

납에 노출된 설비유지보수 근로자에서 발생한 근위축성측삭경화증 사례

한림대학교 성심병원 직업환경의학과

윤인기 · 임형준 · 주영수 · 안세진 · 권영준

— Abstract —

A Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis in an Equipment Maintenance Worker Exposed to Lead

In-Ki Yoon, Hyoung-Jun Lim, Young-Su Ju, Se-Jin An, Young-Jun Kwon

Department of Occupational and Environmental Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital

Objectives: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease involving the upper and lower motor neuron of the brain and spinal cord, leading ultimately to death due to respiratory failure in most cases. The etiology of ALS is currently unknown, but several studies show that lead exposure might be one of the potential environmental causes of ALS. In this perspective, we introduce a case involving an ALS patient exposed to lead while maintaining mechanical equipment in a waste treatment plant.

Methods: The patient was interviewed and his medical records were investigated to confirm the final diagnosis of ALS. The results of his health examination and working environment measurement were reviewed in order to evaluate the relation of his work with ALS. We also performed an analysis of lead concentration from samples taken from his workplace when we visited the plant to survey the work environment.

Results: Based on the patient's clinical information, work environment, relatively high level of blood lead concentration, and several studies proposing the occupational relationship between lead and ALS, his ALS may possibly have been caused by lead exposure at his workplace.

Conclusions: Given the recent situation where the causal association between lead exposure and ALS is still unclear, this case report could be used as a basis to support the relevance of lead exposure with ALS, and to help improve the health and work environment of other workers who are likely to be exposed to lead.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, Lead, Occupational exposure, Etiology

서 론

근위축성측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 뇌와 척수의 상부 및 하부 운동신경원 전체의 퇴행을 유발하는 진행성 질환으로, 그 발생률은 대략적으

로 10만 명당 0.6~2.6명이고, 유병률은 10만 명당 1.5~8.5명으로 전 세계적으로 거의 동일하다¹⁾.

ALS의 병인과 발병 위험 요인들에 대해서는 아직 명확히 입증되지 않은 채 여러 연구들을 통해 몇몇 발생 기전과 다양한 위험요인들이 제기되고 있다²⁾. 이 중 환경적

요인들은 ALS의 잠재적 원인으로 고려되고 있는데¹⁾, 특히 납 노출과 ALS와의 관련성은 장기간 제안되는 가설 중의 하나이다³⁾. 1907년 Wilson에 의해 ALS와 유사한 다발성 운동신경병의 원인으로 납 중독이 보고된 이후 ALS의 발생과 납 노출과의 관련성을 입증하기 위한 여러 연구들이 진행되어 왔다¹⁾. 이 중 일부 환자-대조군 연구들은 직업적 납 노출에 의해 ALS의 발병 위험성이 유의하게 증가됨을 보고하였다⁴⁻⁷⁾. 그러나 일부 연구들에서 ALS와 납 노출의 관련성을 지지하지 않거나⁸⁻¹⁰⁾, 생물학적 지표로서 측정된 체내의 납 농도가 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없음을 주장한 연구들도 있다^{11,12)}. 또한 역설적으로 납 노출이 생존기간의 증가와 관련되어 있음을 보고한 연구도 있다¹³⁾.

이처럼 상충되는 연구 결과들이 제시되는 상황에서 본 증례보고는 직업적 납 노출을 ALS의 위험요인으로 제시한 국내의 2번째 사례라 할 수 있다. 또한 기존의 국내 사례¹⁴⁾와는 다른 직종에서 발생한 ALS 증례로서 본 저자들의 국내외의 문헌 검토 결과 기계설비 유지 및 보수 작업 근로자에서 발생한 최초의 보고일 것으로 판단된다. 따라서 본 증례의 목적은 환자의 임상정보, 작업환경, 기존의 관련 연구 결과 등을 근거로 기계설비 유지 및 보수 작업으로 인한 납 노출 현황을 체계적으로 조사함으로써, 환자의 ALS가 직업적 납 노출에 의한 것인지 확인하고 추후에 있을 다른 증례에도 기여하고자 한다. 이에 본 저자들은 폐기물처리사업장의 각종 시설에 대한 유지 및 보수 작업 중 납에 노출된 근로자에서 발생한 ALS 1례를 보고한다.

방 법

면접 조사 당시 환자는 기계호흡기의 보조로 호흡을 하고 있어 환자와의 원활한 면담이 이루어지지 못하였다. 이에 보호자의 동의와 협조를 얻어 환자의 산업재해보상보험 요양급여신청 관련 서류, 업무관련성평가서, 의무기록 등을 확보하여 환자의 직업력, 작업 내용 및 환경, 사회력, 과거력 및 현병력을 상세히 조사하였다. 다음으로 ALS의 역학, 병태생리 및 발생 위험요인 등에 초점을 맞추어 국내외의 관련 문헌들을 검토하면서 해당 질환과 직업적 노출과의 관련성을 고찰하였다. 이어서 작업환경을 조사하기 위해 직업환경의학과 의사 2인 과 산업위생기사 1인이 사측의 동의를 얻어 환자가 근무했던 사업장에 방문하였다. 방문 조사는 사측 관계자들 및 동료근로자들과 면담을 한 후 환자의 근무 형태, 작업 종류 및 작업 환경 등을 확인하는 방식으로 진행되었다. 이와 함께 일부 동료 근로자들의 협조로 그들의 과거 특수건강진단결과 중 혈중 납 농도 측정 결과도 확보하였다. 현장의 납 성분을 확인하기 위해

환자의 과거 일상 업무 중 작업 빈도가 높았을 것으로 예상되는 지점들(Fig. 1~4)의 분진 및 연소 잔해와, 용접에 사용되었던 용접봉 2종류를 분석 대상 시료로 채취하였다. 채취된 각 시료의 납 함유량을 조사하고자 산업안전보건연구원의 직업환경연구실에 정량 분석을 의뢰하였다. 시료 중 납 성분은 한국산업안전공단의 안전보건기술 지침 중 KOSHA(Korea Occupational Safety and Health Agency) code A-1-00115)에 따라 ICP-



Fig. 1. The entrance of a combustion chamber.



Fig. 2. The cylinders operating in an incinerator.



Fig. 3. The external of a rotary kiln.



Fig. 4. Burnt debris being transported over an apron conveyor.

OES(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy, Varian Vista Pro, Varian, Inc., 2005)를 이용하여 분석하였다.

