

단일기관 소아청소년 입원 환자에서의 항생제 피부시험 현황 분석

노윤영, 김하민, 박미르, 김수연, 김종덕, 김민정, 이용주, 김윤희, 김경원, 손명현
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 알레르기 연구소

Current practice of antibiotics skin test in pediatric inpatients: A single-center experience

Yun Young Roh, Hamin Kim, Mireu Park, Soo Yeon Kim, Jong Deok Kim, Min Jung Kim, Yong Ju Lee, Yoon Hee Kim, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn

Department of Pediatrics, Severance Hospital, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Routine practice of antibiotic skin test (AST) before administering antibiotics is with little scientific basis. However, AST is frequently performed in real-world practice. We aimed to explore the current practice status of AST.

Methods: All admission cases in Severance Hospital between January 2019 and December 2020 of patients at less than 19 years of age were collected retrospectively. AST results for 4 penicillins (ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam) and 6 cephalosporins (cefazolin, cefotaxime, cefotiam, cefpiramide, ceftriaxone, and flomoxef) as well as adverse drug reaction (ADR) reports were collected.

Results: Among 36,381 hospitalization cases, 7,589 and 16,468 were administered penicillins and cephalosporins, respectively. Penicillins were administered without AST in 2,622 cases (35%), 2 (0.08%) of which showed ADR. Of the remaining 4,967 cases who received AST, 57 (1.1%) showed a positive reaction. For cephalosporins, 15,473 cases (94%) received antibiotics without AST. Among them, 17 cases (0.1%) showed ADRs. For 995 cases that received AST, 22 (2.2%) revealed a positive reaction. Among 79 cases who were AST positive, 10 took the original medication.

Conclusion: The current practice of AST reveals heterogeneous and inconsistent patterns. This brings the need for a standardized guideline for the safe and effective use of antibiotics. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:77-81)

Keywords: Skin tests, Penicillins, Cephalosporins

서론

약물이상반응(adverse drug reaction)은 type A와 type B로 나뉜다. Type A 반응은 예측이 가능하고 더 흔하며 약물의 약리학적 작용과 관련되지만, type B 반응은 예측 불가능하고 흔하지 않으며 약물의 약리학적 작용과 관련되지 않는다! 약물알레르기(drug allergy)는 type B 반응의 일부로서, 명확한 면역 기전이 입증된 약물 과민반응(drug hypersensitivity)이다.² 약물알레르기는 type I으로 분류되는 두드러기에서 아나필락시스에 이르기까지 다양한 중증

도의 급성 발병 IgE 매개 반응과, type IV로 분류되는 양성 피부 발진에서 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 중증 피부 부작용에 이르기까지 다양한 중증도의 지연 발병 T세포 매개 반응이 있다.³

항생제 피부시험(antibiotics skin test)은 IgE 매개 환자를 식별하는 유용한 방법이다.⁴⁻⁸ IgE 매개반응에 의한 약물알레르기 과거력이 있는 환자는 항생제 사용을 하기 전에 항생제 피부시험을 할 필요가 있다. 피부시험을 할 필요가 있는 환자의 흔한 약물알레르기 증상에는 두드러기/혈관부종, 아나필락시스, 기관지 경련, 비염, 결막염 등이 있다.⁹

Correspondence to: Myung Hyun Sohn <https://orcid.org/0000-0002-2478-487X>
Department of Pediatrics, Severance Hospital, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine,
50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, Email: mhsohn@yuhs.ac
Received: November 2, 2022 Revised: December 3, 2022 Accepted: December 3, 2022

© 2023 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution Non-Commercial License
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

하지만, IgE 매개 알레르기의 병력이 없는 사람들에게는 항생제를 투여하기 전 항생제 피부시험을 시행하는 것을 권고하지 않는다.^{3,10-12} 피부시험은 저위험 개인에 대한 선별 검사로 사용될 때는 유용성이 떨어지고, 고위험 환자에 대한 민감도가 더 높다.³ 또한, 항생제 피부시험에 관한 프로토콜과 절차도 널리 표준화되어 있지 않다.^{3,4,11,13} 그럼에도 불구하고, 항생제 피부시험은 관행적으로 시행되고 있다.^{4,11,14}

