

연초(Tobacco)에 의한 직업성천식 1례

충북대학교 의과대학 내과학교실
전형정 · 전원중 · 김미경

Occupational asthma induced by tobacco leaf

Hyun Jung Jun, Won-Jung Jun, and Mi-Kyeong Kim

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

We experienced a case of occupational asthma induced by the tobacco leaf in 49-year old man. He has worked at the Korean Tobacco and Ginseng company for 23 years but suffered from the intermittent mild wheezing and dyspnea since 6 years ago. He has not involved in the process making the tobacco directly, but just managed it at the storage barn. He showed a whole negative reaction to 55 inhalant allergens(Bencard, UK) and the allergen extracted from the yellow Korean tobacco leaf, but showed the dual asthmatic response to the allergen bronchial provocation test with it. His basal PC₂₀ is 6.35 mg/ml with methacholine inhalation challenge. Now he changed the workplace far away from the barn at the same company and is treated with bronchodilator and anti-asthmatic inhaler.

Key words : Occupational asthma, tobacco leaf, bronchoprovocation test

시 론

직업성천식은 작업장에서 노출된 물질에 의해 기도의 과민성이 유도되어 발생하는 천식으로 작업과 관련된 호흡기 질환의 주요 원인이 되고 있다.¹⁾ 직업성천식을 일으키는 물질은 300여종이 알려져 있으며²⁾ 직업성천식 발병까지의 기간은 물질의 성상이나 폭로되는 농도에 따라 상당히

차이가 있는 것으로 알려져 있다.³⁾

최근 저자들은 보고된 예가 아주 드문 연초에 의한 직업성천식⁴⁾을 경험하였는데 지금까지 보고된 외국의 증례는 비교적 짧은 기간인 2-3년간 직접 연초를 다루는 작업을 하여 발생했던 경우였다. 본 증례는 이와는 달리 직접 연초를 다루는 공정에는 참여치 않았으며 연초를 보관하는 창고와 연초를 만드는 제반 과정을 23년간 감독

하였던 환자에게서 장기간 저농도로 연초에 노출된 후 직업성천식이 되었으며 이를 연초 항원을 이용한 기관지유발시험으로 확진하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중 례

환 자: 박○용, 48세

주 소: 호흡 곤란

현병력: 환자는 6년전 천식으로 진단받고 증상 발생시에만 간헐적으로 대증요법을 받았다고 한다. 환자는 23년 전부터 연초공장의 원료가공부에서 근무하고 있다. 수년 전부터는 연초 보관고에서 연초를 정리하거나 말린 연초를 훈증하여 제분하는 과정에 콧물, 재채기등을 경험한 바 있다고 하였으며 그 후 가끔씩 호흡곤란도 경험하였다고 한다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 특이 사항 없음

직업력: 연초 제조 공장에서 23년째 근무하고 있다. 처음 입사 1년 간은 권련부에서, 그 이후부터는 원료가공부에서 근무하고 있으며 현재 현장 감독으로 담배 제조를 직접하지는 않고 모든 작업 공정을 관리하고 있다.

사회력: 흡연력; 천식으로 진단받은 6년전부터 금연하고 있다. 그 이전에는 20년정도 하루에 1 pack 정도를 태워 총 20 pack-year정도였던 것으로 추정된다.

진찰 소견: 흉부 청진소견 상 양측 전 폐야에서 천명음이 들렸다.

검사실 소견: 일반화학검사, 전해질검사, 뇨검사 상 특이소견은 없었다. 말초혈액 백혈구수는 $13700/\text{mm}^3$ (호중구 88.9%, 호산구 0.3%)으로 증가하였으나 호산구 수의 증가는 없었다. 흉부 X선 검사상에서는 좌측 늑막의 경미한 비후와 우측 하엽에 염증성 육아종이 보였다. 폐기능 검사상 %FVC는 135%(4.1 L), %FEV_{1.0}는

91%(2.27 L)로 정상 소견을 보였으나 직장 복귀 7일 후에 재차 측정하였을 때는 %FVC는 115%(3.49 L) %FEV_{1.0}는 59%(1.47 L)로 기도폐쇄의 양상을 나타내었다. PRIST(paper radioimmunosorbent test)로 측정한 혈청 총 IgE는 1000 IU/ml으로 증가되었다. 55종의 흡입 항원과 연초 항원 1:10, 1:5, 1:2, 1:1로 시행한 피부단자시험 결과 모두 음성 반응을 나타내었다.

연초 항원의 제조: 마른 연초를 깨끗이 닦고 다시 말려서 곱게 간 후 ethyl ether로 탈지하고 amonium bicarbonate buffer(1:20 W/V)를 이용하여 3일간 항원을 추출하였다. 10000g에서 원심 분리하여 상층액을 증류수를 이용하여 투석한 후 사용하였다.

