

광산 이직근로자의 만성폐쇄성폐질환 기류제한 중증도와 염증 및 산화스트레스

이종성* · 신재훈 · 백진이 · 정지영¹ · 최병순

근로복지공단 직업환경연구원, ¹동아대학교 의약생명공학과

Inflammation and Oxidative Stress as related to Airflow Limitation Severity in Retired Miners with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jong Seong Lee* · Jae Hoon Shin · Jin Ee Baek · Ji Yeong Jeong¹ · Byung-Soon Choi

Institute of Occupation and Environment, Korea Workers' Compensation & Welfare Service

¹Department of Medical Biotechnology, Dong-A University

ABSTRACT

Objective: Chronic obstructive pulmonary disease(COPD) is characterized by persistent airflow limitations associated with chronic inflammatory response due to noxious particles or gases in the lung. Inflammation and oxidative stress are associated with COPD. The aim of this study was to evaluate the relationship among inflammation, oxidative stress, and airflow limitation severity in retired miners with COPD.

Methods: The levels of serum high-sensitivity C-reactive protein(hsCRP) as a biomarker for inflammation, degree of reactive oxygen metabolites(dROMs) and biological antioxidants potential(BAP) in plasma as biomarkers for oxidative stress were measured in 211 male subjects with COPD. Degree of airflow limitation severity as determined by spirometry was divided into three grades grouped according to the classification of the Global Initiatives for Obstructive Lung Disease(GOLD)(1, mild; 2, moderate; 3≤, severe or more) using a fixed ratio, post- bronchodilator FEV₁/FVC < 0.7.

Results: Mean levels of dROMs significantly increased in relation to airflow limitation severity(GOLD 1, 317.8 U.CARR vs. GOLD 2, 320.3 U.CARR vs. GOLD 3≤, 350.9 U.CARR, p=0.047) and dROMs levels were correlated with serum hsCRP levels(r=0.514, p<0.001). Mean levels of hsCRP were higher in current smokers(non-smoker, 1.47 mg/L vs. smoker, 2.34 mg/L, p=0.006), and tended to increase with degree of airflow limitation severity(p=0.071). Mean levels of BAP were lower in current smokers(non-smoker, 1873 μmol/L vs. smoker, 1754 μmol/L, p=0.006).

Conclusions: These results suggest that inflammation and oxidative stress are related to airflow limitation severity in retired miners with COPD, and there was a correlation between inflammation and oxidative stress.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, oxidative stress


I. 서 론


만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 완전히 가역적이지 않은 지속적인


기류제한을 특징으로 하는 예방 및 치료가 가능한 질병으로 정의되는데, 기류제한은 일반적으로 진행성이고 유해한 분진 또는 가스에 대한 기도 및 폐의 만성적 염증반응의 증가와 관련이 있다(Rabe et al., 2007). 폐


*Corresponding author: Jong Seong Lee, Tel: 010-2366-5075, E-mail: ljs5075@kcomwel.or.kr,
2F Incheon Labor & Welfare Complex, 478, Munemi-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21417
Received: April 29, 2019, Revised: June 4, 2019, Accepted: June 7, 2019

 Jong Seong Lee <http://orcid.org/0000-0002-1672-0171>

 Jin Ee Baek <https://orcid.org/0000-0002-4932-8520>

 Byung-Soon Choi <https://orcid.org/0000-0003-3551-0804>

 Jae Hoon Shin <http://orcid.org/0000-0001-9436-6860>

 Ji Yeong Jeong <https://orcid.org/0000-0002-7009-1230>

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에서의 염증반응은 말초기관지, 폐실질 및 폐정맥의 벽에서도 나타나며 전신순환계에도 영향을 미친다(Agusti, 2006). 석탄분진과 결정형 유리규산 등의 무기분진에 감수성이 있는 근로자가 노출될 경우 고전적 의미의 진폐증을 비롯하여 폐섬유화증, 폐부종, 만성기관지염 및 COPD 등을 일으킬 수 있다(Cohen et al., 2008).

COPD의 발병 기전이 완전히 규명된 것은 아니지만, 활성산소(reactive oxygen species, ROS)와 항산화능 간의 불균형으로 정의되는 산화스트레스가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Repine et al., 1997; MacNee, 2005; Kirkham & Barnes, 2013). 산화스트레스는 호흡기 염증과 상호 연관성이 있고 중증의 COPD 또는 악화기간에 증가한다고 하였다(Kostikas et al., 2003; Singh et al., 2017). 염증반응에 중요한 역할을 담당하는 ROS는 석탄 및 유리규산과 같은 무기분진으로부터 직접 생성되기도 하고, 분진으로부터 활성화된 폐포 대식세포와 호중구 등의 염증세포에서 생성되기도 한다. 특히 철과 같은 전이금속이 포함된 분진은 ROS 생성을 가중시킬 수 있다(Schins & Borm, 1999).

