

Cefteram pivoxil을 생산하는 제약회사 직원들에서 직업성천식의 유병률 및 특이 IgE 감작물

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과

서유진 · 이영목 · 최정희 · 서창희 · 남동호 · 박해심

=Abstract=

Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing cefteram pivoxil

Yu-Jin Suh, M.D., Young-Mok Lee, M.D., Jeong-Hee Choi, M.D.,
Chang-Hee Suh, M.D., Dong-Ho Nahm, M.D. and Hae-Sim Park, M.D.

Department of Allergy-Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background : Cephalosporins are well-known agents that may cause occupational asthma and there have been a few reports suggesting that the pathogenesis may be IgE-mediated. After investigation of one worker with occupational asthma due to cefteram pivoxil (cefteram), all 33 employed workers of a pharmaceutical company processing cefteram were investigated to determine the prevalence, risk factors of occupational asthma and IgE sensitization to cefteram.

Methods : A standardized questionnaire, skin prick test (SPT) to eight common aeroallergens, possible causal agents, and related causal agents, pulmonary function test, total IgE, complete blood count including eosinophil count were performed. Methacholine and cefteram-specific bronchoprovocation test (BPT) were performed in patients with symptoms or a positive SPT. Serum specific IgE to cefteram-HSA conjugate were detected by ELISA. Twenty-one patients with no history of exposure to cefteram and negative SPT to common aeroallergens and cefteram were used as controls.

Results : 13 (39.4%) out of 33 workers complained of work-related symptoms of asthma and/or rhinitis according to the questionnaire. Four of 33 workers (12.1%) showed positive responses on SPT. Serum specific IgE to cefteram-HSA conjugate was detected in 14 (42.4%) of 33 workers. Serum specific IgE level of the exposed workers was significantly higher than controls ($p < 0.05$). Seven (21.2%) asymptomatic sensitized subjects were noted. Two patients showed an early asthmatic response to BPT with cefteram. Both patients complained of asthma symptoms, showed positive responses on SPT, and had high serum specific IgE to cefteram.

Conclusion : Positive responses on SPT, significant bronchoconstriction on BPT and the detection of specific IgE by ELISA suggests that cefteram pivoxil powder inhalation can induce IgE-mediated bronchoconstriction and that serum specific IgE may be used as a useful marker to screen susceptible individuals. (Korean J Med 64:309-316, 2003)

Key Words : Occupational disease; Cefteram pivoxil; Specific IgE

• 접수 : 2002년 12월 26일

• 통과 : 2003년 1월 16일

• 교신저자 : 박해심, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주의대 알레르기-류마티스 내과(442-749)

E-mail : hspark@madang.ajou.ac.kr

본 연구는 보건복지부 보건의료기술 진흥사업(02-PJ1-PG1-21400-0001)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

서 론

약제의 제조 및 조제 과정에서 발생하는 약제 분진은 노출된 약 근로자에게 기관지천식을 유발할 수 있다. 흔한 원인약제로 항생제(amoxicillin¹⁾, cephalixin²⁾, ceftazidime³⁾, cimetidine⁴⁾, laxatives⁵⁾, emetics⁵⁾, salbutamol⁶⁾ 등이 있으며, 현재까지 보고된 약제, 특히 항생제에 의한 기관지천식은 높은 발생률에도 불구하고 발생기전은 완벽히 밝혀져 있지 않다. 약제에 의한 직업성천식의 병인 기전에서 IgE 매개 반응에 대한 일부 보고가 있으나 충분하지 않으며, 여러 가지 면역학적 또는 비면역학적 기전이 제시되고 있다⁷⁾.

약제에 의한 직업성천식의 발생은 제약회사, 실험실 종사자 및 의료인에서 흔하며 이들 중 역학 조사가 보고된 약제로 ampicillin⁸⁾, spiramycin⁹⁾, psyllium¹⁰⁾ 및 chloramine-T¹¹⁾ 등의 국외 보고는 있으나 아직 국내 보고는 없었다. 최근 저자들은 2세대 cephalosporin 제종의 하나인 ceferam pivoxil (Tomiron[®])에 의한 직업성천식 환자에서 혈청 특이 IgE 항체를 측정하여 이를 최초 보고한 바 있다¹²⁾. 이들과 동일한 작업장에서 일한 근로자들에서 직업성천식과 비염의 유병률 및 위험인자를 관찰하기 위해 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

대상환자는 대전에 소재하는 한 항생제 제조 제약회사에 근무하는 33명의 근로자와 음성 대조군으로 21명의 약제 노출 병력이 없는 정상인을 대상으로 하였다. 약제에 노출된 33명의 근로자는 최소한 1달 이상 작업장에서 근무한 경우로 정하였다. 음성 대조군은 알레르기 질환의 과거력이 없고, 알레르기 피부단자시험상 오십가지 흔한 흡입 알레르겐에 대해 음성 반응을 나타낸 정상인으로 하였다.

