대한산업의학회지 제 17 권 제 1 호 (2005년 3월)
Korean J Occup Environ Med, 2005;17(1):1-9

혈중 감마지티피 상승의 임상적 의의

인하대학교 의과대학 부속병원 산업의학과, 서울대학교 의과대학 예방의학교실[1)]

신주연 · 김용규 · 박신구 · 이지나 · 김환철 · 임종한 · 홍윤철[1)]

— **Abstract** —

The Clinical Importance of an Increase in Serum Gamma-glutamyltransferase Concentration

Joo-Youn Shin, Yong-Kyu Kim, Shin-Goo Park, Jee-Na Lee,
Hwan-Chul Kim, Jong-Han Leem, Yun-Chul Hong[1)]

Department of Occupational and Environmental Medicine, Inha University Hospital
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University[1)]

Objectives: Incresed gamma-glutamyltransferase (GGT) concentration has mainly been used as a biologic marker of alcohol drinking and liver diseases. However, some recent reports have suggested that serum GGT concentration may be an early biomarker of oxidative stress and associated with chronic diseases like hypertension, DM, hyperlipidemia, CHD, stroke etc. In this study, we analysed the factors associated with increased serum GGT level and evaluated the clinical application of serum GGT in predicting the risk of chronic diseases.

Methods: The data were collected from 15,546 periodic health examinations, 9,660 males and 5,886 females, done at one university hospital from 2001 to 2003. We analysed self-questionnaire, physical examination and laboratory data. Statistical analyses(t-test, ANOVA, Pearson's correlation analysis, multiple regression analysis and logistic regression analysis) were done by SPSS for windows 10.0.

Results: Mean serum GGT levels were quite different according to age, sex, BMI, smoking and alcohol drinking (all P-value <0.001), but were not different by regular vitamin intake or not (P-value = 0.117). There was significant correlation between serum GGT level and the variables (of age, BMI, blood pressure, Hb, fasting blood sugar, total cholesterol, AST and ALT) (all P-value <0.001). In sex-specific multiple regression analysis, increased serum GGT level was significantly associated with age, alcohol drinking, smoking, blood pressure, fasting blood sugar and ALT in males (all P-value <0.001), and with age, alcohol drinking, smoking, Hb, blood pressure, total cholesterol and ALT in females (all P-value <0.05). In sex-specific logistic regression analysis, increased serum GGT level was significantly associated with risk of 'clinical abnormalities'. This risk increased about 13-fold in males and 4.6-fold in females for serum GGT level over the third quatile, compared with under the first quartile.

Conclusions: Serum GGT level is increased not only by alcohol drinking or liver diseases, but also by many other factors associated with chronic diseases and behavioral factors. Thus many factors should be considered in evaluating an increase in GGT level, even when within the upper normal range. Serum GGT level may be a predictor for the early development of chronic diseases.

Key Words: Gamma glutamyltransferase, Chronic diseases, Oxidative stress

<접수일: 2004년 11월 15일, 채택일: 2004년 12월 9일>
교신저자: 박 신 구 (Tel: 032-890-3513) E-mail: oem@inha.ac.kr

서 론

혈중 감마지티피는 알코올 섭취와 간질환의 지표로서 널리 이용되고 있으며(Jousilahti et al., 2002; Teschke et al., 1977), 우리나라에서는 건강검진시 간기능 검사의 필수항목으로 포함되어 있다. 감마지티피는 인체 내 여러 기관의 세포외막에 분포하는 효소이며 세포내의 항산화 작용에 중요한 역할을 하는데, 특히 간 내에 많이 분포되어 있어서 간세포 손상을 주는 인자들에 의해서 증가한다고 알려져 있다(Lee et al., 2003; Whitfield, 2001).

물론 혈중 감마지티피 상승의 주요 원인이 알코올 섭취 또는 간세포 손상이라는 것은 분명하지만 이러한 원인 외에 여러 가지 요인들이 복합적으로 혈중 감마지티피의 상승을 유발한다는 연구 결과들이 있었고, 이러한 사실을 바탕으로 고전적인 개념으로서 혈중 감마지티피를 알코올 섭취와 간세포 손상의 지표로서만 이해하기 보다는 체내에 부하되는 여러 산소성 스트레스(oxidative stress)의 요인들을 반영하는 지표로 보아야 한다는 개념이 등장하게 되었다.

알코올 섭취나 간세포 손상으로 인한 혈중 감마지티피의 상승에 있어서 간세포의 산소성 스트레스의 부하가 하나의 중요한 기전임은 이미 잘 알려진 사실인데, 즉 간세포막에 분포하는 감마지티피는 세포외부에서 산소성 스트레스를 받으면 이를 대상(counteracting)하기 위하여 세포 밖 글루타치온을 분해하여 세포 내의 필요한 가용아미노산을 얻는데 관여하며 폐쇄성 간질환, 알코올 섭취, 효소 유도 약물 등이 활성기(free radicals)를 증가시킴으로써 글루타치온의 고갈을 유발하고 이로 인해 감마지티피의 합성이 증가한다고 알려져 있다(Whitfield, 2001).

