

## 베타-락탐 항생제 알레르기 및 교차반응

을지대학교 의과대학 을지병원 내과

김 상 훈

### Beta-Lactam Allergy and Cross-Reactivity

Sang-Hoon Kim

*Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea*

Penicillins and cephalosporins are commonly prescribed beta-lactam antibiotics that are able to induce severe and sometimes even life-threatening hypersensitivity reactions. These reactions can be broadly classified as immediate or non-immediate/delayed depending on the onset of the reaction after the last drug administration. A definitive diagnosis of beta-lactam hypersensitivity is required to carry out the proper preventive measures. The diagnostic approach to beta-lactam allergy should be considered if the risk/possible benefit ratio is positive. In Korea, however, the diagnostic approach to beta-lactam allergy remains a major challenge. Major and minor determinants of penicillin for skin testing are unavailable, making skin testing appear to be less sensitive. Drug allergy work-ups that include standardized skin tests, reliable in vitro tests, and drug provocation tests are rarely carried out in clinical practice. However, screening patients without a prior history of beta-lactam allergy is routinely recommended. In this review, we discuss practical evaluation of beta-lactam allergy and cross-reactivity between penicillins and cephalosporins. (Korean J Med 2014;87:652-658)

**Keywords:** Allergy; Hypersensitivity; Diagnosis; Penicillin; Cephalosporin

#### 서 론

약물 알레르기(drug allergy)는 면역학적 기전에 의해 나타나는 일련의 과도한 약물유해반응(adverse drug reaction)으로 약물 자체의 특성과 무관하게 일부 환자에서만 나타난다[1,2]. 약물 알레르기 반응은 주로 immunoglobulin E (IgE)나 T세포

에 의해 매개되지만 immunoglobulin G (IgG) 항체나 면역복합체에 의해서도 발생한다. 약물과민반응(drug hypersensitivity reactions)은 약물에 의해 알레르기 반응 또는 그와 임상 증상이 유사한 유해반응이 나타나는 것으로 면역학적 기전에 의한 약물 알레르기와 비면역학적 기전에 의해 발생하는 약물 알레르기 유사반응을 포함한다. 약물 알레르기는 면역학적

Correspondence to Sang-Hoon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Tel: +82-2-970-8365, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: ksh1134@eulji.ac.kr

\*This research was supported by a grant of Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number : HI14C0065).

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기전이 증명되어야 하기 때문에 약물에 의한 알레르기 반응이 의심될 때 일반적으로는 약물과민반응이라고 기술하는 것이 더 적절하다[1].

약물에 의한 과민반응(또는 약물 알레르기) 중 가장 대표적인 것이 ‘항생제 알레르기’로 흔히 페니실린 및 세팔로스포린 계열 항생제에 의한 베타-락탐 항생제 알레르기와 그 외의 항생제에 의한 베타-락탐 외(non-beta-lactam) 항생제 알레르기로 나누어 생각할 수 있다. 베타-락탐 항생제는 베타-락탐 링을 가지는 페니실린 및 세팔로스포린계 항생제로 다양한 감염에 광범위하게 사용하는데 다양한 양상의 과민반응을 일으킬 수 있다. 항생제 알레르기는 약제 노출 후 증상 발생의 시간 간격에 따라 마지막으로 약을 투여한 후 1시간 내에 발생하는 즉시형(immediate reaction)과 1시간 이후에 발생하는 비즉시형 반응(non-immediate reaction)으로 나눌 수 있다[3]. 즉시형 반응은 주로 항생제 항원(합텐)과 IgE 항체의 결합 이후 히스타민 및 염증매개체의 신속한 방출에 의해 증상이 발생하는데 두드러기, 혈관부종, 기관지수축, 아나필락시스 등의 임상 양상을 보인다. 비즉시형 반응은 반점구진상 발진, 지연형 두드러기 및 혈관부종, 박탈성 피부염, Stevens-Johnson 증후군, toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) 증후군 등이 있다. 비즉시형 반응의 기전은 다양한 것으로 알려져 있으며 반점구진상 발진의 경우 T세포가 관여하는 것으로 알려져 있다[3,4].

