creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:48009-200000337538

의학석사 학위논문

가습기살균제 연관 천식과 폐 확산능 감소와의 관련성

Reduced diffusing capacity of lung in humidifier disinfectant-related asthma

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 취 용

가습기살균제 연관 천식과 폐 확산능 감소와의 관련성

지 도 교 수 나 승 원

이 논문을 의학 석사 학위 논문으로 제출함

2020년 8월

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 취 용

박취용의 의학석사학위 논문을 인준함

심사위원 김 양 호 (인)

심사위원 제 갈 양 진 (인)

심사위원 나 승 원 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2020년 8월

국문요약

서론

가습기살균제 관련 폐손상 (Humidifier disinfectant lung injury; HDLI)은 특정 가습기살균제 (Humidifier disinfectant; HD)에 노출된 사람에게 발생한 심각한 폐 손상이며, 가습기 살균제 연관 천식 (Humidifier disinfectant-related asthma; HDA)은 HD에 노출되면 천식 위험도 높아지는 것으로 보고되면서 인정받게 된 HD 연관 질환이다. HDLI에 대한 기존 연구에서 폐 확산능 (Diffusing capacity of lung for carbon monoxide; DL_{CO}) 감소가 관찰된다고 되어있으나, 증상이 경한 증상만 있는 천식 환자에서는 DL_{CO}가 증가한다고 알려져 있어 HDA에서 어떠한 변화를 보이는지 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

HDA로 인정된 성인 중 비흡연자인 70명과 HD에 노출되지 않은 성인 천식 환자 중 비흡연자인 79명 사이의 DL_{CO}% predicted (DL_{CO}%)를 비교했다. 또, HDA에서 HD 노출 정도와 관련된 몇 가지 지표와 DL_{CO}% 사이의 상관관계를 분석했다.

결과

HD에 노출되지 않은 천식 환자에 비해 HDA 군에서 DL_{CO}%의 평균값이 감소했다. HDA 중 노출 정도가 비교적 명확하다고 생각되는 환경노출등급인 Definite 군의 DL_{CO}% 평균은 다른 노출등급의 HDA 보다 감소해 있었다. 다중 선형 회귀 분석에서도 BMI 조정 후 HD에 노출되지 않은 천식 환자에 비해 HDA에서 DL_{CO}%가 5.8% 감소했음을 알 수 있었다. 로지스틱 회귀 분석에서는 HD에 노출되지 않은 천식 환자에 비해 DL_{CO}%가 감소했을 가능성도 2.1배 높았다. 상관 분석 결과, 누적사용시간과 DL_{CO}%의 역 상관 관계가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 회귀경로분석에서

HD에 대한 노출은 DL_{CO}%에 직접, 그리고 노력성 폐활량 (Forced vital capacity; FVC)를 통해 간접적으로 영향을 미쳤다.

결론

HD 노출이 없는 천식 환자에 비해 HDA에서 DL_{CO}가 감소했다는 가설을 확인했다. HD에 노출된 사람에서 폐 손상의 정도를 반영하는 지표로 DL_{CO}를 고려해 볼 수 있겠다.

차례

국문요약 i

표 차례 iv

그림 차례 v

서론 1

연구대상 및 방법 3

결과 6

고찰 27

참고문헌 31

영문요약 35

부록 37

표 차례

Table 1. Baseline characteristics of never-smoker asthma with or without exposure to HD ····· 11

Table 2. Multiple linear regression models for diffusing capacity by exposure status and BMI ····· 16

Table 3. Multiple linear regression models for diffusing capacity by exposure status and BMI, FVC ····· 17

Table 4. Number of abnormal diffusing capacity in study subjects ····· 20

Table 5. Odds ratios for having abnormal DL_{CO} by exposure status, BMI, and abnormal FVC ····· 21

Table 6. DL_{CO} of groups with definite exposure or non-definite exposure in HDA ····· 23

Table 7. Correlation between DL_{CO} and exposure indicators ····· 25

그림 차례

Fig. 1. Flow chart for the selection of HDA subjects ····· 7

Fig. 2. Flow chart for the selection of asthmatics without exposure to HD subjects ····· 9

Fig. 3. Comparison of diffusing capacity between HDA and asthma without exposure group ····· 12

Fig. 4. Diffusing capacity of asthma with definite, non-definite exposure and without exposure to HD ····· 14

Fig. 5. Regression pathway analyses ····· 18

Fig. 6. Correlation between cumulative usage time and DL_{CO}% ····· 26

서론

가습기살균제 연관 폐손상 (Humidifier disinfectant lung injury; HDLI)은 polyhexamethylene guanidine (PHMG), oligo (2-[2-ethoxy]ethoxyethyl) guanidinium chloride (PGH), 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMIT), or 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MIT) 등의 특정 가습기 살균제 (Humidifier disinfectant; HD) 성분에 노출된 사람에게 발생하는 심각한 건강 피해이다.[1,2] HDLI는 말단 기관지 및 폐포에서 섬유화가 동반되는 급성 간질성 폐렴 (Acute interstitial pneumonia; AIP),[2,3] 과민성 폐렴 (hypersensitivity pneumonitis; HP)[4,5] 등 다른 간질성 폐질환과 구별되는 급속 진행성 중증 간질성 폐질환이며, 2006년부터 우리나라에서 보고되기 시작해 2020년 3월까지 HD에 노출된 사람 중 약 480 명이 HDLI로 인정되었다.[6]

『가습기살균제 피해구제를 위한 특별법 ('17.8시행)』[7] 중 가습기 살균제 건강피해 및 인정기준 등에 관한 고시가 일부 개정되면서 가습기 살균제 피해 신청인 중 가습기살균제로 인하여 발병하거나 악화된 천식질환(이하 "가습기 살균제 연관 천식"이라 한다)도 4차 ('18.7.12)까지 이루어진 천식피해 조사에서 가습기살균제 피해구제 위원회의 심의를 거쳐 현재까지 298명이 인정되었다. 그러나 가습기 살균제 연관 천식 (Humidifier Disinfectant-related Asthma; HDA)의 특성을 설명하기 위해 HD에 노출된 적이 없는 전형적인 천식과의 비교연구가 현재까지 보고되지 않았다. 노출기전이나 독성기전에 대한 연구는 진행되었으나[8-17] HDA의 발생기전 및 진행양상에 대해 규명되지 못한 상태이다. 또한 HD에 노출된 사람 중에서 호흡기 관련 증상을 지속적으로 호소하고 있으나 기존의 가습기살균제와 관련된 폐손상과 간질성 폐질환의 임상양상 및 진단기준으로 설명되지 않아 구제받지 못한 경우가 다수 있어 가습기 살균제 연관 폐질환들을 진단하는 기준의 보완 및 근거 마련이 요구되고 있다.

폐 확산능 (Diffusing capacity of lung for carbon monoxide; DL_{CO})은 폐로 흡입된 일산화탄소가 혈액 내 적혈구로 전달되는 정도를 측정하는 지표로,[18] 기체교환이 이루어지는 소단위에서 폐포와

모세혈관 사이의 확산능과 모세혈관 내 혈액량에 영향을 받을 수 있다.[19] 폐쇄성 환기장애가 심하지 않고 동반질환이 없는 천식환자에서는 DL_{CO}가 정상 또는 증가되어 있다고 알려져 있으나,[20,21] HDA에서의 DL_{CO} 변화는 알려지지 않았다. HDLI에 대한 이전 연구에서 진단될 시점의 PFT에서 Forced vital capacity (FVC)와 DL_{CO}가 감소되어 제한성 환기장애가 있음이 확인된 HDLI 환자의 약 절반에서 추적관찰기간 중 FVC 값은 정상 범위로 회복되었지만, DL_{CO}는 추적관찰기간 중 감소된 상태를 유지했다.[22] 이는, HD에 의한 폐 손상이 발생하면 DL_{CO} 감소가 관찰되며 노출이 중단되어도 DL_{CO} 감소는 지속되는 것으로 해석될 수 있으며, 비가역적인 폐 손상을 나타내는 생체지표 (biomarker)로 DL_{CO} 고려해볼 수 있는 근거가 되겠다. 이상의 내용을 종합하여, HDLI와 다른 임상양상을 보이고 흉부 단층촬영 (computed tomography; CT)에서도 간질성 폐 손상의 증거가 나타나지 않는, HDA에서 HD에 의해 소기도 또는 폐 실질에 비가역적인 손상이 발생하였다면 DL_{CO}가 감소가 지속적으로 관찰되고 전형적인 천식환자와 비교했을 때 DL_{CO} 차이가 있을 것이란 가설을 세우게 되었다.

