

저농도 노말hexan의 만성폭로가 말초신경계에 미치는 영향

한양대학교의료원 산업의학과, 재활의학교실*, 한양대학교 예방의학교실**, 한양대학교의료원 산업보건센터***

김현주 · 박영재* · 이수진 · 송재철** · 장은철 · 이경영*** · 심상효*** · 박시복*

— Abstract —

Effect of Chronic exposure to Low-Levels of n-Hexane on Peripheral Nervous System

Hyunju Kim, Young-Jae Park*, Soo-jin Lee, Jaechul Song**,
Eun-Cheol Jang, Kyung-Young Lee***, Sanghyo Shim***, Si-Bog Park*

*Department of Occupational and Environmental Medicine, Hanyang University Medical Center,
Department of rehabilitation Medicine*, and Department of Preventive medicine**,
College of Medicine, Hanyang University,
Occupational Health Center, Hanyang University Medical Center****

Objectives : The effect of chronic exposure to low levels of n-hexane on peripheral nervous system and the relationship between duration of employment and impairment of peripheral nervous system was studied.

Methods : In 21 workers at two shoe - maker factories and 21 unexposed controls, measurement of exposure of solvents, symptom Questionnaire, physical examination and electrophysiological study were conducted.

Results : Mean ages of study subjects in the exposed and the unexposed were 39.9 and 40.1 years old. Mean durations of employment were 15.1 and 10.0 years, respectively. Mean concentrations of urinary 2,5-HD were 2.23 mg/g creatinine, 0.23 mg/g creatinine, respectively. Mean concentration of solvents in air were 21.1 ppm of n-hexane, 72.2 ppm of toluene and 0.5 ppm of MEK.

There were no differences in the prevalence of subjective symptoms and abnormal neurological signs between the exposed and the unexposed. But vibration extinction time(VAT) of the exposed(8.8 second) was shorter than that of the unexposed(11.9 second)($p < 0.05$). Mean values of electrophysiological studies(EPS) of the two groups were within normal limit. However, mean conduction velocity of median motor nerve and

접 수 : 1999년 4월 2일, 채 택 : 1999년 8월 11일

교신저자 : 이 수 진 (Tel : 02-2290-9292, E-mail : sjlee@email.hanyang.ac.kr)

median F wave(MMNCV and MFCV), mean amplitude of median sensory action potential(MSAP) were decreased in the exposed($p < 0.05$). Moreover, the rate of abnormal finding more than one in sensory nerves was increased in the exposed than those in the unexposed($p < 0.05$). Correlation coefficients between duration of employment and mean conduction velocity of median sensory nerve (MSNCV) and between duration of employment and MFCV were -0.57 , -0.43 , respectively($p < 0.05$).

Conclusions : These results showed that chronic (mean 15 years) low level(mean 23 ppm) exposure to n-hexane cause subclinical impairment of peripheral nervous system. These results also suggest that the longer duration of employment, the shorter values of EPS and VAT.

Key Words : n-hexane, Peripheral neuropathy, Chronic low-level exposure

서 론

노말헥산(n-hexane)은 지방족 탄화수소(aliphatic hydrocarbons)에 속하는 유기용제로 세척제, 접착제, 식용유의 추출, 잉크 등의 제조와 용제로 광범위하게 사용되고 있다. 미국 NIOSH에서는 연간 250만명의 근로자가 노말헥산에 폭로되고 있다고 추산하고 있고(La dou, 1997), 우리나라에서도 노말헥산이 비교적 값이 싸다는 점과 제화업, 인쇄업, 자동차 정비업 등의 관련산업의 규모로 미루어볼 때 다수의 근로자들이 노말헥산에 폭로되고 있을 것으로 생각된다. 조수현 등(1994)의 보고에 의하면 유기용제를 사용하고 있는 13개 업체를 대상으로 조사한 결과 6개 업체에서 노말헥산이 주 성분으로 검출되어 톨루엔에 이어 두 번째로 많이 사용되는 유기용제로 나타났다.

노말헥산은 말초신경독성을 갖는 대표적인 유기용제로 알려져 있다. 우리나라에서는 1974년에 2개의 고무공장 근로자 33명중 17명을 조사한 결과, 225 ppm에서 655 ppm의 노말헥산에 폭로된 제화반 근로자 13명 전원이 다발성 말초신경증으로 진단된 바 있다(길병도, 1974). 노말헥산에 의한 말초신경증은 폭로량에 따라 임상양상이 다르게 나타나는데 고농도 평균 578 ppm에 수개월동안 폭로된 경우 근위축을 동반하는 감각운동성 다발성 말초신경증(sensorimotor polyneuropathy with amyotrophy)이, 평균 58 ppm에 평균 6년 동안 폭로된 경우, 불현성 말초신경손상(subclinical impairment)이 초래된다고 보고되었다(Takeuchi 등, 1980). 한편 Barregard

등(1991)은 30년간 약 20 ppm 이하에 폭로된 근로자에서 감각성 말초신경증이 발생한 증례를 보고한 바 있고, Wang 등(1986)은 현재의 노말헥산의 허용농도인 50 ppm 이하에 폭로된 경우에도 신경전달 속도가 감소된다고 보고하였다.

