

요중 카드뮴과 비소의 보정방법 비교 : 요중 크레아티닌과 요비중

김동경 · 송지원 · 박정덕 · 최병선[†]
중앙대학교 의과대학 예방의학교실

A Comparison of the Adjustment Methods for Assessing Urinary Concentrations of Cadmium and Arsenic: Creatinine vs. Specific Gravity

Dong-Kyeong Kim, Ji-Won Song, Jung-Duck Park, and Byung-Sun Choi[†]

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

ABSTRACT

Objectives: Biomarkers in urine are important in assessing exposures to environmental or occupational chemicals and for evaluating renal function by exposure from these chemicals. Spot urine samples are needed to adjust the concentration of these biomarkers for variations in urine dilution. This study was conducted to evaluate the suitability of adjusting the urinary concentration of cadmium (uCd) and arsenic (uAs) by specific gravity (SG) and urine creatinine (uCr).

Methods: We measured the concentrations of blood cadmium (bCd), uCd, uAs, uCr, SG and *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activity, which is a sensitive marker of tubular damage by low dose Cd exposure, in spot urine samples collected from 536 individuals. The value of uCd, uAs and NAG were adjusted by SG and uCr.

Results: The uCr levels were affected by gender ($p < 0.01$) and muscle mass ($p < 0.01$), while SG levels were affected by gender ($p < 0.05$). Unadjusted uCd and uAs were correlated with SG (uCd: $r = 0.365$, $p < 0.01$; uAs: $r = 0.488$, $p < 0.01$), uCr (uCd: $r = 0.399$, $p < 0.01$; uAs: $r = 0.484$, $p < 0.01$). uCd and uAs adjusted by SG were still correlated with SG (uCd: $r = 0.360$, $p < 0.01$, uAs: $r = 0.483$, $p < 0.01$). uCd and uAs adjusted by uCr and modified uCr (M_{Cr}) led to a significant negative correlation with uCr (uCd: $r = -0.367$, $p < 0.01$; uAs: $r = -0.319$, $p < 0.01$) and M_{Cr} (uCd: $r = -0.292$, $p < 0.01$; uAs: $r = -0.206$, $p < 0.01$). However, uCd and uAs adjusted by conventional SG (C_{SG}) were disappeared from these urinary dilution effects (uCd: $r = -0.081$; uAs: $r = 0.077$).

Conclusions: C_{SG} adjustment appears to be more appropriate for variations in cadmium and arsenic in spot urine.

Key words: Adjustment disorders, Creatinine, Specific gravity, Urine

I. 서 론

개인의 요 시료에서 화학물질 및 그 대사물질을 측정하는 것은 신장기능을 평가하거나 환경 혹은 작업장에서의 유해물질에 대한 노출을 평가하는데 매우 중요하다.¹⁾ 요 시료를 채취하는 방법은 24시간 동안 소변을 모아서 채취하는 방법과 일시뇨를 채취

하는 방법(spot urine sample)이 있으며, 24시간 동안 모아서 채취하는 방법은 완벽하게 24시간 동안의 소변을 모으는 것이 매우 어려울 뿐 아니라, 요를 채취하는 횟수가 많아 그만큼 오염될 확률도 높기 때문에 선호하지 않는 방법이다.¹⁾ 일시뇨의 채취는 역학조사에서 흔히 사용되는 요 시료채취 방법이나, 요의 농축정도 및 배설량이 매우 다양하기 때문

[†]Corresponding author: Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea, Tel: +82-2-820-5692, Fax: +82-2-815-9509, E-mail: bschoi@cau.ac.kr

Received: 16 November 2011, Revised: 13 December 2011, Accepted: 16 December 2011

에 측정하고자 하는 화학물질 혹은 그 대사물질의 농도에 영향을 주게 된다.²⁾ 따라서, 요중 크레아티닌(uCr)이나 요비중(SG) 등을 이용하여 요의 농축정도를 보정해주어야 한다. 요중 크레아티닌의 배설량은 안정적인 상태일 때 일정하다고 보고되면서 요중 크레아티닌 농도로 요 농축정도를 보정하는 방법이 가장 흔히 사용하고 있다.^{3,4)} 하지만 요중 크레아티닌의 배설량이 연령, 성별, 근육량, 단백질 섭취량, 인종 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있어, 보정방법으로의 적합성에 대한 많은 논의가 필요하다.^{1,5-7)} 몇몇 연구에서는 요비중이 요중 크레아티닌 농도와 강한 연관성이 있으면서 비교적 연령, 근육량, 인종 등의 영향을 적게 받기 때문에 요비중을 이용하여 요의 농축정도를 보정하는 것이 더 적절하다고 보고하고 있다.^{8,9)}

카드뮴이나 비소는 환경 중에 널리 분포하여 쉽게 노출되는 중금속으로, 일반 인구집단에서는 주로 음식물의 섭취나 오염된 음용수를 통해 만성적으로 노출되며, 흡연 또한 카드뮴의 노출에 있어 중요한 요인으로 알려져 있다.¹¹⁻¹³⁾ 카드뮴이나 비소의 노출평가에는 혈중 농도와 함께 요중 카드뮴이나 요중 비소를 생체지표(biomarker)로 흔히 사용한다. 특히 요중 카드뮴 농도는 카드뮴의 만성적인 노출의 평가지표로 널리 사용하고 있다. 또한 만성적인 카드뮴 노출은 신장 내 카드뮴 농도를 증가시키고 이로 인해 신세뇨관의 손상을 일으켜, 소변 중에 β_2 -microglobulin이나 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 활성도가 증가하며, 특히 NAG 활성도는 요중 카드뮴 농도와 좋은 상관관계를 보여 카드뮴으로 인한 건강 영향의 생체지표로 흔히 사용하고 있다.^{12,14-17)}

