

HPLC와 Jaffe method의 요중 크레아티닌 및 비중이 마뇨산 보정값에 미치는 요인에 관한 연구

김기영^{1,2} · 김종규² · 윤기남² · 박화미¹ · 박훈희^{2*}

¹한양대학교 환경 및 산업의학연구소, ²안산대학교 산업보건센터

Effects of Factors Associated with Urine Hippuric Acid Correction Values in Urinary Creatinine by HPLC and Jaffe Method and Specific Gravity HPLC Jaffe Method

Key-Young Kim^{1,2} · Jong-Gyu Kim² · Ki-Nam Yoon² · Wha-Me Park¹ · Hun-Hee Park^{2*}

¹*Institute of Environmental and Industrial Medicine, Hanyang University, Korea*

²*Department of Occupational Health Center, Ansan University, Korea*

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the relevance of adjusting a urinary sample for urine hippuric correction value and its effects. Urinary biological monitoring data are typically adjusted to a constant creatinine and specific gravity concentration to correct for variable dilutions among spot samples. This study was conducted to evaluate the suitability of adjusting the urinary concentrations of urine creatinine and specific gravity(SG).

Methods: We measured the concentrations of hippuric acid, in spot urine samples collected from control(119), case(120) individuals. The value of hippuric acid was adjusted by SG and urinary creatinine(HPLC & Jaffe).

Results: The major results were as follows. The concentrations of urinary creatinine and SG for the control group were 1.84 g/L(SD 0.99) for arithmetic mean and 1.56 g/L(GSD 1.86) for geometric mean by HPLC method, 1.57 g/L (SD, 0.82) for arithmetic mean and 1.33 g/L(GSD 1.85) for geometric mean by Jaffe method, 1.028(SD 0.09) for arithmetic mean and 1.02(GSD 1.06) for geometric mean by refractometer. Hippuric acid levels were 0.40 g/L(SD 0.51) by arithmetic mean and 0.20 g/L(GSD 3.59). In that case the exposed group was 1.40 g/L(SD 0.58) for arithmetic mean and 1.28 g/L(GSD 1.55) for geometric mean by HPLC method, 1.27 g/L(SD 0.56) for arithmetic mean and 1.14 g/L(GSD 1.62) for geometric mean by Jaffe method, 1.045 L(SD 0.27) for arithmetic mean and 1.02(GSD 1.13) for geometric mean by refractometer(P<0.05). Hippuric acid levels were 0.67 g/L(SD 0.79) for arithmetic mean and 0.39 g/L(GSD 2.94)(p<0.05).

The urine creatinine concentrations were affected by gender(p < 0.01) but SG levels were not affected by gender or age(p>0.05). After adjustment, urine hippuric acid was correlated with creatinine(HPLC & Jaffe)(r=0.723, P<0.05, r=0.708, P<0.05) and SG(r=0.936, P<0.05) and the control group shows significantly higher than the case group. In the case group for adjusted urine hippuric acid was correlated with creatinine(HPLC & Jaffe), (r=0.736, P<0.05), r=0.549, P<0.05), SG(r=0.549, P<0.05). After adjusting urine hippuric acid by urine creatinine(HPLC and Jaffe method) and specific gravity, significant associations were found between the control group and case group, respectively(r=0.832, P<0.05, r=0.845, P<0.05) and (r=0.841, P<0.05, r=0.849, P<0.05). Specific gravity adjustment appears to be more appropriate for variations in the urine creatinine method.

Conclusion: we found that urinary creatinine concentrations were significantly affected by gender, and other factors and that care should therefore be exercised when correcting urinary metabolites according to the urinary creatinine concentration in spot urine. It is determined that additional study is needed for biological monitoring.

Key words: adjustment urine, hippuric acid, Specific gravity, urinary creatinine.

*Corresponding author: Hun-hee Park Tel: +82-31-400-6933, E-mail: hueheepark@ansan.ac.kr

Department of Occupational Health Center, Ansan University, Korea, 155, Ansan-daehakro, Sangrok-ku, Ansan-si, Gyeonggi-do
Received: December 14, 2015, Revised: December 22, 2015, Accepted: December 22, 2015

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서 론

생활환경이나 작업환경 중에서 접하는 각종 유해물질은 생체의 호흡기, 소화기 및 피부를 통하여 침투하게 된다. 이러한 유해물질의 일부는 호기(exhaled air)를 통하여 외부로 빠져 나가지만 인체 내에 흡수되어 대사과정을 거치게 된다. 이러한 유해물질의 노출정도를 파악하는 생물학적모니터링(biological monitoring)의 대부분은 생체의 혈액, 소변, 호기, 머리카락 등을 이용하여 근로자의 노출정도를 파악하는 것으로 생체시료로부터 유해물질 그 자체, 대사산물 또는 생화학적 변화산물 등 ‘생물학적노출지표’를 분석하여 유해물질 노출에 의한 체내 흡수정도 또는 건강영향가능성 등을 평가하는 것이다.

그 중에 소변은 혈액과 다르게 근로자나 환자들이 부담을 주지 않으며 많은 양의 시료 확보와 채취가 가능하고 체내 반감기가 짧은 오염물질 검사와 재현성 있는 분석이 쉬운 장점이 있다. 요는 신장에서 만들어져 방광에 머물고 요도로부터 방출되는데, 그 배설량은 수분섭취량·발한·이뇨작용을 가진

약제(알콜, 카페인) 등에 크게 변동한다. 요성분은 90~98%가 물이고 고체성분은 수백 종의 유기 및 무기물질로 다양하다. 성인의 일일 요배출량은 600~2,50 ml (평균 1,200 ml)이고 고체성분의 일일 배설량은 30~70 g이다(Sheshadri & Harold, 1980). 요시료 채취 방법으로는 하루의 요 전량을 받는 24시간요, 어떤 정해진 시작내의 전 요 인 시간요, 어떤 임의로 정해진 시각의 요인을 현장에서 받는 일시요(spot urine)가 있다. 건강검진이나 산업보건 분야에서는 일반적으로 생체의 소변시료 채취는 해당물질의 반감기가 고려된 일시요이다. 이러한 시료는 채취과정에서 근로자들의 경우 오염된 손, 작업복 등에 의해 오염가능성과 배설 소변량 등의 변동 폭이 클 수 있으므로 채취된 시료는 신속하게 원심분리 후 목적물질을 분석하여야 한다. 그러나 요의 배설량은 변화가 매우 크기 때문에 현장 일시요를 사용하게 되면 요에 존재하는 오염물질의 농도에 영향을 주게 된다. 즉 요에 함유되어 있는 물의 양에 의하여 배설량이 변하기 때문에, 이 물의 용량에 의하여 요에 존재하는 오염물질의 농도가 희석되거나 농축될 수 있다. 다시 말하자면, 단순히 소변 속의 요중 농도(예: 마노산)만 가지고 전반적인 배설율을 정량적으로 평가 할 수

없고, 요 배설량의 변동에 크게 영향을 받게 되므로 요중 크레아티닌(creatinine) 및 비중(specific gravity)으로 보정이 필요하다(Chadha et al., 2001; Suwazono et al., 2005)

이런 경우엔 요성분의 물질농도는 요중 크레아티닌의 양과 요비중을 기준으로 보정하는데, 크레아티닌은 요중 배설량이 개인에 따라 일정하고, 요량과 상관없이 크레아티닌의 배설량은 비교적 일정한 속도로 배설된다고 가정하기 때문이다.

이런 크레아티닌은 배설기전이 같은 물질에 대해서는 크레아티닌 보정이 매우 유효하지만 기전이 다른 경우 크레아티닌으로 보정할 수 없다. 즉 크레아티닌 보정은 사구체 여과에 의해 배설된 측정대사물질에는 매우 적절하지만, 질소산화물, 메탄올 같은 세노관으로부터의 확산에 의해 배설된 것에는 적당하지 않다(W. E. MITCH et al., 1980; Kim et al., 2012).

