연구자료
센터 96-

직업성 천식 환자에서 작업장의 재배치 및 작업전환이 증상, 기도폐색 및 기도반응성에 미치는 영향

1996

한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구 결과를 1996년도 산업보건연구원의 연구사업 중 “직업성 천식 환자에서 작업장의 재배치 및 작업전환이 증상, 기도폐색 및 기도과민성에 미치는 영향”에 대한 최종 결과 보고서로 제출합니다.

이 연구보고서에 수록된 내용은 연구자 개인의 의견이며 본 연구원의 공식견해가 아님을 밝혀 드립니다.

1996. 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영 한

연구책임자 : 서울대학교의과대학 내과 김유영
공동연구자 : 책임연구원 김규상
서울대학교의과대학 내과 민경업, 조상헌
연구보조원 : 서울대학교의과대학 내과 김윤근, 김우경,
이상록, 손지웅

목 차

1. 서론----------1

2. 연구내용 및 방법----------3

3. 연구결과----------8

4. 고찰----------32

결론----------36

참고 문헌----------37

부록----------38

연구과제명

직업성 천식 환자에서 작업장의 재배치 및 작업전환이 증상, 기도폐색 및 기도과민성에 미치는 영향

초 록

연구배경: 직업성 천식은 작업장에서 노출되는 물질에 의해 호흡곤란, 발작성 기침 및 천명 등의 증세를 보이는 질환으로서 산업화된 나라에서 작업장과 관련된 직업성 폐질환 중에서 가장 흔한 질환으로 보고되고 있다. 직업성 천식은 원인 물질에 노출된 후 호흡기 증상이 나타나기까지 수 개월 내지 수 년간의 감작기간이 있고, 일단 감작된 경우에는 극히 미량의 농도에 노출되어도 천식증상이 나타나는 것이 특징이다. 직업성 천식은 진단 후 원인 물질에의 노출을 피하면 이론적으로는 완치를 기대할 수 있으나 원인 물질을 회피하더라도 일부에서만 완치되고, 대부분의 경우에는 천식증상과 기관지과민성이 지속된다고 보고되고 있다. 원인 물질에의 노출을 회피하더라도 천식증상이 지속되는 기전은 아토피성 천식에서와 같이 원인 물질을 회피함에도 불구하고 천식증상이 지속되는 기전과 유사할 것으로 생각되므로 직업성 천식은 기관지천식의 병태생리를 평가하는데 모델이 되고, 직업성 천식의 예후를 결정하는 인자들을 평가함은 환자관리에 필수적인 과정이다.

연구목적: 본 연구에서는 직업성 천식으로 진단받았던 환자들을 대상으로 추적조사를 시행하여 작업장의 재배치 및 작업전환에 따른 원인 물질에의 회피가 천식증상, 폐기능, 비특이적 기관지과민성, 항원 특이 IgE, 그리고 HRCT상 비가역적인 소견 등의 변화에 미치는 영향을 평가하고, 예후에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 위험 요

소들과의 관계를 평가함으로써 직업성 천식의 적절한 관리 방안을 확립하고자 하였다.

연구대상 및 방법: 직업성 원인 물질로 기관지유발시험을 시행하여 직업성 천식으로 확진되었던 환자중 최소한 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 총 39명을 대상으로 설문조사 및 문진, 원인 항원에 의한 피부단자시험, 폐기능, 메타콜린에 의한 기관지유발시험, 흉부 HRCT를 시행하였는데, TDI에 의한 직업성 천식 환자 19명, 반응성 염료에 의한 경우 14명, 송진연무에 의한 경우 1명, 금속에 의한 경우 1명, 감초에 의한 경우 1명, 밀가루에 의한 경우 1명, ampicillin에 의한 경우가 1명, 그리고 라텍스에 의한 직업성 천식 환자가 1명을 대상으로 연구를 진행하였다.

연구결과: 총 대상환자의 성비는 남자가 35명, 여자가 4명이었고, 진단 당시의 평균연령 (범위)은 TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 천식 환자에서 각각 38.2 (25-53)세, 45.2 (33-53)세, 30.0 (22-37)세였다. 총 대상환자 39명중 34명 (87.1%)에서 진단 후 원인 물질을 회피하였는데, TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 천식 환자중에서 각각 17명 (89.0%), 13명 (92.8%), 4명 (66.6%)에서 원인 물질을 회피하였다. TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식 환자에서의 아토피 양성율은 각각 84.2%, 64.2%, 83.9%로서 세군 간에는 유의한 차이가 없었으나, 정상인의 아토피 양성율인 약 40%에 비하여 세군 모두 증가된 소견을 보였다. 진단 당시 원인 물질에 의한 기관지유발시험상 20명 (52.6%)은 조기반응만을, 2

명 (5.2%)은 후기반응만을, 그리고 16명 (42.1%)은 조기반응과 후기반응 모두 나타냈고, 원인 물질에 따른 반응양상의 차이는 없었다. TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 증상이 나타날 때까지의 잠복기, 증상이 나타난 후 진단까지의 기간, 원인 물질 회피후 추적당시까지의 기간에는 차이가 없었으나, 입사 후부터 원인 물질을 회피하기 까지의 기간인 총 노출기간은 반응성 염료 천식환자가 TDI 천식환자와 그외 천식환자에 비하여 유의하게 증가된 양상을 보였다. TDI 천식과 그외 천식환자에서 추적 당시의 증상-투약점수, 폐기능, 그리고 메타콜린에 의한 기관지 과민성이 진단시와 비교하여 호전되는 양상이었으나 반응성 염료 천식환자들은 진단 당시에 비하여 호히려 악화된 소견을 보였다. 원인 물질을 회피한 반응성 염료 천식환자에서 진단당시에 피부단자시험상 양성을 보였던 물질인 black SF-GR, black B, orange 3R 등으로 피부단자시험을 시행하였을 때 원인 물질을 회피하였던 12명중 5명 (41.6%)에서는 음성으로 전환되었으나, 7명에서는 지속적인 양성반응을 보였다. 그러나 양성군과 음성군 간에는 천식의 중증도, 기관지과민성의 정도, 그리고 원인 물질에의 노출기간, 그리고 원인 물질 회피 후 추적기간에는 차이가 없었다. 원인 물질을 회피하였던 반응성 염료 천식 환자 12명과 원인 물질을 회피한 후 천식증상이 완전히 회복되었던 TDI 천식 환자 3명을 대상으로 HRCT를 시행한 결과 기관지확장증 (bronchiectasis) 소견이 있었던 경우는 4명 (26.6%), 폐기종 (emphysema) 4명 (26.6%), 기관지벽이 비후 (hyperinfiltration)된 소견을 보였던 환자는 1명 (6.6%)이었다. 기관지확장증 소견을 보였던 환자 4명중 1명에서는 중증도의 소견

