



## 산업화학물질의 독성평가: 독성병리와 피어리뷰



산업안전보건연구원 산업화학연구실  
흡입독성연구센터 병리검사부 연구위원  
이미주

산업화학물질의 유해성 평가에서 가장 중요하고 정확한 정보는 당연히 사람에게서의 독성 보고일 것이다. 그러나 사람을 대상으로 하는 연구는 그 수가 많지도 않고, 유해성 평가에 활용할만한 결과는 더 적다. 대안으로 실험동물을 이용한 독성시험 결과를 사람에게 외삽하여 유해성 평가자료로 활용하고 있다. 실험동물을 이용한 독성시험을 수행하게 되면서 독성병리학이라는 학문이 파생하게 되었다. 독성병리학은 실험동물을 이용한 독성시험에서 독성물질이나

물리적 요인 등에 의해 세포, 조직, 장기에 유발되는 변화와 이러한 변화를 유발하는 기전을 연구하는 학문으로, 사람에의 위해성 평가와 위해성 관리정책의 개발에도 참여하고 있다. 독성병리학은 이러한 학문적 특성 때문에 실험병리학 혹은 산업병리학으로 불리기도 한다.

독성시험에서 독성병리 부분은 훈련된 독성병리학자가 수행한다. 독성병리학자의 주요한 미션은 제작된 조직 슬라이드를 판독하여 투여 혹은 노출한 물질이 실험동물의 체내에서 독성을 유발하는지를 평가하는 것이다. 독성 여부를 평가할 때, 독성병리학자는 해부학, 조직학, 생리학, 생화학, 병리학, 임상병리학, 독성학, 약리학 등의 지식을 활용한다. 전임상시험에서는 독성병리를 수행하는 전문가를 병리책임자(study pathologist)라 지칭하는데, 병리책임자는 병리보고서(pathology report)를 작성하고 그 독성시험의 병리 결과에 대한 책임을 가지게 된다. 조직 슬라이드의 판독은 병리책임자의 경험과 지식에 대한 의존도가 높기 때문에, 병리책임자의 지속적인 검경 경험과 자기발전을 위한 광범위하면서도 전문적인 노력이 필요하며, 병리책임자들 간의 개인적인 경험을 나누는 기회도 필요하다. 국내에서도 이런 필요와 요구에 따라 한국독성병리학회(The Korean Society of Toxicologic Pathology) 주관의 독성병리전문가교육과 슬라이드콘퍼런스를 매년 개최하여 교육과 판독 경험을 나누는 기회를 마련하고 있다.

조직병리학적 평가는 독성시험에서 핵심적인 종결점이며, 그 시험의 독성학적 결론을 내리는데 주요한 역할을 한다. 앞서도 언급했듯 조직의 판독과 결과의 해석은 병리책임자에 대한 의존도가 높기 때문에, 독성 시험을 수행하는 많은 기관에서는 병리 결과의 품질 유지와 객관성을 확보하기 위해 피어리뷰라는 절차를 만들어 둔다. 피어리뷰(peer review)는 동료로 뜻하는 peer와 검토, 비평 등을 뜻하는 review가 더해진 것으로 우리말로 '동료평가'라고 한다. 최근 Benet 등은 2018년 발표한 논문에서 피어리뷰를 다음과 같이 소개하였다.

비임상시험에서 수치화된 대부분의 결과와는 다르게, 조직병리는 병리학자(pathologist)의 경험과 광범위하고 전문화된 훈련에 의존하는 진단 결과물이다. 독성병리 진단의 해석은 형태적인 차이뿐만 아니라 다른 관련된 정보(실험 동물종의 정상 조

직학, 대조군, 백그라운드 데이터, 부검 및 조직 처리과정에서의 인공손상(artifacts), 관련된 약리학, 문헌 등을 고려해야하는 작업이다. 여러 복잡한 정보의 조합이 병리학자를 통해 의미 있는 해석으로 통합되는 것이다. 이 과정에서 병리학자가 다른 병리전문가 동료에게 진단이나 해석에 대해 의견을 묻는 것은 흔한 일이다.

