

약물알레르기 검사의 시행과 해석: 전문가 의견서

양민석,¹ 반가영,² 김민혜,³ 임경환,⁴ 권혁수,⁵ 송우정,⁶ 정재우,⁷ 이정민,⁸ 서동인,⁹ 권재우,¹⁰ 김세훈,¹¹ 신유섭,² 강혜련,⁶ 김태범,⁵ 이병재,¹² 이애영,¹³ 박해심,² 조상현,⁶ 대한천식알레르기학회 표준화위원회

¹서울대학교 의과대학 보라매병원 내과, ²아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ³이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ⁴국군수도병원 내과, ⁵울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, ⁶서울대학교 의과대학 내과학교실, ⁷중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁸연세대학교 원주 의과대학 소아청소년과학교실, ⁹서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ¹⁰강원대학교 의과대학 내과학교실, ¹¹분당서울대학교병원 내과, ¹²성균관대학교 의과대학 내과학교실, ¹³동국대학교 일산병원 피부과

KAAACI Standardization Committee Report on the procedures and applications of the diagnostic tests for drug allergy

Min-Suk Yang,¹ Ga-Young Ban,² Min-Hye Kim,³ Kyung-Hwan Lim,⁴ Hyouk-Soo Kwon,⁵ Woo-Jung Song,⁶ Jae-Woo Jung,⁷ Jeongmin Lee,⁸ Dong In Suh,⁹ Jae-Woo Kwon,¹⁰ Sae-Hoon Kim,¹¹ Yoo Seob Shin,² Hye-Ryun Kang,⁶ Tae-Bum Kim,⁵ Byung-Jae Lee,¹² Ai-Young Lee,¹³ Hae-Sim Park,² Sang-Heon Cho,⁶ Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Standardization Committee

¹Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government - Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul; ²Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ³Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam; ⁵Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁸Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; ⁹Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul; ¹⁰Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; ¹¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ¹²Division of Allergy, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ¹³Department of Dermatology, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Diagnostic methods for drug allergy include the patient's history, *in vivo* skin test, *in vitro* laboratory test, and provocation test. However, the history is often not reliable, procedures for *in vivo* and *in vitro* tests are not standardized, and provocation tests are sometimes harmful to patients. Generally, skin prick and intradermal tests are useful for immediate reactions; in contrast, patch test and delayed reading of both skin prick and intradermal tests are helpful for delayed reactions. A drug provocation test is the gold standard for both responses, and it is necessary to be aware of exact indications and contraindications with appropriate drugs, doses, and intervals. To date, several methods have been developed to detect culprit agents for drug hypersensitivity reactions, but they are neither completely well validated nor standardized. Based on this awareness and necessity, the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology launched the Standardization Committee to review the international guidelines and the literature, and then developed the consensus report on the procedures and applications of diagnostic tests for drug allergy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:239-247)

Keywords: Drug hypersensitivity, Skin tests, Intradermal tests, Patch tests

서 론

예방, 진단 또는 치료를 위해 사용한 약물에 의해 사람에게 발생하는 바람직하지 않고 의도하지 않은 반응을 약물이상반응이라 한다.¹ 약물이상반응은 예측 가능한 A형과 예측 불가능한 B형으

로 나누어지는데 A형에는 독성반응, 부작용, 이차효과, 약물상호작용 등이 포함되고 B형에는 약물불내성, 특이체질반응, 약물알레르기, 약물위알레르기(drug pseudoallergy) 등이 포함된다. B형 약물이상반응은 약물과민반응이라고도 하며 그 중 면역학적인 기전을 통해 일어나는 약물과민반응을 약물알레르기라 한다.²

Correspondence to: Yoo Seob Shin <https://orcid.org/0000-0002-9855-3185>
Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine,
164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5155, Fax: +82-31-219-5154, E-mail: drsys93@naver.com
• This research was supported by a fund (A092076) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: April 25, 2017 Revised: May 30, 2017 Accepted: May 31, 2017

© 2017 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

약물알레르기를 진단할 때는 자세한 병력 청취와 신체 진찰을 통하여 의심되는 질환과 약물을 선정하고 이를 바탕으로 하여 피부반응시험, 약물유발시험, 혈청검사 등의 객관적인 검사를 시행한다. 이 중 혈청 특이 IgE 측정은 극히 일부 약제에 대한 특이 IgE를 제외하고는 아직까지 상업적으로 측정할 수 있는 방법이 없다. 따라서 실제 진료 현장에서 약물알레르기를 진료할 때 가장 많이 사용되는 진단방법은 피부반응시험과 약물유발시험이다. 하지만 약제의 종류가 다양한 만큼 검사 방법을 모두 표준화하는 것은 매우 어려운 일이다. 이런 이유로 선진국에서조차 최근에 이르러서야 약물알레르기 검사 방법의 일반적인 원칙에 대한 지침을 발간하고 있는 실정이다.^{3,7}

국내에서는 대한천식알레르기학회 산하 약물알레르기 연구팀에서 항생제 피부반응시험 지침⁸을 출판한 이외에 약물알레르기 진료에 참고할 수 있는 진료 지침이나 문헌이 제대로 마련되지 않은 상태이다. 이에 대한천식알레르기학회의 기술정보위원회 내 표준화위원회에서는 국제 가이드라인 및 문헌고찰, 전문가 의견 교환을 통해 약물알레르기 검사에 대한 전문가 의견을 정리하였다.

약물피부반응시험

약물이상반응 중에서 IgE에 의해 발생하는 즉시형 과민반응이나 세포매개로 발생하는 지연형 과민반응의 경우에는 면역반응의 기전을 이용한 피부반응시험을 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 즉시형 반응이 의심될 때는 피부단자시험이나 피내반응시험을 이용하고 지연형 반응이 의심될 때는 첩포시험이나 피부단자/피내반응시험의 지연 판독을 이용한다.⁴ 일반적으로 약물피부반응시험의 대상은 다음과 같다.

