

연중독치료시 혈중연, 뇨중연, 뇨중 Coproporphrin, 뇨중 δ -Aminolevulinic acid의 변화

가톨릭의과대학 예방의학교실

유 병 국

(지도: 조 규 상 교수)

Change of Laboratory Parameters during Treatment of Lead Poisoning

Byoung Kook Yoo

Department of Preventive Medicine, Catholic Medical College, Seoul, Korea

Director : Prof. Kyu Sang Cho

In order to study the change of laboratory parameters of lead poisoning, 8 persons who had not been treated previously for lead poisoning (Group 1 and 6 persons who had been inadequately treated for few months for chronic lead poisoning at local clinic (Group 2) were examined.

They had occupational exposure to lead for 3 to 18 years (mean, 7.6). In group 1 blood lead, urine lead, urine coproporphyrin and δ -aminolevulinic acid levels before our treatment exceeded the critical levels of lead poisoning. In group 2 urine lead level exceeded but blood lead, urine coproporphyrin and δ -aminolevulinic acid levels were within normal limits.

All of them were treated with D-penicillamine for 4 months as inpatients at Industrial Accident Hospital.

The dose of D-penicillamine was the same in all patients; 600 mg per day p.o. and the chelating agent was administered every other week.

For laboratory analysis, 24 hour urine and 10 gm of whole blood were collected every 1 month on last day of non-administration period.

The results were as follows:

1. It was found that urine lead level was decreased below the critical level of lead poisoning after 4 month's treatment with D-penicillamine and blood lead level was decreased more progressively below the critical level after 1 month treatment.
2. Urine coproporphyrin and δ -aminolevulinic acid levels were decreased progressively to normal range after 1 month treatment.

3. Two months after treatment, blood lead, urine lead, urine coproporphyrin and δ -aminolevulinic acid levels showed some increasing trends.
4. Urine lead level should be checked in a person who had been inadequately treated with chelating agents because blood lead, coproporphyrin and δ -aminolevulinic acid might be in normal range.

서 론

연중독의 실험실검사방법은 크게 두가지로 나눌수 있다. 하나는 조직내 연합량을 측정하는 방법과 또 하나는 조직의 연대사결과물질을 측정하는 방법이다. (Baloh, R. N 1974) 조직내 연합량의 측정은 혈중연 분석, 뇨중연 분석, 모발내연 분석, 치아연 분석, 골내 연 분석등이 있으나 주로 혈중연 분석과 뇨중연 분석이 사용되고 있다. 연대사 결과물질의 측정은 free erythrocyte porphyrins (FEP), 뇨중 coproporphyrin, 뇨중 δ -aminolevulinic acid (이하 δ -ALA로 표시), 적혈구내의 δ -aminolevulinic acid dehydratase, 적혈구의 basophilic stippling을 이용하고 있다. 이중 연대사 물질들을 측정하는 방법은 신속하고 간단하기 때문에 연중독여부의 1차 검사방법으로 많이 사용되고 있다.

이들 여러가지 검사방법중 체내에 축적된 연의 함량을 정확히 반영하는 검사방법을 알아내기 위해 많은 사람들의 연구가 있었다.

체내에 축적된 연의 90% 이상은 3가지의 인산염으로 골조직 (petrous bone)에 침착되어 있기 때문에 골편내 연합량을 측정하는 것이 이론적으로는 가장 이상적이거나 골편을 얻기 힘들고 또 체내 축적량보다는 연의 병리생리학적인 문제가 더 크므로 체내 축적량의 약 2%를 차지하는 혈중연량의 측정이 연중독이나 연중독을 진단하는 단일검사방법으로는 가장 좋다고 알려져 있다 (Barry, P. S. I & Mossman, D. B. 1970, Lin-Fu, J. S. 1972).

그러나 만성중독인 경우와 과거에 다량의 연폭로가 있었던 경우에는 연섭취와 배설의 평형이 깨지기 때문에 혈중연이나 뇨중연 분석으로 체내 축적량을 알기 어렵다. 따라서 연배설 촉진제를 투여하여 mobili-

zation test를 하려는 시도가 있었다 (Chisolm, J. J. 1968. 박정일 1976).