2. 연구방법

1) Ceferam pivoxil (ceferam) 처리과정

ceferam의 제조 작업은 매일 있었으며, 대상 환자들은 지속적으로 본 약제에 노출되었다. 대상 환자들은 ceferam 외에도 Prolase[®], Milezyme[®], Hanolase[®] 등에 노출되었으나, ceferam에 대한 노출기간이 가장 길었

며, 제약회사를 방문하여 약물 처리과정과 노출시 증상 유무를 조사하였을 때, ceferam 분말이 증상유발과 관련성이 가장 밀접한 것으로 판단되어 선택하였다. 대상 환자들은 ceferam를 분말 형태로 다루었고, 혼합기계로 혼합 후 바이알에 주입하였으며, 이 과정이 끝나면 혼합기계 및 작업장 주위를 청소하면서 노출되었다.

2) 설문조사

설문조사는 제약회사에서 ceferam를 계속적으로 제조하는 시기에 맞추어 시행하였다. 설문조사의 내용은 환자의 과거력, 알레르기 질환(알레르기 결막염, 알레르기 비염, 기관지천식, 아토피피부염)의 과거력, 흡연 유무, 약물 알레르기 유무, 기침, 호흡곤란, 야간성 호흡곤란, 콧물, 재채기, 코막힘, 두드러기의 유무 등 환자에 대한 정보와 직장내 참여하는 공정, 취급하는 물질, 취급시간, 근무년수, 작업환경, 보호장구 착용 유무, 직장내 사용하는 약물에 노출되었을 때 증상 유무, 작업관련 증상이 있을 경우에 근무시작 후 발생하기까지의 시간, 증상이 발생하는 횟수, 노출 후 증상이 나타날 때까지의 시간, 휴일에 호전여부, 일 주일 중 가장 나쁜 요일 등이었다.

3) 알레르기 피부단자시험

알레르기 피부단자시험은 우리나라의 흔한 여덟 가지 흡입 항원, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, tree mixture, grass mixture, mugwort, ragweed, cat fur, dog fur와 노출된 약물 ceferam pivoxil (Tomiron[®])과 기타 약물(cefazolin, ceftazol, cefotetan, ceftriaxone, cefepime, penicillin, ampicillin)을 사용하였으며 양성 대조군으로 히스타민(1 mg/mL)을 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하였다. 판독은 검사시작 15분 후 팽진과 발적의 크기를 측정하여 히스타민의 팽진과 비교하여 항원의 반응 정도를 알레르겐/히스타민(A/H) 팽진비에 따라 판독하였으며, A/H비가 1 이하이면서 홍반의 크기가 21 mm 이하인 경우를 1+로, A/H비가 1 이하이면서 홍반의 크기가 21 mm 이상인 경우를 2+로, A/H비가 1 이상인 경우를 3+로, A/H비가 2 이상인 경우를 4+로 판정하였다.

4) 혈액검사

각 환자로부터 혈액을 채취하여 총 호산구치를 비롯한 혈액검사와 총 IgE치(radioimmunoassay)를 측정하였다.

5) 메타콜린 기관지유발시험

1차 검진에서 설문조사상 천식이나 비염을 시사하는 소견이 있거나, 또는 알레르기 피부단자시험에서 약제에 대해 양성 반응을 나타낸 경우, 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였으며, 이는 Chai 등¹²⁾이 보고한 방법을 변형하여 시행하였다. 기관지확장제, 항히스타민제 등 기관지에 영향을 주는 모든 약물은 검사 시작 24시간 전부터 중단한 상태에서, 우선 기본 폐기능 검사를 실시하고 다음에 생리식염수를 흡입시킨 3분 후의 폐기능 검사치를 측정하여 이를 기준치로 하였다. 검사시약으로는 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 평상시 호흡량으로 5회 흡입시키고 3분 후 폐기능검사를 하였다.

