는 경우에 이런 형식의 절차로 이견을 해결한다. Peer review의 구체적인 방법론에서는 시험의 종류, 시험의 규모, 병변이 나타난 조직, 병변의 형태에 따라서 다양하게 다를 수 있지만, 중요한 것은 최초 병리담당자가 보고한 모든 자료와 아울러서 시험에 관련된 모든 자료를 peer review 병리학자가 슬라이드 검경과 함께 볼 수 있게 하여야 한다(Table 1). Peer review 병리학자는 시험 계획서, 시험물질 정보, 생애 시험 과정 중의 결과, 최초 병리담당자의 보고서 등을 검토한 다음 슬라이드를 검경하는데 만일 peer review 병리학자 의견이 최초 병리담당자의 의견과 다르다면 이견에 대해서 합의에 도달해야 한다. 일반적으로 peer review를 하면서 다시 검경하는 범위와

Table 1. List of materials should be placed with peer review pathologist

1. Study protocol
2. In-life phase summary (body weight, clinical signs, blood works)
3. Necropsy findings (organ weight, macropathology)
4. Histopathoogy report including summary and raw data by study pathologist
5. Information on test materials

Table 2. Tissue selections for short-term toxicity studies

1. All tissues from 10% control animals and 60% highest group animals of both sexes
2. All tissues from all decedents
3. All reported neoplastic changes
4. Reported target organs from all animals and all tissues study protocol

Table 3. Tissue selections for carcinogenicity studies

1. All tissues from 10% control animals and 10% highest group animals of both sexes
2. All reported neoplastic and hyperplastic changes
3. Reported target organs from all animals and all tissues

양은 크게 단기시험 혹은 발암성 시험이냐에 따라서 다르다. 일반적으로 단기시험 즉 90일 시험 이하에서는 대조군 10%, 최고용량군 60%를 검토하고, 살아 있는 최고용량에서 60%의 모든 검사된 장기, 모든 사망례의 모든 장기, 시험의 병리담당자가 보고한 모든 종양, 의심되는 표적장기의 모든 동물의 모든 장기 등을 재검경한다(Ward *et al.*, 1995) (Table 2). 그러나 발암성 시험에서는 시험기관의 실정에 맞게 신뢰성을 유지하는 선에서 적절하게 조절하여 실시하기도 한다. 대조군 10% 및 10% 최고용량의 모든 검사된 장기, 모든 증식성 변화, 의심되는 표적장기의 모든 동물의 모든 장기 등을 재검경하기도 한다(Ward *et al.*, 1995) (Table 3). 여기서 10%의 동물은 절대적으로 지켜야 하는 숫자는 아니다. 일반적으로 설치류의 경우에는 한 군의 동물 수가 10 마리 이어서 1 마리가 10%가 되겠지만 원숭이나 개를 이용한 시험에서는 보통 3~4 마리가 한 군을 구성하므로 최소한도 한마리의 대조군과 2 마리 이상의 최고용량 투여군을 재검경해 보아야 한다.

Peer review 병리학자는 peer review 과정 중에 신뢰성 보증활동의 하나로 병리보고서의 정확성과 일관성을 점검한다. 물론 병리진단이 주 업무가 되겠지만 모든 슬라이드가 있는지, 모든 조직이 모두 다 진단되었는지, 의심되는 병변의 재진단 등은 또한 규제 기관의 GLP 사찰에 대비하는 좋은 기회가 되기도 한다(Mann *et al.*, 2002). Peer review가 끝나면 이견에 대해서 합의를 해서 경우에 따라서는 최초 병리진단을 수정하고, 병리보고서를 재구성하기도 한다. 이 과정에서 충분한 과학적인 논의를 바탕으로 합의에 도달해야 한다. 이때 무엇보다도 중요한 것은 문서화이다. 모든 과정을 GLP 원칙에 입각한 문서화 과정을 거쳐서 향후 추적이 가능하게 해야 한다. 사전 peer review의 경우에는 문서자체가 직접 규제기관에 제출되지는 않지만 추적 peer review의 경우에는 합의과정에 도달하는 과정이 규제기관의 중요한 참고문서로 이용

