

Korean Supplementary Text

Humidifier Disinfectant Disaster, what do we know and what are left to be clarified?

가습기살균제 사건 실체 규명, 어디까지 왔고 앞으로 남은 과제는 무엇인가?

Sungkyoon Kim, Domyung Paek

Seoul National University, School of Public Health, Seoul, Korea

Abstract

After the initial investigations of Korean CDC in 2011, more than 1,000 suspicious cases of humidifier disinfectant victims were subsequently reported up to 2015, and numbers are still increasing dramatically in 2016 in the midst of prosecutor's office investigation.

In this study, we tried to summarize the current understandings of humidifier disinfectant related health effects based upon systemic review of published epidemiologic studies and toxicology investigations. Published studies of humidifier disinfectants were searched through 'pubmed' and 'toxline' under the heading of 'humidifier disinfectant', and related reports were identified from the references and published report list of regulatory agencies including Korean National Institute of Environmental Research, US Environmental Protection Agency, and EU European Chemicals Agency.

Case reports and epidemiologic studies have reported clinical features of severe form of humidifier disinfectant lung injury, together with epidemiologic findings of seasonal occurrence and demographic variations, including heightened susceptibility of young children. Toxicological studies have reported inhalation toxicities together with positive findings of in-vitro genotoxicity studies.

For the areas of future research, based on cases of upper respiratory diseases and diseases of other organs including cancers among suspected victims of humidifier disinfectants, we tried to explore areas of unsolved issues that should be clarified for the management and prevention of health effects from humidifier disinfectants and chemicals of other related household products.

Keywords: Humidifier disinfectant; reviews; epidemiology; toxicology; magnitude of victims

Korean Supplementary Text

서론

지난 2011년 4월 질병관리본부가 중환자실에 입원한 6명의 주산기 환자들에 대한 신고를 받으면서 시작된 가습기살균제로 인한 건강손상의 실제 규명과 그 회복을 위한 노력은 아직도 계속되고 있다. 2016년에 들어와 검찰의 조사가 이루어지기 전까지도 법원 소송에서 건강손상과 가습기살균제 노출과의 인과관계에 대한 구체적인 모습들이 쟁점화되어 다투어졌으며, 다른 한편 검찰조사 이후 사회적 관심이 집중되면서 노출과 관련된 전체 건강손상의 범위에 대한 문제가 새롭게 제기되고 있다. 특히 2015년에 이르기까지 1,000명 이하에 그쳤던 피해신고자들의 규모가 2016년 검찰조사의 시작과 함께 수 천명에 이르고 있으며, 지금도 여전히 증가하고 있다.

이에 본 논문에서는 가습기살균제로 인한 건강손상에 대해 역학적 그리고 독성학적 관점에서 지금까지 알려진 모습과 함께 앞으로 더 규명해야 할 내용들에 대해 정리하고자 하였다. 특히 지금까지 학술지에 출판된 논문들을 중심으로 그 인과관계의 모습과 함께 구체적인 관리의 측면에서 필요한 내용들을 정리하고자 하였다.

연구대상 및 방법

가습기 살균제 피해와 관련하여 작성된 내용으로서 학술지에 출판된 논문들의 경우, 건강관련 출판물 데이터베이스를 유지하고 있는 pubmed 와 toxline 을 중심으로 관련문헌을 검색하였다. Pubmed 의 경우 'humidifier disinfectant' 를 검색어로 검색하였으며, toxline 의 경우 'polyhexamethylene guanidine phosphate, PHMG' , 'oligo(2-(2-ethoxy) ethoxyethyl guanidinium, PGH' , 'polyhexamethylene biguanide hydrochloride, PHMB' 'chloromethylisothiazolinone, CMIT' , 'methylisothiazolinone, MIT' 등의 화학물질명을 사용하여 검색하였다.

독성에 대한 자료의 경우, 출판되지 않은 보고서들이 많다는 점을 감안하여, 보고서들의 참고문헌목록과 독성실험 관련기관 보고서 목록을 참고하여 관련된 내용을 찾도록 하였다.

Pubmed 에서 2016년 5월 까지 검색되는 41개의 출판물 중 역학조사 및 임상보고와 관련된 내용으로서 가습기살균제 건강손상과 직접 관련이 없는 내용들과 중복되는 내용들을 제외하고 나서, 총 10 편의 논문들이 검색되었다. 한편 가습기살균제에 대한 노출규모 및 노출현황과 관련된 내용들의 경우, 학술지에 출판된 논문들이 2편 검색되었으며, 그 이외에 출판되지 않은 보고서의 형태로 담겨진 내용 2편이 다른 논문들의 참고문헌목록에서 정리되었다. 독성에 대한 내용의 경우, 앞서 pubmed 와 toxline 에서 검색되는 내용들 이외에, 최근 한국 환경부 산하 국립환경과학원(National Institute of Environmental Research, NIER), 미국 Environmental Protection Agency (EPA), 그리고 유럽의 European Chemicals Agency (ECHA)에 접수되거나 출판된 보고서 목록에서 관련된 내용을 정리하였다.

논문과 보고서의 내용은 수행된 조사의 틀에 따라 조사된 내용들 중에서 주요 결과를 발췌하는 방식으로 정리하였다. 크게 보아 역학조사의 경우 연구유형에 따른 결과를 정리하였으며, 독성조사의 경우에는 독성평가의 틀에 따라 비슷한 화학물질들을 서로 비교 가능하게 정리하였다.

연구결과

1. 가습기 살균제 사용과 폐질환 간의 인과관계의 모습과 내용

1.1. 역학조사

지난 2011년 질병관리본부가 주도하여 수행한 성인환자들에 대한 환자대조군 조사의 결과를 담은 학술지 논문은 2014년에 이르러서야 발표되었다. 실제 소아환자들에 대한 조사는 성인환자들에 대한 조사 이후에 시작되었지만, 그 결과는 2013년에 학술논문으로 발표되었다 (Table 1).

Korean Supplementary Text

지금까지 가습기 살균제와 관련하여 그 원인적 연관성을 조사하여 그 결과를 제시한 역학논문은 크게 보아 중증폐질환을 대상으로 하여 노출요인들과의 연관성을 조사한 환자-대조군 조사, 그리고 가습기와 가습기 살균제를 사용하면서 피해자가 발생한 가족의 구성원 전원을 대상으로 하여 가습기 살균제 사용 여부와 그 특성에 따른 질환발생 여부를 분석한 후향적 코호트 조사로 나눌 수 있다.

