

## 연노출근로자에 있어서 흡광광도법과 HPLC법에 의한 요중 $\delta$ -ALA 배설량과 연노출지표들 간의 관련성

순천향대학교 산업의학연구소

안규동 · 이성수 · 황보영 · 리갑수 · 연유용 · 김용배 · 이병국

- Abstract -

### The relationships between lead exposure indices and urinary $\delta$ -ALA by HPLC and colorimetric method in lead exposure workers

Kyu-Dong Ahn, Sung-Soo Lee, Young Hwangbo,  
Gab-Soo Lee, You-Yong Yeon, Yong-Bae Kim, Byung-Kook Lee.

*Institute of Industrial Medicine, Soonchunhyang University*

In order to compare the difference of the measurement of delta aminolevulinic acid( $\delta$ -ALA) in urine between HPLC method(HALA) and colorimetric method(CALA), and also to provide useful information for the new diagnostic criteria of  $\delta$ -ALA in urine in lead poisoning, if at all possible in the future, authors studied 234 male lead workers who were selected from 7 storage battery factories, 3 secondary smelting industries, and 2 litharge making industries. Study subjects were selected on the basis of blood Zinc protoporphyrin(ZPP) level from low to high concentration to cover wide range of lead exposure.

Study variables for this study were  $\delta$ -ALA measured by two different methods, blood lead(PbB), and blood ZPP.

The results were as follows:

1. There was very high correlation between  $\delta$ -ALA measured by two method(  $r = 0.989$  :  $\text{HALA} = -0.8194 + 0.8110 \times \text{CALA}$  ), but the value of CALA was measured about  $2\text{mg/L}$  greater than HALA.
2. While the correlations of  $\delta$ -ALA by two method with blood lead and blood ZPP were 0.46 and 0.37 respectively, they were increased to 0.63 and 0.57 if  $\delta$ -ALA values were log-transformed.
3. Simple linear regression of  $\delta$ -ALA measured by two method on ZPP were as follows :  $\text{CALA} = 2.0421 + 0.0341 \times \text{ZPP}$  (  $R^2 = 0.1385$   $p = 0.0001$  )  
 $\text{HALA} = 0.8006 + 0.0280 \times \text{ZPP}$  (  $R^2 = 0.1389$   $p = 0.0001$  )
4. Simple linear regression of  $\delta$ -ALA measured by two method on PbB were as follows :  
 $\text{CALA} = -0.4134 + 0.1545 \times \text{PbB}$  (  $R^2 = 0.2085$   $p = 0.0001$  )

※ 본 연구는 한국산업안전공단 산업보건연구원의 학술연구용역 사업의 일환으로 이루어졌음.

$$HALA = -1.2893 + 0.1287 PbB \quad (R^2 = 0.2154 \quad p = 0.0001)$$

5. Simple linear regression of log-transformed  $\delta$ -ALA by two method on ZPP and PbB were as follows :

$$\log HALA = 0.3078 + 0.0060 ZPP \quad (R^2 = 0.3329 \quad p = 0.0001)$$

$$\log CALA = 1.0189 + 0.0044 ZPP \quad (R^2 = 0.3290 \quad p = 0.0001)$$

$$\log HALA = -0.0221 + 0.0246 PbB \quad (R^2 = 0.4046 \quad p = 0.0001)$$

$$\log CALA = 0.7662 + 0.0184 PbB \quad (R^2 = 0.4108 \quad p = 0.0001)$$

6. The cumulative percent of colorimetric method to detect lead workers whose value of PbB and ZPP were over screening level such as 40  $\mu g/dl$  and 100  $\mu g/dl$  respectively was higher than HPLC method if cut-off level of  $\delta$ -ALA for screening of lead poisoning was 5  $mg/L$ . But if cut-off level of  $\delta$ -ALA measured by HPLC was reduced to 3  $mg/L$  which is compatible to 5  $mg/L$  of  $\delta$ -ALA measured by colorimetric method, there were good agreement between two methods and showed dose-response relationship with other lead exposure indices such as PbB and ZPP.

## 1. 서 론

산업장에서 사용되는 연에 의한 근로자들의 건강장해는 오래 전부터 알려져 왔으나 우리나라에서 연중독이 처음 발견된 것은 1960년대 후반이다. 물론 연중독이 발견되기 전 우리나라 연취급 사업장에서 연에 의한 건강장해가 없었던 것은 아니지만 그때까지 연중독을 확인할 만한 산업보건 전문기관이 없었으며, 연중독 증세를 보인 환자가 있어도 그들로부터 어떤 생체 가검물을 조사하여야 하는지도 몰라서 연중독의 근본적 치료가 아닌 단순한 증상 치료를 하는 정도에 그쳤을 것이다. 1960년대 후반 가톨릭 의과대학 산업의학센터에서 처음으로 혈중연, 요중연, 요중  $\delta$ -aminolevulinic acid ( $\delta$ -ALA) 배설량, coproporphyrin 배설량, 그리고 호염기성 점적혈구 등을 확인하는 검사를 실시하면서 연중독에 관한 연구가 시작되었으며(정규철, 1969a ; 오세민, 1968), 이광목과 백남원(1969) 등은 "산업장의 연중독 실태에 관한 조사연구" 결과를 발표하여 사회의 관심을 끌기 시작하였고, 특히 금속 중독증 중에서도 연중독은 공포의 대상이 되기도 하였다. 이에 대한산업보건협회(연구책임자: 정규철, 1972)는 "연 흡수에 대한 건강장해도 판정기준에 관한 연구" 보고서를 통하여 연노출 정도를 간편하게 선별하며, 정확한 진단을 할 수 있는 기준을 발표하였다.

