

호흡기내과의를 위한 직업성 폐질환 리뷰

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

리원연

Clinical Year-in-Review of Occupational Lung Disease

Won-Yeon Lee, M.D., Ph.D.

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

Occupational lung disease (OLD) is a group of lung diseases caused and/or aggravated by organic and inorganic inhaled dust, fumes, and mist. OLD can develop under various occupational situations. Therefore, occupational history should be considered when evaluating respiratory symptoms. Once OLD is developed, it may not be treated and may even progress after exposure to the causative agents has stopped. The best ways to treat OLD are prevention and early detection by controlling the working environment and conducting regular surveillance of workers. Common OLDs in Korea are coal worker's pneumoconiosis, asbestos-related diseases, and occupational asthma. Recent aspects of these common OLDs in Korea will be described based on recently published studies.

Key Words: Occupational Diseases; Asbestosis; Pneumoconiosis; Asthma

서 론

직업성 질환은 작업에 의해서 발생하거나 심해지는 질환으로 간단히 정의할 수 있다. 국제노동기구(International Labour Organization, ILO)는 직업성 질환을 작업활동으로부터 발생한 위험요소에 노출된 결과로 인해 생긴 질환으로 정의하였고 세계보건기구는 단순한 질환자체뿐만 아니라 위험요소의 노출자체도 포함하여 정의하였다¹. 이런 관점에서 볼 때 직업성 폐질환은 작업장에서 발생하는 위험요소에 의해 폐에 발생하는 질환으로 정의할 수 있다.

여기서는 직업성 폐질환 중에서 국내의 모든 직업성 질환 중 가장 많이 발생하는 탄광부 진폐증과 지속적으로 증가 추세에 있는 악성 중피종을 포함한 석면 폐질환, 그리고 지속적으로 문제가 되며 새로운 원인물질들이 보고 되고 있는 직업성 천식에 대해 최근 발표된 국내 및 국외

논문을 고찰하여 기술하고자 한다.

탄광부 진폐증(Coal Workers' Pneumoconiosis)

탄광부 진폐증은 1954년 우리나라에서 직업성 질환으로 처음 보고된 이후 1987년 특수 건강검진에서 당시 근무하는 근로자 중 발견된 직업성 질환의 72.7%까지 보고될 정도로 많았으나 1980년대 말 탄광의 수가 줄어들면서 감소되었다. 그러나 현재도 직업성 질환 중 가장 높은 빈도를 보이며 탄광 이외의 생산공장에서도 발생하고 있어 지속적인 관심이 필요한 질환이다.

최근 일본에서 진폐증의 자연경과를 알아보기 위해 20년 동안 1,091명에 대해 흉부 방사선을 이용한 후향적 연구가 시행되었다. 이 중 탄광을 퇴직한 후 10년 이상 관찰한 경우가 207명, 20년 이상 관찰한 경우가 85명이었다. 10년 동안 관찰한 207명 중 62%, 20년 동안 관찰한 85명 중 29%에서 복잡 진폐증으로 병변이 진행하였다. 관찰기간과 병변의 병형에 따라 진행한 비율은 10년 후 ILO 1형이 31%, 2형이 55%, 20년 후 ILO 1형이 6%, 2형이 6%였다². 이 결과로 탄분에 더 이상 노출되지 않더라도 진폐증은 진행하며, 특히 첫 10년 동안 더 많은 수에서 진행하

Address for correspondence: Won-Yeon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju

College of Medicine, 162, Ilisan-dong, Wonju 220-710, Korea

Phone: 82-33-741-1233, Fax: 82-33-741-0928

E-mail: wonylee@yonsei.ac.kr

Received: Jun, 24, 2011

Accepted: Jun, 24, 2011

로 탄분에 노출되었던 근로자가 퇴직을 했더라도 적어도 10년 이상은 추적관찰이 필요할 것이다.

