

약물과민반응 환자에서 탈감작요법 적용

윤정은,¹ 정지웅,¹ 강혜련^{1,2,3,4}

¹서울대학교병원 알레르기내과, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, ⁴서울대학교병원 약물안전센터

Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity

Jeong-Eun Yun,¹ Jiung Jeong,¹ Hye-Ryun Kang^{1,2,3,4}

¹Division of Allergy and Clinical immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Institute of Allergy and Clinical Immunology of Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ⁴Drug Safety Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Drug desensitization is a treatment strategy for patients with hypersensitivity to essential drugs without alternatives. The gradual increase in the drug dosage from low doses to therapeutic levels induces a transient immune tolerance to the culprit drug. Although desensitization has traditionally been recommended for IgE-mediated immediate hypersensitivity, this indication has recently been expanded to include non-IgE-mediated immediate responses, nonimmunological responses, and T-cell-mediated delayed hypersensitivity reactions. Although the exact mechanism behind desensitization remains unclear, the process is thought to attenuate various intracellular signals in target cells through Fcε receptor 1 internalization, alteration in signaling pathways in mast cells and basophils, reduction in Ca²⁺ influx, and production of anti-drug IgG4 blocking antibody. Desensitization can be used for the safe administration of anti-neoplastic agents, antibiotics, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Various desensitization protocols have been proposed for each drug. The optimization of drug concentration, target dosage, administration interval, and route of administration is key to successful desensitization. In addition, the desensitization protocol should be individualized for each patient with consideration of the severity of the initial hypersensitivity response, the characteristics of the culprit drug, and the nature of the breakthrough reactions. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:63-71)

Keywords: Drug hypersensitivity, Desensitization, Antineoplastic agent, Antibiotics, Antitubercular agents

서론

약물과민반응(drug hypersensitivity reaction)은 약물 고유의 약리학적 작용과 무관하게 인체의 약에 대한 과도한 면역학적 또는 비면역학적 염증반응이 나타나는 것으로 소량으로도 발생 가능하다. 투약 후 발병 시점에 따라 즉시형 반응 또는 지연형 반응으로 나뉘며, 각기 특징적인 임상 양상을 보인다.

약물과민반응을 제대로 진단하기 위해서는 세밀한 문진과 진찰을 통해 환자의 상태를 파악하고 정확한 투약력을 바탕으로 약물과의 관련성을 적절히 평가하는 것이 가장 중요하다. 더불어 혈액 검사, 피부반응검사, 유발검사 등 알레르기검사를 통해 원인 약물을 밝혀 향후 재발을 막도록 조치를 해야 한다.

일단 약물과민반응이 발생한 경우에는 원인 약물의 사용을 즉

각 중단하고 대체 약물로 변경하는 것이 가장 중요하다. 하지만 최적의 약물치료를 하지 못하여 기저질환에 대한 치료가 지연되거나 치료 기간이 연장될 수 있으며, 동반 질환, 합병증 발생이 증가하여 사회경제적 부담이 증가할 수 있다. 특히, 대체 약물이 없거나 치료 효과가 현저히 떨어질 경우에는 과민반응을 유발했던 약물의 재투약을 피할 수 없는 경우도 있다. 이 경우 과민반응 재발의 위험성을 최소화하기 위하여 탈감작요법(desensitization)을 적용해볼 수 있고 국내외에서 최근 적용 사례가 증가하고 있다.

그러나 국내에서 출판된 약물탈감작요법 관련 문헌들은 대부분 증례 보고에 그치고 있어 이에 대한 임상 진료지침 또한 마련되어 있지 않은 현실이다. 이에 그간의 경험과 최신 국내의 문헌 고찰을 통해 약물 탈감작요법의 개념 및 기전, 실제 임상에 적용하는 방법을 공유하고자 한다.

Correspondence to: Hye-Ryun Kang <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, Email: helenmed@snu.ac.kr

Received: December 27, 2022 Revised: January 25, 2023 Accepted: February 6, 2023

© 2023 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

본 론

1. 역사적 배경

항원(antigen)이란 외부에서 몸 안으로 들어왔을 때 면역계에 인식되거나 면역계와 상호 작용을 할 수 있는 생물체나 물질이다. 면역계는 외부 항원을 인지하더라도 모든 항원에 대해 면역반응을 일으키지는 않으며, 면역반응을 유도하는 면역원(immunogen)이라 하더라도 아주 미량인 경우에는 면역계가 반응을 하지 않는다. 따라서 약물탈감작은 역시 미량의 극도로 낮은 용량부터 시작하여 일정한 시간을 유지하여 적응시키고, 반응이 일어나지 않는 기저치를 조금씩 상향 조정하여 재설정하는 것을 반복함으로써 점진적으로 면역반응의 역치(threshold)를 높여 치료용량에 도달하더라도 별다른 반응이 일어나지 않도록 일시적으로 내약성(tolerance)을 유도하는 방법이다.¹ 현재까지 문헌에 보고된 최초의 탈감작 개념은 1907년 Bezredka의 동물실험모델이며,² 1922년 Widal 등³은 아스피린에 대한 호흡기과민성을 보인 환자에서 경구 아스피린 탈감작을 최초로 시도하였다. 1940년대 제2차 세계대전 중 페니실린이나 필락시스를 경험한 군인들에게 다른 대안 항생제가 없어 페니실린 재투여를 위해 급속 약물탈감작요법(rapid drug desensitization)을 시행한 기록이 최초의 정주 탈감작 성공 사례였다.⁴ 최근 10여 년간 전 세계적으로 다양한 약물과민반응 환자에서 탈감작요법이 적극적으로 적용되고 있다.

