

단일기관연구에서 보고된 퀴놀론계 항생제 이상반응 분석

서울대학교병원 약물안전센터¹, 서울대학교병원 약제부², 순천대학교 약학대학³,
서울대학교 약학대학 임상약학실⁴, 서울대학교병원 내과⁵

김현지^{1,2} · 황수림³ · 김현화¹ · 장지영¹ · 서장호¹ · 강동윤¹ · 이주연⁴ · 강혜련^{1,5}

Analysis of Fluoroquinolone Adverse Drug Reaction Reported in a Single Center

Hyun Jee Kim, MS^{1,2}, Surim Hwang³, Hyun Hwa Kim, BPharm¹,
Ji Young Jang, BPharm¹, Jang Ho Suh, MD¹, Dong Yoon Kang, MD, PhD¹,
Ju Yeun Lee, PhD⁴ and Hye-Ryun Kang, MD, PhD^{1,5}

¹Drug Safety Center, Seoul National University Hospital, ²Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul,
³College of Pharmacy, Suncheon National University, Suncheon, ⁴College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul,
⁵Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Objective: With the increased use of fluoroquinolone in the clinical setting, adverse drug reactions (ADR) to fluoroquinolones are also on the rise. The purpose of this study was to analyze the prevalence of ADRs to fluoroquinolones according to type, severity, and pharmacological classification. In addition, we analyzed the prevalence of hypersensitivity reactions according to the R1 side chain of cephalosporins in patients with ADRs to both cephalosporins and fluoroquinolones. **Methods:** This study included patients who received parenteral and oral cephalosporin or fluoroquinolone antibiotics from January, 2009 to July, 2021. Data on ADR were obtained from the spontaneous reporting system database of the Drug Safety Center at Seoul National University Hospital. **Results:** A total of 132,624 patients received systemic fluoroquinolones, and the prevalence rate of ADRs was 1.7%. The prevalence rate of type A ADRs to levofloxacin was higher than that of the entire fluoroquinolone group (1.0% vs. 0.8%, $p < 0.001$). Gastrointestinal symptoms (41.8%) were most frequently reported type A ADR followed by skin reactions (11.5%). In the levofloxacin group, musculoskeletal, liver and biliary symptoms were more frequently reported in comparison to the entire fluoroquinolone group ($p = 0.001$ and 0.02 , respectively). The prevalence rate of type B ADRs to moxifloxacin and gemifloxacin was higher compared to the entire fluoroquinolone group (1.8%, 1.6% respectively). A total of 167 patients reported ADRs to both cephalosporins and fluoroquinolones, and 30 patients (45.5%) showed cutaneous symptoms to both drugs. When classified according to the R1 side chain of cephalosporins, we found a significant correlation between hypersensitivity reactions to cefaclor, cephalexin, ceprhadine with levofloxacin and moxifloxacin. **Conclusion:** In conclusion, the type and intensity of ADRs differ according to type of fluoroquinolone. Careful consideration is needed when choosing a fluoroquinolone in patients with a history of cephalosporin hypersensitivity. (JPERM 2022;14:93-99)

Key Words: Fluoroquinolones; Drug-related side effects and adverse reactions; Cephalosporins

접수: 2022년 2월 25일, 승인: 2022년 3월 9일
연락처: 강혜련, 03080, 서울시 종로구 대학로 101
서울대학교병원 내과
Tel: (02) 2072-3291, Fax: (02) 742-3291
E-mail: helenmed@snu.ac.kr

Correspondence to: Hye-Ryun Kang, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3291, Fax: +82-2-742-3291
E-mail: helenmed@snu.ac.kr

서 론

퀴놀론(quinolone)은 자연계 추출 물질이 아닌 합성체로 1960년대 초에 말라리아 치료제인 chloroquine을 정제하는 과정에서 1,8-naphthyridine구조를 지닌 nalidixic acid가 발견되어 처음 사용하기 시작하였다. 하지만, 작용범위가 그람 음성균에 한정되어 있고, 심장독성 등의 안전성 문제 및 신속한 내성발현 등 단점이 많아서 일부 적응증에 국한하여 사용하였다. 이후 1980년대에 이르러 C-6 위치에 fluorine기, C-7 위치에 piperazine기를 결합시킨 fluoroquinolone이 개발되어 항균작용이 강화되고 항균범위가 확대되었다.¹⁾ 퀴놀론계 항생제는 그람 양성 균에도 우수한 항균력을 보여 있어 널리 사용되고 있으며, 2004년부터 2013년까지 국내 3차 병원에서 전체 항생제 사용의 13%를 차지하여 3위에 해당하였다.²⁾ 최근에는 퀴놀론계 항생제를 1차 치료제로 사용하는 비율도 증가하고 있다. 하지만, 퀴놀론계 항생제는 내약성이 우수하다고 흔히 알려져 있으나, 사용량 증가에 따른 부작용 보고도 증가하고 있다.³⁾

