

다양한 항히스타민제에 대한 교차 과민반응

김영옥, 이재천

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Drug hypersensitivity to various antihistamines with cross-reactions

Young Uck Kim, Jaechun Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Antihistamines (histamine receptor antagonists) are widely prescribed medicines in the treatment of allergic disorders, especially the symptoms of hypersensitivity reactions, mainly blocking the activity of vasoactive amines to their receptors. Drug adverse reactions such as sleepiness and dry mouth are frequently encountered. However, drug hypersensitivity provoking itchy hives by antihistamines were rarely reported. A 41-year-old female patient visited allergy clinic for generalized itchy hives from time to time, which had been aggravated 3 months before. Whenever she was exposed to antihistamines for treatment, she felt her hives got immediately full-blown. As a screening, she was tested with various antihistamines on her skin, then skin test-negative antihistamines were orally administered. Finally we failed to choose a safe antihistamine for the treatment of her symptoms. We report a case of drug hypersensitivity to various antihistamines with cross-reactions in a patient with chronic urticaria. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:134-137)

Keywords: Histamine antagonists, Urticaria, Drug hypersensitivity, Cross reactions

서 론

체내 비만 세포 및 호염기구에서 주로 분비되는 혈관작용아민(vasoactive amines)인 히스타민은 히스타민 수용체를 통하여 소양감, 통증, 혈관 확장, 저혈압, 홍조, 기관지 수축, 기침 등의 증상을 일으킨다. 히스타민 수용체는 기능에 따라 4가지로 분류되며 알레르기 질환의 증상은 주로 H1 수용체를 통해 매개된다.¹⁾ 히스타민과 히스타민 수용체 작용을 억제하는 항히스타민제(antihistamines 또는 histamine receptor antagonists)는 현재 40여 종이 개발되어 있으며 알레르기 질환의 치료 약물로 널리 사용되고 있다.¹⁾

두드러기는 검붉은 색으로 부풀고 가려운 피부병변으로 피부에 존재하는 비만 세포에서 분비되는 히스타민 및 여러 화학매개물질에 의해 모세혈관 투과성이 증가하고 간질액이 늘어나 즉시형 과민반응에 의해 발생하며 주로 항히스타민제로 치료한다. 항히스타민제는 뇌혈관 장벽 통과 정도 및 중추신경계 작용 정도에 따라 졸음, 구갈, 배뇨장애 등의 약물유해반응이 나타날 수 있다.¹⁾ 항히스타민

제에 의한 즉시형 과민반응도 매우 드물게 나타날 수 있는데 흔히 처방되는 Cetirizine HCl에 의한 두드러기²⁾ 및 아나필락시스³⁾ 등이 발생할 수 있다.

소양감을 동반한 간헐적인 두드러기로 항히스타민제를 필요로 하는 환자에서 여러 계열의 다양한 항히스타민제들에 대해 교차반응을 보인 항히스타민제 즉시형 과민반응 증례를 경험하여 보고한다.

증 례

현병력: 41세 여자가 최근 심해진 간헐적 전신 두드러기로 내원하였다. 약 2년 전부터 가끔 소양감을 동반한 전신 두드러기가 발생하였고, 약물 치료로 혹은 저절로 호전되었다. 3개월 전부터 두드러기가 자주 심하게 발생하여 약국에서 두드러기 치료제(Zyrtec, Cetirizine HCl, Korea UCB, Seoul, Korea)를 사먹었으나 오히려 두드러기가 심해지는 것을 두 차례 경험하였다. 3주 전 피부과의를 방문하여 주사제를 투약 받고 Cetirizine HCl을 제외한 경구약물을 처

Correspondence to: Jaechun Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 690-756, Korea

Tel: +82-64-754-8170, Fax: +82-64-725-2593, E-mail: doc4u@hanmail.net

• This research was supported by the 2014 Scientific Promotion Program funded by Jeju National University.

