

부신기능 부전증과 동반된 혼합 유기용제에 의한 말초신경병증 - 증례보고 -

김기찬, 정호중, 노경환, 김진하*, 안재두**

고신대학교 의학부 재활의학과 및 산업의학과*, 동의의료원 재활의학과**

Peripheral Polyneuropathy by Mixed Organic Solvents with Adrenal Insufficiency in Glue-Working : A Case Report

Ghi Chan Kim, Ho Joong Jeong, Kyung Hwan Roh,
Jin Ha Kim*, and Jae Doo Ahn**

Department of Rehabilitation Medicine, *Occupational and Environmental Medicine,
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Department of Rehabilitation Medicine, Dong Eui Hospital, Busan, Korea

Abstract

N-Hexane which is contained within organic solvents is produced by cracking of crude oil and subsequent fractional distillation, but also from natural gas and coal. Its main use was for oil seed extraction, producing in the rubber industry, in glues (e.g. in the shoe industry), and as solvent in paints, lacquers, and printing ink. Most often n-hexane is mixed with other solvents. We experienced a patient with peripheral polyneuropathy due to chronic exposure of mixed solvents combined with mental deterioration owing to adrenal insufficiency. He had occupational history of dealing with adhesives containing n-hexane over 30 years and suffered from muscle wasting and weakness of all extremities and difficulty of independent ambulation for 2 years. He also had taken herb medications for 3 years intermittently. He had mental deterioration, hyponatremia and low cortisol level in plasma. After rehabilitation program, motor weakness of his lower limbs improved to good degree and mental deterioration was recovered according to correction of hyponatremia following steroid therapy.

Key words: n-Hexane, Organic solvent, Polyneuropathy, Adrenal insufficiency.

서론

1960년대부터 시작된 급속한 산업화와 70-80년대를 거쳐 경공업에서 중공업으로 산업구조가 변화함에 따라 업무와 관련된 많은 직업병이 발생하였다. 우리나라의 직업병 이환율을 보면 1995년에 약 0.14%였고 소음성 난청과 진폐증이 대부분을 차지하지만 유기

용제에 의한 직업병도 16%정도 보고되고 있다.¹⁾ 우리나라에서 유기용제와 관련된 직업병으로 이황화탄소(carbon disulfide, CS₂)가 1987년에 가장 먼저 발견되었고, 이후 DMF (n,n-dimethyl formamide), TCE (trichloro-ethylene), 2-bromopropane 등에 의한 사례가 속속 보고되었다.²⁾ 이중 유기 용제는 페인트, 공업용 용제, 접착제 등을 만들 때 널리 사용되고 있으므로 도장 공정이 많은 자동차공업과 조선소에서 일하는 근로자에게는 유기용제에 의한 직업병의 발생 빈도가 높다.³⁾ 유기용제는 주로 폐나 피부를 통해 체내로 유입되고, 높은 지질 친화성으로 인해 지질이 풍

교신저자 : 노 경 환
TEL : 051-990-6481 • FAX: 051-241-2019
E-mail: rmhero@hanmail.net

부한 신경조직에 선택적으로 축적되어 다양한 신경계 증상을 나타낸다.⁴⁾ 급성 신경계 증상으로 두통, 현기증, 구역질, 피로와 정신 착란을 보이며 속도 협조 기능(coordination), 집중력, 기억력 감퇴 등과 같은 인지 기능의 장애도 보일 수 있다.⁵⁾ 이러한 급성 증상들은 가역적이지만 장기간 반복 노출되면 중추신경계의 비가역적 손상이 일어나서⁶⁾ 만성 피로, 기억 및 집중력 장애, 정서 불안, 우울증, 수면 장애, 감각이상과 손떨림, 협조 운동 저하 등의 운동장애를 수반할 수 있고,⁷⁾ 최근에는 알츠하이머 치매와 관련된다는 보고도 있다.⁸⁾ 그러나 유기용제에 노출된 근로자의 신경계 이상의 종류와 발생 빈도는 폭로된 유기용제의 종류, 폭로기간과 폭로정도에 따라 많은 차이를 보인다.

