

베타락탐 항생제의 교차반응성

서울특별시 보라매병원 알레르기내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실²

양민석^{1,2}

Cross-Reactivity of β -Lactam Antibiotics

Min-Suk Yang, MD, PhD^{1,2}

¹Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center,
²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

β -lactam drugs are widely used antibiotics. However, they are also well-known cause of drug allergy including fatal anaphylaxis. The structural similarity between penicillins and cephalosporins concerns about cross reactivity. In this review, we discuss the immunologic cross-reactivity among β -lactam antibiotics such as penicillins, aminopenicillins, cephalosporins, carbapenems and monobactams. Although cross-reactivity between natural penicillin and aminopenicillin is significant, aminopenicillin allergy can occur without allergy to natural penicillin. On the other hand, there is little clinically significant immunologic cross-reactivity between penicillins and other β -lactam antibiotics. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins is more likely associated with structurally similar R1 side chains rather than the beta-lactam ring itself. Considering the adverse outcomes of overuse of broad-spectrum antibiotics, physicians will need to pay attention to antibiotic allergy and its proper management. (JPERM 2019;11:53-61)

Key Words: β -Lactam antibiotics; Penicillin; Cephalosporin; Cross reactivity

서 론

페니실린과 세팔로스포린을 포함하는 베타락탐 항생제는 세균 감염 치료를 위해 가장 흔히 사용되는 항생제 중 하나이다. 베타락탐 항생제 역시 다른 약물들과 마찬가지로 여러 가지 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 특히 페니실린과 세팔로스포린은 아나필락시스 같은 치명적인 즉시형 과민 반응의 주된 원인으로 잘 알려져 있으며 최근 국내 다기관 코호트 연구에서 조사한 결과에 따르면 세팔로스포린에 의한 아나필락시스의 빈도는 기존 다른 문헌의 보고보다 1.2-4배 정도 높다고 한다.¹⁾ 또한 국내 보고에 따르면 3차

병원에서 발생하는 약물에 의한 아나필락시스의 7-15% 정도가 페니실린 혹은 세팔로스포린 때문에 발생하였다고 하였다. ^{2,3)} 이런 과민반응은 면역세포가 특정한 구조를 갖고 있는 약물에 감작이 되어 일어나는 것으로 생각하는데 그렇기 때문에 베타락탐 고리(β -lactam ring) 구조를 공유하는 베타락탐 항생제 간의 교차반응성에 대한 우려가 예전부터 제기되어왔다. 특히 페니실린과 세팔로스포린 간의 교차반응성이 10%에 육박한다는 과거의 보고도 있었기 때문에 실제 임상에서 페니실린이나 세팔로스포린에 대한 과민반응 병력이 있었던 환자가 항생제를 사용해야 하는 경우에는 베타락탐을 제외한 다른 계열의 항생제를 사용하

접수: 2018년 12월 28일, 승인: 2019년 1월 30일
연락처: 양민석, 07061, 서울시 동작구 보라매로 5길 20
서울특별시 보라매병원 알레르기내과
Tel: (02) 870-2237, Fax: (02) 831-0714
E-mail: iatrus13@hanmail.net

Correspondence to: Min-Suk Yang, MD, PhD
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department
of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center,
20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-870-2237, Fax: +82-2-831-0714
E-mail: iatrus13@hanmail.net

는 경우가 많다.^{4,7)} 실제로 페니실린이나 세팔로스포린에 알레르기가 있는 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 반코마이신이나 퀴놀론 계열의 광범위 항생제로 치료받을 가능성이 더 높았으며 이에 따라 메치실린 내성 포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)이나 반코마이신 내성 장내구균(vancomycin-resistant *Enterococcus*) 같은 고도 내성균 종에 의한 감염 및 항생제 사용과 관련되어 있는 것으로 알려져 있는 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*) 감염에 더 취약한 것으로 나타났다.^{8,9)}

그러나 최근의 연구 결과를 보았을 때 베타락탐 항생제 간의 교차반응성은 이전에 생각했던 것과 달리 빈도가 높지 않고 특히 페니실린과 세팔로스포린에서 감각에 주로 관여하는 화학 구조가 서로 다르다는 것이 알려지고 있다. 이에 이 글에서는 베타락탐 항생제의 교차반응성에 대해 현재까지의 근거를 확인해보고자 한다.

