

벤젠노출 지표로써 요중 뮤콘산과 혈소판 수치의 연관성

순천향대학교 구미병원 산업의학과, 동국의대 예방의학교실¹⁾, 충북의대 예방의학교실²⁾

민영선 · 우극현 · 김진석 · 유재영 · 이 관¹⁾ · 임현술¹⁾ · 김 현²⁾

— Abstract —

The Association between Trans, Trans-Muconic Acid as a Biomarker for Benzene Exposure and the Platelet Count

Young-Sun Min, Kuck-Hyun Woo, Jin-Seok Kim, Jay-Young Yoo,
Kwan Lee¹⁾, Hyun-Sul Lim¹⁾, Heon Kim²⁾

*Department of Occupational Medicine, Soonchunhyang University Kumi Hospital,
Department of Preventive Medicine, Dongguk University College of Medicine¹⁾,
Department of Preventive Medicine, Chungbuk National University College of Medicine²⁾*

Objective: Recent researches suggest that trans,trans-muconic acid (t,t-MA) would be an adequate metabolic biomarker for low-level benzene exposure. Few study have investigated the association between the t,t-MA and platelet count, and this is the primary aim of this study.

Methods: From May 2004 to June 2004, 326 chemical factory workers took part in a questionnaire survey and they underwent urinary t,t-MA and CBC assessment. The questionnaire covered general aspects of health and the occupational and smoking histories. Statistical analyses of outcomes were performed using SPSS 14.0 for Windows.

Results: The subjects' urinary t,t-MA concentration (geometric mean and geometric standard deviation) was 0.28 mg/g creatinine (2.62). No significant differences between different occupations among the chemical workers were found. The urinary t,t-MA concentrations in the smokers and non-smokers were 0.32 mg/g creatinine (2.44) and 0.25 mg/g creatinine (2.77) respectively, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). There was no significant difference in the platelet count based on occupation and the smoking history. There was significant correlation between $\log(\text{platelet})$ and $\log(\text{t,t-MA})$ ($r = -0.116$ $p = 0.039$). The regression equation $\log(\text{platelet}) = -0.002 \times \text{Age} + [-0.029 \times \log(\text{t,t-MA})] + 2.436$, $R^2 = 0.032$, was calculated from linear regression analysis with $\log(\text{platelet})$ as the dependent variable. Cross-tabulation between 2 subgroups that were divided by the 90-percentile level of the t,t-MA (0.819 mg/g creatinine), and 2 subgroups that were divided by the 10-percentile level of the platelet count (175,000) was conducted. Higher distribution in subgroup with platelet count below 175,000 was demonstrated in the subgroup with a urinary t,t-MA above the 90-percentile, with an odds ratio of 3.01.

Conclusions: The study may be limited by not taking into account factors such as smoking quantity and sorbic acid, which may confound urinary the t,t-MA concentration as well as medication and infection that may affect the platelet count. Yet it is meaningful that the correlation between the urinary t,t-MA concentration and the platelet count was found through linear regression analysis and the chi-square test, and further, this outcome may be used as a basis for a study to establish the acceptable limit of urinary t,t-MA in Korea.

Key Words: Benzene, Muconic acid, Platelet

서 론

벤젠은 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)와 International Agency for Research on Cancer (IARC)의 발암물질 분류에서 각각 A1 및 Group 1에 속해있으며^{1,2)} 화학공장 등의 직업적 노출뿐만 아니라 담배, 대기오염 등의 환경적 노출도 고려해야하는 유기용제이다. 벤젠은 인체에 호흡기, 피부 등을 통하여 흡수되고, 인체에서 페놀, hydroquinone, catechol로 대사되는 ring hydroxylated metabolite 과정, trans,trans-muconic acid(t,t-MA)로 대사되는 ring opening 과정, phenylmercapturic acid로 대사되는 glutathione conjugation 과정 등 크게 3가지 경로로 대사된다³⁻⁵⁾. 페놀은 벤젠을 비롯한 여러 가지 물질의 대사산물이어서 과거 국내외 대형 중독 사례를 일으켰던 10 ppm 이상의 고농도에서는 적절한 인체 대사 지표였지만, 작업환경이 개선되고, 국내허용기준치도 1 ppm 미만으로 강화되면서 저농도 노출에 적합한 t,t-MA(뮤콘산)이나 S-phenylmercapturic acid(S-PMA)로 대체되고 있다⁶⁾.

