

만성폐쇄성폐질환을 동반한 이직광부에서 혈장 총 Peroxide 및 산화스트레스 지수 수준에 미치는 영향요인

이종성* · 신재훈 · 백진이 · 정지영¹ · 최병순

근로복지공단 직업환경연구원, ¹동아대학교 의약생명공학과

Influencing Factors of Plasma Levels of Total Peroxide and Oxidative Stress Index in Retired Miners with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jong Seong Lee* · Jae Hoon Shin · Jin Ee Baek · Ji Yeong Jeong¹ · Byung-Soon Choi

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

¹Department of Medical Biotechnology, Dong-A University

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. Increasing oxidative stress associated with COPD. The aim of this study was to evaluate the influencing factors of biomarkers for oxidative stress in retired miners with COPD.

Methods: The levels of total peroxide(TPx), total antioxidant capacity(TAC), and oxidative stress index(TPx/TAC ratio, OSI) in plasma as biomarkers for oxidative stress, serum C-reactive protein(CRP) as a biomarker for inflammation, and general characteristics were measured in 93 male subjects with COPD. COPD was defined as post bronchodilator FEV₁/FVC<0.7 by spirometry.

Results: Mean levels of TPx(p=0.013), TAC(p=0.010), OSI(p=0.040), and CRP(p=0.024) were higher in current smokers. Levels of TPx(β =0.445, p<0.001), TAC(β =0.490, p<0.001), and OSI(β =0.351, p<0.001) were related to CRP levels, and CRP levels were related to %FEV₁ predicted(β =-0.295, p=0.003) and current smoking(β =0.214, p=0.032).

Conclusions: These results suggest that oxidative stress was related to inflammation, and inflammation were related to decreasing %FEV₁ predicted and current smoking in retired miners with COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, oxidative stress index, retired miner, total peroxide

I. 서 론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 사망률을 나타내는 주요한 질병으로(Lozano et al., 2012), 일반적으로 진행성이며 기도와 폐에서 유해한 입자 또는 가스로 인한 만성 호흡기 염증반응의 증가와 지속적인 기류 제

한을 특징으로 한다. 석탄 및 석재분진과 같은 광물성 분진노출은 진폐증과 함께 COPD의 주요한 원인이며, 분진노출이 중단된 후에도 이러한 질병이 진행될 수 있기 때문에 이직자에 대한 건강관리가 필요하다(Porter et al., 2004).

생체 내 활성산소와 항산화제의 불균형으로 정의되는 산화스트레스는 COPD의 중요한 특징 중의 하나인데,

*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: May 11, 2020, Revised: May 31, 2020, Accepted: June 21, 2020

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

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

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

 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.

폐포 대식세포 및 호중구와 같은 염증세포를 활성화시키는 담배연기 또는 결정형 유리규산 등에 의해 산화스트레스가 증가할 수 있다(Babior, 1999; Barnes, 2004; MacNee, 2005). 특히 전이금속이 포함된 분진은 활성산소의 생성을 가중시킬 수 있다고 하였다(Schins & Borm, 1999). COPD 환자의 산화스트레스는 호흡기 염증과 상호 연관성이 있고(Kostikas et al., 2003), 기류제한 중증도와 관련성이 있다고 하였다(Tkacova et al., 2007; Singh et al., 2017). 생체 산화스트레스는 혈중의 산화제 및 항산화능을 이용하여 평가할 수 있는데(Fukui et al., 2011; Morimoto et al., 2016), Barany et al.(2017)은 혈장 중의 총 과산화물(total peroxide, TPx), 총 항산화능(total antioxidant capacity, TAC) 및 산화스트레스 지수(oxidative stress index: TPx/TAC ratio, OSI) 등을 이용하여 산화스트레스를 평가할 수 있다고 하였다.