베타락탐 항생제의 화학적 구조(그림 1)

페니실린과 세팔로스포린은 공통적으로 네 개의 원소로 이루어진 베타락탐 고리를 공유한다. 페니실린은 베타락탐 고리에 치아졸리딘 고리(thiazolidine ring)가 결합하여 6-아미노-페니실라닉산 핵(6-amino-penicillanic acid nucleus)을 구성하고 세팔로스포린은 베타락탐 고리가 디하이드로치아진 고리(dihydrothiazine ring)에 결합하여 7-아미노-세팔로스포라닉산 핵(7-amino-cephalosporanic acid nucleus)을 구성한다.¹⁰⁾ 베타락탐 항생제들은 세균벽의 생합성에 관련된 펩티도글리칸 교차결합(peptidoglycan cross-linking)을 매개하는 트랜스펩티다아제(transpeptidase)를 저해함으로써 항균력을 보인다. 두 계열의 약물 모두 베타락탐 고리에 결합하는 R1 측쇄(side chain)를 가지고 있고 세팔로스포린의 경우에는 디하이드로치아진 고리(dihydrothiazine ring)에 결합하는 R2

를 추가적으로 갖는데 이러한 측쇄가 약제의 안정성 및 항균 범위에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 세팔로스포린은 주로 개발된 순서에 따라 1세대에서 5세대까지로 나눈다. 초기 세대의 세팔로스포린은 주로 R1 측쇄를 변화시켜 새로운 약물을 합성했지만 후기 세대에는 R1, R2 측쇄 모두를 변화시켜서 합성하고 있다.¹¹⁾ 세대에 따라서 세균 항생제 감수성 패턴 및 베타락탐 분해효소(β -lactamase)에 대한 저항성이 나누어지기는 하지만 화학 구조의 유사성이나 교차반응성은 큰 관계가 없다.

카바페넴(carbapenem)은 페니실린의 치아졸리딘 고리에 있는 황(sulfur)을 ring 밖으로 옮기고 그 자리를 대신 탄소로 치환한 합성 베타락탐 항생제이다. 카바페넴에 속하는 항생제는 이미페넴(imipenem), 메로페넴(meropenem), 엘타페넴(ertapenem) 등이 있다. 카바페넴과 페니실린 혹은 세팔로스포린 간에 교차반응성은 여러 전향적인 연구를 통해 거의 없는 것으로 확인되었다.¹²⁻¹⁵⁾

모노박탐은 베타락탐 고리가 다른 고리 구조에 붙어 있지 않은 독특한 구조를 갖는다. 모노박탐에 속하는 항생제는 아즈트레오남(aztreonam)이 있다. 모노박탐은 페니실린 및 대부분의 세팔로스포린과 교차반응성을 보이지 않는다.^{15,16)} 하지만 아즈트레오남과 같은 R1 측쇄를 공유하는 세프타지딴(ceftriaxone)과는 교차반응성을 보일 수 있다.¹⁷⁾

클라불린산(clavulanic acid), 실박탐(sulbactam), 타조박탐(tazobactam)과 같은 대부분의 베타락탐 분해효소 억제제들(β -lactamase inhibitors)은 그 자체로도 베타락탐이다. 이들은 이들 자체로는 항균력이 떨어지지만 다른 베타락탐 항생제와 함께 사용할 때 베타락탐 분해효소에 의한 내성을 극복할 수 있게 해주는 역할을 한다.¹⁸⁾

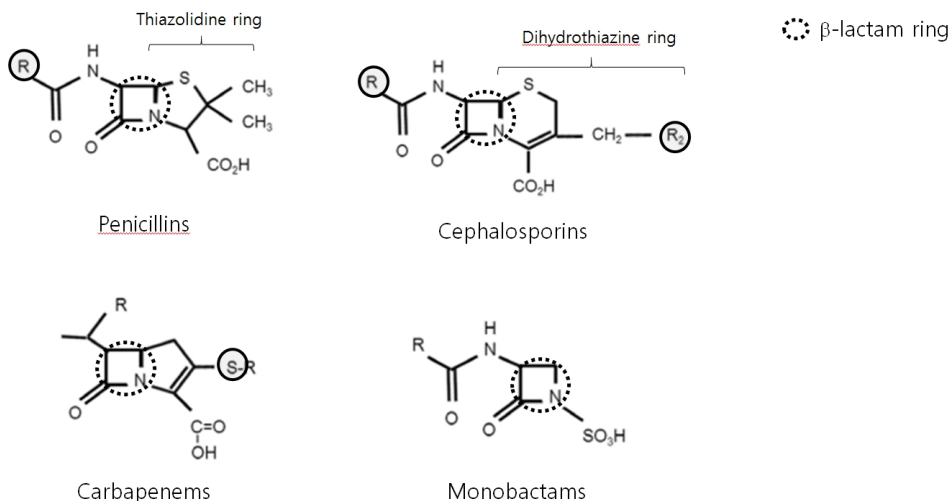


Figure 1. Chemical structures of β -lactam antibiotics.

