

약물과민반응이 의심되는 한국 소아에서 약물유발검사 결과

노수란,¹ 윤지선,^{1,2} 조현주,^{1,2} 송승윤,¹ 박근미,¹ 유진호,¹ 홍수종^{1,2}

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과 소아천식아토피 센터, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 환경보건센터

Outcomes of drug provocation tests in Korean children with suspected drug hypersensitivity reaction

Soo Ran Noh,¹ Jisun Yoon,^{1,2} Hyun-Ju Cho,^{1,2} Seongyoon Song,¹ Geun-Mi Park,¹ Jinho Yu,¹ Soo-Jong Hong^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Environmental Health Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Drug provocation tests (DPT) are the gold standard for confirming the diagnosis of drug hypersensitivity reactions (DHRs). However, there are little studies of DPT in children. The purpose of this study was to evaluate DPT results and safety as diagnostic methods of DHR in Korean children.

Methods: We reviewed the medical records of 39 children under 18 years of age with a suspected DHR and performed DPT between January 2010 and May 2016 at Asan Medical Center.

Results: Total 110 DPT were performed in 39 children (20 boys and 19 girls) with a history of DHR. Clinical presentation of DHR included skin rash (n=7), pruritus (n=3), urticaria (n=18), angioedema (n=19), dyspnea (n=5), hoarseness (n=1), hypothermia (n=1), and anaphylaxis (n=5). The median age at the time of DPT was 9 years. Positive DPT were observed in 21 of 39 children (53.8%) and 28 of 110 cases (25.5%). Drugs causing positive reactions were acetaminophen in 50% (9 of 18), nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 29.2% (14 of 48), cephalosporin in 9.1% (1 of 11), trimethoprim/sulfamethoxazole in 50% (1 of 2), local anesthetics in 10% (1 of 10), and others (levodropropizine and idursulfase) in 15.4% (2 of 13). There was no statistical difference between children who had positive and negative results in sex, age, personal and parental history of allergic disease, eosinophil count, or total IgE level. Children with positive DPT did not develop anaphylaxis during the DPT procedure.

Conclusion: Drug provocation test is safe, and it can be considered in children with suspected DHRs. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:26-33)

Keywords: Drug hypersensitivity reaction, Drug provocation test, Child

서 론

약물유해반응(adverse drug reaction)은 약물을 예방, 진단, 치료 용량으로 사용하였을 때 나타나는 유해하고 의도되지 않은 반응으로 정의한다.¹ 약물유해반응은 예상할 수 있는 반응인 A형(type A) 반응과 예상할 수 없는 B형(type B) 반응으로 나눈다. 이 중 B형 반응은 약물과민반응(drug hypersensitivity reaction)이라고도 하는데 용량 의존적이지 않고 고유의 약리작용과는 무관하게 일부에게 나타나는 반응으로 이에 해당되는 반응에는 불내성(intolerance), 약물 특이체질반응(drug idiosyncrasy), 약물알레르기(drug

allergy), 알레르기 유사반응(pseudoallergy)이 있다.²

약물과민반응 중 약물알레르기는 면역학적 기전에 의해 나타나며, 불내성, 약물 특이체질반응, 알레르기 유사반응은 비면역학적 기전에 의해 일어난다. 약물과민반응은 자세한 병력 청취, 신체 검진과 함께 피부반응검사(skin prick test), 약물유발검사(drug provocation test), 실험실 검사(laboratory test) 등으로 진단한다.³

약물과민반응은 치명적인 반응으로 나타날 수 있으므로 약물력을 조사해 원인 약물을 다시 투약하지 않도록 하는 것이 중요하나, 병력청취를 통한 진단은 신뢰도가 떨어진다고 여러 연구에서 보고하고 있다.^{4,5} 병력청취를 바탕으로 약물과민반응을 과도하게 진단

Correspondence to: Soo-Jong Hong  <https://orcid.org/0000-0003-1409-2113>
Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3379, Fax: +82-2-473-3725, E-mail: sjhong@amc.seoul.kr
Received: June 5, 2017 Revised: August 19, 2017 Accepted: August 23, 2017

© 2018 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

할 경우 비용이 많이 들고, 덜 효과적인 치료를 선택하게 될 수 있으므로 이에 대한 객관적인 검사가 필요하다.⁶

약물유발검사(drug provocation test)는 약물과민반응의 진단을 위하여 정해진 약물을 투약하는 검사로 약물과민반응을 진단하거나, 이를 배제할 수 있는 표준 검사이다. 약물유발검사는 약물과민반응의 기전과는 관계없이 보였던 임상 증상을 재현하므로 다른 진단검사와 비교할 때, 나타난 반응과의 임상적 연관이 있는지를 결정할 수 있는 장점이 있다.^{3,7}

