

노출평가를 위한 BEI의 근거

CADMIUM AND INORGANIC COMPOUNDS(3)

연세대학교 보건대학원 교수 / 김치년



CAS 번호: 7440-43-9(Elemental cadmium)

실험식(Empirical formula): Cd(Elemental cadmium)

BEI 권고사항

분석 물질	시료채취	BEI	경고주석(Notation)
소변 중 카드뮴	Not critical	5 µg/g creatinine	B
혈액 중 카드뮴	Not critical	5 µg/L	B

소변 중 카드뮴 권고 기준의 타당성

소변 중 카드뮴 농도와 신장 기능의 관련성

소변 중 카드뮴 농도와 혈액 및 신 세뇨관 기능 표적기관 내 배설물 사이의 관련성을 다룬 최근 연구는 <표 1>에 요약하였다.

대부분의 연구는 소수의 작업자를 대상으로 단면적 연구를 실시하였다. 연구들에서 신장의 정상 기능과 장애에 대한 정의는 다양하였다. 대상 근로자들의 남녀 성별도 때로는 구분하지 않았다. 자료들에서는 신장 효과에 대한 임계치 결정이 대체로 분석되지 않았고, 영향을 미치는 근로자에 대해 장기적인 관찰도 제한적이었다. <표 1>에 요약한 연구들의 결과는 다음과 같다.

Elinder 등¹⁾은 카드뮴 용접 근로자를 대상으로 노출이 중단된 5년 후에 이들을 조사하였다. 근로자의 카드뮴 배설 농도는 5~10 µg/g creatinine으로 발병률은 “mild”와 “marked”이고, β2M-urea는 각각

33%와 11%이었다. 근로자의 카드뮴 배설 농도 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이상에서의 발병률은 80%(mild)와 60%(marked)이었다. Liu²⁾ 등은 카드뮴의 평균 농도가 5 $\mu\text{g/g creatinine}$ 인 카드뮴 제련소 근로자들 중 13.8%에서 장애를 발견했다(voltametric method를 이용하여 결정). 세뇨관 기능 장애를 가진 9명 근로자의 소변 중 카드뮴 농도 범위는 4.9 $\mu\text{g/g creatinine}$ ~ 13.5 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이었다.

Smith³⁾ 등은 카드뮴 농도가 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이상일 때, 용접 작업자의 배설물 내에 mild $\beta\text{2M-urea}$ 발병률이 38%이고, 카드뮴 농도 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이하에서는 발병률 10%를 보고하였다. 19명의 근로자를 대상으로 실시한 후속 연구에서 카드뮴 배설은 감소하였지만 신장 기능에 변화는 없었다.

Jakubowski⁴⁾ 등은 알칼리(Alkaline) 배터리 공장 근로자의 카드뮴 배설 농도는 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ ~ 15 $\mu\text{g/g creatinine}$ 사이이며, 근로자들 중 약 10% 정도가 β2M 과 RBP가 높은 것으로 보고하였다.

Shaikh 등⁵⁾은 카드뮴 제련소 근로자를 고용 기간에 따라 4그룹으로 나누었다. 카드뮴 평균 농도가 14 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이상인 2개 그룹은 카드뮴 평균 농도가 각각 3.0 $\mu\text{g/g creatinine}$ 과 5.8 $\mu\text{g/g creatinine}$ 인 그룹들 보다 훨씬 더 많은 β2M 을 배설했다.

Verschoor⁶⁾ 등은 카드뮴 노출량을 안료 공장(n=19)과 라디에이터 용접작업(n=7) 그리고 대조군(n=8)을 설정하여 비교하였다. 근로자들은 세 그룹으로 나누었다. [1그룹 - 소변 중 카드뮴 < 3 $\mu\text{g/g creatinine}$ (n=7); 2그룹 - 소변 중 카드뮴 3~5 $\mu\text{g/g creatinine}$ (n=7); 3그룹 - 요중 카드뮴 > 5 $\mu\text{g/g creatinine}$ (n=5)]. β2M 배설은 세 그룹 모두에서 증가하였고, NAG 배설은 3그룹에서만 증가하였다. 소변 중 카드뮴 농도는 NAG 농도보다 β2M 의 농도에서 더 나은 상관성을 나타냈다. 소변 단백질 전기영동에서 소변 중 카드뮴 농도가 5 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이하인 근로자군과 대조군 보다 소변 중 카드뮴 농도가 5 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이상인 근로자군에서 저분자량의 단백질 배설은 증가하였고 고분자량 단백질 배설은 적었다.

