



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의료인에서 발생한 채장 추출물
흡입에 의한 직업성 알레르기

지도교수 박 해 심

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

1999 년 12 월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 수 진

이수진의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 _____(인)

심사 위원 _____(인)

심사 위원 _____(인)

아 주 대 학 교 대 학 원

1999 년 12 월 일

감사의 글

얼굴을 스치는 차가운 바람과 움츠린 채 뛰어다니는 사람들의 모습에서 겨울이 깊어감을 느낍니다. 아무것도 모른 채 시작한 논문이 이제 제 손에 있습니다. 부족함이 많은 저를 처음부터 찬찬히 이끌어주시며, 세심히 지도해주신 박해심 선생님께 감사드립니다. 논문의 부족한 점을 꼼꼼하게 살펴 주신 남동호 선생님과 이수영 선생님께 감사드립니다. 실험에서부터 학회 발표까지 제가 어려울 때마다 도움을 주신 김희연 선생님께도 깊은 감사를 드립니다.

바쁜 중에도 자기 일처럼 발벗고 도와준 벅 서유진 선생님, 신승수 선생님, 기꺼이 연구 대상이 되어준 병원 간호사 여러분과 동고동락한 내과 의국 식구들, 그리고 저에게 도움을 주신 모든 분들에게 진심으로 고마움을 전하고 싶습니다.

언제나 저를 믿고 사랑해주신 부모님께 이 논문을 바칩니다.

1999년 12월에

저자 씀

-국문요약-

의료인에서 발생한 췌장 추출물 흡입에 의한 직업성 알레르기

목적 : 돼지 췌장 추출물(porcine pancreatic extract : 이하 PPE 라 약함)은 α -amylase, lipase, protease 등으로 구성되어 있으며 소화제의 원료로 널리 사용되는 물질이다. PPE 에 의한 직업성 알레르기는 제약회사 근로자에서 보고된 바 있으나 의료인에서 보고된 경우는 없었으며, 그 병인 기전에 대한 이해가 부족한 현실이다. 이에 연구자는 PPE 에 노출된 의료인에서 PPE 에 대한 감작율과 PPE 에 의한 직업성천식의 유병률 및 면역 기전을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : PPE 분진에 노출된 적이 있는 아주대학병원 내과 병동 간호사 56 명을 대상으로 천식 및 비염에 관한 설문지 조사와, PPE 를 포함한 흔한 흡입성 항원 8 종에 대한 피부단자시험을 시행하였고, PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체를 면역효소법으로 측정하였다.

설문지 검사상 천식이 의심되거나 PPE 피부단자시험에서 양성 반응을 나타낸 간호사를 대상으로 메타콜린 기관지유발시험 및 PPE 를 이용한 기관지유발시험을 시행하였다.

결과 :

1. 대상자 56 명중 PPE 와 연관된 천식 증상을 호소한 예가 5 례(8.9%), 비염 증상을 호소한 예가 6 례(10.7%)였다. 이들 중 PPE 를 이용한 기관지유발시험으로 확진된 직업성천식은 4 례(7.1%)였다.
2. PPE 피부단자시험상 양성인 대상군 4 명은 모두 호흡기 증상을 호소하였다.
3. PPE 피부단자시험 상 양성군은 음성군에 비해 PPE 및 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체 양성률이 유의하게 높았으나(PPE:75%, $p<0.05$, α -amylase:100%, $p<0.05$), lipase 에 대한 특이 IgE 항체 양성률과는 유의한 연관성이 없었다(lipase: 50%, $p>0.05$).
4. 호흡기 증상을 호소한 환자에서 혈중 PPE 와 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체 양성률은 유의하게 높았으나(PPE:50%, $p<0.05$, α -amylase:67%, $p<0.05$), lipase 에 대한 특이 IgE 항체는 유의하게 증가되지 않았다(lipase: 33%, $p>0.05$).
5. PPE 에 의한 직업성천식으로 확진된 4 례 모두에서 혈청내 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체가 검출되었다.

결론 : 이상의 결과로 간호사에서 소화제에 사용되는 PPE 분말에 노출시 직업성천식이 유발될 수 있으며, 이는 PPE 성분중 α -amylase 에 대한 IgE 매개 반응으로 여겨진다.

본문 차례

-국문요약-	i
본문 차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	2
1. 대상환자 및 호흡기 알레르기 증상 유무를 관찰하기 위한 설문지 조사	2
2. 알레르기 피부단자시험	2
3. 메타콜린 기관지유발시험	3
4. PPE 항원 기관지유발시험	3
5. 면역효소법을 이용한 특이 IgE 항체 측정	4
6. ELISA 억제실험	5
7. 통계처리	5
III. 결과	6
1. 임상적 특성	6
2. 피부단자시험, 메타콜린 기관지유발시험 및 PPE 천식유발시험	6
3. 특이 IgE 항체 검출 및 억제시험	7
4. 피부단자시험 양성률에 따른 특이 IgE 항체 반응 비교	7
5. 호흡기 증상과 아토피 유무에 따른 양 군간 특이 IgE 항체 양성률 비교	8
IV. 고찰	9
V. 결론	12
참고문헌	21
Abstract	25

그림 차례

Fig 1. The result of bronchoprovocation test with PPE(case1).....	13
Fig 2. Specific IgE antibody to porcine pancreatic extract (PPE) in exposed nurses and controls	14
Fig 3. Specific IgE to α -amylase in exposed nurses and controls.....	15
Fig 4. Inhibition result of α -amylase ELISA with addition of PPE, α -amylase, lipase and <i>D.pteromyssinus</i> antigens.....	16

표 차례

Table 1. Clinical characteristics of the asthmatic patients sensitized to PPE	17
Table 2. Comparison of serum specific IgE to PPE, α -amylase and lipase between positive and negative responders on skin prick test.....	18
Table 3. Associations between respiratory symptoms and presence of specific IgE to PPE, α -amylase and lipase	19
Table 4. Associations between atopy and presence of specific IgE to PPE, α -amylase and lipase.....	20

I. 서론

직업성 알레르기 질환은 직업에 관련되는 특정 물질에 노출된 후 나타나는 질환으로 직업성천식과 비염, 과민성폐장염 등이 있고, 특정 직업에 종사중 증상이 나타나거나 악화되다가 그 직장을 그만두는 경우 증상이 소실되거나 현저한 개선을 보이는 것이 특징이다¹.

