

아토피피부염에서 항히스타민제 사용

한양대학교 의과대학 내과학교실

김 상 헌

서 론

항히스타민제는 알레르기질환의 치료제로 가장 널리 사용되는 약물 중 하나이며, 아토피피부염에서도 전신적인 치료제 중에서 가장 많이 처방되는 경구약제이다. 또한 임상에 도입되어 오랫동안 사용되어 온 약물이면서, 최근에 새로운 약제들이 하나씩 개발되고 있기도 하다. 이 글에서는 항히스타민제의 기전과 약물분류, 아토피피부염에서의 효과와 적응증, 부작용 등에 대해 기술하였다.

히스타민과 히스타민 수용체

히스타민은 저분자 amine으로 histidine으로부터 histidine decarboxylase에 의해 생성되며, 비만세포와 호염기구, 위점막세포, 중추신경계 세포 등에서 생성된다. 히스타민의 작용은 결합하는 수용체에 따라 다양한 생물학적 효과를 나타낸다. 현재 4가지 종류의 히스타민 수용체(HR1, HR2, HR3, HR4)가 알려져 있으며 조직분포와 기능에서 차이가 있다(Table 1). 피부에 주로 관여하는 것은 H1, H2 수용체이다. H1 수용체는 기도 및 혈관 평활근, 내피세포, 상피세포, 과립구, 신경세포 등에 분포하여 피부소양감, 통증, 혈관확장, 혈관투과성 증가, 기도수축 등의 반응에 관여한다. H3 수용체는 중추 및 말초신경계 세포에 주로 분포하며, H4 수용체는 골수와 말초 조혈모세포에 주로 발현되어 있다.

H1 항히스타민제의 분류

현재 전세계적으로 약 40여 종류의 H1 항히스타민제가 개발되어 사용되고 있다. H1 항히스타민제는 히스타민과 비슷한 구조를 가지며 ethylamine 기를 포함하고 있다. H1 항히스타민제는 H1 수용체와 결합하여 불활성화 상태로 유지하는 효과를 통해 신호전달을 억제한다. 화학적 구조에 따라 ethanolamines, ethylenediamines, alkylamines, piperazines, piperidines, phenothiazines 등 6종류로 분류할 수 있으며, 기능에 따라 1세대와 2세대 약물로 분류한다.

Table 1. 히스타민 수용체의 분포와 기능

	H ₁ -receptor	H ₂ -receptor	H ₃ -receptor	H ₄ -receptor
Year described/year gene cloned	1966/1993	1972/1991	1983/1999	1994/2000
Receptor proteins	487 aa, 56 kDa	359 aa, 40 kDa	445 aa, 70 kDa; splice variants	390 aa, kDa n/a
Chromosome location	3p25, 3p14-p21	5q35.3	20q13.33	18q11.2
Receptor expression	Nerve cells, airway and vascular smooth muscle, endothelial cells, epithelial cells, neutrophils, eosinophils, monocytes/macrophages, DC, T, and B cells, hepatocytes, chondrocytes	Gastric mucosa parietal cells, smooth muscle, heart, endothelial cells, epithelial cells, neutrophils, eosinophils, monocytes, DC, T, and B cells, hepatocytes, chondrocytes	High expression in histaminergic neurons, eosinophils, DC, monocytes low expression in peripheral tissues basophils, mast cells	High expression on bone marrow peripheral hematopoietic cells, eosinophils, neutrophils, DC, T cells, mast cells
Histamine function	↑ Pruritus, pain, vasodilation, vascular permeability, hypotension; flushing, headache, tachycardia, bronchoconstriction, stimulation of airway vagal afferent nerves and cough receptors; ↓ atrioventricular node conduction time	↑ Gastric acid secretion, vascular permeability, hypotension, flushing, headache, tachycardia, chronotropic and inotropic activity, bronchodilation, mucus production (airway)	↑ Pruritus (no mast cell involvement), ↑ nasal congestion; prevents excessive bronchoconstriction	↑ Pruritus (no mast cell involvement), ↑ nasal congestion; differentiation of myeloblasts and promyelocytes

Modified from Simons FE, N Engl J Med 2003

1. 1세대 H₁ 항히스타민제

1세대 항히스타민제에는 초기에 개발된 약물로 진정효과의 부작용이 흔하다. Chlorpheniramine, pheniramine, hydroxyzine, cyproheptadine 등이 여기에 속한다.

