

Phthalic Anhydride에 의한 직업성 천식 1예

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과¹, 응급의학과², 산업의학과³

최승원¹·안종준¹·정현철¹·홍은석²·이지호³·김양호³

A Case of Occupational Asthma Caused by Phthalic Anhydride

Seung Won Choi¹, Jong Joon Ahn¹, Hyun Chul Jung¹, Eun Seog Hong², Ji Ho Lee³ and Yangho Kim³

¹Departments of Internal Medicine, ²Emergency Medicine, ³Occupational and Environmental Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Acid anhydrides, such as phthalic anhydride (PA) or trimellitic anhydride, are low molecular weight reactive chemicals that has been widely used in the manufacture of plastics and paints. They have been reported to cause rhinitis, dermatitis, asthma, and hemorrhagic alveolitis. These adverse effects are a result of direct irritation to the mucosa or its ability to cause immune reaction. We report a 32-year-old man with PA induced asthma, confirmed by specific

inhalation challenge. He complained of recurrent chest tightness, sneezing, and dyspnea while at work. These symptoms develop 3 years after exposure to this chemical. Inhalation challenge with PA fume reproduced his symptoms and demonstrated an early asthmatic response. Specific IgE antibody against to PA was elevated. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:320-323)

Key words: Phthalic anhydride, Asthma, Occupational, Specific IgE

서론

산무수물(acid anhydride)은 에폭시와 알키드 수지 생산에 사용되어 플라스틱이나 페인트 제조에 광범위하게 이용되는 화학물이다. 이들 중 trimellitic anhydride와 phthalic anhydride (이하 PA) 및 maleic anhydride는 비염이나 천식, 출혈성 폐포염과 같은 호흡기 증상을 일으키는데, 이에 대한 병리기전은 명확히 규명되지 않았으나 점막의 자극이나 면역적 감작을 통해 발생하는 것으로 추정된다.¹⁻³⁾ 특히 환자의 일부에서 나타나는 피부 시험 양성 소견이나 특이 IgE 항체의 존재는 제1형 과민반응과 관련이 있음을 시사한다.^{4,5)}

PA에 의한 천식은 Kern⁶⁾이 알레르기 비염과 천식이 발생한 환자를 처음 보고한 이후, 유발시험을 통해 수 차례 보고되었다.^{1,7,8)} 반면 국내에서는 PA에 의한 후기 호흡 전신증후군(late respiratory systemic syndrome)과 산무수물의 일종인 methyltetrahydrophthalic anhydride에 의한 천식 증례가 보고된

바 있으나 그 외에는 없는 실정이다.^{9,10)}

저자들은 32세 남자에서 작업과 관련하여 3년 동안 PA에 반복적으로 노출된 후 천식이 발생한 증례를 보고한다. 환자는 PA에 노출된 후 기침과 재채기 및 호흡곤란의 증상을 호소했으며, PA를 이용한 기관지 유발검사에서 이러한 증상의 재현과 함께 조기 천식 반응을 보였다. 또한 혈액 내 PA에 대한 특이 IgE 항체가 검출되었고, PA에 노출된 후의 비특이적 기도과민성이 현저히 증가하는 소견을 보였다.

증례

환자: 32세 남자

주소: 호흡곤란, 재채기, 기침, 흉부 압박감

현병력: 평소 건강하던 환자는 2개월 전부터 상기 증상이 발생하여 내원하였다. 호흡곤란의 증상은 작업을 마친 저녁에 특히 심하게 나타났으며 휴일이나 작업이 없는 날에는 증상이 없거나 호전되었다가 업무에 복귀하면 재발하였다. 다른 병원에서 천식으로 진단 받은 후 증상이 있을 때마다 속효성 기관지확장제의 흡입을 권고 받고 치료하였으나 점차 증상이 악화되어 내원하였다.

과거력: 특이 사항은 없다.

