

# 만성 두드러기의 진단과 치료: 전문가 의견서

예영민<sup>1\*</sup>, 장광천<sup>2\*</sup>, 최선희<sup>3</sup>, 이정민<sup>4</sup>, 유혜수<sup>5</sup>, 박경희<sup>6</sup>, 신미용<sup>7</sup>, 김지현<sup>8</sup>, 이서영<sup>9</sup>, 최정희<sup>10</sup>, 안영민<sup>11</sup>, 박해심<sup>1</sup>, 장운석<sup>9</sup>, 정재원<sup>12</sup>, 이수영<sup>5,13</sup>;  
대한천식알레르기학회 두드러기/혈관부종/아나필락시스 워크그룹

<sup>1</sup>아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, <sup>2</sup>국민건강보험 일산병원 소아청소년과, <sup>3</sup>경희대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>4</sup>매일유업 중앙연구소, <sup>5</sup>수원시 환경성질환 아토피센터, <sup>6</sup>연세대학교 의과대학 내과학교실, <sup>7</sup>순천향대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>8</sup>성균관대학교 의과대학 소아청소년과학교실, <sup>9</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>10</sup>한림대학교 의과대학 내과학교실, <sup>11</sup>울지대학교 의과대학 소아청소년과학교실, <sup>12</sup>인제대학교 의과대학 내과학교실, <sup>13</sup>아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

## KAAACI Work Group report on the management of chronic urticaria

Young-Min Ye<sup>1\*</sup>, Gwang Cheon Jang<sup>2\*</sup>, Sun Hee Choi<sup>3</sup>, Jeongmin Lee<sup>4</sup>, Hye-Soo Yoo<sup>5</sup>, Kyung Hee Park<sup>6</sup>, Meeyong Shin<sup>7</sup>, Jihyun Kim<sup>8</sup>, Suh-Young Lee<sup>9</sup>, Jeong-Hee Choi<sup>10</sup>, Youngmin Ahn<sup>11</sup>, Hae-Sim Park<sup>1</sup>, Yoon-Seok Chang<sup>9</sup>, Jae-Won Jeong<sup>12</sup>, Sooyoung Lee<sup>5,13</sup>; Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Work Group of Anaphylaxis, Urticaria and Angioedema

<sup>1</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Maeil Central Research Laboratory, Pyeongtaek; <sup>5</sup>Suwon Center for Environmental Disease and Atopy, Suwon; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>11</sup>Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon; <sup>12</sup>Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan; <sup>13</sup>Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Chronic urticaria (CU) is defined by the presence of urticaria that has been continuously or intermittently for a period of 6 weeks or longer. The prevalence of CU in the general population has been estimated to range from 0.5% to 5%. Correct diagnosis and proper management for CU is essential to improve the quality of care. To date, several practical guidelines have been available for practitioners. In this article, we reviewed and summarized the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management based on case reports and studies of CU from Korea and the other part of world, and recently published guidelines. Although there are many controversies, this report for CU would provide a clinical guidance for healthcare professionals in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:3-14)

**Keywords:** Urticaria, Chronic, Etiology, Diagnosis, Treatment

## 서론

두드러기는 갑자기 발생하는 팽진, 혈관부종을 특징으로 하며 전체 인구의 약 20%가 일생에 한 번은 경험할 정도로 매우 흔한 질환이다. 팽진의 발생이 6주를 넘기지 않는 급성 두드러기는 식품, 약물, 감염 등에 의해 일시적으로 나타나며, 해당 원인이 소실되면 호전되는 경과를 보인다. 반면, 팽진이 6주 이상 거의 매일 나타나는 만성 두드러기는 악화와 호전을 반복하며 그 경과를 예측할 수 없어, 삶의 질을 떨어뜨리고 일상생활에 불편을 초래할 수 있다. 그러나, 아직 병인기전이 불확실하고, 치료의 주 목적이 증상의 조절에 있어 다른 만성 질환에 비해 치료법의 선택에 제한이 있다. 예후

또는 치료반응을 평가하기 위한 객관적 지표도 없어서 지속적인 관리가 어려운 경우가 많다.

2009년 유럽알레르기학회에서 만성 두드러기의 진단 및 치료 가이드라인을 발표하였고,<sup>1,2)</sup> 이어 2012년 세계알레르기기구에서 두드러기 및 혈관부종의 정의, 분류, 유병률, 원인, 병인기전, 진단, 치료, 예후에 대한 전세계적 합의를 도출하였다.<sup>3)</sup> 최근 문헌고찰 및 근거 수준의 재평가에 따라 2013년형 가이드라인이 개정되었다.<sup>4)</sup> 또한 미국알레르기학회에서도 급만성 두드러기의 진단 및 치료에 관해 2013년 개정판 진료 지침을 발표하였다.<sup>5)</sup> 그러나 현재까지 국내 연구 결과만으로는 한국형 두드러기 진료지침을 마련할만한 근거자료가 부족한 실정이므로 대한천식알레르기학회 내 두드러기/

Correspondence to: Sooyoung Lee  
Department of Pediatrics, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea  
Tel: +82-31-219-5164, Fax: +82-31-219-5169, E-mail: jsjs87@ajou.ac.kr

• This work was supported by the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology.  
\*These authors contributed equally to this study and should be considered co-first authors.

Received: December 19, 2014 Revised: December 22, 2014 Accepted: December 22, 2014

© 2015 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/>).

혈관부종/아나필락시스 워크그룹에서는 최근 개정된 국제 가이드라인 및 문헌고찰, 임상 의견 교환을 통하여 국내 진료 환경에 부합하는 만성 두드러기 진단 및 치료에 대한 전문가 의견을 정리하였다.

## 본 론

### 1. 정의

두드러기는 갑자기 발생하는 팽진, 혈관부종을 특징으로 하는 피부질환이다. 팽진은 다양한 크기로 피부가 부풀어 오르는 현상으로 대부분 주변 홍반이 나타나고, 가려움증, 작열감이 동반되며, 이러한 병변은 대개는 1-24시간 이내로 소실된다. 혈관부종은 갑자기 발생하는 심부 진피층, 피하조직 또는 점막의 심한 부종으로 가려움보다는 주로 통증을 동반하며, 서서히 호전되어 72시간까지 지속될 수 있다(Table 1). 두드러기가 발생하여 수 시간 내로 소실되었다가 다시 발생하는 양상을 매일 또는 거의 매일 반복하여 6주 이상 지속되는 경우를 만성 두드러기로 정의한다.

