직접, 간접 흡연 노출의 생체지표

오혜영 · 백유진*

한림대학교 의과대학 성심병원
가정의학과접수일 : 2011년 6월 24일
수정일 : 2011년 7월 29일
승인일 : 2011년 7월 29일*교신저자 : 백유진
한림대학교성심병원 별관
종합검진센터
경기도 안양시 동안구 평촌동 896
☎ 431-070
Tel: 031-380-1784
Fax: 031-380-1782
E-mail: paek@hallym.ac.kr

The Biomarkers of Active and Passive Smoke Exposure

Hye-Young Oh, Yu-Jin Paek*

Department of Family Medicine, Health Promotion Center, Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Active and passive smoking have been associated with an array of adverse effects on health. Since the publication of the US Surgeon General Reports in 1996 and 2006, many reports have appeared on the contribution of biomarkers to different facets of the second-hand smoke issue. But tobacco smoke exposure still lacks an ideal method of measurement. Exposure to active and passive smoke can be measured by 3 means: environmental measurements, self-report and biomarkers. Because environmental measurements and self-report have the various biases, biomarkers constitute the most commonly used objective method of ascertaining nicotine exposure. This review aims at defining the sensitivity, specificity, and clinical utilization of different biomarkers used to estimate exposure to active and passive smoking. Of those available, cotinine has gained supremacy as the biomarker of choice. Traditionally, cotinine has been measured in blood, saliva, and urine. Cotinine collection and analysis from these sources has posed some difficulties, which have motivated the search for a more consistent and reliable source of this biomarker. Hair and nail analysis is a novel, noninvasive technique used to measure of tobacco exposure. Because cotinine accumulates in hair and nail, these are unique method of long-term, cumulative exposure to tobacco smoke. More research is needed to determine and validate the various tobacco biomarkers. There is also a need of technique for high sensitivity with levels of quantification.

Key Words: Passive smokings; Secondhand smoke; Tobacco; Biomarkers; Nicotine; Cotinine

Copyright © 2011 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

서 론

1996년 8월에 미국 Food and Drug Administration (FDA)가 담배를 마약으로 규정했을 정도로 담배로 인한 건강상의 해악은 크다. 현재 인구집단에서 발생하는 암 중 30-40%는 담배로 인해 발생하며, 특히 폐암의 경우 발생원인 중 83%가 흡연에 의한 것으로 밝혀져 있다.(1,2) 더구나

흡연의 문제는 흡연자 자신에게만 국한되지 않아서 수동적으로 노출되는 간접 흡연 또한 그 위해성이 밝혀지고 있다. 담배연기의 2/3는 피우는 사람의 폐 속으로들어가지 않고 공기중으로 퍼지는데, 이를 환경흡연(environmental tobacco smoke, ETS)이라고 한다.(3) 담배연기는 흡연자가 들이마신 후 내뿜는 담배연기(주류연: main stream)와 들고 있는 담배 끝에서 담배 자체가 연소되며 나오는 생담배연기

(부류연: side stream)가 있는데, 이 부류연은 필터를 통하여 여과되지 않은 상태이고 주류연에 비해 일산화탄소 15배, 니코틴 21배, 포름알데하이드 50배, 벤젠을 20배나 더 함유하고 있다. 이에 세계보건기구 산하의 국제 암 연구소는 간접흡연을 암유발의 직접적 원인이 되는 A급 발암물질로 규정했으며, 미국 공중보건국의 2006년 보고서는 간접흡연이 건강에 미치는 영향을 발표하였다.(4) 이 보고서의 주요 결론은 수백만의 미국인들이 어린이와 어른을 포함하여 가정과 작업장에서 간접흡연에 폭로되고 있으며, 간접흡연은 어린이에서 영아돌연사, 급성호흡기감염, 귀질환과 심한 천식, 성인에서 심혈관질환(관상동맥질환)과 폐암 등 질병과 조기사망의 원인이 된다는 것이다. 이같이 흡연뿐 아니라 비자발적인 흡연(passive smoking)이나 환경적 흡연(ETS), 또는 간접흡연(second hands smoker)에 최근 관심이 집중되면서 노출의 정량화 방법에 대한 연구가 활발해지고 있다.

흡연과 간접흡연 노출의 정량화

흡연과 간접흡연의 노출을 평가하는 방법은 크게 3가지로 생각해 볼 수 있다.(5)

- ① 담배연기성분의 공기 중 측정(environmental measurements)
- ② 설문지, 인터뷰를 통한 자가 보고
- ③ 각 개인의 생체지표를 통한 측정(biomarkers)이다.

환경적 측정에는 대기 중 니코틴 채집이나 여러 미세입자에 대한 측정(예: PM-2.5; Particulate Matter Less than 2.5 μm) 등이 포함된다.(6) 공기 중 니코틴과 미세입자는 흡연 환경에서 증가하고, 이로 인한 건강상의 유해가 예상되어 노출 환경의 평가에 이용된다. 그러나 이 방법들은 노출에 대한 잠복기(window period)가 반영되지 않고 짧은 기간의 노출만을 반영하므로, 흡연과 간접흡연의 영향을 평가하는데 적절하지 않다. 게다가 체내에 도달한 간접흡연의 영향을 잘 반영하지 못하며, 공기 중 성분분석은 다른 대기오염 물질의 영향을 받을 수 있다.

