

크롬 노출 근로자의 말초혈액 임파구내 소핵출현에 관한 연구

연세대학교 원주의과대학 정형외과학교실, 고려대학교 보건대학 환경위생과*
고려대학교 의과대학 예방의학교실 및 환경의학연구소**

나중호 · 김영환* · 최재욱** · 김해준**

— Abstract —

Micronuclei in Peripheral Blood Lymphocytes of Chromate Workers

Jung-Ho Rah, Young-Whan Kim*, Jae-Wook Choi**, Hae-Joon Kim**

Department of Orthopaedic Surgery, Wonju College of Medicine, Yonsei University

*Department of Environmental Sanitation, Junior College of Allied Health Sciences,
Korea University**

*Department of Preventive Medicine & Institute for Environmental Health, College of Medicine,
Korea University***

Objectives : The goal of this study is to observe the associations between the chrome concentrations (blood and urine) and number of lymphocyte with micronuclei among workers exposed to chrome. Additionally to test appropriateness of micronuclei test for biologic monitoring markers such as urine or blood chrome.

Methods : Twenty-seven pairs of subjects exposed to chromate environment and non-exposed were matched with age and smoking habit, and all subjects were composed of male workers only.

Results : In control group, age-related increment in number of cultured lymphocytes with micronuclei was observed statistically significant. But, in exposed group, similar results were revealed without statistical significance. Number of lymphocytes with micronuclei was significantly increased with the increment of blood or urinary Cr concentration. The number of lymphocytes with micronuclei were highly correlated with age and smoking habit in control group. But, in chromate exposed group, age and logarithmic converted concentration of urinary Cr were significantly correlated with appearance of micronuclei. In both of control and exposed group, age, urinary concentraion of Cr and logarithmic converted concentration of blood Cr were thought to be important variables.

Conclusions : There was close relationship between the micronuclei assay for evalua-

접 수 : 1999년 6월 8일, 채 택 : 1999년 8월 31일

교신저자 : 김 해 준(Tel : 02-920-6173, E-mail : kimhj@kucconx.korea.ac.kr)

tion of mutagenesis and biological exposure markers such as blood or urinary Cr concentration of chromate workers. And obtained results suggested that further studies for establishing age-related reference frequencies of the micronuclei appearance for general people of Korean were needed to clarify physical increment with aging.

Key Words : Micronuclei, Peripheral lymphocyte, Chromate worker

서 론

특정 화학물질이나 복합물질에 노출되면 상당한 기간이 경과한 후 악성종양을 일으킬 수 있음은 수 백년 전부터 알려져 왔지만(Doll, 1977) 이러한 물질들이 인체의 유전성에 변화를 초래하여 차세대에 질병을 일으킬 수도 있음이 규명된 것은 비교적 최근이다(ICPEMC, 1983). 어떠한 물질인지는 규명되지 않았지만 생활환경에서 광범위하게 사용되고 있는 변이원성 물질들이 인간의 암 발생률과 기형아 출산율에 영향을 주고 있다는 사실은 1950년대부터 관심의 대상이 되기 시작하였는데 인간에 의하여 생산되었거나 사용되는 다양한 물질에서 변이원성이 있음이 미생물학적 연구 등을 통하여 보고되었다. 1960년대 중반부터는 유전독성학(genetic toxicology)이 새로운 영역으로 연구되기 시작하였으나 당시에는 유전학적 관점에서만 접근하여 생식세포에만 중점을 두고 연구되었다. 이후 종래에 변이원성이 있다거나 또는 염색체에 손상을 초래하는 물질이 결국에는 암으로 발전함이 여러 동물실험에서 확인됨에 따라 1970년대부터 연구 영역이 더욱 넓어졌다(Russel 등, 1981).

오늘날 각종 화학물질에 대한 발암성은 세포유전학적 방법으로 변이원성을 확인하여 평가하고 있다. 현재까지 효과적으로 이용되고 있는 세포유전학적 변이원성 검사법으로는 염색체구조이상(chromosomal aberration), 자매염색분체교환(sister chromatid exchange) 또는 소핵(micronucleus)의 발현 정도를 관찰하는 방법 등이 있다.

우리나라 산업의학분야에서 최근 10여년 동안에 발표된 세포유전학적 변이원성 연구를 살펴보면, 염색체 구조이상에 대한 연구는 거의 찾아 볼 수 없다. 그러나 자매염색분체에 대한 연구는 일부도금작업자를 대상으로 한 연구(최영주 등, 1987), 니켈

화합물 취급 근로자를 대상으로한 연구(황인담 등, 1989), 유기용제 취급 근로자를 대상으로 한 연구(김돈균 등, 1990), 크롬취급 근로자를 대상으로 한 연구(신동훈 등, 1990; 양승림, 1994; 한상환 등, 1995), 석유화학단지 종사자를 대상으로 한 연구(문재동 등, 1998), 포름알데하이드 폭로와 관련된 연구(이수진 등, 1998) 등이 있다. 그러나 소핵 관찰에 의한 변이원성 실험은 윤형렬 등(1993)이 연구한 크롬 취급근로자, 김영환 등(1996)이 염료공장 근로자 및 문재동 등(1998)이 석유화학단지 근로자를 대상으로 한 소핵검사 보고가 있을 뿐이다.

초기의 소핵검사법은 세포분열이 왕성한 골수를 염색하여 다염성적혈구모세포(polychromatic erythroblast)에서 소핵을 관찰하는 것이었다. 소핵의 생성과정을 살펴보면, 정상적인 염색체는 세포 분열 후기에 방추체에 의하여 양극으로 이동하지만 각종 유해인자에 의하여 이상을 일으킨 염색체의 조각은 방추체의 작용을 받지 못하게 되며 결국 탈핵과정에서 남게되어 염색시 정상적인 핵 주변에 작은 핵으로 나타난다. 이 방법은 골수와 같이 세포분열이 왕성한 세포에서는 쉽게 이용될 수 있으나 이미 성숙된 말초혈액의 임파구에서는 이용하기에 어려움이 있었다. 그러나 Evans와 O'Riordan(1975)는 인간의 말초혈액에 유사분열물질(mitogen)을 투여하여 임파구의 세포분열을 촉진하면 인간의 말초혈액 내 임파구를 대상으로 소핵검사법을 적용할 수 있다고 하였으며, Fenech와 Morley(1985)은 세포질이 분열하는 과정을 억제(cytokinesis-blocking)하는 cytochalasin B를 투여하면 낭세포를 형성하기 직전에 핵이 2개인 이핵세포에서 소핵을 보다 쉽게 관찰할 수 있다고 하였다.

또한 소핵검사법은 전술한 두 가지 방법에 비하여 간단하고, 실험비용이 저렴하며, 한번 형성된 소핵은 장기간 세포내에 존재하여 관찰 가능한 시간이 길며, 염색체 이상이나 자매염색분체교환 소견을 관

찰할 때보다 이상소견의 판독이 용이하기 때문에 전문가적 소양이 갖추어지지 않아도 실험 결과의 판독이 가능하다는 장점이 있다(Evans, 1988). 특히 소핵검사법은 검사과정이 상대적으로 간편하기 때문에 대단위 인구집단이나 돌발적인 사고 후의 인체영향 평가를 위한 스크리닝 도구로서의 적용가치가 인정되고 있다(Surralles와 Natarajan, 1997).

