

## Korean Supplementary Text

### An analysis of a humidifier disinfectant case from a toxicological perspective

#### 독성학적 관점에서 살펴본 가습기살균제사건

Kawangsik Park

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul, Korea

#### 초록

Polyhexamethylene guanidine (PHMG)에 노출된 사망자 및 환자에 대한 분석결과 PHMG는 폐섬유화 등 폐질환을 일으키는 것으로 알려졌으며 노출된 환자의 주요 호소증상도 폐질환에 집중되어 나타나는 것으로 알려져 있다. 현재까지의 알려진 환자의 호소증상만으로는 이 물질이 주로 폐에만 독성을 발현하는 물질로 생각될 수 있다. 그러나 아직 이에 대한 본격적인 연구가 진행된 바는 없으며 따라서, 폐독성 이외의 타 장기에 의한 독성발현여부를 판단할 수 있는 독성학적 기법에 대해 보다 심도있는 논의가 필요하다. 이를 위해 우선 PHMG 대한 독성동태학적 시험이 수행되어야 한다. 그러나 폴리머의 특성상 투여된 PHMG를 생체내에서 용이하게 분석해낼 기술이 아직 확립되어 있지 않으며 이에 대한 방사선/비방사선 지표 사용 등 관련된 기반연구가 필수적으로 선행되어야 한다. 아울러 노출지표/영향지표에 대한 연구도 수행되어야 하며 임상적으로 적용할 수 있는 방안에 대한 연구 중심으로 수행되어야 한다. 사람을 대상으로 하는 경우, 살균제 노출 이후 이미 오랜 시간이 경과한 현 시점에서 독성학적 기법 활용에는 많은 한계점이 있을 수 있으므로 피해자에 대한 보다 포괄적 구제방안을 도출해낼 필요가 있다.

**Keywords:** Humidifier disinfectant, polyhexamethylene guanidine, systemic toxicity

#### 서론

2016년 봄철 대한민국의 최대 이슈는 가습기살균제 사망사고에 대한 인과관계 규명과 제조 및 유통회사의 법적 책임에 대한 논란일 것이다. 가습기 살균제의 주요 성분으로는 polyhexamethylene guanidine (PHMG), oligo-[2-(2-ethoxy)ethoxyethyl] guanidine (PGH), methylchloroisothiazolinone (CMIT)와 methylisothiazolinone (MIT) 등이 알려져 있으며 그 가운데서도 가장 많은 사망자를 유발한 물질로서 PHMG가 거론되고 있다. 가습기 살균제 피해자를 확인하기 위한 설문조사에 따르면 조사대상 22%가 가습기살균제를 사용한 적이 있고 그 가운데 21%가 부작용을 호소한 바 있다고 한다. 이를 근거로 조사보고서는 최소한 200만명의 잠재적 희생자가 존재할 것이라 추정하고 있다 (1). 아울러 환자의 호소증상을 미세기관지 말단부위 및 폐세포에만 맞출 것이 아니라 상기도를 포함한 전체 호흡기계 질환 즉 천식, 비염 등을 포함하여 조사할 것을 주장하는 논문도 출판된바 있다 (2). 따라서, 가습기 살균제에 의한 피해가 호흡기계에서만 한정되어 나타나는 지에 대한 몇 가지 생각을 독성학적 관점에서 정리해 보고자 한다.

### PHMG의 노출경로에 따른 생체내 분포와 독성발현

2006년 8월부터 2007년 5월 사이 러시아 44개 지역에서 불법제조 또는 유통된 술(보드카)을 음용한 후 건강장애를 호소하여 12,500명의 환자가 입원하였으며 이 가운데 9.4% (1,175명에 해당)가 사망한 사건이 보고되었다 (3). 이때 마신 보드카는 병원에서 소독을 목적으로 제조한 고농도의 에탄올 제제를 희석하여 마신 것으로 알려졌다. 그들이 마신 보드카에는 소량의 프탈레이트 (DEP)와 살균제로서 PHMG가 함유된 것으로 밝혀졌다. 입원환자 대부분은 황달 등 간질환을 앓고 있었으며 연구자는 환자의 혈액 등을 분석한 결과 사망원인이 PHMG에 의한 담즙울체성간염(염증, 섬유화 발생) 때문이라고 주장하였다. 불법으로 제조한 보드카를 마신 기간 등이 수개월 정도일 것을 감안할 때 이는 PHMG가 호흡노출에 의한 것 뿐만 아니라 경구적으로 노출된 경우에도 독성을 일으킬 수 있음을 보여주는 결과로 생각된다. 한편, 급성경구독성 시험결과 PHMG의 반수치사량은 600 mg/kg 정도로 나타나 사망에 이르게 하는 용량으로서는 비교적 높은 편으로 나타났다 (4).

