

가습기살균제와 폐손상의 인과성 평가

Evaluation Report on the Causal Association between Humidifier Disinfectants and Lung Injury

하미나¹, 이순영^{2,8}, 황승식^{3,8}, 박혜숙^{4,8}, 신승수^{5,8}, 정해관⁶, 최보울⁷

¹단국대학교 의과대학 예방의학교실; ²아주대학교 의과대학 예방의학교실; ³인하대학교 의과대학 사회의학교실; ⁴이화여자대학교 의과대학 예방의학교실; ⁵아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실; ⁶성균관대학교 의과대학 사회의학교실; ⁷한양대학교 의과대학 예방의학교실; ⁸한국역학회 학술위원회

초록

2011년 4월 이후 국내에서는 가습기살균제와 폐손상과의 연관성을 밝히기 위하여 4개의 환자-대조군 연구와 1개의 후향적 역학연구가 수행되었으며, 이를 근거로 한국정부는 같은 해 11월 가습기살균제를 시중에서 회수하고 유통되지 못하도록 조치하였다. 본 원고에서는 Hill의 기준과 US Surgeon General 전문위원회에서 제시하는 기준에 근거하여 가습기살균제와 폐손상과의 인과성을 검토하였다. 검토한 결과 11개 조건(관련성의 강도, 일관성, 특이성, 시간적 선후관계, 생물학적 용량-반응 관계, 개연성, 기존 지식과의 일치성, 실험, 유사성, 다른 가능한 해석에 대한 고려 및 노출의 중단)을 모두 충족함을 확인하므로써, 2011년 발생한 원인미상 폐손상의 원인이 가습기살균제 노출로 인한 것임을 알 수 있었다. 무엇보다도 가습기살균제 시판 전에는 원인미상 폐손상이 보고된 바가 없었고, 2011년 11월 가습기살균제 판매중지 이후 폐손상이 한 건도 발생하지 않은 것은 원인미상의 폐손상이 가습기살균제로 인한 것임을 강력하게 지지하는 것으로 판단된다. 이번 가습기살균제 사건은 국내에서 유일하게 발생한 사건으로 역학연구의 수가 많지는 않았지만, 과학적이고 신속하게 질병의 원인을 규명하는데 큰 기여를 했다는 의미가 크다.

Key words: causality, humidifiers, disinfectants, Hill's criteria, Lung injury, association

서론

가습기살균제 사고는 세계적으로도 유례없는 생활용품에 의한 대규모의 환경참사이다. 2011년 4월에 서울시내 한 대학병원 감염관리실의 신고로 인한 질병관리본부의 역학조사를 시작으로, 가습기살균제의 인체 건강손상, 특히 폐손상과의 연관성에 대한 연구들이 수행되었고 이 연구결과들로부터 사건원인에 대한 근거가 도출되기 시작하였다. 2011년 11월에 정부는 최초의 병원기반 환자-대조군 연구와 쥐를 대상으로 한 흡입독성 시험 예비결과를 근거로 하여 추가적인 피해 발생을 막기 위해 가습기살균제를 시중에서 회수하고 유통되지 못하도록 하는 조치를 취하였고, 이후 이와 유사한 폐손상 환자가 한 명도 발생하지 않았다 [1].

그러나 가습기살균제의 판매중지 조치 이후 피해자의 규모에 대한 파악에서부터 피해자의 치료 및 구제에 이르기까지 본격적인 문제해결에 진척이 없었고, 일부 피해자들의 기업과 정부를 대상으로 한 법정 소송은 패소하였다. 2016년 초에 들어서 본격적인 검찰의 조사가 실시되고 이 과정에서 관련기업의 비윤리적 행태와 제반 제도적 문제점들이 드러나기 시작하였다. 또한 최근 국회에서의 가습기살균제 특별조사위원회가 구성되는 등의 환경으로 폐손상 이외의 호흡기계질환이나 다른 장기에 의한 질환에 대한 인정문제를 포함하여 피해자구제와 관련된 제반 제도적 정책적 조치가 논의되고 있고, 법정에서는 검찰기소사항에 대하여 가습기살균제로 인한 건강문제의 인과관계와 피해책임 등에 대한 법적 판단을 앞두고 있다.

