

카레가루에 의한 직업성천식 및 비염 1례

아주대학교 의과대학 알레르기-면역내과¹⁾, 한림대학교 의과대학 내과²⁾, 이비인후과³⁾
이수걸¹⁾ · 조재웅¹⁾ · 김선신¹⁾ · 손지웅²⁾ · 정기석²⁾ · 김익태³⁾ · 남동호¹⁾ · 박해심¹⁾

Occupational asthma and rhinitis caused by curry powder

Soo-Keol Lee¹⁾, Jae-Woong Cho¹⁾, Sun-Sin Kim¹⁾, Jee-Woong Son²⁾,
Ki-Suck Jung²⁾, Ic-Tae Kim³⁾, Dong-Ho Nahm¹⁾ and Hae-Sim Park¹⁾

Department of Allergy and Clinical Immunology¹⁾,

Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Department of Internal Medicine²⁾, Otolaryngology³⁾, Hallym University, Seoul, Korea

Curry powder is widely used in various dishes. It is a mixture of 20-50 kinds of natural spices made from the leaves and seeds of plants. Although there have been some reports of allergy caused by inhalation of spices in western countries, while there are no reports of occupational allergy caused by spices in our country. We report a patient with rhinitis and asthma induced by exposure to spice dusts in a curry industry. A 32-year-old man developed rhinorrhea, sneezing and coughing three years prior to visiting our hospital. Since 10 years ago, he has been involved in grinding and mixing spices in a curry industry. Total peripheral eosinophil count was 400/mm³ and serum total IgE level was 163 IU/ml. Allergy skin-prick test showed positive responses to mugwort(3+), *D. farinae*(3+) and celery(3+), while serum specific IgE detected by RIA(DPC, LA, CA) showed all negative results. Skin-prick test to four kinds of spice extracts-celery seed, fennel, cumin and coriander-showed strong positive responses. Bronchoprovocation test with celery seed extract(1:10 v/v) showed an early asthmatic response. Specific IgE and IgG₄ antibodies to celery seed and the other three spices were detectable by ELISA. IgE-ELISA inhibition test using each spice antigen showed significant inhibitions.

In conclusion, IgE-mediated mechanism may be involved in the pathogenesis of curry powder-induced bronchoconstriction in an exposed worker. Further studies will be needed to investigate the role of specific IgG₄ in pathogenesis of bronchoconstriction in curry powder-induced asthma. (J Asthma Allergy Clin Immunol 20: 655-660, 2000)

Key words : Curry powder, occupational asthma, specific IgE

이 논문은 보건복지부 HMP-98-M-1-0001의 보조로 이루어진 것임.

통신저자 : 아주의대 알레르기-면역내과 박해심

경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5 (우 442-749)

e-mail : hspark@madang.ajou.ac.kr

접수 : 2000년 4월 28일, 통과 : 2000년 5월 12일

서 론

카레는 널리 알려진 기호음식으로, 원료가 되는 카레가루는 약 20여종 이상의 다양한 식물성 향료로 구성되어 있다¹⁾. 이들 식물성 향료들은 흡입 뿐 아니라 경구 섭취를 통해서도 알레르기를 일으키는 것으로 보고되었다¹⁻⁵⁾. 최근 국내의 식생활 습관도 많이 서구화되어, 여러가지 음식물에 다양한 종류의 외국산 향료가 이용되고 있다. 카레도 많은 수의 사람들이 자주 섭취하는 음식물임을 고려하면 많은 수에서 이들 식물성 향료에 감작 또는 알레르기를 가질 것으로 추측할 수 있으나, 아직 국내에서는 이들에 의한 알레르기증상에 대한 보고는 없다. 저자들은 국내 식품 회사의 카레가루 제조 공정 종사자에서 발생한 카레가루에 의한 직업성천식 및 비염 1례를 진단하고 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 32세, 남자, 임OO

주 소: 콧물, 재채기, 기침

현병력: 내원 3년 전부터 시작된 콧물, 재채기, 기침 등을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 10년 전부터 식품회사에서 카레가루의 주원료가 되는 식물성 향료를 빙고 혼합하는 일에 종사하였는데, 7년이 지나면서부터 콧물, 재채기, 코막힘 등의 증세가 시작되었고 이후 증상은 지속적으로 악화되었다. 증상은 근무 시작 직후부터 바로 나타나며, 퇴근 후 또는 휴일에는 증상이 없거나 경미하였다.

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 특이사항 없음.