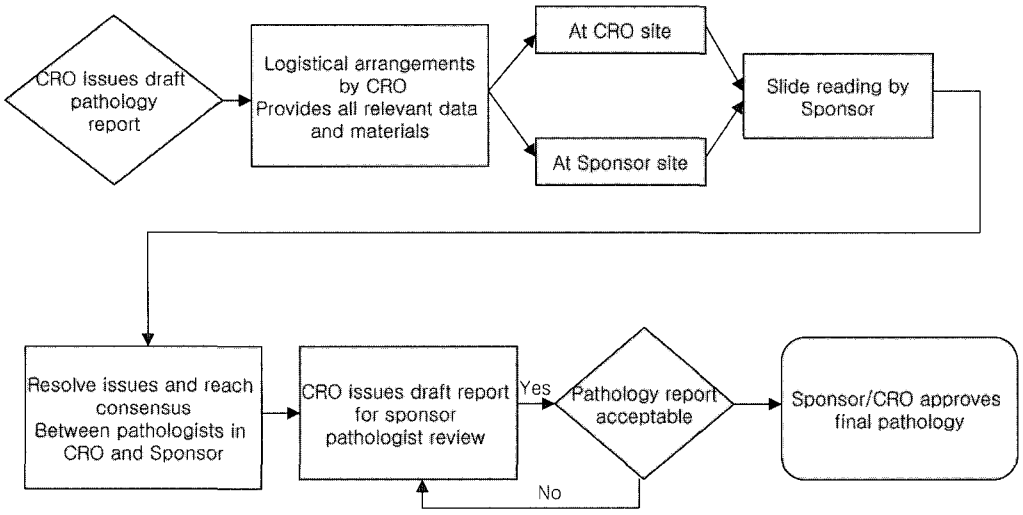

Fig. 4. Process of pathology peer review between sponsor and CRO.

된다(US EPA, 1987). 경우에 따라서 peer review 과정에서 나온 문서는 최종보고서에 첨부하기도 한다(Ward *et al.*, 1995). 어떤 경우에는 peer review 병리학자와 최초 시험 병리 담당자의 의견이 좁혀지지 않는 경우도 발생하는데 이런 경우에는 최종 보고서에 이런 사항을 기록하여야 한다.

수탁기관을 이용하는 경우의 peer review.

최근의 제약산업 혹은 농약산업은 연구개발에 효율성을 추구한다는 차원에서 안전성 평가의 대부분을 수탁시험기관(CRO, Contract Research Organisation)에 의뢰하고 있다. 그러므로 의뢰한 수탁시험에 대한 관리는 더 철저히 관리하는 시스템이 필요하게 되었다. 수탁시험기관에서도 병리에 대해서는 peer review를 거치게 되므로 결론적으로 최소 3회 이상의 검토를 거친 후 하나의 시험이 완성되는 것이 현실이다. 회사와 수탁시험기관마다 다른 체계를 가지고 있지만 대형 제약회사에서 일반적으로 실시하는 방법을 소개하면 다음과 같다(Fig. 4). 수탁시험기관에서 검경이 완료되고, peer review가 끝나면 병리보고서를 발행하게 되는데, 병리보고서는 독성시험의 핵심을 이루므로 독성시험 보고서가 완료되기 전에 의뢰자에게 통보하게 된다. 의뢰회사에서는 병리시험 자료들을 모두 보내주기를 원하거나 혹은 직접 병리담당자가 수탁기관에 가서 병리시험 전반에 걸친 검토를 하게 된다. 수탁기관에서는 병리보고서와 관련된 모든 자료를 준비하는데, 시험계획서, 생애시험 과정 중의 기록, 임상 증상기록, 혈액 혈청 및 요검사 결과 기록, 부검기록, 조직작성기록, 슬라이드, 컴퓨터에서 생성된 각종 형태의 병리기록, 보고서 등을 의뢰회사의 병리 담당자에게 제공한다. 의뢰회사에서 검토가 끝나면 수탁회사의 병리 담당자와 상의하게 되어 수정이 요구되면 수정과정을 거친 후 병리보고서를 작성하게 된다.

태자검사의 peer review.

생식독성시험에 대해서 모든 단계를 다시 하는 것은 현실적으로 어려우므로 유연성 있는 운영을 하고 있다. 즉, 시험이 진행 중인 단계, 즉 데이터를 수집하는 단계에서 실시하는 태자의 외표, 내장 혹은 골격에 대한 검사는 사안의 중요성에 따라서 사례별로 판단하여 실시한다. 고정된 장기에 대해서 실시하는 사후 검사(*retrospective examination*)는 시험의 결과를 보고서 판단한다. 즉 시험의 결과가 예상한 결과와 다르거나, 위해성이 보고된 시험에 대하여 재검사하는 차원에서 peer review의 여부를 결정한다.

국내의 실정 및 발전방향.