이러한 상황에서 본 고에서는 가습기살균제가 폐손상의 원인이라는 점을 과학적 연구결과에 근거하여 고찰하고, 폐손상 이외의 가능한 타 질환과의 인과성을 추론하는데 있어서의 고려할 사항을 논하고자 하였다.

연구방법

인구집단에서 어떤 노출 요인이 특정 질병의 원인임이 증명되기 위해서 종종 도입되는 개념이 counterfactual concept 이다. 이것은 어떤 요인이 특정 질병의 원인인가를 확인하기 위해서는,

요인에 노출되었을 때(fact)의 질병발생률을 이와 동일한 대상(개인 혹은 인구집단)이 동일한 환경에서 해당 요인에 노출되지 않았을 때(counter-fact)의 질병발생률과 비교함으로써, 인과성 여부를 결정할 수 있다고 판단한다 [2]. 그러나 실제 현실에서는 fact 는 관찰할 수는 있어도 동일한 상황에서의 counter-fact 를 관찰하는 것은 불가능하다. 대신에 완전 동일하지는 않지만 유사한 특성을 가진 대상에서, 유사한 환경하에 fact 와 다른 노출조건에서의 질병발생률을 관찰하여 비교하는 방법을 취하게 된다. 여기에서 산출되는 것은 노출요인과 질병간의 연관성(association)이다. 따라서 이것은 fact 와 counter-fact 에서의 질병발생률을 비교하여 얻을 수 있는 인과성(causation)과는 다르다. 즉, 유사하지만 동일하지는 않은 대상과 환경이라는 조건 때문에, 이들간 차이 나는 변수들에 의해 교란효과 및 매개효과 등이 발생하게 된다. 따라서 역학적 관찰의 결과 얻은 연관성을 인과성으로 해석할 수 있으려면, 여러 가지 측면에서 논리적 추론이 필요하다. 즉, 역학적 연구에서 관찰된 연관성이 각종 비뚤림과 우연에 의한(통계적 유의성) 것이 아님을 확인한 후, 인과성 판단의 기준을 충족하는지 여부를 판단하여야 한다 [3].

최근까지도 특히 만성질환 관련 인과성을 설명하기 위한 모델들이 제시되고 있지만, 본고에서는 역학자와 건강정책전문가에게 여전히 인과성 추정에 실용적인 기준으로 널리 통용되고 있는 Bradford Hill [4] 과 US surgeon General 전문위원회 [5] 의 인과성 판단의 기준에 입각하여 평가해 보고자 한다 .

연구결과

1. 가슴기살균제와 폐손상의 연관성을 보고한 역학적 연구

폐손상의 임상적 영상의학적 병리학적 양상과 예후에 대한 사례군 연구는 2016년 현재까지 총 6편이 발표되었고 [6-11], 가슴기살균제와의 연관성에 관한 추정치가 산출된 역학연구는 현재까지 총 5편이 발표되었다 [12-16] (Table 1).

표 1. 2011년 이후 가습기 살균제와 중증호흡기질환 연관성 규명을 위한 역학연구

Epidemiological studies on the association between humidifier disinfectants and interstitial lung disease of unknown cause since 2011 performed in Korea

저자	연구대상자	교차비 (95% 신뢰구간) :	용량-반응 관계: 교차비, 위험비	기타
		살균제 사용 vs 미사용		
환자-대조군 연구				
Kim et al. 2014 [12] (김화정 외)	연구대상자 수 (연령 분포): 47.3 (6.1-369.7) 환자군: 18명 (35.3~44세); 대조군: 121명 (35.4~42.9세)			병원 대조군 연령, 성별 짝지음 로지스틱 회귀분석 (보정하지 않음)
Yang et al. 2013 [13] (양현중&김화정 외)	연구대상자 수 (연령 분포): 2.73 (1.41-5.90) 환자군: 16명 (18.25~36.25개월, 중앙값 26개월); 대조군: 47명 (26-29.5개월)			병원 대조군 연령, 성별, 첫 진단일 짝지음 조건부 로지스틱 회귀분석