2. 면역학적 기전

아직까지 약물 탈감작요법의 정확한 분자생물학적 및 면역학적 기전은 완전하게 밝혀지지 않은 상태이다. 탈감작요법 시행 이후 원인 약물에 대한 특이 IgE 농도는 감소하나 그 외 타 알레르겐에 대한 특이 IgE의 농도는 일정하게 유지되어 항원 특이적으로 작용함을 알 수 있었다.⁵ 최근 연구에서는 고친화성 IgE 수용체(Fcε receptor 1, FcεRI)의 내재화(internalization) 이상 및 비만세포/호염기구의 신호 전달 경로 내 단백질의 변화, 그리고 약물 특이적 IgG4 차단 항체의 생성과 같은 가설이 탈감작요법의 면역학적 기전으로 제시되고 있어 소개하고자 한다.⁶⁻¹⁰

첫 번째로 치료 용량보다 낮은 용량의 약물을 투여하였을 때 항원/IgE/FcεRI 복합체의 내재화 이상으로 칼슘 유입이 저하되어 치료 용량을 투여하더라도 비만세포 및 호염기구의 활성화가 저해된다.^{11,12} 또한 탈감작요법 시 비만세포 및 호염기구의 신호 전달 경로 내 다양한 단백질이 변화되어 활성화 및 탈과립이 차단될 수 있다. 예를 들어 비만세포와 호염기구의 활성화 신호를 전달하는 spleen tyrosine kinase (SYK)가 탈감작요법 시행 후 발현이 감소되어¹³ 약물과 IgE가 결합되더라도 FcεRI 활성화 신호전달이 감소된다. Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif를 보유한 FcγRII는 탈감작요법 시 FcεRI를 경쟁적으로 억제하고, Src homology 2 do-

main-containing inositol phosphatase 1을 통해 SYK와 같은 초기 신호분자를 탈인산화하여 비만세포 활성화 관련 하위 신호를 차단한다.^{8,14,15} 세포 내 칼슘 이온의 감소와 액틴 필라멘트 개조에 의한 칼슘 이온 유입 장애 또한 비만세포의 탈과립을 억제할 수 있다(Fig. 1).^{6,7,11,16}

두 번째로 탈감작요법 시행 시 약물 특이적 IgG의 농도가 증가함¹⁷을 통해 IgG4가 탈감작요법에서 주요 역할을 하였을 가능성을 고려해볼 수 있다. 다만 알레르겐 면역요법에서 항원과 IgE 간 상호 작용을 차단하는 항원 특이 IgG4의 역할은 잘 알려져 있으나¹⁸ IgG4를 통해 탈감작요법의 즉각적인 약물 내약성(tolerance) 획득과 지속적인 효과에 대해서는 완전히 설명할 수 없다.

최근에는 탈감작요법 시행 시 T세포의 역할이 강조되고 있다. 일부 연구에서 탈감작요법 시행 시 약물과민반응의 중증도와 돌출반응(breakthrough reaction)의 발생률이 감소한다는 결과들이 보고되며 탈감작요법이 면역 기억(immunologic memory)을 약화시킬 가능성을 제안하였다.¹⁹ 여러 문헌을 통해 T세포 매개 지연형 과민반응에 대한 성공적인 탈감작요법 사례가 보고된 바 있다. 알로푸리놀에 의한 고정약진에 대해 탈감작요법을 적용하였을 때 병변 부위에서 조절T세포로 추정되는 CD4⁺CD25⁺T세포 발현은 유의하게 증가하는데 반해 CD8⁺T 세포 발현은 감소함이 확인되어 지연형 과민반응을 억제할 수 있음이 확인되었다.²⁰ 또한 탈감작요법 시행 후 IL-10, IL-35, CD4⁺CD25⁺ 및 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 발현 증가 역시 지연형 반응에서 조절 T세포 역할이 중요함을 시사하였다.^{19,21,22} 이 밖에 항결핵제 및 트리메토프림-설파메톡사졸, 플루코나졸에 의한 지연형 과민반응에서도 탈감작요법의 성공 사례들이 보고되었다.²³⁻²⁵

이처럼 탈감작요법은 다양한 세포 내 신호를 감소시켜 표적세포 내 면역반응의 활성화를 억제함으로써 면역기억이 형성된 약물에 대해 일시적인 내약성을 유도하여 안전하게 재투여를 가능하게 한다.

3. 탈감작요법의 임상적 적용

1) 탈감작요법 개요

(1) 적용 대상 및 프로토콜 선정

탈감작요법을 시행하기 위해서는 철저한 병력청취 및 검사를 통한 명확한 진단이 필수적이다. 약물과민반응이 발생하였으나 해당 약물 외 대안이 없는 경우, 대체 약물에 비해 원인 약물이 훨씬 우수한 효능을 보여 재사용이 불가피한 경우, 그리고 원인 약물 사용에 의한 이점이 위험을 상회하는 경우에 탈감작요법의 적용을 고려해볼 수 있다. 그러나 아나필락시스, 스티븐스-존슨증후군 및 독성 표피괴사와 같은 중증 과민 반응의 병력이 있는 환자, 치명적인 돌출반응 발생의 위험 요소를 가진 환자, 심혈관 또는 호흡기질환이 있는 환자, 또는 평소 베타차단제 등을 사용하여 아나필락시스 발