검사실소견: 말초혈액내 호산구는 $400/\text{mm}^3$ 이었고, RIA법 (DPC, LA, CA)으로 측정된 혈청 총 IgE치는 163 IU/ml 이었다. 흉부 X-선 및 부비동 사진은 정상 소견이었다. 내원시 시행한 알레르기 피부단자시험상 mugwort (3+), *D. farinae* (3+), celery (3+)에 양성 반응을 보였으나 RAST

(DPC, LA, CA) 검사상 세가지 항원 모두 음성 반응을 보였다. 메타콜린 기도유발시험에서 PC 20치는 17.7 mg/ml 이었다.

향료 추출물의 제조: 환자가 취급하는 식물성 향료들 중에서 병력상 증상과 연관성이 높을 것으로 의심되는 네가지 향료를 잘게 자르고 갈아서, modified Coca 용액 (1: 5 w/v)과 혼합하여 24시간 동안 4°C 에서 추출하고 원심분리시켰다. 원심분리후 얻어진 상층액을 분리하여 4°C 에서 phosphate buffered saline (PBS)로 48시간동안 투석시켰다. Nalgen syringe filter (Rochester, New York, NY)로 여과과정을 거친 후 분리된 용액을 기관지유발시험에 사용하였고, 피부단자 시험을 위해서는 동량의 glycerine (Sigma Co., St. Louis, MO)을 첨가하였다. 추출액내 단백질 양은 Bio-Rad protein assay (Bio-Rad Lab., Richmond, CA)를 이용한 Bradford 방법⁶⁾으로 측정했을 때 celery seed: 537.6 g/ml , Fennel: 913.3 g/ml , Cumin: 695.3 g/ml , Coriander: 892.5 g/ml 이었고, 이를 동결 건조시켜 항원으로 사용하였다.

메타콜린 기도유발시험: 기도과민증 유무를 관찰하기 위해 Chai⁷⁾ 등의 방법을 변형한 방법으로 시행하였다. 기관지확장제, 항히스타민제 등 기관지에 영향을 주는 모든 약물은 검사 시작 최소한 24시간 전부터 끊은 상태에서, 우선 기본 폐기능 검사를 실시하고 다음에 생리식염수를 흡입시킨 3분후의 폐기능 검사치를 측정하여 이를 기준으로 하였다. 검사시약으로는 methacholine을 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/ml의 농도를 준비하여 낮은 농도에서부터 dosimeter를 이용하여 평상시 호흡량으로 5회 흡입시키고 3분후 폐기능검사치를 측정하였다. 내원시에 methacholine PC20치는 17.7 mg/ml 이었고, celery seed 추출액을 이용한 기도유발시험 24시간 후 측정된 methacholine PC20치는 8.4 mg/ml 이었다.

향료 추출물을 이용한 피부단자시험 및 항원 특

이 기도유발시험: 향료 추출액들과 (1: 5 w/v) 양성 대조액으로 0.1% 히스타민을, 음성 대조액으로는 생리 식염수를 사용하였다. 네 가지 향료들 모두에서 강양성 반응을 확인할 수 있었다 (Table 1). 이들 양성 반응을 보인 향료들 중에서 *celery seed* 추출액을 이용한 특이 기도유발 시험은 저자들이 보고한 방법¹⁾에 따라서 시행하였다. 복용했던 약물을 24시간이상 중단한 후, 먼저 압축 공기원을 가진 646 분무기(Devilbiss Co., Somerset, PA)로 생리식염수 1.0 ml을 상시호흡량으로 흡입시킨 다음 10분후에 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, *celery seed* 추출액을 저농도 (1: 10,000 v/v)로부터 점차 고농도로 노출시키고 노출후 10분후에 1초 호기량 (FEV1)과 최대중간호기량 (MMFR)을 측정하고 흡입후 첫 1시간 동안은 10분마다 3회, 그 후 30분마다 1회, 그리고 그 후는 7시간까지는 매시간 spirometer (Multispiro, Irvine, CA)로 폐기능 검사를 시행하였다. 1: 10 v/v 희석액 흡입 10분 후 FEV1이 25.6% 감소하는 조기 천식 반응을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

면역효소법을 이용한 향료 특이 IgE와 IgG₄ 항체 측정: 혈청내 향료에 대한 특이 IgE 및 IgG₄ 항체 측정을 위해 면역효소법을 시행하였다. 예비 실험에 의해 항원의 적정 농도를 결정한후 96-well assay plate (Corning, New York, NY)를 이용하여 각 향료의 추출액을 Carbonate buffer (pH 9.6)에 녹여 각 well 당 100 μ 씩 투

