

## 만성두드러기

동국대학교 의과대학 피부과학교실

이 애 영

만성두드러기란 6주 이상 매일 혹은 간헐적으로 지속되는 두드러기/혈관부종으로 급성에 비하여 2배 이상 흔하다. 치료를 위하여는 원인, 기전 또는 악화요인 규명이 필수적이므로 만성두드러기를 접근할 때 소양감을 동반한 일시적인 발적과 부종이 진피상부에 존재하는지 심부진피나 피하 혹은 점막하 조직에 위치하느냐에 따라 두드러기와 혈관부종을 구분하고, 병변이 24시간 이상 지속되느냐에 따라 두드러기혈관염인지 두드러기인지를 구분하는 것이 바람직하다(Fig. 1A). 그 후 물리적 요인에 의하여 유발되었는지를 조사하여 없다면 IgE 매개 혹은 특발성으로 구분한다(Fig. 1B).

IgE 매개 만성두드러기는 3.2%로 급성에 비하여 상당히 낮고, 물리두드러기 20%, 두드러기혈관염 2%, 유전성 혈관부종 0.5%인데 비하여 원인을 알 수 없는 특발성이 72%로 대부분을 차지하여 급성과의 차이가 단순한 유행기간이 아니라 원인규명 정도에 있다는 근거를 제시하였고 만성두드러기의 치료가 어려움을 확인시켜 주었다. 따라서 이들로 분류한 후 바람직한 접근방법 및 치료 등에 대하여 알아보고자 한다.

## 만성두드러기의 분류 및 발생기전

## 1. 혈관부종

C1 esterase inhibitor의 결핍 유무를 조사하여 결핍이 확인되면 선천적인지 후천적인지를 확인하도록 한다. 선천적인 경우는 우성유전을 하며 두드러기 동반 없이 혈관부종만 보이는데 반하여, 후천적인 경우는 악성

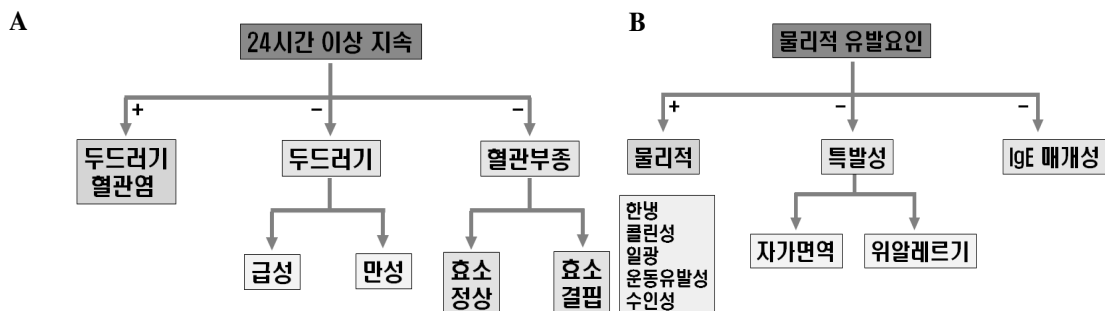


Fig. 1. Schematic classification of chronic urticaria.

종양이나 자가항체가 관여할 수 있다.

## 2. 두드러기혈관염

항히스타민제에 대한 반응이 좋지 않은 것 이외에도 특히 혈중 보체가 감소되는 경우는 재발이 잦을 뿐 아니라 홍반성낭창, Sjogren증후군 등의 교원성 질환, 혈청병, 과감마글로불린혈증, B/C형 간염이나 EB 바이러스 감염 등 다른 내부장기의 질환을 동반하는 경우가 있으므로 주의를 요한다.

## 3. 물리두드러기

피부묘기증(dermographism)은 물리두드러기 중 가장 흔한 형태로 아무런 피부발진 없이 내원할 뿐 아니라 환자의 설명으로도 가려움은 뚜렷하나 두드러기가 있다는 의심을 할 수 없는 경우가 있다. 이 경우 피부를 가볍게 긁었을 때 긁은 부위에 일지하여 팽진이 발생하면 진단이 가능하나 이러한 증상도 때로 나타나지 않는 경우가 있다.

