

병원 근로자에서 노출과 총 IgE의 증가는 췌장 효소제에 대한 감각의 위험 인자이다

¹울지대학교 의과대학 내과학교실, ²아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

김상훈¹ · 이병훈¹ · 이재형¹ · 박해심²

Exposure and Elevated Serum Total Immunoglobulin E Level are Major Risk Factors of Sensitization to Pancreatic Enzymes among Health Care Workers in a Single Hospital

Sang Hoon Kim¹, Byoung Hoon Lee¹, Jae Hyung Lee¹ and Hae-Sim Park²

¹Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, ²Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Enzyme powders inhaled at workplace can induce respiratory allergy in health care workers. It is important to elucidate which risk factors contribute to the sensitization of these enzymes in health care workers.

Objective: This study evaluates the prevalence and the risk factors of sensitization to pancreatic enzyme powders in health care workers.

Method: A total of 220 health care workers (199 nurses and 21 pharmacist's office workers) who were exposed to pancreatic enzyme powders during work and 64 unexposed controls (office workers) in a single hospital were analyzed using a questionnaire, and measurements of total serum IgE level and specific IgE against house dust mite and the most popular pancreatic enzymes (α -amylase and pancreatin).

Result: The overall prevalence of sensitization to pancreatic enzymes was 4.7%. Sensitization to pancreatic enzymes is significantly higher in pharmacist's office workers (28.6%) than in controls (0%) or nurses (5.0%). In multivariate analysis, occupational exposure (OR, 25.5; 95% CI, 5.7 ~ 113.5), and elevated total IgE level (OR, 6.95; 95% CI, 1.6 ~ 28.9) were associated with sensitization to pancreatic enzymes.

Conclusion: Occupational exposure and elevated serum IgE level may be important determinants of sensitization to pancreatic enzymes in health care workers. Measures to reduce exposure may be the most effective means to reduce sensitization. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2009; 29:21-26)

Key words: Alpha-amylase, IgE, Hypersensitivity, Exposure, Health care worker

서 론

생물학적 효소제에 의해 직업성 알레르기는 대개 IgE 매개 반응으로 발생한다.^{1,2)} 이들 중 α -amylase와 같은 췌장 효소는 제빵공 천식의 원인으로 잘 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 효소제는 국내에서 소화제로 널리 사용되고 있는데 제약회사 근로자, 병원 간호사 및 약사 등에서 직업적인 노출과 관련된 알레르기 질환이 보고되었다.^{2,6-10)} 최근 역학연구에서 병원 근무자에서

α -amylase에 대한 직업적 노출은 효소에 대한 감각 및 작업 관련 호흡기 증상 발생과 연관이 있었다.¹¹⁾

IgE 매개 직업성 알레르기에서 원인 항원의 감각은 작업 중 노출의 강도, 흡연, 성별, 아토피 등의 인자 등에 의하여 영향을 받는다고 알려져 있으나, 원인 및 근로 환경에 따라 관련 있는 위험 인자가 다를 수 있다.^{12,13)} 병원 근무자에서 췌장 효소제의 감각에 영향을 미치는 위험 인자로는 원인 물질에 대한 작업 중 노출이 알려져 있지만,¹¹⁾ 다른 위험인자에 대하여는 보고되지 않았다. 이러한 위험인자의 규명은 췌장 효소제에 의한 알레르기 질환의 예방에 도움을 줄 수 있다.

이번 연구에서 연구자들은 병원 근무자를 대상으로 췌장 효소제의 감각 빈도를 확인하고 감각에 영향을 미치는 위험 인자를 규명하고자 하였다.

본 연구는 보건복지가족부 연구비 지원(A 030001)에 의해 이루어진 것임.

