

Beta-galactosidase에 의한 직업성 비염 및 천식 1예

김미경

충북대학교 의과대학 의학연구소, 내과학교실

Occupational asthma induced by beta-galactosidase

Mi-Kyeong Kim

Department of Internal Medicine, Medical Research Institute, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Galactosidase is generated from *Aspergillus oryzae*, which is widely used for antidiarrhea medicine to infants. Antibiotics and digestives were reported as a causative allergen inducing occupational asthma. Galactosidase-induced occupational asthma has not been reported yet. A forty-year-old female has suffered from rhinorrhea, sneezing, and nasal obstruction 1 year after handling galactosidase at obstetric and pediatric hospital, and then dyspnea appeared later. Skin prick test with inhalent allergens, beta-galactosidase, and *Aspergillus oryzae* showed strong positive reaction to beta-galactosidase only. Immunoinhibition test with beta-galactosidase and *A. oryzae* revealed inhibition to beta-galactosidase only. Bronchial provocation test with beta-galactosidase showed the dual asthmatic response. With these results, we confirmed that the patient has beta-galactosidase-induced occupational asthma and rhinitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:75-77)

Keywords: Beta-galactosidase, Occupational asthma, Immunoinhibition

서 론

직업성 천식은 직업과 연관된 폐질환 중 유병률이 가장 높다. 직업성 천식은 작업 중 발생하는 작은 분진이나 가스, 연무 등에 반복적으로 노출되어 호흡곤란, 기침, 객담, 천명 등의 천식 증상이 발생하거나 악화된 경우를 말한다.¹⁾

직업성 천식의 원인은 매우 다양한데 원인 알레르겐은 분자량에 따라 고분자 물질과 저분자량 물질로 구분한다. 우리나라에서 보고된 원인 알레르겐도 다양하다. 약제에 의한 경우는 아목사실린, 세팔로스포린, 세팔로스포린 전구물질 및 소화제 등이 보고되었다.^{1,2)}

가란타제는 *Aspergillus oryzae*로부터 추출한 beta-galactosidase로 영유아의 지사제로 널리 사용되고 있다.³⁾

본 저자들은 환자의 산부인과-소아과 병원 약사 근무 중 beta-galactosidase 조제 시 재채기, 콧물과 천명을 동반한 호흡곤란 경험으로 본원 알레르기 내과를 방문하여 피부단자검사, 면역억제검사

와 기관지유발검사를 시행, beta-galactosidase에 의한 직업성 천식 및 비염임을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

성명: 최 O 정

나이/성별: 40세, 여자

주소: 천명을 동반한 호흡곤란

현병력: 환자는 병원 방문 4년 전인 2008년부터 산부인과-소아과 병원 약사로 다시 일을 시작하였다. 2009년부터 영유아 환아에게 beta-galactosidase를 조제하고 나면 콧물과 재채기 등을 경험하였다. 스스로 항히스타민제를 복용하면 증상이 개선되기는 하였으나 현재는 항히스타민제를 복용하여도 늘 코가 막혔다. 비염이 발생하고 2년 지난 2010년 무렵 부터는 beta-galactosidase를 조제할 때나 조제 후 호흡곤란이 발생하였다. 2011부터는 쉼쉼거리는 소리가 들려 천식도 발생한 것으로 판단하고 스스로 벤톨린을 사용하

Correspondence to: Mi-Kyeong Kim

Department of Internal Medicine, Medical Research Institute, Chungbuk National University College of Medicine, 410 Sunbong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-763, Korea

Tel: +82-43-269-6355, Fax: +82-43-273-3252, E-mail: kimmk@chungbuk.ac.kr

• This work was supported by the research grant of Chungbuk National University in 2011.

Received: May 6, 2013 Revised: July 5, 2013 Accepted: July 22, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

였으며 벤톨린 흡입 후 호흡곤란이 개선되었지만, 2011년 8월부터는 호흡곤란이 자주 발생하고 쉼쉼거림이 심해지면서 밤에도 잠자기가 힘든 때가 있어 스스로 fluticasone-salmeterol 복합 흡입제를 사용하였다고 한다. 최근에는 fluticasone-salmeterol 복합 흡입제를 흡입해도 호흡곤란이 개선되지 않고 심해졌다. 2012년부터는 일주일에 3일만 일을 하다가 병원 방문 한 달 전인 2012년 7월부터는 휴직을 하였다. Beta-galactosidase가 원인인지를 알고자 병원을 방문하였다. 15년 전인 1997년부터 병원 약사로 근무하였으며, 주로 산부인과 소아과 처방을 조제하였으며 당시에도 원기소를 조제하면 호흡곤란이 발생하여 2005년 일을 중단하였다.

