

화학물질의 독성시험

신 호 철

독성연구의 개념과 중요성

과학기술의 발전과 함께 정밀화학 및 생명공학제품 등 많은 화학물질이 개발되어 의약품, 농약, 식품첨가물, 화장품, 향료, 염·안료, 계면활성제 등 인류의 생활양식에 밀접하게 그 역할을 담당해 왔다. 그러나 또 다른 면에서는 이러한 화학물질의 남용에 의한 인체 또는 환경의 심각한 부작용도 초래하였다. 예컨대 탈리도마이드 사건은 1960년대에 임신부의 구토억제제로 이용되던 의약품이었으나 이것을 복용한 임신부에서 수많은 기형아의 출산이 보고된 불행한 사건도 있었고 1950년대 산업개발에 따른 유기수은중독으로 인해 심각한 신경장애 후유증도 경험한 바 있다. 이렇듯 화학물질의 대량생산에 의한 인간의 피해 및 환경오염 사고를 경험한 인류는 이를 예방하기 위한 방도로써 화학물질을 개발하는데 수반하여 그 위해성을 평가하고자 하는 관심을 갖게 되었다. 따라서 인체 또는 생물체 그리고 환경에 대한 화학물질의 유해작용을 일컬어 “독성”이라고 부르는데 이러한 불행한 사건을 계기로 의약품을 비롯하여 각종 화학물질의 독성평가에 대해 관심과 규제가 시작되게 되었다. 이러한 규제에 대해 선진 각국에서는 이미 오래 전부터 사용목적에 따른 각종의 독성시험가이드라인 규정과 GLP (Good Laboratory Practice) 시스템을 구축하여 체계적 독성평가의 기반을 확립하였고 국내에서도 많은 의약품 등 화학물질이 합성되는 단계에 도달하면서 이러한 독성시험에 대한 가이드라인도 설정하고 GLP 개

념도 도입하여 독성시험 방법과 내용의 신뢰성을 높이고자 노력하고 있는 실정이다. 최근 물질특허의 도입과 함께 우루과이라운드 및 그린라운드 등으로 이어지는 국제 정세에 선진외국의 기술 보호장벽과 각종 규제의 벽에 보다 능동적으로 대처하기 위해서라도 이런 신물질 창출연구의 기초가 되는 독성평가기술의 확보와 개발은 더욱 중요한 연구분야라 할 수 있다. 아마 우리의 건강과 복지에 직결되는 문제이기 때문에 더욱 중요할 지 모른다.

화학물질이 인간 및 환경에 미치는 부작용을 조사하기 위하여 각종의 실험동물(미생물, 곤충, 조류, 어류도 포함)을 이용해 독성검사를 하게 되는데 전임상 동물실험 방법으로는 크게 일반독성시험과 특수독성시험으로 구분하고 있다. 전자는 각종의 실험동물에 화학물질을 투여하고 전신적인 영향을 보는 것으로 급성, 아급성 및 만성독성시험이 있으며 후자는 생체의 특정 장기 또는 조직, 기능에 대해 영향을 검사하는 것으로 생식독성, 의존성, 항원성, 변이원성, 발암성 또는 국소자극성시험 등을 들 수 있다. 이러한 독성시험 외에도 생체에 있어서 흡수, 분포, 축적, 대사, 배설과 함께 환경중에 있어서 잔류성과 분해성 등에 관한 시험도 중요시 되고 있다. 본 원고에서는 급성, 아급성 및 만성독성시험을 중심으로 독성시험의 내용을 간략히 이해하고 수의사로서의 독성연구에서 차지하는 역할의 중요성도 언급하고자 하다.

