

## Isocyanate에 의한 직업성 천식환자에서 임상양상과 Isocyanate 특이 IgE 항체에 관한 연구

서울시립 서대문병원 흉부내과

서 정 은

국립의료원 흉부내과

박 해 심·김 성 진·유 남 수  
조 동 일·김 재 원

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

경 난 호

= Abstract =

### Isocyanate-Induced Occupational Asthma: Immunologic and Challenge Studies

Jung Eun Suh, M.D.

Department of Chest Medicine, Seoul Seodaemoon City Hospital, Seoul, Korea

Hae Sim Park, M.D., Seong Jin Kim, M.D., Nam Soo Rhu, M.D.

Dong Ill Cho, M.D. and Jae Won Kim, M.D.

Department of Chest Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Nan Ho Kyung, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Isocyanate is the most significant cause of occupational asthma in this country. The mechanism of isocyanate induced bronchoconstriction is unclear.

**Subjects and Method:** To observe its immunologic and clinical findings, we performed methacholine bronchial challenge test (MBCT), toluene diisocyanate (TDI)-bronchoprovocation test (BPT) and RAST to TDI-, diphenylmethane diisocyanate (MDI)-, and hexamethylene diisocyanate (HDI)-human serum albumin (HSA) conjugate in 22 isocyanate-sensitive asthmatic workers.

**Results:** BPT revealed early (11), dual (5), and late only (6) asthmatic responses. Their latent period ranged from 3 to 120 months (mean: 45.9 months). Three cases (13.6%) showed a negative response on initial MBCT, but following MBCT performed 24 hours after TDI-BPT revealed the development of airway hyperresponsiveness. Twelve (54.5%) workers had increased specific IgE to TDI-HSA, seven (31.8%) had to MDI-HSA, and nine (40.9%) had to HDI-HSA conjugate. The prevalence of specific IgE was not associated with latent period, type of asthmatic responses, smoking, and atopic status. After 3 months' avoidance from workplace, airway hyperresponsiveness was improved in 10 (38.3%)

\*본 논문은 1992년도 국립의료원 임상연구비의 보조로 이루어 진 것임.

among 12 followed cases.

**Conclusion:** It is suggested that isocyanate can induce IgE-mediated bronchoconstriction in 59.1% of isocyanate-sensitive asthmatic workers. Isocyanate-induced asthma can occur even though MBCT showed a negative result, and measurement of the changes of airway hyperresponsiveness after isocyanate-BPT could be helpful to diagnose isocyanate-sensitive asthma.

**Key Words:** Occupational asthma, Methacholine bronchial challenge test, Toluene diisocyanate, Specific IgE antibody

## 서 론

우리나라에서 직업성 천식의 가장 흔한 원인으로 알려진 isocyanate는 polyurethane 포말, 광택제(니스), 접착제, 페인트, 그리고 플라스틱 등을 생산하는데 사용되는 휘발성의 저분자 화합물로서, 그 중 인체와 밀접한 관련을 맺고 있는 isocyanate로는 toluene diisocyanate (TDI), diphenylmethane diisocyanate (MDI), 그리고 hexamethylene diisocyanate (HDI) 등이 있다. 이 중 TDI가 가장 많이 사용되고 있으며 인체에 대한 독성도 가장 문제가 되고 있다. TDI는 직업적으로 노출된 근로자의 약 5~10%에서 천식을 일으킨다고 보고되어 있으며<sup>1,2)</sup>, 국내에서도 강석영<sup>3)</sup>이 처음으로 보고한 이래 현재까지 다수의 환자들이 보고되어 왔으나 이들에 대한 임상 및 면역학적 특성에 관한 연구는 미비한 실정이다. 또한 Isocyanate에 의한 직업성 천식의 발생 기전에 대해서는 면역학적인 기전<sup>4~7)</sup>들이 보고되었으나 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다.

본 연구의 목적은 TDI 기관지 유발검사에 의해 TDI-천식으로 확진된 환자들에서 isocyanate-human serum albumin (HSA) conjugate에 대한 특이 IgE 항체의 양성을 조사하고 isocyanate에 대한 노출기간, 노출후 증상이 나타나기까지의 기간(잠복기), 기도과민도, TDI 기관지유발검사에 대한 반응 형태, 흡연상태 및 아토피(atopy) 유무 등과의 관계를 관찰하여 이들의 임상적 특성 및 isocyanate에 의한 직업성 천식의 발생에 있어서 제 I형 과민반응의 역할에 대해 연구하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1990년 1월부터 1992년 3월까지 국립의료원 홍부내과

에 내원한 현증 천식환자들 중에서 임상 양상 및 병력상 isocyanate에 의한 직업성 천식이 의심되어 TDI 기관지유발검사를 시행한 결과 양성반응을 보였던 22명의 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자들의 연령은 24세에서 56세 사이였으며 남자가 17명, 여자가 5명이었다. 이들의 작업환경은 가구공장에서 일한 근로자가 10명 (45%)으로 가장 많았고, 신발공장에서 신발창 원료제작 및 접착공으로 일한 근로자가 3명(14%), 지퍼 도장공이 3명(14%), 자동차 도장공이 1명(5%), 금고제작 및 도장공이 1명(5%), 인테리어 도장공이 1명(5%), 페인트 제조공이 1명(5%), 폴리우레탄 취급 화학회사 근로자가 1명(5%), 그리고 가구공장에서 일한 인쇄공이 1명(5%)이었다. Isocyanate에의 노출기간은 12개월부터 149개월까지(평균 77.9개월), 그리고 잠복기(latent period)는 3개월에서 120개월까지(평균 45.9개월)로 다양했다. 흡연 상태는 흡연자가 10명(45.4%), 비흡연자가 12명(54.6%)으로 유사한 정도였다(Table 1).

아토피는 양성과 음성이 각각 11명으로 동일하였고, 혈중 총 호산구수는 검사를 시행한 19명 중 4명(18.2%)에서  $450/\text{mm}^3$  이상으로 증가되어 있었으며, 총 IgE 치는 검사를 시행한 17명 중 9명(52.9%)에서 160 IU/ml 이상으로 증가되어 있었다(Table 2).

