

합성섬유제조업체 Dimethylacetamide 노출 근로자들의 독성 간손상 발생률

순천향대학교 구미병원 산업의학과, 포천중문의대 구미차병원 산업의학과¹⁾, 경북대학교 의과대학 예방의학교실²⁾

장용석 · 윤성용 · 조성용 · 최태성 · 유재영 · 우극현 · 하봉구¹⁾ · 정상재¹⁾ · 천병렬²⁾ · 김진석

— Abstract —

Incidence of Dimethylacetamide Induced Toxic Liver Injury among Workers in a Synthetic Fiber Manufacturing Company

Yong-Seok Jang, Seong-Yong Yoon, Seong-Yong Jo, Tae-Sung Choi, Jay-Young Yoo, Kuck-Hyun Woo,
Bong-Goo Ha¹⁾, Sang-Jae Jung¹⁾, Byung-Yeol Chun²⁾, Jin-Seok Kim

Department of Occupational Medicine, Soonchunhyang Univ. Kumi hospital
Department of Occupational Medicine, Pochun Univ. Kumi CHA hospital¹⁾
Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University²⁾

Objectives: The main goal of this study was to find the incidence of the dimethylacetamide (DMAc) induced toxic liver injury among workers who were exposed to DMAc for about 5 years in a synthetic fiber factory.

Methods: In our investigation, total 1,021 workers had been exposed to DMAc from 1st February, 2000 to 30th June, 2004. Among them, 24 workers who had initial abnormal hepatic enzyme level or was viral hepatitis B carrier were excluded. Finally, 997 DMAc exposed workers were followed up for their incidence of toxic liver injury. To find out DMAc induced toxic liver injury case, we carried out regular examinations including liver enzyme tests such as AST and ALT.

Results: We followed up 997 workers and among them 72 cases coincided with our case definition. Incidence density method was 6.05 per 100 person-year. and, a cumulative incidence by life table method was 0.0965 within a year. The incidence of the DMAc-induced toxic liver injury peaked at 4 to 5 in weeks after employment. There was no toxic liver injury case within second week after exposure to DMAc. Five new cases developed in 2th to 3th week, 25 cases in 4th to 5th week, 14 cases in 6th to 7th week, 12 cases in 8th to 9th week, 5 cases in 10th to 11th week, 4 cases in 12th to 13th week, 4 cases in 14th to 15th week, 1 case in 16th to 17th week, 1 case in 30th to 31th week, and there was one case in 48th to 49th week.

Conclusions: The incidence rate of toxic liver injury was considerably high during the 1st year after a worker is placed. So it is needed to take careful monitoring of hepatic enzyme level for newly exposed worker.

Key Words: Dimethylacetamide, Toxic liver injury, Incidence

서 론

Dimethylacetamide (이하 DMAc)는 합성 탄성 섬유 등의 제조 과정에 많이 사용되는 공업용 용제로 아크릴로니트릴(acrylonitrile), 염화비닐(polyvinyl chloride), 폴리아미드(polyamide), 폴리이미드(polyimide), 셀룰로오스 유도체(cellulose derivatives), 스티렌(styrenes), 폴리에스테르(linear polyesters) 등을 용해하는데 유용하다. 이론적으로 공기 중에서 DMAc는 증기압이 2600 ppm일 때 포화되므로 작업장에서 상당히 높은 기중 농도를 보일 수 있고 따라서 호흡기를 통한 흡입에 대한 통제가 필요하다(Henry et al, 1994). 그리고 DMAc 증기는 역시 피부를 통해서도 쉽게 흡수되어 질 수 있다(Nomiyama et al, 2000). 이렇게 흡수되어진 DMAc는 간에서 대사되어지며 소변으로 배설되는 대사 산물인 N-methylacetamide (이하 NMAc) 농도는 생물학적 노출지표(biologic exposure index)로 이용된다. ACGIH에서 정한 노출기준은 1일 8시간 작업할 경우 공기 중 노출농도에 대한 시간 가중 평균치(TWA)를 10 ppm으로 규정하고 있으며, 우리나라 노동부도 10 ppm으로 설정하고 있다. 소변 중 NMAc의 기준치는 30 mg/g creatinine이하이다(Perbellini et al, 2003). DMAc에 의한 손상에 가장 민감한 기관은 간이며 급성 간손상을 유발한다(Robert, 2004).

국내에서 최초로 DMAc에 의한 독성 간염이 학계에 보고된 것은 1994년이었고(Kim & Choi, 1994) 이후, 최태성 등이 7례의 DMAc에 의한 독성 간염을 보고하였다(Choi et al, 2001). 그리고 2001년부터는 구미지역 직업성 질환 감시체계가 매년 20~30여 건의 독성 간염 환례를 보고하고 있다(Kim et al, 2003). 외국의 경우에는 1995년 아크릴섬유를 생산하는 미국의 섬유 공장에서 39세 백인 여성 근로자가 DMAc를 사용하는 공정에 배치된 지 약 2주 만에 독성 간손상 사례가 보고 되었고(Susan & Anthony, 1997), 그 외에도 여러 유사 사례가 있다(Ta-Chen et al, 2000; Gail et al, 1994). 그러나 지금까지 발표된 문헌들은 대개 환례 보고 또는 환례군 보고였다. 현재, DMAc 노출 근로자를 대상으로 한 역학적 연구결과는 드물고(Gary et al, 1995a; Gary et al, 1995b) 특히 노출 근로자 전체를 추적 관찰 하여 발생률을 조사한 연구 결과는 문헌 검색으로 찾을 수 없었다.

