

TDI 노출 작업자에서 직업성천식 및 항체반응

인하대학교 의과대학 내과학교실¹, 산업의학교실⁴, 가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실², 아주대학교 의과대학 내과학교실³, 연세대학교 의과대학 산업보건연구소⁵

김덕인¹·김형렬²·박해심³·박신구⁴·임종한⁴·노재훈⁵·김정구¹·윤병갑¹·김철우¹

TDI-induced Asthma and Immune Responses in TDI-exposed Workers

Deok-In Kim¹, Hyoung-Ryoul Kim², Hae-Sim Park³, Sin-Gu Park⁴, Jong-Han Leem⁴, Jaehoon Roh⁵, Jeong-Goo Kim¹, Byeong-Kab Yoon¹ and Cheol-Woo Kim¹

Department of ¹Internal Medicine, ⁴Occupational Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, ²Department of Preventive Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, ³Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, ⁵Institute for Occupational Health, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Toluene diisocyanate (TDI) is known to be the most common cause of occupational asthma (OA) in Korea. Although TDI can elicit humoral immune responses including specific-IgE (sIgE) and specific-IgG (sIgG) responses, the exact role of these immune responses has not been clearly clarified yet.

Objective: This study was carried out to estimate the prevalence of TDI-induced OA, and to evaluate the clinical significance of TDI-related humoral immune responses in currently TDI-exposed workers.

Method: Questionnaire interview for respiratory symptoms was conducted to 170 workers with direct exposure to TDI (exposed group). After screening survey, workers with suspected occupational asthma were selected for methacholine and TDI bronchial provocation tests (BPTs). Serum sIgG and sIgE antibodies to TDI-HSA conjugate, and sIgG to cytokeratin (CK) 8, 18, and 19 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay in 170 exposed workers, and compared with 61 unexposed workers in the same workplace (unexposed group) and 75 unexposed healthy controls

(healthy control group).

Result: Eleven (6.9%) among 170 workers complained symptoms of OA, and 7 of 11 symptomatic workers showed positive airway hyperresponsiveness to methacholine (4.1%). One worker with spray-painting job was confirmed as having TDI-induced asthma by showing positive responses to both methacholine and TDI BPTs. The prevalence of sIgG to TDI-HSA conjugate was significantly higher in TDI-exposed workers (10.1%) than in unexposed workers (0%) and healthy control (2.7%). However, no significant difference was noted between symptomatic (18.2%) and asymptomatic workers (9.5%) among the exposed group. The prevalences of sIgE to TDI-HSA conjugate and sIgG to CK 8, 18, 19 were not significantly different between the three groups.

Conclusion: The prevalence of TDI-induced OA was noted to 0.58% in the current working environments. The clinical significance of TDI-induced humoral immune responses may be clarified by further prospective studies. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2005;25:276-283)

Key words: Occupational asthma, TDI, Cytokeratin, Specific IgE, Specific IgG

서 론

TDI (Toluene diisocyanate)는 우리나라를 비롯하여 전 세계적으로 가장 흔한 직업성천식의 원인물질로 알려져 있다.¹⁻³⁾

이 논문은 한국산업안전공단 산업안전보건연구원의 지원에 의하여 연구되었음.

책임저자 : 김철우, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대병원 내과, 우: 400-711

Tel: 032) 890-3587, Fax: 032) 882-6578

E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr

접수: 2005년 8월 9일, 통과: 2005년 10월 13일

우리나라에서 TDI에 노출되는 작업에 종사하는 근로자를 대상으로 시행한 연구에 의하면 TDI에 의한 직업성천식의 유병률은 2~13% 정도로 보고되고 있으며, 발생률은 현재 정확히 알려지지 않고 있다.⁴⁻⁶⁾ 그러나 이러한 연구는 대부분 1990년대 초반 이전에 시행된 것으로, 노동조건의 변화, 제도적 및 산업의학적 접근 등으로 개선되고 있는 현재의 작업환경에서 TDI에 의한 천식의 상태는 정확히 파악되지 않고 있다. 환경의 변화에 따른 TDI 천식 발생의 변화를 살펴본 외국 연구에서는 1970년대 중반까지 5~6%의 발생률을 보이다가 TDI에 대한 노출이 감소함에 따라 발생률이 0~0.7%로 감소하였다.⁷⁾ 따라서 TDI에 대한 작업환경이 변

화되고 있는 현재의 우리나라 작업환경에서 TDI에 의한 천식의 상태를 평가하는 것은 의미 있는 연구로 판단된다.

