

VIII 가슴기살균제 연관 천식

박취용¹, 나승원²

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 중환자학과, ²울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과

Humidifier disinfectant (HD)-related lung injury (HDLI) is a severe form of toxic inhalational lung parenchymal damage noted in individuals who were exposed previously to specific guanidine-based compounds utilized to disinfect domestic humidifiers in South Korea. In addition to HDLI, further studies have also identified increased risk for airway injury in those exposed to HD. HD-related bronchial asthma (HDA) is defined to have airway diseases without pulmonary parenchymal damage on radiologic image. In our study, 70 HDA patients were compared with 79 patients having pre-existing asthma without known exposure to HD. The mean values of DLco% (81.9% vs. 88.6%; $p=0.021$) and FVC% (83.2% vs. 89.9%; $p=0.018$) were significantly reduced in the HDA group. The reduction in DLco in patients with HDA as compared to asthmatic patients without HD exposure was partially mediated by decreased FVC. We concluded that monitoring DLco can be useful for identifying HD-induced damage of airway and surrounding interstitial tissue or lung parenchyma, even if radiographic image is normal, in patients whose exposure to HD was previously documented.

Key Words: Humidifier disinfectant, Asthma, Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLco)

Corresponding author: Seung Won Ra, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: docra@uuh.ulsan.kr

1. 서론

가슴기살균제 관련 폐손상(humidifier disinfectant lung injury, HDLI)은 2006년부터 국내에서 보고된 poly-hexamethylene guanidine (PHMG), oligo (2-[2-ethoxy]ethoxyethyl) guanidinium chloride (PGH), 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMIT) 또는 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MIT) 등의 특정 가슴기 살균제(humidifier disinfectant, HD) 성분에 노출된 사람에게 발생하였다^{1,2}. HDLI는 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis, HP) 등 다른 간질성 폐질환과 구별할 수 있는 말단 기관지 및 폐포에서 섬유화가 동반한 급속 진행성 중증 간질성 폐질환이며 2020년 3월까지 약 480명의 가슴기살균제 노출자가 HDLI로 인정받았다³⁻⁶.

이전에는 흉부 영상검사에서 HDLI의 특징적인 소견이 증명되지 않는 경우 가슴기 살균제 피해자로 인정받지 못하였으나 『가슴기살균제 피해구제를 위한 특별법(‘17.8 시행)』중 가슴기 살균제 건강피해 및 인정기준 등에 관한 고시가 일부 개정되면서 가슴기 살균제 피해 신청인 중 HD 노출과 관련하여 새로 발병하거나 악화된 천식질환이 증명된 경우 흉부 영상검사에서 손상된 소견이 없더라도 가슴기 살균제 피해자로 인정받게 되었다⁷.

그러나 가습기 살균제 연관 천식(humidifier disinfectant-related asthma, HDA)의 특성은 전형적인 천식과는 다를 것으로 예상되며 서로 감별이 필요할 것으로 생각되어 HD에 노출된 적이 없는 전형적인 천식 대조군과 비교하여 임상특성과 폐기능검사(pulmonary function test, PFT)의 어떤 지표가 차이가 나는지 알아보고자 하였다.

2. 방법

HDA는 가습기살균제 피해구제위원회에서 『환경부고시 제2018-166호』의 기준에 따라 심의하여 인정되었다. 요약하면 HD 노출이 증명된 사람 중에 노출기간 또는 노출중단 2년 이내에 새로이 천식으로 진단되거나 치료받은 경우이거나 이전에 천식이 진단되었다고 하더라도 노출기간 동안 천식이 더 중증으로 악화된 경우 HDA로 인정되었다. 성인의 경우 의무기록 등을 통해 다른 원인으로 발생되었거나 악화된 것을 확인하는 경우 천식질환 건강피해 인정에서 배제하였다⁷.

HD에 노출되지 않은 천식환자는 울산대학교병원에서 기관지 유발 검사(bronchial provocation test, BPT)를 통해 기관지 과민성(airway hyper-responsibility, AHR)이 증명된 천식 환자를 후향적으로 모집하였다.

