

모 제약회사 근로자들의 직업성 천식 유병률과 약제 분말 노출수준

한국산업안전공단, 산재의료원 창원병원¹⁾
순천향대학교병원²⁾, 세브란스병원 산업보건센터³⁾

오성수 · 최용휴¹⁾ · 김은아 · 이영목²⁾ · 장재길 · 유장진
박승현 · 김태균 · 정수영³⁾ · 김규상 · 강성규

— Abstract —

Prevalence of Occupational Asthma and Exposure Level of Pharmaceutical Dust of Workers in a Pharmaceutical Company

Sung-Soo Oh, Yong-Hyu Choi¹⁾, Eun A Kim, Young-Mok Lee²⁾,
Jae-Kil Jang, Jang-Jin Yoo, Seung-Hyun Park, Soo-Young Jung³⁾,
Tae-Kyun Kim, Kyoo Sang Kim, Seong-Kyu Kang

*Korea Occupational Safety and Health Agency
Changwon Hospital, Workers Accident Medical Corporation¹⁾
Soonchunhyang University Hospital²⁾
Industrial Health Center, Severance Hospital³⁾*

Objectives: After the investigation of one worker with occupational asthma, we surveyed the prevalence of occupational asthma and the exposure level of pharmaceutical dust of 32 workers in a pharmaceutical company.

Methods: Thirty-two of the 90 employees participated in the survey which consisted of questionnaire, blood sampling, spirometry and skin prick tests with 8 common allergens as well as 9 antibiotics and 2 enzymes. Various indices of the working environment were also measured. Subjects who had a symptom suggestive of work-related asthma or positive skin prick test were further investigated by PC20 methacholine. Nine subjects who had a PC20 result of 16 mg/ml or less (n=7) or had work-related symptoms and positive skin prick test (n=2) were referred to undergo a specific bronchial provocation test to pharmaceutical dust in an academic allergic disease center.

Results: Eleven of 32 workers (34.4%) had a work-related symptom suggestive of occupational asthma. Ten (31.2%) showed positive skin prick test. 8 (25.0%) had a PC20 result of 16 mg/ml or less (indicative of significant bronchial hyperresponsiveness), and 5 (15.6%) had a positive result on the specific bronchial provocation test. Exposure levels of stuffing, input of raw materials and screening process were relatively high.

Conclusions: This survey showed that pharmaceutical workers have an increased risk of occupational asthma. Although pharmaceutical factories maintain a relatively good working environment, careful control of respiratory tract exposures, especially during stuffing, input of raw materials and screening process, is important to prevent occupational asthma. Pharmaceutical workers need to undergo regular skin prick and methacholine bronchial provocation tests, as well as asthmatic symptom survey, to ensure the early detection and prevention of occupational asthma.

Key Words: Occupational asthma, Prevalence, Exposure level, Pharmaceutical worker

서 론

직업성 천식은 특별한 작업환경으로 인한 원인에 의해 가역적 기도폐색 또는 기도의 과민성을 특징으로 하는 질환(Bernstein et al, 1999)으로 현재 선진국에서 가장 흔한 직업성 폐질환이다(Meredith & Nordman, 1996). 직업성 천식은 다양한 원인에 의해서 발생하며 알려진 천식원은 250종 이상인데(Chan-Yeung & Malo, 1995), 그중 약제 분말로는 항생제나 효소제(소화제 등) 분말이 알려져 있다.

외국의 경우 ampicillin, 세팔로스포린, tetracyclin, spiramycin 등 항생제와 pancreatin, trypsin 및 diastase 등 효소제가 직업성 천식의 원인물질로 알려져 있고(Chan-Yeung & Lam, 1986), spiramycin에 대한 특이 기관지유발시험을 통해 확진한 역학연구에서 51명 중 4명(7.8%)이 직업성 천식으로 진단되었다(Malo & Cartier, 1988).

우리나라에서 보고된 직업성 천식의 원인물질은 현재까지 50여 종으로 이 가운데 약제 분말에 의한 것으로는 biodiastase (Cho et al, 1989), amoxicillin (Choi et al, 1992), 세팔로스포린 전구물질(Oh et al, 1997), 췌장 추출물, ampicillin, 셀룰라제, bisulfite 등이 있었고(Hong, 2001), 위 사례의 대부분이 약 제조 사업장 근로자들이었다. 따라서 제약회사의 작업공정과 작업환경 측정을 통해 노출경로와 유병 규모 등을 파악하는 것이 필요하나, 아직 우리나라에서는 제약회사에 대한 역학조사를 한 적이 없다.