본 연구에서 이용된 돼지 췌장 추출물(porcine pancreatic extract; 이하 PPE 라 약함)은 α -amylase 와 lipase 등이 포함된 효소 복합체로 주로 소화제의 원료로 사용되는 물질이다. PPE 는 췌장의 효소 분비능에 장애가 있는 췌장 낭포성 섬유증 환자에서 보충 치료제로 사용되어 왔으며 췌장 낭포성 섬유증 환자와 이들의 부모에서 PPE 에 대한 알레르기 질환이 보고된 바 있다². PPE 에 의한 직업성 폐질환은 장기간 PPE 분말에 노출된 제약회사 직원 및 실험실 연구원에서 확인되었으며³⁻⁵ 그 병인기전에 대해서는 α -amylase 에 의한 IgE 매개 반응설이 유력하나 아직 완전히 규명되지 못한 실정이다.

최근 본원에서는 평소 소화제를 분말로 뿜는 작업을 할 때 재채기, 콧물 증상을 호소하던 간호사가 동일한 성분이 포함된 소화제 복용후 급성 호흡곤란이 발생된 예가 있었으며, 이후 PPE 분말을 이용한 특이 기관지 유발시험 결과 PPE 에 의한 천식으로 확진되었다⁶. 이에 연구자는 간호사에서 발생한 PPE 에 의한 직업성 알레르기의 실태를 조사하고 그 유병률과 임상 및 면역학적 특성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 대상환자 및 호흡기 알레르기 증상 유무를 관찰하기 위한 설문지 조사

아주대학교 병원 내과 병동에 근무하면서 PPE 분진에 노출이 의심되는 56명 간호사를 대상으로 하였다. 설문지는 알레르기 질환의 역학 조사를 위하여 ISAAC 에서 제안한 설문지⁷를 변형하여 시행하였으며, 천식, 비염 등의 호흡기 증상 유무와 노출기간, 흡연력 유무, 다른 알레르기 질환 동반여부 등을 조사하였다. 설문지에서 직업성천식이 의심될 때 본원 알레르기 클리닉에서 정밀검사를 시행하였다.

2. 알레르기 피부단자시험

간호사들에서 PPE 에 대한 감작 여부를 관찰하기 위하여 내과병동에서 사용중인 소화제 분말 추출액을 1:5 w/v 농도로 제조한 후 피부 반응시험에 이용하였다. 대상 간호사의 아토피 성향을 관찰하고 다른 실내외 항원과의 연관성을 관찰하기 위해 우리나라 환경에서 중요한 8 가지 흡입성 항원 (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, grass 화분, alder 화분, cat fur, ragweed 화분, mugwort 화분, *Alternaria spp.* : Bencard, U.K.)과 양성 대조액으로 0.1% 히스타민 (Bencard, U.K.)을 사용하여 피부단자시험을 시행하였다. 피부반응시약을 전박부에 놓고 단자를 시행한 15분 후 반응을 관찰하여 팽진과 발적의 크기를 측정 한 후, 그 결과를 히스타민에 대한 팽진의 면적비 (A/H 비)로 나타내었다. A/H 비가 1 이하이면서 홍반 크기가 21mm 이하인 경우를 1+로, A/H 비가 1 이하이고 홍반 크기가 21mm 이상인 경우를 2+로, A/H 비가 1~2 인 경우를 3+로, A/H 비가 2 이상인 경우를

4+로 정하였다.

3. 메타콜린 기관지유발시험

대상 간호사중 천식이 의심되거나 PPE 피부단자시험상 양성 반응을 나타낸 환자에서 Chai 등의 방법⁸을 변형한 방법^{9,10}으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였다. 기관지확장제, 항히스타민제등 기관지에 영향을 주는 모든 약물을 검사 시작 최소한 24 시간 전부터 중단한 상태에서, 우선 기본 폐기능 검사를 실시한 다음, 생리식염수를 흡입시킨 3 분후 폐기능 검사치를 기저치로 하였다. 검사시약으로 0.075mg/ml 에서 50mg/ml 농도까지 생리식염수로 2 배씩 희석한 메타콜린 용액을 사용하였다. 흡입방법은 Dosimeter (Devilbiss Co. Somerset, Penn USA)를 이용한 정량 흡입 방법을 이용하였으며, 각 용액을 흡입한 3 분 후 측정 한 폐기능 검사상 1 초 호기량(FEV₁: forced expiratory volume in one second)이 기저치에 비해 20%이상 감소시 양성 반응으로 간주하였다.

4. PPE 항원 기관지유발시험

압축공기원을 가진 646 분무기(Devilbiss Co. Somerset, Penn, USA)로 생리식염수를 상시호흡량으로 10 회 호흡시킨 다음, 10 분 후에 spirometer (Microspiro-SX/PC, Multispiro Inc.)로 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, 항원 용액을 0.002mg/ml 부터 2mg/ml 까지 순차적으로 흡입시켰으며, 흡입 10 분후에 FEV₁ 과 최대중간호기량(MMFR : maximum mid-expiratory flow rate)을 측정하고 흡입 후 첫 1 시간 동안은 10 분마다 3 회, 그 후 30 분마다 1 회, 그리고 그 후 7 시간까지는 매시간 폐기능검

사를 시행하였다. 흡입후 1 시간내에 천식 반응이 나타난 경우 조기 반응, 4 시간 이후에 반응이 나타난 경우 후기 반응, 조기 및 후기 반응이 모두 나타난 경우 이중 반응으로 분류하였다.