6) Ceferam pivoxil 검사시약의 제조

환자가 취급하는 ceferam 정을 잘게 부수어 PBS (phosphate buffer solution)와 혼합하여 24시간 동안 4°C에서 추출하고 원심분리하였다. 원심분리 후 얻어진 상층액을 분리하여 4°C에서 PBS로 48시간 동안 투석시켰다. Nalgene syringe filter (Rochester, New York, NY)로 여과 과정을 거친 후 분리된 용액을 기관지유발 시험에 사용하였고, 피부단자시험을 위해서 동량의 glycerine (Sigma Co., St. Louis, MO)을 첨가하였다.

7) Ceferam pivoxil 검사시약을 이용한 피부단자시험 및 항원 특이 기도유발시험

ceferam 검사시약과 양성 대조액으로 0.1% 히스타민을 음성대조액으로는 생리식염수를 사용하였다. 양성 반응을 보인 ceferam 검사시약을 이용한 특이 기도유발시험은 저자들이 보고한 방법에 따라서 시행하였다¹³⁾. 복용했던 약물을 24시간 중단한 뒤에 먼저 압축 공기원을 가진 646 분무기(Devilbiss Co., Somerset, PA)로 생리식염수 1.0 mL을 평상시 호흡량으로 흡입시킨 다음 10분 후 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 하였고, ceferam 검사시약 0.001 µg/mL부터 10배씩 농도를 증가시키면서 1 µg/mL까지 순차적으로 흡입시켰으며, 노출 5분 후 1초 호기량(FEV1)과 최대중간호기량(MMFR)을 측정하고 흡입 후 첫 1시간 동안은 10분마다 3회, 그 후 30분마다 1회 그리고 그 후는 7시간까지는 매시간 spirometer (Multispiro, Irvine, CA)로 폐기능 검

사를 시행하였다.

8) Ceferam pivoxil-HSA (human serum albumin) conjugate의 제조

Conjugation buffer (0.083 M sodium phosphate, 0.9 M NaCl, 0.1 M EDTA, pH 7.2) 2 mL와 1 mL에 각각 HSA 20 mg와 sulfo-SMPB (Pierce, Rockford, IL) 2 mg을 넣고 이를 1시간 동안 반응시킨 용액 300 µL를 desalting column에 통과시킨 후 conjugation buffer를 천천히 첨가하면서 0.5 mL씩 aliquot을 하여 보관하였다. 280 nm 파장에서 단백질 추출을 관찰하며 HSA와 결합한 sulfo-SMPB를 분리하였다. Conjugation buffer 500 µL에 ceferam 20 mg를 녹여 HSA와 결합한 sulfo-SMPB가 포함된 용액과 2시간 반응시켰다. 마지막으로 PBS에 72시간 투석 후 사용하였다.

9) Ceferam pivoxil-HSA (human serum albumin) conjugate를 이용한 특이 IgE 항체 측정

혈청내 ceferam에 대한 특이 IgE 항체 측정을 위해 면역효소법을 시행하였다. 예비 실험에 의해 항원의 적정 농도를 결정한 후 96 well assay plate (Corning, New York, NY)를 이용하여 ceferam를 PBS에 녹여 각 well당 100 µL씩 투여하여 37°C에서 2시간 작용시킨 후 다시 상온에서 24시간 작용하였다. 이를 PBST를 이용하여 4회 세척하고, 1% BSA-PBST를 각 well당 100 µL씩 넣어 1시간 작용시켰다. 여기에 환자의 혈청과 대조군의 혈청을 well당 50 µL씩 넣어 1시간 작용시켰다. 이를 4회 세척한 후 biotin-labelled goat anti-human IgE (Sigma Co., St. Louis, MO)를 1:1000 v/v로 희석한 후 각 well당 100 µL씩 넣고 1시간 작용시킨 후 4회 세척하였다. 여기에 streptavidin-peroxidase (Sigma Co., St. Louis, MO)를 well당 1:200 v/v로 희석 후 well당 100 µL씩 투여하여 1시간 작용시켰다. 발색제(diethanolamine substrate buffer)를 각 well당 100 µL씩 넣고 상온에서 10분간 발색 후 ELISA reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

10) 면역효소역제시험

환자의 혈청과, 억제제로서 0. 5. 10. 20 µg/mL의 ceferam-HSA conjugate, 집먼지진드기를 4°C에서 24시간 각각 반응시킨 후 이를 ceferam-HSA conjugate