여하여 4°C에서 24시간 작용시킨후 이를 PBST (phosphate buffered saline and 0.1% Tween 20)을 이용하여 3회 세척하고, 3% BSA-PBST (bovine serum albumin-Tween phosphate buffered saline)를 well당 350 μ 씩 넣어 1시간 작용시켰다. 여기에 환자의 혈청과 대조군의 혈청을 3% BSA-PBST로 1: 5 v/v으로 희석후, well당 50 μ 씩 넣어 상온에서 3시간 작용시켰다. Biotinlabelled goat anti-human IgE 또는 IgG₄ 항체 (Sigma Co., St. Louis, MO)를 well 당 50 μ 씩 넣고 1시간 30분 작용시킨후 3회 세척하였다. 여기에 streptavidine-peroxidase (Sigma Co., St. Louis, MO)를 well당 50 μ 씩 투여하여 30분간 작용시켰다. 발색제 (TMB:3' 3' 5' 5'-tetraethylbenzidine one tablet, phosphate citrate buffer 10ml, 30% H₂O₂ 2 l)를 well당 75 μ 씩 넣고 상온에서 10분간 발색후 동량의 H₂SO₄로 발색 중지시키고 ELISA reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. Table 2와 3에서와 같

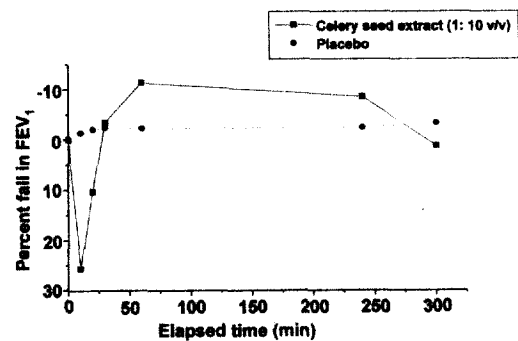


Fig. 1. The results of bronchoprovocation test with celery seed extract and placebo

Table 1. The results of skin-prick test using extracts of spices (1:5w/v)

Allergens	Skin-prick test Wheal/Erythema (mm)
Celery seed	15×10/50×35
Fennel	16×14/45×45
Coriander	21×17/50×45
Cumin	21×12/35×40
Normal saline	0
Histamine	4×3/25×20

Table 2. Specific IgE bindings to spice extracts in sera (1:5v/v) of the patient and controls

Allergens	Absorbance value	Patient	controls
Celery seed		0.799	0.101
Fennel		0.874	0.090
Coriander		0.832	0.101
Cumin		0.812	0.098

The absorbance values of control sera were mean values of five healthy controls.

이 향료 추출액을 이용한 피부단자시험상 음성 반응을 보인 천식 환자 5명의 흡광도 평균치에 2배의 표준편차를 더한 값을 기준치로 하였을 때, 환자에서 네 가지 추출액 모두 높은 흡광도가 관찰되었다.

Table 3. Specific IgG₁ bindings to spice extracts in sera of the patient and controls

Allergens	Absorbance value	Patient	controls
Celery seed		0.755	0.104
Fennel		0.754	0.100
Coriander		0.760	0.112
Cumin		0.675	0.083

The absorbance values of control sera were mean values of five healthy controls.

면역효소억제시험: 1: 5 v/v으로 희석시킨 환자의 혈청과, 억제제로서 25, 50, 100, 500 g/ml의 celery seed, Fennel, Cumin, Coriander, HDM을 4°C에서 24시간 각각 반응시킨후 이를 *celery seed* 추출액이 부착된 ELISA plate에 well당 100 μ l씩 넣고 상기 기술한 동일한 방법으로 면역효소법을 시행하였고, 대조군으로 억제제 대신 동일한 양의 PBS를 넣어 시행한후 억제 정도 (%)는 다음과 같이 계산하였다. (대조군의 흡광도-억제제가 포함된 sample의 흡광도)/대조군의 흡광도, 여기에 100을 곱한 값을 억제정도로 정의하였다. IgE 항체 및 IgG₁ 항체 면역억제

시험 두 가지 모두 celery seed, cumin, fennel, coriander 등에 의한 용량반응곡선 양상으로 유의한 억제 반응을 보인 반면, 집먼지진드기에 의한 억제 반응은 미미하였다 (Fig. 2와 3).
경 과: 환자에게 부신피질 스테로이드 제재를 포함한 지속적인 천식 약제 투약과 적극적인 회피를 권고하였고, 현재 외래에서 추적 관찰중이다.