급성경구독성값만을 놓고 보면 이 물질은 비교적 독성이 낮은 물질이며 우리나라 환경부 유독물 기준에도 해당되지 않는다. 그러나 동일 논문에서 90일 경구반복투여 독성시험에서는 0.06 mg/kg의 매우 낮은 용량에서도 신장독성 및 간독성의 징후를 보이는 것으로 나타났다. 이러한 보고들은 PHMG 등은 노출경로에 따라 폐 이외의 다양한 장기에서 독성을 발현할 수 있음을 보여주는 증거로 판단된다. 우리나라의 유해성 심사가 급성독성보다는 만성독성 결과 값으로 판정하는 시스템을 보다 서둘러 강화시켰다면 생활화학 용품에 함유된 화학물질에 의한 피해를 예방할 수도 있지 않았을까 생각해 본다.

가습기살균제의 경우 간, 신장, 신경계 등 전신독성이 발현될 수 있는지에 대한 여부는 호흡기로 노출된 PHMG가 폐혈관을 통해 얼마나 전신으로 흡수되었는가에 따라 결정될 수 있을 것으로 본다. 가습기살균제의 경우 노출경로가 흡입이므로 PHMG는 폐부위에 우선 노출되었을 것이며 기관지 및 폐 세포에 흡착되어서 흡착된 세포에 강한 독성을 발현할 것으로 생각된다. PHMG는 화학적으로 폴리머이므로 폐포를 통해 폐혈관으로 흡수되는 것이 모노머 (단량체) 또는 저분자에 비해 어려움이 있을 것으로 생각된다. 독성물질의 생체이용율 (bioavailability) 관점에서 보자면, PHMG가 폐혈관으로 흡수되어 각 조직에 도달하지 않는 한 PHMG가 폐 이외의 장기에서 독성을 일으킬 수 있다고는 생각되지 않는다. 그러나 PHMG 등이 일정농도 이상으로 지속적으로 노출되었을 경우를 가정하면 폐를 통과하여 몸 전체의 주요장기에 도달하였을 가능성이 높고 이 경우에는 간, 신장, 신경, 생식기관 등에 독성이 발현될 가능성이 높다고 판단된다.

이를 규명하기 위해서는 가습기살균제 물질에 대한 독성동태학적 시험자료의 생산이 필요하다. 물론 독성동태를 평가하기 위해서는 우선 폴리머 형태인 PHMG에 대한 생체조직중에서의 검출 및 분석기술의 개발이 우선 확보되어야 가능한 일이다. 그 다음 가습기살균제 원료성분이 폐를 통과하여 타 장기에도 도달하여 독성을 나타낼 수 있는지를 평가하여야 한다. 아울러 정맥주사 등을 통해 생체이용율을 최대한 높여 간, 신장, 중추신경 등 타 장기에도 일정농도를 도달하게 한 후 폐 이외의 장기에서도 독성을

발현하는지 여부를 평가하는 시도가 있어야 한다. 이러한 시험결과는 간질환 등 폐질환이외의 질환을 호소하는 환자에 대한 인과관계의 근거자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 가능하다면 PHMG 등이 폐섬유화 등을 유발한다는 독성기전연구결과를 바탕으로 (5) 폐 이외의 장기에서도 동일한 결과가 나타나는지 확인할 필요가 있다. 즉, 생체이용율을 고려하여 다양한 노출경로를 바탕으로 PHMG에 대한 반복투여시험을 수행하여야 하며 조직분포 등 독성동태학적 자료가 수반되어야 한다.

### 가습기 살균제 피해자의 판정기준에 적용될 수 있는 독성학적 기법

환경부는 2013년 7월부터 2013년 11월 동안 제 1차 가습기 살균제 피해자 신고접수를 시행한 이후 현재 4차에 걸쳐 피해인구 조사를 실시하고 있으며 2016년 들어 시작된 검찰의 조사 등으로 인해 피해신고자의 수는 급격히 증가할 것으로 생각된다. 환경부는 전문가위원회를 구성하고 피해 신고자에 대한 인과관계 및 피해등급을 판정하고 있는데 그 결과에 대해서는 이해당사자간에 여전히 논란이 일고 있다. 그 중에서도 피해자의 임상증상 또는 질환의 원인이 가습기 살균제 노출에 의한 것이라는 점이 우선 증명되어야 하는데 현실적으로 이 부분이 가장 어려운 부분이라 할 수 있다.

