

Chloromethylisothiazolinone (CMIT)과 Methylisothiazolinone (MIT)의 건강영향에 대한 고찰 - 가습기 살균제 폐 손상을 중심으로 -

박동욱*† · 김지원* · 류승훈** · 박지훈*** · 권정환**** · 이소연***** · 박소영*****
*한국방송통신대학교 환경보건학과, **국립환경과학원 가습기살균제보건센터,
한국과학기술연구원 유럽연구소 환경안전성연구단, *고려대학교 환경생태공학부,
*****울산대학교 의과대학, 서울아산병원 소아청소년과, 가습기살균제보건센터
*****성균관대학교 의과대학, 강북삼성병원 직업환경의학과

Review of Health Effects Caused by Chloromethylisothiazolinone (CMIT) and Methylisothiazolinone (MIT) - Focusing on Humidifier Disinfectant-associated Lung Injury (HDLI) -

Dong-Uk Park*†, Jiwon Kim*, Seung-Hun Ryu**, Jihoon Park***, Jung-Hwan Kwon****, So-Yeon Lee*****, and Soyoung Park*****

*Department of Environmental Health, Korea National Open University
**Humidifier Disinfectant Health Center, National Institute of Environmental Research
***Environmental Safety Group,
Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Germany
****Faculty of Environmental Science and Ecological Engineering, Korea University
*****Department of Pediatrics, Humidifier Disinfectant Health Center,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
*****Department of Occupational and Environmental Medicine, Kangbuk Samsung Hospital,
School of Medicine, Sungkyunkwan University

ABSTRACT

Objective: This study aimed to summarize the physiochemical properties, toxicity, and legal regulation of chloromethylisothiazolinone (CMIT) and/or methylisothiazolinone (MIT), review the health effects caused by exposure to CMIT/MIT, and evaluate the individual association of lung injury with the use of humidifier disinfectants (HD) containing a mixture of CMIT and MIT.

Method: A literature review was conducted by searching keywords such as CMIT, MIT, health effect, dermatitis, asthma, and lung injury, either singly or combined.

Results: Both CMIT and/or MIT were found to be associated with the development of several types of adverse health effects. In particular, respiratory diseases including asthma, nasal symptoms, cough, and rhinitis were caused by the use of products including CMIT or/and MIT. The mixture of CMIT/MIT has been banned in cosmetics. As of the end of 2017, nine patients who were confirmed to have HD associated lung injury (HDLI) were found to have used only an HD brand containing CMIT and MIT. Their responses regarding the name of the HD used could be trustworthy based on the short duration of HD use (less than six months) before the onset of HDLI and frequent use of HD per day.

†Corresponding author: Department of Environmental Health, Korea National Open University, 86 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03087, Republic of Korea, Tel: +82-2-3668-4707, Fax: +82-2-741-4701, E-mail: pdw545@gmail.com
Received: 3 June 2020, Revised: 15 June 2020, Accepted: 15 June 2020

Conclusion: According to the toxicity and HDLI cases, the use of HD containing CMIT and /or MIT can cause fatal lung injury. Further study with manufacturers' assistance is necessary in order to obtain more clear evidence on the causal relationship since HDLI cases are being reported continuously.

Key words: chloromethylisothiazolinone (CMIT), methylisothiazolinone (MIT), humidifier disinfectant (HD), HD-associated lung injury (HDLI)

I. 서 론

2020년 5월 기준 가습기 살균제 관련 간질성 폐 손상(humidifier disinfectant-associated lung injury, HDLI, 이하 가습기 살균제 폐 손상의 임상적 사례로 알려진 가습기 살균제 성분은 polyhexamethylene guanidine (PHMG), oligo-(2-)ethoxyethyl guanidine chloride (PGH), chloromethylisothiazolinone (CMIT) 과 methylisothiazolinone (MIT)의 혼합 성분(3:1로 혼합 사용됨, 이하 CMIT/MIT)이다. 이 성분들이 함유된 가습기 살균제 제품(이하 제품)을 사용한 소비자자들이 임상적으로 특이한 폐 손상을 입은 사실에 근거하여 밝혀진 질환이다. 이때 폐 손상 진단은 제품 사용에 관한 환경 노출 조사와 함께 임상, 병리, 영상 검사를 통해 특이하게 발견된 의학적 소견을 종합한 결과에 따라 이루어졌다. 피해 신고자 판정 결과, 가장 많은 폐 손상을 일으킨 성분은 PHMG와 PGH로, 태아, 유아, 어린이, 임산부, 성인 등 모두에게 치명적인 폐 손상을 입힌 것은 물론 사망까지 초래하였다.

본 연구에서는 CMIT와 MIT의 물리·화학적 특성, 국내외 규제 현황, 건강영향 사례를 정리하고 주요 쟁점을 고찰하였다. 구체적인 목적은 첫째, 여러 제품의 살균제 성분으로 사용되는 CMIT/MIT의 물리·화학적 특성과 관련 국내의 법적 규제를 정리하고, 둘째, CMIT/MIT 노출로 인한 국내의 주요 건강영향 사례를 분석하여, 셋째, CMIT/MIT가 함유된 제품과 이를 단독으로 사용한 사람의 폐 손상과의 인과관계를 밝히는 것이다. 이를 위해 개별 가습기 살균제 폐 손상 사례자를 대상으로 가습기 살균제와 다른 요인에 의한 건강 피해의 발생 또는 악화 가능성을 평가하였다. 본 연구는 CMIT/MIT로 인해

발생하는 건강 위험을 판단하고 가습기 살균제 피해 질환을 결정하는 데 도움이 될 것으로 판단된다.