이전 연구들에 의하면 약물유발검사의 양성 결과 비율은 대체로 낮다.⁸ 성인을 포함한 198명의 환자에서 243건의 약물유발검사를 시행한 연구에서 양성 결과 비율은 4.1%로 나타났다.⁷ 175명의 소아를 대상으로 196건의 약물유발검사를 시행한 연구에서는 8.16%에서 양성 결과를 보였다.⁸

소아에서 약물과민반응을 보일 경우 선택할 수 있는 약물에 제한이 많음에도 불구하고 아직 국내에서는 소아를 대상으로 한 약물유발검사 시도가 적극적이지 못한 실정이다.^{9,10} 따라서 이 연구는 단일기관의 경험이지는 않지만, 소아에서 약물과민반응을 진단하기 위해 시행한 약물유발검사의 결과를 분석한 것으로, 약물유발검사 결과 양성을 보였던 대상군의 비율을 알아보고, 양성 결과 대상군과 음성 결과 대상군의 특성을 비교하였으며 시행과정에서 발생 가능한 약물유발검사의 양성반응에 대해서 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구 시기 및 대상

2010년 1월부터 2016년 5월까지 서울아산병원에서 약물과민반응이 의심되어 약물유발검사를 시행한 18세 이하 대상군 39명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 연구 방법

의무기록을 통해 약물유발검사를 시행한 대상군의 성별, 연령, 의사에 의해 진단된 알레르기질환(아토피피부염, 천식, 알레르기비염, 반복적인 천명)의 과거력, 알레르기질환의 가족력 정보와 복용 약물, 약물 복용 후 나타난 임상 증상, 호산구 수치(eosinophil count), 총 IgE (total IgE), 약물유발검사의 결과, 추적 관찰 기간, 추가적인 약물과민반응이 있었는지에 대한 프로토콜화된 자료를 후향적으로 수집하였다.

약물과민반응을 일으킨 약물은 아세트아미노펜(acetaminophen), 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)와 아스피린(acetylsalicylic acid), 페니실린계(penicillines), 세팔로스포린계(cephalosporins), TMP/SMX (trimethoprim/sulfamethoxazole), 마크로라이드계(macrolides), 국소마취제(local anesthetics) 및 기타 약물로 분류하였다. 기타 약물에는

상기 분류에 포함되지 않는 varidase, serratiopeptidase, salbutamol, ipratropium, formoterol, folic acid, *Lactobacillus acidophilus*, domperidone, rebamipide, pinaverium, levodropropizine, idursulfase 등의 약물을 포함하였다.

약물유발검사는 서울아산병원 소아천식아토피센터의 약물알레르기검사 프로토콜에 따라 이루어졌다. 알레르기반응 후 최소 2주에서 4주 이후에 검사를 시행했고 약물유발검사는 입원 검사를 원칙으로 하여 입원 전 교육실에서 검사 방법, 검사 전 약물 주의 안내 및 검사 동의서 작성을 시행한 뒤 입원 당일부터 검사를 시작하였다. 약물유발검사 중 다빈도로 이루어진 비스테로이드성 항염증제 약물유발검사의 경우 약물 복용 간격은 1시간에서 2시간으로 하였고, 첫 번째 약 용량은 치료 용량의 25%로 하였으며 다음 용량은 전 용량의 두 배로 하여 마지막 용량이 치료 용량이 되도록 하였다. 유발검사를 시행하는 약물의 순서는 보통 아스피린(aspirin), 이부프로펜(ibuprofen), 아세트아미노펜, 선택적 COX-2 억제제(celecoxib) 순으로 하였다. 병력취취상 반응이 일어나지 않을 것으로 예상되는 약물을 먼저 시행하는 것을 원칙으로 하고, 대체 약물을 찾아주기 위하여 선택적 COX-2 억제제 유발검사를 먼저 시행한 경우도 있었다.

