

## Diagnosis of drug hypersensitivity Genetic marker

중앙대학교 의과대학 내과학교실

정 재 우

약물 치료의 목적은 부작용을 유발하지 않으면서 질병을 제어하는 것이다. 하지만, 불행하게도, 약물 이상반응 (adverse drug reaction)은 흔하게 발생하고, 항상 이를 예측할 수는 없다. 약물이상반응이란 일반적으로 인체에 사용되는 용량에서 발생하는 유해하고 의도되지 않은 반응으로 정의한다. 약물이상반응은 약물 활성 약물 상호 작용, 약물 중독, 약물 과민 반응을 포함한 다수의 인자에 관련되어 발생할 수 있다. 이러한 약물이상반응은 이환율과 사망률의 비교적 흔한 원인이다 1998년 Lazarou 등은 미국에서 입원한 환자에 대한 39개의 전향연구에 대한 메타분석을 수행하였고, 그 결과 6.7%에서 심각한 약물이상반응을 0.32%의 치명적인 약물이상반응이 발생함을 보고하였다. A형 반응이 더 흔한 원인이지만, 약물과민반응은 전체 약물이상반응의 1/3 정도를 차지하고 있어 중요하다고 할 수 있겠다<sup>2)</sup>. 유전 인자는 이러한 약물과민반응에 대한 약동학, 약력학 및 약물 감수성을 설명하는 또 다른 도구로, 약물 유전학이 약물이상반응 설명에 기여하는 정도는 아직 명확치 않으며 약물 종류뿐만 아니라 반응의 종류에 따라 다르다. 본 시간에는 약물 유전학 및 약물 유전체학 및 약물과민반응을 예방하는데 그들의 역할에 대하여 알아보도록 하겠다.

### Genetic associations with immediate $\beta$ -lactam reactions

전반적인 알레르기 질환에서 TH2 cytokine과 IgE 항체의 다형성 (polymorphism)이 관련 있다는 사실을 바탕으로  $\beta$ -lactam 알레르기에서도 이러한 cytokine과 수용체에 대한 유전자와의 관련성을 확인하는 연구들이 진행되었다 (Table 1)<sup>3)</sup>. 7개의 연구에서 IL-4 관련 유전자들과 연관성을 찾았으며 이들 중 2개의 연구에서는 IL-13 관련 유전자와의 관련성을 확인하였다<sup>3)</sup>. 마찬가지로, Fc ε RIb subunit (MS4A2)을 코딩하는 유전자의 다형성은 penicillin과 cephalosporin 알레르기 모두에서 연관성을 보여 주었다<sup>4),5)</sup>. 한 연구에서는 penicillin 알레르기와 관련된 transcription 6와 관련된 signal transducer에서의 single nucleotide polymorphism (SNP)을 발견하였다<sup>6)</sup>. 다른 염증경로 (예, IL-10, IL-18, TNF, NOD2 및 IFN- $\gamma$ ) 유전자에서의 다형성과  $\beta$ -lactam의 즉시형 과민반응과의 관련성도 보고되고 있다. 하지만 이런 연구들은 penicillin

**Table 1.** Pharmacogenetic associations and immediate hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactam (J Allergy Clin Immunol 2016;138:943-55)

Genetic variant	Ethnicity	Type of evidence	Screening recommended
IL4, IL4R	Chinese, European, United States	7 Case-control studies	No
IL13	Chinese, European	2 Case-control studies	
FCER1	Chinese, Korean	2 Case-control studies	
STAT6	Chinese	1 Case-control study	
IL10	European, Chinese	2 Case-control studies	
IL18	Chinese	1 Case-control study	
TNF	European	1 Case-control study	
IFNG	Chinese	1 Case-control study	
NOD2	European	1 Case-control study	
HLA-DRA	European	1 GWAS study	

알레르기의 정확한 진단의 부재, 적은 수의 대상군, 제한된 건강 대조군( $\beta$ -lactam 알레르기가 없는 아토피없는 대조군) 부분에서 많은 제한점을 가지고 있어, 이들 중 어느 연구도  $\beta$ -lactam 알레르기를 진단적으로 예측할 수 있다고 할 수는 없다.