모 제약회사 소속 근로자 한 명이 항생제의 일종인 세프테람(cefteram pivoxil) 분말 흡입에 의해 호흡기 증상이 발생하여 모 대학병원에서 천식으로 진단되었다. 이 근로자는 약제 분말을 바이알에 주입하고 작업이 끝나면 약제 분말을 혼합하는 기계를 청소하는 공정에 종사하였는데, 출근하여 작업장에 들어가면 30분 후 호흡기 증상이 시작되었고 퇴근 후 또는 휴일에는 증상이 완화되는 양상을 보였다. 이처럼 작업환경에서의 노출과 증상의 연관성이 뚜렷하고, 사업장에서 사용하는 약제 분말로 시행한 피부단자시험에서 강양성 반응을 보이고, 메타콜린을 이용한 비특이 기관지유발시험에서 양성 반응을 보였으며, 원인이 되는 약제 분말 기관지유발시험에서 조기 천식 반응을 나타내었다(Suh et al, 2002).

이 사례를 조사하는 과정에서 저자들은 같은 제약회사 사업장 내에 이 근로자와 유사한 증상을 호소하는 근로자가 다수 있다고 하여, 단계적으로 객관적 검사를 통해 제약회사 근로자들에서 약제 분말에 의한 직업성 천식 및 증상의 유병 규모를 파악하고, 작업공정에 대한 작업환경 측정을 통해 제약회사 근로자들이 약제 분말에 노출되는

경로와 정도를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 조사대상

전체 생산직 근로자 90명(용역사원 30명 포함) 중 앰플형 항생제공정에서 항생제 분말에 노출될 수 있는 근로자(생산 1팀) 11명, 고형제 및 연고제 제조공정에 근무하는 근로자(생산 2팀) 19명, 그리고 포장작업을 하는 근로자(포장 부서) 12명 등 총 42명을 최초 조사대상으로 하였다. 이들 중 천식은 아니나 호흡기 증상으로 이미 진료를 받았던 2명, 출산휴가 중인 1명, 연고제와 증류수 제조공정에 근무하여 약제 분말에 노출되지 않는 2명, 역학조사 참가를 거부한 5명 등 총 10명을 제외하고 32명을 최종 조사대상으로 하였다.

2. 조사내용

1) 작업환경 조사

생산 1팀 앰플형 항생제공정의 충전, 동결건조, 그리고 캡핑작업과 검사 및 라벨링작업이 이루어지는 무균실에서 총분진과 항생제 분말을 측정하였다. 생산 2팀의 과립형 항생제공정에서는 원재료 투입, 백필터 청소, 배출 및 체거름작업에서, 정제형 항생제공정에서는 정립, 타정작업에서 총분진과 항생제 분말을 측정하였고, 효소제는 원재료 투입, 혼합, 정립, 코팅작업에서 총분진만 측정하였다. 포장부서는 총분진과 항생제 분말을 측정하였다.

(1) 총분진

세팔로스포린계 항생제와 효소제를 포함한 모든 여과지 시료는 건조기에서 24시간 건조시킨 후microbalance (Model UMT2, Mettler, Switzerland or RC-210-P model, Satorius, Chicago, IL, USA)를 사용하여 측정 전후에 3회 칭량한 평균치로부터 총분진의 양을 정량하였다.

(2) 약제 분말

세팔로스포린계 항생제(cefteram, cefazedone, cefbuperazone)는 모두가 분말상이었으므로 여과지 표면에서의 물리화학적 변형을 방지하기 위하여 Polytetrafluorethylene (PTFE)가 코팅된 37 mm 막 여과지로 채취하였다. 개인시료채취기(17G9 Gil-Air, Gillian, San Francisco, CA, USA)의 유량은 2~3 l/min을 적용하였으며 측정 전후에 유량 보정을 3회 실시하였다.

채취된 시료는 현장 공시료와 함께 당일에 실험실로 운반하여 건조기 내에서 24시간 건조시켜 충분진량을 정량한 뒤 냉동실에 보관하였다가 약사법에 따른 식품의약품안전청 고시 제 1999-28호를 준용하여 High Performance Liquid Chromatography (HPLC; Alliance system model, Waters, Pleasanton, CA, USA)로 분석하였다.

2) 직업성 천식 조사

(1) 설문조사 및 진찰

근로자들에 대한 설문지는 직업성 천식과 관련된 증상들(호흡기 증상, 비염 증상, 전신 증상)과 피부 증상(두드러기, 발진, 습진 등) 그리고 과거 질병력, 흡연력 및 작업으로 인한 증상의 발현 유무 등에 관한 문항으로 구성하였다. 과거 질병력은 약제 분말에 노출되기 이전에 만성 기관지염, 천식, 알레르기 비염에 대한 진단을 받았는지 여부를 질문하고 조사하였다. 구조화된 설문지는 자기 기입식으로 작성하여 알레르기내과 전문의가 설문지에 대한 사항을 확인하고 진찰을 실시하였다.

설문조사에서 호흡기 증상(기침, 호흡곤란, 천명 등), 비염 증상(콧물, 코막힘 등), 전신 증상(전신 피로감, 열감, 두통 등)이 천식원에 노출되는 작업 여부에 따라 악화되면 작업 관련 천식증상으로 판단하였다.