ROS에 의한 영향은 주로 산화적 손상의 형태이며, ROS와 항산화제 간의 불균형이 있을 때 더욱 증가한다. 유전자의 산화적 손상은 돌연변이를 일으키는 개시자의 역할 뿐만 아니라, 세포의 성장을 유도하는 유전자를 자극하여 세포의 증식을 촉진시키는 역할을 한다고 알려져 있다(Sun, 1990). ROS와 관련된 질병을 예방하고 관리하기 위해서는 직접 생체 내의 ROS를 평가하는 것이 좋지만, ROS는 반감기가 극히 짧기 때문에 생체 시료에서 ROS를 직접 평가하기는 매우 어렵다. 따라서 산화스트레스 연구에는 일반적으로 항산화제 및 산화적 손상에 의해 생성된 손상지표 등이 이용되고 있다. 최근 혈장 중의 hydroperoxide와 같은 활성산소의 대사물질 수준(degree of reactive oxygen metabolites, dROMs)과 생체 항산화력(biological antioxidants potential, BAP) 등을 이용하여 생체 산화스트레스를 평가하는 방법이 보고되었다(Hirose et al., 2009; Fukui et al., 2011; Morimoto et al., 2016).

혈중 C-reactive protein(CRP)은 생체의 염증 또는 조직손상을 반영하는 급성기 반응물질로 염증성 cytokine 과 연관되어 간에서 합성된다(Pepys & Hirschfield,

2003). COPD 환자의 전신염증지표에 관한 메타분석에서 COPD 환자의 CRP 농도는 대조군보다 일관성 있게 증가한다고 하였으며(Gan et al., 2004; Chen et al., 2016; Su et al., 2016), Tkacova et al.(2007)은 급성 COPD 악화환자에서 COPD의 기류제한 중증도가 심할수록 CRP농도가 증가하고 산화스트레스와 관련성이 있다고 하였다.

흡연이 COPD의 가장 주요한 원인으로 알려져 있지만(Strassmann et al., 2009; Lamprecht et al., 2011), 무기분진은 흡연과 무관하게 COPD의 위험요인이고, 특히 석탄광부 등은 COPD의 위험직종이라고 하였다(Meijers et al., 1997; Coggon & Anthony, 1998; Bergdahl et al., 2004). 그러나 COPD의 주요한 영향요인인 직업적 노출을 고려한 연구는 많이 없고, COPD 환자를 대상으로 dROMs 등과 같은 최신의 생체지표를 이용한 산화스트레스 연구는 매우 적은 실정이다. 따라서 이 연구는 광물성 분진에 노출경험이 있는 COPD 환자를 대상으로 기류제한 중증도에 따른 염증과 산화스트레스 지표의 농도변화와 생체지표 간의 관련성을 보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상자는 과거 석탄 또는 석재분진 등에 노출경험이 있는 이직근로자로서 COPD의 업무상 질병여부 진단을 위해 ○○연구원에 내원한 수진자 중 COPD로 진단된 남자 211명이었다. 이 연구는 ○○연구원 기관생명윤리 위원회(No. 2017-02-02, 2016.11.24)의 연구계획 승인 및 연구대상자의 자발적 서면동의를 획득한 후 수행하였다.

2. 연구방법

1) 연구대상자의 일반적 특성 및 연구집단 구분

연구대상자의 나이, 체질량지수(body mass index, BMI), 분진 노출기간 및 흡연여부 등의 일반적 특성은 면접조사를 통해 조사하였다.

폐기능은 미국흉부학회/유럽호흡기학회에서 권장하는 방법(Miller et al., 2005)을 준용하여 폐기능 검사기(Vmax22, sensorMedics, USA)로 검사하였다. 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 및 노력성 일초간 호기량(forced expiratory volume in one second,

FEV₁)을 측정하고 후, 한국인 예측식(Choi et al., 2005)으로 각각의 예측치를 계산하였다. COPD의 진단은 대한결핵 및 호흡기학회에서 정하고 있는 기준(KATRD, 2005)에 따라 속효성 β₂-기관지 확장제를 흡입한 후 검사한 FEV₁이 200 mL 및 12% 미만으로 증가하고 일 초율(%FEV₁/FVC)이 70% 미만인 경우로 하였다.

