

진폐진행도에 따른 혈청내 구리와 아연 농도의 변동

부산대학교 의과대학 예방의학 및 산업의학교실, 양산삼성병원 산업의학과¹⁾
부산대학교병원 방사선과학교실²⁾

박정래 · 박종욱¹⁾ · 이수일 · 이철호 · 오차재 · 김창원²⁾ · 조병만 · 김돈균

— Abstract —

The Serum Copper and Zinc Concentration according to the Progression of Pneumoconiosis

Jung-Rae Park, Jong-Wook Park¹⁾, Su-Il Lee, Cheol-Ho Yi, Cha-Jae O, Chang-Won Kim²⁾, Byung-Mann Cho, Don-Kyoun Kim

*Department of Preventive and Occupational Medicine,
College of Medicine, Pusan National University*

*Department of Occupational and Environmental Medicine, Samsung Hospital¹⁾
Department of Radiology, College of Medicine, Pusan National University²⁾*

Objectives : Copper and Zinc, the trace elements of a living body, take a part in immunologic mechanism and induce the pulmonary fibrosis which is the pathologic progress of pneumoconiosis. This study was performed to assist the identification of the pathologic process of pulmonary fibrosis in pneumoconiosis.

Methods : The subjects of this study was 200 diagnosed persons as pneumoconiosis, of whom 100 persons was the visitors in the outpatients departments of pneumoconiosis and 100 admmissive pneumoconiosis patients. The serum copper and zinc are measured and compared.

Results : The mean serum copper concentration of visitor group was significantly higher than that of control group, and that of stage V3 subgroup of visitor group was highest because of their advanced fibrosis. But, there was not the difference of serum copper concentration between patient and control group. We thought that the reason was poor nutritional and health status of the patient. The mean of serum zinc concentration of visitor and patient control was lower than that of control group. As the degree of pulmonary fibrosis was more severe from stage V1, V2, V3 of visitor to stage P1, P2, P3 of patient, the mean of serum zinc concentration was lower. The ratio of serum copper/zinc of visitor and patient was higher than that of control, and that of patient was higher than that of visitor. Those results showed that the ratio of serum copper/zinc ratio more greatly expressed the degree of progression of pneumoconiosis than only copper or zinc concentration by adjustment of nutritional and health status of the patient.

Conclusions : As above study results, the degree of pulmonary fibrosis of pneumoconiosis could be estimated by means of serum copper/zinc ratio.

Key Words : Pneumoconiosis, Serum copper/zinc ratio, Pulmonary fibrosis

〈접수일 : 2000년 7월 28일, 채택일 : 2000년 9월 25일〉

교신저자 : 박 정 래(Tel : 051-240-7741) E-mail : oem@oem.or.kr

서 론

진폐증은 여러 종류의 분진에 장기간 노출되어 그 분진의 독성에 의해 폐조직의 간질성 변화 즉 섬유화가 발생하는 질환으로, 우리나라에서 진폐증의 역사는 광산의 역사라고 할만큼 광산근로자와 밀접한 관계가 있다. 그러나 최근에는 산업구조가 변화함에 따라 광산업이 퇴색하고 있어 상대적으로 제조업이나 건설업 근로자들에서의 진폐증 발생률이 증가하고 있다.

황일순(1999)에 의하면 1997년 3월 현재 전국의 19개 병원에서 약 2,500명에 달하는 진폐증 환자가 폐기능 장애와 합병증으로 치료받고 있으며, 1997년까지 진폐증으로 장애보상을 받은 환자는 23,648명, 그리고 1966년부터 1997년까지 진폐증으로 사망한 환자가 3,114명에 달한다. 그리고 매년 진폐정밀진단 검사상 의사진폐증으로 진단받은 경우도 수백 명에 이르는데, 진폐증이 비가역적이고 진행성의 질환임을 생각할 때 이들에 대한 관리 및 치료 그리고 더 이상의 진행을 막는 것이 근로자의 건강뿐 아니라 국가적인 차원에서도 중요한 의미를 갖는다고 하겠다.

진폐증의 발생기전에 대한 연구는 진폐증 발생에 중요한 원인으로 알려진 석면섬유, 유리규산 그리고 석탄분진을 중심으로 진행되어 왔다. 분진이 체내에 흡입되었을 때 일차적으로 반응하는 염증세포는 대식세포로서 이 세포는 분진 침착 부위에 침윤되어 염증성 변화를 유발시킨다(Saffioti, 1986). 그러나 대식세포의 염증성 변화가 항상 간질의 섬유화를 일으키는 것은 아니고 분진의 폭로가 중단되면 병변이 잔존하지 않고 치유되는 경우가 있는데 이와 같은 반응을 일으키는 분진으로는 carbon, latex bead 등이 있다(Schreider 등, 1985).

반면에 석면이나 결정형 규산 분진 등에 의한 염증성 변화는 폐구조를 파괴시키고 특이한 조직학적 반응을 보인다. 이와 같은 변화는 분진폭로의 정도에 따라 차이가 있으나 활성화된 대식세포로부터 활성산소기와 염증성 및 섬유화성 매개물질이 분비되어 염증세포의 침윤을 지속시키기 때문으로 알려져 있다(Lim 등, 1997). 한편 섬유모세포는 활성화된 대식세포와 호중구로부터 분비되는 섬유화 촉진 매개물질에 의하여 증식이 계속되어 섬유화에 이르게 된다.

따라서 근래에는 섬유화반응이 일어나기 전 단계인 폐포염을 억제하고 염증성 섬유화성 매개물질의 분비나 반응을 감소시킴으로써 진폐증의 치료방법을 개발하고자 하는 노력이 계속되고 있다(윤임중 등, 1994; 김경아와 윤임중, 1995; Bender 등, 1990).

