

n-Hexane 노출에 의한 신경행동학적 증상에 monoamine oxidase(B)와 serotonin transporter receptor 유전자다양성의 영향

Genetic polymorphisms of monoamine oxidase(MAO) B and serotonin transporter receptor(5-HTTR) influence variability in neurobehavioral symptoms by n-hexane exposure

김기웅*

Ki-Woong Kim

한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원

Occupational Safety and Health Research Institute, KOSHA
104-8, Munji-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, Korea

ABSTRACT

Human occupational exposure to n-hexane has been associated with neurobehavioral symptoms such as depression, irritability, acute irritation symptom, concentration disturbance and fatigue. Effects of monoamine oxidase (MAO) B and serotonin transporter receptor (5-HTTR) polymorphisms on the neurobehavioral symptoms were investigated in 70 male workers from TV and computer monitor manufacturing plants exposed to n-hexane. Neurobehavioral symptoms were assessed through a self-reported questionnaire and ambient level of n-hexane was measured by NIOSH method. Blood and urine were collected from each workers to determine the MAO(B), 5-HTTR and urinary 2,5-hexanedione(2,5-HD). The mean concentration of volatile n-hexane was 18.8 ± 28.8 ppm and that of urinary 2,5-HD was 1.07 ± 1.47 mg/g creatinine. Statistically significant associations with sexual disturbance were age and smoking. The frequencies of MAO(B) AA, AG and GG were 18.6%, 45.7% and 35.7%, respectively, and the frequencies of 5-HTTR II, I_s and ss genotype were 82.9%, 15.7% and 1.4%, respectively. MAO (B) gene polymorphisms had susceptibility to the neurobehavioral symptoms such as fatigue, concentration disturbance, irritability and acute irritation symptom and 5-HTTR gene polymorphism had susceptibility to the sleep disturbance and acute irritation symptom. On multiple logistic regression analysis for the neurobehavioral symptoms, memory disturbance was significantly associated with smoking(OR=6.752, 95% CI=37.46) and drinking(OR=4.033, 95% CI=1.252-12.98), emotional lability was MAO(B) genotype(OR=0.412, 95% CI=0.170-0.996), fatigue (OR=1.011, 95% CI=1.000-1.021) and acute irritation(OR=0.990, 95% CI=0.981-1.000) were working duration and sexual disturbance were significantly associated with age(OR=1.208, 95% CI=1.042-1.399), ambient n-hexane(OR=1.077, 95% CI=1.005-1.154) and 2,5-HD(OR=0.186, 95% CI=0.041-0.841). This finding implies that the MAO (B) and 5-HTTR polymorphisms may affect susceptibility for specific neurobehavioral symptoms associated with n-hexane exposure in workers

Key words : n-Hexane, Neurobehavioral symptoms, MAO(B), 5-HTTR, Genetic polymorphism

I. 서 론

n-Hexane(CAS 번호; 110-54-3)은 제품의 원료, 희석제, 세정제 등의 용도로 널리 사용되고 있어 1960년대부터 노출로 인한 신경중독 사례가 여러 나라에서 보고되고 있다(Yamamura, 1969; Mutti 등, 1982; Wang 등, 1986; Chang 등, 1993; Gluszczy-Zielinska, 1999; 木田博隆, 2004). 우리나라에서도 1974년에 고무제조업 근로자에서 n-hexane에 의한 다발성말초신경증 발생이 최초로 보고된

(길병도, 1974) 이후 2005년에는 경기도 화성에 위치한 엘시디·디브이디 부품제조 사업장에서 외국인 여성 근로자 5명이 n-hexane 노출에 의해 하반신이 마비되는 “다발성 신경장애” 판정을 받은 사례가 있었다(산업안전보건연구원, 2005). n-Hexane에 의한 신경독성 발생기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 노출시 일시적인 우울, 운동장애, 말초 신경장애 증상이 수반되며(Scelsi 등, 1981; Spencer와 Schaumburg, 1985) n-hexane 자체 보다는 대사과정에서 생성된 2,5-hexanedione (2,5-HD)에 의한 영향이 큰 것으로 보고되었다(NIOSH, 1987; Boegner 등, 1992). 따라서 n-hexane을 포함하여 신경독성을 유발시키는 유기용제 노출에 의한 신경행동학적 장애를 진단하고 평가하기 위한 방법으로 근전도, 신경전도, 신경행동검사 및 신경계 자각증상에 대한 문진 등을 제시하고 있다(White와 Proctor, 1997; 고용노동부, 2009).

*Corresponding author: Kim Ki-Woong
대전광역시 유성구 엑스포로 339번 길 30(문지동 104-8)
Tel: 042-869-0303, Fax: 042-863-8361
E-mail: k0810@kosha.net
Received: 2011. 5. 9, Revised: 2011. 6. 26.
Accepted: 2011. 6. 28.