퀴놀론계 항생제와 베타락탐 항생제는 상이한 구조를 가지고 있어 임상에서 세팔로스포린계 항생제에 과민반응이 있는 경우 2차 약제로 퀴놀론계 항생제를 투약하고 있다. 다만, 세팔로스포린 과민반응 과거력이 있는 환자에서 퀴놀론의 안전성에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 안전할 것이라는 예상과는 달리 베타락탐 항생제에 즉시형 과민반응이 과거력이 있는 환자에서 퀴놀론계 항생제의 과민반응이 더 흔하게 발생한다는 보고가 있다.⁴⁾

따라서 본 연구에서는 퀴놀론계 항생제의 이상반응(adverse drug reaction) 빈도를 확인하고 약제별로 World Health Organization Adverse Reactions Terminology (WHOART) System Organ Class (SOC)에 따른 기관계 분류 및 중증도를 확인하고자 한다. 또한 퀴놀론 항생제와 세팔로스포린 항생제 간의 세팔로스포린 R1 side chain 구조에 따른 이상반응 발생 비율에 대해서 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 1월부터 2021년 7월까지 서울대학교병원에서 주사용 또는 경구용 세팔로스포린계 항생제 및 퀴놀론계 항생제를 투약 받은 환자 중 이에 대한 약물이상반응 사례가 보고된 환자를 포함시켰다. 서울대학교병원 약물안전센터에 신고된 약물이상반응 사례에 대해 서울대학교병원 약물안전센터에서 근무하는 약사 및 간호사가 1차적으로 약물이상반응에 대하여 약리학적 기전, 인과성, 기관계 분류 및 중증도를 평가하였고 의사가 2차 평가를 시행하였다. 약리학적 기전은 type A 또는 type B로 평가하였는데, type A는 약물의 약리학적 작용과 관련된 예측 가능한 반응이며, type B는 약물의 약리학적 작용과 무관하

게 특정 소인을 가진 사람에게서 발생하는 반응이다. 인과성은 World Health Organization Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) 인과성 평가 기준에 따라서 평가하였으며, 인과성이 가능성 있음, 즉 possible 이상인 사례들을 약물이상반응 발생으로 간주하고 연구에 포함시켰다.

약물이상반응은 WHOART 용어체계를 사용하여 평가하였으며, SOC를 사용하여 기관계별로 분류하였다. National cancer institute의 common terminology criteria for adverse events에 따라서 중증도를 경증, 중등증, 중증으로 평가하였다. 환자 한 명이 한가지 약제에 대해서 SOC가 상이한 복수의 이상반응을 경험한 경우, 각각의 이상반응으로 연구에 포함시켰다. 전체에서 이상반응이 발생한 비율은 유병률(prevalence rate)로 계산하였으며, 전체 퀴놀론과 각 약제별 유병률의 비교는 chi-square test를 사용하였고, 모든 통계분석은 SPSS 25.0을 사용하였다. 본 연구는 서울대학교병원 임상윤리심의위원회(institutional review board, IRB) 승인 후 진행하였다(IRB ID: 1911-080-1078).

결 과

2009년 1월부터 2021년 7월까지 서울대학교병원에서 주사용 또는 경구용 세팔로스포린계 항생제 28종 및 퀴놀론계 항생제 4종을 투약한 환자가 포함되었으며, 그 중 퀴놀론계 항생제를 투약한 환자는 총 132,624명이었다(표 1). 퀴놀론계 항생제를 투약한 환자에서 2,284건(1.7%)의 약물이상반응이 보고되었다.