Christoffersson 등⁷⁾은 대조군(소변 중 카드뮴 평균농도 0.8 $\mu\text{g/g creatinine}$) 보다 니켈 카드뮴 배터리 작업자(소변 중 카드뮴 평균농도 5.4 $\mu\text{g/g creatinine}$)의 배설물에서 β2M 배설량이 더 많은 것을 관찰했다. β2M 배설량의 증가는 통계적으로 유의했지만, 측정값은 β2M 의 정상 수준을 초과하지는 않았다.

Mason 등⁸⁾은 75명의 구리 카드뮴 합금 남성 작업자(카드뮴 평균농도는 7.1 $\mu\text{g/g creatinine}$, 대부분의 농도는 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이하)와 대조군(평균 카드뮴 농도 0.8 $\mu\text{g/g creatinine}$) 75명을 비교했다. β2M , RBP, NAG, AP, GGT, 총 단백질, 알부민 등은 대조군에 비해 노출된 작업자의 배설물에서 더 높게 나타났다.

<표 1> 소변, 혈액 중 카드뮴 농도와 소변 중 β2M과 NAG 관련성 연구

Author	N	Sex ^A	Exposure ^B (yrs)	Avg. Age (yrs)	Urine Cadmium ^C (µg/g creat.)	Blood Cadmium ^C (µg/L)	Urine β2M ^C (µg/g creat.)	Urine NAG ^C (µg/g creat. or other)
Elinder (1985) ¹⁾	60	58M	>5	48	2		1/14>300	
					2-5		3/12>300	
					5-10		(0/12>900)	
					10-15		6/18>300 (2/18>900) 4/5>300 (3/5>900)	
Liu (1985) ²⁾	65	47M	7.8	35.3	5.03 (0.9-42.6)	20.3	224.1 (8>420)	
Smith (1986) ³⁾	21	?	0-5	28	< 10 (20/21)	< 10 (18/21)	2/21>220	
			>5	42	> 10 (31/32)	> 10 (28/32)	12/32>220	
Jakubowski (1987) ⁴⁾	85	45M	0	41	1.0 (0.2-4.6)	4.8(1.3-18.0)	59 (9-380)	
	102	45M	>5	41	> 10 (57/102)	>10 (66/102)	20% > 380	
Shaikh (1987) ⁵⁾	20	M	1.5	27.2	3.0 (1.9-4.8)		82 (5-122)	
			11.5	47.6	5.8 (3.2-10.4)		6 (28-263)	
			18.6	52	13.3 (7.1-25)		586 (145-2354)	
			32.4	56.3	14.0 (9.9-20)		523 (170-1607)	
Verschoor (1987) ⁶⁾	22	M	0	45	<3	0.2	100 (63-155)	41 (µi/L)
			8.7	39	3-5	1.2	172 (88-339)	38
			10.3	41	>5	5.7	258 (97-689)	68
Christoffersson (1987) ⁷⁾	20	M			5.4 (2.5-13)		125 (29-605)	
	20	M			0.8		59 (13-525)	
Mason (1988) ⁸⁾	75	M	>1	55	7.1 (± 1.1)	8.8 (± 0.1)	935 (± 12)	9.8 (IU/g)
	75	M	0	55	0.8 (± 1.1)	1.4 (± 0.1)	156 (± 10)	6.2
Mueller (1989) ⁹⁾	36	M	0	48.0	< 2.0 (1 ± 1)	2 ± 2		95% < 3.11
	40	M	?	56.7	> 2.0 (10 ± 7)	10.2 ± 5.4		15% > 3.11
Kawada (1990) ¹⁰⁾	53	?	0	29.9	0.96 (± 1.68)	0.27	245	2.3
			10.4	30.8	0.87 (± 1.67)	0.71	249	3.3
			11.3	33.1	0.86 (± 2.29)	1.21	300	2.7
			14.6	37.4	2.00 (± 3.40)	2.44	197	4.1
Chia (1989) ¹¹⁾	9	F	0	32.7	0.09	0.79 (± 0.44)	95.2	108.6
								(nmol/h/mg Cr)
								218.4
								6/13 > 139
								9/15 < 139
								15/24 > 139
Bernard (1990) ¹²⁾	58	M	10.4	43.5	6.23 (0.87-165)	6.54 (1.6-51)	107	1.3 (0.46-8.76)
								(11.7-136,000)
								53.3 (4.7-255)
								0>300
								0.96 (0.18-2.84)
	58	M	0	43.1	0.66 (0.14-2.5)	0.89 (0.3-2.9)	0>300	
								0>300
								0>300
								0>300
								26% > 300