약물유발검사 양성 반응은 해당 약물 복용 후 발진(rash), 가려움(pruritus), 두드러기(urticaria), 혈관부종(angioedema)과 같은 피부반응, 호흡곤란(dyspnea), 천명(wheezing)과 같은 호흡기반응 혹은 아나필락시스(anaphylaxis)가 일어난 경우로 정의하였다. 양성 반응을 보일 시 검사 진행을 중단하였고, 피부반응이나 혈관성 부종을 보인 경우 항히스타민제(antihistamine)를 투약하였으며, 호흡곤란 증상이 발생한 경우 기관지확장제를 흡입하였다. 아나필락시스 반응은 국제가이드라인에 따라 정의하였고, 진단 기준에 해당할 시 대처할 수 있도록 에피네프린 근육주사를 준비하였다.^{11,12} 양성 반응이 나타나면 다음 날까지 24시간 경과 관찰 후 퇴원하였다.

위와 같이 의무기록으로 수집한 자료를 통해 약물군별로 약물유발검사 결과 양성을 보였던 대상군의 비율을 알아보고 양성 결과 대상군과 음성 결과 대상군의 특성을 분석하였다.

이 연구는 서울아산병원 윤리심의위원회(Institutional Review Board; 승인번호: 2016-1129)의 승인을 받아 후향적으로 시행되었다.

결 과

1. 연구 대상의 임상적 특성

2010년 1월부터 2016년 5월까지 서울아산병원에서 약물과민반응이 의심되어 약물유발검사를 시행한 18세 이하 대상군은 모두 39명이었고, 이 중, 남자가 20명(51.3%), 여자가 19명(48.7%)이었다. 대상군 나이의 중앙값은 9세였으며, 6세 미만인 9명(23.1%), 6세 이

상이 30명(76%)이었다.

약물과민반응으로 나타난 가장 흔한 증상은 피부반응으로, 피부발진은 7명(18.0%), 가려움은 3명(7.7%), 두드러기는 18명(46.2%)에서 나타났다. 혈관부종은 19명(48.7%), 호흡곤란은 5명(12.8%), 목소리 변화는 1명(2.6%), 창백함과 저체온은 1명(2.6%), 아나필락

시스는 5명(12.8%)에서 나타났고 두세 가지 증상이 함께 나타난 경우도 있었다.

알레르기질환이 동반된 경우는 알레르기비염 16명(41.0%), 아토피피부염 10명(25.6%), 반복적 천명 3명(7.7%)이었고, 17명(43.6%)에서 알레르기비염, 2명(5.1%)에서 천식의 부모 가족력이 있었다 (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

Characteristic	Number (%)
Sex	
Male	20 (51.3)
Female	19 (48.7)
Age (yr)	
<2	0 (0)
2-5	9 (23.1)
≥6	30 (76.9)
Symptoms	
Skin rash	7 (18.0)
Urticaria	18 (46.2)
Angioedema	19 (48.7)
Pruritus	3 (7.7)
Dyspnea	5 (12.8)
Anaphylaxis	5 (12.8)
Others (pale, hypothermia, hoarseness)	3 (7.7)
Personal history of allergic disease	
Atopic dermatitis	10 (25.6)
Allergic rhinitis	15 (41.0)
Recurrent wheezer	3 (7.7)
None	13 (33.3)
Parental history of allergic disease	
Allergic rhinitis	17 (43.6)
Asthma	2 (5.1)
None	15 (38.5)

2. 의심 약물과 약물유발검사

약물과민반응이 의심되는 39명의 소아에서 110건의 약물유발검사를 시행하였다. 가장 많은 검사가 시행된 약물은 비스테로이드성 항염증제와 아스피린으로 48건(43.6%)이었고 다음으로 아세트아미노펜이 18건(16.4%)이었다. 세팔로스포린계가 11건(10%), 국소마취제가 10건(9.1%), 페니실린계가 6건(5.5%), 마크로라이드계가 2건(1.8%), TMP/SMX가 2건(1.8%), 기타 약물이 13건(11.8%)이었다(Fig. 1).

3. 검사 결과

약물과민반응이 의심되어 약물유발검사를 시행한 39명 중 21명(53.8%)에서 양성 결과가 나왔고, 총 110건의 약물유발검사 중 28건(25.5%)에서 양성 결과를 보였다. 약물유발검사에서 양성 결과 비율이 가장 높았던 약물은 아세트아미노펜으로 18건 중 9건(50%)에서 양성 결과를 보였고 다음으로 비스테로이드성 항염증제와 아스피린이 48건 중 14건(29.2%)에서 양성 결과를 보였다. 세팔로스포린계 항생제 11건 중 1건(9.1%), 국소마취제 10건 중 1건(10%), TMP/SMX 2건 중 1건(50%), 기타 약물(levodropropizine and idursulfase) 13건 중 2건(15.4%)에서 양성 결과를 보였다. 페니실린계 항생제 6건과 마크로라이드계 항생제 2건에서는 모두 음성 결과를 보였다(Fig. 1).

