

우렁쉥이에 의한 직업성천식 및 비염 1례

국립의료원 흉부내과¹⁾, 내과²⁾, 이비인후과³⁾

이명선¹⁾ · 서해숙¹⁾ · 박해심²⁾ · 김용재³⁾

서 론

우렁쉥이 천식(Sea-squirt asthma, Hoya asthma)은 굴양식장에서 일하는 작업인부들에게 발생하는 직업성 천식으로 주로 일본에서 많이 보고되었다. 이는 굴껍질을 벗기고 꺼내는 과정에서 껍질에 부착된 우렁쉥이(Sea-squirt)의 체액이 튀게되고 이를 흡입한 후 감작이 되어 발생하는 알레르기 질환이다. 나타나는 증상은 결막염, 비염, 피부염, 그리고 기관지천식이 있다. 국내에서는 강과 주가 1976년 남해안 굴양식장의 근로자 286명에서 설문 조사하여 기관지천식이 의심되는 1례를 보고한 바 있다. 이에 저자들은 전남 여수의 홍합 가공 공장 경영자에서 발생된 우렁쉥이 천식 및 비염 1례를 확진하고 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자는 40세 남자로서 과거력 및 가족력상 특이사항 없었고, 흡연력은 15년간 하루 한갑씩 담배를 피웠으나 1년전 끊은 상태였다. 직업력상 15년전부터 홍합 양식 및 가공 공장을 경영하고 있어 가공 작업을 하는 작업장에 드나들기도 하였다.

환자는 평소 건강히 지내왔으나 약 1년전부터 일을 마치고 난 저녁에 수양성 비루, 재채기, 코

막힘, 호흡곤란을 느끼기 시작하였고, 상기 증상은 점차 양식장에 출근한 후나 근무중에 악화되었으며 수일간 일을 하지 않으면 증상이 호전됨을 느꼈다. 계절적 변동은 없었다.

이학적 소견 : 숨이 차 보이지는 않았고 혈압 130/70mmHg, 체온 36.3°C, 맥박 82회/분, 호흡수 24회/분 이었다. 흉부 청진상 천명음이 양폐야에서 들렸다.

검사실 소견 : 총백혈구수 9,700/mm³, 총호산구수 621/mm³, 총 IgE-PRIST치는 280 IU/ml이었고, 폐기능 검사상 경미한 폐쇄성 환기장애를 나타내었다. 심전도 검사 및 흉부와 부비동 X-선은 정상 소견이었으며, 입원 당시 시행한 비점막 조직 검사상 비특이적 만성 비염 소견을 보였다. 알레르기 피부단자시험상 고양이털(e₁) 3×3/24×16mm, Chironomus plumosus(i₇₃) 2×2/26×18mm, Tokunagayusurika akamusi 3×2/25×15mm, histamine 4×4/36×28mm에 양성 반응을 나타내었다. 환자가 가져온 우렁쉥이(오만둥이, *Styela plicata*) 추출액을 아래와 같이 준비하여 시행한 알레르기 피부반응 검사상 양성 반응(피부단자 시험 7×4/18×11mm, 피내 시험 20×18/52×45mm)을 나타내었고, Torii사에서 시판되는 Hoya 추출액에 대한 피부단자 시험상 2×2/4×3mm이었다. d₂, e₁, i₇₃에 대한 특이 IgE-RAST는 class 0 이었다.

우렁쉥이 추출액으로 시행한 천식유발시험 및 메타콜린 기관지유발시험:

1) 우렁쉥이 추출액 준비; 환자의 양식장에서 가져온 우렁쉥이(오만둥이, *Styela plicata*)의 체액을 주사기로 빼낸 후 이를 모아 원심 분리하였다(Fig. 1). 그 상층액을 따내어 0.4% phenolized saline으로 4℃에서 48시간 투석한 후 이를 피부단자 시험 및 피내 시험, 천식유발시험에 이용하였다.

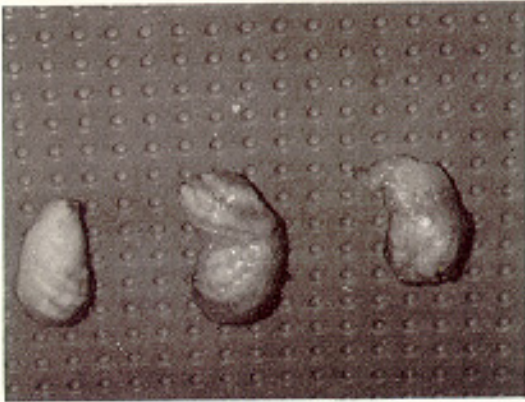


Fig. 1. The Sea-Squirt(*Styela plicata*) which the patient had handled.

