

암피실린을 이용한 반복적인 피부시험 중 발생한 아나필락시스 1예

울지대학교 의과대학 호흡기-알레르기내과학교실

김상훈 · 이재형 · 이병훈

A Case of Anaphylaxis due to Repeated Intradermal Testing with Ampicillin

Sang-Hoon Kim, Jae-Hyoung Lee and Byoung-Hoon Lee

Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

A broad-spectrum aminopenicillin, such as amoxicillin or ampicillin, has been widely used for a variety of infectious diseases. Anaphylaxis to antibiotics is one of the most common fatal IgE-mediated diseases. Skin tests with the culprit β -lactam antibiotic are common and validated methods for evaluating the presence of IgE antibodies and cross-reactivity between β -lactam antibiotics in patients with aminopenicillin-induced hypersensitivity. In rare cases, the tests with the culprit drugs can induce anaphylactic reactions;

however, it has not yet been elucidated whether repetition of skin testings and time intervals between hypersensitivity and skin testing affect the recurrence of serious anaphylactic reactions. We report herein a case of anaphylactic reaction after repeated skin test with penicillin G, amoxicillin and ampicillin in a 47-year-old man who had shown anaphylaxis to amoxicillin two weeks earlier. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:70-73)

Key words: Hypersensitivity, Skin test, Anaphylaxis, Ampicillin

서론

β -lactam 항생제와 관련된 다양한 면역학적 기전에 의한 이상반응이 알려져 있다. 아나필락시스는 약제 투여 후 수 분에서 수 시간 이내에 발생하는 치명적인 반응으로 IgE 매개 반응이 관여한다.¹⁾ 약제에 의한 아나필락시스가 의심되는 환자에서 원인 약물이 분명하지 않을 때 약제에 대한 특이 IgE 항체의 증명은 진단 및 약제의 향후 사용을 결정하는데 유용한 방법이다.²⁾ β -lactam 항생제에 의한 즉시형 과민반응이 의심되는 환자에서 특이 IgE를 증명하기 위해 피부시험을 흔히 실시한다. 피부시험은 검사의 감수성이 혈청학적 검사법보다 더 높지만 시험 중 심한 부작용이 발생할 수 있다.^{3,4)} 흔히 검사의 적응증이 되는 β -lactam 항생제에 의한 IgE 매개 과민반응이 의심되는 경우 페니실린 주결정소, 조결정소 혼합물(Minor Determinant Mixture) 및 아목시실린 또는 암피실린을 이용하여 피부시험을 시행하는데 피부시험 중 전신

반응의 발생이 빈번하게 보고되었다.⁵⁾ 전신적인 이상반응의 발생 빈도를 낮추기 위해 European Network for Drug Allergy (ENDA)에서는 피부시험 절차에 대한 일반적인 지침을 제시하고 있는데 여러가지 항원에 대한 검사를 반복하는 경우 등에 대한 세부적인 사항은 기술되어 있지 않다.⁶⁾

연구자는 아목시실린에 의한 아나필락시스가 의심되는 환자에서 진단 및 교차반응의 확인을 위하여 페니실린, 아목시실린, 암피실린 등의 β -lactam 항생제로 피부시험을 시행하였다. ENDA 지침에 따라 피부시험을 시행하였지만 암피실린 피내시험 중 전신적인 아나필락시스가 발생한 증례를 경험하여 약제를 이용한 피부시험 절차에 대한 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 남자 47세

주소: 전신발진과 어지러움증

현병력: 환자는 치과에서 발치 후 아목시실린과 타이레놀을 처방받아서 복용하였다. 약물 복용 10분 후에 전신에 팽진이 동반된 발진이 발생하였고 눈과 입술의 부종, 복통, 어지럼증이 동반되었다. 점차 안색이 창백해지고 식은 땀을 흘리면서 응급실로 후송되었다.

본 연구는 2003년도 보건과학기술연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(03-PJ10-PG13-GD01-0002).

