

투여 전 세팔로스포린 항생제 피부반응시험의 양성률과 이에 영향을 미치는 인자

서울대학교병원 약물유해반응관리센터¹, 서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소², 서울대학교 의과대학 내과학교실³, 서울특별시 보라매병원 내과⁴, 서울대학교 약학대학⁵

문미라^{1*} · 강동윤^{1*} · 이서영^{2,3} · 양민석⁴ · 이주연⁵ · 강혜련^{1,2,3}

Cephalosporin Skin Test Positivity before Administration and Associated Factors

Mira Moon, MS^{1*}, Dong-Yoon Kang, MD^{1*}, Suh-Young Lee, MD^{2,3},
Min-Suk Yang, MD, PhD⁴, Ju-Yeun Lee, PhD⁵ and Hye-Ryun Kang, MD, PhD^{1,2,3}

¹Seoul National University Hospital Drug Safety Monitoring Center, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, ³Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, ⁵College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

Objective: Although it is not scientifically recommended due to lack of evidence, skin tests with cephalosporins have been conventionally performed prior to administration in most hospitals in Korea regardless of previous allergy to antibiotics. The aim of this study was to evaluate whether the result of cephalosporin skin test was affected by the history of allergic reactions in order to provide evidence to narrow down the range of subjects to perform cephalosporin skin test before use. **Methods:** From October 2004 to June 2015, the electronic medical records of all the patients who were prescribed cephalosporin were reviewed to investigate whether previous history of allergic disease or drug allergy affect the skin test positivity. **Results:** Among the total of 87,313 patients who underwent cephalosporin skin tests, 4,975 cases (5.70%) had a history of allergy and 1,139 cases (1.30%) presented positivity on cephalosporin skin test; the intersection of two groups was only 91 (7.99% of cephalosporin skin test positive cases) and 92.01% of cephalosporin skin test negative cases did not have previous allergy history. The positive rates of cephalosporin skin test were significantly different according to the presence or absence of comorbid allergy (1.83% vs. 1.27%, $p=0.001$). Patients with history of allergy to antibiotics also showed a higher positive rate (2.10% vs 1.30%) but this difference did not reach statistical significance ($p=0.08$). **Conclusion:** Previous allergy history may affect the cephalosporin skin test result. However, most cases showing positivity to cephalosporin were free of allergy history. Therefore, previous allergy history is not an appropriate inclusion criteria to perform cephalosporin skin test. (JPERM 2019;11:37-43)

Key Words: Hypersensitivity; Drug hypersensitivity; Cephalosporins; Skin tests; Intradermal tests

접수: 2019년 1월 31일, 승인: 2019년 3월 11일
연락처: 강혜련, 03080, 서울시 종로구 대학로 101
서울대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02) 702-0820, Fax: (02) 742-3291
E-mail: helenmed@snu.ac.kr

*본 논문에 동등하게 기여하였음.

Correspondence to: Hye-Ryun Kang, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Seoul National University,
College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul
03080, Korea
Tel: +82-2-702-0820, Fax: +82-2-742-3291
E-mail: helenmed@snu.ac.kr

*Both authors equally contributed to this manuscript.

서 론

Cephalosporin은 β -lactam 계열에 속하는 항생제로 그람 양성균과 그람 음성균에 대한 광범위한 항균력을 나타내며 약물로 인한 유해반응의 발현 빈도가 상대적으로 낮아 수술 시 감염 예방, 호흡기계 감염증, 위장관 감염증 등 다양한 감염증의 치료로 처방되는 약물이다.^{1,2)}