본 연구의 목적은 첫째, DMAc를 취급하는 일개 합성 섬유 사업장의 근로자들을 5년간 추적 관찰 하여 근로자들의 독성 간손상의 발생률을 알아보고자 하는 것이며, 둘째, 최초 DMAc노출 후로부터 시간 경과별 독성 간손상 발생양상을 알아보고, 셋째, 인구학적 변수들이 독성

간손상 발생에 미치는 영향을 살펴보고, 마지막으로, 저자들이 관찰한 독성 간손상 환례들의 임상 경과 및 임상적 특성에 대하여 기술하고자 하는 것이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연구 대상 사업장인 ○○사는 경상북도 구미시에 소재하는 합성 섬유 제조회사로써 메틸렌 비스페닐 이소시아네이트(methylene bis-phenyl isocyanate, MDI)를 중합하여 탄성 우레탄 섬유를 생산한다. 이 과정에서 DMAc를 방사 용매로 사용하고 있는데 DMAc 노출 공정의 상시 근로자수는 협력 업체를 포함하여 약 300여명이다. 2000년부터 DMAc를 사용하는 공정이 가동되었으며, 2000년 초기 수례의 독성 간손상 환례 발생을 경험한 후, 연구진이 속한 기관에 의뢰하여 독성 간손상 조기 발견을 위한 질병 감시 체계를 구축하고 있었다. 근로자들의 독성 간손상 발생 관찰 기간은 2000년 2월 1일부터 2004년 6월 30일까지였으며, 이 기간 동안에 DMAc 노출 작업에 근무한 근로자는 모두 1,021명 이었다. 이들 중 초회 혈액 검사에서 간효소 검사인 혈청 Asparatate aminotransferase (이하 AST)와 혈청 Alanine aminotransferase (이하 ALT)가 정상 범위인 40 IU/L와 35 IU/L를 초과한 근로자 15명과 B형 간염 보균자 9명 등 24명을 제외한 997을 추적 관찰 하였다.

연구 대상 997명 중 남성 근로자는 592명(59.4%), 여성 근로자는 405명(40.6%)이었다. 모 기업 소속 근로자는 179명(18.0%), 협력 업체 근로자는 818명(82%)으로 협력 업체 소속의 근로자가 대부분을 차지하였다. 이들이 배치된 스판텍스 섬유 제조 주요 공정은 중합, 방사, 노즐 조립, 권취, 편직, 선별, 검사, 포장 공정으로 이루어져 있었고, 일부 근로자들이 실험실과 공무팀에서 근무하면서 간헐적으로 DMAc에 노출되었다. 개별 근로자의 DMAc 누적 노출 수준을 추정하기 위해서는 공정 배치에 관한 정보를 정확히 파악하는 것이 매우 중요하다. 그러나 본 연구에서는 근로자들의 특성 및 연구 환경의 제약으로 인하여 전체 연구 대상의 공정 배치 정보를 정확히 수집할 수 없었다. 다만, 2000년부터 2004년까지의 작업 환경 중의 DMAc 농도는 법적 작업 환경 측정 자료를 통해 수집할 수 있었다. 각 공정의 기중 DMAc 농도 측정 결과의 평균(±표준편차)은 방사 공정이 9.69(±24.84) ppm으로 가장 높았고, 권취 3.98(±3.94) ppm, 검사 2.99(±4.22) ppm, 실험실 2.01(±4.56) ppm, 노즐조립 1.70(±3.36) ppm, 편직 1.59(±1.62) ppm, 선별 1.09(±0.81) ppm, 중합 0.82(±0.97) ppm, 포장 0.03(±0.04) ppm순이었다.

2. 추적관찰

독성 간손상 발생 여부를 추적관찰하기 위하여 모든 신규 입사자에 대하여 배치전 건강진단을 받게 한 후, DMAc 노출 공정 배치 후 3개월까지 매 2주 간격으로 혈액 검사를 실시하여 독성 간손상 발생을 추적 관찰 하였다. 그리고 전체 근로자를 대상으로 매 6월마다 정기적인 특수 건강진단을 실시하였다. 배치전 건강진단은 산업 의학 전문의가 면담을 하고 혈액 검사를 통하여 ALT, AST, γ -GTP, Alkaline phosphatase (이하 ALP), B형간염 표면 항원 및 항체, C형간염 항체, 요단백, 혈구용적치, 혈색소, 총단백 및 알부민, 직접 및 간접빌리루빈, 유산탈수소 효소, 알파피토단백의 항목을 검사하였다. 공정 배치 후 매 2주 간격으로 실시한 신규 입사자의 혈액 검사는 ALT, AST, γ -GTP를 검사하였다.

이러한 주기적인 혈액 검사로 AST와 ALT수치의 상승 여부를 감시하였고 간호사인 사업장 보건관리자가 근로자들의 증상 발생 여부를 관찰하였으며, 연구진은 매 2주마다 사업장을 방문하여 독성 간손상 환자의 발생을 조사하였다. 혈액 검사에서 간효소 수치의 상승이 있거나 독성 간손상이 의심되는 근로자가 발견된 경우에는 연구진이 속한 산업의학과 외래를 방문케 하고, 정밀검사를 실시하여 독성 간손상 발생 여부를 판단하였다. DMAc에 의한 독성 간손상으로 판단되는 근로자에 대해서는 즉시 부서 전환, 휴직 등의 조치를 취하여 추가적인 노출을 방지하였다.

