

체내 납부담의 지표로서 누적 혈중 납량과 누적 혈중 ZPP가 납 관련 신기능에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 예방의학교실 및 산업의학연구소

윤강호 · 김남수 · 김진호 · 김화성 · 이병국

— Abstract —

Effect of Cumulative Blood Lead and Cumulative Blood ZPP as Lead Body Burden on Renal Lead Biomarkers

Gang-Ho Yoon, Nam-Soo Kim, Jin-Ho Kim, Hwa-Sung Kim, Byung-Kook Lee

Department of Preventive Medicine, College of Medicine and Institute of Industrial Medicine, Soonchunhyang University

Objective: To evaluate the possibility of cumulative blood lead and blood ZPP as surrogates of lead body burden and to investigate their association with renal function as an index of lead body burden.

Methods: The study subjects comprised 678 lead workers with past blood lead and blood ZPP data from their employment.

Cumulative blood and ZPP were calculated by accumulating the every year mean value of both indices from the new employment since 1983. To assess the cumulative data of lead workers who started their lead work before 1983, the years before 1983 were simulated with the first available data from 1983.

Study variables for lead body burden were tibia bone lead and DMSA chelatable lead, whereas those for current lead biomarkers were blood lead and blood ZPP.

BUN and serum creatinine were selected as clinical renal biomarkers, while NAG (N-acetyl-D-glucosamine) and RBP (Retinol binding protein) were selected as early renal biomarkers.

Results: The association between cumulative blood lead and blood ZPP with tibia bone lead was statistically significant with determinant coefficients (r^2) of 0.72 and 0.567, respectively, and their relationships were better explained by the curvilinear regression model.

In multiple regression analysis of current lead biomarkers on the renal biomarkers after controlling for possible confounders (age, sex, job duration, smoking and drinking status), blood lead was associated only with log-transformed NAG, whereas blood ZPP was associated with 3 other renal biomarkers.

On the other hand, in multiple regression analysis of biomarkers of lead body burden on renal biomarkers after controlling for possible confounders (age, sex, job duration, smoking and drinking status), cumulative blood ZPP and tibia bone lead were associated with all 4 renal function biomarkers, whereas cumulative blood lead and DMSA chelatable lead were associated with 3 renal biomarkers except BUN.

Conclusion: Cumulative blood and ZPP were demonstrated to be good surrogates of lead burden. Furthermore, the cumulative blood ZPP was confirmed to have a better association than the cumulative blood lead.

Key Words: Lead body burden, Cumulative blood Lead, Cumulative blood ZPP, Renal Lead biomarkers

서 론

납 노출에 의한 건강평가의 생물학적 지표로서 혈중 납량이 가장 많이 사용되고 있으며, 또한 혈중 납량은 납의 독성과 납중독을 평가하는 가장 대표적인 지표로서 사용되고 있다(Fischbein 1992; Granziano, 1994). 그러나 혈중 납량은 체내에서의 생물학적 반감기가 4~6주 정도이기 때문에(Rabinowitz 등, 1976) 최근의 납 노출을 나타내는 지표이지 체내의 축적된 납 부담을 잘 반영하지는 못한다. 혈중 납량은 작업강도가 일정기간동안 일정한 작업조건에서 일하는 납 근로자들의 체내의 축적된 납량을 나타내는 납 부담(lead burden)과는 상관이 있는 것으로 알려졌으나, 이를 일반화하기에는 문제가 있다.

혈중 납량은 체내 납의 흡수와 이동에 따른 평형 등과 관련이 있는 복합적인 지표이다. 즉 현재의 납 노출의 정도와 체내의 납부담의 정도에 따라 이들의 기여도가 달라진다. 현재 납 작업장에 종사하는 납 작업자들의 경우는 체내의 납 부담으로 인한 혈중 납량의 증가가 10~20% 정도인 반면에 퇴직한 납 작업자들의 경우는 거의 모든 혈중 납량이 체내 축적되었던 뼈속에서 다시 나온 납 때문인 것으로 알려졌다(Tell 등, 1992).

납에 의한 건강영향을 평가하기 위한 체내 노출 지표로서 골중 납량을 측정하여 혈중 납량과 함께 평가하는 것이 가장 바람직하지만 아직까지 체내 납 부담을 잘 나타내는 골중 납량의 측정은 실용화 되지 못하고 일정한 연구 집단을 대상으로 한 연구수준에 머물러 있다(Schwartz 등, 2001; Todd 등, 2001).

뼈속 납에 의한 체내 부담 측정 이외에 CaEDTA나 DMSA 같은 착화제를 투여 후 착화된 납량을 측정하여 체내의 축적된 납량을 확인하는 방법도 필요에 따라 사용되었다(Schwartz 등, 1997; Lee 등, 2000). 또한 납 작업자들의 혈중 납량이 입사시부터 측정된 경우에는 이들 혈중 납량의 누적량을 체내 납부담의 지표로서 활용한 경우도 있다.

우리나라에서는 납 사업장에서 혈중 납량의 측정이 시작된 것은 1980년대 초반이었으나(Lee, 1992), 주로 일차 검사 후 정밀검사로 시행되었으며 실제로 납 작업자들을 대상으로 일차검진에서 혈중 납량을 측정하기 시작한 해는 일부 사업장에서 1989년도부터 대부분의 사업장은 1994년도부터 정기적으로 측정이 시작되었으며, 그 이전에는 혈중 ZPP를 이용한 생물학적 모니터링만이 유일한 지표이었다(Lee, 1999). 우리나라에서는 혈중 ZPP의 측정이 1983년도부터 시작되어 대부분의 납 작업자들의 혈중 ZPP의 기록은 잘 보관되어있다. 따라서 혈중 납량이나 혈중 ZPP의 누적지표가 골중 납량과 마찬가지로 좋은 납부담지표가 될 수 있다면 우리나라 납 작업자들의

건강관리에 도움을 줄 수 있다고 생각된다.

