

Methazolamide와 Acetazolamide 복용 후 유발된 천식 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실

이건화·이영목·김양기·김기업·어수택·박춘식

A Case of Methazolamide- and Acetazolamide- Induced Asthma

Gun-Wha Lee, Young-Mok Lee, Yang-Ki Kim, Ki-Up Kim, Soo-Taek Uh and Choon-Sik Park

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Acetazolamide and methazolamide are carbonic anhydrase inhibitors commonly used for lowering intraocular pressure in glaucoma and other ophthalmic diseases. They are unsubstituted sulfonamide derivatives that are known to cause many adverse side effects, including hyperchloremic metabolic acidosis, drowsiness, paresthesia, fever, rash and interstitial nephritis. A case of Steven-Johnson syndrome

resulting from allergic reaction of anhydrase Inhibitor has recently been reported but cases of acetazolamide- and methazolamide- induced asthma in adults as respiratory response have not been reported in Korea. We report a case of methazolamide- and acetazolamide- induced asthma with a review of the literature. (*Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol* 2004;24:261-264)

Key words: Acetazolamide, Methazolamide, Asthma

서 론

약물을 투여할 때 나타나는 부작용 중 알레르기 반응은 일반적으로는 면역학적인 기전에 의해 야기되는 반응을 총칭한다.¹⁾ 약물 알레르기의 임상양상은 아나필락시스, 혈청병양 증상, 발열 및 피부증상 등이 있고 그외 호흡기, 혈액, 간 및 신장 등 특정 장기에서의 반응이 있다.

Acetazolamide와 methazolamide은 안과적인 질환에서 안압 강하를 목적으로 사용하는 탈산탈수 효소 억제제로써 sulfonamide 유도체이다. 독성 및 부작용으로 고염화성 대사성 산증, 졸림, 손발 저림, 발열, 반점 및 간질성 신염이 있다. 이 약물 알레르기의 임상양상 중 피부증상으로 Steven-Johnson syndrome이 발생한 보고는 있었으나 호흡기 반응으로 천식을 유발한 보고는 없었다.²⁻⁴⁾ 이에 저자들은 methazolamide와 acetazolamide 복용으로 유발된 천식 1예를 경험하였기에 문헌과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 윤○○, 45세, 여자

주 소: 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 한달 전 녹내장으로 본원 안과에서 치료를 받았고 내원 약 10일 전부터 methazolamide 하루 100 mg씩 복용하였다. 투약 후 약 5일째부터 호흡곤란이 발생하였고 점차 심해져 약 7일간 복용 후 중단하였으며 외래를 경유하여 내원하였다.

약력: 환자는 호흡곤란과 methazolamide와의 관련성을 의심하지 않았기 때문에 투약기간을 정확히 기억하지 못한 상태에서 입원하였다. 입원 후 안과 검진상 녹내장이 심하여 acetazolamide를 하루 1 g씩 복용하였다. 그 외 단백뇨 및 고혈압으로 losartan 50 mg씩 하루 두 차례 투약 받았다.

과거력: 3년 전 당뇨 및 고혈압을 진단 받았으나 간간히 경구 혈당 강하제만 복용하는 상태이다. 약 1년 전 만성신부전을 진단 받았으나 특별한 치료 없이 지내왔다. 98년 폐결핵을 진단 받고 1년간 항결핵약을 투약 후 완치판정을 받았으며, 음식이나 약물에 대한 알레르기 및 천식, 비염, 아토피 피부염은 없었다.

가족력: 여동생이 당뇨와 만성신부전으로 혈액 투석 중이다.

신체검사 소견: 내원시 호흡곤란을 호소하는 상태에서

This research was supported by a grant of the Korea Health 21 R & D Project. Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (01-PJ3-PG6-01GN04-0003).

