

사용 전 베타락탐 항생제 피부시험의 유용성에 대한 전문가 의견

김성렬,¹ 김수정,² 김세훈,³ 박종숙,⁴ 박혜정,⁵ 서동인,⁶ 심다운,⁷ 양민석,⁸ 이재현,⁹ 이화영,¹⁰ 정재우,¹¹ 최미라,¹² 강혜련,^{13,14}
약물알레르기 연구팀

¹용인세브란스병원 호흡기알레르기내과, ²경북대학병원 알레르기감염내과, ³분당서울대학교병원 알레르기내과, ⁴순천향대학교 부천병원 호흡기알레르기내과, ⁵강남세브란스병원 호흡기내과, ⁶서울대학교병원 소아청소년과, ⁷전남대학교병원 알레르기내과, ⁸서울특별시 보라매병원 알레르기내과, ⁹세브란스병원 알레르기내과, ¹⁰서울성모병원 알레르기내과, ¹¹중앙대학교병원 호흡기알레르기내과, ¹²일산백병원 피부과, ¹³서울대학교병원 내과, ¹⁴서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소

Expert opinion: The clinical usefulness of skin tests prior to the administration of beta-lactam antibiotics

Sung-Ryeol Kim,¹ Sujeong Kim,² Sae-Hoon Kim,³ Jong-Sook Park,⁴ Hye Jung Park,⁵ Dong In Suh,⁶ Da Woon Sim,⁷ Min Suk Yang,⁸ Jae-Hyun Lee,⁹ Hwa Young Lee,¹⁰ Jae-Woo Jung,¹¹ Mira Choi,¹² Hye-Ryun Kang,^{13,14}
Drug Allergy Working Group of Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology

¹Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin; ²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon; ⁵Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Allergy and Clinical Immunology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju; ⁸Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul; ⁹Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹⁰Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ¹¹Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ¹²Department of Dermatology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang; ¹³Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ¹⁴Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

An allergy skin test is used to diagnose certain allergies by identifying sensitized allergens. In other words, it is a test for patients who are already sensitized to certain allergens. Because of the prevailing perception that beta-lactam allergy can be dangerous and potentially lethal, the intradermal test has long been routinely performed before use to screen beta-lactam allergy in Korea. The prevalence of penicillin allergy is estimated to be 1% to 2%. However, only 14% of the subjects with perceived penicillin allergy is considered to have true penicillin allergy. Moreover, it is difficult to justify performing a skin test on subjects who are very unlikely to be sensitized to beta-lactam, such as those who never used beta-lactam or never experienced allergy after previous use of beta-lactam. Therefore, allergists recommend beta-lactam skin testing in those who have allergy after the use of beta-lactam. Nevertheless, many hospitals in Korea are conducting routine skin tests on patients regardless of a history of beta-lactam allergy, which are not clinically validated but consume considerable human and material resources. False-positive results can consequently result in inappropriate labeling of beta-lactam allergy, leading to the unnecessary restriction of medication prescriptions and the increase in medical expenses. Herein, the drug allergy working group affiliated with the Korean Academy of Asthma, Allergy, and Clinical Immunology announces an expert opinion on the preuse beta-lactam skin test for subjects without a history of beta-lactam allergy based on the objective evidence from the literature and clinical relevance. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:3-8)

Keywords: Drug hypersensitivity, Skin tests, Penicillins, Beta-lactams

서론

1928년 플레밍(Alexander Fleming)이 세균배양 접시에서 세균을 박멸하고 홀로 살아남은 푸른곰팡이(*Penicillium rubens*)에서 항생물질인 페니실린을 발견하여 인류 역사에 한 획을 그었다. 그러나 아이러니하게도 이러한 업적으로 노벨생리의학상을 받았던 1945년은 페니실린의 가장 치명적인 부작용인 아나필락시스가 공식적으로 보고된 해이기도 하다.¹ 1951년 약 5억 4천만 회 주사 중 300건(0.00006%), 1965년 약 20억회 주사 중 300건(0.00002%)의 아나필락시스 사망자가 발생하는 등 1951년부터 1965년까지 미국 내에서 매해 약 300명의 페니실린 아나필락시스 사망자가 발생하였다.¹

