

간경변 및 간암과 혈청 구리와 아연농도와의 관련성

계명대학교 의과대학 예방의학교실

현명수 · 서석권 · 윤능기 · 이종영 · 이승훈 · 이무식

=Abstract=

Association of Serum Copper and Zinc Levels with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma

Myung Soo Hyun · Suk Kwon Suh · Nung Ki Yoon · Jong Young Lee · Seoung Hoon Lee · Mu Sik Lee

*Keimyung University, School of Medicine,
Department of Preventive Medicine*

This study was done to identify the association between serum copper and zinc levels and the cirrhosis and hepatocellular carcinoma(HCC), and to evaluate its diagnostic value on liver diseases. Sixty-three healthy persons, 60 patients with cirrhosis and 33 patients with hepatocellular carcinoma were randomly selected and investigated for their general characteristics from October 1990 to August 1991. For analysis of the biochemical markers in liver function test and the serum copper and zinc levels, their fasting venous blood were sampled at 9:00 to 11:00 in the morning and centrifuged to separate the serum within one hour. All the samples were immediately analysed for biochemical markers and stored at -20°C in polypropylene tubes further copper and zinc analysis.

Mean of serum copper levels was $91.97 \pm 4.76 \mu\text{g}/\text{dl}$ in control, $106.21 \pm 2.73 \mu\text{g}/\text{dl}$ in cirrhosis and $127.05 \pm 0.77 \mu\text{g}/\text{dl}$ in HCC. The value of HCC was statistically significantly higher than that of the control and cirrhosis($p < 0.05$). Serum zinc levels were $110.82 \pm 7.24 \mu\text{g}/\text{dl}$ in control, $68.10 \pm 5.43 \mu\text{g}/\text{dl}$ in cirrhosis and $63.78 \pm 2.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ in HCC. The values of cirrhosis and HCC were statistically significantly lower than that of control($p < 0.05$). The Cu/Zn ratio was statistically significantly different among three groups($p < 0.05$).

Test total protein, albumin, ALP and total bilirubin of biochemical markers of liver function were statistically significantly different among three groups($p < 0.05$). Differences between cirrhosis and HCC for ALT and AST, and between the control and HCC for direct bilirubin were not statistically significant. Biochemical markers statistically significantly correlated with serum copper and zinc levels and Cu/Zn ratio($p < 0.05$), were variable in three groups.

In multiple logistic regression, odds ratio of serum copper level and Cu/Zn ratio had no

statistical significance on the cirrhosis and the HCC, but that of serum zinc was statistically significant as 0.951 and 0.952($p < 0.05$). Serum copper and zinc levels and Cu/Zn ratio were not statistically significantly different between the cirrhosis and HCC.

Albumin, ALP, zinc, total bilirubin and age among all variables were selected as main variables for three-group discriminant analysis. Percentage of "grouped" cases correctly classified by these five variables was 98.4 for control, 73.4 for cirrhosis, 75.7 for HCC and 84.0 for all subjects.

This study suggests that zinc may have an independently inhibitory effect on the liver disease and serum zinc level is considered to play a role as diagnostic marker on the hepatic disorders and be more useful than serum copper level and Cu/Zn ratio in diagnosis of the liver diseases.

서 론

간은 극미량원소 저장의 주된 장기이며(Mezey, 1979), 여러 기전으로 그들의 대사에 영향을 주고 있다(Ritland와 Aaseth, 1987). 극미량원소가 간질환의 발병 요인으로 역할을 하는지 간기능장애로 인해 이차적으로 그들의 항상성에 교란이 생기는지에 대해서는 아직도 완전히 밝혀져 있지 않으나 구리(Copper; Cu), 철(Iron; Fe), 셀레늄(Selenium; Se) 그리고 아연(Zinc; Zn)은 다른 극미량원소보다 간세포의 기능에 미치는 영향이 더 중요한 것으로 간주되어 왔다(Ritland와 Aaseth, 1987). 간질환의 하나인 Indian childhood cirrhosis(ICC)의 병인으로 구리나 아연 같은 극미량원소가 중요하게 생각되어지고 있고(Misra 등, 1989), 간경변이나 간암환자에서의 혈청 구리나 아연농도가 자주 보고되어 왔지만 완전한 일관성을 보이지는 않고 있으며, 아직도 간질환에 대한 혈청 구리나 아연농도의 의의는 명확하게 밝혀지지 못한 실정이다.

구리는 ceruloplasmine, monoamine oxidase, cytochrome-C oxidase와 같은 많은 효소들과 관계되어 있지만(Mezey, 1979), 효소계에 있어 그의 정확한 역할은 명백히 규명되어 있지 않다(O'Dell, 1976). 혈청 구리농도는 심한 구리결핍의 임상적 평가를 위해 통상적으로 측정하고 있으며(Gibson, 1990). 급만성 간질환에서 그 증가가 보고되어 왔다(Sunderman, 1973). 간경변에서 혈청과 간조직의 구리농도가 증가된다고 주장하고 있지만(Mezey, 1979), 원발성 담즙성 간경변 환자들의 혈청 구리농도 만이 건강 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고(Aaseth 등, 1984), 알콜성 간경변

(Aaseth 등, 1980)과 만성 활동성 간염(Aaseth 등, 1984)에서는 높지 않았다는 조사도 있다. Miatto 등(1981; 1985)은 혈청 구리농도가 간종양과 간경변의 감별 진단에 유용하며, 간종양에서 간경변보다 통계적으로 유의하게 높았다고 하였으나, Nagasue 등(1989)의 연구를 보면 혈청 구리농도가 간경변과 간암 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않고 있다.

아연은 alcohol dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase 그리고 carbonic anhydrase 등의 구성 성분이고(Vallee, 1959), 성장발육, 생식, 면역과 감각기능, 항산화성 방어, 세포막의 안정에 필수적이며(Cousins, 1986), 혈청이나 혈장의 아연농도는 아연의 영양상태 평가에 가장 널리 이용되고 있다(Gibson, 1990). 알콜성 간경변 환자에서 아연의 결핍이 Vallee 등(1956)에 의해 처음 보고된 이래 여러 간질환에서 혈청 아연농도의 감소가 관찰되었다(Kahn 등, 1965; Prasad 등, 1965; Bhandari 등, 1981; McClain과 Su, 1983; Misra 등, 1989). Halsted 등(1968a)은 혈장 아연농도가 간장질환에서 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮지만, 알콜성 간경변과 비 알콜성 간질환 사이에는 통계적인 유의한 차이가 없어 간장질환의 감별진단에는 가치가 없다고 하며, 최근 Nagasue 등(1989)은 간경변이나 간경변을 가진 간암 환자의 혈청 아연농도가 대조군보다 낮기는 하나 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다.

구미 선진국들에서는 주요 사망순위에 들지도 못하는 간질환 사망이 우리나라의 경우 전체 사망의 5.5%로 사망순위 5위를 차지하고 있고, 가장 활동적이라 할 수 있는 40대에서는 사망원인 중 간질환으로 인한 것이

15.8%나 되고 있다(통계청, 1990). 간경변의 경우 선진 외국에서는 30~65%가 알콜에 의한 Lannec형 간경변이지만(Gall, 1960 ; Krasner 등, 1977). 우리나라는 전후근과 정환국(1974)의 조사에서 보면 단지 7%만이 Lannec형이었다. 우리나라에서 질환과 크미량원소와의 관계에 대한 연구는 신장질환과 아연과 구리(권오선 등, 1985), 위장질환과 셀레니움(이종영 등, 1988) 그리고 허혈성 심질환과 셀레니움(최홍교, 1990) 등이 있으나 간질환에 대한 보고는 찾아보기 힘들었다.