진폐증의 병리학적인 변화 중 가장 중요한 것은 폐간질의 섬유화인데 이 경우 교원조직의 증식이 일어난다. 이러한 변화는 폐포내의 대식세포와 중성구들의 침윤과 그 세포로부터 분비되는 많은 cytokine들이 섬유모세포를 유도하는 주요한 과정(화학주성: chemotaxis)이며 이러한 변화를 매개하는 많은 효소에 인체내의 필수 금속인 아연(Zn)과 구리(Cu)가 관여되는 것으로 알려져 있다(Konish 등, 1985; Bai 등, 1993; Liu, 1989; Niculescu, 1981; Ren과 Jiang, 1993; Schugo, 1987; Wang 등, 1998). 아직까지 폐의 섬유화반응에서 이러한 효소들의 기능이 완전히 알려지지 않은 상태이나 혈청내 아연과 구리의 변화를 살펴봄으로써 폐의 섬유화에 작용하는 효소들의 유도과 활성화 및 기능을 파악함과 아울러 폐의 섬유화를 촉진하는 기전을 밝혀 진폐증의 발생과 진행을 조절할 수 있는 치료방법을 개발하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

본 연구에서는 진폐진단기관에서 처음으로 진단을 받게 된 사람들과 진폐증이 진행되어 요양기관에 입원중인 진폐환자들의 혈청 아연과 구리의 농도를 구하여 정상인들의 농도와 비교 분석함으로써 이 금속들이 진폐증의 발생과 진행과정에서 어떻게 변화되는지를 연구하여 진폐증의 병리적 기전인 폐섬유화의 진행을 추정할 수 있는 지표의 개발에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1) 초진내원자군

1998년 12월부터 1999년 4월까지 경상남도 소재의 1개 진폐정밀진단기관에서 진폐증에 대한 건강진단을 받은 사람들 중 탄광에서의 근무경력과 흉부사진 판독소견상 진폐음영이 확인된 100명을 선정하였다. 흉부사진의 판독은 ILO 분류법에 따랐으며, 진폐증의 진행정도(profusion)에 따라 3군으로 나누었다. 완전분류에 의한 진행정도가 0/0에서 1/2까지에

포함되는 군을 Stage V1로 하였고, 2/1에서 3/+에 포함되는 군을 Stage V2로 하였다. 그리고 진행성 거대섬유화(PMF: Progressive Massive Fibrosis) 소견이 있는 군을 Stage V3로 하였다(Table 1).

2) 입원환자군

진폐증으로 진단받은 후 10년이상 경과된 사람들로서 1999년 5월 현재 진폐요양기관에서 요양중인 환자 170명 중 탄광에서의 근무경력이 확인되고, 채혈이 가능했던 100명을 선정하였다. 이들도 흉부사진상의 진폐진행정도(profusion)에 따라 3군으로 구분하였다(Table 2).

3) 대조군

대조군은 건강진단을 위해 부산소재의 보건소와 마산소재의 건강진단기관에 내원한 사람들을 대상으로 하였다. 연구대상자들과의 적절한 짝짓기(matching)를 위해 60세 전후의 남성으로서 구리와 아연의 혈청농도에 변동을 가져올 수 있는 폐결핵, 뇌경색, 심근경색 등의 질환에 이환된 적이 있는 사람을 제외한 100명을 선정하였다.

2. 연구방법

1) 정보의 수집

연구대상자는 모두 탄광에서의 직업력이 확인되는 환자들로만 선정하였으며, 용접공폐증 환자 등의 경우는 혈청금속에 영향을 줄 것을 고려하여 배제하였다. 초진내원자들의 성별, 연령, 흡연력 및 폐기능검사소견 등의 자료는 진폐 정밀검사기록부에서 수집

하였고, 입원 환자들은 개별면담과 의무기록지를 통해 수집하였다. 그리고 대조군의 경우는 해당기관의 건강진단 기록부를 이용하여 관련정보를 수집하였다. 흉부사진은 연구대상자군들에서 비교적 최근에 촬영된 것을 선정하였고, 판독은 진단방사선과 전문의 1명에 의뢰하였다.

2) 혈청 구리(Cu)와 아연(Zn)의 농도의 분석

연구대상자들의 혈청내 구리와 아연 농도를 측정하기 위해 정맥혈을 채취하여 3시간 내에 원심분리(2,000 rpm, 5 min)한 뒤 그 상층의 혈청을 분석 전까지 냉동보관하였다(Robert 등, 1985). 이후 냉동혈청을 녹여서 1 % HCl, 0.2 % Triton X-100으로 20배 단순희석하여 유도성 결합 플라즈마 방사분석기(ICP:Inductively Coupled Plasma emission spectrometer, BAIRD PSX)로 분석하였으며, 그 조건(Larry 등, 1990)은 아래와 같다(Table 3).

3) 통계적 분석방법

초진내원자군, 입원환자군 및 대조군에 대해 연령, 성별, 작업경력 등의 일반적인 특징, 그리고 혈청 구리와 아연의 농도에 대해 Student's t-test 와 ANOVA(analysis of variance), Kruskal-Wallis test 를 사용하여 각각의 평균의 차이에 대한 유의성을 비교하였다. 연령과 흡연이 혈청내 구리와 아연 농도에 미치는 영향을 분석하기 위하여 Pearson's correlation coefficient를 이용하였다. 모든 자료의 처리와 통계적 검정은 SPSS 통계 프로

Table 1. Definition and numbers of the subgroups of visitor group

Subgroups	Definition	No.
Stage V1	Profusion is from 0/0 to 1/2 without other complications	46
Stage V2	Profusion is from 2/1 to 3/+ with or without other complications	38
Stage V3	This classification is A, B, C with progressive massive fibrosis	16

Table 2. Definition and numbers of the subgroups of patient group

Subgroups	Definition	No.
Stage P1	Profusion is from 0/0 to 1/2 without other complications	2
Stage P2	Profusion is from 2/1 to 3/+ with or without other complications	27
Stage P3	This classification is A, B, C with progressive massive fibrosis	71

그램(Ver. 9.0)을 이용하였다.

