

## 크롬 폭로가 자매염색분체교환 빈도 및 8-hydroxydeoxyguanosine 농도에 미치는 영향\*

한상환<sup>1</sup> · 조수현<sup>1</sup> · 김현<sup>2</sup> · 하미나<sup>1</sup> · 주영수<sup>1</sup> · 박수민<sup>3</sup> · 권호장<sup>3</sup> · 김용대<sup>2</sup> · 정명희<sup>4</sup>

서울대학교 의과대학 예방의학교실<sup>1</sup>, 충북대학교 의과대학 예방의학교실<sup>2</sup>,  
단국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3</sup>, 서울대학교 의과대학 약리학교실<sup>4</sup>

= Abstract =

### The effects of chromium exposure on sister chromatid exchange and concentration of 8-hydroxydeoxyguanosine\*

Sang-Hwan Han<sup>1</sup>, Soo-Hun Cho<sup>1</sup>, Heon Kim<sup>2</sup>, Soo-Min Park<sup>3</sup>, Mina Ha<sup>1</sup>  
Young-Soo Joo<sup>1</sup>, Ho-Jang Kwon<sup>3</sup>, Yong-Dae Kim<sup>2</sup>, Myung-Hee Chung<sup>4</sup>

*Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>,  
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University<sup>2</sup>,  
Department of Preventive Medicine, Danguk University College of Medicine<sup>3</sup>,  
Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine<sup>4</sup>*

To elucidate some DNA adducts as a biological marker for workers of chromate pigment, the effects of chromium exposure on the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) and sister chromatid exchanges(SCEs) frequency in 38 workers of a pigment plant in Bucheon which utilized lead chromates, were examined. The chromium contents of venous blood and urine were measured as working environmental exposure level. The concentrations of 8-OH-dG in DNA isolated from lymphocytes were determined with high performance liquid chromatography and electrochemical detector and denoted as a molar ratio of 8-OH-dG to deoxyguanosine(dG). The SCEs frequency were analyzed in DNA isolated from lymphocytes.

\* 이 논문은 1994년도 교육부 학술연구조성비(기초의학)에 의하여 연구되었음.

A significant correlation was found between creatinine adjusted urine chromium concentration and the molar ratio of 8-OH-dG to dG( $r=0.47$ ,  $p<0.01$ ). After adjusting the current smoking habit, the correlation coefficient was increased( $r=0.62$ ,  $p<0.05$ ). However, there was no significant correlation between the SCE frequency and chromium exposure.

This significant results between molar ratio of 8-OH-dG to dG and chromium exposure are in good agreement with in vitro studies that support the importance of DNA adduct formation for the carcinogenic effect of chromium.

---

Key words : chromate pigment, 8-hydroxydeoxyguanosine, sister chromatid exchange

## 서 론

크롬은 은백색의 단단한 금속으로, 주로 3가와 6가의 크롬을 포함하고 있는 크롬화합물들이 가죽의 처리, 염색, 도금, 안료 제조, 합금 및 stainless steel 제조, 니크롬선, 내화벽돌, 시멘트의 제조, 방청제의 제조, 그리고 화학비료 공업과 석판인쇄 등의 다양한 작업공정에서 널리 사용되고 있다(노동부, 1994).

크롬에 의하여 발생하는 중독증상은 주로 3가와 6가 크롬을 포함하고 있는 크롬산염 또는 중크롬산으로서 이의 부식작용과 산화/환원작용에 의하여 매우 다양한 임상양상을 나타낸다. 즉 안검이나 각·결막의 궤양, 위축성 비염, 비중격 궤양 및 천공, 기관지염, 간질성 폐염 등의 급·만성 중독을 유발하는 것(Lewis 1990) 이외에도 크롬의 발암성은 크롬이 환경의학적으로나 산업의학적으로 각별한 주목을 받고 있는 이유이기도 하다.

1890년 영국 Glasgow의 의사인 David Newman은 크롬 염료를 취급하는 47세 된 근로자에게 발생한 비갑개 선암종(adenocarcinoma of the turbinate)을 보고 하였는데, 이것이 크롬에 의한 발암성을 기술한 최초의 보고이다(Langard, 1990). 이후 1932년 독일의 Lehman이 크롬이 폐암의 발생에 관련성이 있을 것이라는 보고 이후, 독일의 안료 제조 공장 근로자들에게서 발생한 폐암(Gross와 Kosch, 1943)과 미국의 크롬 염 제조 공장 근로자들의 호흡기계암(Machle와

Gregorius, 1948)에 대한 역학조사 등을 통하여 크롬의 발암성은 더욱 강하게 뒷받침되었다. Mancuso와 Hueper(1951)는 폐암을 유발하는 기중 크롬 농도의 폭로수준으로, 수용성 크롬의 경우에는  $0.01\sim 0.15\text{ g/m}^3$  그리고 비수용성 크롬인 경우에는  $0.1\sim 0.58\text{ mg/m}^3$ 으로 추정하기도 하였다. 그후 다양한 형태의 크롬을 취급하는 공장의 근로자를 대상으로 잘 계획된 코호트 연구가 활발히 진행되어 미국(Sheffet 등, 1982), 영국(Davies, 1984), 독일(Frentzyl-Beyme, 1983) 등에서는 안료공장에 근무하는 근로자의 폐암사망률이 2~3배 증가하였다고 보고하였다.

이와 같은 역학적 연구의 결과와 다양한 실험적 연구의 결과를 토대로 ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)에서는 1972년에 비수용성 크롬화합물을 A1a(인간에 대한 발암물질)로 분류하는 것을 제안하였고, 1974년에는 이를 확정하였다. 1975년에는 크롬광 가공(chromite ore processing)을 A1a로 분류할 것을 제안하여 1978년에 확정하였다. IARC(International Agency for Research on Cancer)에서는 1982년에 6가 크롬을 확실한 발암물질(group 1)로 분류하였으며, 우리나라의 노동부에서 발암성 물질로 관리하는 물질(A1) 8종 중에는 크롬광 가공물(chromate ore processing), 비수용성 6가 크롬 화합물, 그리고 크롬화아연(zinc chromate) 등 크롬 관련 물질이 3종이나 포함되어 있다(노동부고시 제91-21호, 1991).

이러한 크롬이 어떠한 기전으로 암을 유발하는가는 아직 확실하지 않으나, 체내에 흡수된 6가 크롬이 직접 암발생을 시작하거나 촉진하기보다는 6가 크롬의 산화/환원과정에서 형성된 반응성이 강한 중간대사물질(reactive intermediate)이 발암기전에 작용하는 것으로 생각하고 있다. 즉 체내에 존재하는 글루타치온(glutathione, GSH), 시스테인(cysteine) 등의 티올(thiol)계 물질이 6가 크롬과 작용하여 5가 크롬을 형성하게 되는데, 이렇게 형성된 5가 크롬은 반응성이 매우 강한 중간대사물질로서 DNA에 손상을 일으킨다는 것이며(Wetterhahn 등, 1989; Borges 등, 1991; Kortenkamp 등, 1991), 크롬과 티올(thiol)계 물질과의 반응에 의해서 주로 손상을 받게 되는 DNA는 구아닌(guanine) 염기일 것으로 지적하였다(Borges 등, 1989). 현재까지의 연구결과를 종합하면 6가 크롬에 의한 DNA 손상은 6가 크롬이 환원되면서 생성되는, 반응성이 강한 중간 대사물질인 5가 크롬이나 hydroxyl radical에 의한 것으로 생각되고 있으며, 크롬과 과산화수소가 반응하여 형성된 hydroxyl radical이 guanine의 8번째 탄소위치를 공격하여 DNA를 파괴하고 결국 DNA 부가체(adduct) 형성이 크롬 폭로에 의한 암발생의 주요 기전으로 작용할 것으로 생각하고 있다(Wetterhahn 등, 1989; Borges 등, 1989). 그러나 앞의 연구들이 주로 동물실험 등 특정하게 설정된 조건하에서 이루어진 연구들이어서 직접 크롬에 폭로되는 근로자를 대상으로 이루어진 연구는 거의 없다고 할 수 있어, 실제 작업환경에서 6가 크롬화합물에 폭로되고 있는 근로자들을 대상으로 DNA 부가체의 하나인 8-hydroxydeoxyguanosine(이후 8-OH-dG로 기술)의 측정을 시도하는 것은 크롬화합물을 취급하는 근로자들에게서 발생할 수 있는 암 발생의 생물학적 모니터링으로서 의미 있는 것으로 생각된다.