지연성압박두드러기(delayed pressure urticaria)는 지속적인 압력을 받아서 발생되지만 유발검사가 쉽지 않을 뿐 아니라 증상만으로 진단이 용이하지 않을 수 있다.

한랭두드러기(cold urticaria)는 한랭접촉검사, 즉 얼음을 피부에 접촉시켜 팽진이 발생되면 진단이 가능한데 특정한 경우에만 나타날 수 있다. 햇빛의 특정 파장에 의한 일광두드러기(solar urticaria), 심부온도 상승에 의한 콜린성 두드러기, 물과의 접촉에 의한 수성두드러기(aquagenic urticaria) 등도 유발검사서 나타나지 않을 수 있다.

해당 유발요인에 의하여 재현이 되어야 확진을 할 수 있으므로 유발이 되지 않는 경우는 다른 질환과 감별을 요할 수 있다. 즉, 콜린성두드러기의 경우 심하게 전신에 발생하면 반구진성 약물발진, 바이러스에 의한 피부발진, 알레르기접촉피부염 등과의 구별이 어려울 수 있고, 수성두드러기는 발생부위 등의 이유로 알레르기접촉피부염이나 지루피부염과 감별을 요한다.

## 4. 특발성 만성두드러기

악화요인 또는 원인은 불분명하나 자가면역, 위알레르기, substance P/calcitonin 유전자 관련 peptide, 히스타민의 약물역동학적 이상 등이 관여한다고 알려졌다.

### 1) 자가면역

특발성 만성두드러기 환자의 혈청은 환자의 1/3 정도에서 비만세포와 호염구로부터 히스타민을 유리하고, 피내검사에서 팽진과 발적반응을 나타내며, immunoblotting으로 FcεR1-α에 반응하는 IgG 항체, 특히 보체와 결합할 수 있는 IgG1과 IgG3가 주를 이룸을 확인할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 또한 질병의 활성도가 자가항체의 혈청농도와 비례하며 면역글로불린의 정맥주사나 혈장분리법으로 자가항체를 제거하면 증상이 호전된 특발성 만성두드러기가 자가면역질환임을 시사한다. 그러나 특발성 이외의 두드러기에서도 자가항체가 발견되고 원인제거 후에도 환자의 혈청이 비만세포나 호염구로부터 히스타민을 유리하는 반대 결과도 있다.

자가항체로 갑상선 자가항체와 Helicobacter pylori와의 연관성이 보고되었는데, 관련이 있다는 증거<sup>3-5)</sup>와

반대되는 증거들로 인하여<sup>6,7)</sup> 일부에서만 연관성이 받아들여지고 있다. 명확한 연관성은 치료 후 증상의 호전으로 판단하는바 전자의 경우 갑상선 호르몬 투여,<sup>3)</sup> 후자의 경우 *H. pylori* 치료로 증상이 호전되는 경우가 있음을 의미하는바 이들의 규명은 만성두드러기의 맞춤치료를 위한 바람직한 전략이라는 면에서도 상당한 의미를 지닌다 할 수 있다.

## 2) 위알레르기(Pseudoallergy)

비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs)와 음식첨가물에 의한 경우가 대표적인 예로 일상생활에서 흔히 접할 뿐 아니라 함유된 물질이 다양하여 원인으로 의심하기까지 오랜 기간이 소요될 수 있다.

Aspirin을 포함한 NSAIDs는 세포의 막을 구성하는 아라키돈산이 cyclooxygenase 또는 lipoxygenase 경로를 통하여 prostaglandin D<sub>2</sub> 및 leukotriene C<sub>4</sub>를 생성하는 과정에서 cyclooxygenase 경로를 억제함으로써 leukotriene C<sub>4</sub>의 지속적인 생성과 D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>로의 분해를 통한(Fig. 2) slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)의 형성을 유도하고 궁극적으로 두드러기를 유발한다. 즉, 항원특이 IgE에 의해 발생하는 즉시형 과민반응과는 달리 IgE에 의하지 않는 즉시형 과민반응이라 할 수 있다. 발생 빈도는 소아와 성인에서 유사하나 성인의 경우 여자에서 남자보다 흔하다. 여자에서 남자보다 흔한 이유는 월경통과 흔한 두통으로 NSAIDs 복용이 많기 때문으로 추정한다. 가족력은 4% 정도로 보고되었다. 진단은 피부반응검사나 실험실 검사로는 안되며 전신유발검사에 의하여 가능한데 대체할 NSAIDs를 찾거나 한 가지에 의한지 여러 가지에 의한지를 확실히 하여야 할 경우 등과 같이 필요하다면 시행하는 것이 바람직하다.<sup>8)</sup>