3. 변수의 정의

독성 간손상 환례의 정의는, 첫째 근로자가 DMAc 노출 공정에 배치된 이후에 간손상이 발생하고, 둘째 노출 전 혈청 AST와 ALT농도가 정상 범위이던 근로자에서 간효소 농도가 정상 상한치의 2배(2 N) 이상 증가하고, 셋째 다른 원인에 의한 간손상이 배제된 경우로 정의하였다. 다른 원인이란 바이러스성 간염, 약물성 간손상과 알콜성 간손상을 말하며, 독성 간손상 의심 환례의 임상경과가 전형적인 독성 간손상의 경과를 따르지 않는 경우는 독성 간손상 의증례로 분류하였다. 전형적인 독성 간손상의 경과를 따르지 않는다는 것은 노출 전 AST와 ALT가 정상 범위이던 자가 2배(2 N) 이상 증가하였으나 지속적인 DMAc 노출 후에도 더 이상의 급격한 AST 혹은 ALT농도의 상승을 보이지 않고 만성적인 경과를 보인 경우 혹은 DMAc 노출 중단 후에도 급속한 회복을 보이지 않고 만성적인 경과를 따랐던 경우를 말한다 (Benichou et al, 1993; Danan & Benichou, 1993; Maria & Victorino, 1997). 본 연구에서 DMAc에 의

한 독성 간손상이 의심되어 정밀 검사 및 집중 관찰 대상이 되었던 자는 총 96명이었다. 이 중 B형 간염, 알콜성 간손상, 타 약물로 인한 약인성 간손상과 같은 다른 원인에 의한 간손상 9례 그리고 독성 간손상 의증례는 15례였다. 최종적으로 본 연구에서 정의한 독성 간손상 정의에 부합된 환례는 이들 24례를 제외한 72례이었다.

본 연구는 발생률을 파악하기 위한 연구로서 개별 연구 대상의 관찰 시작 시점과 관찰 종료 시점 그리고 목표 질환의 발생 시점을 엄격히 정의할 필요가 있다. 연구 대상의 관찰 시작 시점은 회사의 의무실 보건기록을 근거로 개별 근로자가 최초 입사한 시점으로 하였으며, 입사일이 불분명한 경우 채용시 건강진단 실시일로 하였다. 연구 대상의 관찰 종료 시점은 중도 퇴사자의 경우 퇴사일을 근거로 하였으며, 퇴사일이 불분명한 경우 마지막 정기 건강진단일로 대체하였다. 계속 근무 중인 근로자의 경우, 2004년 5월 실시한 정기 건강진단일을 관찰 종료 시점으로 하였다. 그리고 독성 간손상의 발생 시점은 DMAc에 노출된 근로자에서 혈청 AST와 ALT농도가 정상 상한치의 2배(2 N) 이상 증가하기 시작한 시점으로 하였다.

4. 분석방법

발생률을 계산하는 방법에는 율(rate)과 위험도(risk) 방법이 있으며, 실제 발생률 계산에는 단순 누적법, 생명표법, 밀도 함수법의 3가지 방법이 사용된다(David, 1982). 본 연구에서는 먼저 생명표법을 이용하여 구간별 독성 간손상 발생위험도와 5년간의 누적 발생 위험도를 분석하였고 그 다음으로 5년간의 발생률을 발생 밀도법으로 산출하여 분석하였다. 먼저 구간별 발생률을 알아보기 위하여 생명표법을 이용하여 2주 간격의 발생 위험도를 산출하였다. 최초 노출시점부터 2주를 구간 간격으로 구간별 질병 발생 위험에 노출된 대상자수, 발생 환례수와 추적 소실수를 근거로 구간별 위험도(risk)와 위해율(hazard rate)을 산출하였다. 두 번째로는 발생 밀도법에 의한 발생률을 산출하였는데, 이 방법은 관찰 기간 동안의 평균 발생률(average rate)을 발생 밀도의 개념으로 계산하는 방법으로, 본 연구에서는 100인년(100 person-years)당 발생자수로 산출하였다. 인구학적 변수에 따른 독성 간손상 발생률 및 발생 밀도비(Incidence density ratio)를 산출하였으며, 발생 밀도비의 95% 신뢰 구간을 산출하였다(Jeniffer, 1996).

결 과

DMAc 노출근로자의 독성 간손상 발생을 노출 후 시간

경과에 따라 알아보기 위하여 생명표법을 이용하여 발생 위험도와 발생률을 계산하였다. 추적 관찰 검사가 2주 간격으로 이루어졌으므로, 생명표의 구간도 2주 간격으로 설정하였다. 2주 미만의 독성 간손상 발생은 없었으며, 2주~3주가 5명, 4~5주가 25명, 6~7주가 14명, 8~9주가 12명, 10~11주가 5명, 12~13주, 14~15주는 각 4명씩 발생하였고, 16~17주가 1예 발생하였다. 이후 6개월이 경과한 시점인 30주에 1예 그리고 48주에 1예가 마지막으로 발생하였고 이후에는 발생한 예가 없었다. 즉, 독성 간손상 환례의 발생은 입사 후 2~17주 사이에 집중되었으며, 그중에서도 2~9주에 높은 발생률을 보였으며, 4~5주 구간이 가장 높은 발생률을 보였다. 누적 발생 위험도는 0.0965이었고 가장 높은 발생률을 보인 4~5주구간의 위험도는 0.0351이었다(Table 1)(Fig. 1).

997명의 DMAc 노출 근로자를 5년간 추적 관찰한 결과 발생 밀도법을 이용한 발생률을 산출하였다. 997명

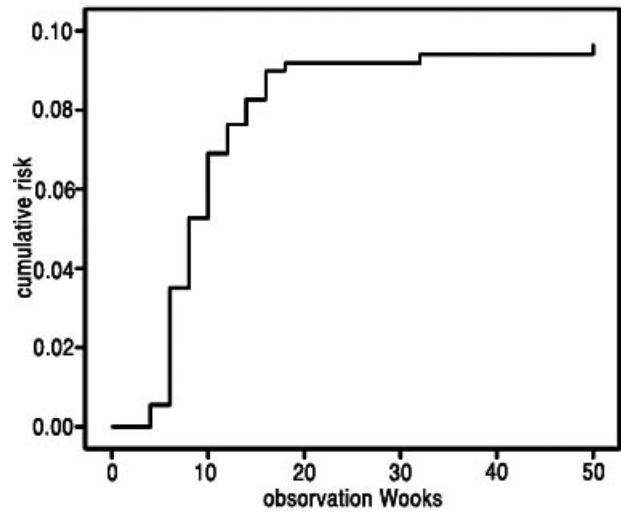


Fig. 1. Cumulative risk for incidence of DMAc-induced toxic liver injury.

