

제빵공천식 1례

국립의료원 내과

우승일 · 백재중 · 박홍준 · 윤윤보 · 박해심*

서 론

제빵공천식(baker's asthma)은 제분업 및 제빵업에 종사하는 사람들에게서 발생하는 직업성 천식으로 밀가루를 흡입한 후 감작되어 발생하는 알레르기성 호흡기질환이다¹⁾. 1713년 Ramazzini²⁾에 의해 처음으로 제빵공천식이 보고된 이래 제분업 및 제빵업 종사자가 많은 서양에서는 제빵공에 있어서 직업성 호흡기질환의 유병율은 15 %에서 30 %까지 보고되어 있다³⁾. 국내에서는 1986년 김 등⁴⁾이 작업장에서 시행한 유발검사로 확진된 제빵공천식 1례를 보고한 바 있으며, 식생활의 다양화로 제빵업 종사자와 종사기간의 증가로 인해 밀가루 흡입에 의한 알레르기성 호흡기질환의 발병률의 증가가 예측되어 오던중, 최근 저자들은 제과점에서 일하던 근로자에서 본인이 취급하는 밀가루로 만든 추출액으로 시행한 천식유발시험에 양성반응을 보인 제빵공천식 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자는 22세 남자로 발작성 기침과 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 과거력 및 가족력 상 특이사항 없었고, 3년전부터 제빵공장에서 직접 밀가루를 다루는 제빵공으로 일해오고 있었다. 처음 2년간은 증상없이 잘 지내왔으나 1년전부터 밀가루를 다룰때마다 수양성비루와 재채기, 호흡곤란을 느껴왔으며 특히 밤에 심해지는 호흡곤란으로 고생해 왔다.

이학적소견 : 내원당시 흉부청진상 양폐야에서 천명음이 청진되었다.

검사실소견 : 말초혈액검사는 정상 범주였으며, 총 호산구수도 $222/\text{mm}^3$ 로 정상범위였고 흉부 X선 소견도 정상이었다. 부비동의 X선은 양측 상악동에 정체낭이 보였다. 혈중 총 IgE-PRIST치는 1571 IU/ml 이었고 알레르기 피부단자시험상 고양이털 $3 \times 3/20 \times 15 \text{ mm}$, 집먼지 $4 \times 4/25 \times 23 \text{ mm}$, *Dermatophagoides(D). farinae* $4 \times 3/25 \times 24 \text{ mm}$, *D. pteronyssinus* $5 \times 4/35 \times 25 \text{ mm}$, histamine $3 \times 3/20 \times 18 \text{ mm}$ 에 양성반응을 보였으며, RAST법에 의한 특이항체의 역가는 고양이털 class 3, *D. farinae* class 4, *D. pteronyssinus* class 4, *Tyrophagus putrescentiae* class 1이었다(Table 1).

환자가 취급하던 중력밀가루로 제조한 추출액

* 현주소 : 아주의대 알레르기 내과

통신연락처 : 아주의대 내과 박해심

Table 1. Results of skin prick test and RAST

Allergen	Skin prick test(mm)	IgE-RAST (class)
Cat fur	3×3/20×15	3
House dust	4×4/25×23	—
D. farinae	4×3/25×24	4
D.pteronyssinus	5×4/35×25	4
Tyrophagus putrescentiae	—	1
Wheat flour(1:4 w/v)	2×2/7×4	—
Histamine	3×3/6×4	—

(1:4 w/v)을 이용한 피부단자시험상 양성(2×2/9×4 mm)반응을 나타내었고, 피내시험은 1:4 w/v와 1:10 w/v에서 각각 14×14/20×21 mm, 15×14/43×30 mm로 양성반응을 보였다.

천식유발시험

밀가루 추출액: 환자가 사용하던 밀가루로 1:4 w/v비로 phosphate buffered saline(이하 PBS라 약함, pH 7.5)에 넣고 4℃에서 48시간 추출시킨 후 이를 다시 4℃에서 48시간 투석하여 피부시험 및 천식유발시험에 사용하였다.