최근, Gueant 등<sup>7)</sup>은 스페인과 이탈리아의 두 집단의 genome-wide association study (GWAS)를 수행하였다(스페인, 436명 환자군과 1124명의 age, sex matched control, 이탈리아에서는 362명 환자군, 299명의 대조군). 양 환자군 모두 피부반응검사와 약물유발검사로 약물알레르기를 확진하였고 아나필락시스성 속이 스페인, 이탈리아 각각 51%와 79%이었다. 결과적으로 HLA-DRA region에서 SNPs가 스페인 환자군에서 1.6배 감소된 소견을 보였고, 이는 이탈리아 환자군에서도 마찬가지였다. 하지만, 다른 여러 SNPs 들도 스페인 군에서 발견되었으나, 이는 이탈리아 환자군에서는 재현되지 않았다. 이러한 연구 결과는 민족이나 지리적 위치에 따른 다른 결과를 보임을 시사하며, 또한 연구 결과의 임상적 유용성이 명확하지 않음을 의미한다. 그러므로,  $\beta$ -lactam 알레르기의 경우, 밝혀진 SNP의 선별적 스크리닝에 따른 사용에 대한 임상 권고는 아직 이를 것으로 보인다.

## Aspirin/NSAID hypersensitivity

### 1. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)

한국의 Park 등에 의해 aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)의 표현형과 유전적 연관성을 평가하는 연구의 대부분을 수행되었다. 초기 연구는 AERD 환자군과 aspirin tolerant 천식 환자 사이의 후보 유전자 다양성의 빈도를 비교하는 연구를 진행하였다. Arachidonic acid 대사 경로의 조절 이상이 AERD의 발병에 중요하기 때문에, 초기 연구는 이 부분의 후보 유전자에 초점을 맞추어 진행되었다. 5-lipoxygenase (ALOX5), COX2 (COX2), cysteinyl leukotriene receptors (CYSLTR1/CYSLTR2), leukotriene C4 synthase (LTC4S), prostaglandin E2 receptor (PTGER/EP2), thromboxane A2 receptor (TBXA2R), thromboxane A synthase (TBXAS1) 관련 SNP 들이 관련 유전자로 보고되었다(Table 1)<sup>8)</sup>. 하지만, 다른 인구에서 이들의 관련성, 특히 LTC4S에 대해 그대로 재현되지 않았다. 이후 몇 년 동안의 선천 면역 (예, TAP2

및 TLR3)에 관여하는 유전자, 상피 세포의 기능장애 (예, SPINK5), 생화학적 신호전달경로 (예, ACE 및 PPARG), TH2 경로를 (예, IL-13 및 IL-41), 아스피린 대사 (예, NAT2 및 CYP2C19)와 관련된 SNP 들이 AERD와 관련이 있다고 보고 되고 있으며, 지속적으로 연구되어지고 있다.

2010년, 한국에서 109,365개의 SNP에 대한 chip assay로 선별된 aspirin tolerant 천식 환자 100명과 아스피린유발검사를 통해 확인된 AERD 80명의 환자를 포함하는 GWAS 연구를 수행하는 최초의 약물 유전체학 접근방식을 시행되었다<sup>9)</sup>. 그 결과 11개의 SNP를 식별하였고, 11개의 후보 유전자에서 150개의 common SNP를 밝혀내었고, 이들에 대하여 다변량 분석을 통해 가장 중요한 연관성을 갖는 CEP68 gene (centrosomal protein)의 발견을 이끌었다. 이후 다른 microbead를 이용한 GWAS 연구가 시행되었고, 여

**Table 2.** Pharmacogenetic associations and immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs (J Allergy Clin Immunol 2016;138:943-55)