고 찰

식물성 향료는 음식첨가물 또는 약물 등 여러 가지 목적으로 다양하게 사용되는 반면 이들에 의한 알레르기는 흔하지 않으나, 때로는 심한 증상을 일으킬 수 있다¹⁾. 이들 식물성 향료들이 알레르기 증상을 유발시키는 경로는 호흡기뿐 아니라, 경구섭취에 의해서도 유발될 수 있는 것으로 보고되었다²⁾. 호흡기를 통한 알레르기 증상은 천식, 비염, 두드러기 등으로 coriander, turmeric root, paprika, fenugreek 등이 원인으로 보고되었고, 그 직종은 주로 향료 취급자였지만, 주부에서 향료의 종류를 확인하기 위해서 병에 담긴 향료를 냄새 맡은 후 발생한 아나필락시스의 보고³⁾도 있다. 식물성 향료를 경구 섭취후에 발생한 알레르기는 본 증례에서와 같이 카레를 섭취한 후, 카레내에 포함된 향료, Cardamon과 Fenugreek에 의해 발생한 아나필락시스에 대한 보

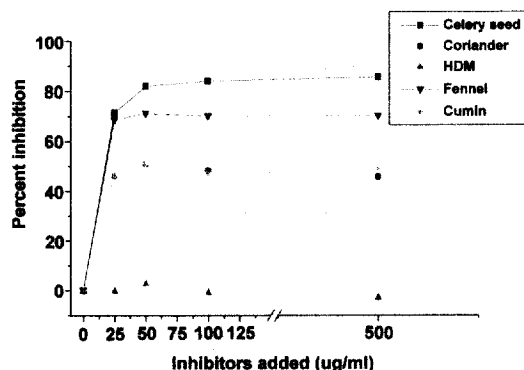


Fig. 2. Celery seed IgE ELISA-inhibition test with additions of celery seed, Coriander, House dust mite(HDM), Fennel and Cumin.

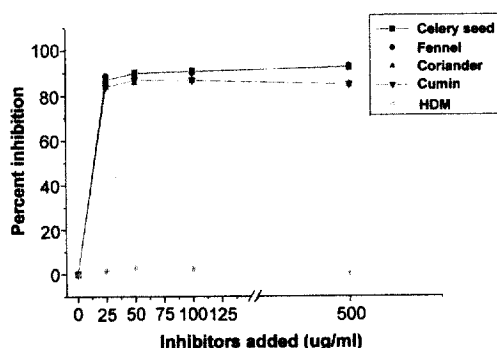


Fig. 3. Celery seed IgG₁ ELISA-inhibition test with additions of celery seed, Coriander, House dust mite(HDM), Fennel and Cumin.

Fenugreek을 피부 도포후 발생된 기관지천식, 혈관부종 등의 보고⁵⁾도 있다. 본 증례의 환자는 병력상 카레를 경구복용 했을 경우, 가벼운 상복부 불편감, 무른 변 등의 가벼운 소화기 증상 등을 호소하는 외에 천식 및 기타 다른 알레르기 증상은 없었다. 이는 환자의 감작된 방법이 주로 흡입에 의해서 이루어 졌으며, 주 표적장기가 폐로 여겨진다.

본 증례의 경우, 환자는 국내 주요 식품 회사에서 카레가루의 재료가 되는 식물성 향료를 자르고 갈아서 혼합하는 과정에 종사하였는데, 작업시에 심해진 증상이 퇴근 후나 휴일에는 완화되는 양상을 보였다. 이와 같은 작업환경에의 노출과 환자 증상과의 연관성이 뚜렷하고, 또한 환자의 작업장에서 가져온 향료로 제조한 추출액으로 시행한 피부단자시험에서의 강양성 반응, methacholine을 이용한 비특이적 기도과민성의 확인, *celery seed* 추출액을 이용한 특이적 기도유발시험에서 나타난 조기 천식반응 등의 소견으로 본 증례는 카레가루내에 포함된 *celery seed*, *cumin*, *fennel*, *coriander*에 의한 직업성천식으로 진단할 수 있겠다.