둘째, 스스로 작성한 설문지 혹은 인터뷰를 통한 자가 보고는 노출에 대한 정보를 후향적으로 수집하는 것으로, 대기 오염도에 대한 데이터나 생체지표를 이용할 수 없을 때 흔히 이용된다. 장기간 동안의 노출에 대한 정보를 제공하고 많은 사람들의 정보를 비교적 값싸게 얻을 수 있는 장점이 있으

며,(7) 흡연 습관과 생화학적 측정을 비교한 메타 분석에서는 자가 보고가 대부분 정확하다는 것을 보여 주었다.(5) 하지만 타당성 검증의 정형화된 방법과 설문이 부족하고, 노출에 대한 분류가 연구마다 일치하지 않는다는 단점이 있다. 또한 설문정보는 주관적 평가로 회상오류, 관련 지식부족 등으로 인한 오분류 편향(misclassification bias)이 존재하며(8) 흡연 물질의 흡수량을 정량화하기 어렵다.(9)

셋째, 생체 지표(biomarkers)를 이용한 방법은 대사산물을 체내에서 측정하고, 흡연에 대한 노출이나 그로 인한 질병의 유병율을 예측하는데 이용된다. 연구에 활용되는 생체 지표의 종류에는 노출에 대한 체내 농도측정(예: 니코틴과 코티닌 농도), 노출에 대한 조직내 반응과 효과 측정(예: c-반응 단백(10)), 인체에 미치는 유해성에 대한 측정(예: spirometry를 이용한 폐기능 검사) 등이 있다. 이상적인 생체지표의 조건으로는

- ① 이전 노출력과 관계 있고,
- ② 건강에 대한 강력한 상관 관계가 있고,
- ③ 측정에 있어 정확성이 높고
- ④ 용량 비례적이고,
- ⑤ 비침습적인 방법으로 구할 수 있고
- ⑥ 비싸지 않아야 한다.

는 특징을 들 수 있다. 흡연 또는 간접흡연의 노출을 정량화하기 위해서는 담배 연소의 특이 산물로 체내 반감기가 길어 노출 기간 동안의 평가가 가능한 생체 지표가 선호된다. 자가보고와 생체지표 간에 차이가 거의 없다는 연구도 있으나, 임신부나 청소년 등 흡연이 사회적으로 용인되지 않는 인구 집단의 경우 자가보고가 부정확할 가능성이 있어 실제흡연 여부를 정확히 판단할 수 있는 객관적인 지표가 요구된다. 생체지표는 자가보고에 비해 비교적 객관적으로 흡연 노출 정도를 평가할 수 있어 금연클리닉이나 금연사업 시 환자 흡연 정도를 초기에 평가하고 금연상태를 모니터링하는데 유용할 수 있다.

따라서 본 종설에서는 직간접 흡연의 노출을 평가하는 다양한 생체지표들의 특징과 민감도, 특이도 그리고 임상적 유용성을 밝히고자 한다.

본 론

흡연을 측정하는 중요한 생체 지표에는 일산화 헤모글로

Table 1. Biomarkers of tobacco exposure.

Biomarker	Precursor	Specimen	T1/2	Tobacco specific	Other sources
Nicotine	Nicotine	Blood, urine, saliva, hair	1–2 hours	Yes	Nicotine replacement products
Cotinine	Nicotine	Blood, urine, saliva, hair	16–18 hours	Yes	Nicotine replacement products
Anatabine	Anatabine	Urine	10–16 hours	Yes	None
NNAL, NNAL-glucuronides	NNK (TSNA)	Blood, urine	6 weeks	Yes	None
Exhaled CO	Carbon monoxide	Exhaled air	2–6 hours	No	Traffic, body formation
Carboxyhemoglobin	Carbon monoxide	Blood	4–6 hours	No	Traffic, body formation
Thiocyanate	Hydrogen cyanide	Blood, urine, saliva	7–14 days	No	Diet

NAAL4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol: NNAL-glucuronides 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol glucuronides: NNK 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone: TSNA tobacco-specific nitrosamines (Adapted from Benowitz, 2009).

빈(HbCO), 시안화물 일산화탄소(CO), DNA 혹은 단백질 부가물과 니코틴, 코티닌 등이 있다(표 1).(11) 흡연의 고유성을 반영하는 문제 때문에 니코틴과 그 대사물인코티닌이 흡연과 간접흡연 연구에 널리 이용되었다.여기에서는 니코틴, 코티닌의 대사와 특징, 연구의 활용 및 분석기법 등에 대해 중점적으로 살펴보기로 한다. 그리고 흡연과 간접흡연 노출연구에서 제시한 코티닌의 기준치(cutoff)를 알아보고, 이외 흡연관련 연구에서 활용 가능한 minor 알칼로이드 및 기타 생체 지표에 대해 고찰해 보고자 한다.

니코틴 및 코티닌

1. 니코틴과 니코틴의 대사산물

니코틴(nicotine)은 가지과 식물에서 발견되는 알칼로이드 물질로 흡연의 습관성을 만드는 주된 중독성 물질이며 흡연에 대한 특이도가 높다.(12) 혈중 니코틴 반감기는 대략 2–3시간으로, 체내에 들어가면 혈류에 의해 빠르게 퍼지고, 뇌혈관을 통과하게 된다.

니코틴은 약 80–90%가 체내에서 대사되는데 그 중 대부분이 코티닌으로 변하게 된다.(13) 니코틴에서 코티닌으로 대사되는 과정은 크게 2단계로 이루어지는데 cytochrome P450 (CYP2A6) 효소에 매개로 nicotine- $\Delta 1'$ (5') iminium ion으로의 산화가 일어나고, 두 번째로 cytoplasmic aldehyde oxidase에 의해 iminium ion이 코티닌(cotinine)으로 변화된다.대개 신장에서 코티닌으로 산화되고, 소량만이 nicotine-1'-N-oxide와 3-hydroxy-cotinine 및 conjugated metabolites로 대사된다. 이외에도 코티닌으로부터 발암물질로 알려진 nitrosamine 등이 생성된다.(14)

Table 2. Factors influencing nicotine elimination and metabolism.

