

기관지유발시험으로 확진된 느타리버섯 포자에 의한 과민성폐장염 1례

충북대학교 의과대학 내과학교실

이문우 · 이지현 · 전현정 · 이정아 · 전원중 · 최강현 · 김미경

Hypersensitivity pneumonitis induced by oyster mushroom spores

Moon Woo Lee, Won Joong Jung, Jung A Lee, Ji Hyun Lee,
Kang Hyeon Choe, and Mi-Kyeong Kim

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Chungbuk National University, Cheong-joo, Korea*

Hypersensitivity pneumonitis due to the inhalation of oyster mushroom(*pleurotus ostreatus*) was demonstrated in a 44-year-old man who had cultivated for 4 years. He had suffered from dyspnea, cough, myalgia and fever in the evening after working at first. After them he has experienced dyspnea aggravated. He showed not only positive reaction to the intradermal test but also to the bronchial challenge test such as 6 hr after inhalation falling down of FVC, FEV_{1.0}, and DLCO in pulmonary function test and leukocytosis with fever upto 38.2°C with antigenic extract of oyster mushroom spore. The size of spore was approximately 3.5 μ m when measured by transmission electron microscopy.

Key words : Hypersensitivity pneumonitis, oyster mushroom spore

서 론

작은 유기분질 (finely dispersed biologic dust)에 반복적으로 노출된 경우 이들 항원에 의한 면역학적 반응이 폐의 간질(interstitium)과 폐포(alveolus)에 발생하여 간질성 병변을 유발하는 경우를 과민성 폐장염(hypersensitivity pneumonitis)이라 한다¹⁾.

1555년 Olaus Mangus에 의해 곡물 취급자에게 호흡곤란이 발생한다는 것을 보고하였으며²⁾, 1700년 Ramaini가 이를 'disease of sifters and measurers of grainis'라고 명명하였고³⁾, 265년이 지난 1965년 Pepys에 의해 전형적인 과민성 폐장염인 농부폐(farmer's lung)의 원인이 곡물에 기생하는 Thermophillic actinomycetes에 의한 것임이 알려졌다⁴⁾. 이후 과민성 폐장

통신저자 : 충북의대 내과 김미경

염을 유발시키는 것은 Thermophilic actinomyces뿐 아니라 진균, 동물생산물, 화학약품 및 약물등이 있다고 밝혀져 있다¹⁾.

버섯재배농에게 발생하였던 과민성폐장염인 버섯재배농폐(mushroom worker's lung)는 농부폐 같이 퇴비나 퇴비에 서식하는 Actinomyces에 의한 것으로 추정하여 왔으나⁵⁾ 최근 일본에서 *Pholiota numeko* 재배농사에서 발생한 과민성 폐장염이 버섯 포자에 의한 것임이 확인되면서 일부 버섯의 경우는 버섯 포자가 과민성 폐장염의 원인임이 밝혀졌다⁶⁻⁷⁾.

최근 저자들은 원형느타리버섯(oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*)을 재배하던 농부에게서 발생한 과민성 폐장염을 경험하고, 이에 관하여는 아책 문헌상 보고된 바 없어 느타리버섯 포자로 기관지유발시험을 시행하여 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 44세, 남자, 박 ○○

주소: 호흡곤란

현병력: 환자는 1991년 경부터 간헐적으로 호흡곤란을 경험하였으며 상기도 감염 후에는 천명을 경험하기도 하였다. 1992년 후반기부터 외부와 공기가 차단된 막사(barn)를 지어 원형느타리버섯(*Pleurotus ostreatus*)을 재배하기 시작하였는데 그 후 호흡곤란이 심해졌으며 가끔 호흡곤란시 발열감, 근육통 등을 경험하였고 증상이 심한 때에는 버섯 재배를 중단하기도 하였다고 한다. 느타리버섯을 심기 위해 준비하는 기간에는 별 증상이 없었으나 버섯이 성장하여 출하할 시기에는 상기의 증상이 일을 하고난 저녁 무렵 심하였다고 하였다. 그러나 이때 천명을 경험한 것 같지는 않았다고 한다. 최근 1년간 버섯 재배를 하지 않아 호흡곤란은 심하지 않았으나, 다시 버섯 재배를 시작할 예정이라 호흡곤란이

버섯 재배때문인지를 알아보고자 재차 외래를 방문하였다.