2) 천식유발시험; 먼저 천식에 대해 복용하던 약물을 24시간 이상 중단한 후 0.4% phenolized saline을 상시 호흡량으로 10회 흡입한 10분 후 측정된 폐기능 검사치에 유의한 감소가 관찰되지 않았으므로 이를 기저치로 삼았다. 다음 우렁쉥이 추출액을 0.4% phenolized saline에 1:10 w/v 농도로 희석한 후 상시 호흡량으로 10회 흡입한 10분에 측정된 폐기능 검사상 FEV₁치가 기저치에 비해서 뚜렷한 감소가 없었다. 이에 우렁쉥이 추출액을 같은 방법으로 흡입 후 일정 간격을 두고 폐기능 검사를 실시하였으며, 양성 반응은 기저 FEV₁치에 비해 측정된 FEV₁치가 20% 이상 감소한 경우로 하였다. 그 결과 Fig. 2에서와 같이 조기반응에서 15%, 후기반응에서 25%씩의 FEV₁의 감소가 관찰되는 이중 천식반응을 보였다. 우렁쉥이 유발검사 후 수양성 비루, 재채기, 코막힘의 증상이 있었고 이때 실시한 비점막 조직 검사상 만성 비염

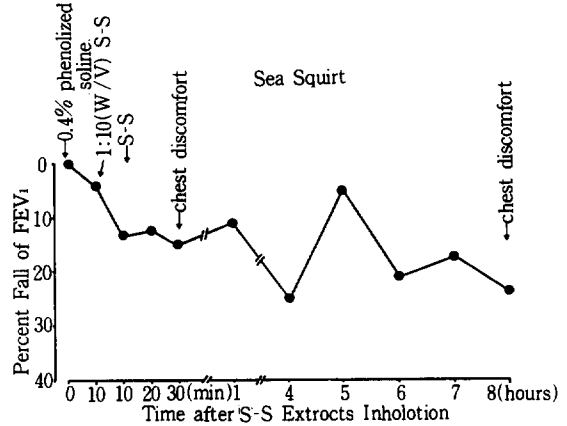


Fig. 2. The result of bronchoprovocation test with home made sea-squirt(S-S) extracts.

소견에 호산구 침윤을 동반하고 있었다. 입원 직후 시험한 메타콜린 기관지유발시험상 PC₂₀치는 14 mg/ml이었다. 우렁쉥이 천식유발시험 후 1일, 5일, 8일에 메타콜린 기관지유발시험을 다시 시행하였는데, 그 PC₂₀치는 각각 0.62mg/ml, 2.3mg/ml, 2.2 mg/ml이었다(Fig. 3).

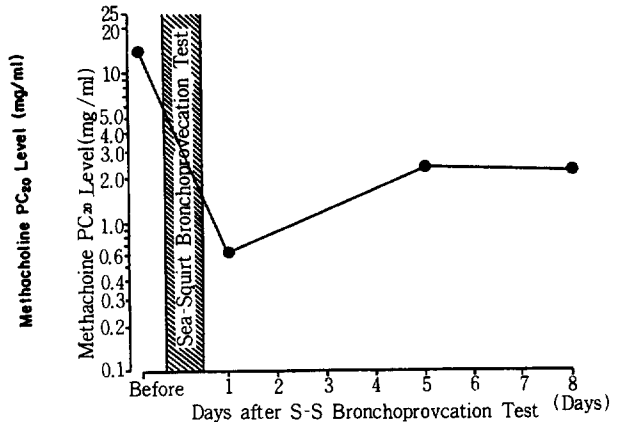


Fig. 3. The changes of methacholine PC₂₀ level before and after sea-squirt(S-S) bronchoprovocation test.

치료 및 경과: 환자에게는 용합 가공 작업장에 가는 것을 금하고 노출전에 sodium cromoglycate

흡입제 사용을 권장하였으며, theophylline 제제, β_2 수용체 자극제를 사용하여 증상의 호전이 있었다. 또한 Torii 사의 Hoya 추출액으로 rush 면역치료를 시도하고 지금은 한달에 한번씩 유지 요법을 시행하면서 관찰중이다.