Park et al. 2016 [14] (박지혁 외)	연구대상자 수 (연령 분포): 116.1 (6.5-2,063.7) 환자군: 16명 (28-49세;;중 양값 36); 대조군: 60명 (27-51세;중앙 값 35)	5년간의 누적 노출량(L)에 따른 교차비: 참고치(<0.5)-> 76.0 (- <2.5) -> 272.9 (2.5+), 일당 노출량 (mL/일)에 따른 교 차비: 참고치(<10)->95.4->(- <20)->133.5(20+), 5년간의 노출 기간 (개월)에 따른 교차비: 참고치(<5)->9.5(-<10)- >52.9 (10+)	지역사회 대조군 연령, 성별, 거주 지역, 출산력 짜지음 조건부 로지스틱 회귀분석
Park et al. 2015 [15] (박동욱 외)	연구대상자 수 (연령 분포): 환자군: 169명, 대조군: 303 명 (6세 이하~35세 이상, 임산 부 포함)	살균제를 포함한 가습기가 작동 하는 방에서의 일평균 수면 시간 (hours/day)에 따른 교차비: 참고 치(<10)->1.7(-11)->2.0(-12), 가습기와 침상의 평균 거리 (m) 별 교차비(>1)->2.7(-1)- >13.2(<0.5), 공기 중 살균제 농도(4분위, ug/m ³)에 따른 교차비: 참고치 (<317.1)->1.0(-508.5)->1.2(- 942.5)->2.6(-4946.9)	가족 대조군, 짜짓지 않음 연령, 성별, 거주지역 1km이 내의 공장 여부, 가정 내 사 용한 화학제품의 개수 다변량 비조건부 로지스틱 회 귀분석

후향적 코호트 연구

Paek et al. 2016 [16] (백도명 외)	1,002명, 273가족 (사망자: 107명) 연령 분포: 0세~성인 노출자/비노출자: 549/408 명	연령별 (vs.>20세 이상) 0-4세: 3.84(2.55-5.79) 4-20:세: 1.89(1.09-3.27) 연령-성별 (vs. 남성 성인) 여성 유아: 17.14(2.14-137.59) 남성 유아: 10.04(1.23-82.32) 여성 성인: 6.02(0.74-49.10)	일당 11시간 이상 노출 (vs.<11h) : 1.41 (0.90-2.12), 주당 7일 이상 노출 (vs. <7d/w): 4.07 (1.28-12.91) 800ug/m ³ 초과농도 노출 (vs.<800ug/m ³): 1.61 (1.08-2.40) 노출 유형에 따른 생존 가능성: 고농도 지속 노출<저농도 지속 노출<간헐적 노출	콕스 비례위험모델을 사용한 생존분석
----------------------------------	--	---	--	------------------------

환자-대조군 연구는 총 4편으로서 2011년 한 대학병원에서 폐손상이 질병관리본부에 신고된 후 즉각적으로 그리고 최초로 시행된 역학조사 [12], 어린이를 대상으로 한 3배수로 성, 연령, 진단일을 짝지은 환자-병원대조군 연구 [13], 지역사회 대조군을 성, 연령, 거주지역과 출산경험유무를 짝지은 환자-대조군 연구 [14], 그리고 가족 내 대조군과 환자를 비교하여, 환자가 다른 가족에 비하여 가슴기에 더 가깝게, 더 많은 시간 동안 노출되었음을 보고한 연구들이다 [15]. 이 연구들에서 교란변수로 인한 비뚤림을 배제하기 위해 주요 교란변수에 대해 짝을 짓거나, 분석과정에서 통계학적 보정을 하였다. 특히 최초로 수행된 역학조사 [12]와 지역사회 기반의 환자대조군 조사 [13]는 환자나 조사자가 가슴기살균제가 의심요인 중 하나라는 사실을 광범위하게 인지하지 못한 시점이어서 회상비뚤림의 여지가 최소화되었다고 판단할 수 있다. 가족 대조군을 사용한 연구를 제외한 3편의 환자-대조군 연구는 환자수가 16명 혹은 18명으로 매우 적은 숫자이나 환자군의 90-100%에서 가슴기살균제를 사용하였던 것으로 보고되어, 통계적인 우연의 여지도 배제할 수 있다고 판단된다. 가슴기살균제 피해자 접수결과 모집된 전국적 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서는 여성, 어린이가 더 큰 위험을, 또 노출용량에 비례하여 위험도가 상승하였음을 밝혔다 [16].