이와 같이 임상적으로 논란이 되고 있는 항생제 피부시험에 대한 표준화 및 가이드라인 제정을 위해서는 항생제 피부시험이 어떻게 시행되고 있는지 현황을 알 필요가 있다. 특히 소아청소년에서의 항생제 피부시험 현황에 대해서는 연구가 매우 적은 실정이다. 이 연구는 항생제 피부시험의 현재 실행 현황을 조사하는 것을 목표로 하였다. 이를 위해 이 연구에서는 항생제 피부시험을 수행한 사례 수, 약물이상반응 보고를 포함한 항생제 피부시험 결과와 임상 항생제 선택에 대한 양성 항생제 피부시험 결과의 영향에 대하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2019년 1월부터 2020년 12월까지 세브란스병원에 입원한 19세 미만 환자를 대상으로 후향적으로 진행되었다. 본원에서 처방되는 항생제의 대부분이 페니실린(penicillin) 또는 세팔로스포린(cephalosporin)이었으므로, 본원에서 가장 흔하게 처방되는 4가지 페니실린(ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam)과 6가지 세팔로스포린(cefazolin, cefotaxime, cefotiam, cefpiramide, ceftriaxone, flomoxef)의 항생제 피부시험을 분석하였다. 한 사람이 여러 번 입원하여 그 사람에 대해서 여러 번 항생제 피부시험을 시행한 경우, 각각의 항생제 피부시험을 다른 건수로 분석하였다.

이 연구는 세브란스병원 연구윤리심리위원회(Institutional Review Board)의 심의를 통과하였다(IRB No. 4-2021-0657).

2. 항생제 피부시험

본원 간호업무지침서에 따라 수행 및 판정된 피부시험 결과의 무기록조사를 통해 수집하였다. 간호업무지침서에 따르면 항생제를 2 mg/mL까지 희석한 후, 희석한 항생제 0.02–0.05 mL를 피내주사할 수포 직경이 3 mm 정도의 크기가 되도록 전완 안쪽에 주사하였다. 대조액으로 생리 식염수 0.02–0.05 mL를 반대쪽 대칭 부위 또는 동일한 전완 시험부위로부터 3 cm 정도 떨어진 부위에 피내주사하였다. 위 시험은 15분 후에 비교하여 결과를 판독하였다. 대조액 주사부위와 비교하여 시험약 주사부위의 팽진 직경이 3 mm 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

본원에서는 기본적으로 모든 페니실린 항생제에 대해 항생제 피부시험을 시행하지만, 예외적으로 생후 100일 이내의 아기 또는 같은 항생제를 3개월 이내 재투약하는 경우에는 항생제 피부시험을 진행하지 않는다. 세팔로스포린의 경우에는 계열과 상관없이 항생제에 대해 과민반응 과거력이 있는 경우, 과거력상 항생제에 과민반응인지 약물이상반응인지 판단하기가 모호할 때 항생제 피부시험을 시행하고 있다.

3. 약물이상반응

약물이상반응으로 보고된 증상 중 IgE 매개반응인 두드러기, 얼굴부종, 혈관부종, 아나필락시스, 호흡곤란에 대해서 조사하였다.

결 과

2019년 1월부터 2020년 12월 동안에 입원한 19세 미만의 소아 환자 입원 건수는 36,381건이었다. 36,381건의 입원 중 페니실린(ampicillin, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam)을 처방받은 건수는 7,589건(20.9%), 세팔로스포린(cefazolin, cefotaxime, cefotiam, cefpiramide, ceftriaxone, flomoxef)을 처방받은 건수는 16,468건(45.3%)이었다. 페니실린을 처방받은 7,589건 중 남자인 경우가 4,077건, 여자인 경우가 3,512건이었고 평균 연령은 3.9세였다. 세팔로스포린을 처방받은 16,468건 중 남자인 경우 10,040건, 여자인 경우 6,428건이었고 평균 연령은 5.8세였다(Table 1).

1. 페니실린

항생제 피부시험없이 페니실린을 투여한 경우는 2,622건(35%)이었고, 그 중 2건(0.08%)이 이상반응으로 보고되었다. 2건 중 한 건은 호흡곤란이었고 나머지 한 건은 두드러기였다. 나머지 4,967건(65%)은 항생제 피부시험을 시행 후 페니실린을 투여하였으며 시행한 항생제 피부시험 중 57건(1.1%)이 양성반응을 보였다(Fig. 1).

