

카프로락탐 급성폭로에 의한 경련 증례

순천향대학교 의과대학 예방의학교실

우극현 · 정상재 · 박완섭 · 신혜련 · 김진석 · 김상우

— Abstract —

Two Cases of Convulsion Associated With Caprolactam

Kuck Hyeun Woo, Sang Je Jung, Wan Seup Park,
Hea-Ryeon Shin, Jin Seok Kim, Sang Woo Kim

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University

Two young men were seen with nausea, vomiting, dermatitis, seizure after two-four days of occupational exposure to caprolactam, a nylon fiber precursor. There were no significant results in laboratory test, brain CT, FEG except leukocytosis, hyperglycemia. Caprolactam has been shown to induce convulsive disorder in experimental animal studies and Tuma et al(1981) described that one worker acutely exposed to caprolactam developed generalized tonic-clonic seizure with leukocytosis. The coincidence of typical skin lesion with otherwise unexplained generalized tonic-clonic seizure in those young men strongly suggests that caprolactam was causal agent.

Key Words : Caprolactam, Convulsion

서 론

카프로락탐은 나일론 6-섬유, 필름, 중합체의 전구 단량체로서 미국에서 매년 10억파운드(1979)를 생산할 정도로 많이 사용되는 중요한 화학물질로서 암모니아와 페놀로부터 만들어진다. 카프로락탐은 락탐(-(C=O)-N-)을 함유한 7개의 고리모양의 화합물로 이루어져 있다. 냄새는 숨이 막히는 듯한 악취

가 나며 색상은 흰색이다. 땀이 많이 나는 상태에서 폴리아미드 섬유로 만든 옷으로부터 카프로락탐이 스며 나올 정도로 물에 매우 높은 용해성(82%)을 가지며 주로 용해된 형태와 박편형태로 운반되어져 사용한다. 끓는점은 268℃이고 녹는점은 69-71℃이다. 카프로락탐의 생산과 운반과정 그리고 그것을 나일론이나 중합체를 만드는 과정과 중합체를 다시 녹이는 과정에서 카프로락탐으로부터 폭로될 수가 있다고 한다. 중합체의 용도는 타이어 생산, 필름

코팅, 합성가죽, 옷, 양탄자, 가소제, 플라스틱 등을 만드는데 이용된다고 한다(물질안전보건자료, 1997; Ferguson 와 Wheeler, 1973; Micromedex, 1997).

ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienist 1995-1996)에서는 카프로락탐의 분진의 시간가중 평균치 허용농도를 1 mg/m³으로, 단시간 폭로의 허용농도를 3 mg/m³으로 정하였고, 5 mg/m³하에서는 사람의 감수성에 따라 피부 자극증상을 나타내나 1 mg/m³에서는 나타나지 않는다고 하였다. 증기인 경우, ACGIH에서는 시간가중 평균치 허용농도를 5 ppm, 단시간 폭로의 허용농도는 10 ppm으로 정하였다 (한국산업안전공단, 1997; Micromedex, 1997).

TLV 기준에서 볼 수 있듯이 주로 카프로락탐의 분진과 증기에 의해 인간에게 영향을 미치며 흔한 증상은 피부, 호흡기, 눈의 자극증상이다. 카프로락탐에 의한 피부염에 대해 살펴보면 장기적으로 폭로된 근로자에게 접촉성 피부염이나 습진이 생기며 그 병변 부위는 피부가 두꺼워지고 발적되며, 마치 일광화상 같으며, 심하면 피부가 벗겨지나 수포는 생기지 않는다고 한다(Ferguson와 Wheeler, 1973). 때때로 과각화증과 균열이 일어나며(Kelman, 1986) 변형되거나 부서지기 쉬운 조각의 변화가 보인다고 한다(Micromedex, 1997). Elizarov (1959)가 3-4일간 높은 농도로 폭로된 60명 근로자를 대상으로 한 보고에서도 두풍, 불면, 오심과 함께 각질층이 두꺼워지고, 건조하며 윤기나고 나중에 표피탈락이 생기는 것을 특징으로 하는 피부변화가 있다고 기술하였다.