Table 1. Two-week interval life table for 997 worker exposed to DMAc

Interval start time (week)	Number entering this interval	Number withdrawing during interval	Number exposed to Risk	Number of terminal event	Proportion terminating	Cumulative risk	Hazard rate (/ 1 person day)
0	997	48	973.0	0	0.0000	0.0000	0.0000
2	949	77	910.5	5	0.0055	0.0055	0.0028
4	867	52	841.0	25	0.0297	0.0351	0.0151
6	790	56	762.0	14	0.0184	0.0528	0.0093
8	720	43	698.5	12	0.0172	0.0691	0.0087
10	665	46	642.0	5	0.0078	0.0763	0.0039
12	614	76	576.0	4	0.0069	0.0827	0.0035
14	534	47	510.5	4	0.0078	0.0899	0.0039
16	483	18	474.0	1	0.0021	0.0918	0.0011
18	464	13	457.5	0	0.0000	0.0918	0.0000
20	451	2	450.0	0	0.0000	0.0918	0.0000
22	449	7	445.5	0	0.0000	0.0918	0.0000
24	442	3	440.5	0	0.0000	0.0918	0.0000
26	439	8	435.0	0	0.0000	0.0918	0.0000
28	431	16	423.0	0	0.0000	0.0918	0.0000
30	415	11	409.0	1	0.0024	0.0940	0.0012
32	403	10	398.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
34	393	10	388.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
36	383	2	382.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
38	381	1	380.5	0	0.0000	0.0940	0.0000
40	380	1	379.5	0	0.0000	0.0940	0.0000
42	379	0	379.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
44	379	6	376.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
46	373	4	371.0	0	0.0000	0.0940	0.0000
48	369	4	367.0	1	0.0027	0.0965	0.0014
After 50	364	364	182.0	0	0.0000	0.0965	0.0000

중 72명의 독성 간손상 환례가 발생하였고 100인년을 분모로 한 발생 밀도는 6.05명이었다. 연령대별 발생률을 살펴보면, 20대 미만의 발생률이 16.17로서, 20대의 8.51, 30대의 3.90, 40대의 3.25보다 유의하게 높았으며, 50대 이상에서는 발생자가 한 명도 없었다. 즉, 나이가 증가할수록 발생률이 감소하였다. 성별 발생률을 살펴보면, 남자가 발생률이 7.74, 여자가 2.73으로 발생 밀도비는 0.352(95% 신뢰구간 0.19~0.67)로 남자가 여자보다 2.8배(95% 신뢰구간 1.5~5.3) 발생위험이 높았다. 모 기업과 협력 업체간의 발생률을 비교한 결과, 입사 당시의 소속이 모기업인 근로자의 경우 발생률이 3.18이었으나, 협력 업체 소속의 근로자의 경우 7.92로 발생밀도비가 2.491(95% 신뢰구간 1.41~4.40)이었다. 입사 계절별 발생률을 살펴보면, 여름에 입사한 근로자가 100 인년당 11.80으로 가장 발생률이 높았고, 봄과 가을이 6.85와 8.75로 여름에 비하여 유의한 차이는 없었으나, 겨울에 입사한 근로자의 발생률이 2.38로 여름에 비해 유의하게 낮았다(P<0.05)(Table 2).

다음으로, 72례의 발생 환례의 임상적 특성 및 노출 중단 후의 호전 경과를 관찰하였다. 72례의 DMAc에 의한 독성 간손상 증례들의 임상 검사치를 살펴보면 독성 간손상 진단시점의 AST농도는 중앙값 124(최소 28, 최대 1600) IU/L이었으며, ALT농도는 중앙값 206(최소 76, 최대 2680) IU/L이었다. 진단 당시의 ALT농도는

100~299 IU/L 사이가 38명(52.8%)으로 가장 많았으며, 500 이상도 10명(13.9%)이나 되었다. 독성 간손상의 발병 경과 중 임상 간효소 수치가 최고조에 달했을 때의 임상 결과를 살펴보면, AST가 중앙값 187(최소 46, 최대 1600) IU/L이었으며, ALT농도가 중앙값 338(최소 108, 최대 2680) IU/L이었다(Table 3).

DMAc에 의한 독성 간손상의 호전 경과를 분석한 결

Table 3. Clinical laboratory test results of 72 toxic liver injury cases

Interval (IU/L)	At diagnosis		Highest value	
	AST (N=72)	ALT (N=72)	AST (N=66)	ALT (N=66)
0~99	30 (41.7)	13 (18.1)	13 (19.7)	0 (0.0)
100~199	21 (29.2)	21 (29.2)	22 (33.3)	15 (22.7)
200~299	6 (8.3)	17 (23.6)	9 (13.6)	12 (18.2)
300~399	6 (8.3)	4 (5.6)	7 (10.6)	12 (18.2)
400~499	4 (5.6)	7 (9.7)	5 (7.6)	7 (10.6)
500~999	4 (5.6)	8 (11.1)	9 (13.6)	15 (22.7)
>1,000	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.5)	5 (7.6)
Median	124	206	187	338
Minimum	28	76	46	108
Maximum	1,600	2,680	1,600	2,680