국내에는 경험이 많은 독성병리 전문 종사자가 수적인 면에서 부족한 실정이다. 일부 국내 CRO에서는 중요성을 인식하고 질 높은 결과해석을 위해 peer review를 실시하려는 노력을 보이고 있지만, 아직까지는 체계적인 peer review를 실시하지 못하고 있는 것이 국내현실이며, 독성학 또는 독성병리학 분야 종사자들에게 peer review의 개념도 잘 정립되어 있지 않은 상태이다. 독성병리가 독성시험의 질적인 측면에 미치는 영향이 매우 큰 것임을 감안할 때 peer review의 실시가 시급하게 요구된다. 규제 독성시험 자체가 공공의 안전을 지키기 위해서 위해요소에 대해 정부의 입장에서 규제하는 것이므로 규제기관이 peer review를 명문화하고 지도하는 방법이 이 제도를 빠르게 정착시키는 방안이 될 것으로 예상된다. 규제기관의 관련규정에 peer review를 명시하고, GLP 및 각 독성시험 시설의 표준작업 지침서에도 이를 반영하여야

할 것이다. 또한 규제기관에 검토가 의뢰된 독성시험 보고서를 검토할 때, 병리 전문가가 함께 참여하여야 하며, 독성자료 검토 중 병리 보고서의 완전성에 이상이 감지된 경우에는 독성시험 보고서를 의뢰한 의뢰자나 독성시험을 실시한 시험기관에 병리 관련자료의 제출을 요구하여야 하고, 필요시에는 시험시설에 직접 나가서 현지실사를 하여야 한다. 최근 독성병리 전문가 제도를 만들고 이중 peer review를 할 수 있는 전문가 집단을 만들어, 국립독성연구원의 독성물질 국가관리사업(KNTP)으로 수행하는 과제에 있어서는 peer review 과정을 통한 최종평가를 의무화하도록 하여, 점차적으로 국내에서도 이 제도를 정착화 시켜 나가려는 움직임을 보이고는 있다.

병리 전문가 집단의 결정이 요구되는 사안에 대해서는 미국의 PWG 제도와 유사한 peer review 위원회 제도를 적절하게 운영하여 합리적이며 과학적인 결론을 얻는 방법도 고려하여야 할 것으로 여겨진다.

결 론

안전성 평가시 많은 결과는 독성병리학적 결과의 판단에 의존하게 되는데 병변 해석은 병리학자의 판단에 의존하게 된다. 병리학적 진단은 주관적인 판단이고 독성병리의 정확성은 전적으로 각 독성병리학자의 훈련정도에 달려있다. 병리진단 과정에서 오류가 발생하는 경우는 독성병리학자의 병변에 대한 경험의 부족, 병변정도 판단에 대한 일관성의 결여, 병변을 해석하는 견해의 차이, 진단의 편향, 병리데이터 처리 프로그램이 원인 등이 지적되고 있다. Peer review 제도는 독성병리 진단과 독성병리 보고서의 완전성을 높이기 위한 제도로서, 미국 및 유럽 등의 규제기관에는 가이드라인에 peer review 제도를 구체적인 방법을 정하여 명시하고 있다. 병리검사 결과에 대한 peer review는 독성 시험을 실시하는 각 연구소, 수탁시험을 의뢰한 의뢰자 측에서 실시하는 경우, 규제기관에 등록 후에 규제기관의 의도에 따라 실시하는 경우 등이 있는데, 모두 효율적으로 안전성 시험의 신뢰성을 높이려는 노력이다. 본문에서 고찰한 다양한 방법이 병리평가의 완전성을 높이기 위한 합리적인 peer review의 제도적 정비에 도움을 줄 것으로 기대한다.

참고문헌

Arp, L.H. (1999): Tumor models: Assessing toxicity in efficacy studies, *Toxicol. Pathol.*, **27**, 121-122.

Berg, T., Cassel, T.N., Schwarze, P.E. and Nord, M. (2002): Glucocorticosteroids regulate the CCSP and CYP2B1 promoters via C/EBPβ and δ in lung cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **293**, 907-912.

Bucci, T.J. (1991): Evaluation of altered morphology in *Handbook of Toxicologic Pathology* (W.M. Haschek and C.G. Rousseaux, Eds.). Academic Press, San Diego, California, pp. 23-48.

Bucci, T.J. (2002): Basic techniques in *Handbook of Toxicologic Pathology* (W.M. Haschek and C.G. Rousseaux, Eds.). Academic Press, San Diego, California, pp. 171-185.

Capen, C.C. (1993): The Endocrine Glands in *Pathology of Domestic Animals*, (4 th edition). (K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy and N. Palmer, Eds.). vol. 3, Academic Press, San Diego, California, pp. 326-329.