독성시험에 이용되고 있는 실험동물

주로 독성시험에 이용되는 동물은 마우스, 랫트, 햄스터, 기니아피그, 개 그리고 원숭이 등을 들 수 있다. 마

※ 한국화학연구소 안전성연구센터 Toxicokinetics 연구실

우스는 각종의 연구분야에서 널리 이용되고 있는데 성숙마우스의 체중은 30~50g 정도로 체중이 적어 취급이 용이한 이점이 있다. 독성시험에서는 폐쇄 콜로니 방식에 의해 생산되고 있는 ddY계 및 ICR계 마우스가 일반독성 혹은 발암성시험 등에 넓게 사용되고 있으며 근년에는 계통간의 잡종인 교잡군이 타계통의 마우스에 비해 스트레스에 강하고 사육이 용이한 것과 또 자연종양 발생율이 낮은 점 때문에 발암성시험 등의 장기시험에 빈번히 사용되고 있다. 이러한 마우스로는 B6C3F1(C57BL/6×C3H)와 BDF 1(BALB/c×C3H) 등이 알려져 있다. 랫드는 독성시험에 있어서 가장 널리 사용되고 있는 실험동물로 계통수는 마우스에 비해 적지만 근교계로 F344계가 넓게 사용되고, BN, LEW, BUF계 등도 사용되고 있다. 폐쇄콜로니 계통으로는 Wistar 혹은 SD(Sprague Dawley)계 랫드가 주로 사용되는데 F344계는 주로 발암성시험에 이용되고, Wistar계와 SD계는 일반독성시험 또는 생식독성시험에 널리 사용되고 있다. 비설치류 독성실험용 동물로는 개가 많이 이용되고 있다. 계통은 다양하지만 독성실험에 주로 사용되는 것은 비글종이다. 비글종은 성격이 온순하고 취급이 용이하며 단모에 비교적 소형인 이점을 갖고 있다. 주로 급성, 아급성 등의 일반독성시험, 약물의 흡수대사시험 등에 이용되고 있다.

햄스터류로는 골덴햄스터와 차이니스햄스터 등이 독성시험에 주로 이용된다. 골덴햄스터는 성숙한 수컷이 85~140g, 암컷이 95~150g 정도로 성숙후에는 암컷의 경우가 다소 체중이 더 나가는 경향이 있으며 차이니스햄스터는 골덴햄스터에 비해 적어 30~40g 정도의 체중이다. 기니아피크는 남미원산의 동물로 가장 대표적인 것이 하틀리계로 청각독성시험과 항원성, 피부감각성시험 등에 넓게 이용된다. 주의할 점은 비타민 C의 체내합성이 되지 않으므로 사료중에 첨가시켜 줄 필요가 있다. 독성시험에 있어서 주로 사용되는 토끼는 일본백색종과 뉴질랜드화이트(NW)종으로 생식시험 혹은 국소자극성시험 등에 이용되고 있다. 일본백색종은 성숙체중(4개월령)이 약 3kg 전후며 NW종은 미국에서 만들어진 품종으로 일본백색종보다 대형이다. 이러한 품종 외에 더치종, 앙골라종 등도 독성시험에 이용되고 있다. 원숭이류도 비교적 널리 사용되

고 있는데 대부분 마카크속에 분류되어 있는 아시아 원산의 원숭이다. 종래에는 야생 유래의 원숭이가 많았지만 근래에는 번식 사육된 것도 많아 수입이 용이해지고 있다. 예를 들면 붉은털원숭이의 경우 체중이 10kg 정도로 성격은 비교적 순해 취급하기 쉽다. 일반독성시험과 약물 흡수대사 실험에 사용되는 경우가 많은데 약물의 의존성시험 특히 정신의존에 관한 연구에도 사용되어진다. 그밖에 근년에는 남미원산의 마모세트도 독성시험에 응용되고 있는데 원숭이에 비해서는 체중이 300g에 불과해 취급이 용이하고 약물량이 적게 필요로 하는 이점을 갖고 있어 그 이용성이 커지고 있다. 사육에 관해서는 칼슘 및 비타민 D의 결핍에 주의할 필요가 있다.

급성독성시험

화학물질을 실험동물에 단회 혹은 1일 이내에 수회 에 걸쳐 투여하고 그후의 일반증상 및 사망의 유무 등 급성중독증상 및 치사량을 알기 위한 실험으로 치사량을 표현하는 경우 주로 반치사량(LD₅₀ 치)을 구하여 평가하게 된다. 의약품에서는 보통 두 종의 동물을 대상으로 평가하게 되어 있는데 그 가운데 한 종은 설치류로 기타의 동물은 토끼 이외의 비설치류 동물을 선택하도록 되어 있다. 대상동물로는 주로 랫드, 마우스, 개가 사용되고 있다. 약물의 반응에 대한 성차도 고려하여 암수 양쪽 성에서 검토하게 되어 있다. 주령은 5~6주령을 주로 이용하는데 가능한 한 체중의 큰 차이가 없도록 한다. 평균치의 20% 이내로 규정하고 있는 가이드라인도 있다. 한 군의 동물수는 마우스, 랫드에서는 5마리 이상으로 되어 있으나 경우에 따라 정확한 LD₅₀치를 구하고자 하는 경우에는 10마리 이상도 사용한다.