천식유발시험: 먼저 천식에 대해 복용하던 약물을 24시간이상 중단한 후 생리적식염수를 상시호흡량으로 1분간 흡입한 후 10분뒤에 측정한 폐기능검사치에 유의한 감소가 관찰되지 않았으므로 이를 기저치로 삼았다. 준비한 밀가루 추출액(1:4 w/v)을 2.5배 희석하여 이를 상시호흡량으로 1분간 흡입하였을 때 10분 뒤 코막힘, 재채기와 함께 호흡곤란 증상이 나타났다으며, 이때 측정한 폐기능검사상 FEV₁이 41.9 % 감소하였고 이는 2시간뒤 부터 회복되는 조기반응을 보였다(Fig. 1).

메타콜린 기관지유발시험상 PC₂₀치는 0.39 mg/ml였고, Bencard사제 집먼지진드기 추

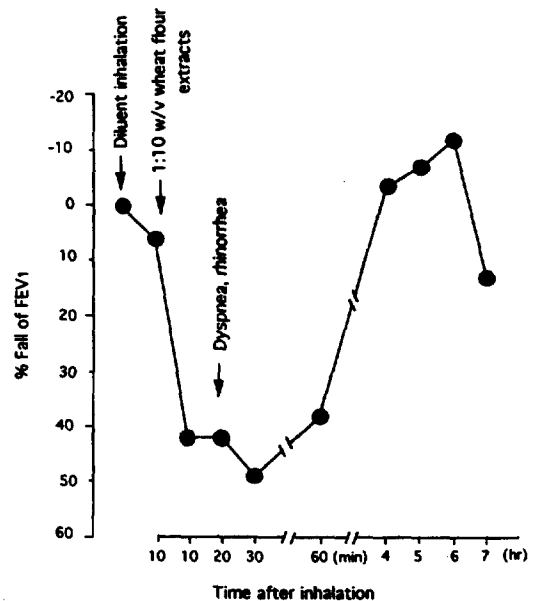


Fig. 1. The result of bronchoprovocation test with wheat flour extracts

출액(1:1000 w/v)을 이용한 천식유발 시험 결과조기반응과 후기반응을 보이는 이중천식반응을 보였다(Fig. 2).

치료 및 결과

환자에게 직업을 전환하기를 권유하여 밀가루에 의한 노출을 금하면서 theophylline제제,

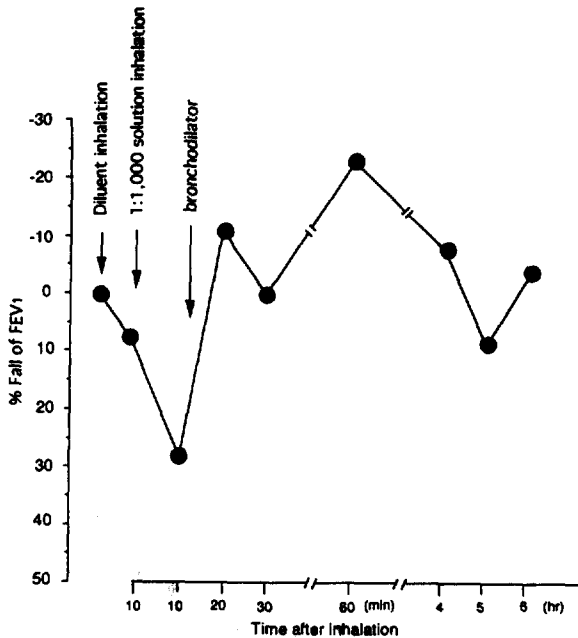


Fig. 2. The result of bronchoprovocation test with *D. farinae*

β_2 수용체 자극제, corticosteroid 등을 사용하면서 증상의 호전을 관찰하였다.

