

만성폐쇄성폐질환을 동반한 광물성분진 노출 이직근로자의 철 결핍

이종성* · 신재훈 · 백진이 · 정지영 · 김형근¹ · 최병순

근로복지공단 직업환경연구원, ¹근로복지공단 인천병원

Iron deficiency in Retired Workers exposed to Mineral dust with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jong Seong Lee* · Jae Hoon Shin · Jin Ee Baek ·
Ji Yeong Jeong · Hyeong Geun Kim¹ · Byung-Soon Choi

Institute of Occupation and Environment, Korea Workers' Compensation & Welfare Service

¹Incheon Hospital, Korea Workers' Compensation & Welfare Service

ABSTRACT

Objective: Chronic obstructive pulmonary disease(COPD) is characterized by persistent airflow limitations associated with chronic inflammatory response due to noxious particles or gases in the lung. Iron deficiency is associated with chronic inflammation, such as COPD. The aim of this study was to evaluate the relationship among iron deficiency, iron homeostasis, and inflammation in retired miners with COPD.

Methods: The serum levels of ferritin, soluble transferrin receptor(sTfR), and transferrin saturation(TSat) as biomarkers for iron deficiency and high-sensitivity C-reactive protein(hsCRP) as a biomarker for inflammation and hepcidin as a biomarker for iron homeostasis were measured in 93 male subjects. Iron deficiency was defined as any one or more of (1) sTfR>28.1 nmol/L, (2) TSat<16%, and (3) ferritin<12 µg/L.

Results: Iron deficiency was found 28% of the study subjects. Median levels of serum hsCRP was significantly increased related to airflow limitation of COPD(GOLD 1, 0.09 µg/dL vs. GOLD 2, 0.17 µg/dL vs. GOLD 3≤, 0.30 µg/dL, p=0.010), and was positively correlated with hepcidin(p=0.009). Mean level of serum hepcidin was lower in COPD subjects with iron deficiency(p=0.004) and serum levels of hepcidin was negatively correlated with %FEV₁ predicted(p=0.030).

Conclusions: These results suggest that high serum levels of hepcidin are related to severe airflow limitation or inflammation and can decrease iron availability, regardless of iron status.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, hepcidin, iron deficiency, retired miner

I. 서 론

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 증가하고 있는 주요한 건강 문제이며 현재 세계에서 세 번째로 높은 사망 원인이다(Lozano et al., 2012). COPD는 일반적으로 진행성이며 기도와 폐에서 유해한 입자 또는 가스로 인한

만성 염증반응의 증가와 관련한 지속적인 기류 제한을 특징으로 하며, 예방과 치료가 가능한 질병으로 정의하고 있다. 폐에서의 염증반응은 호흡기뿐만 아니라 전신순환계에도 영향을 미칠 수 있다(Agusti et al., 2006). 석탄 분진과 결정형 유리규산 등과 같은 무기 분진에 노출될 경우 분진이 소기도에 축적되면서 염증 반응에 의해 기도변화, 폐기종 및 섬유화 등 여러

*Corresponding author: Jong Seong Lee, Tel: 010-2366-5075, E-mail: ljs5075@kcomwel.or.kr
2F Incheon Labor & Welfare Complex, 478, Munemi-ro, Bupyeong-gu, Incheon
Received: February 21, 2019, Revised: March 18, 2019, Accepted: March 18, 2019

© Jong Seong Lee <http://orcid.org/0000-0002-1672-0171>

© Jin Ee Baek <https://orcid.org/0000-0002-4932-8520>

© Hyeong Geun Kim <https://orcid.org/>

© Jae Hoon Shin <http://orcid.org/0000-0001-9436-6860>

© Ji Yeong Jeong <https://orcid.org/0000-0002-7009-1230>

© Byung-Soon Choi <https://orcid.org/0000-0003-3551-0804>

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.

가지 폐질환으로 진행될 수 있는데, 이러한 질병에는 고전적 의미의 진폐증을 비롯한 결절성 간질성 폐질환, 폐섬유화증, 폐부종 및 만성기관지염을 포함한 COPD 등을 일으킬 수 있다(Cohen et al., 2008).

빈혈은 COPD 환자에서 호발하는 합병증으로 인식되고 있는데, COPD 환자에서의 빈혈은 더 많은 의료자원 소비, 삶의 질 저하, 생존율 감소 및 입원 가능성 증가를 가져올 수 있다. COPD와 관련된 가장 흔한 유형의 빈혈은 전신성 염증에 의해 유발되는 만성질환성 빈혈(anemia of chronic disease, ACD)이다(Duru et al., 2012; Sarkar et al., 2015).

