

# 직업적인 크롬 노출이 혈중 Homocysteine, Folate와 Vitamin B<sub>12</sub> 농도에 미치는 영향

김기웅<sup>1\*</sup> · 김규상<sup>1</sup> · 박인정<sup>1</sup> · 강성규<sup>1</sup> · 오성수<sup>1</sup> · 정효석<sup>2</sup> · 장성근<sup>2</sup>

<sup>1</sup>한국산업안전공단 산업안전보건연구원

<sup>2</sup>순천향대학교 자연과학대학 화학과

## Effects of occupational chromium exposure on plasma homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> concentration

Ki-Woong Kim<sup>1\*</sup> · Kyoo Sang Kim<sup>1</sup> · Injeong Park<sup>1</sup> · Seong-Kyu Kang<sup>1</sup> ·

Sung-Soo Oh<sup>1</sup> · Hyo Seok Jeong<sup>2</sup> · Sung Keun Chang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Occupational Safety and Health Research Institute, KOSHA

<sup>2</sup>Dept. of Chemistry, Collage of Natural Science, Soonchunhyang University

We evaluated the relations among exposure and urinary levels of Cr, folate, vitamin B<sub>12</sub> and Hcy levels in the workers chronically exposure to Cr. Subjects were 104 male employees, 65 workers exposed to Cr in 9 electroplating plants and 39 office workers who had never been occupationally exposed to hazardous substances including Cr. The geometric mean(GM) of Cr in workplace was  $0.069 \pm 0.101$  mg/m<sup>3</sup> and urinary Cr was  $0.483 \pm 0.394$  mg/g creatinine and airborne Cr concentration was significantly correlated to the urinary concentration of Cr( $r=0.900$ ,  $p=0.000$ ). The geometric mean concentration of urinary Cr in control group was  $0.301 \pm 0.255$  mg/g creatinine. In comparing the workers exposed to Cr with controls, significantly higher mean plasma levels were found of Hcy( $11.3 \pm 4.9$  vs  $9.4 \pm 4.7$  μmol/ℓ,  $p=0.05$ ), but vitamin B<sub>12</sub> levels ( $181.8 \pm 68.7$  vs  $216.0 \pm 64.3$  nmol/ℓ,  $p=0.01$ ) was significantly decreased. Hcy concentrations correlated positively with airborne Cr concentrations( $r=0.287$ ,  $p=0.004$ ) and urinary Cr concentrations( $r=0.244$ ,  $p=0.015$ ) but folate concentrations

correlated negatively with airborne( $r=-0.234$ ,  $p=0.020$ ) and urinary Cr concentrations( $r=-0.640$ ,  $p=0.090$ ), respectively. No correlations were observed between vitamin B<sub>12</sub>, airborne and urinary Cr concentrations. Also, Hcy concentrations correlated positively with vitamin B<sub>12</sub>( $r=0.295$ ,  $p=0.0020$ ) and negatively with folate concentrations( $r=-0.196$ ,  $p=0.046$ ). The various biological(i.e. age and serum indicates) or lifestyle factors(i.e. medication, smoking, alcohol and coffee intake), also taken into account as potential confounders, did not influence the correlations found.

Thus, this study found evidence that Cr might be associated with elevated plasma levels of Hcy. Furthermore, elevated plasma levels of Hcy were significantly associated with folate and vitamin B<sub>12</sub> concentration.

**Key Words** : chromium, homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub>

접수일 : 2006년 3월 3일, 채택일 : 2006년 8월 20일

✉ 교신저자 : 김기웅 (인천 부평구 기능대학길 25 구산동 34-4 한국산업 안전공단 산업안전 보건연구원,

Tel: 032-5100-821, Fax: 032-502-7197, E-mail: k0810@kosha.net)

## I. 서론

Homocysteine (Hcy)은 methionine (Met)의 대사 중간체로서 명확한 기전은 밝혀지지 않았지만 혈관내피세포의 손상, 산화 저밀도지방단백질(LDL)의 활성화 촉진에 의한 동맥내강의 손상, arachidonic acid의 대사 이상, 혈소판 응집 및 혈액 응고인자의 활성화 등과 밀접한 관련이 있음이 제시되었고 (Wall 등, 1980; Harker와 Harlan, 1983; Heinecke 등, 1984), Hcy의 농도증가는 관상동맥질환, 뇌혈관 질환 및 동맥경화증 등을 일으키는 것으로 밝혀졌다 (Clarke 등, 1991; 김철현 등, 1998). Hcy에 대한 많은 연구가 진행되면서 Hcy의 sulfur기 전달반응(transsulfuration)과 remethylation 경로를 거쳐 배설되거나 Met으로 다시 재생된다는 기전이 알려졌다.

Sulfur기의 전달반응 경로는 Hcy이 vitamin B<sub>6</sub> (B<sub>6</sub>) 의존성 cystathione beta synthase (cystathione- $\beta$ -synthase) 작용에 의해서 cystathionine이 생성된 다음, cysteine으로 변형된 후 최종적으로 sulfate와 H<sub>2</sub>O로 배설된다. 반면, remethylation 경로는 folate와 vitamin B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>)를 보조인자로 하여 betaine-homocysteine methyltransferase에 의해서 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF)가 tetrahydrofolate (THF)로 변화되는 과정에서 생성되는 하나의 methyl기가 donor로 작용해서 Hcy이 Met으로 재합성된다 (Selhub와 Miller, 1992). 따라서 cystathione- $\beta$ -synthase의 활성 결핍은 plasma Hcy와 Met의 농도를 증가시키거나 plasma cysteine의 농도를 감소시키게 되며 (Mudd 등, 1989), Hcy이 Met로 재합성되는 remethylation 과정에 관여하는 methyltetrahydrofolate reductase (MTHR)의 유전적 변이

