

한국 청소년에서 납 노출과 기관지천식의 관계

강신영, 김창근

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과, 천식알러지센터

Association between lead exposure and increased risk of bronchial asthma in Korean adolescents

Sin Young Kang, Chang-Keun Kim

Asthma and Allergy Center, Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Several studies have reported an association between lead exposure and increased risk of allergic sensitization and asthma. According to the Centers for Disease Control and Prevention guidelines, An elevated blood lead level (BLL) is defined as a BLL of $\geq 5 \mu\text{g/dL}$. However, no safe BLL has been identified, and it is controversial whether a BLL of $< 5 \mu\text{g/dL}$ affects the risk of asthma.

Methods: We examined asthma prevalences and BLLs using data from the 2010–2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), which was a cross-sectional survey of 1,478 adolescence (aged 10–19 years) throughout the country. The adjusted odds ratios (ORs) (with 95% confidence intervals [CIs]) for the prevalence of asthma in adolescence with elevated BLLs were calculated by complex samples multivariate logistic regression analysis. The presence of asthma was based on self-reported, physician-diagnosed asthma in the Health Interview Surveys.

Results: The mean of total BLLs was $1.33 \mu\text{g/dL}$. Overall, 5.1% ($n=71$) of the subjects were physician diagnosed asthma. In the model controlling for population characteristics, the adjusted odds ratio for asthma per $1 \mu\text{g/dL}$ increase in blood lead was 1.94, 95% CI (1.06, 3.57), and stronger associations were observed among boys (adjusted OR, 2.31; 95% CI, [1.18, 4.51]). The group of $\text{BLL} \geq 2 \mu\text{g/dL}$ was associated with an OR of 2.84 (95% CI, 1.06, 7.63) for asthma, after adjusting for potential confounding factors in boys.

Conclusion: Our results suggest an association between total BLLs and asthma in Korean adolescent boys, although confirmation is warranted in further prospective studies. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:37-43)

Keywords: Lead, Asthma, Allergic sensitization

서 론

최근 30년간 소아, 청소년기 천식의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이며 한국의 경우 역시 소아청소년 의사 진단 천식이 1995년에 2.7%, 2000년에 5.3%, 2010년에 7.4%로 증가 추세이다.¹ 천식 발생에 관련된 인자들은 상당히 다양하고 이질적인데, 이는 성별, 나이, 사회 경제적 지위, 인종, 유전자가 환경적 노출과 상호작용하는 것으로 밝혀져 있다.² 환경적 인자 노출로 인해 천식 급성악화의 빈도를 늘릴 수 있기 때문에, 천식 예방의 목적뿐 아니라 천식 조절의 목적에서도 환경적 위험 인자에 대해 밝히는 것이 중요하다.

납(lead)은 자연환경에 널리 존재하는 중금속으로 페인트, 휘발유, 배터리 제조, 파이프 등에 광범위하게 사용되며 식품, 공기, 물을 통해 어느 곳에서나 노출될 수 있다. 국내에서 2014년 시행된 생활공간 유해물질의 매체통합 위해성평가³에 따르면 납의 노출 매체별 기여도는 모든 연령에서 식품 섭취를 통한 경우가 많다. 그러나 식품 섭취를 제외하고 공기, 먼지 등의 흡입, 먼지 접촉, 토양 섭취를 통한 노출 또한 매우 중요하며, 그 분포는 성인에서는 13%, 청소년에서는 26%, 미취학아동에서는 28%, 영유아에서 31%로 성인 인구에 비해 소아, 청소년 인구에서 먼지/공기를 통한 노출이 더 높았다. 특히 청소년기에는 23%가 먼지 섭취를 통해 납 노출이 일어나기 때문에, 청소년 건강에 대한 연관성이 우려되는 바이다. 더욱

Correspondence to: Chang-Keun Kim  <https://orcid.org/0000-0003-4119-2849>
Asthma and Allergy Center, Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, 1342 Donggil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: +82-2-950-1663, Fax: +82-2-950-1662, E-mail: kimck@paik.ac.kr
Received: August 11, 2018 Revised: October 10, 2018 Accepted: October 11, 2018

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

이 납 노출과 천식과의 관계는 이전에 연구된 바가 없기 때문에, 최근에 한국에서 이슈가 되고 있는 미세먼지와와의 연관성도 주목할 만 하다.

납의 주된 독성 표적기관은 신경계이지만, 적혈구, 심혈관계, 신장, 내분비계, 생식기계에 영향을 미칠 뿐 아니라 면역계에도 독성을 미칠 수 있다.⁴ 여러 연구들에서 납 노출이 Th1세포 유래 사이토카인 분비는 억제시키고, Th2세포 유래 사이토카인의 분비를 활성화시킴으로써 알려지 질환 발병에 영향을 미칠 수 있음이 제시되어 왔다.⁵⁻¹⁰ 하지만 납 노출과 천식 발생의 위험에 대해서는 명확히 정의된 바가 없고, 종전에 몇몇 연구들이 있었지만 연구마다 납 농도의 기준이 다르고, 대상 인구가 달랐으며 다양한 결과를 보였다.¹¹⁻¹⁵

