

연폭로 근로자들에서 적혈구 Pyrimidine 5'-Nucleotidase 활성도 및 요중 N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase 활성도와의 상관관계 연구

진국대학교 의과대학 예방의학교실, 순천향대학교 의과대학 예방의학교실*,
고려대학교 의과대학 예방의학교실 및 환경의학연구소**

장성훈 · 황천현 · 이원진 · 이성수* · 이병국* · 서홍규** · 최재욱**

— Abstract —

A Study of the Correlation Between the Activity of Erythrocyte Pyrimidine 5'-Nucleotidase and Urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase in Lead Exposed Workers

Soung-Hoon Chang, Cheon-Hyun Hwang, Won-Jin Lee,
Soung-Soo Lee*, Byung-Kook Lee*, Hong-Kyu Suh**, Jae-Wook Choi**

Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Kon-Kuk University

*Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University**

*Dept. of Preventive Medicine and Institute for Environmental Health,
College of Medicine, Korea University***

In this study, we measured the activity of the erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG) from 154 workers exposed to lead and 43 workers not exposed. We analyzed the correlation of the P5N activity and NAG activity with other biological exposure indices of lead such as blood lead(PbB) and zinc protoporphyrin(ZPP). The measurement was performed by using high performance liquid chromatography(HPLC), spectrophotometer and atomic absorption spectrophotometer.

The results are as follows:

1. The mean value of P5N activity for workers exposed to lead was 9.50 ± 3.13 μ mol uridine/hr/g Hb and 11.60 ± 2.2 μ mol uridine/hr/g Hb for workers not exposed. The P5N

* 이 논문은 1994년도 교육부 학술연구조성비(기초의학)에 의하여 연구되었음.

activity showed a normal distribution, but the other indices of lead showed logarithmic normal distributions.

2. The P5N activity and ZPP were decreased as PbB was increased. But the NAG activity had no correlation with changes of PbB.

3. The correlation coefficients of the P5N activity with other biological exposure indices of lead such as PbB, ZPP, NAG activity were -0.72, -0.55, and 0.05, respectively.

We speculated that the P5N activity can be used as a reliable biological exposure index of lead but NAG activity can be used as a biological management index of lead.

Key Words : Blood lead, Pyrimidine 5'-nucleotidase, N-acetyl- β -D-glucosaminidase

I. 서 론

연중독이 의심될 때 혈중 연농도는 생물학적 폭로 지표로서 가장 흔히 사용되고 있으며 인체내 연흡수의 정도와 독성의 위험여부를 상당히 정확하게 나타내 준다(WHO, 1986). 그러나 혈중 연농도 측정의 단점은 환경농도 변화에 너무 예민하게 반응을 보인다는 것과 연의 체내 축적 정도 및 연중독 증상을 제대로 반영하지 못하며(Clayton과 Clayton, 1981) 최근 2-3주 정도의 단기적 연폭로 상태만을 나타내주는 것이다(Scroeder와 Tipton, 1968; Lamola 등, 1975; David 등, 1982; Raffle 등, 1987). 인체내 급속 교환장소(rapidly exchangeable pool)인 혈액과 연부조직에 존재하는 연량은 체내 총 부하량중 단지 2%의 상태만을 나타내 줄 뿐이므로 총 부하량과의 관련성이 미약하다(DeSilva, 1981). 따라서 혈중 연농도의 측정만으로 연폭로 근로자를 관리하는데는 제한점이 있어 연폭로의 생체 영향 지표(effect marker)로서 적혈구 pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) 활성도에 대한 연구가 최근에 활발하게 진행되고 있다. Pyrimidine 5'-nucleotidase는 적혈구 pyrimidine 5'-monophosphate를 가수분해하여 pyrimidine nucleoside와 무기인산으로 분리하는 효소로서, 1974년 Valentine 등이 유전성 비구상 적혈구성 용혈성 빈혈과 관계있음을 처음으로 보고한 이후 많은 연구자들에 의해 연중독 환자들에서 적혈구 P5N 활성도가 감소됨이 보고되었다(Paglia 등, 1975; Paglia와 Valentine, 1975; Valentine 등, 1976). 국내에서는 장성훈과 염용태(1994), Kim 등(1995)이 연폭로 근로자들에 대한 생물학적

지표로서, 김종연 등(1995)이 참고치에 관하여 적혈구 P5N 활성도를 연구한 바 있다.

