

연구자료
썬터93-4-22

중금속에 의한 신장기능 장애 선별검사 방법에 관한 연구

1993



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구 결과를 1993년도 산업보건연구원의 연구사업 중
“중금속에 의한 신장기능 장애 선별검사 방법에 관한 연구”
에 대한 최종 결과 보고서로 제출합니다.

1993년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 정 호 근

연구책임자 : 원 장 정 호 근

공동연구자 : 책임연구원 최 병 순

책임연구원 양 정 선

선임연구원 홍 정 표

선임연구원 김 기 응

기술직 5급 이 종 성

기술직 5급 조 영 숙

목 차

Abstract	1
I. 서 론	3
II. 연구방법	6
1. 조사대상	6
2. 조사내용 및 방법	6
3. 통계처리방법	8
III. 결 과	9
1. 조사대상	9
2. 남폭로 지표의 농도	10
3. 대조집단의 뇨중 신장기능 진단 지표물질 농도의 분포 특성 및 95% 신뢰구간	11
4. 남 취급 근로자와 대조집단의 뇨중 신장기능 진단지표 물질의 농도	13
5. 뇨중 신장기능 진단 지표물질의 양성률	14
6. 변수들간의 상관관계	16
IV. 고 찰	17
V. 요약 및 결론	23
IV. 참고문헌	25

A Study on the Screening Test of Renal Function in

Workers Exposed to Heavy Metal : Lead

Ho Keun Chung, Jeong-Pyo Hong, Jong-Seong Lee, Byung-Soon Choi

Jung-Sun Yang, Ki-Woong Kim, Young-Sook Cho

Occupational Disease Diagnosis Center

Industrial Health Research Institute

Korea Industrial Safety Corporation

34-4, Koosan-dong, Buk-ku

Inchon 403-120, Korea

- Abstract -

This study was performed to evaluate renal function of lead workers in storage battery and plastic stabilizer industries. Sixty nine lead workers and 39 controls were studied. The renal function was assessed by measuring urinary concentrations of albumin(ALB), β_2 -microglobulin(β_2M) and total protein(TP). ALB/ β_2M ratio was also calculated to evaluate the renal function. The critical values of each index were assumed for upper limit of 95% confidence interval in the controls. The critical values of ALB, β_2M

and TP in urine were 19.8 mg/g creatinine, 0.26 mg/g creatinine, and 175.0 mg/g creatinine, respectively.

Prevalences of exceeding the value of renal function indices were higher in lead workers than in controls.

The mean value of $\beta_2\text{M}$ was significantly increased in lead workers than in controls. The mean value of ALB/ $\beta_2\text{M}$ ratio was lower in lead workers than controls. Consequently, the ratio was decreased while concentration of lead in blood(PbB) was increased. Our result indicates typical renal tubular dysfunction which shows increase in $\beta_2\text{M}$ with decrease ALB/ $\beta_2\text{M}$ ratio. The excretion of urinary B2M had a significant correlation with PbB($r=0.3027$), but correlation with concentration of zinc protoporphyrin in blood(ZPP) was not statistically significant.

In conclusion, Use of $\beta_2\text{M}$ as early renal dysfunction index for lead workers needs to be further investigated.

중금속에 의한 신장기능 장애

선별검사 방법에 관한 연구

- 납으로 근로자의 신장기능 장애에 관하여 -

정호근, 홍정표, 이종성, 최병순, 양정선, 김기웅, 조영숙

한국산업안전공단 산업보건연구원

직업병진단센터

I. 서 론

중금속 중에서 납은 오래전부터 널리 인류가 사용해오던 금속 중의 하나이다. 납은 우리 주변의 바위, 흙 그리고 식물 등에 널리 분포되어 있으나 자연계에 함유된 납의 양은 미량이므로 우연히 섭취해도 보통 체내에서 쉽게 배설되기 때문에 큰 문제는 없다(강성규, 1990). 그러나 납의 용도가 더욱 다양해져서 축전지 제조공장, 화학공업, 인쇄업, 페인트, 케이블 공업 등에서 발생하는 납 분진이나 흙이 직접 호흡기를 통하여 장기간 과다하게 흡입 되거나, 손이나 작업복 등에 부착되어 소화기계를 통하여 체내에 축적될 때 납중독을 일으킨다(Putnam,

1986).

입자의 상태, 환경 조건 그리고 숙주의 건강 상태에 따라 다르지만, 호흡기 혹은 경구를 통하여 흡수된 납은 소변 혹은 소화기계를 통하여 약 50-60%가 단 시간 내에 배설되고 나머지의 약 95%는 뼈에 축적되어 있다가 장기간에 걸쳐 배설되며, 기타 젖, 땀, 머리털, 손발톱 및 치아 등에도 분포한다. 배설 반감기는 확실하지 않지만 약 10년 정도로 알려져있다(강성규, 1990; Putnam, 1986).

납에 의한 독성은 위장관계, 조혈기계, 신경계 및 신장기능에 대한 독성으로 대별할 수 있다(WHO, 1977). 이러한 건강 장애는 납에 대한 폭로 정도에 따라 가역적단계에서부터 비가역적이고 영구적인 장애를 일으킬 수 있다. 최근 납의 폭로에 따른 생화학적, 생리적 변화를 검사할 수 있는 방법들이 개발되고 있으나 그 의의는 아직까지 완전히 입증되지 못하고 있다(이병국, 1974; Putnam, 1986).

납폭로가 신장기능에 영향을 준다는 것에 대해서는 신세뇨관 세포 핵붕입체의 생성을 보고하면서부터 신장기능 변화에 대한 연구가 활발히 되고 있으나, 우리나라에서의 연구는 주로 조혈기계 장애에 대한 선별 검사방법이 연구되어 왔다(안규동 등, 1993). 우리나라 산업안전보건법(노동부, 1990)상의 납 취급 근로자 건강진단 검사항목에는 조혈기계, 신경계 장애에 관한 문진 및 시진 등이 시행되고 있으나 신기능 장애 정도를 알 수 있는 항목은 일반건강진단시에 실시하는 뇨단백의 정성검사뿐이다.

