

가려움증을 동반한 습진 치료에서의 Fexofenadine 경구요법의 유효성 및 안전성 평가

한양대학교 의과대학 피부과학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과학교실², 가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실³, 충남대학교 의과대학 피부과학교실⁴, 성균관대학교 의과대학 피부과학교실⁵, 연세대학교 의과대학 피부과학교실⁶, 전남대학교 의과대학 피부과학교실⁷, 을지대학교 의과대학 피부과학교실⁸, 부산대학교 의과대학 피부과학교실⁹, 경희대학교 의과대학 피부과학교실¹⁰

김영훈¹ · 고주연¹ · 문기찬² · 박영민³ · 서영준⁴ · 유재학⁵ · 이광훈⁶
이승철⁷ · 이애영⁸ · 김성언⁸ · 장호선⁹ · 허충림¹⁰ · 노영석¹

Efficacy and Safety of Fexofenadine in the Treatment of Pruritus Associated with Eczema

Young Hoon Kim, M.D.¹, Joo Yoen Ko, M.D.¹, Kee Chan Moon, M.D.², Young Min Park, M.D.³, Young Joon Seo, M.D.⁴, Jae Hak Yoo, M.D.⁵, Kwang Hoon Lee, M.D.⁶, Seung Chul Lee, M.D.⁷, Ai Young Lee, M.D.⁸, Seong-Eon Kim, M.D.⁸, Ho Sun Jang, M.D.⁹, Choong Lim Haw, M.D.¹⁰, Young Suck Ro, M.D.¹

Department of Dermatology, College of Medicine, Hanyang University¹, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine², The Catholic University of Korea College of Medicine³, Seoul, Chunam National University College of Medicine⁴, Daejeon, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine⁵, Yonsei University College of Medicine⁶, Seoul, Chonnam National University College of Medicine⁷, Gwangju, Eulji University College of Medicine⁸, Seoul, Pusan National University College of Medicine⁹, Busan, Kyung Hee University College of Medicine¹⁰, Seoul, Korea

Background: Fexofenadine (Allegra[®]) is a H₁-receptor selective antihistamine which exhibits consistent efficacy and safety in the treatment of allergic diseases. We thought that fexofenadine may be useful in treatment of the pruritus associated with eczema.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of fexofenadine in the treatment of pruritus associated with eczema.

Methods: In this study, patients with atopic and allergic contact dermatitis were divided into a group given fexofenadine 180 mg once daily with topical prednicarbate treatment group or a topical prednicarbate treatment only group, for 1 week. The primary efficacy parameter was the mean change from baseline in pruritus score, and the secondary parameters were the mean change in the incidence of scratching, the mean change in visual analogue scale (0~100 mm) of pruritus, and a comparison of patient satisfaction.

Results: 435 patients were included and the mean age was 32.9 years old. The mean pruritus score at baseline was 3.55 point in fexofenadine group and 3.51 point in the control group. Regarding the mean change in pruritus score, fexofenadine significantly decreased the severity of pruritus compared with the control group ($p < 0.05$). There were no significant differences in the decrease in the incidence of scratching between the two groups. A decrease in pruritus levels utilizing visual analogue scale was significant in the fexofenadine group ($p < 0.05$) and patient satisfaction was significantly higher in the fexofenadine group ($p = 0.0192$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between two groups ($p = 0.6237$).

Conclusion: Fexofenadine administered 180 mg once daily in combination with topical prednicarbate treatment was effective and well tolerated in this study. (Korean J Dermatol 2008;46(2):151~159)

Key Words: Allergic contact dermatitis, Antihistamine, Atopic dermatitis, Eczema, Fexofenadine

<접수: 2007년 11월 1일>

*본 논문의 요지는 2007년 제59차 대한피부과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

교신저자: 노영석, 133-792 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교병원 피부과, 전화: 02)2290-8439, Fax: 02)2291-9619, E-mail: romio@hanyang.ac.kr

서 론

가려움증은 습진의 중요한 증상으로, 습진의 정도를 평가할 때 피부 병변의 범위 및 상태보다 가려움증의 정도가 더 큰 비중을 차지할 정도로 환자들의 삶의 질에 많은 영향을 준다. 또한 가려움증을 바로 완화시키지 않으면 피부를 계속 긁어서 가려움증과 긁음의 악순환(itch-scratch cycle)이 지속되어 병변을 더욱 악화시킬 수도 있으므로, 가려움증을 완화시키는 것은 습진의 중요한 치료 목표 중의 하나이다¹.

항히스타민제는 가려움증을 없애주는 대표적인 약제로, 스테로이드 연고와 함께 가려움증을 동반한 여러 피부질환의 치료를 위해 사용된다. Terfenadine의 활성 대사물질인 fexofenadine은 H₁-수용체 길항제로서 만성 특발성 두드러기(chronic idiopathic urticaria)²⁻⁵와 알레르기성 비염(allergic rhinitis)⁶⁻¹⁰ 치료에서는 이미 유효성과 안전성이 보고되었다. 하지만 습진에서의 가려움증 완화 효과에 대한 연구는 아직까지 미흡한데¹¹, 최근 아토피피부염과 연관된 가려움증에 fexofenadine 60 mg을 1일 2회 경구 투여하여 신속하고 탁월한 치료 효과를 보인 연구결과가 보고된 바 있다¹².