고 안

우렁쟁이(sea-squirt, Hoya, ホヤ)는 동물학상 척색동물문, 원색동물아문, 미색류에 속하는 해양생물로서 일본 근해에는 200종이상 생식하는 것으로 알려져 있으며, 그 중 미더덕(*Styela clava*, Herdman), 오만둥이(개우렁쟁이, *Styela plicata*, Lesueur), *Botrylloides violaceus*(Oka) 및 *Ciona intestinalis*(Linnaeus) 등은 양식증의 굴껍질이나 진주조개따위에 부착해서 성장한다. 본 환자의 공장에서 가져온 홍합의 껍질에 부착된 우렁쟁이는 일본의 Kobayashi 교수에게 의뢰한 결과 오만둥이(*Styela plicata*)임을 알 수 있었다. 국내에서도 1976년 강등¹⁾이 남해안 굴양식장에서 주로 취급되는 종류를 조사하여 미더덕, 오만둥이, *Botrylloides violaceus*, *Ciona intestinalis* 등을 보고한 바 있다. Jyo 등²⁻⁴⁾은 1964년 히로시마의 굴양식장 작업공들 사이에 작업과 연관해서 발생하는 직업성천식으로 처음 보고하면서, 처음에는 굴의 껍질을 벗기는 일을 하는 사람에서 발생하는 천식이라해서 Oyster-sucker's asthma라고 불렀으나, 이의 원인 항원이 밝혀지고, 굴양식 작업자 뿐만아니라 작업장 주변 주민, 진주양식 작업자 등에도 환자가 있음이 판명되어 후에 우렁쟁이 천식(sea-squirt asthma, Hoya asthma)으로 정식 명명되었다.

유병율은 1960년대에만 하더라도 30% 이상으로 높게 보고되고 있으나, 작업 환경을 개선하고 보호장비를 착용하는 등 감작의 기회를 줄임에 따라 최근에는 7%로 감소하였으며, 그 증상도 많이 완화되었다 한다^{3,5)}. 국내에서도 남해안 지방에 홍합 및 굴양식장에 종사하는 근로자들이 많고, 의심되는 환자도 많아 향후 많은 관심을 가져야 할 것으로 여겨진다.

우렁쟁이 천식은 IgE 매개 반응에 의해 발생하는

것으로 그 노출 과정은 양식굴의 가공시 굴껍질에 붙어있는 우렁쟁이를 떼어내기위해 칼이나 망치 등의 도구를 사용하는데, 이때 우렁쟁이의 체액이 튀게되고, 이 공중에 떠다니는 물질을 작업자나 그 작업장에 드나드는 사람들이 흡입하여 감작을 일으켜 발병한다. 또한, 이 질환은 Jyo 등^{3,6,7)}이 보고한 바에 의하면 첫째, 우렁쟁이는 특수한 해양 동물이라서 육상에는 이와 공통 항원을 가진 것이 없고, 둘째, 감염, 심인, 기상 변동, 운동, 음주 등 비알레르기성 요인에 의해서 발작이 없고, 세째, 고순도의 정제 항원을 분리 가능하며, 네째, 정제 항원을 사용한 면역치료가 효과가 좋다는 등의 특징이 있어서 천식의 연구에 좋은 모델질환으로 보고하였다. 우렁쟁이 천식의 항원성에 대한 연구로 Jyo, Oka 등⁸⁻¹¹⁾은 오만둥이(*Styela plicata*)로부터 여러가지 화학적 및 면역학적 방법을 이용하여 항원을 분리 및 정제하여 그 성질을 규명하였다. 정제 항원으로서 Gi-rep, Ei-M, DIIIa가 있는데, 이들은 분자량이 각각 106,000 dalton, 22,800 dalton, 9,980 dalton인 glycoprotein으로 그 성상은 Table 1과 같다. 이들은 공통 항원성분(common antigenic determinant, α)을 공유하여 Gi-rep는 α , Ei-M은 α , β , DIIIa는 α , β , γ 의 항원 결정기를 각각 가지는데, 항원 중량당 α 함유량비는 1 : 8 : 8이다¹²⁾. 이 α

Table 1. Immunological and Chemical structure of the Hoya Antigen

	Gi-rep	Ei-M	DIIIa
Molecular weight	106,000	22,800	9,980
Amino acid	990	720	700
Neutral sugar(μ mol/g)	505	370	140
Sulfuric acid(μ mol/g)	156	187	4
Phosphoric acid(μ mol/g)	240	90	20
Uronic acid(μ mol/g)	41	18	199
Intradermal test	+++	+++	+++
Conjunctival test	-	-	+++
Inhalation test	-	-	+++
Antigenic determinant	α	α , β	α , β , γ

Adapted from Jyo T : Occupation asthma found in the Oyster farm workers. Japanese J of Traumatology and Occupational Medicine 38(6) : 343, 1990 p345.

