

연구보고서

세척제 등 유기용제  
노출 근로자  
특별성  
간독성 연구

이원철·강영중·김남희·서은혜·우재혁·조성민·이고은

산업재해예방  
안전보건공단  
산업안전보건연구원





# 제 출 문

산업안전보건연구원장 귀하

본 보고서를 “세척제 등 유기용제 노출 근로자 특발성  
간독성 연구”의 최종 보고서로 제출합니다.

2024 10 월

## 연구진

연구기관 : (의)삼성의료재단 강북삼성병원

연구책임자 : 이원철 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 강영중 (건강관리센터장, 근로복지공단 인천병원)

연구원 : 김남희 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 서은혜 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 우재혁 (부교수, 가천대학교 길병원)

연구원 : 조성민 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 이고은 (원장, 한국GM 부평부속의원)



## 요약문

- 연구기간 2024년 5월 ~ 2024년 10월
- 핵심단어 직업성 급성 간독성, 개인 특이성 간독성, 세척제, 유기용제
- 연구과제명 세척제 등 유기용제 노출 근로자 특발성 간독성 연구

### 1. 연구배경

세척제 등 유기용제를 취급하는 근로자에서 갑작스러운 급성 간손상 발생과 관련된 사건은 여러 차례 사회적 이슈가 되어 왔다. 사업장의 작업환경 정비와 근로자 건강진단 제도의 개선을 통한 지속적인 대비에도 불구하고 이러한 문제는 근절되지 못하였다.

직업성 간손상은 유해물질로 인한 간세포의 지속적인 손상이나 사고성 고농도 노출로 인한 급성 중독 손상뿐만 아니라 개인 특이성에 의한 반응으로 수주 이상의 잠복기간 후 발생할 수 있다. 이러한 반응은 개인적 요인의 다양성 및 태생적인 특이성과 밀접한 연관이 있어 노출과 간손상 발생 사이에 예측 가능한 양-반응 관계가 성립하지 않는다. 따라서 정기적인 건강진단과 허용 노출 수준 관리로 효과적인 예방이 어렵다. 따라서 기존의 직업성 특이성 간손상 사고들을 바탕으로 간손상이 호발할 수 있는 위험 요인들을 파악하고 현행 산업보건체계를 점검하여 추가적인 특이성 간손상 발병을 예방하고 대응할 수 있는 정책을 모색할 필요가 있다.

### 2. 주요 연구내용

## 1) 연구방법

문헌고찰을 통하여 특이성 약인성 간손상의 개념과 발병 기전을 정리하고 이러한 개념을 바탕으로 직업성 급성 간손상 중 특이성 발병이 의심되는 물질들을 위주로 직업성 특이성 간손상에 대하여 검토하였다.

DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, Chloroform 등은 이미 직업적 간독성과의 연관성이 비교적 잘 알려진 유해요인으로 이들을 바탕으로 특이성 직업성 간손상 발병 사례에 대한 체계적인 문헌고찰을 시행하였다.<sup>1)</sup>

특이성 직업성 간손상 사례 발견 및 대응을 위한 관점에서 근로자 건강진단과 감시체계에 대하여 검토하고 기존의 산업보건체계의 제한점과 개선점에 대하여 분석하였다.

응급실에 내원한 간손상 환자 자료 분석을 바탕으로 감시체계 등 시행 가능성 등을 조사하였다.

## 2) 연구결과

약물에 의한 부작용으로 나타나는 약인성 간손상은 양-반응 관계를 따르는 내인성, 직접 약인성 간손상과 양-반응 관계를 따르지 않고 개인 특이적인 원인에 의해 발병하는 특이성 약인성 간손상으로 구분할 수 있으며 특이성 약인성 간손상은 지연형 면역기전과 연관성이 알려져 있다.

DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, Chloroform 등에 의한 간손상은 면역기전이 관여하여 발병할 수 있다는 근거들을 상당히 확인할 수 있었다. 신규 취업자 혹은 취급 물질이 변경된 근로자들에서 최초 노출로부터 1개월 전후의 잠복기 이후에 발열, 무력감, 오심 등 비특이적인 증상으로 시작되어 간손상으로 이어지며, 숙련공 등 이전에 노출시 이상이 없던 근로자에서 새롭게 발병할 가능성은 매우 낮다.

1) DMF, N,N-Dimethylmethanamide; DMAc, N,N-Dimethylacetamide; TCE, Trichloroethylene; HCFC-123, 2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane

노출이 중단되면 대다수에서 완전히 회복되나, 손상이 심할 경우 사망에 이를 수 있으며, 재노출시에는 잠복기가 짧아진다. TCE의 경우 발병과 관련된 특정 HLA typing이 확인되는 등 면역기전과 관련된 증거가 가장 많이 발견된 물질로, 중국 근로자 대상 연구를 통하여 특정 HLA typing과 관련하여 특정 아시아인에서 호발할 수 있음을 확인하였다.

아직까지 약물이나 화학물질 등의 노출에 의한 특이성 간손상을 조기에 진단할 수 있는 검사나 지표는 알려진 바가 없어 발병 가능성을 조기에 인지하고 노출 중단 등의 적극적 조치 및 관리가 반드시 필요하다.

DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, Chloroform 등은 이미 직업적 간독성과의 연관성이 비교적 잘 알려진 유해요인이라고 할 수 있으나, 특이성 반응에 의한 직업성 간손상의 발병은 10만명당 10명 미만 수준으로 예측되어 매우 드물기 때문에 역학조사를 시행하기는 매우 어렵다.

이에 증례 보고된 사례들을 대상으로 체계적 문헌고찰 방식으로 자료를 수집하여 분석한 결과에서도 특이적인 잠복기가 관찰되었다. 앞서 제시된 물질들 이외에 특이성 간손상과 관련성을 의심할 수 있는 다른 유기용제는 이번 연구에서 발견하지 못했다.

특이성 간손상은 잠복기를 거쳐 증상이 나타나므로 노출 이후 임상 증상 및 간기능 상태를 확인하는 것이 필요하다. DMF와 DMAc의 경우는 과거 피혁, 합성 섬유 등을 취급하는 사업장에서 노출된 근로자들의 사례가 다수 보고된 바 있어 배치전 건강진단 후 첫 특수건강진단 주기를 1개월 이내로 단축하고 있다. 반면, TCE, chloroform 등은 특수건강진단 대상 유해요인이고, 표적장기에 간을 포함하고 있으나 특이성 간손상을 진단할 수는 없으며, HCFC-123의 경우 특수건강진단 대상 유해요인이 아니다.

현행 특수건강진단에서 첫 특수건강진단 시기를 단축해서 시행해온 물질들이 DMF와 DMAc 이외에도 일부 있으며 이는 독일의 자료를 참고해온 것으로 현재의 건강진단주기를 일부 물질에서 단축하여도 근로자 건강과 관련하여 문제가 될 요인은 발견하지 못하였다.

배치전 건강진단이라 하더라도 건강진단 대상자 중 이미 작업을 시작한 근로자들이 상당히 존재하고 있다. 따라서 유기용제의 노출 여부와 임상 증상 등을 배치전 건강진단 대상자들에게도 반드시 확인하여야 한다.

직업성 특이성 간손상은 과거 감시체계를 시행하였던 질환들과는 달리 발병률 등의 정보가 부족하기 때문에 감시체계의 효율은 높지 않을 것으로 판단된다. 중독 감시체계 등 특정 질환군을 포함한 질병군으로 분류할 경우에도 사례정의가 명확하지 않을 경우 급성 중독 사고와 분류가 명확히 되지 않기 때문에 실태 파악에 큰 도움이 되지 못할 수 있다. 따라서 환례정의를 명확히 하고, 직업병 안심센터 등의 기존 네트워크를 활용한 장기적인 관리 시스템을 운영한다면 직업성 특이성 간손상을 조기에 진단하고, 발병을 감시하는데 도움이 될 것이다.

한편, 응급실에 내원한 간손상 환자 자료 분석을 시행한 결과 급성 간손상은 응급실 내원 환자 중에 비중이 매우 낮고 이들 중에서 직업성 간손상이 의심되는 경우는 더욱 드물었다. 일괄적으로 의료인을 통한 감시체계 네트워크 구축을 하고 지속적으로 소통이 유지되기 어려울 것으로 판단된다.

### 3. 연구 활용방안

개인 특이성에 의한 발병을 노출 이전에 일관적인 검사로 예측하는 것은 현실적으로 매우 어렵다. 직업성 간손상은 약물과 마찬가지로 일종의 생체이물이 체내로 들어와 발생하므로 약물로 인한 약인성 특이성 반응과 유사한 임상 경과를 보인다. 따라서 호발물질들을 위주로 노출 초기에 비특이적인 증상을 보이는 근로자들을 적절하고 신속히 조기 진단하는 등의 대응이 가장 중요하다. 알려진 직업적 유해 유기용제들은 DMF, DMAc, TCE, Chloroform, HCFC-123 등이 있다.

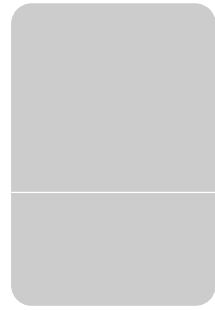
특이성 직업성 손상의 임상적 특징은 ①개인 감수성에 의하여 발병하므로

노출 수준에 따른 발병 예측이 어려우며, ②최초 노출부터 간손상과 관련한 임상 증상이 나타나기까지 수주~수개월 (1개월 전후) 기간의 잠복기 후 발병 하며, 발병 요인 노출 3개월 이후 발생 가능성이 높지 않다. ③초기에 노출 중단시 대부분 완전히 회복 가능하나, 재노출 시에는 더 단기간에 심각한 간 손상이 발생할 가능성이 있다. ④특이성 간손상이 발생한 작업환경은 다수의 근로자에게는 특별한 증상을 유발하지 않는 수준이다.

위에 언급된 호발물질들 위주로 노출 후 2개월 이내에 간기능 검사를 포함한 특이성 반응에 대한 건강진단을 시행하여야 하고, 명확하고 구체적인 환례 정의를 세워 이미 구축된 네트워크를 활용한 장기적인 관리 시스템을 운영한다면 직업성 특이성 간손상의 예방과 새로운 유해 유기용제의 발굴 등의 성과를 기대할 수 있을 것이다.

#### 4. 연락처

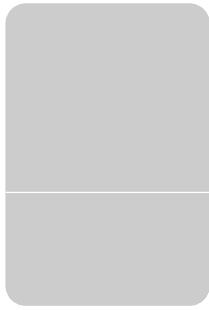
- 연구책임자 : 강북삼성병원 직업환경의학과 조교수 이원철
- 연구상대역 : 산업안전보건연구원 직업건강연구실 과장 오종협
  - ☎ 052) 703 0874
  - E-mail zibet83@kosha.or.kr



# 목 차

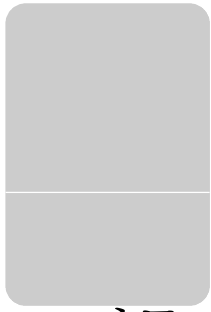
I. 서 론 .....	3
1. 연구배경 .....	3
2. 연구목적 .....	6
3. 연구방법 .....	7
II. 약인성 간손상와 직업성 간손상 .....	11
1. 약인성 간손상에 대한 고찰 .....	12
2. 특이성 약인성 간손상 .....	19
3. 약인성 간손상과 특이성 직업성 간손상 .....	35
III. 유기용제와 특이성 간손상 .....	43
1. 간손상 유발 물질에 대한 고찰 .....	43

2. 주요 유기용제와 간손상 발병 사례의 체계적 문헌고찰	62
3. 특이성 간손상과 관련된 현행 산업보건체계들의 검토	71
4. 응급실 자료 활용	93
<b>IV. 결론</b>	<b>100</b>
1. 직업성 특이성 간손상의 임상 특성과 현재까지 알려진 직업적 유해요인	100
2. 현행 제도 점검	101
3. 특수건강진단제도 정비	102
4. 네트워크 구축 활용 방안	103
<b>참고문헌</b>	<b>104</b>



## 표

<표 II-1> 약인성 간손상의 간효소수치 이상 양상에 따른 분류 .....	16
<표 III-1> DMF에 의한 간손상 국내 사례 .....	44
<표 III-2> DMF 노출자 건강진단 관리 주기 제언 결과 .....	46
<표 III-3> TCE 과민성 발병군과 대조군의 HLA-B 대립유전자의 빈도 ..	55
<표 III-4> TCE 과민성 반응과 약물로 인한 과민성 반응의 비교 .....	55
<표 III-5> TCE 과민성 질환의 유병률과 공기중 TCE 농도 .....	56
<표 III-6> 선정된 문헌의 유기용제 종류, 문헌 제목, 제1저자 및 게재된 학술지 ..	64
<표 III-7> 연구대상자의 유기용제별 성별과 나이 분포 .....	68
<표 III-8> 배치전 건강진단 후 첫 특수건강진단 시기 및 정기 건강진단 주기 ..	74
<표 III-9> 유해인자별 배치전 건강진단 이후 첫 번째 건강진단 시기 비교 .....	77



## 그림목

[그림 III-1] 체계적 문헌 선정 과정 ..... 63



# I. 서론



# 1. 서론

## 1. 연구배경

### 1) 유기용제로 인한 직업성 급성 간손상의 지속 발생

유기용제 사용 근로자에서 갑작스러운 급성 독성간염 발생 및 관련 사망 사건이 지속적으로 발생하여 사회적인 이슈가 되고 있으나, 근본적인 예방책 및 대응 조치 마련이 잘되지 않고 있다. DMF, DMAc, TCE, HCFC 123, Chloroform 등은 산업계에서 비교적 상용해 온 물질들이며, 직업성 간독성이 잘 알려져 있음에도 불구하고 지속적으로 환자가 발생하고 있다. 단시간 내에 교체가 어려우며, 매번 원인이 되는 물질이 달랐기 때문에 주로 환자가 발생한 사업장의 안전보건 정비 및 근로자의 고용과 관련한 문제점 등에 대한 대책만이 제시되어 왔다.

사고 사업장 점검, 특수건강대상 유해요인 정비, 작업환경 측정의 현실화 등이 직업병 예방에 효과적인 방법일 수 있으며, 사고가 발생한 사업장들이 대부분 사후 점검에서 심각한 문제점이 발견되는 경우가 다반사로 현행 제도와 대응의 기대 효과가 없는 것은 아니다. 그러나 그간 산업보건계의 노력과 발전, 작업 공정, 허용 노출기준, 보호구 사용 등 전반적인 작업환경의 개선에도 불구하고 부지불식간에 발생하는 직업성 간손상에 대해서는 효과적인 대응이 되지 못하여 불의의 사고가 발생하고, 부실한 관리로 인한 비판의 대상이 되어온 것은 부인하기 힘들다.

### 2) 잠복기가 있는 직업성 간손상 예방의 어려움

사회적 이슈가 된 급성 간독성 사례들은 노출 직후가 아닌 노출 이후 수주에서 수개월이 지나 증상이 발생하고, 작업공정에 대한 지식이 충분하지 않은 신규 근로자 혹은 외국인 근로자에서 주로 발병 하는 경향이 있어 발병 예방과 환자 발생 후 신속한 대응이 어려워 더욱 사회적인 문제로 대두되었다. 또한, 일부 노출 허용 기준을 초과하였더라도 비교적 심하지 않은 작업환경서도 급성 간손상이 발생하였다. 또한 이전부터 업무를 수행해온 숙련공을 포함한 같은 공정의 다른 근로자들에서는 임상 증상이 없거나 명확하지 않았다.

비교적 긴 잠복기와 낮은 발병 역치로 인하여 효과적인 예측과 예방이 어려웠고, 사고 후 조사에서도 발병 요인과 기전을 명확히 파악하기 어려웠으며, 수년 후에 다른 사업장에서 동일한 물질에 의한 급성 간손상이 발병하였기 때문에 직업성 특이성 간손상 예방을 위한 대책은 마련하기 어려웠다. 이러한 물질들은 간의 지연성 면역반응과 유사한 기전으로 노출 후 2~8주 이내에 간독성을 동반한 전신증상이 발생하며 이는 개인 소인과 관련이 있고 영구적인 노출 중단이 가장 중요한 치료로 현행 시스템만으로 예방이 어려운 것 또한 사실이다.

예를 들어 세척제에서 흔히 사용되어 온 TCE의 경우 급성 간독성 발생에 있어서 인종 등 유전적인 영향이 매우 큰 물질로 서양인에서보다 아시아인에서 발생 가능성이 높고 아시아인 중에서도 한국, 일본 등의 동북아에서 보다는 필리핀 등 동남아 국가 및 중국 남부지방 사람들에서 발생 가능성이 높은 것으로 알려졌으며, 중국 일부지역에서 호발 하여 중국에서는 TCE 간독성과 관련한 진단 기준 등이 제시되고 있으나 국내에선 이러한 대비가 현재 부족하다.

노출 근로자에 대한 허용 기준 이상의 노출을 예방하고 적절한 보호구 착용과 정기적인 근로자 건강진단 시행을 기반으로 하는 개별적인 작업환경 측정 및 특수건강진단 대상 유해요인 취급 사업장에 대한 보건 관리 방식의 접근이나, 기존의 급성 중독, 질식 사고를 예방하기 위한 안전관리 차원 관점에서 더 나아갈 필요가 있다. 이에 전반적인 작업환경의 개선이나, 중독성 질환

에 대한 전면적인 예방 대책 보다는 기존의 간독성 사고들을 바탕으로 호발 위험 물질들을 파악하고, 문헌 고찰을 통하여 이러한 질병이 발생할 수 있는 유기용제 및 유해 요인들을 추가적으로 찾아내는 것을 필두로 대책마련을 위한 새로운 접근이 필요하다.

### 3) 생체이물<sup>2)</sup>에 대한 개인 특이성 간독성<sup>3)</sup> 측면에서의 접근이 필요

대부분의 화학물질은 간에서 대사되고, 그 과정에서 활성화된 대사물질이 직·간접적으로 간손상을 일으키므로 대부분의 유기용제는 간손상을 유발할 가능성이 있다. 하지만 약물동력학적 관점에서 실질적인 간손상이 유발되기 위해서는 화학물질의 체내 유입과 배출 과정에서의 대사율 변화가 필수적이다(Brautbar, 2002).

급·만성 간독성 물질의 노출에 따른 간손상은 ① 종의 차이, ② 간 혈류량, ③ 단백질 결합, ④ 간세포 내 결합 부위, ⑤ 유전적 요인, ⑥ 나이, ⑦ 영양 상태, ⑧ 알코올과의 상호 작용, ⑨ 사용 및 남용 약물과의 상호 작용 등이 관여하므로 예측하기 어려운 예외적인 사례가 발생할 수 있는 것으로 판단한다. 이러한 설명은 일부 물질 노출 후 나타난 장기간의 잠복기와 소량의 노출로도 발생하는 일련의 특이성 간손상의 임상적 특징을 충분히 설명하기는 부족하다. 낮은 역치와 잠복기와 관련해서 대사과정에서의 유전적 결함이나 알코올이나 약물 등 간에서 대사되는 물질과의 상호작용으로 인한 glutathione이나 cytochrome P450 효소의 해독 능력의 변화나 해독 과정에서의 대사물질 생성과 관련한 증거들이 모든 사례에서 일괄적으로 관찰되지 않기 때문이다.

반면, DMF로 인한 간염에서도 자가면역에 의한 발병 가능성이 제기된 적이 있으며, 국내에서도 수차례 스티븐 존슨 증후군을 동반한 간손상을 발생시켜 문제가 되어온 TCE의 경우 지연성 면역기전에 의한 과민성 반응이라는

2) 생체이물 : 체내에서 생산되지 않는 약리학적이고 내분비학적이고 독성학적인 활성 물질. Xenobiotics.

3) Idiosyncratic liver toxicity.

것이 알려졌다. TCE로 인한 과민성 반응에 대하여 가장 많은 사례가 발생한 중국의 경우 활발한 연구를 바탕으로 TCE 과민 반응에 대한 진단 기준까지 마련되었다. 유기용제와 관련된 간질환은 개인적 다양성이 중요한 특발성 질환으로 여겨지기 때문에 개별사례에 초점을 맞춰야 하며, 역학조사가 매우 어렵고, 갑자기 발병하는 간질환을 예방하기 위한 대책 마련 역시 쉽지 않다. 따라서 그동안 명확히 발병 기전을 제시하지 못한 간손상 유발 물질들의 개인 특이성에 대하여 중점적으로 논의할 필요가 있다.

개인의 선천적인 감수성에 의한 특이 반응으로 발생하는 간손상은 발생 가능성이 매우 낮아 직업병 영역에서는 이에 대한 논의가 활발한 편이 아니었으나, 생체이물에 의한 특이 반응성으로 발생하는 측면에서 유사한 측면이 있는 약물 독성 분야에서의 연구는 상대적으로 활발한 편이다.

## 2. 연구목적

생체이물에 의한 간손상 발생을 관리하는 관점에서 특정 간손상 유발 물질에 따른 발병 형태를 관찰 및 예방하고 새로운 간독성 물질을 발굴하기 위한 예방 방안을 마련하기 위하여 개인의 특이적인 취약성과 연관된 특이적 약인성 간손상<sup>4)</sup>를 중심으로 약인성 간손상의 병리 기전에 대하여 살펴보고 이 관점에서 DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, Chloroform 와 관련한 급성 간독성 사례들을 분석하며, 추가적으로 다른 유기용제에 의한 특이성 간손상이 나타난 사례들이 있는지 파악하고자 한다.

이를 바탕으로 이러한 특이성 간손상의 특이적인 임상 양상과 관련하여 현행 근로자 건강진단과 기존의 감시체계 및 최근 급성 중독을 필두로 다양한 직업병에 대한 적극적인 대응을 하고 있는 직업병 안심센터 등의 특징과 활용방안에 대하여 논의하고자 한다.

4) Idiosyncratic drug-induced liver injury

또한 독성 간염이 의심되어 응급실에 내원한 환자들의 간손상의 원인을 분석하여 직업성 간독성의 규모를 파악 및 감시체계 시행 여부 등의 실질적인 가능성을 분석하여 정책 마련에 도움을 주고자 한다.

연구 결과를 바탕으로 연구 대상이 되는 직업성 급성 간독성 군에 대한 구체적인 사례정의와 직업성 급성 간독성 예방을 위한 특수건강진단 유해요인 및 특수건강진단 주기에 대한 제언 등을 시행하고자 한다.

### 3. 연구방법

#### 1) 약인성 간손상과 직업성 간손상의 정의과 비교

- (1) 약인성 간손상에 대한 분류
- (2) 약인성 간손상에 대한 개념 정의 및 개인 특이성 간손상에 대한 개념 정립
- (3) 특이성 약인성 간손상의 기전 및 관리 방안 고찰
- (4) 특이성 직업성 간손상에 대한 관점 정립

#### 2) 주요 유기용제와 관련된 간손상 발병 사례 분석

- (1) 주요 유기용제와 특이성 직업성 간손상 사례의 체계적 문헌고찰
- (2) 문헌으로부터 수집된 사례들의 특성 분석

3) 특이성 간손상과 관련된 현행 산업보건체계들의 검토

- (1) 특수건강진단
- (2) 감시체계 및 직업병 급성 중독 관리체계
- (3) 근로자 안심센터

4) 응급실 내원 자료 분석

- (1) 응급실 내원자료의 활용



## Ⅱ. 약인성 간손상과 직업성 간손상





## II. 약인성 간손상과 직업성 간손상

### 1. 약인성 간손상<sup>5)</sup>에 대한 고찰

#### 1) 약물 이상 반응과 약인성 간손상

##### (1) 약물 이상 반응

약물 부작용이란 의약품을 정상적인 용량에 따라 투여할 경우 인체에 유해함 여부를 떠나 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 의미한다. 반면 약물 이상반응은 의약품을 정상적으로 투여하였음에도 발생한 의도되지 않고 유해한 징후, 증상 혹은 질병 중 해당약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 포함한다.

##### 가) 약물 이상 반응의 정의 및 기전

약물 이상 반응은 약물의 작용기전과 관련하여 발생하는 A형 반응과 작용기전과 무관하게 특정 소인을 가진 사람에게만 발생하는 B형 반응으로 분류할 수 있다.(Gomes, 2005) A형 반응은 약리학적 영향에 따라 예측 가능한 이상 반응으로 용량에 비례하여 더 강하게 나타날 수 있다. 주로 과용량(overdose), 약물간 상호작용(drug interaction) 등에 의하며 대다수의 약물 이상반응이 이에 해당한다. 반면 B형 반응은 대체로 용량에 비례하지 않으며, 개인 소인과 연관하여 발생하므로 예측이 어렵다. B형 반응은 현재까지 기전

5) 약인성 간손상(Drug Induced Liver Injury, DILI)

이 충분히 밝혀지지 않은 특발성 반응(idiopathic reaction)과 특정 약물에 대한 취약한 감수성을 가진 개인에서 면역학적 기전이 작용하는 과민반응(hypersensitivity)로 나눌 수 있다(조민경, 2019).

#### 나) B형 약물 이상 반응의 면역기전

B형 약물 이상 반응 중 약물로 인한 과민반응은 일반적으로 작용 면역 기전에 따라서 주로 알레르기와 아나필락시스로 알려진 1형(즉시형), 수혈 반응과 같은 2형(세포독성반응), 3형(면역복합체반응), 세포매개성으로 나타나는 4형(지연형)으로 분류된다.

1형(즉시형) 반응은 주로 두드러기성 발진, 가려움증, 혈관 부종, 기도부종, 위장관 증상, 저혈압, 아나필락시스 등의 증상으로 나타난다. 이에 반해 가성 알레르기반응은 과민반응과 유사하지만 면역반응이 형성되지 않는 것으로 감각과 같은 면역반응이 없이 비만세포의 탈과립으로 인한 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스가 나타날 수 있어 1형 반응과 명확한 구분이 어려울 때가 많다.

2형 과민반응은 IgG 항체에 의한 세포독성에 의해 발생하며, 약물이 특정 세포 표면에 부착되어 항원으로 작용한다. 세포 표면에 IgG 항체가 붙으면 대식세포, 보체가 활성화되어 세포가 파괴되며 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증 등의 증상으로 나타난다.

3형 과민반응은 면역복합체에 의해 발생하며, 약물이 IgG 항체에 결합되어 면역복합체를 형성하여 혈관, 관절, 사구체 등 여러조직에 침착되고 보체가 활성화되어 혈청병, 혈관염, 약물열 등의 증상을 유발한다.

4형 과민반응은 T세포의 활성화에 의해 발생하며 보통 항원 노출 후 48-72시간이 지나서 발생하며 수일에서 수주 후에 발생하기도 한다. 4형 반응은 다시 네 가지 아형으로 나눌 수 있다. IVa 형은 대식세포 활성화와 관련이 있으며, IVb 반응은 반구진성 발진 (maculopapular rash)로 4형 반응 중 가장 흔하다. 보통 원인 약물 노출 4-10일 경에 발생하며 주로 몸통에서 시작되어 사지 부위로 확대될 수 있다. 이와 유사하지만 보다 중증인 IVb형

반응으로 호산구 증가와 전신 반응을 동반한 약발진 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS 증후군)이 있다.

DRESS 증후군은 약인성 과민반응증후군 (drug induced hypersensitivity syndrome)이라고도 불리며, 발진, 발열, 등의 증상으로 시작되어 고열과 함께 호산구 증가증, 림프절 종대가 특징적이며, 간, 신장 등의 내부장기 침범이 일어난다. 보통 일반 발진보다 긴 잠복기를 거쳐 약물 노출 2-6주 후 증상이 시작된다. 약물에 의한 세포독성 림프구 (cytotoxic T cell) 활성화를 주도니 기전으로 하는 IVc형 반응인 스티븐슨존슨증후군 (Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)는 피부반점과 함께 기저층의 손상으로 특징적인 표피 분리가 일어나 광범위한 피부박리를 유발할 수 있다. 피부와 함께 점막 침범이 흔히 나타나며 점막 침범은 주로 입술, 구강, 결막, 성기에서 관찰된다. 약물 이외에도 직업적으로 노출될 수 있는 생체 이물 인 TCE에 의해서도 이러한 반응이 나타날 수 있음이 알려져 있다.