과거력 및 사회력: 특이 사항 없음

신체 진찰: 흉부청진에서 수포음이나 천명음은 들리지 않았다.

검사 소견: 단순 가슴 X선과 심전도에서도 이상 소견이 없었다. 일반혈액검사에서 말초혈액호산구 수는 $1,088/\text{mm}^3$ (13.6%)로 증가되어 있었으나 ImmunoCAP (Pharmacia, Uppsala, Sweden)으로 측정한 혈청 내 총 immunoglobulin E (IgE)는 52.6 kU/L로 정상이었으며, Phadiatop 검사는 음성이었다. 폐기능검사에서 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)은 2.44 L, 예측치의 89%, 1초간 최대날숨량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)은 2.14 L/sec, 예측치의 85%이었다. 기관지확장제 흡입 후 시행한 폐기능검사에서 가역성을 나타내지 않았다.

피부단자검사: 55종의 흡입 알레르겐(Bencard, Welwyn Garden, UK)으로 시행한 피부단자검사에서는 *Aspergillus fumigatus*에 약양성반응(+)을 나타내었다. Beta-galactosidase (0.1 µg/mL) *A. oryzae* (충북대학교 농과대학 식품공학과 제공) 원액을 사용하여 피부단자검사를 시행한 결과 beta-galactosidase에만 강한 양성반응을 나타내었다. 대조군으로 노출된 병력이 없을 것으로 사료되는 동일한 날 검사를 시행하였던 천식 및 비염 환자 10명에게도 beta-galactosidase와 *A. oryzae*로 검사를 시행하였으나 모두 음성반응을 나타내었다(Table 1).

면역억제검사: 가란타제가 *A. oryzae*로부터 추출한 beta-galactosidase이므로 혹 피부단자검사에서 음성반응을 나타내기는 하였지만 beta-galactosidase에 잔류했을 가능성을 배제할 수 없어 *A. oryzae*가 원인이 아님을 밝히고자 효소면역법으로 특이 IgE 항체

Table 1. Results of skin prick tests with inhalant allergens, beta-galactosidase, and *Aspergillus oryzae*

Agents	Skin reactivity (mm)	
	Wheal	Erythema
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2×2	5×4
<i>Aspergillus oryzae</i>	3×2	6×6
Beta-galactosidase	12×9	24×16
Histamine (0.1%)	5×6	12×10
Normal saline	-	-

억제능검사를 시행하였다.⁴⁾ 환자의 혈청에 억제알레르겐으로 beta-galactosidase (0.1 µg/mL)와 *A. oryzae*를 넣고 냉장고에서 overnight 결합시켰다. 이들을 각각 beta-galactosidase-human serum albumin이 부착된 96-microwell plate well에 20 µL를 넣고 plate를 커버로 씌우고 4°C 냉장고에 하룻밤 두었다. 용액을 제거한 후 phosphate buffered solution (PBS)에 녹인 50% 탈지유로 blocking 하였다. PBST (PBS containing 0.05% Tween 20)로 3회 세척한 후 환자 혈청 100 µL를 well에 넣고 1시간 실온에 방치하였다. PBST로 3회 세척하고 이차 항체로 horseradish peroxidase-conjugated IgE 단클론 항체(1:1,000 in PBS)를 100 µL씩 넣고 1시간 동안 실온에 방치하였다. PBST로 3회 세척하고 발색제로 OPD를 사용하였으며 30% H₂O₂ 20 µL를 넣고 암실에 30분 정도 둔 후에 2M H₂SO₄ 50 µL를 넣어 반응을 정지시키고 분광광도계(BEP II plus, Berlin, Germany)로 492 nm에서 흡광도(optical density)를 측정하였다. 대조 알레르겐은 실험실에서 기존부터 사용하는 ranitidine을 사용하였다. 억제능(%)은 [(대조알레르겐 흡광도-억제알레르겐 흡광도)/대조알레르겐 흡광도]×100으로 하였다. Beta-galactosidase는 92%, *A. oryzae*는 6% 억제능을 나타내 beta-galactosidase가 원인 알레르겐임을 증명하였다.