이 부착된 ELISA plate에 well당 100 μ L씩 넣고 상기 기술한 동일한 방법으로 면역효소법을 시행하였고, 대조군으로 억제제 대신 동일한 양의 HSA를 넣어 시행한 후 억제 정도(%)는 다음과 같이 계산하였다. 대조군의 흡광도-억제제가 포함된 sample의 흡광도/대조군의 흡광도, 여기에 100을 곱한 값을 억제 정도로 정의하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

대상환자 33명 중 남자는 9명, 여자는 24명이었으며

평균나이는 30.7 \pm 1.2세(mean \pm SE)이었다(표 1). 알레르기 질환의 과거력이 있는 경우가 16명(48.5%)이었으며, 흡연자는 4명(12.1%)이었다. 과거력상 알레르기 질환의 종류는 알레르기비염이 12명(36.4%)으로 가장 많았고, 아토피피부염, 알레르기 결막염, 기관지천식의 순이었다. 직업력상 총 근무기간은 평균 5.2 \pm 0.6년, 약물제조 과정에 참여한 근무기간은 평균 3.6 \pm 0.4년이었다. 알레르기 피부단자시험상 33명 중 12명(36.4%)에서 아토피가 있었고, 검사한 알레르겐 중 *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, mugwort 화분 순으로 많았다. 혈청 총 IgE치의 평균치는 147.4 \pm 56.3 IU/mL, 총 호산구수(%)는 2.3 \pm 0.2%이었으며, 폐기능검사상 평균 FVC치(%예측치)는 97.3 \pm 2.8%, 평균 FEV1치(%예측치)는 100.2 \pm 2.5%이었다.

Table 1. Clinical characteristics of study subjects

N	33
Gender (male/female)	9/24
Age, yrs [†]	30.7 \pm 1.2
Atopy (yes/no)	12/21
Smoking (yes/no)	4/29
Duration of employment, yrs [†]	5/2 \pm 0.6
Duration of working at production lind, yrs [†]	3.6 \pm 0.4
Total IgE, IU/ml [†]	147.4 \pm 56.3
FVC (% of predicted value)	97.3 \pm 2.8
FEV ₁ (% of predicted value)	11.2 \pm 2.5
Eosinophil(% of WBC count)	2.3 \pm 0.2

[†]Values are mean \pm S.E.

2. 작업관련 증상 유무에 따른 대상환자들의 임상적 특성(표 2)

대상환자 33명 중 13명(39.4%)이 작업과 관련된 비염 또는 천식 증상을 호소하였다. 대상환자를 작업관련 증상 유무에 따라 분류하였을 때 성, 나이, 아토피, 흡연, 총 근무기간, 약물제조 근무기간, 총 IgE치, 총 호산구치 등은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나, 작업관련 증상을 호소하는 군은 무증상군에 비해 알레르기 질환의 과거력을 지닌 경우가 유의하게 더 높았고(76.9% vs. 30%), 폐기능검사상 FVC치 및 FEV1치가 더 낮았으며

Table 2. Clinical characteristics of study subjects according to work-related symptoms

	work-related symptoms	
	Yes (n=13)	No (n=20)
Gender (male/female)	3/10	6/14
Age, yrs [†]	28.3 \pm 1.5	32.1 \pm 1.6
Atopy (yes/no)	4/9	8/12
Smoking (yes/no)	2/11	2/18
Duration of employment, yrs [†]	6.5 \pm 0.6	4.5 \pm 0.8
Duration of working at production line, yrs [†]	4.9 \pm 0.7	2.9 \pm 0.5
Latent period, yrs [†]	2.3 \pm 0.9	-
History of allergic disease* (yes/no)	10/3	6/14
Total IgE, IU/ml [†]	117.2 \pm 52.9	156.1 \pm 81.1
FVC* (% of predicted value)	88.7 \pm 4.5	103.6 \pm 2.8
FEV ₁ * (% of predicted value)	91.3 \pm 3.9	106.8 \pm 2.3
Eosinophi l(% of WBC count)	2.33 \pm 0.3	2.33 \pm 0.3
Positive skin prick test to CP*, n(%)	7(53.8)	4(20)

*p<0.05, [†] Values are mean \pm S.E.

