

2,5-헥산디온에 노출된 근로자에게서 발생한 말초 신경병증

순천향대학교 구미병원 산업의학과

조성용 · 장용석 · 최은경 · 김진석 · 유재영 · 우극현 · 최태성

— Abstract —

A Case of Peripheral Polyneuropathy Induced by Occupational 2,5-hexanedione Exposure

Seong-Yong Cho, Yong-Seok Jang, Eun-Kyung Choi, Jin-Seok Kim,
Jay-Young Yu, Kuck-Hyun Woo, Tae-Seong Choi

Department of Occupational Medicine, Soonchunhyang Univ. Gumi Hospital

Objectives: This study is a case report of 2,5-hexanedione induced occupational peripheral polyneuropathy. We also investigated the peripheral nerve function of all workers who had been exposed to 2,5-hexanedione in the same process.

Methods: In June, 2006, a 2,5-hexanedione exposed worker complained of both hand numbness. He received neurologic, radiologic, laboratorial and electrophysiologic evaluation, including measurements of workplace environment. Five months after cessation of exposure to 2,5-hexanedione, a follow-up electrophysiologic examination was done. We evaluated the peripheral nerve function of 2,5-hexanedione exposed workers by comparing 13 male 2,5-hexanedione exposed workers who were in same company with the patient and 5 male workers who had not been exposed to 2,5-hexanedione.

Results: Under electrophysiologic examination, there were abnormalities in sensory and motor nerve velocity, terminal latency, and F-latency of both median nerve and ulnar nerve. After 5 months, the patient symptoms and the results of follow-up electrophysiologic examinations were improved. Comparing the 2,5-hexanedione exposed group with the unexposed group, the sensory nerve velocity of the median and ulnar nerves in the exposed group was decreased. The motor nerve velocity of the peroneal nerve, and sensory nerve velocity of the median and sural nerves were decreased. Terminal latency of median, ulnar, peroneal, and tibial nerves in the exposed group were increased compared with the unexposed group(<0.05).

Conclusions: 2,5-hexanedione can induce peripheral polyneuropathy in male workers.

Key Words: 2,5-Hexanedione, Polyneuropathy

서 론

유기용제의 하나인 2,5-헥산디온(2,5-hexanedione, CAS No.110-13-4)은 노말헥산과 메틸부틸케톤의 공통

대사산물로 노말헥산과 메틸부틸케톤에 의한 신경병증의 원인물질로 잘 알려져 있다. 2,5-헥산디온은 달콤한 냄새가 나는 케톤류의 유기용제인데, 휘발성이 낮고(증기압, 1.6 mmHg, 25°C), 493°C에서는 자연 발화하는 무색

의 액체이다(Topping et al, 1994). 노말렉산과 메틸부틸케톤의 경우 산업현장에서 다양한 용도로 많이 사용되고 있지만, 2,5-헥산디온은 현재까지 잘 사용되고 있지 않다.

노말렉산에 의한 말초 신경병증은 국내외에서도 보고되고 있으며(Takeuchi et al, 1993; Kim et al, 1999; Kang, 2002; Pastore et al, 2002; Shin et al, 2005), 메틸부틸케톤의 중독에 의한 신경병증도 보고되고 있다(Mallov et al, 1976). 대사산물로서의 2,5-헥산디온에 의한 중추 신경계(Hirata, 1990) 및 말초 신경계의 신경병증(Nachtman & Couri, 1984; Monaco et al, 1989; Terada et al, 1993; Lenhing et al, 1995; Ogawa et al, 1996; Misumi et al, 1997; Kimura et al, 1998; Lopachin et al, 2002)은 동물 연구를 통해 많이 보고되고 있지만, 2,5-헥산디온 물질 자체가 체내에 흡수되어 건강장해를 일으켰다는 보고는 아직 없었다. 다만, 국내에서는 2,5-헥산디온에 의한 인체 피부 착색 사례(Kim et al, 2002)가 보고된 바 있다. 그간의 연구들은 주로 노말렉산과 메틸부틸케톤의 신경독성 기전을 규명하는 과정에서 중간 대사산물로서의 2,5-헥산디온의 영향에 관한 연구가 중심이었고 2,5-헥산디온 자체의 인체 독성연구는 거의 없었다. 정확한 현황은 파악하기 어려우나, 2,5-헥산디온은 사업장에서 거의 사용되지 않아서 인체 노출이 거의 없었던 것으로 보이며, 최근에서야 일부 첨단 영상기기 제조공정에서 사용되기 시작한 것으로 보인다.

본 연구에서는 연구진들이 경험한 2,5-헥산디온에 의한 다발성 말초 신경병증이 의심되는 환례를 문헌 고찰과 더불어 보고하고, 환례와 동일한 공정에서 2,5-헥산디온을 취급하였던 근로자들에 대하여 신경전달속도 검사를 포함한 건강영향 평가조사를 실시하여 2,5-헥산디온에 노출된 동료 근로자들의 말초 신경기능을 평가하고, 2,5-헥산디온이 작업자의 말초 신경기능이상의 원인인지를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 증례

작업장에서 2,5-헥산디온에 노출되는 26세의 남자 근로자가 양손 손가락 말단의 저림 증상을 주소로 일개 대학병원 산업의학과에 내원하였다. 2,5-헥산디온 노출에 의한 말초 신경병증이 의심되는 남자 근로자를 대상으로 신경학적 검사, 신경전달속도 검사, 혈액 및 소변 검사, 방사선학적 검사등 임상 검사 및 작업 환경 및 작업 공정 조사를 실시하였다.