^AM+=male; F=female.

^BAverage(number) or minimum(<).

^CAverage(range) or category

Mueller⁹⁾ 등은 카드뮴 제련소 작업자를 대상으로 NAG, AAP와 소변 중 농도 사이의 용량-반응 관계를 조사했다. NAG와 AAP 농도는 소변 중 카드뮴 농도 2 $\mu\text{g/L}$ 이하의 작업자들 보다 소변 중 카드뮴 농도 2 $\mu\text{g/L}$ 이상인 작업자들에서 더 높게 나타났다. 프로빗 분석(Probit analysis)에서는 근로자의 소변 중 농도가 5 $\mu\text{g/g creatinine}$ 일 때 NAG값이 10% 증가 하였고, 반면에 소변 중 농도가 6.3 $\mu\text{g/g creatinine}$ 일 때 AAP값은 10% 증가하였다.

Kawada¹⁰⁾ 등은 카드뮴 안료 먼지에 상대적으로 낮은 수준에서 노출된 근로자를 대상으로 연구를 실시했다(성별은 보고되지 않음). 소변 중 카드뮴 농도는 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이하였다(기하 평균은 1.2 $\mu\text{g/g creatinine}$). 소변 중 카드뮴 농도는 β2M 보다 NAG 배설과 더 높은 상관성을 나타냈다. 데이터는 임계치를 나타내는 것이 아니며, 카드뮴 농도가 증가할 때마다 NAG의 배설량은 지속적으로 증가하지는 않는다. 이러한 결과는 동일한 노동자를 대상으로 실시한 다른 연구결과에서도 확인되었다.¹¹⁾

Chia 등¹²⁾은 니켈 카드뮴 배터리 작업장의 여성 작업자에서도 유사한 결과를 보고했다. NAG 농도는 소변 중 카드뮴 농도와 함께 지속적으로 증가했으며 소변 중 카드뮴 농도가 3 $\mu\text{g/g creatinine}$ 을 초과할 때 통계적 유의성도 증가했다. 소변 중 카드뮴 농도가 증가함에 따라 소변 중 β2M 배설량도 증가하지만, 통계적으로 유의하지는 않았다.

Bernard 등¹³⁾은 58명의 카드뮴 제련소 근로자(평균 카드뮴 농도 6.23 $\mu\text{g/g creatinine}$)와 58명의 대조군(평균 카드뮴 농도 0.66 $\mu\text{g/g creatinine}$)을 대상으로 연구를 수행하였다. 소변 중 β2M 과 NAG의 평균 농도는 대조군에 비해 노출군에서 증가하는 것으로 나타났으며, RBP의 경우는 나타나지 않았다. β2M , NAG, RBP, 단백질1(분자량 20,000의 α -Microglobulin)의 농도 증가에 따른 유병률의 증가는 대조군에 비해 카드뮴 노출 근로자에게서 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. 자료를 카드뮴 배설에 따라 분류해 보았을 때, 카드뮴 농도가 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 을 초과하는 경우에만 β2M , NAG, RBP, 단백질1 값과 유병률이 증가 하였다. 사구체 기능장애의 지표인 소변 중 albumin과 transferrin은 카드뮴 농도 10 $\mu\text{g/g creatinine}$ 이하의 일부 근로자에게서 증가하였다. 저자들은 카드뮴 노출에서 사구체 기능의 일정 결함이 관 손상을 유발하면서 발생하는 것으로 결론을 내렸다.

