

분만과정 중 혈청 Nickel농도에 대한 고찰

전남대학교 의과대학 예방의학교실

고 기 호 · 이 진 희 · 이 광 욱 · 최 진 수

= Abstract =

A Study on the Serum Nickel Concentration During Delivery

Kee-Ho Ko, M.D., Jin-Hee Lee, M.D., Gwang-Wook Lee, M.D., Jin-Su Choi, M.D.

*Department of Preventive Medicine,
Chonnam National University Medical School*

To evaluate the possible functional role of serum nickel during the process of parturition, 15 serum samples were collected and analysed for the nickel concentrations in each 3 groups(Group 1 for the period during parturition, Group 2 for the period from delivery of fetus to delivery of placenta, and Group 3 for the period after delivery of placenta) of normal, uncomplicated full term vaginal delivery and one control group composed of healthy unmarried women in 3rd decades of age.

Data revealed that average serum nickel concentration of Group 2(26.6 μ g/l) and Group 1(22.2 μ g/l) were significantly higher than that of Control group(13.7 μ g/l), but Group 3's(13.8 μ g/l) was almost same as Control group's.

There were significant negative correlation between age and serum nickel concentration in group 2, and a tendency of higher nickel concentration in women who have no previous experiences of pregnancy than who have previous experiences of pregnancy, although it was not significant.

These result could be indicative of close causal relationship between serum nickel concentration and the entire process of parturition.

I. 서 론

미량 금속원소는 생체내에 극히 적은 양이 존재하지만 인체에 미치는 영향은 매우 크다. 과거에는 미량원소의 기능과 그 정확한 작용기전에 대한 충분한 이해가 부족하여 이들 원소들을 단순히 필수와 비필수 무해 및 비필수 유해 원소로 분류하는 것이 보통이었으나 최근 미량분 석법의 급진적인 발달로 이러한 구분이 모호하게 되었다. 즉, 한 원소의 체내작용은 그 함량에 따라 좌우되며, 적 정수준에 미달 혹은 초과하는가에 따라 결핍증상 또는 과다증상이 나타날 수 있다고 알려져 있다(Last, 1986).

Nickel은 대체로 비필수 무해 원소로 간주되어 왔으나 역시 과다 폭로시에는 피부염, 소화기계 기능 장애 및 호흡기압증을 유발시킬 수 있으며(McNeely 등, 1972 ; Sunderman, 1973 ; Clayton, 1983) 부족시에는 주로 간 장과 조혈기관의 기능장애를 중심으로 하는 결핍증상을 나타낼 수 있다(Nielson 등, 1975 ; 송정자, 1983 ; Nutrition Review, 1984). 최근에는 Nickel의 생체내에서의 작용과 결핍으로 인한 기능장애에 대한 연구가 활발하며 이에 따라 Nickel을 필수 미량원소로 간주하는 경향이 있다(Nutrition Review, 1984).

Nickel의 인체내 작용에는 여러가지가 있으나 특히 평활근의 수축작용에 미치는 역할에 대한 연구가 활발

하여 산과학적으로는 Nickel ion의 이러한 평활근 수축 작용과 함께 Nickel이 임신, 분만, 출산 등 여성 생식기능에 관여한다는 점에 대해 검토가 진행되고 있다(Rubanyi 등, 1982; Rubanyi, 1982; Nutrition Review, 1984). Rubanyi 등은 태아 만출후 태반의 박리, 만출시까지의 기간에 혈청내의 Nickel농도가 극도로 높으며 이러한 일시적이고 Nickel 혈증은 태아 만출후 자궁의 평활근을 수축시켜 태반의 박리와 만출을 촉진하게 된다고 주장하였다. 그러나 이러한 극히 일시적이고 고Nickel 혈증에 대한 추가적인 보고는 찾아 볼 수 없으며 또한 타 보고들에 비해 예외적으로 높은 혈청 Nickel농도 들은 이러한 주장의 일반적인 적용을 제한하는 방향으로 작용한다.