베타-락탐 항생제 알레르기의 원인 중 가장 흔히 언급되는 약제는 페니실린으로 임상 경험 및 이에 대한 연구 결과가 많기 때문에 항생제 알레르기에 대한 기본적인 지식은 이를 통하여 확립되었다. 다양한 증상이 나타날 수 있는데, 가장 심각한 반응의 한 가지는 IgE 매개 반응에 의한 아나필락시스이다. 흔히 경구 투여보다 정맥 투여에 의해 더 빈번하게 발생하고, 과거 페니실린 알레르기의 병력이 있는 경우 병력이 없는 경우보다 약물 유해반응이 더 많이 나타난다고 알려져 있다[5]. 베타-락탐 항생제인 세팔로스포린계 항생제도 임상에서 많이 사용되고 있는데 과민반응의 빈도는 페니실린보다 낮지만 아나필락시스와 같은 중증 과민반응이 나타날 수 있고 다른 베타-락탐 항생제와 교차반응을 보일 수 있다.

베타-락탐 항생제에 과민반응이 나타난 환자에서 적절한 진단적 접근 및 대체 가능한 항생제의 선택은 임상적으로 매

우 중요하다. 이번 원고에서는 베타-락탐 항생제 알레르기가 의심되는 환자에서 이의 진단 및 항생제 선택을 포함한 관리에 대하여 정리하고, 국내의 특이적인 상황에 대해서도 기술하였다.

## 진 단

베타-락탐 항생제 과민반응이 나타난 경우 의심 약물을 찾고 대체 약물을 선정하는 것이 필요한데 중증의 과민반응이 나타났던 경우 중요성이 더하다. 베타-락탐 항생제 알레르기의 병력이 있고 구조적으로 다르면서 효과적인 대체 항생제가 없는 경우도 원인 약물을 규명하는 것이 필요하다. 베타-락탐 항생제 알레르기의 검사, 진단, 관리의 기본적인 원칙은 약물 알레르기와 동일하지만 증상의 발생 시점, 항생제에 따라 확립된 검사법의 존재 유무, 교차반응의 유무, 중증 반응의 유무 등을 고려하여 시행한다. 일반적으로 베타-락탐 항생제에 의한 알레르기가 의심될 때 약제 투여 후 증상 발생까지의 시간 간격을 고려하여 즉시형 또는 비즉시형 과민반응인지를 결정하고 이에 따라 진단적인 접근을 하는 것이 좋다[1].

## 즉시형 과민반응

### 베타-락탐 항생제의 화학적 구조 및 면역원성

모든 베타-락탐 항생제는 4개의 면을 가지는 베타-락탐 고리 구조를 가지고 있다. 페니실린의 경우 thiazolidine 고리가 베타-락탐 고리에 연결되고 세팔로스포린의 경우 dihydrothiazine 고리가 부착되어 중심 부위를 형성하게 된다. 베타-락탐 항생제 모두 R-측쇄가 베타-락탐 고리에 연결되고 세팔로스포린의 경우는 R2-측쇄가 dihydrothiazine 고리에 연결된다(Fig. 1).

베타-락탐 항생제는 체내에서 운반단백(carrier protein)과 결합한 후 항원으로 작용한다. 벤질 페니실린의 경우 carbonyl group과 결합하여 benzyl-penicilloyl determinant를 형성하여 항원으로 작용하게 된다. 이외에도 benzylpenicilloic, benzylpenicillenic, benzylpenamaldate, benzylpenaldate, benzylpenicoil, benzylpenicilanyl 등의 구조가 관찰되는데 임상적인 의미가 분명하지 않다. 이를 주결정소(major determinant) 및 부결정소(minor determinant)라 하고 페니실린의 경우 IgE 매개

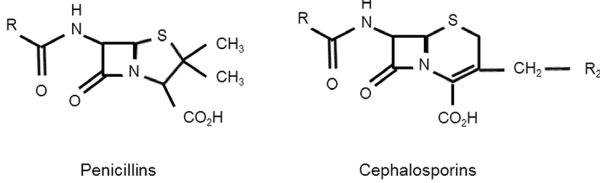


Figure 1. Chemical structure of beta-lactam antibiotics.

