

스티렌(Styrene)과 Toluene Diisocyanate (TDI)에 의한 직업성 천식 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

예영민 · 최길순 · 박한정 · 김현아 · 허규영 · 박해심

Occupational Asthma due to Styrene and Toluene Diisocyanate

Young-Min Ye, Gil-Soon Choi, Han-Jung Park, Hyoun-Ah Kim, Gyu-Young Hur and Hae-Sim Park

Department of Allergy & Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Styrene, a common solvent and volatile organic compound (VOC), is widely used in the factories of plastics, resins, insulators, coatings, and paints. While toluene diisocyanate (TDI) is a well-known causative agent of asthma, styrene has been rarely reported to cause occupational asthma (OA). We report a 50-year-old repairman with OA due to both styrene and TDI in whose job was filling cracks and flattening the surface of vehicles with styrene-containing plaster's putty, followed by spray painting. He suffered from cough, dyspnea during the work with putty. He

presented with a 2-year history of asthma and allergic rhinitis. The level of serum total IgE and sputum eosinophils were 2,878 IU/L and 63%, respectively. The methacholine challenge test was positive (PC₂₀ 0.59 mg/mL). The bronchoprovocation tests with TDI and styrene showed early and dual responses, respectively. Currently, he is in well-controlled state with the use of a combination of inhaled corticosteroid and long acting β 2-agonist after the avoidance of the causative agents. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:70-73)

Key words: Styrene, Toluene diisocyanate, Occupational asthma

서 론

직업성 천식은 작업 중 반복 노출되는 원인물질에 의해 나타나는 기도폐쇄와 기도과민증을 특징으로 하며, 성인 천식의 약 9~15%를 차지한다.¹⁾ 현재까지 우리나라에서 발표된 직업성 천식은 대부분 가구 및 목재공장과 폴리우레탄공장에서 발생한 toluene diisocyanate (TDI)를 포함한 이소시아네이트가 가장 흔한 원인물질로 알려져 있다. 1998년부터 1999년까지 직업성 천식 감시체계에 등록된 천식 환자를 분석한 Kang 등²⁾의 보고에서도 전체 33예 중 TDI가 15예로 가장 많았으며, 스티렌의 경우는 1예가 있었다.

스티렌은 휘발성 유기화합물의 일종으로 플라스틱의 제조공정과 폴리에스테르 수지를 포함한 페인트를 사용하는 가구공장 및 자동차 수리 공장에서 흔히 사용된다. 피부 및

점막자극, 신경계 독성에 대해 주로 알려져 있으며, 최근 문제가 되고 있는 새집증후군의 주요 원인물질 중 하나이기도 하다.³⁾ 그러나 스티렌에 의한 직업성 천식에 대한 보고는 매우 드물어 우리나라에서는 아직 없으며, 국외에서도 유발시험을 근거로 한 몇 증례보고가 있을 뿐이다.³⁻⁶⁾

저자들은 철도차량 수리공정 중 퍼디작업(putty: 페인트를 칠하기 전에 바탕면을 평활하게 하기 위해 흙집을 메우는 작업)을 하는 근로자에서 직접 노출되는 스티렌과 동시에 인접한 도색공정에 의해 간접 노출되는 TDI에 의해 발생한 직업성 천식 1예를 원인 물질을 이용한 기관지유발시험을 통해 진단하고 이를 보고한다.

증 례

환 자: 50세, 남자

주 소: 기침, 객담 및 호흡곤란

현병력: 2년 전부터 기침, 천명과 간헐적인 호흡곤란으로 인근 병원에서 천식, 비염을 진단받고 일시 약물치료를 하였으며, 증상이 호전되어 2개월 후에는 다시 해당 작업장에서 일을 하기 시작하였고, 심해진 기침, 호흡곤란을 주소로 연고지의 종합병원에서 급성 천식발작으로 5일간 입원치

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A050571).

책임저자: 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 우:443-721
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2007년 1월 22일, 통과: 2007년 2월 20일

료 하였다. 현재는 2년간 부서전환을 통해 해당작업에 종사하지 않는 상태이나 기침, 객담, 호흡곤란 등의 증상이 지속되어 정밀검사를 위해 본원에 내원하였다. 당시 증상은 주로 오전 작업과 함께 시작되었으며, 작업이 길어지는 날에는 야간까지 지속되어 호흡곤란으로 깨는 경우가 있었다고 하였다.