우리는 이 가설을 증명하기 위하여, 첫째, HD 노출력이 없고 기관지유발검사 (Bronchial provocation test; BPT)에서 기관지 과민성 (Airway hyperresponsiveness; AHR)이 증명된 천식환자와 HDA 에서 측정된 DL_{CO}를 비교하는 연구를 수행하여, DL_{CO}의 차이가 있는지 파악하고자 하였다. 둘째, 비교 연구에서 양군의 차이가 확인된다면 HDA에서 가습기 살균제 환경노출등급, 환경노출지표에 따른 DL_{CO} 감소가 용량 (농도 또는 시간)의존적으로 감소하는지 파악하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구참여자 선정

HDA 환자군은『환경부고시 제2018-166호』부록의 기준에 따라 HDA로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 환경부고시 기준을 요약하면, HD 노출이 증명된 사람 중에 노출기간 또는 노출중단 2년 이내에 새로이 천식으로 진단되거나 치료받은 경우이거나 이전에 천식이 진단되었다고 하더라도 노출기간 동안 천식이 더 중증으로 악화된 경우 HDA로 인정되었다. 성인의 경우 의무기록 등을 통해 다른 원인으로 발생되었거나 악화된 것을 확인하는 경우는 제외되었다.[7]

HD에 노출되지 않은 천식환자군 (비노출 천식군)은 1개 병원 (울산대학교병원)에서 BPT를 통해 기관지 과민성 (AHR)이 증명된 천식환자를 후향적으로 의무기록 분석을 통해서 모집하였다. HD 노출된 천식환자를 배제하기 위해 환경산업기술원 (Korea Environmental Industry & Technology Institute; KEITI)에 피해자 구제 신청을 접수한 사람들의 데이터 베이스와 비교하였다. 폐기능 검사 (Pulmonary function test; PFT)는 미국흉부학회/유럽호흡기학회 (American Thoracic Society/ European Respiratory Society; ATS/ERS)의 표준지침에 따라 수행되었으며,[23,24] BPT 양성의 기준은 직접유발검사인 Methacholine provocation test는 FEV_1의 20%가 감소되는 농도가 16mg/ml 미만인 경우로, 간접유발검사인 Aridol provocation test는 FEV_1의 15%가 감소되는 양이 635mg 이하인 경우로 하였다.[25,26]

2. 자료수집

HDA 환자의 정보는 환자 또는 가족이 판정을 위해 한국환경산업기술원 에 제출한 의무기록을 기초로 하여 후향적으로 forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1) 및 DL_{CO}, forced expiratory flow at 25–75% of the FVC ($FEF_{25-75\%}$), total lung capacity, residual volume, BPT, 흉부영상검사의 검사 결과 및 검사시점의 나이, 성별, 체중, 키에 대한 정보를 수집하였으며, 환경노출등급, 환경노출지표, 흡연력에 대한 정보는 환경노출조사 결과지를 기초로 하여

수집하였다.

비노출 천식군의 정보는 의무기록 및 흉부영상 판독지, PFT 결과보고서를 참조하여 수집하였다.

3. 자료분석

HDA의 DL_{CO} 측정값은 판정을 위해 제출된 정보를 참조하였으나 예측값은 병원 별로 상이한 예측식을 사용하고 있었다. 이전에 박 등이 발표한 식 (Park's equations for calculating predicted DL_{CO} value; Park's equations)[27]이 한국인의 DL_{CO} 예측에 적합하다는 연구가 있으므로[28] 제출된 자료에서 DL_{CO} 측정 시의 연령과 키를 기초로 하여 성별에 따른 Park's equations을 사용하여 예측식을 통일하였고 DL_{CO}% predicted (DL_{CO}%)는 제출된 측정값을 Park's equations으로 추정된 예측값으로 나누어 계산하였다. 1개의 병원에서 검사하여 제출된 DL_{CO} 측정값은 mmol/min/kpa (SI unit) 의 단위로 입력되어 있어 대부분 병원에서 사용하고 있는 mL/min/mmHg 로 통일하였다. (mL/min/mmHg = mmol/min/kpa X 2.986)

- Park's equations for calculating predicted DL_{CO} value

  Male = 0.3504 X Height - 0.2156 X Age - 23.168

  Female = 0.2491 X Height - 0.1533 X Age - 11.662

- $DL_{CO}\%\ \text{predicted}\ (DL_{CO}\%) = \dfrac{\text{measured } DL_{CO} \text{ value}}{\text{predicted } DL_{CO} \text{ value}} \times 100\ (\%)$

HDA군과 비노출 천식군간의 비교연구를 수행하여 양군의 기본특성 및 PFT 결과를 교차분석 또는 T 검정으로 비교하였다. 노출 정도를 환경노출등급에 따라 definite 등급의 노출군, 이외의 노출군 (non-definite exposure group), 비노출 천식군으로 분류하였으며 각 군 간의 차이는

일원배치 분산분석으로, 노출 정도가 증가함에 따른 경향성은 Jonckheere-Terpstra test (J-T test)로 통계적 유의성을 확인하였다. 가습기 살균제 노출이 DL_{CO}%에 미치는 연관 정도를 평가하기 위해 다중 선형 회귀 분석을 하였으며, 매개변수를 확인하기 위한 회귀경로분석을 위해 Sobel 검정을 하였다.[29-31] 임상적 의미를 확인하기 위해 DL_{CO}, FVC 가 정상예측치의 80% 미만인 경우를 비정상 소견으로 정의하였고 교차분석으로 HDA군과 비노출 천식군의 비정상 DL_{CO}의 분율 차이를, 로지스틱 회귀 분석으로 HD 노출과 비정상 DL_{CO}의 Odds ratios (OR)을 확인하였다.

HDA 환자군 내에서 환경노출등급에 따른 DL_{CO}%와 환경노출지표 [하루사용시간, 누적사용시간, 수면 중 사용시간, 가습기와 거리, 노출강도, 노출수준 (누적사용시간*노출강도)]에 따른 DL_{CO} %의 변화를 상관분석 (Spearman rank 검정)으로 확인하였다.

모든 결과 분석은 SPSS version 24.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 분석하였고, 양측검정으로 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결과

1. HDA군 선정

HDA군 298명에서 Park's equations 적용할 수 있는 만 19세 이상의 170명의 성인을 대상으로 하였다. 이 중 피해 구제 신청 시 제출된 의무기록에서 DL_{CO} 측정값을 찾을 수 없었던 60명을 제외 하였고, 흉부 CT 상 ILD가 확인되어 이전 조사에서 HDLI로 인정된 2명도 제외한 108명 중 흡연에 의한 DL_{CO} 변화에 대한 영향을 제거하기위해 흡연력이 있다고 기록된 38명을 제외하여[32,33] 최종적으로 70명을 HDA군으로 설정하였다. (Fig. 1.)

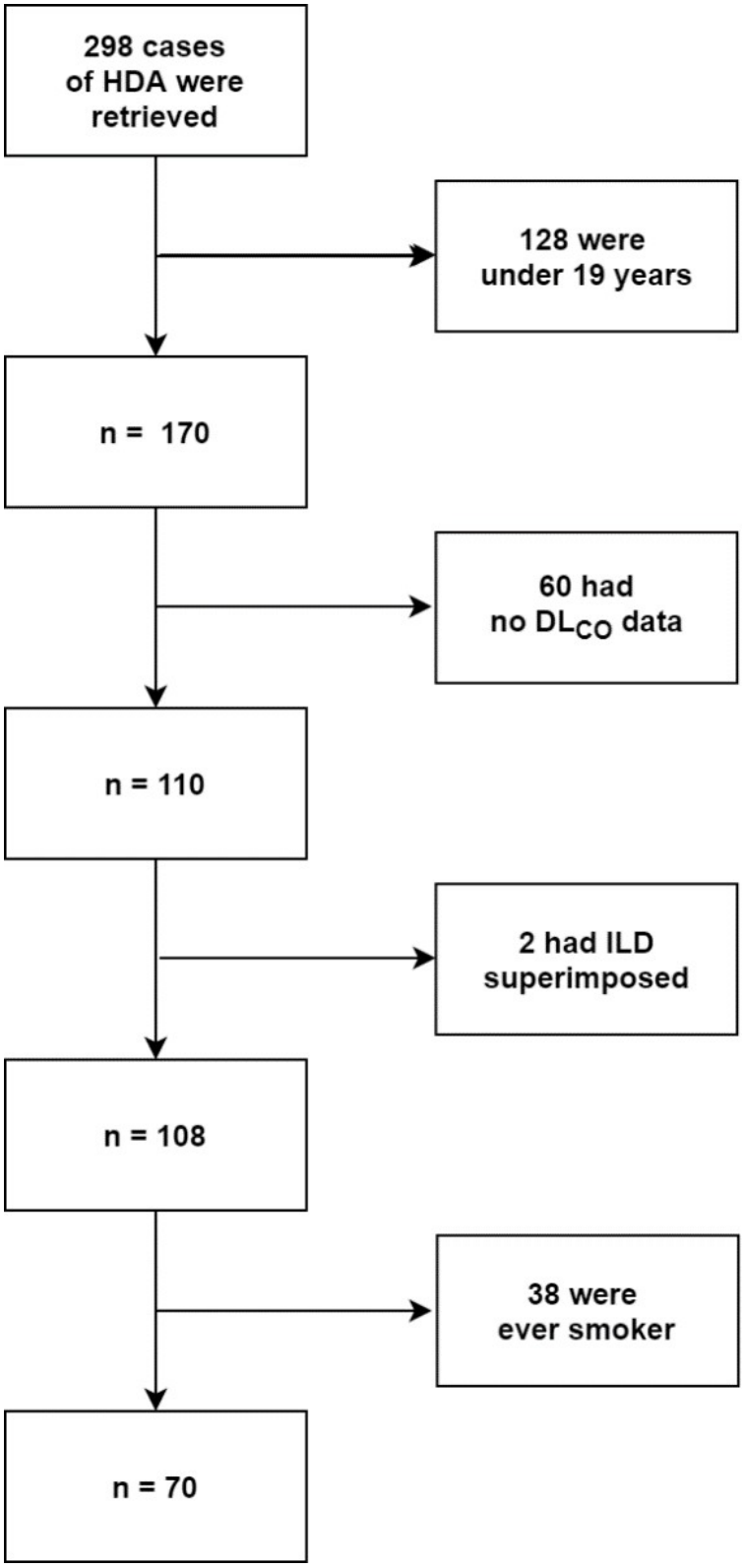

Fig. 1. Flow chart for the selection of HDA subjects.