혈청 구리와 아연농도의 간경변이나 간암과의 관련성에도 여전히 논란이 존재하고 있고, 우리나라에서는 간질환이 해결되어야 할 중요 문제로 남아 있다. 본 연구에서는 구미 선진국과 양상이 다른 우리나라의 간경변과 간암에 대한 혈청 구리와 아연농도를 조사하여 서로 간의 관련성을 밝히고, 혈청 구리와 아연의 간기능 검사의 생화학적 표지자와의 상관성을 파악하며 간경변과 간암에 대한 진단적 가치를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

대상자는 1990년 10월부터 1991년 8월 사이에 대구시 소재 모 대학병원의 내과와 종합건강진단을 받으러 내원한 사람들 중에서 간경변 환자 60명, 간암(hepatocellular carcinoma ; HCC) 환자 33명과 정상인 63명이었다. 대상자들에 대해 나이, 성별의 일반적인 특성과 함께 일상생활(간경변과 간암은 진단받기 전)에서의 음주습관은 주당 평균 음주 횟수로, 그리고 흡연습관은 비흡연, 하루 1갑이내 및 그 이상으로 구분하여 조사하였다.

간기능 검사의 생화학적 표지자와 혈청 구리와 아연농도를 측정하기 위해서는 체내에서의 일일 변동(diurnal variation)을 고려하여 오전 9시에서 11시 사이의 공복상태에서 헤파린으로 처리된 시험관과 일반 시험관에 각각 5cc와 10cc를 채혈하여 즉시 원심분리(13,000g×5 min)하였고, 구리와 아연농도 측정을 위한 것은 분석 때까지 -20℃에 냉동보관하였다.

간기능검사의 생화학적 표지자의 측정을 위해서는 자동화학분석기(Hitachi 705)를 이용하여, 총 단백은 Biuret 법, 알부민은 Brown Cresol Green법, 그리고 총 및 직접 빌리루빈은 Jendrassik-Grof 법으로 분석하였으며, alanine aminotransferase(ALT)와 aspartate aminotransferase(AST)는 continuous monitoring법

그리고 alkaline phosphatase(ALP)는 Bessey-Lowry 법으로 분석하였다.

혈청 구리와 아연의 농도는 원자흡수분광광도계(atomic absorption spectrophotometer ; AAS, IL model 551)를 이용하여 불꽃방법(flame atomization method)으로 측정하였다. 구리와 아연의 표준용액은 원자흡수분광분석용으로 준세이(Junsei, Japan)사의 제품을 사용하였다. 분석에 사용된 시험관 등의 모든 유리기구는 6N HCl 용액속에 최소한 18시간 동안 담구었다가 정제수로 깨끗이 세척하여서 건조시킨 다음 사용하였다. 분석은 Meret와 Henkin(1971)이 제안한 방법에 따라 표준 검량곡선을 작성한 후 혈청 0.5ml씩을 이용하여 표 1의 측정 조건에서 그림 1과 같은 방법으로 구리와 아연의 농도를 정량하였다.

자료분석을 위한 통계학적 방법으로서 정상군과 간경

Table 1. Standard atomic absorption spectrophotometry for serum copper and zinc determination

Parameter	Copper	Zinc
Light source	Hollow cathode	Hollow cathode
Lamp current	5mA	5mA
Wave length	324.7nm	213.9nm
Flame description	Air-acetylene	Air-acetylene
D ₂ -background lamp	No	Yes

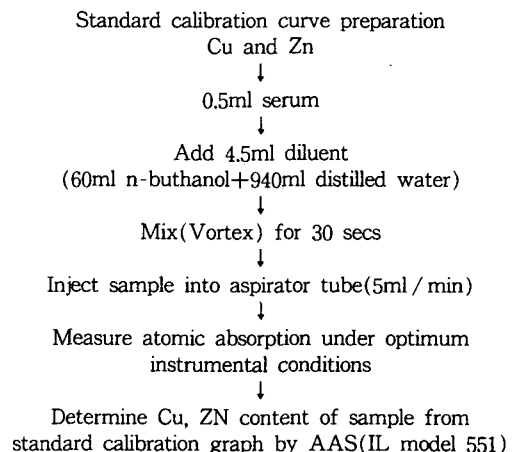


Figure 1. Schematic diagram of serum copper and zinc concentration determination by atomic absorption spectrophotometer with flame atomization method.

변 및 간암군의 일반적인 특성의 비교는 X²-검정으로, 평균치의 검정은 일원 분산분석에서 최소자승법(least square difference)을 이용한 다중비교법(multiple comparison test)으로 처리하였다. 구리나 아연의 주된 영향을 파악하기 위해서는 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 하였고, 이들의 간경변과 간암에 대한 판별력을 보기 위해서는 판별분석을 하였다.

성 적

대상자들의 일반적 특성으로 나이 분포는 대조군에서 50세 미만이 79.4%인데 비해, 간경변군과 간암군에서는 50세 이상이 각각 55.0%, 66.7%였고, 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나(p<0.05), 성별분포는 대상군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 주당 음주 횟수에 있어서는 비음주가 대조군 39.7%, 간경변군 25.0% 그리고 간암군 12.1%로 나타났고(p<0.05), 일일

흡연량에 있어서는 대조군의 비흡연이 42.9%로 간경변군과 간암군보다 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05) (표 2).

간기능검사의 생화학적 표지자에 있어, 총 단백질은 간경변군에서 6.55±0.5g/dl로 가장 낮았고, 대조군과 간암군에서는 각각 7.59±0.56g/dl, 6.95±0.81g/dl이었으며, 세군 서로 간의 차이는 모두 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 알부민도 총 단백질과 같은 양상을 보였다. ALP는 간암군에서 427.27±301.03U/L로 간경변군 265.25±174.16U/L과 대조군 173.87±113.24U/L보다 통계적으로 유의하게 높았고(p<0.05), 간경변군도 대조군에 대해 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05). ALT와 AST는 간경변군에서 각각 133.22±194.90U/L, 90.47±150.59U/L로 제일 높았으나, 간암군과의 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 대조군에 비해서는 간경변군과 간암군 모두가 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05). 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈도 간경변군에서 각각 2.80±2.67mg/dl, 1.66±

Table 2. General characteristics of subjects

Characteristics	Control (N=63)	Cirrhosis (N=60)	HCC (N=33)	significance
Age(Year)				p<0.05
~39	23(36.5%)	14(23.3%)	4(12.1%)	
40~49	27(42.9)	13(21.7)	7(21.2)	
50~	13(20.6)	33(55.0)	22(66.7)	
Sex				N.S
Male	51(81.0)	43(71.7)	22(66.7)	
Female	12(19.0)	17(28.3)	11(33.3)	
Alcohol drinking (Frequency / Week)				p<0.05
0	25(39.7)	15(25.0)	4(12.1)	
1	23(36.5)	27(45.0)	13(39.4)	
2	8(12.7)	6(10.0)	5(15.2)	
3~	7(11.1)	12(20.0)	11(33.3)	
Smoking (Pack / Day)				p<0.05
0	27(42.9)	14(23.3)	3(9.1)	
1	21(33.3)	32(53.4)	16(48.5)	
2~	15(23.8)	14(23.3)	14(42.4)	

HCC : Hepatocellular carcinoma

2.51mg/dl로 가장 높았고, 총 빌리루빈은 세 군간군의 차이가 모두 통계적으로 유의하였으나($p < 0.05$), 직접 빌리루빈은 대조군에 비해 간암군이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

혈청 구리농도는 대조군 $91.97 \pm 44.76 \mu\text{g/dl}$, 간경변군 $106.21 \pm 42.73 \mu\text{g/dl}$ 그리고 간암군 $127.05 \pm 40.77 \mu\text{g/dl}$ 였고, 간암군에서 간경변군과 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 혈청 아연농도는 간암군에서 $63.78 \pm 22.20 \mu\text{g/dl}$ 로 제일 낮았으나, 간경변군 $68.10 \pm 25.43 \mu\text{g/dl}$ 에 비해서는 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 대조군에 비해 간경변군과 간암군에서 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 혈청 Cu/Zn비는 세 군 상호간에 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p < 0.05$)(표 4).