저자들은 가려움증을 유발하는 대표적인 습진인 아토피피부염과 알레르기 접촉 피부염 환자를 대상으로 fexofenadine 180 mg 1일 1회 요법의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2005년 4월부터 2006년 6월까지 국내 10개 대학병원에서 아토피피부염 또는 알레르기 접촉 피부염으로 진단받은 12~70세 환자 435명을 대상으로 하였다. 아토피피부염 또는 알레르기 접촉 피부염 이외의 습진(지루 피부염, 만성 단순 태선, 울체 피부염, 건조 피부염, 동전 습진) 환자, 가려움증이 얼굴과 머리부위에만 해당하는 환자, 시험시작 전 4주 이내에 부신피질호르몬제를 투여 받았거나 7일 이내에 항히스타민제를 복용한 환자, 시험시작 전 4주 이내에 다른 임상연구에 참여했던 환자, 임신부 또는 수유부, 중증의 심장질환환자나, 간기능 또는 신기능 부전, 알코올 혹은 약물 남용의 기왕력이 있는 환자, 본 시험의 성격이나 내용을 이해할 수 없는 정신상태이거나 비협조적인 환자, 치명적 질환이 진행 중인 환자(예상수명 6개월 미만)는 연구 대상에서 제외하였다.

본 임상시험은 임상시험관리기준(Korean Good Clinical Guideline, KGCP)에 따라 진행되었으며, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언문에 따라 실시하였다. 임상시험계획서, 서면동의서와 시험관련 문서들은 임상시험심사위원회에 의하여 검토 및 승인되었다. 피험자에게 사전에 시험의 성격, 범위 그리고 예상되는 결과 등에 대

해 쉽게 이해할 수 있도록 설명한 후 서면으로 참가동의를 받았다.

2. 연구방법

1) 투여 방법

시험에 참가한 피험자는 1 : 1 무작위배정에 의해 시험군(n=221) 또는 대조군(n=214명)에 배정되었다. 시험군은 1주 동안 fexofenadine 1일 1회 180 mg을 취침 전 복용하고, 0.25% prednicarbate 연고를 1일 2회 피부에 도포하도록 하였으며, 대조군은 fexofenadine을 복용하지 않고 0.25% prednicarbate 연고만을 1일 2회 피부에 도포하게 하였다. 시험기간 중 시험약 이외의 항히스타민제나 스테로이드제의 복용을 금하였고, 그 밖의 다른 알레르기 치료제, 비스테로이드소염제, gamma-globulin제제, gamma-globulin제제, 항콜린제, 진정제, 수면제, 정신병 치료제, 면역억제제 등도 허용되지 않았다. 상기 약제 이외에 알레르기 진정효과를 나타내지 않는 다른 약제에 대해서는 병용투여를 허용하였다.

2) 유효성 평가

본 연구는 시험약물을 투여 받고 유효성 평가 자료가 확보된 모든 피험자를 평가대상으로 하였다. 대상 환자들은 첫 방문일(day 1)과 치료 8일(day 8)째에 병원에 방문하였다. 첫 방문일에는 피험자 기초 자료, 가족력 및 과거력, 현병력 등을 조사하였으며, 가려움증 정도를 평가하였다. 환자는 일주일 치료 후 8일째에 재방문하여 가려움증 평가, 환자 복약순응도, 이상반응 및 병용약물에 대한 평가를 받았다.

1차 유효성 평가로 연구자는 피험자에게 질의를 통하여 치료 전후의 가려움증 점수(0~4점)의 상대적 변화량을 비교 평가하였다(Table 1). 2차 유효성 평가로 환자들이 치료 전후에, 주간 및 야간에 가려움증으로 인해 긁은 횟수의 변화량을 비교평가 하였고, 환자로 하여금 10 mm당 눈금표시가 되어있는 100 mm 직선상에 치료 전후에 자신의 가려움증에 해당하는 점을 표시하게 하여(0=전혀 가려움증이 없음~10=참을 수 없는 가려움증) visual analogue scale (VAS)의 변화량으로 평가하였다. 환자의 전반적 만족도 평가를 위해 치료 8일째에 환자가 시험약에 대한 유효성과 안전성에 대한 만족도(0점=불만족~4점=매우 만족)를

Table 1. Pruritus scores

Scores	Pruritus state
4	Very severe, interfering with daily activities
3	Severe, very annoying, substantially interfering with daily activities
2	Moderate, annoying and troublesome, may interfere with daily activities
1	Mild, not annoying or troublesome
0	None

평가하게 하였다. 보다 정확한 임상적 평가를 위하여 첫 방문과 재방문이, 가능하면 같은 시각에 이루어지도록 하였다. 약물 투약개시 이후로부터 치료 종료시점까지 발생한 모든 이상반응은 증례기록서에 기록하였다.

3. 통계분석방법

1) 피험자 기초 자료

임상시험에 참가한 모든 환자를 대상으로 인구통계학적 변수를 포함한 피험자 기초 자료들에 대하여 각 치료군별로 표로 정리하여, 평균 및 표준편차를 비교하였다(Table 2). 시험군과 대조군 간에 기초 자료의 차이가 있는지를 알아보기 위하여, 독립 t-검정(unpaired t-test) 또는 카이제곱 검정(Chi-square test)을 이용하여 검정하였다.

2) 1차 유효성 분석

1차 유효성 평가변수는 가려움증 점수의 변화량으로, t-검정을 이용하여 두 치료군 간의 유의한 증상의 차이가 있는지를 유의수준 5%하에서 단측 검정하였다. 추가적으로 Wilcoxon의 순위합 검정(Wilcoxon rank-sum test)을 하여 검정결과가 유의한지를 파악하였다. 또한 각각의 치료군 내에서 가려움증의 유의한 변화가 있었는지에 대하여도 쌍대 t-검정(paired t-test)과 Wilcoxon의 부호순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을 실시하였다.