## 2. 방법

### 1) 피부단자시험(Skin Prick Test)

8가지 흡입성 알레르겐(alder, oak, rye grass, ragweed, mugwort, aspergillus spp., Dermatophagoides farinae, cat fur: Bencard Allergy Unit, Brentford, Middlesex, England) 및 2, 4-TDI(Junsei Chemical Co., Japan)에 대해 양쪽 전박 내측에 피부단자시험을 시행하였으며, 대조군으로 1% histamine(Bencard, England)에 대한 피부단자시험을 동시에 시행하여 15분후에 각각의 팽진(wheal) 및 발적(erythema)의 크기를 측정하였다. 팽진의 크기가 2 mm 이상이거나 발적의

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Subject	Sex	Age	Occupation	Exposure Duration (months)	Latent Period (months)	Smoking Status
1	M	56	shoe-maker	108	54	S
2	F	40	shoe maker	144	84	NS
3	F	53	furniture painter	120	84	NS
4	M	41	furniture factory (bond applicator)	24	12	NS
5	M	31	furniture painter	72	60	NS
6	F	45	furniture sandpaperer	12	4	NS
7	M	38	metal cabinet maker and painter	60	42	NS
8	F	40	urethan sprayer in a chemical company	60	12	NS
9	M	24	furniture painter	30	6	NS
10	M	37	shoe-maker	120	24	NS
11	M	29	furniture painter	48	24	S
12	M	29	spray painter (zipper)	85	24	S
13	M	30	spray painter (zipper)	22	17	NS
14	M	39	paint industry worker	149	120	S
15	M	28	car painter	96	7	S
16	M	26	interior painter	60	3	S
17	M	40	spray painter (zipper)	60	54	S
18	F	49	furniture factory worker	84	78	NS
19	M	39	furniture sandpaperer	144	120	S
20	M	44	furniture factory worker	72	66	S
21	M	34	furniture painter	60	54	S
22	M	30	wood painter	84	60	NS

M : Male

F : Female

S : Smoker

NS : Nonsmoker

크기가 21 mm 이상일 때를 2+로 판독하였으며, 피부 단자시험상 한가지 이상의 흡입성 알레르겐에 2+ 이상의 양성반응을 보였을 때를 아토피(atopy)로 정하였다.

### 2) 메타콜린 기관지유발 검사(Methacholine Bronchial Challenge Test)

메타콜린 기관지유발검사는 Chai 등<sup>10)</sup>의 방법으로 시행하였다. 기관지확장제, 항히스타민제, 스테로이드와 같은 기관지에 영향을 주는 모든 약물은 검사시작 최소한 24시간 전부터 끊은 상태에서 우선 기본 폐기능검사를 시행한 다음, 생리식염수(0.9% NaCl)를 흡입시킨 5분후의 폐기능검사치를 측정하여 이를 기저치로 하였으며, 이들 사이에 유의한 차이가 없을 때 검사를 진행하였다. 검사시약으로는 methacholine (Sigma Chemical Co.)을 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 mg/ml의 농도로 준비하여 낮은 농도에서부터

터 시작하여 각각의 용액을 흡입한 5분후의 폐기능 검사치(FEV<sub>1</sub>)를 측정하였으며, 그 값이 기저치에 비해 20%이상 감소할 때까지 검사를 진행하였다. 메타콜린 25 mg/ml 이하의 농도에서 FEV<sub>1</sub>치가 기저치의 20%이상 감소하였을 경우를 양성반응으로 간주하여 기도과민증(airway hyperresponsiveness)이 있다고 판정하였으며 각각의 PC<sub>20</sub>치(provocative concentration of 20% fall of FEV<sub>1</sub>)는 용량-반응 곡선에서 구하였다.

### 3) TDI 기관지유발검사(TDI-Bronchoprovocation Test : 이하 TDI-BPT라 약함.)

박 등<sup>11)</sup>의 방법에 따라 복용했던 약물을 24시간이상 중단한 후, 먼저 압축공기원을 가진 646분무기(Devilbiss Co. Somerset, Penn.)로 폐놀화된 생리식염수를 상시호흡량으로 10회 흡입시킨 다음 10분 후에 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, TDI 흡입은 2, 4-

Table 2. Immunologic Characteristics of Subjects

Subject	Atopic status	Total eosinophil count (/mm <sup>3</sup> )	Total IgE (IU/ml)	Methacholine PC <sub>20</sub> Before TDI-BPT (mg/ml)
1	-	266	628	0.17
2	-	ND	43	1.75
3	+	199	93	> 25
4	-	ND	ND	7.16
5	+	466	ND	2.0
6	-	244	271	25.0
7	-	688	160	0.2
8	+	510	ND	1.56
9	+	244	90	1.1
10	-	244	122	0.09
11	+	133	451	0.53
12	-	ND	ND	> 25
13	-	111	29	8.0
14	+	44	141	0.65
15	+	377	66	0.95
16	-	44	374	> 25
17	+	555	786	0.75
18	-	111	169	1.8
19	+	200	345	2.1
20	-	133	232	0.65
21	+	22	10	1.5
22	+	69	ND	0.075

+ : Atopy was defined as a positive reactor to more than one common inhalant allergens on skin prick test.

- : Atopy was absent.

ND : Not done.

TDI 용액 50 ml를 1 L 짜리 비이커에 담고, 이 용기를 환자의 얼굴에 대고 상시호흡량으로 10회 흡입시켰다. 흡입후 10분에 1초 호기량(FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second)과 최대중간호기유량(MMFR: maximum mid-expiratory flow rate)을 측정하고 흡입후 첫 1시간 동안은 10분마다 3회, 30분마다 1회, 그리고 7시간까지는 매시간 spirometer(HI 298, Japan)로 폐기능검사를 시행하였다.