HDA, humidifier disinfectant-related asthma; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; ILD, interstitial lung disease

2. HD 비노출 천식군 선정

비노출 천식군은 2014년부터 2019년까지 울산대학교병원에서 BPT로 AHR이 증명된 성인 천식환자 305명을 대상으로 하였다. 이 중 DL_{CO} 결과가 없는 114명, 외국인 3명, 가습기 살균제 노출력이 있는 1명을 제외하였다. 또, 의무기록을 조사하여 DL_{CO} 검사 시점에 시행한 흉부영상검사를 검토하여 동반된 폐질환이 있어, DL_{CO}에 영향을 미칠 것으로 생각되는 42명은 제외하였으며 HDA군과 동일하게 흡연력이 있다고 기록된 66명을 제외하여 총 79명을 HD 비노출 천식군으로 설정하였다. (Fig. 2.) 검토 후 제외된 동반 폐질환은 만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 11명,[34] 폐암로 인한 폐의 부분절제술 4명,[35] 진행된 폐암 1명, 진행된 식도암 1명, 혈액암의 폐침윤 2명,[36] 유방암으로 인한 방사선 치료 1명,[37] 이전 폐 감염의 흔적으로 인한 폐구조의 변형 1명, 급성 폐렴 의심 6명, 활동성 폐결핵 1명, 폐낭종 (cyst) 2명,[38] 늑막유착 3명, 폐부종 (pulmonary edema) 또는 흉수 (pleural effusion) 2명, 기흉 1명, 심한 기관지 확장증 3명, 척 스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome) 3명 등 총 42명이였다.

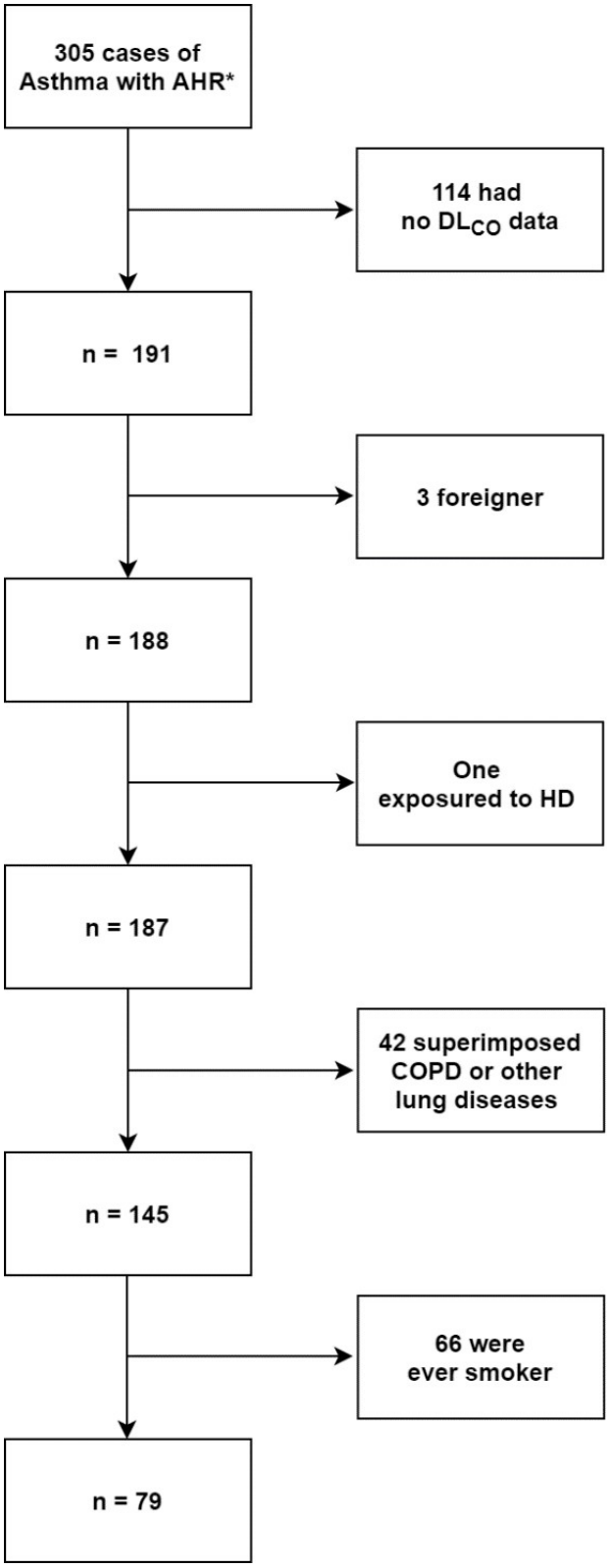

Fig. 2. Flow chart for the selection of asthmatics without exposure to HD subjects.

AHR*, airway hyper-responsibility; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HD, humidifier disinfectant; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

3. HDA군과 HD 비노출 천식군의 비교분석

(1) 기본 특성 및 PFT 결과

비흡연 HDA와 비노출 천식군을 비교한 결과, 나이는 비노출 천식군이 더 많은 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의미하지 않았고 (46.6 vs. 51.8; p = 0.051), 성별, 체질량지수 (Body Mass Index; BMI) 등은 양군 간의 차이를 보이지 않았으며 FEV_1%, $FEF_{25-75\%}$%, DL_{CO}/VA%, RV/TLC% 등의 다른 폐기능검사 지표에서도 유의미한 차이는 보이지 않았다. DL_{CO}% 평균값은 비노출 천식군과 비교하여 HDA 환자군에서 감소되어 있는 소견을 보였고 (81.9% vs. 88.6%; p = 0.021), FVC%도 유의하게 낮았다 (83.2% vs. 89.9%; p = 0.018). (Table 1, Fig. 3.)

Table 1. Baseline characteristics of never-smoker asthma with or without exposure to HD

Characteristics	HDA (n^*=70)	Asthma without exposure to HD (n^*=79)	p value
Age	46.6±15.3	51.8±16.9	0.051
Sex – male, n^* (%)	17(24.3%)	14(17.7%)	0.325
BMI	24.4±4.3	25.1±4.0	0.293
FEV_1/FVC (%)	73.1±13.8	70.6±9.0	0.195
FVC% predicted	83.2±17.5	89.9±16.4	**0.018**
FEV_1% predicted	75.8±22.1	79.7±15.5	0.208
$FEF_{25-75\%}$% predicted	66.1±36.3	56.21±22.65	0.099
DL_{CO}% predicted	81.9±21.5	88.6±13.2	**0.021**
DL_{CO}/VA%, (n^*)	101.5±21.8, (53)	102.6±14.1, (79)	0.748
TLC% predicted, (n^*)	93.6±13.1, (32)	98.7±20.5, (15)	0.388
RV/TLC (%), (n^*)	36.2±15.7, (32)	32.4±10.7, (15)	0.403
BPT positive%, (n^*)	56%, (14/25)	100%, (79/79)	N/A

Data are present as means ± standard deviation or absolute number (%).

n^*; Number of patients with pulmonary function test results, i.e. number of patients who were able to obtain results; HD, humidifier disinfectant; HDA, humidifier disinfectant-related asthma; BMI, body mass index; FEV_1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; $FEF_{25-75\%}$, forced expiratory flow at 25–75%; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; BPT, bronchial provocation test; N/A, not applicable.