Ishizaki 등¹⁴⁾은 카드뮴 오염지역과 비 오염지역에 거주하는 비슷한 연령의 주민 294명을 대상으로 소변 중 카드뮴 및 β2M 을 비교 분석하였다. 프로빗 회귀분석에서는 카드뮴 임계치에 대해 $\beta\text{2M-urea}$ 는 남성의 경우 3.8 $\mu\text{g/g creatinine}$ ~ 4.0 $\mu\text{g/g creatinine}$ 사이이며, 여성의 경우는 3.8 $\mu\text{g/g creatinine}$ ~ 4.1 $\mu\text{g/g creatinine}$ 사이로 결정하였다

저분자량 단백뇨의 중요성

Roels 등¹⁵⁾은 적어도 5년간 카드뮴에 노출된 23명의 근로자를 대상으로 저분자량 단백질 배설 증가에 대한 연구를 실시했다. 단백뇨의 증가는 혈청 크레아티닌의 증가와 사구체 여과율의 점진적 감소에 따라 지속되었다(나이에 따라 5배 정도 차이가 있음, 평균 31 mL/min/1.73m²). 초기 잠재적인 신장 변화가 사구체 여과율의 감소에 따라 노화관련 악영향을 발생시킨다는 결론을 예측하였다.

Huang와 Liu¹⁶⁾는 17명의 근로자를 카드뮴에 0.5년에서 3.7년 동안 노출되지 않도록 하였다. 2년 6개월의 관찰 기간 동안 평균 β 2M 농도는 2배 이상이었고, 비 정상값을 제어했을 때는 5명의 근로자가 β 2M 농도가 정상수준이었다.

소변 중 카드뮴 배설과 폐 기능간의 관계

Edling 등¹⁷⁾은 카드뮴 용접작업에 노출된 57명 남성 근로자의 폐 기능을 평가하기 위해 폐활량 측정법을 사용했다. 24명(42%)의 근로자에게서 β 2M-uria가 발생 되었음에도 불구하고 차이가 나타나지 않았다. Davison 등¹⁸⁾은 구리와 카드뮴 합금 작업을 하는 101명의 작업자와 대조군 사이에 일산화탄소 이동계수 요인과 흉부 방사선 사진을 비교 하였다 : 5년 또는 그 이상 카드뮴에 노출된 작업자에게서 폐기종 증거를 보고했다.

소변 중 카드뮴 배설과 폐암 간의 관계

Thun 등¹⁹⁾은 미국 카드뮴 생산 근로자의 폐암에 대한 위험성 증가와 사망률에 관한 코호트 연구를 실시하였다(본 연구는 카드뮴에 대한 TLV-TWA를 낮추는 근거 중 하나였다). 소변 중 카드뮴 농도는 1948년부터 정기적으로 측정하였고 평균적으로 두 사람을 대상으로 실시하였다(범위: 0~79). 측정결과 높은 노출로 나타났다 : 측정치의 90%는 카드뮴 농도 중앙값 10 μ g/L 이상이었고, 81%는 20 μ g/L 이었다. 본 연구는 폐암에 대한 임계값을 결정하기에는 적합하지 않았다. 그 이유는 카드뮴에 노출된 근로자의 대부분이 10 μ g/g 이상의 농도에 빠르게 노출되었기 때문이다. ☹