연중독 진단을 위한 간편한 방법을 찾고자 하는 노력은 이후에도 계속하여 이루어 졌다. 그 결과 적혈구중  $\delta$ -ALAD 활성도 측정, 혈중 Zinc proto-

porphyrin 측정이 연노출과 관련성이 높으며 연노출 지표인 혈중연과 높은 상관성이 있음을 밝힌 연구들이 많다. 지금까지 연중독 판정에 중요 검사 항목인 요중  $\delta$ -ALA 분석은 우리나라에서 주로 일본의 Wada(1969)가 발표한 검사법을 사용하였으며, 이 방법이 기존의 Mauzerall-Granick 등(1956)이 개발한 방법에 비하여 방해 물질을 제거하는 효과와 간편한 절차 때문에 우리나라에서 오랫동안 선호하여온 방법이다. 그러나 이 방법에는 수은 화합물( $HgCl_2$ )과 발암성 물질인 chloroform을 사용하므로 폐수처리 문제와 인체의 유해성 때문에 이 방법을 기피하게 되었고, 따라서 1980년대 초반 이 두 가지 물질을 사용하지 않고 조작이 간편한 Tomokuni와 Ogata(1972)의 방법을 대부분 산업보건 전문기관에서 사용하기 시작하였다. 이 방법은 현재 우리나라 연중독 판정기준에서 요중  $\delta$ -ALA를 측정하는 방법중의 하나로 정하여져 있고 대부분 측정기관이 이 방법을 간편하다는 이유로 사용하고 있다. 그러나 이 방법은 소변중 Ehrlich's reagent로 발색되는 물질인 aminoacetone이 함유되어 있어  $\delta$ -ALA를 흡광광도법으로 측정하는데 방해가 된다는 것이 잘 알려져 있다(原田 章 등, 1991). 한편 요중에  $\delta$ -ALA 측정에 방해물질인 aminoacetone은 Urata-Granick(1969)이 개발한 이온교환수지를 사용하므로 제거할 수 있는 것으로 알려져 있으나 이 물질 이외에도 Ehrlich's reagent로 발색되는 물질이 소변에 존재하는 것으로 알려져 이러한 방해물질들은 요중의  $\delta$ -ALA 배설량을 과대평가하는 결과를 초래하므로 이들 방해물질을 제거하고 요

중의  $\delta$ -ALA를 측정하려면 High Performance Liquid Chromatograph(HPLC)를 사용하는 것이 필요하다고 Witting 등(1987)이 발표하였다. 또한 일본의 Ogata와 Taguchi(1987)는 HPLC를 이용하여 순수한  $\delta$ -ALA-Pyroll형의 크로마토그램을 확인할 수 있었다. 한편 Witting 등(1987)은 혈중연 35 $\mu$ g/dl 이하의 대상자에서 기존의  $\delta$ -ALA를 측정하는 비색방법의 결과가 HPLC에 의한 방법의 결과보다 높게 측정된다고 발표하였다.

따라서 본 연구는 연노출 근로자들의 소변에서  $\delta$ -ALA를 기존의 비색법과 HPLC로 동시에 분석하여 배설량의 차이를 확인하고 다른 연노출 지표인 혈중연, 혈중 ZPP, 혈색소 등을 측정, 두 가지 방법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량과의 관련성을 살펴보고, 직업병 판정기준에서  $\delta$ -ALA를 HPLC로 분석을 하였을 경우 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 어느 정도로 설정하는 것이 타당한가를 알기 위하여 시도하였다.

## 2. 연구 대상 및 방법

### 1) 연구 대상

연구 대상자는 1995년 6월부터 8월 31일까지 우리나라에서 다량의 연을 사용하는 것으로 알려진 제조업 중에서 (연)업종별 보건관리를 실시하는 7개의 축전지 제조업, 3개의 폐전지 제련공장, 그리고 2개의 연분 및 광명단을 제조 또는 사용하는 사업장 총 11개 대상 사업장에서 정기 보건관리시 혈중 Zinc protoporphyrin 농도를 고려하여 생산직 남자 근로자 234명을 선정하였으며 그들의 업종별 일반적인

**Table 1.** General characteristics in subjects by industrial type

Age & WD	Litharge	Smelting	Battery	Total
Age(yrs) -29	1( 4.7)	5(13.9)	75(42.4)	81
30-39	7(33.3)	8(22.2)	57(32.2)	72
40-49	9(42.9)	16(44.4)	30(16.9)	55
50-	4(19.0)	7(19.4)	15( 8.5)	26
WD(yrs) - 1	( 4.7)	14(38.9)	33(18.6)	48
1- 3	4(19.0)	20(55.6)	38(21.5)	62
3- 5	7(33.3)	1( 2.8)	29(16.4)	37
5-	9(42.9)	1( 2.8)	77(43.5)	87
Total	21	36	177	234

WD: work duration

특성은 표 1과 같다.

### 2) 방법

혈중 ZPP 농도는 채혈 즉시 휴대용 헤마토후로로미터(Aviv model 206, USA)를 이용하여 423nm에서 측정하였고(Blumberg 등, 1977), 혈중연은 헤파린 처리된 혈액처리관에 혈액 2ml를 채취하여 냉장 보관후 원자흡광광도계로 표준침가법을 이용하여 분석하였다(Fernandez, 1975). 혈색소는 cyanmethemoglobin법으로 측정하였다(이삼열과 정운섭, 1981).

소변 검사는 근로자의 작업중 일시뇨를 시험관에 약 10 ml 채취하여 냉동 보관하였다가 분석시 상온에서 해동하여, 굴절계로 요비중을 측정하였으며,  $\delta$ -ALA 측정은 Tomokuni와 Ogata법(1972)을 이용한 흡광광도법과 HPLC 법(Tomokuni 등, 1992)으로 각각 분석한 후 측정치를 요비중 1.024로 보정하였다.

## 3. 성 적

### 1) 요중 $\delta$ -ALA 배설량

대상자들의 일반적 특성을 나타낸 표 2에서 혈중 ZPP 농도 수준에 따르는 혈중연은 유의하게 증가하였으며 연령, 근무년수 및 혈색소는 유의한 관련성이 없었다.

표 3은 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 비교한 것으로 혈중 ZPP 수준에 따른  $\delta$ -ALA 배설량은 유의한 증가를 하였으며 ZPP 101  $\mu$ g/dl 이상의 농도에서 두 방법 모두 유의한 증가를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 혈중연 농도가 높아짐에 따라 요중  $\delta$ -ALA 배설량이 증가하며, 혈중연 60  $\mu$ g/dl 이상의 농도에서 두 방법 모두 유의한 증가를 하는 것으로 나타났다( $p < 0.01$ ). 전체적으로는 비색법이 HPLC법에 비하여 약 2 mg/L 정도로 높게 나타났다.