Table 1. Penicillins and cephalosporins with identical side chains

Amoxicillin	Ampicillin
Cefadroxil	Cefaclor
Cefprozil	Cephalexin
Cefatrizine	Cephadrine
	Cephaloglycin
	Loracarbef

반응을 초래하는 항원결정소로 작용한다. 페니실린과 세팔로스포린 사이의 교차반응의 빈도는 과거 문헌에 나타난 것처럼 높지는 않지만 엄연히 존재하므로 과거 penicillin 계열에 약물 알레르기 반응을 보였던 환자에서 cephalosporin을 투여할 때는 항상 교차반응에 대해 먼저 생각하여야 한다. 특히 1세대 cephalosporin은 구조상 penicillin과 유사점이 많아서 2세대 혹은 3세대 cephalosporin보다 penicillin과 교차반응을 보일 가능성이 높다. 암피실린이나 아목시실린의 경우 세팔로스포린과 유사한 결사슬을 가지는 경우가 있어서 주의가 필요하다(Table 1).

### 병력

베타-락탐 항생제에 의한 즉시형 과민반응의 대표적인 두 가지 임상 양상은 혈관부종을 동반하거나 동반하지 않는 두드러기와 아나필락시스이다. 이 외에도 비염이나 천식 등의 호흡기 질환으로 나타나기도 한다. 일반적으로는 약제 복용 후 1시간 이내에 증상이 나타난다[3].

베타-락탐 항생제 알레르기가 의심되는 환자는 우선적으로 과거 및 현재 사용 중인 항생제의 종류 및 항원성, 부작용의 발생 유무와 발생 시 처치 및 부작용의 경과, 약제 사용 기간 과 증상 발생과의 간격 등에 주의를 기울여 질문하고, 환자의 호소 및 병력청취에서 인지한 사항에 주의하여 신체 검사를 세밀하게 진행한다. European Network of Drug Allergy 설문지를 이용하여 기록을 하는 것도 좋은 방법이다[6].

### 항생제 알레르기 증상 발생 시점에서의 검사

환자의 상태 및 검사실 여건에 따라 다르지만 과민반응이 발생한 시점에 단순가슴방사선 검사, 심전도, 말초혈액 호산구수를 포함한 일반혈액 검사, 적혈구침강속도 또는 C-reactive protein, 자가항체, 트립타제 등을 시행한다.

### 피부시험

피부시험과 약물유발시험은 임상 증상이 소실된 후 4-6주 뒤에 시행하는 것이 좋다[1]. IgE 매개성 과민반응에 의한 약물 알레르기의 경우 약물 특이 IgE 항체를 확인하는 것이 필요한데, 피부시험이 가장 유용하다. 정확한 방법으로 경험자에 의해 피부시험을 진행하는 것이 필요하며 심각한 부작용의 발생에 대비하여 구호시설과 약제가 갖춰진 곳에서 시행해야 한다. 페니실린 알레르기의 병력을 가지고 있고 피부시험에서 양성 반응을 보이는 경우 페니실린 투여 시 절반 이상에서 IgE 매개성 과민반응이 나타나지만, 피부시험에서 음성으로 나온 경우는 1-3%에서만 반응이 나타나서 피부시험이 매우 유용하다. 하지만 페니실린 외의 베타-락탐 항생제 알레르기 진단을 위한 피부시험은 아직까지 표준화되어 있지 않다. 반합성 페니실린인 amoxicillin, ampicillin이나 세팔로스포린의 경우 페니실린과 베타-락탐 고리에 대해 교차반응을 보일 수 있으나, 이들 약제는 또한 고유의 결사슬 구조를 가지므로 페니실린에 대해 음성이라도 결사슬에 반응을 보여 알레르기 반응을 유발할 수 있다. 표준화된 검사 시약이 없기 때문에 피부 자극에 의한 위양성 반응이나 피부시험에서는 음성이지만 약제 투여 시는 반응이 나타나는 위음성 반응이 더 흔히 나타날 수 있다. 검사 용액을 만들 때는 생리식염수에 항생제를 희석하여 피부 자극이 나타나지 않는 가장 높은 항생제 농도를 결정하는 것이 중요한데, 벤질 페니실린은 10,000 IU/mL, 아목시실린 및 암피실린 20 mg/mL, 세팔로스포린 2 mg/mL를 피부 검사 농도로 추천한다[7,8]. 일반적으로 피부시험은 희석한 항생제를 이용하여 피부따끔검사(prick test)를 먼저 시행하고 양성 반응이 나타나지 않으면 진피내 검사(intradermal test)를 시행한다. 특히 베타-락탐 항생제에 아나필락시스의 병력이 있는 경우는 원액을 10배, 100배, 1,000배까지 희석하여 낮은 농도부터 원액까지 단계적으로 검사를 시행한다. 피부 검사 시행 후 10-15분 뒤에 검사 부위에 발적을 동반한 팽진이 발생하고 팽진의 직경이 피