Cephalosporin의 사용이 증가함에 따라 이로 인한 약물과민반응의 발생 가능성에 대한 염려도 증가하였다.²⁾ 같은 β -lactam 계열인 penicillin의 경우 과민반응을 유발할 수 있음이 잘 알려져 있고, 과민반응의 유발원 또한 비교적 잘 규명되어 있다.³⁾ 반면, cephalosporin은 과민반응의 유발원이 다양하며,^{4,5)} 주로 R1 측쇄가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다.⁶⁾ 그러나 penicillin과 cephalosporin의 교차과민반응 사례에서 알 수 있듯이 β -lactam 고리에 의한 과민반응의 발생 가능성도 완전히 배제할 수 없다.⁷⁾ 실제로 Cephalosporin에 의한 아나필락시스의 발생 빈도는 0.0001-0.1%로 극히 드물게 발생하지만,⁴⁾ 과거 penicillin에 알레르기반응을 보였던 경우는 cephalosporin 아나필락시스의 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{8,9)}

항생제 피부반응시험은 약물 과민반응을 경험한 사람에서 약물 과민반응의 재발을 약물 투약 전 예측할 수 있는 검사로 일부 약물에서 표준 검사법과 유용성이 보고되어 있다.¹⁰⁾ Penicillin의 경우 약물알레르기의 재발을 예측하기 위한 피부반응시험용 시약 및 검사의 유용성이 입증되어 있으나,¹⁰⁾ cephalosporin은 검사를 위한 표준 시약 및 시험 농도, 검사의 민감도에 대해 확립된 연구가 부족하다.¹⁵⁾ 대한천식알레르기학회 항생제 피부반응시험 지침에서는 IgE 매개반응에 의한 약물알레르기 과거력이 있는 환자를 대상으로 항생제 피부반응시험을 시행할 것을 권고하고 있으나,¹⁰⁾ 실제 국내 대다수의 병원에서는 약물알레르기의 과거력 유무와 상관없이 막대한 간호인력과 시간을 소모하고 환자의 불편을 감수하면서 표준화되지 않은 cephalosporin 투약 전 피부반응시험을 일괄적으로 시행하고 있다.¹¹⁻¹⁵⁾ 따라서 보다 정확한 의학적 근거를 확인한 후 이의 지속 또는 폐지를 결정하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 이를 위한 첫 단계로 알레르기 과거력을 비롯하여 항생제 피부반응시험 결과에 영향을 줄 만한 요인을 분석하고, 이를 근거로 항생제 피부반응 시험을 시행하는 대상자를 선별하는 것에 대한 임상적인 근거를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원에서 2004년 10월부터 2015년 6월까지

cephalosporin 투여 전 피부반응시험을 시행한 환자들을 대상으로 전자의무기록 기반 후향적 연구를 진행하였다. 본 연구는 서울대학교병원 기관윤리심의위원회로부터 연구계획을 승인 받았다(H-1901-099-1004).

2. 자료수집 및 연구방법

1) 자료수집 항목

항생제 피부반응시험을 시행한 환자의 성별, 나이, 투여된 cephalosporin 항생제 종류, 피부반응시험 결과, 기저질환으로 고혈압 및 당뇨의 유무, 천식 및 기타 알레르기 질환 병력, 항생제 및 항생제를 제외한 약물알레르기와 관련된 과거력 유무는 전자의무기록 추출을 통해 이루어졌다.

2) 대상 약물

연구기간 동안 서울대학교병원에서 처방된 모든 정주용 cephalosporin을 대상으로 조사하였다. 총 16종으로 cephalosporin R1 측쇄구조에 따라 1그룹 cefepime, cefodizime, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone, 2그룹 cefalothin, cefoxitin, 3그룹 cefazolin, ceftazole, 4그룹 cefmetazole, cefotetan, cefotiam, cefpiramide, cefuroxime, flomoxef로 분류하였다.^{15,16)}

3. 통계학적 분석

항생제 피부반응시험 양성률과 각 인자들과의 상관관계를 파악하기 위해 chi-squared test 또는 Fisher's exact test를 시행하였고, p-value가 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 자료분석과 통계산출을 위해 SPSS[®] 21.0 version (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 인구학적 특성에 따른 cephalosporin 피부반응시험 양성률