Factor	Nicotine metabolism and clearance change
Diet and meals	Increases about 40% after a meal
Mentholated cigarette	Inhibits metabolism of nicotine
Age	Decreased in the elderly (age > 65), neonate
Gender	Male < female postpartum < pregnancy Oral contraceptive use (+) > (–)
Smoking state	Smoker < Non smoker After 4 days of smoking abstinence < After 7 days < Non smoker
Race and Ethnic difference	Blacks < Whites

2. 니코틴 대사에 영향을 주는 인자

니코틴 대사에 영향을 주는 인자로써는 식사와 식이가 있으며, 토마토, 감자, 가지와 피망 등에는 일정량의 니코틴이 들어있다. 니코틴이 풍부한 식이는 혈중 니코틴의 농도를 높일 수는 있지만 개인이 간접흡연에 노출되어 발생하는 농도에 비하면 훨씬 낮다.(13) 지속적으로 니코틴이 공급되는 상황에서 식사는 니코틴의 농도를 낮추며 식후 30–60분이 peak 인데(15) 이는 간혈류가 식후 30% 증가하기 때문으로 생각된다(표 2).

둘째, 각종 첨가물 중 대표적으로 멘톨은 음식과 구강청결제 치약과 담배 등에서 흔히 사용되는 향신료로 CYP2A6와 관련된 니코틴 대사를 억제한다. 멘톨이 첨가된 담배를 피우게 되면 다른 담배를 피우는 것보다 니코틴과 코티닌의 대사 및 니코틴의 glucuronidation이 억제된다.(16)

셋째, 연령에 따라 니코틴의 대사 또한 감소하는데 이는 간 혈류량의 감소와 관련있으며 CYP2A6의 감소 때문은 아닌 것으로 생각된다. 65세 이상에서는 신 혈류량이 49% 감

소하므로 전체 니코틴의 제거율은 23% 감소한다. 반면 신생아는 성인에 비해 니코틴의 대사율이 떨어지기 때문에 니코틴의 반감기는 3-4배 길어진다. 하지만 코티닌은 나이별로 반감기의 차이가 별로 없어, 아마 간 혈류량의 변화에 대한 민감도가 니코틴과 코티닌 제거에서 다르기 때문으로 생각된다.(14)

넷째, 성별에 따른 대사 제거율의 차이도 있는데, 쌍둥이연구에서 니코틴과 코티닌 주입 후 제거율이 여자에서 남자보다 더 높은 것으로 밝혀졌다. 니코틴 제거율은 여성에서 남성에게 비해 13-24% 높으며, 경구피임약을 먹는 여성에서는 그렇지 않은 군보다 28-30% 더 높다.(17) 임신 시에는 평소보다 니코틴과 코티닌의 제거율이 60-140% 더 증가하는데 이는 CYP2A6의 활성이 증가하기 때문이며, 니코틴보다 코티닌의 제거가 더 증가된다. 따라서 임신한 흡연자는 혈청 내 코티닌 농도가 낮다. 그러나 생리주기(여포기와 황체기)에 따라서는 니코틴과 코티닌의 대사에 유의한 차이가 없었다. 남녀 간의 차이, 경구피임제 복용 여부의 차이, 임신과 출산 후 니코틴 및 코티닌 제거의 차이는 CYP2A6가 에스트로겐의 활성화에 따라 유도되기 때문으로 생각된다.(18)

다섯째로 소변의 pH와 신질환의 여부가 니코틴의 대사와 제거에 영향을 준다. 약 5-10%의 니코틴은 대사되지 않은 채로 소변으로 배설된다. 니코틴은 약염기성 화합물이므로 요 배출률이 요 pH에 의해 좌우되며, 요가 염기성일 경우 니코틴의 요배출은 당연히 감소한다. 신질환은 니코틴의 제거만을 감소시키는 것이 아니라 대사율도 감소시킨다.(19) 심한 신기능 저하자에서는 제거율이 50% 감소하며 혈중 요소

는 CYP2A6의 활성을 감소시킨다.

3. 코티닌과 니코틴 분석의 실험실적 기법

여러 가지 체액, 체성분에서 니코틴 혹은 코티닌을 분석하는 기법으로는 colorimetry, chromatography가 있고, 면역학적 방법을 이용한 radioimmunoassay (RIA)와 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 등도 있다. 표 3에는 코티닌 정량 기술로 가장 흔히 이용되는 방법의 장 단점을 요약하였다. Colorimetry는 특이도가 낮아 가장 덜 선호되는 방법이며, chromatography 기법으로는 좀더 정교한 검출이 가능하다. Chromatography 법은 정밀하고 정확한 장점이 있으나, 대규모의 검체 분석에는 면역학적 기법을 이용한 분석(RIA나 ELISA)이 더욱 용이하다.(20) 다양한 체액에서 코티닌을 정량화할 때, 표준화된 방법으로 흡연자에서는 gaschromatography-mass spectrometry (GC-MS), 간접흡연 측정에는 gas-liquid chromatography법이 추천되고 있다. 간접흡연의 노출을 평가하기 위해서는 최소 0.01 ng/mL 단위 아래까지 정량 분석하는 높은 민감도의 검사가 필요하나, 많은 연구에서는 적절히 민감한 분석방법이 이용되지 못하고 있다. 최근 모발을 이용한 코티닌 연구가 활발히 진행되면서 극미량의 농도를 검출하는 기법이 요구되고 있으며, 이에 따라 민감하고 정밀한 검출기술이 개발되고 있다. 모발 코티닌 검출의 최소검출 농도(limit of detection)는 GC-MC법의 경우 0.01 ng/mg, high-performance liquid chromatography (HPCL)는 0.1 ng/mg, RIA법의 경우 0.1-0.05 ng/mg까지 보고되고 있다.(5)

Table 3. Analytical methods used to quantify nicotine and cotinine in biological samples.