음식첨가물은 무수히 많지만 tartrazine 등의 FD&C 염료, benzoic acid, parabens, monosodium glutamate (MSG), sulfiting 제제 등 제한된 수만이 드물게 두드러기를 유발한다.<sup>9,10)</sup> 증상도 원인에 따라 차이를 보일

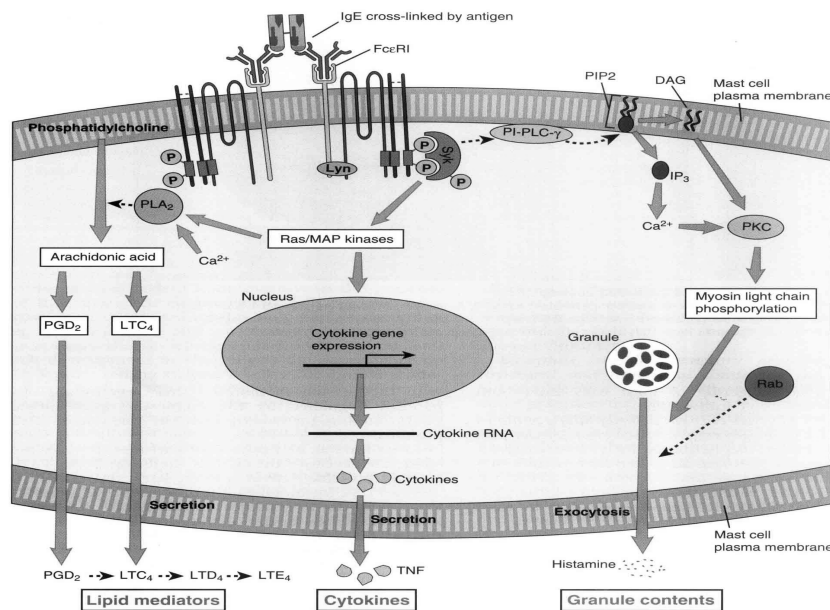


Fig. 2. Biomedical events of mast cell activation.

수 있는바 tartrazine이나 다른 염료, benzoate 또는 parabens 등은 두드러기를 유발 또는 악화시키고, monosodium glutamate는 혈관부종을 유발하지만 sulfites는 아나필락시스를 유발할 수 있으므로 주의를 요한다.<sup>11)</sup> 음식첨가물은 여러 음식물에 함유될 수 있으므로 원인을 추정하기 위하여는 음식물에 대한 지식이 필요하다. Monosodium glutamate는 중국음식점 증후군의 원인으로 알려져 있듯이 아시안 음식에 많이 들어 있는 향신료임은 짐작이 가능하다. 반면에 sulfiting 제제는 보존제 및 항산화제로 음식과 제약산업에서 널리 사용되고 있으므로 여러 종류의 음식물 섭취 또는 약물 복용 후 발생이 가능할 뿐 아니라 같은 음식물이라도 때와 장소에 따라 반응에 차이가 있을 수 있어 원인 추정에 혼동을 초래할 수 있다.

## 5. IgE 매개 만성두드러기

항원특이 IgE가 비만세포 수용체를 cross-link하면 비만세포로부터 히스타민을 포함한 생물학적 아민이 분비되어 두드러기 등의 증상을 발현하는 경우로 유아에서 발생하는 두드러기의 50% 이상이 IgE에 의한 다. 반면에 만성두드러기의 경우 IgE 매개에 의한 경우는 드물다.