TDI 흡입후 15분 내외에 기관지 수축반응이 나타났을 때를 조기 반응형, 4~12시간 후에 반응이 나타났을 때를 후기 반응형, 그리고 조기 및 후기반응이 모두 나타났을 때를 이중 반응형으로 정하였다.

#### 4) 혈증 총 IgE 치의 측정

IgE PRIST (paper radioimmunosorbent test) kit (Phadebas사, Uppsala, Sweden)를 이용하여 대상자 혈청내의 총 IgE 치를 측정하였다. 방법은 대상자 혈청

100 μl당 anti-IgE disc 1개를 넣어 실온에서 3시간동안 반응시킨 후 2.5 ml의 세척액으로 세척하고 여기에 100 μl의 anti-IgE PRIST tracer를 첨가하여 18시간동안 실온에서 반응시켰다. 다시 3회 세척후 gamma counter를 이용하여 결합방사능을 측정하고 표준곡선(standard curve)을 이용하여 총 IgE 절대치를 구하였다.

#### 5) TDI-HSA, MDI-HSA 및 HDI-HSA Conjugate에 대한 특이 IgE 항체의 측정

특이 IgE 항체는 Phadebas RAST (radioallergosorbent test) system(Pharmacia, Diagnostics, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 각 환자별로 TDI-HSA conjugate, MDI-HSA conjugate 및 HDI-HSA conjugate가 각각 부착된 paper disc와 HSA disc에 환자의 혈청 50 μl 씩을 넣고 6시간 동안 실온에서 반응시킨 후 RAST 세척제(Pharmacia, Uppsala, Sweden)를 함유하는 0.9% NaCl 2.5 ml로 3회

씩 세척한 다음, 여기에  $^{125}\text{I}$ -labelled anti-human IgE (Pharmacia) RAST tracer를  $50 \mu\text{l}$  씩 첨가하여 18시간동안 실온에서 반응시켰다. 다시 이를 3회 세척한 후 disc에 부착된  $^{125}\text{I}$ 을 gamma counter로 측정하였다. 각 검사는 이중(duplicate)으로 시행하여 이들의 평균치를 구하였고, 결과는 HSA disc의 평균 분당 측정수(mcpm: mean counts per minute)에 대한 allergen disc의 mcpm의 비율로 표시하였으며, Pharmacia 사에서 정한 기준에 따라 그 값이 2 이상일 때를 반응으로 정하였다.

#### 6) 통계적 분석

통계는 Student's t 검사와  $\chi^2$  검정법을 이용하였다.

### 결 과

#### 1. 메타콜린 기관지유발 검사

내원 당시 측정한 메타콜린 기관지유발검사상 19명(86%)에서 양성반응을, 3명(14%)에서 음성반응을 보였다(Table 2). 음성반응을 보인 3명은 모두 TDI 기관

지유발검사 24시간 후에는 메타콜린 기관지유발검사에 양성반응을 보였다가(양전화), 이후 시간이 지남에 따라 메타콜린 PC<sub>20</sub>치가 회복되는 양상을 보였다(Fig. 1). 혈중 총 IgE 치의 측정을 시행했던 17예에서 기도과민증의 정도와 총 IgE 치 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2).

#### 2. TDI-기관지유발 검사

11명(50%)에서 초기 반응을, 6명(27.3%)에서 후기 단독 반응을, 그리고 5명(22.7%)에서 이중 반응을 나타내었다(Table 3).

#### 3. Isocyanate-HSA Conjugate에 대한 특이 IgE 항체

TDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체는 12명(54.5%)에서, MDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체는 7명(31.8%)에서, 그리고 HDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체는 9명(40.9%)에서 양성반응을 보였다(Table 3). Isocyanate에 대한 특이 IgE 항체의

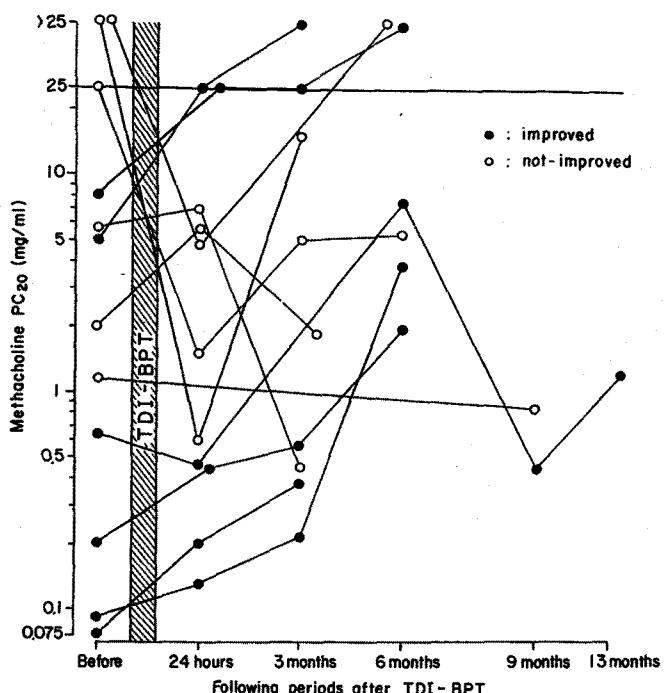


Fig. 1. Changes of Methacholine PC<sub>20</sub> after TDI-broncho provocation test (BPT) in 12 followed cases.