TDI에 의한 천식의 발병기전은 현재 완전히 밝혀져 있지 않으나 다양한 면역학적 및 비면역학적 기전이 관여하며, 세포매개성 반응뿐만 아니라 TDI에 대한 특이 IgE 및 IgG와 같은 항원-항체반응도 관여한다.^{8,9)} 즉 TDI-인혈청 알부민 접합체에 대한 특이 IgG 유무가 TDI에 대한 기관지유발시험 결과와 관련성이 깊으며 환자의 예후와도 관련된 것으로 보고되고 있다.^{10,11)} 또한 최근에는 흡입된 TDI가 기도 점막 상피세포에 염증 및 면역반응을 초래하여 cytokeratin (CK) 19에 대한 특이 IgG 항체 반응을 일으킨다는 보고도 있다.¹²⁾

그러나 TDI에 대한 항체 반응을 살펴본 연구는 TDI 노출 환자군과 건강한 대조군 사이의 비교 연구가 대부분으로, 특이 항체의 존재가 TDI에 노출되는 작업자에서 천식 발생의 예후인자가 될 수 있는지와 같은 임상적인 의미는 알려져 있지 않다. 면역반응의 실제적인 의미를 확인하기 위해서는 TDI에 노출되는 작업자를 대상으로 노출 코호트를 구축한 후 전향적인 관찰을 함으로써만 가능할 수 있다. TDI에 대한 코호트 연구는 면역반응의 의미뿐만 아니라 TDI에 의한 천식 발생률과 같은 중요한 자료를 얻을 수 있어, 향후 TDI 관련 작업에 대한 정책을 세우는 데 있어서도 꼭 필요한 의미 있는 연구이다.

이에 TDI에 직접 노출되는 작업에 종사하는 작업자를 대상으로 TDI 노출 코호트를 구축하고, 구축한 코호트를 대상으로 TDI에 대한 특이 항체를 측정하여 면역반응의 임상적 의의를 확인해 보고, 향후 전향적인 코호트 연구의 기초 자료를 확립하고자 본 연구를 진행하였다.¹³⁾

대상 및 방법

1. 연구대상

인천지역에서 TDI에 직접 노출되는 작업환경이 있으면서 사업장의 규모가 50인 이상이고 본 연구 진행을 허락한 사업장에 근무하는 작업자 중, TDI에 직접적으로 노출되는 작업에 종사하는 170명을 대상으로 하였다(노출군). 총 11개 사업장이 연구에 포함되었으며, 170명의 노출 작업자 중 30명은 폴리우레탄 제조에 종사하는 근로자, 5명은 폴리우레탄 발포용 경화제를 사용하는 근로자였고, 135명은 폴리우레탄 도료를 사용하는 가구 및 악기 제조업에 종사하는 도장 및 연마 작업자들이었다.

170명의 노출 작업자와 동일한 직장에서 근무하나 직접적으로 TDI에 노출되지 않는 공간에서 다른 작업을 하면서 호흡기 증상이 없는 61명(비노출군) 및 건강한 성인 75명

(건강 대조군)을 대조군으로 하여 혈액을 채취하여 특이 항체 연구를 시행하였다.

2. 천식 증상에 대한 설문 조사

TDI 노출군에 속한 170명의 작업자를 대상으로 1 : 1 면담방식으로 천식 및 알레르기 질환에 대한 설문조사를 시행하였다. 이 중 천식과 관련한 질문은 ISAAC (International study of Allergy, Asthma in Childhood) 설문지를 이용하였으며, 그 중 1) 지난 12개월 동안 숨쉴 때 가슴에서 색색거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있습니까? 2) 지난 12개월 동안 운동 중이나 운동 후에 숨쉴 때 가슴에서 색색거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있습니까? 3) 지난 12개월 동안 감기 또는 폐렴이 아니면서, 가래가 나오지 않는 기침을 밤에 한 적이 있었습니까? 4) 지난 12개월 동안 숨이 차거나 호흡이 가빠지는 경우가 있습니까? 의 질문 중 2개 이상의 항목에서 증상을 호소하는 경우 천식 증상이 있는 것으로 평가하여, 메타콜린 기관지유발시험과 같은 추가 검사를 하도록 선별하였다.¹⁴⁾ 또한 Kim 등⁴⁾이 천식의 직업관련성을 확인하는 이용한 세 가지 설문 항목을 사용하여 직업관련성을 평가하였다.

3. 메타콜린 및 TDI 기관지 유발시험

설문조사에서 천식 증상이 있는 작업자를 대상으로, 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 비특이적인 기관지와 민성을 측정하였다. 또한 천식 증상이 있는 노출군 작업자를 대상으로 TDI 기관지유발시험을 시행하였다. TDI 기관지유발시험은 이전에 보고한 방법으로 시행하였다.¹⁵⁾ 즉 Devilbiss 646 nebulizer (DeVilbiss Co, Doylestown, PA)로 생리식염수를 상시 호흡량으로 10회 흡입하고 폐기능 검사를 시행하여 1초간 강제호기량(FEV₁)을 측정하여 이를 기저치로 하였다. 작은 밀폐된 방에서 2,4-TDI (C₉H₆N₂O₂, Sigma-Aldrich Corp, St Louis, MO)에 20분간 노출되도록 하였으며 천식 증상이 나타나면 노출을 중단하였으며, TLD-1 (MDA Scientific, USA)으로 측정한 TDI의 농도는 항상 20 ppb 이하로 유지되게 하였다. 흡입 후 첫 1시간 동안은 10분마다 3회, 30분마다 1회 폐기능 검사를 시행하였으며, 이후 매시간 간격으로 7시간까지 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁이 기저치보다 20% 이상 감소하는 경우를 양성 반응으로 판정하였다.