일반적으로 카프로락탐은 인체에 심각한 영향을 끼치지 않는다고 보고되었으며 Kelman(1986)의 연구에서도 높은 카프로락탐의 농도(범위 22-168 mg/m³, 평균 84 mg/m³)하에 장기간 폭로된 근로자(범위는 9개월에서 13년, 평균은 4.8년)들에게 주로 피부적인 문제를 제외하고는 심각한 전신 독성을 일으키지 않았다고 보고하였다. 그러나 계속적인 동물 실험과 임상적 보고에 의하면 넓은 범위의 독성효과가 있다는 것을 보여주고 있다(Goldblatt 등, 1954; Malten과 Zielhuis, 1964; Ferguson과 Wheeler, 1973; Tuma 등, 1981). 여러 동물실험에서 카프로락탐을 고농도로 폭로시켰을 때 경련과

체온조절의 이상을 일으킨다고 하며 쥐를 대상으로 경구투여를 통해 1 g/kg를 투여했을 때 증뇌에서 기원하는 발작으로 즉시 죽는다고 한다. 그리고 간과 신장 장애를 일으킨다는 보고도 있다(Micromedex, 1997; Elison 등, 1971). 그리고 직물공장에서 일하는 여성들의 다양한 종류의 임신합병증과 과소월경, 과월경의 증가와 카프로락탐, 시클로헥산, 디닐에 폭로된 남성노동자에게 있어서 정액장애의 빈도의 증가를 보고하였으며 동물실험에서도 정액형성이 감소된다고 한다(Micromedex, 1997). 카프로락탐에 만성 폭로된 근로자들의 기관지염과 천식의 빈도가 증가하고, 급성 폭로된 근로자에게 있어서 기관지 경련을 보고한 예도 있었다(Micromedex, 1997).

지금까지 카프로락탐으로 인해 사람이 경련발작을 일으킨 예는 1명이 보고되었는데, 급성 폭로 3일후 손과 발의 피부염, 오심, 구토, 미열, 백혈구 증가를 특징으로 하는 전신 강직-간대발작 이었다(Tuma 등, 1981). 저자 등도 20대의 두 건강한 남자가 2-4 일동안 하루 3-4시간 정도 콘테이너 안에서 부대로 포장된 카프로락탐을 하역 작업 후 피부염, 오심, 구토, 백혈구 증가와 혈당 상승을 특징으로 하는 발작을 일으킨 두 증례를 경험하여 추후에 병원의 의무기록과 주치의의 소견을 검토하였다. 그리고 당사자와 면담하였고, 나일론을 제조하는 ○○공장의 카프로락탐 원료 투입공정의 현장 방문과 근로자를 면담하였다. 이에 그 증례와 함께 보고하는 바이다.

증례

이모군은 남자 23세인 대학생으로서 아르바이트로 석모군과 함께 사흘동안 하루 3-4시간 정도 콘테이너 안에서 카프로락탐 부대를 옮기는 작업을 하였다. 1997년 7월 31일 당일은 일이 끝나고 나서 특별한 이상 증상이 없었고 사흘째인 8월 1일 작업도중 기운이 없었다 하며 그날 오후 1시경에 작업을 마치고 오후 2시경 자전거를 타고 가다 쓰러지면서 후두부에 3cm의 자상과 경련이 발생하였고 의식이 혼미한 상태로 구토를 하면서 ○○병원의 응급실로 내원하여 오후 2시 30분경 전신 강직-간대발작을 일으켰다. 첫 이학적 검사상 활력징후는 체온은 36.4 °C, 맥박은 96 회/분, 호흡수는 20 회/분, 혈압은 120/70 mm