57건 중 10건(18%)에서 항생제를 변경 없이 유지하였고 1건은 경구 약제로 변경, 6건은 항생제 중단, 5건은 다른 페니실린으로 변경, 25건은 세팔로스포린으로 변경, 8건은 lincosamide로 변경, 2건은 carbapenem으로 변경하여 투약하였다(Table 2). 항생제를 변경 없이 유지한 10명에서 이상반응 보고는 없었다.

Table 1. Characteristics of subjects prescribed main penicillin or cephalosporin

Characteristic	Penicillin	Cephalosporin
No. of study cases (subjects)	7,589 (6,029)	16,468 (12,648)
Male sex, n (%)	4,077 (54)	10,040 (61)
Age (yr), mean ± SD	3.9 ± 4.7	5.8 ± 5.6

SD, standard deviation.

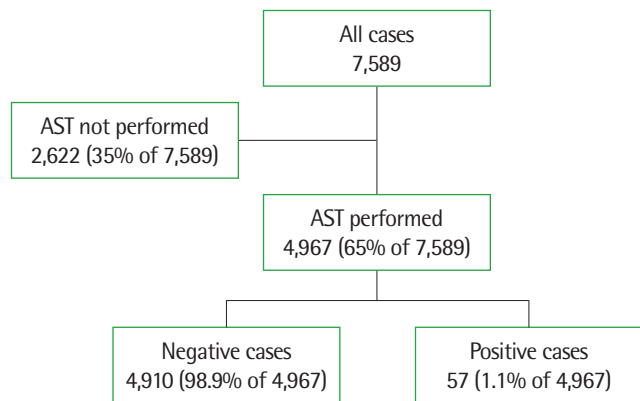


Fig. 1. Penicillin skin test results. AST, antibiotic skin test.

Table 2. Final antibiotics following positive antibiotics skin test results (n=57)

Result	No. of cases
Kept same antibiotics	10
Switched to oral agent	1
Stopped antibiotics	6
Changed to other penicillins	5
Cephalosporins	25
Lincosamide	8
Carbapenems	2

2. 세팔로스포린

세팔로스포린의 경우 15,473건(94%)에서 항생제 피부시험 없이 항생제를 투여받았고, 이 중 17건(0.1%)에서 이상반응이 보고되었다. 17건(항생제 피부시험 없이 ceftriaxone을 투여 받은 11건, ce-fazolin을 투여 받은 3건, cefotaxime을 투여 받은 1건, cefotiam을 투여 받은 2건)에서 이상반응이 보고되었다. 항생제 피부시험 없이 항생제를 투여받은 17건에서 두드러기 12건, 얼굴 부종을 동반한 두드러기 1건, 얼굴부종 1건, 호흡곤란 1건, 혈관부종 1건, 아나필락시스 1건이 보고되었다. 항생제 피부시험 없이 항생제를 투여받고 이상반응을 보고한 17건(0.1%) 중 아나필락시스와 같은 중대한 이상반응을 보인 건은 1건(0.006%)이었다. 이 케이스는 10세 남자로 내반침족 교정 수술(equinovarus correction) 전 cefazolin 투약 후 혈관부종과 저혈압을 보여 아나필락시스 진단하에 소아중환자실에서 치료받았다

세팔로스포린 항생제 피부시험을 시행한 995건 중 22건(2.2%)에서 양성반응을 보였고(Fig. 2), 모두 다른 항생제로 변경하였다. 1건은 같은 세대의 다른 세팔로스포린으로 변경, 4건은 다른 세대의 세팔로스포린으로 변경, 5건은 lincosamide로 변경, 5건은 clarithromycin으로 변경, 3건은 페니실린으로 변경, 1건은 ciprofloxacin으로 변경, 1건은 gentamicin으로 변경하였다(Table 3).

