

IgE매개 세팔로스포린 과민반응

김백남¹, 조유숙²

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실²

IgE-Mediated Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins

Baek-Nam Kim¹ and You Sook Cho²

Department of Internal Medicine¹, Inje University Sanggye-Paik Hospital, Inje University College of Medicine; Division of Allergy and Clinical Immunology², Department of Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cephalosporins are commonly prescribed either orally or parenterally for the treatment of bacterial infections because of wide safety margin compared with penicillins. Skin testing with a parent cephalosporin antibiotic has routinely been performed in Korea in the fear of developing anaphylaxis after the administration of a cephalosporin although penicillins are antibiotics that most commonly induce severe or life-threatening IgE-mediated reactions (anaphylaxis). In this review, we will discuss IgE-mediated hypersensitivity reactions to cephalosporins. Immunopathogenesis of IgE-mediated hypersensitivity reaction to cephalosporins, limitations of skin testing with parent cephalosporin antibiotics, and prescription strategy of cephalosporins for patients with a history of cephalosporin or penicillin hypersensitivity was described.

Key Words: Cephalosporins, Penicillins, Hypersensitivity, Anaphylaxis

서론

세팔로스포린계 항생제는 세균감염의 치료를 위해 흔히 처방되는 베타-락탐계 항생제다(1). 우리나라에서는 치명적인 IgE매개 과민반응(아나필락시스) 발생을 염려하여 투여하려는 세팔로스포린계 항생제로 피부반응검사를 관행적으로 해오고 있다. 여기서는 아나필락시스를 중심으로 세팔로스포린계 항생제에 대한 IgE매개 과민반응에 대하여 기술하고자 한다. 이 글에서 IgE매개 과민반응은 아나필락시스와 같은 의미로 사용한다.

IgE매개 과민반응의 정의

IgE매개 과민반응은 감작된 상태에서 약제 등 알레르기항원이 IgE항체와 결합함으로써 비만세포가 염증매개체를 분비하여 아나필락시스, 저혈압, 후두부종, 천명, 혈관부종, 두드러기 등이 나타나는 현상을 말한다(2). 이 IgE매개 과민반응은 즉시형 I형 과민반응으로서 대개 감작 약제를 투여한 지 1시간 안에 생긴다.

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 10, 2010

Corresponding author: Baek-Nam Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye-Paik Hospital, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-8863, Fax: +82-2-950-1955

Email: kimbn@paik.ac.kr

고리와 베타-락탐 고리에 결사슬이 1개 붙어 있다(Fig. 1)(20). 세팔로스포린계 항생제에 대한 IgE매개 과민반응은 세팔로스포린계 항생제의 고유한 합텐 혹은 페니실린계 항생제와 공유하는 세팔로스포린 결정기에 감작되어 생긴다(12). 최근 연구결과를 종합하면, 세팔로스포린계 항생제에 대한 과민반응의 대부분은 베타-락탐 고리보다는 결사슬에 의해 결정된다(16).

세팔로스포린계 항생제와 다른 베타-락탐계 항생제 사이 교차반응

Fig. 2에서는 세팔로스포린계 항생제와 페니실린계 항생제 사이 결사슬 구조의 유사성을 보여 준다(13). 세팔로스포린계 항생제가 페니실린계 항생제 사이 교차반응의 발생은 결사슬 구조에 달려 있어, benzylpenicillin과 유사한 결사슬이 7번 위치에 있는 세팔로스포린계 항생제는 페니실린과 교차반응을 일으킬 가능성이 더 높다(21, 22). 예를 들어, penicillin/amoxicillin과 유사한 결사슬이 있는 1세대 세팔로스포린계 항생제는 페니실린계 항생제와 교차반응의 위험이 증가하나, 결사슬 구조가 다른 나머지 세대 항생제는 페니실린계 항생제와 교차반응이 증가하지 않는다(21). 서로 다른 세팔로스포린계 항생제 사이 교차반응도 결사슬의 유사성에 따라 결정된다(21). 세팔로스포린계 항생제는 7번과 3번 위치의 결사슬이 유사하면 서로 교차반응을 일으킬 가능성이 높다(22). 예를 들어, ceftriaxone과 cefotaxime은 결사슬 구조가 같고 ceftriaxone과 cefuroxime은 결사슬 구조가 비슷하기 때문에 교차반응이 생길 수 있다(12).

