

유기용제 취급 근로자들의 Succinyl trialanine p-nitroanilide 가수분해 효소 활성에 관한 연구

고신대학 의학부 예방의학교실
오혜주
연세대학교 의과대학 예방의학교실
노재훈

=Abstract=

A study of Succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic activity in workers exposed to organic solvents

Hae Ju Oh

Dept of Preventive Medicine and Public Health, Kosin College of Medicine

Jae Hoon Roh

Dept of Preventive medicine and Public Health, Yonsei University College of Medicine

To measure the serum succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic activity as new index of liver function in workers exposed to organic solvents, this study conducted 114 workers in department of shoe-making of shoes factories.

The results obtained from this study were as follows :

1. The mean values of serum GOT, GPT, γ GT in whole workers were 22 ± 12.32 , 20 ± 9.65 , 28 ± 21.35 IU/l, respectively and the mean value of serum STN hydrolytic activity was 0.08 ± 0.05 .
2. The serum STN hydrolytic activity was significantly higher for male ($p < 0.05$) and there was no difference among the groups of age.
3. There was no difference in the groups by working hours but significant difference in persons who worked over 3 years or were exposed to toluene over 100ppm ($p < 0.05$).
4. The correlation of the exposed dose of toluene and serum GOT, GPT, γ GT and serum STN hydrolytic activity were statistically significant ($r = 0.027-0.518$).
5. The exposed dose of toluene was most explainable variable and statistically significant among the factors affecting serum STN hydrolytic activity ($p < 0.05$).

Key words: organic solvents, liver function test, serum STN hydrolytic activity

1. 서 론

유기용제는 산업장에서 염료, 합성세제, 유기안료, 농약, 향료, 조미료, 방충제, 의약품 등 광범위한 화학 공업제품 제조를 비롯하여 접착제 제조, 금속코팅, 착색, 세척, 고무 및 가죽 가공 등의 공정에서 매우 널리 사용되고 있다(조규상, 1991). 현재 용도와 사용량이 점점 증가하고 있고, 대부분 목적에 따라 혼합하여 사용하고 있어 그 건강장해에 대한 평가는 산업보건 관리상 중요한 의미를 가진다(Takeuchi 등, 1981; Inoue와 Takeuchi, 1983; 문영한과 노재훈, 1986; 김돈균 등, 1990; 배기택과 문영한, 1991; 정귀원 등, 1991; 강성규 등, 1992).

신발제조업 등에서 근로자들에게 노출되고 있는 유기용제는 주로 톨루엔, 노르말헥산(n-hexane), 키실렌(xylene), 메칠에칠케톤(MEK) 등이며 이중 톨루엔은 가장 흔히 노출되는 물질로서 체내에 흡입된 후 20%는 호기를 통해 배출되고 나머지 80%는 간에서 cytochrome P-450 mixed oxidase system을 통해 산화되고 벤질 알콜이 된 후 알콜 및 알데히드 탈수소분해효소에 의해 분해되어 벤조산으로 되면 글리신과 결합하여 마노산이 되어 소변으로 배출된다(이세훈과 이병국, 1988). 톨루엔이 인체에 미치는 영향으로는 자각증상과 중추신경계 억제제의 일반증상만 유발될 뿐(Lazar 등, 1983) 조혈기관 및 다른 장기에 영향이 없어 비교적 독성이 적고 안전한 유기용제로 알려져 왔다.

그러나 소뇌성 운동실조(cerebellar ataxia) (Boor와 Hurtig, 1977; Baker 등, 1985), 신세뇨관 산증(renal tubular acidosis) (Ravnskov, 1978; Kleinkneucht 등, 1980; Bell 등, 1985)을 일으킬 수 있으며 본드흡입자나 동물실험에서 간장에 손상을 줄 수 있고(Patel, 1979; Tahti, 1991) 톨루엔을 포함하는 유기용제 취급 근로자들에게 간기능에 변화가 있는 것으로 보고되고 있다(Kurppa와 Husman, 1982; Fischbein 등, 1982; Sotaniemi 등, 1982; Franco 등, 1989).

톨루엔 노출농도의 평가는 그 대사물인 뇨중 마노

산 측정에 의존하고 있으나(Ikeda와 Ohtsuji, 1969; 박은미 등, 1987; 이채언 등, 1988; 이성수 등, 1989; 이승훈 등, 1992), 측정시간에 따라 개인적인 변동이 심하고, 반감기가 1-2시간으로 매우 짧아 그 측정치는 단시간의 폭로만을 반영하므로 신뢰성있는 자료를 제시하는데 문제가 있다. 톨루엔에 의한 만성 건강 장해를 평가할 수 있는 검사로는 장기간 폭로 후 가장 흔히 발생하는 중추신경계 이상을 찾기 위한 신경행동학적 검사나 뇌컴퓨터 단층촬영상의 변화에 대한 많은 연구가 있었다(Lazar 등, 1983; 강성규 등, 1991).

그러나 신경행동학적 검사는 그 판정에 객관적 기준을 찾기가 매우 어렵고, 단층촬영은 고가의 검사로 집단검진에서는 경제적으로 적절하지 못하다는 단점이 있다. 그리고 지금까지 유기용제 취급 근로자들을 대상으로 간기능을 평가한 연구에서는 주로 혈청 전이효소의 활성치를 이용한 것이 대부분이었으며(Fischbein 등, 1982; 문영한과 노재훈, 1986) 일부 연구에서는 혈청 전이효소 활성치보다 더 예민한 간손상을 조기에 발견해 낼 수 있는 혈청 담즙산과 같은 다른 지표를 이용하여 간기능 손상의 평가도 시도되었다(Sotaniemi 등, 1982; Edling와 Tagesson, 1984; Franco 등, 1986; Franco 등, 1989). 그리고 간담도계 질환과 같은 간기능 장애시에 증가되는 것으로 알려진 혈청 Succinyl trialanine p-nitroanilide(STN)은 Beith 등(1974)이 엘라스타제 활성도를 측정하기 위해 개발한 인공기질이다. STN 가수분해 효소는 Saklatvala 등(1977)이 관절염의 관절액에서 유사 엘라스타제 효소임을 보고하였으며, Katagiri(1979)는 임상적인 진단을 위한 개선된 방법에 의해 효소 활성치가 상승함을 보고하였다. 1982년 Ito등은 STN 가수분해 효소가 시험관 내에서는 중금속(카드뮴, 연)등이 존재할 때 STN 가수분해 효소 활성이 더 강력히 억제되어 간질환과 중금속 폭로에 대한 건강장해의 지표로서 제시하였다.