이러한 일상적인 상황 외에도 진단과 해석의 품질, 정확성, 일관성을 향상시키기 위해 종종 외부의 병리학자를 초청하여 피어리뷰를 하기도 한다. 이런 경우 병리피어리뷰는 1)블록, 슬라이드 등의 검체 리뷰, 2)피어리뷰어의 검경, 3)피어리뷰어와 병리책임자 간의 논의과정이 포함된다. 여기서 이해해야 할 중요한 점은 한 시험의 병리 부분에 있어서는 진단, 해석, 결론에 대한 궁극적인 책임은 병리책임자에게 있으며, 피어리뷰어 및 다른 병리책임자로부터의 조언에 근거하더라도 병리책임자가 자신의 결론으로 병리보고서를 최종화한다는 것이다. 이런 이유로 contemporaneous peer review를 할 때는 리뷰 결과를 근거로 작성한 병리보고서에 피어리뷰 병리학자가 동의하는지 여부를 피어 리뷰 선언문(peer review statement)에 기록하도록 되어 있다. 만약 병리책임자와 피어리뷰어가 합의에 도달하지 못하면 의견 차이를 해소하기 위해 경험 있는 병리책임자들로 구성된 pathology working group(PWG) 등을 소집하기도 한다. PWG의 소집 또한 GLP(Good Laboratory Practice, 우수실험실기준)의 틀 안에서 진행되는 피어리뷰 절차의 중요한 부분이다. 현재로서는 병리 피어 리뷰에 대해서는 규제가 거의 없기 때문에, 피어 리뷰는 병리책임자에 의한 자발적인 과정이고, 진단과 해석의 정확성을 확인하는데 도움을 주기 위해 병리 종사자들과 시험계획서에 의해 자진해서 일어나는 일이다.

GLP가 시작된 지는 40여 년이 되었지만, 병리의 피어리뷰에 대해서는 그 필요성이 제기된 이후로부터 30여 년간 수많은 심포지엄과 논문 발표 등을 통한 논의 끝에 2014년에서야 OECD guidance Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice – Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology가 출판되었다. 피어리뷰는 GLP 유지를 위한 필수 요소가 아니지만 규제 기관에서는 그 필요성 때문에 GLP 기관에서 피어리뷰 절차를 확립하도록 권장하기도 한다. OECD 시험 가이드라인에서는 피어리뷰에 대해 언급하지 않지만, 발암성 시험 가이드라인(OECD TG 451 및 453)에서는 피어리뷰에 대한 기록을 결과에 나타낼 것을 권고하고 있다. 다소 어려운 이야기이겠지만, 이 기록이 어디까지를 의미하는가

에 대해서는 고민이 필요하다. 2014년 발표된 OECD Guidance에 따르면, 피어리뷰가 어떻게 진행되었는지에 대한 정보, 즉, 어떤 조직을, 누가, 어디에서 리뷰했는지, 피어리뷰어와 병리책임자 간의 병리학적 평가에 대한 모든 서신과 화상회의를 한 시간(얼마나 했는지) 등은 기록해야 하지만 피어리뷰어는 기초자료를 생산하지 않는다. 피어리뷰어가 각 슬라이드를 현미경으로 검사하며 기록한 결과도 보통 시험자료로 남기지 않는다. 병리학적 결론은 과학적인 결과를 토대로 내리는 전문가 소견의 성격을 가지고 있기 때문에 주어지는 정보에 따라 그 결론에 변화가 있을 수 있다. 그 정보는 문헌일수도 있고, 투여/노출 중 특이사항이 될 수도 있고, 피어리뷰 과정 중에 병리책임자가 피어리뷰어로부터 얻을 수도 있으며, 반대로 병리책임자로부터 피어리뷰어가 습득할 수도 있다. 이런 관점에서 볼 때 피어리뷰어의 중간 진단에 대한 기록은 오히려 결론을 내릴 때 혼란을 가져올 수도 있다. 결론에 이르기까지의 유연성을 병리책임자에게 부여하는 것과 마찬가지로 피어리뷰어에게도 보장하는 것이라고 이해하면 좋을 것 같다.

