

말초 조혈모세포 이식 후 과민반응을 보인 환자의 사이클로스포린 탈감작

이화여자대학교 의과전문대학원 내과학교실, 의과학연구소

김 명 신 · 조 영 주

Cyclosporine Desensitization in Patient with Multiple Hypersensitivity Reactions Immediately after Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Myung Shin Kim and Young Joo Cho

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea

Drug desensitization is the induction of temporary unresponsiveness to drugs, thereby allowing patients to be treated with medications to which they have presented hypersensitivity reactions. This procedure has been safely used in patients with IgE-mediated allergic reactions. In addition, it may also be effective in other immune-mediated drug reactions. A few cases of cyclosporine hypersensitivity have been

reported, but there has been no report regarding desensitization of intravenous cyclosporine. We report the first case of successful desensitization of intravenous cyclosporine in a patient who presented multiple hypersensitivity reactions shortly after peripheral blood stem cell transplantation. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008;28:59-63)

Key words: Desensitization, Cyclosporine, Stem cell transplantation

서 론

탈감작 요법은 IgE에 의한 제1형 과민반응에서 항원에 특이하게 반응하는 비만세포가 더 이상 반응하지 못하는 상태로 유지시키는 것이다. Penicillin과 cephalosporin 계열 항생제나 platin 계열의 항암제, rituximab과 같은 단일 클론성 항체 등에서 사용할 수 있다. 그러나 제1형 과민반응과 상관없이 나타나는 경우에도 탈감작 요법을 유용하게 사용할 수 있으며, 발생기전에 상관없이 대체할 수 있는 약제가 없을 때에도 시도할 수 있다. 대개 aspirin, vancomycin, taxen 계열 항암제가 이에 해당한다.¹⁾ 탈감작의 기전은 아직 정확히 알려진 바가 없으나, IgE를 통한 신호전달 체계에서 중요한 역할을 하는 Syk kinase의 소모가 이러한 탈감작의 한 가지 기전으로 생각된다.²⁾ 탈감작 요법은 대체로 치료 용량보다 적은 소량으로 시작해서 조금씩 증량하여 치료용량까지 도달하게 한 후 지속적으로 유지하는 것이 보편적인 방법이다. 유지투여가 중단되면 다시 과민반응이 나타날 수 있으므로 재투여가

필요하다면 처음부터 탈감작을 다시 유도해야 한다.

정맥 주사용 cyclosporine에 의한 과민반응은 1984년에 처음 보고된 이후³⁾ 몇 예 보고되고 있다. 경구용 cyclosporine인 Neoral®에 과민반응을 보인 3세 환아에서 성공적으로 탈감작한 1예를 2001년도에 보고한 적은 있으나,⁴⁾ 정맥 주사용 cyclosporine에 대한 탈감작 예는 드물다. 저자들은 급성 골수성 백혈병으로 동종 말초조혈모세포 이식을 하고 조혈기능이 회복되면서 여러 물질에 과민반응을 보이던 환자가 정맥 주사용 cyclosporine에 아나필락틱 쇼크 반응을 보여 이를 탈감작으로 치료한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

18세 여자 환자가 7일간 지속된 열과 인후통을 주소로 내원하였다. 내원 당시 이학적 검사에서 혈압은 120/60 mmHg, 맥박은 분당 130회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 39.0°C이었고, 결막이 창백하였으며, 만져지는 임파절이나 간·비장대는 없었다. 검사실 소견에서 헤모글로빈 7.3 g/dL, 백혈구 600/ μ L (호중구 3%, 림프구 85%), 혈소판 95,000/ μ L으로 범혈구감소증 소견을 보였고, 말초혈액도말검사에서 비전형림프구가 12%이었다. 내원 당일 시행한 골수 생검에서 급성 골수성 백혈병을 진단하고, idarubicin과 Ara-C를 사용한 유도항암화학