납폭로에 의한 신장기능 장애의 초기 단계는 주로 가역적으로 근위 신세뇨관의 재흡수 기능 장애를 일으키며, 이것으로 인해 기능적으로 세뇨관의 효소가 유출되고 소변으로 저분자 단백질이 배설된다. 그러나 폭로가 계속될수록 영구적인 사구체 손상등을 일으키므로(Gerhardsson et al., 1992), 납에 의한 신장의 영구적 장애를 예방하기 위해서 신장기능 장애의 조기진단을 위한 진단지표의 개발이 필요하다.

납에 의한 신장기능 장애를 조기에 진단한다는 것은 가역적인 신세뇨관의 이상을 진단하는 것이며, 그 진단지표로는 뇨중으로 배설되는 단백질의 농도를 분석하는 것이다. 단백질의 종류에 따라 사구체 여과 기능의 손상과 세뇨관 재흡수 기능의 손상을 판단할 수 있는데, 알부민이나 철혈소(transferrin)와 같은 고분자 단백질은 사구체의 선택적 투과기능을 반영하며 β_2 -Microglobulin(β_2M)과 같은 저분자 단백질은 세뇨관의 손상을 선별하는데 유용한 지표(Kjellstrom & Piscator, 1977)로 이용되고 있다.

본 연구는 뇨에서 신장기능 장애 조기진단 지표물질을 측정하여 납 취급 근로자의 신장기능에 대하여 조사하고, 뇨 단백질 특성에 대하여 알아보고자 하였다. 또한 납취급 근로자에 대해 신장기능 진단 지표물질과 납흡수 지표인 혈중 납 농도 및 납의 독성 지표인 혈중 Zinc protoporphyrin(ZPP) 농도(Chavalitnitikul, 1984)와의 관련성에 대해서도 알아보고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 조사대상

가. 납 취급 근로자

축전지의 제조와 PVC 안정제 제조업에 종사하는 근로자 81명 중 당뇨 소견이 없고, 뇨의 pH가 5.5 이상이며 시료의 채취와 분석이 가능하였던 69 명을 대상으로 하였다.

나. 대조집단

사무직에 종사하는 근로자 중 당뇨 소견이 없고, 납 취급 근로자들의 연령과 성별 분포를 고려하여 뇨의 pH가 5.5 이상인 39 명을 대상으로 하였다.

2. 조사내용 및 방법

납에 대한 폭로 지표로서 혈중 납(이하 PbB)과 혈중 zinc protoporphyrin(이하 ZPP)을 측정하였고, 신장기능 지표물질은 뇨중 알부민(이하 ALB), 뇨중 β_2 -Microglobulin(이하 β_2M), 뇨중 총단백질(이하 TP)을 측정하였다.

납 취급 근로자와 대조집단의 혈액은 정맥채혈하여 항응고제(EDTA) 시험관에 넣어 분석시까지 냉장고에 보관하였다. 뇨는 바로 당(Glucose) 및 pH를 측정하고 초저온 냉동고에 넣어 분석시까지 보관하였다. 실험실로부터 원거리에서 채취한 뇨는 드라이아이스로 냉동시켜 운반한 후 초저온 냉동고에 보관하였다.

가. 납에대한 폭로 지표

(1) PbB

PbB 농도는 Varian사의 SpectrAA-400 원자흡광광도계를 이용하여 표준물 첨가 방법(standard addition)으로 시료를 직접 전기로(graphite furnace)에 주입 시켜서 흡광도를 측정하고 농도를 산출하였다.

(2) 혈중 ZPP

혈 중 ZPP 는 혈액 한방울(약 35 μ l)을 커버 그라스에 놓고 휴대용 형광광도계(Aviv model 206)을 이용하여 측정하였다.

나. 신장기능 진단 지표물질

신장기능 진단 지표물질의 농도치는 뇨중의 크레아티닌의 g 당 그 물질의 농도로 환산하였다. 뇨중 크레아티닌 농도는 Jaffe reaction을 이용하여(Bauer, 1982) 뇨를 20-40배 희석한 후 ROCHE 사의 COBAS mira Plus 자동 생화학분석기를 사용하여 측정하였다.

(1) 뇨중 ALB

뇨를 3000 rpm 으로 10 분간 원침시켜 불순물을 제거한 후 상층액을 사용하여 ALB 의 항원-항체 결합물에 대한 빛의 산란(light scattering) 정도를 BECKMAN 사의 Nephelometer(Array system)를 이용하여 농도를 측정하였다. 측정 가능한 농도는 2.0 mg ALB/l 이상이었다(Peterson et al., 1989).

(2) 뇨중 β_2 M

Behring 사의 Enzygnost β_2 -Microglobulin micro kit 를 이용하여 효소결합 면역흡착 검사법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 측정하였다. 반응액의 흡광도는 Dynatech Product 사의 MR 600 microplate reader 로 490 nm 에서 측정하였으며 시료 중의 농도는 0.010 mg/l, 0.029 mg/l, 0.100 mg/l,

0.290 mg/l, 1.000 mg/l 의 농도로 제조된 β_2M 표준액의 흡광도로부터 회귀 방정식을 구하여 산출하였다.

(3) 뇨중 TP
뇨를 3000 rpm 으로 10분간 원침시켜 불순물을 제거한 후 상층액을 사용하여 Pyrogallol red-molybdate(PRM) 법(Orsonneau et al., 1989)으로 HITACH 사의 자동생화학분석기(HITACH 747)를 이용하여 측정하였다.

(4) ALB 와 β_2M 의 농도비(이하 ALB/ β_2M ratio)
측정된 ALB 와 β_2M 의 농도비를 사구체성 단백뇨와 세뇨관성 단백뇨를 구분하기 위한 지표로서 측정하였다(Peterson et al., 1969).

