韓國環境保健學會誌
Journal of Environmental Health Sciences

Original Article

pISSN 1738-4087 eISSN 2233-8616
J Environ Health Sci. 2021; 47(4): 320-329
https://doi.org/10.5668/JEHS.2021.47.4.320

청소년의 흡연자 선별을 위한 소변 중 코티닌 절사점 결정: 제3기 국민환경보건 기초조사(2015~2017)

정선경[1,2], 박상신[1]*

[1]서울시립대학교 도시보건대학원, [2]국립환경과학원 환경보건연구과

Determination of Urinary Cotinine Cut-Off Point for Discriminating Smokers and Non-Smokers among Adolescents: The Third Cycle of the Korean National Environmental Health Survey (2015~2017)

Sunkyoung Jung[1,2] and Sangshin Park[1]*

[1]*Graduate School of Urban Public Health, University of Seoul,* [2]*Environmental Health Research Division, National Institute of Environmental Research*

ABSTRACT

Background: Smoking exposure may be objectively assessed through specific biomarkers. The most common biomarker for smoking is cotinine concentration in urine, and setting an optimal cut-off point can accurately classify smoking status. Such a cut-off point for Korean adolescents has never been studied.

Objectives: The aim of this study was to determine a cut-off point for urinary cotinine concentration for the discrimination of smoking in adolescents.

Methods: Participants were adolescents aged 13~18 years who participated in the third cycle of the Korean National Environmental Health Survey. We used urine samples to confirm the level of cotinine concentrations. Smoking status was determined by self-reported questionnaire. We identified the optimal cotinine cut-off point for discriminating smoking status using receiver operating characteristic curve analysis.

Results: Of the 904 participants, 28 (3.1%) were smokers, among whom 20 (71.4%) were male. The median urinary cotinine concentrations in smokers was 218 μg/L (male: 215 μg/L, female: 303 μg/L), and that in non-smokers was 1.31 μg/L (male: 1.46 μg/L, female: 1.18 μg/L). We found significant differences in urinary cotinine concentration according to smoking status and sex ($p<0.001$). Urinary cotinine concentrations performed well for identifying smoking adolescents [area under the curve: 0.954 (male: 0.963, female: 0.908)]. The cut-off that optimally distinguished smokers from non-smokers was 39.85 μg/L (sensitivity: 89.3%, specificity: 97.4%). Male [39.85 μg/L (sensitivity: 90.0%, specificity: 94.9%)] had a different optimal cut-off point than female [26.26 μg/L (sensitivity: 87.5%, specificity: 99.6%)].

Conclusions: This study determined a cut-off point for urinary cotinine of 39.85 μg/L (male: 39.85 μg/L, female: 26.26 μg/L) to distinguish smokers from non-smokers in adolescents.

Key words: Adolescents, cotinine, cut-off point, ROC curve, smoking exposure

Received July 3, 2021
Revised August 2, 2021
Accepted August 3, 2021

Highlights:
- Urinary cotinine is an effective indicator of smoking.
- We reviewed a nationwide biomonitoring data of 904 Korean adolescents.
- Smoking could be distinguishable with urinary cotinine at 39.85 (males) and 26.26 (female) μg/L.

***Corresponding author:**
Graduate School of Urban Public Health, University of Seoul, 163 Seoulsiripdae-ro, Jeonnong-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 02504, Republic of Korea
Tel: +82-2-6490-6758
Fax: +82-2-6490-6754
E-mail: spark@uos.ac.kr

I. 서 론

흡연은 암,[1,2] 순환기 질환,[3,4] 호흡기 질환[5,6]등 다양한 질병의 위험 요소 중 하나이다. 담배연기 속에는 7,000여 개 이상의 다양한 화학물질이 함유되어 있으며,[7] 70가지가 넘는 발암물질을 포함하고 있다.[8] 특히 국내 폐암 발생 원인의 80% 이상이 흡연에 의한 것이라는 연구 결과가 많이 보고되었다.[9,10] 국내 사망자 26만 명 중 흡연 관련 사망자 수는 전체 58,155명(남자 49,704명, 여자 8,451명)으로 나타났으며, 흡연으로 인한 질환의 사망자 수는 폐암이 9,768명(남자 8,881명, 여자 887명)으로 가장 많았고, 뇌졸중(4,148명) 허혈성 심장질환(3,858명) 순으로 나타났다.[11] 흡연으로 인한 질병 치료비, 생

Copyright ⓒ Korean Society of Environmental Health.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

산성 손실액, 조기 사망 등을 포함한 사회경제적 비용은 7조 1,258억 원으로 추정되고 있으며, 남자 5조 9,734억 원 여자 1조 1,523억 원으로 실제 질병 치료를 위한 직접 의료비는 2조 4,276억 원으로 보고되고 있다.[12)]

우리나라 청소년의 흡연율은 2019년 기준 6.7% (남학생 9.3%, 여학생 3.8%)로 2016년 6.3% (남학생 9.6%, 여학생 2.7%) 이후 소폭 증가하고 있다.[13)] 청소년기에 흡연을 시작한 성인 흡연자의 경우 매일 흡연자(daily smoker)가 될 가능성이 높으며,[14)] 15세 이전에 흡연을 시작하는 경우 비흡연자보다 폐암에 의한 사망률이 19배 높고, 15~19세 사이에 흡연을 시작하는 경우에는 14.4배, 20세 이후에 흡연을 시작하는 경우에도 3배 높은 사망 증가율을 보였다.[15)] 미국의 한 연구에서는 평생 담배를 피우지 않은 사람의 폐암 사망률 대비, 25세 이후 흡연을 시작한 성인의 폐암 사망률은 5.2배로 나타났고, 15세 이전 흡연을 시작한 청소년은 18.7배로 4배가량 높게 나타냈다.[16)]

흡연의 생화학적 지표로 호기 중 일산화탄소 농도, 혈액 및 소변의 티오시안안산염(thiocyanate), 니코틴(nicotine) 및 코티닌(cotinine) 등이 있다. 이론적으로 니코틴은 반감기가 1~2시간으로 매우 짧아 흡연의 만성적 노출을 검출하는데 부적절하다.[17)] 반면 코티닌의 경우 상대적으로 18~20시간의 긴 반감기를 가지고 있어 흡연자에서 안정적인 농도를 보이며 흡연의 효과적인 지표로 간주하고 있다.[18)]

