

## 일부 농촌주민 혈중 Paraoxonase 활성도의 분포 및 관련인자에 관한 조사연구

한양대학교 의과대학 예방의학교실

송 재 철 · 박 항 배

= Abstract =

### A Study on the Distributions of Paraoxonase Activity and the Factors affecting Paraoxonase Activity of a Rural Population

Jaecheol Song, Hung-bae Park

Department of Preventive Medicine,  
College of Medicine, Hanyang University

The paraoxonase (E. C. 3. 1. 1. 2) is a major enzyme to detoxicate the organophosphorus and carbamate which are the most widely used as the agricultural spraying insecticides. To investigate the distributions of plasma paraoxonase activity and the factors affecting the enzyme activity, the plasmas of 945 Korean rural population were analysed with the modified Krisch's direct spectrophotometry method. Three indices of the enzyme activity - basal activity, stimulated activity (by NaCl), % stimulation - were obtained from the analysis. Three indices suggested unimodal distributions, so we couldn't identify the low activity group : risk group to organophosphorus & carbamate insecticides poisoning. There is no significant relation between 3 activity indices and sex, age, or history of insecticide use ( $p > 0.05$ ). The basal activity and the stimulated activity have significant relationship and high coefficient of determination with the activities of their parents ( $r^2 = 0.30, 0.24 ; p < 0.05$ ), but the % stimulation does not ( $r^2 = 0.02 ; p < 0.05$ ). These results suggest that the activity of paraoxonase is determined mainly by the genetic factor.

**Key Words :** paraoxonase activity, organophosphorus, carbamate, unimodal distribution

### I. 서 론

paraoxonase는 유기인(organophosphorus) 및 카바메이트(carbamate)계 살충제의 대사효소(WHO, 1986 ; WHO, 1986)의 하나로서, arylesterase (arylester hydrolase : E. C. 3. 1. 1. 2)의 활성도를 검사할 때 사용되는 기질 (substrate)

이 paraoxon(di-ethyl, p-nitrophenyl phosphate)인 경우 paraoxonase로 불리어진다 (Figure 1). Russel 등(1965), Wecker와 Dottbarn(1976) 및 Spear 등(1978)은 paraoxonase의 활성도가 낮은 사람이 유기인 및 카바메이트계 농약에 폭로 될 경우 중독의 위험성이 높다고 하여, 효소활성도를 밝히는 것이 농약중독의 예방에 중요한 역할을 할 것이라고 하였다.

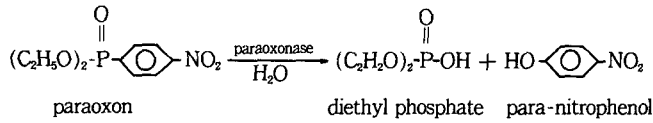


Fig. 1. HYdrolysis of Paraoxon by Paraoxonase

paraoxonase의 활성도는 7번 염색체의 q21-q22 부위에서 결정되며 (Eiberg *et. al.*, 1985), 백인의 경우는 2봉적(Playfer *et. al.*, 1976 ; Eiberg & Mohr, 1981 ; Carro-Ciampi *et. al.*, 1981), 혹은 3봉적 분포 (Geldmacher *et. al.*, 1979 ; Mueller *et. al.*, 1983)를 보이는 것으로 보고되어 있다. 또한 Eckerson등(1983)은 paraoxonase가 salt에 의해 자극되는 정도에 따라 salt response allele과 salt non-response allele로 구분하고, 이들이 각각 high activity allele 및 low activity allele과 일치하여 stimulated activity 또는 stimulation 되는 정도가 저활성도군의 규명에 이용될 수 있다고 보고하였다. 그러나 Playfer등(1976)은 중국과 동남아의 아시아인, 아프리카 흑인을 대상으로 한 활성도 분포에 관한 연구를 시행하여, 인도인에서는 이봉적, 나머지는 모두에서 단봉적 분포를 나타내, 인종간의 활성도가 차이를 보인다고 보고하였다.