각각 가습기 살균제 사용 여부와 중증폐질환 발생 간에 매우 유의한 연관성을 보고하고 있으며, 이는 실내 곰팡이나 다른 화학물질 사용음 함께 검토하였음에도 그러하였다.

한편 3 건의 서로 다른 환자-대조군 조사를 통해 대조군에서 가습기 살균제 노출이 각각 23%, 26%, 그리고 22%의 비율로 보고되고 있다. 그 결과 3 건의 조사에서 비교된 대조군 각각 소아 및 성인, 그리고 병연 및 지역사회 표본 등으로 서로 다른 집단이지만, 3 건의 조사결과들은 대체로 대조군 즉 일반인구에서의 가습기 살균제 노출이 20% 초반의 비율에 이르고 있음을 제시하고 있다 (Table 1).

판정위원회에서 정립된 기준에 따라 중증 폐질환을 1 등급(definite), 2 등급(probable), 3 등급(possible) 그리고 4 등급(unlikely)의 4 개의 군으로 구분하였을 때, 지난 2013 년의 1 차 판정을 거치면서 151 명의 피해자가 1,2 등급으로 판정을 받았다. 이 때 중증 폐질환 발생과 관련된 노출특성으로는 하루 중 사용하는 가습기 살균제의 양, 그리고 사용시간 등과의 연관성이 보고되고 있다 (Table 2).

그 이외에도 노출기간의 증가에 따라 증세발생이 증가하지만, 노출기간을 일단위로 검토하였을 때, 일정한 패턴을 띠고 있어, 확장사례에서는 노출된 개월 수가 증가함에 따라 증세발생 사례가 점점 증가하여 가습기살균제 사용 이후 4~6 개월 지나는 시점에 증세가 가장 많이 발생하며, 6 개월 이후 줄어들다가 다시 12 개월부터 증가하기 시작하여 다음 해의 4 개월 시점에 다시 가장 많이 증세가 발생하는 양상을 보이고 있다 (Figure 1). 즉 가습기 사용이 계절적 패턴을 보이므로, 확장 사례에 있어 증세의 발생 또한 계절적 패턴을 보이고 있는 것으로 판단되고 있다.

가습기살균제로 인한 폐질환의 임상적 양상은 사례보고를 통해 보고되고 있는 바, 약 20%에서 가족내 사례가 보고되고 있으며, 기저질환은 10% 이내로 보고되고 있어, 유전적 배경보다는 가족내 환경이 미치는 영향의 중요성을 보여주는 것으로 파악되고 있다 (Table 3).

한편 가습기살균제로 인한 폐질환의 예후를 좌우하는 요인으로서 입원 초기의 영상소견 양상이 크게 영향을 미치고 있음을 보고하고 있으며, 또한 염증의 심각성을 나타내는 임상검사 소견 또한 예후에 영향을 미치고 있음을 보고하고 있다.

1.2. 동물실험조사

동물실험을 통해 가습기살균제의 독성이 여러 조사결과 보고서 등을 통해 보고되고 있는 바, 검토된 가습기살균제로서 polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG), oligo(2-(2-ethoxy) ethoxyethyl guanidinium (PGH), 그리고 polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) 등의 구아니네 중합체 물질들과 chloromethylisothiazolinone (CMIT) and methylisothiazolinone (MIT) 등의 이소치아졸리논계 물질로 구분하였을 때, 그 중에 주목되는 사항은 다음과 같다 (Table 4).

우선적으로 구아니네 중합체 물질들과 이소치아졸리논계 물질 모두 급성경구독성과 급성흡입독성에서 비슷한 농도에서 비슷한 독성을 보였다.

만성독성의 경우 반복경구투여 하에서는 위장관을 통해 흡수된 물질들이 처음 통과하는 간에서 간독성이 관찰된다는 것과 고농도에서 신경독성과 흉선에 대한 영향으로 대표되는 면역독성 등이 나타나며, 경구투여임에도 불구하고 폐 손상 또한 보고되고 있다는 점이 주목되어, 폐손상이 단순한 공기 중 노출 이외의 기전으로 발생할 가능성을 제시하고 있다.

만성독성으로서 반복흡입노출 하에서 구아니네 중합체 물질들과 이소치아졸리논계 물질들 모두에서 고농도에서의 후두 및 비강 등에서의 손상이 관찰되었으며, 특히 구아니네 중합체 물질의 경우 노출이 중단된 이후의 회복과정에서, 호흡기계 병변이 상당기간 지속됨을 관찰할 수 있어, 흡입노출에 따른 호흡기계의 손상이 사람과 비슷할 수 있다는 점을 제시하였다.

한편 유전독성의 경우 구아니네 중합체 물질들은 대사과정을 거치지 않으며 유전독성 결과 양성이나 대사과정을 거친 경우에는 음성으로 나오고 있어, 호흡기계의 흡입과 같이 간을 통과하지 않고 직접 흡수되는 경로로 노출되는 경우 그 영향이 어떠한지에 대한 검토가 필요할 것으로 판단되었다. 특히 PHMB 의 경우 경구투여를 통해 간에서 혈관벽종이 발생하고 있어, 직접 흡입이나 경구 등 직접 노출되는 기관에 대한 유전독성과 발암성에 대한 검토가 필요하다.

피부자극성과 과민성에 대한 조사결과에 있어서는 물질에 따라 조금씩 다르나, 자극성 특히 점막에 대한 자극성이 보고되며, 과민성 또한 있는 것으로 보고되고 있어, 그 기전에 대한 검토가 필요하다.

Korean Supplementary Text

1.3. 폐손상에 대한 인과관계의 모습에서 더 밝혀야 할 점들

현재까지 가슴기 살균제로 인한 독성의 양상과 인체에서의 중증 폐질환 발생 등이 밝혀졌지만 아직 그 구체적인 내용에 대해서는 많은 점들이 제대로 규명되어야 한다.

특히 가슴기살균제로 인한 폐질환과 관련하여 다음과 같은 사항들이 주목되고 있다.