한편, 자매염색분체교환은 세포에 물리적 및 화학적 돌연변이원 또는 발암원을 처리하여 생기는 DNA 손상이 "S"시기 전에 회복되지 않으면 나타나는 여러 생물학적 효과 중의 하나이다. 특히 염색체 절단을 일으키는 것보다 훨씬 낮은 선량의 알킬화제에 의해 많은

수의 자매염색분체의 교환이 일어나는 것이 알려진 후, 자매염색분체교환 빈도의 분석은 돌연변이원 및 발암원에 의한 염색체 및 DNA의 손상과 회복, 세포생존 및 세포독성에 매우 밀접한 관련을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 방법론을 크롬에 적용시킨 연구에서 Stella 등(1982), Sarto 등(1982), 최영주 등(1987), 신동훈 등(1990), 양승림(1994) 등이 도금작업 근로자들에게서 6가 크롬에 폭로된 군이 대조군보다 자매염색분체교환 빈도가 유의하게 높았다고 하였으나, Husgafvel-Pursiainen 등(1982)과 Nagaya 등(1989)은 이와 반대되는 보고를 하고 있어 자매염색분체교환 빈도를 크롬 폭로에 따른 발암성과 돌연변이원성을 평가하는 생물학적 영향지표로 사용하는 데는 아직 명확한 결론을 내릴 수 없는 상태라고 말할 수 있다.

따라서 본 연구는 크롬염을 사용하여 안료를 제조하는 공장 근로자들을 대상으로 크롬 폭로와 크롬에 의한 생물학적 영향지표로서의 말초혈액 림프구의 8-OH-dG 농도 및 자매염색분체교환 빈도의 상관성을 직접 검정함으로써, 크롬 폭로 근로자의 발암 가능성을 평가할 수 있는 지표로서의 사용여부를 판단하기 위하여 수행되었다.

## 연구방법

### 1. 연구대상

중크롬산을 원료로 사용하여 크롬화납(lead chromate) 등 무기안료를 제조하는 1개 사업장(경기도 부천시 소재)을 대상으로 연구시점에서 1년 이상 정규직으로 근무하고 있는 근로자 38명을 대상으로 하였다.

### 2. 근로자 대상 설문조사

연구대상 개개인의 일반적인 정보나 특수한 과거력, 병력 등을 파악하여 크롬에 의한 유해한 건강효과를 추정하기 위하여 설문지를 고안하였으며 설문지는 총

3회에 걸쳐서 수정·보완되었다. 설문지는 크게 일반 정보항목, 직업력, 흡연력과 과거병력으로 구성되어 있다. 특히 과거병력에서는 '비중격 천공', '피부염', '폐암' 등 크롬 폭로에 의하여 발생이 가능한 증상이나 질병의 이환 유무를 확인할 수 있도록 구성되었으며, 연구대상 전원에게 실시되었다.

### 3. 기중 크롬 농도 측정

사업장의 크롬 폭로 수준을 파악하기 위하여 기중 크롬 농도를 측정하였다. 기중 크롬 농도는 크롬의 화학적 특성을 감안하여 6가 크롬을 측정·분석하였다.

시료 채취는 개인시료포집기(personal air sampler, MSA portable pump)를 사용하였으며, 제조 공정에 따라 제조실, 가공실, 분쇄 및 포장실, 그리고 사무실 등에서 9개의 시료를 채취하였다. 시료포집은 NIOSH 공정시험법 7024(NIOSH, 1989)에 따라 실시하였으며, 유속은 2-3LPM, 그리고 채취 시간은 200분이었다.

기중 6가 크롬의 분석은 UV-spectrophotometer (Hitachi U-2000 double-beam spectrophotometer at 540nm)를 사용하였다.

### 4. 혈중 및 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도 측정

원자흡수광도계(Varian SpectA A-800)를 이용하여 flameless방법으로 연구대상자 전원의 혈중 및 요중 크롬 농도를 측정하였다.

혈중 크롬 농도의 분석 조건은 Dry Temp 130°C (slowly increase 120sec); Ash Temp 900°C(45sec); Atomize Temp 2300°C 이상(3.5sec)으로 하였으며, 요중 크롬 농도의 분석은 Dry Temp 110°C(slowly increase 100sec); Ash Temp 1,100°C(60sec); Atomize Temp 2500°C 이상(8sec) 조건하에서 시행하였다.

요중 크레아티닌은 Jaffe변법으로 spectrophotometer (Hitachi U-2000 double-beam spectrophotometer)를 이용하여 측정하여, 요중 크롬 농도를 보정하였다.

### 5. 자매염색분체교환 빈도 검사

10ml의 혈액배양매지에 채취한 연구대상의 혈액 1ml 와 5-bromo-2'-deoxyuridine(BrdU, Sigma, 5 $\mu$ l/ml) 용액 0.1ml을 첨가하여 72시간 배양하였으며, 배양 종료 2시간 전에 colcemid(Gibco)를 첨가하였다. 배양종료 후 10분간 1000rpm으로 원침분리한 후 3회에 걸쳐 고정하였다. 1일간 건조 후 Hoechst 33528과 Giemsa로 대비염색한 후 분열중기의 세포 30개를 관찰하여 세포당 자매염색분체교환 빈도를 계수하고 염색체 46개당 평균 자매염색분체교환 빈도를 환산하였다(Perry 등, 1974; Noppa 등, 1985).

### 6. 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) 농도의 측정

채취된 혈액에서 DNA를 추출한 후(Marmur, 1961) DNA를 nucleoside level까지 소화한(digestion:1M sodium acetate(pH4.8), nuclease P1(5mg/ml 용액), 1M Tris-HCl(pH7.5), alkaline phosphatase 등 이용) 후, 이를 ultraviolet detector(UVD) 및 electrochemical detector(ECD; ESA Coulochem Model 5100A)가 부착된 HPLC(Gilson 715-HPLC system; C-18 Ultrasphere ODS column; flow rate 0.6ml/min; 10% methanol + 10mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)에 주입하여, 8-OH-dG는 ECD로, 정상 deoxyguanosine(dG)은 UVD(파장 290nm)로 검출·정량하여 정상 dG농도에 대한 8-OH-dG의 농도비를 계산하였다(Kasai 등, 1986b).

### 7. 자료분석

연구대상의 일반적 특성, 근무기간, 흡연력, 혈중 및 요중 크롬 농도, 림프구내 8-OH-dG 등을 입력(MS excel 5.0)한 뒤, 연구대상을 고폍로군과 저폭로군으로 구분하여 혈중 크롬 농도 및 요중 크롬 농도와 림프구내 8-OH-dG 및 자매염색분체교환 빈도의 평균을 구하였고, 요중 및 혈중 크롬 농도와 림프구내 8-OH-dG

및 자매염색분체교환 빈도 사이의 상관분석을 실시하였다(SAS version 6.04).

