



화학물질의 발암성 평가와 실험동물

1. 서론



안전보건공단 산업안전보건연구원
병리검사부장
정용현

화학물질의 유해성 평가를 위한 독성시험은 시험물질의 노출 기간에 따라 여러 종류로 구분할 수 있다. 시험물질을 1회 노출시켜 반수치사량을 설정하는 급성시험과 시험물질을 90일간 노출시켜 무영향농도(PNEL, Predicted No Effect Level)를 설정하는 시험이 있다. 또한, 표적장기를 평가하는 아만성 시험 등 비교적 단기간 시험물질을 노출시키는 독성시험과 발암성 시험과 같은 장기간 시험물질을 노출시키는 독성시험이 있다. 발암성시험과 같이 시험기간이 길어지면 시험기간 동안 시험동물에게서 다양한

자연발생병변이 발생한다. 발암성시험과 같은 장기독성시험에 대한 시험결과를 해석하기 위해서는 시험기간에 다양하게 발생하는 자연발생병변에 대한 통계학적인 병리기초자료가 없으면 시험 결과를 정확히 평가하기에는 많은 어려움이 생긴다.

화학물질에 대한 발암성시험을 위해서는 랫드, 마우스 등의 설치류가 시험동물로 사용된다. 랫드를 이용한 발암성시험은 시험물질 노출기간이 2년(104주) 이상이며, 마우스를 이용한 발암성시험은 시험물질 노출기간이 1년 6개월(78주) 이상이다. 발암성시험은 시험기간이 길어 시험 도중에 시험동물에서 다양한 질병도 나타나게 되고 시험 도중에 사망 동물도 빈번하게 발생하게 된다. 따라서 발암성시험에서는 시험에 사용되는 시험동물의 생존율과 시험동물의 자연발생병변 발생률을 충분히 고려하여야 한다.

발암성시험에 사용되는 시험동물은 종에 따라 자연발생병변 종류와 발생률이 다르며, 같은 종이라도 성별과 주령에 따라 자연발생질환의 종류가 다르고 발생률도 다르게 나타난다. 같은 종의 시험동물이라도 먹는 사료의 차이에 따라 체중증체율이 달라지고 평균 수명도 달라질 수 있다.

발암성시험은 장기간 시험물질을 시험동물에 노출시키는 시험으로 시험물질에 의한 시험동물의 영향이 시험 물질 농도에 비례하여 적절히 나타나야 한다. 너무 농도가 높아서 시험 도중에 사망하는 시험동물이 많아도 안 되며, 시험물질을 너무 낮은 농도로 시험동물에 노출시켜 시험물질에 의한 영향을 평가하기가 어려워도 안 된다.

발암성시험에서 적절한 농도로 시험물질을 노출시키기 위하여 발암성시험을 수행하기 전에 13주간 시험물질을 시험동물에 노출시키는 예비시험을 통하여 발암성시험의 농도를 결정한다. 또한, 13주 독성시험은 사전에 급성독성시험 및 2주 독성시험 등의 예비 시험을 통하여 시험물질이 시험동물에 미치는 영향을 평가한 후 적절한 농도로 13주 독성시험을 수행하게 된다. 이렇게 발암성시험을 하기 전에 급성독성시험, 2주 독성시험, 13주 독성시험 등 많은 사전 시험이 수행되며 사전 시험 과정에서도 다양한 자연발생병변이 발생한다.

화학물질 발암성 평가를 위한 발암성시험에서는 동일한 시험의 대조군에서 발생된 병리검사 결과와 시험물질 노출군의 병리검사 결과를 비교하여 시험물질에 의한 발암성을 판단한다.

하지만 대조군에서 발생하는 자연발생병변과 시험물질 노출군에서 발생하는 병변 발생률을 비교 분석하여 통계적으로 유의성을 평가하기에는 당해 시험에서 사용되는 대조군의 암·수 각각 50마리는 너무 적다.

시험물질에 노출되지 않은 대조군의 시험동물에서 다양하게 나타나는 자연발생병변과 시험물질 노출군에서 나타나는 병변에 대한 분별 및 통계학적인 해석을 위하여 각 독성시험 시설에서는 동일한 품종으로 동일한 환경 조건에서 사육된 대조군 시험동물에 대한 병리검사 기초자료를 충분히 확보하여 해당 시험의 병리검사결과 자료와 비교하여 시험결과를 평가하게 된다. 독성시험을 수행하는 시험기관에서는 다른 독성시험 기관의 동일 시험 종에 대한 자연발생병변 발생률도 수집하여 해당 시험에 대한 병리검사 평가에 참고하기도 한다.

2. 실험동물의 자연발생병변 발생률

1970년대와 1980년대에 미국 NCI(National Cancer Institute)와 NTP(National Toxicology Program)에서는 F344 랫드를 사용하여 200회의 발암성시험이 수행되었다. 그 당시 40회의 발암성 시험에서 무처리 대조군으로 사용된 F344 랫드와 39회의 발암성시험에서 옥수수유(corn oil) 투여 대조군으로 사용된 F344 랫드에 대한 중앙발생률 자료조사(Boorman 등, 1990)에 의하면, F344 랫드의 2년 생존율은 수컷 66%, 암컷 73%로 나타났다. F344 랫드의 무처리군과 옥수수유 투여군의 중앙발생률을 비교한 결과에 의하면 단핵세포 백혈병은 무처리군에서 33.6%가 나타났으나 옥수수유 투여군에서는 17.1%로 낮게 나타났다.

