

학술강좌

비스테로이드소염제 과민반응의 다양성

권용은

조선대학교 알레르기내과

서론

약물이상반응으로 외래를 통하여 환자가 방문하는 경우 항생제와 진통소염제에 의한 경우가 가장 많은 빈도를 차지하고 있다. 이들 약제는 여러 질환에 사용되어 처방 횟수가 많기도 하지만, 베타락탐계 항생제와 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)에 의한 과민반응이 다른 약제에 비하여 더 잘 발생하기 때문이기도 하다. 과거력이나 현 증상에 근거하여 접수되는 빈도로 보았을 때 베타락탐계 항생제에 의한 이상반응이 가장 많이 보고되지만, 실제 약제와 증상의 인과관계가 확실한 정도로 보았을 때 NSAID 약제가 가장 높은 이상반응 빈도를 보이고 있다.¹⁾

1902년 독일의 Hirschberg에 의해 아스피린 유발 아나필락시스가 처음 보고된 이후, Samter 등이 아스피린을 복용 후에 비슷한 증상을 보이는 환자들의 증례를 정리하여 아스피린 삼징후(aspirin triad)의 특징을 구분하여 기술하였다. 1990년 Szczeklik는 이런 일련의 과정이 cyclooxygenase 경로 차단에 따른 최종 산물 류코트린엔의 증가로 일어나는 기전임을 설명하였고, 때문에 아스피린 불내성(intolerance), 특이체질(idiosyncrasy), 또는 가성 알레르기(pseudoallergy) 반응으로 명명되어 약물유해반응 중 예측할 수 없는 경우인 type B로 분류되었다. 최근에는 이런 cyclooxygenase 이론과 함께 단일 약제에 의한 제1형 과민반응기전으로도 이런 증상이 발생할 수 있음이 보고되면서, 아스피린을 포함한 NSAID에 의한 약물이상반응 중 비특이적 그리고 특이적 면역학적 기전에 의한 것들을 통합하여

과민반응(hypersensitivity)으로 표현되고 있다.

기전에 따른 분류

잘 알려진 것처럼 NSAID는 단일 계열의 약제가 아닌 진통, 해열 그리고 소염 효과가 포함된 여러 가지 약제군을 통합하여 일컫는 명칭이다(Table 1). 따라서 여러 가지 약제에 의하여 다양한 기전으로 나타난 과민반응들이 비슷하면서도 다양한 임상 증상과 경과를 보이기 때문에 임상적으로 정확히 분류하기가 어려웠다. Szczeklik와 Stevenson 등은 임상 증상, 기저 질환의 유무 및 종류, 그리고 NSAID 약제들 간의 교차반응 유무에 따라 과민반응을 분류하였고, 이를 바탕으로 최근 European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network (EAACI/GA2LEN)에서 수정을 하여 지연형 반응과 구분되는 즉시형 반응의 분류를 명확히 제시하였다(Table 2).^{2),3)} 즉시형 과민반응은 NSAID 약제군 간의 교차반응이 있으면서 cyclooxygenase 기전에 의한 것과, 교차반응이 없으면서 단일 약제에 의한 IgE 매개에 의한 제1형 과민반응으로 구분하였다.⁴⁾ 따라서 NSAID에 의한 과민반응이 의심되는 환자가 방문 시 과거력을 포함한 문진을 통하여 약제 복용 후 1시간 이내 또는 24시간 이내 발생하는 즉시형 반응인지를 먼저 확인해야 한다. 또한 단일 약제의 경과만 있는지, 아니면 여러 가지 약제에 동일한 증상이 발생하였는지 여부를 확인하는 것이 선행되어야겠다. 지연형 과민반응은 T 림프구 매개형 반응으로 다양한 전신 증상을 나타내며 주로 72시간 지나서 발생함으로