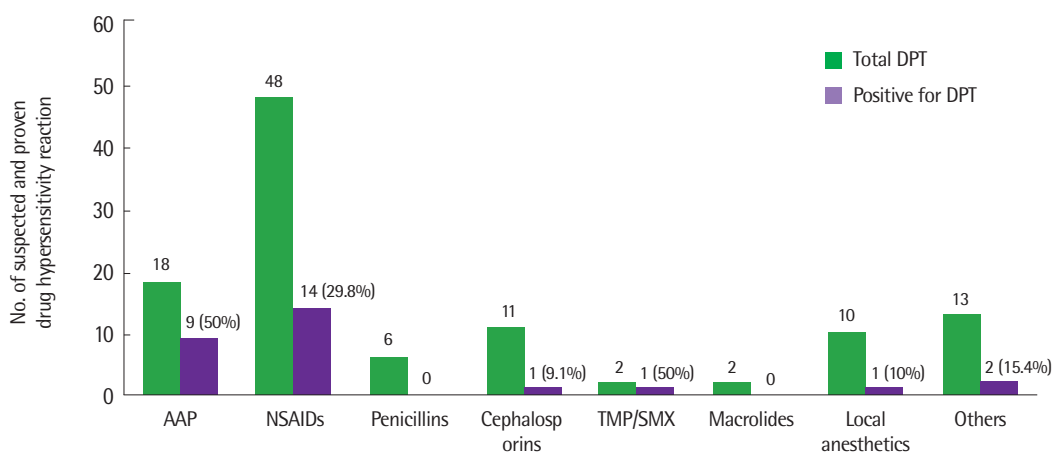


Fig. 1. Number of suspected and proven drug hypersensitivity reaction. DPT, drug provocation test; AAP, acetaminophen; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; Others, varidase, serratiopeptidase, salbutamol, ipratropium, formoterol, folic acid, *Lactobacillus acidophilus*, domperidone, rebamipide, pinaverium, levodropropizine, and idursulfase.

Table 2. Antibiotics specific IgE (kU_A/L) and drug provocation test (DPT) results

No.	Amoxycilloyl	Ampicilloyl	PenicilloylG	PenicilloylV	Cefaclor	DPT (+)
5	0	0			0	TMP/SMX
6	0	0	0	0	0	(-)
10	0	0	0	0	0	(-)
11	0	0	0	0	0	AAP
14	0		0	0		(-)
15	0	0	0	0	3 (2.23)	(-)
16	0	0	0	0	0	(-)
22			0	0		(-)
28	0	0	0	0	0	AAP
29	2 (0.72)	2 (1.37)	1 (0.39)	2 (1.02)	2 (0.91)	(-)
35	0	0	0	0	0	Cefaclor
37	0	0	0	0	0	(-)

TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; AAP, acetaminophen.

약물유발검사를 시행한 대상군 중 항생제 과민반응이 의심되었던 대상군에 한하여 제한된 항생제 특이 IgE 항체(amoxycilloyl, penicilloyl G, penicilloyl V, ampicilloyl, cefaclor)를 측정하였다. 약물 특이 IgE 항체 검사를 시행한 12명의 결과와 약물유발검사 결과를 비교하여, 약물 특이 IgE 항체가 약물유발검사 결과를 예측할 수 있는지 확인한 결과, 약물유발검사 양성 결과를 보인 4명의 대상군에서 특이 IgE항체는 모두 음성이었다. 항생제 특이 IgE 항체 양성을 보인 2명에서 약물유발검사는 음성으로 나왔다(Table 2).

약물유발검사 양성 결과를 보인 21명의 대상군들이 검사 중 보였던 약물과민반응은 혈관부종이 11회(28.2%)로 가장 많았고 다음이 두드러기로 10회(25.6%) 나타났다. 그 외 피부발진 3회(7.7%), 가려움 1회(2.6%), 호흡곤란 3회(7.7%), 목소리 변화 1회(2.6%), 어지러움 1회(2.6%), 흉부 불편감이 1회(2.6%) 나타났다. 검사 진행 중 아나필락시스 반응을 보인 경우는 없었다(Table 3).

약물유발검사서 양성 결과를 보인 대상군에서 마지막 약물 복용 후 양성 반응이 나타나기까지 시간의 중앙값은 45분이었고, 1분에서 600분으로 다양하였다. 약물과민반응을 보이는 약물의 누적 용량 또한 약물, 프로토콜, 대상군에 따라 다양하였다(Table 3).