저자는 만성연중독환자들중 치료를 받았던 환자와 받지 않았던 환자들에서 혈중연, 뇨중연, 뇨중 coproporphyrin, 뇨중 δ -ALA의 관계와 치료중 이들이 어떻게 변화되는가를 관찰하여 만성연중독과 과거 연흡수자들의 진단과 치료에 도움이 되고자 시도 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연중독으로 가톨릭의대부속 산업재해병원에 입원해 있던 환자 14명을 대상으로 하였다. 치료를 처음 받은 8명은 축전지회사에 근무하였으며 이를 1군으로 하였고 연체연구소에 근무한 6명은 수개월간 공장무실에서 Ca-EDTA로 치료를 받은 과거력이 있었으며 이를 2군으로 하였다 (표 1 참조).

2. 방 법

입원시 다른 일반검사와 함께 혈중연, 뇨중연, 뇨중 coproporphyrin, 뇨중 δ -ALA를 측정하고 D-penicillamine 600mg/day을 7일동안 투여하고 7일후 다시 재투약하였다. 이들의 평균 입원기간은 4개월이었으며 이들 검사는 30일 간격으로 투약전날 24시간 뇨와 혈액 10ml를 채혈하여 분석하였다.

또 제 2군은 퇴원한후 2개월후에 추적검사하였다. 뇨중연과 혈중연량은 dithizone 법에 의하여 정량분석하였다 (Kehoe, R. A 1963).

요즘 δ -ALA는 Nada들 (1969)에 의하여 고안된 방법으로 정량분석하였으며 이를 노비중 1,037로 보정하였다. 뇨중 coproporphyrin은 Askevold 변법에 의하여 정량분석하였다 (久保田와 土屋, 1972).

연정량을 하기 위한 혈액을 채취하는 기구와 용기도 25% 질산용액으로 비불한후 세척하여 사용하였다.

* 이 논문의 연구는 1978년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구비로써 이루어진 것임.

3. 성 적

제 1 군 및 제 2 군의 입원시 측정된 혈중연, 뇨중연, 뇨중 coproporphyrin과 뇨중 δ -ALA의 량 및 연령

연에 폭로된 기간은 표 1 과 같다.

제 1 군의 평균은 38세였고 평균폭로기간은 7.6년이었으며 제 2 군에서는 평균연령 36세 평균폭로기간 7.7년으로 평균연령과 평균폭로기간은 서로 비슷하였다.

Table 1. Initial laboratory data in lead poisoning patients with age and exposure periods to lead

Parameter Case	Age	Exposure period (years)	Urine Lead ($\mu\text{g/L}$)	Blood Lead ($\mu\text{g/L}$)	Coproporphyrin ($\mu\text{g/L}$)	α -ALA (mg/L)
Group 1						
1	32	6	343.8	73.5	412	12.9
2	51	10	645.0	151.3	838	40.1
3	35	4	697.0	74.8	106	7.3
4	40	10	191.7	70.0	308	7.2
5	42	4	250.0	87.3	169	2.5
6	37	18	211.9	73.2	438	17.2
7	39	5	267.0	76.0	466	9.3
8	28	3	195.7	72.5	738	23.0
Mean	38	7.5	362.8	84.8	434	14.9
SD	6.9	5.0	± 196.4	± 27.3	± 253	± 12.0
Group 2						
1	33	9	250.0	32.5	132	2.4
2	38	11	225.4	56.3	97	6.2
3	39	8	240.2	35.4	102	2.8
4	37	8	312.0	42.5	93	1.1
5	39	7	330.2	27.5	81	1.3
6	29	3	467.0	60.7	125	6.5
Mean	35.8	7.7	304.0	42.5	105	2.6
SD	4.0	2.7	90.1	13.4	19.6	2.0

제 1 군에서 입원시 혈중연량의 평균은 $84.8 \pm 27.3 \mu\text{g}/100\text{g}$, 뇨중연량은 $362.8 \pm 196.4 \mu\text{g}/\text{l}$, coproporphyrin량은 $434.5 \pm 253.7 \mu\text{g}/\text{l}$, δ -ALA량은 $14.9 \pm 12 \text{mg}/\text{l}$ 였다.

제 2 군의 혈중연량의 평균은 $42.5 \pm 13.4 \mu\text{g}/100\text{g}$, 뇨중연량은 $304 \pm 90.1 \mu\text{g}/\text{l}$, coproporphyrin량은 $105 \pm 19.6 \mu\text{g}/\text{l}$, δ -ALA 량은 $2.6 \pm 2.0 \text{mg}/\text{l}$ 였다.

