

Original Article

기계학습 방법을 활용한 Cephalosporins의 피부 이상반응 분석: KAERS DB를 활용한 약물감시 데이터 기반 연구

이혜원^{a*}, 오경선^{b*}, 권혜준^c, 임슬하^d, 최승호^{e†}, 김종윤^{b†}
이화여자대학교 의학과^a, 동덕여자대학교 약학대학^b, 이화여자대학교 휴먼바이오기계공학부^c,
한양대학교 사학과^d, 한성대학교 기초교양학부^e

Analysis of Cutaneous Adverse Reactions to Cephalosporins Using Machine Learning Techniques: A Pharmacovigilance Study Based on KAERS DB Data

Hyewon Lee^{a*}, Kyung-Seon Oh^{b*}, Hae-Jun Kwon^c, Sohl-Ha Lim^d, Seung-Ho Choi^{e†} and Jongyoon Kim^{b†}

*Department of Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University
52, Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul, 03760, Republic of Korea^a*

*College of Pharmacy, Dongduk Women's University
60, Hwarang-ro 13-gil, Seongbuk-gu, Seoul, 02748, Republic of Korea^b*

*Division of Mechanical and Biomedical Engineering, Ewha Womans University
52, Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul, 03760, Republic of Korea^c*

*Department of History, Hanyang University
222, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul, 04763, Republic of Korea^d*

*College of Liberal Arts Faculty of Basic Liberal Art, Hansung University
116, Samseongyo-ro 16-gil, Seongbuk-gu, Seoul, 02876, Republic of Korea^e*

*이혜원과 오경선은 공동 제1저자로서 본 논문에 동등하게 기여함

투고일자 2024.07.30; 심사완료일자 2024.08.19; 게재확정일자 2024.08.21

†교신저자 Seung-Ho Choi Tel: +82-2-760-4487 E-mail: jcn99250@naver.com

Jongyoon Kim Tel: +82-2-940-4517 E-mail: jyoonykim@dongduk.ac.kr

www.kci.go.kr

Background : Cross-reactivity and hypersensitivity to β -lactam antibiotics significantly limit their use. This study aimed to analyze cutaneous adverse reaction patterns associated with cefoxitin and cephalothin, which share R1 side chain chemical structures, using machine learning techniques applied to the Korea Adverse Event Reporting System Database (KAERS DB). The goal was to establish evidence for safer antibiotic use.

Methods : We utilized KAERS DB data from January 2018 to December 2022. The dataset was divided into dermatological adverse events and others, with 2018–2019 data serving as the training set and 2020–2022 data as the test set. Eight machine learning models were developed to predict cutaneous adverse reaction risks. Model performance was evaluated using accuracy and Area under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) on both training and test sets. Statistical analyses were performed using Python 3.7.6.

Results : In the training dataset, most models achieved high accuracy (0.986), with Bagging Classifier and Extra Trees Classifier demonstrating excellent performance (AUC 0.974). The test dataset also showed high accuracy (0.998) across models, but AUC scores varied. AdaBoost Classifier (AUC 0.812), Random Forest Classifier (AUC 0.786), and MLP Classifier (AUC 0.736) performed particularly well.

Conclusion : This study employed machine learning techniques to classify cutaneous adverse reactions associated with second-generation (cefoxitin) and first-generation (cephalothin) cephalosporins, which have relatively high adverse event risks, and to predict potential cutaneous reactions in new cases. The models incorporated cross-reactivity possibilities based on cephalosporin chemical structures and demonstrated high predictive accuracy. These findings are expected to contribute to the development of safer antibiotic use guidelines based on scientific evidence.