두드러기가 단독으로 나타나는 경우가 약 50%이며, 혈관부종을 동반하는 경우는 40%, 두드러기 없이 혈관부종만 나타나는 경우는 10%로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 국내 연구에서는 성인 만성 두드러기의 경우 약 30%에서 혈관부종을 동반하는 것으로 보고되었다.<sup>7,8)</sup> 소아는 대부분 팽진과 함께 혈관부종을 동반하며, 혈관부종만 나타나는 경우는 5%~10% 이하로 드물다.<sup>9)</sup>

### 2. 역학

#### 1) 유병률

만성 두드러기의 유병률은 일반인구의 0.5%~5.0%까지 보고되고 있으며,<sup>5,10,11)</sup> 연간 약 1.4%의 발생률을 보인다. 그러나, 국내는 물론 전세계적으로 정확한 유병률 자료는 아직 부족하다. 두드러기는 전 연령에 걸쳐 발생할 수 있지만, 20~40대의 사회적 활동이 가장 활발한 연령대에 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다. 여성에서 남성보다 약 2배 이상 높은 유병률을 보이나, 소아는 성별에 따른 차이가 뚜렷하지 않다. 유병 기간은 두드러기 중증도 및 원인에 따라 다르지만 평균 1~5년으로 보고하고 있다.<sup>10)</sup>

소아를 대상으로 한 두드러기 연구는 드물며, 특히 국내 소아 만성 두드러기 연구는 몇몇에 불과하다.<sup>12,13)</sup> 두드러기 증상을 경험하

는 소아는 3%~5% 정도로 보고되며,<sup>9)</sup> 6주 이상의 두드러기를 경험한 소아는 0.1%~0.3%로 추정하고 있다.<sup>6)</sup>

#### 2) 동반질환

만성 두드러기 환자들은 다른 알레르기질환의 유병률도 일반인구에 비해 높으며, 특히, 갑상선질환, 자가면역질환, 악성 종양의 유병률이 유의하게 높다.<sup>14)</sup> 국내 연구에서도 알레르기질환의 과거력은 23.5%~63.6%로 관찰되며, 알레르기비염이 가장 흔히 동반된다.<sup>7,8)</sup> 만성 두드러기 환자를 대상으로 미국의 보험청구자료를 단면적으로 분석한 연구에서도 알레르기비염(47.9%), 천식(21.2%), 약물 및 기타 알레르기(18.5%)가 주요 동반질환으로 보고되었다.<sup>15)</sup>

만성 두드러기 환자에서 갑상선질환의 발생률이 높다는 것은 오래 전부터 알려져 왔다. 최근 발표된 대규모 연구 결과에서도 갑상선기능 저하증이 9.8%, 갑상선기능 항진증이 2.6%로 일반 인구의 최소 2배 이상의 높은 유병률을 확인하였다.<sup>16)</sup> 국내에서도 측정 항체의 종류 및 연구 시기에 따라 다소 차이를 보이지만 만성 두드러기 환자에서 갑상선 자가항체가 약 24%~44.3%<sup>17,18)</sup>의 빈도로 보고되고 있다. 그러나 대부분은 갑상선기능은 정상 소견을 보이며, 갑상선 자가항체 양성인 환자 중 약 20% 내외에서만 갑상선질환이 관찰되었다.<sup>17)</sup>

또한 류마티스 관절염, 쇼그렌증후군, 전신 루푸스, 염증성 장질환, 제 1형 당뇨병 등 다른 자가면역질환의 발생률도 증가되어 있다.<sup>16)</sup> 만성 두드러기에 병발된 자가면역질환은 두드러기 진단 후 10년 이내에 대부분 발생하므로, 장기적으로 지속되는 만성 두드러기 환자에서 이러한 자가면역질환의 병발에 대한 경과 관찰 및 추적 검사가 필요함을 알 수 있다. 대사증후군의 유병률도 만성 두드러기 환자의 29.8%에서로 관찰되어, 성별 및 연령을 고려한 정상 대조군(17.8%)에 비해 유의하게 높았다.<sup>19)</sup> 한편, 만성 두드러기와 악성 종양의 위험도에 대해서는 상반된 결과들이 보고되고 있다.<sup>20,21)</sup>

#### 3) 경과 및 예후

2004년 5,003명의 만성 두드러기 환자를 대상으로 시행한 국외 연구 결과에 따르면, 약 80%는 1년 이내에 호전되었으나, 11%는 5년 이상 지속되는 것으로 나타났다.<sup>22)</sup> 국내 연구에서도 3차 병원으로 내원한 641명의 만성 두드러기 환자의 평균 유병 기간을 3.76년으로 보고하였다.<sup>8)</sup>

최근 연구에서 만성 두드러기의 예후는 소아에서도 성인과 차이가 없는 것으로 보고 되었다. 4~15세 소아 92명에서 만성 두드러기의 완해율은 1년째 18.5%, 3년째 54%, 5년째 67.7%였다.<sup>23)</sup> 소아에서 물리적 두드러기는 좀 더 오래 지속되며, 증상 시작 후 1년 이내 완해가 오는 경우가 11%였다.<sup>24)</sup> 국내 연구에서는 병원 방문 후 6개월에서 1년간 추적 관찰 기간 동안 80% 이상의 소아 두드러기 환자에서 완해를 보고하여,<sup>12,13)</sup> 1년 완해율 20% 미만을 보고한 국외 연구

**Table 1.** Definition of urticaria and angioedema

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>팽진</b>                                                                |
| 다양한 크기의 중앙부 부종과 주변 홍반<br>가려움증 및 작열감 동반                                   |
| 일시적 경과, 대부분 1~24시간 이내 소실                                                 |
| <b>혈관부종</b>                                                              |
| 심부 진피, 피하조직 및 점막을 침범하는 갑작스런 부종<br>가려움증 보다는 통증이 흔하며, 서서히 회복되며, 72시간 이내 소실 |

결과와 다소 차이를 보였다.<sup>23,25)</sup>

만성 두드러기는 예측할 수 없는 증상의 발생 및 악화, 심한 가려움증, 수면 장애, 다양한 악화 요인, 치료제에 대한 이상 반응, 피로감, 미용상의 문제 등으로 환자의 삶의 질 저하도 상당한 것으로 나타났다.<sup>10)</sup> 국내 다기관 연구 결과, 한국인에서는 정서적 스트레스 및 두드러기의 중증도가 삶의 질에 대한 유의한 예측 지표로 확인되었다.<sup>7)</sup> 만성 두드러기 환자에서 우울, 불안, 강박, 대인기피증 등 정신질환의 동반률이 일반 인구에 비해 약 2-3배 높다는 보고도 있다.<sup>26)</sup> 소아청소년 환자에서도 만성 두드러기에 의한 영향은 학업 성취도 저하<sup>27)</sup> 및 소아 당뇨나 뇌전증에 상응하는 삶의 질 저하로 나타났다.<sup>28)</sup>

4) 질병 부담

만성 두드러기로 인한 직간접적 의료비용은 물론, 일상생활 및 사회활동의 제한으로 인한 기회 비용의 소요 규모도 크다.<sup>29)</sup> 그러나 현재까지 국내에서는 만성 두드러기의 질병 부담에 대한 연구는 진행된 바 없다.

3. 두드러기의 분류

두드러기는 유병 기간에 따라 급성(6주 미만)과 만성(6주 이상)으로 구분하며, 유발 요인의 유무에 따라 자발성 및 유발성 두드러기로 분류한다(Table 2). 팽진은 일시적으로 관찰되어 관찰된 병변은 대부분 24시간 이내에 소실된다. 팽진이 24시간 이상 동일한 부위에 지속될 경우 두드러기성 혈관염을 감별하여야 한다.