/Hg이었다. 그 외 혈액 검사상 백혈구 17,900 개/ mm^3 , 혈색소 13.2 mg/dl, 혈구용적치 38.1 %, 혈소판 249,000 개/ mm^3 이었다. 요소질소 12.6 mg/dl, 크레아티닌 1.0 mg/dl, Na 141 meq/L, K 3.1 meq/L이었다. 간기능 검사상 SGOT 32 IU/L, SGPT 13 IU/L이었으며 혈당이 192 mg/dl 이었다. 그 후 의식은 회복되었으나 계속 오심, 구토가 있다가 오후 5시 45분에 다시 강직-간대발작을 일으키고, 8월 2일 오후 6시까지 계속 구역, 구토를 계속하였다. 그 후 하루동안 관찰 후 상태가 호전되고 연고지 관계로 타 병원에 전원을 위해 퇴원하였다. ○○병원의 진단은 뇌진탕과 외상후 경련 발작이었다. 병원 입원 동안 일반적인 경련발작치료와 수액요법을 처치하였다.

이들동안 함께 일한 석모군은 21세 대학생으로 8월 1일 오후 8시경 구역, 구토, 발한, 전신 허약 증상을 보이다가 오후 10시경 전신 강직-간대발작을 일으켜 ○○병원 응급실로 내원하였다. 첫 이학적 검사상 체온 36.7 °C, 맥박수 123 회/분, 호흡수 38 회/분, 혈압 160/90 mmHg 이었고, 일반혈액 검사상 백혈구 23,300 개/ mm^3 , 혈색소 15.4 mg/dl, 혈구용적치가 45.9 %, 혈소판 267,000 개/ mm^3 이었다. 요소질소 21.0 mg/dl, 크레아티닌 1.3 mg/dl, Na 155 meq/L, K 3.5 meq/L 이고 간기능 검사상 SGOT 32 IU/L, SGPT 39 IU/L 이고 혈당은 226 mg/dl 이었다. 8월 2일 0시경 오심, 구토를 동반한 근간대성발작을 일으켰는데 이것은 오한이 생기면서 측두하악 관절의 경련의 양상이었으며 목 뒤 부위의 통증을 호소하였고 증상이 호전이 되지않아 오전 4시경 타 병원으로 전원 되었다. 8월 2일 새벽 4 시경까지 오심 구토를 계속하였고 그 후 구토는 없어졌으나 8월 2일 오후 5시까지 오심은 계속 지속되었다. 8월 5일 전신 증상 호전되어 퇴원하였다. 타병원의 진단은 카프로락탐에 의한 경련과 특발성 경련이었으며 병원 입원동안 일반적인 경련발작치료와 수액요법으로 처치하였다.

두 증례 모두 혈당은 첫 발작후 대략 7 시간후 정상 수치로 돌아왔고 백혈구 수는 약 24 시간후 정상 수치로 돌아왔다. 양발과 발톱에 검게 색조변화와 피부의 따가움을 호소하였다. 이후 양발의 검은 색조 변화는 표피탈락이 일어나면서 없어졌다. 과거력상 두 사람 모두 경련, 결핵, 당뇨병, 고혈압력 등

특이한 병력이 없었고 가족력상 특이소견이 없었다. 음주력은 보통정도이며, 약물 복용력도 없었다. 경련발작 전에 과음, 과로, 수면부족은 없었다. EEG 및 brain CT, 흉부 사진은 정상소견을 보였고 혈중 백혈구와 혈당 상승외에는 혈액검사는 정상이었다. 퇴원후 2개월이 경과한 지금까지 두 사람 모두 더 이상의 경련은 일으키지 않고 있다.