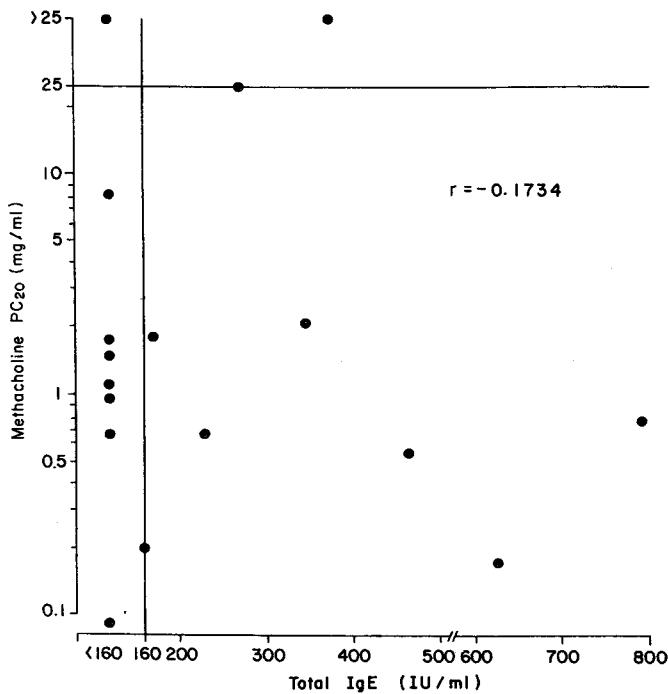


Fig. 2. Comparison between airway hyperresponsiveness and total IgE level <17 cases>

양성률과 아토피나 흡연상태 간에는 유의한 관계가 없었다( $p>0.05$ ; Table 4). 노출후 증상이 나타나기까지의 기간(잠복기)은 특이 IgE 항체 양성군에서는  $49.5\pm 42.2$ 개월, 항체 음성군에서는  $40.8\pm 26.1$ 개월로 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 흡연력과 잠복기간에도 연관성이 없었다. 메타콜린 PC<sub>20</sub>치의 범위는 특이 IgE 항체 양성군에서는  $0.075\sim 25$  mg/ml 이상까지, 음성군에서는  $0.09\sim 25$  mg/ml 이상의 범위였으며 특이 IgE 항체 유무와 TDI 기관지유발검사상에서의 천식반응 형태와의 관계에서는 유의한 차이가 없었다(Table 4). 각각의 isocyanate에 대한 특이 항체의 cpm (counts per minute) ratio와 기도과민증의 정도 및 TDI 기관지유발검사에서의 반응형태에 따른 관계를 보았을 때 이들 사이에 연관성은 없었다(Fig. 3).

#### 4. 추적검사 결과

총 22명의 대상자중 12명에서 3개월부터 13개월에 이르는 기간동안 메타콜린 기관지 유발검사로 추적검사를 시행하였는데(Fig. 1), 8명에서는 호전, 4명에서는 악화되는 소견을 보였다. 호전된 8명중 7명은 작업을 중단

하거나 isocyanate 예의 노출이 없다고 판정된 다른 부서로 이동한 근로자들이었고, 나머지 1명은 작업을 계속 하였으나 메타콜린 기관지유발검사상에서는 기도과민도의 호전을 보인 경우였다. 악화된 4명중 2명은 isocyanate 예의 노출을 중지하였음에도 불구하고 악화된 경우였는데, 특히 이중 1명은 메타콜린 기관지유발검사상에서는 악화를 보였지만 임상증상은 호전되어 있는 상태였다. 나머지 2명은 동일 작업환경하에서 작업을 계속 한 경우였으며 특히 이 중 1명에서는 13개월까지 추적검사가 가능하였는데 초기에 잠시 휴직한 후에는 메타콜린 검사상 호전을 보이다가 다시 작업을 계속함으로써 메타콜린 PC<sub>20</sub>치가 악화되는 양상을 보여주었다. TDI 기관지유발검사에서의 반응형태는 호전된 군에서는 조기 반응형이 2예(25%), 이중 반응형이 4예(50%), 후기단독 반응형이 2예(25%)였으며, 악화된 예에서는 조기 반응형이 1예(25%), 이중 반응형이 1예(25%), 그리고 후기 단독 반응형이 2예(50%)였다. 또한 isocyanate에 대한 특이 IgE 항체는 호전된 군과 악화된 군에서 모두 각각 50%의 동일한 양성률을 보였다. 대상환자의 평균 연령은 호전된 군에서  $33.6\pm 6.1$ 세, 악화된 군에서는

Table 3. Results of Toluene Diisocyanate (TDI)-Bronchoprovocation Test (BPT) and Specific IgE Antibodies to Isocyanate-Human Serum Albumin (HSA) Conjugates

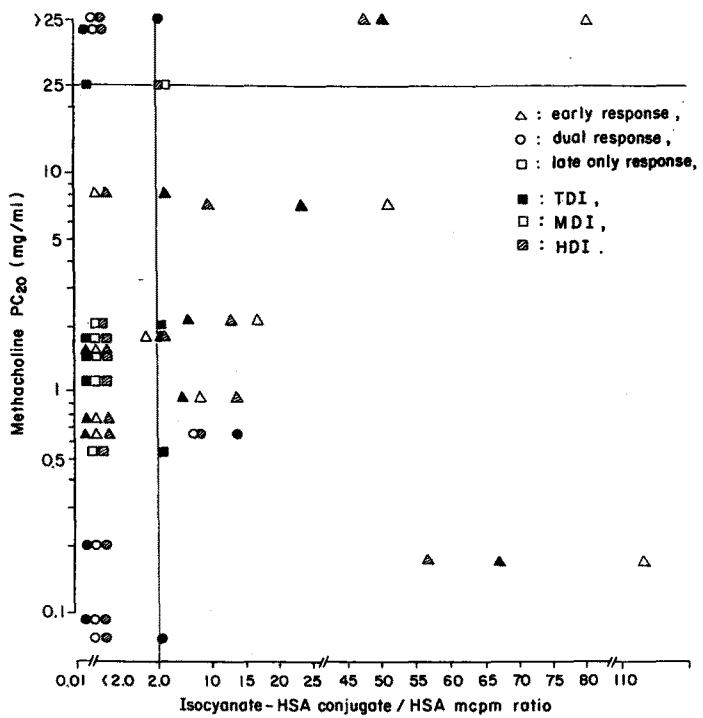
Subject	TDI-BPT response	Specific IgE to Isocyanate-HSA conjugate (Isocyanate-HSA conjugate/HSA mcpm ratio)		
		TDI	MDI	HDI
1	early	67.42	113.37	57.04
2	late only	< 2.0	< 2.0	< 2.0
3	dual	2.35	< 2.0	< 2.0
4	early	23.53	51.28	9.97
5	late only	2.33	< 2.0	2.01
6	late only	< 2.0	3.75	2.19
7	dual	< 2.0	< 2.0	< 2.0
8	early	< 2.0	< 2.0	< 2.0
9	late only	< 2.0	< 2.0	< 2.0
10	dual	< 2.0	< 2.0	< 2.0
11	late only	2.41	< 2.0	< 2.0
12	dual	< 2.0	< 2.0	< 2.0
13	early	3.23	< 2.0	< 2.0
14	dual	14.10	7.43	8.25
15	early	5.49	8.39	13.79
16	early	50.05	80.62	47.94
17	early	< 2.0	< 2.0	< 2.0
18	early	2.06	< 2.0	2.20
19	early	6.89	16.76	10.68
20	early	< 2.0	< 2.0	< 2.0
21	late only	< 2.0	< 2.0	< 2.0
22	dual	2.2	< 2.0	< 2.0