[Key words] β -Lactam antibiotics, Cutaneous adverse reactions, Machine learning, KAERS DB (Korea Adverse Event Reporting System Database), Cross-reactivity

세팔로스포린(cephalosporins)은 다양한 활성 스펙트럼으로 인해 광범위한 박테리아 감염 치료에 효과적으로 활용되고 있다.¹⁾ 세팔로스포린을 비롯한 β -lactam 항생제는 약물이상반응(Adverse Drug Reactions, ADRs)의 가장 흔한 원인 중 하나로 알려져 있으며,²⁾ 원인 약물의 합텐화(haptenization)를 통해 새로운 항원을 형성하고 다양한 면역 매개 ADRs을 유발하는 것으로 보고된 바 있다.^{3,4)} 합텐화란 약물 그 자체로는 면역원성이 낮지만, 인체 단백질과 결합하여 합텐-단백질 복합체를 형성함으로써 인체 반응의 대상 particle로 인식되는 과정을

말한다.³⁾ 합텐화된 복합체는 면역 시스템에 의해 외래 물질로 인식될 수 있어, 과민반응을 유발할 수 있는 잠재력을 가진다.

β -lactam 항생제의 피부 이상반응(Cutaneous Adverse Reactions, CARs)은 대표적 약물 이상반응으로, 고정 약물 발진(Fixed Drug Eruption, FDE), 손바닥 각질성 발진(Palmar Exfoliative Exanthema)과 같이 중증도가 낮은 반응부터, 수포성 발진(Bullous Exanthema), 다형 홍반(Erythema Multiforme), 급성 전신성 발진성 농포증(Acute Generalized Exanthema-

tous Pustulosis, AGEP), 드레스 증후군(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome, SJS), 독성 표피 괴사 용해(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)와 같이 드물지만 치명적인 이상사례까지 발생할 수 있어 주의가 필요하다.⁵⁾⁻⁹⁾

세팔로스포린 과민반응의 실제 발생률은 약 1~3%로 보고되나,¹⁰⁾⁻¹³⁾ 환자의 기억 왜곡, β -lactam 과민반응 병력의 부정확한 기술, 그리고 교차 반응성(cross-reactivity)에 대한 우려로 인해 임상 현장에서 β -lactam 계열 항생제 사용이 제한되는 경우가 빈번하다.¹⁴⁾ 교차 반응(cross-reaction)은, 특정 유형의 약물에 과민 반응을 보인 개인이 같은 계열의 다른 유형의 약물에 과민 반응을 보일 때 발생한다.¹⁵⁾ β -lactam 항생제 간의 교차 반응은 R1 측쇄를 기반으로 한 화학구조의 영향이 가장 결정적 요인이라는 점이 제시되어 왔다.¹⁶⁾ 따라서 β -lactam 계열 항생제 내에서도 R1 측쇄 화학 구조에 따라 서로 다른 합텐 구조물을 형성하여 결과적으로 피부 이상 반응을 포함한 기타 장기(organ)에 나타나는 이상반응 발생 양상은 다르게 나타날 가능성이 있다.

따라서 본 연구에서는 자발적 약물 부작용 보고 시스템인 한국의약품안전관리원 의약품부작용보고원 시자료(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management Korea Adverse Event Reporting System Database, KIDS KAERS DB)를 활용하여, 세팔로스포린 중 동일한 R1 측쇄로 구성되었을 뿐만 아니라 그 화학적 구조의 유사성이 큰 cefoxitin과 cephalothin에 대한 부작용 보고에 대하여, 8가지 기계학습(Machine Learning) 모델을 적용하고 그 성능을 평가하였다.¹⁷⁾ 이를 통해 해당 항생제 피부 이상반응 발생 예측을 위한 최적의 모델을 도출하고, 해당 항생제의 안전한 사용을 위한 근거를 제공하고자 한다.

연구방법

1. 데이터 소스 및 정의

이 연구는 2018년 1월부터 2022년 12월까지 자발

적 보고시스템인 KIDS KAERS DB (2310A0006)를 활용하여 수행되었다. KAERS DB는 일반인 뿐만 아니라 의사, 약사, 간호사 등의 의료 전문가로부터 수집된 약물이상사례(Adverse Drug Event, ADE)를 포함하며, 이는 전문가 검증을 거쳐 WHO-ART (World Health Organization-Adverse Reaction Terminology)에 따라 분류된다.¹⁸⁾ 본 연구에서는 WHO-ART에 따라 보고된 ADE를 시스템 장기 등급(System Organ Class, SOC) 기준으로 분류하여 분석하였다.