이러한 맥락에서 비록 간세포에서의 감마지티피의 생리학적인 역할이 신체내 다른 부위(신장, 폐 등)에서도 적용이 될 수 있는지, 또는 세포막에서의 감마지티피의 합성증가가 혈중 감마지티피의 상승과 직접적인 관련성이 있는지에 대해서는 의문의 여지가 있지만 혈중 감마지티피를 체내의 전반적인 산소성 스트레스에 반응하는 지표로 볼 수 있다는 가설이 제기되었고 심혈관계 질환, 당뇨, 고혈압, 비만, 운동부족, 흡연, 지질대사 이상 등 병태생리적으로 산소성 스트레스와 관련이 있는 요인들과 혈중 감마지티피의 상승과의 관련성이 알려지면서(김상훈 등, 2002; Jousilahti et al., 2002; Pintus & Mascia., 1996; Stranges et al., 2004; Wannamethee et al., 1995; Whitehead et al., 1996; Yamada et al., 2003), 이 같은 가설이 설득력을 얻고 있다. 또한 역학적 연구 뿐 아니라 산소성 스트레스의 생물학적 표지자(biologic marker)를 이용한 연구에서도 이 같은 가설을 뒷받침하는 결과를 얻을 수 있었다(Lim et al., 2004). 이러한 혈중 감마지티피를 산소성 스트레스의 지표로 볼 수 있다는 가설을 지지하는 일련의 연구 결과들을 바탕으로, 한 발 더 나아가 최근의 한 연구에서는 혈중 감마지티피의 상승이 심혈관계 질환을 비롯한 만성 질환 발생의 조기 예측 지표일 가능성을 제시하기도 하였다(Lee et al., 2003a).

이렇듯 혈중 감마지티피의 산소성 스트레스와 관련된 새로운 생리적 역할에 대한 논의가 증대되고 있고 임상적인 이용 가능성에 대한 많은 탐구가 있음에도 불구하고 아직 확정적인 결론은 내려지지 않은 실정이다. 이에 혈중 감마지티피에 대한 관심이 고조되는 시점에서 본 저자들은 일개 대학병원 산업의학과에서 실시한 3년간의 건강검진 자료를 분석하여 혈중 감마지티피의 상승과 관련된 요인들을 분석하고 산소성 스트레스의 지표로서 혈중 감마지티피의 역할을 새롭게 조명하고자 한다. 또한 더 나아가 체계적인 분석을 통해 건강 검진 및 임상영역에서 혈중 감마지티피의 상승을 이용한 만성질환 발생을 조기에 예측할 수 있는 가능성에 대해서도 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

2001년부터 2003년까지 한 대학병원 산업의학과에서 건강검진을 실시한 수진자들 중 연구의 취지를 이해하고 동의한 15,546명을 대상으로 하였고, 이 중 남성은 9,660명(62.1%), 여성은 5,886명(37.9%) 이었다. 이 기간동안 2번 이상 건강검진을 실시한 경우 초회 방문한 자료만을 분석하였다. 건강검진은 건강보험공단에서 비용을 지급하는 형태로서 피보험자와 피부양자에 대해서 실시되었으며, 검진항목에는 의사의 문진, 기초혈액검사, 소변검사, 신체계측, 흉부 X-선 촬영 등이 기본적으로 포함된다. 모든 수진자들은 검사결과의 정확도를 높이기 위하여 8시간 이상 금식한 상태에서 병원에 방문하였고, 기본 항목은 모두 산업의학과 내에서 시행되었다.

건강검진 결과 중 신체계측, 혈액검사 그리고 기초 설문지를 분석의 자료로 포함하였고, 기초 설문지외에 규칙적인 비타민 복용 정도를 알아보기 위한 추가 설문지를 이용하였다. 의사의 문진 과정에서 기초 설문지와 추가 설문지의 내용이 확인되었고, 이 때 연구에 대한 설명과 동의서 작성이 이루어 졌다. 연구 대상자 15,546명 중 추가설문지까지 완전히 작성한 대상자는 11,813명이었다.

설문지를 이용하여 흡연력, 음주력, 운동빈도, 비타민 복용 여부를 확인하였다. 흡연력에 관한 항목은 세 가지로서 흡연여부(현재흡연자, 과거흡연자, 비흡연자), 하루 흡연량, 그리고 현재흡연자와 과거흡연자 중 총 흡연기간

을 확인하였다. 음주력에 관한 항목으로는 평균적인 음주의 빈도와 음주량을 확인하였고, 이 두 가지를 이용하여 일주일간 평균적으로 섭취하는 에탄올의 양(그램/주)을 계산하였다. 운동빈도는 일주일에 평균적으로 30분 이상