이었고, 그외는 경증 기관지확장증 소견을 보였고, 폐기종 소견을 보였던 환자 4명중 3명은 centrilobular emphysema, 1명은 paraseptal emphysema의 소견을 보였고, panlobular emphysema 소견을 보였던 환자는 없었다. 총 39명의 직업성 천식 환자중에서 원인 물질을 회피한 환자 8명은 추적시 천식증상이 거의 없었지만, 원인 물질을 회피하였던 26명은 지속적으로 천식증상을 호소하였다. 진단 당시의 원인 물질에 의한 기관지유발시험상 조기반응 혹은 후기반응의 유무, 아토피 유무는 천식의 예후와 관련이 없었으나, 진단 당시 연령이 어릴수록, 반응성 염료에 의한 경우보다는 TDI 천식인 경우에 예후가 좋았다.

결 론: 직업성 천식 진단 후 원인 물질에의 노출을 피하는 경우에 예후에 영향을 주는 요인들로서는 진단 당시 천식의 중증도가 경한 경우, 기관지과민성이 덜 심한 경우, 직업성 천식으로 진단 후 빨리 원인 물질에의 노출을 회피하였던 경우, 그리고 원인 물질에의 총 노출기간이 짧았던 경우에 예후가 좋았다. 또한 원인 물질에 따라서 TDI에 의한 경우는 반응성 염료에 의한 경우보다 예후가 좋았다. 한편 직업성 천식 환자에서 원인 물질에의 노출을 회피하여도 일부에서만 회복되고, 대부분이 환자들에서는 진단 후 원인 물질을 회피하는 것만으로는 완치를 기대할 수 없었다. 이는 직업성 천식 환자에서 진단 후 지속적인 기도과민성 및 천식증상을 예방하는 유일한 방법은 직업성천식을 조기에 진단하고, 원인 물질을 완전하게 회피하고, 그리고 적극적으로 항염증치료를 하는 것이라고 생각된다.

1. 서 론

직업성 천식은 작업장에서 노출되는 물질에 의해 호흡곤란, 발작성 기침 및 천명 등의 증세를 보이는 질환으로서 산업화된 나라에서 직업과 관련된 직업성 폐질환 중에서 가장 흔한 질환으로 보고되고 있다[1-3]. 미국에서는 성인 천식 환자의 2%[4], 일본에서는 15%[5]를 차지하고 있고, 국내에서도 1978년 폴리우레탄 흡입에 의한 직업성 천식 환자가 최초로 보고된 이후[6] 많은 예가 보고되고 있다. 현재 직업성 천식의 원인으로 밝혀지고 있는 물질은 300개가 넘는다고 보고되고 있으나 아직도 정확한 통계는 불확실한 상태이다.

직업성 천식은 원인 물질에 노출된 후 호흡기 증상이 나타나기까지 수 개월 내지 수 년간의 감작기간이 있고, 일단 감작된 경우에는 극히 미량의 농도에 노출되어도 천식증상이 나타나는 것이 특징이다. 직업성 천식은 작업장에서 노출되는 물질에 의한 가역적인 기도수축으로 정의되므로[1-2], 진단 후 원인 물질에의 노출을 피하면 이론적으로는 완치를 기대할 수 있다. 그러나 진단 후 원인 물질을 회피하더라도 일부에서만 완치되고, 대부분의 경우에는 천식증상과 기관지과민성이 지속된다고 보고되고 있다. 원인 물질에의 노출을 피하더라도 천식증상이 지속되는 기전에 대해서는 잘 모르지만 아토피성 천식에서와 같이 원인 물질을 회피함에도 불구하고 천식증상이 지속되는 기전과 유사할 것으로 예측되고 있다.

따라서 직업성 천식은 일반 기관지천식의 병태생리를 평가하는데 모델이 되고, 직업성 천식의 예후를 결정하는 인자들을 평가함은 환자관리에 필수적인 과정이다.

본 연구에서는 직업성 천식으로 진단받았던 환자들을 대상으로 추적조사를 시행하여 작업장의 재배치 및 작업전환에 따른 원인 물질에의 회피가 천식증상, 폐기능, 비특이적 기관지과민성, 항원 특이 IgE, 그리고 HRCT상 비가역적인 소견 등의 변화에 미치는 영향을 평가하고, 예후에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 위험 요소들과의 관계를 평가함으로써 직업성 천식의 적절한 관리 방안을 확립하고자 하였다.

2. 연구내용 및 방법

1) 연구대상

1988년 1월부터 서울대학교병원에서 작업장에서 노출되는 원인물질로 기관지유발시험을 시행하여 직업성 천식으로 확진되었던 환자중 최소한 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 39명을 대상으로 설문조사 및 문진, 원인 항원에 의한 피부단자시험, 폐기능, 메타콜린에 의한 기관지유발시험, 흉부 HRCT를 시행하였다. 즉 TDI에 의한 직업성 천식 환자 19명, 반응성 염료에 의한 직업성 천식 환자 14명, 송진연무에 의한 직업성 천식 환자 1명, 금속에 의한 직업성 천식 환자 1명, 감초에 의한 직업성 천식 환자 1명, 밀가루에 의한 직업성 천식 환자 1명, ampicillin에 의한 직업성 천식 환자 1명, 그리고 라텍스에 의한 직업성 천식 환자 1명을 대상으로 본 연구를 진행하였다 (table 1, 2).