퀴놀론 계열 항생제를 사용한 환자 중 type A 이상반응 유병률은 1,027건(0.8%)이었다. 약제별로는 levofloxacin의 이상반응 유병률이 381건(1.0%)으로 전체 퀴놀론에 비해 유의하게 높았다($p < 0.001$) (표 2). 전체 퀴놀론의 type A 이상반응을 SOC별로 정리해보면 위장관계 증상이 429건(41.8%)으로 가장 많았으며, 다음은 피부 및 피부 부속기관 증상이 118건(11.5%)이었다. 각 약제별로 분석한 결과, 전체 퀴놀론 계열 항생제에서 보였던 빈도와 차이를 보였다. Ciprofloxacin 군은 전체군에 비해 위장관계 증상의 빈도가 유의하게 높았다($p < 0.00$). Levofloxacin군은 전체군에 비해 근육-골격계 증상, 간 및 담도계 증상이 유의하게 높은 빈도로 보고되었다(각각 $p = 0.001$, $p = 0.02$). Moxifloxacin군에서는 피부 및 피부 부속기관 증상이 유의하게 높게 보고되었다($p = 0.04$). 전체 퀴놀론에서 type A 반응을 중증도에 따라서 분류하면 경증이 482건(47.0%), 중등증이 478건(46.5%), 중증이 67건(6.5%)이었다. Ciprofloxacin군은 전체군에 비해서 경증 반응이 높게 보고되었으며, levofloxacin군에서는 중등증 반응이 전체군에 비해서 높게 보고되었다(각각 $p = 0.02$, $p = 0.003$) (표 3).

전체 퀴놀론 계열 항생제를 사용한 환자 중에서 type B 이상반응 유병률은 1,268건(1.0%)이었다. 이를 약제별로 비교하면,

Table 1. Types of cephalosporin and quinolone antibiotics included in the study

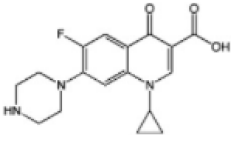
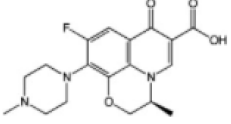
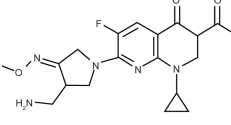
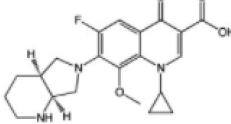
Quinolone	Cephalosporin						
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7 (No common structure)
	Cefaclor Cephadrine Cephalexin	Cefprozil Cefadroxil	Cefdinir	Cefpodoxime Ceftriaxone Cefepime Cefotaxime Ceftazidime Cefixime Ceftizoxime Cefditoren	Cefoxitin	Cefazolin Ceftazole	Cefpiramide Cefotetan Flomoxef Cefuroxime Cefazedone Cefapirin Cefmetazole Cefotiam Cefroxadine Cefbuperazone Cefoperazone
							
							
							

Table 2. Number of adverse drug reaction reports related with fluoroquinolones

	All fluoroquinolones	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Gemifloxacin	Moxifloxacin
Total no. of uses	132,624	58,191	39,790	2,200	32,443
No. of reported ADRs (%)	2,284 (1.7)	730 (1.3)	658 (1.7)	44 (2.0)	852 (2.6)
Pharmacological type					
A	1,027 (44.7)	360 (49.0)	381 (57.6)*	8 (18.2)	278 (32.5)
B	1,268 (55.3)	375 (51.0)	280 (42.4)	36 (81.8)*	577 (67.5)*
Severity					
Mild	1,110 (48.4)	378 (51.4)	226 (34.2)	12 (28.6)	494 (57.8)
Moderate	1,034 (45.0)	305 (41.5)	366 (55.4)	30 (71.4)	333 (38.9)
Severe	151 (6.6)	52 (7.1)	69 (10.4)		28 (3.3)

ADR, Adverse drug reaction.

*p-value < 0.05

moxifloxacin과 gemifloxacin의 보고율이 전체에 비해 각각 577건(1.8%), 36건(1.6%)으로 유의하게 높았다(각각 p < 0.001, p = 0.002) (표 2). 전체 퀴놀론의 type B 이상반응을 SOC별로 정리하면 피부 및 피부 부속기관 증상이 1,028건(81.1%)으로

가장 높은 빈도를 나타냈고, 전신 증상이 83건(6.6%)으로 두 번째 높은 빈도를 차지했다. 약제별로 분석한 결과, levofloxacin 및 gemifloxacin군에서 전신 증상의 빈도가 전체 퀴놀론군에 비해 유의하게 높게 보고되었다(각각 p = 0.03). 전체

Table 3. Type A adverse drug reactions to fluoroquinolones classified by system organ class and severity