이에 저자들은 장기간 접착제에 노출된 기왕력이 있는 환자에서 부신기능부전에 기인한 저나트륨 혈증에 의한 인지기능 저하와 동반된 접착제에 의한 말초신경병증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하고자 한다.

증례

환자: 구○○, 남자/62세

주소 및 현병력: 2001년 4월, 3층 높이에서 추락 후 수상당하여 뇌진탕과 다발성 골절(협골 및 하악골, 우측 견갑골, 우측 8번 늑골)로 본원 응급실 통해 입원하였으며 본원 성형외과에서 협골 및 하악골의 개방 골절 교정 및 내고정술을 받았던 환자로 수술 후 31일째 재활의학과로 전과되었다. 환자의 과거력상 당뇨병이나 과다한 음주력의 기왕력은 없었고 환자는 2-3년전부터 양하지의 근력이 조금씩 약해졌으며 최근 2년동안 12 kg의 체중감소와 함께 사지의 점진적인 근 위축을 보였다고 하였다. 환자는 전과 당시 사지의 근위축이 관찰되었으며 양하지의 근력이 fair 정도로 약화되어 독립보행이 어려울 정도였으며 양측 상지의 근력도 good 정도로 약화되어 있었다. 또한 사지 원위부의 감각둔마를 호소하였으며 정도의 인지기능 장애를 보이는 상태였으며 시진상으로는 환자의 피부가 전반적으로 얇고 건조하게 보였다. 그리고 2년 전 고혈압과 두통을 호소하여 본원 신경과에 입원 치료를 받았고 당시 42% 정도의 뇌수두증이 발견되었으며 혼합형 두통으로 진단되어 acetaminophen과 함께 항고혈압제로 amlodipine (Norvasc[®]) 10 mg, carvediol

(Dilatrend[®]) 25 mg, hydrochlorothiazide(Diclozid[®]) 12.5 mg를 복용 중이었다. 전과 당시인 6월 4일 시행한 근전도 검사에서 양측 상지의 신경전도 검사에서 잠시 및 전도속도의 정도의 지연소견을 보였으며, 또한 양측 하지의 신경전도 검사에서 잠시의 지연소견을 보였으며 특히 양측 비골신경에서는 진폭의 심한 감소소견을 보였다. 그리고 양측 비복신경에서의 감각 신경 검사에서는 전위가 유발되지 않았다. H-반사 검사에서는 우측에서 유발되지 않았으며 좌측에서 잠시의 지연소견을 보였고 체성감각 유발전위 검사에서는 좌측 후경골 신경에서 전위가 유발되지 않아 전기생리학적 검사 결과는 다발성 말초 신경병증에 합당한 소견을 보였다(Table 1). 환자의 직업력에서 환자가 30년 동안 잠수복을 만드는 일을 해오고 있었으며 특히 잠수복을 만드는 공정중 접착제를 사용하는 작업을 해왔음을 확인하였다. 또한 환자가 작업중 사용하는 접착제에 n-hexane이라는 물질이 함유되어 있음을 확인하였다. 환자는 재활의학과로 전과되기 전부터 계속적인 인지 기능 저하(Rancho-Amigo's scale V)를 보여 (전과시 mini-mental status examination: 23/30, functional impairment measure: 102/126) 전과 후 뇌 컴퓨터 단층촬영, 뇌 자기공명영상 촬영과 RI cisternogram 후 수두증(45%)에 대한 뇌척수액 천자를 실시하여 10 cc를 배액하였으며 검사실 소견에서 뇌척수액 검사는 정상이었으며 oligoclonal Ig band도 음성으로 뇌척수액 천자 및 배액 후에도 환자의 인지기능의 호전은 보이지 않았다. 혈액 검사에서는 혈중 Na⁺ 농도가 124 mEq/ml로 감소되어 있었고 갑상선 기능 검사를 포함한 다른 혈액 검사 소견은 정상이었다. 이에 저나트륨혈증에 대한 평가를 위해 혈청 cortisol 농도와 ACTH를 측정하여 각각 0.97 µg/dl과 59.8 pg/ml로 이차성 부신 기능 부전증 진단하에 prednisolone 10 mg qd 처방하였으며 이후 환자의 저나트륨 혈증이 교정된 후 인지 기능도 정상으로 회복되었다. 환자는 prednisolone 5mg으로 감량후 혈청 Cortisol (8A: 1.21 µg/dl, 4P: 0.40 µg/dl) ACTH (8A: 42.3 pg/ml, 4P: 18.4 pg/ml)상태로 퇴원하였으며 퇴원 당시 근력 강화운동 등의 훈련을 통해 하지의 근력이 good이상으로 향상되어 독립적인 보행이 가능한 상태였다.