Methods	Advantages	Disadvantages
Chromatography Gas chromatography-mass spectrometry Gas-liquid chromatography High performance liquid chromatography	High sensitivity and specificity; simultaneous assay of nicotine and cotinine; quantification limit: 0.1 ng/mL; adequate for ETS detection	Time elapsed between exposure and collection influences results; expensive; extensive sample preparation
Radioimmunoassay (RIA)	High sensitivity and specificity; easy to perform and low sample volume required; adequate for ETS detection	Time consuming (48 h); disposal of scintillation fluid (radioactive); depends on antisera; costly equipment; cross-reactivity with trans-3-hydroxy cotinine
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	Short analysis time (,5 h; no radioactive compounds; adequate for ETS detection	Cross-reactivity with trans-3-hydroxy cotinine (30%); urine analysis presents interference due to nonspecific antigen-antibody reaction

Adapted from Florescu, 2009

4. 니코틴과 코티닌을 이용한 연구의 장단점

니코틴을 흡연의 생체지표로 이용하는 방법에는 혈청, 소변, 타액 등의 체액을 통한 검출법과 비교적 최근에 연구되고 있는 모발 및 조갑을 이용한 방법이 있다. 간접흡연에 대한 생체 지표로 니코틴을 이용하는 것은 비싸고, 작은 양에도 매우 민감하며, 반감기가 짧아 장기간의 노출에 대한 지표로 적절치 않다. 또한 니코틴의 흡수, 대사 및 제거는 흡입 형태 및 개개인의 대사의 차이에 영향을 받으므로 개체마다 다양성을 고려해야 한다.(14)

코티닌(cotinine)은 니코틴의 주된 대사산물로, 모든 체성분의 코티닌 농도는 서로 일치하는 경향을 보이며, 혈중 코티닌의 농도가 타액, 소변보다 니코틴흡수량과 가장 잘 일치한다. 개인의 코티닌 농도의 변이는 체액량과 니코틴의 흡수, 대사, 제거에 좌우되며 니코틴이 코티닌으로 대사되는 것에는 변이가 크지 않다. 또한 코티닌의 배설은 소변 pH에 크게 영향을 받지 않으므로 소변 내 측정에 유리하다. 게다가 혈청, 소변, 타액 내 니코틴의 반감기는 2-3시간인데 비해 코티닌은 15-19시간으로 길어서 코티닌은 하루 내내 측정되며, 니코틴 농도는 일중 변이가 심하나 코티닌 농도는 일중 일정하게 유지된다. 이러한 특징으로 코티닌은 장기간의 노출까지 정량화할 수 있어 자발적 또는 비자발적 흡연자에서 간접흡연 정도를 측정하는 방법으로 유용하다 하겠다. 그러나 임신부에서는 코티닌의 반감기가 짧아지고, 신생아나 소아에서는 일반 인구집단과 다를 것으로 생각되나 일치된 의견이 없어 해석에 유의하여야 한다.

5. 다양한 체성분 내 니코틴과 코티닌 검출

니코틴과 코티닌은 신체의 다양한 검체에서 검출할 수 있는데 체액의 니코틴과 코티닌을 정량화하는 연구가 선행되었고, 최근에 모발 및 조갑을 이용한 검사가 연구되었다.

1) 체액 : 혈액, 소변, 타액 내 니코틴과 코티닌 검출

혈액 내 코티닌 검사는 비흡연자와 흡연자를 정확히 구별할 수 있으며, 비흡연자일지라도 간접 흡연에 노출된 경우에는 코티닌의 농도에 뚜렷한 차이를 보인다. 환경보건위험평가에서는 현재 흡연자와 비흡연자 사이에서 코티닌 농도는 차이가 있다고 보고하였으며, 간접흡연에 노출되지 않는 비흡연자의 혈장 내 코티닌 농도는 0.31 ng/mL인 반면 노출된

Table 4. Published values of cotinine and nicotine in plasma, urine, saliva, hair and toenail by exposure level.

기질	비노출 비흡연자	노출 비흡연자	흡연자
Plasma cotinine (ng/ml)	0.09-0.7	2-10	> 10
Urine cotinine (ng/ml)	< 10	10-100	> 200
Saliva cotinine (ng/ml)	0-5, 0.182	5-10	> 10
Hair cotinine (ng/mg)	0.01-0.3	0.01-0.94	0.09-6.3
Nail cotinine (ng/mg)	0.012	0.036	0.33
Nail nicotine (ng/mg)	0.08-0.11	0.14-0.37	1.2-1.77

Adapted from California EPA report (2005)(34), Bramer (2003), Florescu (2009), Stepanov (2006) (35) and Al-delaimy (2002, 2008) (36,37)

비흡연자는 평균 1.99 ng/mL였다. 이러한 결과는 전세계적인 조사(21)와 대단위 연구에서 확인되었으며 간접흡연 노출 유무에 따라 혈중 코티닌의 농도는 뚜렷한 차이를 보였다 (표 4).(22)