만성염증은 생체 내 철의 항상성에 영향을 줄 수 있다. 철은 산소와 에너지 대사에 필요하기 때문에 균형 있는 철 이용을 위해 생체내에서 hepcidin 등과 같은 철 조절 단백질 등에 의해 철 항상성이 유지되고 있다. 그러나 다양한 질병으로 인해 부적절한 hepcidin 농도 증가와 같은 항상성 파괴가 일어날 경우, 금속의 흡수 또는 분포의 부족으로 인한 철 결핍을 일으킬 수 있다(Pantopoulos et al., 2012). Nickol et al.(2015)은 COPD 환자에서 빈혈이 없는 철 결핍증상이 발생한다고 하였고, Drakesmith & Prentice(2012)는 염증이 hepcidin을 증가시켜 혈청 철과 섭취된 철의 이용률을 감소시킨다고 하였다. 생체 철 결핍은 철결핍성 빈혈의 가장 주요한 원인일 뿐 아니라, 헤모글로빈(hemoglobin, Hb)합성과 적혈구 생산 등에 영향을 주어 다양한 빈혈을 유발할 수 있다(WHO, 2007). 염증에 의해 유발될 수 있는 COPD에서의 비-빈혈성 철 결핍 환자는 기류 제한이 현저하게 악화되지 않았더라도 저산소 상태가 될 수 있기 때문에 COPD 환자의 치료에 있어 빈혈의 유무에 관계없이 철 결핍에 더 많은 주의를 기울여야 한다고 하였다(Nickol et al., 2015). 그러나 우리나라에서 COPD와 철 결핍 관련성 연구는 소수에 불과할 뿐 아니라, 직업적 노출을 알 수 없는 일반인을 대상으로 하고 있다.

Hepcidin은 철대사의 주요 조절인자로서 장내 철 흡수 및 태반 철 수송을 억제하고 대식세포와 간의 저장소로부터 재순환하는 철의 유리를 억제하는 등의 기전을 통해 혈중 철 수준을 조절한다. Hepcidin 발현의 증가는 궁극적으로 골수 적혈구로의 철 전달을 억제하기 때문에 만성 염증에서 나타나는 철-제한성 빈혈을 유발할 수 있으며(Ganz & Nemeth, 2011), hepcidin은 이러한 염증성 빈혈의 중요한 매개인자라고 하였다(Nemeth et al., 2003).

혈중 high-sensitivity C-reactive protein(hsCRP)은 생

체의 염증 또는 조직손상을 반영하는 급성기 반응물질로서 대식세포와 T-세포 등에서 유리되는 interleukin(IL)-6 등의 cytokine과 연관되어 간에서 합성된다(Pepys & Hirschfield, 2003). COPD 환자의 전신염증지표에 관한 메타분석에서 COPD환자의 CRP 농도가 일관성 있게 증가한다고 하였다(Gan et al., 2004; Chen et al., 2016; Su et al., 2016).

철 결핍은 빈혈 증상의 유무와 관계없이 여러 가지 만성질환의 합병증과 관련이 있고 예후에도 영향을 미칠 수 있다. 무기분진은 흡연 등과 무관하게 COPD의 위험요인이고, 특히 석탄광부 등은 COPD의 위험직종으로 알려져 있다(Meijers et al., 1997; Coggon & Anthony, 1998; Bergdahl et al., 2004). 그러나 COPD 환자를 대상으로 수행된 철 항상성과 관련된 철 결핍 연구는 매우 극소수에 불과하며, 더욱이 COPD의 주요 원인중의 하나인 직업적 노출을 고려한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 이 연구는 광물성 분진 노출력이 있는 COPD환자를 대상으로 기류제한 중증도에 따른 염증지표인 hsCRP의 증가여부를 확인하고, hsCRP 농도와 생체 철 조절인자인 hepcidin 농도 간의 관련성 분석을 통해 철 결핍연구를 하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

과거 석탄 또는 석재분진 등의 노출 경험이 있는 이직근로자로서 COPD의 업무상 질병 진단을 위해 2018년 3월부터 9월까지 ○○연구원에 내원한 수진자 중 COPD로 진단된 남자 93명이었다. 이 연구는 ○○연구원 기관생명윤리위원회(219993-201710-HR-06-01, 2017.11.14)의 연구계획 심의완료 및 연구대상자의 자발적 서면동의를 획득한 후 수행하였다.

2. 연구방법

1) 일반적 특성 및 COPD 진단

연구대상자의 나이, 체질량지수(body mass index, BMI), 분진 노출기간, 흡연여부, 당뇨병 및 고혈압 여부 등의 일반적 특성은 면접조사를 통해 조사하였다.