유기인과 카바메이트계 살충제는 유기염소계(organochlorine) 살충제의 오랜 잔류효과 등에 따른 문제점을 개선하기 위하여 개발된 약제로서 통계(농약공업협회, 1989)에 의하면 1988년 한해 동안 국내에서 생산된 농업용 살충제의 73%가 유기인과 카바메이트를 주성분으로 하고 있으며, 이들은 살균제 제초제 등을 포함한 전체 농약생산의 32%를 차지하고 있다. 또한 우리나라의 1988년 사망원인분류(경제기획원, 1989)에 의하면 전체 사망원인의 약1%, 특히 군단위(郡單位)의 경우 2.7%가 농약중독인 것으로 밝혀져 있어 농약의 의학적문제에 대한 심각성을 나타내 주고 있다.

저자는 일부 농촌지역주민을 대상으로 paraoxonase활성도의 분포양상을 밝혀, 국민건강, 특히 농업종사인구의 건강에 큰 영향을 주고 있는 농약의 사용시 주의를 요하는 저활성도군을 규명하고, 효소활성도에 영향을 주는 요인들을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 대 상

경기도 양평군의 3개면 8개리에 거주하는 945명으로 하였으며, 성별, 연령별 인구구조(Figure 2)는 청년층이 매우 적은 농촌형구조를 보이고 있다.

### 2. 방 법

활성도는 paraoxon이 효소에 의하여 분해된 대사산물인 paranitrophenol을, Kirsch(1968)의 변형방법(direct spectrophotometry, 405 nm)으로 측정하였다. sample은 분리된 혈청을 영하 20℃ 이하에 보관하여 사용하였으며, 측정항목은 basal activity와 salt(NaCl 1 Mol)에 의한 stimulated activity였고, 이 두 측정치로부터 % stimulation을 구하였다. 활성도의 측정식은 (식 1)과 같다.

$$\text{paraoxonase activity}(U/l) = \frac{\Delta\text{OD} \times d \times \text{vol.} \times n}{c \times t} \quad (\text{식 1})$$

ΔOD : 20초와 120초 사이의 흡광도 차이

d : cubette의 두께(1 cm)

vol. : 전체 반응액의 양(805 μl=0.805ml)

n : 혈청 1ml에 대한 희석배수(200)

c : extinction coefficient(0.01805)

t : 반응시간[(120-20)/60]분

paraoxonase의 활성도(U/l)는 1분에 1l의 혈청이 생성해 내는 para-nitrophenol의 mMol수로 표시한 것이다.

#### 1) basal activity의 측정

0.1 Mol glycine-NaOH(pH 10.5)에 paraoxon이 1 mMol 되게 하여 총 800 μl를 만든다. 여기에 혈청 5 μl를 넣고 25℃ 항온수조에 30초간 incubation한 후, 20초와 120초에 spectrophotometer로 측정하였다.