이에 연구자는 작업환경중 크롬 농도가 높은 도금공장 근로자들의 말초혈액 임파구내 소핵을 관찰하는 세포유전학적 변이원성 검사를 시행하여, 크롬노출근로자의 혈중 및 소변중 크롬농도와 근무기간 그리고 흡연 여부와 소핵발현빈도간의 상관관계를 조사하여, 크롬에 의한 변이원성의 정도를 규명하고 나아가 변이원성이나 발암성물질에 직업적으로 노출된 산업장 근로자의 건강보호를 위한 생물학적 영향의 모니터링 지표로서 소핵검사법의 유용성을 검토하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

경기도 시흥시 시화공단내 9개 도금공장에서 직업적으로 크롬에 노출되고 있는 20세부터 42세 사이의 근로자 27명을 크롬 노출군으로 선정하였으며 성별의 차이에 의한 혼란을 통제하기 위하여 모두 남성 근로자로 제한하였다.

말초혈액내 임파구에서의 소핵검사법은 연령, 흡연 등의 변수에 영향을 받을 수 있으므로, 대조군은 직업적으로 크롬 취급환경에 노출되고 있지 않은 동일 공단내 근로자중 노출 근로자 개개인과 연령이 ± 2 년으로 같고, 흡연습관이 유사한 짝짓기(paired matched sampling)로 동수의 피검인원을 확보하였다(Table 1).

임상병리검사, 의사면담 및 설문조사를 통하여 현재 간기능검사 이상자, 감염증에 이환된 자 및 항생제나 호르몬제 등 치료약제를 복용중인 사람을 파악하여 이들은 실험군과 대조군에서 모두 제외하였다.

2. 작업장 공기중 크롬농도의 측정

노출 근로자에게 개인 시료 포집기(Gilian Model 513A, U.S.A)에 PVC membrane 필터(pore size 5.0 μ m, 37 mm)를 넣은 카세트를 부착하여

근로자의 호흡 영역(반경 30 cm)에서 분당 1.5 l의 공기를 포집하였다(NIOSH 7600). 포집된 필터와 공 필터를 실험실에 옮겨 각각을 폴리에틸렌 용기에 넣고 진한 HNO₃ 2 ml을 가하여 유기 물질을 용해시킨 다음 마이크로웨이브 회화기(QWAVE 1000, Questron, England)를 이용하여 분해 하였다. 회화기의 조건은 150 °C에서 30초, 165 °C에서 30초, 그리고 167 °C에서 10분간으로 하여 포집된 필터내의 중금속을 전처리하였다. 전처리된 용액에 탈이온수를 사용하여 전체 용량을 10 ml(시험용액)로하여 원자흡광광도계(Varian 400P, U.S.A)를 사용하여 파장 357.9 nm에서 정량 분석하였으며 표준 용액을 이용하여 회수율(98.2%)을 구한 다음 보정하여 농도를 산출하였다. 공기중 총 크롬의 농도는 mg/m³로 하였다.

3. 요중 크롬 농도 측정

질산으로 세척된 250 ml 폴리에틸렌 병에 근로자의 일시 요를 채취하였다. 폴리에틸렌 용기에 요 4 ml를 넣고 진한 HNO₃ 2 ml을 가하여 마이크로웨이브 회화기(QWAVE 1000, Questron, England)를 이용하여 분해하였다. 전처리를 위한 회화기의 조건은 100 °C에서 10초, 140 °C에서 1분, 165 °C에서 2분, 그리고 170 °C에서 10분간이었다. 파장 357.9 nm에서 전처리된 용액 10 μ l을 flameless atomic absorption spectrophotometer(Varian 400P, U.S.A)에 주입하여 분석하였다. 요중 농도는 creatinine으로 보정하여 μ g/g creatinine으로 표시하였다.

Table 1. Age distribution of exposed and control subject

Age group (years)	Exposed		Control	
	No	%	No	%
20 - 25	4	14.8	4	14.8
26 - 29	6	22.2	6	22.2
30 - 34	7	26.0	9	33.3
35 - 39	8	29.6	5	18.5
40 - 42	2	7.4	3	11.1
Total	27	100.0	27	100.0

p value ; 0.888 by χ^2 test

4. 혈액중 크롬 농도 측정

Ca-EDTA가 들어 있는 5 ml 병에 채혈하여 냉장 보관상태로 실험실로 운송하여 냉동한 후 가능한 1주일 이내에 분석하였다.

해동된 혈액을 멸균처리된 시험관에 1 ml를 담고 1 % Triton X-100 용액으로 5배 희석한 후 3,000 rpm에서 5분간 원심분리시켜 상층액을 취하여 Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometer(Varian 400P, U.S.A.)로 측정하고 크롬의 농도는 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 로 표시하였다.

5. 임파구내 소핵관찰 시험법

전완부 정맥으로부터 약 3 ml를 헤파린(1000 단위/ml) 처리된 진공채혈병에 채혈하여 실온 상태에서 실험실로 이송한 후 채혈후 8시간 이내에 배양을 시작하였다. 세포배양은 전혈 0.7 ml를 RPMI 1640 7.5 ml, 20 % fetal bovine serum 1.5 ml, penicillin/streptomycin 0.1 ml가 혼합된 배양용 용기에 넣고, 유사분열 촉진제(mitogen)로서 phytohemagglutinin(PHA: M형) 0.2 ml를 첨가하였다. 이후 이들을 37 °C, 5 % CO₂ 배양기에서 44시간 배양한 후, -60 °C에서 보관하였던 세포질 분열 차단제(cytokinesis-blocking agent)인 cytochalasin B stock solution을 최종 농도가 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 첨가하고 다시 28시간 배양하여 총 배양시간이 72시간이 되도록 한 다음, 원심분리 세포분리관에 옮겨 1,500 rpm으로 5분간 원심분리하여 상등액을 버리고 세포만을 취한 후 적당량의 0.075 M KCl을 첨가하여 실온에서 5분간 방치하였다. 이후 다시 1,500 rpm으로 5분간 원심분리하여 상등액을 버린 후 메타놀과 초산이 3 : 1로 배합된 고정액으로 20분이상 처리하고, 청결처리된 매슬라이드에 시료 2~3방울을 적하하여 도말한 후 하루 정도 자연 건조하여 시료당 3~5장의 슬라이드를 제작하였다. 제작된 슬라이드는 20분 정도 Giemsa 염색하여 1,000배율 광학현미경하에서 검경하였다. 소핵의 계수는, cytokinesis-blocked cell로서 2개의 핵을 가진 이핵세포 1,000개를 세어 이중 5개 이하의 소핵을 갖는 경우를 양성으로 판정하여 계수하였다. 본 조사에서 소핵을 갖고 있는 이핵세포의 기준은, 세포간의 경계가 명확하고, 세포

질이 잘 유지된 상태에서 2개의 주핵을 갖고 있으면서, 주핵과 동일한 염색성으로서, 주핵의 1/16부터 1/3 이하 크기의 소핵을 가지고 있는 조건으로 하였다. 이때 주핵 및 소핵은 명확히 구분되어야 하며 공히 원형이거나 타원형인 경우로 하였다.

