

디메틸포름아미드 노출 후 발생한 독성 간염 1례

계명대학교 의과대학 동산의료원 응급의학교실

주명돈 · 손유동 · 최우익

A Case of Toxic Hepatitis after the Exposure of Dimethylformamide

Myeong Don Joo, M.D., You Dong Sohn, M.D., Woo Ik Choi, M.D.

Dimethylformamide (DMF) is a major solvent predominately used in synthetic leather and electrical equipment production. The effects of DMF exposure in humans are not well known or documented in the medical literature. We present a case of an electrical factory worker who underwent frequent exposure to DMF while making film. The patient complained of abdominal pain, nausea, vomiting and presented with hepatotoxicity serologic evaluation consistent with prior reports in people exposed to DMF. The possibility of viral, drug induced and alcoholic hepatitis were ruled out from his history and serological studies. The patient was eventually diagnosed as having a DMF induced toxic hepatitis and was managed with supportive care and hepatotonics. The clinical presentation and management of DMF induced toxic hepatitis were reviewed with the current literature.

Key Words: Toxic hepatitis, Dimethylformamide, Abdominal pain

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

서 론

디메틸포름아미드(Dimethylformamide, 이하 DMF)는 합성 피혁 혹은 수지 제조공장에서 널리 쓰이는 유기용제로, 인체에는 독성간염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 수지나 폴리머를 쉽게 녹여, 극성 폴리머의 용제로 널리 쓰인다. 이외에도 보호코팅, 접착제, 필름과 인쇄용 잉크의 보조용제로 사용 된다¹⁾.

DMF가 인체에 미치는 영향은 피부, 호흡기, 소화기를 통해 체내에 흡수되며 급성 혹은 만성 노출시 주된 표적기관은 간이며, 비특이적 급성 간독성(hepatotoxicity)을 유발하는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한, 동물실험을 통한 연구 결과들도 직접적인 간독성의 원인으로 많이 보고되었다^{3,4)}.

최근 저자들은 평소 별다른 간질환의 병력이 없고, 다른 독성 물질에 노출된 적이 없던 DMF 취급 근로자에서 발생한 독성 간염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 평소 건강하게 지내던 47세 남자로 전자부품공장의 생산부서에 속하여 필름 제조 공정 중 DMF를 취급하였다. 환자의 작업력은 DMF 작업공정에서 약 10개월 정도 근무하였고, 환기장치가 없는 밀폐된 필름 제조 공정실에서 하루 1시간에서 2시간정도 작업하였으며, 그 외 시간은 공정실에 있지 않았다. 과거력에서 술은 전혀 마시지 않았고, 약물 복용력도 없었으며, 내원 한 달 전 회사에서 실시한 근로자 특수 건강 검진 상에서도 특이한 소견은 없었다.

환자병력에서 내원 4일전과 3일전 얼굴에 흐른 땀에 의해 방독면과 안면사이에 생긴 틈으로 제대로 밀착되지 않은 상태에서 평소보다 많은 시간동안 DMF를 흡입하였고, გადა 노출 다음 날부터 오심과 구토를 동반한 위장관 증상과 함께 복통이 발생하여 개인병원에서 치료를 받았으나 증상 호전이 없어 추가적인 검사 및 치료를 위해 본원 응급실로 전원 되었다. 또한 같은 조원으로 근무하였던 동료 근로자는 같이 흡입한 후 가벼운 위장관 증상으로 타원에서 대증

책임저자: 최 우 익

대구광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 동산의료원 응급의학교실

Tel: 053) 250-7890, Fax: 053) 250-7028

E-mail: emtaegu@dsmc.or.kr

접수일: 2006년 6월 19일, 1차 교정일: 2006년 6월 20일

게재승인일: 2006년 9월 6일

처치를 받은 후 호전되었다고 한다.

내원 당시 환자는 급성 병색이었으며 생체징후는 혈압은 130/80 mmHg, 맥박은 분당 60회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36℃로 안정적이었고, 이학적 검사상 상복부 압통이 되는 특이 소견이 없었다.

내원 당시 실시한 말초 혈액 검사상 혈색소 12.8 g/dL, 헤마토크릿 42.8%, 백혈구 14,170/mm³(중성구가 66.7%), 혈소판 208,000/mm³이었으며, 간기능 검사에서 총빌리루빈 1.2 mg/dL, AST/ALT 31/25 IU/L, 크레아틴키나아제(creatin kinase)/미오글로빈(myoglobin) 97/30 IU/L로 정상범위였다. 간염바이러스 표지자는 HBsAg (-), anti-HBs (+), IgM anti-HBc (-), anti-HCV (-), HCV RNA (-), IgM anti-HAV (-) 이었다.

