

Alternaria에 의한 직업성 천식 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

이윤석 · 박한정 · 허규영 · 최길순 · 서창희 · 남동호 · 박해심

A Case of Occupational Asthma Caused by *Alternaria* Species

Yoon-Suk Lee, Han-Jung Park, Gyu-Young Hur, Gil-Soon Choi, Chang-Hee Suh, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea

Alternaria is a major aeroallergen in many countries of the world. Sensitivity to *Alternaria* is strongly associated with allergic rhinitis and asthma. We report a case of occupational asthma induced by exposure to *Alternaria*. A 26-year-old female who had been occupied in a pharmaceutical company for 6 years suffered from cough, chest discomfort, and dyspnea 2 months ago, and her symptoms were exacerbated after the work. Skin prick tests showed positive responses to *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria*, *Asper-*

gillus niger, and *Candida albicans*. Serum-specific IgE antibodies were detected only to *Alternaria*. Bronchoprovocation test to *Alternaria* showed dual asthmatic responses, and therefore she was definitively diagnosed with occupational asthma caused by *Alternaria* spp. These findings indicate that *Alternaria* can cause IgE-mediated occupational asthma. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:131-135)

Key words: *Alternaria*, Occupational asthma

서 론

*Alternaria*는 잘 알려진 실외 알레르겐이며, *Alternaria*가 유발하는 알레르기성 호흡기 질환으로는 천식과 비염이 보고되고 있다. 우리나라의 경우에는 Oh 등¹⁾이 1997년 7월 1일부터 1999년 6월 30일 까지 2년간 대기 중 진균 농도를 조사한 결과 *Alternaria* 포자수는 5월 말경부터 증가하기 시작하여 11월 초에 감소되는 양상을 보이며 노출정도가 심할수록 천식의 발생이 증가하고, 급성 악화도 증가된다고 보고되어 있다.

직업성 천식은 작업장에서 노출된 원인 물질에 의해 기도 폐쇄 및 기도 과민증이 발생하는 질환으로, 특정 직업에 종사 중 증상이 나타나거나 악화되다가 직업 전환 후 노출을 중단하면 증상이 소실되거나 현저한 개선을 보이는 것을 특징으로 한다.²⁾ 세계적으로 직업성 알레르기를 일으키는 원인 물질은 약 300여종이 보고되어 있으며,³⁾ 전반적인

직업성 천식의 유병률은 정확히 알 수 없으나 미국의 경우 전체 천식 환자의 약 2%를 차지한다고 보고되어 있으며,⁴⁾ 일본의 경우 약 15%의 높은 유병률이 보고되어 있다.⁵⁾ 우리나라에서는 1978년 폴리우레탄 흡입에 의한 직업성 천식이 처음 보고된 이래, 다양한 원인에 의한 직업성 천식이 보고되었으나, 현재까지 *Alternaria* 흡입에 의한 직업성 천식의 증례는 보고된 바 없다.

저자들은 국내 제약회사의 생물학 제재 품질관리팀에서 각 연구실의 공기를 채취 및 배양하는 과정에서 곰팡이류에 반복적으로 노출되어 *Alternaria*에 감염된 직업성 천식을 경험하고 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○희, 여자 26세

주 소: 기침, 흉부 불편감과 호흡곤란

현병력: 4년 전부터 맑은 콧물, 코막힘 증상이 발생하여, 3년 전에 알레르기성 비염으로 진단 받았으나 치료는 하지 않고 있었다. 환자는 2개월 전부터 재채기, 흉부 불편감, 맑은 콧물을 동반한 호흡곤란 등이 발생하여 내원하였다. 호흡기 증상은 처음에는 직장에서 작업 시 주로 발생하였고 작업이 끝난 후에는 호전되었으나 시간이 지나면서 차차 악

책임저자: 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 우: 442-821
Tel: 031) 219-5150, Fax) 031-219-5154
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2007년 2월 21일, 통과: 2007년 5월 15일

화되었으며 귀가 후에도 증상이 완전히 개선되지 않았다.

과거력 및 사회력: 6년 전부터 제약 회사에서 연구원으로 근무하기 시작했고, 2년 전부터는 생물학 제재 품질관리팀에서 근무하였고, 각 연구실의 공기를 채취, 배양하여서 곰팡이 또는 기타 균주의 농도를 측정하여 공기의 청결도를 조사하는 것이 주된 업무였다.

