

## 직업적 노출에 의한 스티븐스-존슨 증후군에서 트리클로로에틸렌의 노출수준 - 3예의 사례와 문헌고찰을 중심으로

한국산업안전공단 산업안전보건연구원, 한국산업안전공단 반월시화지역산업보건센터<sup>1)</sup>,  
한국산업안전공단 산업보건국<sup>2)</sup>

이선웅 · 김은아 · 김대성<sup>1)</sup> · 고동희 · 강성규<sup>2)</sup> · 김병규<sup>2)</sup> · 김민기

— Abstract —

### Exposure Level of Trichloroethylene in Stevens-Johnson Syndrome Due to Occupational Exposure - 3 Case Reports and a Review of Other Cases

Sun-Wung Lee, Eun-A Kim, Dae-Sung Kim<sup>1)</sup>, Dong-hee Koh, Seong-Kyu Kang<sup>2)</sup>,  
Byung-Kyu Kim<sup>2)</sup>, Min-Ki Kim

Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA),  
Banwol-Sihwa Regional Center for Occupational health, KOSHA<sup>1)</sup>,  
Department of Occupational Health, KOSHA<sup>2)</sup>

**Back ground:** Trichloroethylene (TCE) has been reported to be related to severe generalized exfoliative dermatitis frequently accompanied by toxic hepatitis. The measurements of environmental exposure were limited in the previous case reports and the reported exposure values were also diverse. We reviewed three cases of Stevens-Johnson syndrome associated with TCE. The work environment was measured by the Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA) after the cases occurred. From the study results, we intended to clarify the relationship between TCE exposure level and Stevens-Johnson syndrome.

**Case report:** Case 1. A 24-year-old Filipino female worker developed a skin rash 35 days after starting to use TCE for degreasing. The skin rash developed into a bullous eruption and the liver function findings were abnormal. She was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis. She died of hepatic failure 39 days after the onset of the first symptom. She had no previous history of taking medicine or viral infection. The work environment measured 22.0 to 32.3 ppm (personal exposure level) with TWA. Case 2. A 47-year-old Korean male worker developed a skin rash, 20 days after starting to use TCE for degreasing. The skin rash developed into a bullous eruption and the liver function findings were abnormal. He was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome, toxic hepatitis and sepsis. He died of hepatic failure and sepsis 42 days after the onset of the first symptom. He had no previous history of taking medicine or viral infection. The work environment measured 30.1 ppm (personal exposure level) and 116.5~229.7 ppm (area exposure level close to the degreasing machine) with TWA. Case 3. A 22-year-old Vietnamese female worker developed a skin rash 30 days after starting to use TCE for degreasing. The skin rash developed into a bullous eruption and the liver function findings were abnormal. She was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis. Her symptoms improved and she was discharged 37 days after the onset of the first symptom. She had no previous history of taking medicine or viral infection. The work environment measured 107.2 ppm (personal exposure level) with TWA.

**Discussion:** These three case reports and the previously reported cases indicated that the majority of

people susceptible to TCE develops Stevens-Johnson syndrome after high-level TCE exposure (above the TWA occupational exposure limit of 50 ppm). Therefore, work environmental survey and improvements to the TCE degreasing process are essential to prevent high exposure. Furthermore, considering the consistency of the latency period in symptoms and the possibility of sensitization in low-level exposure, we recommend that the first specific health examination also should be conducted 1 month after workers have commenced working.

**Key Words:** Stevens-Johnson syndrome, Trichloroethylene, Exposure level

## 서 론

트리클로로에틸렌 (Trichloroethylene, TCE ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ ))은 1908년 상업적으로 합성된 이후 뛰어난 탈지작용으로 인해 사용량의 80% 가량이 자동차 또는 금속 산업에서 금속부품의 탈지(degreasing) 용매로 활용되어왔으며, 그 외에도 희석제, 세척제 및 다양한 제품의 중간산물로도 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 우리나라에서도 탈지 공정을 포함한 다양한 산업 공정에서 사용되고 있으며 2004년 1,540개 소의 사업장에서 5,900여 명의 근로자가 TCE를 취급하고 있으며, 년 간 7,849톤이 취급되고 있다<sup>2)</sup>.

TCE의 건강영향으로는 중추신경계 억제작용과 3차 신경 손상 등의 신경독성<sup>3)</sup>, 심부정맥, 간 독성<sup>4)</sup>, 신 독성<sup>5)</sup>, 국소적 피부자극 등이 일반적으로 알려져 있으나, 이 외에도 심각한 전신적 피부염이 발생할 수 있는 것으로 몇몇 사례들을 통해서 보고되어 왔다. 이는 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome) 또는 독성 표피 괴사용해증(toxic epidermal necrolysis) 등의 전신적 벗음피부염(generalized exfoliative dermatitis)의 형태로 나타나는 경향이 있으며, 이러한 전신적 벗음피부염의 발생시에는 독성 간염이 흔히 동반되는 것으로 사례 보고들에서 발견되고 있다<sup>6)</sup>.

TCE 노출과 연관된 전신적 벗음피부염은 1974년 Bauer와 Rabens<sup>7)</sup>가 처음 보고한 이래 지속적으로 보고되어 왔으며<sup>8-12)</sup> 국내에서도 홍덕표 등<sup>13)</sup>, 채희복 등<sup>14)</sup>, 강성규 등<sup>15)</sup> 및 채홍재 등<sup>16)</sup>에 의해 보고되었다. 이러한 기존의 국내외의 사례보고들을 볼 때, 노출 후 증상발생까지의 기간은 14일에서 35일 사이로 비교적 일관된 결과를 유지하고 있지만, 보고된 21사례들 중 TCE의 개인 노출량을 정확하게 추정하기 위한 노출평가가 수행된 사례는 5사례뿐이었으며 추정되는 노출량 역시 매우 다양하여, TCE의 노출수준과 전신적 벗음피부염 발생의 연관성에 대한 이해에 어려움이 있었다.

이에 본 연구는 최근 우리나라에서 발생한 TCE 노출에 의한 것으로 판단되는 스티븐스-존슨 증후군 3예를 조사하고, 각 사례들에서 질병 발생 당시와 최대한 유사한

환경을 재연하여 각 환자별 TCE의 노출수준을 추정하였으며, 이를 통해 TCE의 직업적 노출수준과 스티븐스-존슨 증후군을 포함하는 전신적 벗음피부염 발생의 관계를 이해하고자 하였다. 이는 결국, TCE에 의한 전신적 벗음피부염의 발생과정에서 노출수준의 영향을 명확히 하여 추후 예방대책 수립에 도움을 주리라 판단하였다.

## 사례보고

### 사례 1

환자: 재○○. 여, 24세, 필리핀 인

주소: 피부 벗음을 동반한 전신의 피부 발진 및 가려움증, 기침

현병력: 환자는 2005년 10월 31일부터 핸드폰의 금속 외장부품을 광택 연마, TCE를 이용한 세척, 선별검사 및 포장하는 소규모 사업장에서 일을 시작하였으며, 업무를 시작한지 35일 후부터 귀 뒤 부위와 허벅지가 가렵기 시작하며 발진이 발생하였다. 환자는 시간이 지나면서 전신으로 발진 및 가려움증이 번졌으며 상체에서부터 표피가 벗겨지는 증상이 동반되어 증상발생 5일 후 개인의원을 내원하였다. 환자는 상태 호전 없어 증상발생 13일 후 모 병원에 입원 하였으며, 치료 받던 중 고열과 황달증상이 발생하고 간 기능 저하소견이 발견되어 급성간염 진단 하에 증상발생 21일 후 모 의료원으로 전원 되었다. 전원 후 환자는 고열이 지속되고 피부병변은 가피가 형성 되었으며 간 기능 수치 역시 증가하는 양상이 지속되었다. 환자는 증상발생 39일 후 간 기능의 악화로 인한 간 부전으로 사망하였으며, 사인은 전신적 벗음피부염과 동반된 원인을 알 수없는 물질에 의한 독성간염으로 추정하였다.

개인력 및 과거력: 환자는 과거력과 가족력상 특이 사항 없었으며, 음주와 흡연은 하지 않았다.

환자는 최근 증상 발생 이전에 기생충 약 등의 약물을 복용하거나 예방접종을 받은 적이 없었다.

