

# 이차 항결핵제에 약물과민반응증후군을 보인 다제내성 결핵 환자에서 급속 탈감작요법에 준한 항결핵제 재투여 1예

문성도<sup>1,2</sup>, 원하경<sup>1,2</sup>, 조재영<sup>1</sup>, 강민국<sup>1,2</sup>, 김주영<sup>1,2,3</sup>, 박한기<sup>1,2,3</sup>, 김수정<sup>4</sup>, 강혜련<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, <sup>3</sup>서울대학교병원 지역의약품안전센터, <sup>4</sup>경북대학교 의과대학 내과학교실

## Successful readministration of second-line antituberculous agents in a patient with near-fatal drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome

Sung Do Moon<sup>1,2</sup>, Ha Kyung Won<sup>1,2</sup>, Jae-Young Cho<sup>1</sup>, Min-Koo Kang<sup>1,2</sup>, Ju-Young Kim<sup>1,2,3</sup>, Han-Ki Park<sup>1,2,3</sup>, Sujeong Kim<sup>4</sup>, Hye-Ryun Kang<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea


For the treatment of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis, maintenance of appropriate antituberculous agents is essential because of its low cure rate and high dropout rate. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a severe drug-induced systemic hypersensitivity response resulting in cessation of causative agents. In cases of second-line antituberculous agent-induced DRESS, it is extremely difficult to find other replacement medications to cure MDR tuberculosis. A 53-year-old male who had taken the second-line antituberculous agents (cycloserine, streptomycin, p-aminosalicylic acid, and prothionamide) as well as pyrazinamide for 5 weeks experienced DRESS syndrome accompanying hepatic coma. His symptoms improved with discontinuation of antituberculous agents and administration of high-dose methylprednisolone for 1 month. To resume the antituberculous medication, second-line antituberculous agents were administered one by one using a rapid desensitization protocol. While kanamycin, levofloxacin, and cycloserine were successfully readministered, p-aminosalicylic acid- and prothionamide-induced cutaneous hypersensitivity symptoms were relatively mild compared to previous reactions. Herein, we report a case of successfully treated MDR tuberculosis having a history of fatal DRESS syndrome to antituberculous agents using the rapid desensitization protocol. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:297-301)

**Keywords:** Drug hypersensitivity syndrome, Antitubercular agents, Immunologic desensitization

## 서론

결핵은 2002년부터 전 세계적으로는 발생률이 감소 추세를 보이고 있으나, 아직까지 유병환자 수는 2012년 기준 1,200만 명에 달하는 보건학적으로 중요한 질환이다.<sup>1)</sup> 우리나라의 활동성 폐결핵 환자의 유병률은 과거와 비교하여 많이 감소하였지만 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development)에 속한 국가 중에서는 발생률과 유병률이 가장 높다.<sup>2)</sup>

Isoniazid (INH), rifampin (RFP)은 결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 약제로, 이들 두 가지 약제에 대해 동시에 내성을 보이는 결핵균에 의한 감염을 ‘다제내성 결핵’이라고 한다. 다제내성 결핵의 비율은 근래 들어 새로 발생한 환자 중 3.6%, 재발한 환자 중 20%인 것으로 보고되었으며<sup>3)</sup> 우리나라의 경우 전국실태조사에서 다제내성률은 새로 진단된 결핵 환자의 1.9%~2.9%, 재발한 환자의 경우 8% 내외로 약 5천 명 가량의 환자가 있을 것으로 추산된다. 다제내성 결핵의 경우 치료가 매우 어려울 뿐 아니라 치료 성공률 또한 낮

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <http://orcid.org/0000-0002-2317-4201>  
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr  
• This study was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2015.

Received: April 9, 2015 Revised: June 8, 2015 Accepted: June 17, 2015

아 지속적인 의학적 관심과 보건 관리 체계의 보완이 필요하다.