양성 결과 대상군 중 6명(28.6%)은 두 개 이상의 약물유발검사서 양성 결과를 보였다.

4. 양성 결과 대상군과 음성 결과 대상군의 비교

약물유발검사 양성 대상군과 음성 대상군을 비교하였을 때 성별, 나이, 본인과 부모의 알레르기질환 여부는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 호산구 수치의 중앙값은 양성군에서 160/mm³ (interquartile range [IQR], 95.0–285.0/mm³)으로 음성군 135/mm³ (IQR, 44.5–255.0/mm³)보다 높았고, 총 IgE의 중앙값 역시 양성군 166 kU/L (IQR, 83.7–383.5 kU/L), 음성군 128 kU/L (IQR, 82.3–497.0 kU/L)로 양성군에서 더 높았으나 통계적 유의성

은 없었다(각각 $P = 0.460$, $P = 0.869$) (Table 4).

5. 추적 관찰

약물유발검사를 시행한 전체 대상군의 중앙 추적 관찰 기간은 6개월이었고, 가장 오래 추적 관찰한 기간은 3년 6개월이었다.

추적 관찰 기간 중 약물과민반응을 다시 보였던 대상군은 39명 중 1명이었다(2.6%). 이 대상군(No. 18, Table 3)은 아스피린에 대한 약물유발검사서 양성 결과를 보였고, 검사 당시 호흡곤란이 심하여 다른 약물에 대한 검사는 시행하지 못하고 퇴원하였다. 이전에 아세트아미노펜 복용 후 과민반응이 나타나지 않아 대체약물로 아세트아미노펜을 사용하기로 하고 퇴원하였으나, 검사 시행 3년 후 아세트아미노펜을 복용하고 혈관부종과 호흡곤란 등 약물과민 반응 의심 증상이 발생하여 약물유발검사를 위해 재입원하였다. 하지만 시행한 아세트아미노펜과 선택적 COX-2 억제제에 대한 약물유발검사 결과는 음성이었다.

약물유발검사 음성 결과를 보였던 18명 중 외래에서 추적 관찰한 대상군은 9명(50%)이었으며 이들 중 퇴원 이후 검사 약물 투약에 관한 기록이 있는 대상군은 2명이었다. 각각 살부타몰(salbutamol)과 페니실린계 항생제 과민반응이 의심되어 시행한 약물유발 검사서 음성 결과를 보였으며 검사 이후 해당 약물을 사용하였으나 과민반응이 나타나지 않았다.

고 찰

약물과민반응이 의심되어 약물유발검사를 시행한 39명의 대상군 중 21명(53.8%)에서 양성 결과가 나왔고, 총 110건의 약물유발검사 중 28건(25.5%)에서 양성 결과를 보였다. 약물유발검사 양성 대상군과 음성 대상군을 비교하였을 때 성별, 나이, 본인과 부모의 알레르기 질환 여부, 호산구 수치, 총 IgE는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 약물유발검사 양성 결과를 보인 21명의 대상군들이 검사 중 보였던 반응은 혈관부종, 두드러기 등 피부반응이 가장 많았고, 검사 진행 중 아나필락시스 반응을 보인 경우는 없었다. 약물유발검사 중 나타난 양성반응에 대한 대처도 잘 되어 프로토콜과 검사 준비 체계가 잘 정립되어 있다면 소아에서도 안전한 검사임을 확인하였다.

병력청취만을 통해 약물과민반응을 진단할 경우 신뢰도가 떨어지며, 약물과민반응이 실제보다 더 과도하게 진단될 수 있다.⁶ 특히 소아에서는 대체 약물을 찾는 데 제한이 많기 때문에 정확한 진단을 위한 객관적인 검사가 필요하다.¹³ 그러나 부모나 의사의 무관심과 입원 등 검사 과정의 불편함이나 진료 의사의 전문성과 적극성 등 다양한 원인에 의해 일반적으로 소아에서는 적극적인 약물유발검사가 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 이 연구는 한국 소아에서 약물유발검사의 효용성과 안전성을 알아보기 위하여 단일기관