4. Vapor TDI-인혈청 알부민 접합체 제조

TDI-인혈청 알부민(human serum albumin, HSA) 접합체(이하 TDI-HSA)는 기존에 보고된 액체형태의 TDI를 이용하여 만든 liquid TDI-HSA를 이용하지 않고, 이보다 민감도 및 특이도가 높고 생체 내 환경에 더 가까운 것으로 최근 밝혀진

vapor TDI를 이용한 vapor TDI-HSA를 제조하여 사용하였다. Vapor TDI-HSA는 최근에 보고된 방법을 일부 변형하여 제조하였다.¹⁶⁾ 약술하면 특수하게 고안된 폐쇄회로 장치에서 Autostep monitor (GMD, Pittsburgh, Penn)로 조절하면서, 2, 4 및 2, 6 TDI가 80 : 20 비율로 배합된 TDI (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)를 이용하여 20~200 ppb 농도의 TDI vapor를 발생시켰다. 60-mm Petri dishes (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)에 0.5% HSA (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)을 넣은 후 TDI vapor에 노출시킨 후, 0.2 um 필터에 통과시켜 TDI-HSA를 제조하였다.

5. TDI-HSA에 대한 특이 IgG 및 IgE 항체 측정

Vapor TDI-HSA에 대한 특이 IgG 및 IgE 항체를 ELISA법으로 측정하였다.^{11,12)} 약술하면 carbonate 용액(pH 9.6)에 TDI-HSA를 적당한 농도로 희석한 다음 이를 96 well microtiter plate (Costar, Cambridge, MA)의 well에 넣어 4°C에서 18시간 동안 반응시켰다. Tween phosphate buffered saline (PBS-T)으로 3회 세척 후 5% bovine serum albumin (BSA)-PBS 350μL를 well에 넣어 비특이적인 단백질 결합을 차단하였다. 3회 세척 후 희석된 노출군 작업자 또는 대조군의 혈청(IgG 1 : 50 희석, IgE 1 : 2 희석)을 50μL씩 넣어 25°C에서 1시간 반응시키고 세척한 후, 1 : 2,000 v/v 희석된 alkaline phosphatase-conjugated anti-IgG (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO) 또는 1 : 1000 v/v 희석된 alkaline phosphatase-conjugated anti-IgE (KPL, USA) 50μL를 넣고 실온에서 1시간 반응시켰다. 세척 후 50μL의 substrate solution (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)으로 발색시킨 후, 405/450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이러한 방법으로 측정된 흡광도에서 TDI-HSA 대신 HSA만 microtiter plate에 넣고 동일한 실험을 진행하여 측정한 흡광도를 뺀 값을 TDI에 대한 특이 항체 반응으로 평가하였다. 동시에 시행한 건강 대조군 75명의 평균흡광도에 2배의 표준편차를 더하여 양성 반응의 cut-off 치를 산출하였으며, 그 이상인 경우 특이 항체 양성으로 정의하였다.

6. Cytokeratin에 대한 특이 항체 측정

노출군, 비노출군 및 건강 대조군을 대상으로 CK 8, 18, 19에 대한 자가 항체를 이전에 보고한 방법으로 측정하였다.¹²⁾ Sodium bicarbonate buffer (pH 9.5)에 CK 8, 18 및 19 단백을 각각 희석한 다음 이를 96 well microtiter plate (Costar, Cambridge, MA)의 well당 100 ng 씩 넣어 반응시킨 후 10% fetal bovine serum-PBS로 비특이적인 단백질 결합을 차단시켰다. 세척 후 1 : 200 희석된 대상 작업자 또는 대조군의 혈청을 50μL 씩 넣어 반응시키고 세척한 후, 1 : 2,000 v/v 희석된 biotinylated anti-human IgG (Sigma-Aldrich Co, St Louis,

MO) 50μL를 넣고 1시간 반응시켰다. 세척 후 1 : 1,000 희석된 streptavidin-peroxidase (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)를 넣어 반응시켰으며, 3,3',5,5'-tetramethyl benzidine 발색용액 (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)을 넣어 발색시킨 후 2.5N H₂SO₄ (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO)로 반응을 중단시킨 다음 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 건강 대조군 120명의 평균흡광도에 2배의 표준편차를 더한 값을 cut-off로 하여, 그 이상인 경우 특이 항체 양성으로 정의하였다.

7. 통계 분석

노출군, 비노출군 및 건강 대조군 사이, 그리고 유증상 노출군과 무증상 노출군 사이의 특이 항체 양성을 카이 제곱 검정을 이용하여 비교하였으며, 유증상 노출군과 무증상 노출군 사이의 특성은 카이 제곱 검정 및 Mann-Whitney U 검정을 이용하여 분석하였다. 통계는 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여하였으며, P값이 0.05 이하인 경우 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. TDI 노출 작업자의 특성

TDI에 직접 노출되는 작업에 종사하여 노출 코호트에 포함된 작업자는 170명으로 남자 122명(71.8%), 여자 48명(28.2%)이었다. 40대 연령이 52.4%로 가장 많았으며, 평균연령은 41.4±8.2세(최저 21세, 최고 57세)였다. TDI에 노출되는 작업에 종사한 기간은 10년 이상이 81명(47.6%)으로 가장 많았으며, 평균 작업기간은 11.7±7.9년(최저 3개월, 최고 30년)이었다.