2. 동일공정 근로자들의 건강영향평가

상기 환례와 동일 사업장내에서 2,5-헥산디온을 취급하는 남자 근로자 13명과 해당 물질에 노출 경험이 없는 남자 사무직 근로자 5명을 대상자로 선정하였다. 성별의 차이를 배제하기 위하여 남자 근로자만 선정하였으며, 문진 및 이학적 검사, 혈액, 소변 검사, 방사선 검사를 하여 말초 신경병증과 연관된 질환이 의심되는 자는 배제하였다.

산업의학과 의사와의 개별 면담을 통하여 연령, 직업, 과거병력 그리고 흡연 및 음주상태를 조사하였으며, 검사항목으로는 신경전달속도 검사, 혈액 및 소변검사, 경추 X-선 검사, 요추 2,5-헥산디온을 검사하였다. 연구대상자들의 흡연상태는 담배를 피운 적이 없거나 과거에는 담배를 피웠으나 1달 전부터 피우지 않는다고 응답하면 비흡연군으로, 현재 담배를 피우거나 한 달 전까지 담배를 피웠다면 흡연군으로 분류하였다. 음주습관은 주당 평균 음주회수와 일회 평균음주량을 조사하여 일일 평균 순 알코올 섭취량(g)으로 환산하여, 술을 먹지 않는 비음주군, 하루 9 g 미만의 소량 음주군, 하루 9~34 g 미만의 중량음주군 그리고 34 g 이상의 대량 음주군으로 구분하였다. 비음주군과 소량 음주군을 비음주군으로, 중량 음주군과 대량 음주군을 음주군으로 분류하였다(Kim, 2002).

자료의 분석은 노출유무에 따라 나이, 음주 및 흡연습관을 비교하였다. 두 집단의 비교는 Mann-Whitney검정과 카이제곱검정을 이용하였다. 신경전도속도 검사의 경우 정중신경, 척골신경, 요골신경, 비복신경, 비골신경의 운동신경 및 감각신경에 대하여 검사하였다. 비교항목으로는 감각신경 전도속도, 감각신경 진폭, 운동신경 전도속도, 말단잠복기이며, 분석은 Mann-Whitney검정을 이용하였다.

결 과

1. 증례

환례는 26세 남자 근로자로서 2005년 9월 영상음향장비를 생산하는 모 전자 회사에 입사하였고, 패널측정 및 실험을 해 왔다. 2005년 10월말부터 전극 제거 시에 2,5-헥산디온(상품명: PST 7301)을 사용하였는데, 작업한 지 3일 후부터 양 손의 손가락이 오렌지색으로 변색되었지만, 2~3주 후에 증상이 없어졌다. 2006년 1월 24일 경부터 양측 손바닥과 양측 2,3,4번 손가락이 저리면서 무감각해지는 증상이 있어 내원하였다.

환례의 과거력 상 신경장애를 유발할 수 있는 외상, 말초 신경장애와 관련된 질환 및 당뇨병에 이환된 적이 없었으며, 약물 복용력도 없었다. 음주는 소주 한 병 정도

로 일주일에 2회 정도 하였으며, 흡연은 하루에 1갑 정도 피웠다고 하였다.

양 손가락 말단과 손바닥의 저린감을 호소하였는데, 우측이 좌측보다 더 심했으며, 엄지와 새끼 손가락보다 2~4번째 손가락이 더 심하였다. 저린감은 저녁보다는 아침에 심하였으며, 저린감과 무감각이 동시에 있었다. 2006년 2월 2일 실시한 신경전달속도 검사에서 양측 정중 신경과 척골 신경에서 말초 신경병증에 부합하는 소견을 보였다. 그리고 요중 2,5-헥산디온은 1.09 mg/g creatinine검출되었다. 경추 X선 검사와 경추 MRI 검사에서는 특이 소견이 없었다.

신경전달속도 검사는 2006년 2월 2일에 실시하였으며, 2,5-헥산디온의 노출을 중단시킨 후, 호전여부를 관찰하기 위하여 5개월 후인 7월 11일에 추적 검사를 실시하였다(Table 1). 신경전달속도 검사는 감각신경과 운동신경의 진폭과 전도속도, 운동신경의 말단잠복기와 F파 잠복기를 조사하는데 전달속도가 기준치보다 느려지거나, 진폭이 감소되거나, 잠복기가 연장됨은 신경병증을 의미하는 것이다. 환례의 초기 검사에서 말단잠복기의 경우 우측 정중신경과 좌측 척골신경은 각각 4.4 ms(참고치 3.89 ms), 3.52 ms(참고치 2.89 ms)으로 연장되었지만, 추적 검사에는 3.72 ms, 2.28 ms으로 결과가 호전되었다. 운동신경의 전도속도의 경우, 초기 검사의 정중 신경 좌측 51.0 m/s(참고치 45.1 m/s), 우측 52.8

