천식 및 알레르기 제 26 권 제 4 호
Vol. 26, No. 4, Dec., 2006

□증 례□

자동차 천정 성형 공장에서 발생한 Methylenediphenyl Isocyanate에 의한 직업성 천식 2예

단국대학교 의과대학 내과학교실, 산업의학과교실[1]

양주연 · 정인국 · 임상수 · 홍구현 · 신재민 · 노상철[1] · 김윤섭 · 박재석 · 지영구

Two Cases of Methylenediphenyl Isocyanate-induced Asthma Developed in the Molding Lining of Automobile Industry

Ju Yeon Yang, In Kook Jeong, Sang Su Lim, Gu Hyun Hong, Jae Min Shin, Sang Chul Rho[1], Youn Seup Kim, Jae Seuk Park and Young Koo Jee

Departments of Internal Medicine, [1]Environmental Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Since isocyanate-induced occupational asthma (OA) was first reported about 50 years ago, the first case of methylenediphenyl isocyanate (MDI)-induced OA was reported in 1973. Although toluene diisocyanate (TDI)-induced OA is the most common OA, MDI-induced asthma has been very rarely reported in Korea. Here we report two cases of MDI-induced OA developed in the molding lining of automobile industry. Two patients who had worked at the molding lining using MDI for several years presented with cough and dyspnea. The metacholine bronchial provocation tests of two patients were positive (PC_{20} : 1.51 mg/mL and PC_{20} : 1.28 mg/mL, respectively). The bronchial provocation tests with MDI showed early response. MDI aerosol was generated by heating MDI to 100°C with heat block. Skin prick tests were all negative to common inhalent allergens and MDI. The level of serum total IgE was within the normal range. They are now well-controlled state with persistent medication and changes of working place in the same company. **(Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:314-317)**

Key words: Methylenediphenyl isocyanate, Occupational asthma

서 론

작업 공정 과정 중 화학 물질을 반복적으로 흡입하게 되는 경우 직업성 천식이 발생할 수 있다. 문헌에 따르면 50년 전에 처음으로 isocyanate에 의한 천식이 보고되었고, 미국의 경우 1973년에 MDI (methylenediphenyl isocyanate)에 의한 천식 또한 보고되었다. 우리나라에서 TDI (toluene diisocyanate)에 의한 직업성 천식은 흔히 보고되고 있지만 MDI에 의한 천식은 보고가 드물다.[1)]

MDI는 카페트 공정이나 천정 성형공정 뿐만 아니라 우레탄 중합체를 만드는 대부분의 공정에서 발포제로 널리 사용되고 있어,[2)] 국내에서도 실제로는 MDI에 의한 천식이 많이 있을 가능성이 크다. MDI는 상온에서 고체상태로 있다가 가열되면 가스상태로 변하게 되는데 이를 반복적으로 흡입하는 경우 천식이 유발된다.[3)] MDI를 사용하는 목재가공 공장에서 노출 가능성이 높은 직원 56명을 대상으로 한 검진에서 15명이 처음으로 직업성 천식으로 진단된 경우가 있다.[4)] 뿐만 아니라, 캐스트를 다루는 간호사나 냉장고를 재활용하는 업장의 인부 등 MDI를 다루는 모든 작업장에서 직업성 천식이 보고되고 있다.[3,5)] 작업장에서의 농도, 노출된 횟수와 기간, 그리고 1회 노출 시간에 따라 천식으로의 이환 정도가 다르게 나타난다. 그밖에 MDI는 과민성 폐렴을 일으킬 수도 있으며, 쥐 실험에서는 MDI에 의한 발암가능성까지 제시되고 있다.[6)]

MDI는 저분자량 알레르겐으로, 이로 인한 직업성 천식의 발생에는 면역학적 요인과 비면역학적 요인 모두 관여할 가능할 가능성이 있으며 면역학적 요인의 비중이 더 크지만 정확한 면역학적 기전에 대해서는 알려져 있지 않다.[7)] 저자 등은 자동차 천정 성형 공장에서 발생한 MDI에 의한 천식 2예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