5. 면역효소법을 이용한 특이 IgE 항체 측정

각 항원(PPE, α -amylase, lipase)을 $10\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 carbonate buffer(pH 9.6)에 녹여서 96-well ELISA plate(Costar, Cambridge, MA, USA)에 1 well 당 $100\mu\text{l}$ 씩 넣고 4°C 에서 24 시간 작용시켰다. 이를 0.5% Tween 20 이 포함된 Phosphate buffered saline(이하 PBS-T 라 약함)으로 3 회 세척후 비특이적 결합을 방지하기 위하여 3% bovine serum albumin 이 포함된 PBS-T 를 well 당 $350\mu\text{l}$ 씩 넣어 1 시간 작용시켰다. 여기에 환자의 혈청들과, 음성 대조군의 혈청들을 각각 $50\mu\text{l}$ 씩 넣고 2 시간 실온에서 작용시켰다. 다시 PBS-T 로 3 회 씻고 biotin 이 부착된 anti-IgE 항체(Vector Laboratories, Inc., Burlingam, CA, USA) 1:500 w/v 희석액을 각각 $100\mu\text{l}$ 씩 넣고 2 시간 작용시켰다. 여기에 $1\mu\text{g/ml}$ 농도로 희석시킨 streptoavidin-peroxidase(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA)을 $100\mu\text{l}$ 씩 넣고 30 분간 작용시킨 뒤 다시 3 회 세척하였으며, OPD 발색용액(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA)을 각 well 당 $100\mu\text{l}$ 씩 넣고 15 분간 작용시킨 후 2.5N H_2SO_4 용액을 동량 넣어 반응을 중단시켰다. 이를 컴퓨터가 부착된 microplate reader(Molecular devices Co, CA, USA)를 이용하여 490nm 에서 흡광도를 측정하였다. PPE 에 노출된 병력이 없는 비아토피 환자 20 예의 혈청을 대조군으로 하여 이들의 평균 흡광도에 2 배의 표준편차치를 더한 것을 각 특이 항체들에 대한 양성 반응의

cut-off 치로 정하였다.

6. ELISA 억제실험

혈청에서 측정된 α -amylase 와 반응하는 IgE 항체의 특이도를 확인하기 위하여 1:50w/v 으로 희석된 PPE 에 감작된 환자의 혈청을 순차적으로 희석된 PPE, α -amylase, lipase 및 *D. pteronyssinus* 항원 용액, 또는 같은 부피의 희석액과 혼합하여 4°C 에서 16 시간 반응시킨 후 원심분리 상층액을 취하여 α -amylase-특이 IgE 항체를 측정하였으며, 억제의 정도를 아래 공식에 따라 % inhibition 으로 나타냈다.

% inhibition =

$$[\text{흡광도(buffer only)} - \text{흡광도(inhibition)}] / \text{흡광도(buffer only)} \times 100$$

7. 통계처리

각각의 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 통계처리는 SPSS version 7.0(Chicago,USA) 프로그램을 이용하였다. 서로 다른 군 간의 비교는 corrected Chi-square test 를 사용하여 $p < 0.05$ 인 경우에 유의하다고 판정하였고, expected cell count 가 5 에 미달하는 경우 Fisher's exact test 로 검정하였다.

III. 결과

1. 임상적 특성

대상자 56 명은 모두 여성으로 연령은 22 세에서 36 세(평균 25.3 세)였으며 직업력상 PPE 에 노출된 기간은 1 년에서 13 년까지(평균 3.6 년) 다양하였다. 이들 중 PPE 분말 취급시 비염 증상을 호소한 예가 6 명(10.7%), 기관지천식 증상을 호소한 예가 5 명(8.9%)이었다. 아토피 유무를 관찰하기 위하여 흔한 흡입성 항원 8 종으로 시행한 피부단자시험에서는 16 명(28.5%)이 한가지 이상의 항원에 2+이상의 양성 반응을 보였다. 두가지 집먼지진드기(*D. farinae*, *D. pteronyssinus*)에 양성 반응을 보인 예가 12 명(21.4%)으로 가장 많았고, 고양이털(cat fur)과 돼지풀(ragweed)에 각각 3 명, 쑥(mugwort)과 잔디(grass)에 각각 2 명이 양성 반응을 나타냈다.

2. 피부단자시험, 메타콜린 기관지유발시험 및 PPE 천식유발시험

PPE 에 대한 피부단자시험 결과 모두 4 명(7.1%)이 양성 반응을 보였으며, 2+ 반응이 1 명, 3+ 반응이 2 명, 그리고 4+ 반응이 1 명이였다. 병력상 이들은 모두 PPE 분말을 흡입하였을 때 비염이나 천식 등 호흡기 증상을 경험한 적이 있다고 하였으며, 이중 1 명이 메타콜린 기관지유발시험상 양성 반응을 보였다.

한편 PPE 피부단자시험에서 양성 반응자와 메타콜린 기관지유발시험 양성자, 설문조사에서 PPE 와 관련하여 호흡기 증상을 호소했던 간호사를 대상으로 PPE 천식유발시험을 시행한 결과 4 명에서 조기 천식 반응이 나타났고 후기 반응은 관찰되지 않았다. 이들은 모두 PPE 피부단자시험

에서 양성 반응을 보였던 환자였다(표 1). 기관지유발시험에서 양성 반응을 나타낸 PPE 항원의 농도는 2 레에서 0.02mg/ml, 1 레에서 0.2mg/ml 였으며, 1 레에서 2mg/ml 였다. 그림 1 은 증례 1 환자의 PPE 기관지유발시험 결과를 나타낸 것이다.

3. 특이 IgE 항체 검출 및 억제시험

PPE 및 α -amylase, lipase 각각에 대한 특이 IgE 항체치는 면역효소법을 시행한 후 박 등이 보고했던 방법¹¹에 따라 대조군의 평균 흡광도에 2 배의 표준편차치를 더하여 양성 반응의 기준치를 0.05 로 정하였다. PPE 에 노출된 간호사군과 대조군의 PPE 와 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체 측정 결과 대조군의 경우 대부분 낮은 흡광도를 보였다(그림 2, 그림 3). PPE 에 의한 직업성천식으로 확진된 4 레 모두에서 α -amylase-특이 IgE 항체가 검출되었다.