Table 1. Electrophysiologic studies

A) Nerve conduction study

Nerve stimulation	Amplitude(μV)	Conduction	Distance	Latency(msec)
(Record)	Distal/Proximal	velocity(m/sec)	(cm)	Distal/Proximal
Motor				
Rt* tibial (AH [†])	5000/4100	38.9	40.5	6.2/16.6
Rt peroneal (EDB [§])	136/140	39.1	36.0	6.2/16.6
Lt [†] tibial (AH)	4600/3400	40.7	41.5	6.2/16.6
Lt peroneal (EDB)	590/570	44.4	36.0	6.2/16.6
Sensory				
Rt sural (Ankle)		Not evoked		
Lt sural (Ankle)		Not evoked		

* Rt: Right,

† Lt: Left,

‡ AH: Abductor hallucis,

§ EDB: Extensor digitorum brevis

B) Late response study (H-reflex)

Rt calf ; Not evoked	Lt calf ; 34.4 msec
----------------------	---------------------

C) Somatosensory evoked potential study

Nerve	Peak	Latency (msec)	Amplitude (μV)
Rt median	N1	22.7	2.8
	P1	26.6	
Lt median	N1	21.3	3.1
	P1	24.8	
Rt tibial	P1	40.5	1.2
	N1	53.3	
Lt tibial	P1	0.0	0.0
	N1	0.0	

고찰

산업장에서 널리 사용되고 있는 유기용제는 신체의 다양한 기관에 영향을 주어 피부염, 호흡기 장애, 부정맥, 간독성, 신독성, 조혈기관의 장애 및 생식기능 저하등의 다양한 임상증상을 나타낼 수 있다.⁹⁾ 특히, 유기용제는 지용성이 특징적이므로 지질이 풍부한 신경계를 침범하여 다양한 중추신경계 이상을 초래한다.⁴⁾ 그러나 폭로된 유기용제의 종류나 폭로기간, 폭로 정도에 의한 신경독성이 너무나 다양하고, 발생빈도 또한 천차만별이므로 유기용제에 의한 정확한 신경독성을 평가하기란 쉬운 일이 아니다. 일반

적으로 고농도 유기용제에 폭로되어 나타나는 급성 신경독성은 그 인과관계가 분명하여 평가하기가 용이하다. 그러나 대부분 직업과 관련된 폭로의 경우는 저농도로 장기간 반복적으로 폭로되기 때문에 유기용제의 만성 신경독성을 평가하기가 어려워 아직도 유기용제에 의한 신경독성의 종류와 그 발생 빈도에 대해서는 많은 논란이 있다.¹⁰⁾