과거력: 26세때 결핵성 늑막염으로 2년간 치료받았음

가족력: 특이 사항 없음

사회력: 느타리버섯 재배농, 흡연: 10 pack-yr.

진찰소견: 청진시 심잡음 및 폐잡음은 없었으며 그외의 특이소견도 없었다.

검사실 소견: 일반 혈액검사, 뇨검사, 일반 화학검사 및 심전도검사상 이상 소견이 없었으며, 폐기능검사상 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)은 2.98L로 예상치의 89%, 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV_{1.0})은 1.44L/sec로 예상치의 51%, FEV_{1.0}/FVC 42%로 폐쇄성질환의 양상을 나타내었고 폐확산능은 6.09mM/m/kPa으로 정상치의 79%로 감소되어 있었다. 단순흡부 방사선 소견상 과팽창소견을 보였고, 흉부 고해상 전산단층촬영(HRCT) 결과 우측늑막의 비후와 폐기종 소견을 나타내었다. 혼한 흡입 항원 55종과 원형느타리버섯 포자 항원을 이용한 피부단자시험상 음성반응을 나타내었으나, 포자 항원을 이용한 피내시험에서는 6시간 후에 발적을 동반한 팽진의 크기가 16×15mm로 양성을 나타내었고, 메타콜린 기관지유발검사상 PC20=4.6mg/ml로 경증등증 정도의 천식반응을 보였다.

원형 느타리버섯 포자 항원을 이용한 기관지유발시험

원형느타리버섯의 갓으로 부터 채집한 포자를 ethyl ether로 3회 탈지하고 포자의 무게당 ammonium bicarbonate buffer를 1:20(w:v)으로 사용하여 2일간 항원을 추출하고 10,000g에서 원심분리한 후 상층액을 이용하였으며, 646 neubilizer(Devilbiss, USA)로 마스크를 이용하여 호흡용적(tidal breathing)으로 15분간 흡입하게 하여 항원기관지유발시험을 시행하였다⁸⁾. 항원 흡입 4시간 후부터 FVC가 유의하게

감소하여 6시간 후에 기저치의 37%가 감소하였으며 24시간 후에는 회복되었다. 이와 더불어 FEV_{1.0}도 기저치의 30%까지 감소하였다(Fig 1). 또한 폐확산능도 6.09mM/m/kPa에서 6시간 후에는 5.22mM/M/kPa로 감소하였으며 체온도 38.2℃로 상승하였으며 말초혈액내 백혈구수도 기저치인 6400/mm³에서 유발시험 6시간 및 8시간 후에 13200, 14200/mm³으로 각각 상승하였다. 그러나 유발검사 후 시행한 단순흉부방사선 소견 및 HRCT상은 변화는 없었다.

기관지경 및 개방폐조직검사

항원기관지유발검사 전 시행한 폐포세척액 내에는 폐포거식세포가 대부분이었으나 유발검사 24시간 후에는 호중구가 96%로 현저히 증가되어 있었다. 유발검사전 시행한 기관지조직검사는 기저막의 비후, 전모양세포(goblet cell) 비후, 호산구의 침윤등의 소견을 보였다. 유발검사 후 시행한 개방폐조직검사항(open lung biopsy)은 폐포 중격의 모세혈관 울혈, 부분적 임파구의 응집과, 부분적 폐기종의 소견을 나타내었다.