청소년 보호법에 따라 청소년에게 담배를 판매하는 것을 금지하고 있지만, 여전히 한국 청소년의 흡연율이 높고,[19)] 흡연 경험이 있는 청소년을 대상으로 처음으로 흡연을 시작한 시기를 조사한 결과, 초등학교 1~6학년 17.4%, 중학교 1학년 12.2%, 중학교 2학년 24.5% 중학교 3학년이 28.3% 라고 응답하였다.[20)] 흡연을 시작하는 연령이 점차 낮아지고 있다는 것은 청소년기의 흡연을 예방 및 관리하고, 건강 피해를 예측하기 위하여 흡연 여부를 선별하는 정확한 농도 기준이 필요함을 나타내고 있다. 그러나 대부분의 선행 연구가 성인에 국한되어 있었다. 또한 흡연에 따른 청소년의 코티닌 농도 수준을 파악하는 연구는 많았지만,[21,22,23)] 우리나라 청소년 흡연자 선별을 위한 코티닌 절사점을 제시하는 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 제3기 국민환경보건 기초조사(Korean National Environmental Health Survey, KoNEHS)에 참여한 중·고등학생을 대상으로 흡연 여부에 대한 자가 설문조사 결과와 소변 중 코티닌 농도를 이용하여 청소년의 흡연을 감별하는 코티닌 절사점(optimal cut-off point)을 결정하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 설계

본 연구는 2015~2017년 수행된 제3기 KoNEHS (https://kosis.kr/statistics/국민환경보건 기초조사)참여자의 흡연 노출 관련 설문조사 결과와 소변 중 코티닌 농도 값을 활용하여 청소년의 흡연 여부를 감별하는 코티닌 절사점을 확인하였다. KoNEHS는 환경보건법(제14조)에 의거하여 수행하고 있는 법정 조사로서, 전 국민을 대표하는 표본 조사이다. 국내 중·고등학교 64개소(각각 32개소)를 대상으로 표본 추출을 통해 선정된 922명의 청소년을 대상으로 하였다.

2. 연구 대상

본 연구는 제3기 KoNEHS 참여자 3,787명 중 13~18세 중·고등학생 922명을 대상으로, 코티닌 데이터가 없는 18명을 제외한 904명을 최종 연구대상으로 선정하였다. 대상자의 남녀 비율은 남학생 429명(47.5%), 여학생 475명(52.5%)이다.

3. 설문 조사, 시료채취 및 분석

참여자의 인구·사회학적 특성, 식·생활 습관, 이동수단 및 생활공간 특성 등 환경 유해물질과 관련이 있는 171개의 문항 중 흡연 노출에 대한 설문 정보를 수집하였다. 소변 시료 채취 및 분석은 KoNEHS 생체 시료 관리 지침서[24)] 및 분석 매뉴얼[25)]에 따라 수행하였다. 소변 시료는 협력 병원에 방문하여 채취 방법을 숙지 시킨 후 일시뇨를 채취하였으며, 분석 시 필요한 최소 적정량(65 mL)을 받도록 안내하였다. 시료 이송 시 온도 데이터로거 장착을 통해 일정 온도를 유지해 시료의 안정성을 확보하였으며, 이송이 완료 된 이후 24시간 이내에 분취가 가능하도록 하였다. 수집 된 소변은 0.1 M의 수산화나트륨 용액 50 μL, 클로로폼 0.5 mL와 내부 표준 용액 250 μL 첨가한 후 2,500 rpm으로 15분 동안 원심 분리하여 상층 액을 제거하였다. 잔여 수분을 제거하기 위해 황산 나트륨 0.2 g을 추가로 넣은 다음 기체크로마토그래피 질량 분석기(Gas Chromatography/Mass Spectrometer, GC/MS, Clarus 680-SQ 8T; PerkinElmer, Waltham US)로 분석하여 코티닌 농도 정보를 수집하였다.

4. 통계 분석

대상자의 코티닌 농도는 대수정규분포를 보여 자연 로그로 변환한 후에 분석하였다. 연구대상자의 특성은 층화 및 집락 변수, 가중치 등의 복합표본설계를 반영한 통계 분석을 하였고, SAS 9.4 (version 9.4; SAS Institute Inc, Cary, NC, US)를 사용하여 수행하였다. 그리고 본 연구의 대상자들의 흡연 여부 감별에서의 코티닌의 타당도를 예측하기 위하여 MedCalc 프로그램(version 9.2; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 통해 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 확인하고, area under curve (AUC) 면적을 구하였다. 또한 Youden's Index (Youden's J statistic)를 통하여 흡연을 감별하는 코티닌의 절사점을 추정하였다. Youden's Index의 J지수는 민감도와 특이도를 0과 1 사이의 값을 갖는 단일 측정값(Sensitivity+Specificity-1)으로 결합하여 그 합이 최대가 되는 점을 구하는 것으로, 기울

기가 1인 직선을 좌측 상단으로 평행 이동시켰을 때 ROC 곡선과 접하는 지점을 절사점으로 잡는 방법이다. 통계적 유의성은 0.05 미만의 p값으로 고려하였다.

5. 연구 윤리

본 연구는 서울시립대학교 생명윤리위원회(Institutional Review Board)의 면제 승인을 받고 분석을 수행하였으며(UOS 2021-05-004), 개인정보 제공 동의 및 분석 결과 데이터의 활용에 대해 사전 동의한 대상자에 한해 진행된 KoNEHS

Table 1. Demographic and living environmental characteristics and cotinine levels of participants