2) 문진 및 설문조사

문진 및 설문조사에서는 환자의 직업력, 흡연력, 천식증상, 치료경력 등에 대하여 조사하였다. 직업력은 입사년도와 직업성 천식으로 진단 받기까지의 직업력, 그리고 직업성 천식 진단 후 직업변

경 유무 및 근무기간 등에 대하여 조사하였다. 흡연력은 과거에 흡연 유무 및 흡연정도에 대해 문진하였다. 증상-투약점수(symptom-medication score)는 WHO의 기관지천식의 치료 및 예방에 관한 지침에 나와있는 방법을 토대로 천식증상의 중증도 및 투약요구를 점수로 환산하여 증상 및 투약요구량의 합으로 정의하였는데 (table 3), 0점에서 7점까지의 범위였다.

문진 및 설문조사상 추적검사 당시 증상-투약점수가 0점 혹은 1점일 때 직업성 천식이 호전되었다고 정의하였고 (recovery group), 증상-투약점수가 2점 이상일 때 호전되지 않았다고 정의하였다 (stationary group).

3) 폐기능 검사

폐기능은 spirometer (Multispiro-SX^{TM})를 이용하여 FEV_1을 측정하였고, 3회 측정한 편차가 5% 이내일 때 이중 가장 높은 수치를 폐기능치로 간주하였고, 연령, 체중, 나이 등의 인자를 고려하여 % 예측치 (% predictive value)로 표시하였다.

4) 메타콜린 기관지유발시험

비특이적 기관지수축 유발물질인 메타콜린으로 기관지유발시

험를 시행하여 비특이적 기관지과민성의 정도를 평가하였다[7]. Nebulizer (DeVilbiss)를 이용하여 용액을 에어로졸 상태로 만든 후 dosimeter (Micro-dosimeter)를 이용하여 5회 흡입하는 방법으로 유발시험을 시행하였는데, 먼저 대조 폐기능치를 측정한 후 음성대조용액으로 생리식염수를 흡입시키고 90초와 180초에 폐기능을 측정하여 이중 높은 수치를 기저 폐기능치로 정하였고, 생리식염수에 의해 10% 이상 폐기능이 감소하지 않는 경우에 한하여 검사를 계속하였다. 메타콜린 농도 0.625mg/ml, 1.25mg/ml, 2.5mg/ml, 6,25mg/ml, 12.5mg/ml, 그리고 25mg/ml을 5분간격으로 흡입하였다. FEV_1이 기저 폐기능치에 비해 20% 이상 감소하거나, 20% 이상 감소하지 않은 경우에는 최종 메타콜린 농도를 25mg/ml까지 시행하였다.

메타콜린 기관지유발시험상 기관지과민성의 정도는 기저 FEV_1이 20% 감소되는 메타콜린의 농도인 PC_{20}-메타콜린으로 정하여, 그 기하평균값으로 비교하였고, PC_{20}-메타콜린이 25mg/ml 이하일 때 메타콜린 기관지유발시험 양성으로 정의하였다.

5) 반응성 염료에 의한 피부단자시험

IgE-매개성 기전에 의한 직업성 천식으로 인식되고 있는 반응성 염료에 의한 직업성 천식 환자들을 대상으로 반응성 염료로 피부단자시험을 시행하여 진단 당시와 비교하여 직업전환이나 작업장의 재배치에 따른 원인 물질에 대한 감작상태의 변화를 평가하

였다. 피부단자시험 전에 최소한 2일간 결과에 영향을 줄 수 있는 약물의 복용을 중단시켰고, 사용한 항원은 반응성 염료중에서 진단 당시 양성소견을 보였던 black SF-GR, black B, orange 3R 등 세가지 종류의 반응성 염료로 시행하였다. 피부단자시험에 사용된 세가지 반응성 염료 농도는 각각 0.1mg/ml, 1mg/ml, 10mg/ml의 세가지로 희석하여 사용하였는데 이때 희석액으로는 인산완충용액 (PBS)을 사용하였다. 양성대조액으로는 히스타민 10mg/ml, 음성대조액으로는 희석액인 인산완충용액을 사용하였다. 피부단자시험의 결과는 15분 후에 팽진의 크기와 발적유무를 판독하였고, 팽진의 크기는 장경과 단경을 측정하여 평균치 (mm)로 구하였는데 반응성 염료에 의한 피부단자시험 양성은 양성대조액인 히스타민에 의한 팽진의 크기의 1/2 이상인 경우로 정의하였고, 팽진주위에 발적이 없으면 음성으로 간주하였다.

6) HRCT

HRCT는 GE-high speed advantage scanner를 이용하여 시행하였는데, 먼저 supine position에서 깊게 숨을 들이쉰 후 sternal notch를 중심으로 120 kvp, 280mA의 전류를 1초간 1mm의 두께로 주었고, sternum이 끝나는 지점까지는 13mm 간격, 이후부터 횡경막까지는 10mm 간격으로 촬영하였다. 이후 숨을 완전히 내쉰 상태에서 똑같은 전류를 1mm 두께, 15mm 간격으로 5장을 촬영하였다. 조영제는 사용하지 않았고, reconstruction은 bone algorithm으로 시행하였다.

결과판독은 환자상태에 대해서 모르는 방사선과 전문의와 내과전문의가 동시에 시행하였는데 Paganin 등의 보고한 기관지천식의 비가역적인 변화 소견인 bronchiectasis, emphysema, hyperinfiltration 등의 유무를 평가하였다[8].