Centers for Disease Control and Prevention 소아에서 혈중 납 농도에 대한 기준치에 대해 2012년 이전까지는 10 µg/dL를 우려수준(level of concern)으로 정의하였다. 2012년부터 '우려수준'이라는 단어를 삭제하고 증가된 혈중 납 농도의 기준을 5 µg/dL로 정의하였으나 안전하다고 여겨지는 납 농도는 밝혀지지 않았다.¹⁶ 어른에서의 기준치 또한 2015년 이전까지 10 µg/dL였으나 2015년 이후부터 5 µg/dL로 하향 조정되었다.¹⁷ 이전의 납의 건강영향에 대한 연구들은 주로 고농도의 납 독성에 대해 다루었다. 하지만 최근 납에 노출된 노동자가 줄고 무연휘발유의 사용으로 납 노출이 감소하였기 때문에, 이전에 정상치로 여겨졌던 낮은 납 농도의 건강영향은 명확히 밝혀져야 한다.¹⁸

따라서 이 연구의 목적은 첫째, 최근 한국 청소년 인구의 혈중 납 농도를 확인, 천식발생률을 평가하고, 둘째, 납이 천식의 환경적 위험 인자가 될 수 있는지 확인하며, 셋째, 납 혈중 농도의 천식 발생과 관련된 안전한 기준은 어느 정도로 설정해야 하는지 제시해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2010-2013년 시행한 국민건강영양조사 원시자료를 바탕으로 시행하였다. 국민건강영양조사는 질병관리본부에서 국가 및 시도단위의 대표성과 신뢰성을 확보하는 국가 통계를 생산하기 위해 수행된 자료로, 매년 한국 인구를 대상으로 건강과 영양상태를 조사하는 국가적 조사이다. 조사는 건강설문조사, 영양조사, 검진조사로 구성되어 있다. 제5기 및 6기(2010-2013년) 국민건강영양조사는 주민등록 인구 및 인구주택 총 조사에서 시도별로 1차 층화하고, 일반지역은 성별, 연령대별 인구비율기준 26개층, 아파트 지역은 단지별 평당 가격, 평균 평수 등 기준 24개 층으로 2차 층화한 후 192개 표본 조사구를 추출하여 3,800가구의 만 1세 이상 가구원 전체를 대상으로 1-12월까지 실시하여 얻은 자료이다. 건강설

문조사와 검진조사는 이동검진차량에서 실시하였고, 영양조사는 대장가구를 직접 방문하여 실시하였다. 국민건강영양조사는 질병관리본부 연구윤리심의위원회 승인을 받아 수행하였고, 모든 참가자 및 그 부모로부터 정보 제공에 대한 동의서를 받았다. 이 논문의 저자는 원시자료 이용을 위해 '통계자료 이용자 준수사항 이행 서약서' 및 '보안서약서'에 서명, 제출하였다. 이 연구는 인제대학교 상계 백병원 생명윤리심의위원회의 심사에 따라 심의면제를 승인받았다.

2010-2013년 국민건강영양조사에 참가한 10-19세의 소아청소년¹⁹ 4,168명의 대상자 중, 납과 같은 중금속 데이터가 없는 2,611명은 제외되었고 기타 다른 변수에서 결측치가 있었던 79명이 추가적으로 제외되었다. 최종적으로 1,478명의 참가자들을 대상으로 하여 분석을 진행하였다.

2. 연구 대상의 특성, 천식의 진단 방법

참가자들은 3개의 연령 그룹(10-12, 13-15, 16-19세)으로 나누었다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 World Health Organization에서 아시아 태평양 성인의 비만 기준²⁰인 25 kg/m²를 기준으로 하여 비만과 비만이 아닌 두 개의 군으로 나누었다. 비타민 D 수치는 2016 Global Consensus Recommendations²¹에 따라, 20 ng/mL를 기준으로 결핍, 비결핍 두 개의 군으로 나누었다. 참가자 거주 지역은 특별시(서울), 수도권(경기), 광역시(부산, 대구, 인천, 광주, 대전, 울산)를 "도시"로, 나머지 강원, 충북 충남, 전북, 전남, 경북, 경남, 제주를 "지방"으로 분류하였다. 규칙적 신체활동 유무는 일주일 중의 운동 빈도를 기준으로 최근 1주일 동안 격렬한 신체활동(예: 조깅, 등산, 빠른 수영, 축구, 농구 등)을 3일 이상하거나 중등도 신체활동(예: 천천히 하는 수영, 배구, 배드민턴, 탁구 등)을 5일 이상 하는 경우로 정의하였다.²² 한 달 가구 수입은 국민건강영양조사에서 분류한 4분위수(1, 낮음; 2, 중간 낮음; 3, 중간 높음; 4, 높음)를 기준으로 인용하였다.

천식의 유무는 "지금까지 살아오면서 천식을 의뢰로부터 진단을 받은 적이 있습니까"에 대한 환자의 설문지 답변을 바탕으로 하였다.

3. 혈중 납 분석

국민건강영양조사의 혈중 중금속 분석은 네오딘 의학 연구소에서 시행되었으며, 8시간 공복 후에 Heparin tube로 혈액을 채취하였다. 혈중 납은 Perkin Elmer Analyst 600 (PerkinElmer, Helsinki, Finland)을 이용한 원자 흡광 광도법(graphite furnace atomic absorption spectroscopy)을 통해 검사하였다.

4. 통계 방법

국민건강영양조사는 목표 모집단인 우리나라 국민을 대표할 수 있도록 복합표본 설계(complex sample design) 기반의 층화집락계

통 추출법으로 수집한다. 따라서 이 연구는 국민건강영양조사 원시자료 이용지침에 따라 복합표본 설계 기반 접근법에 의한 추정방법을 이용했다.