2. 데이터 수집

해당 기간 중 cefoxitin과 cephalothin 사용에 따른 ADE로 보고된 자발보고 자료를 수집하였다. 의약품의 성분(INGR_CD)이 누락된 경우, 추적보고건의 경우 최초보고 이외의 보고 건인 경우, 이상사례명(WHOART_SEQ)이 누락된 경우에 대해서 제외하였다.

기계학습 기반 예측 모델을 학습하기 위해 데이터는 결측 값 처리, 이상치 제거 및 변수 선택 등의 전 처리 과정을 거쳤다. 결측 값은 0으로 대체되었으며, 범주형 변수들은 모델이 각 변수를 효과적으로 학습할 수 있도록 매핑을 통해 수치형 변수로 변환하였다. 주요 변수인 연령, 성별, 항생제 그룹 분류, 투여 경로, 투여 기간, 약물 효능 등에 따른 피부 이상사례 발생 여부를 분류하도록 설계하였다. COVID-19 (corona virus disease 19) 대유행으로 인한 진료 양상의 변화 등의 이유로 자발보고자료 dataset의 이질성이 생겼을 가능성을 고려하여, 2018년도부터 2019년도까지 보고된 데이터를 train set으로, 2020년부터 2022년까지 보고된 데이터를 test set으로 구분하여 분석하였으며, train set 및 test set에서 피부 이상반응과 그 외의 이상반응을 분류하여 테스트하였다(Fig. 1).

이 연구 프로토콜은 식품의약품안전처, 한국의약품안전관리원의 승인(2310A0006)과 동덕여자대학교 기관생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다[DDWD2402-02].