#### 2) stimulated activity의 측정

0.1 Mol glycine-NaOH(pH 10.5)에 paraoxon 1 mMol,

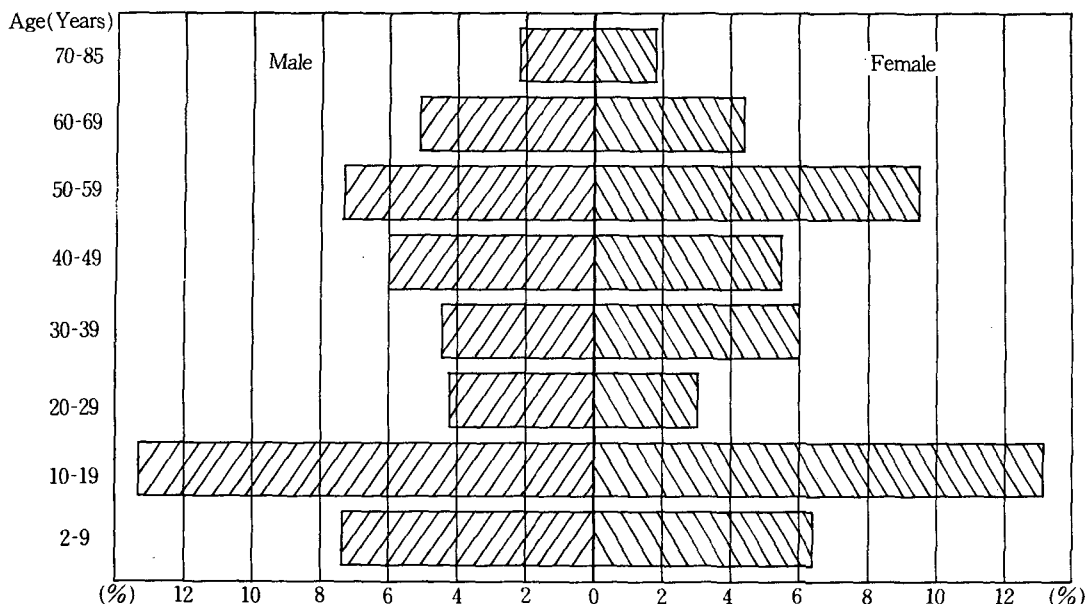


Fig. 2. Age and Sex Distribution of the Study Population

NaCl 1 Mol이 되게 하여 총 800  $\mu$ 를 만들고, 이후 basal activity와 같은 방법으로 측정한다.

### 3) % stimulation의 계산

basal activity에 대하여 stimulated activity와 basal activity의 차이가 차지하는 비율(%)로 나타내며, 계산식은 (식 2)와 같다.

% stimulation(%)=

$$\frac{\text{stimulated activity} - \text{basal activity}}{\text{basal activity}} \times 100 \text{ (식 2)}$$

4) 통계처리는 Statgraphics computer package (version 3.0)를 이용하여 t-test와 multiple regression을 시행하였다.

## III. 결 론

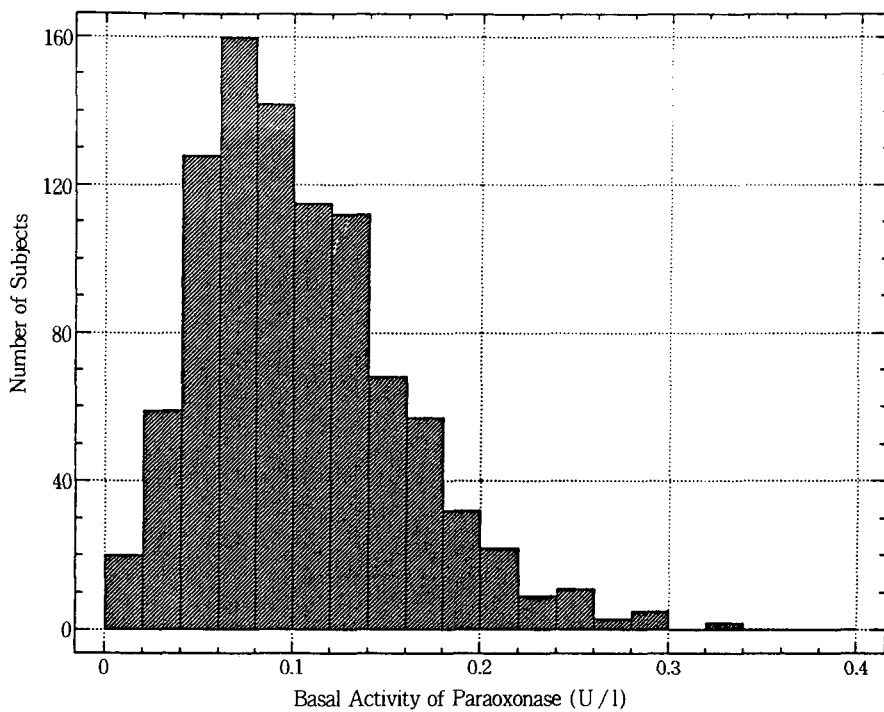
basal activity 및 stimulated activity의 평균활성도는 각각 558 U/l, 1157 U/l, % stimulation의 평균은 112%(Table 1)이었으며, 모두에서 단봉적인 분포양상(Figure 3, 4, 5)을 보였다. 활성도에 관한 세 지수 모두에서 성별, 농약사용력에 따른 차이를 보이지 않았다 ( $p > 0.05$ )

(Table 1). 연령에 따른 활성도 분포에서도 세 지수 모두 유의한 상관관계를 보이지 않았다 ( $p > 0.05$ ).

