

# 간헐적 저용량 노출에 의하여 발생한 지연형 트리클로로에틸렌 과민반응증후군 1예

이승윤,<sup>1</sup> 오세환,<sup>1</sup> 최혁재,<sup>1</sup> 최우영,<sup>1</sup> 한지영,<sup>2</sup> 이홍렬,<sup>1</sup> 김철우<sup>1</sup>인하대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

## Late-onset trichloroethylene-induced hypersensitivity syndrome after intermittent exposure to low-dose trichloroethylene

Seung Yun Lee,<sup>1</sup> Se Hwan Oh,<sup>1</sup> Hyuck Jae Choi,<sup>1</sup> Woo Young Choi,<sup>1</sup> Jee Young Han,<sup>2</sup> Hong-Lyeol Lee,<sup>1</sup> Cheol-Woo Kim<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Occupational exposure to trichloroethylene (TCE) can occasionally induce severe cutaneous disorders, including hypersensitivity syndrome and Stevens-Johnson syndrome. The clinical manifestation of TCE hypersensitivity syndrome is quite similar to that of drug-induced hypersensitivity syndrome and includes skin lesions, hepatitis, fever, and lymphadenopathy. Almost all cases of TCE hypersensitivity syndrome developed within 2–8 weeks after the first exposure to TCE in an occupational setting. This typical course and clinical feature of hypersensitivity syndrome together with occupational history of TCE contact may lead to prompt diagnosis and treatment of this potentially fatal disease. This report describes a 32-year-old man who has been intermittently engaged in cleaning work using TCE for about 3 years, and then developed TCE hypersensitivity syndrome. To the best of our knowledge, this is the first case of TCE hypersensitivity syndrome with a long duration of symptom onset due to intermittent exposure to TCE. Thus, physicians should take thorough occupational history when seeing a patient with hypersensitivity syndrome has neither history of drug intake nor regular exposure to TCE. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:145-148)

**Keywords:** Trichloroethylene, Hypersensitivity syndrome, Severe cutaneous adverse reaction, Hepatitis

### 서론

트리클로로에틸렌(trichloroethylene, TCE)은 달콤한 향을 내는 무색 또는 파란색의 휘발성 액체로 타 물질과 비교하여 오존 파괴 효과가 적으면서 가격이 저렴하고 우수한 탈지효과를 보여 금속제품의 세척액 등으로 산업 현장에서 널리 이용되고 있다.<sup>1,2</sup> TCE는 작업 과정 중 주로 흡입 노출을 통하여 전신 피부발진, 간염, 발열 및 호산구증가증 등을 일으킬 수 있는데, 이를 TCE에 의한 과민반응증후군이라 한다. TCE 과민반응증후군은 약물 복용 2–8주 후 나타나는 약물에 의한 과민반응증후군 또는 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군과 매우 유사한 임상 양상을 보인다.<sup>1,2</sup> 국내에서도 1985년 이후 직업적으로

TCE에 노출된 후 발생한 박탈성 피부염, 독성 간염, 스티븐슨-존슨 증후군 또는 과민반응증후군이 많이 보고되어 있다.<sup>3-10</sup> 현재까지 국내외에 보고된 TCE 과민반응증후군을 포함한 대부분의 이상반응은 작업 과정 중 지속적인 노출 2–8주 후에 증상이 나타나는 특징적인 임상 양상과 TCE를 취급하는 작업에 대한 문진 등을 통하여 진단적 접근을 할 수 있었다.<sup>3-11</sup> 그러나 저용량의 TCE에 노출되거나 간헐적인 노출에 의하여 노출 후 많은 시간이 경과 후 발생한 TCE 과민반응증후군에 대한 보고는 없으며, 이러한 경우 자세한 작업력 조사 등이 없으면 정확한 진단을 하기 어렵게 된다. 저자들은 저용량의 TCE에 간헐적으로 노출되어, 노출 3년만에 발생한 TCE 과민반응증후군 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