혈중 C-reactive protein(CRP)은 간에서 합성되는 전신 염증지표로서(Pepys & Hirschfield, 2003), 많은 선형연구에서 COPD 환자의 혈중 CRP 농도가 유의하게 증가한다고 하였다(Karadag et al., 2008; Chen et al., 2016; Su et al., 2016). Gulumian et al.(2006)은 혈청 CRP가 COPD 환자의 염증지표로 유용하다고 하였다. 전신 염증반응은 COPD에 의한 폐 염증의 유출로 인해 나타날 수도 있지만, Fabbri & Rabe(2007)는 COPD가 만성 전신 염증증후군의 일부이기 때문에 폐의 증상은 다발성 장기 손상의 일부라고 하였다.

그러나 광물분진 노출근로자와 같이 COPD 유발물질에 노출력이 있는 집단에 대한 산화스트레스 연구는 활성산소 대사물질(reactive oxidants metabolites) 등을 이용한 Lee et al.(2019)의 연구를 제외하고는 거의 없을 뿐 아니라, 분진노출 집단을 대상으로 TPx, TAC 및 OSI 등을 이용한 산화스트레스 연구도 거의 없다. 따라서 이 연구는 COPD를 동반한 이직광부를 대상으로 혈중 산화스트레스지표 농도의 증가에 영향을 미치는 COPD 관련변수를 보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

연구대상자는 과거 석탄광산 등에서 광물분진의 노출 경험이 있는 이직광부로서 업무상 질병여부 진단을 위

해 ○○연구원에 내원한 수진자 중 COPD로 진단된 남자 93명이었으며, 흉부영상 자료에서 진폐증은 없었다. 이 연구는 ○○연구원 기관생명윤리위원회(No. 2017-02-02, 2016.11.24)의 연구계획 승인 및 연구대상자의 자발적 서면동의를 받은 후 수행하였다.

2. COPD 진단 및 혈중 생체지표 농도 분석

연구대상자의 나이, 체질량지수(body mass index, BMI), 분진 노출기간 및 흡연여부 등의 일반적 특성은 면접조사를 통해 조사하였다. 폐기능은 미국흉부학회/유럽호흡기학회에서 권장하는 방법(Miller et al., 2005)을 준용하여 폐기능 검사기(Vmax22, sensorMedics, USA)로 검사하였다. 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 및 노력성 일초간 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)을 측정 후, 한국인 예측식(Choi et al., 2005)에 따라 각각의 예측치를 계산하였다. COPD의 진단은 대한결핵 및 호흡기학회에서 정하고 있는 기준(KATRD, 2005)에 따라 속효성 β_2 -기관지 확장제를 흡입한 후 검사한 FEV₁이 200 mL 및 12% 미만으로 증가하고 일초율(%FEV₁/FVC)이 70% 미만인 경우로 하였다.

헤파린 항응고제로 처리한 혈장 중의 TPx(Oxystat assay Kit, Biomedica, Austria)와 TAC(Oxiselect total antioxidant capacity assay kit, Cellbio labs, USA)는 효소면역분석법(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 제조사에서 제시한 방법에 따라 분석하였고, OSI는 TPx/TAC의 비율로 산출하였다. CRP와 간 염증지표 농도는 항응고제가 들어있지 않은 혈액에서 혈청을 분취한 후 자동생화학분석기(7080 automatic analyzer, Hitachi High-Technologies Co., Japan)로 분석하였다. 염증성 간기능 이상자는 생체지표(Anderson & Cockayne, 2003)인 혈청 중의 aspartate aminotransferase(>38 U/L), alanine aminotransferase(>44 U/L), alkaline phosphatase(>338 U/L), total bilirubin(>1.2 mg/dL), 또는 lactate dehydrogenase(>211 U/L) 등의 정상 참고치를 하나이상 초과하는 경우로 하였다.