6. 자료처리

통계처리는 PC용 SAS(version: 6.12) 프로그램을 사용하였다.

노출군의 크롬 노출 정도를 설명하기 위하여 공기중 크롬농도를 제시하였으며, 연령, 근속년수, 흡연 여부, 혈중 및 요중 크롬 농도 등에 따라 소핵이 나타난 이핵 임파구 출현수를 비교하였다.

노출군과 대조군간에서 소핵이 나타난 이핵 임파구 출현수에 대한 통계검정은 paired t-test를 시행하였다. 노출군에 있어 연령, 근속기간, 흡연여부, 혈중 크롬 농도, 요중 크롬 농도에 따른 소핵 출현 정도는 각 변수를 2~3개의 군으로 나누어 분산분석을 시행하였고 필요시 연령의 차이에 의한 영향을 통제하였다.

또한 연령, 근속기간, 혈중 및 요중 크롬 농도와 소핵이 나타난 이핵세포 출현수간의 상관관계를 각각 조사하고 다중회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 작업장내 공기중 크롬농도

본 조사에 참여한 9개 도금회사의 작업장내 공기중 크롬 농도는 Table 2와 같다. 크롬농도는 우리나라 노동부의 화학물질 노출기준(노동부, 1998)에 의거 시간가중평균치(time weight average: TWA)로 제시하였다. 크롬에 대한 TWA 허용치 0.5 mg/m^3 를 적용시 노출기준을 초과하는 작업장은 없었다.

2. 크롬 노출군과 대조군의 비교

평균 혈중 크롬농도는 노출군에서 0.190 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 로 대조군의 0.073 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 보다 높았으며 paired t-test 검정결과 그 차이는 통계적으로 유의하였다(Table 3).

평균 요중 크롬 농도는 노출군에서 2.061 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine으로 대조군의 0.691 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine보다 높았으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다.

배양된 말초혈액 이핵 임파구에서 소핵이 나타나는 이핵 임파구수(이하 소핵 출현수)는 이핵임파구 1,000개당 노출군에서 34.2개, 대조군 17.6개였으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다.

3. 연령에 따른 노출군과 대조군의 소핵 출현수 비교

소핵의 출현은 연령에 영향을 받을 수 있음이 알려져 있으므로 노출군과 대조군을 각각 5세 간격으로 층화하여 각 연령별 소핵 출현수를 비교하였다. 그 결과 40세 이상군을 제외한 나머지 연령군에서 노출군에서의 소핵 출현수가 대조군에서보다 통계적으로 유의하게 높았다.

또한 노출군과 대조군 각각에 있어 연령이 증가함에 따라 소핵 출현수에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 분산분석을 시행하였던 바, 대조군에서는 연령이 증가할수록 소핵의 출현수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 그러나 노출군에서는 연령과 소핵 출현수간의 p값이 0.0856으로 5 % 유의수준에서는 통계적으로 유의하지 않았으나 연령이 증가함에 따라 소핵 출현수가 증가하는 경향을 보였다 (Table 4).

4. 일일 흡연량에 따른 노출군 및 대조군의 소핵 출현수 비교

흡연 여부 및 일일 흡연량에 따라 소핵 출현수가 영향을 받는지를 조사하기 위하여 노출군 및 대조군 각각과 상호간에 대하여 비교하였다. 흡연량은 1일 흡연량을 기준으로 비흡연군, 10개피 이하 흡연군,

11~15개피 흡연군 및 16개피 이상 흡연군으로 구분하였다. 그 결과 노출군과 대조군간의 소핵 출현수는 일일 흡연량이 같은 경우 노출군에서 통계적으로 유의하게 높았다(Table 5).

그러나 대조군 및 노출군의 각군내에서는 흡연 정도에 따른 소핵출현수간에는 유의한 차이가 없었다.

대조군 및 노출군 등 각군 내에서 흡연 정도에 따른 소핵출현수에 통계적으로 유의한 차이가 없다는 통계학적 검정이 각군내 연령구조의 차이에 의한 영향일 가능성을 검토하기 위하여 연령 및 흡연여부에 따른 대조군 및 노출군의 소핵출현수에 대한 2원배치 분산분석을 시행하였다. 그 결과 대조군에서는 연령을 보정하였을 때 흡연에 따른 소핵출현수의 차이는 통계적으로 유의하였으나 노출군에서는 유의하지 않았다(Table 6).

Table 2. Cr concentraion in air of working environments

Factory	Subject	Cr concentraion in air(mg/m ³)	
		Range	Median
A	5	0.0004 - 0.0075	0.0040
B	2	0.0001 - 0.0026	0.0014
C	3	0.0001 - 0.0070	0.0036
D	2	0.0058 - 0.0408	0.0233
E	3	0.0004 - 0.0010	0.0007
F	2	0.0004 - 0.0092	0.0048
G	4	0.0012 - 0.0025	0.0019
H	3	0.0012 - 0.0067	0.0040
I	3	0.0004 - 0.0015	0.0010

Table 3. Comparison of biological exposure markers in exposed and control groups

Type of Measurement	Exposed (Mean±SD)	Control (Mean±SD)	Paired t-test	
			Mean Difference	p value
Cr concentration in Blood(μg/100 ml)	0.190±0.1838	0.073±0.1012	0.117	0.0062
Log(Cr in Blood)(μg/100 ml)	-1.993±0.8449	-3.059±0.8529	1.065	0.0001
Cr concentraion in Urine(μg/g creatinine)	2.061±1.058	0.691±0.4973	1.370	0.0001
Log(Cr in Urine)(μg/g creatinine)	0.539±0.7011	-0.825±1.1722	1.364	0.0001
No. of binucleated cell with micronuclei (No./1,000 binucleated cells)	34.2±6.98	17.6±5.17	16.667	0.0001

5. 혈중 크롬 농도별 소핵 출현수 비교

대조군과 노출군에서 측정된 혈중 크롬양을 4분위 범위에 근거하여 작은 값부터 큰 값으로 나열된 분포에서 1~25 %까지의 측정값을 Q1, 26~50 % 범위의 측정값을 Q2, 51~75 % 범위의 측정값을 Q3 그리고 76~100 % 범위의 측정값을 Q4 등 4개 군으로 층화하여 각각의 소핵 출현수를 비교하였다. 그 결과 혈중 크롬양이 증가함에 따라 소핵출현수도 증가하였으며 분산분석 결과 그 차이는 통계적으로 유의하였다(Table 7).

또한 연령에 의한 영향을 배제하기 위하여 30세 미만 및 30세이상군으로 연령군을 층화하고, 혈중 크롬농도는 중앙값 0.081 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 을 기준으로 양분하여 연령 및 혈중 크롬농도에 따른 이원배치 분산분석을 시행하였다. 그 결과 모델은 통계적으로

유의하였고, 연령을 고려하였을 때에도 혈중 크롬농도가 증가함에 따른 소핵출현수는 유의하게 증가하였다(Table 8).

