

Isocyanate에 의한 직업성천식 환자에서 흡입성 항원에 대한 신감작의 발생률 및 예후에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

박한정·김현아·허규영·예영민·서창희·남동호·박해심

Prevalence and Clinical Significance of New Sensitization to Inhalant Allergens in Toluene Diisocyanate-induced Asthmatic Patients

Han-Jung Park, Hyun-Ah Kim, Gyu-Young Hur, Young-Min Ye, Chang-Hee Suh, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: It has been reported that half of toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma patients had persistent asthmatic symptoms even after complete avoidance. We hypothesized that new sensitization to common inhalant allergens may contribute to persistent and aggravation of asthmatic symptoms.

Objective: The aim of this study is to investigate the prevalence and clinical significance of new sensitization to common inhalant allergens in patients with TDI-induced asthma.

Method: Thirty-six TDI-induced asthma patients who had been followed up for more than three years were enrolled. They were classified into two groups, newly-sensitized and not-sensitized groups, according to the results of the skin-prick test and serum specific IgE antibodies to common inhalant allergens monitored every year. The clinical features, drug requirements for systemic steroids, and airway hyperresponsiveness were compared between the two groups.

Result: Thirteen (36.1%) of 36 patients with TDI-asthma developed new sensitization to common inhalant allergens during the follow-up periods. The mean onset time were 4.93 ± 2.49 years. The prevalence of atopic status and allergic rhinitis tended to be higher in the newly sensitized group. The duration of asthmatic symptoms before the diagnosis was significantly longer in the newly sensitized group ($P < 0.05$). The drug requirements for systemic steroids tended to increase after the new sensitization in the newly sensitized group.

Conclusion: The development of new sensitization to common inhalant allergen in TDI-asthma may be associated with chronic persistent asthmatic symptoms. New sensitization to common inhalant allergens should be monitored regularly in TDI-induced asthmatic patients. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:213-218)

Key words: Toluene diisocyanate (TDI), New sensitization, Prognosis

서 론

Isocyanate는 폴리우레탄 형성에 사용되는 화학물질로 고무, 약기의 도장제, 접착제, 팽택제로 널리 사용되고 있다. 국내에서는 isocyanate 화학물 중 toluene diisocyanate (TDI)가 직업성천식과 관련성이 높으며 TDI에 의한 직업성천식의 유병률은 2~13% 정도로 보고되고 있다.¹⁻³⁾

본 연구는 보건복지부의 지원에 의해 이루어짐 (A050571).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 우: 442-821

Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2006년 6월 13일, 통과: 2006년 9월 3일

흡입성 항원에 노출됨에 따라 관찰될 수 있는 신감작에 대한 보고로는, 소아 알레르기성 천식 환자에서 연령이 증가함에 따라 아토피의 성향이 단일 감작에서 다감작으로 진행하는데 대한 여러 보고가 있으며,^{4,5)} 실험실 동물, 라텍스, 밀가루 등의 직업성 항원에 대하여 감작된 군에서 감작되지 않은 군에 비해, 집먼지진드기, 곰팡이, 애완동물, 꽃가루 등의 흔한 흡입성 항원에 대한 신감작이 더 빈번하게 발생한다는 보고도 있다.⁶⁾ 또한 TDI에 의한 직업성천식의 진단 후 부서 이동과 약물치료로 호전 소견을 보이던 중 다시 천식 증상이 악화되어 시행한 검사상 흡입성 항원인 집먼지진드기에 대한 신감작이 확인된 경우가 보고된 바 있다.⁷⁾ 그러나 현재까지 TDI에 의한 직업성천식 환자를 대상으로 질병 경과 중 발생한 다양한 흡입성 항원에 대한