Table 3. Clinical characteristics of study subjects according to skin prick test to cefteram pivoxil (CP)

	Skin prick test to CP	
	Positive (n=4)	Negative (n=29)
Gender (male/female)	1/3	7/22
Age, yrs [†]	26.8±1.3	31.6±1.4
Atopy (yes/no)	2/2	10/19
Smoking (yes/no)	1/3	3/26
Duration of employment, yrs [†]	5.1±2.1	5.1±0.6
Duration of working at production line, yrs [†]	3.1±1.7	3.6±0.5
Latent period, yrs [†]	-	3.9±3.2
History of allergic disease* (yes/no)	4/4	8/21
Work-related symptoms, n(%)	3 (75)	10 (34.5)
Total IgE*, IU/ml [†]	700.1±483	81.2±21.7
Specific IgE level* (OD)	0.41±0.2	0.14±0.02
Positive specific IgE [†] , n(%)	3 (75)	11 (37.9)

* $p < 0.05$, [†] Values are mean±S.E.

(88.7±4.5%, 91.3±3.9% vs. 103.6±2.8%, 106.8±2.3%), 약물에 대한 알레르기 피부단자시험에서 양성률이 더 높았다(46.2% vs. 10%).

3. cefteram에 대한 피부단자시험에 따른 대상환자들의 임상적 특성(표 3)

피부단자시험의 양성기준을 A/H비가 1+이상으로 하였을 때, 대상환자 33명 중 4명(12.1%)에서 cefteram에 대한 피부단자시험상 양성이었다. 대상환자를 피부단자 시험 결과에 따라 나누었을 때 성, 나이, 아토피, 흡연, 총 근무기간, 약물제조 근무기간, 작업관련 증상 유무 등은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나, cefteram에 대한 피부단자시험상 양성군은, 알레르기 질환의 과거력이 유의하게 높았다(100% vs. 38.1%, $p < 0.05$). 또한 피부단자 시험 양성군은 음성군에 비해 총 IgE치 및 cefteram에 대한 특이 IgE치가 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 혈청 특이 IgE 항체의 유병률은 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 한편, 피부단자시험상 양성인 환자 4명 중 3명에서 작업과 관련된 증상을 호소하였다.

4. 대상환자의 기관지과민성 유병률 및 cefteram을 이용한 항원 특이 기관지유발시험

대상환자 중 작업관련 증상이 있거나 피부반응시험 양성인 환자를 대상으로 실시한 메타콜린 기관지 유발 시험에서 16명 중 7명에서 기관지과민성을 보였다(PC₂₀

<25 mg/mL, range:0.5-25 mg/mL). 한편, 16명 모두에게 cefteram를 이용한 항원 특이 기관지유발시험을 시행하였을 때, 16명 중 2명에서 조기 천식 반응이 관찰되어 cefteram에 의한 직업성천식으로 진단하였다.

5. 면역효소법을 이용한 대상환자와 정상 대조군의 특이 IgE 항체 측정(그림 1)

정상인 대조군과 비교했을 때 대상 환자 33명 중 14명(42.4%)에서 cefteram에 대한 특이 IgE 항체치가 증가되어 있었다. 특이 IgE 항체치의 양성기준은 알레르기 질환의 과거력이 없고, 알레르기 피부단자시험상 오십 가지 혼한 흡입 알레르겐에 대해 음성인 정상인의 혈청으로 동시에 면역효소법을 측정하여 평균 및 3배의 흡광도치를 더하여 측정하였다. 기관지유발시험상 양성반응을 보인 2명에서 혈청 특이 IgE 항체치가 증가되어 있었으며, 이들은 피부단자시험상 각각 3+, 5+의 양성 반응을 보였다. 한편, 혈청 특이 IgE 항체가 높았던 환자 14명 중 7명은 작업관련 증상을 호소하였고, 나머지 7명은 증상은 없으나 감작된 환자로 간주하였다.

6. Cefteram 특이 IgE에 대한 면역효소역제시험

Cefteram에 대한 IgE 면역 반응의 특이성을 확인하기 위하여 직업성천식으로 진단된 환자 2명(patient A, B)의 혈청으로 면역효소역제시험을 시행한 결과 두 환

자 모두에서 cefteram-HSA 접합체의 첨가에 의한 용량-반응곡선 양상으로 유의한 억제 반응을 보인 반면, 집먼지진드기에 의한 억제 반응은 미미하였다(그림 2, 3).