3. 자료분석

통계분석은 SPSS 17.0 프로그램(IBM SPSS statistics, USA)으로 수행하였다. 나이, BMI, %FEV₁ 예측치 및 OSI 등은 정규분포 하였다. 분진노출기간, TPx, TAC

및 CRP는 로그변환 후 정규분포 하였으며, %FVC 예측치와 %FEV₁/FVC는 세제곱변환 후 정규분포 하였다. 일반적 특성별 생체지표농도는 t-test, ANOVA 또는 중위수 검정을 통해 비교하였고, 생체지표에 대한 관련성 여부는 다중회귀분석을 이용하여 검정하였다. 각 분석의 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. 일반적 특성

연구대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 연구대상자의 평균 나이는 69.4세였고, 평균 분진노출기간은 13.5년이었다. 흡연자는 연구대상자의 24.7%(23명)이었다.

2. 혈중 생체지표 농도

일반적 특성별 생체지표농도는 Table 2와 같다. 흡연

군의 TPx(467.0 $\mu\text{mol/L}$ vs. 647.3 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.013$), TAC(168.7 $\mu\text{mol/L}$ vs. 191.9 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.010$), OSI(3.02 vs. 3.67, $p=0.040$) 및 CRP(1.32 mg/L vs. 2.46 mg/L, $p=0.024$) 평균 농도가 비흡연군보다 높았다. %FEV₁ 예측치 80% 미만자에서 CRP(0.85 mg/L vs. 1.70 mg/L, $p=0.004$) 중위수 농도가 높았고, COPD 기류제한이 중증도가 심할수록 TAC(GOLD 1, 167.0 $\mu\text{mol/L}$ vs. GOLD 2, 175.0 $\mu\text{mol/L}$ vs. GOLD 3 \leq , 212.3 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.025$)와 CRP(GOLD 1, 0.85 mg/L vs. GOLD 2, 1.70 mg/L vs. GOLD 3 \leq , 3.00 mg/L, $p=0.010$)의 중위수 농도가 증가하였다.

혈중 생체지표 농도에 대한 다중회귀분석 결과, TPx 농도증가는 CRP($\beta=0.445$, $p < 0.001$) 농도증가 및 BMI($\beta=-0.260$, $p=0.006$) 감소와 관련이 있었고, TAC 농도증가는 CRP($\beta=0.490$, $p < 0.001$) 농도증가와 관련성이 있었다. OSI의 증가는 CRP($\beta=0.351$, $p < 0.001$) 농도증가 및 BMI($\beta=-0.263$, $p=0.008$)의 감소와 관련이

Table 1. Characteristics of COPD patients(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)
%FVC predicted; GM(GSD) [†]	88.7(64.0)
%FEV ₁ predicted; AM \pm SD	69.4 \pm 14.1
%FEV ₁ /FVC; GM(GSD) [†]	57.4(43.1)
Current smoker; N(%)	23(24.7)
Cumulative smoking, pack-years; GM(GSD) [‡]	14.9(6.4)
Degree of COPD severity, GOLD; N(%) [§]	1, 18(19.4); 2, 65(69.9); 3 \leq , 10(10.8)
Inflammatory liver dysfunction; N(%)	48(51.6)
TPx, $\mu\text{mol/L}$; GM(GSD)*	506.3(1.7)
TAC, $\mu\text{mol/L}$; GM(GSD)*	174.2(1.2)
OSI; AM \pm SD	3.18 \pm 1.31
CRP, mg/L; GM(GSD)*	1.54(3.16)

* Log transformed data

[†] Cubic 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

^{||} One or more exceeded reference level of serum indices related to liver inflammation: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, or lactate dehydrogenase

Abbreviations: AM \pm SD, arithmetic mean \pm standard deviation; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; GM(GSD), geometric mean(geometric standard deviation); GOLD, global initiatives for obstructive lung disease; OSI, oxidative stress index; TAC, total antioxidants capacity; TPx, total peroxide