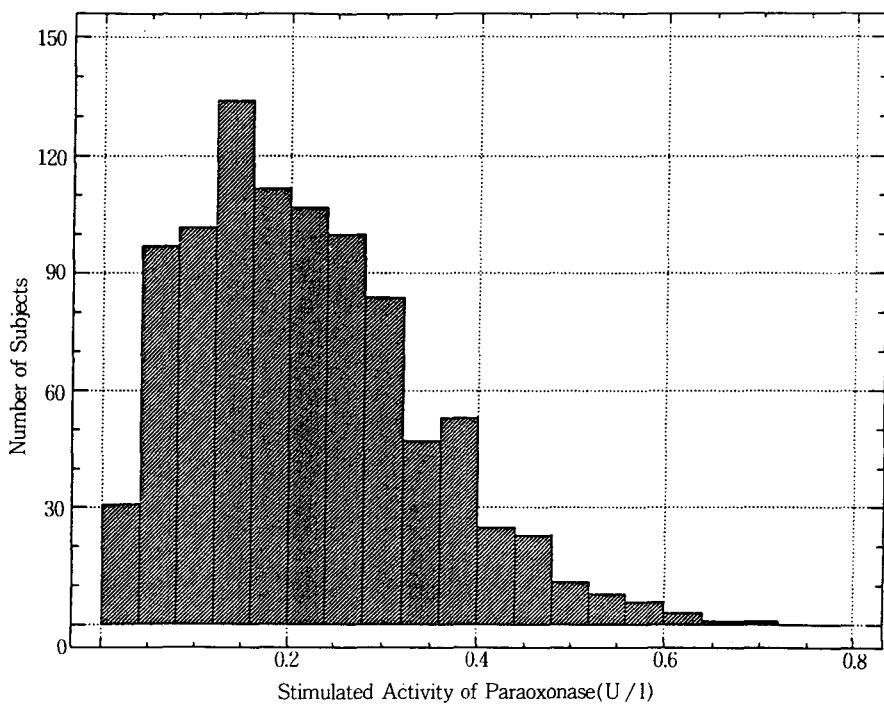
연구대상 가운데 부모의 활성도가 같이 조사된 221명을 대상으로 다시 각 활성도 지수별로 연령, 성, 농약사용력 그리고 부모의 활성도에 대하여 다변량회귀분석을 시행한 결과 (Table 2), 전체를 대상(945명)으로 한 분석에서와 같이 세 활성도지수 모두에 대하여 성, 연령 및 농약사용력 유무가 영향을 주지 못하는 것으로 나타났다. 그러나 basal activity 및 stimulated activity는 부모 모두의 활성도 지수와 각각 유의한 상관관계 ( $p < 0.05$ )를 보였으며, 설명력도 각각 30%, 29%로 매우 높게 나타났다. % stimulation도 부모의 활성도 지수와 유의한 상관관계( $p < 0.05$ )를 보이긴 했으나, 설명력은 2%로 매우 낮았다 (Table 2).

## IV. 고 찰

paraoxonase 활성도 분포의 규명은, 현재 사용되고 있는 농약의 대부분이 유기인 및 카바메이트계 살충제라는 점에서, 농약중독의 예방에 중요한 의의(Russel *et. al.*, 1965; Wecker & Dottbarn, 1976; Spear *et. al.*, 1978)