신감작의 발생률 조사 및 그에 따른 임상양상의 차이에 대한 연구는 없었다. 따라서 저자들은 TDI에 의한 직업성천식의 질병경과 중 발생하는 흡입성 항원에 대한 신감작이 천식 증상 악화를 유발할 수 있을 것으로 가정하고, TDI에 의한 직업성천식 환자에서 흡입성 항원에 대한 신감작의 발생률과 예측인자를 조사하고, 신감작이 TDI-직업성천식의 예후에 미치는 영향을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1994년 6월부터 2005년 7월까지 아주대학교 병원 알레르기-류마티스내과에서 TDI에 의한 직업성천식으로 진단받은 환자 68명 중, 3년 이상 추적관찰이 가능하였던 36명을 대상으로 하였다. TDI에 의한 직업성천식의 진단은 이전에 보고된 방법대로,⁸⁾ 뚜렷한 직업력과 노출에 따른 천식 증상 악화 등의 전형적인 병력과 함께 메타콜린 및 TDI를 이용한 기관지유발시험을 통하여 확진하였다. 이들은 원인물질로부터 완전 회피한 상태로 증상에 따른 약물치료를 하였으며, 평균연령은 41.9세였고, 남자 20명, 여자 16명의 분포를 보였다. 3년 이상의 추적관찰기간 중 매년 50종의 흔한 흡입성 항원을 이용한 알레르기 피부단자시험 및 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체를 측정하여 새롭게 감작이 발생한 신감작군과 발생하지 않은 비감작군으로 분류하여 각각의 임상 특성을 비교하였으며, 추적관찰기간 중 천식 악화로 입원한 횟수와 사용한 경구 및 정주 스테로이드의 축적용량을 계산하고 또한 매년 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 비특이적인 기관지과민성의 변화를 관찰하여 예후를 비교하였다.

2. 방법

1) 폐기능 검사와 메타콜린 기관지유발시험: 폐기능 검사는 Masterscope spirometer (Masterscope, Erich Jaeger GmbH, Germany)를 이용하여 측정하였으며, 기저 폐기능 검사에서 FEV₁이 예측치의 70% 이상인 환자를 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였다. 메타콜린 기관지유발시험은 Chai 등⁹⁾이 기술한 방법을 변형하여 시행하였다. 간략하게 설명하면, 메타콜린을 생리식염수로 희석하여 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL 농도로 준비하였다. 흡입 방법은 Dosimeter (De Vilbiss, USA)를 이용하여 각 농도를 5회 흡입하고 3분을 관찰한 후 폐기능을 측정하였다. 검사 중 FEV₁이 20% 이상 감소하면 중단하고, 기관지확장제를 투여하여 가역성 여부를 판단하였다. PC₂₀치가 25 mg/mL 이하인 경우를 메타콜린 시험 양성으

로 판정하였다. TDI에 의한 직업성천식으로 진단 받은 모든 대상 환자에서 매년 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 비특이적인 기관지과민성의 변화를 관찰하였다.

2) 알레르기 피부단자 시험: 영국의 Bencard사에서 만든 집먼지진드기 항원 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 동물 털 항원(cat, dog, horse, rabbit 등), 수목 및 잔디화분과 잡초화분(ragweed, mugwort), 곰팡이항원(*Aspergillus spp.*, *Alternaria spp.*) 등과 직접 제조한 환삼덩굴(*Humulus japonicus*) 항원을 포함한 50종의 흔한 흡입성 항원에 대해 피부단자시험을 시행하였다. 음성 대조액으로는 생리식염수, 양성 대조액으로는 히스타민(1 mg/mL)을 사용하였다. 모든 검사는 한 명의 검사자에 의해 수행되었으며, 결과 판독은 단자시험 15분 후 각각의 팽진(wheel) 및 발적(erythema)의 크기를 측정, 이를 히스타민에 대한 팽진비(allergen histamine wheal ratio: A/H 비)로 표시하였다. A/H 비가 1 이상인 경우를 3+로 판독하였으며, 피부단자시험상 한가지 이상의 흡입성 항원에 3+ 이상의 양성 반응을 보였을 때 아토피로 정의하였다. 화분에 대한 새로운 감작은 나무화분 신감작군, 목초화분 신감작군 및 잡초화분 신감작군으로 분류하여 개별 항원이 하나 이상 양성인 경우를 각 꽃가루 항원의 신감작군으로 하였다. 피부시험 1주일 전에 피부시험에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제 및 항알레르기 약제의 투여를 중단하게 하였다. TDI에 의한 직업성천식으로 진단 받은 모든 대상 환자에서 매년 피부단자시험을 시행하여 흡입성 항원에 대한 새로운 감작 여부를 판정하였다.