책임저자: 김상훈, 서울시 노원구 하계1동 280-1

을지병원 내과, 우: 139-872

Tel: 02) 970-8365, Fax: 02) 970-8621

E-mail: ksh1134@eulji.ac.kr

접수: 2007년 10월 27일, 통과: 2008년 1월 3일

과거력: 약물 알레르기의 과거력은 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

응급실 진찰소견 및 경과: 응급실 내원시 수축기 혈압은 80 mmHg이었고 이완기 혈압은 측정되지 않았다. 수액을 정주하였고 에피네프린, 항히스타민제, 스테로이드제 등을 투여하였다. 환자의 증상 및 증후는 24시간 이내에 모두 소실되었다.

검사실소견: 흉부방사선 및 부비동 X선 사진은 정상이었다. 총 IgE치는 46.5 IU/mL이었고, 흡입 항원에 대한 피부시험에서 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*)와 바퀴벌레에 대한 양성반응을 확인할 수 있었다.

항생제 피부시험: 응급실 방문 2주 후에 진단을 위하여 일관적인 절차에 따라 아목시실린과 β -lactam 항생제를 이용한 피부시험을 시행하였다. 항생제를 생리식염수에 희석하여 일정 농도의 검사액을 만들고 다시 10배씩 희석하여 1 : 1,000 농도부터 1 : 10농도까지 15분 간격으로 반응이 나타나지 않으면 반복하여 검사를 시행하였다. 각각의 항생제의 희석 농도는 Table 1과 같았다. 피부단자시험에서 이상이 없는 경우 낮은 농도부터 피내시험을 시행하였다. 원인 약물로 의심되는 아목시실린은 12.5 mg/mL의 농도로 희석하여 검사액을 만들고 피부단자시험을 시행하였고 양성반응(팽진 크기 4×3 mm)을 보였다. 교차반응을 확인하기 위하여 페니실린G, 암피실린, 세파졸린, 세파만돌(cefamandol), 세포탁심(cefotaxim), 세프트리악손(ceftriaxone)에 대한 피부시험을 시행하였다. 페니실린G에 대한 시험 후에 암피실린에 대한 시험을 진행하였다. 암피실린을 이용한 단자시험에서 음성이어서 피내시험을 진행하였고, 암피실린 1 : 10 용액에서 발적을 동반한 팽진이 발생하였다. 수 분 뒤에 전신의 발적을 동반한 부종과 어지럼증이 발생하였다. 수축기 혈압이 70 mmHg까지 떨어지고 맥박은 분당 70회에서 128회로 증가하였다. 즉시 에피네프린을 피하주사하였고 항히스타민제를 정주하였다. 모든 반응은 12시간 이내에 소실되었다. 다른 항생제에 의한

피부시험 결과는 Table 1과 같았다.

경과: 약제 사용 시 β -lactam 항생제를 모두 제외하도록 교육하고 퇴원하였다.

고찰

피부시험은 약물 알레르기의 진단 및 과민반응의 면역학적 기전을 설명하는데 효과적이다. 페니실린 알레르기의 병력이 있어도 실제 피부시험에서 양성으로 나오는 가능성은 10~20% 정도이고 피부시험에서 음성인 경우 대부분 심각한 부작용없이 페니실린을 사용할 수 있다.⁷⁾ 따라서 적절한 검사를 통하여 약물 알레르기를 객관적으로 확인하는 것이 필요하지만 표준화된 검사법이 없고 검사에 따른 이상반응의 발생으로 실제 임상에서는 많이 이용되지 못하고 있다.

최근 이러한 피부시험의 신뢰성 및 안정성을 높이기 위하여 외국에서는 표준화된 절차를 지침으로 제시하고 있다. 2002년 ENDA에서 제시한 약물알레르기의 진단을 위한 피부시험의 일반적인 방법⁶⁾에서는 피부시험을 시행할 환자 중 전신 반응이 발생하였던 환자를 고위험군으로 분류하고, 고위험군에서는 피부시험에 대한 위험-이익 분석(risk-benefit analysis)을 우선적으로 시행하여 이익이 더 크다고 판정되는 경우에만 검사를 진행하도록 하고 있다. 이러한 위험-이익 분석은 전문가에 의하여 이루어져야 하며 부작용으로 인한 치료의 가능성과 환자에게 미치는 영향을 평가해야 한다. 이번 증례는 임상 증상의 양상이 약물에 의한 즉시형 알레르기 반응에 해당하고 복용한 약제 중 아목시실린의 경우 피부시험이 가능하며, 약물알레르기의 과거력이 없어서 정확한 진단을 위하여 검사가 필요할 것으로 판단하였다.