책임저자 : 이영목, 서울시 용산구 한남동 657번지

순천향대 호흡기-알레르기내과, 우: 140-743

Tel: 02) 709-9287, Fax: 02) 709-9554

E-mail : lym119@hosp.sch.ac.kr

접수: 2004년 4월 27일, 통과: 2004년 6월 8일

활력징후는 정상이었으며 누워있는 자세에서 호기성 천명음이 양 폐야에서 들렸다. 전신에 두드러기 및 소양증은 없었으며 입과 눈 주위에 혈관부종도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액도말 검사에서 혈 색소 12.3 g/dl, 백혈구 7,100/ μ l (중성구 49%, 림프구 40%, 호산구 5%, 단핵구 5%, 호염기구 0%), 혈소판수치 416,000/ μ l이었다. 혈청화학 검사에서 간기능검사는 정상이었고 BUN 36.6 mg/dl, 크레아티닌 2.0 mg/dl, Na 133 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 103 mEq/L이고, 총칼슘 8.4 mg/dl, 요산 3.9 mg/dl, 무기인 3.9 mg/dl이었다. 24시간 뇨검사에서 단백질을 4,965.0 mg/24 hr, creatinine 500 mg/24 hr, Ccr 24.7 ml/min이었다. 폐기능 검사에서 FEV₁은 1.40 L (기대치의 64%)이었고 FVC는 1.52 (기대치의 53%)였으며 FEV₁/FVC는 92%였다. 기관지 확장제 흡입 후 FEV₁은 1.48 L (기대치의 67%)였다. 메타콜린 기관지유발 시험에서는 PC₂₀값이 3.21 mg/ml이었고 흡입 55종과 식품 45종의 알레르기 항원에 대한 피부단자시험은 모두 음성 소견이었다. 의심되는 약물로 시행한 피부반응 시험에서 acetazolamide를 0.001 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 100 mg/ml의 용량으로, methazolamide를 0.001 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml의 용량으로 시행했으나 단자시험 및 피내시험에서 모두 음성이었다. acetazolamide를 1 mg/ml, 10 mg/ml, 100 mg/ml, 500 mg/ml의 용량으로 각각 흡입 유발 시험을 시행했으나 음성이었고 methazolamide를 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml의 용량으로 시행한 흡입 유발 시험에서도 음성이었다. 경구유발 시험은 환자가 거부하여 시행하지 못하였다.

치료 및 경과: 환자는 내원 후 양 폐야에 호기천명이 들리는 상태에서 녹내장이 악화되어 acetazolamide를 하루에 1 g 씩 복용하였다. 내원 중 식욕저하 및 식사량 감소하여 매일 약 1,500 cc의 5% 포도당 수액을 투여 받았다. 섭취량과 배설량의 균형은 유지되는 상태로 체중증가는 없었다. 호흡곤란은 없고 천명음도 들리지 않는 상태에서 입원 약 8일째 갑자기 호흡곤란이 심해졌으며 양 폐야에 호기 천명음이 심하게 들렸다. 환자를 중환자실로 옮긴 후 시행한 대기 호흡중 동맥혈 가스 검사는 pH 7.136, PaCO₂ 21.8 mmHg, PaO₂ 45.1 mmHg, BE -20.2, HCO₃ 7.2 mmHg, O₂Sat 68.5%으로 대사성 산증 및 저산소증 상태였으며 비강캐놀라로 산소 2 L/min 주입 후 동맥혈 가스 검사는 pH 7.308, PaCO₂ 19.1 mmHg, PaO₂ 134.8 mmHg, BE -15.0, HCO₃ 9.3 mmHg, O₂Sat 98.5%였다. 혈청화학 검사상 BUN 30 mg/dl, 크레아티닌 1.8 mg/dl이었다. 혈청 전해질 검사에서 Na 145 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 125 mEq/L으로 고염소 혈증을 보였고 혈장 음이온차는 11.7로 정상 범위였다. 요 전해질은 Na 125