결 과

1. 일반적인 특성

초진내원자 100명의 평균 연령은 대조군에 비해 작았으나($p<0.05$), 입원환자의 평균 연령은 대조군과 차이가 없었다. 초진내원자군과 입원환자군의 작업경력(분진폭로경력)은 입원환자군이 의미있게 길게 나타났다($p<0.05$)(Table 4).

초진내원자군내 세부군들의 연령간에는 통계학적인 차이가 없었다. Stage V1의 작업경력은 Stage V3에 비해 짧았다($p<0.05$). 초진내원자군내 세부군들의 폐기능검사상 노력성폐활량과 최대환기량에 대해

Table 3. Analytic conditions of inductively coupled plasma emission spectrometer

Items	Analytic condition
RF volt	2082(V)
RF power	750(W)
RF tuning	0.7~0.8
PM tube gain	
Low	17
High	15
Viewing height control	
Horizontal	7.37
Vertical	6.04
Plasma gas flow	65 psi
Auxiliary gas flow	
Sample gas flow	20 psi
Pump speed	8.00 rpm
Coarse ADJ	1070~1080
PA GRID	3.8(A) 1×1000(V)
PA WLT	3.8(A) 4×1000(V)
PA FIL	3.8(A) 7.2×1000(V)
Wave length(nm)	
Cu	324.754×1
Zn	213.856×2
Nebulizer	concentric flow type

Table 4. General characteristics of subjects (mean±SD)

	N	Age	Tenure
Visitor	100	59.7±7.7*	15.5±8.1**
Patient	100	63.0±6.3	19.7±6.5**
Control	100	62.3±6.9*	

*, ** $p<0.05$ by Student's t-test

한 비교는 Stage V1, V2, V3으로 진행할수록 낮게 나타났다($p<0.05$)(Table 5).

입원환자내 세부군들의 연령, 작업경력, 진폐증의 이환기간 등의 평균값의 차이는 통계학적인 차이가 없었다. 다만, Stage P1의 작업경력과 진폐증의 이환기간의 평균이 다른 두 세부군들에 비해 낮은 값이었으나, 대상자수가 적어서 통계학적 유의성을 보이지 않았다(Table 6).

2. 연령과 흡연과 혈청 구리와 아연의 농도의 상관분석

연구대상자들의 연령이 60세 전후로 비교적 좁은 범위를 보였으며, 연구대상자 300명을 대상으로 한 연령별 혈청 구리와 아연의 분포에 대한 상관분석에서는 의미있는 결과를 얻지 못하였다(Table 7).

흡연여부에 대한 응답이 있었던 199명을 대상으로 흡연여부에 따른 혈청 구리와 아연의 농도를 비교한 결과 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다($p>0.05$) (Table 8).

3. 초진내원자군, 입원환자군과 대조군의 혈청내 구리와 아연의 평균농도

혈청 구리농도는 초진내원자군이 대조군보다 높았고($p<0.05$), 입원환자군에서는 대조군보다 높았으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 아연농도는 초진내원자와 입원환자 모두 대조군에 비해 낮았다($p<0.05$).

혈청 구리와 아연의 비를 구하여 평균값을 구한 결과에서는 초진내원자와 입원환자의 평균값이 모두 대조군에 비해 높았다($p<0.05$)(Table 9).

4. 초진내원자군내 세부군들의 혈청 구리와 아연의 농도

초진내원자군을 진폐진행정도에 따라 3군으로 나누었을 때 혈청 구리농도의 평균이 폐섬유화의 진행 정도에 따라 증가하는 경향을 보였으며($p<0.001$), 특히 Stage V3는 사후검정결과 대조군과 Stage V2보다 높게 나타났다($p<0.05$). 혈청아연의 경우 질병이 진행될수록 감소경향을 보였으며($p<0.01$), 사후검정결과 Stage V2만이 대조군에 비해 평균농도가 낮았다($p<0.05$). Stage V3에서는 혈청 아연 농도가 Stage V2에 비해 대조군과 보다 큰 차이를

Table 5. General characteristics of visitors (mean±SD)

	Stage V1	Stage V2	Stage V3	p-value*
Age	59.0±8.4	60.8±7.2	59.4±7.2	0.533
Tenure	13.6±8.0 ^a	16.0±8.1	19.7±7.4 ^a	0.030
Forced Vital capacity(%)	99.5±16.2 ^a	96.4±17.5 ^b	80.4±15.8 ^{a,b}	0.002
Maximal ventilation(%)	99.9±20.1 ^a	92.4±22.6 ^b	69.4±20.4 ^{a,b}	0.000

* : by ANOVA

a, b : p<0.05 by multiple comparison of Tukey's post hoc test

Table 6. General characteristics of the patients(mean±SD)

	Stage P1	Stage P2	Stage P3	p-value*
Age	66.5±0.7	63.6±5.7	62.7±6.5	0.267
Tenure	11.0±1.4	21.0±7.0	19.5±0.3	0.072
Duration	10.0±0.0	17.0±5.2	18.1±5.5	0.059

* by Kruskal-Wallis Test

Table 7. Correlation coefficients* of age and the concentrations of serum copper and zinc in study subjects

	Age	Cu	Zn	Cu/Zn ratio
Age	1.000			
Cu	-0.034	(0.562)	1.000	
Zn	-0.029(0.621)	0.002(0.968)	1.000	
Cu/Zn ratio	0.039(0.502)	0.413(0.000)	-0.389(0.000)	1.000