그러나 n-hexane뿐만 아니라 유기용제 노출 근로자에 대한 문진과 설문지를 통한 자각증상은 환경적 인자(노출 물질의 농도와 노출기간)와 유전적 인자(개인의 특성)의 영향으로 개인에 따른 민감도 차이를 보일 수 있다. 이에 본 연구는 설문지를 이용한 n-hexane 노출 근로자의 신경행동학적 증상에 유전적인 영향을 보고자 하였다. 신경장애는 여러 가지 원인에 의하여 발생되지만 신경전달 물질 즉, dopamine, serotonin 및 catecholamine 등과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었으며(Honma, 1983; Farr 등, 1986; Khanna 등, 1994), 이러한 amine류 신경전달 물질의 농도는 이들 물질의 분해와 재흡수에 관여하는 monoamine oxidase(MAO)의 활성도에 의해서 변화되는 것으로 알려져 있다(Fowler 등, 1987; Thorpe 등, 1987). 또한 MAO의 활성도와 amine류 신경전달물질의 농도는 유전자 아형에 따라 차이를 보이며, 그러한 차이가 개인의 성격과 신경전달 기능에 영향을 주는 것으로 보고되었다(Williams 등, 2003). 따라서 본 연구는 개인의 성격과 신경전달 기능에 영향을 주는 MAO와 serotonin transporter receptor(5-HTTR)에 대한 유전자다양성을 분석하여 n-hexane 노출 근로자의 신경행동학적 증상에 유전적인 영향을 보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구 대상자는 TV와 컴퓨터 모니터 제품제조업 16개 사업장에서 단일물질 n-hexane에 노출되는 남성 근로자 70명을 대상으로 하였다. 이 연구는 한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원의 생명윤리위원회의 승인(직업병 2007-001)을 받은 후, 연구대상자에게 목적 및 방법, 개인정보 보호, 주의 점 및 기타 제반사항 등을 자세히 설명하고 자발적으로 동의하는 근로자를 대상으로 하였다.

2. 주관적 증상 설문 조사

연구 대상자들은 신경행동학적인 변화에 영향을 줄 수 있는 요인의 제거와 n-hexane에 의한 자각증상을 평가하기 위한 설문조사를 실시하였다. 신경행동학적 증상 설문지는 「기억력 장애」 3항목, 「우울」 3항목, 「두통」 1항목, 「정서적 불안정」 3항목, 「피로」 4항목, 「정신 집중 장애」 3항목, 「수면장애」 2항목, 「흥분」 3항목, 「이해력 감퇴」 3항목, 「급성자각 증상」 4항목, 「말초 신경 증상」 3항목과 「성기능장애」 1항목 등 총 33개 항목으로 구성하였다(조수현 등, 1993).(Table 1) 각 문항은 “예”, “아니오”로 응답하도록 하여 “예”는 1점, “아니오”는 0점으로 하였으며, 두통과 성기능 장애는 4단계 척도로 하여 정도에 따라 0점에서 3점까지 부여하였고 평가는 인자별 총점을 구하여 득점이 높을수록 증상이 큰 것으로 평가하였다.

Table 1. Contents of questionnaire related with neurobehavioral symptoms

Symptoms	No. of questions
Memory disturbance	3
Depression	3
Headache	1
Emotional lability	3
Fatigue	4
Concentration disturbance	3
Sleep disturbance	2
Irritability	3
Understanding disturbance	3
Acute irritation symptom	4
Peripheral neuropathy	3
Sexual disturbance	1
Total	33

3. N-hexane의 노출농도 및 요증 대사산물의 배설량

공기 중 n-hexane의 시료채취와 분석은 미국국립산업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)에서 추천하는 공정시험법(NIOSH, 1996)에 따라 작업자의 호흡기 위치에 활성탄관을 흡착물질로한 개인시료 포집기(Personal air sampler, Gillian, USA)를 부착하여 채취하였다. 포집유량은 0.2mL/min으로 하고 시료의 파괴를 방지하기 위하여 2시간마다 활성탄관을 교체하면서 8시간 동안 포집한 후 활성탄관을 밀봉된 상태로 냉장 운반하였다. N-hexane의 분석은 n-hexane이 흡착된 활성탄에 2mL의 이산화탄소(CS₂)를 넣고 탈착시킨 후, 가스크로마토그래피(CP-3800 GC/FID, Varian Ltd., USA)를 이용하여 분석하였다.

N-hexane에 대한 생물학적 모니터링을 실시하기 위한 소변은 근로자의 작업종료 시점에 플라스틱 통을 이용하여 채취한 후, 냉장 상태로 운반하였다. 근로자로부터 채취한 소변을 잘 섞어준 다음, 소변 및 표준용액 1mL, 진한 염산(37%) 50μl를 섞은 후 100℃에서 30분간 가수분해하고 상온에서 식혔다. 이 용액에 내부표준물질을 가한 추출 용매(0.2ppm cyclohexanone in chloroform) 1mL를 첨가하고 3,500rpm에서 10분간 원심분리 시킨 후, 상층(수층)을 제거하였다. 황산나트륨 0.5g을 넣어 진탕하고 3,500 rpm에서 10분간 원심분리 한 다음, 클로로포름층 1μl를 취해서 가스크로마토그래피(CP-3800 GC/FID, Varian Ltd., USA)를 이용하여 2,5-HD를 분석하고, 그 결과를 소변 중 크레아티닌 농도로 보정하여 배설량을 산출하였다(산업안전보건연구원, 2010).