면역원성

분자량이 작은 약물이 면역체계에 의해 인식되기 위해서는 주변의 단백질과 결합하여 합텐으로 작용할 수 있어야 한다. 따라서 알레르기 반응을 일으킬 가능성이 가장 큰 약물은 단백질과 공유 결합할 수 있는 약물이다. 신체는 일반적으로 약물이 체내에 들어오는 경우 대사를 통해 약물의 친수성을 증가시켜 신장으로 배설되도록 유도한다. 이 과정을 생체전환(biotransformation)이라고 하는데 생체전환은 크게 1차와 2차 생체전환으로 나눌 수 있다. 1차 생체전환 반응에서는 주로 산화, 환원, 가수분해 등이 일어나며 이를 통해 약물은 극성을 높게 되고 2차 생체전환 반응에서는 1차 생체전환의 대사산물이 충분히 극성을 가지지 않는 경우 포합반응(conjugation)을 통해 극성을 증가시킨다.¹⁹⁾ 약물이 합텐으로 작용하기 위해서는 보통 1차 생체전환의 대사산물이 포합반응에 들어가기 전에 주변의 단백질과 결합하는 과정이 필요하다. 하지만 베타락탐 항생제의 경우 이런 대사과정을 통하지 않고 과민반응을 일으킬 수 있다.

페니실린은 구조적으로 베타락탐 고리와 치아졸리딘 고리가 응축되어 결합되어 있기 때문에 베타락탐 고리 내부의 장력이 증가되어 있다. 그렇기 때문에 특별한 자극이 없어도 베타락탐 고리가 자발적으로 개방될 수 있다. 베타락탐 고리가 개방되면 반응성이 높은 페니실린의 카보닐 군(carbonyl group)은 인근 단백질의 라이신 잔기에 쉽게 결합할 수 있고 결과적으로 매우 안정한 단백질인 벤질페니실로일(benzylpenicilloyl) 결정기를 형성하게 된다.²⁰⁻²²⁾ 벤질페니실로일은 세포에 결합되어 있는 페니실린의 95%를 차지하는데 이 벤질페니실로일이 페니실린에 대한 면역반응의 주된 원인이기 때문에 이를 주항원결정기(major antigenic determinant)라 한다.¹⁶⁾ 페니실로일로 분해되지 않은 나머지 5% 정도의 페니실린은 인근 단백질과 결합할 수 있는 다양한 분해산물을 만든다. 그 중 페니실레이트(penicillate), 페닐로에이트(penilloate), 순수 페니실린(native penicillin)의 세 가지 물질이 항원성을 보일 수 있는데 이들을 부항원결정기(minor antigenic determinant)라 한다. 이들은 면역반응의 원인이 되는 경우는 많지 않지만 심한 아나필락시스의 원인이 되기 때문에 임상적으로 중요한 항원이다.²³⁾

세팔로스포린도 베타락탐 고리가 열리면 인근 단백질과 결합하여 세팔로스포릴(cephalosporyl) 결정기를 형성한다. 하지만 페니실린이 분해된 후에도 치아졸리딘 고리를 보존하는 것과는 달리 세팔로스포린은 분해되면 베타락탐 고리 뿐만 아니라 디하이드로치아진 고리도 함께 파괴되어 여러 개의 항원 조각으로 분해된다.²⁴⁾ 이런 이유로 세팔로스포린의 분해 산물 중에서 정확히 어떤 성분이 면역반응을 매개하는지는 아직까지 잘 알려져 있지 않다.