사회력 및 직업력: 환자는 비흡연자로 PA를 제조하는 공

책임저자 : 최승원, 울산광역시 동구 전하동 290-3
울산대학교병원 내과, 우: 682-060
Tel: 052) 250-7029, Fax: 052) 251-8235
E-mail: choisw@uuh.ulsan.kr

접수: 2005년 7월 4일, 통과: 2005년 8월 8일

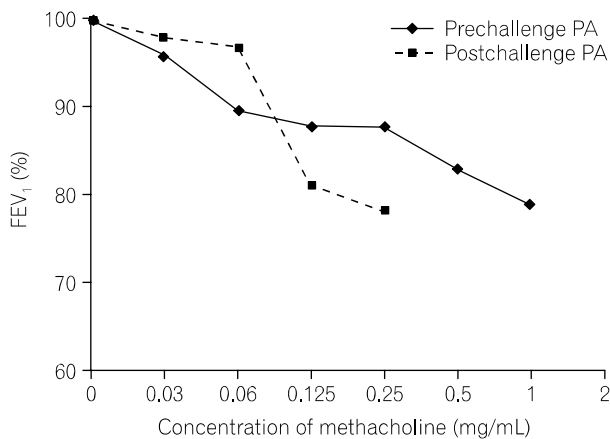


Fig. 1. Methacholine provocation test shows bronchial hyper-reactivity. Nonspecific bronchial responsiveness is increased after PA challenge (PC₂₀ before challenge; 1.0 mg/mL, 2 days after challenge; 0.25 mg/mL). PC₂₀; provocative concentration of methacholine causing a fall of 20% in FEV₁.

장에 3년간 근무하였었다. PA는 자동 공정에 의해 제조되었고 환자는 주로 제어실에서 근무하였으므로 통상적으로 PA에 노출되지는 않았으나, 일주일에 한 두 차례 반응기(reactor)에 있는 PA 표본을 채취할 때 일시적으로 높은 농도에 노출되곤 하였다.

진찰소견: 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 68/min, 호흡수 22/min, 체온 36.5°C이었으며 청진상 심잡음이 나 천명, 수포음은 들리지 않았고 복부 진찰은 정상이었다.

검사소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 256,000/ μ L, 백혈구 7,810/ μ L, 호산구 240/ μ L이었다. 흉부와 부비강 X-ray는 정상이고 기저 폐기능 검사에서 강제 폐활량(forced vital capacity, FVC) 4.48 L (예측치 104%), 초당 강제날숨 폐활량(forced expiratory volume in one second, FEV₁) 2.92 L (예측치 83%), 이산화탄소 확산능은 정상이었다. 혼한 항원 20종을 이용한 피부반응시험은 모두 음성이었으며, 혈중 총 IgE 97.5 IU/mL, RAST로 측정된 PA에 대한 특이 IgE 항체(K79)는 증가되어 있었다(score 3.0). 메타콜린 기관지 유발시험에서 기도 과민성을 보여 PC₂₀는 1.0 mg/mL이었다(Fig. 1). PA에 의한 천식 여부를 규명하기 위해 다음과 같이 PA 기관지 유발시험을 시행하였다. 즉, PA 결정체를 비커에 넣고 열을 가하면서 나오는 증기(fume)를 60초간 마시면서 노출 후 각각 1, 2, 10, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360분 경과 후 폐기능을 측정하였다. 그 이후에는 최대호기유속을 1시간 간격으로 24시간 동안 측정하였다. 그 결과 흡입 2분 후 FEV₁이 2.35 L에서 1.16 L로 감소하면서 극심한 호흡곤란과 기침, 재채기를 호소하였다. 속효성 기관지확장제를 흡입한 후 FEV₁은 빠르게 회복되었으며 최대호기유속 추적

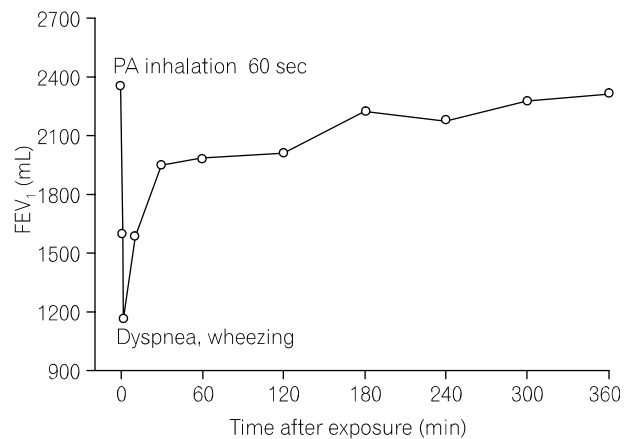


Fig. 2. Specific inhalation challenge with PA showed early asthmatic reaction with significant fall in FEV₁ (50%) at 2 minutes.