피어리뷰는 실시하는 시점에 따라 크게 2종류로 나눌 수 있다. 병리보고서에 서명을 하기 전 즉, 기초자료의 생성 전에 하는 contemporaneous peer review와 병리보고서가 최종화 된 이후에 실시하는 retrospective peer review이다. Contemporaneous peer review는 병리책임자에 의한 품질 향상이 목적이다. 리뷰를 할 당시의 병리책임자의 조직병리학적 진단은 최종화된 결과가 아니기 때문에 병리 진단의 수정 기록을 남기지 않는다. Retrospective peer review는 병리 데이터가 최종화된(병리보고서에 서명을 한) 이후이므로, 이때 발생한 데이터의 수정 사항은 GLP에 따라 모두 기록해야 한다.

피어리뷰가 제대로 된 의미를 가지기 위해서는 피어리뷰어의 선택도 중요하다. 정해진 규칙이나 자격은 없지만, 피어리뷰어는 적절한 경험과 전문 지식을 가진 사람이어야 한다. 때로는 GLP 기관에서 근무하지 않더라도 특정 분야에서 잘 알려진 전문가가 필요할 수도 있다.

지금까지 병리책임자와 피어리뷰의 역할에 대해 소개하였다. 요약하자면 병리책임자는 독성시험에서 병리진단과 해석에 책임이 있으며, 피어리뷰는 보다

정확한 병리 진단과 해석을 위해 필요한 시스템이다. 그리고 피어리뷰 시스템에서 가장 중요한 것은 독성의 근거를 탐색하는 피어리뷰어의 능력과 정확한 병리진단과 해석을 하기 위한 병리책임자의 노력이 조화를 이루는 것이다. 🍷

#### 참고 문헌

1. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2009. OECD Guidelines for Chemical Testing. Carcinogenicity Studies. TG 451. Paris:OECD. Available: <http://www.oecd.org/env/test-no-451-carcinogenicity-studies-9789264071186-en.htm> [accessed 21 May 2018]
2. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2014. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number 16. Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice, Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology. ENV/JM/MONO (2014)30, 1–11. Retrieved from [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)30&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)30&doclanguage=en) [accessed 21 May 2018]
3. Natesan Settinagounder. 2017. Histopathology peer review for nonclinical studies – GLP processes and conditions. *Journal of Regulatory Science*. 5(2):56–66
4. Natesan Settinagounder. 2017. Histopathology evaluation and peer review for onclinical studies: raw data compliance to GLP quality system. *Journal of Regulatory Science*. 5(2):45–55
5. Bindu M. Bennet, Karen S. Regan, Annette Romeike, Kenneth a. Schafer, Michael S. Thibodeau, Heath C. Thomas, Karyn Colman, James D. Fikes, Sabine Francke, Frank J. Geoly, Natalie D. Keirstead, Frederic Schorsch, John L. Vahle. 2018. The Pathology Community’s interpretation of Settinagounder’s proposals on GLP process as applies to pathology peer review. *Journal of Regulatory Science*. 6(1):v–xi
6. James D. Fikes, Daniel J. Patrick, Sabine Francke, Kendall S. Frazier, James F.Reindel, Annette Romeike, Robert H. Spaet, Lindsay Tomlinson, Kenneth A. Schafer. (2015) Review of the organisation for economic co-operation and development (OECD) guidance on the GLP requirements for peer review of histopathology. *Toxicologic Pathology*, 43(7):907–914
7. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2009. OECD Guidelines for Chemical Testing. Carcinogenicity Studies. TG 451. Paris:OECD. Available: <http://www.oecd.org/env/test-no-451-carcinogenicity-studies-9789264071186-en.htm> [accessed 25 May 2018]
8. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 2009. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. TG 453. Paris: OECD. Available:<http://www.oecd.org/env/test-no-453-combined-chronic-toxicity-carcinogenicity-studies-9789264071223-en.htm> [accessed 25 May 2018]