3) 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체 및 혈청 총 IgE 항체 측정: 대상 환자의 혈청 총 IgE 항체 및 알레르기 피부단자시험에서 양성 소견이 나온 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체를 매년 immuno CAP 시스템(CAP, Pharmacia, Sweden) 또는 방사면역법(radioimmunoassay, Alastat kit, DPC, USA)으로 측정하였으며 항체값이 0.35 kU/L 이상인 경우 양성으로 판정하였다. 두 군 간의 비교는 총 IgE 수치에 로그값을 취하여 분석하였다.

4) 신감작의 정의: (1) TDI에 의한 직업성천식의 진단 당시 아토피가 없던 환자에서 추적관찰 시 시행한 피부단자시험상 하나 이상의 흡입성 항원에 3+ 이상의 반응을 보이고 다음 검사에서도 양성 반응이 지속되는 경우, (2) 진단 당시 아토피가 있던 환자에서 추적관찰 중 시행한 피부단자시험상, 이전에는 보이지 않았던 흡입성 항원에 새롭게 3+ 이상의 반응을 보이고 다음 검사에서도 양성 반응이 지속되는 경우, (3) 진단 당시 정상 범위였던 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체치가 추적관찰시 기준치보다 증가한 경우, (4) 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체 추

적관찰결과상 진단 당시보다 두 번 연속 특이 IgE 측정치가 증가한 경우를 흡입성 항원에 대한 신감작으로 정의하였다. 한 대상에서 여러 개의 항원에 대하여 신감작이 발생한 경우 각각에 대하여 종류와 발생시기를 조사하였다.

5) 흡입성 항원에 대한 신감작이 천식 경과에 미치는 영향 평가: 신감작군과 비감작군 간 전신 스테로이드의 투여량 및 천식 악화로 입원한 횟수를 비교하였고, 신감작군에서 새로운 감작이 나타나기 전, 후 3년간의 FEV₁ 및 메타콜린 PC₂₀ 용량의 변화추이를 관찰하였으며, 감작 전, 후 3년간 사용한 전신 스테로이드 용량을 비교하였다. 이때, 전신 스테로이드의 투여량은 연간 prednisolone의 용량 (mg/year)으로 계산하였으며, 추적기간 동안 입원한 경우에는 입원 시 투여된 약물량도 함께 계산하였다.

3. 통계분석

통계 자료의 분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0)를 이용하였다. 결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 두 집단의 비교는 Pearson's chi-square test 및 Mann-Whitney U test를 사용하여 검증하였고, *P* 값이 0.05 미만 시 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 신감작군과 비감작군의 임상적 특성

TDI-천식 환자 36명을 추적관찰기간 중 시행한 피부단자시험과 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 측정치에 따라 흡입성 항원에 대한 감작이 새롭게 발생한 신감작군 13명과 감작이 발

생하지 않은 비감작군 23명으로 구분하여 임상적 특성을 비교하였다. 각 군의 추적관찰 기간은 각각 7.5±2.9년과 6.6±2.7년이었으며, 두 군 간에 성, 나이, 알레르기비염 및 아토피의 유무, 진단 당시의 폐기능 검사, 메타콜린 기관지유발 시험 결과 및 혈청 총 IgE치 등에서는 유의한 차이가 없었다. 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 감작전 천식 증상의 기간으로 신감작군에서 4.7±2.9년으로 비감작군에서의 2.8±2.3년에 비하여 길었다 (*P*=0.016). TDI에의 노출기간은 신감작군에서 8.9±4.2년으로 비감작군에서의 6.1±4.3년에 비하여 길었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