II. 재료 및 방법

CMIT/MIT의 물리·화학적 특성, 국내·외 주요 국가에서의 규제 현황, 주요 건강영향 사례를 문헌 고찰을 통해 종합하였다. CMIT와 MIT가 살균제로 사용된 제품, 이들 제품의 사용자에게 발생한 질환 사례와 역학조사 결과를 요약하였다. CMIT/MIT 사용으로 인한 호흡기질환은 모두 고찰했고, 피부질환은 이들이 살균제로 사용된 대표적인 제품과 환경에서 보고된 질병 사례를 임의로 선택해서 고찰하였다. 고찰 대상으로 삼은 가습기 살균제 폐 손상 사례는 1차부터 3차까지(2013년 6월~2017년 12월) 정부당국에 신고되어 진행된 피해 판정 결과 중 CMIT/MIT 단독 사용자의 결과이다. 특히 임상적으로 가습기 살균제 폐 손상과의 관련성 정도에 따라 확실(definite), 상당(probable), 가능성 있음(possible) 사례를 정리하였으며, 피해 신고자들이 사용한 가습기 살균제 제품, 사용 기간, 피해 발생 당시 나이 등을 정리하였다.

참고문헌은 PubMed와 구글학술검색(google scholar) 웹에서 “chloromethylisothiazolinone (CMIT) and/or methylisothiazolinone (MIT)”, “CMIT and/or MIT”, “asthma/contact dermatitis”, “humidifier disinfectant-associated lung injury (HDLI)” 등 주요어(keyword)를 개별 또는 조합하여 검색한 후 앞서 설명한 연구 범위에 해당하는 문헌을 선정하여 주요 결과를 정리하였다. 가습기 살균제 폐 손상의 임상적 특징, 폐 손상의 차이, 성과 연령에 따른 차이, 증상 등 병리, 영상, 임상적 내용은 고찰 대상에서 제외하였다.

III. 결 과

1. CMIT와 MIT의 물리·화학적 특성과 법적 규제 현황

1.1. 물리·화학적 특성과 용도

CMIT/MIT는 이소치아졸리논 기반 화합물(isothiazolinone-based compounds) 계통의 화학물질로서 일반적으로 CMIT와 MIT의 3:1 혼합물을 의미하며, 화장품, 생활용품, 산업용품 등 많은 제품에 혼합 또는 개별 성분으로 들어 있다. 여기서 산업용품은 페인트, 금속가공유, 접착제, 냉각수 처리제, 가정용 세제 등을 포함한다. 이 성분들은 낮은 농도와 넓은 pH 범위에서 그람 양성/음성 박테리아는 물론 곰팡이, 효모를 사멸시키는 효과가 있어 광범위하게 사용되고 있다(Table 1).¹⁾ 제품 이름은 Kathon CG, Kathon 886, Kathon 886 WT, Acticide LG, Acticide 14L, Acticide 14P, Microcare IT, Microcare ITL 등으로 다양하고, 사용 성분과 비율 등은 다를 수 있다. 현재 약 30종 이상의 제품이 유통되는 것으로 알려져 있다.²⁾ 지금까지 확인된 CMIT/MIT 함유 가습기 살균제 제품은 총 9종이며, 제품별 농도는 4.5~353.3 ppm으로 다양하다(Table 2). 이때 쓰인 CMIT/MIT 제품 이름은 “SKYBIO FG”였다.

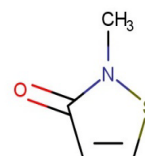
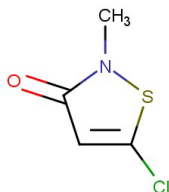
1.2. 법적 규제 현황

현재 우리나라와 EU는 화장품 중 사용 후 씻어 내지 않는 제품(이하 leave-on 제품)에서 CMIT/MIT와 MIT 사용을 금지하고 있으며,^{5,6)} 미국은 CMIT 7.5 ppm, MIT 100 ppm, CMIT/MIT 7.5 ppm으로 규제하고 있다(Table 3). 사용 후 씻어 내는 화장품(이하 rinse-off 제품)에서 CMIT/MIT, MIT 규제 농도는 유럽, 우리나라, 미국 모두 15 ppm으로 동일하나, CMIT의 규제 농도에 대한 정보는 찾을 수 없었다. 1989년 이전에는 3:1의 비율로 혼합된 CMIT/MIT가 15,000 ppm (1.5%) 성분 함량으로 화장품 보존제로 판매되었으나, 피부 감작(sensitization) 사례가 자주 보고되면서 이 함량은 15 ppm (0.0015%)으로 낮아졌다. 이 기준은 유럽에서 rinse-off 제품인 샴푸, 헤어컨디셔너(hair conditioners), 샤워젤(shower gels), 바디워시(body wash), 액체비누(liquid soap), 그리고 계면활성제(surfactant)에 적용되었다.⁷⁾ 하지만 이러한 노력에도 불구하고 이들 물질로 인한 피부질환 유병률은 줄어들지 않고 있다. 그 밖에 유럽과 미국에서는 다른 rinse-off 제품이나 다른 생활용품에서 허용 농도를 15 ppm으로 제한하고 있으나,⁹⁾ 산업용품에서 별도의 함량 규제는 이루어지지 않고 있다. 다만, 국내에서는 고용노동부 고시 제2018-62호(화학

Table 1. Physicochemical properties of CMIT and MIT contained in the products

Property	CMIT	MIT
Chemical name (INCI)	Methylchloroisothiazolinone	Methylisothiazolinone
IUPAC name	5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H)-one	2-methylisothiazol-3(2H)-one
CAS number	26172-55-4	2682-20-4
Chemical formula	C4H4ClNOS	C4H5NOS
Molecular weight (g/mol)	149.59	115.16
Vapor pressure (mmHg)*	0.300	0.797

Formula[†]



Usage

Preservatives as biocide (e.g. bactericide/fungicide and algicide)

*Under condition at 25°C, [†]The chemical formulas were cited from European Chemicals Agency (ECHA)³⁾

Table 2. The name of humidifier disinfectant brand containing a mixture of CMIT/MIT and their concentration*

Brand name	Sales period	Concentration of CMIT/MIT mixture (ppm, µg/mL)
Home clinic (Aekyung)	2000-2011	4.5-263.7 (N=33)
Yukong	1994-1996	82.8 (N=1)
E-mart eplus	2006-2008	86.9 (N=1)
Homecare	NI	70.4 (N=1)
Dongsan	NI	84.3-353.3 (N=2)
E-mart	2006-2008	52.6-115.6 (N=6)
Hampakeutsum	2007-2011	24.8-57.6 (N=3)
Jupusarang	2003-2004	29.2 (N=1)
Furnisure	2007-2011	70.4 (N=1)

Abbreviations: CMIT, 5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H)-one; MIT, 2-methylisothiazol-3(2H)-one; NI, no information; N, number of sample(s).