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

투고일: 2008년 8월 5일, 심사일: 2008년 12월 1일

게재확정일: 2008년 12월 7일

대상 및 방법

1. 연구 대상

병원에 근무하는 직원 중 약제실 근무 직원(23명), 병동 근무 간호사(222명), 외래 직원(110명)을 연구 대상으로 설정하였다. 이들에서 자기 기입 설문지(self-reported questionnaire)를 작성하고 특이 IgE 검사를 위하여 말초정맥에서 채혈을 하였다. 295명이 설문지를 작성하였고(약제실 21명, 간호사 209명, 사무직 65명), 이중 연구 참여에 동의한 284명(약제실 21명, 간호사 199명, 사무직 64명)에서 pancreatin과 α -amylase에 대한 특이 IgE를 측정하였다. 대상들은 모두 연구 참여에 대하여 동의를 받았고 연구 계획서는 병원 기관윤리위원회의 승인을 받았다.

2. 방법

1) **설문지 조사:** International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)¹⁴⁾에서 사용된 설문 항목에 근무환경, 흡연력, 약제에 대한 노출 기간과 노출 후 증상이 나타날 때까지의 기간, 호흡기 증상을 포함한 작업 관련 증상 등의 항목을 추가한 설문지를 작성하도록 하였다. 콧물, 재채기, 코막힘과 같은 비염 증상이나 호흡곤란, 가슴답답함, 천명과 같은 천식 증상이 작업 중 악화되고 작업을 쉬는 동안에는 호전되는 양상을 보일 때 작업 관련 호흡기 증상(occupation related respiratory symptoms)으로 정의하였고, 이러한 비염 및 천식 증상이 일과 중의 약물 취급 작업 후 악화될 때 약물 관련 호흡기 증상(drug related respiratory symptoms)으로 정의하였다.

2) **총 IgE 항체 측정 및 유럽집먼지진드기 항체(d1) 측정:** ImmunoCAP (Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, UK) 검사법을 이용하여 총 IgE 항체(정상치 < 110 IU/mL)와 유럽집먼지진드기에 대한 특이 IgE항체(d1)를 측정하였다.

3) **약제에 대한 혈청 특이 IgE 항체 측정:** 이전에 보고된 방법에 따라¹¹⁾ pancreatin (Sigma Co., St. Louis, MO)과 α -amylase (Sigma Co., St. Louis, MO)에 대한 특이 IgE 항체를 면역효소법으로 측정하였다. 각각의 항원을 0.05 M carbonate bicarbonate buffer에 녹여 96-well micropate (Corning, NY)에 각 well당 100 μ L씩 넣고 4°C 에서 12시간 이상 작용시킨 후 이를 0.05% PBS-Tween 20으로 3회 세척하였다. 비특이적 결합을 방지하기 위하여 10% fetal bovine serum PBS를 각 well당 200 μ L씩 넣고 상온에서 1시간 작용시켰다. 3회 세척 후, 대상 환자들의 혈청과 대조군의 혈청을 각각 1/2로 희석하여 50 μ L씩 넣고 30°C에서 1시간 작용시켰다. 다시 3회 세척 후

1 : 1,000 v/v biotin labeled goat anti-human IgE (Vector Lab, Burlingame, CA) 항체를 well당 100 μ L씩 넣고 1시간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 여기에 1 : 1,000 v/v streptavidine-peroxidase (Sigma Co., St. Louis, MO)를 well당 100 μ L씩 투여하고 30분간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 발색제(3' 5' 5'-tetraethylbenzidine one tablet, phosphate citrate buffer 10 mL, 30% H₂O₂ 2 μ L)를 well당 100 μ L씩 넣어 상온에서 10분간 발색 후 2N H₂SO₄로 발색을 중지시키고 plate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 약제에 노출되지 않았던 대조군(110명)의 평균 흡광도에 3배의 표준 편차치를 더하여 임계치를 산출하고 그 이상을 양성으로 정의하였다. pancreatin 또는 α -amylase에 양성 반응을 보이는 경우를 췌장 효소제에 대한 특이 IgE 항체가 양성으로 판정하였다.