제 1 군에서는 혈중연, 뇨중연, 뇨중 coproporphyrin, 뇨중 δ -ALA량은 모두 정상보다 크게 높는데 비해

제 2 군에서는 뇨중연은 정상보다 크게 높고 뇨중 coproporphyrin량은 약간 높으나 혈중연량이나 뇨중 δ -ALA량은 거의 정상범위를 보이고 있었다.

입원후 D-penicillamine을 7 일동안 투여하고 7 일 후 재투약하는 방법으로 하여 한달마다 투약전날 채뇨 및 채혈하여 검사한 성적은 표 2 와 같다.

제 1 군에서는 1, 2, 3, 4개월후의 검사성적이 뇨중연 259.3, 265.8, 221.3, $145 \mu\text{g}/\text{l}$ 로 시간이 지나감에 따라 현저히 감소하였으나 ($P < 0.01$) 혈중연은 53.5,

Table 2. Laboratory parameters of lead poisoning during consecutive periods of 4 months treatment with D-penicillamine

Parameter		Hospital month				
		0	1	2	3	4
Group 1	Urine lead ($\mu\text{g/L}$)	362.8	259.3	265.8	221.3	145.0
	Blood lead ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	84.8	53.5	44.0	41.9	39.1
	d-ALA (mg/L)	14.9	5.3	3.4	2.2	2.0
	Coproporphyrin (g/L)	434.0	83.7	59.0	39.4	36.4
Group 2	Urine lead ($\mu\text{g/L}$)	304.0	239.3	178.3	145.4	91.6
	Blood lead ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	42.5	30.1	29.8	30.2	27.1
	d-ALA (mg/L)	2.6	1.9	2.1	2.4	1.4
	Coproporphyrin ($\mu\text{g/L}$)	105.0	61.1	59.4	68.9	37.2

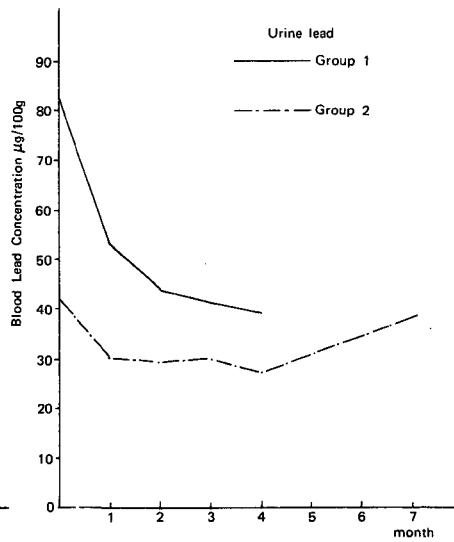
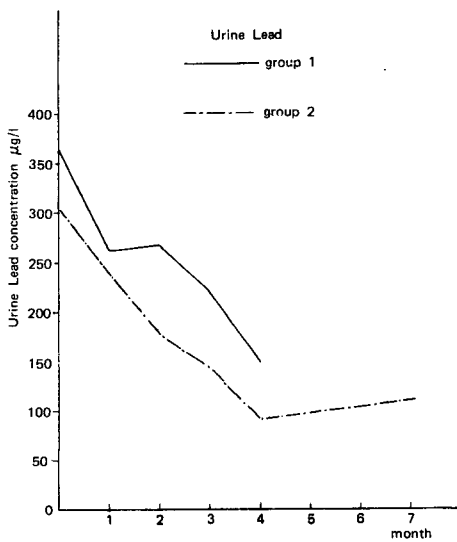
44.0, 39.1 $\mu\text{g}/100\text{gm}$ 으로 1개월 후에는 현저히 감소하였으나($P < 0.01$) 그 후에는 약간 감소하는 경향만을 보였다. δ -ALA와 coproporphyrin도 1개월후에 5.3mg/L, 83.7 $\mu\text{g}/\ell$ 로 현저히 감소하였고 그 후에는 δ -ALA 3.4, 2.2, 2.0 $\mu\text{g}/\ell$ coproporphyrin 59.39.4, 36.4 $\mu\text{g}/\ell$ 점차로 감소하였다.