*This information was cited from the report of Special Committee for Examining the Cause of Tragedy caused by Humidifier Disinfectant (SCECTHD)⁴⁾

물질 및 물리적 인자의 노출기준)에서 CMIT/MIT 혼합물에 대해 시간가중평균농도(time-weighted average, TWA)로서 0.1 mg/m³의 직업 노출 기준을 제시하고 있다.¹⁰⁾

2. 질병 위험 사례

2.1. 피부질환

화장품 등 개인위생 제품, 생활용품, 그리고 산업 용품별로 보고된 CMIT/MIT로 인한 피부질환의 종류(알레르기 피부염, 두드러기 등)는 다양하다(Table 4). 냉각탑 관리자(cooling tower technician), 초음파 겔을 사용하는 간호사 등 직업적 노출에 의한 피부 질환 사례도 보고되었다. 수용성 페인트에 첨가된 CMIT/MIT의 공기 노출로 인한 피부질환 사례도 보고되었는데, 이는 공기를 통한 피부 접촉과 흡수로 인한 영향을 나타내는 결과이다. 유럽 내 여러 나라에서는 MIT에 의해 발병한 성인 및 어린이 알레르기 환자 사례를 보고하고 있다.¹¹⁾ 여러 나라에서 사용 제품 유형별 CMIT/MIT 함유 기준을 지속적으로 낮추고 있지만, 피부질환을 일으키지 않는 적정 수준은 아직 밝히지 못하고 있다. 단, 최근 Kim et al. (2018)이 문헌 고찰을 통해 화장품 내 CMIT/MIT 함유 기준 15 ppm은 적정하다고 보고한 바 있다.¹²⁾

2.2. 호흡기질환

피부질환에 비해 CMIT/MIT 노출로 인한 호흡기 관련 질환 사례 보고는 많지 않다. 이소치아졸리논

(CMIT/MIT 등)을 생산하는 화학 공장 운전자(53세)가 일을 시작한 지 5개월 만에 천식이 발생한 사례가 있었다.¹³⁾ 또한 한 작업장에서 근무하는 작업자 20명 중 2명이 기침/천명 등 천식 증상을 보였다. 이 중 1명은 회복되었고, 정비작업자 1명은 눈과 피부 접촉으로 결막염 증상을 보였으나 천식으로 악화되지는 않았다. 이 작업장의 공기 중 이소치아졸리논 농도는 0.01~0.3 mg/m³로 보고되었다. MIT는 동물 실험에서 뇌 독성(neurotoxicity)을 일으킨다고 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 이외에도 부비동염, 기침, 결막염 등의 사례도 보고되고 있다. Yoon et al.(2018)은 어린 나이의 가습기 살균제 노출이 학령기 어린이의 천식 발생 위험도를 증가시킬 수 있음을 보고하였다.¹⁵⁾ 한국환경산업기술원 홈페이지 공개 자료에 따르면 CMIT/MIT 함유 제품 단독 사용자 중 천식 발병 환자 수는 신규 천식 피해 인정자 125명 중 11명(8.8%)이었으며, 악화 천식 피해 인정자 29명 중에서는 2명(6.9%)이었다.¹⁶⁾ 제품별, 성분별, 나이별 등 사용자의 특성에 따른 천식 현황은 아직 보고되지 않아 자세한 자료를 제시하지 못하였다.

2.3. 가습기 살균제 폐 손상

가습기 살균제 폐 손상은 우리나라 가습기 살균제 제품 사용자에게서 처음으로 발견되었다. 3차 조사까지 피해 신고자 1,199명 중 CMIT/MIT 함유 제품만을 사용한 폐 손상자는 총 9명(확실한 연관 2명, 상당한 연관 7명)이었다. 이 중 8명은 피해 당

Table 3. Regulation of CMIT, MIT, and CMIT/MIT in cosmetic products

Category	CMIT	MIT	CMIT/MIT	Reference No.
Leave-on products				
EU	NI	Banned	Banned	EU (2020) ¹⁷⁾
US	NI	NI	7.5 ppm (CIR recommendation)	PCPC (2019) ¹⁸⁾
Korea	NI	Banned	Banned	MFDS (2020) ⁶⁾
Rinse-off products				
EU	NI	15 ppm	15 ppm	EU (2020) ¹⁷⁾
US	NI	NI	15 ppm (CIR recommendation)	PCPC (2019) ¹⁸⁾
Korea	NI	15 ppm	15 ppm	MFDS (2020) ⁶⁾
Water-based paints [†]	No maximum	No maximum		

Abbreviations: CMIT, 5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H)-one; CIR, Cosmetic Ingredient Review; NI, no information.

[†]CMIT/MIT is reported to be contained in some water-based paints.

시 6세 이하의 어린이이었다. 폐 손상과 연관 가능성을 배제할 수 없는 사례(possible)는 17명이었다. 총 26명 중 77% (N=20)가 6세 이하의 어린이이었다(Table 5). CMIT/MIT로 인한 폐 손상 피해자의 대부분은 어린이인 것을 알 수 있다. 이는 CMIT/MIT가 들어 있는 제품만을 쓴 피해 신고자 106명(1차 23명, 2차 13명, 3차 70명) 중 가슴이 살균제 폐 손상과의 연관성을 판정 받은 사례들이다. CMIT/MIT를 포함한 제품만을 사용한 어린이 폐 손상 피해자의 임상병리학적 소견 등을 보고한 연구 결과를 정리하였다(Table 6). CMIT/MIT 함유 제품만을 사용한 여아 쌍둥이(생후 4개월 때 2개월 사용)와 여아(생후 26개월까지 사용)의 폐 방사선 영상 소견에서 PHMG, PGH 노출로 인한 폐 손상 사례와 비슷한 소견이 관찰되었다.^{19,20)} Cho et al.(2017)은 CMIT/MIT 포함 제품만을 사용한 어린이 29명(태아~83개월)을 대상으로 폐 손상 “확실/상당” 연관 그룹과 “관련 없음(unlikely)” 그룹 간 말초 기도 기능 이상(peripheral airway dysfunction)을 비교한 결과 유의한 차이를 보고하였다(p=0.026).²¹⁾