Characteristic	Smoker (n=28)			Non-smoker (n=876)			p**
	N (%)	GM†(SE) of cotinine††	p*	N (%)	GM†(SE) of cotinine††	p*	
Sex							
Male	20 (71.4)	261 (56.5)	0.28	409 (46.7)	18.6 (4.7)	0.003	0.009
Female	8 (28.6)	427 (52.1)		467 (53.3)	4.2 (2.3)		
Age							
Middle school (13~15 years)	2 (7.1)	80.2 (53.3)	0.23	452 (51.6)	5.3 (2.0)	0.007	<0.001
High school (16~18 years)	26 (92.9)	326 (54.6)		424 (48.4)	17.4 (4.9)		
Household income (/month)							
Low (US$ <3,351)	5 (17.9)	516 (88.1)	0.050	261 (29.8)	16.5 (6.0)	0.42	0.21
Middle (US$ 3,351~7,819)	14 (50.0)	236 (68.1)		457 (52.2)	11.0 (3.3)		
High (US$ ≥7,819)	5 (17.9)	368 (82.5)		98 (11.2)	4.7 (2.6)		
Unknown	4 (14.2)	342 (152)		60 (6.8)	10.7 (7.5)		
Smokers in the family							
Yes	11 (39.3)	380 (55.7)	0.45	171 (19.5)	24.6 (9.0)	0.11	0.010
No	17 (60.7)	261 (62.9)		705 (80.5)	8.9 (2.4)		
Father smoke							
Never	5 (17.9)	307 (39.6)	0.91	207 (23.6)	10.5 (5.4)	0.56	0.66
Past	8 (28.5)	318 (107)		259 (29.6)	9.3 (4.5)		
Current	15 (53.6)	299 (78.9)		393 (44.9)	14.0 (3.6)		
Other (not applicable)	0 (0.0)	0 (0.0)		17 (1.9)	12.2 (9.1)		
Mother smoke							
Never	25 (89.3)	312 (58.5)	0.80	857 (95.9)	11.4 (3.0)	0.90	0.020
Past	1 (3.6)	486 (0.0)		10 (1.1)	2.3 (0.4)		
Current	2 (7.1)	281 (0.0)		11 (1.3)	33.4 (24.0)		
Other (not applicable)	0 (0.0)	0 (0.0)		15 (1.7)	15.1 (12.2)		
Secondhand smoke time							
No	7 (25.0)	317 (54.6)	0.89***	625 (71.4)	6.9 (3.1)	0.005***	<0.001
1~2 times (/week)	5 (17.9)	283 (175)		133 (15.2)	11.4 (6.0)		
3~6 times (/week)	12 (42.9)	289 (72.7)		75 (8.6)	54.0 (16.3)		
7 times (everyday)	4 (14.2)	374 (66.8)		43 (4.8)	2.3 (0.6)		
Alcohol intake (/month)							
No	2 (7.1)	306 (57.9)	0.29***	625 (71.3)	7.0 (2.0)	0.012***	<0.001
Less than once a month	2 (7.1)	170 (12.1)		69 (7.9)	9.6 (5.2)		
1~2 times	20 (71.5)	307 (70.1)		174 (19.9)	27.7 (9.6)		
3~8 times	4 (14.3)	551 (57.3)		8 (0.9)	43.8 (40.7)		

*p-value from t-test or ANOVA, **p-value from Chi-square test and ***p for trend.
†Geometric mean (standard error).
††Urinary cotinine concentrations (μg/L).

https://doi.org/10.5668/JEHS.2021.47.4.320

결과[국립환경과학원 생명윤리위원회 승인(NIER-2015-BR-006-01)]를 활용하였다.

III. 결 과

1. 일반적 특성

본 연구 대상자 904명의 흡연 상태는 비흡연자(n=876) 96.9%, 흡연자(n=28) 3.1%로 나타났고, 흡연자 중 남학생이 71.4% 여학생이 28.6%로 나타났다(Table 1). 흡연자 중 92.9%가 고등학생이었고, 흡연자의 경우 소득수준이 낮을수록 코티닌 농도가 높게 나타났다(p=0.050). 거의 매일 간접흡연에 노출되는 흡연자의 경우 코티닌 농도는 374 μg/L, 한 달에 3~8번 알코올을 섭취하는 경우에는 551 μg/L로 나타났으나, 간접흡연 노출 및 알코올 섭취 빈도에 따라 코티닌 농도는 증가하지 않았다. 비흡연자 중 중학생(51.6%)과 고등학생(48.4%)의 비율이 비슷하게 나타났으나, 연령이 증가할수록 코티닌 농도가 높게 나타났다(p=0.007). 비흡연자의 간접흡연 노출(p for trend=0.005) 및 알코올 섭취(p for trend=0.012) 빈도가 높을수록 코티닌 농도가 높게 나타났다.

2. 소변 중 코티닌 농도 분포

소변 중 코티닌 농도의 중앙값은 흡연 여부에 따라 흡연자(259 μg/L)와 비흡연자(1.33 μg/L) 그룹 간에 유의한 차이를 보였고(p<0.001) (Fig. 1a), 성별에 따른 분석 결과 남학생(215 μg/L, 1.46 μg/L) 여학생(379 μg/L, 1.22 μg/L) 모두 흡연자와 비흡연자의 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.001) (Figs. 1b, 1c). 흡연자가 하루에 피우는 담배 개비 수(평균)는 5개비 미만 37.9%, 10개비 미만 55.2%, 20개비 미만 3.9%로 하루 평균 피우는 담배 개비 수는 5~10개비로 나타났고, 흡연량(개비 수)에 따라 농도가 높아지는 것을 확인할 수 있

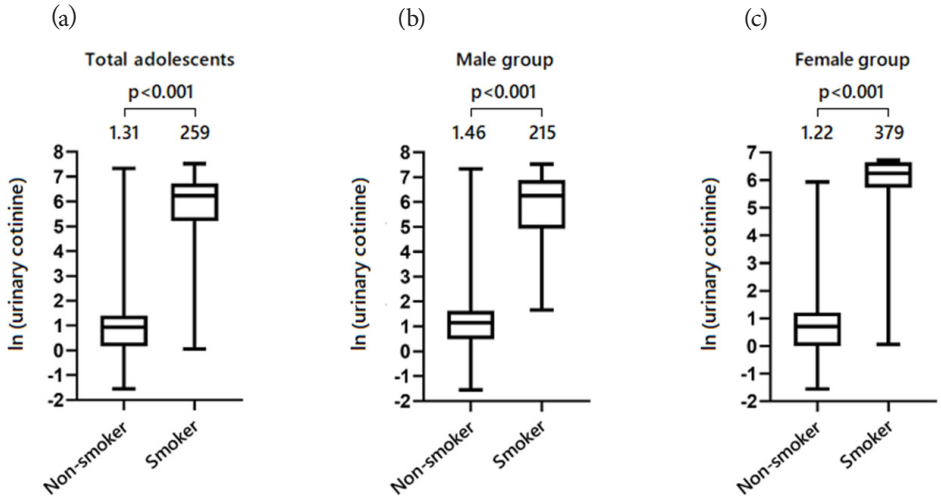

Fig. 1. Box plots for urinary cotinine concentrations according to self-reported smoking status in (a) total adolescents, (b) male adolescent group, and (c) female adolescent group. Tested by Wilcoxon rank-sum tests.