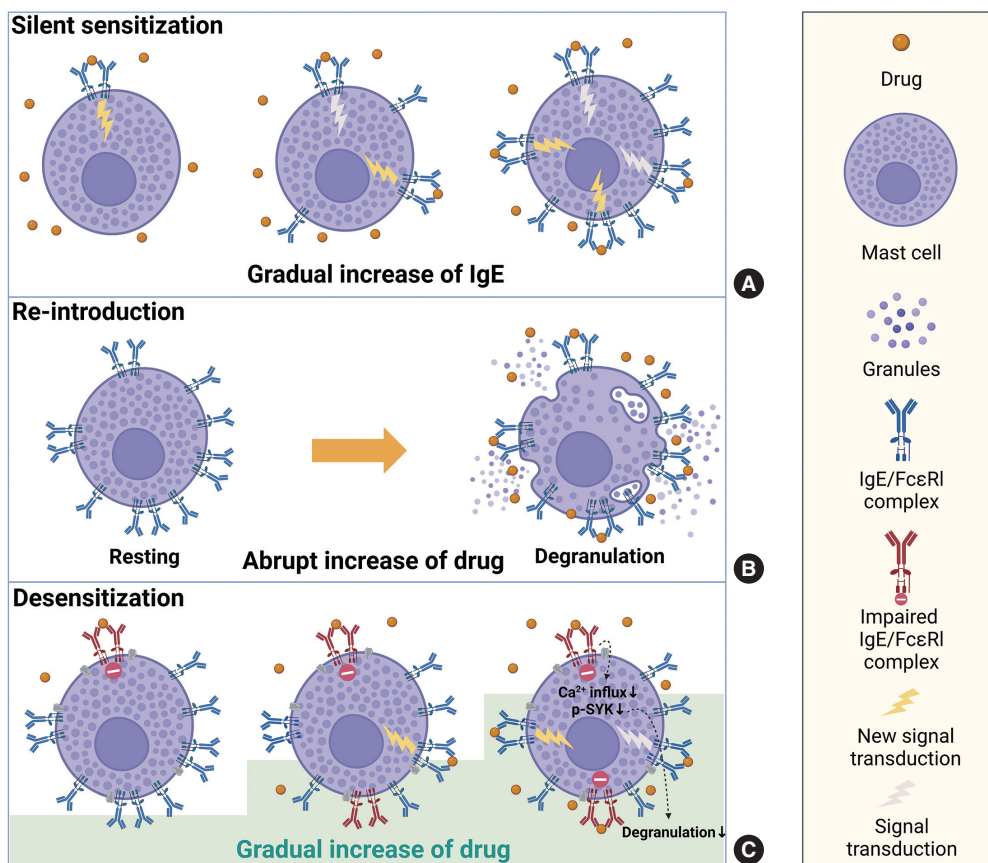


Fig. 1. The mechanism of mast cell unresponsiveness and desensitization. (A) During sensitization, the production and binding of drug-specific IgE antibodies to Fcε receptor 1 (FcεRI) occur gradually without activating the mast cell. (B) Re-exposure to the same drug at high dose activates sensitized mast cells resulting in degranulation. (C) During desensitization, the culprit drug is administered from an extremely low dose and gradually increased. At low drug concentration, the number of drug/IgE/FcεRI complexes are low and functionally impaired. A slow formation of drug/IgE/FcεRI complexes may contribute to mast cell unresponsiveness and a decrease in Ca^{2+} influx, which may inhibit signal transduction. The figure created with BioRender.com.

생 시 응급조치에 대한 반응이 떨어질 것으로 예상되는 경우에는 주의해서 적용해야 한다.

약물탈감작요법은 IgE 매개 즉시형 과민반응에서 가장 효과적이며 비 IgE 매개반응 중에서는 약제가 직접 비만세포 과립이나 사이토카인의 분비를 유발하는 주입 관련 반응에서 적용해 볼 수 있다.²⁶

탈감작요법은 급속 약물탈감작요법과 저속 약물탈감작요법(slow drug desensitization) 두 가지 방식이 있다. 급속 약물탈감작요법은 즉시형 알레르기 및 비알레르기반응에 권장되며, 가장 널리 사용되는 프로토콜은 15분마다 용량을 두 배로 늘려 목표 용량에 도달하는 것이다.²⁷ 저속 약물탈감작요법은 T세포 매개 IV형 지연형 과민반응에 주로 적용한다. 다만 저속 약물탈감작요법의 경우 현재까지 초기 용량 및 단계 간 용량 증가율, 단계 간 시간 간격에 대한 정립된 프로토콜이 없다. 따라서 지연형 과민반응에 대한 탈감작요법의 역할과 효능을 확립하기 위해서는 더 많은 임상 경험과 연구가 필요하다.

적절한 탈감작 프로토콜을 설계하기 위해서는 과민반응을 일으

킨 원인약물의 농도, 용량, 투여 간격 및 투여 경로(경구, 정맥, 근육 또는 피하 주사)를 고려해야 한다. 예를 들어 근육 및 피하 주사 프로토콜은 반복적인 주사로 환자 불편감이 상당하므로 임상에서는 경구 및 정맥 주사 프로토콜이 선호된다.²⁸ 투여 경로는 약물의 효능을 손상시키지 않는 범위 내에서 서로 전환 가능하며 세심한 용량 조절을 위해 정맥 주사 프로토콜을 주로 사용하지만 다양한 경로로 시행할 수 있고, 진행 중 경로 전환도 가능하다.

(2) 전처치 및 돌출반응에 대한 대처

현재까지 탈감작요법에 대한 표준화된 전처치법은 없으나 전처치로 H_1 차단제 및 H_2 차단제, 글루코코르티코이드를 사용을 고려해볼 수 있다. 아스피린은 cyclooxygenase-1 (COX-1) 및 cyclooxygenase-2 (COX-2)를 통한 프로스타글란딘의 생성을 억제하여 홍조 발생을 줄이고,²⁹ 몬테루카스트는 아라키돈산 대사 경로의 최종 생성물을 차단하여 돌출반응의 발생률과 중증도를 낮추는데 도움이 될 것으로 생각되며 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroi-

dal anti-inflammatory drug, NSAID)는 사이토카인 방출 증후군의 증상을 경감시키는데 도움이 될 수 있다. 그러나 글루코코르티코이드의 단독 사용은 비만세포의 초기 탈과립을 예방할 수 없기 때문에 권장하지 않는다.³⁰

탈감작요법 도중 돌출반응이 발생한다면 중증도에 따라 신속하게 대처해야 한다. 돌출반응이 의심되면 경증반응이더라도 즉각 주입을 중단해야 한다. 주입 중단만으로 상당수의 경증반응은 증상이 소실되기도 한다. 주입만으로 호전이 되지 않는 경증반응과 중등도 돌출반응의 경우 증상에 따라 항히스타민제와 글루코코르티코이드를 투여해 볼 수 있다. 돌출반응이 해결된 후 증상이 발생한 단계 또는 그 이전 단계에서 탈감작요법을 재개하면 다수의 환자에서 성공적으로 투약을 완료할 수 있다. 그러나 아나필락시스와 같은 중증 돌출반응의 경우에는 에피네프린 근육주사, 다량의 수액 및 적절한 산소 공급을 필수적으로 시행하고, 환자가 안정될 때까지 탈감작요법을 중단해야 한다. 아나필락시스가 발생하였더라도 증상이 완전히 소실된 후 탈감작요법을 재개할 수 있으나, 중증 반응 재발의 위험이 있으므로 알레르기 전문가와 상의 후 환자에 맞게 프로토콜을 조정해야 한다.

탈감작요법을 통해 획득한 내약성은 약물 투여를 지속하는 동안 유지된다. 그러나 항암제와 같이 간헐적으로 투여되는 약물의 경우 휴약 기간 동안 내약성이 사라지게 되어 매 항암주기마다 탈감작요법을 재시행해야 한다. 탈감작요법을 시행할 때 돌출반응이 발생하지 않은 경우 다음 차수에서 탈감작요법의 단계를 점진적으로 단축해볼 수 있다.³¹ 다만 탈감작요법의 단계 단축은 초기 약물과민반응의 중증도, 약물 고유의 특성, 돌출반응의 빈도 및 패턴, 정도를 고려하여 알레르기 전문가를 통해 신중하게 이루어져야 한다.