2. TDI에 의한 직업성천식 환자에서 발생한 흡입성 항원에 대한 신감작

TDI-천식 환자 36명 중 13명의 환자에서 흡입성 항원에 대한 감작이 새롭게 발생하였으며, 13명 모두 피부단자시험상에서 흡입성 항원에 대한 신감작이 있었다. 이들 중 9명은 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체의 증가가 확인되었다. 각각에 대한 감작률은 곰팡이류 22.2% [8명, *Trichophyton spp* (7명), *fursarium* (2명), *Aspergillus fumigatus* (2명), *Neurospora sitophila* (2명), *Penicillium notatum*, *Alternaria*], 잡초화분 16.7% (6명, mugwort (4명), dandelion (2명), ragweed, nettle, pine), 집먼지진드기 13.8% [5명, *Dermatophagoides pteronyssinus* (2명), *Dermatophagoides farinae* (4명)], 나무화분 13.8% [5명, alder (2명), beech (2명), birch (2명), oak (2명), poplar, willow, acacia], 잔디화분 8.3% [3명, orchard (3명), rye grass, timothy grass], 동물항원 8.3% [3명, dog hair (2명), rabbit hair (2명), horse hair] 등의 순서였다(Table 2). 집먼지진드기는 진단 당시 신감작군 13명

Table 1. Comparison of clinical features between the two groups

	Newly-sensitized group (n=13)	Not-sensitized group (n=23)	<i>P</i> value
Age (years)*	46.8±7.5	41.9±9.8	0.129 [†]
Sex (M/F)	7/6	13/10	0.877 [§]
Smoking history (%)	15.4 (2)	17.4 (4)	0.470 [§]
Allergic rhinitis (%)	84.6 (11)	52.2 (12)	0.075 [§]
Atopy (%)	61.5 (8)	45.5 (10)	0.298 [§]
Initial FEV ₁ (% pred)*	76.5±22.5	94.0±25.1	0.105 [†]
Initial methacholine PC ₂₀ (mg/mL)*	6.01±9.93	4.78±8.34	0.538 [†]
Serum total IgE (IU/mL)*	202.4±162.0	220.9±357.0	0.285 [†]
Duration of asthma (year)*	4.7±2.9	2.8±2.3	0.016 [†]
Duration of isocyanate exposure (years)*	8.9±4.2	6.1±4.3	0.139 [†]
Duration of follow-up (years)*	7.5±2.9	6.6±2.7	0.362 [†]
Admission (year)*	0.18±0.29	0.15±0.31	0.408 [†]

*All values were presented as mean±SD. [†] Difference between means was assessed by Mann-Whitney test. [§]Calculated by Pearson's chi-square test.

중 5명, 비감작군 23명 중 5명이 감작되어 있었다. 각각의 흡입성 항원에 대한 신감작이 발생한 시기는 평균 4.10 ± 2.79 년이었다(Table 2).

3. 흡입성 항원에 대한 신감작이 TDI-직업성천식의 질병 경과에 미치는 영향

추적관찰기간 동안 사용한 전신 스테로이드를 prednisolone (mg)으로 환산하여 연간 투여량(mg/year)을 계산한 결과 신감작군에서 551.29 ± 387.63 mg/year, 비감작군에서 459.49 ± 477.71 mg/year이었고, 신감작군에서 감작 전, 후 3년간 사용한 경구용 스테로이드 용량을 비교하였을 때, 감작 전 용량은 13.95 ± 13.12 mg/year, 감작 후 용량은 37.10 ± 35.74 mg/year으로 모두 유의한 차이는 없었다. 추적관찰기간 중 천식악화로 입원한 횟수는 신감작군은 년 평균 0.18회, 비감작군은 0.15회로 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

신감작군에서 흡입성 항원에 새롭게 감작되기 전, 후 3년간의 FEV₁ 및 메타콜린 PC₂₀의 변화추이를 관찰하였을 때, 일부의 환자에서 신감작 발생 후 FEV₁이나 PC₂₀치가 감소하는 소견을 보였고, 그 중 한 예를 Table 3과 Fig. 1에 나타내었다.