우리나라는 ACGIH의 허용농도인 50 ppm을 그 대로 적용하고 있으며, 저농도 노말헥산 만성 폭로의 인체 영향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 우리나라에서도 폭로농도의 규제, 공정의 자동화 등으로 인한 폭로수준의 감소로 노말헥산에 의한 현성 말초신경증은 찾아보기 어렵게 되었지만, 수제품을 생산하는 소규모 제화업체에 근무하는 숙련노동자를 중심으로 저농도 노말헥산에 의한 만성 폭로가 이루어지고 있으므로 이의 인체에 미치는 영향, 특히 말초신경계 영향에 대한 연구가 필요하다.

한편 선행연구들에서 노말헥산의 누적 폭로량을 평가할 때 근무기간을 주요 폭로지표로 사용하고 있는데, Pastore 등(1994)은 근무기간이 말초신경손상과 유의한 상관관계를 이룬다고 보고했는가 하면 Chang 등(1993)은 그렇지 않다는 결과를 제시하고 있어 누적폭로량을 대표하는 지표로서 근무기간의 의미는 더 연구되어야 할 과제이다.

따라서 본 연구의 목적은 다음과 같다.

첫째, 저농도 노말헥산에 만성 폭로된 근로자들과 비폭로 근로자들간의 말초신경 증상호소율, 신경학적 징후, 그리고 전기신경생리학적 검사결과를 비교함으로써 저농도 노말헥산의 만성폭로가 말초신경계에 미치는 영향을 조사한다. 둘째, 저농도 노말헥산 폭로에 의한 말초신경손상에 대한 폭로기간 즉 근무기간의 영향을 평가한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

폭로군은 톨루엔, 노말헥산이 주 성분인 유기용제를 사용하는 2개의 소규모 제화업체에 근무하는 남성 근로자 21명이었다. 비폭로 대조군은 과거 및 현재에 직업적으로 유기용제에 폭로되지 않은 한 종합병원의 의료보조직 남성 근로자 21명을 대상으로 하였다. 여성, 30세 미만, 60세 이상, 당뇨병등 대사성 전신 질환자, 상지 또는 하지의 신체장애자, 신경근골격계질환자, 항결핵약물 복용자 등은 검사결과에 영향을 줄 수 있으므로 연구대상에서 배제하였다.

2. 조사방법

1) 개인별 작업장 공기중 유기용제 농도 측정

근로자의 개인별 톨루엔, 노말헥산, Methyl Ethyl Ketone(이하 MEK)의 폭로정도를 확인하기 위하여 개인별 시료포집기(Model LFS 113D, Gillian, W. Caldwell, NJ, USA)를 사용하여 근로자의 호흡위치에서 활성탄관(LOT #4870, Gillian, W. Caldwell, NJ, USA)으로 5~6시간 포집하였다. 개인 시료포집기는 유량보정계(The Gilibrator, Gillian, W. Caldwell, NJ, USA)로 유량을 0.15 l/min로 하였으며, 활성탄관은 파과를 막기 위하여 1시간마다 교체하였다. 포집후 활성탄관의 앞뒤를 마개로 밀봉한 뒤 분석실로 옮겨 활성탄관의 중간부위를 절단하여 활성탄(앞층 100 mg, 뒷층 50 mg)의 앞층과 뒷층을 분리하여 각각, 유리용기(vial)에 옮기고 이황화탄소(CS₂) 1 ml을 가한 다음 30분간 흔들어 주며 유기용제를 탈착하였다. 탈착된 용액 1 µl을 FID(flame ionization detector)가 장착된 기체 크로마토그래피(Hewlett Packard 5850 series II, Willmington, DE, USA)에 주입하여, NIOSH 분석방법 "Method No 1500"(1995)에 준하여 정량분석하였다. 컬럼은 HP-FFAP(0.32 mm 내경×25 m, 0.52 µm film, Hewlett Packard, Willmington, DE, USA)를 사용하였고 컬럼 온도는 3분 동안 37 °C에서 분당 5 °C씩 상승시켜 110 °C에서 3분으로 프로그램했고, 주입구 온도는 250 °C, 검출기 온도는 250 °C로 하였다.

2) 요중 2, 5 - hexanedione의 배설량 측정

폭로군의 요는 금요일 작업종료전 오후 3~5시 사이에 채취하였고, 분석할 때까지 -25 °C에서 동결보관하였다. 분석방법은 Saito 등(1991)이 사용했던 방법을 수정하여 요 시료 5 ml을 10 ml의 나사뚜껑이 있는 유리시험관에 취해 진한 염산 0.2 ml을 가하고(PH 0.5), 30분간 100 °C에서 가수분해한 후 수냉시켰다. 추출률을 높이기 위하여 식염(NaCl) 1.5 g을 가해 진탕시킨 후 내부표준물질로서 3-methylcyclohexanone 10 ng/ml을 함유한 dichloromethane 1 ml을 가하여 3분간 진탕시킨 다음, 5분간 3,000 rpm에서 원심분리하여, 하층의 dichloromethane 층을 유리병에 취해 2 µl을 FID가 장착된 GC에 주입하여 분석하였다. 폭로군의 2,5-HD 배설량은 자동 생화학 분석기(Astra 8, USA)로 분석한 후 아래의 공식에 의해 요중 크레아티닌 농도로 보정하였다. 비폭로 대조군의 요도 동일한 과정을 거쳐 분석하였다.

$$\text{요중 2,5-HD 배설량(mg/g creatinine)} = \frac{\text{분석치(mg/l)}}{\text{크레아티닌(g/l)}}$$

3) 자가작성식 설문조사

설문은 Hogstgedt 등(1984)이 산업장에서 유기용제 중독의 감시(surveillance) 목적으로 개발한 자각증상표를 이용하였으며 내용은 연령, 근무기간, 교육정도 등 응답자의 일반적인 특성, 직업력, 지난 1개월간 경험한 말초신경증상 등으로 구성되었다.

