

## 곡물사료 취급 근로자의 곡물유발 천식 위험요인에 관한 연구

한국산업안전공단 산업보건연구원, 아주대학교 의과대학 알레르기내과\*

김규상 · 김은아 · 이세휘 · 박해심\*

### — Abstract —

### A Study on Risk Factors of Grain Dust-Induced Occupational Asthma in Grain Feedmill Workers

Kyoo Sang Kim, Euna Kim, Se Wi Lee, Hae Sim Park\*

*Industrial Health Research Institute, KISCO  
Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine\**

This study was carried out to manifest risk factors related grain dust induced asthma, especially allergic and immunologic factors. Six grain workers first diagnosed as grain dust induced asthma by specific antigen bronchial asthma challenge test(cases) and 37 grain workers showed negative finding(controls) in the same firm were selected. Questionnaire survey for respiratory symptoms, interview, physical examination, PFT, methacholine bronchial hyperresponsiveness, specific challenge test, and skin prick test for four grains(grain, corn, rye and seed dust) were conducted. To evaluate the role of specific antibodies to grain dust, we detected serum specific IgE and IgG antibodies by ELISA in 43 employees.

The results were summarized as follows:

1. Compared with the group having no respiratory symptoms, odds ratio of grain dust induced asthma with respiratory symptoms was 3.04(95% CI 0.32-28.80).
2. Compared with the group having no ventilatory impairment, odds ratio of grain dust induced asthma with ventilatory impairment was 0.54(95% CI 0.06-5.21).
3. Compared with the group showed negative skin test for general respirable antigen, odds ratio of grain dust induced asthma with atopy was 8.02(95% CI 0.42-153.25).
4. Compared with the group showed negative finding on specific allergic skin test, odds ratio of grain dust induced asthma with positive finding was 5.88(95% CI 0.63-55.38).
5. In immunologic test, compared with the group not increased total IgE(<160 IU/ml), odds ratio of grain dust induced asthma with increased group( $\geq$ 160 IU/ml) was 4.78(95% CI 0.50-44.57).

6. Compared with the group showed negative finding on specific IgE antibody, odds ratio of grain dust induced asthma with positive finding was 2.63(95% CI 0.43-16.16).

7. Compared with the group showed normal finding on nonspecific(methacholine) bronchial hyperresponsiveness, odds ratio of grain dust induced asthma with positive finding was 76.82(95% CI 3.37 - 1566.34).

Statistically significant odds ratio were found for specific skin test with grain, total IgE and nonspecific(methacholine) bronchial hyperreponsiveness.

**Key Words** : Occupational asthma, Grain dust, Risk factor

## 서 론

곡물분진의 노출과 관련한 다양한 임상적 증상에 대해서는 라마찌니에 의해 1713년에 기술된 바 있다(Chan-Yeung 등, 1993). 1930년 이래 제빵공, 부두 하역노동자, 곡물창고관리인, 농부 및 재분업자에서 곡물(grain or flour)를 취급하는 근로자에 대한 연구가 많이 이루어져 왔다. 최근의 보고에 의하면 곡물분진 노출에 의한 임상적 증상 및 질환으로는 만성적 기침, 가래, 천명, 흉부압박감, 숨참 등의 호흡기증상의 높은 유병율을 보이고, 그것의 성분들에 감작되어 발생하는 급성기도질환으로서의 천식과 만성 폐쇄성 폐질환, 곡물열, 비염, 결막염 및 피부질환 등을 들 수 있다(Cotton과 Dosman, 1978a). 곡물 근로자는 곡물분진(밀, 보리, 호밀, 귀리, 옥수수) 뿐만 아니라 질병을 유발하는 여러 다른 요인(규토, 진균, 곤충, 진드기, 설치류의 털 및 살충제등)에 노출된다(Cotton과 Dosman, 1978b). 따라서 폐에 과민성반응을 유발하는 씨, 꽃, 곤충 및 진균류와 같은 여러 유기물질이 곡물분진에 함유되어 영향을 준다고 볼 수 있다.

곡물분진 혼합물에 의한 직업성 천식의 빈도는 외국의 경우 두 번째로 흔한 직업성 천식으로 보고되고 있으나 우리나라는 곡물분진과 관련한 연구 보고는 전무하다. 그러므로 이 연구는 지금까지 국내에서는 보고되지 않은 곡물분진에 의한 직업성천식을 확진하고, 곡물사료에 동일하게 노출될 환경을 가진 근로자들을 대상으로 하여 이들의 호흡기 및 알레르기·면역계의 건강상태에 따른 천식의 유병율과 임상적 특성 및 면역학적 특성을 규명하여 천식의 위험요인 및 천식의 발생기전을 파악하고자 하였

다. 특히 곡물분진에 대한 호흡기 병리생태에서의 면역학적 기전의 역할에 초점을 두고자 하였다.

## 연구 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 산업보건연구원과 아주대학교 의과대학 부속병원 알레르기클리닉에서 곡물분진에 의한 천식으로 처음 진단받은 환자 6명을 환자군으로 선정하였다. 대조군은 곡물사료를 제조하는 사업장의 생산직 근로자에서 1996년 1월에서 6월까지 특이항원 기관지천식 검사상 정상소견을 보인 37명을 대조군으로 선정하였다.

#### 가. 환자군의 정의

1) 직접적이든 간접적이든 곡물사료의 노출력이 확인되어야 한다. 2) 과거병력 및 가족력상 천식이 없어야 한다. 3) 현재 곡물분진을 이용한 특이항원 기관지천식유발검사상 양성반응을 보여야 한다.

#### 나. 대조군의 정의

1) 직접적이든 간접적이든 곡물사료의 노출력이 확인되어야 한다. 2) 과거병력 및 가족력상 천식이 없어야 한다. 3) 곡물분진을 이용한 특이항원 기관지천식유발검사상 양성반응을 보이지 않아야 한다.

### 2. 조사방법

조사방법은 대상자들에 대한 이학적 검사 및 BMRC(British Medical Research Council)와 IUAT(International Union Against Tuberculosis)의 설문(Burney와 Chinn, 1987)을 바탕으로 작성한 호흡기계 증상에 관한 설문지를 사용한

조사 및 면담을 실시하였다. 그리고 폐기능검사, 메타콜린 기관지과민증검사를 실시하고, 작업장에서 취급하는 네가지 곡물(곡물분진, 옥수수, 호밀, 채종박)을 추출하여 알레르기 피부단자시험을 시행하였다. 면역학적 검사로는 방사면역법으로 혈중 총 IgE 항체와 면역효소법을 이용한 혈중 특이 IgE 및 IgG 항체를 측정하였다. 천식의 원인 항원을 확인하기 위하여 곡물분진 및 옥수수 항원 추출액의 1:100 희석액을 이용 FEV<sub>1</sub>의 변화를 관찰하여 20% 이상 감소할 때를 양성반응으로 간주하였다.