4. 유전자다형성 분석

연구에 사용된 genomic DNA는 연구 대상자로부터 채혈한 전혈(whole blood)을 QIAamp Blood Kit(Qiagen, Germany)을 이용하여 추출하였다. 추출된 DNA는 적절한 primers를 이용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR) 방법에 따라 유전자다형성을 분석하였다.

1) 5-HTTR 유전자다형성 분석

Ogilvie 등(1996)의 방법을 다소 변형하여 5-HTTR gene의 intron 2 variable- number-tandem-repeat(VNTR) 부위에서 PCR 방법에 의하여 분석하였다. 추출된 genomic DNA 3 μ l, 2pmole의 sense primer (GTCAGTATCACAGGC-TGCGAG-3')와 anti-sense(CACTGGCGTAAGACTAGGAA-CA-3') primer 3 μ l, 2.5 mM dNTP mixture, 2.5 U Taq polymerase와 PCR buffer를 혼합한 후, iCycler (Bio-Rad, USA)를 이용하여 먼저, 95℃에서 5분간 predenaturation 시킨 다음, 94℃에서 1분 denaturation, 61℃에서 1분 동안 annealing, 72℃에서 1분간 extension하는 과정을 1 cycle로 하여 31 cycles를 실행한 후 마지막으로 72℃에서 2분간 연장 반응하여 유전자를 증폭시켰다. PCR 반응물을 40% polyacrylamide/bis (19:1) gel 전기영동을 실시하여 전개된 띠에 따라 유전자 아형을 확인하였다.

2) MAO(B) 유전자다형성 분석

MAO(B)는 Ho 등(1995)의 방법을 다소 변형하여 PCR 방법으로 분석하였다. genomic DNA 5 μ l, 5 pmole의 primer 1(5'-CACTGGCAAATAGCAAAAGT-3')과 primer 2 (5'-CACTGGCAAATAGCAAAAGC-3')를 sense primer로 하고 5'-GGATTTACTTTGCAGGCACC-3'를 anti-sense (Kurth 등, 1993)로 하여, 2.5 mM dNTP mixture, 1 U Taq polymerase와 buffer 등을 혼합한 후, iCycler (Bio-Rad, USA)를 이용하여 intron 13의 특정 부분의 유전자를 증폭시켰다. PCR 조건은 95℃에서 5분간 predenaturation 시킨 다음, 94℃에서 1분 denaturation, 61℃에서 1분 동안 annealing, 72℃에서 1분간 extension하는 과정을 1 cycle로 하여 31 cycles를 실행한 후 마지막으로 72℃에서 5분간 연장 반응시켰다. PCR 반응물을 2.0% agarose gel 전기영동을 실시하여 유전자 아형을 확인하였다.

5. 자료분석

연구결과에 대한 자료는 version 10.01 SPSS 통계프로그램(SPSS Inc., USA)을 이용하여 분석하였다. 저 노출군과 고 노출군간의 비교는 independent t-test, 변수에 대한 관련성은 Pearson's 상관분석과 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며 모든 결과는 평균과 표준편차로 나타내었다.

III. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성 및 자각증상

연구대상자의 일반적 특성 및 업무특성을 Table 2에 제시하였다.

연구대상자 70명의 평균연령은 35.3±11.3세이었으며 이들의 연령분포를 보면, 20-29세와 40-49세가 각각 25명(35.7%), 30-39세가 14명(20%), 50-59세는 6명(8.6%)으로 나타났다. 근무경력 58.9±75.2월이었으며 1일 작업시간은 9.8±2.5시간이었다. 대상자 중 흡연자와 음주자는 각각 57.1%(40명)와 82.9%(58명)였다. 이들 대상자들

이 노출되는 n-hexane의 평균농도는 18.8±28.8ppm이었고 노출 대사산물인 2,5-HD의 배설량은 1.07±1.47mg/g creatinine으로 측정되었다.

