

Cefotiam (Fontiam®)에 의한 직업성 천식 1예

¹동아대학교 의과대학 내과학교실, ²아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

류환철¹ · 박해심² · 이수미¹ · 구태형¹ · 신봉철¹ · 김보경¹ · 서효림¹ · 허정훈¹ · 양두경¹ · 이수걸¹ · 손춘희¹

A Case of Occupational Asthma Caused by Cefotiam (Fontiam®) in a Nurse

Hwan-Cheol Ryu¹, Hae-Sim Park², Soo-Mi Lee¹, Tae-Hyung Koo¹, Bong-Chul Shin¹, Bo-Kyung Kim¹, Hyo-Rim Seo¹, Jeong-Hun Heo¹, Doo-Kyung Yang¹, Soo-Keol Lee¹ and Choon-Hee Son¹

¹Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, ²Department of Allergy and Rheumatology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Cephalosporins are well-known agents that may cause occupational asthma. There have been a few reports suggesting that its pathogenesis may be IgE-mediated. To the best of our knowledge, this is the first report of cefotiam-induced occupational asthma. A 36-year-old female, a nurse, visited our allergy department for the evaluation of occupational asthma. She had worked in the surgical inpatients' ward and handled a few kinds of antibiotics for 4 years. At that time, she developed rhinorrhea, paroxysmal cough and chest tightness for 2 months. Her symptoms used to be aggravated during and shortly after her work and subsided several hours after work. However, her symptoms subsided spontaneously,

because she was brought to the outpatients' ward for recent 3 years. Therefore, she had only mild dyspnea on exercise. Methacholine bronchial challenge test revealed a negative response. The skin prick test with cefotiam (Fontiam®) showed a strong positive response and a specific bronchial provocation test with cefotiam demonstrated an early asthmatic response. A few days after bronchial provocation test with cefotiam, the methacholine bronchial challenge test showed a positive response. Further studies will be needed to evaluate the exact pathogenetic mechanism of cefotiam-induced occupational asthma. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008;28:152-155)

Key words: Occupational asthma, Cefotiam

서 론

직업성 천식은 어떤 특정한 직장에 종사하여 분진이나 가스, 증기, 연무 등에 노출되어 기침과 가래, 호흡곤란과 같은 천식 증상이 발생 혹은 악화되다가 직장을 쉬거나 그만두면 증상이 소실되거나 현저한 개선을 보이는 경우로 정의할 수 있다. 또한 아토피 환자가 작업장에서 노출된 새로운 항원에 감작된 후, 천식 증상이 악화된 경우가 증명되면 직업성 천식의 범주에 들어갈 수 있다.¹⁾

약제의 제조 및 조제과정에서 발생하는 약제 분진은 기관

지천식을 일으킬 수 있다고 알려져 왔으며 그 중 항생제로는 ampicillin,²⁾ amoxicillin,³⁾ piperacillin,⁴⁾ benzylpenicillin,²⁾ 6-aminopenicillamic acid,²⁾ spiramycin,⁵⁾ 등이 있고, cephalosporin중에는 cefadroxil,⁶⁾ cephalixin,⁷⁾ ceftazidime⁸⁾ 등이 보고되어 있다. 국내의 보고는 ampicillin,⁹⁾ amoxicillin,¹⁰⁾ 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA),¹¹⁾ 한약재,¹²⁾ ceferam pivoxil^{13,14)}에 의한 증례들이 보고된 바 있다. Cefotiam은 일본에서 개발된 2세대 cephalosporin계 항생제로 주로 접촉 담마진의 원인으로 국내 및 일본에서 보고되었으나, 접촉성 담마진 없이 직업성 천식만 발병된 경우는 아직 국내외에서 보고가 없다.^{15,16)}

저자들은 국내 3차 병원에서 근무하는 간호사에서 cefotiam에 의해서 발생한 직업성 천식을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

이 논문은 2007학년도 동아대학교 학술연구비(공모과제)에 의하여 연구되었음.