피부시험에 따른 부작용의 빈도는 0.45%이고 피부반응을 포함하여 그중 전신적인 부작용의 빈도는 0.11%로 보고되어 있는데, 피부시험 중 발생하는 전신반응의 70%는 조절정소가 관여한다고 알려져 있다.^{3,8)} 단자시험만 시행하는 경우는

Table 1. The results of the skin test with β -lactam antibiotics

		SPT	IDT			
			1/1,000 w/v	1/100 w/v	1/10 w/v	1/1 w/v
Penicillin G	10,000 U/mL	(-)	(-)	(-)	4×4	NP
Amoxicillin	12.5 mg/mL	3×3	NP	NP	NP	NP
Ampicillin	12.5 mg/mL	(-)	(-)	(-)	4×4	NP
Cefazolin	100 mg/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	7×9
Cefamandol	100 mg/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	5×5
Cefotaxim	100 mg/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	6×9
Ceftriaxone	100 mg/mL	(-)	(-)	(-)	(-)	7×6

SPT = skin-prick test; IDT = intradermal test; - = negative; NP = not performed. Results expressed in millimeter of wheal.

위험도는 높지 않지만 양성 반응이 나타날 가능성이 30% 정도로 낮기 때문에 순차적으로 피내시험을 시행하게 된다.⁹⁾ 해당 증례에서도 저농도부터 순차적으로 단자시험을 우선 시행하였고 음성인 경우에만 피내시험을 같은 방법으로 시행하였다.

아나필락시스의 증상이 소실된 후 원인 약물을 규명하기 위한 피부시험의 시점 및 추가적인 약제로 피부시험을 반복할 때의 검사 시점은 아직까지 분명하지 않다. 일반적인 원칙은 임상 증상이 소실되고 의심되는 원인 약물과 치료약이 혈중에서 제거된 후에 시행하는 것으로 약제와 개인에 따라 차이를 보일 수 있어서 일정한 시기를 명시하기는 어렵다. 피부시험에 대한 양성률이 높은 시기와 반응이 유도될 수 있는 시점이 분명하지 않고 약제에 대한 항체가의 감소 속도도 분명하지 않다. ENDA 지침에서는 고위험 환자의 경우 3주 이상의 시간이 경과한 후에 피부시험을 시행하도록 하고 있으나 특별한 이론적 근거는 없는 것 같다. 이번 증례에서는 약물에 의한 아나필락시스 반응 발생 2주 후에 피부시험을 시행하였는데, 피부시험 중 아나필락시스가 발생하였다. 지침을 고려하면 상대적으로 과민반응과 피부시험 사이의 시간 간격이 짧았던 것이 아나필락시스의 발생에 관여하였을 가능성이 있으나 아목시실린과 페니실린의 경우는 이상반응이 발생하지 않았기 때문에 연관성이 명확하지는 않다. 감작된 원인 알레르겐에 노출되면 피부 및 기도과민증의 증가가 관찰되고 이러한 비특이적 과민증의 증가가 지속된다는 것이 직업성천식이나 알레르기 비염 등에서 알려져 있다.¹⁰⁾ 하지만, 이러한 과민도의 증가가 얼마나 지속하는지는 분명하지 않다. 이번 증례에서 발생한 아나필락시스가 검사 시점과 연관이 있다면 고위험 환자에서는 검사 시점을 좀 더 뒤로 잡는 것이 안전할 수 있다.

