

## 연작업자들에서 혈중 및 골중 연량과 조혈기능 지표 사이의 관련성에 ALAD 다형질성이 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 예방의학교실 및 산업의학연구소<sup>1)</sup>, 순천향대학교 자연과학대학 환경보건학과<sup>2)</sup>

김화성 · 이성수 · 김용배 · 황보영 · 리갑수 · 안규동<sup>1)</sup> · 장봉기<sup>2)</sup> · 이병국<sup>1)</sup>

— Abstract —

### The Effect of ALAD Polymorphism on the Relationship of Blood and Bone Lead with Hematologic Biomarkers in Lead Exposed Workers

Hwa-Sung Kim, Sung-Soo Lee, Yong-Bae Kim, Young Hwangbo, Gap-Soo Lee, Kyu-Dong Ahn<sup>1)</sup>, Bong-Ki Jang<sup>2)</sup>, Byung-Kook Lee<sup>1)</sup>

Department of Preventive Medicine, Medical College and Institute of Industrial Medicine, Soonchunhyang University<sup>1)</sup>

Department of Environmental Health, College of Natural Sciences, Soonchunhyang University<sup>2)</sup>

**Objectives** : To evaluate the effect of ALAD polymorphism on the relationship of blood and bone lead with hematologic biomarkers in lead exposed workers, 450 lead exposed workers and 85 non-lead exposed workers were selected.

**Methods** : Blood lead and tibia bone lead were selected as parameters of lead exposure and blood ZPP, urinary ALA (ALAU), hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) were chosen as parameters of hematologic effect of lead exposure. Genotype of each subject was assayed and expressed as ALAD1 and ALAD2. Demographic information such as sex, age and personal habit of smoking and drinking were collected. Job duration of lead exposed workers was also obtained.

**Results** : The overall prevalence of the variant allele, ALAD2 in lead exposed workers was 9.6 % (43 out of 450 lead workers) which was not differed from control workers (9.4 % : 8 out of 85). The means of tibial lead and blood ZPP in lead workers with ALAD2 were lower than those of lead workers with ALAD1, but the differences were not statistically significant. After adjusting for possible confounders (sex, job duration, BMI, drinking and smoking status) only blood lead and bone lead contributed negatively to the level of hemoglobin with statistical significance without any contribution of ALAD genotype. On the other hand, no significant effect of blood lead, bone lead and ALAD genotype were observed on the level of hematocrit after controlling possible confounder. ALAD genotype in the multiple regression analysis of blood lead and bone lead with log transformed urinary ALA (LogALAU) after adjusting for possible confounders showed significant main and interaction effect on LogALAU simultaneously, which resulted lower LogALAU in lead exposed workers of ALAD2 than ALAD1. It was also observed only main effect of ALAD gene type on blood ZPP after adjusting possible confounder resulting lower ZPP in lead workers of ALAD2 than ALAD1.

**Conclusions** : With above results, it was found that ALAD polymorphism did not affect on the level of hemoglobin and hematocrit, but ALAD polymorphism made significant effect on the association of blood and bone lead with urinary ALA and blood ZPP. The lower urinary ALA and blood ZPP in ALAD2 lead workers suggested that ALAD2 genotype may be supportive for the protective effect of lead.

**Key Words** : ALAD polymorphism, Blood and bone lead, Hematologic biomarkers

〈접수일 : 2001년 2월 16일, 채택일 : 2001년 3월 26일〉

교신저자 : 이 병 국 (Tel : 041-570-2480) E-mail : leebkk@sch.ac.kr

\* 본 연구는 보건복지부의 보건의료기술연구개발사업(HMP-97-M-4-0047)의 지원을 받아 이루어졌음.

## 서 론

직업적으로 연에 폭로되어 연이 호흡기를 통하여 체내에 들어오면 혈액내 연 농도가 증가한다. 혈중 연량의 증가는 혈색소 합성과정 중  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase(ALAD)와 heme synthetase의 작용을 선택적으로 억제하여 전구물질인  $\delta$ -aminolevulinic acid가 혈액 내에 증가되고 소변으로의 배설량도 증가되며, 혈액 내 protoporphyrin량이 증가하여 이들 대부분이 혈중 아연과 결합한 zinc protoporphyrin 상태로 존재한다(WHO, 1977). 이로 인하여 혈색소 합성에 이상이 나타나 중국에는 혈색소량의 감소가 초래된다.

연에 의한 인체영향은 동일한 작업환경에 폭로되어도 개인간의 차이가 있는 것으로 보고된 바 있으며(Castellino와 Castellino, 1995), 이들 개인간 차이의 일부는 유전적인 소인에 기인되는 것으로 알려져 있다. 혈색소 합성 과정중의 중요한 효소인  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase는 다형질성(polymorphism)이 있어 유전형질의 차이에 따라 연의 체내 대사과정이 달라진다는 보고가 있다(Wetmur, 1994). 연폭로 및 중독의 가장 대표적인 생물학적 지표로 사용되는 혈중 연량이 유전형질에 따라 차이가 있어 이를 근거로 유전형질에 따라 연에 보다 민감한 집단과 아닌 집단으로 구분할 수 있다는 보고들이 있으나 일치된 견해는 아니다(Astrin 등, 1987).

연에 의한 폭로수준과 건강영향을 알아내는 가장 많이 사용되는 검사는 혈중 연량으로 연작업자들의 정기적인 생물학적 모니터링이나 임상적인 연중독 진단에 이용된다(Granziano, 1994). 혈중 연량은 체내 연부담(body burden)의 생물학적 활성화 연량을 나타내는 것으로, 혈중 연량의 체내 반감기는 28~36일정도 밖에 되지 않아 최근 2~3개월의 연폭로로 인한 체내의 활성화된 연수준을 나타내는 지표로서는 유용하다. 그러나 과거 장기간 체내의 축적으로 인한 체내 총 연수준의 정도를 알아내는 연부담 지표로서는 부족한데 체내에 들어온 연의 90~95%가 골에 축적되기 때문이다(WHO, 1977).