한편 국내외적으로 STN 가수분해 효소 활성치에 관한 연구가 드물었고, 특히 유기용제 취급자에서 지표로서 이 효소 활성치를 이용한 적이 없었다.

따라서 본 연구는 첫째, 간기능 장애가 있을 시 증가된 것으로 알려진 STN 가수분해 효소 활성을

이용하여 톨루엔 등 유기용제를 취급하는 근로자에서 간기능 장애의 존재여부를 확인하고, 둘째, 유기용제의 급성폭로뿐만 아니라, 만성 폭로 근로자들의 산업보건관리상 효율적인 간기능 검사의 새로운 지표를 제시하고자 하였다.

II. 연구내용 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 부산시내에 소재하는 유기용제 취급장인 신발제조업 2개소를 선정하고 유기용제에 많이 노출되는 제화부서에서 근무하는 남자 12명과 여자 87명등 총 114명을 연구대상으로 하였다.

2. 조사방법

1) 연구에 사용된 변수

연구에 사용된 변수는 표 1과 같으며 독립변수로서는 성별, 연령과 같은 대상자의 일반적인 특성과 일일근무시간, 근무연한, 작업환경측정치와 같이 산업보건학적으로 중요한 요소들에 대한 정보로 하였

표 1. 분석에 사용된 변수

변 수	(단 위)	내	용
독립변수			
성 별		0. 남자	1. 여자
연 령	(세)	실	수
일일근무시간 (시간/일)		0. 8시간미만	1. 8시간이상
근무연한	(년)	실	수
톨루엔노출농도 (ppm)		실	수
종속변수			
SGOT	(IU/1)	실	수
SGPT	(IU/1)	실	수
γGT	(IU/1)	실	수
STN ¹⁾		실	수

1) Succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic enzyme

다. 또한 종속변수로는 대상자의 간기능검사 항목인 혈청 Glutamate-oxalate transaminase (GOT), Glutamate-pyruvate transaminase (GPT), γ-Glutamyl transferase (γGT)와 본 연구에서 새롭게 이용한 검사방법인 혈청 Succinyl trialanine p-nitroanilide (STN) 가수분해 효소 활성치로 하였다. 연구방법에 따라 연령을 4군으로 구분하였고, 근무연한은 2군으로, 톨루엔 노출농도는 3군으로 하였다.

2) 특수건강진단검사항목

일반적인 검사 항목으로 설정된 혈청 GOT, GPT, γGT는 대상자의 정맥혈을 채취하여 혈청만 분리한 후 표준자동분석기 (Cibacorning 550 express, USA)로 측정하였다.

3) 작업환경측정

대상자 114명이 근무하는 작업장에서 톨루엔을 비롯한 유기용제의 개인노출량을 측정하였다. 114명 전원에게 organic vapor monitors (3M, #3500)의 확산형 시료채집장치를 근로자의 호흡기 위치에 부착하여 작업중 시료를 채취하여 가스 크로마토그래피로 분석하였다. 시료의 분석은 채집된 유기용제를 이황화탄소 2ml에 약 30분간 진탕 용출한 후 다음 조건으로 분석하였다.

Column Packing material:

Chromosorb W (AW-DMCS) 30% S 80-100 mesh

Detector Temp: 200°C

Injector Temp: 100°C

Carrier Flow: N₂ Gas 20ml/min

Instrument: Shimadzu 14-A FID

4) STN 가수분해효소 활성치

특수검진시 채혈한 일부 정맥혈을 즉시 혈청만 분리한 후 EDTA가 포함되지 않은 관에 넣어 냉동 보관(약-140°C)하였다. 이때 EDTA는 Katayama와 Kuwada(1984)과 Ito 등(1986)이 보고한 바와 같이 STN 가수분해 효소에 반응을 일으킬 수 있다는 것을 배제하기 위함이며, 냉동보관하는 것은 시간 경과에 따라 효소활성치의 변화를 최소화하는데 있다.

냉동보관한 혈청은 Katagiri법 (Katagiri 등, 1979)에 의해 효소 활성치를 측정하였다.

(1) 시약

① 탈이온시킨 재증류수를 사용하였다.

- ② Succinyl trialanine (Fuka Co., USA)
- ③ p-nitroanilide (Sigma Co., USA)
- ④ 기질용액: Succ(Ala)3pNA 100mg에 pH 8.0의 0.02mmol/l Tris HCl buffer 용액 55.38ml를 혼합하여 4mmol/l의 용액을 얻는다.
- ⑤ 효소용액: 200 μ l의 혈청에 pH 8.0의 800 μ l Tris HCl buffer용액을 넣어 혼합한다.
- ⑥ 6% Trichloroacetic acid: 증류수 100ml에 6mg의 trichloroacetic acid분말을 희석시킨다.
- ⑦ 0.5% Ammonium sulfate 용액: 증류수 100ml에 0.5mg의 ammonium sulfate를 희석시킨다.
- ⑧ 0.1% NaNO₂ 용액: 10% HCl 100ml에 0.1mg NaNO₂를 희석시킨다.
- ⑨ N-(1-naphthyl) ethylenediaminodihydrochloride 용액: 10% ethanol 100ml에 0.1mg을 희석시킨다.