Table 2. Toxic liver injury incidence by demographic factors

Category	Numbers observed	Observation days	Number of cases (%)	5-year incidence density		
				ID*	IDR†	95% CI
Age (year)						
<20	60	13,547	6 (10.0)	16.17	1.00	
20~29	515	188,646	44 (8.5)	8.51	0.53	0.22~1.24
30~39	259	140,217	15 (5.8)	3.90	0.24	0.09~0.62
40~49	139	78,510	7 (5.0)	3.25	0.20	0.07~0.60
≥50	24	13,775	0 (0.0)	0.00	-	-
Sex						
Male	592	287,512	61 (10.3)	7.74	1.00	
Female	405	147,183	11 (2.7)	2.73	0.35	0.19~0.67
Type of company						
Main	179	172,144	15 (8.4)	3.18	1.00	
Subcontract	818	262,551	57 (7.0)	7.92	2.49	1.41~4.40
Season at placement						
Summer	244	80,416	26 (10.7)	11.80	1.00	
Fall	213	75,058	18 (8.5)	8.75	0.74	0.41~1.35
Winter	293	199,262	13 (4.4)	2.38	0.20	0.10~0.39
Spring	247	79,959	15 (6.1)	6.85	0.58	0.31~1.10
Total	997	434,695	72 (7.2)	6.05		

* ID: Incidence density per 100 person-years, † : Incidence density ratio

과, 노출 후부터 발병 때까지의 기간인 잠재기는 중앙값 49일(최소 14, 최대 348)이었으며, 30~59일 사이가 42명(58.3%)으로 가장 많았다. 독성 간손상 발생이 발병하여 노출을 중단시킨 후 최고치의 ALT농도가 50% 이하 수준으로 회복되는 기간인 50% ALT농도 회복 기간은 중앙값 9.5일(최소 2일, 최대 46일)이었으며, 90% ALT농도 회복 기간은 중앙값 27일(최소 7일, 최대 210일)이었다. 대부분의 환례에서 노출 중단 후 급속한 호전을 보임을 알 수 있었다(Table 4).

고 찰

본 연구결과 DMAc에 의한 독성 간손상의 전체 발생률은 5년간 100인년당 6.05명, 생명표법을 이용한 누적 발생 위험도는 0.0965 이었다. 독성 간손상 환례의 발생은 노출 후 2~17주 사이에 집중되었으며, 특히 노출 후 4주~5주 구간에서 25명이 발생하여 가장 높은 발생률을 보였다. 노출 후 가장 오랜 잠재기 후 발생한 예는 48주 구간에서 관찰되었으며, 48주 이후에는 발생 레가 없었다. 즉, DMAc 노출 근로자들의 독성 간손상 발생 위험은 노출시작 직후부터 이후 17주까지가 가장 높았다. 본 연구에서 독성 간손상은 젊은 남자 근로자에게서 많이 발생하였으며, 협력 업체 근로자 군에서 많이 발생하였다. 협력 업체 근로자는 모 기업의 근로자에 비하여 퇴직, 신규 입사가 더 많았다. 독성 간손상은 입사 후 1년 이내에 발생

하였으므로, 상대적으로 신규 입사자들이 많았던 협력 업체의 근로자의 독성 간손상이 발생률이 더 높았다. 또한 협력 업체 근로자들이 작업 환경이 상대적으로 열악하고 노출 부서에서 근무하는 경우가 많으므로, 이러한 요인으로 인하여 협력 업체 근로자 군에서 더 많이 발생하였을 가능성도 있다. 그러나 본 연구에서는 전체 부서 및 부서별 작업 환경 농도에 대한 정보가 부족하여 노출 수준별 발생률을 파악할 수 없었다. 독성 간손상은 여름에 입사한 군에서 많이 발생하였다. DMAc는 피부로의 흡수가 전체 인체 노출량의 30~40%정도를 차지하는 것으로 알려져 있다(Nomiyama et al, 2000). 따라서 여름철의 고온 다습한 작업 환경과 근로자의 반소매 차림의 노출로 인하여 피부 흡수가 더욱 많을 것이며, 이로 인해 독성 간손상 발생의 증가가 이루어진 것으로 추정된다.

DMAc가 인체에서 간독성을 유발하는 기전은 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않다. 현재까지 진행된 DMAc와 관련된 국내외 연구 결과를 문헌 검색을 통해 살펴보았으나, DMAc에 의한 인체 간독성의 발생 기전에 대한 근거는 발견할 수 없었다. 다만, 동물 실험을 통해 DMAc의 독성을 연구한 실험 결과들은 다수 관찰할 수 있었는데, 동물을 대상으로 한 대부분의 연구에서 다양한 정도의 조직학적 변화가 동반된 간독성이 관찰되었으며(Kinney et al, 1993; Malley et al, 1995; Gerald, 2001), DMAc가 NMAc(N-methylacetamide)로 대사되는 효소계의 포화 농도에 관한 연구(Palmen et al, 1993), DMAc의 체내 흡수 경로에 따른 독성의 차이에 관한 연구(Kennedy & Sherman, 1986) 등이 수행되어 대사 기전을 규명하는 노력들이 동물 실험을 통해 진행되어 왔다. 본 연구에서도 기전에 대한 객관적인 연구 결과는 얻을 수 없었다. 다만, DMAc에 의한 독성 간손상 발생 기전을 추정할 수 있는 몇 가지 간접적 발견들은 관찰할 수 있었다. 그것들을 정리하면, 첫째, 노출 후부터 발병 때까지의 기간은 중앙값 49일(최소 14, 최대 348)이고 2주~5주 사이에는 30명(41.7%)이 발생하였고 4~5주 구간에서 25명(34.7%)이 발생하여 가장 높은 발생률을 보였다는 점이며, 둘째, 연구 대상자를 5년간 추적 관찰한 본 연구의 결과로는 노출 후 48주 이후에는 새로운 환례가 발생하지 않았다는 점이다. 독성 간손상의 발생 기전은 크게 내인성 간독성(Intrinsic toxicity)과 특히 반응에 의한 간손상(Idiosyncrasy)으로 구분할 수 있다. 내인성 간독성에 의한 간손상이 간독성 물질에 따라 일정한 잠재기를 보이는 반면 특히 반응에 의한 간손상은 잠재기가 더 길고 같은 간독성 물질에 노출되더라도 비교적 일정하지 않은 잠재기를 보인다(Zimmerman, 1999). 따라서 이러한 관찰은 DMAc에 의한 간손상이 특히 반응에 의한 것일 가능성을 제시한다. 이와 아울러