* Pearson correlation coefficients

() : p-value

Table 8. Comparisons of serum concentrations of copper and zinc and Cu/Zn ratios according to smoking (mean±SD)

	Never-smoker	Ex-smoker	Current-smoker	P-value*
No	17	115	67	
Cu	1.27±0.37	1.23±0.33	1.22±0.53	0.896
Zn	1.06±0.32	1.00±0.30	1.07±0.21	0.296
Cu/Zn ratio	1.26±0.40	1.40±1.14	1.17±0.45	0.273

* : by ANOVA

Table 9. Comparisons of the means of serum metal concentrations among visitor, patient and control (mean±SD)

Metals	Control	Visitor	Patient	p-value
Cu(ppm)	1.099±0.294	1.275±0.503 ^a	1.187±0.282	0.004
Zn(ppm)	1.460±0.714	1.187±0.234 ^a	0.872±0.214 ^b	0.000
Cu/Zn ratio	0.812±0.260	1.195±1.196 ^a	1.430±0.463 ^b	0.000

* : by ANOVA

a, b : p<0.05 by multiple comparison of Turkey's post hoc test

Table 10. Comparisons of concentrations of serum copper and zinc, and Cu/Zn ratio between the subgroups of visitor group and control group

(mean±SD)					
Metals	Control	Stage V1	Stage V2	Stage V3	p-value*
Cu(ppm)	1.099±0.294 ^a	1.173±0.331 ^b	1.281±0.319	1.555±0.988 ^{a,b}	0.000
Zn(ppm)	1.457±0.714 ^a	1.226±0.203	1.179±0.219 ^a	1.096±0.326	0.004
Cu/Zn ratio	0.81±0.26 ^a	0.98±0.32 ^b	1.11±0.31 ^c	2.01±2.84 ^{a,b,c}	0.000

* : by ANOVA

a, b, c : by multiple comparison of Turkey's post hoc test

Table 11. Comparisons of concentrations of serum copper and zinc, and Cu/Zn ratio between the subgroups of patient group and control group

(mean±SD)					
Metals	Control	Stage P1	Stage P2	Stage P3	p-value*
Cu(ppm)	1.099±0.294	1.117±0.341	1.210±0.312	1.178±0.273	0.152
Zn(ppm)	1.460±0.714 ^a	0.920±0.047	0.943±0.258 ^b	0.844±1.194 ^c	0.000
Cu/Zn ratio	0.81±0.26 ^d	1.21±0.31	1.36±0.47 ^e	1.46±0.46 ^f	0.000

* : by Kruskal-Wallis Test

a vs b, a vs c, d vs e, d vs f : p<0.05 by Dunn's method

보였으나, 대상수가 16명으로 작고, 표준편차가 비교적 큰 분포를 보여 통계학적인 차이는 없었다.

초진내원자내 세부군들의 Cu/Zn ratio의 평균값을 비교했을 때, Stage V3만이 대조군보다 유의하게 높았다(p<0.05). 그러나, Stage V1, V2, V3으로 진행할수록 Cu/Zn ratio는 대조군에 비해서 더욱 증가하는 경향을 보였다(Table 10).

5. 입원환자내 세부군들의 혈청 구리와 아연의 농도

입원환자내 세부군들의 혈청 구리의 평균농도는 통계학적인 차이가 없었으며, 혈청 아연농도와 Cu/Zn ratio의 평균은 세부군들간의 유의한 차이가 나타났다. 혈청 아연의 평균농도는 Stage P2와 Stage P3에서 모두 대조군에 비해 낮았으며, Cu/Zn ratio는 대조군에 비해 Stage P2, P3에서 유의하게 높았다(Table 11).

고 찰

오늘날까지도 뚜렷하게 인정된 진폐증의 치료법은 거의 없는 상태이다. 최초의 치료적 시도는 1614년

체내에 들어온 먼지를 배출하고자 발한제, 구토제, 사하제 등을 사용한 Panzer를 들 수 있다(Worth와 Schiller, 1954). 그 후 steroid, β-aminoprotionitril을 사용하여 규폐증을 치료하였으나 기대할 만한 결과를 얻지 못하였고, Schlipkoter와 Brockshaus(1961)은 polyvinylpyridine -N-oxide (PVNO)가 실험 규폐증의 치료와 예방에 탁월한 효과가 있음을 발표하였으나 그 후 계속된 연구에서 생체내 대사과정에서는 반응이 상이함이 알려져 임상적인 응용단계에는 이르지 못하였다. 국내에서는 한순자와 윤임중(1978)이 처음으로 cyclophosphamide와 steroid를 혼취 규폐증에 투여하여 그 치료효과를 보고하였다. 그후 윤임중 등(1994)은 혼취에 규폐증을 유발시킨 후 aspirin, steroid, piperazine, azathioprine, allopurinol 등 항염증제, 면역억제제 또는 산소유리기 생성 억제제를 단독 또는 병합투여했을 때의 치료효과를 보고하였는데, 단독보다는 병합치료시에 진폐증의 진행을 억제하는 효과가 더 컸으나 병합투여시에도 섬유화나 염증반응을 만족할 만큼 억제하지는 못하였고, 약제의 다량 투여로 인한 부작용이 우려되어 사람에게 적용하기 어려운 것으로 보인다. 이처럼 효과적인 치료

법이 확립되지 못한 이유들중의 하나로 아직까지 진폐증의 병리기전이 명확하게 밝혀지지 않은 점을 들 수 있다. 그간의 오랜 연구에도 불구하고 분진폭로에 의한 간질성 폐질환이 하기도의 만성적인 염증반응에 의한 것으로 알려진 것도 최근 10여년간의 연구 결과에 해당한다(Lim 등, 1997; Bender 등, 1990). 따라서 진폐증 치료법의 개발을 위해서는 진폐증의 발생원인과 진행기전에 대한 규명이 선행되어야 하고 간질의 섬유화라는 최종 결과가 나타나기 전 단계에서 질환의 진행을 억제할 수 있는 방법을 찾아내는 것이 중요한 의미를 가진다(윤임중 등, 1994; 김경아와 윤임중, 1995).

