대한산업의학회지 제 17 권 제 2 호 (2005년 6월)
Korean J Occup Environ Med, 2005;17(2):144-148

단기간 DMF 노출 후 발생한 급성독성 간염 1예

고신대학교 복음병원 산업의학과, 고신대학교 복음병원 내과[1)]

노종래 · 손진군 · 김진하 · 박선자[1)]

— **Abstract** —

A Case of Acute Toxic Hepatitis Induced by Brief Exposure to Dimethylformamide

Jong Rae Roh, Jin Gun Sohn, Jin Ha Kim, Sun Ja Park[1)]

Department of Occupational and Environmental Medicine, Gospel Hospital, Kosin University
Department of Internal Medicine, Gospel Hospital, Kosin University [1)]

Dimethylformamide (DMF), a widely used industrial solvent, has been reported to induce subtle to clinically overt hepatotoxicity. Liver injury due to occupational exposure through inhalation and skin contact has been sporadically reported. We report a 23-year-old male who developed intermittent abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting, chest discomfort, and general weakness for 4 days after working in a plastic-coated-glove factory. An acute hepatitis episode occurred after working in an enclosed workplace for 3 days. Other causes of hepatitis such as viral, drug induced or alcoholic hepatitis, could be excluded or were considered to be unlikely. Based on occupational history, serological examination and serial liver function examinations, the case was compatible with DMF-induced acute toxic hepatitis. Hepatotoxicity due to occupational exposure to solvents (e.g., DMF) should be considered in any patient with unexplained hepatitis. The fast improvement of the clinical symptoms and the progressive normalization of the liver function tests once the DMF exposure has been stopped, supports the diagnosis.

Key Words: Dimethylformamide, Toxic hepatitis

서 론

디메칠포름아마이드(N,N-Dimethylformamide, CAS No. 68-12-2, 이하 DMF)는 무색의 암모니아와 유사한 냄새가 나는 액체로 물과 대부분의 유기용제에 잘 녹고 증기압이 비교적 낮으며 산업현장에서는 용제, 중간화합물, 그리고 첨가제로 사용된다.

체내 흡수는 피부, 눈, 호흡기계와 소화기계를 통해 쉽게 흡수되는데 이 중 피부를 통한 흡수가 호흡기보다 많다고 보고 되었으며(Lauwerys et al, 1980) 흡수된 DMF는 간의 cytochrome P-450에 의해서 대사가 이루어지고(Dossing, 1984) 대사과정에서 활성화된 중간체인 엔메틸포름아마이드(N-methylformamide 이하 NMF)에 의한 간독성이 큰 것으로 보고 되고 있다(Kestell et al, 1987).

국내에서는 합성피혁 공장 근로자들에게 DMF에 의한 간기능 장애가 나타난다는 보고 이후(Kang et al, 1991) 독성 간염의 위험성이 제기되었고 증례가 수차례 보고 되었다(Jung et al, 2001; Heo et al, 1999; Kim et al, 1995).

간기능 장해는 DMF 노출 초기(1~2개월 내)에 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 국내에서 독성 간염을 나타낸 사례는 대부분 입사하여 2개월 정도 노출된 후 발생

<접수일: 2005년 4월 4일, 채택일: 2005년 5월 20일>
교신저자: 노 종 래 (Tel: 051-990-6368) E-mail: saewoomm@hanmail.net

하였다. 이와 달리 저자들은 DMF에 노출된지 3일 만에 발생한 급성 독성 간염 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

2003년 6월 24일 23세 남자 환자가 오심, 구토, 식욕부진을 주소로 일개 대학병원 산업의학과 외래를 방문하였다. 환자는 2003년 6월 16일 부산 OO동에 위치한 종업원 5인의 소규모 장갑제조 공장에 입사하여 면장갑을 폴리우레탄으로 코팅하는 작업을 하루 평균 10시간 3일간 근무하였다.

DMF는 코팅원액인 우레탄 수지에 40~50% 정도 포함되어 있었고 우레탄 원액의 점도를 조절하기 위한 용제로서 100% DMF만을 사용하는 습식 공정으로 작업하였다. 환자가 근무했던 코팅 공정에서는 면장갑을 코팅액이 담긴 용기 속에 직접 함침시켜 섬유 표면위에 폴리우레탄을 피복하는 과정으로 보호 장갑, 보호의, 앞치마, 유기용제용 마스크의 착용 없이 일반 고무장갑과 면 마스크만을 착용하고 짧은 옷을 입고 작업하였다.