HDA로 인정된 피해자의 정보는 피해자 또는 가족이 판정을 위해 한국환경산업기술원(Korea Environmental Industry & Technology Institute, KEITI)에 제출한 의무기록을 기초로 하여 후향적으로 forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) 및 diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLco), forced expiratory flow at 25~75% of the FVC (FEF_{25~75%}), lung volume, BPT, 흉부영상검사의 결과 및 검사시점의 나이, 성별, 체중, 키에 대한 정보를 수집하였으며 환경노출등급, 환경노출지표, 흡연력에 대한 정보는 환경노출조사 결과지를 기초로 하여 수집하였다. HD에 노출되지 않은 천식환자의 정보는 의무기록 및 흉부영상 판독지, PFT 검사보고서를 참조하여 수집하였다.

HDA의 PFT 측정값은 판정을 위해 제출된 정보를 참조하였으나 예측값 기준이 병원별로 상이한 경우 제출된 자료에서 PFT 예측치를 통일하였다. HDA와 HD 비노출군 비교연구를 수행하여 양 군의 기본특성 및 PFT 결과를 교차분석 또는 T 검정으로 비교하였고 HD 노출이 DLco에 미치는 연관성을 평가하기 위해 다중 선형 회귀 분석을 하였으며, 매개변수를 확인하기 위한 회귀경로분석을 위해 Sobel 검정을 하였다⁸⁻¹⁰.

3. 결과

HDA로 인정된 피해자 298명에서 만 19세 이상 170명의 성인을 대상으로 하였다. 이 중 피해 구제 신청 시 제출된 의무기록에서 DLco 측정값을 찾을 수 없었던 60명을 제외하였고, 흉부단층촬영(computed tomography, CT) 결과 ILD가 확인되어 이전 조사에서 HDLI로 인정된 2명도 제외하였다. 흡연에 의한 영향을 최소화하기 위해 흡연력이 있다고 기록된 38명을 제외하여 최종적으로 70명을 HDA군으로 설정하였다^{11,12}.

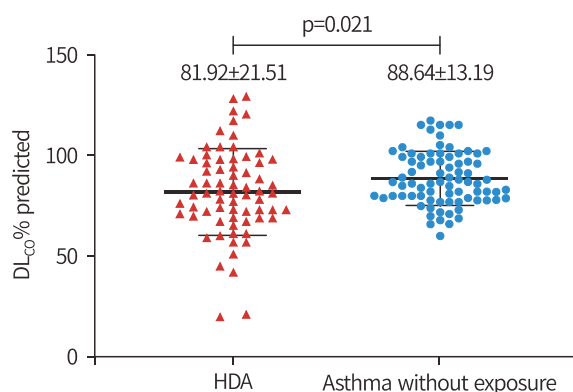
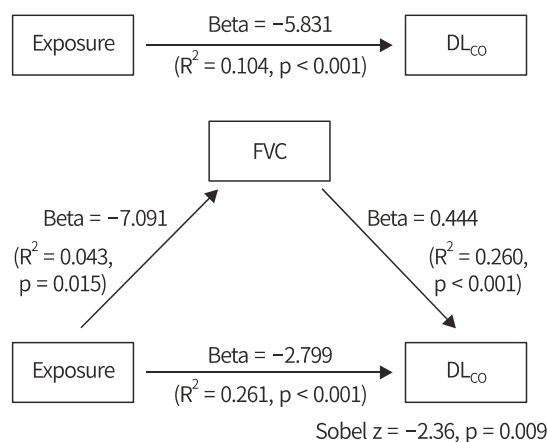
HD에 노출되지 않은 천식군(비노출 천식군)은 2014년부터 2019년까지 울산대학교병원에서 BPT로 AHR이 증명된 성인 천식 환자 305명을 대상으로 하였다. 이 중 DLco 결과가 없는 114명, 외국인 3명, 가습기 살균제 노출력이 있는 1명을 제외하였다. 또 의무기록을 조사하여 PFT 검사 시점에 시행한 흉부영상검사를 검토하여 천식 이외의 동반된 폐질환이 PFT 결과값에 영향을 미쳤을 것으로 생각되는 42명은 제외하였으며 HDA군과 동일하게 흡연력이 있다고 기록된 66명을 제외하여 총 79명을 HD 비노출 천식군으로 설정하였다¹³⁻¹⁷.

