한국산업위생학회지 제11권 제2호(2001년 8월)
J Korean Soc Occup Environ Hyg 2001;11(2):153-160

저농도 복합유기용제 노출근로자의 신기능 변화에 관한 연구

김정원‡ · 백수동[1] · 이창희 · 김정호 · 강동묵 · 문덕환 · 이채언

부산백병원 산업의학과, 인제대학교 의학대학원[1]

A study on the renal dysfunction among workers exposed to organic solvent mixtures

Jung Won Kim‡ · Soo Dong Paik[1] · Chang Hee Lee · Jung Ho Kim · Dong Mug Kang · Deog Hwan Moon · Chae Un Lee

Department of Occupational and Environmental Medicine, Pusan Paik Hospital.
Department of Medicine, Graduate School, Inje University[1]

Objectives : The authors evaluated the effects on renal function of workers chronically exposed to low-level organic solvent mixtures.

Methods : The authors measured the level of urine β2-microglobulin(β2-MG) and microalbumin as biochemical markers of renal function and damage in 29 male workers exposed to organic solvents for more than five years and compared their results with those of 30 male office clerks as a reference group.

Results :

1. The mean values of hemoglobin, hematocrit, SGOT, SGPT, γ-GTP were all within normal limits and there was no significant difference, except for hemoglobin($p<0.01$), between exposed and reference group.
2. The values of BUN and serum creatinine were within reference limits and there was no significant difference between exposed and reference group.
3. The difference of mean values of urine microalbumin corrected by urine creatinine were statistically significant ($p<0.01$), but those of urine β2-MG was not.
4. There were no correlation of urine hippuric acids with BUN, serum creatinine, urine microalbumin and β2-MG.
5. There were no significant difference of BUN, serum creatinine, urine microalbumin and β2-MG upon work duration.

Conclusions: It is assumed that chronic low-level organic solvent exposure in these workers shows early renal dysfunction, glomerular changes. The result corresponds to previous studies showing the relationship between hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. For evaluation of impairment on kidney tubules, we need further study using more precise markers and long-term follow-up.

Key words : Organic solvents, Nephrotoxicity, Albuminuria, Proteinuria.

I. 서 론

유기용제는 그 사용목적에 따라 여러 가지 유기용제의 복합물이 사용되고 경우에 따라서는 다른 물질과 혼합되어 많은 사업장에서 사용된다. 또한 산업의 발전, 새로운 생산물의 개발과 더불어 새로운 유기용제가 지속적으로 개발되고 있는 것이 사실이다. 이에 따라 유기용제에 대한 직업적 노출 역시 다양한 사업장에서 광범위하게 이루어지고 있다. 상온에서 휘발성을 띠는 유기용제는 그 물리적 성질 때문에 작업장 공기를 쉽게 오염시키고, 이를 흡입한 근로자에게 호흡기와 피부노출로 인한 중추 및 말초 신경계 장해, 간기능 손상, 신장질환, 피부질환, 점막자극

접수일 : 2001년 5월 20일, 채택일 : 2001년 8월 21일
‡ 교신저자 : 김정원(부산시 부산진구 개금동 633-165, 부산백병원 산업의학과
Tel : 051-896-2554, Fax : 051-890-1323, E-mail : hedoc@dreamwiz.com)

증상, 생식기의 이상, 발암 가능성 등의 위험성을 일으킬 수 있다(Gerr and Letz, 1999).

이러한 위험으로부터 근로자들을 보호하기 위해 유기용제에 대한 작업환경측정과 특수건강진단제도를 실시하고 있고, 특수건강진단에서는 건강효과에 대한 조사와 더불어 유기용제에 대한 노출지표로 톨루엔, 크실렌, 스티렌, 메틸에틸케톤 등에 대한 생물학적 모니터링을 실시하고 있다(노동부고시, 1999)

본 연구의 대상인 신장기능의 경우 유기용제 뿐만아니라 여러 중금속과 치료목적으로 사용되는 약물들에 의해서도 손상을 받는 것으로 알려져 있다. 신장이 화학물질에 영향을 받는 이유로는 신장이 체내에 흡수된 독성물질의 처리 및 농축하는 기능을 담당하고 있고(Cronin과 Henrish. 1996), 다른 장기에 비해 상대적으로 많은 혈액을 공급받고 있으며, 사구체나 신세뇨관을 통한 화학물질의 이동이 빈번하게 이루어지고 있을 뿐 아니라, 신장세포가 특정 화학물질을 보다 독성이 강한 형태로 대사시키는 효소들을 가지고 있다는 점 등으로 알려져 있다(Gerr and Letz, 1999).

유기용제류가 신장을 손상시킨다는 사실은 여러 사례보고(Roy et al, 1991; Janssen et al, 1998; Crisp et al, 1979)와 연구결과에서 나타나고 있다. 만성적으로 유기용제에 노출된 석유공장 근로자들을 대상으로 한 연구에서 알부민뇨가 유의하게 증가하였으며(Askergren et al, 1981; Viau et al, 1987), 노말헥산 혹은 방향족탄화수소류에 노출된 근로자에서 세뇨관 손상이 관찰되었다(Franchini et al, 1983).