Correspondence to: Cheol-Woo Kim  <http://orcid.org/0000-0003-4306-1367>  
Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine,  
27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea  
Tel: +82-32-890-3495, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr  
Received: August 21, 2015 Revised: September 9, 2015 Accepted: September 10, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## 증례

**환자:** 허OO, 남자 32세

**주소:** 전신 피부발진, 발열

**현병력:** 내원 4일 전 몸통 및 사지의 소양성 반, 경한 열감 및 한차례의 묽은 대변으로 본원 응급실을 내원하여 항히스타민제 및 스테로이드 주사 투여 후 귀가하였으나, 2일 전부터 열감, 흑색뇨 등의 증상이 나타나고 피부병변이 악화되어 응급실을 경유하여 입원하였다.

**과거력:** 특이한 과거력은 없었으며, 증상 발생 전 다른 약제나 한약제 등을 복용한 약물력도 없었다.

**사회력 및 직업력:** 모터를 제작하는 회사의 연구원으로 일하고 있고 대부분의 시간을 도면 설계 및 샘플 제작에 보내지만 일주일에 한번, 한번에 5-10분 정도 별도의 공간에서 샘플을 직접 세척하는 작업을 하였다. 세척 작업을 처음 시작한 것은 내원 3년 전이고 그동안 세척액의 종류에 변화는 없었다고 한다. 가장 최근에 세척을 한 것은 내원 6일 전이었다.

**신체검사 소견:** 응급실 재내원 당시 혈압 140/80 mmHg, 맥박 수 분당 92회, 호흡 수 분당 18회, 체온 37.7°C였다. 몸통과 사지에는 소양증을 동반한 홍반성 반이 관찰되었고 겨드랑과 서혜부에는 농포가 관찰되었다(Fig. 1). 경부나 서혜부에 만져지는 임파선은 없었다. 흉부 검진상 심음은 규칙적이고 심잡음 및 이상 호흡음은 청진되지 않았다. 복부검진상 장음은 정상이었고, 간 또는 비장 비대, 압통 및 반발통 등은 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사상 백혈구 수 16,530/ $\mu$ L (중성구 89.9%), 혈색소 17.1 g/dL, 혈소판 170,000/ $\mu$ L였다. 생화학검사상 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 76 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)

342 IU/L, 알칼리성인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 748 IU/L, 총빌리루빈 3.6 mg/dL, 감마글루타밀트랜스펩티다제( $\gamma$ -GT) 413 mg/dL, 알부민 4.0 g/dL였다. 혈액응고검사상 프로트롬빈 시간(prothrombin time) 73% (international normalized ratio, 1.24)였다. 면역학적검사상 B형 간염 표면항원은 음성, 항체는 양성이었으며 A형 및 C형 간염항체는 모두 음성이었으며, 항이중가닥DNA항체, 항핵항체 및 항중성구세포질항체는 모두 음성이었다. 혈청 IgE 10.9 IU/mL였으며, 혈액배양검사, cytomegalovirus (CMV) 및 human herpesvirus (HHV)-6 polymerase chain reaction은 모두 음성이었다.

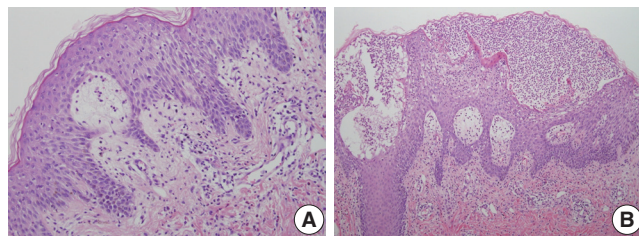
**방사선학적 소견:** 단순 흉부촬영에서는 특이 소견 없었고 복부 computed tomography에서는 간실질의 음영이 약간 감소한 소견을 나타냈다.