이 논문은 2005년 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.
책임저자 : 지영구, 충남 천안시 안서동 산 16-5번지
단국대학교 의과대학 내과학교실, 우: 330-714
E-mail: ykjee@dankook.ac.kr
Tel: 041) 550-3923, Fax: 041) 556-3256
접수: 2006년 8월 12일, 통과: 2006년 11월 22일

증 례

증례 1

주 소: 1년 전부터 발생한 기침 및 호흡곤란

현병력: 41세 남자가 1년 전부터 야간에 심해지는 기침과 호흡곤란으로 왔다. 환자는 직업력상 2년 동안 MDI를 발포제로 사용하는 자동차 천정 성형 공장의 카페트 몰딩 라인에서 하루 10시간 이상 일해 왔다. 카페트 몰딩 라인은 원재료를 오븐에서 예열하는 과정, 매트 성형 프레스과정, 그리고 발포과정을 거친다. 환자는 카페트 라인 중 MDI로 발포하는 과정에서 일하고 있었다.

과거력 및 사회력: 당뇨, 고혈압, 폐결핵, 간염, 약물 알레르기를 포함한 알레르기 질환 등의 병력은 없었다. 음주나 흡연은 하지 않았다.

가족력: 특이 소견은 없었다.

이학적 소견: 급성 병색이었고 혈압 130/80 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.7°C였으며 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 천명음은 들리지 않았으며, 기타 특이사항은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 6,330/mm^3 (호중구 65%, 림프구 29%, 호산구3.4%), 혈색소 14.9 g/dL, 헤마토크릿 47.3%, 혈소판 331,000/mm^3이었다. 생화학검사와 혈액응고검사 및 요 검사는 정상이었다. 혈청 총 IgE는 31.0 kU/L였고 단순 흉부 방사선 사진은 정상이었다. 방문당시 시행한 폐기능 검사상에서 FEV_1 2.52 L (예측치의 73.1%), FVC 3.79 L (예측치의 91.9%)였다. 메타콜린 기관지 유발시험에서 PC_{20}는 1.51 mg/mL로 양성이었다.

피부단자시험: 흔한 흡입 알레르겐 50종과 MDI로 시행한 피부단자시험은 모두 음성이었다. MDI 피부단자시험은 공장에서 사용하는 원액 MDI를 glycerol로 1 : 10 희석한 것과 원액을 이용하였다.

MDI 기관지 유발검사: MDI를 사용하는 공정에서 2년간 일해 온 직업력과 최근 1년간의 지속적인 천식증상 등의 병력 및 검사실 소견을 고려하였을 때 MDI에 의한 직업성 천식이 의심되어 MDI를 이용한 기관지유발검사를 시행하였다. 첫째 날 생리식염수, 둘째 날 MDI 항원을 각각 10분간 흡입시킨 후 8시간 동안 폐기능을 측정하였다. TDI와는 달리 MDI는 실온에서 가스발생에 의한 자극이 전혀 없기 때문에 실제 작업장에서와 비슷한 환경을 만들기 위해서 실험실에서 사용하는 가열기를 이용하여 MDI를 100°C로 가열시킨 후 발생하는 가스를 흡입하도록 하였다(Fig. 1). MDI를 흡입한 10분 후에 FEV_1이 기저치에 비해 23%감소를 보



Fig. 1. Bronchial provocation test by inhalation of heated MDI. MDI allocated in 20 eppendorf tube (1 mL in each tube) was heated to 100°C in a heat block. Heated MDI was inhaled for 10 min in a closed room.

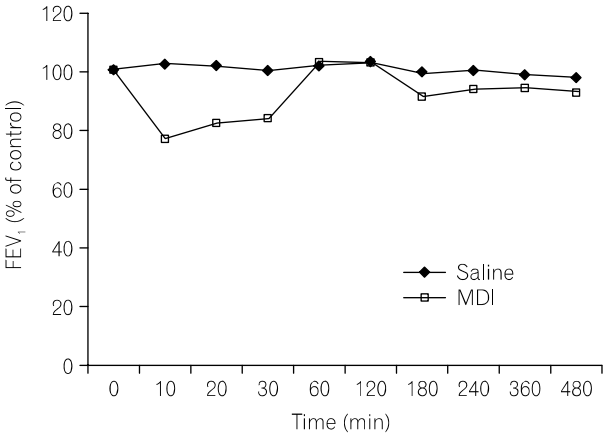


Fig. 2. Result of bronchial provocation tests with MDI (case 1).