Genetic variant	Ethnicity	Type of evidence	Screening recommended
<b>AERD</b>			
ALOX5	United States, Korean	2 Case-control studies	No
COX2	European	1 Case-control study	
Cysteinyl leukotriene receptors	Korean	2 Case-control studies	
LTC4S (positive association)	Eastern European	1 Case-control study	
LTC4S (negative association)	United States, Japanese,	5 Case-control studies	
Prostaglandin E2 receptor	Australian, Spanish, Korean	3 Case-control studies	
Thromboxane A2 receptor	Korean, Japanese	2 Case-control studies	
Other select genes	Korean, Japanese	1 GWAS study	
CEP68 (centrosomal protein)	Korean	1 GWAS study	
HLA-DPB1	Korean	1 Case-control study	
HLA-DQB1*0302	Iranian		
<b>Aspirin/NSAID-exacerbated chronic urticaria</b>			
ALOX5	Korean	1 Case-control study	No
LTC4S	Eastern European, Venezuelan	2 Case-control studies	
FCER1	Korean	2 Case-control studies	
TGFB1	Korean	1 Case-control study	
TNFA	Korean	1 Case-control study	
Histamine N-methyltransferase	Korean	1 Case-control study	
IL18	Korean	1 Case-control study	
Prostaglandin E2 receptor	Korean	1 Case-control study	
HLA-B44	European	1 Case-control study	
No association	Spanish, Chinese	1 GWAS study	
<b>Multiple NSAID/aspirin-induced acute urticaria</b>			
ALOX5	Spanish	2 Case-control studies	No
Cysteinyl leukotriene receptors	Spanish	1 Case-control study	
Prostaglandin D receptor	Spanish	1 Case-control study	
Thromboxane A1 synthase	Spanish	1 Case-control study	
CEP68 (centrosomal protein)	Spanish	1 Case-control study	
Diamine oxidase	Spanish	1 Case-control study	
<b>Single NSAID-induced acute urticaria/anaphylaxis</b>			
HLA-DR11	Spanish	1 Case-control study	No
No associations	Spanish	1 Case-control study	

기서 HLA-DPB1이 AERD와 관련 있음을 밝혀내었다<sup>10)</sup>.

몇몇 연구에서는 AERD 환자에서 치료 반응에 대한 약물유전학의 역할을 평가했다. 한국에서 시행된 연구로 천식조절에 필요한 montelukast에 대한 요구량이 *CYSLTR1*에 대한 SNP와 연관이 있음을 발견하였다<sup>11)</sup>. 이란에서 시행된 한 연구에서는 AERD 환자에 탈감작치료의 효능과 관련하여 연구를 시행하였고, 이러한 탈감작치료의 효과가 떨어지는 군에서 *HLA-DQBI\*0302*을 적게 가지고 있음을 보고하였다<sup>12)</sup>.

## 2. Aspirin/NSAID-related cutaneous diseases

### 1) Aspirin (or NSAID)-exacerbated chronic urticaria

주로 한국에서 Park 등에 의해 연구되어졌고 후보 유전자로 *ALOX5*, *LTC4S*, *FCER1A*, *TGFB1*, *TNFA*, *histamine N-methyltransferase(HNMT)*, *IL18*, *prostaglandin E2 receptor subtype EP4 (PTGER4)*, *HLA-B44*를 포함하는 유전자의 SNPs 들이 관련이 있다고 연구되어졌다<sup>13)-15)</sup>. 112명의 스페인 환자와 120명의 타이완 환자에서 GWAS 연구가 진행되었으나, 통계적으로 의미 있는 유전자는 밝혀지지 않은 상태이다<sup>16)</sup>.

### 2) Acute urticaria to multiple NSAIDs or aspirin (crossreactive group)

주로 스페인에서 연구가 이루어졌고, *diamine oxidase gene (DAO)*, *CYSLTR1*, *ALOX15*, *PTGDR*, *TBXASI*, *CEP68* 관련 유전자의 SNP 들이 밝혀졌으며, 이들중 CEP68은 한국에서 수행된 AERD 관련 GWAS 연구에서 밝혀진 SNPs과 동일한 것이다<sup>17),18)</sup>.

### 3) Acute urticaria or anaphylaxis to a single NSAID (drug-specific reactions)

Candidate gene association study에서 *HLA-DR11*에 대한 SNP이 관련이 있다고 보고하였다<sup>19)</sup>.