COPD 환자의 기류제한 중증도에 따른 연구집단의 구분은 Global Initiatives for Obstructive Lung Disease(GOLD)의 기준(Vogelmeier et al., 2017)에 따라 %FEV₁ 예측치가 80% 이상인 경우 GOLD 1(경증), 50% 이상 80% 미만인 경우 GOLD 2(중등증) 그리고 50% 미만인 경우 GOLD 3<(중증 이상)으로 하였다.

2) 생체시료 분석

혈중 산화도 지표인 dROMs와 항산화력 지표인 BAP 분석은 Morimoto et al.(2016)의 방법을 준용하여 생체 자유라디칼 분석기(FREE CARRIO 200, Diacron International, Italy)의 방법에 따라 분석하였다. dROMs의 분석은 헤파린 항응고제로 처리한 혈장에 들어있는 hydroperoxide를 alkoxy radical 또는 peroxide radical로 변환시키고 발색시약(N,N-diethyl- p-phenylenediamine)을 첨가한 후, 흡광분석으로 정량하였다. dROMs의 단위는 carratelli unit (U.CARR)로 표기하였으며, 1 U.CARR은 0.08 mg/dL의 과산화수소(hydrogen peroxide, H₂O₂)에 해당한다. BAP의 분석은 3가 철염(FeCl₃)에 무색의 thiocyanate 염을 첨가하여 발색시킨 후, 혈장을 첨가하여 혈장내 항산화제에 의한 환원탈색 반응을 흡광분석으로 정량하였으며, 단위는 μmol/L로 표기하였다.

항응고제가 첨가되지 않은 혈액은 혈청을 분리한 후, CRP와 간 및 신장기능 지표의 농도를 자동생화학 분석기(7080 automatic analyzer, Hitachi High-Technologies Co., Japan)로 분석하였는데, CRP 농도는 미량분석이 가능한 high-sensitivity CRP(hsCRP)로 분석하였다. 간기능은 aspartate aminotransferase (>38 IU/L), alanine aminotransferase(>44 IU/L) 또는 gamma-glutamyltransferase(>73 IU/L), 신장기능은 blood urea nitrogen(>20 mg/dL) 또는 creatinine(>1.2 mg/dL)의 정상 참고치를 하나이상 초과하는 경우 각각 비정상적으로 분류하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SPSS 17.0 프로그램(IBM SPSS statistics, USA)으로 수행하였다. BMI, dROMs 및 BAP 등은 정규분포하였고, 나이는 제곱변환 후 정규분포하였으며, 분진 노출기간과 hsCRP는 로그변환 후 정규분포 하였다. COPD 기류제한 중증도에 따른 연구집단 간의 일반적 특성 비교는 교차분석 또는 분산분석으로 검정하였고, 일반적 특성별 생체지표의 농도 비교는 평균분석 또는 분산분석으로 검정하였다. 기류제한 중증도에 따른 연구집단 간의 생체지표 농도는 공변량(GOLD 분류 기준인 폐기능 제외)이었던 나이, BMI 및 분진 노출기간 등을 통제한 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)으로 검정하였다. 생체지표 간의 관련성은 상관분석으로 검정하였다. 각 분석의 통계적 유의수준은 p<0.05로 하였다.

III. 연구결과

1. 일반적 특성

연구대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. COPD의 기류제한 중증도에 따른 연구집단간 흡연, 간기능 및 신장기능 등은 차이가 없었으나, 나이, BMI, 분진 노출기간 및 폐기능 등은 통계적으로 차이가 있었다.

2. 혈중 hsCRP, dROMs 및 BAP 농도

일반적 특성별 생체지표농도는 Table 2와 같다. 혈중 hsCRP의 평균농도는 비흡연군보다 흡연군이 높았고(1.47 mg/L vs. 2.34 mg/L, p=0.039), 누적흡연량이 증가할수록 평균농도가 증가하였다(p=0.006). dROMs의 평균농도는 흡연군이 통계적 유의성은 없었으나 높은 경향을 나타냈다(320.2 U.CARR vs. 340.5 U.CARR, p=0.067). BAP 평균농도는 나이가 증가할수록 BAP의 중위수 농도가 증가하였고(1839 μmol/L vs. 1900 μmol/L vs. 1947μmol/L, p=0.048), 비흡연군에 비해 흡연군이 유의하게 낮았다(1873 μmol/L vs. 1754 μmol/L, p=0.010). BMI, 분진노출기간, 고혈압, 간기능 및 신장기능에 따른 농도차이를 보인 생체지표는 없었다.