페니실린은 내성균의 출현에 따라 페니실린 분해효소 저항성 페니실린(penicillinase-resistant penicillin), 아미노페니실린(amino-penicillin), 카복시페니실린(carboxypenicillin), 유레이도페니실린(ureidopenicillin), 피페라진 페니실린(piperazine penicillin) 등이 개발되었다.² 또한 페니실린계와 베타락탐 링을 공유하는 세팔로스포린(cephalosporin), 카바페넴(carbapenem), 모노박탐(mono-bactam)이 개발되면서 베타락탐 계열은 가장 보편적인 항생제가 되었다. 이들은 즉시형 과민반응의 주요 원인으로 꼽히며 약물과민 반응 관련 주요 관심사로 자리매김하고 있다.³ 이에 대해 1960년대 이후 피부시험 등을 통해 베타락탐 항생제 감작을 예측하고 과민 반응을 피하기 위한 노력이 계속되고 있다.¹

미국알레르기학회 및 세계알레르기학회(American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and World Allergy Organization)의 2018 Symposium Penicillin and Cephalosporin Allergy Testing Working Group에서는 여러 연구 결과들을 종합하여 베타락탐 항생제 알레르기 과거력이 있는 사람 중 아나필락시스나 중증피부유해반응이 있었던 고위험군의 경우 피부시험을, 지연형 피부발진을 보였거나 위장관 불편감이나 두통 등 전형적인 과민반응 증상이 아닌 일반 부작용을 경험한 저위험군은 경구유발검사를 추천한 바 있다.⁴ 그러나 베타락탐 항생제 알레르기의 병력이 없는 사람에게는 베타락탐 항생제 피부시험을 추천하지 않음을 분명히 하였다. 이러한 국제적으로 통용되는 최신 지침과 달리 국내 많은 의료기관에서는 해당 항생제에 대한 알레르기 병력 유무 구분 없이 베타락탐 항생제 피부시험을 관행적으로 치료 전 모든 환자들에게 시행하고 있다.

임상 현장에서 모든 환자에게 베타락탐 항생제 사용 전 피부시험을 시행하려면 상당한 인적, 물적 자원의 소모가 필요하다. 따라서 해당 의료행위가 의학적 근거와 임상적 효용성이 없다면 합리적인 개선이 시급하다. 피부반응성에 영향을 줄 수 있는 다양한 약제들의 복용 여부도 결과에 영향을 미치는데 실제 의료현장에서는 이에 대한 고려 없이 일괄 행해지는 경우가 빈번하다. 실제로 일반

의약품으로도 쉽게 구입 및 복용이 가능한 항히스타민제는 피부시험에서 위양성을 일으킬 수 있는 대표적인 약제이다. 따라서 피부시험 전 이들 약제 사용에 대한 고려 없이 시행한 피부시험은 임상적으로 의미를 부여할 수 없다. 또한 현재 의료기관에서 일괄 시행되고 있는 베타락탐 항생제 사용 전 피부시험은 국제 지침을 벗어나 있으며 시행방법 또한 국제 표준이 부재하다. 실제로 시행기관마다 사용하는 농도와 시행방법, 판독방법 등이 제각각이며,⁵ 비자극농도(nonirritant concentration)가 명확하게 밝혀져 있지 않아 위양성 반응도 상당수 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 사용력이 없거나 알레르기반응이 없었던 환자의 경우 불필요한 검사 시행으로 인해 불편감을 줄 뿐만 아니라 위양성군에게 필요한 약물 사용을 제한하고 고비용 대체약제 사용을 초래할 수 있다. 고위험군에서의 피부시험 역시 문제점이 있다. 고위험군의 경우 양성 및 음성 대조군을 포함하여 피부단자시험(skin prick test)으로 음성을 확인 후 피내시험(intradermal test)을 단계적으로 시행하고, 관련 전문지식을 가진 알레르기전문의의 감독 하에 환자의 병력에 맞추어 해석해야 함에도 불구하고, 단자검사를 거치지 않고 바로 피내시험을 대조군 없이 항생제 단독으로 시행하고 있다. 고위험군은 피내검사만으로도 전신반응이 발생할 수 있어 이에 대한 사전 준비가 필요하고 증상 발생 시 적절한 대처를 해야 하므로 전문가 의뢰가 필수적이다. 하지만 실제 현장에서는 이 점이 간과되고 있다.

