

연구보고서

만성퇴행성신경질환 환자-대조군 연구

김인아 · 김승현 · 김미경 · 김승원 · 김영서 · 오기욱

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요 약 문

1. 과 제 명 : 만성퇴행성신경질환 환자-대조군 연구

2. 사업기간 : 2016. 4. 1 ~ 2016. 10. 31.

3. 참 여 자 : 용역책임자 김 인 아 (한양대학교)

4. 연구목적 및 필요성

근위축성 측삭경화증 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, 루게릭병)으로 대표되는 척수성 만성퇴행성신경질환은 전 세계적으로 연간 10만 명 당 약 2~3명의 발생률과 약 4~5명의 유병률을 보이는 희귀난치성 질환이다. 직업적 노출 중 ALS의 위험요인으로 연구가 되고 있는 것은 유기용제, 중금속(납, 수은, 아연), 살충제, 전자기장, 격렬한 육체활동(운동선수) 등이 있다. 그러나 대부분 충분한 인과관계가 확립되지 못하였다. 이에 이번 연구에서는 2015년도 연구에 이어서 근위축성측삭경화증 환자군을 정의하고 지역사회기반 환자대조군 연구를 수행하여 관련 위험요인을 파악하고자 하였다. 또한 국민건강보험공단의 2차 자료를 분석하여 우리나라의 근위축성 측삭경화증 환자의 인구학적, 직업적 특성을 파악하고자 하였다. 이를 바탕으로 직업적 노출에 의한 만성퇴행성신경질환 예방과 보상의 방향의 제시가 가능성을 검토하였다.

5. 연구내용 및 방법

2015년 연구를 바탕으로 환자군의 정의, 대조군의 선정 방법, 노출 평가 방법, 조사 방법 등을 결정하고, 개발된 직업적 노출에 대한 평가 도구를 활용하

여 직접 인터뷰 방식의 지역사회기반 짝 지은 환자-대조군 연구를 진행하였다. 짝짓기를 통해 선정된 대조군에 대한 조사 결과를 바탕으로 환자군과 대조군에서의 직업적 위험요인에 대한 노출률의 오즈를 산출하여, 질병과 알려진 직업적 위험요인과의 관련성을 살펴보았다. 다만, 이번 연구 기간과 예산을 감안할 때 설계된 환자-대조군 연구에서 적절한 통계적 검정력 확보에 필요한 연구대상자 확보가 불가능할 것으로 판단되어, 후속 연구에 대한 제안을 추가하였다.

6. 연구결과

연구진은 짝지은 환자-대조군 연구임을 감안하여 연구대상자 수를 산출하였으며 연구진의 정의에 따라 환자군의 경우, 한양대학교병원 신경과 외래를 통해 내원하는 근위축성 측삭경화증(루게릭병) 신환 및 기존 환자를 대상으로 하여 진단 기준에 부합하는 경우에 대하여 연구 목적 및 절차에 대해 설명하고 동의하는 경우 개발한 위험요인 평가도구를 활용하여 면접 조사를 실시하였다. 대조군은 리서치 업체를 통해 환자군의 네 배수를 확보하고 직접 방문을 통한 인터뷰를 진행하였다. 환자군과 연령(± 2 세), 성별, 지역 변수를 개별 매칭하여 대조군을 선발하였으며, 환자군과 대조군에서 노출 평가에 대한 동일한 조사가 이루어질 수 있도록 대면 면접조사 방식을 취하였다.

1차년도와 2차년도 연구기간동안 연구에 참여한 환자군은 총 239명이었다. 남성이 147명으로 여성의 92명에 비해 더 많았으며 조사 당시 연령은 60대가 74명으로 가장 많았고 50대 72명, 50대 미만 58명, 70대 이상 35명 순이었다. 관련성이 의심되는 유해요인 노출과 관련한 취미생활을 하고 있는 경우는 239명 중 107명으로 44.8%였다. 관련성이 의심되는 유해요인에 대한 구체적인 노출력을 확인해 본 결과 취급화학물질에서는 각 물질별 노출률이 환자군과 대조군이 비슷한 비율을 보였으나 페인트/락카/니스/도장에서는 환자군에서의 노출률이 5.9%, 대조군에서의 노출률이 1.3%로 약 4배 이상의 차이를 보였으며 윤

활유에서도 환자군 노출률이 5.0%, 대조군 노출률이 1.5%로 3배 이상, 세척제에서 환자군 노출률이 3.8%, 대조군 노출률이 0.9%로 4배 이상, 기타에서 환자군 노출률이 4.2%, 대조군 노출률이 0.1%로 확연한 차이를 보였다. 취급금속에서는 납에서 환자군 노출률이 4.6%, 대조군 노출률이 0.8%로 5배 이상의 차이를 보였다. 위험업무 종사여부에서는 취급화학물질에서는 모든 물질에서 환자군의 노출률이 높았는데 그 중 특히 심한육체활동에서의 경험률이 환자군에서 14.6%, 대조군에서 7.1%로 가장 많았다.

직업력 및 직업적 위험요인 노출은 전체를 대상으로 1차 분석을 실시하였는데, 그 결과 성별에 따라 분포에 큰 차이가 있어 성별을 층화하여 2차 분석하였다. 연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석 결과, 남성에서 금속 노출 경험의 OR값이 8.7(2.3-32.9), 위험업무노출 경험의 OR값이 3.2(1.9-5.7)로 통계적으로 유의하게 높았으며 여성에서는 농약, 금속, 유기용제, 위험업무 노출 여부 모두 통계적으로 유의한 결과가 없었다. 취급유기용제를 세부적으로 분석을 실시한 결과 남성에서는 절삭유 노출 경험의 OR값이 8.6(1.4-52.7), 윤활유 노출 경험의 OR값이 3.7(1.1-12.0)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔으며 여성에서는 모두 통계적으로 유의한 결과가 없었다. 취급금속 노출여부에서 남성에서는 납 노출의 OR값이 12.8(2.8-57.9)으로 통계적으로 유의하게 높았으며 역시 여성에서는 유의한 결과값이 산출되지 않았다. 위험업무 종사여부에서는 남성에서 드라이클리닝 종사경험의 OR값이 21.1(2.0-223.5), 심한육체활동에서의 OR값이 2.4(1.2-4.8)로 통계적으로 유의하게 높았으며 역시 여성에서는 유의한 결과값이 산출되지 않았다. 그러나 현재 환자군과 대조군의 수를 가지고 확보할 수 있는 통계적 검정력은 47.9%로 계산한 OR 값에 대한 해석은 주의해야 할 필요가 있다.

자가보고 노출력(노출화학물질, 업종분류)과 전문가에 의해 재분류된 노출력(노출화학물질, 업종분류)을 바탕으로 환자군 및 대조군 100명의 노출화학물질과 직종분류 노출평가 신뢰도 분석 결과 kappa값의 범위가 0.8~1.0으로 높은

일치도를 확인할 수 있었다. 따라서 추가로 전문가 평가는 실시할 필요는 없다고 판단하였으며, 모든 자료에 대해서 조사자 평가를 기준으로 노출력을 평가하였다.

추가로 ALS 환자군의 특성을 파악하기 위해 국민건강보험공단의 빅데이터를 분석하여 환자군의 발생 현황과 직업력의 특성을 분석한 결과 2002년부터 2015년까지 해당 연도에 한 번 이상 ALS로 병원을 방문한 사람의 수를 연도별 유병자 수로 정의하였을 때, 연도별 유병자 수는 2002년 남자 711명, 여자 442명, 총 1153명으로 시작하여 2015년에는 남자 2275명, 여자 1267명으로 총 3542명이다. ALS 환자의 남녀 비율은 14년 간 평균 64:36 정도로 남자가 약 두 배 가까이 많으며, 연도별로 크게 차이가 나지는 않는다. 13년간 총 발생한 신규환자 수는 12,437명으로, 남자 8,163명, 여자 4,274명이다. 직업력에 따라서는 ALS 최초 진단시 환자의 가입자 자격이 직장피부양자가 남자 37.9%, 여자 50.2%로 가장 많았다. ALS 환자 중 최초진단 시점에 직장가입자였던 사람은 2,038명으로 전체의 16.7%이다. 이 중 남자가 1,736명으로 전체 남자 중 21.7%이며, 여자 직장가입자는 302명으로 전체 여자 중 7.2%였다. 남녀 모두 1000인 이상 사업장에 종사하는 사람이 가장 많았으며(남자 19.61%, 여자 18.70%), 전체 남자 중 사무직 근로자가 374명(37.0%), 비사무직 근로자가 634명(62.6%), 비사무직(특수직) 근로자가 4명(0.4%)이었고, 전체 여자 중 사무직 근로자가 40명(33.1%), 비사무직 근로자가 81명(66.9%), 비사무직(특수직) 근로자는 0명 이었다.

이번 연구를 통해 확인한 노출률과 최소 오즈비에 따른 연구대상자 수를 산출하기 위하여 최소 오즈비를 1.5로 설정하고 노출률 중 가장 높은 값이 위험업무 종사 여부에 대한 노출률 약 10.3%를 감안한 결과 80%의 통계적 검정력을 확보하기 위해서는 환자군이 531명 필요하며, 남성으로 제한하는 경우 노출률이 12.9%가 되어 444명의 환자군이 필요하게 된다. 여성의 경우에는 위험업무에서 노출률이 3.7%로 연관성을 확인하기 위해서는 1,325명의 환자군이 있어야 적절한 연구가 가능하다. 따라서 ALS와 직업적 노출과의 관련성을 확인하

기 위한 환자-대조군 연구는 국내 질병 발생과 유병 규모를 감안할 때 3년 정도의 기간이 필요하다. 한편, 건강보험공단 빅데이터를 가지고 유병 및 발생 현황을 확인한 결과 2차 자료를 활용하여 코호트 내 환자-대조군 연구 등 직장 가입 이력 등에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 판단하였다.

7. 활용방안 및 기대성과

이번 연구는 희귀한 만성질환의 환자-대조군 연구를 설계하고 장기간 수행하여 직업력 및 노출력의 평가 방법 등 이후 다른 환자-대조군 연구 설계시에 도움이 될 수 있는 경험을 축적하였다고 할 수 있다. 특히 개발된 조사 도구와 조사 방식은 앞으로 유사 연구를 설계하는데 있어서 유용할 것이다. 한편 제한적이기는 하나 환자군의 특성을 확인하였고 유의한 관련성을 보이는 직업적 노출을 확인하였다는 점에서 안정적 결과의 확인을 위한 연구의 실현 가능성을 확인했다는 점에서 그 의의가 있다.

8. 중 심 어 : ALS, 직업성 노출, 환자대조군 연구

연구책임자 : 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실, 김인아

연락처 : 02) 2220-0665, ptdoctor@hanmail.net

차 례

I. 서 론	1
1. 연구목적 및 필요성	1
2. 연구목표	8
II. 연구내용 및 방법	9
1. 연구내용 및 범위	9
2. 연구방법	10
3. 연구추진체계	13
III. 연구결과	14
1. ALS의 일반적 발병요인과 병태생리	14
2. ALS의 직업적 노출에 대한 국내 연구	22
3. ALS의 직업적 노출에 대한 국외 연구	24
4. ALS의 직업적 위험요인 평가	47
5. ALS 위험요인 평가도구 제작	55
6. 연구 대상자 수 산출	57
7. 노출평가 신뢰도 조사	62
8. ALS 환자군 특성	64
9. 노출평가 신뢰도 조사 문헌고찰 및 결과	105
10. 국민건강보험공단 자료를 이용한 자료 구성 및 분석계획	111
11. 국민건강보험공단 빅데이터를 이용한 ALS 환자군의 특성 분석	116

IV. 결론 및 요약	126
V. 참고문헌	130
별첨	135
별첨 1. 연구절차 설명문	135
별첨 2. 연구 동의서	137
별첨 3. 설문지	138

표 차례

<표 I-1> 산업안전보건연구원에서 심의한 ALS의 유해인자/작업과 업무관련성	5
<표III-1> ALS 연간 10만명 당 발생률	17
<표III-2> ALS의 인종별 발생률과 사망률 연구들	18
<표III-3> ALS와 관계된 유전자	19
<표III-4> ALS의 개정판 EL-Escorial 진단 기준	20
<표III-5> 직업적 노출에 의한 ALS 국내 연구 고찰결과	23
<표III-6> AHS cohort 1993-2010의 기능별 농약 그룹 사용과 ALS	26
<표III-7> 미시간대학병원 기반 환자-대조군 연구 결과	27
<표III-8> 노출 평가 점수 기준	28
<표III-9> 노출평가와 방법론이 우수한 화학물질과 중금속 노출의 ALS 발병에 관한 연구들	29
<표III-10> 다양한 노출에 의한 ALS 발병의 위험도	34
<표III-11> 직업과 ALSa의 위험도	35
<표III-12> 두 개 이상의 연구에서 위험도가 1.5배 이상의 증가 또는 감소를 보이는 직업들	36
<표III-13> 네덜란드의 ALS 환자대조군 연구 결과	37
<표III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약	41
<표III-15> ALS의 위험요인	53
<표III-16> 샘플 사이즈 산출	57
<표III-17> 노출률과 최소 오즈비에 따른 연구대상자 수 산출결과	59

<표Ⅲ-18> 노출화학물질 및 위험직업종사여부 평가 일치도	63
<표Ⅲ-19> ALS 환자군의 일반적 특성	65
<표Ⅲ-20> ALS 환자군의 진단 연도 및 진단 시 연령분포	66
<표Ⅲ-21> ALS 환자군의 취미생활 분포	67
<표Ⅲ-22> ALS 환자군이 가장 오랫동안 종사한 직업군 분포	68
<표Ⅲ-23> ALS 환자군의 직업적 화학물질, 중금속 노출 및 위험업무 종사여부	69
<표Ⅲ-24> ALS 환자군의 취급화학물질 관련 세부 직업력	71
<표Ⅲ-25> ALS 환자군의 취급 금속 관련 세부 직업력	73
<표Ⅲ-26> 유해화학물질 취급 ALS 환자군의 기타 직업 분포	74
<표Ⅲ-27> 전기공 일반적 특성 및 세부 직무내용	75
<표Ⅲ-28> 용접업무 종사자 일반적 특성 및 세부 직무내용	78
<표Ⅲ-29> 플라스틱/고무제조 종사자 일반적 특성 및 세부 직무내용	84
<표Ⅲ-30> 환자군 및 대조군의 일반적 특성	86
<표Ⅲ-31> 환자군 및 대조군의 취미생활 분포	87
<표Ⅲ-32> 환자군 및 대조군이 가장 오랫동안 종사한 직업군 분포	88
<표Ⅲ-33> 환자군 및 대조군의 직업적 화학물질, 중금속 노출 및 위험업무 종사여부	90
<표Ⅲ-34> 흡연력 및 교육수준에 따른 오즈비	91
<표Ⅲ-35> 위험요인에 따른 오즈비 (전체)	92
<표Ⅲ-36> 위험요인에 따른 오즈비 (남, 여)	93
<표Ⅲ-37> 취급유기용제별 오즈비 (전체)	95
<표Ⅲ-38> 취급유기용제별 오즈비 (남)	97
<표Ⅲ-39> 취급유기용제별 오즈비 (여)	98
<표Ⅲ-40> 취급금속별 오즈비 (전체)	99
<표Ⅲ-41> 취급금속별 오즈비 (남)	100
<표Ⅲ-42> 취급금속별 오즈비 (여)	100

<표Ⅲ-43> 위험업무별 오즈비 (전체)	101
<표Ⅲ-44> 위험업무별 오즈비 (남)	103
<표Ⅲ-45> 위험업무별 오즈비 (여)	104
<표Ⅲ-46> List of Exposure Reconstruction Modeling Components to Derive the Solvent Exposure Index for Construction Painters	107
<표Ⅲ-47> ALS 환자군의 연도별 유병자수	117
<표Ⅲ-48> ALS 환자군의 연도별 신규환자 수	118
<표Ⅲ-49> ALS 환자군의 자격구분별 분포	119
<표Ⅲ-50> 파킨슨병 환자군의 자격구분별 분포	120
<표Ⅲ-51> 알츠하이머 환자군의 자격구분별 분포	121
<표Ⅲ-52> ALS 환자군 중 직장가입자의 산업별 분포	123
<표Ⅲ-53> ALS 환자군 중 직장가입자의 사업장 규모별 분포	124
<표Ⅲ-54> ALS 환자군 중 직장가입자의 근로형태별 분포	125

그림 차례

[그림 I-1] 한양대학교 루게릭병 클리닉의 연간 ALS 신환 추이	2
[그림 I-2] 한양대학교병원 루게릭병 클리닉 환자의 주소지 분포	3
[그림 II-1] 연구의 추진 체계	13
[그림 III-1] Ireland의 1995-1997년의 연령별 성별 ALS 발생률	15
[그림 III-2] Ireland의 1996년 12월 31일의 연령별 성별 ALS 유병률	16
[그림 III-3] 직업적 농약 노출에 대한 ALS 위험도의 메타분석 결과	26
[그림 III-4] 화학물질과 중금속의 ALS 발병위험도	30
[그림 III-5] 납의 ALS 발병 위험도 메타분석 결과	31
[그림 III-6] ELF-EMF노출에 의한 ALS발병의 메타분석 결과	33
[그림 III-7] COPD의 위험요인 조사 설문 (예)	110

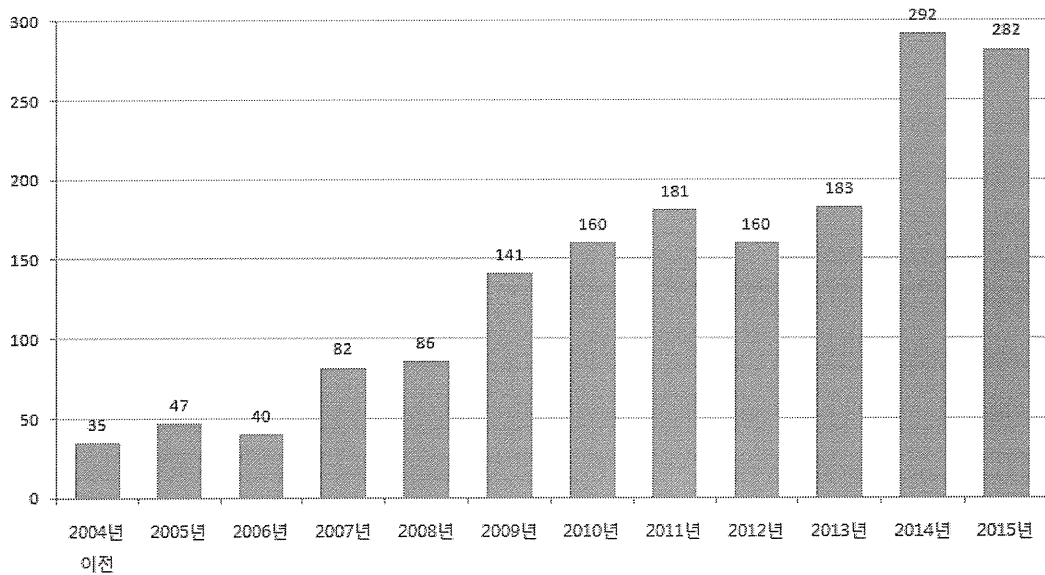
I. 서론

1. 연구목적 및 필요성

1) 근위축성 측삭경화증 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, 루게릭병)으로 대표되는 척수성 만성퇴행성신경질환은 전 세계적으로 연간 10만 명당 약 2~3명의 발생률과 약 4~5명의 유병률을 보이며, 발병 후 3~5년 내에 사망하는 희귀난치성 질환임.

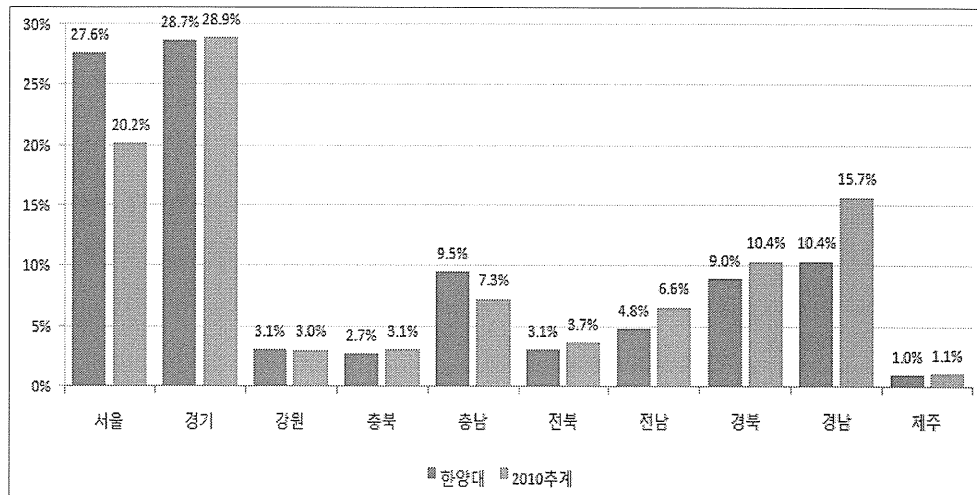
- 한국의 ALS 환자 규모는 정확하게 파악되지 않고 있으나, 손은희 등 (2013)에 의하면 2011년 구축된 전국의 35개 병원 (서울대학교병원, 고려대학교병원, 강북삼성병원, 중앙대학교병원, 인제대학교 일산백병원, 인제대학교 부산백병원, 동아대학교병원, 충남대학교병원, 한양대학교병원과 The Korean ALS/MND research group) 으로 이루어진 ‘한국 근위축성 측삭증 후군 등록체계’에서 약 1년 6개월 간 등록된 ALS 환자는 345명이었음.

- 그림 I-1은 한양대학교병원 루게릭병 클리닉의 연간 신환 분포로 2015년 기준 282명이었으며 지속적으로 증가하고 있는 추세임. 한국의 발병률을 홍콩과 동일하고 10년간 변화가 없었을 것으로 가정하여 Fong KY(1996)등이 제시한 십만 명당 약 1명을 기준으로 추정하면 연간 500명의 신환이 발생할 것으로 생각됨. 따라서 한양대학교병원 루게릭병 클리닉에서 전국 신환의 50% 이상을 진료하고 있을 것으로 추정됨. 이는 순수 신환 통계만을 제시한 것으로 유병자를 포함할 경우 연간 진료 환자 수는 두 배 이상임.



[그림 I-1] 한양대학교 루게릭병 클리닉의 연간 ALS 신환 추이

- 한편 한양대학교병원 루게릭병 클리닉에 방문한 환자의 지역적 분포는 그림 I-2와 같으며 2010년 추계인구와 비교하여 서울과 경남 지역을 제외하고 대체적으로 고른 분포를 보이고 있음.



[그림 I-2] 한양대학교병원 루게릭병 클리닉 환자의 주소지 분포

ALS의 발병 원인은 신경계에 손상을 주는 복잡한 유전과 외부 환경의 상호 작용(Gene-Environment Interaction)에 의한 것으로 알려져 있다. ALS는 가족성(familial) ALS와 산발성(sporadic) ALS로 분류되는데 가족성 ALS는 멘델의 유전법칙을 따르며 전체의 5~10%를 차지하고 산발성 ALS는 전체의 90% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 가족성 ALS는 주로 47-52세에 발병하며 관련이 있는 것으로 밝혀진 유전자는 13개 정도이다. 산발성 ALS는 가족성 ALS에 비해 늦은 나이인 주로 58~63세에 발병하며 정확한 발병 기전은 알려져 있지 않으며 같은 쌍둥이 내에서 발병 빈도가 증가하고, ALS 가족 내에서 신경퇴행성 질환의 빈도가 높아지는 등 일정부분 유전적인 요소가 관여하는 것으로 알려져 있다. 산발성 ALS의 위험인자로는 고령, 흡연, 활발한 운동, 살충제 노출 등이 알려져 있으나 아직까지 위험요인을 입증할 만한 근거는 충분하지 않은 실정이다.

ALS의 위험요인으로 직업적 노출도 거론되고 있는데 축적된 외국 연구 결과를 바탕으로 의심되는 직업적인 원인으로는 유기용제, 중금속(납, 수은, 아연), 살충제, 전자기장, 격렬한 육체활동(운동선수) 등이 있다. 그러나 대부분 충분한 인과관계가 확립되지 못하였다.

한편 우리나라에서도 ALS의 직업적 발병에 대한 관심이 높아졌으며 관련 산재 신청이 꾸준히 이루어지고 있다. 아래 표 I-1은 2000년 이후 산업안전보건 연구원에서 실시된 ALS에 관한 역학조사 사례에서 평가한 유해인자 및 작업과 업무관련성에 대한 전문가들의 판단을 요약한 결과이다. ALS의 발병에 관련성이 있을 것으로 판단되어 집중적으로 검토된 위험요인으로는 전자기파, 납, 농약 등이 있었으며 이에 노출된 경우 업무관련성이 있는 것으로 판단한 사례가 있었다. 그러나 이는 외국의 환자 대조군 연구, 코호트 연구, 코호트 내 환자 대조군 연구 등의 결과를 참조한 것이며 대부분 백인에 관한 연구결과를 적용한 것으로 아직까지 우리나라의 ALS의 직업적 위험요인에 대한 연구는 몇 개의 환례 보고 등 제한적이라 할 수 있다.

<표 I-1> 산업안전보건연구원에서 심의한 ALS의 유해인자/작업과 업무관련성

년도	유해인자/작업	업무관련성
2000	자동차부품 주물업	낮음
2000	알루미늄	낮음
2001	전자기파/전기공	높음
2004	납/실험실근로자	높음
2009	유기용제 등/자동차고무부품제조업	낮음
2010	농약/폐기물가공	높음
2011	납/산업폐기물	높음
2011	반도체 제조업 설비	낮음
2012	농약/폐기물	높음
2013	분진, 중금속/석유화학 건설	낮음

따라서, 희귀 질환에 대한 산재보상신청이 증가하고 있는 상황에서 한국의 작업환경과 작업조건, 인종적 특성을 감안하여 노출 위험이 높은 직업적 위험요인을 파악하는 것은 보상뿐만 아니라 질병 발생 예방의 측면에서도 중요하다. 한편, 발병률과 유병률이 낮은 ALS와 같은 질환의 추정 유발물질에 노출된 근로자에서 비노출군에 대한 질병 발생의 위험도를 확인하기 위해서는 환자-대조군 연구가 가장 효과적인 연구 설계라 할 수 있다. 적절한 환자-대조군 연구를 수행하기 위해서는 적절한 환자군이 확보되어야 하며 환자군과 성, 연령 등을 짝짓기 하여 비교 가능한 적정 대조군을 확보하여 연구를 진행할 필요가 있다. 특히 직업적 위험요인의 확인을 위해 직업적 노출력을 구체적으로 조사하는 것이 필수적이다.

2) 발병률과 유병률이 낮은 질환인 만성퇴행성신경질환과 같은 경우에는 추정 유발물질에 노출된 근로자에서 비노출군에 비해 상기 발생의 위험도를 확인하기 위해서는 환자-대조군 연구가 유용하며, 국내 발생 및 유병 수준을 고려할 때 위험도를 확인하기 위해서는 지속적인 연구가 필요함.

- 2015년 연구 결과 모집된 환자군 118명과 대조군 236명을 가지고 환자-대조군 연구 설계에 따른 오즈비를 계산하는 경우 통계적 검정력은 22.7%에 불과하였음.

- 1차년도 연구에서 실제 대조군에서 확인된 노출률을 연구 설계 당시 가정하였던 15%에 크게 미치지 못하였음. 따라서 약 10%로 가장 노출률이 높은 위험업무의 연관성을 확인하기 위해서는 903명의 환자군이 필요하며, 남성으로 제한하는 경우 노출률이 13.1%가 되어 730명의 환자군이 필요하게 됨.

- ALS와 같은 희귀질환의 직업적 노출과의 관련성을 확인하기 위한 환자-대조군 연구는 국내 질병 발생과 유병 규모를 감안할 때 최소 3년 정도의 기간이 필요하였음

3) 2015년 산업안전보건연구원에서는 근위축성 측삭경화증 환자에 대한 환자-대조군 연구의 설계와 관련된 연구를 수행하였으며, 환자-대조군 연구 설계를 바탕으로 지속적으로 위험요인에 대한 분석을 수행할 필요가 있음

- 2015년의 연구에서 납의 경우 노출률이 1%미만이었음을 감안할 때 환자군에는 7,865명, 대조군에는 15,730명이 필요하였음. 근위축성 측삭경화증의 1년 신환 발생 규모를 고려할 경우 현재 노출을 가지고 납의 단독 노출의 관련성을 확인하기에 적절한 환자대조군 연구는 10여년이 소요되는 장기간 연구가 될 것으로 판단됨.