특히 크레아티닌은 세균에 의해 분해되기 쉽다. 소변은 알카리성에서 세균에 의해 번식하기 쉽고, 또한 크레아티닌이 분해되면 암모니아가 발생하여 소변은 알카리성으로 되고 세균이 확연히 번식하며, *K.pneumoniae*나 *Pseudomonas aeruginosa* 등의 세균에 감염될 경우에는 혈청과 요중의 크레아티닌을 급격히 감소시키는 것으로 알려져 있다(Lee, 1977)

이런 요중 크레아티닌의 배설량은 안정적인 상태일 때 일정하다고 보고되면서 요중 크레아티닌 농도로 요 농축정도를 보정하는 방법이 가장 흔히 사용하고 있다. 하지만 요중 크레아티닌의 배설량이 연령, 성별, 근육량, 단백질 섭취량, 인종 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있어, 보정방법으로의 적합성에 대한 많은 논의가 필요하다(Kim et al., 2011). 대사물질의 요중 크레아티닌-보정 농도값은 요중 농도값(mg/L)을 크레아티닌 농도값(g/L)로 나누어주기 때문에, 크레아티닌 농도가 지나치게 높거나 낮으면 크레아티닌 보정 농도값이 되는 생체내 오염물질의 양이 과소 또는 과대평가될 수 있다(Hall et al., 2001; Davies et al., 2002; Lee & Ahn 2010). 이런 몇가지 이유는 크레아티닌의 여러 용도가 비합리적으로 사용될 수 있다.

일부 연구에서는 요비중이 요중 크레아티닌 농도와 강한 연관성이 있으면서 비교적 연령, 근육량, 인종 등의 영향을 적게 받기 때문에 요비중을 이용하여 요의 농축정도를 보정하는 것이 더 적절하다고

보고하고 있다(Moore et al., 1997; Jung et al., 2012).

요중 고형성분 등의 농도는 요 비중으로 표시할 수 있기 때문에, 측정농도를 표준비중으로 보정함으로써, 요배설량의 변동에 따른 영향을 실측치에 비해 작게 할 수 있으나 많은 양의 당이나 단백질이 포함되어 있는 경우 비중의 보정은 유효하지 않다(Mariella & Andrea 2001).

그러나 요의 비중이 크레아티닌과 상관성이 높기 때문에 오염물질을 보정하는데 사용될 수 있다고 제안하고 있으며(Kawada et al., 1990; Vimal et al., 2001), 분석대상물질이 같은 양으로 배설되어도 농도에는 많은 차이가 발생하기 때문에 비중이나 크레아티닌의 농도로 보정이 필요하다.

이에 본 연구에서는 가장 많이 분석되고 있는 톨루엔의 생체대사산물인 마노산(hippuric acid)농도를 가지고, 직업적으로 노출된 일부 집단과 노출되지 않은 일반 인구집단을 대상으로 특수건강검진의 기준에 준하여 요중 크레아티닌과 요비중을 이용하여 보정값을 비교하였다. 크레아티닌과 요 비중값이 마노산 실측치에 주는 영향을 분석하고, 보정(urine correction)의 적합성 및 타당성에 대한 자료를 제시하고, 본 연구의 자료가 근로자들의 건강검진시 정확한 평가의 기초연구자료로 활용되기를 기대한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 기간

본 연구는 2015년 3월부터 7월까지 직업환경의학과 특수검진 대상자들 중에서 톨루엔에 노출되는 120명을 노출군으로 하였으며, 대조군은 건강검진 대상자 중 톨루엔 등의 유기용제에 전혀 노출되지 않는 사무직 근로자 119명을 대상으로, 검진 당일 대상 남녀에서 채집한 소변을 사용하였다.

노출자 채뇨는 작업종료 직전에 conical tube 10 ml 을 이용하여 채취 후 냉장상태로 실험실로 운반 뒤, -80°C의 냉동고에 분석전 까지 보관하였다. 조사대상자 중 단백질과 요당에 양성을 보이는 검체는 제외하였다

2. 연구 방법

1) 요 크레아티닌 및 비중 분석

(1) 요 중 마노산(hippuric acid)과 크레아티닌(Creatinine)

은 고속액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)로 동시분석 하였으며, 이때 기기의 조건은 다음과 같다. 기기는 HPLC (WATERS, U.S.A)로 510 pump, 717 Autosampler, 486 Detector, UV 225nm를 사용하였고, 컬럼은 Atlantis C18 Column, 4.6 mm × L 150 mm, 온도는 40°C, 유량은 1.0 ml/min, 이동상은 20 mM KH₂PO₄(PH 3.3±0.1), Acetonitrile(85 : 15)제조하여 0.2 μm의 나일론막으로 여과하고 탈기하여 수행하였으며 농도 단위는 g/L로 표현하였다. 이때 소변 중 마노산의 검출한계(LOD)는 0.001~0.002g/L이었다.

(2) 요 중크레아티닌은 Jaffe modified 방법(Cobas C702, Roche, Germany)를 사용하여 Kinetic colorimetric 원리로 CREAJ2(Roche, Germany)시약으로 분석하였다. 요 보정은 마노산측정치를 단위환산 후 크레아티닌 측정값으로 각각 나누어서 보정하였으며 이때의 농도 단위는 g/L로 사용하였다

(3) 요 비중측정은 굴절계(Refractometer, ATAGO T-2 NE, Japan)로 측정하였으며, 요당과 요단백에 양성으로 보이는 대상자는 제외하였다. 요비중 보정(g/L)은 표준비중을 1.024로 하였으며, 측정치(g/L) × 표준비중(1.024)-1/시료비중-1의 계산식을 사용하였다.

3. 통계분석

HPLC와 Jaffe method의 크레아티닌, 요 비중은 각 항목별 분석결과에 대한 통계학적 분석은 “R” 프로그램으로 검정을 수행하였고, F-test와 Student’s t-test 모두 0.05의 유의수준에서 검정을 실시하였다.

III. 연구결과

1. 대상자의 일반적 특성

본 연구의 대상자는 대조군은 119명으로 남자75명(63%), 여자 44명(37%)이었으며, 노출군에서는 남자 103명(85%), 여자17명(15%)으로 총 대상참여자는 239명으로 Table 1은 성, 연령에 대한 본포를 나타낸 것이다. 인구집단은 6개 집단으로(20~29, 30~39, 40~49, 50~59, 60~69, 70세 이상) 나뉘었으며, 연령별로 대상자 전체로 구분하면, 20대가 대조군과 노출군에서 각각 26명(21.8%),6명(5%), 30대가 18명(15.1%), 31명(25.8%), 40대가 19명(16.0%),34명(28.3%), 50대가 28명(23.5%), 35명(29.2%), 60대가 22명(18.5%), 12명(10.0%) 70대가 6명(5.0%) 2명(1.7%)으로 서로

Table 1. Distribution of participants in each gender, age in this study

Characteristic	Control			Case		
	Male	Female	Total N(%)	Male	Female	Total N(%)
Sex	75	44	(63%)/(37%)	103	17	(85%)/(15%)
20~29	26	0	26(21.8%)	4	2	6(5.0%)
30~39	16	2	18(15.1%)	28	3	31(25.8%)
40~49	10	9	19(16.0%)	30	4	34(28.3%)
50~59	12	16	28(23.5%)	29	6	35(29.2%)
60~69	9	13	22(18.5%)	10	2	12(10.0%)
70~79	2	4	6(5.0%)	2	0	2(1.7%)

Table 2. Urinary creatinine concentration(g/L) and specific gravity for control group result