AERD와 대조적으로, aspirin/ NSAID cutaneous reaction groups에서는 아직 이를 진단할 수 있는 명확한 유전학적 연구 결과는 없는 상태이다. 상기 데이터들이 이러한 반응의 기전을 이해하는데 도움이 될 수 있으나, 아직 임상적 유용성이 증명되지 않았다.

## 중증피부과민반응 (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

### 1. Allopurinol 중증피부과민반응

allopurinol은 오랫동안 임상에서 널리 사용되어 왔으나 SJS, TEN, DRESS의 발생이 다른 약제들보다 상대적으로 빈번하여 문제점으로 지적되어 왔다. 그러나 2005년 대만의 한족을 대상으로 한 환자-사례 연구에서 HLA-B\*58:01이 allopurinol에 의한 SCAR 발생과 강한 연관성을 보인다는 것을 보고하였다(odds ratio [OR]=580.3)<sup>20)</sup>. 한국 사람을 대상으로 한 환자-사례 연구에서도 HLA-B\*58:01이 allopurinol에 의한 SCAR 발생과 강한 연관성을 보였으며(OR=97.8) 다른 아시아 지역에서 유사한 결과들이 보고되었다<sup>21)</sup>. 반면 유럽과 일본에서는 allopurinol에 의한 SCAR 환자의 70%, 40%에서만 HLA-B\*58:01 양성을 보였다. 그러나 유럽이나 일본에서 B\*58:01의 빈도가 매우 낮은 점을 감안하면 의미 있는 소견이 아닐 수 없다. 이렇듯 B\*58:01이 allopurinol에 의한 SCAR 발생과 관련이 있지만, B\*58:01 양성자라고 하여 모두 allopurinol 복용 후 SCAR를 경험하는 것은 아니다. 한국인에서 allopurinol을 복용한 만

성신부전 환자에서 HLA 유전자형 데이터를 활용하여 후향적 코호트 분석을 한 결과, HLA-B\*58:01이 양성인 만성신부전환자가 allopurinol을 복용할 경우 18%에서 SCAR가 발생하였다<sup>22)</sup>. 그러나 이 수치는 전체 대상자에서는 SCAR 발생률 2%보다 무려 9배가 높으며, HLA-B\*58:01 음성인 경우에는 한 명도 SCAR가 발생하지 않았다. 이후 연구에서 만성신부전 환자에서 요산 강하제 사용 전에 HLA-B\*58:01 스크리닝을 시행하고 양성인 경우 allopurinol 탈감작요법 또는 다른 약제로의 변경, 음성인 경우 allopurinol 약제를 그대로 사용하였을 때 충분한 예방효과가 있음을 확인하였다<sup>23)</sup>. 이는 향후 맞춤치료의 표지자로서 B\*58:01의 유용성을 강력히 시사한다.

## 2. Abacavir 종종피부과민반응

abacavir에 의한 전신 과민반응과 HLA-B\*57:01 간의 연관성 보고는 특정 약물에 의한 SCAR와 HLA 연관성에 관한 연구 중 가장 먼저 보고된 것이다. abacavir를 투여 받은 환자 중 약 5%에서 약물 시작 6주 이내에 심한 지연성 전신 과민반응을 경험한다고 보고되었다<sup>24)</sup>. 이러한 abacavir 과민반응 증후군 (abacavir hypersensitivity syndrome, AHS)은 열, 발진, 위장관 증상, 호흡기 증상 등 다기관 침범 소견을 보이는 전신성 반응으로 생명을 위협하는 치명적인 사례들이 포함되어 있으며 사망 사례도 보고되었다. 이후 HLA-B\*57:01 대립 유전자를 가지는 경우 abacavir에 대한 과민반응의 현저한 위험 증가와 연관되어 있음을 보여주는 연구 결과가 보고되었다. 이후 전향적 연구에서 abacavir 치료 시작 전 HLA-B\*57:01 대립 유전자 선별검사를 실시하여 B\*57:01을 보유한 환자에게 abacavir를 처방하지 않은 결과, abacavir에 의한 것으로 추정되는 과민반응의 발생률이 7.8%에서 3.4%로 감소하였으며, 첨포시험으로 확진된 과민반응의 발생률 또한 2.7%에서 0.0%로 감소하는 결과를 보였다<sup>24)</sup>. 이에 따라 미국 FDA는 abacavir로 인한 과민반응을 피하기 위해 모든 환자는 치료 전에 HLA-B\*57:01이 있는지 검사하여, 결과가 양성으로 나타날 경우 다른 치료법을 선택해야 하도록 권고하였으나, 한국인에서는 HLA-B\*57:01의 빈도가 극히 낮아 국내 HIV 환자에서 abacavir 사용 전 HLA-B\*57:01 검사는 유용성이 없었다.