이에 저자는 분만경과 중의 대상자 혈청 Nickel농도를 측정하고 그 분포를 조사, 분석하여 분만과정 중의 Nickel의 기능을 검토하고자 본 연구를 시도하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상 및 자료수집

본 연구의 자료수집 대상자는 광주 기독교병원에서 정상분만 과정에 있는 예들을 각각 분만 시기별로 자궁경부가 3cm이상 개대시부터 태아 분만시까지(제1군), 태아 만출후부터 태반 만출전까지(제2군) 및 태반 만출후 1시간 이내(제3군)의 3개군으로 구분한 정상임부를 각각 15명씩을 선정, 자료를 수집하였다. 대조군으로는 건강 진단 목적으로 내원한 20대의 미혼여성으로서 직업적인 Nickel폭로가 인정되지 않는 15명을 역시 무작위 선택하였다.

이들 대상자로부터 채취된 혈액은 즉시 15% 질산용액으로 세척한 plastic 시험관에 넣어 정치하여 혈청을 분리하였다. 동시에 대상자의 연령, 주소, 직업 등 역학적 인자와 출산력에 대하여 질문, 조사하고 대상 산모 45명에

대하여는 추가로 분만일시, 분만시각, 분만중의 이상유무 등 산과적 인자 및 특별한 투약, 처치 등의 유무를 조사하였다.

2. 측정 및 분석

혈청 Nickel 농도는 원자 흡광 분광 광도계(Instrumentation Laboratory 제품 IL551 Atomic absorption spectrophotometer)로 파장 232.0nm에서 무염광법(Flameless Technic, 동사제품 IL655 CTF 원자화기 이용)으로 흡광도를 측정하였다. 공시된 혈청은 직접 25 μ l의 희석 혈청을 원자화기 중의 흑연관에 주입하여 시료를 건조, 용해한 후 원자화시에 발생하는 흡광도를 최고치(Peak Height, P/H)를 기준으로 측정하였으며, Nickel농도의 계산은 표준용액의 표준첨가법(Duncan, 1976)에 의하였다. 본법의 실제 운용시의 측정조건은 다음과 같았다.

사용 광원 및 전류 : Nickel-10mA

사용 파장 및 세극 : 232.0nm, 80 μ

시료의 건조율 : 70 $^{\circ}$ C 10sec, 110 $^{\circ}$ C 45sec

시료의 용해율 : 475 $^{\circ}$ C 25sec, 600 $^{\circ}$ C 25sec

원자화 온도 : 2,500 $^{\circ}$ C 10sec

검출한계 : 10 picogram(25 μ l 기준)

민 감 도 : 30 picogram(25 μ l 기준)

측정된 혈청 Nickel농도는 조사된 대상자들의 특성과 함께 통계처리하여 상호관계를 비교, 분석하였다.

III. 성 적

1. 조사대상자들의 연령분포

본 연구의 대상 예와 대조군인 미혼여성의 연령별 분포를 보면 25~29세 군이 36명으로 전체 60명의 60%로 대부분이고, 20~24세 군이 16명으로 전체의 26.7%를 차지하여 30~35세 이상 군의 8명, 13.3%보다 많았다.

Table 1. Age distribution by group*

Group	Yrs			Total	Range	Mean
	20 - 24	25 - 29	30 & Over			
Control	13	2	0	15	20 - 27	22.2
1	0	12	3	15	25 - 34	27.7
2	2	11	2	15	24 - 34	27.6
3	1	11	3	15	21 - 35	27.9
Total(%)	16(26.7)	36(60.0)	8(18.3)	60(100.0)		

* : See legends for details.

연령 범위는 최저 20세, 최고 35세로서 비교적 집중된 경향을 보였다.

각 조사 대상군별로는 대조군은 20~24세군이 대부분을 차지하여 분만군들이 25~29세군이 대부분인데 비하여 더 낮은 연령 분포를 보였다(표 1).