Table 1 Chemical classification of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Group	Drugs
Salicylic acid derivatives	Aspirin, sodium salicylate, choline magnesium trisalicylate, salsalate, diflunisal, salicilsalicylic acid, sulfasalazine, olsalazine
Para-aminophenol derivatives	Acetaminophen
Indol and indene acetic acids	Indomethacin, sulindac, etodolac
Heteroaryl acetic acid	Tolmetin, diclofenac, ketorolac
Arilpropionic acid	Ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oxaprozin
Antranilic acid (fenamates)	Mefenamic acid, meclofenamic acid
Enolic acid	Oxicams (piroxicam, tenoxicam), pyrazoledinediones (fenilbutazone, oxyfentathrazone)
Alkanones	Nabumetone
Pyrazolic derivatives	Antipyrin, aminopyrin, dipyrone

Table 2 Classification of hypersensitivity reactions to NSAIDs

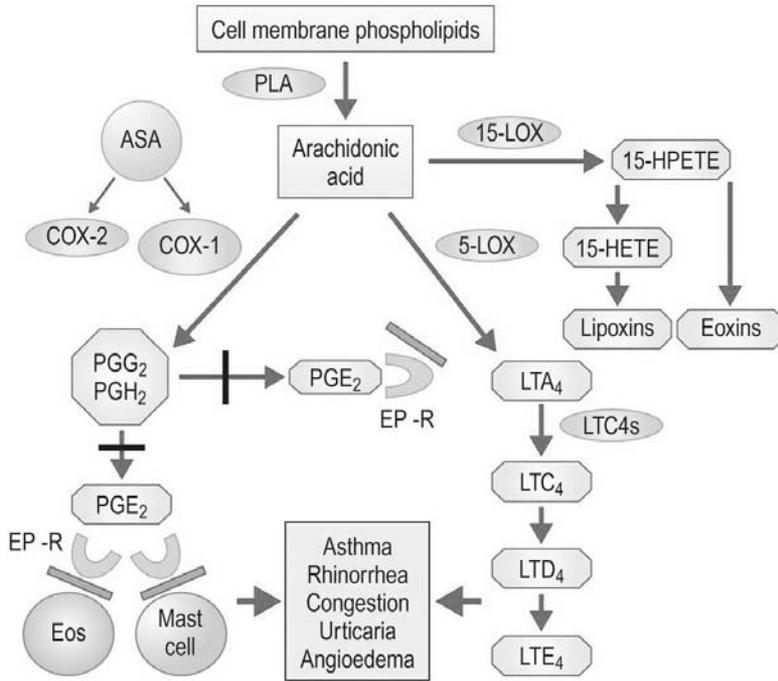
(From Modified by the EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network), Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43 : 1097–1109)

Hypersensitivity reactions	Time of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)	Immediate*	Rhinitis/asthma	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Asthma/Rhino-sinusitis/ Nasalpolyps	COX-1 inhibition
Urticaria exacerbated cutaneous disease (AECD)	Immediate*	Urticaria/ angioedema	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Chronic urticaria	COX-1 inhibition
Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema (MNSAID-UA)	Immediate*	Urticaria/ angioedema/ anaphylaxis	Multiple NSAIDs hypersensitivity	None	Unknown, presumably related to COX-1 inhibition
Single NSAIDs-IgE allergy	Immediate* usually within 1 h	Urticaria/ angioedema/ anaphylaxis	Singledrug induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE mediated
SingleNSAIDs-T cell reaction	Non-Immediate†	Fixed drug eruptions, Severe bullous skin reactions, Maculopapular drug eruptions, Pneumonitis Aseptic meningitis, Nephritis, Contact and photocontact, dermatitis	Singledrug induced	Usually none	T cell-mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

COX-1, cyclooxygenase 1; IgE, immunoglobulin E; NK, natural killer.

*Reaction occurs from minutes to hours after exposure. In the case of multiple hypersensitivity reactions the intervals between drug intake and reaction can take even longer.

†Reaction occurs from hours to more than 24 h after exposure.



