

## 인지기능 저하와 체내 중금속 10종 간 연관성 분석

임채린<sup>1</sup> , 이승호<sup>1,2\*</sup> , 서상민<sup>3</sup>, 박경원<sup>4</sup> , 김권민<sup>5</sup> , 최병무<sup>3</sup>, 김병권<sup>1,2</sup> , 임현주<sup>2</sup> , 홍영섭<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>동아대학교 의과대학 예방의학교실, <sup>2</sup>부산광역시 환경보건센터, <sup>3</sup>동아대학교 의과대학 정신건강의학교실, <sup>4</sup>동아대학교 의과대학 신경과학교실, <sup>5</sup>부산대학교 의학연구소

## Association between Cognitive Decline and Ten Heavy Metals

Chaelyn Lim<sup>1</sup>, Seungho Lee<sup>1,2\*</sup>, Sang Min Seo<sup>3</sup>, Kyung Won Park<sup>4</sup>, Gwon-Min Kim<sup>5</sup>, Byeong Moo Choe<sup>3</sup>,  
Byoung-Gwon Kim<sup>1,2</sup>, Hyun Ju Lim<sup>2</sup>, and Young-Seoub Hong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dong-A University, <sup>2</sup>Environmental Health Center for Busan, Dong-A University, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Dong-A University, <sup>4</sup>Department of Neurology, College of Medicine, Dong-A University, <sup>5</sup>Medical Research Institute, Pusan National University

### ABSTRACT

**Background:** Due to the rapid aging of the South Korean population, neurological diseases such as dementia are increasing. Many studies have reported that the incidence of dementia is associated with environmental factors along with age.

**Objectives:** This study analyzed the association between cognitive function and ten heavy metals in the body: arsenic, aluminum, chromium, manganese, cobalt, nickel, iron, copper, zinc, and lead.

**Methods:** From 2018 to 2019, a total of 120 participants who suffered from cognitive impairment were recruited for this study. Blood and urine samples were collected and analyzed for heavy metal concentrations using an inductively coupled plasma mass spectrometer. Demographic information was obtained through face-to-face questionnaires completed by a trained investigator. Cognitive function was evaluated with the Korean version of the Mini-Mental State Examination and the Korean version of the Boston Name Waiting Test. The associations between cognitive function scores and heavy metal concentrations were analyzed using multiple logistic regression analysis.

**Results:** The average age of the 120 participants was 72.7 years, and 69.2% were female. The mean of the MMSE-K and K-BNT scores were 22.9 and 37.9, respectively. The geometric mean of aluminum (Al) was 8.42 µg/L. MMSE-K was associated with iron (Fe), but the significance was removed in the logistic regression based on 24 points. K-BNT was significantly associated with aluminum and the odds ratio for K-BNT above 38 decreased by 45% as the aluminum concentration increased.

**Conclusions:** The association between aluminum and the K-BNT score indicated that aluminum is associated with language-related cognitive decline. Based on this result, further study will be conducted by considering co-exposure effects of heavy metals including aluminum.

**Key words:** Heavy metals, cognitive function, mini mental state examination, Korean Boston naming test

**Received** December 1, 2022

**Revised** December 20, 2022

**Accepted** December 20, 2022

### Highlights:

- Cognitive impairments and exposure biomarkers of several metals were investigated among 120 elder patients.
- K-BNT scores appeared significantly associated with serum aluminum (Al).
- The odds ratio for normal cognitive function (K-BNT>38) decreased by 45% as the Al increased.

### \*Corresponding author:

Department of Preventive Medicine,  
College of Medicine, Dong-A University,  
32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan  
49201, Republic of Korea  
Tel: +82-51-240-2680  
Fax: +82-51-240-2680  
E-mail: seunglee@dau.ac.kr

## I. 서론

전세계적으로 고령화가 가속화되면서 세계인구의 고령인구 구성비가 2022년 기준 9.8%에서 2070년 20.1%로 증가할 예정이다.<sup>1)</sup> 한국에서 고령인구집단이 차지하는 비율은 2022년 17.5%로 1970년 대비 6배 증가하였고, 2070년 46.4%까지로 높아질 것으로 전망된다.<sup>2)</sup> 이에 따라 노화로 인한 질환의 발생 비율이 높아지고 있으며, 특히 치매를 포함한 인지기능장애 관련 질환이 증가하였다.<sup>3)</sup> 인지기능장애는 언어, 주의력, 기억력, 지각, 실행 기능 및 사회적 인지를 포함한 적어도 하나의 인지 영역의 손상을 특징으로 한다.<sup>4,5)</sup> 치매 호발 연령은 65세 이상이며, 위험요인으로는 연령과 유전적 특성, 가족력 등이 있다. 치매에 가장 큰 위험요인은 연령이며,<sup>6)</sup> 환경적 요인과도 직간접적인 연관성이 있다.

환경성 유해물질 중 중금속 노출은 인지기능 저하에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8)</sup> 세계보건기구(WHO)에 따르면 납(lead, Pb), 카드뮴(cadmium, Cd), 수은(mercury, Hg), 비소(arsenic, As)는 인간에게 노출되는 금속 중 가장 독성이 강하며 공중보건에 큰 영향을 미치는 금속으로 정의한다.<sup>9,10)</sup> Pb, Cd 및 망간(manganese, Mn) 등의 중금속은 신경독성 물질로 잘 알려져 있고,<sup>11)</sup> 기타 중금속으로는 알루미늄(aluminum, Al), 코발트(cobalt, Co), 구리(copper, Cu), 철(iron, Fe), 니켈(nickel, Ni), 아연(zinc, Zn) 등이 있는데, 그 중 특히 Al 노출에 의한 인지기능 저하 관련 역학 연구 및 동물 실험 연구가 많이 보고되고 있다.<sup>12,13)</sup> 뇌의 알루미늄 축적은 인지기능 저하와 기억 상실, 불안 및 우울증을 유발할 수 있고,<sup>14)</sup> 이러한 중금속에 지속적으로 노출될 경우 DNA 손상, 산화 스트레스, 뇌 효소의 활성 및 아밀로이드 생성 등 다양한 신경손상 영향이 발생된다.<sup>7)</sup>

국내 노인성 치매 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 혈 중 Pb, Cd 및 Mn의 농도가 상승함에 따라 MMSE 점수가 악화된다는 보고가 있었으나,<sup>15)</sup> 또 다른 국내 연구 결과에서는 알츠하이머 집단과 대조군 사이에서 Pb, Cd, Hg과 알츠하이머와의 상관성이 나타나지 않았다.<sup>16)</sup> 이와 같이 한국인을 대상으로 한 연구 결과에서 일관성이 부족하며, 여러 중금속을 동시에 측정하는 연구는 거의 없다. 따라서 한국인을 대상으로 한 인지기능과 체내 여러 중금속 간의 추가적인 연구가 필요하다.