Table 2. Newly-developed sensitization rate to aeroallergens and onset period

	Initial		Newly-sensitization	
	n (%)	n (%)	Onset period, years*	
House dust mite				
<i>D. pteronyssinus</i>	3 (8.3)	2 (5.6)	5.50 ± 6.36	
<i>D. farinae</i>	2 (5.6)	4 (11)	4.25 ± 2.21	
Pollen				
Tree	0 (0)	5 (13.8)	4.57 ± 2.76	
Weed	4 (11)	6 (16.7)	4.42 ± 1.51	
Grass	0 (0)	3 (8.3)	5.50 ± 2.89	
Animal	2 (5.6)	3 (8.3)	4.16 ± 0.98	
Fungus	3 (8.3)	8 (22.2)	5.12 ± 2.80	

*All values were presented as mean $\pm$ SD.

Table 3. Results of skin prick test and serum specific IgE level in one case of the newly-sensitized patients

Allergen	Skin prick test				Specific IgE (kU/L)			
	1995	1997	1999	2003	1995	1997	1999	2003
<i>D. pteronyssinus</i>	-	-	3+	3+	0.33	1.30	7.02	0.37
<i>D. farinae</i>	-	2+	4+	3+	0.20	1.50	0.93	0.49
Mugwort	-	-	3+	-	ND	ND	0.10	0.30

ND = not done.

고 찰

본 연구는 TDI에 의한 직업성천식 환자에서 흡입성 항원에 대한 신감작의 발생률 및 예측인자를 조사하고, 신감작 유무와 TDI-직업성천식의 경과와의 관련성을 평가하였다. 이전의 여러 연구에서 TDI에 의한 직업성천식 환자의 50% 이상에서 진단 후 완전회피와 적절한 약물치료에도 불구하고 천식 증상이 지속됨이 보고되었다.¹⁰⁻¹⁵⁾ Park¹³⁾의 국내 결과에도 TDI-천식유발시험으로 확진된 TDI에 의한 직업성천식 환자 35명을 대상으로 2년간 추적관찰 한 결과, 49%의 환자에서 천식 증상과 메타콜린에 대한 기관지과민성이 소실되었으나, 나머지 환자에서는 천식 증상과 기관지과민성이 지속됨을 보고하였고, 진단 전 천식 증상 기간이 짧을수록, 진단 후 즉각적으로 완전히 노출을 중단할수록, 진단 당시의 기관지과민성이 심하지 않고 TDI-HSA에 대한 특이 IgE 항체가 존재하는 경우 등이 좋은 예후와 관련이 있었다. Padoan 등¹⁴⁾은 87명의 TDI에 의한 직업성천식 환자를 11년 이상 추적 관찰한 결과, 71%의 환자에서 증상이 지속

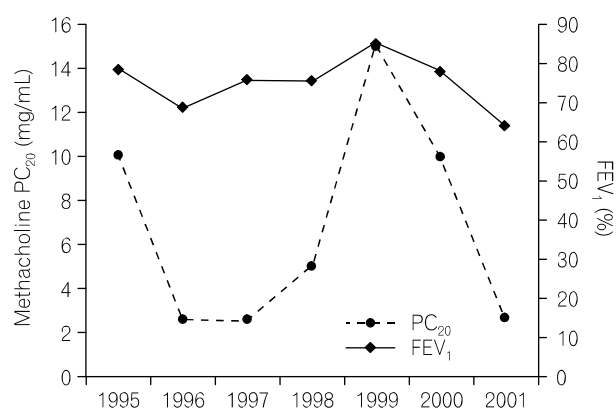


Fig. 1. Changes of airway hyper-responsiveness to methacholine and FEV₁ in one case of the newly-sensitized patients.

되고, 진단 당시의 폐기능 검사상 FEV₁치가 높거나, 메타콜린 기관지유발시험상 PC₂₀치가 높을수록, TDI에 대한 노출 중단기간이 길수록 예후가 좋다고 하였다. 이처럼 TDI에 의한 직업성천식의 경우 진단 후 작업 전환을 통해 더 이상 노출되지 않고 항염증제를 포함한 적절한 약물 치료에도 환자의 50% 이상에서 지속적인 천식 증상을 호소하고, 계속적인 천식 약제 투여가 필요함으로,^{13,14)} Isocyanate 노출 중단 후 TDI-천식 증상의 관해 또는 지속 여부를 예측할 수 있는 인자를 밝혀내는 것은 매우 중요하다. 그러나 기도 점막 상피에서 transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) 및 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 발현이 TDI-천식 환자들에서 만성적 천식 증상의 병태 생리에 기여할 가능성이 보고된 바 있으나,^{16,17)} 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