연의 대사작용은 칼슘과 비슷하여 연은 골조직 내에 칼슘대신 침착된다. 특히 경골에 침착된 연은 장

기간 골조직 내에 존재하여 반감기가 10년이 넘는 것으로 알려졌다. 과거에는 골연은 비활성화된 상태로 존재하기 때문에 비교적 독성이 적은 것으로 알려졌고 골조직의 연량 측정이 어려워 연중독 분야에서 활용되지 못하였으나 지난 10여 년 전부터 비침습적인 방법인 카드뮴 동위원소 등을 사용한 X-ray fluorescence(XRF) 방법이 개발되어 체내 연부담(lead burden)을 평가하는데 이용되고 있다(Masci 등, 1995). 골조직 내의 연은 체내 과거 연폭로 정도를 알아내는 지표로서 유용하고, 골조직 내의 연이 혈액으로 다시 나오면 활성화된 연이 되어 혈중 연량을 증가시킴으로서 골조직 내의 연이 내부 연폭로의 발생원 역할을 할 수 있으므로 이의 독성학적 의미는 크다고 할 수 있다(Hu 등, 1998).

그러나 지금까지의 많은 연구들은 혈중 연량과 조혈기능 지표사이의 연관성에 관하여 주로 연구가 이루어졌다(이병국 등, 1989; Waldron 등, 1971). 또한 ALAD 다형질성에 따라 연의 독력학(toxicokinetics)은 달라질 수 있는 것으로 보고되고 있다(Schwartz 등, 1995, 1997).

그러므로 본 연구에서는 연폭로의 지표로서 골중 연량과 혈중 연량을 측정하고 연폭로와 관련이 있는 ALAD 효소의 다형질성을 조사하여 ALAD의 다형질성에 따라 골중 연량 및 혈중 연량이 조혈기능의 생화학적 지표인 zinc protoporphyrin, 요중  $\delta$ -aminolevulinic acid, 혈색소 그리고 혈구용적치간의 관련성에 어떠한 영향을 주는지를 알아보기 위하여 시도되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

연폭로 근로자들은 축전지 제조업체 3개, 2차 제련업체 4개, PVC 안정제 제조업체 1개 등 8개 연 사업장에서 본 연구에 자발적으로 참여한 450명을 선발하였으며, 대조군 85명은 연폭로가 없는 전자제품 제조업체 종사하는 근로자들과 모 대학교 일반직 근로자 중에서 본 연구에 참여를 동의한 사람들이었다.

대상 연 사업장의 기중 연량에 대한 작업환경측정 결과는 축전지 제조업체 3개사의 기하평균은 각각 0.053, 0.054, 0.098 mg/m<sup>3</sup>이었으며, 2차 제련업체 4개사의 기하평균은 각각 0.039, 0.075, 0.153,

0.533 mg/m<sup>3</sup>이었고, PVC 안정제 제조업체 1개사는 0.113 mg/m<sup>3</sup>의 기하평균을 나타내 대부분 사업장이 우리나라 기중 연량의 허용기준인 0.05 mg/m<sup>3</sup>를 초과하는 사업장이었다.

연폭로의 지표로서는 혈중 연량과 골중 연량을 택하였고, 조혈기능의 생화학적 지표로서 혈색소, 혈구용적치, 요중 δ-aminolevulinic acid(ALAU) 및 혈중 zinc protoporphyrin(ZPP)를 택하였으며, ALAD 유전형질을 조사하였다. 또한 이들 상호관계에 영향을 줄 수 있는 교란변수로서 성, 연령, 흡연 여부, 음주여부, BMI(body mass index) 및 연 작업자의 경우 연폭로기간에 대한 자료도 수집하였다.

## 2. 분석방법

### 1) 기중 연량의 측정 및 분석

기중 연량의 측정은 personal air sampler (Gilian5)에 의해 채취를 하였으며(조광성 등, 1999), 분석은 유도결합플라즈마(ICPS-7500, Shimadzu)를 이용하여 측정하였다(최성우, 2000).

### 2) 혈액 및 소변분석

혈중 연량은 무불꽃 원자흡광광도계(Hitachi 8100)를 이용하여 측정하였다(Fernandez, 1975). 혈액 중의 연은 대부분 적혈구에 존재하기 때문에 혈구용적치에 따라 혈중 연량이 달라짐으로 혈구용적치로 보정한 혈중 연량을 구하여 사용하였다.

혈중 ZPP는 hematofluorometer(model: Aviv-206)를 이용하여 측정하였다(Blumberg 등, 1977). 또한 요중 δ-aminolevulinic acid의 측정은 HPLC를 이용한 Tomokuni 등의 방법을 이용하였다(Tomokuni 등, 1992).

혈색소의 분석은 cyanmethemoglobin 방법(Beckman Coulter, Inc., Model Ac-T 8)으로 분석하였고 혈구용적치는 capillary 원심분리법을 이용하였다.

### 3) 골중 연량의 측정

경골의 골중연(gm/bone mineral)은 형광 엑스레이를 이용한 K-shell XRF 방법을 이용하였다. 경골의 중앙에 <sup>109</sup>Cd에서 나오는 감마선을 30분간 조사하면 골조직 내의 납원자가 여기상태(exciting)가 되었다가 원래의 상태로 돌아올 때 형광 방사선이

발생되는데 이것을 컴퓨터로 부호화를 하여 분석하였다. 표준 phantom을 이용하여 표준 검량선을 사용하기 때문에 골중연이 0에 가까운 경우 음의 값을 나타내는 경우가 발생했으나 분석오차를 줄이기 위하여 이를 그대로 통계분석에 이용하였다.

### 4) ALAD 유전형질의 분석(Wetmur 등, 1991)

#### ① DNA 추출방법

정맥혈을 항응고제인 15 %-K3EDTA Vacutainer에 채혈하여 냉동고에서 보관하였다. DNA 추출방법은 200 μl의 전혈을 1.5 ml microcentrifuge tube에 넣어 25 μl QIAGEN protease K와 200 μl AL(prepare) buffer를 넣고 잘 섞은 후 70℃ 항온수조에서 10분간 방치하였다. Isopropanol(96~100 %) 210 μl를 첨가하여 5초간 진탕 후, 8,000 rpm에서 수초간 원심하였다. 2 ml 용량의 collection tube에 QIAamp spin column을 넣고 시료를 전량 옮긴 후, 8,000 rpm에서 원심분리하였다. Filter를 이용하여 용액은 제거하고 흡착된 시료에서 순수한 DNA만을 분리하기 위하여 AW(wash) buffer를 혼합하여 8,000 rpm으로 1분씩 2회 원심분리 하였으며, 최종적으로 13,000 rpm에서 2분간 원심분리 하였다.