이에 본 연구에서는 직업적으로 카드뮴이나 비소에 노출되지 않은 일반 인구집단에서의 요중 카드뮴 및 비소 농도를 기준에 사용되는 요중 크레아티닌과 요비중을 이용하는 방법과 이를 활용하여 새롭게 제시된 보정방법의 효율성을 비교함으로써, 일시뇨의 농축정도를 보정하는데 효과적으로 이용할 수 있는 보정방법을 제시하고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구대상자

본 연구의 대상자는 카드뮴과 비소에 직업적으로

노출되지 않은 강원도 지역에 거주하는 20세 이상의 성인으로 하였다. 조사대상자 중 카드뮴이나 비소의 노출이 의심되거나, 신장 기능에 이상이 있는 것으로 의심되는 사람은 대상자에서 제외하여, 최종 536명의 성인남녀를 대상으로 하였다. 인구학적 특성, 생활양식, 질병력 등은 설문조사를 통해 조사하였고, 혈액과 일시뇨는 채취하여 드라이아이스로 냉동하여 실험실로 운반한 뒤, -80°C 의 냉동고에 측정 전까지 보관하였다. 이 연구는 중앙대학교 의과대학 연구 윤리심의 위원회의 승인 하에 연구대상자의 동의를 받아 수행하였다.

2. 요, 혈청 크레아티닌 및 요비중 분석

요 및 혈청의 크레아티닌 농도는 Jaffe법으로 정량하였으며,²¹⁾ 요비중은 굴절계(refractometer, ATAGO)를 이용하여 측정하였다. 요 및 혈청 크레아티닌의 농도는 g/l로 표현하였다.

3. 요중 크레아티닌과 비중을 이용한 보정방법

1) Specific gravity (SG)

시료의 각 측정값을 각각의 SG값으로 나눠주어 보정하였다.

2) Conventional specific gravity (C_{SG})

$$C_{SG} = (SG_s - 1.000) / (SG_m - 1.000)$$

위의 공식을 이용하여 구한 C_{SG} 값으로 각각의 측정값을 곱하여 보정하였다. 위 공식에서 SG_s 는 표준 SG (standard specific gravity)로써 1.020으로 설정하였다. 이는 일본 일반 인구집단을 대상으로 하는 Suzuki의 최근 연구²²⁾에서 사용된 표준 SG값이다. SG_m 은 각 시료에서 측정된 SG값이다.

3) Urine Creatinine (uCr)

시료의 각 측정값을 각각의 uCr값으로 나눠주어 보정하였다.

4) Modified urine creatinine (M_{Cr})

$$M_{Cr} = (\text{측정된 uCr값}) / (\text{예측된 uCr값})$$

기존의 연구에 의해 요중 크레아티닌과 요비중을 이용하여 요의 농축정도를 보정하는 방법에 대한 논의의 필요성이 요구되고 있고, 요중 크레아티닌이 혈청 크레아티닌과 연령의 영향을 받는 것으로 잘 알

려져 있어,^{1,5-7)} 요비중을 이용하여 요중 크레아티닌을 보정한 후, 혈청 크레아티닌과 연령과의 상관관계를 통해 선형회귀 방정식을 구하여, 두 가지 보정방법을 결합하여 두 가지의 특성을 모두 가지는 새로운 보정방법을 착안하였다. 혈청 Cr값과 연령 및 C_{SG}값으로 보정된 uCr값을 이용하여 선형회귀방정식을 구한 후, 이를 통해 예측된 uCr의 값으로 실제 측정치를 나누어 M_{Cr}값을 구했고, 이 값을 이용하여 각각의 측정된 값을 나누어 보정하였다.

4. 시료 내 카드뮴 농도 측정

1) 혈액 (bCd)

혈중 카드뮴 정량은 Subramanian and Meranger의 방법²⁴⁾을 이용하여 분석하였다. 시료에 함유된 카드뮴량은 autosampler와 Zeeman 방식의 graphite furnace가 부착된 원자흡광분광광도계 (Atomic absorption spectrophotometer, VARIAN Model Spectra A240Z)를 이용하여 flameless 방법으로 정량하였다. 농도는 µg/l로 표현하였다.

2) 요 (uCd)

요중 카드뮴 농도는 autosampler와 Zeeman 방식의 graphite furnace가 부착된 원자흡광분광광도계 (Atomic absorption spectrophotometer, VARIAN Model Spectra A240Z)를 이용하여 flameless 방법으로 정량하였다. 농도는 µg/l로 표현하였다.

5. 요중 비소(uAs) 농도 측정

요중 비소는 Hydride Generation System (FIAS 400)이 장착된 원자흡광기분광광도계(Atomic absorption spectrometer, Perkin-Elmer Model 800)를 이용하여 hydride generation 방법으로 분석하였다. 이때 표준 시료(Bio-Rad)를 이용하여 요중 비소의 분석에 있어서 정확성을 도모하였다. 희석액에 함유된 비소의 농도는 시료와 동일한 방법으로 희석한 요에 비소 표준 용액을 첨가하여 얻은 표준검량곡선으로부터 산출하였다. 농도는 µg/l로 표현하였다.