(Kang 등, 1991)와 folate와 B<sub>6</sub>와 같은 보조인자의 농도 (Selhub와 Miller, 1992)에 의해서도 plasma Hcy와 Met의 농도가 차이를 보인다. 또한 Hcy의 농도는 Met를 Hcy로 분해시키는 S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHHase)와 Hcy를 cystathionine으로 분해시키는 cystathione- $\beta$ -synthase의 활성도에 의존되며 이들 효소의 활성도 감소는 주로 유전적인 결함에 의해서 나타난다. 이들 효소의 결함은 Hcy의 농도를 증가시켜 소변으로 과량의 homocystine을 배설시키게 되고 (homocystinuria) 이러한 환자들은 B<sub>6</sub>를 처방하여 환자에게 도움을 주고 있다. 뿐만 아니라 알코올 (Mason과 Choi, 2005; Sakuta와 Suzuki, 2005)과 흡연 (Van Wersch 등, 2002), 생활습관 (Herrmann과 Geisel, 2002), 이물질 대사효소의 활성도 (Pasca 등, 2006), 정신적인 스트레스 (Stoney, 1999) 및 질병 (Obeid와 Herrmann, 2006)에 따라서도 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도 차이를 보인다. Hcy의 농도는 위에서 언급한 인자 이외에도 체내의 과산화지질과 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROSs)의 농도에 영향을 받는다고 보고되었으며 (Huang 등, 2001), ROSs 농도는 흡연 (Rahman과 MacNee, 1996; Banzet 등, 1999), 화학물질 및 크롬을 포함한 중금속 (Xie와 Zhuang, 2001; Balamurugan 등, 2002; Desoize, 2003; Wang 등, 2004; Goulart 등, 2005; Valko 등, 2006)과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 그렇기 때문에 크롬의 노출은 Hcy의 농도에 영향을 줄 가능성이 크다고 판단되지만, 현재 크롬과 관련된 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub> 등에 대한 직접적인 연구는 이루어지지 않고 있다.

이와 같이 중금속은 사람과 동물에 있어서 체내 독성을 유

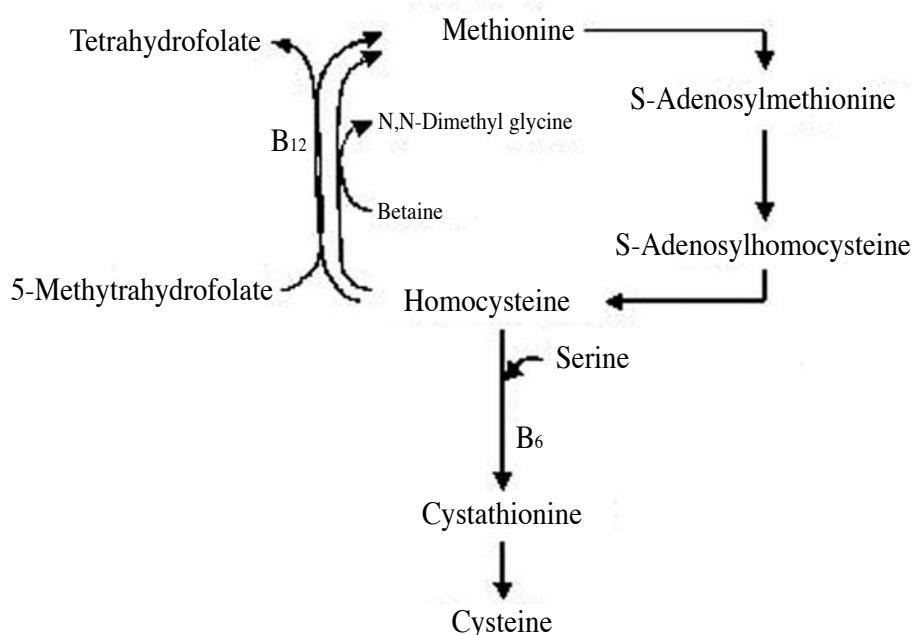


Fig. 1. The metabolism of methionine and homocysteine.

발시키기도 하지만 사람과 식물의 성장과 항상성조절에 중요한 역할과 아미노산의 생체합성에 관여한다. Moreno 등 (2005)은 Chinese cabbage의 성장과 황 아미노산(sulfur amino acid)의 합성에 중금속의 영향을 연구한 결과에서 크롬의 농도 증가에 따라 methionine, isoleucine, leucine 및 lysine 등의 농도는 증가되었으나 serine의 농도변화는 보이지 않았다고 보고하였다.

따라서 이번 연구에서는 크롬의 농도 증가가 methionine의 농도를 증가시키는 반면, Hcy의 합성과 대사에 관여하는 SAHHase와 cystathione- $\beta$ -synthase의 활성도는 유전적으로 밀접한 관련이 있기 때문에 크롬 노출과 Met의 remethylation에 연구의 중점을 두었다. 그러므로 크롬의 노출에 의하여 ROSs의 생성이 증가될 거라는 가정 하에 plasma Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도를 측정하여 크롬의 노출이 이들의 농도와 어떠한 관련성이 있는지를 알아보고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

노출군은 크롬도금 사업장 13개사의 도금공정에서 작업하는 남성 근로자 65명을 대상으로 하였다. 대조군은 크롬도금 대상 사업장이 영세하여 사내 대조군을 선정하기가 어려워, 크롬을 포함한 중금속과 유해화학물질에 노출된 적이 없는 서비스 관련 사업장 4개사의 사무직 근로자 85명을 대상으로 하여, 이들 중 노출군과 연령과 근무기간이 비슷한 남성 근로자 39명을 선정하였다. 이들 연구 대상자들에 대하여 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 요인인 흡연, 음주, 질병상태, 습관성 약물복용과 vitamin 제제의 섭취 등은 설문지와 직접면접을 통하여 현재 행하고 있는 상태에 대한 유·무를 조사하여 제시하였으며, 음주자는 월 2회 이상 술을 마시는 사람으로 하였다. 연구에 사용된 혈액은 연구책임자가 대상자 각 개인에게 연구의 목적 및 방법 등을 자세히 설명한 다음, 동의를 얻어 채혈하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 공기중 크롬의 노출농도 측정