제2군에서도 1, 2, 3, 4개월후의 검사성적이 뇨중연은 239.3, 178.3, 145.4, 91.6 $\mu\text{g}/\ell$ 로 시간이 감에 따라 현저히 감소하였으나($P < 0.01$) 혈중연은 301.1, 29.8, 30.2, 27.1 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 으로 변동이 없었다($P >$

0.01). 또 δ -ALA와 coproporphyrin에서도 1.9, 2.1, 2.4, 1.4mg/L와 61.1, 59.4, 68.9, 37.2 $\mu\text{g}/\ell$ 로 거의 변동이 없었다.

제2군에서는 퇴원후 2개월후 검사를 실시하였는데 퇴원시에 비해 뇨중연 91.6에서 111.8 $\mu\text{g}/\ell$ 로 혈중연 27.1에서 38.4 $\mu\text{g}/100\text{gm}$ 으로 δ -ALA 1.4에서 1.9mg/L로, coproporphyrin 37.2에서 84.3 $\mu\text{g}/\ell$ 로 상승하였다.

그림 1은 제1군과 제2군에서 입원당시부터 검사성적들의 변동을 표시하였다.



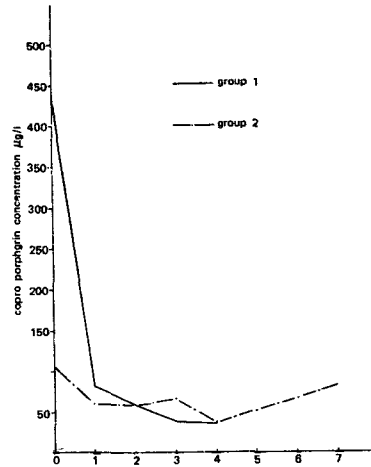
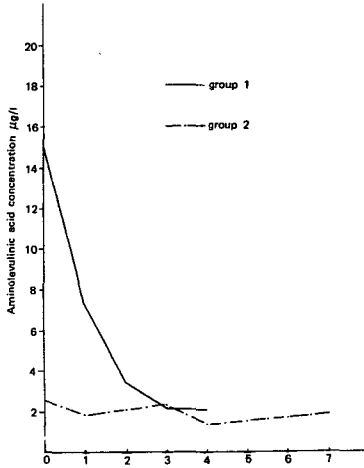


Fig. 1 Trends of laboratory parameters over time in lead poisoning patients.

그림 1에서 보듯이 제 1군에서는 뇨중연이 시간이 갈수록 감소하여 4개월 후에는 중독기준인 $150 \mu\text{g}/\ell$ 이하로 떨어졌고 제 2군에서도 급격히 감소하여 3개월 후에 중독기준 이하로 떨어졌으나 양군 모두 한국정상성인 남자의 뇨중연량보다는 높았으며 퇴원후 2개월 후에는 약간 상승함을 알 수 있었다.

혈중연량에서도 제 1군에서는 급격히 감소하여 1개월 후에 중독기준인 $60 \mu\text{g}/100\text{gm}$ 이하로 떨어져 계속 감소하였고 제 2군에서는 감소하는 추세는 보였으나 한국성인남자의 정상혈액중 연량과 비슷하였고 퇴원후 2개월 후에는 약간 상승함을 알 수 있었다. 뇨중 δ -ALA나 coproporphyrin도 제 1군에서는 1개월 후 거의 정상으로 되돌아온 후 점점 감소하는 추세를 보였고 제 2군에서는 처음부터 정상범위로 별 변화가 없었다.

4. 고 찰

연중독을 조기에 발견하고 예방하기 위한 여러가지 생화학적 검사가 시행되고 있으나 아직 어느 한 가지 방법도 연흡수 정도를 정확하게 나타내지 못하며 측정방법이 비교적 간편한 뇨중 coproporphyrin과 δ -ALA 배설량이 연흡수의 정도를 비교적 잘 나타낸다고 인정받아 오늘날 연취급자의 건강진단시 이상자를 조기에 발견하는 1차검사항목으로 채택되고 있다(Stankovic 1971).

혈중연과 뇨중연은 실험조작이 어렵고 장비가 비

싸며 측정오차가 크다는 단점이 있다. 또 혈중연량은 혈액의 pH에 따라 좌우되기 때문에(Hunter, 1962) 이것이 곧 체내 흡수량을 표시하지는 못하지만 연중독시 임상증세의 출현과 상관성이 제일 높아 단일 검사방법으로는 가장 좋다고 알려져 있다(Balow, R. W., 1974). 뇨중연량은 한개인에 있어서도 매일 매일 다를뿐 아니라, 배뇨시마다 다르기는 하지만 뇨비중을 보정하면 연흡수량과 어느 정도 상관성이 있다고 한다(Occupational Health Technical Information Service).