작업환경조사로는 근로자들의 공정, 작업내용 및 작업방법, 사용물질과 작업환경중 기중 호흡성분진 농도를 측정, 평가하였다.

#### 가. 대상근로자 및 호흡기·알레르기 증상 유무를 관찰하기 위한 설문지 조사

수원 인근지역에 있는 동물사료를 제조하기 위해 곡물분진을 취급하는 작업장에 근무하는 43명의 근로자를 대상으로 하였다. 설문지 조사는 British Medical Council Questionnaire에서 제시한 방법에 따라 시행하였으며, 호흡기증상 유무, 노출기간, 잠복기(latent period), 흡연력 유무, 다른 알레르기 질환 동반여부 등을 조사하였다.

#### 나. 폐기능검사

폐기능검사는 비교적 측정이 간편하고 현장에서 즉시 사용하기 용이한 운반용 spirometer인 FLOWSCREEN(ERICH JAEGER, Germany, 1994)을 사용하였다. 검사방법을 피검자에게 충분히 설명하고 연습을 한 다음에 기립자세에서 최대한 흡입후 6초 이상 호기하도록 하였다. 검사 횟수는 측정치가 5% 이내의 차이가 나는 결과치들이 3회 이상 되도록 실시하여 가장 좋은 폐기능 지수를 취하였다. 이 연구에 이용한 폐기능 지수들은 BTBS (body temperature and pressure, saturated with water)로 보정된 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC), 일초량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>), 일초율(FVC<sub>1</sub>/FVC, FVC<sub>1</sub>%) 및 최대중간호기속도(maximal mid-expiratory flow, MMF)이며 예측치는 ECSC (European coal and steel community)의 공식(Quanjer, 1983)을 사용하였다. 그리고 실측폐활량

치를 예측정상치에 대한 비율(폐활량비) 80%와 일초율 70%를 정상한계의 하한치로 판정하였다. 폐기능장애의 분류는 정상형(폐활량비 80%이상, 일초율 70%이상), 폐색형(폐활량비 80%이상, 일초율 70%이하), 제한형(폐활량비 80%이하, 일초율 70%이상), 혼합형(폐활량비 80%이하, 일초율 70%이하)의 네군으로 분류 정의하였다.

#### 다. 알레르기 피부단자시험

근로자들의 곡물분진에 대한 감각 여부를 관찰하기 위해서, 가장 많이 노출되는 네가지 곡물분진(혼합 곡물분진, 옥수수, 호밀, 채종박)을 작업장에서 가져다가 1:10 w/v의 농도로 제조한 후 피부반응시험에 이용하였다. 대상 근로자들의 아토피 성향을 관찰하고 흡입성 항원에 의한 곡물분진 항원의 오염 가능성과 다른 식물 항원과의 연관성을 관찰하기 위해, 우리나라에서 가장 중요한 7가지 흡입성 항원(oak, rye grass, ragweed, mugwort, D. farinæ, cat fur, Tyrophagus putrescential)과 양성대조액으로 0.1% 히스타민을 포함한 12개 항원으로 피부단자시험을 시행하였다. 피부반응시약을 양측 전박부에 놓고 단자를 시행한 15분후 반응을 관찰하였으며, 그 결과는 팽진과 발적의 크기를 측정 한 후, 아토피는 7가지의 일반항원과 히스타민에 대한 팽진의 비(A/H)로 판독하고, 알레르기피부반응은 대상 사업장의 네가지 항원과 히스타민에 대한 팽진의 비로 판독하였다.

#### 라. 메타콜린 기관지 유발검사(methacholine bronchial challenge test)

대상 근로자에 대해 기관지과민증 유무를 관찰하기 위해 Chai 등(1975)의 방법을 변형한 방법으로 시행하였다. 기관지확장제, 항히스타민제 등 기관지에 영향을 주는 모든 약물은 검사 시작 최소한 24시간 전부터 끊은 상태에서, 우선 기본 폐기능검사를 실시하고 다음에 생리식염수를 흡입시킨 3분후의 폐기능검사를 측정하여 이를 기저치로 하였으며, 이 둘 사이에 유의한 차이가 없을 때 검사를 진행하였다. 검사 시약으로는 methacholine을 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/ml의 농도를 준비하여 낮은 농도에서부터 dosimeter를 이용하여 정량을 흡입시키는 방법으로 검사를 시행하였

다. 각각의 용액을 흡입한 3분후의 폐기능(일초량) 검사치를 측정하여 그 값이 기저치에 비해 20%이상 감소했을 때를 양성반응으로 정하였다.

#### 마. 곡물분진을 이용한 항원 특이 기관지천식유발 검사

Park 등(1996)이 보고한 방법에 따라 시행하였다. 항원의 종류는 병력, 피부반응검사 결과와 혈중 특이 항체 결과를 통하여 결정하였다. 복용했던 약물을 24시간이상 중단한 후, 먼저 압축공기원을 가진 646분무기(Devilbiss Co. Somerset, Penn)로 폐늘화된 생리식염수를 상시호흡량으로 10회 흡입시킨 다음 10분 후에 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, 항원 용액을 저농도로부터 점차 고농도로 노출시키고 노출후 10분후에 일초량과 최대중간호기속도를 측정하고 흡입후 첫 시간 동안은 10분마다 3회, 그 후 30분마다 1회, 그리고 그 후 7시간까지는 매시간 spirometer로 폐기능검사를 시행하여 1초 호기량을 측정하여 기저치에 비해 20% 감소했을 때를 양성반응으로 하였다. 흡입후 15분 내외에 기관지 수축반응이 나타났을 때를 조기반응형, 4-12시간 후에 반응이 나타났을 때를 후기반응형, 그리고 조기 및 후기반응이 모두 나타났을 때를 이중반응형으로 분류하였다.

#### 바. 혈중 IgE 항체 측정

AlaSTAT kit(DPC, USA)을 이용하여 대상자 혈청내의 총 IgE치를 측정하였다. 방법은 대상자 혈청 100 $\mu$ l당 anti-IgE가 부착된 tube에 넣어 실온에서 3시간동안 반응시킨 후 2.5 mL의 세척액으로 3회 세척하고 여기에 100 $\mu$ l의 방사능물질이 결합된 anti-IgE tracer를 첨가하여 18시간 동안 실온에서 반응시켰다. 다시 3회 세척후 gamma counter를 이용하여 결합 방사능을 측정하고 표준곡선(standard curve)을 이용하여 총 IgE 절대치를 구하여 160 이상일 때를 양성반응으로 하였다.