3. 통계처리방법

혈중 납 폭로 지표와 뇨중 신장기능 진단 지표물질의 농도가 정규분포 하는지 여부를 콜모고로프-스미르노프의 정규분포 검정을 통하여 파악한 후 정규분포하지 않는 것에 대하여는 변수변환을 하여 정규분포하도록 하였다. 대조집단에서 각 진단지표의 참고치 구간은 변수변환 값의 95% 신뢰구간(평균 $\pm$ 2x표준편차)으로 정하였으며 납 취급 근로자와 대조집단간에 참고치 초과율(양성율)의 비교는 카이자승 검정으로 하였다. 또한 납과 관련하여 측정된 모든 변수들간의 상관관계에 대해서는 상관분석을 이용하였다.

III. 결 과

1. 조사대상

조사대상 중 납 취급 근로자는 모두 69 명으로 남자가 26 명, 여자가 43 명이었고 대조집단은 모두 39명으로 남자가 16 명, 여자가 23 명이었다. 납 취급 근로자와 대조집단의 평균연령은 각각 36.1 세, 37.1 세이며 연령별 분포와 함께 두 집단간에 통계적인 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Distribution of sex and age between controls and lead workers

	Controls person(%)	Lead workers Person(%)	Significant (P=0.05)
Sex			
Male	16(41.0)	26(37.7)	NS ^a
Female	23(59.0)	43(62.3)	
Age(years)			
- 29	9(23.1)	18(26.1)	
30 - 39	11(28.2)	23(33.4)	NS ^a
40 - 49	16(41.0)	25(36.2)	
- 50	3(7.7)	3(4.3)	
Mean $\pm$ SD. ^b (years)	37.1 $\pm$ 8.89	36.1 $\pm$ 9.19	NS ^c
Total	39(100)	69(100)	

^a Not significant by χ^2 -test

^b Standard deviation

^c Not significant by t-test

2. 납폭로 지표의 농도

가. PbB

대조집단의 PbB 농도는 $11.5 \mu\text{g/dl}$ 였다. 납 취급 근로자의 PbB 농도의 최소값과 최대값은 각각 $10 \mu\text{g/dl}$, $102 \mu\text{g/dl}$ 였으며 콜모고로프-스미르노프 검정결과 정규분포를 하였다(K-S $z=0.836$, $p=0.487$). 측정치의 평균과 표준편차는 각각 $46.7 \mu\text{g/dl}$, $21.85 \mu\text{g/dl}$ 였다(Table 2).

나. 혈중 ZPP

대조집단의 ZPP 농도의 평균은 $39.4 \mu\text{g/dl}$ 였다. 납 취급 근로자의 ZPP 농도의 최소값은 $13 \mu\text{g/dl}$ 였고 최대값은 $414 \mu\text{g/dl}$ 였다. ZPP 농도의 측정치는 정규분포 하지 않았으므로 대수전환 하였다. 대수전환한 대수의 평균과 표준편차는 각각 $\log(4.47) \mu\text{g/dl}$ 와 $\log(0.682) \mu\text{g/dl}$ 였으며, 각각의 역변환 값은 $87.3 \mu\text{g/dl}$ 과 $1.98 \mu\text{g/dl}$ 였고 콜모고로프-스미르노프 검정결과 정규분포하였다(K-S $z=0.862$, $p=0.447$).

Table 2. Index of lead exposure between controls and lead workers

	Controls		Lead workers		Significant ($p=0.01$)
	Mean $\pm$ SD	(Range)	Mean $\pm$ SD	(Range)	
PbB*	11.5 ± 4.39	(2.7-21.8)	46.7 ± 21.85	(10.0-102.0)	*
ZPP**	39.4 ± 1.35	(27.0-98.0)	87.3 ± 1.98	(13.0-414.0)	*

* Significant by χ^2 -test

* Arithmetic

** Geometric

3. 대조집단의 뇨중 신장기능 진단지표 물질 농도의 분포 특성 및

95% 신뢰구간

대조집단에서 뇨중 ALB, 뇨중 β_2M 그리고 뇨중 TP 등 신장기능 진단 지표물질 농도의 95% 신뢰구간을 구하기 위하여 분포특성을 파악하고 정규분포 여부를 콜모고로프-스미르노프 검정으로 판단하여 정규분포하지 않는 지표의 측정치는 정규분포 하도록 변수변환 하였다. 각 지표농도 측정치의 분포와 변수변환한 측정치 및 95% 신뢰구간은 다음과 같다(Table 3).

가. 뇨중 ALB

대조집단에서 뇨중 ALB 농도의 측정치는 21.8 mg/g 크레아티닌까지 분포하였으나, 정규분포를 하지 않아 대수변환시킨 후 콜모고로프-스미르노프 검정한 결과 정규분포하였다. 뇨중 ALB 농도의 대수의 평균과 표준편차는 각각 $\log(1.97)$ mg/g 크레아티닌과 $\log(0.508)$ mg/g 크레아티닌이었으며 이를 환산한 측정값의

Table 3. The upper limit of 95% confidence interval of renal function indices in controls (mg/g creatinine)

	Normal or Transformed*			Calculated			K - S	
	Mean	SD	Mean+2SD	Mean	SD	Mean+2SD*	Z	P
ALB	1.97	0.508	2.99	7.2	1.66	19.8	0.608	0.853
β_2M	0.11	0.076	0.26	0.11	0.076	0.26	0.745	0.636
TP	3.88	0.644	5.17	48.3	1.90	175.0	0.666	0.767

* Normal or Log transformed

* Geometric mean + Geometric SD

평균과 표준편차는 7.2 mg/g 크레아티닌과 1.66 mg/g 크레아티닌이었다.

이들 대조집단의 뇨중 ALB 측정치의 대수로부터 구한 95% 신뢰구간은 log (0.96) mg/g 크레아티닌으로부터 log(2.99) mg/g 크레아티닌까지 였으며 이를 실 측치 값으로 환산한 구간은 2.6 mg/g 크레아티닌으로부터 19.8 mg/g 크레아티닌 이었다.

나. 뇨중 β_2M

대조집단에서 뇨중 β_2M 농도의 측정치는 0.40 mg/g 크레아티닌까지 분포하였 으며 콜모고로프-스미르노프 검정결과 정규분포하였다. 뇨중 β_2M 농도의 평균과 표준편차는 각각 0.11 mg/g 크레아티닌과 0.076 mg/g 크레아티닌이었다.

