

난치성두드러기의 약물치료

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

김상하

서론

두드러기는 전 인구의 10~20%에서 일생에 적어도 한 번 이상 발생될 수 있는 질환군이다. 만성두드러기는 이러한 두드러기가 6주 이상의 기간에 걸쳐서 적어도 일주일에 두 번 이상 관찰되는 것으로 정의되며, 만성두드러기의 평생 유병률은 전 인구의 3% 정도이다. 두드러기는 지속적으로 위치를 바꾸어가며 나타나는데, 이것은 비반세포의 틸과립에 의해 분비된 매개물질들이 혈관 투과도의 증가로 인해 혈관 밖으로 빠져 나오게 되어 나타난다. 만성두드러기의 절반에서는 눈꺼풀, 입술, 혀, 인두, 생식기, 팔다리 등에 주로 발생하는 혈관부종이 동반된다. 약 15~20%에서는 두드러기 없이 반복적인 혈관부종만 발생한다. 두 가지 이상의 서로 다른 양상의 두드러기가 동시에 발생될 수 있어서 물리두드러기 중에 한 형태가 만성두드러기와 동반되어 나타날 수 있다. 만성 두드러기는 종종 오랜 기간 지속되는 경과를 갖게 되며 이로 인하여 삶의 질을 떨어뜨리거나 직장에서의 문제를 발생시키기도 한다.

만성두드러기의 치료는 항히스타민제가 근간이 된다. 하지만 항히스타민제로 증상이 잘 조절되지 않는 경우도 많게는 만성두드러기 환자의 40% 정도인 것으로 알려져 있다. 본 강좌는 현재까지 권고되고 있는 만성두드러기의 치료 가이드라인의 소개와 함께 항히스타민제로 증상 조절이 잘 되지 않는 이른 바 '난치성두드러기(refractory chronic urticaria)'에 사용해 볼 수 있는 약물의 소개를 내용으로 하였다.

본
론

1. 정의와 분류(Fig. 1)

두드러기(urticaria)는 갑자기 나타나는 팽진이 다음의 특징적인 소견을 보이는 것으로 정의된다. (1) 크기는 다양하며 중심부위가 부어있고 주위에는 발적이 동반된다. (2) 가려움이 동반되거나 또는 간혹 따끔거림이 동반된다. (3) 일시적인 경과를 보이며 대개 1~24시간 이내에 정상 소견으로 회복된다.

혈관부종(angioedema)은 (1) 진피와 피하조직이 갑작스럽고 현저하게 붓고, (2) 종종 가려움보다는 통증을 동반하며, (3) 점막하부를 잘 침범하고, (4) 팽진보다는 더 늦게 호전되어 72시간까지 걸리는 것이 특징이다.

두드러기의 유형은 다양한 임상양상에 따라 그 스펙트럼이 넓으며, 환자에 따라서는 두 가지 이상의 서로 다른 유형의 두드러기가 함께 나타날 수 있다. 두드러기에 대한 다양한 분류가 있으나 임상적인 유용성에 따라 두드러기를 분류하면, 물리적인 자극에 의해 유발되는 물리두드러기(physical urticaria)와 자발성 두드러기(spontaneous urticaria)로 구분할 수 있다. 6주 이상 지속되는 자발성 두드러기를 보통 만성두드러기