당시의 기온은 섭씨 22도~25.5도, 습도는 76%~90%로 고온 다습하였으며 환자 내원 후 3일(노출 후 12일) 뒤에 실시한 작업환경 측정결과 공기 중 노출농도는 72.9 ppm 으로 국내 DMF 취급 사업장 전국 실태 조사(산업안전보건연구원, 1999)의 측정결과인 3~20.9 ppm 보다 높았다. 또한 작업공간은 환기시설이나 배기시설이 없는 밀폐된 공간에서 코팅액이 담긴 용기 바로 옆에서 작업하였던 것으로 조사되었다. 환자의 요중 NMF 량은 4.212 mg/g creatinine (국내 기준: 당일 작업 종료 2시간 전부터 직후까지 채취한 소변의 NMF 40 mg/L 이하)으로 기준치 이하로 검출되었는데 이는 작업 종료 후 일주일이 지난 시점에서 측정되었기 때문이다.

환자는 본원 내원 6일 전(노출 3일째)부터 오심, 구토, 식욕부진, 흉부 압박감, 무력감 등의 증상이 발생하였고 내원 5일 전(노출 4일째) 증상이 악화되어 조퇴한 후 다음 날 인근 병원 응급실을 방문 내과적 치료 받았으나 증상이 호전되지 않았다, 이에 직업 관련성이 의심되어 산업의학과 외래를 방문하게 되었다. 저자들은 이 환자의 증상이 DMF로 인한 급성 간염에 의한 것으로 생각되어 입원 조치 후 치료하였다.

과거력과 직업력: 음주와 흡연은 하지 않았으며 발병 전후에 한약을 복용한 사실은 없었고 이외의 화학물질을 취급하는 사업장 근무력은 없었고 과거력에서 특이소견은 없었다.

진찰소견: 내원당시 환자는 신장 180 cm, 체중 77 kg 이었고 혈압 130/90 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 섭씨 36.5도 였으며 황달, 우상복부 압통, 간종대 등은 없었다.

검사소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 10.8 g/dL, Hct 29.3%, 백혈구 19,980/uL, 혈소판 250,000/uL 이었고 임상화학 검사에서 총빌리루빈 1.1 mg/dL(direct 0.5 mg/dL, indirect 0.6 mg/dL))로 황달은 발견되지 않았으며 전단백 6.6 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, AST 92 IU/L, ALT 113 IU/L, Y-GTP 67 IU/L, ALP 169 IU/L, Na 141 mEq/L, K 3.5 mEq/L, BUN 8 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL 이었다. HBsAg, HBsAb, HAV-Ab, HCV-Ab 는 음성이었고 PT 14.6 sec, PTT 75.7 sec 이었다. 흉부 X-ray 사진에서도 특이소견은 없었다.

입원 첫날 시행한 Aspartate-Ornitine/Sorbitol포

Table 1. Summary of Biochemical Analysis

	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Y-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	Bilirubin (dir/indir) (mg/dL)
03. 6.24.	63	80	67		
03. 6.25.	82	113	255	169	0.5/0.6
03. 6.26.	107	130			
03. 6.27.	113	168			
03. 6.28.	138	238			
03. 6.30.	178	401	350	333	0.3/0.2
03. 7.02.	74	211			
03. 7.03.	113	265	289	285	0.4/0.4
03. 7.06.	65	184			
03. 7.07.	46	171	186	217	0.3/0.4
03. 7.09.	35	130	176	223	0.3/0.3
03. 7.15.	27	69			
03. 8.10.	17	23			

함된 수액요법으로 입원 다음 날부터는 오심, 구토, 식욕부진, 흉부 압박감, 무력감 등의 증상은 많이 호전되었고 말초 혈액 검사에서 혈색소 16.7 g/dL, Hct 44.3%, 백혈구 8,500/uL, 혈소판 321,000/uL이었고, 임상화학

검사에서 AST 63 IU/L, ALT 80 IU/L로 감소되었고 PT 13.8 sec, PTT 53.8 sec이었다.

위내시경에서 만성위염 소견 보였고 복부초음파에서 미만성 간세포질환의 소견을 보였다.