가족력: 특이할 만한 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

진찰 및 검사 소견: 생체 징후는 안정적이었고, 흉부 청진상 수포음이나 천명음이 들리지 않았다. 일반화학검사, 심전도 검사 및 노화학 검사 상 이상소견이 없었으며, 흉부X선 사진 소견도 정상이었다. 폐기능 검사상 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)은 2.74 L로 예상치의 82%, 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)은 2.69 L/sec로 예상치의 93%, FEV₁/FVC는 113%로 정상소견을 보였고, 알레르기 피부단자시험은 Bencard (Bencard Co., U.K.)에서 생산되는 곰팡이 항원을 사용하였고, *D. pteronyssinus* 2+, *D. farinae* 3+, *Alternaria* 4+, *Aspergillus niger* 2+, *Candida albicans* 3+로 양성 소견을 보였다(Table 1). 말초 혈액 검사상 호산구는 120 /mm³ (1.3%), 객담검사상 호산구가 0%로 정상소견을 보였으나, 혈청 내 총 IgE는 211.9 IU/mL로 증가

되었다. 곰팡이류에 의한 천식 의심 하에 *Alternaria*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*에 대한 혈청 특이 IgE를 immuno CAP 시스템(CAP, Pharmacia, Sweden)으로 측정하였고, 그 결과 혈청 *Alternaria* 특이 IgE 항체만 8.28 kU/L로 증가되어 있었다(Table 1). 내원 시에 시행한 메타콜린 기관지 유발시험에서는 음성이었다.

특이적 기관지 유발시험: 혈청 특이 IgE 검사에서 *Alternaria* 특이 IgE 항체가 8.28 kU/L로 증가되어 있어, *Alternaria*에 의한 직업성 천식이 의심되어, *Alternaria* 항원을 사용한 기관지 유발시험을 시행하였다. 기관지에 영향을 주는 약물을 24시간이상 중단한 상태에서 기본 폐기능 검사를 실시한 다음 생리식염수를 흡입시킨 10분 후의 폐기능 검사를 측정하여 이를 기준으로 하였다. 흡입 항원은 *Alternaria* (Allergopharma, Reinbek, Germany)를 사용하였으며, 그 농도는 50 BE (biologic equivalent)부터 500 BE, 5,000 BE로 점차 고농도로 노출시키고, 노출 10분 후에 1초간 강제 호기량(FEV₁)과 최대중간호기량(Maximal mid expiratory flow, MMEF)을 측정하였다. 흡입 후 첫 1시간 동안은 10분, 30분, 1시간 흡입 후에 FEV₁과 MMEF를 측정하였으며, 그 후는 5시간까지 매시간 측정하였다. 5,000 BE 흡입 10분 후에 FEV₁치가 23.1% 감소하였으며, MMEF는 36.9% 감소하였다. 또한 4시간 후에도 FEV₁이 21.7% 감소하여 이중반응(dual response)를 보였다(Fig. 1). *Alternaria* 항원을 이용한 기관지 유발시험 후 측정된 methacholine PC₂₀치는 5.45 mg/mL였다.

최대호기 유속 측정: 최대호기유속(Peak expiratory flow rate, PEFR)을 1개월간 매일 아침, 저녁에 측정하게 한 뒤, 일중변동률을 계산하였다. 회사에서 근무한 날과 휴일 및 휴가를 표시하게 하여 최대호기유속의 일중변동률과 근무시간과의 상관관계를 비교하였다. 근무 중에 PEFR 일중변동률이 30% 이상인 경우가 많았으며, 휴일 및 휴가기간에 PEFR 일중변동률이 30% 이하로 떨어지는 경향을 보여 작업

Table 1. The results of skin prick test and serum specific IgE level

Allergen	Wheal (mm)	Erythema (mm)	Specific IgE (kU/L)
<i>D. pteronyssinus</i>	3×2	20×15	0.3
<i>D. farinae</i>	4×3	35×27	0.3
<i>Alternaria</i>	6×3	50×35	8.28
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2×2	10×10	0.3
<i>Candida albicans</i>	4×3	30×26	0.3
Histamine	4×3	45×25	

