

들깨 볶는 작업에 의한 연기 흡입으로 발생한 직업성 천식 1예

정세현, 리원연, 용석중, 신계철, 김종환, 이지호, 정예령, 김현식, 유태선, 김상하

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

Occupational asthma caused by inhaling smoke from roasting perilla seeds

Saehyun Jung, Won Yeon Lee, Suk Joong Yong, Kye Chul Shin, Chong Whan Kim, Ji-Ho Lee, Ye-Ryung Jung, Hyun Sik Kim, Tae-Sun Yu, Sang-Ha Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Perilla is an Asian grain that consumed for food ingredient, oil crops, medicinal materials through the process of roasting. A 49-year-old male has been roasting grains for 10 years, who met with shortness of breath during the roasting perilla seeds, but not in other situations. Serum total immunoglobulin E (IgE) level, serum eosinophil count and skin prick test didn't showed significant results. Methacholine bronchial provocation test was positive (PC_{20} 0.31 mg/mL). Specific bronchial provocation test with inhaling smoke from roasting perilla seeds showed a dual asthmatic response. Measured peak expiratory flow rate on his work place showed the result of 37% decrease at the end of work and full recovery at 6 hours after the end of work. Skin prick test to row perilla showed positive response with late symptoms. We diagnosed that the patient had an occupational asthma caused by inhaling smoke from roasting perilla seeds with IgE mediated mechanism. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):90-93, 2013)

Keywords: Perilla, Occupational asthma

서 론

직업성 천식은 작업장에서 노출된 물질에 의하여 가역적인 기도 폐쇄 및 기도과민성이 발생하는 질환으로 특정 작업 중에 증상이 나타나거나 악화되었다가 작업을 중단할 경우 소실되거나 개선되는 것을 특징으로 하며 성인 천식의 9-15%를 차지한다.¹⁾ 원인 물질에는 여러 가지가 있으며 곡물류와 이소시아네이트가 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.²⁾

들깨(*Perilla frutescens*)는 오래 전부터 아시아 지역에서 재배되어 식용으로 소비되어 온 곡물이다. 들깨에는 오메가-3 필수 지방산 중에 하나인 알파 리놀렌산이 60% 이상 함유되어 있으며,³⁾ 들깨를 볶아서 짜낸 기름인 들기름은 천식 환자에서 항알레르기 효과가 있다는 보고가 있다.⁴⁾

Kanzaki와 Kimura 등⁵⁾은 들깨잎을 포장하는 직업에 종사하는 환자에서 발생한 직업성 접촉피부염을 보고한 바 있으며, 국내 보

고에서 들깨를 섭취한 후에 발생한 아나필락시스 증례들이 있었다.⁶⁻⁸⁾ 하지만, 들기름을 짜내기 위하여 들깨를 고온으로 볶는 과정에서 발생하는 연기를 오랜 기간 흡입하여 발생한 직업성 천식은 아직 보고된 바 없다. 이에 저자들은 10년 동안 방앗간에서 일 해온 남자에서 들깨를 볶는 작업에 의한 연기 흡입으로 발생한 직업성 천식 1예를 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 49세, 남자**주소:** 1개월 전부터 시작된 호흡곤란

현병력: 10년 전부터 방앗간에서 일을 하였고, 들깨를 포함한 여러 곡물을 빻거나 볶는 작업을 많이 하였다. 7년 전부터 방앗간에서 작업이 많을 때에는 콧물, 재채기와 코가 막히는 증상이 있어서 자주 약물치료를 해왔다고 하였다. 1개월 전부터는 주로 들깨를 볶

Correspondence to: Sang-Ha Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-0926, Fax: +82-33-741-0928, E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

Received: September 6, 2012 Revised: October 3, 2012 Accepted: December 7, 2012

© 2013 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>

는 작업을 할 때마다 호흡곤란이 발생하였으며 작업을 마치면 호전되는 것을 경험하였다.

과거력: 10년 전 고혈압을 진단 받았으며, 20년 전 기관지확장증으로 인해 우상엽절제술을 받았다. 다른 알레르기질환 및 폐결핵의 과거력은 없었다.