이에 본 연구에서는 신장기능의 평가를 위해 요중 단백량을 측정하였고(Floege et al, 1999; Vree et al., 1981), 유기용제에 의한 신장의 주 손상부위를 알아보기 위해 신세뇨관 손상을 주로 반영하는 베타2마이크로글로불린 (β_2-microglobulin, β_2-MG)과 신사구체 손상을 주로 반영하는 마이크로알부민(microalbumin)의 요중 양을 정량적으로 평가하였다 (Askergren et al., 1986; Robert 과 Alfread, 1987). 조사대상자들의 직업력, 기존 질환유무, 약물복용 여부를 평가하여 저농도 유기용제에 대한 장기간 노출이 신기능에 미치는 영향을 조사하였다 (Askergren, 1986).

II. 연구방법

본 연구에서는 복합유기용제가 신기능에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 복합유기용제에 장기간 노출된 근로자들을 노출군으로 하고 직업적 노출이 없는 사무직 직원들을 대조군으로 선정, 설문지에 기초하여 인구학적 자료와 과거 질병력, 약물복용 유무 등의 자료를 확보하고 요중 β_2-MG과 요중 마이크로알부민의 양을 측정하여 두 군의 수치를 통계학적 방법으로 비교하여 저농도 복합유기용제에 만성적으로 노출된 근로자들의 신장기능손상여부를 평가하고자 하였다.

1. 연구 대상

저농도 유기용제에 장기적으로 노출된 근로자들을 선정하기 위해 노출군으로 복합 유기용제를 사용하는 한 개의 벽지생산업체의 인쇄관련 부서 등에 5년 이상 근무한 남성근로자 29명을 대상으로 하였다. 대조군으로는 복합 유기용제에 직업적으로 노출된 적이 없는 사무직 남성근로자 30명을 선정하였다. 양 군 모두 신장기능에 영향을 미칠 수 있는 당뇨, 고혈압 등의 질환과 최근 일개월간 약물복용의 과거력이 없는 자들을 대상으로 하였으며 조사는 1999년 9월부터 11월까지 이루어졌다.

2. 연구방법

1) 설문지 개발 및 면접

노출군과 대조군 모두를 대상으로 키와 몸무게 등 일반적인 인구학적 변수와 직업력과 유기용제에 대한 생활 노출경력, 신장기능에 장해를 주는 약물복용 여부 등의 내용이 포함된 설문지를 이용하여 근로자에게 일차적으로 기입하게 한 후 의사가 개별면담조사로 그 내용을 확인하였다. 신장질환이나 당뇨병과 고혈압 등 신장기능에 영향을 주는 질병에 대한 조사는 설문지에 기입된 과거병력과 함께 기존의 특수건강진단과 일반건강진단 결과자료를 활용하였다.

2) 취급 유기용제의 종류 및 작업환경조사

이 사업장의 기중 유기용제의 종류와 농도는 1997, 1998, 1999년 상 · 하반기 1회씩 총 6회동안 실시된 작업환경측정결과를 이용하였다. 이 사업장에 대한 작업환경측정은 개인용시료포집기(Dupont, Alpha-1, USA)에 활성탄관(Gastec, Japan)을 부착하여 분당 0.1 0.15 L의 유량으로 근로자의 호흡기 위치에서 흡착-포집하였다. 포집된 시료는 첫 단계에 있는 100 ㎎의 활성탄을 이황화탄소 용액 1㎖와 용기에 넣어 교반하면서 흡입된 유기용제를 용출시켜 얻은 시료 1㎕를 가스크로마토그라피(Hewlett Packard사 HP 6890 series, USA)를 이용하여 분석하였다.

3) 혈액검사

조사대상자의 정맥혈 10㎖를 채취하여 일반혈액검사로서 혈색소치, 적혈구용적치, 적혈구수, 백혈구수를 측정하였고 (Sysmex SE9000), 생화학적검사로서 혈청중 SGOT, SGPT, γ-GTP, 혈중요소질소(BUN), 크레아티닌을 측정하였다(Olympus AU5200) .

4) 요검사

소변시료는 오후 2 4시 사이에 채취하였으며, 시료 채취 당일에 요중 크레아티닌은 Jaffe법으로 분석하였고, 요중 마이크로알부민(Olympus AU5200)과 β_2-MG (IMx, Abbott, USA)을 측정하였다. 요중 β_2-MG와 마이크로알부민 결과는 모두 요중 크레아티닌으로 보정하였다. 요검사 시험지(Uriscan, 영동제약)를 이용하여 요당, 요잠혈, 요단백을 측정하였고 광학현미경을 이용한 분석도 병행하였다.

마뇨산의 측정은 Dual pump(Toso Co. CCPM)와 UV-Vis detector (Toso Co. UV-8010)가 부착된 고성능액체크로마토

그라피를 사용하였으며, 기존의 특수건강검진의 결과를 이용하였다.

5) 통계분석

자료에 대한 분석은 SAS 6.12를 이용하였고, 노출군과 대조군의 평균비교는 T-test를, 상관관계의 분석은 Pearson's correlation coefficient를 계산하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

IV. 결 과

1. 연구대상자들의 인구학적 특성

각 노출군과 비교군의 연령은 42.4 세와 40.25세, 신장은 170.2 cm와, 171.6 cm, 체중은 67.2 kg과 68.0 kg, 그리고 체질량지수는 22.8 kg/m^{2}과 23.1 kg/m^2 이었으며, 각 군 사이에 통계학적인 유의한 차이는 없었다 (표 1) (p>0.05).