만성 두드러기는 자가반응성 또는 자가면역성, 감염, 가성 알레르기, 음식물에 대한 불내성과 드물지만 악성 종양 등 유발 및 악화 요인에 따라 다양한 아형으로 분류되며, 일부 환자에서는 여러 요인이 복합적으로 작용하기도 한다. 만성 자발성 두드러기 환자에서도 한 가지 또는 그 이상의 다양한 물리적 자극들이 악화 요인으로 작용할 수도 있다. 최근 발표된 국내 다기관 연구에서도 신체적 피

로감(51.3%), 식품(42.0%), 정서적 스트레스(41.5%), 알코올(27.7%), 지연형 압박(21.9%), 한랭 접촉(23.2%), 피부묘기증(17.4%) 등이 만성 두드러기의 유발 및 악화 요인임을 확인하였다.<sup>7)</sup>

소아에서 만성 두드러기의 모든 원인을 규명하기는 매우 어려우며, 20%-50% 정도에서 원인이 확인되었다. 물리적 두드러기가 가장 흔하며, 특히, 피부묘기증, 한랭두드러기, 콜린성 두드러기가 흔하다. 자가면역반응은 성인과 비슷하거나 낮은 유병률을 보이며, 성인은 달리 갑상선질환이나 면역질환과의 관련성에 대한 결과는 부정적이다.<sup>9,30,31)</sup> 소아에서는 바이러스감염, 부비동염, 헬리코박터균 등의 감염도 만성 두드러기의 유발 및 악화 요인으로 보고된 바 있다.

4. 만성 두드러기의 기전

1) 병리학적 특징

두드러기 환자의 팽진 부위 병리조직에는 비만 세포의 탈과립과 림프구, 호산구, 호중구 및 호염기구의 혈관 주위 침윤이 관찰된다.<sup>32)</sup> 비만 세포와 호염기구는 히스타민과 프로스타글란딘, 류코트리엔, 사이토카인 등 염증 매개체들을 분비한다. 이러한 염증 매개체들의 작용으로 혈관 확장, 혈장 유출, 세포 유입, 감각 신경 활성화, 가려움증, 팽진이 나타난다.<sup>14)</sup> 두드러기 병변에서 히스타민의 농도가 증가되고, 병변 및 비병변 피부조직액이 대조군에 비해 유의하게 높은 히스타민 유리능을 보인다.<sup>33,34)</sup> 따라서, 두드러기 환자의 피부 내에 비만 세포를 자극하여 히스타민 분비를 증가시키는 요인이 존재함을 알 수 있다. 자가면역성 또는 자가반응성 기전,<sup>35)</sup> 혈액 응고 및 혈소판의 활성화,<sup>36,37)</sup> 염증 매개체들의 증가,<sup>19,38)</sup> 비만 세포 및 호염기구 이상,<sup>39,40)</sup> 만성 감염<sup>41)</sup> 등이 현재까지 보고되고 있다.

2) 자가면역 기전

만성 두드러기 환자의 5%-10%에서 IgE에 대한 자가항체가 확인되며, 35%-40%의 환자에서는 고친화성 IgE 수용체에 대한 IgG 자가항체가 존재한다.<sup>35)</sup> 이러한 자가항체들은 직접적으로 또는 보체계를 통해 간접적으로 호염기구와 비만 세포를 활성화하여 히스타민 분비를 유도한다. 자가혈청 피부반응시험 및 호염기구의 히스타민 분비 활성화를 통해 자가면역 기전을 확인한다. 또한, 만성 두드러기 환자에서 갑상선 자가항체의 양성률이 높고, 인간 조직적합항원(human leukocyte antigen-DR)의 발현이 특히, 자가혈청 피부반응시험 양성인 환자에서 높은 빈도를 보였다.<sup>42)</sup> 그러나, 피부반응 양성인 만성 두드러기의 혈청 중 약 60%에서만 기능적으로 호염기구에서 히스타민을 분비하였으며,<sup>35)</sup> 천식, 루푸스 등 다른 질환 및 일부 정상 대조군에서도 자가혈청 피부반응시험 양성을 보이는 경우가 있다.<sup>43)</sup> 또한, 자가면역 여부에 따른 피부조직 소견 및 임상 양상의 차이가 없어서 임상적 중요성에 대한 연구가 필요하다. 소아 환자에서도 IgE 및 고친화성 IgE 수용체에 대한 자가항체가 20%-52%

Table 2. Classification of chronic urticaria

|                             |
|-----------------------------|
| 만성 자발성 두드러기                 |
| 지절로 발생한 팽진 ± 혈관부종이 6주 이상 지속 |
| 만성 유발성 두드러기                 |
| 증상을 동반한 피부묘기증               |
| 한랭 두드러기                     |
| 지연형 압박 두드러기                 |
| 일광 두드러기                     |
| 열 접촉성 두드러기                  |
| 진동성 두드러기                    |
| 콜린성 두드러기                    |
| 운동 유발성 두드러기                 |
| 접촉성 두드러기                    |
| 수인성 두드러기                    |

로 보고되며,<sup>44)</sup> 자가혈청 피부반응시험 양성률도 38%–45%로 알려져 있다.<sup>13,35)</sup> 외국의 보고에서 소아 환자의 경우 자가면역 여부와 약물 사용량, 두드러기의 예후와는 상관이 없었으며,<sup>13,31)</sup> 국내 연구에서도 항핵항체와 두드러기의 평균 유병 기간은 차이가 없었다.<sup>12)</sup>

### 3) 비만 세포와 호염기구의 이상

두드러기 환자의 피부조직에서 비만 세포의 숫자는 증가되지 않는 반면, 히스타민의 농도의 증가가 관찰되었다.<sup>45)</sup> 코데인 등에 노출되었을 때 또는 아무런 자극이 없을 때에도 두드러기 환자의 비만 세포는 정상 대조군에 비해 히스타민 유리능이 증가되어 있다.<sup>46)</sup> 만성 두드러기 환자의 말초혈액 호염기구 표면에 활성화 지표(CD 203c 또는 CD63)의 발현이 증가하며, 중증도와와의 연관성이 보고된 바 있다.<sup>40,47)</sup> 또한, 두드러기 병변에서 호염기구의 침윤이 관찰되며, 증상이 심할수록 말초혈액 내 호염기구는 감소하고, 증상이 호전된 후 다시 회복되어 호염기구의 이상이 만성 두드러기의 병인기전에 관여할 것으로 생각되지만 정확한 역할은 아직 확실하지 않다.<sup>48)</sup>

### 4) 혈액응고 이상 및 만성 염증

히스타민 이외에도 키닌,<sup>49)</sup> 아이코사노이드,<sup>50)</sup> 신경펩티드<sup>51)</sup> 등도 두드러기를 유발할 수 있으며, interleukin (IL) 6 및 C 반응 단백,<sup>52)</sup> matrix metalloproteinase (MMP)-9,<sup>53)</sup> IL-18<sup>54)</sup> 등의 증가도 관찰된다. 만성 두드러기 환자의 혈액 또는 피부조직에서 증가한 다양한 염증 매개체들에 대한 보고가 많지만, 대부분 소규모 환자를 대상으로 진행한 연구이며, 두드러기 중증도, 유병 기간, 완해 여부 등 임상 지표와 연계한 결과는 소수에 불과하다. 최근 메타분석 결과에서도 MMP-9, D-dimer, C 반응 단백 등의 일부 인자만 두드러기의 중증도와 연관성이 최소 두 개 이상의 연구에서 보고되었다.<sup>55)</sup>

### 5) 만성 감염

헬리코박터균 등 감염과 만성 두드러기의 연관성에 대한 보고는 일부 있었지만 아직 논란의 여지가 있다.<sup>41)</sup> 특히 소아의 만성 두드러기와 관련이 있을 것으로 생각되어 왔으며, 헬리코박터균 이외에도 부비동염, 요로감염이나 기생충 감염이 영향을 미치는 것으로 보인다는 보고가 있었다.<sup>31,56)</sup> 그러나 이들 연구 결과가 일관되지 않고, 감염을 치료했을 때 호전된다는 보고가 별로 없다.