생체내의 필수 금속인 구리와 아연은 진폐증의 진행과정에서 작동되는 면역기전에서 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Konishi 등, 1985; Wang 등, 1998). 이들은 산화방지능이 있어 ROS(Reactive oxygen species)의 발생을 예방하고 염증반응시 큰 역할을 하는 반면에 염증반응이 생체내 구리와 아연의 농도에 변화를 주기도 하는 등 면역기능과 이들 금속과의 관계는 상호 작용을 하는 것으로 알려져 있다(Kanazava 등, 1991; Fraker 등, 1986; Failla와 Shukal 등, 1992).

생체내에서 구리의 60~72%는 혈액 속의 단백질인 ceruloplasmin과 결합하고 있는데(Wirth와 Linder, 1985), 이 단백질은 구리원자 8개와 결합할 수 있어 체내에서 ceruloplasmin이 증가하면 체내 구리도 증가한다(Beisel 등, 1974). 한편 아연의 경우는 조직의 대사과정과 호흡과정에 관여하는데 조직이나 세포가 저산소증에 빠질 경우 체내 아연의 소모가 증가하여 혈중 아연농도가 감소하게 되나(Milanino 등, 1993; Naber 등, 1994), 인체의 보상기전으로 아연의 흡수가 증가되고 배설이 저하되어 혈중 농도는 증가할 수도 있다. 또한 보상기전이 작용하기 힘든 중등도의 질병상태에서는 혈중 아연의 농도가 감소할 수도 있는 것으로 알려져 있다.

염증반응이나 저산소환경에서의 쥐 실험연구에서 proinflammatory interleukine인 IL-1, IL-1 alpha 그리고 IL-1 beta가 ceruloplasmin의 합성을 유도하여 혈중 구리의 농도를 높이는 것이 확인되었는데(Cousins, 1985; Barber와 Cousins, 1992), 이는 ceruloplasmin이 급성기 단백질(acute phase protein)로서 작용함을 보여준다

(Fleming 등, 1991).

생체내 염증성 자극에 의해 cytokine인 IL-6과 TNF(Tumor Necrotic Factor)-alpha가 활성화되어 간, 폐, 기타 기관에서 MT(metallothionein)이 합성되는 과정에서 혈액에서 이동되어 온 아연이 이용된다(Sato 등, 1994). 다른 연구에서도 실험적으로 분리한 monocyte와 lymphocyte에서 구리와 아연은 MT의 합성을 유도할 수 있음(Hartman 등, 1989; Driessen 등, 1994)이 밝혀졌다. 또한 구리와 아연은 IL-beta, IL-6 그리고 TNF-alpha의 분비를 유도하고 조절하는 기능이 있음(Driessen 등, 1994; Scuderi, 1990)이 밝혀졌다.

이와 같은 생체내에서의 구리와 아연의 역할로 보아 진폐증의 면역학적 변화에도 영향을 미칠 것으로 추정되는데, Konishi 등(1985)은 구리가 폐의 섬유화를 진행시키며, 아연은 섬유화를 억제한다고 하였으며, Bai 등(1993)은 구리가 폐섬유화에 중요한 역할을 하고, 아연은 폐섬유화의 과정에서 collagen의 합성에 관여하여 폐섬유화를 진행시킨다고 하였다.

본 연구에서는 탄광업에 종사한 경력이 있는 환자군을 대상으로 하였으며, 용접공폐증으로 진단된 환자 2명의 경우 용접재료에 따른 복합적인 금속분자의 발생에 의해 영향을 받을 수 있어 제외하였다. 환자군은 초진내원자군과 입원환자군으로 구분하였는데, 이는 입원환자군의 경우 한 병원에서 장기입원한 경우가 대다수로서 음식물의 섭취 및 약물복용상태가 비교적 동질적인 점을 고려하였다. 초진내원자와 입원환자의 흉부방사선 필름을 ILO의 진폐증 분류법에 의해서 판정한 후 진행정도에 따라 3군으로 구분하였는데, 진행정도가 0 또는 1인 경우는 섬유화의 정도가 정상인과 큰 차이가 없을 것으로 보았고, A, B, C 판정을 받은 사람은 PMF로서 폐섬유화가 진행된 상태로 보았다. 그리고 진행정도 2 또는 3인 경우는 그 중간정도의 진행과정에 있는 것으로 간주하였다. 한편 PMF의 경우 드물게 진행정도가 낮은 단순진폐증의 경우에도 관찰될 수 있어, 본 연구에서는 3/4 이상에 해당하는 경우만을 그 연구대상으로 하였다. 저자들은 이상의 진폐진행정도에 따른 구분을 경험있는 방사선과 전문의 1인의 판독에 의존하였는데, 이는 일반적인 진폐병형의 판정이 경험있는 판독자 2명 이상의 복수판정을 요구하고 있음을 감안할 때 다소의 제한점이 될 것으로 판단된다.