Table 4. Progression of DMAc induced toxic liver injury by time period

Interval (Days)	Latent period* (N=72)	50% ALT recovery period† (N=46)	90% ALT recovery period‡ (N=38)
0~7	0 (0.0)	18 (39.1)	1 (2.6)
8~14	1 (1.4)	16 (34.8)	2 (5.3)
15~29	6 (8.3)	8 (17.4)	19 (50.0)
30~59	42 (58.3)	4 (8.7)	13 (34.2)
60~89	13 (18.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
90~120	8 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
>120	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.6)
Median	49	9.5	27
Minimum	14	2	7
Maximum	348	46	210

* : Latent period: Duration from first exposure to toxic liver injury incident

† : 50% ALT recovery period: Duration from cessation of exposure to recovery of ALT level below 50% of Peak ALT level

‡ : 90% ALT recovery period: Duration from cessation of exposure to recovery of ALT level below 90% of Peak ALT level

본 연구에서 조사된 잠재기가 14일에서 348일인 점을 감안하면 특이 반응 중에서도 면역학적 특이 반응에 의한 간손상 보다는 대사성 특이 반응으로 인한 간손상일 가능성이 있는 것으로 보인다. 최태성 등은 DMAc에 의한 독성 간손상의 기전이 특이 체질 반응일 것으로 추정하였고(Choi et al, 2001) 본 연구에서 나타난 간손상의 임상적 특징도 특이 체질 반응일 가능성이 높을 것으로 보이나 정확한 발생 기전에 대해서는 더 많은 연구가 진행되어야 하겠다.

DMAc 외에도 많은 화학 물질이 독성 간손상을 유발하는데 그 중 대표적인 예로 DMF (Dimethylformamide)와 염화탄화수소 계열의 유기용제를 들 수 있다. DMAc와 화학적 구조와 공업적 용도가 유사한 DMF는 1993년 국내에서 1명의 근로자가 전격성 간염으로 사망한 사례가 보고되었고, 1997년에도 유사한 사례가 발생하여 사회 문제가 되기도 하였다(Kim et al, 1995; Heo et al, 1999). DMF로 인한 급성 독성 간손상은 몇례의 사망을 초래하기도 하였지만, DMAc에 의한 간손상으로는 아직 사망례가 보고된 바는 없다. 이러한 점이 DMF와 DMAc가 가지는 원천적 독성의 차이에서 기인한 것인지 아니면, DMAc에 의한 간손상이 DMF보다 국내에 늦게 발생되어 환례 발생시의 의학적 관리가 적절히 이루어진 것에 기인한 것인지에 대하여는 향후 추가적인 연구를 통하여 규명되어야 할 것이다.

독성 간손상은 산업의학 분야보다는 내과 분야에서 약인성 간손상(Drug induced liver injury)에 대한 연구를 중심으로 많은 진전이 있어왔다. 약인성 간손상도 직업적 독성 간손상과 마찬가지로 확진 가능한 특이적인 검사가 없기 때문에 일반적으로 정황적 근거를 바탕으로 진단적 기준을 세울 수 밖에 없었고, 학계에서는 좀 더 객관적이고 정량화 할 수 있으며 국제적으로 통용될 수 있는 기준을 만들려는 여러 시도가 있어 왔다(Benichou et al, 1993; Maria & Victorino, 1997). 1989년 6월, 세계 도처에서 제각기 무질서하게 사용되던 약인성 간손상의 진단 기준을 표준화하기 위해 파리에서 CIOMS (Council for International Organization of Medical Science)의 주도하에 의견 수렴 회의를 거쳐 진단 기준을 마련하였다(Danan & Benichou, 1993). RUCAM이라 명명된 이 진단기준은 약물 투여 후 최초 손상 발생시간, 약물 투여 중단 후 호전경과, 다른 위험인자의 존재여부, 동시에 투여된 다른 약물, 비약물적 원인, 투여된 약물의 간독성에 대한 기존의 정보, 재 투여시의 반응 등 7개 항목을 점수화하여 진단 기준을 마련하였다. 또한 간질환에 사용되는 용어의 통일안을 제시하여, 조직 소견을 확인할 수 있었던 예에서만 조직학적 소견을 그대로 기술 용어로 사용토록 하였으나 조직검

사를 하지 않은 예에서는 간경변, 만성 간장 질환, 간괴사 또는 간염과 같은 용어 대신에 “간손상(Liver injury)”이라는 용어를 사용하는 것이 바람직하다고 권고하였다. 또한 간손상의 증거는 반드시 생화학 검사로 확인되어야 한다는 점이 제안되었다. 즉, 혈청 ALT 또는 포합 빌리루빈 또는 AST, ALP, 총 빌리루빈이 함께 상승한 경우의 세 가지 경우 중에서 어느 한 가지 경우라도 정상 상한치의 2배 이상으로 상승한 경우를 간손상으로 정의하였다. 본 연구에서 DMAc에 의한 독성 간손상을 정의하는 데는 CIOMS의 RUCAM 척도를 기준으로 사용하였다. 기존에 흔히 사용하던 독성 간염이란 용어를 배제하고 독성 간손상이라는 용어로 통일하여 사용하였으며, DMAc에 의한 독성 간손상의 정의를 AST 또는 ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승한 경우로 정의한 점도 CIOMS에 제안한 독성 간손상의 기준을 참고로 하였다. 또한 전형적인 독성 간손상의 경과를 따르지 않은 경우를 독성 간손상 의증례로 분류하고 최종 독성 간손상 환례에 포함시키지 않았던 점도 RUCAM 척도를 참고로 한 것이다. RUCAM 척도에서는 약물투여 중단 후 호전 경과에 점수를 부여하면서, 최고 수준에 달한 ALT의 수준이 50%이하로 감소되는 기간이 8일 이내인 경우 3점, 30일 이내인 경우 2점, 정보가 없는 경우 0점, 30일을 초과하는 경우 -1점, 30일이 초과되어도 ALT 수준이 50%이하로 감소하지 않거나 오히려 증가하는 경우는 -2점으로 점수를 부여하였다. DMAc에 의한 독성 간손상의 경과도 이러한 약인성 간손상의 경과와 다르지 않을 것으로 판단되므로, DMAc 노출 중단 후에도 AST, ALT의 급속한 호전을 보이지 않거나 혹은 계속 DMAc 노출 공정에 근무하는 경우에도 AST, ALT의 상승이 관찰되지 않는 경우를 독성 간손상 의증례로 따로 분류하여 환례에는 포함시키지 않았다.