흉부 및 복부 방사선 검사에서 특이소견은 없었고, 복부 컴퓨터 단층 촬영 검사에서도 지방간이외에는 특이소견은 없었다.

환자는 응급실에서 수액공급 및 대증치료를 시작하며, 경과 관찰 중 1일후부터 크레아틴키나아제 및 미오글로빈의 상승이 나타났고, 이어 AST, ALT의 증가 소견 보여, DMF 독성물질 흡입에 의한 횡문근융해 및 급성 독성 간염으로 추정 진단하여 근접 관찰 및 감시를 위해 응급의학과로 입원하였다.

이후 입원 3일째 까지 지속적인 간기능 효소와 근육효소의 증가소견이 있었고(Table 1), 입원 4일 제부터 하강 소견 보였고, 입원 11일째 시행한 혈액 검사에서 정상범위였으며, 그 이후 특별한 합병증 없이 퇴원 후 지금까지 외래 추적관찰중이다.

고 찰

DMF는 1893년 일산화탄소와 디메틸아민을 반응시켜 처음으로 합성한 화학물질로서 무색 또는 연한 황색을 띠고 약한 암모니아 냄새를 내는 아민계의 흡습성 액체로서, 물, 에테르, 알코올, 에스테르류, 케톤류, 염화탄화수소류, 방향족 탄화수소류에 용해되는 매우 안정성이 높은 용제이다.

외국에서는 1970년대 들어 폴리우레탄 코팅공장 등에서 DMF 급성 간염과 함께 다수의 근로자에서 간기능 장애가 보고되었고⁵⁾, 이후 다수의 역학조사들에서 DMF 노출형태와 노출농도에 따른 간기능이상과 그 관련성이 연구되어 왔다⁶⁾. 국내에서는 1991년 DMF에 의한 간기능장애에 대한 연구가 시행되었고⁷⁾, 1999년 DMF가 원인일 것이라고 추정되는 전격성 간염 1예의 보고 외 독성간염에 대한 국내 문헌보고는 많지 않다⁸⁾.

DMF는 호흡기와 피부 그리고 소화기를 통해서 흡수되며, 인체에 미치는 영향으로는 가장 먼저 알코올에 대한 불내성이 나타나고, 지속적으로 노출량이 많아지면 구역, 구토, 상복부 경련통 등의 증세가 나타나고, 혈장에는 크레아틴키나아제, 미오글로빈과 같은 근육관련 효소 및 간기능 효소가 증가한다^{5,9,10)}. 일반적으로 간기능 효소의 증가는 일단 흡수된 DMF는 체내에 균등하게 분포되지만 노출 후 영향을 받는 장기는 간과 위장관이며, 이 중에서 주 표적기관은 간이다. 인체에 흡수된 DMF는 간에서 미세소체효소(Lysosomal enzyme)의 작용으로 소변으로 배설되며, 최종 대사 물질은 N-Hydroxymethyl-N-methyl-formamide(이하 HMMF)와 N-Methylformamide(이하

Table 1. Summary of the biochemical analysis

	Admission day						
	1	2	3	4	6	7	11
AST* (IU/L)	31	135	236	427	137	46	36
ALT† (IU/L)	25	58	147	424	319	202	99
Total Bil. ‡ (mg/dl)	1.2	1.9	2.6	3.5	1.2	1.1	0.8
Direct Bil.(mg/dl)	0.4	0.7	1.1	1.7	0.6	0.4	0.2
Creatine kinase	97	2306	1605	1303	679	138	40
Myoglobin	30	241	105	54	23	38	15
NMF § (μg/ml)		0.00			0.00		
Hippuric acid (mg/L)					0.01		
Methylhippuric acid (mg/L)					0.00		
Malic acid (mg/L)					0.03		
Total trichloride (μg/ml)					0.00		

*AST: Aspartate aminotransferase

†ALT: Alanine aminotransferase

‡Bil: Bilirubin

§NMF: N-methylformamide

NMF)가 17~24%를 차지하며, 그 외 Formamide 13%, N-acetyl-S-(N-Methylcarbamoyl)cysteine 등으로 대사된다^{11,12)}.

현재 우리나라에서는 노동부 고시(제97-56호)에 DMF를 유해물질로 규정하고 미국 산업위생사협의회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)가 정한 1일 8시간 작업시 공기 중 노출농도에 대한 시간 가중평균치 10 ppm(30 mg/m³)를 공기중 노출기준으로 적용하고 있으며, 소변중 대사물질인 NMF는 생물학적 노출지표로서 40 mg/L를 채택하여 근로자에 대한 노출 정도를 평가하고 있다.