시료 채취 및 분석은 미국 국립 산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 공정시험법 7024(NIOSH, 1994) 방법에 따라 개인시료 채취기(Quiet-Flow Sampler, MSA, USA)를 이용하여 분당 2.0 $\pm$ 1.0 l의 유량으로 cellulose ester membrane(직경 37 mm, 공

극크기 0.8  $\mu$ m) 여과지에 포집하였다. 크롬이 포집된 cellulose ester membrane 여과지에 질산 1 ml를 첨가한 후 초음파 오븐을 이용하여 회화시킨 다음, 불꽃 원자흡광광도계(Varian AAS-300 flame atomic absorption spectrophotometer, Varian, Australia)를 이용하여 분석하였다.

#### 2) 소변 중 크롬농도 분석

요중 크롬은 Christensen 등(1993)에 의한 방법을 변형하여 분석하였다. 요 시료를 0.1% Triton X-100 용액으로 10배 희석하여 지만(Zeeman) 보정장치가 장착된 흑연로 원자흡광분광광도계로 분석하였으며, 이때 건조온도는 110-450  $^{\circ}$ C, 회화온도는 900  $^{\circ}$ C, 원자화온도는 2,300  $^{\circ}$ C였다.

#### 3) 혈장 homocysteine, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도

혈액은 공복상태에서 오전 9시~10시 사이에 ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)가 항응고제로 들어있는 5 cc 튜브를 이용하여 채혈하였다. 채혈된 혈액은 냉장상태로 신속히 실험실로 이송하여 원심분리(2,500 rpm에서 20분, 4 $^{\circ}$ C)하여 혈장을 분리한 후, -70 $^{\circ}$ C에 냉동보관 하였다. Folate와 B<sub>12</sub>는 방사성 동위원소법으로 측정하였으며, 혈장 Hcy는 Chadeaux 등(1989)의 방법에 의한 radioenzyme 법으로 분석하였다. 먼저, 분리된 혈장을 potassium phosphate buffer (100 mmol/l, pH 7.4)로 4배 희석한 다음, 이중 100  $\mu$ l를 취하여 10 mM dithioerythritol과 1 mM 2-deoxycoformycin과 혼합하여 37 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시키고, 20 mM <sup>14</sup>C adenosine과 0.5 unit의 S-adenosylhomocystein hydrolase를 첨가한 후, 37 $^{\circ}$ C에서 40분간 반응시키고 100 $^{\circ}$ C에서 5분간 가열하여 효소반응을 정지시켰다. 효소반응이 종료된 시료는 원심분리(13,000 rpm, 3분)하여 단백질을 제거한 다음, 중이크로마토그래피로 분석하였다. 상층액과 표지되지 않은 adenosine과 S-adenosylhomocystein을 각각 30  $\mu$ l씩 paper sheets (46 $\times$ 57 cm)에 점적한 후, ethanol/methanol/water/ammonium hydroxide (65/15/20/1)가 들어 있는 chamber (60 $\times$ 42 $\times$ 26 cm)에서 16시간 동안 전개시켜 건조하였다. 건조된 paper sheets를 UV lamp를 이용하여 adenosine과 S-adenosylhomocystein의 전개된 점을 확인한 다음, Rf 값을 구하고 점 부위를 오려서 7 ml의 scintillation 카테일이 들어 있는 20 ml vial에 넣고 shaking한 다음 방사능 계수기(Liquid Scintillation Analyzer, A2100 Model, Packard Co, Netherlands)를 이용하여 측정하였다.

### 3. 자료분석

노출군과 대조군에서 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 혈중농도 차이

와 이들에 영향을 주는 요인을 파악하기 위하여 또는 각 변수들의 상관성을 보기 위하여 윈도우용 SPSS (version 11.0)을 이용하여 t-검정, 다변량분산분석 및 상관분석 등을 시행하였다. 통계학적 유의수준은 95%로 하였다.

### III. 연구결과

노출군의 평균연령은  $38.9 \pm 8.33$ 세였고, 크롬도금 작업공정에서 작업한 평균근무기간은  $7.3 \pm 3.5$ 년이였다. 이들 대상자 중 현재 흡연과 음주를 하고 있는 대상자는 각각 55.4% (36명)와 49.3% (32명)이였다. 대조군의 경우는 평균연령이  $35.3 \pm 6.47$ 세로 노출군보다 낮았으며 ( $p=0.02$ ), 근무기간은  $8.0 \pm 3.2$ 년으로 비슷하였다.

이들 대상자 중 흡연과 음주자는 각각 53.8% (21명)와 87.2% (34명)로써 노출군보다 대조군에서 음주자가 많은 것

으로 나타났다 ( $p=0.02$ ) (Table 1).