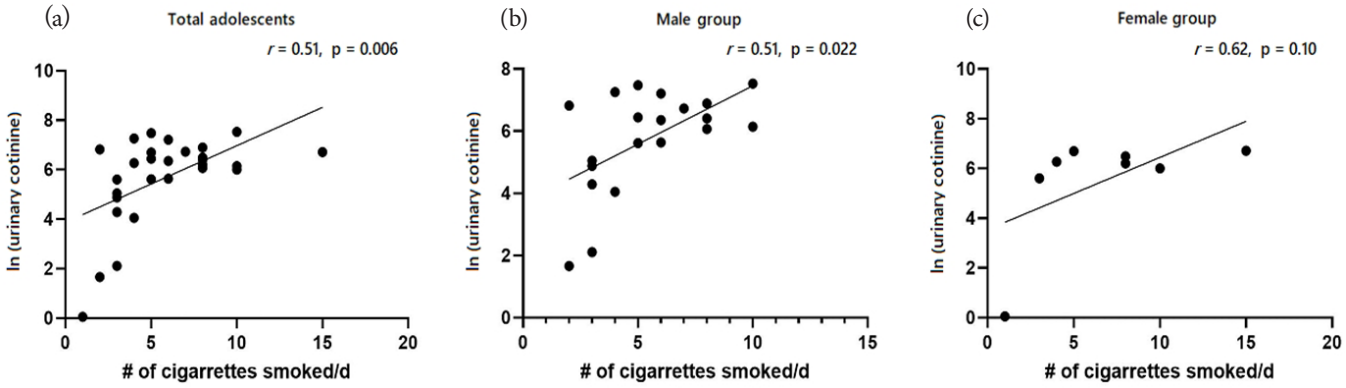

Fig. 2. Correlation between number of cigarettes smoked per day in smokers and cotinine concentrations (μg/L) in (a) total adolescents, (b) male adolescent group, and (c) female adolescent group. Tested by Spearman correlation analysis.

었다(Fig. 2). 하지만 여학생의 경우 샘플 수가 적은 이유로 유의미한 결과를 보이지는 않았다.

3. ROC curve 결과 분석

흡연자와 비흡연자를 구분하기 위한 절사점을 설정하기 위해 ROC 곡선을 사용하였다(Fig. 3). 청소년의 AUC는 0.954, 절사점은 39.85 μg/L (민감도 89.3%, 특이도 97.4%)로 나타났다. 남학생의 경우 AUC는 0.963, 절사점은 39.85 μg/L (민감도 90.0%, 특이도 94.9%), 여학생의 경우 AUC는 0.908, 절사점은 26.26 μg/L (민감도 87.5%, 특이도 99.6%)로 나타났다(Table 2).

이 결과 이외에 비흡연자와 간접 흡연자 간 동일한 분석을 수행하였다. AUC는 0.583, 절사점은 1.58 μg/L (민감도 28.3%, 특이도 86.1%)로 나타났다. 남학생의 경우 AUC는 0.580, 절사점은 1.58 μg/L (민감도 28.3%, 특이도 86.1%), 여학생의 경우 AUC는 0.562, 절사점은 0.77 μg/L (민감도 57.8%, 특이도 54.7%)로 나타났다. 그러나 비흡연자와 간접 흡연자를 구분하기 위하여 그린 ROC 곡선은 절사점을 설정하는데 유용하지 않은 결과를 보였다(Fig. 4).

IV. 고 찰

본 연구는 청소년 흡연자를 구분하기 위한 최적의 코티닌 농도 기준을 파악하는 것을 목적으로, 제3기 KoNEHS 청소년을 대상으로 수집한 설문조사 결과와 소변 중 코티닌 농도를 분석하여 농도 기준을 확인하였다. 분석 결과 청소년의 흡연 여부를 감별하는 코티닌 절사점을 39.85 μg/L로 결정하였다.

KoNEHS 결과를 이용한 선행연구에서 확인된 성인 대상 코티닌 절사점은 53.3 μg/L로,[26] 청소년보다 높게 나타났다. 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 결과를 이용한 18세 이상 성인의 흡연 노출에 관한 연구에서는 흡연자 구분을 위한 코티닌 절사점을 남성: 95.5 ng/mL (민감도 95.2%, 특이도 97.1), 여성: 96.8 ng/mL (민감도 96.1%, 특이도 96.5%)로 제시했다.[27] 청소년 흡연자가 하루 평균 피우는 담배 개비 수는 5~10개비인 반면, 성인 흡연자의 하루 평균 담배 개비 수는 20개비 이상으로 나타났다.[26] 이러한 흡연량의 차이가 청소년과 성인의 절사점 차이와 연관이 있을 것으로 판단된다.