약물과 관련한 면역학적 기전에 대한 설명에 지면을 할애하는 이유는 외부에서 생체이물 로 인한 신체의 이상반응이라는 점에서 약물로 인한 이상 반응 과 직업적 화학물질 노출로 인한 이상반응이 동일한 측면이 있어 직업성 유해 물질의 노출 관리 체계를 이러한 관점에서 바라볼 필요가 있기 때문이다.

## (2) 약인성 간손상 (DILI, Drug induced liver injury)

### 가) 약인성 간손상의 정의

약인성 간손상은 일반적으로 사용되는 약물 혹은 기타 외인성 물질이 사람의 간에 미치는 예상치 못한 손상을 의미한다(Andrade et al., 2019). 약물 혹은 약초 유발성 간손상으로 잘 알려져 있으며, 급성 및 만성 간독성 증상을 모두 발생시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 미국에서는 1,000종 이상의 약

제와 60가지 이상의 생약성분(herbal product) 및 건강보조제가 약물유발 간손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있으며 지속적으로 새로운 간손상의 원인 약물이 보고되고 있다(Bunchorntavakul et al., 2013; Stirnimann et al., 2010).

#### 나) 약인성 간손상의 역학

약인성 간손상의 전 세계 연간 발생률은 약물을 복용한 인구 10만 명당 14명에서 19.1명 사이로 추정되며, 이 중 30퍼센트는 황달을 겪는 수준에 이르는 것으로 알려져 있다(Bell et al. 2009; E. S. Björnsson et al., 2013; N. Chalasani et al., 2015; N. Chalasani et al., 2008; Friis et al., 1992; Garcia-Cortes et al., 2020; Holt et al., 2010; Hussaini et al., 2007; Koch, 2010; Larrey, 2002; W. M. Lee et al., 2009; Sgro et al., 2002; Shapiro et al., 2007).

약인성 간손상은 간염 바이러스 등의 다른 원인을 배제한 이후에 진단되는 질환임에도 불구하고 간 효소 수치 상승을 동반한 급성 간손상의 10% 이상을 차지할 것으로 보고된 바 있으며(Zimmerman, 2000), 아시아 지역에 비하여 바이러스성 간염의 보균자의 수가 낮은 북미에서는 바이러스성 간염을 능가하는 급성 간부전의 주요 원인으로 알려져 있기도 하다(Ostapowicz et al., 2002).

#### 다) 약인성 간손상의 분류

약물에 인한 간독성이 다른 장기보다 빈번히 발생하는 것은 인체 내에서 간의 역할과 연관이 있다. 간은 소화기 등을 통해 인체에 유입되는 약물 및 외인성 물질들을 체내에서 대사 가능한 형태로 생체내변환(bio-transformation)을 시키며, 이 과정에서 다양한 약물 부작용을 유발할 수 있으나 그 기전과 병태생리가 충분히 밝혀지지 않았다. 그 결과, 간은 비교적 생체이물 에 취약한 장기로 인식되어 약물 투여 시 간독성에 대한 많은

주의가 요구되어 왔다. 약인성 간손상은 임상적 특성, 간독성의 기전 및 조직학적 특성에 따라 다음과 같이 분류되어 왔다.

<표 II-1> 약인성 간손상의 간효소수치 이상 양상에 따른 분류

표현형	사례 정의	주로 관련된 약제
개인특이적 (Idiosyncratic)	A. 간세포손상형(Hepato-cellular): ALT가 ULN의 5배 미만으로 증가하거나 $R \geq 5$ . B. 담즙정체형 (Cholestatic): ALP가 ULN의 2배 미만으로 증가하거나 $R \leq 2$ . C. 혼합형(Mixed): $R > 2 \sim 5$ . D. 만성 DILI: 급성으로 시작된 DILI가 1년 이상 지속되는 간손상 증거를 보이는 경우	항균제, 항경련제, 항부정맥제, 안드로겐, 에스트로겐/ 프로게스테론, 면역조절제 및 항암제
호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응 (DRESS syndrome)	호산구증가증 및 전신 염증을 동반한 약물 관련 과민반응	항경련제, NRTIs
약물 유발 자가면역성 간염	자가면역성 간염의 혈청학적 및/또는 조직학적 특징을 동반한 급성 DILI	NSAIDs, statins, minocycline, nitrofurantoin
이차성 경화성 담관염	경화성 담관염의 조직학적/방사선학적 특징을 보이는 급성 DILI로 나타남	흡입 마취제, 아토르바스타틴, 6-MP
육아종성 간염	관련 약제 노출 후 조직학적으로 육아종을 보임	항경련제, sulphonamides
급성 지방간	미세지방증을 동반한 급성 지방간염	역전사효소 억제제

표현형	사례 정의	주로 관련된 약제
약물 관련 지방간 질환	비알코올성 지방간 질환(NAFLD)과 일치하며, 약물에 의해 유발됨	Methotrexate, 코르티코스테로이드, 5-FU
결절성 재생성 과형성	중심 간세포 주위의 확산성 결절성 과형성 (Diffuse nodularity organised around central hepatocytes)	항암제/ 세포독성제
담관 소실증 (Ductopenia)	만성 담즙정체 및 담관 손실	항균제 (β-락탐계, 테트라사이클린 및 sulphonamides)
간 종양	조직학적/영상학적 특성에 따라 간세포 선종 또는 간세포암 특징	동화작용 안드로겐 스테로이드 및 경구 피임제

약어: 5-FU, 5-fluorouracil; 6-MP, 6-mercaptopurine; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine transferase; DILI, drug-induced liver injury; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NSAID, non-steroidal antiinflammatory drug; R, AST/ALT ratio; ULN, upper limit of normal

#### 라) 내인성 약인성 간손상과 특이 반응성 약인성 간손상

최근까지도 간독성에 대한 병태기전이 충분히 밝혀지지 않았으며, 약인성 간손상과 관련한 누적된 최근의 임상 결과들은 간독성 발병 기전에 따른 명확한 분류가 모호한 경우들이 관찰되어 내인성 (intrinsic), 개인 특이 반응성 (idiosyncratic) 에 대한 구분이 없이 약인성 간손상으로 일관되게 언급하는

경향이 있으나, 전통적으로 약인성 간손상은 외부에서 흡수된 물질이 신체에서 작용하는 기전에 따라서 내인성 양상과 개인 특이 반응성 양상으로 구분한다.

내인성 간손상은 비교적 직접적인 용량-반응관계가 나타나 예측 가능한 특성이 있는 A형 약물 이상 반응에 가까우며, 개인 특이 반응성 간손상은 용량-반응관계가 명확하지 않고 예측이 어려우며, 면역 매개성 혹은 대사성 반응과 연관성이 알려져 있어, B형 약물 이상 반응의 일종으로 볼 수 있다(Andrade et al., 2019).

비교적 예측이 가능한 내인성 약인성 간손상의 가장 흔한 약물은 acetaminophen (혹은 paracetamol)으로 미국 (Larson et al., 2005; Ostapowicz et al., 2002)과 유럽 (Donnelly et al., 2017) 등에서 시행한 역학 연구에서 acetaminophen 과다 복용이 급성 간부전의 가장 큰 원인으로 알려져 있다.

이외에 amoxicillin-clavulanate를 필두로 한 항생제와 항간질약 등이 흔한 내인성 약인성 간손상을 발생시키는 것으로 알려져 있다(N. P. Chalasani et al., 2021; Garcia-Cortes et al., 2020). 내인성 약인성 간손상의 경우 특정 역치를 초과하면서 복용한 대부분의 사람에서 복용 직후 독성 반응이 나타나므로 역치를 초과한 수 시간에서 수일 이내에 간독성이 발생한다.

반면 개인 특이 반응성 간손상의 경우는 용량-반응관계가 명확하지 않고 약물과 개인적인 소인의 상호작용에 의해서 발현한다(Chen et al., 2015). 개인적 소인에 따라 세포 독성을 유발시키는 최소 용량이 다르므로 소량의 노출에도 매우 치명적인 간질환으로 진행할 수 있다. 단, 개인 특이 반응성 간손상 또한 하루 복용량이 50-100mg 이상인 약제가 그 이하의 용량을 복용하는 약제 보다 간독성 발생 경향성이 더 높은 것으로 알려져 있어(Chen et al., 2013), 개인 특이 반응성 간손상을 시발시키는 면역계의 작용과 세포반응을 일으키기 위한 최소 노출량이 존재한다고 볼 수 있다. 그러나 염증반응을 증가시킬 수 있는 환경 등, 외부자극이 개인적 소인에 의한 감각의 역치를

낮춰 기존의 용량-반응 관계가 불명확하게 나타날 수도 있어 노출 기준을 낮추는 것이 위험을 줄일 수는 있으나 개인 특이 반응성 손상을 일으킬 수 있는 취약한 감수성을 가진 모든 대상을 예방할 수 있는 방법이 되지는 못한다 (Roth & Ganey, 2010).

개인 특이 반응성 간손상의 발생 가능성은 10만 명당 10명 미만으로 추정되며, 수일에서 길게는 수개월까지 상대적으로 긴 잠복기로 예측과 진단 및 치료가 매우 어려우며, 개인 특이성 간독성 유발 의심 약물이나 독성에 취약한 개인을 선별해 내는 것은 현재까지는 사실상 불가능한 것으로 여겨진다 (Teschke & Uetrecht, 2021).

## 2. 특이성 약인성 간손상

특정 약물의 간에 대한 안전성 프로필을 완전히 결정하려면 약물 개발 후 상당한 시간이 필요하며, 보통 수십만 명의 환자가 해당 화합물에 노출되어야 한다. 약물로 인한 간독성이 새로운 약물이 상용화 단계에 이르지 못하거나 시장에서 사용 중이던 약물이 퇴출되는 가장 큰 원인 중에 하나이며 (Andrade et al., 2019; Stevens & Baker, 2009), 치료 목적에서 비롯된 의인성 손상(iatrogenic harm)을 제거하는 것이 환자 치료에서 가장 우선되는 사항이라고 할 수 있으므로 약인성 간독성에 대해서는 다양한 의학적 연구들이 시행되어왔다. 그러나 약인성 간독성의 원인 약물과 위험에 처한 개별 환자를 식별하는 것은 여전히 어려운 과제이며, 개별 환자를 위험에 처하게 하는 유전적 요인 외에도, 약물의 물리화학적 및 독성학적 특성과 그들이 숙주 및 환경 요인과 상호작용하는 방식도 고려해야 한다. 이러한 요인들이 약인성 간손상에 관여하는 메커니즘에 미치는 영향은 앞서 언급하였듯 매우 다층적이다(Chen et al., 2015). 본 연구에서는 직업적 노출에서 관찰되는 임

상양상에 대한 정보를 얻기 위하여 주로 개인 특이 반응성 약인성 간손상과 관련한 기전 및 주요 발병과 관련된 약품의 사례들에 대하여 고찰하고자 한다.

현재까지 그 원인을 명확히 알고 예방할 수 없는 질환으로 환자와 약물 개발에 여전히 중요한 문제로 남아 있다. 개인의 특이 체질에 의한 발병은 기전 연구를 어렵게 하여, 병태 생리학에 대해 충분히 알려지지 않아 사실상 예측이 불가능한 영역으로 새로운 약물 개발에 있어서도 가장 큰 부담이라고 할 수 있다. 낮은 발병률로 보통 임상 3상 후반이나 약물이 시판된 후에 감지되기 때문이다.

개인 특이성 약물 반응의 메커니즘을 더 잘 이해하지 않으면 이러한 상황이 개선책을 모색하기 어렵다. 특이성을 예측하기 위한 시험관 내 분석(*in vitro assay*)가 지속적으로 수행되었으나, 실험실 연구 또한 임상 테스트를 위해 약물 후보를 제시하는 데 필요한 비용과 시간을 증가시킬 뿐 개인 특이성으로 인한 간손상 발생의 복잡성을 재현하지 못하고 있다(Aleo et al., 2014).

연구된 대부분의 동물 실험 모델들이 고용량 약물에 의한 급성 독성을 나타내며 특이성의 기전은 재현이 어려워 임상적 특징부터 살펴봐야 한다(Jee et al., 2021).

### 1) 특이성 약인성 간손상의 임상적 특성

특이성 약인성 간손상의 주요 특징은 ① 예측할 수 없는 발병과 ② 약물 시작과 간 손상의 증거 발생 사이의 지연이다. 약간 더 일찍 발병하거나 치료 후 1년 이상 경과한 이후에 발현되는 경우도 보고되었으나, 일반화할 수 있는 발병 시기는 약물 노출 후 1~3개월이다(Naga Chalasani et al., 2015). 비가역적인 손상이 발생하기 전에 노출이 중단되면 대부분 회복하고, 재노출시에 발병시간이 더 짧아지는 것이 전형으로 이러한 임상적인 특성은 특이성 약

인성 간손상의 발병기전이 면역계와 연관되어 있음을 시사하고 있다.

일부에서 간손상에서 회복 이후 재노출이 실제로 간손상으로 이어지지 않는 경우도 있으며(William M Lee et al., 2005), DRESS 증후군, 스티븐스 존슨 증후군 등에서 나타나는 피부, 혈액세포의 특이성 반응에서도 동일하다(J. Uetrecht & Naisbitt, 2013).

과거 많은 경우에 간 이외의 장기에서 발현하는 DRESS 증후군이나 스티븐스 존슨 증후군 등의 약물 이상 반응은 면역매개성인 것으로 알려져 왔으나, 특이성 약인성 간손상의 면역 매개 가능성에 대해서는 상대적으로 덜 인식되어 왔으며 주로 생체이물의 생체내변환을 위한 대사과정에서의 개인적 다양성에 의한 이상 반응으로 주로 분류하였다(Jee et al., 2021; H. J. Zimmerman, 1999).

특이성 약인성 간손상은 양-반응 관계가 성립하지 않는 것으로 알려져 있으나, 노출량이 지극히 작은 경우에는 반응 가능성이 더 낮다. 일반적으로 하루 10mg 이하의 용량으로 투여된 약물에서는 특이한 약물 반응이 흔하지 않다(J. P. Uetrecht, 1999). 약물의 치료 효과가 나타나는 용량 반응곡선과 특이성 약인성 간손상의 위험성이 나타나는 용량-반응곡선이 다르고, 약물의 치료 범위 내에서의 사용이 큰 위험이 되지 않을 수 있다.

특이성 약인성 간손상에 대하여 확인된 주요 위험 요인은 특정 인간백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen, HLA)과의 연관성이다(Daly & Day, 2012). HLA type과의 연관성은 개인 감수성에 의해 특이적으로 발생하는 간독성 뿐만 아니라 다른 피부나 혈액세포 등에서 발생하는 약물에 의한 특이적 반응에서도 동일하게 나타나는 것으로 알려져 있다(Daly, 2013). 이 밖에도 PPTN 22 유전자 변이(Cirulli et al., 2019), interleukin (IL)-10 대립유전자(allele)의 유전적인 변이(Aithal et al., 2004)와의 연관성이 알려져 있다.

유전적인 요인 이외에 다양한 환경 및 질병 상태가 특이성 약인성 간손상의 위험에 영향을 미칠 수 있다고 제시된 바가 있으나, 지연형 면역반응의 작

용 경로와 연관된 면역 조절 장애와 관련된 환경 및 질병 조건 (Naisbitt et al., 2020)을 제외하고는 유의하게 특이성 약인성 간손상을 유발시키는 기저 질환이나 환경은 알려진 것이 없다(Jee et al., 2021).

다양한 약물로 인해 발생하는 특이성 약인성 간손상에는 지연형 면역반응의 일종으로 추정되는 많은 근거들이 발견되었으며, HLA type 등의 유전인자와의 연관성 등 개인적인 소인에 의해서 발생하는 반응으로 개인적인 특이적인 발병 가능성과 노출 후 증상 발현까지 수주에서 수개월 가량의 잠복기를 거친다는 공통점이 있으나 세부적인 차이점 또한 존재한다. 이러한 차이점은 중요한 기전적 단서를 제공할 수 있으므로, 특정 약물에 대한 논의가 필요하다(Jee et al., 2021).

#### (1) 특이성 약인성 간손상의 대표적인 약물

##### 가) 할로탄(Halothane)

특이성 약인성 간손상과 관련한 최초의 약물은 할로탄이다. 이 할로겐화 화합물과 관련된 특이성 약인성 간손상은 면역 반응의 지표임을 의심할 수 있는 여러 임상적 특성을 관찰할 수 있다(Jee et al., 2021). 과거 마취제로 사용되었으므로 대부분의 약물과 달리 노출시간이 비교적 짧으며, 마취 환자가 아닌 훨씬 낮은 수준에 노출된 마취과 의사에서 특이성 약인성 간손상이 발생한 사례가 있다. 80% 이상의 사례가 두 번 이상 노출된 이후에 발생했으며, 일반적으로 간손상은 첫번째 노출에 발생하지 않으나 발열 증상은 첫번째 노출시에도 관찰되며, 이 때의 발열은 싸이토카인, 특히 IL-6, IL-1 $\beta$ 에 의해 매개된다. 뿐만 아니라, 할로탄에 의한 특이성 약인성 간손상은 호산구 증가 및 피부 발진과 연관성도 알려진 바 있다(Inman & Mushin, 1974).

일부 연구에서는 특이성 약인성 간손상 환자에서 할로탄의 간내 대사에서 형성되는 삼플루오르아세틸화(Trifluoroacetyl) 단백질에 대한 항체와 사이토크롬 P450(CYP450)을 포함한 체내 단백질에 대한 자가항체가 나타났다(Martin et al., 1993). 할로탄은 반응성 대사산물인 삼불화아세틸 클로라이

드(trifluoroacetyl chloride)로 대사된다(Satoh et al., 1985). 이소플루란(isoflurane)은 유사한 구조를 가지고 있으며 동일한 반응성 대사산물인 삼불화아세틸 클로라이드로 대사되지만, 이소플루란은 반응성 대사산물 형성 정도가 적고 특이성 약인성 간손상 위험이 낮아(Christ, Satoh, Kenna, & Pohl, 1988), 할로탄 대사과정의 삼불화아세틸 클로라이드가 할로탄에 의한 특이성 약인성 간손상과 좀 더 연관성이 높을 수 있다는 의견이 있다.

이러한 임상적 특성은 일반적으로 지연형 면역 기전과 관련되어 있기 때문이라고 추측할 수 있다. 할로탄에 의한 특이성 약인성 간손상은 반응성 대사산물이 약물 변형 단백질을 생성하는 T세포 매개성의 지연형 면역 반응과 관련된 적응면역(adaptive immunity)를 일으켜 심각한 간 손상을 초래하는 것으로 추정된다.

초기 노출은 약물 변형 단백질에 특이적인 림프구의 확장이 필요한 중요한 적응 면역 반응을 발달시키기에는 너무 짧지만, 재노출시에 더 빠르게 반응할 수 있는 기억 T 세포(memory T cell)을 생성할 수 있다. 동물연구에서도 이러한 개인 특이성 간손상이 재현된 연구가 있다. 할로탄은 기니피그에서 심각한 간 손상을 일으켰고 림프구 변환 테스트에서 양성 결과를 보였으며, 반복적인 노출은 어느 정도 면역 내성을 일으키는 것으로 나타났다(Furst et al., 1997). 임상적 특징과 동물 데이터의 조합을 통해 할로탄에 의한 특이성 약인성 간손상이 면역 매개성이라는 결론이 나왔기 때문에 할로탄에 의한 특이성 약인성 간손상은 "immunity idiosyncrasy"의 전형적인 예로 언급된 바 있다(H. J. Zimmerman, 1999).

일반적으로 특이성 약인성 간손상 위험에 직접적인 영향을 미치는 간질환이나 기저 질환, 환경 등에 대한 근거는 많지 않은 것으로 알려져 있으나 비만, 여성의 경우 할로탄으로 인한 특이성 약인성 간손상의 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 보고 있다(H. J. Zimmerman, 1999). 할로탄은 매우 친지질성으로 뇌에서 마취에 필요한 수준의 농도에 도달하려면 체내 지방 분포가 많은 비만환자나 여성에서 상대적으로 더 많은 양의 할로탄이 필요하기 때문이

다. 특이성 약인성 간손상은 양-반응 관계가 성립하지 않는 것으로 알려져 있으나, 노출량이 지극히 작은 경우에는 반응 가능성이 더 낮기 때문에 고농도 노출에서 발병가능성은 좀 더 높은 것을 유추할 수 있다.

할로탄은 오늘날 더 이상 마취제로 사용되지 않고 있으나, 할로탄의 대사과정에서 발생한 특이성 약인성 간손상의 특성은 여전히 공업용 유기용제 혹은 소화제 등으로 사용되고 있는 할로겐화 유기화합물의 노출 시 발생할 수 있는 위험에 대비할 수 있는 단서를 준다.

#### 나) 이소니아지드(isoniazid, isonicotiny hydrazine, INH)

결핵의 예방과 치료에 사용되는 항결핵성 항균제인 이소니아지드는 특이성 약인성 간손상의 발생률이 비교적 높은 약제로 INH로 치료를 시작하게 되면 간부전의 위험성을 줄이기 위하여 수주 혹은 매달 알라니아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)를 비롯한 간기능 수치를 모니터링한다. 다만 환자에서 ALT가 증가하더라도 너무 높지 않다면 일반적으로 밀접한 관리 하에 복용을 유지한다. 이는 고전적인 의미의 적응(adaptation)이라고 볼 수 있다(Jee et al., 2021). 또한 ALT 상승으로 약제를 중단할 경우 더이상 간손상을 유발하지 않으며 더 낮은 용량으로 복용을 재개할 수 있다(Agal et al., 2005). 단, 심각한 간손상이 발생한 환자의 경우 재투약시에 매우 빠르게 심각한 간손상을 초래할 수 있어신중한 판단이 필요하다(Maddrey & Boitnott, 1973).

과거 이소니아지드와 연관된 약인성 간손상은 발열, 발진 또는 호산구 증가와 관련이 적고, 일반적으로 간 손상이 재발하지 않고 재투약할 수 있었기 때문에 일부에서는 간의 대사과정에서의 개인적인 다양성에 의한 것으로 여겨졌으나(H. J. Zimmerman, 1999), 드물지 않은 사례에서 혈액 및 간조직에서 호산구가 발견되었다(E. Björnsson et al., 2007).

이소니아지드에 의한 특이성 간손상은 할로탄이나 대표적인 특이성 약인성 간손상의 원인인 항경련제 페니토인(phenytoin) 등에 비하면 호산구 증가와

관련이 적으나(E. Björnsson et al., 2007), 발열, 발진 및 호산구 증가가 없다는 것을 면역 메커니즘이 작용하지 않는다는 증거로 보기 어려우며, ALT가 약간만 증가한 환자에서도 Th17 세포와 IL-10을 발현하는 T 세포도 증가한다는 것이 관찰되어 지연형 면역기전이 관련성을 확인하였다 (Metushi et al., 2014).

이소니아지드로 유발된 간부전을 경험한 대부분의 환자는 이소니아지드 변형 단백질이나 체내 CYP450에 대한 항체를 가지고 있었다(Metushi et al., 2014). 이소니아지드에 의한 특이성 약인성 간손상환자에서 이소니아지드 특이적 T 세포가 발견된 바가 있다(Usui et al., 2017). 또한 이소니아지드 치료는 약제유발성 루프스(drug-induced Lupus)와 같은 자가면역반응과도 연관이 있다는 보고가 있어(Salazar-Paramo et al., 1992), 특이성 약인성 간손상의 면역 매개성 반응 기전에 의한 지연형 면역 반응의 관련성을 시사한다.

비록 이소니아지드에 의한 특이성 약인성 간손상의 경우 특정 HLA typing과의 연관성에 대해서는 아직까지 재현이 가능한 연구결과를 발견하지 못하였으나, 특이성 약인성 간손상이 간의 대사과정에 관여하는 특정 효소의 결핍으로 인한 대사 기전의 이상으로는 발병 기전을 충분히 설명할 수 없다.

#### 다) 플루클록사실린(Flucloxacillin)

페니실린 계열의 항생제인 플루클록사실린에 의한 특이성 약인성 간손상은 HLA-B\*5701 하플로타입의 유무에 따른 특이성 약인성 간손상의 발생의 교차비(Odd ratio)가 80.6으로 보고된 바 있으며 (Daly et al., 2009), 플루클록사실린 특이 T cell 의 활성화는 HLA-B\*5701에 의해서만 제한적으로 활성화 되어 면역매개성임을 강력하게 시사한다(Daly et al., 2009). 그러나 환자가 해당 하플로타입을 발현하고 플루클록사실린으로 치료하더라도 심각한 특이성 약인성 간손상이 발생할 확률은 1/500 미만이다.

약물이 유발하는 특이적 약물 반응의 유형에 영향을 미치는 한 가지 요인

은 반응성 대사산물이 형성되는 위치이다. 대부분의 경우, 반응성 대사산물은 CYP450에 의해 형성되어 세포내 간 단백질(intracellular hepatic protein)에 결합하여, 약물로 변형된 단백질(drug-modified protein)이 세포 표면에 작용하여 CD8+T 세포와 관련한 간세포 독성을 나타낸다(Jee et al., 2021). 특정 약물에 노출된 이후 지연형 면역계가 작용하여 급격한 간기능 수치의 상승과 함께 증상이 나타나는 약인성 특이성 간손상이 발생이 세포독성이 가장 흔한 이유이다.

그러나 대부분의 약물과 달리, 담즙 상피에 약물을 농축시키는 다제내성 관련 단백질인 2(MRP2)에 의해 인식되고 운반되는 기질로 인하여(Waddington et al., 2020), 플루클록사실린이 다른 약제와 달리 세포독성이 아닌 담즙 정체성 형태의 질환을 일으키는 이유로 보는 주장이 있다.

현재까지 직업성 물질로 인한 지연형 간손상이 보고된 사례들은 대부분 간세포독성 간손상이었으나, 향후 새로운 물질에 노출된 이후 담즙 정체성의 간손상이 관찰될 수 있으며, 산업현장에서의 아직까지는 심각한 특이성 간손상을 발생시키지 않고 있으나, 경증으로 면역기전에 작용하는 물질들이 산업계에서 사용되고 있을 가능성 등을 시사한다.

#### 라) 미노사이클린(Minocycline)

미노사이클린은 전형적인 간세포성 특이성 약인성 간손상 뿐만 아니라 자가면역성 특이성 약인성 간손상도 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다(de Boer et al., 2017). 특이성 약인성 간손상 중 자가면역성 간손상은 종종 1년 이상의 치료 후에 발생하며 만성적인 경과를 보이기도 하며, 여성에게 현저히 많고 또 다른 위험 요인은 HLA-B\*3502 haplotype (Urban et al., 2017)이다.

자가면역성 특이성 약인성 간손상은 일반적으로 스테로이드 치료에 잘 반응하며 스테로이드를 중단하면 특발성 자가면역성 간염보다 재발 가능성이 낮다. 미노사이클린은 또한 루푸스 유사 증후군(lupus like syndrome)과 같

은 다른 유형의 자가면역 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (Knowles, Shapiro, & Shear, 1996).

대부분의 개인 특이성과 관련한 급성 간손상 물질들이 노출 초기에 면역 반응이 나타나지 않을 경우 향후 특이적 이상은 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 장기간의 노출 이후 원인을 알 수 없는 자가면역성 간염의 발생시에 직업적인 노출의 가능성을 의심해볼 수 있다.