QIAamp spin column에서 AE(elution) buffer 200 μl를 넣고 70℃에서 incubation한 후 실온에서 1분간 방치하고 filter를 부착하여 8,000 rpm에서 1분간 원심분리하여 추출된 DNA가 포함된 시료를 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction)용으로 사용하였다.

#### ② 중합효소 연쇄반응(PCR)

중합효소 연쇄반응은 Bio RAD사의 Thermal Gene Cycler을 이용하였다. 중합효소 연쇄반응을 위한 primer는 OPERON(Operon Inc., CA U.S.A)에서 합성한 oligonucleotide primer를 사용하였다. 실험에 이용한 최종 농도는 증류수로 희석하여 4 μg/μl 되게 하였다. primer의 염기배열은 다음과 같다.

ALAD-A : 5'-CCCAACCATCCCTCTCAGTC-3'

ALAD-B : 5'-CCCAACCTCCCTTCTTTT-3'

중합효소 연쇄반응 전처리하는 10배 농축된 PCR buffer 5 μl, 0.2 mM-dNTP 1 μl, 그리고 1~5 u/100μl Taq DNA polymerase 0.3 μl(5 unit/

μl)를 포함한 용액을 이용하였다. 전처리 용액에 primer A1 μl(200 μg/μl)와 primer B1 μl(200 μg/μl)를 넣은 후 template DNA 3 μl(<1 μg/100μl 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> copies)를 넣은 후 증류수로 총 50 μl로 하였다.

PCR 조건은 94℃에서 3분간 1 cycle, 94℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 1분으로 연속적으로 41 cycle한 후 마지막으로 59℃에서 1.5분, 72℃에서 10분간 증폭시켰다.

③ 제한효소에 의한 DNA의 소화

제한효소 처리 시약인 MspI 2 μl(sequence GGC ↓C, 10 unit/μl)와 incubation buffer(SURE/Cut 5 buffer L) 5 μl를 PCR용 tube에 넣고 중합효소 연쇄 반응한 DNA 시료 20 μl를 가한 후 증류수로 총 50 μl로 맞춘 후 37℃에서 24시간 반응시켰다.

④ agarose gel 전기영동

10 μl의 반응산물을 0.5 μl/μl ethidium bromide가 혼합된 1.5 % agarose gel을 TBE buffer(Tris base 0.089 M, boric acid 0.089 M, EDTA 0.002 M) 상에서 150 V로 40분간 전기영동을 하였다. 전기영동한 gel은 UV-transilluminator를 이용하여 139~473 nm범위 내에서 염색된 DNA 절편을 확인하였다. 시료 DNA의 절편위치는 표준 DNA를 동시에 전기영동하여 비교 확인하였다.

3. 자료분석

자료의 분석은 SAS 6.12(SAS Institute inc.)를 이용하였다. 기술적 자료의 분석을 위하여 student t-test를 이용하였고, 다변량 분석을 위하여 중회귀

Table 1. Characteristics of study subjects

Variables	Exposed(N=450)			Non-exposed(N=85)		
	Mean±S.D	Range		Mean±S.D	Range	
Age(yrs)*	42.5±9.0	18.2	64.7	35.1±10.6	22.0	60.1
WD(yrs)	10.0±6.5	0.0	36.1		-	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.8±2.8	16.3	32.8	23.6±2.8	18.7	29.1
PbB(μg/dl)*	36.1±13.9	5.8	112.1	4.8±1.7	1.9	10.3
PBT(μg/g)*	38.9±44.5	-7.4	337.5	6.2±7.1	-10.9	26.6
Hb(g/dl)	14.2±1.3	6.5	17.9	15.1±1.2	11.1	17.9
Hct(%)	42.9±4.5	20.6	58.6	44.0±3.4	32.8	53.5
ZPP(μg/L)*	89.8±69.5	16.0	640.0	39.9±9.1	27.0	69.0
ALAU(mg/L)*	2.2±2.6	0.1	31.2	1.7±0.8	0.2	4.4
Sex						
Male, N(%)	381(84.7)			74(87.1)		
Female, N(%)	69(15.3)			11(12.9)		
Smoking						
Current, N(%)	195(43.3)			38(44.7)		
Never & Ex, N(%)	255(56.7)			47(55.3)		
Drinking						
Current, N(%)	147(32.7)			31(36.5)		
Never & Ex, N(%)	303(67.3)			54(63.5)		
ALAD genotype						
1-1, N(%)	407(90.4)			77(90.6)		
1-2 or 2-2, N(%)	43(9.6)			8(9.4)		

\* : p<0.01

WD : work duration

BMI : body mass index

PbB : Pb in blood

PBT : tibial lead

Hb : hemoglobin

Hct : hematocrit

ZPP : zinc protoporphyrin

ALAU : delta aminolevulinic acid in urine

ALAD : delta aminolevulinic acid dehydrogenase

분석을 이용하였다. 중회귀 분석시에는 조혈기능 지표의 혈중 ZPP, 요중 ALA, 혈색소 및 혈구용적치를 각각 종속변수로 하여 골중 연량, 혈중연량, ALAD 유전형질의 주효과(main effect)와 교호작용(effect modification)이 종속변수에 유의한 가를 분석하였다. 그리고 분석시에는 혼란변수로서 성, 연령, BMI, 흡연습관 및 음주습관, 연폭로기간 등이 포함되었다. 이들 변수들은 성, 흡연 및 음주 습관을 제외하고는 모두 연속변수로서 처리되었다.

결 과

폭로군의 평균연령이 42.5세로서 비폭로군의 35.1세에 비하여 유의하게 높았으나(p<0.01) 성별 구성비, 음주 및 흡연율에서는 차이가 없었다. 연폭로군의 유전형질의 분포는 ALAD1이 90.4 %인 반면 비폭로군에서도 90.6 %로서 두 군간에 차이가 없었다. 연폭로군의 골중연 평균은 38.9±44.5 μg/g으로서 비폭로군의 6.2±7.1 μg/g 보다 유의하게 높았으며(p<0.01), 혈색소와 혈구용적치를 제외한

나머지 연폭로 지표들의 평균도 비폭로군보다 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 1).