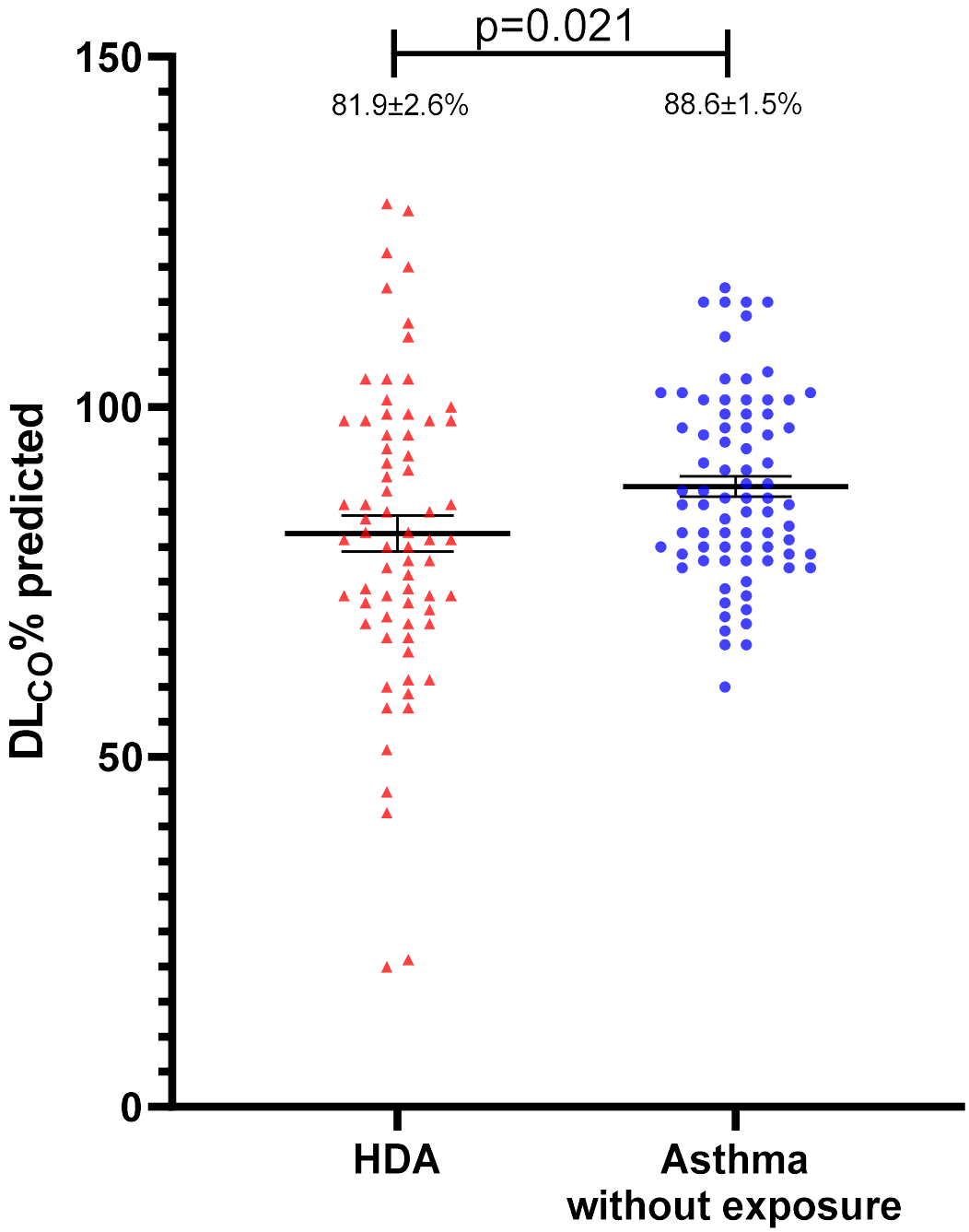

Fig. 3. Comparison of diffusing capacity between HDA and asthma without exposure group.

Plots indicate individual data points and mean ± SEM of DL_{CO}% predicted (horizontal line and vertical bar). p-value for t-test (p=0.021). DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HDA, Humidifier disinfectant-related asthma

(2) 환경노출등급 Definite군과 나머지 노출등급, 비노출 천식군의 DL_{CO}% 비교

HDA군에서 HD 노출 정도가 명확하다고 생각되는 환경노출등급인 definite군과 나머지 노출등급 (non-definite; probable + possible + indeterminate), 비노출 천식군의 DL_{CO}% 평균값을 일원배치분산분석 (one-way ANOVA) 하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였고 (71.8% vs. 86.9% vs. 88.6%; $p < 0.001$), Jonckheere-Terpstra 검정으로 노출등급에 따른 경향성을 확인하였을 때 HD 비노출 천식군에서 definite 등급으로 노출등급이 증가할수록 DL_{CO}% 평균값이 감소하는 경향을 보였다 (p for trend = 0.002). (Fig. 4.)

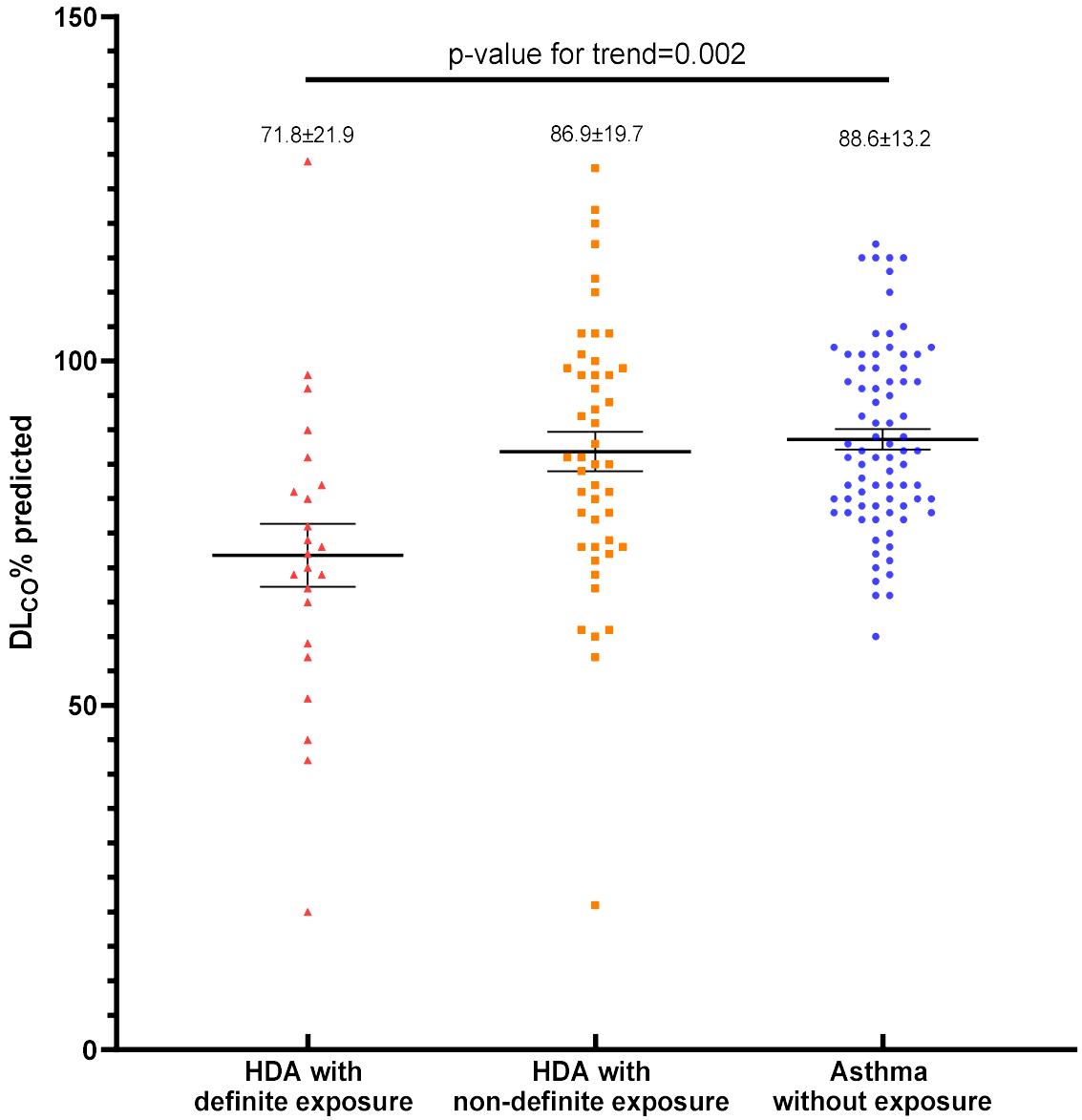

Fig. 4. Diffusing capacity of asthma with definite, non-definite exposure and without exposure to HD.

Plots indicate individual data points and mean ± SEM of DL_{CO}% predicted (horizontal line and vertical bar). p-value for trend was analyzed by Jonckheere-Terpstra test (p=0.002).

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

(3) HD 노출에 대한 선형 회귀 분석 및 회귀 경로 분석

HD 노출여부가 DL_{CO}에 미치는 연관성을 평가하기 위해 BMI를 포함하여 다중 선형 회귀 분석 하였을 때, 비표준화 베타 계수 값 –5.831 (-11.334 to -0.327, p = 0.038) 로 HDA군이 비노출 천식군에 비해 DL_{CO}% 감소를 보였다. (Table 2) 단변수 분석에서 양군 간에 통계학적 차이를 보인 FVC%를 추가로 독립변수에 포함하여 시행한 다중 선형 회귀 분석에서 FVC% 감소는 DL_{CO}% 감소와 유의한 상관관계가 확인되었으나, HDA 군에서의 DL_{CO}% 감소에 대한 통계학적 유의성이 사라지는 결과를 보였다. (Table 3) 이상의 분석결과로, HD 노출에 따른DL_{CO}% 감소 효과 사이에 FVC%가 매개변수로 작용하고 있는 것은 아닌지 의심할 수 있었고 매개변수로서 FVC%의 유의성을 평가하기 위해 Sobel 검정을 사용한 회귀경로분석을 하였다. FVC가 중요한 매개변수로서 HD 노출과 DL_{CO} 두 변수 간의 분산의 약 52.9%를 설명하고 있는 것이 확인되었다. 이는, 가습기 살균제 노출이 DL_{CO}에 직접적인 영향만이 아니라 FVC 통한 간접적인 영향도 미치고 있음을 시사한다.[29-31] (Fig. 5.)