Table 1. Demographic features of study subjects

	Exposed (mean±SD)	Reference (mean±SD)	P-value
Number (person)	29	30	
Age (year)	42.4 ± 9.9	40.2 ± 5.4	0.28
Height (cm)	170.2 ± 4.1	171.6 ± 3.9	0.20
Weight (kg)	67.2 ± 7.0	68.0 ± 8.2	0.65
Body mass index* (kg/m^2)	22.8 ± 2.5	23.1 ± 2.8	0.78

2. 유기용제 취급부서 작업환경측정결과

본 연구의 조사대상 사업장의 경우 인쇄, 조색, 배합의 과정에서 톨루엔, 메틸에틸케톤 등을 주로 사용되었으며, 이외에도 메틸이소부틸케톤, 아세톤, 크실렌 등이 추가적으로 소량으로 사용되었다.. 해당사업장의 공기중 유기용제의 농도를 측정한 결과값들의 산술평균은 톨루엔 23.85 ppm, 메틸에틸케톤 22.97 ppm, 메틸이소부틸케톤 0.68 ppm, 아세톤 2.03 ppm, 크실렌, 0.16, 그리고 혼합물 노출지수는 0.37 이었다. 1997, 1998, 1999년 상·하반기 1회씩 총 6회 조사된 기중농도는 혼합노출지수(Mixed exposure index)와 개별측정물질 모두 노동부의 노출기준을 초과하지 않았다 (표 2).

Table 2. Results of Workplace Air Samples

	Air Level(ppm) Median (Range)	Exposure Level (ppm)
Toluene	23.85 (0.60 78.58)	100
Methyl ethyl ketone	22.97 (1.80 115.50)	200
Methyl isobutyl ketone	0.68 (0.31 1.94)	50
Acetone	2.03 (0.16 91.88)	750
Xylene	0.16 (0.05 0.49)	100
Mixed exposure index	0.37 (0.07 1.02)	1.11

3. 혈액검사 결과

노출군과 비교군의 혈색소는 각각 14.6 g/dℓ과 15.5 g/dℓ로 노출군에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었으나 양 군 모두 정상치를 벗어나지는 않았다. 적혈구용적은 43.0 %와 43.7 %로, SGOT는 26.4 IU/L, 25.1 IU/L, SGPT는 29.1 IU/L, 28.7 IU/L, γ-GTP는 27.4 IU/L, 30.9 IU/L로 노출군과 비교군에서 각각 관찰되었으나 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보여주지는 않았다(표 3) (p>0.05).

Table 3. Results of Hb, Hct, SGOT, SGPT and γ-GTP

	Exposed (Mean±SD)	Reference (mean±SD)	P-value
Hb (g/dℓ)	14.6 ± 0.83	15.5 ± 0.9	<0.01
Hct (%)	43.0 ± 2.38	43.7 ± 2.4	0.40
SGOT (IU/L)	26.4 ± 5.9	25.1 ± 6.5	0.92
SGPT (IU/L)	29.1 ± 16.0	28.7 ± 13.5	0.68
γ-GTP (IU/L)	27.4 ± 21.0	30.9 ± 41.2	0.53

4. 노출군의 요중 마뇨산 농도

유기용제 노출군의 요중 마뇨산 농도는 평균 (± 표준편차)이 1.25 (± 1.25) g/g creatinine 으로 측정되었다 (표 4).

Table 4. Frequency according to urine hippuric acid concentration in the exposed group

Concentration(g/g creatinine)	Number
- 0.9	19
1.0 - 1.9	7
2.0 - 2.9	2
3.0 -	1

5. 요검사 시험지와 광학현미경을 이용한 요분석 결과

요검사지를 이용한 요당, 요잠혈, 요단백질 검사에서는 노출군과 대조군 모두에서 1+ 이상의 이상소견은 없었으며, 광학현미경분석에서 요중 적혈구수 증가 2명 (5 9/HPF), 요중 백혈구수 증가 1명 (5 9/HPF)이 유기용제 노출군에서 발견되었고, 대조군에서는 이상소견을 관찰하지 못하였다.

6. 요중 β2-MG과 요중 마이크로알부민 등을 이용한 신장기능평가결과

혈중요소질소는 15.3 ㎎/dℓ, 14.7 ㎎/dℓ, 혈중크레아티닌은 0.99 ㎎/dℓ, 1.04 ㎎/dℓ, 요중크레아티닌으로 보정된 요중 β_2-MG은 0.63 ㎍/g creatinine, 0.42 ㎍/g creatinine 그리고 요중 마이크로알부민은 0.21 ㎎/g creatinine, 0.10 ㎍/g creatinine으로 노출군과 비교군에서 각각 관찰되었으며, 혈중요소질소와 혈청 크레아티닌 모두 양군에

Table 5. Results of BUN, Serum creatinine, Urine β2-MG and Urine microalbumin.