탄광에서 근무한 근로자들에서 발생하는 폐질환은 진폐증이 가장 많으나 폐기종이나 만성 폐쇄성 폐질환을 일으킬 수 있다는 보고들이 있었다. 그러나 많은 수의 대상에서 흡연력이 있어 논란이 있었다³. 최근 흡입성 탄분의 노출력과 흡연력이 폐기종의 중증도에 미치는 영향을 알아보기 위해 미국에서 722명의 탄광부와 비탄광부를 대상으로 한 부검연구가 있었는데 이 연구에서 흡연력을 고려해 비교한 폐기종의 중증도는 탄광부에서 더 높았다. 흡연력, 사망연령, 인종을 고려하여 비교했을 때도 폐에 침착된 탄분이 많을수록 폐기종의 중증도가 높았다. 종합해 볼 때 탄분의 노출력과 흡연은 폐기종의 예측 중증도에 기여하는 것이 비슷하였다⁴. 이런 것을 고려할 때 탄광부에서 폐기능의 장애는 탄광부 진폐증과 폐기종에 의해 나타날 수 있으며, 비흡연자의 흉부 엑스선 검사에서 진폐증 병변이 보이지 않는 경우에도 폐기종에 의한 폐기능의 감소가 나타날 수 있음을 염두에 두어야 한다.

석면연관 폐질환(Asbestos-Related Lung Disease)

석면은 자연적으로 바위나 흙에 포함되어 있으며 amphibole types of asbestos (crocidolite, amosite, anthophyllite, tremolite, and actinolite)와 rod serpentine type (chrysotile)의 6개 형태로 나뉜다. 과거에는 석면에 대한 규제가 없었으나 최근 들어 석면에 대한 피해가 보고되며 전 세계적으로 석면의 사용을 규제하고 있고 국내에서도 2009년 1월부터 모든 종류의 석면이 사용금지되었다. 그러나 석면폐증으로 인한 사망은 늘어나고 있는 추세이다⁵.

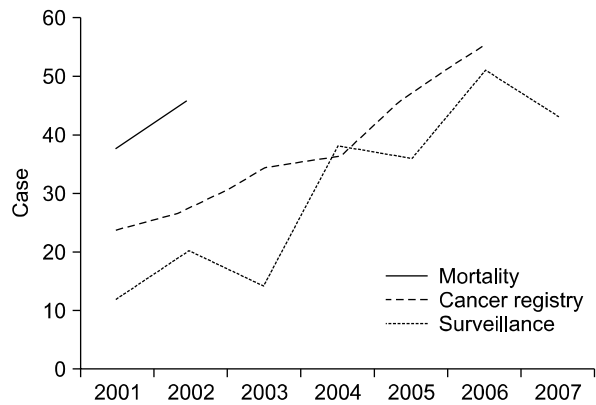


Figure 1. Trends in the incidence of malignant mesothelioma in Korea.

국내에서도 2001년부터 2007년까지 악성 중피종의 발생은 백만 명 당 0.25~1.14명(평균, 0.7명)으로 증가하고 있었다(Figure 1)⁶.

석면에 대한 노출은 다양한 폐능막질환을 일으킨다. 그러한 질환들로는 석면폐증, 흉막섬유화, 비악성 흉막액, 기류폐색, 그리고 폐암, 악성 중피종과 같은 악성 종양 등이 있다⁵. 비악성 석면연관질환의 진단기준은 세 가지로 첫째는 조직학적으로 석면연관질환에 합당한 구조적 병리 소견이 보이고, 둘째는 직업력과 환경력, 흉막판과 같은 노출의 표식자, 석면체의 존재 등 석면이 원인이라는 증거가 있으며, 셋째는 유사한 임상증상을 보일 수 있는 질환을 배제하는 것이다.

악성 종양으로는 악성 중피종과 폐암이 있으며 석면섬유가 호흡기암을 유발하는 기전은 석면 섬유가 악성 중피종과 폐암의 표적세포인 중피세포와 상피세포 안의 수많은 신호경로와 생존경로를 촉발시켜서 시작된다(Figure 2). 이런 경로들은 종종 악성 중피종에서 상향조절되어 종양발생, 항상성, 그리고 항암화학요법에 대한 저항에 기여한다⁷. 또, 석면섬유와 세포표면의 수용체의 직접 상호작용 그리고 integrin과의 상호작용, 또는 섬유표면에서의 효소작용에 의해 생성되거나 불완전 포식작용 후에 생성되는 ROS의 합성을 통한 상호작용에 의해 활성화될 수 있다. 염증과 거식세포 같은 다른 종류의 세포와 석면섬유의 상호작용은 씨토카인 생성과 이러한 경로들의 상호조절의 또 다른 원인이 될 수 있다⁷.