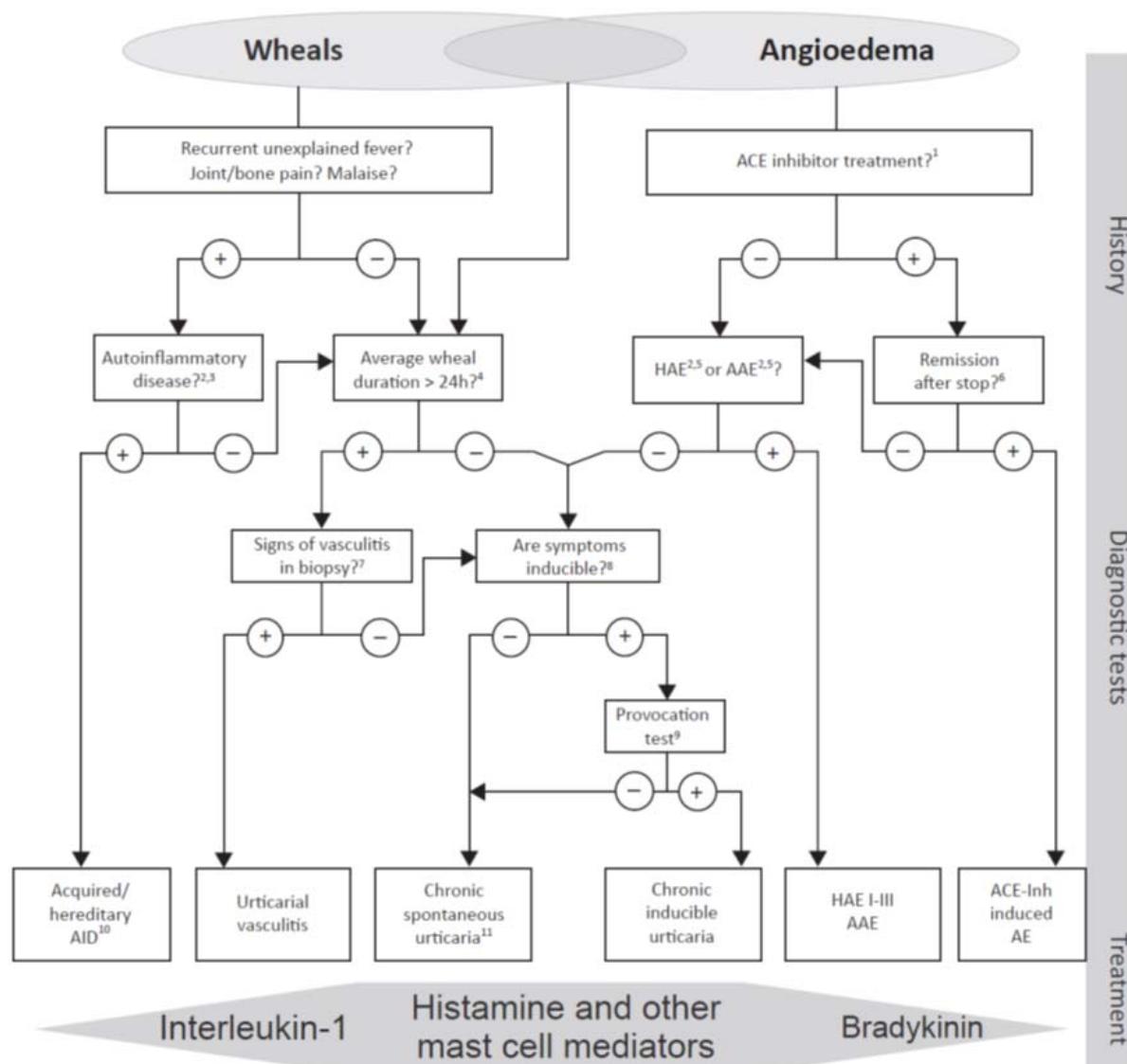


Fig. 1. Diagnostic algorithm for patients presenting with wheals, angioedema, or both. AAE, acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; ACE-Inh, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AE, angioedema; AH, antihistamine; AID, auto-inflammatory disease; HAE, hereditary angioedema; IL-1, interleukin-1 (adopted from Allergy 2014;69:868-87.).

(chronic urticaria)로 정의한다(Table 1).

2. 진단

만성두드러기의 진단에서 가장 중요한 것은 자세한 병력청취이다. 병력청취에는 두드러기의 임상적인 양상을 포함하여 두드러기를 유발할 가능성이 있는 요소들을 확인하는 것이 포함되어야 한다. 병력청취에 포함이 되어야 하는 항목에는 (1) 증상 시작일과 빈도 및 기간, (2) 일중 변동 양상, (3) 주중/주말 관련성 및 여행 여부, (4) 팽진의 모양, 크기 및 분포, (5) 혈관부종의 동반 여부, (6) 가려움이나 통증의 동반 여부, (7) 두드러기, 아토피 유무에 관한 과거력과 가족력, (8) 이전 혹은 현재의 알레르기, 감염질환 동반 여부, (9) 정신질환 유무, (10) 물리적 자극이나 운동에 의한 유발 가능성, (11) 약물 사용(NSAIDs, 백신, 호르몬제, 대체의약품 등), (12) 음식 관련성, (13) 월경주기와의 관련성, (14) 직업, 취미, 스트레스, (15) 두드러기 관련 삶의 질 상태, (16) 이전 치료에 대한 반응 정도 등이 있다.