고 찰

Tuma등(1981)이 보고한 카프로락탐에 의한 한 근로자의 경련 발작과 본 증례에서의 두 대학생의 경련 발작은 ILAE(International League Against Epilepsy)의 분류기준에 의하면 전신 강직-간대발작이었고 석모군은 이후 측두하악과 목부위의 근간대성발작이 일어났는데 이 근간대성발작은 다른 유형의 발작과 같이 동반하는 경우가 종종 있다고 한다(Kurt J 등, 1994). Tuma 등(1981)이 보고한 카프로락탐의 노출에 의한 발작의 한 예를 살펴보면 플라스틱 공장에서 근무한지 3일후 일어났으며 분진이나 증기가 호흡기나 옷을 통한 피부로 흡수되었다. 입원 첫날 동안 오심, 구토, 3번의 강직-간대발작이 있었고 백혈구 증가증(22,100 개/ mm^3)을 제외한 여러 검사소견은 정상이었다. 이학적 소견상 손은 밑받 같은 피부경피증의 양상을 보였고, 둔부, 대퇴부, 발은 경미한 부종과 홍반에 갈색-자주색 빛을 띠었으며 며칠후 박피와 발적이 보였다고 기술했다(Tuma 등, 1981). 본 보고의 두 증례에서도 오심과 구토, 백혈구 증가증을 특징으로 하는 발작을 보였으며 피부염의 양상도 비슷하였다.

간질을 일으키는 주 기전은 억제성 신경전달물질인 GABA(gamma-aminobutyric acid)의 억제기전과 NMDA(N-methyl-D-aspartate)의 자극기전 그리고 내인성의 신경원의 갑작스러운 활동의 항진(예로 칼슘이동의 항진)이다. 발작은 이러한 기전의 한가지 혹은 복합적으로 발생할 수 있다고 한다(Kurt J 등, 1994). 카프로락탐이 경련 발작을 일으키는 원인은 중추신경계의 신경원의 자극작용이 아니라 억제성 신경전달물질인 GABA의 길항작용이라고 보고하였다(Kerr 등, 1976). 동물실험에서 바르비투르염이 카프로락탐에 의해 발작이 유발하는 것을 방해한다고 하며, 바르비투르염은 소량에서

GABA 유사작용을 나타내거나 GABA의 작용을 촉진시킨다고 알려져 있다. 또한 동물실험에서 피리독신이 다른 GABA 길항제 중독에 의한 진전과 발작을 예방해주는 효과가 있다고 하며, 만약 카프로락탐에 의한 발작이 사람에게 발생했을 때 표준 발작치료에 반응하지 않는 경우 피리독신의 사용을 고려해야 한다고 한다. 피리독신이 부족하면 경련 발작이 나타나며 이는 GABA의 합성의 저하 때문이다(Micromedex, 1997).

간질의 원인으로는 신경학적 손상이나 뇌의 구조적 병소, 많은 전신적 질환으로도 올수 있으나 특발성인 것처럼 원인을 밝혀내기 힘든 경우가 많다. 청소년이나 젊은 성인에 있어서 발작을 일으키는 흔한 원인은 두부 외상과 약물복용, 뇌종양, 뇌의 동정맥 기형이며 이 중 두부외상이 가장 큰 원인이라고 한다(Kurt J 등, 1994). 먼저 발작을 일으킨 이모군의 경우 두부외상에 의한 것인지 아니면 발작후 의식을 잃으면서 두부외상을 입었는지를 발작의 형태나 여러 검사로 확실히 구분하는 것은 불가능하나 같은 동료 또한 발작을 일으켰고 그리고 자전거가 넘어질 상황이 아닌데 갑자기 넘어졌다는 것을 볼 때 의식소실후 두부외상이 생겼을 가능성이 많다고 하겠다. 두부외상에 의한 발작은 모든 유형이 가능하나 부분 간질양상이며 또한 심한 두부외상에 의해 주로 일어난다고 한다(Kurt J 등, 1994). 두 대학생의 음주력은 보통 정도며 전날 음주는 없었고, 과거, 현재 약물 복용력도 전혀 없었다. 건강인에게 수면부족으로도 전신성 강직-간대발작이 일어날 수 있는데 그 전날의 수면은 충분했다고 한다. CT 촬영상 두부 종양이나 동정맥기형도 없었다. 두 대학생이 일했던 당시 대기온도가 36-38 °C로서 고온이었는데 고열로 인한 발작일 가능성 또한 존재할 수 있을 것이다. 고온과 관련된 임상 증후군은 열사병과 열탈진, 열경련, 열실신 네 가지가 있으며 이들은 독립적인 질환이라기 보다 단일의 스펙트럼의 연속된 증후군으로 여겨진다. 32 °C 이상의 고온과 60% 이상의 다습한 환경에서 나이가 든 사람, 특히 이들이 알콜리즘, 이노제, 항정신성약을 복용하거나, 환기가 잘 안되는 공간에 있을 때 생긴다고 한다(Kurt J 등, 1994). 이러한 4가지 증후군의 임상증상과 이학적 소견, 혈액검사가 위 두 대학생과 일치하지 않으며 특히 발작을 포함한 중추신경계 증