연구기간 중 총 87,325건의 항생제 피부반응시험이 시행되었으며, 결과를 정확하게 판정할 수 없었던 12건을 제외한 87,313건을 분석대상으로 하였다. 이 중 양성사례는 1,139건으로 전체 검사시행 대비 양성률은 1.30%였다. 남자 43,476명, 여자 43,837명의 성비로 비슷한 분포를 보였으나, 성별에 따른 피부반응시험 양성률의 차이는 남녀 각각 1.21%, 1.40%로 여성에서 유의하게 높은 것으로 확인되었다($p=0.014$). 연령별로 양성률을 분석하였을 때 40대에서 1.82%로 가장 높게 나타났으며, 이후 연령이 증가함에 따라 양성률은 통계적으로 유의하게 감소하는 경향이 있었다($p < 0.001$, 그림 1).

2. 기저질환에 따른 cephalosporin 피부반응시험 양성률

천식, 알레르기성 비염과 같은 기도 알레르기 및 음식물 알레르기 병력, 항생제 알레르기 과거력, 항생제를 제외한 약물알레르기 과거력 등 알레르기 병력이 있었던 경우는 총 4,975건으로 전체 사례 중 5.70%였다. 알레르기 병력이 있었던 사례 중 cephalosporin 피부반응시험 양성결과를 보인 경우는 91건(1.83%)으로 알레르기 병력이 없었던 경우 cephalosporin 피부반응시험 양성률(1.27%)에 비해 유의하게 높았다($p=0.001$, 그림 2). 알레르기 병력 중, 천식 또는 기타 알레르기질환은 피부반응 시험 양성률에 유의한 영향을 주지 않았다($p=0.627$, $p=0.145$). 항생제 알레르기 과거력으로 국한하여 피부반응시험 양성률을 비교할 경우, 2.10% 대비 1.30%로 과거력이 있는 경우 양성률이 높은 것으로 나타났

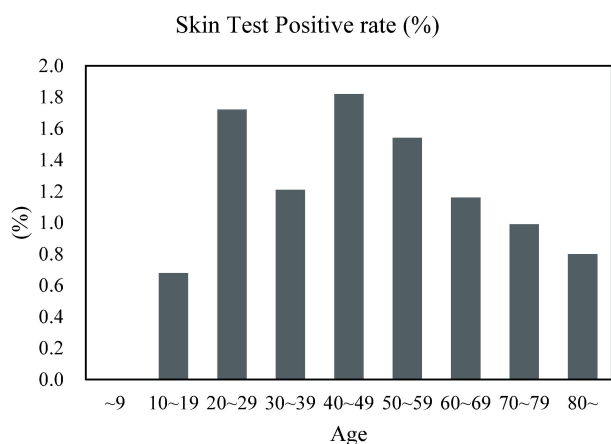


Figure 1. Cephalosporin skin tests positive rate according to age.

으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.081$). 기저질환으로 고혈압과 당뇨가 있는 경우 피부반응시험 양성률은 해당 질환이 없는 경우에 비해 낮게 나타났다(표 1).

3. 성분별 cephalosporin 피부반응시험 양성률

Cephalosporin 성분 별 알레르기 병력에 따른 피부반응시험 양성률의 차이를 확인하기 위해 분석을 시행하였다. 다빈도로 시행한 세파계 항생제는 cefazolin 23,769건, ceftriaxone 18,764건, flomoxef 12,222건, cefotetan 10,227건 순이었으며, 처방건수가 1,000건 이상인 약물들을 대상으로 양성률이 1% 이상 확인된 성분은 cefpiramide 9.59%, cefoxitine 2.72%, flomoxef 1.50%, cefazolin 1.45%, ceftizoxime 1.38%,

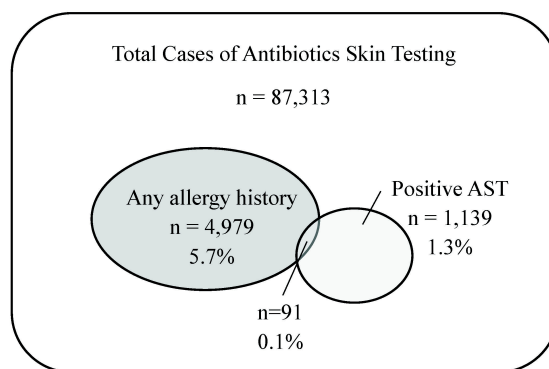


Figure 2. Conceptualized proportion of cases with allergy history or cephalosporin skin test positivity. Based on the findings on this study, previous allergy history cannot be used as an indication for cephalosporin skin test since 92% of patients showing positivity on skin test were free of prior allergy history.