연령, 신체활동, 체질량지수, 소득 등 각각의 사회인구학적 특성 (sociodemographic features)의 성별에 따른 차이, 천식과 비 천식 군과의 차이는 복합표본 교차분석(complex sample crosstabs procedure)을 이용하였다. 각 범주형 사회인구학적 변수들에 따른 연속변수인 혈중 납 농도의 평균값을 비교하기 위해서 복합표본 일반 선형모형(complex sample linear model)을 시행하였고 자료의 분석 결과는 평균값, 95% 신뢰구간으로 표시하였다.

어떤 공변량을 조정할 것인지에 따라 모델을 나누고 각 모델에서 연속변수인 혈중 납 농도에 따라 천식의 발생에 대한 보정된 교차비(adjusted odds ratio [aOR])를 구하기 위해 복합표본 다항 로지스틱 회귀분석(complex sample multivariate logistic regression analysis)을 시행하였다. 또한, 혈중 납 농도를 각각 1, 1.5, 2 µg/dL를 기준으로 각각 기준점 미만과 기준점 이하 두 집단으로 나누어, 천식에 대한 교차비를 구하였다. 보정 변수로는 성별, 연령군, 비만(체질량지수 25 kg/m² 이상) 여부, 비타민 D 결핍 여부, 주거지역, 규칙적 신체활동 여부, 가구 소득을 보정하였다.

모든 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 25.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며 통계적 유의성 수준(P-value)은 0.05 미

만에서 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자들의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 연구 대상자의 평균 나이는 14.59세였다. 성별 간의 비교에서 거주지역, 의사에 의한 천식 진단 여부, 신체활동, 가구소득에는 남녀 간의 유의한 차이는 없었다. 천식의 유병률은 연구 인구 전체에서 5.1% (n=71)였으며 남자에서 5.6% (n=40), 여자에서 4.7% (n=31)로 이 또한 남녀 간의 차이가 없었다. 규칙적인 신체활동 여부는 남자에서 37.9%, 여자에서 18.0%로 남자에서 의미 있게 높았다(P<0.001). 체질량지수가 25 kg/m² 이상인 비율은 남자에서 많았고(P=0.003), 비타민 결핍증(Vitamin D<20 ng/mL) 유병률은 여자에서 의미 있게 높았다(P<0.001) (Table 1).

2. 천식과 비천식 집단의 일반적 특성 비교

규칙적인 신체활동 여부는 천식군에서 41.1%, 비천식군에서 27.8%로 천식군에서 더 높았다(P=0.025). 성별, 연령군, 비만 유무,

Table 1. General characteristics of participant

Characteristic	Male (n=758)	Female (n=720)	Total (n=1,478)	P-value
Age (yr)	14.59±0.115	14.61±0.116	14.6±0.116	0.870
Age group (yr)				0.825
10-12	246 (26.1)	218 (24.4)	464 (25.3)	
13-15	265 (32.3)	251 (33.0)	516 (32.6)	
16-19	247 (41.5)	242 (42.6)	498 (42.1)	
BMI (kg/m ²)				0.003*
<25	646 (83.8)	659 (90.5)	1,305 (86.9)	
≥25	112 (16.2)	61 (9.5)	173 (13.1)	
Vitamin D level (ng/mL)				<0.001*
Insufficiency (<20)	538 (72.6)	599 (84.2)	1,137 (78.1)	
Sufficiency (≥20)	220 (27.4)	121 (15.8)	341 (21.9)	
Residential region				0.623
Urban	544 (71.2)	517 (70.0)	1,061 (70.7)	
Rural	214 (28.8)	203 (30.0)	417 (29.3)	
Asthma diagnosis	40 (5.6)	31 (4.7)	71 (5.2)	0.474
Physical activity	276 (37.9)	119 (18.0)	395 (28.5)	<0.001*
Social income				0.491
Q1 (low)	83 (13.0)	93 (15.2)	176 (14.0)	
Q2	205 (29.7)	197 (29.1)	402 (29.4)	
Q3	233 (27.9)	226 (29.8)	459 (28.8)	
Q4 (high)	237 (29.4)	204 (25.9)	441 (27.8)	

Values are presented as mean± standard deviation or number (%).

BMI, body mass index; Q, quartile.

*P<0.05, statistically significant difference.

Table 2. Association of study variables to asthma

Characteristic	Asthma (n=71)	Nonasthma (n=1,407)	P-value
Sex			0.474
Male	40 (57.1)	718 (52.5)	
Female	31 (42.9)	689 (47.5)	
Age group (yr)			0.755
10-12	26 (28.8)	438 (25.1)	
13-15	19 (28.5)	497 (32.9)	
16-19	26 (42.7)	472 (42.0)	
BMI (kg/m ²)			0.588
<25	63 (84.3)	1,242 (87.1)	
≥25	8 (15.7)	165 (12.9)	
Vitamin D level (ng/mL)			0.897
Insufficiency (<20)	51 (77.4)	1,086 (78.1)	
Sufficiency (≥20)	20 (22.6)	321 (21.9)	
Residential region			0.479
Urban	46 (65.9)	1,015 (70.9)	
Rural	25 (34.1)	392 (29.1)	
Physical activity			0.025*
Regular	25 (41.1)	370 (27.8)	
Inactivity	46 (58.9)	1,037 (72.2)	
Social income			0.85
Q1 (low)	8 (13.5)	168 (14.1)	
Q2	19 (24.7)	383 (29.7)	
Q3	19 (29.4)	440 (28.8)	
Q4 (high)	25 (32.4)	416 (27.5)	

Values are presented as number (%).