	Exposed (Mean±SD)	Reference (mean±SD)	P-value
BUN (㎎/㎗)	15.3 ± 3.1	14.7 ± 2.7	0.43
Serum Creatinine(㎎/㎗)	0.99 ± 0.17	1.04 ± 0.15	0.23
Urine β2-MG (㎍/g creatinine)	0.63 ± 0.68 (0.40, 0.03 0.88)†	0.42 ± 0.28 (0.38, 0.04 1.43)†	0.12
Urine microalbumin (㎎/g creatinie)	0.21 ± 0.19 (0.13, 0.04 0.79)†	0.10 ± 0.08 (0.07, 0.49 0.04)†	<0.01

* Values adjusted by urine creatinine
† (Median, Range)

Table 6. Pearson's correlation coefficients of urine hippuric acids with BUN, Serum creatinine, Urine β2-MG and Urine microalbumin. in the exposed group.

	BUN	SCr	Uβ	Umic
Hippuric acid (g/g creatinine)	-0.04	0.32	-0.01	0.41

서 참고범위를 벗어난 경우는 없었으며, 요중 마이크로알부민의 경우 유의미한 증가되었으나, β2-MG에서는 양 군의 차이가 없었다(표 5).

7. 요중마뇨산과 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 요중 β2-MG, 요중 마이크로알부민간의 상관관계

유기용제 노출군에서 요중마뇨산과 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 요중 β_2-MG, 요중 마이크로알부민간의 상관관계가 없는 것으로 관찰되었다(표 6) ($p>0.05$).

8. 근무경력에 따른 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 요중 β2-MG, 요중 마이크로알부민의 비교

유기용제 노출군에서 근무경력 10년 미만과 10년 이상의 집단으로 나누어 분석한 결과(표 7) 요중마뇨산과 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 요중 β_2-MG, 요중 마이크로알부민간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. ($p>0.05$)

V. 고 찰

산업의 발달에 따라 유기용제의 사용량과 그 종류는 점차 증가되어 왔고, 유기용제 노출근로자 역시 증가하고 있다. 1999년에 5인 이상 제조업체 중에서 유기용제에 노출되는 공정을 보유한 사업장은 18,510 개소로 1993년의 14,879개소보다 25% 이상 증가되었다. 유기용제에 노출 가능한 근로자는 140,814명으로 전체 근로자의 7.0%이었고 1993년의 119,199명과 전체 근로자의 5.5%에 비해 증가하였다(한국산업안전공단, 2000).

직업적으로 유기용제에 노출되고 있는 근로자에게 여러 가지 건강장해가 나타날 수 있는데, 흡수된 유기용제의 건강유해효과는 피부, 중추신경계, 호흡기계, 간기능, 신장장해, 혈액질환 등 여러 장기에 다양한 유해효과를 야기할 수 있으며 (Olav 과 Christer ,1994), 신장장해의 경우 유기용제는 급성세뇨관괴사, 사구체염, 세뇨관 이상 등 다양한 이상소견를 일으키는 것으로 알려져 있다(Gerr와 Letz, 1990).

국내에서도 유기용제 일반 건강장해효과 (김돈균 등, 1990; 노영만 등, 1993), 신기능 지표에 대한 연구 (이후락 등, 1993; 김화성 등, 1994; 이성수 등, 1995), 유기용제의 신기능장해에 대한 연구 등 (정귀언 등,1991; 차철환 등, 1993; 김돈균 등, 1993) 연구논문들이 보고되고 있다.

산업장에서 사용되는 유기용제의 경우 순수 단일용제보다는 복합용제를 사용하는 것이 대부분이다(김돈균 등, 1990; 노영만 등, 1993; 정귀언 등, 1991). 본 연구의 조사사업장의 경우 표 2에서 기술한 대로 톨루엔, 메틸에틸케톤 등이 주로 사용되었으며, 이외에도 메틸이소부틸케톤, 아세톤, 크실렌 등이 소량으로 사용되었으나 모두 노출기준에 미달하는 것으로 나타났다.

톨루엔의 경우 톨루엔이 인체를 통해서 흡입되면, 흡입된 양의 20%는 대사과정을 거치지 않고 호기를 통해서 배출되고 나머지는 벤질알콜, 벤질데하이드레이트, 벤조산 등의 대사과정을 거쳐 그중의 80%는 마뇨산으로 나머지 20%는 벤질글루크로나이드로 뇨를 통해 체외로 빠져나간다(박은미 등, 1987; Brugnone et al. 1986; Carlsson et al. 1982). 기타 다른 유기용제의 흡수, 대사, 배설과정에 대한 다양한 연구들이 있다(Pederen ,1987). 본 연구에서는 특수건강진단자료의 사용이라는 제한점으로 인해 마뇨산을 단기간 유기용제 폭로의 대리지표로 사용하여 요중 β2-MG, 요중 마이크로알부민과의 상관관계를 관찰하였으나 유의한 결과는 없었다 ($p>0.05$). 이러한 결과는 마뇨산의 측정만으로 과거의 장기간의 폭로를 대변할 수 없음에 일차적으로 기인하는 것으로 판단된다.