#### 사. 특이 IgE, IgG 항체 측정을 위한 곡물분진 항원 제조

작업장에서 취급하는 2가지 곡물을 가져다가 불순물을 제거한 뒤, modified Coca 용액과 혼합하여 실온에서 24시간 동안 추출한 후 원심분리시켰다. 원

심분리후 얻어진 상층액을 투석액에 넣고 4 $^{\circ}$ C에서 phosphate buffered saline(PBS)에 2일간 투석시켰다. 이를 -70 $^{\circ}$ C에서 동결건조시킨 후 건조된 항원내 단백질 함량을 Bradford방법을 이용하여 분석한 뒤 면역효소법 분석을 위한 항원으로 이용하였다.

#### 아. 곡물분진에 대한 특이 IgE, IgG 항체 측정

예비실험에 의해 각 항원 적정 농도를 결정한 후 이를 carbonate buffer(pH 9.6)에 녹여서 96-well ELISA plate(Immuno Dynatech, USA)에 1 well당 100 $\mu$ l씩 넣고 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 작용시켰다. 이를 0.5% Tween-PBS(이하 PBS-T라 약함)로 3회 씻은 후 비특이적 결합을 방지하기 위해 3% bovine serum albumine이 포함된 PBST를 well당 350 l씩 넣어 1시간 작용시켰다. 여기에 근로자의 혈청과 대조군으로는 곡물가루가 포함된 알레르기 피부단자시험상 전부 음성을 나타낸 근로자 27명의 혈청을 동량 섞어서 pool을 만들고 이를 각각 100 $\mu$ l씩 넣고 2시간 실온에서 작용시켰다. 다시 PBS-T로 3회 씻고 biotin이 부착된 anti-IgE 항체(Sigma Chemical Co.) 1:1000 v/v 희석액을 각각 100 $\mu$ l씩 넣고 2시간 작용시켰다. 여기에 1:500 v/v으로 희석시킨 streptavidin-peroxidase(Sigma Chemical Co.)을 100 $\mu$ l씩 넣고 30분간 작용시킨 뒤 다시 3회 세척하였다. 여기에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 함께 substrate로 ABTS(55mg of 2,2'-azido-di-3 ethylbenathiazoline sulfonic acid in 100ml of 70mM citrate phosphate buffer; Sigma Chemical Co.)를 100 $\mu$ l씩 넣고 10분간 작용시킨 후 동량의 2 mM NaN<sub>3</sub>로 차단시킨 후 405nm에서 흡광도를 측정하였다. 특이 IgG 항체치는 예비실험을 통해서 적정 혈청 희석 농도를 결정한 후 이를 넣고 anti-IgE 항체 대신에 peroxidase가 부착된 항 IgG 항체를 작용시킨 후 동일한 방법으로 면역효소법을 시행하였다. 동시에 시행한 과거력상 곡물분진에 노출된 병력이 없는 근로자 27명의 혈청을 대조군으로 하여 이들의 평균 흡광도에 2배의 표준편차치를 더하여 각 특이항체들에 대한 양성반응의 cut-off치를 산출하고, cut-off치 이상의 경우를 양성반응으로 하였다.

## 연구 결과

공정별 분진농도 측정결과 총분진에 대한 지역별 발생농도는 곡물분진에 대한 총분진 허용기준인 10 mg/m<sup>3</sup> 보다 낮은 수준이며, 개인별 호흡성 분진을 측정된 결과는 0.29 - 0.46 mg/m<sup>3</sup>의 수준을 보였다(Table 1).

조사 대상자는 생산직 남성 근로자 43명으로서 환자군 6명, 대조군 37명이었다. 연령은 환자군이 만40세 미만이 2명, 40세 이상이 4명을, 대조군은 40세 미만 17명, 40세 이상이 20명이었다. 근무기간은 환자군이 10년 미만이 4명, 10년 이상이 2명이었으며, 대조군이 각각 20명, 17명이었다. 노출유형에 있어서는 환자군이 직접 노출이 5명, 간접 노출이 1명이고, 대조군에서는 직접 노출이 29명, 간접 노출이 8명이었

Table 1. Results of grain dust concentration in air of the plant (mg/m<sup>3</sup>)

	n	Max	Min	Mean±SD*
Total dust	4	1.56	0.34	0.92±1.99
Respirable dust	7	0.46	0.29	0.39±1.16

\* : Geometric mean ± standard deviation

다. 흡연자의 경우 비흡연자에 비해 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 5.64(95% CI 0.29-108.71)로 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 연령, 근무기간, 노출 유형에 따른 차이는 없었다(Table 2).

호흡기증상과 곡물분진에 의한 천식발생의 관련성을 분석한 결과 표 3에서와 같이 비증상자에 비하여 호흡기 증상이 있는 군의 곡물천식 odds ratio는 3.04(95% CI 0.32-28.80)를 나타내었고, 이를 각 증상별로 구분하여 분석한 결과 기침 증상이 없는 경우에 비해 기침 증상이 있는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.36(95% CI 0.41-13.58)이고, 가래 증상이 없는 경우에 비해 가래 증상이 있는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 1.64(95% CI 0.29-9.29)이고, 천명 증상이 없는 경우에 비해 천명 증상이 있는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.27(95% CI 0.20-26.27)이고, 숨참 증상이 없는 경우에 비해 숨참 증상이 있는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.58(95% CI 0.38-17.43)이고, 흉부압박감 증상이 없는 경우에 비해 흉부압박감 증상이 있는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 1.81(95% CI 0.28-11.75)이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 호흡기 증상에 대한 설문조사 결과를 Brooks(1982)가 사용한 천식의 정의에 만족하는 사람을 천식이 있는 것으로 분류해 보

Table 2. General characteristics of grain dust induced occupational asthma cases and controls

		Cases(n=6) No (%)	Controls(n=37) No (%)	OR	95% CI	p-value
Sex	male	6(100.0)	37(100.0)			
Age (years)	- 40	2( 33.3)	17( 45.9)	1.70	0.28 - 10.45	p>.05
	40 -	4( 66.7)	20( 54.1)			
Work periods(years)	- 10	4( 66.7)	20( 54.1)	0.59	0.10 - 3.62	p>.05
	10 -	2( 33.3)	17( 45.9)			
Smoking <sup>f</sup>	no	0( 0.0)	11( 29.7)	5.64	0.29 - 108.71	p>.05
	yes	6(100.0)	26( 70.3)			
Exposure* type	indirect	1( 16.7)	8( 21.6)	1.38	0.14 - 13.56	p>.05
	direct	5( 83.3)	29( 78.4)			

\* : direct exposure group : mixing, packing, loading, raw material putting, chemical room  
in direct exposure group : quality control, control team, raw material manage, office manage, work site manage

<sup>f</sup> The logit estimators use a correction of 0.5 in every cell of those tables that contain a zero.