- 따라서 유해요인이 아니라 관련 직종을 포함하여 좀 더 폭 넓은 유해요인 범주를 활용하거나 자가 보고식 노출력이 아니라 기존의 노출자료나 특정 직업군을 활용하는 등 다양한 연구 방법을 사용하여야 연구 수행이 가능함.

- 남성의 경우에는 대조군에서의 농약 노출률과 유기용제 노출률이 6.3%로 동일하였으며 위험업무의 노출률은 13.1%였음. 노출률이 10%라고 할 때 필요한 최소 환자수는 903명이었음. 남성의 경우에는 고위험업무 종사 여부의 관련성을 파악하기 위해서 730명의 환자가, 유기용제 노출의 관련성을 파악하기 위해서는 1415명에 대한 조사가 필요하였음.

- 따라서 대조군의 수 확대, 성별 층화, 노출 평가 방법에 대한 전문가 평가 방식의 도입, 2차 자료 활용 등 다양한 분석 방법을 시도할 필요가 있음.

2. 연구목표

이에 따른 본 연구의 목표는 다음과 같다.

첫째, 작년 연구 결과 확인된 노출 현황과 유병 상태를 감안하여 환자-대조군 연구 설계를 수정 및 보완하고

둘째, 다양한 위험요인에 대한 분석을 실시하여 비교위험도를 확인하여

셋째, 국내에서의 근위축성 측삭경화증 고위험군을 확인하고 국외 결과와 비교 하여

넷째, 이후 조사 시 검증해야 할 신규 가설을 도출함

II. 연구내용 및 방법

1. 연구내용 및 범위

1) 환자-대조군 연구 설계 수정 및 보완

- 적정 수준의 통계적 검정력을 확보하면서도 낮은 노출율을 극복할 수 있는 대조군 확대, 환자군의 성별 층화 등의 문제를 해결하기 위한 설계 재검토
- 관련 역학적 연구 방법 및 분석 방법 고찰

2) 직업적 위험요인 노출 평가를 위한 설문도구 수정 및 보완

- 직업적 위험요인 노출 평가를 위한 조사 도구 재검토
- 노출 평가를 위한 전문가 패널 조사 및 방법론 검토
- 업무관련성 평가에 사용될 노출평가 방법 정립

3) 환자-대조군 연구 수행 및 분석

- 2015년 연구의 확장 및 추가 분석 실시
- 다양한 평가 방법에 따른 노출을 감안하여 비교위험도 확인
- 근위축성 측삭경화증 환자의 인구학적 및 사회경제적 특성 확인

- 근위축성 측삭경화증 환자의 직업적 특성 파악
- 환자군의 주요 노출가능 직업적 요인에 대한 평가 및 분석

4) 고위험 직종 사례 연구

- 전기공 등 고위험 직종의 직업력, 작업내용, 노출 상황 등에 대한 세부 내용 확인

5) 후속 연구의 필요성 및 가능성 평가

- 후속 연구의 필요성 및 추진방향, 실행가능성 등을 평가하여 보완할 사항, 추가 반영되어야 할 사항 등을 제시함
- 접근 가능한 2차 자료를 활용한 연구 설계와 시범분석
- 건강보험공단 자료 등을 충분히 활용하여 연구 타당성 검토

2. 연구방법

1) 문헌고찰

- 설문지 및 조사항목 검토, 추가보완
- 노출 평가 및 분석 방법에 대한 고찰
- 고위험군 확인 및 국외 결과 비교

2) 환자-대조군 연구 수행 및 연구 결과 분석

- 근위축성 측삭경화증 관련성 추정 유발물질에 노출된 근로자에서 비노출군에 비해 만성퇴행성신경질환 발생의 비교위험도 확인
- 기존 문헌 등에서 의심물질로 언급되었던 유발물질 및 공정을 포괄하며 우선적으로 관련성 분석을 시행함
- 기존 문헌에서 언급된 물질이 아니더라도 관련성 확인이 필요한 유발물질 및 공정(안전보건공단 연구원과 협의)을 포함하도록 함

3) 일부 다빈도 직종 사례 심층 분석 및 기술

- 전기공 등 위험 직종일 가능성이 있는 것으로 확인되거나 다빈도 사례에 대해서는 세부 직업력, 작업내용 등을 구체적으로 기술하여, 이후 개별 사례에 대한 업무관련성 평가 등에서 참고자료로 활용이 가능하도록 함

4) 전문가 평가

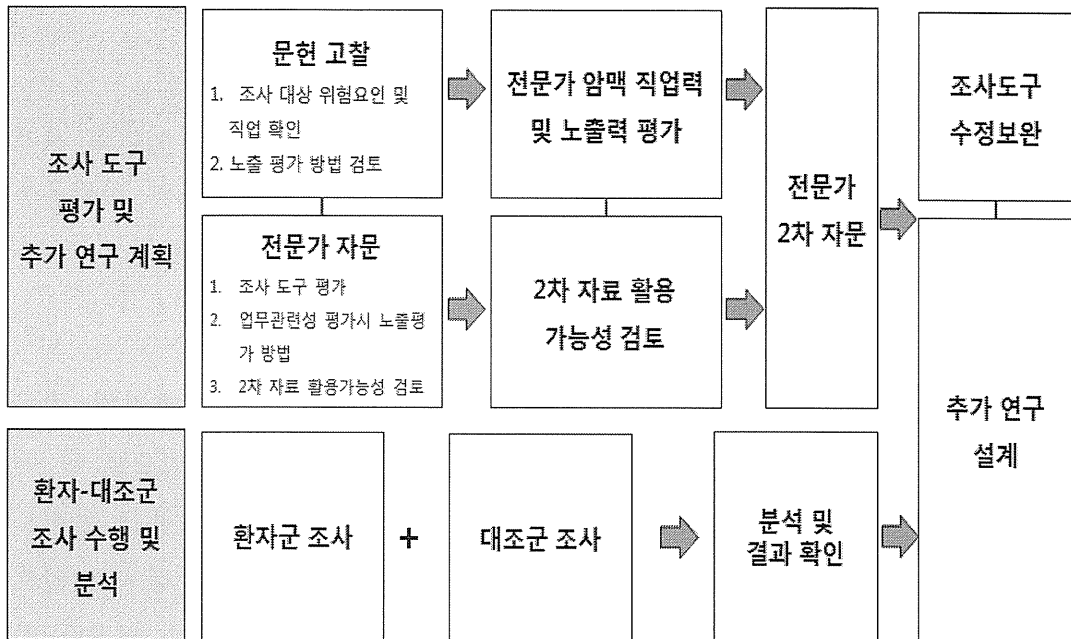
- 조사자 평가 방식 및 전문가 평가 방식의 비교
- 노출 평가 도구의 타당도 및 신뢰성 확인
- 관련 직무-노출 매트릭스 구축의 타당도
- 환자-대조군 연구 설계 및 분석의 적정성 검토 : 대조군 확대, 성별 층화 방법 등

5) 본 조사 시 검증해야 할 신규 가설 도출

- 국민건강보험공단 자료 등을 활용하여 환자군의 발병 전 직장가입이력, 업종 분포 등을 확인하여 신규 가설 도출이 가능하도록 함

3. 연구추진체계

본 연구의 추진체계는 다음과 같다.



[그림 II-1] 연구의 추진 체계

Ⅲ. 연구결과

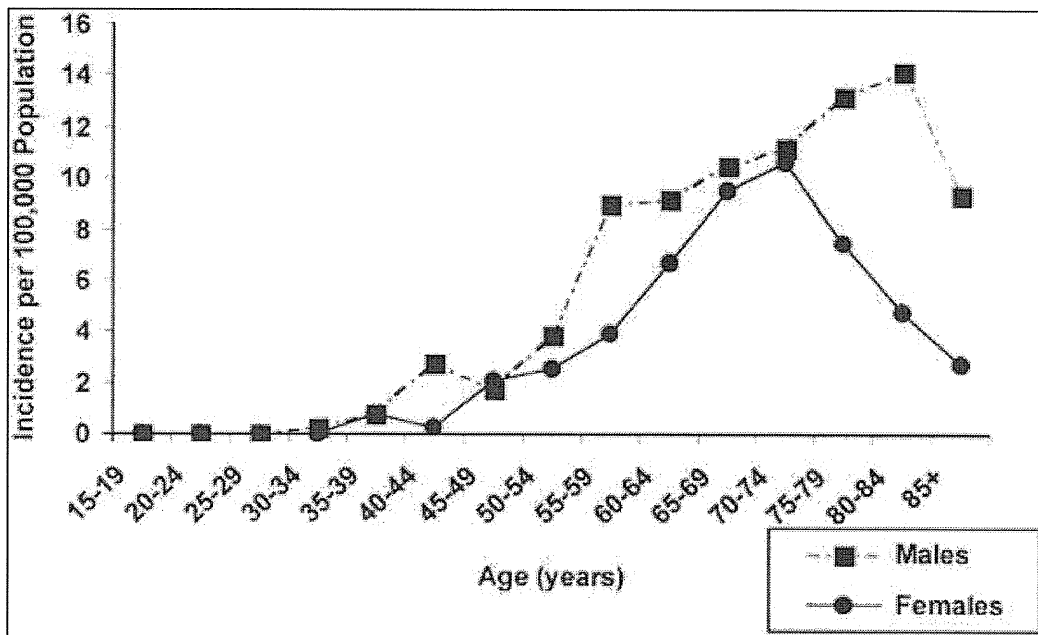
1. ALS의 일반적인 발병요인과 병태생리

운동신경세포 질환은 신경계의 뇌, 척수 등에 위치하고 있는 운동신경세포가 어떤 불특정 원인에 의해 진행성 및 퇴행성 손상 과정을 밟는 일련의 신경계 질환을 총칭한다. 운동신경세포 질환 중에서 상위운동신경세포와 하위운동신경 세포가 함께 침범되는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)이 그 중 가장 대표적인 질환이다(Shin et al., 2015).

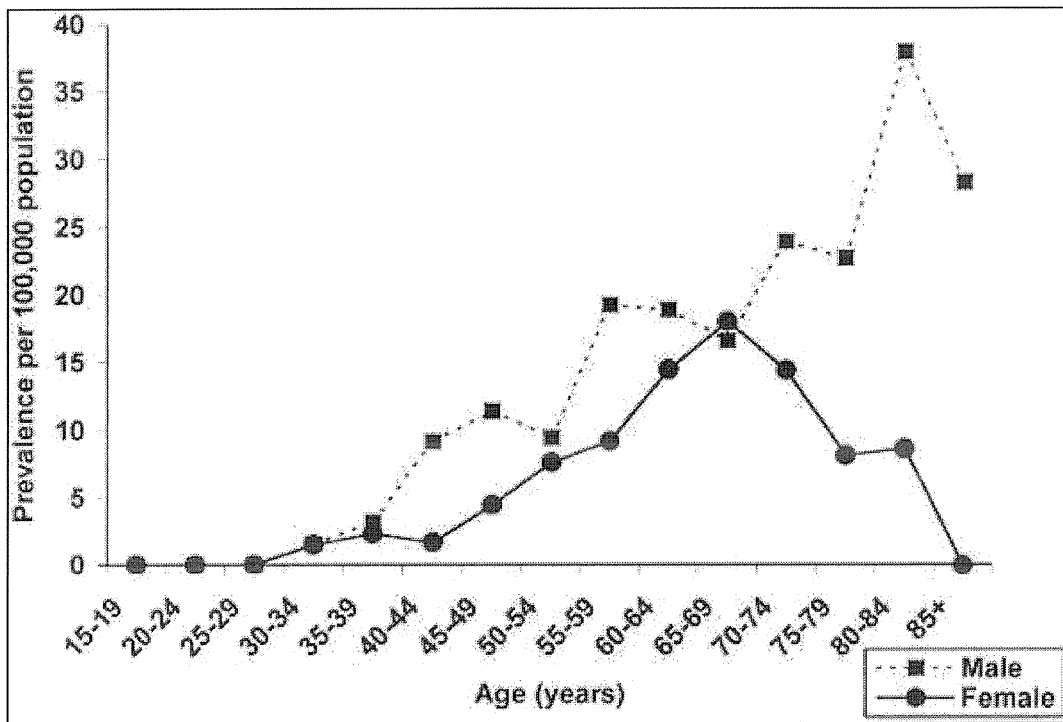
ALS는 신경세포에 퇴행성 변화가 생겨 근육 쇠약 및 위축을 일으키며, 증상 발생 후 3~5년 이내에 사망하는 치명적인 질환이다. ALS는 전형적으로 한 쪽 상하지의 근육 쇠약으로 시작하여, 다른 부위로 진행하며 결국 호흡근 마비로 사망하는 경우가 많지만, 구음장애 및 호흡근육 마비로 시작하는 경우도 있으며, 처음에는 하위 운동신경세포 징후만 보이다가 병이 진행하면서 ALS로 진단하는 경우도 있으며, 반대로 초기에는 상위운동신경세포 징후로 발병하여, 나중에 ALS로 진단받기도 한다(Baek et al, 2011).

ALS의 발생률은 연간 십만 명 당 2~3명 정도이고 남성 (3.0/10만 인년)에서 여성 (2.4/10만 인년)에서보다 많이 발생하며 정확한 발생률은 아직까지 밝혀지지 않았다. ALS의 overall population-based lifetime risk는 여성에서 1:400, 남성에서 1:350으로 보고되었다. 유전이 되지 않는 산발성 ALS는 대부분 58~63세에 발병하며, 가족성 ALS는 그보다 젊은 47~52세에 발병하며 80세 이후가 되면 발생률은 급격히 감소한다. 아일랜드에서 1995~1997년 동안

수행한 인구 기반 연구에 의한 ALS의 발생률과 유병률 분포를 연령별로 보면 그림 III-1,2와 같다(Traynor B, et al., 1999).



[그림 III-1] Ireland의 1995-1997년의 연령별 성별 ALS 발생률
(출처, Traynor B, et al., 1999)



[그림 III-2] Ireland의 1996년 12월 31일의 연령별 성별 ALS 유병률
(출처, Traynor B, et al., 1999)

ALS의 발생은 인종별로 차이가 있는 것으로 파악되며 백인의 발생률이 아시아인에 비해 높고 같은 미국에서도 백인보다 히스패닉에서 히스패닉보다 흑인에서 더 낮은 것으로 파악되고 있다(표 III-1,2). 핀란드가 10만 명당 발생률이 가장 높아서 8.2명 (95% CI=5.0-12.7) 이었고, 다음으로 스웨덴이 6.0명 (95%CI=4.3-8.2), 아일랜드 5.7명 (95%CI=5.0-6.5) 순이었다. 미국은 주별로 발생률이 달랐고, 아시아 국가를 대상으로 한 연구에서는 일본이 2.0명 (95%CI=1.6-2.4), 중국이 0.8명 (95%CI=0.5-1.0) 이었다.

<표 III-1> ALS 연간 10만명 당 발생률(45-74세, 미국 2000년도 인구로 표준화)

Country	Year	Study type	Incidence rate			95% CI
			M	F	Total	
Ireland	1995-1997	Prospective	6.4	5.1	5.7	5.0-6.5
US(WA)	1990-1995	Prospective	5.3	4.9	5.1	4.3-6.1
Scotland	1989	Prospective	6.2	3.3	4.7	4.1-5.3
Italy, Northern	1995-1996	Prospective	5.5	4.0	4.7	4.1-5.4
Italy, Puglia	1998-1999	Prospective	5.0	2.6	3.8	3.2-4.4
Japan	1980-1989	Prospective	2.5	1.4	2.0	1.6-2.4
Finland	1976-1981	Retrospective	7.4	8.9	8.2	5.0-12.7
US(MN)	1925-1987	Retrospective	7.1	6.0	6.6	4.5-9.6
Sweden, North	1696-1980	Retrospective	8.3	4.0	6.0	4.3-8.2
Canada	1978-1982	Retrospective	6.7	4.9	5.6	4.4-7.3
Norway	1978-1988	Retrospective	6.5	4.2	5.3	3.3-8.1
Libya	1980-1985	Retrospective	6.3	3.0	4.6	2.9-6.8
Denmark	1974-1986	Retrospective	5.0	3.6	4.2	3.1-5.7
US(TX)	1985-1988	Retrospective	3.4	3.2	3.3	2.7-4.0
Estonia	1986-1995	Retrospective	4.7	2.0	3.3	1.7-5.6
Italy, Ferrara	1964-1982	Retrospective	3.8	2.0	2.8	1.4-5.1
Greece	1990-2003	Retrospective	3.1	1.8	2.4	1.5-3.7
Israel	1969-1974	Pre-1970, retrospective, post-1970, register	3.1	1.6	2.3	1.7-3.0
Italy, Sardinia	1965-1974	Retrospective	2.9	1.5	2.1	1.5-3.0
Italy, Florence	1967-1976	Retrospective	2.1	1.6	1.9	1.2-2.8
Italy, Turin	1971-1980	Retrospective	2.7	1.0	1.7	1.3-2.4
China	1989-1992	Retrospective	0.7	0.8	0.8	0.5-1.0

(출처 : Simon Cronin et al., 2007)

<표 III-2> ALS의 인종별 발생률과 사망률 연구들

Country	Years	Sources of case ascertainm ent	Inclusion criteria of cases	Ethnic group	Mortality per 100,000 population (95% CI)	Incidence per 100,000 people, years (95% COI)	
						M	F
US	1999-2001	H,I	—	Nonwhite	1.0 (0.9-1.1)		
				White	2.1 (2.0-2.2)		
US	1992-1998	H,I	—	Hispanic	0.9 (0.8-1.1)		
				African American	1.1 (0.9-1.2)		
				Non-Hispanic White	2.0 (1.9-2.0)		
US	1973-1978	H,I	—	Nonwhite	0.8 (0.7-0.9)		
				White	1.3 (1.2-1.4)		
US(WA)	1990-1995	A,B,C,K	S,V,Y	Nonwhite		0.7 (0.0-2.0)	0.5 (0.0-1.9)
				Overall		2.1 (1.3-2.9)	1.9 (1.1-2.7)
US(TX)	1985-1988	B,C,E,I	S,W,Y	Hispanic		1.3 (0.4-3.0)	0.1 (0.0-0.5)
				African American		1.1 (0.5-2.2)	0.7 (0.3-1.4)
				Non-Hispanic white		1.4 (1.0-1.9)	1.3 (0.9-1.7)
Hawaii	1952-1969	B,E	Q,V,Y	Filipino		5.1 (0.7-17.2)	—
				Japanse		1.1 (0.0-5.7)	0.5 (0.0-4.6)
				White		0.8 (0.0-4.8)	0.4 (0.0-4.9)

(출처 : Simon Cronin et al., 2007)

ALS에서 멘델의 유전법칙을 따르는 경우가 약 5~10% 정도 있는 것으로 알려져 있는데 가족성 ALS의 경우 남녀 비율이 같은 것으로 알려져 있다. 가족성 ALS의 알려진 유전자는 10가지 이상이며, 다음과 같은 것들이 있다(표 III-3).

<표 III-3> ALS와 관계된 유전자

순번	유전자명	특징
1	superoxide dismutase 1 (SOD1)	가족성의 20%
2	ransactive response DNA-binding protein (TARDBP)	가족성의 5%
3	fused in sarcoma (FUS)	가족성의 5%
4	chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72)	가족성의 50%
5	angiogenin	
6	ataxin-2	
7	optineurin	
8	profiling-1	
9	ubiquilin-2	
10	valosin containing protein (VCP)	
11	VAMP-associated protein type B (VAPB)	

산발성 ALS는 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 같은 쌍둥이 내에서 ALS의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었고, ALS 가족 내에서 신경퇴행성질환의 빈도가 높은 것이 알려져 있는데 이는 산발성 ALS도 일정 부분 유전적인 요소가 관여한다는 것을 의미한다.

고령과 흡연이 산발성 ALS의 위험인자의 하나로 알려져 있으며, 특히 흡연은 대규모 코호트연구를 통해서 현재 흡연여부, 이전의 흡연여부, 총 흡연기간, 총 흡연량 등이 모두 ALS 발병과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다(Wang H, et al., 2011). 그 밖에 ALS 위험인자로 제시되고 있는 것들로는 운동선수 등에서 볼 수 있는 활발한 운동, 살충제 노출 등이 있는데 이탈리아에서 이루어진 1970-2001년 환자들을 대상으로 한 연구에서 축구선수의 SMR은 6.5(95%CI=2.1-15.1)이었으며 선수생활 기간과 위험도가 양-반응 관계를 나타

내는 것으로 조사되었으며 이외에도 바이러스 감염 및 여러 독성 물질들이 ALS 발병 위험도를 높이는 것으로 의심되고 있으나 현재까지 뚜렷하게 일관된 연구 결과가 있다고 보기는 어렵다.

ALS의 진단은 주로 진행성 상부 및 하부운동신경 징후를 병력과 신경학적 진찰로 확인하며, 신경전도검사와 근전도검사도 중요하다. ALS의 진단을 위해서는 우선적으로 유사한 증상을 일으킬 수 있는 질환들을 배제하는 것이 중요하며 말초신경병을 비롯해서 근육병, 신경근이음부 질환, 중추신경계 침범 질환 등을 신경학적 진찰, 근전도, 실험실 검사, 영상학적 검사 등으로 감별해야 한다. ALS를 연구하는 의사들이 이전부터 진단을 정확하게 하고 임상연구에 응용하기 위한 진단기준을 제시하였으며, 2000년에 개정된 EL-Escorial 진단기준이 가장 널리 쓰이고 있다(표 III-4).

<표 III-4> ALS의 개정판 EL-Escorial 진단 기준

Diagnosis	Involved segments
Clinically possible ALS	UMN and LMN signs in one region, or
	UMN signs in at least two regions, or
	UMN and LMN signs in two regions with
Laboratory-supported probable ALS	no UMN signs rostral to LMN signs
	UMN signs in one or more regions and
Clinically probable ALS	LMN signs defined by electromyography in
	at least two regions
Clinically definite ALS	UMN and LMN signs in two regions with
	some UMN signs rostral to the LMN signs
	UMN and LMN signs in three regions

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; UMN, upper motor neuron; LMN, lower motor neuron.

아직까지 ALS의 완치나 진행을 멈출 수 있는 치료 방법은 없는 실정이나 많은 연구로 인하여 생존기간을 일부 연장시키거나 삶의 질을 높일 수 있는 치료방법들이 제시되었는데 신경보호효과를 보이는 약물 복용, 호흡보조기 사용, 위루술 시행, 다학제적 접근을 통한 치료 등이 있으며 말기환자에서 통증을 완화하기 위한 진통제와 항불안제 등도 도움이 된다고 알려져 있다.

진단은 주로 진행성 상부 및 하부운동신경 징후를 병력과 신경학적 진찰로 확인하며 웹 검색을 통하여 현재 전세계에서 진행중인 임상시험의 목록을 확인할 수 있다(<http://www.clinicaltrial.gov>). 한양대학교병원 루게릭병 센터처럼 줄기세포를 이용한 치료도 연구되고 있는데 신경줄기세포, 중간엽줄기세포, 유도복수기능 줄기세포 등을 이용하여 실험하고 있으며 앞으로의 가능성이 기대된다.

2. ALS의 직업적 노출에 대한 국내 연구

ALS의 직업적 노출에 의한 발병 가능성은 꾸준히 제기되고 있으나 아직까지 정확한 직업적 위험요인과 노출의 과학적 근거가 명확한 것이 없고 국내의 연구는 주로 산재 신청에 따른 역학조사 과정에서 수행된 연구가 대부분이다. 국내에서 ALS로 산업재해 요양신청을 한 경우는 표 1에서처럼 다양한 위험요인과 직종에 의한 것이었으나 업무관련성에 대한 판단은 대부분 산발성 ALS에 국한하여 해외 문헌조사를 바탕으로 이루어 졌던 것으로 파악된다.

ALS의 직업적 노출에 대한 국내 환례보고를 요약하면 표 III-5와 같다. 3개의 학술지에 환례보고가 소개되었으며 “월간 산업보건”의 두 증례를 합하면 총 5개의 증례가 보고되었다. 5개의 증례의 발병 평균 연령은 44.4세로 상대적으로 젊은 나이에 발생한 특성이 있었다. 직업적 노출의 위험요인으로 납, 농약, 유기용제, 전자기파 등이 제시되었다.

<표 III-5> 직업적 노출에 의한 ALS 국내 연구 고찰결과

No.	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	위험요인	연구방법	결과요약
1	A case of amyotrophic lateral sclerosis in electronic parts manufacturing worker exposed to lead	Sung-Soo Oh, Eun A Kim, Sun-Woong Lee, Min-Ki Kim, Seong-Kyu Kang	NeuroToxicol	28		2007	Lead	환례보고	39세 남성, 11년간 전자제품 부품연구소에서 산화납에 노출되어 발병된 것으로 추정됨
2	농약 폐기물 취급 근로자에서 발생한 근위축성기측경화증 증례	최순, 김정원	대한직업환경의학회지	23	4	2011	Pesticides	환례보고	49세 남성, 15년간 농약폐기물 처리 작업을 하며 발병된 것으로 추정됨
3	납에 노출된 설비유지보수 근로자에서 발생한 근위축성 측삭경화증 사례	윤인기, 임형준, 주영수, 안세진, 권영준	대한직업환경의학회지	24	2	2012	Lead	환례보고	52세 남성, 13년간 설비기술팀에 소속되어 납에 노출되어 발병된 것으로 추정됨
4	직업성 신경계질환 -근위축성 측삭경화증-	김은아	산업보건	211		2005	EMF	환례보고	42세 남성. 12년간 전기수리 업무 중 EMF에 노출되어 발병된 것으로 추정됨.
5	직업성 신경계질환	김은아	산업보건	212		2005	Organic solvents	환례보고	40세 남성. 19년간 도장작업을 해 오며 유기용제에 노출되어 발병된 것으로 추정

3. ALS의 직업적 노출에 대한 국외 연구

국외연구에서 ALS의 위험요인으로 중금속 (납, 수은, 셀레늄, 아연과 구리), cyanobacterium과 BMAA, 흡연, 전자기장, 농약, 격렬한 운동 등이 언급되고 있었다. 그 중에서 농약노출이 가장 많이 연구되었던 위험요인이었다.

1) 농약

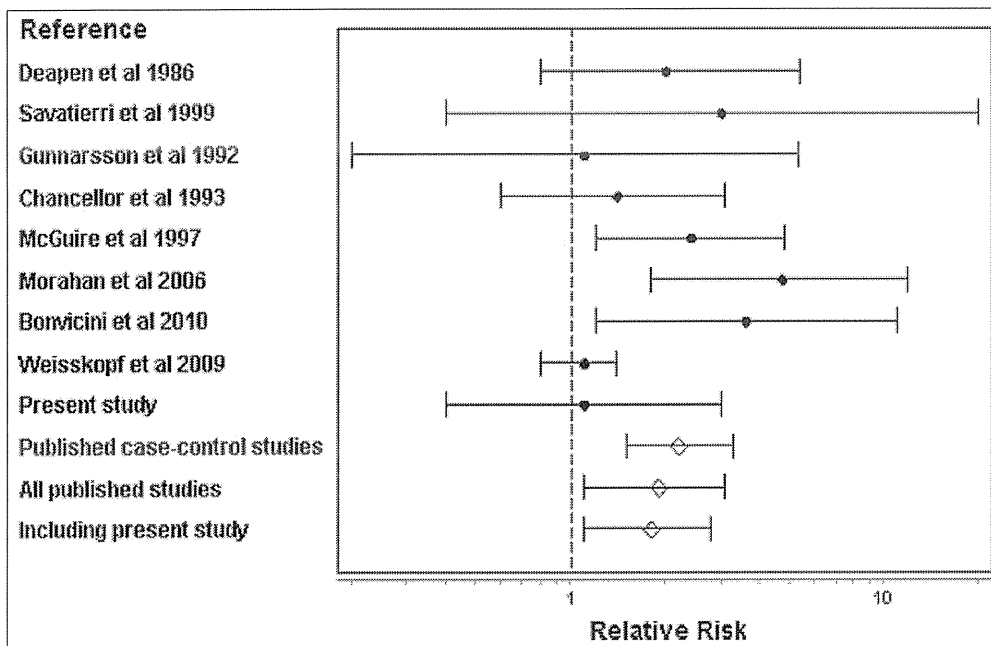
Valerir McGuire 등(1997)에 의한 연구는 가장 잘 설계된 환자-대조군 연구로 평가되고 있는데, 미국 western Washington의 3개 마을에서 1990년도부터 1994년까지 진단된 174환례와 무작위 전화를 통한 대조군 348명으로 농촌의 화학물질, 유기용제, 중금속 노출력을 구조화된 설문지에 의해 조사하였는데 자가 응답과 4명의 산업위생사 패널로 비교적 치밀한 노출평가를 실시하였으며 Agricultural Chemical의 ALS 발병 OR (95% CI) 은 2.0 (1.1-3.5) 였으며, 대조군의 중앙값 이상의 Agricultural Chemical의 ALS 발병 OR (95% CI) 은 2.8 (1.3-6.1) 이었다.