책임저자 : 이수걸, 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지

동아대학교병원 호흡기내과, 우: 602-715

Tel: 051) 240-2810, Fax: 051) 242-5852

E-mail: skleeai@dau.ac.kr

접수: 2008년 2월 4일, 통과: 2008년 4월 4일

증 례

환 자: 차○○, 여자, 36세

주 소: 직업성 천식의 원인 조사

현병력: 환자는 1992년 본원 외과 병동 간호사로 입사한 이후 1995년부터 항생제 취급 시에 콧물, 재채기, 코 막힘 등의 증상이 시작되었고, 1997년부터는 기침, 호흡곤란, 천명 등의 증상이 발생하였다. 본원 호흡기내과에서 기관지천식 및 알레르기 비염 등으로 진단되었다. 취급하는 약제가 원인으로 의심되었으나, 원인 물질에 대한 조사는 이루어지지 않았다. 이후 항생제 취급 시에만 증상이 있어서 기관지천식 약제만 지속적으로 투여하였다. 2002년 8월부터 2006년 2월까지 재활의학과 외래에서 3년 6개월 근무하게 되었고, 그 기간 동안에는 운동 시 호흡곤란 외에는 별다른 증상이 없었다. 2006년 3월부터 흉부외과 병동에서 근무하게 되었고, 이후 병동에서 항생제, 특히 cefotiam 취급 시에 기침 등의 증상이 새롭게 생겼다. 정확한 원인 진단을 위하여 본과로 의뢰되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 특이 사항 없음.

검사실 소견: 말초 혈액 내 호산구는 $320/\text{mm}^3$ 이었고, 총

IgE는 681 IU/ml (CAP, Phadia, Sweden)로 증가되어 있었다. 흉부 X-선 및 부비동 사진은 정상 소견이었다.

피부단자시험: 내원 시 시행한 80종의 흔한 흡입성 알레르겐에 대한 피부단자시험은 모두 음성이었다. 환자가 주로 취급하였던 수종의 cephalosporin 항생제에 대한 피부단자시험을 시행하였다. 양성 대조액으로 0.1% 히스타민을, 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하였다. cefotiam의 경우 1 : 100 희석액에서 팽진은 6×5 , 발적은 25×18 의 양성 반응을 보였고, 기타 항생제에 대한 피부단자시험은 모두 음성이었다 (Table 1, Fig. 1).

메타콜린 기도과민성 검사: 기도과민증 유무를 관찰하기 위하여 Chai 등¹⁷⁾이 보고한 방법을 변형하여 시행하였다. 메타콜린 기도과민성 검사는 음성이었다.

특이 항원 기관지 유발시험: 압축 공기원을 가진 646 분무기(Devilbiss Co., Somerset, PA)로 생리식염수 1.0 ml를 정상시 호흡량으로 흡입시킨 다음 10분 후 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, cefotiam의 희석액을 1 : 10^6 농도부터 1.0 ml씩 흡입시키고 흡입 후 첫 1시간 동안은 10분 마다 3회, 그 후 1시간에 1회, 4시간 이후부터 7시간까지 매 시간 spirometer (Multispiro, Irvine, CA)로 폐기능 검사를 시행하였다. 1 : 10으로 희석된 cefotiam 흡입 후 2분만에 흉부 압박감과 기침이 있었고, 3분에 호흡곤란과 청진에서 천명음이 들렸으며 FEV₁이 1.22 L로 33% 감소하는 조기 천식 반응이 관찰되었다 (Fig. 2). 수 일 후 시행한 메타콜린 기도과민성 검사에서는 PC₂₀가 1.52 mg/ml로 양성반응을 보였다.

경 과: 환자에게 cefotiam 항생제에 대한 적극적인 회피를 권고하였고, 지속적인 기관지천식 약제의 투약을 권고하였으며, 추적관찰 중이다.

Table 1. The results of skin prick test of four antibiotics (wheal/erythema)

Dilution	1 : 10 ⁶	1 : 10 ⁵	1 : 10 ⁴	1 : 10 ³	1 : 10 ²
Cefotiam				3×2/5×4	6×5/25×18
Cefminox					
Cefmetazol					
Ceftazol					
Histamine (0.1%)*					
Control					

*4×5/25×25.