동물실험에서의 투여경로는 기본적으로 시험물질의 인체에서 투여하는 방법에 준해서 실시한다. 강제경구투여는 위(胃)존대를 사용하는 방법이 일반적이지만 개에서는 젤라틴캡슐로 약물을 넣어서 투여하는 방법도 실시되고 있다. 또 경구투여 시험에서는 투여 전 절식이 필요한데 이것은 위 내의 음식물이 남아 있으면 약물의 흡수에 영향을 주기 때문이다. 절식시간은 보통 투여전 16시간 정도 over night시킨다. 투여량의 설정은 일반적으로 본 시험에 앞서 예비시험을 수

행하여 결정하는데 예비시험 결과로부터 LD_{50} 치를 예측하고 그 값을 중심으로 두도록 일정비율(공비)을 두어 용량을 결정한다. 공비는 보통 1.2~1.3 정도로 한다. 따라서 용량수는 사망률이 0%와 100%가 되는 용량(군)을 포함해 5~7 용량이 필요하다. 그러나 경구투여에 있어서 2000mg/kg의 투여량으로 사망은 물론 일반상태에도 아무런 이상이 관찰되지 않을 때는 그 이상의 용량으로의 시험은 필요 없는 것으로 인식되고 있다.

투여후 관찰은 보통 2주간을 실시한다. 이 기간동안 일반상태를 잘 관찰하고 사망에 이르는 때까지 증상의 추이를 잘 파악하여야 한다. 투여지후에는 수시간 연속적으로 증상을 관찰하고 그 이후에도 1일 최저 1회 이상은 관찰한다. 또 이 기간에 적당한 간격으로 체중변화도 측정한다. 일반상태의 관찰은 우선 케이지 밖으로부터 동물을 살펴보고 피모의 상태, 자발행동과 수면 등을 포함해 행동의 이상, 경변 등의 신경반응, 호흡, 자세, 소리 등에 대한 반응을 관찰한다. 이어 동물을 케이지로부터 꺼내어 눈, 입, 코 혹은 항문, 생식기 주위의 오염상태(유연, 눈물, 하리 등)를 확인하고 피부의 상태, 심박수, 체온, 호흡음에 대해서도 관찰한다. 경우에 따라 동물을 받침대 등과 같은 곳에 올려놓고 보행의 상태도 조사한다. 이러한 일반상태 관찰의 결과는 약물의 독성성질을 밝히는 목적 외에도 인체에 오용으로 인한 대량 노출시의 대책을 세우는 데도 중요한 자료가 된다. 관찰기간중의 사망 동물은 모두 해부하고 육안적 소견을 관찰한다. 필요에 따라서는 조직학적 검사도 실시한다. 사망률에 대한 반수치사량의 계산법으로는 Probit법 또는 Litchfield-Wilcoxon법, Van der Waerden법, Behrens-Kerber법 등이 이용되고 있다.

아급성 및 만성독성시험

아급성 및 만성독성시험은 화학물질을 반복투여하는 경우의 독성을 평가하는 시험으로 최대무작용량 또는 최소중독량을 파악하는 목적이 크다. 아급성독성시험은 보통 1~3개월간의 기간으로 만성시험에 앞서 수행되는데 어떤 시험물질의 독성표적기관을 예측하고 비교적 짧은 기간에 노출될 때의 독성을 평가하고 다음단계인 만성독성시험의 용량을 설정하는데 중

요정보를 제공하게 된다. 만성독성시험기간은 보통 6~12개월 혹은 그 이상에 걸쳐 수행한다. 대상 동물로는 마우스, 랫드, 개, 원숭이류 등이 사용되고 있다. 의약품에서는 두 종의 동물을 사용하게 되어 있는데 그 가운데 한 종은 설치류로 그밖에 동물은 토끼 이외의 비설치류 동물을 이용하여 시험한다.