4) **통계분석:** SPSS version 11.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL)를 이용하여 자료에 대한 분석을 시행하였다. 발생의 빈도는 수(%)로 측정치는 평균값±표준편차로 기술하였다. 서로 다른 군 간의 질적자료는 Chi-square test를 시행하여 비교하였다. 양적인 자료의 군간의 비교는 Student's t-test 또는 analysis of variance (ANOVA)를 이용하였다. 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 췌장 효소제 감작 및 약제 취급 후 호흡기 증상의 발생에 영향을 미치는 변수들의 대응 위험도 (Odd ratio)와 95% confidence interval을 구하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 결정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

40세 이하(275명, 96.8%), 여성(281명, 98.9%)이 대부분이었다. 업무 분석을 통하여 약제 노출의 강도를 평가하고자 하였다. 약제실 근무자는 췌장 효소제를 분말로 만드는 작업을 시행하고 있었고 비교적 밀폐된 일정한 공간에서 근무하고 있었다. 간호사들은 소화제 분말을 직접 만들지는 않았으나 취급하였고, 사무직 근로자는 약제 분말을 만들지도 취급하지도 않았다. 따라서 소화제 분말에 대한 노출은 약제실 근무자, 간호사, 사무직의 차례로 노출이 심할 것으로 추정하였다. 흡연자는 5명(1.8%)이었고, 총 IgE치가 정상치(< 110 IU/mL)보다 높은 경우가 71명(25.0%)이었고 집먼지진드기 특이 IgE 양성이 77명(27.1%)이었다. 설문지 조사에서 의료기관에서 진단된 기관지 천식이 9명(3.2%), 알레르기 비염이 54명(19.0%)이었다. 작업 관련 호흡기 증상의 빈도는 57명(20.0%)이었고 약물 관련 호흡기 증상의 빈도는 10명(3.5%)이었다. Table 1에서 보는 것과 같이 약제실 근무자에서 여성의 빈도가 낮고($P < 0.05$) 흡연의 빈도가 높았다. 천식, 비염, 작업 관

Table 1. General characteristics and specific IgE responses to pancreatic enzymes of the study subjects

	Controls (n=64)	Nurses (n=199)	Pharmacist's office workers (n=21)
Age (years, mean±SD)	25.6±5.9	27.4±5.0	26.5±4.7
Sex (female)	64 (100)	198 (99.5)	19 (90.5) [†]
Duration (months, mean±SD)	55.0±38.3	55.2±39.1	51.6±46.4
Smoker current	1 (1.6)	2 (1.0)	2 (9.5) [†]
Asthma diagnosis	0 (0.0)	9 (4.5)	0 (0.0)
Rhinitis diagnosis	10 (15.6)	36 (18.1)	8 (38.1) ^{*, †}
Work related respiratory symptoms	13 (20.3)	37 (18.6)	7 (33.3) [†]
Drug related respiratory symptoms	0 (0.0)	4 (2.0)	6 (28.6) ^{*, †}
Total IgE (IU, mean±SD)	146.1±262.3	146.2±405.7	123.7±181.2
Elevated total IgE level	19 (29.7)	46 (23.1)	6 (28.6)
Presence of IgE to <i>D. pteronyssinus</i>	19 (29.7)	53 (26.6)	5 (23.8)
Presence of IgE to Pancreatin	0 (0.0)	9 (4.5)	6 (28.6) ^{*, †}
Presence of IgE to α -Amylase	0 (0.0)	9 (4.5)	6 (28.6) ^{*, †}

n (%) (unless stated otherwise); SD = standard deviation; *Significant difference between controls and pharmacist's office workers ($P < 0.05$); [†]Significant difference between nurses and pharmacist's office workers ($P < 0.05$).