2. MAO(B)와 5-HTTR의 유전자다형성과 자각증상의 관련성

Amine류 신경전달 물질의 생리적 농도 조절에 관여하는 MAO(B)와 5-HTTR에 대한 유전자다형성을 분석하여 Table 3에 제시하였다. 대상자 전체의 MAO(B) AA 유전자 아형은 18.6%(13명), AG와 GG 유전자 아형은 각각 45.7%(32명)와 35.7%(25명)의 분포를 보였으며 MAO(B)A와 MAO(B)G에 대한 allele frequency는 0.41과 0.59로 나타났다. 5-HTTR 유전자의 intron 2 VNTR에서 유전자다형성을 분석한 결과, 11(11 repeats) 유전자 아형은 82.9%(58명), 1s(11과 9 repeats)와 ss(9 repeats) 유전자 아형은 각각 15.7%(11명)와 1.4%(1명)의 분포를 보였으며, 5-HTTR 1과 s에 대한 allele frequency는 0.91과 0.09이었다. 노출에 따른 신경행동학적 증상 변화에 MAO(B)와 5-HTTR 유전자다형성의 영향을 비교하여 유의한 차이를 보인 항목만 Fig. 1에 제시하였다. MAO(B)의 경우에 AA 유전자 아형을 가진 대상자가 GG 아형을 가진 대상자보다

Table 2. General characteristics of study subjects

Variables	Mean±SD(n=70)
Age (yrs)	35.3±11.3
20-29, n(%)	25(35.7)
30-39, n(%)	14(20.0)
40-49, n(%)	25(35.7)
50-59, n(%)	6(8.6)
Smokers, n(%)	40(57.1)
Drinkers, n(%)	58(82.9)
Duration of n-hexane exposure (months)	58.9±75.2
Working hours	9.8±2.5
Ambient n-hexane (ppm)	18.8±28.8
Urinary 2,5-hexanedione (mg/g creatinine)	1.07±1.47

n-Hexane TWA, 50 ppm; 2,5-hexanedione BEI, 5mg/g creatinine.

Table 3. Genotype and allele frequencies at the MAO(B) and 5-HTTR locus in study subjects

Genes	Total (n=70)
MAO(B), n(%)	
AA	13(18.6)
AG	32(45.7)
GG	25(35.7)
Allele frequency(A/G)	0.41/0.59
5-HTTR, n(%)	
11	58(82.9)
1s	11(15.7)
ss	1(1.4)
Allele frequency(L/S)	0.91/0.09

Genotype frequencies are in approximate Hardy-Weinberg equilibrium. MAO(B), monoamine oxidase B; 5-HTTR, serotonin transporter receptor; 11, eleven repeats; 1s, nine and eleven repeats; ss, nine repeats.

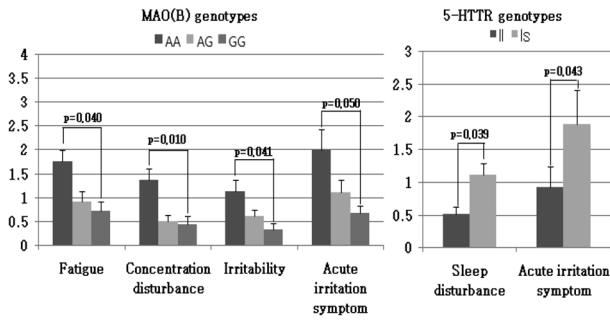


Fig 1. Comparisons of neurobehavioral symptom scores by genotypes of MAO(B) and 5-HTTR

피로($p=0.040$), 정신집중 장애($p=0.010$), 흥분($p=0.041$), 급성자각 증상($p=0.050$)이 통계적으로 유의하게 높았다. 5-HTTR 유전자의 경우에 Is 유전자 아형을 가진 대상자가 II 아형을 가진 대상자보다 수면장애($p=0.039$)와 급성자각 증상($p=0.043$)이 유의하게 높은 것으로 나타났다. 신경행동학적 자각증상에 유전적 요인과 노출수준의 관련성을 보기 위하여 신경행동학적 자각증상을 종속변수로 하고 연령, 흡연, 음주, 근무경력, n-hexane 및 2,5-HD 농도, MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성 등을 독립변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과에서 유의차를 보인 자각증상을 Table 4에 나타내었다. 신경행동학적 자각증상 중 기억력 장애는 흡연(교차비=6.752, 95% CI=1.217-37.46)과 음주(교차비=4.033, 95% CI=1.252-12.98), 정서적 불안정은 MAO(B)(교차비=0.412, 95% CI=1.170-0.996), 피로는 연령(교차비=0.940, 95% CI=0.886-0.998)과 근무경력(교차비=1.011, 95% CI=1.001-1.021), 급성자각 증상은 근무경력(교차비=0.990, 95% CI=0.981-1.000), 성기능장애는 연령(교차비=1.208, 95% CI=1.042-1.399), n-hexane(교차비=1.077, 95% CI=1.005-1.154) 및 2,5-HD(교차비=0.186, 95% CI=0.041-0.841) 농도와 유의한 관련을 보였다.(Table 4)

IV. 고 찰

최근 연구에 의하면 신경행동학적 증상의 변화는 환경적 요인 즉, 가정과 직장환경 및 인간관계의 변화, 환

경오염 및 화학물질의 노출 등(Danzer, 2008; Göktan과 Akbağ, 2010)과 유전적 요인(Cools 등, 2008; Harro 등, 2009)에 의해 기인되는 것으로 보고되고 있다. 그러나 정확한 발생기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않고, 환경적 요인과 유전적 요인의 관련성에 대한 연구도 매우 미흡한 실정이다. 따라서 이 연구는 신경독성 유발물질 중 하나인 n-hexane 노출에 의한 신경행동학적 증상 변화에 유전적 요인이 어떤 영향을 미치는지를 보고자 하였다. 그 결과, n-hexane의 노출농도에 따른 신경행동학적 증상이 유의한 차이를 보이지는 않았으나 우울, 피로 및 흥분은 노출수준과 노출기간에, 정서적 불안정은 MAO(B) 유전자다양성과 관련이 있는 것으로 나타났다($p<0.05$).