Table 2. Mean levels of biomarkers as related to general characteristics

Characteristics	N	TPx* ($\mu\text{mol/L}$)	TAC* ($\mu\text{mol/L}$)	OSI	CRP* (mg/L)
Age(years) [†]					
- 64	24	549.0(1.8)	190.5(1.3)	3.16 \pm 1.36	1.82(3.50)
65 - 74	48	468.0(1.8)	164.7(1.2)	3.12 \pm 1.35	1.44(3.36)
75 -	21	552.3(1.6) (p=0.367)	178.6(1.2) (p=0.016)	3.33 \pm 1.23 (p=0.840)	1.49(2.41) (p=0.710)
BMI(kg/m^2) [†]					
\geq 25	64	516.1(1.8)	172.9(1.2)	3.30 \pm 1.44	1.35(2.99)
<25	29	485.3(1.6) (p=0.620)	177.1(1.3) (p=0.607)	2.91 \pm 0.95 (p=0.179)	2.06(3.44) (p=0.104)
Exposure period(years) [†]					
- 9	19	541.9(52.5)	175.6(45.3)	3.09(54.2)	1.80(50.4)
10 - 19	58	483.1(44.0)	175.7(46.1)	2.86(44.4)	1.25(45.4)
20 -	16	597.2(51.3) (p=0.383)	180.9(52.2) (p=0.692)	3.15(47.9) (p=0.386)	1.85(48.8) (p=0.747)
Current smoking [†]					
No	70	467.0(1.7)	168.7(1.2)	3.02(1.26)	1.32(3.06)
Yes	23	647.3(1.7) (p=0.013)	191.9(1.3) (p=0.010)	3.67(1.39) (p=0.040)	2.46(3.08) (p=0.024)
Cumulative smoking(pack-years) [†]					
Never	12	476.7(37.3)	162.1(38.3)	2.92(39.3)	0.90(36.7)
0.1 - 20	44	573.3(50.1)	177.2(49.4)	3.18(49.1)	1.25(43.2)
21 -	37	502.8(46.5) (p=0.346)	168.1(47.0) (p=0.452)	3.06(47.0) (p=0.537)	2.40(54.9) (p=0.055)
%FVC predicted [†]					
\geq 80	80	529.0(48.2)	175.7(46.6)	3.16(48.5)	1.35(46.5)
<80	13	422.5(39.7) (p=0.293)	178.4(49.4) (p=0.735)	2.62(38.1) (p=0.199)	2.22(50.0) (p=0.665)
%FEV1 predicted [†]					
\geq 80	18	554.7(47.1)	167.0(39.6)	3.29(50.2)	0.85(30.5)
<80	75	496.5(47.0) (p=0.992)	176.8(48.8) (p=0.194)	2.87(46.2) (p=0.576)	1.70(51.0) (p=0.004)
Degree of COPD severity [†]					
GOLD 1	18	554.7(47.1)	167.0(39.6)	3.29(50.2)	0.85(30.5)
GOLD 2	65	487.7(45.3)	175.0(45.9)	2.86(45.0)	1.70(49.8)
GOLD 3 \leq	10	686.4(58.0) (p=0.383)	212.3(67.7) (p=0.025)	3.75(54.2) (p=0.517)	3.00(58.2) (p=0.010)
Inflammatory Liver dysfunction [†]					
Normal	45	497.1(1.6)	174.3(1.2)	3.07(1.20)	1.49(3.00)
Abnormal	48	515.0(1.8) (p=0.758)	174.1(1.3) (p=0.977)	3.28(1.42) (p=0.447)	1.60(3.33) (p=0.760)

* Log transformed data

[†] Calculated by t-test or ANOVA, arithmetic mean \pm standard deviation, geometric mean(geometric standard deviation)

[‡] Calculated by Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis H test, median(mean rank)

Abbreviation: BMI, body mass index; GM, geometric mean; CRP, high sensitivity C-reactive protein; GOLD, global initiatives for obstructive lung disease; OSI, TPx/TAC ratio; TAC, total antioxidants capacity; TPx, total peroxide