식물성 향료에 의한 기관지천식의 병인기전은 기존의 식물성 고분자 물질에 의한 경우⁹⁾에서와 같이 IgE 매개기전에 의한 것으로 알려졌다²⁻⁵⁾. 본 증례에서도 향료 추출액에 대한 피부단자시험에서 양성 반응을 보인 점, 면역효소검사상 이들 향료들에 감작되지 않은 정상 대조군에 비해서 높은 흡광도를 보인 점, 유발 검사상 조기 천식반응을 보인 점 등은 IgE 매개기전을 시사하는 소견들로 생각된다. 이외에 특이IgE 항체와 함께 IgG₄ 항체도 검출이 가능하였는데, 현재까지 특이 IgG₄ 항체의 감작항체로서의 역할에 대해서는 의견의 일치가 부족한 상태이고, 추후 호염구에서의 히스타민 유리능에 대한 실험 등 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

면역효소 억제 검사상 *celery seed*, *Cumin*, *Fennel*, *Coriander* 네가지 향료들은 서로 유의한

억제반응을 나타내어 교차 알레르기를 지닌 것으로 판단된다. 이는 이들 네가지 향료들이 계통분류학적으로 동일한 목(*Order: Apiales*) 및 과(*Family: Apiaceae*)에 속하여 서로 상당한 교차 항원성을 가지는 것이 가능할 것으로 생각된다¹⁰⁾. 다만 본 증례에서 네 가지 향료 모두에 감작 상태를 나타내었으나 특이적 기도유발시험은 *celery seed* 추출액만 시행하였으므로, 나머지 세 가지 향료들의 병리기전에서의 역할이 규명되어야 하지만, 환자의 증상이 작업과 연관성이 분명히 있고, 네 가지 향료들 모두 취급하였으므로, 네 가지 향료 모두가 원인 항원의 역할을 했을 것으로 추측할 수 있겠다.

흡입성 알레르겐과 음식물 알레르겐간의 교차 항원성에 대한 보고가 있었다¹¹⁾. 특히 *mugwort* (쑥)와 *Celery*, *Apple*, *Peanut*, *Kiwifruit* 등에서 교차 항원성이 보고되었으며, 이것은 공통된 60~65 kD 정도의 단백질성분(*mugwort*의 Art 1)에 기인한 것으로 알려졌다¹²⁾. 본 증례에서도 피부단자시험에서 *mugwort*와 *celery*에 동시에 양성 반응을 보여 흡입성 항원 및 음식물 항원에 동시에 감작을 보이는 경우로 의심되었으나, RIA를 이용한 특이 항체의 측정에서는 음성으로 나타나 피부단자시험에서의 이들 두가지 항원에 대한 반응은 직접적인 관련성이 미미한 것으로 간주하였다.

결 론

저자들은 카레제조 공장 종사자에서 발생한 식물성 향료에 의한 직업성천식 및 비염 환자에서 향료 추출액을 이용한 기도유발시험으로 확진하였으며, 그 병인기전은 IgE-매개 반응이 관여할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ohnuma N, Yamaguchi E, Kawakami Y: Anaphylaxis to curry powder. *Allergy* 53: 452-4. 1998

- 2) Van Toorenbergen AW, Dieges PH: Immunoglobulin E antibodies against Coriander and other spices. *J Allergy Clin Immunol* 76: 477-81, 1985
- 3) Suhonen R, Keskinen H, Björkstén F, Vaheri E, Zitting A: Allergy to Coriander. *Allergy* 34: 327-30, 1979
- 4) Sastre J, Olmo M, Novalos A, Ibanez D, Lahoz C: Occupational asthma due to different spices. *Allergy* 51: 117-20, 1996
- 5) Patil SP, Niphadkan PV, Bopat MM: Allergy to Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 297-300, 1997
- 6) Bradford A: Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein binding. *Anal Biochem* 72: 248-54, 1976
- 7) Chai H, Farr RS, Froelich LA: Standardization of bronchial challenge procedure. *J Allergy Clin Immunol* 56: 323-7, 1975
- 8) 박해심, 남동호, 서창희, 권오영, 조상현, 김유영: 곡물분진에 의한 직업성천식: 특이 항체 및 호흡기구 유리능, 천식 및 알레르기 16: 396-406, 1996
- 9) Park HS, Jung KS, Kang KR, Nahm DH, Cho SH, Kim YY: Enhanced basophil histamine release and neutrophil chemotactic activity predispose grain-dust induced airway obstruction. *Clin Exp Allergy* 29: 543-9, 1999
- 10) Nelson HS: Immunotherapy for inhalant allergens. In Middleton E(ed.): *Allergy: Principles and practice*, 5th ed, p 1050-62. Mosby, St. Louis, 1998
- 11) Bernhisel-Broadbent J: Allergenic cross reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 75: 295-303, 1995
- 12) Valenta R, Kraft D: Type I allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 95: 893-5, 1995