Table 3. Clinical reactions of positive drug provocation tests

No.	Challenge test		Clinical reactions	Timeto reaction after last dose (min)	Cumulative dose to reaction (mg)
	Drug tested	Positive results			
1	Celecoxib, aspirin	Aspirin	Angioedema	30	325
2	AAP, ibuprofen, celecoxib	AAP, Ibuprofen	Skin rash	AAP unknown, ibuprofen 30	AAP 1,400, ibuprofen 277
3	AAP, Ibuprofen	AAP	Urticaria, dizziness	3	592
4	Celecoxib, AAP, aspirin	Aspirin, AAP	Urticaria, angioedema	Aspirin 20, AAP 120	Aspirin 425, AAP 2,100
5	Amoxicillin, SMX/TMP	SMX/TMP	Urticaria, dyspnea	30	5.52
8	Aspirin, celecoxib, AAP	Aspirin, AAP	Urticaria	Aspirin 60, AAP 1	Aspirin 450, AAP 400
11	AAP, amoxicillin/clavulanate, ibuprofen, aspirin	AAP	Angioedema	600	600
12	AAP, aspirin, celecoxib	Aspirin	Angioedema	45	175
13	Lidocaine, procaine	Lidocaine	Urticaria	300	22
17	Ketoprofen, diclofenac, ibuprofen	Ibuprofen	Angioedema, hoarseness, dyspnea	45	654
18	Aspirin	Aspirin	Angioedema, dyspnea	30	250
19	Ibuprofen, celecoxib, AAP	Ibuprofen, celecoxib, AAP	Urticaria	Ibuprofen 10, celecoxib 50, AAP 60	Ibuprofen 85, celecoxib 100, AAP 250
23	AAP, ibuprofen, aspirin	Ibuprofen	Angioedema	15	362
24	AAP, aspirin	Aspirin	Angioedema	60	930
26	Dexibuprofen, aspirin, AAP	AAP	Pruritus, angioedema	Unknown	475
28	AAP, aspirin, amoxicillin	AAP	Urticaria	30	1,125
30	Lactobacillus Acidophilus, celecoxib, AAP, aspirin, dexibufen	Dexibufen, Aspirin	Urticaria	Dexibufen 60, aspirin 60	Dexibufen 402, aspirin 50
32	Nimesulide, aspirin, AAP	AAP	Skin rash	60	345
35	Cefpodoxime, cefaclor, aspirin, aceclofenac	Cefaclor	Angioedema, skin rash, chest tightness	5	180
36	Celecoxib, aspirin, levodropropizine	Aspirin, levodropropizine	Urticaria, angioedema	Aspirin 60, levodropropizine 1	Aspirin 925, levodropropizine 9
39	Idursulfase	Idursulfase	Urticaria	1	1.7

AAP, acetaminophen; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

Table 4. Comparison of characteristics between study subjects with positive and negative test results

Variable	Drug provocation test results		P-value
	Positive (n=21)	Negative (n=18)	
Male sex (%)	52	56	0.843
Age (yr)	9 (5.5–13.0)	9 (5.8–10.8)	0.477
Personal history of allergic diseases (%)	79	50	0.065
Parental history of allergic diseases (%)	50	65	0.340
Eosinophil count (/mm ³)	160.0 (95.0–285.0)	135.0 (44.5–255.0)	0.460
Total IgE (kU/L)	166.0 (83.7–383.5)	128.0 (82.3–497.0)	0.869

Values are presented as median (interquartile range) unless otherwise indicated.

에서 시행한 약물유발검사의 결과를 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다.

한국 소아를 대상으로 한 최근 연구에서 56명 중 18명(32.1%), 84건의 유발 검사 중 25건(29.8%)에서 양성 결과를 보였다.¹⁰ 또 다른 연구에서는 23.9% (17/71건)에서 양성 결과를 보였고 16명 중 적어도 하나의 약물에서 양성 반응을 보인 대상군은 11명(68.8%)이었다.⁹ 그 외 보고된 국외 연구 결과를 살펴보면 유럽 Drug Allergy Hypersensitivity Database 코호트 3,275명을 대상으로 시행한 연구에서 소아 시기에 약물과민반응을 보이고 약물유발검사를 시행한 경우 양성 결과 비율은 10.6% (70/658건)였고, 태국 소아를 대상으로 시행한 연구에서는 14.4% (34/236건)에서 약물유발검사 양성 결과를 보였다.^{14,15} 이 연구를 포함하여 한국 소아를 대상으로 한 연구에서 양성 결과 비율이 높은 이유로 한국 부모들의 성향을 꼽았는데, 정확한 진단을 위하여 자신의 아이가 위험을 감수하고 약물유발검사를 시행하는 것을 꺼려하기 때문에 심한 반응을 보였던 소아들이 유발검사를 시행할 가능성이 높고, 이는 양성 결과 비율을 높인다는 것이다.¹⁰ 그러나 약물유발검사를 시행하기 전에 정확한 병력을 확인하고 준비된 프로토콜에 의해 검사를 시행한다면 약물유발검사서 양성률을 더 높일 가능성도 있다. 이 연구에서 약물과민반응 의심 약물로 가장 많이 지목된 약물은 비스테로이드성 항염증제와 아스피린으로 48건(43.6%)의 약물유발검사가 이루어져서 14건(29.2%)에서 양성 결과를 보였다. 다음으로 많이 의심된 약물은 아세트아미노펜, 세팔로스포린계, 국소마취제, 페니실린계, 마크로라이드계 순이었다. 한국 소아를 대상으로 한 이전 연구들에서도 비스테로이드성 항염증제에 대한 약물과민반응 자가 보고가 가장 많은 것으로 나타났다.^{9,10}