직업력: 환자는 2003년 12월 산업연수생으로 입국하여 2005년 2월까지 전자기기회사 생산 팀에서 근무하다가 2005년 7월에서 9월까지 실크스크린 인쇄 사업장에서 인

쇄 작업을 하였으며, 2005년 10월 31일부터 핸드폰의 금속 외장부품을 가공하는 업체에서 근무하기 시작하였다. 이 사업장의 작업공정은 광택연마공정, TCE를 이용한 증기 탈지 세척공정 및 선별검사 및 포장공정의 순서로 진행되며, 각 공정은 별도의 작업공간으로 분리되어 있었으나 문으로 연결되며 항상 문이 열려져 있는 상태였다. 세척공정은 TCE액이 담긴 세척조에 4단계로 금속부품이 담긴 트레이를 담갔다 빼는 작업이었으며, 환자는 야간작업반에(저녁 9시~오전 8시) 소속되어 주로 선별검사 작업을 하였으나 작업량이 많을 때는 간헐적으로 세척작업에 참여하기도 한 것으로 판단된다. 동료 필리핀 근로자들은 야간작업 시에는 검사작업자 중 세척작업에 익숙한 4명이 2시간 간격으로 세척작업을 돌아가면서 하였으나, 환자는 이와 같은 주기적인 세척작업에 참여 하지는 않고 1일 1~2회 정도만 했다고 진술 하였다. 하지만 면담을 시행한 당시의 정황 상 환자가 그 이상으로 세척 작업을 수행하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 세척작업실의 벽면에는 환풍기 1대가 가동되고 있었고, 세척작업 시에는 방진마스크를 착용하였으며 선별검사작업 시에는 보호구는 착용하지 않았다.

임상검사 소견 및 질병 경과: 2005년 12월 20일 최초 시행한 혈액검사에서 백혈구 및 호산구증가증 소견(백혈구 21,000 개/mm<sup>3</sup>, 호산구 12.9%)이 관찰 되었으며, 생화학 검사에서 AST (aspartate aminotransferase) 170 IU/L, ALT (alanin aminotransferase) 395 IU/L로 상승되어 있었다. 12월 28일 전원 후 시행한 임상검사서 PT (prothrombin time)는 13.6초로 급성 간 기능 악화소견을 나타내었으며, 1월 2일 시행검사서 간 기능 악화 양상이 지속되었다(AST 936 IU/L, ALT 500 IU/L). 1월 13일 AST 362 IU/L, ALT 382 IU/L로 상수치가 다소 감소하는 양상을 나타내며 전격성 간염에 의한 급성 간 부전 소견을 나타내었다. 바이러스

감염에 대한 혈청학적 검사에서 A형, B형, C형 간염, CMV (cytomegalovirus), HIV (human immunodeficiency virus) 감염에 대한 증거는 없었으나, EBV (Epstein-Barr virus)에 대하여 EBV-VCA IgG(+), EBV-VCA IgM(+) 및 EBV-EBNA IgG(+)<sup>1</sup>의 소견을 보였다. EBV-VCA IgM(+)인 점에서 감염성 단핵구증을 의심할 수도 있으나, 동시에 EBV-EBNA IgG(+) 소견을 보이며 말초 혈액도말 검사에서 비정형 림프구 (atypical lymphocyte)가 발견되지 않고, 간 기능 수치 의 심한 상승이 동반된 감염성 단핵구증에서는 매우 드문 점 및 EBV 감염과 스티븐스-존슨 증후군과의 관련 사례보고가 거의 없는 점으로 환자의 피부증상과 독성간염이 감염성 단핵구증의 합병증이거나 EBV 감염에 의한 스티븐스-존슨 증후군으로 판단하기는 가능성이 떨어진다고 판단하였다. 그 외 랩토스피라증, 유행성 출혈열 및 쓰쯔가무시증에 대한 항체와 혈액, 대·소변, 가래의 미생물 배양검사 및 ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)는 음성소견을 보였으며, 항핵항체는 약한 양성소견을 나타냈다. 환자의 사망 후 시행한 간 조직 검사에서 간정맥과 간문맥 주위에 특징적인 광범위한 간세포 괴사, 세포내 담즙정체, 공포성 변성(ballooning degeneration)을 보이며 손상부위와 혈관벽에 임파구와 다핵 백혈구가 관찰되었고, 간 초음파검사에서는 간 비대가 관찰되었다. 바이러스검사와 간 조직검사를 통해 환자의 간 기능 장애는 독성간염에 의한 전격성 간염으로 진단되었다. 피부소견 상 초기의 발진이 10여 일 만에 전신으로 퍼졌으며 발진에서 표적모양 병변이 발견되었고, 표피 벗음이 전신에 걸쳐 발생하였으며 가피가 발생하였다(Fig. 1). 환자는 식사가 곤란한 구강의 통증을 호소하는 구강 점막의 침범을 보였으며, 피부조직 검사는 각화부전, 기저세포의 수포화, 상부진피의 만성 혈관의 염증 소견을 나타내었다. 피부 조직 소견과 임상양상을 고려할



Fig. 1. Exfoliation with scaling in case 1.

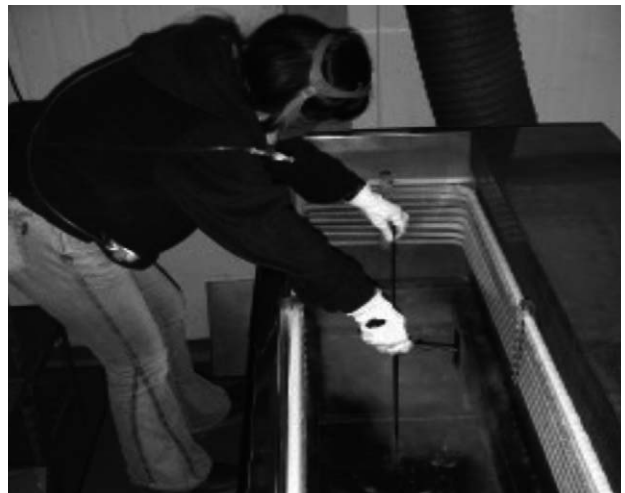


Fig. 2. Work simulation of TCE degreasing in case 1.

**Table 1.** Personal exposure level of TCE (TWA) in case 1

Process	Name	Exposure level (ppm)	Remark
Inspection · Packing	K**	13.36	
Inspection · Packing	Y○○	12.84	
Inspection · Packing	B**	11.61	
Inspection · Packing	M**	13.25	
Inspection · Packing	R**	9.02	
Inspection · Packing	Y**	11.34	
Degreasing · Inspection	E**	32.34	Co-worker simulated degreasing process 3 times (23 min)
Degreasing · Inspection	M**	21.97	Co-worker simulated degreasing process 4 times (39 min)

때 환자의 벗음피부염은 스티븐스-존슨 증후군에 의한 것이며, 동반된 독성간염의 진행으로 인한 간 부전으로 사망한 것으로 판단되었다. 또한 환자의 스티븐스-존슨 증후군과 독성간염의 원인에 대해 일반적으로 알려진 비직업적 요인들이 감별 되었다고 판단되어 직업적 유발가능 물질인 TCE에 대해 노출평가가 시행되었다.

노출평가: TCE의 노출량을 평가하기 위해 환기시설과 보호구착용을 환자의 업무당시와 동일하게 한 후 업무내용을 재연하여 개인 노출량을 평가하였고(Fig. 2), 동일 업무 종사 근로자들에 대한 생물학적 노출지표를 평가하였다. 시간가중평균치(time weighted average, TWA) 개인노출량 평가는 Table 1과 같으며, 환자의 실제 업무내용에 근접하는 것으로 추정된 1일 3~4회의 세척작업을 시행한 2인의 경우 각각 TWA 32.3 ppm 및 TWA 21.97 ppm이었다. 또 세척작업을 수행한 2인에 대하여 5차례의 세척작업에서 단기간 노출량(short term exposure limit, STEL)을 평가하였으며, 평균은 69.23 ppm이었고 최고 노출수준은 104.3 ppm이었다. 세척조 근처(1 m 거리)와 검사작업실에서 시간에 따른 TCE 농도를 지역시료로 측정하였으며 측정 최고치는 세척조 38.2 ppm, 검사실 15.0 ppm이었다. 생물학적 노출지표는 요중 삼염화초산(trichloroacetic acid) 및 요중 총삼염화물에 대해 세척작업을 한 근로자 3명(작업재연 근로자 2인 포함)과 세척작업에 참여하지 않은 근로자 4명을 대상으로 시행하였는데, 삼염화초산 및 총삼염화물의 반감기를 고려하여 작업 전, 후 및 재연작업 종료 62시간 후에 채취하였다. 세척작업에 참여한 3인에서 재연작업 종료 62시간 후에 요중 삼염화초산과 요중 총삼염화물이 참고값을 초과하고 있음을 확인할 수 있었다(Table 2).