인지기능을 검사하는 방법으로는 Mini-Mental State Examination (MMSE)이 있고, 인지기능 중 언어기능을 검사하는 방법으로 Boston Naming Test (BNT)가 사용된다.<sup>17)</sup> 그러나 한국인 특성에 맞게 수정된 Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K)과 Korean version-Boston Naming Test (K-BNT)와 체내 중금속 농도를 비교한 연구는 없었으며, 특히 여러가지 중금속을 동시에 비교한 연구는 매우 적다. 따라서 본 연구는 한국인의 특성에 맞게 수정된 두 종류의 인지

기능 검사 MMSE-K, K-BNT의 점수와 체내 As, Al, Cr (chromium), Mn, Co, Ni, Fe, Cu, Zn, Pb 총 10종 중금속 간의 연관성을 알아보려고 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구 대상자 모집

2018년부터 2019년, 부산 소재 동아대학교병원 신경과에 내원한 환자들을 대상으로 연구 참여자를 모집하였다. 연구 대상자 모집기준은 만 50세 이상, 인지기능 저하를 이유로 내원, 연구에 자발적 참여 동의를 가능한 환자로서, 총 150명이 모집되었다. 이 중 문맹을 제외한 연구 참여자는 145명이었고 혈액과 소변시료를 모두 제공한 최종 연구 참여자는 총 120명이었다. 이들을 대상으로 훈련된 연구조사원이 1:1 대면 설문조사로 성별, 나이, 학력 등의 인구학적 정보와 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 우울증 등의 질병력과 치매 가족력을 조사하였다. 이환력은 전문의 진단 여부에 따라 예/아니오로 조사되었고, 설문코딩은 전문 연구원 두 명이 교차코딩 후 검증하는 방식을 통해 수행되었다. 연구에 참여한 대상자들에게 연구참여 동의서를 받았으며 본 연구는 동아대학교 생명윤리위원회의 승인을 받아 수행되었다(IRB No. 18-042).

### 2. 시료 수집 및 분석

혈액 시료는 항응고제(EDTA)가 포함된 혈액채취용기(vacutainer royal blue cap)에 채취하였다. 혈액 시료가 응고되는 것을 막기 위해 잘 섞어준 뒤 롤믹서(roll mixer)에서 혼합한 후 분주하여 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다. 혈청 시료는 SST (Serum Separate Test) 튜브에 채취하여 원심분리 후 상층액만 취하여 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다. 소변 시료는 소변 전용 채뇨컵에 수집하여 분주한 후 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

요 중 총비소를 제외한 전혈 및 혈청 중 9종의 금속은 유도 결합 플라즈마 질량분석기(Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer 7700x, Agilent Technologies, USA)를 사용하여 측정하였으며, 희석용액으로는 2% 1-butanol과 0.05% EDTA, 0.05% Triton X-100, 그리고 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (Sigma-Aldrich, USA)을 제조하여 사용하였다. 검정표준용액으로는 10 mg/L Multi-element calibration standard (Agilent Technologies, USA)를 사용하였다.

전혈에서 측정된 Pb의 검량선은 혈액첨가법으로 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2  $\mu\text{g}/\text{dL}$  7개의 표준용액을 제조하여 사용하였다. 전혈 시료 분석은 1:10으로 희석하여 분석하였으며, 분석방법의 검증을 위하여 혈액 표준물질로 Seronorm Whole Blood metals control level 1, 2 (SERO AS, Billingstad, Norway)를 사용하여 매 검사마다 측정법의 정확성을 확보하였

다. Pb의 검출한계는 0.002 µg/dL이다.

혈청에서 측정된 Al, 총크롬, Mn, Co, Ni의 검량선은 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20 µg/L의 7개의 표준용액을 사용하였다. 분석을 위한 혈청 시료는 1:10으로 희석하여 분석하였고, Al, 총크롬, Mn, Co, Ni의 검출한계는 각각 0.104 µg/L, 0.019 µg/L, 0.031 µg/L, 0.049 µg/L, 0.013 µg/L였다. 혈청에서 측정된 Fe, Cu, Zn의 검량선은 10, 50, 100, 200, 500 µg/L 사이의 5개 검정표준용액을 제조하여 사용하였고, 검정표준용액의 농도는 미지시료의 농도가 포함될 수 있는 범위 내에 설정하였다. Fe, Cu, Zn을 위한 혈청 시료는 1:100으로 희석하여 측정하였으며, 검출한계는 각각 0.715 µg/L, 0.160 µg/L, 0.425 µg/L였다. 분석방법의 검증을 위하여 혈청의 표준물질로는 Seronorm Serum metals control level 1, 2 (SERO AS, Billingstad, Norway)를 사용하여 매 검사마다 측정법의 정확성을 확보하였다. 전혈 및 혈청의 내부표준물질로는 Rhodium (10 mg/L; Agilent Technologies)을 사용하였다.

