

디메틸포름아미드(dimethylformamide)에 의한 독성 간염 1례

계명대학교 동산의료원 산업의학과, 계명대학교 의과대학 예방의학교실

정인성 · 이충원 *

A Case of Dimethylformamide-induced Toxic Hepatitis

In Sung Jung, M.D., Choong Won Lee, M.D. *

Department of Occupational and Environmental Medicine,
Department of Preventive Medicine, Dongsan Medical Center,
Keimyung University *, Taegu, Korea

Abstract : Dimethylformamide is a solvent used extensively in the chemical industry. The effect of its exposure in human are not well documented. However, liver is the main organ afflicted after acute or chronic exposure. We report a patient with toxic hepatitis induced by dimethylformamide. His job was textile coating. He complained fatigue, alcohol intolerance, facial flushing and nausea. He had abnormally high serum aminotransferase level. The amount of urinary excretion of N-methylformamide was 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Possibilities of viral hepatitis, autoimmune hepatitis and alcoholic hepatitis were ruled out by his personal history and serological study. Liver function became normal after management for a month.

Key Words : Dimethylformamide, Toxic hepatitis

서 론

디메틸포름아미드는 일산화탄소와 디메틸아민의 반응에서 합성되는 무색의 투명한 액체로 약한 아민계 냄새(암모니아 냄새)를 내며, 물, 에테르, 알코올, 에스테르류, 케톤류, 염화탄화수소류, 방향족 탄화수소류에 용해된다. 용해력이 높아서 공업용 유기용제로 폴리우레탄 생산과 아크릴 섬유 및 약품 제조 등에 사

용된다. 그 외 섬유 염색, 페인트 제거제 제조, 코팅, 접착제 등에 이용된다[1].

디메틸포름아미드는 피부, 호흡기, 소화기를 통해 체내로 흡수되며 급성 혹은 만성 폭로 시 주된 표적기관은 간이다[2]. Luo 등[3]은 대만의 디메틸포름아미드 폭로 근로자를 대상으로 한 연구 결과에서 디메틸포름아미드의 폭로와 간기능 이상간의 용량-반응관계가 있었으며 B형 간염 보균 상태 혹은 체질량지수(BMI)는 간기능 이상과 임상적인 만성 간질환을 야기

하는데 있어 디메틸포름아미드와 상승작용이 있다고 보고하였다. 또한 나이, 음주량, 체질량지수, 혈중 콜레스테롤치를 보정한 경우에도 간 효소치가 노출군에서 유의하게 높다[4]. Redlich 등 [5]은 직업적으로 디메틸포름아미드의 폭로와 연관되어 지방간이 생긴다고 하였다.

디메틸포름아미드에 노출되었을 경우의 주된 증상은 복통, 메스꺼움, 구토, 어지러움, 두통, 식욕저하, 알코올 불내성 등이다. 작업중에 메스꺼움이나 복통 등의 소화기 증상은 용량이 증가함에 따라 호소율이 증가하며 남자에서 알코올 불내성의 발생빈도도 디메틸포름아미드의 양이 증가함에 따라 증가한다[6].

디메틸포름아미드의 파다 노출에 따른 소견은 간기능 장애 이외에도 이 물질이 인체 내에 축적되는 양에 따라 혈액응고와 혈소판에 영향을 주어 자혈장애를 일으킨다[7]. 또한, 아직 동물실험 연구에서 발암성에 대한 연관성은 미흡하나 디메틸포름아미드에 노출된 경우 고환암, 구강암, 인두암, 악성흑색종의 발생 빈도가 증가한다는 보고가 있다[8].

우리나라의 경우는 디메틸포름아미드의 사용실태와 간독성에 대한 연구가 있었으며 [9-11] 1994년과 1995년에 김수근과 최영호[12]나 김수근 등[13]에 의해 독성간염, 전격성 간염의 예들이 보고되었으나 대구지역에서는 아직 보고된 바가 없다.

이에 저자는 대구섬유공장의 코팅 부서의 근로자에서 발생한 디메틸포름아미드에 의한 독성간염 1례를 보고하는 바이다.