Yonemoto와 Suzuki¹³⁾는 DMF 노출과 소변의 NMF는 좋은 상관관계를 보여, 소변 중의 NMF측정은 DMF 노출 지표로서 유용하다고 하였다. 또한 Krivanek 등⁹⁾에 의하면 DMF는 흡입 수 시간 내에 NMF로 대사되어 소변으로 배설되고 반복 노출에 따라 누적되지는 않는다고 하였다. DMF의 반감기는 3~4시간으로 매우 짧은 편이며, 환자의 소변에서 정량적으로 측정하여 인체의 흡수정도를 추정할 수 있지만, 본 증례의 경우에는 내원 48시간 후 측정된 요중 NMF의 농도는 0 µg/mL 이었다. 그러나 이는 인체 내에서 DMF가 급격히 빨리 대사되어 4시간 이내에 절반 정도가 체외로 배설되고 하루가 지나면 체내에 거의 남아 있지 않기 때문에 측정에 어려움이 있었다.

DMF로 인해 발생한 독성 간염에 대한 치료는 명확하게 정립되지 않았지만 일반적으로 아세트아미노펜 중독 치료에 사용되는 아세트시스테인이 간독성을 일으키는 물질로 인한 전격성 간부전 치료에 유용하다는 보고는 있지만¹⁴⁻¹⁷⁾, 아세트시스테인의 유용성에 대해서는 보다 많은 검증이 필요하리라 생각된다. 또한, 본 증례보고의 제한점으로 DMF의 특성으로 인해 노출 당시의 정확한 DMF의 농도를 알 수 없기에, 작업자의 방독면 위치에 개인 시료 채취기를 근무 시간동안 부착하게 하여 DMF를 포집하고, 작업 시작 전과 작업이 끝난 후, 익일 기상 직후의 소변을 연속적으로 채취하여 공기중의 농도와 요중 NMF 농도를 비교해본다면 좀 더 DMF 노출량과 독성 간염의 상관관계를 명확히 할 수 있으리라 생각한다.

결론적으로, 본 증례에서 저자들은 비특이적 위장관 증상과 함께 작업력, 작업장의 환경과 암모니아와 유사한 냄새 등의 병력을 통해 DMF 노출이 의심되면, 진단을 위해서는 내원 초기에 요중 NMF 수치를 측정해야 할 뿐만 아니라 바이러스성 간염과 같은 혈청학적인 검사 및 크레아티닌, 아제, 미오글로빈을 포함한 간기능 수치를 지속적으로 추적 검사하면서, 초기부터 적극적인 치료를 시행하고, 독성 간염 및 전격성 간부전과 같은 합병증을 염두에 두고 대비한다면 좋은 치료 결과를 얻을 수 있으리라 생각한다.

참고문헌

1. Ellenhorn MJ. Medical Toxicology and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p.1674-7.
2. Finkel AJ. Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology. 4th ed. Boston: John Wright; 1983.p.385-92.
3. Lundberg I, Ekdahl M, Kronevi T, Ljdums B, Lundberg S. Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. Environ Res 1986;40:411-20.
4. Lundbergh I, Lundberg S, Kronevi T. Some observations on dimethylformamide hepatotoxicity. Toxicology 1981;122:1-7.
5. Potter HP. Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. Arch Environ Health 1973;27:340-1.
6. Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T. Liver function alternations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. Am J Ind Med 1997;32:244-60.
7. Kang SK, Jang JY, Rhee KY, Chung HK. A Study on the liver dysfunction due to dimethylformamide. Korean J Occup Environ Med 1991;3(1):58-64.
8. Heo JH, Lee KI, Han SG, Kim HJ, Pai YM, Whang YH, et al. A case of fulminate hepatitis due to dimethylformamide. Korean J Gastroenterol 1999;34:547-50.
9. Lyle WH, Spence TWM, McKinnelley WM, Duckers K. Dimethylformamide and alcohol intolerance. Br J Ind Med 1979;36:63-6.
10. Araki M, Shen D, Higuchi I, Takagi A, Goto K, Sugita H. DDB suppresses the rate of release of creatine kinase from muscle accelerated by dimethylformamide in vitro. Biomed Res 1986;7:187-90.
11. Krivanek ND, McLaughlin M, Fayerweather WE. Monomethylformamide levels in human urine after repetitive exposure to dimethylformamide vapor. J Occup Med 1978;20:179-82.
12. Mraz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Fleck J. Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide. Toxicol Appl Pharmacol 1989;98:506-16.
13. Yonemoto J, Suzuki S. Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite methylformamide, in urine of workes. Int Arch Occup Health 1980;46:159-65.
14. Harrison PM, Wendon AE, Grimson AE. Improvement by N-acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1991;324:1852-7.
15. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure. A prospective

- controlled trial. BMJ 1991; 303:1026-9.
16. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rukacm BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med 1988;319:1557-62.
17. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. Hepatology 1994;19:1407-13.