그림 4 는 PPE 와 α -amylase, lipase, *D. pteronyssinus* 에 의해서 α -amylase 가 억제되는 정도를 관찰한 α -amylase-면역효소법 억제시험 결과이다. 환자의 혈청에 존재하는 α -amylase-특이 IgE 항체와 순차적으로 희석된 α -amylase 와 PPE 항원간의 결합에 의해 α -amylase 는 용량의존적으로 억제되는 반면, lipase 항원을 첨가했을 때는 100 μ g 에서 32.4% 억제되었다. *D. pteronyssinus* 의 경우에는 억제 반응이 전혀 관찰되지 않았다.

4. 피부단자시험 양성률에 따른 특이 IgE 항체 반응 비교

PPE, α -amylase 및 lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 측정에서 양성 반응을 보인 환자는 PPE 피부단자시험 양성군 4 명중 각각 3 명, 4 명, 2 명이

었고, 음성군 52 명중 각각 2 명, 4 명, 7 명으로 피부단자시험 양성자의 경우 PPE 및 α -amylase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 양성률이 유의하게 높았으나(각각 $p < 0.05$), lipase-특이 IgE 항체 유무와는 통계학적으로 유의한 관계가 관찰되지 않았다($p > 0.05$, 표 2).

5. 호흡기 증상과 아토피 유무에 따른 양 군간 특이 IgE 항체 양성률 비교
비염 및 천식 증상을 나타낸 환자 6 명중 PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 측정에서 양성 반응을 보인 환자는 각각 3 명, 4 명, 2 명이고 음성 반응을 보인 환자는 각각 3 명, 2 명, 4 명이였다. 한편 호흡기 증상이 없는 대상군 50 명중에서는 PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 측정에서 각각 2 명, 4 명, 7 명이 양성 반응을 보이고 각각 48 명, 46 명, 43 명이 음성 반응을 보여, 호흡기 증상 동반시 PPE 와 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체 양성률은 유의하게 높았으나(각각 $p < 0.05$, 표 3), lipase 에 대한 특이 IgE 항체 양성률은 호흡기 증상 유무군간에 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.05$, 표 3).

아토피와 PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체와의 관계를 보기위한 실험에서 아토피군은 20 명중 PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 측정에서 각각 2 명, 4 명, 3 명이 양성 반응을 보이고 18 명, 16 명, 17 명이 음성 반응을 보였으며, 비아토피군 36 명은 각각 3 명, 4 명, 6 명이 양성 반응을 보이고 32 명, 32 명, 30 명이 음성반응을 보여, 아토피 유무와 PPE, α -amylase, lipase 에 대한 혈중 특이 IgE 항체 양성률간에는 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되지 않았다(각각 $p > 0.05$, 표 4).

IV. 고찰

과거 PPE 에 의한 IgE 매개 반응은 췌장 낭포성 섬유증 환자 및 보호자에서 보고되어 왔으나 PPE 와 관련된 직업성 폐질환이 보고되기 시작한 것은 최근 일이다. 1985 년 Wiessmann 과 Baur 는 호흡기 증상을 나타낸 제약회사 근로자 14 명을 조사한 결과 주로 췌장 추출물에 장기간 노출되었던 사실을 밝혀내었고 PPE 천식유발시험을 통하여 직업성 폐질환을 진단하였으며, 췌장 추출물 내에 포함된 α -amylase 에 의한 IgE 매개 면역반응이 주된 기전임을 주장하였다¹². 이후 여러 조사에서 PPE 에 의한 직업성천식의 빈도는 노출된 근로자의 40-50%에 이르는 것으로 보고하였다¹².¹³ 한편 본 연구에서 조사된 간호사에서 유발된 PPE 직업성천식의 빈도는 7.1%로 외국의 예와 상당한 차이를 보여준다. 이는 본 연구에 참여한 대상군의 노출기간이 상대적으로 짧았다는 점과, 약 제조자나 약사에 비하여 간호사들은 비교적 소량의 약제에 간헐적으로 노출되었다는 사실에 기인한 것으로 생각된다.

PPE 에 의한 직업성 폐질환의 기전으로는 크게 세가지 유형이 있어 1) 기관지천식을 유발하는 제 I형 과민 반응, 2) 폐포염과 폐 섬유화를 유발하는 제 III형 과민 반응, 3) 단백 분해효소에 의한 비특이적인 기도과민성을 들 수 있다¹². 제 I형 과민 반응은 제빵공 천식에서 관찰되는 것과 같이 PPE 중 주로 α -amylase 성분이 관여하는 것으로 알려져 있으며¹³⁻²⁰, 본 연구의 결과도 α -amylase 에 대한 제 I형 과민 반응에 의한 현상으로 여겨진다. Lipase 가 제 I형 과민 반응에 관여할 가능성을 배제할 수는 없지만 아직까지 lipase 단독으로 임상적으로 유의한 과민 반응을 일으켰다는 보