치료하는 의사뿐만 아니라 환자들이 두드러기의 활성도과 치료 반응도를 평가하기 위한 객관적인 지표로서 간단하게 “두드러기 활성도 점수(urticaria activity score, UAS)”를 활용해 볼 수 있다(Table 2).

Table 1. Classification of chronic urticaria subtypes (presenting with wheals, angioedema, or both)

Chronic spontaneous urticaria	Inducible urticaria
Spontaneous appearance of wheals, angioedema, or both \geq 6 weeks due to known or unknown causes	Symptomatic dermographism* Cold urticaria [†] Delayed pressure urticaria [‡] Solar urticaria Heat urticaria [§] Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria Aquagenic urticaria

*also called urticaria factitia, dermatographic urticaria; [†]also called cold contact urticaria; [‡]also called pressure urticaria; [§]also called heat contact urticaria

Table 2. The UAS7 for assessing disease activity in chronic urticaria

Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/ 24 h)	Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20~50 wheals/ 24 h)	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (>50 wheals/ 24 h or large confluent areas of wheals)	Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

Sum of score: 0-6 for each day is summarized over one week (maximum 42).

음식물 혹은 식품첨가물 섭취와 관련하여, 만성두드러기 증상이 ‘매일 지속적으로’ 나타나는 경우에는 IgE를 매개로 하는 1형 과민반응에 의한 증상일 가능성보다는 가성알레르기반응(pseudoallergic reaction)에 의한 증상일 가능성이 높으므로 해당 식품을 제거한 식사로 3주간 유지해 보는 것이 진단에 도움이 된다. 반면 간헐적인 양상의 1형 과민반응의 증상을 보이는 경우에는 원인 음식물을 제거한 식사를 시행해본 후에 필요하다면 의심되는 식품으로 경구유발시험을 시행해 볼 수 있다. 운동유발 두드러기/아나필락시스에서 식품과 관련을 보이는 경우 특히 밀가루(wheat, gliadin)에 의한 경우에는 1형 과민반응과 관련된 증상으로 알려져 있다(Table 3).

세균, 바이러스, 기생충, 진균 감염이 만성적으로 지속될 경우에 만성두드러기 발생과 관련이 될 수 있으

Table 3. Recommended diagnostic tests in frequent urticaria subtypes

Types	Subtypes	Routine diagnostic tests (recommended)	Extended diagnostic programme (suggested) for identification of eliciting factors and for ruling out possible differential diagnoses if indicated
Spontaneous urticaria	Acute spontaneous urticaria	None	None
	Chronic spontaneous urticaria	Differential blood count and ESR or CRP omission of suspected drugs (e.g. NSAID)	Test for (i) infectious diseases (e.g. Helicobacter pylori); (ii) type I allergy; (iii) functional autoantibodies; (v) skin tests including physical tests; (vi) pseudoallergen-free diet for 3 weeks and tryptase, (vii) autologous serum skin test, lesional skin biopsy
Physical urticaria	Cold contact urticaria	Cold provocation and threshold test (ice cube, cold water, cold wind)	Differential blood count and ESR/CRP cryoproteins rule out other diseases, especially infections
	Delayed pressure urticaria	Pressure test ($0.2 \sim 1.5 \text{ kg/cm}^2$ for 10 and 20 minutes)	None
	Heat contact urticaria	Heat provocation and threshold test (warm water)	None
	Solar urticaria	UV and visible light of different wave lengths	Rule out other light-induced dermatoses
	Demographic urticaria/urticaria factitia	Elicit demographism	Differential blood count, ESR/CRP
Other urticaria types	Aquagenic urticaria	Wet cloths at body temperature applied for 20 minutes	None
	Cholinergic urticaria	Exercise and hot bath provocation	None
	Contact urticaria	Prick/patch test read after 20 minutes	None
	Exercise-induced anaphylaxis/urticaria	According to history exercise test with/ without food but not after a hot bath	None

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

며, 여기에는 헬리코박터, 마이코플라즈마, 간염바이러스, 고래회충(*anisakis simplex*) 등이 원인이 될 수 있으므로 필요하다면 이에 대한 확인이 필요하다.