타액에서 코티닌을 측정하는 것은 비침습적이고, 직간접 흡연을 구별할 수 있어 많은 연구자들에게 선호된다.(23,24) 타액 코티닌 연구는 혈장과 높은 상관성을 보여주며 ($r=0.991$ and $r^2=0.997$), LaKind 등(25)의 연구에서도 비슷한 결과치를 보였는데, 노출된 비흡연자의 타액 속 코티닌은 1.78 ng/mL인 반면 노출이 없는 비흡연자는 0.18 ng/mL로 낮음을 확인할 수 있었다. 참고로 SRNT (Society for research on nicotine and tobacco) subcommittee에서는 혈장과 타액에서 흡연자와 비흡연자를 구분하는 기준으로 15 ng/mL를 제시하였다.(26)

신장에서 코티닌을 농축하기 때문에 소변 내 코티닌농도는 혈장에 비해 5-6배 증가되고 소변 내 코티닌은 신기능, 신혈류량, 소변 pH에 영향을 받는다.(27) 더구나 어린이에서는 상대적으로 성인에 비해 크레아티닌 농도가 낮아 코티닌과크레아티닌 비율은 흡연 지표에 영향을 주게 된다. 크레아티닌으로보정하는 것이 더 정확할 가능성이 있으나 아직은 일치된 의견이 없으며 개개인마다 다양한 희석효과, 크레아티닌배설, 혈중 측정(Cr)을 병행할 경우 소아대상 연구나 대규모 연구에서는 적용이 어렵다는 점을 감안해야 한다.

LaKind 등(28)은 흡연과 비흡연자를 구별하는 소변의 코티닌 농도를 250 ng/mL으로 제안하였는데 이 기준치를 적용하면 자가보고와 코티닌 농도가 비흡연자에서 86%, 흡연자에서 97% 일치하였다. 그러나 이 농도가 너무 높다는 지

적이 있어 SRNT subcommittee에서는 50 ng/mL로 제시하였으며, (26) 최근의 systemic review에서는 기준치를 50-500 ng/mL로 다양하게 보고하여 아직 기준값을 일률적으로 정하기는 어려운 실정이다. (29) 표 4에 각종 체액에서의 체액을 이용한 니코틴과 코티닌의 검사는 각 검체마다 적절한 취급과 보관을 요하고, 각 체액의 특성에 따라 특별한 기술이 요구되는 어려움이 있어 정량화하는 방법을 개선하기 위한 연구가 진행 중이다. 또한 체액 내 반감기가 짧기 때문에 검체 채취 전 3일 간의 최근 간접흡연만을 반영하는 점과 검사 전 며칠동안 담배를 끊으면 위음성으로 나올 수 있고 간헐적 흡연을 평가하기 어렵다는 단점이 있어 최근 간접흡연의 노출과 평가에는 모발과 조갑을 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다.

2) 모발 내 니코틴과 코티닌 검출

모발은 장기간 안정적인 검체로 채집이 어렵지 않고, 약물대사가 일어나지 않는 특징이 있다. 코티닌은 모발 내에서 매우 낮은 농도로만 존재하나, 전신적인 노출만 반영하는 반면 니코틴은 모발 생장시기의 환경적 노출까지 반영한다. 머리색이 니코틴과 코티닌 흡수에 영향을 주어 머리색이 진할수록 더 높은 멜라닌 의존적 코티닌 축적을 보일 수 있으므로, 모발이용 연구에서는 머리색, 탈색 등에 대한 고려가 필요하다. (14)

모발 코티닌을 이용한 니코틴 노출 정량화는 아래와 같은 다양한 장단점을 고려하여야 한다.

<이점>

- 머리카락 속에 코티닌이 지속적으로 잔존해 장기간 노출에 대한 정보를 알 수 있음
- 모발 내에선 약물을 대사하지 않아 노출에 대한 시간적 측정이 가능
- 특정 기간 노출에 대한 부분적 분석이 가능
- 모발 내 코티닌을 정량화하는데 민감성, 특이성, 타당성을 갖춘 실험실 기법이 있음
- 다른 검체에 비해 변이가 적어 흡연상태에 따라 개인간의 구별 쉬움
- 비침습적 채집이 가능하므로 소아 연구에서 용이
- 검체를 다루기가 까다롭지 않고 5년까지도 안정적으로 보관 가능

- 태생 후 신생아 머리카락을 통해 태아 노출을 분석할 수 있음

<단점>

- 모발성장이 불규칙한 경우가 있고 개인별 차이 존재
- 모발색과 상태가 코티닌 농도에 영향을 줌
- 대부분의 설문 조사보다 비용이 많이 듦
- 영아에서는 머리카락을 모으기 어려움
- 일정량 이상의 모발이 필요함

모발 내 코티닌 농도는 다른 검체 결과와 잘 일치하는 경향이 있으며, Eliopoulos 등(30)의 연구에서는 신뢰할 수 있는 흡연자의 그룹에서 보고한 담배 개수와 모발 코티닌 농도가 상당히 일치함을 보여주었다($r=0.57$, $P=0.0008$). 모발 코티닌 범위는 노출이 없는 개인에서 0.01-0.3 ng/mg, 간접흡연의 노출이 있는 경우 0.01-0.94 ng/mg, 흡연자에서 0.09-6.3 ng/mg로 보고된다(표 4).

모발 코티닌은 자궁 내 태아의 간접흡연 노출에 대한 연구에도 활용되는데, 엄마와 태어난 아이의 모발 코티닌 농도사이에는 상당한 상관성이 있었다($r=0.85$). (31) 최근 Florescu 등(5)의 메타연구에서는 현재 흡연자와 비흡연자의 모발 코티닌 농도의 절단점은 임신한 여성에서는 0.2 ng/mg, 임신하지 않는 여성에서는 0.8 ng/mg로 제시하였고, 소아에서는 간접흡연의 노출과 비노출의 절단점이 0.2 ng/mg이었다. 이러한 수치는 간접 흡연의 노출과 흡연의 진단에 용이하게 사용될 수 있고, 임신 시 흡연이 유발하는 의학적 문제에 대한 대규모의 연구에 중요하게 사용될 수 있을 것이다.