### 5. 만성 두드러기의 진단

두드러기의 진단은 문진과 진찰, 의심되는 원인 음식, 약물, 물리적 인자에 대한 유발검사를 포함한다. 진단 절차는 환자의 병력과 두드러기의 종류에 따라 임상가가 선별적으로 시행하도록 한다.<sup>4)</sup> 두드러기 환자에 대한 문진 및 두드러기의 원인 규명에 도움이 되는 항목은 Table 3과 같다.<sup>4)</sup>

두드러기의 분류에 따라 권장되는 검사의 항목이 다르다. 환자의

**Table 3.** History taking for the diagnosis of urticaria

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 발생 기간                                                                                    |
| 2. 팽진의 발생빈도, 지속 기간과 유발 인자                                                                   |
| 3. 일중 변동성                                                                                   |
| 4. 주말, 휴일, 여행 시 두드러기 발생 여부                                                                  |
| 5. 팽진의 모양, 크기, 분포, 증상 (통증, 가려움증 등)                                                          |
| 6. 혈관부종 동반 여부                                                                               |
| 7. 두드러기, 아토피의 가족력, 과거력                                                                      |
| 8. 과거력: 알레르기, 감염을 비롯한 내과적 질환과 정신과적 질환 여부                                                    |
| 9. 스트레스                                                                                     |
| 10. 수술(임플란트 등 이물질 삽입 여부, 국소마취를 비롯한 마취 중 증상 여부)                                              |
| 11. 위장관 증상                                                                                  |
| 12. 운동 혹은 물리적인 인자                                                                           |
| 13. 약물 사용 여부 (예: 진통소염제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 예방접종, 주사제, 호르몬제, 하제, 좌약, 안약 등의 국소 치료제, 한약, 건강보조제 등) |
| 14. 음식, 생리주기와의 연관성                                                                          |
| 15. 흡연력                                                                                     |
| 16. 직업, 취미                                                                                  |
| 17. 두드러기로 인한 삶의 질 변화, 정서적 영향                                                                |
| 18. 이전에 시행한 진단 검사 및 결과, 치료 방법 및 효과                                                          |

과거력에서 의심되는 경우에 제한적으로 추가검사를 시행한다. 소아의 경우에도 만성 자발성 두드러기의 기저 원인은 성인과 크게 다르지 않으므로, 진단검사도 성인에 준해서 시행한다. Table 4는 국외 가이드라인을 검토 후 정리한 만성 두드러기 진단을 위한 권장 검사 항목이다.

만성 두드러기의 진단을 위해 다른 동반질환 및 물리적 두드러기 여부를 확인하고, 문진을 통해 가능한 원인을 파악해야 한다. 문진에서 의심되는 질병이 있는 경우 표에 제시되어 있는 검사를 시행해볼 수 있다. 말초혈액검사, 적혈구침강속도, C-반응단백검사를 통해 감염질환의 동반 가능성을 확인한다. B형 및 C형 바이러스 간염, 단순포진, Epstein-Barr 바이러스, 기생충 등의 감염이 두드러기의 원인이 될 수 있다. 국내에서도 감염에 의한 두드러기가 보고된 바 있어, 병력에서 의심이 될 경우 원인으로 고려해 볼 수 있다.

또한 갑상선질환의 과거력이 있는 경우 자가항체검사도 고려의 대상이 될 수 있다. 갑상선질환 이외에도 여러 자가면역질환이 동반된 경우 두드러기 증상이 동반될 수 있으므로 문진에서 의심되는 경우 추가 검사를 시행해볼 수 있다. 두드러기 환자에서 자가항체가 흔히 발견되지만 이의 임상적 연관성이 뚜렷하지 않으므로 모든 환자에서 자가항체 검사를 시행하는 것은 추천되지 않는다.<sup>5)</sup>

팽진이 없이 혈관부종만 반복적으로 나타나는 경우 유전성 혈관부종을 의심하여 C4, C1 inhibitor를 측정한다. 만성 두드러기 환자의 약 1/3에서 아스피린 및 진통소염제 과민증이 동반되므로 의심되는 경우 경구유발검사를 시행해볼 수 있다. IgE 또는 고친화성 IgE 수용체에 대한 자가면역반응을 확인하기 위해 자가혈청 피부 반응시험을 시행할 수 있으며, 두드러기성 혈관염이 의심되면 피부

**Table 4.** Recommended diagnostic tests in chronic urticaria

| 분류          | 아형          | 기본검사                                             | 추가로 고려해볼 수 있는 검사                                                                                                                        |
|-------------|-------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 만성 자발성 두드러기 |             | 말초혈액검사<br>적혈구침강속도(ESR)<br>C 반응단백(CRP)<br>의심약물 중단 | 제1형 과민반응<br>기능성 자가항체<br>갑상선 호르몬 및 자가항체<br>감염 질환(헬리코박터균 등)<br>물리적 자극을 포함한 피부반응시험<br>가성 알레르겐 제한식이(3주)<br>자가혈청 피부반응시험<br>피부조직검사<br>트리пта제* |
| 만성 유발성 두드러기 | 한랭 두드러기     | 한랭 유발시험<br>(얼음조각, 찬물, 찬공기)                       | 말초혈액검사, ESR, CRP, cryoproteins                                                                                                          |
|             | 지연성 압박 두드러기 | 압박검사                                             | 없음                                                                                                                                      |
|             | 피부묘기증       | 피부를 긁은 후 반응 확인                                   | 말초혈액검사, ESR, CRP                                                                                                                        |
|             | 콜린성 두드러기    | 운동 또는 뜨거운 목욕                                     | 없음                                                                                                                                      |
|             | 일광 두드러기     | 파장별 자외선 검사                                       | 밝기에 의한 피부반응 감별 필요                                                                                                                       |
|             | 열 두드러기      | 열 유발 시험                                          | 없음                                                                                                                                      |
|             | 진동성 혈관부종    | 진동 검사                                            | 없음                                                                                                                                      |
|             | 수인성 두드러기    | 20분간 젖은 옷에 노출<br>(체온과 동일 온도)                     | 없음                                                                                                                                      |
|             | 접촉성 두드러기    | 피부 접촉 시험                                         | 없음                                                                                                                                      |

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein,  
\*중증 전신 질환이 의심되는 경우 시행 고려

**Table 5.** The assessment of urticaria disease activity using UAS7 (Urticaria Activity Score 7)

| 점수 | 팽진                        | 가려움증                               |
|----|---------------------------|------------------------------------|
| 0  | 없음                        | 없음                                 |
| 1  | 경증 (팽진 < 20개/일)           | 경증 (가려움이 있지만 불편하지 않음)              |
| 2  | 중등증 (팽진 20-50개/일)         | 중등증 (가려움으로 불편하지만 일상생활 및 수면에 문제 없음) |
| 3  | 중증 (팽진 > 50개/일 또는 크게 합쳐짐) | 중증 (가려움이 심해 일상생활 및 수면이 힘들)         |

점수의 총합: 매일 0-6점으로 계산하여 7일간의 점수를 합산 (최대 42점)

조직검사를 시행한다.<sup>9)</sup>

한편, 만성 두드러기 외에도 드물지만 비만세포증(mastocytosis), 두드러기성 혈관염, 운동유발성 아나필락시스, 키닌 매개성 혈관부종, 가족성 한랭자가염증증후군, Schnitzler 증후군, Gleich 증후군, Well 증후군 등도 두드러기 혹은 혈관부종이 동반될 수 있다.