있을 때 천식이 없는 군에 비해 천식이 있는 군에서 의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 4.29(95% CI 0.71-25.91)를 나타내었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

폐기능검사 결과로는 혼합형 폐기능장애 5명, 폐

색형 폐기능장애 3명, 제한형 폐기능장애는 3명이었 다. 환자군은 폐기능장애로 제한형이 1명(16.7%)이 었으며, 대조군에서는 폐기능장애가 폐색형, 제한 형, 혼합형 각각이 3(8.1%), 2명(5.4%), 5명 (13.5%)이었으나 두군간의 폐기능지수, 폐기능장애

Table 3. Distribution and estimated odds ratio of grain dust induced asthma cases and controls by respiratory symptoms

	Cases (n=6) No (%)	Controls (n=37) No (%)	OR	95% CI	p-value
Respiratory symptom	5(83.3)	23(62.2)	3.04	0.32 - 28.80	>.05
cough	3(50.0)	11(29.7)	2.36	0.41 - 13.58	>.05
phlegm	3(50.0)	14(37.8)	1.64	0.29 - 9.29	>.05
wheezing	1(16.7)	3( 8.1)	2.27	0.20 - 26.27	>.05
breathlessness	2(33.3)	6(16.2)	2.58	0.38 - 17.43	>.05
chest tightness	2(33.3)	8(21.6)	1.81	0.28 - 11.75	>.05
Brooks' s asthma*	3(50.0)	7(18.9)	4.29	0.71 - 25.91	>.05

\* : positive response to 4 of the following :  
 regular wheeze, cough, phlegm, dyspnea, chest tightness ;  
 cough on most days ;  
 persistent wheeze ;  
 attacks of chest tightness with breathlessness ;  
 breathlessness on hurrying on the level or climbing a slight hill

Table 4. Results of pulmonary function test and ventilatory impairment type of grain dust induced asthma cases and controls

	Cases (n=6)	Controls (n=37)	OR	95% CI	p-value
Pulmonary function test*					
FVC (liter)	4.20±0.63	4.11±0.84			p>.05
(%pred)	96.78±17.34	99.52±21.30			p>.05
FEV <sub>1</sub> (liter)	3.49±0.53	3.20±0.80			p>.05
(%pred)	95.73±7.31	93.47±22.81			p>.05
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	80.87±10.40	77.30±12.34			p>.05
(%pred)	100.27±11.80	96.60±14.24			p>.05
MMF (L/sec)	3.83±0.56	3.83±0.79			p>.05
(%pred)	85.20±15.75	89.21±18.85			p>.05
Ventilatory impairment**	1(16.7)	10(27.0)	0.54	0.06 - 5.21	p>.05
Normal	5(83.3)	27(73.0)			
Obstructive		3(8.1)			
Restrictive	1(16.7)	2(5.4)			
Combined		5(13.5)			

\* Mean±SD

\*\* Frequency(%)

에 있어서의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

그리고 우리나라에서 가장 중요한 7가지 흡입성 항원(oak, rye grass, ragweed, mugwort, D. farinae, cat fur, Tyrophagus putrescential)에 음성으로 나타난 경우에 비해 양성으로 나타난 경우의 곡물사료 유발 천식발생의 odds ratio는 8.02(95% CI 0.42-153.25)로 통계적으로 유의하지는 않았다. 특이 알레르기 피부반응검사상 음성으로 나타난 경우에 비해 양성으로 나타난 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 5.88(95% CI 0.63-55.38)를 나타내어 증가한 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.059). 이를 각각의 특이 알레르기 피부반응검사로 구분하여 검사한 결과에서는 곡물사료 알레르기 피부반응검사에 음성으로 나타난 경우에 비해 양성으로 나타난 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 6.56(95% CI 0.70-61.89)이고, 옥수수 알레르기 피부반응검사에 음성으로 나타난 경우에 비해 양성으로 나타난 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 1.65(95% CI 0.15-17.91)이고, 채종박 알레르기 피부반응검사에 음성으로 나타난 경우에 비해 양성

으로 나타난 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.27(95% CI 0.20-26.27)이었으나 곡물사료에 의한 특이알레르겐 피부반응 이외에는 유의하지 않았다.

면역학적 검사결과에서는 혈중 총 IgE치가 증가되지 않은 경우(<160 IU/ml)에 비해 혈중 총 IgE치가 증가된 경우(≥160 IU/ml)의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 11.10(95% CI 0.58 - 211.25)으로 통계적으로 유의하였다. 그리고 특이항원에 대한 항체인 IgE 검사결과에 음성을 보이는 경우에 비해 양성을 보이는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.63(95% CI 0.43-16.16)이었고, 이를 각각의 특이항원에 대한 특이항체 알레르기 피부반응검사로 구분하여 검사한 결과에서는 곡물사료에 대한 특이항체인 IgE 검사결과에 음성을 보이는 경우에 비해 양성을 보이는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.14(95% CI 0.33-14.13)이었고, 옥수수에 대한 특이항체인 IgE 검사결과에 음성을 보이는 경우에 비해 양성을 보이는 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 1.04(95% CI 0.17-6.50)이었으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한

Table 5. Distribution and estimated odds ratio of grain dust induced asthma cases and controls by allergic and immunologic risk factors