노출군들은 평균 (기하)  $0.069 \pm 0.101$  mg/m<sup>3</sup>의 크롬에 노출되고 있었으며, 이들 대상자들에서 측정된 뇨중 평균 (기하) 크롬농도는  $0.483 \pm 0.394$  mg/g creatinine으로서 두 인자간의 상관관계 ( $r$ )는  $0.900$  ( $p=0.000$ )이였다. 대조군들에서 측정된 뇨중 크롬의 평균 (기하)농도는 노출군들의 측정치보다 현저하게 적은  $0.301 \pm 0.255$  mg/g creatinine으로 측정되었다 (Table 2) ( $p=0.01$ ). 노출군의 경우에 Hcy의 농도는  $11.3 \pm 4.9$   $\mu$ mol/  $\ell$ 로 대조군의  $9.4 \pm 4.7$   $\mu$ mol/  $\ell$ 보다 높은 ( $p=0.05$ ) 반면, folate ( $1.6 \pm 0.8$  ng/ml vs  $1.7 \pm 0.9$  ng/ml,  $p=0.33$ )와 B<sub>12</sub> ( $181.8 \pm 68.7$  nmol/  $\ell$  vs  $216.0 \pm 64.3$  nmol/  $\ell$ ,  $p=0.01$ )의 농도는 대조군보다 낮게 측정되었으며 (Table 3), 연령, 음주 및 흡연을 혼란변수로 하여 다변량분산분석을 실시한 결과, 이들 혼란변수가 두 군간의 Hcy의 농도 차이에 영향을 주지 않는 것으로 나타났 (Table 4). 혈중 콜레스테롤 ( $p=0.02$ )과 중성지방 ( $p=0.32$ )의 농도도 노출군에서 낮게

Table 1. General characteristics of subjects

	Exposed(n=65) Mean $\pm$ SD	Control(n=39) Mean $\pm$ SD	p-value
Age(yrs)	$38.9 \pm 8.33$	$35.3 \pm 6.47$	0.02
Working duration(yrs)	$7.3 \pm 3.5$	$8.0 \pm 3.2$	0.45
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$18.7 \pm 1.9$	$19.8 \pm 3.6$	0.07
Current smokers(n)	36(55.4%)	21(53.8%)	0.34
Current drinkers(n)	32(49.3%)	34(87.2%)	0.02

Table 2. Airborne and urinary chromium concentration

	Exposed(n=65) Mean $\pm$ SD	Control(n=39) Mean $\pm$ SD	p-value
Air chromium(mg/m <sup>3</sup> )	$0.069 \pm 0.101$	-	-
Urine chromium(mg/g Cr <sup>e</sup> )	$0.483 \pm 0.394$	$0.301 \pm 0.255$	0.01

Table 3. Plasma concentration of homocysteine, folate and vitamin B12 in subjects

	Exposed(n=65) Mean $\pm$ SD	Control(n=39) Mean $\pm$ SD	p-value
Homocysteine( $\mu$ mol/ $\ell$ )	$11.3 \pm 4.9$	$9.4 \pm 4.7$	0.05
Folate(ng/ml)	$1.6 \pm 0.8$	$1.7 \pm 0.9$	0.33
Vitamin B12(nmol/ $\ell$ )	$181.8 \pm 68.7$	$216.0 \pm 64.3$	0.01
Total Cholesterol(mg/dl)	$170.1 \pm 31.9$	$191.7 \pm 38.5$	0.02
Triglyceride(mg/dl)	$146.0 \pm 68.7$	$165.6 \pm 92.8$	0.32

Table 4. Results of multiple regression analysis for homocysteine by age, smoke and drink as dependent variables

Variables	$\beta$ coefficient	SE	$\beta$	t	p-values	R	R <sup>2</sup>
(Constant)	8.482	2.521		3.365	0.001	0.472	0.223
Group(exposed vs control)	2.089	0.992	0.214	2.106	0.038		
age	-0.009	0.061	-0.015	-0.151	0.880		
Smoke	-0.001	0.055	-0.002	-0.019	0.985		

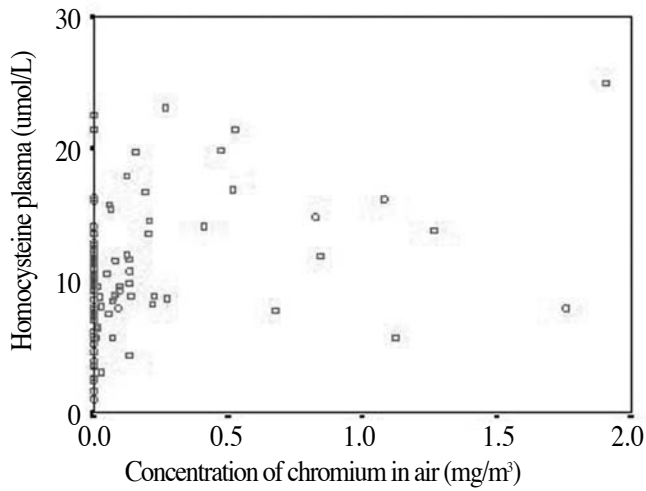


Fig 2. Correlation between plasma homocysteine concentration and chromium concentration in air( $r=0.287$ ,  $p=0.004$ ).

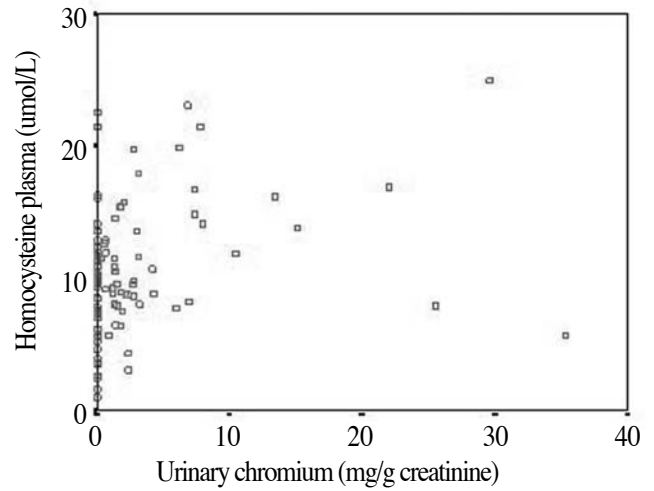


Fig 3. Correlation between plasma homocysteine concentration and urinary chromium concentration( $r=0.244$ ,  $p=0.015$ ).

