

한국 병원의 항생제 치료를 위한 항생제피부반응시험에 대한 유효성 및 위험성 평가

김경하 · 이윤정* · 임성실**,#

충북대학교병원, *단국대학교 약학대학 임상약학실, **가톨릭대학교 약학대학 임상약학실
(Received June 5, 2014; Revised July 18, 2014; Accepted July 22, 2014)

Evaluation of Efficacy and Risk of Intradermal Skin Testing for Antibiotic Pharmacotherapy in Hospital of Korea

Kyeong Ha Kim, Yun Jeong Lee* and Sung Cil Lim**,#

Chungbuk National University Hospital, Cheongju 361-711, Korea

*Lab. of Clinical Pharmacy, The DanKook University of Korea, College of Pharmacy, Chungnam 330-714, Korea

**Lab. of Clinical Pharmacy, The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Gyeonggi-do 420-743, Korea

Abstract — Background: Antibiotic skin test(AST) is very useful for the diagnosis of drug allergies to prevent immediate allergic reactions. Although it is a safe and widespread method, it is performed very diversely by doctors and nurses without consistency and it also differs from countries and hospitals. This study aims to evaluate the current practice of AST by nurses in Korea and to compare it to the general guidelines. Methods: During January 1, 2013 to May 20, 2013, the study was conducted as questionnaires and case-based survey. The questionnaires were given to the nurses who were randomly selected in various University Hospitals (University Hospitals N=276, and Medical center N=19). The case-based surveys were given to the nurses who were conducting AST at various wards of a University Hospital (N=130). The analysis and evaluations of the responses were carried out. Results: The response rate for the questionnaires was 97.6% and 130 cases of the actual case-based surveys were collected. There were clear differences between the survey results and the general guidelines, such as the method of skin test (skin prick test was not conducted), the method of patient selection for AST, test drugs, concentration, volume and interpretation of AST. AST conducted by nurses was highly variable and inconsistent, even among nurses who worked in the same wards and hospitals. Manufactured standard concentration antibiotic solution of AST showed consistency of concentration to a certain degree. Conclusion: Although the general guidelines have been published by several countries including Korea, these are not a great help to nurses as they lack details for conducting AST, practical consideration for nurses in the clinical setting, propagation and education. Standardized guideline for nurses should be published and it should be a safe, clear, comfortable and easily accessible protocol. Furthermore, additional antibiotic solutions to standardize skin test should be developed and manufactured. Lastly, it would be the pharmacists role to compare their hospitals antibiotic skin test methods with the standard guidelines and develop a protocol within the hospital for patients' safety, and to strive to consistently implement it.

Keywords □ antibiotic skin test, immediate allergic reaction

감염질환은 현재 꾸준히 증가추세로 병원에서의 항생제의 사용은 빈번하다. 항생제는 다른 약물에 비해 아나필락시스와 같은 심각한 과민반응이 자주 발생하는데, 항생제의 피부반응시험

은 항생제 과민반응을 조기 진단하여 예방하기 위한 간편하고 유용한 검사이다. 현재 한국의 경우, 페니실린을 제외한 다른 항생제 등은 검사시약과 유용성이 정립되지 않아, 약물알레르기를 정확히 평가하기 어려우며, 일반적으로 베타락탐 항생제를 제외한 다른 약물의 피부반응시험은 권장되지 않고 있다.¹⁻⁵⁾

항생제 피부반응시험 방법에는 피내단자시험과 피내시험이 있다. 피내단자시험은 양성대조액과 음성대조액을 같이 사용하여 전박내측에 떨어뜨린 후 란셋이나 바늘로 피부를 살짝 들어 올려 검사시약을 표피로 스며들게 한 후 반응을 검사한다. 피내단

#Corresponding Author

Sung Cil Lim

Lab. of Clinical Pharmacy, The Catholic University of Korea,
College of Pharmacy, 43 Jibong-ro, Wonmi-gu, Bucheon-si, Gyeonggi-do 420-743, Korea

Tel.: 02-2164-6595 Fax.: 02-2164-4059

E-mail: lim5@catholic.ac.kr

자시험의 결과가 음성이면 다음 단계로 피내시험을 시행하게 된다.^{1,4,6} 피내시험은 간호사가 주사기로 투여약물을 비자극농도로 희석하여 시약을 준비하거나, 제품화되어 있는 피부반응용 표준농도시약을 피내로 주입하여 3 mm의 팽진을 형성한 후, 볼펜으로 팽진의 경계를 표시하고 15~20분 후에 결과를 판독한다. 양성대조액은 히스타민(0.1 mg/ml)을 사용하며, 음성대조액은 생리식염수를 사용한다. 대부분의 경우 팽진이나 발적을 동반한 팽진의 크기가 3 mm 이상 시 양성으로 판정한다.^{1,4,6}

비록 부작용이 거의 없어 안전하게 사용되는 검사지만, 심한 알레르기 과거력이 있는 환자에게는 피부반응시험에도 같은 증상이 발생할 수 있어, 이런 환자를 대상으로 검사를 시행할 경우에는 비자극농도 시약을 1/1,000배 정도 더 희석하여 단계적으로 농도를 증량해 피부단자시험과 피내시험을 시행해야 한다.^{7,8}

항생제 피부반응시험으로 인한 전신반응 발생률은 매우 낮으며 표준지침을 준수했을 시 1% 미만인 것으로 알려져 있다. 하지만 아나필락시스와 사망사례가 보고되고 있어 항생제 피부반응시험은 숙련된 의료인에 의해 시행되어야 하며 응급상황 대처가 가능한 환경에서 시행되어야 한다.^{1,4,6,9,10} 따라서 항생제 사용에 의한 알레르기 반응을 최소화하면서 불필요한 항생제 피부반응시험 또는 부적절한 시험방법에 의한 약물유해반응을 줄이는 방안이 마련되어야 할 것이다.

최근 국내를 포함한 유럽이나 미국에서 항생제 피부반응시험에 대한 표준지침이 발표되고 있으나 아직까지 국제적인 표준이 없는 실정이다.^{6,11,12} Torres 등(2003)은 항생제 피부반응시험이 나라와 병원마다 다르게 시행되고 심지어 같은 병원에 근무하는 의사들조차도 검사방법을 서로 다르게 시행하고 있다고 보고하였다. 국내 연구에서 Lee 등(2010)은 12개 종합병원의 알레르기 전문 의사를 대상으로 한 연구에서 병원마다 시험방법, 대상약물, 피내주입량, 시약농도, 판독시간, 결과해석 방법이 다르고 일관성이 없으며, 지침 또한 의학문헌과 내용이 달라 안전하고 효율적인 한국형 표준지침의 개발을 제안하였다. 윤영순 등(2011)과 김백남 등(2010)도 입원환자를 대상으로 시행되는 항생제 피부반응시험은 이전 항생제 부작용과 무관하게 시행되고 있으며, 시간단축과 편의를 위해서 대부분 피내시험만을 시행하며 양성대조 및 음성대조 검사를 시행하지 않아 결과의 해석 및 후속조치의 어려움이 있다고 보고하였다.

항생제 피부반응시험은 임상에서 매우 많이 시행되고 있는 약물알레르기를 진단하고 예방하기 위한 검사로 아직까지 표준화가 되어있지 않아 나라마다 병원마다 다르게 시행되고 있다. 이에 본 연구에서는 한국형 항생제 피부반응시험방법 표준화를 위한 기초 평가를 통해 국내에서 간호사가 시행하고 있는 항생제 피부반응시험에 대한 전반적인 현황을 알아보고, 최근에 발간된 대한천식알레르기학회의 항생제 피부반응시험지침과 어떠한 차이점이 있는지 비교 분석하여, 항생제 피부반응시험의 표준화를

위한 방법을 제언하며, 약물 유해반응을 줄이고 보다 안전하고 신뢰할 수 있는 의료 환경을 조성하기 위한 약사의 역할에 대한 방안에도 대해서도 제시하고자 한다.

연구방법

대상 및 기간

본 연구는 설문조사와 사례조사로 진행되었으며, 설문조사는 2013년 1월 15일부터 1월 31일까지 설문지와 조사지를 각 병원과 병동에 배부 한 후 2013년 2월 1일부터 2월 22일까지 경상도(1), 전라도(2), 제주도(1), 충청도(6)에 소재한 9개의 대학병원과 1개 의료원에 근무하는 간호사를 대상으로 진행되었다. 사례조사는 2013년 2월 19일부터 3월 8일까지의 1차 조사와 5월 9일부터 5월 20일까지의 2차 조사가 충청도에 소재하고 있는 1개 대학병원 간호사를 대상으로 실시되었다.

자료수집

설문조사(병원비교) - 9개의 대학병원과 1개 의료원 간호부에 연구목적과 방법을 설명하고 협조를 구한 후 295부의 설문지를 우편이나 직접 방문하여 배부하였고, 설문지 작성에 동의한 간호사를 대상으로 동일한 방법으로 설문지를 회수하였다.

실제 사례별 항생제피내시험 조사(병동비교) - 1개 대학병원의 항생제피내시험에 대한 사례조사는 간호부에 연구목적과 방법을 설명하고 협조를 구한 후 1, 2차 조사로 진행되었다. 1차 조사는 14개 병동에 항생제피내시험에 대한 조사지를 5~12부씩 배부한 후 연구에 자율적으로 참여하는 간호사에 한하여 항생제피내시험 후 조사지에 기록하도록 하여 자료를 수집하였다. 2차 조사는 부서간의 차이를 보다 자세히 비교하고자 IRB 승인(2013-04-002)을 받은 후 진행되었으며, 같은 방법으로 14개 병동에 조사지를 5부씩 배부하여 자료를 수집하였다.

연구도구

항생제 피부반응시험 수행도 평가를 위한 조사지는 Drug Allergy: An Updated Practice Parameter(2010), European Network for Drug Allergy(ENDA), 대한천식알레르기학회 workgroup(2012)의 문헌을 참고로 본 연구자가 연구목적에 맞게 개발한 도구를 사용하였다.

설문조사(병원비교) - 설문문항은 아래와 같이 총 4개의 항목과 24문항으로 구성되었으며, 각 문항에 따라 단일선택, 다중선택과 서술의 형식으로 응답하도록 구성되었다.