N-hexane에 의해 이환된 신경의 주요한 병리학적 소견은 상당량의 신경 미세섬유들(neurofilaments)의 축적이다.¹¹⁾ 또한 국소적인 축삭의 비대와 Ranvier 결절이 넓어져 있고 Wallerian 변성과 유사한 소견을 보인다. 이는 methyl n-buthyl ketone, acrylamide,

triortho-cresyl phosphate에 폭로된 경우에도 비슷한 소견을 보인다. acrylamide와 triorthocresyl phosphate에 중독된 동물의 경우 말초신경섬유의 근위부보다 원위부에서 초기에 광범위하게 영향을 미치게 되는데 운동 종판(motor end-plate)에서의 신경말단(nerve terminals)이나 파시니 소체(pacinian corpuscles), 근육방추(muscle spindles)를 아주 심하게 침범하며 신경세포(neurons)는 최소한의 영향을 받는다. 이것은 말초신경에서의 손상이 구심성으로 일어나기 때문으로 “dying-back” 신경병증이라고 할 수 있다.

접착제 흡입이나 methyl n-butyl ketone, acrylamide 등에 의한 신경병증에서 형태학적으로 관찰되는 직경이 약 100 Å 정도의 미세섬유들(filaments)의 축적은 말초 신경의 축삭에만 국한되는 것은 아니다. 직경이 100 Å 정도되는 미세섬유의 축적은 말초신경뿐만 아니라 중추신경계의 축삭(axon)에도 발견이 되며 인간과 실험동물에서 자연적으로 발생하는 다양한 질환에서도 보고되고 있다. 이는 유사분열 방추 억제제(Vinca alkaloid, colchicine 등)를 포함하여 다양한 약제들에 의해 발생할 수 있다. 이상과 같은 여러 경우에서 축적된 미세섬유는 형태학적으로 동일한 신경 미세섬유(neurofilaments)로 생각되나 이들의 생화학적 성질은 아직 연구된 바가 없으며 미세섬유 축적의 기전도 알려진 바가 없다. 다만 유사분열 방추 억제제는 미세관 소단위, 튜블린에 결합하여 미세섬유를 축적시키는 것으로 알려져 있다. 하지만, 이러한 유사분열 방추 억제제인 colchicin-vinblastin에 의해 생성된 100Å 크기의 미세섬유가 약물에 의해 튜블린 소단위에 직접적으로 작용하여 그 결과로 인해 축적되는 것인지, 이런 약제로 인해 축삭을 통한 전도장애의 결과로 간접적으로 축적되는지 밝혀진 바는 없다. 하지만 축삭-형질 이동(axoplasmic transport)에 관한 정상 또는 병리적 신경 미세섬유에의 연구가 이루어짐에 따라 상기질환의 병리 발생을 밝히는데 도움이 될 것으로 생각된다.

접착제와 연관된 신경병증은 드물며 접착제 성분 중 신경독성을 유발하는 주성분으로는 n-hexane과 toluene이 알려져 있는데, 그 중에서도 n-hexane이 좀더 중요하다고 생각되고 있다. Towfighi 등¹¹⁾은 열악한 작업환경에서 n-hexane에 지속적으로 노출된 경우 접착제를 상습적으로 흡입한 사람들과 비슷한 신경병증, 즉 축삭내에 미세섬유가 축적되며 axonal

loss와 연관된 감각운동성 신경병증을 유발한다고 하였다. 또한 n-hexane이 함유되지 않은 접착제를 흡입한 경우에는 신경병증이 발생하지 않고 n-hexane이 함유된 접착제를 흡입한 경우에만 신경병증을 유발한다고 하였다. 그리고 toluene의 경우는 peripheral nerve에 손상을 줄 수도 있으나 대개 소뇌성 운동실조를 유발하며 뇌병증으로 인해 집중력 장애, 기억력 소실 등이 나타난다고 하였다.

