

항 흉선세포 말혈청글로불린에 대한 즉시형 과민증의 예측에 있어서 피부반응시험과 특이 IgE 항체검사의 임상적 유용성

아주의대 알레르기-면역내과, 혈액종양내과*

이현주 · 임의진 · 지서영 · 강석운 · 서유진 · 조재웅 · 김선신 · 이수걸 · 남동호 · 박해심 ·
김현수* · 남동기* · 김효철*

Clinical significance of skin test and specific IgE measurement for the prediction of immediate type hypersensitivity reaction to horse antithymocyte globulin

Hyun-Joo Lee, Eui-Jin Yim, Seo-Young Ji, Seok-Yoon Kang, Yu-Jin Suh, Jae-Woong Cho,
Sun-Sin Kim, Soo-Keol Lee, Dong-Ho Nahm, Hae-Sim Park,
Hyun-Soo Kim*, Dong-Ki Nam* and Hugh-Chul Kim*

Department of Allergy and Clinical Immunology, Department of Hematology and Oncology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Background : Horse antithymocyte globulin (ATG) is a useful treatment for aplastic anemia and for bone marrow transplantation from HLA-mismatched donors. Mortality due to anaphylactic reaction to horse ATG has been reported. We evaluated the clinical significance of skin test and specific IgE measurement for the prediction of immediate type hypersensitivity reaction to horse ATG.

Subjects and methods : The study subjects consisted of 25 patients who received horse ATG. Underlying diseases of the 25 patients included aplastic anemia (n=20), leukemia (n=3), lymphoma (n=1), and Gaucher's disease (n=1). Skin prick test was done on these patients using undiluted ATG solution (Upjohn, USA) with duplication. Specific IgE to ATG was detected by enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot analysis.

Results : Skin prick test was positive in 7 (28%) of 25 patients. None of the patients showing negative skin prick test experienced immediate type hypersensitivity reaction to ATG. All patients showing positive skin prick test received desensitization before the administration of a full dose of ATG. However, 3 of 7 patients showing positive skin prick test experienced immediate type hypersensitivity reaction; one of them died of anaphylaxis. Specific IgE measurement using enzyme-linked immunosorbent assay was not useful in predicting immediate type hypersensitivity reaction to ATG because of nonspecific bindings. Specific IgE measurement using immu-

통신저자 : 아주의대 알레르기-면역내과 남동호
수원시 팔달구 원천동 산 5 (☎ 442-749)
e-mail : dhnahm@madang.ac.kr
접수 : 2000년 9월 20일, 통과 : 2000년 9월 28일

noblot analysis was only positive in the one patient who died of anaphylaxis.

Conclusion : Skin prick test was clinically useful in the prediction of immediate type hypersensitivity reaction to horse ATG, but specific IgE measurement was not. Further studies might be needed to develop an *in vitro* test for the prediction of immediate type hypersensitivity reaction to horse ATG. (*J Asthma Allergy Clin Immunol* 20: 936-42, 2000)

Key words :

서 론

약물 알레르기란 약물이나 그 대사물질에 대한 면역반응으로 인하여 나타나는 부작용들을 말한다¹⁾. 약물 알레르기는 미약하게는 피부에 나타나는 발진이나 두드러기로부터 심한 경우 사망 가능성이 높은 급성 알레르기 반응을 보이는 아나필락시스(anaphylaxis)까지 다양한 임상 증상을 초래할 수 있다¹⁾. 특히 약물에 대한 알레르기 반응은 환자 개개인에 특이적으로 나타나며 이를 예견하기 힘든 경우가 많아 더욱 어려운 문제이다¹⁾. 또한 의학의 발달에 따른 약물 종류의 증가와 약물의 과용으로 인해 약물에 대한 알레르기의 빈도가 점차 증가하는 추세에 있으며, 이로 인하여 법적인 문제가 발생하는 경우도 늘고 있다¹⁾.

과거의 경우 약물에 대한 급성 알레르기 반응으로 인한 사망이 주로 페니실린 주사에 의한 것이었으나 점차 페니실린의 사용이 줄어들면서 면역억제 목적으로 사용되는 다른 종의 동물로부터 얻어진 이종 단백질의 투여에 따른 아나필락시스 반응으로 사망하는 경우가 늘어나고 있는 추세이다²⁾. 특히 최근에는 면역억제치료를 목적으로 개발된 말에서 얻어진 항흉선세포 말혈청글로불린(horse antihuman thymocyte gamma-globulin; ATG)에 대한 아나필락시스 반응이 임상적으로 중요한 문제가 되고 있다³⁾.