6. 요중 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) 활성도

요중 NAG 활성도는 sodium m-cresolsulfon-phthalinyl N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)의 발색

기질이 NAG에 의해 N-acetyl-glucosamide와 m-cresolsulfonphthalein으로 가수분해되는 반응을 이용하여 이때 유리되는 m-cresolsulfonphthalein을 분광광도계로 측정하여 NAG 활성도를 정량하는²³⁾ NAG 정량 kit (Shionogi)를 이용하여 측정하였으며, 분광광도계 (UVIKON 930, KONTRON)를 이용하여 파장 580 nm에서 blank, 시료 및 NAG 표준용액(Shiomogi)의 흡광도를 측정하였다. NAG의 활성도는 U/l로 표현하였다.

7. 근육량 및 체질량 지수 (BMI)

근육량(Muscle mass)과 체질량 지수(Body Mass index, BMI)는 체중과 신장이 측정가능한 체질량 측정기계인 ioi 353 (JAWON)을 이용하여 측정하였으며, 20 kg 표준분동을 사용하여 보정 후 측정하였다. 근육량은 kg, 체질량 지수는 kg/m²로 표현하였다.

8. 통계 분석

본 연구에서 수집된 자료의 통계분석에서는 PASW statistics 18버전을 이용하여 분석하였다. 카드뮴과 비소의 변수는 기하평균 및 기하표준편차로 표시하였으며, 이외의 변수는 평균과 표준편차로 표시하였다. 흡연에 대한 남성과 여성의 차이 검정을 위한 χ^2 -test, 성별 평균 비교를 위한 t-test, 각 변수간의 연관관을 보기 위한 Pearson's correlation, 선형회귀방정식을 구하기 위해 선형회귀분석을 실시하였다. 통계적 유의성은 p < 0.05와 p < 0.01를 기준으로 평가하였다.

III. 연구 결과

본 연구의 참여자의 성별로는 남성이 216명(40.3%), 여성이 320명(59.7%)이었다. 연령의 경우 남성이 62.71 ± 13.16세, 여성이 64.13 ± 13.07세로 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 흡연 유무, 키, 몸무게, BMI, 근육량, 요비중, 요중 크레아티닌, NAG 활성도, 혈중 카드뮴의 농도, 요중 카드뮴의 농도, 요중 비소의 농도에 대해서는 모두 남성과 여성에서 통계적으로 유의한 차이가 발견되었다. 특히 요비중 (p < 0.05)보다 요중 크레아티닌 농도(p < 0.01)가 성별에 따른 차이가 큰 것으로 나타났으며, 요중 카드뮴은 보정 유무에 상관없이 남성보다 여성에서 높게

Table 1. Characteristic of study subjects and adjusted or non-adjusted urine cadmium and arsenic concentration by specific gravity (SG) or urine creatinine (uCr)

		Male (n = 216)		Female (n = 320)		Total (n = 536)		p-value
Age [*]	Year	62.71	± 13.16	64.13	± 13.07	63.56	± 13.11	Ns ^{†,‡}
Smoking	Non	69	(31.94%)	313	(91.81%)	382	(71.27%)	p < 0.01 ^{††}
	Ex	67	(31.02%)	2	(0.63%)	69	(12.87%)	p < 0.01 ^{††}
	Current	80	(37.04%)	5	(1.56%)	85	(15.86%)	p < 0.01 ^{††}
Height [*]	cm	164.99	± 6.39	151.69	± 6.77	157.05	± 9.29	p < 0.01 [†]
Weight [*]	kg	65.70	± 9.93	57.93	± 9.73	61.06	± 10.52	p < 0.01 [†]
BMI [*]	kg/m ²	24.00	± 3.01	25.17	± 3.80	24.70	± 3.55	p < 0.01 [†]
Muscle mass [*]	kg	46.05	± 5.85	35.20	± 4.86	39.58	± 7.49	p < 0.01 [†]
Specific gravity [*]		1.022	± 0.0057	1.021	± 0.0058	1.021	± 0.0058	p < 0.05 [†]
Urine creatinine [*]	g/l	1.06	± 0.53	0.82	± 0.43	0.92	± 0.49	p < 0.01 [†]
Serum creatinine [*]	g/l	0.91	± 0.20	0.72	± 0.22	0.79	± 0.23	p < 0.01 [†]
N-acetyl-β-D-glucosaminadase [*]	U/l	4.61	± 4.99	3.79	± 4.25	4.12	± 4.58	p < 0.05 [†]
Blood Cadmium ^{**}	μg/l	1.07	(1.60)	1.25	(1.52)	1.18	(1.56)	p < 0.01 [†]
Urine Cadmium ^{**}								
Nonadjusted	μg/l	0.99	(1.87)	1.28	(1.92)	1.16	(1.92)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by SG)		0.97	(1.87)	1.26	(1.91)	1.13	(1.92)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by C _{SG})		0.94	(1.82)	1.29	(1.80)	1.13	(1.84)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by uCr)		1.07	(1.85)	1.79	(1.83)	1.46	(1.93)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by M _{Cr})		0.96	(1.93)	1.32	(1.91)	1.16	(1.95)	p < 0.01 [†]
Urine Arsenic ^{**}								
Nonadjusted	μg/l	8.29	(1.83)	7.09	(1.97)	7.55	(1.92)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by SG)		8.11	(1.82)	6.94	(1.97)	7.39	(1.92)	p < 0.01 [†]
Adjusted (by C _{SG})		7.84	(1.63)	7.12	(1.76)	7.40	(1.71)	p < 0.05 [†]
Adjusted (by uCr)		8.97	(1.71)	9.90	(1.78)	9.51	(1.76)	p < 0.05 [†]
Adjusted (by M _{Cr})		8.07	(1.81)	7.28	(1.85)	7.59	(1.84)	Ns ^{†,‡}

Specific gravity (SG), urine creatinine (uCr), conventional specific gravity (C_{SG}), modified urine creatinine (M_{Cr}). *Values are arithmetic mean and arithmetic standard deviation. **Values are geometric mean and geometric standard deviation. †Results by t-test. ††Results by chi-square test. ‡Non-significant difference in mean between males and females.

