

면역독성학적 분석에 의한 축산업 종사자들의 건강 유해성 평가

김형아¹ · 이경숙² · 김경란² · 김광호³ · 허용³

¹가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실, ²농업과학기술원 농촌자원개발연구소,

³대구가톨릭대학교 자연대학 산업보건학과

Immunologic Alteration Demonstrated at the Economic Animal Husbandry Workers

Hyoung Ah Kim¹, Kyung Sook Lee², Kyung Ran Kim², Kwang Ho Kim³ and Yong Heo³

¹The Catholic University of Korea, College of Medicine, Dept. Preventive Medicine, Seoul 137-701

²National Institute of Rural Sciences and Technology, Rural Resources Development Institute, Suwon 441-100

³Catholic University of Daegu, College of Natural Sciences, Dept. Occupational Health, Kyongsan si 712-702, Korea

Received February 22, 2005; Accepted May 31, 2005

ABSTRACT. Economic animal husbandry workers exposed to organic dust can be suffered from immunologic disorders. Our study was to determine immunological parameters related with occurrence of respiratory allergic diseases to animal husbandry workers in Korea for the first time. Peripheral blood were obtained from twenty-five pig barn workers, forty-nine chicken farming workers and fifty-one non-agricultural control workers. Significantly upregulated plasma IgE level was observed with pig-barn workers than that of chicken farming workers or healthy community control subjects. Furthermore, level of histamine, a hallmark of allergy induction, was upregulated in the pig and chicken farming workers in comparison with that of the control subjects. Downregulation of IFN γ and TNF α production from T cells was apparent in the animal husbandry workers compared with the control subjects. Meanwhile, T cells collected from the pig barn workers demonstrated significantly higher production of IL-4 and IL-10 than the other groups. There were also alterations in IgG subclass distribution. In conclusion, immunological modulation probably leading to occupational allergic diseases can be occurred in the economic animal husbandry workers and the pig barn workers could be the most risky group to the work-related allergic disease.

Keywords: Animal husbandry, Allergic responses, IgE, Histamine, T lymphocyte.

서 론

농작업과 관련한 호흡기계 질환, 특히 호흡기계 알레르기(천식) 발생에 대해서는 1990년대 초부터 미국과 유럽의 국가들에서 그 문제의 심각성을 인지하고 농작업별 호

흡기 알레르기 유발 항원 동정을 위주로 한 연구가 활발히 진행되고 있다(Kajalainen *et al.*, 2002; Kullman *et al.*, 1998; Nieuwenhuijsen *et al.*, 1998). 특히 우사나 돈사 등의 축사 내에서 발생하는 유기분진(organic dusts)을 대상으로 한 연구결과에 의하면 이 유기분진 내에는 물리적인 입자로서 미세분진과 곰팡이 아포나 세균과 같은 미생물, 그리고 소나 돼지 등의 분비물의 포말입자 등이 주로 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다(Kullman *et al.*, 1998; Malmberg and Larsson, 1993; Olenchock *et al.*, 1990; Wenger, 1999). 이러한 구성 성분중 그람 음성 세균의 세포막에서 유래하는 lipopolysaccharide, 일명 내독소(endotoxin)에 의한 폐기관지 염증을 동반한 폐기능 장애와 미세분진에 의한 호흡기 알레르기 악화에

Correspondence to : Yong Heo, Dept. Occupational Health, College of Natural Sciences, Catholic University of Daegu, 330 Kumrak 1 ri, Hayang eup, Kyongsan si, Kyongbuk, 712-702, Korea
E-mail : yheo@cu.ac.kr

List of abbreviations: PMA, phorbol 12-myristate 13-acetate; IL-4, interleukin-4; IFN γ , interferon gamma; TNF α , tumor necrosis factor alpha; ELISA, sandwich enzyme-linked immunosorbent assay; FBS, fetal bovine serum; BSA, bovine serum albumin; CRP, C-reactive protein

대해서는 최근 그 배경 기전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(Lefort *et al.*, 1998; Liu, 2002; Regal, 1997; Ulevitch and Tobias, 1995). 호흡기 질환 중 비염, 기관지염, 기관지수축증을 동반하면서 만성적인 호흡기계 장애를 유발하는 알레르기성 호흡기 질환은 실내 및 대기 오염원이 본 질환의 발생, 유병, 및 중증도에 영향을 미치는 중요한 기여 변수로 대두되면서 그로 인한 인체 건강저해가 점차 중요한 문제로 부각되고 있다(Bunger *et al.*, 2000; Heo *et al.*, 2001; Leaderer *et al.*, 1999; Nel *et al.*, 1998). 천식은 면역학적 과민반응에 의해 호흡기계 이상을 가져오는 질환으로 1990년대 후반까지만 해도 알레르기 항원 특이 IgE가 매개하는 것으로 알려져 있었다. 즉, IgE가 호산구나 비만세포에 있는 IgE 수용체에 결합함으로써 이들 면역세포를 활성화 시키고 이들 세포로부터 히스타민이나 leukotriene 같은 호흡기계 과민 반응 유도 물질이 분비됨으로써 여러 가지 임상증상이 속발되는 것으로 알려져 있었다(Willis-Karp, 1999; Vogel, 1997). 그러나 최근에는 IgE나 IgE를 생성하는 B 임파구가 없는 경우에도 호흡기 알레르기 증상이 유발되는 것을 실험동물 연구를 통해 확인함으로써 면역학적인 배경기전에 대한 연구는 T 임파구 중 type-2 helper T cell의 역할에 초점을 모으는 경향을 보이고 있다(Korsgren *et al.*, 1997; Mehlhop *et al.*, 1997; Ono, 2000; Willis-Karp, 1998).