고 찰

1713년 Ramazzini²⁾에 의해 곡물 종사자에서의 호흡곤란이 처음 보고된 이래, 1929년 DTS hoeck⁵⁾에 의해 직업성질환으로서의 제빵공천식이라는 개념이 도입되었으며, 1961년 독일에서는 세계 최초로 제빵공천식을 직업병의 보상대상으로 규정하였다⁶⁾.

밀가루를 주식으로 하는 서양에서는 제분업 및 제빵업 종사자가 많은 관계로 이들에 있어서의 직업성 호흡기질환의 유병율이 15 %에서 30 %로 다양하게 보고되어 있다³⁾. 국내에서는 1986년 김 등⁴⁾이 밀가루 항원에 의한 기관지 유발시험에서는 음성이었지만 피부단자시험과 RAST법 그리고 작업장에서 시행한 유발시험

으로 확진된 제빵공천식 1례만이 보고되어 있는데 외국의 유병율에 비추어 볼때 향후 증가가 예측된다.

제분업 및 제빵업 종사자들에서 관찰되는 알레르기성 질환으로는 기관지천식, 비염, 결막염, 그리고 습진 등이 있다⁷⁾, 기관지천식의 경우 밀가루 노출에서 증상발현까지의 기간은 6개월에서 14년(평균기간은 4.2년)까지 다양하게 보고되어 있으며⁸⁾, 전형적인 증상은 노출 30분부터, 수시간 이내에 천명을 경험하고 호흡곤란을 느끼며, 작업장을 떠나거나 주말과 휴가시에 증상의 호전을 보인다고 한다^{7,9)}. 본 증례의 경우 노출후 2년뒤부터 천식과 알레르기성 비염 증상이 동시에 생겼다고 한다.

직업성천식의 발병과 흡연력과 상관성에 대해서는 다양한 보고가 있는데 Block등¹⁰⁾과 Bohadana등¹¹⁾은 밀가루 노출군에서는 흡연여부와 기관지과민증과는 상관관계가 없음을 관찰하였다. 아토피 유무와의 관련성은 Jarvinen 등⁸⁾에 의하면 아토피성 질환을 갖고있는 밀가루 노출군의 71 %에서 가족력상 아토피가 있었으며, 건강한 노출군은 17 %를 보고함으로써 아토피 또는 아토피 가족력이 있는 사람들은 제빵분야에 종사해서는 안된다고 주장하였으며, Dosman등¹²⁾은 아토피여부가 곡물종사직의 선택에 중요하다고 하였다. 본 증례에서도 고양이털과 진드기와 같은 흔한 흡입성 알레르겐에 RAST 및 피부단자시험에서 양성을 보였으며, 집먼지 진드기-천식유발시험상 이중 천식 반응을 보인 것으로 미루어 볼때 아토피를 가진 것으로 추정된다.

제빵공천식은 IgE매개반응에 의한 제1형 과민반응이 관여하는 것으로 알려져 있는데^{9,10)}, Pfeil등¹³⁾에 의하면 IgE항체와 더불어 밀가루 항원에 결합하는 IgG항체를 증명함으로써 제빵공천식에 있어서 IgG항체(특히 특이 IgG₄)가 천식의 후기발작과 관계있을 것으로 추정하

였다. 본 증례에서도 환자가 취급하던 중력 밀가루로 제조한 추출액으로 시행한 피부단자시험상 양성반응을 보이고, 천식유발시험상 조기 반응을 보인 점으로 미루어 보아 IgE매개에 의한 기관지수축 반응으로 생각된다.