증 례

1) 임상정보

환자: 남자, 52세

주소: 하지의 위약감 및 요통

현병력: 환자는 2010년 11월경 최초로 발생한 요통으로 인해 지역병원에서 검사를 받았으나 특별한 소견이 확인되지 않았다. 이후 2011년 1월경에는 요통과 함께 하지의 근위약감이 발생되어 지역병원에서 요추 자기공명영상(MRI) 검사를 시행 받았으나 증상을 유발할만한 이상 소견이 관찰되지 않았다. 동년 3월 초부터는 사지의 근력이 약화되어 경기도 소재 대학병원 재활의학과에서 시행한 두 차례의 근전도 검사 결과 운동신경원 질환이 의심되었으며, 하지 위약감이 심해져 동병원에 다시 입원하여 4월 14일 시행 받은 근전도 검사 결과 ALS가 의심되는 소견이 관찰되었다. 다른 질환을 배제하기 위해 경추 MRI 촬영을 시행 하였으나 지속적인 근력 약화를 설명할 만한 경추부의 병변은 확인되지 않았다. 6월 14일에는 폐렴, 폐색전증 및 심부정맥혈전증이 진단되어 동병원에서 입원치료를 받았다. 입원 중에도 사지의 근력 약화가 진행되었으며, 이에 대한 신경학적 진찰 및 전기 생리학 적 추적 검사를 통해 6월 27일에 ALS가 확진 되었다. 이후 호흡 곤란이 악화되면서 가래 배출 곤란 등의 기도 유지가 어려워져 9월말 기관절개술을 시행 받은 후 이를 통해 기계호흡이 시행되었다. 보존적 치료를 위해 요양병원으로 전원 될 당시 환자는 사지의 거동이 불가능한 상태로 기계호흡을 지속적으로 받고 있었다.

과거병력: 고혈압, 당뇨병 등의 만성 질환, 암 등 기타 질환의 병력 및 약물 복용력이 없었다. ALS를 포함한

신경근육병의 가족력은 확인되지 않았고 외상 및 수술력도 없었다.

사회력: 흡연력은 30갑년이었고, 음주력은 한 달에 3~4회로 1회 음주 시 소주 2병 정도였다

이학적 검사: 2011년 3월 30일 경기도 소재 대학병원에서 시행된 신경학적 진찰 소견은 운동 기능 평가를 위한 도수근력검사(manual muscle test)에서 양측 어깨와 양측 팔꿈치의 근력이 모두 3(Fair)이하로 약화되어 있었고, 양측 손목에서는 모두 3+(Fair plus)로 측정되어 경미한 근력 약화가 확인되었으며, 양손의 악력은 정상이었다. 하지의 경우 고관절의 우측과 좌측이 각각 3-(Fair minus), 2(Poor)이었고, 무릎은 양측 모두 3(Fair) 이하였으며, 좌측 발목과 좌측 엄지발가락은 모두 1(Trace)로 측정되어 전반적으로 상지보다 하지의 근력이 더 약화되어 있었다. 감각 평가에서는 상하지 모두 정상 소견이었다. 이학적 검사 당시 환자는 다른 사람의 부축 없이 혼자서 앉거나 일어 설 수 없는 상태이었다. 결과적으로 ALS에서 전형적으로 나타나는 상지 또는 하지에서의 근위부 또는 원위부로 진행되는 국소적 근력 약화가 관찰되었으나, 근육 강직, 대칭성 건반사 항진 및 호프만 징후 등은 관찰되지 않았다¹⁶⁾.

신경전도속도 검사: 2011년 3월 16일 환자의 비골신경, 경골신경, 정중신경, 척골신경 등에 대한 신경전도속도 검사 결과 상하지에서 측정된 운동신경 전도속도는 모두 정상범위 하한의 75%보다 증가되어 있었고, 측정된 F파들은 정상범위의 하한의 130%보다 낮았으며, 복합근육활동전위(compound muscle action potential)의 잠시(latency)도 정상수치의 150%보다 낮은 수준임을 확인할 수 있었다. 양측 상하지에서 측정된 감각신경 활동전위 및 신경전도속도는 정상이었다. 이 소견들은 전형적인 ALS 환자의 신경전도검사에서 나타나는 소견들과 대부분 일치 한다¹⁷⁾.

바늘근전도 검사(needle electromyography): 2011년 4월 14일 시행한 검사에 의하면 양측 상하지 근육의 운동단위활동전위(motor unit action potential) 분석 결과 다상활동전위(polyphasic action potential)의 비율이 증가되어 있고, 전반적인 활동전위의 지속기간 및 진폭이 증가되어 있었다. 또한 양측 상지의 일부 근육, 경추 · 흉추 · 요추 옆 근육과 대부분의 우측 하지 근육에서 점증양상(recruitment pattern)은 정상이었으나 근섬유자발전위(fibrillation potential) 및 양성예리한 파(positive sharp wave)가 관찰되었다. 이런 소견들은 바늘근전도에 의한 ALS의 진단 기준에 부합되며, ALS 환자에서 발생하는 만성적인 신경 제거를 의미한다¹⁸⁾.

혈액 검사: 2011년 6월 14일 호흡곤란으로 응급실을

방문한 당시 최초로 시행된 동맥혈검사 결과 저산소증이 관찰되었고, 일반혈액검사에서 경미한 백혈구 증가가 있었으며, D-dimer는 1,000 $\mu\text{g}/\text{l}$ 를 초과하였다. 기타 생화학검사에서 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

색도플러 초음파 검사(color doppler ultrasonography): 2011년 6월 15일 시행한 양측 하지에 대한 색도플러 초음파 결과 후비골정맥(posterior tibial vein)과 비골정맥(peroneal vein)에서 심부정맥혈전증이 관찰되었다.

흉부컴퓨터단층촬영 검사: 2011년 6월 14일 시행한 검사 결과 좌폐하엽의 흡인성 폐렴 및 우중엽과 우하엽에 걸쳐 우측 폐동맥 색전증이 확인되었다.

자기공명영상(MRI) 검사: 2011년 2월 25일 시행된 요추 MRI 및 4월 25일 시행된 경추 MRI에서는 특이한 소견은 없었다. ALS에서 전형적으로 보이는 피질척수에서의 고신호강도¹⁹⁾는 관찰되지 않았다. 일반적으로 MRI는 ALS와 유사한 증상을 보이는 다른 병변을 배제하기 위해 시행된다¹⁹⁾.

2) 직업력 및 작업환경

직업력: 환자는 1989년부터 1997년까지 약 8년간 각기 다른 2곳의 피혁사업장의 공무과에서 설비보수작업을 한 경력이 있었다. 이후 1998년 2월 산업폐기물처리사업장에 입사하여 2011년 3월 31일 해당 사업장을 퇴사할 때까지 약 13년간 설비기술팀 공무과에 소속되어 근무하였다.