사회력: 흡연력, 음주력은 전혀 없었다.

직업력: 약 70 m² 면적의 방앗간에서 10년 전부터 주로 곡물을 뿔는 작업과 볶는 작업을 하였으며, 작업은 보통 오전 7시부터 오후 8시까지 진행되었고 마스크와 같은 방호 장치 등의 착용은 하지 않았다. 그 이전에는 15년 동안 영업운전 직업에 종사하였다.

진찰 소견: 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 90회/min, 호흡수 20회/min, 체온 37°C였다. 의식은 명료하였으며, 피부 및 두경부에 이상 소견은 없었다. 우폐에 경미한 천명음이 청진되었고, 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 그 외 복부, 사지, 신경학적 진찰 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 14.6 g/dL, 백혈구 10,290/ μ L (호산구 3.5%), 혈소판 374,000/ μ L였다. 혈청 생화학검사와 전해질검사 및 소변검사는 모두 정상 범위였다. ImmunoCAP system (Phadia, Uppsala, Sweden)으로 측정한 혈청 총 immunoglobulin E (IgE) 항체는 38.0 IU/mL였다. 혼한 흡입 알레르겐과 음식물 알레르겐으로 구성된 총 55종의 피부단자시험을 시행하였고, 알레르겐의 팽진 크기를 양성 대조액인 히스타민의 팽진에 대한 비(알레르겐/히스타민 비)로 계산하였을 때 그 비가 1 이상인 알레르겐은 없었다. 유도객담의 호산구는 7%였다. 기도과민성을 확인하기 위하여 시행한 메타콜린 기관지유발시험은 PC₂₀ 0.31 mg/mL로 양성반응이었다.

특이적 기관지유발시험: 원인 물질로 판단되는 들깨 100 g을 실험실용 가열판을 이용하여 작업장에서와 동일한 조건인 190°C의 온도로 볶으면서 연기를 발생시켜 15분간 흡입을 하여 특이적 기관지유발시험을 진행하였다. 이에 앞서 먼저 높은 온도의 가열 자체

에 대한 반응의 유무를 확인하기 위하여 190°C의 가열판에 15분간 노출한 후 5시간 동안의 폐기능의 변화를 확인하였으며, 폐기능의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 기관지유발시험 동안의 폐기능 검사는 흡입 전 측정을 기저치로 하여 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 후에 시행되었으며, 이후에는 최대호기유속 측정을 통해 폐기능의 감소를 확인하였다. 흡입 15분 후 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)은 기저치에 비해 18% 감소하였다가 회복되었으며, 최대호기유속은 흡입 후 8시간째에 15% 감소하였다가 10시간째에 회복되었다(Fig. 1).

작업장에서의 최대호기유속 측정: 최대호기유속 측정은 2주 이상 작업을 시행하지 않고 천식 증상이 없는 상태에서 들깨를 볶는 작업이 있는 날을 택하여 방앗간에서 시행하였다. 평소와 같이 호흡이 안정된 상태에서 작업 직전의 최대호기유속을 측정하여 기저치로 하였으며, 작업이 시작된 후 1시간 후부터 2시간 간격으로 측정하였으며, 작업이 진행된 5시간과 작업이 종료된 후 6시간까지 총 11시간 동안 측정하였다(작업 직전, 1, 3, 5, 7, 9, 11시간 후). 최대호기유속 측정은 한 번 측정할 때마다 3차례 반복 측정해서 가장 높은 값을 측정값으로 하였다. 최대호기유속은 작업시작 후 계속 감소하기 시작하여 작업종료 시점에 최저치로 기저치에 비해 37% 감소하였다가 작업 종료 후 6시간이 경과할 때까지 서서히 회복되었다(Fig. 2).