직업성 천식(Occupational Asthma)

직업성 천식은 기존의 천식력과 관계없이 작업환경에서 노출되는 먼지, 기화물질, 증기 등에 의하여 유발되는 천식을 의미하며, 빈도는 미국의 경우 새로 발생하는 천식의 15%는 작업환경의 노출과 관련되었다고 보고할 정도로 많이 발생한다. 직업성 천식은 민감제 유발 천식과 반응성 기도 이상 증후군(reactive airways dysfunction syndrome)이라고도 불리는 급성 자극제 유발 천식을 포함한다. 반응성 기도 이상 증후군은 잠복기나 면역반응이 없는 것이 특징이며 한 번의 고용도 자극에 의해서 발생한다. 작업연관 천식은 직업성 천식, 반응성 기도 이상 증후군, 또는 기존 천식이 악화되는 것을 모두 포함한다⁸.

직업성 천식은 작업환경에서 흡입되는 물질에 의해 감작되거나, 기도염증을 유발하거나, 자극반응 경로에 의해 천식이 유발될 수 있다. 대부분의 작업관련 천식은 수 시

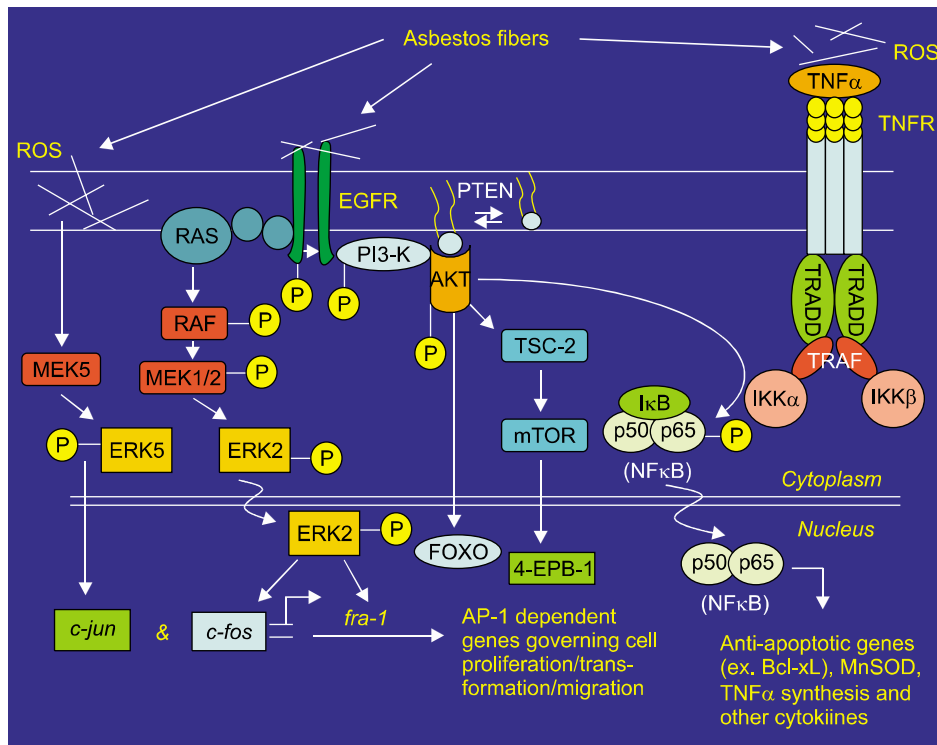


Figure 2. Asbestos has pleiotropic effects on cell signaling pathways. Either through direct interactions with receptors or via the generation of reactive oxygen species (ROS), asbestos activates cell signaling pathways that regulate gene expression and cell fate. Direct interaction with the epidermal growth factor receptor (EGFR) activates the Ras-Raf-extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway, which controls expression and transcriptional activity of the Fos family members of the activator protein-1 (AP-1) transcription factor. Asbestos also regulates c-Jun by activating ERK5. AP-1, ERK1/2, and ERK5 govern outcomes, including cell proliferation, cell migration, and aspects of neoplastic transformation. Activation of the phosphoinositol-3 kinase (PI3K)/AKT pathway promotes cell survival through nuclear factor (NF)-κB. Recent work also indicates that asbestos fibers and ROS activate signaling through the tumor necrosis factor (TNF) receptor. The diverse phenotypic outcomes of asbestos exposure depend on fiber type, fiber dose, and the signaling pathways in specific cell types. Moreover, the physical properties of asbestos tend to promote robust and persistent activation of ERK signaling and other redox-responsive kinase cascades.