6. 요중 크롬 농도별 소핵 출현수 비교

대조군 및 노출군에서 측정된 소변중 크롬농도를 4분위 범위에 근거하여 작은 값부터 큰 값으로 나열된 배열에서 1~25 %까지의 측정값을 Q1, 26~50 % 범위의 측정값을 Q2, 51~75 % 범위의 측정값을 Q3 그리고 76~100 % 범위의 측정값을 Q4 등 4개군으로 층화하여 각각의 소핵 출현수를 비교하였다. 그 결과 요중 크롬농도가 증가할수록 소핵 출현수도 증가하였으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다(Table 9).

또한 연령에 의한 영향을 배제하기 위하여 30세 미만 및 30세 이상군으로 연령군을 층화하고, 요중

Table 4. Comparison of binucleated cells with micronuclei by age group (No of binucleated cells with micronuclei / 1,000 binucleated cells)

Age Group	Exposed		Control		p value*
	No	Mean \pm S.D.	No	Mean \pm S.D.	
20 - 25	4	32.0 \pm 1.73	4	11.0 \pm 2.16	0.0062
26 - 29	6	28.5 \pm 3.56	6	17.0 \pm 4.05	0.0004
30 - 34	7	35.3 \pm 6.80	9	17.0 \pm 4.73	0.0000
35 - 39	8	39.4 \pm 6.84	5	19.4 \pm 3.42	0.0000
40 - 42	2	36.7 \pm 8.08	3	27.0 \pm 1.41	0.2095
p value**		0.0856		0.0011	

* Student t-test

** Anova with GLM

Table 5. Comparison of binucleated cells with micronuclei by smoking habit and daily consumption of cigarettes (No of binucleated cells with micronuclei / 1,000 binucleated cells)

Daily Consumption of Cigaretts	Exposed		Control		p value*
	No	Mean \pm S.D.	No	Mean \pm S.D.	
Non-smoker	7	35.4 \pm 5.65	7	16.0 \pm 4.40	0.0000
1 - 10	4	34.8 \pm 12.69	4	15.5 \pm 7.14	0.0383
11 - 15	6	32.0 \pm 3.74	6	16.8 \pm 6.05	0.0004
15 <	10	34.5 \pm 7.31	10	19.9 \pm 4.09	0.0000
p value**		0.8527		0.3430	

* Student t-test

** Anova with GLM

크롬농도는 중앙값 1.1534 $\mu\text{g/g}$ creatinine을 기준으로 양분하여 연령 및 요중 크롬농도에 따른 이원배치 분산분석을 시행하였다. 그 결과 모델은 통계적으로 유의하였고, 연령을 고려하였을 때에도 요중 크롬농도가 증가함에 따른 소핵출현수는 유의하게 증가하였다(Table 10).

7. 노출군에서 근무기간에 따른 소핵 출현수 비교

노출군 27명에 대하여 근무기간을 5년미만, 5~9년, 10~15년군으로 층화하여 각각의 소핵 출현수를 비교하였다. 그 결과 5년 미만군과 5~9세군간에는 차이가 없고, 10~15년군에서는 증가하는 양상이었

Table 6. Comparison of binucleated cells with micronuclei by age and smoking habit (No of binucleated cells with micronuclei / 1,000 binucleated cells)

Age Group	Smoking Habit	Exposed		Control	
		No	Mean \pm S.D.	No	Mean \pm S.D.
20 - 29	Non-smoker	2	30.5 \pm 4.95	2	12.0 \pm 0.00
	Smoker	7	29.7 \pm 5.82	7	14.1 \pm 4.01
30 - 42	Non-smoker	5	37.4 \pm 4.98	5	17.6 \pm 4.2
	Smoker	13	36.0 \pm 7.52	13	20.2 \pm 4.91
p value*		0.0626		0.0069	

* 2-way Anova with GLM

Table 7. Comparison of binucleated cells with micronuclei by level of Cr concentration in blood

Cr Concentration in Blood		Subject(n=54)	No. of Cells with Micronuclei(Mean \pm S.D.)
4 Percentile	Range($\mu\text{g}/100\text{ml}$)		
Q1	0.001 - 0.034	13	17.0 \pm 6.52
Q2	0.035 - 0.081	14	22.6 \pm 7.27
Q3	0.082 - 0.161	13	28.7 \pm 7.76
Q4	0.162 - 0.962	14	34.9 \pm 10.31
p value *			0.0001

* Anova with GLM

Table 8. Comparison of binucleated cells with micronuclei by 2 way anova according to age and Cr concentration in blood (No of binucleated cells with micronuclei / 1,000 binucleated cells)

Age Group	Level of Cr in Blood	Subject(n=54)	Mean \pm S.D.
20 - 29	\leq 0.081	10	16.9 \pm 6.01
	0.081 $<$	8	27.9 \pm 9.69
30 - 42	\leq 0.081	17	21.6 \pm 7.66
	0.081 $<$	19	33.6 \pm 9.19
p value*		Model(0.0001). Age(0.0336). Cr-Blood(0.0001)	

* 2-way Anova with GLM

으나 분산분석 결과 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 11).

8. 소핵출현과 관련된 제 변수의 상관관계

대조군 및 노출군 각각에서 소핵출현과 제 변수들 간의 상관관계를 분석하였다. 대조군에서 5 % 유의수준에서 유의한 변수는 연령이었으며, 1일흡연량은 p값 0.101 수준에서 유의하였다(Table 12). 반면 노출군에서는 요중 크롬배설량, 대수변환 요중 크롬배설량의 2개 변수가 5 % 유의수준에서 유의하였으며 연령과 대수변환 혈중 크롬농도는 각각 p값

0.070과 0.053에서 유의하였다. 전체적으로는 연령, 혈중크롬량, 대수변환혈중크롬량, 요중크롬량 및 대수변환크롬량의 변수가 5 % 수준에서 유의하였다.

9. 소핵발현수에 대한 다중회귀분석

대조군에서 유의한 상관관계를 보인 연령, 1일흡연량과 혈중 및 요중 크롬농도 등의 변수를 투입하여 단계적 변수 선택방법인 스텝와이즈 방법으로 다중회귀분석을 시행하였다. 15 % 유의수준에서 채택된 변수는 연령 및 1일흡연량으로 β 값은 각각 0.557과 0.221이었고 2개 변수가 모두 채택된 모델의 설

Table 9. Comparison of binucleated cells with micronuclei by level of Cr concentration in urine

Cr Concentration in Urine		Subject(n=54)	No. of Cells with Micronuclei(Mean±S.D.)
4 Percentile	Range(μg/g creatine)		
Q1	<0.489	14	19.4±7.39
Q2	0.489 - 1.1534	13	21.7±8.30
Q3	1.1535 - 2.122	14	25.9±8.89
Q4	2.123≤	13	37.1±7.68
p value *			0.0001

* Anova with GLM

Table 10. Comparison of binucleated cells with micronuclei by 2 way anova according to age and Cr concentraion in urine (No of binucleated cells with micronuclei / 1,000 binucleated cells)

Age Group	Level of Cr in Urine	Subject(n=54)	Mean±S.D.
20 - 29	≤1.1534	11	17.9±7.13
	1.1534<	7	27.9±9.87
30 - 42	≤1.1534	16	22.3±7.90
	1.1534<	20	32.5±9.97
p value*		Model(0.0001), Age(0.0183), Cr-Urine(0.0001)	

* 2-way Anova with GLM

Table 11. Comparison of binucleated cells with micronuclei by working duration in exposed group

Working Duration(years)	No	No. of Cells with Micronuclei(Mean±S.D.)
<5	10	33.6±5.66
5 - 9	10	33.2±8.57
10 - 15	7	36.5±6.63
p value*		0.5990

* Anova with GLM

명력은 55.0 %였다(Table 13).