## (2) 대표적인 약물에서 관찰되는 특이성 약인성 간손상의 특성 및 발병 기전

### 가) 면역매개성 약인성 간손상

특이성 약인성 간손상에는 지연형 면역반응의 일종으로 추정되는 많은 근거들이 발견되었다. HLA type, CD8+T 세포 등 유전인자의 개인적 감수성에 의해서 발생하며 노출 후 증상 발현까지 수주~수개월 가량의 잠복기가 있다는 공통점이 있으며, 동시에 개별 물질에 따라서 임상 경과 등에서 다양성이 있다.

노출 후 체내의 대사과정에서 면역계를 자극하는 활성 중간 대사물이 생성될 수 있으며 (Sato et al., 1985), 반복적인 노출을 통하여 어느 정도 면역 내성을 일으킬 가능성이 관찰되거나 (Furst et al., 1997), 간독성이 발생하더라도 경증일 경우 고전적인 의미의 면역 적응(adaptation in immune response) 상태로 치료를 유지할 수 있다 (Jee et al., 2021).

면역 기억 (immunological memory)은 면역 세포가 주어진 항원과의 첫 접촉을 구체적으로 기억하고 1차 반응보다 빠르고 규모가 더 큰 2차 반응을 일으키는 능력으로 정의된다. 이는 매우 특이적인 반응으로 B 림프구와 T 림프구의 항원 수용체의 재배열에 기초한다(Natoli & Ostuni, 2019).

면역매개성은 약물에 반복적으로 노출되는 경우 더 뚜렷하고 심각하게 나타날 수 있으므로 과거 병력 및 이전 약물 투여 시 나타난 반응 등에 대해 주의 깊게 관리하고 모니터링하는 것이 매우 중요하다. 대부분의 특이성 약인성 간손상은 면역 매개성 질환이거나 적어도 상당한 면역매개성 질환으로서의

구성 요소를 갖추고 있다.

HLA typing과의 연관성(Daly & Day, 2012)과 다른 면역 관련 유전자와의 연관성, 임상적 특성 및 자가면역 질환과 유사한 조직학적 특성 등에 대하여 많은 연구가 보고되고 있다. 모든 특이성 약인성 간손상이 특정 HLA type과 연결되었다고 단정 지을 수 없으며, 간대사 과정에서의 활성 대사물질과 관련한 특이적인 연관성 등이 제시된 바 있으나, 최근에는 개인 특이성 약인성 간손상과 HLA typing과의 연관성을 검증하기 위한 유전학적 연구를 시행할 충분한 사례가 부족할 뿐 특이성 약인성 간손상의 발병이 HLA typing과의 연관되어 있어 면역매개성 발병 기전으로 발생한다는 확실적인 주장이 있기도 하다(Jee et al., 2021).

#### 나) 면역매개성 약인성 간손상

대부분의 특이성 약인성 간손상이 적응 면역 체계에 의해 매개된다면, 약물이 개인 감수성에 따라 특이적으로 특이성 약인성 간손상을 발생시키는 것이 무엇인지에 대한 고민이 필요하다.

독성 간손상은 화학적인 발병 기전을 일으키는 원인이 존재하는데, 일반적으로 할로탄의 경우와 같이 대사 과정에서 활성화된 물질의 연관되어 있거나, 드물게는 플루클록사실린의 경우와 같이 약물 자체 화학적 반응을 일으키는 것을 알 수 있다. 이러한 화학적 반응성 종은 체내의 단백질 및 기타 거대분자를 변형시키며, 그 결과 체내에서 ‘외부’분자 혹은 새로운 항원(neo-antigen)으로 인식되는 물질이 생성되고 세포 매개성 혹은 항체 매개 면역반응을 일으키게 된다.

이에 대부분의 특이성 약인성 간손상의 조직학적 소견은 대부분의 세포-매개 면역 반응에 의해 발생함을 시사하나, 일부 개인 특이성 약인성 간손상 사례에서는 항-약물 항체 혹은 자가 항체가 관찰되기도 한다(Foureau et al., 2015).

#### 다) 활성 중간 대사물에 의한 독성

대부분의 약물은 지용성으로 간에서 대사되어 소변, 담즙으로 배설되는데, 간에서 CYP450에 의해서 이루어지는 약물 대사의 1상 반응(Phase I reaction)은 주로 외부에서 유입된 화학물질을 활성화시키거나 대사시키는 기능을 하며 이 때 생성된 중간 대사물은 미토콘드리아 등 다양한 세포 소기관과 상호작용하여 간세포의 독성 반응을 일으킬 수 있다. 2상 반응(Phase II reaction)은 이 물질들을 불활성화 하고 배출을 촉진시키는 역할을 한다. 2상 반응은 주로 포함 (conjugation)을 통해서 이루어진다. 주로 글루타치온, 황산염, 글루쿠론산과 같은 분자가 추가되어 약물의 독성이 감소하고 체외로의 배설이 촉진되어야 한다(Manikandan & Nagini, 2018). 일반적으로 간독성은 1상 반응에 의한 중간 대사물 생성속도가 이들을 비활성화시키는 간의 처리 능력을 초과할 때 발생하는 것으로 흔히 설명한다.

이는 간의 주요 대사기능에서 발생하는 기전으로 일반적인 간손상의 기전, 만성 노출, 양-반응 관계를 가장 일반적으로 설명하는 기전이다. 2상 반응의 conjugation반응 물질이 고갈되거나 결핍되면 중간 대사물의 축적으로 간독성이 발생할 수 있다. CYP450효소의 대사작용이 phase II의 conjugation 가능 범위를 넘어가는 순간부터 간독성 반응이 발생하는 것으로 설명한다. 아세트아미노펜 등이 가장 흔한 손상의 원인으로 알려져 있으며, 이 기전으로 특이성 약인성 간손상을 설명할 때에는 활성 대사물질 (reactive metabolite)의 대사 혹은 생성 과정에의 어떤 면역매개성, 혹은 대사성 특이성이 간손상을 일으킬 수 있으며, 노출 초기에 이상이 없던 환자에서 갑작스런 증상의 발생은 개인적인 다양성에 의한 것으로, 간 혈류량이나, 영양상태, CYP 450 경로를 통하는 알코올이나 기타 약제와의 상호 작용 등이 관여한다는 설명이다(Malaguarnera et al., 2012).

이러한 발병 기전은 직업성 간손상과 관련해서도 일반적으로 제시되어 왔으나, DMF나 DMAc, TCE, chloroform 등과 관련하여 나타나는 비교적 일관된 특징인 초기 노출에서 주로 발병하며, 잠복기가 일관되고, 회복 후에 재

노출시에 간손상이 더 빨리 나타나는 점 등을 충분히 설명하기 어렵다.

#### 라) 미토콘드리아 기능 장애

일부 약물들은 미토콘드리아의 기능 장애를 유발할 수 있다. 미토콘드리아 기능장애는 다양한 내인성 및 외인성 물질이 미토콘드리아의  $\beta$ -산화 과정 (mitochondrial  $\beta$ -oxidation)을 방해하여 미세지방간을 유발하며, 이 과정에서 산화 스트레스(oxidative stress)와 미토콘드리아 단백질, 지질, DNA에 손상을 입힐 수 있다. 사람에게서 이러한 산화성 손상은 미토콘드리아 DNA(mtDNA)의 결손을 초래할 수 있다.

미토콘드리아는 미토콘드리아의 호흡 사슬(mitochondrial respiratory chain)에서 전자가 지속적으로 누출되어 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)을 형성하여 다른 세포보다 더 많은 산소독성이 축적된다. 약물에 의하여 이 호흡사슬이 영향을 받을 경우 활성 산소종이 증가하고 ATP(adenosine triphosphate)가 고갈되면서 간세포 손상이 발생할 수 있다(Malaguarnera et al., 2012).

아미오다론 등 특정 약물은 지방산의 산화를 억제하여 지방증(steatosis)이나 지방간염(steatohepatitis) 등을 유발할 수 있으며, 미토콘드리아는 또한 아세트아미노펜으로 유발된 간 손상 메커니즘에서 핵심 표적이다(Hinson et al., 2010).

대부분의 개인 특이성 약인성 간손상은 젖산산증(lactic acidosis) 및 미세소포성 지방증과 같은 미토콘드리아 손상의 특징을 나타내지 않으므로 미토콘드리아가 특이성 약인성 간손상의 메커니즘에 관여하더라도 미토콘드리아 손상이 주요한 발병 기전은 아니며, 미토콘드리아는 활성 산소 생성으로 면역계를 자극할 수 있다 (Mills, Kelly, & O'Neill, 2017).

#### (3) 특이성 약인성 간손상의 진단

개인 특이성 약인성 간손상은 세포독성 양상이 비교적 더 흔하나, 담즙 정체성 양상과 혼합형 양상이 모두 나타날 수 있어 다른 유형의 간 손상과 구분이 어렵다.

전신증상으로 시작되는 경우 초기 진단이 어렵고 간손상이 발생한 이후에도 특정 약물로 인한 특이성 약인성 간손상의 특징에 대해 잘못된 결론을 내릴 수 있다. 그러나 아직까지 특이성 약인성 간손상을 다른 형태의 간 손상과 구별하는 데 사용할 수 있는 검사는 없다 (Watkins, 2015).

특이성 약인성 간손상을 진단할 때는 전문가 패널을 통한 판단이나 Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) index를 통한 진단 정도에 그친다(Danan & Teschke, 2015). RUCAM은 객관적이고 전문가가 필요하지 않다는 장점이 있지만, 다양한 약물로 인한 특이성을 통합하기 어렵다는 한계가 있다.

확실한 진단을 제공할 수 있는 Gold standard 검사가 없고 다른 원인으로 인한 간손상들도 세포독성 등의 임상적 발병 기전은 유사할 가능성이 높으므로 다른 간손상 원인과 구별하기 위한 간단한 혈액 검사를 개발하는 것 또한 사실상 불가능하다고 볼 수 있다. 이론적으로 특정 항원에 대한 체외 면역반응이나 약물 과민 반응 등을 확인하는 림프구 변환 검사 (Lymphocyte Transformation Test, LTT) 를 통하여 T 세포의 항원에 대한 변화를 관찰하는 검사가 진단에 도움이 될 수 있으나, 민감도가 매우 낮아 위음성이 높다 (Colombo et al., 2019; Liver, 2021).

특히 면역반응 원인이 약물 자체가 아닌 약물 변형 단백질일 경우 림프구 변환 검사를 통하여 진단할 수 없다. 약제에 대한 약인성 간손상의 위험도 분석에서, 환자요인으로는 나이, 성별, 인종, 임신여부, 음주력, 간질환 및 기타 동반질환 등을, 약제 인자로는 약물의 농도, 대사과정, 친유성, 동시사용 약제, 재활성 대사산물, 미토콘드리아 저해 및 간담도 배설장애 등의 영향을 함께 평가하여, 여러 가능한 질환들을 배제 후 간 조직 검사 등이 일부 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있으나, 증명하기가 어렵다 (Colombo et al.,

2019; Liver, 2021). 따라서 발병의 예방과 증상 발현시 신속한 대응에 집중해야 한다.

#### (4) 특이성 약인성 간손상의 예방

##### 가) 유전적 요인

특이성 약인성 간손상을 예방하는 방법은 약인성 간손상의 발생률이 높지 않은 약물을 개발하거나, 특이성 반응이 발생할 환자를 예측하고 신속하게 대응하는 것이다. 대부분의 특이성 약인성 간손상은 면역 매개성이 있거나 적어도 면역 구성 요소를 포함한다. 그러나 개인 특이성이 환자 특이적인 위험요인에 의해서 발생하기 때문에 사람에게 직접 노출 이전인 전임상 단계에서는 감지할 수 없다.

이 위험을 예측하기 위해 약물 후보를 선별하는 데 사용된 많은 방법이 있으나 정확하다고 입증된 것은 없다. 보다 안전한 환자를 설계하는 것과 관련하여 개인특이적 반응으로 인한 발병 위험이 증가할 수 있는 환자를 예측하는 한 가지 방법은 관련 HLA 하플로타입에 대한 유전자 스크리닝이다.

후천성 면역결핍증 치료제로 사용되는 아바카비르 (abacavir) 과민증을 예방하기 위한 HLA-B\*57:01 하플로타입 스크리닝과 같이 일부 경우에 효과적인 것으로 입증되었으나 (Phillips & Mallal, 2009), 대부분의 경우 실용적이지 않으며 HLA 연관성이 알려지지 않은 약물이 더 많다. 특이성 발병 위험을 유의하게 증가시키는 것으로 밝혀진 다른 유전적 마커나 환경 요인은 거의 없으며 임상적으로 실제로 사용할 수 있는 것은 실질적으로 없다고 할 수 있다.

##### 나) 노출량 조절

위험을 현저히 감소시킬 수 있는 또 다른 방법은 투여용량을 천천히 증가시키는 것이다. 저용량부터 늘려가는 방법은 약물 안전성 개선을 위하여 이미 사용 중인 방법이지만, 특이성 약인성 간손상과 같은 특이 약물 반응의 경우

에 특히 중요할 수 있다. 킬레이션 및 류마티스 관절염에 사용되는 d-페니실라민 동물 실험에서 저용량 치료 1주일로는 충분하지 않았으나, 페니실라민 투여 2주간 진행한 결과 자가면역 증후군과 간 손상을 예방할 수 있었다 (Masson & Uetrecht, 2004). 특이성 약인성 간손상이 개인적인 특이성을 따르고 용량-반응관계가 명확하지는 않으나, 고농도에서 노출에서 발병 가능성이 높으며, 내성 형성의 가능성이 확인되었으므로 점진적인 용량 증가가 특이성 약인성 간손상과 같은 특이 반응 예방에 더 효과적일 수 있다.

최근 뇌전증 치료제로 개발된 세노바이트의 임상 시험에서 특이성 약인성 간손상 발생과 용량조절을 통하여 상용하게 된 사례가 있다. 뇌전증 치료제로 개발된 세노바메이트 임상 시험에서 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 DRESS 증후군 사례가 3건 있었고, 이 중 1명이 사망했다(FDA, 2019). 하루 10mg 이하의 용량으로 투여한 약물은 심각한 특이 약물 반응을 일으킬 가능성이 낮기 때문에 용량을 12.5mg/일로 시작하는 것이 권장되어(J. P. Uetrecht, 1999), 200mg/일 수준의 치료 용량에 도달할 때까지 2주마다 용량을 두 배로 증가시켜 투여하였고 이 엄격한 증량요법에 대한 의무와 함께 2019년 FDA에서 승인되었다(FDA, 2019; Sperling et al., 2020). 비록 이러한 점진적 증량 요법이 DRESS 증후군과 같은 특이성 약인성 간손상을 완벽히 예방할 수는 없으나, 가능성을 최소화 하고 적절한 관찰과 예측으로 치명적인 간손상은 예방할 수 있을 것으로 판단된다.

#### (5) 특이성 약인성 간손상의 치료

치료의 첫 번째 단계는 원인 약물의 노출 중단이다. 대부분의 경우 환자는 노출 중단시에 회복되며 이후에 특별한 치료가 필요하지 않다. 경증의 특이성 약인성 간손상의 경우 면역 관용을 통하여 "적응"할 수 있으며 원인 약물이 필수적이라고 간주되는 경우 경증의 간손상을 모니터링 하면서 약물 치료를

유지할 수 있다. 그러나 특이성 약인성 간손상의 면역 매개성 발병의 기전을 고려할 때 심각한 간손상은 종종 약물을 중단한 후에도 진행될 수 있다.

할로탄으로 인한 간손상이 노출 후 약 1주일이 지나야 임상적 증상이 명백해지고 약물 치료를 중단한 후 3주가 지나서 특이성 약인성 간손상이 시작된 사례가 있다(Keisu & Andersson, 2010). 면역 매개성 특성 및 자가면역성 반응 등과 관련하여 면역 억제가 효과적일 수 있으므로, 스테로이드 치료가 종종 사용되지만 사망률이나 간 이식을 감소시킨다는 명확한 증거는 아직 부족하다. 약물 유발, 자가면역 및 원인 불명의 급성 간부전 환자에서 스테로이드의 효과를 분석한 결과, 전체 생존률에서 차이를 나타내지 못하였다(Karkhanis et al., 2014).

#### (6) 특이성 약인성 간손상의 결론

특이성 약인성 간손상은 10000명 중 1명 미만으로 발생가능성이 높지 않아 연구사례가 많지 않다. 특정 생체이물에 대한 선천적인 취약성과 관련하여 발병하므로 발병 기전을 재현하여 연구하기가 어려운 질환으로 발생 가능성을 예측하고 낮추거나 조기에 진단하는 것이 매우 어렵다.

이에 조기 진단보다는 특이적인 간손상이 발생한 환자에게 미치는 영향을 최소화하는 것이 우선적 목표가 되어야 한다. 의심 증상을 조기에 발견하고 즉각적인 노출 중단과 치료를 할 수 있는 시스템 구축이 필요하다. 이를 위해서는 특이성 약인성 간손상을 바탕으로 직업적인 노출과 관련하여 잠복기를 거쳐서 발생하는 급성 간손상에 대한 예방과 대책을 논의하기 위한 선행적 검토를 시행하였다.

외부에서 유입되는 화학물질이 발생시키는 간손상 반응은 경구 섭취하는 약물이나 보충제에서 국한되는 것이 아니며, 산업현장에서 사용되는 유기용제와 같이 외부에서 체내로 유입되는 어떤 화학물질에 의해서도 발생할 수 있다.

노동활동이 인체에 치명적인 위험을 발생시킬 수 있다면 이에 대한 대책을 고심하는 것은 직업환경의학의 본분이다. 특히 약물의 경우 우발적인 사고로 인한 투여를 제외할 경우 예측되는 위험성에 대해서 처방한 의료진들이 관찰하고 있으며, 간독성 반응이 나타난 이후에도 투여량이나 투여기간 등의 간독성 원인의 진단과 치료에 필요한 정보들을 비교적 정확하게 파악될 수 있으나, 직업적인 노출은 흡입과 피부 노출에 의하므로 노출량, 노출기간 발병까지의 잠복기 등과 관련한 정보를 명확하게 파악하기 어렵다. 다른 간질환의 가능성을 우선 배제하고 진단하는 과정에 있어서 초기의 약물 치료 및 의료기관의 방문 이력들은 오히려 진단과 치료를 늦추는 원인이 될 수 있다.

아직까지 직업성 간질환과 관련한 산업보건적 관점은 유해물질의 양-반응 관계에 의한 고농도 폭로 혹은 만성 노출로 인한 누적 노출량의 증가에 따른 유해성을 예방하기 위한 방편 중심으로 구축되어있다. 노출 허용 기준 강화, 작업환경 측정, 보호구 착용 및 주기적 건강진단 등의 예방 대책 마련 및 사후 원인 분석을 주로 시행하고 있다.

개인 특이성과 연관되어 발생하는 직업성 간손상을 일으킬 수 있는 물질에 대한 정리 및 직업환경의학적 대책마련을 위한 연구가 필요한 시점이다.

장기간 노출됨에 의하여 간 대사기전에서 만성적으로 누적된 간독성이나 고농도의 노출에 의한 중독 혹은 작업환경으로 인한 기저 간질환의 악화와는 구분되어야 하는 과민성 반응에 의한 간손상 사례가 이미 여러차례 보고되었다. 이들 사례를 바탕으로 한 연구가 도움이 될 수 있을 것이다.

### 3. 약인성 간손상과 특이성 직업성 간손상

#### 1) 직업성 급성 간손상

##### (1) 직업성 급성 간손상의 특성 및 문제점

그간 산업계에서 산업 보건 및 위생에 대한 인식이 높아지고 간독성 혹은 급성 중독 위험이 알려진 물질들을 대체하거나, 노출 허용 기준을 낮춰 유해 물질 노출 가능성을 최소화하고, 일정 수준의 노출이 불가피한 유해요인의 경우 작업환경과 개인위생에 대한 관리를 위하여 작업환경측정, 특수건강진단, 안전/보건관리 전문기관 및 안전/보건관리자 선임 등 제도적인 준비를 통하여 여러모로 노력을 기울였음에도 불구하고 일부에선 급성 독성 간염이 발생 사고 노출 중단과 치료 등의 빠른 대처를 취하지 못하여 사망사고로 이어지는 안타까운 사례들은 완전히 근절되지 못하고 있다.

사고로 인한 고농도 노출이나 급성 중독 사고 등의 이례적인 상황으로 대처하는 상황이 아닌, 특별한 대비가 없이 영업을 하던 사업장에서 일부 근로자에서 갑작스런 간손상으로 인한 문제가 발생한 사례에서 관찰되는 임상적인 공통점이 있다.

동일한 사업 공정에서 업무를 수행해왔으며, 비록 산업안전보건법에서 제시하는 기준을 충분히 따르지 못하거나 근무조건이 열악한 소규모 사업장이라고 하여도, 이전에는 유의할만한 문제가 발생하지 않았던 사업장에서 어느 순간 심각한 수준의 간손상 환자가 발생한다는 점이다.

이는 전체 근로자들 중 일부에서만 나타나며, 주로 신규 근로자들로 노출 직후에는 다른 근로자들과 마찬가지로 특이적인 이상이 나타나지 않았다는 점이다.

노출이 시작된 지 수주 정도의 기간이 지난 무렵부터 무력감, 근육통 및 발열감 등 비특이적인 증상이 발생하여 대중적인 요법 이외에 특별한 조치를 취

하지 못하고 노출이 지속되다가 급격한 증상 악화로 상급 의료기관 응급실로 전원 되며, 일부에선 사망에 이르는 경우가 있으나, 원인 불명 상태에서도 업무 중단 후에 회복이 가능했다.

### (2) 급성 간손상 사례 발생 후 사후 관리의 한계

과거 급성 간손상 사례 및 사고를 통해서 산업보건 제도 및 안전보건관리 체계의 미비점이 드러나거나, 영세사업장 산업보건 관리의 고질적인 문제점들이 드러난 바 있다. 제도적으로 예방 가능한 사례들이 걸러지지 못한 경우가 확인되었으며, 산업보건 전문가 혹은 기관의 방만한 업무 시행으로 인하여 발생한 인재라는 비판을 피할 수 없는 사례도 일부 있었다.

노출 직후에 특이적인 임상 증상이 없던 건강한 근로자에서 한 달 전후의 비교적 긴 잠복기 이후에 발열, 근육통, 무력감 등의 비특이적인 전신 증상에서 급성 간염으로 진행되고, 심할 경우 심각한 간부전 상태로 진행되는 과정은 매우 빠르게 진행되기 때문에, 이를 중증으로의 악화를 예측하거나 이상 소견 발견 시에 즉각적으로 대응하기 어려운 것 또한 부인하기 어렵다.

추가적인 사고 발생 예방을 위하여 시행된 임시건강진단에서 즉각적인 격리와 치료가 필요한 간질환 환자의 발견되지 않거나, 작업환경측정 및 역학조사에서 심각한 수준의 고농도 노출이 확인되지 않는 경우가 존재했다.

### (3) 직업성 급성 간손상 원인 물질의 특이적인 반응

본 연구에서는 DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, Chloroform을 중심으로 직업성 간손상의 특이성에 대한 연구 결과를 제시할 예정이다. 이들 중 HCFC-123의 경우 급성 간손상의 가능성은 알려져 있으나 만성 노출로 인한 발암성 혹은 고농도 노출시의 유해성이 충분히 알려지지 않아 작업환경 측정 혹은 특수건강진단 대상 유해요인으로 분류되지 않는다.

이러한 급성 간부전 사례들에 대해서 충분한 발병 원인과 기전을 알아내지 못하거나 직업성 간손상의 개인적인 다양성이 크게 관여하는 것으로 인식되어 공통점을 찾지 못하고 적절한 예방 대책을 수립하기 어려웠다.

직업환경의학분야에서도 기존의 양-반응 관계에 의해 발생하는 간독성이나 사고로 인한 급성 중독 예방체계와 더불어 개인 특이적인 원인에 의한 과민성 반응 질환의 예방 및 관리의 관점에서 개인 특이성 간독성에 대한 연구 및 대책 마련이 필요한 시점이다.

## 2) 약인성 간손상 관점에서의 특이성 직업성 간손상

약인성 간손상 또한 약물의 작용기전과 관련하여 발생하는 A형 반응과 약물의 작용기전과 무관하게 특정 소인을 가진 사람에게 발생하는 B형 반응과 같이 약물의 내재적 혹은 직접 독성과 개인 특이적인 특이반응으로 구분하며, 최근에 idiosyncrasy와 관련하여 면역학적 기전의 관여 가능성이 여러 연구에서 보고되었다.

국내에서도 지속적으로 문제가 되어온 TCE로 인한 피부 탈락을 동반한 급성 간염이 유전적인 요인과 관련이 있으며 특정 유전 형질에 따라서 매우 밀접한 관련이 있으며 특정 인간백혈구 항원(HLA) 조직형을 보유한 사람에서 발병 가능성이 월등히 높으며, TCE로 인한 간독성 발병시에 세포매개성 면역반응이 체내에서 일어나는 것이 확인되었다. 또한 국내 연구 사례에서 DMF로 인한 급성 간염 환자의 간조직검사상 자가면역성 간염의 소견이 나타난 사례가 보고되었다. 약물과 직업적 노출 물질은 체내에 유입되는 생체이물이라는 관점에서 동일하다. 약인성 간손상 관련 연구로 밝혀진 사실들을 고찰하는 것은 직업성 간손상의 예방을 위하여 도움이 될 수 있다.

### (1) 생체이물에 대한 간내 대사 및 간손상의 기전과 설명의 한계점

화학물질 대부분이 간에서 대사되어 배출되며, 체내 대사 과정에서 활성화

된 대사물질이 직접 혹은 간접적으로 작용하여 간손상을 일으킨다. 따라서 대부분의 유기용제가 간손상을 발생시킬 가능성이 있으나 실질적인 간손상은 화학물질의 체내 유입과 배출 과정에서의 대사율 변화가 약물동력학적 관점에서 필수적이다 (Brautbar et al., 2002).

급·만성 간독성 물질의 노출에 따른 간손상은 개인적인 다양성이 크게 작용하여 ① 종의 차이, ② 간 혈류량, ③ 단백질 결합, ④ 간세포 내 결합 부위, ⑤ 유전적 요인, ⑥ 나이, ⑦ 영양 상태, ⑧ 알코올과의 상호 작용, ⑨ 사용 및 남용 약물과의 상호 작용 등이 관여하므로 예외적인 사례가 발생할 수 있는 것으로 판단해왔다.

이러한 설명은 노출 후 나타난 장기간의 잠복기와 소량의 노출로도 발병 가능한 TCE, DMF 등과 관련한 급성 간손상의 임상적 특징을 충분히 설명하기는 부족하다. 낮은 역치와 잠복기와 관련해서 대사과정에서의 유전적 결함이나 알코올 등과의 상호작용으로 인한 cytochrome P450 효소의 활성 증가로 인한 산화 대사산물의 과잉 형성 등이 모든 사례에서 다 관찰되지 않기 때문이다.

## (2) 특이성 약인성 간손상의 면역기전

직업성 간손상 물질 중 일부에서 약물 유발성 간독성 중 개인 특이성과 관련해서 나타나는 개인 특이성 약인성 간손상에서 나타나는 지연형 면역기전과 유사한 병리기전이 밝혀지고 있다.

그러나 아직까지 직업적 노출로 인한 개인 특이성 간독성에 대한 연구들은 약물 유발성 개인 특이성 간독성에 비하여 부족한 편이라고 할 수 있다.

근로자 건강진단 실무지침에서도 TCE로 인한 피부 탈락을 동반한 급성 간염에 대한 주의가 언급되어 있는 만큼 비교적 알려진 노출 부작용이다. 단, 발병시 자연 경과와 기전 및 주의 사항은 아직까지 구체적으로 언급되어 있지 않다. 그러나 최근 트리클로로에틸렌 관련한 독성이 유전적인 요인과 관련이 있으며 특정 유전 형질에 따라서 매우 밀접한 관련이 있음이 보고되고 있다.