농약 노출의 ALS 발병에 관한 메타분석은 여러 차례 있었는데 그 중 최근에 이루어진 Angela M. Malek(2012)의 보고에 따르면, 2011년 5월까지의 논문 중 선정한 6개의 논문에 대한 메타분석을 실시한 결과 농약 노출의 ALS 발병 위험에 대한 OR(95% CI)은 1.88(1.36-2.61)이었다. 다만 세부 농약명에 대한 연구는 대부분 이루어지지 않았다고 하였다.

강현 등(2014)에 의한 농약 노출, 농촌 거주 ALS의 위험도에 대한 2009년 9월까지 선정된 22개 논문에 대한 메타분석에서는 농약 노출의 OR(95% CI)이

1.44(1.22-1.70)이었으며 농촌거주의 OR(95% CI)은 1.25(0.84-1.87)이었다. 양의 연관성을 가진 논문이 주로 발표되어 나타나는 메타분석의 “출판 편견 (publication biasd)”은 없었다.

Freya Kamel 등(2012)에 의한 미국 IOWA의 농업 코호트인 AHS(Agricultural Health Study)의 1993-1997의 결과와 2011년 12월까지 검색하여 선정한 8개의 논문을 합하여 모든 종류를 포함하여 농약 노출 여부와 농약의 대분류 및 소분류에 대한 메타분석을 수행하였다. AHS를 포함하지 않은 7개의 환자-대조군 연구에서 농약 전체에 대한 OR(95% CI)은 2.2(1.5-3.3), 7개의 환자-대조군 연구와 1개의 코호트 연구에 대한 OR(95% CI)은 1.9(1.1-3.1), 7개의 환자-대조군 연구와 AHS를 포함한 두 개의 코호트 연구에 대한 OR(95% CI)은 1.8(1.2-2.8)이었으며 두 개의 코호트 연구에서는 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(그림 5). ASH의 결과 살충제, 유기염소제, 피레트로이드, 제초제, 훈증제 그룹 모두 1을 넘는 OR값 이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(표 III-6).



[그림 III-3] 직업적 농약 노출에 대한 ALS 위험도의 메타분석 결과
(출처 : Freya Kamel, et al., 2012)

<표 III-6> AHS cohort 1993-2010의 기능별 농약 그룹 사용과 ALS

Pesticide group ^a	Cases		Controls		OR ^b	95% CI	
	N	%	N	%			
Insecticides ^c	29	73	58,476	70	1.3	0.6	2.9
Organochlorines	18	46	26,136	32	1.6	0.8	3.5
Organophosphates	22	55	51,713	62	0.8	0.4	1.7
Carbamates	18	45	41,721	50	0.8	0.4	1.5
Pyrethroids	6	15	12,471	15	1.4	0.6	3.4
Herbicides	30	75	60,709	73	1.6	0.7	3.7
Fungicides	9	23	19,544	24	1.0	0.4	2.2
Fumigants	9	23	12,111	15	1.8	0.8	3.9

^a Organochlorines: aldrin, chlordane, DDT, dieldrin, heptachlor, lindane, toxaphene; organophosphates: chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, parathion, phorate, terbufos,

trichlorfon; carbamates: aldicarb, carbaryl, carbofuran; pyrethroids: permethrin used on crops or animals (asked separately); herbicides: 2,4-D, 2,4,5-T, 2,4,5-TP, alachlor, atrazine, butylate, chloromuron-ethyl, cyanazine, dicamba, EPTC, glyphosate, imazethapyr, metolachlor, metobuzin, paraquat, pendamethylin, petroleum oil, trifluralin; fungicides: benomyl, captan, chlorothalonil, metalaxyl, maneb/mancozeb, ziram; fumigants: aluminum phosphide, carbon disulfide/carbon tetrachloride, ethylene dibromide; methyl bromide.

^b All models include age and gender.

^c Some participants reported use of more than one type of insecticide so numbers for the chemical subgroups do not sum to the total.

Yu Yu 등(2014)에 의한 미국의 미시간 대학의 병원 기반 환자-대조군 연구에서는 66환례와 성, 연령을 짝짓기 하여 대조군을 조사한 결과 “정원에 비료 작업을 10-30년간”하는 경우 OR(95% CI)은 2.97(1.01-8.76), “과거 30년 간 직업적 농약 노출”의 OR(95% CI)은 6.95(1.23-39.1)이었다(표 III-7).

<표 III-7> 미시간대학병원 기반 환자-대조군 연구 결과

Risk Factors	1. Exposure in the last 30 years	2. Exposure in the last 10 years	3. Exposure in the period from 30 years ago to 10 years ago	4. Continuous exposure in the last 30 years
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Education & high school	0.05 (0.01 - 0.36)**	0.07 (0.01 - 0.44)**	0.10 (0.02 - 0.55)**	0.08 (0.01 - 0.46)**
Cigarette pack per day [#]	0.74 (0.34 - 1.64)	0.69 (0.32 - 1.48)	0.82 (0.42 - 1.59)	0.63 (0.32 - 1.27)
Low activity intensity	1.46 (0.22 - 9.61)	1.40 (0.24 - 8.25)	1.25 (0.22 - 7.22)	1.13 (0.21 - 6.05)
Medium activity intensity	0.46 (0.06 - 3.61)	0.49 (0.07 - 3.52)	0.46 (0.07 - 3.33)	0.39 (0.06 - 2.71)
High activity intensity	5.98 (0.38 - 93.3)	6.26 (0.44 - 89.6)	5.03 (0.38 - 67.4)	5.22 (0.38 - 71.9)
Using fertilizer to treat gardens	2.97 (0.81 - 10.9)*	2.44 (0.73 - 8.17)	2.97 (1.01 - 8.76)**	2.43 (0.72 - 8.23)
Living near industry/sewage treatment plant/farm	1.16 (0.41 - 3.30)	1.15 (0.40 - 3.28)	1.87 (0.69 - 5.11)	2.25 (0.69 - 7.27)
Occupational exposure to metal	4.76 (0.39 - 58.8)	2.04 (0.27 - 15.3)	0.69 (0.10 - 4.84)	0.78 (0.12 - 5.08)
Occupational exposure to pesticide	6.95 (1.23 - 39.1)**	2.64 (0.47 - 14.8)	2.66 (0.47 - 14.9)	0.88 (0.12 - 6.69)
Occupational exposure to pesticide	6.95 (1.23 - 39.1)**	2.64 (0.47 - 14.8)	2.66 (0.47 - 14.9)	0.88 (0.12 - 6.69)
Occupational exposure to dust/fibers/fumes or gas	0.47 (0.06 - 3.77)	1.54 (0.29 - 8.12)	1.94 (0.37 - 10.2)	4.44 (0.69 - 28.4)
Occupational exposure to radiation	1.25 (0.35 - 4.47)	1.73 (0.37 - 8.14)	1.73 (0.46 - 6.50)	1.96 (0.37 - 10.3)

*, p<0.1;

**, p<0.05; OR, odds ratio.

[#]Cigarette packs per day is a continuous variable.

2) 중금속과 화학물질

Nadia A. 등(2009)에 의한 화학물질과 중금속 노출에 의한 ALS의 종설에는 노출정도의 근거수준을 Exposure Assessment(EA) score로 분류하였다(표 III-8). 이는 ALS의 환자-대조군 연구 설계에 있어 고려해야 할 조건으로 판단된다. 또한 방법론의 적절성에 따라 Armon's classification system으로 Level I ~V로 분류하였고 V는 uncontrolled data로 평가하여 제외하였고, EA 점수는 3, 4 점만 포함하여 포함된 10개의 논문에 의하면 농약노출은 ALS 발병과 유의한 관련성이 있었으며 적절한 논문 리스트는 표 III-9과 같다.

<표 III-8> 노출 평가 점수 기준

EA-score	Methods of Exposure assessment	Design	Interpretation
1	Self-reported exposure	(Hospital-based) case-control	Uninformative
	Registry job history	Industrial cohort	
	Self-reported job history	Industrial cohort	
2	Self-reported job history		
	Self-reported job history and task	(Hospital-based) case-control	Findings not
	Environmental monitoring single occasion	Community-based cohort	completely valid
3	Biomonitoring single occasion		
	Company job history	Industrial cohort	Findings valid, but
		Nested case-control	not agent-specific
4	Job Exposure Matrix (JEM)	(Hospital-based) case-control	Findings are valid and agent-specific
	Case-by-case assessment by expert(s)	Community-based cohort	
	Biomonitoring repeated occasions	Industrial cohort	
	Environmental monitoring repeated occasions	Nested case-control	

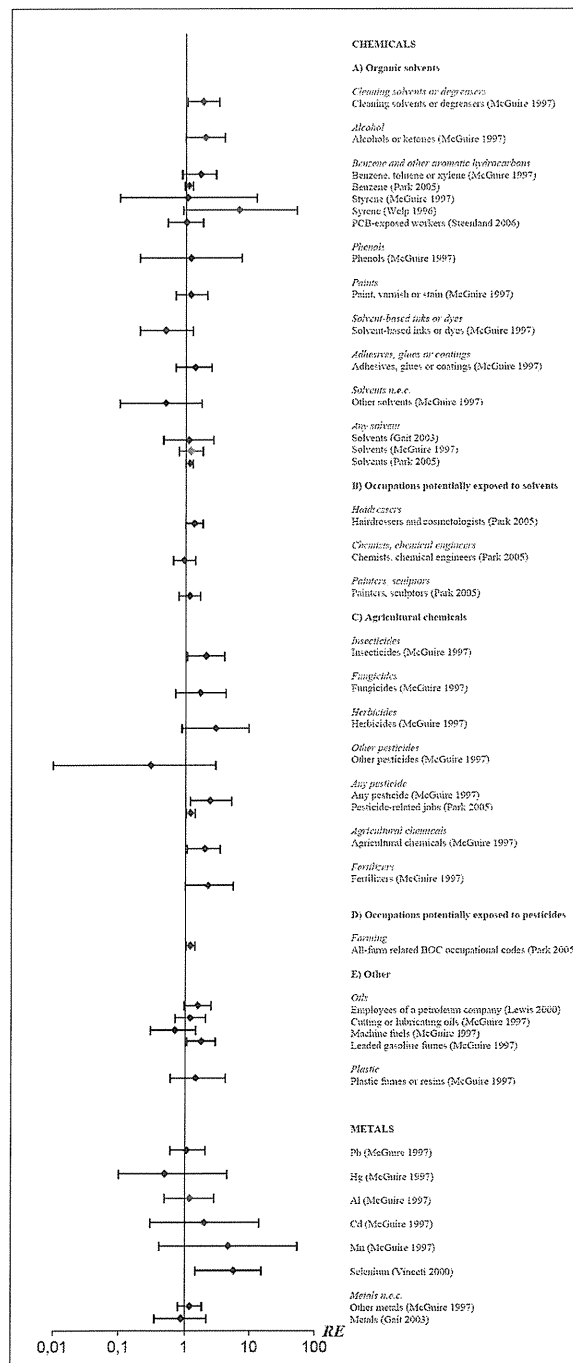
<표 III-9> 노출평가와 방법론이 우수한 화학물질과 중금속 노출의 ALS 발병에 관한 연구들 (by Nadia A. Sutedja et al., 2009)

Author, year	Patients (no.)	Controls (no.)	Armon	EA-score
A. Chemical agents				
Case-control				
McGuire 1997 (10)	174	348	III	4
Register case-control ^b				
Gait 2003 (13)	22	206	IV	4
Register cohort ^a				
Burns 2001 (27)	19	6760	IV	4
Lewis 2000 (16)	19	34560	IV	3
Park 2005 (10)	6347	2501541	IV	4
Steenland 2006 (14)	11	16906	IV	4
Welp 1996 (15)	7	35443	IV	4
B. Metals				
Case-control				
McGuire 1997 (10)	174	348	III	4
Register case-control ^b				
Gait 2003 (13)	22	206	IV	4
Register cohort ^a				
Vinceti 2000 (12)	3	2065	IV	4

^a Industrial cohorts were used in Lewis 2000, Steenland 2006, Welp 1996; Open population cohorts were used in Park 2005, and Vinceti 2000.

^b Nested case-control within industrial cohort was applied in Gait 2003

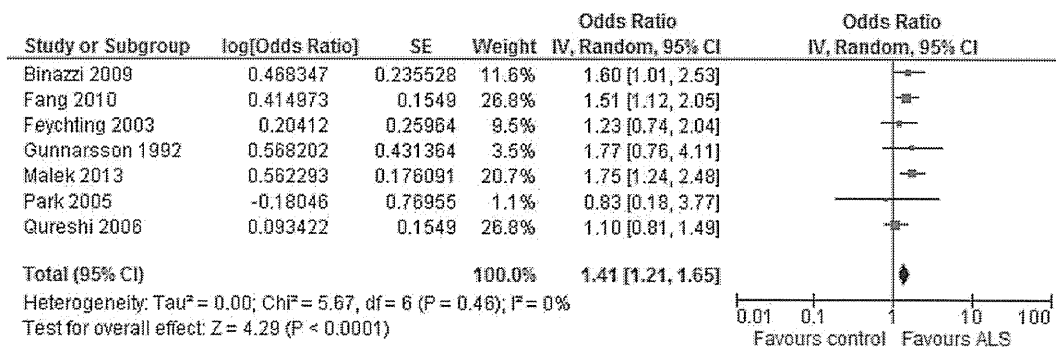
Nadia A. Sutedja 등(2009, A)에 의해 고찰한 화학물질, 중금속 등의 ALS 위험도를 종합 결과는 그림 III-4에 제시하였다.



[그림 III-4] 화학물질과 중금속의 ALS 발병위험도

3) 납

농약 다음으로 ALS의 직업적 위험요인으로 자주 언급이 되는 것으로는 납이 있다. 납은 Ming-Dong 등(2014)이 9개의 환자-대조군 연구를 가지고 수행한 메타분석에서 납 노출의 ALS 발병 위험에 대한 summary OR(95% CI)이 1.81(1.39-2.36)이었으며 중금속 노출의 4개의 환자-대조군 연구의 summary OR(95% CI)은 2.13(1.33-3.42)이었다. 성과 연령 등을 보정한 5개의 환자-대조군 연구와 2개의 코호트 연구에서 납 노출의 ALS 발병 위험의 summary OR(95% CI)은 1.41(1.21-1.65)이었다. 납 노출의 ALS 기여 위험도(AR)는 5%였다(그림 III-5).



[그림 III-5] 납의 ALS 발병 위험도 메타분석 결과

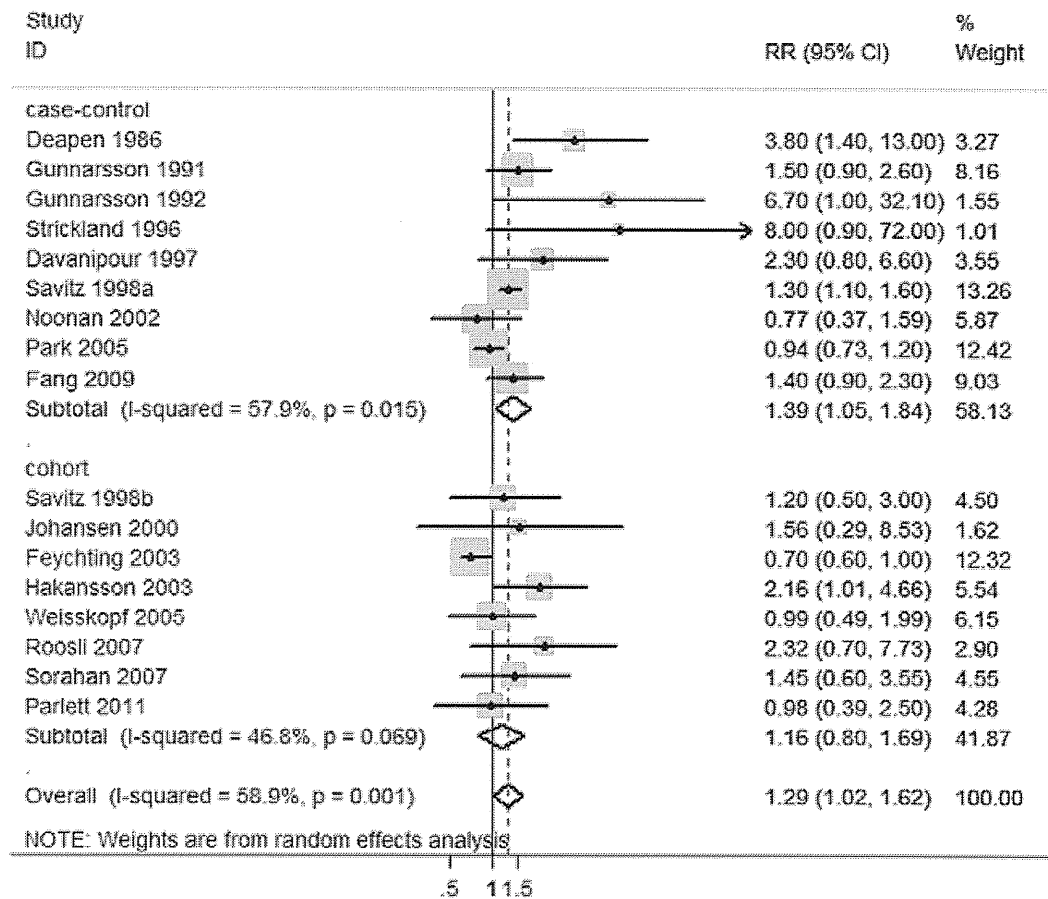
4) 셀레늄

셀레늄 노출에 대한 연구도 있었는데 Vinceti, M 등에 의한 Italy의 Reggio Emilia지역의 셀레늄 농도가 높은 지역의 5,182명을 대상으로 9년 간 (1986~1995) 조사한 결과, 4명의 ALS 환자가 발생되었는데 5년간 노출된 경우의

SIR(95% CI)은 4.22 (1.15-10.80) 이었으며, 11년간 노출된 경우의 SIR (95% CI) 은 8.90 (2.43-22.79) 이었다.

5) 전자기장

중금속과 농약 외에 ALS의 위험요인으로 전자기장이 언급되고 있다. 극저주파 전자기장에 대한 메타분석이 있었는데 Hongjie Zhou 등(2012)에 의해 2012년 4월까지 PubMed를 통해 검색하고 연구자에 의해 적정한 것으로 판단되어 선정된 17개 논문에서 ELF-EMF 노출의 OR(95% CI)은 1.29 (1.02-1.62) 였으며 환자-대조군 연구들에서는 1.39 (1.05-1.84) 이었으나 코호트 연구에서는 1.16 (0.80-1.69) 로 연관성이 있었지만 유의하지는 않았다(그림 III-6).



[그림 III-6] ELF-EMF노출에 의한 ALS발병의 메타분석 결과

6) 위험 가능 직업군

ALS의 위험을 높이는 특정 직업군에 대한 연구들이 있었다. Lars-Gunnar Gunnarsson 등(1992)에 의한 환자-대조군 연구에서 1990년 central과 southern Sweden의 92 환례를 분석한 결과 전기공의 Mantel-Haenzel OR(95% CI)는 6.7(1.0-32.1), 함침제 사용의 MHOR(95% CI)은 3.5(0.9-13.1)이었으며 유전력이

있고, 유기용제에 노출이 된 남성의 복합 노출에 대한 MHOR(95% CI)은 15.6(2.8-87.0)이었다(표 III-10).

<표 III-10> 다양한 노출에 의한 ALS 발병의 위험도

	Age				No (95% CI)
	45-59	60-69	70-79	45-79	
	OR	OR	OR	MHOR	
<i>Physical actors:</i>					
Electricity work	3.6	+		6.7	4 (1.0-32.1)
Electromagnetic fields	-	2.1	-	0.6	4 (0.2-2.0)
Shocks from low current	4.1	1.0	0.7	1.2	12 (0.5-2.8)
Shocks form heavy current	0.6	0.8	0.9	0.8	4 (0.2-2.7)
Vibrations	0.9	1.1	0.8	1.0	28 (0.5-1.9)
<i>Chemical agents</i>					
Alcohol	-	2.7	1.3	1.3	3 (0.2-6.6)
Aromatic hydrocarbons	1.8	0.9	3.2	1.7	14 (0.8-3.8)
Mixed volatile hydrocarbons	0.5	0.9	0.9	0.8	11 (0.4-1.8)
Halogenated hydrocarbons	1.7	0.8	-	0.7	4 (0.2-2.5)
Petrol	2.5	1.3	1.0	1.4	15 (0.7-3.0)
Any solvents	3.2	1.1	0.9	1.3	30 (0.7-2.5)
Pesticides and insecticides	2.8	+	-	1.1	3 (0.5-5.3)
Impregnating agents	4.2	1.3	6.1	3.5	5 (0.9-13.1)
Aluminium	0.9	1.3	-	0.9	3 (0.2-3.9)
Lead	-	3.9	+	2.8	6 (0.7-9.2)
Mercury			-		0
Manganase	-	0.6	-	0.4	1 (0.01-3.2)
Welding	6.2	2.9	3.9	3.7	8 (1.1-13.0)
Any heavy metal (iron included)	1.7	2.0	1.1	1.6	10 (0.7-3.9)
Any chemical agent	2.4	1.4	0.7	1.1	34 (0.6-2.2)
<i>Biological agents:</i>					
Handling of any animal at work	3.5	2.0	0.3	1.2	13 (0.5-2.6)

Fang Fang 등(2009)에 의하면 1993-1996 동안 New England에서 권역별로 수집한 ALS 109명의 환례와 이에 대한 253명의 대조군을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 건설업의 OR(95% CI)는 2.9(1.2-7.2)였으며, 정밀금속업의

OR(95% CI)은 3.5(1.2-10.5)였다(표 III-11).

<표 III-11> 직업과 ALSa의 위험도

Occupation	No. of controls (n=253)	No. of cases (n=109)	OR (95% CI) ^b
Executive, administrative, and managerial	71	25	0.9 (0.5-1.5)
Management related	36	6	0.4 (0.2-1.1)
Engineers, architects, and surveyors	92	37	1.1 (0.7-1.9)
Technician and related support	39	8	0.5 (0.2 - 1.1)
Sales	68	27	1.0 (0.6 - 1.7)
Administrative support, including clerical	80	42	1.4 (0.9 - 2.4)
Private household	8	2	0.5 (0.1 - 2.7)
Protective service	10	6	1.3 (0.4 - 3.8)
Service, excluding household or protective	43	8	0.3 (0.1 - 0.7)
Farming, forestry, and fishing	6	3	1.0 (0.2 - 4.2)
Mechanics and repairers	19	14	1.6 (0.7 - 3.4)
Construction trades	13	14	2.5 (1.0 - 5.8)
Precision production	21	19	2.2 (1.1 - 4.4)
Plant and system operators	1	0	—
Machine operators, assemblers, and inspectors	38	18	0.8 (0.4 - 1.6)
Transportation and material moving	16	14	1.9 (0.9 - 4.3)
Handlers, equipment cleaners, helpers, and laborers	21	8	0.7 (0.3 - 1.6)

Nadia A. Sutedja 등(2009, B)에 의한 종설은 12개의 적정논문을 선정하였으나 연구 방법론적 이질성으로 데이터를 합치지는 못하였다. 이 연구에서는 ALS의 위험직업군으로 의사, 의료인, 운동선수, 미용사, 발전소, 전기공, 군인 등을 제시하였다(표 III-12).

<표 III-12> 두 개 이상의 연구에서 위험도가 1.5배 이상의
증가 또는 감소를 보이는 직업들

ISCO	Job title	Positive Ass		Negative ASs	
		Risk Est. >1.5	and p<0.05	Risk Est. <0.67	and p<0.05
2223	Veterinarians*	2	2	0	0
3133	Medical equipment operators	1	1	1	0
3152	Safety, health inspectors	2	1	0	0
3225	Dental assistants	2	1	0	0
3475	Athletes, sports persons, etc.*	3	3	0	0
5121	Housekeepers and others	2	0	0	0
5123	Waiters, waitresses and bartenders	1	0	1	0
5141	Hairdressers, barbers, beauticians, etc.*	2	2	0	0
7212	Welders and flamecutters	0	0	2	1
8161	Power-production plant operators*	2	2	0	0
9211	Farmhands and labourers	2	1	0	0
0	Armed forces*	2	2	1	0

* Candidate occupational risk factors resulting from vote-counting. Risk Est.: risk ratio estimate Ass: association. Various association measures were reported: Odds ratio (OR), Mortality risk ratio (MRR), Proportionate mortality ratio (PMR) Interpretation: A risk estimate of 1.5 or 50.67 was reported for 'Veterinarians' (ISCO code 2222) in two analyses. Two reports of association measure of 1.5 (a positive association) were identified: in two of these reports a p-value 0.05 was identified and findings were considered statistically significant. 0 reports of an association measure of 0.67 (a negative association) was identified: in 0 of these reports a p-value 0.05 was identified

Nadia A. Sutedja 등(2007)에 의하면 2001~2005 동안 네덜란드의 3차 의료 기관에서 ALS로 진단 받은 364 환례와 392명의 대조군을 대상으로 환자-대조군 연구를 했고, 직업군으로 “craft and related trade worker”의 OR(95% CI)이 8.4 (1.0-70.1) 이었다(표 III-13).

<표 III-13> 네덜란드의 ALS 환자대조군 연구 결과

	ALS, n (%)	Controls, n (%)	Crude OR (95% CI)*	p	Adj. OR (95% CI)*	p
Total group	n 364	n 392				
Smoking						
Current	78 (22)	54 (14)	1.7 (1.1 - 2.6)	0.01†	1.6 (1.0 - 2.5)	0.04†
Former	146 (42)	174 (46)	1.0 (0.7 - 1.4)	0.95	1.0 (0.7 - 1.4)	0.9
Never	128 (36)	151 (40)	1.0	1.0		
Educational level						
Elementary school	46 (13)	27 (7)	2.2 (1.2 - 3.8)	0.01†	1.8 (0.9 - 3.6)	0.1
High school	237 (66)	264 (68)	1.1 (0.8 - 1.6)	0.5	1.0 (0.7 - 1.6)	0.9
College/university)	75 (21)	95 (25)	1.0	1.0		
Men only	n=229	n=228				
ISCO major group						
0 Armed forces	4 (2)	5 (2)	0.9 (0.2 - 3.5)	0.8	0.8 (0.2 - 3.4)	0.8
1 Legislators, senior officials and managers	44 (20)	48 (22)	1.0	1.0		
2 Professionals	35 (16)	41 (18)	0.9 (0.5 - 1.7)	0.8	1.0 (0.5 - 1.9)	0.96
3 Technicians and associate professionals	23 (10)	38 (17)	0.7 (0.3 - 1.3)	0.2	0.6 (0.3 - 1.2)	0.1
4 Clerks	24 (11)	19 (9)	1.4 (0.7 - 2.9)	0.4	1.1 (0.5 - 2.4)	0.8
5 Service workers and shop and market sales workers	9 (4)	14 (6)	0.7 (0.3 - 1.8)	0.5	0.7 (0.2 - 1.7)	0.4
6 Skilled agricultural and fishery workers	10 (5)	9 (4)	1.2 (0.5 - 3.3)	0.7	0.9 (0.3 - 2.5)	0.8
7 Craft and related trades workers	46 (21)	33 (15)	1.5 (0.8 - 2.8)	0.2	1.1 (0.1 - 2.1)	0.8
8 Plant and machine operators and assemblers	20 (9)	12 (5)	1.8 (0.8 - 4.1)	0.2	1.5 (0.6 - 3.7)	0.4
9 Elementary occupations	6 (3)	4 (2)	1.6 (0.4 - 6.2)	0.5	1.0 (0.2 - 4.2)	0.98
Women only	n=135	n=164				
ISCO major group						
0 Armed forces	0 (0)	0 (0)				
1 Legislators, senior officials and managers	7 (6)	6 (4)	1.2 (0.4 - 3.9)	0.7	1.3 (0.4 - 4.3)	0.7
2 Professionals	21 (17)	35 (22)	0.6 (0.3 - 1.3)	0.2	0.7 (0.3 - 1.5)	0.3
3 Technicians and associate professionals	7 (6)	19 (12)	0.4 (0.1 - 1.0)	0.1	0.4 (0.1 - 1.1)	0.1
4 Clerks	24 (20)	42 (27)	0.6 (0.3 - 1.2)	0.1	0.6 (0.3 - 1.2)	0.1
5 Service workers and shop and market sales workers	41 (34)	43 (28)	1.0	1.0		
6 Skilled agricultural and fishery workers	2 (2)	3 (2)	0.7 (0.1 - 4.4)	0.7	1.1 (0.1 - 8.9)	0.9
7 Craft and related trades workers	8 (7)	1 (1)	8.4 (1.0 - 70.1)	0.05†	6.2 (0.7 - 55.0)	0.1
8 Plant and machine operators and assemblers	1 (1)	1 (1)	1.0 (0.1 - 17.3)	0.97	1.3 (0.1 - 21.3)	0.9
9 Elementary occupations	11 (9)	6 (4)	1.9 (0.7 - 5.7)	0.2	1.6 (0.5 - 4.9)	0.4

Information on smoking habits was missing in 12 patients and 13 controls; level of education was missing in 6 patients and 6 controls; data on longest occupation were missing in 21 patients and 13 controls. In men: information on smoking habits was missing in 8 patients and 8 controls; level of education was missing in 4 patients and 5 controls; data on longest occupation were missing in 8 patients and 5 controls. In women: information on smoking habits was missing in 4 patients and 5 controls; level of education was missing in 2 patients and 1 control; data on longest occupation were missing in 13 patients and 8 controls.