mcpm : Mean counts per minute.

Table 4. Comparison of Clinical and Immunologic Characteristics between Positive and Negative Reactors on RAST to Isocyanate-HSA Conjugates

	Specific IgE Antibody to any Isocyanate-HSA conjugate		p value
	Positive (n=13)	Negative (n=9)	
Atopy			NS
Positive	6	4	
Negative	7	5	
Smoking status			NS
Smokers	7	4	
Non-smokers	6	5	
Latent period (Mean $\pm$ SD months)	49.5 $\pm$ 42.2	40.7 $\pm$ 26.1	NS
Methacholine PC <sub>20</sub> (Range, mg/ml)	0.075 -> 25	0.09 -> 25	
TDI-BPT response (%)			NS
Early	7 (53.8)	3 (33.3)	
Dual	3 (23.1)	3 (33.3)	
Late only	3 (33.3)	3 (33.3)	

NS : Not significant



**Fig. 3.** Association between the results of specific IgE to isocyanates, airway hyperresponsiveness, and TDI-bronchoprovocation test.

**Table 5.** Comparison of Clinical and Immunologic Characteristics between Improved and Not-Improved Groups According to the Follow-Up Results of Methacholine Bronchial Challenge Test (n=12)

	Improved group (n=8)	Not-improved group (n=4)	p value
Exposure to Isocyanates			NS
Continued	1	2	
Avoided	7	2	
TDI-BPT response			NS
Early	2	1	
Dual	4	1	
Late only	2	2	
Positive rate of specific IgE antibodies to any isocyanate-HSA conjugates	50%	50%	NS
Age (Mean $\pm$ SD, year)	33.6 $\pm$ 6.1	33.5 $\pm$ 7.5	NS
Duration of Exposure (Mean $\pm$ 2 SD, months)	62.9 $\pm$ 34.8	77.8 $\pm$ 50.7	NS

NS : Not significant.

TDI-BPT : toluene diisocyanate-bronchoprovocation test.

33.5  $\pm$  7.5세였고, isocyanate에의 평균 노출기간은 호전된 군에서는 62.9  $\pm$  34.8개월, 악화된 군에서는

77.8  $\pm$  50.7개월로서 두 군 간에서 모두 유의한 차이가 없었다(Table 5).

## 고 안

Isocyanate는 직업성 천식의 가장 흔한 원인물질로서 노출된 근로자의 5~30%에서 기관지 천식이나 만성폐쇄성 폐질환을 일으킨다고 하며<sup>12,13)</sup>, 기타 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염 및 과민성 폐장염 등의 원인이 되기도 한다<sup>14)</sup>. 국내에서도 직업성 천식의 가장 흔한 원인으로 여겨지고 있으며 이에 대한 사회적인 관심도 증가되고 있다.

Isocyanate에 의한 직업성 천식의 발생기전은 아직 명확히 규명되어 있지 못한 상태인데, 지금까지 보고된 것으로는, 첫째로 isocyanate가 다른 저분자 화합물과 마찬가지로 합텐(hapten)으로 작용, 단백질의 아미노(amino)기와 반응하여 합텐-단백 결합체를 형성함으로써 이에 대한 항체형성을 유도하여 호흡기증상을 일으킨다는 면역학적 기전과<sup>4~7)</sup>, 둘째로 isocyanate가 기도내에서 자율신경의 조절기능에 불균형을 초래함으로써 천식을 유발시킨다는 약리적 기전<sup>8,15)</sup> 및 일정농도 이상에서 노출된 사람 모두에게 호흡기 증상을 일으킨다는 독성반응<sup>16)</sup> 및 그 외 다른 비면역학적 기전(non-immunologic mechanism)<sup>9)</sup>이 보고되고 있다.

MDI나 HDI의 경우에는 면역학적으로 매개된 직업성 천식이나 과민성 폐장염 등에 대해 괄목할 만한 연구 보고들이 있으며<sup>14,17,18)</sup>, TDI 천식의 경우에 있어서는 TDI 기관지 유발검사에 양성이 근로자들에서 TDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체의 양성을 이 Butcher 등<sup>4)</sup> 및 Bauer와 Fruhmann<sup>19)</sup>의 보고에 따르면 20% 이하로 보고되고 있다. Bauer 등<sup>13)</sup>은 증상이 있었던 근로자에서 14%의 특이 IgE 항체 양성을 보고하였으며 또한 증상이 없었던 근로자들에서는 특이 IgE 항체 양성자가 한명도 없었다고 했다. 반면 Butcher 등<sup>20)</sup>과 Park 등<sup>21)</sup>의 연구에서는 증상이 없었던 근로자들에서도 TDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체가 양성인 경우들이 보고되었다. Pezzini 등<sup>22)</sup>의 연구에서는 TDI에 대해 27%의 특이 IgE 항체양성을 보고하면서 동시에 MDI에 대해서도 83%의 특이 IgE 항체 양성을 보고하였다. 본 연구에서는 isocyanate를 취급하는 작업장에서 작업과 관계된 호흡기증상을 호소한 근로자들 중 TDI-기관지유발검사상 양성반응을 보여 TDI 천식으로 확진된 환자들에서 RAST 방법을 이용하여 혈

청내 isocyanate-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체의 양성을 조사한 결과 TDI-HSA conjugate에 대해서는 54.5%, MDI-HSA conjugate에 대해서는 31.8%, 그리고 HDI-HSA conjugate에 대해서는 40.9%로 비교적 높은 양성을 보였다.