흡입성 항원에 대한 민감작과 천식 악화와 관련성에 대해 Park⁷⁾은 isocyanate에 의한 직업성천식의 진단 당시 비아토피성 환자였으나 치료 도중 천식 증상의 악화 후 새롭게 집먼지진드기에 대한 기관지민작이 확인된 환자 1예를 보고하여, TDI-천식의 질병경과에 흡입성 항원에 대한 민감작의 발생이 영향을 미칠 가능성을 제시하였다. 본 연구 결과에도 총 36명의 TDI-천식 환자 중 13명의 환자에서 추적관찰 중 새롭게 감각이 발생하여 높은 민감작률을 확인하였다. 흡입성 항원의 감각은 나이에 따라 차이가 있는데, 2세 이하에는 흡입성 항원의 감각이 드물고 2세 이후 사춘기까지 연령이 증가할수록 증가하여 성인이 되어 60세까지는 점차 감소한다.¹⁸⁾ 이를 고려하였을 때 성인 천식 환자에서 36.1%의 비교적 높은 민감작률은 TDI-천식 환자가 흡입성 항원에 새로운 감각에 대한 감수성이 높을 가능성을 제시해 준다. Isocyanate에 의한 천식 환자에서 corticosteroid를 포함한 약물을 장기간 사용하여도 기존의 기관지과민증이 지속되고 지속적인 기도 염증 반응이 관찰되고 있어,¹⁹⁾ 염증이 있는 기도 점막을 통하여 흔히 노출될 수 있는 흡입성 항원에 쉽게 감각될 가능성이 있다.

신감작군 중 일부 환자는 신감작 발생 후 FEV₁과 메타콜린 PC₂₀치가 감소하는 소견을 보였으며, 신감작군과 비감작군 사이의 추적관찰기간 동안 사용한 경구용 스테로이드의 용량 및 천식악화로 입원한 횟수를 비교한 결과, 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 향후 신감작이 TDI-직업성 천식의 예후에 영향을 줄 가능성에 대하여 보다 많은 대상군 모집을 통한 추가 연구가 필요하다.

저자들은 질병경과 중 발생하는 흡입성 항원에 대한 신감작을 예측할 수 있는 인자를 찾기 위하여 신감작군과 비감작군의 임상적 특징을 비교한 결과 신감작군의 진단 전 천식 유병 기간이 유의하게 길었다. 이는 진단 전 천식 증상 기간이 길수록 기도 염증 반응 및 기도 점막의 소실이 지속

적인 경우가 많아 흡입성 항원에 대한 감각에 더 용이한 환경이 될 수 있으며, 이때 지속적인 흡입성 항원에의 노출은 새로운 감각과 염증 반응을 유도하여 천식 증상의 지속 및 악화를 유발시킬 수 있다. 실제로 여러 연구에서 진단 전 천식 증상 기간이 짧을수록 TDI-천식의 예후가 좋다는 보고도 있어,^{8,13)} TDI 노출기간 및 진단 전 천식의 유병기간이 천식의 예후에 영향을 주는 이유에 대하여 흡입성 항원에 대한 새로운 감각도 기여할 가능성을 고려할 수 있다. Padoan 등¹⁴⁾은 다수의 TDI에 의한 직업성천식 환자를 장기간 추적관찰 하면서 진단 당시와 추적방문 시의 아토피 유무가 차이가 없었지만(23.0% vs 28.7%), 이는 아토피가 있는 환자에서 발생한 다른 흡입성 항원에 대한 민감작은 고려하지 않은 결과이다. 또한 TDI-천식의 예후 인자에 관한 이전의 연구에서 진단 당시의 아토피의 유무가 증상이 지속되는 군과 완전 관해된 군 사이에 유의한 차이가 없던 것으로 보고되었다.¹³⁾ 이 연구에서의 추적관찰 기간은 2년으로, 본 연구에서 새로 발생한 감각의 시기가 평균 4.10±2.79년인 것을 고려하면, 2년 이후에 발생하는 감각에 의한 질병 악화 및 지속은 고려되지 않은 결과라 할 수 있겠다.