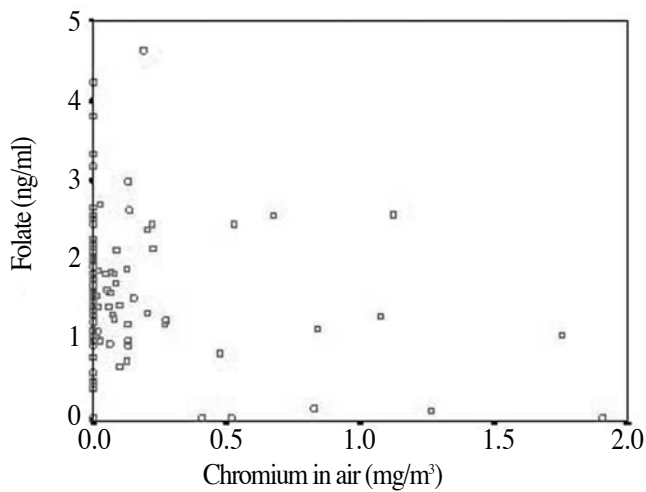


Fig 4. Correlation between folate concentration and chromium concentration in air( $r=-0.234$ ,  $p=0.020$ ).

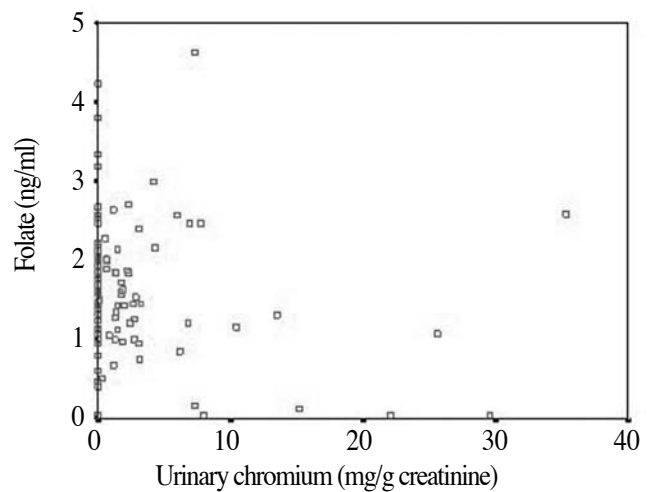


Fig 5. Correlation between folate concentration and urinary chromium concentration( $r=-0.64$ ,  $p=0.09$ ).

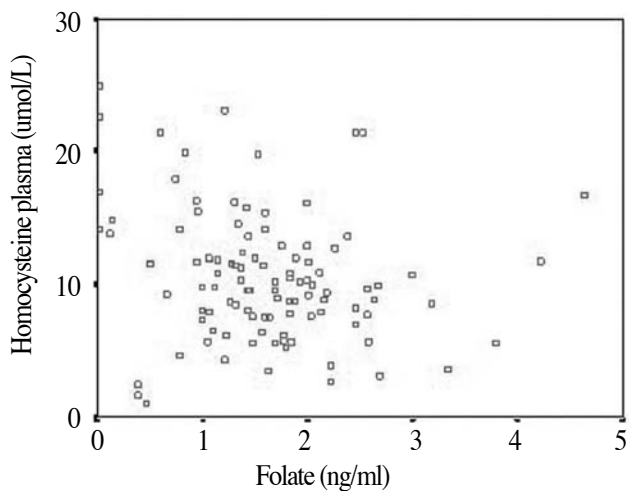


Fig 6. Correlation between plasma homocysteine concentration and folate concentration( $r=-0.196$ ,  $p=0.046$ ).

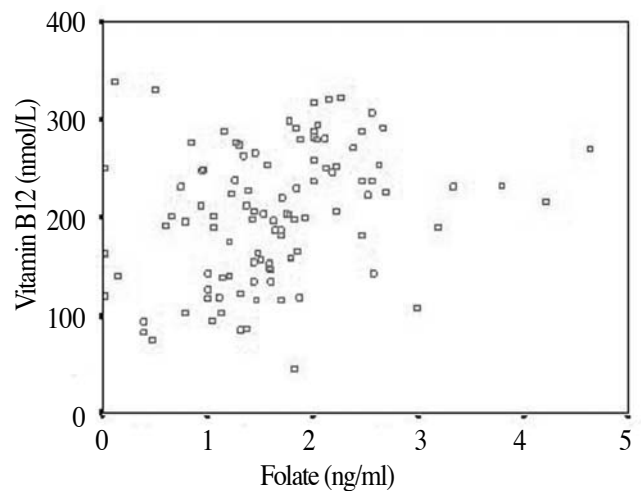


Fig 7. Correlation between folate and vitamin B<sub>12</sub> ( $r=0.295$ ,  $p=0.002$ ).

측정되었다. 크롬농도와 Hcy 농도에 대한 상관관계를 분석한 결과, Hcy 농도는 공기 중 크롬( $r=0.234, p=0.020$ )과 뇨 중 크롬농도( $r=0.244, p=0.015$ )와 양의 상관관계를 보인(Fig. 2와 3) 반면, folate는 공기 중 크롬( $r=-0.234, p=0.020$ )과 뇨 중 크롬농도( $r=-0.64, p=0.09$ ) 모두에서 음의 상관관계를 보였다(Fig. 4와 5). 또한, folate 농도는 Hcy 농도와는 음의 상관관계( $r=-0.196, p=0.046$ )를, B<sub>12</sub>와는 양의 상관관계( $r=0.295, p=0.002$ )를 보였다(Fig. 6과 7).