Table 2. Multiple linear regression models for diffusing capacity by exposure status and BMI

Independent variables	Beta coefficient (95%CI)	p value	R^2
Exposure to HD	-5.831 (-11.334 to -0.327)	0.038	0.104
BMI	3.651 (0.566 to 1.903)	< 0.001	

BMI, body mass index; CI, confidence interval; HD, humidifier disinfectant.

Table 3. Multiple linear regression models for diffusing capacity by exposure status and BMI, FVC

Independent variables	Beta coefficient (95%CI)	p value	R^2
Exposure to HD	-2.799 (-7.909 to 2.310)	0.281	0.261
BMI	1.475 (0.862 to 2.087)	< 0.001	
FVC%	0.427 (0.411 to 5.656)	< 0.001	

BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; CI, confidence interval; HD, humidifier disinfectant.

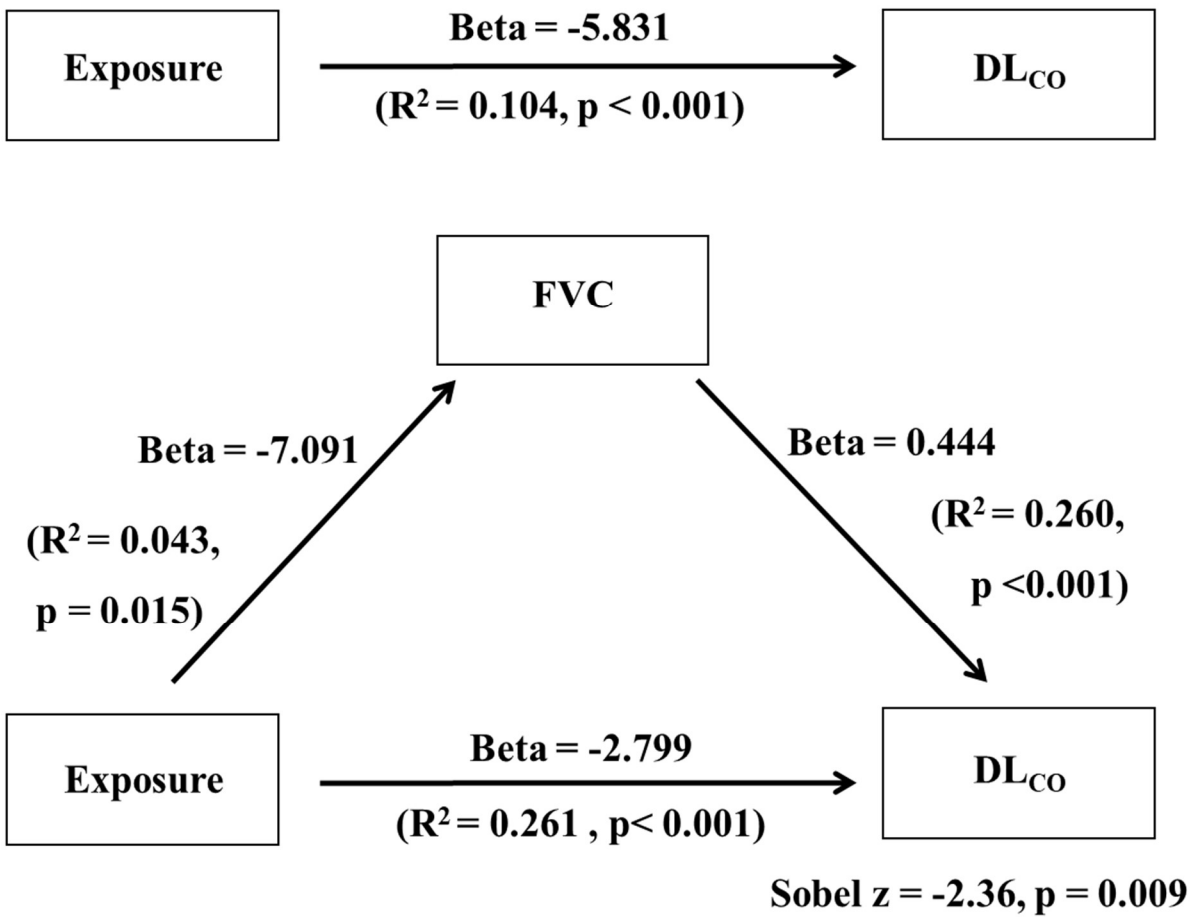

Fig. 5. Regression pathway analyses.

Showing that FVC accounts for approximately 52.9% of the relationship between Exposure and DL_{CO}. The P values shown are for one-tailed probability, after adjustment for BMI. DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity.

(4) HD 노출에 대한 교차 분석 및 로지스틱 회귀 분석

DL_{CO}%가 80% 미만일 경우를 비정상소견으로 정의하고[39] 양군을 Chi-square 검정으로 비교하였을 때, HDA군에서 비정상 폐확산능 검사 결과가 통계적으로 유의하게 많았다. (47.1% vs. 27.9%; p = 0.015), (Table 4)

전통적인 기준인 FVC%가 80% 미만인 경우를 임상적 이상소견으로 가정하고[40] HD 노출여부 및 FVC 저하 (<80%), BMI 등을 독립변수로 하여 DL_{CO} 저하 (<80%)에 대해 다항 로지스틱 회귀 분석을 하였을 때, HD 노출이 OR 2.127로 임상적 의미의 DL_{CO}%와 연관 있었다. (p = 0.035) (Table 5)

Table 4. Number of abnormal diffusing capacity in study subjects

	HDA	Asthmatics without exposure to HD	Total	p value
DL_{CO}% <80, n(%)	33 (47.1%)	22 (27.9%)	55	0.015
DL_{CO}% ≥80, n(%)	37 (52.9%)	57 (72.2%)	94	
Total	70	79	149	

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HDA, humidifier disinfectant-related asthma.

Table 5. Odds ratios for having abnormal DL_{CO} by exposure status, BMI, and abnormal FVC

Independent variables	Odds ratio (95%CI)	p value	R^2
Exposure to HD	2.127 (1.053 to 4.294)	0.035	0.132
Abnormal FVC (<80%)	2.596 (1.217 to 5.539)	0.014	
BMI	0.908 (0.829 to 0.994)	0.036	

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; CI, confidence interval; HD, Humidifier disinfectant.

4. HDA군에서 환경노출등급과 환경노출지표에 따른 폐확산능 분석

(1) 환경노출등급에 따른 비교

환경노출등급에 따라 Definite, Probable, Possible, Indeterminate군은 각각 23명, 20명, 23명, 4명이었으며, DL_{CO}% 평균값은 Definite군에서는 71.8%, Probable은 90.5%, Possible은 81.5%, Indeterminate은 100.3% 이었다. HD에 대한 노출 정도가 명확하다고 생각되는 노출등급인 Definite 와 나머지 노출등급 (Non-definite exposure; Probable + Possible + Indeterminate) 을 합한 non-definite 군 간 DL_{CO}% 차이를 확인하기 위하여 Student T 검정하였을 때 통계학적으로 유의하게 Definite군에서 낮은 DL_{CO}%를 보였다 (71.8% vs. 86.9%; $p = 0.008$). (Table 6)

Table 6. DL_{CO} of groups with definite exposure or non-definite exposure in HDA

DL_{CO}%	Definite exposure (n=23)	Non-definite exposure (n=47)	p value
Mean±SD	71.8±21.9	86.9±19.7	0.008

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HDA, humidifier disinfectant-related asthma; SD, standard deviation.

Non-definite exposure includes probable, possible, and indeterminate exposure.

(2) 환경노출지표와 DL_{CO}% 의 상관관계

한국환경산업기술원 자료에 환경노출지표로 살균제 하루사용시간, 누적사용시간, 수면 중 사용시간, 가습기와의 거리, 분무방향, 노출강도 (가습기 사용공간의 공기 중 추정농도), 노출수준 (누적사용시간*노출강도) 등이 조사되어 있었다. 환경노출지표와 DL_{CO}% 의 상관관계를 확인하기 위해 Spearman rank 검정을 하였고, 살균제 하루사용시간, 누적사용시간, 노출수준 등이 통계학적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으며 다른 지표에 비해 누적사용시간이 더 강한 음의 상관관계를 보였다. [correlation coefficient (r) = -0.329, p = 0.006] (Table 7, Fig. 6)

Table 7. Correlation between DL_{CO} and exposure indicators

Spearman rank test	DL_{CO} %	
Daily usage time	correlation coefficient (r)	-0.281
	p value	**0.019**
	n	69
Cumulative usage time	r	-0.329
	p value	**0.006**
	n	67
Usage time during sleep	r	-0.019
	p value	0.880
	n	67
Distance to humidifier	r	-0.101
	p value	0.439
	n	61
Exposure concentration	r	-0.101
	p value	0.439
	n	61
Exposure intensity	r	-0.280
	p value	**0.042**
	n	53