## 사례 2

환자: 김○○, 남, 47세

주소: 전신의 피부 발진

현병력: 환자는 2005년 11월 22일부터 조립용 가구제품의 금속 프레임을 TCE를 이용한 세척, 건조 및 분체 도장하는 소규모 사업장에서 일을 시작하였으며, 업무를 시작한지 20일 후부터 복부에 반점성 발진이 발생하였다. 이 병변은 곧 배 전체와 가슴으로 번지고 양쪽 종아리에도 발생 하였으며 융합하여 커지는 양상으로 진행되었고, 증세 발생 후 10여 일 후에는 얼굴을 제외한 전신으로 확산되었다. 환자는 심한 통증이나 가려움증이 없어 계속 업무를 하던 중, 증상발생 20일 후 모 정형외과의원을 내원하여 약물치료를 받았지만 증세호전이 없었고, 증상발생 25일에는 얼굴에도 병변이 나타나며 표피 벗음이 발생하여 대학병원 피부과에 내원하여 독성홍반(toxic erythema)으로 진단받고 약물치료를 받았다. 환자는 증상발생 32일 호흡곤란 증상과 피부 증상 악화로 모 대학병원 응급실을 통해 입원하였으며, 입원 후 전신의 표피 벗음과 가피가 형성되고 간 기능 장애가 발견되었으며 발열 증세가 나타났다. 증상발생 39일 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피피사용해증, 전격성 간염, 패혈증으로 진단되었으며, 증상발생 42일 전격성 간염 및 피부병변에 의한 패혈증으로 사망하였다.

개인력 및 과거력: 환자는 가족력 상 특이 사항 없었으며, 과거력 상 입원치료나 만성질환의 병력은 없었다. 최근 기생충 약 등의 약물을 복용하거나 예방접종을 받은 적이 없었으며, 음주력은 13년 전 술을 끊었으나 최종 근무처에 입사한 후에는 일이 힘들어 거의 매일 음주를 했다고, 흡연은 20갑년(pack-year) 가량이었다.

직업력: 환자는 2005년 8월 까지 과거 10여 년간은 섬유공장장에서 물품적재 업무 등을 하였으며, 그 후 현 사업장에 입사하기 전까지 2~3개월간 금형 사출, 도금 등의 다양한 사업장에서 일용직으로 근무 하였다. 환자는 2005년 11월 21일부터 본 사업장에서 일을 시작하였으며, 사업장의 작업공정은 사무용 가구나 조명기구에 사용

Table 2. Biologic exposure level of TCE in case 1

Process	Name	Pre-work (2/1)			Post-work (2/1)			62hr after work (2/4)		
		TCAA* (mg/g Cr)	TCE† (mg/g Cr)	Total trichloride (mg/g Cr)	TCAA	TCE†	Total trichloride	TCAA	TCE†	Total trichloride
Degreasing · Inspection (simulation)	M**	42.4	146.9	89.3	74.9	57.8	132.8	305.4	272.5	577.9
Degreasing · Inspection (simulation)	E**	106.0	38.8	144.8	60.7	54.7	115.4	208.9	362.6	571.4
Degreasing · Inspection	R**	36.2	29.1	65.3	48.8	75.7	124.5	228.3	271.0	499.3
Inspection · Packing	G**	53.0	48.0	101.1	92.3	65.1	157.4	81.1	59.8	140.9
Inspection · Packing	Y**	26.4	68.8	95.3	45.1	94.7	139.7	78.4	58.3	136.7
Inspection · Packing	K**	88.1	233.8	321.9	112.4	216.2	328.6	112.6	119.5	232.1
Inspection · Packing	Y○○	44.7	129.1	173.8	56.8	116.5	173.2	141.0	46.9	187.9

\*: Trichloroacetic acid, †: 2,2,2-trichloroethanol

되는 금속프레임을 납품받아 TCE를 이용한 증기 탈지 세척 후 건조시켜 분체도장을 하고 검사 및 포장하여 납품하는 공정이었다. 각 공정은 별도의 작업공간으로 분리되지 않았으며, 환자는 주로 세척작업을 하였고 검사 및 포장작업도 간헐적으로 병행하여 수행하였다. 세척작업공정은 TCE액이 담긴 세척조에 금속제품이 걸린 호이스트 크레인을 담갔다 빼는 작업이었으며, 세척된 제품은 트롤리 컨베이어에 매달아져 분체도장 작업공간으로 이동된다. 세척작업은 평균 1회 15분 정도 1시간당 4-5회 시행되었으며, 세척조의 내부열선을 약 80℃로 가열시켜 TCE 증기가 피 세척물 상방에까지 올라오는 것을 확인한 후 가열전원을 끄는 방식으로 진행되었다. 따라서 비숙련자의 경우 세척조 가까이서 내부를 확인하는 과정에 많은 시간이 소요될 가능성이 있었다. 세척조의 냉각코일은 작동되지 않았으며, 세척조 주변에는 국소환기 시설이 갖추어져 있지 않았다. 환자는 세척작업당시 분진 마스크를 쓰고 작업하였다.

진찰소견: 2006년 1월 11일 입원당시 전신의 홍반성 발진, 얼굴의 표피 벗음, 전신의 부종 및 양쪽 눈의 결막 충혈과 분비물 관찰되었고, 호흡음은 거칠었으나 수포음이나 천명은 들리지 않았다.

임상검사 소견 및 질병 경과: 2006년 1월 11일 최초 시행한 혈액검사에서 백혈구 및 호산구증가증 소견(백혈구 33,800 개/mm<sup>3</sup>, 호산구 10.7%)이 관찰되었으며, 생화학 검사에서 AST 889 IU/L, ALT 1894 IU/L, ALP (alkaline phosphatase) 125 IU/L, LDH (lactic dehydrogenase) 1,665 IU/L, 총 단백질 5.3 g/dl 및 알부민 3.4 g/dl로 급성간염의 소견을 나타내고 있었다. 환자는 전신에 표피 벗음과 가피형성이 진행되었으며 입술에는 출혈성 가피가 발생하였고(Fig. 3), 1월 14일 발열이 나타났고 1월 16일 AST 4,471 IU/L, ALT 1,665 IU/L로 간 기능이 더욱 악화 되었다. 1월 18일 간성혼수가 발생하며 전격성 간염의 소견이 나타났고, 발열이 지속되며 폐혈증이 발생하였으며 혈액배양에서는 Acinetobacter baumannii가 배양 되었다. 환자는 Nikolski 징후 양성, 구강점막침범 및 발진형태 등의 소견으로 임상적으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사용해증으로 진단되었으며, 전격성 간염 및 폐혈증이 동반된 것으로 판단되어 치료받았으나, 1월 21일 다기관 부전(multiple organ failure)양상이 나타나며 사망하였다. 감염에 대한 혈청학적 검사에서 A형, B형, C형 간염, HIV 감염, 유행성 출혈열 및 랩토스피로증에 대한 검사결과 모두 음성이었다. 임상 검사결과와 병력을 통해 환자의 전격성 간염의 원인은 감염 또는 약물에 의한 것일 가능성은 낮은 것으로 판단되었으며, 환자의 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피괴사용해증의 원인 역시



Fig. 3. Exfoliation with hemorrhagic scaling in case 2.



Fig. 4. Work simulation of TCE degreasing in case 2.

Table 3. Personal exposure level of TCE (TWA) in case 2

Process	Name	Exposure level (ppm)	Remark
Degreasing	L○○	30.08	Skilled worker (factory manager) simulated degreasing process 3-4 time/hr
Inspection · Packing	K○○	15.53	
Inspection · Packing	L○○	13.69	
Inspection · Packing	L○○	13.41	
Painting	C○○	9.545	
Degreasing · Painting	P○○	15.96	

일반적으로 알려진 비직업적 요인들이 감별 되었다고 판단되어 직업적 유발가능 물질인 TCE에 대해 노출평가가 시행되었다.

노출평가: TCE의 노출량을 평가하기 위해, 환기시설과 보호구착용을 동일하게 한 후 환자의 업무내용을 재연한 개인 노출량과 작업공간의 지역 노출량 및 동일업무 종사 근로자들에 대해 생물학적 노출지표를 검사하였다. 환자의 주 업무인 세척 작업을 재연한 경우(세척작업에 숙련된 공장장이 재연하였음(Fig. 4), TWA (8hr) 30.08 ppm이었으며, 검사 및 포장 작업만 시행한 경우는 TWA 13.41~15.53 ppm의 노출량을 보였다(Table 3). 또 단기간 노출량을 평가하기 위하여 세척작업을 수행한 1인에 대하여 2차례의 세척작업에서 단기간 노출량(STEL)을 평가하였으며, 40.43 ppm과 18.39 ppm으로 측정되었다. 지역시료의 경우 검사 작업공간에서는 시간에 따라 5.3 ppm~26.4 ppm으로 나왔으나, 세척조 주위에서는 시간의 경과에 따라 116.5 ppm~229.7 ppm으로 측정되었다. 이는 환자와 같은 비숙련공이 세척조 주위에서 체류하는 시간이 많게 되면 노출수준이 급격히 높아질 수 있음을 의미한다. 생물학적 노출지표는 요중 삼염화초산 및 요중 총삼염화물에 대해 세척작업을 한 근로자 2명(작업재연 근로자 1인 포함)과 세척작업에

참여하지 않은 근로자 4명을 대상으로 시행하였는데, 반감기를 고려하여 작업 전, 후 및 재연작업 종료 65시간 후에 채취하였다. 세척작업에 참여한 작업재연 근로자 1인에서 작업 후에는 요중 삼염화초산 및 요중 총삼염화물이 참고값을 초과하였으나 작업 종료 65시간 후에는 참고치 이하로 감소하였다(Table 4).