상을 유발하는 열사병은 피부에 땀이 많이 나지 않아 건조한 경우가 많으며 저혈압이다. 더욱이 41 °C보다 높은 체온도 종종 있을 정도로 체온이 증가한다(Kurt J 등, 1994). 그러나 두 대학생의 경우 미열과 정상혈압 혹은 일시적인 혈압 상승과 발한이 관찰되는 것으로 볼 때 고열로 인한 경련 발작은 아닐 것으로 보여진다. 이외의 원인으로 요독증, 간부전, 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증, 고나트륨혈증, 저혈당증, 고혈당증이 원인이 된다고 하나 혈액검사 소견이나, 과거력, 가족력상 특이한 상황은 없었다. 단지 두 사람의 혈당이 192 mg/dl, 226 mg/dl 으로 높았으나 심한 화상이나 심근경색, 그리고 생명에 위협을 줄 만한 질병이 있는 경우 글루카곤과 카테콜라민의 영향으로 혈당이 증가하는 스트레스 고혈당(Kurt J 등, 1994)으로 짐작되고 고혈당에 의한 발작은 아닐 것으로 짐작된다.

작업환경을 살펴보면 이틀동안 대기온도가 36-38 °C로서 매우 높았었고 반소매 상의와 운동화를 신은 채 작업을 하였으며, 컨테이너 안에 물통을 두고 음료수를 마시면서 작업을 하였다고 한다. 그리고 작업도중 여러 차례 더위를 식히려고 물을 온몸에 부었으며 그 상태에서 일을 계속했다고 한다. 나일론을 제조하기 위해 하이드린 카프로락탐을 투입하는 근로자들 경우 대부분 피부염의 과거력이 있었으며 현재도 심한 만성피부염이 있는 근로자들도 있음을 발견했다. 카프로락탐의 부대는 안에 비닐로 흰색의 박편 형태인 카프로락탐을 밀폐하였으나 특히 기온이 높은 여름 때는 부대표면에 끈적끈적하게 스며나오며 이를 손으로 만지면 모두다 피부염이 심하게 생긴다고 한다. 이런 이유로 높은 기온에도 불구하고 근로자들은 자발적으로 피부부에 대한 예방으로 장갑(면장갑, 고무장갑 2겹), 앞치마 등 보호구를 착용하면서 일한다고 한다. 카프로락탐의 높은 용해성의 성질과 보호구의 미착용, 작업의 부주의로 볼 때 두 대학생의 땀과 부대에서 스며나온 카프로락탐의 접촉으로 인한 피부흡수와 음료를 통한 경구 흡수가 이루어 졌으며, 컨테이너의 밀폐된 공간이 이를 더 가중시켰을 것이라고 추정되며 원료를 투입하는 근로자들보다 더 많이 카프로락탐에 폭로되었으리라 짐작된다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 이 두 대학생의 경련발작은 위에서 열거한 원인에 의한 것은 아닐 것으로 추정되며, 다른 원인에 의한

경련 발작이나 이유를 알 수 없는 특발성 경련 발작으로 고려되고 두 대학생의 작업환경을 고려할 때 카프로락탐의 급성폭로로 인한 경련 발작의 가능성이 가장 높은 것으로 사료된다.