이자샘과리세포 선종은 무처리군에서는 0.3% 나타났으나 옥수수유 투여군에서는 5.4%로 높게 나타났다. 무처리군 F344 랫드의 성별 중앙발생률은 수컷에서는 종양이 98%에서 나타났으며 그 중 53%가 악성으로 나타났다. 암컷에서는 종양이 87%에서 나타났으며 그 중 39%가 악성으로 나타났다. F344 랫드의 고빈도 자연발생 종양은 수컷에서는 고환 간질세포 선종이 88%로 가장 빈도수가 높았으며, 단핵세포 백혈병이 34%로 높게 나타났다. 암컷에서는 뇌하수체 선종이 45%로 가장 높게 나타났고, 유선 섬유선종이 29%로 높게 나타났다.

7회의 발암성시험에서 대조군으로 사용된 암컷 Harlan SD 랫드(총 371마리, 평균 생존율 41.5%)에서 발생한 자연발생병변을 조사한 결과(Amy 등, 2005)에 의하면 부신에서는 피질의 증대가 81%로 높게 나타났으며 부신 피질 증생은 30%로 나타났다. 부신 속질의 증생은 25.5%로 나타났다. 유헤선에서는 이중 낭포가 72.9%로 높게 나타났다.

심장에서는 심근증이 28.5%로 비교적 높게 나타났다. 신장에서는 신증 61.1%로 높게 나타났으며 무기질침착도 75.1%로 높게 나타났다. 간에서는 담관증생이 7.8%로 나타났으며, 호흡기성병소는 32.4%, 호산성병소는 24%, 혼합세포병소는 52.3%로 나타났다. 폐에서는 폐포상피 증생이 28.1%로 나타났고, 조직구 침윤이 80.3%로 높게 나타났다. 유선에서는 증생이 50.9%로 나타났으며 섬유샘종이 70.9%로 높게 나타났다. 뇌하수체에서는 증생이 34.1%로 나타났으며 샘종도 41.2%에서 나타났다. 갑상선에서는 C세포 증생이 31.3%로 나타났으며, C세포 샘종은 26.2%가 나타났다. 자궁에서는 편평상피 화생이 44.2%로 비교적 높게 나타났으며 자궁내막 낭포 증생도 59.3%로 높게 나타났다.

시험동물에 사용되는 동일한 시험동물 종이라도 섭취하는 사료의 종류에 따라 자연발생병변은 다를 수 있다. NTP-2000 사료를 섭취한 SD 암컷 랫드의 평균 수명은 628.7일(평균생존율 41.3%), NTP-2000 사료를 섭취한 F344 암컷 랫드의 평균 수명은 707일(평균생존율 76%)로 알려져 있다

(Haseman 등, 2003). NIH-07 사료를 섭취한 암컷 Fisher 랫드의 평균수명은 674일로 알려져 있다(Amy 등, 2005). 동일한 F344 랫드지만 NTP-2000 사료를 공여한 F344 랫드와 NTP-07 사료를 공여한 F344 랫드의 자연발생병변은 다르게 나타났다. 단핵세포백혈병, 음핵선 샘종과 암종, 뇌하수체 샘종과 암종, 갑상선의 C세포 샘종과 암종, 유선의 섬유샘종 등은 NTP-2000 사료를 섭취한 F344 랫드에 비하여 NTP-07 사료를 섭취한 F344 랫드에서 자연발생병변 발생률이 낮게 나타났다.

3. 고찰 및 결론

독성시험에 사용되는 랫드와 마우스의 종은 다양하다. 시험동물의 종이 다르면 종양의 발생양상, 실험동물의 수명, 질병 감수성, 동물의 성장속도 등도 다르다. 발암성 시험에는 랫드와 마우스 등 2종의 설치류가 사용된다. 마우스는 CD-1 마우스와 C57BL/6 마우스가 주로 사용된다. 랫드는 유럽에서는 Wistar 랫드가 주로 사용되고, 미국에서는 SD(Sprague-Dawley) 랫드 혹은 F344 랫드가 주로 사용된다.

미국 National Toxicology Program(NTP)에서는 발암성 시험용으로 주로 사용하는 F344 랫드는 SD 랫드보다 몸집이 작고, 비교적 사망률도 낮은 점 등의 장점이 있어서 오랫동안 발암성평가를 위한 시험동물로 사용하였다. 이러한 이유로 발암성시험에 많이 사용된 F344 랫드의 자연발생병변에 대한 충분한 자료를 확보하고 있지만, 시험목적에 따라서 다른 종의 랫드가 선택되기도 한다. F344 랫드는 고환의 간질세포 선종과 단핵세포 백혈병이 많이 발생하는 반면, SD 랫드는 뇌하수체 선종이 많이 발생한다(Amy 등, 2005). 시험동물로 사용된 동물에서 빈발 종양이 많으면 시험물질에 의해 발생하는 동일한 종양을 예민하게 검색하기가 쉽지 않다. NTP는 다이옥신(Dioxin-like compounds, DLCs)에 대한 만성독성과 발암성을 평가하는 시험에서는 주로 사용하던 F344 랫드를 사용하지 않고 단핵세포 백혈병의 발생률이 낮은 Harlan SD 랫드를 시험동물로 선택한 바 있다(Amy 등, 2005).

최근 우리나라에서도 화학물질의 유해성에 대한 관심이 높아지면서 화학물질에 대한 발암성을 평가하기 위한 동물시험이 늘어나고 있다. 실험동물을 이용한 발암성시험 등 장기독성시험 결과를 제대로 평가하기 위해서는 시험에 사용되는 실험동물의 종류별로 자연발생 병변에 대한 충분한 자료를 확보하여야 화학물질에 대한 발암성 등 화학물질에 대한 유해성 평가를 제대로 할 수 있다. ☞