ASA, Acetylsalicylic acid [aspirin]; 15-HETE, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid; 15-HPETE, hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid; 15-LOX, 15-lipoxygenase; LTA4, leukotriene A4; LTC4, leukotriene C4; LTD4, leukotriene D4; LTE4, leukotriene E4; PGE2, prostaglandin E2; PGG2, prostaglandin G2; PGH2, prostaglandin H2; PLA, phospholipase.

Fig. 1 Pathomechanisms of cross-reactivity-based hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)-aspirin-exacerbated airway disease and aspirin-exacerbated cutaneous disease-according to the “cyclooxygenase hypothesis.”

(Reproduced and modified from Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin-exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors, Allergy frontiers: diagnosis and health economics. New York: Springer; 2009, p. 349-72.)

즉시형 반응과 구분한다.

1. 비특이적 면역반응에 의한 다약제 과민반응

다약제에 의해 교차반응이 발현되는 이유는 이상반응의 기전이 약물의 화학 구조적인 특징보다는 기능적인 특징으로 반응이 나타나기 때문이며, cyclooxygenase-1 (COX-1)를 저해하는 아스피린 및 모든 NSAID에 의해 같은 양상의 반응이 나타난다.⁵⁾ COX-1은 아라키돈산의 대사과정에 작용하는 분해효소로, 이 효소가 억제되면 프로스타글란딘(prostaglandin) 산물의 감소가 발생되며, 반대로 5-lipoxygenase (5-LO) 경로가 상대적으로 활성화되어 cysteinyl leukotriene

(cysLTs)의 생성이 증가된다(Fig. 1). CysLTs은 기관지 수축과 혈관의 투과성을 증가시키는 역할이 있는데, 비특이적 NSAID 투여 후에 cysLTs의 양적 증가와 함께, 생성된 cysLTs에 대한 수용체 반응이 아스피린 내성을 가진 사람보다 과민하여 약리반응이 과도하게 발생한다(특이체질).⁶⁾ 이러한 반응은 기존의 천식과 비염 등의 알레르기 호흡기 질환을 가지고 있거나 만성 두드러기 등의 피부 질환을 가지고 있는 환자에서 증상을 악화시킬 뿐만 아니라, 기저 질환이 없는 환자에서도 약물 유발성 피부 및 호흡기계 증상이 새로 발생할 수 있다. 나타나는 증상이 즉시형이고 제1형 과민반응과 유사하게 관찰되어 가성알레르기로 분류가 되기도 한다. 비록 아스피린이 처음 보고된 약제이지만 최근에는

Table 3 NSAIDs tolerance in patients with acute, cross-reactive type of aspirin hypersensitivity

(Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA, Allergy 2011; 66: 818–829.)

Group A: NSAIDs cross-reacting in majority of hypersensitive patients (60–100%)

Ibuprofen	Etololac
Indomethacin	Diclofenac
Sulindac	Ketoprofen
Naproxen	Flurbiprofen
Fenoprofen	Piroxicam
Meclofenamate	Nabumetone
Ketorolac	Mefenamic acid

Group B: NSAIDs cross-reacting in minority of hypersensitive patients (2–10%)

Rhinitis/asthma type	Urticaria/angioedema type
Acetaminophen (doses below 1000 mg)	Acetaminophen
Meloxicam	Meloxicam
Nimesulide	Nimesulide
	Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, rofecoxib)

Group C: NSAIDs well tolerated by all hypersensitive patients*

Rhinitis/asthma type	Urticaria/angioedema type
Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, parvocoxib)	New selective COX-2 inhibitors (etoricoxib, pavocoxib)
Trisalicylate,	
Salsalate	

*Single cases of hypersensitivity have been reported

사용 빈도에 따라 propionic acid 계열과 aryl acetic acid 계열의 약제에 의한 과민반응 보고가 많아지고 있다. 이 중 전형적인 COX-1 억제제인 indomethacin, diclofenac, ibuprofen 등에 의한 것과 다소 억제력이 약하지만 많이 처방되고 있는 아세트아미노펜, mefenamic acid 등에 의한 것이 흔하게 관찰된다.