본 연구의 목적은 발생률과 노출 후 시간별 발생 양상을 파악하는 것이다. DMAc에 의한 독성 간손상의 발생률과 발생 양상을 연구하기 위해서는 무엇보다도 개별 연구 대상의 DMAc의 노출 수준을 파악하는 것이 가장 중요하다. DMAc 노출 수준은 각 공정의 작업 환경 중의 DMAc 농도와 개별 연구대상의 공정별 배치 상황에 대한 정보를 알면 추정이 가능할 것이다. 그러나 본 연구에서는 개별 연구 대상의 공정별 배치 상황에 대한 정보를 충분히 확보하지 못하여, DMAc 노출 수준에 따른 발생률 및 공정별 독성 간손상 발생률 등 중요한 연구 결과를 도출할 수 없었다. 연구 대상 사업장이 규모에 비하여 근로자의 이직이 많은 편이었으며, 협력 업체로 입사하여 일정 기간 근무 후 모 기업의 정규직으로 부서를 전환하여 입사하는 등 인사이동이 잦은 편이어서 각 개인의 공정 배치 정보를 충분히 확보하지 못한 점이 본 연구의 가장

큰 제한점이다. 한편, 본 연구에서는 독성 간손상 발생 시점을 최초의 AST, ALT농도가 정상 상한치의 2배(2N) 이상 증가하는 시점으로 정의하고 있는데, 일부 환례는 일련의 추적 검사가 누락된 후 고도의 검사 수치의 상승으로 발견된 경우도 있으므로, 실제의 발생 시점은 본 연구에서 조사된 것보다 앞선 시점일 가능성이 높다. 본 연구는 일개 사업장을 대상으로 한 연구로서, 노출 형태와 노출 수준이 다른 타 사업장의 DMAc 노출 근로자에게 일반화시키기 어렵다는 점도 본 연구의 제한점이다.

DMAc에 의한 독성 간손상 발생은 입사 후 1년간의 누적 발생 위험도가 0.0965 정도로 상당히 높으며, 특히 젊은 남성 근로자, 여름철 입사자, 협력 업체 근로자들이 발생 위험이 높다. 간손상 발생 양상을 살펴보면 입사 후 17주 이내에 발생이 집중되어 있고, 1년 이상이 경과하면 발생 위험이 거의 없었다. DMAc에 의한 독성 간손상은 상당히 높은 발생률을 보이므로 이들 근로자들에 대한 철저한 산업의학적 관리가 필요하다. DMAc에 노출된 근로자의 건강관리를 위해서는 입사 후 3~4개월까지 세심한 질병 감시가 필요하고 적어도 입사 후 1년간은 독성 간손상 발생을 추적하여야 한다. 향후 본 연구의 결과를 참조로 하여 DMAc에 노출되는 근로자 집단에 대하여 철저한 독성 간손상 감시 및 관리 체계의 구축할 필요가 있다고 생각된다. 이와 아울러 DMAc에 의한 독성 간손상 발생 기전에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 노출 초기에 집중되어 발생하는 이유는 무엇인지, 왜 장기간 근무한 근로자에서는 독성 간손상이 발생하지 않는지 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 997명의 노출 근로자들 중 72명만이 독성 간손상이 발생한 이유, 즉 개인의 감수성을 결정하는 요인에 대한 추가 연구, 노출과 발생간의 용량 반응 관계 등 독성 간손상의 발생 기전을 밝히는 연구와 이미 발생한 환례들에서 간염유화, 간경변증, 간암 등 만성 합병증이 발생하는지에 대한 연구 등 추가적인 연구가 절실히 필요하다.

요 약

목적: 본 연구의 목적은 DMAc를 취급하는 일개 합성 섬유 사업장의 근로자들을 5년간 추적 관찰 하여 근로자들의 독성 간손상의 발생률을 알아보고자 하는 것이고 최초 DMAc 노출 후부터 시간경과별 독성 간손상 발생 양상을 살펴보는 것이다.

방법: 연구대상 사업장은 DMAc 사용공정의 상시 근로자수는 협력 업체를 포함하여 약 300여명이고 2000년부터 DMAc를 사용하는 공정이 가동되었다. 연구 기간은 2000년 2월 1일부터 2004년 6월 30일까지이며, 이 기간 중 DMAc에 노출된 근로자 1,021명 중 초회 간효

소에 이상 소견을 보이거나 B형 간염 보균자인 24명을 제외한 997명을 최종 연구 대상으로 하여 독성 간손상 발생 여부를 관찰하였다. 독성 간손상 발생 여부를 추적 관찰하기 위하여 노출 초기 3개월간은 2주 간격의 주기적인 혈액 검사를 실시하였고, 이후 6개월 간격의 건강진단과 2주간격의 사업장 방문을 통하여 독성 간손상 환례의 발생 여부를 관찰하였다.