ATG는 현재 자가면역기전에 의해 발생한다고 알려진 매우 위중한 질환인 재생불량성 빈혈에서 치료 목적으로 중요하게 사용되고 있다⁴⁾. 또한 백혈병 등의 악성 종양 질환의 치료를 위해 시행되고 있는 골수이식에서 환자와 공여자의 HLA (조직적합성 항원)가 일치되지 않는 경우 거부반

응을 줄이기 위해 꼭 필요한 전처치 약물로 사용되고 있다⁵⁾. ATG는 말의 혈청으로부터 분리된 면역글로불린이므로 투여 받은 환자들 중 일부에서 아나필락시스 반응이 발생하여 사망을 유발한다고 알려져 있다³⁾. 전통적으로 이종 단백질에 대한 알레르기반응을 예측하기 위해서 피부반응 검사나 특이 IgE 항체 측정이 보편적으로 사용되어 왔으며 대다수의 약물들에서 이들 검사법의 임상적인 유용성이 확립된 상태이다¹⁾.

ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위해 피부반응검사가 사용되고 있으나 특이하게도 아직 다른 약물 알레르기의 경우와는 달리 피부반응 검사의 임상적 유용성이나 예민도 및 특이도가 정립되지 않은 상태이며 이에 대한 연구보고도 세계적으로 2 편에 불과한 실정이다^{3, 6)}. 또한 현재까지 알레르기 반응을 미리 예측하기 위한 특이 IgE 측정법이 개발되지 않은 상태이다⁶⁾.

이에 연구자는 본 연구에서 ATG에 대한 알레르기 반응을 예측하기 위한 혈청 ATG-특이 IgE를 검출을 위한 실험실내 검사법을 개발하여 기존에 제안된 검사법인 피부단자검사 결과와 임상적인 유용성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

아주대병원에 입원하여 치료 목적으로 ATG 투여가 필요한 환자들에서 ATG 투여 당일에 알레르기 유무를 확인하기 위해 알레르기면역내과로 의뢰된 환자 25명(재생 불량성 빈혈 20명, 백혈병 3명, 임파종 1명, 고셔병 1명)을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 이 환자들은 모두 처음 ATG를

투여 받는 환자들이었다.

2. 방 법

1) 알레르기 피부반응검사

ATG 원액(상품명: ATGAM; Upjohn, USA; IgG로 50mg/ml)과 양성대조시약으로 histamine 용액을 그리고 음성대조시약으로 생리식염수를 이용하여 피부단자시험을 시행하였다. 이때 환자의 정맥혈을 채취하여 혈청을 분리한 후 냉동 보관하였다. 피부단자시험은 ATG 원액 및 대조시약 용액을 환자의 상박 안측 부위에 스포이드를 이용하여 떨어뜨린 후 26 gauge 주사바늘을 이용하여 피부표피를 단자(prick)하여 항원이 스며들도록 하고 나서 15 분 후에 피부에 나타난 팽진(wheal)과 발적(erythema)을 측정하여 기록하였다. 이때 ATG 항원의 경우 검사의 정확성을 높이기 해서 같은 시기에 상박 안측의 다른 부위에 2회 반복해서 검사하여 각각의 결과를 기록하였다. 각각의 환자에서 ATG 투여 후 발생한 모든 임상증상을 기록하여 즉시형 알레르기반응 발생 여부를 기록하였다.

2) 효소면역법을 이용한 혈청 ATG-특이 IgE 항체의 측정

혈청내 ATG-특이 IgE 항체의 측정은 연구자가 다른 항원에 대한 특이 IgE 측정을 위해 이미 발표한 방법대로 효소면역법(ELISA)을 이용하여 측정하였다⁷⁾. ELISA plate(Immunol II; Dynatech, USA)에 0.05M carbonate buffer (pH 9.6)로 ATG 항원(ATGAM; Upjohn, USA; IgG로 50mg/ml)을 희석하여 well당 1 µg 씩 넣은 후 4°C에서 18시간동안 보관하여 반응시켰다. Tween20(0.05%)이 포함된 Tris-buffered saline(TBST)로 5회 세척 후 단백질의 비특이적 결합을 방지하기 위하여 3% human serum albumin이 포함된 TBST를 well당 350 µl 씩 넣어 1시간동안 실온에서 반응시켰다. 혈청을 TBST로 1:5(v/v)희석하여 well당 50 µl 씩

넣고 실온에서 2시간 반응시킨 후 TBST로 5회 세척한 다음 alkaline phosphatase가 부착된 단일클론 항IgE 항체(Sigma Chemical Co, Saint Louis, MO, USA)를 TBST에 1:1000 (v/v) 희석하여 well당 50µl씩 넣고 실온에서 2 시간 반응시켰다. TBST로 5회 세척 후 p-Nitrophenyl Phosphate 발색 용액(Sigma Chemical Co, Saint Louis, MO, USA)을 각 well당 100µl씩 넣어 20분간 발색시킨 후 microplate reader(Biorad, USA)로 405nm에서 흡광도를 측정하였다.