**Fig. 3.** Distribution of Basal Activity of Paraoxonase



**Fig. 4.** Distribution of Stimulated Activity of Paraoxonase (by NaCl)

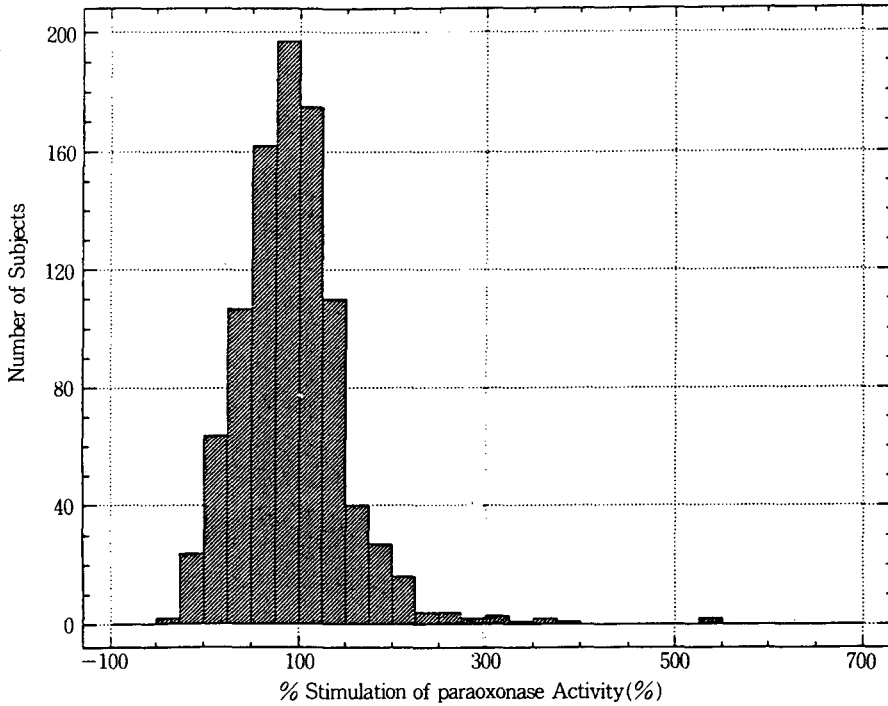


Fig. 5. Distribution of % Stimulation of Paraoxonase Activity

Table 1. Means of Basal & Stimulated (by 0.1 Mol NaCl) Paraoxonase Activity and % Stimulation of Sex and History of Insecticide Use. (mean  $\pm$  S. E.)

	sex <sup>*</sup>		history of insecticides use <sup>*</sup>		study
	male	female	present	absent	population
sample size <sup>**</sup>	438	504	243	518	945
basal activity	571	545	580	538	558
	$\pm 13.90$	$\pm 12.78$	$\pm 19.24$	$\pm 12.37$	$\pm 9.43$
stimulated	1182	1135	1183	1119	1157
activity	$\pm 31.77$	$\pm 29.23$	$\pm 43.82$	$\pm 28.26$	$\pm 21.50$
% stimulation	109.5	115.1	108.6	109.0	112.4
(%)	$\pm 4.31$	$\pm 7.18$	$\pm 6.75$	$\pm 3.09$	$\pm 4.32$

<sup>\*</sup>  $p > 0.05$  for 3 indices.

<sup>\*\*</sup> Because of the missing values at the interviews, the sample sizes differ from the study population (945).

를 지닌다. 즉 저활성도군을 밝혀 농약 사용시 주의를 줌으로써 농약중독의 예방을 기대할 수 있다. 그러나 연구의 결과, basal activity, stimulated activity, % stimulation 등이 모두 단봉적 분포를 나타내, 일부 아시아와 아프리카인의 분포를 조사한 연구결과(Playfer *et al.*, 1976)와 같았으며, 인도나 서양인들의 이봉적, 또는 삼봉적 분포

(Playfer *et al.*, 1976; Eiberg & Mohr, 1981; Carro-Ciampi *et al.*, 1979; Mueller *et al.*, 1983)에서와 같이 저활성도군의 규명이 불가능하였다. Playfer 등(1976)은 단봉적 분포를 보인 연구 결과에 대하여 유전대립인자의 대치(replacement) 또는 변형(modification)의 가능성을 제시하였으며, 이에 따라 종족별 분포양상에 큰 차이를 보인

**Table 2.** Moedl fitting results of paraoxonase activities from multiple regression on age, activities of parents, history of insecticide use and sex(for 221 cases).  
( $y=a_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5$ )

	***	a <sub>0</sub> *	b <sub>1</sub> *	b <sub>2</sub> **	b <sub>3</sub> **	b <sub>4</sub> *	b <sub>5</sub> *	r-squared**
basal activity		0.02	0.00	0.40	0.34	0.02	0.00	0.30
stimulated activity		0.06	0.00	0.35	0.35	0.02	0.00	0.29
% stimulation		77.5	-0.45	0.17	0.03	3.09	2.31	0.02

\* : p > 0.05 for 3 indices

\*\* : p < 0.05 for 3 indices

\*\*\* : intercept(a<sub>0</sub>), & regression coefficients for age(b<sub>1</sub>), activity of father(b<sub>2</sub>) & mother(b<sub>3</sub>), & two dummy variables [history of insecticide use(b<sub>4</sub>) & sex(b<sub>5</sub>)].

다고 하여 다양한 연구 결과를 설명하였다.