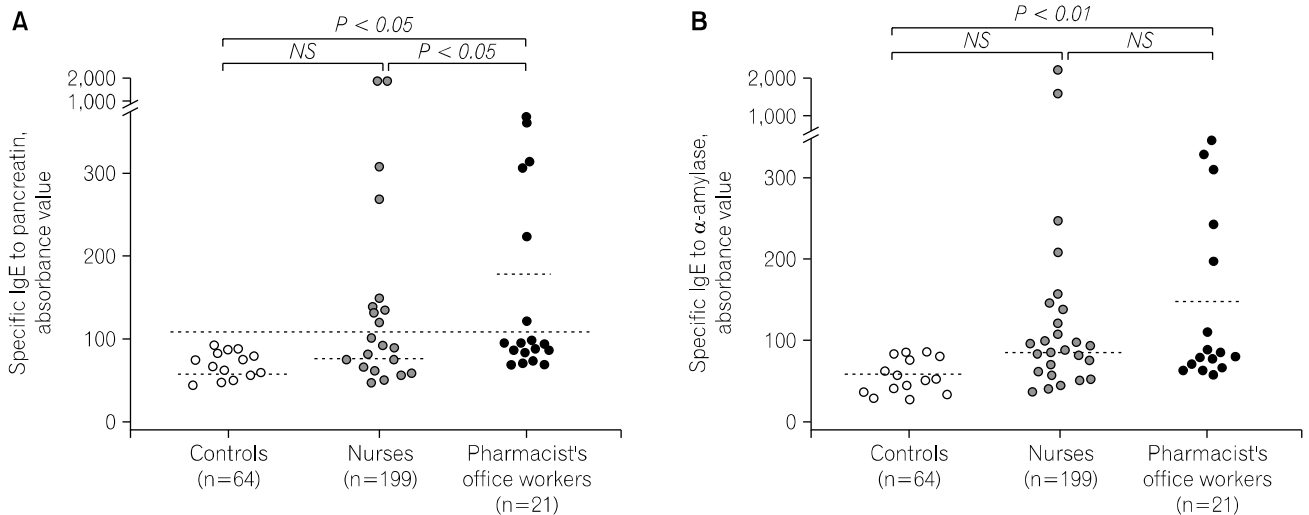


Fig. 1. (A) Specific IgE bindings to pancreatin detected by ELISA in the three study groups. The levels are different among the controls, nurses, and the pharmacist's office workers, respectively. The mean values±SD of specific IgE to pancreatin are 61±14, 86±183, and 180±203. (B) Specific IgE bindings to α -amylase in the three study groups. The mean values±SD of specific IgE to α -amylase are 60.4±13.1 (controls), 82±189 (nurses) and 147±158 (pharmacist's office workers), respectively.

런 호흡기 증상은 세군 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 비염의 빈도가 약제실 근무자(38.1%)에서 사무직(15.6%)이나 간호사보다 의미 있게 높았고($P < 0.05$), 약물 관련 호흡기 증상의 빈도도 약제실 근무자(28.6%)에서 간호직(2.0%)이나 사무직(0%)보다 의미 있게 높았다($P < 0.05$). 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 양성, 총 IgE치, 총 IgE 증가는 세군 간에 차이가 없었다($P > 0.05$).

2. 췌장 효소에 대한 특이 IgE 항체의 빈도

각각 15명(5.2%)에서 Pancreatin과 α -amylase에 대한 특이

IgE 검사에 양성 반응을 보였다. pancreatin에 양성 반응을 보인 15명 중 14명이 α -amylase에 교차 반응을 보였고, 16명에서 췌장 효소제에 대한 특이 IgE 양성 반응을 보였다. Table 1에서 보는 것처럼 Pancreatin 특이 IgE의 감각 빈도는 약제실 근무자에서(6명, 28.6%) 사무직(0명, 0%)이나 간호사(9명, 4.5%)보다 의미 있게 높았고($P < 0.05$, $P < 0.05$), α -amylase 특이 IgE의 감각 빈도도 약제실 근무자(28.6%)에서 사무직(0%)이나 간호사(4.5%)보다 의미 있게 높았다($P < 0.05$, $P < 0.05$). Fig. 1에서 보는 것처럼 pancreatin 특이 IgE치와 α -amylase 특이 IgE치는 약제실 근무자(180±203, 147±158)에서 사무직

Table 2. Comparison of clinical parameters according to the presence of specific IgE antibodies to pancreatic enzymes

	Specific IgE to pancreatic enzymes		P-value
	Positive (n=16)	Negative (n=268)	
Age (years, mean±SD)	26.0±3.8	27.0±5.3	0.48
Sex (female)	16 (100)	265 (99.5)	0.67
Work Duration (months, mean±SD)	53.8±46.8	55.0±39.0	0.90
Smoker current	0 (0.0)	5 (1.9)	0.58
Diagnosed asthma	0 (0.0)	9 (3.4)	0.45
Diagnosed rhinitis	2 (12.5)	52 (19.4)	0.49
Work related respiratory symptoms	0 (0.0)	26 (9.7)	0.19
Drug related respiratory symptoms	0 (0.0)	10 (3.7)	0.43
Elevated total IgE level	10 (62.5)	61 (22.8)	<0.001
Presence of Specific IgE to <i>D. pteronyssinus</i>	8 (50.0)	69 (25.7)	0.03

n (%) (unless stated otherwise); SD = standard deviation.