Table 3. Independent factors associated with biomarkers(N=93)

Variables		B	SE	β	p-values
Dependents	Independents [†]				
Log TPx(μ mol/L)	Constant	3.057	0.140		<0.001
	Log CRP	0.213	0.044	0.445	<0.001
	BMI	-0.017	0.006	-0.260	0.006
	Adjusted R ²	0.227			
	F	14.48(p<0.001)			
Log TAC(μ mol/L)	Constant	2.224	0.009		<0.001
	Log CRP	0.090	0.017	0.490	<0.001
	Adjusted R ²	0.231			
	F	28.68(p<0.001)			
OSI	Constant	5.189	0.805		<0.001
	Log CRP	0.926	0.254	0.351	<0.001
	BMI	-0.096	0.035	-0.263	0.008
	Adjusted R ²			0.156	
	F			9.52(p<0.001)	
Log CRP(mg/L)	Constant	0.852	0.249		0.303
	%FEV ₁ predicted	-0.010	0.003	-0.295	0.003
	Current smoking	0.246	0.113	0.214	0.032
	Adjusted R ²	0.123			
	F	7.43(p=0.001)			

Statistics were analyzed by stepwise method in multiple linear regression analysis

* B, regression coefficients; SE, standard error; β , standardized B

[†]Including independent variables were age, BMI, exposure period, current smoking(no/yes), pulmonary function(%FVC predicted, %FEV₁ predicted, %FEV₁/FVC ratio), inflammatory liver dysfunction(no/yes), and CRP

있었다. 산화스트레스 지표를 제외하고 분석한 CRP의 농도증가는 %FEV₁ 예측치(β =-0.295, p=0.003) 감소 및 흡연여부(β =0.214, p=0.032)와 관련이 있었다 (Table 3).

연구대상자의 나이, 분진 노출기간, 누적흡연량, %FEV₁/FVC 및 염증성 간기능 이상여부 등과 혈중 생체지표 간의 통계적 유의성은 없었다.

IV. 고 찰

COPD의 발병과 진행은 흡연, 전신염증, 산화스트레스, 저산소증 및 2차적인 생활습관 등과 가장 밀접한 연관성이 있다(Agusti et al., 2003; Strassmann et al., 2009). 석탄분진과 같은 유해인자 노출은 직접적인 호기염증을 유발할 수 있고, 이로 인해 활성화된 염증세포로부터 기인한 활성산소의 증가에 의한 산화스트레

스는 더 많은 손상을 일으킬 수 있다(Repine et al., 1997; Larsson, 2007; Singh et al., 2017).

생체 내에서 생성된 활성산소는 극히 짧은 반감기로 인해 산화스트레스 연구를 위한 생체지표는 주로 항산화 효소, 지질 과산화물 및 DNA 손상지표 등이 이용되고 있다(Gulumian et al., 2006). 최근 COPD의 산화스트레스 연구에 혈장 중의 총 산화도 또는 항산화능을 이용한 연구가 보고되고 있다(Fukui et al., 2011; Morimoto et al., 2016; Barany et al., 2017). 이번 연구에서 분석한 혈중 산화도 지표인 TPx는 흡연군에서 증가하였고(467.0 μ mol/L vs. 647.3 μ mol/L, p=0.013), 다중회귀분석결과 TPx 농도의 증가는 CRP 농도 증가와 관련이 있었다(β =0.445, p<0.001). 이러한 결과는 혈중 산화도 증가가 염증지표의 증가와 관련이 있다는 선행연구(Tkacova et al., 2007; Hirose et al., 2009)들과 일치하였다.