본 연구에서는 납중독 연구를 위해 이미 구축된 연구 집단인 813(Lee 등, 2001)명의 납 작업자들 중 입사시부터 혈중 납량과 혈중 ZPP 자료가 있거나 추정 가능한 678명의 납 작업자들을 대상으로 혈중 납량 및 ZPP의 누적 지표를 납부담지표의 대리지표로 사용하여 이들 연구대상자들의 골중 납량과의 관련성을 비교하였다. 또한 이들 혈중 납량 및 혈중 ZPP의 누적지표와 골중 납량 그리고 DMSA착화납량을 체내 납 부담으로 정하고 이들이 신기능에 미치는 영향을 분석하여 실제로 혈중 납량 및 혈중 ZPP 누적지표가 신기능에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

신기능 지표로는 신기능의 임상지표인 BUN과 혈청 creatinine을 정하였고, 신기능의 조기생물학적지표로서 요중 NAG와 요중 RBP를 택하여서 납 체내부담의 지표로서 혈중 납량과 혈중 ZPP의 누적지표가 골중 납량과 DMSA착화지표와 비교하여 이의 생물학적 지표로서의 효용성이 있는지를 규명하고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

연구대상자는 이미 구축된 납중독 연구 대상자 813명의(Schwartz 등, 2001) 납 작업자들 중 순천향대학교 산업의학연구소에 보관된 1983년도부터의 납 노출 자료에서 혈중 납량과 혈중 ZPP의 자료가 충실한 678명을 대상으로 정하였다. 본 연구는 순천향대학교의 연구윤리위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 참여연구대상자에 대하여 연구 참여를 위한 동의서의 내용을 읽게 한 후 본인이 연구 참여를 희망할 경우 동의서 서명을 받은 후 연구에 참여하도록 하였다.

1. 혈중 납량 및 혈중 ZPP 누적지표의 산정

혈중 납량과 혈중 ZPP의 누적지표의 산정은 매 1년 단위의 측정값을 누적하였다. 본 저자들이 보유하고 있는 연구대상자들의 혈중 납량과 혈중 ZPP의 과거자료는 1983년부터 확보된 자료를 이용하였다. 1983년도부터 1994년도 사이는 혈중 납량을 년 1회 측정된 자료를 매 1년 단위의 혈중 납량 자료로 이용하였으며, 1994년 이후에는 혈중 납량을 1년에 2회씩 측정된 사업장의 납 근로자들의 경우 두 측정값의 평균을 매 1년 단위의 측정값으로 사용하였다. 혈중 ZPP의 매 1년 단위측정값은 해당 혈중 납량이 측정된 동일한 시점의 혈중 ZPP를 사용하였다. 조사대상자들의 입사 년이 본 연구소가 보관하고 있는 자료의 기록보다 오래된 경우에는 본 연구소가 보관하고 있는 최초자료를 해당 근로자의 잠정자료로 계

산하여 직력만큼 보정하였다. 즉 1970년 입사한 납 근로자의 경우 1983년 자료가 최초자료이므로 1983년 이전의 13년은 1983년의 혈중 납량 및 혈중 ZPP로 잠정 사용하였다.

2. 골중 납량의 측정

경골의 골중 납(gm/bone mineral)은 형광 엑스레이를 이용한 K-shell XRF 방법(Todd 등, 2001)을 이용하였다. 경골의 중앙에 ¹⁰⁹Cd에서 나오는 감마선을 30분간 조사하면 골조직 내의 납 원자가 여기상태(exciting)가 되었다가 원래의 상태로 돌아올 때 형광 방사선이 발생되는데 이것을 컴퓨터로 부호화 하여 분석하였다. 표준 phantom을 이용하여 표준 검량선을 사용하기 때문에 골중 납이 0에 가까운 경우 음의 값을 나타내는 경우가 발생했으나 분석오차를 줄이기 위하여 이를 그대로 통계 분석에 이용하였다.

3. 혈액 및 소변분석

혈중 및 요중 납량은 무불꽃 원자흡광광도계(Hitachi 8100)를 이용하여 측정하였다(Fernandez, 1975). 혈중 ZPP는 hematofluorometer (model: Aviv-206)를 이용하여 측정하였다(Blumberg 등, 1977).

DMSA 착화후의 요중 납량 측정을 위하여 납 작업자들의 체중당 10 mg의 DMSA를 경구투여한 후 4시간동안의 소변을 받아 측정하였다.

신장세뇨관 장애에 가장 민감한 지표로 알려진 요중 N-acetyl-β-D-gluco-saminidase (NAG) 활성치와 retinol-binding protein (RBP)에 대한 검사는 작업현장에서 소변을 채취한 후 즉각 dry ice에 냉동하여 실험실로 운반한 후 냉동보관 한 후 분석하였다. 요중 NAG 활성치는 PPR NAG 분석 kit (PPR Diagnostics, Ltd., London, UK)를 이용하여 분석하였다. Retinol Binding Protein (RBP)은 Topping 수정법(Topping 등, 1988)에 의하였다. 또한 신기능 지표중 BUN과 혈청 크레아티닌은 자동생화학분석기(Toshiba: TBA-4OFR)를 이용하여 분석하였다.

4. 자료분석

자료의 분석은 수집된 자료를 입력한 후 SAS 8.12 (SAS Institute Inc.)를 이용하여 분석하였다. 두 군간의 비교를 위하여서는 student t-test를 이용하였으며 납 체내 부담지표가 신장기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 상관분석을 거쳐 중회귀분석을 실시하였고 종속변수인 신기능 지표들 중 치우친 분포를 나타내는 NAG,

RBP는 이를 정규분포화 시키기 위하여 대수변환 하였다.

결 과

조사대상자 678명의 성별 구분에 따른 연령과 직력 및 납 노출 지표들의 평균과 표준편차 및 범위는 Table 1과 같다.

남자 납작업자들보다 여자 납작업자들의 연령이 상대적으로 높았으나, 성별에 따른 직력의 차이는 없었다.