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

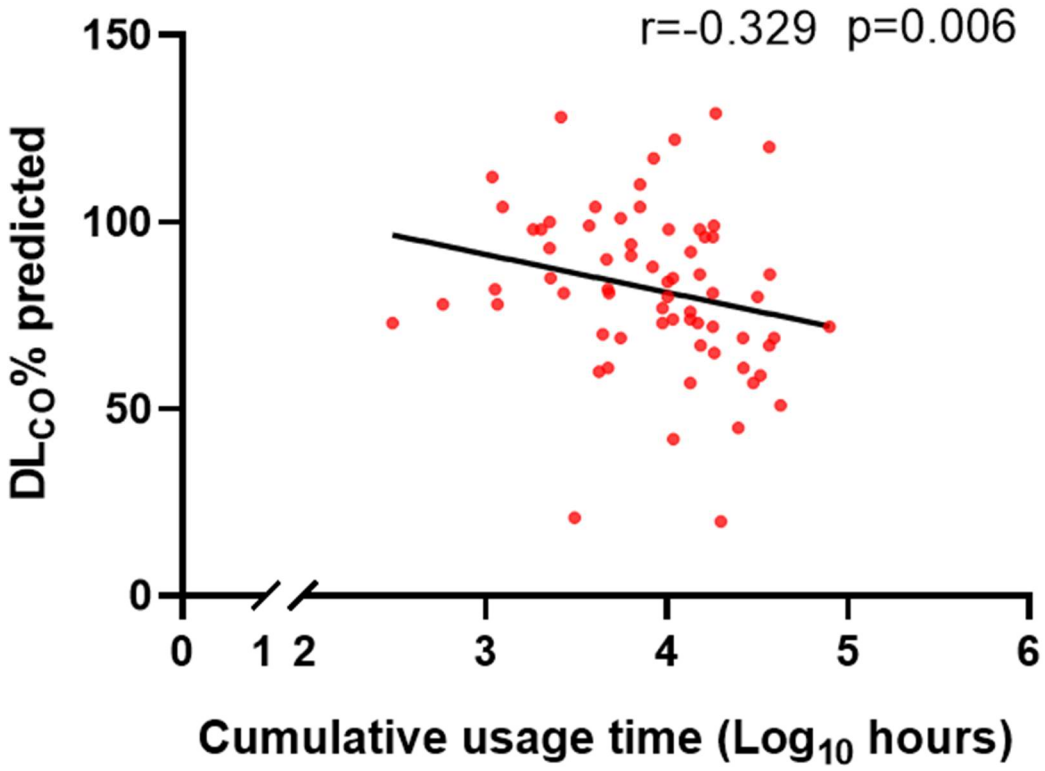

Fig. 6. Correlation between cumulative usage time and DL_{CO}%.

Cumulative usage time (hours) was changed to log_{10} scale. Negative slope line was presented as correlation that was analyzed by Spearman rank test.

DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

고찰

소아에서 HD에 노출되면 천식 위험도가 높아지며 이전에 천식의 병력이 있는 환자에서는 증상이 악화될 수 있다고 보고되었고,[41] HD 성분 중 CMIT/MIT는 소기도의 기능장애를 초래할 수 있다.[42] 이러한 선행 연구들이 HDA도 가습기살균제 피해로 인정받을 수 있는 근거가 되었지만 여전히 HD 노출에 의해 발생한 비가역적 폐 손상을 평가할 수 있는 지표가 부족한 상황이며 폐 손상을 적절히 반영할 수 있는 다른 지표가 요구되고 있다.

이전에 HDLI를 대상으로 한 연구에서 FEV_1과 FVC는 감소되었다가 환자의 54% 에서는 정상 범위로 회복된 반면 DL_{CO}% 값은 추적 중에도 정상 기준치라고 할 수 있는 80% 이상으로 정상화되지 않았다.[22] 또, 소아 HDLI 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서는 연령이 증가하고 성장할수록 FVC%가 HD 비노출 소아에 비해서 낮기는 하지만 정상 범위까지 회복되었는데 corrected DL_{CO}%는 연령이 증가하고 성장함에도 불구하고 정상 범위까지 회복되지 않았다.[43]

HD와 관련이 없는 전형적인 천식환자는 폐쇄성 환기장애가 심하지 않고 증상이 가볍다면 DL_{CO}가 정상이거나 증가한다고 알려져 있다.[20,21] 명확한 기전은 밝혀지지 않았으나 폐 용적이 증가하거나 흡기 시 흉강 내 더 큰 음압이 형성되면서 폐 상엽으로의 관류가 증가하는 것 때문으로 알려져 있으며, 정상이거나 증가 된 DL_{CO}는 천식과 다른 폐질환의 감별점이 되고 천식환자에서 감소된 DL_{CO}는 다른 질환의 공존상태를 의심하는 단서가 된다.[44] 앞서 밝힌 내용들에 근거해서, HD에 의한 비가역적 폐 손상의 지표로 DL_{CO}에 주목하였으며, HDA에서 DL_{CO}가 감소되어 있을 것이라는 가설을 수립하였고, 이 가설을 증명하기 위하여 HDA와 비노출 천식의 DL_{CO} 차이를 비교하였다.

이번 연구는 비노출 천식환자와 HDA 환자의 DL_{CO} 차이를 평가한 첫 번째 연구다. 본 연구는 비노출 천식 군에 비해 HDA 군에서 DL_{CO}%의 평균값이 유의하게 낮았으며 HDA 환자 중에서도 노출등급이 'Definite'인 환자들의 DL_{CO}% 평균이 다른 노출등급의 환자보다 유의하게 감소했음을 보여주었다. 다중 선형 회귀 분석에서도 BMI 보정 후 비노출 천식환자에 비해 HDA 환자에서

DL_{CO}%가 감소했음을 알 수 있었다. 로지스틱 회귀 분석에서도 HD에 노출되지 않은 천식환자에 비해 DL_{CO}가 비정상일 odds ratio가 2.1배 높았다. 또한 HDA군 내에서 환경노출지표와 DL_{CO}%와 상관 분석하였을 때 HD의 일일 사용 시간, 노출 수준, 누적 사용 시간과 DL_{CO}%의 역 상관관계가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 이상의 연구내용을 종합해 볼 때, 연구자는 DL_{CO}가 HDA에서 감소했다는 가설을 확인했다.

노출기전에 관한 이전 연구를 통해 가습기에 의해 100nm 크기의 에어로졸로 기화된 HD는 호흡에 따라 인체에 흡입되어 상기도부터 말단기관지와 폐포까지 도달하게 된다고 알려졌다.[45] 공기역학적 직경 (Median mass aerodynamic diameter, MMAD) 2.5μm 미만의 미세입자 (PM 2.5) 흡입에 대한 선행 연구에서 PM 2.5 노출의 가장 큰 병리학적 손상이 전달기도 (conducting airway)보다 호흡세기관지 (respiratory bronchiole) 이하 부위의 폐의 가스 교환 영역에서 발생한다는 것이 입증되었다.[46] 또다른 연구에서는 정상인이 직경 0.1μm 미만의 초미세입자에 노출되었을 때 기도염증 소견없이 $FEF_{25-75\%}$와 DL_{CO} 가 감소된 것을 확인하였다.[47] 따라서 천식 증상은 HD 에어로졸이 일으키는 만성 기도 자극이 원인인 것으로 생각되나,[48] DL_{CO} 감소는 호흡세기관지 (respiratory bronchiole) 이하의 가스 교환 부위까지 100nm 크기의 HD 에어로졸이 흡인되어 일으키는 손상이 주된 원인일 것으로 생각된다.

한편, DL_{CO}는 하나의 폐포-모세혈관 단위 (alveolar-capillary unit)에서는 흡인된 일산화탄소 (carbon monoxide; CO)가 폐 모세혈관 (pulmonary capillaries) 내의 적혈구로 이동하는 과정을 반영하며, 이 과정에는 CO가 폐포-모세혈관 막 (alveolar-capillary membrane)을 통과해 혈관 내로 이동하는 투과성과 폐 모세혈관에 공급되는 혈액관류, CO가 혈색소 (hemoglobin; Hb)와 결합하는 정도가 영향을 미친다. 이상을 바탕으로 HDA에서 DL_{CO}가 감소하는 기전으로 HD에 의한 폐포-모세혈관 막의 기능저하, 폐 모세혈관 손상으로 인한 관류의 저하, 폐 실질조직의 파괴로 인해 폐포-모세혈관 단위의 감소를 고려해 볼 수 있겠다. 먼저 폐 실질의 손상에 대해 생각해 보면, HDA에서 HDLI를 시사하는 흉부 CT 소견은 동반되지 않지만, 방사선 검사에서 보이지 않는 미세한 폐 손상이 존재하며 동시에 폐포-모세혈관 단위도 감소되었을 것이라 추측된다. 폐 혈관과

실질 모두에 질병이 침범할 수 있는 전신 경화증에서 폐동맥 고혈압의 예측 지표 중 하나로 FVC%/DL_{CO}%를 사용하고 있으며 FVC%/DL_{CO}% 비가 1.6을 초과하는 경우는 폐동맥 고혈압 동반을 의심하고 있다.[49] 반대로 FVC와 DL_{CO}의 비슷하게 감소하여 FVC%/DL_{CO}% 비가 높지 않을 경우에는 폐 동맥 고혈압이 동반되었을 가능성이 낮다는 것을 의미한다. 이 연구에 모집된 HDA환자들에서는 FVC가 함께 감소되어 있으며 FVC%/DL_{CO}%가 1.07으로 1.6 이하이므로 폐동맥 고혈압과 같은 폐 혈관 질환의 동반 가능성은 낮아 보인다. 또한 단변수 분석에서 확인된 FVC 감소와 회귀경로 분석에서 확인된 FVC를 통한 간접적 효과를 고려하였을 때 폐 용적의 감소가 DL_{CO} 감소에 일조하였을 것으로 추정된다. 하지만, 회귀경로 분석에서 FVC를 통한 간접적으로 영향으로만 DL_{CO}가 감소하는 것이 아니라 HD에 의한 직접적인 영향 또한 존재하므로 HD에 의한 폐포-모세혈관 단위의 기능손상도 배제할 수는 없을 것으로 생각된다.