요 중 총비소는 Hydride Generation System (FIAS 400)을 장착한 Atomic absorption spectrometry (Perkin Elmer Model 900Z)를 사용하여 분석하였다. 검량선은 1~20 µg/L 사이의 5개의 검정표준용액(1, 2, 5, 10, 20 µg/L)을 사용하였다. 소변 시료는 10배 희석하여 10% L-Cysteine (Sigma-Aldrich, USA)

in 0.03M HCl (동우화인켐, 한국) 용액과 1:1로 혼합하여 실온에서 1시간 반응시킨 후 탈이온수로 희석하여 사용하였다. 이때 환원제로 0.5% NaBH<sub>4</sub> (Sigma-Aldrich, USA) in 0.05% NaOH을 이용하였고 carrier 용액은 0.03M HCl을 이용하였다. 표준물질로는 ClinChek level 1, 2 (RECIPE CHEMICALS, Germany)를 이용하여 매 검사마다 측정법의 정확성을 확보하였다. 요 중 총비소의 검출한계는 0.325 µg/L이다. 분석방법에 대한 Validation 정보는 Supplementary Table 1-1과 1-2에 제시하였다.

### 3. 인지기능 검사

인지기능 검사 도구로 한국인을 위해 번역된 MMSE 한국어판 MMSE-K을 사용하였다.<sup>18,19)</sup> MMSE-K는 반복적인 측정으로 인지 기능의 변화를 관찰하는 검사이다. 세부항목은 시간 지남력/장소 지남력/주의집중과 계산이 각각 5점씩, 기억 등록/기억 회상이 각각 3점, 그리고 언어/시공간 구성이 각각 8점과 1점으로 구성되어 총 30점이다. 24점을 기준으로 인지장애를 평가하며, 점수가 낮을수록 인지기능이 저하된 것을 의미한다.<sup>18)</sup>

한국형 보스턴 이름 대기 검사(K-BNT)는 미국의 보스턴 대학 내 실어증 연구센터에서 개발된 Boston Naming Test를 한

**Table 1.** Demographic characteristics among the participants

Variable		N=120	MMSE-K (Mean±SD)	p-value	K-BNT (Mean ±SD)	p-value
Sex*	Male	37	22.6±5.1	0.782	37.2±12.6	0.964
	Female	83	23.0±4.9		37.8±9.1	
Age (year) <sup>†</sup>	50~59	5	23.0±3.4	0.105	41.2±9.9	0.093
	60~69	33	23.3±5.2		40.3±9.6	
	70~79	62	23.4±4.7		37.3±10.3	
	≥80	20	20.5±5.2		33.3±10.4	
Education level (year) <sup>†</sup>	≤6	53	21.7±4.8	0.005	33.9±8.8	0.001
	7~9	27	24.5±4.3		40.2±7.5	
	10~12	28	22.4±5.5		39.8±12.8	
	≥13	12	25.8±3.9		43.3±10.5	
Diagnosis <sup>†</sup>	Normal	24	27.3±1.7	≤0.001	46.5±6.4	≤0.001
	Mild cognitive impairment	51	25.0±2.7		39.5±7.4	
	Alzheimer's disease	45	18.2±4.3		30.8±10.3	
Family history of Alzheimer's disease*	Yes	46	23.3±5.0	0.288	39.6±9.5	0.127
	No	74	22.6±4.9		36.4±10.6	
Depression*	Yes	9	22.4±6.2	0.980	36.4±10.8	0.795
	No	111	22.9±4.9		37.7±10.3	

Diagnosis: groups were divided by physician's diagnosis for cognitive decline, MMSE-K: Korean version of mini-mental state examination, K-BNT: Korean version-boston naming test.

\*Wilcoxon Rank-sum test.

<sup>†</sup>Kruskal-Wallis test.

국어 빈도수에 맞게 수정하여 표준화한 검사이다.<sup>20,21)</sup> 대면 이름 대기 능력, 즉 그림을 보고 15초 이내에 이름을 맞추는 것으로 평가가 진행된다. 난이도 순으로 배열된 그림이 총 60 문항 제시되며 점수가 높을수록 인지기능이 좋음을 의미한다.

#### 4. 통계분석

먼저, 주요 인구학적 정보인 성별, 연령대, 교육기간 그리고 이환력인 인지기능 저하 진단력과 치매 가족력 여부, 우울증 여부에 따른 연구 참여자 분포를 확인하였다. 집단 별 MMSE-K와 K-BNT의 산술평균을 이용하여 집단 간 차이를 확인하기 위해 Wilcoxon rank-sum test와 Kruskal-Wallis test를 수행하였다. 두번째로 전체 연구 참여자들의 체내 중금속 농도와 분포를 확인하였다. 체내 중금속 농도는 오른쪽으로 치우친 분포를 보이므로 로그 변환 후 기술통계를 포함한 모든 통계분석을 수행하였다. 검출한계 미만 값이며 기하표준편차(Geometric Standard Deviation, GSD)가 3 이상이 나온 물질의 경우 값을 2로 나누어 분석에 포함하였다.<sup>22)</sup> 세번째는 인지장애 정도(정상, 가벼운 인지장애를 진단받은 집단, 그리고 알츠하이머를 진단받은 집단)에 따라 구분하여 각 집단 별 중금속 10종의 농도분포를 확인하였다. 다음으로 MMSE-K, K-BNT와 체내 중금속 농도 간 연관성을 알아보기 위하여 선형회귀분석을 실시하였다. 마지막으로, MMSE-K의 경우 인지장애 기준값인 24점 미만, K-BNT는 점수의 중위수 미만을 대상으로 다항 로지스틱 회귀분석을 수행하여 각각 체내 중금속 농도와 오즈비를 분석하였다. 모든 회귀분석은 대상자의 성별, 연령, 교육수준을 모델에 보정하여 수행하였다. 통계분석은 SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, USA) 프로그램을 이용하였고, 유의 수준은 0.05 미만으로 설정하였다.

### III. 결 과

연구참여자의 69%는 여성(n=83)이었고, 연령별 분포는 60대(n=33)와 70대(n=62)가 전체 79%를 차지하였다. 인지기능 검사 별 대상자의 특성은 Table 1과 같다. 교육기간이 길어질수록 MMSE-K와 K-BNT 점수가 다소 증가하는 경향이 있었으며 차이가 유의하게 나타났다. 전문의 진단을 기준으로 정상 집단은 MMSE-K 점수가 27.3점, 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)를 진단받은 집단은 25점, 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease, AD)를 진단받은 집단은 18.2점으로 그룹 간 차이가 나타났으며(p<0.001), K-BNT는 정상 집단이 46.5점, MCI 집단이 39.5점, AD 집단이 30.8점으로 유의한 차이를 보였다(p<0.001).