사례 3

환자: 또○○. 여, 22세, 베트남 인

주소: 전신의 피부 발진 및 가려움증

현병력: 환자는 2006년 4월 17일부터 금속제 손가락과 포크를 광택 연마, TCE를 이용한 세척, 검사 및 포장하는 소규모 사업장에서 일을 시작하였으며, 업무를 시작한 지 30일 후부터 감기증상 발생하며 왼쪽 팔에 소양감 동반한 발진이 발생하였다. 다음날 전신으로 발진이 번지는 양상 나타나 모 병원 내원하여 치료받았으나 증세 호전 없어 증상발생 5일째 입원하였고, 입원 후 피부증상 악화되며 전신의 부종, 발열 및 간 기능 이상 소견 나타나 증상발생 9일 모 대학병원으로 전원 되었다. 전원 후 피부병변의 표피 벗음과 구강점막 침범 및 림프절증(lymphadenopathy)이 발견되었고 급성간염 소견이 지속되

Table 4. Biologic exposure level of TCE in case 2

Process	Name	Pre-work (2/13)			Post-work (2/13)			65hr after work (2/16)		
		TCAA* (mg/g Cr)	TCE† (mg/g Cr)	Total trichloride (mg/g Cr)	TCAA	TCE†	Total trichloride	TCAA	TCE†	Total trichloride
Degreasing	†L O O	116.9	144.2	261.1	124.7	213.8	338.5	80.9	83.6	164.5
Inspection · Packing	K O O	43.5	33.7	77.2	48.6	62.4	111.0	-	-	-
Inspection · Packing	L O O	32.9	23.6	56.4	34.8	64.5	99.4	31.3	40.6	71.9
Inspection · Packing	L O O	13.7	18.0	31.7	16.0	50.4	66.4	67.0	75.5	142.4
Painting	C O O	7.6	62.9	70.6	38.2	97.5	135.7	24.1	53.2	77.3
degreasing · painting	P O O	11.1	31.0	42.1	10.0	92.8	102.8	9.7	47.0	56.7

\*: Trichloroacetic acid, †: 2,2,2-trichloroethanol †. He didn't work degreasing process in 2/14 and 2/15



Fig. 5. Exfoliative dermatitis in case 3.

었다. 환자는 증상발생 12일 간 기능 악화 지속되어 폐부종에 의한 호흡곤란이 발생하였으며, 증상발생 18일 임상 및 조직 검사 등을 통해 스티븐스-존슨 증후군, 독성간염 및 TCE에 의한 과민반응 의심으로 진단되었다. 환자는 중환자실 치료 중 발열, 급성간염 및 폐부종 소견 호전되어 증상발생 30일 일반병실로 이송되었고, 증세 호전되어 증상발생 37일 퇴원하였다.

개인력 및 과거력: 환자는 베트남에서 출생하여 학업을 하다 2005년 9월 입국하였으며, 입국 후 근무 전 까지 모 대학에서 한국어를 배웠다고 하고 과거력과 가족력 상 특이 사항은 없었다. 음주와 흡연은 하지 않았고, 최근 증상 발생 이전에 기생충약 등의 약물을 복용하거나 예방 접종을 받은 적이 없었으며 평소 알리지 증상은 없었다.

직업력: 환자는 2005년 9월 모 대학교 국제대학원에 학생으로 입국하였으며, 2006년 4월 17일 부터 금속 손가락 및 포크를 가공하는 업체에서 근무하기 시작하였다. 환자는 입국 전까지 학업 및 가사 일을 하였으며 입국 후에도 입사 전까지 학업을 하였다고 하였다. 이 사업장의 작업공정은, 광택연마공정, TCE를 이용한 증기 탈지 세척공정 및 선별검사 및 포장공정의 순서로 진행되며, 세척공정은 TCE액이 담긴 세척조(초음파 사용)(Fig. 6)에 금속부품이 담긴 트레이를 담갔다 세척조 내의 건조로에 옮겨 건조 후 빼는 작업이었다. 1회 세척작업의 전 과정은 40초가량 소요되며, 환자는 하루 11시간 30분(오전 8시 30분에서 저녁 8시)의 근무 중 8시간 가량을 세척작업에 참여하였고 간혹 포장작업도 같이 하였다. 세척조주 위에는 국소배기장치가 없었으며, 세척작업 시에는 본인이 구입한 일반 마스크를 착용하였다.

진찰소견: 2006년 5월 26일 모 대학병원 입원당시 생체징후는 안정되었으며 의식은 명료하였으나, 목에 임파선이 1 cm 이상으로 축지 되었고 간장이 축지 되었으며 전신의 부종 관찰되었다. 전신 피부의 홍반성 발진, 피부

벗음(Fig. 5) 및 구강점막의 출혈이 관찰되었으며 흉부 청진상 호흡음은 거칠었으나 천명이나 수포음은 들리지 않았다.

임상검사 소견 및 질병 경과: 2006년 5월 22일 최초 시행한 간 기능 검사에서 AST 1,060 IU/L, ALT 1232 IU/L로 증가 상태였으며, 5월 27일 전원 후 시행한 임상검사에서 백혈구 및 호산구증가증 소견(백혈구 50,300 개/mm<sup>3</sup>, 호산구 8.4%)이 관찰 되었으며, AST 456 IU/L, ALT 768 IU/L로 급성간염의 소견을 나타내고 있었다. 입원 후 시행한 흉부방사선에서 폐부종이 의심되었으며 소량의 흉막 삼출이 관찰 되었다. 혈액 및 소변 배양검사 및 가래 염색검사에서 특이소견 없었으며, A형, B형, C형 간염, HIV, CMV, HSV, EBV, Q 열, 리케치아, 결핵 감염의 증거 관찰되지 않았다. 류마티스 인자, 항핵항체, ANCA, Anti-Sm 등의 류마티스성 질환 검사는 모두 음성이었으며, 임파선 조직검사에서 악성종양 음성으로 발견되었다. 피부조직검사에서 유두진피 부종과 출혈을 동반한 경계면 피부염, 림프구 침윤 및 각질세포의 심한 괴사의 소견으로 스티븐스-존슨 증후군이 의심되는 소견으로 판정되었다. 환자는 5월 28일 발열, 5월 29일 폐부종으로 인한 호흡곤란 발생 하였으며, 인공호흡기, 면역글로불린 및 항생제등의 치료 받던 중 6월 4일경부터 간 기능 호전되고(AST 215 IU/L, ALT 67 IU/L) 발열, 전신부종, 호흡곤란 점차 호전양상 나타내었다. 환자는 6월 23일 퇴원하였으며 최종진단

은 스티븐스-존슨 증후군, 독성간염 및 TCE에 의한 과민반응의심으로 진단되었다. 환자의 스티븐스-존슨 증후군과 독성간염의 원인에 대해 일반적으로 알려진 비직업적 요인들이 감별 되었으므로 직업적 유발의심 물질인 TCE에 대해 노출평가가 시행되었다.

노출평가: TCE의 노출량을 평가하기 위해, 환기시설과 보호구착용을 동일하게 한 후 환자의 업무내용을 재연한 개인 노출량과 작업공간의 지역 노출량을 측정하였다. 환자의 주 업무인 세척 작업에 대해서 재연당시의 업무량을 환자의 일상적 업무량으로 판단한 후 동료 근로자 1인이 재연하였으며, TWA(8hr) 107.2 ppm으로 측정되었다. 지역시료의 경우 세척조 주위인 좌측과 우측상방에서 측정하였을 때 각각 TWA 118.0 ppm, TWA 215.8 ppm이었으며, 세척조 전방의 작업공간에서는 TWA 20.3 ppm으로 측정되었다(Table 5).