	Total	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Gemifloxacin
No. of adverse drug reaction reports (% per total use)	1,027 (0.8)	360 (0.6)	381 (1.0)	278 (0.9)	8 (0.4)
System of class	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Skin and appendages disorders	118 (11.5)	39 (10.8)	27 (7.1)	50 (18.0)*	2 (25.0)
Musculo-skeletal system disorders	38 (3.7)	4 (1.1)	31 (8.1)*		
Central & peripheral nervous system disorders	85 (8.3)	27 (7.5)	34 (8.9)	22 (7.9)	2 (25.0)
Autonomic nervous system disorders	2 (0.2)			2 (7.2)	
Vision disorders	4 (0.4)		3 (0.8)	1 (0.4)	
Hearing and vestibular disorders	4 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	
Special senses other, disorders	2 (0.2)			2 (7.2)	
Psychiatric disorders	34 (3.3)	4 (1.1)	19 (5.0)	11 (4.0)	
Gastro-intestinal system disorders	429 (41.8)	191 (53.1)*	137 (36.0)	98 (35.3)	3 (37.5)
Liver and biliary system disorders	112 (10.9)	24 (6.7)	58 (15.2)*	30 (10.8)	
Metabolic and nutritional disorders	7 (0.7)	1 (0.3)	6 (1.6)		
Cardiovascular disorders, general	6 (0.6)	4 (1.1)		2 (7.2)	
Heart rate and rhythm disorders	20 (1.9)	6 (1.7)	9 (2.4)	5 (1.8)	
Vascular (extracardiac) disorders	2 (0.2)	1 (0.3)		1 (0.4)	
Respiratory system disorders	9 (0.9)	4 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.4)	
Red blood cell disorders	1 (0.1)		1 (0.2)		
White cell and reticuloendothelial system disorders	20 (1.9)	7 (1.9)	9 (2.4)	3 (1.1)	1 (12.5)
Platelet, bleeding & clotting disorders	16 (1.6)	5 (1.4)	9 (2.4)	2 (7.2)	
Urinary system disorders	13 (1.3)	9 (2.5)	4 (1.0)		
Body as a whole - general disorders	59 (5.7)	23 (6.4)	19 (5.0)	17 (6.1)	
Application site disorders	46 (4.8)		9 (2.4)	27 (9.7)*	
Severity					
Mild	482 (47.0)	193 (53.6)*	143 (37.5)	141 (50.7)	5 (62.5)
Moderate	478 (46.5)	136 (37.8)	210 (55.1)*	129 (46.4)	3 (37.5)
Severe	67 (6.5)	31 (8.6)	28 (7.4)	8 (2.9)	

*p-value < 0.05

퀴놀론군에서 type B 반응을 중증도에 따라서 분류하면 경증이 628건(49.5%), 중등증이 556건(43.9%), 중증이 84건(6.6%)이었다. 개별 약제별로는 levofloxacin군에서 중등증 및 중증 이상반응이 유의하게 높은 비율을 보였으며(각각 p < 0.001), gemifloxacin군에서는 중등증 반응이 유의하게 높은 비율을 보였다(p < 0.00) (표 4).

퀴놀론계 항생제 이상반응이 보고된 2,284건 중에서 세팔로스포린 사용력이 있는 건은 총 688건이었고, 세팔로스포린에도 이상반응을 보인 환자가 167명(24.3%)이었다. 167명의 환자 중에서 세팔로스포린에 대해 피부 및 피부 부속기관 이상반응이 있었던 환자 중 30명(45.5%)이 퀴놀론에 대해서도 피부 및 피부 부속기관 이상반응을 보였다(그림 1). 퀴놀론과 세팔로스포린에 대해 공통적으로 type B 이상반응을 경험한 54건들을 세팔로스포린 R1 side chain 구조에 따른 이상반응 비율을 약제별로 살펴본 결과, group 1에 속한 세팔로스포린(cefactor, cephalexin, cephadrine)과 levofloxacin, moxifloxacin과의 유의한 상관관계가 확인되었다 (p = 0.048) (표 5).