과거력: 당뇨, 폐결핵, 고혈압, 간염은 없었고, 2년 전 진단받은 알레르기비염 및 천식 외에 다른 알레르기 질환은 없었다.

직업력 및 사회력: 24년 전부터 철도차량관리단 여객차량과에서 근무하고 있으며, 최근 14년간은 도공조에서 퍼디작업(putty)을 담당하였다. 퍼디작업은 수리 의뢰된 차량의 외부를 고르게 퍼는 작업이며, 이후 스프레이 등을 통한 도색과정에 의해 마무리된다. 당시 사용하였던 보디필러에 스티렌이 함유되어 있었으며, 2005년 시행한 작업환경측정시 퍼디작업조에서 19 ppm 정도의 스티렌이 검출되었다고 한다. 주 1회 소주 한 병 가량의 음주력과 10갑년의 흡연력이 있었다.

가족력: 딸이 알레르기비염이 있는 외의 특이사항은 없었다.

신체검사 소견: 혈압 130/90 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.1°C였으며, 의식은 명료하였다. 청진에서 천명음은 들리지 않았으며, 기타 특이 사항은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 9,540/ μ L (호중구 50.3%, 림프구 38.7%, 호산구 3.2%), 혈색소 14.6 g/dl, 헤마토크릿 43.1%, 혈소판 306,000/ μ L이었다. ImmunoCAP system으로 측정된 혈청 총 IgE는 2,878 IU/L (기준치 0~114 IU/L)였고, 유럽 및 북미 집먼지진드기에 대한 특이 IgE 항체는 각각 2.48, 3.65 IU/L였다. TDI, hexamethylene diisocyanate (HDI) 및 methylene diisocyanate (MDI)에 대한 특이 IgE 항체는 모두 음성이었다. 단순 흉부방사선 사진 및 부비동 사진은 정상이었다. 객담 내 호산구는 63%로 증가되어 있었다. 방문 당시 시행한 폐기능 검사에서 FEV₁ 3.09 L (예측치의 87.6%), FVC 4.19 L (예측치의 96.4%), MMEF 2.26 L (예측치의 57.3%), 기도확장제 흡입 후 FEV₁ 3.47 L (예측치의 98.4%)로 기저치에 비해 12.3%가 증가되어 가역성이 확인되었다. 메타콜린 기관지 유발시험에서 PC₂₀치는 0.59 mg/mL로 양성이었다.

피부단자시험: 55종의 흔한 흡입 알레르겐으로 시행한 피부단자 시험에서 두 종류의 집먼지진드기(2+)와 점박이응애(3+)에 양성반응을 보였다.

TDI 기관지 유발시험: 생리식염수를 위약으로 시행한 기관지유발시험에서는 음성이었으며, 24시간 후 시행한 TDI

기관지 유발시험에서는 흡입 5분 후 호흡곤란 증상과 함께 FEV₁이 기저치에 비해 40.3%가 저하되는 소견을 보여 양성 반응을 보였다. 이후 속효성 베타2-항진제를 흡입 후 증상과 폐기능이 호전되었으며, 후기 반응은 관찰되지 않았다.

스티렌 기관지 유발시험: 글리세롤을 이용한 위약 기관지 유발시험은 음성이었으며, 24시간 후 스티렌으로 기관지유발시험을 시행하였다(Fig. 1). 환자가 노출되는 환경과 유사하게 20 mL의 스티렌을 붓으로 골판지에 칠하는 작업을 15분간 시행하였고, 10분 후 천명음과 함께 기저치에 비해 FEV₁이 18%, MMEF는 27.2% 저하되어 양성 반응을 보였다



Fig. 1. Method of the styrene bronchoprovocation test. The patient painted 20 mL of styrene with a brush onto a cardboard for 15 minutes. Spirometry was performed at 5, 10, 30, 60, 90, 120 minutes and 15 hrs after the exposure.