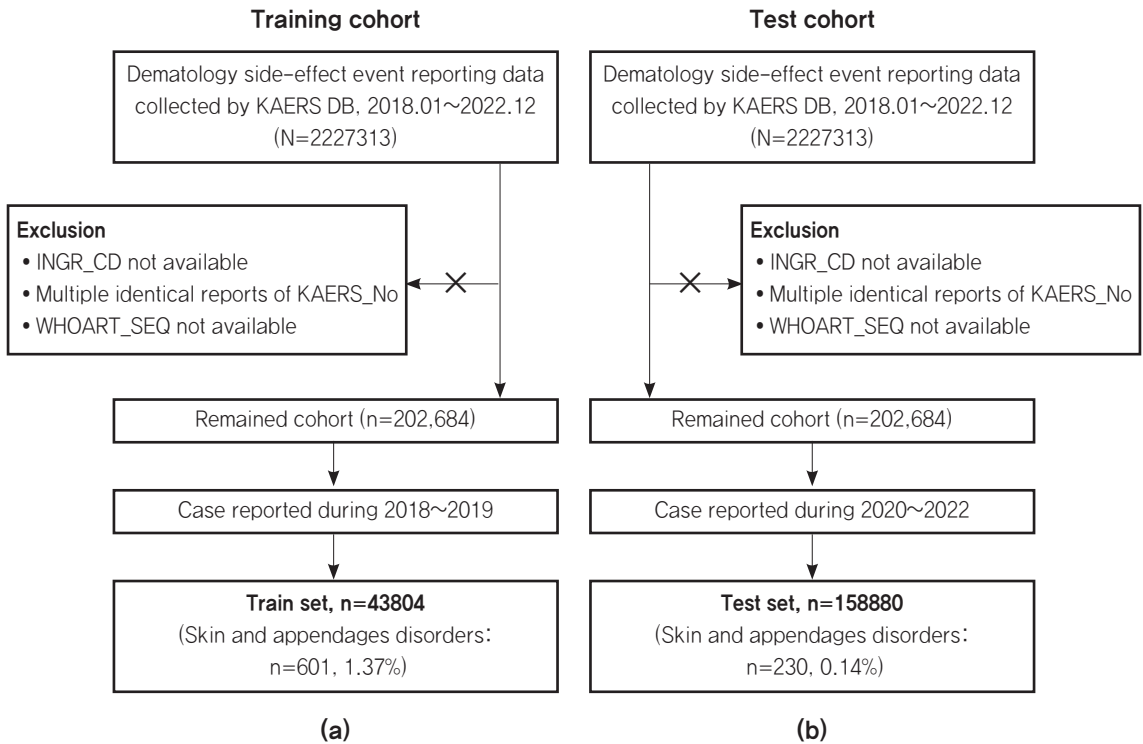


Fig. 1 Construction of the study cohort (a) Training cohort and (b) Test cohort; KAERS DB, Korea Adverse Event Reporting System Data Base

3. 기계학습 기반 예측 모델 및 통계분석

모델 개발 및 성능테스트. 피부 부작용의 발생 양상을 예측하기 위한 기계학습 모델은 8가지 머신러닝 알고리즘(Ada Boost, Bagging, Extra Trees, Gradient Boosting, Random Forest, MLP, SGD, SVC)을 기반으로 구축되었다. 모델 성능은 정확도(accuracy), ROC curve 아래 면적(Area under the Receiver Operating Characteristic Curve)을 사용하여 train set 및 test set에서 테스트하였으며, 통계 분석은 Python 3.7.6을 사용하여 수행되었다.

연구결과

1. 연구 대상자의 특성

연구에서 수집된 데이터는 총 202,684건이었으며, train set으로 43,804건의 데이터가 선정되었으며 그 중 피부 이상사례가 존재하는 경우는 1.37%인 601건이 확인되었다. Test set의 경우 158,880건의 데이터가 선정되었으며, 그 중 피부 이상사례가 존재하는 경우는 0.14%인 230건으로 확인되었다. 연령은 training set 평균 48.3세로 나타났으며, test dataset에서 34.1세로 나타났다. 피부 이상사례가 보고된 경우, training set에서 평균 63.9세, test set에서 58.5세로 더 높은 연령의 분포를 보였다. 또한 성별의 경우 training set에서 남성이 49.8%, 여성이 50.2%로 나타났다. 피부 이상사례를 나타낸 환자군은 training dataset에서 여성이 65.4%, test dataset에서 45.2%로 나타났다. 항생제의 사용기간은 training set에서 4.9일, test dataset에서 3.0일로 분석되었다(Table 1).

Table 1 Clinical characteristics of participants in studies

Variables	Training dataset			Test dataset		
	Total n= 43,804	Skin and appendages disorders n=601	No Skin and appendages disorders n=43,203	Total n=158,880	Skin and appendages disorders n=230	No Skin and appendages disorders n=158,650
Age (years), mean (SD)	48.3 (27.7)	63.9 (15.9)	48.1 (27.7)	34.1 (31.3)	58.5 (31.3)	34.0 (31.3)
Sex, n (%)						
Male	21,798 (49.8)	208 (34.6)	21,590 (50.0)	91,016 (57.3)	126 (54.8)	90,890 (57.3)
Female	22,006 (50.2)	393 (65.4)	21,613 (50.0)	67,864 (42.7)	104 (45.2)	67,760 (42.7)
Period (days), mean (SD)	4.9 (5.0)	4.9 (5.1)	5 (4.2)	3.0 (3.1)	3.0 (3.1)	1.3 (2.0)

Table 2 Performance of machine learning models in the test set from the derivation cohort