m/s(참고치 45.1 m/s) 및 우측 척골신경 45.9 m/s(참고치 46.1 m/s)에 비하여 추적 검사에서는 각각 57.2 m/s, 63.0 m/s와 55.4 m/s으로 더 좋아진 결과를 보였다. 감각신경의 전도속도는 우측 정중신경이 46.4 m/s(참고치 45.1 m/s), 양측 척골신경은 좌측 35.9 m/s(참고치 36.2 m/s), 29.8 m/s(참고치 36.2 m/s)이었지만, 추적 검사에서는 각각 46.8 m/s, 37.1 m/s, 40.4 m/s으로 호전되었다. 진폭의 경우 초기 검사와 추적 검사결과 모두 정상 범위 안에 있었다. 초기 검사의 우측 정중신경의 운동신경 진폭 16.3 mV(참고치 3 mV)과 좌측 정중신경의 감각신경 진폭 26.0 μ V(참고치 3 μ V), 우측 척골신경의 감각신경 진폭 37.0 μ V(참고치 3 μ V)은 추적 검사에서 각각 18.8 mV, 27.0 μ V, 37.1 μ V으로 좋아졌지만, 다른 신경에서는 초기 검사결과와 비슷하거나 더 감소되었다. F파 잠복기의 초기 검사에서 우측 정중신경의 운동신경과 좌측 척골신경의 운동신경은 29.1 ms(참고치 27.5 ms), 30.1 ms(참고치 27.9 ms)이었지만, 추적 검사에서는 각각 27.9 ms, 28.1 ms으로 호전되었다. 좌측 정중신경의 운동신경 잠복기와 우측 척골신경의 운동신경 잠복기는 추적 검사가 초기 검사와 비슷하거나 조금 더 연장된 결과를 보였다.

환례의 신경병증에 대한 업무관련성 평가를 위해 2006년 4월에 산업의학 전문의와 산업위생기사가 현장 방문을 하여 작업공정 조사 및 작업환경 측정을 실시하였다. 해

Table 1. Comparison of nerve conduction velocity(NCV) between first and follow-up studies in patient

			2006. Feb. 2				2006. Jul. 11			
NCV			Latency (ms)	Velocity (m/s)	Amplitude M(mV)/S(μ V)	F-latency (ms)	Latency (ms)	Velocity (m/s)	Amplitude M(mV)/S(μ V)	F-latency (ms)
Median nerve	Motor	Right	4.04* (3.89) [†]	52.8 (45.1)	16.3 (6.0)	29.1* (27.5)	3.72	63.0	18.8	27.9*
		Left	3.84 (3.89)	51.0 (45.1)	14.7 (27.5)	28.4*	3.80	57.2	11.6	28.7*
	Sensory	Right		46.4 (45.1)	23.0 (3.0)			46.8	21.0	
		Left		54.9 (45.1)	26.0 (3.0)			49.0	27.0	
Ulnar nerve	Motor	Right	2.79 (2.99)	45.9* (46.1)	22.4 (6.0)	28.0* (27.9)	2.28	55.4	21.3	28.3*
		Left	3.52* (2.99)	52.9 (46.1)	22.2 (6.0)	30.1* (27.9)	2.60	57.3	20.8	28.1*
	Sensory	Right		29.8* (36.2)	37.0 (3.0)			40.4	60.0	
		Left		35.9* (36.2)	46.0 (3.0)			37.1	35.0	

* abnormal data.

[†] normal limit of nerve conduction study in the laboratory.

당 공정은 불량모듈재생작업으로 4년 전부터 2,5-헥산디온이 주성분인 PST-7301이라는 상품명의 유기용제를 사용하였지만 환례 이전에는 말초신경병증의 증상을 호소했던 근로자는 없었다. 본 공정의 작업순서는 불량 모듈이 입고되면, 국소 열처리를 하여 전극을 제거한 후, 전극 접착 부위에 남아 있는 접착 성분을 제거하기 위해 2,5-헥산디온을 도포하여 30분간 방치한다. 이후 끝을 사용하여 접착성분을 제거하고, 메탄올을 사용하여 최종 세척한다. 세척 작업을 한 후 최종 검사를 하여서 다시 공정에 투입을 한다. PST-7301은 일본에서 수입한 무색투명한 유기용제로서, 주성분은 2,5-헥산디온(70~85%)이며, 페녹시 수지(Phenoxy resin)가 15~30%이다. 환례의 경우 약 3개월가량 2,5-헥산디온을 사용하였는데, 주로 면장갑을 끼고 작업을 하였으며, 마스크는 착용하지 않았다. 작업 공간 내 국소배기 장치는 없었다. 작업시간은 불규칙하였고, 작업량에 따라 1일에 2~8시간 작업을 하였다(Fig. 1, Fig. 2).