TDI와 MDI, HDI 간에는 교차반응성이 보고되어 있는데<sup>23)</sup>, 본 연구에서도 TDI에 대한 특이 IgE 항체 양성이 54.5%, MDI가 31.8%, 그리고 HDI가 40.%로 상당히 높았던 것으로 나타났다. 이를 세가지 isocyanate들 간에는 교차반응이 있는데, 본 연구의 대상 환자들 중 중례 1, 4, 16, 19는 TDI에 비해 MDI에 대한 특이 IgE 치가 더 높아 이들은 MDI에 주로 감작된 환자이면서 TDI와 HDI에 대한 양성을은 교차반응에 의한 것으로 추정할 수 있겠다. 또한 중례 15의 경우 HDI에 가장 높은 치를 보이므로 주 감작물질이 HDI이며 MDI와 TDI에 대한 양성반응은 교차반응에 기인하였을 가능성을 생각할 수 있겠다. 또한 TDI에는 음성이면서 HDI와 MDI에만 양성반응을 나타낸 환자도 1예(중례 6) 있었다. 이들에서 TDI로만 기관지 유발검사를 시행해도 양성반응이 나타난 것은 기관지 교차항원성에 기인하였을 것으로 사료된다. 따라서 현재까지 국내에서는 isocyanate 화학물 중 TDI에 주로 많은 관심을 지녀왔으나 MDI 및 HDI 감작에 의한 직업성 천식 환자의 발생과 이들의 진단 및 치료에도 관심을 가져야 할 것으로 사료된다.

흡연이 반응성 염료(reactive dye)나 isocyanate와 같은 저분자화합물에 노출시 이들에 대한 특이 IgE 항체의 생성을 자극한다는 연구 결과들이 있으나<sup>2,24,25)</sup>, 본 연구에서는 Grammer 등<sup>26)</sup> 및 Park 등<sup>21)</sup>의 보고에서와 같이 isocyanate에 노출된 근로자들에서 isocyanate-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체 유무와 흡연간에는 유의한 상관관계가 없었으며, Pezzini 등<sup>22)</sup>의 연구 결과와 마찬가지로 아토피 유무와도 유의한 관계가 없었다. isocyanate에 노출후 호흡기 증상이 나타나기 까지의 잠복기에 대해서는, 이 기간이 짧을 수록 특이 IgE 항체 발현률이 높게 나타났었던 Karol<sup>27)</sup>이나 Pezzini 등<sup>22)</sup>의 연구 결과와는 달리 본 연구에서는 항체 음성군에서 잠복기가 더 짧은 것으로 나타났으며 두 군간에서 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 잠복기가 12개월 미만으로 짧았던 6예를 살펴 보았을 때, 4예에서 TDI, MDI 및 HDI에 대한 특이 IgE 항체

를 갖고 있는 것으로 나타나 각각의 경우에서 작업장에서의 isocyanate 노출농도는 조사되지 못하였지만 잠복기가 그 이상이었던 예들에 비해서는 특이 IgE 항체의 양성률이 높음을 알 수 있었다. 한편 Mapp 등<sup>28)</sup>은 통계적 유의성에는 도달하지 못하였으나 isocyanate에 대한 노출기간이 짧을수록, 그리고 환자의 연령이 짧을수록 회복되는 율이 높은 경향을 보였다고 하였는데, 본 연구에서도 호전된 군에서 노출기간이 더 짧았던 것으로 나타났으며 연령에는 유의한 차이가 없었다.

Isocyanate에 의한 기관지유발검사에서는 유발검사 시 흡입한 농도에 따라 차이는 있지만 일반적으로 후기 단독 반응이 가장 혼란 것으로 되어 있으나<sup>22,29,30)</sup>, 본 연구에서는 조기 반응이 전체 22예 중 11예로 가장 많았고, 후기단독 반응 및 이중 반응은 각각 6예 및 5예였다. 또한 isocyanate에 대한 특이 IgE 항체 양성자들에 있어서는 조기 반응형이 가장 많은 것으로 보고된 바 있는데<sup>22)</sup>, 본 연구에서도 항체 양성자의 54%가 조기 반응형이었으며 이중 및 후기단독반응형은 각각 23%씩 이었다. 일반적으로 대부분의 직업성 천식 환자는 기도 과민성을 지니고 있는데<sup>31)</sup>, 본 연구에서도 대부분의 예 (86%)에서 기도 과민성을 가지고 있었으나 3예에서는 메타콜린에 대한 기도 과민성 검사에서 음성반응을 보였다. 이들 모두에서 TDI-기관지유발검사후에는 메타콜린 기관지유발검사상 양성반응으로 전환되었다가 이후 시간이 지남에 따라 기도 과민성이 점차 회복되어 가는 양상을 보였는데 이러한 사실은 다른 연구자들<sup>11,32,33)</sup>이 보고한 대로 처음에 메타콜린 기관지유발검사상 음성이라 할지라도 isocyanate에 의한 직업성 천식의 가능성은 배제할 수는 없을 것으로 여겨진다. 또한 후기 반응뿐 아니라 조기단독 반응도 메타콜린 PC<sub>20</sub>치의 유의한 변화를 가져올 수 있으므로<sup>11,34)</sup>, 의심되는 환자에서 반드시 TDI 기관지유발검사를 시행하여 그 이후의 기도 과민증의 변화를 추적 관찰하는 것이 필수적이라고 여겨진다.