혈중 납량은 남자 납작업자에서 여자 납작업자들보다 높았으나(p<0.01) 혈중 ZPP는 성별에 따른 차이가 없었다. 체내 납부담의 지표인 골중 납량은 남자 납 작업자의 평균이 35.9 μg/g으로 여자 납작업자의 평균 26.9 μg/g보다 유의하게 높았다(p<0.01). DMSA 착화제 투여 후의 요중 납량도 남자 납작업자들의 평균이 여자 납작업자들의 평균보다 유의하게 높았다.

한편 혈중 납량의 누적지수의 평균은 성별 차이가 없는 반면 혈중 ZPP의 누적지수의 평균은 여자 납 작업자들에서 남자 납 작업자들 보다 유의하게 높았다(p<0.01).

조사대상자들의 흡연과 음주율을 성별로 비교하면 남자 납 작업자에서는 85.1%가 흡연자이고 83.4%가 음주자인 반면 여자 납 작업자들에서는 흡연자는 2%이었고 음주자도 26.5%에 불과하였다.

조사대상자들의 신기능 지표들의 성별구분에 따른 평균과 표준편차 및 범위는 Table 2와 같다.

남자 납 작업자들의 4개의 신기능 지표의 평균이 단순 이변량비교분석에서는 여자 납 작업자들의 평균보다 모두 유의하게 높아(p<0.01) 남자 납 작업자들의 신기능이 상대적으로 나타났으나, 연령과 기타 관련변수를 통제한후 비교한바(ANCOVA) BUN과 혈청 크레아티닌의 평균만이 남자 납작업자들에서 유의하게 나쁘게 나타났다.

혈중 납량의 누적지수와 골중 납량과의 관련성을 보기 위하여(Fig. 1) 산포도를 그리고 두 변수의 회귀분석을 한바 직선적 관계보다 선형적 모델이 더 적합하였으며 양자간의 결정계수(r²)는 0.720 이었다. 한편 혈중 ZPP의 누적지수와 골중 납량과의 관계에서도(Fig. 2) 두 변수는 곡선형적 모델이 적합하였으며, 양자간의 결정계수(r²)는 0.567 이었다.

조사 대상자들의 납 노출 지표와 체내 납 부담 지표 그리고 신기능과의 관련성을 보기 위하여 단순상관분석을 시행 한 바, Table 3과 같다. 연구변수들 간의 단순상관은 BUN과 대수 변환한 NAG사이와 대수 변환한 RBP와 일부 변수들과의 사이에 상관 없거나 미약(p<0.1)하였을 뿐 나머지 연구변수들 간의 상관은 모두 유의하였다(표 제시안함).

단순상관분석에서 연령과 직력이 납 노출지표와는 물론

신기능 지표와도 유의한 상관성이 있어 이들을 포함한 성별, 흡연 및 음주여부를 통제한 후 단기간의 노출을 나타내는 납 노출 지표인 혈중 납량과 혈중 ZPP와 장기간의 체내축적을 반영하는 즉 체내 납 부담을 나타내는 지표인 골중 납량과, DMSA착화 후 납량 그리고 혈중 납량과 혈중 ZPP의 누적지수를 각각 독립변수로 하고, 대수변환한 NAG와 RBP, 그리고 임상 신기능 지표인 BUN과 혈청 creatinine을 각각 종속변수로 한 중회귀분석 결과는 Table 3와 같다.

신기능변화의 조기자표로 알려진 NAG를 종속변수로 한 중회귀분석에서는 혈중 ZPP만 유의한 영향을 주지 못했을 뿐 나머지 5개의 노출변수들은 모두 유의한 영향을 나타냈다.

한편 조기자표의 하나로 알려진 RBP를 종속변수로 한 중회귀분석에서는 혈중 납량만이 유의한 영향이 없었으며, 나머지 5개의 노출변수들은 모두 유의한 영향을 주었다.

임상적으로 중요한 신기능 지표의 하나인 BUN을 종속변수로 한 중회귀분석에서 혈중 납량과 혈중 납량의 누적

Table 1. General characteristics and lead exposure biomarkers of study subjects

Variable	Male (N=531)				Female (N=147)			
	Mean	S.D	Min	Max	Mean	S.D	Min	Max
Age (yrs)	39.0	9.3	18.0	65.0	48.1	6.62	2.0	59.0
Job duration (yrs)	8.7	6.6	0.0	36.0	8.3	4.6	0.0	20.0
PbB ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	34.9	13.6	7.7	75.4	19.9	9.5	4.3	47.9
ZPP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	81.0	65.0	16.0	640.0	81.0	52.0	31.0	367.0
TIBIA ($\mu\text{g}/\text{g}$)	35.9	43.9	-7.0	338.0	26.9	18.7	-7.0	107.0
DMSAPbU ($\mu\text{g}/\text{L}$)	214.9	213.9	5.0	2103.0	78.8	75.5	5.0	375.0
Cum_PbB ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	565.5	541.8	23.1	3057.1	482.8	309.0	15.9	1304.8
Cum_ZPP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1457.6	1662.8	69.0	10629.0	1825.6	1256.0	108.07	274.0
Smoking								
Current, N (%)		452 (85.1)					3 (2.0)	
Never&Ex, N (%)		79 (14.9)					144 (98.0)	
Drinking								
Current, N (%)		443 (83.4)					39 (26.5)	
Never&Ex, N (%)		88 (16.6)					108 (73.5)	

PbB: Blood lead
 ZPP: Zinc protoporphyrin in blood
 TIBIA: Bone lead in tibia
 DMSAPbU: Lead in four hour urine after DMSA chelation
 Cum_PbB: cumulative blood lead from employment
 Cum_ZPP: cumulative zinc protoporphyrin from employment