약물별로 양성 결과 비율을 살펴보면 아세트아미노펜이 18건 중 9건(50%), TMP/SMX가 2건 중 1건(50%)으로 가장 높았고, 다음으로 비스테로이드성 항염증제와 아스피린이 48건 중 14건(29.2%), 국소마취제 10건 중 1건(10%), 세팔로스포린계 11건 중 1건(9.1%)에서 양성 결과를 보였다. 양성 결과 대상군 중 6명(28.6%)은 두 개 이상의 약물유발검사서 양성 결과를 보였다. 이들 중 5명은 비스테로이드성 항염증제/아스피린과 아세트아미노펜에 함께 양성반응을 보였고 나머지 한 명은 아스피린과 레보드로프로피진(levodropropizine)에 양성반응을 보였으며 아세트아미노펜에 대한 약물유발검사는 이루어지지 않았다. 이전 연구에서도 발열이 있을 때 해열제 용도로 사용한 비스테로이드성 항염증제와 아세트아미노펜에서 약물유발검사의 양성 결과 비율이 높은 것으로 나타났다.⁹ 또 다른 연구에서는 비베타락탐계에서 약물유발검사 양성 결과 비율이 67%로 가장 높게 나타났고, 다음으로 아세트아미노펜은 29%, 세팔로스포린계는 21%에서 양성 결과를 보였다. 이는 소아에서 사용되는 약물 빈도와 비슷하다고 설명하고 있다.¹⁰

약물유발검사 양성 결과 대상자들이 검사 중 보였던 반응은 피

부발진, 두드러기, 혈관 부종 등 피부 증상이 대부분을 차지하였고, 아나필락시스 반응을 보인 경우는 없었다. 이전 연구들에서도 약물유발검사 양성 반응으로 가장 많이 보인 반응은 피부와 점막 반응이었고, 약물유발검사 결과 아나필락시스를 보인 경우는 10%~20%로 보고하고 있다.^{6,10} 이 연구에서 약물과민반응 의심 증상이 아나필락시스였던 대상군은 5명(12.8%)이었고 이 중 약물유발검사서 양성 결과를 보인 대상군은 2명(40%)으로 두드러기와 혈관 부종을 보였다. 이 연구에서 약물유발검사 결과로 아나필락시스 반응을 보인 경우가 없었던 이유로 첫째, 약물유발검사 시 약물 용량을 적은 용량부터 단계적으로 증량하여 검사를 진행하였다는 점을 들 수 있다. 하지만 약물유발검사 양성 결과로 아나필락시스가 20% (2/10)에서 나타난 연구에서는 첫 번째 투약 용량을 증상을 보였던 용량의 10%로 하였고 누적 용량이 증상을 보였던 용량이 되도록 하여 이 연구와 비교하였을 때 적은 용량부터 투약되었다.⁷ 따라서 약물의 용량 감량이 약물유발검사서 나타나는 반응을 약화시키는지에 대해서는 더 연구가 필요하다. 두 번째, 이 연구에서 약물유발검사 과정이 의료진에 의해 면밀하게 관찰되었기 때문에 아나필락시스가 나타나기 전 피부 반응이나 호흡 반응에 대해 신속하고 적절한 조치가 이루어졌다는 점을 들 수 있다. 다른 연구들에서 약물유발검사 중 아나필락시스를 보인 대상군들은 즉각적인 처치를 받고, 이후 나타난 합병증은 없었으며 24시간 동안 관찰을 위해 입원하였다.⁷ 따라서 약물유발검사는 입원하여 의료진이 관찰할 수 있는 상황이라면 소아에게도 안전하게 시행할 수 있는 검사라고 하겠다.