이처럼 알레르기성 호흡기 질환이 국제적으로 주요 건강 문제로 제기되면서 이에 대한 원인구명 및 예방책 강구에 대한 노력이 진행되고 있지만 우리나라의 경우 환경이나 직업성 유해인자와 본 질환 발생의 상관성에 대한 연구는 미미한 상황이다(허 등, 2002). 특히 농·축산업 종사자의 작업환경에서 유해인자 노출에 기인한 직업적 호흡기 질환발생에 대한 연구는 이제 시작 단계로서 농촌진흥청 농촌자원개발연구소 연구기획에 따라 본 연구자들을 중심으로한 연구진에 의해 수행된 연구가 체계적인 연구의 처음이라 생각된다(이 등, 2003). 그동안은 단지 농부증이라 일컬어지는 farmer's syndrome에 대한 실태조사에서 호흡부전 또는 곤란을 호소하는 농작업자들이 있음이 보고된 정도이다(안옥선, 2000; 임 등, 1998).

이에 본 연구는 양계, 양돈업에 종사하는 축산인들의 작업환경에서 노출되는 여러가지 유해인자에 의한 다양한 건강장애를 평가하는 일환으로 말초혈액을 이용해 개괄적인 면역기능을 분석하여 비노출 대조군과 비교·평가하였다. 성, 연령, 흡연력 등 인구학적 변수와 호흡기계 질환 자각증상을 설문조사하였고 폐기능검사, 흉부 X선 촬영검사를 포함한 임상검진을 종합적으로 실시하였으며 축사 내 내독소, 유해가스, 분진 등 화학적/생물학적 유해인자

를 정량평가하였는데 본 연구에서는 호흡기계질환 특히 호흡기계 알레르기 유병에 있어서 배경이 되는 기본적인 면역학적 성상을 분석하여 일차적으로 보고하고자 한다. 이는 유해인자노출에 의한 면역체계의 이상여부를 판정함으로써 이들 축산인들에 있어서 현재 진행되고 있는 또는 추후 발생할 수 있는 만성적 건강장애에 대한 개연성을 추론할 수 있는 계기로 삼고자 함이다.

재료 및 방법

연구대상

농촌진흥청 농촌자원개발연구소의 협조로 경기도 이천 및 연천 지역에서 25명의 양돈업 종사자, 경기도 연천, 이천, 남양주 지역에서 49명의 양계업 종사자, 동 지역에 거주하면서 축산업에 종사하지 않는 대조군을 51명 모집하였다. 특히 양계업은 산란계가 아닌 육계 생산을 목적으로 하는 곳에 한정하였다. 해당 축산인들에게 연구목적 을 설명하고 채혈동의(informed consent)를 받은 뒤 약 6 ml 정도의 말초혈액을 채혈하였다. 조사대상자들의 평균 연령에 있어서 양돈업 종사자들은 44.6(\pm 11.4)세, 양계업 종사자들은 43.6(\pm 9.8)세로 대조군의 46.6(\pm 8.8)세와 비교하여 유의한 차이가 없었다. 그러나 조사대상자들의 성별 분포에 있어서 남성비율을 보면 양돈업의 경우 92%로 양계업 61%에 비해 유의하게(chi-square=6.3, $p=0.012$) 높았으나 대조군의 84%와는 유의한 차이를 보이지 않았다.

채혈 및 말초혈액학적 분석

연구대상자들에게서 약 6 ml의 말초혈액을 EDTA-vacutainer tube에 채혈하고 이 중 1 ml을 이용해 Coulter counter(Ac.Tdiff; Beckmancoulter, Fullerton, CA, USA)에 의해 말초혈액성상을 분석하였다. 주요 분석항목으로는 총 백혈구수, 적혈구수, 임파구수, 단핵구(monocyte) 수, 과립구 수, 상기 면역세포 구성비(%), 헤마토크리트(%), 헤모글로빈 농도(g/dl) 등 이었다. 또한 2 ml의 혈액은 2400 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장(plasma)을 분리하고 분리된 혈장은 사용 전까지는 -80°C 냉동 보관 하였다.

임파구 분리 및 활성화 배양

최종적으로 남은 약 3 ml의 혈액에서 Ficoll-paque density gradient centrifugation(Amersham Pharmacia Biotech, Upsala, Sweden) 방법에 의해 임파구를 분리하였다. 분리된 임파구는 DPBS(BioWhittaker, Walkersville, Maryland, USA)로 3회 세척한 후 complete RPMI 세포

배양액(1 mM nonessential amino acids, 1 mM sodium pyruvate, 1% sodium bicarbonate, 2 mM glutamine, 50 μ M 2-mercaptoethanol, 10% heat-inactivated fetal bovine serum, 1% penicillin-streptomycin-fungizone mixture 첨가)을 사용하여 24 well plate에 well 당 1×10^6 cells을 넣고 활성화 배양을 하였다. T 임파구 활성화 물질로는 PMA(phorbol 12-myristate 13-acetate; 5 ng/ 1×10^6 cells; Sigma, Saint Louis, Missouri, USA)와 ionomycin(500 ng/ 1×10^6 cells; Sigma)을 혼합하여 사용하였다. cytokine을 측정하기 위한 세포배양액은 배양 후 72시간에 얻어졌다(Kim *et al.*, 2003).