들깨로 시행한 알레르기 피부시험: 천식 발생의 기전을 확인하기 위하여 들깨로 조항원을 만들어서 알레르기 피부시험을 시행하였다. 조항원을 만들기 위하여 먼저 볶은 들깨와 볶지 않은 들깨를 phosphate buffered saline (PBS)와 1:1 (w/v) 비율로 섞은 후 분쇄하여 4°C에서 하루 동안 혼합시켰다. 이 용액을 4°C, 3,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 상층액을 분리한 후 여과지로 부유 물질을 제거하였다. 이 용액을 투석막을 이용하여 12시간 동안 2 L의 PBS에 투석막이 잠길 정도로 담겨서 투석시켰으며, 4시간 간격으로 PBS를 교체하였다. 이 용액을 다시 4°C, 3,000 rpm으로 30분간 원

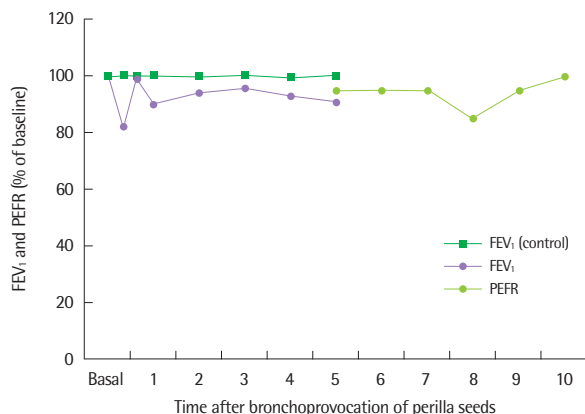


Fig. 1. The results of bronchoprovocation test to perilla seeds. FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEFR, peak expiratory flow rate.

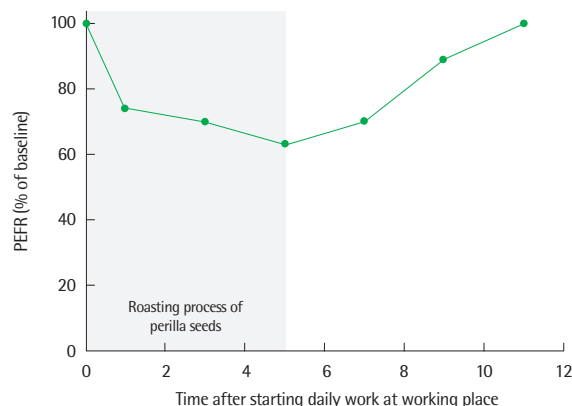


Fig. 2. The measurements of peak expiratory flow rate (PEFR) during the roasting work in his working place.

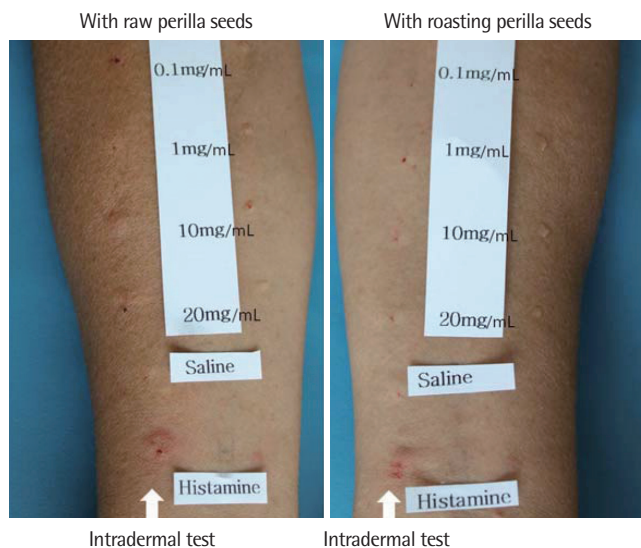


Fig. 3. The results of intradermal test to perilla seeds. The test showed positive responses at 10, 20 mg/mL with raw perilla seeds while the test with roasting perilla seeds showed negative responses (raw perilla 10 mg/mL: wheal 9 mm×8 mm, flare 9 mm×13 mm; raw perilla 20 mg/mL: wheal 9 mm×8 mm, flare 9 mm×8 mm; histamine: wheal 9 mm×8 mm, flare 10 mm×10 mm).