책임저자 : 조영주, 서울시 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의과대학 부속목동병원 내과, 우: 158-710
Tel: (02) 2650-5272, Fax: (02) 2655-2076
E-mail: 00441@eumc.co.kr
접수: 2007년 10월 27일, 통과: 2007년 11월 23일

요법과 공고항암화학요법을 통해 혈액학적 관해를 유도하였다. Busulfan과 cyclophosphamide로 골수를 제거한 후 인체조직 적합항원이 동일한 동생으로부터 말초조혈모세포를 이식 받았다. 공여자인 환자의 동생은 알레르기 질환의 과거력이 없었고, 환자는 영·유아기 때 아토피성 피부염이 있었다고 하지만 내원 당시 아토피성 피부염은 관찰되지 않았다. 골수 이식 전에 혈청 총 IgE나 피부단자시험 등은 시행하지 않았다.

말초조혈모세포가 생착되고 난 후 7일째(말초조혈모세포 이식 24일째)에 환자는 8일간 사용 중인 teicoplanin을 정맥주사하고 난 후 혈관부종을 경험하였다. 당시 이학적 검사에서 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 분당 135회, 호흡수는 분당 30회이었고, 눈과 입술의 부종이 관찰되었으며, 호흡음은 정상이었다. 당일 시행한 검사실 소견에서 헤모글로빈 8.2 g/dL, 백혈구 13,000/ μ L (호중구 34.8%, 림프구 31.2%), 혈소판 4,200/ μ L이었다. 증상 발생 후 chlorpheniramine과 hydrocortisone을 정맥주사하고 증상은 호전되었으며, teicoplanin은 중단하였다.

말초조혈모세포 생착 13일째와 15일째에는 각각 vitamin K 정맥주사와 미숫가루 복용 이후에 혈관부종과 호흡곤란 및 산소포화도 감소를 경험하였다. 혈압을 포함한 생체 활력 징후는 정상이었으며, 눈과 입술에 부종이 관찰되었으며, 흉부 청진에서 천명음이 들렸다. 검사실 소견에서 백혈구 수치는 각각 12,300/ μ L (호중구 40.5%, 림프구 23.0%), 14,000/ μ L이었다. Hydrocortisone과 chlorpheniramine 및 famotidine을 정맥주사하고, budesonide와 salbutamol을 네불라이저로 흡입한 후 증상이 호전되었다.

Cyclosporine은 이식대숙주병의 예방을 위해 말초조혈모세포를 이식하기 2일 전부터 혈중농도를 주 2회씩 모니터링하면서 정맥으로 24시간 동안 지속적으로 정주하던 중, 투여한지 34일째에 혈중 농도가 과다하게 상승하여 주사약제를 끊었다. 2일 후(말초조혈모세포 생착 16일째)에 cyclosporine을 다시 정맥으로 정주하기 시작하였고, 정맥으로 주사한 지 10분 만에 호흡곤란과 전신 가려움증이 발생하였으며, 당시 혈압은 85/40 mmHg, 맥박은 분당 122회이었다. 환자의 혈압 저하가 cyclosporine에 의한 아나필락틱 쇼크에 기인한 것으로 판단하여 cyclosporine의 정주를 끊고, hydrocortisone과 chlorpheniramine, famotidine 정맥 주사 및 생리식염수 투여 후 혈압은 회복되었다.