이들 대조집단의 β_2M 측정치로부터 구한 95% 신뢰구간의 상한값은 0.26 mg/g 크레아티닌이었다.

다. 뇨중 TP

대조집단에서 뇨중 TP 농도의 측정치는 158.7 mg/g 크레아티닌까지 분포하였 으나, 정규분포를 하지 않아 대수변환시킨 후 콜모고로프-스미르노프 검정한 결 과 정규분포하였다. 뇨중 TP 농도의 대수의 평균과 표준편차는 각각 log(3.88) mg/g 크레아티닌과 log(0.644) mg/g 크레아티닌이었으며 이를 환산한 측정값의 평균과 표준편차는 48.3 mg/g 크레아티닌과 1.90 mg/g 크레아티닌이었다.

이들 대조집단의 뇨중 TP 측정치의 대수로부터 구한 95% 신뢰구간은 log (2.59) mg/g 크레아티닌으로부터 log(5.17) mg/g 크레아티닌까지 였으며 이를 실 측치 값으로 환산한 구간은 13.3 mg/g 크레아티닌으로부터 175.0 mg/g 크레아티 닌이었다.

라. ALB/ β_2 M ratio

대조집단에서 ALB/ β_2 M ratio 측정치는 1,670 까지 분포하였으나, 정규분포를 하지 않아 평방근의 역수로 변환시킨 후 콜모고로프-스미르노프 검정한 결과 정규분포하였다(K-S Z=0.533 p=0.939).

변수변환시킨 측정값으로 구한 대조집단의 ALB/ β_2 M ratio 평방근의 역수의 평균과 표준편차는 각각 0.13 과 0.0457 였으며 이를 환산한 측정값의 평균과 표준편차는 58.0 과 478.81 이었다.

4. 납 취급 근로자와 대조집단의 뇨중 신장기능 진단 지표물질의 농도

대조집단과 납 취급 근로자의 뇨중 ALB 의 평균농도는 각각 7.2 mg/g 크레아티닌과 6.7 mg/g 크레아티닌으로 두 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 뇨중 β_2 M 의 평균농도는 0.11 mg/g 크레아티닌과 0.25 mg/g 크레아티닌으로 납 취급 근로자 집단에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.01). 뇨중 TP 의 평균농도는 각각 48.3 mg/g 크레아티닌과 42.8 mg/g 크레아티닌으로 차이가 없

Table 4. Urinary renal function indices between controls and lead workers

	Controls Mean(Range)	lead workers Mean(Range)	Significant (p=0.01)
ALB*	7.2(2.7-21.8)	6.7(1.4-121.0)	NS
β_2 M**	0.11(UD-0.40)	0.25(UD-0.75)	*
TP*	48.3(UD-158.7)	42.2(UD-1717.4)	NS
ALB/ β_2 M ratio ^⑥	58.0(21.8-1670.1)	26.5(5.6-432.1)	*

* Significant by t-test, NS: not significant

* Geometric mean

** Arithmetic mean

^⑥ n = 32 persons(controls), 56 persons(lead workers)

UD Under detection limit

Table 5. Values of ALB/B₂M ratio by blood lead concentration by lead workers

PbB(μ g/dl)	No. of person	ALB/ β_2 M ratio	
		Mean $\pm$ SD*	Range
- 20	12	40.9 $\pm$ 281.52	14.8 - 432.1
21 - 40	12	31.7 $\pm$ 315.49	18.2 - 208.8
41 - 60	18	23.3 $\pm$ 177.30	15.8 - 224.0
61 -	14	19.9 $\pm$ 88.00	5.6 - 278.6
Mean	56	26.5 $\pm$ 155.47	5.6 - 432.1

* Geometric mean $\pm$ Geometric standard deviation

었다. 두 집단간의 뇨중 ALB, 뇨중 β_2 M 및 뇨중 TP 농도의 최대값을 비교한 경우 세 지표 모두 납 취급 근로자 집단이 대조집단에 비하여 매우 높았다(Table 4).

대조집단과 납 취급 근로자 집단에서 ALB/ β_2 M ratio 의 평균은 각각 58.0 과 26.5 로 두 집단간에 유의한 차이를 보였다. 또한 납 취급 근로자의 ALB/ β_2 M ratio 는 혈중 납 농도가 증가할수록 감소하는 경향을 보였다(Table 5).

5. 뇨중 신장기능 진단 지표물질의 양성률

대조집단에서 95% 신뢰구간 상한값을 초과자에 대한 양성률을 대조집단과 납 취급 근로자 집단간에 비교하였다(Table 6). 대조집단에서는 뇨중 ALB, 뇨중 β_2 M 및 뇨중 TP 의 양성률은 각각 2.6%(1 명), 2.6%(1 명) 및 0.0%(0 명) 였으며, 납 취급 근로자 집단에서 뇨중 ALB, 뇨중 β_2 M 및 뇨중 TP 의 양성률은 각각 8.7%(6 명), 47.8%(33 명) 및 7.2%(5 명) 였다. 세 지표물질의 양성률에 있어 대조집단에 비해 납 취급 근로자 집단이 모두 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하

Table 6. Percentage of exceeded values in renal function indices between controls and lead workers

	Values	Controls %(n=)	Lead workers %(n=)	Significant (p=0.05)
ALB	19.8 mg/g creatinine < ^a	2.6(1)	8.7(6)	NS*
	20.0 mg/g creatinine < ^e	2.6(1)	8.7(6)	NS
β_2 M	0.26 mg/g creatinine < ^a	2.6(1)	47.8(33)	NS
	0.20 mg/g creatinine < ^e	2.6(1)	23.2(16)	NS
TP	175.0 mg/g creatinine < ^a	0.0(0)	7.0(5)	NS

* Not significant by χ^2 -test

^a The values mean + 2SD of the control group

^e The upper limits of normal used in the laboratory

지는 않았다.