반면 노출군에서는 유의한 상관관계를 보인 요증 크롬배설량, 대수변환 요증 크롬배설량, 연령 및 대수변환 혈중크롬농도를 투입하여 스텝와이즈 방법으로 다중회귀분석을 시행하였다. 15 % 유의수준에서 채택된 변수는 연령 및 대수변환 요증크롬배설량이었고 각각의 β 값은 0.619와 3.505였으며, 이들 변수가 모두 채택된 모델의 설명력은 46.6 %였다.

전체적으로는 유의한 상관관계를 보인 연령, 혈중 크롬배설량, 대수변환 혈중 크롬배설량, 요증 크롬량 및 대수변환 요증크롬량 중 다중공선성이 있는 변수로서 대수변환 요증크롬배설량 및 혈중크롬량을 제외하고 이에 일일흡연량 변수를 투입하여 스텝와이즈 방법으로 다중회귀분석을 시행하였다. 그 결과 15 % 유의수준에서 채택된 변수는 요증크롬배설량, 연령 및 대수변환혈중크롬량이었으며, 각각의 β 값은 4.217, 0.547, 3.496이었다. 세 변수가 모두 채택된 다중회귀식에서 각 변수의 설명력은 소변중 크롬

배설량 38.8 %, 연령 10.7 %, 그리고 대수변환혈중크롬량은 5.5 %였고 전체 모델의 설명력은 55.0 %였다.

고 찰

우리나라에서 근로자의 건강보호를 위한 제도적 방법은 주로 작업환경 측정결과와 근로자들의 생체내 시료를 이용한 대사물질의 측정결과에만 중점을 두어 직업성 질환을 관리해 오고 있다. 유해물질에 대한 공기중 농도 측정치와 생체내 유해물질 또는 대사물질의 양은 섭취정도와 유입경로에 따라 개체간에 차이가 있을 수 있으나 이는 노출양과 비례적 관계에 있다고 볼 수 있다. 그러나 인체에는 생리적 방어기전이 있고 또한 개개인간의 감수성에 차이가 있기 때문에 건강에 미치는 영향에는 개체간에 차이가 있다. 따라서 앞으로 직업성 또는 환경성 질환의 예방관리를 위하여 환경노출지표와 함께 건강영향에

Table 12. Correlation matrix with No. of binucleated cells with micronuclei by group

	Age	Working Duration	Smoking Amount	Cr-Blood	Log(Cr-Blood)	Cr-Urine	Log(Cr-Urine)
No. Micronucleated cell in Control Group	0.654*		0.329*	0.298	0.139	0.226	0.139
No. Micronucleated cell in Exposed Group	0.354	0.163	-0.171	0.173	0.376	0.435*	0.429*
No. Micronucleated cell in Total	0.273*	0.163	-0.047	0.415*	0.552*	0.690*	0.591*

* : p<0.05

Table 13. Multiple regression with stepwise selection on the No. of binucleated cells with micronuclei by group

	Step	Variable	Parameter estimate	Partial R ²	Model R ²	c(P)	p value
Control	1	Age	0.557	0.434	0.434	4.127	0.0003
	2	Smoking Amount	0.221	0.116	0.550	0.754	0.0228
Exposed	1	Age	0.619	0.304	0.304	-1.953	0.0217
	2	Log(Cr-Urine)	3.505	0.162	0.466	-2.529	0.0581
Total	1	Cr-Urine	4.217	0.388	0.388	11.841	0.0001
	2	Age	0.547	0.107	0.495	6.526	0.0155
	3	Log(Cr-Blood)	3.496	0.055	0.550	4.767	0.0651

대한 평가가 동시에 이루어져야 할 것이다.

유해물질이 인체에 미치는 건강영향을 평가하는데는 세포, 조직 또는 기관을 대상으로 할 수 있으나, 세포를 대상으로 한 유전학적 변이원성 연구는 인체에 대한 건강영향이 가장 빨리 나타난다는 점에서 중요성을 부여할 수 있어 이에 대한 연구가 활발하다.

세포에 대한 유전학적 연구방법에는 염색체 이상(chromosomal aberration)검사, 자매염색분체교환(sister chromatid exchange, SCE)검사 및 소핵검사(micronucleus test, MN)가 대표적이며, 이들 검사들은 단독 또는 여러 독성물질들의 혼합폭로에 의한 세포핵내 염색체 손상의 정도를 평가함으로써 유전독성물질의 폭로 및 생체효과 정도를 평가하는 생물학적 영향지표로 이용되고 있다(문재동 등, 1998; Hulka 등, 1990; Brooks 등, 1995).

그러나 세포유전학적 검사의 결과는 피검자의 연령, 성별, 흡연, 음주 같은 요인과 검체의 종류, DNA 복원을 및 실험방법에 영향을 받아 개인간에 그리고 실험실간에 오차가 심한 것으로 알려져 있다(WHO, 1993). 그러나 세포유전학적 검사법은 유해물질로 인한 초기 변화를 보다 빨리 평가할 수 있다는 점에서 산업 및 환경의학분야에 도입되어야 할 것으로 생각한다.

변이원성 등 유전학적 검사에서 이용되는 소핵검사법은 염색체 이상검사법이나 자매염색분체검사법보다 간편하고 경제적인 점에서 관심을 끌었으나 이 검사법이 보다 실용적 측면에서 활발히 이용되기 시작한 것은 Fenech와 Morley(1985)의 연구결과 세포질 분할 차단제(cytokinesis blocking agent)로서 cytochalasin B를 배양기간중에 투여하면 보다 쉽게 소핵의 출현정도를 관찰할 수 있다는 보고가 있는 이후부터이다.

Surralles와 Natarajan(1997)에 의하면 유럽에서 소핵검사법을 사용하는 연구기관은 모두 60여개 소로 이들 연구기관에서는 140종 이상의 화합물과 80종 이상의 생체 모니터링에 적용하고 있다. 그러나 동 연구자들이 각 연구기관의 전문인들을 대상으로 조사한 바에 의한 소핵검사법의 단점으로는 연령, 성별, 흡연 등의 차이로 개체간에 변이가 있으며, 표준화된 실험방법이 아직 없어 시료채취, 배양 및 염색기법 등의 차이로 실험실간의 변이가 크다는 점이 있다고 하였다. 또한 소핵 출현율을 높이기 위

하여 사용되고 있는 cytochalasin B가 염색체에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 명확한 규명이 아직 되지 않았고, 무엇보다도 염색체 이상과 소핵 출현간의 상관관계 및 형성된 소핵이 염색체 이상의 어떤 것과 연관되어 있는지를 알 수 없다는 점이라고 하였다.