간기능검사의 생화학적 표식자와 대상자의 일반적 특성의 혈청 구리와 아연농도 그리고 Cu/Zn 비와의 상관관계를 보면, 대조군에서는 혈청 구리농도와 총 단백만이 통계적으로 유의한 상관성이 있었고($p < 0.05$), 간경변군에서는 혈청 구리농도와 총 단백, AST, ALT 그리고 직접 빌리루빈, 혈청 아연과 나이, AST, ALT 총 및 직접 빌리루빈이 통계적으로 유의한 상관관계였으며($p < 0.05$), 그리고 간암군에서는 혈청 구리와는 성과 ALP의 상관관계가 통계적으로 유의하였고($p < 0.05$), 혈청 아연과는 총단백과 직접 빌리루빈이 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내었다($p < 0.05$). 세군 모두에서 Cu/Zn비와의 상관관계가 통계적으로 유의한 변수는 없었다. 혈청 구리와 아연농도 간의 상관관계는 세군 모두에서 통계적으로 유의하지 않았으나, Cu/Zn 비와

Table 3. Hepatic biochemical markers in control, cirrhosis and hepatocellular carcinoma(HCC)

Biochemical markers	Mean \pm Standard deviation		
	Control(N=63)	Cirrhosis(N=60)	HCC(N=33)
TP(g/dl)	7.59 \pm 0.56	6.55 \pm 0.05 ^a	6.95 \pm 0.81 ^{bc}
Albumin(g/dl)	4.55 \pm 0.22	2.85 \pm 0.84 ^a	3.32 \pm 0.67 ^{bc}
ALP(U/L)	173.87 \pm 113.24	265.25 \pm 174.16 ^a	427.27 \pm 301.03 ^{bc}
ALT(U/L)	25.90 \pm 29.44	133.22 \pm 194.90 ^a	131.48 \pm 120.26 ^b
AST(U/L)	21.46 \pm 8.99	90.47 \pm 150.59 ^a	77.06 \pm 60.92 ^b
TB(mg/dl)	0.68 \pm 0.29	2.80 \pm 2.67 ^a	1.69 \pm 1.85 ^{bc}
DB(mg/dl)	0.23 \pm 0.07	1.66 \pm 2.51 ^a	0.78 \pm 1.41 ^c

a : $p < 0.05$ between control and cirrhosis

b : $p < 0.05$ between control and HCC

c : $p < 0.05$ between cirrhosis and HCC

TP : Total protein

ALP : Alkaline phosphatase

ALT : Alanine aminotransferase

AST : Aspartate aminotransferase

TB : Total bilirubin

DB : Direct bilirubin

Table 4. Serum levels of copper, zinc and Cu/Zn ratio in control, cirrhosis and hepatocellular carcinoma(HCC)

Serum levels	Mean \pm Standard deviation		
	Control(N=63)	Cirrhosis(N=60)	HCC(N=33)
Copper($\mu\text{g/dl}$)	91.97 \pm 44.76	106.21 \pm 42.73	127.05 \pm 40.77 ^{bc}
Zinc($\mu\text{g/dl}$)	110.82 \pm 37.24	68.10 \pm 25.43 ^a	63.78 \pm 22.20 ^b
Cu/Zn ratio	0.94 \pm 0.67	1.76 \pm 0.96 ^a	2.27 \pm 1.15 ^{bc}

a : $p < 0.05$ between control and cirrhosis

b : $p < 0.05$ between control and HCC

c : $p < 0.05$ between cirrhosis and HCC

혈청 구리농도는 정 그리고 아연농도는 부의 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다($p < 0.05$)(표 5).

혈청 아연, 구리 그리고 Cu / Zn비의 간경변과 간암에 대한 odds ratio를 구하기 위해 나이, 성, 음주, 흡연, 혈청 구리와 아연농도 및 Cu / Zn비를 변수로 선정하여 실시한 다중 로지스틱 회귀분석에서 간경변에 대해 통계

적으로 유의한 변수는 혈청 아연농도로 변이계수 -0.0500 , odds ratio 0.951 이었다($p < 0.05$)(표 6). 간암에 대해서는 통계적으로 유의하게 나타난 변수는 혈청 아연농도와 나이로 그들의 변이계수와 odds ratio는 각각 -0.0495 와 0.952 , 0.1202 와 1.128 였고($p < 0.05$)(표 7). 간경변과 간암 간에 odds ratio가 통계적으로

Table 5. Correlation of each variables with copper, zinc and copper / zinc ratio

Variables	Control			Cirrhosis			Hepatocellular carcino		
	Copper	Zinc	Cu / Zn	Copper	Zinc	Cu / Zn	Copper	Zinc	Cu / Zn
Age	0.1502	0.0213	0.1019	-0.1131	-0.2739*	-0.0389	0.0383	-0.1003	-0.03
Sex	0.1810	0.0642	0.0411	-0.1173	-0.0455	-0.0838	-0.3568*	-0.0859	-0.17
Alcohol	0.0833	-0.0801	0.1103	0.1279	0.0721	0.0971	-0.1619	-0.1703	00.00
Smoking	0.2061	0.0496	0.1379	0.1799	0.0923	0.0763	-0.0500	-0.2762	0.21
TP	-0.2497*	-0.1075	-0.1029	-0.2619*	-0.1527	0.0101	0.0905	-0.2762	0.21
Albumin	-0.1202	-0.0340	-0.0126	0.0165	0.3229	-0.1301	-0.1278	0.0611	-0.13
ALP	0.0789	-0.0126	0.0794	0.0141	-0.1332	0.0778	0.3376*	-0.1495	0.41
ALT	-0.1304	0.1102	-0.1329	-0.3174*	-0.2831*	-0.1346	0.2776	0.2798	-0.08
AST	-0.1137	0.0348	-0.0901	-0.2293*	-0.2215*	-0.1123	0.0115	0.2224	-0.18
TB	-0.2338	0.0959	-0.2050	-0.1757	-0.4530*	0.1771	0.2202	0.2965*	-0.10
DB	-0.1543	0.0381	-0.1323	-0.3094*	-0.3628*	-0.0327	0.2229	0.3142*	-0.10
Copper		0.0411	0.7305*		0.2055	0.6013*		0.0397	0.56
Zinc			-0.4920*			-0.5642*			-0.70

* : $p < 0.05$

TP : Total protein

ALP : Alkaline phosphatase

ALT : Alanine aminotransferase

AST : Aspartate aminotransferase

TB : Total bilirubin

DB : Direct bilirubin

Table 6. Multiple logistic regression analysis on the control and cirrhosis

Variables	Coefficient	Standard error	Odds ratio	95% Confidence interval
Age(year)	0.0496	0.0292	1.051	0.993-1.113
Sex(Male : 0, Female : 1)	0.3195	0.5914	1.376	0.432-4.387
Alcohol drinking(Frequency / Week)	0.4150	0.3909	1.514	0.704-3.258
Smoking(Pack / day)	-0.2188	0.5469	0.803	0.275-2.346
Copper($\mu\text{g} / \text{dl}$)	0.0173	0.0120	1.017	0.994-1.042
Zinc($\mu\text{g} / \text{dl}$)	-0.0500	0.0160	0.951*	0.922-0.981
Cu / Zn ratio	-0.4271	0.7195	0.652	0.159-2.673
Constant	0.1979	1.9707		

* : $p < 0.05$

Table 7. Multiple logistic regression analysis on the control and hepatocellular carcinoma