- 피부단자시험이나 피내반응시험을 시행할 수 있는 약물 관련 증상
 - 아나필락시스
 - 두드러기/혈관부종
 - 기관지경련
 - 비염/결막염
- 첩포시험이나 피부단자시험/피내반응시험의 지연 판독을 시행할 수 있는 약물 관련 증상
 - 접촉피부염(contact dermatitis)
 - 고정약진(fixed drug eruption)
 - 피진약발진(exanthematous drug eruption)
 - 백혈구파괴혈관염(leukocytoclastic vasculitis)
- 아래의 질환에서도 첩포시험이나 피부단자시험/피내반응시험

의 지연 판독을 시행할 수 있으나 치명적인 약물이상반응이 재발할 수 있어 주의가 필요하다.

- 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis), 급성전신피진농포증(acute generalized exanthematous pustulosis), 드레스증후군(DRESS [drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms] syndrome), 다형홍반, 자반증

베타락탐 항생제의 경우 피부반응시험의 검사법과 해석방법이 잘 정립되어 있어 널리 이용된다. 기타 항생제, 근이완제, 인슐린, 해파린, 국소마취제, 스트렙토키나아제, 키모파파인, 프로타민의 경우에도 필요한 경우 비자극농도를 확인한 후 피부반응시험을 시행해 볼 수 있으나 표준화된 방법이 정립되어 있지는 않다.^{9,10}

1. 검사법 개요

약물과민반응은 약물 자체에 의해서 발생하기도 하지만 약물의 대사체나 합텐-운반체 형성을 통해 발생하는 경우도 있기 때문에 피부반응시험은 일반적으로 음성예측도(negative predictive value)가 낮다. 따라서 피부반응시험에서 음성 결과가 나올 경우에도 의심 약제를 완전히 원인에서 배제할 수 없고 경우에 따라서 약물유발시험이 필요할 수 있다. 반면, 양성예측도(positive predictive value)는 높은 편으로 검사에서 양성인 경우 환자의 병력이 일치하면 원인 약제로 추정하는데 도움이 된다.¹¹

외국의 경우 페니실린의 표준화된 피부시험용 시약인 penicilloyl-polylysine (PPL)과 minor determinant mixture (MDM)를 이용하는 경우도 있으나 국내에서는 시약을 구할 수 없기 때문에 약제를 이용해 직접 시약을 제조하여 사용한다. 경구용 약제를 사용하면 약 이외에 첨가물이 들어가는 경우가 많으므로 특히 피내반응시험의 경우 가급적 주사용 약제를 사용하여 시약을 준비하는 것이 선호되나 파우더 형태의 약제를 이용하기도 한다. 피부단자시험이나 첩포시험의 경우에는 필요에 따라 경구용 약제나 주사용 약제를 선택하여 사용한다. 피부반응시험은 검사하는 약제의 농도에 따라 위양성 또는 위음성 결과를 보일 수 있기 때문에 기존에 알려진 비자극농도(nonirritating concentration)를 이용하여 검사를 시행하거나 비자극농도가 정립되지 않은 약물의 경우에는 정상대조군을 대상으로 자극성이 없는 가장 높은 농도를 확인한 후 약제를 희석하여 검사를 진행한다(부록: Supplementary Tables 1-4).^{7,12} 약제를 희석할 때는 수용성이면 생리식염수를, 지용성인 경우에는 dimethyl sulfoxide (DMSO)를 사용하여 희석하며 각각의 희석액을 음성대조군으로 사용한다. 첩포시험에 사용할 약제는 일반적으로 생리식염수나 바셀린(petrolatum)으로 희석하지만 DMSO나 에탄올, 글리세롤로 희석하기도 한다.³ 첩포시험에 사용되는 용매가 시험의 결과에 미치는 영향은 미미하다고 알려져 있으나 특정 용매

Table 1. Drug-free interval demanded for drugs decreasing reactivity of skin tests

Medication	Route	Immediate reaction	Nonimmediate reaction	Free interval
H1-antihistamines	Oral, intravenous	+	-	5 Days
β -adrenergic drugs	Oral, intravenous	+	-	5 Days
Glucocorticoids	Oral, intravenous	\pm	-	
Long term	Oral, intravenous	\pm	+	3 Weeks
Short term, high dose	Oral, intravenous	\pm	+	1 Week
Short term, <50 mg*	Oral, intravenous	\pm	-	3 Days
Topical corticosteroids	Oral, intravenous	\pm	+	> 2 Weeks

*Prednisolone equivalent dose.

를 사용했을 때만 양성인 경우도 있다.^{13,14} 비자극농도가 알려지지 않은 약물을 이용하여 피부반응시험을 하는 경우 피부단자 시험은 일반적으로 약제를 1/100로 희석한 용액으로 시작하여 반응이 없으면 10배씩 농도를 점차적으로 증가시키며, 피내반응시험은 피부단자시험을 시작한 농도의 1/100, 즉 1/10,000으로 시작하여 반응이 없으면 10배씩 농도를 점차적으로 증가시킨다. 첩포시험은 용매에 따라 약제를 식염수로 희석하는 경우 10% 정도, 바셀린으로 희석하는 경우에는 30% 정도의 농도를 이용하지만 약제에 따라 활성성분(active ingredient)의 농도에 상당한 차이가 있을 수도 있어 활성성분의 농도를 이용하여 농도를 결정하자는 주장도 있다.^{3,15}

피부반응시험은 약물과민반응에 의한 증상에서 완전히 회복되고 원인약제나 치료약제가 체내에 영향을 주지 않을 만큼 충분한 시간이 지나서 검사를 시행해야 위음성률이 낮게 나타난다. 반대로 약물과민반응이 발생한 후 너무 시간이 지나서 검사를 시행하면 반응이 잘 나타나지 않는다. 어느 정도 기간이 지난 후에 검사를 시행하는 것이 가장 적절할지에 대해서는 정립된 바가 없는데 지침에 따라서 3주에서 3개월 사이에 피부반응시험을 실시하는 것을 추천⁴하기도 하고 6주에서 6개월 사이를 추천³하기도 한다. 피부반응시험은 감염과 발열이 없는 상태에서 진행해야 하며 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 충분한 기간 동안 중단한 후에 시행해야 한다(Table 1).