3) 손발톱 내 니코틴과 코티닌의 검출

손발톱 조각에서도 니코틴과 코티닌을 측정할 수 있다. 발톱 조각은 수집과 저장이 쉽고 한 달에 평균 0.1 cm 자라기 때문에 장기간 노출을 반영한다. 흡연자 그룹에서는 발톱 mg당 니코틴은 5.4 ng, 코티닌은 0.67 ng이 검출되어 혈청 니코틴과 코티닌의 농도에 비해 발톱 내 농도는 상당히 낮은 편이나 한편 밀접한 연관성이 있음을 보여준다. 따라서 모발과 발톱의 니코틴, 코티닌 측정은 장기간 담배 노출에 대한 생체 지표로 적합하다. (5) 그러나 손발톱 검체는 모발분석과 유사하게 니코틴과 코티닌의 농도가 매우 낮기 때문에 검사나 장비의 민감성에 영향을 받을 수 있다. 또 비교적 최근에 연구되고 있어 흡연과 비흡연, 간접흡연 노출 유무에 대

한 참조치(cutoff)의 타당성을 검증하는 연구가 더 필요하다.

6. Minor tobacco alkaloid

담배에서 주된 알칼로이드는 니코틴이나, 담배에는 또한 anabasine, anatabine, myosmine 등의 소량의 minor 알칼로이드가 함유되어 있다. 이러한 minor 알칼로이드들은 전신적으로 흡수되고, 흡연자의 소변에서 검출된다. Minor 알칼로이드의 측정은 니코틴 대체요법을 하는 사람들에서 담배사용을 정량적으로 측정하는데 이용할 수 있다. 금연을 평가하는 연구에서는 anatabine이 추천되는데, 니코틴 대체요법을 하는 사람은 다른 담배의 노출이 없더라도 니코틴과 코티닌이 검출될 수 있기 때문이다.(32)

또 단백질이나 DNA 부가물이 간접흡연의 연구에 이용되는데, nitrosamine의 대사물인 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)과 NNAL glucuronide를 소변에서 측정하는 것이 대표적이다. 이는 담배의 특이적인 발암물질인 nitrosamine의 대사물을 이용한 방법으로 이들은 반감기가 40일로 길어서 장기간 노출에 대한 평가가 가능하며, 소변 내 코티닌의 농도와 높은 상관성을 보인다. 간접흡연에 노출된 사람들에게 지속적인 상승을 보이는 생체지표이기 때문에 간접흡연의 노출을 평가하는 새로운 측정법으로 활발히 연구되고 있다.

7. 기타 생체지표

1) 티오시아나염(Thiocyanate)

담배 연기 속에 들어있는 hydrogen cyanide는 혈중 thiocyanate로 변하는데 반감기가 약 2주로 긴 편이어서 흡연 여부 판정에 이용될 수 있다. 그러나 배추, 케일, 무 등의 야채류에도 포함되어 있어 음식에 영향을 받으며, 흡연군과 비흡연군간에 겹치는 부분이 많아서 특이도와 민감도가 높지 않고 특히 간접흡연 노출을 측정하기에는 부적절하다. Jarvis 등(12)의 연구에서는 흡연자와 비흡연자를 구별하는데 시안화물이 식별력이 가장 낮고, 체액의 코티닌을 이용한 연구가 가장 특이도가 높았다.

2) 혈중 일산화탄소헤모글로빈(carboxyhemoglobin; COHb)

담배 연기 속에 들어 있는 일산화탄소는 체내에서 carboxyhemoglobin으로 대사되는데, 혈중 반감기가 약 4시간 정

도로 짧아서 중장기간 금연 여부 확인이 어렵고 환경 중의 일산화탄소량에 영향을 받는다. 또 측정방법이 어렵고 침습적인데 비해 특이도와 민감도가 그리 우수하지 않아서 중장기간의 흡연 상태를 판정하기에 적절치 않다.

3) 호기 일산화탄소(exhaled CO gas)

기기를 이용하여 호기 중의 일산화탄소 양을 측정하는 방법으로, 숨을 잠시 정지한 후에 내쉬는 공기에 함유된 일산화탄소의 양은 혈중 COHb의 농도와 긴밀한 상관성을 보인다. 1970년대 후반부터 개발되기 시작한 일산화탄소 측정기는 휴대용 장비까지 개발되어 장소에 구애없이 사용할 수 있고, 비침습적이며, 신속하게 결과를 볼 수 있고 비용이 적게 들며 측정이 쉽다는 장점이 있다. 흡연 상태 측정에 호기중 일산화탄소 분석법은 다른 측정법보다 민감도나 특이도는 약간 떨어지지만, 여러 장점으로 임상 진료에서 금연동기 부여에 이용된다. Secker-Walker 등(33)의 연구에서는 호기 일산화탄소와 자가보고, 그리고 소변 내 코티닌 농도 사이에 높은 상관성을 보여주었다(소변 내 코티닌에 대해 0.76-0.79과 자가보고에 대해 0.65-0.70). 그러나 흡연 이외에도 도시 매연 등의 환경적인 일산화탄소 노출이 포함될 수 있고, 운수업자, 보일러실 근무자 등 직업적 노출에 따라서 결과가 영향을 받는다. 또 반감기가 4-5시간으로 짧아 최근 노출만을 반영하며 불규칙한 흡연, 흡연 양이 적거나 특정 상황에서만 흡연하는 간헐적 흡연자에서는 위음성이 많아 이들을 구별하기에는 민감도가 떨어진다.(23)