IV. 고 찰

CMIT/MIT는 화장품, 생활용품, 그리고 산업용품 등의 살균제로 광범위하게 사용되고 있다(Table 3 & 4). 이 제품 사용자들로부터 다양한 피부질환 사례들이 계속 보고되고 있다. 예를 들면, 수용성 페인트가 칠해진 벽 등의 시설에서 CMIT/MIT가 증발

하고 피부에 흡수(접촉)되어 오금, 팔꿈치 등 전신 알레르기 습진, 감작 등은 물론 천식 반응까지 유발하였다(Table 4).^{31,32)} 유럽에서는 CMIT/MIT 사용으로 인한 알레르기 접촉성 피부질환의 유병률이 약 3~8% 정도로 보고되었다.^{33,34)} 벨기에에서의 CMIT/MIT에 의한 감작 유병률은 2012년에 4.5%, 2013년에는 5.3%였으며, MIT의 경우는 2010년에 3.1%, 2012년 6.0%, 그리고 2013년에는 7.1%로 증가하였다. 이러한 증가는 다른 유럽 국가에서도 비슷하다.³⁵⁾ CMIT/MIT가 들어간 제품의 노출 경로는 대부분 피부로, 피부를 통해 감작을 일으켜 알레르기 피부질환을 초래하는 것이 일반적이다.

한편, CMIT/MIT 제조 공정에서 호흡기 노출로 인해 기침, 천명 등의 증상을 나타낸 2명의 천식 환자 사례 등 호흡기질환 사례도 보고되었다. 수용성 페인트 취급 공장 노동자가 부비동염, 기침, 비염 등 호흡기계 증상을 보인 사례도 있었다(Table 4). 사례 보고를 종합하면 CMIT와 MIT의 강력한 자극과 감작 특성이 피부질환 뿐만 아니라 천식, 부비동염 등 호흡기질환도 초래한다.

성분별 감작 위험의 크기는 CMIT/MIT, CMIT, MIT 순이다.³⁶⁾ 미국 접촉성 피부질환 학회(The American Contact Dermatitis Society Contact Allergen of the Year)에서는 2013년 MIT를 피부 감작 관리 대상 물질로 분류했다.³⁷⁾ 유럽 여러 나라에서는 2000년경부터 피부에 직접 바르는 화장품에서 CMIT/MIT는 물론 MIT 사용도 금지하였다. 감작 성분의 혼합 노출로 인한 피부질환 등 건강영향의 상가작용

Table 4. Brief review on literatures reporting dermatitis associated with CMIT and/or MIT

Reference	Type of study	No. of patients	Type of environment/materials used as biocide	Type of dermatitis	Type of Isothiazolinone	Concentration
Schmidt et al. (2013) ²²⁾	Case report	1	Toilet cleaner	Widespread dermatitis (32 years)	CMIT/MIT	11 (CMIT) and 10 ppm (MIT)
Bohn et al. (2000) ²⁾	Case report	16	Water-based wall paint	Dermatitis (N=16)/ Conjunctival symptoms (N=3)/ nasal symptoms (N=1)/cough (N=1)/ rhinitis (N=1)	Mixture of CMIT/MIT	NI
Gebhardt et al. (1997) ²³⁾	Case report	1	Water-based wall paint	Urticaria/contact allergy (31 years)	CMIT	0.01% (100 ppm)
Maor & Nixon (2015) ²⁴⁾	Case report	19	Cooling tower tank	Allergic contact dermatitis	Mixture of CMIT/MIT	NI
Isaksson & Persson (2015) ²⁵⁾	Case report	3	Make-up remover wet wipes	Recalcitrant facial eczema	MIT	54-83 µg/wipe
Madsen et al. (2014) ²⁶⁾	Case report	1	Ultrasound gel	Allergic contact dermatitis	MIT	0.033-0.5%
Amsler et al. (2017) ²⁷⁾	Epidemiological study	44	Water-based wall paint	Airborne dermatitis	CMIT/MIT and/ or MIT	NI
Alwan et al. (2014) ²⁸⁾	Case report	1	Paints (B&Q Value™ Matt Emulsion)	Facial dermatitis and dyspnoea	MIT	100 ppm
Admani et al. (2014) ²⁹⁾	Case report	1	Wet wipes	Recalcitrant perianal dermatitis	MIT	NI
Steenkiste et al. (2015) ³⁰⁾	Case report	1	Floor detergent (Topialyse Palpebral® (SVR, Le Plessis-Pâté, France))	Airborne lymphomatoid contact dermatitis	MIT and BIT	181.3 (MIT) and 4.6 ppm (BIT)
Lundov & Menne (2013) ³¹⁾	Case report	1	Toilet Cleaner	Airborne contact dermatitis	CMIT and MIT	11 (CMIT) and 10 ppm (MIT)

Abbreviations: CMIT, 5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H)-one; MIT, 2-methylisothiazol-3(2H)-one; BIT, benzisothiazolinone; NI, no information; CMIT/MIT, mixture of CMIT/MIT.

Table 5. HD use characteristics of HDLI patients with clinically definite, probable and possible association with use of HD (N=26)