BMI, body mass index; Q, quartile.

*P<0.05, statistically significant difference.

비타민 D 결핍 유무, 거주지역, 가구 소득에 따른 천식과 비천식 집단의 차이는 없었다(Table 2).

3. 혈중 납 농도 비교

혈중 납 농도의 차이 비교는 Table 3과 같다. 1,478명 연구 대상자의 혈중 납 농도의 평균은 1.33 µg/dL였다. 남자는 여자에 비해 평균 납 농도가 현저히 높았다(1.46 µg/dL vs. 1.17 µg/dL, $P < 0.001$). 남자와 여자에서 혈중 납 농도의 최고치는 각각 4.71 µg/dL, 3.26 µg/dL

Table 3. Mean levels of blood lead levels according to participant general characteristics

Characteristic	No.	Pb (µg/dL), mean (95% CI)	P-value
Total	1,478	1.33 (1.30–1.36)	
Sex			<0.001*
Male	758	1.46 (1.42–1.51)	
Female	720	1.17 (1.14–1.21)	
Age group (yr)			<0.001*
10–12	464	1.44 (1.39–1.50)	
13–15	516	1.31 (1.25–1.36)	
16–19	498	1.27 (1.23–1.32)	
BMI (kg/m ²)			0.599
< 25	1,305	1.32 (1.29–1.36)	
≥ 25	173	1.35 (1.25–1.45)	
Vitamin D level (ng/mL)			0.003*
Insufficiency (<20)	1,137	1.30 (1.27–1.33)	
Sufficiency (≥20)	341	1.43 (1.35–1.50)	
Residential region			0.959
Urban	1,061	1.33 (1.29–1.36)	
Rural	417	1.33 (1.27–1.39)	
Asthma diagnosis			0.091
Asthma	71	1.51 (1.29–1.74)	
Nonasthma	1,478	1.32 (1.29–1.35)	
Physical activity			0.029*
Regular	395	1.38 (1.33–1.43)	
Inactivity	1,083	1.31 (1.27–1.34)	
Social income			0.26
Q1 (low)	176	1.38 (1.30–1.45)	
Q2	402	1.35 (1.30–1.40)	
Q3	459	1.31 (1.26–1.37)	
Q4 (high)	441	1.29 (1.23–1.36)	

BMI, body mass index; Q, quartile; CI, confidence interval.

* $P < 0.05$, statistically significant difference.

Table 4. Multivariable binary logistic regression OR (95% CI) of asthma according to lead level by sex

Outcome	Male		Female		All sex	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Crude	2.29 (1.16–4.54)	0.018*	1.11 (0.52–2.36)	0.789	1.90 (1.07–3.36)	0.027*
Adjusted	2.31 (1.18–4.51)	0.014*	1.07 (0.51–2.24)	0.864	1.94 (1.06–3.57)	0.032*

Adjust for age, obesity, vitamin D deficiency, residential region, physical activity, social income.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

* $P < 0.05$, statistically significant difference.

로 모두 5 µg/dL 미만이었다(data not shown). 연령군에 따라서는 전반적으로 나이가 어릴수록 평균 납 농도가 높았다(10–12세, 1.44 µg/dL; 13–15세, 1.31 µg/dL; 16–19세, 1.27 µg/dL; $P < 0.001$). 비타민 D는 결핍군보다 결핍이 없는 군에서 혈중 납 농도가 현저히 높았고($P = 0.003$), 규칙적인 신체활동을 하는 군에서 그렇지 않은 군보다 혈중 납 농도가 더 높았다($P = 0.029$) (Table 3).

4. 천식과 혈중 납 농도의 관계

전체 연구 대상자에서 혈중 납 농도의 천식 유병률에 대한 위험도는 혈중 납 농도가 1 µg/dL 증가할 때 보정 전 1.90 (95% confidence interval [CI], 1.07–3.36; $P = 0.027$), 보정 후 1.94 (95% CI, 1.06–3.57; $P = 0.032$)로 의미 있는 위험도 증가를 보였다. 이 위험도는 남자에서 2.31 (95% CI, 1.18–4.51; $P = 0.014$)로 더 두드러졌고, 여자에서는 의미 있는 연관성을 보이지 않았다(odds ratio [OR], 1.07; 95% CI, 0.51–2.24; $P = 0.864$) (Table 4).

로지스틱 회귀분석을 통해 구한 회귀 함수로 혈중 납 농도에 따른 천식 유병률의 예측값(predicted asthma)과 실제 관찰된 유병률(observed asthma)을 혈중 납 농도의 분포와 함께 그래프로 표기하였다(Fig. 1).

혈중 납 농도의 기준을 1 µg/dL, 1.5 µg/dL로 설정했을 때는 여자, 남자 모두에서 통계학적으로 유의한 천식 유병률의 위험도 증가가 없었다. 2 µg/dL 이상의 혈중 납 농도는 남자에서 의미 있는 위험도 증가를 보였고(aOR, 2.84; 95% CI, 1.06–7.63; $P = 0.039$) 여자에서는 유의하지 않았다(Table 5).