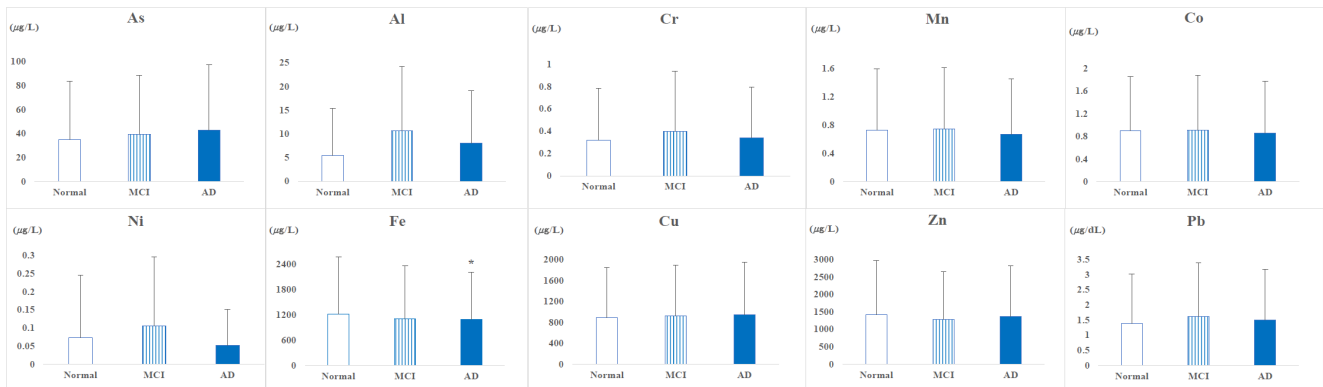
전체 연구 참여자의 체내 중금속 물질 별 기하평균 농도와 95% 신뢰구간은, 요 중 총비소는 39.7 (34.0, 46.1) µg/L이며, Al은 8.42 (6.62, 10.5) µg/L, 총크롬은 0.36 (0.31, 0.43) µg/L, Mn은 0.71 (0.64, 0.79) µg/L, Co는 0.89 (0.86, 0.92) µg/L, Ni은 0.08 (0.05, 0.11) µg/L, Fe는 1,092 (1,020, 1,164) µg/L, Cu는 925 (894, 955) µg/L, Zn은 1,348 (1,305, 1,393) µg/L, 혈중 Pb은 1.52 (1.42, 1.63) µg/dL로 분석되었다(Table 2).

Fig. 1은 전문의 진단을 기준으로 인지장애 집단 별 체내 중금속 농도를 보여준다. 전문의 진단을 기준으로 정상 집단과 MCI, AD 집단은 각각 24명, 51명, 45명이었다. 정상 집단 대비 MCI 집단과 AD 집단에서 높은 As, Al, Ni 농도를 확인할 수 있었고, 이중 Al, Ni의 경우 inverted U-shape 관계를 보였다. Scheffe 검정에서는 중금속 물질 별 집단 내 유의한 차이는 보이지 않았으나, Dunnett 검정에서 혈청 Fe의 농도는 정상 1,218 µg/L, MCI는 1,114 µg/L, AD 집단은 1,007 µg/L였고, 정상과 AD 집단 간 유의한 차이가 있었다(p=0.036). 대상자 특성 별 중금속 농도의 자세한 값은 Supplementary Table 2에 제시하였다.

**Table 2.** Distribution of the heavy metals among the participants; urinary As, serum Al, serum Cr, serum Mn, serum Co, serum Ni, serum Fe, serum Cu, serum Zn, and blood Pb

Heavy metals	N	Mean	GM (95% CI)	P25	P50	P75	P95
As (µg/L)	120	54.5	39.7 (34.0, 46.1)	22.4	41.4	75.0	135
Al (µg/L)	120	12.5	8.42 (6.62, 10.5)	6.15	12.5	17.9	23.5
Cr (µg/L)	120	0.56	0.36 (0.31, 0.43)	0.21	0.31	0.88	1.55
Mn (µg/L)	120	0.82	0.71 (0.64, 0.79)	0.48	0.83	1.07	1.44
Co (µg/L)	120	0.91	0.89 (0.86, 0.92)	0.75	0.88	1.01	1.26
Ni (µg/L)	120	0.32	0.08 (0.05, 0.11)	<LOD	0.18	0.57	0.99
Fe (µg/L)	120	1,165	1,092 (1,020, 1,164)	847	1,079	1,438	1,939
Cu (µg/L)	120	941	925 (894, 955)	822	934	1,049	1,287
Zn (µg/L)	120	1,373	1,348 (1,305, 1,393)	1,217	1,314	1,539	1,921
Pb (µg/dL)	120	1.64	1.52 (1.42, 1.63)	1.20	1.47	2.04	2.95

GM: geometric mean, CI: confidence interval, P25: 25 percentile, P50: 50 percentile, P75: 75 percentile, P95: 95 percentile.



**Fig. 1.** Geometric means of heavy metals concentrations by physician diagnosis. Normal (n=24). MCI: mild cognitive impairment (n=51), AD: Alzheimer's disease (n=45).

\*Dunnett's test (p-valued less than 0.05).

