

연구자료
센터94- 5 - 22

직업성 천식환자의 면역혈청학적 변화에 관한 연구

Seroimmunological studies in patients with
occupational asthma

1994



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구 결과를 1994년도 산업보건연구원의 연구사업
중 “직업성 천식환자의 면역 혈청학적 변화에 관한 연구”
에 대한 최종 결과 보고서로 제출합니다.

1994년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문영한

연구책임자 : 서울대학교 의과대학

교수 김 유 영

공동연구자 : 산업보건연구원

수석연구원 강 성 규

차 례

I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
1. 연구대상	3
2. 연구방법	3
III. 연구결과	9
1. 설문지 조사	9
2. 메타콜린 기관지 유발검사	9
3. 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사	10
4. 총 IgE 항체 및 반응성 염료 특이 IgE 항체 측정	12
5. 반응성 염료 특이 IgG, G1, G2, G3, G4 항체 측정	12
IV. 고 안	16
V. 참고문헌	19

I. 서론

우리 몸에 필요한 산소를 공급하기 위하여 하루에도 1만리터 이상의 공기를 흡입하게되는 폐와 기관지를 포함한 호흡기계는 외기와 직접 접촉하는 장기로서 대기중의 여러 독성 미립자나 가스등에 계속적으로 폭로되며, 특히 어떤 특수한 작업 환경에서는 고농도로 존재하는 화학물질에 폭로하게 되며 이들에 의한 호흡기 질환이 발생하게 될 때 이를 포괄적으로 직업성 폐질환으로 정의할 수 있다.

그동안 우리나라는 급속한 산업화와 공업화가 이루어지면서 필연적으로 수반되는 직업성 질환이 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 여기에 대처하기위해 정부와 의학계는 우리나라 직업성 질환의 현황을 조사하고 그 대책을 수립하는데 나름대로의 노력을 경주해 왔으나 조사연구의 대상이 주로 진폐증, 중금속 오염, 유독가스등의 분야에 집중되어 왔으며 직업성 천식에 대한 관심은 상대적으로 미약한 상태에 있었다. 그러나 최근 반응성 염료를 비롯하여 이소사이아네이트, 송진연무 등에 의한 직업성 천식 환자들이 속속 보고되고 있어 직업성 천식에 대한 사회의 관심이 증가하고 있다.

직업성 천식은 작업장에서 폭로되는 원인물질에 의한 호흡곤란, 발작성 기침 및 천명등의 증세를 보이며, 심한 경우 기도폐색에 의해 사망에까지 이를수 있는 심각한 질환이다. 그리고 직업성 천식으로 판정이 되면 환자에게는 그 직장을 떠나게 하고 산재보험측이나 경영주에게는 보상이라는 문제를 발생시키므로 신중히 접근할 필요가 있다. 아울러 환자를 조기에 발견하여 원인물질로부터 폭로를 중단시키면 완전치유가 가능하므로 보다 적극적으로 직업성 천식의 조

기발견 방법과 그 예방대책 마련에 힘써야 할 때이다. 이를 위하여는 먼저 직업성 천식의 면역학적 발병기전을 파악하여 이를 조기발견의 지표로 이용하거나 치료의 반응지표로 이용할 수 있겠다.

직업성 천식의 발생에는 폭로 후 증상 발현까지 잠복기가 필요하고, 근로자 중 일부에서만 발견되고, 역치한계 농도보다 훨씬 낮은 농도에서도 증상이 야기된다는 점과 작업장 폭로물질에 대한 피부반응시험이 양성이고 이에 대한 특이 IgE 항체와 특이 IgG 항체가 검출되므로 특이 IgE 항체에 의한 제 1형 과민 반응의 가능성이 가장 크다. 그러나 증상이 없는 폭로 근로자에서 특이 IgE 항체 및 특이 IgG 항체가 검출될 때가 있고 반대로 증상이 있는 환자에서도 특이 IgE 항체 및 특이 IgG 항체가 다 검출되지는 않아 직업성 천식의 면역학적 발생기전은 좀더 연구가 필요한 시점에 있다.