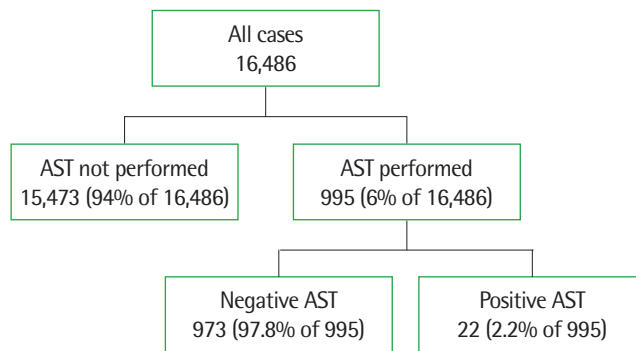


Fig. 2. Cephalosporin skin test results. AST, antibiotic skin test.

Table 3. Final antibiotics following positive antibiotics skin test results (n=21)

Result	No. of cases
Stopped antibiotics	2
Changed to same generation of cephalosporin	1
Different generation of cephalosporin	4
Lincosamide	5
Clarithromycin	5
Penicillin	3
Ciprofloxacin	1
Gentamicin	1

고찰

페니실린이 처방된 건수 중 2/3에서 항생제 피부시험이 시행되었고, 세팔로스포린의 경우에는 6%에서만 항생제 피부시험이 시행되었다. 항생제 피부시험을 시행했을 때 양성 결과가 나오는 경우는 적었다. 항생제 피부시험을 시행한 페니실린 4,967건의 1.1%인 57건에서 양성이고 항생제 피부시험을 시행한 세팔로스포린 995건 중 2.2%인 22건에서 양성이었다.

항생제 피부시험을 시행하지 않았을 경우 페니실린 중에는 심각한 약물이상반응이 없었고 세팔로스포린 15,473건 중 0.006%인 1건에서 심각한 약물이상반응(아나필락시스)이 있었다. 보통의 아나필락시스 유병률이 0.05%–2%인 것을 고려하면 유의미한 차이는 없어 보인다.

미국알레르기학회 및 세계알레르기학회(American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and World Allergy Organization)의 2018 Symposium Penicillin and cephalosporin Allergy Testing Working Group에서는 IgE 매개 알레르기의 병력이 없는 사람들에게는 항생제를 투여하기 전 항생제 피부시험을 시행하는 것을 권고하지 않는다.³ 이 연구에서 항생제 피부시험을 시행하지 않았을 경우 페니실린 중에는 심각한 약물이상반응이 없었고 세팔로스포린 15,473건 중 0.006%인 1건에서 심각한 약물이상반응(아나필락

시스)이 있었으나 보통의 아나필락시스 유발률과 유의미한 차이가 없었다. 하지만 본원에서는 기본적으로 모든 페니실린 항생제에 대해 항생제 피부시험을 시행하고 있어 IgE 매개 알레르기 병력이 없는 환자에게 모든 페니실린 항생제에 대해 항생제 피부시험을 시행해야 할지에 대한 고민이 필요하다.

또한 현재 항생제 피부시험 관행의 위험-이점에 대해서 더 생각해 볼 필요가 있다. IgE 매개반응에 의한 약물알레르기 과거력(두드러기, 혈관부종, 아나필락시스, 기관지 경련, 비염, 결막염 등)이 있는 환자에서 항생제 피부시험 시행 시 피부단자시험(skin prick test) 또는 피내 시험(intradermal test)을 시행하게 된다. 피부단자시험 때에는 시행 약제와 양성 대조액, 음성 대조액(생리 식염수)를 모두 시험해야 한다. 피내 시험의 경우에는 피부단자시험에서 음성인 경우 시행하도록 되어 있다. 이 전체적인 과정에서는 환자의 과거력에 따라 알레르기 전문의의 지도하에 이루어지고 해석해야 한다. 하지만 본원에서는 피부단자시험 없이 바로 피내 시험을 진행하기 때문에, 고위험은 피내 검사만으로도 전신 반응을 일으킬 수 있어 주의가 필요하다.¹¹