민감군의 특성에 대한 규명 및 노출조건에 대한 규명 — 현재 폐질환의 발생에 기여하는 요인으로서 노출 특성에 따른 차이 등이 보고되고 있지만, 이러한 노출 특성을 감안하고 나서도 연령에 따른 유의한 폐질환 발생 양상의 차이가 보여지고 있다 (figure 2). 특히 소아 연령층에서 그 발생이 높게 보고되고 있어, 그 민감도에 영향을 미치는 요인들과 발생기전에 대한 체계적인 규명이 필요하다. 이러한 점에서 현재 제기되고 있는 일정기간 동안의 노출강도 수준 및 일정 수준 이상의 노출강도가 지속되는 집중적인 노출기간에 따라 어떻게 질병발생에서의 가역성의 정도가 달라지는지에 대한 구체적인 검토가 필요하며, 이러한 가역성이 불가역적으로 변화하는 역치 수준에 영향을 미치는 민감도 요인 등이 함께 검토되어야 한다.

태아사례 등 비전형적 노출이 의심되는 환자들에 대한 기전 및 양상에 대한 검토 — 동물실험을 통해 호흡기를 통하지 않은 경구투여의 경우에도 고농도에 노출된 동물들에게서 폐손상이 보고되고 있어, 혈에 혹은 다른 경로를 통한 호흡기의 손상 가능성이 구체적으로 제기되고 있다. 그러나 모체의 태반을 통해 화합물질에 노출되는 태아의 경우 그 발생 기전이 어떻게 설명될 수 있는지에 대한 세부적인 검토가 필요하며, 특히 흡입노출을 통한 생식독성에 대한 직접적인 규명이 필요하다.

현재 폐질환의 양상을 보이는 집단에서 향후 시간 경과에 따라 어떠한 회복 혹은 예후를 보일 것인지에 대한 것 또한 체계적인 검토가 필요하며, 이러한 예후에 영향을 미치는 요인들이 또한 정리되어야 한다. 이러한 점에서 기존에 지적되었던 문제들의 하나로서 기저질환이 가슴기 살균제로 인한 폐질환의 발생과 진행 그리고 그 회복에 어떠한 영향을 미치는지 또한 검토되어야 한다.

이러한 폐질환에 대한 검토와 함께, 현재 피해자들이 겪고 있는 사회적 정신적 어려움에 대한 체계적인 검토 또한 필요하며, 특히 신체적 건강영향의 발생과 진행에 따라 함께 진행할 수 밖에 없는 정신적 사회적 영향의 예후와 그 관리에 대한 검토 또한 체계적으로 진행되어야 한다.

2. 전체 가슴기 살균제 관련질환의 규모와 그 내용 확인

2.1. 가슴기 살균제 사용 및 노출양상

현재 가슴기 살균제에 관련된 질환의 전체 규모에 대한 직접인 자료는 없다. 단지 가슴기 살균제 사용 규모에 대한 추정이 일부 이루어졌으며, 그에 따른 주관적 증상 호소에 대한 규모가 추정되었을 뿐이다.

몇몇 자료를 통해 보고되는 가슴기 살균제 사용 및 노출 비율은 일반인구의 18%에서 22%에 이르고 있으며, 이는 앞서 언급한 환자-대조군 연구에서 보고된 대조군에서의 사용 및 노출 비율과 거의 일치하는 수준이다 (Table 5).

한편 가슴기살균제 사용에 따른 실내에서의 노출농도가 일부 추정되었으며, 추정된 노출농도에 근거하여 가슴기살균제 유효성분에 따른 위험비율(risk quotient)을 계산하였을 때, 매우 위험한 농도에 이르고 있음을 보고하고 있다 (Table 6). 또한 가슴기살균제로 인한 건강영향이 신고된 사례들을 대상으로 조사하였을 때, 사용된 가슴기살균제의 종류 및 그 사용양상 등도 보고되었다.

2.2. 가슴기 살균제 관련질환의 범위와 규모

가. 역학적 조사 현황에서 파악된 관련질환 범위

지난 1 차 판정에서 가슴기살균제 피해가 신고된 피해자 및 가족들을 대상으로 기존에 의료기관에서 진단된 질환들을 검토하였을 때, 급성간질성폐렴을 비롯한 폐질환 이외에도 암, 이비인후과질환, 기타 피부질환 등이 보고되고 있어, 가슴기 살균제와 관련된질환의 범위가 더 광범위할 수 있음을 제시하고 있다 (Table 7).

특히 3 등급(possible category)과 4 등급(unlikely category)으로 분류된 신고자들에게서 보고되는 만성기관지질환과 부비동염 및 비염 등의 질환은 호흡기 노출과 직접 연관된 질환들이며, 그 이외에도 결핵 및 면역상태와 관련된 암의 경우에도 호흡기 노출과 관련된 연관성이 제시될 수 있을 것으로 판단되는 질환들이다.

Korean Supplementary Text

나. 동물시험 현황에서 파악된 관련질환 범위

현재 가습기 살균제와 관련된 독성으로서 동물시험을 통해 보고되는 독성 및 그에 따른 표적장기들로 폐조직을 포함하여 다양한 장기들에 대한 영향이 보고되고 있다.

우선 구강을 통한 노출로 인한 급성 독성영향으로 위장관점막의 직접적인 손상 이외에도, 프로트롬빈 응고시간의 연장 및 콜레스테롤 수준의 변화를 동반하는 간독성, 발작 등을 동반하는 신경독성, 그리고 흉선 및 면역세포의 변화를 동반하는 면역독성 등이 초래되는 것으로 보고되고 있다. 그 이외에도 구강을 통한 노출로도 폐조직의 손상이 보고되고 있어, 구강 흡수를 통해서도 폐조직에 영향을 미칠 수 있는 기전의 가능성이 또한 제시되고 있다. 그러나 사람에게 의미있는 주요 관련질환에 대한 범위를 파악하기 위해서는 이러한 영향들 중에서 고농도 노출로 인한 주요 표적장기의 손상에 따라 이차적으로 발생한 손상이 무엇인지, 그리고 낮은 농도에서 주로 영향을 받는 표적장기에는 어떠한 영향들이 우선적으로 포함되는지 등에 대한 규명이 필요하다.

또한 흡입을 통한 노출로 인한 급성 독성영향으로 폐를 비롯하여 기관지, 후두, 그리고 비강 등 상부호흡기를 비롯한 전체 호흡기도에서의 영향이 보고되고 있는데, 이러한 고농도 흡입에 따른 직접적인 영향으로 인한 변화의 모습 중 그 회복이 가능한 것과 만성적으로 고착화되는 것에 대한 규명이 필요하다.