입원 2일째에는 metoclopramide, 제산제, 소화제만을 투여하였는데 입원 3일째에는 AST 107 IU/L, ALT 130 IU/L로 다시 증가되기 시작하여 hepatotonics를 추가로 투여한 뒤 지지요법을 하면서 지속적으로 간기능 검사를 하였다. 그 결과 입원 7일째 AST 178 IU/L, ALT 401 IU/L 로 최고치를 보인 후 점차 감소하여 입원 17일째 퇴원하였다. 그 후 외래에서 추적 관찰한 결과 처음 내원한지 6주 후 AST 17 IU/L, ALT 23 IU/L로 정상화 되었다.

고 찰

작업장에서 DMF에 폭로된 근로자들에 관한 임상적 조사보고서에 의하면 주로 나타나는 증상은 노출 후에 발작적으로 일어나는 경련성 복통, 간장의 손상으로 인한 황달 등의 관련증상과 알코올에 대한 불내성 그리고 상복부 불쾌감, 구역질, 구토, 변비, 안면홍조, 피부자극, 흥분된 행동 등으로 간장과 위장관 및 신경계 장해가 발생하는 것으로 알려져 있다(Wang et al, 1991; Fleming et al, 1990; Redlich et al, 1988; Itoh et al, 1987; Potter et al, 1973). 본 증례에서도 이와 유사하게 환자는 오심, 구토, 식욕부진, 흉부 압박감, 무력감 등의 증상을 호소하였다.

DMF는 간독성 물질로서 사업장에서 DMF 노출로 발생한 급성 간손상에 관하여 이미 여러 사례가 보고 되었다. Potter 등(1973)은 DMF에 노출된 후에 구토, 상복부 불쾌감, 경련성 복통을 경험한 근로자들의 사례를 보고하였으며 그들 가운데는 AST, ALT가 증가하고 황달이 있었다고 하였다.

Redlich 등(1988)은 적절한 피부 보호 장치 없이 환기장치도 잘되어 있지 않은 곳에서 DMF를 사용하여 섬유를 코팅작업을 하는 사업장을 대상으로 임상조사를 하였는데 58명 중 62%인 36명에서 transaminase 상승이 있었으며 이 가운데 35명이 DMF에 직접 노출되는 생산직 근로자였다. 4명의 근로자에게 간생검을 실시한 결과 알코올성 간질환의 특징적인 소견은 없었으며 혈청검사에 의해 바이러스 간염을 배제시키고 간조직 검사에 의해 독성 간손상의 특징적인 변화를 확인하였다.

이들은 작업장을 변경하거나 작업전환을 한 후 대부분 간기능의 개선을 보였으나 일부는 지속적인 효소치의 상승을 보였다. 그 뒤 이들 근로자에 대하여 재조사한 결과 이들의 간 질환이 독성 간질환임을 확인하였다.

또한 독성 간장 질환의 진단을 위해서는 임상적인 병력과 바이러스에 대한 혈청학적인 검사상 음성을 보이고 동료근로자들에 대한 역학적인 자료의 뒷받침과 간기능 검사에서 혈청 AST보다 ALT가 더 많이 증가하는 양상 그리고 간조직 검사결과에 의해 입증될 수 있다고 하였다.

Fleming 등(1991)은 앞서 언급한 Redlich 등이 조사하였던 사업장의 근로자들을 대상으로 집락분석을 실시하여 간손상의 집단적인 발생은 DMF에 의한 것이라고 보고하였다.

대만에서도 합성피혁 제조공장에서 근로자 204명 중 183명을 대상으로 임상적인 조사를 하여 1명의 간염환자와 15명의 간기능 검사 상 이상자를 발견하였고 작업장의 디메틸포름아미드의 농도가 높을수록 혈청 transaminase의 이상자가 증가하는 것을 관찰하고, 간손상의 발생이 증가한 것이 DMF에 기인한다고 하였다(Wang et al, 1991).

DMF로 인한 간손상의 조직학적인 소견은 간세포의 괴사, 결정질의 봉입체를 가진 다양한 형태의 미토콘드리아, 염소화된 지방성 물질의 침착, 미세 소낭성 지방증 등이 현저하다. (Fleming et al, 1991) 독성 간염의 발병은 화학 물질이나 대사산물의 독성에 의하거나 특이 체질 반응에 의하는 것으로 알려져 있으나(LaDou 2002) 많은 경우 발병기전이 불명확하다.