Age group	Sample (N=119)	Hippuric acid (HPLC)	Mean					
			HPLC method		Jaffe method		Specific gravity	
			Crude	Adjust	Crude	Adjust	Crude	Adjust
20-29	26±2.30	0.34±0.42	2.65±1.18	0.14±0.18	2.24±0.82	0.16±0.20	1.022±0.004	0.35±0.43
30-39	18±2.83	0.21±0.23	2.00±0.81	0.09±0.07	1.73±0.69	0.10±0.09	1.020±0.005	0.21±0.20
40-49	19±2.13	0.24±0.18	1.35±0.75	0.20±0.13	1.12±0.66	0.26±0.22	1.016±0.005	0.36±0.28
50-59	28±2.64	0.60±0.56	1.64±0.93	0.40±0.33	1.42±0.81	0.46±0.37	1.054±0.189	0.68±0.56
60-69	22±3.35	0.51±0.70	1.49±0.51	0.32±0.34	1.29±0.46	0.38±0.40	1.019±0.035	0.59±0.69
70-79	6 ±2.40	0.45±0.71	1.53±1.08	0.33±0.62	1.28±0.90	0.39±0.73	1.019±0.004	0.50±0.81
Total	119	0.40±0.50	1.83±0.99	0.25±0.29	1.57±0.81	0.29±0.34	1.028±0.092	0.46±0.82

비슷한 규모로 구성되어 있다. 전체인원 중 남성이 43.51±13.31세, 여성이 53.77±11.01세로 남녀 간에는 유의한 차이가 존재했고(P<0.05), 대조군의 전체 나이는 46.01±15.89세, 노출군은 46.25±10.72로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2. 노출/대조군의 나이, 성별에 따른 크레아티닌과 비중의 농도분포

대조군 20대에서 HPLC로 실시한 마노산 산술평균 농도는 0.34 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 2.65 g/L(보정값:0.14g/g Creatinine, 이하 Cr), Jaffe method로 분석한 값은 2.24 g/L(보정값 0.16 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.022(보정값 0.35 g/L), 30대에서는 마노산 산술평균농도는 0.21 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 2.00 g/L(보정값:0.81 g/g Cr), Jaffe method로 분석한 값은 1.73 g/L(보정값 0.69 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.020(0.21 g/L), 40대에서는 마노산 산술평균농도는 0.24 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티

닌 농도는 1.35 g/L(보정값:0.20 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.12 g/L(보정값 0.26 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.016(0.36 g/L), 50대에서는 마노산 산술평균농도는 0.60 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.64 g/L(보정값:0.40 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.42 g/L(보정값 0.46 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.054(0.68 g/L), 60대에서는 마노산 산술평균농도는 0.51 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.49 g/L(보정값:0.32 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.29 g/L(보정값 0.38 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.019(0.59 g/L), 70대에서는 마노산 산술평균농도는 0.45 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.53 g/L(보정값:0.33 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.28 g/L(보정값 0.39 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.019(0.50 g/L)의 결과를 보이고 있었다.

노출군의 20대에서 HPLC로 실시한 마노산 산술평

Table 3. Urinary creatinine concentration and Specific gravity for case group result

Age group	Sample (n=120)	Hippuric acid (HPLC)	Mean					
			HPLC method		Jaffe method		Specific Gravity	
			Crude	Adjust	Crude	Adjust	Crude	Adjust
20-29	6±2.16	0.64±0.52	1.57±0.83	0.47±0.46	1.47±0.76	0.47±0.42	1.022±0.005	0.67±0.53
30-39	31±2.53	0.81±0.95	1.51±0.63	0.56±0.60	1.35±0.65	0.75±1.11	1.018±0.006	1.09±1.07
40-49	34±2.98	0.68±0.57	1.41±0.55	0.50±0.58	1.28±0.58	0.68±1.24	1.108±0.517	0.86±1.11
50-59	35±3.37	0.59±0.97	1.31±0.53	0.39±0.38	1.20±0.43	0.44±0.47	1.020±0.004	0.63±0.77
60-69	12±2.43	0.51±0.34	1.20±0.54	0.46±0.34	1.08±0.55	0.59±0.52	1.019±0.035	0.69±0.60
70-79	2±1.41	0.38±0.47	1.54±0.74	0.37±0.48	1.43±0.72	0.40±0.53	1.026±0.005	0.41±0.53
Total	120	0.66±0.79	1.39±0.58	0.48±0.51	1.27±0.56	0.60±0.92	1.045±0.27	0.82±0.94

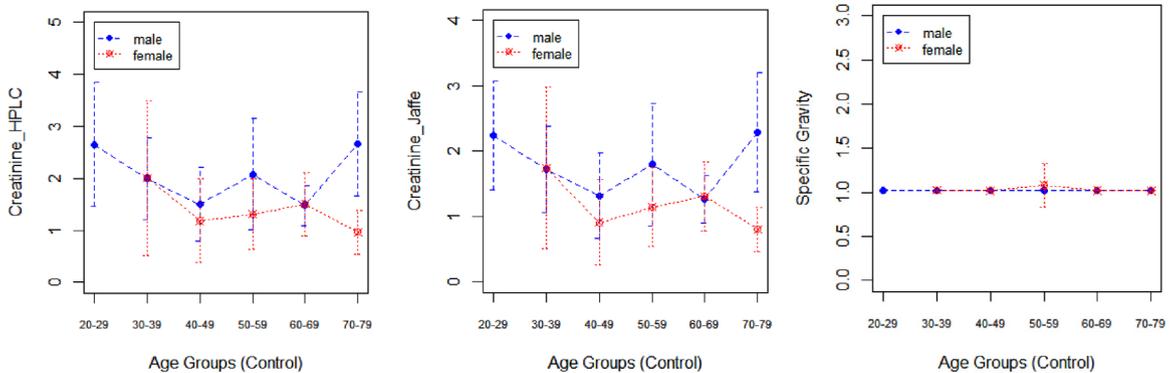


Figure 1. Changes of urinary creatinine concentrations in each gender by control age group

균농도는 0.64 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.57 g/L(보정값:0.47g/g Cr), Jaffe method로 분석한 값은 1.47 g/L(보정값 0.47 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.022(0.67 g/L), 30대에서는 마뇨산 산술평균농도는 0.81 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.51 g/L(보정값:0.56 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.35 g/L(보정값 0.75 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.018(보정값:1.09 g/L), 40대에서는 마뇨산 산술평균농도는 0.68 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.41 g/L(보정값:0.50 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.28 g/L(보정값 0.68 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.108(보정값:0.86 g/L), 50대에서는 마뇨산 산술평균농도는 0.59 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.31 g/L(보정값:0.39 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.20 g/L(보정값 0.44 g/g Cr), 비중계를 이용한

요비중에서는 1.020(보정값:0.63 g/L), 60대에서는 마뇨산 산술평균농도는 0.51 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.20 g/L(보정값:0.46 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.08 g/L(보정값 0.59 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.019(보정값:0.69 g/L), 70대에서는 마뇨산 산술평균농도는 0.38 g/L이었고, HPLC로 실시한 크레아티닌 농도는 1.54 g/L(보정값:0.37 g/g 크레아티닌), Jaffe method로 분석한 값은 1.43 g/L(보정값 0.40 g/g Cr), 비중계를 이용한 요비중에서는 1.026(보정값: 0.410 g/L)으로 나타났다. 대조군과 노출군의 대상자 전체의 비교에서 HPLC로 실시한 크레아티닌 산술평균농도는 보정전의 1.83 g/L, 1.39 g/L, Jaffe방법으로 분석한 크레아티닌농도는 보정전 1.57 g/L, 1.27 g/L으로 각각 나타나고 있었다.