나타났으며(p < 0.01), 요중 비소의 경우 보정방법에 따라 조금씩 다르게 나타났다(Table 1).

요중 크레아티닌 및 요비중과 기본적 특성과의 관련성은 Table 2와 같다. 요중 크레아티닌은 성별(p < 0.01)과 근육량(p < 0.01)의 영향을 받는 것으로 나타났으며, 요비중은 성별(p < 0.05)에 의해서만 영향을 받는 것으로 나타났다. 또한 요중 크레아티닌과 요비중 사이에 유의한 상관관계가 있었고(r = 0.633, p < 0.01), 요중 크레아티닌의 경우 요중 카드뮴(r = 0.399, p < 0.01) 및 요중 비소(r = 0.484, p < 0.01) 농도, NAG 활성도(r = 0.484, p < 0.01)와 상관관계가

있었다. 또한 요비중은 요중 카드뮴(r = 0.365, p < 0.01) 및 요중 비소(r = 0.488, p < 0.01) 농도, NAG 활성도(r = 0.399, p < 0.01)와 상관관계가 있었다.

요중 카드뮴(r = 0.365, p < 0.01) 및 요중 비소(r = 0.488, p < 0.01)는 보정하기 전에는 요비중이 증가함에 따라 증가하였으며, SG로 보정해줄 경우 요비중과의 상관성이 유지되었으나(uCd: r = 0.360, p < 0.01; uAs: r = 0.483, p < 0.01), C_{SG}로 보정하면 상관성이 없었다(uCd: r = -0.081; uAs: r = 0.077) (Fig. 1). 요중 크레아티닌은 보정 전 요중 카드뮴(r = 0.399, p < 0.01)과 요중 비소(r = 0.484, p < 0.01)와 유의한

Table 2. Correlation with characteristics and specific gravity or urine creatinine

	Specific gravity		Urine creatinine	
	Pearson's correlation coefficient	p-value	Pearson's correlation coefficient	p-value
Urine creatinine	0.633	p < 0.01	-	-
Age	0.047	NS*	0.027	NS*
Gender	-0.101	p < 0.05	-0.238	p < 0.01
Muscle mass	0.077	NS*	0.194	p < 0.01
BMI	0.017	NS*	0.058	NS*
Serum creatinine	-0.017	NS*	0.185	p < 0.01
Blood cadmium	-0.033	NS*	-0.038	NS*
Urine cadmium	0.365	p < 0.01	0.399	p < 0.01
Urine arsenic	0.488	p < 0.01	0.484	p < 0.01
NAG	0.399	p < 0.01	0.484	p < 0.01

*Non-significant correlation.

양의 상관관계가 있었으나, uCr, M_{Cr}으로 보정하게 되면 모두 과보정되어 요중 크레아티닌 농도와 요중 카드뮴(uCr: r = -0.367, p < 0.01; M_{Cr}: r = -0.292, p < 0.01) 및 비소(uCr: r = -0.319, p < 0.01; M_{Cr}: r = -0.206, p < 0.01) 농도 간에 음의 상관관계가 나타났다(Fig. 2). 보정 후 요중 카드뮴 및 비소 농도는 요의 농축정도와는 관계가 없는 것이 이상적인 것을 감안할 때, C_{SG}로 보정하는 것이 가장 적절한 것으

로 생각되며, M_{Cr}으로 보정하는 방법은 uCr보다 적게 과보정되어 uCr보다는 더 적절한 것으로 생각된다. 보정 전 요중 카드뮴은 연령이 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났으며(r = 0.149, p < 0.01), 그 상관관계는 SG와 C_{SG}로 보정 후에도 여전히 유의한 상관관계를 가지는 것으로 나타났으나(SG: r = 0.149, p < 0.01; C_{SG}: r = 0.111, p = 0.01), uCr과 M_{Cr}으로 보정 후에는 상관관계의 유의성이 적어지거나 없어지