(2) 실험방법

기질용액 1ml에 효소용액 1ml을 혼합한 후 37°C에 1시간 동안 배양시킨다. 여기에 2ml의 6% trichloroacetic acid를 첨가하면 반응이 끝난다. 이 혼합액을 2500rpm에서 10분간 원심분리하여 침전물을 제거한 후 3ml을 취하고 0.1% NaNO₂용액 0.4ml로 diazotized reaction을 일으킨 다음 0.5% Ammonium sulfate 0.4ml로 중화시킨다. 이 용액에 0.1% N-(1-naphthyl)ethylenediaminodihydrochloride 0.4ml를 넣어 발색반응시킨다. 이렇게 발색된 용액은 연보라에서 분홍빛으로 550nm에서 최대 흡수되어 이때의 흡광도를 UV-visible recording spectrophotometer (Shimadzu)로 측정한다.

3) 표준검량곡선

p-Nitroanilide를 1, 2, 3, 4, 5 μ g/4ml로 각각 제조한 후 위와 같은 조건에서 발색 반응시켜 검량선을 작성하였다(그림 1).

3. 분석방법

조사대상자의 성별, 연령 및 일일근무시간, 근무연한, 톨루엔노출농도와 같은 독립변수와 혈청 GOT, GPT, γ GT, STN 가수분해 효소 활성치인 종속변수의 분포와 각 독립변수에 대한 종속변수의 평균을 비교하기 위해 Student t-test 및 ANOVA를 이

용하였고, 혈청 STN 가수분해 효소 활성치와 각각 간기능 검사치 사이에 단순회귀선으로 상관관계를 보았다. 톨루엔 노출농도와 기타 간기능 검사치 및 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이의 상관관계와 기타 간기능 검사치를 기준으로 하여 혈청 STN 가수분해 효소 활성에 의한 검사방법의 타당도를 분석하였다. 또한 독립변수중 혈청 STN 가수분해 효소 활성치에 영향을 미치는 변수를 파악하기 위해 중회귀분석을 하였다.

III. 연구결과

1. 일반적인 특성

조사 대상자의 일반적인 특성은 다음 표2와 같다. 전체 대상자의 평균 연령은 23.68 \pm 11.05세 이었고, 평균 근무연한은 3.18 \pm 2.96년이었으며, 일일근무시간은 33명이 8시간 미만을, 70명이

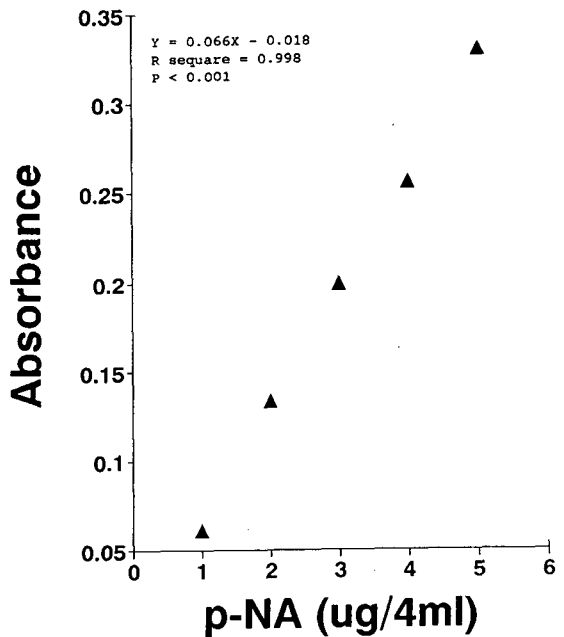


그림 1. p-Nitroanilide의 550nm에서 표준검량곡선 (Standard calibration curve of p-nitroanilide at 550nm)

8시간 이상 근무한 것으로 나타났으며, 작업환경측정시 전체 대상자가 공통적으로 노출된 톨루엔의 평균 노출농도는 $60.96 \pm 42.79\text{ppm}$ 이었다. 간기능 검사치의 전체 평균은 혈청 GOT는 $21.01 \pm 8.36\text{IU/L}$, GPT는 $19.25 \pm 8.42\text{IU/L}$, γGT 는 $27.97 \pm 22.66\text{IU/L}$, 혈청 STN 가수분해 효소 활성치는 0.08 ± 0.05 이었다 (표 2).

2. 간기능 검사치와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치

간기능 검사치와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치의 분포 및 연구 내용상 분류한 군들 사이의 평균을 비교하였다. 성별에 따른 두 군사이에 혈청 GOT, GPT는 통계학적으로 유의하지 않았으나 남자에서 GOT와 GPT가 23.67 ± 8.89 , $21.50 \pm 10.04\text{IU/L}$ 로서 여자군의 혈청 GOT, GPT인 20.54 ± 8.28 , $19.16 \pm 8.46\text{IU/L}$ 보다 다소 높았다. γGT , STN 효소 활성치의 평균은 통계학적으로 유의한 차이를 보여 γGT 는 남자에서 42.75 ± 43.93 , 여자는 $25.27 \pm 15.97\text{IU/L}$ 로서 남자군에서 훨씬 높은 수준이었고, STN 효소 활성치는 각각 0.11 ± 0.08 , 0.08 ± 0.05 로 역시 남자군에서 높았다 ($p < 0.05$).