	Cases(n=6) No (%)	Controls(n=37) No (%)	OR	95% CI	p-value
Atopy*	6(100.0)	23(62.2)	8.02	0.42 - 153.25	p>.05
Specific allergy skin test	5(83.3)	17(45.9)	5.88	0.63 - 55.38	p>.05
specific allergy skin test (grain)	5(83.3)	16(43.2)	6.56	0.70 - 61.89	p<.05
specific allergy skin test (corn)	1(16.7)	4(10.8)	1.65	0.15 - 17.91	p>.05
specific allergy skin test (seed)	1(16.7)	3(8.1)	2.27	0.20 - 26.27	p>.05
Total Ig E*	6(100.0)	20(54.1)	11.10	0.58 - 211.25	p<.05
Specific Ig E	4(66.7)	16(43.2)	2.63	0.43 - 16.16	p>.05
specific Ig E (grain)	2(33.3)	7(18.9)	2.14	0.33 - 14.13	p>.05
specific Ig E (corn)	2(33.3)	12(32.4)	1.04	0.17 - 6.50	p>.05
Specific Ig E	6(100.0)	35(94.6)	0.92	0.04 - 21.35	p>.05
specific Ig E (grain)	6(100.0)	35(94.6)	0.92	0.04 - 21.35	p>.05
specific Ig E (corn)	0(0.0)	5(13.5)	0.46	0.02 - 9.27	p>.05
Nonspecific (metacholin)* bronchial hyperresponsiveness	6(100.0)	5(13.5)	76.82	3.37 - 1566.34	p<.05

\* The logit estimators use a correction of 0.5 in every cell of those tables that contain a zero.

특이항원에 대한 항체인 IgG과 각각의 곡물사료 및 옥수수에 대한 특이항체인 IgG도 두군간에 통계적으로 유의하지 않았다.

비특이(메타콜린)기도과민검사 결과에서는 환자군에서 6명 전원이 양성이었으며, 대조군에서는 5명(13.5%)이 양성을 보여 비특이(메타콜린)기도과민검사상 정상소견을 보인 군을 비교군으로 하였을 때 양성을 보이는 군의 odds ratio는 76.82(95%CI 3.37-1566.34)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 5).

## 고 찰

곡물분진에 의한 호흡기 건강장애는 첫째, 분진 자체의 복합적 성상, 둘째, 곡물분진에 의한 임상적 징후의 범위가 넓고, 셋째, 곡물분진에 노출되는 직업 및 작업이 다양하고, 넷째, 곡물분진 노출 특성의 차이, 다섯째, 다양한 질병 발생 기전, 여섯째, 노출 감소에 따른 질병 양상의 변화 때문에 정확한 진단이 어렵다. 곡물분진의 성분만 보더라도 다양한 곡물(밀, 귀리, 보리, 호밀, 옥수수, 기름용씨, 콩 등), 미생물(곰팡이 등), 진드기(Glycyphagus, Tyrophagus, Acarus), 무기물, 제초제 및 살충제와 동물미립자 등을 들 수 있다(Chan-Yeung 등, 1992).

곡물사료에 의한 임상적 증상 및 질환으로는 그것의 성분들에 감작되어 발생하는 급성기도질환으로서의 천식과 고농도의 곡물분진의 노출에 의한 호흡기 증상과 폐기능 이상에 의한 만성폐질환을 들 수 있다(Chan-Yeung 등, 1993). 곡물분진 혼합물에 의한 직업성 천식의 빈도는 외국의 경우 두 번째로 흔한 직업성 천식으로 보고되고 있다. 지금까지 알려진 병인기전으로는 일부 환자의 경우 IgE-매개 반응의 역할이 보고되고 있으며, 그의 보체(complement)를 활성화시킨다는 기전, 비만세포를 직접 활성화시킨다는 기전들이 보고되고 있다(Olenchock 등, 1978; Olenchock 등, 1980; Chan-Yeung 등, 1987). 또한 다른 연구자들은 곡물내 포함된 단백질 성분에 의해 곡물분진이 직접 항원으로 작용할 뿐만 아니라, 곡물가루내 오염된 집먼지진드기, 곰팡이, 저장진드기에 의한 IgE-매개반응에 의한 기전의 가능성도 보고되었으며, 상기 나열한 알레르겐에

의한 IgE 혹은 IgG 매개반응의 가능성뿐만 아니라 곡물분진내 포함된 내독소나 효소, 효소-억제제에 의한 면역기전 혹은 세포 매개성 염증반응의 가능성도 보고되었다(Akiyama 등, 1984; O'Hollaren, 1992). 최근 Clapp 등(1994)의 보고에서도 옥수수 가루에 의한 직업성천식이 확진된 환자의 경우, 면역글로블린에 의한(특히 IgE나 IgG) 매개반응보다 세포매개성, 특히 중성구 침윤에 의한 기관지 염증반응의 가능성을 보고하였다.

Warren 등(1974)은 호흡기증상을 호소하는 15명의 근로자와 증상이 없는 5명의 비교군과 곡물추출물을 이용한 흡입유발시험을 시행한 바 15명중 8명에서 천식반응을 보였고, 이 8명중 7명에서 곡물분진 추출물에 대한 피부반응에서 양성을 보였다. Chan-Yeung 등(1979)은 22명의 호흡기증상 또는 폐기능장애를 갖는 곡물 근로자들을 정상적인 폐기능을 갖는 무증상 곡물 근로자 11명과 비교하였다. 이들에 대한 유발시험에서 22명중 3명은 즉시반응을 3명은 이중반응을 보였으나 비교군에서는 아무 반응도 없었다. 또한 천식반응을 보인 곡물 근로자들은 비특이성 기도과민성의 뚜렷한 증가(PC<sub>20</sub>; 0.36 ± 0.34 mg/ml)를 보이거나, 이러한 반응을 보이지는 않지만 유발시험 전에 호흡기 증상이나 폐기능에 이상을 가진 근로자들은 비특이성 기도과민성을 어느 정도 가지고 있었다(PC<sub>20</sub>>16 mg/ml).

이 연구에서는 곡물사료 유발 환자군중 5명이 호흡기증상을 호소하였으나 대조군중 23명이 호흡기증상을 호소하였다. 즉 호흡기 증상자 28명중 흡입유발시험에서 5명이 천식반응을 보였고, 증상이 없는 근로자 19명중에서는 1명이 천식반응을 보였다. 천식반응은 이중 5명이 즉시반응을 보였으며 1명만이 이중반응을 보였다. 그리고 곡물분진 유발 천식 환자군 모두 비특이성 기도과민반응을 보여 유의한 상관성을 나타내었다. 천식반응을 보인 곡물사료 취급 근로자에서 비특이성 기도과민성의 뚜렷한 증가를 보이고 호흡기 증상이나 폐기능 장애를 보이는 근로자들은 비특이성 기도과민성을 어느 정도 가지고 있다. 참고로 표 6은 곡물사료 유발 천식 환자군의 호흡기증상, 알레르기 면역학적 검사 등 임상결과를 표시한 것이다. 호흡기증상이 있는 직업성천식 환자의 경우 대부분 비특이기도과민성을 나타내는 것으로 보고되는데 이러한 기도과민이 직업적 노출의 결