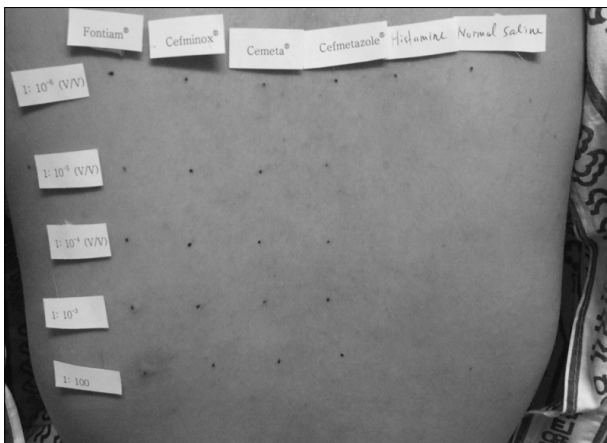


Fig. 1. The results of skin prick tests with antibiotics including cefotiam.

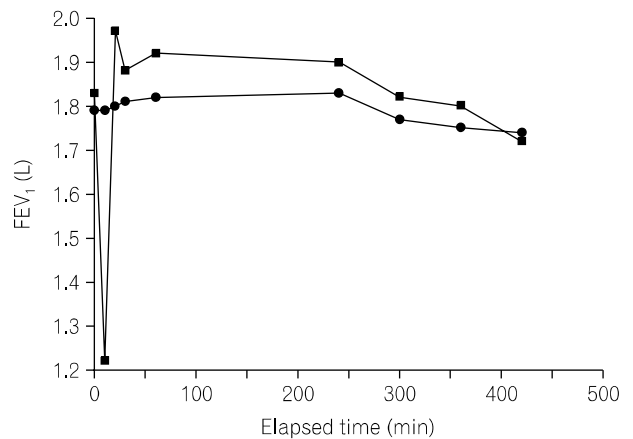


Fig. 2. The results of bronchial provocation tests with cefotiam and placebo (rectangular: cefotiam, circular: placebo).

고 찰

본 증례의 경우, 환자는 국내 3차 진료기관에서 근무하는 간호사로 항생제를 제거나 투여하는 일을 하었는데, 작업 시에 심해진 증상이 퇴근 후나 휴일에는 완화되는 양상을 보였다. 이처럼 작업 환경에서의 노출과 환자 증상과의 연관성이 뚜렷하고, 또한 환자의 작업장에서 가져온 항생제로 시행한 피부단자시험에서 양성 반응 소견 및 원인 약제를 이용한 기관지 유발시험에서 나타난 조기 천식 반응 등의 소견으로 미루어 본 증례는 cefotiam에 의한 직업성 천식으로 진단할 수 있었다.

전 세계적으로 직업성 알레르기를 일으키는 원인 물질은 약 300여종이 보고되어 있는데, 이들은 그 분자량에 따라 고분자 물질(high molecular weight agent)과 저분자 물질(low molecular agent)로 나눌 수 있다. 전자는 단백질로 구성되어 있으므로 그 자체가 항원으로 작용할 수 있으며, 후자의 경우는 hapten으로 작용하여 체내 단백질(알부민, 면역 글로블린 및 transferrin 등)과 결합하여 항원으로 작용할 수 있다.¹⁸⁾ 고분자 물질의 경우 IgE 매개기전을 특징으로 하는 병인 기전이 잘 알려져 있으나, 저분자 물질의 경우 높은 발생률에도 불구하고 그 발생기전은 완전히 밝혀져 있지 않다.

Cefotiam은 일본에서 개발되어 1981년부터 시판된 2세대 cephalosporin계 항생제로, 프랑스, 독일, 스위스, 이탈리아 등의 유럽지역과 한국, 대만, 태국, 필리핀, 싱가포르, 홍콩 및 호주 등지에서 주로 사용되고 있다. 다른 cephalosporin계 항생제와는 달리, 다양한 증상을 동반하는 접촉성 담마진의 증례가 많이 보고되어 있다.¹⁵⁾ 이들 환자들에서 흔히 관찰되는 수부의 습진 부위를 통한 약제의 감각이 용이하게 이루어지는 것이 원인으로 추정되고 있다. 이러한 접촉성 담마진의 발생 기전에 대한 연구 결과들을 살펴보면, cefotiam 희석액을 이용한 피부반응시험에 양성반응을 보이고, 인 혈청 알부민에 cefotiam을 결합시킨 접합체를 이용해서 혈청 내에서 IgE 항체의 측정이 가능했던 결과들은 IgE 항체 매개기전을 통해서 발생되는 것으로 추측하게 한다.¹⁹⁾ 본 증례의 경우는 수부의 습진 등의 병력은 없었으므로 감각과정이 흡입에 의한 것으로 추정된다. 또한 cefotiam에 대한 피부단자시험에서 양성반응을 보인 점, 기관지 유발시험에서 조기 천식 반응을 보인 점이 cefotiam에 의한 직업성 천식이 IgE 매개 기전임을 시사하지만, 인 혈청 알부민과 cefotiam의 접합체를 이용한 면역학적 실험 등을 이용한 추가적인 조사가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