(2) 폐기능 검사

전산화된 폐기능 검사기(Dry Rolling 2130, SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA)로 1994년 미국흉부학회(American Thoracic Society, 1995)지침에 따라 사업장에서 시행하였다. 남성 근로자는 우리나라 건강한 남성 근로자의 예측식을(Paek et al, 1994), 여성 근로자는 ECSC (European Coal and Steel Community)의 예측식(Quanjer, 1983)을 사용하였다.

(3) 피부단자시험(알레르기 피부 반응 검사)

세팔로스포린계 7종(cefeteram, cefazoline, ceftezole, cefotetan, ceftriaxon, cefepime, cefteram 100)과 페니실린계 2종(penicillin, ampicillin) 등 항생제 9종, 효소제(소화제 등) 2종(biodiastase, serratiopeptidase), 흔한 흡입성 항원 8종(집 진드기, 목초, 나무, 쉼, 개털, 고양이털, 돼지풀, 풀)을 사용하여 피부단자시험을 시행하였다.

근로자의 팔 전박부를 알코올 솜으로 닦고 피부를 말린 후 검사 시약을 한 방울씩 떨어뜨리고, 바늘로 피부를 얇게 찔러 피부 내로 약 3 μ 정도 들어가게 하여 15분 후 팽진과 발진의 크기를 기록하였다. 검사를 시행할 때 양성 대조액(히스타민 1 mg/ml 용액)과 음성 대조액(생리

식염수)을 동시에 사용하였다. 발적의 크기가 21 mm 미만이면서 검사 시약(항원)과 양성 대조액(히스타민)의 팽진비가 1 미만이면 1+, 발적의 크기가 21 mm 이상이면서 팽진비가 1 미만이면 2+, 발적의 크기가 21 mm 이상이면서 팽진비가 1 이상이면 3+로 판정하였다.

(4) 혈액 검사(혈중 총 IgE)

혈중 총 IgE는 방사면역측정(RIA, Radioimmunoassay) kit (Mark 5, DPC, Los Angeles, CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

(5) 비특이 기관지유발시험

작업 관련 천식 증상이 있거나, 피부단자시험에서 항생제 또는 효소제에 1+ 이상 반응을 보인 근로자 16명 중, 효소제에 1+ 반응이 있었지만 작업 관련 증상이 없었던 1명을 제외하여 총 15명(46.9%)을 직업성 천식이 의심되는 근로자로 선정하여(Possible), 이들 중 13명에 대하여 비특이 기관지유발시험을 알레르기내과 외래에서 실시하였다.

기관지 확장제, 항 히스타민제 등 기관지에 영향을 주는 모든 약물을 검사 시작 최소한 24시간 전부터 끊은 상태에서, 기본 폐기능 검사를 실시하였고 다음에 생리 식염수를 1회 흡입시킨 3분 후 폐기능 검사치를 측정하여 이를 기저치로 하였다. 이 둘 사이에 일초호기량(FEV1)에서 10% 이상 차이가 없을 때 검사를 진행하였다. 메타콜린은 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 mg/ml의 농도를 준비하여 낮은 농도부터, 각각의 용액을 분무기로 에어로졸 상태로 만들어 5회 깊은 호흡을 하게 하면서 3분 후 폐기능 검사를 시행하여 일초호기량(FEV1) 측정값이 기저치보다 20% 이상 감소했을 때 메타콜린 농도가 16 mg/ml 이하이면 기관지과민성이 있는 양성으로 판정하였다(PC20 ≤ 16 mg/ml).

(6) 약제 분말 기관지유발시험

기관지과민성이 있는 근로자 8명 중 임신 중인 근로자 1명을 제외한 7명과, 기관지과민성은 없지만 작업 관련 천식 증상이 있고 피부단자시험에서 1+ 이상 소견을 보인 근로자 2명 등 9명에 대하여 약제 분말 기관지유발시험을 알레르기내과에 입원하여 의사로부터 충분한 설명을 듣고 사전 동의서를 작성한 후 시행하였다.

기관지에 영향을 주는 모든 약물을 24시간 이상 중단한 후, 생리 식염수를 상시 호흡량으로 10회 흡입시킨 다음 10분 후에 폐기능을 측정하여 이를 기저값으로 하였다. 사용한 항생제와 효소제는 prolase, cefeteram, amoxicillin, cefazedon, chloramphenicol이었고, 한 가지 약제에서 양성 소견을 보이더라도 다른 약제에 대해서도

모두 검사를 실시하였다. 5회 깊은 호흡을 하게하면서 희석된 약제 분말(1:10, 1:100, 1:1000, 1:5000, 1:10000)을 1:10000 농도부터 분무기를 통하여 흡입시키고, 노출 10분 후부터 일초호기량(FEV1)과 최대중간호기량(MMFR)을 측정하였다. 흡입 후 첫 1시간은 10분마다, 그 후 1시간은 30분마다, 그리고 7시간까지는 매시간 폐기능 검사를 시행하였다. 그 후 12시간까지는 환자에게 최대호기유속측정기(Peak flowmeter)를 주어 증상 발현시 최대호기유속을 기록하게 하였다. 천식 반응양상은 약제 분말 흡입 후 15분 내외에 기관지 수축 반응(FEV1이 기저치의 20% 이상 감소)이 나타났을 때를 조기 반응형, 4-12시간에 반응이 나타났을 때를 후기 반응형, 그리고 조기 및 후기 반응이 모두 나타났을 때를 이중 반응형, 그 외의 반응은 비특이적 반응으로 분류하였다.