Table 1. Comparison of antibiotics skin test positive rate according to medical history

		AST negative, N	AST positive, N	Positive rate (%)	p-value
Any allergy history	No	81,290	1,048	1.27	0.001
	Yes	4,884	91	1.83	
Asthma	No	85,788	1,135	1.31	0.627
	Yes	386	4	1.03	
Allergic disease (other than asthma)	No	85,208	1,121	1.30	0.145
	Yes	966	18	1.83	
Antibiotics allergy	No	85,567	1,126	1.30	0.081
	Yes	607	13	2.10	
Drug allergy (non-antibiotics)	No	85,897	1,133	1.30	0.191
	Yes	277	6	2.12	
Hypertension	No	59,530	844	1.40	0.000
	Yes	26,644	295	1.10	
Diabetes mellitus	No	70,903	991	1.38	0.000
	Yes	15,271	148	0.96	

AST, antibiotics skin test.

Table 2. Antibiotics skin test positive rate to cephalosporins

R1 side-chain group	Cephalosporin	Number	Allergy history	Antibiotics skin test positive rate (%)			p-value
				Total	Allergy history (-)	Allergy history (+)	
Group 1	Cefepime	1,461	107	0.34	0.37	0.00	1.000
	Cefodizime	1,549	136	0.77	0.78	0.74	1.000
	Cefotaxime	10,611	322	0.9	0.88	1.24	0.537
	Ceftazidime	1,204	83	0.58	0.54	1.20	0.394
	Ceftizoxime	1,593	27	1.38	1.43	0.79	1.000
	Ceftriaxone	18,764	780	0.79	0.78	0.90	0.726
Group 2	Cefalothin	26	0	7.69	7.69	-	-
	Cefoxitin	2,973	205	2.72	2.82	1.46	0.281
Group 3	Cefazolin	23,769	1,554	1.45	1.37	2.57	0.000
	Ceftezole	1,464	116	1.02	1.11	0.00	0.624
Group 4	Cefmetazole	177	15	5.08	4.32	13.33	0.171
	Cefotetan	10,227	282	1.05	1.01	2.48	0.028
	Cefotiam	7	0	42.86	42.86	-	-
	Cefpiramide	1,084	59	9.59	9.85	5.08	0.226
	Cefuroxime	182	9	0.55	0.58	0.00	1.000
	Flomoxef	12,222	1,180	1.50	1.46	1.86	0.275
Total		87,313	4,975	1.30	1.27	1.83	0.001

cefotetan 1.05%, ceftazole 1.02% 순이었다.

각 성분 별 알레르기 병력 유무에 따른 피부반응시험 양성률의 차이를 분석한 결과 유의한 차이를 보인 성분은 전체 16종 중 2종(cefazolin 2.57% vs. 1.37%, $p < 0.001$, cefotetan 2.48% vs. 1.01%, $p = 0.028$)이었고, 나머지 14종의 cephalosporin 항생제들은 알레르기 병력에 따라 피부반응 양성률에 유의한 차이를 보이지 않았으며, R1 측쇄 유사성에 따른 그룹별로도 특이점을 보이지 않았다(표 2).