이들 검사방법들의 한국정상치를 살펴보면 혈중연량이 $22.2 \pm 10.8 \mu\text{g}/100\text{gm}$, 뇨중연량이 $36.6 \pm 16.4 \mu\text{g}/\ell$, δ -ALA $3.0 \pm 2 \text{ng}/\ell$, coproporphyrin $61.4 \pm 25.9 \mu\text{g}/\ell$ 라고 한다(유정식 1968, 오세민 1968., 김인영 1976).

연중독기준치는 혈중연량 $60 \mu\text{g}/100\text{gm}$, 뇨중연량 $150 \mu\text{g}/\ell$, δ -ALA $10 \text{mg}/\ell$, coproporphyrin $300 \mu\text{g}/\ell$ 이상을 잡고 있으며(노동청 1967)

정규철(1972)은 혈중연량 $90 \mu\text{g}/100\text{gm}$ 이상, 뇨중연량 $210 \mu\text{g}/\ell$ 이상, 뇨중 δ -ALA의 배설량 $23 \text{ng}/\ell$ 이상, 뇨중 coproporphyrin의 배설량 $215 \mu\text{g}/\ell$ 이상을 잡고 있다.

이상의 기준치로 보면 과거 연배설 촉진제를 사용하였던 제 2군에서는 뇨중연량 $304 \mu\text{g}/\ell$ 를 제외한 혈중연 $42.5 \mu\text{g}/100\text{g}$, δ -ALA $2.6 \text{mg}/\ell$ coproporphyrin $105 \mu\text{g}/\ell$ 는 정상범위내에 들어 1차검사로 뇨중 δ -

ALA와 coproporphyrin 배설량을 측정하였을 경우 정상자로 취급될 위험이 있었다.

연배설촉진제를 사용하였을 경우 왜 뇨중 연량만 높고 혈중연량을 포함한 다른 검사방법이 정상으로 되는지는 이해하기가 곤란하였다.

Haeger-Aronsen, B들(1974)은 δ -aminoclevlinic acid dehydratase는 폭로가 끝난후 4개월내에 약 30%가 정상으로 돌아오는데 비해 뇨중 δ -ALA는 거의 100%가 정상으로 되돌아오고 혈중연은 7개월후에도 20% 정도만이 정상으로 되었다고 하였다.

Hammond, P. B(1971)는 쥐에 연을 한번 혈관내로 주입시켰을 경우 30일후에는 골조직에 55%가 흡수되고 42%는 배설되었으며 60일 후에는 주입된 양의 약 50%가 자연배설되었다고 보고하였다.

그러나 본 관찰에서는 연배설촉진제인 D-penicillamine을 사용하였을때 혈중연은 급격히 떨어져 1개월후에 중독기준치 이하로 내려간 반면 뇨중연은 4개월 후에야 중독기준치 이하로 떨어졌다.

이는 D-penicillamine이 골조직에 침착된 연을 계속 끌어내어 배설을 촉진시키기 때문이라 생각된다.

δ -ALA와 coproporphyrin도 D-penicillamine을 투여하였을 경우 1개월후에 거의 정상으로 되돌아온 것으로 Haeger-Aronsen의 결과와 비슷하였다.

D-penicillamine 경구투여시 혈중연, 뇨중 δ -ALA, coproporphyrin은 빠른 시일내에 정상에 가깝게 떨어지는 반면 뇨중연은 계속 증가한다는 보고와 저자의 관찰은 일치하였다(Goldberg, A. 를 1963, Selonder, S. 1967).

따라서 연중독치료효과의 추측 및 판정에는 뇨중연 배설량을 중심으로 측정되어야 할 것으로 생각된다.

제 2 군에서 투약을 끝낸후 2개월후에 결사한 성적들이 약간 상승한 것은 골조직내의 연이 점차로 유리되기 때문인 것으로 생각되며 그 상승의 폭은 연의 체내축적량과 상관이 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자는 연중독치료시 혈중연, 뇨중연 뇨중 coproporphyrin, 뇨중 δ -ALA량의 변화를 관찰하기 위하여, 계속하여 약 7년동안 연에 폭로되어 검사실소

결과 임상증상등으로 연중독자로 판명된 14명을 대상으로 검사분석하였다.