3. 통계분석

통계분석은 윈도우용 SPSS (version 12.0)을 이용하여 연속 변수들은 t-test (또는 ANOVA)로, 명목 변수들은 chi-square test (또는 Fisher's exact test)로 유의성을 검정하였다. 통계학적 유의수준은 95%로 하였다.

결 과

1. 작업환경 조사 결과

1) 생산 1팀

충진기에 원료를 충전하는 작업은 8시간 시간가중 평균치로 총분진이 최고 0.346 mg/m³, 항생제 분말은 최고 0.303 mg/m³이었다. 총분진에 대한 항생제 비율은 충전 작업에서 모두 85% 이상이였다. 동결건조작업은 항생제 분말이 0.002 mg/m³로 낮았고, 캡핑작업은 항생제 분말이 검출되지 않았으며 총분진은 0.005 mg/m³이었다. 검사 및 라벨링작업은 항생제 분말이 0.004 mg/m³로 낮았다(Table 1).

2) 생산 2팀

과립형 항생제공정의 원재료 투입작업 근로자에서 항생제 분말이 0.090 mg/m³이었고, 백필터 청소작업 근로자에서 0.037 mg/m³이었으며, 고속 혼합기의 체거름작업에서 0.010 mg/m³이었다. 정제형 항생제공정에서는 15만 정 생산의 경우 정립작업에서 총분진이 0.184 mg/m³이었고, 항생제 분말은 0.146 mg/m³이었다. 타정작업에서는 개인시료와 지역시료에서 항생제 분말이 검출되지 않았고, 총분진만 각각 0.085 mg/m³, 0.270 mg/m³이었다. 정제형 효소제공정에서 총분진은 0.042~1.213 mg/

m³이었다.

3) 포장부서

총분진은 개인 시료에서 0.039~0.095 mg/m³, 지역 시료에서 0.010~0.021 mg/m³이었다. 항생제 분말은 검출되지 않았다.

2. 근로자 조사 결과

32명의 1차 조사자 중 여성 근로자가 26명으로 대부분을 차지하였고 나이는 평균 31세, 평균 근무기간은 5년 정도였다(Table 2). 이 중 작업 관련 천식 증상을 호소하는 근로자는 11명(34.4%)이었다. 피부단자시험에서 1+ 이상 반응을 보인 근로자는 10명(31.2%)이었다. 혈중 총 IgE가 정상범위(1.31~165.3 IU/ml)보다 높은 근로자는 6명이었다. 폐기능 검사에서 경도의 제한성 장애를 보이는 근로자가 2명이었다. 정상 근로자들 17명의 평균 근무기간은 4.1년, 직업성 천식이 의심되는 근로자들의 평균 근무기간은 6.1년이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 정상 근로자들과 직업성 천식이 의심되는 근로자들의 근무 부서별로 유의한 차이가 있었다. 메타콜린을 이용한 비특이 기관지유발시험에서 13명 중 8명(61.5%)이 양성이었고, 약제 분말 기관지유발시험에서는 9명 중 5명(55.6%)이 양성이었다(Table 3). 이들은 모두 20대 여성이었고 근무 기간은 4년에서 8년이었으며 모두 비흡연자였다(Table 4). 이 중 3명은 호흡기 증상이 작업과 관련하여 악화되었고, 1명은 비특이 기관지유발시험에서 음성이었다. Chloramphenicol에 의해 조기 반응이 1명, 후기 반응이 1명에서 나타났고, 효소제인 Serratiopeptidase에 의해 조기, 후기, 이중 반응이 각각 1명에서 나타났다. 4명이 생산 1팀, 1명이 생산 2팀에 근무하는 근로자이었다.

고 찰

약제 분말에 의한 직업성 천식은 대부분 제약회사 근로자들에서 발생하였는데 국내, 국외 모두 사례는 보고되고 있으나 제약회사에 대한 역학조사는 드물었고, 특히 항생제나 효소제에 대한 노출수준 평가가 보고된 예가 없었다. 본 연구는 단면 연구로서 제약회사의 특성상 시기에 따라 생산하는 약제 종류가 다르기 때문에 모든 약제에 대해서 조사할 수는 없었으나, 직업성 천식의 원인물질로 잘 알려진 항생제와 효소제를 중심으로 자세한 생산공정과 작업환경 측정을 통해 노출 수준을 파악하였고, 노출 근로자를 대상으로 피부단자시험, 혈액 검사, 폐기능 검사 등을 실시하고 항생제와 효소제의 약제 분말 기관지유

발시험을 실시하여 확진하였다.