Variables	Coefficient	Standard error	Odds ratio	95% Confidence interval
Age(year)	0.1202	0.0501	1.128*	1.128-1.244
Sex(Male : 0, Female : 1)	-0.0014	0.8301	0.999	0.196-5.081
Alcohol drinking(Frequency / Week)	0.4358	0.4874	1.546	0.595-4.019
Smoking(Pack / day)	0.0244	0.7174	1.025	0.251-4.181
Copper(μg / dl)	0.0166	0.0138	1.017	0.990-1.045
Zinc(μg / dl)	-0.0495	0.0219	0.952*	0.912-0.993
Cu / Zn ratio	0.0445	0.7596	1.046	0.236-4.634
Constant	-4.6884	2.7693		

* : $p < 0.05$

Table 8. Multiple logistic regression analysis on the cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Variables	Coefficient	Standard error	Odds ratio	95% Confidence interval
Age(year)	0.0566	0.0291	1.058	1.000-1.120
Sex(Male : 0, Female : 1)	0.2099	0.5420	1.234	0.426-3.569
Alcohol drinking(Frequency / Week)	0.1835	0.3683	1.201	0.584-2.473
Smoking(Pack / day)	0.6631	0.6150	1.941	0.581-6.479
Copper(μg / dl)	0.0083	0.0120	1.008	0.985-1.032
Zinc(μg / dl)	0.0044	0.0227	0.004	0.961-1.050
Cu / Zn ratio	0.2884	0.6050	1.334	0.408-4.368
Constant	-6.5829	2.6857		

유의한 차이를 보인 변수는 없었다(표 8).

세 군 판별분석에 있어 전체적으로 바른 구분(correct classification)의 백분율이 제일 높은 변수는 알부민으로 77.6%였고, 다음은 62.2%인 총 빌리루빈이었으며, 총단백 그리고 ALP와 Cu / Zn비 순이었다. 대조군에 대한 바른 구분의 백분율은 알부민과 직접 빌리루빈에서 100%였고, 90% 이상인 경우가 AST, ALT와 총 빌리루빈이었으며, 42.9%의 흡연 이외에는 모두 60% 이상이었으나, 간경변군에 대해서는 알부민이 70%로 제일 높았다(표 9). 전체적인 바른 구분의 백분율이 제일 높았을 때에 선정된 변수들은 알부민, ALP, 혈청 아연, 나이 그리고 총 빌리루빈이었고, 이들의 Function 1과 Function 2에 대한 표준화와 비표준화 기준성 판별력 변이계수는 표 10과 같다. 표 10의 Function 1과 Function 2를 이용하여 판별하였을 때, 전체적인 바른

구분의 백분율은 84.0%였고, 대조군, 간경변군 그리고 간암군에 대해서는 각각 98.4%, 73.4% 그리고 75.7%이었다(표 11).

고 찰

효소나 활성요소들의 구조부분에 필수적인 구성성분으로 신체구성의 0.01% 미만을 차지하고 있는 극미량원소에 대한 측정치가 종종 보고자들에 따라 차이를 나타내고 있는 주요한 이유는 그들을 분석하는데 힘이 들고, 오염없이 검체를 채취하는데 어려움이 있기 때문이었다. 최근의 검체의 채취, 처리 그리고 분석에 대한 큰 폭의 기술적인 진보는 극미량원소 분석자료의 질을 크게 향상시켰고, 우발적인 오염을 피하기 위해서는 trace-element-free syringe와 evacuated tubes filled with

Table 9. Classification results of three-group discriminant analysis with each variables

Variables	Wilks' lambda(λ)	Correct classified percentage			
		Control	Cirrhosis	HCC	Total
Age	0.85775	66.7	13.3	66.7	46.2
Sex	0.98276	81.0	0.0	33.3	39.7
Alcohol drinking	0.93100	76.2	0.0	48.5	41.0
Smoking	0.93165	42.9	53.3	42.4	46.8
Total protein	0.76030	79.4	60.0	24.2	60.3
Albumin	0.38803	100.0	70.0	48.5	77.6
ALP	0.79765	87.3	30.0	57.6	59.0
ALT	0.91620	92.1	21.7	21.2	50.0
AST	0.85337	98.4	18.3	24.2	51.9
Total bilirubin	0.79615	92.1	45.0	36.4	62.2
Direct bilirubin	0.87275	100.0	33.3	21.2	57.7
Copper	0.91404	63.5	20.0	57.6	45.5
Zinc	0.65423	69.8	26.7	66.7	52.6
Cu / Zn ratio	0.74378	85.7	38.3	45.5	59.0

HCC : Hepatocellular carcinoma
 ALP : Alkaline phosphatase
 ALT : Alanine aminotransferase
 AST : Aspartate aminotransferase

Table 10. Standardized and unstandardized canonical discriminant function coefficient of variables selected in three-group discriminant analysis

Variables	Step	Function 1		Function 2	
		Standardized	Unstandardized	Standardized	Unstandardized
Age	4	-0.05064	-0.005669367	0.48773	0.05460685
Albumin	1	0.81304	1.304627	0.35100	0.5632193
TB	5	-0.06815	-0.03641942	-0.43556	-0.2327809
ALP	2	-0.13324	-0.0007037688	0.83264	0.004397865
Zinc	3	0.37214	0.01230594	-0.26367	-0.008719045
Constant			-5.269028		-4.627025

ALP : Alkaline phosphatase
 TB : Total bilirubin

Table 11. Classification results for subjects classified with three-group discriminant function 1 and 2

Actual group	Number of cases	Predicted group		
		Control	Cirrhosis	HCC
Control	63	62(98.4)	-	1(1.6)
Cirrhosis	60	8(13.3)	44(73.4)	8(13.3)
HCC	33	2(6.1)	6(18.2)	25(75.7)

HCC : Hepatocellular carcinoma
 Percent of "grouped" cases correctly classified : 84.0%
 () : Percentage

siliconized needles, laminar flow hoods, 18-mega-ohm deionized water, ultrapure reagent, acid-washed glassware, 그리고 polyethylene materials 등이 검체처리와 분석에 사용되고 있으며(Casey와 Robinson, 1983), 현재 생물검체의 극미량원소 분석에 가장 널리 이용되는 방법은 원자흡수분광광도법이다(Gibson, 1990).

체내 구리상태를 평가하는 데는 혈청/혈장, 구리농도, 혈청 ceruloplasmine 농도, 적혈구 superoxide dismutase 활성도 및 기타 구리 의존성효소 활성도, 모발 구리농도 그리고 요중 구리농도를 측정하는 방법이 있는데, 이 중에서 혈청 구리농도가 명백히 건강한 개인들의 구리상태 평가의 지표로 사용될 정도로 민감하거나 특이적이지는 않으나 임상적 평가를 위해서 현재 가장 보편적으로 측정되고 있으며, 이를 측정하는데 가장 널리 이용되는 방법은 불꽃 원자흡수분광광도법이다(Gibson, 1990). 체내 아연상태의 평가에는 혈청 또는 혈장 아연농도, 적혈구 아연농도, 요중 아연농도, 모발 아연농도, 타액 아연농도 그리고 아연 의존성 효소의 활성도를 측정하는 방법과 경구 아연 내성검사 및 미각 예민도 검사가 있으나, 가장 널리 이용되는 아연상태의 지표는 혈청 또는 혈장의 아연농도로 알려져 있고, 이의 분석에도 불꽃 원자흡수분광광도법이 가장 흔히 사용되고 있다(Gibson, 1990). 본 연구에서도 구리와 아연의 평가를 위해 검체로는 혈청을 선정하였고, 분석은 Meret와 Henkin (1971)의 방법에 따른 불꽃 원자흡수분광광도법을 이용하였다.