일반적으로 n-hexane이나 methyl n-butyl ketone과 같은 hexacarbon은 segmental demyelinating 형태의 polyneuropathy를 보이지만 hexacarbon에 의한 neuropathy의 좀더 혼한 형태는 mixed sensorimotor axonal polyneuropathy이다. 전기생리학적 검사에서는 감각신경 진폭의 감소를 보이며 신경전도 속도는 정상이거나 정상 하한치의 70-80% 정도의 정도로 감소된 소견을 보인다. 운동신경 전도 검사에서는 경증에서는 운동 진폭이 정상의 하한치이거나 하한치보다 좀더 감소된 소견을 보이며 심하게 손상된 경우 전위가 관찰되지 않기도 하며 이것은 하지에서 저명하다. 침근전도 검사에서는 상지보다는 심하게 손상된 하지의 원위부 근육에서 의미있게 감소된 운동단위 활동전위(motor unit action potential)를 보인다. 신경병증이 좀더 진행을 하여 근위부까지 영향을 받게되면 양성예파(positive sharp wave)와 섬유자발전위(fibrillation potentials)도 보이게 된다.¹²⁾

본 환자의 경우 침근전도 검사에서는 이상소견을 발견할 수 없었지만 신경전도검사에서는 상지보다 하지에서 특히 하지 원위부에서 복합 근 활동전위(compound muscle action potential)가 심하게 감소되어 있었으며 감각신경 활동전위(sensory nerve action potential)는 관찰되지 않아 전기생리학적 검사소견이 일치하였으며 이후 부신기능 부전증에 기인한 저나트륨 혈증이 교정되면서 인지기능이 정상화되고 다발성 신경염 및 근력 약화에 대한 적극적인 재활치료를 실시하여 퇴원시에는 독립보행이 가능할 정도로 좋은 치료경과를 보였다.

본 증례의 경우와 같이 아직도 많은 영세 사업장에서 유기용제에 의한 다발성 신경염이 증상발현 후 늦게 발견되거나 증상발현 후에도 적절치 못한 치료로 부작용과 증상악화를 초래하는 경우가 많아 앞으로 좀더 근본적으로 이에 대한 예방과 관리가 필요하며 진단 후 적극적인 재활치료가 이루어진다면

좋은 예후를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 노동부: 95년도 산업 재해 분석. 서울, 노동부 산업안전국, 1996, 227-257
2. 안영수: 우리나라의 주요 직업병 사례. 서울, 노동부 한국 산업 안전 공단, 1997, 9-42
3. Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T, Iregren A, Isaksson A, Johnsson I, Knave B, Lydahl E, Mindus P, Persson HE, Philipson B, Steby M, Struwe G, Soderman E, Wennberg A, Widen L: Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 6:239-272, 1980
4. Baker EL, Fine LJ: Solvent neurotoxicity: The current evidence. *J Occup Med* 28:126-129, 1986
5. Maizlish NA, Langolf GD, Whitehead LW, Fine LJ, Albers JW, Goldberg J, Smith P: Behavioral evaluation of workers exposed to mixture of organic solvents. *Br J Ind Med* 42: 579-590, 1985
6. Edling C, Ekberg K, Ahlborg G Jr, Alexandersson R, Barregard L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG: Long term follow up of workers exposed to solvents. *Br J Ind Med* 47:75-82, 1990
7. Linz DH, de Garmo PL, Morton WE, Wiens AN, Coull BM, Maricle RA: Organic solvent induced encephalopathy in industrial painters. *J Occup Med* 28:119-126, 1986
8. Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, et al: Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: A case-control study. *Am J Epidemiol* 141:1059-1071, 1995
9. Andrew LS, Snyder R. Toxic effects of solvents and vapors. In Amdur MO, Doull J, Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons 4th ed. New York, Pergamon Press, 1991, 681-722
10. Maizlish NA, Fine LJ, Albers JW, Whitehead L, Langolf GD: A neurological evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents. *Br J Ind Med* 44:14-25, 1987
11. Towfighi J, Gonatas NK, Pleasure D, Cooper HS, McCree L: Glue sniffer's neuropathy. *Neurology* 26: 238-234, 1976
12. Dumitru D: Electrodiagnostic medicine: Hanley & Belfus, Inc and Mosby, 1995, 814-816.