2. 검사방법 및 해석

1) 약물피부단자시험

피부단자시험은 즉시형 약물반응의 진단에 사용할 수 있는 가장 간편하고 안전한 방법이다. 일반적으로 피부단자시험은 아래팔 내측에 시행한다. 검사 부위 피부를 알코올솜으로 닦아서 말린 뒤 시험약제와 양성대조액(히스타민, 1 mg/mL), 음성대조액(생리식염수)을 한 방울씩 점적하는데 이때 검사 약제들을 2-3 cm 이상의 거리를 두어야 판독이 용이하다. 이후에 란셋이나 침으로 피부를 약간 들어올려 점적한 약제가 표피까지 도달하도록 한다. 즉시형 반응의 경우 15-20분 경과 후 3 mm 이상 크기의 팽진 또는 양성 대조액과 동일한 크기 이상의 팽진이 발적과 동반되는 경우에 양성으

로 판정한다. 지연 판독은 검사 24시간과 72시간 후에 시행하는데 팽진의 크기 외에 발적의 크기, 습진, 구진, 수포 등 피부상태의 변화를 같이 기록한다.

2) 약물피내반응시험

피내반응시험은 피부단자시험보다 민감도는 더 좋지만 위양성이 많은 검사법이다. 즉시형 과민반응 환자, 특히 특이 IgE가 높은 환자에게 피내반응시험을 시행할 때에는 아나필락시스가 발생할 위험이 있으므로 주의해야 한다. 또한 스티븐스-존슨증후군, 독성 표피괴사증후군, 드레스증후군 등의 중증 지연형 과민반응이 있었던 환자에게 피내반응시험을 하는 경우 원래 반응이 재발할 수도 있어 주의가 필요하다. 피내반응시험은 피부단자시험의 결과가 음성인 경우에 시행한다. 피내반응시험도 아래팔 내측에 시행한다. 검사 부위 피부를 알코올솜으로 닦아서 말린 뒤 멸균 소독한 1 mL 주사기(26-27게이지)로 지름 약 3 mm 가량의 팽진이 형성되도록 약물을 피내주사(0.02-0.05 mL)하고 팽진을 표기한다. 양성대조액으로 히스타민(0.1 mg/mL), 음성대조액으로 생리식염수를 사용한다. 즉시형 반응일 경우 15-20분 경과 후 3 mm 이상 크기의 팽진 또는 처음 표기보다 크기가 증가한 팽진이 발적과 동반되는 경우에 양성으로 판정한다. 지연 판독은 검사 24시간과 72시간 후에 시행하는데 팽진의 크기 외에 발적의 크기, 습진, 구진, 수포 등 피부상태의 변화를 같이 기록한다.

3) 약물첩포시험/약물광첩포시험

첩포시험은 원래 대표적인 제 4형 과민반응인 알레르기 접촉피부염 진단의 '최적 표준(gold standard)'인데 알레르기 접촉피부염과 같은 기전을 통해 일어날 것으로 추정되는 지연형 약물과민반응을 진단할 때도 사용한다. 첩포시험은 일반적으로 피부병변이 없는 등의 위쪽에 시행한다. 첩포시험을 시행할 때에는 시판하는 검사용 첩포(Finn chamber)에 시험 약제를 발라 48시간 동안 피부에 붙여 놓는다. 이때 급성 두드러기 반응을 확인하기 위해 첩포부착 20분 후 첩포 부위를 확인하는 경우도 있다. 이후 첩포를 제거하고 48시간과 72시간(또는 96시간) 후의 반응을 판독한다. 광첩포시험은 첩

Table 2. Scoring of patch test reactions

Clinical feature	Score	Conclusion
Faint erythema only	? or + ?	Doubtful reaction
Erythema, infiltration, possible discrete papules	+	Weak positive reaction
Erythema, infiltration, papules, vesicles	++	Strong positive reaction
Intense erythema, infiltration, coalescing vesicles	+++	Extreme positive reaction
	-	Negative reaction

+, ++, +++ are regarded as positive skin test reactions and - as a negative reaction.

포시검과 같은 방법으로 시행하되 철폍을 제거할 때 약제 부착부위를 자외선(UVA 5-10 J/cm²)에 노출시키고 48시간과 72시간(또는 96시간) 후의 반응을 확인한다. 48시간에 판독할 때에만 검사부위에 반응이 있고 72시간에 사라지는 경우는 면역학적 반응보다는 단순한 자극(irritation)에 의한 반응일 가능성이 크다. 철폍시검과 광철폍시검은 강한 햇빛을 쏘인 후(예를 들어, 해변에서 휴가를 보낸 후)에 검사하면 반응이 감소될 수 있으므로 주의한다. 철폍시검의 판독은 Table 2와 같은 기준을 이용한다.