벤젠은 장기적으로 노출될 경우 범혈구감소증, 백혈병, 혈소판감소증 등의 다양한 혈액 질환을 유발하는 것으로 알려져 있으나⁷⁾, 벤젠의 기중농도가 인체흡수량을 직접적으로 반영하지 못하므로 기중농도로 인체의 혈액학적 영향을 평가하는 것은 어렵다⁸⁾. 따라서 인체흡수량을 대사 지표가 반영한다면 대사지표와 혈액학적 수치사이에 관련성이 있을 것으로 판단할 수 있다. 그리고 여러 역학적 연구나 실험실 연구를 통해 백혈구나 적혈구에 대한 벤젠이나 벤젠대사물의 영향기전은 여러 가설을 통해 다양하게 제시되고 있지만 요즘 뮤콘산과 혈소판 수치와의 연관성 연구는 드문 실정이다^{8,9)}. 이에 이들의 연관성을 파악하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 5월부터 6월까지 경상북도 소재 일개 화학공장에서 근무하고 있는 전체 근로자 331명 중 326명의 근로자를 대상으로 하였다. 연구대상 화학공장의 주요 생산품은 타르, 카본블랙, 무수프탈산, 가소제, 카보머, 조경유, HCP (hexachlorophene) 등이다. 참여한 326명의 근로자는 설문조사 시 사전에 연구 참여 동의서에 자발적으로 서명을 하였다. 5명의 근로자는 연구기간 동안에 건강검진을 수검하지 못한 사람들로 혈액 및 요중 뮤콘산 분석이 누락되어 최종 연구 대상자에서 제외하였다.

대상자 분류에 있어서 벤젠취급자는 본인이 직접 벤젠을 생산하거나 생산품에 벤젠을 사용하는 공정근로자이고, 벤젠노출위험군은 벤젠취급자와 벤젠을 사용하지는 않으나 작업환경측정 결과에서 벤젠이 검출된 공정의 근로자가 합쳐진 군이다.

2. 연구 방법

1) 설문조사

연구진이 직접 설문지를 개발하여, 건강검진을 받기 1주일 전에 보건관리자를 통해 근로자에게 배포하여 직접 작성하도록 하였고, 검진 당일 설문지에 누락된 부분이 있는 경우 다시 작성하도록 하였다. 설문내용은 성별, 나이 등 일반적 사항과, 작업력, 흡연습관 등을 포함하였다.

2) 노출지표 및 임상적 검사

건강검진 시 실시한 혈액검사에서 혈소판수, 백혈구, 적혈구는 자동혈구분석기로 검사하였다. 소변 채취는 사전 교육을 실시하였고 작업 직후에 수거하였다. 뮤콘산 측정은 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)를 이용하였다. 전처리는 튜브에 뮤콘산 표준시료(2, 4 ppb)와 소변 시료를 담고, 10,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리 동안 strong anion exchange (SAX) cartridge를 세척하고, methanol (3 ml)을 가한 후 물(3 ml)을 가하여 세척한다. 세척한 cartridge에 원심분리한 소변시료와 표준용액 상층액 1 ml을 첨가하여 천천히 통과한다. Cartridge에 물(3 ml)을 가하여 세척한다. 20% acetic acid: methanol (8:2) 3 ml을 가하여 추출하였다. HPLC조건은 Mobile phase: acetic acid: MeOH: 5 mM sodium Acetate (10 ml:100 ml:890 ml), Injection: 50 ul, Column: C18 reverse phase column 5 μm (150 mm) Tosho TSK gel ODS-80TM, Flow rate: 0.9 ml/min, U.V detection: 259 nm(246~271 nm)으로 하였다. 요 배설량 보정을 위하여 뮤콘산의 측정치는 요중 creatinine 농도로 보정하였다. Creatinine은 Jaffe's reaction을 이용하여 측정하였다¹⁰⁾.

3) 통계분석

모든 자료는 전산 입력하였고, 통계분석은 SPSS 14.0 for Windows를 이용하였다. 모든 측정 자료를 기하평균 및 기하표준편차로 표시하였고, 우측왜곡된 자료(t,t-MA, 혈소판, WBC, RBC)는 대수변환 수치로 분석하였다. 생산직과 사무직의 흡연을 비교는 chi-square 검정, 생산직과 사무직, 흡연군과 비흡연군의 요중 뮤콘산 농도 차이는 t-test 검정, 혈액검사결과와 뮤콘산의 상관관계

Table 1. The distribution of the subjects by the gender, age group, and type of job