*Computed by logistic regression adjusting for age, smoking, level of education, and ISCO major group.

† p 0.05.

7) 흡연

ALS의 발병위험에 대한 연구와 관련해서 숫적으로 가장 많은 연구는 흡연에 대한 것이다. 흡연은 과거 흡연 여부, 흡연기간, 흡연량이 모두 유의한 연관이 있었다.

Lorene M. Nelson(2000) 등에 의한 1990-1994년, western Washington의 3개 마을 161 환례와 무작위전화 대조군 321명을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 Ever smoker OR(95% CI)은 2.0(1.3-3.2), Current smoker OR(95% CI) 3.5(1.9-6.4), Former smoker OR(95% CI)은 1.5(0.9-2.4)이었으며 ALS risk는 흡연기간과 흡연량에 따라 증가하였다.

Nadia A. Sutedja 등(2007)은 2001~2005년 네덜란드의 3차 병원에서 ALS로 진단 받은 환자 364명과 대조군 392명의 환자-대조군 연구에서 현재 흡연자의 OR(95% CI)을 1.7(1.1-2.6)로 보고한 바 있다(표 III-13).

Gallo 등(2009)은 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 의 517,890명 코호트에서 4,591,325 인년을 관찰하였다. 그 결과 ALS로 118명이 사망하였는데 현재 흡연자의 HR(95% CI)를 1.89(1.14-3.14), 이전 흡연자의 HR(95% CI)를 1.48(0.94-2.32), 33년 이상 흡연을 한 경우의 HR(95% CI)를 2.16(1.35-3.53)로 보고하였다. 금연 후 기간은 ALS risk 감소와 연관이 있었다.

8) 그 외의 위험요인

그 외 ALS의 위험요인으로서는 격렬한 육체활동, 어머니의 나이가 20세 이하이거나 45세 이상, 동생과의 나이 차이가 6세 이상인 경우 등이 보고되었다.

Adriano Chio 등(2005)에 의한 1970-2001 동안 이탈리아 남자 축구 선수의 코호트에서는 137,078 인년을 관찰한 결과 5명의 환례를 확인하였다. 평균 발생 연령은 43.4세 였으며, overall SMR(95% CI)은 6.5(2.1-15.1)였다. 선수기간과 ALS의 위험은 양-반응 관계가 있었다. 이는 격렬한 육체활동이 ALS의 위험요인이 될 수 있음을 보여주나 운동장의 잔디 관리를 위한 농약 사용이 제대로 조사되지 않아 농약 노출 가능성을 배제할 수 없다는 한계점이 있다.

Fang Fang 등(2008)등에 의한 연구에서는 스웨덴의 1987-2005의 Multi-Generation Register 코호트를 활용하였는데, 768명의 환자가 발생하였으며 대조군은 1:5로 짝짓기를 하였다. 어머니의 연령이 20세 이하인 경우의 OR(95% CI)이 1.5(1.1-2.0), 45세 이상인 경우의 OR(95% CI)이 1.7(1.1-2.4)이었다. 첫 번째 형제가 6세 이후에 태어날 경우의 OR(95% CI)은 1.8(1.2-2.7)이었다.

이상과 같은 ALS의 위험요인에 대한 외국 문헌 고찰 결과 다양한 위험요인이 연구되고 있었으나 정확한 발병기전은 아직 밝혀지지 않은 상태이며 유전적인 취약성을 가진 개인이 환경의 영향으로 발병하는 것으로 여겨지고 있다(표 III-14).

위험 요인과 관련해서는 신경독성 물질의 신경세포 파괴기전과 활성산소에 의한 세포 파괴기전, 유전자 이상에 의한 단백질 발현 이상 등의 여러 가지 가설들이 제시되었으며 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (운동선수, 어머니 나이, 전자기파, 인종)

No.	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
1	Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players	Adriano Chio, Gianmartino Benzi, Maurizio Dossena, Roberto Mutani and Gabriele Mora	Brain	128		2005	Cohort study	1970-2001 Italian 7,325 male football players cohort	Intense physical activity	137,078인년 관찰 ALS 5 cases 확인. 평균 발생연령 43.4세. overall SMR 6.5(2.1-15.1). 선수기간과 ALS risk는 양반을 관계보임
2	Maternal Age, Exposure to Siblings, and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Fang Fang, Freya Kamel, Dale P. Sandler, Peter Spare, and Weimin Ye	Am J Epidemiology	167	11	2008	Nested case-control study	1987-2005 Swedish Multi-Generation Register 768 cases and 1:5 control	Low(≤ 20) and high(≥ 45) maternal age, Siblings	Low maternal age OR 1.5(1.1-2.0) High maternal age OR 1.7(1.1-2.4) 첫 번째 형제가 6세 이후에 태어날 경우 OR 1.8(1.2-2.7)
3	Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis	Hongjie Zhou, Guangdi Chen, Chunjing Chen, Yunxian Yu, Zhengping Xu	PLoS ONE	7	11	2012	Meta-analysis	2012년 4월까지의 PubMed를 통해 17개 적정논문 선정	ELF-EMF	Pooled OR 1.29(1.02-1.62) 환자대조군 OR 1.39(1.05-1.84) 코호트 OR 1.16(0.80-1.69)
4	Ethnic variation in the incidence of ALS: A systematic review	Simon Cronin, Orla Hardiman, and Bryan J. Traynor	Neurology	68		2007	Review	MEDLINE으로 1966-2006.3 ALS의 사망률, 발생률, 유병률, 역학 자료 검색	Ethnicity	61논문 중 표준화 발생률은 Asian이 Caucasian보다 낮았음. 미국 내에서는 Non-Hispanic Caucasian에 비해 African-American과 Hispanic에서 낮았음.

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (직업, 중금속, 화학물질, 농약)

No.	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
5	A case-control study of motor neurone disease, its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents	Lars-Gunnar Gummerusson, Lennart Bodin, Birgitta Soderfeldt, Olav Axelsson	OEM	49		1992	Case-control study	1990년, Central and Southern Sweden 92환례와 372 대조군	Occupations, Heavy metals, Solvents	전기공 MHOR 6.7(1.0-32.1) 합침제 MHOR 3.5(0.9-13.1) 유전력·용제·납자 조합 MHOR 15.6(2.8-87.0)
6	Workplace Exposures and the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Fang Fang, Patricia Quinlan, Weimin Ye, Marie K. Barber, David M. Umbach, Dale P. Sandler, and Freya Kamel	EHP	117	9	2009	Case-control study	1993-1996, New England 권역별 109 ALS 환례와 성, 연령, 지역 matching 253 대조군	Occupations, Heavy metals, Chemicals, Pesticides	건설업 OR 2.9(1.2-7.2) 정밀금속업 3.5(1.2-10.5) 물질은 연관성 있으나 통계적으로 유의하지는 않음
7	A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis	Ming-Dong Wang, James Gomes, Neil R. Cashman, Julian Little, and Daniel Krewski.	JOEM	56	12	2014	Meta-analysis	2013.9까지 다양한 생명과학 DB를 이용하여 18개 적정 논문 선정	Lead	납의 OR 1.81(1.39-2.36) (9 환자대조군연구) 납의 ALS 기여위험도 5% 중금속 OR(4환자-대조군) 2.13(1.33-3.42) 납의 AOR(성-연령 보정, 5환자 대조군+2코호트) 1.41(1.21-1.65)

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (직업, 흡연)

No	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
8	What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: A critical and systemic review	NADIA A. SUTEDJA, KATHELIJN FISCHER, JAN H. VELDINK, GEERT J.M.G. VAN DER HEIJDEN, HANS KROMHOUT, DICK HEEDERIK, MARK H.B. HUISMAN, JOHN J.H. WOKKE & LEONARD H. VAN DEN BERG	Amyotrophic Lateral Sclerosis	10		2009	Review	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane DB에 의해 12개 적정 논문 선정	Occupations	3773 연구 중 12연구가 선정됨. 연구 방법론적 이질성으로 데이터를 합치진 못했으나 ALS위험 직업군은 수의사, 의사인, 운동선수, 미용사, 발전소, 전기공, 군인 등이 있었음.
9	Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption	Lorene M. Nelson, Valerie McGuire, W.T. Longstreth, Jr., and Chantal Matkin	Am J Epidemiology	151	2	2000	Case-control study	1990-1994년, western Washington의 3개 마을 161환례와 무작위전화 대조군 321명	Cigarette smoking	Ever smoker OR 2.0(1.3-3.2) Current smoker OR 3.5(1.9-6.4) Former smoker OR 1.5(0.9-2.4) ALS risk 흡연기간과 흡연량에 따라 증가
10	An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Carmel Armon	Neuroepidemiology	22		2003	Review	1991~2003 ALS의 exogenous risk factor에 관한 분석적 연구	Smoking	ALS의 probable (more likely than not) risk fact는 smoking이었고 trauma, physical activity, residence in rural area, alcohol consumption이었음

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (흡연, 직업, 농약, 유기용제, 중금속)

No.	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
11	Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS	N.A. Sutedja, J.H. Veldink, K. Fischer, H. Kromhout, J.H.J. Wokke, M.H.B. Huisman, D.J.J. Heederik, L.H. Van den Berg	Neurology	69		2007	Case-control study	2001~2005 Netherlands의 3차병원에서 ALS 진단받은 364명과 대조군 392명	Smoking Occupation Education	current smoker OR 1.7(1.1-2.6), low level of education OR 2.2(1.2-3.8), crafts and related trade workers OR 8.4(1.0-70.1)
12	Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of the EPIC cohort	Gallo, V., Bueno De Mesquita, H. B., Vermeulen, R., Andersen, P. M., Kyroozis, A., Linseisen, J., ... & Riboli, E	Ann Neurol	65		2009	Cohort study	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)의 517,890명	Smoking	4,591,325인년 관찰됨. ALS로 118명 사망. 2.69명/10만명/년 current smoker HR 1.89(1.14-3.14), former smoker HR 1.48(0.94-2.32), 33년 이상 흡연 HR 2.16(1.35-3.53). 흡연후 기간은 ALS risk 감소와 연관이 있었음.
13	Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis A Population-based Case-Control Study	Valerie McGuire, W. T. Longstreth, Jr., Lorene M. Nelson, Thomas D. Koepsell, Harvey Checkoway, Michael S. Morgan, and Gerald van Belle	Am J Epidemiology	145	12	1997	Case-control study (self report+4 industrial hygienist assessment)	1990-1994년, western Washington의 3개 마을 174개와 무작위전화 대조군 348명	Agricultural chemicals, Solvents, Metals	Agricultural chemicals OR 2.0(1.1-3.5), Agricultural chemicals for men OR 2.4(1.2-4.8), control의 중앙값 이상의 exposure OR 2.8(1.3-6.1), metal과 solvent는 자가응답으로는 연관성이었으나 패널평가로는 연관성 없었음.

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (화학물질, 중금속, 농약)

No	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
14	Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review	NADIA A. SUTEDJA, JAN H. VELDINK, KATHELIJN FISCHER, HANS KROMHOUT, DICK HEEDERIK, MARK H.B. HUIJSMAN, JOHN H.J. WOKKE & LEONARD H. VAN DEN BERG	Amyotrophic Lateral Sclerosis	10		2009	Review	~2007년 3월 MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane에서 코호트연구와 환자대조군 연구	Chemicals, Metals	Exposure assessment(EA) score와 Armon's classification system에 의해 article을 분류하였고 pesticide exposure는 ALS risk 증가와 유의한 관련성이 있었음.
15	Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of epidemiological studies ☆ Pesticide exposure as a risk factor for ALS	Angela M.Malek, AaronBarchowsky, RobertBowser, AdaYouk, EvelynO. Talbot	Environmental Research	117		2012	Meta-analysis	2011년5월까지 PubMed를 통해 6개의 적정논문 선정	Pesticides	농약에 노출된 남자의 OR 1.88(1.36-2.61) 대부분의 연구에서 세부농약명은 명기되지 않음
16	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Agricultural Environments: A systematic Review	Hyun Kang, Eun Shil Cha, Geun Joo Choi, and Won Jin Lee	JKMS	29	12	2014	Meta-Analysis	2009.9까지 MEDLINE과 EMBASE를 이용하여 22개의 적정 논문 선택.	Pesticides	Pesticide exposure OR 1.44(1.22-1.70), rural residence OR 1.25(0.84-1.87). Publication bias는 관찰되지 않았음.

<표 III-14> ALS의 위험요인에 대한 외국 연구 요약 (농약, 흡연, 육체활동, 셀레늄)

No	논문명	저자명	간행물명	권	호	발행 년도	연구방법	연구대상	위험요인	결과 요약
17	Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis	Freya Kamel, David M. Umbach, Richard S. Bedlack, Marie Richards, Mary Watson, Michael C.R. Alavanja, Aaron Blair, Jane A. Hoppin, Silke Schmidt, Dale P. Sandler	NeuroToxicol	117		2012	Meta-analysis + Nested case-control study	2011년 12월까지 medline으로 검색한 논문 중 적정 8논문 선택, 1993-1997 AHS(Agricultural Health Study)	Pesticides as a group, Individual pesticides	1) Pesticides전체 OR 2.2(1.5-3.3)(7 case-control) 1.9(1.1-3.1)(7c-c + 1 cohort) 2.0(1.4-3.1)(7c-c + AHS) 1.8(1.1-2.8)(7c-c+AHS+1cohort) 2) AHS의 살충제, 유기인제, 유기염소제, 피레트로이드, 제초제, 혼중제, 유기염소제 개별 약물 모두 양의 OR값이나 통계적으로 유의하지는 않음
18	Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis: A case-control study of ALS in Michigan	Yu Yu, Feng-Chiao Su, Brian C. Callaghan, Stephen A. Goutman, Stuart A. Batterman, Eva L. Feldman	PLOS ONE	9	6	2014	Case-control study	Univ. of Michigan ALS clinic에서 진단 받은 66환례와 성, 연령 매칭 대조군	Smoking, Intense activity, Pesticides, Metals	경원에 비료작업 10-30년 OR 2.97(1.01-8.76), 직업적 농약노출 과거 30년 OR 6.95(1.23-39.1)
19	Amyotrophic Lateral Sclerosis after Long-Term Exposure to Drinking Water with High Selenium Content	Vinceti, M., Guidetti, D., Pinotti, M., Rovesti, S., Merlin, M., Vescovi, L., ... & Vivoli, G.	Epidemiology	7	5	1996	Cohort study	Reggio Emilia, Italy의 high-selenium environment의 5,182명 9년간의 코호트	Selenium	9년(1986-1995)관찰 동안 4 환례가 진단되었음. 5년 노출 SIR 4.22(1.15-10.80), 11년 노출 SIR 8.90(2.43-22.79)

4. ALS의 직업적 위험요인의 평가

1) 환자-대조군 연구 사례

(1) 근위축성 측삭경화증의 직업적 노출: 인구 기반 환자대조군 연구 (Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A population-based Case-Control Study)

Valerie McGuire 등(1997)에 의해 미국 서부 워싱턴(western Washington)지역에서 174명의 환자군과 348명의 대조군에 가장 잘 설계된 환자 대조군 연구 중의 하나로 평가받고 있다. 이 연구는 미국의 역학회지인 “American Journal of Epidemiology”에 게재되었다. 환자군은 1990년부터 1994년까지 신경과 의사에게 새로 받은 ALS로 선정되었고, 성과 연령(± 5 세)이 매칭된 대조군을 무작위 전화걸기(random-digit dialing) 또는 미국 건강보험자료(Medicare enrollment file)에 의해 선정하였다. 평생 1년 이상 종사한 직업을 15세부터 참조일(reference date)까지 조사하였다. “reference date”는 환자군의 ALS 진단일을 의미한다. 직업과 산업을 조사하였고 작업에 대해 자세히 기술하였다. 28가지 화학물질의 근무 중 노출 %를 조사하였다. 주목할 점은 유기용제를 사용 용도에 따라 분류했다는 것이다.

28가지 화학물질은 다음과 같다.

① 중금속(Metals)

알루미늄(Al), 카드뮴(Cd), 크롬(Cr), 납(Pb), 납 성분이 포함된 도료(Lead-content paint), 망간(Mn), 수은(Hg), 금속 분진 또는 흙(Metal dust or fumes), 용접 분진 또는 흙(welding dust and fumes), 기타 금속(other metals)

② 유기용제(Solvents)

접착제(adhesives), 본드 또는 코팅제(glues or coatings); 알코류 또는 케톤류(alcohols or ketones); 벤젠(benzene), 톨루엔 또는 크실렌(toluene, or xylene); 절삭유 또는 윤활유(cutting or lubricating oils); 세척 용제 또는 탈지제(cleaning solvents or degreasers); 유연 휘발유 또는 흙(leaded gasoline fumes), 기계 연료(machine fuels); 페인트, 니스, 염색(Paint, varnish, or stain); 페놀(phenols); 플라스틱 흙 또는 수지(plastic fumes or resins); 유기용제 원료 또는 염료(solvent-based Inks or dyes); 스티렌(styrene); 기타 유기용제(other solvents)

③ 농업관련 화학물질(Agricultural chemicals)

비료(fertilizer)

농약(pesticides) : 진균제(fungicides), 제초제(herbicides), 살충제(insecticides), 기타(others)

그 외에 개인 보호구의 착용여부와 % time을 조사하였다. 가사 활동과 취미에 대해서도 조사하였다. 이는 잠재적 위험요인의 일 또는 일 외의 대량의 중금속, 유기용제, 농작업 관련 화학물질의 사고성, 유출, 또는 폭발(accident, spill or explosion)에 의한 노출을 조사하기 위함이다.

자기 보고에 의한 노출 평가 이외에 패널(pannel) 평가에 의한 노출 평가를 동시에 수행하였다. 4명의 위생사에 의해 질병 상태와 자기 보고에 의한 노출을 blind처리하고, 28가지 특정 화학물질의 직업적 노출에 대해 조사하였고, 직업력을 평가하도록 하였다. 가능한 노출에 의해 단계를 없음, 저노출, 중간노출, 고노출로 분류 했다(none, low, medium, high). 또한 자기보고처럼 구체적인 직무에 대한 조사와 적절한 보호구 착용에 대한 조사를 했다. 이외에 근무기간과 근무 중 화학물질 접촉 빈도(<5%, 5-30%, >30%), 표준 직업분류와 산업분류에 의한 직업과 산업 조사를 했다. 자기보고와, 패널 보고, 패널보고와 자기보고의 조합에 의한 교차비를 각각 보고하였다.

(2) 근위축성 측삭경화증의 환경적 위험요인 : 미시간의 환자대조군 연구 (Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Case-Control Study of ALS in Michigan

Yu Yu 등(2014)에 의한 연구는 미국의 “PLOS one” 저널에 게재되었는데, 이는 소규모이지만 잘 연구된 환자 대조군 연구로 평가된다. 미시간(Michigan) 대학의 ALS 치료센터에서 ALS로 진단 받은 66명의 환자군과 성과 연령이 매치된 66명의 대조군을 조사하였다. 18세 이상을 조사하였고 ALS 진단은 4단계 (possible, probable, probable lab-supported, definite)로 분류하였다. 200문항 28 페이지 분량의 90분이 소요되는 자기 기입식 설문지를 메일로 처음 보내고, 그 다음 전화 인터뷰에 의해 확인했다. 설문지 일부는 미국의 국민건강영양조사 (NHANES) 항목을 차용하였다.

설문지 조사 변수로는 직업력, 거주력(거주지), 운동, 체중, 흡연등과 거주지 종류(detached single family, duplex, multifamily/apartment, mobile home or

trailer, other, or unknown)와 양상(building materials, floor coverings, presence of basement, presence of outdoor storage, and presence of garage) 등이 있었다. 또한 내한 구조화(wheatherization)를 조사하였는데 미국의 주거 문화를 반영한 것으로 사료된다. 그 외에 화학물질(농약, 유기용제, 휘발유, 페인트)의 저장(storage of chemicals(pesticides, solvents, gasoline, and paint among others)), 음료수의 출처(drinking water source)를 조사하여 환경적 노출을 감안하였다. 자세한 흡연력, 화학물질 노출과 관련된 취미생활(예를 들어 정원에 바로 살포 등)도 조사하였다. 육체활동(physical activity)은 10 개의 활동 분류(categories of activities)를 5년 간격(5-year recall period)으로 종류와 강도를 조사하였다. 직업력은 가장 오래 종사한 4개의 직업만 조사하였고 직업, 산업, 취업일을 조사하였다. 1997년의 미국의 연구처럼 위험요인을 24개로 특정하여 작업장 위험요인인 화학물질, 농약, 방사선(workplace hazards : chemicals, particles, radiation)을 조사하였다. 그 외에 보호구 착용, 위생 습관(hygiene habits)을 조사하였다.

(3) 운동원성 질환의 환자대조군연구 : 유전성과 유기용제와 같은 직업적 노출과의 연관성(A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents)

Gunnarsson 등(1992)년에 의한 연구로 영국 산업의학회지(지금의 직업환경의학 회지: British Journal of Industrial Medicine)에 게재되었다. 스웨덴에서 92명의 환자군과 372명의 대조군에 의한 자가응답 설문지에 의한 연구로 물리적 인자, 화학적 인자, 운동여부에 대해 조사하였다. 아말감과 유전성에 대해서 조사한 것도 특이한 대목이다. 알루미늄 호일, 민물고기, 치즈, 우유 섭취 등에 관한 식이습관도 조사하였다. 또한 담배, 술, 약물복용, 과거병력 등에 대해서도 조사하였다.

(4) 직업적 노출과 근위축성 측삭경화증 위험성 (Occupational exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis.)

Peters TL 등(2016)에 의해 스웨덴에서 5,020명의 환자군과 25,100명의 대조군을 통해 수행되었다. 이 연구는 영국의 학술지인 “Occupational and Environmental Medicine”에 게재되었다. 환자군은 1991년부터 2010년까지 National Patient Register에 ALS로 등록된 사람들로 선정되었으며, 환자군 1명당 성과 생년이 매칭된 5명의 대조군을 스웨덴 일반 인구 집단에서 무작위하게 선정하였다. 직업력은 1970, 1980과 1990년에 수행된 Swedish censuses를 통해 획득하였으며 3번의 조사에서 서로 다른 직업에 종사하는 경우 3 직종에 모두 노출된 것으로 간주하였으며 신경독성물질(neurotoxicant)에 노출될 가능성이 가장 낮은 것으로 생각되는 관리직과 사무직을 “reference group”으로 하여 분석하였다. 직업적 노출은 Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA)의 일환으로 수행되어 도출된 NOCCA-JEM의 스웨덴어 버전을 사용하였다. 이것은 300가지 직업과 20가지 이상의 물질들을 포함하고 있으며 여기에는 벤조피렌, 크롬, 철, 포름알데히드, 니켈, 납, 벤젠, 메틸렌클로라이드, 톨루엔, PCE, TCE와 이것들의 조합이 포함된다.

(5) 환경 독소와 근위축성 측삭경화증의 연관성 (Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis)

Feng-Chiao Su 등(2016)에 의해 미국의 미시간 주에서 156명의 환자군과 128명의 대조군을 통해 수행되었다. 이 연구는 미국의 학술지인 “JAMA Neurology”에 게재되었다. 환자군은 2011년부터 2014년까지 미시간 대학교의 ALS clinic으로 의뢰된 환자들 중에서 선정되었으며, 대조군은 미시간 대학교

의 clinical research volunteer database에서 퇴행성 신경계질환, ALS 또는 이 질환의 가족력이 있는 사람을 제외한 후 선정되었다. 참가자들은 자기보고식 설문지를 작성하였으며 여기에는 거주지, 직업력, 군복무이력, 흡연력, 인구학적 요인 등이 포함되었으며 우편으로 발송되었다. 응답을 명확하게 하기 위해 필요한 경우 전화 통화를 수행하였다. 혈액 검사를 통해 미국 국민건강영양조사와 National Human Exposure Assessment Survey에서 사용된 122종의 persistent neurotoxic organic pollutants를 측정하였다. 노출 측정에 있어 Time window를 적용하였는데 window 1의 경우 근무력 내내 노출된 경우이며 2,3,4의 경우에는 각각 최근 10년간 노출, 10년 ~ 30년, 30년보다 이전에 노출된 경우이다. "Reference date"로는 환자군의 경우 증상이 발생한 시점을, 대조군의 경우는 조사에 동의한 날짜로 지정하였다. 농약 노출의 경우 직업명과 작업장 정보를 활용한 JEM을 이용하였다.

2) ALS의 직업적 위험요인 조사항목 선정

ALS의 직업적 위험요인에 대한 조사항목을 선정하기에 앞서, 일반적인 위험요인에 대해 조사하였다. ALS의 발병 위험요인에 대한 Francesca 등(2013)에 의한 종설이 Int J Mol Sci에 게재되었는데, 앞의 문헌고찰을 종합하여 직업적 위험요인을 정리해 보면 표 III-15와 같다.

<표 III-15> ALS의 위험요인

가능성 높음		가능성 있음
농사관련 화학물질 Agricultural chemicals	농약전체(Pesticide as a group)	
중금속	납(Lead), 셀레늄(selenium)	수은(Mercury), 아연(Zinc), 구리(Copper), 알루미늄(Aluminium), 카드뮴(Cadmium)
유기용제		유기용제 : 특정물질 보다 용도 중심으로
물리적 인자	육체 활동(Physical Activity) : 운동선수	전자기장(electromagnetic field) : 전기공의 납 중복 노출
복합노출	흡연(Smoking) : 중금속 + 화학물질 노출	
생물학적 인자	cyanobacterium에 의한 BMAA (2차 세계대전 후, 특정지역)	

농약은 개별 물질이나 그룹 분류가 아니라 농약 전체로 중금속은 납과 셀레늄이 가장 가능성 높게 제시되었는데 셀레늄은 직업적 노출보다 식이에 의한 환경적 노출로 언급되었다. 그 외 가능성이 있는 금속으로는 수은, 아연, 구리, 알루미늄, 카드뮴 등이 있었다. 전자기장이 언급되었는데 이는 전자기장 자체가 위험요인일 가능성도 있지만 전자기장에 노출되는 근로자들이 납 노출 가능성이 높기 때문일 가능성도 배제할 수 없다. 운동선수처럼 격렬한 운동을 하는 사람들의 “physical activity”도 위험요인으로 언급되었다. 흡연은 직업적 위험요인은 아니지만 흡연에 의한 중금속과 여러 가지 화학물질의 노출이 ALS 발병위험도를 높이는 것으로 사료된다. 그 외 2차 세계대전 후에 특정지역에서 노출되는 cyanobacterium에 의한 신경독소인 BMAA (Beta-Methylamino-L-alanine) 노출이 언급되었으나 본 연구의 직업적 노출과는 거리가 멀다.

5. ALS 위험요인 평가도구 제작

1) ALS의 위험요인 선정

직업적 위험요인의 조사를 위한 평가도구는 1차년도 평가 도구에 대한 조사자들의 의견 및 전문가의 의견을 바탕으로 신경과학 분야에서 ALS의 선행 요인으로 주목 받고 있는 두부 손상 경력을 추가하기로 하였다. 직업적 요인과 관련해서는 변화 사항이 없었다.

평가도구는 “열린 질문”과 “닫힌 질문”을 동시에 사용하였다. 앞에서 고찰한 직업적 노출 위험요인 중 특정 화학물질 또는 중금속에 대해서는 낱, 수은, 카드뮴에 대해서는 닫힌 질문으로 근무기간 별로 체크할 수 있도록 했고, 기타의 중금속에 대해서는 직접 기술하도록 했다.