작업 중단 후와 작업 중의 폐기능 측정

항원유발시험전 시행하였다. 1주간은 환자로 하여금 직장에 쉬게하면서, 다음 한 주간은 직장에서 작업을 하면서 간편 폐기능검사로 일일 4회 PEFR을 측정하게 하였다. 작업 중 숨이 찬 경우는 $\beta 2$ -agonist 흡입제를 사용하게 했으며 시간을 명시하게 하였다. 작업을 중단한 동안은 전혀 증상이 없었고 PEFR은 400-460 l/min 정도였으나, 직장에 복귀한 후에는 경한 호흡곤란을 수차례 경험하였고 PEFR은 300-400 l /

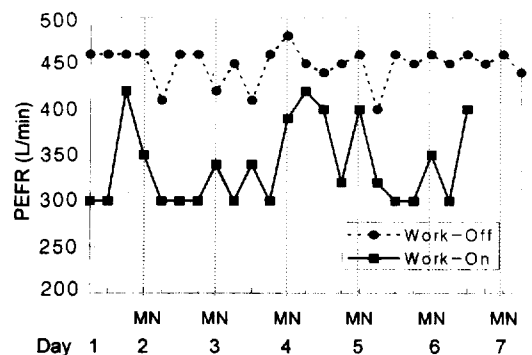


Fig.1. Plot of daily peak expiratory flow rate (PEFR)during work and off-work.

min 정도로 감소하였으며 최고치와 최저치가 30 % 이상 유의한 차이를 보였다(Fig 1).

기관지유발시험: 메타콜린으로 시행한 비특이적 기관지유발검사상 PC₂₀는 6.35mg/ml이었다. 항원기관지유발시험은 연초 항원을 이용한 피부 단자검사에서 1:1 용액까지 모두 음성반응을 보여 1:1 용액을 사용하였다. Cockcroft의 유발법을 변형하여 마스크를 이용하여 tidal breathing으로 흡입하게 하였다. 2분간 흡입한 후 1, 3, 5, 7, 10, 15분까지 FEV_{1.0}을 측정하였으며 20% 이상 감소할 때까지 반복적으로 시행하였다. 3회 반복한 후 FEV_{1.0}이 17% 감소하여 1분간 더 흡입시켜 총 7분간 흡입한 15분 후에 FEV_{1.0}이 45% 감소하였고 이후에는 다소 회복되긴 하였으나 지속되었으며 6시간 후에는 41% 감소하여 이중 천식반응을 나타내었다(Fig 2).

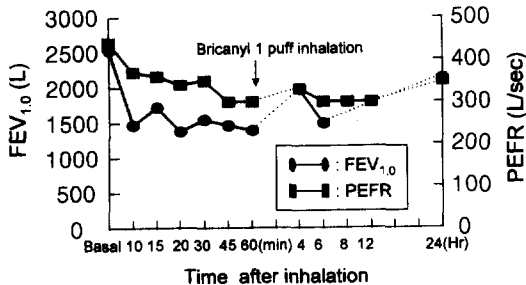


Fig.2. Result of bronchial provocation test with allergenic extract from korean yellow tobacco leaf

고 찰

직업성천식은 공업화의 증가로 직업과 관련된 호흡기 질환의 가장 흔한 원인이 되고 있으며, 전체 천식 환자에서도 발생 비율이 점차 증가하고 있는 추세이다. 이러한 직업성천식의 원인 물질은 약 300여종 정도가 알려져 있으며²⁾, 이 중

연초에 의한 직업성천식은 보고된 경우가 드물고^{5,6)} 아직 우리나라에서는 보고된 바가 없다.