	Accuracy	Area under the Receiver Operating Characteris- tic Curve		Accuracy	Area under the Receiver Operating Characteris- tic Curve
Training set n=43,804			Random Forest Classifier	0.998	0.786
Ada Boost Classifier	0.986	0.880	MLP Classifier	0.998	0.736
Bagging Classifier	0.986	0.974	SGD Classifier	0.998	0.499
Extra Trees Classifier	0.986	0.974	SVC	0.998	0.165
Gradient Boosting Classifier	0.878	0.700			
Random Forest Classifier	0.986	0.905			
MLP* Classifier	0.986	0.741			
SGD† Classifier	0.986	0.500			
SVC‡	0.986	0.313			
Test set n=158,880					
Ada Boost Classifier	0.998	0.812			
Bagging Classifier	0.998	0.586			
Extra Trees Classifier	0.998	0.563			
Gradient Boosting Classifier	0.948	0.613			

* MLP, multilayer perceptrons ; †SGD, stochastic gradient descent ; ‡SVC, support vector classification

2. 기계학습 모델의 평가

파생 코호트에서의 training dataset 및 test dataset에 대한 기계학습 모델들의 성능을 확인하였다(Table 2). Training dataset에서는 8가지 분류 모델 중, 7개의 모델이 0.986의 높은 정확도를 보였으며, 특히 Bagging Classifier와 Extra Trees Classifier는 AUC 0.974로 우수한 성능을 나타냈다. 반면, Gradient Boosting Classifier

는 정확도 0.878과 AUC Score 0.700으로 상대적으로 낮은 성능을 보였다. Test dataset에서도 8가지 분류 모델 중, 7개의 모델이 높은 정확도(0.998)를 보였으나, AUC Score에서 모델 별 성능 차이가 두드러졌다. AdaBoost Classifier는 테스트 세트에서 AUC Score 0.812로 가장 높은 분류 성능을 보였고, Random Forest Classifier와 MLP Classifier도 각각 AUC Score 0.786과 0.736으로 높은 성능을 나타냈다.

이 결과는 AdaBoost Classifier 그리고 Random Forest Classifier가 β -lactam 항생제의 피부 이상 반응 예측에서 특히 우수한 성능을 보이는 모델임을 시사한다. 반면, Bagging Classifier와 Extra Trees Classifier는 높은 정확도에도 불구하고 테스트 세트에서 낮은 AUC Score를 보여 일반화 성능이 부족함을 나타낸다. 이러한 분석을 통해 cefoxitin과 cephalothin의 안전한 사용을 위한 예측 도구로서 Ada Boost Classifier와 Random Forest Classifier가 효과적임을 보여주었다.

고찰

인체가 약물에 노출되면 간, 신장, 호흡기, 혈액계, 신경계, 피부 등 다양한 신체 기관 및 시스템에 이상 반응이 나타날 수 있다. 약물 이상반응은 관련된 신체 기관의 수(단일 장기별 또는 다중 장기), 약물 용량에 대한 의존성(용량 관련 또는 용량 무관) 또는 발생 메커니즘(면역학적 또는 비면역학적)에 따라 분류될 수 있다.¹⁹⁾ 또한 약물 이상 반응 중 약 80%는 처방된 용량 및 약물의 알려진 약리 작용과의 연관성을 보이는 type A 형태로 나타나는 것으로 알려져 있으며,²⁰⁾ 그 이외의 반응 중 용량과 무관하고 약물의 약리 작용과 관련이 없이 나타난다는 특징을 가지는 과민반응 혹은 알레르기 반응이 있다.

피부는 환경적 위험에 대한 인체의 초기 방어막 역할을 하며, 물리적 장벽일 뿐만 아니라 활성 면역 기관의 역할을 한다. 피부는 과민반응의 주요 발현 기관이며,²¹⁾ 특히 중증 피부 이상반응(Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)은 드물게 발생하나, 생명을 위협할 수 있는 주요 이상반응으로 나타날 수 있다. 따라서 피부 이상반응의 검토는 약물

노출에 대한 안전성 검토가 필요한 대표적 기관으로 임상적으로 중요한 의미를 가진다.