ELISA 방법에 의한 cytokine 정량

세포배양액에 생성된 interleukin-4(IL-4), interferon gamma(IFN γ), tumor necrosis factor alpha(TNF α), IL-10을 정량하기 위해 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 방법을 사용하였다. 간단하게 방법을 기술하면 먼저 Immulon IV plate(Dynatech, Chantilly, VA, USA)에 각 cytokine에 대한 capture antibody(2 μ g/ml) 100 μ l/well을 넣고 4°C에서 overnight 정치시켰다. 다음날 automatic washer(Biotek ELx 50, Biotek Instruments, Burlington, VT, USA)로 3회 세척한 뒤, 단백질의 비특이적 부착을 억제하기 위해 10% FBS(fetal bovine serum)-PBS를(200 μ l/well) 넣고 2시간 실온에서 정치시켰다. 정치후 다시 3회 세척하고 세포배양액과 각 cytokine standard를 넣은 뒤 4°C에서 overnight 정치시켰다. 다음날 7회 세척하고 detection antibody(1 μ g/ml) 100 μ l/well을 넣고 실온에서 2시간 정치시킨 다음, 다시 7회 세척 후 avidin-peroxidase(2.5 μ g/ml) 100 μ l/well을 넣고 1시간 실온에서 정치시켰다. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid; Sigma)를 사용하여 발색 후 흡광도를 405 nm에서 ELISA reader(Biotek EL800, Biotek Instruments)로 측정하였다. cytokine별 사용된 antibody pair(capture vs detection; BD PharMingen)는 다음과 같다: IL-4(8D4-8/MP4-25D2), IL-10(JES3-19F1/JES3-12G8), IFN γ (NIB42/4S.B3), TNF α (MAb1/MAb11). 각 cytokine 별 정량한계는 다음과 같다: IL-4 (15 pg/ml), IL-10(JES3-19F1/(15 pg/ml), IFN γ (100 pg/ml), TNF α (60 pg/ml).

ELISA 방법에 의한 immunoglobulin 정량

혈장내 존재하는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4의 수준을 정량하기 위해 isotype-specific ELISA 방법을 사용하였다. 간단하게 방법을 기술하면 먼저 Immulon II plate에 각 IgG subclass 항체에 대한 capture antibody(2 μ g/

ml; BD PharMingen) 100 μ l/well을 넣고 4°C에서 overnight 정치시켰다. 다음날 3회 세척한 뒤 단백질의 비특이적 부착을 억제하기 위해 1% BSA(bovine serum albumin)-PBS를 (200 μ l/well) 넣고 2시간 실온에서 정치시켰다. 정치후 다시 3회 세척하고 1% BSA-PBS로 희석한 혈장(IgG1, 1/10000; IgG2, 1/50000; IgG3, 1/5000; IgG4, 1/25000)과 각 IgG isotype standard를 넣은 뒤 4°C에서 overnight 정치시켰다. 다음날 7회 세척하고 biotin-mouse anti-human IgG(1 μ g/ml; BD PharMingen) 100 μ l/well을 넣고 실온에서 2시간 정치시킨 다음 다시 7회 세척 후 avidin-peroxidase(2.5 μ g/ml) 100 μ l/well을 넣고 1시간 실온에서 정치시켰다. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)를 사용하여 발색 후 흡광도를 405 nm에서 ELISA reader로 측정하였다. 각 isotype 별 정량한계는 다음과 같다: IgG1(5 ng/ml), IgG2, IgG3(15 ng/ml), IgG4(1.5 ng/ml). 아울러 IgG subclass 정량에 대한 정도관리는 WHO reference serum(National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, UK)과 Human IgG subclass profile ELISA kit(Zymed Laboratories, South San Francisco, USA)를 이용하여 실시하였다. 혈장내 total IgE는 IBL kit(IBM, Hamburg, Germany)를 사용하여 450 nm에서 정량하였다.

혈장내 존재하는 히스타민 정량

히스타민 정량을 위해서는 IBL histamine ELISA kit를 사용하였는데, 방법을 요약하면 다음과 같다. 우선 20 μ l의 실험혈장 및 표준 혈장, positive control 혈장에 20 μ l의 indicator buffer를 넣고 혼합한 다음, 4 μ l의 acylation reagent를 넣고 다시 혼합을 한 뒤 실온에서 30분간 정치시킨다. 이후 150 μ l의 diluted assay buffer를 넣고 혼합한 뒤, 이 혼합액 50 μ l를 goat anti-rabbit antiserum against histamine 항체가 부착된 96 well plate에 넣는다. 곧바로 peroxidase-conjugated histamine 50 μ l를 부가하고 최종적으로 rabbit antiserum against histamine 을 50 μ l 첨가한 다음 orbital shaker에서 3시간 혼합한다. 이후 plate를 세척하고 TMB(tetramethylbenzidine) 발색단을 첨가한 후 20분이 지난 다음 450 nm(reference wave length 610 nm)에서 ELISA reader를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

통계처리

측산인과 대조군간 각 측정치의 유의한 차이는 SigmaPlot 통계프로그램(SPSS, Chicago, USA)을 이용하여 검토하였다. 일차적으로 자료의 정규분포 여부를 검증한 뒤 single factor ANOVA와 Dunnett's *t*-test 혹은 Kruskal-Wallis

ANOVA와 Dunn's test로 유의성을 검정하였다. 필요에 따라 Student's *t*-test 또는 Mann-Whitney test로 추가 유의성 검정을 시행하였고 *p* value가 0.05 이하일 때를 유의한 차이로 판정하였다. 결과에 제시된 각 그림에서 *는 $p < 0.05$ 수준에서 통계적으로 유의한 차이가 있음을 나타낸다.