1) 아스피린 과민성 천식, 비염(Aspirin-exacerbated respiratory disease; AERD)

Widal 증후군, Samter 삼징후(triad) 또는 아스피린 불내성 천식(aspirin-intolerant asthma) 등의 이름으로 알려져 있으며, 아스피린 과민성, 내인성(intrinsic) 천식 그리고 비용종을 특징으로 하는 질환이다. 유병율은 일반 인구의 약 0.3~0.9%, 성인 천식의 4.3~11%, 천식과 비용종이 함께 있는 환자의 25% 그리고 전체 NSAID 과민반응의 약 10% 정도를 차지하는 것으로 알

려져 있다. AERD는 내인성, 비아토피성 천식으로 알려져 있으나, 실제로는 환자군의 많은 수에서 일반 흡입 항원(common inhaled allergen)에 대하여 특이 IgE 항체가 높게 측정되고 있다. NSAID 약제 복용 후 약 30분에서 2시간 이내에 비충혈감, 콧물, 비폐색과 함께 이어서 호흡곤란이 발생한다. AERD 환자의 경우 다른 아스피린 관용성 천식(aspirin tolerable asthma) 환자에 비해 평소 더 심한 천식의 중증도를 보이며 스테로이드 의존성인 경우가 흔하다. 약제 복용 후 증상 발생의 정도는 용량 의존적이며 약제가 COX-1을 억제하는 정도에 의해 결정된다. 그럼에도 불구하고 COX-1에 대해 비교적 약한 억제력을 가지는 아세트아미노펜이나, 선택적 COX-2 억제제를 복용 시에도 드물게 같은 반응이 나타날 수 있다(Table 3).

2) 만성 두드러기 환자에서 악화되는 경우(Urticaria-exacerbated cutaneous disease; AECD)

환자는 평소 만성 두드러기 병력이 있는 경우가 흔하며 대부분 피부 증상의 악화 요인을 잘 모르고 있는 경우가 많다. 보통 NSAID 약제 복용 후 약 1~4시간 지나서 두드러기나 혈관부종이 발생하며 드물게는 약제 복용 후 24시간 지나서 증상이 발생하는 경우도 있다. 약제를 지속하여 사용하지 않는다면 피부 증상은 수 시간 지나서 호전되지만, 적절한 치료에도 불구하고 수일간 지속되는 경우도 있다. 약제에 대해 과민반응을 보이는 정도는 환자가 가지고 있는 기저 만성 질환의 활성도에 따라 다르나 대부분 일시적인 경우가 많다.

3) 기저 질환이 없이 다약제에 과민반응을 보이는 경우 (Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema; MNSAID-UA)

NSAID로 발생하는 과민반응의 가장 흔한 형태로 약 62%를 차지한다. 호흡기나 피부에 대한 만성 알레르기 질환이 없는 환자에서 약제 복용 후 수 분에서 24시간 이내에 증상이 발생된다. 피부 증상은 황반(macule), 구진(papule), 팽진(wheal), 발적(erythema), 소양감 그리고 혈관부종 등 다양하게 나타난다. 일반적으로 혈관부종은 두드러기와 연관되어 함께 나타나지만 단독으로 발생하기도 하는데 이런 경우 국소 피부 충창, 안면부 눈꺼풀 점막, 안와부, 입술, 구강 내 점막, 인두 및 인후 그리고 성기 점막 부위를 주로 침범한다. 전체 약물유발성 혈관부종 중 NSAID에 의한 것은 약 35% 정도로 보고되고 있으며 주로 ibuprofen, diclofenac 등에 의해 발생한다. 이 표현형은 아토피 환자에서 더 많은 것으로 보고되었으며 특히 집먼지진드기 감작율이 높은 경우가 많다. MNSAID-UA 환자의 약 30% 정도에서 만성 자발성 두드러기로 경과가 진행된다는 소수 보고가 있었으나, 최근에는 건강한 대조군이나 단일 약제 과민반응 환자군에 비하여 만성 두드러기 발생율은 더 높지는 않은 것으로 알려졌다.