2. TDI 노출 작업자에서 직업성천식의 현황

TDI 노출군 170명 중 11명(6.5%, 남자 6명, 여자 5명)이 설문조사에서 기관지천식을 시사하는 증상을 호소하였으며, 이들은 모두 증상의 작업관련성을 호소하였다. 11명의 유증상 작업자들에서 TDI 노출 작업을 시작하여 증상이 발생할 때까지의 작업기간은 3개월에서 17년까지 다양하였다. 한편 노출군에서 유증상군과 무증상군 사이의 연령, 성별, 작업기간 등의 의미 있는 차이는 없었다(Table 1). 11명의 유증상 노출 작업자를 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행한 결과, 7명에서 메타콜린 유발시험 양성반응을 보여 TDI 노출군의 4.1%에서 비특이적 기관지과민성이 양성이었다. 또한 유증상 노출군 11명 중 메타콜린 기관지유발시험 음성인 작업자 1명을 제외한 10명의 작업자를 대상으로 TDI 흡입 기관지유발시험을 시행한 결과, 1명에서 후기 천식 반응을 보여 TDI에 의한 직업성천식으로 확인할

Table 1. Characteristics of TDI-exposed workers according to the presence of asthmatic symptoms

	TDI-exposed workers		P value
	Symptomatic	Asymptomatic	
Sex (M/F)	6/5	116/43	NS
Age (year)*	45.6±4.1	40.8±9.0	NS
Work duration (year)*	11.0±7.6	11.8±8.0	NS
Positive rates of specific	(n=11)	(n=148)	
IgG to TDI-HSA conjugates	18.2%	9.5%	NS
IgE to TDI-HSA conjugates	9.1%	4.1%	NS
IgG to CK 8	0%	3.4%	NS
IgG to CK 18	0%	3.4%	NS
IgG to CK 19	9.1%	5.4%	NS

NS = not significant. *Age and Work duration are described as mean±S.D.

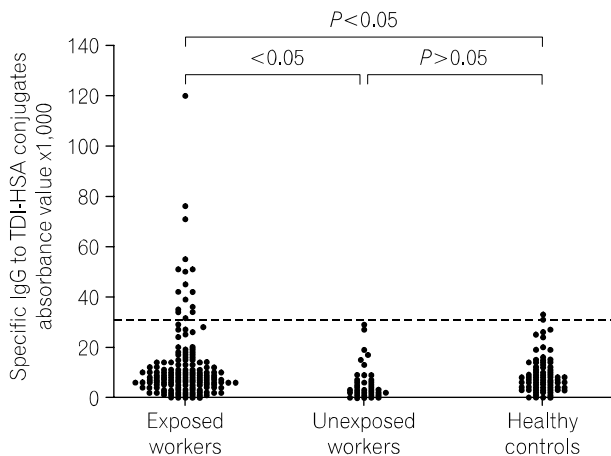


Fig. 1. Specific IgG binding to TDI-HSA conjugates in serum samples of exposed workers, unexposed workers, and healthy controls. Horizontal dotted line indicates the positive cut-off value of specific IgG to TDI-HSA conjugates, which were derived from mean+2×SD of the absorbance values of the healthy controls.

수 있었다. 따라서 TDI에 직접적으로 노출되는 작업에 종사하는 작업장 중 TDI에 의한 직업성천식의 유병률은 0.58%였다.

3. TDI-HSA에 대한 특이 IgG 및 IgE 측정

TDI 노출군 170명 중 혈청 확보가 충분한 159명, 비노출군 61명 중 혈청 확보가 충분한 38명 및 건강 대조군 75명에서 TDI-HSA에 대한 특이 IgG 및 IgE를 측정하였다. TDI-HSA 특이 IgG는 노출군(10.1%)에서 비노출군(0%) 및 건강 대조군(2.7%)에 비하여 의미 있게 높은 양성률을 보였으나 (각각 $P<0.05$), 비노출군과 건강 대조군 사이의 차이는 없

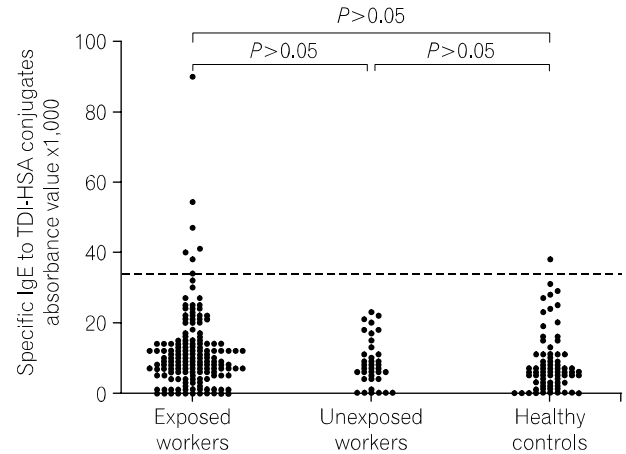


Fig. 2. Specific IgE binding to TDI-HSA conjugates in serum samples of exposed workers, unexposed workers, and healthy controls. Horizontal dotted line indicates the positive cut-off value of specific IgE to TDI-HSA conjugates.