## 연구결과

### 1. 연구대상 사업장 및 근로자의 일반적 특성

연구대상업체로 선정된 안료제조업체는 중크롬산나트륨( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ )과 박판으로 만든 납을 질산으로 처리한  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 을 반응시켜 황색의  $\text{PbCrO}_4$ 를 만들고 이를 건조, 분쇄, 그리고 포장하는 일련의 작업공정을 수행하고 있었는데, 중크롬산나트륨 사용량은 월 3, 400kg 정도이었다. 이러한 공정으로 관리직을 포함한 전체 근무자 54명 중 40명이 1994년도 크롬 특수건강진단 대상자로 분류되었다.

연구대상자의 평균 연령은 32.1세(표준편차 12.0)였으며, 연령분포에서는 31~40세가 15명(전체의 39.5%)으로 가장 많았으며, 성별분포는 주로 남성으로 구성되어 여성은 3명(7.9%) 뿐이었다(Table 1).

Table 1. Age and sex distribution for 38 study subjects

Age group	Male(%)	Female(%)	Total
~ 20	1( 2.6%)	-	1( 2.6%)
21 ~ 30	7(18.4%)	3(7.9%)	10(26.3%)
31 ~ 40	15(39.5%)	-	15(39.5%)
41 ~ 50	8(21.1%)	-	8(21.1%)
51 ~ 60	4(10.5%)	-	4(10.5%)
Total	35(92.1%)	3(7.9%)	38(100.0%)

### 2. 기중 크롬 농도

작업 공정에 따른 기중 크롬농도 측정용 시료 중 분쇄실에서 측정된 시료는 노동부와 ACGIH TLV 기준인  $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ 을 초과하였으며, 더욱 엄격한 기준을 적용하고 있는 미국 NIOSH REL( $0.001\text{mg}/\text{m}^3$ )을 적용할 경우에는 사무실을 제외한 분쇄실(grinding), 제조실(manufacturing), 가공실(processing)에서 모두 허용기

준을 초과하고 있었다(Table 2). 이러한 측정치는 일회 측정값으로 전반적인 작업환경을 대표할 수는 없다는 한계는 있으나, 이 자료로써 작업공정에 따른 상대적인 고·저폭로군의 분류는 가능할 것으로 생각되어 연구대상 38명 중 분쇄실, 제조실, 가공실 등에 근무하는 22명의 연구대상을 고폭로군으로, 그리고 사무직이나 기타의 부서에 근무하는 16명의 연구대상을 저폭로군으로 구분하였다.

Table 2. Air concentration of chromium(VI) in a chromate pigment plant

Sampling area	Cr(VI) concentration( $\text{mg}/\text{m}^3$ )
Grinding	0.282 / 0.515 / 0.157 / 0.
Manufacturing	0.017 / 0.005 / 0.039
Processing	0.0095
Office room	0.000029

### 3. 혈중 및 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도

비교적 최근에 폭로된 크롬과 상관성이 높은 것으로 알려진 요중 크롬 농도(Lewis, 1990)는 연구대상자 전체의 평균값이  $24.31\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine(표준편차 14.42)이었으며, 가장 높은 측정값은  $79.20\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine이고, 최소값은  $10.10\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine이었다(Fig. 1). 독일에서 "German threshold level"로 정한  $40\mu\text{g}/\text{l}$  (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1990)을 초과하는 연구대상은 전체의 10.5%인 4명이었다.

작업공정별 폭로수준에 따라 비교하여 볼 때, 고폭로군은 평균  $25.39\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine(표준편차 14.42)으로 저폭로군에서의 평균  $23.52\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine(표준편차 14.81)보다 다소 높은 값을 보였으나, 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3).

혈중 크롬 농도는 가장 높은 값으로  $24.25\mu\text{g}/\text{l}$ , 그리고 가장 낮은 값으로는  $0.54\mu\text{g}/\text{l}$ 이 측정되었으며, 평균값은  $6.23\mu\text{g}/\text{l}$ (표준편차 4.59)이었다. 고폭로군 및 저폭로군에서의 평균치는 각각  $6.74\mu\text{g}/\text{l}$ ,  $5.53\mu\text{g}/\text{l}$ 으로 요중 크롬에서와 같이 고폭로군에서 더 높은 값을 나타내었으나, 통계적으로 유의한 차이는

관찰되지 않았다(Table 3).

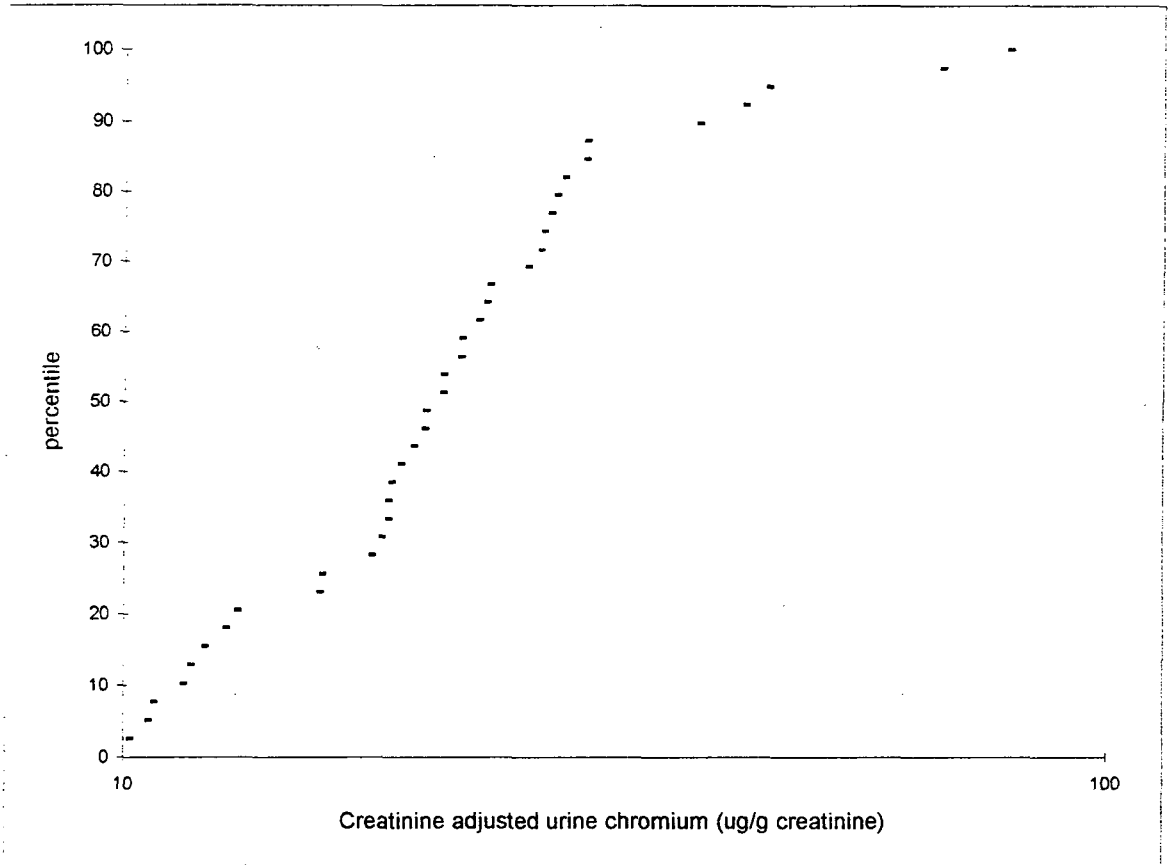
**Table 3.** Chromium(VI) levels in blood and urine for 38 study subjects

Groups	No.	Cr in Blood ( $\mu\text{g/l}$ )		Cr in Urine ( $\mu\text{g/g creatinine}$ )	
		Mean $\pm$ S.D.		Mean $\pm$ S.D.	
High exposure	22	6.74 $\pm$ 3.29 (3.18 - 16.34)		25.39 $\pm$ 14.42 (10.10 - 79.20)	
Low exposure	16	5.53 $\pm$ 3.59 (0.11 - 24.25)		23.52 $\pm$ 14.81 (10.69 - 67.70)	

#### 4. 말초혈액 림프구 8-OH-dG와 dG의 농도비 및 자매염색분체 교환빈도

HPLC의 ECD와 UVD로 각각 측정된 말초혈액 림프구의 8-OH-dG와 dG의 크로마토그래피는 Fig. 2와 같으며, 측정대상 38명의 8-OH-dG와 dG의 농도비는 평균  $7.14 \text{ residues}/10^5 \text{ dG}$  (표준편차 2.10)를 보였다(Fig. 3).