3. 특수 상황에서의 약물피부반응시험

생명을 위협할 수 있는 아나필락시스, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해와 같은 심한 과민반응이 있던 환자들과 심혈관계, 호흡기계 기저질환이 있는 환자들, 베타차단제 등을 사용하고 있는 환자들은 검사 시에 심한 반응이 발생할 수 있으므로 고위험군 환자로 분류할 수 있다. 고위험군 환자에게 피부반응시험을 시행할 때에는 항상 검사의 장점과 위험을 고려하여 검사 시행을 결정해야 한다. 고위험군 환자에게 검사를 시행할 경우 일반적인 검사보다 낮은 농도로 검사를 시작해야 하고 검사 간격을 늘리며, 가능한 피내반응시험은 시행하지 않도록 해야 한다.⁴

소아에서도 베타락탐 등의 항생제에 의하여 과민반응이 일어날 수 있으므로 소아에서도 가능한 경우 성인과 같은 방법으로 피부반응시험을 시행한다.¹

4. 전신 부작용

피부반응시험은 비교적 안전하며 전신 부작용의 발생률도 매우 낮다. 피부단자시험과 피내반응시험을 순차적으로 시행한 경우 전신반응의 발생률은 1% 미만인 것으로 알려져 있다. 그러나 원래의 약물이상반응이 심한 과민반응이었던 경우에는 전신의 가려움증, 발진, 두드러기와 혈관부종, 그리고 드물지만 호흡곤란과 저혈압까지도 동반될 수 있는데, 이런 증상들은 대부분 검사 직후에 발생한다. 그러나 한 연구에서는 약물 피내반응시험에서 강양성을 보인 환자의 경우 약 11% 환자에서 전신반응이 나타났으며 원인 약제로는 아목시실린이 50%로 가장 많았다고 보고하여 전신반응의 빈도가 일반적으로 예상하는 것보다 훨씬 많이 발생할 수도 있다는 것

을 보여주었다.¹⁶

5. 피부반응시험 후 감작

페니실린 피부반응시험을 시행한 환자에서 페니실린 계열 약물 투여 없이 1개월 후 피부반응시험을 시행한 결과 일부에서 양성반응으로 전환을 보였다는 보고가 있다.¹⁷ 이 결과를 보았을 때 피부반응시험을 통한 항생제에 대한 감작이 드물지만 발생할 수 있을 것으로 생각한다.

약물유발시험

약물유발시험은 약물이상반응의 진단을 위해 정해진 프로토콜에 따라 원인으로 의심되는 약제를 직접 환자에게 투여하고 반응을 관찰하는 시험방법이다.¹⁸ 약물 유발시험의 장점은 환자의 면역학적인 특성뿐만 아니라 약물대사에 관련되는 환자 개인의 특성을 모두 반영할 수 있고 또한 약제에 포함되어 있는 유효성분 이외에 첨가물에 의한 반응도 진단할 수 있다는 것이다. 약물유발시험은 현재 약물이상반응 진단의 '최적 표준'이지만 기존의 약물이상반응이 지나치게 심하게 재현되어 치명적인 반응을 유발할 수도 있다. 따라서 약물유발시험은 검사의 잠재적인 위험성과 검사 결과 환자가 얻게 되는 이득을 고려하여 검사 시행을 결정해야 한다. 또한 피부반응시험이나 혈액검사 등 다른 간접적이고 덜 위험한 검사에서 원인 약물을 밝혀내지 못한 경우에만 고려해야 한다. 일부 경증 반응의 경우 환자 스스로 약물유발시험을 시행할 수 있는 경우도 있으나 대부분의 약물유발시험은 응급처치 시설이 되어 있는 병원에서 알레르기 전문의의 감독 하에 시행해야 한다.

일반적으로 원인으로 의심되는 약제가 환자의 치료를 위해 반드시 필요하거나 향후 지속적으로 노출될 가능성이 있지 않다면 약물유발시험을 할 필요는 없다. 특히 임신부나 급성 질환 환자, 심각한 기저질환이 있는 환자는 현재의 의학적 상태를 치료하기 위해 반드시 해당 약물이 필요한 경우를 제외하고는 약물유발시험을 시행해서는 안 된다. 일반적으로 약물유발시험의 금기에 해당하는 반응은 다음과 같다.⁵

- 전신수포고정약진(generalized bullous fixed drug eruptions)
- 급성전신피진농포증
- 독성표피괴사용해
- 스티븐스-존슨증후군
- 드레스증후군
- 전신혈관염
- 혈구감소증
- 간염
- 신장염
- 폐렴

- 약물에 의한 자가면역질환 (전신홍반루푸스, 보통천포창, 수포 유사천포창 등)

아나필락시스와 같이 심한 반응이지만 대처가 가능한 경우에는 전문의의 판단에 따라 약물유발시험을 시행할 수 있다. 약물유발 시험은 약물이상반응의 원인 약제를 확인하기 위한 목적으로 시행할 수도 있고 안전한 대체약물을 확인하기 위한 목적으로 시행할 수도 있다.

1. 검사법 개요

약물유발시험은 다양한 약물에 의한 다양한 반응을 확인하는데 사용되기 때문에 검사의 표준화가 어렵다. 일반적으로 약물유발 시험은 각 약물의 특성과 원래 반응의 중증도, 환자의 상태 등을 고려하여 검사자가 직접 프로토콜을 만들어 시행한다. 약물유발시험의 기본적인 원칙은 가능하면 원래의 반응과 같은 상황을 재현하는 것이다. 따라서 약물 투입 경로, 검사에 사용하는 약물 등도 원래의 반응을 그대로 재현하는 것이 추천된다. 하지만 경구와 주사(정주, 근육주, 피하주사 등)가 모두 가능한 약제의 경우 약물의 흡수 속도가 느린 경구 투여가 더 선호된다.¹⁹ 시험에 사용하는 약제는 원래의 과민반응을 일으켰던 약제를 사용하면 되고 다른 약물을 이용할 때에는 흔히 사용하는 제형의 대체 약물을 사용하면 된다. 원래의 약제를 구할 수 없는 경우에는 성분이 유사한 약제를 사용할 수도 있고 원래의 약제가 복합제인 경우에는 정확한 진단을 위해 각각의 성분으로 되어 있는 단일 성분의 약제들을 이용할 수도 있다.

검사는 환자가 원래의 과민반응에서 완전히 회복된 후에 시행해야 하는데 일반적으로 과민반응이 발생한지 최소 4주 이상의 회복기를 가진 후에 시행하는 것이 권고된다.¹⁰ 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제나 스테로이드제 등의 중지 기간은 피부반응 시험의 경우와 같고 약물유발시험을 통해 유발되는 반응의 중증도를 악화시킬 수 있는 베타차단제나 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하고 있는 경우에는 하루 이상 중단 후 검사하는 것이 좋다.