환자는 의식은 명료하였으며, 피부에 이상 소견은 보이지 않았고, 복부는 팽대되어 있었으며, 하지에 함요부종이 있었다. 검사실 소견에서 헤모글로빈 8.6 g/dL, 백혈구 9,100/ μ L (호중구 55.7%, 림프구 17.5%), 혈소판 5,000/ μ L이었고, AST/ALT 43/17 IU/L, 총빌리루빈/직접형빌리루빈 7.1/4.2 mg/dL이었다. 거대세포바이러스는 말초혈액 백혈구 200,000개당 0개로 관찰되지 않아 감염의 증거가 없었다. 복부 컴퓨터 촬영에서는 간정맥에 혈전이 관찰되었고 위 기저부의 정맥류와 배꼽정

Table 1. Intradermal test of cyclosporine

	Wheal	Flare (mm)
Saline	-	-
1 : 100 diluent	-	5×4
1 : 10 diluent	-	6×5
1 : 1	-	6×4

맥의 울혈소견 및 복수가 동반되어 있었다. 낮은 혈소판 수치로 간의 조직검사는 시행하지 못했다. 따라서 빌리루빈의 상승과 복수 및 말초부종은 간정맥의 정맥폐색성 질환과 간의 이식대숙주병이 원인으로 생각되었다. 환자는 말초조혈모세포 이식 이후부터 하루 4~5회 가량 설사가 지속되어 S-자 결장 내시경검사와 조직검사를 하였고, 점막의 경한 부종 외에는 거대세포바이러스의 감염이나 이식대숙주병의 증거는 발견되지 않았다. 혈청 총 IgE는 61.9 IU/mL이었고, MAST (multiple allergen simultaneous test)에서도 의미 있게 증가된 알레르기 항원에 특이적인 IgE는 없었다.

이 환자는 이식대숙주병의 치료를 위해 cyclosporine을 반드시 투여해야 했고, 지속되는 설사로 인하여 cyclosporine을 경구로 복용하면 생체이용률이 떨어질 것이 예상되어 정맥 정주가 필수적인 상황이었다. 환자의 cyclosporine 탈감작은 환자와 보호자의 사전동의를 얻은 후 중환자실에서 5분 간격으로 혈압을 포함한 생체 활력 징후를 측정하면서 이루어졌다. Cyclosporine을 투여하고자 하는 농도(0.15 mg/mL)로 피부단자시험하고 음성임을 확인하였다. 피내 시험을 Table 1에서와 같이 시행하였고, 1 : 100 희석액과 1 : 10 희석액 및 원액에서 모두 팽진은 없이 발적 반응만 비슷한 정도로 나타나, 정맥주입 단계로 넘어갔다. 환자는 cyclosporine에 대하여 아나필락틱 쇼크를 경험하였기에 용량의 증량을 통상적인 15분 간격이 아닌 1시간 간격으로 하여 Table 2에서 제시한 바와 같이 탈감작하였다. 치료용량의 1/100의 주입 속도로 시작하여 1시간 간격으로 2배씩 올렸으며, 목표치인 3 mg/hr 까지 성공적으로 탈감작하였다. 말초조혈모세포 생착 39일째에 환자의 위·장관 점막의 회복으로 경구 복용이 가능하게 되어 경구용 cyclosporine인 연질 캡슐 형태의 Sandimmune[®]으로 바꾸었다. 이후 경구 복용약에도 과민반응을 보이지 않아 말초조혈모세포를 이식한지 4개월 동안 경구 약제를 안전하게 복용하였다.

고 찰

골수를 이식한 이후에 이전에 없었던 알레르기 질환을 보이는 경우는 골수 공여자가 알레르기 질환의 병력이 있는 경우가 가장 흔하다. 공여자의 알레르기항원에 특이적인 B 세

Table 2. Cyclosporine desensitization protocol

Cyclosporine fluid (1:2 dilution 0.075 mg/mL for 24hr continuous infusion)
Goal : 3 mg/hr

Day	Step	Infusion rate (mL/hr)	Time (hr)	Administered rate (mg/hr)	Cumulative dose (mg)
1	1	0.4	1	0.0300	0.0300
	2	0.8	1	0.0600	0.0900
	3	1.5	1	0.1125	0.2025
	4	3.0	1	0.2250	0.4275
	5	5.0	1	0.3750	0.8025
	6	10.0	1	0.7500	1.5525
	7	15.0	1	1.1250	2.6775
	8	20.0	1	1.5000	4.1775
	9	30.0	1	2.2500	6.4275
	10	40.0	1	3.0000	9.4275