## 3. Carbamazepine 종종피부과민반응

abacavir에 이어 2004년 대만에서 carbamazepine에 의한 SJS, TEN이 발생한 환자의 100%에서 HLA-B\*15:02 대립 유전자가 양성임을 보고하였으며, B\*15:02가 양성인 경우 음성인 경우에 비해 carbamazepine 투여 후 SJS, TEN 발생 위험성이 1,000배 이상 높아진다고 발표하였다<sup>25)</sup>. 중국 한족에서의 높은 연관성이 보고된 후 대만과 미국 FDA는 2007년 아시아인의 경우 HLA 유전자형을 미리 분석한 후 carbamazepine을 투여할 것을 권고하였고, 대만에서는 2010년부터 HLA-B\*15:02 를 투약 전 선별하여 HLA-B\*15:02를 가진 환자에게 carbamazepine 사용을 금지한 결과 carbamazepine에 의한 SJS/TEN 발생률이 이전 0.23%에서 0%로 감소하여, 사전 유전자 검사를 통한 1차 예방에 성공한 사례를 보고하였다<sup>26)</sup>. 그러나 한족에서 확인된 이러한 강력한 연관성은 이후 백인 및 한국인, 일본인을 대상으로 한 연구에서는 이러한 소견이 재현되지 않았다<sup>27,28)</sup>. 이러한 차이는 HLA-B\*15:02 분포가 인종간에 큰 차이를 보이는 것과 관련이 있다<sup>29)</sup>. HLA-B\*15:02의 빈도는 아시아인들 간에도 뚜렷한 차이를 보이는 데, 홍콩, 태국, 말레이시아 및 필리핀 일부 지역에서는 15% 이상이 양성, 대만에서는 약 10%로 높은 빈

도를 보이는 반면, 인도를 포함한 남아시아는 2-4%, 한국인 및 일본인의 1% 미만에서만 HLA-B\*1502가 존재한다. HLA-B\*1502는 아시아계가 아닌 경우(예를 들어 백인, 아프리카계 미국인, 히스패닉, 아메리카 원주민)에서는 대부분 나타나지 않는다. 반면 유럽의 대규모 코호트에서는 HLA-A\*31:01 유전자형이 유의한 예측 인자로 보고되었으며, 한국인에서는 HLA-B\*15:11 및 HLA-A\*31:01 유전자형이 의미 있는 관련성을 보이는 것으로 나타났다<sup>27),28)</sup>.

최근 약물유전체학 연구를 통해 약물과민반응과 관련있는 유전자를 찾기 위한 연구들이 진행되고 있으나, HLA 유전자형이 특정 약물에 의한 SCAR 발생 위험과 높은 연관성을 가지는 것으로 확인되었다. 그러나 특정 약물에 의한 SCAR 발생과 HLA 유전자형 간의 연관성은 전세계적으로 보편적인 것이 아니라 인종적인 차이를 보인다. 여기에는 abacavir와 HLA-B\*57:01(백인), allopurinol과 HLA-B\*58:01, carbamazepine/oxcarbamazepine과 HLA-B\*15:02 (한족), HLA-A\*31:01 (유럽), lamotrigine과 HLA-B\*15:02 (중국 한족), dapsone과 HLA-B\*13:01(한족), phenytoin과 HLA-B\*15:02 (한족), nevirapine과 HLA-B\*35:03 (아시아인) 등이 있으며<sup>30)</sup> 인종에 따른 이들의 선별검사의 선택이 필요할 것으로 보인다. 최근 새로운 항암제나 생물학적 제제들의 개발, 시판이 증가됨에 따라 이들의 약물과민반응에 대한 조사와 관련 약물유전체학 연구 역시 새로이 진행되어야 할 것이다.