2. 혈청 Nickel농도의 분포

대상자들의 혈청 Nickel농도의 분포를 보면 최저 2.3 $\mu\text{g/l}$ 에서 최고 38.8 $\mu\text{g/l}$ 까지 비교적 넓은 변동폭을 나타내고 있으며 각 군 모두 평균 및 중앙치가 대체로 근사한 정규분포적인 분포양상을 나타내고 있다.

조사 대상군별로는 대조군이 평균 13.7 \pm 10.8 $\mu\text{g/l}$ 로서 가장 낮고 태반 만출후인 제3군은 평균 13.8 \pm 9.1 $\mu\text{g/l}$ 로 대조군과 대체로 비슷하였으나 태반 만출전인 제2군과 태아 분만전인 제1군은 각각 평균 26.6 \pm 7.4 $\mu\text{g/l}$, 22.2 \pm 10.2 $\mu\text{g/l}$ 로서 대조군에 비해 유의하게 높은 분포를 보이고 있다(표 2).

3. 연령 및 몇가지 산과적 인자와 혈청 Nickel 농도와의 관계

대상자의 연령과 혈청, Nickel농도와의 관계를 보면 대체로 불규칙적으로 나타나 일정한 양상을 보이지 않으며 유의한 관계 역시 인정할 수 없다. 그러나 태반 만출전인 제2군에서는 타 대상군에서와는 반대로 대상자의 연령과 혈청 Nickel농도와의 사이에 유의한 부의 상관관계가 존재하였다(표 3).

대조군을 제외한 제1군, 제2군, 제3군의 세군에서 태아 분만시기를 편의상 주간(08:00~19:59 사이)과 야간(20:00~07:59 사이)으로 구분하여 분만시기에 따른 혈청 Nickel농도 분포의 차이를 검토한 결과, 역시 전체적으로 유의한 차이를 인정할 수 없었다. 제2군에서는 주간 분만군에서 평균 31.3 \pm 7.5 $\mu\text{g/l}$ 로 야간 분만군의 평균 23.4 \pm 5.7 $\mu\text{g/l}$ 보다 유의하게 높게 나타났으나 연령 등에 의한 영향을 배제한 경우 역시 유의한 차이를 나타내지

Table 2. Distribution of serum nickel concentration($\mu\text{g/l}$) by group

Group	Ni	Range	Mean \pm SD	Median	P*
Control		3.4 - 38.8	13.7 \pm 10.8	9.4	
1		2.3 - 36.1	22.2 \pm 10.2	23.8	<.01
2		15.0 - 38.3	26.6 \pm 7.4	26.9	<.01
3		2.6 - 31.4	13.8 \pm 9.1	14.3	N S
Total		2.3 - 38.8	19.1 \pm 10.8	19.6	

$F_{36}^0 = 6.88, p < .01$

* : t-value between control and each group.

Table 3. Correlation coefficients for serum nickel concentration($\mu\text{g/l}$) as a function of age by group

Group	No.	B	Constant	r	p
Control	15	10.202	1.077	.233	N S
1	15	10.574	.422	.115	N S
2	15	64.457	-1.373	-.536	<.05
3	15	10.687	.111	.041	N S
Total	60	5.810	.504	.172	N S

Table 4. Distribution of serum nickel concentration($\mu\text{g/l}$) by delivery time* and group

Group	Daytime		Night		P
	No.	Mean \pm SD	No.	Mean \pm SD	
1	11	21.2 \pm 11.6	4	25.2 \pm 4.8	N S
2	6	31.3 \pm 7.5	9	23.4 \pm 5.7	<.05 ⁺
3	7	10.5 \pm 7.7	8	16.6 \pm 9.8	N S
Total	24	20.6 \pm 12.1	21	21.2 \pm 8.0	N S

* : See legend for details.

⁺ : Not significant when influence from age is excluded.

않았다(표 4).

분만군의 임신력과 혈청 Nickel농도와와의 관계를 보면 세군 모두 만기출산 경험 유무 및 유산경험 유무와 혈청 Nickel농도와와의 사이에 일정한 관계를 추정할 수 없었으며 1회 이상의 임신경험 유무와 혈청 Nickel농도와와의 관계는 각 군 모두에서 임신경험이 없는 경우에서 임신경험이 있는 경우보다 혈청 Nickel농도가 더 높게 나타났으나 유의한 차이는 아니었다(표 5-a, b, c).