한편 우리나라 사업장에서 발생하는 가장 흔한 중금속 중독의 원인 물질인 연은 그 주요 배설경로가 장과 신장이다. Brune 등(1980)은 연농도가 가장 높은 연부조직이 신장이라고 보고하였으며 연에 폭로되면 처음에는 세뇨관 기능장애(tubular dysfunction)로 시작하나 만성적으로 폭로되면 미만성의 간질성 섬유화(diffuse interstitial fibrosis)를 초래하여 신장질환이 악화되는 것으로 보고되었다(Goyer, 1985). 신장에서서 병변은 세뇨관 상피세포의 섬유화, 세뇨관 위축 및 간질의 섬유화 등이 알려져 있다. 근위세뇨관 세포의 lysosomal enzyme fraction에서 유래되는 N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)는 초기 세뇨관 기능장애의 민감한 지표로 알려져 있으며(Meyer 등, 1984; Verschoor 등, 1987) 혈청 크레아티닌이나 BUN이 상승하기 전에 요중에서 증가하는 예민한 지표로 보고되었다(Adelman 등, 1979). 우리 나라에서도 연을 포함한 중금속 폭로에 의한 신장 기능의 평가를 위해서 요중 NAG 활성도에 대한 연구가 일부 보고되었다(이은일 등, 1991; 박원 등, 1992; 황인경과 김돈균, 1992). Price(1982)는 신기능을 평가하는데 가장 신뢰할 수 있는 요중 효소로서 요중 NAG 활성도와 AAP(alanine aminopeptidase)를 들었으며 그 이유는 이들 효소의 활성도와 신기능이 양반응관계를 나타내 주기 때문이라고 하였다(Hultberg 등, 1981; Endo 등, 1990).

본 연구에서는 연중독의 조기진단을 위해 조혈기 관에서 나타나는 징후로서 적혈구 P5N 활성도와 신장기능의 장애를 나타내는 요중 NAG 활성도를 측정하여 이들간의 상관관계를 조사하였다. 또한 새로

운 이들 지표들과 기존의 연폭로 지표로 알려져 있는 혈중 연농도 및 Zinc protoporphyrin(ZPP)과 비교함으로써 적혈구 P5N 활성도와 요중 NAG 활성도를 연폭로 근로자 관리의 생물학적 지표로서 활용될 수 있는가 규명하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상 및 기간

연폭로 사업장의 남성 근로자 154명을 폭로군으로, 연에 폭로되지 않은 사업장의 남성 근로자 43명을 비폭로군으로 선정하여 이들로부터 인적사항과 질병상태를 조사하였고 혈액과 소변을 채취하였다. 조사기간은 1995년 4월부터 5월까지 실시하였고 실험 및 분석은 6월부터 7월까지 이루어졌다. 연구대상자들의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 연폭로군의 평균 연령은 40.6 ± 10.1 세, 근속년수는 10.2 ± 7.8 년이었다. 반면 비폭로군의 평균 연령은 34.5 ± 12.6 세, 근속년수는 4.7 ± 3.5 년으로서 평균 연령과 근속년수가 폭로군에서 유의하게 높았다.

Table 1. The age and work duration of study subjects

	Exposed	Not exposed
No. of Subjects	154	43
Age (years)	40.6 ± 10.1	34.5 ± 12.6
Work duration (years)	10.2 ± 7.8	4.7 ± 3.5

Values are arithmetic mean \pm standard deviation.

2. 실험방법

1) 적혈구 pyrimidine 5'-nucleotidase 활성도 측정

혈액은 헤파린으로 처리된 vacutainer에 채취하여 4 °C에서 냉장보관 하였고 1주일내에 측정하였다. 적혈구 효소용액으로 정맥혈액 0.5 ml를 생리식염수 4.5 ml과 섞어 1,500 g에서 3분간 원심분리하여 백혈구층을 포함한 상층부를 제거하고 얻은 적혈구 침전물을 다시 생리식염수 4.5 ml에 혼합하여 원심분리하여 세척하기를 2회 거듭한 후, 생리식염수로 50% 적혈구 suspension(RBC/saline) 용액을 만들고 증류수로 10배 희석하여 사용하였다. 반응용액은

적혈구 효소용액 600 μ l, 75 mM MgCl₂가 함유된 0.2 M Tris-HCl buffer(pH 7.7) 100 μ l 및 기질로 50 mM UMP-Na 50 μ l를 혼합한 용액을 사용하였으며, 37 °C에서 1시간 동안 반응시킨 후 3분간 끓는 물에 넣어 반응을 중지시킨 다음, internal standard(200 pmole nicotinamide)와 증류수를 첨가하여 전량을 3 ml로 하여 원심분리시켜 얻은 상층액을 mini nylon filter에 통과시킨 후 고속액체 크로마토그래피(Shimadzu LC-6A pump, SPD-6AV UV-VIS detector, ODS silica column - 150 x 4 mm, C-R3A Chromatopac integrator)로 분석하였다.