밀가루에 함유된 단백질에는 알부민, 글로불린, 글리아딘, 글루테닌 등이 있는데 주로 수용성분인 알부민이 주 알레르겐이라고 알려져 있다¹⁾. Pfeil 등¹³⁾은 수용성 밀가루 항원 중에서도 47, 17, 15KDa의 분자량을 갖는 단백질 성분에 결합하는 IgE항체와 호염기구의 히스타민 유리능 사이에 깊은 관계가 있다고 하였으며, Sandiford 등¹⁴⁾은 밀가루에 감작시킨 토끼의 IgG항체를 이용하여 제빵공천식에 관계되는 공기중의 단백질로부터 74, 69, 46, 14KDa분자량의 단백질을 발힘으로서 이를 제빵공천식의 중요한 항원이라고 보고하였다. 기존의 RAST법은 수용성인 알부민과 글로불린에 대한 특이 IgE항체를 측정하는데 비해, Walsh 등¹⁵⁾은 알칼리회석액 (1% potassium hydroxide)을 이용한 RAST법으로 비수용성인 단백질까지도 특이 IgE항체와 결합함을 증명함으로써 네가지 단백질 모두가 중요한 알레르겐이라고 보고하였다. 또한 수용성 단백질이 점액이나 땀 등의 표면 액체에 의해 유리되어 IgE 매개 반응으로 조기반응을 일으키고 비수용 성분은 비반세포 매개반응에 의한 IgE 반응을 촉진시키고 점막의 단백질분해 효소에 의해 유리되어 후기반응에 관여하는 것으로 추정하였다^{15,16,17)}. 반면 제빵공천식을 일으키는 알레르겐 성분은 밀가루에 함유된 단백질뿐 아니라 밀가루내 오염된 저장진드기, 곰팡이, 박테리아 등도 알레르겐으로 작용할 수 있다^{9,18)}. 또한 Baur 등¹⁹⁾은 호흡기 증상을 가지고 있는 제빵공의 32%에서 밀가루에 첨가제로 쓰이는 α -amylase (Asp o II)에 감작되어 있음을 밝힘으로서 α -amylase도 중요한 알레르겐임을 보고하였고,

Quirce 등²⁰⁾도 밀가루에 첨가제로 포함되는 α -amylase와 cellulase가 강력한 직업성 알레르겐임을 보고하였다. 본 예에서도 환자가 *Tyrophagus putrescentiae* (d72)-RAST에 class 1 반응을 보인 것은 밀가루 추출액내 포함될 수 있는 저장진드기 알레르겐 성분에 의한 것일 수도 있고, 환자가 집먼지 진드기에 강양성 반응을 보이므로 집먼지진드기와 저장진드기간의 교차반응에 의해 나타난 것일 수도 있다. 또한 밀가루 추출액 제조시 중력 밀가루를 PBS에 추출하였으므로 주로 밀가루내 수용성 단백질 성분에 감작된 환자라 여겨지며, 향후 이환자의 혈청에서 구체적인 알레르겐 성분에 대한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

제빵공천식의 진단은 증상에 대한 정확한 병력 청취와, 검사실조건, 피부단자시험 및 기관지유발시험으로 진단할 수 있다. 보통 천식증상이 발현하기전에 비염 증상을 경험하는 경우가 많고^{8,9)} 이러한 비염 및 천식 증상은 다른 직업성 천식과 마찬가지로 작업시나 작업후에 악화되며 작업장을 떠나면 완화되는 양상을 보이며, 작업 종사기간에 따라 그 발병율은 증가되는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 본 증례의 경우 천식과 비염증상은 동시에 발병하였으며 작업종사 2년후부터 나타나기 시작하였다. 현재까지 알레르기 피부시험과 RAST법은 기인 항원에 특이 IgE를 증명할 수 있는 방법이다. 그러나 제빵공천식의 경우 RAST법에 의한 특이 IgE반응정도는 피부반응 및 임상정도와 항상 일치하지는 않는다고 하였는데 이는 밀가루내 포함된 네가지 단백질 모두가 주요 알레르겐으로 작용할 수 있고¹⁵⁾, 또한 이들의 수용성 정도가 달라 예민도에 차이가 날 수 있을 것으로 여겨진다. 본 증례에서 wheat grain에 대한 피부시험이나 RAST상 음성 반응을 보인 것도 이러한 항원내 포함된 알레르겐성분의 차이에 기인한 것으로 여겨진다. 또한 본증례는 우리

가 흔히 임상적으로 사용하는 알레르기 피부단자시험 및 RAST시험상 사용되는 항원에 음성이라 할 지라도, 병력상 의심되고 직업성 천식이 의심되면 환자가 취급하던 물질로 검사를 시행하는 것이 중요함을 시사해 준다.