한편 비교적 낮은 농도에서 장기간에 걸친 독성영향으로서 피부 및 점막에의 자극성 그리고 알레르기성 감작이 구아니계 중합체 물질들과 이소치아졸리논계 물질 모두에서 보고되고 있으며, 특히 이소치아졸리논계에서 광범위하게 확인되고 있어, 노출경로 상에 위치한 모든 장기에서 일정 정도의 세포독성에 바탕을 둔 직접적인 손상 및 그에 따른 영향이 예상되고 있다. 더 나아가 만성적인 노출에 따른 전신흡수의 가능성과 그에 따른 건강영향으로서 유전독성, 생식독성, 발암성 등의 가능성이 일부 물질에서 부분적으로 제기되고 있어, 노출농도와 빈도 및 기간에 따른 독성물질의 노출, 흡수, 대사, 손상 및 회복 등을 통해 진행되는 전신적인 건강영향 가능성에 대한 체계적인 검토가 필요하다.

결국 이러한 독성들에 대한 보고를 바탕으로 가습기살균제 노출과 연관된 건강영향의 범위가 현재 중증폐질환을 넘어서 좀 더 다양한 신체기관에 걸쳐 있을 것으로 예상되고 있다.

다. 전체 관련질환 규모 추정

앞서 조사된 가습기살균제 사용규모라는 점에서 보면 일반인구의 22%가 되는 (Table 5) 약 1,100 만명이 가습기 살균제에 노출되었으며, 법원에 제출된 노출수준에 대한 조사결과를 참조하여, 가습기 살균제 사용자들 중에서 고농도로 노출되었을 비율을 약 2/60 으로 추정하였을 때, 약 30 만명 정도가 독성시험상의 무영향수준 이상이 되는 수준에 노출되었으며 그에 따른 영향이 존재할 수 있을 것으로 판단한 추정치가 전체 관련질환의 규모 추정에 참고될 수 있을 것으로 판단된다.

2.3. 폐사상 이외 관련질환을 포함한 규모와 범위의 확인을 위한 향후 과제들

가습기 살균제로 인한 건강영향의 전체 규모와 그 범위를 확인하기 위해서는 다양한 여러 노력들이 필요할 것으로 판단되며 다음은 그 필요성이 제기되는 조사들의 일부이다.

현재 동물시험에서 표준화된 방식에 따라 주어진 일정한 시간 및 빈도, 그리고 노출기간에 따른 실험들이 수행되었다. 그러나 표준화된 동물시험과 달리 사람에게서는 하루 24 시간, 일주일 내내, 가을, 겨울, 봄철에 걸쳐 집중적으로 노출이 될 수 있기 때문에, 향후 동물시험을 통해 일정한 간격의 회복시간이 주어지지 않고 집중적으로 지속되는 노출강도의 효과를 파악하는 것이 필요하다. 특히 급성노출에 있어, 노출농도와 함께 노출시간 및 빈도가 변화되었을 때, 그 차이가 있는지를 파악할 필요가 있으며, 노출되는 동물들의 연령에 따른 차이 또한 파악할 필요가 있다. 그 이외에도 가습기살균제 노출관련 가능한 건강영향의 범위를 파악하기 위해 다양한 표적장기에 대한 다양한 단계에서의 변화와 그에 따른 영향을 확인할 필요가 있으며, 이를 위해 우선적으로 주요 노출경로별 독성물질의 흡수와 체내 대사에 대한 독물동역학적 조사가 필요하다 (Table 8).

한편 현재 가습기살균제 피해 신고자들에게서 파악되는 관련 건강영향의 범위는 일정부분 그 동안 방송이나 언론을 통해 알려진 건강영향을 중심으로 하고 있어, 실제 가습기살균제 사용자 전체를 대상으로 보고되는 건강영향과 차이가 있을 수 있다. 그러므로 사람을 대상으로 한 조사에서도 일반인구 전체를 대상으로 가습기살균제에 대한 그 사용실태, 노출양상, 부작용 경험 여부, 그리고 건강영향에 대한 의료서비스 이용 및 그에 따른 신고 여부 등이 체계적으로 조사될 필요가 있다. 이와 같은 방식으로 조사되는 결과를 기존에 신고된

Korean Supplementary Text

사람들에게서 보고되는 특정 건강영향과 비교함으로써, 건강영향의 종류에 따라 자발적으로 신고된 capture (자발적 피해신고), 그리고 다른 경로를 통해 따로 조사된 recapture (피해신고여부에 대한 표본조사)의 규모를 서로 비교함으로써, 전체 건강영향 종류별 규모를 추산하는 조사를 시도할 수 있다.

그 이외에도 암과 같이 상당한 잠복기가 예상되는 질환이나 현재 발생한 질환들에 따른 이차적 건강영향 발생 등에 대해서는, 추적조사 및 발생민감도에 영향을 미치는 요인들을 조사함으로써, 전체 질환의 자연적인 경과를 파악하는 작업을 시도할 수 있다.

마지막으로 가습기살균제 관련 건강영향의 범위와 규모를 파악하는데 있어 가습기살균제 사용에 따른 가족관계 그리고 사회적 활동의 변화, 보상이나 지원의 내용과 그 적절성, 사회적 조건의 변화에 따른 심리적 행동적 영향 등을 파악할 필요가 있다. 특히 가습기살균제 사용에 따른 피해가 많은 피해자들에게 매우 어린 나이에 전혀 예상하지 못한 방식으로 진행된 피해라는 점에서, 심리적 트라우마와 함께 사회적 역할 변화에 따른 전체적인 건강영향이 파악되고 규명될 필요가 있다.

고찰

현재 한국에서는 가습기살균제 피해와 관련하여 이를 체계적으로 규명하고 관리하는데 있어 제기되는 문제들을 모두 파악하고 조율할 관리감독의 주체와 해당 규정이 모두 완비되어 있지 못하다. 향후 실제 문제를 파악해 나가는 과정을 거치면서 그 결과에 따라서는 한국의 가습기살균제 문제에 대한 전체적인 그림이 바뀌거나 구체적인 관리대안이 새로이 만들어지는 일들이 발생할 것이다. 이 시점에서 과거에 발생한 환경오염으로 인한 재난의 경험을 돌이켜 보거나, 혹은 다른 나라에서 진행된 환경오염관리의 역사를 참고할 때, 다음과 같은 두 가지 지점은 현재 논의되는 실제 규명과 향후 과제에 대한 방향을 잡는데 있어 도움이 될 것으로 판단된다.