고 찰

본 연구는 cephalosporin 투약 전 일괄 시행되는 항생제 피부반응시험 결과에 영향을 미치는 요인을 분석하여 합리적으로 대상자를 선별하는 임상적인 근거를 마련하고자 하였으며, 알레르기과거력과 무관하게 전수에서 주사용 cephalosporin 피부반응시험을 시행하였을 때 1.30%에서 양성반응을 보이고, 알레르기 병력이 cephalosporin 피부반응시험에 영향을 미침을 확인하였으나, 전체 cephalosporin 피부반응시험 양성반응의 대다수는 알레르기병력이 없어 병력만으로 대상자를 선별하는 것이 적절하다는 근거를 확보할 수 없었다.

피부반응시험은 특정 항원에 대한 특이 IgE 형성(감작, sensitization)을 확인하는 것으로 알레르기질환에서 아토피 여부를 확인하기 위한 방법으로 널리 쓰이고 있다. 이를 이용하여 약물알레르기가 의심되는 경우 특정 약물에 대한 감

작 여부를 확인하기 위해 약물 피부반응시험을 시행해볼 수 있으나, 피부반응시험의 유용성은 penicillin의 경우에만 정립되어 있으며, 그 외 항생제의 경우 표준 시약 및 시험 농도에 대한 국제적인 기준이 미비하며, 검사의 민감도에 대해 확립된 연구가 부족하다.¹⁵⁾ 이 검사는 이미 감작이 되어 있는 경우에만 검사 시행이 의미가 있으므로 해당 항생제에 대한 알레르기반응 과거력이 없는 경우에 이를 시행하는 것은 사실상 의학적인 근거가 없고 실제 구미에서는 항생제 알레르기의 과거력이 있는 경우에 한해서 항생제 피부시험을 시행하고 있다. 그러나 오래 전부터 국내 대다수의 병원에서는 항생제 투여에 따른 과민반응을 미리 예측하기 위한 목적으로 항생제 투여 전 피부시험을 시행해오고 있으며, 대상 약제 및 검사방법 또한 시행 기관에 따라 통일되지 않고 제각각이다. 항생제 피부반응시험 실태를 조사한 연구들에 의하면 국내 병원마다 사용하는 피부반응시험 검사액의 농도가 100배 희석액 사용 또는 0.3-20 mg/mL로 다양하게 조사되었으며, 검사액의 용적 및 피부반응을 해석하는 기준이 다양한 것으로 확인되었다.^{12,14)}

Cephalosporin은 그람 양성균과 그람 음성균에 대한 광범위한 항균력을 나타내며 수술 시 감염 예방, 호흡기계 감염증, 위장관 감염증 등 다양한 감염증의 치료로 처방되는 약물이다.¹²⁾ 국내 한 연구자료에 의하면 2015년 전체 항생제 사용량 중 cephalosporin은 약 30.1%에 해당되었으며, 특히 20세 이상 성인에서 약 31.7%-34.4% 가장 처방된 것으로 확인되었다.¹⁷⁾ Cephalosporin은 또한 2015년 기준 처방된 주사

항생제의 40.2%를 차지하는 등 처방량이 상당하며,¹⁷⁾ 사용량의 증가와 더불어 약물유해반응 및 알레르기에 대한 중요도가 점차 부각되고 있다. 그러나 cephalosporin에 대한 투약 전 피부반응시험 일괄 시행에 대해서는 국제적인 표준 지침이 없으며, 대한천식알레르기학회에서는 항생제 피부반응시험의 대상을 IgE 매개반응에 의한 약물알레르기 과거력이 있는 환자를 대상으로 시행할 것을 권고하고 있다.¹⁰⁾

