

Cefaclor 즉시형 과민반응을 나타낸 환자들의 임상적 및 면역학적 특징

¹아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ²성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과학교실 호흡기내과

남영희¹ · 김정은² · 황의경¹ · 진현정¹ · 신유섭¹ · 예영민¹ · 남동호¹ · 박해심¹

Clinical and Immunologic Evaluations of Immediate Hypersensitivity to Cefaclor

Young-Hee Nam¹, Jeong Eun Kim², Eui-Kyung Hwang¹, Hyun Jung Jin¹, Yoo Seob Shin¹, Young-Min Ye¹, Dong-Ho Nahm¹ and Hae-Sim Park¹

¹Department of Allergy, Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Background: Cefaclor is commonly prescribed for various infectious diseases. It is known as a major causative antibiotic that induces drug hypersensitivity reactions. The aim of this study is to evaluate clinical and immunologic features of cefaclor immediate hypersensitivity.

Methods: We conducted a retrospective study on the patients with histories of immediate hypersensitivity to cefaclor at Ajou University Hospital between January 2002 and February 2011. Serum specific IgE to cefaclor was measured using the ImmunoCAP system.

Results: Fifty patients were enrolled in this study. The most common immediate hypersensitivity reaction was anaphylaxis (38/50, 76%), followed by urticaria/angioedema (12/50, 24%). High serum specific IgE to cefaclor was noted in 40

patients (80%). There were no significant differences in clinical parameters whether the patients had serum specific IgE or not, except that serum total IgE level was higher in patients with high serum specific IgE to cefaclor ($P=0.042$). Serum specific IgE to penicillin was detected in 26.1% of the patients with high serum specific IgE to cefaclor, while serum specific IgE to aminopenicillin was not found in any of the study subjects.

Conclusion: Immediate hypersensitivity to cefaclor occurred mostly through the IgE-mediated mechanism, and anaphylaxis was the most common manifestation. Cross reactivity with penicillin was noted in 26% of the patients, but no cross reactivity with aminopenicillin was noted. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2011;31:192-198**)

Key words: Cefaclor; Hypersensitivity, immediate; Immunoglobulin E; Cross-reactivity

서 론

약물 이상반응은 임상에서 흔히 직면하는 문제 중 하나로, 입원 환자의 1.8~15.1%가 약물알레르기를 경험한다.¹⁾ 약물 알레르기 혹은 약물 과민반응은 예측 불가능한 반응으로 대부분 면역학적 기전에 의하는 것으로 약물 이상반응의 25% 미만을 차지한다.²⁾ 즉시형 과민반응은 IgE 매개 반응으로, 주된 임상 증상은 두드러기, 혈관부종, 비염, 기관지 경련, 아나필락시스 등이며, 가장 흔한 원인 약제는 항생제로, 특히 베타락탐계 항생제가 큰 비중을 차지한다.³⁾ Cefaclor는 2세대 세

팔로스포린으로 국내에서도 다양한 감염성질환에 처방되어 왔고, 비교적 안전한 약제로 알려져 있으나, 최근 그 사용량이 증가함에 따라서 이에 대한 과민반응 보고가 증가하고 있다.⁴⁾ Cefaclor 과민반응 중 가장 흔한 것은 홍반성 혹은 구진성 발진이며,²⁾ 일부 아나필락시스에 대한 보고가 있다.⁵⁻⁹⁾

지금까지의 cefaclor 과민반응에 대한 국내의 연구 보고는 대부분 단일 증례이며, 그 임상적 특징이나 면역학적 소견을 관찰한 연구는 없었다. 이에 저자들은 cefaclor에 의한 즉시형 과민반응 50예를 경험하고, 이들의 임상양상과 면역학적 소견을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년 1월부터 2011년 2월까지 cefaclor 복용 후 약물 이상 반응이 있어 아주대학교 응급실 및 외래로 내원하거나 입원한 환자를 대상으로 하였다. 이 중 병력상 cefaclor 복용 후

이 연구는 한국과학재단(Korea Science and Engineering Foundation: KOSEF)의 지원으로 시행되었음(MEST, 2009-0078646).