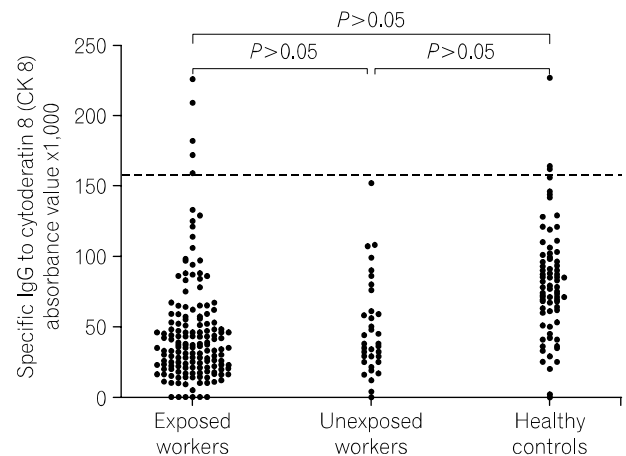


Fig. 3. Specific IgG level to cytotokeratin 8 in serum samples of exposed workers, unexposed workers, and healthy controls. Horizontal dotted line indicates the positive cut-off value of specific IgG to cytotokeratin 8.

었다(Fig. 1). 그러나 노출군 중 유증상 작업자 11명과 무증상 작업자 148명에서 TDI-HSA에 대한 특이 IgG 양성률은 18.2% 및 9.5%로 유증상 작업자에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

한편 TDI-HSA에 대한 특이 IgE의 양성률은 노출군(4.4%), 비노출군(0%), 및 건강 대조군(1.3%) 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않았으며(Fig. 2), 노출군 중 유증상군과 무증상군 사이에도 양성률의 차이는 없었다(Table 1).

4. Cytokeratin에 대한 특이 IgG 측정

CK 8에 대한 특이 IgG의 양성률은 노출군(3.2%), 비노출

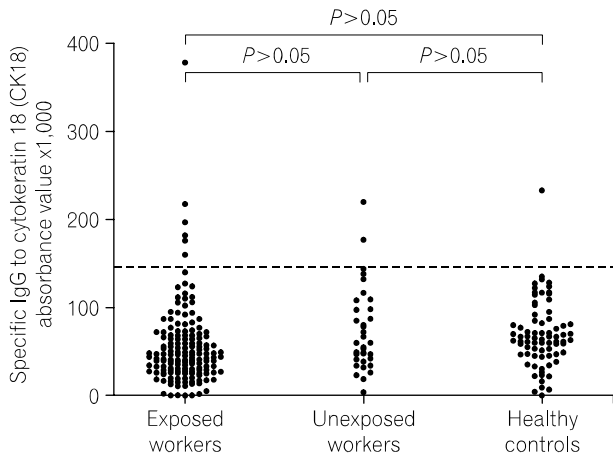


Fig. 4. Specific IgG level to cytokeratin 18 in serum samples of exposed workers, unexposed workers, and healthy controls. Horizontal dotted line indicates the positive cut-off value of specific IgG to cytokeratin 18.

군(0%) 및 건강 대조군(4.0%)로 세 군간의 의미 있는 차이가 없었다(Fig. 3). CK 18에 대한 IgG의 양성률도 노출군(3.2%), 비노출군(5.7%) 및 건강 대조군(1.4%) 사이의 차이가 없었으며, CK 19 특이 Ig도 노출군(5.7%), 비노출군(5.7%), 및 건강 대조군(2.7%)으로 차이가 없었다(Fig. 4, 5). 또한 노출군 중 유증상군과 무증상군 사이의 CK 8, 18 및 19에 대한 특이 IgG 양성률의 차이는 없었다(Table 1).

고 찰

직업성천식은 대표적인 직업성 폐질환의 하나로, 성인 천식환자의 3~5% 정도가 직업과 관련하여 천식이 발생하는 것으로 추정된다.^{1-3,17,18)} 우리나라에서 TDI에 노출되는 작업에 종사하는 작업자에서 TDI에 의한 직업성천식의 유병률은 2~13% 정도로 알려져 있다.⁴⁻⁶⁾ 또한 TDI에 노출되는 작업자에서 메타콜린 기관지유발시험에서 양성반응을 보여 기관지과민성이 있는 작업자는 3.6~21.6%로 보고되고 있다.⁴⁻⁶⁾ 반면 본 연구에서는 170명의 노출군 중 기관지과민성 양성은 7명(4.1%), 직업성천식으로 확인된 작업자는 1명(0.58%)이었다. 동일한 방법으로 수행되고 동일한 기준으로 평가한 연구가 아니라서 직접 비교하기는 어렵지만, 본 연구에서 기존의 보고보다 TDI에 의한 천식의 유병률이 낮게 나타난 것은 몇 가지 사항으로 설명할 수 있다. 먼저 작업환경의 개선, 보호 장구의 착용 등으로 근무 여건이 개선되어 이전보다는 낮은 농도의 TDI에 노출된 결과로 해석할 수 있다. 실제로 인천지역에서 TDI 노출 사업장에서 TDI 노출 농도를 측정된 결과를 살펴보면 노출 수준이 점차 감

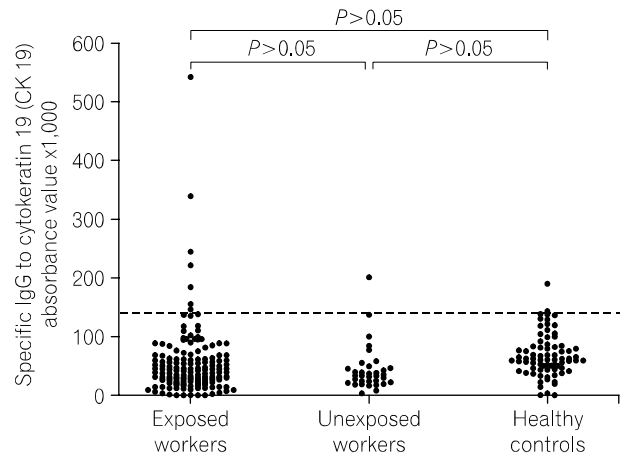


Fig. 5. Specific IgG level to cytokeratin 19 in serum samples of exposed workers, unexposed workers, and healthy controls. Horizontal dotted line indicates the positive cut-off value of specific IgG to cytokeratin 19.