직업성천식으로 이환되는데는 주로 4가지 요인이 작용하는데 이는 작업중에 노출되는 감작 물질의 농도와 기간 및 숙주 인자로는 유전적 요인인 아토피 성향과 HLA 항원이 관여하는 것으로 알려져 있다. 이환기간은 주로 환경적 요인인 폭로된 항원의 농도와 기간에 따라 좌우된다.²⁾ 대개 다량에 노출된 경우는 짧은 감작기가, 소량에 노출되는 경우는 상당히 긴 이환기가 필요한 것으로 알려져 있으며 저분자 물질인 TDI의 경우는 소량에 노출되어 22년 후에 증상이 발현된 경우도 있어³⁾ 본 증례의 경우는 고분자 물질이기 하나 저 농도에 노출되었기 때문에 이환기가 상당히 길었을 것으로 생각된다. 왜냐하면 본 환자가 근무하는 연초 제조장은 연초를 보관하고 연초를 다듬는 일을 하는 곳인데 공정을 살펴보면 연초는 일단 10월 말에 수매가 끝나면 창고에 보관되었다가 하루에 6,000톤 정도가 창고에서 작업장으로 운반되어 증기에 의해 열 처리된 후 연초의 맥을 제거하는 제맥 작업이 끝나면 분쇄되어 통에 담아진다. 10년전 까지는 전 과정이 자동화되지 않아 분진이 많이 날렸지만 이후는 공정이 자동화되고 통풍 시설이 보완되어 제조 공정에서의 분진은 많이 줄어든 편이었다. 공정이 끝난 연초는 제조 공장으로 운반되어 담배가 만들어진다. 한국산 황색 연초와 bearyl 종, 두 연초의 비율을 적절히 혼합하여 맛을 내고, 향을 내기 위해 터어키 등지에서 주로 재배되는 동양종(oriental)을 정해진 비율로 섞고 인공향료인 aromatic amine을 가하여 혼합이 끝난 연초는 자동화 공정으로 잘라진 종이에 말리고 담배곽에 넣어져 시판되게 된다. 외국의 증례는 환자가 연초를 다룬지 2-3년 후에 천식이 발생하였는데 이는 환자가 담배를 직접 종이에 마는 공정에 참여한 경우이므로 담배 항원을 흡입한 양이 많았을 것으로 추정되지만 본 증례의 경우는 위에서

언급한 바와 같이 담배를 만드는 것이 아니라 연초를 제조하는 과정을 주로 감독만 했기 때문에 간접적으로 비교적 적은 양에 지속적으로 노출되어 이환기가 상당히 길었을 것으로 추정된다. 더불어 환자가 근무하는 제조창에는 9명이 근무하는데 이들은 작업한 지 10년 내외로 환자의 진술상 자동화 이후에 근무를 시작하였다고 하며 환자와 비슷한 기간 연초 창고에서 근무하고 있는 연초를 운반하는 노무자중 1명이 환자와 유사한 증상으로 치료를 받고 있다고 한다. 본 증례의 경우는 환자가 제조창에 근무하였으므로 흡입하는 물질이 연초에 국한되지만 담배 제조자의 경우는 연초뿐 아니라 향료등도 항원으로써의 가능성이 있을 것으로 사료된다.

직업성 천식의 진단은 일반적인 천식 진단과 마찬가지로 병력, 피부단자검사, 비특이적, 특이적 기관지유발시험을 이용하며, 이중 특이적 기관지유발시험으로 확진된다¹⁾. 병력 청취시에 직업의 종류, 종사 기간 등과 함께, 특히 직업과 증상과의 연관성을 자세히 문진해야 한다. 전형적인 직업성 천식의 병력은 처음 얼마 동안은 증상이 없이 지내다가 일정기간 후에 증상이 출현하며, 주말이나 휴가시에 증상이 완화되고 직장에 복귀하면 악화되는 특징을 갖고 있다. 그러나 실제적으로 이러한 전형적인 예가 흔하지 않아 이를 간과하기 쉽기 때문에 직업성 천식을 진단하기가 어려우며 본 증례도 이와 같은 예에 속한다. 본 증례의 경우에도 환자가 작업시에 호흡곤란을 느낀 경우는 드물었고, 가슴이 약간 답답한 정도만 있었고, 대부분의 집에 귀가한 후 주로 야간에 호흡곤란을 일으켰으므로 환자가 자신의 직업과 증상을 연결시키기는 어려웠다. 그러나 작업시에 경미하긴하나 가슴이 답답한 느낌이 있었던 적이 많았다고 호소하여, 환자에게 휴직기간중 peak flow meter로 PEF를 측정하게 하고, 작업기간 중에 시행하게 한 검사 결과 작업기간중의 PEF가 휴직기간 중의 결과 보다 의미있게 떨

어졌으며 작업주의 최고치와 최저치가 40%의 유의한 차이를 나타내었고⁷⁾, 작업기간 중에는 기관지확장제를 사용했으나 휴직기간 중에는 기관지확장제를 사용하지 않아도 호흡곤란이 없어 이로써 직업과 환자의 증상과의 연관성을 파악하게 되었다. 확진을 위해 시행한 연초 항원 기관지유발검사에서는 비교적 드문 지속적인 조기반응과 후기반응을 나타내어 확진이 되었다.