3) 2차 유효성 분석

주간 및 야간에 가려움증으로 인해 겪은 횃수의 변화량은 위의 1차 유효성 분석과 동일한 통계적 방법을 적용하였다. 추가적으로 날짜별로 주간 및 야간의 가려움증의 변화를 살펴보고 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을 이용하여 각 치료군 간, 그리고 각 치료군 내에서 치료 전후에 겪은 횃수의 차이가 있는지를 검정하였다. 치료 전후의 가려움증에 대한 VAS의 변화량도 1차 유효성 분석과 동일한 통계적 방법을 적용하였다. 환자의 전반적 만족도에 대하여는 각 치료군 간의 카이제곱 검정에 의하여 검정하였다. 모든 통계적 차이의 유의 수준은 p -value 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 분석집단

총 435명의 피험자가 본 임상시험에 참여하여 무작위 배

Table 2. Demographic characteristics at baseline

Variables	Statistic	Fexofenadine+ prednicarbate oint. (n=221)	Prednicar- bate oint. (n=214)	Total (n=435)
Age (yrs)	Mean ± SD	32.0 ± 13.4	33.8 ± 13.5	32.9 ± 13.4
Sex (M)	n (%)	72 (32.6)	86 (40.2)	158 (36.3)
Sex (F)	n (%)	149 (67.4)	128 (59.8)	277 (63.7)

정되었고, 이 중 55명(12.6%)의 피험자가 탈락되어 총 380명의 피험자가 시험을 완료하였다. 시험군에 무작위 배정된 피험자 221명 중 187명(84.6%)이 완료하였고 34명(15.4%)이 중도 탈락한 반면, 대조군에서는 214명의 무작위 배정된 피험자 중 193명(90.2%)이 완료하였고 21명(9.8%)이 중도 탈락하였다. 55명의 중도 탈락자 중, 2명은 중도 탈락사유가 있었으나, 유효성 평가자료 작성이 완료된 후에 중도 탈락 사유가 발생하여 유효성 평가가 이루어졌다. 따라서 유효성 평가는 435명 중 53명을 제외한 382명(시험군 188명, 대조군 194명)의 피험자를 대상으로 분석이 이루어졌다. 안전성 분석은 전체 피험자 435명 중 피험자에게 처방이 이루어지지 않은 피험자(1명)와 처방되었으나 시험약물을 구입하지 않은 피험자(1명)를 제외한 433명(시험군 222명, 대조군 211명)을 대상으로 하였다. 이들 중, 대조군으로 배정된 피험자 1명이 실제로는 fexofenadine을 투여 받은 것으로 나타나 안전성 분석 집단에서는 이 1명을 실제 투여 받은 군에 포함하여 분석하였다.

2. 환자의 분포

전체 피험자 435명 중 158명(36.3%)이 남성이었고, 277명(63.7%)이 여성이었다(Table 2). 시험군(221명)에서는 남성과 여성이 각각 72명(32.6%), 149명(67.4%)인 반면, 대조군(214명)에서는 남성과 여성이 각각 86명(40.2%), 128명(59.8%)으로 시험군의 여성 비율이 상대적으로 높았지만, 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.0991$). 전체 피험자의 평균 나이는 32.9세였고, 이 중 시

Table 3. Concomitant diseases

	Fexofenadine+ prednicarbate oint. (n=221)(%)	Prednicar- bate oint. (n=214)(%)	Total (n=435)(%)
Dermatologic diseases	36 (16.3)	34 (15.9)	70 (16.1)
Gastrointestinal diseases	10 (4.5)	11 (5.1)	21 (4.8)
Cardiovascular diseases	9 (4.1)	7 (3.3)	16 (3.7)
Otolaryngologic diseases	5 (2.3)	9 (4.2)	14 (3.2)
Musculoskeletal diseases	7 (3.2)	7 (3.3)	14 (3.2)
Neurologic diseases	2 (0.9)	6 (2.8)	8 (1.8)
Tumor	3 (1.4)	5 (2.3)	8 (1.8)
Endocrinologic diseases	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)
Hemolymphatic diseases	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)
Ophthalmologic diseases	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Psychologic diseases	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Female genital diseases	0	3 (1.4)	3 (0.7)
Urogenital diseases	1 (0.5)	2 (1)	3 (0.7)
Hereditary diseases	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Respiratory diseases	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Total	73 (33.0)	69 (32.2)	142 (32.6)

험군 32.0세, 대조군 33.8세로 나타났으나 두 치료군 간에 유의한 차이는 없었다($p=0.1741$).

3. 병발 질환

전체적으로는 총 435명의 피험자 중 142명(32.6%)에서 동반된 질환이 있었는데, 시험군이 221명 중 73명(33.0%), 대조군이 214명 중 69명(32.2%)이었다. 동반된 질환은 피부 질환이 70명으로 가장 많았고, 그 다음으로 소화기 질환 21명, 심장혈관 질환 16명, 이비인후과 질환과 근골격

질환이 각각 14명, 신경 질환과 종양이 각각 8명, 내분비와 혈액 및 림프 질환 환자가 각각 7명, 비뇨생식기 질환 6명, 안과 질환과 정신장애가 각각 4명, 유전 질환과 호흡기 질환이 각각 2명의 순으로 나타났다(Table 3). 병발 질환의 빈도에 있어서 시험군과 대조군 간에 큰 차이를 보이지 않았다.