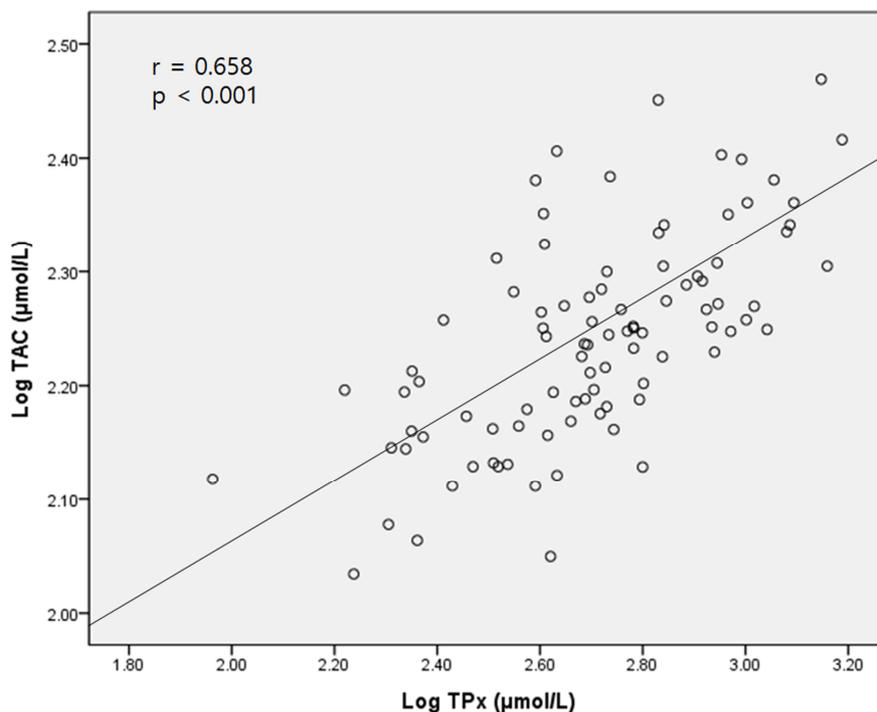


Figure 1. The relationship between plasma levels of total peroxide and total antioxidant capacity($r=0.658$, $p<0.001$)

COPD 환자는 증가된 활성산소가 항산화제를 소비하기 때문에 혈중 항산화도가 감소한다고 하였는데 (Hanta et al., 2006; ben Anes et al., 2014), Mak (2008)는 산화제에 대한 길항작용으로 인해 오히려 항산화도가 증가한다고 하였다. 이번 연구에서 혈장 항산화지표인 TAC 농도는 흡연군(168.7 $\mu\text{mol/L}$ vs. 191.9 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.010$)과 COPD 기류제한이 중증도가 심할수록 증가하였으며(GOLD 1, 167.0 $\mu\text{mol/L}$ vs. GOLD 2, 175.0 $\mu\text{mol/L}$ vs. GOLD 3 \leq , 212.3 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.025$), 다중회귀분석에서 TAC 농도 증가는 CRP 농도 증가와 관련이 있었다($\beta=0.490$, $p<0.001$). 또한 혈장 TAC농도는 TPx 농도와 양의 상관성이 있었는데 ($r=0.658$, $p<0.001$)(Figure 1), 이러한 결과는 Mak (2008)의 결과와 같았다.

Barany et al.(2017)는 산화스트레스를 OSI로 평가할 수 있다고 하였는데, 이번 연구에서 OSI의 평균은 흡연군이 높았고(3.02 vs. 3.67, $p=0.040$), 다중회귀분석결과 OSI는 염증지표인 CRP와 양의 방향으로 관련성이 있었다($\beta=0.351$, $p<0.001$). 이러한 결과는 염증이 산화스트레스와 관련이 있다는 선행연구들(Tkacova et al., 2007; Hirose et al., 2009)의 결과와 같았다.