표 4는 ZPP 농도 수준에 따른 소변중  $\delta$ -ALA 배설량을 HPLC법에 의한  $\delta$ -ALA 농도를 종속변수로 하고 비색법에 의한  $\delta$ -ALA를 독립변수로 하였을 때 회귀방정식을 산정한 것으로 ZPP 농도가 높아지면 기울기가 높아지는 것으로 나타났으며, ZPP 농

Table 2. Mean values of variables and lead exposure indices by ZPP levels

Variables	ZPP levels( $\mu\text{g/dl}$ )				Total (n=234)
	- 50(n=64)	51-100(n=58)	101-150(n=61)	151-(n=51)	
AGE(yrs)	32.1 $\pm$ 7.5	34.3 $\pm$ 10.8	38.2 $\pm$ 10.8	41.8 $\pm$ 12.3	36.8 $\pm$ 10.9
WD(yrs)	5.1 $\pm$ 3.1	6.5 $\pm$ 6.4	5.5 $\pm$ 5.6	6.1 $\pm$ 12.0	5.8 $\pm$ 7.2
PbB( $\mu\text{g/dl}$ )*	18.9 $\pm$ 7.9	33.0 $\pm$ 12.7	50.6 $\pm$ 15.1	57.6 $\pm$ 15.7	39.1 $\pm$ 19.9
Hb(g/dl)	14.3 $\pm$ 1.1	14.6 $\pm$ 1.1	14.6 $\pm$ 1.3	13.9 $\pm$ 1.4	14.4 $\pm$ 1.3

PbB : blood lead Hb:hemoglobin

\* ANOVA test:  $p < 0.001$

Table 3. The comparison of  $\delta$ -ALA concentration by HPLC and colorimetric method

Level	ZPP			PbB		
	n	HALA(mg/L)	CALA(mg/L)	n	HALA(mg/L)	CALA(mg/L)
total	234	3.7 $\pm$ 5.5	5.6 $\pm$ 6.7			
I	64	1.8 $\pm$ 0.6 B	3.4 $\pm$ 0.7 B	44	1.8 $\pm$ 0.7 B	3.4 $\pm$ 0.7 B
II	58	2.0 $\pm$ 0.8 B	3.6 $\pm$ 0.9 B	86	2.0 $\pm$ 0.7 B	3.5 $\pm$ 0.9 B
III	61	5.0 $\pm$ 8.6 A	7.0 $\pm$ 10.5 A	62	3.5 $\pm$ 2.4 B	5.2 $\pm$ 2.9 B
IV	51	6.7 $\pm$ 5.5 A	9.1 $\pm$ 6.9 A	42	9.7 $\pm$ 10.6 A	13.0 $\pm$ 13.0 A
F		12.0	10.8		28.9	29.0
p-value		0.001	0.001		0.001	0.001

level I : ZPP  $\leq$  50

II : ZPP 51-100

III : ZPP 101-150

IV : ZPP  $\geq$  151

HALA:  $\delta$ -ALA by HPLC method

level I : PbB  $\leq$  20.0

II : PbB 20.1-40.0

III : PbB 40.1-60.0

IV : PbB  $\geq$  60.1

CALA:  $\delta$ -ALA by colorimetric method

Table 4. Regression equations between HALA and CALA by ZPP levels( $\mu\text{g/dl}$ )

ZPP level ( $\mu\text{g/dl}$ )	n	Regression equation	R <sup>2</sup>	p-value
-50	64	HALA = 0.0981 + 0.4938 x CALA	0.2796	0.0001
51-100	58	HALA = 0.2091 + 0.5049 x CALA	0.3360	0.0001
101-150	61	HALA = - 0.6969 + 0.8115 x CALA	0.9902	0.0001
151-	51	HALA = - 0.5653 + 0.7952 x CALA	0.9665	0.0001
total	234	HALA = - 0.8194 + 0.8110 x CALA	0.9782	0.0001

도가 100  $\mu\text{g/dl}$  이하의 농도에서는 HPLC법에 의한  $\delta$ -ALA 농도는 비색법의 약 50% 수준이며, 설명력도 비교적 낮은 값을 나타낸 반면 ZPP 100  $\mu\text{g/dl}$  이상에서는 약 80% 수준으로 분석되며 설명력도 높은 것으로 나타났다. 그러나 비색법과 HPLC 두 방법간의 결과에 대한 상관계수는 0.9889 ( $p=0.0001$ )로 높았다.

표 5는 표 4에서와 마찬가지로 혈중연 농도 변화에 따른 HPLC로 분석한  $\delta$ -ALA 배설량에 대한 회귀방정식을 나타낸 것으로 혈중연 20.0  $\mu\text{g/dl}$  이하 수준에서 HPLC법은 비색법의  $\delta$ -ALA 배설량에 약 70% 인 것으로 나타났으며 20.1-40.0  $\mu\text{g/dl}$ 에서는 오히려 회귀계수가 적어진 반면 40.1  $\mu\text{g/dl}$  이상에서는 약 80%의 수준인 것으로 나타났다.

**Table 5.** Regression equations between HALA and CALA by PbB levels( $\mu\text{g/dl}$ )

PbB level ( $\mu\text{g/dl}$ )	n	Regression equation	R <sup>2</sup>	p-value
-20.0	44	HALA = - 0.6122 + 0.7147 x CALA	0.4649	0.0001
20.1-40.0	86	HALA = - 0.3466 + 0.4619 x CALA	0.2991	0.0001
40.1-60.0	62	HALA = - 0.4847 + 0.7788 x CALA	0.8993	0.0001
60.1-	42	HALA = - 0.8588 + 0.8147 x CALA	0.9877	0.0001
total	234	HALA = - 0.8194 + 0.8111 x CALA	0.9782	0.0001

**Table 6.** Correlation matrixes of lead exposure indices

	PbB	ZPP	HALA	CALA	logZPP	logPbB	logHALA
ZPP*	0.6771						
HALA*	0.4677	0.3776					
CALA*	0.4602	0.3770	0.9890				
logZPP*	0.7720	0.9257	0.3668	0.3573			
logPbB*	0.9511	0.6519	0.3815	0.3747	0.7769		
logHALA*	0.6380	0.5794	0.7610	0.7293	0.5760	0.5377	
logCALA*	0.6428	0.5760	0.8155	0.8390	0.5520	0.5372	0.8853

\* p &lt; 0.0001

**Table 7.** Simple linear regressions of HALA and CALA on ZPP and PbB

Dependent	Regression equation	R <sup>2</sup>	p-value
HALA	HALA = 0.8006 + 0.0280 x ZPP	0.1389	0.0001
CALA	CALA = 2.0421 + 0.0341 x ZPP	0.1385	0.0001
logHALA	logHALA = 0.3078 + 0.0060 x ZPP	0.3329	0.0001
logCALA	logCALA = 1.0189 + 0.0044 x ZPP	0.3290	0.0001
HALA	HALA = -1.2893 + 0.1287 x PbB	0.2154	0.0001
CALA	CALA = -0.4134 + 0.1545 x PbB	0.2085	0.0001
logHALA	logHALA = -0.0221 + 0.0246 x PbB	0.4046	0.0001
logCALA	logCALA = 0.7662 + 0.0184 x PbB	0.4108	0.0001

표 6은 연노출지표들 간의 상관계수를 나타낸 것으로 비색법과 HPLC법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량은 다른 연노출지표들과 높은 상관성을 나타내었고 (p=0.0001), 두 법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량을 대수 변환하였을 때 연노출지표들과의 상관계수가 더 높아지는 것으로 나타났다.