두드러기 환자의 질병 활성도는 환자가 호소하는 증상과 임상 징후를 바탕으로 평가한다(Table 5). 하루 평균 발생한 팽진의 갯수와 가려움증의 심한 정도를 각각 0-3점까지 측정하여 두 항목 점수를 합하여 총 0-6점까지의 점수로 계산한다. 유럽을 비롯한 미국알레르기학회에서도 이 척도를 사용하여 두드러기의 활성도를 측정할 것을 권하고 있다.<sup>4)</sup> 환자의 상태 파악, 약제 간 효과 비교 등 임상 연구에서도 흔히 사용된다. 두드러기는 증상의 변화가 있으므로 매일 측정하고, 1주일 간 측정된 값을 합하여 평가하기도 한다. 만성 자발성 두드러기 및 기타 유발성 두드러기에 대해서도 적용 가능하다. 두드러기는 질병 활성도뿐만 아니라 환자의 삶의 질 평가도 매우

중요하며 이를 측정하기 위한 평가 척도가 개발되었다.<sup>7)</sup>

## 6. 만성 두드러기의 치료

### 1) 치료 개요

두드러기의 치료는 크게 (1) 유발 및 악화 인자의 회피, (2) 증상 조절을 위한 약물 치료, (3) 면역관용 유도, 세가지로 나누어진다. 원인을 찾고, 회피하는 것이 가장 중요하지만, 만성 두드러기의 경우 원인을 찾지 못하는 경우가 더 많기 때문에 대부분 증상 호전을 위한 치료가 추가 된다. 두드러기도 다른 알레르기질환과 마찬가지로 단계적인 접근이 필요하며, 치료 과정 중에 환자의 상태 변화에 따라 치료 단계의 증감과 변경을 고려해야 한다.

### (1) 원인 또는 악화 인자의 확인과 제거 및 회피

많은 환자에서는 두드러기의 원인을 정확히 확인하는 것이 쉽지 않다. 의심되는 물질이나 악화 인자를 제거한 후 증상이 소실되어

도, 해당 원인 물질의 제거와 상관 없이 자연 경과성 소실 가능성도 있기 때문에 정확한 원인 진단을 위해서는 증상 소실 후 이중맹검으로 원인 물질이나 악화 인자에 재노출되었을 때 증상 재발 유무를 확인할 필요가 있다.

#### ① 약물

의심되는 약물이 있으면 철저히 회피하거나 다른 약물로 대체해야 한다. 아스피린 및 진통소염제는 만성 두드러기의 흔한 악화 인자로 작용할 수 있어,<sup>57)</sup> 만성 두드러기 환자는 아스피린 및 진통소염제의 사용에 주의해야 한다. 소아는 성인에 비해 진통소염제에 대한 과민반응이 드물지만,<sup>58)</sup> 정상 소아에 비해 아토피나 천식이 있는 경우 아스피린 과민반응의 빈도가 상대적으로 높아<sup>59,60)</sup> 아토피나 천식이 동반된 경우 진통소염제과의 관련성에 대한 확인이 필요하다.

#### ② 물리적 자극

물리 두드러기의 경우에는 유발 요인을 피하는 것이 주 치료이다. 원인이 되는 물리적 자극에 대한 자세한 정보와 일상생활에서 적용 가능한 구체적인 방법을 제시해 주어야 한다. 예를 들면, 지연 압박 두드러기는 단위면적당 가해지는 압력이 중요하기 때문에 끈이 넓은 가방을 사용하도록 하며, 피부묘기증 환자는 덩거나 건조한 환경 등 비비거나 긁도록 유발하는 환경이나 상황을 피하도록 한다. 한랭 두드러기는 찬바람에 노출되는 것으로도 유발될 수 있으며, 일광 두드러기는 증상을 유발하는 파장을 정확히 파악하여, 적절한 햇빛 차단제나 자외선 필터가 있는 전구를 선택하도록 도움을 줄 수 있다. 하지만 대부분은 증상을 유발하는 물리적 자극의 역치가 낮아 해당 원인 자극을 완전히 피하기가 어렵다.

#### ③ 감염 원인의 제거 및 염증 과정의 치료

근거가 충분한 것은 아니지만 다양한 감염이나 염증이 만성 자발성 두드러기와 연관되어 있다는 보고들이 있다.<sup>41)</sup> 비록 두드러기 발생과의 연관성이 확실하지 않다고 하더라도 헬리코박터균 감염이 확인된 경우에는 제균 치료를 고려할 수 있다. 그러나, 최근 메타분석 결과에서는 만성 두드러기 환자에서 헬리코박터균 치료에 대한 근거는 낮은 것으로 확인되었다.<sup>61)</sup> 한편, 감염 자체가 두드러기를 유발한다기보다는 만성 두드러기 환자는 감염에 대한 면역반응에 차이를 보여 감염 후 자가면역질환이 발생할 가능성이 있다.<sup>62)</sup>

#### ④ 식이 관리

IgE에 의한 식품알레르기는 만성 두드러기의 드문 원인이지만 확인되는 경우에는 철저히 제거 식이를 해야 한다. 자연적으로 존재하는 히스타민 등 혈관작용 생체아민과 여러 식품 첨가물이 가성 알레르겐으로 작용하여 만성 두드러기를 유발하거나 악화시킬 수

도 있다. 만성 두드러기 환자에서 저 가성 알레르겐 식이 후 28%~41.2%의 환자에서 두드러기가 완전 또는 부분적으로 호전된 보고가 있지만, 모든 만성 두드러기 환자에게 추천하는 것은 아니다.<sup>63,64)</sup> 2013년 유럽 및 세계알레르기학회 가이드라인에서는 매일 두드러기가 지속되는 환자에게 가성 알레르겐 제한식을 권하고 있다.<sup>4)</sup> 가성 알레르겐이 만성 두드러기의 발생과 악화에 관여하는지를 알기 위해서는 최소 3주 이상 가성 알레르겐 제한식을 시행하여 호전 유무를 평가하며, 제한식이 효과가 있는 경우에는 3~4달 이상 유지해야 한다.

#### ⑤ 자가 항체의 제거

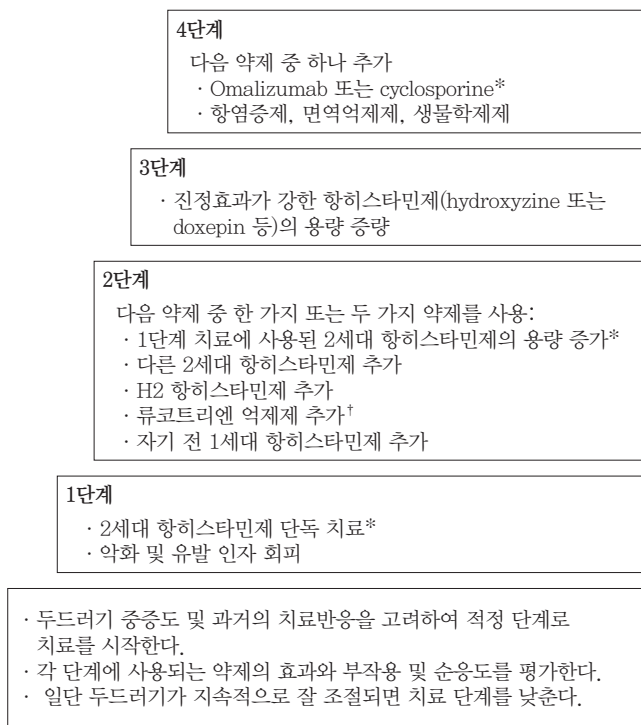
자가면역성 두드러기에서 혈장분리교환술로 자가 항체를 줄이는 치료는 아직 근거 자료와 경험이 적고, 비용이 높아 다른 치료에 반응하지 않은 경우에만 고려될 수 있다.