말기신부전으로 진행하는 환자들의 경

Table 7. Results of BUN, Serum creatinine, Urine β2-MG and Urine microalbumin. in the exposed group upon working duration by t-test

	<10 years (n=16) (Mean±SD)	≧ 10 years (n=13) (mean±SD)	P-value
BUN (㎎/㎗)	15.1 ± 3.3	15.6 ± 2.9	0.73
Serum creatinine (㎎/㎗)	1.04 ± 0.13	0.93 ± 0.20	0.13
Urine β2-MG (㎍/g creatinine)	0.44 ± 0.27	0.86 ± 0.93	0.14
Urine microglobulin (㎎/g creatinie)	0.22 ± 0.24	0.19 ± 0.11	0.63

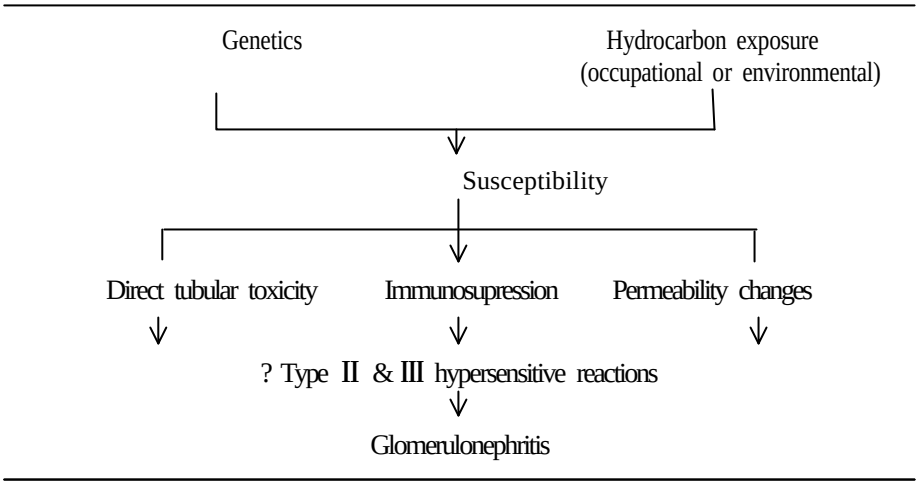

Figure 1. Possible mechanisms of hydrocarbon-associated glomerulonephritis.

우 질환의 초기에 징후나 증상이 잘 나타나지 않는 경우가 종종 있어서 신장기능을 평가하는 도구들은 많은 임상적으로도 중요성을 가진다. 그 중 사구체 여과율의 측정, 요분석, 신생검 등이 주된 도구가 된다(Bertram과 William ,1995).

사구체 여과율을 측정하기 위해 본 연구에서는 혈중요소질소와 혈청 크레아티닌을 사용하였다. 혈중요소질소의 경우 분자량 60 dalton으로, 신사구체를 자유롭게 통과하며, 세뇨관에서 쉽게 재흡수될 수 있으며, 크레아티닌은 거의 대부분이 근조직내에 존재하는 크레아틴과 황화크레아틴의 대사산물중 하나이다. 크레아티닌은 분자량 113 daltons으로 적고, 혈장단백질과 결합하지 않으며, 신사구체를 자유롭게 통과한다. 그러나 부분적으로는 세뇨관에서도 역시 분비가 된다는 제한점이 있으며 이를 제어하기 위해 H2-receptor antagonist인 cimetidine을 투여하는 경우도 있다. 또한 크레아티닌의 배설은 근육량 및 운동량 등에 의해 영향을 받는다(Bertram과 William ,1995).

본 연구에서는 노출군과 대조군은 각각 15.3 ± 3.1 ㎎/㎗, 14.7 ± 2.7 ㎎/㎗로 유의한 차이가 없었으며, 참고상한치인 20 ㎎/㎗을 초과한 경우가 양군 모두 없었다. 본 연구의 경우 노출군과 대조군의 신장과 체중에서 유의한 차이가 없어 근육량에 의한 크레아티닌수치의 차이는 없었고, 혈청 크레아티닌의 농도 역시 노출군과 대조군은 각각 0.99 ± 0.17 ㎎/㎗, 1.04 ± 0.15 ml/㎗로 유의한 차이가 없었으며, 참고상한치인 20 ㎎/㎗ (이귀녕과 이종순, 1996)을 초과한 경우도 없었다. 이는 임상적으로 유의할 만한 신기능장해가 없다는 것을 의미하며, 혈중요소질소의 경우 사구체 여과치가 50%이하로 떨어져야 그 수치가 증가하는 등 민감도가 떨어진다는 점으로 인해 유기용제에 대한 신기능 장해를 조기에 평가하는데 한계가 있다는 것을 의미한다.

요소질소, 크레아티닌의 측정은 사구체 여과율을 측정하여 신기능의 이상을 평가하는 도구들이다. 그러나 이들 측정방법은 많은 임상상황에서 집단 검진의 목적으로는 부적절한 경우가 많은데. 초기 신질환을 가진 경우 그 측정치가 정상이거나 심지어는 증가하는 경우도 있기 때문이다. 이러한 제한점은 Aminoglycoside계에 의한 신중독평가를 한 연구들(Schentag과 Plaut, 1980) 에서도 나타났다.