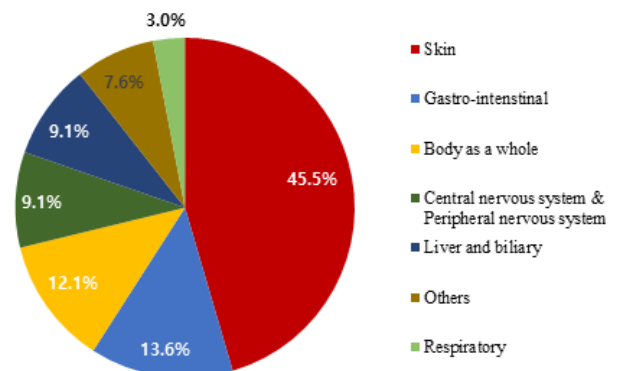


Figure 1. Distribution of quinolone adverse drug reactions according to system organ class in patients with cephalosporin adverse drug reactions.

고찰

본 연구는 최근 임상에서 많은 사용량을 보이는 퀴놀론계 항생제의 이상반응 빈도 및 각 약제별 기관계 분류별 이상반응의

Table 4. Type B adverse drug reactions to fluoroquinolones classified by system organ class and severity

	Total (N = 1,268)	Ciprofloxacin (N = 375)	Levofloxacin (N = 280)	Moxifloxacin (N = 577)	Gemifloxacin (N = 36)
No. of reported adverse drug reactions per total use (%)	1,268 (1.0)	375 (0.6)	280 (0.7)	577 (1.8)	36 (1.6)
System of class	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Skin and appendages disorders	1028 (81.1)	296 (78.9)	217 (77.5)	489 (84.8)	26 (72.2)
Musculo-skeletal system disorders	2 (0.2)		2 (0.7)		
Central & peripheral nervous system disorders	15 (1.2)	4 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	1 (2.8)
Autonomic nervous system disorders					
Vision disorders	3 (0.2)		2 (0.7)	1 (0.2)	
Hearing and vestibular disorders					
Special senses other disorders					
Psychiatric disorders	2 (0.2)		1 (0.4)	1 (0.2)	
Gastro-intestinal system disorders	23 (1.8)	8 (2.1)	6 (2.1)	9 (1.6)	
Liver and biliary system disorders	9 (0.7)	4 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.4)	
Metabolic and nutritional disorders					
Cardiovascular disorders, general	4 (0.3)	2 (0.5)		1 (0.2)	1 (2.8)
Heart rate and rhythm disorders	3 (0.2)		1 (0.4)	1 (0.2)	1 (2.8)
Vascular (extracardiac) disorders	1 (0.1)			1 (0.2)	
Respiratory system disorders	20 (1.6)	9 (2.4)	4 (1.4)	7 (1.2)	
White cell and reticuloendothelial system disorders	7 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.4)	
Platelet, bleeding & clotting disorders	2 (0.2)		1 (0.4)	1 (0.2)	
Urinary system disorders	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.4)		
Body as a whole - general disorders	83 (6.6)	26 (6.9)	28 (10.0)*	23 (4.0)	6 (16.7)*
Application site disorders	64 (5.1)	24 (6.4)	7 (2.5)	32 (5.6)	1 (2.8)
Severity					
Mild	628 (49.5)	185 (49.3)	83 (29.5)	353 (61.1)	7 (19.4)
Moderate	556 (43.9)	169 (45.1)	156 (55.7)*	204 (35.4)	27 (75.0)*
Severe	84 (6.6)	21 (5.6)	41 (14.6)*	20 (3.5)	2 (5.6)

*p-value < 0.05

Table 5. Frequency of type B adverse drug reactions according to R1 side chain of cephalosporin in patients with quinolone adverse drug reactions

	Cephalosporin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Gemifloxacin
Group	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1	21 (3.1)		2 (18.2)*	3 (14.3)*	1 (100.0)
2	1 (0.1)	1 (5.0)		1 (4.8)	
3	16 (2.3)				
4	373 (54.2)	9 (45.0)	7 (63.6)	8 (38.1)	
7	162 (23.5)	4 (20.0)	2 (18.2)	5 (23.8)	
8	115 (16.7)	6 (30.0)		4 (19.0)	

*p-value < 0.05

빈도 및 증증도를 확인하고자 하였다. 또한 퀴놀론계 항생제와 세팔로스포린 항생제 간의 세팔로스포린 구조에 따른 type B 이상반응 유병률에 대해서 분석하였다.