폭로군과 비폭로군을 유전형질형에 따라 구분하여 인구학적 변수와 연폭로 생화학적 지표들의 평균을 비교하였을 때(Table 제시안함) ALAD1형을 나타낸 연폭로군의 혈중 연량의 평균은 36.1±14.0 μg/dl로서 ALAD2형의 연폭로군의 평균 36.2±13.6 μg/dl와 차이가 없었고, 연폭로군의 혈중 ZPP의 평균은 ALAD1형(91.0±69.8 μg/L) 보다 ALAD2형(78.8±66.4 μg/L)에서 낮은 값을 나타냈으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05). 또한 경골의 골중 연량의 평균은 연폭로군에서 ALAD1형의 39.7±45.3 μg/g이었고 ALAD2에서는 30.9±34.8 μg/g로서 ALAD2형에서 적었으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다. 그 외의 연령, 직력, BMI 변수와 나머지 연폭로 변수들에서도 유전형질에 따른 유의한 평균의 차이는 없었다. 한편 비폭로군에서는 ALAD1형의 혈중 ZPP의 평균은 39.2±8.6 μg/dl로서 ALAD2형의 46.8±11.0μg/dl 보다 유의하게 적었다(p<0.05).

Table 2. Multiple regression models of hemoglobin in lead exposed workers

	Estimate	S.E.	t-stat	p-value	N	R <sup>2</sup>
Model 1a-without ALAD genotype						
INTERCEP	12.3470	0.5471	22.5680	0.0000	448	0.37
Age(yrs)	- 0.0110	0.0073	- 1.5093	0.1319		
Female*	- 1.8443	0.1910	- 9.6576	0.0000		
WD(yrs)	- 0.0050	0.0092	- 0.5502	0.5825		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.1211	0.0194	6.2382	0.0000		
Drinking <sup>†</sup>	0.2034	0.1277	1.5933	0.1118		
Smoking <sup>†</sup>	0.2859	0.1271	2.2496	0.0250		
PbB(μg/dl)	- 0.0096	0.0042	- 2.2778	0.0232		
Model 1b-without ALAD genotype						
INTERCEP	11.9373	0.5413	22.0549	0.0000	448	0.37
Age(yrs)	- 0.0134	0.0070	- 1.9155	0.0561		
Female*	- 1.7979	0.1859	- 9.6710	0.0000		
WD(yrs)	0.0058	0.0103	0.5621	0.5744		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.1306	0.0194	6.7259	0.0000		
Drinking <sup>†</sup>	0.1648	0.1285	1.2826	0.2003		
Smoking <sup>†</sup>	0.2820	0.1267	2.2262	0.0265		
PbT(μg/g)	- 0.0035	0.0014	- 2.4668	0.0140		

WD : work duration                      BMI : body mass index                      PbB : Pb in blood  
 ALAD : delta aminolevulunic acid dehydratase

\* Female(female vs. male) † Smoking, Drinking(current vs. never&ex)

폭로군만을 대상으로 연폭로 지표들 간의 단순 상관분석(Table 제시안함)에서는 혈중 연량과 상관성이 높은 연폭로 변수는 혈중 ZPP를 대수변환한 LogZPP( $r=0.606$ ,  $p<0.01$ )이었고, 그 다음으로 ZPP( $r=0.523$ ,  $p<0.01$ ), LogALAU( $r=0.486$ ,  $p<0.01$ ), ALAU( $r=0.475$ ,  $p<0.01$ ), 골중 연량( $r=0.471$ ,  $p<0.01$ ), 연령( $r=0.190$ ,  $p<0.01$ ), 직력( $r=0.127$ ,  $p<0.01$ ), BMI( $r=-0.146$ ,  $p<0.01$ ) 순으

로 통계적으로 유의하였다. 한편, 골중 연량과 상관성이 높은 연폭로 변수는 직력( $r=0.521$ ,  $p<0.01$ )이었고, 그 다음으로 혈중 연량, LogZPP( $r=0.393$ ,  $p<0.01$ ), ZPP( $r=0.308$ ,  $p<0.01$ ), 연령( $r=0.290$ ,  $p<0.01$ ), LogALAU( $r=0.265$ ,  $p<0.01$ ), ALAU( $r=0.210$ ,  $p<0.01$ ), BMI( $r=-0.099$ ,  $p<0.05$ )순으로 상관성이 높았다. 연령과 직력 그리고 BMI가 연폭로 지표들과 유의

**Table 3.** Multiple regression models of LogALAU with blood lead in lead exposed workers

	Estimate	S.E.	t-stat	p-value	N	R <sup>2</sup>
Model 1-without ALAD genotype						
INTERCEP	- 0.3490	0.3017	-1.1566	0.2481	448	0.24
Age(yrs)	0.0045	0.0040	1.1134	0.2662		
Female*	- 0.0070	0.1053	- 0.0668	0.9468		
WD(yrs)	- 0.0092	0.0051	-1.8183	0.0697		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	- 0.0040	0.0107	- 0.3726	0.7096		
Drinking <sup>†</sup>	- 0.0055	0.0704	- 0.0780	0.9378		
Smoking <sup>†</sup>	0.0289	0.0701	0.4119	0.6806		
PbB( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	0.0240	0.0023	10.3075	0.0000		
Model 2-with ALAD genotype						
INTERCEP	- 0.3212	0.3026	-1.0614	0.2891	448	0.24
Age(yrs)	0.0043	0.0040	1.0781	0.2816		
Female*	0.0031	0.1057	0.0291	0.9768		
WD(yrs)	- 0.0091	0.0051	- 1.7931	0.0736		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	- 0.0048	0.0107	- 0.4496	0.6532		
Drinking <sup>†</sup>	- 0.0032	0.0704	- 0.0451	0.9641		
Smoking <sup>†</sup>	0.0353	0.0703	0.5021	0.6159		
PbB( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	0.0240	0.0023	10.3121	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	- 0.1135	0.0993	- 1.1426	0.2538		
Model 3-with ALAD genotype and ALAD genotype×PbB interaction						
INTERCEP	- 0.2107	0.3031	- 0.6953	0.4873	448	0.26
Age(yrs)	0.0042	0.0040	1.0588	0.2903		
Female*	- 0.0096	0.1050	- 0.0915	0.9271		
WD(yrs)	- 0.0093	0.0050	- 1.8473	0.0654		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	- 0.0058	0.0107	- 0.5471	0.5846		
Drinking <sup>†</sup>	- 0.0173	0.0701	- 0.2466	0.8054		
Smoking <sup>†</sup>	0.0261	0.0699	0.3734	0.7090		
PbB( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	0.0222	0.0024	9.2654	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	- 0.8341	0.2802	- 2.9764	0.0031		
ALAD1-2×PbB	0.0199	0.0073	2.7470	0.0063		