기중 크롬 농도가 비교적 높은 작업부서에서 근무하는



**Fig 1.** Percentile plot of creatinine adjusted urine chromium concentration for 38 study subjects

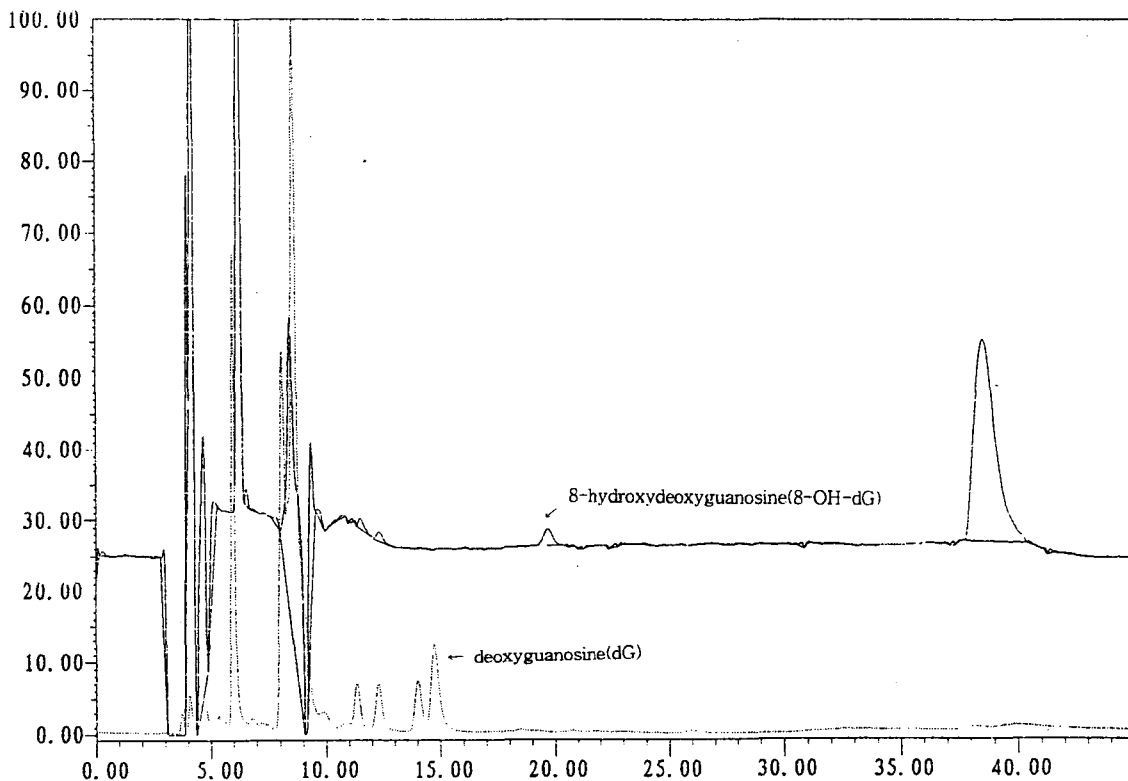


Fig 2. The chromatogram of 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) and deoxyguanosine(dG) of peripheral lymphocytes in a subject.

고폭로군의 8-OH-dG와 dG의 농도비는  $7.20 \text{ residues}/10^5 \text{ dG}$ 로서 저폭로군에서의  $7.04 \text{ residues}/10^5 \text{ dG}$ 보다 다소 높은 값을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다. 자매염색분체 교환빈도는 오히려 고폭로군(5.29/세포)에 비하여 저폭로군(5.39/세포)에서 더 높은 값을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

#### 5. 크롬 폭로량과 생물학적 영향지표와의 상관분석

Table 4. Molar ratio of 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) to deoxyguanosine(dG) and frequency of sister chromatid exchanges(SCEs) for 38 study subjects

Groups	No.	Molar ratio of 8-OH-dG to dG (residues/ $10^5$ dG)	SCE/cell
		Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.
High exposure	22	$7.20 \pm 1.95$ (3.8 - 11.0)	$5.29 \pm 0.93$ (3.7 - 6.7)
Low exposure	16	$7.04 \pm 2.38$ (1.8 - 10.2)	$5.39 \pm 1.38$ (3.2 - 7.8)

작업공정별 기중 크롬 농도(external dose)는 부서에 따라 큰 차이가 있었으나, 개인보호구 등의 착용으로 실제적으로 피폭되는 양(internal dose)에서는 작업부서에 따른 차이를 관찰할 수 없었다. 즉 기중 크롬 농도에 따른 폭로군의 구분은 크롬에 의한 건강장애를 평가하는 데에는 유용한 정보를 주지 않는 것으로 판단하였다. 따라서 혈중 및 요중 크롬 농도로 대표되는 생물학적 폭로 지표와 크롬으로 인한 생물학적 영향지표로서 시도한 8-OH-dG 농도비 및 자매염색분체 교환빈도 사이의 상관성은 전체 연구대상자 38명을 대상으로 분석하였다.

전체 연구대상에 대한 분석에서 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도와 8-OH-dG 농도비의 상관계수는 0.47( $p < 0.01$ )이었으며, 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도의 대수값과는 0.53( $p < 0.01$ )의 상관계수를 보였다(Table 5, Fig. 4). 한편 혈중 크롬 농도와 8-OH-dG 농도비는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며( $r = 0.13$ ,  $p > 0.1$ ), 자매염색분체교환 빈도와 요중 크롬 농도 또는 혈중 크롬 농도 사이에서도 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $r = -0.27$ ,  $p > 0.1$ ;  $-0.30$ ,  $p > 0.1$ ).

흡연에 따른 상가성을 살펴보고자 38명의 연구대상자 중 하루 흡연량이 20개피를 넘는 17명을 대상으로 앞서와 같은 상관성 분석을 실시하였다. 흡연자를 대상으로 한 분석에서는 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도와 8-OH-dG 농도비의 상관계수는 0.62( $p < 0.05$ ), 그리고 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도의 대수값과 8-OH-dG 농도비의 상관계수는 0.66( $p < 0.01$ )의 상관계수를 보여, 전체 연구대상에서의 상관계수보다 높은 상관성을 보였다. 혈중 크롬 농도와 8-OH-dG 농도비( $r = 0.38$ ,  $p > 0.1$ ), 그리고 요중 크롬 농도( $r = 0.04$ ,  $p > 0.1$ ) 또는 혈중 크롬 농도와 자매염색분체교환 빈도( $r = -0.36$ ,  $p > 0.1$ )사이에서도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

## 고 찰

크롬 안료공장 근로자를 대상으로 크롬 폭로 근로자의 발암 가능성을 평가할 수 있는 생물학적 영향지표

로서 말초혈액 림프구의 8-OH-dG 농도 및 자매염색분체교환 빈도의 사용여부를 판단하기 위하여 수행된 본 연구에서, 크롬의 생물학적 폭로지표로서 측정된 근로자의 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도에 대하여 말초혈액 림프구의 8-OH-dG 농도, 즉 dG에 대한 8-OH-dG의 농도비 사이에는 유의한 상관관계가 있음을 보여주었으나, 자매염색분체교환 빈도(SCE)의 경우에는 유의한 상관관계를 관찰하지 못하였다.