증례

환자 : 최 ○○, 35세 남자

주소 : 피로감

현병력 : 약 1년 전부터 주·야 교대로 근무하면서 소주 1잔만 먹어도 잘 취하고, 안면 홍조, 피로증상이 있어 개인병원에서 혈액학적인 간기능검사 및 초음파 검사를 실시하였으나 이상소견이 없어 별 치료 없이 지냈다. 3개월 전 눈의 피로감, 메스꺼움, 두통, 멀림 등의 증상이 있어 약물 치료 후 호전을 보였으며, 1개월 전 동일한 증상이 있어 ○○병원에서 몸살, 감기라

는 얘기 듣고 치료 후 호전이 있어 특별한 조치 없이 지내다 근로자 특수건강 검진상 간기능 이상 소견 보여 이에 대한 정밀검사를 위해 내원하였다.

과거력 : 특이 소견 없음

개인력 : 특이 소견 없음

직업력 : 해당 근로자는 전자제품(텔레비전 모니터) 생산 공정 중 조립 부서에서 3년간 근무 후 다른 회사의 조립 부서에서 3년 정도 근무하였으며 당시 하루에 1시간정도 도장작업을 하였고 교대작업 없이 9시간의 주간 근무하였다. 이 후 1998년 4월 1일자로 섬유가공업종의 섬유코팅부서인 현 근무지에 입사하여 주야 2교대로 주간 11시간, 야간 13시간 근무하였으며 근무시에 목장갑과 면마스크 외에는 보호구를 착용하지 않았다.

이학적 소견 : 환자는 건강검진 당시 피로감을 보인 것 외에는 특이 소견이 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소 12.9 g/dL, 적혈구용적치 36.5%, 백혈구 11,100개/mm³이었다. 간기능 검사상 AST 119 IU/L, ALT 123 IU/L, γ-GTP 217 IU/L, alkaline phosphatase 126 IU/L이었다. 소변 중 디메틸포름아미드의 대사산물인 N-메틸포름아미드는 검출되지 않았으며 툴루엔의 대사산물인 마뇨산은 0.983 g/dL이었다. 병력과 검사결과 상 유기용제에 의한 간기능 장애가 의심되어 2차 검사를 1개월 후 실시하여 AST 73 IU/L, ALT 317 IU/L, γ-GTP 187 IU/L, alkaline phosphatase 92 IU/L, 총빌리루빈 1.0, 직접빌리루빈 0.2 mg/dL이었으며 HBs Ag/Ab -/+ , HBe Ag/Ab -/- , anti-HCV -, antinuclear Ab -, ceruloplasmin 22.5 mg/dL, rheumatoid factor 10.5 IU/mL 였다. 면역 글로불린 G/A/M/D/E를 포함한 그 외 혈액학적 검사는 정상범위였다. 소변 중 N-메틸포름아미드는 300 μg/mL였으며 마뇨산은 2.037 g/dL였다.

상복부초음파 검사 : 간, 담도, 췌장은 정상이었다.

작업환경 측정 결과 : 코팅부서 작업시 발생되는 유해인자에 대한 공기중 노출 농도는 dimethylformamide 6.75248 ppm, formaldehyde 0.00165 ppm, TDI (toluene-diisocyanate) 0.00115 mg/m³, acetone 0.03401 ppm, acrylonitrile 불검출, ethylacetate 0.40632 ppm, trichloroethylene

0.01391 ppm, c-hexanone 0.44290 ppm, toluene 62.0276 ppm, xylene 0.02741 ppm으로 각각 노출 기준 미만으로 측정되었으나 혼합유기용제는 1.39978으로 노출기준인 1.07931을 초과하는 수준으로 측정되었다.

치료 및 병의 경과 : 디메틸포름아미드에 의한 간 독성으로 진단하여 작업금지 및 요양 조치를 취하였으며, 작업금지 15일 후 간기능 검사는 AST 31 IU/L, ALT 83 IU/L, alkaline phosphatase 78 IU/L이었다. 1개월 후 간기능 검사는 정상으로 회복되었으며 작업부서 전환 후 시행한 간기능 검사상 현재까지 정상범위로 유지되고 있다.

고 찰

독성 간염을 일으키는 화학물질의 종류는 많이 알려져 있으나 대부분의 경우에는 아직까지 정확한 발병기전이 알려진 것이 없다. 일반적으로 화학물질에 의한 간독성의 기전을 대사산물의 독성에 의하거나 특이체질반응에 의한 것으로 분류한다. 예로 내인성 독성 물질인 사염화탄소는 직접독성에 의한 간독성 반응을 일으키며 이는 폭로량에 비례하여 일어나고 결핵치료제인 isoniazid나 phenytoin과 같은 치료약제는 과민반응에 의하여 폭로량과 상관없이 간독성을 일으킨다 [14].