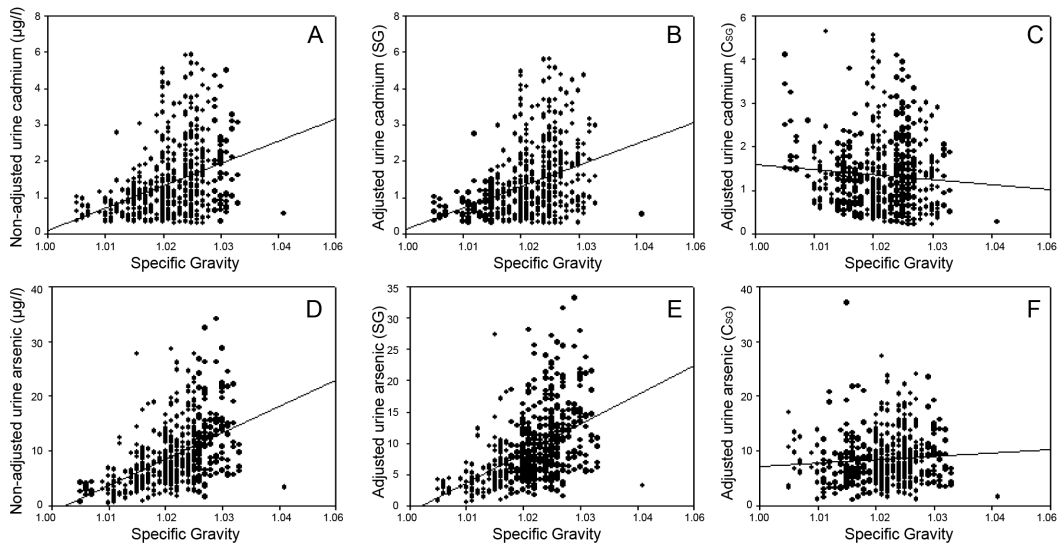


Fig. 1. (A) Correlation with specific gravity (SG) and non-adjusted urine cadmium (uCd) (r = 0.365, p < 0.01), (B) adjusted uCd by SG (r = 0.360, p < 0.01), (C) adjusted uCd by conventional SG (C_{SG}) (r = -0.081, Non-significant correlation), (D) non-adjusted urine arsenic (uAs) (r = 0.488, p < 0.01), (E) adjusted uAs by SG (r = 0.483, p < 0.01) and (F) adjusted uAs by C_{SG} (r = -0.081, Non-significant correlation).

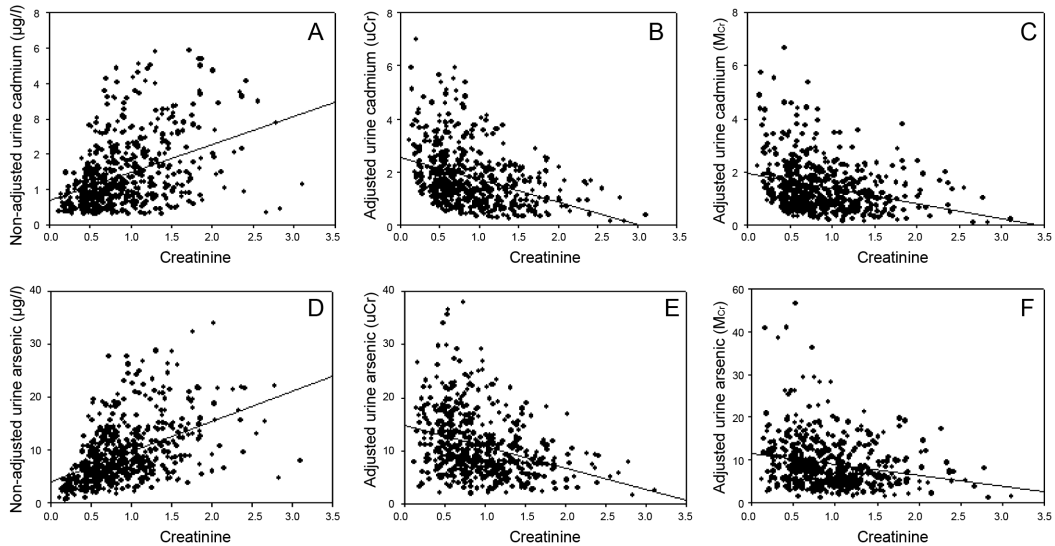


Fig. 2. (A) Correlation with urine creatinine (uCr) and non-adjusted urine cadmium (uCd) ($r = 0.399$, $p < 0.01$), (B) adjusted uCd by uCr ($r = -0.367$, $p < 0.01$), (C) adjusted uCd by modified Cr (M_{Cr}) ($r = -0.292$, $p < 0.01$), (D) non-adjusted urine arsenic ($r = 0.484$, $p < 0.01$) (uAs), (E) adjusted uAs by uCr ($r = -0.319$, $p < 0.01$) and (F) adjusted uAs by M_{Cr} ($r = -0.206$, $p < 0.01$).

Table 3. Correlation with age and non-adjusted or adjusted urine cadmium

	Pearson's correlation coefficient	p-value
Non-adjusted uCd	0.149	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by SG)	0.149	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by C_{SG})	0.111	$p = 0.01$
Adjusted uCd (by uCr)	0.099	$p = 0.02$
Adjusted uCd (by M_{Cr})	0.070	NS*

Urine cadmium (uCd), specific gravity (SG), conventional specific gravity (C_{SG}). *Non-significant correlation.

는 것으로 나타났다(uCr: $r = 0.099$, $p = 0.02$; M_{Cr} : $r = 0.070$, $p = 0.11$) (Table 3).

혈중 카드뮴과 보정 전 요중 카드뮴은 유의한 상관관계를 가지며($r = 0.378$, $p < 0.01$), 그 상관관계는 보정 후에도 유지되는 것으로 나타났다(SG: $r = 0.380$, $p < 0.01$; C_{SG} : $r = 0.419$, $p < 0.01$; uCr: $r = 0.428$, $p < 0.01$; M_{Cr} : $r = 0.371$, $p < 0.01$) (Table 4).