투여경로는 의약품에서 주로 임상적용 경로를 선택하며 화학물질과 농약에서는 경구투여 외에 경피도말 혹은 흡입 노출이 수행되기도 한다. 경구투여에서는 위존제와 캡셀에 의한 강제투여와 사료 또는 음수에 화학물질을 혼합(또는 용해)시켜 투여하는 방법이 있다. 실험목적에 따라 적합한 방법을 선택하게 되는데 전자는 목적으로 하는 용량을 정확히 투여하는 것이 가능한 반면 투여에 의한 스트레스 혹은 투여실수를 방지하기 위해서 투여기술을 일정수준 유지해야 할 필요가 있다. 후자는 투여에 의한 스트레스 없이 동물이 자연적 형태로 화학물질을 섭취시킬 수 있지만, 투여량이 동물의 건강상태에 따라 변동하기 때문에 섭취량, 섭취량을 정기적으로 측정하지 않으면 안된다. 따라서 사료와 음수 중에 화학물질의 회수율 정도와 안정성 등에 유의해야 한다. 특수하게 조제되는 고형 사료에 검체를 혼합시키는 경우도 있는데 100°C이상의 열이 가해지기 때문에 열에 안정한가를 주의할 필요도 있다. 고온에서 불안정한 물질의 실험에서는 분말사료를 이용하는 것도 고려해 보아야 한다. 또 영양학적으로 고려해서 첨가농도는 5%이하로 하는 것이 좋다.

경험적으로 볼 때 아급성시험의 용량은 보통 급성시험의 LD_{50} 치를 참고로 결정하는데 LD_{50} 값의 1/5정도를 최고용량으로 하여 공비 1/4~1/2로 중용량 및 저용량을 설정하여 실시하는 경우가 많은데 가능하면 예비시험 등을 통해 보다 확실한 결과에 근거하여 실험하는 것이 좋다. 만성시험의 용량설정을 용이하게 하기 위해서도 한 두 용량을 더 두어 실험하는 예도 많다. 아급성시험은 전 용량에서 독성징후가 관찰되도 괜찮지만 다음단계로 만성시험을 설계하고 있지 않는 경우에는 독성을 보이지 않는 용량(무영향용량)을 꼭 포함하도록 설계할 필요가 있다. 만성시험에서는 아급성시험의 결과에 기초하여 만성을 나타내는 용량(확실중독량)과 무영향용량 그리고 이 중간에 용

량을 설정하게 된다. 즉, 아급성시험에 있어서 체중 및 기타 검사에 있어서 경도의 독성징후가 보인 용량으로 동시에 12~24개월의 사육기간 동안 동물이 사망하지 않을 것으로 추정되는 용량을 최고용량으로 하는 것이 일반적이다. 따라서 이러한 의미에서 최고용량군은 소수의 사망에는 어쩔 수 없겠지만 각종 검사에 지장이 나올 정도의 사망수는 바람직하지 않다.

투여방법으로는 강제경구 혹은 주사에 의한 투여가 많은데 화학물질을 각종 용매(생리식염수, 식물유, 아라비아고무 등)에 용해 또는 현탁시키는 경우가 많다. 따라서 용매를 투여하는 군(용매대조군)을 설정하게 되는데 용매에 의한 영향도 염려되는 경우에는 무처리대조군도 설정하게 된다. 또 의약품의 시험법 가이드라인에서는 독성이 약하여 중독량을 구하기 어려운 경우에는 기술적으로 투여 가능한 최고량을 상한으로 언급되어 있으며 통상 경구투여의 경우 1000~2000mg/kg으로 규정하고 있다. 투여기간은 아급성시험은 통상 2주간으로부터 3개월 정도 만성시험은 6개월 이상으로 되어 있어 최고 24개월까지 투여한다. 의약품 가이드라인에서는 임상적용기간에 따라서 1, 3, 6 및 12개월간의 시험을 실시하도록 정해놓고 있지만 통상적으로 3개월 이상의 시험에서는 이에 앞서 예비시험을 실시하도록 요구하고 있다.

관찰 및 검사항목으로는 일반상태 관찰, 체중변화, 사료음수 섭취상태, 혈액학적 생화학적검사, 뇨검사 등을 들 수 있다. 일반상태 및 사망의 유무는 매일 관찰하는 것이 원칙이며 투여 또는 급이전에 실시하는 게 좋다. 이것은 투여조작 등에 따라 증상이 변화되는 것이 염려되기 때문이다. 관찰의 요점은 급성시험의 경우와 대개 유사하다. 체중은 동물의 건강상태를 아는 일차적 검사항목으로 체중측정은 적절한 감량 및 평량의 저울을 사용하여 일정시간에 실시하는데 오전 10시 전후에 실시하는 경우가 많다. 개 또는 원숭이류와 같이 제한급이를 시키는 경우에는 급여전에 측정한다. 섭이량, 섭취량은 주로 하루간의 섭취량으로 표현하는데 일정시간에 소비량을 재서 그 기간중의 날자수로 나누어 일일 섭취량으로 산출한다. 대부분의 경우 급이량 측정을 위해서는 7일간 또 음수량은 3~4일간 측정하게 된다. 체중과 섭이량, 섭취량의 측정간격은 실험개시후 13주까지는 매주 그 이후에는 최

저 4주에 1회 이상 측정한다.