화학물질을 취급하는 근로자가 간기능의 이상 소견이 있을 경우에 원인 조사에서 직업성과 비직업성을 구분하기란 쉬운 작업은 아니다. 직업에 의한 간기능 이상 소견이 의심이 될 경우에는 간기능 이상 소견을 일으킬 수 있는 유해인자에 폭로되었는지에 대한 직업력, 작업 환경 측정 결과 및 폭로정도를 간접적으로 추정할 수 있는 생물학적 노출 지표 물질의 정량적 분석과 임상증상 및 검사 결과가 연관성이 있어야 하며 업무이외의 요인에 의한 발병이 아니어야 한다.

디메틸포름아미드는 1950년대에 동물실험 등을 통해 간독성 물질로 밝혀진 이후 1972년에 이 물질에 의한 급성 독성 간염이 폴리우레탄 코팅공정에 근무하던 근로자에서 발생[15]되면서 이 물질의 인간에 대한 독성 연구가 활발히 진행되어왔다.

본 증례의 근로자는 섬유가공업종의 코팅부서에서 근무하고 있었다. 섬유가공은 정련, 염색 등 제작 이후의 모든 물리적, 화학적 가공과정을 포함하는데 섬유 코팅 업종의 공정 내용은 주로 나일론이나 폴리에스터 천에 방수기공을 목적으로 한 코팅처리 공정이며 코팅 액의 배합, 코팅, 후가공, 검사, 포장의 순으로 진행된다. 코팅공정은 섬유 내부나 표면 위에 단량체를 중합시키거나 다른 소재를 피복(코팅)하는 과정이며, 코팅 액으로 폴리우레탄 수지가 널리 사용되고 습식코팅공정일 경우 디메틸포름아미드가 코팅액으로 사용된다. 이 근로자가 근무하고 있는 공장의 경우는 섬유코팅의 모든 공정이 같은 건물 안에 있었으며, 작업환경 측정상 dimethylformamide, formaldehyde, acetone, ethylacetate, trichloroethylene, c-hexanone, styrene, toluene, xylene 등에 노출되었다. 작업환경측정 시의 노출정도는 디메틸포름아미드의 공기중 농도는 노출기준 미만이었으나 이 물질을 포함한 혼합유기용제의 농도는 기준치를 초과하고 있었으며 작업시 유해물질에 대한 방독 마스크나 공업용 장갑 등의 보호구는 전혀 착용하지 않았다. Lauwery 등[16]의 연구에서 긴소매와 용제 불침투성 장갑이 호흡보호구 보다 디메틸포름아미드의 흡수를 막는데 중요하며 피부보호조치가 되지 않은 경우 디메틸포름아미드의 흡수량이 2배로 증가하였다. 그러므로 디메틸포름아미드의 공기중 농도가 노출기준 미만이라 하더라도 피부보호구를 전혀 착용하지 않았으므로 피부를 통한 흡수를 줄일 수 없어 폭로정도가 작업환경 측정과는 다소 차이가 있었을 것이다. 또한 작업장의 국소 배기장치가 근로자의 머리 위에 위치해 있어(Fig. 1) 공기의 이동경로를 고려할 경우 흡입기류가 호흡기를 거치고 배기구로 빠지도록 되어있어 유해물질의 폭로가 훨씬 가중될 수 있었다. 그러므로 근로자의 요중 N-메틸포름아미드를 측정하여 인체의 흡수정도를 추정할 수 있지만 이 근로자의 경우에는 간기능 이상을 처음 발견하였을 당시는 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 그러나, 이는 인체 내에서 디메틸포름아미드가 급격히 빨리 대사되어 작업 종료 후 4시간 이내에 절반 정도가 체외로 배설되고 하루가 지나면 체내에 남아있는 것이 없게 되므로 반드시 작업 종료 후 즉시 소변을 받도록 되어 있으나 건강검진을 행한 시기가 작업시작 후 2시간 이내이었으



Fig. 1. A close-up view shows the procedure of textile coating. Workers add solution that contains dimethylformamide, toluene, styrene, xylene, formaldehyde, toluene-diisocyanate, acetone, ethylacetate, trichloroethylene, c-hexanone, and so on.