Sex	First exposure time (elapsed months after birth)	Age at time develop respiratory health problems	Duration used	Diagnosed year	Average hour per day	Average total volume per day (mL)	Name of HD brand used	Association of lung injury with the use of HD
F	4	<1	2012.02-2012.04	2012	4	3	Only Aekyung	Definite
F	4	<1	2012.02-2012.04	2012	4	3	Only Aekyung	Definite
F*, †	Postnatal exposure	<1	2007.06-2007.08	2007	20	20	Only Aekyung	Probable
F	9	<1	2005.10-2006.03	2006	13	10	Only Aekyung	Probable
F	26	3	2009.12-2010.03	2010	12	10	Only Aekyung	Probable
M	0.5	3	2006.01-2007.02	2008	10	4	Only Aekyung	Probable
M	45	4	2009.05-2011.03	2009	12	10	Only Aekyung	Probable
F	62	6	2009.12-2010.03	2010	12	3	Only Aekyung	Probable
M*, †	335	29	2005.09-2006.07	2006	14	20	Only Aekyung	Probable
F	571	48	2007.10-2009.05	2008	13	10	Only E-mart	Possible
F	399	32	2010.11-2010.12	2010	20	40	Only Aekyung	Possible
F	281	24	2010.11-2011.04	2011	13	20	Only Aekyung	Possible
M	569	47	2006.07-2011.11	2006	13	1.7	Only Aekyung	Possible
F	31	4	2008.02-2008.04	2008	11	2.5	Only E-mart	Possible
F	Fetus exposure	1	2006.11-2009.03	2007	12	2.5	Only Aekyung	Possible
M	64	6	2009.12-2011.03	2010	10	13.4	Only Aekyung	Possible
F	Postnatal exposure	1	2009.12-2011.03	2010	14	13.4	Only Aekyung	Possible
F	Fetus exposure	<1	2009.10-2011.11	2009	12	11.4	Only Aekyung	Possible
M	22	4	2005.09-2008.02	2007	10	10	Only Aekyung	Possible
F	Fetus exposure	1	2006.12-2008.02	2007	10	10	Only Aekyung	Possible
F	5	3	2008.11-2011.04	2011	12	4.3	Aekyung 60%, E-mart 40%	Possible
M	Fetus exposure	2	2009.11-2011.04	2011	12	4.3	Aekyung 60%, E-mart 40%	Possible
F	Fetus exposure	2	2009.10-2011.05	2011	16	10	Only Aekyung	Possible
F	22	5	2005.11-2008.03	2008	11	4.3	Only Aekyung	Possible
F	13	2	2010.01-2010.06	2010	15	3.6	Only Aekyung	Possible
F	32	11	2003.11-2006.03	2011	4	5	Only Aekyung	Possible

*Dead, † with the container left of HD containing CMIT/MIT.

이 있기 때문이다. 대신 rinse-off 화장품에서는 MIT의 기준 용량을 15 ppm으로 설정하고 모두 “감작제”라는 성분 분류 표시를 하도록 의무화하였다(Table 3).³⁶⁾ 우리나라 화장품 안전기준(식품의약품안전처 고시)에서도 같은 조치를 취하고 있다.⁶⁾ Yazar et al. (2015)은 rinse-off 개인위생 화장품의 안전기준인 MIT 100 ppm과 50 ppm이 감작 반응을 예방할 수

있는지를 파악하기 위해 19명 사례군과 19명 대조군에 첵포검사를 시행하여 검증하였다. 그 결과 MIT 50 ppm에서도 감작 반응이 발생하였다. 따라서 현재 많은 나라에서 규제하는 rinse-off 화장품 MIT 기준인 100 ppm이 안전하지 않으며,³⁷⁾ 50 ppm 이하에서조차 안전하지 않다고 주장하였다. Burnett et al.(2010)은 미국과 유럽에서 보고된 임상 감작 사례를 근거

Table 6. Clinical features for children who used only humidifier disinfectants containing CMIT/MIT

Reference	Study subjects	HD use characteristics	Key results
Lee et al. (2019) ¹⁹⁾	26-month-old girl	Exposed to only CMIT/MIT brands for 12 months in total (between 11 and 25 months of age, between late autumn and early spring)	The clinical course, imaging, and pathologic findings of HDLI exposed to CMIT/MIT alone are similar to those of PHMG/PGH
Lee et al. (2018) ²⁰⁾	6 months of age, twin sisters	Exposed to only CMIT/MIT brands for two months (from 4 months of age to 6 months of age)	Clinically similar lung injuries to those exposed to HDs containing PHMG or PGH
Cho et al. (2017) ²¹⁾	Twenty-four children		Significant peripheral airway dysfunction was found in children with high levels of inhalation exposure to a mixture of CMIT/MIT during sleep

Abbreviations: CMIT, 5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H)-one; MIT, 2-methylisothiazol-3(2H)-one; HDLI, Humidifier disinfectant-associated lung injury; PHMG, polyhexamethylene guanidine; PGH, oligo-(2-)ethoxyethyl guanidine chloride.

로 수행한 위험성평가에서 화장품에 함유된 MIT의 알레르기 감작 위험이 현저히 과소평가되었다고 주장하였다.^{38,39)}

CMIT/MIT는 우리나라에서만 가습기 살균제로 사용되었다. 1994년 유공(현 SK케미칼) 가습기 메이트 제품을 시작으로 CMIT/MIT 함유 가습기 살균제 제품 9종이 2011년 말까지 광범위하게 사용되었다. 이는 2000년 무렵부터 사용되기 시작한 PHMG 함유 가습기 살균제 제품들보다 오래된 것이다. 문제는 유럽과 우리나라 화장품에서 용도를 제한한 CMIT/MIT가 가습기 살균제 제품에 허용 기준과 성분 표시 등도 없이 사용되었다는 것이다. 제품별 CMIT/MIT 성분의 농도 범위는 4.5~353.3 ppm (Table 2)으로 다양하다. 그런데 본 연구에서 고찰한 바와 같이 CMIT/MIT는 자극, 감작 위험이 크고 여러 피부질환을 일으킨 임상 사례가 많은데도 가습기 살균제 사용자의 피부질환 비율이나 사례 등이 보고된 적이 없고, 아직 가습기 살균제 피해 질환으로도 인정되지 않고 있다. 2011년 11월, PHMG 및 PGH가 포함된 제품들은 시장에서 수거되었지만, CMIT/MIT가 포함된 제품들은 동물실험에서 폐 손상이 발견되지 않았다는 이유로 수거 대상에서 제외되었다. 그런데 2012년 이후 어린 쌍둥이 자매가 이 제품을 사용한 후 폐 손상 피해를 유발한 사례가 보고되었다 (Table 6).