고찰

이 연구에서는 국내 청소년 인구를 모집단으로 한 대표성을 띠는 한국 국민건강영양조사 2010–2013년 자료를 바탕으로 혈중 납 농도와 천식의 위험도에 대한 단면조사를 시행하였다. 납을 연속변수로 하였을 때, 혈중 납 농도가 1 µg/dL 증가할 때마다 천식 유병률이 1.94배 증가하여 낮은 농도에서도 혈중 납 농도가 천식 발생과 유의한 상관관계가 있음을 확인하였다. 그 상관관계는 남자와 여자를 나누어 분석하였을 때 여자보다 남자에서 더 두드러진 상관관계를 보였다. 혈중 납 농도를 1, 1.5, 2 µg/dL 기준으로 구분하였을

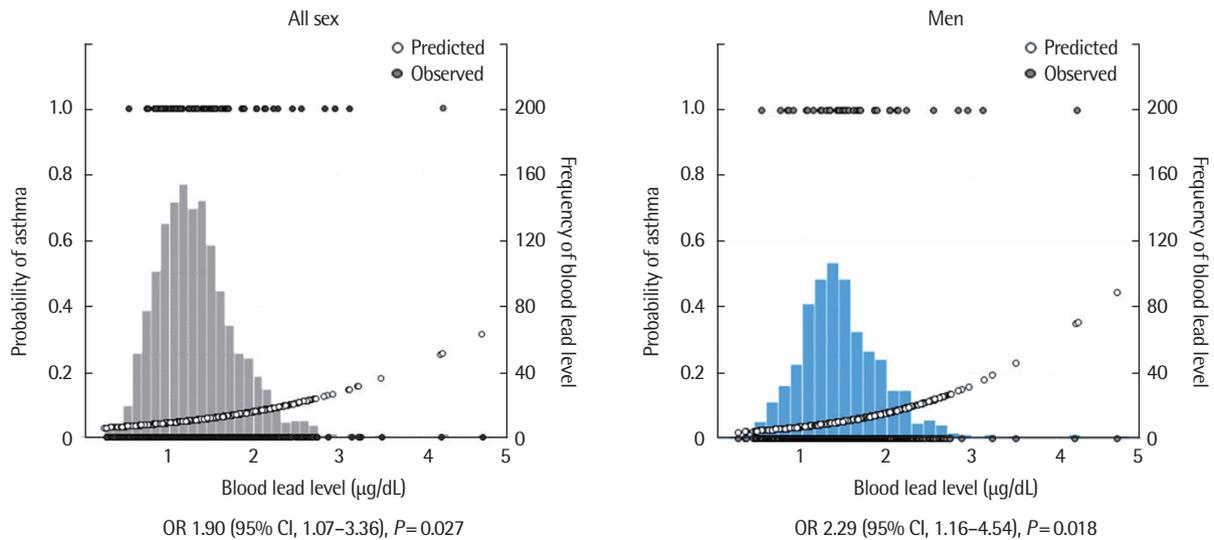


Fig. 1. Predicted probability of asthma and observed asthma according to blood lead level (µg/dL). OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 5. Multivariable logistic regression odds ratio (95% CIs) of asthma according to lead level (1, 1.5, 2 µg/dL) by sex

Sex	BLL (µg/dL), OR (95% CI)								
	<1	≥1	P-value	<1.5	≥1.5	P-value	<2	≥2	P-value
Male									
Unadjusted	1	1.52 (0.53-4.38)	0.433	1	1.59 (0.74-3.41)	0.234	1	2.81 (1.13-6.97)	0.026*
Adjusted	1	1.52 (0.52-4.51)	0.446	1	1.59 (0.71-3.56)	0.255	1	2.84 (1.06-7.63)	0.039*
Female									
Unadjusted	1	1.48 (0.64-3.39)	0.356	1	0.52 (0.18-1.56)	0.243	1	1.15 (0.26-5.26)	0.848
Adjusted	1	1.56 (0.70-3.47)	0.280	1	0.53 (0.18-1.58)	0.255	1	1.29 (0.27-6.20)	0.755

Adjust for age, obesity, vitamin D deficiency, residential region, physical activity, social income.
 BLL, blood lead level; OR, odds ratio; CI, confidence interval.
 *P<0.05, statistically significant difference.

때 남자에서 혈중 납 농도가 2 µg/dL 미만 군에 비해 2 µg/dL 이상 인 군에서 2.84배 천식의 유병률이 의미 있게 높았다.

이전의 연구들에서도 혈중 납 농도와 천식은 상관관계가 있는 것으로 보인다. 도시의 저소득층 히스패닉계 소아에서 설문지를 통해 조사한 천식 증상의 유병률과 혈중 납은 의미 있는 양의 상관관계가 있었다.¹² 대만에서 유치원에 다니는 소아를 대상으로 한 단면 연구에서 혈중 납 농도는 5 µg/dL를 기준으로 하였을 때 특히 남자에서 천식과 양의 상관관계를 보였고 여자에서는 유의한 상관관계를 보이지 않아 납의 기준치는 다르나 이 연구의 결과와 가장 유사하였다.¹⁴ 중국에서 전자폐기물에 오염된 도시와 그렇지 않은 도시 간에 PM (particulate matter) 2.5 내의 중금속 혈중농도, 호흡기 증상과 천식의 유병률을 비교한 연구에서도 혈중 납 5 µg/dL 이상은 천식과 유의한 상관관계가 있었다.¹⁵ 미국 미시간주에서 저소득층 소아를 대상으로 천식군이 비천식군에 비해 10 µg/dL 이상의 혈중 납 농도를 보일 가능성이 5배 높았다.¹³ 이집트 카이로에서 천식과 비천식군을 비교했을 때 혈중 납 10 µg/dL 이상은 천식 유병률과는 관계가 없었지만 천식의 증증도와는 관계가 있어 납 노출이 천식의

환경적 위험 인자일 수 있다고 밝혀 이 연구의 결과와 유사한 결론을 냈다.²³ 따라서, 종전의 상관성 연구와 이 연구의 결과를 토대로 기관지천식은 혈중 납 농도와 밀접한 상관성을 확인할 수 있었다.