신장기능장해를 평가하는 요분석의 경우 요의 색깔이나, 요비중, 산도, 요당, 케톤, 혈뇨 등 화학적 성분을 분석하는 방법, 현미경을 이용하여 요중 침전물을 관찰하는 등의 방법이 있으나(Bertram과 William,1995), 본 연구에서 이용한 것과 같이 보다 조기에 신장기능의 미세한 기능변화를 평가하는 방법으로 사용되는 요중 단백질측정에 대해서 논하기로 한다.

보통 고분자량을 가진 혈장단백질은 전하와 크기에 의해 결정되는 모세혈관의 특징 때문에 알부민의 일부와 글로불린을 제외하고는 통과하지 못한다. 상대적으로 20,000 dalton이하의 더 작은 단백질의 경우 쉽게 모세혈관벽을 통과하지만 신세뇨관 근위부에서 대부분이 재흡수되기 때문에 실제로 β2-MG, apoproteins, enzymes과 peptide hormones의 극히 적은 양만이 소변에서 배출된다.

정상 요중 단백질의 대부분을 차지하는 알부민의 양은 30 ㎎/day 정도에 불과하다(Bertram 과 William, 1995). 일반적으로 소변내 알부민의 양은 스트레스, 자세, 나이(Askergren et al, 1981) 와 성, 연령, 수분부하나 어느 정도의 육체 활동으로는 영향을 받지 않으나, 일중변동의 영향(Buzio et al, 1987) 을 받는 것으로 알려지고 있다. 따라서 본 연구에서는 소변의 채취시간을 오후 2-4시로 일정하게 유지함으로써 양 군의 일중변동으로 인한 영향을 최소화하고자 하였다.

신장손상부위중 근위 신세뇨관의 경우 저산소증, 아미노글리코사이드계 약물, 중금속 등에 손상을 받기 쉬운 곳으로 여러 임상 및 동물실험을 통해 밝혀졌으며, 특히 요중 brush border 항원들이 신세뇨관 손상의 조기표식자로 밝혀져 있다. 이러한 조기표식자들의 병리조직학적 기전은 각 항원, 효소들의 현미경적 구조와 관련이 된다 (Jurgen, 1990).

본 논문에서 사용된 마이크로알부민과 β_2-MG는 각각 신기능 손상의 조기평가가 가능한 지표들로 알려져 있다. 이들 물질들은 근위신세뇨관에서 효과적으로 재흡수가 이루어지지만 마이크로알부민의 경우는 90 %, β_2-MG는 99.97% 흡수하여 본 논문의 결과와 같이 만약 β_2 -microglobulin이 정상범위인 상태에서 마이크로알부민만의 증가가 관찰되었다면 이는 사구체 기능 혹은 구조의 조기변화를 나타낸다는 것을 의미할 수 있다(Robert 과 Alfread,1987). 이러한 가설이 가능한 것은 알부민의 경우 분자량이 크고 (분자량 68,000), 강한 음자기를 띠기 때문에 정상

적으로는 사구체 여과를 통과하지 못한다는 성질과도 관련이 있다. 특히 근위신세뇨관 세포의 파괴는 pinocytic activity를 감소시켜 요중 β_2-MG 등 저분자량 단백뇨를 관찰가능하게 한다(Morgan,1982). 신생검의 경우 침습적인 방법이라는 근원적 한계 때문에 조기 신질환의 지표로는 잘 사용되지 않는다.

유기용제의 신장질환발병에 대해서는 다음과 같은 가설들이 존재한다. 첫 번째로 Ogata 등(Ogata et al.,1970)이 주장한 것으로 유기용제가 신실질의 손상을 일으켜 방출되는 세뇨관 항원이 자가방어작용을 일으키는 것으로 동물실험에 의해 뒷받침되고 있다. 둘째, Yamamoto 등은(Yamamoto와 Wilson,1987) 유기용제노출과는 무관하게 시작된 잠재적으로 독성을 지닌 면역요소들의 작용을 유기용제가 신장조직에서 이들 매개체들의 침착을 촉진한다는 가설을 제시하였다. 세 번째로 탄화수소에 의해 손상된 면역체계가 항원이 되는 물질들의 제거작용의 손상을 일으킴으로써 염증작용을 발생시킨다는 가설이 있다(Ravnskov , 1986).

본 연구에서는 유기용제 노출군이 대조군에 비해 요중 마이크로알부민의 유의미한 증가가 관찰되었다. 이것은 기존의 유기용제에 의한 사구체 신염발생의 증례발표(Askergren, 1981; William et al, 1988; Gregory과 John, 1972) case/control study의 결(Zimmerman et al, 1975; Ravnskov, 1978; Ravnskov et al, 1983; Lauwerys et al, 1985; Streenland et al., 1990), 기타 동물실험(Yamamoto과 Wilson,1987; Ravnskov,1986) 등의 연구결과와 일치한다.