므로 제대로 노출 정도를 반영할 수 없었다. 이 후 작업 종료 시의 시료에서 요중 N-메틸포름아미드가 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으므로 실질적인 노출 정도는 이 결과를 참고로 하여야 할 것이다.

디메틸포름아미드에 의한 간독성이 있을 경우의 임상증상은 알코올에 대한 불내성이 가장 먼저 오고 [15], 그 다음 폭로량이 높아지면 메쓰꺼움, 구토, 상복부 경련통 등의 증세가 나타나고[17], 혈장에는 간세포 용해 효소가 증가한다. 또한 알코올 불내성 소견이 있을 때 독성 간염의 발생이 높다[18,19]. 알코올 불내성 증상은 알코올과 알코올 탈수소효소에 대한 억제 효과에 의해 acetaldehyde의 축적에 의한 것으로 생각되어 진다[20-22]. 이전의 증례들에서는 대부분의 근로자들에서 디메틸포름아미드에 의한 간독성을 나타나는 것은 폭로된 후 1일에서 32주정도의 짧은 기간 내에 메쓰꺼움, 구토, 상복부 복통과 간비대가 있었으며[23] 이러한 증상을 경험한 근로자들에서 일부 혈청 aminotransferase의 증가와 황달이 있었다 [15]. 섬유 코팅 산업장의 근로자를 대상으로 실시된 연구에서도 36명(62%)이 혈청 aminotransferase가 증가하였으며, 이중 35명이 직접 디메틸포름아미드에 폭로된 근로자였고, 작업 전환 후 간기능이 정상으로 회복되었다[24]. 이 근로자의 경우 병력에서 1년 전 입사 후부터 잦은 피로감, 알코올 불내성 및 안면 홍조가 있었으며 별병 3개월 전부터는 메스꺼움 증상이 동반되면서 알코올 불내성 증상으로 금주를 하였다. 또

한 임상병리검사상 간기능 이상의 원인으로 비직업성인 바이러스성 간염이나 자가면역성 간질환을 배제할 수 있었으며 알코올에 의한 간기능 장애도 음주력, 임상병리검사 및 초음파 검사 결과를 고려하여 배제할 수 있었다. 또한 디메틸포름아미드에 의한 독성간염으로 진단하여 1개월간의 휴직 후 간기능이 호전되었고 이후 작업부서를 전환한 뒤 지속적 간기능 검사상 정상범위로 유지되는 것으로 보아 디메틸포름아미드에 의한 독성 간염임을 알 수 있다. 그 외에도 이 근로자와 동일 부서에서 근무하는 근로자에서도 이와 비슷한 소견을 관찰할 수 있었는데, 나머지 7명 중 3명이 간기능의 이상 소견을 보였으며, 그 중 1명은 외국 근로자로 입국 당시 간기능 정상 소견이었으나 입사한 지 2개월만에 AST 및 ALT가 각각 220 및 206 IU/L로 이상 소견이 있어 작업 부서를 전환하고 난 뒤 간기능이 향상되었으며, 2명의 경우는 당시 간기능의 저하 정도가 경미하여 부서전환은 하지 않고 보호구 착용을 시행하여 이 후 검사에서는 정상으로 회복되었다.

본 증례의 경우는 입사 후부터 지속적으로 증상이 있었으나 근로자가 본인이 취급하고 있는 물질 및 그로 인한 질병 발생에 대해 전혀 모르고 있었으므로 외래를 방문하였을 때에 증상의 원인을 조사하는 과정에서 직업과의 관련성을 고려할 수 있는 정보를 제공하지 못했으므로 병의 진행을 사전에 예방하지 못하고 별 치료 없이 지내다 정기적으로 실시하고 있는 근로자 건강 검진을 통해서 우연히 발견하게 된 경우이다. 또한 간독성을 취급하고 있는 사업장에서도 동일 부서 근무자중 반수에서 간기능 이상 소견을 보였으나 이에 대해 충분한 검토와 대책을 가지고 있지 않은 상태였다. 따라서 사업장에서 취급 물질에 대한 사전검토와 검토 결과로 유해한 물질에 대해서는 작업환경 개선을 통해 직업병의 발생을 줄일 수 있도록 하여야 하며 근로자도 본인의 취급 물질에 대한 인식과 직업병 발생을 예방하기 위해 보호구의 착용을 철저히 하도록 하여야 한다. 본 증례와 같이 디메틸포름아미드와 같은 강력한 간독성물질 취급부서에는 채용검진시 간기능에 대한 검사를 철저히 실시하여 만성 간질환자, 급성 활동성 간 질환자는 노출을 피해야 하고 B형 간염 바이러스 보유자나 음주를 전혀 못하는자(알코올 분해효소 결핍)는 배치하지 않도록 하여야 하며, 이러한 부