결 론

발작의 원인은 다양하고 실제 원인을 밝혀내고 확신하기란 거의 불가능한 경우도 있는게 사실이다. 그러나 본 증례에서 두 대학생의 경련발작의 원인을 카프로락탐의 급성폭로에 의한 것으로 추정하는 근거는 다음과 같다. 첫째, 이 두 대학생이 젊고 평소 건강한 청년이었고 과거력이나 가족력에 특별한 소견이 없었고 또한 여러 검사에서 발작을 일으킬만한 원인이나 기질적 장애가 없었다. 둘째, 두 대학생이 똑같은 작업과 작업환경에 노출되었고 둘다 발작 및 임상증상이 거의 일치했다. 셋째, 카프로락탐에 과다 폭로될 조건에서 작업을 하였고 작업과정에서 보호구를 착용하지 않았다. 넷째, Tuma 등(1981)의 카프로락탐에 의한 한 근로자의 경련 발작 증례의 임상증상, 검사소견, 피부염의 양상이 거의 일치한다. 다섯째, 지금까지 알려진 카프로락탐에 의한 피부염 증상과 유사한 소견이 두 대학생에서 관찰되었다. 여섯번째, 추후 2개월간 두 대학생이 경련 발작 없이 건강하게 지내고 있다. 이러한 여러 정황적 상황과 검사소견을 고려할 때 카프로락탐에 의한 발작이 일어났을 가능성을 배제할 수 없을 것 같다. 그리고 카프로락탐의 광범위한 사용과 그 과정에서의 폭로 기회의 증가 그리고 계속적으로 보고되고 있는 광범위한 전신 독성효과의 가능성을 고려할 때 이 화학물질을 취급하는 작업장의 관리와 계속적인 역학적 연구가 필요하다 하겠다.

인용문헌

- 한국산업안전공단. 물질안전보건자료(MSDS): 카프로락탐. 1997.
- Goldblatt MW, Farquharson ME, Bennett G, et al. E-Caprolactam. *Br J Ind Med* 1954;11:1-10.
- Elison C, Lien EJ, Zinger AP, Hussain M, Tong GL, Golden M. CNS activities of lactam derivatives. *J Pharm Sci* 1971;60:1058-1062.
- Elizarov GP, Zur Klinik. Prophylaxe und therapie von kaprolactam dermatiden. *Gig Tr Prof Zabol* 1959;3:20-25.
- Ferguson WS, Wheeler DD. Caprolactam vapor exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973;34:384-389.
- Kelman GR. Effects of human exposure to atmospheric ϵ -caprolactam. *Human Toxicol* 1986;5:57-59.
- Kerr DIB, Dennis BJ, Breuker ELM et al. Antagonism of GABA-mediated inhibition in the central nervous system by caprolactam derivatives. *Brain Research* 1976;110:413-416.
- Kurt JI, Eugene B, Jean DW, Joseph BM, Anthony SF, Dennis LK. *Harrison's principles of internal medicine*, New York, McGRAW-HILL Inc. 1994;2223-2233.
- Malten KE, Zielhuis RL. Synthetic fiber in industrial toxicology and dermatology, in the production and processing of plastics. New York, Elsevier North Holland Inc. 1964;185-188.
- Micromedex Inc. Toxicology, occupational medicine and environmental series : caprolactam, Vol. 91(CD-rom version). Colorado, Micromedex Inc. 1997.
- Tuma SN, Orson F, Fossella FV et al. Seizures and dermatitis after exposure to caprolactam. *Arch Intern Med*. 1981;141:1544-1545.