**병리학적 소견:** 피부조직검사상 림프구와 약간의 중성구 세포의 유출이 동반된 해면상 피부염에 림프구 침윤 및 호산구 산재가 관찰되었으며, 표피 내 농포가 동반된 피부염도 관찰되었다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 전신 피부발진, 발열 및 간염 등 약물에 의한 과민반응증후군과 유사한 임상 양상으로 내원하였으나, 증상을 유발할 만한 다른 약물 복용력이 없어 환자의 작업 환경에 대한 반복적인 문진 결과 간헐적으로 세척 작업을 하며, 세척액이 TCE임을 확인하였다. 임상 양상 및 TCE 노출력을 감안하여 TCE 과민반응증후군으로 진단 후 전신 스테로이드 치료를 시작하였으며, 입원 이틀째 체온이 38.8°C로 올랐으나 스테로이드 치료 후 피부병변과 발열이 호전되기 시작하였다. 이후 스테로이드 감량 과정에서 AST와 ALT의 일시적 증가도 관찰되었으나, 시간이 경과함에 따라 모든 이상 소견이 호전되었으며, 치료 시작 24여 일 후 스테로이드 투여를 중단하였다(Fig. 3). 환자에게 TCE 취급 또는 노출을 금하도록 교육하였으며, TCE 및 대사산물을 이용한 첩포시험을 권유하였으나 거절하여 시행하지 못하였고, 증상 발생 9개월 후 전화로 확인한 결과 환자는 더 이상 TCE를 취급하지 않고 있으며 다른 이상 소견도 없다고 한다.



**Fig. 1.** Skin lesions with erythematous patches on anterior trunk (A) and pustule on axillary area (B).



**Fig. 2.** Skin biopsy shows spongiotic dermatitis with exocytosis of lymphocytes and some neutrophils. Superficial dermal edema and lymphocytes infiltration are present with scattered eosinophils (A: H&E,  $\times 200$ ). Spongiotic dermatitis with large intraepidermal pustule formation was also noted (B: H&E,  $\times 100$ ).

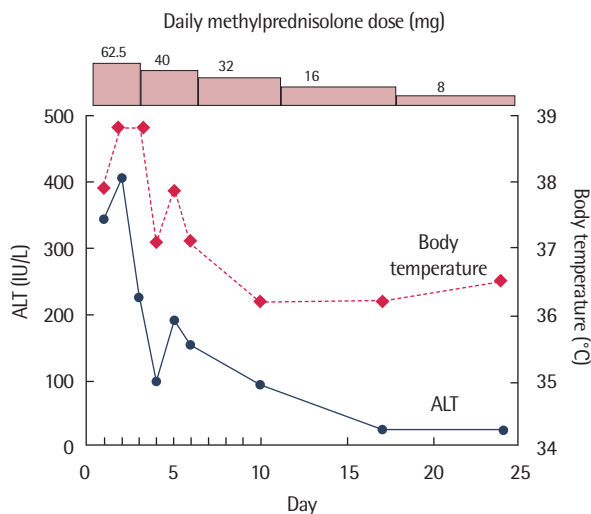


Fig. 3. Treatment and clinical course of trichloroethylene hypersensitivity syndrome. ALT, aspartate aminotransferase.

## 고 찰

TCE는 호흡기, 피부 또는 용해된 물의 섭취를 통해 노출될 수 있으며, 그 중 작업 현장에서 기화된 TCE의 흡입을 통해 가장 흔히 노출된다.<sup>6,12</sup> TCE는 저분자량의 친지질성 용매로서 흡입된 TCE의 58%~70%가 수 시간 이내에 전신으로 흡수되어 간에 가장 많이 분포되고 콩팥 또는 소장, 폐, 비장의 순으로 분포한다.<sup>6,12</sup> CYP2E1에 의해 chloral hydrate로 대사된 TCE는 다시 trichloroethanol 및 trichloroacetic acid (TCA)로 대사되며, 이들 대사물은 주로 소변으로 배설되고 대사되지 않은 물질은 주로 호흡으로 배출된다.<sup>1,6,7</sup> TCE에 의한 과민반응의 병인을 여러 가지로 설명하고 있으며, 그 중 일부 환자에서는 TCE 자체에 대한 철폘시험은 음성이지만, trichloroethanol, TCA 또는 chloral hydrate 등에 양성반응을 보여, TCE뿐만 아니라 TCE 대사산물이 질환을 유발할 수 있음을 시사한다.<sup>1,2,6</sup>