연구집단간 통계적 유의성이 있었던 나이, BMI 및 분진 노출기간을 통제한 공분산분석 결과, dROMs의 평균농도는 COPD 기류제한 중증도가 심할수록 유의하게 증가하였고(GOLD 1, 317.8 U.CARR vs. GOLD

Table 1. General characteristics of the study subjects(N=211)

Characteristics	GOLD 1 (N = 40)	GOLD 2 (N = 149)	GOLD 3≤ (N = 22)	p values
Age (years); GM(GSD) [†]	72.8 (30.8)	70.0 (29.6)	71.4 (20.7)	0.045 ^a
BMI (kg/m ²) ; AM±SD	24.0 ± 3.2	23.3 ± 3.4	21.5 ± 3.7	0.018 ^a
Exposure period, years; GM(GSD) [†]	16.5 (1.5)	13.6 (1.5)	14.9 (1.8)	0.039 ^a
%FVC predicted; median(IQR)	93 (86-100)	87 (80 - 94)	84 (71 - 93)	0.001 ^b
%FEV ₁ predicted; median(IQR)	84 (81 - 87)	69 (64 - 75)	44 (38 - 48)	<0.001 ^b
%FEV ₁ /FVC ratio; median(IQR)	63.6 (58.2-66.9)	56.3 (50.9-62.8)	36.1 (30.7-44.1)	<0.001 ^b
Cumulative smoking (pack-years); median(IQR)	16.3 (1.9-31.8)	18.0 (4.5-32.0)	27.0 (4.3-41.5)	0.452 ^b
Current smoking; N(%)	2 (5.0)	25 (16.8)	2 (9.1)	0.126 ^c
Abnormal LFT; N(%)	2 (5.0)	28 (18.8)	2 (9.1)	0.068 ^c
Abnormal KFT; N(%)	4 (10.0)	11 (7.4)	2 (9.1)	0.194 ^c

* Square transformed data

† Log transformed data

^a Calculated by ANOVA^b Calculated by Kruskal-Wallis U test^c Calculated by χ^2 -test

Abbreviation: AM, arithmetic mean; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; GM, geometric mean; GOLD, global initiatives for obstructive lung disease; GSD, geometric standard deviation; IQR, interquartile range; KFT, kidney function test; LFT, liver function test; SD, standard deviation

Subjects were grouped by airflow flow limitation severity in COPD(FEV₁/FVC < 0.7) according to GOLD classification:

GOLD 1(mild), FEV₁ ≥ 80% predictedGOLD 2(moderate), 50% ≤ FEV₁ < 80% predictedGOLD 3≤(severe or more), FEV₁ < 50% predicted**Table 2.** Mean levels of biomarkers as related to general characteristics

Characteristics	No. of patients	hsCRP* (mg/L)	dROMs (U.CARR)	BAP (μmol/L)	
Age (years) [†]	-69	94	1.56 (109.9)	321.0(109.9)	1839 (94.9)
	70-79	98	1.56 (104.1)	317.5(99.8)	1900 (113.2)
	80-	19	1.00 (96.5)	329.0(119.0)	1947 (123.9)
			(p = 0.630)	(p = 0.325)	(p = 0.048)
BMI (kg/m ²) [†]	≥ 25	146	1.55 (3.18)	322.8 ± 54.4	1866 ± 250
	< 25	65	1.60 (2.88)	323.5 ± 58.3	1836 ± 189
			(P = 0.863)	(p = 0.935)	(p = 0.384)
Exposure period (years) [†]	- 9	33	1.66 (3.04)	319.1 ± 64.5	1891 ± 216
	10-19	133	1.56 (3.14)	323.0 ± 55.9	1843 ± 241
	20-	45	1.52 (2.98)	325.9 ± 47.7	1872 ± 222
			(P = 0.944)	(p = 0.869)	(p = 0.496)
Current smoking [†]	No	182	1.47 (3.07)	320.2 ± 54.8	1873 ± 223
	Yes	29	2.34 (2.91)	340.5 ± 57.4	1754 ± 272
			(p = 0.039)	(p = 0.067)	(p = 0.010)
Cumulative smoking, Pack-years [†]	Never	29	1.11 (2.87)	303.2± 45.8	1872± 223
	0.1-20.0	89	1.37 (3.02)	324.4± 50.9	1864± 217
	20.1-40.0	56	1.65 (3.21)	324.5± 49.0	1802± 273
	40.1-	37	2.65 (2.73)	332.9± 76.7	1907± 205
			(p= 0.006)	(p = 0.173)	(p = 0.168)
Liver function [†]	Normal	179	1.60 (3.09)	325.3± 54.5	1859± 223
	Abnormal	32	1.41 (3.02)	310.3± 60.1	1843± 288
			(p = 0.567)	(p = 0.162)	(p = 0.728)
Kidney function [†]	Normal	194	1.50 (104.4)	320.5(106.1)	1881(106.4)
	Abnormal	17	1.90 (124.8)	317.0(104.7)	1941(101.6)
			(p = 0.186)	(p = 0.924)	(p = 0.756)