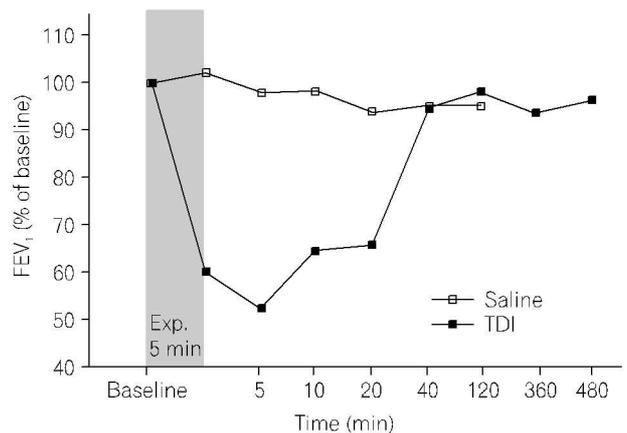


Fig. 2. Result of bronchoprovocation test with TDI for 5 minutes' exposure.

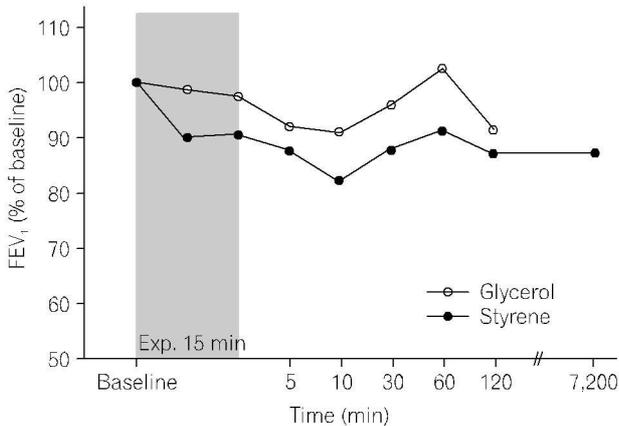


Fig. 3. Result of specific inhalation test after brush painting with 20 mL styrene for 15 minutes.

며, 속효성 베타2-항진제 흡입 후 일시 호전되었다가 유발 시험 15시간 후까지 FEV₁이 기저치에 비해 10~15%정도 감소된 상태를 유지하여 지속성 천식반응을 보였다. 스티렌 기관지유발시험 24시간 후에 다시 시행한 메타콜린 기관지유발시험에서는 PC₂₀이 0.34 mg/mL로 유발시험 전에 비해 감소하였다.

치료경과: TDI 및 스티렌에 의한 직업성 천식과 알레르기 비염으로 진단하였으며, 원인 물질인 TDI 및 스티렌에 대한 노출을 피하도록 권하였다. 또한 흡입 스테로이드와 지속성 베타2-항진제 복합제를 규칙적으로 사용하면서 증상이 호전되어 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 철도차량의 도공조로 퍼디작업에 종사해 오던 근로자에게 퍼디작업 중 직접 노출되는 스티렌과 인근 작업장에서 진행되는 스프레이 도색과정 중 노출될 수 있는 TDI에 의한 직업성 천식을 동시에 가지고 있는 것으로 진단되었다. 환자는 2년 전 호흡기증상으로 처음 천식을 진단받기까지 약 12년간 도공조로 퍼디작업에 종사하였다. 천식에 대한 약물치료 및 작업중단 후 일시 호전되었으나 해당작업을 다시 시작하면서 급성 천식 발작을 보여 작업과 관련한 천식 악화의 병력이 있었다. 내원 당시 2년간 작업을 중단한 상태였지만 메타콜린 기관지유발시험에서 PC₂₀치가 0.59 mg/mL이었으며, 객담 내 호산구도 63%로 매우 증가되어 기도과민증 및 기도염증이 지속되었으며, 스티렌과 TDI에 대한 기관지유발시험에서도 모두 양성 반응을 보였다. 환자는 주로 퍼디작업을 하였고, 2005년 작업환경 측정 결과 퍼디작업에서만 스티렌이 검출되어 스티렌이 가장 가능성이 높은 천식의 원인물질이라고 생각하였다.

그러나 퍼디작업이 끝난 차량은 바로 인접한 작업장에서 페인팅 작업을 하게 되는데, 환자가 직접 페인팅을 하진 않지만 스프레이 냄새를 맡으면 가끔씩 목이 조이는 듯한 느낌이 있었으며, TDI 증기에 충분히 노출될 수 있을 것으로 판단하여 TDI와 스티렌 두 가지 의심되는 물질에 대한 기관지유발시험을 진행하였다. 먼저 시행한 TDI 기관지유발 시험에서는 흡입 직후 FEV₁이 기저치에 비해 40% 이상 급격히 감소하는 조기 반응을 보였고, 스티렌에 대한 기관지유발시험은 아직 신뢰성 있는 표준 검사법이 없는 상태로 기존의 증례보고와³⁾ 같은 방법을 이용하여 시행하였으며, 10분 후 호흡곤란 증상과 천명음이 청진되면서 FEV₁이 기저치에 비해 18%까지 감소하여 양성으로 판정하였다.