측정은 공기시료채취기(GilianR. Model LFS-113DC)를 이용하였으며, 시료채취의 유량은 0.20 L/min으로 설정하여 사용전후 유량을 보정하였다. 흡착관은 활성탄관(Sibata Ltd. Lot No. 5Z47)을 이용하였으며, 시료채취 후에 분석실에서 이황화탄소 1 mL를 넣고 30분간 탈착하였다. 탈착한 용액은 기체 크로마토그래피를 이용하여 정량 분석을 하였다. 작업장에서 포집한 7개의 시료를 분석한 결과 2,5-헥산디온은 불검출되었다.

2. 동일공정 근로자들의 건강영향평가

노출군의 평균 나이는 27.3세였으며, 비노출군의 평균 나이는 26.4세였다. 노출군의 2,5-헥산디온의 평균 노출 기간은 11.5개월이었다. 나이, 흡연과 음주 습관에 있어서 두 집단간의 유의한 차이는 없었다(Table 2). 혈액,

소변 검사 및 방사선 검사는 두 집단 모두 특이소견은 없었으며, 요중 2,5-헥산디온도 모두 불검출되었다.

신경전달속도 검사에서 감각신경 전도속도, 감각신경 진폭, 운동신경 전도속도, 말단잠복기로 구분하여 조사를 하였다. 감각신경 전도속도에서는 노출군의 정중신경과 척골신경은 41.26±3.59 m/s, 48.15±3.88 m/s으로 비노출군의 46.86±4.74 m/s, 55.24±3.05 m/s에 비해서 유의하게 감소되어 있었다. 감각신경 진폭의 경우, 노출군의 정중신경과 비복신경은 각각 41.07±16.55 mV, 27.78±8.65 mV으로 비노출군의 84.72±42.28 mV, 38.00±11.66 mV에 비해 유의하게 감소되어 있었다. 운동신경 전도속도는 노출군의 비골신경이 49.34±2.52 m/s으로 비노출군의 56.86±5.48 m/s에 비해서 유의하게 감소되어 있었다. 말단잠복기에서는 노출군의 정중신경, 척골신경, 비골신경, 경골신경이 각각 3.34±0.33 ms, 2.54±0.31 ms, 4.25±0.54 ms, 4.25±0.51 ms으로 비노출군의 2.86±0.43 ms, 2.06±0.34 ms, 3.66±0.42 ms, 3.75±0.20 ms에 비해서 유의하게 연장되어 있었다(p<0.05)(Table 3).

고 찰

2,5-헥산디온의 노출에 의한 독성은 증기의 흡입, 눈 또는 피부 흡수에 의한 것인데, 피부 또는 흡입을 통한 만성 노출은 중추 신경계, 말초 신경계, 고환, 혈액 구성성분에 심각한 장애를 일으킬 수 있다(Topping et al, 1994). 중간 대사산물이 아닌 신경독성의 원인 물질로서 2,5-헥산디온이 인체에 미치는 영향에 대해서는 손가락의 피부착색사례(Kim et al, 2002)만이 보고 되어 있으며, 인체 신경 독성에 대해서는 아직 보고 된 바가 없다. 동물 실험의 경우, 2,5-헥산디온의 노출이 지속됨에 따라 실험쥐의 체중 감소, 쥐의 뒷다리 근육 위축 및 마비 증상을 보였다



Fig. 1. Local ventilation system in workplace was not equipped.



Fig. 2. Working man wearing cotton gloves.

Table 2. General characteristics of subjects (%)

Variables	Exposed (N=13) Mean ± SD	Unexposed (N=5) Mean ± SD
Age	27.3 ± 6.2	26.4 ± 2.6
Duration of exposure (month)	11.5 ± 13.6	
Cigarette smoking		
Non-smoker	7 (53.9%)	3 (60.0%)
Current smoker	6 (46.1%)	2 (40.0%)
Alcohol drinker		
Non-drinker	6 (53.9%)	1(20.0%)
Drinker	7 (46.1%)	4 (80.0%)

Table 3. Comparisons of NCV between 2,5-hexanedione exposed and unexposed workers

NCV	Nerve	Exposed (N=13)	Unexposed (N=5)
SNCV (m/s)*	Median	41.26 ± 3.59 [†]	46.86 ± 4.74
	Ulnar	48.15 ± 3.88 [†]	55.24 ± 3.05
	Radial	39.11 ± 3.52	43.16 ± 5.87
	Sural	37.40 ± 2.34	39.62 ± 0.83
SNAP (mV)	Median	41.07 ± 16.55 [†]	84.72 ± 42.28
	Ulnar	22.69 ± 12.03	39.00 ± 17.93
	Radial	35.53 ± 16.12	50.00 ± 19.62
	Sural	27.78 ± 8.65 [†]	38.00 ± 11.66
MNCV (m/s)	Median	59.40 ± 5.72	57.22 ± 5.20
	Ulnar	58.07 ± 4.48	58.12 ± 2.81
	Peroneal	49.34 ± 2.52 [†]	56.86 ± 5.48
Latency (ms)	Median	3.34 ± 0.33 [†]	2.86 ± 0.43
	Ulnar	2.54 ± 0.31 [†]	2.06 ± 0.34
	Peroneal	4.25 ± 0.54 [†]	3.66 ± 0.42
	Tibial	4.25 ± 0.51 [†]	3.75 ± 0.20

* SNCV, Sensory nerve conduction velocity; SNAP, Sensory nerve amplitude; MNCV, Motor nerve conduction velocity.