부파검사의 경우는 > 3 mm, 진피내 검사는 > 5 mm이면 양성으로 판정한다[9]. 양성 반응이 나타나면 검사를 종료한다. 피부반응 검사의 양성예측치와 음성예측치는 알려져 있지 않다. 따라서 양성이나 음성 결과가 나올 경우 약물 알레르기의 가능성이 있을 것으로 해석하지만, 음성으로 나올 경우 약물 알레르기의 가능성을 배제할 수 없다[10,11].

피부시험의 항목은 베타-락탐 항생제 알레르기가 의심되는 경우 페니실린에 대한 주결정소 및 부결정소(major, minor determinant), 벤질페니실린, 아목시실린(또는 암피실린), 의심되는 약제 및 교차반응이 가능한 약제를 각각 다른 날에 시행하는 것이 좋다. 국내에서는 주결정소와 부결정소에 대한 검사 시약이 가용하지 않아서 형광면역분석법이나 방사면역측정법과 같은 혈청학적 검사를 이용하여 페니실린 특이 IgE (주결정소)를 보완적으로 측정하지만, 혈청학적 검사의 경우 일반적으로 민감도가 낮아서 이 역시 음성으로 나와도 약물 알레르기를 배제할 수 없다.

베타-락탐 항생제 피부시험을 시행한 환자의 1.3%에서 전신반응이 나타났다고 보고되고 있어서 반드시 응급조치가 가능한 상황에서 검사를 시행해야 한다[12]. 특히 아나필락시스의 병력이 있는 경우는 더 주의가 필요하다. 검사 전에 응급 약물의 준비, 베타-차단제의 복용 유무를 확인하고 낮은 농도부터 단계적으로 시행하며 검사 후 1시간 동안은 병원에서 관찰이 필요하다.

### 실험실 검사

베타-락탐 항생제에 대한 특이 IgE 항체를 검출하기 위한 두 가지 유용한 방법은 혈청 중 특이 IgE 항체를 확인하는 면역분석법과 항생제와 접촉한 호염기구(호염기구)의 활동성 증가를 평가하는 호염기구활성화 지표검사법(basophil activation test)이다. 국내에서 흔히 CAP 시스템을 이용한 형광면역분석법(Phadia, Uppsala, Sweden)이 흔히 이용되는데 민감도는 낮으나 특이도가 높아서 의심되는 항생제에 대한 검사 항목이 있는 경우 보완적으로 시행할 수 있다[9]. 국내에서 가능한 항목은 페니실린(penicilloyl G, penicilloyl V), 아목시실린(amoxicilloyl), 암피실린(ampicilloyl), 세파클로 등으로 제한적이다. Amoxicillin이나 benzylpenicillin 피부반응 검사에 양성인 환자에서 형광면역분석법 검사의 예민도는 48-54%로 낮으나, 특이도는 95-100%로 매우 높다[13].

호염기구활성화 지표검사법은 흐름세포 측정기를 이용하

여 약물로 호염기구를 자극한 후 세포 표면의 CD63의 발현을 측정하는 방법으로 최근 유용성에 대한 연구 결과들이 많이 나오고 있다[14]. 향후 중요한 검사로 쓰일 가능성이 높지만 아직까지 국내에서는 주로 연구 목적으로 사용되고 있다.

### 약물유발시험(drug provocation test)

약물유발시험은 환자에게 의심약물을 직접 투여하여 약물 알레르기를 일으키는 원인약물을 확인하는 검사이다[15]. 의심되는 약물을 배제하거나 유사계열 약물의 교차반응성을 확인하는 데도 유용하다. 베타-락탐 항생제 알레르기의 경우 주로 피부시험에서 음성이 나온 경우 시행한다. 중증의 전신반응이 있었던 경우는 금기이고 아나필락시스의 경우는 위험과 이득을 고려하여 시행을 결정한다. 검사에 따른 위험이 높으므로 안정된 상태에서 치명적인 반응을 관리할 수 있는 시설과 인력이 가용한 경우에만 시행하여야 한다.