표 7은 연노출지표 중에서 혈중 ZPP와 혈중연을 각각 독립변수로 하였을 때 두 방법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량을 추정하는 회귀방정식으로 혈중 ZPP를 독립변수로 하였을 때 보다 혈중연을 독립변수로 하였을 때 설명력이 높은 것으로 나타났으며,  $\delta$ -ALA 배설량을 대수변환 하였을 때 두 독립변수에 대한

설명력이 훨씬 높았다. 이 추정식에서 연중독 판정의 주의한계인 혈중연 40  $\mu\text{g/dl}$ 에서 비색법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량은 약 5.8 mg/L, HPLC은 약 3.9 mg/L, 혈중 ZPP 100  $\mu\text{g/dl}$ 로 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 추정할 때는 비색법이 약 5.5 mg/L, HPLC법은 3.6 mg/L이었다. 한편  $\delta$ -ALA 배설량을 대수변환한 공식으로 추정할 때 혈중연 40  $\mu\text{g/dl}$ 에 대하여는 각각 4.5 mg/L와 2.6 mg/L이었으며, 혈중 ZPP 100  $\mu\text{g/dl}$ 에 대하여는 각각 4.3 mg/L와 2.5 mg/L이었다. 한편 연중독 선별한계인 혈중연 60  $\mu\text{g/dl}$ , 혈중 ZPP 150  $\mu\text{g/dl}$ 에 대한 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 추정할 때는 비색법이 약 8.9 mg/L, 약 7.2 mg/L이었으며 HPLC법

은 6.4 mg/L, 5.0 mg/L이었고, 대수변환 공식에서는 혈중연 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 에 대하여는 약 6.5mg/L와 4.3 mg/L이었으며, 혈중 ZPP 150  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 에 대하여는 약 5.4 mg/L와 3.3 mg/L인 것으로 산출되었다.

그림 1과 2는 비색법과 HPLC법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량의 cut-off point를 연중독 판정기준의 주의한계인 5 mg/L이상, 그리고 임의로 10 mg/L이상을 선택하여 혈중연과 혈중 ZPP 농도 변화에 따라 나타나는 누적빈도를 나타낸 것으로, 혈중연 및 혈중 ZPP 농도 증가에 따라 비색법에 의한 요중  $\delta$ -ALA

배설량 5 mg/L이상의 누적빈도는 HPLC법보다 높았고 주의한계 및 선별한계의 혈중연과 혈중 ZPP 농도에 대하여 10% 이상의 누적빈도 차이가 나며, 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 10 mg/L이상으로 하였을 경우 누적빈도가 5-10% 정도 비색법이 높은 것으로 나타났다.

그림 3과 4는 비색법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량 cut-off point를 5 m/L이상, HPLC법은 3 mg/L 이상을 선택하여 누적빈도를 나타낸 것으로 두 방법에 의한 누적빈도의 차이가 혈중연 및 혈중 ZPP 농

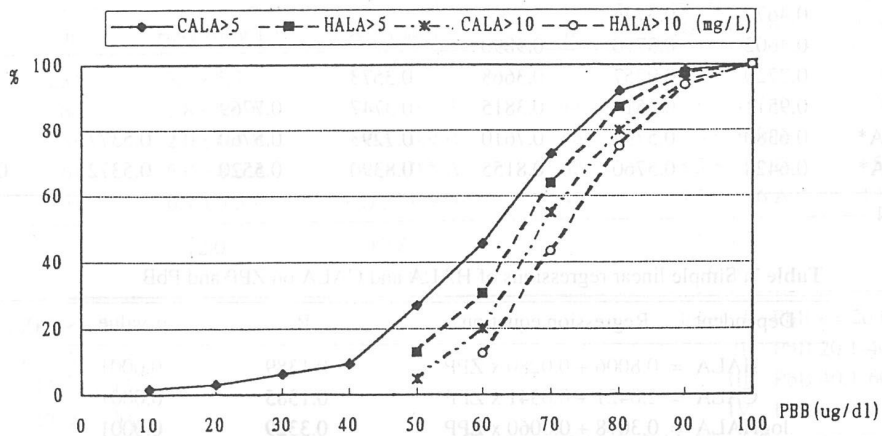


Fig. 1. Cumulative percent of  $\delta$ -ALA concentrations of HPLC and colorimetric method by PbB level.

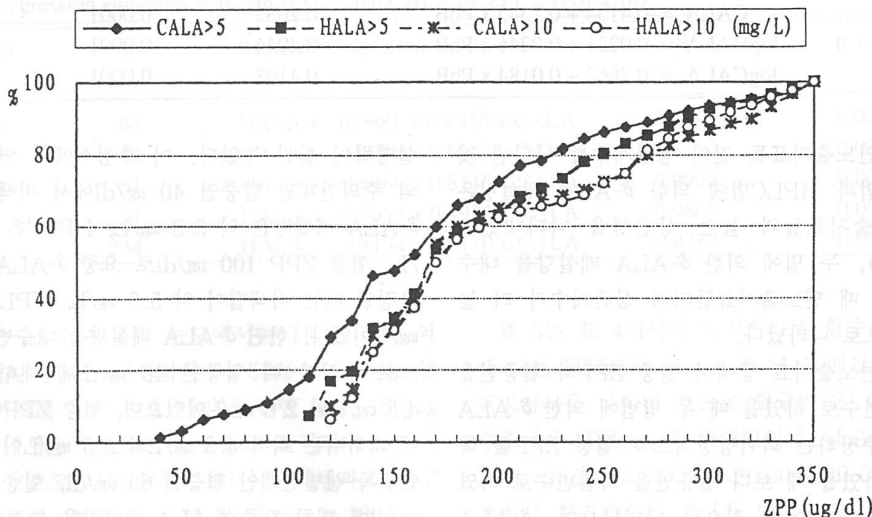


Fig. 2. Cumulative percent of  $\delta$ -ALA concentrations of HPLC and colorimetric method by ZPP level