4) 신경학적 검사

신경학적 검사는 동일한 의사에 의해 하지에서 촉각과 통각의 소실여부, 진동감각 소멸시간을 측정하였다. 촉각은 코튼 울을 사용하여 피검사자의 양 하지의 원위부 전면에 감각이 있는가를 보았고 통각은 25 gauge needle을 사용하여 검사하였다. 진동감각 소멸시간은 Bachmann 등(1993)이 노말헥산을 포함하는 복합유기용제 폭로 근로자들에게서 진동감각의 손상을 증명하는 데 사용했던 tuning fork 방법으로 측정하였다. 피검자에게 스톱워치를 주고 진동감각을 느끼기 시작한 시각과 못느끼게 된 시각에 누르도록 한 뒤 128 Hz tuning fork의 양 끝을 동시에 쥐어짰 뒤 빨리 피검사자의 중족족지관절

(metatarsophalangeal joint)의 바로 위 피부에 대어 진동감각을 주었다. 검사결과는 2회 연습 후 2회 측정된 평균값으로 하였다.

5) 전기신경생리학적 검사

신경전달속도와 자극유발전위 진폭의 측정은 근전도기(Medelec MS20, Medelec, Manorway, England)를 사용했고, 실내 온도는 22~24 °C일 때 피검자의 손발의 표면온도를 surface thermometer로 측정하여 모두 33 °C 이상이 되었을 때 동일한 의사가 시행하였다.

정중신경(median nerve)의 감각신경활동전위(sensory nerve action potential)는 역방향성 전도법(antidromic technique)으로 측정했다. 즉, 접지전극을 수배부(hand dorsal surface)에 위치시키고 두개의 고리 전극(ring electrode)을 각각, 제 2수지의 근위지절 및 원위지절 주위에 놓은 후 완관절의 원위주름(distal crease)에서 정중신경에 초당 1회씩 0.1 msec의 표재자극을 가하였다. 자극의 강도는 신경 활동 전위가 최대 진폭에 도달할 때까지 높였다. 정중신경의 운동신경활동전위는 두개의 표재전극을 각각, 단무지외전근(abductor pollicis brevis)의 근복(belly) 및 건(tendon)에 위치시키고 완관절의 distal crease에서 표재자극을 가하여 원위부 운동신경활동전위를, 주관절외에서 표재자극을 가하여 근위부 운동신경활동전위를 얻은 후 두 자극위치사이의 거리를 측정하여 전완(forearm)에서의 운동신경전달속도를 구하였다. 표재전극을 그대로 둔채로 완관절부에서 정중신경을 1초에 1회씩 20회의 초최대(supramaximal) 자극을 가하여 나타나는 F파 중에서 가장 빠른 잠복시간을 보이는 F파를 기록하였다. F파의 전도속도를 구하기 위하여 완관절의 자극부위에서 C7 spinous process까지의 거리를 측정하여 다음의 공식에 입력하였다.

$$F\text{-파 전도속도}(FWCV) = \frac{\text{Distance} \times 2}{(F \text{ latency} - M \text{ latency}) - 1}$$

비골신경운동전위는 접지전극을 족배부에 적절히 위치시키고 두 개의 표재전극을 각각, 단족지신근(extensor digitorum brevis)의 근복 및 그 건에

위치시킨 후, 표재자극을 족관절 배부 중앙에 가하여 심비골신경의 원위부 운동신경활동전위를 얻었고, 비골두 주위에서 자극하여 근위부 운동신경활동전위를 얻었다. 비복신경에 대한 검사는 피검자를 복외위로 눕혀 시행하였고 감각신경활동전위를 얻기 위하여 두 개의 표재전극을 각각, 외과(lateral malleolus) 직하부 및 그로부터 3 cm 원위부에 위치시킨 후 활성전극으로부터 14 cm 근위부의 아킬레스건 외측방(lateral aspect)에서 전기자극을 가하였다. 각 신경활동전위의 잠시(latency)는 기시잠시(onset latency)로 하였으며, 진폭(amplitude)은 기저부-정점(baseline to peak)의 높이로 하였다.

3. 자료분석

통계적 분석은 SPSS 7.5 for PC를 사용하였으며 폭로군과 비폭로 대조군의 연속변수의 비교는 Student's t-test를, 범주형 변수의 비교는 Log likelihood ratio test를 사용하였다. 폭로군내에서의 연속변수간의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient로 구하였다.

결 과

1. 연구대상의 일반적 특성

연구대상의 연령은 폭로군이 평균 39.9±7.1세, 비폭로 대조군이 평균 40.1±8.2세였고, 상지길이는 각각, 66.7±3.4 cm, 67.5±2.1 cm이었고, 하지길이는 각각, 66.5±3.9 cm, 68.0±3.1 cm로 두 군간에 차이가 없었다. 근무기간은 각각, 15.1±7.9년, 10.0±6.1년이고, 교육기간은 각각, 8.5±2.3년, 12.0±1.5년으로 폭로군에서 근무기간이 더 길고 학력이 더 낮았다. 음주자의 비율은 폭로군에서 18명(85.7%), 비폭로 대조군에서 19명(90.5%)이었고 흡연률은 각각, 16명(76.2%), 17명(81.0%)으로 두 군간의 차이가 없었다(Table 1).