#### 2) 국외 만성 두드러기 치료 가이드라인 소개

최근 두드러기의 심한 정도와 약제에 대한 반응 및 환자의 상태에 따라 단계적인 치료 가이드라인을 제시하고 있다. 유럽<sup>4)</sup>과 미국<sup>5)</sup>, 일본<sup>65)</sup> 및 세계알레르기기구<sup>3)</sup> 등의 학회에서 최근의 문헌고찰을 통한 몇 개의 가이드라인이 발표되었고, 일반적인 치료지침은 거의 유사하지만, 치료약물 선택 권고안의 우선 순위나 약물 선택 범위는 각국의 의료 상황이 반영되어 차이를 보인다. 그러나, 대체적으로 두드러기의 심한 정도와 약제에 대한 반응 및 환자의 상태에 따라 단계적인 치료 가이드라인을 제시하고 있다. 일반적인 치료에 반응하지 않는 만성 두드러기 환자에서 약제를 선택할 때는 비용과 부작용, 환자의 삶의 질 및 선호도 등을 고려하여 선택하도록 권고한다.

#### (1) 유럽알레르기학회 및 세계알레르기기구 가이드라인 (2014 EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline)

2014 The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)/the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN)/the European Dermatology Forum (EDF)/the World Allergy Organization (WAO) 가이드라인<sup>4)</sup>에서는 일차적으로 2세대 항히스타민제를 사용하고, 통상적인 용량의 2세대 항히스타민제 치료에도 2주 이상 증상이 지속되는 경우, (1) 용량을 4배까지 증량하여 사용할 것을 권하며, (2) 증량하여 사용하는데도 1~4주 후에도 증상이 지속되는 경우에는 류코트리엔 길항제나 사이클로스포린 또는 오말리주맙을 추가하여 사용하도록 하고 있다(Fig. 1). 치료 중 급성 악화를 보이는 경우에는 전신 스테로이드를 단기(최대 10일) 사용할 수 있다.



**Fig. 1.** Stepwise approach to the treatment for chronic urticaria in the American guideline. \*Recommended by the European guideline. †Leukotriene receptor antagonist is included in the 3rd line treatment with omalizumab and cyclosporine of the European guideline. Adapted from Bernstein JA, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1270-7, with permission from Elsevier Inc.<sup>5)</sup>

**(2) 미국알레르기학회 가이드라인**

미국알레르기학회에서도 유럽 가이드라인과 비슷한 단계적인 치료 가이드라인을 제시하고 있다.<sup>5)</sup> 1단계 치료로 통상적인 용량의 2세대 항히스타민제 단독 치료를 하고, 단독 치료에 반응이 없는 경우에는 2단계 치료로 1단계에 사용한 항히스타민제의 용량을 올려서 사용하며, 다른 방법으로 기존의 2세대 항히스타민제에 다른 2세대 항히스타민제 또는 H2 항히스타민제나 류코트리엔 길항제, 자기 전에 1세대 항히스타민제를 추가하여 사용하는 것을 고려한다. 2단계 치료로도 증상 조절이 안 되는 경우에는 3단계 치료로, hydroxyzine이나 doxepin의 용량을 조정하여 사용하고, 그래도 증상 조절이 안 되는 난치성 두드러기의 경우에는 4단계 치료로 오말리주맙이나 사이클로스포린 등 면역억제제 치료를 고려할 수 있다. 치료에 대한 반응 및 환자 상태를 평가하여 치료 단계를 조정해야 한다. 치료에 반응하지 않는 만성 두드러기에서 전신 스테로이드를 사용하지만, 다른 약제로 증상 조절이 되기 전까지 단기간(1-3주 이내) 사용하고, 장기간 사용하는 것은 피해야 한다(Fig. 1).

**3) 우리나라 만성 두드러기 환자를 위한 약물 치료 권고안**

최근 개정된 국외의 가이드라인을 토대로 국내 진료 현장에서 활용할 수 있고 실제적으로 도움이 될 수 있는 참고 자료를 제공하

고자, 한국인 만성 두드러기 약물 치료에 대한 전문가 의견을 정리하였다. 만성 두드러기 치료의 주요 목표는 두드러기 병인을 억제하는 것이 아니라, 증상을 경감하는데 있다. 따라서, 먼저 유발 인자나 악화 요인이 될 수 있는 것을 회피하고, 증상을 조절을 위한 단계적 약물 치료를 제안하고자 한다.

두드러기 치료의 중심은 2세대 항히스타민제로, 만성 두드러기의 1단계 치료는 특별한 이유가 없는 한 졸립이 없는 2세대 항히스타민제를 투여하는 것이다. 2세대 항히스타민제의 약제 간 효능의 차이는 거의 없으나, 개개인의 차이는 있을 수 있다. 만성 두드러기 환자에서 항히스타민제는 필요에 따라 복용하기보다는 규칙적으로 투여하는 것이 중요하다.<sup>6)</sup>

1단계 치료에도 2주 이상 두드러기 증상이 조절이 되지 않는 경우에는 2단계 치료로 높여야 한다. 2단계 치료는 복용하던 2세대 항히스타민제의 용량을 두 배씩 증량하여 2-4주 간격으로 증상의 호전 여부를 확인하는 것이며, 통상 용량의 4배까지 증량할 수 있다. 보통 용량의 2세대 항히스타민제를 사용해도 두드러기가 지속되는 경우에 먼저 사용 중이던 2세대 항히스타민제의 용량을 올리는 것이 좋으나, 우리나라에서는 보험 규정 및 허가 용량 초과 등의 문제로 대부분 다른 2세대 항히스타민제를 병합하여 사용하고 있다. 따라서, 한 약제를 최대 4배 증량하는 대신에 2-4개의 2세대 항히스타민제를 병합하여 투여해 볼 수 있다.

2단계 치료 2-4주 후에도 증상이 지속되면, 3단계 치료로 류코트리엔 억제제 또는 H2 길항제를 추가적으로 사용할 수 있다. 아스피린 과민증이 있는 경우에는 류코트리엔 억제제를 1단계 치료부터 2세대 항히스타민제와 병합요법으로 고려해 볼 수 있다. 또한, 1세대 항히스타민제를 추가해서 사용할 수도 있으나, 환자에게 약물 부작용에 대해서 미리 설명하여야 하며, 1세대 항히스타민제를 저녁이나 잠자기 전에 복용하는 방법을 이용할 수 있다. 또 다른 3단계 옵션으로 면역조절제인 오말리주맙이나 사이클로스포린 등 면역억제제의 사용을 고려할 수 있다. 약제 선택 시에는 환자의 동반질환, 발생 가능한 부작용, 치료에 대한 순응도, 약제 비용, 환자의 선호도 등 다양한 변수를 고려해서 환자 별로 판단해야 한다. 이러한 단계적 치료법은 만성 두드러기의 중증도에 따라서 순차적으로 낮은 단계부터 높은 단계로 치료가 점진적으로 보완 시행될 수 있도록 하며, 높은 단계의 치료로 만성 두드러기의 증상이 잘 조절되는 경우에는 순차적으로 단계를 낮추어 적절한 치료 단계에서 지속적으로 증상을 관리하고 치료할 수 있도록 한다. 치료 중 급성 악화가 있는 경우에는 단기간(2주 이내) 전신 스테로이드제를 사용할 수 있다.