- ① 응답자의 일반적 특성(6문항)
- ② 항생제 피부반응시험에 관한 일반적 특성(교육경험, 시험대상, 대상자 선정방법, 지침유무, 대상약물)(5문항)
- ③ 항생제 알레르기병력이 있는 환자 관련 내용(알레르기병력

정보수집방법, 심한 과민반응이 의심되는 환자의 피부반응시험 방법, 항생제 피부반응시험 후 아나필락시스와 약물유해반응 경험 유무, 시약농도에 대한 인식(5문항)

④ 항생제 피부반응시험방법(피부단자시험 유무, 항히스타민 복용조사, 피내주입량, 양성판정기준, 6가지 약물에 대한 시약농도-ceftriaxone 1g과 2g, piperacillin/tazobactam 2.25g과 4.5g, penicillin G 500만IU와 benzathine penicillin G 120만IU, 음성 대조액검사 유무, 최종결과 판정자, cefotiam 피내반응용 시약에 대한 내용-사용유무, 피내주입량, 시약농도, 양성판정기준)(8문항)

실제 사례별 항생제 피부반응시험 조사(병동비교) - 대상자 선택방법, 검사이유, 알레르기 병력조사, 대상약물, 피내주입량, 시약농도, 판독시간, 판독결과, 음성대조액 검사, 최종판정에 대한 문항으로 구성되었다.

자료분석

수집한 자료의 통계적 처리는 Microsoft Excel 2007 및 SPSS 19.0 프로그램을 이용하여 전산처리하였으며 구체적인 분석방법은 다음과 같다.

(1) 연구 표본 크기 및 대상자수는 G-power 3.1에 따라 유의수준 $\alpha=0.05$, 그룹수(10개 병원, 14개 병동), 효과크기 $f=0.1$, 검정력(1- β) $p=0.80$ 으로 표본산출을 검정해 보았다.

(2) 정량적 항목의 분석은 기술통계를 이용하였다.

(3) 항생제 피부반응시험의 피내주입량, 시약농도에 대한 병원, 병동 간 차이에 대한 분석은 Levene의 동질성 검정과 Shapiro-wilk의 정규성 검정을 이용하였고, 두 집단의 정규성과 등분산이 충족되지 않아 비모수검정의 Kruskal Wallis Test를 이용하였으며, 사후비교분석은 Turkey test using ranks로 분석하였다.

(4) 항생제 피부반응시험의 피내주입량, 시약농도에 대한 병원, 병동 간 평균을 대한천식알레르기학회(2012년)의 표준권장량과 비교하기 위해 단일표본 t 검정을 이용하였다.

연구결과

전반적인 연구결과는 10개 병원을 대상으로 한 설문조사와 1개 대학병원 14개 병동을 대상으로 한 실제 항생제 피부반응시험 조사를 비교하였다.

설문조사(병원)

연구대상자의 특성 - 본 연구에 포함된 대상자는 총 288명으로 병원유형별 근무자는 대학병원이 93.4%, 의료원이 6.6%를 차지하였다. 남녀 성비는 직업적 특성상 여성이 대부분을 차지하였고-99.7%, 연령은 20대(62.2%)가 가장 많았고, 30대(29.4%), 40대(7.7%) 순이었다. 근무부서는 외과계(57.7%)가 내과계(42.3%)보다 많았고 간호사의 임상경력력은 5년 이하(57.8%), 6~10년

Table I - General characteristics in questionnaire

	Item	N	Percentage (%)	M±SD
Sex	Male	1	0.3	
	Female	286	99.7	
Age	20s	178	62.2	29±6
	30s	84	29.4	
	40s	22	7.7	
	50s	2	0.7	
Department	Medical ward	121	42.3	
	Surgical ward	164	57.7	
Clinical career	Up to 5 yrs	163	57.8	6.5±6
	6~10 yrs	70	24.8	
	11~15 yrs	21	7.4	
	16~20 yrs	20	7.1	
	21~25 yrs	6	2.1	
	26~30 yrs	2	0.7	
Academic background	College (Three yrs)	137	47.7	
	University (Four yrs)	129	45	
	Master	21	7.3	
Nurse's Position	General Nurse	259	90.2	
	Charge Nurse	28	9.8	

(24.8%), 11~15년(7.4%) 순이었으며, 직위는 일반간호사(90.2%)가 책임간호사(9.8%) 보다 월등히 많았다(Table I).

항생제 피부반응시험 관련 일반적 특성 -

교육경험 유무와 원내지침 구비 여부 - 전체 응답자의 86.1%가 항생제 피부반응시험에 대한 교육경험이 있다고 응답하였고, '근무병원에 항생제 피부반응시험에 대한 지침이 구비되어 있다'라고 71.3%가 응답했으며, '실제로 업무에 도움이 된다고 88%가 응답하였다. 하지만 12%는 '도움이 안된다, 그저 그렇다'라고 응답했으며, 도움이 안 되는 이유로는 '지침에 대한 교육과 관심 부족', '바쁜 업무', '참고내용 부족' 등이었다.

항생제 알레르기 과거력에 대한 정보수집 - 전체 응답자의 94.1%가 항생제 피부반응시험 전 과거 약물알레르기에 대한 정보를 수집을 한다고 응답하였고, 정보수집 방법은 질문이 87.8%로 가장 많았으며, 다음은 의무기록(68.4%), 약물유해반응 전산보고 자료(47.6%) 순이었다(Table II).

항생제 피부반응시험 - 항생제 피부반응시험 대상은 항생제 초기 투여 시 모든 환자에게 피부반응시험을 시행한다고 98.6%가 응답했으며, 1.4%만이 '투여할 항생제에 알레르기 과거력을 가지고 있는 대상자에게 시행한다고 응답하였다. 항생제 피부반응시험 대상자 선정방법은 '원내지침을 따른다'가 65.5%로 가장 많았으며, 다음은 '의사지시'(24%), '간호사의 결정'(10.5%) 순이었다(Table II). 시험방법으로 전체 응답자의 90.4%가 '피부단자시험을 시행하지 않는다'라고 응답하였다.

항생제 피부반응시험 대상약물을 다중 선택하는 문항에서 세 팔로스포린이 97.2%로 가장 많았으며, 다음은 페니실린(84%),

Table II – General characteristics of AST (n=288) in questionnaire

Items		Percentage (%)	
Antibiotics allergy history	Data collection	By question	87.8
		By medical record	68.4
		By reported ADR data	47.6
	Reason	All individuals to be treated with antibiotics	98.6
		Allergy history	1.4
Antibiotic skin test	Drug	Penicillin	84
		Semisynthetic Penicillin	78.8
		Cephalosporin	97.2
		Carbapenem	67
		Monobactam	55.6
		Streptomycin	23.6
		Quinolone	18.4
		Vancomycin	14.6
Method	Method of AST subject selection	Doctor's order	24
		Hospital guideline	65.5
		Nurse's judgement	10.5
		Skin Prick Test (-)	90.4
		Intradermal Skin Test (+)	100
	Method of AST in case of severe allergy history	The same as usual	94.8
ADR*	Case	Severe	11.8
		Mild	8.3

* ADR adverse drug reaction.

Severe: anaphylaxis, life-threatening immediate reactions.

Mild: Dizziness, Numbness, Febrile sense, Headache, Anxiety, Tachycardia, Gastrointestinal problems, Swollen oral.

반합성페니실린(78.8%), 카바페남(67%), 모노박탐(55.6%), 스트렙토마이신(23.6%), 퀴놀론(18.4%), vancomycin(14.6%) 순으로 대상약물이 매우 다양하였다(Table II).

과거 심한 알레르기 과거력이 의심되는 환자의 시약농도와 시험방법을 어떻게 결정하는가에 대한 다중선택 문항에서 '의사의 지시'(37.9%) 보다는 '지침에 따른다'(49%)라고 응답했으며, 일부는 '약사에게 문의'(10.8%) 하거나 '간호사의 판단'(5.2%)에 의한다고 응답했다. 시약농도는 대부분이 '기존의 방법과 동일하다'라고 94.8%가 응답했고, 나머지 5.2%는 '기존의 방법과 다르다'라고 했으며 '기존의 방법과 다르다'를 선택한 응답자 중 2명만(0.69%)이 '약물농도를 더 희석한다'라고 하였다.

항생제 피부반응시험 약물농도에 대한 인식도를 묻는 문항에서 '낮은 약물농도이지만 환자에게 해를 끼칠 수 있다'라고 66.3%가 응답했으며, 나머지는 '약물농도가 낮아 환자에게 해로운 영향을 끼치지 않을 것이다'(27.8%)라고 하였다(Table II).

항생제 피부반응시험 결과 – 음성대조액 검사와 최종판정자

① 항생제 피부반응시험 후 양성 의심될 시 생리식염수를 이용한 '음성대조액'을 시행한다'라고 83.3%가 응답하였고, 이에 대한 최종판정은 '동료와 상의 후 결정한다'가 67.4%로 가장 많았으며, 다음은 '의사'(22.2%), '검사자 단독'(6.6%) 순이었다. 양성대조액 사용은 항생제 피부반응시험 시 사용하지 않고 있어서 설문문항에서 삭제하였다.

② 항생제 피부반응시험 후 약물유해반응

항생제 피부반응시험 후 아나필락시스와 같은 생명을 위협하는 심각한 과민반응과 사망 등의 약물유해반응 사례가 근무 병원에 있었는지 알아보는 문항에서 '발생한 적이 있다'라고 288 중 11.8%가 응답하였고, 관련 약물은 세팔로스포린(11%), 반합성페니실린(5.9%)이었으며, 나머지는 응답하지 못했다. 발생시간은 검사 후 3분 10분, 20~30분이 각각 2.94%이었으며, 나머지는 응답하지 못했다.

또한 '기타 약물유해반응(어지러움, 마비감, 열감, 두통, 변의, 불안, 빈맥, 구내 이물감 등)을 경험한 적이 있다'라고 8.3%가 응답하였고, 관련 약물은 세팔로스포린(12.5%), 반합성페니실린(4.2%)이었으며, 발생시간은 검사 직후(4.2%), 10분(4.2%), 15분(4.2%), 30분(4.2%)이었다. 약물농도를 포함한 대부분은 응답하지 못했다.