저자들은 다제내성 폐결핵 환자에서 pyrazinamide (PZA)와 함께 이차 항결핵제인 cycloserine (CS), streptomycin (SM), p-aminosalicylic acid (PAS), prothionamide (PTH), levofloxacin 투약 후 drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) 증후군이 발생했던 환자에서 탈감작요법에 준해 항결핵제를 재투여하여 cycloserine, kanamycin, levofloxacin을 포함한 약제로 결핵 치료를 성공적으로 마친 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 최OO, 남/53세

**주소:** 발열을 동반한 전신 반점구진상 발진

**현병력:** 외부 병원에서 활동성 폐결핵으로 진단받고 1차 항결핵제(INH, RFP, ethambutol [EMB], pyrazinamide [PZA])를 4개월 간 복용하였다. 감수성 검사 결과 INH, RFP, EMB에 대해 내성을 보여, 다제내성 결핵으로 진단하였고, 항결핵제를 PZA, SM, levofloxacin, CS, PAS, PTH로 변경하였다(Table 1). 약제 변경 20일째 발열이 시작되었고, 30일째 양측 상완과 안면에 반점구진상 발진이 나타났다. PZA, SM, levofloxacin을 중단하고 CS, PAS, PTH만 유지하였더니 발열이 소실되고 발진은 더 이상 진행하지 않았다. 5일 뒤 상용량의 PZA 재투여하였고 다음날 고열과 함께 전신성 급성 신손상(prerenal acute kidney injury)이 발생하여 PZA를 중단하였다. 그러나 이후에도 전신에 반점구진상 발진이 진행하여 나머지 항결핵제들도 중단하였으나, 피부병변 악화와 함께 의식 혼탁을 보여 전원되었다.

**과거력:** 특이 사항 없음.

**알레르기 병력:** 특이 사항 없음.

**가족력:** 특이 사항 없음.

**신체검진:** 생체활력징후는 혈압 113/73 mmHg, 맥박 수 117 beats/min, 호흡 수 32 breaths/min, 체온 37.3°C로 측정되었고, 지남력은 있었으나 경미한 수준의 의식 수준 저하를 보였고, 힘들어 하는 급성기 병색을 보였다. 안면부의 피부발진 및 탈락 소견을 보이고 사지에도 홍반과 융합형 발진이 산재한 양상이었다.

**검사 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 19,600/mm<sup>3</sup> (호산구 19.1%), 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 133,000/mm<sup>3</sup>, 아스파르테이트아미노전이효소 1,265 IU/L, 알라닌아미노전이효소 553 IU/L, 프로트롬빈시간 international normalized ratio 1.74, blood urea nitrogen 66 mg/dL, creatinine 2.27 mg/dL였다.

**경과 및 치료:** 2차 항결핵제 투여 후 7주경 발생한 전신의 반구진성 발진, 간효소 수치 상승, 급성 신장 손상, 고열, 호산구 증가, 경부 임파선증대 소견에 대해 2차 항결핵제에 의한 DRESS 증후군으로 진단하였다. 18일간 methylprednisolone 1 mg/kg 투여하면서 의식 수준 호전과 함께 피부 증상, 간/신장기능 회복하여, 경구 스테로이드로 전환 후 점진적으로 감량하면서 퇴원하였다.

한 달 후 스테로이드는 감량하여 중단하였고, 피부병변의 재악화 소견은 관찰되지 않아 다제내성 결핵에 치료를 재개하기로 하였다. 이전 경과에서 PZA는 단독 재투여 후 급격한 악화를 보였기 때문에 원인 약제로 강력하게 의심되어 재투여에서 배제하였고, PTH부터 250 mg 1일 2회로 투여를 재개하였으나, 4회 복용 후 고열과 함께 전신에 심한 홍조 및 두드러기 발생하여 중단하였다.