2. 검사 방법

실제 검사 프로토콜을 만들 때 가장 중요한 부분은 투여하는 용량과 시간 간격을 결정하는 것이다. 시작 용량은 약물 자체의 특성, 과민반응의 중증도, 투약경로, 환자의 건강상태나 복용 중인 약물 등을 고려해서 결정한다. 일반적으로는 낮은 용량에서 시작해서 조금씩 용량을 높여가며 투약하게 되고 객관적인 과민반응의 징후가 하나라도 나타나면 바로 시험을 종료한다. 만약 증상이 나타나지 않는다면 해당 약제의 1회 최대 용량까지는 투약하며 가능하면 1일 상용량까지 투약하면 약제가 안전하다는 것을 확실히 진단할 수 있다.¹² 시작 용량은 유럽약물알레르기네트워크(European Network for Drug Allergy)의 성명서⁵에 따르면 즉시형 반응의 경우 이전 반응의 중증도에 따라 치료 용량의 1/10에서 1/10,000 사이의 용

량을 선택하라고 되어 있으나 이렇게 검사를 시행하는 경우 지나치게 많은 시간이 소요되고 의도하지 않은 탈감작이 일어날 수 있기 때문에 국내 의료 환경에서 그대로 따르기 힘든 점이 있다. 현재까지 국내에서 출판된 여러 문헌을 참고하여 보았을 때 국내에서는 일반적으로 과민반응의 중증도에 따라 경증 과민반응의 경우는 1회 치료 용량을 바로 투여하기도 하고 조금 더 심한 반응이 예상되는 경우 1회 치료 용량의 1/2, 1/4, 1/8 정도의 시작 용량을 이용하는 것으로 보인다.²⁰⁻²² 투약 간격 역시 보고에 따라 다양하기는 하나 일반적으로 원래의 반응에서 투약과 과민반응 사이의 시간을 참고해서 정한다. 즉시형 과민반응을 진단하기 위해서는 30분 정도의 간격을 두고 검사를 시행하는 경우가 많다.

최종용량 도달 후 언제까지 환자를 관찰해야 하는지에 대해서는 특별한 기준은 없으나 일반적으로 병력에서 원인약제를 투약하고 과민반응이 생길 때까지 경과한 시간의 두 배 정도까지 반응이 없으면 약물 유발시험 음성으로 판단하고 검사를 종료할 수 있을 것으로 생각한다. 만약 과민반응이 재현되면 양성 반응으로 판단하고 이후 환자를 치료해야 하는데 경한 반응이 발생한 경우는 적절한 치료를 한 후 최소 2시간 이상 관찰해야 하고 심한 반응이 발생한 경우에는 입원해서 이상성 반응(biphasic reaction)여부를 면밀히 관찰해야 한다.⁵ 검사 시작 전부터 검사 시작 후 정해진 시간 동안 규칙적으로 활력징후, 폐기능 및 진찰 소견(두드러기 유무, 천명음의 유무 등)을 면밀히 감시하여 기록하여야 한다. 만약 심전도와 같이 다른 검사 소견의 변화가 의심되는 경우에는 함께 측정한다.

3. 검사의 해석

아무런 알레르기의 병력이 없는 사람에서도 약물유발시험을 하면 41%에서 위약을 투약 받은 후 졸음, 흥분 등의 주관적 증상을 호소할 뿐만 아니라 비충혈, 열, 두드러기 및 발진 등의 객관적 징후도 보일 수 있다.²³ 따라서 약물유발시험은 위약-대조 맹검시험으로 진행하는 것이 추천된다. 하지만 실제 임상에서 위약-대조 시험을 진행하기는 쉽지 않기 때문에 단일 약물 유발시험만을 시행하는 경우가 많다. 이 경우 검사 결과를 해석할 때 특별한 주의가 필요하며 가능한 여러 가지 변수를 감시해서 최대한 결과를 객관적으로 기술해야 한다.

약물유발시험의 진단력은 약물의 종류와 과민반응의 종류에 따라 다양할 수 있다. 단편적으로 보고된 약물유발시험의 음성 예측도는 베타락탐 항생제의 경우 94%~98%, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)의 경우는 96% 이상으로 높은 음성 예측도를 보고 하였다.^{24,25} 하지만 보조인자(cofactor)의 부재, 의도하지 않은 탈감작 등 여러 가지 요인에 인해 위음성이 발생할 수 있음에 주의해야 한다. 또한 약물유발시험의 결과가 음성이라고 하여도 향후 재노출 시 과민반응이 발생할 수 있다는 것을 인지하고 환자에게도 교육해야 한다.

혈청 특이 IgE 측정법

현재까지 상업적으로 사용할 수 있는 약물알레르기의 생체외(*in vitro*) 검사법은 혈청 특이 IgE 측정법 밖에 없다. 혈청 특이 IgE 측정은 ImmunoCAP (ThermoFisher, Uppsala, Sweden)을 통해 측정하고 penicilloyl G (C1), penicilloyl V (C2), ampicilloyl (C5), amoxicilloyl (C6), cefaclor (C7)의 다섯 가지가 가장 널리 이용되고 있다. ImmunoCAP은 특이 IgE 항체를 0.01–100 kU_A/L의 범위 안에서 측정할 수 있는데 0.35 kU_A/L 이상인 경우 양성으로 해석하고 0.10 kU_A/L 이상인 경우는 감작상태를 반영한다. 이들 검사는 연구에 따라 조금씩 결과가 다르기는 하나 일반적으로 낮은 민감도와 높은 특이도를 보이는 것이 공통적이다.^{26,27} 따라서 전체적인 약물 알레르기 검사의 민감도를 높인다는 의미에서 혈청 특이 IgE 측정을 약물피부반응시험과 함께 사용하는 것을 고려할 수 있다.²⁸

대표적인 약제에 대한 실제 검사 방법

기준에 약물이상반응의 병력이 없는 환자에서는 약물이상반응에 대한 검사를 시행하는 것은 권고되지 않는다. 이 절에서는 대표적인 약물에 대해 약물이상반응이 있었던 환자에게 실제 임상에서 시행하는 검사를 간단히 소개하겠다.