Received: July 21, 2013 Revised: September 2, 2013 Accepted: September 17, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

방받았다. 주사제 투약 후 전신 두드러기가 오히려 심하게 악화되는 것을 경험하였다.

과거력: 20여 년 전 알레르기비염이 있었으며, 증상 악화 시 항히스타민제를 자가 복용하였으나 별다른 부작용은 없었으며, 수년 후 증상이 소실되었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체 진찰 소견: 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 수 64회/min, 호흡 수 20회/min, 체온 36.4°C였으며 의식 명료하고 특이 불편감 호소는 없었다. 내원 당시 피부병변이나 소양감은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 수 6,000/ μ L (중성구 3,170/ μ L, 52.9%; 호산구 30/ μ L, 2.0%), 혈색소 14.3 g/dL, 헤마토크리트 41.6%, 혈소판 수는 283,000/ μ L이었다. 일반화학검사상 간기능 및 신기능은 정상이었으며, 소변검사도 정상 소견이었다. 혈청 총 immunoglobulin E (IgE)는 619 IU/mL (참고치 0–100 IU/mL)였다. 흔한 흡입항원 55종을 이용한 피부단자시험에서 집먼지진드기 및 고양이 털에 양성반응(항원/히스타민 팽진비율>1)을 보였다.

치료 및 경과: 외부 피부과의원에서 투약받은 주사제가 Chlorpheniramine인 것을 확인하고 Chlorpheniramine maleate 주사제 (Peniramin, Yuhan, Seoul, Korea)를 이용하여 피부반응검사를 시행하였다. 피부단자시험에서 음성(histamine 1 mg/mL, 7 mm \times 7 mm; 0.9% saline, 0 mm)이었으며, 피내시험에서 7 mm \times 5 mm의 팽진을 보였다. 이 환자에게 교차 약물유해반응을 일으키는 약물을 스크리닝하고 두드러기에 안전하게 사용할 수 있는 항히스타민제를 찾기 위하여 유발검사를 계획하였다.

항히스타민제(H1 antagonists 및 H2 antagonists)를 계열(Alkylamine, Piperazine, Piperadine, Phenothiazine, H2 antagonists 및

기타 등)로 분류하고 피부반응시험이 가능한 액상 제형이 시판되고 있는 각 성분 계열 당 한 두 가지의 약물을 준비하였다(Table 1).

피부시험에 사용된 약물은 다음과 같다. Chlorpheniramine maleate 4 mg/2 mL (Peniramin, Yuhan), Cetirizine HCl 1 mg/1 mL (Zyrtec, Korea UCB), Hydroxyzine HCl 2 mg/mL (Ucerax, Korea UCB), Levocetirizine HCl 0.5 mg/mL (Xyzal, Korea UCB); Ketotifen Fumarate 0.2 mg/mL (Ketotifen, Sama Pharm, Wonju, Korea), Loratadine 1 mg/mL (Clarityne, MSD Korea, Seoul, Korea), Olopatadine HCl 0.2% (Pataday, Alcon Korea, Seoul, Korea), Mequitazine 0.5 mg/mL (Primalan, Bukwang Pharm, Seoul, Korea), Azelastine HCl 0.05% (Azelan, Taejoon Pharm, Seoul, Korea), Epinastine HCl 0.05% (Relestat, Allergan, Seoul, Korea), Cimetidine 200 mg/2 mL (H-2, JW Pharmaceutical, Seoul, Korea), Ranitidine HCl 50 mg/2 mL (Rantin, Myung In Pharm, Seoul, Korea).

각 약물을 이용하여 피부단자시험을 시행하고, 피부단자시험에서 음성인 약물을 이용하여 피내 시험을, 피내 시험에서 음성인 약물을 이용한 경구유발시험을 계획하였다.