피내주입량 –

비표준농도시약 사용 – 검사자가 투여약물을 직접 희석하여 준비해야 하는 비표준농도시약 사용 시 피내주입량의 범위는 0.01~0.1 ml이었으며, 최대빈도는 0.1 ml가 79%로 가장 많았으며, 병원 간 피내주입량은 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$)(Table III, Fig. 1). 비표준농도시약 사용에 따른 피내주입량을 표준 권장량인 0.03 ml(0.02~0.05 ml의 중간값)와 같은 지 알아본 결과, 평균과 표준편차는 0.08 ± 0.03 ml이며 이는 표준 권장량과 달랐다

Table III – Volume of AST according to hospitals as using nonstandard* and standard concentration antibiotic solutions** in questionnaire

Nonstandard concentration (n=277)						Standard concentration (n=138)					
Hospital	N	Mean (ml)	±SD	Min (ml)	Max (ml)	Hospital	N	Mean (ml)	±SD	Min (ml)	Max (ml)
C1	45	0.09	0.03	0.01	0.1	C1	37	0.1	0.02	0.01	0.1
C2	20	0.1	0.02	0.01	0.1	C2	16	0.1	0	0.1	0.1
C3	18	0.07	0.04	0.02	0.1	C3	15	0.07	0.04	0.01	0.1
G	30	0.09	0.02	0.05	0.1	G	30	0.09	0.02	0.05	0.1
S	30	0.1	0.02	0.01	0.1	S	16	0.08	0.04	0.02	0.1
E	30	0.09	0.02	0.01	0.1	E	10	0.1	0	0.1	0.1
C4	26	0.05	0.04	0.01	0.1	C4	7	0.08	0.04	0.01	0.1
P	28	0.1	0.02	0.01	0.1	P	7	0.1	0	0.1	0.1
J	25	0.06	0.03	0.01	0.1	J			ND		
C5	25	0.09	0.03	0.01	0.1	C5			ND		
Total	277	0.08†‡	0.03	0.01	0.1	Total	138	0.09¶§	0.03	0.01	0.1

* Penicillin G 5,000,000 IU

Benzathin Penicillin G 1,200,000 IU

Piperacillin/Tazobactam 2.25 g/4.5 g

Ceftriaxone 1 g/2 g

† p<0.001 among all hospitals

‡ p<0.001 compared to recommended standard volume (0.03 ml)

** Cefotiam skin test manufactures 300 µg

¶ p=0.005 among all hospitals

§ p<0.001 compared to recommended standard volume (0.02 ml)

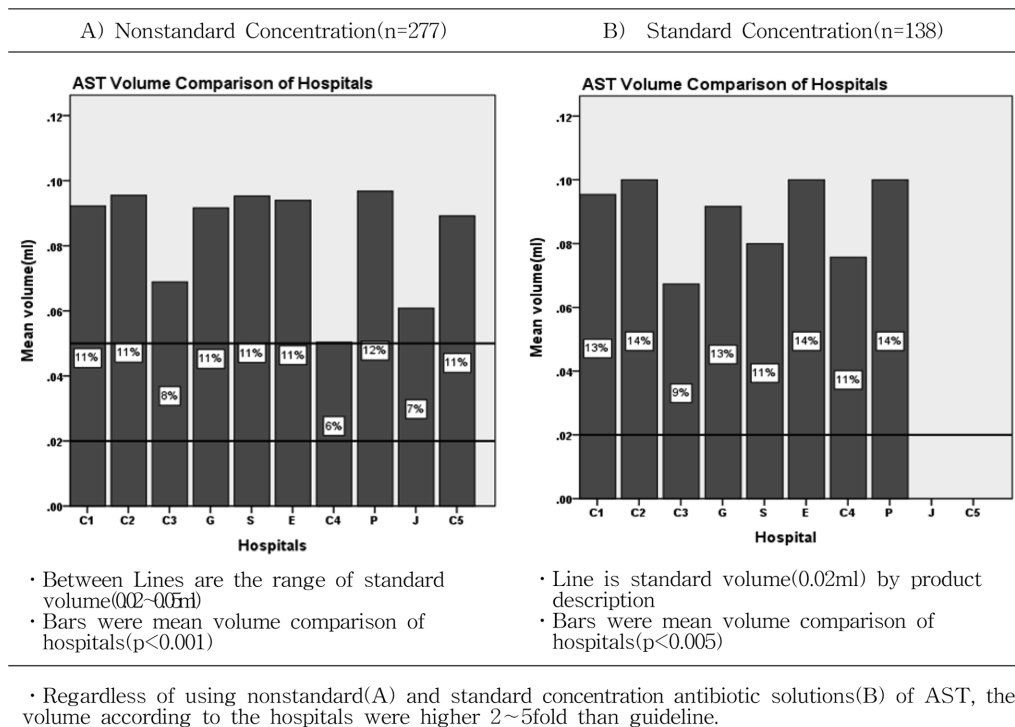


Fig. 1 – Volume comparison of AST according to hospitals as using nonstandard and standard concentration antibiotic solutions in questionnaire.

(p<0.001)(Table III).

표준농도시약 사용 – 현재 제품화된 표준농도시약이 매우 적어 본 연구에서는 cefotiam 피부반응용 시약 300 µg을 표준농도시약으로 정해 비표준농도시약과 비교하였으며, 전체의 50%가 cefotiam 피내반응용시약을 사용한다고 응답하였다. 표준농도시약 사용 시 피내주입량의 전체범위는 0.01~0.1 ml이고(Fig. 1), 최대빈도는 0.1 ml가 86.2%로 가장 많았으며, 병원 간 표준농도

시약의 피내주입량은 유의한 차이가 있었다(p=0.005)(Table III).

병원의 표준농도시약 평균(0.09±0.03 ml)과 표준권장량인 0.02 ml과 비교한 결과 p<0.001으로 병원의 표준농도시약에 따른 피내주입량은 권장량과 달랐다(Table III).

시약농도 – 시약농도의 표준화 가능성을 알아보기 위해 비표준농도시약(penicillin G 500만IU, benzathine penicillin G 120만IU, piperacillin/tazobactam 2.25 g과 4.5 g, ceftriaxone 1 g과

Table IV – Concentration of AST according to hospitals as using nonstandard concentration antibiotic solutions in questionnaire

Penicillin G 5,000,000 IU					Benzathine Penicillin G 1,200,000 IU						
Hospital	N	Mean (1=10,000 IU/ml)	±SD	Min (1=10,000 IU/ml)	Max (1=10,000 IU/ml)	Hospital	N	Mean (1=10,000 IU/ml)	±SD	Min (1=10,000 IU/ml)	Max (1=10,000 IU/ml)
C1	36	5.84	2.5	0.05	10	C1	33	1.44	0.55	0.24	2.4
C2	16	5	0	5	5	C2	14	1.2	0	1.2	1.2
C3	7	5.31	0.81	5	7.14	C3	8	0.98	0.59	0.07	1.71
G	7	7.14	3.66	5	12.5	G	5	1.44	0.54	1.2	2.4
S	17	2.88	7.06	0.1	30	S	14	0.92	1.49	0.02	6
E	10	2.39	3.61	0.1	10	E	9	0.59	0.92	0.1	2.4
C4	13	0.15	0.21	0.05	0.83	C4	12	0.03	0.01	0.01	0.05
P	5	2.25	4.33	0.25	10	P	4	0.35	0.57	0.06	1.2
J	13	0.97	1.81	0.05	5	J	12	0.36	0.51	0.01	1.2
C5	22	4.64	4.26	1	10	C5	19	2.43	2.98	0.3	9
Total	146	3.96*†	4	0.05	30	Total	130	1.15*	1.46	0.01	9

Piperacillin/Tazobactam 4.5 g					Piperacillin/Tazobactam 2.25 g						
Hospital	N	Mean (mg/ml)	±SD	Min (mg/ml)	Max (mg/ml)	Hospital	N	Mean (mg/ml)	±SD	Min (mg/ml)	Max (mg/ml)
C1	41	32	16	3.2	45	C1	41	16.9	7.8	3.2	22.5
C2	16	38.7	13.6	11.3	45	C2	16	20.2	5.1	7.5	22.5
C3	14	26.4	23.5	0.2	64.3	C3	12	18	13.3	0.2	45
G	8	45	0	45	45	G	7	22.5	0	22.5	22.5
S	19	10.7	9.9	0.9	45	S	20	6.8	5.2	0.5	22.5
E	21	1.4	2	1	10	E	16	1.6	2.3	1	10
C4	29	0.4	0.1	0.3	1.1	C4	18	0.4	0.2	0.23	1.13
P	22	7.3	10	1	45	P	22	0	6.7	1	22.5
J	10	10.4	18.3	0.5	45	J	10	25.9	5.4	22.5	33.8
C5	23	20	9.5	2.3	45	C5	24	22	2.3	11.3	22.5
Total	203	17.9*†	18.6	0.2	64.3	Total	186	13.2*†	10.3	0.23	45

Ceftriaxone 2 g					Ceftriaxone 1 g						
Hospital	N	Mean (mg/ml)	±SD	Min (mg/ml)	Max (mg/ml)	Hospital	N	Mean (mg/ml)	±SD	Min (mg/ml)	Max (mg/ml)
C1	41	18.3	9.1	3	40	C1	42	10.8	4.9	3	20
C2	18	19	4.2	2	20	C2	20	9.6	2.0	1	10
C3	18	17.1	12.5	0.2	50	C3	19	9.2	6.6	0.1	25
G	30	20.2	5.2	10	40	G	31	13.5	5.4	10	25
S	23	4.6	3.6	0.4	20	S	30	3.4	2.1	0.2	10
E	27	1.7	2.4	1	10	E	27	1.7	2.4	1	10
C4	20	0.6	0.4	0.2	1.8	C4	30	0.4	0.5	0.3	3
P	28	4.8	6.3	1	20	P	30	3.4	4.1	0.1	10
J	15	3.2	6.9	0.1	20	J	25	1.1	2.7	0.1	10
C5	26	9	10.5	2	40	C5	26	8.2	8.7	2	20
Total	246	10.5*†	10.3	0.1	50	Total	280	6.2*†	6.4	0.1	25

* p<0.001 among all hospitals, † p<0.001 compared to recommended standard volume of each drug (penicillin-10,000 IU/ml, semisynthetic penicillin-20~25 mg/ml, cephalosporin-2~3 mg/ml).

2 g)과 표준농도시약(cefotiam 300 µg)으로 구분하여 설문지에 응답자가 평소의 방법대로 약물준비과정을 기록하도록 하고, 이를 농도(mg/ml)로 환산하여 약물에 따른 시약농도를 비교하였다.

비표준농도시약 사용 – 조사한 6가지의 비표준농도시약 모두 병원 간 사용하는 시약농도에 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 각 약물에서 사용하는 시약농도를 각 약물의 표준권장량과 비교하였을 때, benzathine penicillin G 120만IU(p=0.24)을 제외 한

다른 5가지의 약물은 표준권장량과 다르게 사용되고 있었다 (p<0.001)(Table IV, Fig. 2). 전 계열의 항생제 시약농도는 약물 용량이 증가할수록 높아지는 경향을 보였다.