항원기는 우렁쟁이 천식 환자에게 특이적으로 피부반응 양성을 일으키고 혈중 히스타민 유리를 증가시킨다⁸⁾. 한편, Gi-rep와 Ei-M은 결막반응과 기관지반응을 유발시키지 못하나 DIIa는 결막반응과 기관지반응을 모두 일으켜 천식을 유발시킬 수 있는데^{8,11)}, 이는 DIIa가 다른 항원에 비해 분자량이 작고 산성도가 낮아서 기관지 점막 및 결막의 통과가 용이하여 그곳에 국소적으로 존재하는 특이 IgE항체와 반응할 수 있기 때문이라고 보고하였다^{3,11,13)}.

우렁쟁이 알레르기의 임상형은 Jyo등³⁾이 분류한 바에 의하면, 첫째 알레르기성 비염형, 둘째 기관지염형, 세째 기관지천식형, 네째 혼합형-A.알레르기성 비염과 기관지염을 가진 군, B.알레르기성 비염과 기관지천식을 가진군, C.기관지염과 기관지천식을 가진 군-등이다. 그중 우렁쟁이 천식의 증상은 일반 기관지천식과 다를 바 없으나, 우렁쟁이 항원에 노출되었을 때에 한해서만 생기고 그 환경에서 벗어나면 자연히 완해된다. 그리하여 작업이 많은 계절 즉 겨울에 증상이 많이 나타나고, 혈중 특이 IgE치도 상승하며 작업이 없는 5월에서 10월까지의 증상 발현이 거의 없고 혈중 특이 IgE치도 낮다^{3,6,14)}. 증상의 발현은 짧게는 작업 2내지 3개월 후에 잘 생길 수 있으며 증상 발현자의 약 반수이상에서 5년내 시작되는데, 우렁쟁이 천식 환자일 경우 작업을 다시 시작하면 처음 수일은 괜찮다가 약 1주 전후에 증상이 발현되어 1내지 2개월간 심하게 지속되다 그 후 저절로 어느정도 완화하는 경향이 있어 흡입에 의한 자연적인 탈감작을 시사한다^{6,7)}. 본 환자는 약 1년전부터 알레르기성 비염과 결막염 증상이후에 따라오는 호흡곤란을 호소하여 위의 분류에 맞춰보면 혼합 B형에 넣을 수 있겠다.

우렁쟁이 천식의 진단 방법으로는 Jyo등³⁾이 우렁쟁이 항원액으로 피부 반응, 결막 반응, 천식 유발시험과 혈중 특이 IgE항체의 증명 등을 보고하였다. 저자들도 환자가 가져온 오만등이 추출액으로 시행한 알레르기 피부 반응검사상 강양성 반응을 나타내었고, 혈중 특이 IgE항체의 측정도 시행하지 못하였으나 천식유발시험상 양성 반응을

나타내었으며 또한 천식유발시험 전후로 기관지과민증의 변화도 관찰되었다. 따라서 본 증례도 특이 IgE 매개반응에 의한 기관지 수축반응으로 여겨진다.