직업성 천식 진단의 보조 수단으로 천식 유발시험 전후 기도과민성의 변화를 관찰할 수 있다. 즉 천식 유발시험 전에

비해 유발시험 후 기도과민성이 의미 있게 악화되면 진단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 본 대상 환자의 경우는, 외래에서 수년간 근무함으로 인해서 원인 약제에 대한 회피가 자연스럽게 이루어져 cefotiam을 이용한 기관지 유발 시험 전에 시행된 메타콜린 기도과민성 검사에서는 음성반응을 보였으리라 추측된다.

결 론

저자들은 간호사에서 발생한 cefotiam에 의한 직업성 천식 1예를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Park HS: Occupational asthma. The Korean academy of asthma, allergy and clinical immunology, asthma and allergic diseases. 1st ed. p 301-12, Kunja Co., Seoul, 2002
- 2) Davies RJ, Hendrick DJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents: ampicilin, benzylpenicillin, 6-aminopenicillanic acid and related substances. Clin Allergy 1974;4:227-47
- 3) Jimenez I, Anton E, Picans I, Sanchez I, Quinones MD, Jerez J. Occupational asthma specific to amoxicillin. Allergy 1998;53: 104-5
- 4) Moscato G, Galdi E, Scibilia J, Dellabianca A, Omodeo P, Vittadini G, et al. Occupational asthma, rhinitis and urticaria due to piperacillin sodium in a pharmaceutical worker. Eur Respir J 1995;8:467-79
- 5) Malo JL, Cartier A. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company procession spiramycin. Thorax 1988;43: 371-7
- 6) Sastre J, Quirece S, Novalbos A, Lluch-Bernal M, Bombin C, Umpierrez A. Occupational asthma induced by cephalosporins. Eur Respir J 1999;13:1189-91
- 7) Coutts II, Dally MB, Taylor AJ, Pickering CA, Horsfield N. Asthma in workers manufacturing cephalosporins. Br Med J 1981;283:950
- 8) Stenton SC, Dennis JH, Hendrick DJ. Occupational asthma due to ceftazidime. Eur Respir J 1995;8:1421-3
- 9) Nam SH, Kwon OS. A case of occupational asthma due to semisynthetic penicillin. Korean J Allergy 1985;116
- 10) Choi DC, Cho SH, Min KU, Kim YY. Occupational asthma induced by powder of amoxicillin. Korean J Allergy 1992;12: 222-7
- 11) Oh JH, Park SW, Lee GT, Kim KU, Jeung SW, Uh ST, et al. A case of occupational asthma induced by 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA). Korean J Allergy 1997;17:586-91
- 12) Lee SK, Seo JH, Cho HK, Kim SS, Nahm DH, Park HS. Occupational asthma caused by several kinds of herb materials. Korean J Med 2000;59:213-9

- 13) Suh YJ, Lee YM, Chung JH, Song HJ, Jung JW, Lee EH, et al. Occupational asthma and IgE sensitization induced by inhalation of ceferam pivoxil powder. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:614-9
 - 14) Suh YJ, Lee YM, Choi JH, Suh CH, Nahm DH, Park HS. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing ceferam pivoxil. *Korean J Med* 2003;64:309-16
 - 15) Shimizu S, Chen KR, Miyakawa S. Cefotiam-induced contact urticaria syndrome: an occupational condition in japanese nurses. *Dermatolgy* 1996;192:174-6
 - 16) Chu HJ, Chung EC, Lee AY. Cefotiam-induced contact urticaria. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2001;21:419
 - 17) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathinsan DA, Spector SL. Standard of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-8
 - 18) Salvaggio JE. The impact of allergy and immunolgy on our expanding industrial environment. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:689-99
 - 19) Tadokorao K, Niimi N, Ohtoshi T, Nakajima K, Takafuji S, Onodera K, et al. Cefotiam-induced IgE-mediated occupational contact anaphylaxis of nurses; case reports, RAST analysis, and a review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1994;24:127-33
-