심분리하여 분리된 용액을 생리식염수로 희석하여 0.1, 1, 10, 20 mg/mL 농도로 조항원을 만들었으며, 글리세롤을 1:1 (v/v) 비율로 섞어서 알레르기 피부시험에 사용하였다. 진피내시험은 양쪽 팔에 각각 시행되었으며, 양성 대조액으로 히스타민이, 음성 대조액으로 생리식염수가 이용되었다. 진피내시험의 결과를 15분 후에 판독하였을 때, 붉지 않은 들깨 10, 20 mg/mL 농도에서 각각 팽진의 크기가 히스타민의 팽진과 비교하여 같거나 크게 관찰되어 양성반응이었으며, 붉은 들깨에서는 모두 음성반응이었다(Fig. 3). 하지만 귀가 하여 진피내시험 시행 11시간 후부터 양성반응을 보였던 부위뿐만 아니라 음성반응이었던 부위까지 심한 부종과 발진이 동반되었다. 위양성의 가능성을 확인하기 위하여 동일한 항원으로 알레르기 질환이 없는 비아토피 정상군 5명에 진피내시험을 시행하였고 모든 대상에서 음성반응을 확인하였다.

임상 경과 및 치료: 들깨 연기 흡입을 통해 발생한 직업성 천식을 진단하여 작업 전환을 권유하였으나 직업을 바꾸지는 못한 상태로, 천식에 대한 약물치료를 유지하였다. 이후 약물치료를 유지하던 중 오른손에 더 심하게 가려움을 동반한 습진성 피부병변이 발생하였다. 붉지 않은 들깨에 오랜 기간 접촉되어 발생한 알레르기성 접촉피부염으로 진단되었다.

고 찰

직업성 천식을 일으킬 수 있는 원인 물질은 분자량에 따라 저분자 물질과 고분자 물질로 나눌 수 있다. 저분자 물질에는 무수물

(anhydrides), 금속, 이소시아네이트, 표백제, 목재, 납땜용제, 농약, 조제약, 염색약 등이 있고, 고분자 물질에는 효소, 곡물, 라텍스, 동물의 분비물이나 털 등이 있다.²⁾ 대표적인 곡물에는 밀, 호밀, 보리, 콩 등이 있으나⁹⁾ 들깨에 의한 직업성 천식은 아직 보고된 바 없다.

고분자 물질에 의한 직업성 천식은 저분자 물질에 의한 경우보다 상대적으로 잠복기가 길다.²⁾ 고분자 물질인 곡물이 원인이었던 보고들에서 밀 9.5년,¹⁰⁾ 호밀 7-8년,¹¹⁾ 콩 6년¹²⁾ 등으로 모두 잠복기가 길었다. 본 증례에서도 들깨에 노출된 지 10년 동안의 잠복기가 있었으며, 천식 증상이 발생되기 전 7년 전부터는 작업 관련 비염 증상이 있었다. 이처럼 작업 관련 비염 증상은 천식 증상에 앞서서 나타나는 것이 특징적이며, 특별히 원인 물질이 고분자 물질인 경우가 저분자 물질인 경우에서보다 더 흔하게 나타난다.¹³⁾

기관지유발시험을 시행하였을 때, 고분자 물질은 IgE를 매개로 하는 즉시형 반응과 비만세포의 활성화로 면역연쇄반응이 일어나는 후기 반응까지 이중 반응이 관찰될 수 있지만, 저분자 물질은 림프구 특이 감작을 일으켜 주로 후기 반응만을 단독으로 일으키게 된다.¹⁴⁾ 즉시형 반응은 노출 수 분 후 증상이 나타나기 시작하여 30분 후 최고조에 달하다가 1-2시간 후 사라지게 되며, 후기 반응은 노출 4-6시간 후에 증상이 시작되어 8시간 뒤 최고조에 이르고 24-36시간 내에 소실된다. 이중 반응은 즉시형 반응이 나타났다가 호전된 후 후기 반응의 증상이 나타나게 된다.¹⁵⁾ 본 환자에서 들깨를 볶는 작업을 통해 기관지유발시험을 시행하였을 때 검사 15분 후 FEV₁이 최대 감소하였고(18% 감소), 이후 회복되었다가 8시간 뒤 최대호기유속이 감소하는 이중 반응을 보였다. 뿐만 아니라 알레르기 피부시험에서도 15분 후에 판독하였을 때 붉지 않은 들깨에서 양성반응이었으며 이후 11시간 후에 더욱 심한 알레르기 피부반응이 나타난 이중 반응이 관찰되어 IgE를 매개로 하는 반응임을 알 수 있었다. 일반적으로 알레르기 천식에서 후기 반응이 동반되면 그렇지 않은 경우보다 기도염증이 더욱 진행되면서 악화되고, 호산구와 호염기구구성 기도염증이 더욱 심한 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾

알레르기 피부시험에서 붉은 들깨와는 달리 붉지 않은 들깨에서만 즉시형 반응이 관찰되었는데, 이는 Song 등⁸⁾이 보고한 2세 남아에서 들깨 섭취에 의한 알레르기반응에서도 붉지 않은 들깨에서만 즉시형 반응이 관찰되었다. 또한 붉은 들깨와 붉지 않은 들깨, 끓인 들깨로 나누어 sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) 및 immunoblotting을 시행하였을 때, 붉지 않은 들깨와 끓인 들깨에서는 26-37 kD의 단백질이 관찰되었으나 붉은 들깨에서는 관찰되지 않았다. 이러한 결과로 들깨는 볶아서 조리하는 과정에서 구성단백이 파괴되거나 변성되는 것으로 생각하였다.

본 증례에서 환자는 작업장에서 들깨를 볶을 때 발생하는 연기를 흡입하여 증상이 나타났으며 이것은 기관지유발시험을 통해 확인되었다. 들깨를 볶게 되면 볶는 시간과 온도에 따라 점차 들깨 기

름의 구성 성분이 산화되고, 색이 진해지고, 형광성이 변하게 되는 등 물리화학적 성질이 달라지게 된다.³⁾ 들깨를 170°C 이상으로 가열하면 피라진(pyrazines)과 퓨란(furans)으로 이루어진 성분이 주로 휘발되며, 온도가 올라감에 따라 리놀렌산이 산화되면서 생성된 알데하이드와 황을 포함한 물질도 일부 휘발된다.³⁾ 본 증례는 작업장에서와 기관지유발시험에서 들깨를 190°C로 가열한 뒤 발생된 연기에 의한 알레르기 반응이었음을 고려할 때, 들깨를 볶는 작업을 통한 알레르기 반응은 상기 휘발되는 물질들과 연관성이 있을 것으로 판단하였다.

들깨를 섭취하여 발생한 아나필락시스의 증례들에서는 모두 효소결합면역흡착측정법(enzyme-linked immunosorbent assay)으로 혈청 특이 IgE 항체의 증가가 확인되었으며⁶⁻⁸⁾ immunoblotting을 통해 원인 단백대가 확인되기도 하였다.^{7,8)} 하지만 본 증례에서는 원인이 되는 흡입 항원에 대한 혈청 특이 IgE 항체를 측정하기 위하여 효소결합면역흡착측정법을 시도하였으나 확인할 수 없었다. Armentia 등¹⁷⁾은 밀, 호밀, 보리 등의 곡물에 대하여 섭취로 인해 알레르기반응이 있었던 환자군과 흡입에 의해 알레르기반응이 있었던 환자군으로 나누어 확인한 SDS-PAGE에서 11-16 kDa 부위의 단백대는 서로 비슷한 것을 확인하였으나, 호밀의 경우 35-80 kDa 부위의 단백대는 상이한 것을 보고하였다. 11-16 kDa의 단백대는 알파-아밀라아제 억제군이 포함되는 영역으로 흡입과 섭취시 동일하게 감작을 일으키는 원인으로 이미 잘 알려져 있으나, 35-80 kDa의 단백대는 이와 관련된 원인 물질이나 기전에 대해 알려진 바 없다. 또한, 곡물 등의 식품알레르기항원은 호흡기 항원과 달리 열, 산, 단백분해효소에 강한 특성이 있고 위장관의 물리적 기전과 면역학적 기전, 면역 관용 등의 방어기전을 거쳐야 하는 차이점도 있다.¹⁸⁾ 이처럼 곡물 알레르겐의 경우 흡입 후 증상이 유발되는 기전으로 알파-아밀라아제 억제군에 해당하는 단백질이 곡물마다 존재하는 것으로 설명되고 있으나 이들의 경우는 모두 곡물 분진의 흡입에 의한 것이며 본 증례에서와 같이 가열에 의해 발생한 연기의 흡입과는 원인 알레르겐의 흡입 조건이 다를 것으로 생각되었으나 이에 대한 선행 연구는 아직까지 없는 실정이다. 그러므로 본 증례는 들깨를 가열하여 볶는 작업을 통해 휘발되는 연기 흡입에 의한 직업성 알레르기의 원인 물질로서 이전에 보고된 들깨를 섭취하여 발생하는 음식물 알레르기의 원인 물질과는 동일하지 않을 것이라고 생각하였다.