혈청 구리농도에는 체내 일일 변동이 알려져 있으며(Guillard 등, 1979), 아침에 농도가 가장 높고(Lifschitz와 Hankin, 1971), 혈청 아연농도에서도 매일 변동이 있어 아침이 오후보다 높다(Pilch와 Senti, 1984; Markowitz 등, 1985). 본 연구에서는 이를 고려하여 혈액 채취를 공복후 오전 9시에서 11시 사이에 실시하였고, 혈액 채취후 즉시 혈청을 분리하여 냉동 보관하였는데, 이는 소량 용혈이 혈청 구리농도에는 영향이 없으나, 아연의 경우에는 소량 용혈된 검체와 용혈되지 않은 검체의 혈청 아연농도 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다는 조사가 있지만(Pilch와 Senti, 1984), 적혈구에 아연 함량이 높아 용혈로 인해 혈청 아연농도가 영향을 받을 수 있고(Gibson, 1990), 채혈후 혈청분리 사이의 시간이 혈청 아연농도의 증가와 관련이 있었다는 English 등(1988)의 주장에 근거하였다.

성인 체내에 약 70~80mg 정도 존재하는 구리의 혈청 농도는 경구용 피임제제 사용(Horwitz 등, 1975), 임신(Halsted 등, 1968b; Hambidge와 Droegemuller, 1974), 빈혈(Shimizu, 1973), 그리고 다발성 경화증, 심근경색, 혈색소증 및 정신분열증(Sunderman, 1973; Mason, 1979)과 여러 악성종양에서 증가됨이 보고되어 있고(DeJorge 등, 1965; 1966; O'Leary와 Feldman, 1970; Hrgorvic 등, 1973; Tessmer 등, 1973; Inutsuka와 Araki, 1978), protein-energy malnutrition (Cordano 등, 1964), malabsorption syndrome(Sternlieb와 Janowitz, 1964) 그리고 신증후군(Cartwright 등, 1954) 등에서는 감소된 것으로 보고되어 있다. 체중 70kg 성인 남자에서 약 1.5~2.0g 정도 존재하는 아연은 항상성 기전에 의한 조절로 경제역의 결핍상태에서도 혈청농도가 정상범위에 있을 수 있지만(Fickel 등, 1986; Milne 등, 1987; Gibson 등, 1989) 아연이 첨가되지 않은 TPN(Arakawa 등, 1976) 급성감염이나 염증(Beisel 등, 1976), 심근경색(Handjani 등, 1974), 신부전(권오선 등, 1985), 급성 조직손상(Lindeman 등, 1972), 임신(Hambidge와 Droegemuller, 1974)과 경구용 피임제제 복용(Halsted 등, 1968b; Smith와 Brown, 1976) 그리고 악성종양(Davies 등, 1968; Strain 등, 1972) 등에서 감소가 보고되어 왔고, 혈청 구리와 아연 농도에는 나이와 성이 관련되어 있다고 한다(Pilch와 Senti, 1984; Gibson, 1990). 그러므로 혈청 구리나 아연 농도와 질환과의 관련성에 관한 연구에서는 대상자 선정 시 교란요인들에 대한 고려가 중요한 문제로 취급되어져야 할 것으로 생각된다.

혈청 구리와 아연농도가 나이와 성에 관련되어 있다는 주장에 대한 것으로 Kirsten 등(1985)은 영아는 저혈청 구리농도를 가지며 생후 4개월에 성인수준에 도달한다고 했고, Cartwright(1950)는 성인에서 여성이 남성보다 혈청 구리농도가 높았다고 했으며, 혈청 아연농도는 소아기에 낮고 청소년기와 청년기에 최고치를 보이다가 나이의 증가에 따라 감소하는 추세이고 남성이 여성보다 높은 경향을 보였다는 Pilch와 Senti(1984)의 조사 및 이와 비슷한 경향이 있었다는 여러 보고들이 있다(Kasperek 등, 1977; Butrimonvitz와 Purdy, 1978; Kirsten 등, 1985). 그러나 Miatto 등(1985)의 조사에서는 정상 성인에서 혈청 구리농도의 나이와 성에 따른 차이는 없었고, 본 연구에서도 정상 성인인 대조군의

혈청 구리와 아연농도의 나이와 성에 대한 상관성은 통계적으로 유의하지 않았다. 일반 인구집단에서의 혈청 구리와 아연농도의 나이와 성에 따른 변화는 인정되지만 정상 성인군에서의 나이와 성에 의한 변화는 없으므로 추측되며 이의 확인을 위해서는 계속적인 조사가 필요하리라 생각된다.

정상성인의 평균 혈청 구리농도는 본 연구에서는 $91.97 \pm 4.76 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고, 권오선 등(1985) $110.1 \pm 4.4 \mu\text{g}/\text{dl}$, Butte 등(1964) 현혈자 $106 \mu\text{g}/\text{dl}$ 와 병원 근무자 $110 \mu\text{g}/\text{dl}$, Meret와 Henkin(1974) $106 \pm 2 \mu\text{g}/\text{dl}$, Aaseth 등(1980) $18.0 \pm 3.5 \mu\text{mol}/\text{l}$ ($114.36 \pm 2.24 \mu\text{g}/\text{dl}$), Nagasu 등(1989) $82 \pm 7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 그리고 Gonzalez-Revalderia 등(1990) $14.4 \mu\text{mol}/\text{l}$ ($91.5 \mu\text{g}/\text{dl}$) 이었다. Tieze(1983)는 정상 성인의 혈청 구리농도에 대한 해석상의 지침으로 남자는 $70 \sim 140 \mu\text{g}/\text{dl}$, 여자는 $80 \sim 155 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 제시하고 있다. 혈청 아연은 본 연구에서는 평균 농도가 $110.82 \pm 7.24 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고, 권오선 등(1985) $149.1 \pm 10.5 \mu\text{g}/\text{dl}$, Butt 등(1964) 현혈자 $149 \mu\text{g}/\text{dl}$ 와 병원근무자 $130 \mu\text{g}/\text{dl}$, Meret와 Henkin(1974) $92 \pm 2 \mu\text{g}/\text{dl}$, Aaseth 등(1980) $13.0 \pm 3.0 \mu\text{mol}/\text{l}$ ($84.97 \pm 19.61 \mu\text{g}/\text{dl}$) 그리고 Kinlow 등(1983) $96.4 \pm 8.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고, Pilch와 Senti(1984)의 조사에서는 20~64세 사이에 $83 \sim 96 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 나타났고, Nagasue 등(1989)에서는 $117 \pm 43 \mu\text{g}/\text{dl}$, Gonzalez-Revalderin 등(1990) $13.3 \mu\text{mol}/\text{l}$ ($86.9 \mu\text{g}/\text{dl}$) 이었다. 이와 같이 정상 성인의 혈청 구리와 아연의 평균 농도가 보고자에 따라 차이를 보이는 것은 대상자의 선정, 조사방법 등에 의한 것으로 해석할 수도 있으나, 많은 교란조건들이 내재되고 있음을 보이는 것이라고 생각된다. 구리와 아연이 개체내 변동이 있고, 식이 섭취에 따라 영향을 받을 수 있으며, 경계역의 결핍은 항상성 기전에 의해 조절될 수 있어(Fickle 등, 1986; Milne 등, 1987; Gibson 등, 1989) 질환과의 관련성 연구에는 인구집단에 기초한 자료와의 비교 보다는 교란요인에 대해 철저히 고려하여 선정하며 얻어진 개인들의 결과가 더 유효할 수도 있을 것이라 보인다.