일부 환자에서 혼합형 즉, NSAID에 의해 호흡기 증상과 두드러기, 복통 등의 호흡기 외 증상이 동시에 발생하며, 반응이 심한 경우 저혈압, 빈맥 등의 순환계 허탈이 동반되어 아나필락시스 반응으로 감지된다. 혼합형 반응은 전체 NSAID 과민반응의 약 18% 정도로 보고되고 있다.

2. 선택적 약제 반응

1) 단일 NSAID IgE 매개성 반응(Single NSAIDs-IgE allergy)

단일 약제에 의한 반응의 경우 약제 고유 기능에 의한 비특이적 반응이 아닌 화학구조의 특성에서 오는 제 1형 과민반응 기전으로 발생한다. 여러 NSAID 약제 중 주로 pyrazolone 계열과 propionic acid 계열에서 자주 발생하는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 단일 약제에 의한 제 1형 과민반응 기전을 증명하기 위해 소수의 연구에서 아스피린, pyrazolone계 약제에 대한 특이 IgE 항체를 확인하였으나, 실제 임상에서 대부분의 경우 약제에 대한 특이 IgE를 확인하기가 어렵기 때문에 basophil activation test나 피부반응검사 등의 간접적인 방법에 의해 기전이 설명되고 있다.⁸⁾ 때문에 진단 시에는 같은 약물에 의해서만 반복적으로 발생하고 다른 계열의 NSAID 복용 시에는 증상이 없는 임상 경과를 확인하는 것이 필요하다.

2) 단일 NSAID에 의한 지연형 반응(Single NSAIDs-T cell reaction)

약제 복용 후 적어도 24~72시간 이상 지나서 T 림프구 매개로 발생하는 지연형 반응으로, 가벼운 발진(exanthem)에서 생명을 위협할 수 있는 독성표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis)까지 다양한 표현형으로 나타난다.⁹⁾ 주로 pyrazolone, propionic acid, aryl acetic acid 그리고 아스피린에 의해 발생하며, 이 외에도 sulfonamid 대사물을 발생하는 선택적 COX-2 억제제에서도 화학 구조 때문에 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다. 진단은 의심되는 약제에 대한 피부접포시험(patch test)이 이용된다.

진단적 접근

약제들의 다양한 임상 증상과 기전 때문에 앞서 기술한 표현형을 감별하기 위한 일반적 접근 방법으로 자세한 임상 증상의 청취, 관련된 약제(들)의 약동학 조사, 약제 복용과 증상 발현까지의 소요 시간, 마지막 임상

History				
Timing of reaction	Acute (< 24 h)			Delayed (> 24 h)
Spectrum of symptoms	Respiratory	Cutaneous	Anaphylactic and/or cutaneous	Various/mostly cutaneous
Underlying chronic disorder	Asthma/CRS	Chronic urticaria/No	Usually No	No or various
History of cross-reactivity	Reactions to other cox-inhibitors		Reactions to single drug	Various
Diagnostic procedures	↓			↓
Skin testing	No		SPT/IDT	Patch tests and/or IDT reading at 24/48 h
In vitro	BAT/ASPItest		sIgE/BAT	LAT
Confirmation by challenge *	Oral/Inhaled/intranasal		Oral – possible if negative skin tests	Oral – possible in selected patients
Alternative drug by challenge	Yes		Yes – with caution	Yes – with caution
	<div style="border: 1px dashed black; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; margin-right: 5px;"></div> Procedures with limited validity and only for specific NSAIDs			

(CRS – chronic rhinosinusitis; SPT – skin prick tests; IDT – intradermal tests; LAT – lymphocyte activation tests; BAT – basophil activations tests; ASPItest – Aspirin-Sensitive Patient Identification Test)

*In patients with a history of severe systemic reaction provocation with a culprit drug is contraindicated.