세팔로스포린의 항원 결정 인자가 잘 알려져 있지는 않지만, 세팔로스포린이 IgE 매개 면역 반응을 일으킬 수 있다는 것은 알려져 있다. 여러 연구를 통해 세팔로스포린과 반응하는 IgE 항체가 측쇄의 일부분, 전체 측쇄, 측쇄와 베타락탐 고리 일부분의 혼합물, 심지어는 세팔로스포린 전체 분자에 이르기까지 광범위한 구조를 특이적으로 찾아낼 수 있음이 밝혀졌다.²⁵⁻²⁹⁾

피부반응시험

과거에 페니실린 알레르기 병력이 있었던 환자에서도 주항원결정기(penicilloyl-polylysine, PPL)와 부항원결정기 혼합물(minor determinant mixture, MDM)을 이용한 피부반응시험에 음성이 나오는 경우 대부분의 환자(99%)에서 페니실린을 안전하게 사용할 수 있음이 알려져 있다.^{30,31)} 하지만 국내는 물론 미국에서도 상업적으로 사용할 수 있는 MDM 시약이 없기 때문에 MDM을 이용하지 않고 페니실린 알레르기를 확인하는 방법도 연구되고 있다. 벤질페니실로일(PPL)만을 이용하여 피부반응시험을 한 경우 페니실린 알레르기 환자를 최대 80%까지 구분해 낼 수 있었으며³²⁾ 벤질페니실로일과 페니실린 G를 이용하여 피부반응시험을 하는 경우 단 3%만이 피부시험에 음성이면서 페니실린에 알레르기 반응을 보였다.³³⁾ 이에 최근 미국에서는 PPL과 페니실린 G를 이용하여 피부반응시험을 하고 만약 결과가 음성이면 아목시실린 경구 유발시험을 하는 방법으로 페니실린 알레르기를 확인하고 있다.³⁴⁾ 우리나라에서는 PPL도 구할 수 없기 때문에 PPL에 대한 혈청 특이 IgE 측정(ImmunoCAP)을 PPL에 대한 피부반응시험 대신 이용하고, MDM에 대한 피부반응시험은 페니실린 G를 이용한 피부반응시험으로 대체하여 검사하는 경우가 많다.³⁵⁾

페니실린과 달리 세팔로스포린에 대한 피부반응시험용 시약은 개발된 것이 없다. 이는 전술한 바와 같이 세팔로스포린의 항원 결정 인자가 잘 알려져 있지 않기 때문이다. 세팔로스포린 알레르기를 확인하는 방법은 아직 표준화되어 있지 않지만 원인 세팔로스포린 약제를 이용하여 피부반응시험을 하는 것이 일반적이다.^{11,35)} 한 편 국내 병원에서는 흔히 시행되고 있는 세팔로스포린 항생제 사용 전 선별적 피부반응시험에 대해서는 몇 개의 연구에서 그 유용성을 확인하려 하였으나 현재까지는 유용하다는 증거를 찾지 못한 상태이다.^{1,36)}

교차반응성

1. 페니실린 간의 교차반응성

병력이나 피부반응시험 또는 혈청 특이 IgE 검사를 통해

확인한 연구 결과들을 종합해 보았을 때 서로 다른 아미노페니실린(아목시실린, 암피실린 등) 사이 뿐만 아니라 페니실린 G와 아미노페니실린 사이에도 상당한 정도의 교차반응성이 있을 것으로 생각된다.³⁷⁻⁴⁴⁾ 유럽에서 시행된 한 연구에 따르면 피부반응시험, 특히 IgE 검사, 유발시험을 통해 진단된 290명의 즉시형 페니실린 알레르기 환자 중 168명(57.9%)는 PPL 혹은 MDM에 양성 소견을 보여 비선택적 반응환자(특정 페니실린이 아닌 베타락탐 항생제 전체에 알레르기가 발생하는 환자)로 분류된 반면 122명(42.1%)는 아목시실린 혹은 암피실린에 양성 소견을 보였지만 PPL이나 MDM에 대한 피부반응시험에서는 음성 소견을 보였고 경구유발시험에서도 음성 소견을 보여 선택적 반응환자(특정 페니실린에만 알레르기가 발생하는 환자)로 분류할 수 있었다.³⁷⁾ 한편 최근 발표된 연구에 따르면 아목시실린이나 아목시실린/클라불린산 복합제에 대해서 피부반응시험이나 경구유발시험을 통해 알레르기가 확인된 58명 중 7명(12%)에서 PPL이나 MDM에 양성 소견을 보였고 나머지 51명 중 40명(78%)은 아목시실린, 11명(22%)는 클라불린산에 대해서만 선택적으로 알레르기가 있음을 보였다.⁴⁵⁾ 결과적으로 페니실린과 아미노페니실린 간에는 어느 정도 교차반응성이 있는 것으로 보이지만 아미노페니실린의 경우에는 선택적인 알레르기 반응을 보이는 경우도 적지 않을 것으로 생각된다.