**Table 6.** Symptoms and results of clinical examination of confirmed occupational asthma workers

	A	B	C	D	E	F
Respiratory symptoms	+	+	+	-	+	+
Rhinitis	-	-	-	-	-	+
Atopy	+	+	+	+	+	+
Specific allergy skin tests	+	-	+	+	+	+
Ventilatory impairment on pulmonary function test	-	-	-	-	-	-
Ab(specific IgE)	-	+	+	-	+	+
Ab(specific IgE)	+	+	+	+	+	+
Total IgE( $\geq 160$ IU/ml)	+	+	+	+	+	+
Nonspecific brobchial hyperresponsivness	+	+	+	+	+	+
Bronchoprovocation test with grain dust	+	+	+	+	+	+

+ : positive, - : negative

과인지 또는 소인의 결과인지 불확실하다(Lams 등, 1979). 증가된 기도반응은 작업 및 일반환경에 기인한 유해물질(알러젠)의 노출후 발생한다(Golden 등, 1978; Lams 등, 1979). 산업장의 고용이전의 기도과민성은 직업성 천식에 대한 부가적인 위험요인으로 작용할 수 있다.

곡물사료 취급 근로자의 폐기능에 대한 기존 연구에서 높은 빈도의 FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75%</sub> 이상(Tse 등, 1973; dePico 등, 1977)을 보고하고 있으나, 본 연구에서는 두군간의 폐기능지수, 폐기능장애에 있어서의 유의한 차이는 없었다. 오히려 대조군에서 폐기능장애가 높게 나타난 점은 증상이 있을 때 시행한 폐기능 검사상 기류폐쇄 소견과 작업장 노출후 모니터링을 통한 비교를 통해 더 검토되어야 할 것으로 생각된다. 그러나 조사대상 사업장의 근로자들은 높은 폐기능장애 소견(FVC의 이상, 8명; FEV<sub>1</sub>의 이상, 8명)을 보여주고 있으나 노출력과 관련있는 노출 형태에 따른 비교에서도 차이를 보이지 않아 이는 일반인구집단과의 비교를 통해서 살펴 보아야 할 것이다.

곡물분진에서 알려지 반응을 일으키는 원인 알러젠을 찾는 연구는 아주 힘들다. 이와 관련된 연구로 Davies 등(1976)은 곡물분진에 의한 재발성 야간성 천식환자에 대하여 보고했다. 이들은 곡물분진 시료와 함께 중요한 항원으로 알려진 곡물 진드기, Glycyphagus destructor에 관해 피부반응과 혈청반응 검사를 했다. 마찬가지로 Warren 등(1983)은 천식 곡물운반 근로자에서 Canadian storage mite,

Lepidoglyphus destructor를 보고했다. 그러나 곡물분진에 의한 천식에서 저장 진드기의 감각의 유의미성은 더 연구되어야 할 문제이다. dePico 등(1982)은 11명의 곡물근로자들에게 흡입유발시험을 했는데 밀 추출물 (drum wheat extract), 밀 분진 (drum wheat air borne dust), 곤충과 진드기 (grain dust insects and mites)를 이용했다. 11명중 5명은 밀추출물에 대하여 양성반응을 보였다. 한명만 밀 분진에 양성반응을 보였고 곤충이나 진드기에 대한 반응을 보이는 사람은 없었다. 본 연구에서도 특히 알러젠중 곡물사료에 대한 피부반응에서 환자군 5명이 양성반응을 나타냈고, 대조군에서 16명이 양성으로 나타나, 곡물사료에 알레르기 피부반응검사에 음성으로 나타난 경우에 비해 양성으로 나타난 경우의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 6.56(95% CI 0.70-61.89)으로 유의한 차이를 나타내었다. 아토피 환자일수록 고분자물질에 의한 직업성 천식의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다(Blaski 등, 1996). 본 연구에서 취급한 곡물분진도 대표적인 고분자 항원이며, 관찰된 환자군 모두가 아토피를 지닌 것으로 관찰되고 대조군에서 23명(62.2%)이 아토피성을 보여 두군간에 유의한 차이를 보였으나 두군 사이의 아토피 odds ratio를 산출하기 위한 보정결과에서는 유의하지 않았다. 그러나 곡물분진에 대한 피부반응과 일반항원 및 곡물사료중 곤충이나 진드기 등 다른 물질에 대한 피부반응, 감각과의 상관성 및 영향은 더 고찰되어야 할 것이다.

한편 본 연구에서 대상 환자 모두에서 총 IgE치가 증가되어 있으며, 그중 4명의 환자에서 IgE치가 2,000 IU/ml 이상으로 현저히 증가되어 있었다. 향후 곡물분진 항원을 통한 특이 IgE 항체 생성의 증가뿐 아니라, 비특이적 기전에 의해 IgE 항체 생성이 증가된 가능성도 있어 이들 기전에 대한 추후연구도 필요할 것으로 여겨진다.

흡연과 특이 IgE 항체 형성 사이의 관련성에 대해서는 논란이 있고(Chan-Yeung, 1983; Venables 등, 1985), 또한 흡연의 직업성 천식의 발생 기전에서의 역할이 아직 명확하지는 않지만 흡연에 의해 기관지 상피 투과성이 증가되어 흡입항원에 대한 투과성이 더 증가되는 것으로 설명하고 있다(Hulbert 등, 1981; Jones 등, 1983). 본 연구에서도 환자군이 모두 흡연자이나 대조군은 26명(70.3%)이 흡연자여서 유의한 차이를 보였으나 odds ratio를 산출하기 위한 보정결과에서는 유의하지 않았다.