이러한 결과로부터 DNA 부가체로서 8-OH-dG가 갖는 의미는 SCE와 다르다는 것을 의미한다고 할 수 있다. 즉 크롬에 의한 8-OH-dG의 형성은 6가 크롬이 환원되면서 생성되는, 반응성이 강한 중간 대사물질인 4가 또는 5가 크롬이나(Aiyar 등 1991), 6가 크롬에 의해서 생성된 과산화수소(hydrogen peroxide)가 철, 구리 등의 미량금속과 반응하여 형성된 반응성이 강한 hydroxyl radical에 의한 것으로 생각된다(Imlay 등, 1988; Watterhahn 등, 1989; Borges 등, 1989). 따라서 조직내의 8-OH-dG 농도는 조직에서 생성된 산소 유리기의 양을 반영하며(Kasai 등 1991), 산소 유리기의 발생이 증가하게 되는 경우에는 조직의 8-OH-dG 농도 역시 증가한다(Blakely 등, 1990; Fraga 등, 1990; Ames, 1991).

본 연구에서는 혈중 크롬과 달리 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도와 림프구의 8-OH-dG 사이에 유의한 상관성을 시사하는 소견을 보였다. 이는 체내에 흡입된 크롬의 대사과정은 용해도에 큰 영향을 받게 되는데, 요중 크롬 농도는 크롬 화합물에의 최근 폭로를 반영하는 것이므로(Bragt 등 1991), 주로 최근의 oxidative damage를 의미하는 8-OH-dG 농도비와의 유의한 상관성은 폭로와 효과의 시간적 관계를 고려할 때에도 매우 적절한 소견이라 할 수 있다.

한편 가장 높은 8-OH-dG 농도비를 보인 근로자(11.0 residues/ $10^5$  dG)는 현재 하루 20개피의 담배를 피우는 흡연자로 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도가 67.70( $\mu$ g/g creatinine)으로 매우 높은 값을 보였으며, 두번째로 높은 값을 보인 연구대상(10.1 residues/ $10^5$  dG) 역시 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도가 42.68( $\mu$ g/g



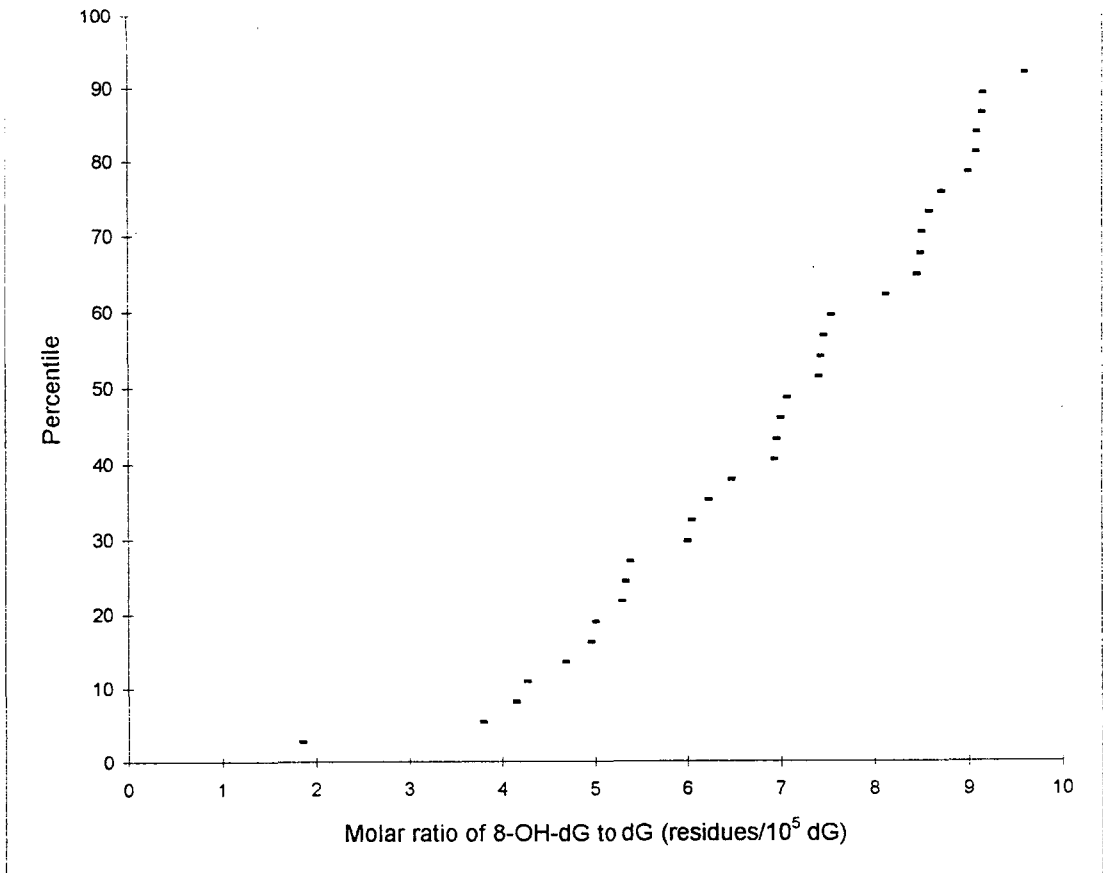


Fig 3. Percentile plot of molar ratio of 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) to deoxyguanosine(dG) for 38 study subjects

creatinine)로 높은 수치를 나타냄으로써 8-OH-dG 농도 비가 크롬에의 고흡로 여부를 반영하고 있음을 보여주었다. 그러나 이들의 근무기간이 모두 5년 미만으로 8-OH-dG 농도비는 DNA 부가체(adduct)에 대한 복구기전(repairing mechanism)으로 인하여 장기간의 흡로보다 최근의 흡로를 반영한다는 사실을 보여주는 것이라고 할 수 있다.

말초혈액 림프구에서 추출한 8-OH-dG의 농도비가 최근의 흡연량을 반영한다는 보고가 있는 후 흡연과 8-

OH-dG 농도비 사이에 대한 관심이 증가하고 있다 (Kiyosawa 등 1990). 본 연구에서도 흡연과 8-OH-dG의 관련성을 살피기 위한 분석을 시도하였는데, 현재의 흡연력 또는 총흡연력과 8-OH-dG 농도비는 유의한 상관성을 보이지 않았다( $r = -0.06, p > 0.1$ ;  $r = -0.16, p > 0.1$ ). 그러나 1일 20개피 이상의 과다 흡연자를 대상으로 크레아티닌 보정 요증 크롬 농도와 8-OH-dG 농도비의 상관성을 분석하였을 때는 유의한 상관관계를 보였다( $r = 0.62, p < 0.05$ ). 이러한 상이한 분석결과가 도