따라서 본 연구에서는 반응성 염료에 폭로된 근로자로서 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자, 일반 기관지 천식환자, 비특이적 호흡기 증상 호소자를 대상으로 반응성 염료 특이 IgE, IgG, G1, G2, G3, G4항체를 측정하고 직업성 천식의 발생시기, 기관지 유발시험의 결과와 비교하여 직업성 천식의 발생에 관계하는 면역학적 지표를 평가하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

반응성 염료 공장에 근무하는 근로자 중 설문조사상 등급 2 이상의 천식증세를 가지고 있는 15명을 대상으로 하였는데 이들을 정밀검사한 결과 반응성 염료에 의한 직업성 천식으로 확진된 환자가 4명, 일반 기관지 천식으로 확진된 환자가 4명, 비특이적 호흡기 증상 호소자가 7명이었다.

정밀검사로 메타콜린 기관지 유발검사와 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사를 시행하였는데, 설문조사상 등급 2이상의 천식증세를 가지고 있으면서 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사에서 양성인 경우를 반응성 염료에 의한 직업성 천식으로 진단하였고, 설문조사상 등급 2 이상의 천식증세를 가지고 있으면서 메타콜린 기관지 유발검사에서도 양성이지만 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사에서는 음성인 경우를 일반 기관지 천식으로 진단하였으며, 설문조사상 등급 2이상의 천식증세를 가지고 있지만 메타콜린 기관지 유발검사와 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사에서도 모두 음성인 경우를 비특이적 호흡기 증상 호소자로 정의하였다.

2. 연구방법

1) 설문조사

반응성 염료에 폭로되었을 가능성이 있는 근로자에게 설문지를 배부하고 해당사항을 기입하게 하였다. 설문지에는 천식의 증상, 기타 호흡기 증세 및 직업력과 개인력을 기록하도록 준비하였다. 근로자가 설문지를 기입한 후에 수합해서 이 설문지의 내용을 분석하여 반응성 염료에 의한 직업성 천식의 가능성이 있는 근로자를 일차 선정하여 정밀검사의 대상으로 하였다.

(1) 설문지 분석방법

천식 증세를 등급 0-3으로 나누어 분석하였으며, 등급 2 이상을 의미있는 천식증세로 판정하였다. 그리고 흡연력 및 반응성 염료에의 폭로기간을 함께 조사하였다.

가. 천식증세

등급 3 : 기준 설문 문항에 모두 "예" 라고 응답한 경우

2 : 5개 문항중 3개 이상에서 "예" 라고 응답한 경우

1 : 5개 문항중 2개 이하에서 "예" 라고 응답한 경우

0 : 기준 설문 문항에 모두 "아니오" 라고 응답한 경우

나. 천식 증세에 관한 기준 설문 문항

- a. 안정시에도 급작스럽게 숨이 찬 적이 있다.
- b. 숨이 찰때 쉼이 없거나 고양이 울음소리 같은 것이 함께 난다.
- c. 숨이 차서 밤에 잠을 이루지 못하거나 잤 적은 있다.
- d. 기침을 한번 시작하면 5회 이상 연속적으로 한다.
- e. 갑자기 숨이 막혀서 정신을 잃은 적이 있다.

2) 메타콜린 기관지 유발검사

메타콜린 기관지 유발검사를 시행하여 기관지 과민성의 유무를 판단하였다. 메타콜린은 부교감신경 흥분제로서 기관지 평활근의 아세틸콜린 수용체를 자극하여 기도에 대한 작용을 나타내는 비특이적 기관지 수축 유발물질이다.

메타콜린 기관지 유발검사 방법은 다음과 같이 시행하였다. 먼저 생리식염수를 5회 흡입하고 폐기능검사를 시행하여 유의한 반응이 없음을 확인한 후 메타콜린을 생리식염수에 희석하여 0.25mg/ml, 1.25mg/ml, 2.5mg/ml, 6.25mg/ml, 12.5mg/ml, 25mg/ml, 50mg/ml의 농도로 만든 후 이를 낮은 농도부터 분무기를 이용하여 흡입하는데 피검자가 편안히 숨을 내쉬는 상태, 즉 기능적 잔류기량에서 천천히 숨을 들이 쉬어 총 폐용량까지 5번씩 흡입하도록 하여 흡입 후 90초와 180초에 1초간 강제호기량(FEV1)을 측정하여 생리식염수를 흡입한 후 측정한 FEV1과 비교하여 20%이상 감소하였을때 기관지 과민성이 있다고 판정하며, 메타콜린 25mg/ml 흡입 후까지 FEV1이 20%이상 감소하지 않는 경우 음성으로 판정하였다. 그리고 메타콜린 25mg/ml 농도의 흡입시에 FEV1이 10-20%감소하는 경우에는 메타콜린을 50mg/ml의 농도까지 흡입시킨 후 다시 폐기능을 측정하였다.