첫째, 종종 폐상상과 가습기살균제 노출 간의 인과성에 대한 논의와 가습기살균제로 인한 건강영향의 범위에 대한 논의에 있어, 원인인과 결과 간의 특이적 인과관계란 매우 예외적인 상황이란 점이다. 즉, 실제로는 가습기살균제와 그에 따른 건강영향은 일정한 정도의 다양성을 보이는 원인들의 조합에 따라 어느 정도의 특이적 범위부터 어느 정도의 비특이적 범위에 이르는 연속적인 집합이라는 점이다. 특이인인의 특이적 영향으로 분류될 수 있는 건강영향은 석면노출에 따른 중피종에서나 볼 수 있는 매우 예외적인 현상이다. 실제 석면노출의 영향으로 중피종보다 더 중요하게 간주되는 폐암의 경우 그 원인적 인과성은 인정되지만, 흡연 등의 영향을 고려할 때, 비특이적 영향으로 간주되고 있다. 여러 독성물질에 따른 폐와 기관지 병변의 범주를 검토하는 경우, 주로 천식을 야기하는 것으로 알려진 이소시아네이트에 노출되어 발생한 폐장섬유화 사례나 혹은 주로 진폐증을 야기하는 것으로 알려진 석탄분진의 가장 흔한 합병증이 실제로는 폐포병변이 아닌 기관지염이다. 이렇듯 독성물질의 물리화학적 성상에 따라 주로 폐포에 이르거나 혹은 주로 기관지에 작용하는 물질들로 구분되기도 하지만, 실제로는 독성물질의 노출경로와 대사처리과정에 관여하는 모든 장기들에 대한 영향이 독성물질의 건강영향 범주 안에서 검토되어야 함을 보여준다.

둘째, 다른 나라, 특히 일본에서 지난 1950 년대에 발생한 미나마타 사건은 21 세기에 들어와서도 피해자의 범주에 대한 논란이 끊이지 않고 있다. 이는 인과관계에 대한 이해의 수준이 시간에 따라 변화할 수 있다는 가능성을 염두에 두고, 초기에 제대로 된 피해파악 기반을 확보하는 것이 중요하다는 점을 말해 준다. 즉 가습기살균제 피해를 확인하고 관리하는 과정을 통해서 이에 대한 예방, 조기발견 및 관리와 관련된 모든 제도적, 행정적, 사회적 기반이 마련될 수 있다는 점을 감안할 때, 제대로 된 해결구조를 현재 초기단계에서 만들어 나감으로써 미래에 일어날 수도 있는 유사 사태의 재발을 막을 수 있을 것이다.

현재 한국에서는 다음과 같은 문제들을 현재의 체제가 제대로 담당하지 못하고 있는 것으로 판단된다.

System for toxicity testing

System for cluster monitoring and epidemiologic studies

System for disease diagnosis and categorization

System for treatment

System for policy review

Korean Supplementary Text

특히 환경 중 유해물질로 인한 건강영향에 그 주안점을 두고 마련된 관리체계가 환경부 내에서는 예방, 보상, 그리고 정책 및 지역에 걸쳐 마련되어 있지 않거나 제대로 연결되는 지점들이 존재하지 않고 있다. 앞으로 좀 더 포괄적이고 장기적인 안목에서 모든 이해당사자들이 모여 피해의 원인과 그 영향을 다각도로 들여다 보며, 현재의 지식체계를 다듬어 가는 작업이 필요할 것이다.

참고문헌

1. 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(6):e64430.
2. Kim HJ, Lee M-S, Hong S-B, Huh JW, Do K-H, Jang SJ, et al. A cluster of lung injury cases associated with home humidifier use: an epidemiological investigation. *Thorax*. 2014;69(8):703-8.
3. Park J-H, Kim HJ, Kwon G-Y, Gwack J, Park Y-J, Youn S-K, 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(3):e0151849.
4. 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(12):1813-21.
5. Lee E, Seo J-H, Kim HY, Yu J, Jhang W-K, Park S-J, et al. Toxic Inhalational Injury-Associated Interstitial Lung Disease in Children. *J Korean Med Sci*. 2013;28(6):915-23.
6. Kim KW, Ahn K, Yang HJ, Lee S, Park JD, Kim WK, et al. Humidifier Disinfectant-associated Children's Interstitial Lung Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(1):48-56.
7. Hong SB, Kim HJ, Huh JW, Do KH, Jang SJ, Song JS, et al. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome. *Thorax*. 2014;69(8):694-702.
8. 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*. 2015.
9. Kim YH, Kim KW, Lee KE, Lee M-J, Kim SK, Kim SH, et al. Transforming growth factor-beta 1 in humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51(2):173-82.
10. 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. *European Radiology*. 2016:1-9.
11. Lee K, 허 용, 서 군, 유 옥, 김 지, 백 승, et al. 생활화학용품 함유 유해화학물질 건강영향연구. Inhalation Toxicology Research Center, Korea Institute of Toxicology, 2014 Contract No.: 11-1480523-002106-01. NIER-SP2014-225.
12. Park S, Lee K, Lee EJ, Lee SY, In KH, Kim H-K, et al. Humidifier Disinfectant-associated Interstitial Lung Disease in an Animal Model Induced by Polyhexamethylene Guanidine Aerosol. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(6):706-8.
13. Song JA, Park H-J, Yang M-J, Jung KJ, Yang H-S, Song C-W, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;69:267-75.
14. Buxbaum A, Kratzer C, Graninger W, Georgopoulos A. Antimicrobial and toxicological profile of the new biocide Akacid plus. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):193-7.
15. Scientific Committee on Consumer S, Bernauer U. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) - 2nd Revision of the safety of the use of poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride or polyaminopropyl biguanide (PHMB) in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):885-6.
16. Report A. 2-Methylisothiazol-3(2H)-one (MIT), Product-type B3 (Metalworking-fluid preservative). Slovenia: 2014.

Korean Supplementary Text

17. Scientific Committee on Consumer S. OPINION ON the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. European Union, Directorate General for Health and Consumers, 2009. Available at: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf
18. Jeon B-H, Park YJ. Frequency of Humidifier and Humidifier Disinfectant Usage in Gyeonggi Province. *Environmental health and toxicology*. 2012;27.
19. Chang MH, Park H, Ha M, Kim Y, Hong YC, Ha EH. Characteristics of Humidifier Use in Korean Pregnant Women: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study. *Environmental health and toxicology*. 2012;27:e2012003.
20. Asian_Citizen's_Center_for_Environment_and_Health. Population Survey of Humidifier Disinfectant Use. 2016.
21. Lee J-H, Kim Y-H, Kwon J-H. Fatal Misuse of Humidifier Disinfectants in Korea: Importance of Screening Risk Assessment and Implications for Management of Chemicals in Consumer Products. *Environmental Science & Technology*. 2012;46(5):2498-500.
22. Park D, Leem J, Lee K, Lim H, Choi Y, Ahn J-J, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants. *Environmental Health*. 2014;13(1):1-7.
23. Park D, Friesen MC, Nho H, Choi Y, Ahn J, Lim H, et al. Estimating retrospective exposure of household humidifier biocides. *Indoor air* 2014.