Table 1. Serum GGT level according to subjects' general characteristics

		N	%	Mean	SD	P-value*	Scheffe's†
age(yr)	20-29	2545	16.4	24.09	24.88		a
	30-39	3604	23.2	39.80	40.31		c
	40-49	4657	30.0	40.25	60.48		c
	50-59	2848	18.3	40.32	51.72		c
	>60	1837	11.8	33.85	39.30	<0.001	b
sex	male	9660	62.1	47.51	55.81		
	female	5886	37.9	19.09	21.01	<0.001	
BMI	<20	2070	13.3	27.58	46.35		a
(kg/m²)	20-23	4840	31.1	30.90	42.45		b
	23-25	3874	24.9	39.95	57.93		c
	>25	4385	28.2	44.46	42.57	<0.001	d
smoking	nonsmoker	7494	48.2	25.36	28.89		a
status	ex-smoker	1595	10.3	45.96	47.99		b
	current smoker	5364	34.5	51.49	63.57	<0.001	c
smoking	<1/2	1233	7.9	44.83	57.47		a
amount	1/2-1	3126	20.1	49.19	61.92		a
(pack/day)	1-2	1239	8.0	62.3	69.92		a,b
	>2	47	0.3	79.38	76.08	<0.001	b
smoking	<5	753	4.8	36.32	47.03		a
duration	5-9	1392	9.0	42.21	46.87		b
(yr)	10-19	2844	18.3	51.61	54.36		c
	20-29	1537	9.9	57.80	80.49		c
	>30	785	5.0	51.23	53.47	<0.001	c
drinking	<1/2	4689	30.2	28.62	38.41		a
capacity	1/2-1	4243	27.3	49.52	57.17		b
(soju-	1-3/2	1353	8.7	55.37	48.45		b
bottle)	>2	512	3.3	64.83	108.50	<0.001	c
drinking	none	6488	41.7	23.73	24.03		a
frequency	2-3/month	3401	21.9	31.84	34.76		b
	1-2/week	3563	22.9	48.53	49.94		c
	3-4/week	1179	7.6	71.16	70.71		d
	daily	387	2.5	87.65	146.27	<0.001	e
ethanol	none	6488	41.7	23.73	24.03		a
intake	<27	1503	9.7	25.12	29.44		a
(g/week)	28-144	1096	7.1	37.27	42.91		b
	144-300	4176	26.9	46.01	47.28		c
	>300	1538	9.9	76.95	95.31	<0.001	d
exercise	none	7514	48.3	33.74	48.88		a.b
(frequency/	1-2	4666	30.0	41.35	46.70		c
week)	3-4	1732	11.1	39.88	52.90		b,c
	5-6	429	2.8	31.59	35.40		a
	daily	672	4.3	33.17	34.32	<0.001	a
vitamin	no	10852	91.9	36.37	45.61		
intake	yes	961	8.1	33.96	38.69	0.117	

*by Student t-test or ANOVA

†The same letters indicate non-significant difference between groups based on scheffe's multiple comparison test

의 운동을 몇 회 정도 하는지 확인하였다. 그리고 추가설문지를 이용하여 총 비타민, 비타민C, 비타민E 제재를 규칙적으로 복용하는 지의 여부와 복용기간을 확인하였다.

신체계측을 하여 키와 몸무게, 체질량지수(BMI)를 얻었고, 자동혈압계를 이용하여 수축기혈압(SBP)과 이완기혈압(DBP)을 측정하였다. 혈액검사를 통해 측정된 혈색소(Hb), 공복시 혈당(FBS), 총콜레스테롤(T.chol), AST, ALT, 혈중 감마지티피를 분석하였다. 산업의학과에서 채취된 혈액 표본은 같은 병원의 임상병리과에서 분석하였다.

혈중 감마지티피의 임상적인 유용성을 평가하기 위해 즉, 만성질환의 예측지표로서의 활용가능성을 알아보기 위한 분석을 위해 ' 임상적 비정상(clinical abnormalities)'을 다음 중 어느 하나라도 해당되는 경우로 정의하였다. (1) SBP≥140 mmHg, (2) DBP≥90 mmHg, (3) FBS≥110 mg/dl (4) T.chol≥200 mg/dl, (5) AST≥41 IU/L, (6) ALT≥36 IU/L.

자료의 통계적인 분석은 SPSS for windows 10.0을 이용하였고 Student t-test, ANOVA, Pearson's correlation analysis, 그리고 남녀 각각에 대한 다변량 회귀분석 및 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과

Table 1에서는 연구대상자들의 특성에 따른 혈중 감마지티피의 평균치를 비교 분석하였다. 전체적인 결과상 남성에서 평균(±2SD)이 47.51 IU/L(±111.62) 이었고, 여성에서는 19.09 IU/L(±42.02)로서 평균적으로 남성이 두 배 이상 높으며 개인차가 크다는 사실을 확인할 수 있다. 분석한 변수들 중 규칙적인 비타민 복용여부를 제외한 모든 변수들 즉, 연령, 성별, BMI, 흡연상태, 하루 흡연량, 총 흡연기간, 음주량, 음주빈도, 일주일간 평균 에탄올 섭취량, 규칙적인 운동의 빈도에서 모두 통계적으로 유의한 평균치의 차이를 나타냈다(P<0.001). 또한 연

Table 2. Serum GGT level according to BP, Hb, FBS, T.chol, AST and ALT

variables		n	mean	SD	P-value*
SBP (mmHg)	male <140	7278	43.01	45.39	
	≥140	2117	61.97	65.85	<0.001
	female <140	5000	18.15	17.67	
	≥140	784	24.95	34.82	<0.001
DBP (mmHg)	male <90	7893	43.50	46.23	
	≥90	1499	67.23	69.22	<0.001
	female <90	5317	18.45	18.22	
	≥90	466	26.09	40.23	<0.001
Hb (g/dl)	male <13	140	54.20	117.31	
	≥13	9258	47.19	49.67	0.481
	female <12	862	15.33	13.86	
	≥12	4927	19.74	21.96	<0.001
FBS (mg/dl)	male <110	7947	43.83	46.08	
	≥110	1452	66.21	70.80	<0.001
	female <110	5319	18.23	19.88	
	≥110	470	28.80	29.40	<0.001
T.chol (mg/dl)	male <200	6194	41.97	46.83	
	≥200	3205	57.56	57.71	<0.001
	femal <200	3871	16.95	15.95	
	≥200	1918	23.40	28.13	<0.001
AST (IU/L)	male <41	8708	41.23	35.87	
	≥41	691	123.63	115.55	<0.001
	female <41	5644	17.91	14.57	
	≥41	145	64.93	85.18	<0.001
ALT (IU/L)	male <36	6610	33.74	27.51	
	≥36	2789	79.40	74.97	<0.001
	female <36	5376	16.89	12.21	
	≥36	413	47.64	58.10	<0.001