나이는 HD 비노출 천식군이 더 많은 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았고($p=0.051$), 성별, 체질량지수(body mass index, BMI) 등은 양 군 간의 차이를 보이지 않았으며 FEV₁%, FEF_{25~75%}%, DLco/VA%, RV/TLC% 등의 다른 폐기능검사 지표에서도 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. DLco% 평균값은 HDA와 HD 비노출 천식군에서 각각 81.9%, 88.6%로 HDA군에서 감소되어 있는 소견을 보였고($p=0.021$), FVC%도 감소되어 있었다($p=0.018$)(Table 1, Figure 1).

Table 1. Baseline characteristics of never-smoking with or without exposure to HD

Characteristics	HDA (n=70)	Asthma without exposure to HD (n=79)	p value
Age (mean±SD)	46.6±15.3	51.8±16.9	0.051
Sex - male, n (%)	17 (24.3%)	14 (17.7%)	0.325
BMI	24.4±4.3	25.1±4.0	0.293
FEV ₁ /FVC (%)	73.1±13.8	70.6±9.0	0.195
FVC% predicted	83.2±17.5	89.9±16.4	0.018
FEV ₁ % predicted	75.8±22.1	79.7±15.5	0.208
FEF _{25~75%} % predicted	66.1±36.3	56.21±22.65	0.099
DLco% predicted	81.9±21.5	88.6±13.2	0.021
DLco/VA%, (n)	101.5±21.8, (53)	102.6±14.1, (79)	0.748
TLC% predicted, (n)	93.6±13.1, (32)	98.7±20.5, (15)	0.388
RV/TLC (%), (n)	36.2±15.7, (32)	32.4±10.7, (15)	0.403
BPT positive%, (n)	56%, (14/25)	100%, (79/79)	N/A

HD: humidifier disinfectant; HDA: humidifier disinfectant-related asthma; SD: standard deviation; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; FEF_{25~75%}: forced expiratory flow at 25~75%; DLco: diffusing capacity of the lung; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; BPT: bronchial provocation test; N/A: not applicable.

**Figure 1.** Diffusing capacity of study subjects. Plots indicate individual data points and mean±SD of DLco% predicted (horizontal line and vertical bar). p value for t-test (p=0.021). DLco: diffusing capacity of the lung; HDA: humidifier disinfectant-related asthma.**Figure 2.** Regression pathway analyses. FVC accounts for approximately 52.9% of the relationship between exposure and DLco. The p values shown are for one-tailed probability, after adjustment for BMI. DLco: diffusing capacity; FVC: forced vital capacity.

HD 노출여부가 DLco에 미치는 연관성을 평가하기 위해 BMI를 포함하여 다중 선형 회귀 분석하였을 때, 베타 계수 값 -5.831 로 HDA군이 HD 비노출 천식군에 비해 DLco% 감소를 보였다(Figure 2). 단변수 분석에서 양 군 간에 통계학적 차이를 보인 FVC%를 포함하여 시행한 다중선형회귀분석에서 HD 노출여부에 의한 FVC% 감소는 확인되었으나 DLco%에 대한 통계학적 유의성이 없어지는 결과를 보였다. 이상의 분석결과로 HD 노출 여부와 DLco% 사이에 FVC%가 매개변수로 작용하고 있는 것은 아닌지 의심할 수 있었고 매개변수로서 FVC%의 유의성을 평가하기 위해 Sobel 검정을 사용한 회귀경로분석을 하였다⁸⁻¹⁰. FVC가 중요한 매개변수로서 HD 노출과 DLco 두 변수 간의 분산의 약 52.9% 영향을 미치고 있는 것이 확인되었다. 이는 가슴기 살균제 노출이 DLco에 직접적인 영향만이 아니라 FVC 감소를 통한 간접적인 영향도 있음을 시사한다(Figure 2).