2) 주요 대상 약제

(1) 항암제

항암제는 일정한 주기로 반복적으로 투여되어 감각(sensitization)이 일어나기 쉬우며 과민반응의 발생률은 약물의 종류에 따라 1%에서 80%까지 다양하다.³² 항암제의 경우 약물 자체에 의한 세포독성뿐만 아니라 약물에 대한 과민반응 또한 치료 중단의 중요한 원인이 되고 있다. 일반적인 약물과 달리 대체 약물 사용에 제한이 있어 탈감작요법을 통한 항암 치료의 지속이 환자의 기대여명을 비롯한 예후에 큰 영향을 줄 수 있다. Sloane 등³³이 수행한 대규모 후향적 분석 연구에 따르면 재발성 난소암 환자에서 Carboplatin에 대해 급속 약물탈감작요법을 시행 받은 환자군의 전체 생존율은 일반 투여군에 비해 열등하지 않았다는 보고가 있다. 이는 탈감작요법에 의해 항암화학요법의 효능이 감소되지 않는다는 것을 의미한다.

항암제에 대한 과민반응은 대개 약물 특이적 IgE에 대한 감각으로 인해 발생하나²⁶ 주입 관련 또는 용매 관련 반응(예: Cremophor

EL, Polysorbate 80)과 같은 비 IgE 매개 과민반응도 보고된다.³⁴ 비만세포 및 호염기구가 관여하는 IgE 매개반응의 경우 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 구토, 복통 등의 증상을 나타낼 수 있으며 아나필락시스와 같은 치명적인 반응을 유발할 수도 있다. 일반적으로 IgE 감각으로 인한 과민반응의 경우 피부반응검사 양성 소견과 상관관계가 잘 확립되어 있다.^{26,35} 최근에는 단클론항체의 사용 증가와 관련하여 사이토카인 매개 반응사례가 증가되고 있다. 이는 약물을 처음 투여하는 경우에도 발생할 수 있으며 두드러기나 혈관부종이 없이 전신 발진이나 흉부 불편감, 호흡곤란, 요통, 발열, 오한, 근육통의 증상을 나타낸다.³⁶ 임상에서 흔한 항암제 과민반응의 원인 약물로는 platinum 계열(cisplatin, carboplatin, oxaliplatin 등), taxane 계열(paclitaxel, docetaxel 등), 단클론항체(rituximab, infliximab, trastuzumab, bevacizumab 등)가 있다.³⁷

Platinum 계열 약물에 대한 과민반응은 투여 환자의 1%~44%에서 보고된다.³⁰ 반복적인 약물 노출에 의한 점진적 감각에 의해 발생하여 첫 과민반응은 대개 7~9주기 투여 이후에 빈번하게 발생하며, 특히 일정 기간 약물을 사용하지 않은 후 재사용될 때 더욱 잘 발생한다.^{32,37} 또한 platinum 계열 약물 간 교차반응이 발생할 수 있으므로 platinum 계열 약물 내에서 제제를 변경할 때는 주의가 필요하다.

Taxane 계열 약물에 대한 과민반응은 투여 환자의 5%~10%에서 보고된다. Taxane의 원료로 사용되는 탁수스 바카타(*Taxus baccata*) 꽃가루에 대해 특정 IgE를 지니는 일부 환자에서는 IgE 매개 반응도 발생할 수 있다.³⁸ 그러나 대개 주입 관련 반응으로 1~2주기 투여 중에 발생하는 경향이 있다.³⁹ 따라서 탈감작요법 시행 초기에 돌출반응이 발생하지 않으면 탈감작요법을 반복적으로 적용하는 과정에서 프로토콜의 단계 단축을 시행해볼 수 있다.

단클론항체에 대한 과민반응은 IgE 매개 과민반응 및 주입 관련 반응, 사이토카인 매개반응 등 다양한 형태로 나타나며 약물 투여 주기 어느 시점에서나 발생할 수 있다. 단클론항체의 경우 rituximab과 cetuximab에서 과민반응이 흔하게 보고되나 약물의 인간화(humanization) 및 글리코실화(glycosylation) 패턴의 정도에 따라 발생률에 차이가 있다. Rituximab은 림프종 및 백혈병 등의 악성종양질환 외에도 다양한 자가면역질환 치료에도 널리 사용된다.⁴⁰ Rituximab 투여 환자의 12.5%에서 주입 관련 반응을 보이며, 주로 1~2주기 투여 중에 발생한다. 주입 관련 반응은 환자의 병기가 높을수록, 백혈구/림프구/절대호중구의 수가 높을수록 발생 위험이 증가하며, rituximab의 주입속도 또한 위험 인자로 작용하는 것으로 보고되었다.⁴¹ 이는 rituximab 투여에 의한 사이토카인 방출 증가로 면역세포 및 보체의 모집이 증가되어 대량의 사이토카인 방출을 유도하는 과정과 연관되었을 것으로 생각한다.⁴² Cetuximab의 경우 특정 진드기에 물린 동물을 섭취함으로써 인해 생성되는 anti-α1,3-galactose IgE와의 연관성이 잘 알려져 있다.³⁰

Table 1. Example of a 3-bag, 12-step desensitization protocol for oxaliplatin 120 mg

Solution	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Total dose in each solution (mg)		
A	200	0.005357	1.2		
B	200	0.05357	12.0		
C	200	0.5357	120.0		

Step	Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Infusion time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.005357	2	15	0.0027	0.0027
2	0.005357	5	15	0.0067	0.0094
3	0.005357	10	15	0.0134	0.0228
4	0.005357	20	15	0.0268	0.0496
5	0.05357	5	15	0.0670	0.1166
6	0.05357	10	15	0.1339	0.2505
7	0.05357	20	15	0.2679	0.5183
8	0.05357	40	15	0.5357	1.0540
9	0.5357	10	15	1.3393	2.3933
10	0.5357	20	15	2.6785	5.0718
11	0.5357	40	15	5.3570	10.4288
12	0.5357	75	164	109.5712	120.000

Reproduced from Lee et al. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-6.⁴³

현재 항암제에 대한 탈감작요법은 미국 Brigham and Women's Hospital의 Adverse Drug Reaction and Desensitization Program 프로토콜이 잘 확립되어 널리 사용되고 있으며(Table 1)⁴³ 이외에도 각 국가 실정에 맞게 다양한 탈감작요법 프로토콜이 제시되고 있다. Brigham and Women's Hospital의 탈감작요법 프로토콜은 원인 약물을 용매에 1:10, 1:100, 1:1,000으로 순차적으로 희석하고 15분 간격으로 농도와 투여 속도를 단계적으로 올려주는 방식이다. 이러한 단계적 희석 프로토콜은 대부분의 환자에서 심각한 돌출반응 없이 탈감작요법을 완료할 수 있게 하나^{27,33} 약제의 희석과 수액 교체 과정에 추가적인 시간과 인력이 요구되며 그 과정에서 항암제 노출 위험성을 증가시킬 수 있다는 단점이 있다. 또한 희석 및 투여에 소요되는 시간이 증가하여 약물의 안정성이 손상될 수 있다는 우려도 있다.