3) Immunoblot 분석을 이용한 혈청 ATG-특이 IgE 항체 검출

환자들의 혈청 내에 존재하는 ATG-특이 IgE 항체의 항원인지 양상을 알아보고 환자들 개개인에 따른 반응 양상의 차이를 관찰하기 위해서 연구자가 과거에 다른 연구에서 보고한 방법대로 western blot analysis를 시행하였다⁷⁾. 먼저 ATG 단백질 항원을 sample buffer와 혼합한 후 가열을 하지 않은 상태에서 mini-gel 기구(Novex, USA)를 이용하여 12% Tris-glycine gel에서 SDS-PAGE를 시행하였다. 분자량에 따라 분리된 단백을 PVDF membrane(Novex, USA)으로 전위 시켰다. PVDF membrane을 먼저 TBST에 2시간동안 반응시켜 비특이적 단백질 결합을 차단시킨후에 TBST에 1:5(v/v) 희석한 혈청과 4°C에서 16시간동안 반응시켰다. TBST로 5회 세척후 TBST로 1:1000(v/v)희석한 alkaline phosphatase가 부착된 항 IgE 항체와 실온에서 3시간동안 반응시켰다. TBST로 5회 세척하고 BCIP/NBT(Sigma Chemical Co, USA)를 이용하여 10분간 발색시켰다.

결 과

1. 알레르기 피부반응시험 및 ATG 투여에 따른 반응

ATG에 대한 피부단자시험을 같은 환자에서

같은 시기에 2회 반복해서 검사한 결과 1 명에서 강양성 (2회 모두 평균 팽진 직경 > 3mm), 3명 양성 (2회 모두 1-3mm), 3 명에서 약양성 (2회 중 1회에 대해서만 1-3mm)을 보였다 (Table 1). 피부단자검사 결과상 특징적으로 histamine의 경우 팽진과 발적이 모두 관찰되었으나 ATG에 대해 피부반응이 양성이었던 환자들 중 강양성을 보인 1명을 제외한 다른 경우에는 발적의 크기가 직경이 3mm 이하로 주로 팽진만이 관찰되었다.

피부단자시험상 음성을 보인 경우 ATGAM 투여후 즉시형 과민반응을 보인 경우는 없었다. ATG에 대해 피부단자시험상 양성 반응을 보인

모든 환자에서 기존의 보고에 발표된 방법³⁾과 동일하게 미리 전신성 스테로이드와 항히스타민제를 투여하고 ATG를 처음 투여시 극소량에서부터 단계적으로 용량을 올려가는 탈감작을 시행한 후에 정규용량의 ATG를 투여하였다. ATG 투여 결과 피부단자시험 약양성이상의 반응을 보인 7 명중 3 명(약양성 1명, 양성 1명, 강양성 1명)에서 정규 용량의 ATG투여 후 급성 과민반응을 보였으며 이중 강양성 반응을 보인 1 명은 아나필락시스반응을 보인 후 부정맥에 의해 사망하였으며 나머지 2 명은 보조치료 후에 성공적으로 약물을 투여할 수 있었다(Table 1).

Table 1. Immediate type hypersensitivity reactions after administration of ATG in patients who showed positive skin prick test to ATG

Subject (age/sex)	skin prick test duplicated results (wheal size : mm)	Hypersensitivity reaction
Patient 1 (19/F)	2 × 2, 1 × 1	Generalized urticaria, tachycardia (PR = 180/min)
Patient 2 (39/F)	1 × 1, 0 × 0	Bronchospasm, generalized skin rash
Patient 3 (65/F)	2 × 1, 1 × 1	No symptom
Patient 4 (37/M)	1 × 1, 1 × 1	No symptom
Patient 5 (27/M)	25 × 12, 20 × 11	Anaphylaxis, ventricular tachycardia, death.
Patient 6 (36/F)	1 × 1, 0 × 0	No symptom
Patient 7 (41/M)	2 × 2, 0 × 0	No symptom