결 과

축산업 종사자들의 혈장내 IgE 및 히스타민 수준 분석

일차적으로 말초혈액내 존재하는 각 종 면역세포들의 구성을 분석·비교하였다. 백혈구에 속하는 임파구, 단핵구, 과립구의 구성비에 있어서 축산업에 종사하고 있는 농업인들과 대조군 사이에 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 다음으로 천식과 같은 알레르기 질환 발생시 증가하는 대표적인 면역학적 지표치로서 보고되고 있는 혈장내 히스타민 및 IgE 수준을 분석하였다. 축산업종 중 양돈업을 하는 축산인들의 혈장내 IgE의 수준이(1158 ± 329 ng/ml) 양계업 축산인(565 ± 188 ng/ml)이나 대조군(505 ± 121 ng/ml)에 비해 유의하게 높았다(Fig. 1A). 알레르기성 과민반응 발현시 단기간내 증가하는 히스타민 수준 역시 양돈업 축산인들이(1.35 ± 0.25 ng/ml) 양계업 축산인(1.17 ± 0.15 ng/ml)과 비축산 대조군(0.76 ± 0.12 ng/ml)에 비해 높았으며 특히 비축산 대조군에 비해서는 통계적으로도 유의한 차이를 보였다(Fig. 1B).

축산업 종사자들의 T 임파구 cytokine 생성 능력 분석

조사 대상자들의 말초혈액에서 분리한 임파구를 T 임파구 특이 활성화 물질인 PMA와 ionomycin 혼합액을 사용하여 활성화하여 type-1 cytokine과 type-2 cytokine의 생성 능력을 평가하였다. IL-4와 IL-10은 type-2 helper T cell에서 분비되는 대표적인 type-2 cytokine으로, IFN γ 및 TNF α 은 type-1 helper T cell에서 생성되는 대표적인 type-1 cytokine으로 선정하여 정량분석하였다. 천식, 아토피성 피부염, 아나필락시스 등 immediate hypersensitivity 발현 기전에 있어서 type-2 helper T cell의 핵심적인 역할은 지속적으로 보고되고 있다(Heo *et al.*, 2001; Willis-Karp, 1999). IL-4의 경우 양돈업 종사자들에 있어서 260 ± 31 pg/ml로 양계업 종사자(61 ± 13 pg/ml) 및 대조군(72 ± 30 pg/ml)에 비해 유의하게 높은 생성을 보였다(Fig. 2A). IL-10 생성 역시 IL-4와 유사한 경향을 보여 양돈업 종사자들에 있어서 상대적으로 향진된 생성을 보였다(Fig. 2B). 반면, type-1 cytokine인 IFN γ 및 TNF α 는 양계업 축산인 및 대조군에 비해 양돈업종사자들에 있어서 유의하지는 않지만 낮은 생성을 보였다(IFN γ : 양돈업, 17448 ± 1722 ; 양계업, 20732 ± 3106 ; 대조군, 23682 ± 6230 pg/ml, TNF α : 양돈업, 10162 ± 733 ; 양계업, 11448 ± 1446 ; 대조군, 123302 ± 1800 pg/ml).

혈장내 IgG subclass 분포 분석

특정 질환과 관련되어 IgG subclass 증감에 대해서는 아

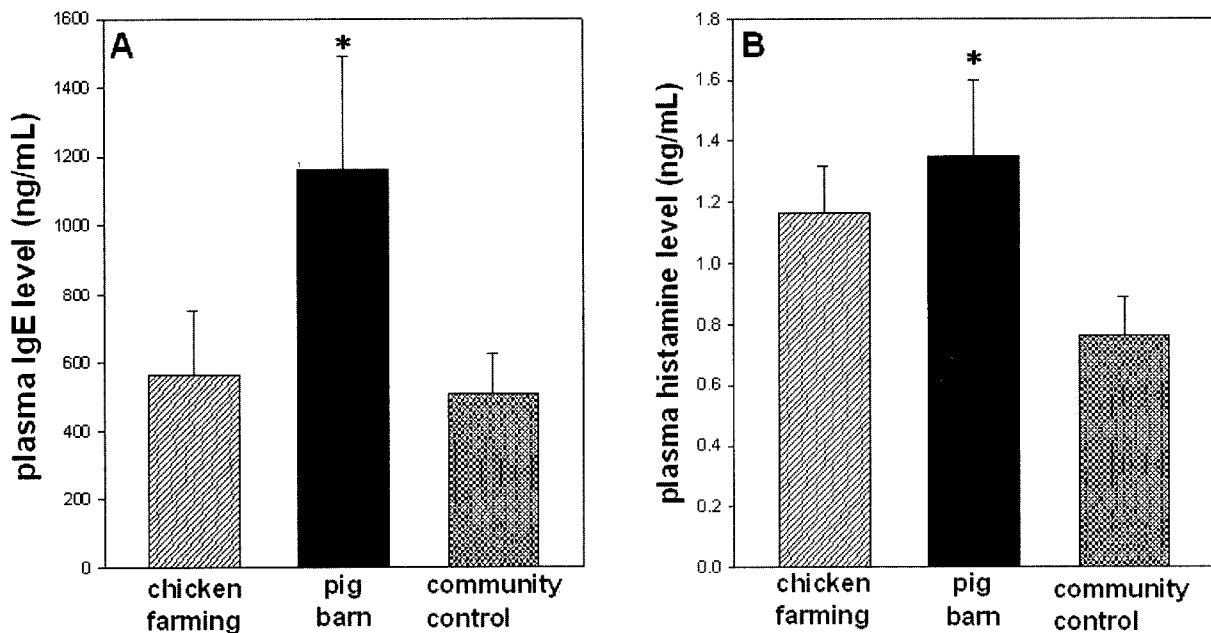


Fig. 1. Significantly upregulated plasma IgE and histamine level in the pig barn workers than that of the chicken farming workers or the healthy community subjects.