2. 인과성기준에 따른 인과성의 근거평가

수행된 역학연구와 임상적, 독성학적 및 실험적 연구 결과에 기반하여, 가슴기 살균제와 폐손상간의 인과성을 Hill의 9가지 기준과 US Surgeon General 전문위원회의 9가지 기준에 적용하여 정리하면 다음과 같다 (표 2).

표 2. Bradford Hill's 기준에 근거한 가습기살균제와 중증폐질환과의 인과성 평가

Bradford Hill's criteria for evidence of causation applied to the association between humidifier disinfectants and severe interstitial lung disease

기준		증거	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
1. 관련성의 강도 (Strength of association)	2. 관련성의 강도(strength of association)	기준에 수행되었던 환자-대조군 역학연구에서 가습기살균제노출의 교차비(95% 신뢰구간)가 성인에서 (병원대조군) 47.3(6.1-369.7) [12], (지역사회대조군) 116.1 (6.5-2,063.7) [14], 어린이에서 2.73 (1.41-5.90) [13] 로 강한 관련성이 있음.	충족
2. 일관성 (Consistency)	4. 결과의 반복성 (Replication of the findings)	성인 [12,14] 및 소아 [13]에서 모두 관련성이 확인되었으며, 환자대조군 연구의 경우, 서로 다른 대조군 (병원 [12,13], 지역사회 [14], 가족 [15])에서 일관된 결과가 확인되었음. 또한 환자대조군 연구뿐 아니라 후향적 코호트연구 [16]에서도 유의한 연관성이 보고되었음.	충족
3. 특이성 (Specificity)	9. 연관성의 특이성 (Specificity of the association)	역학적 연구에서 원인미상 폐질환은 가습기살균제 이외의 다른 원인으로 설명하기 어려웠음 [12,13]. 기준에 알려져 있는 바이러스성, 세균성 혹은 면역성 등 다른 요인에 의한 폐질환의 임상적, 영상의학적, 병리적 소견이 일치하지 않았음 [7-9].	충족
4. 시간적 선후관계	1. 시간적 선후관계	가습기살균제가 시판 전에는 원인 미상 폐손상은 보고된 적이 없었음.	충족

(Temporality)

(Temporal relationship)

5. 생물학적 용량-반응 관계(Biologic gradient)	3. 용량-반응 관계 (Dose-response relationship)	지역사회 기반 환자-대조군 연구 결과 가습기살균제의 사용량과 사용기간이 증가할수록 교차비가 증가 [14]. 가족 내 대조군을 삼은 환자-대조군 연구에서 가습기살균제가 포함된 가습기가 켜져 있는 방에서 잠자는 시간, 하루 중 가습기사용시간, 공기 중 살균제의 농도, 침대와 가습기간의 거리에 따라 노출량증가-교차비 증가 관계를 보였고 [15], 전국적으로 신고된 환자군에서 가습기살균제 사용시간과 기간이 길고 반복적으로 사용한 경우, 사용농도가 높은 경우일수록 폐손상 혹은 이로 인한 사망위험 증가 [16]	충족
6. 개연성 (Plausibility)	5. 생물학적 개연성 (Biological plausibility)	가습기를 통해 분무된 가습기 살균제가 들어있는 에어로졸의 크기가 100nm 이하로, 말단 세기관지까지 도달하여 침착될 수 있는 작은 사이즈가 발생한다는 것이 증명되었음 [1]. 가습기살균제의 실제 사용 농도와 유사한 희석농도에 대한 기관지 점적 동물실험에서 폐손상이 유발되었음 [1].	충족
7. 기존 지식과의 일치성(Coherence)	8. 기존 지식과의 일관성 (Consistency of other knowledge)	기존에 알려져 있던 흡입독성 폐병변은 주로 소엽중심성, 미만성 침윤, 기관지주위침윤 등의 특성을 보이는데, 원인미상폐질환도 일치하는 흡입독성 폐병변을 보였음 [7,9]. 외국에서 발간된 독성평가자료에, 가습기살균제의 주요 성분들이 상온에서 휘발성이 낮다는 사정으로 흡입독성에 대한 평가가 없었으나, 경구 혹은 피부접촉을 통한 독성이 보고되고 있었음 [1].	충족