일반적으로 요중 크레아티닌의 배설량은 개인의 근육량에 영향을 받아 노년층보다는 젊은층, 남성이 여성보다 근육량이 많은 것으로 알려져 있어(Baxmann

Table 4. Creatinine and specific gravity result for summary by gender

		All			Control			Case		
		N	Mean	p-value	N	Mean	p-value	N	Mean	p-value
Creatinine(HPLC)	male	178	1.724	P<0.05	75	2.129	P<0.05	103	1.429	0.08054
	female	61	1.309		44	1.345		17	1.215	
Creatinine(Jaffe)	male	178	1.522	P<0.05	75	1.821	P<0.05	103	1.304	0.05352
	female	61	1.119		44	1.139		17	1.064	
Specific gravity	male	178	1.037	0.4592	75	1.021	0.1919	103	1.049	0.1527
	female	61	1.035		44	1.041		17	1.019	

Table 5. Creatinine and Specific gravity result for summary by age

		All		Control		Case	
		Slope (p-value)	R-square	Slope (p-value)	R-square	Slope (p-value)	R-square
Creatinine(HPLC)	(Total)	-0.020427 (2.31e-07)	0.107	-0.025439 (5.04e-06)	0.1636	-0.009049 (0.0684)	0.02786
Creatinine(Jaffe)	(Total)	-0.017055 (3.87e-07)	0.1032	-0.021042 (3.85e-06)	0.1673	-0.008059 (0.0971)	0.02315
Specific gravity (Total)		-3.211e-05 (0.229)	0.006143	-7.271e-05 (0.016)	0.04901	5.649e-05 (0.264)	0.01067

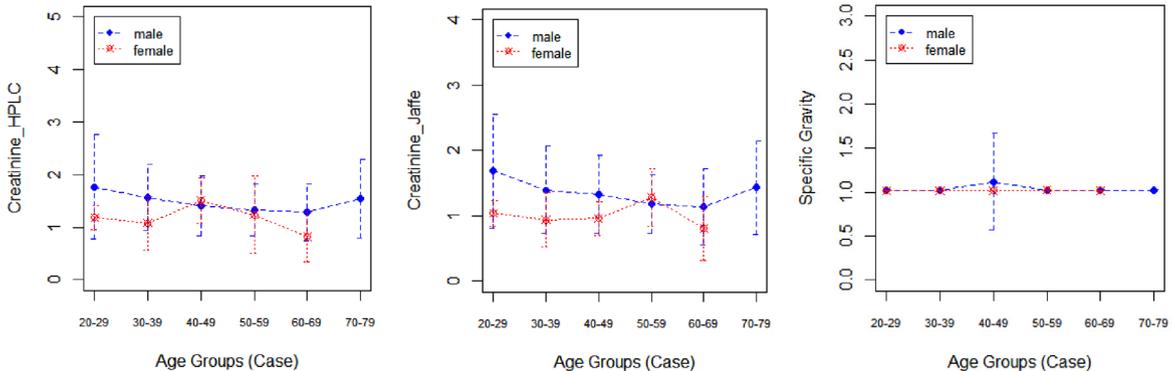


Figure 2. Changes of urinary creatinine concentrations in each gender by case age group

et al., 2008; Hamouti et al., 2010) 요증 크레아티닌이 보다 높을 것으로 기대할 수 있는데, 아래의 그래프들은 대조군과 노출군에서 각각 성별과 연령대에 따른 요증 크레아티닌(HPLC & Jaffe 방법)과 요 비중의 평균, 표준편차 값을 보여주고 있다.

대조군에서는 HPLC와 Jaffe방법에서 모두 여성에 비해 남성이 높은 값을 나타내는 유의한 결과를 보이고 있었지만(P<0.05), 노출군에서는 유의한 차이가 존재하지 않았다(P>0.05). 요비중의 경우에는 대조군과 노출군에서 모두 남녀간 유의한 차이가 나타나지

않았다(P>0.05)(Table 4).

크레아티닌, 요비중과 나이 간의 회귀분석 결과 모형의 적합도(R-square)가 낮은 경향이 나타났다(Table 5). 따라서 크레아티닌과 요비중 농도는 모두 연령과는 상관관계를 보이지 않았다.

3. 대조/노출군의 크레아티닌과 비중의 결과

요증 크레아티닌의 농도분포는 아래 그림과 같다. 전체적으로 기하분포를 하고 있었고, 대조군의 HPLC를 이용한 크레아티닌은 산술평균이 1.84 g/L(SD,0.99),

Table 6. Distribution of urinary creatinine and hippuric acid concentration by HPLC & Jaffe method ; (AM, arithmetic mean; GM, geometric mean)

	Control (N=119)				Case(N=120)			
	AM(g/L)	SD	GM(g/L)	GSD	AM(g/L)	SD	GM(g/L)	GSD
HPLC	1.84	0.99	1.56	1.86	1.40	0.58	1.28	1.55
Jaffe	1.57	0.82	1.33	1.85	1.27	0.56	1.14	1.62
Hippuric acid	0.40	0.51	0.20	3.59	0.67	0.79	0.39	2.94

Table 7. Distribution of urinary Specific gravity by Refractometer; (AM, arithmetic mean; GM, geometric mean)

	Control(N=119)				Case(N=120)			
	AM(g/L)	SD	GM(g/L)	GSD	AM(g/L)	SD	GM(g/L)	GSD
Specific gravity	1.028	0.09	1.02	1.06	1.045	0.27	1.03	1.13

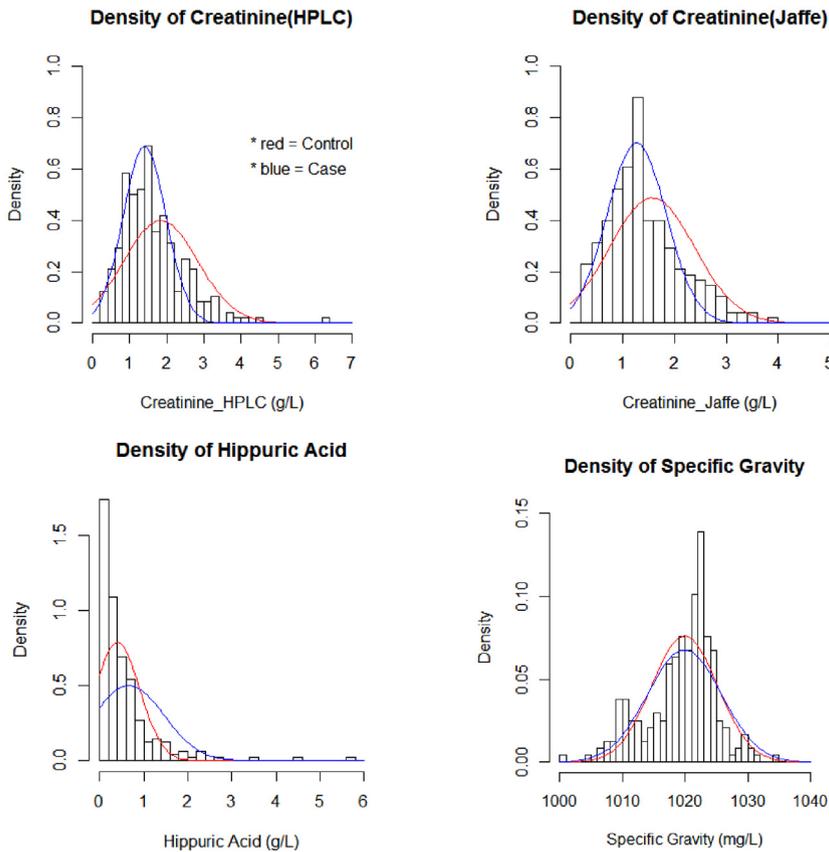


Figure 3. Density graphs of Creatinine, Hippuric Acid, and Specific Gravity

기하평균은 1.56 g/L(GSD, 1.86), Jaffe 방법으로는 산술평균이 1.57 g/L(SD, 0.82), 기하평균은 1.33 g/L(GSD, 1.85)이며, 마노산(HPLC)은 산술평균이 0.40 g/L(SD,

0.51), 기하평균은 0.20 g/L(GSD, 3.59)로 각각 나타났다. 노출군의 HPLC를 이용한 크레아티닌은 산술평균이 1.40 g/L(SD,0.58), 기하평균은 1.28 g/L(GSD,