[†] p<0.05, [‡] p<0.01 by Mann-Whitney test.

(Nachtman & Couri, 1984; Braendgaard & Sidenius, 1986; Misumi et al, 1997). LoPachin 등 (2002)은 2,5-헥산디온의 중독에 의해 실험쥐의 뒷다리 근육 약화소견뿐만 아니라, 뒷다리의 무릎이 바닥에 닿게 되며(dropped hocks), 쥐는 힘(grip strength)의 약화, 신전 밀기 반사(extensor thrust response)의 감소가 있었음을 보고하였다. Misumi 등(1997)은 실험쥐를 세 집단으로 나누어 투여 총 용량은 동일하지만 1회 투여량과 투여 빈도수를 다르게 하여 피하 주사를 한 결과, 빈도수는 적지만 한번에 많은 용량의 2,5-헥산디온을 투여한 집단에게서 더 빨리 뒷다리 마비증상이 왔으며, 체중 감소도 심하고, 신경전도속도도 현저히 감소하였다고 보고하였다. 즉 저용량의 2,5-헥산디온에 자주 노출되는 것보다는, 고용량에 노출되는 경우가 신경독성이 훨씬 심하다는 것을 알 수 있다. 상기 환례의 경우 작업 시간은 불규칙적이었

지만, 실험 작업으로 인해 작업량이 다른 사람들보다 많았다. 또한, 작업 시에 마스크를 착용하지 않았으며, 흡수가 잘 되는 면장갑만을 착용한 상태로 작업을 하여, 단시간 내에 고용량의 2,5-헥산디온에 노출되었을 것으로 생각된다. 많은 동물실험을 통하여 헥사카본(hexacarbon)이 신경독성을 일으키는 많은 기전이 제시되고 있지만, 아직까지 확실히 확인된 것은 없는 상태이다(LoPachin et al, 1994). Lenhing 등(1995)은 동물실험을 통하여 2,5-헥산디온에 의한 신경병증의 특징으로 신경의 축삭위축(axonal atrophy)을 말하였지만, 축삭의 신경섬유의 양의 감소와 연관되어 있다는 것만 확실할 뿐이며, 아직까지 2,5-헥산디온에 의한 축삭위축의 기전은 아직까지 확실한 것은 없다고 보고하였다.

환례의 경우 과거력 상 외상 및 고혈압, 결핵은 없었으며, 최근 약물 복용도 없었다. 그리고, 경추 X선 검사 및

자기공명영상 검사 상 특이소견은 없었는데 이 검사로 척추증, 추간판탈출증 등 척추질환을 배제할 수 있었으며, 혈액 및 소변검사를 통해서 말초 신경병증을 유발할 수 있는 당뇨와 만성질환을 배제할 수 있었다. 직업력 상 약 3개월 가량 2,5-헥산디온을 취급하였으며, 작업장에는 국소배기 장치가 없었고, 마스크를 착용하지 않은 상태로 주로 면장갑을 끼고 작업을 하였다. 2006년 2월 2일에 실시한 신경전달속도 검사 상 양측 정중신경, 척골신경에서 말초 신경병증에 부합되는 소견을 보였으며, 2,5-헥산디온의 노출을 중단시킨 후, 5개월 후 추적검사에서 증상 및 신경전달속도 검사에서 호전된 결과를 보였다. 따라서, 상기 환례의 증상 및 신경전달속도 검사의 이상소견이 2,5-헥산디온에 의한 것으로 추정할 수가 있었다.

동일공장 근로자들의 건강영향 평가조사에서 두 집단의 방사선 검사와 혈액은 특이소견 없었고, 요중 2,5-헥산디온도 불검출되었으며, 신경전달속도 검사 결과 모두 정상 범위에 있었다. 하지만 감각신경 전도속도 검사에서 노출군의 정중신경, 척골신경의 속도가 비노출군에 비해 유의하게 감소되었으며, 감각신경 진폭에서는 노출군의 정중신경과 비복신경이 감소되었으며, 운동신경 전도속도 검사의 경우 노출군의 비골신경이 비노출군에 비해서 유의하게 감소되었다. 따라서 2,5-헥산디온이 근로자들의 말초 신경에 영향을 준 것으로 사료된다.