책임저자: 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, 우: 442-721
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2011년 5월 24일, 심사일: 2011년 7월 19일
게재확정일: 2011년 8월 7일

즉시형 과민반응이라 판단된 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

2. 조사내용

임상 기록을 통하여 환자의 투약력, 나이, 성별, 기저질환, 아토피 유무, 동반된 알레르기질환, 임상 증상, 말초혈액검사 소견 등을 조사하였다. 동반 알레르기질환은 비염과 천식을 포함한 호흡기 알레르기질환과 음식 및 약물에 대한 알레르기 과거력을 포함하였다. 주된 임상양상에 따라 아나필락시스를 나타낸 군과 두드러기/혈관부종을 나타낸 두 군으로 나누고, 이들 간의 임상적 특징을 비교하였다. 또한 아나필락시스 양상을 보인 경우 발생 당시의 증상 및 증후, 중증도 등에 따라 구분하여 비교하였다. 아나필락시스 진단은 2006년 National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)와 Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN)에서 합의한 정의를 기준으로 정하였고,¹⁰⁾ 아나필락시스 중증도는 Brown¹¹⁾이 보고한 방법에 따라 중증도를 중등증과 중증으로 분류하여 분석하였다. Cefaclor에 대한 혈청 특이 IgE 항체는 ImmunoCAP을 이용하여 측정하였고, 양성을 보인 환자군과 음성군으로 분류하여 두 군 간의 임상적 특징을 비교하였다.

3. 항생제 피부시험과 아토피 판정

Cefaclor를 생리식염수에 녹인 후 원심분리하고 상층액을 얻어 10배, 100배 희석하고, 각각의 용액에 같은 양의 glycerin을 섞어 최종 농도 10 mg/mL, 1 mg/mL, 0.1 mg/mL로 제조한 후 각각 피부단자시험에 사용하였다. 피부단자시험에서 음성반응이 관찰된 경우, 피내시험을 시행하였다. 대상 환자의 아토피 유무를 판정하기 위해서 두 가지 집먼지진드기 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 주요 화분, 곰팡이 항원 등을 포함한 80종의 혼한 흡입성 항원(Bencard, Bretford, UK)에 대한 알레르기 피부단자시험을 시행하였다. 양성 대조액은 히스타민(1 mg/mL), 음성 대조액은 생리식염수를 사용하고 단일 검사자가 시행하였다. 결과는 15분 후 팽진 크기와 발적 유무로 판독하였다. 팽진의 직경이 히스타민에 의한 팽진 크기 이상인 경우 양성반응으로 판정하였다. 알레르기 피부단자시험에 양성반응을 나타내거나 혹은 혼한 흡입성 알레르겐에 대한 혈청 특이 IgE 항체 결과가 하나 이상의 항원에 양성반응을 나타낼 때 아토피로 정의하였다.

4. 혈청 총 IgE 항체 및 cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 측정

환자의 혈청으로 ImmunoCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 혈청 총 IgE 항체와 cefaclor에 대한 혈청 특이 IgE 항체(Rc7)를 측정하였다. 또한 cefaclor와의 교차반응

여부를 확인하기 위하여 penicillin에 대한 혈청 특이 IgE 항체로 penicilloyl G, penicilloyl V와 aminopenicillin에 대한 혈청 특이 IgE 항체 amoxicilloyl, ampicilloyl를 측정하였고, 각각의 결과치가 0.35 kU/L 이상일 때 양성반응으로 판정하였다.

5. 통계분석

SPSS 16.0 ver. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 불연속변수 비교는 Chi-square 검사를 이용하였고, 연속변수 비교는 Mann-Whitney 검사를 이용하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 환자의 특성

환자의 병력, 임상양상, cefaclor에 대한 혈청 특이 IgE 항체 결과를 바탕으로 cefaclor에 대한 즉시형 과민반응을 보인 10명의 환자를 확인하였다. 연령분포는 17세에서 71세까지로 평균 38.7 ± 11.8 세였고, 20대가 26명(52%)으로 가장 많았다. 여자는 28명(56%), 남자는 22명(44%)이었다. 병원 내원 경로는 응급실로 내원한 경우가 21명(42%)으로 가장 많았다. 즉시형 과민반응의 임상양상은 아나필락시스가 38명(76%)으로 가장 많았고, 두드러기와 혈관부종은 12명(24%)이었다. 12명(24%)은 다양한 만성질환을 동반하였는데, 심혈관계질환(7명, 14%)이 가장 많았고, 당뇨(3명, 6%), 기타 질환(6명, 12%; 만성 B형 간염 2명, 뇌출혈 1명, 간질 1명, 간암 1명, 갑상선 항진증 1명)이었다. 20명(40%)은 아토피가 있었고, 알레르기질환을 동반한 환자는 35명(70%)으로 비염(24명), 천식(6명)을 포함한 호흡기 알레르기질환이 26명으로 가장 많았고, 알레르기성 결막염 9명, 아토피피부염 2명이었다. 약물알레르기는 19명(38%), 음식 알레르기는 8명(16%)에서 동반되었다. 평균 혈청 총 IgE 항체치는 352.3 ± 385.0 (kU/L), 평균 총 호산구 수는 144.2 ± 76.5 ($/\mu\text{L}$)였다. ImmunoCAP검사서 cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 양성인 환자는 40명(80%)이었으며, penicillin 혈청 특이 IgE 항체 양성반응은 28명 중 6명(21.4%)이었고, aminopenicillin 혈청 특이 IgE 항체는 모두 음성반응을 나타내었다. Cefaclor 피부시험은 대상 환자 중 12명에서 가능하였으며, 이들 중 10명(83.3%)에서 양성반응을 확인하였다 (Table 1).