표준농도시약 사용 – 표준농도시약 사용 시 시약농도 범위는 0.3~300 µg/ml이고(Fig. 2), 최대빈도는 300 µg/ml가 85.5%로 가장 많았다(Table V). 이 값은 병원 간 유의한 차이가 있다 (p<0.001). 표준농도시약의 시약농도는 제품 권장량인 300 µg/

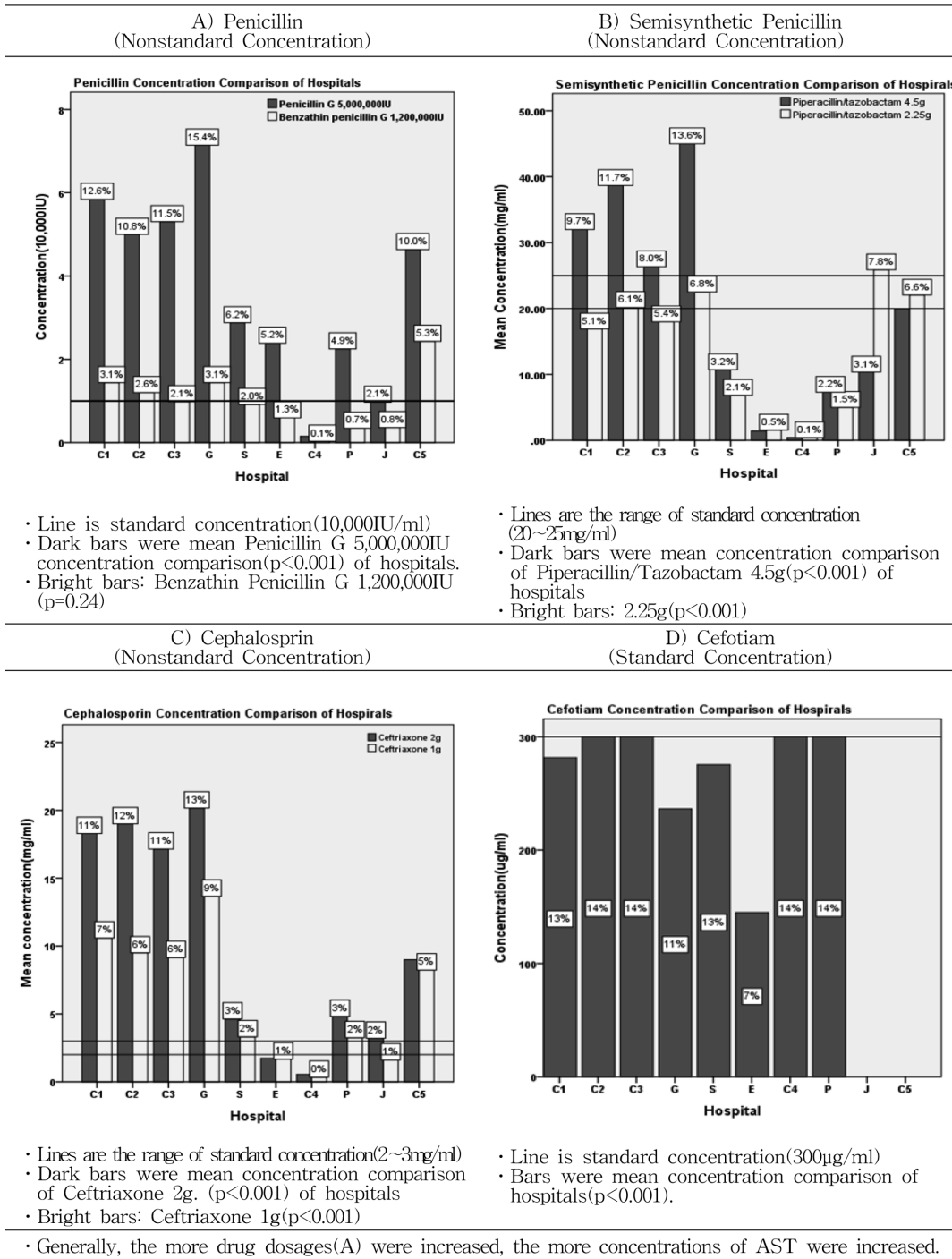


Fig. 2 – Concentration comparison of penicillin, semisynthetic penicillin, cephalosporin skin test according to hospitals as using nonstandard and standard concentration antibiotic solutions in questionnaire.

m과 유의한 차이가 있었지만(p<0.001), 다른 약물에 비해 표준 권장량과의 일치률은 87%였고, 7개 병원이 비슷한 평균을 보이며, 높은 표준화 가능성을 보여주고 있다.

항생제 피부반응시험에 따른 결과 비교 – 항생제 피부반응시험에 대한 양성판정기준은 '전신반응'(54%), '발적을 동반한 팽진'

(54.5%)이라는 응답이 가장 많았고 다음은 발적(39%), 팽진(39%) 순이었다. 발적의 양성판정 크기변화는 10 mm 이상(30.4%)이 가장 많았으며, 15 mm 이상(26.8%), 1 mm 이상(21.4%) 순이었다. 팽진의 양성판정 크기변화는 10 mm 이상이 42.3%로 가장 많았으며, 5 mm 이상(21.6%), 1 mm(14.4%) 순이었다. 발적을 동반

Table V – Concentration of AST according to hospitals as using standard concentration antibiotic solution in questionnaire

Drug	Hospital	N	Mean (µg/ml)	±SD	Min (µg/ml)	Max (µg/ml)
Cefotiam 300 µg	C1	31	282	71.2	0.3	300
	C2	10	300	0	300	300
	C3	11	300	0	300	300
	G	17	236	118.1	30	300
	S	11	275	81.4	30	300
	E	10	145	135.1	30	300
	C4	6	300	0	300	300
	P	3	300	0	300	300
	J				ND	
	C5				ND	
Total	99	265*	†	90.9	0.3	300

* p<0.001 among all hospitals, † p<0.001 compared to recommended standard volume (300 µg/ml).

Table VI – Result interpretation method in questionnaire (n=288)

Result interpretation	Skin change	N	Percentage (%)
Erythema 39%	1	24	21.4
	2	4	3.6
	3	2	1.8
	5	14	12.5
	8	1	0.9
	10	34	30.4
	12	1	0.9
	15	30	26.8
	20	2	1.8
	Total	112	100
Wheal 39%	1	16	14.4
	2	5	4.5
	3	5	4.5
	4	1	0.9
	5	24	21.6
	6	1	0.9
	9	6	5.4
	10	47	42.3
	15	5	4.5
	20	1	0.9
Total	111	100	
Wheal with erythema 54.5%	1	29	18.5
	2	9	5.8
	3	6	3.8
	5	41	26.1
	8	4	2.5
	10	52	33.1
	15	11	7.0
	20	3	1.9
	50	2	1.3
	Total	157	100
Systemic reaction 54%	Total	155	100

한 팽진의 양성판정 크기는 10 mm 이상이 33.1%로 가장 많았으며 5 mm 이상(26.1%), 1 mm(18.5%) 순이었다(Table VI).

Table VII – General characteristics in surveillance (n=130)

Item	N	%	
Sex	Male	76	58.5
	Female	54	41.5
	Total	130	100
Age	Up to 20 yrs	16	12.6
	20~29 yrs	10	7.9
	30~39 yrs	12	9.4
	40~49 yrs	15	11.8
	50~59 yrs	22	17.3
	60~69 yrs	21	16.5
	70~79 yrs	23	18.1
	80 yrs Beyond	8	6.3
Total	127	100	
Department (20)	AL	1	0.8
	CA	3	2.3
	CS	4	3.1
	DS	5	3.9
	ED	2	1.5
	ENT	12	9.2
	GI	10	7.7
	GY	4	3.1
	HO	6	4.6
	IN	2	1.5
	NE	6	4.6
	NR	1	0.8
	NS	7	5.4
	OBGY	1	0.8
	OS	20	15.3
	PED	8	6.2
	PS	1	0.8
PU	12	9.2	
SRG	16	12.3	
URO	9	6.9	
Total	130	100	

실제 사례별 항생제 피부반응시험 조사

연구대상자의 특성 – 본 연구에 조사된 130명의 환자사례 중 남자가 58.5%를 차지하였고, 연령은 70대(18.1%)가 가장 많았으며, 다음은 50대(17.3%), 60대(16.5%) 등이었다. 조사된 진료과는 총 20개과로 이 중 정형외과가 15.3%로 가장 많았고, 다음은 일반외과(12.3%), 이비인후과(9.2%), 호흡기내과(9.2%), 비뇨기과(6.9%), 소아과(6.2%) 순이었다(Table VII).

항생제 피부반응시험 관련 일반적 특성 –

항생제 알레르기 과거력에 대한 정보수집 – 실제 사례조사에서도 조사자의 대다수(96.2%)가 '항생제 피부반응시험 전 알레르기 과거력에 대한 정보 수집을 한다'라고 응답하였고, 조사기간 동안 항생제 알레르기 과거력을 가진 대상자는 5.6%(4명)이었다. 이중 2명은 페니실린과 기억하지 못하는 약물에 두드러기가 있었고, 모두 질문에 의해 자료가 수집되었다. 하지만 나머지 2명(2.8%)의 약물유해반응 전산보고 자료(페니실린과 세포막에 두드러기와 발진) 수집은 모두 누락되어 있었다(Table VIII).

Table VIII – General characteristics of AST in surveillance (n=130)

Items		Percentage (%)
Antibiotics allergy history	Data collection	96.2
	By question	-
	By medical record By reported ADR data	-
Antibiotic skin test	Reason	All individuals to be treated with antibiotics (93.8) Restart after stop (5.4) Allergy history (0.8)
	Drug	Penicillin (-) Semisynthetic Penicillin (23.1) Cephalosporin (75.9)
	Method of AST subject selection	Doctor's order (79.2) Hospital guideline (11.5) Nurse's judgement (9.2)
Method	Skin Prick Test	100(-)
	Intradermal Skin Test	100
	Method of AST in case of severe allergy history	NA**
ADR* Case	Severe	-
	Mild	0.8

* ADR adverse drug reaction.

Severe: anaphylaxis, life-threatening immediate-type reactions.

Mild: Dizziness, Numbness, Febrile sense, Headache, Anxiety, Tachycardia, Gastrointestinal problems, Swollen oral.