이에 다약제 과민반응(multiple drug hypersensitivity) 가능성을 배제할 수 없어 이후 항결핵약제들은 급속 탈감작요법에 준해 재투

**Table 1.** Summary of drug administration and related symptoms

Day	PZA	SM	CS	PAS	PTH	LVFX	KM	AC	Remarks
0	●	●	●	●	●	●			PZA was already started 4 months ago.
27	●	●	●	●	●	●			Fever on day 27, maculopapular rash on day 37
31	□	□	●	●	●	□			Clinical improvement after discontinuation of PZA, SM, and LVFX
36	●		●	●	●				Fever on the next day of PZA readministration
37	□		●	●	●				Maculopapular rash and azotemia despite discontinuation of PZA
42			□	□	□				Generalized maculopapular rash and hepatic encephalopathy despite discontinuation of CS, PAS, PTH
43-71									Administration of systemic steroid
74					●				Severe generalized erythema and urticaria
79							▲		
81						▲			
83					△				Pruritus, erythema, and urticaria
107			▲						
119				△					Erythema urticaria on both arms
134							●		

●, administration of full dose; □, discontinuation; ▲, administration with desensitization protocol; △, hypersensitivity reaction despite administration with desensitization protocol; PZA, pyrazinamide; SM, streptomycin; CS, cycloserine; PAS, p-aminosalicylic acid; PTH, prothionamide; LVFX, levofloxacin; KM, kanamycin; AC, amoxicillin clavulanate.

여하기로 결정하였다. PTH 재투여로 인한 과민반응이 발생하고 48시간 경과 후 피부 증상이 소실됨을 확인하였으며, 다음 단계로 kanamycin을 세 가지 농도로 만들어 순차적으로 정맥투여하였으며 별다른 과민반응 없이 목표 용량(1,000 mg/day)에 도달하였고, 이후 2일간 상용량의 kanamycin 투여하여 과민반응이 없음을 확인하였다(Table 2). Levofloxacin도 kanamycin과 마찬가지로 세 가지 농도의 용액을 만들어 탈감작요법에 준한 방법으로 목표 용량인 1일 750 mg까지 정맥투여하였으며 이어 2일간 상용량을 투여하면서 과민반응이 발생하지 않음을 확인한 후 경구로 전환하였다. 이어 PTH를 두 가지 농도로 만들어 탈감작요법에 준해 경구 투여하였으나(Table 3), 7단계(125 mg)에서 홍조와 두드러기, 가려움이 발생하였다. 이전에 상용량으로 투여하였을 때보다 훨씬 경한 증상을 보였으나 탈감작에 실패한 것으로 보고 투여를 중단하였다. 4일 후 과민반응 증상이 모두 소실된 상태에서 CS에 대해서도 동일하게 세 농도의 용액을 만들어 탈감작 요법에 준해 과민반응 없이 투여하였으며, 이후 2일간 상용량을 복용하여 과민반응이 발생하지 않음을 확인하였다(Table 4). 이를 후 PAS 역시 두 가지 농도(6.6 mg/mL, 66 mg/mL)로 탈감작요법에 준해 CS와 유사한 방법으로 순차적으로 투여하였으나 13단계(3,300 mg)에서 홍조 및 열감, 양팔의 두드러기, 손바닥 발바닥의 이상 감각을 호소하여 중단하였다.

이후 두 달간 kanamycin, levofloxacin, cycloserine의 3제를 유지하면서 과민반응이 발생하지 않아, amoxicillin clavulanate (625 mg, 3회/day)를 추가하여, 이후 10개월간 kanamycin, levofloxacin, cycloserine, amoxicillin clavulanate의 4제를 유지하였다. Kanamycin 총 1년간 투여 후 중단하였으며, 나머지 levofloxacin, cyclo-

serine, amoxicillin clavulanate를 총 1년 6개월간 별다른 과민반응 없이 유지 후 치료를 종료하였다.

항결핵제 중단 후 3개월 후 항결핵제 10종에 대한 첩포시험을 시행하였고 48시간 경과 후 PAS, PTH, SM에 양성 반응을 확인하였다(Fig. 1). 첩포를 제거한 후 72시간째 관찰하였을 때도 여전히 양성 반응이 관찰되었다.