Table 3. Multiple logistic regression analysis to sensitization to pancreatic enzymes

Independent variables	Specific IgE to pancreatic enzymes		
	OR	95% CI	P-value
Exposure, pharmacist's office workers	25.5	5.7~113.5	<0.001
Elevated Total IgE level	6.95	1.6~28.9	0.008
Presence of Specific IgE to <i>D. pteronyssinus</i>	1.56	0.3~6.2	0.52
Diagnosed rhinitis	0.29	0.05~1.4	0.13

Variables entered on multivariate analysis: sex, age, pharmacist's office workers, elevated total IgE level, specific IgE to *D. pteronyssinus*, and diagnosed rhinitis.

(61±14, 60.4±13.1) 및 간호사(86±183, 82±189)보다 의미 있게 높았다($P < 0.05$, $P < 0.05$).

3. 췌장 효소제 감작 유무에 따른 임상적인 특성의 차이

Table 2에서 보듯이 췌장 효소제 특이 IgE 항체 양성 유무에 따라 2군으로 분리하여 비교하였을 때 연령, 성별, 근무기간, 흡연력, 천식과 비염의 병력, 작업 관련 호흡기 증상, 약물 관련 호흡기 증상 등은 두 군 사이에 차이가 없었다. 총 IgE치의 증가와 유럽집먼지진드기 특이 IgE 양성은 췌장 효소제 특이 IgE 항체 양성 군에서 각각 의미 있게 높았다 (P -value < 0.001, P -value 0.03).

4. 췌장 효소제 감작에 대한 로지스틱 회귀 분석 결과

Table 3에 기술한 것처럼 연령, 성별, 흡연, 약제실 근무, 총 IgE치의 상승, 유럽집먼지진드기 특이 IgE항체 양성, 알레르기 비염의 진단 병력 등의 변수를 함께 회귀 분석한 결과

약제실 근무의 위험은 25.5 (95% CI; 5.7~113.5)배 높았고, 총 IgE치의 상승은 6.95 (95% CI; 1.6~19.1)배 높았다.

고 찰

병원 근무자 중에서 약제에 대한 노출이 많고 총 IgE치의 증가가 있는 경우 췌장 효소제에 의한 감작의 위험이 높았다. 이들 위험 인자들은 로지스틱 회귀곡선을 이용한 다변량 분석으로 결과에 영향을 미칠 수 있는 연령, 성별, 흡연, 집먼지진드기 특이 IgE 항체 양성, 비염의 병력 등의 인자들을 보정한 후에도 감작의 위험을 증가시키는 독립적인 위험 인자였다.

기존 연구에서 작업 중 원인 항원 흡입에 의한 감작 및 천식의 발생에는 노출의 정도가 가장 중요하다고 알려져 있다.¹²⁾ 일반적으로 노출의 정도가 높으면 감작률도 높는데, cedar, colophony, flour, fungal α -amylase, laboratory animal protein, enzymes, platinum salts, acid anhydrides 등에서 IgE 매개성 감작 및 작업관련 증상의 발생이 노출의 정도와 양의 상관관계를 보인다는 것이 보고되었다.^{1,5,15,16)} 이번 연구에서는 병원 근무자를 대상으로 췌장 효소제와 작업 중 노출과의 연관성을 재확인할 수 있었다. 이전의 연구에서 Bahn 등¹⁾은 약제부에 근무하는 직원에서 효소제의 감작률이 높은 이유로 일정 공간에서 약제를 갈고 담는 작업을 하기 때문에 근무 장소의 약제 분말의 농도가 높은 것과 관련이 있다고 하였다. 일부의 간호사도 이러한 작업을 시행할 수 있으나 대부분은 환자에게 단순히 전달만을 하는 경우가 많고 비교적 넓은 공간에서 일을 하기 때문에 전체적으로 노출 농도가 낮을 수 있다. 하지만 이들 군에서도 5% 정도의 감작률을 보이고 있어서 낮은 농도에서도 감작이 가능하다는 것을 보여주고 있다. 이것은 이전의 연구에서도 확인할 수 있었다. 실제 예방을 위