Cheeke, P.R. and Amberg, J.W. (1973): Comparative calcium excretion by rats and rabbits. *J. Anim. Sci.*, **37**, 450-454.

Enomoto, M. and Akazaki, K. (1987): Color atlas of toxicological pathology. Soft Science Publications, Tokyo, pp. 216-217.

Fletcher, T.F. (1979): Spinal cord and meninges in *Miller's Anatomy of the Dog* (H.E. Evans and G.C. Christensen Eds.). London, WB Saunders Company, pp. 935-964.

Hardisty, J.F., Boorman, G.A., Harada, T. and Popp, J.A. (1990): Thyroid gland in *Pathology of the Fischer Rat* (G.A. Boorman, S.L. Eustis, M.R. Elwell, C.A. Montgomery and W.F. MacKenzie Eds.). Academic Press, San Diego, California, pp. 519-536.

Hooks, W.N., Harling, R.J., Harling, S.M. and Gopinath, C. (1999): A comparison of the in-life parameters and preliminary tumour data in ten gang-housed dietary tumorigenicity studies using the Charles River International Genetic standard or original strain designations of Sprague-Dawley rat in *Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats* (T. Matsuzawa, Ed.). Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Japan, pp. 229-235.

Li, X., Elwell, R.E., Ryan, A.M. and Ochoa, R. (2003): Morphogenesis of postmortem hepatocyte vacuolation and liver weight increases in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Pathol.*, **31**, 682-688.

Liebelt, A.G. (1986): Unique feature of anatomy, histology, and ultrastructure, kidney, mouse in *Urinary System, Monographs on Pathology of Laboratory Animals* (T.C. Jones and U. Mohr, Eds.). vol. 4, Springer-Verlag, Berlin, pp. 24-44.

Mann, P.C., Hardisty, J.F. and Parker, M.D. (2002): Managing pitfalls in toxicologic pathology in *Hand Book of Toxicologic Pathology* (W.M. Hascheck, C.G. Roussexaux, and M.A. Wallig, Eds.). San Diego, Academic Press, pp. 187-206.

Mcconnell, E.E. and Eustis, S. (1994) Peer review in carcinogenicity bioassays: uses/abuses. *Toxicol. Pathol.*, **22**, 141-144.

Percy, D.H. and Barthold, S.W. (1993) Pathology of laboratory rodents and rabbits. Iowa, Iowa University Press, pp. 179-181.

Son, W.C., Kim, J.C. and Yu, I.J. (2003a): 정자생성 주기법을 이용한 고환독성 평가 필요성과 정량적인 고환독성 평가방법에 대한 고찰. *J. Toxicol. Pub. Health*, **19**, 83-90.

Son, W.C. (2003): Factors contributory to early death of

young CD-1 mice in carcinogenicity studies. *Toxicol. Lett.*, **145**, 88-98.

Son, W.C., Kamino, K., Lee, Y.S. and Kang, K.S. (2003b): Strain-specific mammary proliferative lesions development following life-time oral administration of Ochratoxin A in DA and Lewis rats. *Int. J. Cancer*, **105**, 305-311.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use, London, (2002): CPMP/SWP/2877/00, Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on carcinogenic potential. (issued 25 July 2002).

The OECD guideline (1999): ENV/JM/MONO(99)4, Series on pesticides No. 14, Environment directorate joint meeting of the committee and the working party on chemicals. Environmental health and safety publications. Guidance notes for analysis and evaluations of chronic toxicity and carcinogenicity studies. (issued 17 Feb., 1999).

The OECD guideline (2002): ENV/JM/MONO(2002)19, Environment directorate joint meeting of the committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology. (issued 4 Sep., 2002).

U. S. Environmental Protection Agency (1987): Pesticide Regulation (PR) Notice 87-10, Pathology raw data definitions as it relates to pathology trails and independent pathology peer review system. (issued Oct., 9, 1987).

U. S. Environmental Protection Agency (1994): Pesticide Regulation (PR) 94-5, Notice to Registration of Pesticide Products. (issued Aug., 24, 1994).

Ward, J.M., Hardisty, J.F., Hailey, J.R. and Streett, C.S. (1995): Peer review in toxicologic pathology. *Toxicol. Pathol.*, **23**, 226-234.

Wasano, K. and Hirakawa, Y. (1992): Morphological heterogeneity of secretory granules of rat Clara cells: an immunocytochemical study. *Histochemistry*, **98**, 165-171.