Table 5. Distribution of serum nickel concentration ($\mu\text{g/l}$) by obstetric history and group.

a. Relation with history of full-term delivery.

Group	No Experience		One or more	
	No.	Mean \pm SD	No.	Mean \pm SD
1	9	21.2 \pm 11.6	6	23.8 \pm 8.6
2	7	27.6 \pm 8.3	8	25.7 \pm 6.9
3	8	13.8 \pm 10.1	7	13.7 \pm 8.6
Total	24	20.6 \pm 11.2	21	21.7 \pm 9.3

b. Relation with history of abortion

Group	No Experience		One or more	
	No.	Mean \pm SD	No.	Mean \pm SD
1	9	21.9 \pm 10.4	6	22.8 \pm 10.9
2	11	27.3 \pm 6.7	4	24.5 \pm 9.7
3	9	15.3 \pm 10.2	6	11.5 \pm 7.6
Total	29	21.9 \pm 10.1	16	19.0 \pm 10.7

c. Relation with history of pregnancy.

Group	No Experience		One or more	
	No.	Mean \pm SD	No.	Mean \pm SD
1	7	23.7 \pm 10.6	8	21.0 \pm 10.5
2	6	27.5 \pm 9.0	9	26.0 \pm 6.5
3	6	14.7 \pm 10.5	9	13.1 \pm 8.7
Total	19	22.1 \pm 10.9	26	20.0 \pm 9.9

IV. 고 안

임신과 수유기 중에는 각종 대사가 항진되며 미량원소의 기능도 증대되어 그 필요성이 강조되게 된다. 임신, 수유기 동안에 현저한 변화가 인정되는 미량원소로는 철 외에도 동, 아연, Chromium, Selenium 등이 자주 열거되며 그 기능 또한 많은 부분이 밝혀져 있다(Clayton, 1983). Nickel의 임신, 수유기 동안의 변화에 관한 연구는 매우 적으며 일반적으로 단지 철의 효율적인 체내 이용에 관여하는 것으로 알려져 있다(Brown과 Sunderman, 19

80). Nickel결핍시에는 철의 이용율이 감소되며, 그 결과 적혈구 수, hematocrit 및 hemoglobin양 등이 감소하며 간에서의 α -glycerophosphate의 산화가 억제된다(Nielson 등, 1975 ; Nutrition Review, 1984). 또한 Nickel은 세포핵 내의 RNA에 강력하게 결합되어 존재하며 Arginase, Oxaloacetate-decarboxylase, Carboxypeptidase와 같은 효소계에도 존재하고 일부 효소계에 대하여 촉진 또는 억제적인 작용을 한다(Clayton, 1983). 그러나 Nickel의 인체내에서의 기능적 역할에 대해서는 아직 확실한 근거가 충분하지 못하며, 따라서 필수원소로서의 Nickel의 1일권장 섭취량 또는 Nickel결핍시의 결핍증상에 대한 보다 확실한 기준이 부족한 실정이다(Brown과 Sunderman, 1980).

인체내에서의 Nickel의 함량에 대해서는 지금까지 비교적 보고된 경우가 적으며 그 함량의 분포 범위도 현저한 차이를 나타내고 있다(Rubanyi 등, 1982 ; Clayton, 1983 ; Nutrition Review, 1984 ; Last, 1986). 이는 혈청 등 인체내의 Nickel함량이 매우 낮아 ppb 혹은 ppt범위에 걸쳐 존재하기 때문에 과거의 민감도가 낮은 검사방법으로는 정확한 측정이 곤란하고(Duncan, 1976) 또는 지역적으로도 상당히 다른 분포를 나타내기 때문인 것으로 추측된다(Clayton, 1983). 현재까지 보고된 혈청내 Nickel농도는 최저 2.6 $\mu\text{g/l}$ 에서 최고 62 $\mu\text{g/l}$ 까지, 특히 Rubanyi 등(1982)의 보고에서는 122 $\mu\text{g/l}$ 까지 매우 현저한 차이를 나타내고 있다(Brown과 Sunderman, 1980 ; Rubanyi 등, 1982 ; Clayton, 1983).