반면 소핵검사법의 장점에는, 이 방법이 표적세포의 염색체 손상을 평가하는 간접적 방법이지만 염색체이상 시험법, 자매염색분체교환 시험법보다 민감도 및 특이도가 높고 검사방법이 간편하며, 현미경하에서 소핵을 분별 판단하는 관찰기술을 습득하는데 어려움이 없으며, 빠른 시간내에 신속한 결과를 얻을 수 있다는 점 등이 있다(Hulka 등, 1990; Surralles와 Natarajan, 1997). 특히 Surralles와 Natarajan(1997)이 전문연구기관의 전문가들의 의견을 종합한 결과에 의하면, 소핵검사법이 아직 염색체 이상의 대체기술로서 인정할 수 없다는 점에 대하여는 전문가들의 54%가, 좀 더 기초적인 연구가 진행된다면 염색체 이상의 대체기술로서 고려할 만 하다는 데에는 83%가 동의하고 있다고 하였다. 또한 조사대상 연구기관중 93%에서는, 앞으로 분자세포유전학적 기법과 동시에 사용될 경우에는 이수배수체(aneuploidy)를 검출하기 위한 법적지침으로도 신뢰할 수 있다고 하였다. 또한 소핵검사법이 대단위 인구집단에 대한 검사와 신속한 검사결과가 요구되는 사고와 관련된 검사에서 사용될 수 있다는 점에 대하여는 공통적으로 동의하고 있다. 특히 앞으로 소핵을 자동적으로 관찰 계수하는 기기의 생산이 기술적으로 가능하기 때문에 소핵검사는 대단위 표본에 대한 스크리닝과 산업보건 및 사고와 관련된 기본적 검색방법으로서의 적용성이 높다고 하였다.

우리나라의 산업보건 분야에서 소핵검사법이 적용된 연구보고는 윤형렬 등(1993)의 크롬노출 근로자에 대한 보고와 문재동 등(1998)의 석유화학단지 근로자들을 대상으로 한 보고가 있다. 본 연구와 이들 연구의 공통점은 말초혈액 임파구를 배양하여 2핵 임파구 세포내에 형성된 소핵의 출현수를 계수한 점이다. 그러나 윤형렬 등(1993)의 연구와 본 연구의 차이점은, 전자는 cytokinesis blocking agent로서 cytochalasin B를 투여하지 않았고 염색의 방법도 본 연구에서는 Giemsa 법을 사용한 반면 Wright

법을 사용한 점이다. 문재동 등(1998)의 연구와 본 연구의 차이점은, 문 등은 세포배양 24시간후에 cytochalasin B를 투여하였으나 본 연구에서는 유럽국내 80 %의 연구기관에서 적용하고 있는 방법에 근거하여 세포배양후 44시간후에 투여하였다는 점이다. 따라서 본 연구와 국내에서 보고된 두 연구는 실험조건이 상이하어 연구결과를 직접적으로 비교하는 데는 어려움이 있다.

본 연구에서 2핵 임파구 세포 1,000개에서 발견된 소핵의 숫자는 대조군에서 17.6 ± 5.17 개였으나 윤형렬 등(1993)의 대조군에서의 $0.77 \pm 0.65(0 \sim 2)$ 개, 문재동 등(1998)의 대조군에서의 10.0 ± 3.1 개에 비하면 매우 큰 차이가 있다. 또한 평균적인 소핵출현수가 7.8 ± 5.2 개(평균치의 범위: 3~23개)라는 Surralles와 Natarajan(1997)의 보고와도 차이가 있다. 이는 cytochalasin B의 투여 여부, 염색법 및 배양조건 등 실험방법의 차이와 대조군으로 선정된 조사집단의 연령, 성별, 생활습관 등의 차이에 기인한 것으로 사료된다. 즉, Falck 등(1997)은 최초 배양후 24시간후에 cytochalasin B를 투여한 후 총 배양시간이 52시간, 64시간, 76시간이 되도록 배양하였을 때, 소핵의 출현수는 각각 $11.0(9.0 \sim 14.8)$, $13.9(11.3 \sim 18.8)$ 및 $14.6(10.5 \sim 19.8)$ 로 나타나 총 배양시간이 길어짐에 따라 소핵출현수가 증가한다고 하였다. 덧붙여 본 연구에서는 최초 배양후 44시간이 경과한 후 cytochalasin B를 투여한 점도 타 연구보다 소핵 출현수가 많아진 이유로 생각되며, 또한 각종 대기오염물질이 많을 것으로 여겨지는 공단내 근로자를 대조군으로 선정함도 이유가 될 것으로 사료된다

Fenech와 Morley(1985, 1986), Hogstedt와 Karlsson(1985), Ganguly(1993), Radack 등(1995), Thierens 등(1996), Odagiri 등(1997), 그리고 Peace와 Succop(1999)은 연령이 증가함에 따라 소핵 출현이 증가한다고 보고한 반면, Sarto 등(1987)은 일치하지 않는다고 하였다. 그러나 Surralles와 Natarajan(1997)이 보고한 바에 의하면 유럽국 전문가들의 75 %는 연령이 증가함에 따라 소핵의 출현수도 증가하며, 전문가의 71 %는 성별에 따라 영향을 받는다는 견해를 가지고 있다고 하였다. 본 조사에서는 성별의 차이로 인한 혼란을 통계하기 위하여 피조사자를 남성으로 제한하였기

때문에 성별의 차이로 인한 차이를 관찰할 수는 없었다. 그러나 연령에 따른 증가 양상은 명확히 확인되었다. Bolognesi 등(1997)은 연령과 소핵출현수 간의 단순회귀식에서 β 값의 범위가 연구자마다 차이가 있어 0.06부터 0.14라고 하였고, 타 연구기관에서는 0.1에서 0.313 범위라고 하였다(Surralles와 Natarajan, 1997). 그러나 Fenech와 Morley(1986) 연구에서의 β 값은 1.040, Fenech(1993)는 0.751, Radack 등(1995)은 1.010을 보고하는 등 보고자에 따라 매우 큰 차이를 보이고 있다. 본 연구에서 다중회귀식에서의 β 값은 대조군에서는 0.557, 노출군에서는 0.619로 타 연구에 비하여 연령의 영향이 큰 것으로 나타났다.

크롬 도금공장에 근무한 근무시간에 따른 소핵출현수 연구에서 근무시간과 소핵출현수 간에는 유의한 차이가 없었다. 이는 소핵검사법이 과거의 폭로를 평가하는데는 부적절한 것 같다는 유럽국 전문가들의 의견(Surralles와 Natarajan, 1997)과 맥을 같이하는 결과라고 생각한다.

흡연여부에 따라 소핵출현수가 증가한다는 보고(문재동 등, 1998; 윤형렬 등, 1993; Hogstedt와 Karlsson, 1985; Stich와 Rosin, 1983)와, 반면 영향을 받지 않는다는 보고(Fontham 등, 1986; Reali 등, 1987)가 있다. Surralles와 Natarajan(1997)이 조사한 바에 의하면 유럽국 전문가들의 29 %만이 흡연이 소핵출현수에 영향을 준다고 하였다. 본 조사에서 흡연정도만을 기준으로 소핵출현수를 조사하였을 경우에는 대조군 및 노출군 모두에서 통계적으로 유의한 증가 양상을 관찰할 수 없었으나 연령을 보정하였을 경우에는 대조군의 흡연자에서 소핵출현수가 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 그러나 문재동 등(1998)이 석유화학단지 근로자들에 대한 조사에서 흡연노출군의 소핵출현수(13.0 ± 3.0)는 비흡연노출군(10.0 ± 3.1)에서보다 통계적으로 유의하게 증가한다고 보고하였다.