**4) 약물 각론**

**(1) H1 항히스타민제**

2세대 H1항히스타민제가 만성 두드러기의 일차 치료 약제이다.

1세대 H1 항히스타민제는 오랜 기간 널리 사용되었지만 최근 시행된 여러 연구 결과, 두드러기를 비롯한 알레르기질환에서 더 이상 사용을 권하지 않는다.<sup>67)</sup> 1세대 항히스타민제는 작용 시간은 4-6 시간으로 짧은 반면에 수면/진정 작용은 12시간 이상 지속되고, rapid-eye-movement (REM) 수면을 방해하고 학습과 수행 능력에 영향을 줄 수 있으며 항콜린성 부작용이 있는 반면에, 최근 개발된 2세대 H1 항히스타민제는 1세대 항히스타민제보다 효과가 좋으며 진정 작용이 거의 없고, 다른 부작용도 적고 작용 시간이 길기 때문에 대부분의 가이드라인에서 급성 및 만성 두드러기 치료에 일차적으로 권하고 있다.<sup>4,5)</sup> 또한 2세대 H1 항히스타민제는 1세대 H1 항히스타민제에 비해 복용 후 효과 발현이 더 빠르며 다른 약물과 상호작용도 적다(Table 6).<sup>68)</sup>

진정 작용이 없거나 미미하며 항콜린작용이 없는 새로운 2세대 항히스타민제들이 개발되어 사용되고 있으며, 최근에 나온 여러 항히스타민제 중에 cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, rupatadine, bilastine은 두드러기 환자에서 그 효능에 대해 연구가 보고되어 있다. 항히스타민제의 용량을 높여서 사용하는 것에 대한 많은 연구가 이루어졌고, 여러 연구에서 cetirizine, desloratadine, fexofenadine, loratadine, levocetirizine, rupatadine의 용량을 4배까지 올려서 사용하는 것이 두드러기 증상 조절에 효과가 있으며 대부분 부작용 없이 사용할 수 있다.<sup>69-71)</sup> 따라서 두드러기는 일차적으로 보통 용량의 2세대 H1항히스타민제를 사용하고, 효과가 없는 경우에는 이차적으로 그 용량을 4배까지 증량하여 사용한다. 항히스타민제는 증상이 있을 때만 복용하는 것보

다는 지속적으로 복용하는 것이 증상 조절 및 삶의 질을 향상시킨다.<sup>66,72)</sup> H1 항히스타민제는 지속적으로 투여하는 경우 H1 수용체를 안정화시켜 비활성 상태를 유지하게 한다.

(2) H2 항히스타민제

Cimetidine이나 ranitidine 같은 H2 항히스타민제도 두드러기 치료에 사용되고 있으나, 단독으로 사용하지는 않는다. H1 항히스타민제 단독 치료에 반응하지 않는 만성 두드러기 환자에서 H1 항히스타민제와 함께 사용되고 있지만 그 효과에 대한 근거수준은 매우 낮다.

(3) 부신피질스테로이드제

부신피질스테로이드제는 급성 및 만성 두드러기에서 많이 사용되지만, 이에 대한 연구는 거의 없다. 성인을 대상으로 한 연구에서 급성 두드러기의 지속 기간을 단축시켰다는 보고가 있지만,<sup>73)</sup> 스테로이드제 사용에 대한 증거는 불충분한 상태이다. 따라서 부신피질스테로이드제는 항히스타민제에 반응하지 않는 심한 급성 두드러기나 만성 두드러기의 급성 악화 시에만 단기간 사용하는 것이 좋고, 대부분의 가이드라인에서 10일 이내로 사용할 것을 권하고 있다.

5) 특수한 상황에서의 치료

(1) 난치성 두드러기의 치료와 기타 약제

대부분의 만성 두드러기 환자에서 줄림이 없는 2세대 항히스타민제가 효과적이다.<sup>4,74,75)</sup> 그러나, 약 30%의 환자는 4배 용량까지 증량한 후에도 두드러기 증상이 잘 조절되지 않아 난치성 만성 두드러기로 분류한다.<sup>4,5)</sup> 이러한 난치성 두드러기 환자의 증상을 조절하기 위해서는 추가약물요법 또는 대체약물이 필요하다. 난치성 두드러기 환자를 위해 여러 가지 대체 치료법이 시도되었지만<sup>4,5,75)</sup> 아직 난치성 두드러기 치료의 표준화된 가이드라인은 없는 상태이다. 최근 가이드라인들은 항히스타민제에 반응하지 않는 경우, 다음 단계로 항 IgE 항체인 오말리주맙 또는 사이클로스포린, 류코트리엔 억제제를 추가하도록 권장하고 있다.<sup>4,5)</sup>

혈중 유리 IgE를 차단하는 단클론 항체인 오말리주맙은 만성 두드러기 환자에서 매우 효과적인 치료 결과를 보인다. 최근 난치성 두드러기 환자 대상의 다기관 무작위배정 위약 대조 3상 임상시험에서도 오말리주맙은 긍정적이고 일관된 치료 효과를 보이고 있다.<sup>5,76-78)</sup> 또한, 오말리주맙은 대부분의 두드러기 환자에서 매우 빠른 치료 반응을 보이며, 임상적으로 유의한 부작용의 발생 빈도도 낮았다.<sup>5,78)</sup> 2014년 미국식품의약국은 오말리주맙을 항히스타민제 치료에 반응이 없는 12세 이상의 만성 두드러기 환자에 대해 추가요법으로 승인하였다.<sup>5)</sup> 고가의 약제로 환자들의 비용 부담이 매우 높다는 제한점이 있다. 투여 방법은 150 mg 또는 300 mg을 4주 간

Table 6. Pharmacologic effects of H1 antihistamines

| H1 항히스타민제        | 작용 시작 시간 | 작용 지속 시간 | 약물 상호작용 |
|------------------|----------|----------|---------|
| 1세대 항히스타민제       |          |          |         |
| Chlorpheniramine | 3        | 24       | 가능      |
| Diphenhydramine  | 2        | 12       | 가능      |
| Hydroxyzine      | 2        | 24       | 가능      |
| Doxepin          | NA       | NA       | 가능      |
| Mequitazine      | NA       | NA       | 가능      |
| 2세대 항히스타민제       |          |          |         |
| Cetirizine       | 0.7      | ≥ 24     | 매우 드물다  |
| Levocetirizine   | 0.7      | >24      | 매우 드물다  |
| Desloratadine    | 2-2.6    | ≥ 24     | 매우 드물다  |
| Fexofenadine     | 1-3      | 24       | 매우 드물다  |
| Loratadine       | 2        | 24       | 매우 드물다  |
| Rupatadine       | 2        | 24       | 매우 드물다  |
| Ebastine         | 2        | 24       | NA      |
| Azelastine       | NA       | NA       | NA      |
| Mizolastine      | 1        | 24       | 가능      |
| Ketotifen        | NA       | 12       | NA      |

NA, not available. Adapted from Simons FE, et al. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1139-50.e4, with permission from Elsevier Inc.<sup>68)</sup>