2) 요중 N-acetyl- β -D-glucosaminidase 활성도 측정

채취한 요는 즉시 -25 °C이하에서 냉동보관 하였으며 요를 상온에서 녹인 후 원심 분리하여 요의 상층액 25 μ l를 취하여 증류수로 20배 희석시킨 후, 0.2 mM methylumbelliferyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide액에 가하여 전량이 1 ml이 되게 하였다. 30분간 37 °C에서 흔들면서 incubation 시킨 후 0.25 M sodium glycinate buffer 3 ml를 가하여 반응을 중단시킨 다음 생성된 4-methylumbelliferone양을 spectrofluorometer(KONTRON-SFM 25, plotter 800)를 이용하여 측정하였다. 요중 NAG 측정치에 대해서는 요중 크레아틴으로 보정하였다(Jaffe modified 법; Henry, 1965).

3) 혈중 연농도 측정

Graphite 회화로를 갖춘 원자흡광광도계를 이용하여 파장 283.3 nm, slit width 0.5 nm에서 건조온도 110 °C (lamp time 30초, hold time 5초), 회화온도 500 °C (lamp time 20초, hold time 10초), 원자화온도 2,100 °C (lamp time 1.5초, hold time 2초)의 3단계로 조작하여 standard addition법으로 측정하였다.

4) 혈중 ZPP 측정

채혈 즉시 휴대용 형광광도계(Aviv model 206)를 이용하여 423 nm 파장에서 측정하였다(Blumberg 등, 1977).

5) 실험결과 분석

결과의 처리 및 통계적 검정은 PC/SAS 6.11 통계 프로그램을 이용하였다. 연폭로자중 혈중 연농도에 따라 10 μ g/dl 간격으로 8군으로 나누었고 비폭로자를 기준으로 각 군의 생물학적 폭로지표들을 Student-t 검정으로 비교하였으며 기존의 연폭로지표들간의 상관관계도 분석하였다.

III. 결 과

연폭로 근로자들에서 생물학적 지표들에 대한 평균 및 분포 특성은 Table 2와 같다. 적혈구 P5N 활성도는 평균이 9.50 \pm 3.13 μ mol uridine/hr/g Hb이었으며 왜도와 첨도는 각각 -0.09 -0.64로 정규분포성을 보였다. 그의 혈중 연농도 및 요중

Table 2. The statistics of biological indices measured in 154 workers exposed to lead

	Mean	SD	CV	Range	Skewness	Kurtosis	W	p-value
P5N	9.50	3.13	32.9	2.3-16.3	-0.09	-0.64	0.97	0.06
PbB	34.28 (29.72)	18.55 (1.47)	54.1	7.2-91.9	0.96	0.41	0.91	0.0001
ZPP	84.97 (72.28)	59.37 (1.70)	69.9	15.4-342	2.47	6.65	0.71	0.0000
NAG	45.94 (41.21)	24.16 (1.58)	52.6	13.5-165.8	2.23	7.61	0.82	0.0000
LPbB	1.47	0.24	16.0	0.86-1.96	-0.04	-0.70	0.97	0.068
LZPP	1.86	0.23	12.4	1.19-2.53	0.73	1.24	0.93	0.0001
LNAG	1.62	0.20	12.2	1.13-2.22	0.31	0.44	0.98	0.464

Unit: P5N(μ mol uridine/hr/g Hb), PbB(μ g/dl), ZPP(μ g/dl), NAG(μ mol of 4-methylumbelliferone/hr/mg creatinine)

SD: Standard Deviation, CV: Coefficient of Variation, W: Shapiro-Wilk test

(): Geometric mean and geometric standard deviation

LPbB: log(PbB), LZPP: log(ZPP), LNAG: log(NAG)

Table 3. The statistics of biological indices measured in 43 workers not exposed to lead

	Mean	SD	CV	Range	Skewness	Kurtosis	W	p-value
P5N	11.60	2.2	18.7	6.9-16.2	0.09	-0.37	0.99	0.93
PbB	5.20 (5.0)	1.6 (1.3)	30.3	2.4-9.6	1.02	1.15	0.92	0.007
ZPP	54.90 (53.4)	13.8 (1.3)	25.2	39-100	1.37	1.92	0.88	0.0001
NAG	42.3 (37.9)	20.9 (1.6)	49.3	11.6-110.5	1.44	2.96	0.89	0.0003
LPbB	1.61	0.29	18.1	0.88-2.26	0.09	0.46	0.98	0.611
LZPP	3.98	0.23	5.8	3.66-4.6	0.23	0.20	0.93	0.02
LNAG	3.63	0.49	13.4	2.45-4.71	-0.26	0.48	0.97	0.50

Unit: P5N(μ mol uridine/hr/g Hb), PbB(μ g/dl), ZPP(μ g/dl), NAG(μ mol of 4-methylumbelliferone/hr/mg creatinine)

SD: Standard Deviation, CV: Coefficient of Variation, W: Shapiro-Wilk test

(): Geometric mean and geometric standard deviation

LPbB: log(PbB), LZPP: log(ZPP), LNAG: log(NAG)

Table 4. Blood lead(PbB), erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) activity, zinc protoporphyrin (ZPP), N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG) activity in lead exposed and not exposed workers by different of blood lead levels.