초기 세팔로스포린 공정 과정에서 미량의 페니실린이 혼입되면서 β -lactam 항생제 간의 교차 반응성 정도가 실제보다 과대평가되었다는 점은 잘 알려진 사실이다.²²⁾ 실제로 자발 보고된 페니실린 과민반응 사례 중 약 10~20%만이 피부검사서 양성 반응을 보였다는 연구 결과가 있었다. 그리고 세팔로스포린 과민반응의 경우도 전체 유병률은 약 1~3%로 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다.²³⁾

선행연구에 따르면 페니실린과 세팔로스포린 간의 교차반응 위험은 약 5~7.5%이며, 특히 3세대 및 4세대 세팔로스포린을 사용할 때에 그 가능성이 약 1%로 낮아지는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 그러나 비록 낮은 확률이라 하더라도 과민반응 과거력이 보고된 환자에 대하여 이상반응 발생 가능성을 배제하고 진료하는 것은 임상적으로 어려움이 있다.²⁵⁾ 특히 드물게 발생하는 피부 이상반응 중 시간이 지남에 따라 피부 이상 반응이 진행되는 양상을 보이는 경우, 중증 피부 이상 반응으로 발전하여 위중한 상태로 진행될 가능성을 배제할 수 없다.²⁶⁾ 따라서 다양한 이상사례에 대한 보다 정밀한 분석을 통해, 보다 안전성과 효율성 측면에서 적절한 항생제를 사용하기 위한 과학적 근거의 축적이 필요하다.

면역학적 관점에서는 β -lactam 항생제는 면역반응 매개 약물 이상반응의 가장 주요한 원인으로 알려져 있으며,²⁷⁾⁻²⁹⁾ 일반적인 R1 측쇄를 가진 β -lactam 항생제는 면역학적 교차반응을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ IgE (immunoglobulin E)에 의해 매개되는 즉각적인 반응은 일반적으로 두드러기 등이 가장 흔한 피부 증상으로 나타나며, T세포에 의해 매개되는 지연형 반응은 종종 발진 및 두드러기로 나타나는 것으로 보고되고 있다.³⁰⁾ 따라서 화학구조 공유로 합텐화를 경유하는 피부 이상반응은 다양한 양상으로 발현될 가능성이 있다.

본 연구에서는 기존 보고된 화학 구조에 따른 상이한 과민반응 발생 양상을 기반으로, β -lactam 항생제 화학 구조 차이에 따라 분류하였을 때, 동일한 R1 측쇄로 분류되는 2세대 세팔로스포린 cefoxitin과 1세대 세팔로스포린 cephalothin의 피부 이상반응 발생 사례와 그 외 이상사례에 대한 기계학습 분석 기

법을 활용하여 피부 이상사례 발생 예측 모델을 구현하고자 하였다. 모델 성능 평가에 있어 유용한 지표 중, 피부 이상사례인 것을 실제 피부 이상사례로 평가하는 능력, 또한 피부 이상사례 이외의 자료를 피부 이상사례가 아닌 것으로 예측할 수 있는 성능의 종합적 평가를 위하여 accuracy 기준으로 분석하였다. 또한 AUC (Area Under the Curve) score를 함께 제시함으로써, 이를 개발된 모델 성능에 대한 accuracy 결과와 상호보완적 평가 지표로 활용하였다. 그 결과 Ada Boost Classifier와 Random Forest Classifier를 활용하였을 때 test dataset에서 0.998로 우수한 accuracy를 보였으며, 특히 training dataset에서 보여준 accuracy (0.986) 보다 개선된 결과를 나타냄으로써, 활용된 기계학습 모델의 피부 이상사례 분류 효과의 우수성을 확인하였다. 또한 AUC score의 경우, Random Forest Classifier와 MLP Classifier 활용하였을 때 test dataset에서의 분류 효과가 비교적 높게 나타났다.