Fig. 2 Stepwise approach to the diagnosis of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(From Modified by the EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network), Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43 : 1097-1109)

반응과 검사 시작점까지의 시간적 간격, 반응의 횟수, 각 반응에서 관여된 약제들의 숫자, 대처 약물에 대한 관용성 그리고 약제 처방 시 임상적 적응증 등이 필요하다.¹⁰⁾ 특히 다약제에 의하여 발생하는 지, 아니면 단일 약제(군)에서만 발생하는 여부를 감별해야 하겠다. 이와 함께 다약제에 의하여 발생된 경우라도 Table 1에서 분류한 화학적 구조까지 다른 약제에서 발생했는지 확인해야 한다(Fig. 2).

여러 병력 등을 통하여 환자의 의심되는 질환이 구분되더라도 확진을 위한 약물유발검사가 필요한 경우가 더 많다. 약물유발검사는 일반적으로 아스피린을 사용하여 표준검사를 시행하며, AERD 진단을 위한 비강유발검사, 기관지 유발검사, 그리고 호흡기 증상과 호

흡기 외 증상을 모두 보기 위한 경구 유발검사로 분류한다. AERD 진단에서 시행되는 각 유발검사의 민감도는 경구 유발 시 89%, 기관지 유발 시 77~90%, 비강 내 유발 시 80~87% 정도로 보고되었다.¹¹⁾ 비강 내 유발검사가 AERD를 진단하는 데 가장 안전한 검사이기는 하지만 때로 하기도 반응이 나타나지 않을 수도 있고, 혼합형 반응을 나타내지는 못하므로, 기존의 병력에서 피부 반응이나 복통, 혈압 저하 등의 호흡기 외 증상이 조금이라도 의심된다면 경구 유발검사가 추천된다. 중증 천식 증상이 있는 환자나 생명을 위협할 정도의 아나필락시스를 경험한 환자에서 경구 유발검사는 꼭 추천되지는 않으며, 만일 시행 시 응급처치가 갖추어진 시설에서 숙련된 전문가에 의해 시행되어야 한다. 단계

Table 4 Oral provocation tests with acetylsalicylic acid (ASA)

(From Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update; Pharmaceuticals 2010, 3, 10-18)

Patients with respiratory symptoms (AERD)			
Hour	Day 1	Day 2	Day 3
08:00	Placebo	ASA 3 or 30 mg	ASA 150 mg
11:00	Placebo	ASA 60 mg	ASA 325 mg
14:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 650 mg

• Monitor pulmonary function, naso-ocular symptoms/signs
• Test positive if a decrease of FEV1 \geq 20% is observed

Patients with urticaria and/or angioedema			
08:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 325 mg
10:00	Placebo	ASA 200 mg	ASA 650 mg

• Skin scores recorded every 2 hours

적으로 용량을 증가시키며 증상을 관찰하는데, 경구 유발검사의 경우 대부분의 환자들은 투약 후 1~2시간 이내에 증상이 발현하는 즉시형으로 관찰되나 일부 환자에서는 투약 후 수 시간 지나서 증상이 발생하기도 하므로 이전 과거력에서 투약 후 증상 발생 시간을 미리 자세히 알아두는 것이 필요하다. 검사 중 1초간 강제호기량이 기저치에 비해 20% 이상 감소되면서 전형적인 천식 증상이 나타나는 경우 AERD 양성 판정을 내릴 수 있다. 흔하게 사용되는 경구 유발검사의 프로토콜을 table 4에 정리하였다.