치료로는 우선 작업장에서의 노출을 피해야하며, 직업성천식중에서 특징적으로 면역치료를 양호한 효과들이 보고되어 있다. Jyo등¹³⁾이 조항원과 세가지 정제 항원을 사용하여 4년간 면역치료를 시행한 후 추구 관찰한 결과, 집먼지진드기 과민성 천식환자에서의 면역치료보다 그 효과 발현 시기가 빠르고 효과도 더 좋다고 하였다. 그들은 치료 효과를 세등급으로 나누었는데³⁾, 먼저 효과가 현저한 군으로 천식 증상에 대한 대증요법제를 사용하지 않고 작업을 하여도 증상의 발작이 없는 군, 둘째 효과가 있는 군으로 대증요법제의 사용량을 대폭 감소시킬 수 있는 군, 세째 효과가 없는 군이다. Ei-M과 Gi-rep에서는 각각 90% 이상, 70% 이상의 효과를 보였으나 DIIa에서는 30% 미만이었다^{3,13)}. 효과를 보인 군에서는 빠르면 1개월 이내에 대증요법제의 사용량을 감소시킬 수 있었고 3내지 4개월에 최대 효과가 나타나서 유지 요법으로 이행시킬 수 있었다 한다^{3,6)}. 또한 조항원을 사용한 경우 약 10% 미만에서 천식 증상 유발의 부작용이 생길 수 있으나 그러한 부작용이 Gi-rep, Ei-M에서는 없고 DIIa에서도 소수례에서 경한 증상 유발만이 있는 것으로 보아 정제 항원을 사용하는 것이 더 좋음을 시사했다^{3,6)}. 또 항원 농도가 높은 경우가 낮은 경우보다 효과 발현이 빠르고, 치료를 중단하였을 때 약 3내지 6개월 후에 증상이 재발하는 예가 증가하여 부작용이 없는 한 고농도, 고역가의 항원을 사용해서 치료를 시작하고 가능하면 장기간 유지요법을 할 것을 주장했다³⁾. 또한 면역치료후 환자들의 혈청에서 특이 IgE 및 특이 IgG치를 측정한 결과, 특이 IgE치는 사용한 항원간의 차이, 또는 치료효과의 유무에 다른 차이나 상관 관계 등을 볼 수 없었으나 특이 IgG치는 치료효과에 비례하여 증가하고, 항원에 따라서도 Ei-M, Gi-rep 순으로 높게, DIIa에서는 미미하게 나타나^{3,6,13,15-18)} 특이 IgG가 차단항체로 작용하는 것으로 보고되어 있다. 또한 이때 혈청 히스타민

유리도 탈감작된 환자에게서 감소하였음을 관찰하였다³⁾. 따라서 치료 효과의 차이는 각 항원의 특이 IgG 생성 유발능력 즉 면역성(immunogenicity)의 차이에 기인하는 것인데^{7,13)} 이것은 항원의 분자량이 클수록, 항원 중량당 α 결정기의 함량의 비가 클수록 증가되어, 실제로 Shigeta^{3,13,19)} 등은 glutaraldehyde를 사용해 DIIIa를 중합하여 분자량을 Ei-M이나 Gi-rep와 비슷하게 증가시키면 그에 상응하여 면역성도 증가하여 면역치료의 효과를 높일 수 있음을 발표하였다. 현재 본 환자에게도 Torii사에서 시판중인 Hoya추출액으로 면역치료를 시행중인데 정제된 항원을 구하는데 어려움이 있어 조항원을 이용하고 있으며, 환자가 증상의 호전이 있고 천식 약물의 요구량이 현저히 줄었으나 장기 추적 관찰이 필요할 것으로 여겨진다.

- Abstract -

A Case of Occupational Asthma Caused by Sea-squirt(*Styela Plicata*) in Korea

Myung Seon Rhee, M.D., Hae Sook Seo¹⁾, M.D.,
Hae Sim Park²⁾, M.D., Youg Jae Kim³⁾, M.D.

*Department of Chest Medicine*¹⁾, *Department of Internal Medicine*²⁾, *Department of Otolaryngology*³⁾
National Medical Center

Hoya asthma is an occupational asthma among workers in oyster manufacturing factories in Japan, which usually develops after exposure to body fluids of sea-squirts. The pre-

valence of Hoya asthma in Hiroshima area in Japan is reported to be about seven percent in recent years.

We experienced a case of occupational asthma who had worked in a mussel manufacturing factory for 15 years. He had suffered from cough, sputum, dyspnea, and rhinitis symptoms since one year ago. His symptoms were aggravated after exposure to sea-squirts. Total eosinophil count was $621/\text{mm}^3$ and total IgE-PRIST was 280 IU/ml. He showed positive responses on allergy skin prick test with common inhalant allergens(cat fur $3 \times 3/24 \times 16$, Chironomus plumosus $2 \times 2/26 \times 18$, Tokunagayusurika akamusi $3 \times 3/25 \times 15(\text{mm})$) and with sea-squirt extracts(home-made extracts from *Styela plicata* $7 \times 4/18 \times 11$, Hoya extracts of Torii Co. $2 \times 2/4 \times 3(\text{mm})$). IgE-RAST to d_2 , e_1 , i_{73} were class 0. The bronchoprovocation test with sea-squirt extracts showed dual asthmatic response. PC₂₀ methacholine levels before and after the bronchoprovocation test with sea squirt extracts(day 1, day 5, day 8) were 14mg/ml, 0.62mg/ml, 2.3mg/ml, and 2.2 mg/ml, respectively.