β -Lactam 항생제 교차반응에서 중요한 역할을 하는 세팔로스포린 항생제 중, 이상사례 발생 위험이 비교적 높은 것으로 약물이면서, 서로 교차반응 가능성이 있는 cefoxitin과 cephalothin를 대상으로 하여 본 연구를 수행하였다. 본 연구 결과에서 제안된 기계학습 방법을 통해 기존에 보고된 이상사례 중 피부 이상사례의 분류 기능이 뛰어난 모델로 제안된 Ada Boost Classifier와 Random Forest Classifier를 활용하여, 향후 cefoxitin과 cephalothin를 사용하는 사례에서 피부 이상사례의 발생 여부를 예측할 수 있는 도구로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

환자 치료에서 중요한 역할을 하는 임상 실무 가이드라인에서는, β -lactam 항생제 내에서의 교차반응의 가능성의 차이를 언급하지 않고 페니실린 과민반응 환자에게 모든 β -lactam 항생제를 금하도록 권고하는 경우가 다수 존재한다.³¹⁾⁻³³⁾ 이러한 권고사항은 임상에게 모든 β -lactam 항생제 간의 교차반응 유발 가능성이 동등한 것으로 비춰질 수 있어, 최적의 효과적 항생제 선택의 기회를 상실할 수 있다는 한계가 있다. 선행연구 결과와 본 연구 결과를 고려할 때, β -lactam 과민반응이 있는 환자에서, R1 측쇄를 포함한 화학 구조를 기반으로 유사도가 낮은

약제를 최선의 약제 처방으로 제안하고, 그 외의 β -lactam 계열 약물에 대하여는 단계를 하향하여 관리하는 것이 바람직하다. 이러한 임상 진료지침의 정밀화를 통해 임상가의 적절한 처방을 돕기 위해서는, 그 판단 근거가 될 수 있는 다양한 분야의 근거 연구의 축적이 선행되어야 한다. 이를 통해 보다 안전하고 효율적인 항생제 사용 가이드를 제공할 수 있도록, 향후 항생제의 이상사례 분야의 심층적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 다음과 같이 몇 가지 측면의 한계점이 있다. 첫째, 의약품 이상사례에 대한 자발보고 자료를 활용하였으며, 해당 자료의 특성 상 편향보고 또는 과소보고 되었을 가능성을 완전히 배제하기 어렵다. 따라서 본 연구에서 도출된 결과를 일반화하기 위하여는 청구자료를 비롯한 다른 종류의 2차 자료원을 활용한 추가 연구 등이 유용할 것이다. 둘째, 데이터 불균형으로 인해 training set과 test set 간의 결과 차이가 비교적 높게 나타났으며, 이는 모델의 일반화 능력과 실제 환경에서의 성능에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서 향후 연구에서는 더욱 균형 잡힌 데이터셋을 구성하거나, 데이터 불균형을 보정하는 기법을 적용하여 모델의 견고성(robustness)을 향상시키는 것이 유익할 것으로 생각된다. 셋째, 모델의 성능을 검증하기 위하여 별도의 validation이 진행되지 않은 점도 본 연구의 한계점으로 고려된다. 그러나, training data set의 성능에 비하여 test data에 대한 accuracy 수치의 개선을 보여줌으로써, 일반화된 모델로의 발전 가능성을 시사한다.

결론

본 연구는 세팔로스포린 항생제 중, 서로 교차반응 가능성이 있는 cefoxitin과 cephalothin를 대상으로 피부 이상반응 발생 모델을 기계학습 기법을 통해 개발하였다. 높은 정확도의 분류 결과는 유사 화학 구조 기반 약물 간 피부 이상반응 발생 양상이 유사하게 나타났을 가능성을 시사한다. 임상적 활용도가 높은 β -lactam 항생제 과민반응 발생 시, 보다 정밀한 처방 가이드를 제시하는 방향으로 안전성 정보의 구축이 필요하다. β -lactam 계열 항생제 이상사례 관련 다양한 분석 기법을 포함한 정교한 과학적 근거

의 축적은, 향후 보다 안전하고 효율적인 항생제 사용을 위한 진료지침 개발에 기여할 것으로 기대한다.