Table 8. Correlation with urine creatinine and specific gravity

	Urine creatinine(HPLC)			Specific gravity		
	Pearson's correlation coefficient (p-value)			Pearson's correlation coefficient (p-value)		
	All	Exposure	Control	All	Exposure	Control
Urine creatinine(HPLC)	-	-	-	0.08867641 (0.08591)	0.183278 (0.02255)	0.05603319 (0.2725)
Hippuric acid non adjusted	0.151458 (0.009571)	0.3064192 (0.0003323)	0.1781956 (0.02626)	0.1351186 (0.01842)	0.1581411 (0.04226)	0.01917377 (0.418)
Urine creatinine(Jaffe)	0.944692 (< 2.2e-16)	0.8887495 (< 2.2e-16)	0.969396 (< 2.2e-16)	0.1182552 (0.034)	0.2134924 (0.009609)	0.05326354 (0.2825)
Hippuric acid adjusted(HPLC)	-0.1441221 (0.01294)	-0.01662911 (0.4285)	-0.166775 (0.03493)	-	-	-
Hippuric acid adjusted(S,G)	-	-	-	-0.0673333 (0.1499)	-0.0820388 (0.1865)	-0.0707447 (0.2223)

1.55), Jaffe 방법으로는 산술평균이 1.27 g/L(SD, 0.56), 기하평균은 1.14 g/L(GSD, 1.62)이었다.

마노산(HPLC)은 대조군에서 산술평균이 0.40 g/L(SD, 0.51), 기하평균은 0.20 g/L(GSD, 3.59)로 각각 결과를 보여주고 있으며, 노출군에서 산술평균이 0.67 g/L(SD, 0.79), 기하평균은 0.39 g/L(GSD, 2.94)로 각각 나타났다.

요비중의 농도분포는 위와 같이 정규분포를 하고 있었고, 대조군은 산술평균이 1.028(SD,0.09), 기하평균은 1.02(GSD, 1.06), 노출군은 산술평균이 1.045(SD, 0.27), 기하평균은 1.03(GSD, 1.13)으로 나타났다. 대조군보다 노출군이 약 2%높았으나 유의한 차이는 없었다(p-value=0.265>0.05).

요중 크레아티닌 및 요비중과 측정값과의 관련성은 Table 8과 같다. HPLC로 분석한 요중 크레아티닌과 요비중은 노출군에서는 유의한 상관관계가 있었지만($r=0.183$, $p < 0.05$), 대조군에서는 상관성이 없었다($r=0.056$, $p > 0.05$).

HPLC로 분석한 요중 크레아티닌의 경우 노출군과 대조군에서 모두 보정 전 마노산(노출군: $r=0.306$, $p < 0.05$, 대조군: $r=0.178$, $p < 0.05$) 및 Jaffe방법 요중 크레아티닌(노출군: $r=0.888$, $p < 0.05$, 대조군: $r=0.969$, $p < 0.05$)과 유의한 상관관계를 나타내고 있었다. 반면 요비중의 경우 노출군에서는 보정 전 마노산($r=0.158$, $p < 0.05$) 및 Jaffe방법 요중 크레아티닌($r=0.213$, $p < 0.05$)과 유의한 상관관계가 있었지만 대조군에서는 두 경우 모두 상관성이 없었다(보정 전 마노산: $r=0.019$, $p > 0.05$, Jaffe방법 요중 크레아티닌: $r=0.053$, $p > 0.05$).

보정 후 마노산과의 관계를 보면, HPLC로 분석한

요중 크레아티닌과 그것으로 보정한 마노산은 노출군에서는 상관성이 없었지만($r=-0.016$, $p > 0.05$), 대조군에서는 비교적 유의한 상관관계가 있었다($r=-0.166$, $p < 0.05$). 요비중과 요비중으로 보정한 마노산은 노출군과 대조군에서 모두 상관성이 없었다(노출군: $r=0.082$, $p > 0.05$, 대조군: $r=-0.070$, $p > 0.05$). 즉 HPLC로 분석한 요중 크레아티닌의 경우 보정 후에도 대조군에서는 마노산과의 상관관계가 유지되지만, 요비중의 경우 보정 후에는 노출군과 대조군에서 모두 마노산과의 상관관계가 없는 것을 알 수 있었다.

4. 회귀분석

마노산농도의 보정에 영향을 미치는 요인을 알아 보기 위해 노출군과 대조군에 대해 요중 크레아티닌과 요비중으로 선형회귀분석을 실시하였다.

대조군의 경우 HPLC 크레아티닌과 Jaffe 방법의 크레아티닌 값으로 보정한 마노산과 요비중으로 보정한 마노산결과에서는 각각 유의한 상관관계를 가지는 것으로($r=0.832$, $P < 0.05$, $r=0.845$, $P < 0.05$) 나타났다.

노출군에서 HPLC크레아티닌과 Jaffe방법의 크레아티닌 값으로 보정한 마노산과 요비중으로 보정한 마노산결과에서는 노출군에서도 각각 유의한 상관관계를 가지는 것으로 ($r=0.841$, $P < 0.05$, $r=0.849$, $P < 0.05$) 나타났다(Figure 4).

크레아티닌이 마노산 결과치에 주는 영향을 보기 위하여 회귀분석의 결과로 얻은 선형모형을 그래프로 표현하였다. 그래프에서 X축은 보정 전 마노산

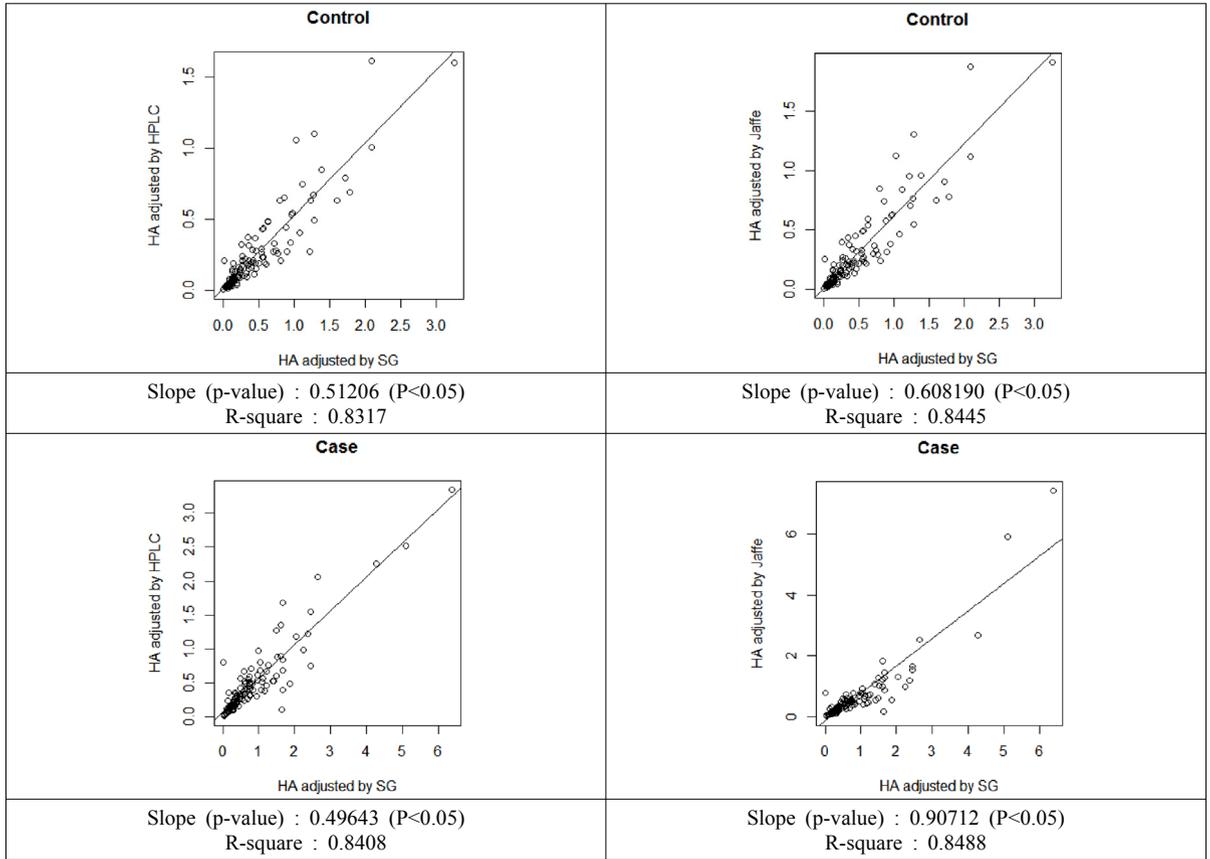


Figure 4. Correlation with adjusted urine hippuric acid by urine creatinine and by Specific gravity