2. 페니실린과 카바페넴/모노박탐 간의 교차반응성

이전에는 페니실린과 카바페넴 간에 상당한 교차반응성이 있을 것으로 생각하였으나⁴⁶⁾ 최근에 출판된 여러 전향적인 연구 결과 카바페넴과 페니실린으로 피부반응시험을 했을 때 교차반응성이 약 1% 정도로 나타나 페니실린과 카바페넴 간의 교차반응성은 높지 않음이 알려졌다.^{12,13,39,42)} 페니실린과 모노박탐의 경우 몇몇 연구에서 교차감작이 되어 있는 경우는 있었지만 약제를 사용한 후 반응을 나타내었다는 보고는 없었다.^{44,47-49)}

3. 페니실린과 세팔로스포린 간의 교차반응성

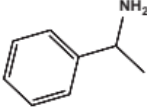
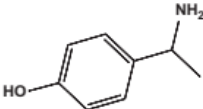
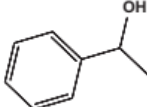
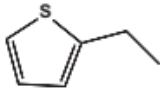
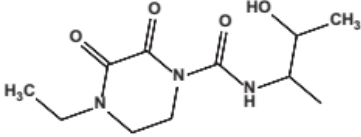
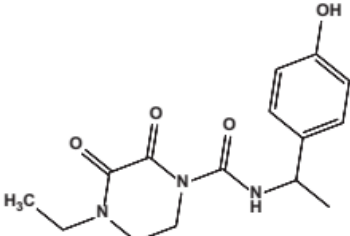
1980년대 이전의 후향적 연구에서 페니실린 알레르기의 병력이 있는 환자의 최고 10%까지 세팔로스포린에도 반응했다고 보고했다.⁵⁰⁾ 하지만 과거의 세팔로스포린은 제조 과정에 미량에 페니실린에 의한 오염이 있는 경우가 많았다는 점과 이전에 주로 사용했던 세팔로스포린이 페니실린 G와 측쇄가 유사한 세팔로신(cephalothin) 및 세파로리딘(cephaloridine)이었다는 점 때문에 교차반응성이 지나치게 과대포장되었다고 생각하고 있다. 최근의 메타분석에서 세팔로신, 세파로리딘, 세팔렉신(cephalexin), 세파만돌(cefamandole)과 같은 1세대 세팔로스포린과 페니실린 사이에는 유의하

게 교차반응성이 있었으나 2, 3세대 세팔로스포린과 페니실린과의 교차반응성은 거의 없었다.⁵¹⁾

세팔로스포린에 대한 즉시형 과민반응이 있는 대부분의 환자에서 페니실린을 사용했을 때 알레르기 반응이 나타나지 않기 때문에 세팔로스포린 알레르기에서는 베타락탐 고리보다 측쇄의 구조가 면역 반응에 더 중요한 역할을 할 것으로 생각하고 있다(표 1).¹¹⁾ 실제로 R1 측쇄가 세팔로스포린과 페니실린 사이의 교차반응성에 더 중요하다는 임상적인 근거도 있다.^{52,53)} 아미노페니실린은 여러 1세대 및 2세대 세팔로스포린과 동일한 R1 측쇄를 공유한다. 예를 들어, 아목시실린은 세파드록실(cefadroxil), 세프프로질(cefprozil) 및 세파트리진(cefatrizine)과 동일한 측쇄를 가지고 있고 암피실린은 세파클러(cefaclor), 세팔렉신(cephalexin), 세프라딘(cephradine), 세팔로글리신(cephaloglycin), 로카카베프(loracarbef)와 같은 측쇄를 가지고 있다. 한 연구에서는 아목시실린 알레르기를 보였으나 페니실린 피부 검사 결과가 음성인 21명의 환자에게 세파드록실 및 세파만돌에 대한 유발시험을 시행하였을 때 8명(38%)에서 아목시실린과 같은 측쇄를 갖는 세파드록실에 양성 반응을 보였으나 아목시실린과 같은 측쇄를 갖지 않는 세파만돌에는 반응을 보인 사람이 없었다. 또한, 방사알레르기항원흡착억제제(radioallergosorbent (RAST) inhibition) 검사 결과 이런 유형의 반응에 관여하는 항원 에피토프는 아목시실린의 측쇄에 위치하는 것으로 나타났다.⁵⁴⁾ 반면 다른 연구에서는 아목시실린에 알레르기가 있고 페니실린에는 알레르기가 없는 16명의 환자에 대해서 세파드록실을 투여하였을 때 두 명(12%)만이 반응을 하여 교차반응성의 정도가 크지 않다고 보고하기도 하였다.⁵⁵⁾ 암피실린의 경우 암피실린 알레르기 환자의 31%가 동일한 R1 측쇄를 갖는 세팔렉신에 반응한다는 보고도 있었다.⁵²⁾ 반면 페니실린과 다른 측쇄를 가진 세팔로스포린 사이에서는 교차반응성이 매우 낮게 보고되었다.^{53,56)} 이상의 내용을 종합하였을 때 페니실린 알레르기가 있는 환자에서 같은 측쇄를 갖는 세팔로스포린을 사용할 때는 교차반응성이 나타날 위험성이 상당한 정도 있을 것으로 생각되지만 같은 측쇄를 공유하지 않는 세팔로스포린을 사용할 때는 과민반응이 발생할 확률이 매우 낮을 것이라는 것을 유추할 수 있다.