제빵공천식의 치료로는 직업전환으로 노출을 피하는것이 가장 중요한 것으로 알려져 있다⁷⁾. 약물치료로는 다른 천식과 크게 다를바 없이 기관지확장제. DSCG(disodium cromoglycate), steroid 수용성 밀가루 추출액(Abello Laboratories, Madrid, Spain)으로 20개월간의 면역치료후 증상호전과 함께 메타콜린 기관지과민증, 피부반응도 및 특이 IgE 역가가 유의한 수준으로 감소하였고, 또한 이들에게서 면역치료군과 치료하지 않은 군사이에 면역복합체 농도도 유의한 차이가 없었으며 사구체신염, 혈관염, 고점도(hyperviscosity), 등 면역복합체 침착에 의한 다른 증상들도 볼 수 없었다고 하나 이의 임상적 적용 여부에 대해서는 추후 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 본 예에서도 직업전환과 천식에 대한 약물 치료와 함께, 집먼지진드기 및 고양이털과 같은 기인 알레르겐에 대해서도 주변 환경에 대한 철저한 관리를 권장하여 현저한 증상 호전을 관찰하였다.

결 론

저자들은 제빵공에서 본인이 취급하던 밀가루내 수용성 물질에 의한 직업성천식 환자1례를 경험하고 피부단자시험 및 천식유발시험으로 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- Abstract -

A Case of Baker's Asthma

Seung Il Woo, M.D., Jae Joong Baik, M.D.,
Hong Joon Park, M.D., Yoon Bo Yoon, M.D.,
and Hae Sim Park, M.D.

Department of Internal Medicine
National Medical Center
Seoul, Korea

Baker's asthma is a common allergic occupational lung disease caused by exposure to wheat flour in bakeries. We experienced a case of occupational asthma induced by wheat flour in a baker. A 22-year-old male patient who had baked for 3 years, had suffered from rhinorrhea, sneezing, paroxysmal coughing and dyspnea for 2 years especially after handling wheat flour. Serum total IgE level by PRIST was 1,571 IU/ml. Allergy skin prick test demonstrated a positive response on cat fur. $3 \times 3/20 \times 15$, house dust, $4 \times 4/25 \times 23$, *Dermatophagoides*(D) *fari-nae*, $4 \times 3/25 \times 24$, *D. pteronyssinus*, $5 \times 4/35 \times 25$ (mm). IgE-RAST revealed class 3 to cat fur, class 4 to *D. farinae*, class 4 to *D. pteronyssinus*, class 1 to *Tyrophagus putrescentiae*, class 0 to wheat grain respectively. Allergy skin prick test and intradermal test with home made wheat flour extracts (1:4 w/v) which came from the patient's bakery result in a positive response. $2 \times 2/7 \times 4$, $15 \times 14/43 \times 30$ (mm) respectively. The bronchoprovocation test with home made wheat flour extracts (finally 1:10 w/v) showed a significant bronchoconstriction with 41 % of FEV₁ fall after 10 minutes of

the inhalation. D. farinae-bronchoprovocation test demonstrated a dual asthmatic response. The patient was recommended to change his work-site with anti-asthmatic medication and cessation of exposure result in marked improvement in his asthmatic symptoms.

Key words : Wheat flour, Baker's asthma, Occupational asthma.