결과: 997명의 연구 대상 중에서 독성 간손상 정의에 부합된 환례는 모두 72례였다. 생명표법으로 살펴본 결과, 독성 간손상 환례는 입사 후 2주 이내에는 발생하지 않았고 2~3주 구간에 5명, 4~5주에 25명, 6~7주에 14명, 8~9주에 12명, 10~11주에 5명, 12~13주에 4명, 14~15주에 4명, 16~17주에 1명, 30-31주에 1명, 48~49주에 1명이 발생하였다. DMAc에 의한 독성 간손상은 입사한 후 첫 1년간의 누적 발생 위험도가 0.0965로써 상당히 높았고 최고 구간별 위험도를 보인 구간은 4~5주 구간으로 0.0351이었다. 발생 밀도법으로 구한 전체 5년간의 발생률은 100인년당 6.05명이다.

결론: DMAc에 의한 독성 간손상은 입사한 후 첫 1년 동안 상당히 높은 발생률을 보이므로 DMAc 노출 공정에 새로 배치된 근로자에 대한 간효소 혈액 검사를 비롯한 정기적인 특수 건강진단, 생물학적 감시와 같은 산업의학적 관리가 철저히 실시되어야 하겠다. 이와 함께 현재까지 충분히 밝혀지지 않은 DMAc에 의한 독성 간손상의 발생 기전을 밝히는 연구와 이미 발생한 환례들에서 만성 합병증이 발생하는지에 대한 연구 등 추가적인 연구가 필요하다.

참고문헌

- Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993;11(46):1331-36.
- Choi TS, Woo KH, Kim JS, Park WS, Ham JH, Jung SJ, Yu JY. Toxic hepatitis induced by occupational dimethylacetamide exposure. *Korean J Occup Environ Med* 2001;13(2):164-70.(Korean)
- Dann G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;11(46):1323-30.
- David GK, Lawrence LK, Hal M. Measures of Disease Frequency: Incidence. In: *Epidemiologic Research: Principle and Quantitative methods*. Van Nostrand Reinhold Company. New York. 1982. pp96-116.
- Gail M, Harry A, Alan DW. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and

- 1,2-ethanediamine. JOM 1994;36(6):637-41.
- Gary JS, Robert HR Jr, Roger AE, Karin EW, Donna TR, Houston GT, Terry LL, Jerry LO. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to Dimethylacetamide: 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring. JOEM 1995;37(9):1093-101.
- Gary JS, Robert HR Jr, Roger AE, Karin EW, Donna TR, Houston GT, Terry LL, Jerry LO. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide: 2. serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. JOEM 1995;37(9):1102-7.
- Gerald LK Jr. Biologic effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update. Critical Reviews in Toxicology 2001;31(2):139-222.
- Henry JT, Gerald LK Jr, Neil DK. Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds. In: Frank AP (eds) Industrial Hygiene and Toxicology. 4th edition. 1994. John Wiley & Sons, Inc. New York. pp3457-521.
- Heo JH, Lee KI, Han SG, Kim HJ, Pai YM, Whang YH, Kang PJ, Kim CH, Cho SR. A case of fulminant hepatitis due to dimethylformamide. Kor J Gastroenterol 1999;34(4):547-550.(Korean)
- Jeniffer LK, Alice SW, Alfred SE, WD Thompson. Cohort Studies: Statistical Analysis I. In: Methods in Observational Epidemiology. 2nd edition. Oxford University Press. 1996. pp130-166.
- Kennedy GL Jr, Sherman H. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethyl acetamide following various routes of administration. Drug Chem Toxicol 1986;9(2):147-70
- Kim SA, Kim JS, Jeon HR, Jung SJ, Kim SW, Lee CY, Ham JO, Yoo JY, Choi TS, Ha BG, Cho MH, Woo KH. Surveillance of Work-related disease in Kumi. Korean J Occup Environ Med 2003;15(1):95-110.(Korean)
- Kim SK, Choi YH. A Case of Toxic Hepatitis Induced by Occupational Dimethylacetamide Exposure. In: Industrial Health. Vol 72. Korean Industrial Health Association. Seoul. 1994. pp 2-6.
- Kim SK, Lee SJ, Chung KC. A suspicious case of dimethylformamide induced fulminant hepatitis in synthetic leather workers. The Korean J Occup Environ Med 1995;7(1):186-90.(Korean)
- Kinney LA, Burgess BA, Stula EF, Kennedy GL Jr. Inhalation studies in rats exposed to dimethylacetamide (DMAc) from 3 to 12 hours per day. Drug Chem Toxicol 1993;16(2):175-94.
- Malley LA, Slone TW Jr, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy GL Jr. Chronic toxicity / Oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. Fundam Appl Toxicol 1995;28(1):80-93.
- Maria VAJ, Victorino RM. Development and validation for a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;3(26):664-9.
- Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, Yamauchi T, Kawasumi Y, Yamada K, Endoh H, Sakurai H. Dermal absorption of N,N-dimethylacetamide in human volunteer. Int Arch Occup Environ Health 2000;73:121-6.
- Palmen NG, Evelo CT, Borm PJ, Henderson PT. Toxicokinetics of dimethylacetamide (DMAc) in rat isolated perfused liver. Hum Exp Toxicol 1993;12(2):127-33.
- Perbellini L, Princiballe A, Caivano M, Montagnani R. Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. Occup Environ Med 2003;60:746-51.
- Robert JH. Liver toxicology In: Joseph L (eds) Current Occupational and Environmental Medicine. 3rd edition. McGraw-Hill Education. Singapore. 2004. pp357-74.
- Susan LB, Anthony JS. Toxic hepatitis from dimethylacetamide. Int J Occup Health 1997;3:1-4.
- Ta-Chen S, Pei-Hong L, Ming-Jang C, Tzong-shinn C, Ming JWC, Jung-Der W, Tsun-Jen C. Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: Treatment with hemoperfusion. Clinical Toxicology 2000;38(4):429-33.
- Zimmerman HJ. Classification of Hepatotoxins and Mechanism of Toxicity. In: Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. 2nd edition. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. Philadelphia. 1999. pp111-45.