대상자의 연령은 20세미만, 20~29세, 30~39세, 40세이상 네 군으로 구분하여 이들 사이에 각 검사치의 분포 및 평균을 비교분석하였다. 20세미만군에서 GOT는 $21.08 \pm 7.67\text{IU/L}$, GPT는 $19.50 \pm 8.90\text{IU/L}$ 로 가장 높았으나, 네 군사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. γGT 는 40세이상군에서 $33.23 \pm 44.22\text{IU/L}$ 로 높았고, STN 효소 활성치는 30~39세군에서 가장 높아 0.12 ± 0.04 였고 이 역시 각 군사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

일일근무시간은 8시간 미만과 8시간 이상군으로 분류하여 혈청 GOT는 각각 20.79 ± 5.58 , $20.18 \pm 14.74\text{IU/L}$ 였고, GPT는 18.58 ± 8.17 , $20.36 \pm 10.04\text{IU/L}$ 이고, γGT 는 28.15 ± 15.72 , $27.96 \pm 24.38\text{IU/L}$ 로서 두 군사이에 평균에는 차이가 없었다. 혈청 STN 효소 활성치는 8시간 이상 근무하는 사람에서 0.09 ± 0.06 으로 증가해

있었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

근무연한에 대한 종속변수의 분포에서는 혈청 GPT와 γGT 는 3년미만 근로자나 3년이상 유기용제 취급 근로자나 통계학적으로 유의한 차이는 없었고, 각각 3년이상 유기용제를 취급한 근로자에서 증가되어 $19.81 \pm 9.77\text{IU/L}$, $32.03 \pm 31.01\text{IU/L}$ 이었고, GOT와 혈청 STN 효소 활성치는 근무연한 3년 이상군에서 $25.50 \pm 18.82\text{IU/L}$, 0.10 ± 0.07 로서 두 군사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$).

유기용제 취급 사업장으로 선택된 작업부서에서는 톨루엔을 비롯한 키티렌, 노르말헥산, 매칠에칠케톤 등이 측정되었고, 이중 작업부서마다 공통되게 측정된 톨루엔을 작업환경측정치로 선정하였다. 평균 톨루엔 노출량은 $60.95 \pm 42.79\text{ppm}$ 으로 미국 산업위생사협회인 ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists 1988)의 시간가중평균허용농도(TLV-TWA)범위내에 있었으나, 허용농도를 초과하는 100ppm이상에 노출된 사람은 15명으로 전체 근로자의 13%나 되었다. 노출 정도에 대한 각 검사치의 평균을 다중비교하고자 톨루엔을 50ppm미만, 50~100ppm, 101ppm이상으로 분류하였는데 그 결과 GOT만 제외하고 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 특히 혈청 STN 가수분해 효소 활성치는 101ppm이상 폭로 근로자에서 0.13 ± 0.07 로서 상당히 증가해 있었다 ($p < 0.01$). 그러나 톨루엔 농도 증가에 따른 STN 효소 활성치에 변화에는 일관성 있는 결과를 보이지는 않았다.

3. 간기능 검사치들과 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이의 상관성

그림 2, 3은 혈청 GOT와 STN 효소 활성치, 혈청 GPT와 STN 효소 활성치 사이의 분포를 나타낸 것으로 단순회귀식에 의해 두 검사치간에 관계를 보여 주고 있다.

세가지 간기능 검사치 모두에서 설명력이 10%이하인 회귀식을 나타내었고, 혈청 GOT와 STN 가수분해 효소 활성치와, GPT와 STN 가수분해효소 활성치에 회귀식은 통계학적으로 유의하였으나, γGT

표 2. 조사 대상자의 일반적인 특성과 검사 결과

변 수	빈 도	평균 ± 표준편차
성 별		
남자	12명	
여자	87명	
연 령		23.68 ± 11.05
근무연한		3.18 ± 2.96
일일근무시간		
8시간미만	33명	
8시간이상	70명	
톨루엔노출농도(ppm)		60.95 ± 42.79
혈청 GOT(IU/l)		21.01 ± 8.37
혈청 GPT(IU/l)		19.25 ± 8.42
혈청 γ GT(IU/l)		27.97 ± 22.66
혈청 STN		0.08 ± 0.05

와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이의 회귀식은 통계학적으로 유의하지 않았다($p < 0.05$) (그림 2와 그림 3).

4. 기존의 간기능 검사를 기준으로 한 STN 가수분해 효소 활성치에 의한 타당도

일반적으로 간기능 검사의 참고치는 GOT와 GPT가 40IU/L이하, γ GT는 60IU/L이하를 정상범위로 하고 있고, STN 효소 활성치의 정상치는 Katagiri 등(1979)의 보고에 따르면 정상 혈청은 대부분이 흡광도 0.15이하였고, 알콜성 간염, 만성 활동성 간염등 간손상이 있는 혈청에서의 흡광도는 대부분이 0.15를 넘는 수준이었으므로 0.15를 정상범위의 임계치로 하였다. 각 간기능 검사치의 정상범위를 기준으로 STN 가수분해 효소 활성치에 의한 검

표 3. 간기능 검사치와 STN 가수분해효소 활성치

변 수	빈 도	SGOT	SGPT	γ GT	STN
성 별					
남	12	23.67 ± 8.89	21.50 ± 10.04	42.75 ± 43.93**	0.11 ± 0.08*
여	87	20.54 ± 8.28	19.16 ± 8.46	25.27 ± 15.97	0.08 ± 0.05
계	114	21.77 ± 12.32	19.65 ± 9.59	27.57 ± 21.35	0.08 ± 0.05
연 령					
20세미만	66	21.08 ± 7.67	19.50 ± 8.90	27.16 ± 15.38	0.07 ± 0.05
20~29세	10	19.70 ± 6.07	17.80 ± 6.68	19.20 ± 18.58	0.08 ± 0.05
30~39세	10	20.00 ± 13.55	19.00 ± 8.89	25.50 ± 21.80	0.12 ± 0.04
40세이상	13	20.38 ± 8.82	18.85 ± 9.28	33.23 ± 44.42	0.09 ± 0.09
일일근무시간					
8시간미만	33	20.79 ± 5.58	18.58 ± 8.17	28.15 ± 15.72	0.07 ± 0.04
8시간이상	70	20.18 ± 14.74	20.36 ± 10.04	27.96 ± 24.38	0.09 ± 0.06
근무연한					
3년미만	68	20.13 ± 7.16	19.29 ± 8.94	25.56 ± 14.64	0.07 ± 0.04
3년이상	36	25.50 ± 18.82*	19.81 ± 9.77	32.03 ± 31.01	0.10 ± 0.07**
톨루엔노출농도					
50ppm미만	38	21.55 ± 18.26	16.50 ± 7.63	20.63 ± 17.31	0.10 ± 0.05
50-100ppm	59	21.83 ± 7.07	20.51 ± 8.35	29.51 ± 14.46	0.07 ± 0.05
101ppm이상	15	23.20 ± 10.25	25.40 ± 14.91@	38.27 ± 41.70@@	0.13 ± 0.07@@