Age (years)	Male				Female		Total			
	Clerical workers		Productive workers		Clerical workers		Clerical workers		Productive workers*	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<30	3	5.0	6	2.4	8	66.7	11	15.3	6	2.4
30-39	20	33.3	85	33.5	4	33.3	24	33.3	85	33.5
40-49	29	48.3	141	55.5	0	0.0	29	40.3	141	55.5
≥50	8	13.3	22	8.7	0	0.0	8	11.1	22	8.7
Total	60	100.0	254	100.0	12	100.0	72	100.0	254	100.0

*p<0.01 by chi-square test

Table 2. Smoking rate by type of job

Type of job	Smokers		Non-smokers	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Productive workers	139	54.7*	115	45.3
Clerical workers	28	38.9	44	61.1
Total	167	51.2	159	48.8

*p<0.01 by chi-square test

Table 3. Urinary t,t-MA concentrations by type of job and smoking

Contents	Urinary t,t-MA concentrations*
Type of job	
Clerical workers	0.28(2.42)
Productive workers	0.28(2.68)
Handling of benzene	
Handler	0.31(3.63)
Non-handler	0.28(2.54)
Exposure of benzene	
Exposed workers	0.29(2.92)
Non-exposed workers	0.28(2.52)
Smoking	
Smokers [†]	0.32(2.44)
Non-smokers	0.25(2.77)
Total	0.28(2.62)

*Unit : mg/g creatinine

[†]p<0.01 by t-test

는 피어슨 상관분석, 혈소판수와 유의한 상관관계를 보인 단변량을 독립변수로하여 다중회귀분석을 실시하였다.

결 과

1. 일반적 특성

연구 대상 사업장의 근로자는 총 326명이며 이중 남자는 314명(96.3%)이었고, 여자는 12명이었다. 연령별로는 40대가 170명(52.1%)으로 가장 많았으며, 근로자의 평균 연령은 40.9±6.7년이었고, 생산직의 평균 연령(41.5±6.0년)이 사무직의 평균 연령(38.8±8.5년)보다 유의하게 높았다(p<0.05). 직종별로는 생산직이 254명(77.9%)이었고, 여자는 모두 사무직이었다(Table 1). 생산직의 평균 근무기간은 16.1±6.4년으로 사무직의 평균 근무기간(13.5±7.7년)보다 유의하게 높았다(p<0.01). 벤젠취급자는 24명(7.4%), 벤젠노출위험군은 85명(26.9%)이었다.

전체 근로자 326명 중 167명(51.2%)이 흡연자였다. 생산직의 흡연율이 54.7%로 사무직의 흡연율 38.9%보다 유의하게 높았다(p<0.01, Table 2). 벤젠취급자의 흡연율(54.2%)과 비취급자의 흡연율(51.0%)은 차이 없었고, 벤젠노출가능성 있는 작업자 흡연율(52.9%)과 노출가능성이 없는 작업자(50.6%)도 차이가 없었다.

요중 무론산 기하평균(기하표준편차) 농도는 0.28 mg/g creatinine(2.62)이었고, 생산직은 0.28 mg/g creatinine(2.68) 사무직은 0.28 mg/g creatinine(2.42)로 차이가 없었다. 벤젠취급 유무와 벤젠노출위험

Table 4. CBC* results by type of job and smoking

CBC	Clerical workers	Productive workers	Smokers	Non-smokers
Platelet [†]	233.9(1.3)	233.1(1.2)	232.8(1.3)	234.7(1.2)
WBC [†]	6.58(1.26)	6.25(1.27)	6.91(1.27)	6.11(1.24)
RBC [†]	4.95(1.07)	4.89(1.09)	4.92(1.07)	4.96(1.08)

*Complete blood cell count, [†]Unit : ×10³/μL, [‡]Unit : ×10⁶/μL.

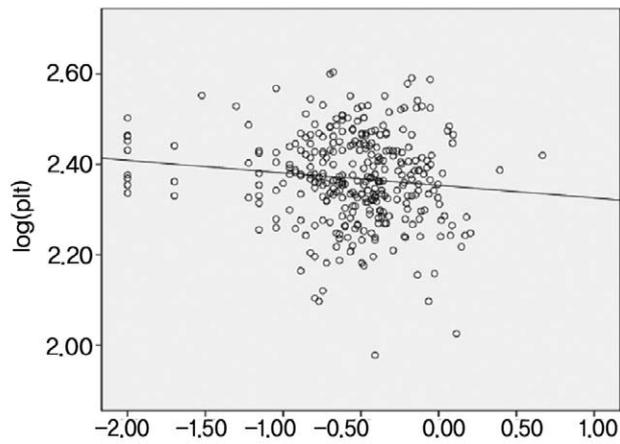


Fig. 1. Relationship between urinary log(t,t-MA) concentration and log(plt).