한편으로는 과학적으로 입증되지 않은 사용 전 피부시험 결과에 의존함으로써 약물알레르기 예방의 기본이며 필수인 병력 취취와 이에 기반한 접근을 소홀히 하게 되어 환자에게 잘못된 알레르기 꼬리표를 달 수도 있다. 항생제 알레르기가 없음에도 불구하고 피부시험 위양성 결과로 잘못된 꼬리표(false labeling)가 달리면 약제선택권이 제한되어 적절한 치료 진행이 어렵게 된다. 연구에 따르면 자신이 페니실린 알레르기가 있다고 믿고 있는 사람 중 실제 페니실린에 대해 알레르기반응을 보이는 사람은 1%~14% 밖에 되지 않았다.^{6,7} 그러나 잘못된 페니실린 알레르기 꼬리표는 이 환자들에게 불필요한 광범위 항생제를 투여하게 하여 *Clostridium difficile* 이나 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*와 같은 기회감염균이나 고도 내성균에 감염될 가능성을 높이며, 입원 기간의 연장으로 인한 개인 및 사회적 손실, 의료비용의 상승을 유발한다. 따라서 잘못된 알레르기 꼬리표는 알레르기 전문가들에게 항생제 사용과 관련된 주요 문제점으로 인식되고 있다.⁸

이에 대한천식알레르기학회 약물알레르기 연구팀에서는 베타락탐 항생제 사용 전 일괄적으로 시행하는 피부반응시험의 유용성에 대해 문헌 고찰 및 임상 경험을 바탕으로 한 전문가 의견을 제시하여 일선 임상현장에 참고자료를 제공하고자 하였다.

페니실린 알레르기 과거력이 없는 사람에서의 페니실린 피부시험 양성률

과거 페니실린 알레르기 병력이 없는 사람에서 피부시험 결과를 보고한 문헌들을 Table 1에 정리하였다. 연구에 따라서 피부시험 양성률은 1.7%에서 10.5%까지 다양하게 나타났다. Table 1의 모든 사례들을 합산하면 검사를 시행한 28,730명 중 1,504명에서 양성

Table 1. Results of skin tests without history of penicillin allergy

Study	Positive cases/tested cases	Positive rate (%)
Parser et al., ²⁰ 1962	44/1,191	3.7
De Weck ²¹ 1962	40/1,317	3.0
Shapiro ¹ 1962	162/3,530	4.6
Simpson ¹ 1963	173/2,837	6.1
Rytel et al., ²² 1963	56/825	6.8
Brown et al., ²³ 1964	877/13,489	6.5
Levine et al., ²⁴ 1964	10/30	3.3
Budd et al., ²⁵ 1964	1/40	2.5
Finke et al., ²⁶ 1965	6/59	10.2
De Weck et al., ¹ 1965	24/228	10.5
Levine et al., ¹ 1966	9/103	8.7
VanArsdel et al., ²⁷ 1986	4/194	2.1
Sogn et al., ²⁸ 1992	25/600	4.2
Gadde et al., ²⁹ 1993	73/4,287	1.7

을 보여 양성률은 5.2%였다. 그러나 1960년대 시행된 초기 연구를 제외하면 양성률은 2%로 떨어진다. 페니실린을 사용한 411,534명의 진료기록을 분석한 미국 연구에서 페니실린 알레르기 유병률은 남자에서 1.1%, 여자에서 1.4%였다.⁹ 7,184,271명의 진료기록을 분석한 홍콩의 한 연구에서는 페니실린 알레르기 유병률이 2%로 보고되었다.¹⁰ 그러나 베타락탐 항생제 알레르기 병력이 있는 환자들 중 면역반응에 의한 과민반응은 14%에 불과하다는 연구를 참고하면 실제 페니실린 알레르기 유병률은 더 낮을 것으로 추정된다.⁷ 따라서 페니실린 알레르기 과거력이 없는 사람에서 페니실린 피부시험 시행은 그 가치가 매우 제한적일 수밖에 없다. 1980년대 이후에 진행된 세 연구들에 따르면 평균 페니실린 피부시험 양성률이 2% 정도이나 이 역시도 피부시험 양성자가 모두 페니실린 알레르기를 가지고 있는지는 확인되지 않았으며, 피부시험, 특히 피내시험의 경우 비면역학적 자극에 의한 위양성 가능성이 상존함을 고려할 때 실제 양성률은 매우 낮을 것으로 예상된다.¹¹

페니실린 피부시험의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도

Sousa-Pinto 등¹²은 페니실린 알레르기 진단 검사와 관련된 105개 논문을 검토하여, 페니실린 피부시험과 관련한 20개 논문을 바탕으로 페니실린 피부시험 민감도 30.7% (18.9%–45.9%), 특이도 96.8%