**Table 3.** Oral rapid desensitization protocol for prothionamide (target dose: 250 mg twice a day)

Step	Time from start (hr)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0	0.025	0.025
2	1	0.050	0.075
3	2	0.125	0.2
4	3	0.25	0.45
5	4	0.5	0.95
6	5	1.0	1.95
7	6	2.0	3.95
8	7	3.75	7.7
9	8	7.5	15.2
10	9	15	30.2
11	10	30	60.2
12	11	62.5	122.7
13	12	125	247.7
14	13	250	497.7

1:10 solution for steps 1–6: 5.5 mL of 1:1 solution was added to 5% dextrose water 50 mL (0.248 mg/mL); 1:1 solution for steps 7–11 prothionamide 125 mg in 5% dextrose water 50 mL (2.5 mg/mL). Tablets were used for steps 12–14.

**Table 2.** Intravenous rapid desensitization protocol for kanamycin (target dose: 1,000 mg)

Step	Concentration (mg/mL)	Rate (mL/hr)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.0491	5	15	0.0614	0.0614
2	0.0491	10	15	0.1228	0.1841
3	0.0491	20	15	0.2455	0.4297
4	0.0491	40	15	0.4910	0.9207
5	0.0491	80	15	0.9821	1.9027
6	0.0491	160	6.3	0.8225	2.7252
7	0.4955	15	15	2.4775	5.2027
8	0.4955	40	15	4.9550	10.1577
9	0.4955	80	15	9.9099	20.0676
10	0.4955	160	5.6	7.4324	27.5000
11	5.0	20	15	25	52.5
12	5.0	40	15	50	102.5
13	5.0	80	133.4	897.5	1,000

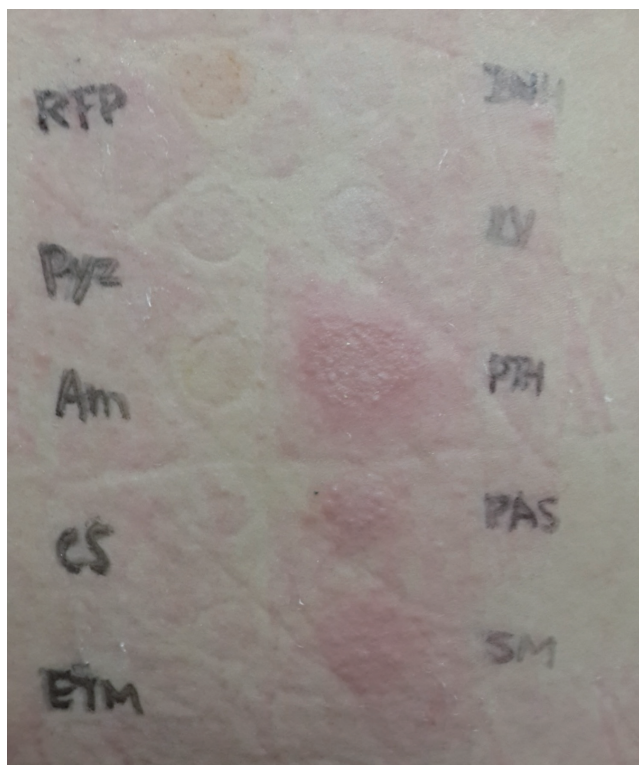
1:100 solution for steps 1–6: 5.5 mL of 1:10 solution was added to normal saline 50 mL (0.0491 mg/mL); 1:10 solution for steps 7–10: 5.5 mL of 1:1 solution was added to normal saline 50 mL (0.4955 mg/mL); 1:1 solution for steps 11–13: Kanamycin 1,000 mg in normal saline 200 mL (5.0 mg/mL).