mmol/L, K 30.4 mmol/L, Cl 90 mmol/L으로 요 음이온차는 65.4 mmol/L으로 신세관 산증을 시사했다. 혈당은 정상이었으며 혈청 아세톤은 검출되지 않았다. 흉부 방사선 사진상 양 폐야는 약간 울혈된 소견이었으나 함요부종 및 전신 부종은 없었다. 심초음파 검사상 좌심실 수축분율 79%으로 이상소견은 없었다. 약제에 의한 부작용으로 발생한 천식으로 판단하여 acetazolamide 투약을 중단하였고 methylprednisolone 125 mg을 1회 정맥주입하였다. 아미노필린은 6 mg/Kg으로 20분간 정맥 주입 후 첫 12시간 동안 1.0 mg/kg/hr로 투여하였고 이후 0.8 mg/kg/hr로 유지하였다. Salbutamol은 0.6 mg씩 2시간 간격으로 흡입시켰고 Ipratropium bromide은 500 mcg을 4시간 간격으로 흡입시키면서 관찰하였다. 중환자실로 전실된 지 3일 후 호흡곤란은 호전되었으나 양 폐야에 호기 천명음은 들렸다. 재시행한 심초음파상에서 좌심실 수축분율은 76%로 정상 심기능 소견이었다. 혈청화학 검사에서 BUN 42 mg/dl, 크레아티닌 2.1 mg/ml였고 혈청 전해질 검사에서 Na 135 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 114 mEq/L, TCO₂ 14.5 mmHg였다. 환자는 중환자실에서 약 5일간 치료 후 증상 호전되어 일반병실로 옮겨졌다. 이후 환자의 최고호기유속은 약 200~220 L/min로 측정되었고 호기 천명은 약하게 들리다가 2~3일 후 소실되었다. 폐기능 검사상 FEV₁은 1.32 L (기대치의 60%)이었고, FVC는 1.73 (기대치의 60%)이고 FEV₁/FVC는 76%였다.

고 찰

세계보건기구(WHO)의 정의에 따르면 약물을 투여할 때 기대하는 효과와 달리 나타나는 증상을 통틀어 부작용이라 한다. 이는 모든 사람에게 나타날 수 있는 반응과 일부의 사람에게서만 일어나는 반응으로 나눌 수 있다. 이들 중 후자에 속하는 것이 과민증(intolerance), 특질(idiosyncrasy), 알레르기 반응(allergic reaction) 및 pseudoallergic reaction이다. 이들 중 약물 알레르기는 협의로는 제1형 과민반응에 의한 반응을 의미하나 일반적으로는 면역학적인 기전에 의하여 야기되는 반응이 모두 해당되므로 면역학적인 기전에 의한 약물 과민 반응을 약물 알레르기로 지칭할 수 있다. 대부분의 약물 알레르기 반응은 Gells and Coombs의 4가지 과민반응 외에 확실하게 기전을 밝힐 수 없는 형을 추가하여 5가지형으로 나눌 수 있다. 면역학적 기전이 확실하게 밝혀지지 않은 반응의 예로는 아편(opiate)에 대한 아나필락토이드 반응이 대표적이라 하겠다. 약물 알레르기의 임상 양상은 피부 발진, 고열, 쇼크 및 혈청병양 증상 등으로 나타날 수 있으며 그 외 호흡기, 혈액, 간, 신장 등 특정 장기에서 반응을 나타내기도 한다.⁵⁾