* $p < 0.05$ by Student t-test

** $p < 0.01$ by Student t-test

@ $p < 0.05$ by ANOVA

@@ $p < 0.01$ by ANOVA

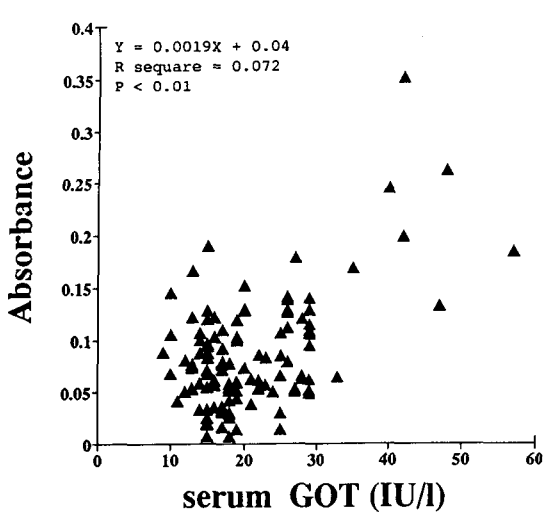


그림 2. 혈청 GOT와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이의 분포

사 방법의 민감도 및 특이도를 나타낸 것으로 혈청 GOT를 기준으로 할 때 민감도는 75%, 특이도는 97%였고, 혈청 GPT를 기준으로 할 때는 각각 100%, 96%였으며 γ GT를 기준으로 할 때는 각각 75%, 94%였다 (표 4).

5. 톨루엔 노출농도와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 및 기타 간기능 검사사이의 상관관계

실제로 유기용제에 의한 간기능 손상으로 예측할 수 있는 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 및 기타

표 4. 혈청 STN 가수분해 효소 활성에 의한 검사방법의 타당도

	정상범위의 상한치	STNA		민감도	특이도
		< 0.15	0.15		
SGOT(IU/l)	< 40	102	5	75%	97%
	≥ 40	2	5		
SGPT(IU/l)	< 40	104	4	100%	96%
	≥ 40	0	6		
γ GT(IU/l)	< 60	103	7	75%	94%
	≥ 60	1	3		

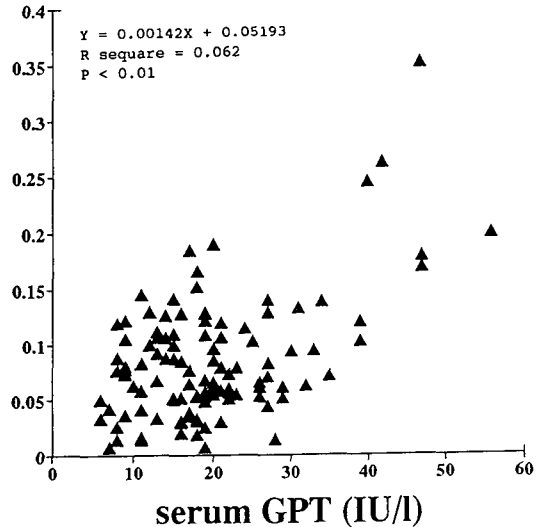


그림 3. 혈청 GPT와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이의 분포

간기능 검사치 사이에 상관관계를 나타낸 것이다. 톨루엔 노출농도와 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이에는 상관계수 0.3243로 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내었고, 기타 간기능 검사치인 GOT, GPT, γ GT와의 상관계수는 0.0271, 0.2198, 0.1938로 모두 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 나타냈다 ($p < 0.01$) (표 5).

6. 혈청 STN 가수분해 효소 활성치에 영향을 미치는 변수

혈청 STN 가수분해 효소 활성치에 영향을 미칠

표 5. 톨루엔폭로농도와 STN 가수분해 효소 및 간기능 검사치와의 상관관계

	SGOT	SGPT	γ GT	STN	TOLUENE
SGOT	1.0000				
SGPT	0.2849*	1.0000			
γ GT	0.4075*	0.4720*	1.0000		
STN	0.3441*	0.5175*	0.4979*	1.0000	
TOLUENE	0.0271*	0.2198*	0.1938*	0.3243*	1.0000

* $p < 0.01$

것으로 생각되는 독립변수들과의 중회귀분석에서 그 결과 성별과 근무연한은 음의 값을 가졌으나 통계학적으로 유의하지는 않았고, 연령, 일일근무시간, 툴루엔 노출농도는 양의 회귀계수를 나타냈다. 이들 5개의 독립변수 중에는 툴루엔 노출농도가 유의한 변수였다($p < 0.05$). 그러나 그외 다른 변수는 설명력이 낮고 통계학적으로 유의하지 않았다. 5개의 독립변수가 동시에 투입된 위 중회귀분석에서는 종속변수의 전체 설명력이 10%로 낮았으며 통계학적으로도 유의하지 않았다.