2. 과민반응 양상에 따른 임상적 차이

Cefaclor에 의한 과민반응의 주요 양상에 따라 아나필락시스군(I군; n=38, 76%)과 두드러기/혈관부종군(II군; n=12, 24%)으로 나누었다. 두 군의 임상적 특성을 비교하면, 성별, 나이, 기저질환, 아토피 유무, 알레르기질환 유무에는 유의한

차이가 없었다. 평균 혈청 총 IgE 항체치, 평균 총 호산구 수, cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 양성율 및 평균치도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2, Fig. 1A). 약물 알레르기 병력이 있는 환자는 I군의 경우 16명(42.1%), II군은 3명(25%)이었고, 원인 약제로는 아스피린/비스테로이드성 소염제는 I군에

서 8명(21.1%), II군은 1명(8.3%), 항생제는 각각 10명(26.3%), 2명(16.7%)이었다. Cefaclor 피부시험 결과 I군 환자의 90.9% (10/11명)에서 양성반응을 보였고, II군 환자는 1명에서 검사를 시행하였고 음성 결과를 보였다(Table 2). 아나필락시스를 나타낸 환자를 중증도에 따라 분류하면, 중등증 아나필락시스가 24명(63.2%), 중증 아나필락시스가 14명(36.8%)이었다. 중증도에 따라 임상적 특성을 비교한 결과, 성별, 나이, 기저 질환, cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 양성률이나 평균치는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1B). 그러나 아토피는 각각 13명(54.2%), 3명(21.4%)으로 유의한 차이가 관찰되었다 ($P=0.049$).

Table 1. The clinical characteristics of the study subjects

Characteristics	n=50 (%)
Age* (years)	38.66±11.82 (17~71)
Sex (female)	28 (56)
Major manifestation of immediate reaction	
Anaphylaxis	38 (76)
Urticaria with angioedema	12 (24)
Underlying disease	12 (24)
Atopy	20 (40)
Allergic disease	35 (70)
Respiratory allergic disease	26 (52)
Food allergy	8 (16)
Drug allergy	19 (38)
Serum total IgE* (kU/L)	352.29±385.01
Peripheral eosinophil count* ($/\mu\text{L}$)	144.17±76.52
Serum specific IgE to	
Cefaclor	40/50 (80)
Penicillin	6/28 (21.4)
Aminopenicillin	0/32 (0)

Underlying disease includes cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes mellitus and others. Serum specific IgE to penicillin means penicilloyl G and penicilloyl V, serum specific IgE to aminopenicillin means amoxicilloyl and ampicilloyl. *Data presented as mean±SD.

3. 혈청 cefaclor 특이 IgE 항체 유무에 따른 임상적 특성 비교

ImmunoCAP으로 확인한 cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 양성율은 40예(80%)였다. Cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 결과에 따라 양성군과 음성군으로 나누어 비교한 결과, 성별, 나이, 아토피 유무, 기저질환과 알레르기질환 유무에는 유의한 차이가 없었다. 평균 혈청 총 IgE 항체(kU/L)는 cefaclor 특이 IgE 항체 양성군에서 통계적으로 유의하게 높았고($395.4\pm408.1 : 163.6\pm174.5; P=0.042$), 평균 총 호산구 수, penicillin 혈청 특이 IgE 항체, aminopenicillin 혈청 특이 IgE 항체 양성률은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. Penicillin 혈청 특이 IgE 항체는 cefaclor 특이 IgE 항체 양성군에서만 확인되었고(6/23, 26.1%), aminopenicillin 혈청 특이 IgE 항체는 cefaclor 특이 IgE 항체 결과와 상관없이 모든 환자에서 음성 결과를 보였다.