*by Student t-test

령, BMI, 흡연력, 음주력에서는 양-반응관계를 확인할 수 있었다. 규칙적인 운동의 빈도에서는 평균치의 차이는 있었으나 양-반응관계는 확인할 수 없었고, 비타민 복용 여부에 따라서는 복용하지 않는 군이 복용을 하는 군보다 다소 높기는 하였으나(Mean=36.37 vs 33.96) 통계적인 유의성은 없었다(P=0.117).

Table 2는 SBP, DBP, Hb, T.chol, FBS, AST 및 ALT를 두개의 군으로 범주화하여 각 군의 혈중 감마지티피의 평균치를 성별에 따라 분석한 결과이다. 결과상 SBP, DBP, FBS, T.chol, AST와 ALT에서 남녀 모두 ‘ 비정상군 ’에서 혈중 감마지티피의 수치가 높음을 확인할 수 있다(P<0.001). 한편 Hb에 대해서는 남성에서 빈혈을 시사하는 군에서 혈중 감마지티피가 약간 높은 반면 여성에서는 Hb이 정상인 군에서 더욱 높게 나타났는데, 여성에서만 통계적인 유의성이 있었다(P<0.001).

Table 3는 혈중 감마지티피와 다른 변수들과의 상관성을 분석한 결과이다. 분석한 모든 변수들, 즉 연령, BMI, SBP, DBP, Hb, FBS, T.chol, AST 그리고 ALT에서 모두 통계적으로 유의한 상관성을 보였다(P<0.001). 이 중 AST과 ALT에서는 비교적 높은 상관관계를 보였다(Pearson's coefficient=0.386, 0.420).

Table 4와 Table 5는 성별에 따라 각각 혈중 감마지티피를 종속변수로 하는 다변량 회귀분석을 시행한 결과이다. 모델의 독립변수에 포함된 변수는 연령, BMI, 음주빈도, 하루흡연량, Hb, DBP, FBS, T.chol, ALT이다. SBP와 AST는 각각 DBP와 ALT와의 높은 상관성이 있으므로 다중 공선성(multicollinearity)을 피하기 위해서 모델에 포함하지 않았다. 그리고 음주와 흡연을 반영하는 지표들 중 각각 모델에 포함시켜 분석한 결과 음주빈도와 흡연량이 가장 적합한 지표라고 판단되었다. 그리고 운동량에 대해서는 Table 1에서 보듯이 혈중 감마지티피와 뚜렷한 상관성이 나타나지 않았고, 운동의 강도와 종류, 그리고 직장에서의 작업과 관련된 운동량 등이 고려되지 않은 제한점이 있기 때문에 다변량 모델에는 포함시키지 않았다.

결과상 남성에서는 BMI와 Hb을 제외한 모든 변수들, 즉 연령, 음주빈도, 흡연량, SBP, FBS, T.chol, ALT가 혈중 감마지티피의 상승에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났고(P<0.001), 여성에서는 BMI를 제외한 모든 변수들에서 유의한 영향이 있는 것으로 나타났다(P<0.05).

Table 6은 ‘ 임상적 비정상군 ’을 예측하는 지표로서 혈중 감마지티피의 진단적 유용성을 확인하기 위해 성별에 따른 로지스틱 회귀분석을 한 결과이다. 독립변수에는 남녀 각각 3개의 사분위수를 기준으로 하여 4개 군으로 범주화한 혈중 감마지티피와 나이, BMI, 음주빈도 및 흡연량을 포함시켰다. 결과상 제1 사분위수(first quartile) 미만인 군을 비교군(reference group)으로 할 때, 남녀 모두에서 다른 세군에서의 비교 위험도가 높게 나타났으며 분명한 양-반응 관계를 확인할 수 있었다. 양-반응 정도는 남성에서 더욱 뚜렷하였으며 특히 제3사분위수(third quartile)이상인 군은 위험도가 약 13배에 달하였다(여성에서는 약 4.5배).

고 찰

혈중 감마지티피는 간세포 손상, 알코올 섭취, 효소 유도 약물의 복용 등에 의해 주로 상승한다고 알려져 있지만 이외에도 산소성 스트레스의 체내 부하와 관련하여 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심혈관계 질환, 뇌졸중, 흡연, 비만, 운동부족 등에 의해서도 상승하게 된다(김상훈 등, 2002; Jousilahti et al., 2002; Lim et al., 2004; Park & Kang., 2004; Pintus & Mascia., 1996; Stranges et al., 2004; Wannamethee et al., 1995; Whitehead et al., 1996; Yamada et al., 2003). 또한 혈중 감마지티피의 상승이 사망률의 증가를 가져온다는 연구 결과도 있는데(Arndt et al., 1998),

Table 3. Pearson's correlation coefficients between serum GGT and other variables

variables	mean	SD	Pearson's coefficient	P-value
age (yr)	43.6	12.71	0.059	<0.001
BMI (kg/m^2)	23.46	3.48	0.118	<0.001
SBP (mmHg)	124.94	17.46	0.201	<0.001
DBP (mmHg)	76.07	11.59	0.224	<0.001
Hb (g/dl)	14.21	2.84	0.261	<0.001
FBS (mg/dl)	98.56	22.90	0.151	<0.001
total cholesterol (mg/dl)	187.59	34.95	0.147	<0.001
AST (IU/L)	24.34	23.32	0.386	<0.001
ALT (IU/L)	28.73	27.77	0.420	<0.001

이는 혈중 감마지티피의 상승 자체가 독립적인 건강위험 요인이 될 수 있다는 점을 시사한다.