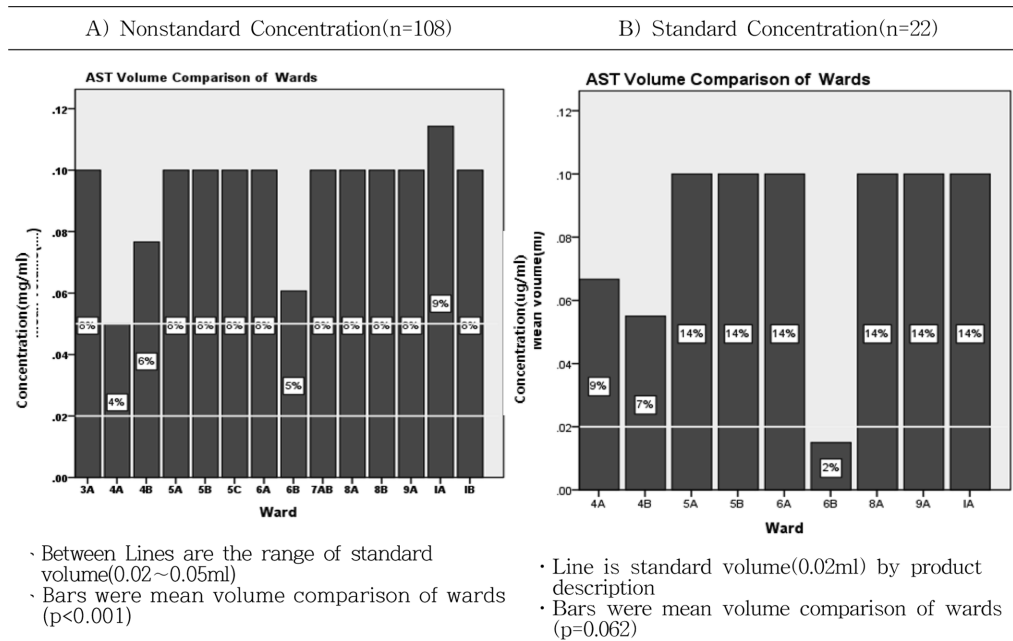
** NA Not applicable.

항생제 피부반응시험 –

① 시험대상

항생제 피부반응시험 이유는 '항생제 처음 투여가 93.8%로 가

장 많았고, '항생제 중단 후 다시 투여'(5.4%), '과민반응 기왕력이 있는 환자에게 검사를 시행한다'(0.8%) 순으로 응답하였다. 항생제 피부반응검사 대상자 선정방법은 '의사의 지시에 따른다'가



· Regardless of using nonstandard(A) and standard concentrations antibiotic solutions(B) of AST, the volume according to wards were higher 2~5fold than guideline.
· Cefotiam 300µg is manufactured as standard concentrations antibiotic solution(B)

Fig. 3 – Volume comparison of AST according to wards as using nonstandard and standard concentration antibiotic solutions in surveillance.

79.2%로 가장 많았으며, 다음은 '원내지침에 따라'(11.5%), '간호사의 판단 하에'(9.2%) 순이었다(Table VIII).

② 대상약품

본 조사가 이루어진 C1대학병원에서는 페니실린, 반합성페니실린, 세팔로스포린을 항생제 피부반응시험 대상약품으로 지정하여 항생제 피부반응시험을 시행하고 있었으며, 이 중 세팔로스포린(76.9%)이 가장 많았고, 다음은 반합성페니실린(23.1%)이었다. 조사기간 중 페니실린의 사용은 한 건도 없었다(Table VIII).

③ 시험방법

전체 조사자 100%가 피내시험만을 시행하였다.

항생제 피부반응시험 결과 -

① 음성대조액 검사와 최종판정자

항생제 피부반응시험 후 양성여의 의심될 시 100%로 생리식염수를 이용한 음성대조액검사를 시행하였고, 결과의 최종판정은 검사자 단독으로 판정이 62.5%로 가장 많았으며, 다음은 '동료 간호사와 상의'(25%), '의사'(12.5%) 순이었다. 양성대조액 사용은 항생제 피부반응시험 시 사용하지 않아서 조사문항에서 삭제하였다.

② 항생제 피부반응시험 후 약물유해반응

약물유해반응이 1건(0.8%) 있었으며, 임상증상은 가벼운 오심이었다(Table VIII).

피내주입량 -

비표준농도시약 사용 - 비표준농도시약 사용 시 피내주입량의 범위는 0.01~0.2 ml이고(Fig. 3), 최대빈도는 0.1 ml가 88.9%로 가장 많았으며(Table IX), 병동내 피내주입량은 유의한 차이가

있었다($p < 0.001$)(Table IX).

병동의 비표준농도시약 사용에 따른 피내주입량을 표준권장량인 0.03 ml(0.02~0.05 ml의 중간값)과 같은 지 알아본 결과, 평균과 표준편차는 0.09 ml \pm 0.03 ml이며, 병동의 비표준농도 시약 사용에 따른 피내주입량은 권장량과 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$)(Table IX).

표준농도시약 사용 - 현재 제품화된 표준농도시약이 매우 적어 본 연구에서는 cefotiam 피부반응용 시약 300 μ g을 표준농도시약으로 정해 비표준농도시약과 비교하였으며, 전체의 50%가 cefotiam 피내반응용시약을 사용한다고 응답하였다.

표준농도시약 사용에 따른 피내주입량의 전체범위는 0.01~0.1 ml이고(Fig. 3), 최대빈도는 0.1 ml가 77.3%로 가장 많았으며(Table IX), 이의 병동간 차이는 없었다($p = 0.62$). 하지만 이는 표준권장량(0.02 ml) 보다는 유의하게 많은 양이었다($p < 0.001$).

시약농도 -

비표준농도시약 사용 시 - 항생제 피부반응시험 대상약품은 세팔로스포린(76.9%)이 가장 많았고, 다음은 반합성페니실린(23.1%)이었으며, 페니실린의 사용은 한 건도 없었다. 이 중 비표준농도 시약의 사용은 반합성페니실린(23%), 세팔로스포린(60%)이 차지하고 있었고, 표준농도시약(cefotiam 피부반응용 시약)은 16.9%이었다.

① 반합성페니실린계열

반합성페니실린계열 약물은 amoxicillin/clavulanate 1.2 g이 40%로 가장 많았으며 piperacillin/tazobactam 4.5 g(30%), amoxicillin/clavulanate 0.6 g(13%), ampicillin 0.5 g(6.7%),

Table IX - Volume as AST according to words as using nonstandard* and standard concentration antibiotic solutions** in surveillance

Nonstandard concentration (N=108)						Standard concentration (N=22)					
Ward	N	Mean (ml)	\pm SD	Min (ml)	Max (ml)	Ward	N	Mean (ml)	\pm SD	Min (ml)	Max (ml)
3A	9	0.1	0	0.1	0.1	3A			ND		
4A	2	0.08	0.04	0.05	0.1	4A	3	0.1	0	0.1	0.1
4B	4	0.08	0.04	0.03	0.1	4B	2	0.1	0	0.1	0.1
5A	9	0.1	0	0.1	0.1	5A	2	0.1	0	0.1	0.1
5B	4	0.08	0.04	0.03	0.1	5B	2	0.1	0	0.1	0.1
5C	10	0.1	0	0.1	0.1	5C			ND		
6A	10	0.1	0	0.1	0.1	6A	2	0.1	0	0.1	0.1
6B	18	0.07	0.04	0.01	0.1	6B	2	0.02	0.01	0	0.02
7AB	10	0.1	0	0.1	0.1	7AB			ND		
8A	6	0.1	0	0.1	0.1	8A	4	0.1	0	0.1	0.1
8B	10	0.1	0	0.1	0.1	8B			ND		
9A	2	0.1	0	0.1	0.1	9A	4	0.1	0	0.1	0.1
1A	8	0.1	0.04	0.1	0.2	1A	1	0.1	0	0.1	0.1
1B	6	0.1	0	0.1	0.1	1B			ND		
Total	108	0.09 [†]	0.03	0.01	0.2	Total	22	0.1 [‡]	0.03	0.1	0.1

* Ampicillin 0.5 g, ampicillin/sulbactam 0.75 g, amoxicillin/clavulanate 0.6 g/1.2 g, piperacillin/tazobactam 2.25 g/4.5 g, cefazolin 1 g, cefotaxime 0.5 g/2 g, cefotetan 1 g/2 g, cefotaxime 1 g, cefuroxime 1.5 g, cefotaxime 1 g/2 g, ceftriaxone 1 g/2 g, ceftazidime 2 g.

** Cefotiam skin test 30 μ g.

[†] $p < 0.001$ among hospital wards and $p < 0.001$ compared to recommended standard volume (0.03 ml).

[‡] $p = 0.62$ among hospital wards and $p < 0.001$ compared to recommended standard volume (0.02 ml).

Table X – Positive result of AST in surveillance (N=130)

Nonstandard concentration (n=6)				Standard concentration (n=2)			
Drug	AST concentration (mg/ml)	Result (mm)	Drug change	Drug	AST concentration (mg/ml)	Result (mm)	Drug change
Semisynthetic Pencillin (0.8%)	Amoxicillin/clavulanate 0.6 g	10	E>30*	Cefazolin	ND		
Cephalosporin (3.9%)	Cefotaxime 2 g	40	E>5	CFLOX			
	Cefotaxime 2 g	20	E>10	CFLOX			
	Cefotetan 1 g	14	E>10	Cefditoren	Cefotiam (1.5%)	300 µg/ml	E<3 E<10
	Cefuroxime 1.5 g	10	E>20 W>15	Cefotiam			
Cefolatam 1 g	2	& Nausea	CFLOX				
Total		4.7%		6.2%		1.5%	

* E erythema, W wheal.

ampicillin/sulbactam 0.75 g(3.3%), piperacillin/tazobactam 2.25 g (3.3%) 순이었다.

반합성페니실린 시약농도의 범위는 약물마다 매우 다양하게 나타났으며, 시약농도 평균은 약물용량이 증가할수록 시약농도가 증가하는 경향을 보였다. 이를 표준권장량인 22.5 mg/ml(20~25 mg/ml의 중간값)과 비교한 결과 p<0.001로 반합성페니실린의 시약농도는 권장량이 아니었다.

반합성페니실린계열 중 piperacillin/tazobactam 4.5 g, amoxicillin/clavulanate 1.2 g의 병동 간 시약농도는 동일하였고(p=0.38), 그 외 약물의 병동 간 차이는 비교자료가 적어서 병동별 차이를 분석할 수 없었다.