본 연구에서는 퀴놀론 사용 환자의 1.7%에서 이상반응이 보고되었는데, 이는 인도에서 시행한 후향적 코호트 연구에서 보

고된 8.5%에 비해서 낮았다.⁵⁾ 본 연구에서는 의료진에 의해서 자발적으로 보고된 이상반응을 이상반응 유병률로 간주하였기 때문에, 차트 리뷰를 통해 수집한 이상반응을 분석한 과거 연구에 비해서는 낮게 평가되었을 가능성이 있다. 이상반응 유병률을 약제별로 살펴보면, moxifloxacin이 2.6%로 가장 높았으며,

gemifloxacin (2.0%), levofloxacin (1.7%) 및 ciprofloxacin (1.3%) 순으로 높은 이상반응 유병률을 보였다. 다른 후향적 코호트 연구에서는 levofloxacin이 가장 흔한 이상반응 원인 약제로 지목되었는데, 이는 본 연구와 약제별 사용량이 다르기 때문으로 생각된다.⁵⁾ 또한 moxifloxacin에서 이상반응 유병률이 높은 것은, 피부 및 피부 부속기관 증상이 전체 moxifloxacin 이상반응의 63.3%를 차지하는 것과 관련이 있다. 피부 및 피부 부속기관 증상은 의료진이 육안으로 비교적 쉽게 발견할 수 있는 이상반응으로 생각되어 발생율이 높은 것으로 생각된다. 또한 moxifloxacin이 가장 최근에 원내 도입된 퀴놀론이기 때문에, 의료진이 이상반응 발생에 더 많은 관심을 가진 것으로 해석된다.⁶⁾

약리학적 기전이 type A인 반응을 SOC 별로 살펴본 결과, 약제별로 차이를 보였다. Ciprofloxacin은 위장관계 증상 유병률이 유의하게 높았으며, levofloxacin은 근육-골격계 및 간 및 담도계에서 유의하게 높았다. 또한 moxifloxacin은 피부 및 피부 부속기관 증상 및 투여부위 증상이 유의하게 높았다. Ciprofloxacin의 type A 이상반응을 살펴보면, 위장관계 이상반응과 경증의 반응이 유의하게 높다. 이는 과거 만성 기관지염의 급성 세균성 악화를 보인 환자를 대상으로 한 연구에서, ciprofloxacin군에서 오심 13%로 높게 보고되었지만, 88%의 환자에서 경증 및 중등증 정도로 나타난 결과와 유사하다.⁷⁾ Levofloxacin에 의한 type A 이상반응의 중증도를 전체 퀴놀론과 비교시, 중등증의 이상반응 발생 비율이 유의하게 높았다. 미국 FDA에서는 몇 차례 퀴놀론과 관련된 black box warning을 발표한적이 있다. 2008년도에는 퀴놀론 사용과 건염 및 건파열이 연관성이 있다는 발표를 하였고 2013년도에는 퀴놀론이 사지 쇠약감, 무감각 및 통증을 동반한 영구적인 말초신경병증을 유발할 수 있다고 발표하였다.⁸⁾ 본 연구에서도 최근 이탈리아에서 시행한 연구 및 WHO 데이터베이스와 유사하게 levofloxacin군에서 높은 근육-골격계 관련 이상반응이 보고되었다.⁶⁾ 프랑스에서도 levofloxacin과 관련된 건염 보고건수가 크게 증가하여, 프랑스, 독일 및 이태리 의사들에게 levofloxacin 투약시 건염 발생 위험에 대한 안전성 서한이 전달되었다고 한다. 따라서 이러한 이유로 본 연구에서도 levofloxacin군에서 근육-골격계 관련 이상반응이 전체 퀴놀론군에 비해 높게 보고된 것으로 파악된다. 또한, 약제별로 SOC에 따른 증상의 차이를 보이는 이유 중 하나는 항생제별 적응증이 다르기 때문이라는 부분도 고려해야 한다.

약리학적 기전이 type B인 반응을 SOC 별로 살펴본 결과, levofloxacin 및 gemifloxacin 군에서 전신 증상이 유의하게 높게 보고되었으며, levofloxacin에 의한 type B 중증도는 전체 퀴놀론과 비교시, 중등증 이상 이상반응 유병률이 유의하게 높았다. Gemifloxacin에 의한 type B 중등증 이상반응도 유의하게 높았는데, 이는 gemifloxacin 투약한 환자가 36명 밖에 되지 않아, 일반적인 결론을 내리기에는 자료가 부족하다.