우리나라에서는 아직까지 혈청 Nickel농도에 관한 구체적인 연구는 찾아볼 수 없으며 따라서 본 연구에서 나타난 결과는 우리나라의 평균 혈청 Nickel농도를 파악하는데 좋은 참고자료가 될 것으로 생각된다. 나타난 결과를 보면 대조군으로 선정된 20대 미혼여성의 평균 혈청 Nickel농도는 약 13.7 $\mu\text{g/l}$ 로서 외국의 자료와 비교해 볼 때 비교적 낮은 수준에 있는 자료라고 생각된다.

혈청 Nickel농도의 분포를 각 조사 대상군별로 검토해 보면, 태아 만출후부터 태반 만출전까지의 기간인 제2군에서 가장 높고 다음이 태아 만출전의 제1군으로서 양군 모두 대조군에 비하여 약 2배정도로 유의하게 높은 결과를 나타내었으나 태반 만출후의 제3군에서는 대조군과 거의 같은 농도를 나타내어 분만중 태반 박리 만출 전에는 매우 높았던 혈청 Nickel농도가 급격히 정상치에 접근하였음을 알 수 있다. Rubanyi 등(1982)의 연구 결과에 의하면 혈청

Nickel농도는 임신 후반기에는 정상치에 비해 유의하게 낮으며 분만 경과중(본 연구의 제1군)에는 대체로 정상치와 비슷하고 태아 만출후 태반 만출전까지(본 연구의 제2군)는 정상치의 약 17배에 달하는 고농도를 나타내다가 태반 만출후(본 연구의 제3군)에는 급격히 정상치 이하로 감소한다고 하였으며 이러한 사실을 바탕으로 하여 혈청 Nickel농도의 급격한 상승은 태아 배출후 자궁 평활근의 수축을 증대시켜 태반의 박리, 만출을 촉진한다고 하였다. 본 연구의 결과는 Rubanyi 등(1982)의 결과와 같이 현저하지는 않으며, 분만 경과중인 제1군에서 대조군에 비해 유의하게 높은 농도를 나타내어 Rubanyi 등(1982)의 결과와는 반대되는 결과였으며, 끝으로 전체적인 평균 혈청 Nickel농도의 분포도 매우 낮고 분포범위도 비교적 좁았다. 이상의 사항들은 Rubanyi 등(1982)의 주장과 같이 혈청 Nickel농도의 급격한 상승이 태반의 박리, 만출만을 위해 작용한다는(Rubanyi와 Balogh, 1982) 것과는 부합되지 않는 사실이며, 오히려 혈청 Nickel농도의 증가는 전체적인 분만 경과중 자궁의 수축작용과 관계가 있지 않느냐 하는 점을 시사한다(McNeely 등, 1971).

조사 대상자들의 연령이나 분만시간, 기타 산과적 인자들과 혈청 Nickel농도와와의 사이에는 대체로 일정한 관계를 구하기가 어려웠으나 최고 농도를 나타내는 제2군에서만은 예외적으로 연령이 증가할 수록 혈청 Nickel농도가 유의하게 감소하여 높은 혈청 Nickel농도를 유지하는데에는 여러 다른 요인도 작용한다는 것을 시사한다(McNeely 등, 1971 ; McNeely 등, 1972 ; Rubanyi 등, 1982). 또한 유의한 관계는 아니었으나 임신 경험이 없는 경우 임신 경험이 있는 경우보다 각 군 모두 혈청 Nickel농도가 조금씩 더 높다는 것은 Nickel이 자궁 평활근의 기능 및 성장과 연관이 있다는 가설과 상관이 있는 사실로 생각되며 역시 2차적인 연구가 필요하다고 본다.