4. 병용약물

전체적으로 총 435명의 피험자 중 94명(21.6%)이 연구 기간 동안 병용약물을 투여 받았는데, 시험군이 221명 중 46명(20.8%), 대조군이 214명 중 48명(22.4%)이었다. 가장 많이 투여된 병용약물은 피부과 약제(46명)였고, 소화기 및 간담도계 약제(21명), 조혈 및 심혈관계 약제(18명), 근신경계 약제(17명), 항생제(15명), 대사 및 내분비계 약제(13명)의 순으로 병용약물을 투여 받았다(Table 4). 투여 받은 병용약물의 종류와 빈도는 시험군과 대조군 간에 큰 차이를 보이지 않았다.

Table 4. Concomitant medication

	Fexofenadine+ prednicarbate oint. (n=221)(%)	Prednicar- bate oint. (n=214)(%)	Total (n=435)(%)
Dermatologic drugs	23 (10.4)	23 (10.7)	46 (10.6)
Gastrointestinal and hepatobiliary drugs	10 (4.5)	11 (5.1)	21 (4.8)
Cardiovascular drugs	11 (5.0)	7 (3.3)	18 (4.1)
Musculonervous systemic drugs	11 (5.0)	6 (2.8)	17 (3.9)
Antibiotics	9 (4.1)	6 (2.8)	15 (3.4)
Endocrine systemic drugs	5 (2.3)	8 (3.7)	13 (3.0)
Allergic and immunologic drugs	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
Hormones	1 (0.5)	5 (2.3)	6 (1.4)
Respiratory drugs	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.1)
Urologic drugs	0	3 (1.4)	3 (0.7)
Vitamins and minerals	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Otolaryngologic drugs	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Chemotherapeutic agents	0	3 (1.4)	3 (0.7)
Nutrients	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Total	46 (20.8)	48 (22.4)	94 (21.6)

5. 1차 유효성 평가

환자가 느끼는 가려움증을 증상의 경중에 따라 0~4점으로 분류하여 평가했을 때 시험군의 경우 치료 전 평균 3.55점에서 치료 후 평균 2.19점으로 평균 1.36점 감소한 반면, 대조군의 경우 치료 전 평균 3.51점에서 치료 후 평균 2.41점으로 평균 1.10점 감소하였다(Table 5, Fig. 1). 시

Table 5. Pruritus score

Treatment group	n	Visit		
		Day 0	Day 8	Change
Fexofenadine+ prednicarbate	188	3.55	2.20	-1.36
Prednicarbate	194	3.51	2.41	-1.10

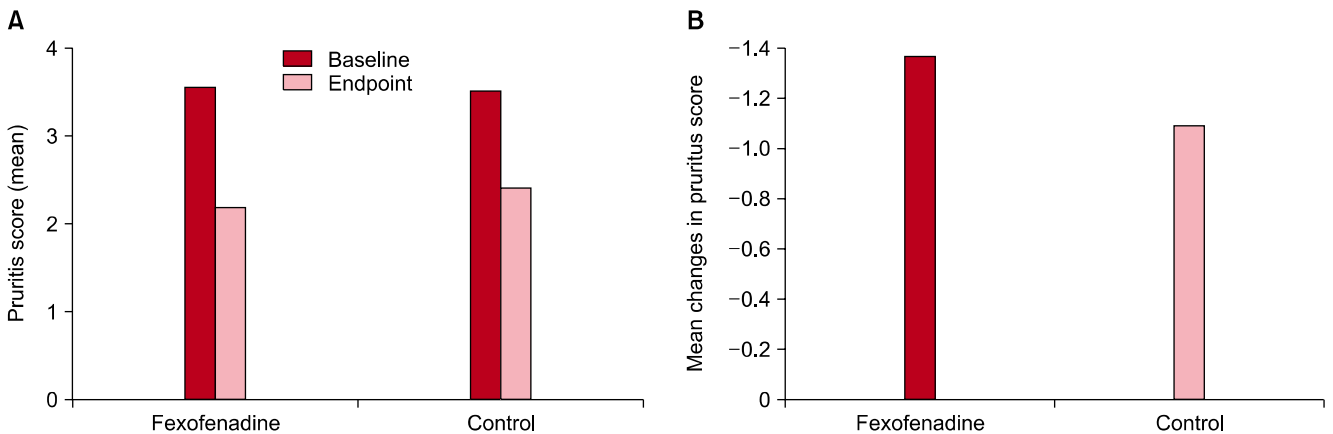


Fig. 1. Pruritus score (mean) (A) and mean changes in pruritus scores (B) from baseline

험군과 대조군 모두에서 치료 전에 비해 치료 후 가려움증이 유의하게 감소하였으나($p < 0.0001$), 시험군에서의 가려움증 감소가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다($p < 0.05$).