4. 고찰

HD에 노출되면 천식 위험을 증가시키고 이전에 천식 병력이 있는 환자에서는 증상이 악화될 수 있다고 보고되었다¹⁸. 이러한 선행 연구결과로 인해 HDA도 가슴기살균제 피해로 인정받을 수 있는 근거가 되었지만 HD 노출력이 없는 일반 천식과의 감별이 가능한 지표가 필요하게 되었다. 본 연구를 통해 DLco% 및 FVC% 평균값이 HDA군에서 일반 천식 환자군보다 유의하게 감소되어 있음이 확인되었고, 회귀경로분석에서 FVC% 감소가 부분적으로 DLco% 감소를 매개했다. 성인 HDLI 환자를 대상으로 분석한 연구에서 FEV₁, FVC가 감소되어 있지만 시간이 지나면서 환자의 54%는 정상 범위로 회복된 반면 DLco%는 80% 이상으로 정상화되지 않았다¹⁹. 소아 HDLI 환자를 대상으로 하는 코호트 연구에서도 FVC%가 HD 비노출 소아에 비해 감소된 소견을 보였으나 추적 관찰한 결과 정상 범위까지 회복되었지만 DLco%는 정상 범위까지 회복되지 않았다²⁰. HD와 관련이 없는 전형적인 천식환자는 폐쇄성 환기장애가 심하지 않고 증상이 경도이면 DLco가 정상이거나 증가한다고 보고되고 있으며, 다른 DLco가 감소하는 폐 질환들과 감별점이 되고 만약 천식환자에서 DLco가 감소되어 있다면 다른 질환이 동반된 상태를 의심하는 단서가 된다²¹⁻²³.

본 연구에서 저자들은 폐 영상검사에서 HDLI의 소견이 관찰되지 않는 HD 노출자에서 기도 및 주변 폐 손상 여부를 확인하는 지표로 DLco측정을 제안하며 일반 천식 환자와 HDA와의 감별 기준이 될 가능성을 제시하였다.

References

1. Park D, Leem J, Lee K, Lim H, Choi Y, Ahn JJ, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants. *Environ Health* 2014;13:70.
2. Cheon CK, Jin HS, Kang EK, Kim HB, Kim BJ, Yu J, et al. Epidemic acute interstitial pneumonia in children occurred during the early 2000s. *Korean J Pediatr* 2008;51:383-90.
3. Paek D, Koh Y, Park DU, Cheong HK, Do KH, Lim CM, et al. Nationwide study of humidifier disinfectant lung injury in South Korea, 1994-2011. Incidence and dose-response relationships. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1813-21.
4. Korea Environmental Industry and Technology Institute. Comprehensive portal for humidifier disinfectant damage support [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.healthrelief.or.kr/home/content/stats01/view.do>.
5. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:314-24.
6. Yoon HM, Lee E, Lee JS, Do KH, Jung AY, Yoon CH, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease: Computed tomographic features, histopathologic correlation and comparison between survivors and non-survivors. *Eur Radiol* 2016;26:235-43.
7. Ministry of Environment. Special act on remedy for damage caused by humidifier disinfectants. Sejong: Ministry

- of Environment; 2017.
8. Sobel ME. Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociol Methodol* 1982;13:290-312.
 9. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173-82.
 10. Ditlevsen S, Christensen U, Lynch J, Damsgaard MT, Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable. *Epidemiology* 2005;16:114-20.
 11. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1504-10.
 12. Sansores RH, Pare PD, Abboud RT. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:951-8.
 13. Wang JS. Relationship of carbon monoxide pulmonary diffusing capacity to postoperative cardiopulmonary complications in patients undergoing pneumonectomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19:437-46.
 14. Espiritu JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med* 2003;97:606-11.
 15. Theuvs JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, Kwa SL, Boersma LJ, Hart GA, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: a follow-up study. *J Clin Oncol* 1999;17:3091-100.
 16. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1179-87.
 17. do Pico GA, Wiley AL Jr, Rao P, Dickie HA. Pulmonary reaction to upper mantle radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1979;75:688-92.
 18. Yoon J, Lee SY, Lee SH, Kim EM, Jung S, Cho HJ, et al. Exposure to humidifier disinfectants increases the risk for asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1583-6.
 19. Huh JW, Hong SB, Do KH, Koo HJ, Jang SJ, Lee MS, et al. Inhalation lung injury associated with humidifier disinfectants in adults. *J Korean Med Sci* 2016;31:1857-62.
 20. Cho HJ, Lee SY, Park D, Ryu SH, Yoon J, Jung S, et al. Early-life exposure to humidifier disinfectant determines the prognosis of lung function in children. *BMC Pulm Med* 2019;19:261.
 21. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004;125:446-52.
 22. Stewart RI. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. *Chest* 1988; 94:332-6.
 23. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 1994;105:1426-9.