본 연구에서는 알레르기 또는 항생제 알레르기 과거력이 있는 경우로 cephalosporin 피부반응시험을 제한하는 것이 적절할지 후향연구를 시행하였고, 알레르기 병력과 관련된 항목으로 천식, 비염 등 호흡기 알레르기질환, 음식물 알레르기, 항생제 알레르기 과거력, 항생제를 제외한 다른 약물에 대한 알레르기 과거력을 파악하여 분석하였다. 그 결과 하나라도 알레르기 병력이 있는 경우는 그렇지 않은 경우에 비해 항생제 피부반응 양성률이 유의하게 높은 것으로 분석되었다. 그러나 항생제를 제외한 약물알레르기 또는 항생제 알레르기 과거력으로 국한할 경우 통계적으로 유의한 차이는 보이지 못하였기 때문에 구미처럼 약물알레르기 기왕력자만을 대상으로 피부반응시험을 시행하는 것이 적절한지를 지지하는 근거는 확인할 수 없었다. 또한 기저질환으로 고혈압, 당뇨가 있는 경우 항생제 피부반응시험 양성률은 유의하게 낮은 것으로 확인되었으나, 고혈압 및 당뇨로 분류된 환자의 병용중인 약물에 대한 조사가 이루어지지 않아 이에 대한 원인 분석에는 제한이 있다. 고혈압과 당뇨환자에서 알레르기반응을 억제하는 요인에 대해 명확하게 알려져 있지 않다. 다만, 당뇨병성 관상동맥질환자에서 Th1 반응이 항진되고 Th2 반응이 억제된다는 연구결과가 보고된 바 있어 질환 자체에 의한 영향 또는 심혈관질환에 사용되는 약물이 알레르기반응을 억제하였을 가능성을 고려해 볼 수 있으나¹⁸⁾ 이에 대한 연구가 충분하지 않아, 이러한 기저질환을 가진 환자들에서 피부반응시험 양성률이 낮은 것에 대해서는 추가연구가 필요하다.

약물알레르기에 대한 과거력을 파악하기 위해서는 투약된 약물에 대한 용량, 용법, 투약기간, 이상반응 발생시점, 이상반응 발현 양상, 의심약물 투약 중단 이후의 증상 경과 또는 증상에 대한 치료 등 구체적인 정보가 필요하며 이는 피부반응시험의 양성률에도 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 현실적으로는 시간이 경과하면 이상반응 발현 당시의 증상 경과에 대해 구체적으로 기억하지 못하는 경우가 많고, 증상이 경미한 경우에는 약물알레르기로 인지하지 못하는 경우도 있을 수 있으며, 여러 종류의 약물을 복용한 경우 원인 약물이 무엇인지 정확하게 파악하지 못하는 경우가 있어 약물알레르기의 과거력을 평가하는 것에 제한이 따른다. Danielle 등의 연구에 의하면¹⁹⁾ 약물알레르기가 있다고 보고된 환자의 정보를 분석하였을 때 알레르기 반응의 증상을

알 수 없는 경우가 63%, 알레르기 반응 발생 시점을 알 수 없는 경우가 93%에 해당된다고 보고한 바 있다. 또한, 약물 과민반응이 있다고 보고된 경우 실제 이상반응의 증상이 위장관계 증상, 신경계통 증상 등 I형 과민반응과 관련이 없는 증상일 가능성이 있으며, penicillin에 대해 과민반응이 있다고 보고한 환자들을 대상으로 약물과민반응에 대한 재평가를 시행하였을 때, 약 90-99% 가량의 환자들이 penicillin에 내약성이 있음이 확인된 바 있다.²⁰⁻²³⁾ 또한, 항생제 피부반응의 민감도와 관련하여 약물 노출 시점으로부터 시간이 지남에 따라 피부반응의 민감도가 감소하는 사례가 선행 연구들로 알려져 있다. Blanca 등²⁴⁾은 β -lactam 항생제 투약 후 아나필락시스를 비롯한 과민반응을 보인 환자들을 대상으로 피부반응시험의 민감도에 대한 전향적인 연구를 시행하였으며, 5년 후 약 83%의 환자들이 음성반응을 보인 것을 확인하였다. Romano 등의 연구에서도²⁵⁾ cephalosporin 과민반응이 있는 환자들의 약 60% 정도가 5년이 경과함에 따라 피부반응 양성률의 감소를 나타냈음을 확인한 바 있어, 과민반응의 최초 발생 시점으로부터 피부반응 시험 시행시점까지의 기간에 따라 약물 알레르기 과거력이 미치는 영향은 차이가 있을 수 있다. 본 연구에서 항생제 알레르기의 과거력이 있던 경우에서 피부반응시험의 양성률이 통계적으로 유의하게 높게 관찰되지 않은 점도 과거력에 대한 정보가 다양한 사유로 인하여 정확하게 반영되지 않았을 가능성을 원인으로 고려해 볼 수 있겠다.