폐기능은 미국흉부학회/유럽호흡기학회에서 권장하는 방법을 준용하여 폐기능 검사기(Vmax22, SensorMedics, USA)로 검사하였다(Miller et al., 2005). 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 및 노력성 일초간 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)을 측정한다

후, 한국인 예측식(Choi et al., 2005)으로 각각의 예측치를 계산하였다. COPD의 진단은 대한결핵 및 호흡기학회에서 정하고 있는 기준(KATRD, 2005)에 따라 속효성 β_2 -기관지 확장제를 흡입한 후에 검사한 FEV₁이 200 mL 및 12% 미만으로 증가하고 일초율(%FEV₁/FVC)이 70% 미만인 경우로 하였다.

2) 생체시료 분석 및 철 결핍 여부

전혈 중의 Hb는 항응고제(EDTA)가 들어있는 채혈관에 채취한 혈액은 자동혈구분석기(XN2000, Sysmax, Japan)를 이용하여 분석하였고, 혈청 중의 hepcidin과 soluble transferrin receptor(sTfR)는 R&D systems(미국)사의 시약을 이용하여 효소결합면역흡착검사(Enzyme Linked immunosorbent assay, ELISA)로 분석하였고, B형 간염항원(hepatitis B antigen, HBsAg)과 ferritin은 화학발광효소면역측정기(ADVIA Center CP., SIEMENS, Germany)를 이용하여 분석하였다. 혈청 철, 포화철결합능(unsaturated iron binding capacity, UIBC) 및 hsCRP의 농도는 자동생화학분석기(7080 Automatic Analyzer, Hitachi High-Technologies Co., Japan)를 이용하여 분석하였다. 트랜스페린포화도(transferrin saturation, TSat)는 총철결합능(total iron binding capacity, TIBC)과 혈청 철을 이용하여 아래와 같은 계산식으로 산출하였다.

$$TIBC(\mu\text{g/mL}) = \text{UIBC}(\mu\text{g/mL}) + \text{혈청 철}(\mu\text{g/mL})$$

$$\text{TSat}(\%) = \text{혈청 철}(\mu\text{g/mL}) / TIBC(\mu\text{g/mL}) \times 100$$

혈청 중의 hsCRP와 hepcidin은 각각 염증 및 철 항상성 지표로 사용하였다. 연구대상자의 생체 철 결핍은 Nickol et al.(2015)의 분류방법에 따라 ferritin < 12 $\mu\text{g/L}$ 또는 TSat < 16% 또는 sTfR > 28.1 nmol/L인 경우로 정의하였다. 간기능은 혈청 중의 생체지표인 aspartate aminotransferase (> 38 IU/L), alanine aminotransferase (> 44 IU/L) 또는 gamma-glutamyl transpeptidase (> 73 IU/L), 신장기능은 blood urea nitrogen (> 20 mg/dL) 또는 creatinine (> 1.2 mg/dL)의 정상 참고치를 하나이상 초과하는 경우 각각 비정상적으로 분류하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SPSS 17.0 프로그램(SPSS, Chicago, IL, USA)으로 수행하였다. 나이, 체질량지수(body mass index, BMI) 및 %FEV₁ 예측치 등은 정규분포하였고, 분진노출기간과 및 hsCRP는 로그변환 후 정규분포 하였

으며 hepcidin은 제곱근(square root)변환 후 정규분포 하였다. 철 항상성 지표 hepcidin 및 염증지표 hsCRP 농도와 영향요인 간의 통계적 검정은 Kruskal-Wallis test 및 상관분석 등을 이용하여 수행하였고, 각 분석의 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 연구결과

1. 일반적 특성

연구대상자의 평균 나이와 분진 노출기간은 각각 69.4세와 13.5년이었고, 현재 흡연자는 연구대상자의

Table 1. General characteristics of study subjects(N=93)

Characteristics	Remarks
Age, years; AM \pm SD	69.4 \pm 6.4
BMI, kg/m ² ; AM \pm SD	22.8 \pm 3.6
Exposure period, years; GM(GSD)*	13.5(1.5)
Current Smoker; N(%)	23(24.7)
Hb, g/dL; AM \pm SD	14.7 \pm 3.7
Iron, $\mu\text{g/L}$; GM(GSD)†	88.2(3.7)
Ferritin, $\mu\text{g/L}$; GM(GSD)*	84.0(2.2)
sTfR, nmol/L; GM(GSD)*	24.9(1.2)
Hepcidin, $\mu\text{g/L}$; GM(GSD)†	19.7(3.8)
hsCRP, $\mu\text{g/dL}$; GM(GSD)*	0.15(3.16)
GOLD classification; N (%)‡	1, 18(19.4); 2, 65(69.9); 3 \leq , 10(10.8)
Iron deficiency; N(%)§	26(28.0)
Diabetes; N(%)	20(22.7)
Hypertension; N(%)	38(43.2)
Abnormal LFT; N(%)	17(18.3)
Abnormal KFT; N(%)	32(34.4)
HBsAg(+); N(%)	3(3.4)
Anemia; N(%)	8(9.1)