8. 국내 연구현황

국내에서는 높은 흡연율에 대한 금연정책, 금연에 대한 사회적 관심과 더불어 2000년대 초반부터 연구가 본격적으로 이루어지기 시작하였다. 초기에는 흡연여부에 대한 자가보고와 요중 코티닌을 비교하는 연구가 주류를 이루었으며 대부분 일치율이 높거나 더 정확함을 보고하였다.(38,39) 그러나 주로 중고등학생에 국한된 연구로 분석방법이 다양하고 대상자 수가 적은 제한점이 있었다. 최근에 이루어진 대규모 연구에 의하면 청소년에서 요 코티닌은 간접흡연을 잘 반영하지 못하며(40) 흡연여부 감별에 설문조사를 대체할 정도는 아니라는 결과도 있어(41) 향후 추가적인 연구가 필요하다. 근래에는 요 코티닌 외 모발, 타액 등 다른검체를 이용한 연구도 이루어져 모발에서는 코티닌보다 니코틴이 더 좋은

간접흡연의 지표일 가능성을 제시하였다.(42,43) 임신부 대상 연구에서는 일반인과 달리 간접흡연이나 직접흡연 여부가 요 코티닌과 상관관계가 적었다.(44,45)

점차대상군이나 검체가 다양해지고 대규모 연구가 이루어지고 있으나 외국에 비해 연구가 많지 않으며 각 연구마다 분석방법이 다양하고 흡연여부를 판별하는 기준치도 통일되어 있지 않아 상호 비교에 어려움이 있다. 향후 조갑을 이용한 연구나 한국인에서의 흡연 여부를 판단하는 기준치에 대한 추가적인 대규모 연구가 기대된다 하겠다.

결 론

건강 유해와 관련된 흡연노출을 측정하기 위해 정확하고 확실한 측정 방법을 개발하려는 연구가 활발하나 여전히 이상적인 측정법이 부족하다. 직접 흡연과 환경적 흡연의 노출에 대한 여러 생체 지표가 있으나 이들의 타당성을 입증할 대단위 연구들이 더욱 필요하며, 최소 검출 농도가 더욱 낮은 민감한 검출법의 개발을 통해 좀더 정확하게 간접흡연의 노출을 정량화할 수 있을 것이다.

요 약

흡연의 건강에 대한 위해는 이미 밝혀져 있으며, 최근에는 간접흡연의 위해성에 대한 관심이 증가되고 있다. 간접흡연은 A급 발암물질로 규정된 외에도 다양한 질병과의 관련성이 보고되면서 이의 측정에 대한 연구 또한 활발하다. 건강의 위해와 관련된 노출의 정도를 측정하는 방법은 환경에 대한 평가와 자가보고, 생체지표를 통한 방법을 들 수 있다. 자가 보고를 통한 평가는 노출을 회상하는데 어려움이 있고 대상에 따라 밝히길 꺼리는 문화적 특성상 정확한 노출의 측정이 어려워 좀 더 객관적인 방법이 요구된다. 따라서 여러 가지 생체지표가 직간접 흡연에 의한 니코틴 노출을 밝히는 방법으로 흔히 사용된다. 특히 생체 지표 중에서는 반감기가 길고, 일증변동이 적은 코티닌이 가장 흔히 이용된다. 코티닌은 혈액, 타액, 소변내 측정부터 최근 모발 또는 손 발톱에서 측정하는 방법까지 다양한 측정법이 활용되고 있다. 또한 각 검체의 농도가 일정한 상관성을 보여 다양한 연구에서 직 간접 흡연의 노출 상태에 대한 기준치가 밝혀지고 있다. 혈장 소변과 타액 등 체액에서는 비교적 반감기가 짧아 오랜 기간

축적된 노출을 평가하기 위해서는 모발과 손발톱의 검체가 추천된다. 또한 각 분석 기법에 따라 최소검출농도가 다르기 때문에 간접흡연의 정량화가 필요한 연구에서는 특히 이 점이 고려되어야 할 것으로 생각된다. 니코틴 대체요법을 하는 사람은 담배의 노출이 없더라도 니코틴과 코티닌이 검출될 수 있어 담배의 다른 알칼로이드인 anatabine의 측정이 추천된다. 직접 흡연과 환경적 흡연의 노출에 대한 여러 생체 지표가 있으나 이들의 타당성을 입증할 대단위 연구들이 더욱 필요하며, 최소 검출 농도가 더욱 낮은 민감한 검출법의 개발을 통해 좀더 정확하게 간접흡연의 노출을 정량화할 수 있을 것이다.