Group	Subjects	PbB ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	P5N activity ($\mu\text{mol uridine}/\text{hr}/\text{g Hb}$)	ZPP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	NAG activity ($\mu\text{mol}/\text{hr}/\text{mg creatinine}$)
1-9	2	8.1±1.3 (8.1±1.2)	11.1±3.8	48.0±11.4 (48.0±1.0)	36.4±5.0 (36.2±1.2)
10-19	40	15.7±2.4 (15.6±4.9)	11.9±2.3	58.1±13.5 (56.7±1.2)	49.3±29.2 (43.6±1.6)
20-29	33	24.7±2.8 (24.5±1.1)	10.8±1.8	59.4±19.3 (56.1±1.4)	42.2±22.0 (37.5±1.6)
30-39	25	33.4±2.5 (33.3±1.2)	9.8±2.7**	65.5±41.5 (57.6±1.6)	47.8±33.2 (40.2±1.8)
40-49	26	44.0±2.7 (43.9±1.1)	8.0±2.1***	102.0±59.2** (90.9±1.6)	41.8±15.8 (39.1±1.5)
50-59	10	54.7±3.1 (54.6±1.1)	6.0±1.5***	113.0±35.5** (108.0±1.4)	48.1±19.9 (44.1±1.6)
60-69	9	63.8±3.0 (63.7±1.1)	5.2±1.5***	198.9±98.1** (158.1±1.7)	55.5±12.4* (54.2±1.3)
70-	9	79.8±7.4 (79.4±1.1)	5.2±2.1***	186.4±81.2** (169.1±1.6)	41.7±8.2 (40.8±1.3)
not exposed	43	5.2±1.6 (5.2±1.9)	11.6±2.2	54.9±13.8 (53.2±1.8)	42.3±20.9 (36.0±2.9)

Group: blood lead levels($\mu\text{g}/\text{dl}$)

Values are arithmetic mean±standard deviation (geometric mean±g.s.d.)

Significantly different from the control: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Table 5. Correlation matrix of biological indices obtained from 154 workers exposed to lead

	P5N	PbB	ZPP
PbB	-0.72***		
ZPP	-0.55***	0.65***	
NAG	0.05	0.01	-0.03

*** P<0.001

NAG 활성도는 정규분포성을 보이지 않았으나 대수치로 변환한 후에는 정규분포성을 나타내었다.

비폭로 근로자들에 있어서 연에 대한 생물학적 지표들에 대한 평균 및 분포 특성은 Table 3과 같다. 적혈구 P5N 활성도는 평균이 11.60±2.2 $\mu\text{mol uridine}/\text{hr}/\text{g Hb}$ 이었으며 왜도와 첨도는 각각 0.08, -0.37로 정규분포성을 보였다. 그외 혈중 연 농도 및 요중 NAG 활성도는 정규분포성을 보이지

않았으나 대수치로 변환한 후에는 정규분포성을 나타내었다.

Table 4는 혈중 연농도에 따라 연폭로 근로자를 8개군으로 나눈 뒤 비폭로군과 연에 대한 생물학적 지표들의 수치를 비교한 것이다. 혈중 연농도가 증가함에 따라 30-39 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 군에서부터 적혈구 P5N 활성도는 유의한 차이를 보였으며, ZPP는 혈중 연농도가 40-49 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 인 군에서부터 유의한 차이를 보였다. 그러나 요중 NAG 활성도는 혈중 연량이 평균 5.2 g/dl인 비폭로군에서 42.3 μmol of 4-methylumbelliferone/hr/mg creatinine의 평균값을 보인 반면, 혈중 연량이 평균 79.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 인 고폭로군 간에서도 41.7 μmol of 4-methylumbelliferone/hr/mg creatinine의 평균 값을 보여 군간 유의한 차이가 없었다.