Table 2. Specific IgE to ATG measured by enzyme-linked immunosorbent assay

Subject	skin prick test (duplicated results) (wheal size : mm)	*Absorbance value
Patient 1	2 × 2, 1 × 1	0.289
Patient 2	1 × 1, 0 × 0	0.147
Patient 3	2 × 1, 1 × 1	0.231
Patient 4	1 × 1, 1 × 1	0.193
Patient 5	25 × 12, 20 × 11	1.779
Patient 6	1 × 1, 0 × 0	0.263
Patient 7	2 × 2, 0 × 0	0.174
Patient 8	0 × 0, 0 × 0	0.530
Other patients (n=17)	0 × 0, 0 × 0	0.230 ± 0.123 (mean ± SD)
Blank (buffer only)		0.182

* Absorbance values are expressed as a mean optical density of duplicated measurements.

2. 효소면역법을 이용한 혈청 ATG-특이 IgE 항체의 측정

면역효소법을 이용하여 혈청내 ATG에 대한 특이 IgE 항체를 측정해본 결과 피부단자검사상 강양성을 보이고 ATG 투여 후 anaphylaxis에 의해 사망한 1 명의 환자에게 가장 높은 항체치를 보였으나 나머지 피부단자시험 음성자와 양성자간에 유의한 IgE 항체치의 차이를 관찰할 수 없었다(Table 2).

3. Immunoblot 분석을 이용한 혈청 ATG-특이 IgE 항체 검출

환자 및 대조군의 혈청을 이용한 ATG 단백질에 대한 IgE immunoblot 분석 결과 피부단자검사상 강양성을 보이고 ATG 투여 후 anaphylaxis에 의해 사망한 1 명의 환자에서만 약 120-100kDa 정도의 분자량을 지니는 ATG 단백질 항원에 강한 반응을 보였으며 피부단자시험이 약하게 양성이었거나 음성이었던 환자들의 경우는 IgE 항체와 반응하는 단백띠를 관찰할 수 없었다(Fig. 1). 그러나 특이하게도 피부단자시험 결과 음성반응을 보이고 ATG 투여 후 과민반응을 보

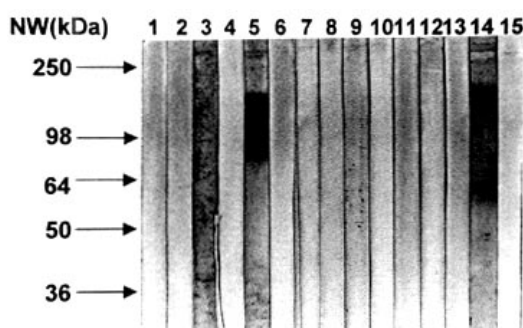


Fig. 1 Immunoblot analysis of specific IgE antibodies to ATG in sera from patients who showed positive skin prick test (lane 1-6), negative skin prick test (lane 7-14), and diluent alone (lane 15). Lane 5 is a immunoblot result of the patient who died of anaphylaxis, and lane 14 is a result of the patient who showed high titer of specific IgE in enzyme-linked immunosorbent assay but negative skin prick test.

이지 않았으나 효소면역법을 이용한 IgE 항체 검사상 비교적 높은 항체치(Table 2: patient 8)를 보였던 환자의 혈청의 경우 약 150 kDa 단백질과 약 60 kDa 단백질에 주로 강한 반응을 보여 아나필락시스를 경험한 환자와 다른 항원결합 양상을 보였다.