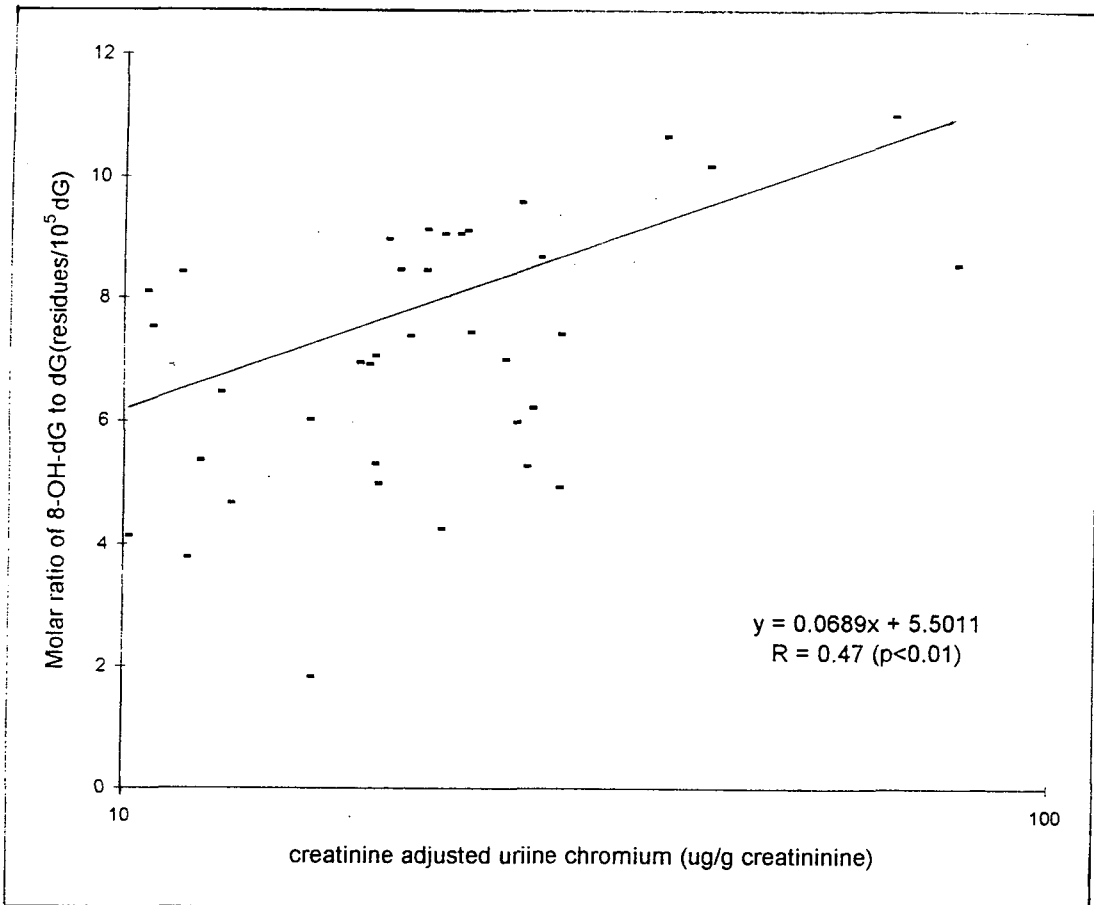


Fig 4. Correlation between molar ratio of 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OH-dG) to deoxyguanosine(dG) and creatinine adjusted urine chromium concentration for 38 study subjects.

출된 것은 우리나라의 특수한 흡연 행태와 관련된 것으로 추정된다. 즉 사전에 흡연력을 기준으로 연구대상을 제한하지 않았기 때문에 현재의 흡연력의 경우 분포가 밀집(*clustering*)되는 현상을 보이게 되어 전체 연구대상에 대한 상관분석에서는 유의한 상관성을 도출할 수 없었으나, 2차적으로 과다 흡연자를 대상으로 실시한 분석에서 요중 크롬 농도와 8-OH-dG 농도 사이의 상호 설명력이 증가함으로써 교란변수로서의 흡연력을 통제할 경우에 상관성이 증가한다는 것을 보여

줄 수 있었다. 성에 따른 8-OH-dG 생성도 흥미 있는 관찰이 될 수 있겠으나 본 연구에서는 여성 연구대상이 세명밖에 되지 않아 이를 분석하지는 못하였다.

본 연구는 말초혈액 림프구에서 8-OH-dG를 추출하였으나 폭로 물질의 특성에 따라 체내에 축적되는 표적장기가 다르므로 크롬 폭로에 의해 직접적으로 영향을 받는 호흡기 관련 조직 등에서 DNA 부가체(*adduct*)를 분석할 경우, 보다 연구의 특이성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

자매염색분체교환 빈도의 경우 본 연구의 결과가 크롬 폭로와 자매염색분체교환 빈도간의 상관성을 증명하지 못함으로써, 크롬 폭로군에서 비폭로군에 비해 자매염색분체교환 빈도가 통계적으로 유의하게 높다고 보고한 최근의 국내의 연구들과 상반된 결과를 보여주었다(최영주 등, 1987; 신동훈 등, 1990; 양승림 1994). 최영주 등(1987)은 크롬 도금업체 근로자 47명(폭로군 32명, 대조군 15명)을 대상으로 실시한 연구에서 혈액 림프구에서의 자매염색분체교환 빈도가 폭로군에서 1.6배 높다고 보고하였으며, 신동훈 등(1990) 역시 도금업체 근로자 44명(비중격 천공군 12명, 비중격 천공이 없는 폭로군 12명, 대조군 20명)을 대상으로 실시한 연구에서 세계의 연구대상군간에 자매염색분체교환 빈도에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 비중격 천공군에서 그 빈도가 가장 높다고 보고한 바 있다. 또한 최근에 양승림(1994)은 80명(폭로군 51명, 대조군 29명)의 도금업체 근로자를 대상으로 자매염색분체교환 빈도의 차이를 분석하였는데 폭로군에서 그 빈도가 통계적으로 유의하게 높다고 보고하였다.

기존의 연구결과와 본 연구의 결과의 상이점에 대해서는 여러 가지로 해석할 수 있는데, 첫째는 세포당 자매염색분체교환 빈도의 다양성이라 할 수 있다. 실험과정 또는 연구대상의 특성에 따라 서로 다른 결과가 도출될 수 있기 때문이다. 실험과정에서 사용되는 BrdU의 농도(Carrano, 1980), 배양시간(Carrano, 1980), 배양온도(Speit 1980), 그리고 사용된 배지(McFee 등, 1981) 등에 따라 자매염색분체교환 빈도는 서로 달라질 수 있다. 특히 사람을 대상으로 한 역학적 연구에서는 채혈 후 분석 전까지의 보관시간도 중요한 영향을 미칠 수 있다(Carrano 등, 1980). 또한 역학적 연구의 경우, 성별(Galloway 등, 1975; Livingstone 등, 1983), 연령(Galloway 등, 1975; Husgafvel 등, 1980), 흡연(Lambert 등, 1978; Livingstone 등, 1983) 등에 의해서 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 연구결과의 변이를 유발할 수 있는 여러 요인들에 의하여 서로 다른 결과가 도출되었을 수 있다.

두번째는 본 연구와 기존의 연구의 차이점은 기존의

연구가 크롬도금업체를 대상으로 하였다면, 본 연구에서는 안료제조업체를 대상으로 하였다는 점이라고 할 수 있다. 일반적으로 크롬에의 폭로가 암을 유발한다는 사실에는 이론의 여지가 없으나 크롬의 성상에 따라 그 발암성 정도가 매우 다른 것으로 알려져 있다. 특히 크롬화합물의 용해도는 발암성을 결정하는 매우 중요한 요소로 작용하는데 수용성이 높은 CrO<sub>3</sub> 등과 비수용성 크롬화합물의 발암성은 적은 반면, 중등도의 수용성을 가진 크롬화칼슘, 크롬화연, 크롬화아연 등의 화합물에 의한 발암성은 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다(Sawyer 1994). 따라서 주로 CrO<sub>3</sub>에 폭로되는 도금근로자에 비하여 본 연구대상자들이 보다 발암성이 강한 크롬화합물에 폭로되고 있다고 할 수 있음에도 상반된 결과가 관찰된 것은 절대적인 폭로량-폭로기간의 상이성에서 그 원인을 찾을 수 있을 것으로 생각되지만, 한편으로는 기존 역학자료의 분석에서 앞서의 수용성과 발암성을 부정하는 Langard(1990)의 견해도 참조하여야 할 것으로 생각된다.