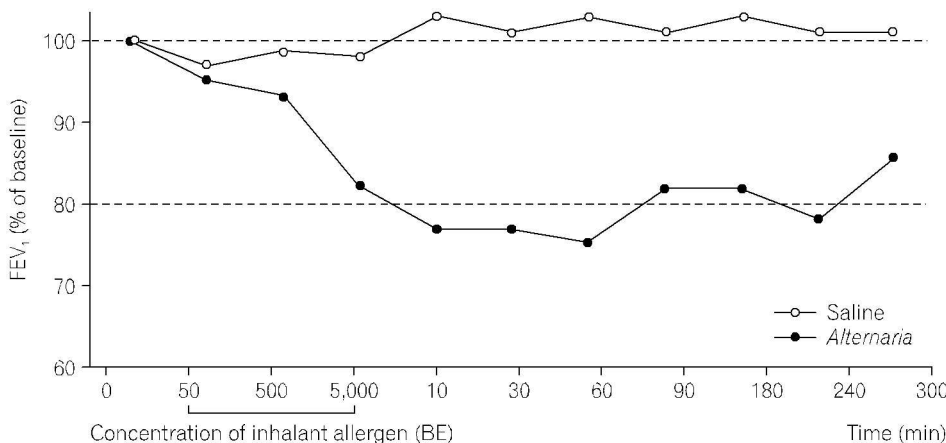


Fig. 1. The result of bronchoprovocation test with *Alternaria alternata*.

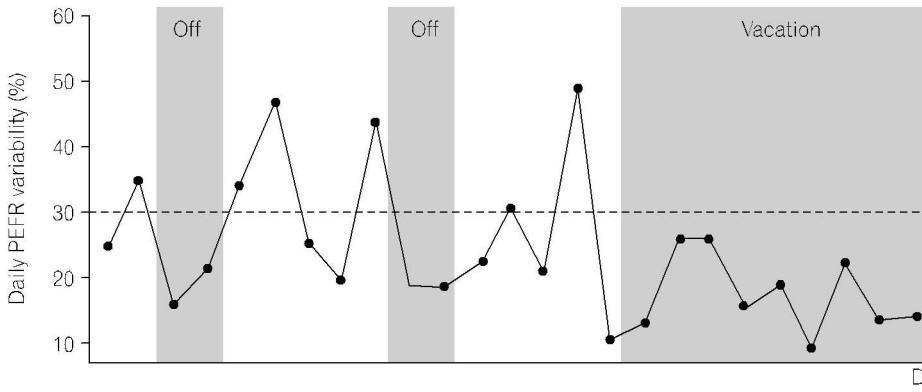


Fig. 2. Daily peak expiratory flow rate (PEFR) variability for a month.

과 천식 증상과의 밀접한 관련이 있음을 확인하였다(Fig. 2).

임상경과 및 치료. *Alternaria*에 의한 직업성 천식으로 진단하였고, 항원 회피를 위해 부서 변경의 중요성을 설명하였다. 부신피질 스테로이드 흡입, 항히스타민제, 항류코트리엔 제제로 치료하면서 증상이 호전되었고, 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

진균 알레르겐은 감작된 사람에게 호흡기, 피부 그리고 결막질환을 야기할 수 있다. 진균은 다량의 포자를 생산하고 공기 중에 분포하여 인간이나 동물의 호흡기관에 들어 오게 되면서 흡입 알레르겐으로 작용한다. *Alternaria alternata*와 *Cladosporium herbarum*은 실외 환경에서 흔히 접할 수 있고, 제1형 알레르기 반응을 야기하는 진균으로 알려져 있다. *Alternaria*는 셀룰로오스를 분해하여 활동에 필요한 포도당을 만들어내기 때문에, 수분이 있다면 셀룰로오스가 있는 어느 곳에서도 생존 가능하며 특히 집, 육조나 지하실의 벽지에서도 자랄 수 있다.

*Alternaria*는 잘 알려진 실외 항원으로 임상적으로 아토피성 환자의 피부반응시험이나 기도 유발시험상 양성률이 가장 높은 진균으로서 미국의 경우, 곰팡이에 대한 알레르기가 있는 환자를 대상으로 시행한 알레르기 피부단자시험상 70%가 *Alternaria spp.*에 대해 양성소견을 보였고,⁶⁾ 12,086명의 소아 천식환자를 대상으로 시행한 피부단자시험결과에도 38.3%가 *Alternaria spp.*에 양성 소견을 보였다.⁷⁾ 한편, 국내 보고에서도 대인과 소아에서 여러 가지 진균 항원에 대해 10% 전후의 감작률이 관찰되었으며,⁸⁾ 그중에서 *Alternaria alternata*에 대한 양성률이 가장 높아 원인 항원으로서의 중요성이 높아지고 있다.