흡연과 호흡기계 질환의 연관성에 관한 연구가 진행되면서 담배 항원성에 관한 임상적 의미에 의문을 갖기 시작하게 되어 Harkavy⁸⁾와 Fontana⁹⁾ 등 담배 항원이 알레르기 반응을 일으킬 수 있음을 제시하였다. 이후 동물실험에서 담배 항원에 대한 특이적 항체가 생성됨을 보고하였다. 담배 항원은 생 담배잎인 경우가 1.7kD-6.8kD에 걸쳐 3개의 major band와 2개의 minor band가 존재하며 이를 건조시켜 열 처리한 경우는 1.5-3.0 kD에 걸쳐 있는 것으로 알려져 있어 생 연초의 항원이 1.5-2배정도 무거우며 항원성이 더욱 강한데 이는 열건조시에 단백질 변성에 의한 것으로 설명하고 있다.¹⁰⁻¹²⁾

직업성 천식의 발생기전을 살펴보면 우선 면역학적 기전으로 항체매개성 과민반응, 세포매개성 과민반응, 기도염증반응, 신경전달물질에 의한 기도반사반응, 유전학적 기전에 의한다고 보고되고 있으나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다.¹³⁾ 본 증례의 경우 연초 항원을 이용한 피부단자검사에서 음성반응을 보이기는 했으나 항원 기관지유발검사에서는 전형적인 천식반응을 보여 제 1형 과민반응에 의한 것이 아닌가 추정은 되나 확실치 않아 항원을 이용한 호흡기구 히스타민 유리능이나 혈청 내 특이 IgE 항체 등의 존재를 규명하면 보다 확실한 기전을 논할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 증례의 경우 사용한 연초는 한국산 황색잎이므로 외국산 연초과의 항원성에 차이가 있는지와 특이 항체의 존재는 현재 진행 중인 western blot을 통해 규명할 수 있

을 것으로 사려된다.

치료는 항원 노출을 막는 것이 가장 중요하며, 직업 전환이 한 방법이나 현실적으로 어려운 경우가 많다.¹⁴⁾ 작업시에 마스크를 착용하게 하는 것도 한 방법이나 천식을 일으키는 항원의 농도는 상당히 저농도에서 유발시켜 실제적으로 효과가 좋지 않고, 마스크 착용감 자체의 불편함으로 이 역시 효과적인 방법은 아니라고 생각한다. 항원 노출기간이 길면 길수록, 회피요법에 효과가 없이 만성적인 천식으로의 유병율이 증가하기 때문에 조기 전환이 무엇보다 중요하며¹⁵⁾ 아울러 본 증례와 같이 병력이 확실치 않은 경우도 가능성이 있는 경우는 본 증례와 같은 방법을 통해 조기 진단하는 것이 가장 중요하리라 생각된다. 본 증례의 경우는 일단 작업장에서 일반 사무직으로 전환하기로 하였으며 기관지확장제 및 항천식약제 등을 병용하면서 경과 관찰하기로 하였다.

결 론

23년간 연초 제조장에서 근무한 환자에게 늦게 발생한 연초에 의한 직업성천식을 경험하고 한국산 황색 연초 항원으로 기관지유발시험을 시행하여 이를 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Blanc P : Occupational asthma in national disability survey. *Chest* 92:613-7, 1987
- 2) Cullinan P, Taylor JN : Aetiology of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 27(S): 41-6, 1997
- 3) Stefano A, Saetta M, Maestrelli P : Mast cells in airway mucosa and rapid development of occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 147:1005-9, 1993
- 4) Fander SG : Respiratory disorders among tobacco workers. *Br J Ind Med* 45:500-2, 1988
- 5) Becker CG, Dubin T, Weidemann HP : Hypersensitivity to tobacco antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:1712-6, 1976
- 6) Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW, Hyatt RE, Catlett JB : Allergy to tobacco: an occupational hazard. *New Engl J Med* 302: 617-9, 1983
- 7) Bernstein DI, Kopp S, Gallgher JS : Clinical and immunological studies among egg processing workers with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 80:791-6, 1987
- 8) Harkavy J : Tobacco sensitization in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 36:381-3, 1938
- 9) Fontana VJ, Redisch W, Nemir RL, Smith MK, De Crinis K, Sulzberger MB : Studies in tobacco hypersensitivity III. Reaction to skin test and peripheral vascular response. *J Allergy* 30:241-9, 1959
- 10) Chu YM, Parlett RC, Wright GL : Preliminary investigation of some immunologic aspects of tobacco use *Am Rev Respir Dis* 102:118-23, 1970
- 11) Sheen SJ, Towner BI : Electrophoretic patterns of soluble proteins of tobacco leaf during curing. *Beitr Tabakforsch* 5:285-9, 1970
- 12) Gleich GJ, Welsh PW : Immunological and Physicochemical properties of tobacco extracts. *Am Rev Respir Dis* 120:995-1001, 1979
- 13) Maestrelli P, Saetta M, Mapp C, Fabbri LM : Mechanism of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 27:47-54, 1997
- 14) Mapp C, Boschetto P, Dal Vecchio L : Protective effect of anti-asthmatic drugs on late asthmatic reactions and increased air-

- way responsiveness (induced by toluene diisocyanate) in sensitized subjects. Am Rev Respir Dis 136:1403-8, 1987
- 15) Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL : Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar(*Thuja plicata*). J Allergy Clin Immunol 79:792-8, 1987