**Table 3.** Association between Cognitive Function test-MMSE-K, K-BNT and the heavy metal levels using linear regression; urinary As, serum Al, serum Cr, serum Mn, serum Co, serum Ni, serum Fe, serum Zn, and blood Pb

Variable	MMSE-K				K-BNT			
	$\beta$	$\pm$ SE	t	p-value	$\beta$	$\pm$ SE	t	p-value
As ( $\mu$ g/L)	-0.75	$\pm$ 0.56	-1.35	0.179	-1.96	$\pm$ 1.09	-1.79	0.077
Al ( $\mu$ g/L)	-0.65	$\pm$ 0.44	-1.48	0.141	-2.26	$\pm$ 0.86	-2.63	0.010
Cr ( $\mu$ g/L)	-0.24	$\pm$ 0.58	-0.41	0.683	-0.53	$\pm$ 1.14	-0.47	0.640
Mn ( $\mu$ g/L)	1.09	$\pm$ 1.35	0.81	0.422	3.43	$\pm$ 2.66	1.29	0.199
Co ( $\mu$ g/L)	0.75	$\pm$ 2.54	0.29	0.769	-0.09	$\pm$ 5.00	-0.02	0.985
Ni ( $\mu$ g/L)	0.08	$\pm$ 0.33	0.24	0.807	0.07	$\pm$ 0.64	0.11	0.910
Fe ( $\mu$ g/L)	3.51	$\pm$ 1.43	2.45	0.016	5.08	$\pm$ 2.82	1.80	0.075
Cu ( $\mu$ g/L)	-0.11	$\pm$ 2.61	-0.04	0.967	0.06	$\pm$ 5.13	0.01	0.991
Zn ( $\mu$ g/L)	-2.55	$\pm$ 2.68	-0.95	0.345	-1.57	$\pm$ 5.28	-0.30	0.768
Pb ( $\mu$ g/dL)	0.73	$\pm$ 1.14	0.64	0.523	4.03	$\pm$ 2.25	1.79	0.077

MMSE-K: Korean version of mini-mental state examination, K-BNT: Korean version-boston naming test,  $\beta$ : regression coefficients. Each regression model was adjusted by sex, age, education level.

인지기능 점수와 체내 중금속 농도 간 선형회귀 분석결과 (Table 3), MMSE-K는 체내 중금속 중 Fe과의 유의한 연관성을 보였으나(p=0.016) 24점을 기준으로 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과에서는 모든 중금속에서 유의성이 드러나지 않았다. K-BNT의 경우, 선형회귀분석에서 Al과 연관성이 있는 것으로 나타났고(p=0.010), 로지스틱 회귀분석 결과에서도 K-BNT 점수가 38점 이상일 오즈비가 0.55 (95% CI: 0.32, 0.96)로 유의한 연관성을 보였다. 총비소 역시 농도 증가에 따라 오즈비가 0.53 (95% CI: 0.31, 0.91)으로 분석되었고 Fe의 경우 4.96 (95% CI: 1.17, 21.1), 혈중 Pb는 3.69 (95% CI: 1.16, 11.8)였다.

## IV. 고 찰

본 연구는 인지기능 저하로 대학병원을 내원한 만 50세 이상의 환자들을 대상으로 체내 중금속 농도와 인지기능 간 연관성을 알아보려고 하였다. 중금속 중 특히 Al은 선형회귀분석 결과에서 K-BNT 점수와 연관성을 보였으며, 특히 K-BNT가 38 점 이상일 오즈비가 45% 유의하게 감소한다는 결과를 확인하였다.

MMSE는 약 5~10분의 비교적 짧은 시간으로 다양한 인지기능 영역을 평가하는 도구이다. 이러한 장점으로 인해 국내에서도 번역본을 통한 MMSE가 사용되어왔고, 특히 Kwon과 Park (1989)<sup>23</sup>이 개발한 한국판 간이정신상태검사(MMSE-K)는 치매 선별 타당도가 우수하여 국내 지역사회 거주 노인의 치매 선

별을 위해 사용되고 있다.<sup>18,19)</sup> 또한, K-BNT는 Boston Naming Test를 한국어휘와 빈도수에 맞게 조정하여 표준화한 검사로서 난이도 순으로 제시되는 그림을 보고 이름을 말하는 것으로 평가가 진행된다.<sup>20,21)</sup> 본 연구에서 연구 참여자들을 대상으로 전문의의 진단과 두 인지평가도구 MMSE-K와 K-BNT 수행결과를 비교했을 때 집단 별 유의한 점수차이를 확인할 수 있었다 (Table 1). 선행연구에서는 알츠하이머 치매 환자의 경우 초기부터 정상 노인에 비해 언어성 기억력, 단어 회상 검사, 지연 회상 검사 등에서 기능 저하를 나타낸다는 보고가 있었다.<sup>24,25)</sup> 본 연구에서는 MMSE-K를 24점을 기준으로 두 그룹으로 나눠 체내 중금속과의 연관성을 분석하였고 기준치가 정의되지 않은 K-BNT의 경우 중위수 38점을 기준으로 그룹을 나눴다. 인지 기능 점수의 분포도를 확인한 결과, MMSE-K의 기준치 24점이 중위수에 해당하여 K-BNT의 경우 역시 중위수인 38점을 기준으로 분석을 진행하였다. 본 연구의 대상자들은 인지 저하를 호소한 환자로 구성되어 있다는 점과 MMSE-K의 평균 점수가 24점 미만인 22.9점인 것으로 보아 K-BNT 중위수 기준은 인지기능이 정상인 인구집단에 비해 낮은 것으로 추측된다. 따라서 K-BNT 기준치가 정립될 경우 연관성이 더욱 크게 나타날 수 있다.

중금속에 장기적으로 노출될 경우 인지기능 저하 위험성이 높아질 수 있다.<sup>26)</sup> 본 연구참여자 120명의 중금속 농도를 분석한 결과 Al과 총크롬은 기하평균이 각각 8.42 µg/L, 0.36 µg/L로 미국 독성물질질병등록국(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)에서 제공하는 건강한 성인의 체내 중금속 농도 범위 1~3 µg/L,<sup>27)</sup> 0.10~0.16 µg/L<sup>28)</sup>를 초과하였다. 요 중 총비소는 100 µg/L가 넘으면 일반적으로 비정상적인 수치로 규정하였으나,<sup>29)</sup> 연구 참여자들의 기하평균은 39.7 µg/L로 정상 범위에 속하였다. Mn의 경우도 0.71 µg/L로 정상 범위 0.40~0.85 µg/L<sup>30)</sup>에 속하였다. Ni은 0.08 µg/L로 건강한 성인의 참고치 0.2 µg/L<sup>31)</sup>를 초과하지 않았다. Pb은 미국 성인 평균 2.5 µg/dL보다 낮은 수치를 보였고,<sup>32)</sup> Cu는 미국 NHANES (2015~2016)에서 발표한 성인 혈청 Cu 기하평균 1,146.6 µg/L<sup>33)</sup>보다 낮은 925 µg/L였다. Zn은 미국의 건강한 성인의 혈청 농도 약 1,000 µg/L<sup>34)</sup>보다 상대적으로 높은 1,348 µg/L였다.