이는 조기 천식반응을 보여(Fig. 2) MDI에 의한 천식으로 진단하였다.

치료경과: 환자에게 MDI가 천식의 원인임을 설명하고 회피할 것을 권유하여 작업부서를 전환하였으며, 약물요법으로 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 규칙적으로 사용하도록 하였다. 2년이 지난 후에 다시 시행한 메타콜린 검사에서는 PC_{20}가 2.12 mg/mL로 여전히 기도과민반응이 있었으나 규칙적인 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제 사용으로 증상조절이 잘 되고 있다.

증례 2

주 소: 6개월 전부터 발생한 기침 및 호흡곤란

현병력: 45세 여자가 6개월 전부터 시작된 기침과 호흡곤

란으로 왔다. 환자는 4년 동안 MDI를 발포제로 사용하는 자동차 천정 성형 공장의 천정 몰딩 라인에서 하루 10시간 이상 일해 왔다. 천정 몰딩 라인은 부자재로 발포하는 과정, 성형프레스과정 및 스트리밍 프레스과정을 거친다. 환자는 천정 몰딩 라인 중 MDI를 이용한 발포과정에서 일하고 있었다.

과거력 및 사회력: 당뇨, 고혈압, 폐결핵, 간염, 약물 알레르기를 포함한 알레르기 질환 등의 병력은 없었다. 음주나 흡연은 하지 않았다.

가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 혈압 130/80 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.7°C였다. 흉부 청진에서 천명음은 들리지 않았으며, 기타 특이사항은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 5,480/mm^3 (호중구 63%, 림프구 23%, 호산구4.6%), 혈색소 13.6 g/dL, 헤마토크릿 43.7% 혈소판 $287\times10^3/mm^3$이었다. 생화학검사와 혈액 응고검사 및 요 검사는 정상이었다. 총 IgE는 159.0 kU/L이었고 단순 흉부 방사선 사진에서 특이사항은 없었다. 방문 당시 시행한 폐기능 검사에서 FEV_1 2.28 L (예측치의 101%), FVC 2.85 L (예측치의 107%)였다. 메타콜린 기관지 유발시험에서 PC_{20}는 1.28 mg/mL로 양성이었다.

피부단자시험: 흔한 흡입 알레르겐 50종과 MDI로 시행한 피부단자시험은 모두 음성이었다.

MDI 기관지 유발검사: MDI를 사용하는 공정에서 4년간 일해 온 직업력과 최근 1년간의 지속적인 천식증상 등의 병력 및 검사실 소견을 고려하였을 때 MDI에 의한 직업성 천식이 의심되어 MDI를 이용한 유발검사를 시행하였다. MDI 흡입 30분 후에 FEV_1이 25% 감소를 보이는 조기 천식반응을 보여(Fig. 3) MDI에 의한 천식으로 진단하였다.

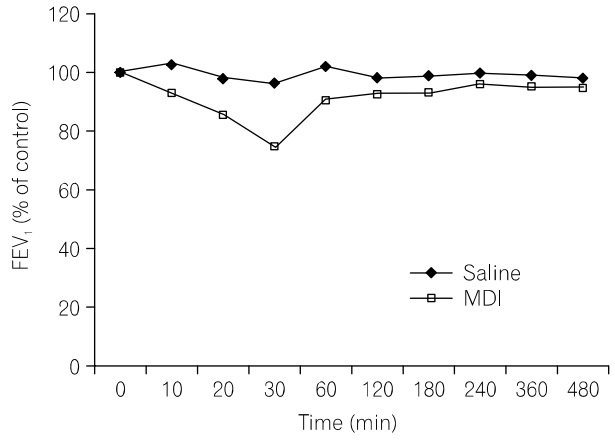


Fig. 3. Result of bronchial provocation tests with MDI (case 2).

치료경과: 작업부서를 전환하도록 하였으며, 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 규칙적으로 사용하도록 하였다. 현재 약물 사용 중으로 간헐적인 호흡곤란 등 천식 증상이 있으나 정상 폐기능을 유지하고 있으며, 추적 메타콜린 검사는 아직 시행하지 않았다.