Table 2. Description of studies included in the systematic review for accuracy of penicillin allergy

Study	Country	No. of participants	Performed tests	Culprit drug
Levine and Zolov ³⁰ 1969	USA	218	Skin tests (SPT, IDT)	Penicillin
Warrington et al., ³¹ 1978	Canada	253	Skin tests (SPT, IDT)	Penicillin
Blanca et al., ³² 1990	Spain	288	Skin tests (IDT), slgE	Penicillin
Sogn et al., ²⁸ 1992	USA	825	Skin tests (SPT, IDT)	Penicillin
Romano et al., ³³ 1995	Italy	60	Skin tests (SPT, IDT), slgE	Aminopenicillin
Sastre et al., ³⁴ 1996	Spain	576	Skin tests (SPT, IDT)	Penicillin
Cederbrant et al., ³⁵ 1998	Sweden	17	Skin tests (SPT, IDT), slgE	Penicillin
Loza Cortina ³⁶ 1998	Spain	76	Skin tests (SPT, IDT), slgE	β-Lactams
Forrest et al., ³⁷ 2001	Canada	72	Skin tests	Penicillin
Romano et al., ³⁸ 2002	Italy	259	Skin tests (IDT)	Penicillin
Goldberg and Confino-Cohen ¹⁵ 2008	Israel	169	Skin tests (IDT)	Penicillin
Tantikul et al., ³⁹ 2008	Thailand	4	Skin tests (SPT)	Amoxicillin
Richter et al., ⁴⁰ 2011	UK	47	Skin tests (IDT), slgE	Penicillin
Caubet et al., ⁴¹ 2015	Switzerland	96	Skin tests (IDT)	β-Lactams
Barni et al., ⁴² 2015	Italy	352	Skin tests (SPT, IDT)	Amoxicillin
Rosenfield et al., ⁴³ 2015	Canada	240	Skin tests (SPT, IDT)	β-Lactams
Mawhirt et al., ⁴⁴ 2017	USA	49	Skin tests (SPT, IDT)	Penicillin
Meng et al., ⁴⁵ 2016	UK	84	Skin tests (SPT, IDT), slgE	Penicillin
Confino-Cohen et al., ⁴⁶ 2017	Israel	642	Skin tests (IDT)	Penicillin
Ibáñez et al., ⁴⁷ 2018	Spain	732	Skin tests (SPT, IDT), slgE	Penicillin, amoxicillin-clavulanate, cloxacillin

SPT, skin prick test; IDT, intradermal test.

(94.2%–98.3%)라고 보고하였다(Table 2). 이 연구에 따르면 페니실린 알레르기의 유병률을 1%–2%로 추정할 때 피부시험 양성예측도는 10%–15%, 음성예측도는 98%–99%였다. 민감도와 특이도를 통해 확인한 위음성률은 69.3%, 위양성률은 3.2%였다. 투여 전 페니실린 피부시험의 목적은 페니실린 과민반응 위험군을 찾아내기 위한 것으로 음성예측도가 비교적 높아 피부시험에서 음성인 경우 페니실린 알레르기 가능성이 낮다고 할 수도 있지만, 여전히 1%–2%는 양성반응을 놓칠 위험이 있다. 또한 양성예측도가 10%–15%에 불과하여 양성을 보인 환자들 중 대부분은 실제 페니실린 알레르기가 아니므로 이들에게 페니실린 사용을 제한하는 것 또한 합리적이지 않다. 이 결과를 과거 페니실린 알레르기 병력이 없는 사람들에서 피부시험 양성률 2%를 보였던 연구 결과에 적용할 경우, 페니실린 알레르기 과거력이 없는 10,000명에게 페니실린 피부시험을 할 경우 200명이 양성반응을 보이고, 이들 중 실제 페니실린 알레르기 환자는 20–30명 정도일 것으로 추정된다. 즉 170–180명 환자들은 불필요하게 페니실린을 회피하는 결과를 초래하게 된다. 또한 나머지 9,800명의 피부시험 음성자 중 페니실린 알레르기 환자 98–196명이 있을 것으로 예상되어 피부시험을 진행하는 것이 일반인에서 페니실린 알레르기 위험군을 찾아내는데 있어 효과적이지 않음을 시사한다.