혈중 감마지티피의 새로운 생리학적인 역할이 밝혀지고, 임상적으로 여러 각도에서 적용할 수 있는 가능성이 제기되고 있으나 아직 우리나라에서는 혈중 감마지티피의 상승과 관련된 체계적인 분석, 연구가 부족한 현실이다. 이 때문에 우리나라의 건강검진에서 혈중 감마지티피가 간기능 평가 항목의 필수 항목으로 포함되어 많이 이용되고 있음에도 불구하고 단지 간세포 손상이나 알코올 섭취의 지표로서만 이해되는 경우가 많다고 판단된다.

본 연구의 결과상 연구 대상자들의 혈중 감마지티피의 평균은 남성에서 평균(±2SD)이 47.51 IU/L(±111.62)이었고, 여성에서는 19.09 IU/L(±42.02)로서, 일반인구집단에서의 혈중 감마지티피의 정상범위를 남성에서 5-55 IU/L, 여성에서 2-20 IU/L으로 본다면(이귀녕과 이종순, 1996), 연구대상자들의 혈중 감마지티피는 대체적으로 정상 범위에 있다고 보여 지나 개인차가 상당히 크다는 사실을 알 수 있다.

남성과 여성에서 다변량 회귀분석을 시행한 결과를 (Table 4와 Table 5) 해석하면 연령, 음주빈도, 흡연량, DBP, FBS, T.chol, 그리고 ALT는 남녀 모두에서 혈중 감마지티피의 상승에 유의한 영향을 주고 있음을 확인할 수 있었고, Hb은 여성에서만 유의성이 있었다. 이러한 결과는 다시 한번 혈중 감마지티피의 상승이 단순히 간세포 손상과 알코올 섭취뿐만이 아니라 다른 여러 가지 요인들에 의해서도 유발된다는 사실을 보여준다.

한편 본 연구에서 남녀 모두에서 BMI는 다른 변수의 영향을 고려하면 혈중 감마지티피의 상승에 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났고, 남성에서 Hb이 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 기존의 한 연구에서 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 주는 가장 강력한 원인인자가 체중증가라고 보고한 결과가 있었는데(Nakanishi et al., 2000), BMI의 경우 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 주는 알코올 섭취와 밀접한 상관관계가 있고, ALT와 혈중 감마지티피 등 다른 변수들과의 높은 상관성이 있으므로(Skurtveit & Tverdal., 2003; Stranges et al., 2004) 다변량 분석에서는 유의성이 나타나지 않은 것으로 판단된다. 결과에서 제시되지는 않았지만 BMI는 특히 DBP와 ALT와의 상관성이 높게 나타났고(Pearson's coefficient=0.235, 0.164, all P<0.001), 다변량 모델에서는 다른 변수들과의 교호작용(Interaction)을 보이지는 않았다. Hb의 경우 여성에서만 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 미치는 것으로 나타났는데, 이는 일반적으로 Hb의 수치가 여성보다 남성이, 그리고 비흡연자 보다 흡연자에서 높은 것과(윤석현 등, 2002) 여성에서 철결핍성 빈혈의 유병률이 상대적으로 높다는 사실 등이 복합적으로 영향을 주었을 것이라고 판단되나 정확한 관련성을 분석하기위해서는 추후 연구가 필요하다.

성별에 따라서 평균치와 다변량 분석의 결과가 다소 차이를 보였는데(Table 4와 Table 5), 본 연구와 비슷한 방법으로 혈중 감마지티피의 상승에 대한 성별에 따른 분

Table 4. Multiple regression analysis for the relationship between serum GGT and other variables in male

variables	β	SE	P-value
age (yr)	0.057	0.041	<0.001
BMI (kg/m^2)	-0.002	0.131	0.844
drinking frequency	0.227	0.406	<0.001
smoking amount	0.083	0.419	<0.001
Hb (g/dl)	0.009	0.462	0.360
DBP (mmHg)	0.109	0.043	<0.001
FBS (mg/dl)	0.068	0.019	<0.001
T. chol (mg/dl)	0.088	0.014	<0.001
ALT (IU/L)	0.362	0.015	<0.001

adjusted R^2 = 0.267

Model

serum GGT

=-94.3415+.241 (age)-.026 (BMI)+10.045 (drinking frequency) + 3.769 (smoking amount)-.423 (Hb)+.495 (DBP)+.141 (FBS)+ .133 (T.chol)+.596 (ALT)