NAG 활성도와 보정 전 요중 카드뮴은 유의한 상관관계를 가지며($r = 0.412$, $p < 0.01$), 보정 후에도 상관관계가 유지되는 것으로 나타났으며(SG: $r = 0.410$, $p < 0.01$; C_{SG} : $r = 0.262$, $p < 0.01$; uCr: $r = 0.205$, $p <$

Table 4. Correlation with blood cadmium and non-adjusted urine cadmium

	Pearson's correlation coefficient	p-value
Non-adjusted uCd	0.378	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by SG)	0.380	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by C_{SG})	0.419	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by uCr)	0.428	$p < 0.01$
Adjusted uCd (by M_{Cr})	0.371	$p < 0.01$

Urine cadmium (uCd), specific gravity (SG), conventional specific gravity (C_{SG}), urine creatinine (uCr), modified urine creatinine (M_{Cr}).

0.01; M_{Cr} : $r = 0.386$, $p < 0.01$), 보정 전, 후 상위 10%의 요중 카드뮴 농도를 보인 사람들에서 그 나머지의 사람들보다 NAG 활성도가 높은 것으로 나타났다($p < 0.01$) (Table 5).

IV. 고 찰

특정 화학물질의 노출에 대한 생체 모니터링에 있어서 요 시료는 그 개인의 노출을 평가하는 중요한 자료이므로, 그 보정방법 또한 매우 중요하다. 현재

Table 5. Correlation with NAG activity and non-adjusted or adjusted uCd and *t*-test NAG activity between 10th and others percentiles of non-adjusted or adjusted uCd concentration

	Pearson's correlation coefficient*	p-value*	<i>t</i> -test (p-value)†
Non-adjusted uCd	0.412	p < 0.01	p < 0.01
Adjusted uCd (by SG)	0.410	p < 0.01	p < 0.01
Adjusted uCd (by C _{SG})	0.262	p < 0.01	p < 0.01
Adjusted uCd (by uCr)	0.205	p < 0.01	p < 0.01
Adjusted uCd (by M _{Cr})	0.386	p < 0.01	p < 0.01

Urine cadmium (uCd), specific gravity (SG), conventional specific gravity (C_{SG}), urine creatinine (uCr), modified urine creatinine (M_{Cr}). *Results by correlation test. †Results by *t*-test NAG activity between 10th and others percentiles of Cd concentration.

보편적으로 사용하는 요중 크레아티닌은 사구체의 여과를 통해서 약 80%가 배설되고, 세뇨관을 통해서 약 20%가 배설되는 것으로 알려져 있으며, 그 배설량이 비교적 일정한 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 그러나 요중 크레아티닌의 배설량이 일정하다는 연구에 대해서 많은 논란이 있다. 이는 요중 크레아티닌이 연령, 성별, 단백질 섭취량, 인종 등에 영향을 받으며,^{1,7,26)} 특히 개인의 근육량에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{27,28)} 일반적으로 남성이 여성보다 근육량이 많기 때문에 요중 크레아티닌이 높을 것으로 기대할 수 있는데, 본 연구에서도 요중 크레아티닌의 산술평균이 남성은 1.06 g/l, 여성은 0.82 g/l로 남성이 여성보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났었다 (p < 0.01). 최근 발표된 우리나라 논문에서 요중 크레아티닌의 산술평균이 남성이 1.32 g/l, 여성이 0.93 g/l로 본 연구와 마찬가지로 남성이 여성보다 통계적으로 높게 나타났으나,²⁹⁾ 본 연구의 요중 크레아티닌의 산술평균이 낮게 나타났는데, 이는 본 연구 참여자의 64.6%가 60살 이상의 고연령대이기 때문에 나타난 결과로 생각된다. 또한 미국의 경우 미국 질병관리센터(CDC)에서 실시한 제3차 미국 국민건강영양조사(NHANES III, the Third National Health and Nutrition Examination Survey)의 결과에 따르면 non-Hispanic black 인종의 요중 크레아티닌의 산술평균이 남성에서 1.82 g/l, 여성에서 1.51 g/l로 나타났으며, Mexican American 인종의 남성에서 1.47 g/l, 여성에서 1.18 g/l로 나타나서 우리나라에서와 같이 남성이 여성보다 높게 나타났다.^{1,30)} 또한, 이탈리아에서 진행한 한 연구의 경우 요중 크레아티닌의 산술평균이 남성은 1.90 g/l, 여성은 1.41 g/l로 남성이 여성보다 높게 나타났으며, 요중 크레아티닌의 산술평균이 30대 이하에서 1.82 g/l, 50대 이후에서 1.58