세팔로스포린계 항생제와 카바페넴계 항생제 사이 교차반응은 적을 것으로 추정한다(20). 모노박탐계 항생제인 aztreonam에 대한 과민반응은 결사슬에 대한 것으로 추정되며 다른 베타-락탐계 항생제와 교차반응은 적다. 다만 ceftazidime은 똑같은 결사슬이 있어 aztreonam과 교차반응이 생길 가능성이 예외적으로 높다(20).

세팔로스포린 피부반응검사

세팔로스포린계 항생제는 dihydrothiazine 고리가 여러 번 조각나 분해산물을 많이 만든다(23). 세팔로스포린계 항생제는 결사슬과 핵구성성분 모두 과민반응을 일으킬 수 있으므로 합텐의 수가 아주 많다(3). 그러나 세팔로스포린계 항생제는 분해산물이 규명되지 않아 피부반응검사용 시약을 마련할 수 없다. 세팔로스포린계 항생제를 희석한 것으로 피부반응검사를 실시하여 IgE항체가 존재하는지를 발견하려고 시도하고 있다(24). 아직까지는 양성예측치와 음성예측치가 확실하지 않아 세팔로스포린계 항생제 자체를 이용한 피부반응검사의 임상적 가치는 제한적이다(12, 25).

최근 연구에 의하면 페니실린 과민반응 병력이 있는 사람에게 세팔로스포린계 항생제 2 mg/mL으로 피부반응검사를 하여 결과가 음성이면 세팔로스포린계 항생제를 사용한 101명 가운데 아무도 과민반응

이 나타나지 않았다. 즉 음성예측치가 100%이었다(26). 다른 소규모 연구에 의하면, 세팔로스포린 피부반응검사의 민감도는 30.7-69.7%이었다(27, 28). 이러한 연구 결과는 아직 일반화하기에 이르며, 세팔로스포린계 항생제를 이용한 피부반응검사의 효용성을 제대로 평가하려면 대규모 연구가 필요하다.

이미 표준화되어 검사결과가 같은 기준으로 비교되는 페니실린 피부반응검사와 달리, 세팔로스포린 피부반응검사는 검사방법도 아직 표준화되지 않았다(13). 연구 목적으로 사용된 방법을 소개하자면, 표피검사(prick/puncture test)를 먼저 실시하여 20분 후 음성반응이면 양성대조군(histamine 10 mg/mL)과 항생제 0.02 mL로 피내검사를 시행하여 20분 후 홍반을 동반한 두드러기가 5 mm를 넘으면 양성으로 판독하였다(26). 베타-락탐계 항생제에 노출된 적도 없고 실제로는 과민반응이 없는데도 검사 시약으로 고농도의 세팔로스포린계 항생제를 사용하면 비특이적 자극에 의해 양성반응이 나타나기도 한다(29). 대체로 3 mg/mL 농도의 세팔로스포린계 항생제는 피부에 자극이 없다고 알려져 있다(30). 세팔로스포린계 항생제에 의한 비특이적 자극반응이 생기는 농도에 대해서는 다른 문헌을 참고하기 바란다(30).

세팔로스포린 과민반응 존재를 확인하기 위한 병력 청취

항생제 투여 후 나타난 과민반응이 즉시형 IgE매개 반응인지 아닌지를 구별할 수 있는 가장 좋은 방법은 정확한 병력 청취다. 과민반응이 의심되는 경우 투여된 모든 약물에 대한 용량, 용법, 적응증, 시작일, 투여기간 등을 확인해야 한다(31). 무엇보다 반응이 나타나는 임상상(증상과 중증도)을 알아야 한다(12). 구조적으로 같거나 유사한 약물에 노출된 적 있는지, 투여를 중지하였을 때 반응은 어떠하였는지, 반응에 대하여 어떻게 치료하였는지, 치료 결과가 어떠하였는지를 파악해야 한다.