고 찰

직업성천식의 원인물질로는 지금까지 세계적으로 약 삼백 가지 이상이 보고 되어 있으며¹³⁾, 분자량에 따라 고분자량과 저분자량 물질로 나눌 수 있다. 국내에 보고된 원인물질 중 저분자 물질로는 isocyanate, 금속, 약제 순

이다¹⁴⁾. 약제 중 특히 세팔로스포린계가 많으며, 직장은 제약회사, 실험실 종사자 및 의료인에서 흔하지만, 이에 대한 국내 역학조사는 지금까지 없었다. 국외 보고의 경우, macrolide계 항생제인 spiramycin에 노출된 제약회사의 직원을 대상으로 한 연구에서 직업성천식의 유병률은 7.8%였고, 이는 설문조사, 피부단자시험, 메타폴린 기관지유발시험으로 환자를 선별하고 약제 특이 기관지유발검사로 확진하였다⁹⁾. 또한 변비치료제인 psyllium에 대한 연구에서도 직업성천식의 유병률은 3.6%로 보고되었다¹⁰⁾. 본 연구에서는 설문조사, 피부단자시험, 폐기능검사를 1차 조사로 확진은 특이 기관지유발 시험으로 하였는데 직업성천식으로 진단된 환자는 33명 중 2명으로, 유병률이 6.1%였다. 약제에 의한 역학조사는 대부분 선별 검사로만 이루어진데 반해 앞의 두 연구에서와 마찬가지로 본 연구에서 1차 조사 후 2차 조사로 cefteram을 이용한 특이 기관지유발시험을 시행하여 2명의 직업성천식 환자를 확진하였다.

직업성천식의 선행요인으로 노출량, 노출된 물질의 감작력, 아토피 소인, 흡연 및 기존의 과민증이나 천식 등이 있으며¹⁵⁾, 아토피 소인은 효소 등과 같은 고분자량 물질 항원에 의한 IgE 항체 매개 반응에 의한 경우, 아토피 소인이 있을수록, 감작될 확률이 높아지며 직업성천식의 발생도 증가한다고 보고 되었다¹⁶⁾. 반면, 저분자량 물질인 경우 아토피 소인과 관계가 적은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 cefteram은 저분자 물질로 구분되는데, 작업 관련 증상 유무 및 cefteram에 대한 피부단자시험 결과에 따라 두 군을 나누었을 때, 아토피 소인은 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, 직업성천식으로

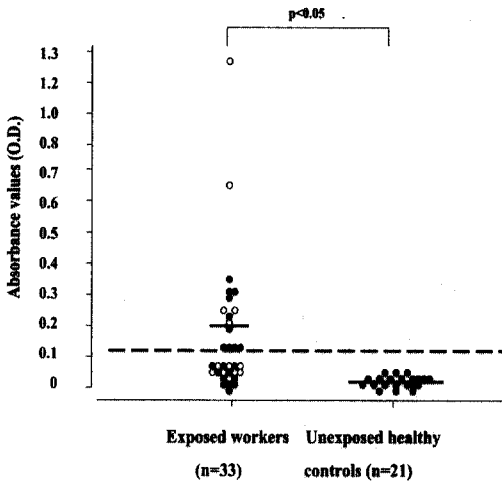


Figure 1. Specific IgE bindings to cefteram pivoxil in exposed workers (n=33), and healthy normal controls (n=21) with no history of exposure. Horizontal dotted line indicates cut-off value (mean + 3 S.D.). Horizontal bars represent the mean values of each group. Open circles indicate the presence of work-related symptoms.

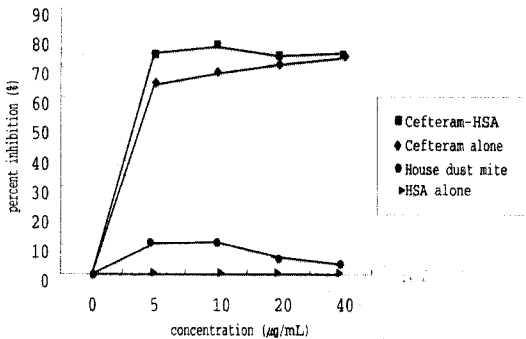


Figure 2. Percent inhibition of cefteram-IgE ELISA with serial additions of HSA alone, cefteram-HSA conjugate, and house dust mite in serum of patient A.