Rief 등(2003)은 trichloroethylene 노출농도가 신경행동학적 증상에 미치는 영향을 연구한 결과에서 우울과 의기소침, 긴장과 화냄 증상이 저 노출군보다 고 노출군에서 많았다고 보고하였다. 유기용제에 노출되지 않는 사람과 만성적 유기용제 노출에 의한 뇌질환 증상을 보이는 사람을 비교한 연구에서도 기억력, 집중력 및 피로 등이 유의한 차이를 보였고(Kaukiainen 등, 2009) benzene, n-hexane, methyl ethyl ketone, styrene, toluene과 xylene 등 혼합 유기용제에 노출되는 근로자들을 대상으로 신경행동검사를 실시한 결과에서 인지운동속도의 차이를 보였다(Saddik 등, 2009). Kutlu 등(2009)에 의하면 n-hexane 노출 근로자에서 운동과 감각기능이 저하되고 노출 정지 9-12월 후 약 83.3%가 임상적으로 완전히 회복되었다고 하였으며, n-hexane을 포함한 신경독성 유발물질의 노출은 우울, 흥분 및 피로 등과 관련 있음이 보고되었다(White와 Proctor, 1997). 일부 연구자들의 보고에 의하면 n-hexane의 허용치 이하의 농도에서도 신경계에 이상을 초래할 수 있으며(Barregard 등, 1991), 신경증상은 근무기간과 상관성이 있다는 보고와 그렇지 않다는 상반된 보고가 있다(Chang 등, 1993; Pastore 등, 1994). 이 연구에서 n-hexane 노출농도에 따라 신경행동학적 자각증상의 차이가 유의하지는 않았으나 피로와 말초신경 증상은 고농도군(TLV 이상)에서 다소 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 대상자 수가 작아 통계학적인 검정이 충분히 확보되지 못하여 설명력은 낮다고 볼 수 있지만 n-

Table 4. Interrelationship between neurobehavioral symptoms, environmental and genetic factors using multiple logistic regression analysis

Independent variables	Dependent variables(n=70)				
	Memory disturbance OR(95% CI)	Emotional lability OR(95% CI)	Fatigue OR(95% CI)	Acute irritation OR(95% CI)	Sexual disturbance OR(95% CI)
Age	1.007(0.931-1.090)	0.975(0.925-1.029)	0.940(0.886-0.998)*	1.029(0.975-1.085)	1.208(1.042-1.399)*
Smoking	6.752(1.217-37.46)*	1.911(0.514-7.112)	1.531(0.385-6.080)	1.998(0.575-6.945)	1.921(0.269-13.71)
Drinking	4.033(1.252-12.98)*	2.114(0.304-14.69)	0.261(0.047-1.449)	0.375(0.075-1.865)	0.838(0.072-9.817)
Working duration	1.001(0.990-1.011)	1.001(0.993-1.010)	1.011(1.000-1.021)*	0.990(0.981-1.000)*	1.010(0.999-1.021)
Ambient n-hexane	0.971(0.925-1.019)	1.006(0.971-1.043)	1.017(0.979-1.056)	0.999(0.965-1.033)	1.077(1.005-1.154)*
Urinary 2,5-HD	1.118(0.503-2.483)	0.804(0.416-1.555)	0.686(0.341-1.381)	1.045(0.553-1.975)	0.186(0.041-0.841)*
MAO (B)	0.557(0.197-1.570)	0.412(0.170-0.996)*	0.788(0.346-1.795)	0.828(0.380-1.804)	1.836(0.489-6.899)
5-HTTR	0.329(0.022-4.926)	0.723(0.206-2.535)	0.763(0.207-2.816)	1.236(0.355-4.299)	0.111(0.006-1.971)

* $p<0.05$. MAO(B), monoamine oxidase B; 5-HTTR, serotonin transporter receptor; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

hexane 노출 농도에 따른 피로와 말초신경 증상 등 일부 자각증상 항목의 변화는 n-hexane의 노출에 의한 영향이라 판단된다.