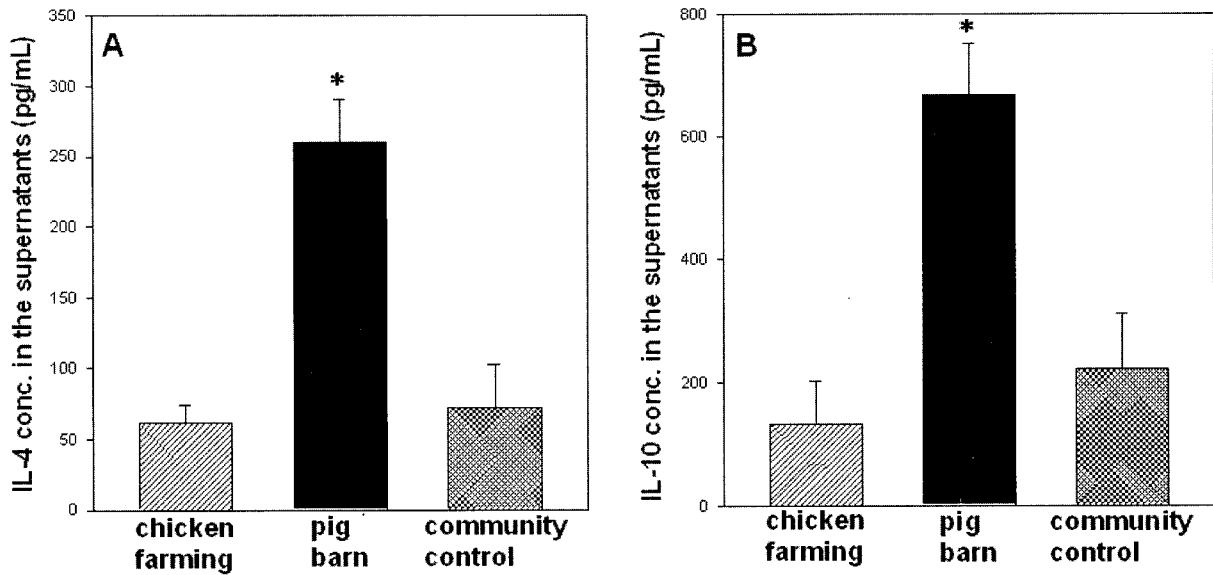


Fig. 2. T cells collected from the pig barn workers demonstrated significantly higher production of IL-4 and IL-10 after 72 hour polyclonal stimulation *in vitro* than the other groups.

직까지 확립되어 있는 경우가 드물다. 그러나 IgG4의 경우 알레르기 유도과 관련되어 있다는 보고가 있는가 하면 오히려 IgE에 의한 알레르기 발생을 제어한다는 역할도 보고되어 있고, 또한 IgG1이나 IgG3가 모두 호산구의 탈과립화를 유도하여 알레르기 발생을 매개한다는 점도 보고된 바 있다 (Boluda *et al.*, 1997; Custovic and Woodcock, 2001; Kaneko *et al.*, 1995). 이에 축산 농작업과 관련한 호흡기계 질환과 특정 IgG subclass 변동의 상관성을 예측하고자 대상자들의 혈장내 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 수준을 정량하였다. 분석 결과, IgG1, IgG2의 수준은 양계(IgG1, 17.1 ± 4.4;

IgG2, 7.3 ± 0.8 mg/ml) 및 양돈(IgG1, 15.1 ± 3.4; IgG2, 6.7 ± 0.7 mg/ml) 축산인들 모두에게 있어서 대조군(IgG1, 7.8 ± 1.4; IgG2, 4.7 ± 0.7 mg/ml)에 비해 유의하게 높았다(Fig. 3A). 한편 IgG3는 군간 유사하였으며, IgG4는 오히려 대조군에 비해서 축산인들의 수준이 낮았으며 특히 양계업 종사자들의 수준은 대조군에 비해 유의하게 낮았다(Fig. 3B).