일반적으로 사용되고 있는 뇨중 ALB 과 뇨중 β_2 M 의 참고치(Bernard et al., 1990)로 양성률을 비교하였을 때 대조집단에서는 본 연구의 참고치에 의한 양성률과 차이가 없었다. 납 취급 근로자 집단에서는 뇨중 ALB 은 8.7%(6 명), 뇨중 β_2 M 양성률은 23.2%(16 명)였다.

Table 6. Correlation coefficient matrix of parameters

	PbB	ZPP	ALB	β_2 M	TP	ALB/ β_2 M
PbB	1.0000					
ZPP	0.7173**	1.0000				
ALB	-0.0589	0.0445	1.0000			
β_2 M	0.3027**	0.0614	0.0679	1.0000		
TP	-0.0884	-0.0296	0.8705**	0.1579	1.0000	
ALB/ β_2 M	0.0045	0.0402	0.3549**	-0.3212**	0.1772	1.0000

* p < 0.05, ** p < 0.001

6. 변수들간의 상관관계

조사된 모든 변수들 간의 상관관계들 중에서 통계적으로 유의한 상관관계가 있는것을 보면, PbB 에 상관이 큰 연폭로 지표는 ZPP($r=0.7173$) 이고, 신기능 진단지표에서는 $\beta_2M(r=0.3027)$ 이었다. 그러나 ZPP 와 신기능 진단지표 간에는 상관성이 없는 것으로 나타났다.

* The upper limits of normal used in the laboratory
 * The values mean $\pm$ 2SD of the control group
 * Not significant by t-test

Table 2. Correlation coefficient matrix of parameters

	PbB	ZPP	β_2M	ALB	TP
PbB	1.0000				
ZPP	0.7173**	1.0000			
β_2M	0.0289	0.0445	1.0000		
ALB	0.3037**	0.0214	0.0679	1.0000	
TP	0.0294	0.0296	0.2705**	0.1578	1.0000
ALB/TP	0.0045	0.0405	0.3549**	-0.3215**	0.1775

* $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

IV. 고 찰

납 이용 역사를 보면 기원 4000년 전부터 이집트와 헤브류인들이 사용하기 시작하여 주로 상수도관이나 주방기구에 금속납을 사용하였고 유약을 바른 도기 제작에도 이용하던 것이, 산업혁명기에 들어서는 납의 새로운 용도가 밝혀짐에 따라 납의 소비량이 증가하게 되었고(강성규, 1990) 공업이 발달할수록 더욱 더 그 이용도나 양이 증가하고 있으며 방사선의 차단제 및 촉매로서의 새로운 화합물이 개발 되는(이광목, 1968) 등 가장 널리 쓰이는 비철금속 중의 하나이다. 또한 납은 오래 전부터 사용되어 왔기 때문에 납중독의 원인, 임상증상과 예방법이 다른 중금속에 비해 비교적 자세히 알려져 있음에도 불구하고 납중독이 아직 흔한 편이다(강성규, 1990).

납에 의한 건강 장애를 알기 위해서는 직력, 병력, 임상검사 및 혈중 납 농도 등을 검사하여야 한다(이병국, 1974). 우리나라의 각종 직업병 진단이 집단검진에 의해 이루어지고 있는 실정에서 임상 증상은 의사의 주관적인 판단과 성의에 의하여 많이 좌우되고 있기 때문에 임상증상은 참고자료로 활용할 수는 있으나 초기납중독의 지표로서는 유용성이 없다(김성봉 등, 1990). 개인의 감수성, 작업 강도, 건강수준 등에 따라 같은 작업장에서 일하더라도 나타나는 영향은 아주 상이할 수 있어 납중독 진단에 있어서의 객관 타당성 있는 진단 방법이 요구된다(이병국, 1984). 납중독과 같은 중금속 중독 특히 만성 중독의 경우 그증상이 뚜렷하지 않고, 진찰소견만으로는 진단이 어려워 환자가 잘 노출되지 않는다는 문제점이 있다. 따라서 중금속 중독은 직업력에 주의 하여 의심하고 검사하지 않으면 대개 2차성 증상의 원인을 추구하는 과정에서 역으로 밝혀지는 경우가 많다

(위경소 등, 1988).

납은 분진, 흙 그리고 입자로 공기 중에 비산되어 있다가 호흡기를 통해 흡수될 수 있고, 작업장에서 음식을 먹거나 오염된 담배 또는 음식 통해 납을 섭취하게 된다. 유기성 납을 제외하고는 납은 피부를 통해 흡수되지 않으므로 직업적으로 폭로되는 납은 대개 호흡기와 소화기를 통해 흡수된다(강성규, 1990; Putnam, 1986).

납이 신기능 장애를 일으킨다고 인식된 것은 100 여년 전부터이다(Weeden et al., 1979). 납에 의한 신장의 독성효과는 크게 급성폭로로 인한 가역적인 핵내 봉입체 생성 및 신세뇨관 장애와, 장기간의 폭로로 인한 비가역적이고 만성적인 위축성 간질 섬유화, 세뇨관 세포의 비대 및 사구체손상으로 대별되며 이 단계에서 보통 핵내봉입체가 없어진다(Landrigam, 1989). 신장 조직 중 근위 세뇨관의 lining cell 이 납에 감수성이 가장 높은 조직이며 PbB 가 25-33 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 정도에서 근위 세뇨관 세포에서 변환(transformation)하는 비타민 D 의 변환능이 억제되며, 40-80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 에서는 침입한 납을 격리시키기 위한 기전으로 근위 세뇨관 세포에 핵내 봉입체가 형성된다(Gerhardson, 1992). 이 과정에서 세뇨관 세포가 부풀고 미토콘드리아가 기능적으로 손상되며 근위 세뇨관의 재흡수 기능이 감소되어 아미노산뇨, 당뇨 및 인산뇨등의 판코니증후군을 일으킨다. 급성폭로의 경우는 가역적이므로 비가역적인 조직의 섬유화로 발전되기 전에 신장해를 진단할 수 있는 생물학적 지표를 찾는 것이 가장 중요하다(Klaassen et al., 1986; Putnam, 1986; Landrigam, 1989). 신장 손상의 임상적 특징은 혈중 BUN 과 혈중 크레아티닌의 증가이나 이들 물질은 보통 신장의 reverse capacity 가 크기 때문에 신장 조직의 50-70% 가 손상 되었을 때를 제외하고는 대부분 정상범위이므로 납의 초기 및 중등도 신기능 장애에 대한 지표로는 부적절하다(Gerhardson, 1992). 성인에 있어 납에 의한 신기능 장애는 알부민뇨, 혈뇨, 농뇨등이 없는 것이 보통이