이번 연구의 강점은 첫째, HDA에서 DL_{CO}의 감소를 비노출 천식과 비교를 통해 확인하였으며, HD 노출 수준을 정량적으로 평가하여 노출 정도와 DL_{CO} 변화의 연관성을 확인하였다는 점이다. 둘째, 의료 기록과 흉부 CT를 광범위하게 검토하여 DL_{CO}에 영향을 미칠 수 있는 동반 폐질환을 최대한 배제하고자 노력하였다는 부분이다.

이 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, HDA나 비노출 천식환자의 수가 비교적 적으므로, 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구에서도 동일한 결과가 재현되어야 할 것이다. 둘째, 본 연구에서 후향적 방법으로 비노출 천식환자를 모집하였으므로 선택 편향이 존재할 수 있다. 예를 들면, 일반 천식환자에서 DL_{CO}를 반드시 측정하지는 않는 점을 고려할 때, 비노출군에서 DL_{CO}에 영향을 줄 수 있는 다른 폐질환을 동반하는 것을 배제하기 위해 DL_{CO} 검사가 수행되었을 가능성이 있다. 통계적으로 유의하지는 않지만 HD 비노출군은 고령인 경향이 있어 DL_{CO}에 영향을 미치는 다른 전신 질환을 동반할 가능성이 높다. 그러나 이러한 편향은 오히려 DL_{CO}의 통계학적 차이를 감소시킬 수 있겠다. 셋째, 빈혈이나 적혈구 증가증과 같은 상태가 DL_{CO}에 영향을 미칠 수 있어 헤모글로빈 보정이 필요하지만,[24] PFT를 시행한 시점의 헤모글로빈 값의 수집이 불가능해 보정할 수 없었다. 후속 연구를 수행하게 된다면 헤모글로빈 값을 수집해 DL_{CO}%

값의 교정이 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 울산대학교병원의 의무기록을 후향적으로 조사했기 때문에 HD 노출에 대한 직접적인 조사가 이루어지지 못했다. 즉, HD 비노출군에서 미확인 HD 노출이 있었을 가능성을 완전히 배제할 수 없으나, 환경산업기술원에 피해자 구제 신청을 접수한 사람들의 데이터 베이스와 비교하여 HD 노출자를 제외함으로써 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성은 낮다고 생각된다.

결론적으로, 본 연구에서HD 비노출 천식환자에 비해 HDA에서 DL_{CO}가 감소되어 있는 것을 확인하였고 이는 HD 환경 노출정도에 따라 용량 의존적으로 감소하였다. 현재 HDA 진단과 가습기살균제 피해 인정을 위해 DL_{CO} 측정은 하지 않고 있으나, HDA 진단과 중증도 확인을 위해서 기존의 진단기준에 DL_{CO} 결과를 도입할 필요성을 제시하는 중요한 연구결과로 사료된다.

연구기금 출처) 이 연구는 대한민국 환경부 (MoE)가 후원하는 국립환경과학원 (NIER-SP2019-023, NIER-SP2020-012)의 보조금을 지원받아 진행되었습니다.

참고문헌

1. Park D, Leem J, Lee K, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants. *Environ Health*. 2014;13:70.
2. Cheon CK, Jin H-S, Kang EK, et al. Epidemic acute interstitial pneumonia in children occurred during the early 2006s. *Clin Exp Pediatr*. 2008;51(4):383-390.
3. Yoon HM, Lee E, Lee JS, 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(1):235-243.
4. Selman M, Pardo A, King TE, Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314-324.
5. Paek D, Koh Y, Park DU, 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):1813-1821.
6. KEITI. Comprehensive portal for humidifier disinfectant damage support. 2018 [cited 2020 20 March]; Available from: https://www.healthrelief.or.kr/home/content/stats01/view.do.
7. SPECIAL ACT ON REMEDY FOR DAMAGE CAUSED BY HUMIDIFIER DISINFECTANTS. In: Environment, ed. 14566, 2017
8. Song JA, Park HJ, Yang MJ, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food Chem Toxicol*. 2014;69:267-275.
9. Kim HR, Hwang GW, Naganuma A, Chung KH. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J Toxicol Sci*. 2016;41(6):711-717.
10. Kim HR, Lee K, Park CW, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses. *Arch Toxicol*. 2016;90(3):617-632.
11. Cho H-J, Park D-U, Yoon J, et al. Effects of a mixture of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone on peripheral airway dysfunction in children. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176083.
12. Kim MS, Jeong SW, Choi SJ, et al. Analysis of genomic responses in a rat lung model treated with a humidifier sterilizer containing polyhexamethyleneguanidine phosphate. *Toxicol Lett*. 2017;268:36-43.
13. 한국화학연구원 부설 안전성평가연구소. 가습기살균제 건강피해 규명을 위한 독성시험. In: 국립환경과학원, ed. 국립환경과학원, 2018
14. Yoo S, Sim M, Choi J, et al. Psychological Responses among Humidifier Disinfectant Disaster Victims and Their Families. *J Korean Med Sci*. 2019;34(4):e29.
15. Lee E, Seo JH, Kim HY, et al. Toxic inhalational injury-associated interstitial lung disease in children. *J Korean Med Sci*. 2013;28(6):915-923.
16. Kim BJ, Kim HA, Song YH, et al. Nationwide surveillance of acute interstitial pneumonia in

Korea. 2009;52(3):324.
17. Hong S-B, Kim HJ, Huh JW, et al. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome. 2014;69(8):694-702.
18. Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med*. 1987;316(21):1301-1306.
19. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med*. 2000;94(1):28-37.
20. Stewart RI. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. *Chest*. 1988;94(2):332-336.
21. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest*. 2004;125(2):446-452.
22. Huh JW, Hong SB, Do KH, et al. Inhalation Lung Injury Associated with Humidifier Disinfectants in Adults. *J Korean Med Sci*. 2016;31(12):1857-1862.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. 2005;26(2):319-338.
24. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1)
25. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:53-83.
26. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res*. 2009;10:4.
27. Park JO, Choi IS, Park KO. Normal predicted values of single-breath diffusing capacity of the lung in healthy nonsmoking adults. *The Korean journal of internal medicine*. 1986;1(2):178-184.
28. Song E, Oh Y, Hong S-B, et al. Selection of Reference Equations for Lung Volumes and Diffusing Capacity in Korea. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2006;61
29. Sobel ME. Asymptotic Confidence Intervals for Indirect Effects in Structural Equation Models. *Sociological Methodology*. 1982;13:290-312.
30. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51(6):1173-1182.
31. Ditlevsen S, Christensen U, Lynch J, Damsgaard MT, Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable. *Epidemiology*. 2005;16(1):114-120.
32. Sansores RH, Pare PD, Abboud RT. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide

diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):951-958.
33. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(11):1504-1510.
34. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5):1179-1187.
35. Wang JS. Relationship of carbon monoxide pulmonary diffusing capacity to postoperative cardiopulmonary complications in patients undergoing pneumonectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19(9):437-446.
36. do Pico GA, Wiley AL, Jr., Rao P, Dickie HA. Pulmonary reaction to upper mantle radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest*. 1979;75(6):688-692.
37. Theuws JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3091-3100.
38. Espiritu JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med*. 2003;97(6):606-611.
39. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-735.
40. Sobol BJT. Assessment of ventilatory abnormality in the asymptomatic subject: an exercise in futility. 1966;21(5):445.
41. Yoon J, Lee SY, Lee SH, et al. Exposure to Humidifier Disinfectants Increases the Risk of Asthma in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):1583-1586.
42. Cho HJ, Park DU, Yoon J, et al. Effects of a mixture of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone on peripheral airway dysfunction in children. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176083.
43. Cho H-J, Lee SY, Park D, et al. Early-life exposure to humidifier disinfectant determines the prognosis of lung function in children. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1):261.
44. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest*. 1994;105(5):1426-1429.
45. Lee JH, Yu IJ. Human exposure to polyhexamethylene guanidine phosphate from humidifiers in residential settings: Cause of serious lung disease. *Toxicol Ind Health*. 2017;33(11):835-842.
46. Pinkerton KE, Green FH, Saiki C, et al. Distribution of particulate matter and tissue remodeling in the human lung. *Environ Health Perspect*. 2000;108(11):1063-1069.
47. Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, et al. Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol*. 2004;16 Suppl 1:59-72.
48. Brooks SM, Bernstein IL. Irritant-induced airway disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(4):747-768, vi.

49. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028-1035.