Table 2. Clinical characteristics of the study subjects according to the immediate reactions

Clinical parameters	Group I, n=38 (%)	Group II, n=12 (%)	P value
Age* (years)	39±12.69 (17~71)	37.88±8.93 (25~56)	0.671
Sex (female)	20 (52.6)	8 (66.7)	0.393
Underlying disease	10 (26.3)	2 (16.7)	0.495
Atopy	16 (42.1)	4 (33.3)	0.589
Allergic disease	26 (68.4)	9 (75)	0.495
Respiratory allergic disease	18 (47.4)	8 (66.7)	0.243
Food allergy	6 (15.8)	2 (16.7)	0.942
Drug allergy	16 (42.1)	3 (25)	0.287
Serum total IgE* (kU/L)	373.77±411.3	281.4±288.1	0.434
Peripheral eosinophil count* ($/\mu\text{L}$)	151.25±80.05	124.80±75.81	0.718
Serum specific IgE to			
Cefaclor* (kU/L)	3.85±5.83	4.45±5.66	0.756
Cefaclor	30 (78.9)	10 (83.3)	0.741
Penicillin	5/20 (25)	1/8 (12.5)	0.466
Aminopenicillin	0/24 (0)	0/8 (0)	NA
Skin test with cefaclor	10/11 (90.9)	0/1 (0)	0.110

Underlying disease includes cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes mellitus and others. NA = not available. *Data presented as mean±SD. Group I (n=38): patients with anaphylaxis, Group II (n=12): patients with urticaria and or angioedema.

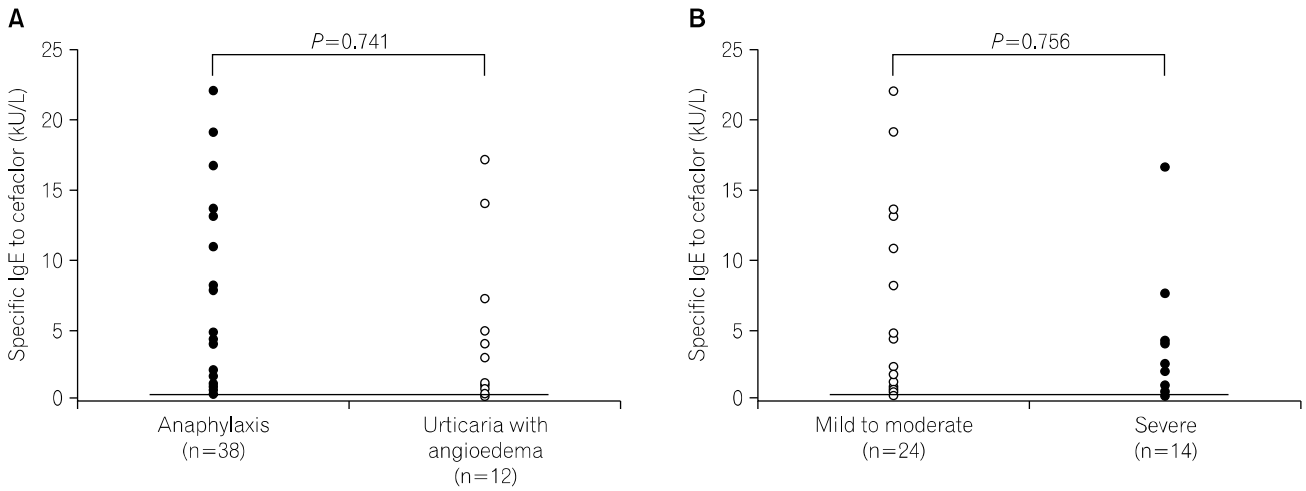


Fig. 1. Comparison of serum specific IgE levels to cefaclor by ImmunoCAP according to the major manifestations (A) and severity of anaphylaxis (B). Horizontal bars indicate positive cuff-off values (0.35 kU/L).

Table 3. Clinical characteristics of the study subjects according to the presence of serum specific IgE to cefaclor

Clinical parameters	Positive, n=40 (%)	Negative, n=10 (%)	P value
Age* (years)	39.22±10.44 (19~71)	36.40±16.79 (17~71)	0.166
Sex (female)	23 (57.5)	5 (50)	0.669
Major manifestation of immediate reaction			0.741
Anaphylaxis	30 (75)	8 (80)	
Urticaria with angioedema	10 (25)	2 (20)	
Underlying disease	11 (27.5)	1 (10)	0.246
Atopy	16 (40)	4 (40)	>0.9
Allergy disease	28 (70)	7 (70)	>0.9
Respiratory allergic disease	22 (55)	4 (40)	0.396
Food allergy	6 (15)	2 (20)	0.7
Drug allergy	14 (35)	5 (50)	0.382
Serum total IgE* (kU/L)	395.43±408.10	163.56±174.49	0.042
Peripheral eosinophil count* (/μL)	150.97±169.30	121.12±101.86	0.398
Serum specific IgE to			
Penicillin	6/23 (26.1)	0/5 (0)	0.198
Aminopenicillin	0/28 (0)	0/4 (0)	NA
Skin test with cefaclor	9/10 (90)	1/2 (50)	0.318

Underlying disease includes cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes mellitus and others. NA = not available. *Data presented as mean±SD.