고는 없다. 제 III 형 과민 반응은 주로 폐포에 염증을 유발하며, 지속될 경우 폐 섬유화로 진행되는 것으로 생각된다. 또한 단백 분해 효소(trypsin, chymotrypsin, papain 등)는 분자량이 20-30kDa로 α -amylase (54kDa)나 lipase (74kDa)에 비하여 작고 단백 용해 능력을 지니고 있어 조직내로 쉽게 투과해 과민 반응을 유발할 수 있다¹². 한편 α -amylase 와 단백분해효소에 동시에 노출된다면 1 차적으로 단백 분해 효소에 의해 점막이 손상된 후 α -amylase 가 더 쉽게 점막을 투과하여 강한 면역 반응을 유도할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 PPE 직업성천식의 기전을 규명하기 위하여 피부단자시험, 항원 특이 기관지유발시험, 혈중 특이 IgE 항체를 측정하였다. 그 결과, 4 명의 환자가 피부단자시험에서 양성 반응을 나타냈고, 특이 기관지유발시험에서는 조기 천식반응을 나타냈다. 이들의 혈중 PPE 및 α -amylase 에 대한 특이 IgE 항체는 증가되어 있었다. 또한 α -amylase 를 이용한 면역억제시험상 PPE 와 α -amylase 에 의해 용량 반응곡선 양상으로 억제되었으나 lipase 에는 억제되지 않아, PPE 내에 포함된 α -amylase 에 대한 IgE 매개 반응으로 여겨진다. 그러나 Aiken 등⁵은 PPE 기관지유발시험상 고농도에서 조기 천식반응 외에 후기 천식반응이 관찰됨을 보고하고 있어, 기도과민성의 증가와 각종 염증 세포에 의한 세포매개성 면역 기전등의 가능성에 대해서도 연구가 필요하리라 본다.

아토피는 직업성천식의 발생에 중요한 역할을 하며, 특히 고분자물질에 의한 직업성천식과의 관련성이 보고되어 있다¹⁸⁻²⁰. PPE 에 의한 직업성천식의 경우, 비아토피 환자에서 발생될 수도 있으나, 주로 아토피 환자에서 호발한다는 보고가 있다¹¹. 그러나 본 연구에서는 확인된 PPE 직업성

천식 환자중 반수만이 아토피 환자로 밝혀졌으며, 아토피 유무와 PPE 나 α -amylase 특이 IgE 측정치와의 유의한 연관성은 없었다. 조사 표본의 수가 충분하지 않았던 점을 고려할 때, 이 결과만으로 아토피와의 연관성을 규정하기는 어렵지만 비아토피 환자도 충분 기간 PPE 에 노출시 IgE 매개 반응을 일으킬 수 있는 것으로 생각된다.

피부단자검사와 면역효소법으로 측정한 특이 IgE 항체 유무는 잘 일치되었으며, 두 방법 모두 단백질 항원에 대한 특이 IgE 항체 유무를 검색하는데 널리 사용되는 검사법이다. 본 연구에서 PPE 피부단자시험상 양성 반응을 보인 환자 모두가 특이 IgE 항체 검사에서 양성 반응을 보였으며, PPE 천식유발시험에서도 양성 반응으로 나타나 피부단자시험이 매우 특이적이며 유용한 검사법으로 여겨진다. 한편 PPE 에 노출된 간호사중 일부는 호흡기 증세를 호소하지 않았으나 혈중 IgE 항체를 지니고 있는 무증상감작군으로 나타났다. 이들의 예후에 대해서는 추후 연구결과가 주목되나, 항원에 반복적으로 노출될 경우 직업성천식으로 진행할 것으로 추정된다²⁶.

치료는 항원 노출을 막는 것이 가장 중요한데, PPE 에 대한 알레르기가 의심되는 사람은 약제를 취급중에 분진을 흡입하지 않도록 약 취급 과정을 피하는 것이 바람직하며, 처음부터 감작을 막기 위해 마스크 등을 착용하는 방법도 고려해야 할 것이다. 앞으로 제약회사 근로자 외에도 PPE 를 취급하는 의료인에서 직업성천식에 대한 보다 철저한 예방 및 보호대책, 그리고 정기적인 평가와 적절한 치료가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

이상의 결과로 의료인에서 소화제에 함유된 PPE 분말에 노출시 직업성 천식이 유발될 수 있으며, 이는 PPE 성분내 포함된 α -amylase 에 대한 IgE 매개 반응으로 여겨진다.