전체 처방에 대한 알레르기 과거력이 항생제 피부반응 양성률과 유의한 결과를 얻은 것을 토대로 cephalosporin 개별 성분으로 나누어 알레르기 과거력과 피부반응시험의 상관관계를 분석하였고, 총 16종의 cephalosporin 중 cefazolin과 cefotetan만이 알레르기 과거력이 있는 경우 통계적으로 유의하게 양성률이 높았음을 확인하였다. 또한, 처방 건수가 만 건 이상인 약물 중, 항생제 피부반응시험 양성률은 1세대인 cefazolin에서 가장 높은 2.57%, 3세대 ceftriaxone에서 가장 낮은 0.79%로 확인되었다. Cephalosporin과 penicillin 교차과민반응에 대한 선행 연구들에서 교차과민반응은 주로 1세대 cephalosporin에서 발생률이 높으며, 3세대 cephalosporin에서는 발생률이 비교적 낮은 것으로 알려져 있다.³⁾ 또한 과거에는 penicillin 과민반응 과거력이 있는 경우 cephalosporin 투약 시 약 23.9%까지 과민반응이 발생할 수 있는 것으로 알려졌으나,²⁶⁾ 최근 연구에서는 1%까지 교차과민반응 발생률이 낮아졌음을 증명한 바 있다.²⁷⁾ 본 연구 결과 또한 선행 연구들과 유사한 양상을 보이며, 알레르기 과거력이 있는 환자들을 대상으로 1세대 cefazolin의 피부반응시험 양성률이 가장 높게 나타난 것은 penicillin에 의한 감작상태가 반영되었을 가능성으로 추정해 볼 수 있겠다.

알레르기 병력이 있는 환자는 항생제 피부반응시험에서

비교적 높은 양성률을 보일 것으로 예상하였으나, 실제로 4,975명의 알레르기 병력이 있던 환자 중 피부반응시험 양성률을 보인 환자는 91명으로, 피부반응시험 양성을 보인 전체 1,139명 대비 7.99%에 불과하였고, 나머지 92.01%는 아무런 알레르기 병력이 없었다. 따라서, 알레르기 병력이 있는 환자를 대상으로 항생제 피부반응시험을 실시하게 될 경우 대다수의 피부반응시험 양성을 보인 대상자가 제외될 가능성이 있다. 물론 항생제 피부반응시험 양성반응이 나타난 경우가 모두 현증 약물알레르기로 해석할 수 없다는 점은 본 연구의 주된 제한점이나, 알레르기 병력 유무에 따른 항생제 피부반응시험 양성률은 유의한 차이가 있었던 것으로 보아 항생제 피부반응시험은 항생제에 대한 감작상태를 어느 정도 반영하고 있을 것으로 생각되며, 약물알레르기 병력 또는 항생제 알레르기 병력이 있었던 경우로 한정하더라도 피부반응시험 양성반응 중 극히 일부인 0.53%, 1.15%만이 포함되는 것으로 보아 과거력이 있는 경우로만 국한할 경우 대부분의 cephalosporin 피부반응시험 양성자를 찾아내지 못할 것으로 예상된다.

약물알레르기 병력 확인은 환자에게 발생할 수 있는 중증 알레르기반응을 예방하여 환자안전을 확보할 수 있다는 측면에서 매우 중요하다. 다만, 상당수의 병력 청취가 환자의 기억에 의존하는 경향이 있으며, 표준화된 과거력 청취 매뉴얼이 없어 투약 후 발생시점, 지속기간, 마지막 발생 후 경과된 시간 등 구체적인 정보 확보가 어려운 경우가 있으므로 이에 대한 보완책이 필요하다. 이를 토대로 약물알레르기의 과거력이 항생제 피부시험의 양성반응과 연관성이 있다는 결과를 도출한다면, 현재 일괄적으로 시행되는 cephalosporin계 항생제 피부시험을 선별적으로 시행하는 것에 대한 임상적인 근거를 마련할 수 있을 것이다.