CMIT/MIT의 폐 손상 사례는 우리나라의 제품 사용자 사례가 최초이다. 임상적으로 확정된 폐 손상

피해자는 3차 조사까지 9명(확실 2명, 상당 7명)으로, CMIT/MIT 함유 제품만을 쓴 피해 신고자 106명을 대상으로 하여 임상적으로 판단한 결과이다 (Table 5). 한국환경산업기술원 가습기 살균제 피해 지원 종합 포털 자료에 따르면, 2020년 5월 기준으로 CMIT/MIT가 함유된 애경 제품의 단독 사용자 269명 중 가습기 살균제 연관이 상당과 확실한 폐 손상 사례는 총 11명(4.1%)이다. 3차 폐 손상 조사(N=9) 이후에도 CMIT/MIT 함유 제품만을 사용한 사람들 중 폐 손상 인정 사례가 꾸준히 나타나고 있는 것이다. 천식 정부 지원금 대상(인정)자는 애경 제품 단독 사용자 273명 중 28명(10.3%), 이마트 제품 단독 사용자 46명 중 4명(8.7%), GS 함박웃음 제품 단독 사용자 4명 중 1명(25%)으로 확인되었다.⁴⁰⁾ 제품별, 성분별, 조사 시기별 천식 환자 현황 등은 보고된 바 없다.

CMIT/MIT 함유 제품 확인은 피해 신고자에 대한 환경 노출 조사 결과로 시행되었다. 훈련된 전문 조사관에 의해 검증된 설문조사지를 바탕으로 진행되어 피해 신고자의 제품 응답의 의도적, 비의도적 오류 가능성은 매우 낮다. 9명의 폐 손상자 중 제품 사용 기간 6개월 이하인 사례자는 7명이었고, 다른 2명의 폐 손상자가 사용한 기간도 각각 11개월과 17개월이었다. 폐 손상을 입기 몇 개월 전에 구입하여 매일 서너 번씩 사용한 제품의 이름을 잘못 기억할 가능성은 낮다. 폐 손상자 9명 중 사용 중 남은 제품 용기를 가지고 있었던 사람도 3명에 달했다 (Table

5). 따라서 CMIT/MIT 함유 제품의 폐 손상 위험에 대해 일반적 기억 오류(recall bias)에 근거해서 제품 분류 오류를 의심하는 것은 적절하지 않다. 의도적 제품 응답 변경 가능성도 거의 없다. 처음부터 폐 손상의 위험이 분명히 밝혀졌고 이후 법적 책임은 물론 개인 보상이 진행되었던 PHMG 함유 제품 사용자가 피해 인정과 보상이 전혀 없던 CMIT/MIT 함유 제품으로 응답을 의도적으로 변경할 가능성은 거의 없다.

한편, 폐 손상 피해자 9명 중 8명은 어린아이로 개별 CMIT/MIT의 인과관계는 비교적 뚜렷하다(Table 5). 6살 이하 어린아이가 이러한 양상의 폐 손상을 입을 만한 유전적 또는 다른 환경적 위험 요인 노출이 거의 없기 때문이다. 이는 CMIT/MIT가 함유된 가습기 살균제 사용 외에는 이와 같은 폐 손상을 설명할 수 있는 개인적 요인이 특별히 없다는 뜻이다. CMIT/MIT는 수용성으로, 호흡기로 흡수된 상당량이 상부 호흡기에서 차단되고 하부 호흡기인 폐포까지 도달하는 양은 감소할 수 있다. 그러나 가습기 살균제 사용에 따른 노출과 물질 입자 특성을 볼 때, 폐포에 도달할 수 있는 양도 상당할 것이라고 판단된다. 가습기는 늦은 가을이나 겨울철에 환기가 충분하지 않은 방에서 매일 사용되는 것이 일반적이기 때문이다. 가습기 살균제 제품 안의 CMIT/MIT가 물 분자와 함께 공기 중으로 계속 분무되고, 사용자는 1미터 이내의 가까운 곳에서 지속적으로 호흡기와 피부를 통해 노출된다. 폐 손상 피해자 9명 중 7명은 취침 중에도 가습기를 사용하였다. 따라서 이러한 집중적이고 지속적인 노출 환경에서는 CMIT/MIT가 폐포까지도 도달할 가능성이 높았을 것이며, 이로 인해 폐포 손상 등 호흡기질환 발생 가능성이 높아졌다고 판단할 수 있다.

가습기 살균제에 함유된 CMIT/MIT 노출로 인한 폐 손상 가능성은 개별 사용자의 사용 환경과 조건, 노출 특성 그리고 생물학적 감수성, 사회적 취약성 등에 따라 달라진다. 하지만 가습기 살균제 사용 특성으로 볼 때 일정 기간 동안 가까운 곳에서 매일 피부와 호흡기로 노출이 일어난다는 점이 매우 중요하다. Yazar et al.(2015)의 연구에서는 적은 양의 반복적인 노출이 피부에 지속적으로 흡수되고 이는 과민 작용을 더 활성화할 수 있다고 보고하였다. 또한 제품에 계면활성제처럼 다른 감작이나 자극성 물질

이 함께 결합하면(노출되면) 감작을 일으키는 최소 농도 수준은 더 낮아진다고 주장하였다.³⁷⁾ CMIT/MIT 제품에 질산 마그네슘(0.23%=2300 ppm), 염산 마그네슘(0.05%=500 ppm)이 함유된 점을 감안하면 감작 작용의 상승/상가 작용과 더 낮은 농도에서의 감작 가능성도 의심할 수 있다. 이처럼 CMIT/MIT의 감작 독성과 지속적인 노출 등에 근거할 때 피부질환은 물론, 여러 형태의 호흡기질환을 초래할 위험을 배제할 근거는 없는 것으로 판단된다. 그러나 이러한 노출 농도와 노출 특성이 피부나 호흡기질환의 종류나 양상 등과 관련된 연구는 보고된 바 없으며, 공기 중 노출 기준도 설정된 사례가 없다.