최근 들어서 *Alternaria* 포자에 노출되는 것이 알레르기 증후군, 비염, 기관지 천식 등의 알레르기성 호흡기 질환과 상

관관계가 높은 것으로 보고되고 있고, 꽃가루나 집먼지진드기에 의한 것 보다 중증 천식으로 진행될 위험성이 더 높은 것으로 알려지고 있다. Henderson 등⁹⁾은 학동기 아이들을 대상으로 조사한 결과, *Alternaria*에 대한 민감도가 천식 증상 악화와 상관계가 있다고 보고하였고, Bruce 등¹⁰⁾은 알레르기 피부단자시험에서 *Alternaria*에 대해 양성 소견을 보인 천식 환자의 50% 이상에서 공기 중의 *Alternaria* 포자수와 천식 증상과의 양의 상관 관계가 있다는 것을 보고하였다.

연중 분포도를 보면, 늦여름이나 가을의 건조한 기후에 많이 나타나는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 미국의 경우 중부지역에서 10월에 건조한 기후에 평균 500~1,000 spores/m³/day 정도로 가장 많이 나타난다고 보고되었고, 우리나라의 경우에는 Oh 등¹¹⁾이 1997년 7월 1일부터 1999년 6월 30일까지 2년간 조사한 결과 5월 말경부터 증가하기 시작하여 11월 초에 감소되는 양상을 보이며, 전주, 광주, 부산 등 남부지역에서 많이 채집되었다. 이러한 양상은 6월 장마철부터 습도가 증가하고, 10월 말에 기온이 하강하기 때문일 것이다.

이와 같이 *Alternaria*는 주로 실외 환경에 분포하고 있다고 알려져 있지만, 최근에 와서는 실외뿐만 아니라 실내 환경에서도 존재하므로 감작될 수 있다는 보고가 있다.¹²⁾ Monso 등¹³⁾은 2002년 온실 작업자에게서 *Alternaria*에 감작되어 발생한 직업성 천식 증례를 보고한 바 있다. The National Survey of Lead and Allergens in Housing (NSLAH)는 다클론성 항 *A. alternata* 항체 분석을 이용하여 미국 가정 내에서 실내 *A. alternata*를 처음으로 측정하여 보고하였으며, 표본의 95% 이상에서 *Alternaria* 항원을 발견하였다.¹⁴⁾ 국내에서는 2006년 Lee와 Jo가 고층건물에서 실내 및 실외 환경의 진균 농도를 측정하였으며, 11~17%에서 *Alternaria* 항원을 발견하여 보고한 바 있다.¹⁵⁾

본 증례의 경우 환자는 내원 6년 전부터 제약회사에서 근무하기 시작 했고, 2년 전부터는 생물학 제재 품질관리팀에

서 근무하였는데, 각 연구실의 공기를 채취, 배양하여서 곰팡이 또는 기타 균주의 농도를 측정하여 공기의 청결도를 조사하는 업무였다. 병력상 천식의 전형적인 증상인 기침, 호흡곤란은 있었으나 천명음은 관찰되지 않았다. 그러나, 작업 시에 심해진 증상이 퇴근 후나 휴일에는 완화되는 양상을 보였으며, 최대호기유속의 일중 변동률이 근무기간에 증가하고, 휴일 및 휴가기간에 감소하는 양상을 보여 작업 환경에서의 노출과 환자 증상과의 연관성을 확인할 수 있었다.

환자의 천식증상을 유발하는 원인 항원을 찾기 위해 알레르기 피부단자시험과 CAP system으로 혈청 내 특이 IgE 항체를 측정하였고, 피부단자시험 결과 *Alternaria*를 포함하여 *Aspergillus spp.*, *Candida albicans* 등 다양한 진균류에 양성 반응을 보였으나, 혈청 내 특이 IgE 항체는 *Alternaria*에서만 8.28 kU/L로 강양성을 보였다. 알레르기 피부단자시험과 CAP system의 결과는 *D. pteronyssinus*, *D. farinae* 등 일반적인 실내 항원의 경우 높은 일치율을 보이거나, *Aspergillus*, *Candida*, *Alternaria* 등과 같은 진균류에서는 민감도가 떨어진다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 또한 Leimgruber 등¹⁷⁾은 피부단자시험과 CAP system의 결과를 비교하였을 때 CAP system이 보다 민감한 결과를 보인다고 보고하였다. 한편 *Alternaria*는 *Aspergillus fumigatus* 등과 같은 다른 진균류와 교차항원성을 가질 수 있다.¹⁸⁾