효소의 활성도는 대부분 유전적 요인에 의하여 결정되며, 일부는 후천적인 요인, 즉 연령, 폭로력 등에 의해 영향을 받기도 한다. 본 연구를 통해 부모의 활성도와 본인의 활성도와의 관계에서 basal activity 및 stimulated activity에 대한 유전적 요인이 있을 가능성을 관찰할 수 있었다. 그러나 % stimulation의 분석 결과, 효소활성도가 salt stimulation에 의하여 증가되는 양상은 유전적 요인으로는 거의 설명될 수 없어, basal activity와 이들이 stimulat인되는 양상이 유전적으로 일치할 것이라는 Eckerson 등(1983)의 주장과 차이를 보였다. 따라서 stimulation 방법이나, 유전자수준에서 초래될 수 있는 차이의 가능성을 규명할 추구연구가 필요할 것으로 사료된다.

세 지수 모두에 대하여 성별 차이를 밝힐 수 없었다. 이는 영국인을 대상으로 한 연구(Playfer et al., 1976)와 일치하며, paraoxonase activity가 상염색체(autosomal locus)에 의하여 유전 할 것이라는 Eiberg(1985)의 주장을 뒷받침하는 결과이다. 또한 연령 및 농약폭로력에 의한 효소활성도의 차이도 나타나지 않았다. 따라서 basal activity나 stimulated activity, % stimulation 중 어느 것에서도 성별로 저활성도군을 나눌 수 없으며, 연령의 증가와 농약폭로력의 유무도 효소활성도와의 관련성을 보이지 않았다. 즉, 성, 연령 그리고 농약폭로력 등은 효소활성도에 영향을 주는 요인으로 인정될 수 없었다.

연구의 제한점은 각 연구의 효소활성도 측정방법이 연구자마다 차이를 보여 활성도의 직접비교를 할 수 없었고, 농약중독력을 객관적으로 밝힐 수 없어, 농약중독 유무에 따른 효소활성도의 비교가 곤란했던 것이다. 농약 중독에 관한 객관적 판단기준이 설정된다면, 농약중독력에 대한 조사와 활성도분석을 동시에 시행하여, 저

활성도군의 분류를 위한 활성도기준을 제시함으로써 농약중독의 위험성이 높은 대상에 대한 예방효과를 거둘 수 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 경제기획원조사통계국. 1988사망원인통계연보. 경제기획원조사통계국 1989, 쪽 72-73.
- 농약공업협회, 농약연보. 문선사 1989, 쪽 12-159.
- Carro-Ciampi G, Kadar D, Kalow K. *Distribution of serum paraoxon hydrolysing activity in a Canadian population.* *Can J Physiol Pharmacol* 1981; 59: 904-907
- Eiberg H, Mohr J. *Genetics of paraoxonase.* *Ann Hum genet* 1981; 45: 323-330.
- Eiberg H, Mohr J, Schmiegelow K, Nielsen LS, Williamson R. *Linkage relationships of paraoxonase with other markers : Indication of PON-cystic fibrosis syteny.* *Clin Genet* 1985; 28: 265-271.
- Eckerson HW, Romson J, Wytw C, La Du BN. *Identification of phenotype by their response to salts.* *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.
- Geldmacher MM, Hommel G, Dummbach J. *On the genetics of the human serum paraoxonase.* *Hum Genet* 1979; 50: 313-26.
- Krisch K. *Enzymatische Hydrolyse von diethyl-p-nitrophenylphosphat (E. 600) durch menschliches Serum.* *Z Klin Chem Klin Biochem* 1969; 6: 41-45.
- Mueller S, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. *Plasma paraoxonase polymorphism : A new enzyme assay, population, family, biochemical and linkage studies.* *Am J Hum Genet* 1983; 35: 393-408.
- Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans DAP. *Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.* *J Med Genet* 1976; 13: 337-342.
- Russel TWJ, Kalow W, Sellers EA. *Poisoning with organophosphorus*

- insecticides. Can Med Assoc J 1965;93:966-970.*
- Spear RC, Pependorf WJ, Spesor WF, Milby TH. *Worker poisonig due to paraoxon residues. J Occup Med 1977; 19:411-414.*
- Wecker L, Dottbarn WD. *Paraoxon-induced myopathy: Muscle specificity and acetylcholine involvement. Exp Neuro 1976 ; 51:281-291.*
- WHO. *Environmental Health Criteria 63, Organophosphorus pesticides: A general introduction, Geneva, WHO, 1986, pp.42-46.*
- WHO. *Environmental Health Criteria 64, Carbamate pesticides : A general introduction, Geneva, WHO, 1986, pp.35-45.*