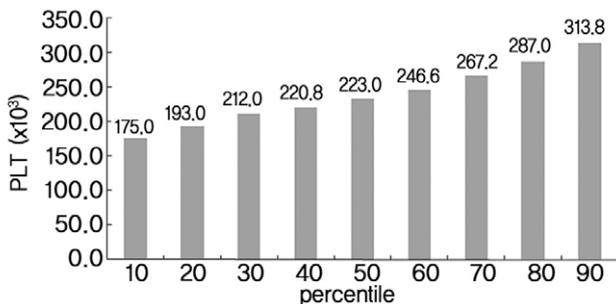


Fig. 2. Cutoff value of platelet by each percentile.

유무에 따른 요중 미론산 농도 차이는 없었다. 흡연자의 경우 0.32 mg/g creatinine(2.44)으로 비흡연자 0.25 mg/g creatinine(2.77)에 비해 유의하게 높았다 (p<0.05, Table 3).

혈액검사결과에서 직종에 따른 혈소판, RBC, WBC 기하평균 차이는 없었다. 벤젠취급 유무와 벤젠노출위험 유무에 따른 차이도 없었다. 흡연유무에 따른 혈소판, RBC, WBC 기하평균 차이는 없었다(Table 4).

미론산과 혈구수치의 상관분석에서 log(t,t-MA)와 log(WBC), log(RBC)는 유의한 상관관계가 없었고, log(t,t-MA)와 log(platelet)은 r=-0.116(p=0.039, Fig. 1), 연령과 log(platelet)은 r=-0.130(p=0.019)로 음의 상관관계가 있었다. 최근 10일간의 총 흡연량과

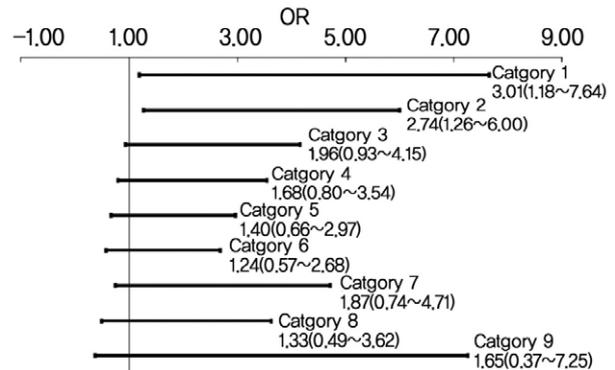


Fig. 3. The odds ratios by cross-tabulation between each categories and 2 subgroups divided by the 90-percentile level of trans, trans-muconic acid.

log(t,t-MA)와의 상관분석에서는 r=0.121(p=0.031) 양의 상관관계가 있었다. log(platelet)을 종속변수로 log(t,t-MA)과 연령을 독립변수로 하여 실시한 다중선행 회귀분석에서 연령은 -0.002의 상수, log(t,t-MA)은 상수 -0.029의 유의한 회귀식을 산출하였다(R²=0.032). 흡연군만 선택하여 흡연기간을 독립변수로 log(platelet)을 종속변수로 한 회귀분석에서는 -0.004의 상수를 지닌 회귀식을 산출하였다(R²=0.034).

혈소판을 각 분위수별로 두군으로 나누어 교차분석을 실시하였다. 10분위수의 값은 17만5천이었는데 이 값을 기준으로 초과군, 이하군 두군으로 나누고 이를 Category 1로 정의하였다. 같은 방식으로 20분위수는 19만3천이었고, 이 값을 기준으로 이하군, 초과군 두군으로 나누어 Category 2로 하는 등 90분위수까지 각각 분위수 기준 수치별로 두군으로 나누어 총 9개의 Category를 만들었다(Fig. 2).

나눈 각 Category와 미론산 90분위수(0.819 mg/g creatinine) 기준으로 두군으로 나눈 변수를 가지고 교차분석을 실시한 결과 Category 1, 2에서 미론산 90분위수(0.819 mg/g creatinine 기준) 초과군이 이하군에 비해 혈소판 17만5천이하와 19만3천 이하 분포가 교차비 각각 3.01, 2.74로 유의하게 높았다. Category 9에서 1로 갈수록 교차비가 커지는 경향성을 보였다(Fig. 3).