작업장환경 및 작업내용: 환자가 근무했던 산업폐기물처리 공장의 주요 공정은 다른 사업장으로부터 입고된 각종 폐기물들을 분류하여 처리 가능한 폐기물들을 선정하고, 이 중 재활용이 불가능한 폐기물들에 대해 파쇄과정을 거쳐 총 3개의 소각로를 이용하여 소각처리를 하는 것이다. 대표적인 소각처리 대상 폐기물로는 폐합성수지류, 폐보온재류, 폐흡착제, 폐플라스틱, 폐가전제품, 폐가구류, 폐유리류, 건설폐기물 등이 있다²⁰⁾. 환자가 속한 설비기술팀 공무과에는 11명의 근로자들이 있었고, 공무과 내부에 환기 장치가 작동하고 있었으며 고온, 한랭, 소음 등의 유해요인은 확인되지 않았다. 근무형태는 주간 정규근무로서 기본적으로 하루 8시간 작업을 하였다. 그러나 매월 1회 약 3시간 정도의 평일 야간 작업 및 매월 2회의 토요일과 일요일 근무도 있어 주당 총 근무 시간은 평균적으로 약 54시간이었다. 환자의 주요 업무는 당일 배정된 각종 기계 설비에 대해 유지 및 보수 작업을 단독 또는 2인 1조로 수행하는 형태로 진행되었다. 점검 또는 수리할 시설과 작업의 종류는 매일 동일하지 않았으나, 일상적인 업무는 매일 2~3시간씩 소각로 가동 중 실린더 등을 포함한 각종 소각로 설비에 대한 예방 정비를 하는

것이였다. 페인트 제거 및 도장 작업도 매월 1~2시간 수행하였다. 소각시설을 포함한 사업장 내 제반 시설에 대해서도 매월 1~2시간씩 정기 점검 및 보수를 하였고, 3개월마다 시행되는 7일 간의 대보수작업 시 매일 1시간 정도 소각로 내부 시설에 대한 교체 및 보수 작업을 하였다. 주요 작업에는 실린더 수리 및 교체, 연소실 내벽 보수, 페인트 도장, 용접, 파이프 절단 및 교체 작업 등이 포함되어 있었고, 이런 작업들로 인해 환자는 폐기물 연소에 의한 분진, 유기용제, 용접흄, 유해광선, 고열, 금속흄 및 각종 중금속, 소음 등에 노출될 가능성이 있을 것으로 판단되었다. 환자는 소각로 내부 보수 또는 대보수작업시를 제외하고 마스크, 장갑 등의 개인 보호 장비를 거의 착용하지 않았다.

작업환경측정 결과: 해당 사업장에 대한 정기적 작업환경측정 자료는 2007~2010년까지의 측정 기록들이었다. 환자가 소속된 설비기술팀에서는 용접흄, 금속(망간, 니켈, 이산화티타늄), 납(분진 및 흄)이 측정되었으나, 납을 포함하여 상기 항목들 중 노출 허용기준을 초과한 유해요인이 없는 것으로 보고되었다. 한편 사업장 방문 조사 중 면담을 했던 사측 관계자들과 동료근로자들의 진술에 의하면, 사업장 설립 초부터 사용된 구형 소각로가 2003년부터 2006년에 걸쳐 신형 소각 설비로 교체된 결과 2003년 이전에 평균적으로 한 달에 2~3회 정도 발생했던 고장, 가동정지 등의 돌발 상황이 2006년 시설 교체 완료 시점 이후에는 한 달에 1회 이하로 감소되었다고 한다. 따라서 이런 돌발 상황으로 인해 보수 작업이 빈번했던 2003년 이전에는 최근보다 작업 중 납에 노출될 기회가 더 많았을 것이다.

사업장 방문 조사 시 채취한 시료 분석 결과: 환자의 작업환경으로부터 납에 노출될 가능성을 조사하기 위해 사업장에서 채취된 시료들의 납 성분을 정량 분석하였다. 채취된 시료의 종류는 총 6개로 각 시료에 대한 검출한계들의 범위는 0.19~0.28 $\times 10^{-3}\%$ (wt/wt)이었으며, 용접봉 2개를 제외한 모든 시료에서 1.37~3.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [0.04~0.11 % (wt/wt)]의 범위 내에서 납 성분이 검출되었다(Table 1).

3) 근로자 건강진단 결과

환자의 일반건강진단 결과 비만, 고혈압 주의 소견 이외 다른 이상 소견은 발견되지 않았고, 건강진단 시 특별한 증상도 호소하지 않았다. 특수건강진단결과에서 확인된 환자의 혈중 납 농도는 7.55~24.53 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 의 범위로 전반적으로 매년 감소되는 양상을 보였다(Table 2). 즉, 2003년에 24.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 최고치를 보인 후 감소하다가 2006년 측정 시 19.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 다시 상승되었으나, 이후 지속적으로 감소하였다. 퇴사 전 마지막으로 측정된 혈중

Table 1. Results of analysis of lead content in the samples taken during the workplace survey (analyzed according to a KOSHA code A-1-001 with the ICP-OES, Vista-PRO, Varian Inc., 2005)

No.	Name of samples	Sample weight (mg)	Lead concentration* ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	Weight ratio [†] [% (wt/wt)]	LOD [‡] [10^{-3} % (wt/wt)]
1	Debris on the surface of a cylinder	61.3	1.37	0.04	0.16
2	Debris from the inner wall of a combustion chamber	50.7	1.87	0.07	0.19
3	Ash deposited over the external surface of a rotary kiln	35.4	1.73	0.10	0.28
4	Burnt debris being transported by an apron conveyor	62.3	3.55	0.11	0.16
5	Welding rod #1	121.2	ND [§]	ND	0.08
6	Welding rod #2	180.7	ND	ND	0.05

* Concentration measured by ICP-OES, [†] (weight of lead in 20 ml of the sample dissolved in ashing acid) / (weight of the sample taken) \times 100, [‡] limit of detection, [§] not detectable.

Table 2. Annual change in the patient's blood lead levels measured in the periodic health examination for workers Unit: $\mu\text{g}/\text{dl}$

Year	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Blood lead concentration	12.8	24.5	13.5	9.9	19.8	11.7	15.0	12.6	7.5

납 농도는 7.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었다. 이런 양상은 환자와 같은 공무과 소속인 동료 근로자들의 혈중 납 농도 변화에서도 확인할 수 있었는데, 2008년까지 6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상 유지되다가 이후에는 대부분 점차 감소되는 경향을 보였다(Table 3). 그 예로 환자와 유사한 작업을 했던 한 동료 근로자의 경우 혈중 납 농도가 2008년에 7.31 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었으나 2011년에는 3.30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 까지 감소되었다.