고 찰

양계, 양돈업에 종사하는 축산인들의 면역학적 기능 이

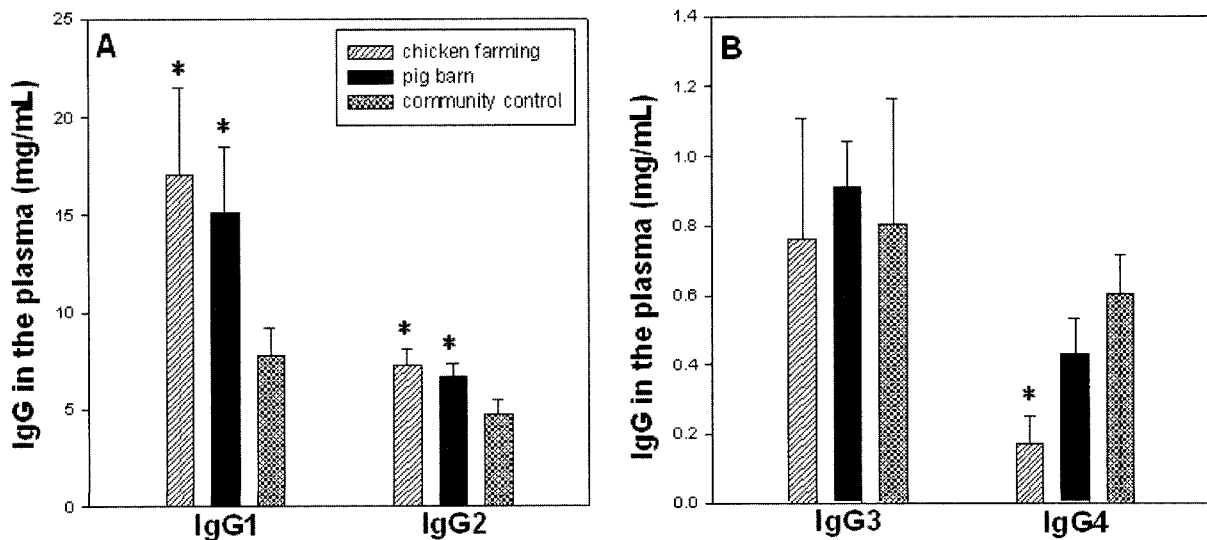


Fig. 3. Altered distribution of IgG subclass among the animal husbandry workers and the control subjects.

상여부를 분석한 결과 양돈업에 종사하는 사람들에 있어서 혈장 IgE 수준, 히스타민 농도, IL-4 및 IL-10 생성 능력 등이 대조군 및 양계업 종사자들에 비해 유의하게 항진되어 있었다(Fig. 1 & Fig. 2). 이는 양돈업 종사자들의 면역체계가 타 조사대상자들에 비해 type-2 helper T cell의 기능이 type-1 helper T cell의 기능에 대해 상대적으로 우세함을 반영하는 결과로 생각된다. 축사에서 분뇨, 털, 사료, 미생물, 진드기 등이 함유된 유기분진 뿐만 아니라 암모니아, 이산화탄소, 황화수소, 기타 살충제와 같은 화학적 유해인자에 노출될 수 있다(ILO, 2000). 특히 축사내 유기분진 노출은 종사자들의 폐 기능 약화를 동반한 천식, 만성기관지염 등 호흡기계 과민반응, 일명 농부폐증(farmer's lung)을 초래하는 것으로 보고되고 있다(Karjalainen *et al.*, 2002; Kronqvist *et al.*, 1999; Radon *et al.*, 2000). 한편 유기분진에는 천식, 아토피성염증 등을 진행시키는 면역증강제 역할을 하는 것으로 알려진 그람음성세균의 세포막 성분인 내독소가 함유되어 있어 그 유해성이 더해지고 있다(유 등, 2003; Liu, 2002). 본 연구의 대상이 된 양돈장들에서 채취된 분진시료에서도 총분진(total dust) 중에는 평균 5745 EU/m³, 폐포까지 유입될 수 있는 호흡성분진(respirable dust) 중에는 평균 905 EU/m³의 내독소가 측정되었다(유 등, 2003). 비록 본 논문에서는 축산인들의 면역기능 변화를 폐기능 검사 및 호흡기 알레르기 관련 증상 조사 결과와 연계한 직접적인 분석결과는 제시하지 못하였지만, 양돈업에 종사하는 작업자들이 유기분진에 만성적으로 직업적으로 노출됨으로써 가역적 혹은 비가역적인 폐기능 장애 혹은 알레르기성 호흡기계 질환이 동반될 수 있음을 예측할 수 있게 한다.

축산업 특히 양돈업에 종사하는 작업자들에게서 전형적으로 나타난 T 및 B 임파구 기능 관련 type-2 response의 우세는 기존의 연구 보고들을 통해 해당 기전을 설명할 수 있겠다. 즉, type-2 helper T cell로부터 IL-4의 생성이 증가하여 B임파구에서 IgE의 isotype switching 유도가 촉진되었고, IgE 수준 증가는 비만세포를 위주한 과립구들의 IgE 수용체 결합 증가로 이어지고 그 결과 히스타민 분비가 항진되면서 알레르기 증상 발현의 빈도수 혹은 위중도가 높아질 것이다(허 등, 2002; Willis-Karp, 1999). 한편, 같은 축산업일지라도 대상 동물이 돼지나 닭이냐에 따라 면역기능의 변화에 차이가 있었다. 특히 양계업 종사자들에게서는 양돈업 종사자들에게서 나타난 전형적인 type-2 response를 관찰할 수 없었다(Fig. 1 & Fig. 2). 이러한 차이에 영향을 미칠 수 있는 변수로는 일차적으로 대상자들의 연령, 성별, 체혈계절 등 역학적 특성을 들 수 있겠는데, 본 연구의 대상이 된 양계업, 양돈