2. 작업장 기중 유기용제 농도 및 요중 2,5-HD 농도

작업장 기중 유기용제의 평균 농도는 노말렉산이 21.1±15.7 ppm, 톨루엔이 72.2±52.2 ppm, MEK가 0.5±0.5 ppm이었고 요중 2,5-HD의 평

군은 폭로군이 2.23±0.08 mg/g creatinine, 비폭로 대조군이 0.23±1.46 mg/g creatinine으로 유의한 차이를 보였다(Table 2).

3. 말초신경증상 호소율과 신경학적 검사결과

폭로군과 비폭로 대조군을 대상으로 지난 1년 동안 말초신경관련 증상 6가지에 대한 경험여부를 조

사하였다. 폭로군에서 '하루이상 발가락이 저리다'는 항목(4명, 19.0%)을 제외하고 두 군 모두 15% 이하의 낮은 호소율을 보였다. 즉, '몸의 균형을 잡기 어렵다'고 호소한 사람이 폭로군에서 2명(9.5%), 비폭로 대조군에서 3명(14.3%), '하지근력이 약화되었다'는 각각, 2명(9.5%), 3명(14.3%), '상지근력이 약화되었다'는 각각, 3명(14.3%), 1

Table 1. General characteristics of subjects

General characteristics	Unexposed (n=21)	Exposed (n=21)
Age(years, M±SD)	40.1±8.2	39.9±7.1
Education*(years, M±SD)	12.0±1.5	8.5±2.3
Duration of employment*(M±SD)	10.0±6.1	15.1±7.9
Length of UE(cm, M±SD)	67.5±2.1	66.7±3.4
Length of LE(cm, M±SD)	68.0±3.1	66.5±3.9
Alcohol intake(n(%))	19(90.5)	18(85.7)
Smoking(n(%))	17(81.0)	16(76.2)

* p<0.01 by Student t-test.
UE, upper extremity; LE, lower extremity.

Table 2. Concentration of n-hexane, toluene, and MEK in the air and u-2,5 HD

Concentration of solvent	Unexposed(n=21)	Exposed(n=21)
n-Hexane(ppm, M±SD)	-	21.1±15.7
Toluene(ppm, M±SD)	-	72.2±52.2
MEK(ppm, M±SD)	-	0.5±0.5
u-2,5 HD*(mg/g creatinine, M±SD)	0.23±0.08	2.23±1.46

* p<0.01 by Student t-test.
MEK, methyl ethyl ketone ; u-2,5 HD, urinary 2,5 hexanedione concentration.

Table 3. Subjective symptoms and neurological signs of workers

Symptoms and neurological signs	Unexposed(n=21)		Exposed(n=21)	
	n	%	n	%
Incoordination or loss of balance	3	14.3	2	9.5
Loss of muscle strength in legs or feet	3	14.3	2	9.5
Loss of muscle strength in arms or hands	1	9.5	3	14.3
Difficulty moving fingers or grasping things	2	4.8	2	9.5
Numbness in fingers lasting more than a day	2	9.5	3	14.3
Numbness in toes lasting more than a day	1	4.8	4	19.0
Abnormal tactile sensation	0	0	1	4.8
Abnormal pain sensation	0	0	0	0
Vibration extinction time*(second, M±SD)	11.9±3.1		8.8±2.0	

*p<0.05 by Student t-test.

명(9.5 %), '손가락을 움직이거나 물건을 쥐기가 어렵다'는 각각, 2명(14.3 %)씩, '하루이상 손가락이 저리다'는 각각, 3명(14.3 %), 2명(9.5 %)이었다. '하루이상 발가락이 저리다'는 폭로군에서 4명(19.0 %), 비폭로 대조군에서 1명(4.8 %)으로 폭로군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지의 촉각과 통각은 폭로군에서 촉각 소실이 있었던 1명(4.8 %)을 제외하고는 모두 정상이었다. 하지의 진동감각 소멸시간의 평균은 폭로군에서 8.8±2.0초, 비폭로 대조군에서 11.9±3.1초로 폭로군에서 유의하게 감소했다(p<0.05)(Table 3).

4. 전기신경생리학적 검사결과

각 신경의 전달속도와 활동전위 진폭의 평균값은 폭로군과 비폭로 대조군 모두에서 정상범위 이내에 있었으나 대체로 폭로군이 비폭로 대조군보다 감소되는 경향을 보였다.

감각신경의 경우 정중신경에서 전달속도가 폭로군에서 평균 51.1±5.6 m/sec, 비폭로 대조군에서 평균 55.0±3.7 m/sec로 폭로군에서 감소했으나 통계적인 유의성은 없었고(p=0.59), 활동전위 진폭은 각각, 15.3±3.5 uv, 19.5±4.7 uv로 폭로군에서 유의하게 감소했다(p<0.05). 비복신경에서는 전달속

도가 각각, 50.7±5.4 m/sec, 52.6±2.7 m/sec, 활동전위 진폭이 각각, 14.1±4.1 uv, 13.5±2.7 uv로 두 군간에 차이가 없었다. 운동신경의 경우 정중신경에서 전달속도가 폭로군에서 평균 54.5±3.6 m/sec, 비폭로 대조군에서 평균 60.7±4.6 m/sec였고, 활동전위 진폭이 각각, 6.9±1.6 mv, 6.1±1.5 mv로 폭로군에서 유의하게 신경전달속도가 감소하고 원위부 잠시가 증가하였다(p<0.01). 비골신경에서 전달속도는 폭로군에서 평균 51.0±4.2 m/sec, 비폭로 대조군에서 평균 52.2±4.3 m/sec였고 활동전위진폭이 5.5±2.2 mv, 4.9±2.1 mv로 두 군에서 차이가 없었다. 정중신경 F파의 전달속도는 폭로군에서 평균 58.3±4.0 m/sec, 비폭로 대조군에서 평균 61.0±2.3 m/sec로 폭로군에서 더 감소되었다(p<0.05)(Table 4).