혈액검사는 적혈구수 등의 혈액학적 검사와 혈청생화학적 검사로 크게 구분한다. 일상적으로 검사하고 있는 항목은 적혈구수, 헤모글로빈양, 헤마토크리치, 적혈구항수(평균적혈구용적, 평균적혈구 혈색소량, 평균적혈구 혈색소 농도), 백혈구수, 백혈구백분비, 혈액응고능(프로트롬빈시간, 활성화부트롬보플라스틴시간), 망상적혈구 등이 있고 혈액생화학검사는 단백량, 알부민양, 알부민/글로블린비, 뇨소질소량, 크레아틴, 혈당치, 인지질, 트리글리세라이드, 콜레스테롤(총, 유리형), 알카리포스포타제, 트랜스아미나제(GOT, GPT), 아밀라제, 콜린에스테라제, r-글루타미틸트랜스펩티다제, 로이신아미노펩티다제, 유산탈수소효소, 무기질(칼슘, 마그네슘, 인, 나트륨, 칼륨) 등을 측정하게 된다. 그 밖에 뇨검사 항목으로는 뇨량, 단백, 당, 케톤체, 빌리루빈, 잠혈, 침투압, 전해질(Na, K 등), 뇨침사 등에 대해서 검사한다. 통상적으로 뇨검사는 혈액검사와 병행하여 실시하게 되는데 신장과 뇨로의 이상뿐 아니라 체액중 성분의 변화도 알 수가 있다. 뇨단백질 등 몇몇 항목에 관해서는 간이검사시험지가 시판되고 있다. 이러한 검사들의 측정간격으로는 시험종료시 및 12개월 이상의 시험에서는 6개월 간격으로 실시하고, 6개월시험에서는 시험기간중에 1회 검사한다. 1~3개월 시험에서는 시험종류시에만 실시해도 좋다. 개, 원숭이류에서는 동일 개체의 변화를 추적하며 검사가 가능한데 시험개시 전과 그후 적당한 간격으로 검사할 수 있다. 혈액학적 검사에는 응고방지 처리한 혈액이 이용되는데 적혈구수 등의 측정에는 EDTA가 적당한데 타 응고방지제는 혈소판과 백혈구의 형태를 변화시키기 때문에 이 검사에서는 바람직하지 않다. 응고기능의 검사에는 구연산나트륨이 사용되어진다. 생화학적검사에 있어서는 혈청을 이용해 검사하는 것이 보통이다. 혈장도 경우에 따라 사용되지만 항목에 따라 응고방지제에 의한 영향이 크기 때문에 영향을 조사한 후에 측정하는 것이 좋다. 체혈부위로 하여 미정맥, 안와정맥총, 후대정맥, 경정맥 및 복대동맥이 이용된다. 특히 미정맥이외의 부위로부터 체혈은 마취가 필요하다.

기타 검사항목으로는 다양하게 여러 기능학적 검사가 수행될 수 있는데 안과학적검사, 심전도검사 등을

에로 들 수 있다. 또 필요에 따라 청각검사와 신기능을 조사하는 PSP테스트, 간기능을 조사하는 BSP테스트도 실시된다. 이러한 검사를 위해서는 별도 균의 동물을 두고 추가로 실험하는 경우도 있다.

기타 독성시험

일반적으로 급성독성시험과 아급성 및 만성독성시험과 같이 화학물질에 대한 실험동물의 전신적인 독성반응을 보는 것을 일반독성시험이라 분류하고 생체의 특정장기 또는 조직, 기능에 대한 특수목적으로 독성을 검사하는 것을 특수독성이라 한다. 이러한 특수독성시험은 그 목적에 따라 방법이 아주 다양할 수 있는데 가이드라인에서 언급하고 있는 시험항목으로는 생식독성, 의존성, 항원성, 변이원성, 발암성 또는 국소자극성시험 등을 들 수 있다. 기타 환경독성분야도 별도로 구분하여 언급되기는 하는데 크게 환경생물독성과 환경화학독성으로 분류하기도 한다. 필자의 연구소에서 주로 수행되고 있는 특수독성시험의 항목과 내용을 다음의 표 1과 같이 간략히 정리해 보았다.