6. 2차 유효성 평가

1) 주간 가려움증으로 긁은 횟수

시험군에서 주간 가려움증으로 긁은 횟수는 첫째날 6.81회에서 지속적으로 감소하여 fexofenadine 치료 후인 7일째에는 3.32회로 감소하였다. 대조군에서는 첫째날 5.52회에서 둘째날 6.34회로 잠시 증가하였다가 이후로는 점차 감소하여 7일째에는 3.61회로 감소하였다(Fig. 2). 대조군에서 첫째날 긁은 횟수가 다른 날에 비해 다소 적게 관찰된 것은 첫 날에는 외래 방문 후부터 긁은 횟수를 측정된 것이 원인으로 생각한다. 전반적으로 시험군에서 주간 긁은 횟수가 대조군에 비해서는 적은 것으로 나타났으나,

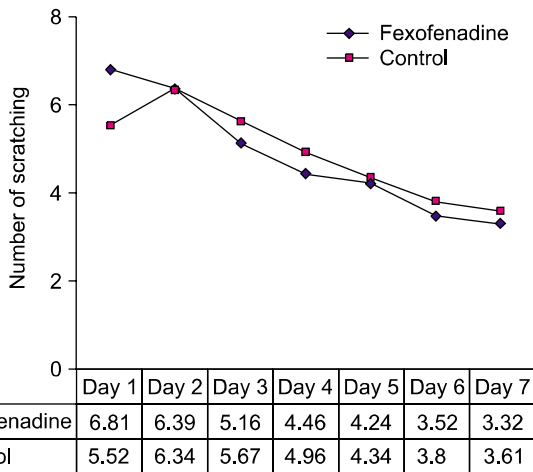


Fig. 2. Number of scratching during day-time (mean)

두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.7658$).

2) 야간에 가려움증으로 긁은 횟수

시험군에서 야간에 가려움증으로 인해 긁은 횟수는 첫째날 7.80회에서 지속적으로 감소하여 fexofenadine 투여 종료시점인 7일째에는 3.38회로 감소하였다. 대조군에서는 첫째날 8.06회에서 지속적으로 감소하여 7일째에는 4.02회로 감소하였다(Fig. 3). 전반적으로 시험군에서 야간에 긁은 횟수가 대조군에 비해서는 적은 것으로 나타났으나, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p = 0.5439$).

3) 치료 전후의 가려움증에 대한 visual analog scale (VAS)의 변화량

시험군의 경우 VAS는 첫째날 평균 60.1 mm에서 fexofenadine 투여 종료 시점에는 평균 26.2 mm로 평균 33.9 mm 감소한 반면, 대조군의 경우 첫째날 평균 59.2 mm에서 투여 종료 시점에는 평균 29.1 mm로 평균 30.1 mm 감소하였다(Fig. 4). 시험군과 대조군 모두에서 시험 약물 투

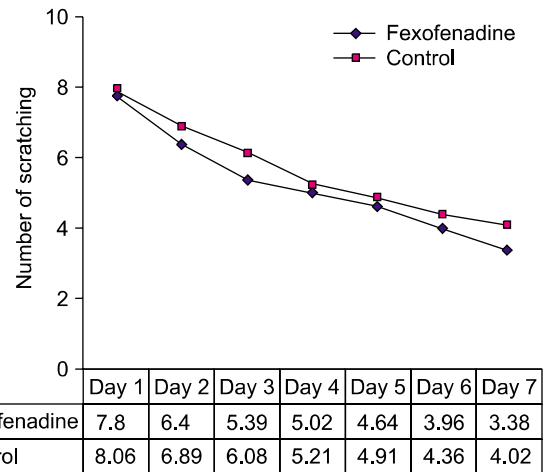


Fig. 3. Number of scratching during night-time (mean)

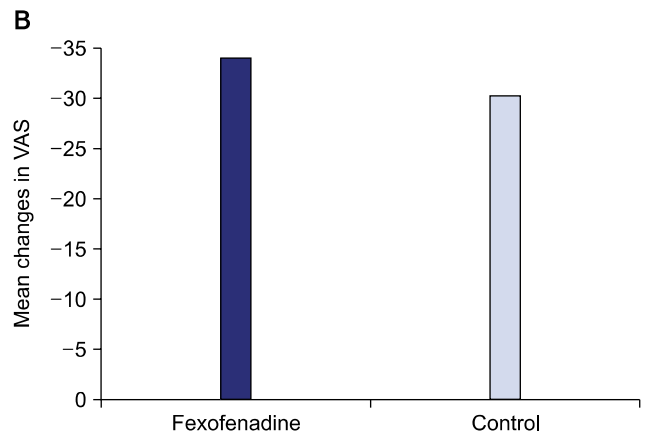
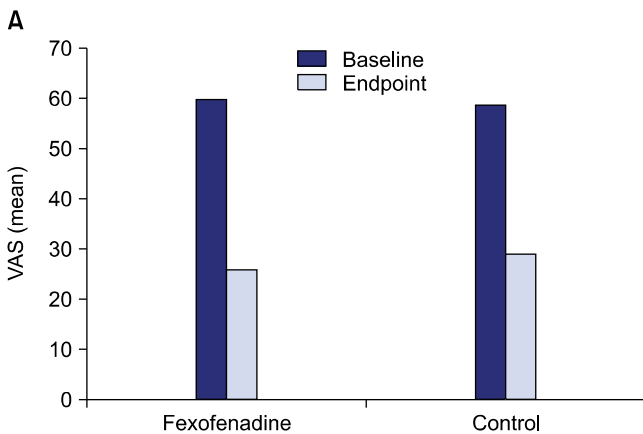


Fig. 4. Visual analogue scale (mean) (A) and mean changes in VAS (B) from baseline

Table 6. Overall satisfaction

Overall satisfaction	Fexofenadine+ prednicarbate oint. (n=187)	Prednicarbate oint. (n=193)	Total (n=380)
0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
1	11 (5.9%)	23 (11.9%)	34 (9.0%)
2	44 (23.5%)	60 (31.1%)	104 (27.4%)
3	90 (48.1%)	86 (44.6%)	176 (46.3%)
4	41 (21.9%)	23 (11.9%)	64 (16.8%)

여 전에 비해 종료 시점에 VAS가 유의하게 감소하였으며 ($p < 0.0001$), 시험군에서의 감소가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다($p < 0.05$).