고 찰

인체에 흡수된 벤젠의 기중농도에 따라 약 2~25% 정도가 뮤콘산으로 배설되는데¹¹⁾, 기중농도가 낮아질수록 뮤콘산의 비율은 더 증가한다¹²⁾. 뮤콘산은 툴루엔 등의 다른 유기용제가 같이 흡수되거나, 알코올 섭취 시 대사가 방해받아 과소평가될 수 있고, 가공식품에 있는 sorbic acid(소르빈산)가 뮤콘산으로 대사되므로 음식에 의해 과대평가 될 수 있다¹³⁾. 1 ppm 이하의 저용량 벤젠 노출에서는 SPMA가 벤젠의 생물학적 지표로서는 더 우수하지만 접근성, 취급, 비용효율이 뮤콘산이 우수하여 집단인구연구에 더 적합하다고 알려져 있다^{13,14)}. 이 연구에서 혈소판과의 연관성에 뮤콘산을 이용하였는데, 뮤콘산의 벤젠 지표로서의 우수성은 국외뿐만 아니라, 우리나라에서도 여러 연구를 통해 입증되었다. 최근 국내에서 발표된 연구에서도 기중농도와 요중 뮤콘산은 상관계수 0.6~0.8까지의 높은 상관관계를 보였다^{4,6)}.

벤젠의 만성적 노출에 의한 혈액학적 독성은 타이어 제조공장에서 재생불량성 빈혈환자들이 보고된 19세기 이후부터 기록되어 있다¹⁵⁾. 벤젠과 관련된 여러 혈액학적 질환이 보고되었고 역학적 관련성은 명확하다. 벤젠자체나 그 대사물이 혈액학적 이상을 일으키지만 그 기전과 용량반응관계는 아직 명확하지가 않다⁷⁾. 일부 보고된 기전에는 벤젠이나 벤젠 에폭사이드(benzene epoxide)와 같은 중간 대사산물이 세포 내에서 직·간접적으로 활성산소를 생성하거나, DNA adducts를 생성하여 DNA 손상을 유발함으로써 혈액학적 질환을 유발하는 것 등이 있다^{16,17)}. 이 연구에서 사용된 뮤콘산은 직접적인 독성을 가진 물질은 아니지만 그 전구물질인 muconaldehyde가 혈액학적 독성 작용을 알려져 있어 뮤콘산으로 혈액학적 상관관계를 살펴보는 것은 의미 있을 것으로 판단하였다¹⁸⁾. 더구나 뮤콘산과 혈소판과의 관련성 연구는 백혈구에 비해 상대적으로 의학적 관심이 적어 국내외에서도 드물게 연구되었으며, 이러한 연구 결과도 명확한 관련성을 보이지 않았고, 대상자수가 적거나 간접적으로 연관성을 검토한 제한점이 있었다^{8,19)}.

본 연구대상자들의 흡연율은 51.2%이었고, 흡연율이 높은 생산직도 54.2%였지만 이는 2004년 9월 당시 국내 남자 성인흡연율 57.8%에 비하여 낮은 수준이었다. 뮤콘산은 요비중에 따라 농도차이가 나므로²⁰⁾ 이 연구에서는 크레아티닌으로 보정하였다. 요중 뮤콘산의 값이 생산직과 사무직에서는 유의한 차이가 없었다. 이는 이 연구 결과상에서 제시하지는 않았지만 연구대상 작업장의 작업환경측정결과에서 벤젠 기중농도가 대부분 0.2 ppm 이하로 유지되고 있었고 벤젠취급자들도 모두 안전보호구를 제대로 착용하여 직업적 노출이 미미하였기 때문에 판

단한다. 흡연 유무에서 흡연군이 유의하게 뮤콘산 농도가 높았다. Cocco 등²⁰⁾의 연구, Carrieri 등²¹⁾의 연구, Boogaard 등²²⁾의 연구 등 최근 20년간 발표된 대부분의 연구에서도 흡연자가 비흡연자에 비해 높게 나왔는데 작업환경이 기준치 이하 수준으로 유지되는 작업장에서 흡연과 같은 환경적 벤젠노출의 양이 상당하며 순수 작업장 벤젠 노출의 혈액학적 영향만을 보고자 하는 연구에서는 연구방법 상에서 통제하여야 한다. 실제 담배 주류연에는 73 µg 이상의 벤젠을 함유하고 있어 흡연자가 비흡연자에 비하여 벤젠 폭로 수준이 높다¹²⁾. 본 연구에서는 벤젠노출 지표로서의 뮤콘산과 혈소판 수치의 연관성을 알아보고자 하였기에 직업적, 환경적 벤젠노출 구분을 하지 않았다.