특정 인간백혈구 항원(HLA) 조직형을 보유한 사람에서 발병 가능성이 월등히 높으며, TCE로 인한 간독성 발병시에 세포매개성 면역반응이 체내에서 일어나는 것이 확인되었다.

현재 노출 후 전격성 간염 발병 가능성 때문에 배치전 건강진단 이후 1개월 이내에 최초 건강진단을 시행하도록 하고 있는 DMF로 인한 급성 간염 환자의 간조직검사상 자가면역성 간염의 소견이 나타난 국내 사례가 보고되었다(B.O. Jang et al., 2020).

명확한 발병 기전이나 위험군이 알려지지 않은 채 독성 간염을 일으킬 수 있다고 알려진 물질들이 최근에는 지연형 면역기전과 연관되어 의해서 발생할 수 있다는 연구들이 알려졌다. 약물 유발성 간독성 중 개인 특이성과 연관되어 발병하고 인체 내의 면역계 작용이 관찰되며 노출 후 발병까지 긴 잠복기가 존재하는 개인 특이성 약물 유발 간독성과 유사한 임상 양상과 발병기전이다. 그러나 아직까지 이러한 직업적 노출로 인한 개인 특이성 간독성에 대한 연구들은 약물 유발성 개인 특이성 간독성에 비하여 부족한 편이라고 할 수 있다. 이에 약물 유발성 간독성, 특히 개인 특이성 발병 기전을 바탕으로 한 간독성에 대한 연구 및 접근 방법을 바탕으로 현재까지 국내에 알려진 급성 간독성 원인 물질들의 병리 기전을 분석하고 적절한 예방을 할 수 있는 대책을 모색하고자 한다.



### III. 유기용제와 특이성 간손상





## Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

### 1. 간손상 유발 물질에 대한 고찰

#### 1) 특이성 직업성 간손상의 특징

화학물질에 대한 특이적인 간손상 반응의 가장 큰 임상적 특징은, ① 개인 감수성에 의하여 발병하여 동일한 노출 수준에서 다수에서는 특이적인 이상이 없으며, ② 최초 노출부터 간 손상과 관련한 임상 증상이 나타나기까지 1개월 전후의 잠복기가 있으며 지연형 면역반응이 관여하는 정황들이 관찰된다는 것이다.

특이성 약인성 간손상의 반응이 산업 현장에서 직업적 노출 물질에 의해서 발생하는 경우 주로 ① 신규 근로자 혹은 기존 공정의 노출 물질 변경 과정에서 나타나고, 동일한 공정의 다수의 근무자에서는 대부분 이상이 없다. ② 취업 혹은 노출 후 초기에는 아무런 이상이 없으나 수주~수개월 간 근무를 지속하는 도중 업무 능력저하, 발열 등의 비특이적인 증상이 발현하게 된다. ③ 노출 중단 후 회복될 수 있으나 재노출시에 단시간에 악화될 수 있다.

국내에서 이슈가 된 급성 간손상이 발생한 사례들을 바탕으로 유사한 임상 양상이 직업성 간손상 사례들에 대하여 우선적으로 논의 하여 도출된 물질들은 다음과 같다.

- DMF
- DMAc
- TCE
- Trichloromethane (Chloroform)
- HCFC-123

### (1) DMF (디메틸포름아미드)

높은 용해도 특성, 낮은 휘발성 범위 등의 특성으로 합성피혁, 살충제, 약품, 전선 에나멜, 인쇄 회로기판 생산 현장에서 용제, 중간화합물, 첨가제로 다양하게 활용되고 있는 DMF는 국내에서는 주로 합성섬유제조, 합성피혁제조 공정에서 발생하는 간독성의 원인으로 지목되어 비교적 일찍, 빈번하게 논의가 되어왔다.

#### 가) DMF 국내 연구 자료 검토

국내에선 1993년 DMF 로 급성 간독성의 첫 사례가 알려졌으며 안전보건공단 산업안전보건연구원과 직업환경의학회를 중심으로 다양한 사례보고와 연구보고서가 발간되고 건강 진단 관련 주기 개선에 대한 논의가 여러 차례 있었다(김성아, 2002; 산업보건연구원, 1997). 이 당시의 논의 과정을 통하여 현재까지 DMF 취급자들은 배치전 건강진단 이후 1개월 이내에 특수건강진단을 시행하도록 하고 있다.

안전보건공단에서 김성아 등이 디메틸포름아미드의 유해인자에 의한 건강영향관리 지침을 발간하던 시점(2002)년까지 국내에 알려진 DMF로 인한 직업병 발생 사례는 사망 3명을 포함한 17건의 사례가 있었으며, 관련 업종 및 조사 기관 등에 대하여 요약 제시하였다.

<표 III-1> DMF에 의한 간손상 국내 사례

연도	성별	연령	근무기간	직종	업종	결과	조사기관
2001					인조피혁		
2000					인조피혁	회복	
1999					인조피혁	회복	

Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

연도	성별	연령	근무기간	직종	업종	결과	조사기관
1999					인조피혁	사망	
1998	남	24	2개월	배합공	인조피혁	회복	산업안전보건연구원
1998	남	21	2개월	연사공	인조피혁	회복	산업안전보건연구원
1997	남	23	2개월	배합공	인조피혁	사망	산업안전보건연구원
1995	남				인조피혁	회복	산업안전보건연구원
1995	남				인조피혁	회복	산업안전보건연구원
1994	남	56	2개월	배합공	인조피혁	사망	산업안전보건연구원
1993	남	43	2개월	섬유공	섬유제조	회복	3차 의료기관

또한 그 당시에 제시된 DMF 노출자의 건강진단 주기는 다음과 같았다. 최초 노출 이후에 잠복기를 거쳐 발생할 수 있는 간질환 증상을 감별하기 위하여 배치전 건강진단 주기를 단축하고 이후에도 다른 유해요인에 비하여 짧은 건강진단 주기를 유지하는 것이 공통적이다.

<표 III-2> DMF 노출자 건강진단 관리 주기 제언 결과

출처	배치후 초기	정기	그 외
한국산업 안전공단, 1997	첫 2개월간: 2주마다 간기능검사	그 후 10개월 간: 매 2개월 간격 간기능검사	매 단계 마다 간기능이상자: 작업전환조치
		그 다음 1년간 (2년째): 매 3개월, 1회 간기능검사	작업복귀:간기능검 사 1주 간격, 2회 이상 정상 판명된 경우
		그 후: 6개월마다	
한국산업 안전공단, 1999	2주간격, 2회 건강진단(간기능검사 포함)	6개월마다	-
김수근, 2002	첫 1개월간: 의사의 진찰 및 1주마다 간기능검사	그다음6개월간:매1 개월,의사의진찰과간 기능검사	-
		그 후: 6개월마다	
구미지역 감시체계 (김성아 등, 2002)	첫 3개월간: 10일마다 간기능검사(SGOT, SGPT, r-GTP)	그 후: 6개월마다	작업복귀: 간기능검사 1주간격, 정상화될 경우 비노출부서로

나) DMF 관련 급성 간손상 관련 대응 및 현황 논의

국내에서 DMF에 의한 급성 간손상 사례가 보고된 것은 1993년이나, ACGIH가 1986년 DMF를 유해물질로 지정한 이후 고용노동부가 1998년 유해물질로 지정하고 기준 허용 농도 등을 설정하고, 이어서 특수건강진단 항목 설정을 위한 기초 연구를 시행하여 DMF의 유해성에 대해서 대비하고 있었다(강성규 등, 1991). 이 연구에서 DMF 농도가 높을 것으로 판단되는 배합, 코

팅 부서 근로자들을 대상으로 간기능 검사 및 생물학적 노출지표 (요중 NMF) 등과 관련한 분석을 시행하였으나, 근무기간, 연령, 근무부서와 간기능 수치나 요중 대사물질과는 유의한 상관관계를 발견하지 못하였다.

다양한 사례보고와 예방 대책의 논의를 바탕으로 DMF로 인한 급성 간손상을 예방하기 위하여 DMF 취급자의 배치전 건강진단 후 건강진단 주기를 1개월로 단축시켰음에도 불구하고 2006년 배치전 건강진단 당시 이미 DMF 취급 중이었던 근로자의 급성 간부전으로 인한 사망 사고가 발생하였고, 이후 유사한 산업적 용도와 유사한 지연형의 급성 간손상을 유발시킬 수 있는 DMAc와 유통·사용 실태조사 결과가 보고되었다(한국산업안전보건공단, 2007).

이 당시에 산업안전보건공단과 직업환경의학회 등을 중심으로 형성된 경각심으로 DMF에 의해서 급성 간손상의 임상적 특징이 비교적 잘 알려지게 되었으나, 개인 특이성으로 발병하며, 노출 중단시에 증상이 사라지는 특성으로 인하여 환자의 과거력을 파악하여 DMF 관련 간손상을 의심할 수 있는 상급 의료기관으로 내원하여 중증 간손상에 대한 치료가 진행된 경우가 아닐 경우 발굴이 제한적이었다.

오히려 당시 피혁 제조업체 등 사업장에서는 취급하는 물질로 인하여 근로자들에서 발열, 구토 증상 등이 발생할 수 있음을 인지하였고, 심한 경우 입원이 필요한 수준까지 악화될 수 있다는 것을 감안하여 일부 취업자들에서 증상이 발생하거나 배치 후 첫 특수건강진단에서 간기능 이상이 발견될 경우 조기에 퇴사시키거나 업무 전환을 시켰다.

일부 사업장은 진료가 필요할 경우 DMF 관련 간손상에 대한 정보가 부족한 일반 의료기관에서 오진이 나올 수 있음을 감안하여, DMF 관련 특수건강진단을 시행하는 특정 병원에 보내더라도 일반 진료를 받게 하는 등 DMF로 인한 건강영향을 명확히 파악할 수 없는 상황이 진행되었다.

사업장이나 일부 특수건강진단의 경우에도 직업성 질병이 발생하는 것을 대수롭지 않게 여기거나 사업장과의 고용 관계로 인하여 직업병으로 산업재

해 신청을 하거나 고용노동부 등의 공공기관과 연계되는 것을 우려하여 은폐 시키려는 경향이 있었기 때문에 경증 환자의 발병이나 전반적인 규모에 대한 파악은 이루어지지 못했다.

주로 전격성 간염 및 사망 사고를 일으키는 DMF에 의한 급성 간손상은 개인 특이적인 감수성이 밀접하게 연관 되어있으며, 지연형 면역성 반응과 유사한 임상양상으로, 최초 노출 초기의 감수성의 취약성 여부가 중요하다. DMF의 급성 간손상이 CYP450이 관여하는 detoxification 경로와 관련하여 약물이나 음주 등으로 간기능이 변화된 상태에서 노출될 경우에 발생 이전에 이상이 없던 DMF 취급자에서도 급성 간손상이 발생한다고 볼 수 있으나, 이러한 기전과 관련한 보고는 발견하기 어려웠다. 최초 노출 후 잠복기를 거쳐 발생하는 개인 특이적인 간손상 반응이 주로 관여하여 최초 노출 초기 관찰이 중요하다.

따라서 DMF를 취급하는 특정 공정 혹은 DMF에 다량 노출되어 온 일부 근로자들을 대상으로 시행한 검사를 통하여 DMF로 인한 급성 간손상 발병에 대한 정보를 얻을 가능성은 높지 않다. 마찬가지로 양-반응 관계 데이터를 기반으로 한 정기적인 건강진단 시행과 노출 수준의 조절을 통해서 건강진단기관과 사업장에서 급성 간손상과 이로 인한 중증 질환을 효과적으로 예방하기는 과거의 사례들로 비추어 볼 때 충분하지 않을 수 있다.

실질적으로 유사한 잠복기와 증상을 동반하는 개인 특이성 약인성 간손상의 경우에도 발병에 대한 빠른 대응이 가장 중요하다고 평가하며, 실험실 검사를 통한 예측 및 예방은 사실상 불가능 한 것으로 간주한다. 최소한 DMF 및 향후 제시되는 물질 들에 대해서는 이러한 관점에서 노출에 잠복기 이후의 증상 발현에 대한 빠른 대응이 가능한 시스템을 구축하는 것이 필요하다.

## (2) DMAc (디메틸아세트아미드)

DMAc는 DMF와 마찬가지로 용매로서의 특성 때문에 다양한 산업 현장에

서 활용되고 있으며 국내에선 합성 섬유 관련 공정에서 간독성 사례들이 자주 보고되었다. 화학적 구조와 물리적 성질이 DMF와 유사하여 독성학적 프로파일 또한 표적 장기가 간으로 유사하다 (Kennedy, 1986). DMAc로 인한 간독성 사례가 다수 보고되었으나, 고용노동부에 의해 유해물질로 지정되고 특수건강진단 대상 유해요인으로 지정된 것은 DMF에 비하여 이후의 일이다 (최태성 등, 2001).

#### 가) DMAc 관련 연구 자료 검토 및 현황 논의

DMAc 노출과 관련해서는 1990년대 후반 2000년대 초반까지 대구와 경북지역 중심으로 합성섬유업체를 대상으로 DMAc로 인한 특이성 간손상을 설명할 수 있는 의미 있는 증례보고와 역학연구들이 국내에서 다수 보고되었다 (S.J. Jung et al., 2007; C.Y. Lee et al., 2006; 장용석 등, 2006; 최태성 등, 2001).

탄성 섬유, 스판덱스로 불리는 엘라스테인 섬유 제조공정에서 DMAc에 노출되는 신규 근로자 440명을 2년간 관찰한 연구에선 3개월 동안 10일마다 간기능 검사를 시행하여 약인성 간손상에 준하는 간손상 발생여부를 19개월 간 관찰한 결과 다른 간손상의 원인을 배제한 28명의 간세포성 간손상 환자가 발생하였다.

간세포성 간손상으로 진단되기까지 평균 1.5개월 (0.6-5.9개월)이 경과하였으며, 노출 기간에 따른 발병률을 환산한 결과 1개월 미만이 1.21인년, 1개월 이상 2개월 미만이 2.74인년, 2개월 이상 3개월 미만이 0.56인년으로 나타났고 7개월 이상 지난 근로자에서는 나타나지 않았다. 고노출군에서 저노출군보다 유의하게 발병가능성이 높았다(C.Y. Lee et al., 2006). 그러나 이 연구에 참여한 근로자들은 지속적으로 DMAc 취급이 허용된 사업장에서 근무를 수행한 자들로 고용량에 노출된 것이 아니다.

2003년부터 2004년까지 스판덱스 공장에서 DMAc에 노출된 후 간손상이 발생한 환자들을 관찰한 연구에서는 38명의 환자들을 관찰한 결과 38명이 모

두 간세포형 손상으로 29건은 2개월 이내에 발병하였고, 모두 6개월 이내에 발병하였으며, 3명의 재노출자의 경우 초기 잠복기는 최초 노출 후 28일, 48일, 102일인 반면, 재발시의 잠복기는 재노출 후 각각 16일, 4일, 7일로 매우 짧아지는 것을 발견했다 (S.J. Jung et al., 2007).

DMAc에 노출된 1,045을 모니터링 한 이 연구에서는 다른 간손상의 원인이 배제되어 DMAc로 인한 간손상이 의심되었으나, 증상이 경미하고 노출 중단 이전에 회복된 14명의 근로자들이 연구대상에서 배제되었다고 설명하였다.

이 연구에서는 개인 특이성 약인성 간손상의 면역학적 특성들을 상당 부분 관찰할 수 있다. 대부분의 근로자들이 이상이 발생하지 않는 노출 수준에서 소수의 근로자만 증상이 나타났으며 노출 직후가 아닌 잠복기를 거쳐 2개월 이내에 증상이 발병하였다.

유증상자들 중 재노출이 된 근로자들은 재발시에 매우 짧은 잠복기를 거쳤다. 14명의 경증상자들의 경우 노출 중단 이전에 증상이 사라져 추적이 중단된 것으로 보고하였다. 구체적인 혈액학적 변화나 임상 증상에 대한 정보가 부족하지만 DMAc에 의한 간손상이 나타난 것이었다면 면역 관용 단계를 거친 고전적인 의미의 적응이 나타난 것이라 볼 여지가 있다. 다만, 이는 DMAc 특이적 간손상을 면역학적 과민성 측면에서 해석한 것이며, DMAc에 대한 감수성의 특이성을 건강근로자 효과로 설명할 수 있는지 여부나 면역관용으로 DMAc에 대한 과민성이 사라질 수 있는지 여부는 더 많은 논의와 근거가 필요하다.

이 시기에 DMAc가 DMF에 비하여 상대적으로 중증의 간손상으로 이어진 사례 보고가 적었고 DMAc에 노출되어 경증의 임상 증상이나 간수치의 상승을 경험한 뒤 자연적으로 회복되는 사례들이 관찰되어 일부 사업장에서는 간수치 상승 후에도 노출을 중단하지 않거나 증상 회복 후 복귀시켜 재노출을 시키는 등 일종의 DMAc 과민성에 대한 탈감작을 시도하는 경우가 있었다.

대체할 수 없는 약물이나 회피 불가능한 항원에 대해서는 시도할 수 있는

방법이라고 할 수 있으나 직업적 노출에 대해서 이런 관점을 유지하는 것은 윤리적인 문제가 될 수 있다. 이러한 경증 반응자에 대해서 어떠한 재노출을 가능하게 하기 위해서는 더 많은 연구와 제도 보완 필요하다.

### (3) TCE (트리클로로에틸렌)

TCE 또한 수주~수개월 가량의 잠복기 이후에 간손상이 발생하며 특이적으로 스티븐스존슨 증후군 혹은 독성 표피 괴사용해로 표현되는 중증의 피부 증상과 호산구 상승이 동반되는 사례들이 보고되어 주의가 요하는 유해요인이다.

이는 약물 부작용 중 하나인 DRESS 증후군과 임상적으로 매우 유사하다. TCE 과민성 증후군 등으로 명명되어 다양한 연구가 진행되어 왔으며 TCE 과민성 증후군 발병과 관련된 HLA typing이 알려져, 조기 진단을 위한 표지자로서의 활용도에 대한 연구가 보고되는 등 특이성 간독성과 관련된 특성이 가장 많이 연구된 유해요인이다. DMF, DMAc와 달리 국내에선 배치전 건강진단 이후 특별히 건강진단 주기를 단축하고 있지 않으나, 실무지침에서도 스티븐스존슨 증후군을 동반한 간손상의 발생 가능성에 대해서 언급하고 있다. 산업안전보건연구원에서 필리핀 소재 한국 현지 법인에 1997, 1998년 스티븐스존슨 증후군이 다수 발생하였으며 이들 중 두 명의 근로자가 사망한 사건에 대하여 1999년에 역학조사가 실시되었다(산업안전보건연구원, 1999).

#### 가) TCE 관련 과거 연구 자료 검토 및 현황 논의

산업안전보건연구원의 필리핀 역학조사(기술지원) 보고서에서 조사한 사업장에서 발생한 피부질환은 스티븐스존슨 증후군 혹은 이의 경미한 형태이며 입사 일개월 내외의 신규 입사자들 중 TCE에 특이적인 체질을 가진 근로자에서 발병한 것으로 결론을 내렸다. 1999년 역학조사 당시에는 TCE를 타 물질로 대체하였으나 대체 물질 또한 삼염화메탄 (트리클로로메탄, CHCl<sub>3</sub>)과 사염화탄소 (테트라클로로메탄, CCl<sub>4</sub>)로 간독성 물질을 사용하여 다수 근로

자에서 독성 간손상 소견이 나타나고 있는 것으로 나타났다.

이 보고서에서는 이 질병이 필리핀 현지인에서 주로 여름철에 발생하였으며, 대만에서 필리핀 이주노동자들이 TCE 노출 후에 집단으로 발병한 사례 (Joson, 1998)가 있던 당시에도 대만인들에게는 발생하지 않고 필리핀 이주 근로자들에게서 주로 발생한 점 등을 바탕으로 유전적인 원인과 더운 날씨와의 연관성을 의심하고 있었다.

사망자 중 한 명은 1998년 7월 7일에 입사하여 8월 1일부터 열이 있어 결근하고 8월 7일 경에 피부 증상이 발생하였고 호전되지 못하고 사망하였으며, 과거 대만에서 SJS 집단 발병이 문제가 되었던 대만의 공장에서 일하다가 1996년 귀국하여 10개월 후 입사한 것으로 확인되어 재노출로 인한 악화의 가능성이 있었다.

이 보고서 발간 당시에는 TCE의 과민반응이 충분히 알려지지 않았던 시기로 간손상을 동반한 스티븐스존슨 증후군의 발생과 TCE의 연관성에 대하여 확정적인 의견은 내리지 못하고 있으나 초기 노출 (입사) 이후 2주, 1개월 시점에 간기능 검사를 시행하면 스티븐스존슨 증후군을 동반한 간손상의 발생을 확인할 수 있을 것으로 보고 있다.

#### 나) 국내 TCE 관련 간손상 발생 사례 및 관련 산업안전보건연구원 보고서 검토 및 현안 논의

산업안전보건연구원에서 2008년 국내 TCE 노출 관련하여 발간한 보고서에서는 TCE 노출군의 0.1~12.5% 근로자에서 스티븐스존슨 증후군 관련 질환이 발생하였으며, 국내 소규모 사업장에서는 신뢰도가 높지는 않으나 3~25%까지 발생할 수 있다고 보고하였다. 단, 문헌리뷰를 통한 신뢰할만한 수치들은 1% 이하라고 언급하였다(산업안전보건연구원, 2008). TCE 취급 업종, 사업장 규모, 노출 수준 등을 종합한 이 보고서에서는 TCE 노출 근로자의 스티븐스존슨 증후군 예방을 위한 정보지 개발, 사업장 보건관리자, 작업환경 측정 기관 및 특수건강진단 기관 종사자 용 안내서 등을 작성하여 향

후 TCE 관련 질환을 예방하고자 하였다. 이 보고서에서도 세척제 사용 등을 위주로 주요 업종과 잠복기 이후에 1~2주 이후 발생하는 피부 증상 등 및 발병 가능성에 대한 충분한 안내가 있었다.

그러나 이후 2012년, 2018년에 국내에서 TCE 취급자들에서 피부질환과 간독성으로 인한 사망 증례들이 보고되었다 (Jun et al., 2012; Kang et al., 2018). 2018년 외국인 근로자에게 발생한 TCE 로 인한 피부질환과 간독성의 경우는 노출 18일 이후부터 전신 증상이 지속되며 일주일 후 피부증상까지 나타났으나 인근 의원에서 대증적인 처방만을 받았고, 증상 악화로 업무를 중단한 후 호전되자 다시 사업장에 방문하여 증상이 악화되는 과정을 경험하고 3차 병원 응급실을 방문하였으나 고용량 스테로이드 처방 등에도 불구하고 사망하였으며 이 과정에서 배치전 건강진단 등 TCE 취급자가 시행하여야 할 법적인 의무사항도 시행하지 않은 것으로 나타났다 (Kang et al., 2018).

소규모 사업장, 특히 외국인 근로자들이 취업하는 곳은 근무 환경이 열악하고 고질적으로 인력이 부족하며, 적응을 하지 못하는 근로자들이 근무 초기에 이직을 시도하는 경우가 흔하기 때문에 노동자가 근무를 위하여 법적으로 받아야 하는 건강진단을 시행하기 전에 이미 근무를 시작하거나, 이직의 가능성 등을 염두 하여 근로자가 업무에 적응할 때까지 사업주가 배치전에 건강진단을 시행하여 업무를 시작하게해야하는 의무가 있음에도 불구하고 피고용인들의 건강진단을 미루는 경우가 흔하다.

TCE나 DMF 등 개인 특이적 간독성이 발생할 수 있는 물질은 노출 수준이 법적인 한계 허용치 미만이라도 잠복기가 빠를 경우 2주 가량의 노출만으로도 증상이 발현한다. 이 시기에 배치전 건강진단을 시행하여도 ‘배치전’에 초점을 맞출 경우 조기에 진단할 기회를 놓칠 수 있다. 업무 시작 후 수일이 지나 증상이 발생하고 증상이 점진적으로 악화될 경우 업무 수행능력이 떨어지는 근로자에 대해서 사업주가 고용 의사가 없어지면 근로자 건강진단 등을 더 미루려 할 수 있어 간독성 물질을 취급하는 유해성에 대해서 의심할 수 있는 기회를 얻기가 더욱 어려워진다.

다) TCE의 임상적 특성, 유전적인 요인 및 악인성 간손상 중 드레스 증후군과의 임상적 유사성

다수의 근로자가 TCE로 인한 급성 과민성 반응을 경험함에 따라서 발병 기전 및 원인과 관련한 여러 연구가 진행되어, TCE의 체내 대사(Tamie Nakajima et al., 2003), patch test, HLA typing 등 다양한 관점에서 연구가 진행되었다. 여러 가설들을 검증하기 위한 연구가 보고되었으며, TCE로 인한 피부염과 간손상의 낮은 발생가능성과 임상적 특성으로 유전적인 요인에 의한 가능성이 Phoon 등의 사례에서 제기되었다. 싱가포르의 쌍둥이에서 여성 2례의 경우 1명은 하루 1시간 가량 자매의 일을 도와주던 수준이었음에도 동일한 증상이 발병하였으나, 같은 사업장에서 근무하던 다른 15명의 근로자에서는 발병하지 않았다(Phoon et al., 1984).

가장 많은 사례가 보고된 중국의 경우에도 주로 중국 남부의 광둥성에서 관련 사례가 주로 보고되어 1997년부터 2005년까지 광둥성에서 13례의 사망 사례를 포함한 201명의 환자를 치료하여 보고하였다. TCE로 인한 독성 간손상 및 피부질환의 발생률은 1% 미만이었다(Huang et al., 2006).

Li 등은 TCE 독성 간손상 및 피부염발병군과 대조군의 HLA-B\*1301 보유 비차비가 27.5에 이르며 (Li et al., 2007), HLA-B\*1301 경우 아시아인에서 특이적으로 중국 북부 (3~4%)보다 남부 (~10%)에서 더 많은 빈도로 관찰되며, 백인이나 흑인에게는 존재하지 않는다고 지적하였다.

<표 III-3> TCE 과민성 발병군과 대조군의 HLA-B 대립유전자의 빈도

HLA allele	Cases (n = 113)	Controls (n = 142)	OR (95% CI)	p-Value
B*1301	83 (73.5%)	13 (9.2%)	27.5 (13.5-55.7)	<0.001
B*44	7 (6.2%)	0 (0.0%)	20.1 (2.6-157.5)	0.003
B*1301 or B*44	89 (78.8%)	13 (9.2%)	36.8 (17.8-76.1)	<0.001

DRESS 중후군과의 유사성을 바탕으로 정리한 리뷰 연구(Watanabe, 2011)에서 제시하는 약물에 의한 과민 반응과 TCE에 의한 과민반응의 유사점과 차이점은 아래와 같다(표 III-5).

<표 III-4> TCE 과민성 반응과 약물로 인한 과민성 반응의 비교

임상 특성	Trichloethylene 유발성	약인성
최초 증상 발현 시기	2-6 주	2-6 주
발열 (%)	73-86	100
Lymphadenopathy (%)	38-81	75
호산구 수치 상승 (%)	23	70
간기능 이상 (%)	46-94	96.8
Mortality rate (%)	9	10-20
Virus reactivation	HHV-6, CMV	HHV-6, 7, CMV, Epstein-Barr virus

노출 후 발병까지 2-6주간의 잠복기와, 림프 증대 및 간손상을 포함한 전신증상, 호산구의 증가 및 바이러스 활성화 등에서 유사점이 드러난다. 또한 이 연구에서는 그간에 보고된 TCE 간손상의 발생률과 노출 농도를 바탕으로 양-반응 관계가 성립하지 않으며 낮은 농도의 발생 가능성을 제시하고 있다. 발생률은 연구에 따라서 0.25%에서 12.5%까지 다양하였으며 300ppm 이상의 비교적 고농도 노출에서도 1% 미만 발생하는 반면 50ppm 미만에서도 5% 이상 발생하였다. 이러한 소견은 개인 특이성 약인성 간손상의 양상으로 특정 HLA typing과의 연관성 또한 카바마제핀(HLA-B\*1502)이나 알로푸리놀(HLA-B\*5801)로 인한 SJS 발병이 특정 HLA typing과 연관이 있는 것과 유사하다(W. H. Chung et al., 2004; Hung et al., 2005).