### 참고문헌

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
2. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):305-10.
3. Khan DA. Pharmacogenomics and adverse drug reactions: Primetime and not ready for primetime tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):943-55.
4. Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Specific serum IgE levels and FcepsilonRIbeta genetic polymorphism in patients with penicillins allergy. *Allergy*. 2004;59(12):1326-32.
5. Nam YH, Kim JE, Kim SH, Jin HJ, Hwang EK, Shin YS, et al. Identifying genetic susceptibility to sensitization to cephalosporins in health care workers. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1292-9.
6. Huang CZ, Zou D, Yang J, Qiao HL. Polymorphisms of STAT6 and specific serum IgE levels in patients with penicillin allergy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(7):461-7.
7. Gueant JL, Romano A, Cornejo-Garcia JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-Lopez N, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):253-9.
8. Kim SH, Sanak M, Park HS. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):177-94.
9. Kim JH, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Park JS, Jang AS, et al. Genome-wide and follow-up studies identify CEP68 gene variants associated with risk of aspirin-intolerant asthma. *PLoS One*. 2010;5(11):e13818.
10. Park BL, Kim TH, Kim JH, Bae JS, Pasaje CF, Cheong HS, et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. *Hum Genet*. 2013;132(3):313-21.
11. Kim SH, Ye YM, Hur GY, Lee SK, Sampson AP, Lee HY, et al. CysLTR1 promoter polymorphism and requirement for leukotriene receptor antagonist in aspirin-intolerant asthma patients. *Pharmacogenomics*. 2007;8(9):1143-50.

12. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol.* 2015;160(2):349-57.
13. Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, et al. Significant association of FcepsilonRIalpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):449-56.
14. Park HJ, Ye YM, Hur GY, Kim SH, Park HS. Association between a TGFbeta1 promoter polymorphism and the phenotype of aspirin-intolerant chronic urticaria in a Korean population. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(6):691-7.
15. Kim SH, Kang YM, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, et al. Histamine N-methyltransferase 939A>G polymorphism affects mRNA stability in patients with acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria. *Allergy.* 2009;64(2):213-21.
16. Cornejo-Garcia JA, Liou LB, Blanca-Lopez N, Dona I, Chen CH, Chou YC, et al. Genome-wide association study in NSAID-induced acute urticaria/angioedema in Spanish and Han Chinese populations. *Pharmacogenomics.* 2013;14(15):1857-69.
17. Vidal C, Porras-Hurtado L, Cruz R, Quiralte J, Cardona V, Colas C, et al. Association of thromboxane A1 synthase (TBXAS1) gene polymorphism with acute urticaria induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):989-91.
18. Cornejo-Garcia JA, Flores C, Plaza-Seron MC, Acosta-Herrera M, Blanca-Lopez N, Dona I, et al. Variants of CEP68 gene are associated with acute urticaria/angioedema induced by multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One.* 2014;9(3):e90966.
19. Quiralte J, Sanchez-Garcia F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(4):685-9.
20. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:149-66.
21. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9.
22. Kang HR, Jee YK, Kim YS, Lee CH, Jung JW, Kim SH, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(5):303-7.
23. Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3567-72.
24. Jung JW, Kim DK, Park HW, Oh KH, Joo KW, Kim YS, et al. An effective strategy to prevent allopurinol-induced hypersensitivity by HLA typing. *Genet Med.* 2015;17(10):807-14.
25. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-79.
26. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486.
27. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1126-33.
28. Kim SH, Lee KW, Song WJ, Kim SH, Jee YK, Lee SM, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):190-7.
29. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1134-43.
30. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(6):757-65.