고 찰

본 증례들은 MDI를 이용하는 작업과 관련되어 천식증상이 발생 및 악화되는 전형적인 병력과 MDI를 이용한 기관지 유발검사에서 조기 천식반응을 보였던 MDI에 의한 직업성 천식 환자들이다. 환자들이 일을 하던 작업장에는 MDI에 노출되는 환경이 같은 동료들이 있는데 이들 중에서도 MDI에 의한 천식이 있을 가능성이 있기 때문에 역학조사 등이 필요할 것으로 생각한다.

MDI를 포함한 isocyanate들은 저분자량의 화학물질로 폴리우레탄(polyurethane)과 폴리유레아(polyurea) 등의 우레탄 중합체(polymer)들을 만드는 데 이용된다. 다양한 isocyanate의 중합체들은 여러 형태의 기포제, 코팅제, 석고 탄성중합체, 살충제, 페인트, 니스, 그리고 밀폐제와 접착제 등에 이용되기도 하는데, MDI는 여러 반응성 isocyanate 중에서 널리 쓰이는 화학물질이다.[2)]

Isocyanate는 아민(amine)들 혹은 포스겐(phosgene)을 포함한 아민의 염산염(hydrochloride)들의 반응으로 만들어진다. 현재까지는 TDI가 폴리우레탄 작업 공정 등에서 일하는 노동자들 사이에서 천식을 유발하는 가장 중요하고 흔한 물질로서 알려져 있고 노출된 노동자의 5% 이상에서 천식이 발생한다고 알려졌으나, MDI에 의한 직업성 천식도 전 세계적으로 증가하고 있다. MDI는 낮은 증기압과 실온에서는 휘발성이 없지만 높은 증기압과 열이 가해지면 휘발성을 나타내며, 이러한 특성 때문에 기도 자극, 기도 과민성, 과민성 폐장염, 그리고 직업성 천식 등을 유발하고, TDI보다 훨씬 더 강력한 기도 과민성을 유발하기 때문에 TDI보다 더욱 위험한 직업성 화학물질로 인식되고 있다.[2)]

직업성 천식은 면역학적 혹은 독성 자극(toxic irritation)과 같은 비면역학적 기전에 의해 발생하며, isocyanate의 경우 면역학적 기전에 의해 주로 발생한다. 일회성 고농도 독성 자극 후에 발생하는 비면역학적인 자극성 천식(irritant-induced asthma), 혹은 반응성 기도 장애 증후군 (reactive airway dysfunction syndrome, RADS)은 작업 공정을 바꿀 필요 없이 자극 물질의 노출 농도를 낮추면 되지만, 면역학적 기전에 의한 직업성 천식의 경우 작업의 위치 혹은 직업 자체를 바꾸어야 재발되지 않기 때문에 중요한 차이점을 가진다. 면역

학적 기전에 의한 직업성 천식의 경우 증상의 지속적인 악화, 작업과 증상 발생의 관련성, 객담 내 호산구 증가 등의 특징을 보인다.[7] 그러나 비특징적인 기관지 과민성이 지속적으로 증가되어 있는 경우 작업과 증상 발생과의 관계가 명확하지 않을 수도 있다.

MDI에 의한 직업성 천식의 위험 인자로는 나이, 아토피, 흡연, 유전적인 감수성, 총 노출 기간, 노출 횟수, 1회 노출 시간, 노출농도 등이 고려되고 있으며, 다원적 질환으로 생각된다.[8] 쥐 실험모델에서는 1회 노출보다 반복노출이 유병률이나 합병증을 더 증가시킨다고 한다.[9]

MDI에 의한 천식의 기전이 구체적으로 밝혀지지는 않았지만, 직업성 천식으로 진단된 환자의 폐 생검에서 세포독성 T림프구가 증가되어 있어 세포 매개성 반응이 관여할 것이란 보고가 있으며, 동물 실험의 결과에 의하면 CD4, CD8 T림프구가 모두 관여한다.[10] MDI에 의한 면역은 IgE-매개형인 즉시형과 세포성 면역형인 지연형이 모두 관여할 가능성이 크다.[11,12] 본 증례들의 경우 MDI에 대한 피부반응은 음성이었는데 MDI에 대한 특이 IgE를 측정하지는 못하였기 때문에 천식발작의 기전이 IgE 매개성인지를 단정지을 수는 없다. 추후 작업장에 대한 역학조사 등 실태조사가 가능하다면 작업환경에 대한 조사 외에도 MDI에 대한 특이 IgE 측정 등을 통해 MDI에 의한 천식발병에 대한 기전연구가 있어야 할 것이다.