* Log transformed data

† Square root transformed data

‡ Severity of airway flow limitation in COPD(FEV₁/FVC < 0.7) patients: GOLD 1(mild), FEV₁ \geq 80% predicted; GOLD 2 (moderate), 50% \leq FEV₁ < 80% predicted; GOLD 3 \leq (severe or more): FEV₁ < 50% predicted

§ Iron deficiency: ferritin < 12 $\mu\text{g/L}$ or TSat < 16% or sTfR > 28.1 nmol/L

|| Anemia: hemoglobin < 13 g/dL(male)

Abbreviation: AM, arithmetic mean; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; GM, geometric mean; GOLD, global initiatives for obstructive lung disease; GSD, geometric standard deviation; SD, standard deviation; sTfR, soluble transferrin receptor; TSat, transferrin saturation(serum iron/total iron binding capacity \times 100)

24.7%(23명)이었다. 생체 철 결핍과 빈혈을 나타낸 경우는 각각 28.0%(26명)과 9.1%(8명)이었다(Table 1).

2. 혈청 중의 염증지표와 철 항상성지표 간의 관련성

hsCRP의 중위수 농도는 COPD의 기류제한 중증도가 심할수록 유의하게 증가하였고(GOLD 1, 0.09 $\mu\text{g}/\text{dL}$ vs. GOLD 2, 0.17 $\mu\text{g}/\text{dL}$ vs. GOLD 3 \leq , 0.30 $\mu\text{g}/\text{dL}$, $p=0.010$), hepcidin 농도는 통계적 유의성은 없었

으나 증가하는 경향을 나타냈다(GOLD 1, 12.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs. GOLD 2, 20.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs. GOLD 3 \leq , 32.7 $\mu\text{g}/\text{L}$, $p=0.305$). 혈청 hsCRP 농도는 비흡연군에 비해 흡연군이 유의하게 높았다(기하평균 0.13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ vs. 0.25 $\mu\text{g}/\text{dL}$, $p=0.024$)(Table 2).

혈청 hepcidin 농도는 FEV₁ 예측치와는 음의 상관성이 있었고($r=-0.225$, $p=0.030$)(Figure 1), hsCRP 농도와는 양의 상관성이 있었다($r=0.270$, $p=0.009$)(Figure 2).

Table 2. Levels of hepcidin and hsCRP in serum according to general characteristics

Characteristics		N	Hepcidin ($\mu\text{g}/\text{L}$) *		hsCRP ($\mu\text{g}/\text{dL}$) †	
			GM (Median)	p	GM (Median)	p
Age, years‡	- 69	49	20.0 (19.9)	0.799	0.18 (0.14)	0.227
	70 - 79	39	18.9 (20.3)		0.14 (0.18)	
	80 -	5	23.2 (32.1)		0.07 (0.09)	
BMI, kg/m^{2**}	≤ 25	64	18.7 (20.0)	0.389	0.14(0.14)	0.104
	>25	29	22.0 (20.1)		0.21(0.19)	
Exposure period, years‡	- 9	19	21.0 (28.9)	0.414	0.16 (0.18)	0.747
	10 - 19	58	18.0 (18.2)		0.15 (0.13)	
	20 -	16	24.6 (20.5)		0.16 (0.19)	
Current smoking**	No	70	19.8 (20.1)	0.900	0.13 (0.10)	0.024
	Yes	23	19.3 (19.8)		0.25 (0.24)	
GOLD classification‡	1	18	15.6 (12.0)	0.305	0.07 (0.09)	0.010
	2	65	19.9 (20.3)		0.18 (0.17)	
	3 \leq	10	26.3 (32.7)		0.24 (0.30)	
Iron deficiency**	No	67	22.9 (24.5)	0.004	0.15(0.14)	0.656
	Yes	26	12.5 (19.9)		0.17(0.16)	
Diabetes**	No	73	20.9 (20.6)	0.191	0.17 (0.17)	0.051
	Yes	23	15.5 (12.8)		0.10 (0.08)	
Hypertension**	No	52	21.8 (20.1)	0.223	0.15 (0.15)	0.996
	Yes	41	17.3 (19.8)		0.15 (0.14)	
Liver function‡	Normal	76	20.1 (20.1)	0.640	0.15 (0.14)	0.750
	Abnormal	17	18.0 (20.0)		0.18(0.10)	
Kidney function**	Normal	61	19.7 (20.0)	0.980	0.14 (0.14)	0.650
	Abnormal	32	19.6 (19.9)		0.14 (0.10)	
Hepatitis B antigen‡	Negative	90	19.6 (20.1)	0.896	0.14 (0.14)	0.446
	Positive	3	21.8 (14.5)		0.19 (0.10)	