측쇄 전체가 아닌 측쇄의 일부분도 항원으로 작용할 수는 있다. 세팔로신과 페니실린 G에 대한 피부반응시험이 양성인 환자들의 혈청에서 세팔로신과 페니실린 G에 공통적으로 존재하는 메틸렌 군(methylene group)에 대한 IgE도 확인된 바가 있다.²⁹⁾ 또한 세팔로스포린에 대한 알레르기가 있는 환자 중 아주 일부에서는 베타락탐 고리에 대해서 감작되어 있을 가능성도 있다.⁵⁷⁾

Table 1. Penicillins that share identical or similar R1 side chain with cephalosporins⁽¹⁾

Cephalosporin	R1 side chain	Penicillin	
		Identical R1 side chain	Similar R1 side chain
Cephalexin Cephaloglycin Cefaclor Loracarbef		Ampicillin	Piperacillin
Cefadroxil Cefatrizine Cefprozil		Amoxicillin	Piperacillin
Cefamandole Cefonicid			Ampicillin Amoxicillin
Cefoxitin Cephaloridine Cephalothin			Ticarcillin
Cefbuperazone			Piperacillin
Cefoperazone			Piperacillin

4. 세팔로스포린 간의 교차반응성

세팔로스포린 사이의 교차반응에 가장 중요한 원인은 측쇄일 것으로 생각된다. 전술한 바와 같이 세팔로스포린이 분해되는 동안, 디하이드로치아진 고리가 파괴되면서 R2 측쇄는 사라지게 된다. 따라서 R2보다는 R1 측쇄가 교차반응에 더 중요할 것으로 생각된다. 다수의 증례보고가 이러한 결론을 뒷받침하고 있다.⁵⁸⁻⁶⁰ 하지만 R2 측쇄가 또한 세팔로스포린 사이의 교차반응에 기여할 수 있다는 주장도 있다.^{25,28,61}

세팔로스포린 간의 교차반응에서도 측쇄보다 작은 일부 분이 항원으로 작용할 수 있다. 일부 세팔로스포린은 R1 측쇄 위치에서 동일한 잔기를 공유한다. 예를 들어 세프트리악손(ceftriaxone), 세퓨록심(cefuroxime), 세포탁심(cefotaxime), 세페핌(cefepime)은 R1 측쇄 내에 methoxyimino group을 가지고 있는 것이 확인되며 또한 이들 약제에 알레르기가 있는 환자에서 실제로 교차반응이 일어남이 관찰되었다.⁶² 대

조적으로 세프타지딴은 R1 측쇄 자리에 alkoxyimino 기를 가지고 있기 때문에 상기한 세팔로스포린 항생제들과 같은 IgE에 의해서 인식될 가능성이 높지 않다.⁶³ 아마도 이런 이유로 세포탁심과 세프트리악손 사이에는 교차반응성이 존재하지만 이들과 세프타지딴 간에는 교차반응성이 없는 것으로 생각된다.⁶² 하지만 일부 환자에서는 이 세 개의 세팔로스포린 항생제에 모두 과민반응을 보인 경우도 있었다.^{57,64}