포자의 전자현미경적 관찰

채취한 포자를 금으로 염색(gold staining)하여 주사전자현미경(scanning electron microscopy)으로 관찰한 결과 돌기는 없었으며, 크기

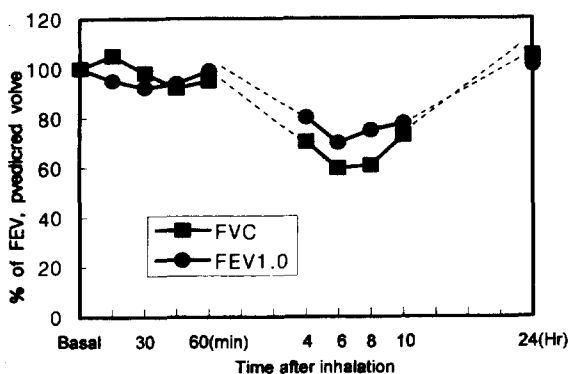


Fig. 1. Result of bronchial challenge test with allergenic extract of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*)



1. Cluster of spores of oyster mushroom (x 5,000)



2. Individual spore of oyster mushroom (x 13,000)

Fig. 2. Transmission electron microscopic finding of spore of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) The size of spore is about 3.5 μ m

는 3.5 μ m 정도였다(Fig. 2).

고 찰

우리나라에 재배되고 있는 식용 버섯은 느타리, 양송이, 표고, 영지를 비롯한 다양한 품종이 있으나, 이들중 느타리 버섯은 한 번 심으면 재배 기간이 1-2주로 짧아, 4-5개월에 걸쳐 수십 차례 수확이 가능하여 농가의 주된 단기 현금 수익원이 되므로 재배농이 늘어나고 있다. 우리나라에서 재배되고 있는 종류는 한국산 원형느타리, 중국산 느타리, 인도산 느타리가 있으며, 한국산의 경우는 17℃ 이상에서는 재배가 어려워 대개 가을부터 봄까지, 중국산의 경우는 봄부터 이른 여름까지, 인도산은 고온에서도 재배가 가능하므로 여름철에 재배한다. 그러나 재배농이 계절에 따라 종을 바꾸어 연중 재배하는 것이 아니라 각각 한 종만 재배한다고 한다⁹⁻¹⁰⁾.

버섯에 의한 과민성폐장염은 재배시 사용하는 퇴비나 퇴비 속의 Thermophilic actinomycetes 때문일 것이라고 추정되어 왔지만⁵⁾, 최근 일본에서 식용인 shiitake, *Pholiota numeko* 버섯 재배농의 경우 버섯 포자에 의해 과민성폐장염이 발생하였다는 것이 알려지면서 버섯 재배농의 경우 퇴비나 Thermophilic actinomycetes가 아니라 재배시 버섯으로부터 지속적으로 생성되어 막사의 공기 중에 부유하게 되는 포자가 원인이 밝혀지게 되었다^{6, 7)}.

느타리버섯 포자는 크기가 전자현미경으로 관찰한 결과(Fig. 2) 3.5 μ m 정도로 흡입시 폐포까지 도달하기에 적절하다⁴⁾.

과민성폐장염의 진단은 병력이나 흉부단순촬영상 의심되는 경우는 gel 확산법이나 면역형광법 등으로 항원 특히 침강항체를 검출하거나, 본 증례와 같이 항원을 이용한 피내검사를 시행하여 4-8시간 후에 발적종창을 관찰하거나, 항원을 이용한 임파구 자극시험에서 아세포변환(blast

transformation)을 확인하면 항원에 폭로된 사실이 있음을 의미하므로 진단할 수 있다¹¹⁻¹³⁾.