기관지유발검사: 메타콜린 기관지유발검사 결과 PC₂₀ = 4.5 mg/mL이었다. Beta-galactosidase를 이용한 기관지유발검사를 시행하였다. Beta-galactosidase 0.01 µg/mL을 흡입하고 5분 후에 반복적으로 재채기를 하였고 목이 가렵다고 하였으며 FEV₁이 26.8% 감소하였고 10분 후에는 FEV₁이 43.4% 감소하였으며, 환자가 천명을 동반한 호흡곤란을 나타내어 벤톨린을 흡입시켰다. 6시간 후 FEV₁이 39% 감소하였고 환자가 호흡곤란을 호소하여 pulmocort-formoterol 복합 흡입제를 흡입시키고 solucortef 정맥주사를 하였다(Fig. 1).

경과 및 치료: Beta-galactosidase에 의한 직업성 비염과 천식으로 진단하였고, 직업을 중단하도록 권고하였다. 병원을 사직하였으며 fluticasone-salmeterol 복합 흡입제, 항히스타민제와 비강 스테

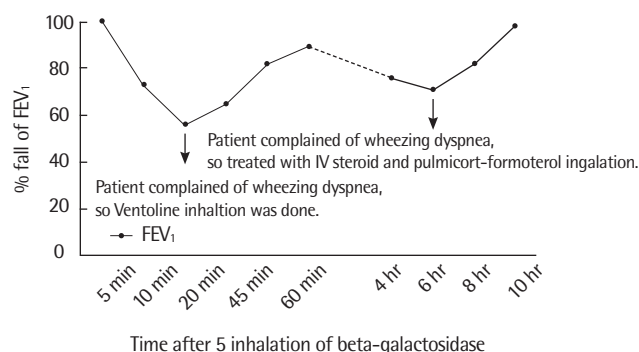


Fig. 1. Results of bronchial provocation test with beta-galactosidase patient showed dual asthmatic response. FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

로이드 분무제로 치료 중 증상이 개선되었다. 3개월 후 다시 시행한 메타콜린 기관지유발검사에서 $PC_{20} = 10.8$ mg/mL로 개선되었다. 이후 환자는 사용하던 복합 흡입제를 저용량으로 사용하고, fluticasone 흡입기 100 µg을 사용하던 중 2013년 2월 천식이 조절된 상태여서 치료용 흡입기를 중단하였으며 이때 측정한 메타콜린 $PC_{20} = 16.4$ mg/mL여서 필요시 벤톨린만 사용하도록 하였다.

고 찰

누룩곰팡이(*Aspergillus*)는 인류에 공헌해온 유익한 곰팡이로 쌀누룩이나 보리누룩을 만드는 데 쓰이며, 누룩곰팡이 속에는 50여 종이 있다. 그 중에서도 쌀의 녹말을 당화하는 좁은 뜻의 누룩곰팡이(*A. oryzae*), 강력한 효소를 지니는 것으로 유명한 검은곰팡이(*A. niger*) 등은 유용한 곰팡이이다. 이들은 코지산, 글루콘산 등의 유기산과 효소로는 아밀라아제, 말타아제, 인베르타아제, 셀룰라아제, 이눌리나아제를 비롯한 여러 가지 단백질 분해효소를 생성한다.⁵⁾ 가란타제는 *A. oryzae*로부터 추출한 beta-galactosidase로써 영유아의 유당불내성에 의한 소화불량개선 즉 단일증후군 설사, 소화불량 감기성 설사, 미숙아 신생아 설사 등 영유아의 지사제로 상용되고 있다.^{3,6)}

본 증례의 경우에는 내원 15년 전인 1997년부터 약사로 근무하였으며, 과거 근무 중 원기소를 분말로 제조하는 경우에도 동일한 증상을 경험하여 일을 중단하였다. 일을 중단하고 나서는 증상이 자연히 소실되었다. 증상이 소실되어 다시 약사로 근무하기 시작한 곳이 산부인과-소아과 병원으로 과거와는 달리 원기소 대신 beta-galactosidase를 영유아 지사제로 제조하였다. Beta-galactosidase를 분말로 조제하기 시작한 약 1년 쯤 지나서 콧물과 재채기 등을 경험하였고 시간이 지나면서 코막힘이 심해졌고 2년 쯤 지나 호흡곤란이 발생하였다. 하지만 점점 심해지던 호흡곤란이 한 달간 일을 중단하고 나서는 개선되었다. 이러한 본 증례의 병력은 전형적인 직업성 천식 및 비염에 부합한다. 환자는 피부단자검사서 0.1 µg/mL의 beta-galactosidase에만 강양성반응을 나타내었고 beta-galactosidase를 추출하는 *A. oryzae*에는 반응을 나타내지 않았으며 면역억제검사 결과도 beta-galactosidase만 억제되어 원인 알레르겐임을 확인하였으며, 이를 이용한 기관지유발검사에서도 이중천식 반응을 나타내어 병력과 검사 결과 beta-galactosidase에 의한 IgE 매개형 직업성 천식 및 비염임을 확인하였다.^{1,7)} 과거 환자가 원기소를 제조한 경우도 동일한 증상을 경험하였는데 원기소와 현재 시판되는 베이비원기소 과립의 구성 성분이 동일한지는 알 수 없으나 베이비원기소 과립의 10가지 구성 성분 중 *A. culture*가 함유되어 있