표 1. 특수독성시험의 예

시험항목	시험내용
발암성시험	화학물질을 실험동물에 18개월~24개월 반복투여하여 암을 유발하는지를 조사하는 시험
취기형시험	화학물질을 실험동물에 투여하여 수태능력에 미치는 영향 또는 세끼의 기형이나 발육지연 등을 유발하는지를 조사하는 시험
항원성시험	의약품에 의해 야기되는 알레르기의 예측성을 동물에 대하여 검사하는 시험
국소자극성시험	동물을 이용하여 피부 및 안점막 등에 국소적으로 나타나는 자극성 정보를 얻기위한 시험
변이원성시험	화학물질의 돌연변이 유발성을 검사함으로써 그 물질의 발암성 여부를 예측하는 시험
면역독성시험	화학물질이 체내 면역기능에 미치는 영향을 여러가지 면역독성지표를 이용하여 하는 시험
환경화학독성시험	화학물질이 환경에 유입된 직후부터 생물체에 도달하기까지의 경로와 노출된 화학물질이 생체내에서 독작용을 일으키게 되기까지의 경로를 추적하기 위해 물리화학적 특성, 환경동태 및 대사과정을 검사하는 시험
환경생물독성시험	화학물질 또는 환경오염물질이 자연생태계에 미치는 영향을 수서 및 육상생물을 이용하여 검사하는 시험

병리학적검사

객관적으로 독성의 종류 및 그 정도를 판정하기 위해 중요한 검사항목으로 부검, 중량검사, 육안적관찰, 조직학적 관찰 등의 순서로 검사하게 된다. 부검은 보통 마취하에서 방혈치사 시킨후 실시하게 되는데 이때 조직내에 혈액이 남아 있으면 조직학적 진단시 방해가 되므로 가능한 한 잘 제거하도록 한다. 방혈부위로서는 경동맥과 복대동맥이 주로 선택되며 입, 비공, 항문, 눈, 귀를 육안적으로 잘 관찰하고 박피를 실시한다. 이어 내부장기를 관찰하고 부위별로 적출하게 되는데 적출장기로는 주로 뇌, 심장, 폐, 간장, 신장, 비장, 정소, 정소상체, 정낭, 난소, 자궁, 하수체, 갑상선(상피소체 포함), 부신, 척수, 좌골신경, 흉선, 악하선, 췌장, 방광, 대퇴골, 흉골, 근육, 장간막인파절, 식도, 위, 소장, 대장, 피부, 유선, 기관, 혀 등을 들 수 있다. 적출장기는 생리식염수로 혈액을 잘 닦아내고 건조를 방지하기 위해 생리식염수를 침적시킨 여지를 위에 덮어둔다. 장기중량은 육안관찰에 앞서 장기의 중량을 측정한다. 그리고 체중에 대한 상대 장기중량도 산출한다.

육안적 관찰은 독성병리학 또는 실험동물병리학 등의 경험이 풍부한 전문가에 감독아래 관찰하는 것이 좋다. 관찰 요점으로는 장기의 색, 형태, 크기, 경도 등을 중심으로 관찰하며 결정 등의 여부도 잘 관찰하도록 한다. 육안소견은 각각 전용의 기록지에 기록하는데 시험물질명, 실험코드번호, 동물번호, 실험개시일, 해부일 등과 함께 장기중량도 기록한다. 조직학적 검사는 독성판독을 위해 중요한 검사항목으로 통상은 10% 포르말린 수용액에 장기를 고정하고 H-E염색 표본을 만들어 관찰한다. 그러나 보다 정확한 진단을 위해서는 지방염색과 섬유소염색 등의 방법도 병행하여 실시한다. 또 경우에 따라서는 전자현미경적 관찰, 면역조직학적, 효소조직학적인 관찰방법도 이용되고 있으며 독성평가상의 중요한 병변이 관찰될 때는 사진 촬영도 하여 기록을 남긴다.