소하는 것으로 나타났다.¹³⁾ 다음으로는 TDI에 노출되는 작업에 종사하다가 천식과 유사한 증상이 나타나 근무를 중단하거나 작업 전환을 하여 노출군에서는 비교적 건강한 작업자만 포함된 건강군로자 효과를 들 수 있다. 또한 본 연구에서는 천식 증상을 호소하는 작업자만 대상으로 메타콜린 및 TDI 유발시험을 시행하였기 때문에 실제로는 천식이 있으나 설문조사에서 증상 여부를 확실하게 밝히지 않은 작업자가 있을 가능성도 배제할 수 없어 천식의 유병률이 저평가되었을 가능성도 있다. 그리고 기관지과민성 양성이나 TDI 유발시험 음성인 작업자에서 호흡기 증상 및 기관지과민성에 TDI의 영향이 없다고 단정할 수는 없으며, 이에 대한 지속적인 추적조사가 필요하다.

TDI에 의하여 천식이 발생하는 기전이 현재 정확히 밝혀져 있지는 않으나 면역학적 및 비면역학적 반응이 모두 작용하며, 동일한 환경아래에서 천식이 발생된 경우에도 개인에 따라 IgE 매개 반응, IgG 매개 반응 또는 세포 매개 반응 등 다양한 기전이 관여한다.^{8,9)} TDI-HSA에 대한 특이 IgE의 항원 결정기는 환자마다 차이가 있을 만큼 다양하며,¹⁰⁾ 특히 IgG 반응은 IgE 반응보다 TDI-기관지유발시험 결과와 더 연관성이 커 TDI에 의한 천식 발생과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁰⁾ 또한 진단 당시 특이 IgG가 낮거나 IgE가 높은 경우 천식의 예후도 비교적 좋은 것으로 보고되는 등,¹¹⁾ TDI에 대한 IgG 또는 IgE 반응은 직업성천식의 발병 또는 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다. 그러나 이러한 연구는 대부분 TDI에 노출되어 직업성천식이 발생한 환자와 일반 천식환자, 또는 비노출 대조군 등 특정 집단간을 비교한 것이어서, TDI에 노출되는 동

일 집단에서 일정 시간대에 특이 항체의 존재 유무가 어떤 의미가 있는지는 명확하지 않다. 또한 TDI에 노출된 작업자에서 TDI에 대한 면역반응이 향후 천식이 발생할 위험요인으로 작용하는지, 그로 인하여 특이 항체 측정이 천식 발생의 예측 인자가 될 수 있는 지에 대하여는 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 TDI-HSA를 기존에 많이 보고된 liquid TDI-HSA를 이용하지 않고, TDI vapor를 발생시킨 후 이를 HSA와 반응시켜 제조한 접합체인 vapor TDI-HSA를 사용하였는데, 이는 HDI를 이용한 연구 결과 vapor 형태가 liquid 형태보다 민감도가 더 높고 생체 내 상황에 더 가까운 것으로 밝혀졌기 때문이다.¹⁶⁾ TDI에서도 vapor TDI-HSA가 liquid TDI-HSA보다 더 좋은 결과를 보이는 것으로 최근 밝혀졌는데 이에 대하여서는 다른 보고를 통하여 보다 상세히 설명할 계획이다. 한편 본 연구에서는 TDI 유발시험에서 양성 반응을 보여 TDI에 의한 천식으로 확인된 작업자가 1명밖에 없어 노출군을 환자와 노출 대조군으로 분류하지 못하고 유증상 작업자와 무증상 작업자로만 분류하여 비교하였다. 그 결과 TDI-HSA에 대한 특이 IgG가 비노출군 및 건강 대조군에 비하여 노출군에서 의미 있게 높았으나, 노출군 중 유증상 노출자와 무증상 노출자 사이의 차이는 없었다. 직업성천식에서 특이 IgG 반응은 고분자량 또는 저분자량에 관계없이 원인물질에 노출된 정도를 반영하는 지표로 알려져 있으며, 본 연구에서 나타난 TDI-HSA에 대한 특이 IgG 반응도 노출군에서만 의미 있게 높아 기존 연구와 동일하게 TDI에 대한 노출을 의미하고 있다고 해석할 수 있다.^{20,21)} 그러나 이전보고^{10,11)}에서와 같이 IgG 반응이 TDI 유발시험 또는 예후와 관련되었음을 확인할 수 없었는데, 이는 본 연구에서 TDI에 의한 천식 환자 수가 극히 적고 단면적인 연구라서 비교, 분석이 불가능하였기 때문이다. 이러한 단점은 추후 본 노출 코호트에 대한 전향적인 추적 관찰을 통하여 IgG 반응이 작업현장에서도 이런 의미가 있는지, 더 나아가 직업성천식 발생의 위험인자로 작용할 수 있는지를 평가할 수 있을 것으로 기대한다. 또한 최근에는 집먼지진드기나 꽃가루와 같은 흔한 흡입성 알레르겐에 의한 IgG 반응이 환자와 대조군 사이에 양적으로 다를 뿐만 아니라, 면역반응의 특이성 및 항체가 결합하는 항원결정기가 다른 것으로 보고되고 있어,^{22,23)} TDI 노출 후에 천식이 발생한 환자군과 무증상 노출군 사이, 그리고 환자 개인사이에 이러한 IgG 반응의 다양성이 있는 지에 대한 연구도 추후 필요할 것으로 판단된다.