피부시험은 시간 경과에 따라 양성률이 감소한다는 것이 정설이다. 미국에서 시행한 740명의 페니실린 알레르기 환자를 대상으로 페니실린 피부시험을 시행한 연구에서 469명(63.4%)이 양성반응을 보였는데, 이들을 7–12개월 뒤 다시 피부시험을 시행한 결과 양성률이 93%로 약간 감소하였고, 10년 이상 경과하여 피부시험을 시행하였을 때는 22%에서만 양성을 보였다.¹³ 페니실린 피부시험에서 양성반응을 보인 페니실린 알레르기 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 페니실린 피부시험 반응성은 시간과 나이에 비례하여 감소하는 것으로 나타났다.¹⁴ 따라서 페니실린 알레르기 환자라고 하더라도 알레르기반응 후 시간 경과에 따라 피부시험 양성률이 낮아져 진단적 가치는 제한적일 수밖에 없다.

약물알레르기 저위험군에서 유발시험

이처럼 피부시험의 효용성이 제한적이기는 하나 앞서 기술한 피부시험을 진행하지 않았더라면 찾지 못하였을 20–30명의 페니실린 알레르기 환자에 대한 우려도 있어 이에 대한 대책도 필요하다. 현재까지 발표된 자료에서는 페니실린 알레르기 병력이 없는 환자가 사전 페니실린 피부시험에서 양성을 보였을 경우 실제 페니실린 알레르기를 확인하고 중증도를 평가한 대규모 연구가 없다. 이에 반해 위장관 불편감이나 두통 등 과민반응이 아닌 부작용이 있었거나 지연형 피부발진을 경험한 저위험군에서는 유발시험을 통해 페니실린 알레르기 여부를 확인해 본 연구가 있다.¹⁵ 페니실린 알레

르기를 경험하고 3년 이상 경과한 저위험군 환자들을 대상으로 한 연구에서 피부시험 양성자 67명 중 7명(10.0%)이 경구유발검사 양성을 보였고, 피부시험 음성자 94명은 경구유발시험에서 4명(4.2%)이 양성반응을 보였다.¹⁵ 피부시험 결과에 관계없이 적은 비율의 환자에서 경구유발시험 양성을 보여, 피부시험 결과로 경구유발시험 결과를 예측할 수 없을 뿐만 아니라 피부시험으로 페니실린 알레르기 유무를 정확하게 확인하기 어려움을 알 수 있었다. 이 연구에서 시간 경과에 따른 변화를 보기 위해 연구에 참여한 환자에서 2–5개월 뒤 피부시험과 경구유발시험을 재시행한 결과 피부시험 양성자 70명 중 2명(2.9%)만이 경구유발시험에서 양성을 보였고, 피부시험 음성이었던 41명 중에서는 1명(2.4%)만이 경구유발시험에서 양성을 보여 시간 경과에 따라 양군 모두 약물알레르기가 감소함을 알 수 있었다. 결과적으로 피부시험 양성자에서 시행한 경구유발검사 137건에서 9건(6.6%), 피부시험 음성자에서 시행한 경구유발검사 135건에서 5건(3.7%)이 양성반응을 보여 두 군 간 통계적 차이가 없어, 페니실린 알레르기가 발생하고 3년 이상 경과한 경우 피부시험 결과가 페니실린 과민반응 예측에 도움이 되지 않음을 알 수 있었다. 특히 경구유발검사에서 양성을 보인 사례는 모두 경한 피부 발진이어서 실제 해당 약물을 투여하였을 때 중증 과민반응 발생 가능성은 높지 않을 것으로 예상된다. 단, 이 연구는 생명에 위협이 될 정도의 페니실린 알레르기 병력이 있는 환자를 제외했기 때문에, 중증 페니실린 알레르기 환자에게 적용하는 것은 적절하지 않다.¹⁵

페니실린에 대해 과민반응이 아닌 일반 부작용이나 지연형 피부발진을 경험한 저위험군에서 페니실린 경구유발시험 시행이 위험하지 않음이 알려지면서 관련 연구들이 다수 진행되었고 이에 대한 메타분석이 시행되었다. 경구유발시험 관련 13개 연구들에 근거한 메타분석은 저위험군을 대상으로 경증 피부반응, 지연형 반응, 명확하지 않거나 기억을 잘 하지 못하고 1년 이상 지남 반응을 포함하였다.¹⁶ 메타분석에 포함된 피부시험 없이 바로 경구유발검사를 시행한 총 1,202명 중 1,161명(96.5%)은 경구유발시험에서 전혀 증상이 없었고, 경증 또는 중증도의 즉시형 과민반응이 17명(1.4%), 지연형 과민반응이 24명(2.0%)에서 나타났다.¹⁶ 중증 과민반응을 보인 경우는 단 한 건도 없었다. 따라서 저위험군 환자에서 피부시험을 시행하지 않고 직접 경구유발시험을 통해 잘못된 꼬리표를 제거(delabeling) 할 수 있다.