〈표 III-5〉 TCE 과민성 질환의 유병률과 공기중 TCE 농도

	환자/근로자 (%)	공기 중 TCE 농도 (mg/m <sup>3</sup> )
Conde-Salazar et al.	1/400 (0.25)	Unknown
Huang et al.	<1%	373-4266
Shi and Ma	5/550 (0.9)	71-756
Pantucharoensri et al.	2/130 (1.5)	81-216
Estrella-Gust et al.	7/171 (4.1)	491-1220
Phoon et al.	1/23 (4.3)	518-912
Joson et al.	46/945 (4.9)	Unknown
Phoon et al.	1/18 (5.6)	<50
Nakayama et al.	1/8 (12.5)	113

	환자/근로자 (%)	공기 중 TCE 농도 (mg/m <sup>3</sup> )
Phoon et al.	2/16 (12.5)	Unknown
Kubota	Unknown	54-270
Goon et al.	Unknown	Unknown

라) TCE 관련 해외 보고 사례와 정책 검토

TCE와 관련한 과민성 증상, 주로 전신 증상과 피부 박탈 증상을 동반하는 간손상과 관련한 연구들은 중국에서 가장 보고가 많았다.

2007년 TCE와 관련한 개인 특이성 과민성에 의한 간손상과 피부염 사례 보고들을 리뷰한 연구에 따르면, TCE로 인한 과민성 질병이 확인된 사례는 1970년 이전까지 일본에서만 5건이 발병된 이후에 아시아에서는 일본(5건), 싱가포르(8건), 필리핀(7건), 한국 (2건) 등에서, 서구권에서는 스페인 (1건), 미국(5건)이 보고되었으며, 90년대 이후 대만과 중국에서 200건 이상의 사례가 있었다 (Kamijima et al., 2007).

중국의 경우 특정 지역(광둥성)에서 TCE에 의한 집단 발병이 많이 발생하여 이들을 대상으로 한 많은 연구가 진행되어 TCE는 지연형 면역반응으로 인한 과민성 질환에 대한 연구가 가장 많이 되어있는 물질이다. 중국의 산업 안전보건법에 해당하는 GBZ에는 TCE로 인한 피부염과 간손상에 대한 진단 기준을 제시하고 있으며, 이를 바탕으로 직업적 노출을 진단한 연구들이 다수 보고되었다(Kamijima et al., 2007; Li et al., 2007; T. Nakajima et al., 2018).

\*중국 GBZ에서 진단하는 TCE 과민성 급성 간손상은 아래의 진단 기준을 모두 충족해야한다.

① 다음 중 하나의 피부 증상이 나타난다: 박리성 피부염 (exfoliative dermatitis), 다형 홍반 (erythema multiforme), 스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome), 독성 표피괴사증 (toxic epidermal necrolysis).

② 발열, 간 기능 장애 및 표재성 림프절 종대가 동반된다.

③ TCE에 노출된 명백한 직업력이 있으며, 일반적으로 5~40일 이상의 노출력이 있으나 잠복기가 80일을 넘지 않는다.

④ 동일한 작업환경에서 일하는 근로자들 일부에서만 질병이 발생하며 대부분의 사람들에게서는 증상이 나타나지 않는 노출 수준의 업무 환경에서 발생한다.

#### (4) Chloroform (클로로포름, 트리클로로메탄)

클로로포름은 할로겐화 계열의 유기용제로 세척제로 흔히 사용된다. 과거 할로탄과 함께 흡입성 마취제로 사용된 바가 있으나 마취 중 심정지 발생 가능성, 양-반응 관계에 의한 간, 신장 손상 가능성과 노출 중단 후 1~2일 이후에도 간손상이 발생할 수 있는 등(Panetta et al., 2019) 여러 위험성으로 인하여 의학적 목적으로는 더 이상 사용되지 않으나, 산업 현장 뿐만 아니라 실험실 등에서는 여전히 사용되고 있다. 상대적으로 널리 알려진 유해성과 높은 접근성으로 인하여 최근까지도 자해 목적으로 사용된 사례들이 주로 보고되었다.

다량의 클로로포름 노출로 인한 간독성은 일반적으로 대사적 경로에 의한 발병으로 설명한다. 산화적 탈염소화는 (디클로로메틸 라디칼)을 생성하고, cytochrome 2E1과 2A6에 의한 산화는 COCl<sub>2</sub>(포스겐)을 생성한다. 급성 독성 효과는 주로 클로로포름 대사산물인 포스겐과 디클로로메틸 라디칼에 의해 심장, 간, 신장에 나타나며, 이는 분자 기능을 방해하고 세포 사멸을 일으킨다(Gemma et al., 1996).

## 가) Chloroform 의 특이성 반응과 관련 사례

간에서 CYP450 효소 활성이 증가한 환자는 간의 대사 과정 중 Phase 1에서 더 많은 산화 대사산물이 형성되어 Phase 2에서의 결합(conjugation)을 통한 결합 및 배설이 원활하지 못하여 반응성 대사물질의 간손상 작용에 더 취약할 수 있다. 따라서 개인적 환경적 다양성에 따라서, 일반적인 양-반응 관계가 성립하는 경우보다 낮은 수준의 클로로포름 노출에 의해서도 발생이 가능할 수 있을 것으로 설명한다.

이때 간 손상의 위험을 증가시키는 요인으로는 과도한 알코올 섭취, 저산소증, 고탄산혈증, 탈수, 산증, CYP 450 경로로 대사되는 약제 복용 등이 있다(Kalsi et al., 2011). 그러나 클로로포름과 관련해서도 CYP450대사경로의 불균형이나 과부하 가능성이 높지 않은 노출수준이나, 잠복기 이후에 손상이 나타나는 개인 특이성 간손상과 연관성을 의심할 수 있는 사례가 보고되었다.

과거 클로로포름 사용 공정에서 다수의 독성 간손상 사례를 보고한 연구에서 환자 대부분이 3개월 미만 근무자였으며, 노출 농도 또한 허용 기준 10ppm을 상회하기는 하였으나, 당시 측정 한계치 400ppm을 넘는 경우부터 100미만인 경우까지 다양하다는 것이 보고된 바가 있으며(Phoon et al., 1983), 국내에서도 근무 중 클로로포름 노출 공정에서 40일 가량 근무 후 간손상이 발생한 사례(Kang et al., 2014)의 경우에도 비록 클린룸 공정의 부적절한 환기로 실내에서 농축된 클로로포름 농도가 허용기준인 10ppm에 비하여 높은 수준에 노출되었을 것으로 산출되긴 하였으나, 다른 동료 근로자에서는 증상이 나타나지 않았으며, 1개월 전후의 잠복기가 있었던 점이 개인 특이성 간손상의 임상적 특성이라고 볼 수 있다.

이러한 개인 특이성은 개인의 취약한 감수성과 연관이 있으므로, 낮은 노출 수준에서도 발생이 가능하다. 국내 화장품 실험실에서 허용 기준인 10ppm 미만 수준의 클로로포름에 노출되는 근로자에서 발생한 간손상을 보고한 바가 있다. 2006년부터 화장품 회사에서 화학분석을 주로 해온 환자는 2010년 3월 초부터 새로운 사업장에서 근무 시작한 후 5월 초부터 오심 구토 증상

등이 나타났으며, 노출 중단 후 호전되었다가 실험실에 복귀한 지 일주일 만에 재발하였으나 노출 중단 후 간효소 수치가 정상화 되었다(이대광 등, 2012).

일본의 40대 남성의 사례는 비알코올성 지방간으로 7년간 추적관찰시 간 효소수치(ALT) 30~60 U/L 수준으로 유지해왔으나, 새로운 직장에서 한달 가량 근무한 이후 ALT가 1,000 U/L 이상으로 상승하였으며, 새 직장에서 하루 한 시간 가량 보호장비를 사용한 상태에서 소량의 클로로포름을 사용했다고 진술한 것을 원인으로 지목하였다 (Suehiro et al., 2023).

2022년 국내 경남지역 두 사업장에서 트리클로로메탄을 함유한 세척제로 인한 급성 간손상 사례가 잇달아 발생하여 사회적 관심을 크게 받았다. 사고 발생 원인과 관련하여 국소배기시설의 미비 등의 문제 이외에도 급성 간손상의 측면에서 디클로로메탄으로부터 트리클로로메탄(클로로포름)으로의 세척제 변경을 가장 큰 원인으로 지목한 바 있다(산업안전보건연구원, 2022).

디클로로메탄 또한 특수건강진단 대상 유해요인으로 고농도에 노출시 사망할 수 있으며, 만성 중독으로 인한 간손상 가능성이 알려져 있는 물질임에도 이전에 발생하지 않았던 간손상의 세척제를 교체한 후에 발생한 것은 트리클로로메탄의 특이성 간손상 발생 가능성을 내포하고 있다.

#### (5) HCFC-123 (2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane)

##### 가)HCFC-123의 특이성 간손상 사례 연구

HCFC-123은 과거 오존층 파괴와 관련하여 클로로플루오로카본(CFC)의 대체 냉매로 사용되었으며, 산업현장에서는 주로 청정 소화약제 및 거품제, 세정제, 산업용 용매 등으로 사용된다. 국내에서는 규제 대상이 되는 직업적인 유해요인으로 분류되지 않아 직업적 노출기준이나 건강진단 지침이 없었으나, 소화기 제조공정에서 약 17일간 HCFC-123에 노출된 후 전격성 간염으로 사망한 사례가 발생하며(Shin et al., 2018), 관리대상 유해물질로 관리하고 작업환경측정 대상 유해인자로 관리하는 것이 권고되었다 (이권섭 등,

2018).

그러나 HCFC-123로 인한 간손상에 대해서는 드물지만 비교적 오래 전부터 보고된 바가 있다. 1998년 일본에서 계절적으로 작업량이 늘어나면서 HCFC-123 취급량이 늘어난 상태에서 14명 중 4명에서 심각한 간손상이 발생하였으며, 노출 중단 이후 정상화된 사례를 보고하였다. 이 연구에서는 과거 CFC를 대체하기 위한 동물실험에서 HCFC-123의 흡입독성이 매우 낮은 것으로 알려졌음에도 불구하고 200~1000ppm 수준의 고농도의 HCFC-123이 사람에서 간손상을 발생시킬 수 있으나 양-반응 관계가 명확하지 않다고 보고하였다 (Takebayashi et al., 1998a; Takebayashi et al., 1998b).

업무 중 간수치 상승으로 노출 중단하였다가 복귀 후 일주일여 만에 급격한 간손상으로 고농도의 HCFC-123 노출로 인한 간손상으로 추정된 사례가 있었다 (Omae et al., 2000).

국내 HCFC-123 간손상 사례(Shin et al., 2018), 의 사후 작업환경을 측정된 결과 TWA 기준으로 약 20ppm, STEL 기준으로 200ppm 미만의 노출 수준이 추정되어 (이권섭 등., 2018), 노출 기간, 노출량이 기존의 사례들에 비하여 더 낮은 수준임에도 사망에 이르러 양-반응 관계가 충분히 성립하지 않음을 알 수 있다.

#### 나) 할로겐화 유기용제의 영향

경남지역에서 발생한 트리클로로메탄으로 인한 급성 간손상 이후 산업용 세척제의 주요 성분으로 사용되어온 할로겐화 유기용제의 사용에 대한 문제점이 보고되었다. 할로겐화 유기용제 세척제는 탄화수소계에 할로겐족 염소, 브롬, 불소를 결합하여 세척력과 난연성을 높인 물질로 산업현장에서 주로 사용되는 물질로는 TCE, 디클로로메탄, 퍼클로로에틸렌, 1-브로모프로판, 1,2-디클로로에틸렌(트랜스), 하이드로플루오로에테르 화합물, 하이드로플루오로카본 등이 있으며, 이들은 용매로서의 뛰어난 용해력과 휘발성 등 화학적 특성과 낮은 생산 단가 등으로 여전히 산업현장에서 인기 있는 물질로 위법적

규제회피 행위를 하더라도 적발 가능성이 낮은 세척작업에서 생산비용을 줄이는 것이 관련 업계의 관행처럼 형성되어 정부의 규제 감독과 시장의 자발적 관리가 효과적이지 못하다고 지적하고 있다 (산업안전보건연구원, 2022).

트리클로로에틸렌 등의 일부 유해성이 충분히 알려진 유기용제들을 필두로 관리기준을 엄격하게 하여 산업현장에서 현실적인 퇴출을 시도하고 있으나, 완전한 근절이 어려우며, 양-반응 관계를 충분히 따르지 않는 개인 특이성 간손상에 대한 대책이 충분하지 않을 경우 이와 관련한 문제점은 향후에도 발생할 수 있다. HCFC-123과 같이 비교적 안전한 물질로 인식되고 시장에 대체제로 들어온 물질이라도 이러한 특이성에 의한 부작용은 예상이 어려우며, 인구 고령화로 외국인 근로자 유입 등으로 인한 고용시장의 변화 또한 새로운 국면을 가져올 수 있다.

## 2. 주요 유기용제와 간손상 발병 사례의 체계적 문헌고찰

### 1) Pubmed 검색

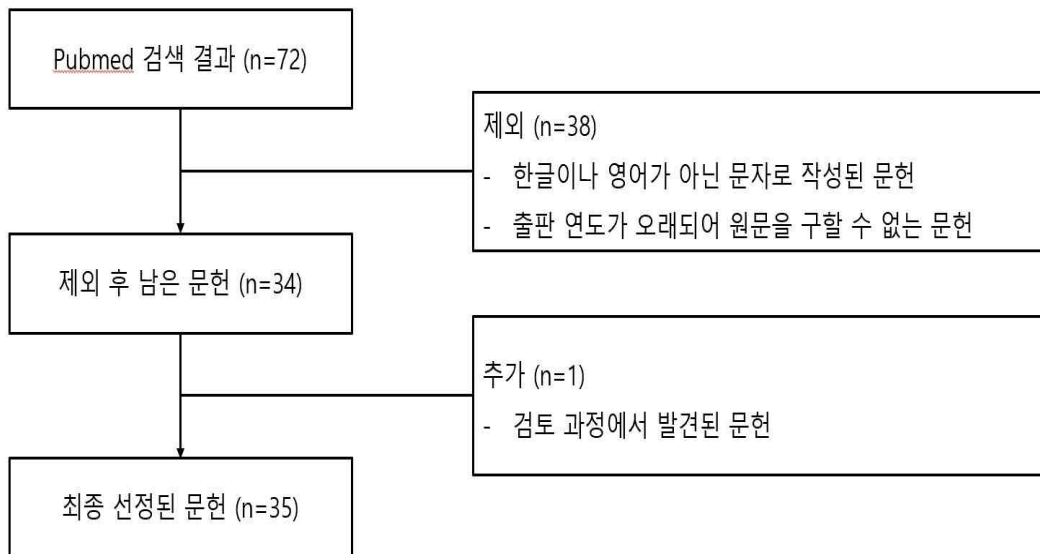
체계적 문헌고찰을 위해 다음과 같은 MeSH 용어와 일반 용어(Text Word)를 모두 포함하는 검색식을 작성하여 Pubmed에서 검색하였다.

#### (1) 검색식

```
((("Solvents"[MeSH Terms] OR "organic solvents"[Text Word] OR "organic solvent"[Text Word] OR "organic solvent exposure"[Text Word])) OR (((((dimethylformamide) OR (trichloroethylene)) OR (hfc-123)) OR (2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane)) OR (chloroform)) OR (Dimethylacetamide))) AND ("Chemical and Drug
```

Induced Liver Injury"[MeSH] OR "toxic hepatitis"[Text Word] OR "toxic liver injury"[Text Word] OR "drug-induced liver injury"[Text Word] OR "chemical-induced liver injury"[Text Word]))

(2) 검색필터



[그림 III-1] 체계적 문헌 선정 과정

Case Reports

(3) 검색일

2024년 6월 24일

(4) Pubmed 검색결과

계획된 검색식을 통해 최초로 72개의 문헌이 확인되었다(그림 2-1). 이 중 한국어나 영어 외의 문자로만 작성되어 내용을 읽기 어렵거나 발표 시기가 너무 오래되어 원문을 구할 수 없는 문헌 36개를 제외하였다. 남은 문헌을 검토하는 과정에서 1개의 문헌이 추가로 확인되었다. 최종적으로 총 35개의 문헌을 선정하였다. 노출된 유해물질에 따라 DMF/DMAC 7개, 클로로포름 13개, TCE 4개, HCFC-123 5개 및 기타 물질 6개로 분류할 수 있었다. (표 III-7)

<표 III-6> 선정된 문헌의 유기용제 종류, 문헌 제목, 제1저자 및 게재된 학술지

	유기용제	문헌 제목	제1저자	학술지와 발행연도
1	DMF	Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide	Redlich CA	Ann Intern Med. 1988
2	DMF	Hepatotoxicity of N, N-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with the veterinary euthanasia drug T-61	Buylaert W	Hum Exp Toxicol. 1996
3	DMF	Occupational liver injury due to N,N-dimethylformamide in the synthetics industry	Hamada M	Intern Med. 2009
4	DMF	A Case of Autoimmune Hepatitis after Occupational Exposure to N,N-Dimethylformamide	Jang BO	J Korean Med Sci. 2020
5	DMF	Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to DMAC and 1,2-ethanediamine	G Marino	J Occup Med. 1994
6	DMF	Leads from the MMWR. Outbreak of occupational hepatitis--Connecticut	-	JAMA. 1987

Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

	유기용제	문헌 제목	제1 저자	학술지와 발행연도
7	DMAc	Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report	Gong W	J Thorac Dis. 2016
8	Chloroform	Acute and delayed chloroform poisoning. A case report	Schroeder HG	Br J Anaesth. 1965
9	Chloroform	“Experimentation” with Chloroform	Hutchens KS	Am J Med. 1985
10	Chloroform	Role of Serum Markers for Liver Function and Liver Regeneration in the Management of Chloroform Poisoning	Rao KN	J Anal Toxicol. 1993
11	Chloroform	Diagnostic radiopacity and hepatotoxicity following chloroform ingestion: a case report	Choi SH	Emerg Med J. 2006
12	Chloroform	A case of acute toxic hepatitis after suicidal chloroform and dichloromethane ingestion	Kim H	Am J Emerg Med. 2008
13	Chloroform	Lethal complications after poisoning with chloroform- case report and literature review	Lionte C	Hum Exp Toxicol. 2010
14	Chloroform	Chloroform poisoning--a case report	Sridhar N	Ren Fail. 2011
15	Chloroform	A painless burn: Systemic toxicity after dermal exposure to chloroform	Vlad IA	Emerg Med Australas. 2014
16	Chloroform	Acute liver injury in two workers exposed to chloroform in cleanrooms: a case report	Kang YJ	Ann Occup Environ Med. 2014

	유기용제	문헌 제목	제1 저자	학술지와 발행연도
17	Chloroform	Chloroform ingestion causing severe gastrointestinal injury, hepatotoxicity and dermatitis confirmed with plasma chloroform concentrations	Jayaw eera D	Clin Toxicol (Phila). 2017
18	Chloroform	A case report of toxic hepatitis caused by chloroform in automotive parts manufacturer coating process	Hwang JH	Ann Occup Environ Med. 2022
19	Chloroform	실험실 근로자에게 클로로포름에 의해 유발된 것으로 추정되는 독성간염 1예	Lee DG	대한직업환경의학회지. 2012
20	Chloroform	Saved by a material safety data sheet	Lin CH	Occup Med (Lond). 2005
21	TCE	A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome	Goon AT	Arch Dermatol. 2001
22	TCE	Generalized eruption accompanied by hepatitis in two Thai metal cleaners exposed to trichloroethylene	Pantuc haroen sri S	Ind Health. 2004
23	TCE	Hepatitis caused by occupational chronic exposure to trichloroethylene	Anagn ostopoulos G	Acta Gastroenterol Belg. 2004
24	TCE	Liver disease following occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane: a case report	Cohen C	Am J Ind Med. 1994
25	HCFC-123	An outbreak of refrigerant-induced acute hepatitis in Hong Kong	Kan YM	Hong Kong Med J. 2014
26	HCFC-123	Acute liver dysfunction among workers exposed to 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123): a case report	Takeba yashi T	Appl Occup Environ Hyg. 1999

	유기용제	문헌 제목	제1 저자	학술지와 발행연도
27	HCFC-123	HCFC-123-induced toxic hepatitis and death at a Korean fire extinguisher manufacturing facility: a case series	Shin MY	Ann Occup Environ Med. 2018
28	HCFC-123	Exposure Assessment for Toxic Hepatitis Caused by HCFC-123	Kim KW	Saf Health Work. 2018
29	HCFC-123, HCFC-124	Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons	Hoet P	Lancet. 1997
30	기타	Grand rounds: an outbreak of toxic hepatitis among industrial waste disposal workers	Cheong HK	Environ Health Perspect. 2007
31	기타	Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report	Ito D	Medicine (Baltimore). 2016
32	기타	Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study	Kubo S	J Occup Health. 2015
33	기타	Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane	Pozzi C	Br J Ind Med. 1985
34	기타	Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane	Harrison R	Ann Intern Med. 1987
35	기타	Chemically induced hepatitis after inhaling organic solvents	Cordes DH	West J Med. 1988

## 2) 연구대상자의 성별, 연령별 특성

모든 문헌에서 확인된 총 연구대상자의 수는 60명이었다. 전체 대상자의 연령은 평균 34.2세이었으며, 최소 18세에서 최대 55세의 분포를 보였다. 남

성은 42명이었으며, 여성은 18명으로 남성 사례의 수가 더 많았다. 남성의 평균연령은 34.6세, 여성은 33.3세로 남성의 평균연령이 더 컸다. (표 III-8)

유기용제에 따라 연구대상자의 분포는 DMF/DMAc 20명, Chloroform 14명, TCE 9명, HCFC-123 8명 및 기타 물질 9명으로 확인되었다. 기타 유기용제 노출군의 나이가 평균 37.2세로 가장 컸고, Chloroform 노출군의 나이가 평균 31.2세로 가장 작았다. (표 III-8)

<표 III-7> 연구대상자의 유기용제별 성별과 나이 분포

	남	여	나이 평균(최소-최대)
전체 (n=60)	42	18	34.2 (18-55)
DMF/DMAc (n=20)	17	3	36.7 (18-54)
Chloroform (n=14)	6	8	31.2 (20-46)
TCE (n=9)	6	3	32.3 (21-55)
HCFC-123 (n=8)	6	2	32.3 (21-49)
기타 (n=9)	7	2	37.2 (20-55)

(1) DMF/DMAc 노출군의 특성

가) DMF/DMAc 노출군의 업종과 작업의 종류

DMF/DMAc 노출 연구대상자들의 업종의 종류는 섬유제품 제조업, 텔레비전 제조업, 화학 물질 및 화학제품 제조업 및 폐기물 처리업 등이 있었다. 작업의 종류는 원단코팅, 조립, 용매 추출 및 회수, 소각, 설비 유지관리 등이 있었다.

나) 간기능검사 결과

DMF/DMAc 노출 연구대상자들의 주요 간기능검사 결과들의 최소 및 최대치는 다음과 같았다.

- ALT (IU/L) 83-3661
- ALP (IU/L) 72-562
- 총빌리루빈 (mg/dl) 2.2-37.6

다) DMF/DMAc 노출과 임상 증상 발현 사이의 기간

DMF/DMAc 노출 연구대상자 20명 중 2명은 자살을 목적으로 스스로 대량 노출을 한 사례로 확인되었다. 따라서 2명을 제외한 18명을 분석한 결과 노출로부터 임상 증상이 발현될 때까지의 평균 기간은 약 1년이었으며, 최소 기간은 10일, 최대 기간은 10년이였다. 노출 기간의 분포 범위가 넓어 사분위수를 산출하였는데, 제1사분위수는 14일, 중앙값은 3개월 및 제3사분위수는 13개월이었다.

(2) 클로로포름 노출군의 특성

가) 클로로포름 노출군의 업종 및 작업의 종류

클로로포름 노출 연구대상자들의 업종의 종류는 의료용 기기 제조업, 자동차 부품 제조업, 화장품 제조업 및 육류 가공업 등이 있었다. 작업의 종류는 조립, 탈지, 분석, 실험 등이 있었다.

나) 간기능검사 결과

클로로포름 노출 연구대상자들의 주요 간기능검사 결과들의 최소 및 최대치는 다음과 같았다.

- ALT (IU/L) 334-6510
- ALP (IU/L) 56-131

- LDH (IU/L) 222-47157
- 총빌리루빈 (mg/dl) 0.8-24.7

#### 다) 클로로포름 노출과 임상 증상 발현 사이의 기간

클로로포름 노출 연구대상자 14명 중 9명은 자살을 목적으로 스스로 대량 노출되었거나 사고성으로 대량 노출된 사례로 확인되었다. 또한 노출 기간이 누락되어 알 수 없는 1명을 추가로 제외한 4명을 분석한 결과 노출로부터 임상 증상이 발현될 때까지의 평균 기간은 약 34일이었으며, 최소 기간은 14일, 최대 노출 기간은 2개월이었다.

### (3) TCE 노출군의 특성

#### 가) TCE 노출군의 업종 및 작업의 종류

TCE 노출 연구대상자들의 업종의 종류는 금속 가공업, 인쇄업, 자동차 부품 제조업, 신발 제조업 및 의복 제조업 등이 있었다. 작업의 종류는 탈지, 인쇄, 세척, 접착 등이 있었다.

#### 나) 간기능검사 결과

TCE 노출 연구대상자들의 주요 간기능검사 결과들의 최소 및 최대치는 다음과 같았다. 전격성 간염(fulminant hepatitis)으로 사망한 한 사례는 문헌에 간기능검사 결과가 누락되어 제외하였다.

- ALT (IU/L) 100-1667
- ALP (IU/L) 92-609
- LDH (IU/L) 293-1376
- 총빌리루빈 (mg/dl) 0.9-6.7

#### 다) TCE 노출과 임상 증상 발현 사이의 기간

TCE 노출 연구대상자 9명 중 노출 기간이 누락되어 알 수 없는 2명을 제외한 7명을 분석한 결과 노출로부터 임상 증상이 발현될 때까지의 평균 기간은 약 2년이었으며, 최소 기간은 10일, 최대 기간은 6년이였다.

#### (4) HCFC-123 노출군의 특성

##### 가) HCFC-123 노출군의 업종 및 작업의 종류

HCFC-123 노출 연구대상자들의 업종의 종류는 소화기 제조업, 압축 및 액화 가스 용기 제조업 및 유지·관리 서비스업 등이 있었다. 작업의 종류는 소화기 생산, 냉매 제품 생산 및 냉매 보충 작업 등이 있었다.

##### 나) 간기능검사 결과

HCFC-123 노출 연구대상자들의 주요 간기능검사 결과들의 최소 및 최대치는 다음과 같았다.

- ALT (IU/L) 297-2355
- ALP (IU/L) 74-462
- 총빌리루빈 (mg/dl) 0.5-16.9

##### 다) HCFC-123 노출과 임상 증상 발현 사이의 기간

HCFC-123 노출 연구대상자 8명 중 노출 기간이 누락되어 알 수 없는 1명을 제외한 7명을 분석한 결과 노출로부터 임상 증상이 발현될 때까지의 평균 기간은 약 23일이었으며, 최소 기간은 7일, 최대 기간은 45일이였다.