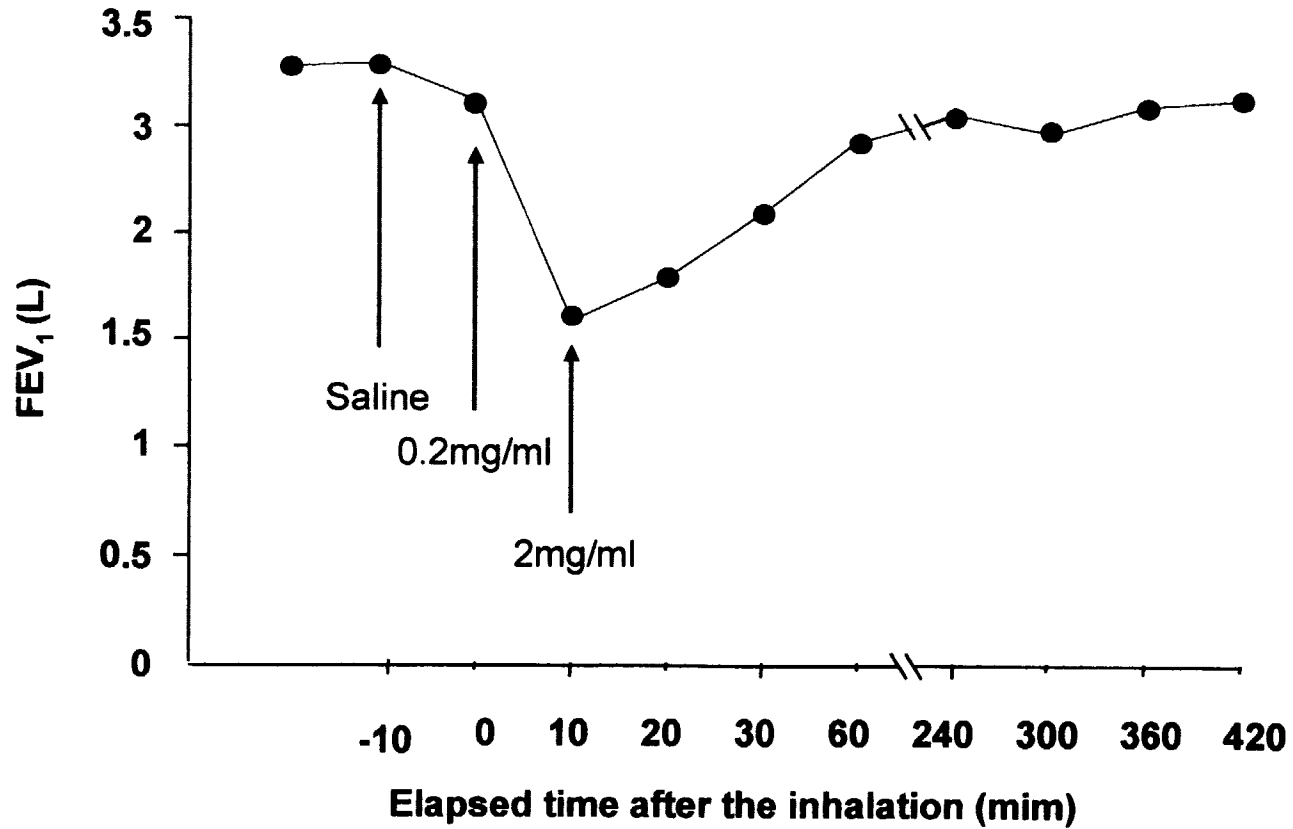


Fig. 1. The result of bronchoprovocation test with Porcine pancreatic extract (case1)

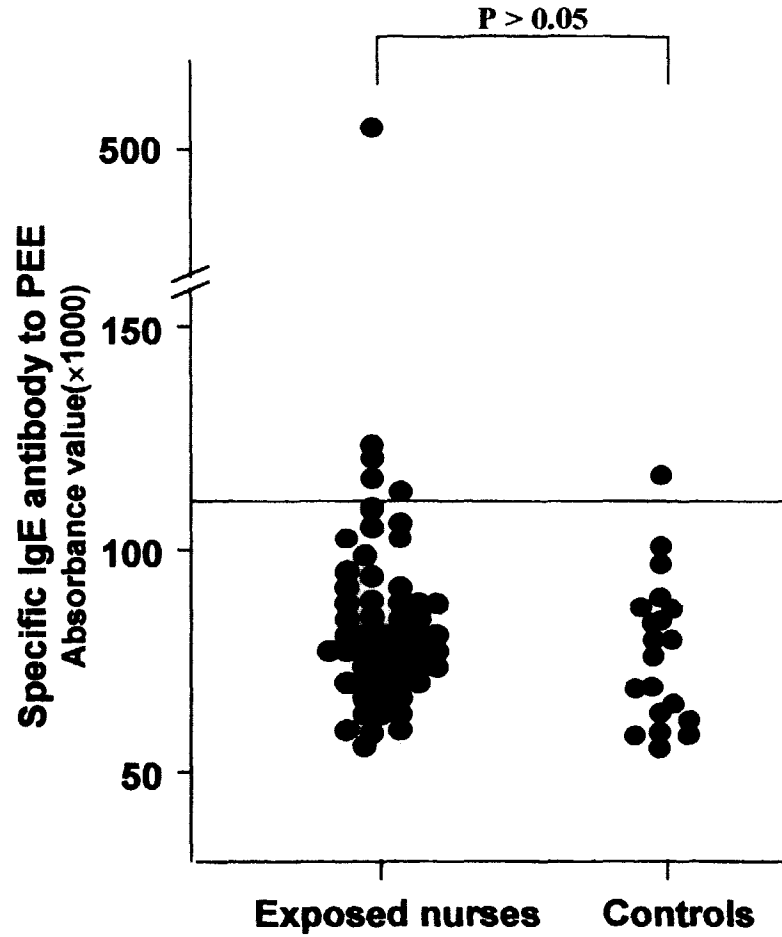


Fig 2. Specific IgE antibody to porcine pancreatic extract(PPE) in exposed nurses and controls