7) 통계처리

통계처리는 Macintosh 컴퓨터의 통계프로그램인 Statview 512+를 이용하였는데, 2개의 독립변수 간의 평균치 비교는 unpaired t-test, 3개 이상의 독립변수 간의 비교는 ANOVA를 시행하였으며, 독립변수 간의 비율의 비교는 chai-square test로 시행하였다. 이때 p 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

3. 연구결과

1) 대상환자들의 특성

총 대상환자들의 성비는 남자가 35명, 여자가 4명이었으며, TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식인 경우는 각각 17:2, 14:0, 4:2명이었다. TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식 환자에서 직업성 천식으로 진단받을 당시의 평균연령은 각각 38.2세, 45.2세, 30.0세였다. TDI 천식 환자 19명중 12명, 반응성 염료 천식 환자 14명중 14명, 그외 직업성 천식 환자 6명중 3명에서 흡연력이 있었고, 이들중에서 TDI 천식 환자 1명, 그외 천식 환자 2명을 제외하고는 진단후 담배를 피우지 않았다 (table 4).

총 대상환자 39명중 34명 (87.1%)에서 진단후 원인 물질을 회피하였는데, TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식 환자중에서 각각 17명 (89.0%), 12명 (92.8%), 4명 (66.6%)에서 원인 물질을 회피하였고, 그외 환자들은 직업성 천식으로 진단된 후에도 지속적으로 원인 물질에 노출되고 있었다. TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식 환자에서 진단 당시 혈청 총 IgE 농도의 기하평균은 각각 410 IU/ml, 651 IU/ml, 586 IU/ml로서 세군간에 유의한 차이가 없었고 ($p> 0.05$), 흔한 흡입성 항원에 의한 피부단자시험상 양성율은 각각 84.2%, 64.2%, 83.9%로서 세군간에 유의한 차이가 없었으나 ($p> 0.05$), 정상인의 아토피 양성율인 약 40%에 비

하여 세군 모두 증가된 소견을 보였다 (table 4).

연구대상자 39명 모두 원인 물질에 의한 기관지유발시험으로 확진하였는데, 이중 20명 (52.6%)은 조기반응만을, 2명 (5.2%)은 후기반응만을, 그리고 16명 (42.1%)은 조기반응과 후기반응 모두 나타났다. TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 조기반응을 나타낸 경우는 각각 6명 (31.5%), 8명 (61.5%), 6명 (100%)였고, 후기반응만을 나타낸 경우는 각각 2명 (10.5%), 0명, 0명이었으며, 조기반응과 후기반응 모두 나타낸 경우는 각각 11명 (57.8%), 5명 (38.4%), 0명이었다 (table 4).

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 입사한 시점에서 증상이 나타날 때까지의 평균기간 (latent period) (범위)은 각각 44.9개월 (2-134), 26.8개월 (7-72), 그리고 44.1개월 (12-84)로서 세군간에 유의한 차이가 없었고 ($p > 0.05$), 증상이 나타난 시점에서 진단시까지의 평균기간 (symptom duration) (범위)은 각각 30.7개월 (1-120), 30.2개월 (12-68), 그리고 24.0개월 (1-40)로서 세군간에 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$) (table 5).

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 진단 시점에서 원인 물질을 회피하기까지의 평균기간 (switching period) (범위)은 각각 10.4개월 (0-120), 31.4개월 (1-84), 그리고 5.5개월 (0-84)로서 반응성 염료에 의한 경우가 TDI와 그외 천식 환자들에 비하여 진단후 원인물질에의 노출기간이 유의하게 길었지만 ($p < 0.05$), 입사한 시점에서 원인 물질을 회피하기까지의 평균기간 (exposure duration) (범위)은 각각 86.2개월 (4-216), 90.3개월 (32-146), 그리고 73.6개월 (44-121)로서 세군간에 유의한 차이가

없었고 (p> 0.05), 원인 물질 회피후 추적검사 당시까지의 평균기간 (avoidance duration) (범위)도 각각 24.2개월 (0-120), 25.7개월 (0-78), 그리고 21.6개월 (0-60)로서 세군간에 유의한 차이가 없었다 (p> 0.05) (table 5).

연구대상 환자중에서 진단후 추적검사 당시에 증상-투약점수가 0점 혹은 1점으로 거의 완치된 경우 (recovery group)는 총 39명중 8명 (20.5%)이었고, 이중에서 TDI에 의한 경우가 19명중 7명 (36.8%), 라텍스에 의한 경우가 1명이었지만, 반응성 염료에 의한 경우에는 회복된 환자가 전무하였다 (table 5).

2) 진단후 증상, 폐기능, 그리고 비특이적 기관지과민성의 변화

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 진단 당시 증상-투약점수 (평균±평균오차)는 각각 5.1±0.3, 5.3±0.2, 4.8±0.5로서 세군간에 유의한 차이가 없었다 (p> 0.05). 그러나 추적검사 당시에 세군에서의 증상-투약점수 (평균±평균오차)는 각각 2.8±1.9, 6.5±0.2, 3.1±0.7로서 TDI 천식 환자들은 진단 당시에 비하여 유의하게 호전되었지만 (p< 0.05), 반응성 염료 천식 환자들은 오히려 진단 당시에 비하여 유의하게 악화되었고 (p< 0.05), 추적검사 당시의 TDI 천식 및 그외 천식 환자들의 증상-투약점수에 비해서도 유의하게 높은 소견을 보였다 (p< 0.05) (table 6)

(figure 1).

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 진단 당시 FEV_1 (%예측치, 평균±평균오차)은 각각 71.5±3.5, 75.2±4.3, 70.0±7.3으로서 세군간에 유의한 차이가 없었으나 ($p> 0.05$), 추적검사 당시의 FEV_1 (%예측치, 평균±평균오차)은 각각 80.5±3.3, 70.1±5.4, 88.8±3.3으로서 TDI 천식 환자들은 진단 당시에 비하여 유의하게 호전되었지만 ($p< 0.05$), 반응성 염료 천식 환자들은 진단 당시에 비하여 오히려 악화되었고, 추적검사 당시의 TDI 천식 및 그외 천식 환자들에 비해서도 유의하게 낮은 소견을 보였다 ($p< 0.05$) (table 6) (figure 2).