고 찰

루게릭병(Lou Gehrig's disease) 또는 샤르코병(Charcot's disease)으로도 알려져 있는ALS는 뇌와 척수의 상부 및 하부 운동신경원 전체를 침범하는 신경퇴행 질환으로 1874년 Charcot에 의해 처음으로 기술되었다

^{1,21)}. 이 질환은 발병 초기에 증상이 미약하게 나타날 수 있어 흔히 간과되는 경우가 있으나, 일단 발병되면 지속적으로 진행되며 효과적인 치료가 없는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 결과적으로 ALS 환자의 대부분은 발병 시점으로부터 1~6년 후 호흡부전으로 인해 사망하게 된다^{1,2,21)}.

대부분의 ALS는 산발적으로 발생하나 약 5~10% 정도의 환자에서 가족력이 있다²¹⁾. 이 질환의 호발 연령은 대체적으로 50~60대이나, 70~80세 사이에서 연령 증가에 따라 발생률과 유병률이 증가하는 경향을 보인다^{1,21)}. 성별 발생률은 여성의 경우 10만 명당 2.4명이고, 남성의 경우 10만 명당 3.0명으로 여성보다 남성에서 더 호발한다²²⁾.

ALS는 성인에서 발생하는 가장 흔한 운동신경원 질환이나 그 발병 원인과 위험요인들이 아직까지 정확히 밝혀

Table 3. Annual comparison of the blood lead levels between the patient and some of his co-workers Unit: $\mu\text{g}/\text{dl}$

Year	Blood lead level			
	2008	2009	2010	2011
Patient	15.09	12.62	7.55	-*
Co-worker 1	7.27	10.98	2.28	2.71
Co-worker 2	6.12	NA [†]	2.24	3.17
Co-worker 3	9.47	NA	4.36	NA
Co-worker 4	7.31	4.56	3.13	3.30
Co-worker 5	9.03	5.49	6.83	4.29
Co-worker 6	6.70	NA	8.39	2.74
Co-worker 7	6.43	NA	NA	NA

* Not performed, [†] Not available.

저 있지 않다^{2,21)}. 분자생물학적 관점에서 제기되고 있는 주요 발병기전으로 유전자의 돌연변이, 자가면역반응, 산화적 손상, 글루타메이트 흥분성세포독성, 미토콘드리아 손상, 축삭운반 장애, 신경아교세포 이상, DNA 및 RNA 대사 이상 등이 추정되고 있다²¹⁾. 현재까지 알려진 대표적인 직업·환경적 위험요인들에는 중금속, 미량원소, 독성 및 화학물질, 유기용제, 흡연, 감염, 신생물, 식이[박쥐, 독성 견과류, Beta-methyl-amino-L-alanine (BMAA) 함유 식물 섭취], 계절적 요인(봄 출생), 거주 지역[서태평양, 괌, 일본의 키(Kii) 반도, 서뉴기니 등], 특정 직종(남성의 경우 프로그래머 및 실험실 연구원 등, 여성의 경우 기계조립공 및 간호사 등), 외상, 전기충격 및 전자기장, 과도한 육체적 활동, 걸프전 참전, 교육 및 사회경제적 수준 등이 있다^{1,2)}.

이런 다양한 위험요인들 중 직업적 요인들과 관련하여 국내에서도 다수의 사례들이 보고되었다. 특히 유기용제에 노출된 중공업 도장작업자²³⁾, 전자기장에 노출된 전기기술자²⁴⁾, 농약에 노출된 농약 폐기물 취급 근로자²⁵⁾, 산화납에 노출된 전자부품 생산업체 근로자¹⁴⁾ 등의 ALS 발병 사례들은 직업적 유해요인과 ALS 발생과의 관련성이 높은 것으로 보고된 증례들이라 할 수 있다.

Chancellor 등⁵⁾은 직업적 납 노출력이 있었던 ALS 환자의 교차비가 5.7(95% 신뢰구간 1.6~30)인 것으로 보고하였다. Kamel 등⁶⁾도 납에 노출되는 직업에 한 번이라도 종사한 적이 있었던 경우 ALS의 발생 위험성이 대조군에 비해 환자군에서 1.9배(95% 신뢰구간 1.1~3.3) 증가하였다. 이 연구에서는 과거 납 노출일수가 많을수록 교차비가 증가하는 양상을 보였는데, 일생 동안 납 노출일수가 2,000일(약 5.5년) 이상인 경우 환자군의 교차비는 2.3(95% 신뢰구간 1.1~4.9)으로 제시되었다. Qureshi 등⁷⁾에 의하면 기존 연구들에서 ALS의 위험요인으로 제기되었던 육체적 활동, 외상력 등은 ALS의 발생 또는 악화와 관련이 없었으나, 납(p=0.02) 및 살충제(p=0.03)에 대한 노출력은 ALS 환자에서 유의하게 높은 것으로 조사되었다. Turabelidze²⁶⁾ 등은 납 제련소 인근 지역 주민들 중 ALS 환자의 유병률을 조사한 결과 그 표준화 유병률이 6.4(p=0.0437)인 것으로 보고하였다.

Armon 등²⁷⁾은 ALS의 직업·환경적 위험요인들을 조사한 다양한 형태의 연구들에 근거 중심 의학을 적용하여 각 연구들의 근거 수준을 평가하였다. 그 결과 납 노출은 ALS의 발병에 관여할 가능성이 있어 향후 추가 연구가 필요한 위험요인으로 제시되었다. 또한 흡연이 가장 위험성이 높을 것으로 추정된 반면, 외상, 육체적 활동, 농촌 거주, 음주는 위험요인일 가능성이 낮은 것으로 보고하였다. Callaghan 등²⁸⁾의 종설에 의하면 ALS 발생과 직업적 납 노출과의 연관성에 관해 확인된 10개의 연구들을

평가한 결과 이 중 3개의 연구에서 납 노출이 ALS 발병과 유의한 관련이 없는 것으로 보고된 반면, 나머지 7개의 연구는 납 노출과의 관련성을 지지하는 것으로 조사되었다. 이 종설에서 저자들은 납 노출과 ALS와의 관련성을 조사한 연구들의 결론이 상충되는 이유에 대해 고찰하였다. 즉, 이런 연구들이 적은 수의 연구대상자, 회상 바이어스 또는 선택 바이어스의 작용 등 연구 방법의 한계점을 갖고 있을 뿐만 아니라 납 노출이 ALS 발병의 충분한 조건이 되기보다는 다양한 발병 원인 중의 하나로 작용하기 때문인 것으로 설명하였다. 그 예로 납 노출이 DNA의 후생적(epigenetic) 변화를 유발할 수 있다는 최근의 연구²⁹⁾ 결과를 근거로 납과 후생유전자(epigenome)와의 상호작용이 고려되지 않을 경우 ALS와 납 노출과의 관련성을 입증하기 어려움을 암시하였다. 결론적으로 이 종설의 저자들은 아직까지 납 등의 중금속과 ALS 발생과의 관련성에 대한 일치된 증거는 없으나 중금속의 신경독성과 함께 다양한 곳에서 중금속에 노출될 수 있으므로, 그 관련성을 입증하기 위해 추가적인 역학 연구들이 필요함을 설명하였다.