TCE에 의한 중증의 피부병변은 크게 과민반응증후군과 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson Syndrome)/독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis) 형태로 나눌 수 있으며, 현재까지 보고된 260여 예의 문헌보고를 상기 두 형태로 구분할 경우 과민반응증후군이 약 52% 정도를 차지한다.<sup>1,2,11,13</sup> Goon 등<sup>14</sup>이 TCE 노출 후에 발생한 박탈성 피부염, 점막 미란, 간염 및 호산구증가증을 보이는 환자를 TCE 과민반응증후군으로 보고한 이래, TCE 과민반응증후군에 대한 많은 자료가 축적되어 임상적 특징이 확인되고 있다. 즉, TCE 과민반응증후군의 73%~86%에서 고열이 나타나며 46%~94%에서 간기능 이상이 발생하고, 38%~81%에서 림프절병이, 그리고 25%에서 호산구증가증이 나타나며 약 9%~20%의 사망률을 보이는 데, 이러한 증상은 대부분 TCE에 노출 2~8주 후 나타나

며 전신적인 스테로이드 투여 후 피부 증상은 3~4일 후에 호전되며 간기능은 6주 정도 지나면 정상화되는 경과를 취한다.<sup>1,11,15,16</sup> TCE 과민반응증후군의 이러한 임상적인 특징은 약물에 의한 과민반응증후군 또는 DRESS 증후군의 임상 양상과 매우 유사하다.<sup>1,2</sup> 실제 TCE 과민반응증후군에서도 DRESS 증후군의 병인에서 관찰되는 HHV-6나 CMV의 재활성화가 관찰되며, 약물에 의한 중증 피부 반응에서의 유전적 감수성과 유사하게 TCE 과민반응증후군에서도 HLA-B\*1301 또는 HLA-B\*44 등이 과민반응 발생의 유전적 표지자로 보고되어 있다.<sup>1,16</sup> 실제로 현재까지 국내에 보고된 TCE 과민반응증후군뿐만 아니라 국외의 보고 약 120예 이상을 비교해보아도 대부분의 TCE 과민반응은 작업을 시작한 지 2~8주 후 DRESS 증후군과 유사한 증상이 시작되며, 이러한 특징적인 임상 양상과 약물 복용력의 부재, 그리고 TCE를 취급하는 작업에 대한 문진 등을 통하여 비교적 쉽게 진단적 접근을 할 수 있다.<sup>1~11</sup> 또한 현재까지 국내외에 보고된 TCE 과민반응증후군은 대부분 TCE에 대한 노출이 지속적이었음을 알 수 있다.<sup>3~10</sup> Lee 등<sup>5</sup>은 스티븐스-존슨증후군과 독성 간염이 발생한 24세 여자 환자가 매일 2~4시간 동안 TCE를 이용한 세척작업을 하였다고 노출 빈도와 시간을 구체적으로 언급하고 있으며, 다른 보고에서도 TCE에 대한 노출 환경을 구체적으로 언급하지는 않았지만, 지속적으로 TCE를 이용한 세척 또는 방수작업을 한 것으로 기술되어 있다.<sup>4~10</sup>