#### IV. 고찰

크롬은 물, 유기용제 및 산(acids) 등에 잘 녹는 성질을 가지고 있어서 합금원료, 금속표면 처리제, 안료, 도금재료, 부식 억제제 및 가죽 연화제 제조 등에 널리 사용되고 있으므로(IPCS, 1988) 근로자들이 직업적으로 크롬에 노출될 수 있는 업종은 다양하다. 특히, 노동부의 2004년도 산업재해 현황 분석 보고서(노동부, 2005)에서 우리나라의 도금업 사업장은 2,948 개, 종사근로자 수는 27,738명이라고 하였는데, 이러한 통계는 도금업종에 종사하는 근로자들이 크롬에 노출될 가능성이 기타의 업종보다 크다는 것을 대변하는 것이라 생각된다. 노동부(2001)의 2000년 근로자 건강진단 실시결과 보고서에 의하면 전체 중금속 특수건강진단 대상자 100,436명 중 28.1%에 해당하는 28,192명이 크롬 특수건강진단 대상자였고, 2001년도에는 21%(노동부, 2003), 2002년도에는 17.7%(노동부, 2004), 그리고 2003년도에는 86,861명 중 17,398명(20%)이 크롬 특수건강진단 대상 근로자였다(노동부, 2004).

도금업에서 주로 사용되고 있는 크롬은 6가 크롬산염으로 인체에 매우 유해한 물질로서 알리지성 피부염, 궤양, 비중격 천공 및 폐암 등을 유발하는 것으로 알려져 있으며(IPCS, 1988), 폐암의 유발은 직업적으로 노출되는 근로자에서 일반인보다 약 16배 정도 높게 나타났다고 보고되었다(Langard, 1990). 또한 호흡기를 통하여 체내로 흡입된 크롬은 폐뿐만 아니라 혈액을 따라 간, 위 및 콩팥 등으로 이동하여 축적되며(ILO, 1998), 그로 인하여 질병이 발생되는데, 그러한 원인 중의 하나가 크롬에 의하여 생성되는 ROSs에 의한 것이라 보고되고 있다(Shi 등, 1993; Bosgelmez와 Guvendik, 2004; Scibior 등, 2006). 이번 연구는 연구 대상자의 선정, 사업장 상황 및 참여도 등에 대한 많은 어려움으로 인하여 ROSs와 관련된 부분의 연구를 수행하지 못한 제한점을 가지고 있다. 그러나 서론에서 언급한 바와 같이 많은 연구자들은 크롬을 포함하여 중금속의 노출이 ROSs의 생성을 증가시키고, ROSs의 농도는 Hcy 농도 변화와 관련성이 크다고 보고되고

있다(Huang 등, 2001).

따라서 이번 연구는 기존의 연구를 근거로 하여 크롬의 노출에 의하여 ROSs의 생성이 증가될 거라는 가정 하에 크롬 노출과 plasma Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도와의 관련성을 보고자 하였다. 노출군은  $0.069 \pm 0.101 \text{ mg/m}^3$ 의 크롬에 노출되고 있으며, 이들 대상자의 뇨 중 크롬 농도는  $0.483 \pm 0.394 \text{ mg/g creatinine}$ 이었고, 대조군의 뇨 중 크롬 농도는  $0.301 \pm 0.255 \text{ mg/g creatinine}$ 으로 두 군간에 유의한 차이를 보였다(table 2)( $p=0.01$ ). 이번에 측정된 크롬 도금사업장 내의 기중 크롬 농도는 최호춘 등(1991)과 박동욱 등(1993)이 보고한  $0.036 \pm 0.053$ 과  $0.043 \pm 0.048 \text{ mg/m}^3$  농도보다 높게 측정되었다. 또한 최호춘(1995)은 도금공정에서  $0.035 \pm 0.053 \text{ mg/m}^3$ 의 크롬에 노출되는 작업자들에서 요 중 크롬농도는  $0.056 \pm 0.025 \text{ mg/g creatinine}$ , 대조군에서는  $0.035 \pm 0.018 \text{ mg/g creatinine}$ 으로 측정되었다고 보고하였다. 공기 중 노출물질의 농도와 뇨 중으로 배설되는 노출물질과 대사산물의 농도는 작업자들의 작업방법과 강도, 국소 및 전체환기시설 상태 등에 따라 많은 차이를 보이는데, 이번 연구에서 나타난 결과도 이러한 요인으로 인하여 나타난 결과라 생각된다. 노출군과 대조군에 있어서 plasma Hcy의 농도는  $11.3 \pm 4.9$ 와  $9.4 \pm 4.7 \text{ } \mu\text{mol/l}$ , B<sub>12</sub>는  $181.8 \pm 68.7$ 과  $216.0 \pm 64.3 \text{ nmol/l}$  그리고 folate 농도는  $1.6 \pm 0.8$ 과  $1.7 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ 으로 측정되었으나, 두 군간의 Hcy와 B<sub>12</sub>의 농도만 유의한 차이를 보였다(Table 3). Folate와 B<sub>12</sub>의 혈중농도는 이들 물질의 섭취량과 배설량에 따라 많은 차이를 보이며, 이들 물질의 결핍은 Hcy의 대사와 Met으로의 재합성 과정에 영향을 초래하여 Hcy의 농도를 증가시키는데 중요한 역할을 한다. 또한, 혈중 Hcy 농도 변화는 스테로이드계 약물 복용, 흡연과 음주, 연령 등의 원인(Miner 등, 1997; Carlsen 등, 2005)뿐만 아니라 Hcy의 대사와 재합성 과정에 관여하는 효소의 유전자다형성 과도 관련성이 크다고 보고되었다(Gellekink 등, 2004). 특히, 알코올의 과다 섭취는 Hcy의 농도를 증가시키는 원인 중의 하나로 보고되었다(Wilhelm 등, 2006). 따라서 두 군간의 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도 차이에 연령, 음주 및 흡연에 대한 영향을 파악하기 위하여 다변량분산분석을 실시한 결과, 이들 혼란변수가 두 군간의 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도 차이에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Table 4). 그러한 이유는 연구대상자에 대한 설문조사 결과를 근거로 하여 설명할 수 있다. 연령은 노출군( $38.9 \pm 8.33$ 세)가 대조군( $35.3 \pm 6.47$ 세) 보다 통계학적으로 유의하게 많았으나, 차이의 정도가 적어서 Hcy의 농도변화에 영향을 주지 않은 것으로 판단된다. 또한, Wilhelm 등(2006)은 알코올의 흡수가 Hcy의 농도를 증가시킨다고 하였는데, 대조군에서 음주자가 많았음에도 불구하고 Hcy의 농도는 증가되지 않고 단지, 총콜레스테롤과 중성지방의 농도만 증가된 것도