본 증례에서는 간세포 생검으로 간경화, 간염, 간 괴사 등의 조직학적 소견을 확인하지는 못하였으나 혈청 ALT와 ALP 모두 증가하였고 두 값의 정상 기준치에 대한 비(ALT/ALP)가 5 미만으로 혼합성 간손상의 양상을 보여(Report of International Consensus Meeting, 1990) Kim 등(1995)이 보고한 사망사례와 유사하였던 반면 Jung 등(2001)이 보고한 전형적인 DMF 독성 간염에서 보이는 간세포성 간 손상과 차이가 있었다.

또한 증가되었던 간 효소치가 3개월 내에 정상화되어 급성 간손상으로 분류되고(Report of International Consensus Meeting, 1990) 약물에 의한 간손상 여부를 평가하기 위해 간손상 진단 척도인 M & V 진단 점수표를 적용한 결과 15점으로 14~17점 사이의 가능성 높음(probable) 범주에 들었다(Maria et al, 1997).

급성 간손상의 원인을 추적하기 위해 환자의 과거력, 직업력에 대한 문진 결과 과거력에서 음주와 약물 복용 및 폐결핵 등의 질환을 앓은 적이 없었으며, 내원시 AST는 92 IU/L로 ALT 113 IU/L 보다 적게 증가한 점으로 보아 알코올과 치료약물에 의한 간손상일 가능성

은 적다고 판단하였다. 그리고 바이러스 표지자인 HBsAg, HBsAb, HAV-Ab(IgM), HCV-Ab 모두 음성으로 바이러스에 의한 간 질환을 배제할 수 있었다. 직업력에서도 이 사업장이 군제대 후 바로 입사한 곳이어서 화학 물질에 대한 직업적 폭로는 이번이 처음이었다.

외국과 마찬가지로 국내에서도 DMF에 의한 전격성 간염으로 사망한 사례가 보고 되었는데 Kim 등(1995)의 예에서는 입사한지 3개월 만에 급성 전격성 간염으로 사망하였던 경우였으며 Heo 등(1999)의 예에서는 근무한 지 6주 후에 급성 간염으로 입원하여 1달 뒤 사망하였다. 또한 Kang 등(2000)의 직업병 심의 사례분석에서도 DMF에 의한 급성 간염의 잠복기는 약 2개월 정도로 본 증례보다 길었다.

급성 독성 간염의 잠복기에 영향을 줄 수 있는 요인은 DMF의 기중 농도와 흡수율 등이 있는데 Dutkiewicz 등(1961)과 Piotrowski 등(1967)은 습도가 35%에서 약 70%까지 상승하면 그 피부 흡수 정도가 aniline은 100% 상승하고 nitrobezene의 경우는 50%까지 상승한다고 보고 하였다. Marz 등(1992)은 습도가 50%에서 100%로 상승하고 온도가 섭씨 21도에서 30도로 상승하면 DMF의 피부흡수는 3.5배 이상 증가 한다고 하였다. 또한 Lee 등(2002)의 합성피혁제조업체 근로자들의 요중 NMF 배설의 계절적 변이에 관한 연구에서는 겨울과 여름의 평균 공기 중 DMF 기하평균 농도는 각각 11.55 ppm 13.78 ppm으로 유의한 차이는 없었으나 요중 NMF 배설량의 기하평균은 겨울이 31.23 mg/g creatinine인 것에 비해 여름이 96.06 mg/g creatinine으로 겨울에 비해 여름의 요중 NMF 배설량이 유의하게 높았으며 공기 중 DMF 농도에 대한 요중 NMF 배설량의 비는 여름이 겨울에 비해 약 2.6배 정도 높았는데 이는 피부 노출 면적이 증가되어 피부를 통한 흡수가 많아졌기 때문인 것으로 보고 하였다.

이처럼 DMF의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 온도, 습도, 피부노출 정도, 보호구 사용 여부, 피부 질환 유무, 개인의 특이성 등이 있으며 당시의 작업공간이 고온 다습하였고 밀폐되었으며 적절한 보호구 없이 작업을 수행하였으므로 고농도의 DMF가 피부와 호흡기계를 통해 흡수되어 예외적으로 단기간안에 급성 간염을 유발하였을 것으로 추정된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 간세포 생검으로 간경화, 간염, 간 괴사 등의 조직학적 소견을 확인하지 못한 것이고 둘째, DMF 노출의 생물학적 지표인 요중 NMF 량을 작업종료 2시간 전부터 직후 까지 소변을 채취한 뒤 측정해야 함에도 불구하고 본 증례에서는 작업종료 후 일주일이 지난 시점에서 측정하여 정확한 값을 얻지 못한 점이다.