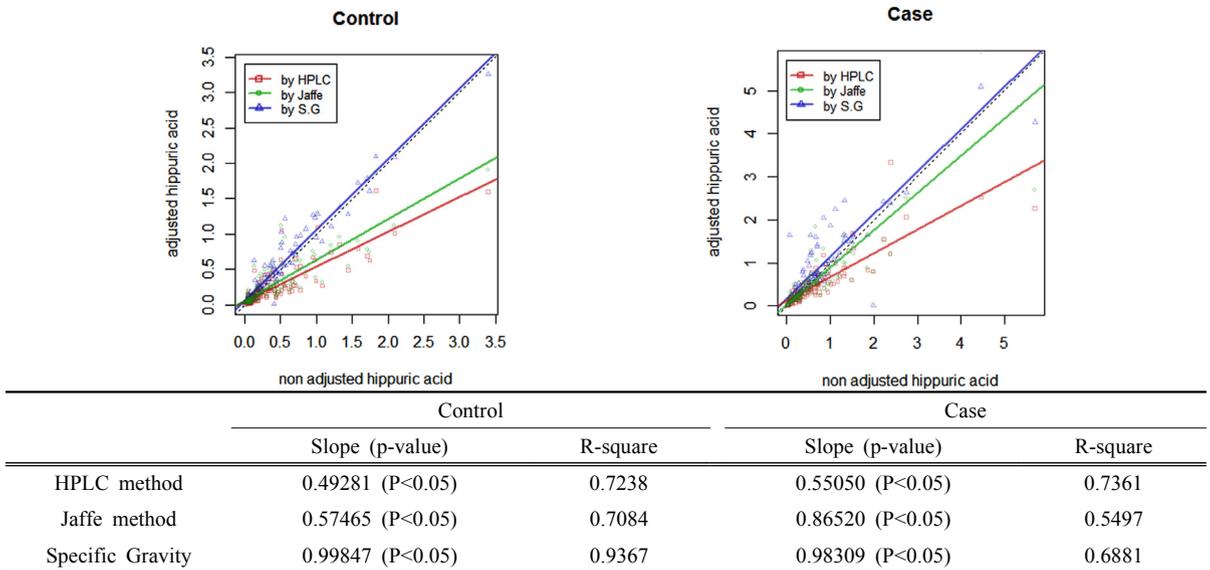


Figure 5. Changes of urinary hippuric acid result for correction in each method by HPLC & Jaffe method, S,G

농도이며, Y축은 보정 후 마노산 농도를 나타낸다. 대조군에서 크레아티닌으로 보정한 HPLC와 Jaffe 방법은 모두 유의한 상관관계를 가지며($r=0.723, P<0.05$, $r=0.708, P<0.05$), 요 비중의 보정한 경우에는 상관성이 가장 높은 것으로 나타나서($r=0.936, P<0.05$) 이는 마노산 실측치를 평가하는 데 있어 톨루엔에 노출되지 않은 대조군 집단의 경우에는 요 비중으로의 보정법이 가장 유의함을 의미한다. 같은 자료에서 노출군에서는 크레아티닌으로 보정한 HPLC값이 상관성이 가장 높았으며 ($r=0.736, P<0.05$), Jaffe 방법은 상관성이 다소 낮게 나타났으며($r=0.549, P<0.05$), 요 비중으로 보정한 경우에는 대조군에 비해 낮은 경향을 보이고 있었다($r=0.688, P<0.05$).

톨루엔에 전혀 노출되지 아니한 대조군에서는 요 비중으로 보정한 마노산 농도결과가 마노산 보정에 따른 실측치에 가장 유의한 상관관계를 가지고 있으나, 노출군에서는 HPLC로 분석한 크레아티닌으로 보정한 값이 요비중에 비해 마노산 실측치 보정결과의 평가에 가장 유의함을 나타내고 있었다(Fig. 5).

IV. 고 찰

인체내 오염물질의 수준 및 질병 유무를 파악하는데 있어 요중 크레아티닌의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다. 많은 연구에서 요중 크레아티닌으로 보정된 물질의 농도가 보정되지 않은 물질의 농도보다 더 상관성이 높다고 보고되고 있다(L. Alessio et al., 1985; Kim et al., 2011). 소변에서 creatinine 농도는 사구체 여과율을 평가하고 일반적으로 신기능을 지시해주는 매우 유용한 지표이며, 사구체의 여과를 통하여 약 80%가 배설되고, 세뇨관을 통하여 약 20% 정도가 배설되며, 그 배설량이 비교적 일정하며 성인의 하루 배설량은 1.0~1.6 g(15~25 mg)/kg 체중이다(Sheshadri Narayanan & Harold., 1980; Chadha et al., 2001; Lee et al., 2010). 요중 배설량은 주로 근육의 크레아틴 총량(근육의 총량)에 비례해서 성인에서는 체중 kg당 거의 일정해서 식사에 의한 인자나 요량 등의 영향을 많이 받지 않는다(Carrieri et al., 2001). 따라서 크레아티닌 보정치도 비중보정치와 마찬가지로, 요 배설량의 변동에 따른 영향을 적게 할 수 있어, 크레아티닌 배설량으로 보정한 값은 노출 농도와 상관성이 좋으나(Kim et al., 2012) 특수검진에서

는 일부 유기화합물의 대사산물 중에서 분자확산 등으로 배설되는 저분자 물질은 크레아티닌이나 비중으로 보정하지 않고 분석결과를 그대로 mg or g/L로 표시하여 사용하기도 한다. 측정방법으로는 자동화된 Jaffe 방법으로 널리 사용되고 있지만 이들 반응의 특이도는 낮은 것으로 알려져 있으며(L. Alessio et al., 1985), 검량선이 혈청 크레아티닌 농도에 맞추어져 있어, 소변의 경우에는 희석해야 하는 번거로움 등으로 마노산 등의 결과에 과보정의 원인이 되고 있다. 요즘은 HPLC를 이용하여 분석하기도 하지만, 크레아티닌은 특히 인체의 근육 정도에 의하여 영향을 받기 때문에 성별에 따라 다르고, 연령에 따라 크게 달라질 수 있다. 일반적으로 남자가 여자보다 근육량이 많기 때문에 요중 크레아틴 농도도 남자가 여자보다 높을 것으로 기대할 수 있다.