간에서 수개월에 걸친 잠복기 후에 나타나며 특정 직업이나 작업과정과 연관되어 보고되고 있으나 문헌보고에 의하면 원인이 되는 물질은 수백 가지가 넘는다. 작업관련 천식은 성인 발현 천식이나 이전에 증상이 미미하던 천식에서 기류제한이 심해지는 것과 감별이 필요하다. 그러므로 의사들은 작업관련 천식 이외의 천식과 마찬가지로 자세한 과거력 청취, 신체검사, 잘 관리된 폐기능 검사를 시행해야 한다. 진단은 천식의 확진 검사와 함께 가능성 있는 질병력 또는 직업력에 대한 병력청취와 신체검사가 필요하다. 치료는 일반적인 천식과 마찬가지로 GINA guideline에 준해서 치료하게 되며 반드시 약물치료와 더불어 작업환경의 조절이 필요하다. 자극제 유발 천식의 경우는 분말흡입 코르티코스테로이드와 기관지확장제는 기도 자

극을 증가시켜 노출 후 첫 수 주 이내에 호흡곤란, 기침, 목쉼 등의 증상을 악화시킬 수 있다⁸.

현재 직업을 가지고 있는 천식환자 966명을 대상으로 1년 동안 관찰한 연구에서 74명(7.7%)이 심각한 천식악화를 경험하였다. 원인 물질에 따른 상대위험도는 낮은 생물학적 분진 1.7 (95% 신뢰구간[confidence interval, CI], 1.1~2.6), 높은 생물학적 분진 3.6 (95% CI, 2.2~5.8), 고농도의 금속분진 1.8 (95% CI, 1.02~3.2), 고농도의 기체와 증기 2.5 (95% CI, 1.2~5.5)였다. 고농도의 분진, 가스, 증기에 노출된 경우는 3.1 (95% CI, 1.9~5.1)이었으며 이를 기초로 했을 때 현재 천식을 가지고 있는 환자에서 직업의 기여위험도는 14.7%로 일곱 명 중 한 명에서 직업에 의해 심각한 천식을 일으킬 수 있다⁹.

직업성 천식이 진단되고 나서 작업환경에서 회피한 후 4년 동안 천식의 변화에 대하여 관찰한 연구에서 객담 호산구는 작업환경에서 회피한 후 2주 이내에 감소하였고, 증상이 안정되어 4년 동안 증상악화는 없었다. 진단 당시 객담 호산구가 2% 이상인 경우는 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 줄일 수 있었고 기도과민성이 감소되었으며 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 안정적이었다. 그러나 객담호산구가 낮은 군에서는 FEV₁이 감소하였고 객담 호중구가 증가하였다. 이것은 비호산구성 천식인 경우가 호산구성 천식보다 예후가 안 좋은 것을 시사한다¹⁰.

급성 자극제 유발 천식환자 35명을 10년 이상(13.6±5.2년) 관찰한 연구에서는 다양한 변화를 보고하였다. 모든 환자는 기도과민성을 보였으며, 평균 FEV₁은 74.5±19.5%였다. 재평가 시 모든 환자에서 호흡기 증상을 호소하고 있었다. 24명(68%)은 흡입 코르티코스테로이드를 투여하고 있었으며 이들은 FEV₁과 FEV₁의 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)에 대한 비(FEV₁/FVC)의 호전이 없었다. 메타콜린 유발 검사를 시행한 23명의 환자 중 6명만이 과민성이 정상이었으며, 나머지 12명의 환자 중 6명만이 기관지확장제 투여 후 FEV₁이 10% 이상 증가하였다. 27명에서 시행한 유도 객담 검사에서 6명만이 호산구가 2% 이상이었다¹¹. 이 연구의 결과는 심한 자극제 유발 천식은 알레르기성 직업성 천식과 비슷한 나쁜 예후를

보이는 것을 시사한다.