제약산업은 대부분 매우 청정한 공기 하에서 제품의 생산이 이루어지고 있으며 품질관리도 매우 엄격하고 근로자들의 교육수준도 높고 작업장의 청결도 유지나 보호복과 보호구의 착용이 양호한 것이 특징이다. 그러나 직업성 천식의 특성상 감수성이 있는 근로자가 적은 양이라도 원인 물질에 노출될 경우 질병을 발생시킬 수 있으므로 항생제와 효소제의 노출수준을 작업공정별로 파악하고자 하였다.

항생제 시료의 채취와 분석은 국내 및 미국의 작업환경 측정, 분석방법에도 나와 있지 않아 본 조사를 실시한 조사자 등이 지금까지 산업위생분야에서 얻은 경험과 지식 및 국내 약학계에서 해당 항생제 제품의 품질관리용으로 사용하고 있는 시료채취 및 분석방법을 응용할 수 밖에 없었다. 효소제는 충분진만을 측정하였는데 이는 여과지에 채취된 상태에 있는 효소제에 대해서는 물 등에 녹인 뒤 활성도를 측정해야만 하나 어떠한 방법도 참고할 수 없었으며, 활성도의 저하 등을 고려한 오차를 제어할 방법을 정립할 수 없었기 때문이다. 그러나 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준(KGMP)에 맞는 제약회사는 작업장내 여타 물질이 거의 존재하지 않는 제조 조건을 요구하므로 효소제 취급 공정에서 채취된 충분진은 일정량의 효소제 분말을 함유한다고 추정하는데 큰 문제가 없을 것으로 판단되었다.

생산 1팀의 항생제 앰플을 제조하기 위하여 충전기에 원료를 충전하는 작업은 충분진에 대한 역가 기준 항생제의 비율이 다른 부서 및 다른 공정에 비해 85% 이상으로 가장 높게 나타났고 건조, 캡핑, 검사작업은 비교적 낮았다.

생산 2팀의 과립형 항생제를 생산하는 공정에서 원료를 투입하는 근로자들에서 항생제 약제 분말이 최고 0.090 mg/m³이었는데, 이 작업은 수동으로 투입하는 작업이었다. 이 농도는 해당 작업시간 이외에는 노출이 없는 것으로 가정하고 8시간 시간가중 평균농도로 계산한 것으로 실제 작업시간이 약 60분 정도이었으므로, 근로자들은 실제 단시간에 고농도(측정 농도의 약 8배)의 항생제 분말에 노출되고 있었다. 충분진에 대한 역가 기준 항생제의 비율은 백필터 청소 작업자에서 제일 낮았는데, 이 작업에서 약제 분말에 많이 노출될 것으로 보였지만 실제로 충분진에 대한 항생제 분말의 역가가 낮았다. 15만 정을 생산하는 정제형 항생제의 정립작업에서 약제 분말 농도는 8시간 시간가중 평균농도로 0.146 mg/m³이었으나 실제 작업이 이루어진 41분 동안의 노출수준은 1.712 mg/m³로 상당히 높았다. 정립작업은 과립제품을 손 주걱으로 정립기에 계속 넣어주는 작업으로, 충전기에 원료를 투입하는 작업과 같이 수작업으로 이루어지는 과정에서 노출이 많음을 알 수 있다.

직업성 천식의 유병률에 대해서는 보고자마다 차이가 많고 일반적으로 설문 조사나 감시체계 등을 통해 유병률이 보고되었다. 그러나 기관지유발시험 또는 최대호기유속 측정 등의 객관적인 검사를 통하여 평가한 자료에 의하면 고분자 물질에 의한 경우가 약 5% 또는 그 이하이며 저분자 물질에 의한 경우는 5% 또는 그 이상인 것으로 보고되고 있다(Becklake et al, 1999). 일반적으로 제약회사는 고분자 물질에 속하는 효소제, 저분자 물질에 속하는 항생제 등 다양한 약제를 생산하고 있고, 시기에 따라 생산하는 종류가 다르므로 제약회사에서 약제 분말에 노출되는 근로자들은 다양한 약제 항원에 감작될 수 있다. 본 연구에서 조사 대상자 32명 중 11명(34.4%)이 작업 관련 천식 증상을 보였고, 8명(25.0%)에서 기관지 과민성이 확인되었으며, 5명(15.6%)이 약제 분말 기관지유발시험을 통해 직업성 천식으로 진단되었다. 다만, 본 연구는 단면 연구로서 현재 근무하는 근로자만을 대상으로 조사를 시행하였는데, 이미 본 대상 사업장에서 항생제 분말에 의한 직업성 천식으로 진단 받은 근로자를 포함하지 않았고, 퇴직 근로자에 대한 조사가 이루어지지 않았기 때문에 실제 유병 규모보다 과소평가되었다.