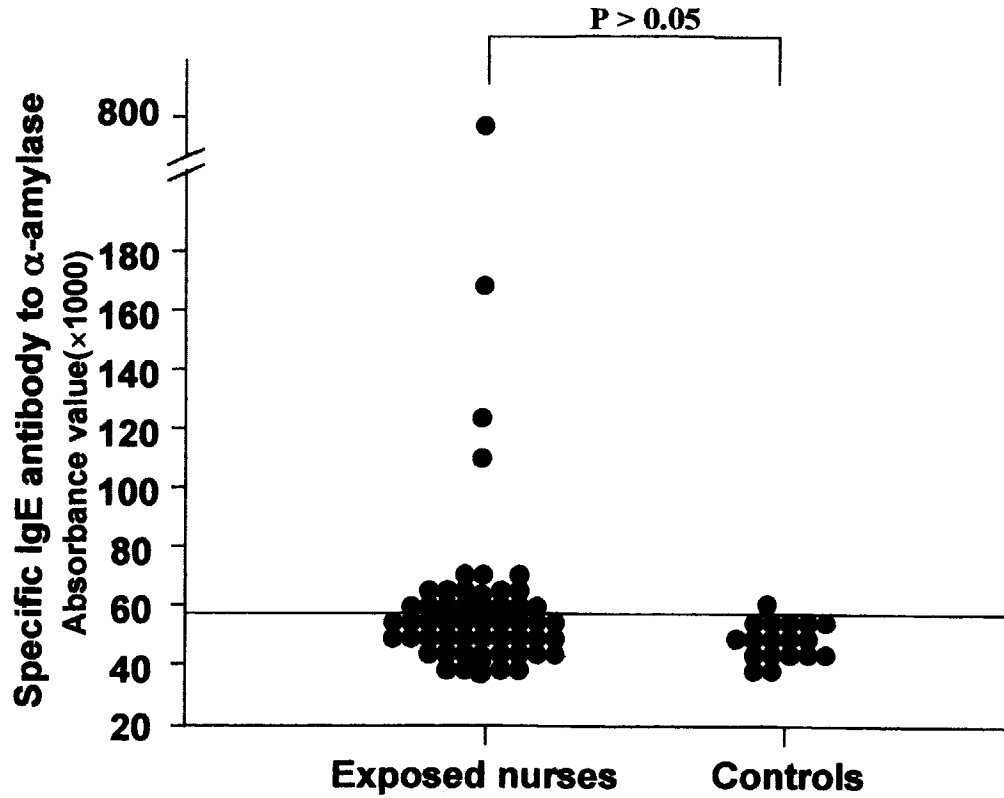


Fig 3 . Specific IgE to α -amylase in exposed nurses and controls

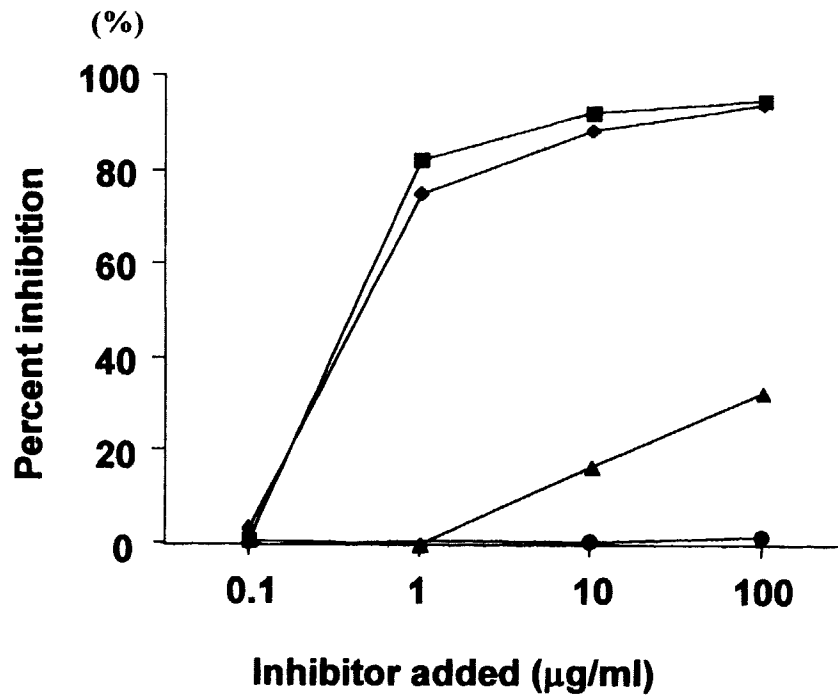


Fig 4 . Inhibition result of α -amylase ELISA with addition of PPE(◆), α -amylase(■), lipase(▲) and *D. pteronyssinus* antigens(●).

Table 1. Clinical characteristics of the asthmatic patients sensitized to PPE

Case	Age (yr)	Latency (yr)	Rhinitis	Methacholine BPT PC₂₀ (mg/ml)	Skin reactivity to PPE(A/H)	PPE-BPT result
1	25	4	+	>25	4+	Early
2	25	3	+	>25	3+	Early
3	26	4	+	>25	3+	Early
4	23	2	+	5	2+	Early

PPE: Porcine pancreatic extract

BPT : Bronchoprovocation test

PC₂₀ : Provocative concentration of methacholine responsible for 20% decrement in FEV₁

A/H : Allergen to histamine wheal ratio

+ : Positive , - : Negative

Table 2. Comparison of serum specific IgE to PPE, α -amylase and lipase between positive and negative responders on skin prick test

	Specific IgE antibody	Skin test to PPE		p value
		positive	negative	
* PPE	positive	3	2	<0.05
	negative	1	50	
* α -amylase	positive	4	4	<0.05
	negative	0	48	
lipase	positive	2	7	>0.05
	negative	2	45	

*** Statistically significance was noted (p<0.05)**

PPE: Porcine pancreatic extract

Table 3. Associations between respiratory symptoms and presence of specific IgE to PPE, α -amylase and lipase

	Specific IgE antibody	Respiratory symptoms		p value
		presence	absence	
* PPE	positive	3	2	<0.05
	negative	3	48	
* α -amylase	positive	4	4	<0.05
	negative	2	46	
lipase	positive	2	7	>0.05
	negative	4	43	

*** Statistically significance was noted ($p < 0.05$)**

PPE: Porcine pancreatic extract

Table 4. Associations between atopy and presence of specific IgE to PPE, α -amylase and lipase

	Specific IgE antibody	Atopy		p value
		presence	absence	
PPE	positive	2	3	>0.05
	negative	18	33	
α-amylase	positive	4	4	>0.05
	negative	16	32	
lipase	positive	3	6	>0.05
	negative	17	30	

PPE: Porcine pancreatic extract

참고문헌

1. Newman Taylor AJ: Occupational asthma. Thorax 31:241-5, 1980.
2. Sakula A: Bronchial asthma due to allergy to pancreatic extract: a hazard in the treatment of cystic fibrosis. Br J Dis Chest 71:295-9, 1977.
3. Dolan TF, Meyers A: Bronchial asthma and allergic rhinitis associated with inhalation of pancreatic extracts. Am Rev Respir Dis 110:812-3, 1974.
4. Nakamura S: Studies on asthma bronchiale. An occupational allergy caused by pancreatin in pharmacists. Jap J Allergy 20:361-4, 1971.
5. Aiken TC, Ward R, Peel ET, Hendrick DJ: Occupational asthma due to porcine pancreatic amylase. Occup Environ Med 54:762-4, 1997.
6. 김희연, 이수진, 서유진, 남동호, 박해심: 소화제 분말에 의한 직업성천식 환자에서 구성 성분에 따른 IgE 반응과 알레르겐 성분 관찰. 대한 직업성천식연구회 7 회 학술대회 및 총회 초록집 55-6, 1998.
7. Pearce N, Wiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Bauman A, et al.: Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand : an international comparison using the

ISAAC protocol. Eur Respir J 6:1455-61, 1993.