* Log transformed data

† Calculated by Mann-Whitney H test or Kruskal-Wallis U test, median (mean rank)

‡ Calculated by t-test or ANOVA, AM ± SD or GM(GSD)

Abbreviation: AM, arithmetic mean; BAP, biological antioxidants potential; BMI, body mass index; dROMs, degree of reactive oxygen metabolites; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; GM, geometric mean; GSD, geometric standard deviation ; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein

Table 3. Covariate-adjusted levels of biomarkers among the study groups

Adjustment	Biomarkers	GOLD 1 (N = 40)		GOLD 2 (N = 149)		GOLD 3≤ (N = 22)		pvalues
Before*	hsCRP (mg/L)†	1.12	(1.17)	1.63	(1.10)	2.20	(1.23)	0.054
	dROMs (U.CARR)§	316.9	(6.7)	320.2	(4.7)	352.9	(11.9)	0.026
	BAP (μmol/L)§	1847	(27.8)	1858	(20.1)	1863	(53.2)	0.957
After†	hsCRP (mg/L)†	1.14	(1.19)	1.62	(1.10)	2.23	(1.27)	0.071
	dROMs (U.CARR)§	317.8	(8.9)	320.3	(4.5)	350.9	(11.9)	0.047
	BAP (μmol/L)§	1837	(37.2)	1863	(18.9)	1851	(49.7)	0.820

* Calculated by ANOVA

† Calculated by analysis of covariance (ANCOVA) adjusted by age, BMI, and exposure period

‡ Log transformed data, geometric mean (geometric standard error)

§ Arithmetic mean (arithmetic standard error)

Abbreviation: BAP, biological antioxidants potential; dROMs, degree of reactive oxygen metabolites; GOLD, global initiatives for obstructive lung disease; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein

2, 320.3 U.CARR vs. GOLD 3≤, 350.9 U.CARR, $p=0.047$), hsCRP의 평균농도는 통계적 유의성은 없었으나 기류제한 중증도가 심할수록 증가하는 경향을 나타냈다(1.14 mg/L vs. 1.62 mg/L vs. 2.23 mg/L, $p=0.071$)(Table 3). 혈중 hsCRP 농도와 dROMs 농도 간에는 양의 상관성이 있었다($r=0.514$, $p<0.001$).

IV. 고 찰

COPD의 발병과 진행의 주요한 위험요인은 흡연이지만(Strassmann et al., 2009), Balmes et al.(2003)은 COPD 환자의 10-20%가 직업적 노출에 의해 발병하며, Hnizdo et al.(2002)은 비흡연 COPD 환자의 31.1%가 직업적 노출로 인해 발병한다고 추정하였다. 분진과 같은 유해인자 노출은 기도 상피세포에 직접적인 손상을 일으켜 호중구, 대식세포 및 림프구 등이 관여하는 기도염증을 유발한다. 이와 같은 활성화된 염증세포로부터 기인한 ROS 및 단백질 분해효소의 생성이 증가할 수 있는데(Repine et al., 1997), 항산화제 및 항단백질 분해효소에 의해 충분히 균형이 잡히지 않는 산화스트레스는 더 많은 손상을 일으킬 수 있다(Larsson, 2007). COPD 환자는 비흡연군 및 흡연 대조군에 비해 폐에서의 산화스트레스가 증가한다고 하였다(MacNee, 2005).