만성두드러기 환자에서 히스타민 분비에 관여하는 요소(고친화성 IgE 수용체 및 IgE 항체에 대한자가항체를 포함)의 유무를 확인하기 위한 선별검사로 자가혈청피부시험(autologous serum skin test, ASST)이 있다. 만성두드러기 환자의 48%에서 ASST 양성반응이 확인된 바 있다. 뿐만 아니라 갑상선에 대한 자가항체가 만성두드러기와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 만성두드러기 환자의 14%에서 갑상선 자가항체(antimicrosomal antibody, antithyroglobulin antibody)가 양성이었고, 이중에서 49%의 환자가 임상적으로 갑상선질환이 있었다.

3. 치료

만성두드러기 환자의 치료에 앞서 가능한 확인할 수 있는 원인을 찾아서 알려주고 일반적인 경과에 대하여 미리 설명해주어서 환자의 순응도를 높이는 것이 무엇보다 중요하다. 만성두드러기의 자연경과는 대체로 절반의 환자에서 1년 이상 지속되며, 약 20% 환자에서 5년 이상 지속될 수 있다. 원인을 확인할 수 없는 경우가 약 70%로 대부분을 차지하지만, 대부분의 경우가 적은 양의 약물로도 쉽게 조절될 수 있음을 설명한다.

두드러기를 유발하는 원인이 명확한 경우가 많지는 않지만, 그런 경우에는 원인이 되는 자극원을 줄이거나 피하는 것이 중요하다. 감염과 관련된 경우에는 해당 감염에 대한 치료를 하는 것이 만성두드러기 치료에 도움이 된다. 뿐만 아니라 정신적인 스트레스도 증상의 악화와 가려움을 악화시킬 수 있으므로 이에 대한 확인과 조정이 필요하다.

현재의 가장 일반적으로 사용할 수 있는 치료는 대증적인 약물요법이다.

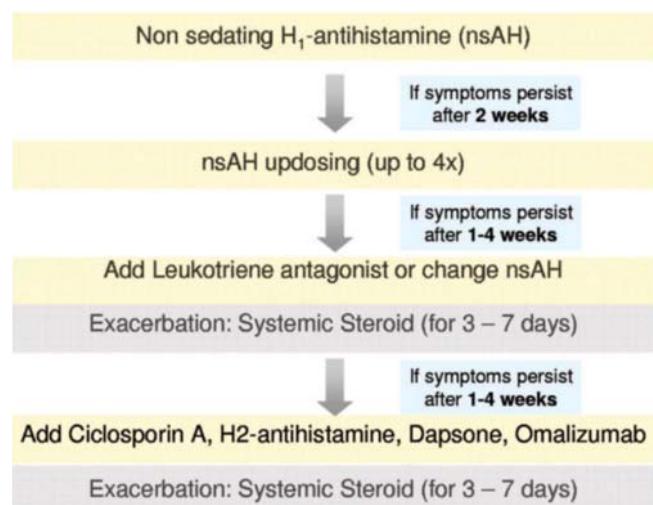


Fig. 2. Taken from EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of Urticaria (2012).