8. Chai H, Farr RS, Froelich LA, Mathison DA, Rosenthal RR, Shelter AL, Spector SL et al.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. J Allergy Clin Immunol 56:32-7, 1975.
9. Park HS, Nahm DH: Buckwheat flour hypersensitivity: an occupational asthma in a noodle maker. Clin Exp Allergy 26:423-7, 1996.
10. Park HS, Nahm DH: New occupational allergens in a pharmaceutical industry: serratal peptidase and lysozyme chloride. Ann Allergy Asthma Immunol 18:225-9, 1997.
11. 박해심, 남동호, 서창희: 곡물분진에 의한 직업성천식 : 특이 항체 및 호염기구 유리능. 천식 및 알레르기 18:52-60, 1998.
12. Wiessman KJ, Baur X: Occupational lung disease following long-term inhalation of pancreatic extracts. Eur J Respir Dis 66:13-20, 1985.
13. Losada E, Hinojosa M, Quirce S, Sanchez-Cano M, Moneo I: Occupational asthma caused by α -amylase inhalation : Clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. J Allergy Clin Immunol 89:118-25, 1992.

14. Baur X, Fruhmann G, Hang B, Rasche B, Reiher W, Weiss W: Role of the *Aspergillus* amylase in the baker's asthma. *Lancet* 1:43, 1986. (Letter).
15. Baur X, Sauer W, Weiss W: Baking additives as new allergens in baker's asthma. *Respiration* 54:70-2, 1988.
16. Valdivieso R, Subiza J, Subza JL, Hinojosa M, de Carlos E, Subiza E: Bakers' asthma caused by alpha amylase. *Ann Allergy* 73:337-42, 1994.
17. Brisman J, Belin L: Clinical and immunological response to occupational exposure to α -amylase in the baking industry. *Br J Ind Med* 48:609-15, 1991.
18. Blanco Carmona JG, Juste Picón S, Garcés Sotietillos M: Occupational asthma in bakeries caused by sensitive to α -amylase. *Allergy* 46:274-6, 1991.
19. Sandiford CP, Tee RD, Newman Taylor AJ: The role of cereal and fungal amylase in cereal flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 24:549-57, 1993.
20. Birnbaum J, Latil F, Vervloet D, Senft M, Charpin J: Role de l'alpha-amylase dans l'asthma du boulanger. *Rev Mal Respir* 5:519-21, 1988.
21. Zenter A, Jeep S, Wahl R, Kunkel G, Kleine-Tebbe J: Multiple IgE-mediated sensitization to enzymes after occupational exposure: evaluation by skin prick

- test, RAST, and immunoblot. *Allergy* 52:928-34, 1997.
22. Davies GE, MacArdle LA: Allergy to laboratory animals: a survey by questionnaire. *Int Allergy Appl Immunol* 64:302-7, 1981.
23. Chan-Yeung M: Occupational asthma. *Chest* 98:14S-61S, 1990.
24. Houba R, Heederik DJ, Doekes G, van Run PE: Exposure-sensitization relationship for alpha-amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med* 154:130-6, 1996.
25. Flindt ML: Occupational asthma due to amylase. *Occup Environ Med* 55(5):361, 1998. (letter).
26. 박해심: 직업성천식 *Korean J Occup Health* 34:80-92, 1995.

Abstract

Occupational allergy in medical personnels caused by inhalation of pancreatic extract

Soo-Jin Lee

Graduate School of Medicine, Ajou University

(directed by Associate Professor Hae-Sim Park)

Background and objectives : Porcine pancreatic extracts(PPE) are composed of α -amylase, lipase, protease and all are common components of digestives. PPE are known to cause occupational asthma in pharmaceutical workers, but there has been no report of PPE- induced occupational asthma in medical personnels.

The aims of this study were to document the rate of sensitization and prevalence of PPE- induced occupational asthma in nurses exposed to PPE and to identify possible immunological pathogenic mechanisms.

Subject and method : A clinical questionnaire on bronchial asthma and allergic rhinitis was distributed among 56 nurses working at medical ward of Ajou University Hospital. Then allergy skin prick tests were done with PPE and a battery of eight common inhalent allergens. The determination of specific IgE antibodies to

PPE, α -amylase, and lipase was performed by ELISA. The nurses with respiratory symptoms and positive skin tests to PPE underwent methacholine inhalation test and bronchial provocation test with PPE.

Results

1. Of the 56 nurses, five had symptoms suggestive of bronchial asthma (8.9%), whereas six (10.7%) had nasal symptoms suggestive of allergic rhinitis. Of these nurses, four (7.1%) had positive results on bronchial provocation test with PPE and proved to have PPE-induced occupational asthma.
2. Four patients with positive skin tests to PPE presented with respiratory symptoms.
3. The positive rates of IgE to PPE and α -amylase were significantly higher in patients with positive skin tests (PPE:75%, α -amylase:100) than in patients with negative skin tests (PPE:75% vs. 3.8%, $p < 0.05$, α -amylase:100% vs. 13%, $P < 0.05$). However, the positive rate of specific IgE to lipase was not significantly different in skin test positive and negative groups (50% vs. 13%, $p > 0.05$).
4. The positive rates of specific IgE to PPE and α -amylase were significantly higher in patients with respiratory symptoms than those without symptoms (PPE:50% vs. 4%, $p < 0.05$, α -amylase:67% vs. 7.6%, $p < 0.05$). While positive rate of specific IgE to lipase was not significantly different in patients with respiratory

symptoms and those without symptoms(33%vs.13.5%, $p>0.05$).

5. Specific IgE to α -amylase was detected in all four patients with PPE-induced occupational asthma.

Conclusion : These results support the view that inhalation of α -amylase within PPE powder may induce occupational asthma in exposed medical workers and is caused by an IgE-mediated reaction.

Key words : α -amylase, bronchial provocation test, porcine pancreatic extract, occupational asthma