생체 내에서 생성되는 주요한 ROS는 superoxide radical, hydroxy radical 또는 과산화수소(hydrogen peroxide) 등이 있는데, 이러한 ROS는 반감기가 극히 짧아 생체지표로는 부적절하다. 따라서 혈액 등 생체시료를 이용한 산화스트레스 연구에는 주로 항산화 효소,

ROS scavenger, 지질 과산화물 및 DNA 손상지표 등이 이용되고 있다(Gulumian et al., 2006). 그러나 최근 COPD의 산화스트레스 연구에 dROMs와 같은 혈장 중의 총 산화도 또는 BAP와 같은 혈장 내의 항산화력 등의 생체지표를 이용한 연구가 보고되었다. Stanojkovic et al.(2013)는 COPD 악화기의 산화도가 안정기 또는 정상 대조군에 비해 증가한다고 하였고, Foschino Barbaro et al.(2007) 및 Markoulis et al.(2006)는 COPD 환자의 dROMs 농도가 대조군보다 증가한다고 하였다. Singh et al.(2017)은 COPD 환자에서 산화스트레스가 증가하고 질병의 중증도에 비례한다고 하였다. 이번 연구에서도 dROMs의 평균농도는 COPD 기류제한 중증도가 심할수록 통계적으로 유의하게 증가하였는데(GOLD 1, 317.8 U.CARR vs. GOLD 2, 320.3 U.CARR vs. GOLD 3≤, 350.9 U.CARR, $p=0.047$), 이러한 결과는 산화스트레스가 COPD의 중증도가 심할수록 증가된다는 선행연구들의 결과와 같았다.

COPD와 항산화제에 관한 선행연구에서 COPD 환자의 항산화능(total antioxidants capacity)이 대조군에 비해 감소한다고 보고하고 있는데(Rahman et al., 2000; ben Anes et al., 2014), 이는 ROS에 의해 항산화제의 소비가 증가하기 때문이라고 추론하였다(Hanta et al., 2006). 그러나 Mak(2008)는 glutathione peroxidase의 농도는 감소하고 superoxide dismutase와 glutathione(GSH)의 농도는 증가한다고 하였다. 이러한 결과들로 볼 때, 선행연구들에서 COPD 환자의 항산화능이 일관성 있게 감소한다는 결과를 나타내지는 않는 것으로 보인다. 이번 연구에서 혈장 BAP 농도는

비흡연군보다 흡연군이 낮았으나(1873 $\mu\text{mol/L}$ vs. 1754 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.010$), COPD의 기류제한 중증도에 따른 차이는 없었다($p=0.820$). 이러한 원인으로는 BAP의 분석원리가 혈장 내에 존재하는 albumin, bilirubin, 환원형 GSH, uric acid 등의 내인성 항산화제와 비타민 C, 비타민 E, polyphenol과 같은 외인성 항산화제에 의한 항산화력을 3가 철에 대한 환원력을 이용하는 것이므로, ROS에 의한 항산화제의 감소효과 이외에 식이, 영양상태 및 다른 질병상태 등의 영향요인으로 인해 일관성 있는 BAP 감소효과를 반영하지 못하는 것으로 판단된다. 이번 연구에서 나이가 증가할 때 BAP의 농도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다($p=0.048$). 그러나 황달 또는 통풍 등의 질병이 있는 경우에도 항산화제인 bilirubin 또는 uric acid 등의 혈중농도가 증가할 수 있기 때문에(Gutteridge, 1995; Anderson & Cockayne, 2003), 나이와 BAP 간의 명확한 관련성 여부에 대해서는 추후 연구가 필요하였다.

혈청 CRP 농도는 COPD가 악화할 경우 대부분의 선행 연구에서 증가한다고 보고하고 있고(Karadag et al., 2008; Chen et al., 2016), COPD의 중증도가 심할수록 혈청 CRP 농도가 증가한다고 하였다(Tkacova et al., 2007). 이번 연구에서 혈청 hsCRP의 농도는 통계적 유의성은 없었으나 COPD의 기류제한 중증도가 심할수록 평균 농도가 증가하는 경향이 있었고(GOLD 1, 1.14 mg/L vs. GOLD 2, 1.62 mg/L vs. GOLD 3 \leq , 2.23 mg/L, $p=0.071$), dROMs 농도와 hsCRP 농도 간에는 양의 상관성이 있었다($r=0.514$, $p<0.001$). 이러한 결과로 볼 때, 염증지표인 hsCRP의 농도는 COPD 기류제한 중증도가 심할수록 증가하는 경향이 있고, hsCRP의 농도 증가와 dROMs 농도 증가 간에는 양의 관련성이 있는 것으로 판단된다.