Kim 등²³⁾의 연구에서와 같이 소르빈산 섭취자와 비섭취자간에 뮤콘산 농도의 차이가 없는 결과도 있지만, Weaver 등¹³⁾의 연구, Marrubini 등²⁴⁾의 연구 등 대부분의 연구에서는 소르빈산 섭취자에서 뮤콘산 농도가 유의하게 높았고, 이를 통제하여야 순수 벤젠노출에 의한 평가를 할 수 있다고 하였다. 이 연구에서 소르빈산을 통제하지 못한 제한점이 있다.

혈액검사결과 혈소판수 15만 이하로 저하소견을 보인 대상자는 최하 9만5천개를 가진 대상자를 포함 총 9명이었으나 임상적 치료를 요하는 대상자는 없었다. 백혈구나 적혈구에서는 이상소견을 보인 대상자는 없었다. 이 연구에서 뮤콘산과 혈액학적 자료들의 특성상 우측왜곡되어 대수변환한 값을 분석에 이용하였다. 요중 log(t,t-MA) 증가에 따라 log(platelet)은 유의하게 감소하여 연관성을 시사하였다. 그러나 설명력(R square)이 낮았는데, 이는 혈소판 수치에 미치는 간염, 약물복용, 감염 등의 다양한 요인을 고려 못하였고, 뮤콘산 농도에 영향을 미치는 벤젠 이외의 요인인 소르빈산, 음주, 기타 유기용제를⁴⁾ 제어하지 못한 것이 원인으로 생각한다. 그리고 선형회귀모델로는 설명하기 어려운 생물학적 역치가 존재하여 혈소판과 뮤콘산을 10분위수별로 Category를 정하여 실시한 카이제곱검정에서 뮤콘산 90분위수와 혈소판 Category 1 (10분위수)과 2 (20분위수) 같이 특정 컷오프 기준이 되어야 유의한 결과가 나온 것도 그 이유 중의 하나로 생각한다. 현재 한국산업안전보건공단에서는 기중 벤젠농도 1 ppm 기준에서 요중 뮤콘산 기준을 1 mg/g creatinine 미만으로 정하였는데 이 연구의 요중 뮤콘산 90분위수 기준인 0.819 mg/g creatinine 이상 군에서 미만군보다 임상적으로 혈소판저하증 기준은 아니지만 혈소판 Category 1과 2의 낮은 쪽 분포가 유의하게 높게 나온 것을 볼 때, 향후 추가 연구를 통해서 현 기준치 1 mg/g creatinine의 기준 강화도 고려해볼 필요가 있다.

마지막으로 뮤콘산과 혈소판이 관련성이 있다는 전제하에 이 연구에서 log(platelet)의 감소는 직업적 벤젠노출

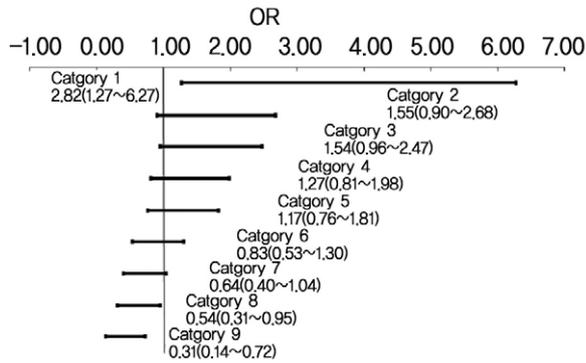


Fig. 4. The odds ratios by cross-tabulation between each categories and smoking.

뿐만 아니라 흡연과 같은 비직업적 벤젠노출도 많이 작용한 것으로 보인다. 혈소판 수치에 대한 흡연의 영향은 아직 논란이 있는 상태이고²⁵⁾, 이 연구에서도 흡연량을 객관적으로 평가할 흡연지표를 측정하지 못하였지만, 작업 공정 및 직종별 요중 뮤론산 농도 차이는 없었고, 작업장 벤젠 기중농도가 0.2 ppm 이하였으며 흡연자에서 비흡연자보다 요중 뮤론산 농도가 높았기 때문이다. 또한 최근 10 일간의 흡연량과 log(t,t-MA)의 상관관계에서도 유의한 상관관계를 보였고, 흡연자에서 log(platelet)=-0.004×흡연기간+2.448의 회귀식을 산출하였다. 흡연유무와 혈소판 각 분위수별로 실시한 교차분석에서 Category 9에서 1로 갈수록 교차비가 점점 커지는 경향성을 보였다(Fig. 4). 그러나 흡연, 뮤론산, 혈소판의 순으로 이어지는 흐름에서 흡연이 혈소판수에 미치는 영향에 대해서는 추가연구가 필요하다.