또한 원인 항원의 폭로 전후에 흉부단순촬영이나 폐기능검사상의 변화를 관찰하거나 기관지폐포세척술(BAL)이나 폐생검을 통해 진단할 수 있다¹⁴⁻¹⁵⁾. 본 증례와 같이 원인 항원을 이용한 기관지유발검사에서 흡입 4-8시간 후에 FVC의 감소, 이에 의한 FEV_{1.0}의 경감과 DLCO의 경감 등의 폐기능상 전형적인 양상을 나타내면서 이와 더불어 발열과 말초혈액의 백혈구의 증가를 동반하면 확진할 수 있다¹⁶⁾. 그러나 본 증례의 경우는 항원 기관지유발검사 후에 단순흉부 방사선 소견이나 흉부 고해상전산화촬영 결과후 이를 관찰할 수 없었는데 이는 항원의 양이 적어서가 아닌가 생각된다. 왜냐하면 저자 등은 3개의 버섯으로부터 포자를 소량만 추출하여 항원을 제조하였으므로 환자가 느타리 버섯을 재배하던 막사에서 수 천개의 버섯으로부터 나르던 포자의 양에 비하면 미량이고 노출시간도 검사시는 15분이었으나 환자가 작업하는 시간은 대개 하루에서 수 시간이므로 폐포 실질의 변화를 초래하기에는 부족하였을 것으로 생각된다.

더불어 본 증례 환자의 경우 단순흉부 방사선 소견과 흉부 고해상전산화촬영시 유발검사전에도 폐실질이 이상 음영이 나타나지 않았는데, 이는 과민성폐장염 환자의 경우 방사선검사상 정상 소견을 나타내는 경우가 적지 않으므로¹⁷⁾ 이와 같은 경우이거나, 혹은 환자가 4년간 버섯을 재배하기는 했지만 연중 재배한 것이 아니고 가을부터 다음 해 봄까지만 재배하였으므로 연중 반만 항원에 노출되었고, 환자가 외래를 방문시는 버섯 재배를 중단한 상태였으므로 장기간 항원에 노출이 없었고, 우리나라의 의료 사정상 매약이 가능하여 환자는 약국이나 인근 의원에서 천식으로 가끔 투약을 받았으므로 증상이 나타난 시기에는 스테로이드를 복용하여 완화되었을 가능성도 있어 폐 실질의 변화는 없었던 것이 아닌

결론

가 생각된다. 이와 더불어 느타리 버섯 포자의 항원성이 낮은 것에 관하여도 생각해 보아야 할 것 같은데, 이는 재배동들을 대상으로 역학 조사를 시행하면 알 수 있을 것으로 생각된다. 또한 유발검사 전에 시행한 기관지폐포세척액 소견상에서는 폐포거식세포가 96%로 정상 소견을 보였고, 항원 흡입 24시간 후에는 호중구가 대부분을 차지하였다. 대개 과민성폐장염 환자의 BAL에서는 림프구가 증가하지만 유발검사 후와 같은 급성기에는 호중구가 증가하고 시간이 지나면 림프구가 증가하므로¹⁸⁾ 본 증례에서 관찰된 세포 조성도 가능한 소견이라 여겨진다. 또한 기관지폐포세척을 시행하면 pro-inflammatory cytokine인 IL-1, IL-2, TNF- α , IL-8, IL-12 등이 증가하는데 초기에는 IL-8에 의해 호중구의 동원이 일어나므로^{19, 20)} 본 증례의 경우 항원 흡입 후 호중구의 증가를 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 다른 보고보다는 호중구의 분획의 높았는데 이는 아마 포자 항원을 만드는 과정이 무균 상태는 아니었으므로 세균 오염에 의한 것도 완전히 배제할 수 없을 것 같다. 폐조직 소견에서도 전형적인 과민성폐장염에 부합하는 소견을 발견할 수 없었는데 이도 흡입 항원의 양이 부족하였기 때문으로 생각된다.

과민성폐장염의 치료는 항원을 회피하는 것이 가장 바람직하고, 약물로는 스테로이드 제제를 환자의 상태에 따라 사용하는데¹⁾, 본 증례의 경우는 환자가 느타리 버섯의 재배를 중단하기로 하여 항원으로부터 회피도 할 수 있고 폐 실질의 변화도 없어 경과 관찰만 하기로 하였다. 다만 폐기종과 기관지천식의 치료로 기관지확장제와 스테로이드 흡입제만 사용하기로 하고 경과 관찰 중이다.