3) 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사

기관지 천식의 원인을 확인할 수 있는 가장 궁극적인 진단법은 원인 물질을 직접 사용하는 기관지 유발검사이다. 따라서 반응성 염료에 의한 직업성 천식에서도 반응성 염료가 직업성 천식의 원인임을 증명하기 위해서는 근로자가

공장에서 경험하였던 것과 동일한 증상이 반응성 염료에 의하여 유발될 수 있어야 한다.

반응성 염료에 의한 기관지 유발검사에서는 우선 비특이적인 기관지 반응을 배제하기 위하여 phosphate buffered saline(PBS)을 흡입하고 폐기능검사를 시행하여 유의한 반응이 없음을 확인하고 다음 단계로 반응성 염료를 낮은 농도부터 분무기를 통해 5회 흡입한 후 1분, 3분, 5분, 10분, 30분에 폐기능 검사와 이학적 검사를 실시하였다. 시험결과 1초간 강제성 호기량이 PBS를 흡입하였을때보다 20%이상 감소한 경우에는 유의한 기관지 수축이 일어났다고 판정하며 반응성 염료에 의한 직업성 천식으로 진단하였다.

기관지 유발검사를 시행할 때에는 급격한 기관지 수축 및 호흡부전에 대비하여 기관지 확장제 등을 즉시 투여할 수 있도록 준비하여 두고 필요시에는 부신피질 호르몬제를 사용한다.

4) 총 IgE 항체 및 반응성 염료 특이 IgE항체 측정

15명의 대상자 모두에서 혈청 총 IgE 항체치와 반응성 염료에 대한 특이 IgE 항체치를 측정하여 반응성 염료에 의한 감작상태와 직업성 천식과의 상관 관계를 조사하였다.

혈청 총 IgE 항체치는 PRIST(paper radioimmunosorbent test)법을 이용하여 측정하였다. Tube에 anti-human IgE disc를 넣고 여기에 검사 혈청 100ul를 넣어 상온에서 3시간동안 반응시켰다. 이것을 0.9% NaCl을 포함한 PRIST세척액 2.5ml로 3회 세척후 125 I가 부착된 anti-human IgE 100ul를 상온에서 18시간 반응시킨후 다시 3회 세척후 Gamma Counter로 방사능을 측정하여 standard curve

로부터 총 IgE 항체치를 구하였다.

반응성 염료에 대한 특이 IgE항체치는 RAST(radioallergosorbent technique)법으로 측정하였는데 이 방법은 먼저 사용하고 있는 반응성 염료에 대한 반응성 염료-인혈청 알부민 디스크를 만들었다. 즉 4°C에서 반응성 염료 1mg/ml와 인혈청 알부민 20mg/ml를 100mM Na₂CO₃(pH 11.0) 40ml에 한방울씩 잘 저으면서 섞고 1시간 동안 더 진탕한 후 100mM Na₂CO₃(pH 11.0)용액내에서 72 시간동안 투석하여 반응성 염료-인혈청 알부민 용액을 만들었고 여기에 nitrocellulose filter paper를 원형으로 잘라 넣어 4°C에서 7일동안 반응시켜 반응성 염료-인혈청 알부민 디스크를 만들었다. 이 반응성 염료-인혈청 알부민 디스크를 Hood에서 건조시킨후 10% Newborn Calf serum에 1시간 담구어 불필요한 단백질 결합을 차단시킨 후 여기에 검사 혈청을 50ul 넣고 실온에서 6시간 반응시킨후 세척액으로 3회 세척하고 ¹²⁵I가 부착된 anti-human IgE를 50ul씩 첨가하여 상온에서 18시간 방치한 후 방사능을 Gamma Counter로 측정하였다. 모든 반응은 이중으로 측정하였으며, 인혈청 알부민만 부착된 디스크에서 측정되는 방사능보다 2배 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

5) 반응성 염료 특이 IgG, G1, G2, G3, G4 항체 측정

반응성 염료에 대한 특이 IgG, G1, G2, G3, G4항체치는 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)방법으로 측정하였다. 즉 Polystyrene, 96well, modified flat bottom에 반응성 염료-인혈청 알부민 용액을 100ul/well로 4°C에서 24시간동안 반응시켜 well에 항원을 결합시킨후 0.05% Tween20-PBS용액으로 3회 세척하고 3% 우혈청 알부민과 0.05% Tween20-PBS의 혼합용액(3%