결 론

유기용제를 취급하는 작업장에서 일하는 근로자들에게 있어서 고온다습하고 피부노출이 많은 여름철은 유기용제 중독이 발생할 위험이 아주 높은 시기로 특별한 보건학적 관리가 필요하다. 특히 급성 독성 작용을 일으키는 DMF와 같은 유기용제 취급 근로자들의 건강장해 예방을 위해 적절한 교육과 건강 진단을 해야한다.

현재까지 보고된 DMF에 의한 독성 간염은 대부분 작업을 시작한지 수 주 내에 발생하였고 이들 중 본인은 증상을 느끼지 못했으나 간기능 검사에서 독성 간염이 나타난 경우도 다수 있어 배치된지 1~3개월의 신입사원을 중심으로 1~2주 간격으로 간기능 검사를 하는 등 DMF에 노출되는 신규작업자의 건강상태에 대한 추적관찰이 시행되어야 할 것이다.

참고문헌

한국산업안전공단 산업보건연구원. 우리나라 Dimethylformamide 노출실태 및 건강장해에 관한 조사보고서. 보건분야 연구자료 99-9-25. 1999.(Korean)

Dossing M. Noninvasive assessment of microsomal enzyme activity in occupational medicine: present state of knowledge and future perspectives. Int Arch Occup Environ Health 1984;53(3):205-18.

Dutkiewicz T. Absorption of aniline vapor in men.(in Polish) Med P 1961;12(3): 1-14.

Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA. Liver injury in worker exposure to dimethylformamide. Scand J Work Environ Health 1990;16(2):289-92.

Heo JH, Lee KI, Han SK, Kim HJ, Bae YM, Whang YH, Kang PJ, Kim CH, Cho SR. A case of fulminant hepatitis due to dimethylformamide. Korean J Gastroenterol 1999;34(4):547-50.(Korean)

Itoh H, Uchikoshi T, Oikawa K. Histopathological investigation of DMF induced hepatotoxicity. Acta Pathol Jap 1987;37(12):1879-89.

Jung IS, Lee CW. A case of dimethylformamide-induced toxic hepatitis. Keimyung Med J. 2001;20(2)211-6.(Korean)

Kim KW, Choi BS, Kang SK, Moon YH. A study on the N-methylformamide excretion rate of workers at synthetic leather factories in korea. Korean J Occup Environ Med 1999;11(1):106-12.(Korean)

Kang SK, Jang JY, Lee KY, Jung HK. A study on the liver dysfunction due to dimethylformamide. Korean J Occup Environ Med 1991;3(1):58-64.(Korean)

Kang SK, Kin KS, Kim YH, Choi JK, Ahn YS. Analysis of claimed cases as an occupational disease at korea occupa-

tional safety and health agency from 1992 to 1999. Korean J Occup Environ Med 2000;12(2):292-301.(Korean)

Kestell P, Threadgill MD, Gacher A, Gledhill AP, Shaw AJ, Farmer PB. An investigation of the relationship between hepatotoxicity and the metabolism of N-alkylformamides. J Pharmacol Exp Ther 1987;240(1):265-70.

Kim SK, Lee SK, Jung KC. A suspicious case of dimethylformamide induced fulminant hepatitis in synthetic leather workers. Korean J Occup Environ Med 1995;7(1):186-90.(Korean)

Ladou J. Occupational and Environmental Medicine, Connecticut, 2002; 248-9.

Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet JP, Roels HA. Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. Int Arch Occup Environ Health 1980;45(3): 189-203.

Lee KY, Song HR, Kim JH, Ko KW, Lee YH. Seasonal variations of the urinary N-methylformamide concentration among workers at a synthetic leather factory. Korean J Occup Environ Med 2003;15(20):162-172.(Korean)

Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26(3):664-9.

Marz J, Nahova H. Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans. Int Arch Occup Environ Health 1992;64(2): 79-83.

Piotrowski J. Further investigation on the evaluation of exposure to nitrobezene. Br J Ind Med 1967;24(4):60-5.

Potter PH. Dimethylformamide induced abdominal pain and liver injury. Arch Environ Health 1973; 27(5):340-1.

Redlich CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. Ann Intern Med 1988; 108(5):680-6.

Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. J Hepatol 1990;11(2):272-6.

Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shian SJ, Chang WS. Dimethyl formamide induced liver damage among synthetic leather workers. Arch Environ Health 1991;46(3):161-6.