검사 방법을 요약하면 다음과 같다. 약물유발시험 동의를 얻은 후 각 약물들을 이용하여 피부단자시험을 시행하였다. 검사시약들, 양성대조액(histamine) 및 음성대조액(0.9% saline)을 각각 상박 전완에 한방울씩 떨어뜨린 후 26 G 주사 바늘을 이용해 단자를 시행하였다. 20분 후 팽진의 크기를 기록하였다. Mequitazine 및 Epinastine에서 각 3 mm \times 3 mm의 팽진이 관찰되었다(Table 1). 두 약물을 제외하고 나머지 약물로 피내 시험을 시행하였다. 피내 시험은 1 mL 주사기에 각 검사시약들과 음성대조액을 넣고 26 G 주사 바늘로 각 약 2 mm의 물집이 생기도록 피부 표면에 주사한 후 20분 후 판독하였다. Loratadine, Levocetirizine, 음성대조액 외 모든 약물에서 다양한 크기의 팽진이 관찰되었다(Table 1, Fig. 1).

피부반응시험에서 음성을 보인 약제로도 피부에 두드러기가 거의 없는 상황에서 경구유발검사를 시행하였다. Loratadine 5 mg (Alletin, Hanall, Seoul, Korea) 복용 30분 후 별다른 변화가 없었

Table 1. Various antihistamines were tested in skin prick tests, intradermal tests and oral provocation tests

Classification	Histamine antagonist	Skin prick test (mm)	Intradermal test (mm)	Oral provocation test
Alkylamine	Chlorpheniramine	N	11 \times 9	
Piperazine	Cetirizine	N	12 \times 10	
	Hydroxyzine	N	11 \times 8	
	Levocetirizine	N	N	+
Piperadine	Ketotifen	N	3 \times 4	
	Loratadine	N	N	+
	Olopatadine	N	8 \times 8	
Phenothiazine	Mequitazine	3 \times 3		
Others	Azelastine	N	8 \times 6	
	Epinastine	3 \times 3		
H2 blocker	Cimetidine	N	6 \times 5	
	Ranitidine	N	7 \times 7	
Histamine		3 \times 3		
0.9% Saline		N	N	

N, negative reaction; +, positive reaction; blank, not done.



Fig. 1. Intradermal tests with various antihistamines. Wheal and flare reaction represented positive reaction except for Levocetirizine, Loratadine and the negative control (1, 0.9% saline as a negative control; 3, Chlorpheniramine; 4, Cetirizine; 5, Hydroxyzine; 6, Levocetirizine; 7, Ketotifen; 8, Loratadine; 9, Olopatadine; 11, Azelastine; 13, Cimetidine; 14, Ranitidine).

나 이어서 Loratadine 10 mg 복용 30분 후 전신 두드러기가 발생하였다. 약 3주 후 Levocetirizine HCl 5 mg (Xyzal, Korea UCB)을 복용하였고, 약 1시간 후 전신 두드러기가 발생하였다. 이후 심한 두드러기가 발생하는 경우, 항히스타민제 사용을 제한하고, 간헐적으로 경구 스테로이드제로 조절하였다.

고 찰

항히스타민제는 1930년대 처음 합성되어 1940년대부터 임상에서 쓰이기 시작하였으며 1950년대부터 항알레르기 약물로 사용되었다. 1980년대 약물유해반응 빈도가 적은 소위 2세대 항히스타민제가 개발되면서 전 세계적으로 널리 사용되고 있다.¹⁾ 항히스타민제는 화학구조에 따라 Alkylamine, Piperazine, Piperidine, Ethanolamine, Ethylendiamine, Phenothiazine의 6군으로 구분하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier)의 투과 정도에 따라 1세대와 2세대로 분류한다. 각 항히스타민제는 서로 다른 네 개의 수용체(H1, H2, H3, H4)를 통해 작용한다. H1 수용체를 통해 소양감, 혈관 확장, 혈관의 투과성 증가, 기관지 평활근 수축 등이 나타나며, H2 수용체를 통해 위산 분비가 증가된다. H3 및 H4 수용체는 비만 세포와 무관하게 소양감을 일으키고 비충혈을 일으킨다.¹⁾