대상자들은 처음 치료받는군과 과거에 치료를 받았던 군으로 나누었으며 양군 모두 D-penicillamine 200mg을 1일 3회 식전 1시간전에 경구투여 하였고 7일 간격으로 7일간 4개월 동안 투약하였다.

채뇨와 채혈은 1개월마다 투약전날 24시간뇨와 혈액 10g으로 하여 분석하였으며 연속적인 변동을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. D-penicillamine으로 치료시 뇨중연은 4개월내 중독기준치이하로 떨어졌으며 혈중연은 1개월내에 중독기준치이하로떨어졌으나 정상범위 보다는 높았다.
2. 뇨중 δ -ALA와 coproporphyrin은 1개월 내에 급격히 감소하여 정상범위로 돌아왔다.
3. 과거에 적절치 못한 치료를 받은 환자 에게서는 혈중연, δ -ALA, coproporphyrin은 거의 정상이었으나 뇨중연량은 매우 높았다.
4. 투약종결후 2개월에 검사결과는 뇨중연, 혈중연, δ -ALA, coproporphyrin 등이 상승하는 경향을 보였다.

인 용 문 헌

- Baloh, R. W. (1974). Laboratory diagnosis of increased lead absorption. Arch. Environ. Health 28, 198-208.
- Barry, P. S. I. & Mossman, D. B. (1970). Lead concentration in human tissues. Brit. J. Ind. Med. 27 339-351.
- Chisolm, J. J. (1968). The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. J. Pediatr. 73 1-38.
- 정규철(1972). 한국인의 연흡수에 의한 건강장해도의 판정기준에 관한 연구. 단행본. 노동청.
- Goldberg, A., Smith, J. A., and Loch Head, A. C. (1963). Treatment of lead poisoning with oral penicillamine. Brit. Med. J. 1 1270-1275.
- Haeger-Aronsen, B., Abdulla, M. and Fristedt, B. I. (1974). Effect of lead on δ -aminolevulinic

- acid dehydratase activity in Red Blood Cells, II. Regeneration of enzyme after cessation of lead exposure. Arch. Environ Health 29 150-153.
- Hammond, P. B. (1971). The effect of chelating agents on the tissue distribution and excretion of lead. Toxicol. Appl. Pharmacol. 18 296-310.
- Hunter, D. (1962). The disease of Occupation. 3rd ed. p 115 The English Universities Press. London.
- Kehoe, R. A. (1963). Industrial lead poisoning, Industrial Hygiene and Toxicology edited Patty, F. A. 2nd ed., Vol II p 941. Interscience Publishers, a division of John Wiley and Sons London.
- 김인영. (1976). 정상한국인의 요중 δ -Aminolevulinic Acid와 Coproporphyrin 배설량, 가톨릭大学医学部論文集 29, 217-222.
- 久保田重孝, 土屋健三郎 (1972). 職業病検診手技, p. 149-161. 東京. 興生社.
- Lin-Fu, J. S. (1972). Undue absorption of lead among children: A new look at an old problem. New Engl. J. Med. 286 702-709.
- 오세민 (1968). 연중독에 관한 연구 - 한국성인남자의 뇨중연량에 대하여 공중보건잡지 5 135-138.
- Occupational Health Technical Information Service: Lead poisoning in industry, California State Department of Public Health Bureau of Occupational Health.
- 박정일 (1976). D-penicillamine이 연배설 농도에 미치는 영향. 예방의학회지 9 87-94.
- 노동청 (1967), 「鉛, 그合金 또는 化合物로 因한 中毒」의 認定基準, 勤基法施行令 第54条 第14号 労働庁例規 第54号.
- Selander, S. (1967). Treatment of lead poisoning Brit. J. Industr. Med. 24 272-281.
- Stankovic, K. M. (1971). Biochemical test for the appraisal of exposure to lead. Arch. Environ. Health. 23 265-269.
- Wade, O., Toyokawa, k., Urata, G., Yano, Y. & Nakao, K. (1969). A simple method for the quantitative analysis of urinary δ -aminolevulinic acid to evaluate lead absorption. Brit. J. Industr. Med. 26 240-243.
- 유정식 (1968), 연중독에 관한 연구 - 한국성인남자의 혈액중연량에 대하여 공중보건잡지 5 129-134