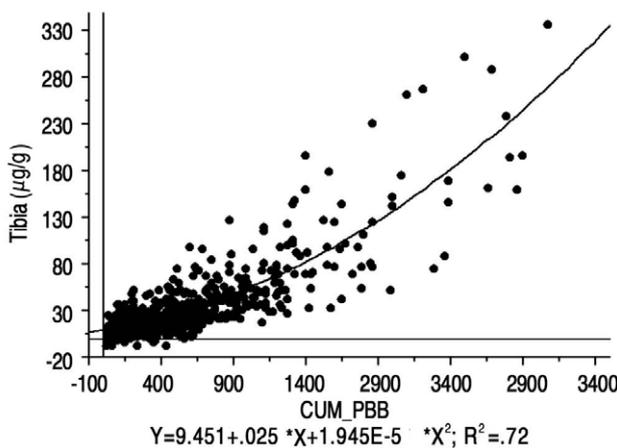


Fig. 1. The relation of cumulative blood lead with tibia bone lead

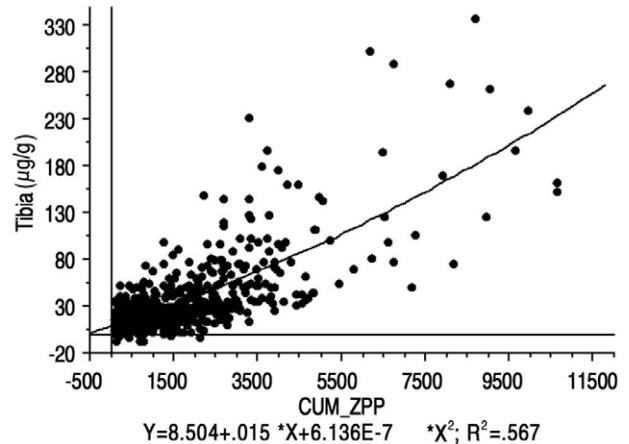


Fig. 2. The relation of cumulative ZPP with tibia bone lead

지수 그리고 DMSA착화납량은 유의한 영향을 주지 못한 반면, 골중 납량과 혈중 ZPP 그리고 혈중 ZPP의 누적 지수는 유의한 영향을 나타냈다.

또한 임상 신기능 지표의 하나인 혈청 creatinine을 종속변수로 한 중회귀분석에서도 혈중 납량은 유의한 영향을 나타내지 못한 반면, 혈중 납량의 누적지수를 포함한 나머지 노출변수들이 모두 유의한 영향을 나타냈다.

고 찰

직업적으로 납에 노출되면 주로 호흡기를 통하여 체내에 들어온다. 체내 흡수는 공기중의 납의 입자의 크기 정상 등에 의해 달라지나 대략 흡입된 양의 20~30%가 체내에 들어온다.

폐혈류를 통해 체내에 들어온 납은 적혈구에 친화성이

Table 2. Mean and standard deviation of renal biomarkers of study subjects

Variable	Male (N=531)				Female (N=147)			
	Mean	S.D	Min	Max	Mean	S.D	Min	Max
BUN (mg/dl)	14.84	3.77	6.00	32.20	13.42	3.42	7.00	25.00
SCr (mg/dl)	0.94	0.15	0.61	2.50	0.74	0.09	0.48	1.00
NAG (U/g Cr)	242.72	260.96	13.20	4050.10	194.72	150.47	27.30	818.50
RBP (μ g/g Cr)	77.38	204.90	1.23	2872.20	43.24	59.35	2.44	546.75

BUN: Blood Urea Nitrogen, SCr: Serum creatinine, NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase

RBP: Retinol binding protein

Table 3. Linear regression modeling of renal outcomes with lead dose biomarkers

Lead variables	β coefficient	SE β	t-stat	p-value	R ²
LogNAG (μ mol/h/g creatinine) models					
TIBIA	0.0029	0.0007	4.3112	0.0000	0.17
PbB	0.0060	0.0019	3.2182	0.0014	0.16
Cumulative PbB	0.0004	0.0001	4.9645	0.0000	0.17
ZPP	0.0006	0.0004	1.7096	0.0878	0.15
Cumulative ZPP	0.0000	0.0000	2.3396	0.0196	0.15
DMSAPb	0.0005	0.0001	4.2789	0.0000	0.17
LogRBP (μ g/g creatinine) models					
TIBIA	0.0039	0.0009	4.5596	0.0000	0.12
PbB	0.0032	0.0024	1.3466	0.1786	0.10
Cumulative PbB	0.0003	0.0001	3.4150	0.0007	0.11
ZPP	0.0012	0.0005	2.3890	0.0172	0.10
Cumulative ZPP	0.0001	0.0000	2.8464	0.0046	0.11
DMSAPb	0.0005	0.0002	3.4887	0.0005	0.11
BUN (mg/dl) models					
TIBIA	0.0105	0.0042	2.5190	0.0120	0.11
PbB	0.0048	0.0115	0.4191	0.6753	0.10
Cumulative PbB	0.0005	0.0005	1.1500	0.2506	0.10
ZPP	0.0048	0.0023	2.0841	0.0375	0.10
Cumulative ZPP	0.0004	0.0001	3.4013	0.0007	0.11
DMSAPb	0.0000	0.0007	0.0065	0.9948	0.10
Serum creatinine (mg/dl) models					
TIBIA	0.0010	0.0002	6.5047	0.0000	0.32
PbB	0.0002	0.0004	0.4957	0.6203	0.28
Cumulative PbB	0.0001	0.0000	3.4167	0.0007	0.29
ZPP	0.0004	0.0001	4.5825	0.0000	0.30
Cumulative ZPP	0.0000	0.0000	7.2533	0.0000	0.33
DMSAPb	-0.0001	0.0000	-2.0595	0.0398	0.29

* Models are also adjusted for age, gender, smoking and drinking habit.

높아 순환 혈액 내에 있는 납의 95%는 적혈구에 결합되어 있다. 이들 적혈구에서도 70~80% 정도가 ALAD 효소에 결합되어 있어 이 효소의 작용을 억제하여 혈색소 합성을 방해함으로써 빈혈을 초래한다(WHO, 1977).