이 연구에서 페니실린에 대한 항생제 피부시험 결과가 양성이어도 항생제 투약을 유지한 10명에서 이상반응 보고는 없었다. 항생제 피부시험의 결과가 양성으로 보고되었을 때, 페니실린 사용은 제한되어야 하는가에 대한 고민이 필요하다. Sousa-Pinto 등¹⁵이 보고한 메타분석에 의하면 페니실린 피부시험의 민감도는 30.7% (18.9%–45.9%), 특이도는 96.8% (94.2%–98.3%)였다. 이 분석에 따르면 페니실린 알레르기의 유발률을 1%–2%로 추정할 때 피부시험 양성 예측도는 10%–15%, 음성 예측도는 98%–99%였다.¹⁵ 민감도와 특이도를 통해 확인한 위음성률은 69.3%, 위양성률은 3.2%였다.¹⁵ 양성예측도가 10%–15%에 불과하여 양성을 보인 환자들 중 대부분은 실제 페니실린 알레르기가 아니었다.¹⁵ 또 다른 연구에 따르면 자신이 페니실린 알레르기가 있다고 말하는 사람 중 실제 페니실린에 대한 알레르기반응을 일으키는 사람은 1%–14%밖에 되지 않았다.^{16–20} 따라서 항생제 피부시험의 결과가 양성으로 보고되었을 때, 페니실린 사용은 제한되어야 하는가에 대한 고민이 필요하고 병력을 확인하는 노력이 필요하다.²¹

이 연구의 제한점으로 이 연구에 이용한 증례의 약물에 대한 과거력을 파악하지 못하였다. 그리고 연구 목적상 항생제 피부시험이 양성일 경우 대체할 항생제 종류를 조사하다보니 항생제 피부시험이 양성인 증례에 대해서는 약물이상반응 발생 현황을 파악하였으나 항생제 피부시험이 음성인 증례에 대해서는 약물이상반응 발생 현황을 파악하지 못하였다. 그럼에도 소아에서의 항생제 피부시험의 현황에 대한 연구 자료가 매우 적기 때문에 현황을 확인할 수 있다는 점에서 이 연구는 의미를 가진다.

결론적으로 본원에서 시행한 항생제 피부시험의 결과가 양성일 때, 항생제 처방의 변경은 다양했다. 항생제 피부시험 절차의 표준

화와 항생제 피부시험이 양성일 때 어떻게 해야 하는지에 관하여 보다 안전하고 효과적인 항생제 사용을 위한 표준화된 지침이 필요하다.

REFERENCES

- Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:143-53; quiz 1 p following 53.
- Park JS, Suh DI. Drug allergy in children: what should we know? *Clin Exp Pediatr* 2020;63:203-10.
- Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:40-5.
- Lee SH, Park HW, Kim SH, Chang YS, Kim SS, Cho SH, et al. The current practice of skin testing for antibiotics in Korean hospitals. *Korean J Intern Med* 2010;25:207-12.
- Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
- Solensky R, Jacobs J, Lester M, Lieberman P, McCafferty F, Nilsson T, et al. Penicillin allergy evaluation: a prospective, multicenter, open-label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1876-85.
- 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.
- Yoon YS, Kim KS, Jeong SY, Park GM, Sohn SW. Evaluation of changed antibiotics in case of positive antibiotics skin test. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:48-54.
- Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Korean guidelines for skin testing of antibiotics in patients with immediate type hypersensitivity reaction [Internet]. Seoul (Korea): Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2012 [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.allergy.or.kr/content/member/guide.php>.
- Narayan P, Rupert E. Skin testing before antibiotic administration - is there a scientific basis? *J Assoc Physicians India* 2019;67:63-5.
- Kim SR, Kim S, Kim SH, Park JS, Park HJ, Suh DI, et al. Expert opinion: the clinical usefulness of skin tests prior to the administration of beta-lactam antibiotics. *Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:3-8.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:1300-15.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
- Yang MS, Kang DY, Seo B, Park HJ, Park SY, Kim MY, et al. Incidence of cephalosporin-induced anaphylaxis and clinical efficacy of screening intradermal tests with cephalosporins: a large multicenter retrospective cohort study. *Allergy* 2018;73:1833-41.
- Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado

- L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:296-308.
16. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRE, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020;75:273-88.
 17. Li PH, Siew LQC, Thomas I, Watts TJ, Ue KL, Rutkowski K, et al. Beta-lactam allergy in Chinese patients and factors predicting genuine allergy. *World Allergy Organ J* 2019;12:100048.
 18. Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, Li Y, Bhattacharya G, Levin AS, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2411-4.e1.
 19. 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.
 20. Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clin Exp Allergy* 2022;52:1135-41.
 21. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338-51.