업 및 대조군 대상자들의 위에서 언급한 변수들에 대한 구성에 있어서 연령, 체혈계절(4월과 9월말에서 10월 초)은 구간 유의하게 다르지 않았다(자료 미제시). 한편, 양돈 작업장 종사자들 중에서 남성의 비율이 양계업 종사자들 중에서 남성비율에 비해 유의하게 높아 성별 구성의 차이가 상대적 type-2 response 우세에 영향을 미치는 것처럼 생각될 수 있다. 그러나 이 가능성은 양돈 작업장 종사자들 중에서 남성의 비율이 대조군의 남성비율과 유의하게 다르지 않았다는 점을 감안하면 단순히 성별 구성의 차이가 대조군 및 양계업 종사자들에 비해 양돈업종사자들에게서 유의하게 나타났던 type-2 response의 우세를 설명하기는 어렵다고 생각된다. 다음으로는 유기분진 등 유해인자 노출에 대한 변수들로서 해당 직종 종사기간, 하루 작업중 사육공간 체류 시간 등에 있어서 양돈장과 양계장 작업자들 간 차이가 있을 수 있다. 실제 유럽에서 연구한 결과에 따르면 호흡성분진의 경우 양계장이 평균 0.45 mg/m³으로 0.23 mg/m³인 양돈장에 비해 높게 발생되었다(Takai *et al.*, 1998). 이는 양돈장 돼지에 비해 양계장 닭들은 날개짓 등으로 공기중에 먼지를 일으킬 확률이 높기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 양계장에 비해 상대적으로 분진 발생 수준이 낮을 것으로 추론되는 양돈장에서 일하는 사람들에게서 오히려 전형적인 알레르기 과민반응 관련 면역기능 이상이 관찰되었다. 이는 현재로서는 검증하기 어렵지만 양돈장 작업자들이 양계장 작업자들에 비해 면역기능 이상을 가져올 정도의 작업력(예를 들면 하루 중 축사내 작업시간이나 해당 축산업 종사 년수 등) 특성을 갖고 있었던 것으로 생각해 한다. 본 가설을 검증하기 위해서는 양계장 역시 분진 및 내독소 등 환경 측정과 아울러 양계/양돈업 종사자들에 대한 폐기능 검사 등 관련 임상 검사, 그리고 보다 구체적인 작업력 등 역학조사 결과와 병행되어 분석되어야 할 것이다. 한편, 축산업에 종사하는 농업인들의 IgG subclass 수준의 변화를 분석한 바에 따르면(Fig. 3), 양계업에 종사하는 사람들에 있어서도 B 임파구 관련 면역기능의 변화가 있음을 예측케 한다. IgE가 매개하는 type-1 immediate hypersensitivity 발현을 억제할 수 있는 역할이 보고된 IgG4의 수준이 양계업 작업자들에 있어서 유의하게 낮고, 호산구의 탈과립화를 유도하여 알레르기 발생을 촉진할 수 있다고 보고된 IgG1(Boluda *et al.*, 1997; Custovic and Woodcock, 2001; Kaneko *et al.*, 1995)의 수준이 양계업 작업자들에게서 대조군에 비해 유의하게 높았던 점은 양계장 작업자들 역시 기전은 분명하지 않지만 알레르기성 질환 이환 가능성이 어느 정도 있음을 제시하는 결과라 생각된다. 그러나 특정 IgG subclass의 알레르기 발생 관련 지표치 설정을 위해서는

추후 보다 체계적이고 집중적인 연구가 필요하리라 본다.

결론적으로 본 연구를 통해 양계업종사자 또는 비축산업 대조군에 비해 양돈업에 종사하는 사람들의 상대적인 type-2 response의 우세를 확인할 수 있었다. 이러한 면역기능의 변화는 임상검사, 역학조사, 작업장 환경측정 결과와 연계하여 체계적인 분석을 함으로써 축산인 특히 양돈업 작업자들의 호흡기계 알레르기질환의 이환 가능성에 대한 배경기전으로 확인될 수 있을 것이다.