BSA-PBS-Tween20) 100ul를 넣어 37°C에서 1시간동안 반응시켜 불필요한 단백질 결합을 차단시켰다. 다시 0.05% Tween20-PBS 용액으로 3회 세척하고 혈청을 0.1% BSA-PBS-Tween20에 1:10으로 희석하여 각각 100ul씩 넣어 37°C에서 2시간 반응시킨 후 0.05% Tween20-PBS 용액으로 3회 세척하였다. 여기에 Horseradish peroxidase가 부착된 anti-IgG, G1, G2, G3, G4를 0.1% BSA-PBS-Tween20 용액으로 1:1,000 희석액을 만들어 100ul씩 넣고 37°C에서 1시간 반응시킨 후 0.05% Tween20-PBS 용액으로 5회 세척하였다. 그리고 O-phenylenediamine 34mg을 Phosphate citrate buffer solution(pH 5.0) 100ml에 완전히 녹인 후 30% H₂O₂ 50ul를 첨가하여 만든 발색용액을 100ul씩 넣어 1시간 반응시킨 후 12.5% H₂SO₄ 25ul를 넣어 발색반응을 중지시키고 492nm에서 흡광도를 측정하였다. 모든 반응은 이중으로 측정하였으며 반응성 염료에 폭로력이 전혀 없는 건강인 5명의 혼합혈청을 음성 대조군으로 이용하여 음성대조군에 비해 흡광도가 2배 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

III. 연구 결과

1. 설문지조사

설문지조사상 등급 2이상의 천식증세를 호소한 15명 근로자의 특징은 표 1과 같다.

정밀검사결과에 의해 이들을 분류해보면 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자(이하 OA로 약한다)가 4명, 일반 기관지 천식환자(이하 BA로 약한다)가 4명, 비특이적 호흡기 증상 호소자(이하 NA로 약한다)가 7명이었고, 평균연령은 직업성 천식환자가 43.5세(35-55세), 일반 기관지 천식환자가 35.3세(30-48세), 비특이적 호흡기 증상 호소자가 35.9세(27-48세)였으며 반응성 염료에의 평균 폭로기간은 직업성 천식 환자에서 4.9년(2.5-6.6년), 일반 기관지 천식 환자에서 4.6년(2.4-6.5년), 비특이적 호흡기 증상 호소자에서 5.1년(2.8-6.5년)이었다.

2. 메타콜린 기관지 유발검사

임상적으로 기관지 천식은 가역적인 기도폐색에 따른 증상과 과민성을 특징으로 하는 질환으로 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하여 기관지 수축반응을 보이면 기관지 과민성이 있는것으로 판정하고 기관지 천식으로 진단한다. 대상 근로자들에서의 평균 PC20-methacholine은 표 2와 같다.

표 1. 대상 근로자의 특징

	대상자수(명)	연령(세)	노출기간(년)	흡연력(명)
OA	4	43.5(33-35)	4.9(2.5-6.6)	3
BA	4	35.3(30-48)	4.6(2.4-6.5)	3
NA	7	35.9(27-48)	5.1(2.8-6.5)	7

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자

반응성 염료에 의한 직업성 천식환자 4명에서의 평균 PC20-methacholine은 0.97mg/ml(0.15-8.25mg/ml), 일반 기관지 천식환자에서는 7.03mg/ml(0.71-25 mg/ml), 비특이적 호흡기 증상 호소자에서는 25mg/ml 이상이였다.

3. 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사

직업성 천식환자 4명에서 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사 반응 양상, FEV1의 %fall은 표 3과 같다.

4명중 3명은 조기반응 양성이었는데 이들에게서 FEV1의 %fall은 35.3%(30-41%) 이였고, 나머지 1명은 이중반응 양성이었는데 FEV1의 %fall은 조기 34%, 후기 30%였다.