g/l로 연령이 증가함에 따라 감소하는 것으로 나타났다.²⁾ 이는 상대적으로 젊은 사람들이 장년층 혹은 중년층에 비해 근육량이 많으며, 연령이 증가함에 따라 근육량이 감소하기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 동일한 연구에서 비교한 요비중의 산술평균의 경우 남성이 1.023, 여성이 1.020으로 통계적으로 유의한 차이가 발견되었으나, 연령에 따라서는 증가하거나 감소하는 변화가 발견되지 않았다.²⁾ 이는 본 연구의 결과인 요비중의 산술평균이 남성은 1.022, 여성은 1.021로 통계적으로 유의한 차이가 나는 것과 같은 결과이다. 하지만, 본 연구에서는 요중 크레아티닌과 요비중 모두 연령과 상관관계가 없었으며, 이는 연구대상자 중 60대 이상이 346명으로 대상자의 64.6%에 해당하여 인구분포 중 고연령이 상대적으로 많고, 성별을 따로 나누어 분석하지 않았기 때문인 것으로 생각된다. 요중 크레아티닌의 절대적 값은 미국과 이탈리아의 남성과 여성이 우리나라의 경우보다 높게 나타났는데, 이는 인종 및 단백질 섭취 등의 생활방식의 차이 등에서 기인하는 것으로 생각된다. 이렇듯, 인종, 연령 및 생활방식 등의 여러 요인에 의해 요중 크레아티닌은 달라질 수 있기 때문에 모든 인구집단의 요중 화학물질 및 그 대사물질의 보정에 사용하는 것은 문제가 될 수 있다. 본 연구에서 카드뮴은 혈액과 요에서, 비소는 요에서 측정함으로써 한국인 일반 인구집단에서의 카드뮴과 비소 노출을 평가하였는데, 그 기하평균은 혈중 카드뮴이 남성에서 1.07 µg/l, 여성이 1.25 µg/l, 요중 카드뮴이 남성에서 0.99 µg/l, 여성에서 1.28 µg/l로 나타났으며, 요중 비소의 기하평균은 남성이 8.29 µg/l, 여성이 7.09 µg/l로 나타났다. 이러한 카드뮴의 농도는 중국, 일본 및 태국과 비슷한 수준이며,³¹⁻³³⁾ 또한 요중 비소의 농도는 본 연구와 같은 방법으로

측정했을 경우 영국과 독일의 일반 인구집단과 비슷한 수준이다.^{34,36} 또한, 요중 카드뮴은 보정하지 않은 농도에 비해(0.99 $\mu\text{g/l}$) 보정을 해도 비슷한 수준을 유지하며(SG: 0.97 $\mu\text{g/l}$; C_{SG} : 0.94 $\mu\text{g/l}$; uCr: 1.07 $\mu\text{g/l}$; M_{Cr} : 0.96 $\mu\text{g/l}$), 요중 비소도 보정하지 않은 농도에 비해(8.29 $\mu\text{g/l}$) 보정을 해도 비슷한 수준을 유지한다(SG: 8.11 $\mu\text{g/l}$; C_{SG} : 7.84 $\mu\text{g/l}$; uCr: 8.97 $\mu\text{g/l}$; M_{Cr} : 8.07 $\mu\text{g/l}$).

보정 전 요중 카드뮴은 요비중과 요중 크레아티닌에서 모두 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내며 보정 전 요중 비소는 요비중과 요중 크레아티닌에서 모두 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 나타났다. 요비중과 요중 크레아티닌을 보정방법으로 사용할 경우, 다른 변수와는 상관관계가 없이 요의 농축도와 상관관계를 가져야 함으로 보정이 이루어진 이후에는 요비중 및 요중 크레아티닌과 보정되어진 값 사이에 양의 상관관계가 없어져야 하는데, 요중 카드뮴과 비소에서 모두 SG로 보정하면 SG와 보정된 요중 카드뮴 및 비소 간의 상관관계에서는 크게 변함이 없었으며, uCr과 M_{Cr} 으로 보정하면 과보정되어 요중 크레아티닌과 보정된 요중 카드뮴 및 비소 간에 음의 상관관계가 관찰되었다. 반면, C_{SG} 로 보정한 후에는 요비중과 요중 카드뮴 및 비소 농도 간에 상관관계가 관찰되지 않았다.

카드뮴은 연령이 증가함에 따라 농도가 증가하는 것으로 알려져 있으며,¹²⁾ 본 연구에서도 보정되지 않은 요중 카드뮴에서 연령과 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 발견되었다. 이러한 양의 상관관계는 SG와 C_{SG} , uCr으로 보정하는 경우, 통계적 유의성이 없어지지 않으나, M_{Cr} 으로 보정하는 경우에는 통계적 유의성이 발견되지 않았다.

요중 카드뮴과 혈중 카드뮴 간의 상관관계는 요중 카드뮴을 보정하지 않는 경우 통계적으로 유의한 상관관계가 있었으며, 요중 카드뮴을 보정한 후에도 통계적으로 유의한 상관관계가 유지되었다. 카드뮴의 만성적인 노출과 NAG 활성도에는 상관관계가 있는 것으로 잘 알려져 있어, 카드뮴의 만성적 노출에 대한 지표로써 NAG가 가장 효율적이라는 것은 잘 알려져 있으며,^{37,38)} 본 연구에서도 보정하지 않은 요중 카드뮴과 보정하지 않은 NAG 활성도는 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 있었다. 또한 이러한 양의 상관관계는 보정 후에도 사라지지 않았으며, 카드뮴

농도의 상위 10%와 그 외의 집단의 *t*-test 결과, NAG 활성도가 보정 전, 후 모두 통계적으로 유의하게 차이가 있었다.