세번째는 말초혈액 림프구 자매염색분체교환 빈도의 정상범위 해석과 관련된 것이다. Carrano 등은 말초혈액 림프구에서 분석한 자매염색분체교환 빈도가 정상적으로 보통 세포당 7~10개 나타날 수 있다는 결과를 보고한 바 있는데(1980), 본 연구를 포함하여 국내에서 수행된 연구의 결과를 정리해보면 크롬 폭로군의 경우 세포당 자매염색분체교환 빈도수가 가장 낮은 경우 평균 5.2개, 가장 높은 경우는 10.1개를 보이고 있으며, 대조군의 경우 3.6개에서 7.9개의 분포를 보이고 있다(최영주 등, 1987; 신동훈 등, 1990; 양승림 1994). 전체적으로 볼 때는 폭로군의 경우 대조군에 비하여 상대적으로 높은 값을 보이고 있으나 가장 높은 빈도의 경우 세포당 10.1개를 보여 Carrano 등이 제시한 7~10개(1980)의 정상범위를 약간 초과한 값이라고 할 수 있다. 그러나 세계보건기구에서는 정상 범위를 약간 초과한 경우에는 자매염색분체교환 빈도의 변이성 때문에 그 결과 해석에 주의를 요한다고 권고하였다(WHO, 1985). 따라서 Carrano 등이 제시한 정상값 세포당 7~10개를 기준으로 할 경우 국내에서 수행된 연

## 요 약

구 중 가장 높은 값은 평균 10.1개 수준이므로 역시 그 결과 해석에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

네번째는 이미 확실한 발암물질로 규정된 크롬 (IARC, 1982)의 생물학적 영향지표로서 자매염색분체 교환 빈도의 적합성에 관한 것이다. 국외에서 진행된 크롬 폭로와 자매염색분체교환 빈도 사이의 관련성에 대한 지난 10년간의 연구결과를 살펴보면, 크롬폭로와 자매염색분체교환 빈도의 관련성에 대한 결과가 서로 상반된 형태로 제시되고 있음을 알 수 있다(Table 5).

**Table 5.** Epidemiological studies for correlations between chromium exposure and sister chromatid exchange

Reference	Study subjects	Sample size	Reported results
Jelmer et al.(1994)	Stainless steel welders	32	-
Gennart et al.(1993)	metal power producers	26	+
Knudsen et al.(1992)	Stainless steel welders	42	-
Nagaya et al.(1991)	Cr platers	66	-
Popp et al.(1991)	Electric welders	57	+
Nagaya et al.(1989)	Cr platers	91	-
Nagaya(1986)	Cr platers	24	-

특히 5년간 추적조사를 통한 코호트 연구 등 6가 크롬 폭로와 자매염색분체교환 빈도의 관련성에 대한 연구를 진행해온 Nagaya는 그의 논문에서 자매염색분체 교환 빈도가 6가 크롬에 의한 변이원성을 평가하는 좋은 지표가 아니라고 결론을 내리기도 하였다(1989).

따라서 결론적으로 크롬의 변이원성을 평가하는 생물학적 영향지표로서 말초혈액 림프구 자매염색분체 교환 빈도의 타당성에 대한 재검토가 요구된다 할 것이며, 기존의 동물실험을 통하여 크롬의 발암기전에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되는 8-OH-dG 형성에 대한 역학적 연구에서 그 상관성을 1차로 밝힘으로써 기존의 동물실험의 결과를 뒷받침하였다. 그러나 본 저자 등을 포함한 국내 연구진의 후속 연구를 통하여 본 연구결과의 검증작업을 거쳐야 할 것으로 사료된다.

크롬염 안료제조공장 근로자를 대상으로 크롬 폭로와 말초혈액 림프구의 8-OH-dG 농도의 상관성을 직접 관찰함으로써 크롬의 암 발생기전에 산소유리기 (oxygen free radical)가 관여하는지 여부와 크롬폭로에 따라 자매염색분체교환 빈도가 증가하는지를 밝힐 목적으로 본 연구를 수행하였다.

안료공장에 1년 이상 근무한 근로자 38명을 대상으로 설문지를 통하여 근무기간, 연령, 성, 크롬 폭로와 관련된 자각적 증상 등을 조사하였으며, 이들의 크롬 폭로 수준을 평가할 수 있는 생물학적 지표로서 혈중 및 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도를 측정하였다. 크롬에 의한 생물학적 영향지표로서 말초혈액 림프구로부터 dG에 대한 8-OH-dG의 몰 농도비를 측정하였으며, 분열 중기의 세포 30개를 관찰하여 세포당 자매염색분체교환 빈도를 계수하여 염색체 46개당 평균 자매염색분체교환 빈도로 환산하였다.

분석결과 현재 크롬 폭로 수준을 판단하는 생물학적 지표로 가장 많이 사용되는 크레아티닌 보정 요중 크롬 농도와 림프구에서의 dG에 대한 8-OH-dG의 몰 농도비는 유의한 상관관계( $r=0.47$ ,  $p<0.01$ )를 보이는 것으로 분석되었으며, 현재의 흡연수준을 보정하고 분석한 결과에서는 상관계수가 증가하는 결과( $r=0.62$ ,  $p<0.05$ )를 나타내었다. 한편 자매염색분체교환 빈도와 크롬 폭로수준간에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

이러한 결과는 크롬의 발암성에 DNA 부가체 (adduct)의 형성이 중요한 기전일 수 있다는 기존의 연구결과와 일치하며, 따라서 8-OH-dG는 크롬에 의한 발암성을 예측할 수 있는 생물학적 영향지표로서 활용될 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.

## 참고문헌

- 노동부. 유해물질의 허용농도. 노동부고시 제91-21호, 1991, p 72.
- 신동훈, 윤능기, 서석권, 예민해. 일부 6가 크롬 폭로 작업자의 임파구 자매염색분체교환. 예방의학회지 1990;