두 군 모두 주된 과민반응 양상으로 아나필락시스가 가장 많은 빈도를 차지하였다(75% : 80%; $P=0.741$). Cefaclor 피부 시험은 cefaclor 특이 IgE 항체 양성군이 음성군에 비해서 양성률(9/10, 90% : 1/2, 50%; $P=0.318$)이 높았다(Table 3). 또한 아나필락시스 환자(1군)를 따로 분석한 결과, 두 군 간에 성별, 아토피 유무, 동반된 만성질환과 알레르기질환 유무, 아나필락시스 중등도는 유의한 차이가 없었지만, 양성군의 나이가 유의하게 많았다(40 ± 11.6 세 : 22.5 ± 7.8 세; $P=0.033$).

고찰

세팔로스포린은 세균감염의 치료를 위해 널리 처방되는 베타락탐계 항생제로, IgE 매개 즉시형 과민반응의 흔한 원인 약제이다.⁵⁾ 두드러기, 발진 등 피부반응은 흔한 반응이며 그 발생률은 1~3%이고,¹²⁾ 반면 아나필락시스 등 생명을 위협하는 심각한 반응의 발생률은 0.0001~0.1%로 보고되고 있다.³⁾ Cefaclor는 베타락탐 고리를 가진 경구 2세대 세팔로스포린으로 부비동염, 편도선염 등에 흔히 사용되며, 특히 소

아에서 널리 사용되고 있다.¹³⁾ Cefaclor에 의한 과민반응의 발생률에 대한 국외 보고는 1.1%이고,¹⁴⁾ 두드러기성 발진과 혈청병유사반응(serum sickness like reaction)이 대표적인 증상이다.²⁾ 그러나 최근 cefaclor사용이 증가함에 따라 아나필락시스에 대한 보고가 증가하고 있다. Hama와 Mori⁹⁾가 일본에서 발표한 자료에 따르면, cefaclor에 의한 아나필락시스 발생률은 0.01%였다. 이는 cephalixin, ampicillin, amoxicillin 등의 다른 경구 항생제보다 10배 이상 높은 빈도로, cefaclor의 염소 결합자가 다른 세팔로스포린 항생제 결합자와 비교하여 비교적 잘 분리되므로 알레르기반응이 높아질 수 있기 때문이다.¹⁴⁾ 한편, 국내 발생률에 대한 보고는 없지만, 최근 아나필락시스에 대한 몇몇 증례 보고가 있었다.^{7,15-18)}

Cefaclor는 발열, 피로감, 홍반성 혹은 구진성 발진, 두드러기, 혈청병유사반응, 심근염, 아나필락시스 등 다양한 약물 이상 반응을 일으킨다.^{4,19-21)} Kammer²⁰⁾는 cefaclor를 복용한 3,000명 이상의 성인과 소아를 대상으로 조사를 하여, 발진과 소양감을 가장 흔한 약물 이상반응으로 보고하였다. 소아를 대상으로 한 연구에서는⁴⁾ 혈청병유사반응이 가장 많았고, 두드러기, 다형홍반 등이 보고되었다. 혈청병유사반응은 전형적인 혈청병의 증상과는 달라 단백뇨, 림프절종창은 드물고, 피부와 관절 증상이 흔하였다. 피부반응은 주로 발진을 동반하여 두드러기, 다형홍반으로 나타나며, cefaclor 복용 후 평균 6일 이후 발생하고 1시간 이내에서 13일 이후까지 다양하였다. 한편 즉시형 과민반응에 대한 보고로는, 소아를 대상으로 한 이탈리아의 보고에서^{6,22)} 베타락탐계 항생제에 의한 아나필락시스 원인 약제 중 cefaclor가 가장 높은 빈도를 보였다. 또한 18명의 cefaclor 과민반응 환자들을 분석해 본 결과, 아나필락시스가 77.8% (14명)로 가장 많았고, 다음으로 두드러기와 혈관부종이 흔한 임상양상으로 관찰되었다.²²⁾ 아나필락시스 환자들은 두드러기/혈관부종 동반율이 가장 높았고, 다음으로 호흡곤란, 혈압 저하 등이 있었다.⁶⁾ Cefaclor에 의한 아나필락시스 환자 4명에 대한 국내 보고에서⁷⁾ 동반 증상으로 두드러기, 호흡곤란, 혈압저하가 모두 같은 빈도로 나타났다. 본 연구에서는 cefaclor에 즉시형 과민반응을 보인 환자 50명을 분석한 결과, 아나필락시스가 가장 흔한 임상양상이고(38명, 76%), 다음으로 두드러기와 혈관부종이었다. 아나필락시스는 호흡곤란 증상이 22명(57.9%)으로 가장 흔하였고, 다음으로 가려움(18명, 47.4%), 두드러기(16명, 42.1%), 혈관부종(13명, 34.2%), 복통(12명, 31.6%) 등이 동반되었다. 본 연구에서 아나필락시스와 같은 심한 과민반응을 보인 환자가 많은 것은 3차 의료기관을 방문한 환자를 대상으로 시행한 연구이기 때문으로 생각한다.