### 고 찰

TCE는 일반적 유기용제의 독작용 중 하나인 탈지작용에 의한 국소적 피부염 이외에 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사증의 발생과 관련 있는 것으로 몇몇 연구자들에 의하여 보고되어 왔다(Table 6, case 1~21). 4명의 금속 세척 작업자들에 대한 Bauer와 Rabens<sup>7)</sup>의 최초 보고(Table 6, case 1~4)에서는 노출과 증상까지의 기간과 HSV 등의 바이러스감염 유무는 확인되지 못하였고 노출량 또한 추정이 불가능 하였다. 하지만 Phoon 등<sup>8)</sup>의 5사례(Table 6, case 5~9)에서는 노출 후 증상발현까지의 기간은 2주에서 5주였으며, 4명에서 약물복용력과 HSV감염의 병력이 없었고, 5명 모두 피부증상과 동반된 간기능의 장애소견을 나타내었으며 이 중 1명은 간부전으로 사망하였고 1명은 전격성간부전 소견 후 회복되었다. 노출량에 있어서 3사례에 대하여 작업환경측정이 시행되었는데, 노출 5주 후에 증상이 발생한 탈지작업을 수행한 24세 남성의 경우(Table 6, case 7) 노출 작업장에서 시행한 2개의 개인시료 측정결과는 각각 TWA 98 ppm과 173 ppm 이었다. 노출 2주 후에 증상이 발생한 붓을 이용한 금속 세척작업을 수행한 17세 여성의 경우(Table 6, case 8) 개인시료 측정결과는 TWA 1.9 ppm에서 13.3 ppm(3명의 작업자에서 각기 다른 날 3회 시행)이었으며, 노출 3주 후 증상이 발생한 또 다른 39세 남자의 경우(Table 6, case 9) TCE 세척조가 있는 작업공간에서 하루 4시간 포장 및 혼합작업을 시행하여 TCE에 간접적으로 노출되었으며, 작업장의 지역시료 측정결과는 TWA 9 ppm 이하로 측정되었다. 이 환자는 증상 발생 후 1주간의 치료로 증세가 호전되었고 작업 복귀 후 하루 만에 다시 증상이 악화되어 입원치료



Fig. 6. Vapor degreasing machine in case 3.

Table 5. Area exposure level of TCE (TWA) in case 3

Location	Exposure level (ppm)
Rt. side of degreasing machine	215.8
Lt. side of degreasing machine	118.0
Front of degreasing machine	20.27



**Table 6.** Case reports of generalized exfoliative dermatitis associated with TCE

Reporter	Case	Work process	Drug history	Latency	Liver function (IU/L, mg/dl)	Exposure level (ppm)		Skin patch test	BEI (mg/g Cr)
						Personal (TWA 8hr)	Area Bauer		
Bauer & Rabens <sup>7)</sup>	1	Degreasing	No	Unknown	Normal	Unknown			
	2	Degreasing	Heroin	Unknown	Normal	Unknown			
	3	Degreasing	No	Unknown	ALT 393~500 ALP 85~90	Unknown			
	4	Degreasing	No	Unknown	Normal	Unknown			
	5	Epoxy removal	No	3 weeks	Bil. 188 ALT>190	Unknown			
	6	Epoxy removal	No	3 weeks	Bil. 78 ALT>190	Unknown			
Poon et al <sup>8)</sup>	7	Degreasing	No	5 weeks	ALT 72	98, 173	134, 41.4	Negative 5% TCE	
	8	Degreasing	No	2 weeks	Fulminant hepatitis	1.9-13.3	20.5, 38.9		
Naka-yama et al <sup>9)</sup>	9	Mixing metal powder	Unknown	3 weeks	Fulminant hepatitis	Unknown	< 9		
	10	Ink removal	No	2 weeks	AST 1422 ALT 1667	Unknown		Positive 10% TCE, 0.005% TCE†*, negative 5% TCA †	
Bond <sup>10)</sup>	11	Degreasing	Unknown	A few weeks	AST 551 ALT 1250	Unknown			
Goon et al <sup>11)</sup>	12	Assembly	No	1 month	AST 160 ALT 488	24-54% Of TLV			148, 122, 80.1 mg/L TCA 4.8 µg/dL
	13	Degreasing	Unknown	5 weeks	Fulminant hepatitis	3.1~12.2 †			TCA (14 days) 81.9 µg/dL TCA (14 days)
Hong DP et al <sup>13)</sup>	14	Degreasing	Unknown	4 weeks	AST 260 ALT 388	Unknown			
	15	Degreasing	Unknown	30 days	AST 413 ALT 594	Unknown		Negative 5% TCE	
Chae HB et al <sup>14)</sup>	16	Unknown	Unknown	30 days	AST 539 ALT 906	Unknown		Positive 0.0005% TCE†, 5% TCE	
Kang SK et al <sup>15)</sup>	17	TCE cleaning	No	23 days	Abnormal LFT	Probably high §			
	18	Editing	No	25 days	Unknown				

**Table 6.** Case reports of generalized exfoliative dermatitis associated with TCE (Continued)

Reporter	Case	Work process	Drug history	Latency	Liver function (IU/L,mg/dl)	Exposure level (ppm)		Skin patch test	BEI (mg/g Cr)
						Personal (TWA 8hr)	Area Bauer		
Chae HJ et al <sup>6)</sup>	19	TCE cleaning	No	21 days	AST 1065 ALT 1085				
	20	TCE cleaning	No	23 days	AST 600 ALT 579				
	21	Degreasing	Unknown	25 days	AST 850 ALT 831	Unknown	157.9	Positive 0.25% TCE	
	22	Degreasing	No	35 days	Fulminant hepatitis	22.0, 32.3 STEL (69.2-104.3)	15.0, 38.2		208.9, 305.4 TCA (62hr) 80.9
OSHRI <sup>  </sup> (2006)	23	Degreasing	No	20 days	Fulminant hepatitis	30.1 STEL (40.3-18.4)	5.3-229.7		TCA (65hr)
	24	Degreasing	No	30 days	AST 1060 ALT 123	107.2	20.3-215.8		

\*: trichloroethanol

†: trichloroacetic acid

‡: modified work environment conditions at measurement time

§: based on area exposure levels of alternative degreaser's components (CCl<sub>4</sub>, chloroform) and modified work environment conditions at measurement time

||: Occupational Safety and Health Research Institute

를 받았으며, 퇴원 후 동료방문을 위해 수 시간 작업환경에 재 노출된 이후 다시 피부증상 및 간 기능이 악화되 사망하여 주목할 만한 사례이다. 이는 TCE에 의한 전신적 피부질환과 동반된 간 손상이 저 농도 노출에 있어서도 발생 가능한 면역학적 기전에 의함을 시사할 수 있기 때문이다. 그 외에도 약물 복용력이 없는 21세 남자에서 노출 2주 후 발생한 급성간염이 동반된 전신의 벗음피부염<sup>9)</sup>(Table 6, case 10)과 약물 복용력 및 A, B, C형 간염, CMV, HIV 감염의 증거가 없는 환자에서 노출 1달 가량 후에 발생한 전신의 발진과 급성간염사례<sup>10)</sup>(Table 6, case 11)가 있으며, 이 환자는 2주간의 휴직 후 복귀한 당일부터 피부증상이 다시 나타나는 양상을 나타내기도 하였다. 또 Goon 등<sup>11)</sup>은 약물 복용력과 Mycoplasma pneumoniae 감염 음성인 36세 남자(Table 6, case 12)에서 노출 1달 후에 발생한 급성간염을 동반한 스티븐스-존슨 증후군을 보고 하였는데, 환자가 근무하였던 세척조가 있는 작업실의 모든 근로자에서 개인 노출량을 측정하였으며 결과는 참고치인 TWA (8hr) 50 ppm의 24~53%로 보고 하였다. 하지만 근로자 근처에서 근무하였던 동료근로자 3명 중 2명에서 생물학적 노출지표가 노출기준을 초과하였다. 저자는 비슷한 수준에 노출된 동료 근로자에서 질환이 발생하지 않은 점으로 미루어 환자의 질환이 개체 특이적(idiosyncratic)인 과민반응으로 추정하였으며 특히 TCE 노출 후 발생하는 스티븐스-존슨 증후군에 대해서, 일반적인 스티븐스-존슨 증후군에 비해 간 손상 등의 전신침범이 심하고 예후가 더 치명적일 수 있으므로 Trichloroethylene hypersensitivity syndrome으로 명명 할 것을 제안하였다. 최근 태국에서도 노출 5주 후 스티븐스-존슨 증후군과 동반된 전격성 간염으로 사망한 24세 여성과 동일 사업장에서 노출 30일 후 전신의 발진과 간기능 손상 후 회복된 23세 여성의 사례가 보고되었고<sup>12)</sup>(Table 6, case 13, 14), 각 공정에 대해 7명의 개인노출량이 측정되었으며 결과는 3.08~12.23 ppm으로 낮은 수치였으나 작업환경의 변화 이후 측정이 시행되어 실제 환자들의 노출 수준은 훨씬 더 높았을 것으로 추정 하였다. 우리나라에서도 노출 30일 후 발생한 독성간염이 동반된 전신의 벗음피부염을 보인 23세 남자<sup>13)</sup>(Table 6, case 15), A, B, C형간염, EBV, CMV, 항핵항체, 류마티스 인자 및 anti dsDNA 에 음성소견을 보이는 20세 남자 환자에서 노출 30일 후 발생한 전신의 벗음피부염과 급성간염<sup>14)</sup>(Table 6, case 16), 필리핀 소재 한국전자회사에서 근무한 필리핀인들 중 노출 21일에서 25일 후 증상이 발생하여 스티븐스-존슨 증후군으로 진단 받은 약물복용력이 없는 20세에서 24세의 필리핀인 4명<sup>15)</sup>(Table 6, case 17~20) 및 A, B, C형간염 음성인 28세 남자환자에서 노출 25일 후 발생한 독성간염이 동반된 전신의