포와 기억 T 세포가 입양전달(adoptive transfer)로 인해 수여자의 골수 및 말초혈액과 여러 림프계에 이식되어, 골수 이식 6개월에서 12개월 후에 IgE가 상승하거나 알레르기 질환이 발생한다.⁵⁾ 이는 음식물 알레르기나 알레르기성 비염, 기관지 천식과 같은 제 1형 과민반응뿐 아니라,⁵⁾ 접촉성 피부염과 같은 제 4형 과민반응도 마찬가지이다.⁶⁾ Penicillin에 대해 과민반응이 있는 공여자에게서 골수를 이식받은 환자에서는 이전에 없었던 penicillin 과민반응을 보이기도 했다.⁷⁾ 중등증 이상의 알레르기 질환이 있는 공여자에게서 골수를 이식 받은 환자들은 14년간 추적 관찰한 한 보고에서는, 약 50%의 환자에서 피부 단자시험에 양성 변화를 보였고, 알레르기성 비염과 기관지 천식의 유병률도 증가하였다.⁸⁾ 골수 수여자에게서 이식 전후에 피부단자시험과 방사알레르겐 흡착시험(radioallergosorbent test, RAST)을 시행하면 공여자와 같은 알레르기 항원에 대해 양성반응을 보이기도 하였다.^{7,8)}

골수 공여자가 알레르기 질환을 가지고 있지 않은 경우에도 수여자는 골수를 이식한지 1년이 지난 이후에 알레르기 질환을 겪기도 한다.⁹⁾ 이에 대해서는 여러 가설이 제시되고 있다. 첫째, 이식대숙주병이나 이에 대한 예방 또는 치료에 사용되는 면역억제 · 조절제에 의하여 B 세포와 T 세포의 기능 변화와 T 세포의 표현형의 변화에 의한 것으로 생각할 수 있다. 둘째, 골수 이식 후 면역이 재건되는 과정에서 노출될 수 있는 여러 미세환경적인 영향에 의해 면역계가 Th2 방향으로 바뀌는 것이다. 셋째, 골수 이식 전에 시행한 항암 화학요법이나 전신방사선조사로 인해 조직손상이 발생하면 섬유모세포나 상피세포에서 PGE₂가 분비되어 수지상세포를 Th2를 활성화시키는 방향으로 전환시킬 수 있다.^{9,10)}

골수 이식 직후에 혈청 총 IgE가 일시적으로 상승하는 경우가 있고, 이에 대한 발생기전으로 다음과 같이 설명할 수 있다. 첫째, 면역계의 재건에 있어서 B 세포가 먼저 회복되기

때문에, 조절 T 세포의 재증식이 이루어질 때까지 B 세포가 규제되지 않고 IgE를 분비한다는 것이다. 이는 노출된 환경적 요인이 같고 공통된 유전자를 가지는 일란성 쌍둥이로부터 골수 이식을 받을 때에 IgE가 현저히 상승하는 것으로부터 추론할 수 있다.¹¹⁾ 둘째, 공여자의 B 세포가 바이러스 감염에 의해 변형된 수여자의 세포표면 물질이나 동일하지 않은 부조직적합복합체 등의 동종항원에 의해 자극을 받는 것이다.¹²⁾ 셋째, 급성 이식대숙주병이 발병할 때 일시적으로 상승하고 이식대숙주병이 재발하면 그때마다 다시 증가하는 양상을 보이기도 하는데, 이는 이식대숙주병에서는 Th2 면역계가 우세하기 때문이다. 그러나 만성 이식대숙주병과는 관련이 없었다.^{11,12)} 넷째, IgE가 상승되어 있는 공여자로부터 IgE가 건너와 수여자의 IgE가 일시적으로 상승할 수 있다. 이 경우 혈청의 비결합형 IgE의 반감기는 정상인에서는 1.8일, 아토피 환자에서는 4.3일로 매우 짧고, 비만세포나 호염기구에 결합되어 있는 IgE도 3주 이내의 반감기를 보여 3개월 이내에 사라진다.¹³⁾