* Square root transformed data

† Log transformed data

‡ Calculated by Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test

** Calculated by t-test or ANOVA

Abbreviation: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; GM, geometric mean; GOLD, Global Initiatives for Obstructive Lung Disease(severity of COPD airflow limitation); hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein)

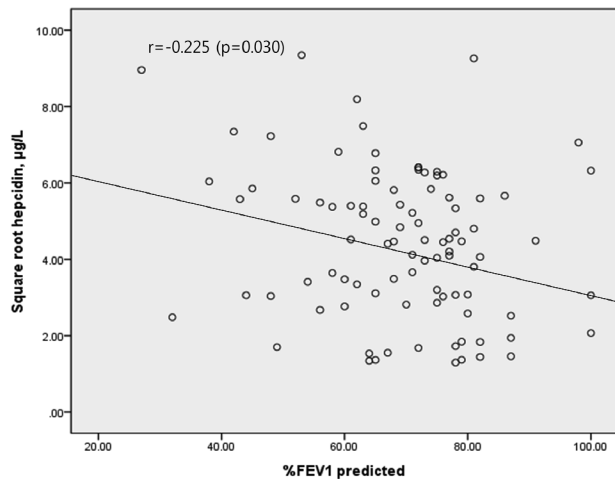


Figure 1. Scatter plot showing relationship between hepcidin and %FEV₁ predicted in the COPD subjects

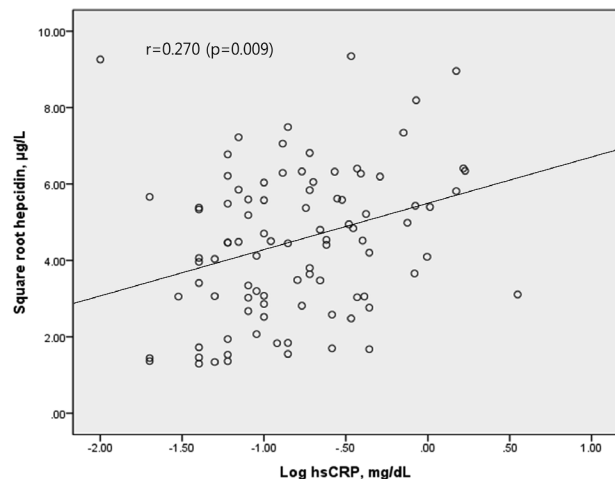


Figure 2. Scatter plot showing relationship between hepcidin and hsCRP in the COPD subjects

IV. 고 찰

일반 인구에서 빈혈의 빈도는 나이가 많아질수록 증가하고 COPD는 노령 인구에 영향을 미치는 질병이기 때문에 COPD에서의 빈혈은 노화 과정과 관련이 있으며, COPD 환자의 빈혈 유병률은 7.5~33% 정도라고 하였다(Sarkar et al., 2015). Halpern et al.(2006)은 COPD와는 별개로 빈혈에 의한 의료비용이 발생하며 사망률 증가와도 관련이 있다고 하였다. COPD의 발병과 진행의 주요한 위험요인은 흡연이지만(Strassmann et al., 2009), Balmes et al.(2003)은 COPD 환자의 10-20%가 직업적 노출에 의해 발병하며, Hnizdo et al.

(2002)은 비흡연 COPD 환자의 31.1%가 직업적 노출로 인해 발병한다고 추정하였다.

철은 상대적으로 쉽게 전자를 공여하거나 수용할 수 있는 특징으로 인해 거의 모든 유기체에 필수 금속이며, 인간과 같은 포유류 세포는 균형 있는 철 이용을 위해 생체 내 항상성을 유지하고 있다. ACD와 같은 만성염증은 생체 내 철의 항상성에 영향을 줄 수 있는데(Pantopoulos et al., 2012), 염증으로 인한 hepcidin 합성 증가는 혈청 철과 섭취된 철의 가용성을 감소시킬 수 있다고 하였다(Drakesmith & Prentice, 2012).