잉글랜드의 한 연구에서 연령과 코티닌 농도 사이에는 강한

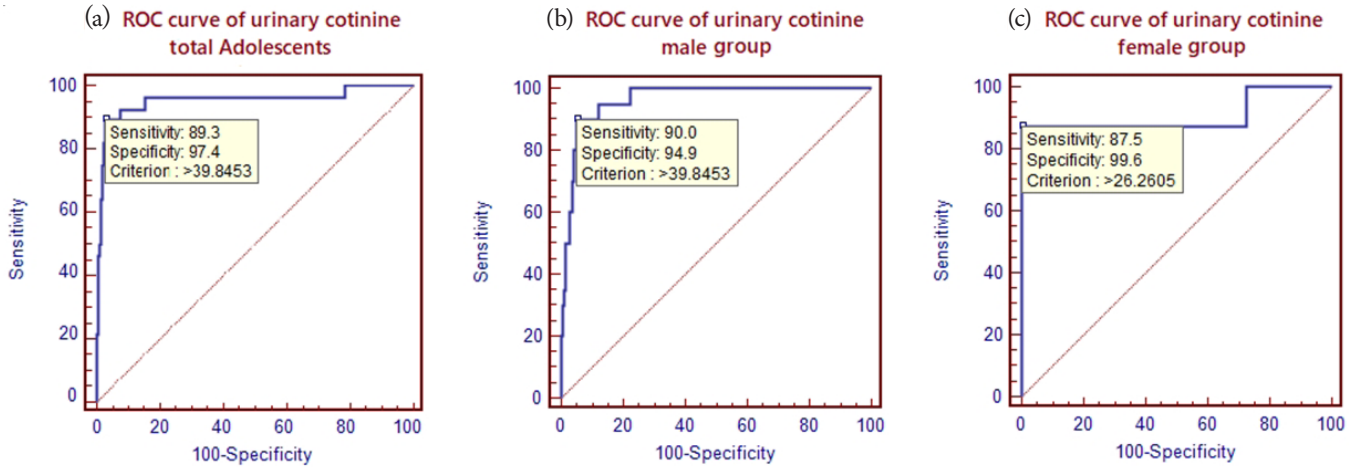

Fig. 3. The receiver operating characteristic (ROC) curves of urinary cotinine cut-off point used to distinguish between smokers and non-smokers. (a) The curve indicated the total in adolescents (b) the curve indicated the male adolescent group and (c) the curve indicated the female adolescent group.

Table 2. Optimal cut-off value of urine cotinine concentrations to distinguish smokers from non-smokers in adolescents

	AUC* (95% CI)	Cut-off point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	+LR**	–LR**
Total	0.954 (0.938~0.967)	39.85	89.3 (71.7~97.6)	97.4 (96.1~98.3)	34.0	0.11
Male	0.963 (0.940~0.979)	39.85	90.0 (68.3~98.5)	94.9 (92.3~96.8)	17.5	0.11
Female	0.908 (0.879~0.933)	26.26	87.5 (47.4~97.9)	99.6 (98.5~99.9)	204	0.13

*AUC: area under curve, CI: confidential interval.
**+LR: positive likelihood ratio, –LR: negative likelihood ratio.

https://doi.org/10.5668/JEHS.2021.47.4.320

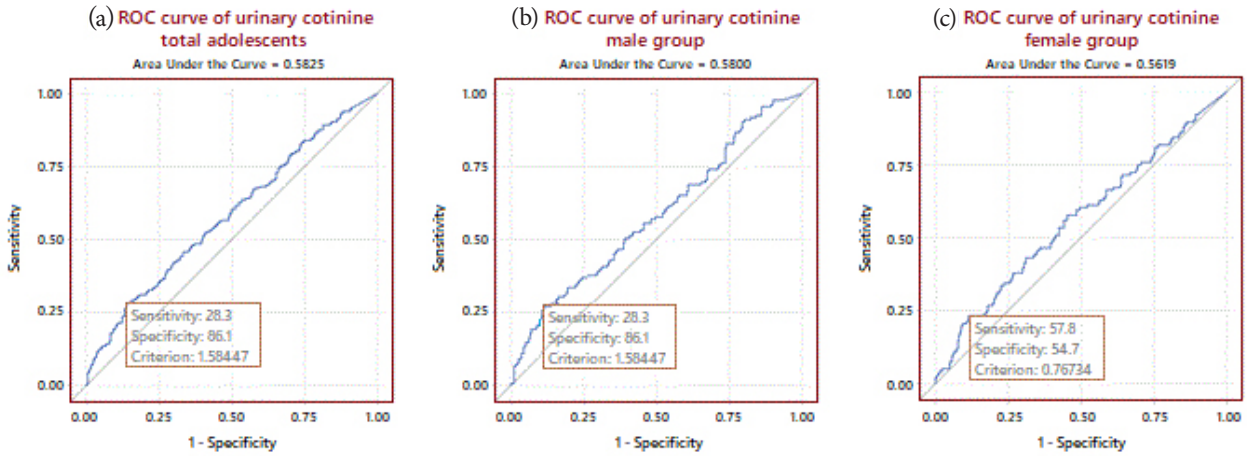

Fig. 4. The receiver operating characteristic (ROC) curves of urinary cotinine cut-off point used to distinguish between non-smokers and passive smokers. (a) The curve indicated the total in adolescents (b) the curve indicated the male adolescent group and (c) the curve indicated the female adolescent group.

상관성이 있다고 나타내고 있다(p<0.001).[28] 흡연량이 적은 흡연자일수록 어린 나이에 담배를 끊을 가능성이 높고, 흡연 습관이 확립된 후 오랜 시간이 지나면서 흡연량이 늘어 연령이 높을수록 코티닌 농도가 증가할 수 있다. 체내에서 대사 된 니코틴은 대부분 코티닌으로 변하며, 연령에 따라 니코틴의 대사가 감소한다고 나타내고 있다.[29] 대사 속도는 농도와 관련이 있으며, 모든 연령에 동일한 절사점을 적용하는 것은 적절하지 않을 수 있다. 이에 본 연구에서 결정한 청소년의 절사점은 앞서 제시한 국내 성인의 절사점과 상이할 수 있다고 생각된다.

흡연 여부에 따라 코티닌 농도가 높은 것은 이전 연구 결과에서도 보고하고 있다. 고등학생 99명을 대상으로 흡연 노출과 코티닌 농도와의 관련성을 파악한 연구에서 직접 흡연의 경우 코티닌 농도가 통계적으로 유의(p=0.050)하게 높았다고 나타냈다.[22] 인도네시아 초등학생들의 소변 중 코티닌 수치를 확인하는 연구에서 어린이의 소변 코티닌 농도의 최적 절사점은 17.95 ng/mL (민감도 81%, 특이도 81%)로 담배 연기에 노출된 어린이의 코티닌 농도(30.1 ng/mL)는 노출되지 않은 어린이(8.4 ng/mL)보다 높았다고 나타냈다.[30] 또한 집에서 흡연하는 가족의 담배 개비 수와 담배 연기에 노출된 어린이의 소변 내 코티닌 수치에는 유의한 상관관계(p<0.05)를 보였으며,[29] 이는 흡연자의 하루 평균 피는 담배 개비 수에 따라 코티닌 농도가 높은 본 연구 결과와 유사함을 알 수 있다. 간접흡연에 노출된 10~12세 어린이의 코티닌 농도를 평가하는 연구에서, 성인보다 어린이가 체중당 더 많은 공기를 흡입하기 때문에 간접흡연에 의한 건강 영향에 더 취약하며, 간접흡연에 노출된 어린이의 소변 중 코티닌 농도가 더 높다고 나타냈다.[23] 더 나아가 신경 행동적 주의력 등과의 상관관계를 나타내며 간접흡연의 유해한 건강 영향으로부터 어린이 보호의 필요성을 나타냈다.[23]

모성 흡연과 소아 코티닌 농도와의 연관성을 검토한 연구에서 흡연 모성이 하루에 피우는 담배 개비 수가 20개비 이상인 경우, 11~20개비를 피우는 경우보다 약 20%가량 자녀의 코티닌 농도가 감소하였다.[31] 이는 매일 간접흡연에 노출된다고 설문에 응한 비흡연 청소년의 코티닌 농도가 다소 낮은 본 연구 결과와 관련이 있을 것으로 판단된다. 또한 매일 간접흡연에 노출된다고 응답한 청소년(n=43)의 67% 이상은 30분 미만의 짧은 시간 동안 간접흡연에 노출되는 것으로 확인되었다.