15년 동안의 자료를 정리한 국내의 연구에서 보고된 직업성 천식환자는 인용자료에 따라 달랐으며 근로복지공단에서 보상한 환자를 집계한 수는 216명, 연간 유병률은 백만 명 당 0.5~2.6명, 평균은 1.6명이었다. 그러나 지역과 국가 감시체계에서 집계한 환자는 286명으로 연간 평균 유병률은 백만 명 당 3.5명(2.2~4.9)으로 차이를 보였다(Figure 3). 원인물질로는 isocyanate가 가장 많았으며(50%), 그 다음으로 반응성 염료(14.5%), 금속(9.2%), 라텍스(3.9%)였다. Isocyanate의 노출원인이 되는 직업으로는 가구공업, 페인트작업이 가장 많았으며 isocyanate의 원인이 되는 물질로는 우레탄페인트가 가장 많았다. 증례 보고의 수에 따른 원인으로는 약품가루(34.4%), TDI(0.58~21.6%), 곡물 분진(14%), phthalic anhydride(6.7%), 반응성 염료(5.9%), 제빵사(5%) 순이었다¹².

결론

직업성 폐질환은 여러 가지 작업환경에서 발생할 수 있으므로 호흡기증상을 평가할 때 직업력을 반드시 고려해야 하며, 질병이 발생하면 작업환경을 회피하더라도 진행되는 경우가 많으므로 조기발견과 예방이 가장 좋은 치료일 수 있다.

참고 문헌

1. Kang SK, Kim EA. Occupational diseases in Korea. J Korean Med Sci 2010;25(Suppl):S4-12.
2. Kimura K, Ohtsuka Y, Kaji H, Nakano I, Sakai I, Itabashi K, et al. Progression of pneumoconiosis in coal miners after cessation of dust exposure: a longitudinal study based on periodic chest X-ray examinations in Hokkaido, Japan. Intern Med 2010;49:1949-56.
3. Santo Tomas LH. Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners. Curr Opin Pulm Med 2011;17:123-5.
4. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FH. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:257-64.
5. Antonescu-Turcu AL, Schapira RM. Parenchymal and airway diseases caused by asbestos. Curr Opin Pulm Med 2010;16:155-61.

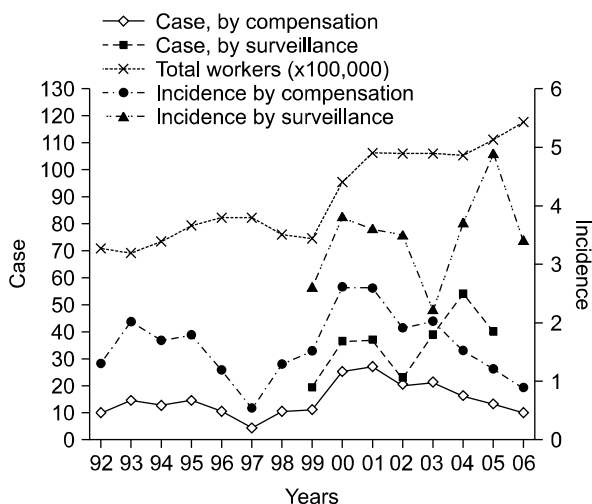


Figure 3. Incidence and number of cases of occupational asthma as detected by the compensation and surveillance system, 1992~2006. Incidence means cases per million workers.

6. Kim HR. Overview of asbestos issues in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24:363-7.
7. Heintz NH, Janssen-Heininger YM, Mossman BT. Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:133-9.
8. Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest* 2011;139:674-81.
9. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Högglund A, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2010;36:743-50.
10. Lemiere C, Chaboillez S, Welman M, Maghni K. Outcome of occupational asthma after removal from exposure: a follow-up study. *Can Respir J* 2010;17:61-6.
11. Malo JL, L'archevêque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzo H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:923-8.
12. Oh SS, Kim KS. Occupational asthma in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25(Suppl):S20-5.