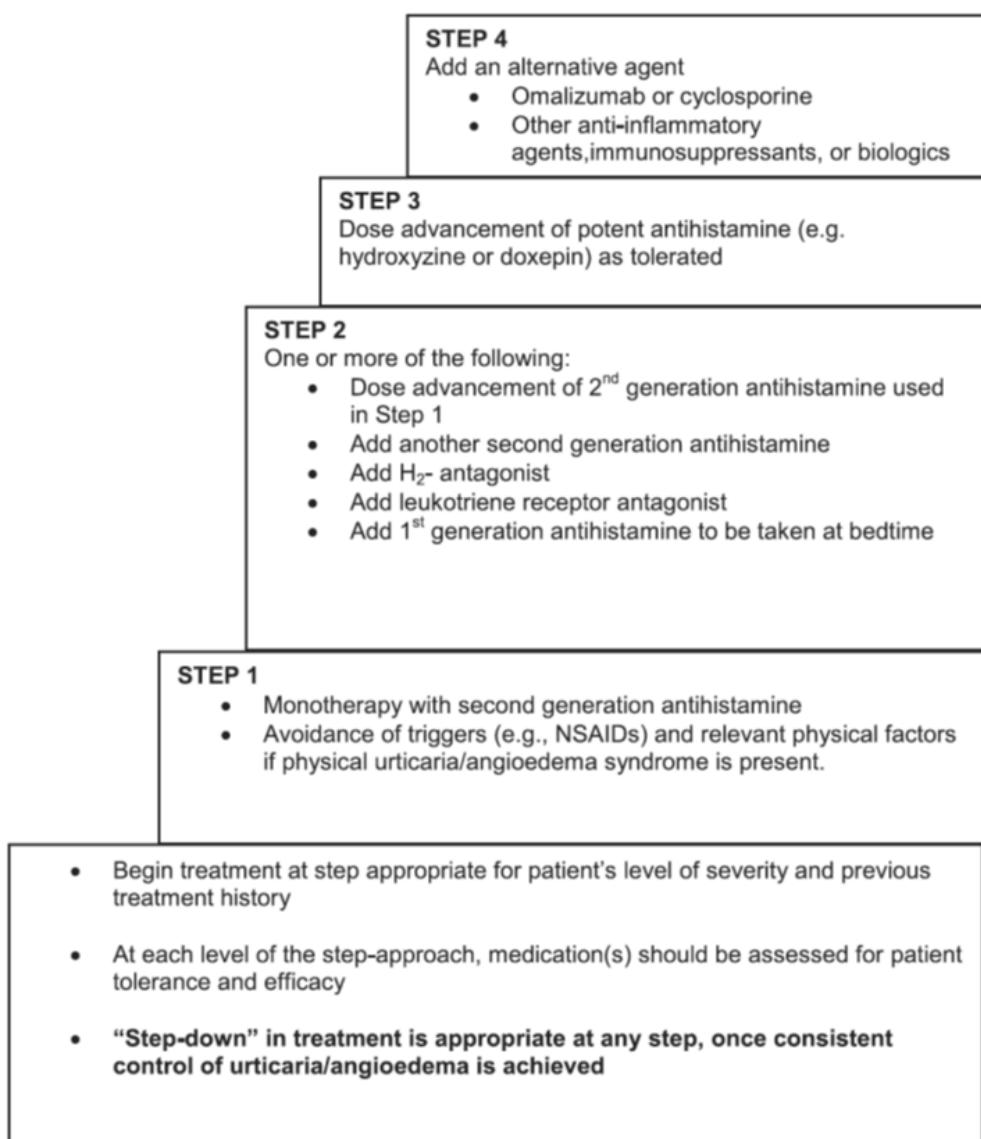


Fig. 3. Step-care approach to the treatment for chronic urticaria (adopted from J Allergy Clin Immunol 2014;133:1270-7.).

졸리지 않은 2세대 항히스타민제(nonsedating antihistamines)는 만성두드러기의 치료에 근간이 되는 치료제로서 그 효능과 안정성이 잘 입증된 약물이다. 뿐만 아니라 그 용량을 증가하여 투여하는 것에 대한 효과와 안정성도 입증이 되어 있다. 그러므로 현재 권고되고 있는 만성두드러기의 약물치료는 Fig. 2, 3에서와 같이 일차적으로 2세대 항히스타민제를 투여하는 것이며, 2주 정도 유지하여도 증상이 조절이 되지 않을 때는 해당 항히스타민제의 용량을 두 배씩 증량시켜 가며 1~4주 간격으로 증상의 호전 여부를 확인하는 것이며 최대 상용량의 네 배까지 투여할 수 있다.

하지만 이러한 항히스타민제의 증량에도 불구하고 증상 조절이 잘 되지 않는 난치성두드러기 환자의 치료를 위한 약제로는 근거가 아직까지는 부족한 몇 가지 약제를 포함하여 아래와 같은 약물들의 사용이

제안되고 있다.