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그리고 그외 직업성 천식 환자에서 진단 당시 PC_{20}-메타콜린 (mg/ml, 기하평균±평균오차)은 각각 2.88±1.38, 2.23±1.47, 2.13±2.18로서 세군간에 유의한 차이가 없었으나 ($p> 0.05$), 추적검사 당시의 PC_{20}-메타콜린 (mg/ml, 기하평균±평균오차)은 각각 7.07±1.44, 2.23±1.28, 2.81±2.63으로서 TDI 천식 환자들은 진단 당시에 비하여 유의하게 호전되었지만 ($p< 0.05$), 반응성 염료 천식 환자들은 진단 당시와 비교하여 유의한 변화가 없었다 ($p> 0.05$) (table 4). 또한 TDI 천식 환자와 그외 직업성 천식 환자에서는 추적검사 당시에 5명 (26.3%)과 1명 (17.0%)에서 메타콜린 기관지유발시험상 음성으로 전환되었으나, 반응성 염료 천식 환자에서는 음성으로 전환된 사람은 한명도 없었다 (table 6) (figure 3).

3) 반응성 염료 천식 환자에서 원인 물질에 의한 피부단자시험상 피부반응도의 변화

진단후 원인 물질에의 노출을 회피하였던 반응성 염료 천식환자 12명을 대상으로 진단당시에 피부단자시험상 양성을 보였던 반응성 염료인 black SF-GR, black B, orange 3R 등을 각각 0.1mg/ml, 1mg/ml, 10mg/ml로 희석하여 피부단자시험을 시행하였는데 5명(41.6%)에서는 음성으로 전환되었으나, 7명에서는 지속적인 양성반응을 보였다 (table 7).

4) 원인 물질을 회피하였던 환자에서 HRCT상 비가역적인 변화

원인 물질을 회피하였던 반응성 염료 천식 환자 12명과 TDI 천식 환자 3명을 대상으로 급성 천식발작이 없을 때 HRCT를 시행하여 기관지천식의 비가역적인 변화인 bronchiectasis, emphysema, bronchial wall thickness를 관찰하였다. 이중 기관지확장증(bronchiectasis) 소견이 있었던 경우는 4명 (26.6%)였고, 폐기종(emphysema) 소견 있었던 경우는 4명 (26.6%)였고, 기관지벽의 비후(hyperinfiltration)을 보였던 환자는 1명 (6.6%)이었다 (table 8).

기관지확장증 소견을 소견을 보였던 환자 4명중 1명에서는 중증도의 기관지확장증 소견이었고, 그외는 경증 기관지확장증이었다.

폐기종 소견을 보였던 환자 4명중 3명은 centrilobular emphysema, 1명은 paraseptal emphysema의 소견을 보였고, panlobular emphysema 소견을 보였던 환자는 없었다.

기관지천식의 가역적인 변화 소견인 mucoid impaction, acinar pattern, lobar collapse 등의 소견을 보인 환자는 한명도 없었다.

5) 직업성 천식 환자의 예후에 영향을 주는 요인

총 39명의 직업성 천식 환자중에서 문진 및 설문조사를 통해 투약없이도 거의 증상이 없이 회복되었던 환자는 8명 (recovery group)이었고, 그외 31명은 지속적인 천식증상으로 투약을 필요로 하는 환자 (stationary group)였다. 직업성 천식으로 진단받은 후 회피한 환자 8명은 추적시 거의 회복되었지만, 진단후 원인 물질을 회피하였던 25명이 환자는 지속적으로 천식증상을 호소하였다 (table 9). Recovery group 8명중 5명 (62.5%)에서는 원인 물질에 의한 기관지유발시험상 조기반응만을 나타냈고, 3명 (37.5%)에서는 조기반응과 후기반응이 있었으나, 후기반응만을 나타낸 환자는 한명도 없었다. 또한 stationary group 31명중 15명 에서는 조기반응만을, 2명 (6.6%)에서는 후기반응만을, 그리고 13명에서는 조기반응과 후기반응 모두 나타나서 두군간에 진단당시 원인 물질에 의한 기관지유발시험상 반응양상에 따른 차이가 없었다 ($p> 0.05$) (table 9).

Recovery group과 stationary group에서 흔한 흡입성 항원에 의한 피부단자시험상 양성율은 각각 87.5%, 69.6%로서 두군간에 유의

한 차이가 없었다 (p> 0.05).

원인 물질에 따른 회복양상을 살펴보면 TDI 천식 19명중 7명, 그외 직업성 천식 6명중 1명에서는 회복되었고, 반응성 염료 천식 14명중에서 회복된 사람은 없어서, TDI 천식이 반응성 염료 천식 환자에 비하여 회복율이 유의하게 높았다 (p< 0.05) (table 9).

직업성 천식으로 진단 받은 후 원인 물질을 회피하였던 33명 중에서 recovery group과 stationary group의 진단당시 평균연령 (±표준오차)은 각각 34.6±3.2세, 41.3±1.6세로서 recovery group이 진단당시 연령이 낮은 경향을 보였다 (p= 0.05) (figure 4). Recovery group과 stationary group에서 진단당시 평균 증상-투약점수 (±표준오차)는 각각 4.3±0.7, 5.4±0.1였고, 진단당시 평균 FEV_1 (%예측치, ±표준오차)는 각각 79.1±7.0%, 69.6±3.0%로서 stationary group이 천식의 중증도가 심한 경향이 있었고 (p= 0.05; p= 0.16) (figure 5), 진단당시 PC_{20}-메타콜린의 기하평균 (±표준오차)은 각각 5.12±1.82mg/ml, 1.82±1.31mg/ml로서 recovery group이 기관지과민성이 덜 심한 경향이 있었다 (p= 0.08) (table 10).