최근 COPD 환자의 철 항상성에 대한 선행연구는 주로 빈혈을 위주로 수행되었는데, COPD 환자에서 Hb과 적혈구용적치가 낮으면 사망률이 증가하고 치료 효과가 낮아진다고 하였다(Portillo et al., 2013; Silverberg et al., 2014). 빈혈의 혈액학적 진단기준은 Hb의 농도가 남자 <13 g/dL, 여자 <12 g/dL로 정하고 있다. 그러나 빈혈의 가장 흔한 원인은 철분 결핍이지만, 철분 결핍은 Hb합성, 적혈구 생산 또는 생존 등에 영향을 줄 수 있기 때문에 다양한 종류의 빈혈을 유발할 수 있으므로 Hb 농도만으로는 철 결핍 여부를 진단할 수 없다(WHO, 2007). 전통적으로 많이 사용되는 생체 철 상태의 검사방법은 혈청 철, 트랜스페린(transferrin) 또는 TIBC, TSat 및 ferritin 등이 있다. Ferritin은 철 저장 단백질로서 대부분 간, 비장 실질세포, 대식세포, 골격근 및 골수 조골구 등에 존재하고 혈청에는 미량 존재한다. 생체 철의 25%는 저장철 형태로 존재하며 이 중 2/3는 ferritin과 결합되어 있기 때문에 혈청 ferritin은 가용성 철 저장량에 대한 생체지표로 알려져 있다(Worwood, 1979). 철결핍성 빈혈을 구별할 수 있는 검사방법으로 혈청 트랜스페린수용체(sTfR)가 있다. 트랜스페린 수용체(transferrin receptor, TfR)는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 구성된 세포막 단백질로서 혈장 transferrin의 철을 적혈구아세포(erythroblast) 내부로 운반하는 역할을 담당한다(Cook et al., 1993). 실험실에서 분석이 가능한 sTfR은 조직 수용체의 절편형태로 TfR 농도와 비례하므로 sTfR농도는 TfR 농도를 반영할 수 있다(Ahn & Johnstone, 1993). 혈청 sTfR 농도는 철 저장량이 적당함에도 불구하고 조직의 철 부족상태인 기능적 철 결핍 상태에서 증가하며 ferritin과는 다르게 염증이나 감염에 의해 증가하지 않고 부족한 철 요구량을 반영하기 때문에 철결핍성 빈혈을 구별하는데 유용하다고 하였으며(Punnonen

et al., 1997), 혈청TfR는 골수의 적혈구 생성능과 조직의 철 부족을 정량적으로 평가하는데 유용한 지표라고 하였다(Beguin, 2003; Jayarane & Sthaneshwar, 2006). 이번 연구에서 WHO 기준에 의한 빈혈환자는 연구대상자의 9.1%로써 Joo et al.(2012)의 COPD환자에서의 빈혈 유병률 7.3%와 비슷한 수준이었다. 그러나 Nickol et al.(2015)은 COPD 환자대상의 코호트연구에서 연구대상자의 17.7%가 철 결핍이 있었고 빈혈이 없는 철 결핍이 흔히 나타나며 이는 염증에 의해 유발된다고 하였다. 이번 연구에서 생체 철 결핍을 나타낸 경우는 연구대상자의 28.0%(26명)로 Nickol et al.(2015)의 연구결과보다 약간 높았는데, 이러한 원인으로는 이번 연구의 연구대상자의 평균나이가 69.4세로 Nickol et al.(2015)의 67.6세보다 약간 노령인 것이 하나의 원인으로 판단되며, 또한 광물분진과 같은 직업적 노출에 의한 영향이었는데 대한 것은 추후 연구할 필요가 있다.

Hepcidin은 생체 철 항상성 유지를 위한 가장 중요한 조절인자로서 간에서 만들어지며, 생체 철 수준을 조절할 뿐 아니라 반대로 생체 철에 의해 조절된다. Hepcidin은 철결핍성 빈혈이 있는 경우 발현이 감소되지만 염증이 있는 경우 염증성 cytokine에 의해 급격히 발현이 증가된다(Ganz & Nemeth, 2011). 진행성 B형 간염(Wang et al., 2016)도 hepcidin 발현을 증가시킬 수 있다고 하였는데, 이번 연구에서 B형 간염과 hepcidin 농도 간의 관련성은 보이지 않았다. Hepcidin 발현이 증가하면 세포로부터 철분이 방출되는 것을 감소시켜 철분이 혈장으로 유입되는 것을 감소시키고 섭취한 철분의 흡수를 차단한다. 이러한 hepcidin 농도의 증가는 세포질 철분 축적 또는 철결핍성 빈혈을 유발할 수 있다. COPD 환자에서의 혈청 hepcidin 농도의 증가는 세포 외액으로의 철 전달과 대식세포에서 재생된 철분을 방출하지 못하게 하여 급격한 전신의 철 감소로 이어져 철 결핍을 초래할 수 있다(Portillo et al., 2013; Cloonan et al., 2017). Tandara et al.(2015)은 혈청 hepcidin 농도는 대조군에 비해 COPD 악화 및 안정기 환자에서 증가하였고, IL-6 및 CRP와는 양의 상관성이 있다고 하였다. COPD 환자에서 전신염증 지표와 IL-6 농도의 증가는 hepcidin 농도를 증가시킨다고 하였다. Nickol et al.(2015)은 만성 염증으로 인한 hepcidin의 농도 상승은 철분 감소에 적절히 반응하지