페니실린 알레르기 과거력이 없는 사람들에게는 의학적인 근거가 없어 구미선진국에서는 피부시험이 시행이 되고 있지 않기 때문에, 이들에게 시행한 피부시험 결과를 경구유발시험을 통해 타당도를 검증한 자료는 없다. 그러나 페니실린 부작용 또는 지연형 알레르기 병력이 있는 저위험군에 비해 과거력이 전혀 없는 사람들은 위험성이 높지 않을 것으로 예상되므로 이들에게 피부시험은 생략 가능할 것으로 예상되며, 피부시험 없이 바로 페니실린을 투여하고

반응을 확인하는 것은 의학적으로 부적절하지 않다.

페니실린 이외 베타락탐 항생제 사용 전 피부시험

Yoon 등¹⁷이 보고한 사용 전 베타락탐 피부시험의 임상적 효용성을 평가한 연구에서 베타락탐 항생제에 대한 알레르기 병력이 없는 환자에게 페니실린과 1-4세대 세팔로스포린 각 1종씩 총 5종의 항생제로 사용 전 피부시험을 시행한 결과, 총 1,421명의 환자들 중 하나 이상의 약물에 대해 양성 소견을 보인 환자는 97명(6.8%)이었다. 그러나 이들 중 단 한 명도 실제 세팔로스포린을 투여하였을 때 과민반응을 보이지 않았으며, 오히려 사용 전 피부시험에서 음성 소견을 보였던 1,324명 중 4명의 환자가 세팔로스포린 주사 후 과민반응을 보여서 페니실린과 세팔로스포린 사용 전 피부시험은 임상적으로 유용하지 않음을 보고하였다.¹⁷ Kwon 등¹⁸이 13,153건의 세파졸린 사용 전 피부시험의 효용성을 평가한 연구 결과 역시 사용 전 항생제 피부시험의 임상적 효용성을 입증하지 못하였다. 총 13,153건 중 184건(1.4%)에서 피부시험 양성을 보였는데, 이 중 174명은 세파졸린을 사용을 피하였지만, 10명은 세파졸린으로 단계적 유발검사를 시행하였는데 모두 음성반응을 보였다. 또한 피부시험 양성자 중 생리식염수 음성대조군이 포함된 19명을 살펴본 결과 14명(73.4%)이 생리식염수에도 양성 반응을 보여 위양성 가능성을 시사하였고, 피부시험 양성자 중 17명은 다른 베타락탐 항생제를 별다른 이상 없이 안전하게 사용하였다.¹⁸

세팔로스포린 사용 전 피부시험이 아나필락시스 예방에 도움이 되는지 확인하기 위한 다기관 연구가 보고된 바 있다. Yang 등¹⁹은 주사용 세팔로스포린의 사용 전 피부시험을 시행하는 8개 종합병원과 시행하지 않는 4개 종합병원에서 3년간 1,123,345명에 대해 세팔로스포린에 의한 아나필락시스 발생률을 비교하였다. 사용 전 피부시험을 시행한 594,237명 중 32명(0.005%), 시행하지 않은 529,108명 중 44명(0.008%)에서 아나필락시스가 나타나 피부시험이 세팔로스포린 아나필락시스 발생률을 예측할 수 없음을 보고하였다.

결론

베타락탐 항생제는 드물게 중증 알레르기반응을 일으킬 수 있으므로 사용상 주의를 요한다. 그러나 베타락탐 항생제 알레르기 과거력이 없는 대다수 환자들에 대해 주사용 베타락탐 항생제 사용 전 일괄적으로 시행하는 피부시험은 과학적인 근거가 없을 뿐만 아니라 잘못된 항생제 알레르기 꼬리표를 붙여 개인의 건강과 보건을 저해할 우려가 있으며, 잘못된 의료행위와 약제사용으로 의료부담을 가중시킬 수 있다. 따라서 베타락탐계 항생제 알레르기의 위험을 평가하기 위해 근거가 없는 사용 전 피부시험에 의존하기 보다는 과거력을 철저히 확인하여 약물알레르기의 병력이 있는 경

우에는 알레르기 전문의와 상의하여 합리적으로 대처하는 것이 의학적으로 적절하다.