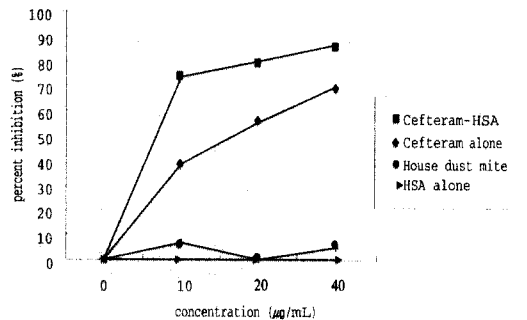


Figure 3. Percent inhibition of cefteram-IgE ELISA with serial additions of HSA alone, cefteram-HSA conjugate, and house dust mite in serum of patient B.

진단된 환자 2명 중 1명은 아토피 소인이 있었고, 1명은 없었다. 따라서 본 약제의 경우 아토피 소인이 위험인자로 작용할 가능성은 적었다. 직업성천식의 위험인자로서 흡연의 역할에 대해 아직 논란이 많다. Tetrachlorophthalic anhydride (TCPA)에 노출된 근로자 300명에 대한 보고에서 TCPA에 대한 특이 IgE가 검출된 환자의 83.3%가 흡연자였으나¹⁷⁾, 서양 삼나무(western red cedar)에 의해 유발된 직업성천식 환자 185명 중 70%가 비흡연자였다¹⁸⁾. 흡연은 작업관련 증상 유무 및 cefteram에 대한 피부단자시험 결과에 따라 두 군을 나누었을 때, 유의한 차이가 없었다. 한편, 과거력상 알레르기 질환이 있는 경우에 증상이 없는 경우보다 작업관련 증상이 많아 직업성천식 또는 비염의 위험인자로 생각할 수 있다.

고분자 물질인 경우에 IgE 매개 반응이 흔하며 저분자 물질인 경우, 반응성 화학물의 경우 노출 후 인체의 각종 단백질과 결합하여 접합체를 형성하여 이에 대한 면역 반응이 일어난다¹⁹⁾. 면역 반응은 화학물의 특정부위에 대한 직접적인 면역 반응인 hapten에 대한 반응뿐 아니라, 화학물과 단백질의 결합부위에 대한 IgE 매개 반응, 혹은 반응성 화학물이 결합한 후 인접한 단백질의 3차원 구조를 변화시켜 새로운 항원기(new antigenic determinant)를 형성하고 이에 대한 면역 반응을 일으킨다^{20, 21)}. 지금까지 항생제는 분자량이 작지만(1,000 dalton 이하), 그 병인기전으로 IgE 매개 기전이 의심되었으나, 혈청내 특이 IgE 항체 검출이 쉽지 않았다. 일반적으로 피부반응시험이나 유발시험시 원인항원 물질을 그 자체 혹은 단백질과 결합시킨 접합체(conjugate)로 사용할 수 있으며, 혈청 특이 항체 측정시에는 접합체를 제조하여 사용해야 한다¹⁹⁾.

저자들은 최근에 Rose 등²²⁾의 방법을 이용하여 최근 cefteram pivoxil-HSA (인혈청 알부민) 접합체를 제조하여 이에 대한 특이 IgE 항체 측정을 시도하였다. 본 연구에서 대상환자 33명 중 14명(42.4%)에서 cefteram에 대한 특이 IgE항체가 검출되었으며, 대상 환자를 정상 대조군과 비교했을 때 유의한 차이가 있었다. 특히, 직업성 천식으로 진단된 두 명 모두에서 혈청 특이 IgE 항체가 증가되어 있어, 특이 IgE 항체가 병인기전에 관여할 가능성을 확인하였다. 또한, 혈청 특이 IgE 항체가 높았던 환자 14명 중 7명(21.2%)은 작업관련 증상이 없어, 작업관련 증상이 없으면서 IgE 항체를 지닌 무증상

감작군(asymptomatic sensitizer)으로 여겨진다. 국내에서 보고되었던 TDI²³⁾ 또는 reactive dye²⁴⁾에 의한 직업성천식 연구결과에도 상당수의 무증상 감작군이 보고되었다. 향후 이러한 환자들에서 노출이 지속될 경우 천식으로 진행될 가능성이 있어, 이들의 예후에 대한 병인기전과 특이 항체와의 연관성에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. cefteram-HSA 접합체를 이용한 면역효소법은 예민하고 경제적이라, 노출된 많은 근로자를 대상으로, 조기진단 및 감작 유무를 선별하는데 사용할 수 있는 유용한 방법으로 생각된다.