어 원기소에도 소량의 beta-galactosidase가 포함되어 있을 것으로 추정되므로 이에 의한 천식이었을 가능성이 있을 것으로 유추된다. 하지만 환자가 과거 제조했던 원기소와 현재 시판되는 베이비원기소 과립이 동일한 것인지는 알 수 없어 원기소에 의해 발생한 천식 및 비염이 beta-galactosidase에 의한 것인지는 확인할 수 없다. 약물에 의한 직업성 천식 및 비염은 현재까지 항생제, 항생제 전구물질, 소화제 등이 보고되었지만^{1,2)} 본 증례와 같은 beta-galactosidase제에 의한 경우는 보고된 바 없어 beta-galactosidase에 의한 직업성 천식 및 비염의 최초 증례로 사료된다. *Aspergillus* 중 알레르기 천식 및 비염의 원인 알레르겐의 대표적인 것은 *A. fumigatus*이다. 본 증례의 경우 피부단자검사 결과 *A. fumigatus*에 약양성(+)의 반응을 나타내었지만 혈청 특이 IgE를 측정한 결과 음성을 나타내어 원인이 아님을 알 수 있었다.

환자는 beta-galactosidase에 의한 직업성 천식임을 확인한 후 약사 일을 중단하였고 천식 및 비염은 치료지침에 따라 중간 용량 복합 흡입제와 항히스타민제 및 비강 스테로이드 분무제를 사용하면서 경과를 관찰하였는데 3달 후 증상을 거의 경험하지 않았다고 하여 시행한 메타콜린 기관지유발검사 결과 처음 방문 시 $PC_{20} = 4.5$ mg/mL에서 $PC_{20} = 10.8$ mg/mL로 개선되어^{1,7)} 복합 흡입제를 저용량으로 변경하였으며 천식이 조절된 상태에 이르고 다시 시행한 메타콜린 기관지유발검사 결과 $PC_{20} = 16.4$ mg/mL이어서 현재는 필요시 벤톨린만 사용하게 하고 경과 관찰 중이지만 환자는 벤톨린도 사용하지 않고 증상 없이 지내고 있다. 치료 경과 또한 직업성 천식의 전형적인 치료 과정에 부합된다.

REFERENCES

1. Korean Society of Allergy and Immunology. Occupational asthma. In: Korean Society of Allergy and Immunology, editor. Asthma and allergic disease. 2nd ed. Seoul: Yeo Moon Gak, 2012:286-93.
2. Oh JH, Park SW, Lee GT, Kim KU, Jeoung SW, Uh ST, et al. A case of occupational asthma induced by 7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA). Korean J Allergy 1997;17:586-91.
3. Vera C, Guerrero C, Conejeros R, Illanes A. Synthesis of galacto-oligosaccharides by β -galactosidase from *Aspergillus oryzae* using partially dissolved and supersaturated solution of lactose. Enzyme Microb Technol 2012;50:188-94.
4. Kim SM, Kim KS, Kim MK. A case of anaphylaxis to trimethoprim-sulfamethoxazole. Korean J Med 2011;80:365-9.
5. Knuf C, Nielsen J. *Aspergilli*: systems biology and industrial applications. Biotechnol J 2012;7:1147-55.
6. Sangwan V, Tomar SK, Singh RR, Singh AK, Ali B. Galactooligosaccharides: novel components of designer foods. J Food Sci 2011;76:R103-11.
7. Peden DB, Bush RK. Advances in environmental and occupational disorders in 2012. J Allergy Clin Immunol 2013;131:668-74.