벗음피부염<sup>16)</sup>(Table 6, case 21)이 보고되었다. 특히 강성규 등의 역학조사 보고서<sup>15)</sup>에서는 TCE에 대한 작업환경측정은 세척제가 대체되어 시행되지 못하였으나, 대체제에 대한 작업환경 측정 상 대체제의 주 성분인 클로로포름(21%)과 사염화탄소(25%)가 세척제를 사용하는 주부서인 포밍공정 및 코팅공정에서 각각 TWA 13.1 ppm, 16.6 ppm(클로로포름)과 17.4 ppm, 12.9 ppm(사염화 탄소)으로 간독성을 방지하기 위한 클로로포름 노출기준인 TWA(8hr) 10 ppm과 발암성과 태아독성을 방지하기위한 사염화탄소 노출기준 TWA(8hr) 5 ppm이상으로 측정되었다. 과거 세척제인 TCE(99%)가 대체제 성분인 클로로포름과 사염화탄소에 비해 증기압이 낮으나(20℃ 클로로포름 160 mmHg, 사염화탄소 91 mmHg, TCE 58 mmHg) 세척제 내의 함유량이 월등이 많고, 또 작업환경 측정 시의 작업환경은 과거 TCE 세척작업을 시행한 시기보다 개선된 환경이었음을 고려할 때, 근로자들의 증상 발생 당시 세척제로 사용하였던 TCE 역시 노출기준 이상의 고노출이었을 가능성이 높음을 유추할 수 있었다. 또, 채홍재 등의 보고<sup>16)</sup>에서는 전년도 TCE에 대한 작업환경 측정 결과가 157.9 ppm으로, 환자는 작업 시 고농도 노출이 되었을 것으로 의심하였다. TCE 또는 대사산물에 의한 과민성 반응 여부를 측정하기 위해 피부침포검사가 몇몇 보고자에 의해 시행되었는데, Poon 등의 보고<sup>18)</sup>에서 5% TCE에 음성, Nakayama 등의 보고<sup>9)</sup>에서는 10% TCE에 약양성, 0.005% Trichloroethanol에 중양성 및 5% Trichloroacetic acid에 음성 소견을 보였으며, 홍덕표 등의 보고<sup>13)</sup>에서는 5% TCE에 음성, 채희복 등의 보고<sup>14)</sup>에서는 5% TCE, 0.05% Trichloroethanol에 모두 양성소견을 보였고, 채홍재 등의 보고<sup>16)</sup>에서는 0.25% TCE에 양성 소견을 보였다. 현재까지의 피부침포검사는 일관된 결과를 보이고 있지 않아 원인물질의 추정은 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

기존의 21개의 사례보고들을 종합하면 노출 후 증상발현까지의 기간은 2주~5주로 비교적 일관된 양상을 보였고 16명의 환자에서 간 손상이 동반되었으며 3명은 전격성 간염의 소견을 보였으며 2명은 이로 인해 사망하였다. 스티븐스-존슨 증후군의 일반적 원인인 약물의 복용력이 감별된 사례는 13사례였으며, 노출량에 대해서는 총 11 사례에서 노출량이 직간접적으로 추정 가능하였다(Table 6, case 7~9, 12~14, 17~21).

본 연구에서 보고하는 최근 우리나라에서 발생한 3예(Table 6, case 22~24)는 노출 20일 에서 35일 사이에 피부증상이 발생하였고 모두 심각한 독성간염소견을 보였다는 점에서 기존의 보고와 일치하는 양상을 보였으며, 3명의 환자 모두 약물 복용력이 없었으며 그 외 다른 감염

및 자가 면역질환의 증거도 발견할 수 없었다. 3명의 환자에서 질환의 원인에 대해 임상적으로 감별이 이루어졌고, 특히 사례 2와 사례 3에서는 다른 원인이 배제된 후 TCE에 의해 발생한 독성 표피괴사증 또는 과민반응으로 임상적으로 진단되었다. 노출평가에서 3예에 대해 사례와 같은 작업을 재연하여 개인노출량을 측정하였으며, 사례 1의 개인노출량은 TWA (8hr) 32.3 ppm과 21.97 ppm, 사례2의 경우 개인노출량은 TWA 30.08 ppm이었으며, 사례3은 개인노출량이 TWA 107.2 ppm으로 노출기준을 초과하는 것으로 측정되었다.

Table 6과 같이 과거에 보고된 사례와 이번의 3건 사례를 종합해 볼 때, TCE에 노출된 일부의 사람들에서 노출 후 2주에서 5주 사이에 박탈성 피부염으로 진행되는 전신의 피부발진 및 홍반이 발생하고, 발열 등의 전신증상과 더불어 급성 간 손상이 흔히 동반되는 것을 발견할 수 있다. 또, 이러한 간 손상은 일반적인 스티븐스-존슨 증후군보다 매우 높은 빈도이며 심각도 또한 높다고 판단된다. 결국, 노출기간과 빈번한 심각한 간손상의 동반에 대해서는 사례들을 통해 일관되는 결과를 확보할 수 있었지만, 질환 발생의 노출수준에 대해서는 사례들에서 일관된 공통성을 확보하기 어려웠다. 따라서 본 연구에서는 기존의 사례와 본 연구의 사례들을 비교 분석하여 노출수준의 경향성을 이해하고자 하였고, 이를 위해 먼저 TCE에 의한 스티븐스-존슨 증후군의 발생기전을 기존의 연구 결과를 통해 이해하고자 하였다.

많은 의사들이 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피괴사증에 질환의 경중만 다를 뿐 같은 질환으로 생각하고 있으며, 스티븐스-존슨 증후군은 피부면적의 10% 이하인 경우, 독성 표피괴사증은 30% 이상을 침범한 경우이고, 10~30%를 침범한 경우는 두 질환의 중첩구간으로 정한다<sup>17)</sup>. 이 질환의 원인으로는 독성 표피괴사증의 90%, 스티븐스-존슨 증후군의 50% 가량이 약물에 의한다고 알려져 있고, 그 외 감염, 예방접종 및 이식대 숙주반응(graft-versus-host disease)등이 일반적인 원인으로 알려져 있다.

일반적인 스티븐스-존슨 증후군의 발생기전에 대해서는 크게 대사성 기전과 면역학적 기전이 제기 되어 왔는데, 이 두가지 기전은 대사성 기전을 통해 반응성 대사산물이 발생한 후 이들이 과민반응과 같은 면역학적 기전을 유발할 수 있다는 약물 과민반응에 대한 최근의 병태생리를 고려하면 서로 중복될 수 있는 것으로 이해되고 있다<sup>18)</sup>. 피부에 대한 직접적인 발병 기전으로는, Nassif 등<sup>19)</sup>은 손상된 피부조직에서 CD8+ T 림프구가 주로 발견됨에 따라 반응성 물질이 제시된 피부세포에 대한 세포독성 면역반응에 의해 피부증상이 나타난다고 하였고, Abe 등<sup>20)</sup>은 반응성 물질에 의해 활성화된 말초혈 단핵세포들

(PBMCs)이 배출하는 혈중의 sFasL (soluble Fas Ligand)에 의하여 피부손상이 유발된다고 하였다. 또한 이러한 피부의 손상과 동반된 독성간염을 포함하는 전신증상의 발생기전 역시 확실히 밝혀지지 않는 데, Paquet 등<sup>21)</sup>은 TNF- $\alpha$  등의 표피세포로부터 분비되는 다양한 염증성 cytokine 또는 혈중의 sFasL이 관계함을 제안하였다. 결국, 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피괴사증의 발병기전은 약물에 의한 과민반응(drug hypersensitivity)의 기전과 기본적으로 동일하며, 이에 대해 Shapiro와 Shear<sup>22)</sup>은 약물이 반응성 대사산물로 전환되는 것이 개체특이적 약물반응을 유발하는데 선행되어야 한다고 하였고 축적된 이러한 반응성 대사산물이 합텐(hapten)으로 작용하여 면역반응을 유발할 수 있다고 하였다.