1. 베타락탐 항생제(Figs. 1, 2)

1) 페니실린

우리나라에서는 페니실린 피부반응시험 시약을 구할 수 없기 때문에 이에 대한 대안으로 PPL은 혈청 특이 IgE 측정(ImmunoCAP)으로, MDM은 페니실린 G (벤자틴페니실린)를 이용한 피부반응시험으로 대체하여 검사하는 경우가 많다.⁸ 페니실린 G를 이용한 피부반응시험은 일반적으로 페니실린 G를 10,000 IU/mL로 희석하여 이용한다.

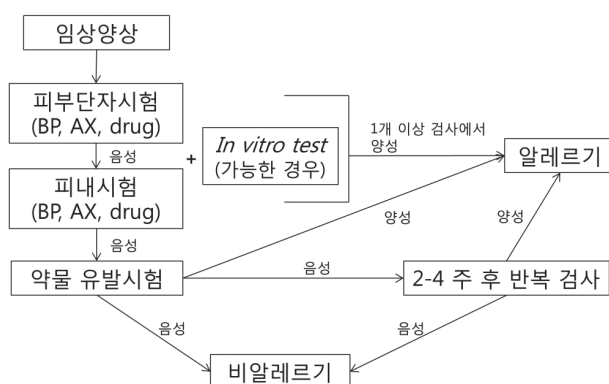


Fig. 1. Diagnostic flow for semisynthetic penicillin allergy. BP, benzylpenicillin; AX, amoxicillin.

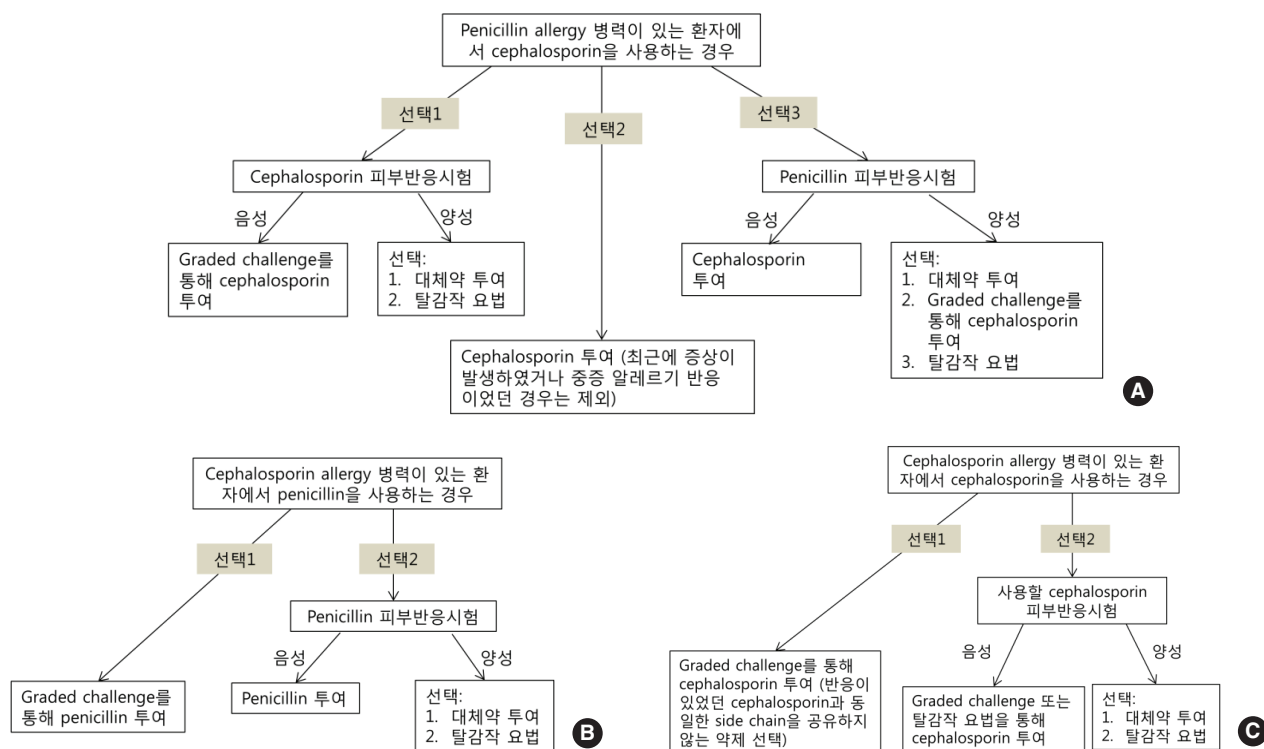


Fig. 2. Diagnostic flow for patients with beta-lactam allergy before administering other beta-lactam antibiotics (modified from reference 8). For penicillin allergic patient before using cephalosporin (A), for cephalosporin allergic patient before using penicillin (B), and for cephalosporin allergic patient before using other cephalosporin (C).

페니실린 알레르기에서는 피부반응시험의 역할이 잘 알려져 있기 때문에 명백한 병력이 있고 피부반응시험에서 양성 결과를 보이는 환자에게는 페니실린을 사용하지 않는다. 하지만 병력이 확실하지 않거나 피부반응시험에서 음성인 경우에는 약물유발시험을 고려할 수 있다. 페니실린은 경구 제제가 없기 때문에 주사를 이용하여 약물유발시험을 시행한다. 표준화된 검사 프로토콜은 없고 검사 시작 용량은 기존 반응의 중증도를 고려해서 75,000–600,000 IU 정도의 용량에서 시작하여 30분마다 2배씩 증량하며 목표용량까지 증량하는 방법 등을 사용할 수 있다.