IgE매개 과민반응이 있는 경우 세팔로스포린계 항생제 사용 전략

1. 세팔로스포린 과민반응 병력이 있는 경우 세팔로스포린계 항생제 사용

과거 어느 세팔로스포린계 항생제에 과민반응이 있었다면 그 항생제를 다시 투여하면 안 된다(3). 베타-락탐계가 아닌 다른 계열의 항생제 중 적합한 것을 선택하는 것이 최선이다. 결사슬 구조가 유사하지 않다면 다른 세팔로스포린계 항생제에 대한 과민반응 위험은 매우 낮거나 없을 것으로 추정하고 있다. 세팔로스포린계 항생제가 꼭 필요하다면 결사슬이 다른 것을 선택하여 점진적으로 증량 투여해야 한다(27, 32). 혹은 아래 미국 지침을 차용하여 세팔로스포린 피부반응검사를 제대로 시행할 수 있는 조건이라면 실시하여 결과가 음성이면 점진적으로 증량투여하고 양성이면 베타-락탐계가 아닌 다른 항생제를

선택할 수 있겠다(13).

2. 페니실린 과민반응 병력이 있는 경우 세팔로스포린계 항생제 사용

세팔로스포린계 항생제를 사용하려는데 페니실린 과민반응 병력이 있거나 페니실린 피부반응검사 양성이라면 베타-락탐계가 아닌 다른 항생제를 선택하는 것이 교차반응을 피하는 지름길이다(3, 12). 특히 페니실린 과민반응이 심하거나(혹은 정확히 파악할 수 없다면) 적합한 항생제가 여럿 있다면 다른 계열의 항생제를 선택하는 것이 최선의 전략이다(3, 12). 과거 페니실린 과민반응이 가볍고(즉, 치명적 아나필락시스가 아니었고) 페니실린 피부반응검사는 불가능한데 세팔로스포린계 항생제가 꼭 필요한 때에나 세팔로스포린계 항생제를 고려한다(12). 특정 페니실린계 항생제에 IgE매개 과민반응 병력이 있는 사람에게 결사슬 구조가 같은 세팔로스포린계 항생제를 투여하면 안 된다(13). 페니실린 과민반응이 있는 사람이 결사슬이 유사한 세팔로스포린계 항생제에도 반응하는 것은 결사슬에 대한 특이적인 반응을 시사한다. 결사슬 구조가 다른 세팔로스포린계 항생제는 과민반응 발생 위험이 더 증가하지는 않으므로 투여해도 된다(13).

페니실린 과민반응 병력이 있는데 세팔로스포린계 항생제가 필요한 경우 페니실린 피부반응검사를 하면 도움이 된다(3, 12). 현실적으로 우리나라에서는 페니실린 피부반응검사를 제대로 시행할 수 없는 형편이므로 이런 전략은 우리에게 맞지 않다. 페니실린 피부반응검사 결과가 음성이면 세팔로스포린계 항생제를 투여해도 IgE매개 과민반응의 위험은 증가하지 않는다. 그러나 음성 반응이더라도 소수는 세팔로스포린계 항생제 결사슬에 특이한 IgE항체가 있어 세팔로스포린계 항생제에 과민반응을 보일 수 있다(13). 페니실린 피부반응검사 양성이면 세팔로스포린계 항생제를 사용하지 말아야 한다(26). 굳이 세팔로스포린계 항생제가 필요하다면, 점진적 증량투여 이전에 원액을 이용하여 피부반응검사를 시행하라고 권하고 있다(26). 최근(2009년) 미국알레르기천식면역학회(American Academy of Allergy Asthma & Immunology)는 페니실린 피부반응검사가 양성인 경우 세팔로스포린계 항생제를 투여하기 이전에 세팔로스포린 피부반응검사를 고려할 수 있다고 한다(13). 피부반응검사가 음성이면 세팔로스포린계 항생제를 두 단계에 걸쳐 증량하면서 투여한다. 양성이면 세팔로스포린계 항생제를 쓰지 않거나 탈감작하여 투여한다(13).