고 찰

현재 약물에 의한 IgE-매개성 반응을 예측하기 위한 피부반응검사 방법으로 피내시험이 가장 많이 사용된다¹⁾. 그러나 ATG의 경우 제조사의 권유하는 방법대로 피내시험을 시행하는 경우 대상자의 약 50% 이상에서 비특이적으로 양성을 보이며 즉시형 과민반응을 예측하는데 도움이 되지 못하는 것으로 알려져 있다³⁾. 이에 따라 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위해서 희석되지 않은 ATG 원액을 이용하여 피부단자시험을 실시할 것을 권하고 있다³⁾. 본 연구의 결과 ATG를 투여한 후 즉시형 과민반응을 보였던 3명 모두에서 피부단자시험 결과 양성을 나타내었다. 이러한 결과는 기존의 보고와 일치하는 결과로 판단된다. 그러나 본 연구의 결과를 더 자세히 분석해보면 보편적으로 알레르겐에 대한 피부단자 시험에서 사용되는 양성 판정기준인 팽진의 평균 직경이 3mm 이상이라는 기준⁸⁾을 적용하였을 때는 즉시형 과민반응을 보인 3명의 환자들 중 1 명에서만 양성을 보여 매우 낮은 예민도(33%)를 보였다. 이를 다르게 설명하면 즉시형 과민반응을 보였던 3명의 환자 중 2 명은 ATG 투여전에 반복해서 시행한 피부단자시험 결과 팽진의 크기가 3 mm미만의 매우 약한 피부반응을 보이거나 반복한 결과중 1회는 팽진반응이 음성을 보였던 경우이었다. 이러한 결과는 현재 시행하는 피부 단자검사가 즉시형 과민반응을 예측하기 위해 완벽한 검사법이 아니며 또 3mm 미만의 팽진 반응을 보이는 경우에도 심한 즉시형 과민반응을 나타낼 수 있음을 시사한다. 따라서 피부단자시험 시 ATG에 대한 피부반응 여부를 동시에 2회 이

상 검증하고 상대적으로 약한 피부반응을 보인 경우라도 심한 즉시형 과민반응이 발생할 수 있으므로 미리 이에 대비하는 것이 필요하리라고 판단된다.

본 연구에서 연구자 등은 피부반응이 양성이라고 판단되는 7명에서 모두 ATG 투여 전에 과거의 연구자들의 보고³⁾와 동일하게 미리 탈감작 처치 후에 정규용량의 ATG를 투여하였다. 7명의 환자들 중 3명에서 탈감작과정에서 즉시형 과민반응에 해당하는 임상양상을 보였으며 이들 중 2명은 대증치로나 ATG 투여 속도의 조절을 통해 정규용량의 투여가 가능하였으나 이들 중 1명의 경우는 탈감작 치료 도중 아나필락시스가 발생하여 심폐소생술을 시행하였으나 사망하였다. 이러한 결과는 현재의 탈감작 요법이 완벽하지 않으며 탈감작 과정 중에도 아나필락시스에 의한 사망이 가능하므로 피부반응이 강양성인 경우는 ATG 투여 이외의 다른 치료법을 고려하거나 꼭 ATG 투여가 필요한 환자에서는 좀더 세심한 주의가 기울여져야 할 것으로 판단된다.

기관지천식이나 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염 등의 알레르기 질환에서 혈청 내에 알레르겐-특이 IgE 항체를 측정하는 것은 알레르기 피부반응검사를 재확인하거나 피부반응검사가 어려운 조건인 경우 이를 대체하는 검사로서 임상적인 유용성이 확립된 상태이다⁹⁾. 그러나 불행하게도 약물 알레르기의 예측에 있어서는 약물에 대한 특이 IgE 항체의 측정이 방법상의 문제나 예민도 면에서 아직 부족한 면이 많은 관계로 피부반응검사를 대체하지 못하고 보조적인 검사로서만 역할을 하고 있다¹⁾. 약물 알레르기 중 IgE 매개반응에 의한 아나필락시스에 대해 가장 많이 연구가 이루어진 페니실린에 대한 알레르기 반응의 경우에도 아직 혈청-특이 IgE 항체 검사가 피부반응검사를 대체하지 못하는 형편이다¹⁾. 본 연구에서도 연구자 등이 효소면역법을 이용하여 ATG에 대한 특이 IgE 항체를 검출하고자 하였다. 그러나 피부반응이 음성이고 ATG 투여 후에 즉시

형 과민반응을 보이지 않았던 대조군에서도 특이 IgE 항체치의 증가조건이 보였고, 피부반응 양성을 보인 7명 중 1명에서만 뚜렷한 IgE 항체치의 증가를 보여 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위해 사용되기에는 민감도와 특이도가 매우 낮아 임상적인 유용성을 찾을 수 없었다. 또한 immunoblot 분석법을 이용한 혈청내 ATG-특이 IgE 항체 분석의 경우 ATG 투여 후 피부반응이 양성이고 ATG 투여 후 아나필락시스로 사망한 1명의 환자에서만 양성 반응을 보였으며 피부반응이 양성을 보인 나머지 5명의 경우 음성을 보였다. 또 피부반응이 음성이고 ATG 투여 후에 즉시형 과민반응 증세를 보이지 않았으나 면역효소법을 이용한 측정상 특이 IgE 항체치가 높게 나타난 1명의 환자에서도 IgE 반응 단백띠를 관찰할 수 있었으나 앞에서 기술한 피부단자시험상 양성이고 아나필락시스로 사망한 환자와는 다른 항원결합 양상을 보였다. 이는 효소면역법에 의한 ATG-특이 IgE 항체 측정시 임상적인 의의가 없는 비특이적인 반응이 발생하여 위양성을 나타낼 가능성을 시사하는 결과로 판단된다.