8. 실험(Experiment)	가습기살균제 주요 성분에 대한 정상 폐세포에 노출시킨 세포독성실험에서 용량의존적인 독성이 발현되었고, 활성산소 생성평가 결과 용량의존적으로 활성산소가 발생함을 확인하였음 [1]. 실제 사용 희석농도의 흡입 동물실험에서 원인미상 폐질환 환자의 폐 병리소견과 유사한 조직병리 소견이 관찰되었음 [17].	충족
9. 유사성(Analogy)	1990년대 서구에서 스프레이 페인트 사용 근로자에서 발생한 간질성 폐질환인 Ardystil 증후군은 페인트에 들어있던 acramin성분이 가습기살균제의 PHMG 와 매우 유사한 화학적 구조를 가진다는 점에서 가습기살균제로 인한 폐질환과 유사한 사례라고 할 수 있음 [18].	충족
6. 다른 가능한 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	역학적 연구에서, 곰팡이와 폐손상간의 연관성의 크기는 가습기살균제와의 연관성에 비하여 현저히 작았고, 다른 역학연구[12,13]에서는 곰팡이와 폐손상간에 유의한 관련성을 보이지 않아, 곰팡이는 가습기사용으로 인해 나타나는 결과적 현상으로 해석할 수 있음. 가습기에서 증식한 세균에서 유래한 독성물질(endotoxin, 내독소)로 인한 과민성폐장염(가습기열)[19] 과 가습기에 사용한 물속에 포함된 칼슘과 마그네슘 등 금속 침전물의 흡입으로 인한 백색분진관련열(white-dust related fever) [20]의 경우, 가습기살균제로 인한 폐손상과 비교하여 볼 때, 임상적, 영상의학적, 병리적 소견에 뚜렷한 차이가 있음.	충족
7. 노출의 중단(Cessation of exposure)*	2011년 11월 판매 중지된 이후 추가로 새로이 발생한 사례가 없음. 판매 중지시점 이후의 환자는 모두 그 이전에 질병이 발생하여 비가역적으로 진행된 경우임.	충족

*Hill의 기준에는 노출중단 항목이 없고, 노출중단 후 질병발생이 없다는 사실은 시간적 선후관계의 기준으로도 해석할 수 있음.

첫째, 연관성의 강도이다. 위에서 언급한 역학연구 결과에 따르면 가습기살균제와 폐손상 사이에 적게는 2.73배, 많게는 116배에 이르러 통계학적으로 유의한 강한 연관성이 인정된다 [12-14].

둘째, 일관성이다. 각각의 역학연구는 다른 인구집단(성인 [12-14] vs. 소아 [13]), 다른 연구설계 (환자-대조군 [12-15]vs. 후향적 코호트 [16]) 또는 다른 대조군(병원대조군 [12, 13], 지역사회대조군 [14], 가족대조군 [15])을 가진 연구였음에도 불구하고 모두 일관된 연관성을 보였다.

셋째, 특이성이다. 폐손상은 다른 바이러스나 세균 등의 감염성 폐질환이나, 면역성 폐질환 등 기존에 알려진 경우로 모두 설명되지 않는 임상적 및 병리적 소견으로 [7-9], 역학적 연구에서 가습기살균제 이외의 다른 환경적 요인으로도 설명되지 못하였다 [12, 13]. 이러한 면에서 가습기살균제 노출과 폐손상 발생간에 특이적 관계가 있어 인정된다.

넷째, 시간적 선후관계이다. 폐손상이 가습기살균제가 시판되기 이전시기에는 보고된 바가 없었고, 2011년 11월 전면 판매 중지조치가 내려진 이후에 추가 발생 사례가 전혀 없었음을 고려할 때, 시간적 선후관계의 조건이 충족된다.