2. 2세대 H₁ 항히스타민제

진정효과 등의 부작용이 적고 약물효과의 지속시간이 긴 약제들이 이에 해당하며 cetirizine, levocetirizine,

Table 2. H1 항히스타민제의 분류

	First-generation	Second-generation
Alkylamines	Brompheniramine, chlorpheniramine, dimethindene, pheniramine, triprolidine	Acrivastine
Piperazines	Buclizine, cyclizine, hydroxyzine, meclizine, oxatomide	Cetirizine, levocetirizine
Piperidines	Azatadine, cyproheptadine, diphenylpyraline, ketotifen	Astemizole, bilastine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, mizolastine, olopatadine, rupatadine, terfenadine
Ethanolamines	Carboxamine, clemastine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxylamine, phenyltoloxamine	—
Ethylenediamines	Antazoline, pyrilamine, tripelennamine	—
Phenothiazines	Methdilazine, promethazine	—
Other	Doxepin	Azelastine, emedastine, epinastine

ebastine, fexofenadine, loratadine 등의 약물이 있다. Cetirizine은 hydroxyzine의 유도체이고, levocetirizine은 cetirizine의 enantiomer 중 하나이며, fexofenadine은 terfenadine의 대사물질로서 새로 개발된 많은 약물들이 기존약물로부터 유도되었다. 아직까지 3세대로 분류될만한 신약은 개발된 것이 없다.

3. 기타

Doxepine은 삼환계 항우울제이면서 H1, H2 길항효과가 있다.

아토피피부염에서 항히스타민제의 치료 효과

아토피피부염 환자 일부에서 피부 내 히스타민 농도가 상승되어 있으며, H1 수용체뿐 아니라 H3, H4 수용체를 통해서도 가려움증을 일으킨다. 가려움증은 아토피피부염에서 가장 흔하고 참기 어려운 증상이며, 삶의 질을 심각하게 떨어뜨린다. 그러나 아토피피부염에서 소양감은 히스타민뿐 아니라 neuropeptide, protease, eicosanoid 등의 염증매개체와 사이토카인도 관여한다. 항히스타민제는 피부 비반세포의 히스타민 수용체를 길항하는 효과를 통해 작용을 나타내지만, 히스타민은 피부 염증과 소양감을 일으키는 많은 염증 매개체 중 하나일 뿐이므로, 히스타민의 작용만을 억제한다고 해서 피부염증과 소양감이 완전히 좋아지지 않는다.

전세계적으로 아토피피부염의 치료에서 가려움증의 호전을 H1 항히스타민제를 많이 사용하고 있지만, H1 항히스타민제가 가려움증에 효과가 있다는 근거는 부족하며 대규모 무작위 위약대조 이중맹검 임상시험으로 효과가 증명되지 않았고, 효과도 미약하다. 아토피피부염에서 H1 항히스타민제의 효과는 진정작용이 주된 기전으로 보이며, 수면에 어려움이 있을 정도로 심한 경우에 효과적이다. 따라서 진정작용이 큰 1세대 H1 항히스타민제가 우선 처방되며, 소양감이 주로 낮보다 밤에 심하고 수면을 방해할 수 있으므로 약물을 밤에 투여하는 것이 선호된다. 최근에 개발된 2세대 항히스타민제도 아토피피부염의 가려움증 호

전에 도움을 줄 수 있다. 16세 이상 성인 아토피피부염 환자에서 국소 스테로이드에 추가하여 fexofenadine (60 mg, 1일 2회)을 1주간 사용하였을 때 위약에 비해 가려움증이 유의하게 호전되었다. 아직까지 아토피피부염에서 1세대와 2세대의 효과를 비교한 연구는 없으므로 어떤 종류의 항히스타민제를 우선 처방할지에 대해 근거는 부족하지만 일반적으로 2세대 항히스타민제 효과는 졸리움 등의 부작용이 적으므로 낮 동안의 증상 조절을 위해 사용할 수 있다. 또한 알레르기비염이나 결막염이 동반된 경우에 우선 처방해 볼 수 있다. Doxepine은 치료에 잘 반응하지 않는 가려움증에 사용할 수 있으며, 하루 한 번 자기 전에 10~20 mg을 단기간 투여한다. 피부에 사용하는 국소 항히스타민제는 효과가 없고 피부감작의 우려 때문에 사용하지 않는다.

항히스타민제의 아토피 질환 예방효과

혈청 IgE가 증가되어 있고 아토피의 가족력이 있는 아토피피부염 영아와 소아는 향후 천식 등 아토피 질환이 발생할 위험이 높다. 이 경우 항히스타민제를 사용하는 것이 이러한 아토피 행진을 억제하는 효과가 있을지에 대한 궁금증이 있다. 12~24개월 월령의 아토피피부염 소아를 대상으로 한 전향적 무작위 위약대조 이중맹검 임상시험에서는 2세대 H1 항히스타민제인 cetirizine을 고용량(0.25 mg/kg, 1일 2회)으로 18개월 동안 사용하고 6개월간 추적 관찰하였을 때 국소 스테로이드 사용량을 줄이고, 급성 두드러기 발생 횟수를 줄이는 효과를 보였으나 천식으로 진행을 억제하는 효과는 없었다. 그러나 일부 환자 즉, 집먼지진드기나 목초 항원에 감작된 환자군에서는 천식발생이 감소하였다. 그러나 이후 levocetirizine을 대상으로 한 연구에서는 두드러기에 효과를 보였지만 천식 등으로의 진행에서는 알레르겐 감작환자에서도 예방 효과가 확인되지 않았다.