IV. 고 찰

유기용제는 생체내에서 여러가지 화학반응을 일으킴으로써 중추신경 및 자율신경계, 간장, 신장, 조혈기관에 기능적 장애를 일으킬 수 있다는 많은 보고가 있었다. 특히 신발제조업에서는 복합유기용제를 사용하고 있고 이들 유기용제 사이에는 상승작용, 길항작용 등이 일어나 더욱 많은 건강상 영향을 미칠 것으로 생각된다.

그러나 실제로는 유기용제 취급 근로자에서 건강 영향 평가란 각 검사 항목의 객관성 결여, 정도판리의 문제점, 유기용제 종류 및 혼합비율에 대한 정확한 정보 부족 및 근로자와 사업주의 적극적인 협조의 부족 등으로 많은 어려움이 있다. 한편 현재 실시하고 있는 작업환경측정은 단일물질을 조사하여 복합유기용제의 평가가 이루어지지 않고 있는 실정이다.

복합유기용제의 폭로에 의한 근로자들의 간기능 장애에 대한 보고가 있었으나(Kurppa 등, 1982), 유기용제에 대한 간기능 장애의 객관적인 기준이 되고 있는 혈청 GOT, GPT, γ GT 등의 정도판리의 문제점등이 계속 지적되고 있는 현실에서는 간손상의 정확한 진단이 힘든 상황이다.

Sotaniemi(1982)의 보고에 의하면 낮은 농도의 유기용제에 노출된 근로자에서는 정상적인 간이나 지방간의 동반과 관계없이 간염환자에서보다 혈청 아미노전이효소가 2-4배로 증가되어 있었고, 노출 중단후 3~6주 이내에 정상치로 되돌아 왔으며, 또한 간손상은 초기에 생화학적, 대사적, 조직학적인

조사로서 찾아낼 수 있다고 하였다.

한편 Edling과 Tagesson(1984) 그리고 Lundberg와 Hakansson(1985)은 서로 다른 연구결과를 보고하고 있는데 Edling과 Tagesson에 따르면 약물이나 알콜중독, 현증 간질환이 없으면서 스티렌(styrene)에 노출된 사람에서 혈청 담즙산이 증가하여 유기용제가 간기능장애를 일으킨다고 하였고, Lundberg와 Hakansson의 보고서에는 복합유기용제(대부분 키티렌)를 사용한 근로자에서 혈청 간효소의 활성치에 변화를 발견하지 못했다는 상반된 발표가 있었다. 이런 서로 다른 결과는 첫째, 화학물질의 형태나 본질, 노출기간이 서로 다른 것과 둘째로 이용한 간기능 검사가 초기에 변화를 찾아낼 수 있는 민감한 검사가 아니라는 이유 때문이다. 하지만 Franco(1986; 1989)는 복합유기용제 취급 근로자에서 간효소의 검사치보다 혈청 담즙산이 더욱 특이하게 증가해 유기용제로 인한 간손상의 여부를 조사하는데 유용할 것으로 제시하였다.

Husman(1980)은 섭취된 유기용제의 농도, 노출기간에 따라 중독 증상의 발현 상태가 달라지고, 급만성중독을 가져오게 된다고 하였다.

따라서 유기용제에 노출된 근로자들의 간기능 검사에 좀 더 객관적이고 특이한 검사항목의 개발이 시급하여 본 연구에서는 복합유기용제를 취급하고 있는 근로자의 간기능 손상을 반영하리라 생각되는 혈청 STN 가수분해 효소 활성에 관하여 조사연구하였다.

Sasaki 등(1981)과 Katagiri 등(1979)은 혈청 STN 가수분해 효소를 정성, 정량 분석하는데 많은 노력을 해 왔었고, 실제로 간염과 같은 간손상에서 혈청 STN 가수분해 효소 활성치가 높게 증가했다는 보고를 함으로써 이 효소는 간기능에 장애가 있는 사람에서 한번 시도해 볼 만한 검사방법이라고 제안하였다.

본 연구 결과는 작업부서의 특징에 따라 성별 및 연령에 따른 표본수에 차이가 있었으며, 남자군이 여자군보다 STN 효소활성치가 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었으나, 남자군의 표본수가 작기 때문에 정확한 판단을 내리기 힘들다.

연령에서는 각 간기능 검사치와 STN 효소 활성치 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았

으나 40세이상군을 제외하고 연령이 증가함에 따라 STN 효소 활성치가 증가하여 이전의 보고와 일치하고 있다(Ito 등, 1982).

일일근무시간, 근무연한에 따른 혈청 GOT, GPT, γ GT 측정치는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, STN 효소 활성치는 3년이상 근무한 근로자들에서 통계학적으로 유의하게 증가되어 Husman (1980)의 작업노출기간에 비례적으로 간손상이 많아진다는 보고를 뒷받침해 주는 결과였다. 제화부서에 근무하는 근로자의 개인별 톨루엔 노출농도는 대부분이 시간가중평균허용농도 100ppm이하였고, 허용농도를 초과하는 측정치는 13%로서 이세훈 등 (1991)의 보고와 일치하고 있다.

각 사업장 근로부서의 공통 유기용제인 톨루엔 노출농도와 간기능 검사 등의 다중비교에서는 혈청 GOT만 제외하고 GPT, γ GT, STN 가수분해 효소 활성치는 100ppm이상 노출된 환자에서 더욱 증가해 있었다($p < 0.05$). 이는 톨루엔이 근로자에게 어느 정도 간기능 장애를 일으킨다는 보고들(Edling과 Tagesson, 1984; Fischbein 등, 1982; Franco 등, 1986; Franco 등, 1989)과 같은 결과이며, 혈청 간효소 활성치의 증가와 일치하는 소견이다.

또한 GOT, GPT, γ GT는 톨루엔의 노출농도가 높을수록 증가해 용량-반응 관계에 있었다.