작업 관련 천식 증상은 호흡기 증상, 비염 증상, 전신 증상을 통하여 평가하였는데 이러한 증상이 천식원에 노출되는 작업 여부에 따라 악화되면 작업 관련 천식 증상으로 판단하였다. 천식은 천식원에 감작되면서 알레르기 비염 증상이나 전신 증상(전신피로감, 열감, 두통 등) 등이 동반되거나 선행될 수 있기 때문에 호흡기 증상뿐 아니라 비염 증상과 전신 증상을 포함시켰다.

설문조사 및 진찰 소견에서 작업 관련 천식 증상이 있거나, 피부단자시험에서 항생제 또는 효소제에 1+ 이상 반응을 보이는 근로자는 16명이었으나, 전문가들의 판단에 의해 biodiastase의 피부단자시험에서 1+ 반응을 보이면서 작업 관련 천식 증상이 없는 1명을 제외한 총 15명(46.9%)을 직업성 천식이 의심되는 근로자로 선정하였다.

직업성 천식의 확진 기준은 약제 분말 기관지유발시험에서 양성 반응이었다. 대상자 32명 중 5명이 직업성 천식으로 확진되었는데 이 중 3명은 호흡기 증상이 작업과 관련하여 악화되었다. 따라서 이들에게는 적절한 치료가 요구되며, 항생제 또는 소화제의 약제 분말에 노출되지 않는 부서로 작업 전환이 필요하다. 그러나 2명은 호흡기 증상이 나타나지 않고 있었는데, 이처럼 직업성 천식은 이미 원인물질에 감작되어 있더라도 호흡기 증상이 나타나지 않을 수 있다. 따라서 선행될 수 있는 알레르기성 비염이나 전신 증상 등에 대한 세심한 관찰이 필요하며, 정기적으로 피부단자시험이나 특이 IgE 검사 등을 통해 감작여부를 확인하는 것과 더불어 최대호기유속검사 및

비특이 기관지유발시험 등을 통해 조기 발견, 예방하는 노력이 필요하다.

임상적으로는 특이 기관지유발시험이 확진 기준으로 간주되고 있으나, 노출이 중단된 지 오래된 경우, 이성체에 따라 다르게 반응하는 경우, 액체와 고체의 노출과 같이 실제 노출상황과 검사상황이 다른 경우, 그리고 많은 물질에 동시에 노출되어 그 정확한 물질을 모르는 경우 등은 위음성이, 유발시험 농도가 높거나, 반응성 기관지 증후군과 같이 민감한 기관지인 경우 등은 위양성도 초래될 수 있다(Paek, 1997). 따라서 본 연구에서 약제 분말 기관지유발시험에서 양성반응이 나온 5명만이 직업성 천식환자라고 할 수 없으며, 약제 분말 기관지유발시험에서 음성 반응이더라도 직업성 천식 환자가 있을 수 있다는 것을 인식하여야 할 것이다. 또한 약제간 교차반응도 있을 수 있어 특정 약제 분말에 대해 기관지유발시험에서 양성이라도 모든 약제 분말에 대해서 검사를 하지 않는 한 원인물질을 잘못 판단할 수도 있다.

본 연구에서 직업성 천식으로 확진된 근로자들의 근무 기간은 4-8년 사이로 통상적인 직업성 천식의 잠복기간을 고려할 때 매우 길다. 발단 환자의 경우 입사한 지 1년 후부터 코막힘, 기침, 호흡곤란 등의 증상이 발생하였고, 증상 발생 2년 후 병원에 내원하였다(Suh et al, 2002). 국내의 약제 분말에 의한 사례들을 살펴보면 증상 발현 시기는 입사 후 3개월부터 3년까지였다(Cho et al, 1989; Choi et al, 1992; Oh et al, 1997). 따라서 본 연구의 직업성 천식 확진 근로자들은 이미 오래 전에 발병하였으나, 증상이 심하지 않거나 다른 이유로 퇴직하지 않고 계속 근무하였을 가능성이 있다. 또한 증상이 심한 사람은 이미 퇴직하였으므로 실제 발생률은 매우 높았으리라 보인다.