본 연구에서도 요중 크레아티닌을 범용적으로 사용하고 있는 Jaffe modied method로 남녀를 비교하여 보았을 때, 남자의 산술평균 요중 Jaffe 방법으로 분석한 크레아티닌 농도가 대조군에서는 1.82 g/L, 노출군에서는 1.30 g/L, 전체 산술평균으로는 1.72 g/L이었다, 요중 Jaffe 방법으로 분석한 여자의 크레아티닌 산술평균 농도가 대조군에서는 1.13 g/L, 노출군에서는 1.06 g/L, 전체 산술평균으로는 1.11 g/L으로, 남녀간 요중 크레아티닌 농도의 차이가 통계적으로 모두 유의하게 나타났다($p<0.05$). 미국질병관리센터(Centers for Disease Control & Prevention, CDC)에서 실시한 제 3차 미국 국민건강영양조사(NHANES III, Mage, et al., 2004)에서 non-Hispanic black의 요중 크레아틴 농도가 남자에서 1.82 g/L, 여자에서 1.51 g/L이었고, Maxican American의 요중 크레아틴 농도는 남자에서 1.47 g/L, 여자에서 1.17 g/L로 나타나서 남성이 여성보다 높게 나타났다(Mage et al., 2004; Barr et al., 2005; Kim et al., 2011), 우리나라와 비슷한 경향을 보여주고 있다. 우리나라의(Lee et al., 2010)의 연구 결과에서 남자의 산술평균 요중 크레아티닌 농도가 1.32 g/L이었고, 여자의 산술평균 요중 크레아티닌 농도가 0.93 g/L로 나와서 본 연구 대조군의 2.13 g/L 보다는 다소 낮은 소견을 보이고 있었다.

우리나라 국민 6,286명을 대상으로 실시한(Jung et al., 2012)의 연구중 요중 크레아티닌의 농도는 남성이 1.85 g/L, 여성은 1.30 g/L의 결과를 보이고 있어, 본 연구의 대조군 크레아티닌 결과인 1.82 g/L, 여성

1.13 g/L결과와 차이가 없음을 보여주고 있었다.

대조군과 노출군의 대상자 전체의 비교에서 HPLC로 실시한 크레아티닌 산술평균농도는 보정전의 1.83 g/L, 1.39 g/L, Jaffe방법으로 분석한 크레아티닌 농도는 보정전 1.57 g/L, 1.27 g/L으로 각각 나타나서, 대조군의 크레아티닌 농도가 노출군보다 통계적으로 유의하게 높았다(HPLC의 경우 $P < 0.05$, Jaffe의 경우 $P < 0.05$). 이것은 대조군의 30세이하가 24%, 50세 이상은 47%와 노출군에서는 30세 이하가 6%, 50세 이하가 41%의 차이에 의한 것으로 생각되며, 이는 생산에 종사하는 노출군이 대조군보다 낮음을 보여주고 있다($P < 0.05$). 요중 크레아티닌에 영향을 미치는 또 다른 요인은 체질량지수(BMI), 음식섭취행태 요인, 흡연과 음주여부, 근무조건 등이며(Lee et al., 2012), 이에 따라 사무직과 생산직, 성별, 연령, 생활 방식, 노동상태 등의 여러 요인에 의해 크레아티닌 농도는 변할 수 있기 때문에 현행의 HPLC 혹은 Jaffe 방법으로 실시되는 크레아티닌 결과를 요중의 화학물질 보정에 일괄적으로 사용하는 것은 제도적인 문제가 있고 생각한다.

요중 대사산물의 크레아티닌보정 농도는 요중 크레아티닌 양으로 나누어 계산하므로, 크레아티닌의 농도가 낮거나 높으면 요중 대사물질의 농도를 과소 또는 과대로 산출되어, 마노산 등의 대사물질에 대한 보정농도가 실측치보다 왜곡되게 전달되어 특수검진 등의 평가에 커다란 혼선을 야기할 수 있으므로 이에 대한 향후 후속연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서 요중 마노산의 경우 툴루엔에 전혀 노출되지 않은 대조군을 HPLC로 실시한 마노산 산술평균농도는 0.40 g/L(SD,0.51), 기하평균은 0.20 g/L(GSD, 3.59)로 각각 결과를 보여주고 있으며, 산술평균을 Jaffe method로 분석한 크레아티닌으로 보정한 마노산농도는 0.29(SD,34) g/g Cr이었다. 국내에서 실시된 대조군의 마노산 결과를 보면, 보정전(Chang et al., 1996)의 대조군의 요중 마노산 농도의 평균이 0.289 g/L보다는 다소 높았고, 보정후 에서는(Lee et al., 2004) 마노산 배설량은 전량요에서 0.49 g/gCr을 보이고 있었으며, 150 mg/dl 이상 섭취 군 에서는 0.68 g/gCr의 수치를 보이고 있으며, (Kwon et al., 1997)에서 노출 DD군의 0.55±0.56g/g Cr 비슷한 결과를 보이고 있었다. 기하평균으로는(Chang SS, 1996)의 0.248 g/g Cr과 비슷한 결과를 보고 있었다. 요중 마

노산은 딸기, 건포도, 은행, 자두, 메실 엑기스, 콩가루 등의 벤조산 함유의 음식뿐만 아니라 여러 종류의 안식향산이 함유된 음료 섭취에 의해서도 영향을 받아 그 양이 증가하는 것(Villanueva et al., 1994)으로 알려져 있다.

노출군에서 산술평균이 0.66 g/L(SD, 0.79), 기하평균은 0.39 g/L(GSD, 2.94)로 각각 나타났으며 산술평균을 Jaffe method로 분석한 크레아티닌으로 보정한 마노산값은 0.60(SD,0.92) g/g Cr,으로 나타나 노출군과 대조군에서 유의한 차이를 보이고 있었다($P < 0.05$). 노출군을 대상으로 한 기존의 마노산 연구결과에서(Kim et al., 1989)과 Kim et al.(2001)의 각각 1.3 g/L, 1.5 g/L보다 낮은 농도이었으며, Han et al.(1993)의 작업종료 농도 2.12 g/L보다 낮았고, 같은 연구의 다음날 작업이전 결과인 0.62 g/L과 비슷한 결과를 보이고 있어, 이러한 결과를 보이는 것은 노출군의 일부 시료채취가 작업시간 종료가 아닌 건강검진때 주로 실시되었으며, 시료채취시기가 메르스 여파로 사업장을 찾아서 작업종료전 시료를 채취하기에 방문이 여의치 않았던 것이 노출군의 마노산 농도 감소에 미치는 원인과 영향으로 기인된다고 판단된다.

본 연구에서 동시에 같이 연구되어 비교한 요 비중의 산술평균은 대조군의 남성은 1.021, 여성은 1.041, 노출군의 남성은 1.049, 여성은 1.019으로 나타났으며, 통계적으로 노출군과 대조군 모두에서 유의한 차이는 없었다($P = 0.265 > 0.05$). 연령에 따른 변화의 관찰에서도 대조군과 노출군의 모두에서 증가하거나 감소하는 변화가 발견되지 않았다. 요 비중 참고치로는 성인 1.001~1.020(수시요), 1.015(Riciun et al., 1997)~1.018(24시간요)이며, 신생아는 1.002~1.004으로 중년 이상에서는 비중이 점점 감소된다. 요 비중에 영향을 주는 물질 가운데 흔한 것들로는 요소, 포도당, 단백질, NaCl, sod. biphosphate 등이어서(Vimal et al., 2001), 요 비중에 대한 국내 논문은 많지 않아 비교하기 어려웠으며, 본 연구의 대조군의 마노산결과치를 요비중으로 보정한 0.46(SD,0.82)g/L는(Kim et al., 2001)의 작업시작전 보정 농도인 0.30 g/L보다 더 큰 경향을 보이며($P < 0.05$), 노출군에서 0.82(SD,0.94)의 결과를 나타내고 있었으며, 이는(Han et al., 1993)의 요비중을 이용하여 보정한 1.14 g/L보다는 낮은 경향으로 관찰되었다($P < 0.05$). 본 연구의 대조군과 노출군 모두에서 요중 크레아티닌 및

요비중 모두 연령과 상관관계가 없었으며, 이것의 원인은 요중 크레아티닌의 경우, 대상참여자 인원이 많지 않아 통계적인 유의성이 적었고, 혈청 크레아티닌에 비해 요중 크레아티닌이 민감도(sensitivity)가 다소 떨어지는 것으로 생각되며, 추후 면밀한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 특수건강검진의 생물학적모니터링에서 실시되고 있는 생체시료의 보정방법 중 요중 크레아티닌과 요 비중이 보정농도에 어떻게 영향을 주는 것인가를 보기 위해, 톨루엔 노출근로자와 비노출근로자를 대상으로 HPLC와 Jaffe 방법간의 비교, 요비중과의 상관성에 따른 보정전후 결과의 차이와 의미성에 대해 알아보고자 실시하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

1. 요중 크레아티닌 농도는 HPLC방법이 Jaffe방법보다 통계적으로 유의하게 높았으나($P<0.05$), 요중 마노산 보정농도는 크레아티닌의 방법에 따라 유의한 차이가 없었다($P>0.05$).