Katagiri 등(1979)은 정상혈청의 혈청 STN 효소 활성치가 550nm에서 흡광도 0.15 이하 였다는 점에서 착안하여 흡광도 0.15를 정상치의 상한값으로 한 후 기타 간기능 검사 방법을 기준으로 할 때 STN 가수분해 효소 활성에 의한 검사의 타당도를 분석한 결과 혈청 GOT 40IU/l를 기준으로 이 검사 방법에 의한 민감도는 71%, 특이도 97%이었고, 혈청 γ GT 60IU/l를 기준으로 한 민감도와 특이도는 75%, 94%로 민감도는 높은 수준이 아니었지만 특이도는 높았다. 그러나 혈청 GPT 40IU/l를 기준으로 할 때 민감도와 특이도는 각각 100%, 96%로 높게 나타났다. 즉 전체적으로 특이도가 높은 검사라고 볼 수 있다. 그러나 실제치(실제 간 손상 정도, 아마도 증상이나 징후를 감안한 임상적인 값)을 알지 못하고 간접적으로 다른 간기능 검사 수치와 비교 분석하는 것은 지표로서의 가치를 증명하는데 도움이 되지 않으며 또한 이전의 연구의 부족등으로

정상치의 범위를 잡기 어렵기 때문에 대규모의 환자-대조군 연구를 통하여 실제적인 검사방법의 정확도 및 예측도를 구하도록 해야 할 것이다.

혈청 간효소와 STN 가수분해 효소 활성치간에 상관관계에서 모든 변수들이 통계학적으로 유의한 양의 상관계수를 가져 혈청 GOT, GPT, γ GT가 증가할수록 STN 효소 활성치가 증가함을 보였다. 그러나 결국 다른 간기능 검사와 관련성이 높기 때문에 지표로서 연구가 필요한 것으로 생각된다.

STN 가수분해 효소에 영향을 평가하는 다중회귀 분석의 결과는 톨루엔 노출농도가 가장 설명력이 높은 변수였고, 톨루엔이 증가하면 효소 활성치도 증가하는 경향을 보여($p < 0.05$) 톨루엔이 간기능을 초래한다는 보고들(Franco, 1986; Fischbein, 1982)과 일치하는 경향을 보였다.

유기용제의 간기능 손상은 천천히, 경미하게 진행되는 것이 특징이고, 유기용제로 인한 간기능 손상의 기전은 아직 불명확하지만, 직접적인 독성과 과민반응으로 생각된다. 화학물질이나 반응성 대사물질에 의한 간독성은 고분자 및 인지질막과 결합하여 이것이 세포피사를 일으킴으로써 나타나게 된다. 혈청 간효소의 증가는 간세포의 형질세포막의 투과성에 장애를 나타내는 지표라고 했다(Sotaniemi, 1982).

또한 간은 보유량이 크기 때문에 간손상의 독성증상은 어떤 임계치에 도달한 후에야 생길 수 있어 조기에 간손상을 진단해 내는 검사법의 필요성이 부각되고 있는 것이다. 이것은 곧 지속적인 추후검사에서 비가역적인 손상의 발생 가능성을 줄인다는데 그 중요성이 있다.

본 연구는 다른 습관 및 감염등으로 인한 간손상을 배제하지 못하였고 혈청 STN 가수분해 효소는 류마티스 관절염, 혈관질환, 췌장질환 등에서도 증가할 수 있다는 보고들이 있어 향후 간손상에 대한 특이성에 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

혈청 STN 가수분해 효소 활성은 혈청 GOT, GPT, γ GT와 같이 자동화된 기계에 의한 측정이 아니라 다소 복잡한 실험과정과 시간을 요하여 대다수 집단검진시에는 유용하지 못하며 조사 대상자 수의 부족과 연구방법에서 단면연구가 아닌 환자-대조군 연구를 도입하여 시행하지 못한 점이 제한점이다.

유기용제 취급 근로자에서 간기능 손상을 찾아내기 위한 하나의 검사방법으로서 이전의 연구가 드문 혈청 STN 가수분해 효소 활성치에 관한 대규모 조사와 함께 자동화된 분석 기계의 개발이 이루어진다면 본 연구에서 시행한 STN 가수분해 효소 활성치는 유기용제로 인한 간기능 장애를 찾아낼 수 있는 지표로서 제시할 수 있을 것이다.

V. 요약

유기용제 취급 근로자들의 간기능 장애의 새로운 지표로서 혈청 Succinyl trialanine p-nitroanilide (STN) 가수분해 효소 활성치에 관한 연구가 신발 제조업 제화부서에 근무하는 종사자 114명을 대상으로 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 대상자의 간기능 검사치인 혈청 GOT, GPT, γ GT의 평균은 22 ± 12.32 IU/L, 20 ± 9.65 IU/L, 28 ± 21.35 IU/L였고, 혈청 STN 가수분해 효소 활성치는 0.08 ± 0.05 였다.

2. 혈청 STN 가수분해 효소 활성치는 남자에서 통계학적으로 유의하게 높았고 ($p < 0.05$), 연령군 별로는 차이가 없었다.

3. 일일근무시간별 혈청 STN 가수분해 효소 활성치는 차이는 없었으나, 3년이상 근무한 근로자와 100ppm 이상의 톨루엔에 노출된 근로자에서는 혈청 STN 가수분해 효소 활성치가 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$).

4. 톨루엔 노출농도와 혈청 GOT, GPT, γ GT 및 혈청 STN 가수분해 효소 활성치 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타냈다 ($p < 0.01$).

5. 혈청 STN 가수분해 효소 활성치에 영향을 미치는 요소중에서 톨루엔 노출농도가 가장 설명력이 높고, 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$).