- 23(3):358-367.
- 양승림. 크롬취급종사자들의 말초림프구 자매염색분체 교환 발현빈도에 관한 조사. *대한산업의학회지* 1994; 6(2):332-341.
- 윤형렬, 김장락, 홍대용. 일부 크롬 폭로 근로자들에 있어서 변이원성 지표로서의 소핵검사. *대한산업의학회지* 1993;5(1):45-57.
- 최영주, 김영환, 차철환. 일부 도금작업자의 임파구 자매염 색분체교환 출현에 관한 연구. *고려대학교의과대학논문집* 1987;24(1):249-256.
- Aiyar J, Berkovits HJ, Floyd RA, Wetterhahn KE. *Reaction of chromium(VI) with glutathione or hydrogen peroxide: identification of reactive intermediates and their role in chromium(VI)-induced DNA damage. Environ Health Perspectives* 1991;92:53-62.
- Aiyar J, Borges KM, Floyd RA, Wetterhahn KE. *Role of chromium(V), glutathione thiol radical and hydroxyl radical intermediates in chromium(VI)-induced DNA damage. Toxicol Environ Chem* 1989;22:135-148.
- Ames BN. *Oxygen radicals and 8-hydroxyguanosine in DNA. Jap J Cancer Res* 1991;82:1460-461.
- Baetjer AM. *Pulmonary carcinoma in chromate workers. I. A review of literature and report of cases. Arch Ind Hyg Occup Med* 1950;2:487-504.
- Battelli MG, Della Corte E, Stripe F. *Xanthine oxidase type D(dehydrogenase) in the intestine and other organs of the rat. Biochem J* 1972;126:747-749.
- Bigaliev AB, Elemesova MS, Turebaev MN, Bigalieva RK. *Cytogenetic study of the mutagenic activity of industrial substance. Zdravookhr Kaz* 1978;8:48-50.
- Blakely WF, Fuciarelli A, Wegher BJ, et al. *Hydrogen peroxide-induced base damage in deoxyribonucleic acid. Radiation Res* 1990;121:338-343.
- Borges KM, Boswell JS, Liebross RH, Wetterhahn KE. *Activation of chromium(VI) by thiols results in chromium(V) formation, chromium binding to DNA and altered DNA conformation. Carcinogenesis* 1991;12(4):551-61.
- Borges KM, Wetterhahn KE. *Chromium cross-link glutathione and cysteine to DNA Carcinogenesis* 1989;10(11):2165-2168.
- Bragt PC, Zwennis WC, Franssen AC. *Biological monitoring of exposure to chromium(VI) salts: the role of solubility. In Dilon HK, Ho MH. Biological monitoring of exposure to chemicals. New York, John Willey & Sons, 1991, pp.119-126.*
- Carrano AV, Minkler JL, Stetka DG, et al. *Variation in the baseline sister-chromatid exchange frequency in human lymphocytes. Environ Mutagen* 1980;2:325-337.
- Davies JM. *Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. Br J Ind Med* 1984;41: 158-169.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. *Maximal Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. 1990, VCH, Weinheim.*
- Fraga CG, Shigenaga MK, Park J, et al. *Oxidative damage to DNA during dging:8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4533-4537.
- Frentzel-Beyme R. *Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. J Cancer Res Clin Oncol* 1983;105:183-188.
- Galloway SM, Evans HJ. *Sister-chromatid exchange in human chromosomes from normal individuals and patients with ataxia telangiectasia. Cytogenet Cell Genet* 1975;15:17-29.
- Gennart JP, Baleux C, Verellen DC, et al. *Increased sister chromatid exchange and tumor markers in workers exposed to elemental chromium, cobalt and nickel containing dusts. Mutat Res* 1993;299(1):55-61.
- Gross E, Kosch F. *Lung cancer in the chromate dye industry. Arch Gewerbepathol Gewerbenyg* 1943;12: 164-170.
- Husgafvel P, Kalliomaki PL, Sorsa M. *A chromosome study among stainless steel welders. J Occup Med* 1982;24(10):762-766.
- IARC. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Volume 49-Chromium, Nickel and Welding. Lyon, France, 1990.*
- Jelmert O, Hansteen IL, Langard S. *Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual*

- metal arc welding fumes. *Mutat Res* 1994;320(3): 223-233.
- Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, et al. Formation of 8-hydroxyguanosine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis* 1986b;7(11):1849-1851.
- Kasai H, Nishimura S. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA oxygen free radicals and its biological significance. in *Oxidative Stress-Oxidants and antioxidants*. Sies H, ed., London, Academic Press, 1991, pp.99-116.
- Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of guanine in nucleosides and DNA at the C-8 position by heated glucose and oxygen radical-forming agents. *Environ Health Perspectives* 1986a;67(5):111-116.
- Kiyosawa H, Suko M, Okudaira H, et al. Cigarette smoking induces formation of 8-hydroxydeoxyguanosine, one of the oxidative DNA damages in human peripheral leukocytes. *Free Radic Res Commun* 1990;11(1-3):23-7.
- Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutat Res* 1992;279(2):129-143.
- Koshi K, Yamage T, Nakanishi Y. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes from stainless steel welders. *Industrial Health* 1984;22:305-318.
- Krtenkamp A, O'Brien P, Beyersmann D. The reduction of chromate in a prerequisite of chromium binding to cell nuclei. *Carcinogenesis* 1991;12(6):1143-1144.
- Langård S. One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *A J Ind Med* 1990;17:189-215.
- Langård S, Andersen A, Ravnstad J. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: and extended observation period. *Br J Ind Med* 1990;47:14-19.
- Lambert B, Ringborg U, Harper E, et al. Sister-chromatid exchanges in lymphocyte cultures of patients receiving chemotherapy for malignant disorders. *Cancer Treat* 1978;62:1413-1419.
- Lewis R. Metals. In LaDou J. *Occupational Medicine*. Norwalk Connecticut, Appleton & Lange, 1990, pp. 305.
- Livingstone GK, Cannon LA, Bishop DT, et al. Sister-chromatid exchanges: variation by age, sex, smoking, and breast cancer status. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;8:289-299.
- Machle W, Gregorius F. Cancer of the respiratory system in the U.S. chromate producing industry. *Pub Health Repts* 1948;63:1114-1127.
- Mancuso RF, Hueper WC. Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: A medical appraisal. I. Lung cancers in chromate workers. *Ind Med Sug* 1951;20:358-363.
- Marmur JA. Procedure for the isolation of DNA from microorganism. *J Mol Biol* 1961;3:208-218.
- Mcfee AF, Sherrill MN. Mitotic response and sister-chromatid exchange in lymphocytes cultured in sera from different sources. *Experientia(Basel)* 1981;37:27-29.
- Nagaya T. No increase in sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of chromium platers. *Mutat Res* 1986;170(3):129-132.
- Nagaya T, Ishikawa N, Heta H. Sister chromatid exchange analysis in lymphocytes of workers exposed to hexavalent chromium. *Br J Ind Med* 1989;46(1):48-51.
- Nagaya T, Ishikawa N, Heta H, Otobe T. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from 12 chromium platers: a 5-year follow-up study. *Toxicol Lett* 1991;58(3):329-335.
- Popp W, Vahrenholz C, Schmieding W, Krewet E, Norpoth K. Investigation of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange in the lymphocyte of electric welders exposed to chromium-and nickel-containing fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63(2):115-120.
- Sai K, Takagi A, Umemura T, et al. Changes of 8-hydroxydeoxyguanosine levels in rat organ DNA during the aging process. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992;11(3):139-143.
- Sarto F, Cominato J, Bianchi V, Levis AG. Increased incidence of chromosomal aberration and sister chromatid exchanges in workers exposed to chromic acid (CrO<sub>3</sub>) in electroplating factories.

- Carcinogenesis* 1982;3:1011-1016.
- sawyer HJ. *Chromium and its compounds*. In Zenz C. *Occupational medicine*. St. Louis, Baltimore, London. Mosby, 1994, pp490.
- sheffet A, Thind I, Miller AM, Louria DB. *Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromate*. *Arch Environ Health* 1982;37(1):44-52.
- Snyder RD. *Role of active oxygen species in metal-  
induce DNA strand breakage in human diploid  
fibroblast*. *Mutat Res* 1988;193:237-246.
- Speit G. *Effects of temperature on sister-chromatid  
exchange*. *Hum Genet* 1980;55:333-336.
- Sugiyama M, Ando A, Furuno A, Burr Furlong N,  
Hidaka T, Ogura R. *Effect of vitamin E, vitamin B<sub>2</sub>  
and selenite on DNA single strand breaks induced  
by sodium chromate(VI)*. *Cancer Lett* 1987;38:1-387.
- sugiyama M, Ando A, Nakao K, Ueta H, Hidaka T,  
Ogura R. *Influence of vitamin B<sub>2</sub> on formation of  
chromium(V), alkali-labile sites and lethality of  
sodium chromate(VI) in Chinese hamster V-79 cells*.  
*Cancer Res* 1989;49:6180-6184.
- Watterhahn KE, Hamilton JW, Aiyar J, Borges KM, Floyd R.  
*Mechanism of chromium(VI) carcinogenesis. Reactive  
intermediates and effect on gene expression*. *Biol Trace  
Elem Res* 1989;21:405-411.
- WHO. *Guidelines for the study of genetic effects in  
human populations*. *Environmental Health Criteria*  
46, Geneva 1985; pp54.
-