다섯째, 용량-반응관계이다. 3편의 역학연구에서 가습기살균제에 더 많이, 더 오래 [13,15], 혹은 더 가깝게 [14]_노출될수록 발생 및 사망위험이 더 큰 일관된 결과를 보이고 있다

여섯째, 개연성이다. 가습기를 통해 분무된 에어로졸의 크기가 30-50nm 가 가장 많았고 이 크기의 입자는 세기관지까지 도달하여 침착될 수 있음이 밝혀져 [1], 가습기살균제의 화학물질이 에어로졸을 통해 세기관지에 도착할 수 있음을 시사하였다. 또한, 실제 사용농도로 희석된 가습기살균제액을 동물의 기관지에 점적한 결과 폐손상이 유발되는 것이 확인되어, 실제 사용농도의 물은 가습기살균제가 독성을 유발할 수 있음을 시사하였다. 이러한 결과들은 가습기살균제가 희석된 가습기의 분무가 흡입을 통해 소기관지까지 도달, 폐 손상을 유발할 수 있는 개연성을 보여준다.

일곱째, 기존지식과의 일치성이다. 기존에 알려져 있던 흡입독성에 의한 폐병변이 주로 소엽 중심성, 미만성 침윤 및 기관지주위 침윤 등의 특성을 보이는데, 폐손상의 경우도 이와 일치하는

폐병변을 보였다 [7, 9]. 호주나 미국에서는 살균제액을 물에 타서 가슴기살균제 용도로 사용될 것이라는 것을 염두에 두지 않았기 때문에, 독성평가자료에서 흡입독성에 대한 자료는 없었다. 그러나 가슴기살균제의 주요 성분들이 상온에서 휘발성이 낮다는 사유로 흡입독성에 대한 평가가 없었을 뿐 경구 혹은 피부접촉을 통한 다양한 독성은 이미 보고되고 있었다 [1]. 이러한 사실들은 가슴기살균제와 폐손상 간의 연관성이 기존지식과 일치한다는 점을 보여준다.

여덟째, 실험적 근거이다. 가슴기살균제의 주요 성분에 대한 정상폐세포에 노출시킨 세포독성 실험에서 용량-의존적인 독성이 발견되었고, 활성산소 생성평가 결과 또한 용량-의존적으로 발생함을 확인하였다 [1]. 실제 사용농도로 희석한 가슴기살균제의 흡입 동물실험에서 폐손상 환자의 폐 병리소견과 동일한 조직병리 소견이 재현됨을 확인하였다 [17].

아홉번째로, 유사성이다 1990년대 서구에서 스프레이 페인트 사용 근로자에서 발생한 간질성 폐질환인 Ardystil 증후군은 가슴기살균제로 인한 폐질환과 유사한 사례라고 할 수 있다 [18]. 이것은 페인트에 들어있던 acramin성분이 가슴기살균제의 PHMG 와 매우 유사한 화학적 구조를 가진다는 점에서 유사한 사례라고 하겠다.

Hill 기준과는 달리 US Surgeon General 전문위원회에서는 다른 가능한 해석에 대한 고려 항목을 제시하고 있다. 우선 곰팡이가 폐손상의 원인으로 해석될 수 있는 가이다. 폐손상 연구들에서 가슴기살균제 이외의 다른 유력한 위험요인은 존재하지 않았으나, 첫번째 역학연구에서 곰팡이 노출이 여러 변수를 보정하고도 폐손상과 유의한 연관성을 보였다 [12]. 물론 가슴기살균제보다는 현저히 작은 크기의 연관성이고, 일부 대조군별 분석에서는 유의성이 없어 결과의 일관성이 없었으며, 검체분석에서 곰팡이가 검출되지 않은 점, 무엇보다도 어린이대상 연구와 지역사회 대조군 연구에서는 곰팡이가 유의한 관련성을 보이지 않아 [12,13], 곰팡이가 폐손상의 직접적인 원인일 가능성은 매우 낮으며 오히려 오래된 가슴기 사용 자체가 곰팡이 증식을 유발한 것으로 판단하는 것이 타당하다. 다음으로 가슴기 사용과 관련하여 보고된 가슴기열이나 백색분진관련 열이다. 가슴기열의 경우, 가슴기에서 증식한 세균에서 유래한 독성물질(내독소)로 인하여 발생하는 과민성폐장염 [19] 이며, 백색분진관련 열은 가슴기 물속에 포함된 캄슘과 마그네슘 등 금속 침전

물의 흡입으로 인하여 발생하는 폐질환이다 [20]. 이들 질환은 가슴기살균제로 인한 폐손상과 비교하여 볼 때 임상적, 영상의학적, 병리적 소견에 뚜렷한 차이가 있어, 폐손상의 원인으로 보기 어렵다.