## 치료 및 관리

형태나 분류에 관계없이 두드러기를 유발 또는 악화시키는 요인을 규명하여 제거하거나 피하도록 하여야 하며 이것이 안 될 경우는 증상을 조절하도록 한다. 증상조절을 위하여는 우선적으로 두드러기를 유발하는 중요 물질인 히스타민에 대한 항히스타민제를 적절히 사용하고 필요하면 다른 약제를 추가하여 조절하도록 한다.

### 1. 유발원인과 악화요인의 규명과 제거

#### 1) 특발성 만성두드러기

자가혈청으로의 검사가 특발성 만성두드러기가 아닌 경우에도 양성반응을 보일 수 있어 자가면역에 의한 두드러기 보다는 자가반응(autoreactivity)를 검사하는 것으로 생각하지만 환자의 혈청을 분리하여 피내 검사를 실시하고 팽진과 발적이 나타나는지를 확인하는 것이 도움이 된다. 결과가 양성으로 나타나면 자가면역 갑상선질환, 보다 오랜 이환기간, 음성반응을 보이는 경우에 비하여 H1 항히스타민제에 대한 낮은 반응 등과 관련이 있다.<sup>12)</sup> 양성반응을 보이는 경우 갑상선 자가항체에 대한 검사와 갑상선 호르몬의 투여를 고려하거나, H. pylori와의 연관성을 조사하는 것이 바람직하다.

NSAIDs 복용 시 두드러기가 발생한다고 의심이 되면 NSAIDs를 직접 투여하여 원인 규명 및 향후 사용 가능한 약물을 확인할 수 있다. 음식첨가제의 경우도 의심되는 첨가제를 넣거나 제거한 음식을 통하여 규명할 수 있다.

#### 2) 물리두드러기

물리두드러기는 특정한 자극을 막아야 한다. 한랭두드러기는 찬물에 목욕이나 놀이하는 것을 피하고(히스타민의 과다분비로 사망 가능), 일광두드러기는 강한 햇빛에 노출되는 것을 피하고 자외선차단제를 사용하도록 한다. 운동유발아나필락시스(exercise-induced anaphylaxis)는 식사 후 2~6시간 이내에 운동을

삼가고, 수인두드러기는 불활성 오일을 피부에 발라서 물이 피부에 직접 닿는 것을 방지하는 것이 도움이 될 수 있다.

### 3) 혈관부종

유전성 혈관부종의 경우는 스트레스, 운동, 외상 등이 유발요인이 될 수 있으므로 접촉해서 하는 스포츠를 금한다.

## 2. 증상의 조절

### 1) 항히스타민제

대개 H1 항히스타민제 투여로 가능하다. 일반적으로 초기에 소량으로 시작하여 용량을 증가하고 규칙적으로 적절한 용량을 적절한 기간 투여한다. 한 종류의 H1 항히스타민제로 조절이 안될 경우는 다른 H1 제제와 병용투여하거나,  $\beta$ -adrenergic agonist 또는 H2 항히스타민제<sup>13)</sup>와 병용할 수 있다. 실제로 피부묘기 증은 H1과 H2 항히스타민제를 병용투여하는 것이 H1 항히스타민제를 단독투여하는 것보다 효과가 좋다고 알려져 있다.

### 2) Leukotriene 수용체 길항제

H1 항히스타민제로 조절이 안되는 경우 leukotriene 수용체 길항제와 병용할 수 있다.<sup>14)</sup> NSAIDs에 의한 경우에서와 같이 leukotriene 수용체가 관여한다면 montelukast나 zafirlukast 등의 leukotriene receptor antagonist를 투여할 수 있다.<sup>15)</sup>