한 연구에서는 집 안이나, 아이가 있는 차 안에서 담배를 피우는 것이 코티닌 농도에 영향을 미칠 수 있다고 나타내고 있다.[32] 그러나 간접흡연에 노출되는 장소에 대한 데이터는 존재하지 않아 고려할 수 없었으며, 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

말레이시아 페낭의 한 대학 보건 센터 신입생을 대상으로 코티닌 농도와 자가 보고 흡연 상태의 상관관계를 연구한 결과 흡연 상태 검증을 위한 소변 중 코티닌 절사점은 25 ng/mL (민감도 92.6%, 특이도 98.5%)로 흡연 시작 연령이 빠를수록 코티닌 농도가 높았으며(p=0.004) 또한 어린 나이에 흡연을 시작한 사람들이 니코틴 의존도가 더 높음을 시사했다.[33] 더불어 건강교육 캠페인이 대부분의 흡연 시작 연령을 구성하는 중·고등학교(13~17세) 학생들에게 초점을 맞춰야 한다고 제안하고 있다. 미국과 폴란드, 멕시코의 18세 이상 601명을 대상으로 한 연구에서는 절사점을 31.5 ng/mL (민감도 97.1%, 특이도 93.9%)로 제시하였다.[34] 또한 소변 중 코티닌은 흡연을 구별하는 민감하고 특정한 바이오 마커로 나타내고 있다. 18세 이상 아프리카 흑인, 혼혈인 대상 연구에서는 300 ng/mL의 소변 코티닌 수준이 일반적으로 남아프리카 성인 인구에서 현재 흡연자와 비흡연자를 가장 잘 구분한다는 것을 시사했다.[35] 폴란드의 동

Table 3. Participant characteristics and methods for determination in urinary cotinine cut-off point study

Ref	Description	Characteristics		Division variable			Cut-off point		Author (year)
		Subjects (n)	Age	Smokers	Non-smokers	Other type smokers	Value (ng/mL)	Method of analysis	
26)	1st Korean National Environmental Health Survey	Korean adults (n=6,246)	≥19	1,403	4,843	-	53.3	ROC*	Choi et al. (2014)
27)	Korea National Health and Nutrition Examination Survey	Korean population (n=22,376)	≥18	4,973	14,315	Ex-smoker: 3,088	M: 95.5 F: 96.8	ROC*	Jung et al. (2012)
30)	A cross-sectional study in elementary school-aged children	Indonesian children (n=128)	6~12	-	-	Exposed: 64 Unexposed: 64	17.95	ROC*	Susanto et al. (2018)
33)	International Tobacco Control-Southeast Asia Policy Evaluation Project	Educated young adults (n=959)	17~51	136	780	Ex-smoker: 43	25	ROC*	Man et al. (2009)
34)	Recruited from three different studies (Studies A~C)**	United States, Poland, and Mexico included adults (n=637)	≥20	373	-	Passive smoker: 228	31.5	ROC*	Goniewicz et al. (2011)
35)	Two datasets were explored***	African population (n=1,545)	≥18***	1,126	293	Ex-smoker: 126	300	ROC*	Ware et al. (2019)
36)	Volunteers living in Sosnowiec. Poland	Ethnically homogenous inhabitants (n=438)	19~60	327	111	-	550	Statistical distribution†	Zielińska-Danch et al. (2007)
38)	INMA (INfancia y Medio Ambiente, Environment and Childhood) project, Spain	Pregnant women (n=2,263)	≥16††	418	798	Passive smoker: 1,038	82	ROC*	Aurrekoetxea et al. (2013)
39)	Japan Environment and Children's Study (JECS)	Pregnant women (n=90,049)	Median: 31.0 (14.0~50.0)	4,153	85,742	Passive smoker: 89,788 No: 55,859 Yes: 33,929	36.8	UCCs†††	Nishihama et al. (2020)
40)	Polish Mother and Child Cohort Study (REPRO PL)	Pregnant women (n=69)	Mean: 26.41±4.97	19	50	-	42.3	ROC*	Stragierowicz et al. (2013)

*Roceiver operating characteristic (ROC).

**Study A was a study of tobacco smoke biomarkers comparing Black and White smokers in San Francisco, USA (*N*=128). Study B assessed the relationship between smoking topography and tobacco biomarkers among daily smokers recruited in Silesia region, Poland (*N*=187, BK and AS). Study C compared urine biomarkers in daily (*N*=36) compared with intermittent (nondaily; *N*=22) smokers in Pittsburgh, USA (Saul Shiffman). Both daily and nondaily smokers were qualified as active smokers.

***African-PREDICT (n=941 black and white healthy young adults, 20~30 years, serum cotinine); and WHO SAGE Wave 2 (n=604 adults, 18~102 years, urine cotinine). This is also a longitudinal study in six countries focusing on adults 50 years old and above, with a smaller comparison group aged 18~49 years (age range 18~102 years). Cohorts are located within China (n=14,800), Ghana (n=5,100), India (n=11,200), Mexico (n=2,800), Russian Federation (n=4,400) and South Africa (n=4,200).

†Estimation of cotinine cut-off point from self-reported urine cotinine concentration distribution.

††There was no upper age limit for becoming a member of the cohort.

†††Calculated by fitting mixed normal distribution functions to UCCs. Urinary cotinine concentrations were first log10-transformed and the EM-like algorithm was applied (R package 'mix tools, ver. 1.2.0' was used) to fit multiple univariate normal distribution functions.