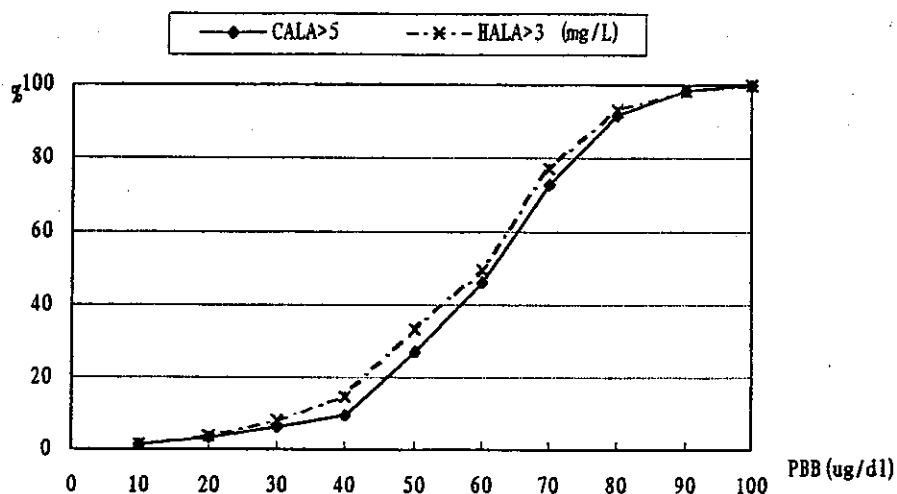


Fig. 3. Cumulative percent of  $\delta$ -ALA concentrations of HPLC and colorimetric method by PbB level

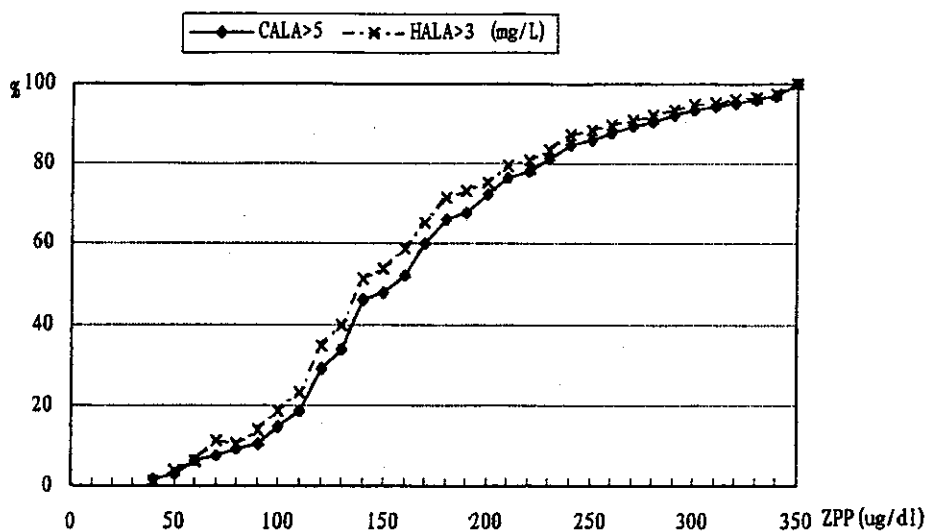


Fig. 4. Cumulative percent of  $\delta$ -ALA concentrations of HPLC and colorimetric method by ZPP level

Table 8. Sensitivity and specificity of HPLC and colorimetric method by  $\delta$ -ALA concentrations for ZPP and PbB

Lead exposure indices	Method	ALAU (>3.0)		ALAU (>5.0)		ALAU (>10.0)	
		sens.	spec.	sens.	spec.	sens.	spec.
ZPP (>100)	HPLC	58.9	92.6	34.8	100.0	14.3	100.0
	CM method	84.8	30.3	51.8	95.9	17.9	100.0
PbB (> 40)	HPLC	61.5	91.5	37.5	100.0	15.4	100.0
	CM method	88.5	32.3	54.8	95.4	19.2	100.0

CM method : Colorimetric method

도에 따라 별로 없는 것으로 나타났다. 또한 이들 그림에서 요증  $\delta$ -ALA 배설량은 혈중연 및 혈중 ZPP와 양-반응 관계인 것으로 나타났다.

표 8에서는 연에 대한 노동부 주의한계인 혈중 ZPP 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상과 혈중 연 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상에 대하여 요증  $\delta$ -ALA 배설량의 수준에 따른 HPLC 법과 비색법간의 민감도와 특이도를 비교한 결과 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 5.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 cut-off point로 하였을 경우 혈중 ZPP 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상에 대한 민감도와 특이도가 비색법은 51.8%, 95.9%를 나타내었고, HPLC법은 34.8%, 100.0%로 민감도가 크게 낮게 나타났고 반면에 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 3.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 cut-off point로 하였을 경우 혈중 ZPP 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상에 대한 민감도와 특이도가 비색법은 84.8%, 30.3%로 특이도가 크게 낮아진 반면에 HPLC법은 58.9%, 92.6%로 민감도가 높아졌고 이것은 비색법에 의한 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 5.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 기준하였을 때와 비슷한 수치를 나타내었다. 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 5.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 cut-off point로 하였을 경우 혈중 연 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상에 대한 민감도와 특이도가 비색법은 54.8%, 95.4%를 나타내었고, HPLC법은 37.5%, 100.0%로 민감도가 크게 낮게 나타났고 반면에 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 3.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 cut-off point로 하였을 경우 혈중 연 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상에 대한 민감도와 특이도가 비색법의 경우 88.5%, 32.3%로 특이도가 크게 낮아진 반면에 HPLC법은 61.5%, 91.5%로 민감도가 높아졌고 이것은 비색법에 의한 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 5.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 기준하였을 때와 비슷한 수치를 나타내었다.

전체적으로 혈중 연과 혈중 ZPP 모두에서 HPLC 법에 의한 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 3.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 기준으로 하였을 때가 비색법에 의한 요증  $\delta$ -ALA 배설량을 5.0  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 기준하였을 때보다 민감도는 약간 높고 특이도는 약간 낮게 나타났다.