참고문헌

- 1) Zakhour J, El Ayoubi LEW, Kanj SS. Metallo-beta-lactamases: Mechanisms, treatment challenges, and future prospects. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2024;22(4):189-201.
- 2) Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;1-18.
- 3) Ariza A, Mayorga C, Fernandez T et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. 2015;25(1):12-25.
- 4) Goh SJ, Tuomisto JE, Purcell AW et al. The complexity of T cell-mediated penicillin hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2021;76(1):150-67.
- 5) Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22(4):411-8.
- 6) Gastaminza G, Audicana M, Fernandez E et al. Palmar exfoliative exanthema to amoxicillin. *Allergy.* 2000;55(5):510-4.
- 7) Papay J, Yuen N, Powell G et al. Spontaneous adverse event reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2012;21(3):289-96.
- 8) Kardaun S, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiS-CAR study. *Br. J. Dermatol.* 2013;169(5):1071-80.
- 9) Lin Y-F, Yang C-H, Sindy H et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(10):1377-85.
- 10) Pichichero M, Casey J. Comparison of European and US results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006;25:354-64.
- 11) Khan DA, Banerji A, Bernstein JA et al. Cephalosporin allergy: current understanding and future challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019;7(7):2105-14.
- 12) Macy E, KY TP. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *The American journal of medicine.* 2009;122(8):778.e1-778.e7.
- 13) Yuson C, Kumar K, Le A et al. Immediate cephalosporin allergy. *Intern. Med. J.* 2019;49(8):985-93.
- 14) MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2016;63(7):904-10.
- 15) Zavaleta-Monestel E, Webster K, Rojas-Chinchilla C et al. Management and Implications of Beta-Lactam Allergies. *Cureus.* 2024;16(5):1-11.
- 16) Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: a focus on side chains and β -lactam cross-reactivity. *Pharmacy.* 2019;7(3):103:1-16.
- 17) Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology:*

- In Practice. 2018;6(1):72-81.
- 18) Shin JY, Jung SY, Ahn SH et al. New initiatives for pharmacovigilance in South Korea: introducing the Korea Institute of Drug Safety and risk management (KIDS). *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014;23(11):1115-22.
 - 19) Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14(27):2778-91.
 - 20) Geer MI, Koul PA, Tanki SA et al. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2016;81:323-34.
 - 21) Lee A-Y. Immunological Mechanisms in Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Biomed. Ther. (Seoul)*. 2024;32(1):1-12.
 - 22) Campagna JD, Bond MC, Schabelman E et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *The Journal of emergency medicine*. 2012;42(5):612-20.
 - 23) Sacco K, Bates A, Brigham T et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(9):1288-96.
 - 24) Picard M, Robitaille G, Karam F et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and meta-analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2722-38.
 - 25) Sexton ME, Kuruvilla ME. Management of Penicillin Allergy in the Perioperative Setting. *Antibiotics*. 2024;13(2):157-69.
 - 26) Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of Dermatology*. 2016;43(7):758-66.
 - 27) Rodilla EM, González ID, Yges EL et al. Immunological aspects of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010;6(5):789-800.
 - 28) Torres MJ, Mayorga C, Blanca-López N et al. Hypersensitivity reactions to beta-lactams. T lymphocytes as tools in diagnostics and Immunotoxicology. 2014:165-84.
 - 29) Fernandez TD, Mayorga C, Salas M et al. Evolution of diagnostic approaches in betalactam hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(6):671-83.
 - 30) Romano A, Valluzzi RL, Caruso C et al. Non-immediate cutaneous reactions to beta-lactams: approach to diagnosis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):23-32.
 - 31) Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
 - 32) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(1):7-10.
 - 33) UK NCGC. Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. 2014:1-167.