구리 과부하가 동물실험에서 화학물질의 발암현상에 억제효과를 나타낸다고 알려져 있고(King 등, 1957; Howell, 1958), Wilson's병을 가진 환자에서 간세포성 간암의 발생이 낮은 것은 간세포에 있는 과량의 구리가 간경변의 종양화를 막기 때문이라고 설명되고 있지만

(Wilkinson 등, 1983), 여러 종류의 악성종양에서는 혈청 구리농도의 증가와 더불어 암조직의 구리농도의 증가가 보고되어 왔고(DeJorge 등, 1965; 1966), 간경변을 동반한 간세포성 간암에서도 혈청 및 간조직의 구리농도의 증가가 있었다(Nagasue 등, 1989). 본 연구에서도 혈청 구리농도가 간암군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았지만($p < 0.05$), 다중 로지스틱 회귀분석에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 구리가 필수 극미량원소이기는 하지만 발암현상을 억제하는 작용이 있다고 보기는 어려우며, 정상범위를 벗어난 경우 화학적 발암물질과 경쟁적으로 대사, 배설됨으로써 화학적 발암물질의 작용을 간접적으로 억제하는 효과를 가져 오는 것으로 생각되며, 발암현상에는 장기간이 소요된다는 점에서 볼 때에 Wilson's병에서 간암발현까지에 생존이 낮기 때문에 간세포성 간암의 낮은 발생이 관찰되는 것으로 추측된다.

위에서 총 담관을 결찰하여 간과 신장에 구리의 농도가 증가됨을 관찰하고 구리를 새담관염성 간염과 간경변의 진행에 원인적으로 관여하는 간독성물질(hepatotoxin)이라고 하는 주장이 있고(Dempsey 등, 1958), Aaseth 등(1984)에서는 대조군에 비해 혈청 구리농도의 증가가 알콜성 간경변에서 통계적으로 유의하지 않았으나, 원발성 담즙성간경변에서는 통계적으로 유의하였다. 본 조사에서도 혈청 구리농도의 대조군과 간경변군의 차이는 통계적으로 유의하지는 않았으나 간경변군에서 높았고, Nagasue 등(1989)에서는 대조군 보다 간경변군의 혈청 구리농도가 통계적으로 유의하게 높았다. 그러므로 간경변에서 혈청 구리농도가 증가한다는 사실에는 의의가 없을 것으로 생각된다. 구리농도는 간경변을 포함한 여러 간질환에서 증가된다고 알려져 있고(Sunderman, 1973; Mezey, 1989), 간질환의 후기에 과량의 구리가 간세포의 상해를 촉진할 수 있다는 주장이 있으나(Ritland와 Aaseth, 1986), 본 조사의 다중 로지스틱 회귀분석에서 혈청 구리농도의 간경변 및 간암에 대한 odds ratio가 통계적으로 유의하지 않게 나타난 것과 구리가 필수 극미량원소로 작용하고 있다는 사실은 구리가 간질환에, 직접적인 위해원인으로 작용할 가능성이 미미함을 시사하는 것으로 보이며, 간조직의 구리침착과 혈청 구리농도의 증가는 간질환에 대한 비특이적이며 이차적인 현상으로 해석되어야 할 것으로 생각된다.

혈장 아연농도의 감소와 간경변과의 관련성은 Vallee

등(1956)에 의해 처음 주장된 이래, Kahn 등(1965)이 바이러스성 간염에서 혈청 아연이 증가하였다고 보고한 적이 있으나, 여러 간질환에서 혈청 또는 혈장 아연농도의 감소가 보고 되었으며(Prasad 등, 1965; Halsted 등, 1968a; Aaseth 등, 1980; Bhandari 등, 1981), Nagasue 등(1989)의 조사에서는 혈청 아연농도가 통계적으로 유의하지는 않았지만 간암군, 간경변군 그리고 대조군 순으로 낮았다. 본 조사에서도 혈청 아연농도가 간암군과 간경변군 사이에 통계적으로 유의하지는 않았지만 간암군에서 낮았으며, 대조군에 비해서는 두 군 모두 통계적으로 유의하게 낮았고($P < 0.05$), 다중 로지스틱 회귀분석에서도 간암군과 간경변군에 대한 혈청 아연의 odds ratio가 각각 0.951과 0.952로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 아연은 그 작용이 아직도 완전히 밝혀져 있지 않고, 여러 요인에 의해 영향을 받고 있지만, 항산화성 방어와 세포막의 안정화 작용으로(Cousins, 1986) 독립적으로도 간장해를 억제하는데 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다.

아연과 구리는 상호 작용하고 있다고 알려져 있으나(승정자, 1984), Lockitch 등(1988)은 혈청 구리와 아연농도 사이에 상관성은 없었다고 하였고, 본 조사에서도 아연과 구리의 혈청농도는 서로간의 상관계수가 대조군 0.0411, 간경변군 0.2055 그리고 간암군 0.0397로 낮았으며 통계적으로도 유의하지 않은 것으로 나타났다. 구리와 아연의 항상성 유지에는 독립적인 기전이 존재하는 것으로 생각되며, 상호 작용에 대해서는 새로운 규명의 필요성이 요구된다.

간기능검사의 생화학적 표식자들과 혈청 구리 및 아연농도의 상관성은 보고자에 따라 다양하게 나타나고 있으며(Kahn 등, 1965; Miatto 등, 1985), 본 조사에서도 대조군, 간경변군 그리고 간암군에 따라 다양하게 나타나고 있고, 대조군에서는 총 단백과 혈청 구리와의 상관관계 만이 통계적으로 유의하게 나타났다($p < 0.05$). 간장애에 대한 이들의 반응양상이 복합적이고, 다른 여러 가지 요소에 의해 영향을 받고 있기 때문으로 보이며, 간기능 평가에 이들이 상대적으로 독립적인 척도로 역할을 하고 있는 것으로 보인다.

혈청 구리농도가 간경변과 간암의 감별진단에 유용하고(Miatto 등, 1985), 간암 환자에서 혈청 구리농도가 증가하고 아연농도가 감소함에 근거하여 혈청 Cu/Zn비가 간암 진단에 보조적인 수단이 될 것이라는 주장

이 있지만(Liu, 1985), 본 연구에서 혈청 구리와 아연농도 사이의 상관계수가 낮고 통계적으로 유의하지 않게 나타났으며, 간경변과 간암에 대한 다중 로지스틱 회귀분석에서 혈청 구리농도와 Cu/Zn비의 odds ratio가 통계적으로 유의하지 않았고, 세 군 판별분석에도 이들이 주요 변수로 선정되지 못했던 것으로 볼 때에 이들의 간질환에 대한 진단적 유용성은 미미할 것으로 추정된다. 아연은 Halsted 등(1968a)에 의하면 혈장 아연농도가 정상 대조군에 비해 알콜성 간경변과 알콜과 관련되지 않은 간질환 모두에서 통계적으로 유의하게 낮았으나, 두 질환군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었기 때문에 간질환의 감별진단에 가치가 없다고 하지만, 본 연구에서 혈청 아연농도가 간경변군과 간암군에 대한 다중 로지스틱 회귀분석에서 모두 통계적으로 유의성을 나타내었고, 세 군 판별분석에서도 주요 변수로 선정된 것은 혈청 아연농도가 간질환 진단에 유용하게 이용될 수 있음을 보여주는 것으로 해석된다. 혈청 구리와 아연의 간질환의 진단적 가치에는 여전히 논란의 가능성이 있을 수 있고, 감별진단에 대한 유용성을 밝히는 데는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

요 약

현재까지도 완전히 규명되지 못한 간질환과 혈청 구리 및 아연농도와의 관련성을 밝히고, 이들의 진단적 가치를 알아보고자 1990년 10월에서 1991년 8월 사이에 대구시 소재 모 대학병원 내과와 건강진단센터에 내원한 사람들 중에서 무작위로 선정한 정상 63명, 간경변 60명 그리고 간암 33명을 대상으로 일반적 특성을 조사하였고, 체내 일일 변동을 고려하여 공복시 오전 9시에서 11시 사이에 혈액을 채취하여 간기능검사의 생화학적 표지자와 혈청 구리 및 아연농도의 분석에 사용하였다.