각 폭로지표들간의 상관관계는 Table 5와 같다. 적혈구 P5N 활성도와 혈중 연농도($r=-0.72$,

$p=0.0001$) 및 ZPP($r=-0.55$, $p=0.0001$) 간에는 각각 유의한 역상관관계를 보였으며 요중 NAG 활성도는 적혈구 P5N 활성도, 혈중 연농도, ZPP 중 어느 것보다도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

IV. 고 찰

유해물질에 폭로된 근로자들의 건강관리를 위하여 질병발생 이전에 위해도를 평가하고자 각 유해물질에 따른 여러 가지 생물학적 지표들이 이용되고 있다. 특히 연의 경우 생물학적 지표들이 많이 개발되었으며 그중 조혈기능의 변화를 나타내는 것으로서 적혈구 P5N과 ZPP가 유용한 지표로 인정받고 있다. Hernberg 등(1979)은 가장 유용한 생물학적 측정치는 혈중 연농도라고 한 바 있으나 혈중 연농도는 최근 2-3주 정도의 단기적 연폭로 상태를 나타낼 뿐이어서 체내 총 부하량과의 관련성이 미약한 단점이 있다. 반면 적혈구 P5N과 ZPP는 적혈구의 수명과 관계되어 있어 약 3개월 정도의 연폭로 상태를 반영해 준다. 특히 적혈구 P5N은 1974년에 Valentine 등이 처음 발견한 가수분해 효소로서 국내에서는 1994년 장성훈과 염용태에 의해 산업의학에 적용되기 시작하였으며 혈중 연과의 상관성이 ZPP보다도 높아 매우 유용한 생물학적 폭로지표로 보고되었다. 본 연구결과에서도 적혈구 P5N 활성도와 혈중 연농도간의 상관관계는 -0.72 로서 다른 연구결과와 비슷한 상관성을 보여주었으며 연폭로의 생물학적 지표로서 유용하게 사용될 수 있다는 것을 다시 한번 확인시켜 주었다. 외국의 연구결과들인 Cook 등(1986)의 -0.75 , Sakai와 Ushio(1986)의 -0.8 , Ichiba와 Tomokuni(1988)의 -0.82 보다 조금 낮은 상관관계를 보였으나 국내의 다른 연구 결과들인 장성훈과 염용태(1994)의 -0.71 , Kim 등(1995)의 -0.74 와는 유사한 수치를 보였다. 이러한 차이는 연구 대상자들의 혈중 연량의 차이와 각 인종간 유전적 차이에 기인하는 것으로 알려졌다(Sakai 등, 1988). 반면 ZPP는 1975년 Lamola 등에 의해 정량화 되었고 간편하고 경제적인 방법이며서 집단검진 등에 많이 사용되고 있다. 또한 ZPP는 연중독의 평가에는 좋은 지표이나 혈중 연농도에 따라 변화하는 정도가 다르다는 단점이 있어 다른 지표들과 함께 측정할 것이 권장되고 있다. 본 연구

결과에서 혈중 연농도와 ZPP간의 상관계수는 0.65 로서 김정만 등(1984)의 0.83 , 김정만 등(1986)의 0.85 보다 크게 낮았지만, Sakai와 Ushio(1986)의 0.73 , Ichiba와 Tomokuni(1988)의 0.72 , 정두신 등(1994)의 0.78 보다는 다소 낮았고 안규동 등(1993)의 0.69 , Lee 등(1989)의 0.67 과는 비슷한 결과를 보였다(Table 5). 이것은 전술한 바와 같이 연구 대상자들의 혈중 연농도의 차이와 더불어 ZPP 수치에 영향을 줄 수 있는 혈색소치, 혈중 bilirubin 및 riboflavin 농도, 측정기기의 차이 등에 의한 결과라고 판단된다. 이와 같이 적혈구 P5N 활성도는 ZPP보다 안정되게 혈중 연농도와 더 좋은 상관관계를 보여주는 것으로 보고되었으며(장성훈과 염용태, 1994) 본 연구결과와도 일치하였다.