원인 물질에 노출된 시점에서 천식증상이 발생하기 까지의 기간 (latent period) (평균±표준오차)은 recovery group과 stationary group에서 각각 34.1±9.7개월, 39.4±4.8개월로서 두군간에 유의한 차이가 없었고 (p> 0.05), 천식증상이 발생한 시점에서 직업성 천식으로 진단받은 시점까지의 기간 (symptom duration) (평균±표준오차)은 각각 18.3±6.7개월, 33.2±4.3개월로서 두군간에 유의한 차이가 없었다 (p> 0.05). 그러나 직업성 천식으로 진단후 원인 물질을 회피한 시점까지의 기간 (switching period) (평균±표준오차)은 각각

2.3±1.2개월, 21.0±4.1개월이었고, 원인 물질에 노출된 시점부터 원인 물질을 회피한 시점까지의 기간 (exposure duration) (평균±표준오차)은 각각 54.8±12.0개월, 93.7±7.0개월로서 recovery group이 stationary group에 비하여 원인 물질에의 노출기간이 유의하게 짧았다 ($p< 0.05$; $p< 0.05$) (figure 6). 한편 두군에서 원인 물질을 회피한 시점부터 F/U시점까지의 기간 (avoidance period) (평균±표준오차)은 각각 34.3±14.3개월, 21.8±3.6개월로서 두군간에 유의한 차이가 없었다 ($p> 0.05$) (table 10).

Table 1. Individual characteristics of study subjects (1)

이름	성별/진단시 나이	흡연력*	아토피	작업전환 유무	원인 물질	원인 물질에 의한 기관지유발 시험	증상-투약점수 (진단시/추적시)	FEV_1, % 예측치 (진단시/추적시)	PC_{20}-메타콜린 (진단시/추적시)	호전 유무
한조섭	남/43	current	유	유	TDI	Early	3/5	69/63	4.32/0.62	무
김용관	남/53	ex	무	무	TDI	dual	6/5	80/ND	1.7/ND	무
이광성	남/38	ex	유	무	TDI	dual	5/3	70/72	6.25/ND	무
이택규	남/30	ex	유	유	TDI	dual	1/0	90/ND	37.5/ND	유
김욱성	남/47	non	유	유	TDI	late	6/4	64/67	1.29/50	무
강인숙	여/47	non	무	유	TDI	dual	6/5	61/65	2.65/0.25	무
김순화	남/36	ex	유	유	TDI	early	6/1	88/ND	50/ND	유
권혜선	여/28	non	유	유	TDI	dual	5/4	68/75	0.57/7.2	무
가건현	남/25	ex	유	유	TDI	dual	7/0	70/83	0.55/12.5	유
최병하	남/36	non	유	유	TDI	dual	6/3	63/83	2.55/1.14	무
윤병수	남/48	non	유	유	TDI	dual	5/5	71/70	6.12/11.57	무
문병배	남/31	ex	유	유	TDI	early	5/1	111/93	1.24/50	유
황철옥	남/52	ex	유	유	TDI	early	6/1	40/73	1.04/1.66	유
신동수	남/36	ex	유	유	TDI	dual	6/3	76/80	7.28/15.18	무
서장원	남/31	ex	유	유	TDI	late	5/4	80/109	0.41/5.58	무
정관희	남/34	ex	유	유	TDI	early	2/1	79/82	25/13.6	유
최영경	남/36	non	유	유	TDI	dual	6/4	43/72	0.62/2.5	무
손병국	남/32	non	유	유	TDI	early	6/5	89/ND	1.25/ND	무
윤주영	남/43	ex	무	유	TDI	dual	5/0	81/117	12.3/50	유

* current: current smoker, ex: ex-smoker, non: non-smoker.

Table 2. Individual characteristics of study subjects (2)

이름	성별/진단시 나이	흡연력*	아토피	작업전환 유무	원인 물질	원인 물질에 의한 기관지유발 시험	증상-투약점수 (진단시/추적시)	FEV_1, % 예측치 (진단시/추적시)	PC_{20}-메타콜린 (진단시/추적시)	호전 유무
김길성	남/44	ex	유	유	염료	dual	5/7	79/65	8.05/3.95	무
김광한	남/49	ex	무	무	염료	early	5/7	80/81	9.5/2.57	무
이제철	남/53	ex	유	유	염료	early	6/7	108/80	12.82/15.0	무
김선옥	남/47	ex	유	유	염료	dual	5/7	61/58	1.01/6.29	무
한효남	남/41	ex	무	유	염료	early	6/7	88/85	8.25/6.27	무
이동희	남/35	ex	유	유	염료	dual	6/6	100/106	3.18/0.62	무
백종원	남/48	ex	유	유	염료	early	6/5	68/72	1.57/0.62	무
김종운	남/51	ex	유	유	염료	early	7/7	63/55	0.89/1.25	무
장수남	남/35	ex	유	유	염료	early	5/6	91/88	3.07/8.82	무
강대호	남/43	ex	유	유	염료	early	5/7	66/54	1.25/15.67	무
전광수	남/51	ex	유	유	염료	dual	4/7	65/54	25/ND	무
황호덕	남/53	ex	유	유	염료	dual	5/5	56/68	0.27/2.17	무
오병우	남/33	ex	유	유	염료	dual	5/6	73/76	0.15/9.88	무
최규곤	남/53	ex	유	유	염료	positive**	5/7	73/80	ND/ND	무
김종화	남/31	ex	유	유	금속	early	5/5	55/90	0.12/0.12	무
박영호	남/37	current	유	유	감초	early	5/2	78/ND	16.27/ND	무
송기창	남/35	non	유	무	송진	early	7/3	63/95	5.2/ND	무
이은숙	여/26	non	유	유	라텍스	early	3/0	82/95	2.5/50	유
전영선	여/22	non	무	무	약제	early	5/5	90/98	8.92/1.34	무
엄왕섭	남/29	current	무	무	밀가루	early	4/4	66/75	0.4/0.4	무

* current: current smoker, ex: ex-smoker, non: non-smoker.