신경전달속도 검사는 신경병증의 진단에 민감성이 아주 높아 국소적이거나 미만성의 신경병증에 민감도는 90% 정도이며, 또한 축삭 변성과 분절성 탈수초를 어느 정도 구별할 수가 있다(Oh, 1993). Micheal 등(2001)은 동물 실험을 통하여 신경전도속도보다는 진폭의 이상소견이 말초 축삭 신경병증에 가장 민감한 지표라고 말하였으며, Oh(1993)는 저 진폭이 말초신경의 이상을 의미한다고 말하였다. Nachtman & Couri(1984)는 헥사카본의 신경독성에는 신경전도속도보다는 말단잠복기가 더 민감한 지표가 될 수 있다고 말하였다. Terada 등(1993)은 2,5-헥산디온을 경구 투여한 쥐는 비복신경(sural nerve)의 감각신경 전도속도가 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으며, 좌골신경의 운동신경 전도속도도 대조군에 비해 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Misumi 등(1997)도 실험쥐의 꼬리부위의 운동신경의 전도속도가 감소됨을 보고하였다. 동일공장 근로자들에 대한 조사에서 정중신경과 비복신경의 감각신경 진폭이 대조군에 비해 유의한 감소를 보였으며, 전도속도에서는 정중신경과 척골신경의 감각신경에서 유의한 감소를 보였으며, 비골신경의 운동신경에서 유의한 감소를 보였다. 말단잠복기의 경우에는 노출군의 정중신경, 척골신경, 비골신경, 경골신경에서 모두 비노출군에 비해 유의하게 연장되어 있었다. 본 연구 결과, 노출군의 진폭, 신경전달속도는 일

부 신경에서 비노출군에 비하여 저하되었지만, 말단잠복기는 모든 신경에서 노출군이 비노출군에 비하여 연장되어 있었다. 이러한 소견은 Nachtman & Couri(1984)의 동물실험의 결과와 일치하는 것으로써, 신경전달속도에 비해 말단잠복기가 2,5-헥산디온의 노출에 더 민감한 지표일 수 있다는 것을 의미한다. 신경전달속도 검사는 매우 민감한 검사로서 온도차에 의해서도 검사 결과가 영향을 받을 수 있다고 알려져 있다. 본 연구에서 환례의 초회 검사는 추운 2월에 실시하였으며, 추적검사와 동일 공장 근로자 평가조사의 경우 더운 시기인 7월 달에 이루어진 관계로 온도 차에 의해 검사결과가 영향을 받았을 가능성이 있다. 그러나, 환례의 경우 초회 검사결과는 정상 참고치를 벗어난 명확한 다발성 말초신경병증의 소견이었고, 추적 검사결과는 정상 참고치 범위내로 회복된 정상 소견이었다. 비록 온도변화가 신경전달속도 검사 결과에 영향을 미칠 수 있다 하더라도 정상, 비정상의 판단에 영향을 줄 정도는 아니라고 판단된다.

환례에서 보였던 2,5-헥산디온의 피부 영향은 표피 단백질과의 상호 작용하는 능력과 관련이 있는 듯하며, 교차 결합 또는 피롤(pyrrole)형성에 의한 표피 단백질과의 반응이 피부 감각과 피부염의 원인일 것이라고 추정하였다(Topping et al, 1994). Suwita 등(1987)은 방사성 동위원소를 이용하여 2,5-HD의 피부 흡수에 관한 동물 실험을 수행한 결과 피부 도포량의 65%정도가 체내로 흡수된다고 하였다. 닭의 등부위에 2,5-헥산디온을 발라서 48시간을 방치하였을 경우, 약 35%가 증발하고, 흡수된 2,5-헥산디온 중에서 약 15%는 소변과 대변으로 배출되었다고 보고하였다. Topping 등(1994)은 2,5-헥산디온을 취급하는 근로자의 손가락에 나타나는 피부착색은 직접적인 피부접촉이 있었다는 것을 의미하는 지표가 될 수 있다고 하였다. Kim 등(2002)은 3중으로 보호 장갑을 착용하고 작업했음에도 불구하고 손가락과 손바닥에 착색이 일어난 사례를 보고 하였는데, 장갑재질에 따른 흡수방지 지속시간에 대한 고려 없이 연속 착용하여 장갑을 통해 피부흡수가 발생했을 것이라고 말하였다. 본 연구의 환례에서도 양손의 손가락의 피부 착색증상이 있었으며, 2,5-헥산디온의 특성상 휘발성이 낮기 때문에 호흡기 흡수보다는 피부 흡수가 주된 흡수 경로로 판단된다.

그러나, 본 연구에서 환례와 동일 공장 작업자들의 2,5-헥산디온의 노출 평가가 정밀하게 이루어지지 못한 점과 인체 흡수 경로를 객관적으로 증명하지 못한 점은 본 연구의 가장 큰 제한점이다. 본 연구는 계획된 연구 조사가 아니어서 환례 발생 사후에서야 노출을 평가할 수 밖에 없었으며, 이러한 점으로 인해 환례 발생전의 노출 상황을 정확하게 재현하여 평가하는 것이 불가능하였다. 환례 발생 후 해당 사업장에서 대체물질 사용, 작업공정