참 고 문 헌

- 1) Prichard MG, Ryan G. Walsh BJ, Musk AW : Skin test and RAST responses to wheat and common allergens and respiratory disease in bakers. Clin Allergy 15 : 203- 10, 1985
- 2) Ramazzini B : Disease of bakers and millers. In De Morbis Artificum(Disease of workers : Latin text of 1713 revised and translated by Wilmer Cave Wright). University of Chicago Press : 235- 52, 1940
- 3) Armentia A. Martin-Santos JM. Quintero A, Fernandez A, Barber D. Alonso E, GIL I : Baker's asthma : Prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. Ann Allergy 65 : 265- 72, 1990
- 4) 김미경, 문희범, 민경엽, 김유영, 강석영 : 제빵공천식 1례, 알레르기 6 : 40- 4, 1986
- 5) Von Dishoeck HAE, Roux DJ : Sensitization to flour and flour illnesses amongst flour workers. J Hyg 39 : 674- 9, 1939
- 6) Thiel H. Ulmer WT : Baker's asthma : Development and possibility for treatment. Chest 78 : 400- 5, 1980
- 7) Schwartz M : Flour allergy. J Allergy Clin Immunol 18 : 341- 50, 1947
- 8) Järvinen KAJ, Pirilä V, Björkstén F, Keskinen H, Lehtinen M, Stubb S : Unsuitability of bakery work for a person with atopy : A study of 234 bakery workers. Ann Allergy 42 : 192- 5, 1979
- 9) Tedtse CS, Raghuprasad PK : Baker's asthma(grain dust-induced asthma). Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 16 : 14- 8, 1982
- 10) Block G. Tse KS, Kijek K, Chan H, Chang- : Yeung M : Baker's asthma. Clinical and immunologic studies. Clin Allergy 13 : 359- 70, 1983
- 11) Bohadana AB, Massin N, Wlud P, Kolopp M-N, Toamain J-P : Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently workers exposed to flour dust. Eur Respir J 7 : 1070- 8, 1994
- 12) Dosman JA, McDuffie HH, Pahwa P : Atopic status as a factor in job decision making in grain workers. J Occup Med 33 : 1007- 10, 1991
- 13) Pfeil T, Schwabl U, Ulmer WT, Köwig W : Western blot analysis of water-soluble wheat flour (Triticum vulgare) allergens. Int Arch Allergy Appl Immunol 91 : 224- 31, 1990
- 14) Sandiford CP, Nieuwenhuijsen MJ. Tee RD, Newman Taylor AJ : Measurement of airborne proteins involved in baker's asthma. Clin Exp Allergy 24 : 450- 6, 1994
- 15) Walsh BJ. Hons BS, Wrigley CW. Musk AW, Baldo BA : A comparison of the binding of IgE in the sera of patients with

- baker's asthma to soluble and insoluble wheat-grain proteins. *J Allergy Clin Immunol* 76 : 23- 8, 1985
- 16) Hargreave FE, Dolovich J, Robertson DG, Kerrigan AT : The late asthmatic responses. *Can Med Assoc J* 110 : 415-24, 1974
- 17) Solley GO, Gleich GJ, Jordon RE, Schroeter AL : The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. *J Clin Invest* 58 : 408- 20, 1976
- 18) Ingram CG, Jeffrey IG, Symington IS, Cuthbert OD : Bronchial provocation studies on farmers allergic to storage mites. *Lancet* 22 : 1330- 32, 1979
- 19) Baur X, Chen Z, Sander I : Isolation and denomination of an important allergen in baking additives : α -amylase from *Aspergillus oryzae* (Asp o II). *Clin Exp Allergy* 24 : 465- 70, 1994
- 20) Quirce S, Cuevas M, Diez-Gómez ML, Fernández-Rivas M, Hinojosa M, Gonzales R, Bsc, Losada E : Respiratory allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90 : 970-8, 1992
- 21) Armentia A, Arranz M, Martin JM, Fuente R, Sanchez P, Barber D, Salcedo G, Blanco A : Evaluation of immune complexes after immunotherapy with wheat flour in baker's asthma. *Ann Allergy* 69 : 441- 4, 1992