한편 TDI-HSA에 대한 특이 IgE 반응은 노출군, 비노출군 및 건강 대조군 사이에 차이를 보이지 않았다. Isocyanate에 의한 천식 환자에서 특이 IgE 항체 양성률은 0~50%까지

다양하게 보고되고 있다.^{8-11,24,25)} TDI에 대한 IgE 반응이 직업성천식 환자의 예후와 관련이 있다는 보고가 있기는 하나,¹¹⁾ TDI 천식에서 IgE 반응이 병태생리에 어떤 영향을 끼치는지는 현재까지 명확하지 않은 상태이며, 본 연구에서도 노출군의 일부(4.4%)에서만 IgE가 측정되고 대조군과 차이가 없어 IgE의 임상적 의미를 추정하기에는 한계가 있었다.

비아토피성 및 스테로이드 의존성 중증 천식 환자에서 기관지점막 조직에 대한 자가항체가 측정되는 등, 기관지 천식의 병태생리에 자가면역 기전이 관여할 가능성이 계속 제시되고 있다.²⁶⁾ 최근에는 기관지상피세포의 미세섬유단백질인 CK 18이 비아토피성 천식 환자에서 자가항원으로 작용할 수 있음이 보고되었다.²⁷⁾ TDI 노출 후 기관지상피세포에서 CK 19 발현이 증가되고 TDI 천식군에서 알레르기성 천식이나 건강 대조군에 비하여 CK 19에 대한 특이 IgG 양성이 의미 있게 높다는 최근의 연구는, TDI 노출에 의하여 상피세포가 손상되고 그 결과 정상적인 구조단백질인 CK 19 등이 면역반응에 노출되어 자가 항원으로 작용할 수 있다는 가능성도 제시하고 있다.¹²⁾ 이에 본 연구에서는 TDI 노출에 의하여 CK에 대한 면역반응이 일어나는지 확인하기 위하여 주로 하부 기도에 분포하는 CK 8, 18 및 19에 대한 IgG 항체를 측정하였다. 그 결과 CK 8, 18 및 19에 대한 특이 IgG 항체 양성이 TDI 노출군과 비노출군 또는 건강 대조군 사이에 차이가 없어 TDI에 의한 자가 면역의 증거는 찾을 수 없었다. 이는 앞에서도 설명한 바와 같이 본 연구가 TDI에 의한 직업성천식 환자가 아니고 TDI에 노출된 작업자를 대상으로 CK에 대한 특이 항체를 측정하였으며, TDI 노출 작업자 중 TDI에 의한 천식환자는 1명밖에 확인되지 않는 등 연구 대상이 제한된 결과로 추정되며, 추후 전향적인 코호트 연구를 통하여 CK에 대한 면역반응의 의미를 보다 정확히 확인할 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로 본 연구는 인천지역에서 TDI에 직접 노출되는 작업에 종사하는 170명을 대상으로 천식의 유병상태 및 항체반응을 확인하였다. 그러나 본 연구에서 TDI 노출 작업자 전원을 대상으로 메타콜린 기관지유발시험이나 작업전, 후 최고호기유속 변동 측정 등을 하지 않고, 설문조사에서 증상을 호소하는 작업자만을 대상으로 유발시험을 했기 때문에 천식의 유병이 저평가되었을 가능성이 있다. 이는 본 연구의 일차 목적이 TDI 노출 작업자를 대상으로 노출 코호트를 구축하는 것으로, 연구자가 직접 작업장을 방문하여 설문조사를 시행하는 방법으로 진행하였기 때문에 전 작업자를 대상으로 작업장에서 메타콜린 유발시험 등을 시행할 수 없었으며 증상이 있는 작업자만 선별하여 추후 병원에서 유발시험을 할 수밖에 없었다. 그러나 이러한 제약에도 불구하고 현재의 우리나라 산업환경 및 TDI 노출 작

업의 특성을 고려해 볼 때 비교적 큰 규모의 노출 코호트를 구축하였다는 데서 큰 의미를 찾을 수 있다. 향후 전향적인 코호트 연구로 TDI 노출 작업자에서 직업성천식의 발생률을 확인하고, 천식 발병의 위험인자도 직접 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 코호트 연구는 또한 TDI에 의한 여러 면역반응과 천식의 발병기전과의 상관관계를 살펴보기에도 가장 좋은 모델로 생각된다. 그러나 코호트를 구축 후 유지하는 데 임상 의사, 산업의학 전문가, 역학 전문가, 환경 및 노동 관계 전문가 등의 다제간의 적극적인 협력이 필요하며 장기간 유지할 수 있는 체계적인 관리가 필요하며 이에 대한 적극적인 도움을 필요로 하고 있다.