또한 US Surgeon General 전문위원회는 노출중단, 즉 노출이 중단된 후 질병위험이 감소하는 것을 제시하고 있는데, 2011 년 11 월 가슴기살균제를 시중에서 회수하고 유통되지 못하도록 조치된 이후 폐손상 환자가 한 명도 발생하지 않았다는 사실은 노출중단 조건을 충족한다.

논의

종합하면 매우 이례적이게도 가슴기살균제와 폐손상의 연관성은 Hill의 인과성 기준 9항목과 US Surgeon General 전문위원회의 9개 항목을 모두 충족하였다. 따라서 가슴기살균제는 폐손상의 원인이라는 점에 대하여 매우 강력한 과학적 근거가 존재한다고 할 수 있다. 그러나, 가슴기살균제의 흡입독성이, 폐손상에 국한되어 나타난다고 할 수는 없다. 이미 출판된 기존 보고에서 지적되고 있듯이, 폐손상은 노출수준이 매우 높은 고위험군에서 발생하는 질병으로 생각되며, 이보다 낮은 수준의 노출자에서는 보다 경미한 질환이 발생했을 가능성이 있다. 또 폐가 아닌 다른 장기에서의 손상 또한 가능할 것임이 의심되고 있고 실제로 신고된 피해자들에서 비염이나 천식 등의 증상을 호소하는 경우가 많고, 폐가 아닌 다른 장기의 질환과 증상 또한 보고하고 있다 [16]. 뿐만 아니라, 어류독성실험에서 간손상 및 동맥경화를 포함한 심혈관계 이상소견이 관찰된 바 있어 [21] 이러한 의심을 뒷받침하는 근거가 되고 있다. 이것은 가슴기살균제가 폐손상 발생하고만 관련이 있다고 할 수 없으며, 즉, 가슴기살균제와 폐손상의 특이성을 부정하는 소견일 수 있다. 그러나 폐암의 강력한 원인이지만 다양한 질환 발생에 기여하는 흡연의 예처럼 다량의 가슴기살균제의 노출은 폐손상 발생과 특이성이 있으나, 가슴기살균제 노출수준이 상대적으로 낮은 경우에는 기존 폐질환의 악화, 천식이나 비염 등의 비특이적인 증상으로 발현될 가능성이 있다. 실제로 특이성은 인과관계 고찰에서 필수적인 조건은 아니다 [5].

한편, 대부분의 환경성 질환은 단일 요인에 의하여 발생되지 않는다. 필수(necessary cause)

혹은 충분(sufficient cause) 역할을 하는 여러 가지 요인 [3]들이 동시에 복합적으로 작용한다고 보는 것이 더 진실에 가깝다. 또한 미시적 수준의 생화학적 반응에서부터 개인적 수준의 행동적 요인, 나아가 물리적 화학적 사회적 심리적 환경이라는 거시적 수준의 요인까지 복합적 다차원 수준에서의 상호작용에 의해 영향을 받으며 발생된다 [5]. 폐손상 발생에 가습기살균제가 다른 요인들과의 상호작용, 개인적인 감수성과의 상호작용, 문제극복능력(coping capacity)을 결정하는 경제적 사회적 역랑과의 상호작용 등이 모두 관여하였을 것을 배제하기는 어렵다. 즉, 가습기살균제는 폐손상 발생의 필수 요인으로 직접적 원인이 명확하나, 다른 가능한 요인은 질병발생의 구성원인으로서 폐손상 발생과정에 공존할 수 있음을 의미한다. 어떤 요인과 특정 질병발생간의 인과성을 밝히는 것은 질병을 예방하고 치료하는데 가장 근본적이지만, 대부분의 질환 발생에 비특이성, 다요인의 공존가능성, 다요인간의 상호작용의 가능성 등을 고려하여 인과성을 결론내기는 쉽지 않다. 2011년 가습기살균제 사건은 국내에서 유일하게 발생한 사건으로 역학연구의 수가 많지는 않았지만, 과학적이고 신속하게 질병의 원인을 규명하는데 큰 기여를 했다는 의미가 크다.