통계학적 처리

각종 검사결과에 대한 데이터에 대해서는 대조군과 투여군을 비교하여 통계학적으로 유의성 검토를 한

다. 체중, 섭이량과 혈액학적 또는 혈액생화학적 검사 방법 등의 결과는 Student t검정, Aspin-Welch의 t검정, 분산분석 혹은 다중비교검정 등을 또 사망률의 검정에는 χ^2 검정 또는 Life Table Technique 등도 이용된다. 예컨대 생식독성의 경우와 같이 시험항목에 따라 보다 복잡한 통계처리가 요구되고 있듯이 실험내용에 따라 적절한 검정법을 선택하여 실시하는 것이 중요하다.

결론

이상의 내용으로 일반독성시험법을 중심으로 화학물질의 독성시험에 대해서 간단히 살펴보았다. 독성학의 발전에 수반하여 독성시험법과 독성평가의 기술도 다양하게 발전되고 있어 앞으로 관심연구분야의 하나로 그 중요성과 입지가 잘 부각되리라 판단된다. 따라서 독성시험에 임하는데 있어서 실험계획을 잘 세워 충분히 숙련된 기술을 습득한 후에 실험을 수행하는 것이 중요하다. 독성시험은 약리학, 생리학, 병리학, 생화학, 혈액학, 실험동물학 등 많은 분야가 함께 노력을 필요로 하는 연구분야로 한 사람의 능력의 중요성보다는 여러 사람의 팀웍을 이루어 진행하는 것이 중요하다는 것을 염두해 두어야 한다.

근년 경제협력개발기구(OECD) 화학물질 독성시험법 가이드라인의 개정작업도 진행되고 있으며 면역독성 또는 독성동태(Toxicokinetics)에 관한 시험법의 추가도 현재 검토되고 있다. 현재 필자가 소속된 연구소에서 1980년도이래 화학물질의 독성연구를 위해 노력해 왔는데 근년 G7연구사업의 지원아래 일반 및 특수독성평가 방법의 확립 및 보완, 외국공인 획득을 위한 GLP 시스템 구축, 새로운 독성평가방법 개발연구, 신의약·신농약개발연구 지원, 국제공동연구 및 산학

연구공동연구, 환경독성분야의 GLP확립, 환경화학시험법과 환경생물 독성시험법 확립에 관한 연구를 중심으로 추진하고 있다. 세부적으로 연속투여방법의 기술확보, 중단기 발암성 검색연구, 트란스지니마우스를 이용한 돌연변이 시험법 확립, 면역독성평가 방법 개발, 약물대사와 독성동태연구의 개발, 전산프로그램 개발과 모델질환동물 육종기술확립 등을 수행하고 있다.

끝으로 한가지 지적하고 싶은 것이 있다면 이상과 같이 독성연구의 필요성과 그 중요성이 잘 인식되고 있는데 수의사로서의 역할이 기대된다는 것이다. 가까운 일본을 보더라도 이러한 현상은 두드러져 대부분의 독성연구기관에서 중요부문을 수의사들이 담당하고 있다. 국내에서도 필자의 연구소를 보더라도 동물독성시험 부분의 연구원 가운데 수의사가 과반수 이상을 차지하고 또 그 역할을 잘 감당하고 있다. 그러나 아직도 국내 많은 국공립 독성연구기관을 비롯해 제약회사 등 독성관련분야에서 수의사의 진출과 역할은 극히 미약한 실정이 아닐 수 없다. 최근 약학분야를 비롯해 기초의학분야에서 이러한 독성연구에 큰 관심을 갖고 많은 물적자원을 투입하고 인적자원도 많이 배출하여 큰 비중을 차지하고 있다. 물론 이러한 독성평가연구에서 수의사의 역할과 능력은 무시될 수는 없겠지만 보다 적극적인 참여와 관심이 필요하다고 본다. 사실 이러한 전임상 동물독성시험분야라면 수의사가 당연히 중추적 역할을 해야 되지 않겠는가. 수의학 교육에 있어서도 임상분야 발전과 함께 독성연구와 같은 기초연구분야도 더욱 활성화시키고 인재를 배출해 국민건강에 일익을 담당하길 기대해 본다.

참고 문헌

1. Ecobichon DJ : The basis of toxicity testing. CRC press. 1992 : 35-81.
2. Lu FC : Basic toxicology, Fundamentals, target organs, and Risk assement, 2nd Edi., Hemisphere publishing corporation. 1991 : 77-156.
3. Hodgson E and Levi PE : A textbook of modern toxicology. Elsevier 1987 : 7-21, 239-283.
4. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog, G et al. : Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd Edi., Williams & Wilkins, 1997 : 1532-1613.