Korean Supplementary Text

Tables and figures

Table 1. Case-control studies on the association between humidifier disinfectants use and lung injury, as of 2016.5

Authors, Year	Cases	Controls	Findings
Yang et al. 2013(1)	16 cases (median age 26 months) from 2010 and 2011	Hospital based 1:3 match by age gender, and index date of three groups of acute lobar pneumonia, asthma, and healthy children	Odd Ratio(OR); 2.73. 95% CI; 1.41– 5.90, P < 0.01 (23% usage rate among controls)
Kim et al. 2014(2)	18 cases	Hospital based 121 matched by age and sex	Humidifier OR 4.4 Humidifier disinfectant OR 47.3 (26% usage rate among controls) Insecticide use OR 3.9
Park et al. 2016(3)	16 cases	60 Community based controls 1:4 match by age, sex, residence, history of child birth	Humidifier disinfectant OR 116.1 (22% usage rate among controls) Positive association with Years of cumulative exposure, Months of exposure duration Amount of exposure per day

Korean Supplementary Text

Table 2. Retrospective cohort study on the association between humidifier disinfectants use and lung injury using the first round of victim registration records, as of 2016.5

Authors, Year	Cohort	Outcomes	Findings
Paek et al. 2015(4)	In total, 1002 subjects from 273 families, with 734 exposed, 546 of them to PHMG, and the other 268 unexposed,	117 definite and 34 probable cases of humidifier disinfectant lung injury based upon combinations of pathologic, radiographic, and clinical criteria	The finding that a certain minimum period of intense exposure is apparently necessary for the development of humidifier disinfectant lung injury may explain the reversible process of incidental family cases found to have the same radiographic findings as in the full-blown cases with less severe or no symptoms

Korean Supplementary Text

Table 3. Case report studies on humidifier disinfectants use and lung injury, by 2011

Authors, Year	Cases	Findings
Lee et al. 2013(5)	16 Cases from 2006 to 2011	26 months old 44% mortality children's lung disease with bronchiolitis obliterans pattern
Kim et al. 2014(6)	Nationwide ascertainment of 138 cases of children's interstitial lung disease from 2006 to 2011	30.4 months old M:F 1.3:1 21 days of cough before admission 10% underlying disease 19% familial cases no more cases observed for 2 years after humidifier disinfectant ban
Hong et al. 2014(7)	17 cases	Familial cluster 24% 30 days before admission
Yoon et al. 2015(8)	47 cases of Humidifier disinfectant associated children's interstitial lung disease	CT features were characterized by chronological changes, from consolidation to centrilobular opacities, and lesions eventually became faint centrilobular nodules. Histopathologic features were bronchocentric-distributed fibro-inflammatory lesions, which were more profound in the advanced stage than the early stage.
Kim et al. 2016(9)	17 cases of children	Seven of the 17 children were survivors. Compared to survivors, non-survivors had greater ground-glass attenuation on follow-up chest tomography, higher admission neutrophil counts, and more macrophages on pathologic findings. Transforming growth factor-beta 1 persisted at an elevated level (1,000–1,500 pg/ml) in survivors, whereas it decreased abruptly in non-survivors.
Koo et al 2016(10)	59 cases of adults	Almost half needed ICU admission (47.5 %) and 17 died (28.8 %). Young age, peripartum and low O ₂ saturation were factors associated with ICU admission. On initial chest radiographs, consolidation (P < 0.001) and ground-glass opacity (P = 0.01) were significantly noted in patients who required ICU admission. CT findings including consolidation (odds ratio (OR), 1.02), pneumomediastinum (OR, 1.66) and pulmonary interstitial emphysema (OR, 1.61) were the risk factors for lung transplantation and mortality.

Korean Supplementary Text

Table 4. Animal toxicity studies on major chemicals used for humidifier disinfectants

	PHMG	PGH	PHMB	MIT/CMIT
Acute Oral Exposure	PHMG LD50 600 mg/kg Convulsion PHMG LD50 Mice 450 mg/kg, 600 mg/kg Rats 630 mg/kg, 830 mg/kg, 760 mg/kg Guinea pigs 750 mg/kg, 840 mg/kg, 900 mg/kg Similar lethal dose for different molecular size, toxicity depends on total mass (11-13)	Akacid plus® (PGH: PHMG=3:1 mixture) Rats LD50 2000 mg/kg (14)	female SD Rats 2 weeks gavage LD50 1049 mg/kg (lung, liver, kidney, stomach lesions on autopsy), 2000 mg/kg LD50 (neurotoxicity); Alderley Park rats 2 weeks gavage LD50 500 mg/kg(15)	CMIT/MIT LD50 490 mg/kg bw, 472 mg/kg bw 465 mg/kg bw for male, 393 mg/kg bw for female(11, 16)
Chronic Oral Exposure	No difference in toxicity by molecular size Subacute oral toxicity – liver, neurotoxicity, immune-toxicity by affecting thymus, fibrosis	piloerection, decrease in activity, lethargy, teeth discoloration, weight loss, male prostate, thymus, lung weight decrease, female thymus weight decrease, lung weight increase abnormal lung pathology	Repeated subacute oral exposure – for high dose group, chlesterol level and liver function test abnormal LOAEL 0.1 mg/ml Chronic toxicity NOAEL 1 year 54 mg/kg, 2 year 36-45 mg/kg	CMIT/MIT 14%, 101, 363, 555 mg (a.i.)/kg beagle dog, 90 days No deaths, weight loss for high dose group, no change in organ weight NOAEL 555 mg (a.i.)/kg
Acute Inhalation Exposure			PHMB 0.1, 0.3, 0.5 mg/L, 4 hours MMAD 1.49~2.20 um Lung and airway discoloration on autopsy LD50 0.29 mg/L for male, 0.48 mg/L for female	CMIT/MIT LD50 2.36 mg/L rat MIT 97.8%, 0.046, 0.012, 0.15, 1.07, 2.09 mg/L, 4 hours rat Congestion in all lobes of lung, stomach lesion LC50 0.11 mg/L rat MIT 53.52%, 0.15, 0.25, 0.47, 0.68 mg/L, 4 hours rat Autopsy lung congestion, intestine dilatation LC50 0.35 mg/L