### 3. 특이성 간손상과 관련된 현행 산업보건체계들의 검토

#### 1) 특이성 직업성 간손상 예방을 위한 국내 산업보건체계 점검

### (1) 특이성 직업성 간손상 예방을 위한 정책 수립의 필요성

직업성질환의 예방 및 대책 수립을 위해서는 그 질환의 발병 규모 및 발생과 관련된 유해요인 노출 현황을 제대로 파악해야만 가능하다(강성규 et al., 2001). 그러나 수많은 산업용 화학 물질이 간독성을 지니고 있는 것으로 알려져 있음에도 직업성 노출로 인한 간질환은 거의 의심되거나 진단되기 쉽지 않다(Malaguarnera et al., 2012). 특히 높은 비중의 B형 간염 수직감염과 음주 문화로 인한 알코올성 간질환, 운동 부족, 복부비만 등의 생활습관과 연관된 비알코올성 간질환 등이 높은 비중을 차지하고 있으므로(이원철 등, 2020), 임상에서 흔히 측정되는 검사 지표들은 유기용제 등의 직업적인 노출로 인한 초기 간독성을 감지하기에 충분히 민감하지 않다. 이에 특정 용매에 대한 간독성을 조기 인식하고 진단하기 위한 용매 특이적인 생물학적 노출지표의 측정 등 새로운 방법론이 권장되고 있다 (Brautbar et al., 2002).

그러나 약인성 특이성 간손상에서 확인된 급성 간손상은 개인적인 특이성에 의한 발병기전과, 특징적인 1개월 전후의 잠복기 등을 감안하였을 때, 다른 간질환과 구분할 수 있는 빠른 진단이 사실상 불가능하여 예방과 증상 발현시의 빠른 대처에 집중할 것을 권장하고 있다 (Jee et al., 2021). 산업 물질로 인한 노출 또한 면역기전에 의한 개인 특이적인 발병기전과 면역 기전의 작용이 확인되고 있으며, 수주에서 수개월의 잠복기가 관찰되어 특이성 간손상과 유사한 임상 경과가 나타나며, 면역기전의 작용하고 있다는 증거들이 관찰되고 있으므로, 다수의 노출자를 대상으로 일관되게 시행하는 특정 검사로 개인 특이적인 간손상에 대한 조기 진단이나 예방 및 대책 수립을 위한 질환의 발병 규모, 노출 현황 등을 파악하기는 어렵다.

그럼에도 불구하고 꾸준히 사망사고가 발생하고 대책 마련이 요구되는 직업성 급성 간손상과 관련한 예방 및 대책 수립을 위하여 현행 산업보건 시스템의 제도적 한계와 보완점을 파악하기 위한 검토가 필요할 것이다.

다만, 지연형의 직업성 간염의 발생에 면역기전에 의한 과민성 반응이 관여한다고 가정하면 이론적으로 간에서 대사가 필요한 어떤 외인성 물질이든 개

인 특이적인 급성 간독성 반응이 생길 수 있으며, 이를 바탕으로 모든 화학물질 취급에 대한 대비의 필요성을 주장할 수는 없다. 앞서 언급되었던 기존에 알려진 직업성 급성 간독성 사례의 원인 물질로 알려진 유해요인인 DMF, DMAC, TCE, Chloroform, HCFC-123 위주로 이 호발 물질들이 현행 제도들 내에서 어떻게 관리되고 있는지를 중점적으로 검토하고 정책의 필요성 및 새로운 물질로 인한 피해 발생을 향후 어떻게 대처해야할지 논의하고자 한다.

## (2) 근로자 건강진단

근로자의 건강진단은 상시 근로자에 대하여 주기적으로 시행하는 일반건강진단과 특정 유해인자 178종에 노출되는 근로자를 대상으로 하는 특수건강진단으로 크게 구분할 수 있다.

특수건강진단은 대상 유해요인 관련 업무 배치 예정자에게 시행하는 배치 전 건강진단과, 대상 유해인자에 노출되는 업무를 수행하는 근로자에 대하여 근무기간(노출기간) 동안 주기적으로 시행하는 특수건강진단, 특수건강진단 시기 외에 작업관련 증상을 호소할 때 임시건강진단의 확장 개념으로 주로 천식 및 피부장해와 관련하여 시행하는 수시 건강진단이 있으며, 고용노동부령에 따라서 직업병 유소견자가 다수 발생할 때 동일 부서 근로자들을 중심으로 시행하는 임시건강진단이 있다(산업안전보건연구원, 2023).

### 가) 특수건강진단 유해요인

특수건강진단은 근로자 건강진단에서 109종의 유기화합물, 20종의 금속류, 8종의 산 및 알칼리류와 14종의 가스상 물질, 12종의 허가대상물질, 금속가공유, 7종의 분진과 6종의 물리적 인자와 야간작업을 포함하여 178종의 유해요인을 지정하여 이에 노출 예정 및 노출 중인 근로자들에게 유해요인이 미칠 수 있는 현재까지 알려진 건강요인과 관련하여 물질별 표적장기를 정하

고 그에 따라서 해당하는 생물학적 노출지표 측정을 포함한 1차 및 2차 검사를 시행하도록 하고 있다. 간담도계를 표적장기로 하여 1차 검사에서 간기능 수치 (혈청 ALT, AST, GGT) 측정하도록 하는 유해요인은 유기화합물 중 50종, 금속류 중 2종, 산 및 알칼리류 중 0종, 가스상 물질 중 3종, 금속가공유, 분진, 물리적 인자 및 야간 작업 중 0종이 해당한다.

N,N-디메틸아세트아미드 (DMAc, 127-19-5), 디메틸포름아미드(DMF, 68-12-2), 트리클로로에틸렌(TCE, 79-01-6), 트리클로로메탄(Chloroform, 67-66-3) 는 특수건강진단 대상 유기화합물로 배치전 건강진단 및 특수건강진단을 시행하도록 하고 있으나 2,2-디클로로-1,1,1-트리플루오로에탄 (HCFC-123, 306-83-2)은 특수건강진단 대상 유해요인으로 분류되지 않았다.

#### 나) 근로자 건강진단 주기 관련 과거 자료 검토

특이성 간손상의 잠복기 이후 증상 발현을 확인하기 위해서는 노출 전의 건강상태나 6개월 이상 근무한 작업자들의 간기능 및 건강 상태를 확인하는 절차보다는 초기 화학물질 노출 전후로의 건강 상태 및 간효소 수치의 변화를 파악하는 것이 중요하다.

DMF와 DMAc의 경우 작업 관련 급성 간손상의 가능성에 대해서는 비교적 잘 알려져 배치전 건강진단을 시행하고 노출 1개월 이내에 특수건강진단을 반드시 시행하도록 하고 있다. 이 밖에 특수건강진단 대상 업무에 종사하는 근로자에 대해서는 유해인자별로 정한 주기에 따라 실시하고 고위험 근로자에게는 건강진단 실시주기를 다음 회에 한해서 단축하도록 하고 있다. 근로자 건강진단 실무지침에서 제시하고 있는 특수건강진단 시기는 아래 표와 같다.

<표 III-8> 배치전 건강진단 후 첫 특수건강진단 시기 및 정기 건강진단 주기

구분	대상 유해인자	시기	주기
		배치 후 첫번째 특수 건강진단	
1	N,N-디메틸아세트아미드 디메틸포름아미드	1개월 이내	6개월
2	벤젠	2개월 이내	6개월
3	1,1,2,2-테트라클로로에탄 사염화탄소 아크릴로니트릴 염화비닐	3개월 이내	6개월
4	석면 면 분진	12개월 이내	12개월
5	광물성 분진 목재분진 소음 및 충격 소음	12개월 이내	24개월
6	제1호로부터 제5호까지의 대상 유해인자 를 제외한 별표 22의 모든 대상유해인자	6개월 이내	12개월

\*배치 후 첫번째 특수건강진단 시기에서 유해인자별로 정해져 있는 ‘0월 이내’라는 기간의 의미는 0월이라는 기간을 넘겨서는 안되며 가급적 그 기간에 가까운 시점에 실시해야 한다는 의미이다. 예를 들어 ‘6월 이내’란 배치된 지 적어도 4~5개월부터 6개월이 되기 직전까지의 기간에 실시하여야 한다는 의미이다.

현행 특수건강진단 주기와 형태와 관련한 자료는 초창기 안전보건공단의

연구 보고서들을 통하여 관찰할 수 있다(김양호 등, 1999). 당시 시행하던 근로자특수건강진단이 개인의 건강수준이나 작업환경수준을 고려하지않고, 획일적으로 시행되는 상황을 개선하기 위하여 독일과 WHO (Early detection of occupational diseases, 1986), NIOSH (Occupational safety and health guidelines for chemical hazards, 1992), OSHA (CFR-Occupational Safety and Health Standards)에서 제시한 특정 물질에 대한 건강진단 주기 및 캐나다의 연구결과에 에서 제시한 일부 물질에 대한 건강진단 주기를 제시하고 있으며, 당시 일본의 건강진단주기가 한국과 거의 일치함 등을 언급하며 특수건강진단 권고안을 제시하고 있다.

이 당시 특수건강진단 대상은 122가지 물질에 대하여 시행하고 있었으며, 모든 물질에 대한 건강진단 주기가 국외 자료에서 제시된 것은 아니었으며, 제시된 건강진단 주기 또한 확실한 과학적 근거보다는 경험적 혹은 상례적 판단을 바탕으로 제시되고 있다고 하였다. 그리고 이 주기의 결정 과정에서 유추한 원칙은 건강진단주기 원칙은 다음과 같다.

*첫째, 당해근로자들의 건강상태, 노출수준 등에 따라 신속적으로 정해질 필요가 있다.*

*둘째, 기본 건강진단주기가 1년에 1회면 충분하나, 분진, 소음 등과 같은 질병의 자연사에 대한 근거가 확실할 경우 주기를 더 길게 잡을 수 있으며, 일부 화학물질에 대해서는 더 짧게 잡을 수 있다.*

이러한 의견을 바탕으로 유해인자별 첫번째 건강진단시기에 대하여 독일의 정기 건강진단과 후속 건강진단 시기를 바탕으로 한 일부 유해인자에 대한 개선안을 제시하였으며 이는 아래와 같다.

<표 III-9> 유해인자별 배치전 건강진단 이후 첫 번째 건강진단 시기 비교

유해인자	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강진단
1,2디클로로에탄	6개월	1년	5년 이내	5년 이내	6개월 이내	6개월 이내
사염화탄소	3개월	6개월	3~6개월	6개월	3개월 이내	6개월 이내
이황화탄소	6개월	1년	3~6개월	6개월~18개월	6개월 이내	6개월 이내
1,1,2,2-테트라클로로에탄	3개월	6개월	3~6개월	6개월	6개월 이내	6개월 이내
크실렌	6개월	1년	12~18개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내
PCE	6개월	1년	12~18개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내
톨루엔	6개월	1년	12~18개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내

	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강 진단
TCE	6개월	1년	12~18개 월	12~24개 월	6개월 이내	6개월 이내
DMF	1개월	6개월			1개월 이내	6개월
메틸알콜	6개월	1년	12~18개 월	12~24개 월	6개월 이내	6개월 이내
방향족 니트로 아미노 화합물(1)	6개월	1년	6~9개월	6~12개월	6개월 이내	6개월 이내
방향족 니트로 아미노 화합물(2)	6개월	1년	5년 이내	5년 이내	6개월 이내	6개월 이내
니트로글 리콜	6개월	1년	3~6개월	6개월~18 개월	6개월 이내	6개월 이내
벤젠	2개월	6개월	2개월	3~6개월	2개월 이내	6개월 이내

Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

유해인자	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강 진단
불화수소	6개월	1년	1년	1년	6개월 이내	6개월 이내
아크릴로 나이트리	3개월	6개월	12~24개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내
아크릴아 마이드	6개월	1년	5년이내	5년이내	6개월 이내	6개월 이내
에틸렌이 민	6개월	1년	5년이내	5년이내	6개월 이내	6개월 이내
영화비닐	3개월	6개월	6~12개월	12~24개월	3개월 이내	6개월 이내
CMME	6개월	1년	5년이내	5년이내	6개월 이내	6개월 이내
TDI	6개월	1년	3~6개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내

	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강 진단
Pentachloro-phenol	6개월	1년	5년이내	5년이내	6개월 이내	6개월 이내
황화수소	6개월	1년	6~12개월	12~24개월	6개월 이내	6개월 이내
광물성분 진	1년	2년	3년	3년	6개월 이내	6개월 이내
석면	6개월	1년	1~3년	1~3년	12개월 이내	12개월 이내
면분진	6개월	1년			12개월 이내	12개월 이내
고기압	6개월	1년	1년	1년	6개월 이내	6개월 이내
진동	6개월	1년			6개월 이내	6개월 이내

Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강 진단
소음	1년	2년	1년	85dB이상 ;5년 90dB이상 ;3년	12개월 이내	24개월 이내
전리방사 선	6개월	1년			6개월 이내	6개월 이내
연	6개월	1년	1년	11년, 혈중연은 6개월~1 년	6개월 이내	6개월 이내
4알킬연	6개월	1년	3~6개월	1~2년	6개월 이내	6개월 이내
수은	6개월	1년	6~9개월	6개월~1 년	6개월 이내	6개월 이내
알킬수은	6개월	1년	3~6개월	6개월~1 년	6개월 이내	6개월 이내
베릴륨	6개월	1년	5년이내	5년이내	6개월 이내	6개월 이내

유해인자	99년 개선안		99년 참고자료(독일)		23년 실무지침 기준	
	첫번째 건강진단	후속 건강진단	첫번째 건강진단	후속 건강진단	배치후 첫번째 건강진단	특수건강 진단
카드뮴	6개월	1년	12~18개월	1~2년	6개월 이내	6개월 이내
크롬	6개월	1년	6~9개월	1~2년	6개월 이내	6개월 이내
삼산화비소	6개월	1년	6개월	1년	6개월 이내	6개월 이내

현행 특수건강진단이 소음, 분진 등을 제외하고 신규 유해요인을 포함한 대부분의 특수건강진단 대상 물질이 배치전 건강진단 시행 이후 6개월 주기로 후속 특수건강을 시행하도록 하고 있는 반면, N,N-디메틸아세트아미드(DMAc) 이하 1개월, 디메틸포름아미드(DMF), 벤젠, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 사염화탄소, 아크릴로니트릴, 염화비닐이 배치전 건강진단 이후 6개월 미만의 단축된 특수건강진단 주기가 적용되고 있는데, 이 당시에 6개월 미만의 단축된 첫번째 건강진단시기를 적용하도록 권고된 물질이 현행 실무지침에 DMAc를 제외한 유해요인과 동일하다.

노출 물질의 유독성, 급성 중독 등의 가능성을 고려하여 첫 특검까지의 주기가 단축되어 있는 물질 들 중 DMAc와 DMF만이 현재 1개월 이내에 특수건강진단을 시행하도록 하고 있고, 이 당시 권고안에서도 DMF의 경우 배치전 건강진단 후 업무 개시 1개월 이내에 특수건강진단을 시행하도록 하고 있

다. 이 당시에도 DMF와 관련한 급성 간독성 손상 사례 및 관련 연구(Chung et al., 1992; 김기웅 등, 1996; 김수근 등, 1995)가 이미 국내 학계에 보고되었음을 감안하였으며, DMF로 인한 특이적인 간손상과 관련하여 건강진단 주기 단축에 대한 논의를 바탕으로 이루어졌다. 이 밖에 벤젠, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 사염화탄소, 아크릴로니트릴, 염화비닐 등은 독일 제도를 참고하여 줄인 것으로 주요 저자를 통하여 확인되었다.

다) 직업성 특이성 간손상 조기 진단을 위한 특수건강진단 주기 변경 필요성 및 건강진단 현장에서의 현행 제도 활용 방안 논의

특이성 급성 간손상 반응이 간손상의 형태 및 피부 증상 동반 여부 등과 관련하여 다양한 임상 양상을 나타내고 있으나, 노출 1개월 전후의 잠복기 이후에 임상적인 증상이 발현하는 지연형 면역반응 양상은 공통적으로 관찰된다. 이 특이성 간손상의 발병은 특이 면역계와 관련이 있으므로 일반적인 노동이 가능한 건강 수준의 개인이라면 노출 이전의 기저 질환 여부나 음주 여부, 전반적인 건강상태 등의 연관성은 크지 않으며 주로 개인 특이적이고 선천적인 요인과 밀접하게 연관이 있으며 이는 선제적인 건강 진단을 통하여 알아내는 것은 현실적으로 불가능하다. 따라서 특정 화학물질에 최초 노출된 이후에 발생하는 개인의 감수성에 따라 발생하는 임상경과와 그 중증도를 관찰하는 것이 가장 중요하다.

직업성 특이성 간손상을 조기 감별하기 위해서는 유해요인 노출 이전의 건강상태 보다는 업무 배치 이후 임상 양상의 면밀한 관찰이 필요하므로 현행 특수건강진단 체계가 유용하게 활용되기 위해서는 배치전 건강진단을 시행하는 근로자가 현재 업무를 시작한 상태인지, 과거 유사한 업무를 수행한 적이 있는지 (간독성 의심 물질 노출력이 있는지) 반드시 파악하고, 배치 후 (간독성 의심 물질 노출 후) 최초로 시행하는 특수건강진단 시기를 적절히 하는 것이 필요하다.

현재 DMF와 DMAc의 경우 배치전 특수건강진단 시행 후 1개월 이내에

특수건강진단을 시행하고 있으나, TCE, Trichloromethane, HCFC-123 등에 대해서는 현재까지 건강진단 주기나 항목에서 별다른 주의사항은 언급되지 않은 상태이다. 과거 특수건강진단 제도에서 배치전 건강진단 후 단축된 특수건강진단 주기가 적용된 물질들은 DMF의 경우 지연형 급성 간손상 즉 직업성 특이성 간손상과 관련한 것이며 이외의 일부 물질들의 경우 독일의 자료를 활용한 것으로 현재 시점에서 일부 물질들의 최초 특수건강진단 시기를 단축하는 것이 근로자 건강 보호 차원에서는 큰 문제나 제한은 없을 것으로 판단된다.

라) 건강진단 현장에서의 주의점 및 과거 건강진단 시행 미흡과 관련한 사고 사례

특수건강진단 물질의 추가 및 배치후 특수건강진단 주기 조절 등의 제도적인 측면 이외에 실제 산업 현장에서 근로자들이 건강진단 수검실태를 파악하고, 제도의 맹점이 사고를 유발하지 않도록 주의가 필요하다. 배치전 건강진단은 원칙적으로 업무 수행 시작 이전에 배치의 적합성을 파악하기 위하여 사업주의 경제적 부담 및 관리 하에 시행하는 건강진단이나, 비용적인 측면 및 상황에 따라 원칙이 잘 지켜지지 않는 경우가 흔하다.

조선업이나 중공업에서는 근로자가 자비로 배치전 건강진단을 시행한 이후에 취업 후 일정 시간이 지난 뒤에 사업주에게 건강진단 비용을 돌려받기도 하며, 제조업에서는 취업과 동시에 업무가 시작되며 사업주는 업무의 일환 차원으로 이미 업무를 수행하고 있는 신규 근로자들을 일괄적으로 특수건강진단으로 보내거나 주기적으로 시행 중인 출장 건강진단을 활용하여 배치전 건강진단을 수행하도록 하는 경우가 흔하여, 정기 건강진단인지, 배치전 건강진단인지 그리고 배치전의 경우 과거 사업장에서건 현행 사업장에서건 이미 노출된 상태는 아닌지 파악하는 것이 중요하다.

외국인 근로자들의 경우는 취업 비자 발급을 위한 신체검사에서 이상이 발견되지 않으면 바로 작업현장에서 업무를 시작하고 이후에 배치전 특수건강

진단을 시행하는 경우가 흔하다. 사업주가 배치전 건강진단을 시행한 이후에 퇴사나 이직을 할 경우 발생할 수 있는 금전적인 손해를 고려해서 퇴사하지 않고 일을 할 수 있는 인원들에게만 건강진단을 시행하기 위해서 배치전 건강진단 시기를 늦추게 되는 경우나, 사업장 내에서 업무 전환을 하면서 업무 공정이 바뀐 경우에도 이미 업무 전환이 된 이후에 배치전 건강진단을 실시할 수 있으므로 배치전 건강진단시 간독성 물질의 최초 노출 여부에 대한 확인이 반드시 필요하다.

\*건강진단 미흡과 관련한 실제 사고 사례

① 2006년 DMF와 관련한 독성간염 사망사건의 경우 2006년 2월 27일에 시행한 배치전 건강진단에서 혈액검사상 간수치의 이상이 관찰되었으나, 노출 이전 시점에서 발생한 이상으로 DMF 노출로 인한 간독성 발생 가능성을 고려하지 않고 업무가 가능할 것으로 평가하였다.

수검자의 경우 약 3주 전인 같은 해 2월 8일에 이미 업무를 시작하며 DMF에 노출되고 있던 자로 혈청 간기능 수치의 상승으로 DMF로 인한 특이성 간독성 가능성을 반드시 의심해야 했던 시점에서 이를 놓쳐 사망에 이르러 특수건강진단 기관이 취소가 된 사건이다(대법원, 2007).

② 2015년 세척 공정에서 TCE 사용 후 피부 박탈 및 간부전이 발생하여 사망한 외국인 근로자의 경우에도 TCE 사업장에서 총 근무기간은 1개월 가량이었으나, 배치전 건강진단은 시행하지 않았다.

노출 이후 약 2~3주 경과하면서 전신 증상이 발생하고 걸근을 하게 되는 등 근무에 충실하지 못한 상황이 발생하였고, 업무 복귀로 TCE에 다시 노출되면서 전신 증상 및 피부 증상 악화되어 3차 병원 응급실 내원하였으나 사망하였다(Kang et al., 2018).

상기 사망 사건들은 건강진단 시기에 유해 요인에 대한 노출 여부를 확인할 수 있었거나, 혈액검사를 통하여 간기능 수치의 변화를 감지하였을 경우

좀 더 신속한 노출 중단과 대응을 통하여 좀 더 나은 결과를 기대할 수도 있었기에 아래 제언을 바탕으로 한 제도적인 준비가 일부 도움이 될 수 있을 것이다.

①특이성 간손상과 관련한 사례가 보고된 물질 취급과 관련한 배치전 건강진단 시에 현재 및 과거 물질에 대한 노출력 확인

②특이성 간손상과 관련한 사례가 보고된 물질들에 대한 배치전 건강진단 후 시행하는 특수건강진단 주기의 재정비 및 근육통, 발열, 피부 전신 증상에 대한 문진을 시행한다.

③TCE, Chloroform, HCFC-123 혹은 할로겐화 유기용제 혹은 세척제 작업자에 대한 노출 후 1개월 전후 시기의 간기능 검사를 포함한 건강진단 시행 의무화.

현행 근로자 건강진단 및 작업환경측정 체계 하에서 문진항목, 유해항목 추가 건강진단 주기 점검 등이 개인적 감수성과 반응하여 발생하는 급성 간질환을 예방하기에는 충분하지 않다. 특이성 간손상의 발병 기전에 대한 임상적 이해를 기반으로 한 제도적인 준비와 특수건강진단 기관 및 사업장 및 근로자들의 인식의 전환이 필요하다.

특수건강진단 오랜 시간 근로자건강진단의 지표이자 관리시스템의 큰 축으로 역할을 해온 것은 분명하나, 반복적으로 문제점에 한계점에 노출되어왔으며, 이러한 문제점을 극복하기 위한 개선책을 추가하고자 시도하였음에도 불구하고 싸고 간편한 검사 위주의 수행 및 현장 상황에 따른 의사의 전문적 판단에 맡겨야 하는 상황으로 인하여 오히려 획일화되고 일관된 검사에 그친다는 오랜 한계점(김양호, 1999)이 특수건강진단의 오랜 역사에도 불구하고 충분히 극복되었다고 보기 어렵기 때문이다.

특수건강진단과 작업환경 측정 제도 등의 산업보건체계는 평균적인 노동자의 보편적인 건강 상태를 유지하고 보편적인 노동자들이 평균적인 건강상태

를 저해하지 않을 수 있는 작업환경을 유지하기 위한 제도이기 때문에 사소하게 지나칠 수 있는 돌발적인 상황이나, 현장에서는 불가피하다고 생각하고 지나칠 수 있는 소량의 노출에도 영향을 받을 수 있는 개인 특이적인 질병의 발병에 대해서 양-반응 관계에 의존하는 보편적인 대책을 정비하여 예방하는 것은 투입 자원 대비 비효율적이거나 실질적인 효과가 떨어질 수 있다.

특이성 간질환은 양-반응 관계를 통한 예측이 어렵고, 개인 증상의 중증도가 다양하다. 극히 일부에서는 간부전과 사망에 이를 수 있으나, 대부분은 무증상이며 증상이 발생하더라도 경증이거나 일부에서는 관용기를 거쳐 회복될 가능성이 있으므로, 더 장기간 취급 물질에 관여했거나 다수의 노출 근로자들을 오래 관찰한 보건관리자나, 특수건강진단 관계자들이 그간의 경험에 기반하여 급성 간부전 등의 발생 가능성을 더 낮게 평가할 수 있다.

제도적으로도 근로자 건강진단 실무지침에서 이미 DMF, DMAc에 대해서는 특이성 간질환에 대비한 건강진단 주기가 정비되어 있으며 DMF, DMAc, TCE와 관련 전격성 간염의 위험성이 언급되어 있으며 2차 건강진단에서 추가 검사의 필요성에 대해서 언급이 되어 있으나 실효성을 담보하기 어렵다.

급성 독성 사고가 발생할 경우 임시건강진단 등을 통하여 추가적인 위험에 대비하고 있으나 양-반응 관계를 충분히 따르지 않는 물질에 대해서 추가적인 중증 질환의 발생 가능성을 예방할 수 있는지 여부는 예측하기 어렵다. 특이성 반응의 가장 일관된 공통점이 노출 이후 1개월 전후로 한 3개월 이내의 증상 발현이라는 점을 고려할 때, 적절한 시기에 시행하는 일관된 검사가 진단 및 대응에 도움이 되는 것은 부정할 수 없으나 결과에 대한 적절한 대응을 위한 진단 기준 등은 이전의 일반 질환과 달리 해야 한다.

### (3) 기존의 감시체계 자료 바탕으로 한 감시체계 활용 방안 검토

#### 가) 직업병 감시체계

유해요인의 직업적인 노출이 사망사고 혹은 집단 발병 등의 중대재해로 이

어지는 경우 대책 마련과 예방을 위한 방안이 제시되어야 한다. 임시 건강진단 시행과 함께 주기적인 건강진단의 한계점이 지적되고 전국단위의 감시체계의 필요성이 환기되기도 한다.

안전보건공단에서 제시한 직업병 감시체계란 직업성 질환의 발병에 대처하기 위하여 체계적인 자료수집, 분석, 관리 정보 배포기술을 개발하여 직업성 질환의 발생 추이를 파악하고, 유해요인 노출에 대한 정보가 되먹임 되어 직업성 질환 예방 및 관리 대책을 수립하는 체계를 의미하며 감시체계를 통하여 문제의 크기와 추세를 파악하고 이에 따른 연구과제를 도출하고 예방사업을 위한 목표 설정과 정책 결정을 위한 정보를 전달하는 것을 목적으로 한다(김은아, 2012).