Table 5. Multiple regression analysis for the relationship between serum GGT and other variables in female

variables	β	SE	P-value
age (yr)	0.076	0.022	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.011	0.081	0.398
driking frequency	0.087	0.324	<0.001
smoking amount	0.029	0.942	0.016
Hb (g/dl)	0.025	0.209	0.038
DBP (mmHg)	0.038	0.024	0.003
FBS (mg/dl)	0.086	0.014	<0.001
T. chol (mg/dl)	0.055	0.008	<0.001
ALT(IU/L)	0.392	0.014	<0.001

adjusted R^2=0.219

Model

serum GGT

=-25.937+.116 (age)+.067 (BMI)+2.312 (drinking frequency) +2.277 (smoking amount)+.433 (Hb)+.070 (DBP)+.096 (FBS) -.032 (T.chol)+.444 (ALT)

석을 했던 한 연구에서는 BMI, T.chol, 혈압 등이 남성과 여성 모두에서 관련이 있다고 하였고, 혈중 혈당과 흡연기간은 오히려 여성에서만 유의하다는 결과를 제시한바 있다(Skurtveit & Tverdal., 2003). 이 연구 외에 다른 한 연구에서도 혈중 감마지티피의 수준에 영향을 주는 요인이 성별에 따라 달랐다는 결과가 있었고(Yamada et al., 2003), 성별이 산소성 스트레스와 관련한 강력한 예측 요인일 수 있다는 사실로 미루어 볼 때(Block et al., 2002), 혈중 감마지티피의 수준을 결정하는 요인들과 그 상호 관련성이 성별에 따라 실제로 다르게 나타난다고 판단된다. 또한 본 연구의 Table 6의 결과로 볼 때, ' 임상적 비정상 '을 예측함에 있어서도 혈중 감마지티피의 상승정도가 남성에서 여성보다 민감하게 반응하는 사실을 확인할 수 있었다.

한편 본 연구의 결과상 성별의 차이로 인하여 흡연량과 혈중 감마지티피 상승의 관련성이 여성에서 남성보다 적다고 해석할 수 있겠으나 다른 각도에서 해석하면 이러한 결과는 여성에서 남성 보다 상대적으로 흡연자 빈도가 적고, 흡연을 하더라도 설문지에 정확히 밝히기를 꺼려하는 데에 상당 부분 기인한다고 판단된다. 실제로 설문지를 통해 나타난 본 연구 대상자들의 흡연율은 남성이 53.8%인데 반해, 여성에서는 불과 2.9%였다. 하지만 Table 4와 Table 5의 결과로 볼 때, 성별에 따라서 흡연이 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 주는 정도가 다소 달리 나타났음에도 불구하고 남녀 모두에서 흡연이 혈중 감마지티피의 상승에 독립적으로 유의한 영향을 준다고 해석할 수 있다. 흡연은 산소성 스트레스의 부하를 증가시킨다고 알려져 있고(Kim et al., 2003; Park & Kang., 2004; Sandhir et al., 2003; Sobczak et al,, 2004; Vaart et al., 2004) 이같은 산소성 스트레스의 부하로 인하여 심혈관계 질환 등의 발생위험을 증대시킨다고 알려져 있는데(Burke & Fitzgerald., 2003; Jousilahti et al.,2002; Yamada et al., 2003), 흡연이 혈중 감마지티피의 상승을 유발할 수 있다는 사실은 혈중 감마지티피가 산소성 스트레스의 반영 지표라는 주장을 강하게 지지한다고 볼 수 있다.

Table 6은 혈중 감마지티피의 상승에 따른 ' 임상적 비정상 '의 발생위험도와 진단적 검사로서의 유용성을 보여주는 결과이다. 결과에서 혈중 감마지티피의 상승이 SBP, DBP, FBS, T.chol, AST 및 ALT의 비정상을 예측하는데 유용함을 보여주고 있으며, 특히 일반적으로 혈중 감마지티피가 정상이라고 간주되는 범위에서도 ' 임상적 비정상 '의 발생 위험도는 높아지는 것을 알 수 있다. 이러한 결과를 토대로 혈중 감마지티피가 병태생리적으로 산소성 스트레스와 관련이 있는 요인들과 관련성이 있으며, 더 나아가 산소성 스트레스와 관련이 있는 만성질환 즉, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만 등의 발생 가능성을 조기에 예측할 수 있는 지표가 될 수 있음을 알 수 있다. 이러한 결과로 볼 때, 비슷한 병태생리를 가지는 만성질환들의 병합-예를 들면 대사성 증후군과 같은-상태에서는 혈중 감마지티피의 상승이 더욱 민감하게 증가할 것으로 판단된다. 따라서 혈중 감마지티피를 만성질환과 잘못된 생활습관들을 민감하게 반영하는 지표로서 질병발생 전단계의 위험군(risk group)을 선별하는 데 적절히 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

결론적으로 본 연구의 결과를 통해 비교적 건강한 인구에서의 혈중 감마지티피의 상승이 비록 정상인 범위에 있다 하더라도 알코올 섭취 혹은 간세포 손상에 의해서만이 아니라 연령, 성별, 흡연, 혈압상승, T.chol과 FBS의 상승 등에 의해서 영향을 받는다는 사실을 알 수 있었고, 이는 혈중 감마지티피가 산소성 스트레스와 관련이 있다는 주장을 지지한다. 또한 혈중 감마지티피가 산소성 스트레스의 부하에 의해 증가될 뿐만 아니라 혈중 감마지티피의 상승 자체가 산소성 스트레스의 부하를 유발하며,