납 노출이 어떤 기전으로 천식과 같은 알러지 질환의 발생에 기여하는지 정립된 바는 없다. 그러나 납 노출이 혈중 IgE 또는 호산구 수치를 높인다는 것은 다수의 논문에서 확인되었다. Wells 등²⁴은 2-12세 소아를 대상으로 한 연구에서 혈중 납 농도가 1 µg/dL 증가할 때마다 혈중 IgE가 11.1%, 호산구가 4.9%씩 상승하는 것을 확인했다. 앞서 언급했던 납과 천식의 연관관계를 밝힌 연구들 가운데, 몇 연구에서는 혈중 납 농도가 높을수록 천식의 위험도뿐 아니라 혈중 IgE 수치도 높이는 것을 확인하고 납 노출이 IgE 농도를 높여 천식의 감수성을 높게 만든다고 제시하였다.^{14,15,23} 또한 Kim 등²⁵은 혈중 납 농도와 총 IgE 수치의 연관성이 미국면진드기 (*Dermatophagoides farinae*)에 감염된 군에서 더 현저하게 증가하는 것을 확인하였다. 이것은 납이 알러지에 감염된 사람에서 더 큰 면역학적 효과를 보인다는 것을 의미한다. Min 등²⁶은 납 노출이 기관지 반응성을 증가시키는 것을 확인하여 납이 IgE 증가를 통해 기

관지과민성을 증가시키고 그 결과 천식과 같은 알러지 질환의 위험성을 높인다고 제시했다. 이러한 연구들을 종합하였을 때 납 노출이 IgE 증가와 호산구 활성화를 유도하고 기관지과민성을 증가시켜 천식의 위험도를 증가시킬 수 있다.

납 노출이 아토피 병인과 유사하게 T세포 활성을 변화시키는 증거 또한 밝혀졌다. 납에 노출된 실험 쥐를 대상으로 한 생체 내, 생체 외 실험에서 납은 Th2 cell에 의한 interleukin (IL)-4 생성을 증가시키고 Th1 세포에 의한 interferon (IFN)- γ 의 생성을 저하시켰다.⁹ 흡입 납에 노출된 기니피그에서 메타콜린에 대한 기도 과민성이 증가하고 IL-4, IFN- γ , IgE 농도가 증가했으나 IFN- γ /IL-4 비율은 감소하였고 저자는 이와 같은 반응이 감작된 동물의 면역반응과 비슷하여 납 노출이 천식과 같은 변화를 일으킬 수 있다고 하였다.^{6,7} 대만의 학동기 소아에서 혈중 납 농도와 IFN- γ , IL-12, -4, -5를 측정했을 때 천식이 있는 환아에서 납 노출은 IL-4같은 Th2 사이토카인의 증가, IFN- γ 같은 Th1 사이토카인의 감소를 유발하여 Th 림프구 조절장애를 유발하며 이는 알러지 질환 발병에 영향을 미칠 수 있다고 밝혔다.¹⁰ Bellanger 등⁵의 연구에 따르면, 납에 오염되지 않은 자작나무 꽃가루 노출에 대한 반응과 납에 오염된 자작나무 꽃가루 노출에 대한 반응을 비교했을 때, 납에 오염된 꽃가루 노출 시에 IL-5가 더 상승함을 관찰하였고, 그 상승 정도는 노출시간이 길수록, 오염된 납의 농도가 높을수록 더 높게 나타났다. 이는 꽃가루 항원에 납이 보조적으로 작용하여 면역반응을 증가시킨다는 증거가 될 수 있다. 또한 쥐의 골수세포에 납을 노출시킨 연구에서는 이러한 납의 면역학적 효과가 주로 수지상 세포에 작용하며 변형된 수지상 세포의 기능이 Th2 매개 면역을 활성화시킨다고 하였다.⁸ 이런 결과는 납과 같은 비알러지성, 비특이적, 환경오염 노출에도 알러지 감작에서 일어나는 반응인 Th2 반응이 증가한다는 이론을 뒷받침한다.