폭로군과 비폭로 대조군에서 전기신경생리학적 검사상 비정상 소견률을 비교한 결과, 감각신경의 경우 비폭로 대조군은 모두 정상 소견을 보였으나 폭로군은 정중신경의 전달속도 비정상자가 1명(4.8 %), 활동전위 진폭 비정상자가 6명(28.8 %)이었고, 비복신경의 전달속도 비정상자는 1명(4.8 %), 활동전위 진폭 비정상자는 2명(9.6명)이었다. 운동신경의 경우 비폭로 대조군에서 정중신경 활동전위 진폭 비정상자가 2명(9.5 %), 폭로군에서 1명(4.8

Table 4. Value of electrophysiological study

Electrophysiological study		Unexposed(n=21) (M±SD)	Exposed(n=21) (M±SD)
SNCV(m/sec)	Median	55.0±3.7	51.1±5.6
	Sural	52.6±2.7	50.7±5.4
SNAP(uv)	Median**	19.5±4.7	15.3±3.5
	Sural	13.5±2.7	14.1±4.1
MNCV(m/sec)	Median**	60.7±4.6	54.5±3.6
	Peroneal	52.2±4.3	51.0±4.2
CMAP(mv)	Median	6.1±1.5	6.9±1.6
	Peroneal	4.9±2.1	5.5±2.2
FWCV(m/sec)	Median*	61.0±2.3	58.3±4.0

*p<0.05, **p<0.01 by Student t-test

SNCV, sensory nerve conduction velocity; MNCV, motor nerve conduction velocity; SNAP, amplitude of sensory nerve action potential; CMAP, compound muscle action potential; FWCV, F wave conduction velocity

Table 5. Abnormal findings in electrophysiological study

Electrophysiological study		Unexposed(n=21)	Exposed(n=21)
SNCV(m/sec)	median	0	1(4.8)
	sural	0	1(4.8)
SNAP(uv)	median	0	6(28.6)
	sural	0	2(9.5)
MNCV(m/sec)	median	2(9.5)	0
	peroneal	0	0
CMAP(mv)	median	0	0
	peroneal	0	0
FWCV(m/sec)	median	0	0
1 ≥ abnormal in median SN*		0	6(28.6)
1 ≥ abnormal in sural SN*		0	3(14.4)

*p<0.05 by Log-likelihood ratio test.

SNCV, sensory nerve conduction velocity; MNCV, motor nerve conduction velocity; SNAP, amplitude of sensory nerve action potential; CMAP, compound muscle action potential; FWCV, F wave conduction velocity

Table 6. Correlation between duration of employment and value of electrophysiological study and neurological examination in the exposed(n=21).

Electrophysiological study & neurological examination		Duration of employment
Vibration extinction time		-0.40
SNCV	Median	-0.57**
	Sural	0.04
SNAP	Median	-0.25
	Sural	0.12
MNCV	Median	-0.20
	Peroneal	0.25
CMAP	Median	-0.20
	Peroneal	0.33
FWCV	Median	-0.43*

*p<0.05, **p<0.01

SNCV, sensory nerve conduction velocity; MNCV, motor nerve conduction velocity; SNAP, amplitude of sensory nerve action potential; CMAP, compound muscle action potential; FWCV, F wave conduction velocity

%)이었고 정중신경 전달속도, 비골신경 전달속도 및 활동전위 진폭의 비정상자는 두 군 모두에서 한 명도 없었다. 각 신경에서 1개 이상의 비정상 소견자는 비폭로 대조군에서는 한명도 없었는데 비해, 폭로군에서는 정중감각신경이 6명(28.8%), 비복각각신경이 3명(14.4%)으로 폭로군의 감각신경에서 비정상 소견률이 유의하게 높았다(Table 5).

5. 노말렉산의 말초신경독성에 대한 근무기간의 영향

근무기간이 말초신경손상에 미치는 영향을 파악하기 위하여 폭로군에서 근무기간과 전기신경생리학적 검사결과간의 상관관계를 살펴보았다. 근무기간과 정중감각신경 전달속도, 근무기간과 F파 전달속도는 상관계수가 각각, -0.57, -0.43의 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(p<0.05).

고 찰

노말렉산에 의한 말초신경손상은 운동신경보다 감각신경을, 상지보다 하지를 먼저 침범하며, 전기신경생리학적 검사상 활동전위 진폭은 감소하고, 신경 전달속도는 정상 또는 감소의 소견을 보인다.