사구체신염의 경우 유럽과 영국에서 치료가 힘든 말기신장질환의 가장 흔한 원인이지만 사구체신염의 원인이 다년간의 연구에도 불구하고 많은 부분이 알려지지 않고 있으며, 이는 신장질환의 원인에 유기용제 등 직업적 노출이 한 원인이라는 추정을 일정정도 가능하게 하고 있다. 또한 유기용제와 신장질환과의 관계에 대한 연구결과가 발표되고 있고 몇가지 유기용제 노출과 급성세뇨관괴사, 만성 세뇨관 손상, 사구체신염 발생(William et al., 1988), 원인모르는 사구체신염의 경우 임상증상의 중증 여부가 유기용제 노출의 지속강도에 따라 시간적으로 증가한다는 문헌분석 등을 고려할 때(Gregory과 John, 1972) 유기용제와 신장기능의 장해 특히 사구체신염과의 연관성을 부인하기는 어렵다.

이러한 유기용제 장기적 노출에 의한 사구체신염의 발생기전의 한 가설이 제시되고 있는데. 면역학적 기전이 사구체 질환의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다 (그림 1)(Roy et al.,1991).

본 연구에서는 β_2-MG의 유의한 증가는 관찰되지 않았다. 이는 애초의 연구대상들이 저농도에 노출되었다는 점(표 2)과도 관계가 있지만, 건강근로자 효과의 영향도 고려할 수 있다고 생각된다. 또한 본 논문에서 조사하지 못한 HLA-DR에 의한 polymorphism의 영향가능성과 기타 세뇨관의 영향을 조기에 측정할 수 있는 여타 신장내 효소와 단백질 (Lauwerys 와 Bernard, 1987)에 대한 측정이 없었다는 점도 본 연구의 제한점이 될 것이며, 향후 이들 효소들을 이용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

VI. 결 론

신기능 장해 조기표식자로 β_2-MG 과 마이크로알부민을 이용한 본 연구에서 직업적으로 유기용제에 노출된 근로자에서의 마이크로알부민의 증가를 관찰할 수 있었다. 본 연구는 적은 대상근로자의 수와 작업중 유기용제폭로에 대한 개별 근로자의 개인시료채취의 미실시로 인하여 개별 근로자의 노출수준에 따른 유기용제와 신기능의 양반응관계를 조사하지 못하였다는 한계를 가지고 있으며, β_2-MG과 마이크로알부민 외의 여타 유용한 다른 신기능 장해지표의 이용이 제한됨으로써 좀더 포괄적인 연구가 되지 못한 한계가 있다. 그러나 복합유기용제 노출근로자에게서 요중 마이크로알부민의 증가가 대조군과 비교하였을 때 유의한 증가를 관찰할 수 있었으며, 이는 장기간 저농도 복합유기용제의 노출이 신사구체에 영향을 준다는 기존의 연구와 일치하였다. 유기용제에 대한 만성적, 직업적 노출로 인한 신장기능 장해를 배제할 수 없는 상황에서, 보다 다양한 신기능 장해의 조기 표식자들을 사용한 연구와, 유기용제 노출근로자들의 신기능을 추적검사함으로써 이들의 건강을 평가하려는 노력이 뒤따라야 할 것이다.

REFERENCES

김돈균, 황인경, 류철인, 이수일, 정갑열 등. 유기용제 취급근로자들의 요중 대사물질과 말초임파구 자매염색분체교환 발현빈도에 관한 조사연구. 대한산업의학회지 1990;2(1):75-83

김돈균, 이수일, 조병만, 이지호, 이후락 등. 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase 활성치를 이용한 신발제조업 근로자들의 만성 신기능 장해 평가. 대한산업의학회지 1993;5(1):114-127

김화성, 리갑수, 이성수, 안규동, 이병국. 모 공단지역 사무직 근로자들의 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase역가에 관한 연구. 예방의학회지 1994;27(3):547-556

노동부고시 제99-29호, 근로자건강진단실시기준 1999.11.29.

노영만, 이세훈, 김현욱, 이광묵, 정치경 등. 유기용제의 성분분석과 건강영향에 관한 연구. 대한산업의학회지 1993;5(1):88-103

박은미, 노재훈, 문영한. 톨루엔에 노출된 근로자의 뇨중 마뇨산량에 관한 연구. 예방의학회지 1987;20(2):228-235

이귀녕, 이종순. 임상병리파일 제 2판. 의학문화사. 1996

이성수, 황보영, 안규동, 이병국, 김정순. 연노출 남자 근로자들의 신기능 지표에 관한 연구. 예방의학회지 1995;28(2):421-432

이후락, 김돈균, 이수일, 조병만, 김화조. 규폐증 환자의 신기능 평가를 위한 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase활

성치 측정의 의의. 예방의학회지 1993;26(1):49-64

정귀언, 김대환, 엄상화, 김성준, 김정호 등. 복합 유기용제 취급 근로자의 혈액 및 뇨검사 결과 분석. 예방의학회지 1991;24(3):314-327

차철환, 김광종, 이은일. 납, 수은 및 유기용제 노출근로자들의 조기 신장 손상 지표인 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity에 관한 조사연구. 대한산업의학회지 1993;5(1):29-44

한국산업안전공단. 99' 제조업체 작업환경실태조사. 2000.