또한 곡물분진에 직간접적으로 노출되지 않는 천식환자나 일반인구에서 특이 IgG가 거의 양성반응을 나타내지 않았던 것에 비해 환자군 6명(100.0%)과 대조군 35명(94.6%)에서 특이 IgG 양성반응을 보였으며, 곡물분진에 노출되었으나 호흡기증상이 없는 근로자들도 특이 IgG 항체를 지닌 것으로 보아 곡물사료에 의한 특이 IgG를 곡물사료 노출지표로서의 의의를 추정해 볼 수 있다. 이는 최근 반응성 염료에 노출된 근로자들을 대상으로 특이 IgG 항체의 역할을 조사한 결과에서 노출의 정도와 특이 IgG간의 유병률에 의미있는 차이가 있었으며, 또한 다른 고분자 물질에 의한 직업성 천식 환자에 대한 보고에서도 특이 IgG 항체의 역할은 병인기전에 관계하기 보다는 원인 항원에 노출 여부를 판정하는 항체로서의 의미가 보고되어 있다(Grammer와 Patterson, 1993). 그리고 환자군 6명중 4명(66.7%)에서 특이 IgE 양성을 보인 것으로 보아 특이 IgE 매개 면역학적 기전을 추정할 수 있으나 대조군에서도 높은 빈도로 특이 IgE 양성을 나타내 다른 면역학적 기전이 의심되나, Brostoff 등(1977)은 알레르기 환자 혈액내의 IgE 항체는 개인마다 다르지만 약 20-80%가 단일 IgE 항체보다 무거운 분자량을 지니는 IgE 복합체의 형태로 존재한다고 보고하여 그의 연구에서도 모두 정상인에 비해 알레르기질환에서 여러 형태의 면역복합체가 양적으

로 증가했다는 보고들이 있어(Stevens와 Bridts, 1984; Ferguson와 Salinas, 1984) 이러한 면역복합체의 천식 임상증상의 발생기전에 있어서의 역할 규명이 추후 이루어져야 할 것이다.

본 연구에서는 높은 호흡기증상의 유병률과 폐기능장애와 곡물분진 추출물에 대한 피부반응 및 특이항체, 비특이기도과민검사와 흡입유발시험에 대한 양성반응율을 보였다. 또한 비특이기도과민반응과 총 IgE, 흡입유발시험 양성반응과 유의한 상관관계를 보였으며, 흡연유무와 아토피, 흡연량과 비특이기도과민반응 및 총 IgE와 유의한 상관성을 나타냈다.

이 연구의 제한점으로는 일개 사업장의 43명의 근로자만을 대상으로 시행되어 적절한 환자군과 대조군의 선정과 표본의 크기에 문제가 있어 선택편견과 혼란편견이 크게 작용하였을 것으로 생각된다. 환자군에서 실제로 그 질병을 가지고 있지 않은 환자가 포함되는 경우 연구결과가 회석효과에 의해 영향을 받을 수 있다. 그러나 이 연구에서는 직업성 천식의 특성에 초점을 맞추었다. 일반적으로 천식의 확진은 뚜렷한 가역적인 기도폐쇄 증상의 병력을 가지고 있고, 이것이 객관적인 증거로 확인될 수 있을 때 가능하다. 천식 진단을 위한 객관적인 자료로는 증상이 있을 때 시행한 폐기능 검사상 기류폐쇄 소견이 관찰되고 이것이 기관지 확장제 사용후 회복되는 소견을 관찰하는 것이며, 무증상의 경우는 비특이적 기관지 과민성을 측정확인한다. 그러나 직업성 천식의 경우 비특이적 기관지 과민성이 관찰되지 않는 때도 종종 있으므로 이런 경우, 작업장 노출후 또는 유발검사후 기류폐쇄를 확인하고 증상 유발 전후의 기관지과민성의 변화를 측정하면 도움이 되고, 또한 천식 유발물질의 노출과 이 물질에 의한 감작(sensitization)의 영향이 직업성 천식의 중요한 판단기준이 되므로(Bernstein 등, 1993) 이 연구에서 환자군의 정의를 곡물사료에 노출되고 특이항원 기관지천식유발검사상 양성자로 정의하였다.

이 연구는 국내 최초의 곡물사료에 의한 직업성 천식을 보고하고, 곡물사료를 취급하는 근로자에서 직·간접 노출군 모두 호흡기 증상, 폐기능장애 및 알레르기, 면역학적 임상검사 결과에서 일반인구 집단보다 높은 유병률을 보여, 작업형태와 무관하게 직간접 노출에 따른 호흡기 건강영향을 보이고, 이러한 직업성 천식이 곡물분진에 의한 알레르

기, 면역학적 기전에 의한 것으로 생각할 수 있는 결과를 보였다. 또한 곡물분진에 의한 천식의 중요한 위험요인인 아토피, 흡연, 비특이기도과민성(Chan-Yeang 등, 1992)은 이 연구에서도 높은 위험도를 확인할 수 있었다.

그러나 추후 근로자 개인의 정확한 노출평가(노출기간, 노출량, 보호구 착용여부 등)와 기타 위험요인(과거 호흡기질환병력 등)에 따른 건강영향, 이를 통제한 후의 곡물사료에 의한 호흡기질환(특히 천식) 유병율, 그리고 천식증상과 기도과민성, 폐기능, 피부반응, 특이항체 등과의 관련성 및 그 기전이 더 연구되어야 할 것이다. 특히 IgE, IgG 매개 반응에 의한 면역학적 천식기전에 대해서는 보다 정밀한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 요 약

곡물사료 유발 천식의 관련요인으로서 의심되고 있는 노출기간, 노출량(노출형태), 흡연, 호흡기, 알레르기 및 면역학적 요인 등에 있어서 어떠한 요인이 위험요인으로 작용하고 있는지를 밝히기 위하여 본 연구를 수행하였다.

연구대상자는 산업보건연구원과 아주대학교 의과대학 부속병원 알레르기클리닉에서 1996년 1월에서 6월 사이에 특이항원 기관지천식 유발검사에서 곡물분진에 의한 천식으로 처음 진단받은 환자 6명을 환자군으로, 곡물사료를 제조하는 동일 사업장의 생산직 근로자에서 특이항원 기관지천식 검사상 정상소견을 보인 37명을 대조군으로 하였다.

자료수집은 대상자들에 대한 이학적 검사 및 BMRC와 IUAT의 설문을 바탕으로 작성한 호흡기계 증상에 관한 설문지를 사용한 조사 및 면담을 실시하였다. 그리고 폐기능검사, 메타콜린 기관지과민증검사를 실시하고, 작업장에서 취급하는 네가지 곡물(곡물분진, 옥수수, 호밀, 채종박)을 추출하여 알레르기 피부단자시험을 시행하였다. 면역학적 검사로는 방사면역법으로 혈중 총IgE 항체와 면역효소법을 이용한 혈중 특이 IgE 및 IgG 항체를 측정하였다. 천식의 확진은 곡물분진 및 옥수수 항원 추출액의 1:100 희석액을 이용 FEV<sub>1</sub>의 변화를 관찰하여 20% 이상 감소할 때를 양성반응으로 간주하였다.

자료분석은 각 변수들에 대하여 곡물분진 유발 천

식 odds ratio 및 95% 신뢰구간을 구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 곡물분진에 의한 천식발생에 대한 호흡기증상의 odds ratio는, 비증상자를 비교군으로 하였을 때 호흡기 증상이 있는 군에서 3.04(95% CI 0.32-28.80)이었다.