이러한 단점을 극복하기 위해 단일 농도로 희석한 후 일정 간격으로 투여 속도만 단계적으로 증가시키는 단일 농도 프로토콜들이 제안되었다(Table 2).^{44,45} 현재까지 platinum 계열 및 taxane 계열 항암제, 단클론항체 등 다양한 약제에 대해 단일 농도 프로토콜을 적용한 탈감작요법이 성공적으로 시행되었다.^{32,46} 단계적 희석 프로토콜과 비교하였을 때, 탈감작요법의 완료율과 돌출반응 발생률에서 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 오히려 탈감작요법 준비에 소요되는 시간은 단일 농도 프로토콜에서 유의하게 단축되었다. 돌출반응의 발생률은 단계적 희석 프로토콜과 마찬가지로 단일 농도 프로토콜에서도 탈감작요법을 반복적으로 시행할수록 감소하였다.⁴⁶ 따라서 단일 농도 프로토콜은 투여 시간 단축뿐만 아니라 인

Table 2. Example of a 1-bag, 13-step desensitization protocol using for oxaliplatin of 120 mg

Step	Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Infusion time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.5357	0.1	15	0.0134	0.013
2	0.5357	0.2	15	0.0268	0.040
3	0.5357	0.4	15	0.0536	0.094
4	0.5357	0.8	15	0.1071	0.201
5	0.5357	1.6	15	0.2143	0.415
6	0.5357	3.2	15	0.4286	0.844
7	0.5357	6.4	15	0.8571	1.701
8	0.5357	12.8	15	1.7143	3.415
9	0.5357	25.6	15	3.4286	6.844
10	0.5357	50	15	6.6964	13.540
11	0.5357	85	15	11.3839	24.924
12	0.5357	140	15	18.7500	43.674
13	0.5357	220	38.9	76.3259	120.000

An oxaliplatin 120 mg was reconstituted with 200 mL of 5% dextrose water. The concentration of the solution was 0.5357 mg/mL.

Administered dose (mg)=rate (mL/hr)×infusion time/60 (hr)×concentration (mg/mL)
Reproduced from Lee et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:696-703.⁴⁴

력 소모를 줄이고, 의료진의 항암제 노출 위험성 및 희석 과정에서 오류를 방지하며 탈감작 약물의 안정성을 개선할 수 있다는 이점이 있어 향후 단계적 희석 프로토콜을 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

(2) 항생제

항생제는 임상에서 널리 사용되고 있어 약물부작용 보고의 가장 흔한 원인 약물 중 하나로,⁴⁷ 국내 3차병원에서 발생한 약물에 의한 아나필락시스 중 7%~15%가 penicillin 또는 cephalosporin에 의한 것이라는 보고가 있다.⁴⁸ 두드러기, 혈관부종 및 아나필락시스와 같은 전형적인 즉시형 과민반응과 피부발진 및 중증피부유해반응과 같은 지연형 과민반응 모두 유발 가능하며, 일부 환자에서는 두 가지 반응이 혼합된 형태로 나타나기도 한다.⁴⁹ 즉시형 과민반응을 보인 환자에서는 penicillin G, penicillin V, ampicillin, amoxicillin, cefaclor과 같은 항생제의 항원기에 대한 특이 IgE를 혈청에서 측정해볼 수 있으며 피부반응시험과 함께 시행할 경우 진단의 민감도를 높일 수 있다.⁵⁰

항생제 탈감작요법의 경우 약물의 종류 및 투여 경로가 다양한데, 일반적으로 치료 용량을 1/1,000로 희석하여 일정 시간 간격으로 용량을 2~3배씩 증량하는 방식을 사용하며,⁵¹ 페니실린 및 세팔로스포린계 항생제의 탈감작요법은 잘 확립되어 있다. 이외에도 vancomycin, teicoplanin, amikacin, gentamicin, erythromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, tetracycline 등 비베타락탐 항생제에서도 성공적으로 탈감작요법이 적용된 사례들이 보

고되고 있다.⁵²

약물 투여 속도 의존적으로 비만세포의 직접적인 활성화와 히스타민의 분비에 의해 유발되는 홍인증후군(redman syndrome)은 vancomycin, teicoplanin, ciprofloxacin, amphotericin B에서 특징적으로 나타나는 주입관련반응이다.⁵³ 대부분의 경우 투여 속도를 줄이고, 전처치로 항히스타민을 추가하면 증상 발생을 예방할 수 있으나 중등도 이상의 중증도를 보일 경우 탈감작요법을 적용해 볼 수 있다. 급속 약물탈감작요법을 우선적으로 적용해 볼 수 있으며 적절한 탈감작이 이루어지지 않을 경우 저속 약물탈감작요법으로 전환할 수 있다.⁵²

최근에는 항진균제(amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, micafungin) 및 항바이러스제(acyclovir, valganciclovir, ribavirin, nevirapine) 등과 관련된 과민반응에서도 성공적인 탈감작 사례가 보고된 바 있다.⁵⁴⁻⁶⁰

(3) 항결핵제

결핵균은 세균이지만 일반적인 항생제에 반응하지 않으며, 매우 느리게 증식하기 때문에 치료가 어렵다. 따라서 성공적인 치료를 위해서는 여러 가지 항결핵제를 6개월 이상 지속적으로 투여해야 하는 특수성을 가지고 있다. 항결핵제는 부작용이 많은 약으로도 유명하나, 항결핵제 장기투약 환자의 20%~57%에서 부작용이 보고되며, 특히 4%~5%에서 약물과민반응으로 인해 치료가 중단되거나 변경된다.²³ 그러나 항결핵제에 대한 약물과민반응은 환자 순응도 저하 및 약물 중단을 초래하여 내성 획득을 유발할 수 있으며 치료 실패 및 치료 기간의 연장으로 이어지게 된다.⁶¹