TDI에 의한 직업성 천식은 장기 추적 연구를 통해 TDI에 대한 노출을 피하여도 천식증상이 수 년 이상 지속되는 경우가 많게는 50%까지 관찰되고 있으나⁷⁾ 스티렌에 의한 직업성 천식은 추적연구가 전무한 상태로 본 증례에서와 같이 최근 2년간 원인물질에 대한 회피와 간헐적인 약물치료가 유발시험의 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각한다. 그러나 피부단자시험 결과와 혈중 특이 IgE 항체 검사에서 집먼지진드기에 양성반응을 보여 집먼지진드기 또한 천식악화의 가능한 원인으로 배제할 수 없겠지만 직업과 증상 간의 관련성이 뚜렷하므로 스티렌과 TDI에 의한 직업성 천식을 진단할 수 있었다.

TDI는 우리나라에서 가장 흔한 직업성 천식 유발물질이며, 특히 도장공에서 흔한 것으로 알려져 있다. 그러나 본 증례를 통해 스티렌 또한 도공조로 일하면서 노출될 수 있는 천식 유발물질 중 하나임을 알 수 있다. 뿐만 아니라 플라스틱⁵⁾ 및 유리섬유공장과^{3,4)} 가구공장⁶⁾ 등에서도 스티렌에 의한 직업성 천식의 증례보고가 있었고, 스티렌이 다양한 제조공정에 사용되고 있는 점을 고려할 때 현재까지는 직업성 천식의 원인물질로서 그 중요성이 간과되고 있음을 알 수 있다. 특히, 최근 보고된 증례는³⁾ HDI와 폴리에스테르 수지 페인트와 스티렌이 함유된 경화제를 혼합하여 작업하는 페인트공으로 HDI에 대한 기관지유발시험에서는 음성을 보였으나, 스티렌에 대한 기관지유발검사는 양성으로 스티렌에 의한 직업성 천식을 진단하여 원인물질에 대한 유발시험의 중요성을 보여주었다.

TDI (C₉H₆O₂N₂)와 스티렌(C₈H₈)은 모두 저분자량 물질이다. TDI에 의한 직업성 천식의 병인기전으로 특이 IgE 또는 IgG 항체 및 T 세포와 중성구 등 염증세포를 매개한 면역학적인 기전과⁷⁾ 신경인성 염증¹⁾ 및 산화체와 항산화체의 불균형^{8,9)} 등 비면학적 기전과 유전적 감수성^{10,11)} 등이 관여하는 것으로 알려져 있으나 아직 정확한 병인기전은 밝혀지지 않았다. Fernandez-Nieto 등은 스티렌 기관지유발시험에

서 양성 반응을 보인 환자에서 24시간 후 측정된 객담 내의 호산구 및 호염기구가 현저히 증가하는 기도의 염증 반응을 확인하였다.³⁾ 그러나 조기반응을 보인 다른 증례에서와⁵⁾ 마찬가지로 스티렌에 대한 피부반응시험과 혈청 특이 IgE 항체 검사는 모두 음성이었다. 한편, 스티렌을 포함한 휘발성 유기화합물의 흡입 후 자극에 의한 염증반응으로 tachykinin의 분비가 증가되는 신경인성 염증 소견도 관찰되었으며,¹²⁾ 기도 내의 glutathione을 저하시켜¹³⁾ TDI 천식 모델에서와 같은 비면역학적 기전도 관여함을 시사하였다. 그리고 난백 알부민을 이용한 마우스 천식모델에서 스티렌이 림프절 내의 IL-4, IL-5와 IL-13의 생성을 각각 2배, 4배, 3배씩 증가시키고 혈청 총 IgE 항체와 기도 내의 호산구와 점액분비세포를 증가시키는 것으로 나타나 항원에 의한 Th2 반응을 고조시키는 역할을 함을 제시하였다.¹⁴⁾