Sutedja 등³⁰⁾은 직업적 노출과 ALS 발생 위험성을 조사하기 위해 51개의 관련 문헌들을 검토하여 직업에 대한 위험 추정치를 확인할 수 있는 12개의 연구들을 최종 선정하였다. 이 연구들을 평가한 저자들은 ALS 발생 위험성을 유의하게 증가시키는 몇 가지 직종들을 제시하였는데, 여기에는 본 증례의 환자와 유사한 기계설비 관련 직종도 포함되어 있었다.

반면 ALS와 납 노출과의 관련성을 지지하지 않는 연구들도 있다. ALS 환자 66명과 대조군 66명을 대상으로 납을 포함하여 9가지 중금속에 대한 직업적인 노출을 조사한 연구⁹⁾에서 ALS 발병과 유의하게 관련된 중금속은 확인되지 않았다. Gunnarsson 등³¹⁾이 진행한 환자-대조군 연구에 의하면 45~79세 사이의 운동 신경원 질환 환자 92명과, 동일 연령대에 속한 372명의 대조군을 비교한 결과 용접은 ALS의 발생 위험성을 유의하게 증가시켰으나(교차비 3.7, 95% 신뢰구간 1.1~13.0), 직업적 납 노출은 유의하지 않았다(교차비 2.8 95% 신뢰구간 0.7~9.2). 환자군 및 대조군 각각 179명을 대상으로 산발성 ALS의 위험요인을 조사한 연구³²⁾에 의하면 중금속 노출은 ALS와 유의한 관련성이 없는 것으로 보고되었다(교차비 1.41, 95% 신뢰구간 0.89~2.25). Guidetti 등³³⁾의 연구에서는 1970년대 이후 납에 오염된 지역에 사는 주민들과 그렇지 않은 지역에 사는 주민들의 ALS 발생률 및 유병률을 성별과 연령별로 표준화하여 비교한 결과 두 지역 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다. Sutedja 등³⁴⁾은 다른 종설을 통해 ALS의 환경적 위험요인을 보고한 다양한 연구들 중 평가가 가능한 연구들에 대해 ALS

위험요인 분류기준(Armon's classification)과 노출평가점수(exposure assessment score)를 개별적으로 적용하여 타당성이 높은 연구들을 선정하였다. 이 중 한 개의 연구에서 납의 교차비가 1을 초과하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 결론적으로 이 종설은 중금속 보다는 살충제가 잠재적인 환경적 위험요인임을 제시하였다.

Ahmed 등¹⁾ 과 Fang³⁵⁾은 각각 최근 종설을 통해 ALS와 관련된 기존의 역학 연구들을 체계적으로 검토한 결과 ALS의 환경적 위험요인에 대해 몇 가지 결론을 제시하였다. 이 중 공통적인 결론을 살펴보면, 우선 ALS와 관련된 다양한 환경적 위험요인들이 제시되고 있으나 이들과 ALS 간의 원인적 연관성이 아직 입증되지 않았고, ALS가 특정한 환경적 위험요인이 단독으로 작용하여 발생할 가능성은 적으며, 궁극적으로 유전적 요인들과 환경적 요인들의 복합적인 상호작용에 의해 유발될 것으로 판단하였다. Ahmed 등¹⁾은 중금속을 포함하여 많은 수의 독성물질들은 산발성 ALS의 발병에 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 특히 Fang³⁵⁾에 의하면 납 노출은 장기간 연구되고 있는 환경적 위험요인으로서 여러 연구들에 의해 ALS와의 연관성이 지지되고 있으나, 대부분의 연구에서 납 노출이 간접적으로 측정된 한계가 있음을 제시하였다.

ALS의 발병과 관련된 공통적인 병리 기전은 세포내 칼슘의 항상성 유지 장애로 추정되고 있는데, 납에 의한 신경독성도 이와 유사한 것으로 알려져 있다⁶⁾. 즉, 칼슘에 의존적인 세포 반응 과정에서 납이 칼슘을 대체할 수 있고, 미토콘드리아의 손상을 유발할 수 있으며, 산화 손상을 유발하기도 하고, 글루타메이트 흥분성세포독성을 증대시켜 신경세포의 손상을 초래할 수 있다⁶⁾. 이런 생물학적 기전을 근거로 혈중 납 농도가 증가될 경우 신경 손상이 악화될 것으로 예측할 수 있는데, 실제로 납의 신경독성작용과 ALS와의 관련성은 일부 증례보고들^{14,36,37)}과 환자-대조군 연구들⁴⁻⁶⁾에 의해 제안되고 있다.

혈중 납 농도의 변화 양상은 작업 환경과 함께 납 노출의 가능성을 지지하는 소견이라 할 수 있다. 본 증례에서 2006년 이후부터 2010년까지 환자의 근무 형태, 작업 종류 등에 특별한 변화가 없었는데도 불구하고 혈중 납 농도가 점진적으로 감소하였다. 이는 사업장 설립 초부터 사용된 구형 소각로가 2003년부터 2006년에 걸쳐 신형 소각 설비로 교체에 따른 작업 환경 개선과 관련이 있을 수 있다. 즉, 즉각적인 보수작업이 요구되는 돌발 상황의 빈도가 줄어들면서 납 노출 기회도 감소할 수 있기 때문이다. 이럴 경우 소각로 시설의 작업환경 개선이 결과적으로 근로자들의 혈중 납 농도 감소에 영향을 주었을 것으로 추정할 수 있다. 그러나 환자는 다른 동료 근로자들에 비해 혈중 납 농도가 전반적으로 높게 유지되었던 점

을 고려할 때 작업 중 납에 노출될 기회가 더 많았을 것으로 판단된다. 또한 일반적으로 체내 납의 반감기가 혈중 납의 경우 30일, 슬개골과 같은 섬유주골에서는 1~5년, 경골과 같은 피질골에서는 10년 이상³⁸⁾으로 알려져 있으므로, 환자의 혈중 납 농도는 작업 중 납에 급성으로 반복 노출된 정도를 반영한다고 볼 수 있다.

국내의 50대 남성 및 일반 인구 전체에서 조사된 혈중 납 평균농도가 각각 3.03 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 2.61 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ³⁹⁾이므로, 환자의 납 농도 범위는 이보다 2~8배가량 높은 수준이라 할 있다. 국내의 퇴직한 납 노출 근로자들과 직업적인 납 노출이 없는 대조군 간에 혈중 납 농도를 비교한 연구⁴⁰⁾에 의하면 퇴직한 납 노출 근로자 131명의 혈중 납 평균 농도가 10.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 조사되었는데, 이는 환자의 혈중 납 평균농도에 비해 낮은 수치라 할 수 있다. 본 증례의 환자가 소속된 사업장의 납 농도가 노출기준 이하라고 가정할 경우 환자의 혈중 납 농도의 최고치인 24.53 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 은 납 취급 사업장의 근로자들의 평균값 이상이라 할 수 있다⁴¹⁾.