결론적으로, TDI에 의한 직업성천식으로 진단 받은 환자의 36.1%에서 질병의 경과 중 흡입성 항원에 대한 감각이 새롭게 발생하였으며, 이는 진단 전 천식 증상 기간과 관련성이 높았고, 이러한 신감작이 천식 증상의 악화를 유발하여 지속적인 천식 증상을 야기할 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 TDI에 의한 직업성천식 환자들은 흡입성 항원에 대한 신감작의 유무를 조기에 발견하기 위하여, 진단 후 5년 이상 정기적인 알레르기 피부단자시험 및 혼한 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 항체 검사가 필요하다. 또한 조기 발견을 통하여 알레르기 천식 및 알레르기비염이 병발된 것으로 판단되면, 철저한 환경관리와 함께 흡입 치료 및 항염증제의 사용과, 필요시 면역요법 등을 병행하여 증상 악화를 예방하는 것이 필요하며, 그 치료효과에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

따라서 직업성천식 환자에서 추적관찰 중 천식 증상과 기관지과민증이 호전되다가 뚜렷한 이유 없이 다시 악화된 경우, 우리나라 환경에서 흔한 흡입성 항원에 대한 신감작으로 인한 기도 염증 반응의 악화에 대한 관찰이 필요하다.

결론

TDI에 의한 직업성천식으로 진단 받은 36명의 환자를 대상으로 조사한 결과 질병의 경과 중 발생한 흡입성 항원에 대한 신감작의 발생률은 36.1%로 관찰되었으며, 이는 진단 전 천식 증상의 기간과 관련성이 높았고, 천식 증상의 지속

및 악화에 기여할 가능성을 배제할 수 없었다. 따라서 TDI에 의한 직업성천식 진단 후 흡입성 항원에 대한 민감작을 조기 발견하기 위하여 정기적인 추적검사가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Park HS, Park JN, Kim SK. Clinical and immunological evaluation of isocyanate-exposed workers. *J Korean Med Sci* 1992;7:122-7
- 2) 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
- 3) Park HS. Pathogenetic mechanism of isocyanate-induced occupational asthma. *Korean J asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:611-5
- 4) Silvestri M, Rossi GA, Cozzaini S, Pulvirenti PG, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:335-40
- 5) Lilia F, Maria AT, Roberta O, Manlio M, Caniela E, Giorgio C. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunology Letters* 2004;93:45-50
- 6) Bich H, Heberto G, Jean-Luc M, Denyse G. Time course of onset of sensitization to common and occupational inhalants in apprentices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:807-12
- 7) Park HS. Newly sensitization to house dust mite in an isocyanate-induced asthmatic patient. *Korean J asthma Allergy Clin Immunol* 1995;15:85-9
- 8) 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
- 9) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7
- 10) 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
- 11) Mapp CE, Chieura P, Marzo ND, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanate: a follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1326-9
- 12) Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br J Ind Med* 1992;50:60-4
- 13) Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for the isocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1145-50
- 14) Padoan M, Pozzato V, Simoni M, Zedda L, Milan G, Mapp CE, et al. Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. *Eur Respir J* 2003;21:637-40
- 15) Paivi LP, Henrik N, Helena MK, Ritva L, Timo OT, Matti T, 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
- 16) Lee SK, Lee SM, Hahm KB, Yim HE, Kim SS, Park HS, et al. Expression of transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and TGF β receptor II (R II) in airway mucosa of toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma: relationships with persistent asthmatic symptoms. *Korean J Med* 2001;61:623-33
- 17) Choi IS, Lee SK, Suh YJ, Choi JH, Kim SS, Park HS, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in airway mucosa of toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*, 2002;22:567-76
- 18) Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousequet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6
- 19) Saltta M, Maestrelli P, Di Stefano A. Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:169-74