이 연구는 뮤론산과 혈소판 수치의 상관관계에 있어 흡연의 정량화, 소르빈산과 같은 요중 뮤론산 농도에 영향을 미치는 인자, 약물이나 감염과 같은 혈소판에 영향을 미치는 인자 등을 정확히 보정하지 못한 제한점이 있지만, 요중 뮤론산과 혈소판 수치와의 관련성을 선형모델과 교차분석 등을 통해 유의한 상관관계를 관찰하였고, 향후 요중 뮤론산 농도의 허용기준치 설정에 대한 참고자료를 제시하였다는 점에서 의의가 있다.

요 약

목적: 최근 저농도 벤젠노출의 적절한 지표로써 요중 trans,trans-muconic acid(t,t-MA)가 여러 연구에서 제안되고 있으나, 혈소판 수치와의 관련성 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 이들의 연관성을 파악하고자 이 연구를 시행하였다.

방법: 2004년 5월부터 6월까지 카보머, 카본블랙 등을 생산하며 일부 공정에서 벤젠을 취급하는 화학공장 근로자 326명에 대한 설문조사, 요중 뮤론산, 혈액검사 등을

시행하였다. 설문조사는 일반적 사항을 포함하여 작업력, 흡연습관 등을 조사하였으며, 요중 뮤론산의 농도는 HPLC를 이용하여 분석하였고, 혈액은 자동혈구분석기로 분석하였다. 모든 자료는 전산 입력하였고, 통계분석은 SPSS 14.0 for Windows를 이용하였다.

결과: 조사 대상자의 요중 뮤론산 기하평균(기하표준편차) 농도는 0.28 mg/g creatinine(2.62)이었고, 직종에 따른 차이는 없었다. 흡연자의 요중 뮤론산의 기하평균(기하표준편차) 농도는 0.32 mg/g creatinine (2.44)으로 비흡연자의 0.25 mg/g creatinine(2.77)보다 유의하게 높다(p<0.05). 조사 대상자의 직종 및 흡연유무에 따른 혈소판수의 차이는 없었다.

log(platelet)과 log(t,t-MA)은 유의한 상관관계가 있었고(r=-0.116, p=0.039), log(platelet)를 종속변수로 하는 선형회귀분석에서 log(platelet)=-0.002×Age + [-0.029×log(t,t-MA)] +2.436, R square=0.032의 회귀식을 산출하였다.

뮤론산 90분위수(0.819 mg/g creatinine) 기준에서 두 군으로 나눈 변수와 혈소판 10분위수(175,000개)를 기준에서 두 군으로 나눈 변수를 이용해 실시한 카이제곱 검증에서, 뮤론산 90분위수(0.819 mg/g creatinine 기준) 초과군이 이하군에 비해 혈소판 17만5천 이하 분포가 교차비 3.01로 유의하게 높았다.

결론: 이 연구는 뮤론산과 혈소판 수치의 상관관계에 있어 흡연의 정량화, 소르빈산과 같은 요중 뮤론산 농도에 영향을 미치는 인자, 약물이나 감염과 같은 혈소판에 영향을 미치는 인자 등을 정확히 보정하지 못한 제한점이 있지만, 요중 뮤론산과 혈소판 수치와의 관련성을 선형회귀분석과 교차분석 등을 통하여 유의한 상관성을 관찰하였고, 향후 요중 뮤론산 농도의 기준치 설정에 대한 참고자료를 제시하였다는 점에서 의의가 있다.