3. 세팔로스포린계 항생제 점진적 증량투여(graded challenge)와 탈감작(desensitization)

경구용 세팔로스포린계 항생제는 총량의 1/10을 먼저 복용하고 1시간 후에 총량을 복용한다(13). 세팔로스포린계 항생제 정주투여는 경구보다 심한 IgE매개 과민반응을 일으킬 가능성이 높으므로, 1시간 간격으로 총량의 1/100, 1/10, 그리고 나서 총량을 투여한다(13). 그러나 항생제가 즉각 투여되어야 하는 실제 상황에서 이러한 점진적 증량투여는 현실적이지 않아 보인다. 탈감작은 짧은 기간 동안 과민반응의 위험을 줄이려는 조치로, 해당 항생제가 현재 사용 가능한 유일한 것일 때만 시행한다. 탈감작은 많은 시간과 노력이 요구되고 발생할지 모르는 부작용(아나필락시스와 사망)과 사고에 따라 결과를 감안하면 우리나라 의료현실에서 실재적이지 않다.

증례 토의

증례 1

73세 남자가 집에서 쓰러졌다. 응급구조사에게 오른쪽 가슴통증과 상복부통증을 호소하였으며, 호흡곤란이 관찰되었으며 혈압이 측정되지 않았다. 주치의에게 인후통, 기침, 객혈을 호소하여 당일 아침 처방받은 cephalexin을 쓰러지기 10분 전에 복용하였다고 한다. Amoxicillin 과민반응 병력이 있었다. 즉시 산소와 수액을 투여하였고, 응급실에 도착하였을 때 혈압은 140/70 mmHg이었다. 가려움증을 동반한 홍반성 발진이 온몸에서 발견되었다. 천명은 들리지 않았고 혀는 붓지 않았으며 복부 진찰 소견은 정상이었다. Hydrocortisone과 항히스타민제를 투여하였다. 복용하고 있던 propranolol은 투여를 중지하였고 경구용 항히스타민제를 유지하였다. 환자는 안정을 되찾아 3일 후 퇴원하였다(33).

- Cephalexin에 대한 전형적인 아나필락시스다. 당연한 이야기지만 cephalexin과 같은 경구용 베타-락탐계 항생제도 아나필락시스를 초래할 수 있다. Amoxicillin과 cephalexin은 베타-락탐 고리도 있을 뿐만 아니라 결사슬 구조도 유사하여 교차반응이 가능하다. 베타-차단제는 아나필락시스를 악화시키므로 투여를 중단해야 한다.

증례 2

손톱 백선이 있는 60세 여자가 손톱주위염 때문에 응급실에 왔다.

Table 1. Strategy for Using Cephalosporin Antibiotics Based on Current Situation in Korea

Patient	Strategy
No history of anaphylaxis to cephalosporins or penicillins	1. Use any cephalosporin without skin testing with a parent cephalosporin antibiotic*
Definite history of anaphylaxis to cephalosporins or penicillins OR a positive result of penicillin skin test	1. Use a non- β -lactam antibiotics 2. If a cephalosporin is the only effective drug, consider graded challenge of the cephalosporin that does not share similar side chain with the sensitized cephalosporin(s) 3. Only when properly performed as previously described, perform cephalosporin skin test and consider graded challenge of the cephalosporin if the result is negative (13) [†]

*Cephalosporin skin test without specific reason in patients who are going to receive a cephalosporin is not recommended.

[†]We do not consider desensitization of cephalosporins as an alternative for this case because it is not practical and unacceptable given the culture and condition surrounding medical practice in Korea.