음주에 의한 영향이 없었음을 시사하는 것이라 생각된다. 그 외에 두 군간의 식이 섭취정도, 신체계측 그리고 임상적 상태 등 영양상태가 영향을 미칠 수 있어서 이에 대한 고려가 있어야 한다. 본 연구에서 노출군과 대조군이 생산직과 사무직이라는 차이가 있지만 나이가 30대로 비교적 젊은 나이이며 경제적 수준과 건강상태에 있어서 차이가 없어 일반적인 영양상태에 있어 차이가 없을 것으로 판단하였다.

이상의 연구에서 나타난 결과를 보면, 노출군에서 Hcy가 Met로 재합성되는 경로에 관여하는 folate와 B<sub>12</sub>의 농도는 감소된 반면, Hcy의 농도는 증가되었다.

본 연구에서 대조군을 충분히 확보하지 못하였는데 이는 분석상 선택편의가 생길 수 우려가 있다. 보통은 1:1, 1:2, 1:4로 하고 있는데 본 연구에서는 1:1도 채 되지 못하였다. 그러나 대조군 선정에 있어 초기 85명을 대상으로 하여, 이들 중 노출군과 연령과 근무기간이 비슷한 남성 근로자 39명을 대응하여 선정하였다.

이번의 연구는 실행상의 여러 가지 제한점으로 인하여 기존에 발표된 연구결과를 근거로 가설을 세우고, 부분적인 연구를 수행하여 얻은 결과이기 때문에 크롬이 Hcy, folate 및 B<sub>12</sub>의 농도에 영향을 미치고 있다는 것은 알았으나 어떻게 영향을 주는지에 대한 기전은 파악하지 못하였다. 따라서 향후에는 크롬의 노출이 Met로의 재합성과 대사(배설)에 미치는 영향과 기전을 밝히는 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## V. 결론

본 연구는 크롬의 노출과 plasma Hcy, folate 및 B<sub>12</sub> 농도와의 관련성을 보고자 도금업에 종사하는 크롬 노출 근로자를 대상으로 연구를 실시하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 노출군의 평균(기하) 크롬노출 농도는  $0.069 \pm 0.101$  mg/m<sup>3</sup>이었고 뇨중 크롬 농도는  $0.483 \pm 0.394$  mg/g creatinine으로 대조군 ( $0.301 \pm 0.255$  mg/g creatinine)보다 유의하게 높았으며 ( $p=0.01$ ), 노출군의 기중과 뇨중 크롬 농도는 0.900 ( $p=0.000$ )의 상관성을 보였다.

2. 노출군에서 혈중 Hcy ( $11.3 \pm 4.9$  vs  $9.4 \pm 4.7$   $\mu$ mol/l,  $p=0.05$ )의 농도는 증가된 반면, B<sub>12</sub> ( $181.8 \pm 68.7$  vs  $216.0 \pm 64.3$  nmol/l,  $p=0.01$ )와 folate 농도 ( $1.6 \pm 0.8$  vs  $1.7 \pm 0.9$  ng/ml,  $p=0.33$ )는 감소되었다.

3. Hcy의 농도는 기중( $r=0.287$ ,  $p=0.004$ )과 뇨중 크롬( $r=0.244$ ,  $p=0.015$ )과 양의 상관관계를 보인 반면, folate의 농도는 기중( $r=0.234$ ,  $p=0.020$ )과 뇨중( $r=0.640$ ,  $p=0.090$ ) 모두에서 음의 상관관을 보였다. 그러나 B<sub>12</sub> 농도는 기중과 뇨중

크롬 농도간에 상관성을 보이지 않았다.

4. 혈중 Hcy 농도는 B<sub>12</sub>와 양의 상관( $r=0.295$ ,  $p=0.002$ ), folate 농도와는 음의 상관성을( $r=-0.196$ ,  $p=0.046$ ) 보였다.

이상의 연구에서 나타난 결과를 보면, 노출군에서 Hcy가 Met로 재합성되는 경로에 관여하는 folate와 B<sub>12</sub>의 농도는 감소된 반면, Hcy의 농도는 증가되었다.