해서는 원인 항원에 대한 감각을 예방할 수 있는 노출의 제한 농도가 중요할 것으로 생각되는데 이에 대해서는 아직까지 충분한 정보가 없다.¹²⁾

Frew¹⁷⁾는 노출의 정도가 감각 후 호흡기 증상의 발생에 가장 중요한 역할을 한다고 하였다. 이번 연구에서도 노출이 많은 군에서 약제 관련 호흡기 증상 발생이 높아서 이의 영향을 간접적으로 확인할 수 있다. 다만 이번 연구에서 체장 효소제에 대한 감각과 작업 관련 호흡기 증상은 이전의 연구¹¹⁾와 달리 관련을 보이지 않았는데 몇 가지 가능성을 고려할 수 있다. 첫째, 이번 연구에서는 혈청학적 검사만을 이용하여 소화제에 대한 감각을 평가하였는데 피부 시험을 함께 이용한 이전의 연구¹¹⁾보다 체장 효소제에 대한 유병률이 낮아서 검사의 민감도가 낮을 것으로 추정할 수 있다. 따라서 위음성이 증가가 결과에 영향을 미칠 수 있다. 둘째, 체장 효소제 이외의 다른 약제에 노출되고 감각되어 있을 가능성이 있다. 이 경우 이들 약제에 의한 증상이 결과에 영향을 미칠 수 있다. 셋째, 병원 내의 공기 중의 농도가 증상을 유발하지 않을 정도로 낮을 가능성도 있다. 감각을 일으키지만 증상을 일으킬 정도의 지속적인 노출이 없는 경우도 가능하다. 이를 분석하기 위해서는 환경 측정을 통해 약제의 공기 중 농도를 측정하는 것이 중요할 것으로 생각되지만 이번 연구에서는 시행하지 못하였다. 다만 본원 약제실의 경우 분말화 작업을 대부분 약제실 내에 설치된 fume hood 내에서 시행하고 있어서 이로 인해 노출이 적을 가능성이 있다. 그렇지만 군간의 감각의 차이로 미루어 이러한 예방 조치가 질환의 예방에 충분한 상태는 아닐 것으로 생각된다.

직업성 알레르기의 발생에 노출이 가장 중요하지만 같은 작업 환경에서 근무하더라도 일부의 근로자에서만 감각 및 천식이 발생하는 것을 보면 개인의 감수성도 중요한 요인이라는 것을 알 수 있다. 이번 연구에서 노출의 정도와는 독립적으로 혈청 총 IgE치의 증가가 감각에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 저농도의 항원 노출에 의한 감각에는 유전적인 요인이 중요하다고 알려져 있다.¹³⁾ 동물 실험실에서 발생하는 직업성 천식 환자를 대상으로 하는 연구에서 실험실 근무자는 쥐의 소변 알레르겐의 노출의 증가에 따라 감각이 증가하였고 아토피 여부에 따라서도 차이를 보여주었다.¹⁸⁾ 아토피를 가진 실험실 근무자에서는 낮은 노출 농도에서 감각의 위험이 증가하지만, 비아토피에서는 노출이 증가함에 따라 점차적으로 위험이 증가하였다.