비록 철폘시험을 시행하지 못하였으나 철폘시험에 음성인 예도 있으며, 본 증례의 환자는 TCE에 대한 노출력, 피부발진, 발열 및 간기능 이상 등의 임상 양상과 전신 스테로이드 치료 후 호전되는 경과를 고려할 때 TCE 과민반응증후군으로 진단이 가능하겠다. 앞에서 설명한 기존 보고와 달리 본 증례의 환자는 일주일에 한번 정도 매우 간헐적으로 아주 짧은 시간 동안만 TCE에 노출되었음에도 불구하고 TCE 과민반응증후군이 발생하였다는 점에서 이전 보고와 큰 차이가 있다. 뿐만 아니라 TCE 노출 2~8주 후에 발생한 다른 보고와 달리 본 증례의 환자는 TCE에 최초로 노출된 후 3년이 경과한 시점에서 과민반응증후군이 발생하였다. 문헌을 고찰한 결과 TCE 노출 후 1년 및 8년 후에 피부발진이 발생한 국외 보고가 2예 있으나, 해당 증례는 TCE 세척작업 후 각각 재발성 홍반성 반과 박탈성 피부염이 발생한 예로 TCE 과민반응증후군보다는 경한 증상을 보였으며, 약 20여 년 전의 환경에서 발생한 예이다.<sup>11,17,18</sup> 따라서 TCE에 대하여 간헐적으로 접촉한 지 수년이 경과하여 발생한 과민반응증후군은 이번 예가 국내외에서 처음 보고하는 것으로, 일반적으로 2~8주 지속적 노출 후 발생하는 특징적인 양상이 외에도 다양한 형태로 과민반응증후군이 나타날 수 있음을 시사하는 임상적으로 중요한 의미가 있다.

TCE 노출 농도와 과민반응증후군 발생과의 관계에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 실제 작업 환경에서는 대부분 TCE에 대한 고농도 노출에 의해서 TCE 과민반응증후군이 발생



하는 것으로 여겨진다. TCE 노출 후 스티븐스-존슨증후군이 발생한 3예의 작업 환경 측정 및 기타 국내에 보고된 예의 TCE 노출 수준을 직간접적으로 평가한 결과, 11예 중 10예에서 미국 정부산업 위생전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH 2005)의 노출기준인 시간가중평균치(time weighted average, TWA) 50 ppm 이상인 고농도 노출에서 발생하였고 1개 증례에서만 TWA 50 ppm 미만의 저농도 노출에서 발생하였다.<sup>5</sup> 외국 보고에서도 많은 경우가 TWA 50 ppm 이상에서 관찰되었고, 50 ppm 이하로 측정된 예도 대부분 환자 발생 이후 변화된 작업 환경에서 측정한 결과가 많아 실제 환자는 이보다 고농도에 노출되었을 것으로 추정되고 있다.<sup>11</sup> 그러나 TCE에 과민반응을 보인 환자를 대상으로 하는 철폐시험에서 양성반응을 보이며, 조직검사에서 제4형 과민반응을 시사하는 소견이 관찰되는 등 TCE 과민반응에 면역학적 기전이 관여함을 고려하면, 소량 또는 저농도의 노출에 의해서도 충분히 과민반응증후군이 발병할 수 있음을 시사한다.<sup>17</sup> 또한 동물 실험에서는 상대적으로 낮은 농도의 TCE 흡입 노출에 의해서도 가슴샘의 용량 감소 및 면역독성 표지자의 변화가 나타남이 확인되어 저농도 노출에 의하여 이상반응이 나타날 수 있음을 알 수 있다.<sup>12</sup> 본 증례에서는 작업장의 TCE 농도를 측정하지는 못하였으나 문진을 통해 확인한 작업 환경을 고려할 때 비교적 저농도의 TCE에 노출되었을 것으로 추정되며, 순간 최고농도가 TWA 50 ppm 이상으로 노출되었을 가능성을 배제할 수는 없으나 노출 시간은 수 분 이내로 상대적으로 짧은 시간 노출로 한정되었을 것이다. 따라서 비교적 저농도의 노출에 의해서도 TCE에 대한 과민반응이 발생할 수 있음을 확인할 수 있다.