본 증례에서는 TDI와 스티렌에 대한 피부단자시험은 시행하지 못했으며, TDI에 대한 특이 IgE 항체는 상용화된 ImmunoCAP system으로 측정하였으나 음성이었고, 스티렌에 대한 특이 IgE 항체는 측정하지 못하였지만 혈청 총 IgE 항체 및 객담 내 호산구는 매우 상승된 소견을 보여 스티렌의 Th2 반응에 대한 상승효과에 다소 부합하는 소견이라고 생각한다. 그러나 현재까지 알려진 바 없는 스티렌과 TDI의 교차반응 여부와 스티렌에 의한 직업성 천식의 정확한 병인기전을 이해하기 위해서는 우선 많은 대상 환자를 통한 추가 연구가 필요할 것이다.

직업성 천식의 치료에 있어 가장 중요한 것은 원인물질을 파악하고 조기에 회피하는 것이다. 도장공, 가구공장 등 TDI에 의한 직업성 천식이 흔한 작업장으로 잘 알려진 곳에 대해서도 동시에 노출될 수 있는 다른 원인 물질의 여부에 대한 작업환경평가가 진행되어야 하며, 상대적으로 평가가 이루어지지 않은 스티렌 등에 의한 직업성 천식을 규명하기 위한 노력도 있어야 할 것이다. 따라서 본 증례에서 처럼 한 작업장에서 동시에 여러 가지 천식유발 물질에 노출되는 경우는 세밀한 병력청취를 통해 의심되는 여러 가지 관련물질에 대한 기관지유발시험을 모두 시행하여 확인할 필요가 있다.

결 론

철도차량의 도공조로 스프레이 도색과정에 인접해 퍼디 작업에 종사하는 한 근로자에서 원인물질 기관지유발시험을 통해 TDI와 스티렌에 의한 직업성 천식으로 진단한 1예를 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Boulet LP, Lemiere C, Gautrin D, Cartier A. New insights into occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7: 96-101
- 2) Kang SK, Jee YK, Nahm DH, Min KU, Park JW, Park HS, et al. A status of occupational asthma in Korea through the cases reported to the Occupational Asthma Surveillance Center. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:906-15
- 3) Fernandez-Nieto M, Quirce S, Fraj J, del Pozo V, Seoane C, Sastre B, et al. Airway inflammation in occupational asthma caused by styrene. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:948-50
- 4) Hayes JP, Lambourn L, Hopkirk JA, Durham SR, Taylor AJ. Occupational asthma due to styrene. *Thorax* 1991;46:396-7
- 5) Moscato G, Biscaldi G, Cortica D, Pugliese F, Candura S, Candura F. Occupational asthma due to styrene: two case reports. *J Occup Med* 1987;29:957-60
- 6) Oner F, Mungan D, Numanoglu N, Demirel Y. Occupational asthma in the furniture industry: is it due to styrene? *Respiration* 2004;71:336-41
- 7) Park HS, Cho SH, Hong CS, Kim YY. Isocyanate-induced occupational asthma in far-East Asia: pathogenesis to prognosis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:198-204
- 8) Lee SK, Park HS, Lim HE, Kim SS, Nahm DH, Lee YM, et al. Localization of inducible nitric oxide synthase and endothelial constitutive nitric oxide synthase in airway mucosa of toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:275-80
- 9) Wisniewski AV, Liu Q, Liu J, Redlich CA. Glutathione protects human airway proteins and epithelial cells from isocyanates. *Clin Exp Allergy* 2005;35:352-7
- 10) Kim SH, Oh HB, Lee KW, Shin ES, Kim CW, Hong CS, et al. HLA DRB1*15-DPB1*05 haplotype: a susceptible gene marker for isocyanate-induced occupational asthma? *Allergy* 2006;61:891-4
- 11) Bernstein DI, Wang N, Campo P, Chakraborty R, Smith A, Cartier A, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:800-6
- 12) Delfino RJ, Gong H, Linn WS, Hu Y, Pellizzari ED. Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J Exp Anal Environ Epidem* 2003;13:348-63
- 13) Carlson GP, Turner M, Mantick NA. Effects of styrene and styrene oxide on glutathione-related antioxidant enzymes. *Toxicology* 2006;227:217-26
- 14) Ban M, Langonne I, Huguet N, Pepin E, Morel G. Inhaled chemicals may enhance allergic airway inflammation in ovalbumin-sensitized mice. *Toxicology* 2006;226:161-71