2. 톨루엔 노출군에서는 HPLC크레아티닌 방법이 보정값에 대한 상관관계가 가장 좋으나($P<0.05$), 대조군에서는 성별과 연령 등에 영향이 적은 요 비중이 가장 유의한 상관관계를 나타내고 있었다($P<0.05$).

3. 요중 대사산물인 마노산 등의 생체시료 결과를 요중 크레아티닌으로 보정할 경우에는 성별, 연령, 생산직과 사무직 등의 변수에 대한 영향을 감안한 농도별 유효범위 설정이 제도적으로 필요 할 것으로 생각한다.

향후, 요 중 유해화학물질의 생체시료대사 결과값에 대한 크레아티닌 보정은 요 중 크레아티닌 농도의 영향요인, 보정방법의 적법성, 대사물질의 세노관 통과여부 등에 대한 변수를 감안하여야하며, 좀더 표본단위가 큰 심층적 후속연구를 수행하여, 본 연구를 보완할 필요가 있을 것으로 판단한다.

References

Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic

monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 113(2): 192-200. 2005

Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3(2): 348-354. 2008

Carrieri M, Trevisan A, Bartolucci GB. Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001; 74(1): 63-67. 2001

Chadha V, Garg U, Alon US. Measurement of urinary concentration; a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol.* 16(4): 374-82. 2001

Chang SH, A study on the Correlation of Ambient Toluene and Xylene with Biological Monitoring Index : The Kor, *J. Occup. Med.* 295-305. Vol. 7. No.2.October. 1995

Chang SS, Park CY, Lee KS, Roh YM. Effect of Aldehyde dehydrogenase2 (ALDH2) genotypes in urinary hippuric acid excretion as a biological exposure index of toluene. *Korean J Occup Environ Med.* 8:454-65. 1996

Davies KM, Heaney RP, Rafferty K. Decline in muscle mass with age in women: a longitudinal study using an indirect measure. *Metabolism.* 51(7): 935-939. 2002

Ha CS, Son SW. The effect of short-term creatinine supplementation on strength and urinary creatinine concentration in university football players. *The Korean journal of sports Science* Vol.11. No2, pp. PP575~585

Hall Moran V, Leathard HL, Coley J. Urinary hormone levels during the natural menstrual cycle: the effect of age. *J Endocrinol.* 170(1): 157-164. 2001

Hamouti N, Del Coso J, Avila A, Mora-Rodriguez R. Effects of athletes' muscle mass on urinary markers of hydration status. *Eur J Appl Physiol.* 109(2): 213-219. 2010

Hwang JH, Kim JJ, Lee KJ, Roh JH, Won JW, Kim CN, Lee HJ. Comparison of urinary hippuric acid, toluene and o-cresol as biological exposure indices for workers exposed to toluene. *J Korean Soc Occup Environ Hyg.* 12(2):79-87.2002

Jung KS, Kim NS, Lee BK. Urinary Creatinine Concentration in the Korean Population in KNHANES IV, *J Korean Environ Health Sci,* 38(1): 31-41. 2012. 2009

Kawada T, Tohyama C, Suzuki S. Significance of the

- excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health*. 62(1): 95-100. 1990
- Kim BS, Park CY, Yim HW, Kim HA, Oh SY. Effects of Respirator Use Evaluated by Urinary Hippuric Acid Concentration in Toluene-Exposed Worker. *Korean J Occup Environ Med*;13(4):461-469.2001
- Kim DK, Song JW, Park JD, Choi BS. A Comparison of the Adjustment Methods for Assessing Urinary Concentrations of Cadmium and Arsenic: Creatinine vs. Specific Gravity. *J Korean Environ Health Sci*, 37(6): 450-459. 2011
- Kim JJ, Ham JO, Ahn KD, Lee BK, Paik NW: A study on Urinary Hippuric Acid Subjective Sy, toms in toluene Exposed Workers, *The Kor. J. of Occup. Med.* Vol. 1. No, 2 Nov., 1989
- Kim JY, Kwon WY, Suh SI, Kyo In. Uncertainly evaluation for the determination creatinine in urine by LC-MS/MS. *Analytical science & Technology* Vol. 25, No.1, 83-90, 2012
- L. Alessio, A. Berlin, A. Dell'Orto: Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Arch Occup Environ Health* 55:99-106. 1985
- Lee BH, Kim DJ, Huh WS, Kim YG, Oh HY, Kang WH, Kim B. Clinical Utility of Random Spot Urine Protein to Creatinine Ratio Modified by Estimated Daily Creatinine Excretion. *The Korean Journal of Nephrology* 24. No5, pp 749-754. 2005
- Lee JH, Ahn RM, Kang HS, Choi SN, Factors Associated with the Concentrations of Urinary Creatinine in Korean Children and Adolescents. *JKorean Environ HealthSci*, 38(4):291-299.2012
- Lee JH, Ahn RM. Relevance of Gender, Age and the Body Mass Index to Changes in Urinary Creatinine Concentration in Korean Adults *J Korean Env. Hlth. Sci.*, Vol. 36, No. 3, pp 215~221. 2010
- Lee JW. The Effect of Various Microorganisms Found in Urinary Tract Infectious on Creatinine. *K.J.N.*, Volume 10, Number 4, 1977
- Lee SS, Kim JH, Kim NS, Kim HS, Ahn KD, Lee BK. Associations of ALAD Genotype with Renal Function Indices in Lead Workers. *Korean J Occup Environ Med*, 16(2):200-209. 2004
- Lee YJ. Effect of Soft Drink on Urinary Hippuric Acid Excretion in Workers Exposed to Low dose Toluene, *Korean J Occup Environ Med*, 16(4):475-487. 2004
- Mage, D. T., Allen, R. H., Gondy, G., Smith, W., Barr, D. B. and Needham, L. L. : Estimating pesticide dose from urinary pesticide concentration data by creatinine correction in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III), *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 14, 457-465, 2004
- Mariella Carrieriá, Andrea Trevisan. Adjustment to concentration- dilution of spot urine samples correlation between specific gravity and creatinine. *int Arch Occup Environ Health*. 74, 63±67. 2001
- Moore RR Jr, Hirata-Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int*. 52(1): 240-243. 1997
- Riciun R. MOORE, JR., CHERYL A. HIRATA-DULAS, and BERTRAM L. K&sisu, Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney International*, Vol. 52. pp. 240-243. 1997
- Sheshadri Narayanan, Harold O. Appleton, Creatinine: A Review, *CLIN. CHEM*. 26/8, 1119-1126. 1980
- Suwazono Y, Akesson A, Alfvén T, Järup L, Vahter M. Creatinine versus specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers*. 10(2-3): 117-26. 2005
- Tae Young Han, Jin Ho Chun, Sung joon Kim, Sang Hwa Ohm, Dae Hwan Kim, Byung Chun: Atmospheric Toluene concentration and Urinary Hippuric Acid Concentration according to the Time of Shift. *The Kor.J. of Occp. Med.* Vol. 5. NO. 2. September. 1993
- Vimal Chadha, Uttam Garg, Uri S. Alon Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol*(2001) 16:374-382. INVITED REVIEW. © IPNA 2001
- Vimal Chadha · Uttam Garg · Uri S. Alon. Measurement of urinary concentration: *Pediatr Nephrol*. 16:374-382. 2001
- W. E. MITCH, V. U. COLLIER AND M. WALSER Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics and Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clinical Science* 5 8: 327-335. 1980