Korean Supplementary Text

Subacute Inhalation Exposure	PHMG 1.6 mg/m ³ 6 hours, 5 days, 4 weeks CT image - similar to human case Pathology - inflammation, fibrosis SD rats, 1.6 mg/m ³ 6 hours per day, 5 days per week, 4 weeks, inflammation and fibrotic change after lung injury(12)	SD rats 4 weeks Smaller mass median diameter for high dose - Recovery group male prolonged prothrombin time Lung pathology - inflammation, fibrosis Nose - degenerative changes and recovery with transitional epithelium Trachea - epithelial change pharynx - squamous cell metaplasia alveolar lavage - neutrophil and lymphocyte, LDH increase, target organ: lung, pharynx, spleen, trachea NOAEL male 0.10 mg/m ³ , female 0.50 mg/m ³	4 week subacute toxicity - NOAEL 0.0239 mg/m ³ - pharynx, lung, thymus	CMIT/MIT 14% 0.34, 1.15, 2.64 mg/m ³ , 6 hours, 5 days, 13 weeks No deaths, weight loss for high dose group Breathing difficulty blood protein decrease for high dose group spleen weight loss for high dose group nose and other respiratory tract pathologic abnormality NOAEL 0.34 mg/m ³
Reproductive Toxicity	SD rats 120 mg/kg oral exposure, Wheezing, uterine prolapse, low birth weight. NOAEL male 13 mg/kg/d, female and next generation 40 mg/kg/d (11)	Weight loss, weight increase for prostate, thymus, and lung Reproductive organ - no toxicity but Lung pathology exam abnormal PHMG NOAEL male female both 80 mg/kg/day	Reproductive toxicity - negative Developmental toxicity - negative - but through effect on mother Rats 112 mg/kg oral exposure fetotoxicity from maternal toxicity (15)	
In vitro genotoxicity			In vitro genotoxicity - negative,	CMIT/MIT 28, 30 mg/kg 1/day, 5 days Negative
In vivo micronucleus test	PHMG: 125, 250, 500 mg/kg 1/day for 2 days Decrease in activity, no weight change	PGH: 500, 1000, 2000 mg/kg 1/day for 2 days Decrease in activity, no weight change, no cytotoxicity in	In vivo genotoxicity - negative PHMB 250, 400 mg/kg after 24, 48, 72	CMIT/MIT 50 mg/kg, 500 mg/kg, 60 mg/kg Negative

Korean Supplementary Text

		bone marrow, no genotoxicity	hours negative micronucleus test PHMB 147, 294 mg/kg after 4, 12 hours, negative DNA synthesis	
Carcinogenicity			Carcinogenicity - hemangiosarcoma positive	
Skin Irritation, Sensitization	Human skin in vitro LD50, 1.7 ppm apoptosis, cell survival and aging effect from long term exposure (11)	Human skin In vitro LD50 3 ppm apoptosis, cell survival and aging effect from long term exposure Akacid plus® rats dermal LD50 2000 mg/kg (14)	Ocular irritation positive, skin sensitization Human patch test - positive in 0.5% to 16%	Rabbit effective dose 1.5% skin irritation (17)

PHMG: polyhexamethylene guanidine phosphate,
 PGH: oligo(2-(2-ethoxy) ethoxyethyl guanidinium),
 PHMB: polyhexamethylene biguanide hydrochloride,
 MIT/CMIT: methylisothiazolinone/chloromethylisothiazolinone

Korean Supplementary Text

Table 5. Studies of humidifier disinfectant use : exposure prevalence

Authors, Year	Subjects	Usage Rate	Other findings
Jeon et al. 2012(18)	Gyeonggi Province 94 subjects	37% (35 out of 94) used humidifier and 18% used humidifier disinfectant	The younger, the higher usage rate
Chang et al. 2012(19)	1144 pregnant women	28% usage rate of humidifier, during winter season 45% usage rate	4.6 days per week 7.3 hour per day higher for multipara group than primipara group
ACCEH, 2016, Survey by Research Review(20)	1000 adults over 19 years, ARS-RDD telephone survey Response rate 8.9%,	22% usage rate of humidifier disinfectant	Out of those who had used humidifier disinfectant, 20.9% reported respiratory problems.

Korean Supplementary Text

Table 6. Studies of exposure characteristics of humidifier disinfectants

Authors, Year	Subjects	Findings	Other findings
Lee et al. 2012(21)	Simulation exposure	The calculated exposure concentrations of humidifier disinfectants were 0.10 ug/L, 0.016 ug/L, 0.42 ug/L for for PHMG, CMIT/MIT, and PGH, respectively.	The risk quotients were 2.5×10^3 , 9.4, and 1.05×10^4 for PHMG, CMIT/MIT, and PGH, respectively.
Park et al. 2014(22)	17 Families	Twenty-six patients (68%) used the brand "Oxy"®, which contains PHMG. Of the ten patients with fatal lung injury, nine were found to have used PHMG.	The patients used humidifier disinfectant brands containing either polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG, $n = 36$) or oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl guanidinium chloride (PGH, $n = 2$).
Park et al. 2014(23)	374 subjects with lung disease patients and 303 of their family members	The distribution patterns of the intensity, duration, and cumulative exposure to humidifier disinfectants for the patient group were higher than those of the family group, especially for pregnant women and patients ≤ 6 years old.	

Korean Supplementary Text

Table 7. Underlying diseases and original diagnosis of victim suspects in the first round of humidifier disinfectant injury survey*.

	Exposed					Exposed No-checkup	Not Exposed	Subtotal
	1. definite	2. probable	3. possible	4. unlikely	Reassessment			
Subtotal	117	34	38	140	45	360	268	1002
Underlying Disease								
Yes	2	3	8	34	9			
	1.7%	9.1%	22.2%	25.0%	21.4%			
No	113	30	28	102	33			
	98.3%	90.9%	77.8%	75.0%	78.6%			
Original Diagnosis								
1. Acute Interstitial Pneumonia	23	5	1	0	6			35
2. Pneumonia	18	7	3	36	8			72
3. Interstitial Lung Disease	60	6	10	18	14			108
4. Pneumonitis	9	4	0	4	4			21
5. Acute Airway Disease	1	1	1	21	3			27
6. Tuberculosis	2	2	2	0	0			6
7. Chronic Airway Disease	0	0	3	2	0			5
8. Other Lung Disease	0	0	1	5	1			7
9. Cancer	0	0	0	4	0			4
10. ENT problems	0	0	1	7	1			9
11. Respiratory Symptoms	1	5	12	19	1			38
12. Other non-respiratory Symptoms	0	0	0	4	2			6
13. No Symptoms	3	4	4	20	5	360	268	664

*Adapted from Paik et al. (4).