Table 6. Sex specific logistic regression analysis adjusting for age, BMI, alcohol drinking and smoking.

serum GGT	sex	β	SE	Exp (β)	95% CI
<1st quartile	male	·	·	·	·
	female	·	·	·	·
1st quartile	male	0.680	0.063	1.974	1.747-2.232
-2nd quartile	female	0.450	0.087	1.568	1.323-1.859
2nd quartile	male	1.448	0.066	4.254	3.737-4.842
-3rd quartile	female	0.796	0.085	2.217	1.875-2.620
>3rd quartile	male	2.577	0.086	13.161	11.123-15.573
	female	1.522	0.092	4.583	8.826-5.490

Dependent variables:
SBP≥140 mmHg or DBP≥90 mmHg or FBS≥110 mg/dl or T.chol≥200 mg/dl
or AST≥41IU/L or ALT≥36IU/L

더욱이 단일 지표로서 조기 퇴직과 사망률을 예측할 수 있다고 하였는데(Arndt et al., 1998; Whitfield 2001), 다른 여러 연구들의 결과와(Arndt et al., 1998; Lee et al., 2003a; Lee et al., 2003b; Wannamethee et al., 1995) 본 연구에서의 결과를 토대로 볼 때, 혈중 감마지티피의 상승이 여러 만성질환의 발생에 독립적인 영향을 줄 수 있음을 예상할 수 있다.

한편, 혈중 감마지티피가 산소성 스트레스와 연관이 있다면 항산화제를 복용하는 것이 혈중 감마지티피의 감소에 유익한 영향을 줄 수 있다고 가정하고 연구대상자들의 정기적인 비타민 복용에 대한 정보를 이용하여 분석을 하였다. 하지만 본 연구의 결과상 종합 비타민제 복용이 혈중 감마지티피의 감소에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다. 혈중 감마지티피의 수준이 체내의 산소성 스트레스의 부하정도를 반영한다고 전제하면(Lim et al., 2004), 항산화제인 비타민제의 복용은 혈중 감마지티피의 수준을 낮춘다고 유추할 수 있겠으나 본 연구의 결과는 비타민 복용의 유익성에 대한 여러 논란 중 비타민 복용이 산소성 스트레스에 대항하는 유익한 영향은 적으며, 심혈관계 질환에 이익이 없다는 몇몇 연구들의 결과와 인위적인 비타민 복용 보다는 채소나 과일 등에 포함된 자연의 항산화제의 충분한 섭취가 오히려 이득이 크다는 사실을 지지하는 것이다(Jacob et al., 2003; Kiefer et al., 2004; Pruthi et al., 2002). 하지만 비타민제의 복용을 설문지를 통해서 확인할 수 밖에 없었다는 제한점이 있다.

요약하면 본 연구는 비록 몇 가지 제한점이 있음에도 불구하고 혈중 감마지티피의 상승과 관련된 여러 요인들을 확인할 수 있었고 이와 함께 혈중 감마지티피가 정상인 범위 내에 있다하더라도 만성질환의 발생을 민감하게 예측한다는 결과는 혈중 감마지티피를 산소성 스트레스 부하의 초기에 반응하는 민감한 지표로서 볼 수 있다는 사실을 지지하는 것이며(Lee et al., 2003a; Lee et al., 2003b), 혈중 감마지티피가 만성질환의 예측 및 질병 전단계의 위험군의 예방적 관리에 적절히 이용될 수 있음을 보여주었다.

또한 본 연구는 건강검진 결과를 토대로 많은 수의 대상자들을 분석하였으므로 본 연구의 결과는 우리나라의 일반 인구 집단에서의 혈중 감마지티피의 참고치와 이에 영향을 미치는 요인들과의 관련성을 제시하는 데에도 큰 의의가 있다고 판단되며, 건강검진과 임상에서 이러한 결과들이 적절하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

다만 향후에 혈중 감마지티피의 상승이 건강과 사망률에 독립적으로 영향을 미치는 지에 대한 전향적인 연구가 필요하며, 또한 본 연구에서 연관성이 부족했던 운동량과 항산화제의 복용 등에 대한 추가적인 연구도 진행되어야 할 것이다.

요 약

목적: 혈중 감마지티피는 주로 알코올 섭취와 간세포 손상의 지표로서 이용되어져 왔으나 최근에는 혈중 감마지티피가 체내의 산소성 스트레스를 민감하게 반영하는 지표이며, 혈중 감마지티피를 이용하여 만성질환의 발생을 조기에 예측할 수 있다는 주장들이 있다. 이에 본 연구에서는 일반 인구 집단을 대상으로 한 건강검진 자료를 분석하여 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 미치는 요인들을 분석하고 혈중 감마지티피와 산소성 스트레스와의 관련성 및 임상적인 이용 가능성을 알아보고자 한다.

방법: 2001년부터 2003년까지 한 대학병원 산업의학과에서 건강검진을 실시한 15,546명을 대상으로 하였고 신체계측, 혈액검사 그리고 설문지의 정보를 분석하였다. 총 15,546명 중 남성은 9,660명 이었고 여성은 5,886명이었다. 연령, 성별, 체질량지수, 흡연, 음주, 운동량, 비타민 복용 여부에 따른 혈중 감마지티피의 평균을 분석하였고, 성별에 따른 다변량 분석을 실시하였다. 다변량 분석에는 연령, 체질량지수, 음주빈도, 흡연량, 혈색소, 이완기혈압, 공복시혈당, 총콜레스테롤, ALT를 포함하였다.