일단 직업성 천식으로 진단되면 작업장으로부터 완전 격리시키면서 기도 과민증의 변화를 관찰해 볼수 있다. 본 연구에서도 대상환자들의 임상적 경과를 메타콜린 기관지유발검사를 병행하면서 관찰해 보았을 때, isocyanate 노출에의 회피가 가능했던 9예 중 7예는 증상 및 기도과민성의 정도에 호전을 보였고 이중 2예에서는 기도과민증의 음전화를 보였다. 나머지 2예에서는 기도

과민증의 악화를 보였으나 그 중 1예에서는 임상증상은 호전을 보이고 있었다. Isocyanate에 계속적으로 노출되어 있었던 3예 중에서는 2예에서 증상 및 기도과민성의 악화를, 나머지 1예에서는 노출에도 불구하고 호전을 보였다. Butcher 등<sup>35)</sup>은 TDI 천식환자를 TDI 노출로부터 회피시켰을 때 특이 IgE 항체는 계속 양성으로 남아 있었으나 11개월만에 TDI에 대한 기도 반응성이 소실되고 17개월째부터는 기도 과민증이 정상화 되었으며 2년 후에는 저하되었던 C-AMP 생성능력이 정상화되었다고 보고하였다. 또한 Mapp 등<sup>28)</sup>은 35명의 TDI 천식 환자를 TDI에의 노출회피후 평균 10개월동안 추적 관찰한 결과, 이들 중 8명에서 기도 과민증 및 TDI에의 감작상태가 소실되었다고 보고하였다. 반면 TDI로부터 완전 격리한 후에도 이들의 메타콜린에 대한 기도 과민증 및 isocyanate에의 감작상태나 천식 증세가 지속되었던 예들도 보고되어 있는데<sup>28,36)</sup>, 이때 환자가 얼마나 조기에 발견되고 또한 적극적으로 회피가 가능한가의 여부가 중요할 것으로 여겨지고 있다. 따라서 isocyanate에 의한 직업성 천식의 경우 이들을 조기에 발견하여 원인 물질로부터 완전 격리하면서 적극적인 약물치료를 시도하면 이들의 기도 과민증이 호전 또는 정상화되고 천식 증상의 호전도 기대할 수 있으리라 여겨진다.

TDI 기관지유발검사에서의 반응형태와 예후와의 관계에 대해서는 후기단독 반응형이 지속적인 천식상태와 연관이 있으며, 조기 반응형이나 이중 반응형이 천식에서 회복되는 확률이 많았다는 보고<sup>28)</sup>가 있고, 다른 연구자들<sup>36)</sup>은 후기 반응형이나 이중 반응형이 지속적인 천식과 관계가 있다고 하였으며, Paggiaro 등<sup>37)</sup>은 이중 반응형에서 천식의 증상이 더 길고 기도 과민증 및 기저 기도 폐쇄의 정도가 더 심했다고 보고하였다. 본 연구에서는 호전된 예 중에서는 이중 반응형이 많았고(50%), 악화된 예 중에서는 후기단독 반응형이 4예 중 2예(50%)였는데, 이때 악화된 4예 중 isocyanate에의 노출을 고했음에도 불구하고 악화되었던 2예가 모두 후기단독 반응형이었고 계속적으로 isocyanate에 노출되어 악화되었던 2예는 각기 조기 및 이중 반응형이었다. 한편 최근 Cartier 등<sup>29)</sup>은 MDI 와 HDI 천식 환자에 있어서 isocyanate 기관지유발검사 결과와 특이 IgE 항체보다 특이 IgG 항체가 더 밀접한 상관관계를 보인다고 보고하였다. 따라서 본 연구의 대상 환자들에서도 특이 IgG 항체와의 연관성에 관한 추후 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

진다.

## 요 약

TDI 기관지 유발검사상 TDI-천식으로 확진된 환자 22명을 대상으로 이들의 임상적 특징에 관한 고찰과 함께 메타콜린 기관지유발검사 및 TDI-, MDI-, HDI-HSA conjugate에 대한 특이 IgE 항체를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) TDI 기관지유발검사상에서는 조기 반응형이 11예 (50%), 후기단독 반응형이 6예(27%), 그리고 이중 반응형이 5예(23%)였다.

2) 메타콜린 기관지유발검사상 19예(86.4%)가 양성 반응을, 3예(13.6%)가 음성반응을 보였으며, 이들 음성반응자들은 TDI 기관지유발검사 24시간후에 다시 시행한 메타콜린 기관지유발검사에서는 기도과민성을 나타내었다.

3) Isocyanate에 대한 특이 IgE 항체의 측정 결과 TDI-HSA에 대해서는 12예(54.5%), MDI-HSA에 대해서는 7예(31.8%), 그리고 HDI-HSA conjugate에 대해서는 9예(40.9%)가 양성반응을 보였으며, 특이 IgE의 양성을은 참복기, 아토피유무 및 흡연상태와는 상관관계가 없었다.

4) 추적검사가 가능했던 12예에서 기도과민증의 호전을 보였던 예는 8예였는데, 이 중 7예는 isocyanate 노출에의 회피가 가능했던 경우였고 1예는 계속적으로 노출되어 있었음에도 불구하고 호전된 경우였으며, 악화되었던 4예 중 2예는 계속적으로 노출되어 있었던 경우, 그리고 2예는 회피에도 불구하고 악화를 보인 경우였다.

이상의 결과로 isocyanate에 의한 직업성 천식 환자의 59.1%에서 IgE 매개에 의한 기관지 수축반응이 의심되었으며, 메타콜린 기관지유발검사상 음성반응을 보인다고 하더라도 병력상 isocyanate에 의한 직업성 천식이 의심되면 isocyanate-기관지유발검사를 시행하고 그 이후 기도과민증의 변화를 관찰하는 것이 진단에 유용할 것으로 여겨진다.