#### 4. 고 찰

현재 우리나라에서 사용되는 노동부의 연중독 판정기준은 정규철(1969)의 "한국에서의 연흡수판정기준에 관한 연구"에 그 연원을 두고 있으며, 당시에는 연노출지표중 혈중연의 경우 비연작업자에서는

40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하, 무증상 연작업자에서는 60-80  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 유증상 연작업자에서는 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상으로 정하여져 있었고, 요증연의 경우 비연작업자는 80  $\mu\text{g}/\text{L}$  이하, 무증상 연작업자는 160-210  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 유증상 연작업자는 210  $\mu\text{g}/\text{L}$  이상이였으며, 그외 요증 coproporphyrin, 호염기성 점적혈구 등이 정하여져 있었다. 이후 노동부(1989)는 이러한 판정기준에서 연중독 주의한계는 혈중연 40-60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 요증연 80-150  $\mu\text{g}/\text{L}$ 로 정하고, 선별기준은 혈중연 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상, 요증연은 150  $\mu\text{g}/\text{L}$  이상으로 개정하면서 요증  $\delta$ -ALA 배설량과 혈중 ZPP 농도를 추가로 지정하였다. 물론 이에 앞서 대한산업보건협회(1972)는 건강한 연작업자는 요증  $\delta$ -ALA 배설량 12  $\text{mg}/\text{L}$  이하, 요주의자는 12-23  $\text{mg}/\text{L}$ , 연중독자는  $\delta$ -ALA 배설량을 23  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 판정기준으로 하여 사용하다가, 1985년 가톨릭대학 산업의학센터(1985)가 혈중연 및 요증연 농도를 현재처럼 개정하면서  $\delta$ -ALA 배설량을 정상범위 5  $\text{mg}/\text{L}$  미만, 주의한계 5  $\text{mg}/\text{L}$  이상, 선별한계 6  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 대폭 수정하면서 새롭게 추가로 혈중 ZPP 농도를 100 미만, 100-150, 150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상으로 연중독 판정기준을 발표하였다.

이상에서 살펴본 우리나라의 연중독 판정기준은 그간 많은 변화를 하면서 그 중에서 가장 변화가 심하였던 연노출지표는 요증  $\delta$ -ALA 배설량이라고 할 수 있다. 연중독 판정기준(1972)에서 요증  $\delta$ -ALA 배설량이 23  $\text{mg}/\text{L}$ 에서 1985년 6  $\text{mg}/\text{L}$ 로 감소된 것은 아마도 1983년 개정된 산업재해보상법에 연중독에 대한 보상기준에 6  $\text{mg}/\text{L}$  이상이어야 한다는 조항 때문인 것으로 생각되며(노동부, 1986), 이후 1989년 연중독 선별한계가 다시 20  $\text{mg}/\text{L}$  이상으로 개정되면서 요증  $\delta$ -ALA 배설량에 관한 연구 없이 상향 조정된 데는 현재로서 그 이유를 알아낼 수가 없다.

이병국(1973)은 축전지 제조 연노출자들의 요증  $\delta$ -ALA 배설량은 혈중연과 요증연과의 상관인 0.9 이상인 것으로, 그리고 혈색소와는 역상관인 -0.65로 높은 상관성을 보고하면서 연에 의한 건강이상을 판정하는데 정상수준으로 12-13  $\text{mg}/\text{L}$ 을 제안하였다. 본 연구에서 혈중연 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  또는 혈중 ZPP 농도 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  정도에서의 연노출지표를 나타낸 대상자들은 요증  $\delta$ -ALA 배설량은 기존의 비색법으로 7  $\text{mg}/\text{L}$ , HPLC법으로는 5  $\text{mg}/\text{L}$  정도 이하인 것으



로 나타나 다른 결과를 보였다. 이런 원인은 이병국(1973)의 연구가 현재와 20년 이상의 시차를 가지고 있으면서, 당시 대상자들과 본 연구의 대상자 영양 상태와 연노출지표의 기준이 다르며, 그리고 혈색소가 13.1 g/dl 이상이면 건강자로 판정하였던 데에서 그 원인을 찾을 수 있지 않나 생각된다.

본 연구에서 요중  $\delta$ -ALA 배설량의 비색법과 HPLC법에 의한 분석결과는 대체적으로 높은 상관( $r=0.9890$ ,  $p=0.0001$ )을 나타내는 것으로 확인되었으나 그 전체적인 결과는 HPLC법의 성적이 비색법의 결과에 80% 수준이며, 혈중연이나 혈중 ZPP 농도의 변화에 따라서 회귀방정식에서 기울기의 차가 있는 것으로 나타났다. Tomokuni 등(1992)은 요중  $\delta$ -ALA 배설량이 5 mg/L 이하인 대상자에서 HPLC법을 독립변수로 비색법을 종속변수로 한 회귀식에서 기울기 1.431( $r=0.856$ ), 5 mg/L 이상인 대상자에선 기울기 1.015( $r=0.996$ )를 확인하여 본 연구결과의 5 mg/L 이상 대상자에서는 다소 차이가 있으나 5 mg/L 이하인 대상자들에선 대체적으로 유사한 결과를 나타내었다. 또한 안규동 등(1994)은 평균 혈중 ZPP 농도 65  $\mu$ g/dl, 혈중연 30  $\mu$ g/dl 정도인 117명의 대상자들에서 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 비색법과 HPLC법으로 분석하여 회귀식의 기울기가 0.536( $r=0.862$ )을 보고하여 본 연구결과와 유사하였다.

체내에 흡수된 납은 조혈계에 영향을 미쳐 혈중 및 요중에  $\delta$ -ALA 양이 증가하므로 연흡수를 확인하는 과정에서 혈청 또는 요중에서  $\delta$ -ALA를 측정하는 의의를 가질 수 있다. Zielhuis(1975)는 혈중연 40  $\mu$ g/dl 이하에서는 요중  $\delta$ -ALA 배설량의 뚜렷한 증가가 없으므로 생물학적 모니터링에 좋은 지표가 될 수 없으나, 45  $\mu$ g/dl 이상에서는  $\delta$ -ALA 배설량이 급격히 증가한다고 하였다.