4) 환자의 전반적인 만족도

종료 시점에 피험자가 시험약에 대한 안전성과 유효성에 대한 전반적인 만족도를 0~4점으로 평가하도록 하였다. 만족도가 비교적 낮은 0 또는 1은 전체 피험자의 약 10%인 반면, 만족도가 상대적으로 높은 3 또는 4는 약 63%를 차지하여 전반적인 만족도는 높은 것으로 평가되었다. 이를 각 치료군별로 살펴보면, 만족도가 비교적 높은 것으로 평가되는 3 또는 4인 피험자가 시험군 187명 중 131명으로 70%를 차지하는 반면, 대조군의 경우에는 193명 중 109명으로 56.5%를 차지하였고, 반대로 전반적인 만족도가 비교적 낮은 0 또는 1로 평가된 피험자의 비율은 시험군이 12명으로 대조군의 24명에 비해 낮아, 전반적인 만족도에서 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.0192$)(Table 6).

5) 복용 순응도

시험군에서는 fexofenadine을 평균 6.3일 복용한 것으로 나타났고, 0.25% prednicarbate 연고는 평균 10회 도포한 것으로 나타났다. 대조군에서는 0.25% prednicarbate 연고를 평균 10.9회 도포하여 대조군에서 시험군보다 도포횟수가 약 1회 정도 많은 것으로 나타났다. 또한, 시험군에서는 도포횟수가 0회인 경우도 있었지만, 대조군에서 도포횟수는 적어도 5회 이상으로 나타났는데 이는 fexofenadine을 투여한 경우 가려움증 증상이 호전되어 0.25% prednicarbate 연고를 도포할 필요성이 줄어든 것으로 판단된다.

6) 안전성

인과관계를 배제할 수 없는 이상반응으로 피로와 현기증, 속쓰림이 시험군 환자 2명에서 나타났지만, 중대한 이상반응은 없었고, 이상반응으로 인해 임상시험을 중단한 예는 없었다. 무작위 배정 이후 약물 투여기간 동안에 이상반응이 발현한 피험자의 비율은 시험군에서 1.4% (3명/222명), 대조군에서 0.5% (1명/211명)로 시험군에서의 이상반응 발현율이 대조군에 비해 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p = 0.6237$, Fisher's exact test)(Table 7).

Table 7. Adverse events

Study drug relationship	Fexofenadine+ prednicarbate oint. (n=222)	Prednicarbate oint. (n=211)
Possibly related	Fatigue & dizziness (1) Heartburn (1)	None
Not related	Trauma due to accident (1)	Urticaria (1)
Total	3/222	1/211

고 찰

가려움증은 피부를 긁거나 문지르고 싶은 충동을 일으키는 불쾌한 감각으로 피부신경을 약하게 자극함으로써 발생하는 가장 흔한 피부 증상이다¹³. 일반적으로 간헐적 또는 지속적으로 나타나지만 신체의 부위나 개인에 따라 차이가 많으며, 습진, 두드러기, 알레르기 피부질환, 건조증, 악성 림프종 등 다양한 피부질환에 동반되어 나타날 수 있다. 전신질환과 동반되어 나타나는 경우도 있는데, 특히 당뇨병, 담도 폐쇄 질환, 중증 신부전증, 갑상선 기능부전 등과 연관되어 나타나는 경우가 많다¹⁴. 가려움증은 표피 아래의 미세한 무수 신경섬유 말단부에서 인지되어, 구심성 C-형 신경 섬유(afferent C-type nerve fiber)를 통해 전달되며, 척수-시상통로(spinothalamic tract)를 통해 뇌의 시상과 감각피질로 전달된다¹⁵. 히스타민(histamine), 세로토닌(serotonin), 키닌(kinins), 사이토카인(cytokine) 등의 화학 물질이 가려움증을 유발하는 것으로 생각되고 있으며, 알레르기 질환에 있어서는 히스타민이 가장 주된 유발물질로 알려져 있다¹³.

가려움증의 치료는 가려움증을 유발하는 원인을 없애는 것이 가장 중요한 치료이지만, 원인을 알 수 없거나 기저질환을 완전히 치료할 수 없는 경우가 많다¹⁵. 이런 경우 가려움증 증상에 대한 치료를 해야 하며 경구 항히스타민제, 면역조절제, gabapentin¹⁶ 등과 국소 스테로이드제제, capsaicin cream¹⁷, eutectic anesthetics¹⁸, doxepin¹⁹ 등이 사용된다. 이들 중 가장 효과적이며 널리 사용되는 것이 경구 항히스타민제와 국소 스테로이드제제이다.

항히스타민제는 O'Leary와 Farber²⁰에 의해 1947년에 처음 소개된 이래 항생제 다음으로 많이 사용하는 약제가 되었다²¹. 항히스타민제는 부작용 발생 정도에 따라 1세대와 2세대 항히스타민제로 나뉜다. 2세대 항히스타민제들은 1세대 항히스타민제에 비해 졸음유발 효과가 적으며, 구강건조(dry mouth), 시야 흐림(blurred vision), 변비 등의 항콜린성 효과도 적다²². 이는 2세대 항히스타민제들이 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 잘 통과하지 않으며^{23,24}, 말초 히스타민 H₁-수용체에 선택적이고 활발하게 결합하여 콜린성 수용체와 알파 아드레날린성 수용체와는 적게 결합하기 때문이다²⁴. 현재까지 개발된 2세대 항히스타민제

제 중 졸음에 대한 부작용이 가장 적은 약제가 fexofenadine이다²².