과거에 베타락탐 항생제에 즉시형 과민반응이 있었던 환자에서 퀴놀론 과민반응이 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 하지만 국내 실제 임상환경에서는 세팔로스포린 계열 항생제에 이상반응이 발견되면, 퀴놀론계 항생제로 변경하고 있다. 하지만, 세팔로스포린 및 퀴놀론 계열 항생제의 이상반응 간 연관성에 대해서 기존에 연구된 바가 없다. 본 연구에서 세팔로스포린 및 퀴놀론 계열 항생제에 모두 이상반응이 발생한 환자 167명을 대상으로 분석하였을 때, 이상반응의 31.1%가 최소 중등증 이상이었으며, 세팔로스포린에 피부 및 피부 부속기관 이상반응 증상이 발생한 환자의 45.5%에서 퀴놀론에 대해서도 피부 및 피부 부속기관 이상반응이 발생한 것으로 나타났다.

세팔로스포린 항생제의 경우 R1 side chain 구조가 과민반응을 유발하는 항원결정기(epitope)로 작용하는 것으로 알려져 있어 R1 side chain 구조에 따라서 분류할 수 있다.⁹⁾ 세팔로스포린 및 퀴놀론 계열 항생제에 모두 type B 이상반응이 보고된 환자 54명을 대상으로 세팔로스포린 항생제 R1 side chain 구조에 따른 퀴놀론과의 연관성을 살펴보면, 전체 세팔로스포린 항생제 사용군과 비교 시 group 1에 속한 세팔로스포린(cefclor, cephalixin, cephradine)과 levofloxacin, moxifloxacin과의 유의한 상관관계가 확인되었다. 이는 구조적인 유사성이 없는 computed tomography 조영제 과민반응 과거력이 있는 환자에서 magnetic resonance imaging 조영제 과민반응 위험이 증가하는 것과 유사하게, 환자 개별적인 약물 과민반응에 대한 소인으로 설명할 수 있다.¹⁰⁾ 따라서 세팔로스포린 항생제에 type B 이상반응이 발생하여, 퀴놀론 항생제로 대체해야 하는 경우, 이러한 정보를 활용하여 안전한 약제 선택을 고려할 필요가 있다고 생각된다. 다만, 이는 더 많은 대규모 자료를 통한 검증이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 퀴놀론 투약 이후 발생한 이상반응을 약리학적 기전별로 분류하면, type A에서는 위장관계 증상, type B에서는 피부 및 피부 부속기관 증상이 가장 높은 빈도로 보고되었고, 세부 약제별로 흔히 유발하는 이상반응의 종류 및 중증도의 차이를 보였다. 퀴놀론 및 세팔로스포린 계열 항생제에 이상반응이 보고된 경우, 두 약제 대해서 모두 피부 및 피부 부속기관 관련 증상을 보이는 경우가 가장 많았으며, 중등증 이상의 반응이 약 30%로 높았다. 또한 세팔로스포린 R1 side chain 구조에 따른 퀴놀론간의 type B 이상반응의 발생 비율에 차이를 보였다.

감사의 말씀

This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to the regional pharmacovigilance center in 2021.

REFERENCES

1. Choi KM. The Use of Fluoroquinolones in Children: Recent Advances. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:93-9.
2. Kim, BY, Hwang HJ, Kim JE, et al. Ten-year trends in antibiotic usage at a tertiary care hospital in Korea, 2004 to 2013. *Korean J Intern Med* 2020;35:703-13.
3. Doña I, Blanca-López N, Boteanu C, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31:292-307.
4. Blanca-Lopez N, Ariza A, Dona I, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013;43:560-7.
5. Mathews B, Ashley AT, Sonal SM, et al. Adverse effects of fluoroquinolones: A retrospective cohort study in a south indian tertiary healthcare facility. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2019;8:104.
6. Leone R, Mauro V, Domenico M, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. *Drug Saf* 2003;26:109-20.
7. Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, et al. Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500 milligrams of ciprofloxacin twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:114-20.
8. FDA. Drug Safety Communications. August 15 2013. Available from <https://www.fda.gov/media/86575/download>. Accessed February 1, 2022.
9. Bogas G, Cristobalina M, Ángela MS, et al. Penicillin and cephalosporin cross-reactivity: role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clin Transl Allergy* 2020;10:57.
10. Ahn YH, Kang DY, Park SB, et al. Allergic-like hypersensitivity reactions to gadolinium based contrast agents: An 8-year cohort study of 154, 539 patients. *Radiology* 2022 Feb 22. Online ahead of print.