Al은 신경독성 물질로 분류되어 치매 발병 위험요인 중 하나로 MMSE 등 치매 선별 검사와의 연관성이 보고된다.<sup>35)</sup> 본 연구에서 MMSE-K와 Al과의 연관성은 뚜렷하게 나타나지 않았으나, K-BNT와 연관성이 나타났다. Al은 특히 식수를 통해 체내에 축적되며 장기 노출될 경우 신장기능의 손상과 신경독성의 위험이 크게 증가하면서 인지 저하를 일으킬 수 있다.<sup>36,37)</sup> Al이 체내에 쌓이면 타우 단백질과 결합하여 단백질 분해를 지연시키며, 아밀로이드 베타 펩타이드(Aβ)의 축적이 촉진된다.<sup>38-40)</sup> 뇌에 아밀로이드 베타가 과도하게 축적되면 신경세포가 손상되

어 치매 발병을 초래할 수 있다.<sup>41)</sup> 본 연구 참여자들의 Al의 기하평균 농도는 8.42 µg/L로, ATSDR에서 제시하고 있는 건강한 사람의 정상 기준치 농도인 1~3 µg/L보다 높은 수준이었다. 또한 체내 Al 농도가 높을수록 K-BNT 점수가 유의한 감소를 보이는 결과는 Al이 신경독성의 위험을 증가시켜 인지 저하에 영향을 주었음을 시사한다.

체내 Al과 치매의 관련성에 대한 다양한 연구결과들이 보고되었으나, 그 중에서도 언어능력 저하와의 연관성을 수행한 연구는 미비한 수준이다. 치매 환자는 착어 현상을 보이며 단어를 명명하는 능력이 저하되는데,<sup>42)</sup> 특히 알츠하이머 치매는 초기 단계에서부터 단어 이름 대기에 어려움을 동반한다는 연구 보고가 있었다.<sup>43)</sup> 본 연구의 대상자들은 인지 저하를 호소한 환자로 이루어져 있으며, 대상자들의 체내 Al 농도는 높은 수준이었다. 본 연구에서 Al 농도가 높아질수록 K-BNT 점수가 중위수 38점 이상일 오즈가 45% 감소한다는 결과는 Al이 특히 언어기능 저하와 관련이 있음을 보여준다.

오염된 물, 공기, 토양, 음식 등 다양한 노출로 인해 중금속에 노출될 수 있으며, 이로 인한 금속 유도 산화 스트레스는 신경세포에서 활성산소를 증가시켜 신경독성 위험의 원인이 될 수 있다.<sup>44)</sup> 산화스트레스는 혈뇌 장벽(blood brain barrier)을 손상시켜 신경독성 물질에 더 취약한 상태로 만든다.<sup>45)</sup> Al 외에도 Cu, Pb, Mn 그리고 Zn 등이 인지기능 저하와 관련이 있다는 선행연구 결과<sup>35)</sup>에 따라 여러 중금속의 복합 노출에 대한 영향이 인지기능 저하에 미치는 영향을 볼 필요가 있다.

Fe의 결핍은 인지기능의 저하를 일으킬 수 있으며, 고령의 Fe

**Table 4.** Association between Cognitive Function test-MMSE-K, K-BNT and the heavy metal levels using logistic regression; urinary As, serum Al, serum Cr, serum Mn, serum Co, serum Ni, serum Fe, serum Cu, serum Zn, and blood Pb

Variable	MMSE-K (>24) OR (95% CI)	K-BNT (>38) OR (95% CI)
As (µg/L)	0.84 (0.51, 1.39)	0.53 (0.31, 0.91)
Al (µg/L)	0.72 (0.45, 1.15)	0.55 (0.32, 0.96)
Cr (µg/L)	1.13 (0.68, 1.88)	0.84 (0.49, 1.45)
Mn (µg/L)	1.07 (0.30, 3.84)	1.77 (0.45, 6.88)
Co (µg/L)	1.01 (0.10, 10.3)	1.88 (0.15, 23.0)
Ni (µg/L)	1.02 (0.74, 1.39)	1.12 (0.79, 1.57)
Fe (µg/L)	2.56 (0.68, 9.63)	4.96 (1.17, 21.1)
Cu (µg/L)	0.74 (0.08, 7.04)	3.34 (0.32, 35.3)
Zn (µg/L)	0.93 (0.08, 10.6)	0.28 (0.02, 3.75)
Pb (µg/dL)	1.81 (0.66, 5.02)	3.69 (1.16, 11.8)

MMSE-K: Korean version of mini-mental state examination, K-BNT: Korean version-boston naming test, OR: odds ratio, CI: confidence interval.

Each regression model was adjusted by sex, age, education level.

결핍 환자를 대상으로 한 연구에서 철분 대체 치료가 인지 기능에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고되었다.<sup>46)</sup> 혈 중 Pb의 경우 K-BNT와 양의 연관성을 보였으나(Table 4), 전문의 진단으로 나눈 그룹에서는 유의한 연관성이 나타나지 않았다(Supplementary Table 3). 또한 2018~2020년에 진행된 국민환경보건기초조사 4기에서 50대 이상 대상자의 혈중 Pb 기하평균 1.78 µg/dL에 비해 본 연구 대상자의 기하평균은 1.52 µg/dL로 상대적으로 낮아 양의 연관성이 있는 것처럼 나온 결과로 보인다.