REFERENCES

1. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88.
2. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999;74:290-307.
3. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381:2338-51.
4. 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.
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.
6. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRE, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020;75:273-88.
7. 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.
8. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
9. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122:778.e1-7.
10. Li PH, Yeung HHF, Lau CS, Au EYL. Prevalence, incidence, and sensitization profile of β -lactam antibiotic allergy in Hong Kong. *JAMA Netw Open* 2020;3:e204199.
11. Demoly P, Peiette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin test, techniques and interpretation In: Adkinson NE, editor. *Middleton's allergy principles & practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby 2003;633.
12. 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.
13. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
14. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon KY. The falling rate of positive penicillin skin tests from 1995 to 2007. *Perm J* 2009;13:12-8.
15. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:37-43.
16. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labeling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3:dlaa123.
17. Yoon SY, Park SY, Kim S, Lee T, Lee YS, Kwon HS, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy* 2013;68:938-44.
18. Kwon JW, Kim YJ, Yang MS, Song WJ, Kim SH, Cho SH, et al. Results of intradermal skin testing with cefazolin according to a history of hypersensitivity to antibiotics. *J Korean Med Sci* 2019;34:e319.
19. 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.
20. Parker CW, Deweck AL, Kern M, Eisen HN. The preparation and some

- properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962;115:803-19.
21. de Weck A. Skin test developed to test allergy to penicillin. *JAMA* 1962; 182:A37-8.
 22. Rytel MW, Klion FM, Arlander TR, Miller LF. Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl-polylysine. *JAMA* 1963;186:894-8.
 23. Brown BC, Price EV, Moore MB Jr. Penicilloyl-polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. *JAMA* 1964;189:599-604.
 24. Levine BB, Price VH. Studies on the immunological mechanisms of penicillin allergy. II. Antigenic specificities of allergic wheal-and-flare skin responses in patients with histories of penicillin allergy. *Immunology* 1964;7:542-56.
 25. Budd MA, Parker CW, Norden CW. Evaluation of intradermal skin tests in penicillin hypersensitivity. *JAMA* 1964;190:203-5.
 26. Finke SR, Grieco MH, Connell JT, Smith EC, Sherman WB. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med* 1965;38:71-82.
 27. VanArsdel PP Jr, Martonick GJ, Johnson LE, Sprenger JD, Altman LC, Henderson WR Jr. The value of skin testing for penicillin allergy diagnosis. *West J Med* 1986;144:311-4.
 28. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
 29. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270: 2456-63.
 30. Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969;43:231-44.
 31. Warrington RJ, Simons FE, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. *Can Med Assoc J* 1978; 118:787-91.
 32. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Terados S, Avila MJ, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 1990;20: 475-81.
 33. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50: 113-8.
 34. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51:383-86.
 35. Cederbrant K, Stejskal V, Broman P, Lindkvist L, Sundell K. In vitro lymphocyte proliferation in the diagnosis of allergy to phenoxymethylpenicillin. *Allergy* 1998;53:1155-61.
 36. Loza Cortina C. Adverse drug reactions in area I in Asturias. *An Esp Pediatr* 1998;49:359-63.
 37. Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VV, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1685-90.
 38. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169-74.
 39. Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The utility of the World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26:77-82.
 40. Richter AG, Wong G, Goddard S, Heslegrave J, Derbridge C, Srivastava S, et al. Retrospective case series analysis of penicillin allergy testing in a UK specialist regional allergy clinic. *J Clin Pathol* 2011;64:1014-8.
 41. Caubet JC, Frossard C, Fellay B, Eigenmann PA. Skin tests and in vitro allergy tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to β -lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:80-2.
 42. Barni S, Mori F, Sarti L, Pucci N, Rossi EM, de Martino M, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1472-4.
 43. Rosenfield L, Kalicinsky C, Warrington R. A retrospective comparison of false negative skin test rates in penicillin allergy, using penicilloyl-polylysine and minor determinants or penicillin G, followed by open challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:34.
 44. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and drug challenge outcomes in antibiotic-allergic patients with immediate-type hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118:73-9.
 45. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:273-9.
 46. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:669-75.
 47. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:235-44.e3.