이러한 일반적으로 알려진 약물에 의한 스티븐스-존슨 증후군의 발병기전 뿐 아니라, TCE에 의한 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사증의 발병 기전 또한 제기 되었는데, Nakayama 등<sup>6)</sup>은 TCE의 대사과정에 N-acetyltransferase (NAT)가 관여하고 여러 약물에 의한 전신적 피부염이 NAT2 slow type에서 발생한다는 점을 들어, TCE에 의한 전신적 피부염의 발생기전에도 NAT2 유전자의 다형성(slow acetylator)이 선행된 후 생성된 반응성 대사산물에 의해 상기한 전신성 박탈성 피부염이 발생할 가능성이 높다고 주장하였다. 그리고 이때 흔히 동반되는 독성간염의 발생기전 또한 TCE의 면역학적 이상에 의한 것으로 이해하는 것이 현재로서는 타당하다고 보이는데, 이는 일반적으로 TCE의 독성 대사산물 자체가 간조직에 대한 직접적 손상을 유발 하는 것으로 알려져 있지만<sup>23)</sup>, 피부증상을 포함하는 전신증상과 호산구의 증가와 같은 면역반응의 소견이 간손상과 동반되는 사례들이 보고되었으<sup>8,9,11)</sup>, 또 Griffin 등<sup>24)</sup>은 MRL+/+Mice에서 TCE 노출이 자가면역성 간염과 CD4+T-cell 활성을 유발한다고 보고하여 TCE에 의한 면역학적 간손상의 가능성도 존재함을 제시하였기 때문이다. 이렇듯 TCE가 개체특이적인 면역학적 과민반응을 통하여 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피괴사증을 유발 한다고 할 때, 이를 유발할 수 있는 감수성자들에서 어느 정도의 노출 수준이 일반적으로 감작을 유발하여 질환을 야기할 수 있는지를 평가하는 것은 중요하다고 판단되며, 본연구의 사례와 기존의 사례의 비교를 통해 이에 대한 평가를 시도해보았다.

최근까지 보고된 TCE에 의한 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사증으로 추정되는 국내의 사례보고들(Table 6)을 통해 TCE의 직업적 노출수준을 평가해 보면, 총 11사례(Table 6, case 7~9, 12~14, 17~21)에서 노출량을 직 간접적으로 추정할 수 있었으

며 이 중 5사례(Table 6, case 7, 8, 12~14)에서 직접적으로 개인 노출량이 측정되었다. 하지만 이중 2사례(Table 6 case 13, 14)는 작업환경의 변화로 인해 측정치의 신뢰도가 떨어졌으며 최종적인 3사례의 개인 노출량 측정치는 TWA 1.9 ppm~173 ppm의 범위를 보였다. 노출량이 간접적으로 추정가능한 6사례 중 노출 3주 후 증상발생 한 39세 남자의 경우(Table 6, case 9) 작업내용과 지역시료 측정결과 TWA 9 ppm 이하일 것으로 추정되었으며, 4명의 필리핀 소재 한국기업의 근로자(Table 6, case 17~20)는 모두 노출기준 이상일 가능성이 높은 것으로 추정하였다. 노출 25일 후 증상 발생한 28세 남자는(Table 6, case 21) 전년도 작업환경 측정치를 근거로(TWA 157.9 ppm) 고 노출로 추정되었다. 본 연구에서 보고하는 최근 우리나라에서 발생한 3예(Table 6, case 22~24)에서 작업재연을 통한 개인노출량 평가 결과, 사례1은 1일 3~4회의 세척작업을 한다고 가정했을 때의 TWA (8hr)는 32.3 ppm과 21.97 ppm으로 중추신경독성을 방지하기위한 미국 정부산업위생전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)의 노출기준인 TWA 50 ppm<sup>25)</sup>보다 낮았다. 하지만 세척작업의 STEL치가 일부에서 ACGIH 노출기준이상으로 측정되어, 만일 작업횟수가 재연작업 이상으로 증가한다면 TWA는 훨씬 증가할 수도 있음을 의미한다. 또한 생물학적 노출기준상 세척작업자에서 노출기준을 초과하는 결과를 보여 평소의 세척작업에서는 측정치 보다 높게 노출되었을 가능성도 존재한다. 사례2는 TWA (8hr) 30.08 ppm으로 역시 노출기준치 이하였고 STEL 치도 낮았으나, 세척조주위의 지역시료 측정결과가 사례 3과 비슷한 수준으로 매우 높음을 확인 할 수 있었다. 이는 작업 횟수는 환자와 동일하더라도 작업방법상 재연작업자가 세척조 주위에 머무르는 시간에 의해 측정결과가 크게 변할 수 있음을 의미하며, 환자가 재연작업자에 비해 비숙련공이었고 당시 세척조의 특성을 고려하면 환자의 평소 노출량은 측정 노출량보다 높았을 가능성이 높다고 판단된다. 사례 3은 TWA (8hr) 107.2 ppm로 재연당시의 작업량을 환자의 평소 작업량으로 고려할 때, 환자는 고농도로 노출 되었다고 판단된다.

작업환경 재연 평가는 최대한 유사한 작업환경에서 측정될 수 있도록 노력하지만, 작업물량, 당시의 기온, 환기상태, 사용량 등 세부적인 점까지 실제 환자가 발생되었던 상황을 그대로 반영하기는 어렵고 과소평가될 가능성이 흔히 있다. 이런 점을 고려 할 때, 냉각장치가 작동하지 않고 지역시료가 사례 3과 비슷한 수준의 고 노출이며 재연작업자와 환자의 작업방법에 차이가 있었던 사례 2의 경우, 사례 3과 같은 수준의 TWA 이상의 고 노출

일 가능성이 높다고 판단되며, 그 외에 낮은 수준의 개인 노출량이 측정되었던 case 12(Table 6)의 경우 개인 노출량은 낮았지만 생물학적 노출지표가 3명 중 2명에서 기준치 이상으로 측정되어 이러한 노출수준 과소평가의 영향을 배제하기는 어렵다고 보인다. 또한, case 8(Table 6)의 경우 환자의 작업상 피부노출이 상당히 있었으므로 기중 노출만으로 노출을 평가하기에는 한계가 있었다.

결국, 현재까지 국내외에서 보고된 노출량이 추정가능한 11건의 사례보고와 역학조사 보고서<sup>14)</sup>를 통해 볼 때, 개인 기중 노출량이 측정된 2 사례(Table 6, case 7, 24)와 전년도 작업환경 측정 자료가 있는 1 사례(Table 6, case 21)는 노출수준이 TWA 100 ppm에 근접하거나 그 이상일 것으로 판단되며, 재연 개인 기중 노출량은 낮았으나 세척조주위의 지역시료결과가 높았던 사례(Table 6, case 23)역시 재연작업시의 상황을 고려할 때, 실제의 노출 수준은 비슷한 지역시료 결과, 환기상태, 작업량을 보인 case 24 (Table 6)와 비슷한 수준인 TWA 100 ppm에 근접할 가능성이 높다고 보인다. 또한 4명의 환자가 집단적으로 발병하였던 역학조사 보고서 역시 대체물질의 측정결과와 측정시기의 변화된 작업환경을 토대로 환자들의 실제 노출은 노출기준 이상일 가능성이 높은 것으로 추정되며, 결국 이 7 사례들은 현재의 노출기준치 이상의 노출이 확실시 되거나 가능성이 높은 사례로 판단된다. 그 외 동료 근로자들의 개인 기중 노출량은 낮았으나 생물학적 노출지표가 노출기준 이상 이었던 case 12 (Table 6)와 피부노출이 많았던 case 8 (Table 6)역시 측정치보다는 실제 노출량이 높았을 가능성이 많다고 생각 되나 그 실제 노출량을 정확히 추정하기는 힘들다고 보인다. 또한 case 22 (Table 6)의 경우 환자의 실제 작업 횟수에 따라 노출량이 크게 증가할 가능성이 있어 측정치 보다 실제 노출수준이 높았을 가능성이 있으나 그럴 경우 정확한 추정은 힘들다. 마지막으로 case 9 (Table 6)의 경우는 환자의 작업내용과 지역시료 측정결과 노출 기준 이하의 농도에 노출되었을 가능성이 많은 것으로 추정된다. 결국, 노출량이 추정 가능한 11사례를 정리 해 볼 때, 7 사례에서는 노출기준(TWA 50 ppm)을 초과함이 확실시 되며, 1 사례는 TWA 10ppm 가량의 저 노출가능성이 높다. 마지막 3 사례는 작업내용, 노출방법, 생물학적 노출지표상 작업환경측정치 보다 실제 노출량이 높았을 가능성이 있으나 구체적으로 노출기준치 이상일 것인지는 판단하기 어렵다.