MDI에 의한 OA의 경우 원인 물질에 대한 작업장 검사 후 노출을 회피하는 것이 우선이다. 예후는 노출기간이 짧고 isocyanate에 대한 IgE 항체가 양성일 때 좋다는 보고가 있다.[13] 본 증례들의 경우 환자들이 직장근무를 계속하기를 원하였기 때문에 부서전환만 하였는데 MDI 노출에서 완전히 자유롭지 못하였고 증상조절을 위해 지속적으로 약물을 사용하여야 했다.

향후 국내 MDI를 사용하는 작업장의 실태와 이와 관련한 직업성 천식 환자의 발생정도 등에 대한 대규모 연구 및 MDI에 의한 천식 발생의 기전에 대한 연구 등이 시급하다고 생각한다.

결 론

저자들은 자동차 천정 성형 공장의 MDI를 취급하는 공정 작업장에서 발생한 MDI에 의한 천식 2예를 전형적인 병력, 직업력, 그리고 MDI 기관지 유발검사 등을 통해 진단하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Lofgren DJ, Walley TL, Peters PM, Weis ML. MDI exposure for spray-on truck bed lining. Appl Occup Environ Hyg 2003; 18:772-9
2) Jang AS, Choi IS, Koh YI, Moon JD, Lee KJ. Increase in airway hyperresponsiveness among workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate compared to workers exposed to toluene diisocyanate at a petrochemical plant in Korea. Am J Ind Med 2000; 37:663-7
3) Donelly R, Buick JB, Macmahon J. Occupational asthma after exposure to plaster casts containing methylene diphenyl diisocyanate. Occup Med 2003;53:432-4
4) Petsonk EL, Wang ML, Lewis DM, Siegel PD, Husberg BJ. Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. Chest 2000;118:1183-93
5) Morimatsu Y, Akiyoshi H, Tajiri M, Hiari R, Aizawa H. A case of hypersensitivity pneumonitis showing acute respiratory distress syndrome due to exposure to dust containing diphenylmethane diisocyanate. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2004;42:502-8
6) Bolognesi C, Baur X, Marczynski B, Norppa H, Sepai O, Sabbioni G. Carcinogenic risk of toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate: epidemiological and experimental evidence. Crit Rev Toxico 2001;31:737-72
7) Perfetti L, Brame B, Ferrari M, Moscato G. Occupational Asthma (OA) with sensitization to diphenylmethane diisocyanate (MDI) presenting at the onset like a reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Am J Ind Med 2003;44:325-8
8) Pauluhn J, Thiel A, Emura M, Mohr U. Respiratory sensitization to diphenyl methane diisocyanate in guinea pigs. Toxico Sci 2000; 56:105-13
9) Kilgour JD, Rattray NJ, Foster J, Soames A, Hext PM. Pulmonary response and recovery following single and repeated inhalation exposure of rats to polymeric methylene diphenyl diisocyanate aerosols. J Appl Toxicol 2002;22:371-85
10) Johnson J, Matheson JM, Luster MI. Animal models for diisocyanate asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:105-10
11) Nosko M, Altunkova I, Baltadjieva D, Liapin M, Bocheva S, Tranev M. Immue mechanism of the occupational sensitization with methylene dyphenyl diisocyanate. Cent Eur Public Health 1998;6:199-201
12) Zammit-tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-yeung M. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundary workers. Am Rev Respir Dis 1983;128:226-30
13) Piirila PL, Nordman H, Keskinen R, Luukkonen R, Salo SP, Tuomi TO, et al. Long-term follow up of hexamethylene diisocyanate, diphenylmethane diisocyanate, and toluene diisocyanate-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:516-22