일부 환자-대조군 연구들은 납 노출 관련 생물학적 지표로서 혈중 납 농도를 조사하였다. Vinceti 등⁴²⁾은 환자-대조군 연구를 통해 질병 초기에는 정상이었던 혈중 납 농도가 질병이 진행되면서 증가되는 경향을 보고함으로써 ALS의 장애정도와 혈중 납 농도 간에 양의 상관관계가 있음을 제시하였다. Kamel 등⁶⁾의 환자 대조군 연구에 의하면, 연구 시작 2년 전 ALS를 진단 받은 109명의 환자와, 연령, 성별 및 지역별로 짝지는 256명의 대조군을 대상으로 체내 납 농도를 측정하였다. 환자군과 대조군에서의 측정값들을 비교한 결과 뼈 중 납 농도는 양군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 혈중 납 농도의 평균은 각각 5.2 \pm 0.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 3.4 \pm 0.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 환자군의 교차비가 1.9(95% 신뢰구간 1.4~2.6)인 것으로 조사되었다.

납과 관련된 기존의 국내 증례¹⁴⁾를 살펴보면, 해당 환자는 특별한 병력 및 가족력이 없었고 입사한지 11년 후에 발생한 양측 하지의 근력약화 및 근위축으로 ALS를 확진 받았다. 근무 당시 산화납(PbO)이 사용되는 공정에 관여하였고, 퇴사한지 6개월 되는 시점에 측정된 혈중 납 농도가 30.86 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었다. 이 수치는 ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)에서 권장되는 생물학적 노출지표(biological exposure induces, BEI)인 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 를 초과한 것이다. 또한 퇴사한지 약 2년 후의 시점에서 다시 측정된 결과 5.07 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 현저히 감소되었다. 이 시점에서 시행한 X선 형광분석 결과 경골의 납 농도는 3 ppm 이하로 정상 수준이었다⁴³⁾.

작업환경 측면에서 기존 증례와 본 증례를 비교한 결과

두 환자 모두 혈중 납 농도가 높은 수준으로 작업을 중단하거나 노출기회가 줄어들면서 감소되는 경향을 보였고, 작업환경이 열악한 시점에서 방진마스크 등의 적절한 보호 장비를 일상 업무 중에 거의 착용하지 않았다는 점에서 작업 중 납 노출의 가능성을 추정할 수 있다. 그러나 본 증례의 환자는 기존 증례와 달리 작업 중 한 장소에 지속적으로 머무르기 보다는 사업장의 제반 시설들을 찾아가 유지 및 보수작업을 수행하므로, 다양한 장소에서 납에 노출될 가능성이 있다. 또한 납 성분이 함유된 폐기물들이 소각될 경우 기중 납 농도가 상승될 수 있고 연소로 인해 발생된 분진 및 잔해들이 소각로 및 주변 시설에 부착될 수 있으므로, 이에 대한 보수작업 중 납에 노출될 위험성도 배제할 수 없다. 임상적인 측면에서 두 증례의 발병시점, 초기 증상, 전기 생리학적 검사 결과들은 전형적인 ALS의 소견들과 대체로 일치하였으나, 본 증례에서는 기존 증례와 달리 ALS가 신속히 진행되었고 심부정맥혈전증과 폐색전증이 발생되었다.

ALS 환자에서 발생한 혈전증의 사례는 아직 국내 역학조사를 통해 보고되지 않았으며, 납 노출과 심부정맥혈전증 또는 폐색전증과의 관련성에 대한 연구도 현재까지 거의 없는 상태이다^{44,45)}. 그러나 납에 노출된 적혈구의 변화를 관찰한 실험연구⁴⁶⁾와 만성 납 중독환자에서의 상대정맥혈전증에 관한 증례보고⁴⁴⁾ 등은 납 노출이 정맥 혈전형성에 관여할 수 있는 근거를 제시하였다. Qureshi 등⁴⁵⁾에 의하면 ALS 환자에서 심부정맥혈전증의 발생 위험성이 증가하는데, ALS 환자의 심부정맥혈전증과 폐색전증의 연간 발생률은 각각 2.7%, 1.6%로 조사되었다. Elman 등⁴⁷⁾도 ALS 환자에서 정맥 혈전색전증의 연간 발생률이 1,000명당 33.1명(95% 신뢰구간 17.5~55.3)인 것으로 보고하였는데, 이는 급성뇌경색환자 또는 척추손상환자에서 보다는 낮았으나 일반 인구 집단에 비해 높은 수준이었다. 이런 연구들에 근거하여 본 증례의 심부정맥혈전증 및 폐색전증은 납 노출에 의해 일차적으로 발생했을 가능성 보다는 ALS로 인한 하지의 거동 감소에 의해 발생했을 가능성이 더 높을 것으로 추정된다.

결과적으로 본 증례의 환자는 13년 간 해당 사업장에 근무하면서 보호 장비를 거의 착용하지 않았고, 근무 장소 이외에서 고농도의 납에 노출될 가능성이 낮았으며, 동료근로자들에 비해 높은 수준의 혈중 납 농도를 보이면서 작업환경 개선 이후에 혈중 납 농도가 감소되었고, 사업장 방문 조사 시 채취된 시료부터 납이 검출되었음을 고려할 때, 이런 작업환경은 환자의 납 노출 가능성을 지지한다고 볼 수 있다. 또한 현장 방문을 통한 조사 내용 및 기타 확인 가능했던 자료들을 근거로 납의 주요 노출원은 소각로 내부 및 관련 시설에 대한 매일 2~3시간의 예방정비작업, 소각로 시설의 돌발 상황에 대한 비정기적

인 보수작업, 파이프 등의 절단과 교체 작업, 3개월 간격으로 1주간 7시간 정도의 대보수작업 등에서 발생하는 분진 또는 연소 잔해로 추정된다.

본 증례는 산업재해보상보험 요양급여 신청 결과 직업관련성 질환으로 승인되었으나, 환자의 ALS가 납 이외의 다른 위험 요인들에 의해 발생했을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 본 증례의 혈중 납 농도 수준과 작업환경을 고려할 때 작업 중 납에 노출될 가능성이 높고, 기존의 연구들에서 납을 포함한 중금속은 ALS의 직업·환경적 유해요인들 중 관련성이 비교적 높은 것으로 제시되고 있어 본 증례의 ALS와 납 노출과의 관련성은 인정될 수 있다고 판단된다.