(1) 항염증제(anti-inflammatory agents): 항류코트리엔제(leukotriene receptor antagonists)는 단일요법으로는 2세대 항히스타민제보다는 효과가 떨어지며 추가적인 요법으로 사용될 수 있다. 특히 아스피린이나 식품첨가물에 불내성이 있는 경우에는 유용할 수 있으며 다른 약물에 비하여 부작용이 적으므로 추가 약물로 가장 먼저 고려해 볼 수 있다. Hydroxychloroquine은 200 mg을 하루 2회, 12주 동안 투여하여 증상과 함께 삶의 질이 호전된 것이 보고되기도 하였다. 약물의 장기간의 투여로 망막병증의 발생이 가능하며 이러한 부작용은 투여한 지 5년 이내에는 드물지만 그 이후에는 증가될 수 있으므로 주의가 필요하다. Dapsone도 현재까지 근거는 충분하지 않으나 최근 하루 100 mg을 6주 동안 유지하였을 때 대조군에 비하여 증상조절에 좋은 효과가 확인된 바 있으며, 투여 중에는 빈혈이나 간독성에 대한 정기적인 확인이 필요하다. Sulfasalazine은 처음에 하루 500 mg의 용량으로 시작하여 증상 조절 여부를 확인하면서 매주 500 mg씩 증량할 수 있으며 하루 최고 2 g까지 투여해 볼 수 있다. 증상의 호전은 투여한 지 1개월 안에 확인되며, 부작용으로 소화기계 증상이 치료 초기에서부터 나타날 수 있다. 스테로이드의 투여량을 줄이는데 도움이 될 수 있는 methotrexate도 근거는 부족하지만 주 10~15 mg의 용량을 3주에서 길게는 6개월 이상 유지하였을 때 효과를 기대해 볼 수 있으며, 간이나 폐독성, 골수억제 등과 같은 심각한 부작용에 대한 주의와 감시가 필요하다. 콜히친(colchicine)도 제한적으로, 특히 두드러기성 혈관염(urticular vasculitis)에 사용해 볼 수 있으며 부작용으로는 설사가 가장 흔하다.

(2) 면역억제제(immunosuppressant agents): 사이클로스포린(cyclosporine)은 다른 약제에 비하여 두 개의 RCT (randomized controlled trials)를 포함한 연구결과들로 효과가 입증된 약제이다. 사이클로스포린을 하루 5 mg/kg의 용량을 4주 동안 사용하였을 때 대상환자의 42%에서 효과가 있었으며, 8주의 추가적인 치료를 유지하였을 때 전체 투여 환자의 65%에서 효과를 확인할 수 있었고 25%의 환자는 약제를 끊고 나서도 증상의 재발 없이 유지가 되었다. 하지만 대상환자의 64%에서 약물에 의한 부작용이 발생하였다. 반면 사이클로스포린을 처음에 1 mg/kg으로 시작하여 증상이 완전히 없어질 때까지 2~4주마다 25~50 mg씩 증량하는 방법의 저용량 사이클로스포린 투여방법은 부작용이 35%로 적었으며 약물을 중단해야 할 만큼의 부작용은 6% 정도였다. 하지만 증상의 완전한 호전을 위해서는 평균적으로 20주 정도의 시간이 필요하여 고용량의 사이클로스포린을 유지하는 경우보다는 긴 시간이 필요하였다. 하루에 5 mg/kg 이상의 약물을 투여하는 경우에는 악성종양, 감염, 고혈압, 신독성 등의 심각한 부작용이 발생할 수 있으며, 이러한 부작용의 예방을 위하여 혈압 측정과 신기능 및 약물혈중농도 등의 주기적인 감시가 필요하다. 경한 부작용으로는 다모증, 두통, 이상감각, 오심, 복통 등이 있다. 사이클로스포린과는 다른 calcineurin 길항제인 tacrolimus도 만성두드러기의 치료 효과를 확인하기 위해 진행된 유일한 후향적 연구가 있으며, 처음에 하루 0.05~0.07 mg/kg로 시작하여 12주에 걸쳐 하루 1 mg까지 점차 감량해 나가는 방법으로 유지하였을 때 대상환자의 70%에서 5~10일 이내에 증상을 호전을 보였다. 증상의 호전을 보였던 환자의 절반에서 약물의 부작용

으로 경한 설사가 있었다. Mycophenolate 1,000 mg을 하루 두 번 복용하였을 때 두드러기의 증상과 약물요구량의 감소를 보인 연구 결과가 있었으며, 또 다른 연구에서는 하루 1~6 g의 약물을 2회 분복하였을 때 대상 환자의 60%에서 투여 시작 1~9주 사이에 효과가 나타나기 시작하였으며, 평균 하루 4,000 mg의 용량을 14주 유지하였을 때 완전한 증상 조절이 가능하였다. Calneurin 길항제보다는 부작용이 심하지 않고 백혈구감소와 같은 혈액학적 이상의 빈도도 비교적 적다.