본 연구에서 폭로군의 전기신경생리학적 검사치의 평균은 정상범위에 있었지만 비폭로 대조군에 비해 상지의 감각신경의 활동전위 진폭의 감소, 하지의 진동감각 소멸시간의 감소가 있었고, 비복신경 비정상소견률이 높았던 점으로 보아 폭로군에서 불현성 감각성 말초신경손상이 발생했음을 알 수 있다.

본 연구에서 정중감각신경 활동전위 진폭이 10 uv(정상 12 uv 이상)과 비복감각신경 활동전위 진폭이 7 uv(정상 10 uv 이상)으로 두 개의 감각신경에서 비정상 소견을 보여 감각성 말초신경손상에 해당하는 경우가 1례 있었다. 이 증례는 저농도 툴루엔 폭로 사업장에서 10년 동안 근무하고 있었고 말초신경계에 영향을 미칠 수 있는 당뇨병 등 대사성 질환, 약물복용, 알콜중독의 과거력은 없었다. 그러나 이 경우에도 말초신경증상이나 신경학적 검사상 이상소견은 없어 전형적인 불현성 말초신경손상으로 진단되었다.

본 연구에서 폭로군 중 전기신경생리학적 검사결과 두 개이상의 신경에서 비정상을 나타낸 경우가 적었던 것은 전기신경 생리학적 검사상의 변화는 초기 변화인 축삭병변(axonopathy) 단계에서는 잘 나타나지 않고 후기변화인 탈수초화(demyelination)에 의해 나타나기 때문으로 생각되며 이는 선행연구결과와도 일치하고 있다(Allen 등, 1975, Geverna 등, 1987).

일반적으로 말초신경손상을 진단할 때 사용하는 전기신경생리학적 검사는 확진수단이 아닐 뿐 아니라 말초신경손상의 초기변화는 잘 발견되지 않는 한계를 가진다(Simonsen 등, 1994). 그러나 확진 검사법인 신경생검은 침습적인 방법이므로 집단 검사에서 적용하기 어려운 제한점이 있고, 노말렉산 중독 환자들의 비복감각신경의 전달속도의 감소는 비복신경생검소견과 높은 상관관계를 가진다는 점(Yokoyama 등, 1990)을 고려할 때 전기신경생리학적 검사는 말초신경손상을 평가하는 수단으로서 가치가 인정되고 있다.

폭로군에서 관찰된 말초신경손상의 원인은 저농도 노말렉산에의 만성폭로로 생각된다. 그 이유로 첫째, 연구대상 선정단계에서 말초신경에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들을 배제하였으며, 둘째, 작업환경 측정결과와 생물학적 모니터링 결과 대표적인 말초신경독성 물질인 노말렉산과 2,5-HD가 검출되었

기 때문이다. 그런데 본 연구의 대상 사업장에서 사용한 본드는 혼합 유기용제로 구성되어 있어 노말렉산뿐만 아니라 다른 유기용제의 영향에 대한 검토도 필요하다. 작업환경 측정에서 검출된 유기용제는 툴루엔과 Methyl ethyl ketone(이하 MEK)였는데, 그 중 툴루엔은 동물실험과 인체를 대상으로 한 단면연구들에서 요중 2,5-HD의 배설을 지연시켜 노말렉산의 말초신경독성을 완화한다고 알려져 있다(Inoue 등, 1970, Takuechi 등, 1981, Iwata 등, 1983, Saito 등, 1991). 그러므로 툴루엔은 본 연구결과에서 나타난 말초신경손상의 원인물질에서 배제될 수 있고, MEK의 경우는 평균 0.5 ppm으로 허용기준인 200 ppm에 비해 극히 미미한 정도로 검출되었으므로 거의 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

한편 연구대상이 제화업체 근로자이므로 상지 특히 완관절에서 반복작업에 의한 수근관 증후군(Carpal tunnel syndrome)의 발생가능성을 배제할 수는 없었다. 본 연구에서 상지에서 유의한 감각신경의 활동전위의 감소, 운동신경 전달속도의 감소가 있었는데 비해 하지에서는 전기신경생리학적 검사상의 변화없이 하지의 진동감각소멸시간의 감소만 있었다. 비정상 소견률도 하지의 감각신경에서보다 상지의 감각신경에서 뚜렷하게 높았다. 그러나 하지 감각신경에서 폭로군의 비정상 소견률이 비폭로 대조군보다 높았고, 진동감각소멸시간이 현저히 저하된 소견은 수근관 증후군에 의한 국소적 현상으로는 설명되지 않는다. 따라서 본 연구에서 관찰된 말초신경손상은 노말렉산폭로에 기인하는 것으로 사료된다.

본 연구에서 근무기간의 만성 폭로 지표로서의 의의를 파악하기 위해 폭로군에서 근무기간과 전기신경생리학적 검사결과사이의 상관관계를 파악한 결과, 정중감각신경 전달속도, 정중신경 F파 전달속도와 유의한 음의 상관관계를 보였고 하지의 진동감각소멸시간과는 음의 상관관계($p=0.07$)를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 즉 근무기간이 길수록 정중감각 신경전달속도, 정중신경 F파 전달속도, 진동감각 소멸시간이 감소되는 것은 근무기간이 저농도 노말렉산 만성폭로시 폭로의 지표로 유용하게 사용될 가능성을 보여준다.