Korean Supplementary Text

Table 8. Variables of manipulation in animal toxicology study on major chemicals used for humidifier disinfectants*

		Kinetics	Dynamics
Chemicals	Single, multiple, interactions	*	
Exposure dose	Relevant to human exposure	*	
Exposure route	Oral, inhalation, skin,	*	
Exposure pattern	Duration without recovery, recovery period, frequency,	*	
Susceptibility	Sex, age, species, strains, w/wo underlying disease		*
End points	Gross appearance, pathologic, biochemical, functional		*

*Based on the review of the previous studies (11-17).

Korean Supplementary Text

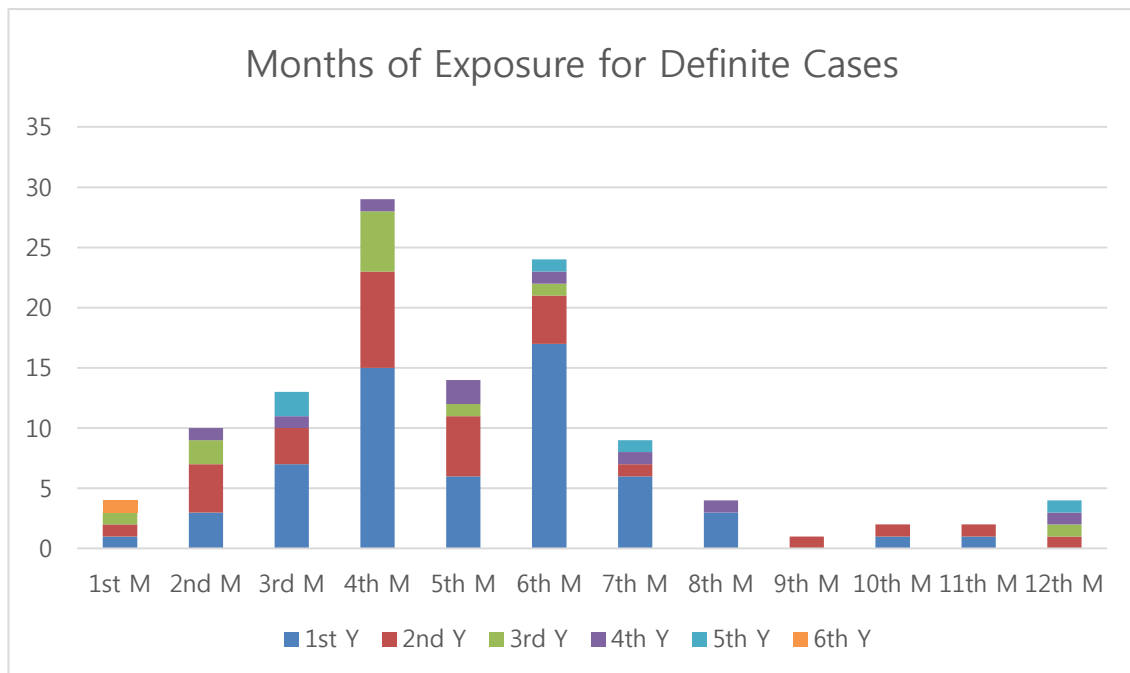


Figure 1. Months of exposure before symptom development for definite cases*.
*Adapted from Paik et al. (4).

Korean Supplementary Text

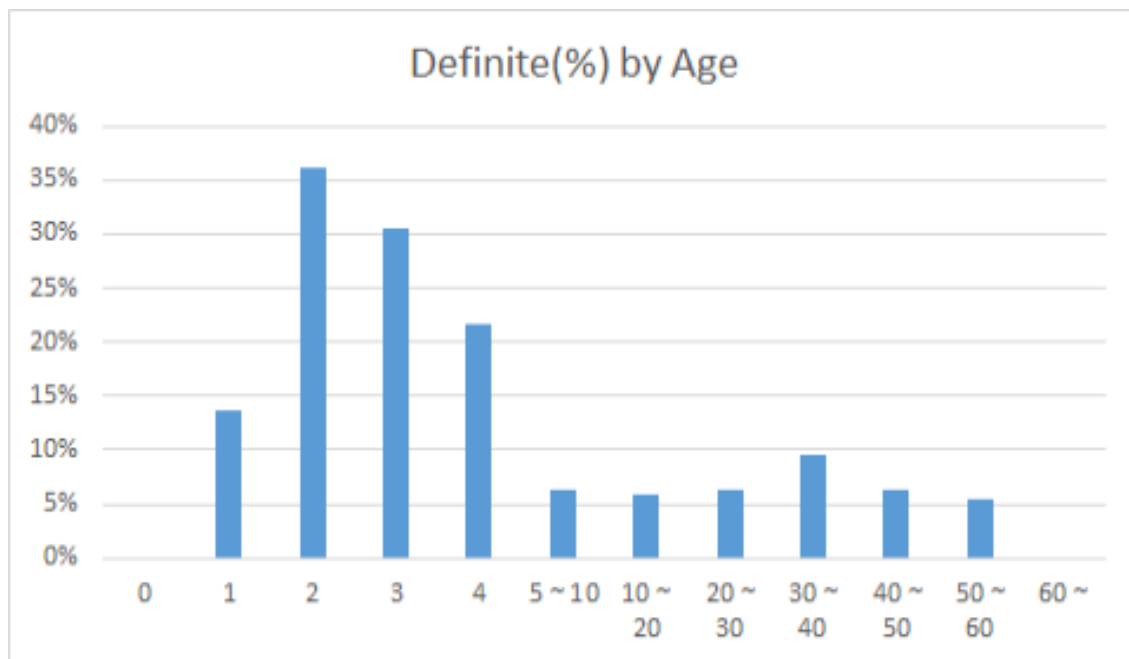


Figure 2. Proportion of definite cases by age group*.

*Adapted from Paik et al. (4).