이렇듯 이식 직후에 혈청 IgE의 상승은 많이 관찰되는 현상이지만, 본 증례에서와 같이 동종 말초조혈모세포를 이식한 후 6개월 이내에 약물이나 음식물에 대해 새로이 과민반응을 보인 예는 드물다. 대개의 경우, 알레르기 질환은 면역계가 완전히 재건되는 시점인 이식 후 1년을 전후로 발생하는 경우가 더 흔하다. 즉, 이식 직후 발생하는 비특이적인 IgE의 상승은 단순히 생산만 증가된 상태이고, 이것이 알레르기 질환을 발병시키는 것은 아니라는 것이다. 하지만, 본 증례의 환자는 1개월 이내에 teicoplanin, vitamin K, 미숫가루, cyclosporine 등 여러 물질에 대해 두드러기와 혈관부종 등의 과민반응을 보였고, 이 물질들간에 공통점은 없었다. 이 환자에게 투여한 vitamin K 주사 제제는 정맥 주사용 cyclosporine의 용매제로 사용되는 polyoxyethylated castor oil이 들어있지

않은 것이었다. 오히려 환자의 혈청 총 IgE는 정상이었으며, MAST에서도 알레르기 항원에 특이적인 IgE는 발견되지 않았다. 공여자는 아토피의 증거가 없었으며, 수여자는 거대세포바이러스 감염의 증거가 없었다. 단, 조직검사로 확진하지는 못했지만 간에 급성 이식대숙주병이 의심되는 상황이었다. 이러한 점으로 미루어 추측컨데, 이식 전에 시행한 화학요법과 이식 후의 불완전한 면역계의 재건으로 인하여 환자의 B 세포와 T 세포의 불균형이 발생하고, 이식대숙주병에 의해 Th2 면역반응이 증가된 상태에서 여러 약제와 음식물에 대해 일시적으로 이상 반응을 보인 것으로 생각된다. 이러한 과민반응이 이 환자에서 고착될 지 여부는 최소 1년 이상의 추적관찰을 통해 확인해야 한다.

Cyclosporine 주사 약제에 대한 과민반응은 cyclosporine 자체 보다는 약을 조제할 때 용매제로 사용하는 polyoxyethylated castor oil (Cremophor EL[®])에 대한 과민 반응이라고 여겨진다. 따라서 cyclosporine 뿐만 아니라 polyoxyethylated castor oil이 사용되는 tacrolimus나 paclitaxel, vitamin K 및 마취제에도 교차반응을 보일 수 있어, 다른 약제의 사용에 있어서도 주의를 기울여야 한다.^{14,15)} Poxoxyethylated glycolysed glycerides가 용매제로 사용된 연질 캡슐 형태의 경구용 cyclosporine (Sandimmune[®], soft gelatin capsule)은 안전하게 사용할 수 있는 대체약품이다. 단, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH[®])을 사용한 캡슐제제나 액상제제(Neoral[®]) 및 polyoxyethylated oleic glycerides를 사용한 액상제제(Sandimmune[®], oral solution)는 교차반응을 보이는 것으로 알려져 있다.^{14,16)}