화학물질에 대한 질병 위험 평가, 노출 기준을 결정할 때 가장 신뢰할 수 있는 근거는 건강 피해자 개별 사례나 인구 집단 역학조사 결과이다. 잘 디자인된 연구 방법, 일관된 연구 결과, 그리고 결과 간의 일치성 등이 중요하다. 그러나 이러한 조건들은 질병 발생 사례가 적은 희귀병에 적용되는 데 한계가 있다. 동물실험에서도 질병 발생 사례가 적고 방어력이 떨어진 아이들에게 발생할 수 있는 노출 조건들은 찾기가 쉽지 않다. 본 연구 주제인 가습기 살균제에 노출된 어린이에게 집중된 폐 손상 사례도 여기에 해당된다. 동물실험만으로는 다양한 연령대의 건강영향을 초래하는 노출 상황과 조건을 모두 구현하기 어려우며, 동물실험 결과만을 근거로 CMIT/MIT 사용이 폐 손상에 영향을 미치는지 여부를 판단할 수 없다. 이미 고찰한 바와 같이 PHMG는 많은 사용자로부터 폐 손상 등 건강 위험이 광범위하게 나타났고 동물실험에서 폐 손상이 발견되었기 때문에 폐 손상 사례를 인정받을 수 있었다. 그러나 CMIT/MIT 폐 손상 사례는 PHMG에 비해 훨씬 적고, 동물실험에서도 폐 손상 사례가 나타나지 않아 건강 피해로 인정받지 못했다.

동물실험에서 독성이 발견되지 않았던 화학물질도 사람에게에는 독성이 나타나는 사례가 많다. DDT (Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane, 디클로로디페닐 트리클로로에탄)는 사용 후 각종 부위 압과 생식 독성이 확인되었고,⁴¹⁻⁴³⁾ DES (Diethylstilbestrol, 디에틸stil베스트롤)는 임산부에게 처방된 약으로 사용 후 질암 등이 발견되었다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 탈리도마이드는 임산부에 처방되어 기형아를 초래한 물질로, 제품 허가 전 동물실험에서는 독성이 발견되지 않았지만 사용 후

암, 기형 등 치명적인 건강영향이 발견되었다.^{47,48)} 벤젠도 1920년대에 처음 벤젠으로 인한 백혈병이 사람에게 먼저 발견되었고, 1980년대에 들어서야 동물 실험에서 확인된 사례이다. 어린이에게 집중된 CMIT/MIT 함유 제품의 폐 손상 사례가 동물실험에서 쉽게 관찰되지 않은 원인이 될 수 있다고 판단된다. 향후 동물실험에서 CMIT/MIT로 인한 폐 손상이 관찰될 수 있고 그렇지 않을 수도 있다. 그러나 제품을 사용한 사람들의 폐 손상 등 피해 사례가 발생했음에도 동물실험을 통한 유사 독성 결과가 없다는 이유로 이 제품이 폐 손상을 초래할 위험이 없다고 단정할 수는 없다.

V. 결 론

본 연구는 CMIT/MIT가 살균제로 사용된 화장품, 생활용품, 산업용품, 우리나라 가습기 살균제 사용 사례에서 그 특성과 질병 사례를 종합하고 주요 쟁점을 고찰하였다. 2017년 12월 기준 CMIT/MIT 함유 제품만을 사용한 폐 손상자는 9명이고, 그중 어린이가 8명이다. 모두 임상적으로 확인된 사례다. 폐 손상 발생까지 걸린 기간은 모두 1년 이내였고, 일정 기간(2~17개월) 동안 하루 일정 횟수 제품 반복 사용, 폐 손상 등 치명적 건강 피해 등을 감안할 때 사용한 제품에 대한 의도적 또는 비의도적 응답 오류 가능성은 매우 낮다. CMIT/MIT 함유 제품과 폐 손상 개인 요인과의 인과는 분명했다. 어린이의 폐 손상을 초래할 요인으로 CMIT/MIT 외 유전적·환경적 요인은 발견할 수 없었다. PHMG 함유 제품에서 발견된 폐 손상 사례에 비해 사례 수가 현저히 적으나, 본 연구에서 기준으로 삼은 2017년 12월 이후에도 피해 사례가 꾸준히 나오고 있는 만큼, 후속 연구를 통해 더 확실한 근거를 마련할 수 있을 것으로 여겨진다. 이를 위해서는 가습기 살균제 제조 판매 기업의 협조와 고찰이 요구된다.

References

1. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin JP. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Euro J Dermatol.* 2017; 27(2):

115-122.

2. Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Derm.* 2000; 42(4): 196-201.
3. European Chemicals Agency. Substance Infocard. 2020. Available from: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals> (accessed in May, 2020).
4. Special Committee for Examining the Cause of Tragedy caused by Humidifier Disinfectant (SCECTHD). Analysis of components of disinfectant contained in humidifier disinfectant products. 2020. In Press.
5. European Commission. COMMISSION REGULATION (EU) No 1003/2014 of 18 September 2014 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products Off J Eur Union. 2014; L281: 1-4. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1003&from=FR> (accessed in May, 2020).
6. Ministry of Food and Drug Safety. Regulation on cosmetic safety standards and etc. (being enforced since February 2020). Official Notification No. 2020-12. Amended from other laws 2020. Available from: <https://www.mfds.go.kr/> (accessed in May, 2020).
7. European Commission. Eleventh Commission Directive 89/174/EEC of 21 February 1989 adapting to technical progress Annexes II, III, IV, V, VI and VII to Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (89/174/EEC). Off J Eur Union. 1989;64:10-14 Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/GA/NIM/?uri=CELEX:31989L0174> (accessed in May, 2020).
8. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on methylisothiazolinone (P94) submission II (sensitisation only). Revision of 27 March, 2014 (No. SCCS/1521/13). 2014. pp. 1-38 Available from: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf (accessed in May, 2020).
9. European Commission. Council Direct of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (76/768/EEC). 2010. pp. 1-163 Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF> (accessed in May, 2020).