기본 인적 사항으로 성별, 성명, 연락처, 키와 몸무게, 어머니와 본인의 출생년도(어머니의 연령이 위험요인임), 거주지 주소(환자군과 대조군의 거주지 매칭을 위해), 거주기간, ALS 진단 여부와 진단일을 조사하고자 했다. 그 외 ALS의 가족력, 결혼 여부(국민건강영양조사 차용), 최종학력, 흡연 및 음주(건강보험공단 건강검진 문진 문항 차용)를 조사하고자 했다.

ALS의 위험요인으로 언급되고 있는 “육체적 활동”을 조사하기 위해 건강보험공단의 육체활동 조사를 차용하였다. 취미생활에 대해 조사할 예정인데 이는 취미생활을 통한 화학물질 또는 중금속 노출을 조사하기 위함이다. 취미생활은 조경, 목공예, 금속공예, 자동차와 오토바이 수리, 페인트 칠, 가죽 공예, 골프는 닫힌 질문으로 조사하고자 했다. 취미는 3번째 취미까지 빈도(년/월/주 당 몇

일 회당 몇 시간)을 조사하고자 했다. 농약노출을 평가하기 위해 농사여부를 조사하였고, 농약 살포 여부와 직접살포와 살포자를 도와주는 간접살포 여부를 조사하고자 했다. 구체적인 농약명을 조사하지 않고 연단위로 작목명과 농약사용 여부, 연간 살포일수, 회당 살포시간을 조사하고자 했다.

직업적 노출은 두 번 조사하였는데 평생 가장 오래 종사한 직업 두 가지를 열린질문으로 기간과 함께 묻고 연도별 노출 매트릭스로 근무기간, 직종, 특정 화학물질과 금속 사용여부와 빈도, 업종을 조사하고자 했다. 작업-노출 매트릭스는 근무기간을 년 월 단위로 조사(하나의 기간 당 하나의 행), 하나의 행 당 직종(생산직, 사무직, 기타), 특정 화학물질 사용 여부(유기용제 중심으로 유기용제의 이름이 아니라 용도에 의한 분류로, 접착제, 코팅제, 세척제, 탈지제, 페인트/락카/니스/도장, 절삭유, 윤활유, 연료 등), 화학물질의 노출 빈도(근무시간 내내, 근무시간 대부분, 근무시간 3/4, 근무시간 절반, 근무시간 1/4, 거의 없음), 금속 사용 여부(납, 수은, 카드뮴, 기타), 금속 노출 빈도(근무시간 내내, 근무시간 대부분, 근무시간 3/4, 근무시간 절반, 근무시간 1/4, 거의 없음), 업종(인쇄, 잉크/염료제조, 플라스틱/고무제조, 드라이클리닝, 전기공, 방사선 관련, 용접, 심한 육체활동, 기타), 구체적인 직무 내용, 종사상 지위(임금근로자, 자영업, 기타), 1일 평균 근무시간의 항목으로 구성되어 있다(별첨 3).

6. 연구 대상자 수 산출

1) 샘플 사이즈 산출 근거

샘플 사이즈의 산출 재산출을 위하여 연구 결과 대조군에서의 노출률 중 가장 높았던 위험직종에의 노출률 10%를 선택하였으며 기대하는 교차비는 기존 연구 결과들을 참고하여 1.5로 잡았다. 통계적 검정력을 높이기 위하여 1차년도 1:2로 짝지은 연구를 설계했던 것에서 2차년도에는 1:4로 대조군의 수를 증가시켰으며, 1차년도에 조사한 환자에 대해서는 성별, 연령, 지역을 짝지어 추가 조사를 시행하였다.

<표 III-16> 샘플 사이즈 산출

집단별 평가변수의 대표값 : 평균표준편차, 비율 등의 값

- 환자군에서 기대하는 Odds ratio 값 : 1.5
- 유의수준 α : 0.05
- 검정력 $1-\beta$: 0.8
- 위험요인에의 노출률 : 10%
- 환자군 / 대조군 비율 : 1:4
- 최종 Sample : 2,725명 (환자군 545명, 대조군 2180명)

만약 최소 오즈비를 2.0으로 채택하는 경우 필요한 최소 환자의 수를 산정한 결과 전체 위험업무의 노출률이 10.3%라고 할 때 160명, 농약노출률이 7.6%라고 할 때 204명, 유기용제 노출률이 7.7%라고 할 때 201명의 환자가 필요하였다. 남성의 경우에는 농약노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 157명의 환자가, 유기용제 노출과 위험업무 노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 각각 145명, 135명에 대한 조사가 필요하였다. 여성의 경우에는 농약노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 718명, 유기용제 노출과 위험업무 노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 각각 1,482명, 384명의 환자에 대한 조사가 필요하였다.

만약 최소 오즈비를 1.5로 채택하는 경우 필요한 최소 환자의 수를 산정한 결과 전체 위험업무의 노출률이 10.3%라고 할 때 531명, 농약노출률이 7.6%라고 할 때 688명, 유기용제 노출률이 7.7%라고 할 때 680명의 환자가 필요하였다. 남성의 경우에는 농약노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 523명의 환자가, 유기용제 노출과 위험업무 노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 각각 479명, 444명에 대한 조사가 필요하였다. 여성의 경우에는 농약노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 2,505명, 유기용제 노출과 위험업무 노출과의 관련성을 파악하기 위해서는 각각 5,204명, 1,325명의 환자에 대한 조사가 필요하였다.

<표 III-17> 노출률과 최소 오즈비에 따른 연구대상자 수 산출 결과

구분	노출률	환자수	대조군 수
최소 오즈비 = 1.5인 경우			
전체	7.6% (농약 노출)	688	2,752
	7.7% (유기용제 노출)	680	2,720
	10.3% (위험업무)	531	2,124
남성	10.5% (농약 노출)	523	2,092
	11.7% (유기용제 노출)	479	1,916
	12.9% (위험업무)	444	1,776
여성	1.9% (농약 노출)	2,505	10,020
	0.9% (유기용제 노출)	5,204	20,816
	3.7% (위험업무)	1,325	5,300
최소 오즈비 = 2.0인 경우			
전체	7.6% (농약 노출)	204	816
	7.7% (유기용제 노출)	201	804
	10.3% (위험업무)	160	640
남성	10.5% (농약 노출)	157	628
	11.7% (유기용제 노출)	145	580
	12.9% (위험업무)	135	540
여성	1.9% (농약 노출)	718	2,872
	0.9% (유기용제 노출)	1,482	5,928
	3.7% (위험업무)	384	1,536

현재의 연구 결과와 짝지은 환자-대조군 연구에 필요한 연구대상의 수를 감안할 때 남성의 경우 위험업무, 유기용제, 농약 노출과 관련해서 현재의 두 배

에서 세 배 정도의 환자군을 확보한다면 안정적이고 타당한 연구 결과를 제출할 수 있을 것으로 판단하였다. 여성의 경우에는 노출률이 워낙에 낮아 타당한 환자-대조군 연구 설계를 위해서 필요한 환자수가 너무 많기는 하지만 유기용제 노출과의 관련성을 혼합 노출로 평가한다면 유사한 규모의 환자수가 필요할 것으로 판단하였다. 이번 연구에서 실제 환자군 조사에 소요된 시간이 1년에 불과하다는 점과 발생률을 감안하면 추가적으로 1~2년 정도 같은 방법으로 환자-대조군 연구를 수행할 경우 통계적 검정력을 확보한 타당한 연구 설계를 기반으로 관련성을 확인할 수 있을 것이다.

2) 환자군 및 대조군의 정의와 조사 방법

환자군의 경우, 한양대학교병원 신경과 외래를 통해 내원하는 근위축성 측삭 경화증(루게릭병) 신환 및 기존 환자를 대상으로 하여 연구 목적 및 절차에 대해 설명하고 이에 동의([별첨 1,2] 참조)한 경우 연구진이 개발한 위험요인 평가도구를 활용하여 대면 면접조사를 실시하였다. 환자군은 앞에서 제시한 표 III-4의 ALS의 개정판 EL-Escorial 진단 기준에 따라 임상적으로 확실(definite) 하거나 임상적으로 추정이 되는(probable) ALS 중 가족성인 경우를 제외하고 산발성인 경우만을 포함하였다. 조사에는 신환과 유병환자가 모두 포함되어 있으나 최초 진단일자를 조사하여 이후 분석에서는 필요한 경우 신규 발생 사례와 유병 환자를 층화하여 분석이 가능하도록 설계하였다. 한편 환자군에는 조사의 특성을 감안하여 의사 소통이 가능한 환자만을 포함하였으며, 따라서 의사 소통이 불가능할 정도로 심각하게 진행된 환자의 경우에는 연구에서 배제되었다.

대조군은 조사 업체를 통해 환자군의 네 배수를 확보하고 직접 방문을 통한 인터뷰를 진행하였다. 환자군과 연령, 성별, 지역 변수를 개별 매칭하여 대조군

을 선발하여 교란변수의 영향을 최소화하고자 한다. 환자군과 대조군에서 노출 평가에 대한 동일한 조사가 이루어질 수 있도록 대면 면접조사 방식을 취하도록 하였으며, 앞서 설명한 바와 같이 체크리스트를 통한 노출력 조사와 구체적인 직무 기술 내용이 모두 포함될 수 있도록 하여 오분류를 최소화하였다. 연령은 환자의 연령에 따라 ± 2 세를 기준으로 매칭을 하였으며, 지역의 경우에는 환자의 진단 당시 거주지와 인구 센서스 상 같은 조사구에서 조사가 이루어질 수 있도록 하였다.

한편, 대조군은 1차년도 연구 결과 농약에 대한 노출률, 유기용제 노출률, 위험업무 노출률을 각각 5%, 5.5%, 10%임을 감안하여 짝지은 환자-대조군 연구에 필요한 환자수와 대조군 수를 네 배로 조정하였다. 남성과 여성에서의 노출률이 매우 달라 성별 대상자 수를 별도 산정하는 방식을 고려하였으나, 이 경우 여성에서의 연구가 무의미해질 수 있음을 감안하여 모든 성에 대해 조사를 하되 분석에서 성별에 따른 층화분석을 시행하기로 하였다. 통계적 검정력은 80%, α error는 5%로 1차년도와 동일하게 하였으며, 환자군과 대조군을 1:4로 개별 짝짓기 하였다.

7. 노출 평가의 신뢰도 조사

1) 조사 방법

현재 노출력에 대한 조사가 환자군과 대조군의 응답에 모두 의존하고 있는 상황에서 기존 노출력 평가에 대한 연구 결과를 감안하면 전문가에 의한 재분류가 이루어질 경우 노출률이 상승할 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 환자군과 대조군에 대한 구분이 불가능하도록 맹검을 실시하고 노출에 대한 평가가 전문가들 사이에서 독립적으로 이루어질 수 있도록 하였다. 전체 환자 및 대조군 중 임의 추출하여 100명에 대해서 두 명의 산업위생분야 교수가 조사도구상에 기록된 직업력을 바탕으로 유해요인, 중금속, 위험 작업 종사에 대한 평가를 독립적으로 수행하였으며, 이에 대한 일치도를 산출하였다.

2) 신뢰도 평가 결과

임의 추출한 100명의 환자군 및 대조군을 대상으로 노출화학물질과 위험직업종사의 노출력을 평가한 결과 노출화학물질의 경우 일반적으로 조사원에 비해 전문가들은 단일 노출이 아닌 중복 노출로 평가하는 경우가 많았다. 평가 결과를 보면 자가보고(일반조사원)의 경우 약 10%의 케이스만을 중복노출로 평가한 것과 달리 전문가는 약 27%의 케이스를 중복노출로 평가했다. 아래 계산된 kappa값은 중복노출로 평가한 경우 하나라도 일치할 경우 일치한 것으로 판단했다. 중금속의 경우 응답률 및 노출가능성이 낮아 신뢰도 평가 결과를 구할 수 없었다.

<표 III-18> 노출화학물질 및 위험직업종사여부 평가 일치도

	조사자	전문가 1	전문가 2
노출화학물질			
자가보고(조사자)		1.000	1.000
전문가 1	1.000		0.884
전문가 2	1.000	1.000	
위험직업종사			
자가보고(조사자)		1.000	1.000
전문가 1	1.000		1.000
전문가 2	1.000	1.000	

8. ALS 환자군 특성

1) 연구진행 사항

	환자군	대조군	합계
1차년도	89	356	445
2차년도	150	600	750
합계	239	956	1195

2) 환자군의 특성

2016년 9월 기준으로 연구에 참여한 환자군은 총 239명 (1차년도 89명, 2차년도 150명)이었다. 남성이 147명(61.5%), 여성이 92명(38.5%)로 남성이 더 많았으며 조사 당시 연령은 60대가 74명(31%)로 가장 많았고 50대가 72명(30.1%), 50대 미만인 58명(24.3%), 70대 이상이 35명(14.6%)이었다. 9명을 제외하고는 230명(96.2%)이 모두 결혼을 하였으며 최종학력은 중졸이하, 고졸, 2년제 대학 이상이 모두 유사한 분포를 보였다. 현재도 흡연을 하고 있는 경우는 37명(15.5%)이 있었으며 음주여부에서도 음주를 하고 있지 않은 경우가 167명(69.9%)이었다.

<표 Ⅲ-19> ALS 환자군의 일반적 특성

N=239		명 (%)
성별	남성	147 (61.5)
	여성	92 (38.5)
연령	50대 미만	58 (24.3)
	50대	72 (30.1)
	60대	74 (31)
	70대 이상	35 (14.6)
결혼여부	예	230 (96.2)
	아니오	9 (3.8)
최종학력	중졸 이하	78 (32.6)
	고졸	84 (35.1)
	2년제 대학 이상	77 (32.2)
흡연력	없음	114 (47.7)
	과거 흡연	87 (36.4)
	현재 흡연	37 (15.5)
음주	예	72 (30.1)
	아니오	167 (69.9)

환자군의 진단 연도는 약 16.7%가 2016년도에 진단된 신환이었으며, 2011년 이전에 진단된 경우는 27명이었다. 진단연도는 2015년에 진단된 환자가 77명(32.2%)로 가장 많았으며, 2014년 45명(18.8%), 2016년 40명(16.7%), 2013년 25명(10.5%), 2011년과 2012년이 각각 10명(4.2%) 순이었다. 진단 당시의 연령분포는 50대 미만에서 60대 사이가 26-28%로 큰 분포차이가 없었으며 70대 이상이 34명(14.2%)로 가장 적었다.

<표 III-20> ALS 환자군의 진단 연도 및 진단 시 연령분포

N=239		남 (%)	여 (%)	Total (%)
		n=147	n=92	N=239
진단 연도	2011년 이전	19 (12.9)	8 (8.7)	27 (11.3)
	2011년	8 (5.4)	2 (2.2)	10 (4.2)
	2012년	5 (3.4)	5 (5.4)	10 (4.2)
	2013년	14 (9.5)	11 (12.0)	25 (10.5)
	2014년	29 (19.7)	16 (17.4)	45 (18.8)
	2015년	50 (34)	27 (29.3)	77 (32.2)
	2016년	22 (14.9)	18 (19.6)	40 (16.7)
진단 시 연령	50대 미만	40 (27.2)	28 (30.4)	68 (28.5)
	50대	47 (31.9)	17 (18.5)	64 (26.8)
	60대	41 (27.8)	27 (29.3)	68 (28.5)
	70대 이상	19 (12.9)	15 (16.3)	34 (14.2)
	결측값	-	5 (5.4)	5 (2.1)

관련성이 의심되는 유해요인 노출과 관련한 취미생활을 하고 있는 경우는 239명 중 107명(44.8%)이었으며, 기타(등산, 탁구)를 하는 경우가 69명(28.9%)로 가장 많았으며 골프 22명(9.2%), 정원조경 11명(4.6%)가 그 다음으로 많았다.

<표 III-21> ALS 환자군의 취미생활 분포

N= 239 (중복 응답 가능)	남	여	합계
	n=147	n=92	n=239
정원조경	4 (2.7)	7 (7.6)	11 (4.6)
목공예	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
금속공예	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
자동차, 오토바이수리	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.7)
페인트칠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
가죽공예	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
골프	19 (12.9)	3 (3.3)	22 (9.2)
기타 (등산,탁구)	44 (29.9)	25 (27.2)	69 (28.9)

전체 환자군 239명을 대상으로 가장 오래 종사한 직업군을 살펴본 결과 관리자가 38명(15.9%)로 가장 많았으며, 판매종사자 33명(13.8%), 사무종사자 27명(11.3%), 전문가 및 관련 기능 종사자가 26명(10.9%) 순이었다. 평생 특별한 직업이 없었던 환자는 31명이었으며 이 중 여성에 해당하는 30명은 전업주부로 지낸 여성에 해당하였다.

<표 III-22> ALS 환자군이 가장 오랫동안 종사한 직업군 분포

직업군 (한국표준직업분류-대분류)	남 (%) n=147	여 (%) n=92	Total (%) N=239
관리자	33 (22.4)	5 (5.4)	38 (15.9)
전문가 및 관련 기능 종사자	13 (8.8)	13 (14.1)	26 (10.9)
사무 종사자	18 (12.2)	9 (9.8)	27 (11.3)
서비스 종사자	2 (1.4)	6 (6.5)	8 (3.3)
판매 종사자	24 (16.3)	9 (9.8)	33 (13.8)
농림어업 종사자	7 (4.8)	7 (7.6)	14 (5.9)
기능원 및 관련 기능 종사자	25 (17.0)	4 (4.3)	29 (12.1)
장치기계 조작 및 조립 종사자	14 (9.5)	1 (1.1)	15 (6.3)
단순노무 종사자	3 (2.0)	8 (8.7)	11 (4.6)
없음	1 (0.7)	30 (32.6)	31 (13.0)
군인	7 (4.8)	-	7 (2.9)
Total	147 (100.0)	92 (100.0)	239 (100.0)

관련성이 의심되는 유해요인에 대한 구체적인 노출력을 확인해 본 결과 농약에서의 노출 경험률이 15명(6.3%)로 가장 높았으며, 페인트/락카/니스/도장이 14명(5.9%), 윤활유가 12명(5.0%), 기타가 10명(4.2%), 연료(석유류)가 9명(3.8%), 세척제가 8명(3.3%), 접착제가 6명(2.5%), 코팅제가 4명(1.7%), 절삭유가 3명(1.3%), 탈지제가 1명(0.4%) 순이었다. 취급금속의 노출력을 확인해 본 결과 납 노출 경험에 있는 환자가 11명(4.6%)로 가장 많았으며, 기타가 8명(3.3%), 수은이 2명(0.8%), 카드뮴이 1명(0.4%)였다. 위험업무의 종사여부에서는 심한 육체활동을 했다고 응답한 환자가 35명(14.6%)으로 가장 많았으며, 용접이 16명(6.7%), 플라스틱/고무제조와 전기공이 각각 6명(2.5%), 잉크/염료제조와 드라이클리닝이 각각 3명(1.3%), 인쇄와 방사선 관련이 1명(0.4%)이었다.

<표 III-23> ALS 환자군의 직업적 화학물질, 중금속 노출 및 위험업무 종사여부

N=239 (중복 응답 가능)		남	여	Total
		n=147	n=92	n=239
취급 화학 물질	농약	8 (5.4)	7 (7.6)	15 (6.3)
	접착제	6 (4.1)	0 (0.0)	6 (2.5)
	코팅제	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.7)
	페인트/락카/니스/도장	14 (9.5)	0 (0.0)	14 (5.9)
	절삭유	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
	윤활유	12 (8.2)	0 (0.0)	12 (5.0)
	세척제	7 (4.8)	1 (1.1)	8 (3.3)
	탈지제	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
	연료(석유류)	8 (5.4)	1 (1.1)	9 (3.8)
	기타	6 (4.1)	4 (4.3)	10 (4.2)
취급 금속	납	10 (6.8)	1 (1.1)	11 (4.6)
	수은	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	카드뮴	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
	기타	7 (4.8)	1 (1.1)	8 (3.3)
위험 업무 종사 여부	인쇄	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
	플라스틱/고무제조	6 (4.1)	0 (0.0)	6 (2.5)
	잉크/염료제조	2 (1.4)	1 (1.1)	3 (1.3)
	드라이클리닝	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
	전기공	6 (4.1)	0 (0.0)	6 (2.5)
	방사선관련	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
	용접	15 (10.2)	1 (1.1)	16 (6.7)
	심한육체활동	25 (17.0)	10 (10.9)	35 (14.6)

ALS 환자군의 취급화학물질과 관련하여 세부 직업력을 확인해본 결과 농약에 노출되었다고 응답한 환자는 모두 과거 및 현재 농업에 종사하고 있었으며 접착제에 노출되었다고 응답한 환자는 건설현장이나 자동차 폐차장에서 근무하거나 도배업 및 구두제조업, 판금원에 종사한 이력이 있었다. 코팅제 노출 환자는 건설현장 및 자동차 폐차장, 방수공으로 근무한 이력이 있으며 페인트/락카/니스/도장에 노출되었다고 응답한 환자도 건설현장근무, 자동차폐차장, 방수공, 비행기정비원과 기계제작(쇠를깎는일, 용접)등의 업무를 수행하였다. 절삭유에 노출되었다고 응답한 환자는 판금원 및 자동차 제조업에 근무하였으며 윤활유에 노출되었다고 응답한 환자는 건설현장근무, 전자제품기기설치, 자동차폐차장, 판금원, 비행기정비원으로 근무한 이력이 있었다. 세척제에 노출되었다고 응답한 환자는 자동차 부품생산조립(엔지니어), 자동차폐차장근무, 비행기 정비원, 세탁소, 구두제조업, 요리주방업무에 종사한 이력이 있었으며 연료(석유류)에 노출되었다고 응답한 환자는 건설현장, 자동차폐차장, 비행기정비원, 주유소에서 근무하였다. 마지막으로 기타 화학물질에 노출되었다고 응답한 환자는 세제(상점판매원), 비행기정비원(항공류 및 황산), 군인(월남전 고엽제), 시멘트(건설업 미장공), 제약회사 정제과 근무이력 등이 있었다.

<표 III-24> ALS 환자군의 취급화학물질 관련 세부 직업력

취급화학물질		세부 직업력
1	농약	- 농업 - 건설현장근무 - 자동차 폐차장 근무
2	접착제	- 도배업 - 구두제조업 - 판금원 - 건설현장근무
3	코팅제	- 자동차 폐차장 근무 - 방수공 - 건설현장근무
4	페인트/락카/니스/도장	- 비행기정비원 - 자동차 폐차장 근무 - 기계제작(쇠를깎는일/용접) - 방수공 - 판금원
5	절삭유	- 자동차 제조업 - 건설현장근무
6	윤활유	- 전자제품기기설치(AS기사) - 자동차 폐차장 근무/ 판금원 - 비행기정비원 - 자동차 부품 생산 조립(엔지니어)
7	세척제	- 자동차 폐차장 근무 - 비행기정비원 - 세탁소 - 구두제조업 - 요리주방업무

8	탈지제	- 제조업
		- 건설현장근무
9	연료(석유류)	- 자동차 폐차장 근무
		- 비행기정비원
		- 주유소 근무
		- 세제(상점판매원)
		- 항공료, 황산(비행기정비원)
10	기타	- 월남전 고엽제(군인)
		- 시멘트(건설업미장공)
		- 살균제(요리주방업무)
		- 제약회사 정제과

비교) 군인(수송장교)

- 차량정비, 연료취급/배분/차량정비/장비도색/부대이동통제

ALS 환자군의 금속 노출과 관련하여 세부 직업력을 확인해본 결과 남에 노출되었다고 응답한 환자는 과거 자동차 정비원, 비행기 정비원, 군인(수송장교), 설비직, 전자제품 부품 생산직에 근무한 이력이 있었으며 수은에 노출되었다고 응답한 환자는 설비직에 근무한 이력이 있었다. 카드뮴에 노출되었다고 응답한 환자는 방수작업(옥상, 외벽 누수 시 수리작업)에 근무한 이력이 있었으며 기타 금속에 노출되었다고 응답한 환자는 탄약(군인), 자동차수리업, 기계제작 등에 종사했던 이력이 있었다.

<표 III-25> ALS 환자군의 취급 금속 관련 세부 직업력

취급 금속	세부 직업력
1 납	- 자동차 정비원 / 제조업 - 비행기 정비원 - 군인 (수송장교) - 설비 - 전자제품 부품 생산직 - 전기배선작업, 용접작업
2 수은	- 설비
3 카드뮴	- 방수작업(옥상, 외벽 누수시 수리작업)
4 기타	- 탄약 (군인) - 자동차 수리업 - 기계 제작 및 수리업 - 철물점 운영

직업적 화학물질에 노출되었다고 응답한 ALS 환자군의 직업 중, 2명 이상이 동일한 직업을 가지고 있는 직업의 분포를 확인한 결과는 표 III-24와 같다. 이외에 환자군의 기타 직업은 디자이너, 경찰공무원, 도배업, 재단사, 한약사, 화가, 판금원, 보조연기자, 미용업, 반영구기술자, 병리사, 경비원, 리포터 등이 있었다.

<표 III-26> 유해화학물질 취급 ALS 환자군의 기타 직업 분포

직업	N	비고
교사 및 강사	11	
건설업	6	
관리자	6	
군인	5	
농업	17	
배관공	2	선박배관공
생산직	5	
세탁소	4	
식당	17	주방장 및 주방보조원
엔지니어	2	프로그램 개발자
영업	7	
운수	10	대중교통 및 택시, 일반 화물차 운전
재단	2	한복재단, 의류봉제업
전기공	3	전기배선작업
전자기기설치	4	AS 담당기사
자동차정비	4	
판매	36	
환경미화	3	

기타 : 디자이너, 경찰공무원, 도배업, 재단사, 한약사, 화가, 판금원, 보조연기자,
미용업, 반영구시술자, 병리사, 경비원, 리포터

2-1) 위험업무 종사 세부 근무 이력

위험업무 종사여부에서 1차년도 결과에서 유일하게 ALS 위험이 증가하였던 남성 전기공 및 비교적 빈도가 높은 용접, 플라스틱/고무제조에 종사한 이력이 있는 근로자의 근무형태 및 근무기간을 비롯한 세부 직무 내용을 별도로 확인하였다.