이상의 사실을 종합하여 보면 체내 Nickel, 특히 혈청내 Nickel농도는 분만과정과 매우 밀접한 관계가 있다는 사실을 확인할 수 있으며 아울러 본 연구의 결과는 Rubanyi 등(1982)의 결과와는 달리 Nickel이 전체적인 분만과정 중의 자궁수축과 관련이 있다는 점을 시사하고 있다. 본 연구는 일종의 단면조사 연구이며 원인결과에 대한 추적조사로 보기는 어렵기 때문에 일시적인 혈청 Nickel농도에 대한 측정으로 이러한 직접적인 인과관계가 성립한다고 단정할 수는 없고 따라서 이상의 사실에 대한

보다 구체적인 결론은 대상자들에 대한 임신-분만-산욕기 동안의 지속적인 Cohort관찰로서만 수립될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

분만 경과중 혈청 Nickel농도의 변화를 관찰하고 분만과정 중의 Nickel의 역할을 검토하고자 광주 기독교병원에서 정상 경질분만한 예를 태아 만출전(제1군), 태반 만출전(제2군) 및 태반 만출후(제3군)의 3군으로 구분하고 각 군마다 15명씩 무작위로 추출하여 혈청내 Nickel농도를 측정, 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 각 군별 혈청 Nickel농도는 제2군에서 평균 $26.6 \pm 7.4 \mu\text{g/l}$ 로 가장 높았고, 다음이 제1군으로서 평균 $22.2 \pm 10.2 \mu\text{g/l}$ 로 양군 모두 대조군의 평균 $13.7 \pm 10.8 \mu\text{g/l}$ 에 비해 유의하게 높았으나 제3군에서는 평균 $13.8 \pm 9.1 \mu\text{g/l}$ 로서 대조군과 거의 비슷한 결과를 나타내었다.

2. 제2군의 혈청 Nickel농도는 연령과의 사이에 유의한 부의상관을 나타내었다.

3. 1, 2, 3군 모두 임신 경험이 없는 경우에서 임신 경험이 있는 경우보다 혈청 Nickel농도가 더 높은 경향을 보였다.

4. 혈청 Nickel농도는 전체적인 분만과정과 관련이 있는 것으로 추정되었다.

참 고 문 헌

- 승정자. 극미량 원소의 영양. 서울, 민음사, 1983
- Brown SS, Sunderman FW Jr. *Nickel toxicology*. London, Academic press, 1980
- Clayton GD, Clayton FE. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 3rd revised ed. New York, Wiley interscience, 1983
- Duncan L. *Clinical analysis by atomic absorption spectroscopy*. Springvale, Varian techtron pty. Ltd., 1976
- Last JM. *Maxcy-Rosenau public health and preventive medicine*, 12th ed, New York, Appleton-Century-Crofts, 1986
- McNeely MD, Nechay MW, Sunderman FW Jr. *Measurements of Nickel in serum and urine as indices of environmental exposure to Nickel*. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 192
- McNeely MD, Sunderman FW Jr, Nechay MW, Levine H. *Abnormal concentration of Nickel in serum in case of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis and uremia*. *Clin Chem* 1971 ; 17 : 1123
- Nielsen FH, Myron DR, Givand SH, Ollerich DA. *Nickel*

- deficiency and Rhodium interaction in chicks. J Nutr* 1975 ; 105 : 1607
- Nielsen FH, Myron DR, Givand SH, Zimmerman TJ, Ollerich DA. *Nickel deficiency in rats. J Nutr* 1975 ; 105 : 1620
- Robert E. Olson. *Transient hypernickemia following delivery (editorial). Nutrition Review* 1984 ; 42 : 157
- Rubanyi G, Birtalan I, Gergely A, Kovach AGB. *Serum Nickel concentration in women during pregnancy, during parturition, and postpartum. Am J Ob Gy* 1982 ; 143 : 167
- Rubanyi G, Balogh I. *Effect of Nickel on uterine contraction and ultrastructure in the rat. Am J Ob Gy* 1982 ; 142 : 1016
- Sunderman FW Jr. *The current status of Nickel carcinogenesis. Ann Clin Lab Sci* 1973 ; 3 : 156