Askergren A, Karlsson C, Lundberg I, Nyberg E. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. I. Excretion of albumin and beta-2-microglobulin in the urine. Acta Med Scand, 209(6):479-83 1981

Askergren A. Solvents and the kidney. Prog Clin Biol Res. 1986;220:155-67

Askergren A. Studies on kidney function on subjects exposed to organic solvents. III. Excretion of cells in the urine. Acta Med Scand 1981;210:103-106

Bertram LK, William FK. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Barry M. Brenner. 5th ed. Pensylvania. 1995. p 1137-1174

Brugnone F, Rosa E, Perbellini L, Bartoluci GB. Toluene concentrations in the blood and alveolar air of workers during the workshift and the morning after. Br J of Ind Med 1986;43:56-61

Buzio C, Arisi L, Capani F, Barani R and Quaretti P. Circardian rhythm of proteinuria in mormal subjects but not in patients with glomerulonephritis. Annals of Clinical Research 1987; 19:30-33

Carlsson A. Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. Scand J work env health 1982;8:43-55

Cheng HF, Nolasco F, Cameron JS, Hildreth G, Neild G, Harley B. HLA-DR display by renal tubular epithelium and phenotype of infiltrate in inter- stitial nephritis. Nephrol Dial Trans- plant 1989;4:205-215)

Crisp AJ, Bhalla AK, Hoffbrand BL. Acute tubular necrosis after exposure to diesel oil. Br Med J 1979;7:177

Cronin RE, Henrich WL. Toxic nephropathy. Brenner and Rector's The Kidney vol 2. 5th ed. edited by Barry M. Brenner. W.B.Saunders 1996

Floege J, Wilks MF, Soose M, Kotzerke J, Shaldon S, Koch KM. Renal elimination of beta-2-microglobulin and myoglobin in patients with normal and impaired renal function. Nephron, 55(4) :361-7 1990

Franchini I. Cavatorta A, Falzoi M, Lcertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. Int Arch Occup Environ Health 1983;52-1-9

Gatell JM, SanMiguel JG, Zamora L, Araujo V, Castells C, Moreno A. et al. Tobramycin and Amikacin Nephrotoxicity: value of serum creatinine versus urinary concentration of β-2-microglobulin. Nephron. 1985;41:337-343

Gerr F and Letz R, Organic solvents. In: William N. ROM, editors. Environmental and Occupational Disease. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven. 1999. p 1091-1108.

Gregory JB, John TB. Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents; mediated by antiglomerular basement membrane antibody. Arch Environ Health. 1972;25:365-369.

Janssen S, Van der Geest S, Meijer S, Uges DRA. Impairment of organ function after oral ingestion of refined petrol. Intensive Care Med 1988;14:238-240.

Jurgen ES. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunochemical and clinical aspecs Am J Nephrol 1990; 10(supple 1):43-51

Lauwerys R, Bernard A, Viau C, et al: Kidney disorders and hematotoxicity from organic solvent exposure. Scan J Work Env Health 1985;11(suppl 1): 83-90

Morgan DB. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. Ann Clin Biochem 1982; 19:307-313.

Ogata M, Tomokuni K, Takatsuka Y. Urinary excretion of hippuric acid and morpmethylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and mor p-xylene as a test of exposure. Br J of Ind Med. 1970;27: 43-50

Olav A, Christer H. The health effects of solvents. In: Carl Zenz, O. Bruce Dickerson, Edward P. Horvath. editors. Occupational medicine. 3rd ed. Mosby. 1994. p764-778

Pederen LM. Biological studies in human exposure to and poisoning with organic solvents. Pharmaco Toxicol. 1987 ;6(suppl3):1-38

Ravnskov U. Possible mechanisms of hydrocarbon-associated glomerulonephritis. Clin Nephrol 1986;23:294-298

Roy AT, Brautbar N, David B. Lee N. Hydrocarbons and renal failure, Nephron 1991;58:385-392

Robert RL, Alfread B. Early detection of the nephrotoxic effects of industrial chemicals: State of the Art and Future Prospects. Am J Ind Med 1987;11: 275-285

Ravnskov U. Exposure to organic solvents: a missing link in post-streptococcal glomerulonephritis. Acta Med Scan 1978;203:351-356

Ravnskov U, Lundstrum S, Norden A. Hydrocarbon exposure and glomerulitis. Lancet. 1983;2:1214-1216

Schentag JJ, Plaut ME. Patterns of urinary beta-2-microglobulin excretion inpatients treated with aminoglycosides.

Kidney int. 1980;17:654-661

Steenland NK, Michel JT, Ferguson CW, Friedrich KP. Occupational and other exposure associated with male end-stage renal disease: a case/control study. AJPH. 1990;80(2):153-157

Viau C, Bernard A, Lauwerys R, et al. A cross sectional survey of kidney function in oil refinery employees. Am J Ind Med 1987;11:177-87

Vree TB, Guelen PJ, Jongman-Nix B, Walenkamp GH. The relationship between the renal clearance of creatinine and the apparent renal clearance of beta-2-microglobulin in patients with normal and impaired kidney function. Clin Chim Acta. 1981;114(1):93-9

William ED, William GC, Linda R. Occupational solvent exposure and glomerulonephritis. JAMA 1988;259: 2280-2283

Yamamoto T, Wilson CB. Binding of anti-basement membrane after intratracheal gasoline instillation in rabbits. Am J Pathol 1987;236:497-505

Zimmerman SW, Groehler K, Beirne GJ. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet. 1975;2:199-20