본 연구는 인지기능 저하 집단에서 중금속 10종과 인지 기능 간 연관성을 분석했다는 점에서 연구의 의의가 있다. 단면조사 디자인에서 spot sample의 농도를 기반으로 인과관계를 설명하기에는 제한이 있지만, 주로 식이와 생활습관에서 노출되는 중금속의 특성상 지속적으로 일정 수준 노출된다는 가정하에 체내 중금속 농도를 통합적 노출을 반영하는 지표로 사용하였다. 두번째 제한점으로는, 본 연구 참여자들이 인지저하로 내원한 환자들로 구성되었다는 것이다. 인지 저하에는 연령과 환경성 유해물질 노출 외에도 다양한 원인이 존재할 수 있으므로 일반 성인을 포함한 다양한 대상집단에서 연관성을 확인해 볼 필요가 있다. 특히 AI의 경우 직업에 따른 환경 또는 식수 섭취 등에 의해 노출될 가능성이 높으므로 직업정보와 생활 환경에 대한 정보를 고려한 분석이 필요하고, 요 중 중금속 수치는 신장 기능에 따라 크게 달라질 수 있으므로,<sup>47)</sup> 신장기능에 대한 추가적인 정보를 고려해야 한다. 본 연구에서 비소는 보정하지 않은 요 중 총비소(As<sup>3+</sup>, As<sup>5+</sup>, MMA, DMA의 합) 값을 사용하여 무기보정에 대한 불확실성이 존재할 수 있다. 이에 대한 보정 방법들이 존재하지만 선행연구 결과를 보면 보정 전과 후 분석값이 통계분석 결과에 큰 영향을 주지 않았다.<sup>48,49)</sup> 다만 후속 연구에서는 크레아티닌 보정과 함께 비중, 공변량 조정 표준화 등을 수행하여 요 중 비소의 영향에 대한 자세한 평가를 수행해 볼 예정이다. 마지막으로 본 연구에서는 인지기능에 영향을 주는 중금속 간 선형적 상관성은 나타나지 않았는데(Supplementary Fig. 1), 이후 추가 연구를 통해 비선형 상관성을 고려한 중금속 간의 복합적인 노출 영향에 대해 분석해 볼 예정이다. 최근 연구에서 여러 중금속의 영향을 동시에 측정하여 복합 노출을 확인하기 위해 Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR)이 많이 사용되고 있다.<sup>50)</sup> 본 연구에서는 체내 여러 중금속을 동시에 측정하였으나 BKMR 분석을 수행하기에는 연구 참여자 수가 충분하지 않았기 때문에 후후 한국인 대상의 대규모 코호트 연구를 통해 BKMR을 적용해 볼 필요가 있다. 따라서 후속 연구에서는 일반 성인집단과 인지장애가 없는 대상자들을 포함한 코호트를 구축하여 연구 대상자들에서의 체내 중금속 농도와 인지저하 간 연관성을 추적하는 연구가 수행되어야 한다.

## V. 결 론

본 연구는 인지기능 저하 집단에서 중금속과 인지기능 간 연관성을 분석하였다. 이중 AI의 기하평균 농도는 8.42 µg/L로 일반인구집단 대비 높은 수준이었고, K-BNT 점수와 유의한 연관성이 있었다. 체내 AI 농도가 증가할수록 38점 이상일 OR가 약 45% 낮아진다는 연구결과는 AI이 언어와 관련된 인지 기능 저하와 연관성이 있다는 것을 나타낸다. 따라서 후속연구에서는 AI 외에도 여러 환경성 유해물질의 복합 노출로 인한 영향을 고려하여 인지기능 저하와의 연관성 연구를 수행할 필요가 있다.

## 감사의 글

본 연구는 환경부·한국환경보건학회 환경보건센터 “2022년 환경보건 전문인력 양성사업(IV)”에서 연구비를 지원받아 동아대학교병원 신경과와 부산시 환경보건센터의 협업으로 수행되었습니다. 진료와 사업수행에 관한 모든 지원에 감사드립니다.

## Conflict of Interest

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

## Supplementary Materials

Supplementary materials can be found via <https://doi.org/10.5668/JEHS.2022.48.6.306>

## References

1. United Nations. World Population Prospects: The 2022 Revision. Available: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf) [accessed 25 November 2022].
2. Statistics Korea. Population Projections for Korea: 2020~2070. Available: <http://kostat.go.kr/assist/synap/preview/skin/miri.html?fn=d5ee78458568914110605&rs=/assist/synap/preview> [accessed 25 November 2022].
3. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019; 322(16): 1589-1599.
4. Bassil N, Mollaei C. Alzheimer's dementia: a brief review. *J Med Liban*. 2012; 60(4): 192-199.
5. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(11): 634-642.

6. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020; 16(3): 391-460.
7. Lee HJ, Park MK, Seo YR. Pathogenic mechanisms of heavy metal induced-Alzheimer's disease. *Toxicol Environ Health Sci*. 2018; 10(1): 1-10.
8. Miodovnik A. Environmental neurotoxicants and developing brain. *Mt Sinai J Med*. 2011; 78(1): 58-77.
9. World Health Organization. Health Risks of Heavy Metals from Long-range Transboundary Air Pollution. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107872/9789289071796-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [accessed 16 December 2022].
10. World Health Organization. Action is Needed on Chemicals of Major Public Health Concern. Geneva: World Health Organization; 2010.
11. Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, et al. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias. *J Alzheimers Dis*. 2020; 76(4): 1215-1242.
12. Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016; 16(1): 175.
13. Hao W, Hao C, Wu C, Xu Y, Wu S, Lu X, et al. Aluminum impairs cognitive function by activating DDX3X-NLRP3-mediated pyroptosis signaling pathway. *Food Chem Toxicol*. 2021; 157: 112591.
14. Ahmad Rather M, Justin-Thenmozhi A, Manivasagam T, Saravanababu C, Guillemin GJ, Essa MM. Asiatic acid attenuated aluminum chloride-induced tau pathology, oxidative stress and apoptosis via AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway in Wistar rats. *Neurotox Res*. 2019; 35(4): 955-968.
15. Shin MH, Lee SK, Kim KH, Choi JW. Correlation between dementia and lead, cadmium, mercury, and manganese concentrations in the blood. *J Environ Health Sci*. 2020; 46(3): 267-275.
16. Lee JY, Kim JH, Choi DW, Lee DW, Park JH, Yoon HJ, et al. The association of heavy metal of blood and serum in the Alzheimer's diseases. *Toxicol Res*. 2012; 28(2): 93-98.
17. Kwak JY, Kook SH. The naming ability of traumatic brain injured patients with language disturbance. *Korean J Clin Psychol*. 2002; 21(1): 75-91.
18. Park JH, Kwon YC. Modification of the mini-mental state examination for use in the elderly in a non-western society. Part 1. Development of Korean version of mini-mental state examination. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1990; 5(6): 381-387.
19. Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Lee HY. Comparison of diagnostic validities between MMSE-K and K-MMSE for screening of dementia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 2003; 42(1): 124-130.
20. Kim H, Kim EY, Na DL. Naming deficits in patients with dementia of the Alzheimer type: error analysis of Korean version-Boston naming test. *J Korean Neurol Assoc*. 1997; 15(5): 1012-1021.
21. Cha Y, Lee JY, Kim JS, Lee JB, Koo BH. Clinical usefulness of combined Korean Boston naming test and delayed recall test in diagnosing dementia of the Alzheimer's type. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry*. 2011; 17(1): 30-37.
22. Yoon CS. Limit of detection and quantification of low-concentration substance measurement analysis and Processing of below data. In: KOSHA, editors. 2005 Work environment measurement institution quality control education collection. Ulsan: KOSHA; 2005.
23. Kwon YC, Park JH. Korean version of mini-mental state examination (MMSE-K). *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1989; 28(1): 123-135.
24. Cummings JL. Subcortical Dementia. New York: Oxford University Press; 1990. p.251-259.
25. Parlato V, Carlomagno S, Merla F, Bonavita V. Patterns of verbal memory impairment in dementia. Alzheimer disease versus multi-infarct dementia. *Acta Neurol (Napoli)*. 1988; 10(6): 343-351.
26. Afridi HI, Kazi TG, Kazi AG, Shah F, Wadhwa SK, Kolachi NF, et al. Levels of arsenic, cadmium, lead, manganese and zinc in biological samples of paralysed steel mill workers with related to controls. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3): 164-182.
27. ATSDR. Toxicological Profile for Aluminum. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22.pdf> [accessed 28 November 2022].
28. ATSDR. Toxicological Profile for Chromium. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7.pdf> [accessed 28 November 2022].
29. ATSDR. Toxicological Profile for Arsenic. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf> [accessed 28 November 2022].
30. ATSDR. Toxicological Profile for Manganese. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151.pdf> [accessed 28 November 2022].
31. ATSDR. Toxicological Profile for Nickel. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp15.pdf> [accessed 28 November 2022].
32. ATSDR. Toxicological Profile for Lead. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf> [accessed 15 December 2022].
33. CDC. National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES 2015-2016 Laboratory Data. Available: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/datapage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2015> [accessed 28 November 2022].
34. ATSDR. Toxicological Profile for Zinc. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp60.pdf> [accessed 28 November 2022].
35. Iqbal G, Zada W, Mannan A, Ahmed T. Elevated heavy metals levels in cognitively impaired patients from Pakistan. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018; 60: 100-109.
36. Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis*. 2011; 23(4): 567-598.
37. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(4): 489-496.
38. Shin RW, Lee VM, Trojanowski JQ. Aluminum modifies the properties of Alzheimer's disease PHF tau proteins in vivo and in vitro. *J Neurosci*. 1994; 14(11 Pt 2): 7221-7233.
39. Exley C, Price NC, Kelly SM, Birchall JD. An interaction of beta-amyloid with aluminium in vitro. *FEBS Lett*. 1993; 324(3): 293-295.
40. Sakamoto T, Saito H, Ishii K, Takahashi H, Tanabe S, Ogasawara Y. Aluminum inhibits proteolytic degradation of amyloid beta peptide by cathepsin D: a potential link between aluminum accumulation and neuritic plaque deposition. *FEBS Lett*. 2006; 580(28-29): 6543-6549.



41. Mold M, Linhart C, Gómez-Ramírez J, Villegas-Lanau A, Exley C. Aluminum and amyloid- $\beta$  in familial Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2020; 73(4): 1627-1635.
42. Alzheimer A. [Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozeß der Hirnrinde]. *Neurol Cent.* 1906; 25: 1129-1136. German.
43. Camerer C. Deficits in word retrieval in Alzheimer's Disease [dissertation]. [Düsseldorf]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2017.
44. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011; 283(2-3): 65-87.
45. Oteiza PI, Mackenzie GG, Verstraeten SV. Metals in neurodegeneration: involvement of oxidants and oxidant-sensitive transcription factors. *Mol Aspects Med.* 2004; 25(1-2): 103-115.
46. Selvi Öztoran H, Çınar E, Turgut T, Mut Sürmeli D, Bahşi R, Atmış V, et al. The impact of treatment for iron deficiency and iron deficiency anemia on nutritional status, physical performance, and cognitive function in geriatric patients. *Eur Geriatr Med.* 2018; 9(4): 493-500.
47. Jin R, Zhu X, Shrubsole MJ, Yu C, Xia Z, Dai Q. Associations of renal function with urinary excretion of metals: evidence from NHANES 2003-2012. *Environ Int.* 2018; 121(Pt 2): 1355-1362.
48. Bulka CM, Mabila SL, Lash JP, Turyk ME, Argos M. Arsenic and obesity: a comparison of urine dilution adjustment methods. *Environ Health Perspect.* 2017; 125(8): 087020.
49. Kim S, Vermeulen R, Waidyanatha S, Johnson BA, Lan Q, Rothman N, et al. Using urinary biomarkers to elucidate dose-related patterns of human benzene metabolism. *Carcinogenesis.* 2006; 27(4): 772-781.
50. Cheng BJ, Wang J, Meng XL, Sun L, Hu B, Li HB, et al. The association between essential trace element mixture and cognitive function in Chinese community-dwelling older adults. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022; 231: 113182.

#### 〈저자정보〉

임채린(연구원), 이승호(교수), 서상민(박사), 박경원(교수), 김권민(박사), 최병무(교수), 김병권(교수), 임현주(연구원), 홍영습(교수)