참고문헌

1. Elinder, C.-G.; Edling, C.; Lindberg, E.: Assessment of Renal Function in Workers Previously Exposed to Cadmium. Br. J. Ind. Med. 42:754-760 (1985).
2. Liu, Y.-Z.; Huang, J.-X.; Luo, C.-M.; et al.: Effects of Cadmium on Cadmium Smelter Workers. Scand. J. Work Environ. Health 11(Suppl. 4):29-32 (1985).
3. Smith, N.J.; Topping, M.D.; Stewart, J.D.; Fletcher, J.G.: Occupational Cadmium Exposure in Jig Solderers. Br. J. Ind. Med. 43:663-666 (1986).
4. Jakubowski, M.; Trojanowska, B.; Kowalska, G.; et al.: Occupational Exposure to Cadmium and Kidney Dysfunction. Int. Arch. Occup. Environ. Health 59:567-577 (1987).

5. Shaikh, Z.A.; Tohyama, C.; Nolan, C.V.: Occupational Exposure to Cadmium: Effect on Metallothionein and Other Biological Indices of Exposure and Renal Function. *Arch. Toxicol.* 59:360-364 (1987).
6. Verschoor, M.; Herber, R.; van Hemmen, J.; et al.: Renal Function of Workers with Low-Level Cadmium Exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 13:232-238 (1987).
7. Christoffersson, J.O.; Welinder, H.; Spang, G.; et al.: Cadmium Concentration in the Kidney Cortex of Occupationally Exposed Workers Measured in vivo Using X-Ray Fluorescence Analysis. *Environ. Res.* 42:489-499 (1987).
8. Mason, H.J.; Davison, A.G.; Wright, A.L.; et al.: Relations Between Liver Cadmium, Cumulative Exposure, and Renal Function in Cadmium Alloy Workers. *Br. J. Ind. Med.* 45:793-802 (1988).
9. Mueller, P.W.; Smith, J.S.; Steinberg, K.K.; Thun, M.J.: Chronic Renal Tubular Effects in Relation to Urine Cadmium Levels. *Nephron* 52:45-54 (1989).
10. Kawada, T.; Koyama, H.; Suzuki, S.: Cadmium, NAG Activity, and β 2-Microglobulin in the Urine of Cadmium Pigment Workers. *Br. J. Ind. Med.* 46:52-55 (1989).
11. Kawada, T.; Tohyama, C.; Suzuki, S.: Significance of the Excretion of Urinary Indicator Proteins for a Low Level of Occupational Exposure to Cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62:95-100 (1990).
12. Chia, K.S.; Ong, C.N.; Endo, G.: Renal Tubular Function of Workers Exposed to Low Levels of Cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 46:165-170 (1989).
13. Bernard, A.M.; Roels, H.; Cardenas, A.; Lauwerys, R.: Assessment of Urinary Protein 1 and Transferrin as Early Markers of Cadmium Nephrotoxicity. *Br. J. Ind. Med.* 47:559-565 (1990).
14. Ishizaki, M.; Kido, T.; Honda, R.; et al.: Dose-Response Relationship Between Urinary Cadmium and β 2-Microglobulin in a Japanese Environmentally Cadmium Exposed Population. *Toxicology* 58:121-131 (1989).
15. Roels, H.A.; Lauwerys, R.R.; Buchet, J.P.; et al.: Health Significance of Cadmium Induced Renal Dysfunction: A Five-Year Follow Up. *Br. J. Ind. Med.* 46:755-764 (1989).
16. Huang, J.; Liu, Y.: Relationship Between the Levels of β 2-Microglobulin in Urine and Blood and Reversibility of β 2-Microglobulinuria in Cadmium Workers.
17. Edling, C.; Elinder, C.G.; Randma, E.: Lung Function in Workers Using Cadmium Containing Solders. *Br. J. Ind. Med.* 43:657-662 (1986).
18. Davison, A.G.; Newman Taylor, A.J.; Darbyshire, J.; et al.: Cadmium Fume Inhalation and Emphysema. *Lancet* 1:663-667 (1988).
19. Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; et al.: Mortality Among a Cohort of U.S. Cadmium Production Workers An Update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74:325-333 (1985).