WD : work duration      BMI : body mass index      ALAU : delta aminolevulonic acid in urine

PbB : Pb in blood      ALAD : delta aminolevulonic acid dehydratase

\* Female(female vs. male) † Smoking, Drinking(current vs. never&ex)

†ALAD genotype(ALAD1-2 vs. ALAD1-1)

한 상관성이 있는 경우가 많아 이들 변수들과 흡연 및 음주 여부를 통제한 후 혈중 연량, 골중 연량과 유전형질을 독립변수로 정하고 혈색소, 혈구용적치, 대수변환한 ZPP(LogZPP) 및 ALAU(LogALAU)를 종속변수로 한 중회귀분석을 각각 실시한 바 Table 2에서 Table 6와 같다.

혈색소를 종속변수로 한 중회귀분석에서 혈중 연량과 골중 연량은 각각 유의한 영향을 주었으나

(Table 2) 유전형질의 형이나 혈중 연량과 유전형질의 교호작용을 추가했을 경우 이들은 모두에서 유의한 영향이 없었다.

한편 혈구용적치를 종속변수로 한 중회귀분석에서는 혈중 연량이나 골중 연량 및 유전형질 등이 유의한 영향을 주지 못하였다(Table 제시안함).

LogALAU를 종속변수로 한 중회귀분석에서는 유전형질을 변수로 고려하지 않은 분석에서 혈중 연량과

**Table 4.** Multiple regression models of LogALAU with tibial lead in lead exposed workers

	Estimate	S.E.	t-stat	p-value	N	R <sup>2</sup>
Model 1-without ALAD genotype						
INTERCEP	0.5036	0.3186	1.5804	0.1147	448	0.14
Age(yrs)	0.0129	0.0041	3.1164	0.0020		
Female*	-0.1928	0.1094	-1.7617	0.0788		
WD(yrs)	-0.0250	0.0060	-4.1347	0.0000		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.0226	0.0114	-1.9764	0.0487		
Drinking <sup>†</sup>	0.0533	0.0756	0.7046	0.4814		
Smoking <sup>†</sup>	0.0681	0.0746	0.9127	0.3619		
PbT( $\mu$ g/g)	0.0053	0.0008	6.3568	0.0000		
Model 2-with ALAD genotype						
INTERCEP	0.5205	0.3197	1.6283	0.1042	448	0.14
Age(yrs)	0.0128	0.0041	3.0964	0.0021		
Female*	-0.1867	0.1098	-1.7002	0.0898		
WD(yrs)	-0.0248	0.0061	-4.0963	0.0000		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.0231	0.0115	-2.0159	0.0444		
Drinking <sup>†</sup>	0.0545	0.0757	0.7198	0.4720		
Smoking <sup>†</sup>	0.0726	0.0749	0.9700	0.3326		
PBT( $\mu$ g/g)	0.0053	0.0008	6.3045	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	-0.0758	0.1062	-0.7144	0.4753		
Model 3-with ALAD genotype and ALAD genotype×PBT interaction						
INTERCEP	0.6188	0.3167	1.9536	0.0514	448	0.16
Age(yrs)	0.0132	0.0041	3.2226	0.0014		
Female*	-0.2131	0.1087	-1.9610	0.0505		
WD(yrs)	-0.0258	0.0060	-4.3094	0.0000		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.0257	0.0113	-2.2641	0.0241		
Drinking <sup>†</sup>	0.0408	0.0748	0.5456	0.5856		
Smoking <sup>†</sup>	0.0558	0.0741	0.7532	0.4518		
PBT( $\mu$ g/g)	0.0048	0.0008	5.6168	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	-0.4066	0.1402	-2.9010	0.0039		
ALAD1-2×PBT	0.0106	0.0030	3.5532	0.0004		

WD : work duration      BMI : body mass index      ALAU : delta aminolevulinic acid in urine  
 PBT : tibial lead      ALAD : delta aminolevulinic acid dehydratase

\*Female(female vs. male) † Smoking, Drinking(current vs. never&ex)

<sup>†</sup>ALAD genotype(ALAD1-2 vs. ALAD1-1)

**Table 5.** Multiple regression models of LogZPP with blood lead in lead exposed workers

	Estimate	S.E.	t-stat	p-value	N	R <sup>2</sup>
Model 1-without ALAD genotype						
INTERCEP	3.3995	0.2035	16.7026	0.0000	448	0.48
Age(yrs)	0.0044	0.0027	1.6251	0.1049		
Female*	0.4060	0.0710	5.7148	0.0000		
WD(yrs)	- 0.0007	0.0034	- 0.2022	0.8399		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	- 0.0104	0.0072	- 1.4386	0.1510		
Drinking <sup>†</sup>	- 0.1404	0.0475	- 2.9563	0.0033		
Smoking <sup>†</sup>	0.0357	0.0473	0.7545	0.4510		
PbB( $\mu$ g/dl)	0.0271	0.0016	17.3052	0.0000		
Model 2-with ALAD genotype						
INTERCEP	3.4406	0.2030	16.9512	0.0000	448	0.49
AGE(yrs)	0.0042	0.0027	1.5568	0.1202		
Female*	0.4209	0.0709	5.9397	0.0000		
WD(yrs)	- 0.0005	0.0034	- 0.1474	0.8829		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	- 0.0116	0.0072	- 1.6149	0.1070		
Drinking <sup>†</sup>	- 0.1370	0.0472	- 2.9003	0.0039		
Smoking <sup>†</sup>	0.0452	0.0471	0.9577	0.3388		
PbB( $\mu$ g/dl)	0.0271	0.0016	17.4119	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	- 0.1676	0.0666	- 2.5153	0.0122		

WD : work duration      BMI : body mass index      ALAU : delta aminolevulinic acid in urine  
 PbB : Pb in blood      ALAD : delta aminolevulinic acid dehydratase

\*Female(female vs. male) † Smoking, Drinking(current vs. never&ex)

†ALAD genotype(ALAD1-2 vs. ALAD1-1)

골중 연량이 모두 유의한 영향을 주었다(p<0.01). 유전형질을 추가한 중회귀분석에서는 유전형질 자체가 유의한 영향이 없었으나 혈중 연량과 골중 연량과의 교호작용을 추가한 중회귀분석에서는 혈중 연량, 골중 연량, 유전형질 및 교호작용 모두가 LogALAU에 유의한 영향을 주었다(Table 3,4).