한편 본 연구에서 근무기간과 전기신경생리학적

검사결과 사이의 상관관계에 대해 혼란변수를 보정하지 않은 이유는 연구 대상 선정단계에서 가능성 있는 혼란변수가 제어되었고, 연령의 경우 실제 자료분석결과 혼란변수로 작용하지 않았기 때문이다. 연령은 폭로군에서는 정중감각신경 전달속도, 정중 F파 전달속도, 하지의 진동감각 소멸시간과 유의한 음의 상관관계를 보이지만 비폭로 대조군에서는 유의한 상관관계를 나타내지 않아서 독자적으로 말초신경기능에 영향을 미치는 것은 아님을 알 수 있다.

본 연구의 제한점은 첫째, 표본 크기가 작아서 분석상의 한계가 있었다는 점이다. 표본 크기는 작더라도 작업의 특성이 비교적 동질성을 갖는 소규모 제화업체 근로자들만을 연구대상으로 하였기 때문에 본 연구대상과 유사한 작업 특성을 갖는 소규모 제화업체 근로자들에 대한 일반화가 가능하다고 사료된다.

둘째, 단면연구가 일반적으로 가지는 제한점으로 건강근로자 효과가 있을 수 있는데, 이는 말초신경증이 치명적으로 일상생활을 제한하기 때문이라기보다 정교한 수작업이 요구되는 숙련작업을 할 수 없어 발생할 것으로 생각된다. 셋째, 가역적 기능변화를 배제하기 어려운 한계를 지니는데 특히 증상유병률과 신경학적 검사상의 비정상 소견률에 있어서 그러하지만 전기신경생리학적 검사결과와 경우는 신경의 형태학적 변화에 따라 오기 때문에 폭로가 지속되는 한 가역성은 거의 없을 것으로 생각된다. 이러한 제한점들은 본 연구결과를 과소평가하는 방향으로 작용하고 있어, 적절한 표본 크기로 설계된 후향적 코호트 연구로 이러한 제한점들이 극복된다면 폭로군과 비폭로 대조군 사이의 검사결과와 차이는 더욱 명확해질 것으로 생각한다. 넷째, 과거 폭로량에 대한 자료가 없어 누적폭로량을 정확히 평가할 수 없었기 때문에 폭로량과 말초신경손상사이의 양반응관계를 확인할 수는 없었다.

이상의 결과를 종합하면, 노말헥산의 작업환경 허용기준인 50 ppm에 훨씬 못 미치는 평균 21.1 ppm의 저농도 폭로일지라도 장기간(평균 15년)에 걸쳐 폭로가 이루어질 때 말초신경손상이 발생할 수 있음을 시사하였다. 또한 근무기간이 긴 집단에서 말초신경손상이 발생할 가능성이 높기 때문에 이러한 집단에서 특히 말초신경증의 조기진단과 예방적 관리를 위한 노력이 필요하다고 생각한다.

요 약

목적 : 저농도 노말헥산의 만성폭로가 말초신경계에 미치는 영향을 조사하고 말초신경독성과 근무기간의 관련성 상관관계를 파악하고자 하였다.

방법 : 두 개의 제화업체 근로자 21명을 대상으로 작업장의 기중 유기용제 농도, 근로자의 요중 2,5-HD의 농도를 측정하고 관련 증상, 신경학적 검사, 전기신경생리학적 검사를 실시하였다.

결과 : 연구대상의 평균연령은 폭로군이 39.9세, 비폭로 대조군이 40.1세였고, 평균 근무기간은 각각, 15.1년, 10.0년이었다. 폭로군의 기중 유기용제 농도의 평균은 노말헥산, 톨루엔, MEK가 각각, 21.1 ppm, 72.2 ppm, 0.5 ppm이었다. 요중 2,5-HD 농도의 평균은 폭로군이 2.23 mg/g creatinine, 비폭로 대조군이 0.23 mg/g creatinine이었다. 폭로군과 비폭로 대조군의 증상호소율과 촉각, 통각의 이상소견률은 차이가 없었고, 신경학적 검사상 하지의 진동감각 소멸시간은 폭로군이 8.8초, 비폭로 대조군이 11.9초로 폭로군에서 감소되었다($p < 0.05$). 전기신경생리학적 검사결과와 평균은 두 군에서 모두 정상범위 이내에 있었으나, 정중운동신경 전달속도, 정중신경 F파 전달속도, 정중 감각신경 유발전위 진폭은 폭로군에서 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 또한 정중감각신경과 비복감각신경에서 1개 이상의 비정상 소견률이 폭로군이 비폭로 대조군보다 유의하게 높았다($p < 0.05$). 근무기간과 정중감각신경 전달속도, 근무기간과 정중신경 F파 전달속도간의 상관관계수는 각각, -0.57 , -0.43 의 유의한 음의 상관관계를 나타내었다($p < 0.05$).

결론 : 본 연구결과로부터 평균 21.1 ppm의 저농도 노말헥산에 장기간(평균 15년) 폭로가 이루어질 때 불현성 감각성 말초신경손상이 초래된다는 결론을 얻었다. 또한 근무기간이 긴 집단에서 말초신경손상이 발생할 가능성이 높기 때문에 이러한 집단에서 특히 말초신경증의 조기진단과 예방적 관리를 시행하기 위한 노력이 필요하다고 생각한다.