본 연구결과에서 연구대상군의 연령과 혈청 구리와 아연의 농도의 상관성은 없는 것으로 나타났다. Davidoff 등(1978)은 흡연자의 경우 흡연기간과 무관하게 혈중 구리의 농도와 ceruloplasmin의 농도가 높았다고 하였으나 본 연구에서는 흡연유무에 따른 혈청 구리와 아연의 농도에는 차이가 없었다. 한편 Catwright 등(1960)은 여성보다 남성에서 구리와 아연의 농도가 더 높은 것으로 보고하였으나, 본 연구의 대상자는 전원 남성이었기에 이에 대한 비교가 이뤄지지 않았다.

초진내원자군의 혈청 구리의 농도가 대조군에 비하여 의미있게 높았는데, 이는 구리가 급성기 단백질로 작용하여 염증이나 저산소환경에서 증가한다고 한 기존 연구결과(Fleming 등, 1991)를 뒷받침하고 있다. 반면 입원환자군의 혈청 구리농도는 대조군에 비해 높았으나 통계학적인 의미는 없었다. 이는 입원환자들 다수가 폐결핵이나 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 만성소모성 질환에 이환되어 있어 충분한 영양상태를 유지하고 있지 못한데서 비롯된 것으로 생각된다.

초진내원자와 입원환자의 혈청 아연의 농도는 대조군에 비해 의미있게 낮은 결과를 보임으로써 이전의 연구들과 일치하고 있다(Wang 등, 1998; John 등, 1977; Niculescu 등, 1981). 그리고 혈청 구리와 아연의 비의 평균값은 대조군, 초진내원자, 입원환자의 순서로 의미있게 증가하는 양상을 보였다.

John 등(1977)은 폐결핵의 경우 폐결핵이 심할수록 혈장 내 구리의 농도는 증가하고 아연의 농도는 감소하여, 혈장 구리와 아연의 비를 계산하면 폐결핵 치료의 효과를 판단하는 지표로 용이하다고 하였다. 본 연구는 진폐증 환자들을 대상으로 하였으나 입원환자의 경우 상당수가 폐결핵을 앓고 있거나 그 후유증에 시달리는 있는 상황을 고려할 때 폐결핵에 의한 영향이 본 연구결과에 어느 정도 반영되었을 것으로 생각된다.

초진내원자들의 흉부사진 소견상의 분류결과와 진폐증 정밀진단시의 폐기능검사결과를 비교했을 때 노력성폐활량과 최대환기량 등은 Stage V1에서 V3으로 갈수록 감소되는 결과를 나타내었다. 손혜숙 등(1991)은 흉부방사선 필름에 의한 개인별 진폐증의 진행정도와 폐기능검사의 결과와는 일치하지 않았다고 하였지만, 본 연구에서의 진폐증의 방사선

학적 소견과 폐기능 사이의 집단적인 상관성은 의미있게 비례함을 보여준다. 작업경력 또한 Stage V3이 Stage V1에 비해 의미있게 높게 나타났다.

초진내원자들 중 Stage V3군의 혈청 구리농도의 평균은 대조군에 비해 의미있게 높았고, Stage V1, V2의 혈청 구리농도의 평균은 대조군에 비해 높았으나 통계적인 의미는 없었다. 이러한 결과는 폐섬유화의 진행정도가 현저한 상태에서 혈청의 ceruloplasmin의 농도가 높아 혈청 구리의 농도를 의미있게 증가시킨 때문으로 보인다.

초진내원자들 중 Stage V2군의 혈청 아연농도의 평균은 대조군에 비하여 의미있게 낮았으나, Stage V1, V3의 혈청 아연농도의 평균은 대조군과 차이가 없었다. Stage V3의 평균은 표준오차가 커서 통계적인 의미가 없었는데, 이러한 결과는 염증이나 섬유화가 진행되는 과정에 아연이 간장이나 신장 등으로 재분포되어 혈청 아연의 농도가 떨어졌기 때문인 것으로 생각한다.

초진내원자들의 혈청 구리와 아연의 비(Cu/Zn ratio)의 평균은 대조군, Stage V1, V2, V3의 순서로 증가하였는데, 이중 폐섬유화가 가장 많이 진행된 Stage V3군에서 가장 높았다.

입원환자들을 흉부소견에 따라 3군으로 나누고, 연령, 작업경력, 진폐증 이환기간을 각각 비교하였으나 의미있는 차이가 없었다. Stage P1군이 2명에 불과하였는데, 실제 입원환자 대부분이 진폐증이 많이 진행된 상태였고, 또한 폐결핵, 폐기흉, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 합병증을 가진 경우가 많았다.

입원환자들을 Stage P1, P2, P3으로 구분하고, 각각의 혈청 구리 농도의 평균을 비교한 결과에서는 의미있는 차이를 볼 수 없었다($p=0.152$). 이 결과에서 Stage P3이 Stage P2보다 오히려 낮은 혈청 구리 농도를 보임으로써, 초진환자군과 차이를 보이는데 이것 역시 입원환자의 건강상태나 영양상태가 불량한 때문인 것으로 생각된다. Stage P3군의 경우 폐기능이 매우 떨어져 있어 대부분 100% 산소로 호흡하지 않으면 호흡곤란이 심각할 정도로 건강상태가 나빴으며, 항시적으로 투여되고 있는 aminophylline의 영향으로 식욕부진이 가중된 것으로 판단된다. 이전의 여러 연구들에서 혈중 구리와 아연의 농도는 하루에도 그 변동이 심하다고 하고, 변동은 무시할 만하다고 하는 등 연구자간 차이를 보

이고 있다(Henkin, 1971; Hetland 와 Brubakk, 1973; Lifschitz 와 Henkin, 1971).

혈청 아연농도는 세부군들간의 평균값의 유의한 차이를 보이고 있고, 대조군에 비해서 섬유화가 진행된 단계(Stage P2, P3)에서 유의하게 감소되는 경향을 보였다. 이러한 결과는 염증과 섬유화가 진행되는 아연이 간장이나 신장 등으로 재분포된다는 이전의 연구결과들과 일치되고 있다(Wang 등, 1998; John 등, 1977; Niculescu, 1981).