**Table 4.** Oral rapid desensitization protocol for cycloserine (target dose: 500 mg twice a day)

Step	Time from start (hr)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0	0.05	0.05
2	1	0.10	0.15
3	2	0.25	0.4
4	3	0.5	0.9
5	4	1.0	1.9
6	5	2.0	3.9
7	6	4.0	7.9
8	7	7.5	15.4
9	8	15.0	30.4
10	9	30.0	60.4
11	10	60.0	120.4
12	11	125	245.4
13	12	250	495.4
14	13	500	995.4

1:10 solution for steps 1–6: 2.0 mL of 1:1 solution was added to 5% dextrose water 18 mL (0.5 mg/mL); 1:1 solution for steps 7–12 cycloserine 250 mg in 5% dextrose water 50 mL (5.0 mg/mL). Tablets were used for steps 13–15.





**Fig. 1.** Skin findings of patch test to antitubercular drugs read at 48 hours. Test drugs are isoniazid (INH), levofloxacin (LV), prothionamide (PTH), p-aminosalicylic acid (PAS), streptomycin (SM), ethambutol (ETM), cycloserine (CS), amoxicillin clavulanate (Am), pyrazinamide (Pyz), rifampicin (RFP) in clockwise direction from the right top.

## 고 찰

다제내성 결핵의 경우 감수성 결핵에 비해 더욱 오랜 치료 기간과 많은 비용이 들며 2차 항결핵제의 독성으로 인해 치료 및 관리에 어려움이 있다.<sup>3)</sup> 결핵약에 대한 과민반응은 치료 중단으로 이어지기 때문에 이에 대한 적절한 평가와 대처가 중요하며, 특히 다제내성 결핵의 경우 약제 선택의 폭이 제한되어 있어 다제내성 결핵약에 대한 과민반응이 발생할 경우 보다 신중한 접근이 필요하다.

DRESS 증후군은 약물에 대한 지연형 과민 반응의 일종으로 2-8주간의 지속적인 약물 투여 이후 피부발진, 발열, 호산구 증가 및 다발성 내부 장기 손상이 발생하는 것이다. DRESS 증후군은 일반적인 약진과는 달리 발열, 피부발진, 림프절 종대, 호산구 증다증과 함께 여러 내부 장기를 침범하는데, 사망률이 10%에 달하는 중증 과민반응으로 알려져 있다. DRESS 증후군으로 진단되면, 최대한 빨리 원인 약물을 중단해야 하며, 장기 침범이 있을 경우 다량의 스테로이드 전신 투여가 필요하다. 내부 장기 침범은 간 손상(94%)이 가장 흔하며 이는 주요 사망 원인이기도 하다. 다른 장기의 손상은 상대적으로 드물지만, 신장(8%), 폐(5%), 심장(2%), 뇌(2%) 등의 손상을 보이는 경우가 있다.<sup>4,5)</sup>

Intravenous immunoglobulin (IVIG) 및 cyclosporin은 주로 Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis에서 시도되고 있으며 DRESS에도 IVIG를 사용했다는 보고들이 있으나 아직까지 연구 결과가 부족하고 고가의 약제비 때문에 임상에서 적용하기 어려운 면이 있다.<sup>6)</sup> 현재까지 DRESS의 1차 치료제는 전신스테로이드 요법이 활용되고 있으며, 본 증례의 환자는 스테로이드 투여로 빠른 호전을 보여 IVIG나 cyclosporine 투여는 고려하지 않았다.<sup>6-8)</sup>

DRESS 증후군에서는 드물지 않게 ‘다약제 과민반응’을 보인다.<sup>9)</sup> DRESS 증후군에서 다약제 과민반응은 각 약제가 모두 과민반응의 원인인지, 아니면 면역 체계가 활성화된 상태에서 원인약이 아닌 약제에도 반응하는 것인지는 확실하지 않다. 본 증례의 환자도 이전 병력에서 PZA 과민반응이 의심되었으며, 재투여를 하면서 PTH와 PAS에 과민반응을 보여 최소한 3가지 이상 약제에 과민반응을 보이는 것으로 추정되었고, 이후 철폐검사에서도 PTH, PAS, SM의 3가지 약제에 양성 반응을 보였다. 일반적으로 DRESS 증후군으로 진단되면 원인 약제의 재투여는 금기사항이다.<sup>10)</sup> 그러나, 본 증례의 환자처럼 활동성 다제내성 결핵으로 진단받은 경우 다른 효과적인 대체약제가 없기 때문에, 원인 약제가 의심됨에도 불구하고 항결핵제 치료를 재개해야 했다.