표 2. 메타콜린 기관지 유발검사 결과

	대상자수(명)	PC20-methacholine(mg/ml)
OA	4	0.97
BA	4	7.03
NA	7	> 25

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자

표 3. 직업성 천식환자에서 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사 결과

	반응양상	농도(mg/ml)	%fall of FEV1(조기/후기)
환자 1	조기반응	0.5	35 / 17.5
환자 2	이중반응	1	34 / 30
환자 3	조기반응	1	32 / 19.6
환자 4	조기반응	1	30 / (-)

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자

4. 총 IgE 항체 및 반응성 염료 특이 IgE 항체 측정

총 IgE 항체는 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자에서 485.5 ± 387.3 IU/ml, 일반 기관지 천식환자에서 990.8 ± 1700.9 IU/ml, 비특이적 호흡기 증상 호소자에서 1801 ± 2649.1 IU/ml이었다.

그리고 반응성 염료에 대한 특이 IgE 항체 측정 결과는 표 4와 같다. 특이 IgE 항체 양성자수는 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자에서 3명(75%), 일반 기관지 천식환자에서 2명(67%), 비특이적 호흡기 증상 호소자에서 2명(28.6%)이었다.(표 5, 그림 1)

특이 IgE 항체가 증가되지 않은 1명의 직업성 천식환자는 특이 IgG, IgG1, IgG4 항체도 모두 증가되지 않았다.(표 6) 그리고 특이 IgE 항체의 증가는 메타콜린 기관지 유발 검사결과와 관계가 없었으며(그림 2), 총 IgE 항체와도 관계가 없었다.(그림 3)

5. 반응성 염료 특이 IgG, G1, G2, G3, G4 항체 측정

반응성 염료 특이 IgG, G1, G2, G3, G4 항체 측정 결과는 표 4와 같다.

반응성 염료 특이 IgG 항체는 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자 중 2명(50%), 일반 기관지 천식환자 중 1명(25%), 비특이적 호흡기 증상 호소자 중 1명(14.3%)에서 증가되어 있었으며, 반응성 염료 특이 IgG1 항체는 직업성 천식환자 중 1명(25%), 일반 기관지 천식환자 중 1명(25%)에서 증가되어 있었다. 반응성 염료 특이 IgG2 항체와 IgG3 항체는 모두 음성대조군과 차이가 없었다. 반응성 염료 특이 IgG4 항체는 직업성 천식환자 중 2명(50%), 일반 기관지 천식환자 중 1명(25%)에서 증가되어 있었다(표 5, 그림 1). 반응성 염료 특이 표

표 4. 반응성 염료 특이 IgE, IgG, G1, G2, G3, G4 항체 측정 결과

NO	특이 IgE (% binding)	IgG(OD)	IgG1(OD)	IgG2(OD)	IgG3(OD)	IgG4(OD)
OA 1	17.70	0.29	0.05	0.05	0.05	0.16
2	2.70	0.07	0.06	0.05	0.05	0.05
3	1.71	0.07	0.06	0.05	0.05	0.05
4	2.01	0.14	0.37	0.04	0.04	0.17
BA 1	(-)	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
2	5.39	0.07	0.05	0.05	0.04	0.05
3	0.99	0.07	0.05	0.04	0.04	0.05
4	4.05	0.48	0.40	0.05	0.05	0.24
NA 1	1.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04
2	1.19	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05
3	1.97	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
4	3.38	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04
5	1.12	0.11	0.05	0.05	0.05	0.06
6	16.90	0.07	0.04	0.04	0.04	0.06
7	1.27	0.07	0.05	0.05	0.04	0.05
C	(-)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자

C : 음성대조군으로서 반응성 염료에 노출력이
전혀 없는 건강인 5명을 대상으로 함

IgG4 항체가 증가된 환자는 특이 IgE 항체 및 특이 IgG 항체 모두 증가되어 있었다.(표 7)

표 5. 반응성 염료 특이항체 양성자수

	특이 IgE	특이 IgG	특이 IgG1	특이 IgG2	특이 IgG3	특이 IgG4
OA	3(75.0)	2(50.0)	1(25.0)	0	0	2(50.0)
BA	2(67.0)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	1(25.0)
NA	2(28.6)	1(14.3)	1(25.0)	0	0	0(0.0)

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자

() : percent(%)

표 6. 직업성 천식환자에서 반응성 염료 특이항체 측정 결과

	특이 IgE	특이 IgG	특이 IgG1	특이 IgG4
환자 1	+	+	-	+
환자 2	+	-	-	-
환자 3	+	+	+	+
환자 4	-	-	-	-