결 론

인천지역에서 TDI에 직접 노출되는 작업에 종사하는 170명을 대상으로 설문조사, 메타콜린 및 TDI 기관지유발시험을 통하여 TDI에 의한 천식의 유병률의 추이를 관찰하였고 TDI에 대한 항체반응을 확인하였다. 그 결과 TDI 노출 작업자 중 기관지과민성 양성률이 4.1%였고 TDI에 의한 천식의 유병률은 0.58%로 기존의 보고에 비하여 감소하였다. TDI에 대한 특이 IgG는 노출군에서 의미 있게 높았으나, 특이 IgE 및 CK에 대한 IgG 반응의 차이는 없었다. 추후 전향적인 추적 관찰을 통하여 이러한 면역반응의 임상적 의의를 더 확인할 수 있을 것이며 아울러 TDI에 의한 천식의 발생 상태도 파악할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-28
- Hong CS. Occupational asthma. *Korean J Med* 1994;46:307-22
- Park HS. Occupational asthma. *Korean J Allergy* 1993;13:265-78
- Kim YY, Cho SH, Yoon HJ, Min KU, Paik DM, Chung KC. Isocyanate-induced occupational asthma in Korea. *Korean J Med* 1994;47:439-53
- Yang JS, Kang SK, Kim KS, Kim Y, Choi JK, Ahn YS, et al. Analysis of claimed cases as an occupational disease at Korea occupational safety and health agency from 1992 to 1999. *Korean J Occup Environ Med* 2000;12:292-301
- Park HS, Park JN, Kim JW, Kim SK. Clinical and immunological evaluation of isocyanate-exposed workers. *J Korean Med Sci* 1992;7:122-7
- Ott MG, Diller WF, Jolly AT. Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace: a discussion of exposure-response relationships. *Crit Rev Toxicol* 2003;33:1-59
- Park HS, Nahm DH. Isocyanate-induced occupational asthma: challenge and immunologic studies. *J Korean Med Sci* 1996;11:314-8
- Park HS, Cho SH, Hong CS, Kim YY. Isocyanate-induced occupational asthma in far-east Asia: pathogenesis to prognosis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:198-204
- Park HS, Kim HY, Nahm DH, Son JW, Kim YY. Specific IgG, but not specific IgE, antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate are associated with toluene diisocyanate bronchoprovocation test results. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:847-51
- Park HS, Lee SK, Kim HY, Nahm DH, Kim SS. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate: useful markers for predicting long-term prognosis in toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:551-5
- Choi JH, Nahm DH, Kim SH, Kim YS, Suh CH, Park HS, et al. Increased levels of IgG to cytokeratin 19 in sera of patients with toluene diisocyanate-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:293-8
- Kim HR, Kim CW, Hong YC, Chun HJ, Kim CN, Kim HS, et al. Prevalence of occupational asthma in TDI-exposed workers. *Korean J Occup Environ Med* 2004;16:191-9
- Lee SI, Shin MH, Lee HB, Lee JS, Son BK, Koh YY, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J Korean Med Sci* 2001;16:155-64
- Moon JS, Kim HR, Koh DH, Choi S, Kim HG, Kim CW, et al. Occupational asthma caused by unusual agents in workers exposed to highly asthmogenic agents. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:403-8
- Wisniewski AV, Stowe MH, Cartier A, Liu Q, Liu J, Chen L, et al. Isocyanate vapor-induced antigenicity of human albumin. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1178-84
- Draper A. Occupational asthma. *J Asthma* 2002;39:1-10
- Chae CH, Choi SW, Choi YH, Jin YW, Kim EA, Kang SK. The work-related cases among bronchial asthma diagnosed at a university hospital in Incheon. *Korean J Occup Environ Med* 1999;11:174-80
- Park HS, Kim HY, Lee SK, Kim SS, Nahm DH. Diverse profiles of specific IgE response to toluene diisocyanate (TDI)-human serum albumin conjugate in TDI-induced asthma patients. *J Korean Med Sci* 2001;16:57-61
- Platts-Mills TA, Longbottom J, Edwards J, Cockcroft A, Wilkins S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:505-15
- Lushniak BD, Reh CM, Bernstein DI, Gallagher JS. Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am J Ind Med* 1998;33:471-7
- Duchateau J, Michils A, Michel O, Baras L. Mite allergy is associated with a specific profile of IgG epitopes recognized on

- antigen p I of Dermatophagoides pteronyssinus. Clin Exp Allergy 1997;27:296-305
- 23) Michils A, Vervier I, Choufani G, Gossart B, Duchateau J. Relationship between allergic status and specificity of IgG antibody to inhaled allergens: the grass pollen model. Clin Exp Allergy 1999;29:832-9
- 24) Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzi H, Harris K, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;84: 507-14
- 25) Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:709-15
- 26) Lassalle P, Delneste Y, Gosset P, Gras-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. Eur J Immunol 1993;23:796-803
- 27) Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, Park HS, Yim H, Kang Y, et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial auto-antigen associated with nonallergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1536-9
-