한편 요중 NAG 활성도는 주로 근위 신세뇨관 세포에 존재하는 동종효소로서 A와 B의 형태로 lysosomal enzyme fraction에 존재한다. 요중 NAG 활성도는 신세뇨관의 손상 초기에 증가될 수 있으며 체내 다른 조직에서 유리되는 경우 수 분내 신속히 제거된다. 또한 효소의 분자량이 커서 사구체 여과로 배설될 수 없기 때문에 신세뇨관 병변에 대해 특이성이 있으며 민감성이 있는 검사로 인정되고 있다(Raab, 1972; Piperno, 1981). 따라서 요중 NAG 활성도는 신장장해의 조기발견, 약물투여에 대한 환자감시 등을 비롯하여 유해 화학물질에 폭로된 근로자들을 대상으로 한 산업의학 분야에도 적용되고 있다. 특히 카드뮴과 수은같이 신장이 표적기관인 경우의 연구가 활발히 이루어지고 있으며 연폭로 근로자에 대한 경우는 1984년 이후 조기사용이 가능한 생물학적 지표로서 연구되기 시작하였다(Meyer 등, 1984; Chia 등, 1994). Endo 등(1990)은 요중 NAG 활성도는 혈중 연농도와 용량 반응관계가 있으며 가장 예민한 지표라고 보고하였다. 우리나라에서도 연에 의한 신기능 변화에 관한 연구는 황인경과 김돈균(1992)이 혈중 연농도가 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이하의 연 취급자들에 대해서 요중 NAG 활성도를 조사하여 NAG 보정치를 사용하면 연폭로의 조기 지표로 활용될 수 있다고 하였다. 또한 정두신 등(1994)은 연폭로 근로자들에서 신기능 지표로서 요중 NAG 활성도 측정을 제안한 바 있다. 반면 Gerhadsson 등(1992)은 연폭로와 요중 NAG 활성도, albumin, β_2 -microglobulin간에 의미있는

연관성을 확인할 수 없었다고 하였고 Verschoor 등 (1987)도 혈중 연농도와 요중 NAG 활성도간의 유의한 관련성이 없는 것으로 보고한 바 있다. 이러한 결과에 대해 Roels 등(1994)은 연폭로 근로자들에 대한 연구에서 요중 NAG 활성도는 혈중, 요중 및 골조직내 연농도와 무관하고 단지 요중 카드뮴 농도와 유의한 관련성이 있음을 보고하면서 요중 NAG 활성도의 증가가 연에 의해서가 아니라 불순물로 섞여있던 카드뮴의 폭로에 의한 것이라고 주장한 바 있다. 본 연구결과에서도 요중 NAG 활성도는 혈중 연농도와 0.01의 매우 낮은 상관성을 보였으나 (Table 5) 이 결과는 차철환 등(1993)의 조사에서 요중 NAG 활성도가 혈중 연과 -0.61의 상관성을, 요중 연과는 0.26의 상관성을 보인 것과 비교하면 큰 차이가 있다. 또한 적혈구 P5N 활성도와 ZPP가 혈중 연 농도에 따라 각각 일정하게 감소, 증가되는 양상을 보인 반면 요중 NAG 활성도는 혈중 연농도와 관련성이 적은 것으로 나타나 (Table 4) 연폭로 자체를 반영하는 데도 적합하지 않은 것으로 판단된다. 이처럼 관련성이 적게 나온 이유로 첫째는 신장기능 자체의 보상기전이 뛰어나 본 연구대상자와 같은 폭로군에서는 신장의 기능손상이 동반되지 않았기 때문이라고 사료된다. Chia 등(1986)은 요중 NAG 활성도는 연에 의한 급성 폭로만을 잘 반영해 주기 때문에 혈중 및 체내 총 연농도와는 상관성이 떨어진다고 설명한 바 있다. 둘째는 신장이 연에 민감한 표적장기가 아니기 때문이라고 판단된다. 반면 표적장기가 신장인 카드뮴의 경우 요중 β_2 -microglobulin 검사보다 요중 NAG 활성도가 신장 장애를 보다 조기에 발견할 수 있는 검사로 알려져 있다(Kawada 등, 1989). 따라서 요중 NAG 활성도는 신장기능 장애를 나타내는 생물학적 지표이므로 연폭로 근로자 관리에 사용하는 것이 타당하다고 판단된다. 이 연구의 제한점은 최근에 작업환경 관리가 개선됨에 따라 다양한 연폭로 수준의 대상자를 선정하지 못한 점이다.

V. 요약

연폭로의 생물학적 지표로서 알려진 적혈구 pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) 활성도와 신장기능의 지표인 요중 N-acetyl- β -D-glu-

cosaminidase(NAG) 활성도와의 상관성을 알아보기 위하여 연폭로 근로자 154명과 비폭로 근로자 43명을 대상으로 1995년 4월부터 7월까지 혈중 연, Zinc protoporphyrin(ZPP), 적혈구 P5N 활성도 그리고 요중 NAG 활성도를 측정하였으며 그 결과는 다음과 같다.

1) 연폭로 근로자들의 적혈구 P5N 활성도는 평균이 $9.50 \pm 3.13 \mu\text{mol uridine/hr/g Hb}$ 이었으며 정규분포성을 보였다. 그의 혈중 연농도 및 요중 NAG 활성도는 정규분포성을 보이지 않았으나 대수치로 변환한 후 정규분포성을 보였다.