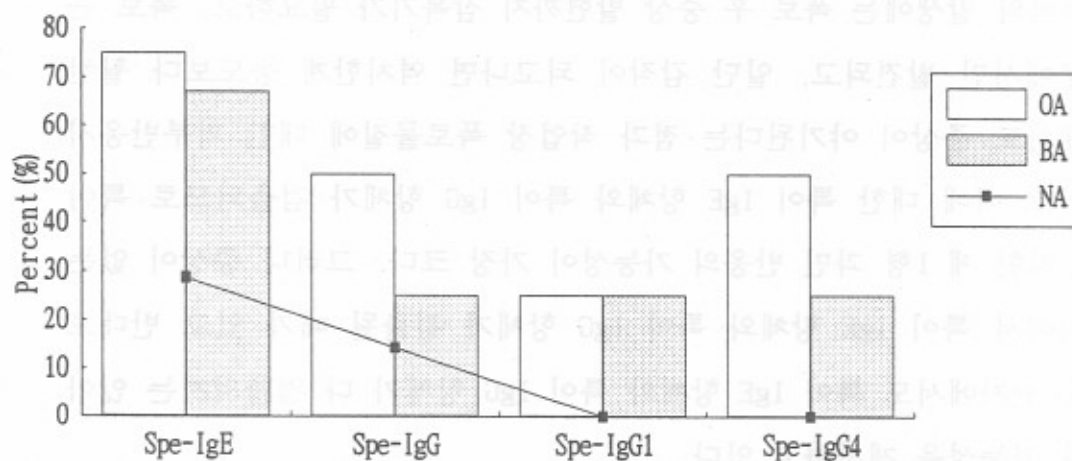
표 7. 반응성 염료 특이 항체 양성인 근로자들의 비교

		특이 IgE	특이 IgG	특이 IgG1	특이 IgG4
OA	환자 1	+	+	-	+
	환자 2	+	-	-	-
	환자 3	+	+	+	+
BA	환자 1	+	-	-	-
	환자 2	+	+	+	+
NA	환자 1	+	-	-	-
	환자 2	+	-	-	-
	환자 3	-	+	-	-

OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소자



OA : 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자

BA : 일반 기관지 천식환자

NA : 비특이적 호흡기 증상 호소

그림 1. 반응성 염료 특이항체 양성자 빈도

IV. 고 안

반응성 염료는 일반적으로 S-D-X(S:가용성기, D:염료모체, X:반응기)로 표시되는데, 분자중에 아미노기(-NH₂) 또는 수산화기(-OH)와 반응할 수 있는 활성반응기(-X)를 가지며 이것이 아미노기나 수산화기를 가지고 있는 섬유와 반응하여 염색이 된다.

세계적으로도 반응성 염료에 의한 직업성 천식에 대한 보고는 드문편인데¹⁾⁻⁴⁾ Alanko 등은 1978년 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사상 양성반응을 보인 4예를 최초로 보고하였고¹⁾, 1987년 Docker 등이 21예를 보고하였다.²⁾ 또한 국내에서도 박 등이 1989년에 총 22예를 보고한 바 있다.³⁾⁻⁴⁾

직업성 천식의 발생에는 폭로 후 증상 발현까지 잠복기가 필요하고, 폭로 근로자중 일부에서만 발견되고, 일단 감작이 되고나면 역치한계 농도보다 훨씬 낮은 농도에서도 증상이 야기된다는 점과 작업장 폭로물질에 대한 피부반응시험이 양성이고 이에 대한 특이 IgE 항체와 특이 IgG 항체가 검출되므로 특이 IgE 항체에 의한 제 1형 과민 반응의 가능성이 가장 크다. 그러나 증상이 없는 폭로 근로자에서 특이 IgE 항체와 특이 IgG 항체가 검출될 때가 있고 반대로 증상이 있는 환자에서도 특이 IgE 항체와 특이 IgG 항체가 다 검출되지는 않아 다른 기전의 가능성을 제시하고 있다.