입원환자의 혈청 구리와 아연의 비 값의 평균은 대조군에 비해 P2, P3로 진행될수록 그 값이 유의하게 증가하는 경향을 보여주었다. 이러한 결과는 입원환자군의 혈청 구리농도가 그들의 영양상태와 건강상태불량으로 진행진행정도에 따른 유의한 차이를 보이지 않았던 문제를 해결할 수 있는 유용한 지표로 사용할 수 있음을 보여준다(John 등, 1977).

이상의 연구결과로 볼 때 진폐증 환자들의 혈청 구리와 아연을 측정하여 그 비 값을 이용하면 진폐증의 병리적인 기전인 폐섬유화의 진행정도를 추정함에 있어 많은 도움이 될 것으로 판단된다. 그리고 진폐환자에서의 구리나 아연의 함량이 풍부한 음식물이나 종합비타민의 투여 및 제한등의 유용성에 대해서도 후속적인 임상시험이 뒤따라야 할 것으로 간주된다.

요 약

목 적 : 진폐증은 분진으로 인해 인체의 면역기전이 작용하여 폐섬유화가 진행되는 질환으로, 인체의 면역기전에 작용하는 구리와 아연은 진폐증의 병리적인 진행과정인 폐섬유화에 관여한다. 본 연구의 목적은 초기진폐증 유소견자와 진행된 진폐증 환자의 혈청 구리와 아연의 농도를 정상인과 비교함으로써 체내 구리와 아연의 농도가 진폐증의 섬유화의 진행정도에 따라 변동함을 밝히고, 이를 이용하여 폐섬유화의 진행정도를 추정할 수 있는 지표를 제시하고자 한다.

방 법 : 진폐정밀기관에 내원한 초진내원자 100명과 진폐요양기관에 입원한 진폐증 환자 100명을 선정 후 흉부사진소견을 ILO 분류법의 진폐진행정도에 따라 각각 세 군(Stage V1, V2, V3 & Stage P1, P2, P3)으로 구분한 후 각 군의 혈청

구리와 아연의 농도를 비교분석하였다. 대조군으로는 폐결핵, 심근경색, 뇌경색을 경험한 적이 없는 일반인 100명을 선정하였다.

결 과 : 초진내원자군의 혈청 구리농도는 섬유화의 진행단계에 따른 유의한 차이를 보였으며, Stage V3에서 가장 높았다. 입원환자군에서는 혈청 구리농도가 대조군과 유의한 차이를 보이지 않는데 ($p=0.152$), 이는 입원환자의 불량한 영양상태와 건강상태 때문인 것으로 추정된다.

초진내원자군과 입원환자군의 혈청 아연농도는 섬유화의 진행에 따라 통계적인 차이를 보였으며, Stage V2와 Stage P2, P3에서 각각 대조군에 비해 유의하게 낮았다. 혈청 아연과 구리농도의 비 또한 양군에서 섬유화의 진행에 따라 의미있게 높았는데, 섬유화가 현저히 진행된 단계(Stage V3, Stage P2, P3)에서 대조군과 의미있는 차이를 보였다.

결 론 : 초진내원자와 입원환자의 혈청 Cu/Zn 비는 섬유화의 진행정도가 현저할수록 대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다. 진폐증 환자들의 혈청 Cu/Zn 비는 진폐증의 폐섬유화의 진행정도를 추정함에 있어 상당히 유용한 지표로 이용될 수 있으며, 폐섬유화의 진행과정에서의 혈청 구리와 아연의 작용기전을 이용한 치료방법의 마련에도 도움이 될 것으로 판단한다.

참고문헌

김경아, 윤임중 : 유리규산 또는 석면분진에 폭로된 폐포대식세포에 대한 colchicine의 영향. 가톨릭대학교 의학부 논문집, 48(2) : 363~375, 1995.

손혜숙, 김성준, 김정호, 이채연, 정귀원, 조규일, 전진호, 배기택 : 조선업 용접공 진폐증에서 용접 흡 폭로력에 따른 방사선소견과 폐기능 검사소견의 비교연구. 대한산업의학회지 3(2) : 99~108, 1991.

윤임중, 김경아, 정장영, 김지원, 노영만 : 실험적 진폐증에서 억제병합투여에 따른 치료효과. 대한산업의학회지, 6(2) : 384~401, 1994.

한순자, 윤임중 : 실험규폐증의 시기별 변화에 대한 조직학적 소견. 한국의 산업의학 17 : 1, 1978.

황일순 : 제조업 종사 진폐증 유소견자의 역학적 특성 및 유소견자 규모. 연세대학교 석사논문. 1999.

Bai Y, Wang JJ, Wei SC, Hao DQ : Changes of trace element copper and zinc in sera of cases with silicosis. Chinese J Ind Hyg Occup Dis, 11