LogZPP를 종속변수로 한 중회귀분석에서는 유전형질을 변수로 고려하지 않은 분석에서 혈중 연량이 유의한 영향을 주었다(p<0.01). 유전형질을 추가한 중회귀분석에서는 혈중 연량과 유전형질 자체가 유의한 영향이 주었으나, 혈중 연량과 교호작용을 추가한 중회귀분석에서는 혈중 연량 만이 유의한 영향을 주었다(Table 5).

한편 LogZPP를 종속변수로 골중 연량을 독립변수로 한 중회귀분석에서는 유전형질을 변수로 고려하지 않은 분석에서 골중 연량이 유의한 영향을 주었다(p<0.01). 유전형질을 추가한 중회귀분석에서는 골중 연량이 유의한 영향을 주었으나(p<0.05)

유전형질 자체는 유의한 영향이 없었고, 골중 연량과 교호작용을 추가한 중회귀분석에서는 골중 연량과 유전형질 만이 유의한 영향을 주었고 이들의 교호작용에 의한 영향은 없었다(Table 6).

### 고 찰

Waldron(1971)은 연폭로 지표를 연흡수(lead absorption)와 연중독(lead intoxication)으로 구분하여 혈중 연량, 요중 연량 그리고 체내 연부담을 나타내는 골중 연량 등이 전자에 해당되고, 혈색소 합성과정의 전구물질인 혈중 zinc protoporphyrin 이나 요중  $\delta$ -aminolevulinic acid, 그리고 혈색소나 혈구용적치의 측정이 후자의 지표로 이용될 수 있다고 하였다(Waldron, 1971). 이들 연흡수 지표와 중독사이에는 상당한 관계가 있어 혈중 ZPP나 요중 ALA의 측정으로 체내의 연흡수를 추정하기도 한다(Haeger-Aronsen, 1971; Waldron, 1980:

**Table 6.** Multiple regression models of LogZPP with Tibial lead in lead exposed workers

	Estimate	S.E.	t-stat	p-value	N	R <sup>2</sup>
Model 1-without ALAD genotype						
INTERCEP	4.3566	0.2387	18.2502	0.0000	448	0.27
Age(yrs)	0.0140	0.0031	4.5333	0.0000		
Female*	0.1922	0.0820	2.3435	0.0195		
WD(yrs)	-0.0180	0.0045	-3.9795	0.0001		
BMI(kg/m2)	-0.0312	0.0086	-3.6437	0.0003		
Drinking <sup>†</sup>	-0.0757	0.0567	-1.3357	0.1823		
Smoking <sup>†</sup>	0.0815	0.0559	1.4590	0.1453		
PbT3( $\mu\text{g/g}$ )	0.0059	0.0006	9.3379	0.0000		
Model 2-with ALAD genotype						
INTERCEP	4.3849	0.2390	18.3496	0.0000	448	0.27
Age(yrs)	0.0139	0.0031	4.5012	0.0000		
Female*	0.2023	0.0821	2.4635	0.0141		
WD(yrs)	-0.0177	0.0045	-3.9113	0.0001		
BMI(kg/m2)	-0.0320	0.0086	-3.7419	0.0002		
Drinking <sup>†</sup>	-0.0737	0.0566	-1.3027	0.1934		
Smoking <sup>†</sup>	0.0891	0.0560	1.5923	0.1120		
PBT( $\mu\text{g/g}$ )	0.0058	0.0006	9.2528	0.0000		
ALAD1-2 <sup>†</sup>	-0.1262	0.0794	-1.5908	0.1124		

WD : work duration      BMI : body mass index      ALAU : delta aminolevulonic acid in urine  
 PBT : tibial lead      ALAD : delta aminolevulonic acid dehydratase

\*Female(female vs. male) † Smoking, Drinking(current vs. never&ex)

†ALAD genotype(ALAD1-2 vs. ALAD1-1)

Fischbein, 1992). 혈중 ZPP와 요중 ALA는 정상인에서는 적은 양만이 존재하고 연폭도에 따라 증가하므로 이들이 낮은 값에 치우친 분포를 나타내어 대수변환을 한 후의 값으로 관련성을 비교하는 경우가 많다(이병국 등, 1989). 본 연구에서도 단순 상관분석에서 혈중 연량과 골중 연량이 혈중 ZPP나 요중 ALA와는 유의한 상관성이 있었으며 특히 대수 변환한 LogZPP와 LogALAU와 더 높은 상관계수를 나타냈다. 반면에 혈색소와 혈구용적치는 연령과 직력과는 음의 유의한 상관성이 있었으나( $p < 0.05$ ), 연흡수 변수인 혈중 연량이나 골중 연량과는 유의한 상관성이 없었다.

체내에 들어온 연은 혈액이나 연부조직에 약 5% 정도 남아있고 나머지는 골조직 내에 저장된다. 골조직에서도 경골(cortical bone)에 축적된 연은 불활성화된 상태로 장기간 골조직의 일부로 칼슘 대신 저장되어 이들 중 일부만이 서서히 혈액으로 다시 나와 체외로 배설된다(Masci 등, 1995). 따라서 골

중 연량은 체내부담을 나타내는 좋은 지표로서 연의 만성영향을 평가할 때 폭로지표로 사용된다(Hu 등, 1998). 혈중 연량은 음식이나 대기중의 연흡수로 인한 체내흡수이외에 골중 연의 용출로 인하여 일정한 수준을 유지하기 때문에 골중 연량과 혈중 연량은 서로 관련이 있다. 본 연구에서도 양자간에 관련이 있어 유의한 상관( $r=0.471$ )을 나타내었다.

Hu 등(1994)은 평균 혈중 연량이  $10 \mu\text{g/dl}$  이하인 대상에서 혈중 연량과 슬개골 연량이 혈색소와 혈구용적치에 미치는 영향을 연구한바 연의 만성영향을 평가하기 위하여 혈중 연량 보다 슬개골 같은 골조직의 연량을 측정하여야 한다고 하였다(Hu 등, 1994). 슬개골은 망상골로서 혈액과의 교환이 활발하고 경골보다 활성화된 연이 존재하므로 조혈기능에 보다 직접적으로 관여하는 것으로 사료된다. 본 연구에서는 경골의 연량을 측정, 사용하였으며 혈색소나 혈구용적치와의 관련성은 없었다.