혈중 납 농도와 천식이 성별에 따라 다르게 영향을 미치는지에 대한 연구는 매우 적다. Wang 등¹⁴의 연구에서는 이 연구의 결과와 유사하게 남자에서만 혈중 납과 천식과의 연관관계가 있었고, 혈중 납과 IgE 수치 및 천식 유발률의 연관성이 사춘기 전에는 남자에서, 사춘기 후에는 여자에서 높았다. 저자는 납이 부신과 난소의 스테로이드 생산을 저해할 수 있는 점이 위 결과와 연관이 있을 것으로 추정되지만 향후 추가적인 연구가 필요할 것이라 하였다. Dong 등²⁷의 흡입 노출 평가에 대한 논문에서는 남녀의 흡입 노출 비율을 비교하였을 때 10세 이전에서는 여자가 남자보다 흡입 노출 비율이 높았으나 10세 이후부터는 남자에서 흡입 노출 비율이 더 높게 나타났다. 이는 여자가 10세 이전에 사춘기 급성장을 이루는 데 비해 남자는 10세 이후에 사춘기 급성장을 하기 때문에 10세 이후의 대사율이 남자에서 높기 때문이라고 추정했다. 또한 신체활동에 따른 흡입 노출 비율을 비교했을 때 신체활동이 많을수록 흡입 노출 비율이 높았다. 이 연구의 결과와 종합하였을 때 남자에서 신체활

동 정도가 더 많기 때문에 흡입 노출의 위험이 높고, 대사율 또한 높기 때문에 그에 따른 독성 위험이 더 높아 납으로 인한 천식 위험도가 더 높을 수 있음을 추측해 볼 수 있다. 따라서 향후 연구에서는 납 노출경로 및 대사율을 반영한 납과 천식과의 연관성을 확인하는 것이 필요할 것으로 보인다.

토양의 납이 대기 중 먼지가 되어 소아 납 노출의 경로가 된다고 가정하고 시행한 연구에서, 부유화되는 토양의 양이 증가할수록 대기 중 납이 증가하고, 대기 중 납이 증가할수록 소아의 혈중 납 농도가 증가하는 것을 확인하였다.²⁸ 또 다른 연구에서는 납 광산 주변과 광산 주변이 아닌 곳을 비교하였고 토양과 가정 내 먼지의 납 농도, 혈중 납 농도가 모두 납 광산 주변에서 높았다.²⁹ 이러한 연구들은 토양, 가정 내 먼지, 대기 중 납이 독립적인 납의 노출 요인이 아니라 유기적으로 연결되어 있으며 혈중 납 농도가 그것을 반영한다는 것을 제시한다. Richmond-Bryant 등³⁰은 미국에서 무연 휘발유의 사용과 엄격한 납 조절 정책을 시행한 후 혈중 납 농도의 감소 시기와 대기 중 납 농도의 감소 시기가 일치한다는 것을 확인하고 그 연관성을 통계적으로 확인하려는 연구를 하였고, 혈중 납 농도와 대기중의 납 농도가 통계적으로 유의한 연관관계가 있음을 확인하였다. 중국에서 또한 2011년부터 시행된 엄격한 납 조절 정책 전과 후를 비교했을 때 대기의 납 농도가 84.3%, 채소에서 36.1%, 먼지에서 43.7% 감소했고 1-14세 소아의 혈중 납 농도도 51.5% (6.24 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 감소했다.³¹ 이는 납 조절 정책이 대기, 먼지 등 주변환경의 납 농도를 줄여 결국 혈중 납 농도의 감소에 기여할 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 이 연구의 결과와 종합하였을 때 납 조절 정책으로 대기 중 납 농도와 혈중 납 농도를 감소시킬으로써 천식 유발률 감소를 기대해 볼 수 있다.

이 논문의 한계점으로는 첫 번째로, 단면 연구이기 때문에 납 노출과 천식 발생과의 시간적 선후관계를 알 수 없고, 천식 발병 전에 노출되었다더라도 이것이 주산기의 노출인지 생후의 노출인지 알 수 없다는 것이다. 두 번째로, 혈중 납이 일생 중에 축적된 중독량을 정확히 반영하지 못한다는 것이다. 경구 또는 호흡을 통해 체내로 흡수된 납은 혈액 중에 존재하다가 주로 뼈에 축적되며 이 중 일부는 다시 혈액으로 방출된다. 성인은 약 94%가 뼈에 분포되는 반면 어린이는 체내로 유입된 납의 73%가 뼈에 분포된다. 혈액에 분포할 경우 주로 적혈구에 분포된다. 혈액에 있는 납의 반감기는 30일가량 되는 반면 뼈에 있는 납의 반감기는 10-30년 사이로 매우 길다.³ 정확한 중독량을 반영하기 위해서는 뼈에 있는 납을 측정하는 것이 더 정확하나, 이는 현실적으로 어렵고 대부분의 논문에서처럼 본 연구에서도 측정이 용이한 혈중 납 농도를 사용하였다. 세 번째는, 잠재하는 교란변수의 가능성이다. 납 중독과 천식이 모두 사회경제학적 지위에 크게 영향을 받기 때문에 바이어스를 완전히 제외하고 연관성을 파악하기는 어렵다.¹⁵ 하지만 이 연구에서는 큰 샘플 숫자와 다양한 교란 변수들을 조정하려 노력하였다.

결론적으로, 이 연구는 한국 청소년 인구에서 혈중 납 5 µg/dL 미만의 수치에서도 혈중 납 농도와 천식과의 연관성을 확인하였다. 최근 직업과 관련된 납 노출이 줄고 무연 휘발유를 사용하는 등 납 노출이 감소하였으나, 납은 5 µg/dL 미만의 수치에서도 천식 발생과 같은 직접적인 영향을 미칠 수 있으므로 미세먼지 내의 중금속 농도 감시 등 정부 차원의 더 엄격한 규제가 필요함을 제시하는 바이다.