** positive allergen provocation test, but not determined type of reaction due to severe asthmatic reactions.

Table 3. Scoring systems of symptoms and medications

Table 4. Characteristics of study subjects (1)

Table 5. Characteristics of study subjects (2)

Table 6. Follow-up of symtoms, lung function, and nonspeicific bronchial responsiveness.

Table 7. Follow-up skin prick tests with causative antigens in reactive dye asthmatics with avoidance.

Table 8. Irreversible changes of HRCT findings.

Table 9. Determinants of the outcome in occupational asthmatics.

Table 10. Determinants of the outcome in patients with avoidance.

Figure 1. Follow-up of symtom-medication scores.

Figure 2. Follow-up of lung function (FEV_1).

Figure 3. Follow-up of nonspecific bronchial responsiveness.

Figure 4. The age at diagnosis in recovery and stationary group.

Figure 5. The severity of asthmatic symptoms in recovery and stationary group.

Figure 6. The durations from initial exposure to avoidance at causative occupational sensitizers (exposure duration) in recovery and stationary group.

4. 고 찰

본 연구대상 환자들 중에서 여자 환자보다는 남자 환자가 월등하게 많았는데 이는 우리나라의 직업적인 특성상 남자들이 여자들에 비해 직업성 천식의 원인 물질에 노출기회가 많기 때문이라고 생각된다. 또한 직업성 천식으로 진단받을 당시의 연령이 반응성 염료 천식 환자가 다른 직업성 천식 환자에 비해 많았는데 이는 반응성 염료 천식 환자들이 처음부터 반응성 염료에 노출된 것이 아니라 1986년도에 처음으로 작업장에 원인 물질이 도입되면서 이들 물질에 노출되었기 때문이라고 생각된다.

TDI 천식, 반응성 염료 천식, 그외 직업성 천식 환자에서 진단당시 혈청 총 IgE 농도가 직업성 천식의 원인에 따른 유의한 차이가 없었지만 모두 증가되어 있었고, 흔한 흡입성 항원에 의한 피부단자시험상 양성율이 각각 84.2%, 64.2%, 83.9%로서 정상인의 아토피 양성율인 약 40%에 비하여 증가된 소견을 보여서 아토피가 직업성 천식 발생의 위험요인임을 시사하는 소견이라 할 수 있다.

직업성 천식으로 진단된 환자중에서 원인 물질에의 노출을 회피시 약 50%만이 천식증상과 비특이적 기관지과민성의 감소가 온다고 여러 연구자들에 의하여 보고되고 있다. 반대로 지속적으로 원인 물질에 노출시는 지속적인 폐기능의 감소와 기관지과민성의 증가가 초래된다고 알려져 있다. 즉 Lam 등은 원인 물질을 회피한 지 수개월이 지난 후부터 기관지과민성이 호전된다고 보고하였지만[9,10], Adams 등은 TDI-직업성 천식 환자에서 원인 물질을 회피하

여도 대부분의 환자들이 지속적인 천식증상 및 기관지과민성의 증가가 있다고 보고하였고[11,12]. 그 외 연구자들은 TDI 천식 이외에도 red cedar 천식[13,14], colophony 천식[15] 등에서도 비슷한 연구결과를 보고하였다. 본 연구에서도 직업성 천식으로 진단 후 원인 물질을 회피하였던 환자 34명중 8명만이 천식증상이 완전히 회복되었고, 그외 26명의 환자는 지속적인 천식증상을 호소해서 진단 후 원인 물질을 회피하는 것만으로는 직업성 천식을 적절하게 관리할 수 없음을 알 수 있다.

Chan-Yeung 등은 western red cedar 천식 환자에서 진단 당시 예후를 결정하는 인자들로서 잠복기가 긴 경우, 증상 발생 후 진단이 늦게 이루어진 경우, 기관지유발시험상 심한 폐기능의 감소가 있었던 경우 등이 있을 때 예후가 좋지 않다고 보고하였다[13]. 또한 Cote 등은 cedar 천식환자에서 지속적으로 원인 물질에 노출시 대부분의 환자에서 천식이 악화됨을 보고하였고, 진단당시의 연령, 아토피 유무, 흡연력, 원인 물질에의 특이 IgE 농도 등은 예후에 별 상관이 없다고 보고하였다[16]. 본 연구에서는 진단 당시 아토피 유무, 원인 물질을 이용한 기관지유발시험상 조기반응 혹은 후기반응 유무, 잠복기 기간 등은 예후와 무관하였으나 진단시 연령이 어릴수록, 그리고 원인 물질이 반응성 염료보다는 TDI인 경우에 예후가 좋았다. 또한 진단 후 예후를 결정하는 인자로는 진단 후 조기에 원인 물질을 회피하였던 경우, 그리고 총 노출기간이 짧았던 경우에 예후가 좋았다.