### 3) 면역조절제

부신피질호르몬제, cyclosporine, dapsone, hydrochloroquine, sulfasalazine 등이 이에 속한다. 자가면역이 관여한다고 판단된 경우는 소량의 cyclosporin을 투여할 수 있다. 지연성압박두드러기는 특발성 만성두드러기와 흔히 동반되며, H1 항히스타민제에 대한 반응이 다른 두드러기에 비하여 덜 만족스러우므로 경구용 스테로이드제나 비스테로이드성 소염제 등의 항염증효과를 지닌 약물을 사용할 수 있다.<sup>16)</sup> 두드러기혈관염, 특히 혈중 보체치가 감소되는 경우는 corticosteroids와 다른 면역억제제가 필요하다.<sup>17)</sup> 그러나 corticosteroids는 원인을 모르는 경우 일상적인 치료 방법이 아니므로 가급적 사용을 제한하는데 스테로이드에만 반응하는 만성두드러기의 경우 methotrexate가 유용할 수 있다.<sup>18)</sup>

### 4) 새로운 제제

IVIg (intravenous immunoglobulin) 및 IgE에 대한 재조합 인간 단세포항체인 omalizumab 등이 실험적으로 사용되고 있다. 자가면역이 관여한다고 판단된 경우는 면역글로불린을 정맥주사할 수 있다. Omalizumab은 스테로이드에 잘 반응하지 않는 지속적인 알레르기천식의 치료를 선두로 알레르기비염의 치료에 사용되었고 그밖의 만성두드러기를 포함하는 IgE에 의해 발생하는 질환에 사용을 제안하였다.<sup>19)</sup>

### 5) 기타

자가면역 갑상선질환이 동반된 경우 levothyroxine으로 증상 호전이 가능하다.<sup>20)</sup>

H1 항히스타민제에 잘 반응하지 않는 한랭두드러기에는 doxepin을 사용할 수도 있고 입원하여 반복적으로 추위에 노출시켜 내성을 유도할 수도 있다. H1 항히스타민제로 증상이 조절되지 않는 콜린성두드러기는 약한 남성호르몬인 danazol을 투여해 볼 수 있다. 일광두드러기는 PUVA로 내성을 유도하거나 심한

경우 혈장교환을 시행할 수 있다. 운동유발아나필락시스는 아나필락시스에 대한 응급치료에 초점을 맞추어 에피네프린(epinephrine) 등 교감신경자극제와 스테로이드 병용이 도움이 되기도 한다.

혈관부종에서 기도폐색이 나타나면 2% ephedrine 스프레이와 함께 1 : 1,000 에피네프린 0.3 cc를 피하주사하고 필요하면 기도내삽관이나 기관절개술을 시행한다. 항히스타민제나 corticosteroids에는 반응하지 않을 수 있는 반면에 attenuated androgenic hormones, episolone aminocaproic acid (EACA), 혈전용해억제제(antifibrinolytic drug)인 tranexamic acid, C1 esterase 억제제, 신선냉동혈장(fresh frozen plasma) 등으로 치료 가능하다.<sup>21)</sup>

## 참 고 문 헌

1. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:392.
2. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
3. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
4. Gala Ortiz G, Cuevas Agustin M, Erias Martinez P, de la Hoz Caballer B, Fernandez Ordonez R, Hinojosa Macias M, Boixeda D, Losada Cosmes E. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:696-8.
5. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:496-501.
6. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998;78:440-2.
7. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362-9.
8. Czech W, Schopf E, Kapp A. Release of sulfidoleukotrienes in vitro: its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm Res* 1995;44:291-5.
9. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *N Engl J Allergy Proc* 1986;7:533-42.
10. Settiple GA. The restaurant syndromes. *N Engl J Allergy Proc* 1987;8:39-46.
11. Jamieson DM, Guill MF, Wray BB, May JR. Metabisulfite sensitivity: case report and literature review. *Ann Allergy* 1985;54:115-21.
12. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
13. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, Mullol J, Sastre J, Valero A. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 2):41-52.
14. Fonacier L, Aquino M, Kim B. Clinical evaluation and treatment of chronic urticaria. *Postgrad Med* 2010;122:148-56.
15. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
16. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther* 2009;22(Suppl 1):S22-6.
17. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome.

- Curr Rheumatol Rep 2009;11:410-5.
18. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol 2010;162:191-4.
  19. Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: other indications and unanswered questions. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:17-30.
  20. Monge C, Demarco P, Burman KD, Wartofsky L. Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:473-5.
  21. Van Sickels NJ, Hunsaker RB, Van Sickels JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;109:168-72.