저자들은 방앗간에서 10년간 종사해 온 49세 남자에서 들깨를 볶는 작업으로 발생하는 연기를 흡입함으로써 생긴 직업성 천식을 진단하였고, 특히 볶지 않은 들깨에서만 피내시험의 양성반응을 확인하였다. 이로써 저자들은 본 직업성 천식의 발생기전은 IgE를 매개로 하는 면역학적 기전임을 확인하였고, 원인 알레르겐은 들깨

를 볶는 과정에서 휘발되는 물질 중에 하나로 이는 들깨 섭취에 의한 알레르기반응의 원인 물질과는 다를 수 있음을 추정하였다.

REFERENCES

- Bardana EJ Jr. 10. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2 Suppl):S408-11.
- Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545-50.
- Park MH, Seol NG, Chang PS, Yoon SH, Lee JH. Effects of roasting conditions on the physicochemical properties and volatile distribution in perilla oils (*Perilla frutescens* var. *japonica*). *J Food Sci* 2011;76:C808-16.
- Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugeno H, et al. Effects of perilla seed oil supplementation on leukotriene generation by leucocytes in patients with asthma associated with lipometabolism. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:137-42.
- Kanzaki T, Kimura S. Occupational allergic contact dermatitis from perilla frutescens (shiso). *Contact Dermatitis* 1992;26:55-6.
- Min SY, Park JY, Yoon JY, Hong SG, Kim DH, Kim HM, et al. A case of perilla seeds-induced anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:94-7.
- Jeong YY, Park HS, Choi JH, Kim SH, Min KU. Two cases of anaphylaxis caused by perilla seed. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1505-6.
- Song JE, Lee JR, Park YH, Hong JY, Son SM, Kim KW, et al. A case of perilla allergy in a 2-year-old boy. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:78-83.
- Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med* 2001;58:354-60.
- Walusiak J, Wiszniewska M, Krawczyk-Adamus P, Pałczyński C. Occupational allergy to wheat flour. Nasal response to specific inhalative challenge in asthma and rhinitis vs. isolated rhinitis: a comparative study. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17:433-40.
- Letran A, Palacin A, Barranco P, Salcedo G, Pascual C, Quirce S. Rye flour allergens: an emerging role in baker's asthma. *Am J Ind Med* 2008;51:324-8.
- Bush RK, Schroekenstein D, Meier-Davis S, Balmes J, Rempel D. Soybean flour asthma: detection of allergens by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:251-5.
- Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10:1513-5.
- Talini D, Novelli F, Bacci E, Dente FL, De Santis M, Di Franco A, et al. Comparison between Airway Responses to High versus Low Molecular Weight Compounds in Occupational Asthma. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011:781470.
- Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest* 2011;139:674-81.
- Cockcroft DW, Hargreave FE, O'Byrne PM, Boulet LP. Understanding allergic asthma from allergen inhalation tests. *Can Respir J* 2007;14:414-8.
- Armentia A, Rodriguez R, Callejo A, Martin-Esteban M, Martin-Santos JM, Salcedo G, et al. Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1216-22.
- Choi SH, Rha YH. Food allergy in children. *J Korean Med Assoc* 2009; 52:1090-9.