근로복지공단의 산재승인자료나 건강보험공단의 사망원인 통계 등 기존의 자료를 분석하는 방식의 감시체계를 구축할 수 있다. 기존의 의료기록을 통하여 특이적 간독성을 감시하기 위해서는 대상 자료 안에서 명확하게 특정 질병을 구분할 수 있어야 한다. 비록 감시체계가 특정 질환에 대한 발견을 목적으로 하기 때문에 특수건강진단 및 기타 주기적인 건강 진단 및 검진 등의 대규모 스크리닝에 비하여 드문 질환을 발견하기에 적합한 체계로 알려져 있긴 하나, 직업성 간질환 뿐만 아니라 화학물질에 대한 개인 특이적 감수성에 의한 간독성은 기존의 통계자료에서 구분하기 어렵다.

특이성 간독성은 일반적으로 알려진 바이러스상 간염, 알코올성/비알코올성 간질환에 비하여 매우 드물고 이를 배제한 후에 진단이 가능하다. 직업성 간질환 또한 간독성에 대한 활발한 논의에도 불구하고 기왕의 간질환을 배제하고 특정 원인물질을 찾아야 하므로 감별 및 진단이 어렵다. 또한 앞서 언급된 특이성 간독성을 발생시킨 원인 물질들은 대부분 유기화합물로 간에서 대사가 되어 다량 노출시에도 즉각적인 급성 간손상을 일으킬 수 있으므로 소량의 노출이나 특이적인 병력을 포함한 경우에 개인 특이성에 기인했다고 단정 짓기 어려웠다. 기존의 의료 및 직업병 자료에서 특이성 간독성을 구분하여 원인과 규모를 파악하기는 어렵다.

직업병의 규모 측면에서도 근골격계질환, 진폐, 난청 등 전통적으로 산업보건학적인 관심사였던 질환들에 비하여 비중이 낮아 세분화된 통계를 제시하지 않고 허용 한계 수준 이상의 노출이나 사고로 인한 중독, 질식 사고 등과 함께 포함되어 있는 경우가 흔하여 기존의 자료 체계가 변하지 않을 경우 능동적 감시체계를 시행할 수 있는 자료는 현재로서는 사실상 없다.

대표적으로 직업병을 관찰할 수 있는 통계인 고용노동부의 산업재해 현황 분석에서도 유기화합물이나 중금속 등의 노출에 대한 중독사례에 대한 통계를 제시하고 있으나, 본 연구에서 중점을 두는 관점은 엄연히 중독과는 다르다. 오히려 효율적인 감시체계를 위해서 관찰되어야 하는 것은 중증으로 나타나는 손상과 중증의 반응이 아닌 관용기를 거쳐 적응했거나, 적응이 어려워 자발적으로 퇴사, 보직 변경 등을 통하여 노출을 중단한 사례들을 포함할 수 있어야 한다.

안전보건공단에서 시행한 수동 감시체계의 경우는 과거 임상 진료실을 통한 직업성 천식 감시체계나 응급실 내원 환자들을 대상으로 산업재해 환자들을 분석한 감시체계 자료들이 존재한다. 과거 질병 감시체계로 직업성 피부질환, 폐암, 조혈기계암, 천식, 뇌심혈관질환, 악성종피종 등이 있었으며, 대규모 산업단지 및 업종이 발달한 지역을 바탕으로 그 지역별 감시체계 및 사업장 중심의 직업성 질환 감시체계, 응급실 손상 감시체계 등이 존재하였다. 급성 독성 간염의 경우 지역 감시체계 등에서 기타사례로 포함되었다.

#### 나) 산업안전보건공단의 직업성 천식 감시체계

산업안전보건공단에서 1998년부터 2011년까지 시행한 감시체계 기간 동안 직업성 천식 감시체계로 보고된 사례는 총 368건, 1년간 가장 많은 건수가 보고된 것은 2007년에 45건이었으며, 권역별 감시체계 등 모든 감시체계를 통하여 보고된 천식의 사례는 488건, 가장 많은 건수가 보고된 것은 2007년 62건이다.

직업성 천식 감시체계는 직업성 피부질환과 함께 1998년 감시체계가 가장

빨리 구축되었으며, 2004년에서 2011년 사이에 ‘직업 관련성이 높음’의 환례가 초 286건 차지하였고 이들 중 산재요양 승인 건수는 117건, 관련 요인은 이소시아네이트가 141건으로 가장 많았다. 이 밖에도 천식 감시체계를 통하여 쌀겨분진, 빵가루, 삼나무, 향생제 가루, 금속류, 디젤배기가스, 라텍스, 면, 유기농 먼지, 종이 먼지, 접착제, 버섯, 코발트, 단백질 가루, 포름알데히드 등 20여 가지를 발견하였다.

직업성 천식의 근로자당 발병률을 비교한 연구에서 1992년부터 2006년까지 업무상 질병 현황에서 직업성 천식으로 보상한 사례에서 근로자 백만명 당 연평균 발생률은 1.6명, 감시체계에서 3.5명으로 1992년부터 1999년까지 20건 미만에서 00년에 이후 20건 이상 업무상 질병으로 확인된 건이 증가하였고 2004년 이후 감소하는 추세로 나타났으며 해외 자료에 비해서는 발병률이 낮았다(Oh et al., 2010).

유럽의 이소시아네이트를 위주로 한 직업성 천식의 발생률에 대한 국가 등록 연구를 리뷰한 결과는 직업성 천식 사례의 전반적인 감소와 이소시아네이트와 관련된 직업성 천식의 비율 감소를 시사하였음에도 불구하고 일반 근로 인구의 직업성 천식 발생률은 백만 명의 근로자당 13~25건으로 보고되었다(Coureau et al., 2021). 두 개의 다른 리뷰에서는 이소시아네이트 생산 및 사용이 급격히 증가했음에도 불구하고, 지난 50년 동안 직업성 천식 발생률이 명확히 감소했다고 추정했다. 1980년 이전에는 노출된 근로자의 5% 이상이 직업성 천식을 겪었지만, 2000년 이후로는 1% 미만으로 줄어들었으며, 이 기간 동안 산업현장에서 일반화된 호흡기 질환 예방 조치와 관련이 있다고 평가하였다 (Diller, 2002; Ott et al., 2003).

산업구조나 노출 특성, 유전적 요인 등에 따른 차이에 대한 해석의 한계가 있으나, 세계적으로 산업현장에서 예방책이 강구되면서 감소하는 추세였던 경향성에 비교할 때 조사 시기에 국내 직업성 천식의 발견은 비교적 수월하지 않았다. 2022년 고용노동부에서 보고한 업무상 질병 현황에 등록된 직업성 천식은 3례(고용노동부, 2023)로 과거에 비하여 감소한 것으로 나타났다. 국

내에서도 산업현장에서의 호흡기 질환 관련한 인식변화와 항히스타민과 스테로이드 이외에도 효과적이고 부작용이 적은 오말리주맙(Omalizumab)과 같은 생물학적 제제 사용이 일반화 되어 증상 조절이 비교적 수월해짐에 따라서 직업적 원인 발굴과 보상에 대한 적극성이 떨어진다는 의견이 있다.

#### 다) 산업안전보건연구원의 응급실 손상 감시체계

유해산재 원인조사 자료는 산재보험 승인환자에 대한 후향적 수집자료로 위험요인에 대한 자료의 충실도 등에서 부족하다는 지적에 산업재해 감시체계의 일차대상으로 활용한 감시체계가 시도된 바 있다(신상도, 2011). 이 조사에서 인천지역 응급의료기관 전수조사를 통한 Level 3 기관의 직업성 손상의 방문 비율은 전체 50,201명 중 1,282명으로 2.6% 수준이었다. 경제활동 인구대비 연령별 표준화 발생 건수는 10만명 당 1,104건에 이를 것으로 추정하였다. 또한 직업성 손상의 전문적 특성을 반영하는 것에 한계가 있어 직업환경의학 협진 모델의 필요성이 제안되었다.

응급실 혹은 진료실에서 급성 간손상 증상으로 내원하는 환자의 비중은 높은 편이 아니다. 이들 중에서 흔한 원인인 바이러스성 간염 혹은 약인성 간손상을 제외하고 직업적인 노출의 가능성을 염두하기 위해서는 조사 매뉴얼 등에 대한 준비가 없을 경우 직업적 원인에 대한 분석은 어려울 수 있다.

#### 라) 산업안전보건연구원의 직업성 급성중독 관리체계

임상적으로 급성 중독의 의미는 특정 물질이 단시간에 체내에 다량으로 유입되는 것과 관계되어 나타나는 신체적 정신적 상태를 이며, 유입된 물질 혹은 그 대사물이 체내에서 제거될 경우 중독 상태는 해결된다. 이에 업무 중 취급 물질로 인한 의료 기관의 방문이 필요한 급성 중독 증상이 발생하더라도 불편이 해결되면 추가적인 의학적 개입이 필요하지 않은 경우가 흔하여 일상으로 복귀하게 된다. 추가적인 중독 및 유사 사건의 재발 방지를 위한 산업보

건 시스템의 작동이 필요하지만 치료에 임하는 의료진들이 직업성 중독 환자를 위한 산업보건시스템이 작동할 수 있도록 할 수 있는 보편적인 경로는 현재 거의 존재하지 않는다. 증상이 위독하여 직업환경의학과를 보유한 비교적 큰 규모의 의료기관으로 내원 혹은 전원 되어야 하는 상황이거나 중대한 합병증 혹은 사망 사고 등으로 보상 마련책을 모색하는 과정에 이르러서야 산업보건시스템이 개입하여 충분한 대응이 되지 않고 있다.

직업성 급성중독 질환이 기존의 산업보건체계에서 먼저 인지되기 어려운 특성에 대한 해결책을 모색하기 위하여 임상 진료과에서 진료를 받으면서 직업성 질환이 의심될 때 체계적으로 관리할 수 있는 시스템을 갖추기 위한 연구로 진행되었다. 2017년, 2018년 직업성 중독질환 의심사례 429명 중 연구자체적으로 선별한 59명의 환자군에 대한 분석 결과 신경계 24명, 호흡기계 23명, 피부질환 6명, 알레르기 질환 2명, 신장질환 2명, 소화기 2명에 대한 결과를 바탕으로 직업성 독성질환 감시체계 수립을 제안하였다(강성규, 2019).

이 연구에서 직업성 급성 중독이 의심되는 환자들이 증상 발병 후 의료기관에서 진료를 수행하는 과정에서 직업적인 원인을 찾아내기 위한 접점이 부족하며 직업환경의학과와의 접점을 통해 업무관련성을 판단하고 재발방지에 도움을 줄 수 있다고 지적하고 있으나, 실제 2018년 직업성 중독질환 관리체계를 통해 파악한 322건 중 임상 의사에 보고된 사례가 13.3%에 불과하였음을 한계점으로 제시하였다.

이 연구에서는 직업성 급성중독에 대하여 진단명을 구체화하여 정의하지 않았고, 사례정의를 되어있지 않았다. 급성 중독은 유입된 물질 혹은 그 대사물이 체내에서 제거될 경우 증상이 사라지므로 알코올이나 특정 약물 등 치료할 수 있는 명확한 원인이 확인되거나 주요 증상이 사라진 이후에는 대중적인 치료 이외에 의료진의 적극적인 개입의 필요성이 높지 않다. 임상 의사와 직업환경의학 전문가 사이의 충분히 환례에 대한 정의의 교류를 바탕으로 하지 않고 단순한 연락망을 구축하여 보고를 받기는 어려운 사례들이라고 할 수 있

다. 이 보고서에서 연구 과정 중에 발굴한 직업성 중독 질환이라고 명시한 사례들의 상당수가 의료 기관에서 중독이라고 판단하기 보고하기 어려운 사례들이었다. 이물질에 의한 눈손상, 화학물질에 의한 피부 화상, 흡인 등이 큰 비중을 차지하였고, 도료 사용자에서 조혈기 중독 증상으로 망상적혈구증가증이라는 진단명을 명시하였으나, 일반적으로 망상적혈구 숫자는 빈혈 등 다른 혈액이상의 원인 감별을 위해 사용되는 다른 지표와 함께 변화를 관찰한다. 대조군에 비하여 망상적혈구가 유의하게 높은 것으로 나타났으나, 노출군의 평균 수치는 측정 기관에 따라서 정상범위 이내로 볼 수 있는 경미한 수준으로 병적인 변화가 있었다고 단정하기 어렵다.

단일 검사만으로 특정 유기용제의 중독 증상이라고 단정하기 어려운 경우라고 판단된다. 상기 사례들은 진료현장에서 직업성 중독이라고 의심하기 어려운 사례로, 진료현장과의 네트워크 구축을 통한 발굴이라는 목적과는 일부 상반된다.

#### 4. 응급실 자료 활용

사례 분석 결과 대부분의 특이성 직업성 간손상의 경우 초기 증상 발현기에는 발열, 근육통, 피곤, 무력감 등 비특이적인 전신 증상 위주로 발생한다. 이에 의원급 진료 기관 등에서 대증적 치료를 하며 방치되던 중 악화가 되어 응급실에 내원하거나 이후 3차 병원으로 전원 되는 사례들이 주로 보고가 되기 때문에 실제 간독성으로 내원하는 환자들의 규모를 파악하고자 하였다.

강북삼성병원은 서울 종로구에 위치해 있으므로 주요 방문 환자군은 유기용제 노출 근로자가 거의 없을 것으로 예상하였다. 한편 가천대학교 길병원은 인천 남동구에 위치해 있으므로 주요 방문 환자군에 비교적 유기용제 노출 근로자가 포함되어 있을 것으로 예상하였다.

직업성 간손상 질환으로 진단될 가능성이 있는 상병 코드를 분류하여 의무

기록실을 통해 최초의 연구대상자 명단을 확보하였다. 개인정보보호를 위해 연구대상자의 이름, 주민등록번호 등은 비공개된 자료를 받았으며, 등록번호를 통해 의무기록 리뷰를 할 수 있었다.

## 1) 연구대상자 선정 기준

### (1) 응급실 방문 기간

#### 가) 강북삼성병원 (총 2년)

2013년 1월 1일 ~ 12월 31일

2023년 1월 1일 ~ 12월 31일

#### 나) 가천대학교 길병원 (총 10년)

2014년 1월 1일 ~ 2023년 12월 31일

### (2) 검색에 사용한 진단 상병 코드

#### 가) K71 독성간질환 및 그 하위 분류

K71.0, K71.1, K71.10, K71.11, K71.2, K71.3, K71.4, K71.5, K71.50, K71.51, K71.6, K71.7, K71.8, K71.9

#### 나) T52 유기용제의 독성효과 및 그 하위 분류

T52.0, T52.1, T52.2, T52.3, T52.4, T52.8, T52.9

다) T53 지방족 및 방향족탄화수소의 할로겐유도체의 독성효과 및 그 하위 분류

T53.0, T53.1, T53.2, T53.3, T53.4, T53.5, T53.6, T53.7, T53.9

(3) 제외기준

만 18세 미만의 비근로 연령 환자는 제외

2) 연구대상자 선정 결과

(1) 강북삼성병원 응급실 방문환자의 특성 분석

2013년에 5명, 2023년에 5명, 총 10명의 환자가 확인되었으며, 모든 연구 대상자의 주진단명은 Toxic liver disease with hepatitis 이었다. 이 중 유기용제 노출 등의 직업성 간손상 환자로 추정되는 사람은 전혀 없었다.

간염의 원인으로 추정되는 이유들은 구체적으로 다음과 같았다. 한약 복용 부작용이 4명, 간암 및 C형간염 치료중 1명, 잠복결핵 치료중 1명, 급성 담낭염 1명, 페인트 섭취 1명(간기능 검사 정상), 진통소염제 장기 복용 1명 및 원인불명 1명(학교 선생님) 이었다.

(2) 가천대학교 길병원 응급실 방문환자의 특성 분석

2014년부터 2023년까지 총 10년 동안 373건(370명)의 사례가 확인되었다. 이 가운데 동일한 환자가 같은 상병으로 다른 날에 내원하여 중복이 의심되는 사례를 제외하고 최종적으로 230건을 확인하였다.



### Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

## IV. 결론



### Ⅲ. 유기용제와 특이성 간손상

## IV. 결론

### 1. 직업성 특이성 간손상의 임상 특성과 현재까지 알려진 직업적 유해요인

유기용제를 취급하는 근로자에서 갑작스럽게 발생하는 급성 간손상으로 인한 산업재해는 이를 예방하거나 조기에 진단하고 대응하지 못한 산업보건 체계와 관련한 제한점들은 사업장의 작업환경 정비와 근로자 건강진단 제도의 개선을 통한 지속적인 대비에도 불구하고 충분히 근절되지 못하였다.

특이성 간손상은 특정 약물이나 물질에 대하여 개인의 선천적인 감수성과 관련하여 나타나는 예측 불가능한 과민 반응으로 약물 부작용과 관련하여 알려진 연구들이 지연형 면역반응과 관련이 있다는 증거들을 제시하고 있다. 이들의 임상적 특징은 ①개인 감수성에 의하여 발병하므로 노출 수준에 따른 발병 예측이 어려우며, ②최초 노출부터 간손상과 관련한 임상 증상이 나타나기 까지 수주~수개월 (1개월 전후) 기간의 잠복기이후 발병하며 ③초기에 노출 중단시 대부분 완전히 회복 가능하나, 재노출 시에는 더 단기간에 심각한 간손상이 발생할 가능성이 있다는 것이다.

개인 특이성에 의한 발병을 노출 이전에 일관적인 검사로 예측하는 것은 현실적으로 매우 제한적으로 호발 약물 중심으로 특이성 간손상 발병에 대한 조기 대응이 중요하다. 직업성 간손상 또한 약물과 마찬가지로 생체이물이 체내 들어와서 발생하는 것으로 약물로 인한 특이성 반응과 유사한 임상 양상이 나타난다. 따라서 호발물질들을 위주로 노출 초기에 적절한 대응이 중요하며, 알려진 직업적 유해요인들은 DMF, DMAc, TCE, Chloroform, HCFC-123 등이 있다.

## 2. 현행 제도 점검

국내 산업보건 체계의 근간은 정기적인 근로자 건강진단과 유해요인에 대한 생물학적 노출지표의 측정 및 작업환경 측정이라고 할 수 있다. 건강진단과 작업환경측정에서 간손상에 대한 접근은 ①유해요인의 누적된 노출로 인한 간의 기능 저하와 ②열악한 작업환경 혹은 안전 사고로 인한 급성 중독을 예방하기 위한 관점에서 정기적인 건강진단 및 작업환경 측정과 작업 물질 안전 관리 및 교육을 바탕으로 대책이 수립되어왔으며, 6개월 혹은 1년 간격의 정기적인 간기능 평가와 건강진단은 노출 초기에 잠복기를 거쳐 발생하는 특이성 간손상 반응을 선별하기에는 제한적이다.

다만, DMF와 DMAc의 경우 노출 초기 발생할 수 있는 간손상에 대한 사례들이 널리 알려진 물질로 배치전 건강진단 이후 1개월 이내에 정기 특수건강진단을 시행하도록 하고 있다.

근로자 특수건강진단을 통한 직업성 질환의 발견이 제한적일 경우 대단위의 감시체계의 필요성이 대두되기도 하고 있으나, 기존의 산업안전보건연구원이 시행한 감시체계는 환례정의가 명확하지 않을 경우 원하는 질병을 확인하기 어려워 제도 시행 초기 목적과 괴리된 질병들을 추계하거나, 신고 건수에 대한 보상시스템이 효율적이지 않아 충분히 신고가 되지 않거나 사례정의에 충분히 도달하지 않는 사례들이 포함되는 제한점이 있었으므로 특이성 질환에 대한 충분한 사례정의 없는 감시체계의 효율성은 매우 낮을 것으로 판단된다. 특히 직업성 간손상 의심 사례의 실제 내원 비중이 매우 작기 때문에 기존의 감시체계 혹은 이와 유사한 제도를 재가동하여 특이성 직업성 간손상의 발견에 활용하는 것은 여러 속고가 필요하다.

### 3. 특수건강진단제도 정비

특수건강진단이 시행 초기에 이미 DMF와 관련한 지연형 간손상에 대한 위험성이 알려져 있었으며, DMF 보다는 시기가 늦어졌으나, DMAc 역시 제도 정비 초기에 간독성에 대하여 알려져 DMF와 DMAc는 특수건강진단 초기부터 노출 전후로 조기 건강진단을 시행하여왔다.

DMF와 DMAc 이외에도 배치전 건강진단 이후에 특수건강진단 주기가 단축되어 시행하는 물질들이 있다. 2개월 이내에 벤젠 이내에 배치 후 첫 건강진단을 시행하여야하며, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 사염화탄소, 아크릴로니트릴, 염화비닐에 대해서는 3개월 이내에 시행하여야 한다. 이 물질들의 노출 후 첫 건강진단 주기가 단축된 것은 특수건강진단 초기 독일의 자료를 참고한 것으로 현시점에서 추가적인 물질들의 특수건강진단 주기를 단축을 할 수 없는 의학적 근거는 발견할 수 없었다.

이에 \*TCE, Chloroform의 노출 이후 첫 특수건강진단 주기를 1-2개월 이내로 단축시키는 것을 제안한다. 아울러 \*HCFC-123의 경우 특수건강진단 유해 요인에 포함되지 않고 있어 이에 대하여 배치 후 1-2개월 이내에 간기능 평가를 포함하는 건강진단을 시행하는 것을 제안한다.

또한 특이성 간독성을 관찰하기 위해서는 유해요인 노출 이전의 건강상태 보다는 업무 배치 이후 임상 양상의 관찰이 필요하여 현행 특수건강진단 체계가 유용하게 활용되기 위해서는 \*배치전 건강진단을 시행하는 근로자가 현재 업무를 시작한 상태인지, 과거 유사한 업무를 수행한 적이 있는지 (간독성 의심 물질 노출력이 있는지) 반드시 파악하고, \*배치 후 (간독성 의심 물질 노출 후) 최초로 시행하는 특수건강진단 시기를 적절히 하는 것이 필요하다.

#### 4. 네트워크 구축 활용 방안

이미 알려져 있는 물질들을 중심으로 이미 구축되어있는 네트워크인 직업 병 안심센터 등에서 명확한 특이성 직업성 간손상의 환례정의를 바탕으로의 발굴 가능성에 대해서 시행 가능성을 논의해볼 수 있을 것으로 판단한다.

이밖에도 감시체계 보고원을 다양화 하여, 외국인 근로자 관련 단체 등과 연계하거나, 유기용제 취급 사업장에서 사업주의 진료비 보존 등을 통한 감시 체계를 구축하는 것을 제안한다.

## 참고문헌

- ACGIH. (1986). Dimethylformamide, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH
- Agal, S., Baijal, R., Pramanik, S., Patel, N., Gupte, P., Kamani, P., & Amarapurkar, D. (2005). Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 20(11), 1745–1752.
- Aithal, G. P., Ramsay, L., Daly, A. K., Sonchit, N., Leathart, J. B., Alexander, G., . . . Day, C. P. (2004). Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology*, 39(5), 1430–1440.
- Aleo, M. D., Luo, Y., Swiss, R., Bonin, P. D., Potter, D. M., & Will, Y. (2014). Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology*, 60(3), 1015–1022.
- Anagnostopoulos, G., Sakorafas, G. H., Grigoriadis, K., Margantinis,

- G., Kostopoulos, P., Tsiakos, S., & Arvanitidis, D. (2004). Hepatitis caused by occupational chronic exposure to trichloroethylene. *Acta Gastroenterol Belg*, 67(4), 355–357.
- Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., . . . Kaplowitz, N. (2019). Drug-induced liver injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 58.
- Bell, L. N., & Chalasani, N. (2009). Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 29(4), 337–347.
- Björnsson, E., Kalaitzakis, E., & Olsson, R. (2007). The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(12), 1411–1421.
- Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7), 1419–1425, 1425.e1411–1413; quiz e1419–1420.
- Bolt, H. M., Roos, P. H., & Thier, R. (2003). The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *International archives of occupational and environmental health*, 76, 174–185.
- Bond, G. R. (1996). Hepatitis, rash and eosinophilia following

trichloroethylene exposure: a case report and speculation on mechanistic similarity to halothane induced hepatitis. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34(4), 461–466.

Brautbar, N., & Williams II, J. (2002). Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *International journal of hygiene and environmental health*, 205(6), 479–491.

Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2013). Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*, 37(1), 3–17.

Buylaert, W., Calle, P., De Paepe, P., Verstraete, A., Samyn, N., Vogelaers, D., . . . Belpaire, F. (1996). Hepatotoxicity of N, N-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with the veterinary euthanasia drug T-61. *Hum Exp Toxicol*, 15(8), 607–611. doi:10.1177/096032719601500801

Chalasani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., . . . Barnhart, H. (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340–1352. e1347.

Chalasani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., . . . Serrano, J. (2015). Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340–1352.e1347.

Chalasani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B.,

- Davern, T., Serrano, J., . . . Rochon, J. (2008). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 135(6), 1924–1934, 1934.e1921–1924.
- Chalasani, N. P., Maddur, H., Russo, M. W., Wong, R. J., & Reddy, K. R. (2021). ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*, 116(5), 878–898.
- Chen, M., Borlak, J., & Tong, W. (2013). High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*, 58(1), 388–396.
- Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R. J., & Lucena, M. I. (2015). Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *Journal of hepatology*, 63(2), 503–514.
- Cheong, H. K., Kim, E. A., Choi, J. K., Choi, S. B., Suh, J. I., Choi, D. S., & Kim, J. R. (2007). Grand rounds: an outbreak of toxic hepatitis among industrial waste disposal workers. *Environ Health Perspect*, 115(1), 107–112.
- Choi, S. H., Lee, S. W., Hong, Y. S., Kim, S. J., Moon, S. W., & Moon, J. D. (2006). Diagnostic radiopacity and hepatotoxicity following chloroform ingestion: a case report. *Emerg Med J*, 23(5), 394–395.
- Christ, D. D., Satoh, H., Kenna, J. G., & Pohl, L. R. (1988).

Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross-sensitization between enflurane and halothane. *Drug Metab Dispos*, 16(1), 135–140.

Chung, H. K., Kang, S.-K., Rhee, K.-Y., & Jang, J.-Y. (1992). Evaluation of biological metabolites among the workers exposed to dimethylformamide. *Korean J Occup Environ Med*, 4, 144–150.

Chung, W.-H., Hung, S.-I., Hong, H.-S., Hsieh, M.-S., Yang, L.-C., Ho, H.-C., . . . Chen, Y.-T. (2004). A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*, 428(6982), 486–486.

Cirulli, E. T., Nicoletti, P., Abramson, K., Andrade, R. J., Bjornsson, E. S., Chalasani, N., . . . Lucena, M. I. (2019). A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 156(6), 1707–1716. e1702.

Cohen, C., & Frank, A. L. (1994). Liver disease following occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane: a case report. *Am J Ind Med*, 26(2), 237–241.

Colombo, M., La Vecchia, C., Lotti, M., Lucena, M. I., Stove, C., Paradis, V. et al. (2019). EASL clinical practice guideline: occupational liver diseases. *Journal of hepatology*, 71(5), 1022–1037.

Cordes, D. H., Brown, W. D., & Quinn, K. M. (1988). Chemically induced hepatitis after inhaling organic solvents. *West J Med*, 148(4), 458–460.

- Coureau, E., Fontana, L., Lamouroux, C., Pelissier, C., & Charbotel, B. (2021). Is isocyanate exposure and occupational asthma still a major occupational health concern? Systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(24), 13181.
- Daly, A. K. (2013). Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome medicine*, 5, 1–12.
- Daly, A. K., & Day, C. P. (2012). Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug metabolism reviews*, 44(1), 116–126.
- Daly, A. K., Donaldson, P. T., Bhatnagar, P., Shen, Y., Pe'er, I., Floratos, A., . . . Nelson, M. R. (2009). HLA-B\* 5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature genetics*, 41(7), 816–819.
- Danan, G., & Teschke, R. (2015). RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 14.
- de Boer, Y. S., Kosinski, A. S., Urban, T. J., Zhao, Z., Long, N., Chalasani, N., . . . Network, D.-I. L. I. (2017). Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 103–112. e102.
- Diller, W. F. (2002). Frequency and trends of occupational asthma due to toluene diisocyanate: a critical review. *Applied occupational and environmental hygiene*, 17(12), 872–877.