여러 약제에 대한 피부시험을 반복할 때 적절한 검사 간격에 대한 자료는 찾을 수 없었다. 약제에 따라 모두 차이가 있을 수 있어서 일반적으로 상황을 정하기 어려울 수 있겠다. 이번 증례에서는 페니실린, 아목시실린, 암피실린에 대한 피부시험을 하루동안 연속해서 시행하였는데 과민성의 증가가 전신반응의 발생에 관여한다면 교차반응이 가능한 항원의 반복적인 검사 역시 이상반응의 발생에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 한 가지 약물에 대한 피부시험 자체도 여러 농도로 검사를 반복하는 것이기 때문에 이를 예방하기 위하여 어느 정도 시간 간격을 두는 것이 가장 좋을지는 분명하지 않고 현실적으로는 환자의 상태와 검사 항목을 고려하여 결정하는 것이 좋을 것 같다.

아목시실린에 아나필락시스가 나타났던 환자에서 피부시험 중 암피실린에 의해서 역시 전신 반응이 발생한 것은 교차반응으로 설명할 수 있다. 페니실린, 암피실린, 아목시실린

사이에 구조적으로 공통된 β -lactam ring 부분이 epitope로 작용하였을 것으로 생각하고 다른 β -lactam 항생제를 포함한 피부시험의 결과도 이를 증명한다.¹¹⁾

아미노 페니실린계 항생제 과민반응의 진단 및 교차반응의 평가를 위해 페니실린 주결정소, 조결정소 및 아목시실린, 암피실린 등을 이용 피부시험을 시행하는 것이 좋으나 국내에서는 페니실린 검사 시약을 구하지 못하여서 검사 전 식염수에 녹인 페니실린G와 암피실린, 아목시실린만을 시행하였다.

이번 증례에서 보듯이 일반적인 지침에 따라 피부시험을 진행하는 경우에도 전신적인 이상반응이 발생할 수 있기 때문에 피부시험을 시행하는 검사기관에서는 검사 전 적절한 장비 및 처치 약물을 갖추는 것이 매우 중요하다. 또한, 피부시험이나 알레르겐 피하주사에 따른 치명적인 반응이 적절한 양의 에피네프린의 투여 지연 또는 미투여와도 관련이 있기 때문에 시설 및 장비의 구비 뿐만 아니라 약제의 사용에 대한 교육도 중요하다.¹²⁾

결 론

아목시실린 아나필락시스 환자에서 여러가지 β -lactam 항생제로 피부시험을 시행하였고, 암피실린 피내시험 중 다시 아나필락시스가 초래된 환자를 경험하였다. ENDA에서 제시하고 있는 검사 방법을 준수하였지만 검사의 시점 및 검사간의 간격이 좁은 것이 아나필락시스의 발생에 영향이 있었을 가능성이 있다. 임상에서 피부시험을 계획할 때 피부시험 중 발생할 수 있는 전신반응의 가능성을 고려하여 검사의 위함·이익 분석을 시행하고 표준화된 검사 절차에 따라 시행하는 것이 중요하다. 이를 위해 국내에서도 표준화된 검사법의 확립이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Romano A, Torres MJ, Namour F, Mayorga C, Artesani MC, Venuti A, et al. Immediate hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:52-7
- 2) Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57 Suppl 72:37-40
- 3) Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6
- 4) Hausermann P, Bircher AJ. Immediate and delayed hypersensitivity to ceftriaxone, and anaphylaxis due to intradermal testing with other beta-lactam antibiotics, in a previously amoxicillin-sensitized patient. *Contact Dermatitis* 2002;47:311-2
- 5) Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical

-
- experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:238-44
- 6) 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
 - 7) Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama* 2001; 285:2498-505
 - 8) Macy E. Risks of penicillin skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:330-1
 - 9) Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85: 363-5
 - 10) Scheerens H, Buckley TL, Muis TL, Garssen J, Dormans J, Nijkamp FP, et al. Long-term topical exposure to toluene diisocyanate in mice leads to antibody production and in vivo airway hyperresponsiveness three hours after intranasal challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1074-80
 - 11) Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:744-9
 - 12) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990~ 2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36
-