acetazolamide는 탄산탈수효소 억제제(carbonic anhydrase inhibitor)의 기본형으로 비치환 설펜아마이드(unsubstituted sulfonamide)기 유도체 이고 정균제인 sulfonamide가 염기노와 고염소혈증성 대사성 산증을 초래하는 것을 발견하여 개발되었다.⁶⁻⁷⁾ acetazolamide는 경구 투여 후 잘 흡수된다. 약제 배설은 근위 세뇨관 분절의 세뇨관 분비에 의함으로 신기능 감소시 감량해야 한다. 그러므로 탄산탈수효소억제제는 심한 중탄산염 소실을 초래하여 고염소혈증성 대사성 산증을 초래한다.⁶⁾ 고염소혈증성 대사성 산증에서 요 음이온차가 음의 값이면, 요 중 암모늄이 충분하여 만성 대사성 산증에 대한 신장의 반응이 적절함을 나타낸다. 따라서 요 음이온차($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$)는 고염소혈증성 대사성 산증의 원인이 신장에 있는지(신세뇨관 산증), 그렇지 않은지(위장관 중탄산염 소실)를 시사해 준다.⁸⁾

본 저자들은 탄산탈수효소 억제제인 methazolamide를 복용하면서 발생한 호흡곤란을 주소로 입원한 환자에게 methazolamide와 호흡곤란과의 연관성을 의심하지 않았고 녹내장의 치료를 위하여 methazolamide 대신 acetazolamide를 투약 하였다. 환자는 투약 후 약 8일째 심한 호흡 곤란과 호기성 천명음을 호소하였다. 환자는 동맥혈가스검사 및 전해질 검사에서 정상 음이온차를 보이는 대사성 산증 상태였으며 이를 보상하기 위해 과 호흡을 하는 양상 이었다. 흉부 방사선 사진에서 양 폐야가 울혈된 양상이었는데 식사량 저하로 입원 후 약 5일간 매일 1,500 cc의 5%포도당 수액을 정맥내 주입한 것과 연관성을 생각해 보았으나 일중 섭취량과 배설량이 비슷한 점과 체중증가가 없는 점으로 보아 뚜렷한 연관성을 찾을 수는 없었고 재시행한 심초음파에서도 심부전의 증거가 없었기 때문에 심부전으로 생각할 수 없었다. 또한 중환자실서 매일 시행한 BUN과 크레아티닌의 수치는 상승하지 않았고 함요 부종 및 전신 부종이 없어 신부전으로 판단하기도 어려웠다. 중환자실로 전실 후 acetazolamide 투약을 중단시켰고 약 5일간의 집중치료 후 증상은 호전되었다. 우선 약제에 의한 고염소혈증성 대사성 산증을 생각해 보았으나 확실한 원인을 모르는 상태였기 때문에 약제에 의한 과민반응 여부를 확인하였다. methazolamide와 acetazolamide로 피부단자 및 피내반응 시험을 했으나 음성이었고 흡입유발시험에서도 음성을 보였다. 흡입유발시험에서 음성을 보인 이유는 인산완충 식염수에 충분한 농도의 약제가 녹지 않았던 점과 흡입 유발 시험시 유발시험 약제의 농도가 너무 진해서 흡입유발시험이 불충분하게 시행되었을 가능성이 있으리라 생각한다. 그리고 이전에 경구로 투약하던 양에 비해 흡입 유발 시험은 용량이 적었기 때문에 증상이 유발되지 않았을 가능성을 생각해 볼 수 있고 환자의 임상 경과를 보면 약물투여 약 5~8일

후에 증상이 발생한 점으로 보아 즉시형 반응(immediate reaction)이 아닌 지연형(delayed type) 반응 또는 약제의 체내 축적후 후기반응 양상으로 천식이 유발되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