Lee(1982)는 평균 혈중연 54  $\mu$ g/dl(표준편차=19)인 234명의 축전지 제조 근로자를 대상으로 한 연구에서 평균 요중  $\delta$ -ALA 배설량이  $8.2 \pm 6.9$  mg/L로, 상관은 0.65로 보고하였으나 혈중연 40  $\mu$ g/dl을 기점으로 선형회귀식(curvilinear trend)이 성립한다고 하였으며, Wada 등(1973)도 혈중연 40-50  $\mu$ g/dl 정도부터는  $\delta$ -ALA 배설량이 직선적인 증가를 한다고 하였고, Tabuchi 등(1989)은 혈중연이 낮은 농도에서 완만한 기울기를 나타내나 혈중연 53.8  $\mu$ g/dl에서 HPLC법으로 분석된 요중  $\delta$ -ALA

배설량이 평균 2.58 mg/L이던 것이 혈중연 상승에 따라 직선적 증가를 한다고 보고하였다. 또한 Selender와 Cramer(1970)도 혈중연 40  $\mu$ g/dl에서 요중  $\delta$ -ALA 배설량은 6 mg/L를 정상 상한치로 보며 그 이상의 혈중연 농도에서 급격한  $\delta$ -ALA 배설량 증가를 보고하였다. 본 연구의 비색법에 의한  $\delta$ -ALA 배설량은 혈중연과 혈중 ZPP 농도 구분에 따른 분산분석을 시행 하였을 때 혈중연 40  $\mu$ g/dl 이상, 혈중 ZPP 100  $\mu$ g/dl 이상일 때 평균 배설량이 위의 연구자들의 성적과 유사한 점이 있었고 HPLC법에 의한 것도 농도의 차이는 있지만 동일한 경향을 나타내었다.

본 연구에서 나타난 단순 회귀방정식에 의하면 현 노동부 주의한계 수준에서의 혈중연과 혈중 ZPP 농도로 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 추정하면 비색법은 대략 5-6 mg/L, HPLC법은 3-4 mg/L 정도이며, 선별한계의 혈중연과 혈중 ZPP 농도로 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 추정한다면 비색법은 7-9 mg/L, HPLC법은 5-6 mg/L 정도이고,  $\delta$ -ALA 배설량을 대수 변환하였을 때는 이보다 다소 낮은 값을 나타내었다. Tomokuni 등(1992)은 혈중연 22.8  $\mu$ g/dl(범위 8-40)인 46명에서 HPLC법으로 0.89 mg/L, 비색법으로 2.11 mg/L, 그리고 혈중연 61.8  $\mu$ g/dl(범위 41-96)인 38명에서는 10.75, 12.23 mg/L로 각각 보고하였다. Tomokuni 등(1993)은 혈중연 평균 60  $\mu$ g/dl(범위 19-107)인 16명에 대하여 HPLC로 요중  $\delta$ -ALA를 분석한 결과 7.7 mg/L(0.7-35.5)로 보고한 바 있다. 그러나 Takebayashi 등(1993)은 HPLC법으로 혈중연 40  $\mu$ g/dl 정도에서  $\delta$ -ALA량은 1.2 mg/g creatinine, 혈중연 50  $\mu$ g/dl 정도에서는 2.3 mg/g creatinine, 혈중연 55  $\mu$ g/dl 이상에서는 4.5 mg/g creatinine으로 보고하였다. 본 연구에서는 HPLC법에 의한 것이 전자의 것보다는 다소 낮았고 후자의 것과는 비슷한 것으로 나타나, 표본에 따라서 다소간 편차는 있다고 생각된다.

Alleyne 등(1991)은 radiator shop 근로자들에서 연의 과도한 노출지표로 요중  $\delta$ -ALA 배설량 75  $\mu$ mol/L(약 10mg/L) 이상이 배설되려면 근로자가 4년 이상 노출되고 혈중연이 4  $\mu$ mol/L(약 80  $\mu$ g/dl) 정도에 접근해야 한다고 보고하였다. 그러나 대부분의 선진국들이 근로자의 건강관리를 위한 지표로서 혈중연과 혈중 ZPP 농도를 사용하고 있고 혈중연의

경우는 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 혈중 ZPP는 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 를 생물학적 모니터링의 지표(ACGIH, 1995)로 사용하는 바, 현행 노동부 연중독 판정기준에서 주의한계로 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 5-20  $\text{mg}/\text{L}$ 를 사용하는 것은 다소 문제가 있다고 생각된다. 또한 연중독의 선별한계로 요중  $\delta$ -ALA 배설량 20  $\text{mg}/\text{L}$  이상을 사용하면, 이러한 농도를 나타내는 연노출자들은 본 연구로 미루어(그림 1 및 그림 2,) 거의 모든 대상자가 연중독 선별기준인 혈중연 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 혈중 ZPP 150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상의 값을 나타낼 것으로 추정된다. Zielhuis(1975)는 혈중연 60-70  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 의 수준의 연노출자에서 요중  $\delta$ -ALA 배설량의 cut-off point를 10  $\text{mg}/\text{L}$ 로 하였을 때 대상자의 50-60%가 이를 초과한다고 보고한 것과, 본 연구에서도 비슷한 결과가 나타나 연노출자의 생물학적 모니터링 또는 연중독 판정에 현행 연중독 판정기준을 사용하는 것은 문제가 있을 것으로 사료된다. 또한 요중  $\delta$ -ALA 배설량은 기존의 비색법에 비하여 HPLC법이 산업보건 전문기관에서 선호되고 있어 이에 대한 주의한계 및 선별한계 설정도 필요하다고 생각된다.

## 5. 요 약

다량의 연을 사용하는 제조업 중에서 7개의 축전지 제조업, 3개의 폐전지 제련공장, 그리고 2개의 연분 및 광명단을 제조 또는 사용하는 사업장 총 11개 대상 사업장에서 정기 보건관리시 혈중 Zinc Protoporphyrin 농도를 고려하여 생산직 남자 근로자 234명을 선정, 혈액에서 혈중연, 혈중 ZPP, 혈색소 등을 측정하고 소변에서  $\delta$ -ALA 배설량을 비색법과 HPLC법으로 분석하여 그 차이점을 확인하고 연노출 지표들과의 관련성을 조사하여 연중독 판정기준의 새로운 기준을 마련하기 위하여 본 연구를 시도한 바 결과는 다음과 같다.

1. 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량은 높은 상관성이 있으나 비색법이 HPLC법 보다 2  $\text{mg}/\text{L}$  정도 높게 측정되었다( $r = 0.989$ , 회귀식 ;  $\text{HALA} = -0.8194 + 0.8110 \times \text{CALA}$ )
2. 요중  $\delta$ -ALA 배설량은 두 방법 모두 혈중연 및 혈중 ZPP 농도와의 상관계수가 각각 0.46,

0.37 이상이었으며,  $\delta$ -ALA 배설량을 대수변환하였을 때는 상관계수가 0.63, 0.57로 높아졌으며 통계적으로도 유의하였다.