다. 일반적으로 납에 의한 신장기능의 변화는 뚜렷하게 나타나지 않기(Weeden et al., 1979; Landrigam, 1989) 때문에 일반적인 검사방법으로는 신기능 장애를 확인하기 어려울 뿐 아니라, 현행 우리나라에서 시행하고 있는 근로자건강진단시의 뇨단백 정성검사로서는 신장기능의 변화를 조기에 선별할 수 없으므로 납에 의한 신장기능 장애를 조기에 확인할 수 있는 생물학적 지표에 관한 연구가 절실히 요구된다.

노중으로 배설되는 단백질은 분자량에 따라 세뇨관 또는 사구체의 기능적 친화도를 반영한다. 사구체를 통과하는 여러가지 물질은 대부분 분자의 크기와 하전량에 따라 정해진다. β_2M (MW 11,800), Lysozyme(MW 14,000), RBP(MW 21,000), A1M(MW 33,000) 등의 분자량 50,000 이하의 저분자 단백질은 사구체를 통과할 수 있어(Papadopoulos et al., 1989), 이러한 저분자 단백질의 노중 배설량의 증가는 근위 세뇨관의 장애를 반영하고, 노중 ALB(MW 69,000) 과 같은 고분자 단백질은 사구체 여과기능을 반영한다(Elinder, 1985). 사구체 질환일 경우 ALB, TP, IgG, IgM 및 A1-macroglobulin 등 혈청 고분자 단백질의 노중 배설량이 증가하고 저분자 단백질인 β_2M 도 증가하며 특히 ALB/ β_2M ratio 가 매우 증가한다. 세뇨관 장애시에는 노중 ALB 와 노중 TP 는 정상이거나 약간 증가하나, 노중 β_2M 이 매우 증가하며 ALB/ β_2M ratio 가 매우 감소한다(Peterson et al., 1969). 소량의 혈청단백은 사구체를 통과한 후 근위 세뇨관에서 Lining cell 에서 선택적 기전을 통해 재흡수되고 소화된다. 세뇨관의 재흡수 기전 장애시 ALB 의 재흡수보다 β_2M 의 재흡수에 더 영향을 끼치게 된다. 따라서 노중 ALB 과 노중 β_2M 측정을 통해 혈청단백의 노중 배설에 의한 사구체 및 세뇨관 장애를 구분할 수 있다(Gerhardson et al., 1992).

이 연구에서는 납 취급 근로자를 대상으로 노중 ALB, 노중 β_2M , 노중 TP 농도 및 ALB/ β_2M ratio 로 신장기능을 평가하고 이를 PbB 농도에 따라 비교하였다. 신

장기능을 평가하기 위하여는 카드뮴이나 납 등의 중금속에 폭로되지 않는 근로자를 대조집단으로 선정하여 뇨중 ALB, 뇨중 β_2M 그리고 뇨중 TP 농도를 측정하여 95% 신뢰구간을 정하고 그 신뢰구간의 상한농도를 초과하는 경우를 각 지표의 양성으로 정하였다. 뇨중 ALB 의 경우 당뇨병에 의해 사구체가 손상(Mogensen, 1987)되어 증가될 수 있으므로 납 취급 근로자 집단 및 대조 집단에서 당뇨의 소견이 있는 검체는 모두 분석에서 제외시켰다.

본 연구에서 대조집단으로부터 구한 뇨중 ALB 의 평균농도와 95% 신뢰구간의 상한 농도값은 각각 7.2 mg/g 크레아티닌과 19.8 mg/g 크레아티닌이었다. 이 결과는 Buchet et al.(1980)의 대조집단에 의한 ALB 의 평균농도와 95% 신뢰구간의 상한값 6.58 mg/g 크레아티닌, 12.01 mg/g 크레아티닌과 Bernard et al.(1990)의 5.6 mg/g 크레아티닌, 14.8 mg/g 크레아티닌과 Peterson et al.(1969)의 8.8 mg/g 크레아티닌, 18.9 mg/g 크레아티닌등 연구결과와 평균농도 및 상한값이 비슷하였다. 뇨중 β_2M 의 평균농도와 95% 신뢰구간의 상한값은 각각 0.11 mg/g 크레아티닌과 0.26 mg/g 크레아티닌이었다. 이 결과는 Buchet et al.(1980)의 0.16 mg/g 크레아티닌, 0.20 mg/g 크레아티닌과 Peterson et al.(1969)의 0.12 mg/g 크레아티닌, 0.20 mg/g 크레아티닌등 연구결과와 비슷하였다. 그리고 뇨중 TP 의 평균농도와 95% 신뢰구간의 상한값은 48.3 mg/g 크레아티닌과 175.0 mg/g 크레아티닌이었다. 이 결과는 안규동 등(1993)의 32.9 mg/g 크레아티닌, 90.5 mg/g 크레아티닌보다 다소 높은 편이었으나 Buchet et al.(1980)의 95.8 mg/g 크레아티닌, 224.8 mg/g 크레아티닌과 Peterson et al.(1969)의 90 mg/g 크레아티닌, 168 mg/g 크레아티닌등의 연구결과보다는 낮았다.