2) 비폭로 근로자들의 적혈구 P5N 활성도는 평균이 $11.60 \pm 2.2 \mu\text{mol uridine/hr/g Hb}$ 이었으며 정규분포성을 보였다.

3) 혈중 연농도에 따라 연폭로 근로자들을 8개군으로 나누었으며 각 군마다 생물학적 폭로지표들의 수치를 비폭로 근로자들과 통계검정하였다. 분석결과 혈중 연농도가 30-39 $\mu\text{g/dl}$ 인 군에서부터 적혈구 P5N 활성도는 유의한 차이를 보였으나 ZPP는 혈중 연농도가 40-49 $\mu\text{g/dl}$ 인 군에서부터 유의한 차이를 보였다. 그러나 요중 NAG 활성도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

4) 적혈구 P5N 활성도와 혈중 연농도($r=-0.72$, $p=0.0001$) 및 ZPP($r=-0.55$, $p=0.0001$) 간에는 각각 유의한 역상관관계를 보였으며, 요중 NAG 활성도는 적혈구 P5N 활성도, 혈중 연농도, ZPP 중 어느 것보다도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

이상의 결과에서 적혈구 P5N 활성도는 연폭로에 대한 매우 유용한 생물학적 지표로써 활용할 수 있으며, 요중 NAG 활성도는 연폭로 근로자 관리의 생물학적 지표로 활용하는 것이 타당하다고 판단되었다.

REFERENCES

- 김정만, 김형아, 이광목, 한구용, 남택승. 연폭로 여성 근로자들에서의 생물학적 연폭로 지표들의 상호관계. 한국의 산업의학 1986;25(3):69-75.
- 김정만, 이광목. 연폭로의 생물학적 지표로서 혈중 zinc protoporphyrin치의 의의. 가톨릭대학 의학부논문집 1984;37(4):939-951.
- 김종연, 김해준, 장성훈, 김광중. 적혈구 pyrimidine

5'-nucleotidase 활성도의 참고치에 관한 연구. 대한산업 의학회지 1995;7(1):63-81.

노동부. 근로자 특수건강진단 방법 및 직업병 관리기준. 서울:노동부, 1994, 340-350.

박원, 이은일, 차철환, 장성훈. 요중 Protein 및 N-acetyl- β -D-glucosaminidase의 생물학적 변동에 관한 연구. 고의대논문집 1992;29(1):59-67.

안규동, 이성수, 이병국, 김두희. 연폭로에 있어서 신기능에 관련된 생물학적 지표 변화. 대한산업의학회지 1993;5(1):58-75.

이은일, 차철환, 김종원. 형광등 제조사업장 수은 폭로 근로자들의 뇨중 N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity에 관한 연구. 고의대논문집 1991;28(1):131-139.

장성훈, 염용태. 연폭로자의 적혈구 pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) 활성도에 관한 연구. 대한산업의학회지 1994;6(1):85-97.

정두신, 박주희, 안규동, 이병국, 김정순. 직업적 연폭로 여성 근로자와 일반 여성을 대상으로한 일부 신기능 검사치의 비교연구. 대한산업의학회지 1994;6(2):153-165.

차철환, 김광중, 이은일. 납, 수은 및 유기용제 폭로 근로자들의 조기 신장 손상 지표인 요중 N-Acetyl- β -Glucosaminidase activity에 관한 조사연구. 대한산업의학회지 1993;5(1):29-44.

황인경, 김돈균. 요중 N-acetyl- β -D-glucosaminidase 활성의 정상치에 관한 조사. 부산의대학술지 1992;32(1):33-46.

Adelman RD, Spangler WL, Beasom F, Ishizaki G, Conzelman GM. Furosemide enhancement of experimental gentamicin nephrotoxicity: comparison of functional and morphological changes with activities of urinary enzymes. J Infect Dis, 1979;140(3):342-350.

Bernard A, Lauweys R. Epidemiological application of early markers of nephrotoxicity. Toxicol Lett 1989;46:293-306.

Blumber WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckermann DM: Zinc protoporphyrin level in blood determination by a portable hematofluorometer, A screening device for lead poisoning. J Lab Clin Med 1977;89:712-723

Brune D, Nordberg GF, Wester PO. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lung of workers from a smelter and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. Sci Total Environ 1980;16:13-35.

Chia KS, Ong CN, Ong HY, Endo G. Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. Occup Environ Med 1989;46:165-170.

Clayton GD, Clayton FE. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3ed. Vol. 2A. New York: John Wiley & Sons, 1981,1687-1728.

Cook LR, Angle CR, Stohs SJ. Erythrocyte arginase, pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N), and deoxypyrimidine 5'-nucleotidase(dP5N) as indices of lead exposure. Br J Ind Med 1986;43:387-390.