동일 약제에 의한 알레르기 반응은 이전에 피부 병변의 임상양상으로 Steven-Johnson syndrome이 많이 보고되고 있으나 저자들이 경험한 바와 같은 기관지 천식의 임상 양상에 대한 보고는 없었다. 오히려 일부 보고에서는 건조하고 차가운 공기를 과호흡하여 유발된 기관지 수축에서 acetazolamide를 흡입함으로써 기관지 수축을 억제하고 FEV₁의 상승시킨다고 보고했으나 작용 시간은 2시간 이내였고 그 기전에 대해서는 명확하게 언급되어있지 않았다.⁹⁾ 그 외 보고에서는 acetazolamide가 sodium metabisulphite (MBS)로 유발된 기관지 수축에서 acetazolamide 50 mg/ml로 총 10 ml 흡입 실험했을 때 FEV₁의 상승은 없이 PC₂₀가 증가된 내용을 보고 했다. 그러나 그 기전은 명확하지 않고 비콜린성, 비아드레날린성 신경경로가 관여할 수 있으며 acetazolamide가 이것을 차단 할 가능성이 있다고 했다.¹⁰⁾ 앞선 2가지 연구에서는 MBS 및 건조하고 찬공기로 인위적으로 유발시킨 천식에서 acetazolamide흡입이 불명확한 기전으로 단시간 효과가 있었다는 내용으로 본 증례와 같이 acetazolamide 복용이전에 천식의 병력이 없던 사람이 복용에 따른 천식증상 유발의 형태로 나타난 점과 acetazolamide 복용으로 기관지 수축이 호전된 보고가 없었던 점으로 보아 acetazolamide 흡입과 경구 투여는 다른기전으로 기관지 수축에 관여하는 것으로 생각한다.

본 저자들은 안과에서 녹내장 치료제로 흔히 처방되는 약물인 acetazolamide와 methazolamide 복용 후 호흡곤란, 천명 및 기침 등의 천식 증상을 보이고 약제중단후와 천식치료후에 증세 호전된 증례를 경험하였다. 그리고 피부반응 시험 및 유발시험에서 과민성 여부를 증명하지는 못했지만 이 약제에 의해 유발되었을 것으로 판단되는 천식을 경험하였기에 보고하는 바이다.

결 론

본 증례에서는 약제에 대한 피부반응 시험 및 흡입 유발 시험은 음성이었으나 methazolamide와 acetazolamide투약 후 기관지천식의 증상이 나타난 점과 약제를 중단하고 환자의 증상이 호전된 점으로 보아 acetazolamide와 methazolamide 복용에 의한 천식을 의심하여 이에 대한 1예를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) World Health Organization: International drug monitoring: the role of hospital. WHO Tech. Rep Ser 1969;425:1-24.
- 2) Lee JH, Lee SJ, Kim YH. A case of Steven-Johnson Syndrome after acetazolamide use. J Korean Ophthalmol Soc 1998;39: 216-20
- 3) Ahn EY, Lee JB, Lee SC, Won YH. Four cases of Steven-Johnson Syndrome associated with methazolamide treatment. Korean J Dermatol 2000;38:798-801
- 4) Tanaka M. Methazolamide induced toxic epidermal necrolysis. Rinsho Derma 1989;43:327-30
- 5) Cho YJ. Diagnosis of drug allergy. Korean J Asthma, Allergy Clin Immunol 1997;17:213-24
- 6) Kang GY, Koh EW, Kwak IS, Kim KB, Kim KW, Kim SY: Diuretics: Clinical Pharmacology. p 278-281, Hanwoori, Seoul, 1998
- 7) Bertman GK: Diuretics: Basic and clinical pharmacology. 4th ed. p 185-186, Appleton & Lange Co., Connecticut, 1989
- 8) Kang SG, Koh HI, Kim SK, Kim HJ, Kim HG, Bang BK. Acid-base metabolic disorders: Clinical Nephrology. p178-179, Kwang Moon publishing Co., Seoul, 2001
- 9) O'Donnell WJ, Rosenberg M, Niven RW, Drazen JM, Israel E. Acetazolamide and furosemide attenuate asthma induced by hyperventilation of cold, dry air. Am Rev Respir Dis 1992;146: 1518-23.
- 10) O'Connor BJ, Yeo CT, Chen-worsdell YM, Barnes PJ, Chung KF. Effect of acetazolamide and amiloride against sodium metabisulphite-induced bronchoconstriction in mild asthma. Thorax 1994; 49:1096-98.