검사에서 후기천식 반응은 관찰되지 않았다(Fig. 2). PA 기관지 유발시험 2일 후 다시 시행한 메타콜린 유발시험에서는 PC₂₀가 0.25 mg/mL로 감소되어 기도 과민성이 더욱 증가된 소견을 보였다(Fig. 1).

치료 및 경과: 이상의 결과로 PA에 의한 천식으로 진단하였으며 PA에 노출을 피하기 위해 작업 전환을 권유하였고 천식 약제를 투약하였다. 이후 환자는 PA가 전혀 노출되지 않은 부서로 이동하였으며 2년이 경과한 현재에는 운동이나 냉기 노출 및 상기도 감염 후에 가벼운 호흡곤란이 있는 것 외에는 별 증상없이 지내고 있다.

고 찰

본 증례는 작업 과정 중 PA에 반복되어 노출된 근로자에게 발생한 직업성 천식의 증례이다. 직업성 천식은 작업 환경과 관련되어 발생하는 기도수축 및 기도과민성을 의미하며,¹¹⁾ 본 증례에서도 직업성 천식의 특징인 작업과의 관련성, 잠복기의 존재, 작업을 마칠 때나 저녁에 증상이 심하고, 유발 검사에서 조기 천식 반응을 보이며, 원인 물질에 노출된 후 비특이적 기도과민성이 증가하는 등의 소견을 보이고 있다.

산무수물의 일종인 PA는 융점이 120°C인 비늘형태의 결정체로 1939년 Kern²⁾이 비염과 천식이 발생한 환자를 처음으로 보고하면서 직업성 천식의 원인 물질로 알려졌는데 천식을 일으키는 대기 중 PA 농도는 0.3~15 mg/m²이며 본 증례와 같이 간헐적으로 고농도에 노출되면 위험성이 더욱 커진다. 대규모의 코호트 연구에 따르면 산무수물에 노출된 작업자의 9%에서 작업과 관련된 호흡기 증상을 보이며¹²⁾ PA 분진에 다량 노출된 근로자의 14%에서 천식 증상이 보

고된 바 있다.³⁾ 이에 비해 국내에서 시행된 역학 연구에서는 PA에 노출된 근로자에서 비염의 빈도는 68.9%로 높았으나 천식은 6.7%로 대조군과 차이를 보이지 않았는데, 이러한 결과는 천식의 진단이 유발검사가 아닌 병력 청취로 이루어진 점과 PA 노출 정도의 차이에 의한 것으로 판단된다.¹³⁾

PA가 천식을 일으키는 기전에 대해서는 명확하게 규명되지는 않았으나 다른 저분자 물질과 마찬가지로 PA가 합텐으로 작용하여 혈액 내 단백질과 결합하여 항원을 구성한 후 면역 반응을 유도하는 것과 PA 자체의 점막 자극성에 의한 것으로 추정한다. PA에 노출된 환자의 혈액 내에서 PA protein conjugate에 대한 특이 항체가 검출되는데, Maccia 등¹⁴⁾은 PA에 의한 천식 환자의 혈액에서 PA bovine albumin conjugate에 대한 IgE항체를 RAST를 통해 증명한 바 있으며, 본 환자에서도 PA에 대한 특이 IgE항체의 농도 증가를 확인하였다. 또한 본 증례에서는 천식과 함께 비루와 재채기 같은 비염의 증상을 보였는데 이러한 소견들은 환자의 천식이 제1형 과민반응에 기인하는 것을 추측할 수 있다.