신경행동학적 자각증상은 성별, 연령, 생활습관(흡연, 음주) 등에 의한 영향을 받으며(Luk와 Tsoh, 2010; Levola 등, 2011), 내인성(endogenous substances) 물질의 생리적 수준과 유전적 요인에 의하여 개인간 민감도 차이를 보인다. Mirone 등(2002)의 연구에 의하면 비흡연자에서 보다 흡연자에서 성기능 저하 및 발기부전의 위험이 약 1.2-2.4배 정도 높고, 연령증가에 따라 성기능이 감소된다고 보고하였다(Nicolosi 등, 2004). 또한, 신경행동학적 자각증상에 대한 개인의 민감도 차이를 이해하기 위하여 신경전달계 물질의 생리적 농도, 활성도와 유전자다양성 등 분자수준의 연구가 진행되고 있다. 일부 연구자들의 연구에 의하면 신경행동학적 장애는 serotonin과 dopamine 같은 신경전달물질과 관련성을 보이며(Cools 등, 2008), 집중력과 과격한 행동은 MAO의 활성도와 밀접한 관련이 있고 MAO의 활성도는 MAO 유전자의 발현에 의존하는 것으로 보고되었다(Kiive 등, 2007). Serretti 등(2002)은 serotonin과 dopamine 작동 계에 관여하는 단백질인 5-HTTR, dopamine receptor 4와 MAO의 유전자다양성이 감정 장애와 관련이 있다고 보고하였다.

이번 연구에서 신경행동학적 자각증상에 MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성의 영향을 살펴 본 결과, 피로도, 정신집중 장애 흥분 및 급성자각 증상은 MAO(B) 유전자 아형에 따라 차이를 보였고 수면장애와 급성자각 증상은 5-HTTR 유전자 아형에 따라 차이가 있음을 보였다. 이러한 결과는 신경전달물질의 생성과 분해과정에 관여하는 MAO와 5-HTTR의 유전자다양성 차이로 인하여 신경전달물질의 생리적 농도가 변화됨으로서 신경행동학적 자각증상과 개인간 민감도 차이를 보인 것으로 생각된다(Kiive 등, 2007). 위에서도 언급하였듯이 신경행동학적 자각증상은 성별, 연령, 생활습관 및 환경으로부터 노출되는 유해물질과 유전자다양성 등에 의하여 차이를 보임에 따라 서로의 관련성을 알아보고자 하였다. 신경행동학적 자각증상을 종속변수로 하고 연령, 환경적 요인(흡연, 음주, 근무력, n-hexane 및 2,5-HD 농도 등) 및 유전적 요인(MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성)을 독립변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 그 결과, 연령은 피로도와 성기능장애, 흡연과 음주는 기억력 장애, 근무력은 피로도와 급성자각 증상, n-hexane과 2,5-HD 농도는 성기능과 관련을 보였고, MAO(B) 유전자다양성은 정서적 불안정과 유의한 관련을 보였다. Mendrek 등(2006)에 의하면 작업수행 과정의 기억력이 흡연자의 비흡연자간에 차이가 있음을 보고하였다. 알코올 분해과정에서 생성되는 아세트알데히드와 흡연시 체내에 흡수되는 nicotine을 포함한 많은 유해물질은 dopamine, serotonin, norepinephrine과 같은 monoamine계 신경전달계 물질의 생성과 분해에 관여하는 MAO의 활성도를 억제시킴으로서(Lewis 등, 2007) monoamine계 신

경전달물질의 생리적 농도가 감소되어 기억력과 학습과정에 영향을 준다(Buhot 등, 2000). 또한, 많은 유해화학물질의 노출은 시상하부(hypothalamus), 뇌하수체(anterior pituitary) 및 생식기관 등에 영향을 주어 monoamine계 신경전달물질, 면역체계 및 호르몬의 생성과 분비에 영향을 주는데(Yilmaz 등, 2006), 이들 물질의 생리적 농도 변화는 감정변화, 피로 및 성기능 저하 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Nicolosi 등, 2004; van Anders 등, 2007); Schwenkhausen과 Studd, 2009).

본 연구에서 monoamine계 신경전달물질과 성 호르몬의 농도를 직접 측정하지 못하여 단언할 수는 없지만 n-hexane의 노출이 신경전달물질과 성 호르몬에 영향을 주어 기억력 장애, 정서적 불안정, 피로 및 성기능장애 등의 자각증상이 변화를 보인 것으로 생각된다. 따라서 향후 연구에서는 대상자의 충분한 확보와 신경전달물질 및 성 호르몬 등에 대한 전반적인 연구를 통하여 유해화학물질의 노출에 의한 신경행동학적 자각증상의 발생기전과 개인간 민감도 차이를 밝히는 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