납은 혈류를 통해 해당 장기로 이동된다. 체내에 남아 있는 총 납량을 체내부담(body burden)이라고 칭한다. 납은 장기별로 분포가 달라 납의 강한 친화성 때문에 체내부담의 약 90~95% 납이 뼈 조직에 결합되어 있다. 편평한 뼈(flat bone)보다 장골(long bone)이 더 많은 납을 함유하고 장골에서도 중간부분 보다 양끝부분에 더 많은 납이 존재한다(Zenz, 1994).

납은 혈색소 합성의 초기단계인 δ -aminolevulinic acid(ALA)에서 porphobilinogen으로 전환시키는데 필요한 ALA dehydratase 효소에 민감하여 효소의 작용을 억제하고 혈중의 ALA 농도를 증가시켜 종국에는 ALA가 요중으로 배설된다. 또한 혈색소합성의 후기과정인 Heme과 철분과의 결합에 관여하는 Heme synthetase 효소의 작용을 선택적으로 억제하여 혈중에 유리철분이 증가하고 protoporphyrin이 증가하게 된다. 납에 의한 혈색소합성에 관여하는 2개 효소의 선택적인 억제작용은 납 노출 초기에 나타나서 혈장 ALA나 요중 ALA의 증가나 혈액중의 유리 protoporphyrin의 증가나 혹은 이들 유리 protoporphyrin과 결합된 zinc protoporphyrin의 증가가 나타날 경우 납 노출로 인한 건강의 변화가 나타났다고 판단한다(Castellino 등, 1995). 특히 혈중 ZPP는 혈중 납량의 측정과 더불어 휴대용 hematoflurometer로 비교적 간편하게 측정이 되기 때문에 현장에서 납 작업자들의 생물학적 모니터링의 지표로도 많이 사용되어 왔다(Lee, 1999).

납에 의한 건강장해를 평가하는 가장 신뢰할 수 있는 지표로는 혈중 납량을 들 수 있으며 납에 의한 급성중독의 경우 혈중 납량의 증가가 가장 중요한 진단의 단서가 된다. 혈액중의 납은 활성화된 상태로 존재하여 체내에서 가장 독성을 띤 상태로 존재하며, 혈장을 통하여 여러 장기로 이동하여 독작용을 나타낸다. 납에 의한 급성영향을 평가하기 위해서는 혈중 납량의 증가가 중요한 기준이 된다. 그러나 혈중 납량의 체내에서의 생물학적 반감기가 4-6주 정도이기 때문에 최근의 납 노출을 나타내는 지표이지 체내의 축적된 체내의 납 부담을 잘 반영하지는 못한다. 반면에 체내의 납 부담(lead burden)을 알아내기 위하여 CaEDTA나 DMSA 같은 착화제를 투여 후 증가된 납배설량을 측정한다. 그러나 이와 같은 착화 후 납량의 측정은 착화 후 4~8시간동안의 소변중 납량을 측정해야 하기 때문에 입원환자의 경우에만 적용이 가능하고 외래나 혹은 일반 납 근로자들의 납 부담을 알아내는 데는 제한이 있었다. 또한 착화에 의한 납량은 소위 착화 가능

한 비교적 반감기가 짧은 bioavailable 한 납의 량을 측정하는 것이므로 체내의 납부담의 대부분을 나타내는 피질골의 납량을 알아내는 데는 제한이 있다(Lee 등, 1995).

1980년도부터 XRF 방법을 이용한 골중 납량의 측정은 비침습적인 방법으로 인체에 해가 되지 않는 정도의 Cd 동위원소를 이용하기 때문에 이의 잠재적 효용성에 관하여 많은 연구가 이루어져 왔다(Todd 등, 2001).

과거에는 골중에 존재하는 납은 비교적 안정된 상태이기 때문에 독성이 적을 것으로 판단하여 이를 중요하게 간주하지 않았다. 그러나 납은 체내에서 느리게 배설되지만 이들 골중의 납이 혈액으로 다시 나와 혈중 납량을 높이기 때문에 과거 납 노출이 많았던 퇴직 납 작업들의 경우 높은 골중 납량으로 인한 혈중 납량의 증가로 장기간 건강이상을 초래할 수 있어 골중 납량의 해석이 달라지고 있다. 특히 지주골에서 다시 혈액으로 나오는 납은 공기중의 납 흡수에 의한 납보다 혈액내에서 혈장에 분포하는 정도가 많아 오히려 독성이 더 많을지 모른다는 보고도 있다(Hu 등, 1998). 혈액의 납의 독성은 적혈구의 납보다 혈장이나 혈청의 납이 더 독성이 높다고 알려져 있어 이에 대한 연구들이 진행되고 있다(Hernandez-Avila 등, 1998).

따라서 최근 들어 골중 납량의 측정은 체내 납부담의 정도를 알아내는 지표로서의 활용도뿐만 아니라, 골중 납량자체의 독성에 관한 평가가 연구되고 있다(Hu 등, 1995; Hu 등, 1998).

납에 의한 신경근육계통의 이상이나 신장기능의 장애는 비교적 장기간의 납 노출로 인하여 나타나기 때문에 체내의 납 노출의 정도와 이들 이상과의 관련성을 입증하는 데는 혈중 납량의 측정 이외에 착화 후 납량과 골중 납량 같은 체내 납 축적을 나타내는 검사지표가 필요하다(Rabinowitz, 1991).