10. The Korea Ministry of Employment and Labor. Occupational exposure limits for chemical and physical agents. Official Notification No. 2018-62. 2020. Available from: <http://www.moel.go.kr/> (accessed in June, 2020).
11. Patel A, Wootton C, English J. Methylisothiazolinone allergy in the paediatric population: the epidemic begins? *Br J Dermatol.* 2014; 170(5): 1200-1201.
12. Kim MK, Kim K-B, Lee JY, Kwack SJ, Kwon YC, Kang JS, et al. Risk assessment of 5-chloro-2-methylisothiazol-3 (2H)-one/2-methylisothiazol-3 (2H)-one (CMIT/MIT) used as a preservative in cosmetics. *Toxicol Res.* 2019; 35(2): 103-117.
13. Bourke S, Convery R, Stenton S, Malcolm R, Hendrick D. Occupational asthma in an isothiazolinone manufacturing plant. *Thorax.* 1997; 52(8): 746-748.
14. He K, Huang J, Lagenaur CF, Aizenman E. Methylisothiazolinone, a neurotoxic biocide, disrupts the association of SRC family tyrosine kinases with focal adhesion kinase in developing cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317(3): 1320-1329.
15. Yoon J, Lee SY, Lee SH, Kim EM, Jung S, Cho HJ, et al. Exposure to humidifier disinfectants increases the risk for asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(12): 1583-1586.
16. National Institute of Environmental Research. A study on the characteristics of asthma caused by humidifier disinfectants. 2019.
17. European Union. Annex V: Cosmetic ingredient database (CosIng) - List of preservatives allowed in cosmetic products (last update on 23/01/2020). 2020. pp. 1-9. Available from: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20V_v2.pdf (accessed in May, 2020).
18. Personal Care Products Council. Final report on amended safety assessment of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone as used in cosmetics. 2019: Available from: <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/FR787.pdf> (accessed in May, 2020).
19. Lee SY, Park DU, Do KH, Jang SJ, Hong SJ. The pathological findings of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone-associated lung injury. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(14): e102.
20. Lee E, Son SK, Yoon J, Cho HJ, Yang SI, Jung S, et al. Two cases of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone-associated toxic lung injury. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(16): e119.
21. Cho HJ, Park DU, Yoon J, Lee E, Yang SI, Kim YH, et al. Effects of a mixture of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone on peripheral airway dysfunction in children. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176083.
22. Schmidt MG, Attaway HH, Fairey SE, Steed LL, Michels HT, Salgado CD. Copper continuously limits the concentration of bacteria resident on bed rails within the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(5): 530-533.
23. Gebhardt M, Looks A, Hipler U. Urticaria caused by type IV sensitization to isothiazolinones. *Contact Derm.* 1997; 36(6): 314.
24. Maor D, Nixon R. Allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in cooling tower technicians. *Dermatitis.* 2015; 26(1): 62-64.
25. Isaksson M, Persson L. Occupational contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone through exposure to filler dust containing this preservative and with a positive patch test reaction to the dust. *Contact Derm.* 2015; 73(2): 119-120.
26. Madsen JT, Broesby-Olsen S, Andersen KE. Undisclosed methylisothiazolinone in an ultrasound gel causing occupational allergic contact dermatitis. *Contact Derm.* 2014; 71(5): 312-313.
27. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Derm.* 2017; 77(3): 163-170.
28. Alwan W, White IR, Banerjee P. Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty. *Contact Derm.* 2014; 70(5): 320-321.
29. Admani S, Matiz C, Jacob SE. Methylisothiazolinone: a case of perianal dermatitis caused by wet wipes and review of an emerging pediatric allergen. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31(3): 350-352.
30. Van Steenkiste E, Goossens A, Meert H, Apers S, Aerts O. Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Derm.* 2015; 72(4): 237-240.
31. Lundov MD, Menné T. Airborne exposure to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner. *Contact Derm.* 2013; 68(4): 252-253.
32. Lundov MD, Mosbech H, Thyssen JP, Menné T, Zachariae C. Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. *Contact Derm.* 2011; 65(3): 176-178.

33. Fewings J, Menné T. An update of the risk assessment for methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) with focus on rinse-off products. *Contact Derm.* 1999; 41(1): 1-13.
34. Tosti A. Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Derm.* 1988; 18(3): 173-174.
35. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Derm.* 2014; 71(1): 41-48.
36. Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, Banerjee P, Gimenez-Arnau E, Lepoittevin JP, et al. Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries. *Contact Derm.* 2015; 72(3): 127-138.
37. Yazar K, Lundov MD, Faurschou A, Matura M, Boman A, Johansen J, et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. *Br J Dermatol.* 2015; 173(1): 115-122.
38. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol.* 2010; 29(4 suppl.): 187S-213S.
39. European Commission. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers. Opinion Concerning Methylisothiazolinone (SCCNFP/0805/04). 2004: 1-10. Available from: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf (accessed in May, 2020).
40. Korea Environmental Industry & Technology Institute. Comprehensive supporting portal for humidifier disinfectant victims: Statistical data. Available from: <https://www.healthrelief.or.kr/home/content/stats01/view.do#page04> 2020 (accessed in May, 2020).
41. Park DU, Ryu SH, Lim HK, Kim SK, Roh HS, Cha WS, et al. Estimation of humidifier disinfectant amounts inhaled into the respiratory system. *Korean J Environ Heal Sci.* 2016; 42(3): 141-146.
42. Cohn BA, Cirillo PM, Terry MB. DDT and breast cancer: prospective study of induction time and susceptibility windows. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8): 803-810.
43. Beard J, Australian Rural Health Research Collaboration. DDT and human health. *Sci Total Environ.* 2006; 355(1-3): 78-89.
44. Ingber SZ, Buser MC, Pohl HR, Abadin HG, Murray HE, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013; 67(3): 421-433.
45. Hom M, Sriprasert I, Ihenacho U, Castela JE, Siegmund K, Bernstein L, et al. Systematic review and meta-analysis of testicular germ cell tumors following in utero exposure to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst Cancer Spectrum.* 2019; 3(3): pkz045.
46. Titus L, Hatch EE, Drake KM, Parker SE, Hyer M, Palmer JR, et al. Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a report from the US National Cancer Institute DES third generation study. *Reprod Toxicol.* 2019; 84: 32-38.
47. Troisi R, Hatch EE, Titus L, Strohsnitter W, Gail MH, Huo D, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and cancer risk in women. *Environ Mol Mutagen.* 2019; 60(5): 395-403.
48. Ito T, Handa H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congenit Anom.* 2012; 52(1): 1-7.
49. Kowalski TW, Sanseverino MTV, Schuler-Faccini L, Vianna FSL. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A.* 2015; 103(9): 794-803.

<저자정보>

박동욱(교수), 김지원(연구원), 류승훈(연구사),
박지훈(박사후연구원), 권정환(교수),
이소연(교수), 박소영(교수)