이 연구는 개인의 성격과 신경전달 기능에 영향을 주는 MAO(B)와 5-HTTR에 대한 유전자다양성을 분석하여 n-hexane 노출 근로자의 신경행동학적 증상이 이들 유전자의 아형에 따라 어떠한 변화를 보이는지를 본 연구로서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상자들이 노출되는 n-hexane의 농도와 소변 중 대사산물인 2,5-HD의 배설량은 $18.8 \pm 28.8 \text{ ppm}$ 과 $1.07 \pm 1.47 \text{ mg/g creatinine}$ 으로 측정되었다.
2. 노출수준에 따른 통계학적인 유의성은 없었으나 피로와 말초신경 증상이 고 노출군(TLV 이상)에서 다소 높은 것으로 나타났다.
3. MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성에 따라 신경행동학적 증상을 비교한 결과 피로, 정신집중 장애, 흥분 및 급성자각 증상은 MAO(B) 유전자다양성과, 수면장애와 극성자각 증상은 5-HTTR 유전자다양성과 유의한 차이를 보였다.
4. 다중 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 기억력 장애는 흡연(교차비=6.752, 95% CI=1.217-37.46)과 음주(교차비=4.033, 95% CI=1.252-12.98), 정서적 불안정은 MAO(B)(교차비=0.412, 95% CI= 1.170-0.996), 피로는 연령(교차비=0.940, 95% CI= 0.886-0.998)과 근무경력(교차비=1.011, 95% CI= 1.001-1.021), 급성자각 증상은 근무경력(교차비=0.990, 95% CI=0.981-1.000), 성기능장애는 연령(교차비=1.208, 95% CI=1.042-1.399), n-hexane(교차비=1.077, 95% CI=1.005-1.154) 및 2,5-HD(교차비=0.186, 95% CI=0.041-0.841) 농도와 유의한 관련을 보였다.

이상의 연구결과에서 n-hexane 노출에 의한 신경행동학적 자각증상은 노출수준과 기간, MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성에 따라 영향을 받는 것으로 나타났으며, 피로도와 급성자각 증상은 n-hexane의 노출기간뿐만 아니라 MAO(B)와 5-HTTR 유전자다양성에 따른 차이도 보였다. 이러한 결과는 n-hexane 노출 근로자의 신경행동학적 자각증상이 환경적 요인(생활습관, n-hexane의 노출수준과 기간)과 유전적 요인(민감도) 각각에 대한 영향보다는 두 요인의 상호작용에 의한 것으로 생각된다.

참고문헌

- 고용노동부. 산업안전보건법령집. 2009
- 길병도. 고무공장 n-hexane 중독으로 인한 다발성신경염. *한국의과학* 1974;6: 423-429
- 산업안전보건연구원. 전자부품(LCD FRAME) 제조사업장의 노말렉산 취급자에서 발생한 말초신경염. *역학조사보고서* 2005
- 산업안전보건연구원. 생물학적 노출평가 기준 및 분석 방법 연구(II). 2010
- 木田博隆, 成田有吾, 葛原茂樹. 액정화면 세정공장에서 집단 발생한 노말렉산 중독의 검토. *산업위생학잡지* 2004;44:99-100
- 조수현, 김선민, 권호장, 임용현, 임현술. 만성유기용제 폭로에 의한 정신신경학적 이상소견의 현장진단방법 개발에 관한 연구. *예방의학회지* 1993; 26:147-163
- Barregard L, Sallisten G, Nordbog C, Gieth W. Polyneuropathy possibly caused by 30 years of low exposure to n-hexane. *Scand J work Environ Health* 1991;17:2050207
- Boegner F, Gruning W, Stoltenburg-Didinger G, Marx P, Altenkirch H. 2,5-Hexanedione is a potent gliotoxin in in-vitro cell cultures of the nervous system. *Neurotoxicology* 1992;13:151-154
- Buhot M-C, Martin S, Segu L. Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 2000;32:210-221
- Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, Tsin TW, Yu YL, Cheung TF, Chan SY. N-hexane neuropathy in offset printers. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56: 538-542
- Cools R, Roberts AC, Robbins TW. Serotonergic regulation of emotional and behavioral control processes. *Trends in Cognitive Science* 2008;12:31-40
- Danzer SC. Postnatal and adult neurogenesis in the development of human disease. *Neuroscientist* 2008; 14:446-458
- Farr CH, Aldous CN, Sharma RP. Influence of 2,5-hexanedione on rat brain amine synthesis and metabolism. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1986;6: 361-368
- Fowler JB, MacGregor RR, Wolf AP, Arnett CD, Dewey SL, Schlyer D, Christman D, Logan J, Smith M, Sachs H, et al. Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labelled suicide inactivators and PET. *Science* 1987;235:481-485
- Gluszczyk-Zielinska A. Occupational n-hexane neuropathy: clinical and neurophysiological investigation. *Med Pr (in polish)* 1999;50:31-36
- Gökten B, Akbağ M. An investigation on Turkish military school students: Are there associations among big five personality factors, perceived family environment and hopelessness. *Procedia Social Behavioral Science* 2010;2: 5458-5462
- Ho SL, Kapadi AL, Ramsden DB, Williams AC. An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:403-405
- Honma T. Changes in acetylcholine metabolism in rat brain after a short-term exposure to toluene and n-hexane. *Toxicol Lett* 1983;16:17-22
- Hrro J, Merenäkk L, Nordquist N, Konstabel K, Comasco E, Orelund L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biological Psychology* 2009;81:9-13
- Kaukiainen A, Hyvärinen HK, Akila R, Sainio M. Symptoms of chronic solvent encephalopathy: Euroquest questionnaire study. *NeuroToxicology* 2009;30: 1187-1194
- Khanna VK, Husain R, Seth PK. Effect of protein malnutrition on the neurobehavioural toxicity of styrene in young rats. *J Appl Toxicol* 1994;14:351-356
- Kiive E, Fischer K, Harro M, Harro J. Platelet monoamine oxidase activity in association with adolescent inattentive and hyperactive behaviour: A prospective longitudinal study. *Personality Individual Differences* 2007;43: 155-166
- Kurth JH, Kruth MC, Poduslo SE, Schwankhaus JD. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;33:368-372
- Kutlu G, Gomceli YB, Sonmez T, Inan LE. Peripheral neuropathy and visual evoked potential changes in workers exposed to n-hexane. *J Clinical Neuroscience* 2009;16:1296-1299
- Levola J, Holopainen A, Aalto M. Depression and heavy drinking occasions: A cross-sectional general populations study. *Addictive Behaviors* 2011;36: 375-380
- Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology* 2007;28:182-195
- Luk JW, Tsoh JY. Moderation of gender on smoking and depression in Chinese Americans. *Addictive Behaviors* 2010;35:1040-1043
- Mendrek A, Monterosso J, Simon SL, Jarvik M, Brody A, Olmstead R, Momier CP, Cohen MS, Ernst M, London ED. Working memory in cigarette smokers: Comparison to non-smokers and effects of abstinence. *Addictive Behaviors* 2006;31:833-844
- Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A, Cintio ED, Colli E, Landoni M, Lavezzari M, Parazzini F. Cigarette smoking as risk factor for erectile dysfunction: Results from an Italian epidemiological study. *European Urology* 2002;41:294-297
- Mutti A, Cavatorta A, Lucertini S, Arfini G, Falzoi M, Franchini I. Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:136-141
- Nicolosi A, Moreira Jr ED, Villa M, Glasser DB. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *J Affective Disorders* 2004;82:235-243
- NIOSH. NIOSH manual of analytical methods, 4th ed., Method 1051, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, 1996
- NIOSH. Organic solvent neurotoxicity. DHHS Publication No. 87-104, U.S. Department of Health and Human Service, Cincinnati, 1987
- Ogilvie AD, Bettersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Dale Smith. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347: 731-733
- Pastore C, Marhuenda D, Marti J, Cardona A. Early diagnosis of n-hexane caused neuropathy. *Muscle and Nerve* 1994;17:981-986
- Rief JS, Burch JB, Nuckols JR, Metzger L, Ellington D,