결론적으로, 요중 카드뮴이 혈중 카드뮴과 연령, 그리고 NAG 활성도와의 상관관계는 유지되면서 요의 농도를 가장 효과적으로 보정하여 정확한 요중 카드뮴 및 비소의 상태를 평가할 수 있는 방법은 C_{SG} 를 사용하는 것이며, 기존의 uCr을 사용하는 방법보다는 이 연구에서 처음 제시하는 M_{Cr} 방법을 이용하는 것이 더 적절하지만, C_{SG} 로 보정하는 것보다는 좋지 않았다. 앞으로 본 연구를 보완할 수 있는 표본단위가 크고 연령분포가 치우치지 않는 일반 인구집단에서의 연구가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(2): 192-200.
2. Carrieri M, Trevisan A, Bartolucci GB. Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001; 74(1): 63-67.
3. Chadha V, Garg U, Alon US. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16(4): 374-82.
4. Suwazono Y, Akesson A, Alfvén T, Järup L, Vahter M. Creatinine versus specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers.* 2005; 10(2-3): 117-26.
5. Davies KM, Heaney RP, Rafferty K. Decline in muscle mass with age in women: a longitudinal study using an indirect measure. *Metabolism.* 2002; 51(7): 935-939.
6. Hall Moran V, Leathard HL, Coley J. Urinary hormone levels during the natural menstrual cycle: the effect of age. *J Endocrinol.* 2001; 170(1): 157-164.
7. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28(5): 830-838.
8. Moore RR Jr, Hirata-Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int.* 1997; 52(1): 240-243.
9. Parikh CR, Gyamlani GG, Carvounis CP. Screening

- for microalbuminuria simplified by urine specific gravity. *Am J Nephrol.* 2002; 22(4): 315-319.
10. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003; 68: 167-182.
 11. Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(12): 1058-1066.
 12. Huang M, Choi SJ, Kim DW, Kim NY, Bae HS, Yu SD, et al. Evaluation of factors associated with cadmium exposure and kidney function in the general population. *Environ Toxicol.* 2011; doi:10.1002/tox.20750. [Epub ahead of print]
 13. Ryu DY, Lee SJ, Park DW, Choi BS, Klaassen CD, Park JD. Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. *Toxicol Lett.* 2004; 152(1): 19-25.
 14. Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(11): 1627-1631.
 15. Huang M, Choi SJ, Kim DW, Kim NY, Park CH, Yu SD, et al. Risk assessment of low-level cadmium and arsenic on the kidney. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72(21-22): 1493-1498.
 16. Swaddiwudhipong W, Limpatanachote P, Nishijo M, Honda R, Mahasakpan P, Krintratun S. Cadmium-exposed population in Mae Sot district, Tak province: 3. Associations between urinary cadmium and renal dysfunction, hypertension, diabetes, and urinary stones. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(2): 231-238.
 17. Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 206(2): 191-197.
 18. Bhattacharya A, Bhattacharya S. Induction of oxidative stress by arsenic in *Clarias batrachus*: involvement of peroxisomes. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2007; 66(2): 178-87.
 19. Kitchin KT, Del Razo LM, Brown JL, Anderson WL, Kenyon EM. An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of arsenite action. I. Heme oxygenase induction in rats. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1999; 19(6): 385-402.
 20. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 2001; 15(22): 2922-2933.
 21. Husdan H, Rapoport A. Estimation of creatinine by the Jaffe reaction. A comparison of three methods. *Clin Chem.* 1968; 14(3): 222-238.
 22. Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl.* 2011; doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x. [Epub ahead of print]
 23. Noto A, Ogawa Y, Mori S, Yoshioka M, Kitakaze T, Hori T, et al. Simple, rapid spectrophotometry of urinary *N*-acetyl- β - D -glucosaminidase, with use of a new chromogenic substrate. *Clin Chem.* 1983; 29: 1713-1716.
 24. Subramanian KS, Meranger JC. A rapid electrothermal atomic absorption spectrophotometric method for cadmium and lead in human whole blood. *Clin Chem.* 1981; 27(11): 1866-1871.
 25. Park JH. Exposure Assessment of Biological Agents Environments of Biological Agents in Indoor Environments. *J Environ Health Sci.* 2009; 35(4): 239-48.
 26. Goldberg TH, Finkelstein MS. Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med.* 1987; 147(8): 1430-1433.
 27. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 348-354.
 28. Hamouti N, Del Coso J, Avila A, Mora-Rodriguez R. Effects of athletes' muscle mass on urinary markers of hydration status. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 109(2): 213-219.
 29. Lee JH, Ahn RM. Relevance of Gender, Age, and the Body Mass Index to Changes in Urinary Creatinine Concentration in Korean Adults. *J Environ Health Sci.* 2010; 36(3):215-221.
 30. Mage DT, Allen RH, Gondy G, Smith W, Barr DB, Needham LL. Estimating pesticide dose from urinary pesticide concentration data by creatinine correction in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2004; 14(6): 457-465.
 31. Sirivarasai J, Kaojaren S, Wananukul W, Srisomerang P. Non-occupational determinants of cadmium and lead in blood and urine among a general population in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002; 33(1): 180-187.
 32. Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, et al. No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003; 76(3): 186-196.

33. Nordberg GF, Jin T, Hong F, Zhang A, Buchet JP, Bernard A. Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 206(2): 191-197.
34. Cocker J, Morton J, Warren N, Wheeler JP, Garrod AN. Biomonitoring for chromium and arsenic in timber treatment plant workers exposed to CCA wood Preservatives. *Ann Occup Hyg.* 2006; 50(5): 517-525.
35. Link B, Gabrio T, Piechotowski I, Zöllner I, Schwenk M. Baden-Wuerttemberg Environmental Health Survey (BW-EHS) from 1996 to 2003: toxic metals in blood and urine of children. *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210(3-4): 357-371.
36. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany/ East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210(3-4): 271-297.
37. Chia KS, Ong CN, Ong HY, Endo G. Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. *Br J Ind Med.* 1989; 46(3): 165-170.
38. 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.* 1990; 62(1): 95-100.