참고문헌

- 안옥선 (2000): 농부증 실태 및 관련요인. *농촌생활과학*, **21**, 37-43.
- 유동호, 김형아, 허용, 성재혁, 이한기, 박용규 (2003): 경기 일부 지역 육용 양돈작업장의 분진 및 내독소 농도. *한국산업위생학회지*, **13**, 45-52.
- 이한기, 안옥선, 김경란, 이경숙, 이운근, 김효철, 김경수, 강태선, 유동호, 성재혁, 손혜연, 허용, 권영준, 김은미, 김길중, 국승룡 (2003): 농업인의 직업성질환 관련 위험요인 영향평가 및 종합적 관리시스템 개발. *농촌진흥청 보고서*.
- 임현술, 배근량, 김두희, 전경홍 (1998): 느타리버섯 재배 농민에서 발생하는 호흡기 증상. *한국농촌의학회지*, **23**, 259-268.
- 허용, 김은미, 윤희섭, 성주현, 김형아 (2002): 대도시 공단지역과 농촌인근 소도시에 거주하는 초등학교생들의 면역기능 차이에 대한 연구(I). *한국산업위생학회지*, **12**, 106-114.
- Boluda, L., Fernandez-Caldas, E. and Berrens, L. (1997): The role of IgG in type-1 allergy: an unsolved problem. *J. Invest. Allergy Clin. Immunol.*, **7**, 205-210.
- Bunger, J., Antlauf-Lammers, M., Schulz, T.G., Westphal, G.A., Muller, M., Ruhnau, P. and Hallier, E. (2000): Health complaints and immunological markers of exposure to bioaerosols among biowaste collectors and compost workers. *Occup. Environ. Med.*, **57**, 458-464.
- Custovic, A. and Woodcock, A. (2001): Exposure and sensitization in infants and children. *Curr. Opinions Allergy Clin. Immunol.*, **1**, 133-138.
- Heo, Y., Saxon, A. and Hankinson, O. (2001): Effect of diesel exhaust particles and their components on the allergen-specific IgE and IgG1 response in mice. *Toxicology*, **159**, 143-158.
- ILO (2000): International hazard datasheets on occupation: dairy farmer, poultry farm workers. International Occupational Safety and Health Information Centre, Geneva.
- Kaneko, M., Swanson, M.C., Gleich, G.J. and Kita, H. (1995): Allergen-specific IgG1 and IgG3 through FcγRII induce eosinophil degranulation. *J. Clin. Invest.*, **95**, 2813-2821.
- Kim, H.-A., Kim, E.-M., Park, Y.-C., Yu, J.-Y., Hong, S.-K., Jeon, S.-H., Park, K.-L., Hur, S.-J. and Heo, Y. (2003): Immunotoxicological effects of Agent Orange exposure to the Vietnam War Korean veterans. *Ind. Health*, **41**, 158-166.
- Karjalainen, A., Martikainen, R. and Klaukka, T. (2002): The risk of asthma among Finnish patients with farmer's lung. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **75**, 587-590.
- Korsgren, M., Erjefalt, J.S., Korsgren, O., Sundler, F. and Persson, C.G. (1997): Allergic eosinophil-rich inflammation develops in lungs and airways of B cell-deficient mice. *J. Exp. Med.*, **185**, 885-892.
- Kronqvist, M., Johansson, E., Pershagen, G., Johansson, S.G.O. and van Hage-Hamsten, M. (1999): Increasing prevalence of asthma over 12 years among dairy farmers on Gotland, Sweden: storage mites remain dominant allergens. *Clin. Exp. Allergy*, **29**, 35-41.
- Kullman, G.J., Thorne, P.S., Waldron, P.F., Marx, J.J., Ault, B., Lewis, D.M., Siegel, P.D., Olenchok, S.A. and Merchant, J.A. (1998): Organic dust exposures from work in dairy barns. *Am. Industrial Hygiene Association J.*, **59**, 403-412.
- Leaderer, B.P., Naeher, L., Jankun, T., Balenger, K., Holford, T.R., Toth, C., Sullivan, J., Wolfson, J.M. and Koutrakis, P. (1999): Indoor, outdoor, and regional summer and winter concentrations of PM₁₀, PM_{2.5}, SO₄²⁻, H⁺, NH₄⁺, NO₃⁻, NH₃, and nitrous acid in homes with and without kerosene space heaters. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 223-231.
- Lefort, J., Singer, M., Leduc, D., Renesto, P., Nahori, M.A., Huerre, M., Creminon, C., Chignard, M. and Vargaftig, B.B. (1998): Systemic administration of endotoxin induces bronchopulmonary hyperreactivity dissociated from TNF-α formation and neutrophil sequestration into the murine lungs. *J. Immunol.*, **161**, 474-480.
- Liu, A.H. (2002): Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **109**, 379-392.
- Malmberg, P. and Larsson, K. (1993): Acute exposure to swine dust causes bronchial hyperresponsiveness in healthy subjects. *Eur. Respir. J.*, **6**, 400-404.
- Mehlhof, P.D., van de Rijn, M., Goldberg, A.B., Brewer, J.P., Kurup, V.P., Martin, T.R. and Oettgen, H.C. (1997): Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1344-1349.
- Nel, A.E., Diaz-Sanchez, D., Ng, D., Hiura, T. and Saxon, A. (1998): Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **102**(4 pt 1), 539-554.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Kruijze, H. and Schenker, M.B. (1998): Exposure to dust and its particle size distribution in California agriculture. *Am. Industrial Hygiene Association J.*, **58**, 34-38.
- Olenchok, S.A., May, J.J., Pratt, D.S., Piacitelli, L.A. and Parker, J.E. (1990): Presence of endotoxin in different agricultural environments. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 279-284.
- Ono, S.J. (2000): Molecular genetics of allergic diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, **18**, 347-366.
- Radon, K., Garz, S., Schottky, A., Koops, F., Hartung, J., Szadkowski, D. and Nowak, D. (2000): Lung function and work-related exposure in pig farmers with respiratory symptoms. *J. Occup. Environ. Med.*, **42**, 814-820.
- Regal, J.F. (1997): Hypersensitivity reactions in the lung in *Comprehensive Toxicology Volume 5 Toxicology of the Immune System*. (D.A. Lawrence, Ed.). Pergamon, Cambridge, UK, pp. 339-364.
- Takai, H., Pedersen, S., Johnsen, J.O., Metz, J.H.M., Groot Koerkamp, P.W.G., Uenk, G.H., Phillips, V.R., Holden, M.R., Sneath, R.W., Short, J.L., White, R.P., Hartung, J.,

- Seedorf, J., Schroder, M., Linkert, K.H. and Wathes, C.M. (1998): Concentrations and emissions of airborne dust in livestock buildings in Northern Europe. *J. Agric. Engng. Res.*, **70**, 59-77.
- Ulevitch, R.J. and Tobias, P.S. (1995): Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu. Rev. Immunol.*, **13**, 437-457.
- Vogel, G. (1997): New clues to asthma therapies. *Science*, **276**, 1643-1646.
- Wenger, I. (1999): Air quality and health of career pig barn workers. *Adv. Pork Produc.*, **10**, 93-101.
- Willis-Karp, M., Luyimbazi, J., Xu, X., Schofield, B., Neben, T.Y., Karp, C.L. and Donaldson, D.D. (1998): Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma. *Science*, **282**, 2258-2261.
- Willis-Karp, M. (1999): Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.*, **17**, 255-281.