이러한 연구결과는 크롬이 Hcy가 Met로 재합성되는 과정에 영향을 미치고 있음을 보인 결과라 판단되며, 향후에는 크롬이 이들 물질의 재합성과 대사에 미치는 영향과 기전을 밝히는 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

## REFERENCES

- 김철현, 최태명, 장성근, 홍세용. 관상동맥질환 환자에서 혈중 Homocysteine 농도와 Folic Acid, Vitamin B<sub>12</sub> 농도와의 관계. Korean Circ J 1998;28(4):516-522
- 노동부. 2000년 근로자 건강진단 실시결과, 2001
- 노동부. 2001년 근로자 건강진단 실시결과, 2003
- 노동부. 2002년 근로자 건강진단 실시결과, 2004
- 노동부. 2003년 근로자 건강진단 실시결과, 2004
- 노동부. 2004년도 산업재해 현황분석, 2005
- 박동욱, 박두용, 신용철, 오세민, 정규철. 일부 영세 도금사업장의 국소배기성능과 공기중 총크롬, 6가 크롬 및 니켈 농도와의 관계분석. 한국산업위생학회지 1993;3(1): 68-77
- 최호춘. 정상인과 도금업 근로자의 요 및 혈청중 크롬 및 니켈 농도. 한국산업위생학회지 1995;5(1):1-7
- 최호춘, 김해정, 정호근. 도금업 근로자의 혈청과 공기중 크롬 및 니켈 농도. 한국산업위생학회지 1991;1(2):117-127
- Balamurugan K, Rajaram R, Ramasami T, Narayanan S. Chromium(III)-induced apoptosis of lymphocytes: death decision by ROS and Src-family tyrosine kinases. Free Radic Biol Med 2002;33:1622-1640
- Banzet N, Francois D, Polla BS. Tobacco smoke induces mitochondria depolarization along with cell death: effects of antioxidants. Redox Rep 1999;4(5):229-236
- Bosgelmez II, Guvendik G. Effects of taurine on oxidative stress parameters and chromium levels altered by scute hexavalent chromium exposure in mice kidney tissue. Biol Trace Elem Res 2004;102:209-225
- Carlsen SM, Jacobsen G, Vatten L, Romundstad P. In pregnant women who smoke, caffeine consumption is associated with an

- increased level of homocysteine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1045-1054
- Chadefaux B, Coude M, Hamet M, Aupey J, Kamoun P. Rapid determination of total homocysteine in plasma. *Clin Chem* 1989;35:2002
- Christensen JM, Holst E, Bonde JP, Knudsen L. Determination of chromium in blood and serum: evaluation of quality control procedures and estimation of reference values in Danish subjects. *Sci Total Environ* 1993;132(1):11-25.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughton E, Cahalane S, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55
- Desoize B. Metals and metal compounds in carcinogenesis. *In Vivo* 2003;17(6):529-539
- Gellekink H, den Heijer M, Kluijtmans LA, Blom HJ. Effect of genetic variation in the human S-adenosylhomocysteine hydrolase gene on total homocysteine concentrations and risk of recurrent venous thrombosis. *Eur J Hum genet* 2004;12:942-948
- Goulart M, Batoreu MC, Rodrigues AS, Laires A, Rueff J. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis* 2005;20(5):311-315
- Harker LA, Harlan JR, Ross R. Effect of sulfapyrazone on homocysteine induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboon. *Circ Res* 1983;53:731-739
- Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1984;74:1890-4
- Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B12 status. *Clinica Chimica Acta* 2002;326:47-59
- Huang RF, Hsu YC, Lin HL, Yang FL. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *J Nutr* 2001;131(1):33-38
- ILO. Encyclopedia of occupational health and safety, 4th ed. 1998. p. 29-39
- IPCS. Environmental Health Criteria 61, Chromium. World Health Organization: Geneva, 1988
- Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methyltetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:536-545
- Langard S. One hundred years of chromium and cancer: A review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am J Ind Med* 1990;17:189-215
- Mason JB, Choi SW. Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis. *Alcohol* 2005;35:235-241
- Miner SE, Evroviski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997;30(3):189-201
- Moreno DA, Villora G, Soriano MT, Castilla N, Romero L. Sulfur, chromium, and selenium accumulated in Chinese cabbage under direct covers. *J Environ Management* 2005;74:89-96
- Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorder of transsulfuration. In: Scriver C, Beaudet AL eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th Ed. New York, McGraw-Hill, pp. 693-794, 1989.
- National Institute for Occupational Safety and Health: Method 7024: Chromium and compounds, as Cr. In *NIOSH Manual of Analytical Methods*, 4th ed, Cincinnati: NIOSH; 1994
- Obeid R, Hermann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative disease with special reference to dementia. *FEBS letter* 2006;580:2994-3005
- Pasca SP, Nemes B, Vlase L, Gagy CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life Sci* 2006;78:2244-2248
- Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996;21(5):669-681
- Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol* 2005;37:73-77
- Scibior A, Zaporowska H, Ostrowski J, Banach A. Combined effect of vanadium(V) and chromium(III) on lipid peroxidation in liver and kidney of rats. *Chem Biol Interact* 2006;159(3):213-222
- Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992;55:131-138
- Shi X, Dalal NS, Kasprzak KS. Generation of free radicals from hydrogen peroxide and lipid hydroperoxides in the presence of Cr(III). *Arch Biochem Biophys* 1993;302(1):294-299
- Stoney CM. Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress. *Life Sci* 1999;64:2359-2365
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40
- Van Wersch JWJ, Janssens Y, Zandvoort JA. Folic acid, vitamin B12, and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant



- women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;103:18-21
- Wall RT, Harian JM, Harker LA, Stricker GE. Homocysteine induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. Thromb Res 1980;18:113-121
- Wang S, Leonard SS, Ye J, Gao N, Wang L, Shi X. Role of reactive oxygen species and Cr(VI) in Ras-mediated signal transduction. Mol Cell Biochem 2004;255:119-127
- Wilhelm J, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Frieling H, Kromolan B, Degner D, Kornhuber J, Bleich S. Short-term cognition deficits during early alcohol withdrawal are associated with elevated plasma homocysteine levels in patients with alcoholism. J Neural Transm 2006;113(3):357-363
- Xie Y, Zhuang ZX. Chromium(VI)-induced production of reactive oxygen species, change of plasma membrane potential and dissipation of mitochondria membrane potential in Chinese hamster lung cell cultures. Biomed Environ Sci 2001;14(3):199-206