결론적으로 지금까지 알려진 바와 같은 TCE에 지속적 노출 2-8 주 후에 발생하는 과민반응증후군과 달리 매우 간헐적으로 노출되어 노출 3년 후에 발생한 TCE 과민반응증후군을 세계적으로 처음 경험하였기에 보고하는 바이다. 따라서 과민반응증후군의 특징적인 임상 양상을 보이는 경우 본 증례에서와 같이 저용량의 TCE에 간헐적으로 노출이 되었거나 오랜 시간 전부터 TCE에 노출되었더라도 TCE 과민반응증후군이 발생할 수 있음을 염두에 두고, 최근 단기간 내의 약물 복용력과 세척작업과 같은 특징적인 작업력이 없다면 구체적인 작업 환경을 포함한 보다 자세한 병력 조사를 통한 진단적 접근이 필요하다.

## REFERENCES

1. Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:229-35.
2. Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, Nakajima T, Yoshida T, Hashimoto K, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. *Dermatology* 2010;221:17-22.
3. Hong DP, Kim JS, Kim SH, Kim JM, Lee ES. A case of toxic erythema, toxic hepatitis and exfoliative dermatitis due to trichloroethylene. *Korean J Dermatol* 1985;23:785-9.
4. Jung HG, Kim HH, Song BG, Kim EJ. Trichloroethylene hypersensitivity syndrome: a disease of fatal outcome. *Yonsei Med J* 2012;53:231-5.
5. Lee SW, Kim EA, Kim DS, Koh DH, Kang SK, Kim BK, et al. Exposure level of trichloroethylene in Stevens-Johnson Syndrome due to occupational exposure: 3 case reports and a review of other cases. *Korean J Occup Environ Med* 2008;20:132-46.
6. Chae HB, Kim JA, Lee KS, Park SM, Yoon TY, Yoon SJ. A case of hepatitis after occupational exposure of trichloroethylene. *Korean J Hepatol* 1999;5:59-64.
7. Ha JH, Lee CG, Yoon SH, Lee SI, Kwon YE. A case of hypersensitive exfoliative dermatitis with hepatitis after a occupational exposure to trichloroethylene. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2009;29:132-7.
8. Kim YJ, Hwang ED, Leem AY, Kang BD, Chang SY, Kim HK, et al. A case of occupational hypersensitivity pneumonitis associated with trichloroethylene. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:75-9.
9. Chae HJ, Lee SK, Lee KJ, Kim JY, Lee SC, Shin DH, et al. Exfoliative dermatitis and toxic hepatitis associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Korean J Occup Environ Med* 2003;15:111-7.
10. Park JW, Chung JM, Jung KE, Jin WW, Kim MH, Cinn YW. A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 2008;46:1561-3.
11. Kamijima M, Hisanaga N, Wang H, Nakajima T. Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:357-70.
12. U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological review of trichloroethylene. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2011:2-15, 2-21, 5-22, 5-27.
13. Xu X, Yang R, Wu N, Zhong P, Ke Y, Zhou L, et al. Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene. *Ind Health* 2009;47:107-12.
14. Goon AT, Lee LT, Tay YK, Yosipovitch G, Ng SK, Giam YC. A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137:274-6.
15. Tang X, Que B, Song X, Li S, Yang X, Wang H, et al. Characterization of liver injury associated with hypersensitive skin reactions induced by trichloroethylene in the guinea pig maximization test. *J Occup Health* 2008;50:114-21.
16. Huang H, Kamijima M, Wang H, Li S, Yoshikawa T, Lai G, et al. Human herpesvirus 6 reactivation in trichloroethylene-exposed workers suffering from generalized skin disorders accompanied by hepatic dysfunction. *J Occup Health* 2006;48:417-23.
17. Goh CL, Ng SK. A cutaneous manifestation of trichloroethylene toxicity. *Contact Dermatitis* 1988;18:59-61.
18. Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV, Sanchez Yus E. Subcorneal pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 1983;9:235-7.