본 증례보고는 ALS와 납 노출과의 관련성을 연구하는데 몇 가지 제한점들을 갖고 있다. 첫째, 환자의 납 노출 가능성은 작업환경, 혈중 납 농도 및 현장 시료 분석 결과를 통해 추정된 것이며, 납 성분이 함유된 유해물질이나 도구 등을 환자가 직접 취급했었는지 정확히 확인할 수 없었다. 둘째, 정기적인 정비 업무를 제외하고 환자에게 당일 배정되는 작업의 종류와 빈도가 일정하지 않으며, 각종 기계 설비에 대해 수리, 용접, 절단, 도장 등의 다양한 작업을 수행하였기 때문에 납에 실제적으로 노출된 시간과 빈도를 정량적으로 조사하기 어려웠다. 셋째, 시료 채취 방법의 한계점이 있었다. 즉, 환자가 사업장 내의 여러 부서와 시설에서 근무하였으나 사업장 시료 채취는 환자가 과거에 빈번히 작업했던 장소에서만 이루어진 것이므로, 사업장 내의 다른 주요한 납 노출원이 포함되지 않았을 가능성이 있다. 또한 시료 채취 시점이 환자의 근무 시점과 다르기 때문에 환자가 근무했던 과거의 작업환경을 충분히 반영한다고 보기 어렵다. 넷째, 환자가 근무했던 사업장에 산재하는 각종 폐기물들의 건강 유해성 또는 이들이 소각되면서 이차적으로 생성될 수 있는 유해요인들에 의한 영향은 평가되지 않았다. 마지막으로, 혈중 납 농도 이외 다른 생물학적 노출지표들이 측정되지 않았다.

이런 한계점에도 불구하고 ALS의 병인이 정립되어 있지 않은 상황에서 ALS가 발병 시 지속적으로 진행하며 이에 대한 효과적인 치료도 없으므로, 사전주의 원칙(precautionary principle)⁴⁸⁾을 적용할 경우 본 증례보고는 납 노출이 예상되는 근로자에서 ALS의 발생을 예방하기 위한 건강 관리 및 작업 환경 개선의 근거로 활용될 수 있을 것이다. 결론적으로 본 증례보고의 의의는 설비유지보수 근로자의 직업적 납 노출과 ALS 발생과의 관련성을 고찰함으로써, 납 노출이 ALS의 위험요인으로서 연구될 수 있는 근거와 이런 연구의 필요성을 제안하는 데 있다. ALS 발생과 납 노출과의 원인적 연관성을 입증하기 위해서는 체계적인 대규모 역학 연구들이 필요

할 것이다.

요 약

목적: ALS는 진행적인 운동신경원 질환으로 뇌와 척수의 상부 및 하부 운동신경원 전체의 퇴행을 유발하여 궁극적으로 호흡부전에 의한 사망에 이르게 된다. 현재 이 질환의 병인이 명확히 밝혀져 있지 않으나, 여러 연구들을 통해 ALS의 잠재적 위험요인으로서 환경적 노출이 제시되고 있다. 이 중 납 노출과의 직업적 관련성에 대해서는 많은 논란이 있어왔다. 이에 본 저자들은, ALS의 발생에 미치는 납 노출의 잠재적 위험성을 지지하는 근거로서, 폐기물처리사업장의 설비 점검 및 보수에 종사했던 근로자에서 발생한 ALS 사례를 보고하고자 한다.

방법: ALS의 진단을 확인하기 위해 면담 조사 및 진료 기록을 통해 ALS 확진 시점까지의 임상 경과와 각종 검사 결과를 검토하였고, ALS 발병과 업무와의 관련성을 평가하고자 환자의 근무력, 근로자건강진단결과, 작업 내용 및 작업환경 등을 조사하였다. 특히 납 노출 가능성을 입증하기 위한 추가 조사로서 환자의 사업장에서 시료를 채취하여 시료 중 납 함유량을 분석하였다. 또한 본 증례를 통해 제안된 ALS와 납 노출의 관련성을 지지하는 근거를 확보하고자 국내의 역학조사를 통해 보고된 증례보고와 기타 관련 문헌들을 고찰하였다.

결과: 본 증례의 환자는 특이 병력 및 ALS의 가족력이 없었고 작업 환경 이외에서 납에 노출될 가능성은 적었다. 환자는 임상 증상 및 전기 생리학적 검사 등을 통해 ALS를 확진 받았고, 최초 증상의 발현 시점으로부터 1년 이내에 호흡부전이 발생하여 기관절개술 및 기계호흡을 받았다. 또한 사지의 근력 약화가 진행되는 상황에서 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 합병증도 경험하였다. 작업환경 측면에서 환자는 ALS 발병 전까지 해당 사업장에서 약 13년간 근무를 했고, 보호 장비를 거의 착용하지 않은 채 사업장의 여러 장소에서 각종 시설들에 대해 유지보수작업을 수행하였으며, 근무 중 정기적으로 측정된 혈중 납 농도가 동료 근로자들에 비해 높게 유지되었다. 또한 사업장 방문 시 채취한 시료로부터 납 성분이 검출되었고, 체내 납 농도 또는 직업적 납 노출과 ALS와의 관련성을 지지하는 다수의 연구 결과들도 확인되었다. 그러나 개별 연구들을 대상으로 대규모의 체계적 문헌 고찰을 수행한 최근 연구들에 의하면 ALS와 원인적 관련성이 있는 직업·환경적 위험요인은 아직 밝혀지지 않은 것으로 나타났다. 결과적으로 환자의 과거 작업환경은 ALS의 발생에 일부 기여할 수 있으나 납 노출과 함께 다른 원인들도 ALS 발병에 영향을 주었을 가능성이 있다.

결론: 본 증례는 연구의 제한점을 갖고 있으며 납과 ALS와의 원인적 연관성이 아직 입증되지 않았으므로, 본 증례만으로 납 노출과 ALS 발병 간의 직업적 관련성을 확정하기는 어려울 것으로 판단된다. 그러나 노출과 ALS와의 관련성에 대한 연구가 최근까지 지속되면서 일부 연구들에 의해 납이 ALS의 잠재적인 위험요인으로 제시되고 있다. 따라서 본 증례는 직업적 납 노출과 ALS와의 관련성을 지지하는 근거로서 활용될 수 있으며, 납 노출이 예상되는 근로자들의 ALS 예방을 위한 건강관리 및 작업환경 개선에도 도움을 줄 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Ahmed A, Wicklund MP. Amyotrophic lateral sclerosis: what role does environment play? *Neurol Clin* 2011;29(3):689-711.
- 2) Bastos AF, Orsini M, Machado D, Mello MP, Nader S, Silva JG, da Silva Catharino AM, de Freitas MR, Pereira A, Pessoa LL, Sztajnbok FR, Leite MA, Nascimento OJ, Bastos VH. Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? *Neurol Int* 2011;3(1):e4.
- 3) Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010;171(10):1126-33.
- 4) Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991;41:1077-84.
- 5) Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish motor neuron disease register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1200-6.
- 6) Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, Sandler DP. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005;2(3-4):195-201.
- 7) Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, Ferrante K, Newhall K, Myers D, Hilgenberg S, Smart R, Brown RH, Cudkovic ME. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:173-82.
- 8) Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986;123:790-9.
- 9) Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1986;5(1):29-38.
- 10) McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G.

- Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145(12):1076-88.
- 11) Cavalleri A, Minoia C, Ceroni M, Poloni M. Lead in cerebrospinal fluid and its relationship to plasma lead in humans. *J Appl Toxicol* 1984;4(2):63-5.
 - 12) Kapaki E, Segditsa J, Zournas C, Xenos D, Papageorgiou C. Determination of cerebrospinal fluid and serum lead levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurological diseases. *Experientia* 1989;45(11-12):1108-10.
 - 13) Kamel F, Umbach DM, Stallone L, Richards M, Hu H, Sandler DP. Association of lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2008;116:943-7.
 - 14) Oh SS, Kim EA, Lee SW, Kim MK, Kang SK. A case of amyotrophic lateral sclerosis in electronic parts manufacturing worker exposed to lead. *NeuroToxicology* 2007;28:324-7.
 - 15) Korea occupational safety and health research institute. Technical guidelines for working environment measurement and analysis. Available: <http://www.kosha.or.kr/bridge?menuId=524>[cited 15 December 2009]. (Korean)
 - 16) Silani V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretto A, Ticozzi N, Maderna L. The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. *Arch Ital Biol* 2011;149(1):5-27.
 - 17) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497-503.
 - 18) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9.
 - 19) Wang S, Melhem ER, Poptani H, Woo JH. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2011;8(1):63-71.
 - 20) Sunghim Oil & Chemical Co., Ltd. Business Area(Certifications, Construction Progress, Establishments). Available: <http://www.esunghim.com/>[cited 2005]. (Korean)
 - 21) Ewa Naganska, Ewa Matyja. Amyotrophic lateral sclerosis - looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathol* 2011;49(1):1-13.
 - 22) Logroschino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E; EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;81:385-90.
 - 23) Kim EA. Occupational neurological disorders: a case of amyotrophic lateral sclerosis in a paint worker(translated by Yoon IK). *Industrial Health* 2005;212:4-8. (Korean)
 - 24) Kim EA. Occupational neurological disorders: amyotrophic lateral sclerosis(translated by Yoon IK). *Industrial Health* 2005;211:30-4. (Korean)
 - 25) Choy S, Kim JW. A case of amyotrophic lateral sclerosis in a worker treating pesticide wastes. *Korea J Occup Environ Med* 2011;23(4):480-7. (Korean)
 - 26) Turabelidze G, Zhu BP, Schootman M, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, Williamson D, Simoes E. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Jefferson County. Missouri. 1998-2002. *Neurotoxicology* 2008;29:81-6.
 - 27) Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003;22(4):217-28.
 - 28) Callaghan B, Feldman D, Gruis K, Feldman E. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegenerative Dis* 2011;8(1-2):1-8.
 - 29) Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, Sanchez BN, Wright RO, Cantonwine D, Lazarus A, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Tellez-Rojo MM, Hernandez-Avila M. Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ Health Perspect* 2009;117:1466-71.
 - 30) Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJ, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JJ, van den Berg LH. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5-6):295-301.
 - 31) Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B, Axelsson O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 1992;49:791-8.
 - 32) Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 2006;27(3):130-5.
 - 33) Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, Marcello N, Vinceti M, Cavalletti S, Marbini A, Gemignani F, Colombo A, Ferrari A, Vivoli G, Solime F. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1996;15(6):301-12.
 - 34) Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JH, van den Berg LH. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5-6):302-9.
 - 35) Fang F. Epidemiologic studies of amyotrophic lateral sclerosis. Department of medical epidemiology and biostatistics. Karolinska Institutet. Stockholm. Sweden. 2010. pp 6-7.
 - 36) Petkau A, Sawatzky A, Hillier CR, Hoogstraten J. Lead content of neuromuscular tissue in amyotrophic lateral sclerosis: case report and other considerations. *Br J Ind Med* 1974;31:275-87.
 - 37) Couratier P, Bernet Bernady P, Truong T, et al. Lead

- intoxication and amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol Paris* 1998;154:345-7.
- 38) Hu H, Rabinowitz M, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect* 1998; 106(1):1-8.
- 39) Korean National Health and Nutrition Examination Survey. The 2010 National Health Statistics (translated by Yoon IK). Available: <http://knhanes.cdc.go.kr/>[cited 5 March 2012]. (Korean)
- 40) Kim NS, Kim JH, Lee BK. The effect of body Lead burden on neurobehavioral function in retired Lead workers. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2010;20(3): 156-67. (Korean)
- 41) Kim NS, K JH, J BK, Kim HS, Ahn KD, Lee BK. The association of lead biomarkers of lead workers with airborne lead concentration in lead industries. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2007;17(1):43-52. (Korean)
- 42) Vinceti M, Guidetti D, Bergomi M, Casel-grandì E, Vivoli R, Olmi M, Rinaldi L, Rovesti S, Solime F. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1997;18:87-92.
- 43) Kim EA. Occupational neurological disorders: a case of amyotrophic lateral sclerosis in an electronic parts manufacturing worker (translated by Yoon IK). *Industrial Health* 2006;213:17-24. (Korean)
- 44) Kökçü S, Aksoy DY, Altundag K, Usalan C. Superior vena cava thrombosis in chronic lead exposure-a case report. *Angiology* 2003;54(4):481-3.
- 45) Qureshi MM, Cudkovicz ME, Zhang H, Raynor E. Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007;68(1):76-7.
- 46) Shin JH, Lim KM, Noh JY, Bae ON, Chung SM, Lee MY, Chung JH. Lead-induced procoagulant activation of erythrocytes through phosphatidylserine exposure may lead to thrombotic diseases. *Chem Res Toxicol* 2007;20(1):38-43.
- 47) Elman LB, Siderowf A, Houseman G, Kelley M, McCluskey LF. Venous thrombosis in an ALS population over four years. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6(4):246-9.
- 48) Institute of Medicine (US) Roundtable on Environmental Health Sciences, Research, and Medicine. *Environmental Health Sciences Decision Making: Risk Management, Evidence, and Ethics - Workshop Summary*. National Academies Press (US). Washington (DC). 2009. pp 16-8.