<표 Ⅲ-27> 전기공 일반적 특성 및 세부 직무내용

일련번호	31	출생년도	1970
진단연도	2015	성별	남성
근무시작	1994년	근무종료	2015년
근무형태	사무직	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	송·배전 설비 전기원 / 전기공사(전기배선작업)		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	118	출생년도	1962
진단연도	2013	성별	남성
근무시작	1985	근무종료	1987
근무형태	자영업	근무시간(1일)	12시간
구체적인 직무내용	원자력 발전소 전기배관작업		
그 외	근무시작	2005	근무종료 2015

종사 직업	근무형태	자영업	근무시간(1일)	12시간
	직무내용	세탁소		

일련번호	240	출생년도	1966	
진단연도	2015	성별	남성	
근무시작	1992	근무종료	2015	
근무형태	전일제	근무시간(1일)	10시간	
구체적인 직무내용	전기설비			
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호	245	출생년도	1957	
진단연도	2014	성별	남성	
근무시작	2001	근무종료	2016	
근무형태	자유계약	근무시간(1일)	8시간	
구체적인 직무내용	공장 내 전기 설비공, 전기배선 및 용접 업무			
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호	258	출생년도	1947
진단연도	2014	성별	남성

근무시작		1974	근무종료	1979
근무형태		전일제	근무시간(1일)	9시간
구체적인 직무내용		전파사에서 전자제품 판매 및 수리		
그 외 종사 직업	근무시작	1979	근무종료	1984
	근무형태	전일제	근무시간(1일)	12시간
	직무내용	한약제조		

일련번호		263	출생년도	1970
진단연도		2010	성별	남성
근무시작		1989	근무종료	1999
근무형태		전일제	근무시간(1일)	6시간
구체적인 직무내용		전기설비 및 인테리어 설비		
그 외 종사 직업	근무시작	2000	근무종료	2008
	근무형태	전일제	근무시간(1일)	13시간
	직무내용	자동차 부품 철판 생산		
그 외 종사 직업	근무시작	2009	근무종료	2010
	근무형태	전일제	근무시간(1일)	12시간
	직무내용	비누제조		

<표 III-28> 용접업무 종사자 일반적 특성 및 세부 직무내용

일련번호	43	출생년도	1955
진단연도	2011	성별	남자
근무시작	-	근무종료	2010
근무형태	전일제	근무시간(1일)	12시간
구체적인 직무내용	중장비(크레인, 굴삭기) 정비작업		
그 외 종사 직업	근무시작	1983	근무종료 1991
	근무형태	자영업	근무시간(1일) 12시간
	직무내용	이불판매사업	

일련번호	94	출생년도	1955
진단연도	2015	성별	남자
근무시작	1981	근무종료	1990
근무형태	전일제	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	선박 배관 용접 및 파이프라인 설치		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	99	출생년도	1973
진단연도	2015	성별	남자
근무시작	2000	근무종료	2014
근무형태	전일제	근무시간(1일)	10시간
구체적인 직무내용	전자제품기계 설치 및 정비 / 냉난방기 수리		

그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호		153	출생년도	1947
진단연도		2016	성별	남자
근무시작		1998	근무종료	2002
근무형태		전일제	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용		건축현장사무직		
그 외 종사 직업	근무시작	1970	근무종료	1990
	근무형태	자영업	근무시간(1일)	8시간
	직무내용	온천사업		

일련번호		155	출생년도	1959
진단연도		2008	성별	남자
근무시작		1984	근무종료	2003
근무형태		교대제	근무시간(1일)	12시간
구체적인 직무내용		철관관련 생산직		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호	204	출생년도	1950
------	-----	------	------

진단연도	2013	성별	남자
근무시작	1967	근무종료	2013
근무형태	전일제	근무시간(1일)	9시간
구체적인 직무내용	자동차 판금작업		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	205	출생년도	1970
진단연도	2006	성별	남자
근무시작	1992	근무종료	2013
근무형태	전일제	근무시간(1일)	14시간
구체적인 직무내용	수송장교(차량정비, 연료취급 및 배분, 장비도색, 부대이동 및 통제)		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	224	출생년도	1957
진단연도	2014	성별	남자
근무시작	1982	근무종료	2014
근무형태	전일제	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	자동차 몸체 수리, 용접작업		
그 외	근무시작	-	근무종료 -

종사 직업	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호		228	출생년도	1959
진단연도		2016	성별	남자
근무시작		1976	근무종료	2016
근무형태		전일제	근무시간(1일)	11시간
구체적인 직무내용		기계 제작(쇠 절단 및 용접 작업)		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호		240	출생년도	1966
진단연도		2015	성별	남자
근무시작		1992	근무종료	2015
근무형태		전일제	근무시간(1일)	10시간
구체적인 직무내용		전기설비		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	-	근무시간(1일)	-
	직무내용	-		

일련번호	244	출생년도	1961
진단연도	2008	성별	남자

근무시작	1989	근무종료	2008
근무형태	자유계약	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	용접작업		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	245	출생년도	1957
진단연도	2014	성별	남자
근무시작	2001	근무종료	2016
근무형태	자유계약	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	공장 내 전기 설비 및 용접		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

일련번호	258	출생년도	1947
진단연도	2014	성별	남자
근무시작	1974	근무종료	1979
근무형태	전일제	근무시간(1일)	9시간
구체적인 직무내용	전자제품 판매 및 수리		
그 외 종사 직업	근무시작	1979	근무종료 1984
	근무형태	전일제	근무시간(1일) 12시간
	직무내용	한약제조	

일련번호	163	출생년도	1970
진단연도	2010	성별	남자
근무시작	2000	근무종료	2008
근무형태	전일제	근무시간(1일)	13시간
구체적인 직무내용	자동차 부품(철판) 생산 작업		
그 외 종사 직업	근무시작	2009	근무종료 2010
	근무형태	전일제	근무시간(1일) 12시간
	직무내용	비누가루(동물성) 제조	

일련번호	266	출생년도	1970
진단연도	2016	성별	남자
근무시작	1981	근무종료	2016
근무형태	자유계약	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	자동차 정비(판금, 도장, 용접작업)		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	-	

<표 III-29> 플라스틱/고무제조 종사자 일반적 특성 및 세부 직무내용

일련번호	1	출생년도	1956
진단연도	2015	성별	남자
근무시작	2002	근무종료	2015
근무형태	전일제	근무시간(1일)	12시간
구체적인 직무내용	악세서리 도매업		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료 -
	근무형태	전일제	근무시간(1일) 5시간
	직무내용	화물차 운전	
일련번호	61	출생년도	1954
진단연도	2014	성별	남자
근무시작	1994	근무종료	2014
근무형태	전일제	근무시간(1일)	10시간
구체적인 직무내용	화물차 운전원(플라스틱 제품 운송)		
그 외 종사 직업	근무시작	1974	근무종료 1994
	근무형태	-	근무시간(1일) -
	직무내용	조경업	
일련번호	164	출생년도	9148
진단연도	2013	성별	남자
근무시작	1970	근무종료	2000
근무형태	전일제	근무시간(1일)	8시간
구체적인 직무내용	가내수공업(고무제품)		

그 외 종사 직업	근무시작	2001	근무종료	2010
	근무형태	전일제	근무시간(1일)	12시간
	직무내용	건설업(시멘트바르기, 콘크리트 펌프카 작업)		

일련번호		236	출생년도	1983
진단연도		2015	성별	남자
근무시작		2012	근무종료	2016
근무형태		전일제	근무시간(1일)	10.5시간
구체적인 직무내용		고무제품 샘플확인, 전산입력, 현장 물량확인 및 납품		
그 외 종사 직업	근무시작	-	근무종료	-
	근무형태	전일제	근무시간(1일)	10시간
	직무내용	운송작업(트레일러)		

9. 환자군/ 대조군 비교 및 위험요인별 오즈비

연구기간동안 총 239명의 ALS 환자를 대상으로 조사를 실시하고 환자군과 연령 $\pm$ 2세, 성별, 지역 등의 변수를 1:4로 개별 매칭하여 956명의 대조군에 대해 설문조사를 실시하였다. 성별 및 연령의 분포는 개별 매칭을 하여 선정하였기에 동일한 분포를 보이고 있다. 최종학력은 환자군이 거의 비슷한 분포를 보이고 있는 것과 비교하여 고졸이 382명(40.0%)로 가장 많았다. 흡연력에서는 비흡연자의 비율이 대조군에서 더 높았으며 음주력에서는 환자군의 30.1%가 예라고 답한 반면, 대조군에서는 68.8%가 예라고 답해 확연한 차이를 보였다.

<표 III-30> 환자군 및 대조군의 일반적 특성

		환자군 n=239	대조군 n=956
		명 (%)	명 (%)
성별	남성	147 (61.5)	588 (61.5)
	여성	92 (38.5)	368 (38.5)
연령	50대 미만	58 (24.3)	237 (24.8)
	50대	72 (30.1)	286 (29.9)
	60대	74 (31.0)	304 (31.8)
	70대 이상	35 (14.6)	129 (13.5)
결혼여부	예	230 (96.2)	926 (96.9)
	아니오	9 (3.8)	30 (3.1)
최종학력	중졸 이하	78 (32.6)	270 (28.2)
	고졸	84 (35.1)	382 (40.0)
	2년제 대학 이상	77 (32.2)	304 (31.8)
흡연력	없음	114 (47.7)	471 (49.3)
	과거 흡연	87 (36.4)	225 (23.5)
	현재 흡연	37 (15.5)	260 (27.2)
음주	예	72 (30.1)	658 (68.8)
	아니오	167 (69.9)	298 (31.2)

환자군과 대조군의 취미생활에서 모두 기타(등산, 탁구)의 비율이 가장 높았으며, 환자군에서는 골프 22명(9.2%), 정원조경 11명(4.6%), 자동차·오토바이 수리 4명(1.7%), 목공예 1명(0.4%) 순이었고 대조군에서는 정원조경 20명(2.1%), 목공예 13명(1.4%), 페인트칠 5명(0.5%), 골프 3명(0.3%), 금속공예 2명(0.2%) 순이었다.

<표 III-31> 환자군 및 대조군의 취미생활 분포

	남		여		합계	
	환자군	대조군	환자군	대조군	환자군	대조군
	n=147	n=588	n=92	n=368	n=239	n=956
정원조경	4 (2.7)	11 (1.9)	7 (7.6)	9 (2.4)	11 (4.6)	20 (2.1)
목공예	1 (0.7)	10 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.4)	13 (1.4)
금속공예	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
자동차, 오토바이수리	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
페인트칠	0 (0.0)	5 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)
가죽공예	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
골프	19 (12.9)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (0.8)	22 (9.2)	3 (0.3)
기타 (등산,탁구)	44 (29.9)	97 (16.5)	25 (27.2)	28 (7.6)	69 (28.9)	125 (13.1)

가장 오래 종사한 직업군을 살펴본 결과 환자군에서는 관리자가 38명(41.3%)으로 가장 많았으나 대조군에서는 사무종사자가 226명(23.6%)으로 가장 많았다. 대조군에서는 사무종사자 다음으로 판매종사자가 178명(18.6%)으로 가장 많았고 85명은 평생 특별한 직업이 없었는데 이는 전업주부로 지낸 여성에 해당하였다.

<표 III-32> 환자군 및 대조군이 가장 오랫동안 종사한 직업군 분포

직업군 (한국표준직업분류-대분류)	남 (%)		여 (%)		Total (%)	
	환자군 n=147	대조군 n=588	환자군 n=92	대조군 n=368	환자군 n=239	대조군 n=956
관리자	33 (22.4)	26 (4.4)	5 (5.4)	5 (1.3)	38 (41.3)	31 (3.2)
전문가 및 관련 기능 종사자	13 (8.8)	54 (9.1)	13 (8.8)	37 (10.0)	26 (17.6)	91 (9.5)
사무 종사자	18 (12.2)	155 (26.3)	9 (6.1)	71 (19.2)	27 (18.3)	226 (23.6)
서비스 종사자	2 (1.4)	30 (5.1)	6 (4.0)	37 (10.0)	8 (5.4)	67 (7.0)
판매 종사자	24 (16.3)	100 (17.0)	9 (6.1)	78 (21.1)	33 (22.4)	178 (18.6)
농림어업 종사자	7 (4.8)	68 (11.5)	7 (4.7)	17 (4.6)	14 (9.5)	85 (8.8)
기능원 및 관련 기능 종사자	25 (17.0)	68 (11.5)	4 (2.7)	20 (5.4)	29 (19.7)	88 (9.2)
장치기계 조작 및 조립 종사자	14 (9.5)	55 (9.3)	1 (0.6)	5 (1.3)	15 (10.2)	60 (6.2)
단순노무 종사자	3 (2.0)	27 (4.5)	8 (5.4)	18 (4.8)	11 (7.4)	45 (4.7)
없음	1 (0.7)	5 (0.8)	30 (20.4)	80 (21.7)	38 (25.8)	85 (8.8)
Total	7 (4.8)	588 (100)	92 (100)	368 (100)	239 (100)	956 (100)

관련성이 의심되는 유해요인에 대한 구체적인 노출력을 확인해 본 결과 취급화학물질에서 농약에의 노출 경험률이 환자군 15명(6.3%), 대조군 73명(7.6%)로 가장 많았다. 환자군의 경우 페인트/락카/니스/도장이 14명(5.9%), 윤활유가 12명(5.0%), 기타 10명(4.2%), 연료(석유류)가 9명(3.8%), 접착제가 6명(2.5%), 코팅제가 4명(1.7%), 절삭유 3명(1.3%), 탈지제가 1명(0.4%)순이었다. 대조군의 경우 접착제가 20명 (2.1%), 윤활유 14명(1.5%), 페인트/락카/니스/도장이 12명(1.3%), 세척제와 연료(석유류)가 각각 9명(0.9%), 코팅제와 절삭유가 각각 4명(0.4%), 탈지제와 기타가 각각 1명(0.1%) 순이었다. 취급금속의 경우 납의 노출 경험률이 환자군 11명(4.6%), 대조군(0.8%)로 가장 많았으며 위험업무 종사여부의 경우 심한 육체활동에 종사했다고 응답한 환자군이 35명(14.6%), 대조군이 69명(7.1%)로 가장 많았다.

<표 III-33> 환자군 및 대조군의 직업적 화학물질, 중금속 노출 및 위험업무 종사여부

		남				여				Total
		환자군 (n=147)	대조군 (n=588)	환자군 (n=92)	대조군 (n=368)	환자군 (n=239)	대조군 (n=956)			
취급 화학 물질	농약	8 (5.4)	62 (10.5)	7 (7.6)	11 (3.0)	15 (6.3)	73 (7.6)			
	접착제	6 (4.1)	18 (3.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (2.5)	20 (2.1)			
	코팅제	4 (2.7)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (0.4)			
	페인트/락카/니스/도장	14 (9.5)	11 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	14 (5.9)	12 (1.3)			
	절삭유	3 (2.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	4 (0.4)			
	윤활유	12 (8.2)	14 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (5.0)	14 (1.5)			
	세척제	7 (4.8)	8 (1.4)	1 (1.1)	1 (0.3)	8 (3.3)	9 (0.9)			
	탈지제	1 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)			
	연료(석유류)	8 (5.4)	9 (1.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	9 (3.8)	9 (0.9)			
	기타	6 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (0.3)	10 (4.2)	1 (0.1)			
취급 금속	납	10 (6.8)	6 (1.0)	1 (1.1)	2 (0.5)	11 (4.6)	8 (0.8)			
	수은	2 (1.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.1)			
	카드뮴	1 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.2)			
	기타	7 (4.8)	4 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (3.3)	4 (0.4)			
위험 업무 종사 여부	인쇄	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)			
	플라스틱/고무제조	6 (4.1)	8 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (2.5)	10 (1.0)			
	잉크/염료제조	2 (1.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.1)			
	드라이클리닝	3 (2.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.3)			
	전기공	6 (4.1)	7 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	7 (0.7)			
	방사선관련	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)			
	용접	15 (10.2)	9 (1.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (6.7)	9 (0.9)			
	심한육체활동	25 (17.0)	48 (8.2)	10 (10.9)	20 (5.4)	35 (14.6)	68 (7.1)			

흡연력 및 교육수준에 따른 오즈비를 계산하기 위해 조건부 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. 전체 대상자 1195명에서 비흡연에 비해 과거흡연에서 오즈비가 1.7(1.1-2.7)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났고, 교육수준에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 III-34> 흡연력 및 교육수준에 따른 오즈비

	환자군 (n=239)		대조군 (n=956)		Crude OR
	n	%	n	%	
흡연력					
비흡연	114	(47.7)	471	(49.3)	1
과거흡연	87	(36.4)	225	(23.5)	1.7 (1.1-2.7)
현재흡연	37	(15.5)	260	(27.2)	0.6 (0.3-1.0)
교육수준					
대졸이상	77	(32.2)	304	(31.8)	1
고졸	84	(35.1)	382	(40.0)	0.7 (0.4-1.0)
중졸이하	78	(32.6)	270	(28.2)	0.8 (0.5-1.2)

위험요인에 따른 오즈비에서 남녀를 층화하지 않고 전체로 분석을 실시한 결과 농약 노출에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았던 반면 금속노출에서 노출을 경험한 군에서 연령, 흡연력, 교육수준을 보정하기 전 오즈비가 5.5(2.6-11.5), 보정 후 오즈비가 8.4(2.5-28.8)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 유기용제 노출에서는 연령, 흡연력, 교육수준을 보정하기 전 오즈비가 3.3(2.0-5.4), 보정 후 오즈비가 2.1(1.0-4.1)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 위험업무 노출에서도 연령, 흡연력, 교육수준을 보정하기 전 오즈비가 3.2(2.2-4.8), 보정 후 오즈비가 2.7(1.7-4.5)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

<표 III-35> 위험요인에 따른 오즈비 (전체)

	환자군		대조군		Crude OR (95% CI)	Adj. OR (95% CI)
	n	%	n	%		
전체	n=239		n=956			
농약노출						
아니오	224	(93.7)	883	(92.4)	1	1
예	15	(6.3)	73	(7.6)	0.7 (0.4-1.5)	0.9 (0.4-2.0)
금속 노출						
아니오	217	(90.8)	941	(98.4)	1	1
예	22	(9.2)	15	(1.6)	5.5 (2.6-11.5)	8.4 (2.5-28.8)
유기용제노출						
아니오	172	(72.0)	882	(92.3)	1	1
예	67	(28.0)	74	(7.7)	3.3 (2.0-5.4)	2.1 (1.0-4.1)
위험업무노출						
아니오	168	(70.3)	858	(89.7)	1	1
예	71	(29.7)	98	(10.3)	3.2 (2.2-4.8)	2.7 (1.7-4.5)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

위험요인에 따른 오즈비에서 남녀를 층화하여 분석을 실시한 결과는 다음과 같다. 먼저 남성에서는 금속 노출에서 노출을 경험한 군이 그렇지 않은 군에 비해 오즈비가 보정 전 5.5(2.6-11.5), 보정 후 8.7(2.3-32.9)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 유기용제에서는 경험하지 않은 군에 비해 경험한 군의 오즈비가 보정 전 3.2(1.9-5.5)로 유의하게 높게 나타났다. 위험업무 노출에서도 경험한 군의 오즈비가 보정 전 3.2(2.2-4.8), 보정 후 3.2(1.9-5.7)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 여성에서는 농약노출을 경험한 군의 보정 전 오즈비가 3.9(1.1-13.1)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 유기용제 노출에서도 경험한 군의 보정 전 오즈비가 5.3(1.2-23.8)로 높게 나타났다. 위험업무 노출에서는 경험한 군의 보정 전 오즈비가 3.4(1.4-8.3)으로 통계적으로 유의하게 높게 나타났지만 연령, 흡연, 교육수준을 보정하고 나서는 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

<표 III-36> 위험요인에 따른 오즈비 (남, 여)

	환자군		대조군		Crude OR (95% CI)	Adj. OR (95% CI)
	n	%	n	%		
남성						
농약노출						
아니오	139	(94.6)	526	(89.5)	1	1
예	8	(5.4)	62	(10.5)	0.4 (0.2-0.9)	0.5 (0.2-1.4)
금속 노출						
아니오	127	(86.4)	576	(98.0)	1	1
예	20	(13.6)	12	(2.0)	5.5 (2.6-11.5)	8.7 (2.3-32.9)
유기용제노출						
아니오	86	(58.5)	519	(88.3)	1	1
예	61	(41.5)	69	(11.7)	3.2 (1.9-5.5)	2.0 (1.0-4.0)
위험업무노출						
아니오	88	(59.9)	512	(87.1)	1	1
예	59	(40.1)	76	(12.9)	3.2 (2.2-4.8)	3.2 (1.9-5.7)
여성						
농약노출						
아니오	140	(95.2)	577	(98.1)	1	1
예	7	(4.8)	11	(1.9)	3.9 (1.1-13.1)	2.9 (0.7-13.1)
금속노출						
아니오	145	(98.6)	585	(99.5)	1	1
예	2	(1.4)	3	(0.5)	8.0 (0.7-88.2)	4.0 (0.3-47.8)
유기용제노출						
아니오	141	(95.9)	583	(99.1)	1	1
예	6	(4.1)	5	(0.9)	5.3 (1.2-23.8)	3.7 (0.2-55.4)
위험업무노출						
아니오	135	(91.8)	566	(96.3)	1	1
예	12	(8.2)	22	(3.7)	3.4 (1.4-8.3)	1.5 (0.4-5.7)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

취급유기용제별 오즈비를 남녀를 층화하지 않고 전체분석을 실시한 결과 페인트/락카/니스/도장을 취급한 군에서 보정 전 오즈비가 5.2(2.3-11.8)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔다. 절삭유를 취급한 군에서는 보정 후 오즈비가 5.8(2.5-13.4)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔으며 윤활유를 취급한 군에서는 보정 전, 후 오즈비가 각각 3.7(1.7-8.3), 3.7(1.2-11.5)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔다. 연료(석유류)를 취급한 군에서는 보정 전 오즈비가 4.5(1.8-11.6)으로 통계적으로 높았으며 마지막으로 기타 유기용제를 취급했다고 응답한 군에서는 보정 전 오즈비가 40.0(5.1-312.5), 보정 후 오즈비가 16.1(1.8-144.4)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔다.

<표 III-37> 취급유기용제별 오즈비 (전체)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		239		956			
접착제	아니오	233	(97.5)	936	(97.9)	1	1
	예	6	(2.5)	20	(2.1)	1.2 (0.5-3.1)	0.4 (0.1-1.9)
코팅제	아니오	235	(98.3)	952	(99.6)	1	1
	예	4	(1.7)	4	(0.4)	4.0 (1.0-16.0)	6.3 (0.8-51.3)
페인트/락카/니스/도장	아니오	225	(94.1)	944	(98.7)	1	1
	예	14	(5.9)	12	(1.3)	5.2 (2.3-11.8)	3.6 (1.0-13.0)
절삭유	아니오	236	(98.7)	952	(99.6)	1	1
	예	3	(1.3)	4	(0.4)	3.0 (0.7-13.4)	5.8 (2.5-13.4)
윤활유	아니오	227	(95.0)	942	(98.5)	1	1
	예	12	(5.0)	14	(1.5)	3.7 (1.7-8.3)	3.7 (1.2-11.5)
세척제	아니오	231	(96.7)	947	(99.1)	1	1
	예	8	(3.3)	9	(0.9)	3.6 (1.4-9.2)	1.3 (0.2-7.0)
탈지제	아니오	238	(99.6)	955	(99.9)	1	1
	예	1	(0.4)	1	(0.1)	4.0 (0.3-64.0)	-
연료 (석유류)	아니오	230	(96.2)	947	(99.1)	1	1
	예	9	(3.8)	9	(0.9)	4.5 (1.8-11.6)	2.2 (0.5-10.2)
기타	아니오	229	(95.8)	955	(99.9)	1	
	예	10	(4.2)	1	(0.1)	40.0 (5.1-312.5)	16.1 (1.8-144.4)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

<표 III-39> 취급유기용제별 오즈비 (여)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		92		368			
접착제	아니오	92	(100.0)	366	(99.5)	1	1
	예	0	(0.0)	2	(0.5)	-	-
코팅제	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
페인트/락 카/니스/ 도장	아니오	92	(100.0)	367	(99.7)	1	1
	예	0	(0.0)	1	(0.3)	-	-
절삭유	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
윤활유	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
세척제	아니오	91	(98.9)	367	(99.7)	1	1
	예	1	(1.1)	1	(0.3)	4.0 (0.3-64.0)	-
탈지제	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
연료 (석유류)	아니오	91	(98.9)	368	(100.0)	1	1
	예	1	(1.1)	0	(0.0)	-	-
기타	아니오	88	(95.7)	367	(99.7)	1	1
	예	4	(4.3)	1	(0.3)	16.0 (1.8-143.2)	3.7 (0.2-56.1)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

취급금속별 오즈비를 남녀를 층화하지 않고 전체를 대상으로 산출한 결과 남을 취급한 군에서 보정 전, 후 오즈비가 각각 5.5(2.2-13.7), 8.7(2.2-31.4)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 기타 금속을 취급한 군에서는 보정 전, 후 오즈비가 각각 9.9(2.6-37.7), 21.7(2.4-196.8)로 통계적으로 유의하게 높았다.

<표 III-40> 취급금속별 오즈비 (전체)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		239		956			
납	아니오	228	(95.4)	948	(99.2)	1	1
	예	11	(4.6)	8	(0.8)	5.5 (2.2-13.7)	8.7 (2.2-34.1)
수은	아니오	237	(99.2)	955	(99.9)	1	1
	예	2	(0.8)	1	(0.1)	8.0 (0.7-88.2)	-
카드뮴	아니오	238	(99.6)	954	(99.8)	1	1
	예	1	(0.4)	2	(0.2)	2.0 (0.2-22.1)	-
기타	아니오	231	(96.7)	952	(99.6)	1	1
	예	8	(3.3)	4	(0.4)	9.9 (2.6-37.7)	21.7 (2.4-196.8)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

남녀를 층화하여 취급금속별 오즈비를 산출한 결과 남성에서는 납을 취급한 군에서 보정 전, 후 오즈비가 각각 6.7(2.4-18.3), 12.8(2.8-57.9)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 기타 금속을 취급한 군에서는 보정 전, 후 오즈비가 각각 8.6(2.2-33.6), 14.7(1.5-141.3)로 통계적으로 유의하게 높았다. 여성에서는 노출률이 낮아 통계적으로 유의한 결과값을 얻을 수 없었다.

<표 III-41> 취급금속별 오즈비 (남)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		147		588			
납	아니오	137	(93.2)	582	(99.0)	1	1
	예	10	(6.8)	6	(1.0)	6.7 (2.4-18.3)	12.8 (2.8-57.9)
수은	아니오	145	(98.6)	587	(99.8)	1	1
	예	2	(1.4)	1	(0.2)	8.0 (0.7-88.2)	-
카드뮴	아니오	146	(99.3)	587	(99.8)	1	1
	예	1	(0.7)	1	(0.2)	4.0 (0.3-64.0)	-
기타	아니오	140	(95.2)	584	(99.3)	1	1
	예	7	(4.8)	4	(0.7)	8.6 (2.2-33.6)	14.7 (1.5-141.3)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

<표 III-42> 취급금속별 오즈비 (여)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		92		368			
납	아니오	91	(98.9)	366	(99.5)	1	1
	예	1	(1.1)	2	(0.5)	4.0 (0.3-64.0)	-
수은	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
카드뮴	아니오	92	(100.0)	367	(99.7)	1	1
	예	0	(0.0)	1	(0.3)	-	-
기타	아니오	91	(98.9)	368	(100.0)	1	1
	예	1	(1.1)	0	(0.0)	-	-

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

위험업무별 오즈비에서 남녀를 층화하지 않고 전체분석을 실시한 결과 드라이클리닝에 종사했던 군의 보정 후 오즈비가 25.9(2.2-302.6)으로 통계적으로 유의하게 높게 나왔고 전기공에서 보정 전 오즈비가 3.4(1.2-10.2)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔다. 용접에서도 보정 전 오즈비가 7.2(3.1-17.1)로 통계적으로 유의하게 높게 나왔고 심한 육체활동에서는 보정 전 오즈비와 보정 후 오즈비가 모두 통계적으로 유의하게 높게 나왔는데 각각 2.3(1.5-3.7), 2.0(1.1-3.7)이었다

<표 III-43> 위험업무별 오즈비 (전체)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전체		239		956			
인쇄	아니오	238	(99.6)	956	(100.0)	1.0	
	예	1	(0.4)	0	(0.0)	-	-
플라스틱/고무제조	아니오	234	(97.9)	945	(98.8)		
	예	5	(2.1)	11	(1.2)	2.4 (0.8-7.1)	2.5 (0.6-10.1)
잉크/염료 제조	아니오	236	(98.7)	955	(99.9)		
	예	3	(1.3)	1	(0.1)	-	-
드라이클리닝	아니오	236	(98.7)	953	(99.7)		
	예	3	(1.3)	3	(0.3)	4.0 (0.8-19.8)	25.9 (2.2-302.6)
전기공	아니오	233	(97.5)	949	(99.3)		
	예	6	(2.5)	7	(0.7)	3.4 (1.2-10.2)	3.5 (0.9-13.9)
방사선	아니오	238	(99.6)	956	(100.0)		
	예	1	(0.4)	0	(0.0)	-	-
용접	아니오	224	(93.7)	947	(99.1)		
	예	15	(6.3)	9	(0.9)	7.2 (3.1-17.1)	3.1 (0.9-9.8)
심한육체활동	아니오	204	(85.4)	888	(92.9)		
	예	35	(14.6)	68	(7.1)	2.3 (1.5-3.7)	2.0 (1.1-3.7)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

위험업무별 오즈비를 성별로 층화하여 분석한 결과 먼저 남성에서는 전기공에서 보정 전 오즈비가 3.1(1.2-10.2)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 드라이클리닝에서는 보정 후 오즈비가 21.1(2.0-223.5)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 또한 용접에서도 보정 전 오즈비가 7.2(3.1-17.1)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났고 심한 육체활동에서는 보정 전 오즈비와 보정 후 오즈비가 모두 통계적으로 유의하게 나타났는데 각각 2.3(1.4-4.0), 2.4(1.2-4.8)이었다. 여성에서는 노출을 자체가 매우 낮아 회귀분석을 시행할 수 없었지만 심한 육체활동에서는 보정 전 오즈비가 2.9(1.2-7.1)로 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

<표 III-44> 위험업무별 오즈비 (남)

		환자군		대조군		Crude OR	Adj. OR
		n	%	n	%	(95% CI)	(95% CI)
전 체		147		588			
인쇄	아니오	146	(99.3)	588	(100.0)	1	1
	예	1	(0.7)	0	(0.0)	-	-
플라스틱/ 고무제조	아니오	141	(95.9)	580	(98.6)	1	1
	예	6	(4.1)	8	(1.4)	3.0 (1.0-8.9)	2.7 (0.6-11.9)
잉크/염료 제조	아니오	145	(98.6)	587	(99.8)	1	1
	예	2	(1.4)	1	(0.2)	8.0 (0.7-88.2)	-
드라이 클리닝	아니오	144	(98.0)	585	(99.5)	1	1
	예	3	(2.0)	3	(0.5)	4.0 (0.8-19.8)	21.1 (2.0-223.5)
전기공	아니오	141	(95.9)	581	(98.8)	1	1
	예	6	(4.1)	7	(1.2)	3.4 (1.2-10.2)	3.3 (0.8-13.3)
방사선	아니오	146	(99.3)	588	(100.0)	1	1
	예	1	(0.7)	0	(0.0)	-	-
용접	아니오	132	(89.8)	579	(98.5)	1	1
	예	15	(10.2)	9	(1.5)	7.2 (3.1-17.1)	3.3 (1.0-10.7)
심한육체 활동	아니오	122	(83.0)	540	(91.8)	1	1
	예	25	(17.0)	48	(8.2)	2.3 (1.4-4.0)	2.4 (1.2-4.8)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

<표 III-45> 위험업무별 오즈비 (여)

		환자군		대조군		Crude OR (95% CI)	Adj. OR (95% CI)
		n	%	n	%		
전체		92		368			
인쇄	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
플라스틱/ 고무제조	아니오	92	(100.0)	366	(99.5)	1	1
	예	0	(0.0)	2	(0.5)	-	-
잉크/염료 제조	아니오	91	(98.9)	368	(100.0)	1	1
	예	1	(1.1)	0	(0.0)	-	-
드라이 클리닝	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
전기공	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
방사선	아니오	92	(100.0)	368	(100.0)	1	1
	예	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-
용접	아니오	91	(98.9)	368	(100.0)	1	1
	예	1	(1.1)	0	(0.0)	-	-
심한육체 활동	아니오	82	(89.1)	348	(94.6)	1	1
	예	10	(10.9)	20	(5.4)	2.9 (1.2-7.1)	1.5 (0.4-5.7)

연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석

9. 노출평가 신뢰도 조사 문헌고찰 및 결과

1) 문헌고찰 결과

노출평가 설계에 도움이 되는 논문들을 고찰하였다.