## 비즉시형 과민반응

### 기전 및 면역원성

항생제에 의한 알레르기에서 가장 흔한 반응은 반점구진상 홍반(maculopapular exanthemas)이다[16]. 지연형 반응은 일반적으로 약 투여 후 1-2일이 지나서 나타나고 T세포가 주로 반응의 발생에 관여한다. 기전이 명확하지 않지만 acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug rash with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) 증후군, Stevens-Johnson 증후군, toxic epidermal necrolysis (TEN) 등의 피부반응에도 T세포가 관여한다.

아미노페니실린 항생제에 대한 비즉시형 반응에서 T세포는 베타-락탐 항생제의 중심 구조 또는 항생제 전체(중심구조와 결사슬의 aminobenzyl구조)를 인식한다. 그 중 결사슬의 aminobenzyl group이 주요 역할을 한다고 보고되었다[17]. 아미노페니실린에 대한 지연형 과민반응이 있는 경우 대부분의 경우 aminobenzyl group을 가지지 않는 세팔로스포린에 교차반응을 보이지 않았다.

### 병력

베타-락탐 항생제에 대한 비즉시형 약물반응의 임상 양상은 감염이나 자가면역 질환의 임상 양상과 유사하여 감별이 쉽지 않고, 흔히 바이러스 감염과 동반되어 나타나는 경우도

흔한 것으로 알려져 있다.

### 피부시험

베타-락탐 항생제에 대한 비즉시형 알레르기 반응의 진단을 위해 진피내 검사 또는 첩포 검사를 시행하고 2-3일 후에 판독하여 지연반응을 평가한다. 첩포 검사는 의심약물을 작은 접시모양의 용기에 담아 피부에 테이프를 붙여 장시간 접촉하게 한 후 24-72시간 이후에 약과 접촉한 부위에 반응이 있는지 알아보는 것이다. 첩포 검사는 약물에 의한 접촉피부염의 진단에 매우 유용하다[3].

중증 반응의 경우 피부시험 양성인 경우 의미가 있는 것으로 판단하지만 반점구진상 홍반의 경우는 피부시험의 민감도가 매우 낮아서 확진을 위해서는 약물유발시험이 필요한 경우가 많다.

### 약물유발시험

약물유발시험은 약제의 투여와 비즉시형 반응의 인과관계를 평가하는 데 가장 좋은 방법이다[18]. 다만 심한 전신증상이 발생할 수도 있으므로 자세한 병력 청취 후 꼭 필요한 경우에만 시행하여야 한다. 유발 검사는 Stevens-Johnson 증후군이나 TEN, DRESS 증후군, 혈액학적 이상과 같은 중증 반응을 보인 경우에는 시행하지 않는다. 비즉시형 반응의 경우 피부시험의 민감도가 낮기 때문에 의심되는 약제를 확인하기 위해서는 약물유발시험이 필요한 경우가 많을 수 있다.

## 베타-락탐 항생제 알레르기 환자의 관리

IgE 항체 매개에 의한 과민반응의 경우 피부시험, 특히 IgE 항체 형광면역분석법, 유발시험 등이 진단에 도움이 되지만 검사 도중 중증의 과민반응이 발생할 수 있기 때문에 단계적으로 접근하여야 하고 대체 항생제를 선택할 때는 베타-락탐 항생제 사이의 교차반응 유무를 고려하여야 한다.

### 페니실린 알레르기 환자에서 세팔로스포린의 투여

세팔로스포린과 페니실린은 공통된 고리구조를 가지고 있고 다양한 교차반응이 보고되어 있다. 다행히 페니실린 피부반응 시험에 양성인 환자에서 세팔로스포린 투여 시 알레르기 반응이 나타나는 경우는 2% 미만으로 알려져 있고 2세

대나 3세대 세팔로스포린에 대한 부작용보다는 1세대 세팔로스포린에 부작용이 많은 것으로 알려져 있다[19].