혈청 구리의 평균농도는 대조군 $91.97 \pm 4.76 \mu\text{g/dl}$, 간경변군 $106.21 \pm 2.73 \mu\text{g/dl}$ 그리고 간암군 $127.05 \pm 0.77 \mu\text{g/dl}$ 이었고, 대조군과 간경변군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 간경변군과 간암군 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 아연에 있어서는 대조군 $110.82 \pm 7.24 \mu\text{g/dl}$, 간경변군 $68.10 \pm 5.43 \mu\text{g/dl}$ 그리고 간암군 $63.78 \pm 2.20 \mu\text{g/dl}$ 로 나타났고, 간경변군과 간암군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 대조군과는 두 군 모두 통계적으로

유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). Cu/Zn비는 세 군 사이에 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

간기능검사의 생화학적 표지자들 중에 총 단백, 알부민, ALP 그리고 총 빌리루빈은 세 군 간에 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$), ALT와 AST의 간경화군과 간암군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았고, 직접 빌리루빈은 대조군에 대해 간암군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 혈청 구리와 아연농도 그리고 Cu/Zn비와 통계적으로 유의한 상관관계를 보인 표지자는 세 군에서 다양하게 나타났다.

다중 로지스틱 회귀분석에서 간경화 및 간암에 대한 odds ratio는 혈청 아연농도만이 각각 0.951, 0.952로 통계적으로 유의하였고($p < 0.05$), 혈청 구리농도와 Cu/Zn비는 통계적인 유의성이 없었다. 세 군에 대한 판별분석에서 구분을 위한 주요변수로 선정된 것은 알부민, ALP, 혈청 아연농도, 나이 그리고 총 빌리루빈이었고, 이를 적용하여 판별한 결과 바른구분의 백분율은 대조군 98.4%, 간경변군 73.4%, 간암군 75.7%로 총 84.0%였다.

본 연구는 아연이 간질환에 대해 독립적으로도 억제하는 효과가 있을 것이며, 혈청 아연농도의 측정은 간질환의 진단에 유용하게 이용될 수 있을 것임을 시사하고 있다고 생각된다.

참고문헌

- 권오선, 장영운, 김시영, 임천규, 김병재. 말기 신부전 환자 및 신증후군 환자에서의 혈청 및 요중 Zinc와 Copper에 관한 연구. *대한내과학잡지* 1985; 28(3) : 333-338
- 승정자. 극미량원소의 영양. *대우학술총서-자연과학*, 서울 민음사, 1984, pp 104-110
- 이중영, 김두희, 박승국. 혈중 셀레늄농도와 위장질환과의 관련성. *예방의학회지* 1988; 21(1) : 172-182
- 전후근, 정환국. 한국에 있어서의 만성간염에 대한 장기 관찰. *가톨릭대학 의학부 논문집* 1974; 29 : 463-512
- 최홍교, 허혈성·심질환과 혈중 Selenium 농도와의 관련성. *영남대학교 대학원 박사학위 논문*, 1990
- 통계청. 사망원인 통계연보. 서울, 통계청, 1990
- Aaseth J, Thomassen Y, Alexander J, Forre O, Schjønshy H, Bohmer T. *Leversykdommer og spormetaller. Nye diagnostiske og terapeutiske muligheter. Tidsskr Nor Lægeforen* 1984; 104 : 225-228. From : Ritland S, Aaseth J : *Trace elements and the liver. Acta Pharm Toxicol* 1987; 59(suppl 7) : 195-201
- Aaseth J, Thomassen Y, Real C, Alexander J, Norheim G. *Decreased serum selenium in alcoholic cirrhosis. New Engl J Med* 1980; 303 : 944-945
- Arakawa T, Tamura T, Igarashi Y, Suzuk H, Sandstead HH. *Zinc deficiency in two infants during total parenteral alimentation for diarrhea. Amer J Clin Nutr* 1976; 29 : 197-204
- Beisel WR, Pekarek Rs, Wannemacher RW Jr. *Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress. In : Prasad AS : Trace Elements in human Health and Disease. Volume 1. Zinc and Copper. New York, New York Academy Press, 1976, pp 87-106*
- Bhandari B, Sharda B, Mehta R. *Study of zinc and copper in indian childhood cirrhosis. J Assoc Physicians India* 1981; 29 : 611-644
- Butrimonvitz GP, Purdy WC. *Zinc nutrition and growth in a childhood population. Amer J Clin Nutr* 1878; 31 : 1409-1412
- Butt EM, Nusbaum RE, Gilmour TC, Didio SL, Mariano S. *Trace metal levels in human serum and blood. Arch Environ Health* 1964; 8 : 60-65
- Cartwright GE. *Copper metabolism in human subjects. In : McElroy WD, Glass B : Symposium in copper metabolism. Baltimore, The Johns Hopkins press, 1950, pp 274-314*
- Carwright GE, Gubler CJ, Wintrobe MM. *Studies on copper metabolism : Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome. J Clin Invest* 1954; 33 : 685-698
- Casey CE, Robinson MF. *Some aspects of nutritional trace element research in Sigel H(ed) : Metal Ions in Biological systems. Volume 16. Methods involving Metal ions and Complexes in Clinical Chemistry. New York, Marcel Dekker Inc, 1983, pp 1-26*
- Cordano A, Baertl JM, Graham GG. *Copper deficiency in infancy. Pediatrics* 1964; 34 : 324-336
- Cousins RJ. *Towards a molecular understanding of zinc metabolism. Clin Physiol Biochem* 1986; 4 : 20-30
- Davies IJ, Musa M, Dormancly TL. *Measurement of plasma zinc. I. In health and disease. J Clin Pathol* 1968; 21 : 359-365
- DeJorge FB, Gos JS, Jr, Guedes JL, Cintra AB. *Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium, sulfur calcium and phosphorus in cancer of breast. Clin Chim Acta* 1965; 12 : 403-406
- DeJorge FB, Paiva L, Mion P, Panova R. *Biochemical studies on serum copper, copper oxidase, magnesium, sulfur,*