② 세팔로스포린계열

세팔로스포린계열에서도 시약농도 범위에 상당한 다양성이 있었고, 약물용량이 높아질수록 시약농도가 증가하였다. 시약농도의 평균은 표준권장량인 2.5 mg/ml(2~3 mg/ml의 중간값)과는 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 세팔로스포린계열 약물을 용량으로 분류하였을 때 2 g 약물들의 시약농도는 병동 간에 비슷한 것을 볼 수 있었고(p=0.075), 1 g 약물들의 시약농도는 병동 간 유의한 차이가 있었다(p=0.025).

표준농도시약 사용 시 – 표준농도시약 사용 시 시약농도의 전체범위는 3~300 µg/ml, 평균 236±120 µg/ml이며, 최대빈도는 300 µg/ml가 77.3%로 가장 많았다. 평균 시약농도의 병동 간 차이는 p=0.57로 유의한 차이가 없었지만, 이는 표준권장량인 300 µg/ml과는 유의한 차이가 있었다(p=0.02).

병동마다 표준농도시약 사용 시 설문조사와 비슷하게 제품설명서 권장량과 77%가 일치하였고, 병동 간 비슷한 시약농도를 사용하고 있음을 보여주며, 이는 표준농도 시약 사용 시 시약농도의 표준화 가능성이 높음을 반영한다. 다만 표준권장량과의 차이는 이에 대한 교육의 필요성을 보여준다.

항생제 피부반응시험에 따른 임상 결과 비교 –

최종판정 – 전체 130건 중 8건(6.2%)이 양성으로 판정되었으며 이중 비표준농도시약이 6건(4.7%); 반합성페니실린 1건, 세팔로스포린 5건, 표준농도시약(cefotiam)이 2건(1.5%)이었다(Table X).

양성판정에 따른 시약농도 –

① 비표준농도시약

반합성페니실린계열의 amoxicillin/clavulanate 0.6 g의 시약농도는 10 mg/ml로 표준권장량(20~25 mg/ml)보다 낮았고, 세팔로스포린 계열의 cefotaxime 2 g의 시약농도는 20 mg/ml와 40 mg/ml, cefotetan 1 g은 14 mg/ml, cefuroxime 1.5 g은 10 mg/ml, cefolatam 1 g은 2 mg/ml로 83%가 표준권장량(2~3 mg/ml)보다 7~20배 높은 용량이었으며, 오직 1건(17%)만이 표준권장량과 일치하였다.

② 표준농도시약

Cefotiam 피부반응용 시약-2건(1.5%)으로 약물농도는 제품설명서 권장농도(300 µg/ml)와 100% 일치하였다.

양성판정에 따른 임상증상 –

① 비표준농도시약

비표준농도시약에서 양성반응자의 발적은 5~30 mm 이상 증가하였으며, 1건(cefolatam)에서는 오심을 동반한 팽진이 15 mm 증가하였다.

② 표준농도시약

Cefotiam의 300 µg/ml의 시약농도에 3 mm와 10 mm의 발적이 증가하였다.

약물대체 – 양성으로 판정된 8건 중 반합성페니실린계열의 amoxicillin/clavulanate는 1세대 세팔로스포린으로 대체되었고, 2세대 세팔로스포린은 대부분 3세대 세팔로스포린 또는 ciprofloxacin으로, 3세대 세팔로스포린은 ciprofloxacin으로 대체되었다. 단, 2세대 세팔로스포린인 cefuroxime은 같은 2세대 세

팔로스포르린인 cefotiam으로 대체되었다(Table X).

고 찰

본 연구는 한국형 항생제 피부반응시험 표준화를 위한 기초평가 연구로 2013년 2월 1일부터 5월 20일까지 9개 대학병원과 1개 의료원 간호사를 대상으로 현재 시행하고 있는 항생제 피부반응시험에 대한 현황을 알아보았고, 표준지침과의 차이를 비교해 보았다.

설문에 참여한 288명의 응답자는 직업적 특성상 여성이 가장 많았고, 연령은 20대와 임상경력 5년 이하가 가장 많았으며, 외과병동(57.5%) 근무자가 내과병동 근무자보다 많았다. 실제 사례조사에서 항생제사용은 남성이 여성보다 많았고, 연령은 50~70대가 가장 많았으며, 외과계가 내과계보다 더 많은 항생제를 사용하였다.

항생제 피부반응시험 관련 일반적 특성

응답자의 대다수가 항생제 피부반응시험에 대한 교육 경험이 있었으며, 근무병원에 항생제 피부반응시험에 대한 지침이 있어 업무에 도움을 받고 있었지만 일부는 지침에 대한 교육과 관심 부족과 바쁜 업무, 내용부족 등으로 실제적인 도움을 받고 있지 못했다.

아직까지 항생제 피부반응시험에 대한 국제적인 표준이 없어, 나라와 병원마다 검사방법이 다르고, 지침 또한 의학문헌과 다르게 사용하고 있다고 여러 연구에서 보고하고 있다. 하지만 최근 국내를 포함한 미국이나 영국에서 이에 대한 지침을 발표하고 있고, 병원마다 이를 기반으로 한 지침의 개발이 필요하다. 약사는 항생제 피부반응시험에 대한 병원 내 지침 개발에 있어서 큰 역할을 할 수 있다. 국내 지침 및 관련 문헌을 바탕으로 간호사와 함께, 더해서 원내 항생제 관리 시스템(antimicrobial stewardship)이 구축되어 있다면 그들의 자문을 얻어, 지침을 작성할 수 있다. 지침에는 시험대상자, 시험방법, 피내주입량, 시약 농도, 결과해석, 심한 항생제 과민반응환자를 위한 시험방법, 응급상황 대처 등에 대한 내용이 명확하게 포함되어야 하며, 의료인들은 이러한 지침을 준수하여 환자에게 안전한 검사를 제공해야 하고, 업무를 표준화시켜 의료사고 등을 예방해야 한다. 또한 지침에 잘 준수할 수 있도록 지속적인 교육과 모니터링이 필요하다.^{6-8,11-14)}

항생제 알레르기 과거력에 대한 정보수집

알레르기 과거력에 대한 정보는 주로 질문에 의해 수집되었으며, 의무기록이나 전산자료(약물유해반응 등)를 이용한 자료 수집은 저조하고 누락되는 경향을 보였다.

심한 항생제 알레르기 과거력을 가진 환자는 시험시약의 농도

가 낮더라도 피부반응시험에 과거와 같은 임상증상이 다시 발현할 수 있어,⁶⁾ 항생제 투여나 피부반응시험 전 약물알레르기에 대한 정확한 정보는 즉시형 알레르기 과민반응을 미리 예방하기 위해 매우 중요한 자료가 된다.

애매한 알레르기 과거력을 가진 환자도 아나필락시스와 같은 전신반응이 발생할 수 있으므로 이러한 환자의 약물투여나 검사시에 세심한 주의를 기울여야 한다. 페니실린 피부반응검사 양성인 환자의 1/3이 애매한 과거력(발진, 위장관 증상, 미지의 반응 등)을 보였고,^{15,16)} 불확실한 페니실린 알레르기 과거력을 가진 환자는 페니실린 알레르기 과거력이 없는 환자보다 18배나 높은 피부반응시험 양성을 보이며, 확실한 페니실린 알레르기 과거력(아나필락시스, 두드러기, 혈관부종, 소양성의 발진)이 있는 환자는 281배 높은 피부반응시험 양성을 보였다.¹⁷⁾

약사는 알레르기 과거력 정보 수집 및 진정한 알레르기인지의 판단여부에 큰 역할을 할 수 있다. 한 연구에서 약사가 penicillin 알레르기 병력을 호소하는 환자를 구분하여 penicillin 알레르기에 대해 교육하고 알레르기 전문의를 통해 항생제 피부반응시험을 권하였을 때의 항생제 사용 패턴을 보면 약사의 권유를 통해 항생제 피부반응시험을 받은 환자들의 34%, 항생제 피부반응시험을 받지 않은 환자들의 74%가 비베타락탐 항생제를 처방받았다.¹⁸⁾ 알레르기병력이 제대로 확인되지 않은 환자들은 필요치 않은 비베타락탐 항생제의 사용이 증가되고 불필요한 항생제의 사용은 내성의 중요한 원인이 될 수 있다. 따라서 병원 내 항생제 피부반응시험 지침 개발에 있어서 검사를 시행하기 전 환자의 과거력을 철저히 확인하는 방법과 이를 통해 검사 대상을 결정하는 알고리즘이 포함되어져야 한다.

항생제 피부반응시험 시행

검사대상 - 대부분 항생제 피부반응시험은 알레르기 과거력과 무관하게 항생제 초기 투여 환자에게 시행되고 있었으며, 대상자 선정은 의사의 지시보다는 간호사의 결정에 따라 시행되는 경향을 보였다.

2012년 대한천식알레르기학회의 항생제 피부반응시험 지침에 따르면 항생제 피부반응시험의 검사대상은 "IgE 매개반응에 의한 약물알레르기 과거력(두드러기, 혈관부종, 아나필락시스, 기관지경련 등)이 있는 환자 중 항생제 사용이 예상되는 환자"이다.^{1,4,6)}

항생제를 직접 투약하는 의료인들은 항생제 투여 시 아나필락시스의 발생 가능성을 항상 염두해 두며, 약물투약에 대한 심적 부담감을 가지고 있다. 비록 항생제 투여와 관련된 전신반응 발생률은 매우 드물지만, 여러 연구에서 아나필락시스와 사망사례가 보고하고 있으며, 이와 관련된 의료분쟁 발생 시 피부반응시험 유무는 매우 중요한 법적 판단 근거자료가 되므로, 예측 불가능한 약물알레르기를 예방하기 위해 대부분의 환자를 대상으로 항생제 피부반응시험항생제 피부반응시험을 하는 경향이

있다.^{8,19,20)} 하지만 불필요한 검사는 환자에게 고통을 주고 약물 부작용과 약물남용을 초래하며 환자가 항생제를 투여 받는 시간을 지연시킬 수 있고 불필요한 업무이기도 하다. 실제로 penicillin에 알레르기 병력을 호소한 환자 중 약 10%만이 진정한 Ig-E 알레르기 반응이 있다.²¹⁾ 따라서 항생제 피부반응시험 전 적절한 대상 환자를 구분하는 방법에 대해 약사가 간호사를 대상으로 교육을 실행하고 원내 지침에도 대상 환자에 대한 정확한 구분에 대해 명시하면 불필요하게 항생제 피부반응시험을 실시하는 경우가 줄어들고 꼭 필요한 환자들만을 대상으로 검사를 시행할 수 있을 것이다.