페니실린 알레르기의 병력이 있는 환자에서 세팔로스포린을 투여해야 되는 경우는 페니실린, 아목시실린, 투여할 세팔로스포린에 대한 피부시험을 시행하고 음성으로 나오는 경우는 세팔로스포린을 투여한다. 페니실린 피부시험 시약이 유용하지 않기 때문에 약제만을 이용한 피부시험에서 모두 음성으로 나오는 경우라도 알레르기 반응이 나타날 수 있으므로 단계적인 약제투여(graded challenge)를 고려하는 것이 좋다. 피부시험이 양성인 경우는 적절한 대체 항생제의 사용을 고려하는 것이 좋고 적당한 항생제가 없는 경우는 단계적인 약제 투여를 하거나 탈감작(desensitization)을 고려한다[1,9]. 단계적인 약제 투여 시에도 아나필락시스가 발생할 수 있으므로 적절한 감시가 필수적이다. 페니실린 알레르기 병력이 있는 환자에서 피부시험 없이 세팔로스포린을 투여하는 경우 세팔로스포린에 대한 반응이 나타나는 경우는 1% 미만이라고 알려져 있지만 치명적인 아나필락시스의 발생이 보고되어 세팔로스포린 피부시험 후에 단계적인 약제 투여를 하는 것이 안전하다. 세팔로스포린 피부시험의 신뢰성이 낮아서 예방 목적의 피부시험을 권유하지 않는 경우도 있지만[20], 병력이 명확하지 않은 경우는 피부시험을 하는 것을 원칙으로 한다[2].

Imipenem과 같은 carbapenem계 항생제는 페니실린과 교차반응이 가능하지만 aztreonam과 같은 monobactam계 항생제는 교차반응이 드물어서 사용이 가능하다

### 세팔로스포린 알레르기 환자에서 페니실린의 투여

세팔로스포린에 대하여 IgE 매개성 부작용의 병력이 있는 환자에서 페니실린의 사용이 필요한 경우는 페니실린 피부시험을 시행 후 동일한 절차에 따라 진행한다. 이 경우도 페니실린 검사시약이 가용하지 않다는 점을 고려하여 처음 페니실린을 투여할 시에는 주의가 필요하다.

### 세팔로스포린 알레르기 환자에서 세팔로스포린의 투여

임상적으로 가장 어려운 경우는 하나의 세팔로스포린에 대하여 IgE 매개성 부작용의 병력이 있는 환자에서 다른 세팔로스포린을 사용해야 되는 경우이다. 우선은 사용하고자

하는 세팔로스포린을 이용하여 피부시험을 시행하는 것이 좋지만, 이때 검사의 음성예측률은 알려져 있지 않다. 따라서 피부반응이 양성으로 나온 경우는 병력이 없는 다수의 정상인을 대상으로 자극에 의한 경우를 배제하기 위하여 동일한 시험을 시행하는 것이 좋다. 피부시험이 음성으로 나온 경우는 해당 세팔로스포린 항생제를 사용할 수 있지만 표준화된 피부시험 시약이 없기 때문에 의심되는 항생제의 결사슬(R-side chain)을 고려하여 투여할 세팔로스포린 항생제를 선택하고 우선적으로 시험 용량을 투여 후 반응이 없으면 전체 용량을 투여한다. 베타-락탐 항생제의 동일 결사슬은 표 1과 같다.

### 베타-락탐 항생제에 의한 비즉시형반응 환자의 관리

페니실린 알레르기 환자에서 피부따끔 시험 및 진피내 시험은 매우 유용한 방법이지만 약물 투여 후 24시간 후에 발생하는 지연형 부작용은 예측하기 어렵다[3]. 진피내 검사의 48시간 후 판독이나 첩포 검사가 이런 경우 일부 도움이 되지만 민감도가 높지 못하다. 확진을 위해서는 약물유발시험을 고려해야 하는데 중증 반응의 경우는 일반적으로 금기이다. 암피실린 또는 아목시실린의 투여 시 5-13%의 환자에서 발진이 발생하는데 이런 경우 재노출 또는 페니실린 투여 시 치명적인 부작용의 발생이 증가하지 않으므로 페니실린 투여 전 피부시험을 시행할 필요는 없다[4].