항결핵제에 대한 과민반응은 한 가지 약제에 대해 과민반응을 나타내는 경우보다 두 가지 이상의 약제에 대해 동시에 과민반응을 나타내는 경우가 일반적이며⁶² 4제 요법을 사용하는 초기 집중 치료기에 더 흔하게 발생한다. 두드러기나 혈관부종, 아나필락시스와 같은 즉시형 과민반응보다는 반구진 발진 및 중증피부유해반응과 같은 지연형 과민반응이 더 흔하게 관찰된다.⁶²

1990년 이후로 여러 문헌을 통해 경구 및 정맥주사 프로토콜을 이용한 항결핵제 탈감작요법의 성공 사례들이 보고되었다. 탈감작요법을 통해 일차 항결핵제에 과민반응을 나타낸 환자의 70%~80%가 일차 약제로 안전하게 치료를 지속할 수 있었으며⁶³ streptomycin, kanamycin, cycloserine과 같은 이차 약제에 대한 과민반응을 보인 환자에서 또한 탈감작요법을 시행한 후 안전하게 투여를 지속할 수 있는 것이 입증되었다.⁶⁴ 일차 항결핵제로 인한 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군 환자를 대상으로 국내 한 다기관 연구에서 일차 항결핵제를 모두 이차 항결핵제로 대체했음에도 불구하고 새로운 약물에 대해서도 과민반응이 유발되는 다약제 과민반응이 보고되었다. 이러한 다약제 과민반응은 DRESS 증후군에서 종종 보고되고 있지만, 그 중에

Table 3. Example of 4-day isoniazid desensitization protocol (target dose: 300 mg)

Day	Step	Concentration (mg/mL)	Administered volume (mL)	Time interval (hr)	Administered dose (mg)
Day 1	1	0.2	0.1	3	0.02
	2	0.2	0.2	3	0.04
	3	0.2	0.5	3	0.10
	4	0.2	1	3	0.20
	5	0.2	2	3	0.40
	6	0.2	4	3	0.80
	7	0.2	0.8	3	1.60
	8	0.2	1.5	3	3
Day 2	9	2.0	3	3	6
	10	2.0	6	3	12
	11	2.0	12	3	24
	12	100-mg Tab	0.5 Tab	3	50
	13	100-mg Tab	1 Tab	3	100
Day 3	14	100-mg Tab	2 Tab	24	200
Day 4	15	100-mg Tab	3 Tab	24	300

Isoniazid 100 mg was reconstituted with 500 mL of normal saline. The concentration of the solution was 0.20 mg/mL. Isoniazid 100 mg was reconstituted with 50 mL of normal saline. The concentration of the solution was 2.00 mg/mL.

서도 항결핵제가 원인 약제일 경우 보다, 빈번하게 관찰된다. 따라서 상대적으로 낮은 치료 성공률과 높은 부작용을 감수하고 이차 항결핵제로 변경하는 것이 해결책이 되지 않을 수 있다. 이에 대한 대안으로 일차 항결핵제에 대해 탈감작요법을 적용할 경우, 84.6%가 과민반응 없이 지속적인 사용이 가능하였고 일부 돌출반응이 발생한 경우에도 경증 이하의 중증도를 보인 것으로 보고되었다.⁶⁵

항결핵제에 대한 탈감작요법은 15분에서 1시간 이내 간격으로 약물 용량을 증가시키는 급속 약물탈감작요법과 수 시간에서 하루 간격으로 보다 점진적으로 약물 용량을 증가시키는 저속 약물탈감작요법(Table 3) 두 가지가 모두 보고되었다.^{65,66} 전통적으로 지연형 과민반응에는 저속 약물탈감작요법이 더 권장되나 최근에는 지연된 반응에 대한 성공적인 급속 탈감작요법의 사례들이 다수 보고되고 있다.⁶⁷

(4) 아스피린 및 NSAID

아스피린 및 NSAID는 일상생활에서 흔히 처방되는 약물로 접근성이 용이한만큼 약물과민반응의 흔한 원인 중 하나로 알려져 있다.⁶⁸ 이들 약제들은 COX-1 억제를 통해 아라키돈산 대사과정에 영향을 미쳐 비면역학적 기전으로 두드러기, 혈관부종, 기관지수축, 저혈압 등의 증상을 유발하는 것으로 알려져 있다.⁶⁹ 임상 증상은 침범 장기에 따라 다르게 나타나며⁷⁰ 같은 작용을 가지는 아스피린 및 NSAID 모두에 대해 반응을 보이게 된다.⁷¹ 특히 천식 및 비부동염/비염이 있는 환자에서 아스피린 과민반응을 보이는 경우

Table 4. Example of aspirin desensitization protocol (target dose: 100 mg)

Step	Concentration (mg/mL)	Administered volume (mL)	Time interval (hr)	Administered dose (mg)
1	10	0.1	30	1
2	10	0.2	30	2
3	10	0.4	30	4
4	10	0.8	30	8
5	10	1.6	30	16
6	10	3.2	30	32
7	10	6.4	30	64
8	100-mg Tab	1 Tab	30	100

Aspirin 100 mg was reconstituted with 10 mL of 5% dextrose in water. The concentration of the solution was 10 mg/mL.

Samter's triad라고 하며 NSAID에 의해 악화되는 호흡기 질환(NSAID-exacerbated respiratory disease)으로 불린다. NSAID에 의해 두드러기나 혈관부종이 발생할 수 있는데 이 경우 기저 만성 두드러기의 유무에 따라 NSAID 악화형 피부질환(NSAID-exacerbated cutaneous disease)과 NSAID 유발형 피부질환(NSAID-induced cutaneous disease)으로 구분하기도 한다. 이러한 NSAID 과민반응에 대해 탈감작요법을 적용할 경우 아라키돈산 대사과정 내 cysteinyl leukotriene과 그 수용체의 생성을 감소시켜 피부 및 기도 반응을 약화시킨다.⁷² 면역학적 기전에 의한 과민반응은 아스피린 및 특정 NSAID에 대한 특이적 IgE에 의해 즉시형 과민반응이 발생할 수 있으며⁷³ CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포에 의한 반응으로 중증피부유해반응 등의 지연형 과민반응 역시 발생 가능한 것으로 알려져 있다.⁶⁸ 다만 이러한 경우에는 특정 NSAID군에만 국한되며 다른 군에 속한 NSAID에는 교차반응을 보이지 않는 단일 NSAID에 대한 과민반응의 형태로 나타난다.⁷⁴