- Kent Anger W. Neurobehavioral effects of exposure to trichloroethylene through a municipal water supply. *Environ Res* 2003;93:248-258
- Saddik B, Williamson A, Black D, Nuwayhid I. Neurobehavioral impairment in children occupationally exposed to mixed organic solvents. *NeuroToxicology* 2009;30:1166-1171
- Scelsi R, Poggi P, Fera L, Gonella G. Industrial neuropathy due to n-hexane. *Clinical Toxicology* 1981;18:1387-1393
- Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas* 2009;63:152-159
- Serretti A, Cristina S, Lilli R, Cusin C, Lattuada E, Lorenzi C, Corradi B, Grieco G, Costa A, Santorelli F, Barale F, Nappi G, Smeraldi E. Family-based association study of 5-HTTLPR, TPH, MAO-A, and DRD4 polymorphisms in mood disorders. *Am J Med Genetics* 2002;114:361-369
- Spencer P, Schaumburg H. Organic solvent neurotoxicity: Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985;11(Supplement):53-60
- Thorpe LW, Westlund KN, Kochersperger LM, Abell CW, Denney RM. Immunocytochemical localization of monoamine oxidase A and B in human peripheral tissues and brain. *J Histochem Cytochem* 1987;35:217-236
- van Anders SM, Hamilton LD, Watson NV. Multiple partners are associated with higher testosterone in North American men and women. *Hormones and Behavior* 2007;51:454-459
- Wang JD, Chang YC, Kao KP, Huang CC, Lin CC, Yeh WY. An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei. *Am J Ind Med* 1986;10:111-118
- White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997;349:1239-1243
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, Kuhn CM, Lewis JG, Schanberg SM, Stafford-Smith M, Suarez EC, Clary GL, Svenson IK, Siegler IC. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:533-541
- Yamamura Y. n-hexane polyneuropathy. *Folia Psychiatrica Neurologica Japan* 1969;23:45-57
- Yilmaz B, Canpolat S, Sandal S, Akpolat N, Kutlu S, Ilhan N, Kelestimur H. Paint thinner exposure inhibits testosterone synthesis and secretion in a reversible manner in the rat. *Reproductive Toxicology* 2006;22:791-796