납에 의한 신장의 장애는 3단계로 설명할 수 있는데 첫 단계로서 납에 노출시 근위 세뇨관세포에서 유사분열활성(mitotic activity)의 증가가 나타나고, 신세뇨관 세포내에 핵내 봉입체가 생성된다(Goyer 등, 1970). 이 봉입체는 납-단백질 복합체로 알려졌으며, 봉입체내에 존재하는 납량은 세포질에 존재하는 납량의 60-100배라고 하며, 신장에 축적되는 납의 90%는 이와 관련이 있다고 한다(Lamola와 Yamane, 1974). 이 시기에는 사구체 여과율의 감소는 없으나 비특이적인 세뇨관 장애로 인한 소위 Fanconi 증후군이라는 aminoaciduria, phosphaturia 및 glycosuria가 나타난다(Lamola 등, 1975; Fischbein, 1992). 이와 같은 초기단계에서는 신기능의 장애가 크지 않아 납 노출이 중단되면 조직학적 및 기능적 이상이 정상으로 회복된다고 한다(Oskarsson과

Fowler, 1985). 납 폭로에 의한 신기능 장애의 두 번째 단계에서는 핵내 붕입체 형성이 감소되며, 납의 신장배설도 감소된다고 한다. Fanconi 증후군의 양상은 사라지며, 요산배설은 줄어든다. 이때 신기능을 대략적으로 측정하는 지표인 BUN, 혈청 크레아티닌은 이 기간동안 정상으로 나타나나 신기능을 세밀히 측정할 수 있는 검사법이나 inulin, para-aminohippuric acid clearance 등의 방법에 의한 검사를 하면 사구체 여과율과 효과적인 신장혈장유속(effective renal plasma flow)은 이미 이 기간동안 이상이 있음을 알 수 있다(Fischbein, 1992). 납 폭로에 의한 신영향의 최종단계는 처음 노출 수년 후 나타나게 되는데 임상적으로 고혈압, 고요산증, 통풍 등이 환자의 50%에서 나타나며, 고칼륨혈증이 존재할 수 있고, 단백뇨가 생길 수 있다고 한다. 그 후 사구체 여과율과 신혈류량 감소가 나타나며, 더 진행되면 신부전으로 발전된다고 한다(Lamola 등, 1975).

한편 현장에서 근무하는 납 작업자들을 대상으로 신기능을 검사하여 임상적으로 증상이 나타나기 전에 어느 정도 신장기능의 저하가 나타나는지를 연구한 논문들 중 Lillis 등(1977)은 2차 제련 공장에 근무하는 납 작업자들을 대상으로 납 폭로 지표들(PbB, ZPP)과 신기능 지표들(BUN, S-Cr)을 분석하여 근무년수가 오래될수록 신기능 이상이 많음을 보고하였고 S-Cr에서도 비슷한 경향의 결과를 확인하였다. 본 연구에서는 단순상관분석에서는 직력이 신기능과 관련이 있는 것으로 나타났으나 교란변수들을 통제한 후에는 직력이 유의한 영향을 주지는 않았다.

우리나라에서도 납 작업자들을 대상으로 BUN, S-Cr, 총요단백 등의 신기능 관련 검사를 시행하여 납 노출 근로자들이 대조군들 보다 신기능 이상 소견율이 높음을 보고한 바 있다(Ahn 등, 1993). 그러나 Gerhardsson 등(1992)은 이러한 BUN이나 S-Cr 등에 기초하여 신장손상을 평가하는 것은 민감도가 떨어져서 이러한 검사들은 신장의 배설기능이 크게 손상되었을 때만 비정상적인 소견을 나타내어 이들 분석치만 가지고 신장기능 장애 여부를 판정하기는 어렵다고 하였다.

또한 신장은 여유용량(reserve capacity)이 커서 신장기능이 2/3정도가 파괴되어야 BUN이나 S-Cr의 검사치가 높아진다고 하는바, 보다 조기에 신기능 이상을 알아내는 요중 NAG 효소나 특별한 요중 단백 측정 등이 필요하다고 하였다. 특히 소변 중 NAG 효소의 활성치는 신손상에 있어서 대단히 민감한 지표로 신장배설기능의 이상이 있기 전이나 신부전이 초래되기 전에 상승되는 지표로 알려져 있으며, 쉽게 분석될 수 있고 재현성도 좋기 때문에 유용한 지표로서 보고되고 있다(Endo 등, 1990).

NAG는 당질 분해효소의 일종으로 N-acetyl-D-glucosamide를 가수분해하여 N-acetyl-D-glucosamine이 되게 하는 효소인데 많은 생체 조직세포중 lysosome안에 넓게 분포하여 혈액에도 존재하지만 분자량이 크기 때문에 정상적으로는 사구체를 통과하지 못하며, 또 간장에서 빠르게 이화되기 때문에 요중에는 잘 나타나지 않는 효소이다. 그러므로 Bernard와 Becker(1988)는 여러 신기능 검사들중 NAG효소가 납에 의한 신독성을 알아내는 가장 유용한 지표라고 보고하였으며, Verchoor 등(1987)도 NAG 효소의 측정이 조기에 신세뇨관 장애를 알아낼 수 있는 예민한 지표라고 주장하였다. 본 연구에서도 요중 NAG는 납 노출지표와 유의한 상관을 나타냈으며, 이를 종속변수로 한 중회귀분석에서도 골중 납량을 비롯한 납부담지표가 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으며, 혈중 납량도 유의한 영향을 나타냈으나, 혈중 ZPP는 유의한 영향을 나타내지 못했다.

RBP (Retinol binding protein)의 배설은 proximal tubular 기능 손상의 중요한 지표로서 알려져 있다(Bernard 등, 1982). RBP는 비타민 A수송단백으로서 혈장중의 프레알부민(분자량 54,000)과 complex(분자량 85,000)를 만들고 있다. 그러나 요중에 배설되는 것은 유리 RBP로서 분자량 21,000의 저분자량 단백질이다. 이 RBP는 사구체에서 여과되지만 요세뇨관에서 재흡수되며 β 2-microglobulin과 같은 기전으로 처리된다. 따라서 요세관 장애가 발생되면 RBP도 요중에 증가하게 된다. 요세관 장애의 screening으로는 이 RBP가 다른 저단백뇨의 검출보다 우수하다고 보고된 바도 있다(Bernard와 Lauwyers, 1981). 본 연구에서도 요중 RBP를 종속변수를 하고 납 노출 지표들을 독립변수로 한 중회귀분석에서 요중 RBP는 체내 납부담의 지표들과 유의한 관련이 있었으나, 혈중 납량과는 유의한 관련이 없었다.

납 작업자들의 신기능의 이상은 장기간 만성적인 납 노출로 인한 경우가 대부분이기 때문에 최근의 납 노출을 나타내는 혈중 납량보다 체내의 납 축적을 반영하는 납부담 지표들이 신기능의 이상을 잘 나타낼 수 있으리라고 판단된다.