평소 amoxicillin과 1세대 세팔로스포린계 항생제에 과민반응이 있었으며 1년 전 중합감기약을 1알 먹고 발진이 생겼다고 한다. 응급실에서 cefazedone을 피부반응검사 후 주사하였더니 과거와 유사한 부작용(기록되지 않음)이 생겼으며, cephalixin을 복용한 후에도 발진이 생겼다. 병동에서 다른 회사 제품의 cefazedone을 피부반응검사 후 투여하였더니 바로 가슴이 답답해지면서 땀이 나고 발진이 생겼으며 설사를 했다. 당시 혈압은 130/90 mm Hg, 맥박은 72회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.6°C이었다. 손톱주위염 고름에서 대장균이 배양되어 ciprofloxacin으로 치료받았다.

- 표준화되지 않은 피부반응검사보다 병력 청취가 IgE매개 과민반응 진단과 처치에 훨씬 더 중요함을 보여준다. 페니실린계, 세팔로스포린계 항생제에 대한 아나필락시스이며 베타-락탐계가 아닌 항생제를 사용해야 한다. 결사를 구조가 비슷한 1세대 세팔로스포린계 항생제 사이 그리고 페니실린계 항생제와 1세대 세팔로스포린계 항생제 사이 교차반응이 나타났다.

References

- Kim YJ, Lee SH, Kang YN, Kim WC, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Kang MW. The trend of antibiotic production in Korea during 1981-2003. *Infect Chemother* 2005;37:271-9.
- Weiss ME, Adkinson NF Jr. β -Lactam allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009;347-54.
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
- Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:930-7.
- Lee MJ, Lim TH, Lee BJ, Yi JW, Park SH, Choi SK, Park SJ. Anaphylactic reaction to cefotetan during spinal anesthesia: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2005;49:861-3.
- Byon JS, Lee YM, Kim YK, Kim KU, Uh S. A case of anaphylaxis after exposure to oral cefaclor. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:231-3.
- Choi JH, Suh YJ, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. A case of immediate hypersensitivity to cefaclor: serum specific IgE detection. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:414-9.
- Kim SH, Choi JH, Ahn Y, Park HS. A case of anaphylactic reaction to oral cefaclor. *Korean J Med* 2003;65 (Suppl):S882-4.
- Lee KH, Choi IS, Lee WJ, Kang SJ, Jeong HK. A case of cefotiam-contact anaphylaxis. *Korean J Med* 2009;76 (Suppl 1):S238-42.
- Cho CK, So YM, Oh IY, Kim YJ, Choi HY, Park CK. Anesthetic management of emergent cesarean section in a patient with allergic reaction to an antibiotic: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2005;49:567-9.
- Lee WY, Hahn Z, Kim MK. A case of anaphylaxis induced by oral cefaclor in aspirin idiosyncratic patient. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:239-41.
- Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:463-76.
- Solensky R, Banerji A, Bloomberg GR, Castells MC, Dowling PJ, Green GR, Macy EM, Nguyen MT, Romano AG, Silviu-Dan F, Tepper CM. Cephalosporin administration to patients with a history of penicillin allergy. Available at: http://www.aaaai.org/members/academy_statements/position_statements/cephalosporin_paper.pdf. Accessed 10 Jan 2010.
- Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, Segurado E, Justicia JL, Juárez C. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671-7.
- 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;51:383-6.
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
- Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405-10.
- Harle DG, Baldo BA. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:439-44.
- Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26-31.
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57 (Suppl 3):S13-8.
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006;55:106-12.
- Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:295-304.
- 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.

25. Greenberger PA. 8. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl2):S464-70.
26. 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.
27. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, Fernandez T, Blanca M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.
28. 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.
29. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
30. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
31. Weiss ME. Recognizing drug allergy. How to differentiate true allergy from other adverse drug reactions. *Postgrad Med* 2005;117:32-9.
32. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-20.
33. Tong WWY, Anderson EA, Katelaris CH. Medicinal mishap. *Aust Prescr* 2007;30:25-6.