노출과 아토피 외에도 흡연, 성별 등이 직업성 천식의 발생에 관여할 수 있는데 이번 연구에서는 비흡연자 여성이 대상의 대부분이어서 이들의 영향을 분석하기 어려웠고 다만 다변량분석에 보정인자로 포함하여 분석을 진행하였다. 흡연은 platinum salt, acid anhydride 등과 같은 특이 IgE 항체가

관여하는 저분자량 화학물의 감각 및 천식의 발생 위험을 증가시키지만, 특이 IgE 항체가 관여하지 않는 isocyanate, colophony 등에 의한 천식의 위험을 증가시키지는 않는다.¹²⁾ 직종에 따라 여성과 남성의 빈도가 다르고 질환을 일으키는 원인에 대한 노출 정도도 다르기 때문에 직업성 폐질환에 따라 성별의 차이를 보일 수 있다. 일반적으로 세탁제, 생물학 제형, 섬유 파이버 등의 노출이 여성에서 더 많다고 보고되었다.¹²⁾

이전 연구¹¹⁾에서 효소제에 감각된 경우 근무 기간이 더 길었는데 노출의 기간이 길수록 감각률이 높아지기 때문으로 이해되었다. 이번 연구에서는 감각 유무에 따라 근무 기간의 차이가 없었는데 이전과 차이를 보인 이유는 분명하지 않다. 아마도 노출의 정도가 상대적으로 낮은 것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있고 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

결 론

결론적으로 연구자들은 작업 중 노출과 혈청 총 IgE의 증가가 알레르겐의 감각에 중요한 위험인자라는 점을 병원 근로자들을 대상으로 확인할 수 있었다. 혈청 총 IgE치가 높은 근로자에서는 낮은 농도의 노출에서도 감각이 가능할 것으로 생각되며 이들에서는 작업 중 노출을 줄이기 위한 지속적인 노력이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bahn JW, Lee JY, Jang SH, Kim SH, Kim HM, Park HS. Sensitization to Empynase (pronase B) in exposed hospital personnel and identification of the Empynase allergen. *Clin Exp Allergy* 2006;36:352-8
- 2) Wiessmann KJ, Baur X. Occupational lung disease following long-term inhalation of pancreatic extracts. *Eur J Respir Dis* 1985;66:13-20
- 3) Droste J, Myny K, Van Sprundel M, Kusters E, Bulat P, Braeckman L, et al. Allergic sensitization, symptoms, and lung function among bakery workers as compared with a nonexposed work population. *J Occup Environ Med* 2003;45:648-55
- 4) Droste J, Vermeire P, Van Sprundel M, Bulat P, Braeckman L, Myny K, et al. Occupational exposure among bakery workers: impact on the occurrence of work-related symptoms as compared with allergic characteristics. *J Occup Environ Med* 2005;47:458-65
- 5) 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* 1996;154:130-6
- 6) Lee SJ, Kim HY, Suh YJ, Kim SS, Lee SK, Nahm DH, et al.

- Occupational asthma in medical personnel caused by inhalation of pancreatic extracts. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:9
- 7) Park HS, Nahm DH. New occupational allergen in a pharmaceutical industry: serratal peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:225-9
 - 8) Park HS, Kim HY, Suh YJ, Lee SJ, Lee SK, Kim SS, et al. Alpha amylase is a major allergenic component in occupational asthma patients caused by porcine pancreatic extract. *J Asthma* 2002;39: 511-6
 - 9) Cho YJ, Kim MK, Kim YY. A case of occupational asthma due to biodiastase. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1989;9: 181-5
 - 10) Shin SY, Hur GY, Ye YM, Park HS. A case of occupational rhinitis caused by porcine pancreatic extract developing into occupational asthma. *J Korean Med Sci* 2008;23:347-9
 - 11) Kim SH, Ye YM, Kim HM, Lee MK, Suh CH, Nahm DH, et al. Occupational allergy caused by inhalation of pancreatic extracts in the medical personnel and identification of the major allergens. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:10-9
 - 12) Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305
 - 13) Mapp CE. Genetics and the occupational environment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:113-8
 - 14) Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, 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* 1993;6:1455-61
 - 15) Heederik D, Thorne PS, Doekes G. Health-based occupational exposure limits for high molecular weight sensitizers: how long is the road we must travel? *Ann Occup Hyg* 2002;46:439-46
 - 16) Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson AS, Renstrom A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 678-84
 - 17) Frew AJ. What can we learn about asthma from studying occupational asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:7-10
 - 18) Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999;13:1139-43