COPD와 염증에 대한 선행연구들에서 COPD 악화

기간에 혈중 CRP 농도(Hurst et al., 2006; Chen et al., 2016; Taylan et al., 2017)와 백혈구 및 적혈구 침강속도(Taylan et al., 2017) 등의 염증 지표농도가 증가한다고 하였다. Agusti et al.(2012)은 COPD 환자의 혈중 CRP 농도가 흡연자에서 증가한다고 하였다. 흡연이 COPD의 가장 주요한 영향요인이라고 알려져 있으나(Strassmann et al., 2009; Lamprecht et al., 2011), 광물성 분진 역시 COPD의 위험요인이며 석탄 광부 등은 COPD의 위험직종이라고 하였다(Meijers et al., 1997; Coggon & Anthony, 1998; Bergdahl et al., 2004). 이직광부를 대상으로 수행한 이번 연구에서 혈중 CRP의 평균농도는 흡연군이 높았고(1.32 mg/L vs. 2.46 mg/L, $p=0.024$), 통계적 유의성은 없었지만 누적 흡연량이 많을수록 증가하는 경향을 나타냈으며 ($p=0.055$), 다중회귀분석에서도 흡연은 CRP농도의 영향변수였다($\beta=0.214$, $p=0.032$). Gan et al. (2004)은 COPD 환자의 혈중 CRP 농도는 폐기능 감소와 관련성이 있다고 하였는데, 이번 연구에서도 CRP의 중위수 농도는 %FEV₁ 예측치 80% 미만(0.85 mg/L vs. 1.70 mg/L, $p=0.004$) 및 COPD 기류제한이 중증도가 심할수록 증가하였으며(GOLD 1, 0.85 mg/L vs. GOLD 2, 1.70 mg/L vs. GOLD 3 \leq , 3.00 mg/L, $p=0.010$),

다중회귀분석에서도 혈청 CRP 농도의 증가는 %FEV₁ 예측치 감소와 관련이 있었다($\beta=-0.295$, $p=0.003$). 이러한 결과는 흡연군, 폐기능 감소 및 기류제한 중증도가 심할수록 혈청 CRP 농도가 증가한다는 선행연구들의 결과와 일치하였다.

이번 연구에서 BMI는 TPx($\beta=-0.260$, $p=0.006$)와 OSI($\beta=-0.263$, $p=0.008$)에 대해 음의 관련성을 보였으나, BMI 25 kg/m²으로 구분한 평균 분석에서는 통계적 유의성이 없었다. 따라서 향후 비만과 산화스트레스 지표 농도 간의 연구가 더 필요하였다.

이러한 결과들로 볼 때, COPD 환자의 산화스트레스 지표인 TPx, TAC 및 OSI의 증가는 전신 염증지표 CRP 농도의 증가와 관련이 있고, CRP농도의 증가는 %FEV₁ 예측치의 감소와 흡연이 관련이 있는 것으로 판단된다.

V. 결 론

COPD를 동반한 이직광부를 대상으로 산화스트레스 지표와 전신 염증지표, 흡연 및 폐기능 손실과 같은 COPD 관련변수 간의 관련성을 분석한 결과, 혈장 중의 TPx, TAC 및 OSI 등의 산화스트레스지표 농도는 전신 염증지표 CRP 농도와 관련성이 있었고, CRP 농도의 증가는 %FEV₁ 예측치 감소 및 흡연과 관련이 있었다. 이러한 결과로 볼 때, 광물분진 노출 경험이 있는 이직광부에서 발병한 COPD 환자의 혈청 산화스트레스의 증가는 흡연 및 폐기능 감소와 관련이 있는 염증지표 농도와 관련이 있는 것으로 판단된다.