일반적으로 항결핵제를 재투여할 경우에는 한 가지 약제씩 용량을 점진적으로 증량하여 과민반응이 생기는지 확인하는 단계적 시험 투여(graded challenge)를 하는 것이 일반적이다. 그러나, DRESS 증후군을 포함한 전신 과민반응 환자의 경우 항결핵제와 같이 여러 가지 약제를 동시에 투여하는 경우 두 가지 이상의 다양한 약제에 반응할 수 있으며, 단계적 시험 투여를 할 경우 심한 전신 증상을 유발시킬 수 있다. 따라서 항결핵제에 의한 전신 과민반응을 보인 경우, 일반적인 접근법으로는 결핵 치료가 상당 기간 지연되는 결과를 초래할 수 있다. 반면, 탈감작요법은 과민반응을 일으키는 원인 항원을 극소량을 투여한 후 점차 항원의 양을 늘려 궁극적으로 상용량의 원인 항원에 대한 ‘면역관용(immune intolerance)’ 상태를 유도하는 것이다. 과거에는 IgE 매개 즉시형 과민반응에 대해 주로 사용되었으나, 최근 T 세포 매개의 지연형 과민반응에도 종종 사용되고 있다.<sup>10)</sup> 전통적으로 즉시형 과민반응은 급속 탈감작요법(rapid desensitization), 지연형 과민반응에는 완만 탈감작요법(slow desensitization)을 적용하였지만, 최근 지연형 과민반응에도 급속 탈감작요법을 적용하여 성공한 사례들이 다수 보고되었다.<sup>11,12)</sup> 본 증례의 환자는 단기간 내에 과민반응 발생을 최소화하여 항결핵제 재치료를 하기 위해 위해 급속 탈감작요법에 준한 순차적인 항결핵약제 재투여를 시작하였다. 급속 탈감작요법에 준해 투여한 결과 PTH, PAS의 경우 증상의 발생을 완전히 예방할 수는 없었으나, 이전에 비해 상대적으로 경한 증상만을 유발하여 이후 항결핵약제 투여 일정에 지장을 주지 않았다. 항결핵제 전신 과

민반응 환자에서 이전에 투여한 적이 없는 새로운 약제를 투여하여 전신 과민반응이 발생하는 multidrug hypersensitivity syndrome 가능성이 있는 바 본 증례의 환자에서도 이러한 경과가 발생하는 것을 우려하여 보다 안전한 약물 치료를 위해 탈감작요법에 준해 kanamycin을 투여하였다. 이처럼 재투여가 반드시 필요한 전신 중증 과민반응에서 재치료를 위해 원인 약제로 의심되는 약제를 투여할 때 급속 탈감작요법에 준해 재투여를 하는 것을 하나의 선택 사항으로 고려해볼 수 있겠고, 이에 대해 향후 보다 많은 임상적 경험의 축적이 필요하리라 예상한다.

저자들은 항결핵제 투여 후 발생한 DRESS 증후군에서 다제내성 결핵에 치료 재개를 위하여 2차 항결핵제를 신속 탈감작요법에 준해 재투여하여 결핵 치료를 성공적으로 유지 및 종결한 임상 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2013 [cited 2014 Apr 1]. Available from: [www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf).
2. Kim HJ. Current status of tuberculosis in Korea. *Korean J Med* 2012;82: 257-62.
3. Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1075-82.
4. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6-11.
5. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
6. Galvao VR, Aun MV, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. Clinical and laboratory improvement after intravenous immunoglobulin in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:107-10.
7. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543-4.
8. Santhamoorthy P, Alexander KJ, Alshubaili A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenytoin. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15:320-2.
9. Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:323-9.
10. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions: an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844-52.
11. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98:1518-9.
12. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):815-7.