### 단계적 투여 및 탈감작

약물에 의한 부작용은 아주 경미한 경우부터 아나필락시스와 같은 심한 부작용까지 다양하게 나타난다. 경미한 부작용의 경우는 약제의 사용을 중단하는 것만으로도 충분하지만 아나필락시스와 같은 경우는 즉각적인 처치 및 약물 치료가 필요하다. 전신 스테로이드는 면역복합체 및 세포독성 과민반응에 의해 약물 알레르기의 증상 및 증후가 악화되는 경우 효과가 있으며 다형 홍반이나 Stevens-Johnson 증후군의 초기에도 사용할 수 있다.

베타-락탐 항생제 알레르기 병력이 있고 피부시험에서 양성으로 나오는 경우 대체 항생제 사용을 고려하는 것이 좋지만 불가피하게 사용이 필요한 경우는 단계적 약물투여 또는 탈감작을 고려한다. 단계적 약물투여(graded challenge regi-

men)는 흔히 대체 약물을 안전하게 투여하기 위하여 시행하거나 약물 알레르기보다는 다른 기전이 의심될 때 관용을 유도하기 위하여 시행한다[9]. 과거에 약물 알레르기의 병력이 있더라도 아나필락시스, Stevens-Johnson 증후군, DRESS 증후군과 같은 치명적인 반응이 아니며, 마지막 투여시점으로부터 시간이 많이 경과하였다면 단계적 투여를 시도해볼 수 있다. 정해진 프로토콜대로 약제를 투여하는데 일반적으로 유지용량의 1/100부터 시작하여 2-5단계로 30-60분 간격으로 투여하여 유지용량에 도달한다. IgE 매개 과민반응이 의심되는 증상이 발생한 경우는 약제의 증량을 중단하고 약제를 피하거나 탈감작을 고려한다. 탈감작은 약물 알레르기 상태를 관용 상태로 전환시키기 위한 방법으로 적절한 대체 약물이 없을 때 시행한다. 흔히 유지 용량의 1/10,000-1/50,000부터 시작하여 두 배씩 증가시켜 치료용량에 도달하는 방법으로 유지용량에 도달하면 지속적으로 투여하여야 하며 중단하는 경우에는 수일 내 알레르기 반응이 다시 생길 수 있다. 탈감작요법은 시행 도중 아나필락시스나 중증 알레르기 반응이 나타날 수 있으므로 반드시 응급조치가 가능한 상황에서 시행하여야 한다[2].

### 정상인에서 베타-락탐 항생제 선별 검사

베타-락탐 항생제에 대한 알레르기 병력이 없는 환자에서 항생제 투여 전 시행되는 선별 검사 목적의 피부시험은 일반적으로 권유되지 않는다[1]. 최근 국내 연구에서도 세팔로스포린 투여 전 진피내 시험이 즉시형 과민반응을 예측할 수 없다고 보고되었다[21].

### 결 론

항생제 알레르기의 발생을 예방하기 위하여는 자세한 병력청취를 통하여 위험인자 또는 항생제 알레르기의 병력을 가지고 있는지를 확인하는 것이 우선 필요하고, 병력이 있는 경우는 원인 항생제와 교차반응이 나타날 수 있는 항생제를 확인하여 사용을 피하고 대체 항생제를 선택한다. 피부시험 또는 면역분석법을 통해 항생제 특이 IgE 항체를 규명하는 것이 중요하지만 검사의 음성예측치가 분명하지 않으므로 피부시험이 음성으로 나오더라도 해당 항생제를 단계적 투여하는 것이 좋다. 세팔로스포린을 주사로 투여할 때 알레르

기 병력이 없는 경우는 피부시험을 미리 시행하더라도 알레르기 반응을 예측하기 어렵다. 이에 대하여는 추가적인 논의가 필요하다.

**중심 단어:** 알레르기; 과민반응; 진단; 베타-락탐 항생제; 즉시형

## REFERENCES

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
2. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S126-137.
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-193.
4. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-609.
5. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966;274:998-1002.
6. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-712.
8. Romano A, Quarantino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M. A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1113-1114.
9. Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:485-495.
10. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-410.
11. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234-1242.
12. 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;117:466-468.
13. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-870.
14. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-286.
15. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863.
16. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-2822.
17. Romano A, Di Fonso M, Papa G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-118.
18. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-828.
19. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
20. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-620.
21. Yoon SY, Park SY, Kim S, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy* 2013;68:938-944.