않아 기능적 철 결핍을 유발할 수 있고, COPD 환자는 철 결핍에 대한 반응으로 hepcidin의 부적절한 억제가 있을 수 있다고 하였다. 이번 연구에서도 철 결핍이 있는 경우 hepcidin 농도가 유의하게 낮았다(기하평균 $22.9 \mu\text{g/L}$ vs. $12.5 \mu\text{g/L}$, $p=0.004$). 이러한 결과는 생체 철 부족으로 인한 피드백으로써 hepcidin 농도가 감소하였거나, Nickol et al.(2015)과 같이 COPD 환자에서의 부적절한 hepcidin 억제 등이 원인이 될 수 있으나 명확한 기전에 대한 추가 연구의 필요성이 있었다. 이번 연구에서 혈청 hepcidin 농도는 FEV₁ 예측치와는 음의 상관성이 있었고($r=-0.225$, $p=0.030$), hsCRP 농도와는 양의 상관성이 있었으며($r=0.270$, $p=0.009$), COPD의 기류제한 중증도가 심할수록 통계적 유의성은 없었으나 증가하는 경향을 나타냈다(경증, $12.0 \mu\text{g/L}$ vs. 중등증, $20.3 \mu\text{g/L}$ vs. 중증 이상, $32.7 \mu\text{g/L}$, $p=0.305$). 이러한 결과는 혈청 hepcidin은 생체 철이 증가할 때 부적절한 억제가 있다는 선행연구와 일치하였고 염증지표 농도가 증가하거나 FEV₁ 예측치가 낮을수록 hepcidin의 농도가 증가하며, 비록 통계적 유의성은 없었지만 COPD 환자의 기류제한 중증도가 심할수록 농도가 증가하는 경향을 보였다. 따라서 기류제한 중증도가 심하거나 염증이 있는 COPD군에서의 hepcidin 농도 증가는 생체 내 철 가용성을 떨어뜨림으로써 철 결핍상태를 일으킬 가능성이 있다고 판단된다.

혈청 CRP 농도는 COPD가 악화할 경우 대조군에 비해 대부분의 연구에서 일관성 있게 증가한다고 하였다(Chen et al., 2016). 혈청 CRP 농도는 급성 COPD 악화환자에서 COPD의 중증도가 심할수록 증가하며(Tkacova et al., 2007), 안정기 COPD환자에서도 대조군에 비해 증가하고(Karadag et al., 2008), FEV₁과는 음의 관련성이 있다고 하였다(Fogarty et al., 2007). 이번 연구에서 혈청 hsCRP의 농도는 비흡연군에 비해 흡연군의 기하평균 농도가 높았고($0.13 \mu\text{g/dL}$ vs. $0.25 \mu\text{g/dL}$, $p=0.024$), COPD의 기류제한 중증도가 심할수록 중위수 농도가 유의하게 증가하였으며(경증, $0.09 \mu\text{g/dL}$ vs. 중등증, $0.17 \mu\text{g/dL}$ vs. 중증 이상, $0.30 \mu\text{g/dL}$, $p=0.010$), hepcidin 농도와 양의 상관성을 나타냈다($r=0.270$, $p=0.009$). 이러한 결과로 볼 때, 염증지표인 hsCRP의 농도는 COPD 기류제한 중증도가 심할수록 증가하며, hsCRP의 농도 증가는 hepcidin 농도 증가와 상관성이 있었다.

V. 결 론

석탄 등의 광물분진에 노출 경험에 있는 이직근로자에서 발병한 COPD 집단을 대상으로 생체 철 항상성 지표, 염증지표 및 COPD 중증도 간의 관련성을 분석한 결과, 염증지표인 hsCRP의 농도는 흡연자 및 COPD 기류제한 중증도가 심할수록 증가하였고, 혈청 hepcidin 농도와 양의 상관성이 있었다. 이러한 결과로 볼 때, COPD 환자의 기류제한이 심하거나 염증이 있는 경우, 생체 철 농도와 관계없이 철 항상성 조절인자인 혈중 hepcidin 농도를 증가시켜 생체 내 철 가용성 감소로 인한 철 부족상태를 일으킬 수 있다고 판단된다. 다만, 이번 연구는 연구대상자가 적었다는 제한점이 있기 때문에 연구대상자를 확대할 필요가 있고, 광물성분진 노출근로자에서 호발하는 진폐증에서의 철 결핍 연구도 필요하였다.