2. 폐기능검사상 장애가 없는 군을 비교군으로 하였을 때 폐기능장애가 있는 군의 곡물사료 유발 천식 발생 odds ratio는 0.54(95% CI 0.06 - 5.21)이었다.

3. 일반 흡입성 항원에 음성 피부반응을 보인 아토피성이 없는 군을 비교군으로 하였을 때 아토피성이 있는 군의 odds ratio는 8.02(95% CI 0.42-153.25)이었다.

4. 특이 알레르기 피부반응검사상 음성으로 나타난 군을 비교군으로 하였을 때 양성으로 나타난 군의 곡물사료 유발 천식 발생 odds ratio는 5.88(95% CI 0.63-55.38)이었다.

5. 면역학적 검사결과에서는 혈중 총 IgE치가 증가되지 않은 경우(<160 IU/ml)를 비교군으로 하였을 때 혈중 총 IgE치가 증가된 군(≥160 IU/ml)의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 4.78(95% CI 0.50-44.57)이었다.

6. 특이항원에 대한 항체인 IgE 검사결과에 음성을 보이는 경우를 비교군으로 하였을 때 양성을 보이는 군의 곡물분진 천식발생의 odds ratio는 2.63(95% CI 0.43-16.16)이었다.

7. 비특이(메타콜린)기도과민검사상 정상소견을 보인 군을 비교군으로 하였을 때 양성을 보이는 군의 odds ratio는 76.82(95% CI 3.37 - 1566.34)이었다.

이상의 결과로 곡물분진에 의한 천식과 알레르기, 면역학적 관련성을 살펴볼 수 있었으나 특이 IgE, IgG 매개반응에 의한 면역학적 천식기전 혹은 비면역학적 천식기전에 대해서는 보다 정밀한 연구가 필요하리라 사료된다.

## REFERENCES

Akiyama K, Pruzansky JJ, Patterson R. Hapten-modified basophil: A model of human immediate hypersensitivity that can be elicited by

IgG antibody. *J Immunol* 1984; 133: 3286-3290.

Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993

Blaski CA, Clapp WD, Thorne PS, Quinn TJ, Watt QJ, Fress KL, Yagla SJ, Schwartz DA. The role of atopy in grain dust-induced airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 334-340.

Brooks SM. The evaluation of occupational airway disease in the laboratory and workplace. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 56-66.

Brostoff J, Carini C, Wraith DG, Johns P. Production of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate. *Lancet* 1977; 2: 1268-1270

Burney P, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91(6): 79s-83s.

Chai H, Farr RS, Froelich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-327.

Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 133: 686-703.

Chan-Yeung M, Chan H, Salari H, Wall R, Tse KS. Grain dust extracts induced direct release of mediators from human lung tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 279-284.

Chan-Yeung M, Enarson D, Kennedy S. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:476-487.

Chan-Yeung M, Kennedy S, Enarson D. Grain dust-induced lung diseases. In IL Bernstein, M Chan-Yeung, J Malo, DI Bernstein, editors. *Asthma in the workplace*, 1st ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 1993; 577-594.

Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L. Respiratory abnormalities among grain elevator workers. *Chest* 1979; 75: 461-467.

Clapp WD, Becker S, Quay J, Watt JL, Thorne PS, Fress KL, Znany X, Koren HS, Lux CR, Schwartz DA. Grain dust induced airway obstruction and inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 611-617.

Cotton DJ, Dosman JA. Grain dust and health. I. Host factors. *Ann Intern Med* 1978a; 88: 840-841.

Cotton DJ, Dosman JA. Grain dust and health. III. Environmental factors. *Ann Intern Med* 1978b; 89: 420-421.

Davies RJ, Green M, McSchofield N. Recurrent

nocturnal asthma after exposure to grain dust. *Am Rev Respir Dis* 1976; 14: 1011-1015.

doPico GA, Jacobs S, Flaherty D, Rankin J. Pulmonary reaction to durum wheat: A constituent of grain dust. *Chest* 1982; 81: 55-61.

doPico GA, Reddan W, Flaherty D, Tsiatis A, Peters ME, Fao P, Rankin J. Respiratory abnormalities among grainhandlers: A clinical, physiologic, and immunologic study. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 915-927.

Ferguson AC, Salinas FA. Elevated IgG immune complexes in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 678-682.

Golden RA, Nadel JA, Boushey HA. Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 287-294.

Grammer LG, Patterson R. Immunologic evaluation of occupational asthma. In IL Bernstein, M Chan-Yeung, J Malo, DI Bernstein, editors. *Asthma in the workplace*, 1st ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 1993; 125-143.

Hulbert WC, Walker DC, Jackson A, Hogg JC. Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: the repair phase after injury by cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 320-326.

Jones JG, Minty BD, Royston JP. Carboxyhemoglobin and pulmonary epithelial permeability in man. *Thorax* 1983; 38: 129-133.

Lams S, Wong R, Chan-Yeung M. Nonspecific bronchial hyperreactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 28-34.

O'Hollaren MT. Baker's asthma and reactions secondary to soybean and grain dust. In EJ Bardana, A Montanaro, MT O'Hollaren, editors. *Occupational asthma*, 1st ed. Hanley and Belfus, Inc, Philadelphia. 1992; 107-116.

Olenchock SA, Mull JC, Major PC. In vitro activation of the alternative pathway of complement by settled grain dust. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 295-300.

Olenchock SA, Lewis DM, Mull JC, Major PC. Extracts of airborne grain dusts activate alternative and classical complement pathway. *Ann Allergy* 1980; 44: 23-28.

Park HS, Nahm DH. Buckwheat flour hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 423-427.

Quanjer P, ed. Standardized lung function testing: report of the working party. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19(Suppl 5): 1-95.

Stevens WJ, Bridts CH. IgG-containing and IgE-containing circulating immune complexes in patients with asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 276-282.

Tse KS, Warren P, Janusz M, McCarthy DS, Cherniack RM. Respiratory abnormalities in workers exposed to grain dust. *Arch Environ Health* 1973; 27: 74-77.

Venables KM, Topping MP, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Newman Taylor AJ. Inter-

action of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 1985; 290: 201-204.

Warren CPW, Cherniak RM, Tse KS. Hypersensitivity reaction to grain dust. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 139-149.

Warren CPW, Holford-Strevens V, Sinha RN. Sensitization in a grain handler to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* (shrank). *Ann Allergy* 1983; 50: 30-38.