결론적으로 가습기살균제와 폐손상간의 인과성을 Hill 과 US Surgeon General 전문위원회의 기준으로 검토한 결과 모든 조건을 충족하였고, 2011년 발생한 폐손상의 원인이 가습기살균제 노출로 인한 것임을 알 수 있었다. 무엇보다도 가습기살균제 시판 전에는 원인미상 폐손상이 보고된 바가 없었고, 2011년 11월 가습기살균제 판매중지 이후 폐손상이 한 건도 발생하지 않은 것은 2011년 이후 발생한 원인미상의 폐손상이 가습기살균제로 인한 것임을 강력하게 지지한다.

참고문헌

- 1.보건복지부 질병관리본부 폐손상조사위원회. 가슴기살균제 건강피해 사건 백서. 서울. 도서출판 한림원. 2014
- 2.Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:1.
- 3.Szklo M, Nieto J. *Epidemiology*: Jones & Bartlett Publishers; 2012
- 4.Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295.
- 5.Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014, p. 248- 253.
- 6.Koo HJ, Do K-H, Chae EJ, Kim HJ, Song JS, Jang SJ, et al. Humidifier disinfectant-associated lung injury in adults: Prognostic factors in predicting short-term outcome. *Eur Radiol* 2016;1-9.
- 7.Lee E, Seo JH, Kim HY, Yu J, Jhang WK, Park SJ, et al. Toxic inhalational injury-associated interstitial lung disease in children. *J Korean Med Sci* 2013;28:915-923.
- 8.Kim KW, Ahn K, Yang HJ, Lee S, Park JD, Kim WK, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:48-56.
- 9.Hong S, Kim H, Huh J, Do K, Jang S, Song J, et al. Korean Unknown Severe Respiratory Failure Collaborative Korean Study Group of Respiratory Failure A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome. *Thorax* 2014;69:694-702.
- 10.Yoon HM, Lee E, Lee JS, Do K-H, 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;26:235-243.
- 11.Kim YH, Kim KW, Lee KE, Lee MJ, Kim SK, Kim SH, et al. Transforming growth factor-beta 1 in humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:173-182.
- 12.Kim HJ, Lee MS, Hong SB, Huh JW, Do KH, Jang SJ, et al. A cluster of lung injury cases associated with home humidifier use: an epidemiological investigation. *Thorax* 2014;69:703-708.
- 13.Yang HJ, Kim HJ, Yu J, Lee E, Jung YH, Kim HY, et al. Inhalation toxicity of humidifier disinfectants as a risk factor of children's interstitial lung disease in Korea: a case-control study. *PLoS One* 2013;8:e64430.
- 14.Park JH, Kim HJ, Kwon GY, Gwack J, Park YJ, Youn SK, et al. Humidifier Disinfectants Are a Cause of Lung Injury among Adults in South Korea: A Community-Based Case-Control Study. *PLoS One* 2016;11:e0151849.
- 15.Park DU, Choi YY, Ahn JJ, Lim HK, Kim SK, Roh HS, et al. Relationship between Exposure to Household Humidifier Disinfectants and Risk of Lung Injury: A Family-Based Study. *PLoS One* 2015;10:e0124610.
- 16.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;12:1813-1821.

17.Park S, Lee K, Lee EJ, Lee SY, In KH, Kim HK, et al. Humidifier Disinfectant–associated Interstitial Lung Disease in an Animal Model Induced by Polyhexamethylene Guanidine Aerosol. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:706-708.

18.Nemery B, Hoet PH. Humidifier Disinfectant–associated Interstitial Lung Disease and the Ardystil Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:116-117.

19.Fink J. Humidifier fever: a disease to look out for. Br Med J 1978;6:1165.

20.Daftary AS, Deterding RR. Inhalational lung injury associated with humidifier “white dust”. Pediatrics 2011;127:e509-e512.

21.Kim JY, Kim HH, Cho KH. Acute cardiovascular toxicity of sterilizers, PHMG, and PGH: severe inflammation in human cells and heart failure in zebrafish. Cardiovasc Toxicol 2013;13:148-160.