- calcium and phosphorus in cancer of the larynx. *Acta Oto-Laryngol* 1966 ; 62 : 454-458
- Dempsey H, Cartwright GE, Wintrobe MM. Copper metabolism. XXVII. Influence of biliary duct ligation on serum and tissue copper. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958 ; 99 : 67-69
- English JL, Hambidge KM, Jacobs-Goodall M, Nelson D. Evaluation of some factors that may affect plasma or zinc concentrations. In: Hurley LS, Keen CL, Lonnerdal B, Rucker RB : Trace elements in man and animals 6. New York-London, Plenum Press, 1988, pp 459-460
- Fickel JJ, Freeland-Graves JH, Roby MJ. Zinc tolerance test in zinc deficient and zinc supplemented diets. *Amer J Clin Nutr* 1986 ; 43 : 47-58
- Gall EA. Posthepatic, postnecrotic, and nutritional cirrhosis : A pathologic analysis. *Amer J Pathol* 1960 ; 36 : 241-258
- Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York, Oxford University Press Inc, 1990, pp 511-576.
- Gibson RS, Smith-Vanderkooy PD, MacDonald AC, Goldman A, Ryan B, Berry M. A growth limiting mild zinc deficiency syndrome in some Southern Ontario boys with low growth percentiles. *Amer J Clin Nutr* 1989 ; 49 : 1266-1273
- Gonzalez-Revalderia J, Garcia-Bermejo S, Menchen-Herreros A, Fernandez-Rodriguez E. Biological variation of Zn, Cu and Mg in serum of healthy subjects. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 2140-2141
- Guillard O, Piriou A, Gombert J, Reiss D. Diurnal variation of zinc, copper and magnesium in the serum of normal fasting adults. *Biomedicine(Express)* 1979 ; 31 : 193-194
- Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, Smith JC Jr. Plasma zinc concentration in liver disease : Comparison with normal controls and certain other chronic disease. *Gastroenterol* 1968a ; 46 : 1098-1105
- Halsted JA, Hackley BM, Smith JC Jr. Plasma zinc and copper in pregnancy and after oral contraceptives. *Lancet* 1968b ; 2 : 278-279
- Hambidge Km, Droegmuller W. Changes in plasma and hair concentrations of zinc, copper, chromium and manganese during pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1974 ; 44 : 666-672
- Handjani AM, Smith JC, Herrmann JB, Halsted JA. Serum Zinc concentration in acute myocardial infarction. *Chest* 1974 ; 65 : 185-187
- Horwitt MK, Harvey CC, Dahn CH Jr. Relationship between levels of blood lipids, vitamins C, A and E, serum copper compounds, and urinary excretions of tryptophan metabolites in women taking oral contraceptive therapy. *Amer J Clin Nutr* 1975 ; 28 : 403-412
- Howell JS. The effect of copper acetate on p-dimethylaminoazo-benzene carcinogenesis in the rat. *Br J Cancer* 1958 ; 12 : 594-611
- Hrgovcic M, Tessmer CF, Thomas FB, Ong PS, Gamble JF, Shullenberger CC. Serum copper observation in patients with malignant lymphoma. *Cancer* 1973 ; 32 : 1512-1524
- Inutsuka S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. *Cancer* 1978 ; 42 : 626-631
- Kahn AM, Helwig HW, Redeker AG, Reynolds TB. Urine and serum zinc abnormalities in liver disease. *Amer J Clin Pathol* 1965 ; 44 : 426-435
- Kasperek K, Feinendegen LE, Lombeck I, Bremer HJ. Serum zinc concentrations during childhood. *European J Pediatrics* 1977 ; 126 : 199-202
- King HJ, Spain JD, Clayton CC. Dietary copper salts and azo dye carcinogenesis. *J Nutr* 1957 ; 63 : 301-309
- Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Amer J Med* 1983 ; 75 : 273-277
- Kirsten GF, de V Heese H, De Villiers S, Dempster WS, Pocock F, Varkevisser H. Serum zinc and copper levels in 1st year of life. *South African Med J* 1985 ; 67 : 414-418
- Krasner N, Davis M, Portmann B, William R. Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain : relation sex and signs of autoimmunity. *Br Med J* 1977 ; 2 : 1497-1500
- Lifschitz MD, Henkin RZ. Circadian variation in copper and zinc in man. *J Applied Physiol* 1971 ; 31 : 88-92
- Lindeman RD, Bottomley RG, Cornelison RL Jr, Jacobs LA. Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. *J Lab Clin Med* 1972 ; 79 : 452-460
- Liu XM. Analysis of trace elements by porton induced X-ray emission(PIXE) in serum of patients with liver cancer and normal subjects. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1985 ; 7(6) : 411-413
- Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, Quigley G, Reston L, Jacobson B. Age-and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E. and related proteins. *Clin Chem* 1988 ; 34(8) : 1625-1628
- Markowitz ME, Rosen JF, Mizruchi M. Circadian variations in serum zinc(Zn) concentrations ; correlation with blood

- ionized calcium, serum total calcium and phosphate in humans. *Amer J Clin Nutr* 1985 ; 41 : 689-696
- Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr* 1979 ; 109 : 1979-2066
- McClain CJ, Su S-C. Zinc deficiency in alcoholic : a review. *Alcoholism Clin Exp Res* 1983 ; 7 : 5-19
- Meret S, Henkin RI. Simultaneous direct estimation by atomic absorption spectrophotometry of copper and zinc in serum, urine and cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1971 ; 17(5) : 369-373
- Mezey E. Nutritional effects of hepatic failure. In : Hodge RE : *Nutrition : Metabolic and clinical application* Alfirin-Slater RB, Kritchevsky D : *Human nutrition. A comprehensive treatise. Volume 4. New York and London, Plenum press, 1979, pp 141-168*
- Miatto O, Casaril M, Gabrielli GB, Carrara M, Pinto F, Corrocher R. Serum copper and plasma fibrinogen in hepatic tumor and cirrhosis : Their usefulness in differential diagnosis. *Ital J Gastroenterol* 1981 ; 13 : 10-13
- Miatto O, Casaril M, Gabrielli GB, Nicoli N, Bellisola G, Corrocher R. Diagnostic and prognostic value of serum copper and plasma fibrinogen in hepatic carcinoma. *Cancer* 1985 ; 55 : 774-778
- Milne DB, Canfield WK, Gallagher SK, Hunt JR, Klevay LM. Ethanol metabolism in post-menopausal women fed a diet marginal in zinc. *Amer J Clin Nutr* 1987 ; 46 : 688-693
- Misra PK, Srivastava KL, Chawla AC. Serum and hair zinc in indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatrics* 1989 ; 26 : 22-25
- Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Nakamura T. Iron, copper and zinc levels in serum and cirrhotic liver of patients with and without hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1989 ; 46 : 293-296
- O'Dell BL. Biochemistry of copper. *Medical Clinics of North America* 1976 ; 60 : 687-703
- O'Leary JA, Feldman M. Serum copper alterations in genital cancer. *Surg Forum* 1970 ; 21 : 411-412
- Pilch SM, Senti FR. Assessment of the zinc nutritional status of the U.S population based on data collected in the second National Health and Nutrition Examination Survey. 1976-1980. Life sciences Research office Federation of American Societies for Experimental Biology. Bethesda, Maryland, 1984
- Prasad AS. The role of zinc in gastrointestinal and liver disease. *Clin Gastroenterol* 1983 ; 12 : 713-743
- Prasad AS, Oberleas D, Halsted JA. Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhotic subjects. *J Lab Clin Med* 1965 ; 66 : 508-516
- Ritland S, Aaseth J. Trace elements and the liver. *Acta Pharm Toxicol* 1986 ; 59(suppl 7) : 195-201
- Ritland S, Aaseth J. Trace elements and the liver. *J Hepatol* 1987 ; 5 : 118-122
- Shimizu M. Coppers-How to read its value. *Jpn Clin* 1973 ; 364 : 1467-1474
- Smith JC Jr, Brown ED. Effects of oral contraceptive agents on trace element metabolism : a review. In : Prasad AS : *Trace element in Human Health and Disease. Volume I. New York, New York Academy Press, 1976, pp 315-345*
- Sternlieb I, Janowitz HD. Absorption of copper in malabsorption syndromes. *J Clin Invest* 1964 ; 43 : 1049-1055
- Strain WH, Mansour EG, Flynn A, Pories WJ, Hill OA. Plasma zinc concentration in patients with bronchogenic cancer. *Lancet* 1972 ; 6 : 1021-1022
- Sunderman FW Jr. Atomic absorption spectrometry of trace metal in clinical pathology. *Human Pathol* 1973 ; 4 : 549-582
- Tessmer CF, Hrgovic M, Wilbur J. Serum copper in Hodgkin's disease in children. *Cancer* 1973 ; 31 : 303-315
- Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests. Philadelphia, WB Saunders Co 1983 pp 142-145*
- Vallee BL. Biochemistry, physiology, and pathology of zinc. *Physiol Rev* 1959 ; 39 : 443-490
- Vallee BL, Wacker WE, Bartholomay AF, Robin ED. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. I. Serum zinc concentration in Laennee's cirrhosis and their validation by sequential analysis. *New Eng J Med* 1956 ; 255 : 403-408
- Wilkinson M1, Portmann B, Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma. Possible protective role of copper. *Gut* 1983 ; 24 : 767-771