중심단어: 비자발적 흡연; 간접흡연; 담배; 생체지표; 니코틴; 코티닌

참 고 문 헌

1. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr., Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52: 12-21.
2. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004; 83: 1-1438.
3. Al-Delaimy WK. Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke. *Tob Control* 2002; 11: 176-82.
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
5. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 14-30.
6. Woodward A, al-Delaimy W. Measures of exposure to environmental tobacco smoke. Validity, precision, and relevance. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 895: 156-72.
7. Brooks DR, Mucci LA, Hatch EE, Cnattingius S. Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1.4 million Swedish births. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 997-1005.
8. Chen R, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H. Measurement of passive smoking in adults: self-reported questionnaire or serum cotinine? *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7: 85-95.
9. Rebagliato M. Validation of self reported smoking. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 163-4.
10. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in

- smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1634-41.
11. Hatsukami DK, Hecht SS, Hennrikus DJ, Joseph AM, Pentel PR. Biomarkers of tobacco exposure or harm: application to clinical and epidemiological studies. 25-26 October 2001, Minneapolis, Minnesota. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 387-96.
 12. 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: 1435-8.
 13. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 188-204.
 14. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (192): 29-60.
 15. Lee BL, Jacob P 3rd, Jarvik ME, Benowitz NL. Food and nicotine metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 621-5.
 16. Benowitz NL, Herrera B, Jacob P 3rd. Mentholated cigarette smoking inhibits nicotine metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 1208-15.
 17. Johnstone E, Benowitz N, Cargill A, Jacob R, Hinks L, Day I et al. Determinants of the rate of nicotine metabolism and effects on smoking behavior. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 319-30.
 18. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1935-41.
 19. Molander L, Hansson A, Lunell E, Alaintalo L, Hoffmann M, Larsson R. Pharmacokinetics of nicotine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 250-60.
 20. Prignot JJ. Recent Contributions of Air- and Biomarkers to the Control of Secondhand Smoke (SHS): A Review. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 648-82.
 21. Ogden MW, Morgan WT, Heavner DL, Davis RA, Steichen TJ. National incidence of smoking and misclassification among the U.S. married female population. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 253-63.
 22. Lee PN. Relation of urinary cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people's smoke. *Thorax* 1991; 46: 274.
 23. Stevens KR, Munoz LR. Cigarette smoking: Evidence to guide measurement. *Res Nurs Health* 2004; 27: 281-92.
 24. Dhar P. Measuring tobacco smoke exposure: quantifying nicotine/cotinine concentration in biological samples by colorimetry, chromatography and immunoassay methods. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 35: 155-68.
 25. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers* 2003; 8: 187-203.
 26. SRNT Subcommittee. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 149-59.
 27. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California Environmental Protection Agency. *Tob Control*. Winter 1997; 6: 346-53.
 28. LaKind JS, Jenkins RA, Naiman DQ, Ginevan ME, Graves CG, Tardiff RG. Use of environmental tobacco smoke constituents as markers for exposure. *Risk Anal*. 1999; 19: 359-73.
 29. Gorber SC, Schofield-Hurwitz, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: A systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 12-4.
 30. Eliopoulos C, Klein J, Koren G. Validation of self-reported smoking by analysis of hair for nicotine and cotinine. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 532-6.
 31. Florescu A, Ferrence R, Einarson TR, Selby P, Kramer M, Woodruff S et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 437-46.
 32. Chen X, Chen J, Williamson VS, An SS, Hettema JM, Aggen SH et al. Variants in nicotinic acetylcholine receptors alpha5 and alpha3 increase risks to nicotine dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 926-33.
 33. Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB. Exhaled carbon monoxide and urinary cotinine as measures of smoking in pregnancy. *Addict Behav* 1997; 22: 671-84.
 34. California Air Resources Board. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant [Internet], SRP Approved Version, [Cited 2005 June 24]. Available from: <http://www.arb.ca.gov/regact/ets2006/app3parta.pdf>.
 35. Stepanov I, Feuer R, Jensen J, Hatsukami D, Hecht SS. Mass spectrometric quantitation of nicotine, cotinine, and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanolin human toenails. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2378-83.
 36. Al-Delaimy WK, Willett WC. Measurement of Tobacco Smoke Exposure: Comparison of Toenail Nicotine Biomarkers and Self-Reports. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1255-61.
 37. Al-Delaimy WK, Mahoney GN, Speizer FE, Willett WC. Toenail nicotine levels as a biomarker of tobacco smoke exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1400-4.
 38. Shim SJ, Seo HG, Kim CH, Lee SH, Kim YJ, Park MS et al. The Validity of a Questionnaire on Juvenile Smoking Status through Urine Nicotine Detection. *J Korean Acad Fam Med* 2003; 24: 375-83.
 39. Jeong IS, Park NR, Ham J. Agreement between Smoking Self-report and Urine Cotinine among Adolescents. *J Prev Med Public Health* 2004; 37: 127-32.
 40. Lee HR, Kim HK, Yoo JS, Kim KN, Lee SY, Yoo SM et al. Urine Cotinine and Environmental Tobacco Exposure in Korean Adolescents. *Korean J Fam Med* 2009; 30: 31-8.
 41. Kang YH, Lee YJ, Kong SY, Lee DH, Yun YH. Usefulness of urinary cotinine test to discriminate between smokers and nonsmokers in Korean adolescents. *Korean J Lab Med* 2004; 24: 155-9.
 42. Jo SJ. The study to ETS exposure and their biomarkers in hair of restaurant workers. *J Environ Toxicol* 2004; 19: 169-76.
 43. Seong MW, Nam MH, Ryu HJ, Kong SY, Myung SK, Seo HG et al. The

- comparison of two smoking biomarker in various biological samples. Clinica Chemica Acta 2007; 383: 180-1.
44. Jhun HJ, Seo HG, Lee DH, Sung MW, Kang YD, Syn HC et al. Self-reported Smoking and Urinary Cotinine Levels among Pregnant Women in Korea and Factors Associated with Smoking during Pregnancy. J Korean Med Sci 2010; 25: 752-7.
45. Paek YJ, Kang JB, Myung SK, Lee DH, Seong MW, Seo HG et al. Self-Reported Exposure to Second-Hand Smoke and Positive Urinary Cotinine in Pregnant Nonsmokers. Yonsei Med J 2009; 50: 345-51.