선행 요인으로 아토피 유무는 과민반응 발생과는 직접적인 관련성은 없으나²³⁾ 아나필락시스 같은 심각한 과민반응

발생과의 관련성에 대한 보고가 있다.²⁴⁾ 본 연구에서 두드러기/혈관부종을 보인 군과 아나필락시스 양상을 보인 군 간의 아토피 유무는 유의한 차이가 없었고, 중등증 아나필락시스군이 중증 아나필락시스군보다 아토피가 유의하게 높은 결과를 보여 기존의 연구와는 차이가 있었다. 또한 고혈압, 협심증, 관상동맥질환 등의 심혈관질환과 당뇨 등의 만성질환이 동반될 때 아나필락시스의 발생률이 높고, 특히 심혈관질환일 경우 심한 아나필락시스 반응을 보인다는 보고가 있다.^{11,25)} 본 연구에서는 동반된 만성질환 중 심혈관계질환이 60%로 가장 높은 빈도를 차지하였지만, 과민반응의 증상과 아나필락시스의 중증도와는 직접적인 관련성은 없었다. 본 연구에서 과거력상 약물알레르기 병력이 있는 경우는 38% (19/50)였고, 원인 약제를 살펴보면 항생제(12예)가 가장 많았고, 아스피린/비스테로이드성 소염제(8예), 기타 약제(3예)가 있었다. 약물 이상 반응에 대한 국내^{26,27)}와 국외²⁸⁾의 보고에서, 가장 흔한 원인 약제는 비스테로이드성 소염제와 항생제이다. 본 연구에서 통계적 유의성은 보이지 않았지만, 아스피린/비스테로이드성 소염제, 항생제에 대한 약물알레르기 병력이 아나필락시스군에서 높은 경향을 보였다. 국내의 아나필락시스에 대한 연구에서 이와 유사한 결과를 발표하였고,²⁵⁾ 비스테로이드성 소염제에 의한 과민반응에 대한 연구에서도 아나필락시스 빈도가 높은 보고가 있어,²⁹⁾ 이들 약물에 대한 알레르기 과거력이 있거나 현재 복용 중인 환자에게는 과민반응 발생에 더욱 주의하여야 하겠다.

세팔로스포린계 항생제는 IgE에 의한 제1형 과민반응을 일으키는 대표적인 약물로,³⁰⁾ 이를 진단하는 방법으로 피부단자시험, 경구유발검사, 혈청 특이 IgE 항체 측정 등이 많이 시행되고 있으며, 실험실 방법으로 호염기구 활성화검사(basophil activation test) 등도 최근 활발히 연구 중에 있다.³¹⁾ 경구유발검사는 약물알레르기의 원인 약물을 확인할 수 있는 확실한 방법이지만 심각한 반응을 유발할 수 있어, 외래 환자나 심각한 과민반응을 나타낸 환자에게 시행하기에는 제한이 있다. 피부단자시험은 시행방법이 매우 간단하지만, 피부단자시험을 받은 환자의 1.3%, 피부단자시험에서 양성을 보인 환자 중 8.8%는 전신반응을 보였고, 아나필락시스 병력이 있는 경우 위험인자라는 보고가 있어³²⁾ 심한 과민반응을 보인 환자에게 피부단자시험을 시행하는 것은 주의해야 한다. 페니실린에 비해 양성, 음성 예측치가 확실하지 않지만,^{31,33)} 최근의 두 연구에서 민감도는 각각 30.7%,⁸⁾ 69.7%⁹⁾였다. 혈청 특이 IgE 항체 측정을 위한 검사법으로 상품화된 ImmunoCAP이 있다. 모든 환자에게 시행할 수 있는 안전한 검사이며, 혈청 총 IgE 항체 농도가 높은 경우에도 위양성반응이 없고 정량적으로 분석이 가능한 장점이 있다. 현재 penicillin G, penicillin V, ampicillin, amoxicillin, cefaclor에