3. 혈중 ZPP를 독립변수로, 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 종속변수로 한 단순 회귀방정식은 다음과 같다.

$$\text{CALA} = 2.0421 + 0.0341 \times \text{ZPP}$$

$$R^2 = 0.1385 \quad p = 0.0001$$

$$\text{HALA} = 0.8006 + 0.0280 \times \text{ZPP}$$

$$R^2 = 0.1389 \quad p = 0.0001$$

4. 혈중연을 독립변수로, 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 종속변수로 한 단순 회귀방정식은 다음과 같다.

$$\text{CALA} = -0.4134 + 0.1545 \times \text{PbB}$$

$$R^2 = 0.2085 \quad p = 0.0001$$

$$\text{HALA} = -1.2893 + 0.1287 \times \text{PbB}$$

$$R^2 = 0.2154 \quad p = 0.0001$$

5. 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -ALA 배설량을 대수변환하였을 때 혈중연 및 혈중 ZPP를 독립변수로 하는 회귀식은 다음과 같다.

$$\log \text{HALA} = 0.3078 + 0.0060 \times \text{ZPP}$$

$$R^2 = 0.3329 \quad p = 0.0001$$

$$\log \text{CALA} = 1.0189 + 0.0044 \times \text{ZPP}$$

$$R^2 = 0.3290 \quad p = 0.0001$$

$$\log \text{HALA} = -0.0221 + 0.0246 \times \text{PbB}$$

$$R^2 = 0.4046 \quad p = 0.0001$$

$$\log \text{CALA} = 0.7662 + 0.0184 \times \text{PbB}$$

$$R^2 = 0.4108 \quad p = 0.0001$$

6. 요중  $\delta$ -ALA 배설량에 대한 연중독 주의한계의 cut-off point를 5  $\text{mg}/\text{L}$ 로 하였을 경우 혈중연과 혈중 ZPP의 주의한계에 대한 비색법의 누적빈도가 HPLC법 보다 높았으며, 따라서 HPLC법의 cut-off point를 3  $\text{mg}/\text{L}$ 로 하였을 때 비색법과 좋은 일치도를 보였고 연노출지표들과 양-반응 관계를 나타내었다.

이상의 결과로 연중독 판정기준의 주의한계와 선별한계의 개정이 필요하나 남자 근로자들만의 연구이므로 여자 근로자에 관한 연구가 추가로 필요하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

가톨릭의대 산업의학센터 : 근로자 특수건강진단방법 및 인정기준 설정에 관한 연구(노동부 학술 연구 용역, 연구책임자 정규철). 가톨릭의대 산업의학센터. 1985

노동부 : 근로자 특수건강진단 방법 및 직업병관리기준. 노동부. 1989

노동부 : 산재보험업무편람(법령·예규편). 노동부. 1986  
대한산업보건협회 : 한국인의 연흡수에 의한 건강장해도의 판정기준에 관한 연구(노동청 연구보고서). 대한산업보건협회. 1972

안규동, 연유용, 이병국 : 비색법과 HPLC법에 의한 요중  $\delta$ -Aminolevulinic acid의 측정치 비교. 한국산업위생학회지 1994;4(1):17-24

이광목, 백남원 : 산업장의 기중 연농도에 관한 조사. 최신의학 1969;12(2):91-95

이병국 : 연 작업자의 요중  $\delta$ -Aminolevulinic acid 배설량. 가톨릭대학 의학부 논문집 1973;제24집:485-492

이상열, 정윤섭 : 임상병리검사항법. 연세대학교 출판부 1981

오세민 : 연중독에 관한 연구 -한국 성인남자의 뇨중연량에 대하여-. 공중보건학잡지 1968;5(2):135-138

정규철a : 연 작업자의 건강실태에 관한 연구. 최신의학 1969;12(2):151-158

정규철b : 한국에서의 연흡수 판정기준에 관한 연구. 최신의학 1969;12(2):137-150

原田 章, 緒方正名, 井上尙英, 河野慶三 : 鉛 健康診断のすめ方. 全労働衛生團體聯合會. 1991

Alleyne BC, Jamieson G, Stuart. P, Arnold. IMF, Cheng. JI : An assessment of radiator shop workers for effects of lead exposure in Biological Monitoring of Exposure to Chemicals. Edited by H. Kenneth Dillon, Mat H. Ho. John Willey & Sons. 1991

ACGIH, American Conference Governmental Industrial Hygienist: Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure indices:ACGIH 1994-1995;53-66

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

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

Lee Byung Kook : Occupational lead expousre of storage battery workers in Korea. Brit. J. I. M. 1982; 39:283-289

Mauzerall D, Granick S : The occurrence and determination of  $\delta$ -aminolevulinic acid and prophobilinogen in urine. J. Bio. Chem 1956;219:435-446

Ogata M, Taguchi T : High performance liquid chromatographic procedure for quantitative determination of  $\delta$ -urinary delta-aminolevulinic acid as indices of lead exposure. Int. Arch. Occup. Environ. health 1987;59 :385-391

Selander A, Cramer K: Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. Brit. J. industr. Med. 1970;27:28-39

Tabuchi T, Okayama A, Ogawa Y, Miyajima K, Hirata M, Yoshida T, Sugimoto K, Morimoto K : A new HPLC fluorometric methods to monitor urinary delta-aminolevulinic acid(ALA-U) levels in workers exposed to lead. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1989;61:297-302

Takebayashi T, Omae K, Hosoda K, Satoh T, Hamaguchi T, Sakurai H : Evaluation of  $\delta$ -aminolevulinic acid in blood of workers exposed to lead. Brit. J. Industr. Med. 1993;50:49-54

Tomokuni K, Ogata M : Simple method for determination of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid as an index of lead exposure. Clin Che 1972;18:1534-1536

Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y : Measurement of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid(ALA) by fluorometric HPLC and colorimetric methods. Industrial Health 1992;30(3, 4):119-128

Tomokuni K, Ichiba M, Fujishiro K : Interrelation between urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid(ALA), serum ALA, and blood lead in workers exposed to lead. Industrial Health 1993;31(2):51-57

Urata G, Granick S : Biosynthesis of  $\alpha$ -aminoacetones and the metabolism of aminoacetone. J. Biol. Chem. 1963;238:811-820

Wada O, Toyokawa K, Urata G, Yano Y, Nakao K : A Simple method for the quantitative analysis of urinary delta-aminolevulinic acid to evaluate lead absorption. Brit. J. Ind. Med. 1969;26:240-243

Wada O, Yano Y, Ono T, Toyokawa K : The diagnosis of different degrees of lead absorption; in special references to choic and evaluation of various parameters indicative of an increased lead absorption. Ind. Health 1973;11:55-61

Witting U, Binding N, Muller G : Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. 1987;59:375-383

Zielhuis RL ; Dose-Response Relationships for Inorganic Lead Int.arch.Occup.Hlth 1975;35:1-18