결과: 연구 대상자들의 혈중 감마지티피의 평균은 남성에서 평균(±2SD)이 47.51(±111.62)이었고, 여성에서는 19.09(±42.02) 으로서, 대체적으로 정상 범위에 있다고 보여 지나 개인차가 상당히 크다는 사실을 알 수 있었다. 다변량 분석의 결과에서는 혈중 감마지티피의 상승에 영향을 미치는 요인이 성별에 따라 다소 달랐으나 남녀 모두에서 연령, 음주빈도, 흡연량, 이완기혈압, 공복시혈당, 총콜레스테롤, ALT가 유의한 영향이 있음을 확인할 수 있었다. 그리고 다변량 로지스틱회귀분석의 결과에서 '임상적 비정상'을 예측함에 있어 혈중 감마지티피가 진단적 유용성이 있음을 확인하였다.

결론: 기존에 일반적으로 알려져 있는 것처럼 혈중 감마지티피를 단순히 알코올 섭취와 간세포 손상의 지표로서만 볼 수 없으며, 성별, 연령, 흡연, 고지혈증, 당뇨, 고혈압 등 많은 다른 요인들에 의해서 영향을 받으며, 혈중 감마지티피를 산소성 스트레스를 반영하는 생물학적 지표로 해석할 수도 있다. 따라서 혈중 감마지티피의 상승을 임상적으로 해석할 때는(비록 정상인 범위에 있다하더라도), 알코올 섭취나 간세포 손상 뿐 아니라 다른 여러 요인들을 함께 고려해야 한다. 더욱이 혈중 감마지티피의 상승을 만성질환 즉, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 발생을 조기에 발견할 수 있는 지표로서 임상영역이나 건강검진시 유용하게 활용할 수 있을 것이다.

참고문헌

김상훈, 이지나, 홍윤철. 출퇴근 소요시간이 남자 근로자의 혈중 Gamma-glutamyltransferase에 미치는 영향. 대한산업의학회지 2002;14(4):418-25.

윤석현, 최영호, 문유선, 안성훈, 김태균. 흡연군과 비흡연군의 혈색소의 차이비교-건강검진에 참여한 20세 이상의 남성을 대상으로-. 가정의학회지 2002; 23(1):80-5.

이귀녕, 이종순. 임상병리파일, 제2판. 의학문화사, 서울. 1996. pp 256-59.

Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all cause mortality. Int Arch Occup Environ Health 1998;71(6):405-12.

Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. Prog Cardiovasc Dis 2003;46(1):79-90.

Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. Am J Epidemiol 2002;156(3):274-85.

Jacob RA, Aiello GM, Stephensen CB, Blumberg JB, Milbury PE et al. Moderate antioxidant supplementation has no effect on biomarkers of oxidant damage in healthy men with low fruit and vegetable intakes. J Nutr 2003;133(3):740-3.

Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. Stroke 2002;33(4):1163-4.

Kiefer I, Prock P, Lawrence C, Wise J, Bieger W et al. Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. J Am Coll Nutr 2004;23(3):205-11.

Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. Nutrition 2003;19(3): 240-3.

Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. Diabetologia 2003b;46(3):359-64.

Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Clin Chem 2003a;49:(8):1358-66.

Lim JS, Yang JH, Chun BY, Kam S, Jacobs DR Jr et al. Is serum gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? Free Radic Biol Med 2004;37(7):1018-23.

Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Lifestyle and the development of increased serum gamma-glutamyltransferase in middle-aged Japanese men. Scand J Clin Lab Invest 2000;60(6):429-38.

Park E, Kang MH. Smoking and high plasma triglyceride levels as risk factors for oxidative DNA damage in the Korean population. Ann Nutr Metab 2004;48(1):36-42.

Pintus F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. ' ATS-SARDEGNA ' Research Group. Eur J Epidemiol 1996;12(1):71-6.

Pruthi S, Allison TG, Hensrud DD. Vitamin E supplementation in the prevention of coronary heart disease. Mayo Clin Proc 2001; 76(11):1131-6.

Sandhir R, Subramanian S, Koul A. Long-term smoking and ethanol exposure accentuates oxidative stress in hearts of mice. Cardiovasc Toxicol 2003;3(2):135-40.

Sobczak A, Golka D, Szoltysek-Boldys I. The effect of tobacco smoke on plasma alpha- and gamma-tocopherol levels in passive and active cigarette smokers. Toxicol Lett 2004;151(3): 429-37.

Skurtveit S, Tverdal A. Sex differences in gamma-glutamyltransferase in people aged 40-42 years in two Norwegian counties. Drug Alcohol Depend 2003;69(1):103-6.

Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. Hepatology 2004; 39(3):754-63.

Teschke R, Brand A, Strohmeyer G. Introduc-tion of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem Biophys Res Commun 1977;75:718-24.

van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. Thorax 2004;59(8):713-21.

Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with from ischemic heart disease and all causes. Am J Epidemiol 1995;142(7):699-708.

Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. Crit Rev Clin Lab Sci 2001;38(4):263-355.

Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men. Ann Clin Biochem 1996;33(6):530-5.

Yamada Y, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada S. Alcohol consumption, serum gamma-glutamyltransferase levels, and coronary risk factors in a middle-aged occupational population. J Occup Health 2003;45(5): 293-9.