개선, 교육 등을 실시하여서 평가조사 시점에서는 이 2,5-헥산디온의 노출이 많이 줄어든 시점에 이루어졌기 때문에 2,5-헥산디온의 노출 평가가 정확히 이루어지지 않았다. 또한 작업환경 측정 방법도 현재까지 표준화된 방법이 제시된 것이 없어서 2,5-헥산디온을 활성탄관을 이용하여 저유량으로 측정하였으나, 휘발성이 낮은 2,5-헥산디온의 화학적 특성을 고려하면 정확한 평가를 위해서는 보다 특수한 측정 방법을 고려하여야 했을 것으로 생각된다. 2,5-헥산디온의 체내 대사과정과 그에 따른 측정가능한 생물학적 노출지표도 학술적으로 정립되지 않은 상황이어서 요즘 2,5-헥산디온의 검출이 가지는 의미도 해석하기 쉽지 않은 점도 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 동료 근로자들의 신경기능 평가 조사의 비노출 대조군의 수가 연구 수행상의 현실적인 문제로 인해 5명으로 표본수가 상대적으로 적었고, 임의로 선정되었기에 비노출 근로자 전체를 대표하기에는 문제가 있다는 점이 있었으며, 환례의 신경전달속도 검사를 2월과 7월에 실시하였기 때문에 비록 주위온도를 조정하더라도 피부온도에 따른 결과의 차이가 날 수 있었다는 점도 본 연구의 제한점이다. 이러한 제한점이 있지만, 2,5-헥산디온 노출 근로자에 대한 신경독성에 관한 보고가 현재까지 없기 때문에, 2,5-헥산디온이 근로자들의 말초신경에 영향을 줄 수 있다는 것을 확인하였다는 점은 의의가 있다.

노말헥산과 메틸부틸케톤의 경우 시간가중평균치 허용농도(TLV-TWA)는 각각 50 ppm, 5 ppm으로 규정하고 있지만(ACGIH, 2006; 노동부, 2002), 현재까지 2,5-헥산디온에 대한 노출허용기준은 아직 정해지지 않았다. 따라서, 보다 체계적인 연구를 통하여 2,5-헥산디온에 대한 노출기준 및 관리기준이 마련되어야 할 것이다.

요 약

목적: 영상음향장비 제조업체에서 2,5-헥산디온을 취급한 근로자에게서 발생한 다발성 말초 신경병증 환례를 보고하고, 동일 공정근로자들의 말초 신경기능을 조사하고자 한다.

방법: 환례에 대해 방사선학적 검사, 소변 및 혈액 검사, 신경전달속도 검사, 작업환경 측정을 하였으며, 2,5-헥산디온의 노출을 중단시킨 후 5개월 후에 다시 신경전달속도 검사를 하였다. 동일공정 근로자들의 영향평가에서는 2,5-헥산디온에 노출된 13명의 남자 근로자를 노출군으로, 해당 물질에 노출된 적이 없는 5명의 남자 근로자를 비노출군으로 선정하여 검사를 하였다.

결과: 환례의 신경전도 검사결과 양측 척골신경과 정중신경에 이상소견을 보였으며, 호전여부를 관찰하기 위하여 5개월 후 추적검사를 실시한 결과 증상 및 신경전달속

도 검사결과가 호전되었다. 동일공정 근로자들의 영향평가에서 노출군의 정중 신경과 척골신경이 비노출군에 비하여 유의하게 감소되어 있었다. 감각 신경의 진폭의 경우, 노출군의 정중 신경과 비골 신경이 감소되었으며, 운동 신경 전도속도에서는 노출군의 비골신경이 유의하게 감소되어 있었다. 말단 잠복기에서는 노출군의 정중신경, 척골신경, 비골신경, 경골신경이 비노출군에 비해서 유의하게 연장되어 있었다.

결론: 환례의 증상과 신경전달속도 검사의 이상소견은 2,5-헥산디온에 의한 말초신경병증에 부합되었다. 동일공정 근로자 건강영향평가에서 신경전달속도 검사결과 노출군과 비노출군간의 유의한 차이가 있었는데, 이를 통해 2,5-헥산디온이 근로자들의 신경독성에 영향을 줄 수 있다는 것을 확인할 수가 있었다.

참고문헌

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2006 TLVs[®] and BEIs[®]: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2006.
- Anthony DC, Monitine TJ, Valentine WM, Graham DG. Toxic response of the nervous system. In: Klaassen C.D. Casarett & Doull's toxicology. Sixth revised Edition. MacGraw-Hill Com. New York. 2001. pp 869-916.
- Braendgaard H, Sidenius P. The retrograde fast component of axonal transport in motor and sensory nerves of the rat during administration of 2,5-hexanedione. Brain Res 1986; 387:1-7.
- Heijink E, Scholten SW, Bolhuis PA, De Wolff FA. Effects of 2,5-hexanedione on calpain-mediated degradation of human neurofilaments in vitro. Chem Biol Interact 2000;192:231-47.
- Hirata M. Reduced conduction function in central nervous system by 2,5-hexanedione. Neurotoxicology and Teratology 1990;12:623-6.
- Kang SK. Organic solvent poisonings in Korea. Korean J Occup Health 2002;41(1):1-7. (Korean)
- Kim HJ, Park YJ, Lee SJ, Song JC, Jang EC, Lee KY, Shim SH, Park SB. Effect of chronic exposure to low levels of n-hexane on peripheral nervous system. Korean J Occup Environ Med 1999;11(3):350-60. (Korean)
- Kim JY. Alcohol Drinking. In: Standardization of collection and measurement of health statistics. Gye Chuk Publishing Com. Seoul. 2002. pp 182-220. (Korean) (translated by Cho SY)
- Kim NH. Nerve conduction studies. J Korean Society Clin Neurophysiol 2004;6:87-99. (Korean)
- Kim SA, Jung SJ, Lee CY, Lee SM, Kim SW. Three cases of skin pigmentation caused by 2,5-hexanedione. Korean J