담배 연기와 같은 입자를 흡입하면 호흡기의 염증세포가 자극을 받거나 염증으로 인해 ROS 생성매개인자가 활성화될 수 있다(Babior, 1999). 또한 담배연기에는 가스상과 미립자 물질에 다량의 산화제를 포함하고 있고, ROS의 생성을 가중시킬 수 있는 철이 포함되어 있기 때문에 흡연은 COPD의 발병에 있어 가장 중요한 병인학적 요인이 될 수 있다(Pryor, 1997). Sethi & Rochester(2000)는 COPD 발병률과 누적흡연량 간에는 용량-반응의 관계가 있다고 하였다. 이번 연구에서 hsCRP의 평균농도는 비흡연군에 비해 흡연군이 높았고(1.47 mg/L vs. 2.34 mg/L, $p=0.039$), 누적흡연량이 증가할수록 평균농도가 증가하였다($p=0.006$). 또한 dROMs

평균농도는 통계적 유의성은 없었으나 비흡연군에 비해 흡연군이 높은 경향을 보였다(320.2 U.CARR vs. 340.5 U.CARR, $p=0.067$). dROMs와 누적흡연량 간의 관련성에 대한 선행연구는 없으나, Gao et al. (2017)은 현재흡연 및 누적흡연량이 혈중 산화스트레스 지표인 8-isoprostane과 관련성을 나타낸다고 보고한 것으로 볼 때, 누적흡연량도 혈중 산화도와 관련이 있는 것으로 보인다. 즉, 염증지표인 hsCRP의 농도는 흡연군 및 누적흡연량이 많을수록 증가하였고 염증과 산화도 지표 간에 상관성이 있었으며, 통계적 유의성은 없었으나 흡연군에서 산화도가 증가하는 경향이 있었다.

V. 결 론

석탄 등의 광물분진에 노출경험이 있는 이직근로자에서 발병한 COPD 집단을 대상으로 기류제한 중증도, 염증 및 산화스트레스 지표 간의 관련성을 분석한 결과, 기류제한 중증도가 심할수록 dROMs의 농도가 증가하였고, hsCRP의 농도는 증가하는 경향을 나타냈다. 흡연군은 비흡연군보다 hsCRP와 dROMs 농도가 증가하는데 비해 BAP의 농도는 감소하였고, 누적흡연량이 증가할수록 hsCRP 농도가 증가하였으며, 혈중 hsCRP 농도와 dROMs 농도 간에는 상관성이 있었다. 이러한 결과로 볼 때, 광물성 분진 노출경험이 있는 COPD 환자에서 기류제한 중증도가 심하거나 흡연은 염증과 산화도 지표의 농도 증가와 관련이 있고, 혈중 염증과 산화도 지표농도 간에 상관성이 있었다. 이 연구는 흡연 이외에 직업적 분진노출로 인한 COPD 환자의 염증 및 산화스트레스에 대한 기초연구로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

References

- Agusti A, Thomas a, Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:478-481(DOI:10.1513/pats.200603-058MS)
- Anderson SC & Cockayne S. Clinical Chemistry. Concepts & applications. New York, The McGraw-Hill Co.; 2003. P.298, p.378-380
- Babior BM. NADPH-oxidase: an update. Blood, 1999;93(5):1464-1476(PMID:10029572)
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway

- disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5): 787–797(DOI:10.1164/rccm.167.5.787)
- ben Anes A, Fetoui H, Bchir S, ben Nasr H, Chahdoura H et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction. *Biol Trace Elem Res* 2014;161(1): 20–31(DOI:10.1007/s12011-014-0087-4)
- Bergdahl IA, Tore'n K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402–406(DOI:10.1183/09031936.04.00034304)
- Chen YW, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One* 2016;11(7):e0158843(DOI:10.1371/journal.pone.0158843)
- Choi JK, Paek DM, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. *Tuberc Respir Dis*. 2005;58:230–242(DOI:http://dx.doi.org/10.4046/trd.2005.58.3.230)
- Coggon D & Anthony Newman TA. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998;53:398–407(PMID:9708233)
- Cohen RAC, Patel A, Green FHY. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:651–661(DOI:10.1055/s-0028-1101275)
- Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Spanevello A, Cagnazzo MG, Barnes PJ. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(4):753–763(DOI:10.1177/039463200702000411)
- Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M et al. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2011;34(9):1041–1045 (PMID:19403985)
- Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574–580(DOI:10.1136/thx.2003.019588)
- Gao X, Gào X, Zhang Y, Breitling LP, Schöttker B et al. Associations of self-reported smoking, cotinine levels and epigenetic smoking indicators with oxidative stress among older adults: a population-based study. *Eur J Epidemiol* 2017;32(5):443–456 (DOI:10.1007/s10654-017-0248-9)
- Gulumian M, Borm PJA, Vallyathan, Castranova V, Donaldson K et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health, Part B* 2006;9:357–395(DOI:10.1080/15287390500196537)
- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995; 41(12 Pt 2):1819–28(PMID:7497639)
- Hanta I, Kocabas A, Canacankatan N, Kuleci S, Seydaoglu G. Oxidant-antioxidant balance in patients with COPD. *Lung* 2006;184(2):51–55(DOI:10.1007/s00408-005-2561-4)
- Hirose H, Kawabe H, Komiya N, Saito I. Relations between serum reactive oxygen metabolites(ROMs) and various inflammatory and metabolic parameters in a Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 2009;16 (2):77–82(PMID:19403985)
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: A study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):738–746(PMID:12370162)
- Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008;19(2):104–108(DOI: 10.1016/j.ejim.2007.04.026)
- KATRD(Korean academy of tuberculosis and respiratory diseases). Guideline for COPD and asthma. Seoul: Seoul Medcus; 2005. p. 26–27
- Kirkham PA & Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest* 2013;144(1):266–27(DOI:10.1378/chest.12-2664)
- Koehler C, Couillard A, Cristol JP, Chanez P, Hayot M et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J* 2004;23(4):538–544(PMID:15083751)
- Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S: Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003; 124(4):1373–1380(PMID:1455568)
- Larsson K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD. *J Intern Med* 2007;262(3):311–340 (DOI:10.1111/j.1365-2796.2007.01837.x)
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139(4):752–763

- (DOI:10.1378/chest.10-1253)
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):50-60(DOI:10.1513/pats.200411-056SF)
- Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(4):368-374(PMID:18371260)
- Markoulis N, Gourgoulis KI, Moulas A, Gerogianni E, Molyvdas AP. Reactive oxygen metabolites as an index of chronic obstructive pulmonary disease severity. *Panminerva Med* 2006;48(4):209-213 (PMID:17215792)
- Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. Mortality of Dutch coal miners in relation to pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, and lung function. *Occup Environ Med* 1997;54(10):708-713 (PMID:9404317)
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338(DOI:10.1183/09031936.05.00034805)
- Morimoto M, Satomura S, Hashimoto T, Ito E, Kyotani S. Oxidative stress measurement and prediction of epileptic seizure in children and adults with severe motor and intellectual disabilities. *J Clin Med Res* 2016;8(6):437-444(DOI:10.14740/jocmr2534w)
- Pepys MB & Hirschfield GM. "C-reactive protein: a critical update". *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-1812 (DOI:10.1172/JCI18921)
- Pryor WA. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):875-882 (DOI:10.1289/ehp.97105s4875)
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-555(DOI:10.1164/rccm.200703-456SO)
- Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2000;55(3):189-193(PMID:10679536)
- Repine JE, BAST A, Lankhorst I, The Oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):341-357(DOI:10.1164/ajrccm.156.2.9611013)
- Schins RPF & Borm PJA. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: A review. *Am Occup Hyg* 1999;43(1):7-33(PMID:10028891)
- Sethi JM & Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(1):67-86(PMID:10763090)
- Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol* 2017;85(2):130-137(DOI:10.1111/sji.12498)
- Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Milenkovic B, Vujic T et al. Relationship between bone resorption, oxidative stress and inflammation in severe COPD exacerbation. *Clin Biochem* 2013;46(16-17):1678-1682(DOI:10.1016/j.clinbiochem.2013.08.003)
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34: 634-640(DOI:10.1183/09031936.00167708)
- Su B, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H et al. Inflammatory markers and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0150586 (DOI: 10.1371/journal.pone.0150586)
- Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biol Med* 1990;8: 583-599 (PMID:2193855)
- Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007;101(8):1670-1676 (DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.005)
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD executive summary. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700214(DOI: 10.1183/13993003.50214-2017)

<저자정보>

이종성(직업환경연구원 연구위원), 신재훈(직업환경연구원 책임연구원), 백진이(직업환경연구원 전임연구원), 정지영(동아대학교 박사과정 대학원생), 최병순(직업환경연구원 원장)