일한 도시 집단 주민을 대상으로 한 연구에서는 흡연자와 비흡연자를 구별하는 기준치를 550 ng/mL로 나타냈으며,[36] 소변 코티닌 농도의 통계적 분포가 소변 중 코티닌 절사점을 추정하고 담배 연기에 노출 된 사람의 흡연 상태를 평가하는 데 유용함을 시사하고 있다. 이는 매우 높은 수준의 소변 중 코티닌 절사점을 나타내고 있다.[34,35,37]

펜실베니아 성인의 흡연 시 성별에 따른 코티닌 농도를 파악하는 연구에서 남성은 여성보다 코티닌 농도가 높게 나타났다(남성: 313.5 ng/mL, 여성: 255.8 ng/mL, p<0.01).[37] 이는 남성의 폐량(허파 숨량)이 높아 여성보다 더 크고 긴 숨을 들이마시며 더 많은 담배연기를 들이마시게 되어 코티닌 농도가 높다고 나타내고 있다. 스페인의 임산부를 대상으로 한 흡연 관련 코티닌 연구에서는 최적 절사점은 82 ng/mL (민감도 95.2%, 특이도 96.6%)로 나타냈으며, ROC 곡선 아래 면적 AUC는 0.986 로 나타냈다.[38] 일본의 출생 코호트 연구를 통한 임산부의 코티닌 절사점은 36.8 ug/L (민감도 52.3%, 특이도 99.8%)로 나타났다.[39] 폴란드 모자 코호트 연구를 통한 임산부의 흡연 상태를 구분하는 코티닌 절사점은 42.3 ng/mL (민감도 100%, 특이도 95%)로 나타났다.[40]

인종에 따라 코티닌 농도 차이를 추정한 연구에서 흑인 흡연자는 백인 흡연자보다 담배를 적게 피웠지만 코티닌 농도가 높게 나타났다. 여성은 평균 50 ng/mL (p=0.008), 남성은 12 ng/mL (p=0.52) 더 높았다.[41] 성인 흡연자의 니코틴 대사 속도(Nicotine metabolite ratio, NMR)를 연구한 결과 남성(mean: 0.38)보다 여성(mean: 0.46)이 더 높았고(p=0.01), 흑인(mean: 0.35)보다 백인(mean: 0.43)의 대사속도가 더 높았다(p=0.035).[42] 이는 흡연자 간의 코티닌 농도 차이는 담배 연기 성분에 대한 노출 및 신진대사에 따른 인종적 차이에 영향이 있음을 시사하고 있다.[41] 이에 국외 연구들에 비해 낮은 코티닌 추정치를 보인 성인 대상 결과[26]와 본 연구 결과에 있어, 한국인의 흡연 여부에 따른 소변 중 코티닌 농도는 다른 국외 연구들과 다를 수 있음을 가정할 수 있다. 국내·외 소변 중 코티닌 절사점 연구의 인구 특성 및 흡연자 구분, 최적의 절사점 값과 결정 방법 등을 Table 3에 요약하였다.

본 연구는 전 국민을 대상으로 수행한 국가 바이오 모니터링 조사인 KoNEHS의 결과를 바탕으로 청소년의 코티닌 기준치를 제안한 첫 연구라는 것에 강점이 있다. 그러나 청소년의 자가 보고 설문을 기반으로 하여 대상자들이 현재 흡연을 하고 있지만 비흡연자라고 거짓으로 설문에 응하거나 현재 흡연량을 줄여서 기입하는 등의 오류를 배제할 수 없었다. 이와 반대로 비흡연자임에도 불구하고 소변 중 코티닌 농도가 높은 대상자들의 설문 응답에 대해 재확인을 할 수 없었다. 또한 흡연자의 대부분이 남학생이었다는 한계점도 있었으며, 통계적 방법론의 한계로 인해 복합표본설계를 고려한 절사점 기준을 설정하지 못했다는 한계도 있었다.

V. 결 론

제3기 KoNEHS 청소년 904명을 대상으로 자가 설문조사 결과와 소변 중 코티닌 농도를 이용하여 청소년의 흡연 연부를 감별하는 코티닌 절사점을 결정한 연구로서, 청소년의 흡연 감별 최적의 절사점은 39.85 μg/L, 성별 구분에 따라 남학생의 경우 39.85 μg/L, 여학생의 경우 26.26 μg/L로 산출되었다. 본 연구의 결과만으로 흡연 절사점을 단정 지을 수는 없지만, 제4기 KoNEHS 청소년의 설문 결과 및 코티닌 농도 수준을 이용하여 통합 분석한다면, 기수 별 청소년의 흡연 경향을 파악할 수 있을 뿐만 아니라 보다 정확한 절사점 기준을 확립해 나갈 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구를 통해 도출된 소변 중 코티닌 기준치는 청소년의 흡연자 감별을 위한 유용한 바이오 마커로 사용될 수 있으며, 향후 자가 보고 설문과 흡연 여부 타당도 검증을 위한 연구에 기여할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 환경부 국립환경과학원 제3기 국민환경보건 기초조사(NIER-2017-01-01-001) 자료를 받아 수행하였음. 이 논문은 2021년도 서울시립대학교 교내학술연구비에 의하여 지원되었음.

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(8): 811-815.
2. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer.* 2012; 131(12): 2724-2732.
3. Khang YH, Lynch JW, Jung-Choi K, Cho HJ. Explaining age-specific inequalities in mortality from all causes, cardiovascular disease and ischaemic heart disease among South Korean male public servants: relative and absolute perspectives. *Heart.* 2008; 94(1): 75-82.
4. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(7): 917-932.
5. Jaén Díaz JI, de Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers]. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39(12): 554-558. Spanish.
6. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(7): 842-847.