2) 반합성 페니실린(암피실린, 아목시실린 등)

암피실린이나 아목시실린에 즉시형 과민반응을 보이는 환자 중 일부의 환자는 R기 결사슬에 대한 IgE 매개 반응이 원인인 경우도 있기 때문에 페니실린뿐만 아니라 원인이 되는 반합성 페니실린도 포함하여 피부반응시험을 시행해야 한다. 원인 반합성 페니실린의 농도는 일반적으로 20–25 mg/mL 정도를 사용한다.²⁸ 반합성 페니실린의 경우에도 혈청 특이 IgE 측정을 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 피부반응시험에서 음성이 나오는 경우 경구유발시험을 시행할 수 있다.

3) 세팔로스포린

세팔로스포린에 대한 알레르기의 빈도는 페니실린 알레르기의 약 1/10 정도이며 대부분의 알레르기는 베타락탐 고리보다는 R기 결사슬에 대한 반응으로 알려져 있다. 세팔로스포린에 대한 피부반응시험은 아직 표준화되어 있지 않지만 원인 세팔로스포린과 페니실린에 대해 함께 피부반응시험을 시행하는 것이 추천된다. 각각의 세팔로스포린 항생제의 검사 농도는 보통 2–3 mg/mL 정도를 이용하지만 보고에 따라서는 약제별로 다른 농도를 추천하기도 한다.¹² 세파클로르(cefaclor)에 대해서는 혈청 특이 IgE 측정을 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 피부반응시험에서 음성이 나오는 경우는 약물유발시험을 시행할 수 있다.

2. 아스피린/비스테로이드 소염진통제(aspirin/NSAIDs)

NSAIDs 과민반응의 대표적인 기전은 cyclooxygenase-1 (COX-1)을 억제하는 약리화학적 기전과 특이 IgE 또는 T 세포에 의해 일어나는 면역학적 기전이 있다.^{29,30} NSAIDs 과민반응에는 여러 가지 표현형이 있으나 가장 대표적인 것은 아스피린에 의해 악화되는 호흡기 질환(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)과 아스피린 불내성 급성 및 만성 두드러기(aspirin intolerant acute and chronic urticaria, AIAU, AICU)이다.^{29,30}

1) 아스피린에 의해 악화되는 호흡기 질환(AERD)

AERD의 특징적인 임상 양상은 여성, 아스피린이나 NSAIDs에

대한 유해반응(상기도 또는 하기도 증상 악화) 병력, 중등증·중증 천식, 만성부비동염/비용종이 높은 빈도로 동반되는 것 등이 있는데 그 중 아스피린이나 NSAIDs에 대한 유해반응 병력이 가장 진단적으로 가치가 높다.^{30,31} 하지만 아스피린을 이용한 유발시험이 AERD를 진단하는 데 가장 신뢰할 수 있는 검사이다. AERD는 COX-1 억제에 의해 발생하기 때문에 피부반응시험이나 특이 IgE 검사와 같은 면역학적인 검사법은 추천되지 않는다. 아스피린 유발시험의 경로는 경구, 기관지, 비강 등이 있는데 각 검사의 민감도(순서대로 89%–90%, 77%–90%, 80%–86%)나 특이도(순서대로 93%, 93%, 92.5%–97.5%)의 차이는 거의 없다.³² 미국에서는 경구 유발시험만을 시행하지만 유럽이나 우리나라에서는 라이신 아스피린을 이용한 기관지 유발시험도 널리 사용된다. 유럽알레르기임상면역학회의 지침에서는 2일에 걸쳐 경구 아스피린 유발시험을 시행할 것을 추천한다.³³ 첫날은 환자에게 위약을 1.5–2시간 간격으로 복용시키고 30분 간격으로 1초간강제호기량을 측정한다. 둘째 날에는 환자에게 1.5–2시간 간격으로 아스피린 27, 44, 117, 312 mg (총 500 mg)을 차례대로 복용하게 하고 30분 간격으로 1초간강제호기량을 측정한다. 만약 아스피린 과민반응이 강력히 의심되는 환자에서 마지막 용량 이후에도 반응이 나타나지 않는 경우에는 추가적으로 500 mg을 더 복용하게 할 수 있다. 검사 중 1초간강제호기량이 기저치에 비해 20% 이상 감소되면서 전형적인 AERD의 증상이 나타나는 경우 양성 판정을 내릴 수 있다. 1초간강제호기량이 기저치에 비해 20% 이상 감소되지 않아도 코막힘, 콧물, 결막충혈, 눈 주위 부종, 피부 발적 등의 확실한 증상이 나타나는 경우 양성으로 판정할 수 있다. 아스피린 기관지 유발시험의 경우 생리식염수 흡입 후 1초간강제호기량이 기저치에 비해 10% 이상 감소하지 않는 것을 먼저 확인한다. 이후 환자에게 15분 간격으로 라이신 아스피린을 75, 150, 300, 300 mg (총 825 mg)으로 점차 증량하여 흡입하게 하여 폐기능을 측정한다. 1초간강제호기량이 생리식염수 흡입 후 1초간강제호기량보다 20% 이상 감소하면 양성 반응으로 판정할 수 있다. 마지막 용량을 흡입한 후 10분, 30분, 1시간, 3시간 시점에 호흡기계 증상과 함께 폐기능을 측정하여 후기 반응을 확인한다. 아스피린 기관지 유발시험은 안전하고 간편하지만 경구 유발시험에 비해 민감도가 떨어지기 때문에 만약 아스피린 과민반응이 강력히 의심되는 환자에서 기관지 유발시험이 음성인 경우에는 경구 유발시험을 시행한다.³¹