References

Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:E37483 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>

Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-360 <http://doi.org/10.1183/09031936.03.00405703>

Anderson SC & Cockayne S. *Clinical Chemistry. Concepts & applications*. New York, The McGraw-Hill Co.; 2003. p. 285-96

Babior BM. NADPH-oxidase: an update. *Blood* 1999;

93(5):1464-1476 PMID:10029572

Barany T, Simon A, Szabo G, Benko R, Mezei Z et al. Oxidative Stress-Related Parthanatos of Circulating Mononuclear Leukocytes in Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev* 2017;1249614 <http://doi.org/10.1155/2017/1249614>

Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):515-48 <http://doi.org/10.1124/pr.56.4.2>

ben Anes A, Fetoui H, Bchir S, ben Nasr H, Chahdoura H et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction. *Biol Trace Elem Res* 2014;161(1):20-31 <http://doi.org/10.1007/s12011-014-0087-4>

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 <http://doi.org/10.1183/09031936.04.00034304>

Chen YW, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One* 2016;11:E0158843 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0158843>

Choi JK, Paek DM, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:230-242 <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2005.58.3.230>

Coggon D & Anthony Newman TA. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998;53:398-407 PMID: 9708233

Fabbri LM & Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-799 [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30281-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30281-6)

Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M et al. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2011;34(9):1041-1045 PMID:19403985

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 <http://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>

Gulumian M, Borm PJA, Vallyathan, Castranova V, Donaldson K et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility

- for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health, Part B* 2006;9:357-395 <http://doi.org/10.1080/15287390500196537>
- Hanta I, Kocabas A, Canacankatan N, Kuleci S, Seydaoglu G. Oxidant-antioxidant balance in patients with COPD. *Lung* 2006;184(2):51-55 <http://doi.org/10.1007/s00408-005-2561-4>
- Hirose H, Kawabe H, Komiya N, Saito I. Relations between serum reactive oxygen metabolites (ROMs) and various inflammatory and metabolic parameters in a Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2009;16(2):77-82 <http://doi.org/10.5551/jat.e265>
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-874 <http://doi.org/10.1164/rccm.200604-506OC>
- 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;19:104-108 <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.026>
- KATRD(Korean academy of tuberculosis and respiratory diseases). Guideline for COPD and asthma. Seoul: Seoul Medcus; 2005. p. 26-27
- Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S: Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003;124(4):1373-1380 PMID:14555568
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139(4):752-763 <http://doi.org/10.1378/chest.10-1253>
- Larsson K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD. *J Intern Med* 2007;262(3):311-340 <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01837.x>
- Lee JS, Shin JH, Baek JE, Jeong JY, Choi BS. Inflammation and oxidative stress as related to airflow limitation severity in retired miners with chronic obstructive pulmonary disease. *J Kor Soc Occup Environ Hyg* 2019;29(2):251-258 <https://doi.org/10.15269/JKSOEH.2019.29.2.251>
- 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;380:2095-2128 [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- MacNee W. Oxidants and COPD. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(6):627-41 <http://doi.org/10.2174/156801005774912815>
- Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(4):368-374 PMID:18371260
- 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 <http://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Morimoto M, Satomura S, Hashimoto T, Ito E, Kyotani S. Oxidative stress measurement and prediction of epileptic seizure in children and adults with severe motor and intellectual disabilities. *J Clin Med Res* 2016;8(6):437-444 <http://doi.org/10.14740/jocmr.2534w>
- Pepys MB & Hirschfield GM. "C-reactive protein: a critical update". *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812 <http://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Porter DW, Hubbs AF, Mercer R, Robinson VA, Ramsey D et al. Progression of lung inflammation and damage in rats after cessation of silica inhalation. *Toxicol Sci* 2004;79:370-380 <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfh110>
- Repine JE, BAST A, Lankhorst I, The Oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):341-357 <http://doi.org/10.1164/ajrccm>
- Schins RPF & Borm PJA. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: A review. *Am Occup Hyg* 1999;43(1):7-33 PMID:10028891
- Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol* 2017;85(2):130-137 <http://doi.org/10.1111/sji.12498>
- 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 <http://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:E0150586 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0150586>

Taylan M, Demir M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. Clin Respir J 2017;11:311-317 <http://doi.org/10.1111/crj.12336>

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 <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.03.005>

<저자정보>

이종성(연구위원), 신재훈(책임연구원), 백진이(전임연구원), 정지영(대학원생), 최병순(원장)