Polyoxyethylated castor oil에 의한 과민반응은 첫 투여 때 나타나는 경우가 많아 아나필락토이드 반응으로 이해하고 있다. 약제를 섞을 때 몇 번을 흔들어서 섞었는지에 따라 polyoxyethylated castor oil의 분포가 달라지므로, 골고루 섞지 않고 정맥으로 주입하면 초반에 많은 양이 투여되면서 과민반응을 보이며, 섞는 기술을 달리했을 때 환자의 과민반응이 사라진다고 보고한 예가 몇몇 있다.¹⁷⁾ 그 외에도 보체연쇄반응과의 관련성이나 직접적인 비만세포 자극 기전도 제시되고 있다.^{14,16)} 하지만 일부 환자에서는 전에 polyoxyethylated castor oil에 노출된 경력이 있고, 피부단자시험이나 소피시험 및 피내시험을 통해 양성반응을 나타내어 IgE 매개성 기전의 가능성도 있다.^{14,16)} 방사알레르겐 흡착시험을 통해 직접적으로 polyoxyethylated castor oil에 대한 IgE를 발견하고자 시도한 적은 있지만 발견하지는 못하였다.¹⁸⁾ 따라서 polyoxyethylated castor oil은 다양한 기전에 의해 과민반응을 보이는 것으로 판단된다. Cyclosporine 제제는 표준화된 피부반응검사가 없다. 대개의 경우 투여하고자 하는 농도로 검사를 하였으며, 본 증례에서도 투여코자 하는 농도로 피부단자시험과 피내시험을 시행하고 팽진은 없이 발적 반응을 관찰할 수 있었다. 환자가 탈감작을 시도

하기 전날에 아나필락틱 쇼크를 경험하여 항히스타민제와 스테로이드제가 투여되었기 때문에, 실제로는 더 강한 반응을 보였을 것으로 생각된다. 또한 이미 34일간 지속적으로 정맥주입을 하고 있었던 상황이었으므로, IgE 매개성의 과민반응으로 인한 것으로 판단하였다.

현재까지 cyclosporine에 대한 과민반응을 보인 경우 polyoxyethylated castor oil이 포함되지 않은 Sandimmune[®]으로 대체하면 과민반응을 회피할 수 있어, 굳이 주사 약제에 대한 탈감작 치료를 시도한 적은 드물다. 하지만 본 증례의 경우 설사 때문에 경구 약제의 사용이 어려운 상황이었으며, tacrolimus는 polyoxyethylated castor oil을 용매제로 사용하므로 cyclosporine과 교차반응을 보일 수 있어 사용하지 못하였다. 따라서 차선택으로 정맥 주사용 cyclosporine의 탈감작을 시도하였다. 탈감작 요법이 표준화되어 있는 약제 중, penicillin이나 cephalosporin과 같이 정맥 주사하는 약제는 치료 용량의 100배에서 10,000배로 희석한 용액부터 15~30분 간격으로 2~3배씩 증량 투여하여 치료 용량에 도달하도록 한다. 인슐린은 그보다 더 천천히 증량하여 수일에 걸쳐 탈감작시킨다.¹⁹⁾ 아스피린과 같은 경구 복용약은, 천식의 경우는 90분 간격으로, 두드러기나 맥관부종의 형태로 나타나는 경우에는 20분 간격으로 증량 복용토록 한다.²⁾ Paclitaxel의 경우와 같이 수시간에 걸쳐서 정맥으로 정주하는 약제는, 치료용량의 100배로 희석한 용액을 정맥주입 속도를 15분 간격으로 2배씩 증가시키고, 다음에는 10배 희석액과 원액으로 차례차례 같은 방법으로 정맥주입 속도를 조절하도록 한다.²⁰⁾ 본 증례와 같이 24시간 동안 지속적으로 정맥으로 정주하는 약제에 대한 탈감작요법은 표준화된 것이 없다. 본 연구자들은 투여코자 하는 약을 2배로 희석하고 주입속도의 1/100배부터 시작하여 1시간 간격으로 정주 속도를 2배 정도씩 올렸다. 다른 탈감작 요법처럼 15~30분 간격으로 증량하지 않은 것은 이 환자가 아나필락틱 쇼크로 중증의 과민반응을 경험하였고, 처음 정주 속도가 매우 느렸기 때문이다.