참고문헌

길병도 : 고무공장 n-hexane 증독으로 인한 다발성 신경

- 염, *한국의과학*, 1974;6(8):423-429.
- 노동부 : 특수건강진단방법 및 건강관리 기준. 고시 제 94-38호, 노동부, 1994.
- 조수현, 권호장, 하미나, 한상환, 임용현, 오성태 : 유기용제 사용 사업장에서의 작업환경 측정항목의 적합성에 관한 연구, *대한 산업의학회지*, 1994;제 6권 제 2호 259-269.
- ACGIH : Threshold Limit Value for Chemical Substances and physical agents and biological exposure indices Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienist, 1997.
- Allen N, Mendell JR, Billmaier DJ, Fontaine RE, O'Neill J : Toxic polyneuropathy due to methyl-n-butyl ketone and industrial outbreak. *Arch Neurol* 1975;32:209-219.
- Bachmann MO, Beer Z, Myers JE : n-hexane neurotoxicity in metal can manufacturing workers, *Occu. Med.(Oxf)*, 1993;43:149-154.
- Baregard L, Sallisten G, Nordbog C, Gieth W : Polyneuropathy possibly caused by 30 years of low exposure to n-hexane, *Scand J Work Environ Health*, 1991;17:205-7.
- Cardona A, Marhuenda D, Marti J, Brugnone F, Roel J, Perbellini L, Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione, *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1):71-4.
- Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, Tsin TW, Yu YL, Cheung TF, Chan SY : N-hexane neuropathy in offset printers, *J Neuro Neurosurg Psychiat* 1993;56:538-542.
- Chang YC : Patient with n-hexane induced polyneuropathy : Clinical Follow up, *Br J Indust Med*, 1990;47:485-489.
- Chang YC : An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy, *Br J Indust Med*, 1991;48:12-17.
- Ferreiro JL, Isern Longares JA : Chronic toluene poisoning, *Neurologia* 1990 Jun-Jul;5(6):205-7.
- Geverna M, Calisti R, Coppa G, Tagliavento G : Urinary Excretion of 2,5 hexandione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexane, *J Toxicol Environ Health*, 1987;20:219-228.
- Hogstedt C, Anderson K, Hane M : A questionnaire approach to the monitoring of early disturbances in central nervous function. In : Jonson BJ(Ed), *Prevention of neurotoxic illness in working populations*, John Willy & Sons, 1987.
- Huang CC, Chu NS, Cheng SY, Shin TS : Biphasic recovery in n-hexane polyneuropathy, *Acta Neurol. Scand.* 1989;80:610-615.
- Inoue T, Takeuchi Y, Takeuchi S, Yamada S, Suzuki H, Matsusita T, Miyagaki H, Maeda K, Matsumoto T : A Health survey on vinyl sandal manufactures with high incidence of n-hexane intoxication, *Jpn J Ind Health*, 1970;73-84.
- Iwata M, Takuechi Y, Hisanaga N, Ono Y : Changes of n-hexane metabolite in urine of rat exposed to various concentration of n-hexane and its mixture with toluene or MEK, *Int Arch Occup Environ Health*, 1983;53:1-8.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Ikeda M : Urinalysis vs blood analysis as a tool for biological monitoring of solvent exposure, *Toxicol Lett* 1992;63:333-334.
- La dou : Occupational and environmental medicine, Appleton & Lange, 1997, 2nd ed. pp 496-497.
- Mutti A, Bergamaschi E, Ghittori S, Imbiani M, Franchini I : On the need of a sampling strategy in biological monitoring : The example of hexane exposure, *Int Arch Occup Environ Health*, 1993;65: S171-S176.
- NIOSH, Manual of Analytical Method, Cincinnati, NIOSH, 1995.
- Pastore C, Marhuenda D, Marti J, Cardona A : Early diagnosis of n-hexane caused neuropathy, *Muscle & Nerve* 1994;17:981-986.
- Saito I, Shibata E, Huang J, Hisanaga N, Ono Y, Takeuchi Y : Determination of urinary 2,5-hexanedione concentration by an improved analytical method as an index of exposure, *Brit J Ind Med*, 1991;48:568-574.
- Shibata E, Haung J, Hisanaga N, Ono Y, Saito I, Takeuchi Y : Effects of MEK on kinetics of n-hexane metabolites in serum, *Arch Toxicol*, 1990;64:247-250.
- Shibata E, Huang J, Ono Y, Hisagana N, Iwata M, Saito I, Takeuchi Y : Changes in urinary n-hexane metabolites by co-exposure to various concentrations of methyl ethyl ketone and fixed n-hexane levels, *Arch Toxicol*, 1990;64:165-168.
- Simonsen L, Jonsen H, Lund SP, Matikanen E, Midtgard U, Wenennberg A : Methodological approach to evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals,

- Scand J Work Environ Health, 1994;20:1-12.
- Takeuchi Y, Hisagana N, Ono Y, Shibata E, Saito I, Iwata M : Modification of metabolism and neurotoxicity of hexane by co-exposure of toluene, Int Arch Occup Environ Health, 1993; 65:S227-S230.
- Takuechi Y, Ono Y, Hisanaga N : An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on peripheral nerve of rat, Brit J Ind Med, 1981;38:14-19.
- Takuechi Y, Ono Y, Inoue T : Toxicity and dose response (effect) relationship of n-hexane, Jpn J Ind Health, 1980;22:470-487.
- Wang JD, Chang YC, Kaok KP, Huang CC, Lin CC, Yeh WY : An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei, Am J Ind Med 1986;10 :111-118.
- Yang CC : Neurotoxic effects of n-hexane on human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy, J Neuro Neurosurg Psychiat, 1987;50:269-274.