감사의 글

이 연구는 2018년 근로복지공단 직업환경연구원에서 수행한 “광물성 무기분진 노출 이직근로자의 만성폐쇄성 폐질환과 철 항상성의 관련성 연구(과제번호 219993-201710-HR-06-01, 2017.11.14)”의 일부 연구결과입니다.

References

- Agusti A, Thomas a, Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:478-481. <https://doi.org/10.1513/pats.200603-058MS>
- Ahn J & Johnstone RM. Origin of a soluble truncated transferrin receptor. *Blood* 1993;81(9):2442-2451 (PMID:8481524)
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-797. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787>
- Beguín Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clinica Chimica Acta* 2003;329:9-22. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00005-6)
- Bergdahl IA, Tore'n K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004; 23: 402-406. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00034304>
- Choi JK, Paek DM, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:230-242. <https://doi.org/10.4046/trd.2005.58.3.230>
- Chen YW, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. *PLoS One* 2016;11(7):e0158843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158843>
- Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF et al. The “Irony” of Iron Over load and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(9):1103-1112. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0311PP>
- Coggon D & Anthony Newman TA. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998;53:398-407(PMID:9708233)
- Cohen RAC, Patel A, Green FHY. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:651-661. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1101275>
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.44.020193.000431>
- Drakesmith H & Prentice AM. Hpcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012;338(6108):768-772. <https://doi.org/10.1126/science.1224577>
- Duru S, Bilgin E, Ardic S. Hpcidin: A useful marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2012;7(1):31-35. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.91562>
- Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62(6):515-520. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.066969>
- Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
- Ganz T & Nemeth E. Hpcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62:347-360. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>
- Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:17. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-4-17>
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J*

- Epidemiol 2002;156(8):738-746(PMID:12370162)
- Jayaranee S & Sthaneshwar P. Serum soluble transferrin receptor in hypochromic microcytic anaemia. Singapore Med J 2006;47(2):138-142(PMID:16435056)
- Joo H, Park J, Lee SD, Oh YM. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. J Korean Med Sci 2012;27(8):901-906. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.8.901>
- Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Intern Med 2008;19(2):104-108. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.026>
- Korean academy of tuberculosis and respiratory diseases (KATRD). Guideline for COPD and asthma. Seoul: Seoul Medcus.; 2005. p. 26-27
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 2012;380(9859):2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. Mortality of Dutch coal miners in relation to pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, and lung function. Occup Environ Med. 1997;54(10):708-713(PMID:9404317)
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26: 319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003;101(7):2461-2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>
- Nickol AH, Frise MC, Cheng HY, McGahey A, McFadyen BM et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMJ Open 2015;5(7):e007911. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007911>
- Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. Biochemistry 2012;51(29):5705-5724. <https://doi.org/10.1021/bi300752r>
- Pepys MB & Hirschfield GM. "C-reactive protein: a critical update". J Clin Invest 2003;111(12):1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Portillo K, Martinez-Rivera C, Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? Int J Clin Pract 2013;67(6):558-565. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12125>
- Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997;89(3):1052-1057(PMID:9028338)
- Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. Lung India 2015; 32(2):142-151. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.152626>
- Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. BMC Pulm Med 2014;14:24. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-24>
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. Eur Respir J 2009; 34:634-640. <https://doi.org/10.1183/09031936.00167708>
- Su B, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016;11(4):e0150586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150586>
- Tandara L, Grubisic TZ, Ivan G, Jurisic Z, Tandara M et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. Clin Biochem 2015;48(18):1252-1257. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010>
- Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. Respir Med 2007;101(8):1670-1676. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.03.005>
- Wang J, Dong A, Liu G, Anderson GJ, Hu TY et al. Correlation of serum hepcidin levels with disease progression in hepatitis B virus-related disease assessed by nanopore film based assay. Sci Rep 2016;6:34252. <https://doi.org/10.1038/srep34252>
- World Health Organization(WHO). Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 2007. Available from: URL:http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf(download 2018.10.1.)
- Worwood M. Serum ferritin. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1979;10(2):171-204(PMID:378539)

<저자정보>

이종성(연구위원), 신재훈(책임연구원), 백진이(전임연구원), 정지영(연구원), 김형근(진단검사의학실장), 최병순(원장)