저자들은 느타리 버섯 재배농에서 발생한 과민성 폐장염을 경험하고 이를 포자 항원을 이용한 기관지유발시험으로 느타리 버섯 포자에 의한 과민성 폐장염임을 확진하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Pepys J: Hypersensitivity disease of the lung due to fungi and other organic dust Monogr Allergy 4:44-6, 1969.
- 2) Pepys J: Farmer's lung-a needle in a haystack and Pandora's box. ACI New 6:68-9, 1994.
- 3) Ramazzini B: Diseases of workers. New York: Hafner, 1964.
- 4) Pepys J, Jenkins PA, Festenstein GN, Gregory PH, Lacey ME, Skinner FA: Farmer's lung. Thermophilic actinomycetes as a source of 'Farmer's Lung Hay' antigen. Lancet ii: 607-9, 1963.
- 5) Sanderson W, Kullman G, Sastre J, Olenchock S, O'Campo A, Musgrave K, Green F: Outbreak of hypersensitivity pneumonitis among farmer workers. Am J Int Med 22: 859-872, 1992.
- 6) Matsue S, Nakawawa T, Umegae Y, Mori M: Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake Mushroom spores. Internal Medicine 31:1204-6, 1992.
- 7) Ishi M, Kikuchi A, Kunio K, Konish K, Mohri T, Tamura M, Tomichi N: Hypersensitivity pneumonitis induced by inhalation of mushroom (*Pholiota numeko*) Spores Internal Medicine 33:683-5, 1994.
- 8) Flaherty DK, Barborkiak JJ, Emanuel D: Multilaboratory comparison of three immunodiffusion methods used for the detection

- of precipitating antibodies in hypersensitivity pneumonitis. *J Lab Clin Med* 84: 298-304, 1974.
- 9) Anderson NA, Wang SS, Schwandt JW: The pleurotus ostreatus species complex *Mycologia* 65:28-35, 1973.
- 10) 송치현, 김재홍, 양병근, 김길웅: 느타리버섯 균사체 액체배양으로부터 항보체 다당 생산에 관한 연구, *대한균학회지* 24:104-110, 1996.
- 11) Burrell R, Rylander R: A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir* 62:332-6, 1981.
- 12) Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, Salvaggio JE, Schuyler MR, Schwartz HJ, Stechschulte KJ: Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 84:839-44, 1989.
- 13) 염호기, 한상훈, 김형곤, 이혜경, 전우기, 이윤우, 김동순: 림프구 자극 시험으로 확진된 금제에 의한 과민성폐렴 1예. *결핵 및 호흡기질환* 41:546-51, 1994
- 14) Hunninghake G, Gadek J, Kawanami O, Freeens V, Freeens V, Crystal R: Inflammatory and immune processes in human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Path* 97:147-52, 1969.
- 15) Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG: Hypersensitivity pneumonitis in man: light and electron microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 110:275, 1983.
- 16) Hendrick DJ, Marshal R, Raux JA, Krall JMI: Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 35:415-9, 1980.
- 17) Unger GR, Scanlon GT, Fink JN, Unger J de B: A radiologic approach to hypersensitivity pneumonias. *Radiol Clin Norht Am* 11:339-45, 1973.
- 18) Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, Walaert B, Ameisen JC, Vosin C: Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 88:563-8, 1985.
- 19) Denis M, Cormier Y, Fourmier M, Tadrif J, Lavioloetta M: Tumor necrosis factor plays an essential role in determining hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5:447-83, 1991.
- 20) Mulligan MS, Jones ML, Bolanowski MA: Inhibition of lung inflammatory reactions in rat by anti-human-IL-8 antibody. *J Immunol* 150:585-95, 1993.