Cyclosporine은 골수를 억제하지 않으면서 면역을 억제할 수 있는 약제로, 특히 이식 이후에 이식대숙주병을 예방하는데 중요한 역할을 한다. 이식 이후에 환자가 cyclosporine 주사 약제에 과민반응을 보일 때, 경구용 약제로 바꾸기 힘든 경우가 드물지 않다. 이럴 경우, 여태까지는 주사약제의 섞는 방법을 더 신중히 하는 것 외에는 달리 대처할 방법이 없었으나, 본 증례와 같이 신중한 탈감작을 통해 이러한 문제를 극복할 수 있다.

결 론

저자들은 말초 조혈모세포 이식 직후, 이전에 없었던 여러

물질에 대한 과민반응을 보인 환자를 경험하였고, 이 환자에서 정맥 주사용 cyclosporine의 탈감작을 성공적으로 시행하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81
- 2) Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29-39
- 3) Kahan BD, Wideman CA, Flechner S, Van Buren CT. Anaphylactic reaction to intravenous cyclosporine. *Lancet* 1984;1:52
- 4) Sumpton JE, White CT, Rieder MJ, D'Souza SJ. Hypersensitivity to cyclosporine (Neoral) and successful desensitization. *Transplant Proc* 2001;33:3015-7
- 5) Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, Longton GM, Witherspoon RP, Henderson WR Jr. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 2004;104:3086-90
- 6) Lucke TW, Bong JL, Clark D, Murphy JA. Passive transfer of contact hypersensitivity to rubber following allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Dermatol* 1999;141:931
- 7) Walker SA, Riches PG, Wild G, Ward AM, Shaw PJ, Desai S, et al. Total and allergen-specific IgE in relation to allergic response pattern following bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1986;66:633-9
- 8) Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, Witherspoon RP, Fisher LD, Storb R, et al. Transfer of allergen-specific IgE-mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988;319:1623-8
- 9) Shalit M, Amar A, Or R. Allergy development after bone marrow transplantation from a non-atopic donor. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1699-701
- 10) Gennery AR, Cant AJ. Development of allergy post-bone marrow transplantation. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1677-8
- 11) Heyd J, Donnerberg AD, Burns WH, Saral R, Santos GW. Immunoglobulin E levels following allogeneic, autologous, and syngeneic bone marrow transplantation: an indirect association between hyperproduction and acute graft-v-host disease in allogeneic BMT. *Blood* 1988;72:442-6
- 12) Ringden O, Persson U, Johansson SGO, Wilczek H, Gahrton G, Groth CG, et al. Markedly elevated serum IgE levels following allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1983;61:1190-5
- 13) Dreskin SL, Goldsmith PK, Strober W. Metabolism of immunoglobulin E in patients with markedly elevated serum immunoglobulin E levels. *J Clin Invest* 1987;79:1764-72
- 14) Ebo DG, Piel GC, Conraads V, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:243-5
- 15) Takamatsu Y, Ishizu M, Ichinose I, Ogata K, Onoue M, Kumagawa M, et al. Intravenous cyclosporine and tacrolimus caused anaphylaxis but oral cyclosporine capsules were tolerated in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:421-3
- 16) Volcheck GW, Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:159-63
- 17) Theis JG, Liao-Chu M, Chan HS, Doyle J, Greenberg ML, Koren G. Anaphylactoid reactions in children receiving high-dose intravenous cyclosporine for reversal of tumor resistance: The causative role of improper dissolution of Cremophor EL. *J Clin Oncol* 1995;13:2508-16
- 18) Riegert-Johnson DL, Kumar S, Volcheck GW. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporine and subcutaneous phytonadione (vitamin K1). *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1176-7
- 19) Grammer LC, Greenberger PA. Drug allergy. *Patterson's allergic diseases*. 6th ed. p 295-385, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
- 20) Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:271-7