본 연구에서도 신기능 지표를 종속변수로 한 중회귀분석에서 임상 신기능 지표인 BUN과 혈청 크레아티닌이 종속변수인 경우 혈중 납량은 유의한 영향을 주지 못한 반면 골중 납량은 모든 신기능 종속변수에 유의한 영향을 주어 체내 납 부담 지표가 신기능과 관련이 높음을 알 수 있었다.

본 연구에서 혈중 납량의 누적지수와 혈중 ZPP의 누적지수를 체내 납부담의 지표의 대리지수로 사용할 수 있는지를 알아보기 위하여 이들 누적지수와 골중 납량과의 상관분석을 실시한바 혈중 납량 누적지수의 결정계수가

0.72 그리고 혈중 ZPP 누적지수의 결정계수가 0.567로 유의한 관계를 나타내었다. 이들 두 누적지수를 독립변수로 하고 신기능 지표를 종속변수로 한 중회귀분석에서 혈중 ZPP 누적지수는 골중 납량과 마찬가지로 4개의 신기능 지표에 모두 유의한 영향을 준 반면, 혈중 납량의 누적지수는 BUN을 종속변수로 한 분석에서는 유의한 영향을 주지 못해 혈중 ZPP 누적지수가 신기능 평가에 더 좋은 것으로 나타났다. 이는 혈중 납량은 납 노출의 지표로서 체내의 흡수만을 나타낼 뿐 독성자체를 나타내는 독성 지표는 아닌 반면에 혈중 ZPP는 흡수의 지표로서 뿐만 아니라 독성의 지표이기 때문에 혈중 ZPP의 누적지표가 신기능과 더 관련이 있는 것으로 나타난 것으로 해석된다.

혈중 ZPP의 증가는 납 노출로 인하여 철도입효소(Heme synthetase)의 작용이 억제되어 철분과 protoporphyrin과의 결합이 방해되어 나타나는 조혈기능의 이상소견이므로 혈중 납량과 같이 노출지표로 사용될 뿐 아니라 중독의 지표로 활용된다. 그러나 여성의 경우 납 노출로 인한 철도입효소의 방해에 의한 ZPP의 증가가 아니라 다른 원인에 의한 철분결핍으로 인하여 나타날 수 있다. 철분결핍이 상대적으로 적은 남자 근로자들의 경우 동일한 혈중 납량이라도 혈중 ZPP가 더 높을 경우 납에 의해 조혈기능의 이상이 더 나타났다고 해석될 수 있다. 본 연구에서 연령과 성별 등을 통제한 후 신기능을 종속변수로 한 분석에서도 신기능 지표에 혈중납량이나 누적혈중납량보다 누적 혈중ZPP가 더 유의한 영향을 나타내었다. 따라서 성별의 차이를 고려하더라도 혈중 납량의 누적지수보다 납에 의한 중독지수인 혈중 ZPP의 누적지수가 실제로 납에 의한 건강이상을 더 잘 반영할 수 있다고 판단된다. 따라서 우리나라 근로자들의 납 노출평가와 납중독 평가에 가장 많이 사용되어 왔던 혈중 ZPP의 자료를 누적노출자료로 변환하여 납에 의한 만성적인 건강이상을 평가하는데 활용하면 납 작업자들의 건강관리에 도움을 주리라 판단된다.

본 연구의 제한점은 과거의 누적 혈중납량 및 혈중 ZPP의 모든 자료의 확보가 불가능하여 직력이 오래된 1983년 이전부터 근무했던 납 근로자들의 자료는 확보 가능한 혈중납량과 혈중ZPP값의 최소값을 추정치로 사용하여 과거의 납 노출이 더 많았을 가능성을 고려하면 이기간의 누적노출이 과소평가되었을 가능성을 배제할 수 없는 점을 고려하여야 한다.

요 약

목적: 체내 납부담의 지표로서 누적 혈중 납량과 누적 혈중 ZPP가 납관련 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 678명의 납 작업자들을 대상으로 본 연구를 시도

하였다.

방법: 누적 혈중 납량과 누적 혈중 ZPP는 입사시부터 매 1년간의 혈중 납량과 혈중 ZPP를 누적하여 구하였다. 입사시기가 1983년 이전인 납 작업자의 경우는 최초 혈중 납량과 최초 혈중 ZPP를 그 이전의 값으로 추정하여 구하였다. 체내 납부담의 지표로서 골중 납량과 DMSA착화납량을 측정하였으며, 최근의 납 노출 지표로서는 혈중 납량과 혈중 ZPP를 측정하였다. 신기능을 평가하는 지표로서는 임상 신기능 지표로서 BUN과 혈청 creatinine을 측정하였고, 신기능 조기지표로는 NAG(N-acetyl-D-glucosamide)와 RBP(Retinol binding protein)를 측정하였다.

결과: 혈중 납량과 혈중 ZPP의 누적지수와 골중 납량과는 결정계수(r^2)는 각각 0.72와 0.567로서 유의한 상관성이 있었으며 이들 누적지수와 골중 납량은 곡선형적 모델이 더 적합하였다.

신기능 지표들을 종속변수로 하고 성, 연령, 직력 및 음주와 흡연을 통제한 후 혈중 납량과 혈중 ZPP를 독립변수로 한 중회귀분석에서 혈중 납량은 4개의 신기능 지표들 중 지수 변환한 NAG와만 유의한 관련이 있는 반면, 혈중 ZPP는 지수변환한 NAG를 제외한 신기능 지표들과 유의한 관련이 있었다. 한편 신기능 지표들을 종속변수로 하고 연령 및 직력과 음주와 흡연을 통제한 후 체내 납 부담노출지표들을 독립변수로 한 중회귀분석에서 골중 납량과 혈중 ZPP 누적지수는 4개의 신기능 지표들과 유의한 관련이 있는 반면, DMSA 착화납량과 혈중 납량 누적지수는 BUN을 제외한 신기능 지표들과 유의한 관련이 있었다.