비면역학적 기전에 의한 NSAID 과민반응일 경우에는 COX-1 억제 효과가 약한 acetaminophen이나 meloxicam과 같이 선택적으로 COX-2 억제가 우세한 약제, celecoxib과 같은 선택적 COX-2 억제제를 비교적 안전하게 사용해볼 수 있다. 다만 일부 환자에서는 이러한 약물에 대해서도 증상을 일으킬 수 있어 주의해야 한다.⁷⁵ 단일 NSAID 과민반응의 경우 원인 약물 외 대체 약물의 사용이 용이하나 특정한 NSAID의 사용이 반드시 필요한 경우에는 탈감작요법을 조심스럽게 적용해볼 수 있다.⁷⁶ 그러나 현재까지 정립된 프로토콜이 없어 환자의 임상 증상 및 약물에 따라 개별적으로 탈감작요법의 프로토콜을 조정해야 한다. 아스피린 및 NSAID에 대한 탈감작요법은 지속적인 아스피린 또는 NSAID의 투여가 필요한 심혈관 및 근골격계 질환 환자에서 고려된다. 또한 아스피린 과민성 호흡기질환 환자에서 아스피린에 대해 탈감작요법을 적용한 이후 전반적인 증상 및 삶의 질이 개선되고, 비용중 및 부비동 감염이 감소되는 것으로 보고되었다.⁷¹

아스피린에 대한 경구 탈감작요법 프로토콜(Tables 4, 5)은 잘 확

Table 5. Example of aspirin desensitization protocol (target dose: 300 mg)

Day	Step	Concentration (mg/mL)	Administered volume (mL)	Time interval (hr)	Administered dose (mg)
Day 1	1	1	0.1	1	0.1
	2	1	0.2	1	0.2
	3	1	0.5	1	0.5
	4	1	1	1	1
	5	1	2	1	2
	6	1	5	1	5
	7	10	1	1	10
	8	10	2.5	1	25
	9	10	5	1	50
	10	100-mg Tab	1 Tab	2	100
	11	100-mg Tab	2 Tab	2	200
Day 2	12	100-mg Tab	3 Tab	24	300

Aspirin 100 mg was reconstituted with 100 mL of 5% dextrose in water. The concentration of the solution was 1.00 mg/mL. Aspirin 100 mg was reconstituted with 10 mL of 5% dextrose in water. The concentration of the solution was 10.0 mg/mL.

립되어 있으며 목표 치료 용량에 따라 최종 단계의 탈감작 용량이 달라지게 된다. 심혈관 또는 근골격계 질환의 경우, 저용량의 아스피린(75–100 mg/day)이 사용되는 반면, NSAID 과민성 호흡기 질환이나 만성 부비동염 환자에서는 고용량의 아스피린(최대 625 mg/day)을 투여하므로 목표 치료 용량에 따라 탈감작요법을 조정해야 한다.⁷¹

탈감작요법을 통해 획득한 아스피린 및 NSAID에 대한 내약성은 탈감작요법 종료 후 48–72시간가량 지속되나 약물을 2–5일 이상 중단할 경우 과민반응이 재발할 수 있어 주의가 필요하다.^{77,78}

결론

치료 과정에서 반복적인 약물 투여로 인한 과민반응의 발생은 치료 성적을 낮추는 주요 장애 요인이 된다. 탈감작요법은 과민반응 없이 치료 용량에 도달하기 위해 극소량에서부터 약물의 농도를 점진적으로 증가시켜 약물에 대한 일시적인 내약성을 유도하는 과정이다. 대체 약물의 사용이 불가하거나 과민반응을 유발할 원인 약물이 대체 약물에 비해 훨씬 우수한 효능을 갖고 있는 경우, 또는 원인 약물의 이점이 돌출반응 발생의 위험을 뛰어넘는 경우에 적용해볼 수 있다. 탈감작요법의 진행 과정에서 발생하는 돌출반응의 중증도는 경증부터 중증까지 다양하게 나타날 수 있지만 원인 약물의 투여를 즉각 중단하면 대부분 해결된다. 그러나 심각한 과민반응의 병력이 있는 환자나 치명적인 돌출반응 발생의 위험 요소가 있는 환자에게는 신중하게 적용해야 한다. 앞으로 보다 다양한 약물에 대해 환자 및 약물의 특성과 돌출반응의 중증도를 고려한 최적화된 탈감작요법의 프로토콜 개발이 필요하다.

REFERENCES

- Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs* 2014;28:133-44.
- Ring J, Guterthum J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011;66:713-24.
- Widal MF, Abramson P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189-93.
- O'Donovan WJ, Klorfajn I. Sensitivity to penicillin; anaphylaxis and desensitization. *Lancet* 1946;2:444-6.
- Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Dies L, Vivarelli E, Maggi E, et al. Desensitization modulates humoral and cellular immune response to infliximab in a patient with an immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1764-7.
- Ang WX, Church AM, Kulis M, Choi HW, Burks AW, Abraham SN. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest* 2016;126:4103-18.
- Sancho-Serra MdC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
- Mahajan A, Barua D, Cutler P, Lidke DS, Espinoza FA, Pehlke C, et al. Optimal aggregation of FcεRI with a structurally defined trivalent ligand overrides negative regulation driven by phosphatases. *ACS Chem Biol* 2014;9:1508-19.
- Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:896-902.
- Andrews NL, Pfeiffer JR, Martinez AM, Haaland DM, Davis RW, Kawakami T, et al. Small, mobile FcεRI receptor aggregates are signaling competent. *Immunity* 2009;31:469-79.
- Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:922-32.
- Paolini R, Numerof R, Kinet JP. Phosphorylation/dephosphorylation of high-affinity IgE receptors: a mechanism for coupling/uncoupling a large signaling complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10733-7.
- Macglashan D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1317-24.
- Katz HR. Inhibitory receptors and allergy. *Curr Opin Immunol* 2002;14:698-704.
- Lu-Kuo JM, Joyal DM, Austen KE, Katz HR. gp49B1 inhibits IgE-initiated mast cell activation through both immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, recruitment of src homology 2 domain-containing phosphatase-1, and suppression of early and late calcium mobilization. *J Biol Chem* 1999;274:5791-6.
- Pichler WJ. Anaphylaxis to drugs: overcoming mast cell unresponsiveness by fake antigens. *Allergy* 2021;76:1340-9.
- Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:294-301.
- Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, Zhang J, Steveling E, Watchman S, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1067-76.
- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of drug desensitization: not only mast cells. *Front Pharmacol* 2020;11:590991.
- Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 2004;209:29-32.
- Aydogan M, Yologlu N, Gacar G, Uyan ZS, Eser I, Karaoz E. Successful rapid rituximab desensitization in an adolescent patient with nephrotic syndrome: increase in number of Treg cells after desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:478-80.
- Tuzer C, Sari M, Aktas Cetin E, Ak N, Buyukozturk S, Colakoglu B, et al. Rapid drug desensitization for platinum-based chemotherapy drugs significantly increases peripheral blood IL-10 levels. *Allergy* 2020;75:2942-5.
- Lee AR, Kim SJ, Kim J, Park JH, Lee JK, Kim JY, et al. Successful desensitization for antitubercular drugs. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:395-9.
- Yoon D, Ahn H, Kim SY, Hwang SJ, Park HK, Kang HR. Successful rapid desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced delayed hypersensitivity. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:155-8.
- Heo YJ, Park SW, Lee KS, Kang HR, Kwon JW. Successful desensitization to fluconazole induced delayed hypersensitivity: a case report. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:68-71.
- Hong DIC. Desensitization for allergic reactions to chemotherapy. *Yonsei Med J* 2019;60:119-25.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
- Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: a WAO committee statement. *World Allergy Organ J* 2022;15:100640.
- Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:155-60.
- Caiado J, Castells MC. Drug desensitizations for chemotherapy: safety and efficacy in preventing anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21:37.
- Seo JH, Jung J, Yoon JE, Kim HH, Kim HJ, Lee SY, et al. A successful shortening of desensitization protocol in a patient with cetuximab anaphylaxis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:181-5.
- Jung JW. Desensitization for hypersensitivity reactions related to chemotherapy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:105-6.
- Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
- Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-9.
- Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4.
- Lee EY, Jakubovic BD. Interleukin-6 and cytokine release syndrome: a new understanding in drug hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130:178-84.
- Lee SY, Yang MS, Jung JW, Oh MJ, Park CH, Sohn SW, et al. Updates on desensitization for hypersensitivity reactions related to chemotherapy. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:295-302.
- Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RF, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy*