- : 280~289, 1993.
- Barber E., Cousins RJ. : Interleukin-1 - stimulated induction of ceruloplasmin synthesis in normal and copper-deficient rats. *J Nutr*, 118 : 375~381, 1992.
- Beisel WR, Pekarek RS, Wannemacher RW. : The impact of infectious disease on trace element metabolism in animals-2. Edited by WG Hoekstra, et al. Baltimore, Md, University Park Press, 217~240, 1974.
- Bender JR, Konzen JL, Devitt GE : Occupational Exposure, Toxic Properties and Work Practice Guideline for Fiber Glass. Virginia, American Industrial Hygiene Association, 1990.
- Catwright GE, Markowitz H, Shields GS, Wintrobe MM. : Studies on copper metabolism XXIX. *Am J Med* 28 : 555~563, 1960.
- Cousins RJ. : Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 65 : 238-309, 1985.
- Davidoff GN, Votaw ML, Coon WW, Hultquist DE, Filter BJ, Wexer SA : Elevation in serum copper and ceruloplasmin in smokers. *Am J Path* 70 : 790~792, 1978.
- Driessen C., Hirv K., Rink L., Kirchner H. : Induction of cytokines by zinc ions in human peripheral blood mononuclear cells and separated monocytes. *Lymphokine Cytokine Res*, 13 : 15~20, 1994.
- Failla ML., Shukal, B. : Cellular and biochemical functions of copper in immunity. In: *Nutrition and Immunology*. Ed. Chandra, R. K., Newfoundland, Canada, ARTS Biomedical Publishers and Distribution. 129~141, 1992.
- Fleming RE., Whitman IP., Giltin, JD. : Induction of ceruloplasmin gene expression in rat lung during inflammation and hypoxia. *Am J Physiol*, 260(2 Pt 1) : L68~L74, 1991.
- Fraker PJ., Gershwin ME., Good RA., Prasad, A. : Interrelationship between zinc and immune function. *Fed. Proc.* 45 : 1474~1479, 1986.
- Hartman T., Schechinger T., Weser U. : Copper thionein in leucocytes. *Biol Met.* 2 : 40~44, 1989.
- Henkin RI. : Newer aspects of copper and zinc metabolism, in *Newer Trace Elements in Nutrition*. Edited by W Mertz and WE Cornatzer, New York, Marcel Dekker, Inc. 282~289, 1971.
- Hetland O., Brubakk E. : Diurnal variations in serum zinc concentration. *Scad J Clin Lab Invest* 32 : 225, 1973.
- John D. Bogden, David I. Lintz, Morris M. Joselow, James Charles, John S. Salaki. : Copper/Zinc ratio in whole blood, plasma, and erythrocytes in pulmonary tuberculosis. Lab Section of the 105th Ann Meeting of the American Public Health Association. Washington, D.C., 1977.
- Kanazava H., Kurihara, N., Hirata, K., Takeda, T. : The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 100 : 1319~1322, 1991.
- Konishi A, Iguchi H, Ochi J, Kinoshita R, Miura K, Uchino H : Increased lysyl oxidase activity in culture medium of nonparenchymal cells from fibrotic livers. *Gastroenterology*, 89 : 709~715, 1985.
- Larry A. Melton, Mark L. Tracy, Gregory Moller : Screening Trace Elements and Electrolytes in Serum by Inductively-Coupled Plasma Emission Spectrometry. *Clin Chem* 36(2) : 247~250, 1990
- Lifschitz MD, Henkin RL. : Circadian variation in copper and zinc in man. *J Appl Physiol* 31 : 88, 1971.
- Lim Y, Cho YJ, Kim KA, Oh MH, Lee KH : Silica induced Oxygen Radical Generation in Alveolar Macrophage. *Ind Health*, 35 : 380~387, 1997.
- Liu BX : Study on trace element in the serum of patient with silicosis. *Chinese J Ind Med*, 2 : 16~18, 1989.
- Milanino, R., Marrella, M., Gasperini, R., Pasqualiccho, M., Velo, G. : Copper and zinc body levels in inflammation: an overview of the data obtained from animal and human studies. *Agents Actions* 39 : 195~208, 1993.
- Naber THJ., Heymer F., Van Den Hamer CJA., Van Den Broek WJM., Jansen BMJ. : The in-vitro uptake by blood cells in rats with long-term inflammatory stress. *Clin Nutri*, 13 : 247~255, 1994.
- Niculescu T. : Changes of copper, iron, and zinc in the serum of patients with silicosis, silicotuberculosis, and active lung tuberculosis. *Environ Res* 25(2) : 260~268, Aug. 1981.
- Ren ML, Jiang XL : Detection of coalsilicosis by

- radioimmunoassay used for ceruloplasmin. Chinese J Ind Hyg Occup Dis, 11 : 146~146, 1993.
- Robert NB., Fairclough D., McLoughlin S., Tylor WH. : Measurement of copper, zinc and magnesium in serum and urine by DC plasma emission spectrometry. Ann Clin Biochem 22 : 533~538, 1985.
- Saffioti U : The pathology induced by silica in relation to fibrogenesis and carcinogenesis. In : Silica silicosis and cancer. New York, D.F. Goldsmith, D.M. Winn, C.N. Shyeds, Prager, 287~307, 1986.
- Sato M., Sasaki M., Hojo H. : Differential induction of metallothionein synthesis by interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in rat tissues. Int J Immunopharmacol, 16 : 187~195, 1994.
- Schlipkoter HW, Brockshaus A. : Die Hemmung der experimentale silikose durch subcutane Verabreichung von polyvinylpyridine-N-oxide. Silikose-Forschung 39 : 82, 1961.
- Schreider JP, Culberston MR, Raabe OG : Comparative pulmonary fibrogenic potential of selected particles. Environ Res, 38 : 256~274, 1985.
- Scuderi P. : Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion. Cell Immunol, 126 : 391~405, 1990.
- Shugo J : Study on copper level in the serum of patient with chronic obstructive disease of lung. Trace Element, 4 : 37~40, 1987.
- Wang W, Wang L, Lu Y : Serum Concentration of Copper and Zinc in Patients with Silicosis. J Occup Health 40 : 230~231, 1998.
- Wirth PL., Linder M.C. : Distribution of copper among multiple components of human serum. J Natl Cancer Inst, 249 : E77~E88, 1985.
- Worth G, Schiller E : Die Pneumokoniosen. Homberg Niederrhein, Stauesen Verlag, 7~24, 1954.