영어요약

Background

Humidifier disinfectant-related lung injury (HDLI) is a severe form of interstitial lung damage in South Korean individuals who were exposed to a specific humidifier disinfectant (HD). A previous study suggested that reduced diffusing capacity of lung (DL_{CO}) may be considered a marker of HDLI. Exposure to HD is also reported to increase the risk of asthma. DL_{CO} in typical asthma patients with mild symptoms is increased due to physiological changes in the blood perfusion of upper lung parenchyma.

Research Question

DL_{CO} decreased in HD-related bronchial asthma (HDA), although DL_{CO} increased in bronchial asthma without exposure to HD.

Study Design and Methods

We compared DL_{CO} between 79 asthmatics without exposure to HD and 70 HDA. Correlation between DL_{CO} and several indicators related to exposure to HD was measured in HDA.

Results

The mean value of DL_{CO}% were significantly reduced in HDA group compared to asthmatics without exposure to HD. The mean of DL_{CO}% of asthmatics with definite exposure was significantly smaller than asthmatics with other exposure, and furthermore, asthmatics without exposure with graded differences. Multiple linear regression analysis also indicated that DL_{CO} was decreased by 5.8% in HDA, compared to asthmatics without exposure to HD after adjustment for BMI. Logistic regression analysis indicated that asthmatics exposed to HD was also 2.1-fold more likely to have reduced DL_{CO}, compared to asthmatics not exposed to HD. Correlation analysis indicated statistically

significant inverse correlations of DL_{CO}% with cumulative usage time, in particular. Pathway analysis showed that exposure to HDs affected DL_{CO} directly, and indirectly through forced vital capacity (FVC).

Interpretation

DL_{CO} decreased in HDA compared to asthmatics without exposure. It is necessary to check DL_{CO} in asthmatics exposed to HD, to identify HDA.

부록

환경부고시 제2018-166호

「가습기살균제 건강피해 및 인정기준 등에 관한 고시」(환경부고시 제2018-120호, 2018.7.23.) 일부를 다음과 같이 개정합니다.

2018년 10월 23일
환 경 부 장 관

가습기살균제 건강피해 및 인정기준 등에 관한 고시

제1조(목적) 이 고시는 「가습기살균제 피해구제를 위한 특별법 시행령」 (이하 "영"이라 한다) 제2조제2호와 영 별표 1에서 위임한 바에 따라 가습기살균제 건강피해를 정하고, 이에 대한 인정기준 및 피해 등급, 인정신청 첨부서류 등에 관한 사항을 정함을 목적으로 한다.

제2조(가습기살균제 건강피해) 『가습기살균제 피해구제를 위한 특별법』 (이하 "법"이라 한다) 제2조제3호 및 영 제2조제2호에서 "환경부장관이 법 제7조에 따른 기습기살균제피해구제 위원회의 심의를 거쳐 고시하는 생명 또는 건강상의 피해"란 가습기살균제로 인하여 발병하거나 악화된 천식질환(이하 "가습기살균제 천식질환"이라 한다)을 말한다.

제3조(인정기준 및 피해등급) 제2조에 따른 가습기살균제 천식질환에 대한 인정기준 및 피해등급은 별표 1과 같다.

제4조(인정신청 첨부서류) 제2조에 따른 가습기살균제 천식질환을 인정받으려는 사람이 법 제10조제1항에 따라 건강피해 인정신청을 하는 경우에는 가습기살균제 피해구제를 위한 특별법 시행규칙 제5조에 따른 가습기살균제 건강피해 인정신청서에 '가습기살균제 노출기간 또는 노출 중단 이후 2년 이내', '건강피해 인정을 신청한 날 이전 3년 이내'의 천식 진단 또는 치료와 관련된 다음 각 호의 서류를 첨부하여야 한다.

1.「의료법」제22조에 따른 진료기록부
2. 폐기능 검사 서류
3. 흉부 영상자료(컴퓨터 단층촬영 사진 또는 단순 방사선 촬영 사진)

제5조(재검토기한) 환경부장관은 이 고시에 대하여 2019년 1월 1일 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다) 마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 발령한 날부터 시행한다.
제2조(가습기살균제 건강피해 인정신청에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전에 법 제10조제1항에 따라 가습기살균제 건강피해 인정신청을 한 경우, 이 고시에 따른 가습기살균제 건강피해도 인정신청을 한 것으로 본다. 이 경우, 환경부장관은 제4조에 따른 서류 등을 제출할 것을 요청할 수 있다.

[별표 1]

가습기살균제 천식질환 인정기준 및 피해등급(제3조 관련)

1. 가습기살균제 천식질환 인정기준

가. 남은 제품 내지는 영수증, 사진, 가계부, 기타 과거기록 등의 객관적 물증이 있거나, 전문가 면담을 통해 가습기살균제 구입처, 구입시기, 제품종류 등을 구체적으로 진술하여 가습기살균제 노출이 확인된 사람으로서 다음의 어느 하나의 요건을 충족할 것

1) 가습기살균제 노출 이전에는 천식이 진단되지 않았으나, 노출기간 또는 노출 중단 이후 2년 이내에 신규 천식으로 진단 또는 치료받은 사람으로서 다음의 지속적 천식 혹은 중증 천식 조건 중 어느 하나에 해당되는 경우

가) 발병 이후 연속 2년 이상 지속적으로 치료받은 천식으로서, 해당 지속 기간 중 적어도 어느 한 해 동안 총 3개월 이상의 투약이 확인되는 경우

나) 발병 이후 연간 총 3개월 미만이거나 연속 2년 미만의 기간이더라도, 해당 기간 동안 천식 진단코드와 약제코드를 바탕으로 조절상태에 따른 천식 중증도(GINA step) 4, 5단계의 조절되지 않는 중증 천식(단, 6세 미만 소아의 경우 4단계 해당)에 해당하는 투약을 받은 경우

2) 가습기살균제 노출 이전에 천식(소아의 경우 모세기관지염 등 천식의심 질병 포함)이 진단되었다가 노출기간 동안 천식이 좀 더 중증으로 악화된 사람으로서 다음의 조건 중 어느 하나에 해당하는 경우

가) 해당 기간 중 천식 악화로 인하여 경구 또는 주사 스테로이드 투약, 입원, 인공삽관 등의 중증 관리조치 중 어느 하나에 해당하는 조치를 받은 경우

나) 가습기살균제 노출 이전과 비교하여 천식 진단코드와 약제코드를 바탕으로 해당 기간 중 조절상태에 따른 천식 중증도(GINA step)가 1단계 이상 악화된 경우

다) 학동전기(6세미만) 아동으로서 36개월 이전에 시작된 천식이 36개월 이후까지 지속되는 경우

나. 성인의 경우, 의무기록 등을 통해 다른 원인으로 발생되었거나 악화된 것을 확인하는 경우 천식질환 건강피해 인정에서 배제한다.

2. 가습기살균제 천식질환 피해등급

가. 가습기살균제 천식질환 피해등급은 제4조에 따라 가습기살균제 피해자가 제출한 자료 중 다음의 검사 결과 또는 임상경과 등을 종합하여 결정한다.

1) 노력성 폐활량(FVC)

2) 1초량(FEV1)

나. 가습기살균제 천식질환 피해등급 기준은 다음 표와 같다. 이 경우 검사 결과 또는 임상경과에 따른 피해등급이 서로 다른 경우에는 장해 정도가 가장 높은 결과에 따라 피해등급을 결정한다.

기준 피해등급	노력성 폐활량 (FVC)	1초량(FEV1)	임상경과
고도장해	정상 예측치의 45% 미만	정상 예측치의 45% 미만	판정기간 중 천식 중증 악화로 1회 이상 중환자실에 입원해서 침습적 또는 비침습적 기계환기가 필요한 상태가 있었던 경우
중등도장해	정상 예측치의 45% 이상 55% 미만	정상 예측치의 45% 이상 55% 미만	판정기간 중 ①~③ 중 하나라도 만족하는 경우 ① 1년에 1회 이상 천식악화로 응급실 진료 또는 입원 ② 1년에 3회 이상의 전신 스테로이드제 사용 (prednisolone 15mg/day, 3일 이상) ③ 천식 조절을 위해 세계천식기구(GINA) 진료지침 상 5단계에 해당하는 치료를 받은 경우
경도장해	정상 예측치의 55% 이상 70% 미만	정상 예측치의 55% 이상 70% 미만	판정기간 중 50% 이상 천식 조절을 위해 세계천식기구(GINA) 진료지침 상 4단계에 해당하는 치료를 받은 사실이 의사소견 및 의무기록을 통해 확인된 경우
등급 외	정상 예측치의 70% 이상	정상 예측치의 70% 이상	상기 기준 이외의 경우

비고

1. 1초량은 노력성 폐활량의 100분의 70 미만인 경우에만 유효한 것으로 본다.
2. 정상 예측치는 대한결핵 및 호흡기학회에서 발표한 한국인 폐기능 정상 예측식을 기준으로 한다.
3. 검사는 최소 8주 이상 환자가 흡입기 치료를 제대로 수행한 이후, 천식 급성 악화 후 안정된 상태로 8주 이상 지난 시기의 결과를 적용한다.

다. 가습기살균제 천식질환 피해등급은 건강피해 인정 결정일로부터 3년이 되는 때에 피해구제위원회의 심의를 거쳐 변경할 수 있다.