본 연구는 항생제 피부반응에 영향을 미치는 요인을 분석하였고, 알레르기 과거력과 항생제 피부반응의 양성률에 연관성이 있음을 확인하였다. 다만, 항생제 알레르기 과거력과 피부반응의 연관성은 확인하지 못하여 이와 관련된 약물알레르기 과거력의 한계점을 제시하였고, 보다 체계화된 과거력 수집이 필요함에 대한 기초연구로써 의의가 있다.

감사의 말씀

본 연구는 2018년도 식품의약품안전처의 지역의약품안전센터 운영예산으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
2. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
3. Kim SH. Beta-lactam allergy and cross-reactivity. *Korean J Med* 2014;87:652-8.
4. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
5. Moreno E, Macias E, Davila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:295-304.
6. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quarantino D, Gaeta F. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1662-72.
7. Yoon SY, Park SY, Kim S, Lee T, Lee YS, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, Kim TB. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy* 2013;68:938-44.
8. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:463-76.
9. Somech R, Weber EA, Lavi S. Evaluation of immediate allergic reactions to cephalosporins in non-penicillin-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:205-9.
10. 대한천식알레르기학회. 항생제 피부반응 시험 지침-즉시형 과민반응의 과거력이 있는 환자. 제1판. (주)메드랑; 2012. p. 1-18.
11. Kim BN, Cho YS. IgE-mediated hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Infect Chemother* 2010;42:137-42.
12. Lee SH, Park HW, Kim SH, Chang YS, Kim SS, Cho SH, Min KU, KIM YY. The current practice of skin testing for antibiotics in Korean hospitals. *Korean J Intern Med* 2010;25:207-12.
13. Park JE, Hwang SY, Lee YS, Lee HK, Lee YM. Analysis on results of cephalosporin skin testing and developments of hypersensitivity reactions. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 2013;30:343-61.
14. Kim KH, Lee YJ, Lim SC. Evaluation of efficacy and risk of intradermal skin testing for antibiotic pharmacotherapy in hospital of Korea. *Yakhak Hoeji* 2014;58:229-44.
15. Yang MS, Kang DY, Seo B, Park HJ, Park SY, Kim MY, Park KH, Koo SM, Nam YH, Kim S, Jung JW, Kim TB, Jang GC, Yang HJ, Ahn YM, Park JW, Kang HR, Drug Allergy Work Group of KAAACI. Incidence of cephalosporin-induced anaphylaxis and clinical efficacy of screening in-

- tradermal tests with cephalosporins: a large multicenter retrospective cohort study. *Allergy* 2018;73:1833-41.
16. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:404-12.
 17. 건강보험심사평가원. 항생제 사용량 심층분석 및 내성정보 연계방안 검토. 2017;1-402. Available from: http://www.alio.go.kr/mobile/research_list.do [accessed 2019 January 30]
 18. Madhumitha H, Mohan V, Deepa M, Babu S, Aravindhavan V. Increased Th1 and suppressed Th2 serum cytokine levels in subjects with diabetic coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:1.
 19. Crotty DJ, Chen XJ, Scipione MR, Dubrovskaya Y, Louie E, Ladapo JA, Papadopoulos J. Allergic reactions in hospitalized patients with a self-reported penicillin allergy who receive a cephalosporin or meropenem. *J Pharm Pract* 2017; 30:42-8.
 20. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013;3:115-9.
 21. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1: 258-63.
 22. Rimawi RH, Shah KB, Cook PP. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. *J Hosp Med* 2013;8:615-8.
 23. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, Arroliga ME. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:355-9.
 24. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, Vega JM, Miranda A, Juarez C. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918-24.
 25. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014;69:806-9.
 26. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:341-7.
 27. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.