대한 ImmunoCAP이 사용 중이며, 예민도는 48~54%, 민감도 95~100%로 보고하였다.³⁴⁾ Cefaclor 아나필락시스 환자 8명을 대상으로 한 보고에서는 피부단자시험에서 75%, ImmunoCAP에서 25% 양성반응을 확인하였다.⁶⁾ 국내에서는 4명의 cefaclor 아나필락시스 환자를 분석한 결과, 피부단자시험과 피부피내시험에 100%, ImmunoCAP에 75% 양성률을 보고하였다.⁷⁾ 본 연구에서는 ImmunoCAP에 의한 혈청 특이 IgE 항체 양성률은 80%, 피부시험은 83.3%였다. 본 연구와 국외⁶⁾의 ImmnoCAP 양성률에 차이가 큰 원인은, 국외의 연구는 환자의 혈청을 -20°C에서 보관한 뒤 평균 6.2개월 뒤에 ImmunoCAP을 시행하였으나, 본 연구는 환자가 과민반응 이후 3일 이내 내원한 경우가 대다수이며 내원 이후 즉시 ImmunoCAP을 측정하였고, 또한 ImmunoCAP 제조사가 달랐기 때문일 가능성도 있다. 또한 외국의 경우 소아를 대상으로 하였고, 본 연구에서는 성인을 대상으로 하여 나이 및 인종에 따른 혈청 특이 IgE 항체에 대한 추가적인 연구가 필요하다. ImmunoCAP을 이용한 혈청 특이 IgE 항체 측정은 80%의 높은 양성률을 보여 cefaclor 과민반응 환자를 진단하는데 유용한 검사법이며, 피부단자시험과 병행하여 진단율을 더욱 향상시킬 수 있겠다. 본 연구에서 대상 환자의 80% 환자에서 혈청 특이 IgE 항체가 검출되어 IgE 매개반응이 주된 병인 기전임을 확인할 수 있었고, 다른 병인 기전에 대한 가능성도 제시되었다. 다른 국내의 증례에서도 혈청 특이 IgE 항체가 검출되지 않은 예들^{6,7)}이 보고되었고, 본 연구에서도 대상 환자의 20%에서는 혈청 특이 IgE 항체가 검출되지 않았다. 향후 다른 면역학적, 비 면역학적 기전에 대한 추가 연구가 필요하다.

세팔로스포린 과민반응에 대한 가장 중요한 위험인자는 페니실린 또는 세팔로스포린에 대한 과민반응 병력으로, 페니실린 과민반응 병력이 있는 사람은 없는 사람보다 세팔로스포린에 대한 과민반응이 8배까지 증가한다.³⁵⁾ 세팔로스포린은 dihydrothiazine 고리와 베타락탐 고리의 R1과 R2 자리에 다양한 곁가지가 결합되어 있고,⁸⁾ 과민반응은 대부분 베타락탐 고리보다는 곁가지, 특히 R1에 위치한 곁가지에 대한 면역반응으로 발생한다.³⁶⁾ 1세대 세팔로스포린은 페니실린과 화학구조가 유사하여 교차반응이 흔하나, 2세대와 3세대 세팔로스포린 대부분은 구조의 차이가 많아 페니실린과의 교차반응이 적다.³⁷⁾ 교차반응의 빈도에 대한 보고로는, 세팔로스포린에 과민반응을 보인 76명의 환자 중 20명(26.3%)에서 페니실린과의 교차반응을 보고하였고,⁵⁾ Romano 등²²⁾은 cefaclor에 과민반응이 있는 환자 18명에게 페니실린에 대한 피부단자시험과 방사면역측정법을 시행하여 14예(78%)의 양성반응을 보고하였다. 국내에서는 페니실린, 세팔로스포린, cefaclor에 대한 피부단자시험과 ImmunoCAP을 시행하여 이들

간의 교차반응이 없음을 확인한 증례 보고가 있었다.^{15,16,18)}

본 연구에서는 대상 환자 중, penicillin혈청 특이 IgE 항체에 대한 양성률은 21.4%였고, aminopenicillin 혈청 특이 IgE 항체는 모두 음성반응을 보였다(0/32). 특히, penicillin 혈청 특이 IgE 항체 양성 환자 6명은 모두 cefaclor 혈청 특이 IgE 항체 양성인 환자(26.1%)였다. 따라서 cefaclor와 페니실린 간의 교차반응을 확인하였으며, cefaclor 혈청 특이 IgE 항체를 가진 환자의 26.1%에서 페니실린에 대한 교차반응을 예측할 수 있다.