참고 문헌

강성규, 이경용, 정호근, 이영진. 유기용제 중독에 의한 중추신경장해 1예. 대한산업의학회지 1992; 4(1): 110-117

김돈균, 황인경, 류철인. 유기용제 취급 근로자들의 요중 대사물질과 말초혈액 임파구 자매염색체분체 교환 발현 빈도에 관한 조사 연구. 대한산업의학회지 1990; 2(1): 75-83

문영한, 노재훈. 톨루엔 취급 근로자의 건강장애. 예방의학회지 1986; 19(2): 177-183

박은미, 노재훈, 문영한. 톨루엔에 폭로된 근로자의 뇨중 마노산 측정에 관한 연구. 예방의학회지 1987; 20: 236-246

배기택, 문덕환. 톨루엔, 크실렌 및 벤젠 폭로의 생화학적 지표들에 관한 연구. 대한산업의학회지 1991; 3(2): 165-176

이성수, 안규동, 이병국, 남택승. 톨루엔 사용 근로자의 폭로량과 요중 마노산 배설량. 예방의학회지 1989; 22(4): 480-485

이세훈, 이병국. *Dose-dependent increase in subjective symptoms prevalence among toluene exposed workers. Ind Health* 1988; 26: 11-23

이승훈, 윤능기, 이종영, 서석권. 유기용제 취급자들에게 정신증상. 예방의학회지 1992; 25(1): 1-12

이채연, 신해림, 조병만, 문덕환, 손혜숙, 조규일, 김성천, 김용완. 톨루엔 폭로 근로자들의 요중 마노산 배설량. 예방의학회지 1988; 21(2): 374-379

정귀원, 김대환, 엄상화, 김성준, 김정호, 문선순, 전진호, 김용완. 복합 유기용제 취급 근로자의 혈액 및 뇨검사 결과 분석. 예방의학회지 1991; 24(3): 314-327

조규상. 산업보건학. 수문사, 1991. 쪽 273-284
Baker E, Smith T, Landrigan P. The neurotoxicity of industrial solvents. A review of the literature. *Am J Ind Med* 1985; 8: 207

Beith J, Spiess B, Wermuth CG. *The synthesis and analytical use of a highly sensitive and convenient substrate of elastase. Biochem Med* 1974; 11: 350-357

Bell GM, Gordon A, Lee P. *Proliferative glomerulonephritis and exposure to organic solvents. Nephron* 1985; 40: 161-165

- Boor JW, Hurtig HI. *Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. Ann Neurol* 1977 ;28: 126-129
- Edling C, Tagesson C. *Raised serum bile acid concentration after occupational exposure to styrene. A possible sign of hepato-toxicity? Br J Ind Med* 1984; 41: 257-259
- Fischbein A, Ross RR, Lerman Y. *Industrial solvents and the liver. Lancet* 1982; ii: 1276
- Franco G, Fonte R, Candura F. *Hepatotoxicity of organic solvents. Br J Ind Med* 1986; 43: 139
- Franco G, Santagostino G, Lorena M, Imbriani M. *Conjugated serum bile acid concentrations in workers exposed to low doses of toluene and xylene. Br J Ind Med* 1989; 46: 141-142
- Husman K. *Symptoms of car painters with longterm exposure to a mixture of organic solvent. Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 19-32
- Ikeda M, Ohtsuji H. *Significance of urinary hippuric acid determination as an index of toluene exposure. Br J Ind Med* 1969; 26: 244-246
- Inoue T, Takeuchi Y. *A nation wide survey on organic solvents components in various solvent product. Industrial Health* 1983; 21: 175-183
- Ito H, Kwan CY, Daniel EE. *Succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic activity in blood vessels of the rat. Am J Physiol* 1986; 251: 247-252
- Ito Y, Otani M, Watanabe K, Shima S, Niiya Y, Komori Y, Sarai S, Sasaki M. *Serum succinyl trialanine p-nitroanilide-hydrolytic activities in workers exposed to heavy metals. Nagoya Med J* 1982; 27: 293-300
- Katagiri K, Ito K, Miyaji M, Takeuchi T, Yoshikane K, Sasaki M. *Succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic enzyme in human serum. An improved method for clinical diagnosis. Clin Chimica Acta* 1979; 95: 401-404
- Katayama K, Kuwada M. *Partial purification and characterization of a rat kidney neutral endopeptidase that hydrolyzes succinyl tri-alanine-4-nitroanilide. Biochimica et Biophysica Acta* 1984; 787: 138-145
- Kleinkneucht D, Morel-Marogan L, Callard P, Adhemar JP, Mahieu P. *Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure. Arch Intern Med* 1980; 140: 230-232
- Kurppa K, Husman K. *Car painters exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzyme. Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 137-140
- Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. *Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. Neurology* 1983; 33: 1337-1342
- Lundberg I, Hakansson M. *Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. Br J Ind Med* 1985; 42: 596-600
- Patel JM. *Changes in serum enzymes after inhalation exposure to p-xylene. Bull Environ Contam Toxicol* 1979; 21: 17
- Ravnskov U. *Exposure to organic solvent-a missing link in poststreptococcal glomerulonephritis. Acta Med Scand* 1978; 203: 351-356
- Sasaki M, Yoshikane K, Nobata E, Katagiri K, Takeuchi T. *Succinyl trialanine p-nitroanilide hydrolytic enzyme in human serum. Partial purification and characterization. J Biochem* 1981; 89: 609-619
- Saklatvala J. *Hydrolysis of the elastase substrate succinyl trialanine nitroanilide by a metal-dependent enzyme in rheumatoid synovial fluid. J Clin Invest* 1977; 59: 794-801
- Sotaniemi E, Sutinen S, Sutinen S, Arranto AJ, Pelkonen RO. *Liver injury in subjects occupatioanlly exposed to chemicals in low doses Acta Med Sacnd* 1982; 212: 207-215

Tahti H. *Toluene toxicity studies on the rats after one week inhalation. Acta Pharmacol Toxicol* 1991; 41 (suppl 4): 78

Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N. *An experimental*

study on the combined effects on n-hexane and toluene on the pph nerve of the rat. Br J Ind Med 1981; 38: 14-19