We recommended complete avoidance, and immunotherapy was tried with Hoya extracts from Torii Co. His symptoms were much improved with anti-asthmatic medications and immunotherapy.

In conclusion, an occupational asthma with exposure to sea-squirts(*Styela plicata*) was noted in a patient working at a mussel manufacturing factory in Korea.

**KEY WORDS : Sea-squirt(*Styela plicata*),
Occupational asthma.**

REFERENCES

- 1) 강석영 · 주정근 : 한국에 있어서의 우렁쉥이 알레르기에 관한 연구. 대한의학협회지 19 : 935, 1976
- 2) Jyo T : Studies on "Oyster-suckers" asthma, an asthma-like disease affecting oyster-suckers in Hiroshima prefecture(I). Japanese J of Allergology 13 : 88, 1964
- 3) Jyo T : Occupational asthma found in the Oyster farm workers. Japanese J of Traumatology and Occupational Medicine 38(6) : 343, 1990
- 4) Jyo T : かきの打ち子喘息. Medicine 3 : 14 68, 1966
- 5) Jyo T, Kuwabara M, Kodomari Y : Effects of improvements in working conditions on occupational asthma. Arerugi 35(10) : 1003, 1986
- 6) Jyo T : Studies on the mechanism of sensitization and hyposensitization in the asthmatic patients. Arerugi 23(7) : 464, 1974
- 7) Jyo T, Kuwabara M, Kodomari Y, Katsutani T : Measurement of specific IgG antibody using protein A-Sepharose CL-4B in patients with bronchial asthma undergoing long term hyposensitization therapy. 日胸疾會誌 19(4) : 223, 1981
- 8) Tanifuji K, Daibo A, Sudo M, Tamura M : The correlation between sea squirt crude and purified antigens and histamine release in sea squirt asthma. Arerugi 33(2) : 78, 1984
- 9) Oka S, Suzuki H, Hashimoto H, Jyo T : Properties of two squirt antigens. J Biochem 91 : 247, 1982
- 10) Oka S, Suzuki H, Jyo T, Tsuji M : Purification of two types of sea squirt antigens. Int Arch Allergy appl Immunol 59 : 408, 1979
- 11) Suzuki H, Oka S, Shigeta S : Isolation and characterization of an asthma-inducing sea-squirt antigen. J Biochem 96 : 849, 1984
- 12) Jyo T, Oka S : Immunological and Chemical structure of the Hoya(sea squirt) antigen. 醫學のあゆみ 159(9) : 565, 1991
- 13) Jyo T, Kodomari Y, Kodomari N, Kuwabara W : Therapeutic effect and titer of the specific IgE and IgG antibodies in patients with sea squirt allergy(Hoya asthma) under a long-term hyposensitization with three sea squirt antigens. J Allergy Clin Immunol 83 : 386, 1989
- 14) Jyo T, Tsuboi S, Kohmoto K, Oka S, Katsutani T, Otsuka T, Hayashi Y : RAST With the purified sea squirt antigen bound on Sepharose 4B and significance of measurement of specific serum IgE antibody. Arerugi 25 : 703, 1976
- 15) Takao Y, Oka S, Jyo T, Katsutani T : Influence of molecular weight on the allergenic and immunologic activities in sea squirt antigens. Arerugi 33 : 733, 1984
- 16) Tsuboi S, Jyo T, Kuwabara M, Kodomari Y, Katsutani T, Otsuka T, Oka S, Shigeta S : Therapeutic effect of polymerized sea squirt antigen. Arerugi 36 : 735, 1987
- 17) Jyo T, Kohmoto K, Katsutani T, Otsuka T, Tsuboi S, Oka S : Measurement of specific IgG antibody using protein A-Sepharose CL-4B in patients treated with hyposensitization therapy. Arerugi 27 : 842, 1978
- 18) Jyo T, Kohmoto K, Kuwabara M, Kodomari Y, Katsutani T, Otsuka T, Tsuboi S : Significance of the specific IgG antibody production in the hyposensitized cases of bronchial asthma. Japanese J Thoracic Dis 19 : 223, 1981
- 19) Shigeta S, Takao Y, Ono K, Oka : Improvement in the therapeutic efficacy of an asthma-inducing sea squirt antigen termed DIIIa by its polymerization in hyposensitization of sea squirt allergy. Arerugi 39(3) : 313, 1990