항히스타민제에 의한 약물유해반응은 주로 졸음, 정신운동기능 저하, 항콜린 작용 등의 A형(type A) 약물유해반응이며 최근 뇌혈관장벽 통과 정도와 히스타민 수용체에 특이적 결합력을 개선시킨 다양한 약물들이 출시되고 있다.¹⁾ 항히스타민제에 의한 B형(type B) 약물유해반응은 1949년 Epstein⁴⁾이 피부염을 보고한 이래 드물지만 지속적으로 보고되고 있으며, 항히스타민제가 치료제로 사용되는 즉시형 과민반응 사례도 보고되어 있다. 최근 국내의 Cetirizine에 의한 두드러기가 여러 사례 보고되었는데^{2,5,6)} 이는 처방량에 따른 증가로 생각된다. Cetirizine 외에도 Levocetirizine, Hydroxyzine, Chlorpheniramine, Fexofenadine, Loratadine, Bepotastine, Ebastine, Mequitazine, Olopatadine 등 대부분의 항히스타민제에 의한 과민반응이 보고되어 있다.⁷⁻¹²⁾ 이들 보고들은 단일 항히스타민제에 의한 약물유해반응으로만 보고되어 있어 항히스타민제들 간의 교차반응 유무는 거의 알려져 있지 않다. 본 증례에서는 약물유해반응이 없는 만성두드러기 치료 약물을 찾기 위해 다양한 항히스타민제에 대해 과민반응 유무를 검사하였으며 항히스타민제들 간의 계열 간 교차반응은 물론 H2 수용체 길항제와도 교차반응을 보였다. 단일 항히스타민제에 의한 과민반응이 주로 보고^{3,4,8-11)}되고 있으며, 드물게 동일 계열의 두 종류 이상의 항히스타민제에 교차 과민반응을 보인 예도 있으나 본 증례와 같이 각기 다른 계열에 속하는 두 종류 이상의 항히스타민제에 교차 과민반응을 보인 경우는 전 세계적으로 극히 드물다.^{2,5,7,12)}

항히스타민제에 의한 두드러기 발생 기전은 명확하게 밝혀져 있

지 않지만 복용 후 30분 이내 발생, 피부반응시험 양성 등으로 미루어 IgE 매개 즉시형 과민반응 가능성이 높다. 일부에서는 피부반응 검사상 음성이었으나 경구유발시험에서 양성을 보여 비IgE 매개 반응 가능성도 있다.⁷⁾ 하지만, 피부반응시험이 음성인 경우, 본 증례와 같이 피내 시험에서 양성을 보이거나 피내 시험까지 음성이라도 경구유발시험에서 양성을 보일 수 있어 낮은 함량의 검사 시약으로 인한 위음성 가능성이 높다. 항히스타민제가 Hapten으로 작용 가능성도 제기되었고,⁵⁾ 한편으로는 호염기구 히스타민 유리능 검사에서 양성을 보여 직접 과민반응을 일으킬 가능성, 이외 항히스타민제에 첨가된 방부제나 첨가제에 의한 과민반응 가능성 등이 제기되었으나 증명된 바는 없다.^{11,13)} 본 증례에서는 항히스타민제를 이용한 피부시험에서 양성을 보여 항히스타민제 자체가 항원으로 작용한 것으로 추정된다.

본 증례는 간헐적인 전신 두드러기가 있는 항히스타민제 과민반응 환자에서 약물유해반응 없이 사용할 수 있는 항히스타민제를 찾기 위하여 다양한 계열의 항히스타민제를 이용하여 피부단자시험, 피내 시험, 경구유발시험을 시행하였다. 피부단자시험은 비교적 안전하지만 표준화되어 있지 않은 약물농도로 인한 위음성 가능성을 배제할 수 없다.¹⁴⁾ 본 증례에서 피부단자시험에서 음성을 보인 10종의 항히스타민제 중 8종에서 피내 시험 양성을 보였다.