2) 아스피린 불내성 급성 및 만성 두드러기(AIAU, AICU)

AIAU, AICU는 COX-1 억제에 의해 발생하는 것으로 추정되며³⁰ 두 종류 이상의 NSAIDs에 과민반응을 보인 병력으로 90% 이상 진단할 수 있다.³⁴ 진단을 위해 아스피린 경구유발시험을 시행할 수 있는데 AERD에서와 마찬가지로 2일에 걸쳐 유발시험을 시행할 것이 추천된다. 하지만 검사기관에 따라 아스피린 500 mg을 한 번 복

용하게 하고 두 시간 동안 증상과 폐기능을 관찰하는 약식검사를 시행하기도 한다.^{30,35} 대부분의 반응은 복용 두 시간 안에 나타나지만 후기 반응이 나타날 수 있기 때문에 반응이 없을 경우에는 4-6 시간 동안 환자를 관찰해야 한다. 아스피린뿐만 아니라 원인 약제와 구조적으로 관련 없는 NSAIDs를 이용한 경구유발시험 등을 통해 교차반응 및 안전한 대체약물을 확인하는 것이 좋다. 아세트아미노펜과 COX-2 억제제는 NSAIDs 과민반응 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 대체약물로 알려져 있다.³⁶ 국내의 한 보고에 따르면 AIAU, AICU환자에서 아세트아미노펜은 각각 12.5%, 43.9% 정도의 교차반응을 보였고 COX-2 억제제는 각각 6.3%, 17.4% 정도의 교차반응을 보였다.²⁰

3) 그 외 검사

NSAIDs과민증 중 특정 NSAID에 대해서만 과민반응을 보이는 경우는 특이 IgE나 T세포 매개성 반응을 통해 발생하는 것으로 추정하기 때문에 피부반응시험(피부단자시험, 피내반응시험, 첩포시험)이 추천되지만 이런 유형의 NSAIDs 과민반응은 우리나라에서는 매우 드문 것으로 알려져 있다.^{37,38}

결론

피부반응시험과 약물유발시험은 약물알레르기의 진료에 필수적인 검사이다. 하지만 약물알레르기 자체의 희소성으로 인해 진단 및 치료 등에 대한 학문적인 발전이 더딜 수밖에 없는 한계가 있다. 게다가 실제 진료 현장에서 진단방법이 표준화되어 있지 않아 적은 임상 증례에서 얻은 정보조차도 서로 간에 교류하거나 비교할 수 없는 문제가 있었다. 하지만 약물의 다양성을 고려할 때 각각의 약물에 대한 진료지침을 모두 표준화하는 것은 불가능하기 때문에 이번 의견서에서는 약물에 대한 진단 검사에 적용할 수 있는 일반적인 원칙을 정리하였다. 이 의견서는 현재 참고할 수 있는 외국의 지침과 전문가 의견 등을 주로 참고하여 작성하였지만 약물알레르기의 진단 분야에는 아직도 정리되지 않은 많은 문제가 있다. 따라서 향후에도 약물알레르기 분야에 대한 많은 연구가 필요하며 약물알레르기의 사회적 영향을 고려했을 때 국가차원의 지원이 필요하다고 생각한다.

부록

Supplementary Table은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-5-239-s001.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;498:1-25.
2. 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 2010;105:259-73.
3. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45:321-8.
4. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45-51.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854-63.
6. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. Contact Dermatitis 2015;73:195-221.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702-12.
8. Cho YJ, Sohn SW, Kang HR, Kim SH, Kim JH, Kim TB, et al. Guideline for antibiotic skin test - for immediate hypersensitivity reaction. Seoul: Medrang, 2012.
9. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961-72.
10. Mangoldt EA, Van Gasse AL, Decuyper I, Uytendaele A, Faber MA, Sabato V, et al. In vitro diagnosis of immediate drug hypersensitivity: should we go with the flow. Int Arch Allergy Immunol 2015;168:3-12.
11. Kränke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:503-16.
12. Won HK, Yang MS, Song WJ, Kim SH, Park HW, Chang YS, et al. Determination of nonirritating concentrations of antibiotics for intradermal skin tests in Korean adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:192-4.e2.
13. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients. Contact Dermatitis 1994;31:25-7.
14. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. Contact Dermatitis 1999;41:185-9.
15. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. Contact Dermatitis 2014;71:170-5.
16. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Curr Pharm Des 2008;14:2778-91.
17. Nugent JS, Quinn JM, McGrath CM, Hrnir DE, Boleman WT, Freeman TM. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:398-403.
18. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:567-84.
19. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a

- practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 3):665-700.
20. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:156-62.
 21. Na HR, Lee JM, Jung JW, Lee SY. Usefulness of drug provocation tests in children with a history of adverse drug reaction. *Korean J Pediatr* 2011;54:304-9.
 22. Hur GY, Hwang EK, Moon JY, Ye YM, Shim JJ, Park HS, et al. Oral muscle relaxant may induce immediate allergic reactions. *Yonsei Med J* 2012; 53:863-5.
 23. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med* 1968;279:678-9.
 24. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:12.
 25. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327-32.
 26. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-70.
 27. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277-86.
 28. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
 29. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097-109.
 30. Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J Intern Med* 2016; 31:417-32.
 31. Chang HS, Park JS, Jang AS, Park SW, Uh ST, Kim YH, et al. Diagnostic value of clinical parameters in the prediction of aspirin-exacerbated respiratory disease in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:256-64.
 32. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:147-61.
 33. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62: 1111-8.
 34. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;43:85-91.
 35. Losol P, Yoo HS, Park HS. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:13-21.
 36. Knowles SR, Drucker AM, Weber EA, Shear NH. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother* 2007;41:1191-200.
 37. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 882-8.
 38. Woessner KM, Castells M. NSAID single-drug-induced reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:237-49.