직업성 천식의 진단은 자세한 병력 청취와 함께 직업력 조사가 필수적이며 특히 작업의 종류와 취급 물질, 작업 공정에 대한 면밀한 검토가 필요하다. 만일 호흡기 증상이 작업 중에 심하고 휴일이나 휴가 중에 호전이 된다면 직업성 천식의 가능성이 있다. 이에 더하여 가역성 기도폐쇄를 객관적으로 증명하는 것이 필요한데 이를 위해서는 원인 물질을 이용한 유발검사가 기본이다. 그 밖에 보조적인 검사로 원인 물질을 이용한 피부시험이나 RAST는 감작 여부를 확인할 수 있다. 일단 진단이 내려진 후에는 환자는 원인 물질을 철저히 피하는 것이 중요하다. 원인 물질을 완전히 피한 후에 증상이 소실될 뿐 아니라 특이 IgE도 감소된다는 것이 보고되었으나¹⁵⁾ 실제로 약 반 수의 직업성 천식 환자는 작업장을 떠난 후에도 증상이 지속된다.¹¹⁾ 직업성 천식의 예후를 결정하는 요소는 원인 물질의 노출 기간, 진단 당시 천식의 중증도 및 기도 과민성 정도 등이며 특히 원인 물질의 회피가 늦어지는 것이 불완전하게 회복되는 가장 중요한 요인이다.

직업성 천식의 진단이나 치료뿐 아니라 예방 역시 중요한 문제이며 특히 고위험군 환자에 대한 특별 관리가 필요하다. 최근 여러 역학 조사에서 높은 감수성을 가진 환자를 예측하는 위험 요소를 측정하는 연구가 이루어졌는데 이에 따르면 흡연이나 아토피, 특정 HLA 일배체형(haplotype)이 가능한 위험 인자로 거론된 바 있으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 개별적 원인 물질에 대한 고위험군을 선별하는 연구는 더욱 진행되어야 할 것이다.

결 론

작업과 관련하여 반복적인 호흡곤란과 흉부 압박감, 천명을 보였던 32세 화학공장 근로자에서 유발시험을 통해 PA에 의한 천식을 진단하였으며 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Chester EH, Schwartz HJ, Payne CB Jr, Greenstein S. Phthalic anhydride asthma. Clin Allergy 1977;7:15-20
- 2) Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PF, Kavich D, Collins MJ, Grammer L, et al. A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. Allergy Proc 1992;13:193-8
- 3) Nielsen J, Welinder H, Schutz A, Skerfving S. Specific serum antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. J Allergy Clin Immunol 1988;82:126-33
- 4) Griffin P, Allan L, Beckett P, Elms J, Curran AD. The development of an antibody to trimellitic anhydride. Clin Exp Allergy 2001;31:453-7
- 5) Grammer L, Shaughnessy MA, Kenamore BD. Utility of antibody in identifying individuals who have or will develop anhydride induced respiratory disease. Chest 1998;114:1199-202
- 6) Kern RA. Asthma and allergic rhinitis due to sensitization to phthalic anhydride. Report of a case. J Allergy 1939;10:164-8
- 7) Nielsen J, Bensryd I, Almquist H, Dahlqvist M, Welinder H, Alexandersson R, et al. Serum IgE and lung function in workers exposed to phthalic anhydride. Int Arch Occup Environ Health 1991;63:199-204
- 8) Wernfors M, Nielson J, Schutz A, Skerfving S. Phthalic anhydride induced occupational asthma. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986;79:77-82
- 9) Park HS, Suh HS, Kim JW, Kim SK. A case of occupational asthma caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. Korean J Allergy 1991;11:584-7
- 10) Park HS, Yoo NS, Cho DI, Kim JW, Kim SK. Late respiratory systemic syndrome due to phthalic anhydride; a case report. J Koran Med Assoc 1991;34:785-9
- 11) Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. N Engl J Med 1995;333:107-12
- 12) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for sensitization and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. Occup Environ Med 1998;55:684-91
- 13) Lim HS, Kim SK, Kim KS. Prevalence of allergic diseases of workers exposed to phthalic anhydride. Korean J Occup Environ Med 1998;10:493-504

- 14) Maccia CA, Bernstein IL, Emmett EA, Brooks SM. In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:701-4
 - 15) Grammer LC, Shaughnessy MA, Hogan MB, Lowenthal M, Yarnold PR, Watkins DM, et al. Study of employees with anhydride induced respiratory disease after removal from exposure. *J Occup Environ Med* 1995;37:820-5
 - 16) Zeiss CR. Advances in acid anhydride induced occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:89-92
 - 17) Taylor AN. Role of human leukocyte antigen phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:157-61
 - 18) Taylor AJ. HLA phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:24-7
-