결론: 상기한 결과로 보아 혈중 납량과 혈중 ZPP의 누적지수는 체내 납부담의 지표로서 효용성이 입증되었으며, 특히 혈중 ZPP의 누적지수가 혈중 납량의 누적지수보다 체내 납부담의 대리지표로서 더 좋은 것으로 나타났다.

참고문헌

- Ahn KD, Lee SS, Lee BK, Kim DH. Relationship between lead exposure indices and renal functions in lead exposed workers. Korean J Occup Environ Med 1993;5(1):58-75. (Korean)
- Bernard AM, Moreau D, Lauwysers RR. Latex immunoassy of retinol-binding protein. Clin Chem 1982;28:1167-71.
- Bernard BP, Becker CE. Environmental lead exposure and kidney. J Clin Toxicol 1988; 26:1-34.
- Blumberg WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckerman DM. Zinc protoporphyrin level in blood determination by a portable hematofluorimeter; A screening device for lead poisoning. J Lab Clin Med 1977;89:712-23.
- Castellino N, Castellino P, Sannolo N. Inorganic lead exposure.

- London: Lewis Publishers, 1995.
- Endo G, Horiguchi S, Ikuko. Urinary N-acetyl β -D-glucosaminidase activity in lead workers. *J Appl Toxicol* 1990;10(4):235-8.
- Fernandez FJ. Micromethod for lead determination in whole blood by atomic absorption with use of graphite furnace. *Clin Chem* 1975;21:555-61.
- Fischbein A. Occupational and environmental lead exposure. In *Environmental and Occupational Medicine*. edited by Rom WN, Boston: Little Brown and Company, 1992, pp. 735-58.
- Gerhardsson L, Chettle DR, Englyst V, Nordberg GF, Nyhlin H, Scott MC, Todd C, Vesterberg O. Kidney effect in long term exposed lead smelter workers. *Brit J Ind Med* 1992;49:186-92.
- Goyer RA, May P, Cates MM, Krigman MR. Lead and protein content of isolated inclusion bodies from kidneys of lead poisoned rats. *Lab Invest* 1970;22:245-51.
- Granziano J. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. *Clin Chem* 1994;40(7):1387-90.
- Hernandez-Avila M, Smith D, Meneses F, Sanin LH, Hu H. The influence of bone and blood lead on plasma lead level in environmentally exposed adults. *Environ Health Persp* 1998;106:473-7.
- Hu H, Aro A, Rotnitzky A. Bone lead measured by X-ray fluorescence: Epidemiologic methods. *Environ Health Persp* 1995;103(Suppl 1):105-10.
- Hu H, Rabinowitz, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: Conceptual paradigms. *Environ Health Persp* 1998;106(1):1-8.
- Lamola AA, Joselow M, Yamane T. Zinc protoporphyrin (ZPP); A simple sensitive fluorometric screening test for lead poisoning. *Clin Chem* 1975;21:93-7.
- Lamola AA, Yamane T. Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. *Science* 1974;186:936-8.
- Lee BK. Occupational health programme for lead workers in battery plants. *J Power Sources* 1992;38:185-93.
- Lee BK. The role of biological monitoring in the health management of lead-exposed workers. *Toxicol Lett* 1999;108:149-60.
- Lee BK, Ahn KD, Lee SS, Lee GS, Kim YB, Schwartz BS. A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. *Ind Arch Occup Environ Health* 2000;73:298-304.
- Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Ahn KD, Simon D, Kelsey KT, Todd AC, Schwartz BS. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphism in the vitamin D receptor and δ -aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ Health Persp* 2001;109:383-9.
- Lee BK, Schwartz BS, Stewart W, Ahn KD. Urinary lead excretion after DMSA and EDTA; evidence for differential access to lead storage sites. *Occup Environ Med* 1995;52:13-9.
- Lilis R, Fischbein A, Eisinger J, Blumberg WE, Diamond S, Anderson HA, Rom, Price C, Sarkozi L, Kon S, Selikoff IJ. Prevalence of lead diseases among secondary lead smelter workers and biological indicators of lead exposure. *Environ Res* 1977;14:255-85.
- Oskarson A, Fowler BA. Effects of lead inclusion bodies on subcellular distribution of lead in rat kidney; The relationship to mitochondrial function. *Exo Mol Pathol* 1985;43:397-408.
- Rabinowitz M. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*. 1991;91:33-7.
- Rabinowitz M, Wetherill G, Kopple J. Kinetic analysis of lead metabolism in health humans. *J Clin Invest* 1976;58:260-70.
- Schwartz BS, Lee BK, Stewart W, Sithisarankul P, Strickland PT, Ahn KD. δ -aminolevulinic acid dehydratase modifies four-hour urinary lead excretion after oral administration of demercaptosuccinic acid. *Occup Environ Med* 1997;54:241-6.
- Schwartz BS, Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Lee SS, Hwang KY, Ahn KD, Kim YB, Bolla KI, Simon D, Parsons PJ, Todd AC. Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with neurobehavioral test scores in south Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 2001;153(5):453-64.
- Tell I, Somervaille L, Nilsson U. Chelated lead and bone lead. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:113-9.
- Todd AC, Lee BK, Ahn KD, Moshier EL, Schwartz BS. Predictors of DMSA chelatable lead, tibia lead, and blood lead in 802 Korean lead workers. *Occup Environ Med* 2001;58:73-80.
- Topping MD, Forster HW, Dolman C, Luczynska CM, Bernard AM. Measurement of urinary retinol-binding protein by enzyme-linked immunosorbent assay, and its application to detection of tubular proteinuria. *Clin Chem*. 1986;32:1863-6.
- Verschoor M, Wibowo A, Herber R, Hemmen JV, Zielhuis R. Influence of occupational low-level and exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 1987;12:341-51.
- WHO. Environmental health criteria: 3 Lead. Geneva: WHO, 1977.
- Zenz C. *Occupational Medicine. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1994, pp. 506-41.*