본 증례는 다양한 계열의 항히스타민제들에 대해 교차반응을 보인 국내 최초의 보고이다. 본 증례와 같이 피내 시험상 같은 계열의 항히스타민제들에서 다른 결과를 보인 유사한 증례가 있으나 그 원인은 명확치 않다.^{2,5,6,12)} 본 증례에서 피부시험에 쓰인 시약은 현재 시중에 시판되고 있는 시럽제제 또는 점안액을 이용하였는데 시럽제제의 당 성분이 단독으로 항원-항체반응을 보였을 가능성은 없으며, 점안액의 염화벤잘코늄 성분도 양성 및 음성 결과가 공존하여 피부 자극으로 인한 위양성 가능성을 배제할 수 있었다. 경구 유발검사 진행 시 1종의 약제를 투여하여 과민반응이 유발되는 경우, 불응기 이상의 시간 간격을 두기 위하여 3주 간격을 두고 시행하였다.¹⁴⁾

결론적으로 항히스타민제에 과민반응을 보인 만성 두드러기 환자에게 과민반응을 일으키지 않고 안전하게 사용할 수 있는 항히스타민제를 찾기 못하였다. 향후 심한 두드러기가 반복되는 경우, 전신 스테로이드제 외에도 항히스타민제를 이용한 탈감작, 항 IgE 제제(Omalizumab)¹⁵⁾ 등을 고려해 볼 수 있다.

REFERENCES

1. Estelle F, Simons R, Akdis CA. Histamine and H1-antihistamines, In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FE, editors. Middleton's allergy principles & practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2008;1517-43.
2. Rodriguez del Rio P, Gonzalez-Gutierrez ML, Sanchez-Lopez J, Nunez-

- Acevedo B, Bartolome Alvarez JM, Martinez-Cocera C. Urticaria caused by antihistamines: report of 5 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:317-20.
3. Afonso N, Shetgaonkar P, Dang A, Rataboli PV. Cetirizine-induced anaphylaxis: a rare adverse drug reaction. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:577-8.
4. Epstein E. Dermatitis due to antihistaminic agents. *J Invest Dermatol* 1949;12:151.
5. Gonzalez de Olano D, Roan Roan J, de la Hoz Caballer B, Cuevas Agustin M, Hinojosa Macias M. Urticaria induced by antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:144-6.
6. Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU. A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007;62:819-21.
7. Sanchez Morillas L, Rojas Perez-Ezquerria P, Reano Martos M, Sanz ML, Laguna Martinez JJ. Urticaria due to antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:66-8.
8. Cimbollek S, Ortega Camarero M, Avila R, Quiralte J, Prados M. NSAID-sensitive antihistamine-induced urticaria/angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:488-90.
9. Kim MH, Lee SM, Lee SH, Kwon HS, Kim SH, Cho SH, et al. A case of chlorpheniramine maleate-induced hypersensitivity with aspirin intolerance. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:62-4.
10. Choi GS, Sung JM, Lee JW, Park HJ, Ye YM, Nahm DH, et al. Two cases of urticaria induced by ebastine. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2009;29:64-8.
11. Lee SW, Byun JY, Choi YW, Myung KB, Choi HY. Fexofenadine-induced urticaria. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S329-32.
12. Inomata N, Tatewaki S, Ikezawa Z. Multiple H1-antihistamine-induced urticaria. *J Dermatol* 2009;36:224-7.
13. Hur H. A case of recurrent urticaria induced by tartrazine present in antihistamine. *Korean J Dermatol* 1998;36:742-4.
14. Son BK, Lim DH. Allergic skin test. *Korean J Pediatr* 2007;50:409-15.
15. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.