직업성 천식 의심 근로자들과 정상 근로자들간의 부서별 차이가 있었고, 직업성 천식 확진 근로자 5명 중 4명이 생산 1팀 소속이었다. 이는 작업환경 조사 결과에서 보듯이 생산 1팀의 원료 충전작업에서 노출수준이 높고,

Table 1. Result of working environment measurement (8 · hour TWA)

Work site	Product	Work process	No. of sample	Sampling time (min)	Total dust (mg/m ³)	Pharmaceutical dust (mg/m ³)
Team 1	Antibiotics (ample type)	Stuffing	2	190	0.346	0.303
				190	0.155	0.134
		Freeze drying	1	26	0.005	0.002
		Capping	1	27	0.005	ND
		Examination, Labelling	1	198	0.050	0.004
Team 2	Antibiotics (granule type)	Input of raw materials	1	58	0.135	0.090
		Cleaning of back filter	1	58	0.146	0.037
		Sieving	1	53	0.021	0.010
	Antibiotics (150 thousand tablets)	Screening	1	41	0.184	0.146
		Compressing	2	(personal) 213 (area) 208	0.085 0.270	ND ND
	Enzymes (150 thousand tablets) (900 thousand tablets)	Input of raw materials	1	72	0.042	-
		Mixing, Assembling	1	71	0.104	-
		Coating	1	194	0.109	-
		Input of raw materials	1	169	1.213	-
		Mixing, Assembling	1	195	0.274	-
Packing	Packing	7		254	0.046	
				(personal) 243	0.095	
				256	0.039	
				322	0.021	ND
	(area) 350	0.021				
	347	0.017				
	343	0.010				

총분진 대비 약제 분말 함량이 85% 이상으로 높으며, 생산과정에서 앰플이 깨지는 경우 약제 분말의 노출이 많을 수 있기 때문일 것으로 판단된다. 따라서 이러한 공정에서 근무하는 근로자는 현재 사용하는 방진마스크 대신 별도의 정화통을 가진 반면식 이상의 방진마스크 또는 공기

공급식 에어라인 마스크를 사용하여야 한다.

직업성 천식은 그 원인물질의 분자량에 따라서 고분자 물질과 저분자 물질로 나눌 수 있는데 항생제는 저분자 물질에 속하며, 효소제는 고분자 물질에 속한다. 고분자 물질의 경우는 일반적으로 IgE 매개기전에 의하므로 유

Table 2. Clinical and occupational findings of pharmaceutical workers

	Normal	Possible**	Total	p-value
Number	17	15	32	
Sex (M/F)	4/13	2/13	6/26	NS
Age (y): mean (±SD)	32.06 (±6.23)	29.80 (±7.61)	30.97 (±6.91)	NS
Work duration (y): mean (±SD)	4.13 (±3.87)	6.13 (±2.42)	5.10 (±3.35)	NS
Non-smoker/Smoker	13/4	14/1	27/5	NS
Work-related symptoms				
Negative	17	4	21 (65.6%)	
Positive	0	11	11 (34.4%)	
Respiratory	0	7	7 (21.9%)	
Rhinitic	0	8	8 (25.0%)	
General	0	7	7 (21.9%)	
Skin prick test				
Negative	16	6	22 (68.8%)	
Positive	1	9	10 (31.2%)	
1+	1	4	5 (15.6%)	
2+	0	2	2 (6.3%)	
3+	0	2	2 (6.3%)	
4+	0	1	1 (3.1%)	
Total IgE (IU/ml): median (range)				
Normal	15	11	26	NS
Increased*	2	4	6	
PFT				
Not performed	6	1	7 (21.9%)	
Normal	11	12	23 (71.9%)	NS
Abnormal (restrictive)	0	2	2 (6.3%)	
Work site				
Team 1	3	7	10 (31.3%)	
Team 2	8	6	14 (43.8%)	0.032
Packing	6	2	8 (25.0%)	

* Normal range of total IgE: 1.31 - 165.3 IU/ml.

** The workers with work-related symptoms or positive skin prick test, except one who had no work-related symptoms and whose result of skin prick test by biodiastase was 1+.

Table 3. Result of bronchial provocation test (BPT)

	Non-specific BPT	Specific BPT*
No. tested	13	9
No. positive (%)	8 (61.5)	5 (55.6)

* One worker with positive non-specific BPT was excluded due to pregnancy, and two workers with negative non-specific BPT were included due to positive skin prick test and clinical symptoms.

발시험에서 조기 천식 반응을 초래하는 반면, 저분자 물질의 경우는 IgE 매개성 반응 뿐만 아니라 IgG 매개성 반응과 세포 매개 기전이 복합적으로 작용하는 것으로 생각된다. 따라서 유발시험에서 조기 천식 반응뿐 아니라, 이종 천식 반응이나 비정형적 천식 반응도 나타난다 (Montanaro & Bardana, 2002). 즉 직업성 천식의 기전은 원인물질에 따라 다르며 다른 알레르기과 달리 면역학적 기전뿐 아니라 비면역학적 기전인 약리학적 기전, 기도의 염증 반응, 반사 기전 등의 결과로 생기지만 아직까지 정확한 기전이 다 규명된 상태는 아니다 (Middleton & Reed, 1993). 본 연구에서 직업성 천식으로 확진된 근로자들을 보면 효소제에 대해 조기, 후기 및 이종 반응 등 다양한 반응을 보였고, 항생제에 대해서도 조기 반응과 후기 반응을 보였다. 즉, 약제 분말에 의한 직업성 천식은 병리 기전에 있어서 다양한 기전이 작용하는 것임을 알 수 있다.