(3) 면역조절제(immunomodulatory agents): Omalizumab은 잘 조절되지 않는 중증 천식에 효과가 입증된 치료제로서 IgE에 대한 단일클론항체이다. 이 약물이 어떠한 기전으로 만성두드러기에 효과가 있는지는 아직 명확하지 않지만, 최근 다른 약물에 비하여 비교적 많은 환자를 대상으로 하는 RCT가 진행이 되어 효과가 입증된 약제이다. 항히스타민제로 조절이 되지 않는 90명의 환자를 대상으로 진행된 다기관 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 위약군과 비교하여 300 mg, 600 mg 투여한 군에서 의미있는 효과를 보였으며, 75 mg 투여군은 위약군과 차이가 없었다. 대부분 임상적인 증상의 호전은 투여 시작 첫 2주 안에 확인되었으며, 300 mg 투여군은 36.0%, 600 mg 투여군은 28.6%, 75 mg 투여군은 4.4%에서 증상이 완전히 호전된 것을 확인하였다. 가장 최근에 323명을 대상으로 한 RCT에서(N Engl J Med 2013;368:924-35) 75, 150, 300 mg의 용량의 omalizumab을 4주 간격으로 12주 동안 피하주사하여 효과를 확인하였을 때 150 mg와 300 mg 투여군에서 위약군에 비하여 증상이 의미있게 호전되었다. 증상이 완전히 소실되는 경우는 300 mg 투여군은 44%, 150 mg 투여군은 22%, 75 mg 투여군은 16%에서 관찰되었으며, 증상이 호전되기 시작하는 것도 300 mg 투여군에서 치료 후 1주로 150 mg 투여군에서 2주 후에 호전을 보이기 시작하는 것보다는 더 빨랐다. 이처럼 난치성두드러기에 대한 omalizumab의 사용은 다른 약물에 비하여 근거가 명확하고 심각한 부작용이 없이 안전하여 약물사용에 있어서 장점이 많은 약물이지만, 비용이 매우 비싼 것이 단점이다. Intravenous immunoglobulin (IVIG)은 면역조절용법으로 하루 0.4 g/kg의 용량으로 5일 동안 투여하였을 때 두드러기 증상의 호전이 있으며, 하루 0.15 g/kg의 저용량을 4주 간격으로 투여하는 경우는 평균 4.5개월을 유지하였을 때 효과가 있었다.

그렇다면 위에 기술한 약제들을 항히스타민제에 반응이 없는 난치성두드러기 환자들에게 언제 어떻게 사용할지에 대한 근거들은 아직까지 부족한 상태이다. 스테로이드를 오랜 기간 사용할 필요가 없는 경우에는 효과는 우월하지 않지만 상대적으로 장기간의 사용으로 인한 심각한 부작용이 비교적 적은 항염증제의 추가를 먼저 고려해볼 수 있다. 반면에 스테로이드의 지속적인 투여가 필요한 경우에는 면역억제제의 투여를 고려해볼 수 있으며, 고용량의 투여는 부작용의 위험이 높지만 효과는 빠르게 나타나며 저용량의 투여는 심각한 부작용의 발생은 적으나 약물의 효과가 느리게 나타날 수 있다. 면역조절제 중에서 omalizumab은 잘 디자인된 여러 연구들의 결과를 통하여 그 효능과 안전성이 잘 입증된 유용한 약물이지만 비용적인 면에서 사용에 어렵다 있다. 하지만 사용이 가능하다면 다른 약제로 잘 조절이 되지 않는 환자에서 사용하여 증상의 호전을 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

만성두드러기는 6주 이상 지속되는 두드러기로 정의되며 증상이 잘 조절되지 않는 경우에는 이로 인한 삶의 질의 저하가 문제가 될 수 있다. 치료를 위해 가장 중요한 약제는 2세대 항히스타민제로 일차적으로 투여하며 증상의 호전이 없을 때에는 네 배까지 증량하여 투여할 수 있다. 난치성두드러기는 이러한 항히스타민제의 투여에 잘 반응하지 않는 두드러기를 말하며 많게는 만성두드러기 환자의 40%가 이에 해당된다. 난치성두드러기의 치료를 위해 고려할 수 있는 약제는 아직 근거는 부족하지만, 항염증제로 항류코트리엔제와 면역억제제로 사이클로스포린 및 면역조절제로 omalizumab 등의 사용을 고려해 볼 수 있다.

참 고 문 헌

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
3. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
5. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J* 2012;5:S1-5.