Teschke K 등(2002)은 1996년부터 2001년 4월까지 MEDLINE을 이용하여 노출평가의 타당도, 신뢰도에 대한 검색을 수행하였다. 흔한 환자 대조군 연구의 노출평가 방법의 타당도와 신뢰도 평가방법에는 직업력 (occupational histories), 직무노출매트릭스 (job-exposure matrices), 자가 보고 노출력 (self reported exposures), 노출 평가 (expert assessment)등의 방법이 있다. Exposure data는 면접자 기입 설문지, 우편 설문지, 의무기록, 생명 통계 등을 통해 얻는다. 그러나 이러한 source는 거의 대부분 정량적이지 못하다. 경우에 따라, 전문가의 판단을 통해 직업력으로부터 노출을 추론하기도 한다. 이 논문에서는 정성적 또는 반정량적인 노출 평가 방법의 타당도와 신뢰도를 평가하였다. 자가 보고된 직업력의 타당도와 신뢰도는 보험자료와 연금자료 등으로 평가하였고 직무노출매트릭스의 타당도는 전문가에 의한 평과의 kappa, 자가보고의 민감도와 특이도, 두 개의 직무노출매트릭스의 kappa 등으로 평가하였다. 또한 전문가에 의해 추정된 노출의 타당도와 신뢰도는 실제 측정과 비교하거나 전문가간 일치도를 파악하였다. 노출평가에 영향을 주는 요소들로는 설비의 종류, 작업장 생산 물질, 작업공정, 자동화, 원료와 기계의 사용, 지역적 위치, 실내 또는 실외 작업 여부, 대기환경 조건, 직무, 작업절차, 숙련도, 환기, 밀폐의 사용, 피부 접촉, 보호구, 세탁 설비 등이 있다고 했다. 이 연구에서는 결론적으로 현재의 다양한 노출 평가 방법의 수준 하에서, 평가의 질을 높이기 위해서는 행정적인 노출 데이터베이스의 데이터를 사용하거나, 노출을 평가하기 위한 설문지를 활용하거나, 합리적으로 주어진 잠복기와 생물학적 반감기를 고려한

연구 대상자의 직접 측정 등의 방법을 혼합하여 평가하는 것이 적절할 수 있다고 하였다.

Benke G 등(1997)의 연구는 산업위생사들이 수행한 직업에 대한 기술의 일치도를 평가한 논문이다. 5명의 산업위생사가 298명의 직업의 기술에 대한 21개의 화학물질에 대한 노출 수준을 평가하였고 일치도를 평가하였다. 노출이 있다고 보고한 경우 민감도는 90% 이상으로 높았으며 특이도는 48~79%였다. 노출 수준과 노출 빈도의 평가는 타당도가 낮았다. 21개 중 3개의 화학물질에 대한 평가자 내(inter-rater) 일치도는 높은 수준이었다(절삭유 $k=0.64$, 용접흄 $k=0.57$, 윤활유 $k=0.64$). 50개의 직업을 가지고 수행한 평가자 간(intra-rater) 일치도는 0.46, 0.73으로 높은 편이었다. 결론적으로 전문가 패널을 사용한 평가의 오분류(misclassification)의 효과는 편견의 잠재적 원인이라고 할 수 있으며, 3명 내지 5명의 평가자가 적절하다고 할 수 있었다. 반면 노출의 오분류와 실제 측정을 바탕으로 한 노출의 오즈비(Odds Ratio)는 4.0에서 2.2였다.

Wang SW 등(2011)은 건설현장 도장공들의 유기용제 노출 지수를 개발하였다. 직무노출매트릭스를 개발하기 위해 자세한 노출에 관한 설문을 125명의 도장공에게 실시하였고 과거의 25년간의 직무노출매트릭스를 5년 단위로 조사하였다. 현재와 과거의 유기용제의 대기 농도의 분포는 같은 시간 간격으로 조사하였는데 여기에는 산업 위생학적 평가, 페인트 성분의 변화, 휘발성 유기물질의 호흡기(respirator)로부터의 방출 비율의 변화 등이 반영되었다. 정성적 표현으로 정량적 표현을 대치하기도 했는데 언제나(100%), 거의 언제나(90%), 절반보다 많이(75%), 대략 절반(50%), 절반 미만(25%), 거의 없음(10%), 전혀 없음(0%) 등과 같았다. 유기용제 노출지수(solvent exposure index)는 연간 노출 개월, 주간 노출 일수, 일간 노출 시간, 농도, 도장 방법, 보호구 착용 등을 가지고 계산했다. 계산에 사용된 요소들은 다음과 같다.

<표 III-46> List of Exposure Reconstruction Modeling Components to Derive the Solvent Exposure Index for Construction Painters

Category	Component
Cumulative time spent painting	-Number of years of using solvent-based paint -Time spent for different painting activities -Conversion of qualitative responses to quantitative values for extent of time spent in different painting
Air Concentrations of organic solvents	-Current and historical industrial hygiene measurements (personal and work area air concentrations of solvents) -Changes of solvent air concentrations over time -Regulations of VOC emission reduction on industrial maintenance coatings -Examination of MSDSs for current and past paint compositions -Historical changes on paint composition -Characterization of historical trend of solvent air concentrations
Protection factors of respirators	-Levels of respirators used by time and painting activity -Current assigned protection factors of respirators -Historical assigned protection factors of respirators and regulations
Solvent exposure index	-Examination of exposure misclassification of using different exposure metrics as additional variables are added to the calculation

민감도를 평가한 결과 유기용제의 대기 농도의 시간에 따른 변화가 호흡기에 대한 보호요인의 변화보다 누적 유기용제 노출 지수에 더 큰 영향을 주는 것으로 나타났다. 85%의 도장공이 유기용제 노출 지수를 사용할 때와 유기용제 페인트를 사용한 년도를 기준으로 한 노출을 비교하였을 때 다른 노출 사분위(quartile)에 해당하였으며, 이것은 단순히 근무 시기나 노출 시기를 조사하는 역학적 조사보다 더욱 정교한 노출 분석이 필요함을 시사한다.

Tielemans E 등(1999)은 일반 인구집단에서 직업적 노출의 평가에 대한 다양한 방법을 비교하였다. 이는 실제측정 결과와 노출평가 설문지와 같은 간접적인 평가방법의 일치여부를 평가한 논문이다. 병원기반 남성불임 환자의 위험요인에 대한 환자-대조군 연구에서 유기용제와 크롬을 직업 특이 설문지, 자가노출 평가, 외부 직무노출매트릭스, 인구 기반 노출 매트릭스 등의 방법과 실제 측정, 생물학적 지표 등으로 비교하였다. 수동형 선량계 결과는 직업 특정 설문지의 정보의 노출 분류로 저노출과 고노출을 구분할 수 있다는 것을 보여주었다. k 계수는 0.4 미만으로 다양한 측정 방법과 소변 시료와의 일치도는 낮은 편이었다. 측정방법별로 민감도는 0.21~0.85, 특이도는 0.34~0.94, 양성 예측도는 0.29~0.58이었다. 연구 결과에 따르면 일반 인구집단에서의 직업에 특화하여 개발한 설문지를 사용하는 것은 노출률이 낮은 경우 위 양성 노출 추정을 방지하는 중요한 방법이라고 할 수 있었다.

Nieuwenhuijsen MJ(2005)는 역학 연구에서 노출 설문지의 디자인에 대한 방법을 기술하였다. 설문지는 다른 노출에 대한 정보가 없을 때 노출을 평가할 수 있는 가장 좋은 방법이다. 이는 자료 수집을 효율적으로 할 수 있으며, 연구 대상자 수를 늘릴 수 있어 통계적 검정력을 높이는 데 유리한 방법이다. 노출 여부(예/아니오), 기간, 빈도, 노출 경로 또는 방법 등이 대부분의 설문지에 사용된다. 이미 만들어진 표준화된 설문지를 사용할 때에는 연구자가 자가 노출 평가에서 노출-질병에 대한 연관성을 기반으로 편향될 가능성을 염두에 두어야 한다. 설문지는 길이, 필요한 정보의 수준, 논리, 참여와 완성도, 비용을 고려해야 한다. 관심노출은 과거의 노출일 수도 있는데 대상자는 회상에 어려움을 겪어 저평가되기도 한다. 또한 노출에 대한 지식 또는 이해의 부족으로 편향된 보고를 하기도 한다. 회상편견(Recall bias)은 질병이 있는 경우에 노출을 다빈도로 보고할 가능성을 의미하며 이러한 편견을 예방하기 위하여 설문지 제작에 심혈을 기울여야 한다. 이 논문에는 노출에 관한 설문지 작성의 실제와

관련하여, 설문지의 디자인, 개방형 또는 폐쇄형 질문, 문제점 있는 설문지 예, 단어 사용 방법, 파일럿 조사, 타당도 평가에 대한 구체적인 내용을 제시하고 있다.

Graziani M 등(2012)은 만성폐쇄성폐질환의 직업적 노출에 대한 역학적인 평가에 대한 방법론을 제시하였다. 여기에는 직업적인 COPD의 위험요인을 리스트업해서 설문지 반영하였다. 설문지 예는 다음과 같다. 이 연구에서는 광물성 분진, 금속 분진 또는 흙, 유기 분진, 자극성 가스 또는 증기, 감작제, 유기용제, 디젤 연소물질, 환경적 담배 연기(Environmental tobacco smoke)와 같은 8개의 직업적 유해요인의 잠재적 노출에 대한 정성적인 지표를 포함하고 있다. 두 명의 산업위생사가 388명의 COPD와 356명의 대조군에 대해 독립적으로 그들의 전문가적 견해, 문헌 리뷰를 바탕으로 한 기존 지식, 연구 대상자의 노출의 종류와 기간에 관한 질문의 반응정도에 기초하여 상기 지표에 대한 점수를 부여하였다. kappa지수는 0.42에서 0.86으로 비교적 높았다. 이 결과에 따르면 노출 점수가 주관적이라고 하더라도 문헌고찰과 전문가의 경험을 병행하는 경우 비교적 신뢰도가 높은 결과를 얻을 수 있다고 할 수 있다.

J1_12. "Does your job routinely involve the use of chemicals? By chemicals, we mean things like solvents, cleaning agents, adhesives, paints and other coatings, pesticides, compressed gases, and cutting oils, as well as other chemicals." (none in an exposures specific to participant's position rather than what is generally in the work environment.)

Yes No Unsure

If Yes, put a mark in the column to indicate which chemical, and ask J1_13 for each 'yes'.

If 'No', skip to J1_14

	Yes	No	J1_13 What kind of ...?
Solvents			
Cleaning Agents			
Adhesives or Glues			
Paints or other coatings			
Compressed Gases			
Cutting Oils			
Other chemicals			

[그림 III-7] COPD의 위험요인 조사 설문 (예)

이번 연구에서도 환자군 및 대조군 100명을 임의로 추출하여 전문가들의 구분이 불가능 하도록 맹검을 실시하고 유해요인, 중금속, 위험직업종사 노출에 대한 평가가 독립적으로 이루어질 수 있도록 하였다. 두 명의 산업위생분야의 교수가 조사도구 상에 기록된 직업력을 바탕으로 유해요인, 중금속, 위험직업종사에 대해 평가했으며 이를 바탕으로 자가보고(일반조사자)와의 일치도를 산출한 결과 노출화학물질의 경우 일반적으로 조사원에 비해 전문가들은 단일 노출이 아닌 중복 노출로 평가하는 경우가 많았다. 중복노출로 평가한 경우 하나라도 일치할 경우 일치한 것으로 판단하였고 이에 산출된 kappa값은 0.8-1.0으로 매우 높은 일치도를 보임을 알 수 있었다.

10. 국민건강보험공단 자료를 이용한 자료 구성 및 분석계획

현재의 지역사회 기반 환자-대조군을 보완하기 위하여 2차 자료를 활용한 코호트내 환자-대조군 연구 등을 시도해 볼 필요가 있다. 건강보험공단의 업종 분류를 확인할 경우 세세분류까지 구분이 가능하므로 노출 인구가 많을 것으로 추정되는 업종이 실제 ALS와 관련성이 있는지 살펴보기 위한 탐색적 연구를 기획할 필요가 있다. 그러나 건강보험공단 자료가 2002년부터 현재까지의 직장가입이력과 요양기관 이용 현황만을 포함하고 있고, ALS의 낮은 발병률을 감안할 때 과거 노출에 대한 추정에 상당한 한계가 있을 것으로 판단된다. 따라서 2016년 연구에서는 퇴행성 신경계 질환의 유병률과 발생률을 파악하는 것을 목표로 삼았다. 다만, 이후 연구의 진행을 위하여 2차 자료를 활용하여 가능한 환자-대조군 연구를 설계하였다.

1) 연구 설계 : 환자 대조군 연구

2) 환자의 정의 : 2012년에서 2014년까지 ALS, parkinson disease, alzheimer로 진료 받은 사람 (3개년 간)

※ 환자군정의

- 해당코드 : 아래 코드중 하나라도 해당

- G12.2 : Spinal muscular atrophy and related syndromes + motor neuron disease

Familial motor neuron disease

Lateral sclerosis:

- amyotrophic
- primary

Progressive:

- bulbar palsy
- spinal muscular atrophy

- G20 : Parkinson disease

- G30 : Alzheimer disease

- 상세코드+진료일자

3) 대조군 : 환자군의 4배 수 추출

A. 나이 (± 2 세) and 성별 and 진단 당시 거주지 (시·군·구 단위) 짝짓기

B. 환자의 진단 시점에 신경계 질환 (G 전체) 이 없는 경우

4) Exposure

A. 2002년부터 해당 진료 개시전 까지의 월별 건강보험 가입자격과 직장가입이력 + 사업장 식별코드 / 사업장 규모 / 사업장 업종(세분류) / 건강검진상 사무직·비사무직 구분

※ 업종

• 정의

- 1안 : 2002년부터 의료 이용 시점 기준까지의 개인별 직장가입 이력전체
- 2안 : 2002년부터 의료 이용 시점 기준까지의 개인별 월별 자격DB

• 추가요청변수

- 사업장 식별 ID + 직장가입이력 or 자격DB와 연계할 수 있는 사업장 DB

※ 직종

- 2002년부터 의료이용시점 기준까지의 개인별 건강검진 수진자격 (사무직/비사무직구분)

5) Confounding

A. 생활습관 : 검진결과의 흡연, 운동, 음주 (2002년부터 진료개시 시점까지의 검진 문진표)

B. 사회경제적수준 : 건강보험료 (월별 보험료 기준 등급)

C. 손상 경력 : 2002년부터 진단 시점까지의 입원 치료한 손상 전체

D. 뇌혈관 질환 과거 진료 경력 : 2002년부터 진단시점 까지의 입원치료한 뇌심혈관계 질환 (I60-69)

※ confounding 변수요청

- 건강검진 DB: 2002년부터 최초 의료이용 시점까지

- 건강검진문진표 + 고혈압, 당뇨병유병여부 + BMI + 허리둘레 + 대사증후군여부

- 고혈압, 당뇨 투약 치료여부

- 자격 DB

- 2002년부터 진단일까지의 월별 자격 DB

- 개인별 직장가입이력 : 사업장 식별번호, 자격 승인일, 자격 만료일, 보험료구간

- 사업장 DB

- 과거 진료 내역

- 입원한 손상 (S 코드 전체 or T 코드 전체 or V01-V99 (transport accidents) or W00-W99 (Other external causes of accident injury) or X00-X59

(Other external causes of accident injury) or X60-X84 (Intentional self-harm) or X85-Y09 (Assault) or Y10-Y34 (Event of undetermined intent) :
해당 여부, 진단 일자

- 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증 투약 여부 : 해당여부 진단일자
- 뇌혈관 질환 (I60-I69) 으로 입원치료 여부 : 해당여부, 진단일자
- 조현병 (F20-29) 진단 여부 : 해당여부, 진단일자
- 기질성 정신장애 (F00-F09) 진단 여부 : 해당여부, 진단일자
- 약물 등에 의한 정신 장애 (F10-F19) : 해당여부, 진단일자

11. 국민건강보험공단 빅데이터를 이용한 ALS 환자군의 특성 분석

ALS 환자군의 특성을 파악하기 위해 국민건강보험공단의 빅데이터를 분석하여 환자군의 발생 현황과 직업력의 특성을 기술하였다. 2002년부터 2015년까지 해당 연도에 한 번 이상 ALS로 병원을 방문한 사람의 수를 연도별 유병자수로 정의하였다. ALS 환자의 판단은, 주상병 1개와 부상병 1개 중 질병분류코드로 G12.2(운동신경세포병)가 등록된 사람을 ALS 환자로 구분하였으며, 상세코드가 G12.20(가족성 근위축측삭경화증), G12.21(산발형 근위축측삭경화증), G12.22(원발성 측삭경화증), G12.23(진행성 연수마비), G12.24(진행성 근위축), G12.28(기타 및 상세불명의 운동신경세포병)로 등록된 사람도 모두 ALS 환자로 구분하였다. 국민건강보험공단의 데이터에는 2002년부터 2010년까지는 상기의 질병들이 모두 G12.2(운동신경세포병)로만 등록되어 있고, 2011년부터 현재까지는 상세코드로 분류되어 등록되고 있다.

연도별 유병자 수는 2002년 남자 711명, 여자 442명, 총 1153명으로 시작하여 2015년에는 남자 2275명, 여자 1267명으로 총 3542명이다. 그러나 이 것이 매년 꾸준히 ALS 유병자 수가 증가한 것을 의미하지는 않으며, 국민건강보험공단의 데이터가 구축되는 과정에서 포함되는 유병자 수가 계속 증가한 것으로 볼 수 있다. ALS 환자의 남녀 비율은 14년 간 평균 64:36 정도로 남자가 약 두 배 가까이 많으며, 연도별로 크게 차이가 나지는 않는다.

<표 III-47> ALS 환자군의 연도별 유병자수

유병년도	남 (%)	여 (%)	TOTAL
2002년	711 (61.7)	442 (38.3)	1,153
2003년	787 (62.4)	475 (37.6)	1,262
2004년	878 (62.8)	521 (37.2)	1,399
2005년	1,063 (66.0)	548 (34.0)	1,611
2006년	1,303 (66.2)	665 (33.8)	1,968
2007년	1,402 (65.0)	754 (35.0)	2,156
2008년	1,539 (65.0)	829 (35.0)	2,368
2009년	1,645 (65.4)	872 (34.6)	2,517
2010년	1,904 (65.5)	1,005 (34.5)	2,909
2011년	1,747 (63.0)	1,028 (37.0)	2,775
2012년	1,756 (63.1)	1,026 (36.9)	2,782
2013년	1,900 (63.0)	1,118 (37.0)	3,018
2014년	2,125 (63.5)	1,221 (36.5)	3,346
2015년	2,275 (64.2)	1,267 (35.8)	3,542

ALS 환자의 연도별 신규발생 수를 표 <III-48>에 제시하였다. 2002년부터 2015년 사이 ALS로 병원을 방문한 환자 중, 종합병원 및 상급종합병원에서 최초로 ALS 진단을 받은 날짜를 최초진단일로 구분하고 이를 기준으로 연도별 신규환자 발생 수를 파악하였다. WASH-OUT을 위해 2002년의 발생자수는 제외하였다. 2003년부터 2015년까지 13년간 평균 연간 신규환자 수는 956.7명이며, 남녀의 비율은 66:34 정도로, 연도별 차이는 크지 않다. 13년간 총 발생한 신규환자 수는 12,437명으로, 남자 8,163명, 여자 4,274명이다.

<표 III-48> ALS의 환자군의 연도별 신규환자 수

신규발생연도	남 (%)	여 (%)	TOTAL
2003년	461 (62.9)	272 (37.1)	733
2004년	497 (66.0)	256 (34.0)	753
2005년	626 (68.7)	285 (31.3)	911
2006년	660 (68.0)	311 (32.0)	971
2007년	646 (66.0)	324 (33.4)	970
2008년	625 (66.2)	319 (33.8)	944
2009년	582 (65.5)	306 (34.5)	888
2010년	725 (67.1)	355 (32.9)	1,080
2011년	606 (64.2)	338 (35.8)	944
2012년	628 (62.8)	372 (37.2)	1,000
2013년	642 (63.9)	363 (36.1)	1,005
2014년	740 (65.1)	397 (34.9)	1,137
2015년	725 (65.8)	376 (34.2)	1,101
TOTAL	8,163 (65.6)	4,274 (34.4)	12,437

국민건강보험공단의 가입자 자격구분은 지역세대주, 지역세대원, 직장가입자, 직장피부양자, 의료급여세대주, 의료급여세대원 6가지로 구분된다. 이 중 ALS 최초 진단시 환자의 가입자 자격은 직장피부양자가 남자 37.9%, 여자 50.2%로 가장 많았으며, 그 다음이 남자는 지역세대주(25.3%), 직장가입자(21.7%) 순으로 많았고, 여자는 지역세대원(21.4%), 지역세대주(12.8%) 순으로 많았다.

<표 III-49> ALS 환자군의 자격구분별 분포

자격구분	남 (%)	여 (%)	TOTAL (%)
지역세대주	2,025 (25.3)	536 (12.8)	2,561 (21.0)
지역세대원	572 (7.2)	895 (21.4)	1,467 (12.0)
직장가입자	1,736 (21.7)	302 (7.2)	2,038 (16.7)
직장피부양자	3,033 (37.9)	2,102 (50.2)	5,135 (42.1)
의료급여세대주	563 (7.0)	253 (6.0)	816 (6.7)
의료급여세대원	66 (0.8)	101 (2.4)	167 (1.4)
TOTAL	7,995 (100.0)	4,189 (100.0)	12,184 (100.0)

퇴행성 신경계 질환 중 파킨슨병 환자의 최초진단일 기준 가입자 자격구분을 표<III-50>에 제시하였다. 2003년부터 2015년까지 국민건강보험공단 데이터에 포함된 파킨슨병 신규환자 수는 19만 명 정도이며, 이 중 가입자 자격이 등록된 사람이 187,279명이다. 파킨슨병 역시 최초진단 시점에 가입자 자격이 직장피부양자인 사람이 가장 많았으며(남자 48.9%, 여자 55.6%), 그 다음으로 남자는 지역세대주(23.7%), 직장가입자(12.8%) 순으로 많았고, 여자는 지역세대원(16.6%), 지역세대주(11.3%), 의료급여세대주(10.3%) 순으로 많았다.

<표 III-50> 파킨슨병 환자군의 자격구분별 분포

자격구분	남 (%)	여 (%)	TOTAL (%)
지역세대주	19,020 (23.7)	12,062 (11.3)	31,082 (16.6)
지역세대원	3,844 (4.8)	17,809 (16.6)	21,653 (11.6)
직장가입자	10,248 (12.8)	3,480 (3.3)	13,728 (7.3)
직장피부양자	39,296 (48.9)	59,494 (55.6)	98,790 (52.8)
의료급여세대주	7,470 (9.3)	11,049 (10.3)	18,519 (9.9)
의료급여세대원	432 (0.5)	3,075 (2.9)	3,507 (1.9)
TOTAL	80,310 (100.0)	106,969 (100.0)	187,279 (100.0)

퇴행성 신경계 질환 중 국민건강보험공단 데이터 상 알츠하이머 환자는 2003년부터 2015년까지 약 11만 명이 신규환자로 포함되어 있다. 이 중 가입자 자격이 등록된 사람이 109,783명이다. 알츠하이머 역시 최초진단 시점에 가입자 자격이 직장피부양자인 사람이 가장 많았으며(남자 55.5%, 여자 58.7%), 그 다음으로 남자는 지역세대주(23.5%), 의료급여세대주(8.8%), 직장가입자(7.8%) 순으로 많았고, 여자는 지역세대주(15.9%), 지역세대원(11.7%), 의료급여세대주(9.4%) 순으로 많았다.

<표 III-51> 알츠하이머 환자군의 자격구분별 분포

자격구분	남 (%)	여 (%)	TOTAL (%)
지역세대주	8,767 (23.5)	8,650 (11.9)	17,417 (15.9)
지역세대원	1,522 (4.1)	11,347 (15.6)	12,869 (11.7)
직장가입자	2,893 (7.8)	1,209 (1.7)	4,102 (3.7)
직장피부양자	20,672 (55.5)	42,591 (58.7)	63,263 (57.6)
의료급여세대주	3,273 (8.8)	7,086 (9.8)	10,359 (9.4)
의료급여세대원	137 (0.4)	1,636 (2.3)	1,773 (1.6)
TOTAL	37,264 (100.0)	72,519 (100.0)	109,783 (100.0)

ALS 환자 중 최초진단 시점에 직장가입자였던 사람은 2,038명으로 전체의 16.7% 이다. 이 중 남자가 1,736명으로 전체 남자 중 21.7%이며, 여자 직장가입자는 302명으로 전체 여자 중 7.2%였다.

2,038명의 직장가입자 중 산업분류코드(표준대분류)가 등록되어 있는 사람은 1,564명(남자 1,361명, 여자 203명)이었다. 표준대분류에 따라 ALS 환자군의 산업별 분포가 21개 산업으로 구분되어 표<III-52>에 제시되어 있다. ALS 환자는 남녀 모두 제조업에 종사하는 사람이 가장 많았으며(남자 23.66%, 여자 16.26%), 남자에서는 공공행정, 국방 및 사회보장 행정(9.85%), 운수업(8.67%), 도매 및 소매업(8.60%), 건설업(8.30%), 교육 서비스업(6.91%), 부동산업 및 임대업(6.54%) 순으로 많았고, 그 외의 업종에 종사하는 사람들은 4% 이하였다. 여자에서는 교육서비스업(16.26%), 보건업 및 사회복지 서비스업(12.81%), 도매 및 소매업(12.32%), 공공행정, 국방 및 사회보장 행정(7.88%) 순으로 종사자 수가 많았다.