한편 Heme 합성과정의 두번째 효소인  $\delta$ -

aminolevulinic acid dehydratase는 다형질성이 있어 동형 유전형질인 ALAD1과 이형 유전형질인 ALAD2로 구분되며 이 두개의 allele는 ALAD1-1, ALAD1-2 그리고 ALAD2-2 등의 3개의 표현형으로 나타난다(wetmur, 1994). 이 유전적 이형성은 인종에 따라 달라 백인에서는 이형 유전자가 약 15~20 % 나타나는 반면, 흑인에서는 이형 유전형질이 거의 발견되지 않는다(Benkmann 등, 1983; Sousa 등, 1991). 본 연구에서는 이형 유전형질을 가진 근로자들이 9.6 %로서 Schwartz 등(1995)의 연구결과인 11 %와 일본의 9 % 사이의 값을 나타냈다. ALAD효소의 이형성은 연의 체내대사와 관련이 있음을 발표된 바 있다(Wetmur, 1994). 이형의 유전형질을 가진 어린이나 성인들이 동형의 유전형질을 가진 사람들보다 혈중 연량이 약 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$  정도 평균이 높다고 하였는데(Wetmur 등, 1991) 이는 이형의 유전형질을 가진 사람의 ALAD 효소가 혈액에서 연을 효과적으로 결합하여 혈액내의 연농도를 증가시키므로 이형유전자를 가진 사람이 연에 보다 쉽게 영향을 받을 수 있다는 것이다. Alexander 등(1998)은 연제련 근로자들을 대상으로 한 연구에서 이형유전형질을 가진 연작업자들에서 혈중 연량은 23.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로서 동형유전형질을 가진 연작업자들의 28.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 보다 적었고, 혈중 ZPP도 각각 57.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 와 68.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로서 오히려 이형 유전형질의 연작업자에서 적었다고 보고한 바 있다. 한편 Schwartz 등(1995)은 3개 축전기 회사에 근무하는 연작업자 290명을 대상으로 ALAD 유전형질을 조사한 바 유전형질 구분에 따른 평균 혈중 연량의 차이는 없었으나 혈중 연량 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 의 이상과 이하를 종속변수로 한 logistic 분석에서 유전형질의 구분이 유의한 교차비를 나타내었다고 하였다. 또한 이들은 혈중 연량 등을 보정한 후 이형 유전형질을 가진 근로자들의 혈중 ZPP가 동형 유전형질을 가진 근로자들 보다 낮음을 확인하여 이형 유전형질을 가진 근로자가 연에 의한 건강영향에 보호역할을 하고, 연작업자들의 현재 폭로수준에 대한 선택인자로 작용함을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 혈중 연량이 ALAD의 형질구분에 따른 차이는 없었으나, 혈중 ZPP는 이형유전형질을 가진 연작업자에서 동형 유전자형을 가진 연작업자들보다 12.2  $\mu\text{g}/\text{L}$ 이 낮아 Schwartz 등(1995)의

연구와 같은 결과를 나타냈었으며, 이는 동일한 혈중 연량이 체내에 존재하더라도 이에 의한 영향은 동형 유전자군에서 더 많이 받고 있음을 의미한다.

연에 의해 ALAD 효소가 억제되면 혈액소 합성과 정에서  $\delta$ -aminolevulinic acid가 혈액 중에 증가하여 소변으로 배설된다(Haeger-Aronsen, 1971). 본 연구에서 유전형질 구분에 따른 단순 비교에서는 요중 ALA의 차이가 없었으나 관련 교란변수를 통제 후 대수변환한 LogALAU를 종속변수로 하고 혈중 연량, ALAD 유전형질과 이들 간의 교호작용을 독립변수로 한 중회귀분석에서 유전형질은 주효과(main effect)와 교호작용(effect modification)이 모두 나타나서 이형 유전형질을 가진 연작업자에서 상대적으로 낮은 요중 ALA가 배설됨을 확인하였다. 이는 Schwartz 등(1997)이 58명의 연작업자들을 대상으로 조사한 연구에서 유전형질과 혈중 연량 사이에 교호작용이 나타나서 혈중 연량이 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상인 경우 이형유전형질 근로자들의 혈장 ALA가 유의하게 적어서 이형 유전형질의 근로자들이 연 노출로 인한 영향이 적음을 알 수 있다는 결과와 일치한다. 반면에 대수변환한 LogZPP를 종속변수로 하고 관련 교란변수를 통제 후 실시한 중회귀분석에서도 역시 ALAD 유전형질은 주효과가 있었으나 교호작용은 없었다.

골중연과 혈중연이 연중독 지표에 미치는 영향을 중회귀분석을 통하여 비교한 바 LogALAU를 종속변수로 한 분석에서 혈중 연량이 포함된 분석에서의 기여변수들의 설명력( $R^2$ )은 0.24인 반면, 골중 연량이 포함된 분석에서는 기여변수들의 설명력이 0.14이었으며, 혈중 ZPP를 대수변환한 LogZPP를 종속변수로 한 분석에서도 기여변수들의 설명력이 각각 0.48~0.49와 0.27~0.28로서 혈중 연량이 골중 연량보다 중독지표에 기여하는 정도가 높았다. 이는 현재의 연중독 지표들이 과거의 연축적에 의한 만성 영향보다 현재의 폭로수준을 나타내는 혈중 연량에 더 많은 영향을 받고 있음을 의미한다.

## 요 약

목 적 : 혈중 연량 및 골중 연량과 조혈기능의 생화학적 지표사이의 관련성에  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase 효소의 유전형질의 다형질성이

어떠한 영향을 주는지를 알아보기로 하여 연작업자 450명을 연폭로군으로 연폭로가 없는 85명을 대조군으로 선정하였다.

**방 법** : 조혈기능의 생화학적 지표로는 혈중 ZPP, 요중 ALA, 혈색소 및 혈구용적치를 택하였고, 이들 상호관계에 영향을 줄 수 있는 교란변수로서 성, 연령, BMI, 흡연습관, 음주습관 및 연작업자들의 경우 연폭로기간을 조사하였다.