자매염색분체교환이나 소핵검사법과 같은 세포유전학적 검사결과는 상호 비례적 관계가 있을 것으로 예상할 수 있으나 자매염색분체와 소핵검사를 동시에 시행한 연구는 많지 않다. 그러나 Bolognesi 등(1997)이 이탈리아의 수개 연구기관의 자료를 메타 분석하여 보고한 바에 의하면 염색체 이상, 자매염색분체출현수 및 소핵의 출현수는 연령이 증가할수

록 증가하는 유사한 양상을 보인다고 하였다. 한편 크롬에 노출되는 근로자들을 대상으로 수행된 연구에서 자매염색분체교환의 발현빈도가 크롬 노출군에서 높지 않다는 보고(한상환 등, 1995; Knudsen 등, 1992; Nagaya 등, 1991; Nagaya 등, 1989; Nagaya, 1986)와 발현빈도가 높다는 보고(신동훈 등, 1990; 양승립, 1994; 최영주 등, 1987; Genart 등, 1993; Popp 등, 1991)가 있다. 이상의 결과를 종합해 볼 때, 크롬노출과 소핵출현수간에는 영향이 있다는 결과와 영향이 없다는 결과로 일치되지 않을 것으로 예측된다.

본 조사에서 크롬 노출군의 평균 혈중 크롬량 ($0.190 \pm 0.184 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$)은 산업안전보건법에서 정한 참고치 이하로서, 양승립(1994)의 크롬노출 근로자의 평균 혈중크롬농도 $0.39 \pm 0.25 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 와 한상환 등(1995)의 크롬환경 저노출군 및 고노출군 각각의 $5.53 \pm 3.59 \mu\text{g}/\text{l}$ 와 $6.74 \pm 3.29 \mu\text{g}/\text{l}$ 에 비하면 낮은 편이었다. 또한 본 조사 노출군의 평균 요중 크롬량도 $2.061 \pm 1.058 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 로서 한상환 등(1995)의 $23.52 \pm 14.42 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 에 비하면 매우 낮은 수준이었다. 반면 최호춘(1995)이 전기도금 근로자 41명을 대상으로 측정된 혈중 크롬 농도치 $0.239 \pm 0.121 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($0.05 \sim 0.64$), 요중 크롬 농도치 $5.62 \pm 2.46 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 과는 비슷한 수준이었다. 그러나 본 조사에서 혈중크롬량과 요중크롬량이 증가함에 따른 소핵출현수는 통계적으로 유의하게 증가하였다. Itoh와 Shimada(1996)는마우스의 골수를 이용한 실험에서 다염성 적혈구의 소핵 출현은 6가 크롬(K_2CrO_4)에서는 통계적으로 유의하게 용량-반응 관계로 증가하지만, 3가 크롬(CrCl_3)에서는 증가하지 않는다고 하였다. 그러나 본 조사에서는 기중 및 혈중 크롬양은 총크롬양으로 분석되어 6가 크롬의 영향을 파악할 수 없었다.

대조군 및 노출군 각각에 있어 말초혈액 임파구의 소핵 출현수에 영향을 미치는 제 변수들 간의 다중회귀분석을 시행하였던 바, 대조군에서는 연령 및 일일흡연량, 반면 노출군에서는 연령 및 대수변환 요중크롬량, 전체 대상자에 대한 모델에서는 연령, 요중크롬량 및 대수변환혈중크롬량이 유의한 변수였다. 이러한 점으로 보아 말초혈액내 임파구의 소핵출현수는 연령과 크롬환경노출로 인한 체내 흡

수량에 영향을 받고 있음을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 분석 표본수가 많지 않다는 점이다. Surralles와 Natarajan(1997)에 의하면 유럽국의 제 연구기관에서 인구집단을 대상으로 소핵실험을 할 때의 표본수는 대조군을 포함하지 않은 노출군의 수가 10~100명으로 평균 20~25명 수준이었다. 그러나 적정수가 최소 40명 수준이 되어야 한다는 것이 공통적 견해라고 한다. 둘째, 노출군의 크롬노출정도가 높지 않았다는 점과 공기중 농도와 혈중 크롬을 6가크롬농도로 분석하지 못하였다는 점이다. 셋째, 말초혈액 임파구를 배양할 때, 전혈에서 임파구만을 분리하여 배양하지 않고 전혈을 사용하였다는 점이다. 이로 인하여 표본 슬라이드 3~5장에서 이핵세포 1,000개를 관찰하는데 애로가 있었으며 이로 인하여 관찰자 오차가 발생할 가능성이 있다는 점이다. Surralles와 Natarajan(1997)에 의하면 유럽국의 제 연구기관에서 배양시료로서 전혈만을 사용하고 있는 곳은 65%이며, 전혈 및 분리된 임파구를 공히 사용하는 기관은 32%라고 보고하여, 대체적으로 전혈을 배양시료로 사용하는 곳이 많았다. 그러나 앞으로 분리된 임파구를 배양시료로 사용한다면 보다 적은 표본 슬라이드에서 보다 쉽게 1,000여개의 이핵세포를 관찰할 수 있어 관찰자 오차를 줄일 수 있을 것으로 생각되었다.

요 약

목적 : 크롬노출근로자의 혈중 및 소변중 크롬농도와 근속기간 그리고 흡연 여부와 말초 혈액 임파구내 소핵발현 빈도간의 상관관계를 조사하여 크롬에 의한 변이원성의 영향을 평가하고자 하였다.

방법 : 직업적으로 크롬에 노출되는 남성 근로자 27명을 크롬 노출군으로 하였으며 대조군은 연령과 흡연여부로 짝짓기하여 선정하였다.

결과 : 혈중 또는 요중 크롬농도가 증가함에 따라 소핵 출현수는 통계적으로 유의하게 증가하였으나 근속기간의 증가와는 통계적으로 유의하지 않았다. 연령을 보정하였을 때, 대조군에서는 흡연여부 및 1일 흡연량에 따른 소핵 출현수가 유의하게 증가하였으나 크롬 노출군에서는 유의한 증가 양상이 관찰되지 않았다.

크롬환경에 노출되지 않은 대조군에서 소핵 출현

수에 유의한 영향을 주는 변수는 연령과 1일 흡연량이었으며, 노출군에서는 연령과 대수변환 요충크롬농도이었고 전체적으로는 연령, 요충크롬농도 및 대수변환혈중크롬농도이었다.

결론 : 말초혈액내 임파구의 소핵 발현율은 요충크롬 농도와 매우 높은 상관 관계가 있음을 알 수 있었으며, 소핵검사법을 유해물질에 대한 노출 및 변이원성의 평가지표로 이용하기 위하여는 한국인의 연령별 참고치를 파악해야 함을 시사하였다.