<표 III-52> ALS 환자군 중 직장가입자의 산업별 분포

	남 (%)	여 (%)	TOTAL(%)
농업, 임업 및 어업	5 (0.37)	0 (0.00)	5 (0.32)
광업	7 (0.51)	0 (0.00)	7 (0.45)
제조업	322 (23.66)	33 (16.26)	355 (22.70)
전기, 가스, 증기 및 수도사업	20 (1.47)	0 (0.00)	20 (1.28)
하수, 폐기물 처리, 원료재생 및 환경 복원업	8 (0.59)	0 (0.00)	8 (0.51)
건설업	113 (8.30)	8 (3.94)	121 (7.74)
도매 및 소매업	117 (8.60)	25 (12.32)	142 (9.08)
운수업	118 (8.67)	1 (0.49)	119 (7.61)
숙박 및 음식점업	16 (1.18)	11 (5.42)	27 (1.73)
출판, 영상, 방송통신 및 정보서비스업	29 (2.13)	5 (2.46)	34 (2.17)
금융 및 보험업	46 (3.38)	5 (2.46)	51 (3.26)
부동산업 및 임대업	89 (6.54)	11 (5.42)	100 (6.39)
전문, 과학 및 기술 서비스업	31 (2.28)	7 (3.45)	38 (2.43)
사업시설관리 및 사업지원 서비스업	93 (6.83)	8 (3.94)	101 (6.46)
공공행정, 국방 및 사회보장 행정	134 (9.85)	16 (7.88)	150 (9.59)
교육 서비스업	94 (6.91)	33 (16.26)	127 (8.12)
보건업 및 사회복지 서비스업	35 (2.57)	26 (12.81)	61 (3.90)
예술, 스포츠 및 여가관련 서비스업	20 (1.47)	2 (0.99)	22 (1.41)
협회 및 단체, 수리 및 기타 개인 서비스업	55 (4.04)	12 (5.91)	67 (4.28)
가구 내 고용활동 및 달리 분류되지 않은 자가소비 생산 활동	5 (0.37)	0 (0.00)	5 (0.32)
국제 및 외국기관	4 (0.29)	0 (0.00)	4 (0.26)
TOTAL	1,361 (100.00)	203 (100.00)	1,564 (100.00)

2,038명의 직장가입자 중 사업장규모가 등록되어 있는 사람은 1,750명(남자 1,504명, 여자 246명)이었다. 남녀 모두 1000인 이상 사업장에 종사하는 사람이 가장 많았으며(남자 19.61%, 여자 18.70%), 남자는 10~29인 사업장(16.22%), 2~4인 사업장(12.03%), 5~9인 사업장(12.03%), 50~99인 사업장(8.78%), 100~199인 사업장(8.31%), 500~999인 사업장(6.85%), 30~49인 사업장(6.65) 순으로 많았고, 1인 사업장에 종사하는 사람은 17명(1.13%)으로 가장 적었다. 여자는 10~29인 사업장(14.23%), 2~4인 사업장(13.41%), 50~99인 사업장(12.60%), 5~9인 사업장(10.57%), 30~49인 사업장(7.72), 100~199인 사업장(7.72%), 500~999인 사업장(7.32%) 순으로 종사자 수가 많았다. 여자 역시 1인 사업장 종사자가 3명(1.22%)으로 가장 적었다.

<표 III-53> ALS 환자군 중 직장가입자의 사업장 규모별 분포

	남 (%)	여 (%)	TOTAL (%)
1인 사업장	17 (1.13)	3 (1.22)	20 (1.14)
2~4인 사업장	181 (12.03)	33 (13.41)	214 (12.23)
5~9인 사업장	181 (12.03)	26 (10.57)	207 (11.83)
10~29인 사업장	244 (16.22)	35 (14.23)	279 (15.94)
30~49인 사업장	100 (6.65)	19 (7.72)	119 (6.80)
50~99인 사업장	132 (8.78)	31 (12.60)	163 (9.31)
100~199인 사업장	125 (8.31)	19 (7.72)	144 (8.23)
200~299인 사업장	62 (4.12)	10 (4.07)	72 (4.11)
300~499인 사업장	64 (4.26)	6 (2.44)	70 (4.00)
500~999인 사업장	103 (6.85)	18 (7.32)	121 (6.91)
1000인 이상 사업장	295 (19.61)	46 (18.70)	341 (19.49)
TOTAL	1,504 (100.00)	246 (100.00)	1,750 (100.00)

2,038명의 직장가입자 중 근로형태가 등록되어 있는 사람은 1,133명(남자 1,012명, 여자 121명)이었다. 전체 남자 중 사무직 근로자가 374명(37.0%), 비사무직 근로자가 634명(62.6%), 비사무직(특수직) 근로자가 4명(0.4%)이었고, 전체 여자 중 사무직 근로자가 40명(33.1%), 비사무직 근로자가 81명(66.9%), 비사무직(특수직) 근로자는 0명 이었다.

<표 III-54> ALS 환자군 중 직장가입자의 근로형태별 분포

	남 (%)	여 (%)	TOTAL (%)
사무직	374 (37.0)	40 (33.1)	414 (36.5)
비사무직	634 (62.6)	81 (66.9)	715 (63.1)
비사무직(특수직)	4 (0.4)	0 (0.00)	4 (0.4)
TOTAL	1,012 (100.0)	121 (100.0)	1,133 (100.0)

IV. 결론 및 요약

이 연구는 희귀한 퇴행성 신경질환인 근위축성 측삭경화증과 관련이 있는 직업적 요인을 파악하기 위하여 그 동안 알려진 위험요인을 확인하고 이를 바탕으로 수행 가능한 환자-대조군 연구를 설계하여 이를 시행하고자 하였다. 이 과정에서 직업적 위험요인의 노출을 평가하기 위한 설문도구를 개발하고, 이의 타당성을 검토하는 한편, 원인적 연관성을 입증할 수 있는 타당한 연구 설계가 이루어질 수 있는지를 검토하고 이를 바탕으로 후속 연구의 필요성과 가능성을 평가하고자 하였다.

현재까지 출판된 다양한 역학적 연구 결과에 대한 고찰 결과와 산재 신청 사례 등을 감안하여 연구진에서는 농약, 유기용제에의 복합노출, 납, 수은, 카드뮴 등의 금속 노출, 육체 활동 등을 주요 직업적 위험요인으로 선정하여 평가도구를 개발하였다. 노출력 조사에는 “열린 질문”과 “닫힌 질문”을 동시에 사용하였으며, 일부 화학물질 또는 중금속에 대해서는 닫힌 질문으로 근무기간 별로 체크할 수 있도록 했고, 기타의 중금속에 대해서는 직접 기술하도록 하였다. 농약노출을 평가하기 위해 농사여부를 조사하였으며 농약 노출 수준과 관련한 지표를 조사하였다. 한편, 개별적 유해요인으로 확인이 어려운 경우를 감안하여, 평생 가장 오래 종사한 직업 두 가지를 조사하는 한편 연도별로 유해요인에의 노출 여부와 근무기간, 직종을 파악하였다.

환자군은 한양대학교 병원 루게릭 센터의 신환 및 유병 환자를 대상으로 임상적으로 거의 확실하거나 확진이 된 경우를 포함하였으며, 대면조사의 특성을

감안하여 의사소통이 가능한 환자로 제한하였다. 대조군은 성과 연령(± 2 세), 거주 지역을 1:4로 개별 짝짓기하여 선정하였으며, 환자군과 마찬가지로 직접 대면 면접조사를 수행하였다.

1차년도(2015년), 2차년도(2016년)에 걸쳐 총 239명의 환자, 956명의 대조군에 대한 조사가 완료되었다. 연령, 흡연력, 교육수준을 보정한 조건부 로지스틱 회귀분석결과 남성에서 절삭유, 윤활유, 납, 기타 금속 취급경험에서 통계적으로 유의하게 높은 연관성이 관찰되었고, 여성에서는 유의한 결과를 확인할 수 없었다. 위험업무 종사여부에서는 남성에서 드라이클리닝과 심한육체활동, 여성에서 심한 육체활동의 경우 통계적으로 유의하게 높은 연관성이 관찰되었다.

그러나 이를 바탕으로 ALS의 직업적 요인에 대해 결론을 내리는 것은 매우 조심해야 한다. 현재의 노출률과 환자군 수를 바탕으로 할 때 통계적 검정력은 47.9%이므로 현재 산출된 오즈비의 점 추정치에 대한 신뢰성이 높다고 하기는 어려우며 이로 인해 오즈비의 신뢰구간이 상당히 넓게 산출되었다고 할 수 있다. 특히 대조군에서의 개별 유해요인 및 위험 업종에 대한 노출률을 감안하면 통계적 검정력은 더 떨어질 수 있다.

실제 최소 오즈비를 1.5로 설정하고 노출률 중 가장 높은 값인 위험업무 종사 여부에 대한 노출률이 약 10.3%임을 감안하여 대조군에서의 노출률을 10%로 가정할 때 80%의 통계적 검정력을 확보할 수 있는 환자군의 수는 545명으로 1:4 짝짓기를 하는 경우 대조군은 2,180명이 필요하다. 따라서 환자군 약 300명에 대한 조사가 추가로 이루어진 이후에야 개별 위험요인이 아닌 위험업무의 종사경력에 대한 포괄적 위험수준평가가 이루어 질 수 있는 수준이라 할 수 있다.

추가로 ALS 환자군에 대한 특성을 파악하기 위해 2002년-2015년 국민건강보험공단의 빅데이터를 분석하여 환자군의 발생현황과 직업력의 특성을 분석한 결과, 2002년 유병자수가 1,153명이었던 것에 비해 2015년에는 3,542명으로 약 3배 증가하였고, 환자의 남녀비율은 64:36으로 남성이 더 많았다. 또한 13년간 발생한 신규환자는 남성 8,163명, 여성 4,274명으로 총 12,437명이었다.

따라서 현재의 연구 결과를 가지고 한국에서의 업무상 질병 인정이나 예방과 관련한 방향을 제시하는 것은 어려우며, 현재의 통계적 검정력을 감안할 때 결과의 해석에 매우 주의를 기울여야 한다. 업무상 질병으로의 인정 여부에 있어서는 현재보다 지속적으로 타당한 연구 설계를 가지고 수행한 여러 연구에서 일관된 결과가 나오는지를 확인한 후에야 근거가 마련되었다고 할 수 있을 것이다.

한편, 이번 연구 결과 대조군에서 확인한 유해요인별 노출률을 감안할 때 연구 설계 시 사용한 15%의 노출률은 포괄적으로 위험 직종의 관련성과 농약 노출의 관련성을 확인하는 경우에 타당하나, 복합유기용제의 노출의 경우에는 환자군 및 대조군에 대한 추가적인 조사가 필요하였다. 유기용제 복합노출의 경우는 노출률이 6.5% 정도로 추가적인 조사를 통해서 입증 가능한 수준이었고 위험업무 종사 경력이 10% 정도에게 있어서 이 역시 입증이 가능한 수준으로 판단하였다. 다만 금속의 경우에는 노출률이 1% 미만이었어서 현재 환자-대조군 연구를 통해 단일 금속의 원인적 연관성을 파악하는 것은 불가능할 것으로 판단하였다. 다만, 이는 환자의 응답에 의존한 것으로 직업력에 대한 전문가의 세부적인 검토를 통해 노출력을 재분류 하여 노출률을 비교할 필요가 있다. 노출 여부에 대한 전문가 재분류 이후에 추가 연구의 필요성과 가능성을 논할 수 있을 것으로 판단된다.

이번 연구는 매우 희귀한 퇴행성 신경계 질환의 직업적 위험요인의 원인적 연관성을 확인하기 위한 타당한 연구 설계를 제안하고 방법론을 제시하였다는 점에서 그 의의가 있다. 또한 매우 드문 질환이기는 하나 노출률에 대한 평가 방식을 다양화함으로써 실제 연구의 수행 가능성을 높일 수 있다는 것을 확인하였다. 이를 바탕으로 이후 유사 질환에 대한 후속 연구를 활성화 할 수 있을 것이다. 또한 이후 후속 연구를 통해서 연구 대상 위험요인의 관련성에 대한 통계적인 입증이 가능할 것이다. 이러한 연구를 통해서 국내 산재 신청 사례의 업무관련성 판단에 있어서 근거를 제시할 수 있으며, 이를 바탕으로 예방 대책 수립에도 기여할 수 있을 것이다.

V. 참고문헌

김인아, 송재철, 권순찬, 김승현, 김미경. (2015). 만성퇴행성신경질환 직업성노출에 대한 환자대조군 연구 최종보고서. 한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원.

Bae W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Korea: clinical characteristics and prognostic factors. *Journal of the Korean Neurological Association* 2011; 29(1): 16-24.

Baek, W., Park, A., Kim, H. Y., & Kim, S. H. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis in Korea: clinical characteristics and prognostic factors. *Journal of the Korean Neurological Association*, 29(1), 16-24.

Shin JY, Lee KW. Diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Korean Med Assoc* 2015;58(2):131-8.

Sohn EH, et al. Preliminary Results of the Korean ALS Registry. *Korean J Neuromuscular Disorder* 2013;5:35-9.

Chio, A., Benzi, G., Dossena, M., Mutani, R., & Mora, G. (2005). Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*, 128(3), 472-476.

Cronin, S., Hardiman, O., & Traynor, B. J. (2007). Ethnic variation in the

incidence of ALS A systematic review. *Neurology*, 68(13), 1002-1007.

Fang, F., Valdimarsdóttir, U., Fürst, C. J., Hultman, C., Fall, K., Sparén, P., & Ye, W. (2008). Suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 131(10), 2729-2733.

Fang, F., Quinlan, P., Ye, W., Barber, M. K., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Kamel, F. (2009). Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environmental health perspectives*, 117(9), 1387.

Fong, K. Y., Yu, Y. L., Chan, Y. W., Kay, R., Chan, J., Yang, Z., ... & Cheung, R. T. F. (1996). Motor neuron disease in Hong Kong Chinese: epidemiology and clinical picture. *Neuroepidemiology*, 15(5), 239-245.

Gallo, V., Bueno De Mesquita, H. B., Vermeulen, R., Andersen, P. M., Kyrozi, A., Linseisen, J., ... & Peeters, P. H. (2009). Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Annals of neurology*, 65(4), 378-385.

Gunnarsson, L. G., Bodin, L., Söderfeldt, B., & Axelson, O. (1992). A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *British journal of industrial medicine*, 49(11), 791-798.

Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377(9769):942-55.

Kwee, L. C., Liu, Y., Haynes, C., Gibson, J. R., Stone, A., Schichman, S. A., ... & Tanner, C. M. (2012). A high-density genome-wide association screen of sporadic ALS in US veterans. *PLoS One*, 7(3), e32768.

Malek, A. M., Barchowsky, A., Bowser, R., Youk, A., & Talbott, E. O. (2012). Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environmental research*, 117, 112-119.

McGuire, V., Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D., Checkoway, H., Morgan, M. S., & van Belle, G. (1997). Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 145(12), 1076-1088.

Nelson, L. M., McGuire, V., Longstreth, W. T., & Matkin, C. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *American journal of epidemiology*, 151(2), 156-163.

Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(22):1688-700.

Sutedja, N. A., Fischer, K., Veldink, J. H., van der Heijden, G. J., Kromhout, H., Heederik, D., ... & van den Berg, L. H. (2009). What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10(5-6), 295-301.

Sutedja, N. A., Sinke, R. J., Van Vught, P. W., Van der Linden, M. W., Wokke, J. H., Van Duijn, C. M., ... & Van den Berg, L. H. (2007). The association between H63D mutations in HFE and amyotrophic lateral sclerosis in a Dutch population. *Archives of neurology*, 64(1), 63-67.

Sutedja, N. A., Veldink, J. H., Fischer, K., Kromhout, H., Heederik, D., Huisman, M. H., ... & van den Berg, L. H. (2009). Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10(5-6), 302-309.

Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., & Hardiman, O. (1999). Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995 - 1997 A population-based study. *Neurology*, 52(3), 504-504.

Trojsi, F., Monsurrò, M. R., & Tedeschi, G. (2013). Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *International journal of molecular sciences*, 14(8), 15286-15311.

Wang Hao, et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Archives of neurology* 2011;68.2:207-13.

Wang, M. D., Gomes, J., Cashman, N. R., Little, J., & Krewski, D. (2014). A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(12), 1235-1242.

Zhou, H., Chen, G., Chen, C., Yu, Y., & Xu, Z. (2012). Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One*, 7(11), e48354.

별첨 1. 연구 절차 설명문

연구 절차 설명문

연구 제목 : 만성퇴행성신경질환 직업성노출에 대한 환자대조군 연구

다음의 설명문은 본 연구에 참여할 경우 귀하의 역할을 자세히 설명해 놓은 것이니 꼭 읽어보십시오. 이 연구는 자발적으로 참여 의사를 밝히신 분에 한하여 수행 될 것이며, 귀하께서는 본 연구에 참여 의사를 결정하기에 앞서, 연구가 왜 수행되고, 귀하의 정보가 어떻게 사용될 지, 연구가 어떤 것을 포함하고 있는 지와 가능한 이점, 위험, 불편함은 무엇인지에 대하여 이해하는 것이 중요합니다. 다음의 설명을 신중하게 시간을 가지고 주의 깊게 읽어보시기 바라며 본 설명서는 귀하가 모르는 용어들이 있을 수 있으므로, 잘 모르는 부분에 대해서는 연구책임자 혹은 연구담당자에게 문의하시기 바라며 대상자 권익에 대한 추가적인 정보를 얻고자 하는 경우 기관생명윤리위원회로 연락 주시기 바랍니다.

책임연구자 : 한양대학교 의과대학 직업환경의학교실 부교수 김인아 (02-6008-4111)

연구담당자 : 한양대학교병원 직업환경의학과 전공의 이지훈(02-2290-8979)

대상자 권익에 대한 추가적인 정보 : 기관생명윤리위원회 (02-2290-9653)

1. 연구의 목적

본 연구는 근위축성측삭경화증으로 대표되는 만성퇴행성신경질환의 환자군을 정의하고 병원기반 환자대조군 모형을 구축하고, 직업적 위험요인을 문헌 검토하여 직업적 노출력 파악을 위한 조사도구를 개발하며, 우리나라의 근위축성측삭경화증 환자의 인구학적, 직업적 특성, 직업적 위험요인을 파악하여 직업적 노출에 의한 만성퇴행성신경질환 예방과 보상의 방향 제시하고자 하는 연구입니다.

2. 연구 방법에 관한 설명

1) 예측 연구 참여자 (임상시험대상자) 수

- 총 1,200 명 (환자군- 400 명, 대조군- 800 명)이 본 연구에 참여합니다.

2) 조사방법

- 근위축성측삭경화증 환자는 외래를 통해 주치의 및 담당교수로부터 연구참여 의사를 전달받습니다.
- 연구 참여에 동의하시는 경우 의무기록 열람을 통해 환자의 과거 병력과 혈액검사결과, 영상검사결과, 신체검진결과 등의 내용을 열람하게 됩니다.
- 의무기록 열람과 관련하여 일체의 신분의 비밀이 보장될 것입니다.
- 연구 일정에 맞추어 환자의 일반적 사항 및 직업적 위험요인에 대한 설문조사를 시행합니다. .
- 대조군은 환자 1 명당 성인 2 명을 선정하여 설문조사를 시행합니다.

3. 연구 참여자(시험대상자)에게 예견되는 부작용

- 일반적 사항 및 직업력에 대한 설문조사를 시행합니다. 연구 참여에 따른 부작용은 거의 없습니다.

4. 연구에 참여시 예견되는 이득

- 연구에 참여하는 데 특별한 이득은 없습니다.

5. 금전적 비용

- 연구에 참여하는 데 따른 추가적인 금전적 부담은 없습니다.

6. 자발적인 참여

- 귀하의 연구 참여 여부 결정은 자발적인 것이므로 참여를 거부하실 수 있으며, 귀하는 절대 억지로 참여해서는 안되며 참여를 결정한 후에도 언제든지 중단할 수 있습니다. 귀하가 본 연구에 참여하지 않아도 아무런 불이익을 받지 않을 것입니다.

7. 신분의 비밀 보장

- 귀하의 신원정보를 포함하여 모든 의무 기록 및 연구자료는 기밀이 유지 될 것이며, 해당 법규 및/또는 규정이 허용하는 범위 정도로만 허용되고, 공개적으로 이용되지 않을 것입니다.
- 이 임상연구의 결과가 의학 문헌에 발표되는 경우에도 귀하의 신원정보는 공개되지 않을 것입니다. 귀하 또는 귀하의 보호자, 대리인이 본 시험에 참여한다는 동의서 서식에 서명할 경우 귀하의 의무기록의 직접 열람을 허용함을 의미합니다.
- 연구가 종료된 후 연구결과는 기관생명윤리위원회에서 지정한 잠금장치가 있는 보관함에 보관될 것입니다.

별첨 2. 연구 동의서

연구 동의서

연구 제목 : 만성퇴행성신경질환 직업성노출에 한 환자대조군 연구

1. 본인은 연구에 대해 구두로 설명을 받고 상기 시험대상자 설명문을 읽었으며, 이 연구에 충분히 이해한 것을 확인합니다.
2. 본인에게 질문을 할 수 있는 기회가 주어졌습니다.
3. 본인의 참여가 자발적이라는 것을 이해하고 있으며 참여하는 것에 대하여 자발적으로 동의합니다.
4. 본인은 이후의 치료에 영향을 받지 않고 언제든지 연구의 참여를 거부하거나 연구의 참여를 중도에 철회할 수 있고 이러한 결정이 나에게 해가 되지 않을 것이라는 것을 알고 있습니다.
4. 이 설명서 및 동의서에 서명함으로써 의학 연구 목적으로 나의 개인정보가 현행 법률과 규정이 허용하는 범위 내에서 연구자가 수집하고 처리하는데 동의합니다.
5. 본인은 이 동의서 사본을 받을 것을 알고 있습니다.

시험대상자 : (성명)_____ (서명)_____ (서명일)_____년 _____월 _____일

동의서를 설명한 사람 : (성명)_____ (서명)_____ (서명일)_____년 _____월 _____일

책임 연구자 : (성명)_____ (서명)_____ (서명일)_____년 _____월 _____일

한양대학교병원 기관생명윤리위원회

별첨 3. 설문지

만성퇴행성 질환 환자대조군 연구 설문지

1. 기본인적 사항

성명		연락전화번호		키	cm	체중	kg
실제 출생년도		성별	☐ 남자 ☐ 여자	ALS 진단	☐	진단일	년 월
거주지 주소	_____ 특별시/광역시/도 _____ 시/군/구			거주기간	_____ 년 _____ 월부터 현재까지		
조사 일시	2015년 _____ 월 _____ 일		조사자 성명				

2. 귀하의 어머니의 실제 출생년도는 몇 년 입니까?

 년

3. 귀하의 형제, 자매 중 루게릭병을 진단 받은 분이 있다면 표시해 주세요(중복 표시 가능).

☐ 아버지 ☐ 어머니 ☐ 형제 또는 자매(_____ 명) ☐ 없음 ☐ 모름 ☐ 무응답

4. 임금, 부동산 소득, 연금, 이자, 정부 보조금, 친척이나 자녀들의 용돈 등 모든 수입을 합쳐 최근 1년 동안 가구의 총 소득은 대략 얼마입니까?

 백만 원

5. 귀하는 결혼한 적이 있습니까?

☐ 예 ☐ 아니오	4-1. 있다면, 현재의 혼인상태는 무엇에 해당됩니까?
	☐ 결혼한 적이 있으며 배우자와 같이 살고 있음(사실혼 포함)
	☐ 결혼한 적이 있으나, 배우자와 따로 살고 있음(출장 등의 일시적 상태 제외)
	☐ 배우자 사망으로 배우자가 없음
	☐ 배우자와 이혼함
	☐ 무응답

6. 귀하는 학교를 어디까지 다니셨습니까? 혹은 다니고 계십니까?

☐ 무학 ☐ 초등학교 ☐ 중학교 ☐ 고등학교 ☐ 2년제/3년제 대학 ☐ 4년제 대학 ☐ 대학원
(중퇴이거나 재학 중일 경우 직전 학교에 체크할 것, 예) 고등학교 중퇴일 경우 ☐ 중학교

7. 흡연에 관련된 질문입니다.

7-1. 지금까지 평생 총 5갑(100개비)이상의 담배를 피운 적이 있습니까?	
☐ 아니요 (7번 문항으로 가세요). ☐ 예, 지금은 끊었음 (7-2번 문항으로 가세요) ☐ 예, 현재도 흡연 중 (7-3번 문항으로 가세요)	
7-2. 과거에 흡연을 하였으나 현재는 끊으셨다면	
금연 전까지 담배를 몇 년이나 피우셨습니까?	총 _____ 년
금연하기 전 평균 하루 흡연량은 몇 개비였습니까?	_____ 개비
7-3. 현재도 흡연을 하신다면	
몇 년째 담배를 피우시고 계십니까?	총 _____ 년
평균 하루 흡연량은 몇 개비였습니까?	_____ 개비

12. 귀하가 평생 동안 종사한 직업에 기간별로 아래 화학물질이나, 업종, 금속을 취급했을 경우 표시해 주시고 구체적인 직무내용을 기술해 주세요.

(1) 근무기간	(2)취급 화학물질	(3)취급금속	(4) 업종	(5) 구체적인 직무 내용	(6) 근무형태	(7) 근무시간
년 월 ~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/락카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 발지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 드라이클리닝 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월 ~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/락카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 발지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 드라이클리닝 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월 ~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/락카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 발지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 드라이클리닝 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월 ~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/락카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 발지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 드라이클리닝 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월 ~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/락카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 발지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 드라이클리닝 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
<보기> 근무년도를 기입	취급했던 화학물질 체크 (기타 화학물질은 기술)	취급했던 금속 체크 (기타 금속은 체크)	종사했던 업종 체크할 것 -방사선 : 방사선사, 비파괴검사 등 -심한 육체활동 : 직업적인 무체활동(운동선수 등)	직무를 최대한 자세히 기술	① 전일제, ② 파트제 ③ 시간제 ④ 자영업 ⑤ 자유계약	1일 평균 근무시간

12번 문항 추가(용지가 부족할 경우만 사용)

(1) 근무기간	(2)취급 화학물질	(3)취급금속	(4) 업종	(5) 구체적인 직무 내용	(6) 근무형태	(7) 근무시간
년 월~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/라카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 탈지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 도리아클라임 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/라카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 탈지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 도리아클라임 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/라카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 탈지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 도리아클라임 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
년 월~ 년 월	☐ 농약 ☐ 정착제 ☐ 코팅제 ☐ 페인트/라카/니스/도장 ☐ 절삭유 ☐ 윤활유 ☐ 세척제 ☐ 탈지제 ☐ 연료(석유류) ☐ 기타()	☐ 납 ☐ 수은 ☐ 카드뮴 ☐ 기타 ()	☐ 인쇄 ☐ 플라스틱/ 고무제조 ☐ 잉크/염료제조 ☐ 도리아클라임 ☐ 전기공 ☐ 방사선 관련 ☐ 용접 ☐ 심한 육체활동			
<보기> 근무년도별 기업	취급했던 화학물질 체크 (기타 화학물질은 기술)	취급했던 금속 체크 (기타 금속은 체크)	종사했던 업종 체크할 것 ·방사선 : 방사선사, 비파괴검사 등 ·심한 육체활동 : 직업적인 육체활동(운동선수 등)	직무를 최대한 자세히 기술	① 전일제, ② 교대제 ③ 시간제 ④ 자영업 ⑤ 자유계약	1일 평균 근무시간

13. 이전에 두부의상을 경험하였거나 의사진단을 받은 적이 있습니까? (☐ 네 ☐ 아니오)

13-1) 있었다면 그 시기는 언제입니까? _____ 년

14. 이전에 뇌출혈을 경험하였거나 의사진단을 받은 적이 있습니까? (☐ 네 ☐ 아니오)

14-1) 있었다면 그 시기는 언제입니까? _____ 년

〈운 영 진〉

용역수행기관 : 한양대학교 산학협력단

용역책임자 : 김 인 아(부교수, 의학박사, 한양대학교)

연 구 원 : 김 승 현(교수, 의학박사, 한양대학교)

김 미 경(교수, 이학박사, 한양대학교)

김 승 원(교수, 이학박사, 계명대학교)

김 영 서(조교수, 의학박사, 한양대학교)

오 기 욱(조교수, 의학박사, 한양대학교)

연구보조원 : 하 영 숙(연구 간호사, 한양대학교병원)

박 진 석(전공의, 박사과정, 한양대학교)

이 지 훈(전공의, 석사과정, 한양대학교)

이 수 진(전공의, 박사과정, 한양대학교)

박 수 진(박사과정, 한양대학교)

연구상대역: 이 유 진(연구위원, 산업안전보건연구원)

〈용 역 수 행 기 간〉

2016. 4. 1 ~ 2016. 10. 31.

본 용역은 산업안전보건연구원의 2016년도 위탁용역사업에 의한
것임

본 보고서의 내용은 용역책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

만성퇴행성신경질환 환자대조군 연구

(2016 - 연구원 - 896)

-
- 발 행 일 : 2016년 10월 31일
 - 발 행 인 : 산업안전보건연구원 연구원장 직무대리 김기식
 - 용역책임자 : 한양대학교 의과대학 김 인 아
 - 발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원
 - 주 소 : (681-230) 울산광역시 중구 종가로 400
 - 전 화 : (052) 703-0824
 - F A X : (052) 703-0831
 - Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
-