결론적으로, 기존의 사례보고와 본 연구의 사례보고를 통해 볼 때, TCE에 의한 스티븐슨-존슨 증후군의 발생에 영향을 미치는 TCE의 노출량은 상당부분(11사례 중 7사례) 중추신경독성을 예방하기 위한 기존의 노출기준 이상의 고 노출에서 발생하는 것으로 판단된다. 하지만,

일부 사례(11사례 중 1사례)는 노출기준 이하의 저 노출에서 발생했을 가능성이 높은 것으로 추정되므로, 노출기준 이하의 저 농도 노출에서도 발생이 가능함을 완전히 배제할 수는 없는 것으로 판단된다. 이를 발생기전과 관련하여 표현하면, TCE 또는 TCE의 대사산물에 감수성이 있는 일부의 사람들 중 상당수는 현재의 노출기준이상의 노출 후 감각과 이로 인한 증상이 노출 1개월경 발생하는 것으로 판단되며, 일부 소수에서는 노출기준 이하의 노출에서도 감각이 유발될 수 있는 가능성을 현재로서는 완전히 배제하기 힘들음을 의미한다. 따라서 TCE에 의한 스티븐스-존슨 증후군의 예방을 위해서는 감수성자의 색출과 작업전환이 가장 근본적인 방법이나 현재의 연구결과로는 현실화의 어려움이 있으므로 우선 TCE에 노출기준 이상의 고 노출을 막는 것이 우선적으로 필요하며, 이를 위해 작업 중 TCE 노출의 대부분을 차지하며 국소배기장치, 냉각코일 및 보호구 유무에 의해 노출수준이 급격히 달라질 수 있는 TCE 세척조에 의한 탈지세척공정에 대한 확인 및 개선이 반드시 필요 할 것으로 생각된다. 또, 현재의 작업환경평가에서 TCE를 이용한 세척작업의 노출수준이 정확히 평가되고 있는지 또한 검토되어야 할 것으로 판단된다. 그리고 기존의 보고에서 일관되게 나타나는 노출 후 2주에서 5주 사이에 나타나는 피부증상 또는 간기능 이상에 주목하고, 소수의 감수성자들에서는 노출기준 이하의 저 노출에서도 발생이 가능 할 수 있음을 완전히 배제할 수 없으므로 작업시작 후 1개월경의 특수건강검진 시행 역시 고려되어야 할 것으로 판단된다.

## 요 약

**배경:** TCE는 심각한 전신적 피부염과 관련 있는 것으로 몇몇 사례들을 통해서 보고되어 왔으나, 기존의 사례 보고들에서 노출평가가 수행된 사례는 드물었고 추정되는 노출량 역시 매우 다양하였다. 본 연구에서는 TCE 노출에 의한 것으로 판단되는 스티븐스-존슨 증후군 3예를 확인하고 각 사례들에 대한 작업재연을 통해 노출수준을 추정하였으며, 이를 통해 TCE의 직업적 노출수준과 스티븐스-존슨 증후군을 포함하는 전신적 박탈성 피부염 발생의 관계를 이해하고자 하였다.

**증례:** 사례 1은 24세 필리핀인 여자로서 TCE를 이용한 탈지작업을 시작한 35일 후 발진을 포함한 피부증상이 발생하였고 증상이 진행되면서 간기능 이상이 발견되었다. 환자는 스티븐스-존슨 증후군과 독성간염으로 진단되었고 증상발생 39일 간부전으로 사망하였다. 증상발생 전 약물복용력은 없었고 바이러스 감염 등의 비직업적 원인은 찾을 수 없었으며, 작업재연을 통한 TCE의 개인 노출수준은 TWA 21.9 ppm과 32.3 ppm이었다.

사례 2는 47세 한국인 남자로서 TCE를 이용한 탈지작업을 시작한 20일 후 발진을 포함한 피부증상이 발생하였고 증상이 진행되면서 간기능 이상이 발견되었다. 환자는 중독성 표피괴사증 또는 스티븐스-존슨 증후군, 전격성간염 및 동반된 패혈증으로 진단되었고 증상발생 42일 간부전 및 패혈증으로 사망하였다. 증상발생 전 약물복용력은 없었고 바이러스 감염 등의 비직업적 원인은 찾을 수 없었으며, 작업재연을 통한 TCE의 개인 노출수준은 TWA 30.1 ppm이었으며 세척조 주위의 지역시료는 TWA 116.5 ppm~229.7 ppm 이었다.

사례 3은 22세 베트남인 여자로서 TCE를 이용한 탈지작업을 시작한 30일 후 발진을 포함한 피부증상이 발생하였고 증상이 진행되면서 간기능 이상이 발견되었다. 환자는 스티븐스-존슨 증후군 및 동반된 독성간염으로 진단되었고 증상발생 37일 증세 호전되어 퇴원하였다. 증상발생 전 약물복용력은 없었고 바이러스 감염 등의 비직업적 원인은 찾을 수 없었으며, 작업재연을 통한 TCE의 개인 노출수준은 TWA 107.2 ppm이었다

**고찰:** TCE에 노출된 일부의 사람들에서 노출 후 2주에서 5주 사이에 심각한 급성 간염이 동반되는 스티븐스-존슨 증후군이 발생할 수 있음을 확인 하였고, 이번의 연구결과와 기존의 연구를 종합 할 때 TCE에 대한 감수성이 있는 사람의 상당수는 노출기준 이상의 고 노출에 노출 후 스티븐스-존슨 증후군이 발생함을 확인할 수 있었다. 따라서, TCE에 대한 고 노출을 막기 위해 TCE 세척작업에 대한 작업환경 확인과 개선이 우선적으로 필요하며, 동시에 노출 후 증상발생기간의 일관성과 노출기준 이하의 저 노출에서의 감각 가능성을 배제할 수 없음을 고려하여, 작업시작 후 1개월경의 특수건강검진 역시 고려되어야 할 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Trichloroethylene (TCE). ATSDR, Department of Health and Human Service. Atlanta, GA. 2001.
- 2) Occupational Safety and Health Research Institute (OSHRI). Work Environment Survey of Manufacturing Industry in 2004. OSHRI, KOSHA. Incheon. 2005. (Korean)(translated by Lee SW)
- 3) Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. Scand J Work Environ Health 1985;11 Suppl 1:53-60.
- 4) Von Oettingen WF. The halogenated aliphatic, olefinic, cyclic, aromatic, and aliphatic-aromatic hydrocarbons including the halogenated insecticides, their toxicity and

- potential dangers. Public Health Bulletin 1955;414:212-3.
- 5) David NJ, Wolman R, Milne IJ, Van Niekerk F. Acute renal failure due to trichloroethylene poisoning. BR J of Ind Medicine 1989;46(5):347-9.
  - 6) Nakayama T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kish R, Ichihara G. Generalized skin reaction in relation to Trichloroethylene exposure: A review from the view point of drug-metabolizing enzyme. J Occup Health 2003;45:8-14.
  - 7) Bauer M, Rabens SF. Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. Arch Dermatol 1974;110:886-90.
  - 8) Phoon WH, Magdalene OY, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh CL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis 1984;10:270-6.
  - 9) Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y, Takano T. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis 1988;19:48-51.
  - 10) Bond GR. Hepatitis, rash and eosinophilia following trichloroethylene exposure: A case report and speculation on mechanistic similarity to halothane induced hepatitis. Clinical Toxicology 1996;34(4):461-6.
  - 11) Goon AT, Lee LT, Tay YK, Yosipovitch G, Ng SK, Giam YC. A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 2001;137:274-6.
  - 12) Pantucharoensri S, Boontee P, Likhitsan P, Padungtod C, Prasartsansoui S. Generalized eruption accompanied by hepatitis in two Thai metal cleaners exposed to trichloroethylene. Industrial Health 2004;42:385-8.
  - 13) Hong DP, Kim JS, Kim SH, Kim JM, Lee ES. A case of toxic erythema, toxic hepatitis and exfoliative dermatitis due to Trichloroethylene. Korean J Dermatol 1985;3(6):785-8.(Korean)
  - 14) Chae HB, Kim JA, Lee KS, Park SM, Yoon TY, Yoon SJ. A case of hepatitis after occupational exposure of trichloroethylene. Korean J Hepatol 1999;5(1):59-64.(Korean)
  - 15) Kang S, Chae H, Lee N. Report of an Epidemiological Survey in a Korean Overseas Affiliated Company in the Philippines. Occupational Safety and Health Institute (OSHRI), Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA). Incheon, 1999.(Korean) (translated by Lee SW)
  - 16) Chae HJ, Lee SK, Lee KJ, Kim JY, Lee SC, Shin DH, Moon JD. Exfoliative dermatitis and toxic hepatitis associated with occupational exposure to trichloroethylene. Korean J Occup Environ Med 2003;15(1):111-7.(Korean)
  - 17) Fritsch PO, Ruitz-Maldonado R. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. McGraw-Hill Pub. 1999.pp 636-54.
  - 18) Sullivan JR, Neil H. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001;137:257-64.
  - 19) Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatology 2002;118:728-33.
  - 20) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas Ligand. Am J Pathol 2003;162(5):1515-20.
  - 21) Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophage and tumor necrosis factor  $\alpha$  in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1994;130:605-8
  - 22) Shapiro LE, Shear NH. Mechanism of drug reaction: The metabolic track. Semin Cutan Med Surg 1996;15(4):217-27.
  - 23) Bautbar N, Williams J. Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessment, risk factor and mechanism. Int J Hyg Environ Health 2002;205:479-91.
  - 24) Griffin JM, Kathleen MG, Laura W, Neil R. CD4+ T-Cell activation and induction of autoimmune hepatitis following trichloroethylene treatment in MRL+/+Mice. Toxicological Science 2000;57:345-52.
  - 25) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Trichloroethylene In: 2001 TLVs & BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substance and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH. Cincinnati, OH. 2001.