Fexofenadine은 terfenadine의 active carboxylate metabolite로²⁵, H₁-수용체를 통하여 매개되는 히스타민의 작용을 억제하는 H₁-수용체 길항제로서 가려움증을 완화시킨다²⁶⁻²⁹. Fexofenadine은 현재 가려움증을 동반한 모든 피부질환의 증상 완화를 위해 널리 사용되고 있지만, 아토피피부염에서의 치료효과에 대한 연구 결과가 최근에 보고되었을 뿐¹², 다른 습진성 피부 질환에 대한 임상적인 연구가 미흡한 실정이다. 본 연구에서는 fexofenadine의 가려움증에 대한 유효성과 안정성을 평가하기 위하여 아토피피부염 환자뿐 아니라 알레르기 접촉 피부염까지 연구 대상에 포함시켰다. 습진 피부염 중 지루 피부염은 얼굴을 주로 침범하여 스테로이드 연고 치료만으로도 효과가 나타날 수 있어 연구대상에서 제외하였고, 울체 피부염은 가려움증이 흔한 증상이 아니며, 만성 단순 태선은 만성질환으로 1주일의 치료만으로 효과를 판정하기가 어렵다고 판단하여 대상에서 제외하였다. 얼굴과 머리 부위는 스테로이드 연고의 흡수량이 다른 부위에 비해 많고, 특히 피부 병변이 있는 경우에 흡수량이 더욱 증가하여 부작용의 위험이 높으므로, 병변이 얼굴과 머리에 국한된 경우 대상에서 제외하였다.

1차 유효성 평가에서, 가려움증 점수의 변화가 시험군에서는 평균 1.36점 개선되어 대조군의 평균 1.10점 개선보다 유의하게 높은 것으로 나타났다. 또한 VAS를 이용한 2차 유효성 평가에 있어서도 시험군의 가려움증이 대조군에 비해 더 많이 개선되었음을 관찰할 수 있었다. 일반적으로 가려움증은 주간보다 야간에 심해지는데, fexofenadine 180 mg 1회 경구 투여는 특히 야간에 긁는 횟수를 현저하게 감소시켰고, 이 효과는 fexofenadine 투여 첫날부터 관찰되었다. Simons 등²⁹은 최근의 연구에서 졸음을 유발할 수 있는 H₁-수용체 길항제인 diphenhydramine에 비해 fexofenadine은 피부에 더 광범위하게 분포한다고 보고하였다. 본 연구에서 나타난 fexofenadine의 빠른 효과와 긴 작용시간은 이와 같이 fexofenadine이 피부에 상당량 분포하는 것에 기인한다고 생각한다.

Fexofenadine은 terfenadine의 활성 대사물질이지만 terfenadine과는 달리 활동전압이나 표준 심장 모형(standard cardiac model)의 K⁺채널에 대해 어떠한 영향도 미치지 않으며³⁰⁻³³, 사람에게 1일 800 mg (추천 용량의 6배 이상)까지 증량하였을 때에도 심전도 결과에 통계적으로 유의한 변화를 야기하지 않는다^{34,35}. 또한, fexofenadine은 대부분의 1세대 항히스타민제 사용 시 나타날 수 있는 졸음, 시야 흐림, 구강건조와 같은 항콜린성 이상반응들을 유발하지 않는다^{26,27}. 동물 모델에서 방사선 동위원소를 이용한 약물 조직 분포에 관한 연구에서 fexofenadine은 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는 것으로 나타났으며³⁵, 콜린성 혹은 알파-1-아드레날린성 수용체와 결합하지 않는다고 알려져 있다²⁴. 현재까지의 임상시험에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 두통이었으며, 이는 위약 투여군에서도 유사한 비율

로 발생하였다²². 본 연구에서 약물 투여기간 동안의 이상반응은 시험군에서 222명 중 3명(1.4%)으로 피로와 현기증(1명), 속쓰림(1명), 사고로 인한 외상(1명)이 발생하였으며, 대조군에서는 211명 중 1명(0.5%)에서 두드러기가 발생하여, 시험군에서의 이상반응 발생률이 대조군에 비해 다소 높게 나타났으나, 발생률이 매우 작을 뿐 아니라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.6237$, Fisher's exact test)(Table 7). 본 연구에서 두통은 없었고, 중대한 이상반응도 관찰되지 않았으며, 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자도 없었다.

Fexofenadine의 안전성에 대한 이전의 연구들에서 fexofenadine을 하루 180 mg 투여하는 치료법은 안전하였으며, 이보다 낮은 용량을 투여하였을 때와 비교하여 졸음 등의 부작용 발현이 증가하지도 않았다^{26,34}. 만성 특발성 두드러기의 치료에 있어서 fexofenadine의 용량과 유효성을 비교한 연구에서, 하루에 180 mg을 투여하는 치료법이 그 이하의 용량을 투여하는 치료에 비해 효과가 우수하였으며, 하루 180 mg을 투여하는 치료법과 240 mg을 투여하는 치료법 사이에는 그 효과에 있어서 큰 차이가 없었다³. 본 연구에서는 fexofenadine을 하루에 180 mg 투여하는 치료법이 대조군에 비해 유의할 만한 가려움증의 감소를 보였으며, 이상반응의 발현에 있어서는 큰 차이가 없었다.