결 론

Cefteram pivoxil은 제약회사 공장 근무자들에서 직업성 천식을 유발할 수 있으며, 그 병인 기전으로는 IgE 매개 반응이 관여할 것으로 생각된다. 향후 cefteram를 생산하는 제약회사 공장 근무자들의 직업성천식을 조기진단하고, 감작된 환자를 선별하기 위해 설문지, 피부단자시험 및 면역효소법을 이용한 혈청 특이 IgE 항체 측정이 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCE

- 1) 최동철, 조상현, 민경업, 김유영. Amoxicillin 분말의 흡입에 의하여 발생한 직업성천식 1례. *알레르기 12*:222-227, 1992
- 2) Sastre J, Quirce S, Novalbos A, Lluch-Bernal M, Bombin C, Umpierrez A. *Occupational asthma induced by cephalosporins. Eur Respir J 13*:1189-1191, 1999
- 3) Stenton SC, Dennis JH, Hendrick DJ. *Occupational asthma due to ceftazidime. Eur Respir J 8*:1421-1423, 1995
- 4) Coutts IL, Lozewicz S, Dally MB, Newman-Taylor AJ, Burge PS, Flind AC, Rogers DJ. *Respiratory symptoms related to work in a factory manufacturing cimetidine tablets. Br Med J 288*:1418
- 5) Stenton SC, Hendrick DJ. *Occupational asthma. Postgrad Med J 67*:271-277, 1991
- 6) Fawcett IW, Pepys J, Erooga MA. *Asthma due to "glycyl compound" powder: an intermediate in the production of salbutamol. Clin Allergy 6*:405-409, 1976
- 7) Middleton E. *Allergy principles and practice. 4th ed. p.1369-1394, 1998*
- 8) Mooller NE, Skov PS, Norm S. *Allergic and pseudoallergic reactions caused by penicillins, cocca, and peppermint additives in penicillin factory*

- workers examined by basophil histamine release. *Acta Pharmacol Toxicol* 55:139-144, 1984
- 9) Pepys J, Davies RJ. Asthma due to inhaled chemical agents: the macrolide antibiotic spiramycin. *Clin Allergy* 5:99-107, 1975
 - 10) Malo JL, Cartier A, l'Archeveque J, Ghezze H, Lagier F, Trudeau C, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 142:1359-1366, 1990
 - 11) Dijkman JH, Vooren PH, Kramps JA. Occupational asthma due to inhalation of chloramine-T. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 64:422-427, 1981
 - 12) 서유진, 이영목, 정재학, 송현주, 정재욱, 이은희, 서창희, 남동호, 박해심. Cefteram pivoxil (tomiron) 분말의 흡입에 의한 직업성천식 1례. 천식 및 알레르기 22:614-618, 2002
 - 13) Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 333:107-112, 1995
 - 14) 박해심. 직업성천식. 알레르기 13:265-278, 1993
 - 15) Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 349:1465-1469, 1997
 - 16) Bernstein DI, Malo JL. High molecular weight agents. In: Bernstein IL, eds. *Asthma in the workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993
 - 17) Venables KM. Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med* 46:222-232, 1989
 - 18) Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*): serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 146:1606-1609, 1992
 - 19) Salvaggio JE, Neil CE. Pathogenetic mechanisms in occupational hypersensitivity states. *Immunol Allergy Clin North Am* 12:711, 1992
 - 20) Hong CS, Park HS. Heterogeneity of IgE antibody response to reactive dye in sera from four different sensitized workers. *Clin Exp Allergy* 22:606-610, 1992
 - 21) Gallagher JS, Tse CS, Brooks SM, Bernstein IL. Diverse profiles of immunoreactivity in toluene diisocyanate (TDI) asthma. *J Occup Med* 23:610-616, 1981
 - 22) Rose BG, Kamps-Holtzapfel C, Stanker LH. Competitive indirect ELISA for ceftiofur sodium and the effect of different immunizing and coating antigen conjugates. *Bioconj Chem* 6:529-535, 1995
 - 23) 서정은, 박해심, 김성진, 유남수, 조동일, 김재원, 경난호. Isocyanate에 의한 직업성천식 환자에서 임상양상과 isocyanate 특이 IgE 항체에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 39:490, 1992
 - 24) Park HS, Kim JW, Hong CS. The prevalence of specific IgE and IgG to reactive dye-human serum albumin conjugate in workers of a dye factory and neighboring factories. *J Korean Med Sci* 6:63-68, 1991