**결 과** : 동형유전형질인 ALAD1을 가진 연작업자들은 407명으로 전체의 90.4 %이었으며, 대조군에서도 77명으로 전체의 90.6 %로서 양군간에 차이가 없었다.

동형 유전형질을 가진 연작업자들보다 이형 유전형질을 가진 연작업자들의 골중 연량과 혈중 ZPP의 평균값이 적었으나 통계적으로 유의하지 않았고 나머지 연구변수들의 평균도 유전형질의 구분에 따른 차이는 없었다.

성, 직력, BMI, 흡연여부, 음주여부 등의 혼란변수를 통제한 후 혈중 연량 및 골중 연량과 ALAD 유전형질이 혈색소에 미치는 영향을 구한 바 혈중 연량과 골중 연량만이 혈색소에 유의한 영향을 주었을 뿐 ALAD 유전형질은 유의한 영향이 없었다. 반면에 혈구용적치의 경우에는 혈중 연량과 골중 연량 그리고 유전형질 모두가 유의한 영향을 주지 못했다.

요중 ALA를 종속변수로 하고 관련 혼란변수를 통제한 후 혈중 연량과 ALAD 유전형질 그리고 양자의 교호작용을 독립변수로 한 회귀분석들에서 혈중 연량 및 골중 연량과 ALAD 유전형질 모두가 주효과(main effect) 및 교호작용(effect modification)이 유의하여 이형 ALAD 유전형질을 가진 연작업자들의 ALAU가 동형의 유전형질을 가진 연작업자들보다 상대적으로 낮은 값을 나타냈다.

혈중 ZPP를 종속변수로 하고 관련 혼란변수를 통제한 후 혈중 연량과 ALAD 유전형질 그리고 양자의 교호작용을 독립변수로 한 회귀분석들에서 혈중 연량 및 골중 연량과 ALAD 유전형질 모두가 음의 주효과(main effect)가 나타나서 이형 유전형질의 연작업자들의 혈중 ZPP가 동형 유전형질의 연작업자보다 상대적으로 적은 값을 나타냈으나 교호작용(effect modification)은 없었다.

**결 론** : 상기 결과로 미루어 ALAD 유전형질은 혈색소에는 유의한 영향을 주지 못했으나 ALAU

및 혈중 ZPP에는 유의한 영향을 주어 동형의 유전형질인 연작업자보다 이형의 유전형질 연작업자들이 상대적으로 낮은 ALAU와 혈중 ZPP값을 보여주어 이형유전형질이 연에 보호효과가 있다는 가설을 뒷받침하였다.

### 참고문헌

이병국, 안규동, 남택승. 연작업자들의 보건관리시 혈중 ZPP 측정의 의의. 한국의 산업의학 1989;28(4):110-5.

조광성, 안규동, 이병국. 축전지제조업에서 공기중 납 노출 기준 초과에 영향을 주는 요인에 관한 조사. 순천향산업 의학 1999;5(2):27-37.

최성우. 이차 제련업 노동자들에서 골중 연량과 혈중 연량의 관련성. 순천향대학교 산업정보대학원 석사논문, 1999.

Alexander BH, Checkoway H, Costa-Mallen P, Faustman EM, Woods JS, Kelsey KT, Netten C, Costa LG. Interaction of blood lead and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. Environmental Health Perspectives 1998;106(4):213-6.

Astrin KH, Bishop DF, Wetmur JG, Kaul B, Davidow B, Desnick RJ.  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase isozymes and lead toxicity. Annals New York Academy of Sciences 1987;5(4):23-9.

Benkmann HG, Bogdanski P, Goedde HW. Polymorphism of delta-aminolevulinic acid dehydratase in various populations. Hum Hered 1983;33:62-4.

Blumberg WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckerman 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.

Castellino N, Castellino P, Sannolo N. Inorganic lead exposure. London : Lewis Publishers, 1995.

Fernandez FJ. Micromethod for lead determination in whole blood by atomic absorption with use of graphite furnace. Clin Chem 1975;21:555-561.

Fischbein A. Occupational and environmental lead exposure. In Environmental and Occupational Medicine, edited by Rom WN, Boston : Little Brown and Company, pp. 735-758, 1992.

Granziano J. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. Clin Chem 1994;

- 40(7):1387-1390.
- Haeger-Aronsen B. An assessment of the laboratory tests used to the exposure of lead workers. *Brit J Ind Med* 1971;28:51-8.
- Hu H, Rabinowiz, Smith D. Bone lead as a biological marker in Epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environmental Health Perspectives* 1998;106(1):1-8.
- Hu H, Watanabe H, Payton M, Korrick S, Rotnitzky A. The relationship between bone lead and hemoglobin. *JAMA* 1994;272(19):1512-7.
- Masci O, Sannolo N, Castellino N. Biological monitoring. In *Inorganic lead exposure. Metabolism and intoxication*, edited by Castellino et. al. London : Lewis Publishers, pp. 215-256, 1995.
- Schwartz BS, Lee BK, Stewart W, Ahn KD, Springer K, Kelsey KT. Associations of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 1995;142:738-745.
- Schwartz BS, Lee BK, Stewart W, Sithisarakul P, Strickland PT, Ahn KD.  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase modifies four-hour urinary lead excretion after oral administration of demercaptosuccinic acid. *Occup Environ Med* 1997;54:241-6.
- Sousa M, Silva M, Duarte A, Azevedo E. Delta-aminolevulinic acid dehydratase(ALAD) polymorphism in mixed Brazilian from the State of Bahia. *Gene Geography* 1991;5:33-8.
- Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y. Measurement of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid(ALA) by fluorometric HPLC and colorimetric methods. *Ind Health* 1992;30:119-128.
- Waldron HA. Correlation between some parameters of lead absorption and lead intoxication. *Brit J Ind Med* 1971;28:195-9.
- Waldron HA. *Metals in the environment*. London : Academic Press, pp. 155-197, 1980.
- Wetmur JG, Lehnert, Desnick RJ. The  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. *Environmental Research* 1991;56:109-119.
- Wetmur JG. Influence of the common human  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism on lead body burden. *Environmental Health Perspectives* 1994;102(suppl 3):215-9.
- WHO . *Environmental health criteria: 3 Lead*. Geneva : WHO, 1977.