이상의 연구 결과를 종합해 볼 때, fexofenadine은 아토피피부염과 알레르기 접촉 피부염을 포함한 습진성 피부 질환에서 가려움증 치료에 효과적이라는 것을 알 수 있었고, 졸음이나 다른 이상 반응이 거의 없는 안전한 약제임을 확인하였다.

결 론

저자들은 가려움증을 동반하는 습진 환자를 대상으로 fexofenadine의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 본 임상 연구를 시행하였다. 이를 위해 1주일간 fexofenadine과 0.25% prednicarbate 연고를 병용 투여한 시험군과 0.25% prednicarbate 연고만을 도포한 대조군에서의 가려움증의 변화를 비교하여 fexofenadine의 치료 효과를 평가하였다. 10개 시험기관에서 435명의 피험자가 본 임상 연구에 참여하여 시험군과 대조군으로 무작위배정을 받았고, 이 중 55명의 피험자가 중도탈락하였으며, 380명의 피험자가 시험을 완료하였다.

1차 유효성 평가는 가려움증 점수의 변화로 시험군에서는 평균 1.36점 감소하여 대조군의 평균 1.10점 감소보다 유의하게 높았다. 가려움증으로 주간 및 야간에 긁는 횟수와 VAS의 변화량 등 1차 유효성 평가에서도 시험군이 대조군에 비해 더 많이 개선되었음을 관찰할 수 있었다.

이상반응 발현율은 시험군 1.4%, 대조군 0.5%로 각 치료군 간에 유의한 차이는 없었고, 중대한 이상반응과 시험을 중지할 만한 이상반응은 발생하지 않았으며, 시험약물과

연관성이 있다고 판단된 이상반응은 그 발생빈도가 매우 낮았다.

결론적으로 fexofenadine은 아토피피부염 또는 알레르기 접촉 피부염과 연관된 가려움증에 있어 대조군보다 높은 치료 효과를 보였으며, 이상반응의 발현이 매우 미미하였음을 감안하였을 때, 가려움증 환자를 대상으로 한 fexofenadine의 투여는 안전하고 유용한 치료법으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Charlesworth EN, Beltrani VS. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *Am J Med* 2002;113(Suppl):S25-S33
- Kawashima M, Harada S, Tango T. Review of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2002;41:701-706
- Paul E, Berth-Jones J, Ortonne JP, Stern M. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *J Dermatol Treat* 1998;9:143-149
- Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCL in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1071-1078
- Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCL is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:517-522
- Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:891-899
- Ngamphaiboon J, Direkwattanachai C, Visitsunthorn N, Vangveeravong M, Tiensuwan M. The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005;23:169-174
- Casale TB, Andrade C, Qu R. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proc* 1999;20:193-198
- Abdelaziz MM, Devalia JL, Khair OA, Bayram H, Prior AJ, Davies RJ. Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:410-420
- Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA, Storms W, Ahlbrandt R, Mason J. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:443-448
- Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-1525
- 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 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003;148:1212-1221
- Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361:690-694
- O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatologic Therapy* 2005;18:333-340
- Schmelz M, Schmit R, Bickel A. Specific C receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17:8003-8008
- Bueller HA, Bernhard JD, Dubroff LM. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:227-228
- Akerman KE, Gronblad M. Effect of topically applied capsaicin on pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Treatment* 1996;7:13-15
- Yosipovitch G, Maibach HI, Rowbotham MC. Effect of EMLA pretreatment on capsaicin-induced burning and hyperalgesia. *Acta Derm Venereol* 1999;79:118-121
- Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:613-616
- O'Leary PA, Farber EM. Benadryl in the treatment of urticaria. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1946;20:429-432
- Greaves MW. Antihistamines in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 2005;18:220-229
- Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65:341-384
- Timmerman H. Factors involved in the absence of sedative effects by second-generation antihistamines. *Allergy* 2000;60:5-10
- Yanai K, Ryu JR, Watanabe T, Iwata R, Ido T, Sawai Y, et al. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol* 1995;116:1649-1655
- Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998;55:269-274
- Simons FE, Simons KJ. Peripheral H1-blokade effect of fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:530-532
- Erwin W, Sireesh A, Suzanne M. Anti-inflammatory activity of H1-receptor antagonists: review of recent experimental research. *Curr Med Res Opin* 2004;20:73-81

28. Greaves M. Antihistamines in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 2005;18:220-229
 29. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Skin concentration of H1-receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:526-530
 30. Paolieri F, Ricco AM, Battifora M. MDL16455A and terfenadine in vitro activity on human continuous cell lines. *Allergy* 1995;50(Suppl. 26):OC-202
 31. Joethem A, Takeda K, Ishizuka T. The effects of terfenadine acid metabolite (TAM) on airway inflammation and airway hyper-responsiveness in ovalbumin sensitized mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:a736
 32. Russell TL, Stolz ML, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:612-621
 33. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269:1532-1536
 34. Day JH, Briscoe MP, Welsh A. Onset of action, efficacy and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:533-540
 35. Ruckh S, Hamke S, Riley E, Compton D, Landin R, Cheng W. A placebo controlled double-blind randomised parallel study comparing the safety and efficacy of four dosage strengths of MDL 16,455A in the treatment of spring allergies. *Project Report* 1994;12:20
-