이소사이아네이트에 의한 직업성 천식의 경우 특이 IgE 항체는 TDI 천식환자의 5-15%에서만 양성으로 측정되었다는 보고가 있는 반면,⁵⁾⁻⁷⁾ Pezzini 등은 TDI 천식환자 중 특이 IgE 항체가 27%에서, MDI 천식환자에서는 특이 IgE 항체가 83% 발견되었다고 하였으며,⁸⁾ 직업종사 후 증세 발현시기가 짧을수록 양성

율이 높고⁸⁾⁻⁹⁾ 조기 기관지 반응 유발군에서 양성율이 높다고 보고하였다.⁸⁾ 그러나 Frew 등은 14명의 Western red cedar asthma 환자에서 특이 IgE 항체를 하나도 검출하지 못했다.¹⁰⁾ 또 Zeiss 등은 무수산화물인 Trimellitic anhydride에 대한 특이 IgG 항체를 측정한 바 있으며¹¹⁾ Bernstein 등은 TMA에 의한 천식의 발생을 억제하는데 있어 차단항체의 역할이 중요하다고 하였다.¹²⁾ 그리고 Arakawa 등은 특이 IgG1이 원인물질에 의한 혈장 삼출에 영향을 미칠 수 있다고 하였고¹³⁾ Cartier 등은 원인물질에 의한 기관지 유발검사결과와 특이 IgE 항체사이의 관련성이 특이 IgE 항체와의 관련성보다 더 많다고 하였다.¹⁴⁾ 그러나 Liss 등은 MDI에 의한 직업성 천식 환자에서 특이 IgG 항체가 직업성 천식환자와 무증상 근로자를 구별하지는 못한다고 하였다.¹⁵⁾ 그외 비면역학적 기전으로는 기도내에서 자율신경의 조절기능에 불균형을 초래함으로써 천식을 유발시킨다는 약리적 기전¹⁶⁾⁻¹⁷⁾ 및 일정농도 이상에 폭로된 사람 모두에게 호흡기 증상을 일으킨다는 독성반응¹⁸⁾ 등이 보고되고 있다.

다른 직업성 천식에서와 마찬가지로 반응성 염료에 의해 직업성 천식이 발생하는 기전으로 특이 IgE 항체를 통한 제 1형 과민반응이 제시되고 있는데, 1987년 Docker 등이 영국 맨체스터 지방의 염료 공장에 근무하는 400여명의 근로자들을 조사하여 반응성 염료에 대한 IgE 매개 반응에 의한 천식이 의심되는 환자 21예를 보고하였고,²⁾ 박 등도 1989년에 9명의 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자 중 8명에서 특이 IgE 항체가 증가되어 있는 것을 증명하였다.³⁾ 그러나 그외 다른 기전의 가능성도 대두되고 있다. 1989년에 박 등은 반응성 염료에 의한 직업성 천식환자 20예 중 특이 IgE 항체는 음성이나 특이 IgG 항체 및 특이 IgG4 항체가 증가한 2예를 보고하였고 또 특이 IgE, IgG, IgG4 항체가 모두 발견되지 않은 환자도 있어 특이 IgG 항체 및 IgG4 항체에 의한 면

역기전에 의해서도 반응성 염료에 의한 직업성 천식이 발생할 수 있고 기타 염증반응 등 다른 기전도 고려해야 한다고 주장하였고,¹⁹⁾ 1991년에 반응성 염료에 폭로된 근로자 중 호흡기 증상을 호소한 78명 중 특이 IgE 항체는 30%에서 양성인 반면 특이 IgG 항체는 41%, 특이 IgG4 항체는 32%에서 양성으로 특이 IgE 항체보다 더 많은 수에서 발견되었음을 보여줌으로써 특이 IgG 항체 및 IgG4 항체의 관련성을 제시하였는데 특히 특이 IgG 항체와 특이 IgG4 항체는 흡연자에서 그리고 특이 IgE 항체가 양성인 근로자에서 높다고 하였다.²⁰⁾

본 연구에서도 반응성 염료에 의한 기관지 유발검사상 양성 반응을 나타내면서 혈중에 특이 IgE 항체가 높은 3명의 근로자의 경우는 IgE 매개반응으로 설명될 수 있겠으나 특이 IgE 항체가 검출되지 않은 1명에서는 특이 IgG 항체와 그 아형들도 전혀 검출되지 않아서 이 환자에 있어서는 다른 원인에 의한 직업성 천식에서처럼 특이 IgE 항체 및 특이 IgG 항체를 통하지 않는 다른기전의 가능성을 제시하고 있다고 할 수 있겠다. 또 본 연구 결과 특이 IgG4 항체가 증가된 환자는 모두 특이 IgE 항체도 증가되어 있었는데 B cell의 isotype switching시 IgE 항체와 IgG4 항체를 형성하는 B 세포로의 분화는 IL-4에 의해 동시에 진행되므로 기존의 IgG4 항체의 증가는 IgE 항체 형성의 epiphenomenon 일 것으로 생각된다.