요 약

목적: 제약회사에서 직업성 천식의 유병 규모를 파악하고 작업공정에 대한 작업환경 측정을 통해 제약회사의 약제 분말에 대한 노출수준을 평가하고자 하였다.

방법: 제약회사에서 약제 분말에 노출되는 근로자를 대상으로 천식을 선별하기 위하여 설문조사 및 진찰, 혈액 검사, 폐기능 검사 그리고 피부단자시험을 실시하였고, 각 부서별 공정에 따라서 총분진과 항생제 또는 효소제 분말에 대한 작업환경 측정을 실시하였다. 직업성 천식이 의심되는 근로자에 대하여 기관지과민성에 대한 검사(메타콜린을 이용한 비특이 기관지유발시험)와 약제 분말 기관지유발시험을 실시하여 확진하였다.

결과: 설문조사 및 진찰에서 작업 관련 천식 증상이 있는 근로자는 11명(34.4%)이었고, 약제 분말을 이용한 피부단자시험에서 1+ 이상 반응을 보인 근로자는 10명(31.2%)이었다. 비특이 기관지유발시험 결과 8명(25.0%)이 양성(PC20 ≤16 mg/ml)이었다. 약제 분말 기관지유발시험을 통해 직업성 천식으로 확진된 근로자는 5명(15.6%)이었다. 작업환경 측정에서 원료를 충전하거나 투입하는 작업 그리고 정립작업에서 약제 분말에 대한 노출이 많았다.

결론: 제약회사에서 직업성 천식은 주로 제조과정 중 약제 분말에 노출된 근로자에서 발생하며, 증상 및 직업성 천식의 유병률이 높았다. 따라서 원료를 충전 또는 투입하는 작업과 정립작업 등 제조과정에서 약제 분말 노출을 줄이기 위한 세심한 주의가 필요하며, 약제 분말을 취

Table 4. Characteristics of the five workers with definite occupational asthma

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Sex	F	F	F	F	F
Age (y)	26	26	27	25	24
Work duration (y)	7	8	8	6	4
Smoking	-	-	-	-	-
Atopy	-	-	-	-	-
Work-related symptoms					
Respiratory	+	+	+	-	-
Rhinitic	+	+	-	-	+
General	+	+	-	-	-
Skin prick test					
Cephalosporin type	1+	-	-	1+	1+
Penicillin type	-	-	1+	-	2+
Enzyme	1+	-	-	1+	-
Total IgE (IU/ml)*	210.78	22.56	550.68	309.87	129.98
Non-specific BPT	-	+	+	+	+
Specific BPT	Late (Chloramphenicol)	Early (Chloramphenicol)	Dual (Serratia-peptidase)	Late (Serratia-peptidase)	Early (Serratia-peptidase)
Work site	Team 1	Team 1	Team 2	Team 1	Team 1

* Normal range of total IgE: 1.31-165.3 IU/ml

급하는 근로자에 대해서는 천식 증상 조사뿐 아니라 정기적으로 피부단자시험, 비특이 기관지유발시험 등을 실시하여야 할 것이다.

참고문헌

- American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999;1-4.
- Becklake MR, Malo JL, Chan-Yeung M. Epidemiological approaches in occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999; 27-65.
- Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:686-703.
- Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333:107-12.
- Cho YJ, Kim MK, Kim YY. A case of occupational asthma due to biodiastase. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1989;9:181-5.(Korean)
- Choi DC, Cho SH, Min KU, Kim YY. Occupational asthma induced by powder of amoxicillin. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1992;12:222-7.(Korean)
- Hong CS. Status of occupational asthma in Korea. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2001; 21:753-64.(Korean)
- Malo JL, Cartier A. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax* 1988;43:371-7.
- Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51:435-40.
- Middleton E Jr., Reed CE. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. Mosby Inc. Philadelphia. 1993. pp 1369-94.
- Montanaro A, Bardana EJ Jr. The mechanisms, causes, and treatment of anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:2-11.
- Oh JH, Park SW, Lee GT, Kim KU, Jeoung SW, Uh ST, Kim YH, Park CS. A case of occupational asthma induced by 7-aminoccephalosporanic acid (7-ACA). *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1997;17:586-91.(Korean)
- Paek DM, Choi JK, Choi BS, Chung KC. Normal predictive values of FVC and FEV1 for healthy Korean male workers. *Korean J Occup Environ Med* 1994;6:175-86.(Korean)
- Paek DM. Epidemiologic investigation guideline for occupational asthma. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1997;17:487-95.(Korean)
- Quanjer PH. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:66-92.
- Suh YJ, Lee YM, Chung JH, Song HJ, Jung JW, Lee EH, Suh CH, Nahm DH, Park HS. Occupational asthma and IgE sensitization induced by inhalation of ceftoram pivoxil powder. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:614-9.(Korean)