참 고 문 헌

- 1) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the TLVs and BEIs. 7th ed. ACGIH. Cincinnati. 2001.
- 2) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Supplement 7. IARC. Lyon. 1987. pp 120-2.
- 3) Inoue O, Seiji K, Nakatsuka H, Whatanabe T, Yin SN, Li GL, Cai SX, Jin C, Ikeda M. Urinary t,t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. Br J Ind Med 1989;46:122-7.
- 4) Oh HC, Kim CN, Won JU, Kim HS, Kim HR, Roh J. Availability of trans, trans-muconic acid as a biomarker for exposure to low concentrations of benzene. J

- Korean Soc Occup Environ Hyg 2004;14(2):155-64. (Korean)
- 5) Ong CN, Lee BL, Determination of benzene and its metabolites: application in biological monitoring of environmental and occupational exposure to benzene. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;660:1-22.
 - 6) Kim SH, Park JU, Moon JD. Change of urinary trans, trans-muconic acid before and after turnaround process in a petrochemical plant. *Korean J Occup Environ Med* 2008;20(4):335-42. (Korean)
 - 7) Snyder R, Witz G, Goldstein BD. The toxicology of benzene (Review). *Environ Health Perspect* 1993;100:293-306.
 - 8) Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Soogarun S. The urine trans, trans muconic acid biomarker and platelet count in a sample of subjects with benzene exposure. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(1):73-6.
 - 9) Snyder R, Hedli CC. An overview of benzene metabolism. *Environ Health Perspect* 1996;104:1165-71.
 - 10) Garde AH, Hansen AM, Kristiansen J. Evaluation, including effects of storage and repeated freezing and thawing, of a method for measurement of urinary creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63(7-8):521-4.
 - 11) Ray MR, Roychoudhury S, Mukherjee S, Lahiri T. Occupational benzene exposure from vehicular sources in India and its effect on hematology, lymphocyte subsets and platelet P-selectin expression. *Toxicol Ind Health* 2007;23(3):167-75.
 - 12) Scherer G, Renner T, Meger M. *J Chromatogr B*. Analysis and evaluation of trans, trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure *Biomed Sci Appl* 1998;717(1-2):179-99.
 - 13) Weaver VM, Buckley T, Groopman JD. Lack of specificity of trans,trans-muconic acid as a benzene biomarker after ingestion of sorbic acid-preserved foods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(7):749-55.
 - 14) Boogaard P.J. and van Sittert N.J. Suitability of S-phenylmercapturic acid and trans-trans-muconic acid as biomarkers for exposure to low concentrations of benzene. *Environmental Health Perspectives* 1996;104(Suppl 6):1151-7.
 - 15) Paustenbach DJ, Bass RD, Price P. Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for future regulation. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 6):177-200.
 - 16) Agrawal R, Sharma PK, Rao GS. Release of iron from ferritin by metabolites of benzene and superoxide radical generating agents. *Toxicology* 2001;168:223-30.
 - 17) Tuo J, Deng T, Loft S, Poulsen HE. Dexamethasone ameliorates oxidative DNA damage induced by benzene and LPS in mouse bone marrow. *Free Radic Res* 1999;30:29-36.
 - 18) Bleasdale C, Kennedy G, MacGregor JO, Nieschalk J, Pearce K, Watson WP, Golding BT. Chemistry of muconaldehydes of possible relevance to the toxicology of benzene. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 6):1201-9.
 - 19) Kang SK, Lee MY, Kim TK, Lee JO, Ahn YS. Occupational exposure to benzene in South Korea. *Chem Biol Interact* 2005;153-154:65-74.
 - 20) Cocco P, Tocco MG, Ibba A, Scano L, Ennas MG, Flore C, Randaccio FS. trans,trans-Muconic acid excretion in relation to environmental exposure to benzene. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(6):456-60.
 - 21) Carrieri M, Tranfo G, Pignini D, Paci E, Salamon F, Scapellato ML, Fracasso ME, Manno M, Bartolucci GB. Correlation between environmental and biological monitoring of exposure to benzene in petrochemical industry operators. *Toxicol Lett* 2009;192:17-21.
 - 22) Boogaard PJ, van Sittert NJ. Biological monitoring of exposure to benzene: a comparison between S-phenylmercapturic acid, trans,trans-muconic acid, and phenol. *Occup Environ Med* 1995;52(9):611-20.
 - 23) Kim YD, Kang JW, Eom SY, Zhang YW, Kim SH, Kim EY, Lee CH, Moon JD, Kim H. Effect of Genetic Polymorphisms of CYP2E1 and ALDH2 on the Relationship between the Levels of Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine and t,t-Muconic Acid. *Korean J Occup Environ Med* 2007;19(2):164-70. (Korean)
 - 24) Marrubini G, Coccini T, Maestri L, Manzo L. Effect of sorbic acid administration on urinary trans,trans-muconic acid excretion in rats exposed to low levels of benzene. *Food Chem Toxicol* 2002;40(12):1799-806.
 - 25) Suwansaksri J, Wiwanitkit V, Soogarun S. Effect of smoking on platelet count and platelet parameters: an observation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(3):287-8.