이를 해결하기 위한 방법으로서 판정기준에 생체지표 (biomarker)를 활용하는 방안이 가장 적절하다고 할 수 있다. 그러나 살균제 노출시점이 이미 5년 이상 경과하였고, 미약한 피해증상의 경우 이미 회복되어 더 이상의 피해증상을 발견할 수 없는 가능성도 있다. 이러한 점은 바이오마커를 활용하려는 독성학적 기법에 어려움을 주게 된다. 아직 독성동태 또는 생체지표에 대한 연구가 시작된 바 없으므로 선부른 판단을 하기에는 곤란하지만 가습기살균제가 수용성이 높은 물질이라는 점을 감안하면 지용성이 높은 물질과는 달리 생체내에 고농도로 축적되기 어려울 것으로 판단된다. 따라서, 현재 환자의 혈액이나, 뇨 또는 생체조직에서 PHMG 또는 관련된 노출지표가 검출될 가능성은 극히 낮다고 생각된다. 따라서, 노출지표 (exposure biomarker)를 이용한 인과관계규명은 쉽지 않을 것으로 예상된다.

PHMG 등이 폐섬유화 등을 유발한다는 독성기전연구가 발표된 바 있으므로 (5) 폐섬유화를 유발하는 cytokine 등의 분자생물학적 영향지표 (effective biomarker)를 활용하는 방안을 고려할 수도 있겠다. 하지만, 환자의 혈액 또는 생체조직을 분리하여 영향지표를 확인해야 하는 샘플링 상의 어려움이 있고 더구나 그 영향지표가 수년이 지난 현재까지 유의적으로 존재할지에 대해서도 의문이다. 또한 폐섬유화와 관련된 영향지표가 PHMG 등 가습기 살균제에 의한 특이적인 지표인지에 대한 설명을 하기에 미흡한 점이 많을 것으로 판단된다.

위와 같이 생체지표를 통한 인과관계규명 및 등급판정에는 많은 어려움이 있을 것으로 예상된다. 그럼에도 불구하고 현재로서는 예상하지 못한 민감하고 특이적인 노출지표 또는 영향지표가 발굴된다면 이를 인과관계규명 및 등급판정에 적용할 수도 있을 것이다.

### 가습기 살균제 피해자에 대한 구제방안 및 판단근거

폐질환이외의 다수의 잠재적 피해자에 대해 인과관계를 완전히 규명한 후 피해구제를 한다면 시기적으로 너무 늦을 수 있다. 따라서, 피해구제신청자에 대해 폐질환이외의 임상증상에 대해 인과관계증명이 필요한 분야의 우선순위를 먼저 결정하는 것이 바람직하다. 가슴기살균제에 의한 피해를 주장하는 피해구제신청자의 주요 증상을 구분하되, 폐질환의 경우 이미 국내 여러 학자들에 의해 그 인과관계가 밝혀졌으므로 신속히 피해구제를 실시하는 것이 옳은 일이다. 더 이상의 독성학적 지견이 필요하지 않기 때문이다. 피해질환의 정도가 비교적 경증에 해당하고 기존의 독성학 및 역학적 자료가 어느 정도 확보되어 인과관계가 높을 것으로 판단되는 질환의 경우 포괄적 구제의 관점에서 피해를 인정하고 그 피해보상을 신속히 지원하는 것이 국민의 건강권을 보호할 국가의 책무를 보다 효율적으로 이행하는 것이라 생각한다. 마지막으로 폐질환 이외의 질환으로서 다수의 환자가 발생하였고 그 상태가 중증인 경우이면서 또한 그 인과관계를 추론할만한 자료가 부족한 피해자의 경우에 대해서는 독성기전연구 등을 집중적으로 수행함으로써 인과관계를 추정할 자료를 생산하여야 한다. 이때 독성기전연구 분야는 환자의 임상증상과 연계되는 동물모델을 사용하고 적절한 노출시나리오 등을 고려한 시험계획을 수립하여 실시하는 것이 바람직 할 것이다.