REFERENCES

1. Korean guideline for asthma Korean Academy of Asthma [Internet]. Seoul (Korea): Korean Academy of Allergy and Respiratory Disease; 2015 [cited 2018 Apr 30]. Available from: http://www.allergy.or.kr/file/150527_01.pdf.
2. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S95-102.
3. Lee JH, Kim CK, Park JH, Jung JW, Kim SH, Seol HS, et al. Multi-media and multi-pathway aggregate risk assessment(IV) -Lead (Pb) -. Institute of Environmental Protection and Safety; Neo Environmental Business Co.; Institute for Environmental Research; Yonsei University, 2014.
4. Dietert RR, Lee JE, Hussain I, Piepenbrink M. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:86-94.
5. Bellanger AP, Bosch-Cano E, Millon L, Ruffaldi P, Franchi M, Bernard N. Reactions of airway epithelial cells to birch pollen grains previously exposed to in situ atmospheric Pb concentrations: a preliminary assay of allergenicity. *Biol Trace Elem Res* 2012;150:391-5.
6. Boskabaddy MH, Farkhondeh T. Inhaled lead exposure affects tracheal responsiveness and lung inflammation in guinea pigs during sensitization. *Biol Trace Elem Res* 2013;154:363-71.
7. Farkhondeh T, Boskabaddy MH, Jalali S, Bayrami G. The effect of lead exposure on tracheal responsiveness to methacholine and ovalbumin, total and differential white blood cells count, and serum levels of immunoglobulin E, histamine, and cytokines in guinea pigs. *Hum Exp Toxicol* 2014;33:325-33.
8. Gao D, Mondal TK, Lawrence DA. Lead effects on development and function of bone marrow-derived dendritic cells promote Th2 immune responses. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;222:69-79.
9. Heo Y, Parsons PJ, Lawrence DA. Lead differentially modifies cytokine production in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;138:149-57.
10. Hsiao CL, Wu KH, Wan KS. Effects of environmental lead exposure on T-helper cell-specific cytokines in children. *J Immunotoxicol* 2011;8:284-7.
11. Joseph CL, Havstad S, Ownby DR, Peterson EL, Maliarik M, McCabe MJ Jr, et al. Blood lead level and risk of asthma. *Environ Health Perspect* 2005; 113:900-4.
12. Motosue AM, Petronella S, Sullivan J, Castillo S, Garcia T, Murillo M, et al. Lead exposure risk is associated with asthma in a low-income urban hispanic population: results of the Communities Organized against Asthma and Lead (COAL) project. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2 Suppl): S20.
13. Pugh Smith P, Nriagu JO. Lead poisoning and asthma among low-income and African American children in Saginaw, Michigan. *Environ Res* 2011; 111:81-6.
14. Wang J, Karmaus WJ, Yang CC. Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017;27:478-83.
15. Zeng X, Xu X, Zheng X, Reponen T, Chen A, Huo X. Heavy metals in PM_{2.5} and in blood, and children's respiratory symptoms and asthma from an e-waste recycling area. *Environ Pollut* 2016;210:346-53.
16. What do parents need to know to protect their children? [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2017 May 17; cited 2018 Jun 24]. Available from: https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood_lead_levels.htm.
17. Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; [cited 2018 Jun 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/description.html>.
18. Gidlow D. Lead toxicity. *Occup Med (Lond)* 2015;65:770.
19. Ahn HS, Shin HY. Hong Chang Yee textbook of pediatrics. 11th ed. Seoul: MiraeN, 2016.
20. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia 2000.
21. Janson S. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report. II: overview and application to primary care. *Lippincott's Prim Care Pract* 1998;2:578-88.
22. Kim JW, So WY, Kim YS. Association between asthma and physical activity in Korean adolescents: the 3rd Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey (KYRBWS-III). *Eur J Public Health* 2012;22:864-8.
23. Mohammed AA, Mohamed FY, El-Okda el-S, Ahmed AB. Blood lead levels and childhood asthma. *Indian Pediatr* 2015;52:303-6.
24. Wells EM, Bonfield TL, Dearborn DG, Jackson LW. The relationship of blood lead with immunoglobulin E, eosinophils, and asthma among children: NHANES 2005-2006. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:196-204.
25. Kim JH, Chang JH, Choi HS, Kim HJ, Kang JW. The association between serum lead and total immunoglobulin E levels according to allergic sensitization. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:e48-52.
26. Min JY, Min KB, Kim R, Cho SI, Paek D. Blood lead levels and increased bronchial responsiveness. *Biol Trace Elem Res* 2008;123:41-6.
27. Dong J, Zhang S, Xia L, Yu Y, Hu S, Sun J, et al. Physical activity, a critical exposure factor of environmental pollution in children and adolescents health risk assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15.
28. Zahran S, Laidlaw MA, McElmurry SP, Filippelli GM, Taylor M. Linking source and effect: resuspended soil lead, air lead, and children's blood lead levels in Detroit, Michigan. *Environ Sci Technol* 2013;47:2839-45.
29. Lin S, Wang X, Yu IT, Tang W, Miao J, Li J, et al. Environmental lead pollution and elevated blood lead levels among children in a rural area of China. *Am J Public Health* 2011;101:834-41.
30. Richmond-Bryant J, Meng Q, Davis JA, Cohen J, Svendsgaard D, Brown JS, et al. A multi-level model of blood lead as a function of air lead. *Sci Total Environ* 2013;461-462:207-13.
31. Chen K, Huang L, Yan B, Li H, Sun H, Bi J. Effect of lead pollution control on environmental and childhood blood lead level in Nantong, China: an interventional study. *Environ Sci Technol* 2014;48:12930-6.