약물유발검사 양성 결과 대상군의 경우 대체약물을 제시하였고, 아스피린, 비스테로이드성 항염증제와 고용량 아세트아미노펜에 양성 결과를 보인 비스테로이드성 항염증제 알레르기 유사반응의 경우 저용량 아세트아미노펜과 선택적 COX-2 억제제를 대체 약물로 제시해 주었다. 또한 리도카인(lidocaine)에 약물유발검사 양성을 보이고 프로카인(procaine)에 음성을 보인 경우는 치과용 국소마취제로 프로카인(procaine)을 대체 약물로 제시하였다.¹⁶ 서울아산병원에서는 약물유발검사 양성 결과를 보인 경우 약물알레르기 카드를 발급하여 소지하도록 하였고, 병원 어플리케이션의 약물알레르기 카드에도 유의 약물 및 대체 약물을 명시하고 있으며, 어플리케이션에는 약물과민반응 발생 시 응급처치에 대한 안내도 함께 하고 있다(Fig. 2).

이 연구는 단일기관의 의무기록 분석을 통한 후향적 연구로 연구 대상 수가 적으며 임상 증상, 검사 결과 등에 대한 의무기록이 완전하지 못한 한계점이 있었다. 또한 39명 중 20명에서만 피부단자시험(skin prick test)을 시행하였고, 약물유발검사는 서울아산병원 소아천식아토피센터의 약물알레르기검사 프로토콜에 따라 이루어졌지만 같은 군으로 분류된 약물이라 하더라도 일부 대상군에서 프로토콜이 변형되어 적용된 경우가 있었기 때문에 분석에 한계가



Fig. 2. Drug allergy card and application.

있었다. 마지막으로 39명 중 13명은 약물유발검사 후 외래 추적 관찰이 되지 않았고 전체 대상군의 중앙 추적 관찰 기간은 6개월로 짧아 약물유발검사의 위음성 여부를 판단하는 데에는 무리가 있었다. 이러한 제한점에도 불구하고 이 연구는 한국 소아에서 약물유발검사가 국외와 비교하여 적은 수에서 이루어지며 그 연구 또한 드문 실정에서 병력청취, 본인이나 부모의 알레르기질환 여부, 호산구 수치, 총 IgE, 항생제 특이 IgE 항체 등을 통해서는 약물과민반응 여부를 예측할 수 없으며 따라서 소아에서도 적극적인 약물유발검사가 필요하다는 점을 제시하고 그 과정이 비교적 안전하다는 것을 확인하는 데 의미가 있다. 앞으로 한국 소아에서도 약물유발검사가 활발하게 이루어지고 여러 병원에서 공동 연구를 통해서

대규모 연구가 진행된다면 확립된 프로토콜을 통해 소아들에게 약물과민반응을 정확하게 진단하고, 유의약물과 대체약물을 적절하게 제시할 수 있을 것이다.

결론적으로 이 연구에서 약물과민반응이 의심되는 39명의 소아 중 21명(53.8%)에서 약물유발검사 양성 결과를 보였고, 총 110건의 약물유발검사 중 28건(25.5%)에서 양성 결과를 보였으나, 약물유발검사 중 아나필락시스 반응을 보인 경우는 없었다. 소아에서도 약물유발검사는 비교적 안전하며, 양성 결과를 보인 경우 대체 약물을 제시할 수 있기 때문에 약물과민반응이 의심되는 소아에서 적극적인 약물유발검사 시행을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S126-37.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
- Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10.
- Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:405-10.
- Vezir E, Erkocoglu M, Civelek E, Kaya A, Azkur D, Akan A, et al. The evaluation of drug provocation tests in pediatric allergy clinic: a single center experience. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:156-62.
- Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:301-6.
- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
- Na HR, Lee JM, Jung JW, Lee SY. Usefulness of drug provocation tests in children with a history of adverse drug reaction. *Korean J Pediatr* 2011;54:304-9.
- Choi J, Lee JY, Kim KH, Choi J, Ahn K, Kim J. Evaluation of drug provocation tests in Korean children: a single center experience. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:130-6.
- Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youtlen LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
- Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:123-30.

15. Indradat S, Veskitkul J, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Provocation proven drug allergy in Thai children with adverse drug reactions. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:59-64.
16. Park GM, Han HW, Kim JW, Hwang KH, Lee E, Yang SI, et al. Delayed urticaria caused by lidocaine in a child. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014; 2:298-301.