이상의 결과로 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위해서는 피부단자시험이 유용한 검사로 판단되나 검사의 재현성과 특이도가 떨어지므로 검사시 세밀한 주의가 필요하며 또한 약한 피부반응을 보일지라도 심한 즉시형 과민반응을 유발할 수 있으므로 이에 대한 대비책이 필요하다고 판단된다. 또한 과거의 보고³⁾에서 제안된 탈감작 요법이 ATG에 대한 과민반응을 완벽하게 억제하지 못하므로 강양성을 보인 환자에서는 가급적 ATG 투여 이외에 다른 치료법을 선택하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. 또한 혈청 ATG 특이 IgE 항체 검사법의 경우 민감도와 특이도가 모두 낮아서 임상적인 유용성이 매우 떨어지는 것으로 판단된다. 따라서 향후에 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위한 보다 정확한 검사법을 개발하기 위한 연구가 필요하리라고 판단된다.

본 연구는 ATG투여에 따른 제 1형(즉시형) 과민반응 증상에 대한 연구이었다. 그러나 ATG를 장기간 투여 받은 경우 대다수에서 ATG투여 개시 후 8일에서 13일 사이에 혈청병 증상인 발열, 피부발진, 관절통, 단백뇨 등이 발생한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 본 연구에서도 7일 이상의 장기간의 ATG투여를 시행받은 10명 중 9명에서 혈청병 증상을 보였다. 이러한 혈청병 증상은 ATG에 대한 특이 항체와 ATG항원이 면역복합체를 형성하여 혈관벽에 침착된 후 염증을 유발하는 제 3 형과민반응에 의한다고 알려져 있다¹⁰⁾. 또한 환자의 임상증상이 감염증 등과 구별이 힘들 경우 효소면역법으로 ATG에 대한 IgG 항체를 측정하는 것이 임상적으로 유용하다고 알려져 있다¹¹⁾. 향후 ATG 투여에 따른 혈청병에 관한 진행된 연구도 필요할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구 결과 피부단자시험은 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하는데 유용한 검사이나 재현성과 특이도가 떨어지는 검사로 판단되며, 특이 IgE 항체 검사법은 민감도와 특이도가 모두 낮았다. 향후에 ATG에 대한 즉시형 과민반응을 예측하기 위한 보다 진전된 연구가 필요하리라 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Adkinson NF Jr: Drug Allergy. In Middleton E Jr., Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Busse WW (eds). Allergy: Principles & practice. 5th ed. p 1212-24. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1998
- 2) Mygind N, Dahl R, Pedersen S: Essential allergy. 2nd ed. p411-3. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1996
- 3) Bielory L, Wright R, Nienhuis AW, Young NS, Kaliner MA: Antithymocyte globulin

hypersensitivity in bone marrow failure patients. JAMA 260: 3164-7, 1988

- 4) Charplin R, Ho W, Gale RP: Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med 308: 113-8, 1983
- 5) Bielory L, Gascon P: Bone marrow failure: Immunologic implications and treatment modalities. Ann Allergy 56: 114-25, 1986
- 6) Brooks CD, Karl KJ, Francom SF: ATG-AM skin test standardization. Transplantation 58: 1135-7, 1994
- 7) Nahm DH, Park HS: Analysis of induced sputum for studying allergen-specific IgE antibodies in airway secretion from asthmatic patients. Clin Exp Allergy 28: 686-93, 1998
- 8) Demoly P, Michel FB, Bousquet J: In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques, and interpretation. In Middleton E Jr., Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Busse WW (eds). Allergy: Principles & Practice. 5th ed. p430-9. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1998
- 9) VanArsdel PP Jr, Larson EB: Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. Ann Intern Med 110: 304-12, 1989
- 10) Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, Yancey KB, Young NE, Frank MM: A prospective clinical and immunological analysis of patients with serum sickness. N Eng J Med 311: 1407-13, 1984
- 11) Tatum AH, Bollinger RR, Sanfilippo F: Rapid serologic diagnosis of serum sickness from antithymocyte globulin therapy using enzyme immunoassay. Transplantation 38: 582-6, 1984