이상에서 반응성 염료에 의한 직업성 천식의 발생에 있어서 특이 IgE 항체에 의한 제 1형 과민반응에 의한 것이 대부분이지만 IgE 항체나 IgG 항체를 통하지 않는 다른 기전의 가능성이 있음을 알 수 있었다. 이를 규명하기 위해서는 좀더 많은 환자를 대상으로 한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 참고 문헌

1. Alanko K, Keskinen H, Bjorksten F, Ojanen S : Immediate type hypersensitivity to reactive dyes. Clin Allergy 8:25-31, 1978.
2. Docker A, Wattie JM, Topping MD, Luczynska CM, Newman Taylor AJ, Pickering CAC, Thomas P, Gompertz D : Clinical and Immunological investigations of respiratory diseases in workers using reactive dyes. Br J Ind Med 44:534-541, 1987.
3. Park HS, Kim YJ, Lee MK, Hong CS : Occupational asthma and specific IgE antibodies to reactive dyes. Yonsei Med J 30:298-304, 1989.
4. Park HS, Lee MK, Kim BO, Lee KJ, Ron JH, Moon YH, Hong CS : Clinical immunological evaluations of reactive dye-exposed workers. J Korean Med Sci 7(2):122-127, 1992.
5. Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H, Ziskind MM : Toluene diisocyanate(TDI) pulmonary disease : immunological and inhalation challenge test. J Allergy clin Immunol 58:90-100, 1976.
6. Baur X, Fruhmman G : Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. Chest 80(suppl):73, 1981.
7. Baur X, Dewair M, Fruhmman G : Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. J Allergy Clin Immunol 73:610-8, 1994.
8. Pezzini A, Riviera A, Paggiar P, Spiazzi A, Gerosa F, Filieri M, Toma

G, Tridente G : Specific IgE antibodies in twenty eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. Clin Allergy 14:453-61, 1984.

9. Karol MH : Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. J Occup Med 23:741, 1981.

10. Frew A, Chan H, Dryden P, Salari H, Lam S, Chan Yeung M : Immunologic studies of the mechanisms of occupational asthma caused by western red cedar. J Allergy Clin Immunol 92(3):466-78, 1993.

11. Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D : Trimellitic anhydride induced airway syndromes : clinical and immunologic studies. J Allergy Clin Immunol 60:96-103, 1977.

12. Bernstein DI, Zeiss CR, Wolkonsky P, Leutz D, Roberts M, Patterson R : The relationship of total serum IgE and blocking antibody in trimellitic anhydride-induced occupational asthma. J Allergy Clin Immunol, 72(6):714-9 1983.

13. Arakawa H, Lotvall J, Kawikova I, Tee R, Hayes J, Lofdahl CG, Taylor AJ, Skoogh BE : Airway allergy to trimellitic anhydride in guinea pigs : different time courses of IgG1 titer and airway responses to allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 92(3):425-34 1993.

14. Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzi H, Harris K, Patterson R : Specific serum antibodies against isocyanates : association with occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 84:507-14, 1989.

15. Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein IL : Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers

exposed to methylene diphenyldiisocyanate(MDI). J Allergy Clin Immunol 82:55, 1988.

16. Davies RJ, Butcher BT, O'neil CE, Salvaggio JE : The in vitro effect of toluene diisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin and histamine. A possible mode of action. J Allergy Clin Immunol 60:223, 1977.

17. Barm PJ, Bast A, Zuiderveld OP : In vitro effect of toluene diisocyanate on beta adrenergic and muscarinic receptor function in lung tissue of the rat. Br J Int Med 46:56, 1989.

18. Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ : Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. Am Rev Respir Dis 126:420, 1982.

19. Park HS, Lee MK, Hong CS : Specific IgE,IgG and IgG4 to Black-GR in asthmatic patients exposed to reactive dye. J Korean Med Assoc 32:1197-1205,1989.

20. Park HS, Hong CS : The significance of specific IgE and IgG4 antibodies to a reactive dye in exposed workers. Clin and Exp Allergy 21:357-362, 1991.

직업성 천식환자의 면역혈청학적
변화에 관한 연구
(94-5-22)

발행일 : 1994. 12

발행인 : 문 영 한

발행처 : 한국산업안전공단 산업보건연구원

인천직할시 북구 구산동 34-4

전화 : (032)518-0861

인쇄처 : 성일문화사 267-3676

〈비매품〉