대조집단과 납 취급 근로자 집단간의 뇨중 신장기능 지표물질의 농도를 비교한 결과 뇨중 ALB 의 평균은 대조집단에서 다소 높게 나타났으며 이 결과는 Gerhardson et al.(1992), Buchet et al.(1980) 등의 연구결과와 같았다. 뇨중

TP 평균은 대조집단에서 다소 높게 나타나 Buchet et al.(1980)과 안구동 등 (1993)의 연구결과와는 일치하지 않았다. 뇨중 β_2M 의 경우 대조집단에 비해 납 취급 근로자 집단이 높게 나타났으며($p<0.01$), 이러한 결과는 Gerhardson et al.(1992)의 결과와 일치하였으나, Buchet et al.(1980)의 결과와는 일치 하지 않았다. 뇨중 ALB, 뇨중 β_2M 및 뇨중 TP 에 대하여 두 집단의 농도범위 상한값을 비교해보면 모든지표가 납 취급 근로자 집단에서 높았으며 대조집단에 비해 뇨중 ALB 은 5.6 배, 뇨중 β_2M 은 1.9 배 그리고 뇨중 TP 는 10.8 배가 높았다.

대조집단에서 구한 뇨중 신장기능 진단 지표물질의 95% 신뢰구간 상한값을 참고치로하여 납 취급근로자 집단의 진단 지표물질의 양성률을 비교한 결과 통계 적으로 유의하지는 않았으나 납 취급 근로자집단에서 높은 경향을 보였다. 본 연 구에서 적용한 대조집단에 의한 납 취급 근로자 집단의 양성률은 일반적으로 사 용되고 있는 참고치(Bernard et al., 1990) 를 기준으로 구한 양성률과 비슷하였 다.

대조집단 납 취급 근로자 집단의 ALB/ β_2M ratio 를 비교한 결과 대조집단에서 58.0 배였고 납 취급 근로자 집단에서는 26.5 배로 유의한 차이를 보였다 ($p<0.01$). 또한 납 취급 근로자의 PbB 농도에 따라 ALB/ β_2M ratio 가 감소하는 경 향을 보였다. 세뇨관 장해시 뇨중 β_2M 은 뇨중 ALB 나 뇨중 TP 에 비해 매우 증 가되어(Gerhardson et al., 1992) 뇨중으로 배설되는 단백질의 양상으로 사구체 및 세뇨관 손상을 구별할 수 있다고 하였다(Peterson et al., 1969). 단백질의 양상을 구별할 수 있는 지표로 ALB/ β_2M ratio 를 들수있는데, 사구체질환의 경우 정상인의 ratio(약 90) 비해 매우 증가(1,100-14,200)하며 세뇨관질환의 경우 매 우 감소(1.0-13.3)하게된다. 본 연구의 결과를 보면, 납 취급 근로자 집단이 대 조집단에 비해 뇨중 β_2M 의 배설량이 증가하고, ALB/ β_2M ratio 가 감소하는 것을 볼 수 있는데 이것은 보아 납에 의한 신장기능의 변화 중에서 사구체 보다는 세

노란의 기능변화가 일어나는 것으로 판단된다.

본 연구에서는 노중 β_2M 이 pH 5.5 이하에서 불안정한 단점이 있지만 (Gerhardson, 1992) 혈뇨, 요로감염증 등에 영향을 받지 않는다(Darti & Lammers, 1989)는 장점이 있어 신장기능 진단 지표물질로서 측정하였다. β_2M 은 100여개의 아미노산으로 구성된 분자량 11,800의 저분자 단백(Cunningham et al., 1973)으로 거의 모든 유핵세포 특히 임파구에서 생산되고 일일 평균 150-200 mg 정도로 일정하게 생산되며 혈청, 소변, 뇌척수액, 타액, 양수, 초유, 복수 및 늑막액에도 존재한다. 저분자 단백질므로 정상인에 있어서도 신사구체를 쉽게 통과하여 근위 세뇨관에서 약 99.97% 가 재흡수되어 대사되어 최종소변에는 5 μ l/hr(120 ug/day) 정도의 소량만 배설된다(박재영 등, 1984). 따라서 β_2M 의 생산이 증가되는 특별한 질환이 없을 경우 세뇨관의 기능에 따라 노중 β_2M 량이 결정되며 만성신부전(음선흥 등, 1991), 급성신부전, 사구체질환 및 급성신우신염에서 모두 증가하므로 노 중 β_2M 의 측정은 각종 신질환에서 신장기능 평가의 보조 수단으로 사용될 수 있다(박재영 등, 1984)고 한다.

본 연구의 납 취급 근로자의 노단백이 세뇨관성 노단백의 특성을 보이고 있고 노중 β_2M 이 PbB 농도와 상관성이 높지는 않지만 대조집단에 비해 평균농도 및 양성률에서 차이를 보이고 있었다. 따라서 원인을 잘모르는 신기능 장애시에 중금속 중독에 의한 신기능부전 가능성을 고려해 본다면(Weeden et al., 1979), 납 취급 근로자의 신장기능 진단지표로서 노중 β_2M 의 효용성에 대한 앞으로의 연구가 필요하리라고 보여지며, 또한 세뇨관 손상에 대한 보다 객관적이고 신뢰성있는 생물학적 지표의 개발이 요구된다.

V. 요약 및 결론

납 취급 사업장에 근무하는 근로자 69 명을 대상으로 뇨중 ALB, 뇨중 β_2M , 뇨중 TP 그리고 ALB/ β_2M ratio 등의 신장기능 진단지표 농도로 평가하고 PbB 농도와 ZPP 농도와의 관련성을 알아보려고 하였다. 신장기능 진단지표에 의한 평가기준은 납등의 중금속에 폭로되지 않는 근로자 39 명을 대조집단으로 선정하여 신장기능 진단지표를 측정하고, 각각의 농도에 대한 95% 신뢰구간을 조사하고 그 신뢰구간의 상한농도를 초과하는 경우를 신장기능 이상의 양성으로 하였다. 본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 대조집단과 납 취급 근로자 집단간의 뇨중 β_2M 의 평균농도는 0.11 mg/g 크레아티닌과 0.25 mg/g 크레아티닌으로 두 집단간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$).
2. 대조집단과 납 취급 근로자 집단간의 ALB/ β_2M ratio 는 각각 58.0 과 26.5 로 두집단 간에 유의한 차이가 있었고($p < 0.01$), 납 취급 근로자 집단에서 PbB 농도가 20 $\mu\text{g/dl}$ 미만, 21-40 $\mu\text{g/dl}$, 41-60 $\mu\text{g/dl}$ 그리고 61 $\mu\text{g/dl}$ 이상인 집단에서 ALB/ β_2M ratio 는 각각 40.9, 31.7, 23.3 그리고 19.9 로서 PbB 농도에 따라 감소하는 경향을 보였다.
3. 대조집단에서 뇨중 ALB, 뇨중 β_2M 그리고 뇨중 TP 의 양성률은 각각 2.6%, 2.6%, 0.0% 였으며 납 취급 근로자 집단에서의 양성률은 뇨중 ALB 이 8.8%, 뇨중 β_2M 이 47.8% 그리고 뇨중 TP 는 7.0% 였다.