아스피린 과민증이 있는 경우 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제는 table 3에서 group B, C군 이지만²²⁾ 이들 약제에도 과민반응을 나타내는 경우가 있으므로, 약물을 소량부터 치료 용량까지 경구로 투여해보는 유발시험을 시행하여 안전성을 확인한 후 처방하는 것이 현명할 것으로 사료된다.¹³⁾ 국내의 한 보고에 따르면 MNSAID-UA, AECD 환자에서 아세트아미노펜은 각각 12.5%, 43.9% 정도의 교차반응을 보였고 COX-2 억제제는 각각 6.3%, 17.4% 정도의 교차반응을 보였다.¹⁴⁾ 다른 연구에서 약물유발시험을 시행하여 아세트아미노펜에 과민반응을 보이는 환자군에서 약 25% 정도가 etoricoxib에도 과민반응이 관찰된 반면, 아세트아미노펜에 관용(tolerance)을 보이는 환자군에서는 오

직 6% 정도에서만 etoricoxib에 과민반응이 보였다. 따라서 다약제 과민반응을 보이는 환자에서 아세트아미노펜이 선택적 COX-2 억제제에 대한 반응을 예측할 수 있는 약제로 생각된다.

맺음말

NSAID에 의한 과민반응은 비특이적, 특이적 기전에 의해서 모두 가능하며 호흡증상과 피부증상 및 아나필락시스까지 다양하게 나타날 수 있다. 이들 약제에 대한 과민반응이 의심되는 경우 반드시 약제명을 확인하여 다약제에 의한 것인지, 단일 약제에 대하여 반복적인 것인지를 구분해야겠다. 만일 단일 약제에 의해 반복적으로 증상이 발현된다면 제 1형 과민반응에 의한 아나필락시스가 발생할 확률이 높으므로 주의를 요한다. 아스피린 과민증은 음식물의존성 운동유발아나필락시스, 안지오텐신전환효소길항제(ACE inhibitor)에 의한 혈관부종 그리고 경구 진드기 아나필락시스 등의 질환에서 보조 인자로 작용하는 경우가 있어 상기 질환 환자에서 NSAID 복용 시 주의 깊은 관찰이 요구된다.¹⁵⁾

NSAID에 의한 과민반응은 일단 진단이 되면 예방이 가능한 약물이상반응이므로 병원 내에서는 다른 의료

인과의 정보 공유가 필요하고, 병원 밖에서는 환자 교육 및 대처 약물과 약물 정보 카드 등의 안전장치를 의료인은 제공해 주어야 한다.

참고문헌

- 1) Mario SB, Fernan CF, Arnaldo CH et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update. *Pharmaceuticals*. 2010;3:10-8.
- 2) Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66:818-29.
- 3) Park HS, Kowalski M, Sanchez-Borges M. *Middleton's Allergy Principle and practice*, 8th ed. Mosby. 2013:1296-309.
- 4) Ayuso P, Blanca-López N, Doña I et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1097-109.
- 5) Pham DL, Kim JH, Trinh TH et al. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J Intern Med*. 2016;31:417-32.
- 6) Bochenek G. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs? pathomechanisms and possible treatment. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 2013;19(2):106-11.
- 7) Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:882-8.
- 8) Cantoa MG, Andreub I, Fernandezd J et al. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9:293-7.
- 9) Omar HA, Alzahrani MA, Alkhalidy HY et al. Ibuprofen induced hypersensitivity vasculitis: a case report and review of literature. *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2012;Vol. 3(10)pp:598-600.
- 10) Blanca-Lopez N, Torres MJ, Doña I 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.
- 11) Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:147-61.
- 12) Knowles SR, Drucker AM, Weber EA et al. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:1191-200.
- 13) Kvedariene V, Bencheriouat AM, Messaad D et al. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1366-9.
- 14) Kim YJ, Lim KH, Kim MY 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.
- 15) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Cofactors and comorbidities in patients with aspirin/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;pii:S0301-0546(16)30121-5.