7. Centers for Disease Control and Prevention (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/ [accessed 29 April 2021].
8. World Health Organization. Electronic Nicotine Delivery Systems Report by WHO. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/147110/FCTC_COP6_10Rev1-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y [accessed 29 April 2021].
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004; 83: 1-1438.
10. Ad-hoc Committee of the Korean Society for Preventive Medicine and the Korean Society of Epidemiology on Tobacco Lawsuits. Joint statement of the Ad-hoc committee of the Korean Society for Preventive Medicine and the Korean Society of Epidemiology on Tobacco Lawsuits on the causal link between tobacco smoking and lung cancer. *J Prev Med Public Health.* 2015; 48(3): 119-131.
11. Jung KJ, Yun YD, Baek SJ, Jee SH, Kim IS. Smoking-attributable mortality among Korean adults, 2012. *J Korea Soc Health Inf Stat.* 2013; 38(2): 36-48.
12. Lee SM. Evaluation of the Socioeconomic Impacts of Major Health Risk Factors and the Effectiveness of Regulatory Policies, 1st ed. Seoul: Health Insurance Policy Institute of National Health Insurance Service; 2015. p.691-707.
13. Korea Disease Control and Prevention Agency. The 16th Youth Health Behavior Survey Statistics. Available: https://www.kdca.go.kr/yhs/ [accessed 29 April 2021].
14. Chen J, Millar WJ. Age of smoking initiation: implications for quitting. *Health Rep.* 1998; 9(4): 39-46(Eng); 39-48(Fre).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: a Report of the Surgeon General: Executive Summary. Available: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/13240 [accessed 1 May 2021].
16. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1966; 19: 1-125.
17. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health.* 1987; 77(11): 1435-1438.
18. Lerman C, Orleans CT, Engstrom PF. Biological markers in smoking cessation treatment. *Semin Oncol.* 1993; 20(4): 359-367.
19. Choi S, Kim Y, Park S, Lee J, Oh K. Trends in cigarette smoking among adolescents and adults in South Korea. *Epidemiol Health.* 2014; 36: e2014023.
20. Hwang JH, Park SW. Age at smoking initiation and subsequent smoking among Korean adolescent smokers. *J Prev Med Public Health.* 2014; 47(5): 266-272.
21. Park YS, Roh YM, Kim CN. Urinary cotinine concentration by passive smoking in the PC game room. *J Environ Health Sci.* 2002; 28(1): 11-20.
22. Jee SH, Kim SJ, Won SY, Shin HS, Kim CS, Kim HJ. The study on active and environmental tobacco smoke in biological samples among high school students in Korea. *Epidemiol Health.* 2002; 24(1): 83-92.
23. Salem EA, Saheen HM, Allam HK. Secondhand tobacco smoke, does it have an impact on the neurobehavioral performance of the exposed children? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27(36): 44701-44708.
24. Yoo JY, Kim SY, Hong SY, Lee CH. Biological Sample Management Guidelines on The Third Stage Korean National Environmental Health Survey, 3rd ed. Incheon: National Institute of Environmental Research; 2019. p.11-44.
25. Yoo JY, Kim SY, Kwon YM, Jung SK, Lee CW, Yu SD. Mannual for Laboratory Procedures on The Third Stage Korean National Environmental Health Survey (Organic compounds, 3rd ed. Incheon: National Institute of Environmental Research; 2018. p.23-34.
26. Choi WH, Park KH, Kim HJ, Ryu J, Yu SD, Choi KH, et al. Validity assessment of self-reported smoking status: results from the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2009-2011. *J Environ Health Sci.* 2014; 40(6): 492-501.
27. Jung S, Lee IS, Kim SB, Moon CS, Jung JY, Kang YA, et al. Urine cotinine for assessing tobacco smoke exposure in Korean: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012; 73(4): 210-218.
28. Fidler JA, Jarvis MJ, Mindell J, West R. Nicotine intake in cigarette smokers in England: distribution and demographic correlates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(12): 3331-3336.
29. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (192): 29-60.
30. Susanto AD, Putri PD, Hudoyo A, Taufik FF, Nurwidya F, Andarini S. Urinary cotinine level in Indonesian children exposed to domestic cigarette smoke. *J Nat Sci Biol Med.* 2018; 9(1): 77-81.
31. Stiby AI, Macleod J, Hickman M, Yip VL, Timpson NJ, Munafò MR. Association of maternal smoking with child cotinine levels. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15(12): 2029-2036.
32. Kalkbrenner AE, Hornung RW, Bernert JT, Hammond SK, Braun JM, Lanphear BP. Determinants of serum cotinine and hair cotinine as biomarkers of childhood secondhand smoke exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010; 20(7): 615-624.
33. Man CN, Fathelrahman AI, Harn GL, Lajis R, Samin AS, Omar M, et al. Correlation between urinary nicotine, cotinine and self-reported smoking status among educated young adults. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009; 28(1): 92-96.
34. Goniewicz ML, Eisner MD, Lazcano-Ponce E, Zielinska-Danch W, Koszowski B, Sobczak A, et al. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(3): 202-208.
35. Ware LJ, Charlton K, Kruger R, Breet Y, van Rooyen J, Huisman H, et al. Assessing tobacco use in an African population: serum and urine cotinine cut-offs from South Africa. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 195: 82-89.
36. Zielińska-Danch W, Wardas W, Sobczak A, Szołtysek-Bołdys I. Estimation of urinary cotinine cut-off points distinguishing non-smokers, passive and active smokers. *Biomarkers.* 2007; 12(5): 484-496.

37. Chen A, Krebs NM, Zhu J, Sun D, Stennett A, Muscat JE. Sex/gender differences in cotinine levels among daily smokers in the Pennsylvania adult smoking study. *J Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(11): 1222-1230.
38. Aurrekoetxea JJ, Murcia M, Rebagliato M, López MJ, Castilla AM, Santa-Marina L, et al. Determinants of self-reported smoking and misclassification during pregnancy, and analysis of optimal cut-off points for urinary cotinine: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013; 3(1): e002034.
39. Nishihama Y, Nakayama SF, Tabuchi T, Isobe T, Jung CR, Iwai-Shimada M, et al. Determination of urinary cotinine cut-off concentrations for pregnant women in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(15): 5537.
40. Stragierowicz J, Mikołajewska K, Zawadzka-Stolarz M, Polańska K, Ligocka D. Estimation of cutoff values of cotinine in urine and saliva for pregnant women in Poland. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 386784.
41. Signorello LB, Cai Q, Tarone RE, McLaughlin JK, Blot WJ. Racial differences in serum cotinine levels of smokers. *Dis Markers.* 2009; 27(5): 187-192.
42. Chen A, Krebs NM, Zhu J, Muscat JE. Nicotine metabolite ratio predicts smoking topography: the Pennsylvania adult smoking study. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 190: 89-93.

〈저자정보〉
정선경(대학원생, 연구원), 박상신(교수)