결론

저자들은 cefaclor에 즉시형 과민반응을 보인 환자 50예를 분석한 결과, 아나필락시스가 흔한 임상양상이며, 주된 병인 기전은 IgE 매개반응임을 확인하였다. Cefaclor 과민반응 진단에 ImmunoCAP을 이용한 혈청 특이 IgE 항체 측정이 유용하며, 약 1/4환자에서 penicillin과의 교차반응을 확인하였다. 추후 병인 기전에 대한 연구로 비 IgE 매개반응에 대한 연구가 필요하다.

참고 문헌

- 1) Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:305-10.
- 2) Grouhi M, Hummel D, Roifman CM. Anaphylactic reaction to oral cefaclor in a child. *Pediatrics.* 1999;103:e50.
- 3) Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001; 345:804-9.
- 4) King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health.* 2003;39: 677-81.
- 5) Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1234-42.
- 6) Novembre E, Mori F, Pucci N, Bernardini R, Romano A. Cefaclor anaphylaxis in children. *Allergy.* 2009;64:1233-5.
- 7) Kim SH, Choi JH, Park HS. Heterogeneity of the IgE response to allergenic determinants of cefaclor in serum samples from patients with cefaclor-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:700-4.
- 8) Antúnez C, Martín E, Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des.* 2006;12: 3327-33.
- 9) Hama R, Mori K. High incidence of anaphylactic reactions to cefaclor. *Lancet.* 1988;1:1331.
- 10) Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and

- future. *Allergy*. 2011;66:1-14.
- 11) Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:371-6.
 - 12) Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs*. 1987;34(Suppl 2):105-20.
 - 13) Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Rossi ME, Vierucci A. Long persistence of IgE antibody to cefaclor. *Allergy*. 2000;55:984-5.
 - 14) Pham NH, Baldo BA. Beta-Lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Mol Recognit*. 1996;9:287-96.
 - 15) Choi JH, Suh YJ, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. A case of immediate hypersensitivity to cefaclor: serum specific IgE detection. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2003;23:414-9.
 - 16) Lee WY, Hahn Z, Kim MK. A case of anaphylaxis induced by oral cefaclor in aspirin idiosyncratic patient. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2006;26:239-41.
 - 17) Kim SH, Choi JH, Ahn Y, Park HS. A case of anaphylactic reaction to oral cefaclor. *Korean J Med*. 2003;65(Suppl 3):S882-4.
 - 18) Byon JS, Lee YM, Kim YK, Kim KU, Uh S. A case of anaphylaxis after exposure to oral cefaclor. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2008;28:231-3.
 - 19) Murray DL, Singer DA, Singer AB, Veldman JP. Cefaclor--a cluster of adverse reactions. *N Engl J Med*. 1980;303:1003.
 - 20) Kammer RB. Cefaclor in management of streptococcal pharyngitis, otitis media, and skin infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1981;90(3 Pt 3):79-81.
 - 21) Beghetti M, Wilson GJ, Bohn D, Benson L. Hypersensitivity myocarditis caused by an allergic reaction to cefaclor. *J Pediatr*. 1998;132:172-3.
 - 22) Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics*. 2008;122:521-7.
 - 23) Matasar MJ, Neugut AI. Epidemiology of anaphylaxis in the United States. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:30-5.
 - 24) Liberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Middleton E. *Middleton's allergy: principles & practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2009. p. 1027-49.
 - 25) Kim MJ, Choi GS, Um S, Sung JM, Shin YS, Park HJ, et al. Anaphylaxis; 10 years' experience at a university hospital in Suwon. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2008;28:298-304.
 - 26) Choi JH, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. The frequency of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean J Med*. 2004;77:290-6.
 - 27) Kim MG, Kang HR, Kim JH, Ju YS, Park SH, Hwang YI, et al. Analysis of adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single hospital. *Korean J Med*. 2009;77:601-9.
 - 28) Leone R, Sottosanti L, Luisa Iorio M, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V, et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf*. 2008;31:703-13.
 - 29) Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:86-95.
 - 30) Celik G, Picler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Middleton E. *Middleton's allergy: principles & practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2009. p. 1205-26.
 - 31) Thong BY. Update on the management of antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2:77-86.
 - 32) 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;117:466-8.
 - 33) Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:463-76, vi-vii.
 - 34) Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001;56:862-70.
 - 35) Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2001;345:804-9.
 - 36) Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit*. 2003;16:148-56.
 - 37) Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:404-10.