Donnelly, M. C., Davidson, J. S., Martin, K., Baird, A., Hayes, P. C., & Simpson, K. J. (2017). Acute liver failure in Scotland: changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish Look-Back Study). *Aliment Pharmacol Ther*, 45(6), 833–843.

FDA. (2019). FDA Approves New Treatment for Adults with Partial-Onset Seizures. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-partial-onset-seizures>

Fontana, R. J., Liou, I., Reuben, A., Suzuki, A., Fiel, M. I., Lee, W., & Navarro, V. (2023). AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*, 77(3), 1036–1065.

Foureau, D., Walling, T., Maddukuri, V., Anderson, W., Culbreath, K., Kleiner, D., . . . Fontana, R. (2015). Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 180(1), 40–51.

Friis, H., & Andreasen, P. B. (1992). Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med*, 232(2), 133–138.

Furst, S. M., Luedke, D., Gaw, H. H., Reich, R., & Gandolfi, A. J. (1997). Demonstration of a cellular immune response in halothane-exposed guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 143(2), 245–255.

- Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz, M., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2020). Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*, 94(10), 3381–3407.
- Gemma, S., Ade, P., Sbraccia, M., Testai, E., & Vittozzi, L. (1996). In vitro quantitative determination of phospholipid adducts of chloroform intermediates in hepatic and renal microsomes from different rodent strains. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2(2-3), 233–242.
- Gomes, E. R., & Demoly, P. (2005). Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(4), 309–316.
- Gong, W., Liu, X., & Zhu, B. (2016). Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis*, 8(6), E408–411.
- Goon, A. T., Lee, L. T., Tay, Y. K., Yosipovitch, G., Ng, S. K., & Giam, Y. C. (2001). A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*, 137(3), 274–276.
- Hamada, M., Abe, M., Tokumoto, Y., Miyake, T., Murakami, H., Hiasa, Y., . . . Onji, M. (2009). Occupational liver injury due to N,N-dimethylformamide in the synthetics industry. *Intern Med*, 48(18), 1647–1650.
- Harrison, R., Letz, G., Pasternak, G., & Blanc, P. (1987). Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane. *Ann Intern Med*, 107(4), 466–468.

- Hinson, J. A., Roberts, D. W., & James, L. P. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Adverse drug reactions*, 369-405.
- Hoet, P., Graf, M. L., Bourdi, M., Pohl, L. R., Duray, P. H., Chen, W., . . . Lison, D. (1997). Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. *Lancet*, 350(9077), 556-559.
- Holt, M., & Ju, C. (2010). Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol*(196), 3-27.
- Huang, H., Kamijima, M., Wang, H., Li, S., Yoshikawa, T., Lai, G., . . . Takeuchi, Y. (2006). Human herpesvirus 6 reactivation in trichloroethylene-exposed workers suffering from generalized skin disorders accompanied by hepatic dysfunction. *Journal of Occupational Health*, 48(6), 417-423.
- Hung, S.-I., Chung, W.-H., Liou, L.-B., Chu, C.-C., Lin, M., Huang, H.-P., . . . Hong, H.-S. (2005). HLA-B\* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(11), 4134-4139.
- Hussaini, S. H., O'Brien, C. S., Despott, E. J., & Dalton, H. R. (2007). Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 19(1), 15-20.
- Hutchens, K. S., & Kung, M. (1985). "Experimentation" with

- chloroform. *Am J Med*, 78(4), 715–718.
- Hwang, J. H., & Kim, J. I. (2022). A case report of toxic hepatitis caused by chloroform in automotive parts manufacturer coating process. *Ann Occup Environ Med*, 34, e22.
- Inman, W. H., & Mushin, W. W. (1974). Jaundice after repeated exposure to halothane: an analysis of Reports to the Committee on Safety of Medicines. *Br Med J*, 1(5896), 5–10.
- Ito, D., Tanaka, T., Akamatsu, N., Ito, K., Hasegawa, K., Sakamoto, Y., . . . Kokudo, N. (2016). Recurrent Acute Liver Failure Because of Acute Hepatitis Induced by Organic Solvents: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, 95(1), e2445.
- Jang, B., Choi, G. H., Jang, H. Y., Ahn, S., Choi, J. K., Kim, S., . . . Jeong, S. H. (2020). A case of autoimmune hepatitis after occupational exposure to N, N-dimethylformamide. *Journal of Korean Medical Science*, 35(28).
- Jang, B. O., Choi, G. H., Jang, H. Y., Ahn, S., Choi, J. K., Kim, S., . . . Jeong, S. H. (2020). A Case of Autoimmune Hepatitis after Occupational Exposure to N,N-Dimethylformamide. *J Korean Med Sci*, 35(28), e228.
- Jayaweera, D., Islam, S., Gunja, N., Cowie, C., Broska, J., Poojara, L., . . . Isbister, G. K. (2017). Chloroform ingestion causing severe gastrointestinal injury, hepatotoxicity and dermatitis confirmed with plasma chloroform concentrations. *Clin Toxicol (Phila)*, 55(2), 147–150.

- Jee, A., Sernoskie, S. C., & Uetrecht, J. (2021). Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Mechanistic and Clinical Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2954.
- Joson, F. (1998). Technical report. Philippine Overseas Employment Administration–Occupational Safety and Health Center mission to Taipei, Taiwan. Stevens Johnson syndrome (SJS) cases among Filipina workers in Chupei and Dapon plants, Philips Electronics Industries.
- Jung, H. G., Kim, H. H., Song, B. G., & Kim, E. J. (2012). Trichloroethylene hypersensitivity syndrome: a disease of fatal outcome. *Yonsei medical journal*, 53(1), 231–235.
- Jung, S. J., Lee, C. Y., Kim, S. A., Park, K. S., Ha, B. G., Kim, J., . . . Choi, T. (2007). Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol (Phila)*, 45(5), 435–439. doi:10.1080/15563650601117897
- Kalsi, S. S., Wood, D. M., Stephen Waring, W., & Dargan, P. I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Open Access Emergency Medicine*, 69–76.
- Kamijima, M., Hisanaga, N., Wang, H., & Nakajima, T. (2007). Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities. *International archives of occupational and environmental health*, 80, 357–370.

- Kan, Y. M., Lau, C. F., Chan, W. C., Chan, W. S., Tung, Y. M., & Loo, C. K. (2014). An outbreak of refrigerant-induced acute hepatitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 20(6), 548–551.
- Kang, Y. J., Ahn, J., & Hwang, Y.-I. (2014). Acute liver injury in two workers exposed to chloroform in cleanrooms: a case report. *Annals of occupational and environmental medicine*, 26, 1–6.
- Kang, Y. J., Lee, J., Ahn, J., Park, S., Shin, M. Y., & Lee, H. W. (2018). Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome: Should Be Considered When Diagnosing DRESS Syndrome. *jkms*, 33(14), 0–0.
- Karkhanis, J., Verna, E. C., Chang, M. S., Stravitz, R. T., Schilsky, M., Lee, W. M., . . . Group, A. L. F. S. (2014). Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*, 59(2), 612–621.
- Keisu, M., & Andersson, T. (2010). Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Adverse drug reactions*, 407–418.
- Kennedy, G. L. (1986). Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug and chemical toxicology*, 9(2), 147–170.
- Kim, H. (2008). A case of acute toxic hepatitis after suicidal chloroform and dichloromethane ingestion. *Am J Emerg Med*, 26(9), 1073 e1073–1076.

- Kim, K. W., Park, H. D., Jang, K., & Ro, J. (2018). Exposure Assessment for Toxic Hepatitis Caused by HCFC-123. *Saf Health Work*, 9(3), 356–359.
- Knowles, S. R., Shapiro, L., & Shear, N. H. (1996). Serious adverse reactions induced by minocycline: report of 13 patients and review of the literature. *Archives of dermatology*, 132(8), 934–939.
- Koch, L. (2010). Therapy: Propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children. *Nat Rev Endocrinol*, 6(8), 416.
- Kogi, K., Costa, G., Rogers, B., Lavicoli, S., Kawakami, N., Lehtinen, S., . . . Weasterholm, P. (2014). *Internacional Code Of Ethics-For Occupational Health Profesionales*. Commission internationale de la Santé au Travail.
- Kubo, S., Matsuzaki, K., Seki, T., Ohsawa, M., Kumagai, S., & Endo, G. (2015). Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. *J Occup Health*, 57(1), 87–90.
- Kubo, S., Matsuzaki, K., Seki, T., Ohsawa, M., Kumagai, S., & Endo, G. (2015). Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. *J Occup Health*, 57(1), 87–90. doi:10.1539/joh.14-0122-CS
- Larrey, D. (2002). Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*, 22(2), 145–155. doi:10.1055/s-2002-30105
- Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E.,

- Hynan, L. S., . . . Lee, W. M. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), 1364-1372.
- Leads from the MMWR. Outbreak of occupational hepatitis-Connecticut. (1987). *JAMA*, 257(11), 1453-1454.
- Lee, C.-Y., Jung, S.-J., Kim, S., Park, K.-S., & Ha, B.-G. (2006). Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occupational and environmental medicine*, 63(10), 688-693.
- Lee DG, L. C., Jang KH, Chae HJ, Moon JD. (2012). A Suspicious Case of Chloroform Induced Acute Toxic Hepatitis in Laboratory Worker. *Korean J Occup Environ Med*, 24(3), 304-310.
- Lee, W. M., Hynan, L. S., Rossaro, L., Fontana, R. J., Stravitz, R. T., Larson, A. M., . . . Robuck, P. R. (2009). Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 137(3), 856-864, 864.e851.
- Lee, W. M., Larrey, D., Olsson, R., Lewis, J. H., Keisu, M., Auclert, L., & Sheth, S. (2005). Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug safety*, 28, 351-370.
- Li, H., Dai, Y., Huang, H., Li, L., Leng, S., Cheng, J., . . . Zhang, X. (2007). HLA-B\* 1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among

workers in China. *Environmental health perspectives*, 115(11), 1553–1556.

Lin, C. H., Du, C. L., Chan, C. C., & Wang, J. D. (2005). Saved by a material safety data sheet. *Occup Med (Lond)*, 55(8), 635–637.

Lionte, C. (2010). Lethal complications after poisoning with chloroform—case report and literature review. *Hum Exp Toxicol*, 29(7), 615–622.

European Associatino for the Study of Liver (2021). *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update*. *J Hepatol*, 75(3), 659–689.

MADDREY, W. C., & Boitnott, J. K. (1973). Isoniazid hepatitis. *Annals of Internal Medicine*, 79(1), 1–12.

Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G., & Malaguarnera, M. (2012). Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol*, 18(22), 2756–2766.

Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*, 19(1), 38–54.

Marino, G., Anastopoulos, H., & Woolf, A. D. (1994). Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J Occup Med*, 36(6), 637–641.

- Martin, J. L., Kenna, G. J., Martin, B. M., Thomassen, D., Reed, G. F., & Pohl, L. R. (1993). Halothane hepatitis patients have serum antibodies that react with protein disulfide isomerase. *Hepatology*, 18(4), 858–863.
- Masson, M. J., & Uetrecht, J. P. (2004). Tolerance induced by low dose D-penicillamine in the brown Norway rat model of drug-induced autoimmunity is immune-mediated. *Chemical research in toxicology*, 17(1), 82–94.
- McCunney, R. J. (1988). Diverse manifestations of trichloroethylene. *Br J Ind Med*, 45(2), 122–126.
- Metushi, I. G., Sanders, C., Group, A. L. S., Lee, W. M., & Uetrecht, J. (2014). Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure. *Hepatology*, 59(3), 1084–1093.
- Metushi, I. G., Zhu, X., Chen, X., Gardam, M. A., & Uetrecht, J. (2014). Mild isoniazid-induced liver injury in humans is associated with an increase in Th17 cells and T cells producing IL-10. *Chemical research in toxicology*, 27(4), 683–689.
- Mills, E. L., Kelly, B., & O'Neill, L. A. (2017). Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nature immunology*, 18(5), 488–498.
- Naisbitt, D. J., Olsson-Brown, A., Gibson, A., Meng, X., Ogese, M. O., Tailor, A., & Thomson, P. (2020). Immune dysregulation increases the incidence of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Allergy*, 75(4), 781–797.

- Nakajima, T., Wang, H., Ito, Y., Naito, H., Wang, D., Zhao, N., . . . Kamijima, M. (2018). Exposure reconstruction of trichloroethylene among patients with occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Ind Health*, 56(4), 300–307.
- Nakajima, T., Yamanoshita, O., Kamijima, M., Kishi, R., & Ichihara, G. (2003). Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposure: a review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes. *Journal of Occupational Health*, 45(1), 8–14.
- Nakayama, H., Kobayashi, M., Takahashi, M., Ageishi, Y., & Takano, T. (1988). Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis*, 19(1), 48–51.
- Natoli, G., & Ostuni, R. (2019). Adaptation and memory in immune responses. *Nat Immunol*, 20(7), 783–792.
- Oh, S. S., & Kim, K. S. (2010). Occupational asthma in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 25(Suppl), S20.
- Omae, K., Takebayashi, T., Tanaka, S., Sasaki, K., Miyauchi, H., Kabe, I., . . . Shibaki, H. (2000). Acute and recurrent hepatitis induced by 2, 2-dichloro-1, 1, 1-trifluoroethane (HCFC-123). *Journal of Occupational Health*, 42(5), 235–238.
- Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schiødt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H., . . . Lee, W. M. (2002). Results of a

- prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 137(12), 947–954.
- Ott, M. G., Diller, W., & Jolly, A. T. (2003). Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace: a discussion of exposure–response relationships. *Critical reviews in toxicology*, 33(1), 1–59.
- Panetta, M., Brightmore, A., & Waring, W. S. (2019). Delayed onset of liver injury after intentional chloroform overdose: a case report and literature review. *Acute Med*, 18(3), 192–196.
- Pantucharoensri, S., Boontee, P., Likhitsan, P., Padungtod, C., & Prasartsansoui, S. (2004). Generalized eruption accompanied by hepatitis in two Thai metal cleaners exposed to trichloroethylene. *Ind Health*, 42(3), 385–388.
- Phillips, E., & Mallal, S. (2009). Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Molecular diagnosis & therapy*, 13, 1–9.
- Phoon, W., Chan, M. O., Rajan, V., Tan, K., Thirumoorthy, T., & Goh, C. (1984). Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact dermatitis*, 10(5), 270–276.
- Phoon, W., Goh, K., Lee, L., Tan, K., & Kwok, S. (1983). Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med J Malaysia*, 30, 31–34.
- Pozzi, C., Marai, P., Ponti, R., Dell'Oro, C., Sala, C., Zedda, S. et

al. (1985). Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. *Br J Ind Med*, 42(11), 770–772.

Rao, K. N., Virji, M. A., Moraca, M. A., Diven, W. F., Martin, T. G., & Schneider, S. M. (1993). Role of serum markers for liver function and liver regeneration in the management of chloroform poisoning. *J Anal Toxicol*, 17(2), 99–102.

Redlich, C. A., Beckett, W. S., Sparer, J., Barwick, K. W., Riely, C. A., Miller, H. et al. (1988). Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*, 108(5), 680–686.

Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. (2002). *Annals of Internal Medicine*, 137(12), 947–954.

Roth, R. A., & Ganey, P. E. (2010). Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity—two villains or one? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(3), 692–697.

Salazar-Paramo, M., Rubin, R. L., & Garcia-De La Torre, I. (1992). Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid. *Annals of the rheumatic diseases*, 51(9), 1085–1087.

Satoh, H., Fukuda, Y., Anderson, D. K., Ferrans, V. J., Gillette, J. R., & Pohl, L. R. (1985). Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental*

- Therapeutics, 233(3), 857–862.
- Schattner, A., & Malnick, S. D. (1990). Anicteric hepatitis and uveitis in a worker exposed to trichloroethylene. *Postgrad Med J*, 66(779), 730–731.
- Schroeder, H. G. (1965). Acute and delayed chloroform poisoning. A case report. *Br J Anaesth*, 37(12), 972–975.
- Schulte, P., & Howard, J. (2011). Genetic susceptibility and the setting of occupational health standards. *Annual review of public health*, 32(1), 149–159.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet et al. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 36(2), 451–455.
- Shapiro, M. A., & Lewis, J. H. (2007). Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*, 11(3), 477–505, v.
- Shin, M. Y., Park, J. S., Park, H. D., & Lee, J. (2018). HCFC-123-induced toxic hepatitis and death at a Korean fire extinguisher manufacturing facility: a case series. *Ann Occup Environ Med*, 30, 20.
- Sperling, M. R., Klein, P., Aboumatar, S., Gelfand, M., Halford, J. J., Krauss, G. L. et al. (2020). Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*, 61(6), 1099–1108.

- Sridhar, N., Krishnakishore, C., Sandeep, Y., Sriramnaveen, P., Manjusha, Y., & Sivakumar, V. (2011). Chloroform poisoning—a case report. *Ren Fail*, 33(10), 1037–1039.
- Stevens, J. L., & Baker, T. K. (2009). The future of drug safety testing: expanding the view and narrowing the focus. *Drug discovery today*, 14(3–4), 162–167.
- Stirnimann, G., Kessebohm, K., & Lauterburg, B. (2010). Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly*, 140, w13080.
- Suehiro, Y., Uchida, T., Tsuge, M., Murakami, E., Miki, D., Kawaoka et al. (2023). Acute liver injury in a non-alcoholic fatty liver disease patient with chloroform exposure: a case report. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 16(2), 250–253.
- Takebayashi, T., Kabe, I., Endo, Y., Tanaka, S., Miyauchi, H., Nozi, K. et al. Omae, K. (1999). Acute liver dysfunction among workers exposed to 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123): a case report. *Appl Occup Environ Hyg*, 14(2), 72–74.
- Takebayashi, T., Kabe, I., Endo, Y. i., Tanaka, S., Miyauchi, H., Nozi, K. et al. (1998). Exposure to 2, 2-dichloro-1, 1, 1-trifluoroethane (HCFC-123) and acute liver dysfunction: a causal inference. *J Occup Health*, 40(4), 334–338.
- Takebayashi, T., Kabe, I., Tanaka, S., Miyauchi, H., Nozi, K., Takahashi, K., & Omae, K. (1998). Acute liver dysfunction

- among workers exposed to 2, 2-dichloro-1, 1, 1-trifluoroethane (HCFC-123): a case report. *J Occup Health*, 40(3), 169-170.
- Teschke, R., & Uetrecht, J. (2021). Mechanism of idiosyncratic drug induced liver injury (DILI): unresolved basic issues. *Ann Transl Med*, 9(8), 730.
- Tolman, K. G., & Dalpiaz, A. S. (2013). Occupational and environmental hepatotoxicity. In *Drug-induced liver disease* (pp. 659-675): Elsevier.
- Uetrecht, J., & Naisbitt, D. J. (2013). Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacological reviews*, 65(2), 779-808.
- Uetrecht, J. P. (1999). New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the “danger hypothesis” and innate immune system. *Chemical research in toxicology*, 12(5), 387-395.
- Urban, T. J., Nicoletti, P., Chalasani, N., Serrano, J., Stolz, A., Daly, A. K. et al. (2017). Minocycline hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of HLA-B\* 35: 02 as a risk factor. *Journal of hepatology*, 67(1), 137-144.
- Usui, T., Meng, X., Saide, K., Farrell, J., Thomson, P., Whitaker, P et al. (2017). From the cover: characterization of isoniazid-specific T-cell clones in patients with anti-tuberculosis drug-related liver and skin injury. *Toxicological sciences*, 155(2), 420-431.

- Vlad, I. A., Armstrong, J., & Gault, A. (2014). A painless burn: systemic toxicity after dermal exposure to chloroform. *Emerg Med Australas*, 26(6), 648–649.
- Waddington, J. C., Ali, S.-E., Penman, S. L., Whitaker, P., Hamlett, J., Chadwick, A et al. (2020). Cell membrane transporters facilitate the accumulation of hepatocellular flucloxacillin protein adducts: Implication in flucloxacillin-induced liver injury. *Chemical research in toxicology*, 33(12), 2939–2943.
- Wahlang, B., Beier, J. I., Clair, H. B., Bellis-Jones, H. J., Falkner, K. C., McClain, C. J. et al. (2013). Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicologic pathology*, 41(2), 343–360.
- Watanabe, H. (2011). Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: A severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *The Journal of Dermatology*, 38(3), 229–235.
- Watkins, P. B. (2015). How to diagnose and exclude drug-induced liver injury. *Digestive Diseases*, 33(4), 472–476.
- Zimmerman, H. J. (1999). *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Zimmerman, H. J. (2000). Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*, 4(1), 73–96, vi.
- 강성규. (2019). *직업성 급성중독 관리체계 운영*. 한국산업안전보건공단

- 강성규, 장재연, 이경용, 정호근. (1991). 디메틸포름아미드에 의한 간기능 장애에 관한 연구. 대한산업의학회지, 3(1), 58-64.
- 강성규, 지영구, 안연순, 김형옥, 하미나, 권호장 등. (2001). 전국 단위 감시체계의 현황과 전망. 대한산업의학회지 제, 13(2).
- 고용노동부. (1988). 노동부 고시 제88-69호, 유해물질의 허용 농도. 고용노동부
- 고용노동부. (2023). 2022년 산업재해현황분석 (산업재해보상보험법에 의한 업무상 재해를 중심으로). 고용노동부
- 김기웅, 최정근, 김태균, 송문기, 고경선, 손남석 등. (1996). Dimethylformamide 가 사람 혈청의 과산화지질 농도와 Superoxide dismutase 활성도 변화에 미치는 영향. 한국독성학회지, 12(1), 1-8.
- 김성아. (2002). 유해인자에 의한 건강영향과 관리 -디메틸포름아미드-. 한국 산업안전보건공단
- 김수근, 정규철, 이수근. (1995). 디메틸포름아미드 (DMF) 폭로가 원인으로 추정되는 전격성간염 1 예. 대한산업의학회지, 7(1), 186-190.
- 김양호. (1999). 특수건강진단제도개선연구 최종결과 보고서-유해인자별 건강진단방법 세부지침 개발을 중심으로-. 한국산업안전보건공단
- 김은아, 강충원, 최현정, 이승규. (2012). 한국의 직업병 감시체계. 한국산업 안전보건공단
- 대법원. (2007). 2009. 7. 9. 선고 2007두15391 [특수건강진단기관지정취소]. Retrieved from <https://mglaw.scourt.go.kr/wsjs/panre/sjs100.do?contId=1969843>

- 산업보건연구원. (1997). DMF 취급 근로자의 전격성 간염에 의한 사망사건에 대한 역학조사 보고서. 한국산업안전보건공단
- 산업안전보건연구원. (1999). 필리핀 소재 한국 현지법인 K-P사에 대한 역학조사(기술지원)결과 보고서. 한국산업안전보건공단
- 산업안전보건연구원. (2008). 국내 스티븐존슨증후군의 임상 특징 및 발생 양상. 한국산업안전보건공단
- 산업안전보건연구원. (2022). 금속제품 세척제 관련 화학물질 규제변화의 영향조사 및 개선방안 마련 -할로겐화 유기용제 세척액 중심으로. 한국산업안전보건공단
- 산업안전보건연구원. (2023). 근로자건강진단 실무지침 제1권 특수건강진단 개요. 한국산업안전보건공단
- 신상도. (2011). 응급실 기반 직업성 손상 감시체계 구축 및 운영연구. 한국산업안전보건공단.
- 이권섭, 조지훈, 최보경, 이혜림, 변상훈. (2018). HCFC-123 의 급성 독성간질환 발생 사례에 따른 노출기준 및 법 관리 필요성 권고. 한국산업보건학회지, 28(1), 80-90.
- 이대광, 이창환, 장근호, 채홍재, 문재동. (2012). 실험실 근로자에게 클로로포름에 의해 유발된 것으로 추정되는 독성간염 1 예. 대한직업환경의학회지, 24(3), 304-310.
- 이원철, 강영중, 강모열, 최광현. (2020). 질병자의 작업관리지침 개발연구 (간질환 등). 한국산업안전보건공단
- 장용석, 윤성용, 조성용, 최태성, 유재영, 우극현 등. (2006). 합성섬유제조업체 Dimethylacetamide 노출 근로자들의 독성 간손상 발생률. 대

한직업환경의학회지, 18(3), 246-254.

조민경, 강동윤, 강혜련. (2019). 약물 이상반응. Journal of the Korean Medical Association/Taehan Uisa Hyophoe Chi, 62(9).

최태성, 우극현, 김진석, 박완섭, 함정오, 정상재, 유재영. (2001). 직업적 디메틸아세트아미드 (Dimethylacetamide) 노출에 의해 집단적으로 발생한 독성간염. 대한산업의학회지 제, 13(2).

한국산업안전보건공단. (2007). 화학물질 유통·사용 실태조사 결과보고서. 한국산업안전보건공단



---

## Abstract

### Study on Idiosyncratic Liver Injury in Workers Exposed to Organic Solvents

This study examines occupational liver injury in workers exposed to organic solvents, such as cleaning agents, with a focus on occupational liver toxicity caused by idiosyncrasy. Despite improvements in workplace safety and regular health screenings, acute liver damage continues to occur. Occupational liver injury can result not only from direct toxic exposure but also from idiosyncratic reactions, where an individual's genetic predisposition plays a key role. These reactions often occur after a latency period and do not follow a predictable dose-response relationship, making traditional prevention methods, such as exposure limits and health checks, insufficient.

The research reviews idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) mechanisms, focusing on chemicals like DMF, DMAc, TCE, HCFC-123, and Chloroform. These substances are also associated with immune-mediated liver damage, in new or recently exposed workers, showing a latency period of about a month. While most

recover upon stopping exposure, re-exposure can lead to more severe outcomes. Specific genetic factors, such as HLA typing in TCE exposure, have been linked to heightened risk.

The study highlights the difficulty in diagnosing idiosyncratic liver injuries early, as no reliable tests exist, and such cases are rare (under 10 per 100,000). While current health screening protocols like shortened intervals for DMF and DMAc are in place, there is room for improvement. Monitoring liver function within two months of exposure and establishing a long-term surveillance network could help identify and prevent future incidents.

In conclusion, early detection and appropriate health monitoring for workers exposed to high-risk chemicals are crucial to preventing severe liver injuries associated with idiosyncrasy.

**Key words :**

Occupational liver injury, Idiosyncratic occupational liver injury, Organic solvents



## 연구진

연구기관 : (의)삼성의료재단 강북삼성병원

연구책임자 : 이원철 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 강영중 (건강관리센터장,  
근로복지공단 인천병원)

연구원 : 김남희 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 서은혜 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 우재혁 (부교수, 가천대학교  
길병원)

연구원 : 조성민 (조교수, 강북삼성병원)

연구원 : 이고은 (원장, 한국GM  
부평부속의원)

연구보조원 : 김다정 (연구원, 강북삼성병원)

연구상대역 : 오종협 (과장, 직업건강연구실)

## 연구기간

2024. 05. 10. ~ 2024. 10. 31.

본 연구는 산업안전보건연구원의 2024년도 위탁연구 용역사업에 의한 것임

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,  
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을  
알려드립니다.

산업안전보건연구원장

세척제 등 유기용제 노출 근로자 특별성 간독성 연구  
(2024-산업안전보건연구원-000)

발행일 : 2024년 00월 00일

발행인 : 산업안전보건연구원 원장 박승현

연구책임자 : (의)삼성의료재단 강북삼성병원 조교수 이원철

발행처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주소 : (44429) 울산광역시 중구 중가로 400

전화 : 052-703-0000

팩스 : 052-703-0000

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>

I S B N : 978-89-93948-00-00

공공인쇄물 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체