서에 배치된 근로자들에 대해서는 작업환경 측정과 생물학적 모니터링을 포함한 지속적인 간기능 관리가 이루어 져야 할 것이다. 또한 간기능 이상 소견을 보이는 환자의 원인 인자에 대한 검사를 실시하는 과정에서 직업적으로 간독성 물질을 취급하는지에 대한 조사가 있어야 할 것이며 의심되는 경우는 직업적인 폭로를 중단시킨 후 간기능의 호전 여부를 추적검사 하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Ellenhorn MJ: *Medical Toxicology-Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1674-7.
- Finkel AJ: *Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology*. 4th ed. Boston: John Wright; 1983.
- Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJ: Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J Occup Environ Med* 2001; **43**(5): 474-82.
- Antonio F, Francesca L, Stefania M, Tina Z: Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med* 1997; **32**: 255-60.
- Redlich CA, West AB, Fleming L, True LD, Riely CA: Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology* 1990; **99**: 748-57.
- Cai S-X, Huang M-Y, Ikeda M: Occupational dimethyl-formamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; **63**: 461-8.
- Amatimaggio F, Calistri S, Ventura F, Margheri M, Niglio F, Perico A, et al.: Acute dimethylformamide poisoning: a case report. 1998; **89**(6): 533-7.
- Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE: Testicular cancer, dimethylformamide and leather tanneries. *Lancet* 1990; **336**: 1253-4.
- 강성규, 장재연, 이경용, 정호근: 디메틸포름아미드에 의한 간기능 장해에 관한 연구. *대한산업의학회지* 1991; **3**(1): 58-64.
- 김기웅, 최병순, 강성규, 문영한: 합성피혁제조업체 근로자들에 있어서 N-methyl formamide 배설속도에 관한 연구. *대한산업의학회지* 1999; **11**(1): 106-12.
- 한국산업안전공단: 우리나라 dimethylformamide 노출 실태 및 건강장해에 관한 조사 보고서. 1999.
- 김수근, 최영호: 작업장에서 디메틸아세트아미드에 폭로되어 발생한 독성간염 1례. *산업보건* 1994; **72**: 2-6.
- 김수근, 이수근, 정규철: 디메틸포름아미드 폭로가 원인으로 추정되는 전격성 간염 1례. *대한산업의학회지* 1995; **7**(1): 186-90.
- Ladou J: *Occupational and Environmental Medicine*. 2nd ed. Connecticut: Simon & Schuster; 1997. p.341-2.
- Potter HP: Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Arch Environ Health* 1973; **27**: 340-1.
- Lauwerys R, Kivitis A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet J P, et al.: Biologic surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; **45**: 189-203.
- Lyle WH, Spence TWM, McKinney VM, Duckers K: Dimethylformamide and alcohol intolerance. *Br J Ind Med* 1979; **36**: 63-6.
- Chivers CP: Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide [letter]. *Lancet* 1978; **1**: 331.
- Yonemoto J, Suzuki S: Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; **46**: 159-65.
- Eben A, Kimmerie G: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int*

- Arch Occup Environ Health* 1976; **36**: 243-65.
21. Hanasono GK, Fuller RW, Broddle WD, Gibson WD: Studies on the effects of N,N-dimethylformamide on ethanol and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; **39**: 461-72.
22. Eckey R, Gohringer H: Untersuchungen zur pathophysiologie der alkoholin-toleranznach dimethylformamid-exposition. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed Umweltmed* 1994; **34**: 211-6.
23. Reinl W, Urban HJ: Erkrankungen durch dimethylformamide. *Int Archiv Gewerbeopathol Gewerbehyg* 1965; **21**: 333-46.
24. Redich CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA: Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Occup Ann Intern Med* 1988; **108**: 680-6.