- Clin Immunol 1996;97:42-6.
40. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity reactions to platinum agents and taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;62:432-48.
 41. Lee EJ, Kim YJ, Rhie SJ. Rituximab Infusion-related adverse events and risk factors. *Korean J Clin Pharm* 2013;23:223-31.
 42. Joo MH, Kim HJ, Ree YS, Kim JS, Kim SH, Son ES. Risk factors of infusion related reaction to rituximab in patients with lymphoma. *JPERM* 2018;10:60-7.
 43. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion related reactions to rituximab for treating B cell malignancy in a single tertiary hospital. *Oncology* 2014;86:127-34.
 44. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-6.
 45. Lee JH, Moon M, Kim YC, Chung SJ, Oh J, Kang DY, et al. A one-bag rapid desensitization protocol for paclitaxel hypersensitivity: a noninferior alternative to a multi-bag rapid desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:696-703.
 46. Lee SH, Lee JH, Kim NH, Kang DY, Lee JY, Chung SJ, et al. A case of rapid desensitization for rituximab-induced delayed hypersensitivity reaction. *Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:109-12.
 47. Shin YS, Lee YW, Choi YH, Park B, Jee YK, Choi SK, et al. Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:910-5.
 48. Kim HH, Seo J, Ahn YH, Kim H, Yoon JE, Suh JH, et al. Analysis of breakthrough reactions in 1,143 desensitization procedures in a single tertiary hospital using a one-bag desensitization protocol. *Front Allergy* 2022;3:786822.
 49. Shin YS, Lee YW, Choi YH, Park B, Jee YK, Choi SK, et al. Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:910-5.
 50. Park HK, Kang MG, Yang MS, Jung JW, Cho SH, Kang HR. Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea. *Allergol Int* 2017;66:557-62.
 51. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:1300-15.
 52. Mayorga C, Celik G, Rouzairi P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
 53. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
 54. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy (Basel)* 2019;7:112.
 55. Lin RY. Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. *Arch Intern Med* 1990;150:2197-8.
 56. Shadur B, Trahair TN, O'Brien T, Russell SJ, Ziegler JB. Desensitization to liposomal amphotericin B. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:181-3.
 57. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:616-7.
 58. Heo YJ, Park SW, Lee KS, Kang HR, Kwon JW. Successful desensitization to fluconazole induced delayed hypersensitivity: a case report. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:68-71.
 59. Jean T, Kwong K. Successful desensitization of voriconazole in an immunosuppressed pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:637-8.
 60. Seki JT, Ng P, Lam W, Cote J, Prica A. Recurrent body rash warranted second desensitization with acyclovir in a myeloma patient: a case report. *J Clin Med Res* 2017;9:725-8.
 61. Gonzalez-Estrada A, Fernandez J. Novel valganciclovir desensitization protocol. *Transplantation* 2014;98:50-1.
 62. Ladd AM, Martel-Laferriere V, Dieterich D. Successful desensitization to ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:716-7.
 63. Park JS. Korean guidelines for the treatment of tuberculosis. *Korean J Med* 2012;82:269-73.
 64. Kim HH, Moon M, Choi N, Kang DY, Chae KO, Lee J, et al. Adverse drug reactions to first-line anti-tubercular drugs based on individual case safety report in a single tertiary hospital. *Korean J Med* 2021;96:421-31.
 65. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010;49:2297-301.
 66. Moon SD, Won HK, Cho JY, Kang MK, Kim JY, Park HK, et al. Successful readministration of second-line antituberculous agents in a patient with near-fatal drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:297-301.
 67. Oh JH, Yun J, Yang MS, Kim JH, Kim SH, Kim S, et al. Reintroduction of antituberculous drugs in patients with antituberculous drug-related drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3442-9.
 68. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98:1518-9.
 69. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540-1.
 70. Lee SY, Nam YH, Koh YI, Kim SH, Kim S, Kang HR, et al. Phenotypes of severe cutaneous adverse reactions caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:212-21.
 71. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:277-83.
 72. Yeung WYW, Park HS. Update on the management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Yonsei Med J* 2020;61:4-14.
 73. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: how, when and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:247-54.
 74. Lee TH, Christie PE. Leukotrienes and aspirin induced asthma. *Thorax* 1993;48:1189-90.
 75. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:293-7.
 76. Wohlrl S. NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int* 2018;27:114-21.
 77. Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-4.
 78. Cortellini G, Lippolis D, Amati S, Piovaccari G, Cortellini F, Ballardini G. Effective ibuprofen desensitization in a patient with myopericarditis. *Pharmacology* 2019;103:111-3.
 79. Bianco S. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *J Med Sci* 1977;5:129-30.
 80. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:440-8.