David OJ, Wintrob HL, Arcoleo CG. Blood lead stability. Arch Environ Health 1982;37:147-150.

DeSilva PE. Determination of lead in plasma and studies of its relationship to lead in erythrocytes. Br J Ind Med 1981;38:209-217.

Endo G, Horiguchi S, Kiyota I. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in lead exposure workers. J Appl Toxicol 1990;10(4):235.

Gerhardsson L, Chettle DR, Englyst V, Nordberg GF, Nyhin H, Scott MC, Todd AC, Vesterberg O. Kidney effects in long term exposed lead smelter workers. Br J Ind Med 1992;49:186-192.

Goyer RA. Renal changes associated with lead exposure. In: Mahaffey KR, ed. Dietary and Environmental Lead. Human Health Effects. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985.

Henry RJ. Clinical chemistry - Principles and Technics. London: Harper and Row, 1965.

Hernberg S, Vihko V, Hassan J. Red cell membrane ATPase in workers exposed to inorganic lead. Arch Environ Health 1967;14:319-324.

Hultberg B, Ravnskov U. The excretion of N-Acetyl- β -Glucosaminidase in Glomerulonephritis. Clin Nephrology 1981;15:33.

Ichiba M, Tomokuni K. Response of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) activity in workers exposed to lead. Br J Ind Med 1988;45:718-719.

Ichiba M, Tomokuni K. Studies on erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) test and its evaluation in workers occupationally exposed to lead. Occup Environ Health 1990;62:305-310.

Kawada T, Koyama H, Suzuki S. Cadmium, NAG activity, and β_2 -microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. Br J Ind Med 1989;46:52.

Kim Y, Harada K, Ohmori S, Lee BK, Miura H, Ueda A. Evaluation of lead exposure in workers at a lead-acid battery factory in Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N). Occup Environ Med 1995;52:484-488.

Lamola AA, Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB. Erythropoietic protoporphyria and lead intoxication, the molecular basis for difference in cutaneous photosensitivity. *J Clin Invest* 1975;56:1528-1535.

Lee BK, Ahn KD, Nam TS. The effect of maintenance free respiration on the prevention of lead absorption in lead using workers of Korea. *Kor J Occup Med* 1989;1:180-185.

Meyer BR, Fischbein A, Rosenman K, Lerman Y, Drayer DE, Reidenberg M. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 1984;76:989-998.

Paglia DE, Valentine WN. Characteristics of a pyrimidine-specific 5'-nucleotidase in human erythrocytes. *J Biol Chem* 1975;250:7973-7979.

Paglia DE, Valentine WN, Dahlgren JG. Effects of low-level lead exposure on pyrimidine 5'-nucleotidase and other erythrocyte enzymes. *J Clin Invest* 1975;56:1164-1169.

Piperno E. Detection of drug induced nephrotoxicity with urine analysis and enzymuria assessment, in Hook J.B. (ed). *Toxicology of the kidney*. New York : Raven Press, 1981, 31-55.

Price RG. Urinary enzymes. Nephrotoxicity and renal disease. *Toxicol* 1982;23:99.

Raab WP. Diagnostic value of urinary enzyme determination. *Clin Chem* 1972; 18:5-25.

Raffle PAB, Lee WR, WcCallum RI, Murray R. Hunter's disease of occupations. Boston : Little Brown & Co, 1987, 240-250.

Roels H, Lauwerys R, Konings J, Bucher JP, Bernard A, Green S, Bradley D, Morgan W, Chettle D. Renal function and hyperfiltration

capacity in lead smelter workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994;51:505-512.

Rom WN. *Environmental and Occupational Medicine*. Boston : Little Brown & Co, 1992, 735-758.

Sakai T, Ushio K. A simplified method for determining erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) activity by HPLC and its value in monitoring lead exposure. *Br J Ind Med* 1986;43:839-844.

Sakai T, Araki T, Ushio K. Determination of pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) activity in whole blood as an index of lead exposure. *Br J Ind Med* 1988;45:420-425.

Scroeder HA, Tipton IH. The human body burden of lead. *Arch Environ Health* 1968;17:965-969.

Valentine WN, Fink K, Paglia DE, Harris SR, Adams WS. Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *J Clin Invest* 1974;54:866-879.

Valentine WN, Paglia DE, Fink K, Madokoro G. Lead poisoning association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency, and intraerythrocytic accumulation of pyrimidines. *J Clin Invest* 1976;58:926-932.

Verschoor M, Wibowo A, Herver R, van Hemmen H, Zielhuis R. Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. *Am J Med* 1987;12:341-351.

World Health Organization. *Early detection of occupational diseases*. Geneva, 1986