4. PbB 에 상관성이 큰 연폭로 지표는 ZPP($r=0.7173$) 이고, 신기능 진단지표에서는 β_2M ($r=0.3027$) 이었다. 그러나 ZPP 와 신기능 진단지표 간에는 상관성이 없는 것으로 나타났다.

이상의 결과로 볼 때 납 취급 근로자에서 납에 의한 신장기능의 변화는 사구체 보다는 세뇨관의 기능 변화가 일어나는 것으로 판단된다. 따라서 PbB 가 높을 경우 세뇨관 장애의 조기 진단지표인 뇨중 β_2M 이 신기능 장애의 참고항목으로서 유용성이 있다고 생각되며, 그리고 이에 대한 앞으로의 연구가 필요하리라고 보여진다.

IV. 참고 문헌

- 강성규. 납 취급 근로자의 건강 장애. 근로복지공사 세미나 보고서. 인천, 1990;13(2):66-86
- 김성봉, 이은일, 김광중. 납 취급 근로자의 증상호소와 임상검사치간의 관련성에 관한 연구. 대한산업의학회지 1990;2(2):199-205
- 노동부. 근로자특수건강진단 방법 및 직업병관리기준. 서울, 노동부, 1989
- 박재영, 박재웅, 양석원, 임종윤, 박정식, 김교명. 각종 신질환에 있어서 혈청 및 뇨 β_2 -microglobulin 치의 의의. 대한내과학회잡지 1984;27(7):767-773
- 안규동, 이성수, 이병국, 김두희. 연폭로자에 있어서 신기능에 관련된 생물학적 지표 변화. 대한산업의학회지 1993;5(1):58-75
- 위경소, 권영주, 김병수, 구자룡, 김형규. 만성 신부전으로 발현된 만성연중독 1 예. 대한내과학회잡지 1988;35(4):587-591
- 음선흥, 김남호, 김수환, 문경협, 박광기, 조규웅, 최기철, 강영준. 만성신부전 중 환자에서 β_2 -microglobulin 치의 의의. 대한신장학회 1991;10(1):62-67
- 이광득. 연취급작업장과 연화합물. 한국의 산업의학 1968;7(3):1-4
- 이병국, 김정만, 이광득, 조규상, 이은영, 조영선. 연제련 작업자들에서의 연폭로에 관련된 생물학적 지표들의 상호관계. 한국의 산업의학 1984;23(1):1-7
- 이병국. 연중독(Lead poisoning). 한국의 산업의학 1974;13(4):6-11
- Batuman V, Landy E, Maesaka JK, Wedeen RP. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. N Engl J Med 1983;309(1):17-21
- Bauer JD. Clinical chemistry. Clinical laboratory methods 9th ed., The C.V.

- Mosby Co., 1982, 489-491
- Bernard AM, Roels H, Cardenas A, Lauwerys R. Assessment of urinary protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. Br J Ind Med 1990;47:559-565
- Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. J occup Med 1980;22(11):741-750
- Chavalitnitikul C, Levin L, Chen LC. Study and models of total lead exposures of battery workers. Am Ind Hyg Assoc J 1984;45(12):802-808
- Cunningham BA, Wang JL, Berggard I, Peterson PA. The complete amino acid sequence of β_2 -microglobulin. Biochemistry 1973;12(24):4811-4821
- Dati F, Lammers M. Immunochemical method for determination of urinary proteins(albumin and α_1 microglobulin) in kidney disease. JIFCC 1989:68-77
- Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg A. Assesement of renal function in workers previously exposed to cadmium. Br J Ind Med 1985;42:754-760
- Gerhardson L, Chettle DR, Englyst V, Nordberg GF, Nyhlin H, Todd AC, Vesterberg O. Kidney effects in long term exposed lead smelter workers. Br J Ind Med 1992;49:186-192
- Kjellstrom T, Piscator M. Quantitative analysis of β_2 -microglobulin in urine as an indicator of renal tubular damage indices by cadmium. Uppsala: Pharmacia Diagnostics AB, 1977
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Toxic effect of metals: Lead. Toxicology 3rd

- ed., Macmillan Publishing Co., 1986, 598-605
- Landrigan PJ. Toxicity of lead at low dose. *Br J Ind Med* 1989;46:593-596
- Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Intern* 1987;31:673-689
- Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. *Clin Chem* 1989;35(11):2233-2236
- Papadopoulos NM, Costello R, Charnas L, Adamson MD, Gahl WA. Electrophoretic examination of proteinuria in Lowe's syndrome and other cause of renal tubular Fanconi syndrome. *Clin Chem* 1989;35(11):2231-2233
- Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* 1969;48:1189-1198
- Putnam RD. Review of toxicology of inorganic lead. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;47(11):700-703
- Wedeen RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med* 1979;139:53-57
- WHO. Environmental health criteria 3, lead. Geneva, 1977

중금속에 의한 신장기능 장애
선별검사 방법에 관한 연구
(93-4-22)

발 행 일 : 1993.12

발 행 인 : 정 호 근

발 행 처 : 한국산업안전공단 산업보건연구원

인천직할시 북구 구산동 34 - 3

전 화 : (032) 518-0861

인 쇄 인 : 김 재 극

인 쇄 처 : 문 원 사

<비매품>