참고문헌

김영환, 장영철, 윤인재, 성영자, 안지영, 김해준 : 고감도 Ames test(microsuspension assay)와 임파구 소핵실험법을 이용한 변이원성에 관한 조사 연구. 대한산업의학회지 1996;8(3):499-508.

노동부 : 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준(고시 제97-65호), 서울, 1998.

문재동, 서순판, 박정선, 조진형, 안기원 : 석유화학공업 종사자의 유전독성 위험성 평가. 대한산업의학회지 1998;10(1):53-60.

신동훈, 윤능기, 서석권, 예민해, 일부 6가 크롬 폭로작업자의 임파구 자매염색분체교환. 예방의학회지 1990;23(3):358-367.

양승림. 크롬취급종사자들의 말초림프구 자매염색분체교환 발현빈도에 관한 연구. 대한산업의학회지 1994;6(2):332-347.

윤형렬, 김장락, 홍대용, 일부 크롬 근로자들에 있어서 변이원성 자료로서의 소핵검사. 대한산업의학회지 1993;5(1):45-57.

이수진, 손정일, 심상효, 김기영, 송재철, 주수자, 심성한, 조윤희, 백두진 : 포름알데하이드에 폭로된 해부학 실습학생들의 임파구 자매염색분체교환. 대한산업의학회지 1998;10(2):282-289.

최영주, 김영환, 차철환, 일부 도금작업자의 임파구 자매염색분체교환 출현에 관한 연구. 고려대학교 의과대학 논문집 1987;24(1):249-256.

최호준. 정상인과 도금업 근로자의 요 및 혈청중 크롬 및 니켈 농도. 한국산업위생학회지 1995;5(1):1-7.

한상환, 조수현, 김현, 하미나, 주영수, 박수만, 권호장, 김용대, 정명희 : 크롬 폭로가 자매염색분체교환 빈도 및 8-hydrodeoxyguanosine 농도에 미치는 영향. 대한예방의학회지 1995;28(2):511-525.

황인담, 기노석, 이정상, 이상규. Nickel 화합물이 배양 임파구의 자매염색분체교환 및 염색체 이상에 미치는 영향. 대한산업의학회지 1989;1(1):46-51.

ACGIH. 1996 TLVs and BEIs. Threshold Limit

Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. Technical Information Office. Cincinnati, Ohio, U.S.A. 1996.

Bolognesi C, Abbondandolo A, Barale R, Casalone R, Dalpra L, Ferrani M, Degrassi F, Forni A, Lamberti L, Lando C, Migliore L, Padovani P, Pasquini R, Puntoni R, Sbrana I, Stella M, Bonassi S. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1997;6:249-256.

Brook S, Gochfeld M, Jerzstein J, Schenker M, Jackson R. : Environmental medicine. St. Louis. Mosby, 1995.

Doll R. Strategy for detection of cancer hazards to man. Nature 1977;265:589-596.

Evans HJ, O'Riordan ML. Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen test. Mutation Res. 1975;31:135-148.

Evans HJ. Mutation cytogenetics: past, present and future. Mutation Res. 1988;204:355-363.

Falck G, Catalan J, Norppa H. Influence of culture time on the frequency and contents of human lymphocyte micronuclei with and without cytochalasin B. Mutation Res. 1997;392(1-2):71-9.

Fenech M, Morley AA. Cytokinesis block micronucleus method in human lymphocytes: effects of in vivo ageing and low dose X-irradiation. Mutation Res. 1986;161:193-198.

Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocyte. Mutation Res. 1985;147:29-36.

Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations. Environ. Health Perspect. 1993;101:101-107.

Fontham E, Correa P, Rodriguez E, Lin Y. Validation of smoking history with the micronucleus test. Mech in Tobacco Carcinogenesis Banbury Report 1986;23:113-119.

Ganguly B. Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. Mutation Res. 1993;295(3):135-148.

Gennart JP, Baleux C, Verellen DC. Increased

- sister chromatid exchange and tumor markers in workers exposed to elemental chromium, cobalt and nickel containing dusts. *Mutation Res.* 1993;299(1):55-61.
- Hogstedt B, Karlsson A. The size of micronuclei in human lymphocytes varies according to inducing agents used. *Mutation Res.* 1985;156:229-232.
- Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD. Biological markers in epidemiology. New York, Oxford University Press, 1990. pp 125-146.
- ICPEMC. Committee 1 Final Report: Screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. *Mutation Res.* 1983;114:117-177.
- Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. *Mutation Res.* 1996;367(4):233-6.
- Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutation Res.* 1992;279(2):129-143.
- Lemasters G. Genotoxic changes after low-level solvent and fuel exposure on aircraft maintenance personnel. *Mutagenesis* 1997;12(4):237-243.
- Livingston G, Foster A, Elson H. Effect of in vivo exposure to iodine-131 on the frequency and persistence of micronuclei in human lymphocytes. *J. Toxicol Environ Health* 1993;40(2-3):367-375.
- Nagaya T. No increase in sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of chromium platers. *Mutation Res.* 1986;170(3):129-132.
- Nagaya T, Ishikawa N, Heta H, Otobe T. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from 12 chromium platers: a 5-year follow-up study. *Toxicol Lett* 1991;58(3):329-335.
- Nagaya T, Ishikawa N, Heta H. Sister-chromatid exchange analysis in lymphocytes of workers exposed to hexavalent chromium. *Br J Ind Med* 1989;46(1):48-51.
- Odagiri Y, Uchida H, Shibazaki S. International variation in cytogenetic response to X-ray and colchicine measured with the cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Mutation Res.* 1997;381(1):1-13.
- Peace BE, Succop P. Spontaneous micronucleus frequency and age: what are normal values? *Mutation Res.* 1999;425(2):225-30.
- Popp W, Vahrenholz C, Schmieding W, Krewet E, Norpoth K. Investigation of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange in the lymphocyte of electric welders exposed to chromium and nickel-containing fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63(2):115-120.
- Radack K, Pinney S, Livingston G. Sources of variability in the human lymphocyte micronucleus assay: a population-based study. *Environ. Mol. Mutagen* 1995;26(1):26-36.
- Realì D, Marino FD, Bahramandpour S, Carducci A, Barale R, Loprieno N. Micronuclei in exfoliated urothelial cells and urine mutagenicity in smokers. *Mutation Res.* 1987;192:145-149.
- Russel LB, Selby PB, Von Halle E, Sheridan W, Valcovic L. Use of mouse spot test in chemical mutagenesis: interpretation of past data and recommendation for future work. *Mutation Res.* 1981;86:355-379.
- Sarto F, Finotto S, Giacomelli L, Mazzotti D, Tomanin R, Levis AG. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutation Res.* 1987;223:11-17.
- Stich HF, Rosin MP. Quantitating the synergistic effects of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells. *International J Cancer* 1983;31:305-308.
- Surrallès J, Natarajan AT. Human lymphocytes micronucleus assay in Europe. An international survey. *Mutation Res.* 1997; 392: 165-174
- Thierens H, Vral A, De Ridder L. A cytogenetic study of radiological workers: effect of age, smoking and radiation burden on the micronucleus frequency. *Mutation Res.* 1996;360(2):75-82.
- World Health Organization. IPCS Environmental Health Criteria 155 : Biomarkers and assessment concepts and principles. Geneva: WHO, 1993.