대상약물 - 항생제 피부반응시험 대상약물은 penicillin에서부터 vancomycin까지 매우 다양했고, 이 중 세팔로스포린이 97.2%로 가장 많았으며, 실제조사에서는 penicillin의 사용은 한 건도 없었다.

미국이나 유럽에서는 일반적으로 베타락탐 항생제를 제외한 다른 약물의 피부반응시험은 권장되지 않는다.¹⁴⁾ 나라마다 항생제 사용이 다른데, 국내에서는 세팔로스포린과 반합성페니실린의 사용 증가로 약물의 알레르기가 증가하고 있으며, 또한 퀴놀론의 사용 증가로 인한 약물유해반응도 점차 증가하고 있어,^{22,23)} 이에 대한 피부반응시험의 필요성이 검토되어야 할 것이다.

검사방법 - 항생제 피부반응시험 방법은 피부단자시험과 피내시험이 있으며, 피부단자시험이 음성일 시 다음단계로 피내시험을 시행하도록 권고하고 있으나,^{14,6)} 실제 임상에서는 피내시험과 음성대조액을 사용한 검사만을 시행하고 있었다.

항생제 피부반응시험은 오래 전부터 시행되어 온 간호수술로 본 연구에서 뿐 만 아니라 대부분의 병원에서 동일한 방법으로 실행되고 있을 것으로 사료되며, 표준지침의 권고사항과 큰 차이가 있지만 이를 준수하기 위해서는 여러 가지 어려운 점이 따르며, 오히려 이를 수용하여 직종별로 세분화되고 보다 안전하고 유용한 가이드라인의 개발이 필요할 것으로 사료된다.²⁴⁾

심각한 알레르기 과거력이 있는 환자를 위한 항생제 피부반응 시험 방법 - 상당수의 응답자가 항생제 피부반응검사 시약의 농도가 낮아 환자에게 해로운 영향을 주지 않을 것이라고 생각하고 있었으며, 대부분은 알레르기 과거력의 심각성과 관계없이 기존의 방법과 동일하게 검사를 시행하고 있었다.

심각한 약물알레르기 과거력이 있거나 경미한 증상이지만 위험한 상태에 놓였던 환자는 피부반응시험으로도 같은 임상적 증상이 발생할 수 있어 비자극성 농도를 1/1,000, 1/100, 1/10, 1/1 배 농도로 희석하여 피부단자시험과 피내시험을 단계적으로 시행해야 한다.^{6,7,25)}

항생제 피부반응시험 결과

최종판정자 - 항생제 피부반응 시험의 결과가 양성이거나 양성이 의심될 시 이에 대한 최종판정은 주로 동료와 상의 후 결정

하거나 검사자 단독으로 판정하는 경향을 보였다.

항생제 피부반응시험의 결과해석의 오류는 원치 않는 약물고체를 유도하며 이는 최적의 치료를 방해할 수 있고 의료비용의 증가를 초래하므로 결과의 최종판정자는 피부반응시험의 기술과 결과해석이 용이한 숙련된 자가 시행하여야 한다.^{1,4,6,9,10)}

항생제 피부반응시험 후 약물유해반응 - 항생제 피부반응시험은 비교적 안전하며 부작용 발생률도 매우 낮아, 표준지침을 제대로 준수할 시 전신반응 발생률은 1% 미만인 것으로 알려져 있으며, 가려움증, 두드러기, 두통, 아나필락시스, 어지럼증, 구토, 불안, 기침 등의 증상이 발생할 수 있다.^{26,27)}

본 연구 참여자의 11.8%가 근무병원에서 항생제 피부반응시험 후 심각한 약물유해반응 사례가 있었다고 응답했으며, 관련 약물은 세팔로스포린과 반합성페니실린이었다. 또한 기타 약물유해반응(어지러움, 마비감, 열감, 두통, 변의, 불안, 빈맥, 구내, 이물감 등)의 경험사례는 8.3%가 있었고, 관련 약물은 세팔로스포린과 반합성페니실린이었다. 실제조사에서는 가벼운 오심 증상이 1건 있었다.

비록 간편하고 안전한 검사이지만 드물게 심한 과민반응이 발생할 수 있어 시험방법이나 시약농도에 대한 표준지침을 준수하는 것은 매우 중요한 일이다.⁸⁾

피내주입량

피내주입량의 표준화 가능성을 알아보기 위해 제품화되어 사용하고 있는 표준농도시약과 검사자가 투여약물을 직접 희석하여 준비하고 있는 것을 비표준농도시약으로 구분하여 병원(설문조사), 병동(실제 사례별 항생제 피부반응시험)간 차이를 조사하고, 이를 대한천식알레르기학회(2012)의 항생제 피부반응시험 지침과 비교하였다.

피내주입량은 표준농도시약 사용 유무와 상관없이, 병원이나 병동마다 표준지침과 다르게 사용하고 있었으며, 최대주입량은 0.1 ml/도 표준권장량(0.02~0.05 ml)보다 2~5배 많은 양이었다.

표준권장량보다 많은 피내주입량은 환자에게 고통을 주고 피부자극으로 결과의 가양성과 아나필락시스와 같은 약물유해반응을 유발할 수 있으므로 표준지침의 준수하여야 한다.

시약농도

병원, 병동간의 차이와 약물계열별, 용량별, 제품화된 표준농도시약 사용 유무를 가지고 시약농도를 평가해 보았다.

비표준농도시약 사용에 따른 시약농도는 약물의 용량에 따라 배로 증가하는 경향을 보였다. 또한 병원이나 병동마다 시약농도가 권장량과 다르게 사용하고 있었고, 약물의 계열별, 용량별 시험시약의 농도를 고려하지 않고, 전체적으로 같은 방법으로 희석하는 경향이 있어 페니실린, 반합성페니실린, 세팔로스포린계열 모두 표준권장량과 일치하는 병원이나 병동이 없었다. 또한

시약농도의 범위는 개인차가 매우 심했고, 페니실린은 최대 30배, 반합성페니실린은 최대 3배, 세팔로스포린은 최대 17~25배 권장량보다 많은 농도를 사용하고 있었다.

반면에 제품화된 표준농도시약(cefotiam 피부반응용 시약)을 사용했을 시 표준농도와 일치률이 전체병원 87%, 전체병동 77%로 가장 높았으며, 이는 시험농도의 표준화를 위해 제품화된 시약 사용의 필요성을 반영하고 있다. 하지만 병원과 병동마다 시약농도가 다르고 표준권장량과 차이가 보이는 것은, 이에 대한 교육과 모니터링의 필요성을 보여준다.

비표준농도시약 사용 시 간호사가 투여할 약물을 직접 희석해서 준비하므로 개인차가 매우 심하며, 약물농도가 비자극농도보다 지나치게 높거나 낮을 수가 있다. 지나치게 낮은 농도의 시약은 결과의 가음성을 초래하고, 아나필락시스를 예방하기 어려우며, 지나치게 높은 시약농도는 결과의 가양성과 피부자극, 아나필락시스를 유발할 수 있으므로 시험시약의 표준화는 반드시 필요하다. 따라서 병원 내 지침을 작성할 때 비표준농도시약을 희석하는 방법을 정확하고 이해하기 쉽게 명시해 두어야 하며, 만약 간호사가 희석 방법에 대한 의문점이 있을 때는 약제부에 문의하도록 하여 희석농도에 차질이 생기지 않도록 안내하여야 한다.

시약농도의 표준화를 위해 제품화된 표준농도의 시약의 사용은 이러한 문제점을 어느 정도 해결해 줄 것이라고 사료된다. 실제 제조사가 진행된 충청도의 C1 대학병원에서는 제품화된 표준농도시약은 cefotiam 1종류이며, 피부반응시험에 방법(피내주입량, 약물농도, 결과판독)을 제품설명서나 약물정보 관련 웹사이트에서 쉽게 찾아 볼 수 있어, 다른 약물에 비해 가장 표준화의 가능성을 보이는 모범적인 제품이다.

항생제 피부반응시험에 따른 결과 비교

항생제 피부반응시험 결과에 대한 국내지침은 검사 시행 15~20분 후에 결과를 해석하여 3 mm 이상 크기의 팽진 또는 양성 대조액과 동일한 크기 이상의 팽진이 발적과 동반되는 경우에 양성으로 판정하며,^{1,4,6)} cefotiam은 발적 20 mm 이상, 팽진 9 mm 이상이다.²⁸⁾ 같은 세팔로스포린계열이라도 cefotiam은 결과해석이 다른 세팔로스포린과 달라 혼동이 있을 수 있으므로 이에 대한 교육이 필요하다.

본 연구에서는 대부분이 발적을 양성판정 기준으로 선택하고 있었고, 실제 사례조사에서는 비표준농도 사용 시 88%가 발적으로 인해 다른 약물로 교체가 되었으며, 이중 57%는 시험시약의 농도가 표준농도보다 7~20배 높은 용량이었다. 이는 검사시약의 고농도로 인한 피부자극으로 추정되며, 이로 인해 대부분의 약물이 다른 약물로 교체되었다. 또한 표준농도시약을 사용한 경우에도 2건이 발적으로 약물이 교체되었으며 약물농도는 표준과 같았지만 결과 판정은 모두 제품설명서 보다 과평가되어 다른 약물로 교체되었다. 전체 8건 중 7건의 결과는 표준지침과

다르게 판정되었다. 부적절한 결과의 판정은 초기 의도와는 다른 항생제로의 변경을 초래하여 최적의 치료를 방해하고, 일차 약제를 투여하지 못하거나 고가의 약제를 투여하게 되는 문제점이 생길 수 있으며, 또한 다제내성균의 증가와 약물 독성을 증가시킬 수 있으므로,⁴¹⁴⁾ 이에 대한 해석이 용이한 숙련자에 의한 결과판독이 필요하며 또한 적절한 알고리즘을 개발하여 지침에 따른 정확한 결과해석을 수행해야 할 것으로 사료된다. 2009년 10월부터 2012년 11월 27일까지 C1 대학병원에서 보고된 약물 유해반응 7,111건 중 376건(5.3%)이 항생제 피부반응시험에 대한 양성판정으로, 본 연구결과를 고려하면, 상당 부분 결과판정의 오류가 있을 것으로 사료된다.