### 결론

#### 생활속 위해우려제품에 대한 안전관리 방안

가습기 살균제 외에도 국내 유통되는 살생물제 특히 흡입노출이 쉬운 분사용 제품에 함유된 살생물제의 전수조사가 필요하다. 최근에 탈취제의 원료물질로 사용되는 ammonium chloride 류의 경우 마우스 실험결과 폐섬유화를 일으킬 수 있다는 점이 보고된 바 있으며 Didecyldimethylammonium chloride 의 경우 폐섬유화를 유발하는 각종 염증지표들이 상승되는 것이 확인된 바 있다 (6,7,8) 따라서, 살균제, 소독제, 방부제, 보존제, 해충방제, 방오제 등 생활제품에 함유되어 인체에 직접 노출될 수 있는 원료물질에 대한 국내 유통현황을 전수조사하여 그 사용용도, 주성분 및 함량 등의 유해가능성에 대한 실체를 파악할 필요가 있다. 함유된 화학물질에 대해 개별적으로 유해성자료 조사를 실시하고 독성자료가 없는 분야에 대해서는 인체노출경로를 고려한 독성시험을 실시하여야 한다. 또한 제품의 함량기준에 대한 재검토를 실시하여야 하며 안전성의 기준이 노출경로에 맞게 적절하게 설정된 기준인지도 파악하여야 한다. 그 결과 위해의 우려가 있을 경우 보다 엄격한 기준을 설정하여야 한다. 이 경우 현재 수많은 생활화학제품중 위해성이 의심스럽거나 유해성 자료가 충분하지 않은 제품들은 시장으로부터 자연적으로 퇴출될 수 있을 것이다. “다품목 소량”의 살생물제가 난립하는 우리나라의 시장을 구조변화시켜 살생물제의 품목수를 줄이는 정책이 필요하며 그 대신 안전성이 명확히 확보된 제품만을 시장에 유통시키는 방향으로 나아가야 할 것이다.

화학물질의 유해성 및 위해성을 평가하는 전문인력을 획기적으로 늘리는 정책적 결단이 필요하다. 유럽이나 미국의 화학물질 관리 시스템이 정착되기 위해서는 우리나라 전문인력의 10 배 이상의 인력이 업무에 매진하고 있어서 가능한 일이다. 우리나라의 전문인력 및 유해성시험의 인프라도 유럽이나 미국과 유사한 수준으로 증강되지 않는 한 안전한 화학물질 정책은 실효성이 없을 것으로 판단된다.

이번 사건을 교훈삼아 독성자료의 생산, 독성기전연구 등 국내 주요 화학물질에 대한 선제적 연구기반을 강화시켜야 하며 GLP 시험 외에도 독성기전, 독성동태 등 사고발생시 그 인과관계를 규명할 수 있는 독성학적 연구기반을 강화시켜야 한다. 피해발생시 소요되는 피해구제금액 등 사회적 비용을 생각해 볼 때 그 연구에 소요되는 규모는 절대 과도한 것이 아닐 것이다.

### Conflict of Interest

The author has no conflicts of interest

### References

1. Asian Citizen's Center for Environment and Health. Population survey of humidifier disinfectant use. 2016. [cited 2016 Feb 25]. Available from: [http://eco-health.org/bbs/board.php?bo\\_table=sub02\\_04&wr\\_id=160](http://eco-health.org/bbs/board.php?bo_table=sub02_04&wr_id=160)(Korean).
2. Choi Y, Paek D. Humidifier disinfectants, unfinished stories. *Environ Health Toxicol.* 2016 ; 28:e2016004
3. Ostapenko YN, Brusin KM, Zobnin YV, Shchupak AY, Vishnevetskiy MK, Sentsov VG, Novikova OV, Alekseenko SA, Lebed'ko OA, Puchkov YB. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(6):471-477.
4. Asiedu-Gyekye IJ, Mahmood SA, Awortwe C, Nyarko AK. A preliminary safety evaluation of polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Int J Toxicol.* 2014;33(6):523-531.
5. Kim HR, Lee K, Park CW, Song JA, Shin da Y, Park YJ, Chung KH. Polyhexamethylene guanidine phosphate aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses. *Arch Toxicol.* 2016;90(3):617-632
6. Kwon do Y, Kim HM, Kim E, Lim YM, Kim P, Choi K, Kwon JT. Acute pulmonary toxicity and inflammation induced by combined exposure to didecyldimethylammonium chloride and ethylene glycol in rats. *J Toxicol Sci.* 2016;41(1):17-24.
7. Ohnuma-Koyama A, Yoshida T, Tajima-Horiuchi H, Takahashi N, Yamaguchi S, Ohtsuka R, Takeuchi-Kashimoto Y, Kuwahara M, Takeda M, Nakashima N, Harada T. Didecyldimethylammonium chloride induces pulmonary fibrosis in association with TGF- $\beta$  signaling in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2013;65(7-8):1003-1009.
8. Ohnuma A, Yoshida T, Tajima H, Fukuyama T, Hayashi K, Yamaguchi S, Ohtsuka R, Sasaki J, Fukumori J, Tomita M, Kojima S, Takahashi N, Takeuchi Y, Kuwahara M, Takeda M, Kosaka T, Nakashima N, Harada T. Didecyldimethylammonium chloride induces pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(6):643-651