따라서, 본 증례에서 알레르기 피부단자시험에서 다양한 진균류에 양성 반응을 보였으나, CAP system에서 *Alternaria*에서만 강양성을 보였고, *Alternaria* 항원을 이용한 기관지 유발시험에서 양성 반응을 보인 점, 기관지 유발시험 이후 시행한 메타콜린 기관지 유발시험에서 PC₂₀ 치가 5.453 mg/mL로 감소한 점으로 미루어, *Alternaria spp.*가 원인 항원임을 확인하였고, *Alternaria* 흡입에 의한 IgE 매개성 직업성 천식으로 진단하였다.

이상의 결과로 보아, *Alternaria*는 실내 환경에서도 흡입 항원으로 작용할 수 있다. 또한 *Alternaria*의 농도가 높은 작업 환경에 노출될 경우 직업성 천식을 발생시킬 수 있어, *Alternaria*는 직업성 천식의 원인항원으로 반드시 고려되어야 한다. 또한, *Alternaria*에 의한 직업성 천식 환자의 경우에는 부서 전환 또는 전업의 중요성뿐만 아니라, 가능한 환자가 생활하는 실내의 *Alternaria* 농도를 줄이기 위한 집안 내 환경관리도 중요하겠다.

결 론

직업적으로 진균류에 반복적으로 노출된 후 콧물, 재채기, 발작적 기침을 동반한 호흡곤란을 경험한 환자에게

Alternaria 특이 기관지 유발시험, 메타콜린 기관지 유발시험을 통하여 *Alternaria*에 의한 직업성 천식을 진단한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Oh JW, Lee HR, Kim JS, Lee KI, Kang, YJ, Kim SW et al. Aerobiological study of pollen and mold in the 10 states of Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2000;10:22-33
- 2) Newman Taylor AJ. Occupational asthma. *Throat* 1980;31:241-5
- 3) Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational Asthma. *N Engl J Med* 1995;333:107-12
- 4) Salvaggio J. Occupational and environmental respiratory disease, in NIAID task force report: asthma and other allergic diseases. Department of Health, Education and Welfare, 1979
- 5) Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan, In Frazier C (ed): Occupational asthma. p 229-244, Van Nostrand Reinhold, New York, 1980
- 6) Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the US population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:669-79
- 7) Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in innercity children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563-70
- 8) Kim YK, Kin GU, Lee HH, Park KH, Lee YG, Lee KY. Distribution of fungus spores in the air of outdoors, indoors (apartment) and underground markets during summer (June, July and August, 1995). *Pediatr Allergy Respir Dis* 1996;6:123-35
- 9) Henderson FW, Henry MM, Ivins SS, Morris R, Neebe EC, Leu SY, et al. Correlates of recurrent wheezing in school-age children: the physicians of Raleigh Pediatric Association. *Am J Respi Crit Care Med* 1995;151:1786-93
- 10) Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM. The role of ragweed pollen in autumnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:449-59
- 11) Yunginger JW, Jones RT, Nesheim ME, Geller M. Studies on *Alternaria* allergens. III. Isolation of a major allergenic fraction (ALT-1). *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:138-47
- 12) Salo PM, Arbes SJ Jr, Sever M, Jaramillo R, Cohn RD, London SJ, et al. Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:892-8
- 13) Monso E, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Nowak D, Morera J. Occupational asthma in greenhouse flower and ornamental plant growers. *Am J Respi Crit Care Med* 2002;165:954-60
- 14) Salo PM, Yin M, Arbes SJ Jr, Cohn RD, Sever M, Mulienberg M, et al. Dustborne *Alternaria alternata* antigens in US homes:

- results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:623-9
- 15) Lee JH, Jo WK. Characteristics of indoor and outdoor bioaerosols at Korean high-rise apartment buildings. *Environ Res* 2006; 101:11-7
- 16) Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:697-702
- 17) Leimgruber A, Mosimann B, Claeys M, Seppey M, Jaccard Y, Aubert V, et al. Clinical evaluation of a new in-vitro assay for specific IgE, the immuno CAP system. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:127-31
- 18) Saenz-de-Santamaria M, Postigo I, Gutierrez-Rodriguez A, Cardona G, Guisantes JA, Asturias J, et al. The major allergen of *Alternaria alternata* (Alt a 1) is expressed in other members of the Pleosporaceae family. *Mycoses* 2006;49:91-5
-