결 론

본 연구는 한국형 항생제 피부반응시험 표준화를 위한 기초평가 연구로 약사 및 간호사 등 의료진의 임상영역에서 많이 사용되는 항생제의 Allergy 및 의약품부작용 발생의 위험성 예방을 위한 기초피부반응의 표준지침에 대한 연구로서, 다음의 5가지 부분을 제안하고자 하며, 국민보건복지 증진에 기여되고자 한다.

1. 표준지침과 가장 큰 차이를 보인 부분은 시험대상(항생제 알레르기 과거력과 무관), 시험방법(피내시험만 시행), 양성대조액 검사를 시행하지 않은 부분이었다. 항생제피부반응시험에 대한 업무분담이 명확하지 않은 국내 실정에서 알레르기 과거력을 가진 대상자를 정확하게 구별하는 것은 매우 어려운 일이다. 실제 임상에서는 의사들에 의해 관례적으로 검사가 지시되고 있으며, 때로는 필요한 검사지시 조차 누락되는 경우가 자주 발생한다. 꼭 필요한 환자에게는 검사가 누락되었을 때는 예측 불가능한 아나필락시스가 발현될 수 있고, 필요하지 않은 환자에게 검사를 하였을때는 검사를 통해 원치 않은 약물 부작용이 나타날 수 있다. 이러한 항생제 관련 약물부작용을 최소화하기 위해 약사는 원내의 항생제 피부반응시험 관련 약물유해반응 기록을 평가하고 국내의 논문을 토대로 병원 내 항생제 피부반응시험에 대한 지침을 개발해야 할 것이다.

2. 항생제 피부반응시험의 국내표준화와 안전한 검사를 환자에게 제공하기 위해 국내지침(피내주입량과 시약농도, 검사방법 등)을 준수해야 한다.

3. 항생제 피부반응시험 시약의 표준화를 위해서는 표준농도 시약을 사용해야 한다. 아직까지 국내에는 제품화된 피부반응용 시약의 제공이 거의 없는 실정으로, 안전한 의료 환경 조성을 위해 제약회사에서는 항생제 피부반응용 시약의 의무적 제공 뿐만 아니라 제품설명서와 약물정보 웹사이트를 통해 항생제 피부반응시험에 대한 정보를 쉽게 조회하거나 검색할 수 있도록 제공해야 할 것으로 사료된다.

4. 결과판정에 대한 오류를 줄이고 표준화를 위해 병원 실정에

따른 표준알고리즘의 개발이 필요하다.

5. 대부분의 간호문헌에서는 피부반응시험에 대한 정보가 부족하며 지침과도 차이가 있어 이에 대한 보완이 필요하다.

항생제 피부반응시험은 약물알레르기를 진단하기 위한 간편한 검사방법이나 검사방법에 대한 국제적 표준이 없어 나라마다 다르게 시행되고 있다. 본 연구에서도 다른 나라와 비슷하게 병원이나 병동마다 검사방법이 달랐고, 심지어 같은 병동에 근무하는 간호사들조차도 검사방법이 다르게 시행되고 있었으며, 표준 지침과도 큰 차이가 있었다. 최근 대한천식알레르기 학회에서 발간한 항생제 피부반응시험 지침은 내용이 알레르기 전문의 위주로 구성되어 있으며, 지침에 대한 보급률이 매우 저조해 실제적으로 간호사에게 도움이 되지 못하는 실정이다. 비록 항생제 피부반응시험은 안전한 검사지만 심한 과민반응은 환자의 생명을 위태롭게 할 수 있으므로, 표준지침을 준수하는 것은 매우 중요하다.

결론적으로 본 논문은 현재 국내에서 시행되고 있는 항생제 피부반응 시험에 관한 전반적인 현황을 알아보고 그 결과를 최근의 대한천식 알레르기학회의 항생제 피부반응시험 지침과 비교 분석한 후 그 차이점을 인식하여 좀 더 표준화된 항생제 피부반응시험의 방법을 강구하고자 함을 기술하며 또한 안전하고 신뢰할 수 있는 항생제 피부반응 시험지침의 개발과 관련한 약사의 역할을 생각하고자 하였으며, 설문조사와 사례조사의 진행으로 이루어진 이 연구는 항생제 피부반응시험 관련 일반적 특성, 항생제 알레르기 과거력에 대한 정보수집, 검사대상, 대상약품, 검사방법, 항생제 피부반응시험, 시행 방법, 항생제 피부반응시험 후 나타난 약물유해반응, 항생제 피부반응시험 결과, 피내주입량, 시약농도 그리고 항생제 피부반응시험에 따른 결과 등을 통해 나타난 데이터를 비교 분석한 후 항생제 피부반응시험 관련 약물유해반응 기록을 평가하고 발표된 국내외 논문을 토대로 병원 내 항생제 피부반응시험에 대한 지침을 개발하고, 항생제 피부반응시험의 국내표준화와 안전한 검사를 환자에게 제공하기 위해 국내지침을 준수할 수 있도록 교육을 하고, 표준농도시약을 제시하여 항생제 피부반응 시험의 표준화를 꾀하고, 병원 실정에 따른 표준알고리즘의 개발을 통하여 결과 판정에 대한 오류를 줄일 것 등을 제시하여 앞으로도 여러 분야에서 필요한 연구가 진행되기를 기대하고 있음을 보여주고자 하였다. 즉, 항생제 피부반응시험에 대한 국내 현황과 학과 문제점을 제시하고, 항생제 피부반응시험 표준화를 위한 방법의 제언과 이에 대한 약사의 역할에 대한 고찰을 통해 안전한 의료 환경의 조성에 기여하며, 이와 관련된 많은 연구의 중요한 기초자료가 될 것이라고 사료된다.

감사의 말씀

"This study was supported by the Research Fund, 2014 of

The Catholic University of Korea."

References

- 1) 대한천식알레르기학회: 천식과 알레르기 질환, 여문각, 서울 (2012).
- 2) Antunez, C., Blanca-Lopez, N., Torres, M. J., Mayorga, C., Perez-Inestrosa, E., Montaez, M. I. and Blanca, M. : Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 404 (2006).
- 3) Brockow, K., Romano, A., Blanca, M., Ring, J., Pichler, W. and Demoly, P. : General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* **57**, 45 (2002).
- 4) Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology & Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology : Drug allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **105**, 259 (2010).
- 5) Pichichero, M. E. : A review of evidence supporting the american academy of pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* **115**, 1048 (2005).
- 6) Torres, M. J., Blanca, M., Fernandez, J., Romano, A., Weck, A., Aberer W., Brockow, K., Pichler, W. J. and Demoly, P. : ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity : Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* **58**, 961 (2003).
- 7) Co Minh, H. B., Bousquet, P. J., Fontaine, C., Kvedariene, V. and Demoly, P. : Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: A risk factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 466 (2006).
- 8) Riezzo, I., Bello, S., Neri, M., Turillazzi, E. and Fineschi, V. : Ceftriaxone intradermal test related fatal anaphylactic shock: A medicolegal nightmare. *Allergy* **65**, 130 (2009).
- 9) Pipet, A., Veyrac, G., Wessel, F., Jolliet, P., Magnan, A., Demoly, P. and Bousquet, P. : A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: Data from a large database, and focus on the cross reactivities. *Clin. Exp. Allergy* **41**, 1602 (2011).
- 10) WeberMani, U. and Pichler, W. : Anaphylactic shock after intradermal testing with betalactam antibiotics. *Allergy* **63**, 785 (2008).
- 11) Lee, S. H., Park, H. W., Kim, S. H., Chang, Y. S., Kim, S. S., Cho, S. H. and Kim, Y. Y. : The current practice of skin testing for antibiotics in korean hospitals. *Korean J. Intern. Med.* **25**, 207 (2010).
- 12) AbdulAzeez, S., Al Tajir, G. K. and Sulieman, H. : Assessment of the current practice of antibiotic skin testing in a tertiary hospital in united arab emirates. *J. Infect Dev. Ctries.* **5**, 799 (2011).

- (2011).
- 13) 김백남, 조유숙 : IgE매개 세팔로스포린 과민반응. *Infect Chemother.* **42**, 137 (2010).
 - 14) 윤영순, 김경선, 정선영, 박근민, 손성욱 : 항생제 피부반응시험 양성인 경우 변경 항생제 분석. *천식 및 알레르기* **31**, 48 (2011).
 - 15) Solensky, R., Earl, H. S. and Gruchalla, R. S. : Penicillin allergy: Prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **85**, 195 (2000).
 - 16) Stember, R. H. : Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc.* **26**, 59 (2005).
 - 17) Kalogeromitros, D., Rigopoulos, D., Gregoriou, S., Papaioannou, D., Mousatou, V. and Katsarou-Katsari, A. : Penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing in daily practice. *Allergy Asthma Proc.* **25**, 157 (2004).
 - 18) Park, M. A., McClimon, B. J., Ferguson, B., Markus, P. J., Odell, L., Swanson, A., Kloos-Olson, K. E., Bjerke, P. F. and Li, J. T. : Collaboration between allergists and pharmacists increases β -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **154**, 57 (2011).
 - 19) 유재희, 손영희, 김원옥 : 항생물질 주사제의 피내반응검사에 대한 조사연구. *기본간호학회지* (1996).
 - 20) 의료사고가족연합회 : 의료사고 분쟁, 한솔미디어, 서울 (1995).
 - 21) Unger, N. R., Gauthier, T. P. and Cheung, L. W. : Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* **33**, 856 (2013).
 - 22) Manfredi, M., Severino, M., Testi, S., Macchia, D., Ermini, G., Pichler, W. J. and Campi, P. : Detection of specific IgE to quinolones. *J. Allergy Clin. Immunol.* **113**, 155 (2004).
 - 23) Seitz, C., Brcker, E. and Trautmann, A. : Diagnostic testing in suspected fluoroquinolone hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy* **39**, 1738 (2009).
 - 24) Empedrad, R., Darter, A. L., Earl, H. S. and Gruchalla, R. S. : Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.* **112**, 629 (2003).
 - 25) Valyasevi, M. A. and Van Dellen, R. G. : Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **85**, 363 (2000).
 - 26) 대한천식알레르기학회 약물알레르기 workgroup : 항생제 피부반응시험지침 제1판, 대한천식알레르기학회, 서울 (2012).
 - 27) Blanca, M., Romano, A., Torres, M. J., Fernandez, J., Mayorga, C., Rodriguez, J. and Atanaskovic-Markovic, M. : Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* **64**, 183 (2009).
 - 28) Matsumura, Y., Shiga, M., Setoyama, K., Tomoe, Y., Otsuka, H., Amano K. and Sugiyama, H. : Studies on Antibiotic Skin Testing. *Allergy* **39**, 696 (1990).