## REFERENCES

- Brooks SM: Bronchial asthma of occupational origin. Scand J Work Environ Health 3:53, 1977
- Chan Yeung M, Lam S: Occupational asthma. State of art. Am Rev Respir Dis 133:686, 1986
- 강석영 : Polyurethan 흡입으로 발생한 직업성 천식의 1례. 대한 알레르기학회 제 5 회 학술대회 초록집 p. 8, 1978
- Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H, Ziskind MM: Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: Immunological and inhalation challenge test. J Allergy Clin Immunol 58:89, 1976
- Bernstein IL: Isocyanate-induced pulmonary disease, A current prospective. J Allergy Clin Immunol 70:24, 1982
- Grunewalder E, Karol MH: Nitrocellulose-based RAST to detect IgE antibodies in workers hypersensitive to diphenylmethane - 4, 4'-diisocyanate, Allergy 41:203, 1986
- Wass U, Belin L: Immunologic specificity of isocyanate induced IgE antibodies in serum from 10 sensitized workers. J Allergy Clin Immunol 83:126, 1989
- Davies RJ, Butcher BT, O'Neil CE, Salvaggio JE: The in vitro effect of toluene diisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin and histamine. A possible mode of action. J Allergy Clin Immunol 60:223, 1977
- Butcher BT, Salvaggio JE, O'Neil CE: Toluene diisocyanate pulmonary disease: Immunologic, pharmacologic and mecholyl challenge studies. J Allergy Clin Immunol 59:223, 1977
- Chai H, Farr RS, Froelich LA, Mathison DA, Rothenthal RR, Shelter AL, Spector SL: Standardization of bronchial challenge procedure. J Allergy Clin Immunol 56:323, 1975
- Park HS, Cho YS, Park JN, Baik JH, Rhu NS, Cho DI, Kim JW: Significant changes of bronchial responsiveness to methacholine after early asthmatic reaction to toluene diisocyanate (TDI) in a TDI-sensitive asthmatic worker. J Kor Med Sci 5:185, 1990
- US Department of Health, Education, and Welfare: Occupational exposure to toluene diisocyanate, Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1973
- Baur X, Dewair M, Fruhmann G: Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. J Allergy Clin Immunol 73:613, 1984
- Zeiss CR, Kanellakes CM, Bellone JD, Levitz D, Pruzansky JJ, Patterson R: Immunoglobulin E-

- mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating antihapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allergy Clin Immunol* **65**:346, 1980
- 15) Barm PJ, Bast A, Zuiderveld OP: In vitro effect of toluene diisocyanate on beta adrenergic and muscarinic receptor function in lung tissue of the rat. *Br J Int Med* **46**:56, 1989
  - 16) Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ: Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* **126**:420, 1982
  - 17) Malo JL, Ouimet IG, Cartier A, Levitz D, Zeiss CR: Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI) with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* **72**:413, 1983
  - 18) Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein IL: Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* **82**:55, 1988
  - 19) Baur X, Fruhmann G: Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. *Chest* **80** (Supple): 73, 1981
  - 20) Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE: Radioallergosorbent testing with p-tolyl mono-isocyanate in toluene diisocyanate workers. *Clin Allergy* **13**:31, 1983
  - 21) Park HS, Park JN, Kim JW, Kim SK: Clinical and immunologic evaluation of isocyanate-exposed workers. *J Kor Med Sci* **7**:122, 1992
  - 22) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, Spiazzi A, Gerosa F, Filieri M, Toma G, Tridente G: Specific IgE antibodies in twenty eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy* **14**:453, 1984
  - 23) Baur X: Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* **71**:197, 1983
  - 24) Venables KM, Topping MP, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Newman Taylor AJ: Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* **290**:201, 1985
  - 25) Park HS, Lee MK, Kim BO, Lee KJ, Roh JH, Moon YH, Hong CS: Clinical and immunologic evaluation of reactive dye-exposed workers. *J Allergy Clin Immunol* **87**:639, 1991
  - 26) Grammer LC, Eggum P, Silverstein M, Shaughnessy MA, Liotta JL, Patterson R: Prospective immunologic and clinical study of a population exposed to hexamethylene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol* **82**:627, 1988
  - 27) Karol MH: Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. *J Occup Med* **23**:741, 1981
  - 28) Mapp CE, Chiesura-Corona P, De-Marzo N, Febbri LM: Persistent asthma due to isocyanates. *Am Rev Respir Dis* **137**:1326, 1988
  - 29) Cartier A, Grammer L, Malo J-L, Lagier F, Ghezzo H, Harris K, Patterson R: Specific serum antibodies against isocyanates: Association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* **84**:507, 1989
  - 30) Moscato G, Dellabianca A, Vinci G, Candura SM, Bossi MC: Toluene diisocyanate induced asthma: Clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms. *J Occup Med* **33**:720, 1991
  - 31) Lam S, Wong R, Chan Yeung M: Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* **63**:28, 1979
  - 32) Hargreave FE, Ramsdale EH, Pugsley SO: Occupational asthma without bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* **134**:513, 1984
  - 33) Smith AB, Brooks SM, Blanchard J, Bernstein IL, Gallagher J: Absence of airway hyperreactivity to methacholine in a worker sensitized to toluene diisocyanate. *J Occup Med* **22**:327, 1980
  - 34) Malo J-L, L'Archeveque J, Cartier A: Significant changes in nonspecific bronchial responsiveness after isolate immediate bronchospecific responsiveness caused by isocyanate, but not after a late reaction caused by plicatic acid. *J Allergy Clin Immunol* **83**:159, 1989
  - 35) Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE, Weill H: Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: Immunologic, pharmacologic, and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* **70**:231, 1982
  - 36) Moller DR, Brooks SM, McKay RT, Cassedy K, Kopp S, Bernstein IL: Chronic asthma due to toluene diisocyanate. *Chest* **90**:495, 1986
  - 37) Paggiaro PL, Innocenti A, Bacci E, Rossi O, Talini D: Specific bronchial reactivity to toluene diisocyanate: Relationship with baseline clinical findings. *Thorax* **41**:279, 1986