Venables 등은 tetrachlorophthalic acid anhydride (TCPA) 천식 환자에서 시간이 경과함에 따라 TCPA에 대한 혈청 특이 IgE 농도

와 피부반응도가 감소됨을 보고하였다[17]. 그러나 원인 물질을 회피한 후에도 지속적으로 특이 IgE 항체가 체내에 존재하는 이유에 대해서는 잘 모르는 실정이다. 본 연구에서는 IgE-매개성 기전에 의해 천식반응이 일어난다고 알려진 반응성 염료 천식 환자에서 원인 물질 회피 후에 피부단자시험을 시행하였을 때 약 40%에서만 음성으로 전환되었다. 이처럼 원인 물질을 회피한 후에도 체내에 특이 IgE 항체가 존재하는 것은 모르는 사이에 지속적으로 낮은 농도의 원인 물질에 노출되거나 혹은 이전에 노출되었던 원인 물질이 체내의 단백질과 지속적으로 결합하여 특이 IgE 항체를 생성하기 때문이라고 생각된다. 이는 직업성 천식 환자에서 원인 물질에의 회피에도 불구하고 지속적인 천식증상을 초래하는 한가지 이유가 될 수 있다. 즉 Paggiaro 등은 TDI 천식환자에서 원인 물질 회피 후에도 기관지점막내에 림프구, 호산구, 호중구 등과 같은 염증세포의 침윤을 관찰하였는데[18], 이미 원인 물질에 감작이 일어난 경우에는 낮은 농도의 원인 물질에 의해서도 특이 IgE 항체가 만들어지고, 이로 인해 지속적인 알레르기성 기도염증이 발생하기 때문이다.

그러나 본 연구에서는 원인 물질 회피 후 음성으로 전환된 환자에서도 지속적인 천식증상과 기관지과민성의 증가가 관찰되었는데 이는 알레르기성 염증반응의 결과인 기도개형 (airway remodeling)의 결과로 생각된다. 즉 Paggiaro 등은 TDI 천식 환자에서 원인 물질에의 노출을 회피한 경우에 기관지점막 조직소견에서 기저막하부의 비후된 소견을 관찰하였는데[18], 이는 만성적인 알레르기성 염증반응의 결과로 염증세포 혹은 기관지상피세포에서 분비되는 물질에 의해 기도점막의 섬유모세포가 활성화되고, 이들 세

포에서 세포외간질이 분비되어 기저막하 섬유화가 진행되고, 이로 인해 지속적인 기도과민성과 천식증상이 초래된다. 또한 Paganin 등은 기관지천식 환자에서 HRCT상 기도개형의 간접적인 변화인 폐기종, 기관지확장증, 그리고 기관지벽의 비후 등의 소견은 천식증상이 심하거나 오래된 환자에서 많음을 보고하였다[8]. 본 연구에서는 원인 물질을 회피한 후에도 지속적으로 천식증상을 호소하는 환자들을 대상으로 HRCT를 시행하였는데, 약 50%에서 비가역적인 변화인 emphysema, bronchiectasis, bronchial recruitment 등의 소견이 관찰되었다.

결 론

직업성 천식 진단 후 원인 물질에의 노출을 피하는 경우에 예후에 영향을 주는 요인들로서는 진단 당시 천식의 중증도가 경한 경우, 기관지과민성이 덜 심한 경우, 직업성 천식으로 진단 후 빨리 원인 물질에의 노출을 회피하였던 경우, 그리고 원인 물질에의 총 노출기간이 짧았던 경우에 예후가 좋았다. 또한 원인 물질에 따라서 TDI에 의한 경우는 반응성 염료에 의한 경우보다 예후가 좋았다. 한편 직업성 천식 환자에서 원인 물질에의 노출을 회피하여도 일부에서만 회복되고, 대부분이 환자들에서는 진단 후 원인 물질을 회피하는 것만으로는 완치를 기대할 수 없었다. 이는 직업성 천식 환자에서 진단 후 지속적인 기도과민성 및 천식증상을 예방하는 유일한 방법은 직업성천식을 조기에 진단하고, 원인 물질을 완전하게 회피하고, 그리고 적극적으로 항염증치료를 하는 것이라고 생각된다.

참고문헌

1. AJ Newman-Taylor. Occupational asthma. Thorax 1980; 35:241-245.
2. SC Stenton, DJ Hendrick. Occupational asthma. Postgrad Med J 1991; 67(785): 271-277.
3. JL Malo. Compensation for occupational asthma in Quebec. Chest 1990; 98: 2365-2395.
4. J Salvaggio. Occupational and environmental respiratory disease in NIAID task force report: Asthma and other allergic diseases. Department of Health, Education and Wealfare, 1979.
5. S Kobayashi. Different aspects of occupational asthma in Japan, In Frazier C(ed); Occupational asthma. New York, Van Nostrand Reinhold, 1980; 229-244.
6. 강석영. 폴리우레탄 흡입으로 발생한 직업성 기관지 천식 1례. 대한 알레르기 학회 초록집 p8-9, 1978.
7. Chai H, Farr RS, Roehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allerg Clin Immunol 1975; 56:323-327.
8. F Pagainin, V Trussard, E Seneterre, P Chanez, J Giron, P Godard, JP Senac, FB Michel, J Bousquet: Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1084-1087.

9. S Lam, R Wong, M Chang-Yeung. Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 28-34.
10. PL Paggiaro, AM Loi, O Rossi. Followup study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). Clin Allergy 1984; 14: 463-469.
11. WG Adams. Long-term effects on the health of men engaged in the maunfacture of toluene diisocyanate. Br J Int Med 1975; 32: 72-78.
12. BT Butcher, CE O'Neil, MA Reed, JE Salvagio, H Weill. Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: immunologic, pharmachologic and provocative challenge studies. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 231-235.
13. M Chang-Yeung. Fate of occupational asthma and followup study of patients with occupational asthma due to Western red ceder *(Thuja plicata).* Am Rev Respir Dis 1977; 116: 1023-1029.
14. M Chang-Yeung, S Lam, S Koener. Clinical features and natural history of occupational asthma due to Western red ceder *(Thuja plicata).* Am J Med 1982; 72: 411-415.
15. PS Burge. Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: followup of affected workers. Thorax 1982; 37: 348-353.
16. J Cote, S Kennedy, M Chang-Yeung. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 373-376.

17. KM Venables, MD Topping, AJ Nunn, W Howe, AJ Newman-Taylor. Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidancd of exposure. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 212-218.
18. PL Paggiaro, E Bacci, P Paloletti. Bronchoalveolar lavage and morphology of the airways after cessation of exposure in asthmatic subjects sensitized to toluene diisocyanate. Chest 1990; 98: 536-542.