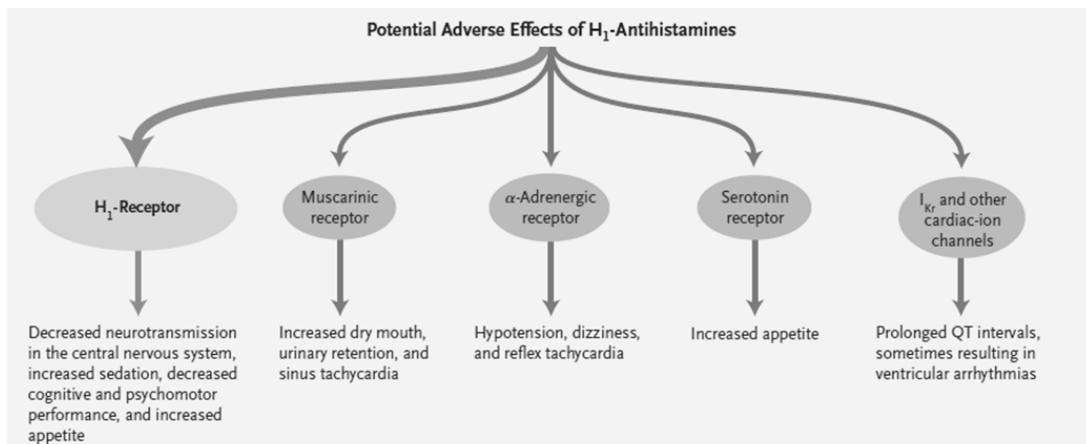


Fig. 1. H1 항히스타민제의 부작용.

부작용

H1 항히스타민제는 Fig. 1에서와 같이 히스타민 수용체뿐 아니라 콜린성 수용체, 세로토닌 수용체 등에도 결합하여 다양한 부작용을 나타낼 수 있다. 가장 흔한 부작용은 중추신경계에 있는 H1 수용체를 통해 나타나는데 졸리움, 인지기능 및 학습기능 저하, 정신운동 능력 저하 등이다. 주로 1세대 항히스타민제에 흔하며, 낮은 용량에서도 나타날 수 있다. 오래 복용하더라도 반드시 내성이 생기는 것이 아니므로 주의하여야 하며, 자기전에 복용하더라도 낮에 나타나는 부작용이 줄어들지 않고, 중추신경 각성제를 투여하더라도 완화되지 않는다. 반면 2세대 항히스타민제는 혈액-뇌장벽을 통과가 적어서 중추신경계 부작용이 훨씬 덜하지만 용량이 증가하면 부작용의 빈도는 늘어난다. 그 외에 항콜린 작용을 통한 입마름, 소변 저류 등의 부작용이 1세대 항히스타민제에서 나타날 수 있으며 cyproheptadine, ketotifen과 같은 약물에서는 체중증가가 나타날 수 있으며 azelastine은 쓴 맛이 있을 수 있다.

임신과 수유 중 항히스타민제 사용

임신중에도 항히스타민제는 흔히 사용이 된다. 모든 H1 항히스타민제는 태반을 통과하며, 아직까지 FDA 안전성분류에서 안전성이 확인된 category A로 분류된 약물은 없다. 1세대 중 chlorpheniramine, pheniramine과 2세대 중 cetirizine, levocetirizine, loratadine^o category B로 분류되었고, hydroxyzine, ketotifen, azelastine, fexofenadine 등은 category C로 분류되어 있다. Diphenhydramine과 같은 1세대 항히스타민제를 과량으로 복용하는 경우에는 육시토신과 같은 작용을 통해 자궁수축이 나타날 수 있다. H1 항히스타민제는 모유를 통해 나올 수 있으며 복용량의 0.1% 미만 정도로 추정된다. 1세대 H1 항히스타민제를 복용중인 엄마에서 수유한 영아가 졸림 등의 부작용을 보일 수 있다. 따라서 임신과 수유 중 항히스타민제를 처방할 때에는 얻을 수 있는 이득과 부작용 등을 고려하여 판단하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
2. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
3. Dimson S, Nanayakkara C. Do oral antihistamines stop the itch of atopic dermatitis? *Arch Dis Child* 2003;88:832-3.
4. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:433-40.
5. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiezdziski Z, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002;205:40-5.
6. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical

- corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003;148:1212-21.
8. Simons FE. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:261-6.
 9. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:40-3.