5. 세팔로스포린과 카바페넴/모노박탐 간의 교차반응성

세팔로스포린과 카바페넴 간에 교차반응은 드문 것으로 보인다. 세팔로스포린에 대해서 즉시형 과민반응의 병력이 있고 피부반응시험 양성소견을 보인 98명의 환자를 대상으로 한 연구에서 한 1명만이 메로페넴 및 이미페넴에 피부반응시험 양성 소견을 보였고 나머지 97명에서 카바페넴을 투약하였을 때 1명에서만 가벼운 두드러기가 발생하였다.⁶⁵ 아스트레오남은 세프타지딴과 동일한 측쇄를 가지고 있으

며 임상적으로도 교차반응성을 보인 경우가 보고된 바 있다.⁶⁶⁻⁶⁸⁾ 그럼에도 불구하고 모든 세프트리딤 알레르기 환자가 아스트레오남에 반응하는 것은 아니며,^{49,65)} 그 반대도 마찬가지이다.⁶⁹⁾

6. 선택적 과민반응

어떤 경우에는 다른 베타락탐 항생제에 대해서는 반응하지 않고 한 가지 세팔로스포린에 대해서만 과민반응을 보이는 경우도 있다. 이런 반응은 세파졸린(cefazolin), 세퓨록심, 세프트리악손, 세픽심(cefixime), 세포디짐(cefodizime), 세페핌 등의 세팔로스포린에서 보고된 바 있다.^{64,70-73)} 이와 같은 반응의 기전으로는 전체 세팔로스포린 분자를 인식하는 IgE 항체에 의한 반응이라는 가설이 있다.

결론

이상의 내용을 정리하면 베타락탐 항생제는 약물에 의한 아나필락시스의 주된 원인 중 하나이긴 하나 베타락탐 항생제 간의 교차반응성은 높지 않으며 항생제 사용 전 선별적 피부반응 시험은 유용성이 낮기 때문에 항생제에 의한 아나필락시스의 병력이 의심되는 환자에서는 경험이 많은 의료진과 상의하여 적절한 항생제를 선정하는 것이 필요하다. 하지만 베타락탐 항생제 간의 교차반응성은 실제 보고되어 있는 결과보다 과대평가되는 경향이 있어왔기 때문에 그 결과 베타락탐 항생제 알레르기 환자에서 과도한 항생제 회피로 인해 광범위 항생제를 남용하게 되고 고도 내성균이 출현과 의료비용 증가 등의 문제가 초래되었다. 이런 점을 고려한다면 환자 개개인에서 베타락탐 항생제에 대한 알레르기 반응의 범위 및 대체 항생제의 확인은 개인의 건강 문제를 넘어서 전체 사회의 건강 수준과 관련된 문제라고 할 수 있다. 따라서 정확한 약물 알레르기 원인 물질 진단과 대체 약물의 선택에 있어 사회적인 개입의 필요성이 대두되고 있다. 특히 다른 대체제가 있으나 내성균의 출현으로 무턱대고 광범위 항생제를 사용해서는 안 되는 경우 환자나 담당 의료인 수준에서 광범위 항생제 남용의 문제를 파악하기 힘들기 때문에 항생제 알레르기에 대한 범국가적인 가이드라인 제시와 관리 시스템의 표준화가 필요하다.

REFERENCES

1. 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 clinicaefficacy of screening intradermal tests with cephalosporins: A large multicenter retrospective cohort study. *Allergy* 2018;73:1833-41.
2. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, Kwon HS, Park CH, Park HW, Kim SS, Cho SH, Min KU, Kim YY, Chang YS. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
3. Park HK, Kang MG, Yang MS, Jung JW, Cho SH, Kang HR. Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea. *Allergol Int* 2017;66:557-62.
4. Assem ES, Vickers MR. Tests for penicillin allergy in man. II. The immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins. *Immunology* 1974;27:255-69.
5. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975;1:107-18.
6. Petz LD. Immunologic reactions of humans to cephalosporins. *Postgrad Med J* 1971;47 Suppl:64-9.
7. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137 Suppl: S74-S9.
8. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnic MJ, Greenberger PA, Peterson LR, Noskin GA. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
9. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
10. Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:485-95.
11. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72-81. e1.
12. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:167-9.
13. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorovic B, Romano A. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008;63:237-40.
14. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014;59:1113-22.
15. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and

- cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27:530-44.
16. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
 17. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009;43:304-15.
 18. Hamed RB, Gomez-Castellanos JR, Henry L, Ducho C, McDonough MA, Schofield CJ. The enzymes of beta-lactam biosynthesis. *Nat Prod Rep* 2013;30:21-107.
 19. Pirmohamed M, Madden S, Park BK. Idiosyncratic drug reactions. Metabolic bioactivation as a pathogenic mechanism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:215-30.
 20. Levine BB, Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961;114:875-904.
 21. Parker CW, Deweck AL, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962;115:803-19.
 22. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:323-30.
 23. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, O'Hehir RE. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
 24. Moreno E, Macias E, Davila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:295-304.
 25. Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, Romano A, Blanca M. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003;16:148-56.
 26. Venemalm L. Pyrazinone conjugates as potential cephalosporin allergens. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11:1869-70.
 27. Harle DG, Baldo BA. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:439-44.
 28. Pham NH, Baldo BA. beta-Lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Mol Recognit* 1996;9:287-96.
 29. Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. beta-Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1644-50.
 30. Greenberger PA. 8. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S464-70.
 31. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PA, Kohler PF, Saxon A, Summers RJ, VanArsdel Jr PP, Massicot JG, Blackwelder WC, Levine BB. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
 32. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
 33. Green GR, Rosenblum A. Report of the Penicillin Study Group--American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:331-43.
 34. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:308-13.
 35. Committee KAAACIS. Report on the procedures and applications of the diagnostic tests for drug allergy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;2017:239-47.
 36. 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.
 37. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
 38. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
 39. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.
 40. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-8.

41. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C, Demoly P. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:53-8.
42. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Gueant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266-9.
43. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, Blanca M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502-5. e2.
44. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:972-6.
45. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, Somoza ML, Perkins J, Blanca M, Canto MG, Torres MJ. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy* 2015;70:1013-9.
46. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213-7.
47. Vega JM, Blanca M, García JJ, Miranda A, Carmona MJ, García A, Moya MC, Sanchez F, Terrados S. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991;46:196-202.
48. Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, Nucera E. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:375-9.
49. Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:78-88.
50. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:463-76, vi-vii.
51. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
52. Audicana M, Bernalola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, Fernández E, Fernández de Corres L. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49:108-13.
53. Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, Vega JM, Avila MJ, Perez E, Garcia JJ, Suau R. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:381-5.
54. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, Segurado E, Justicia JL, Juarez C. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671-7.
55. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, Lluch M, Fernandez M. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51:383-86.
56. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombín C, Quirce S. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
57. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, Guéant JL. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234-42.
58. Saenz de San Pedro B, Mayorga C, Torres MJ, Florido JF, Quiralte J, Blanca M. Boosted IgE response after anaphylaxis reaction to cefuroxime with cross-reactivity with cefotaxime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:101-3.
59. Romano A, Quaratino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M. A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1113-4.
60. Orhan F, Odemis E, Yaris N, Okten A, Erduran E, Durmaz M, Yayla S. A case of IgE-mediated hypersensitivity to cefepime. *Allergy* 2004;59:239-41.
61. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Valluzzi RL, Gueant JL. Selective immediate hypersensitivity to cefodizime. *Allergy* 2005;60:1545-6.
62. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Valluzzi RL, Romano A. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Curr Pharm Des* 2006;12:3335-45.
63. Hasdenteufel F, Luyasu S, Renaudin JM, Trechot P, Kanny G. Anaphylactic shock associated with cefuroxime axetil: structure-activity relationships. *Ann Pharmacother* 2007;41:1069-72.
64. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sánchez F, Pérez E, Venuti A, Blanca M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1177-83.
65. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams,

- and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994-9.
66. Adkinson NF, Jr. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 1990;88:12S-5S; discussion 38S-42S.
67. Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal Gonzalez A, de Paz Arranz S, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998;53:624-5.
68. Soto Alvarez J, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ. Immediate hypersensitivity to aztreonam. *Lancet* 1990;335:1094.
69. Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan C, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam-induced anaphylaxis. *Lancet* 1990;336:746-7.
70. Demoly P, Messaad D, Sahla H, Hillaire-Buys D, Bousquet J. Immediate hypersensitivity to ceftriaxone. *Allergy* 2000;55:418-9.
71. Igea JM, Fraj J, Davila I, Cuevas M, Cuesta J, Hinojosa M. Allergy to cefazolin: study of in vivo cross reactivity with other betalactams. *Ann Allergy* 1992;68:515-9.
72. Gaig P, San Miguel MM, Enrique E, Garcia-Ortega P. Selective type-1 hypersensitivity to cefixime. *Allergy* 1999;54:901-2.
73. Pipet A, Veyrac G, Wessel F, Jolliet P, Magnan A, Demoly P, Bousquet PJ. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1602-8.