- Occup Environ Med 2002;14(2):199-203. (Korean)
- Kimura T, Misumi J, Goto T, Zhao W, Aoki K. Electrophysiological and biochemical effects of exposure to 2,5-hexanedione on peripheral nerve in experimental diabetic rats. *J Occup Health* 1998;40:148-53.
- Lee KY, Kim HW. A study of relationship between exposure to n-hexane and excretion of 2,5-hexanedione in urine among workers in shoe factory. *Korean J Occup Health* 1998; 37(3):106-14. (Korean)
- Lehning EJ, Dyer KS, Jortner BS, Lopachin RM. Axonal atrophy is a specific component of 2,5-hexanedione peripheral neuropathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;135:58-66.
- LoPachin RM, Lehning EJ, Stack EC, Hussein SJ, Saubermann AJ. 2,5-hexanedione alter elemental composition and water content of rat peripheral nerve myelinated axon. *J Neurochem* 1994;63(6):2266-78.
- LoPachin RM, Ross JF, Reid ML, Das S, Mansukhani S, Lehning EJ. Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2,5-hexanedione. *Neurotoxicology* 2002;23:95-110.
- Mallov JS. MBK neuropathy among spray painters. *JAMA* 1976;235(14):1455-7.
- Michael P. Berger AR. Disorders of the peripheral nervous system. In: Rosenstock L, Cullen M.R, Brodtkin C.A, Redlich C.A. *Textbook of Clinical Occupational and Environmental medicine*. Second revised Edition. Michael Pulley and Alan R Berger. Harcourt Health Sciences Co. China. 2001.pp 661-85.
- Ministry of Labor. Exposure limit of chemicals and physical agents. 2002b. (Korean)
- Misumi J, Nagano M, Futatsuka M, Zhao W. Different administration schedules of the same dose of 2,5-hexanedione influence the development of neuropathy and the toxicokinetics. *Neurochem Res* 1997;22(1):27-32.
- Monaco S, Jacob J, Jenich H, Patton A, Autilio-Gambetti L, Gambetti P. Axonal transport of neurofilament is accelerated in peripheral nerve during 2,5-hexanedione intoxication. *Brain Res* 1989;491:328-34.
- Moon DH, Lee SB, Hwang YS, Lee YH, Kim JH, Park MH, Son BC, Lee JT, Lee CU. A study on normal level of urinary metabolites to several organic solvents. *Inje Medical J* 1998;19(2):733-41. (Korean)
- Nachtman JP, Couri D. An electrophysiological study of 2-hexanone and 2,5-hexanedione neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 1984;23:141-5.
- Ogawa T, Shimizu H, Kim SU. 2,5-Hexanedione induced apoptosis in cultured mouse DRG neurons. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:495-7.
- Ogawa Y, Komatsu T, Fujikake N, Fujii T, Tanaka J. Neurotoxic effects of 2,5-hexanedione on rapidly growing unmyelinated peripheral nerve axons of a rat fetus: Dose-effect relationship. *Environ Res* 1993;63:287-94.
- Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve conduction studies*. 2nd ed. William & Wilkins. Baltimore. 1993.
- Pastore C, Izura V, Marhuenda D, Prieto MJ, Roel F, Cardona A. Partial conduction blocks in n-hexane neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:132-5.
- Perbellini L, Pezzoli G, Brugnone F, Canesi M. Biochemical and physiological aspects of 2,5-hexanedione: endogenous or exogenous product? *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:49-52.
- Shin JY, Leem JH, Kim YK, Park SG, Lee JN, Kim HC, Kim CH, Cho KU, Jang M. A case of peripheral polyneuropathy occurring in a small enterprise processing mobile phone cases. *Korean J Occup Environ Med* 2005;17(2):138-43. (Korean)
- So YT. Neurotoxicology. In: Ladou J(ed). *Current Occupational & Environmental Medicine*. 3rd ed. McGraw-Hill Co. Singapore. 2004. pp 386-96.
- Suwita E, Nomeir AA, Abou-Donia MB. Disposition, pharmacokinetics and metabolism of a dermal dose of [¹⁴C]2,5-hexanedione in hens. *Drug metab disps* 1987;15:779-85.
- Takeuchi Y. N-hexane polyneuropathy in Japan: A review of n-hexane poisoning and its preventive measures. *Environ Res* 1993;62:76-80.
- Terada M, Yasuda H, Kikkawa R, Koyama N, Yokota T, Shigeta Y. Electrophysiological study of dorsal column function in streptozocin-induced diabetic rats: comparison with 2,5-hexanedione intoxication. *J Neurol Sci* 1993;115:58-66.
- Topping DC, Morgott DA, David RM, O' Donoghue JL: Ketone. In: Clayton, G.D. and F.E. Clayton, Eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Vol.2. Fourth Revised Edition. John Wiley and Sons. New York. 1994. pp 1739-878.