격으로 피하주사한다. 오말리주맙의 작용기전에 대해서 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 유리 IgE에 결합하여, IgE 농도를 감소시키고, 비만 세포, 호염기구, 수지상세포 표면의 IgE 수용체 발현을 감소시켜 이러한 염증 세포들의 활성도를 억제시킨다.<sup>75,78)</sup> 그러나, 4주간격으로 3회 또는 6회의 치료 이후 추적 관찰 기간 동안 대부분의 환자에서 다시 증상이 재발하는 양상을 보여, 오말리주맙이 만성 두드러기의 질병 경과를 실질적으로 호전시킬 수 있을 지에 대해서는 아직 의문이며, 장기적인 사용이 필요함을 시사하고 있으며, 이에 대한 추가 연구 결과가 필요한 상황이다.<sup>76,78)</sup>

사이클로스포린은 만성 두드러기 치료제 중에서 가장 연구가 많이 되어 있는 약제 중에 하나로, 비만 세포의 매개물질 분비 기능에 직접 작용하기도 하고, 호염기구의 히스타민 분비를 억제할 수 있다.<sup>4,5)</sup> 또한 약물 효과의 빠른 발현, 스테로이드와 비슷한 정도의 효능, 그리고 지속적인 완화 치료 효과의 가능성이 연구 보고되고 있어 난치성 만성 두드러기에 효과적인 것으로 기대된다.<sup>79-82)</sup> 고혈압, 신기능, 위장 장애 등의 이상 반응에 대한 모니터링이 필요하지만 사이클로스포린의 부작용과 치료 효과의 비는 장기적인 스테로이드의 투약에 비해서 훨씬 양호하다.<sup>4)</sup>

2세대 항히스타민제의 단독 요법에 반응하지 않는 만성 두드러기 환자에서 류코트리엔 억제제의 병합요법을 고려할 수 있다.<sup>4,5)</sup> 만성 두드러기에서 류코트리엔 억제제의 긍정적 효과에 대한 연구가 일부 있으나, 그 사용 근거에 대한 자료는 오말리주맙과 사이클로스포린에 비하면 부족하다. 그러나, 오말리주맙과 사이클로스포린보다 부작용 발생이 적고, 경제적이라는 강점이 있다.<sup>80,82,83)</sup>

전신 스테로이드는 급성 두드러기 혹은 만성 두드러기의 급성 악화에서 약 2주일 이내로 단기간 사용하여 질병의 이환 기간이나 활성도를 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 하지만, 스테로이드의 장기적인 사용은 반드시 부작용이 뒤따르게 되므로 추천되지 않는다.<sup>4,5,75,80,82)</sup>

H2-길항제와 dapsone은 이전의 가이드라인에서 병합 치료 약제로 언급되었으나, 효과에 대한 증거가 부족하다.<sup>4)</sup> Sulfasalazine, hydroxychloroquine, colchicine, methotrexate, 인터페론, 혈장치환술, 광선 치료, 정주 면역글로불린, 항 tumor necrosis factor- $\alpha$  등도 기타 약제로 시도해 볼 수 있으나, 아직 일반적으로 두드러기 대체 약물로 사용하기에는 근거가 매우 빈약하다.<sup>4,5,80,82)</sup>

한편, 이전에는 대체요법으로 제안되었던, tranexamic acid와 sodium cromoglycate는 이중맹검 위약대조 연구에서 효과가 없는 것으로 보고되어, 일반적인 두드러기 환자들에게는 더 이상 사용하지 않도록 한다.<sup>4,84,85)</sup>

난치성 두드러기 환자에서 치료약물을 선택할 때, 동반질환, 진료 방문의 빈도 수, 치료 약물의 반응속도, 약물 관련한 부작용, 그리고 환자 개인의 약물 선호도 등 여러 가지 요인들을 고려해야 한다. 즉, 이차 약물을 추가하여 발생할 수 있는 잠재적인 부작용이나 부담과 부가적인 혜택을 저울질하여 환자 개인별로 신중하게 결정

해야 할 것이다.

(2) 소아 만성 두드러기의 치료

약물 치료를 시작하기 전에 환자와 보호자에게 소아 만성 두드러기는 심각한 전신 질환과 연관된 경우가 거의 없다는 것을 설명하고 안심시킬 필요가 있다. 기본적으로 소아도 성인과 치료 방법은 동일하지만, 소아의 경우에는 연구 수가 적어 성인의 경우보다 이에 대한 증거가 부족하다. 1세 미만의 소아에서는 2세대 항히스타민제가 허가를 받지 못한 경우가 많고, 오랫동안 사용되어 온 약제라는 이유로 소아에서는 아직까지 1세대 항히스타민제가 급성 혹은 만성두드러기 치료에 많이 사용되고 있다. 하지만 소아에서도 성인과 마찬가지로 2세대 항히스타민제를 두드러기 일차 치료약제로 사용하고 필요 시 용량을 증량하여 사용할 것을 권하고 있다. cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine, desloratadine은 소아에서도, 치료 효과가 입증되었다. 소아는 성인과 달리 난치성 두드러기가 드물기 때문에, 근본이 되는 2세대 H1-항히스타민제를 적절히 사용하고, 또한 용량을 조절하면 대부분 증상 조절이 가능하다. 소아에서는 스테로이드 사용이나 면역억제제의 사용에 있어 전신 부작용의 위험성이 상대적으로 크기 때문에 치료 약제 선택에 신중한 결정이 필요하다.

(3) 임신부와 수유부의 치료

임산부나 수유부 환자에서도 치료원칙 고려사항은 동일하다.<sup>4)</sup> 하지만, 일반적으로 임신 중에는, 특히 임신 제1삼분기 시기에는, 전신적인 약물 사용에 주의해야 하지만, 가능한 최선의 치료를 받아야 한다. 현재까지, 임신 중 투약된 2세대 항히스타민제로 발생한 태아의 선천적 결손증에 대한 보고는 없다.<sup>4)</sup> 임신 중 항히스타민제 투여가 필요할 때는 loratadine이 우선 권고되며, desloratadine과 cetirizine도 가능하다.<sup>4)</sup> 1세대 항히스타민제는 2세대 항히스타민제에 치료반응이 없는 경우에 주의해서 투약하도록 한다. 임신 중에 제일 좋은 안정성을 보이는 1세대 항히스타민제는 chlorpheniramine이다.<sup>5)</sup> 그러나 분만 직전 투여된 1세대 항히스타민제에 의해 신생아의 호흡이 억제되거나 다른 부작용이 발생할 수가 있어 주의를 요한다.

모든 H1-항히스타민제는 낮은 농도로 모유에 분비된다. 따라서, 초기 1세대 H1-항히스타민제 치료 중인 경우에는 모유 수유 중인 영아에게 중증 진정 효과가 나타날 수 있으므로, 2세대 H1 항히스타민제 사용이 권장된다.<sup>4)</sup>

**결론**

만성 두드러기는 전체 인구의 0.5%~5%에서 발생하며, 유병 기간이 길고, 예측할 수 없는 경과로 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 최근

발표된 외국의 만성 두드러기 진단과 치료를 위한 가이드라인 및 국내에서 보고된 만성 두드러기 관련 연구 결과를 검토하고, 토론 및 의견 수렴을 거쳐 본 보고서를 작성하였다. 만성 두드러기는 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으며, 환자에 따라 악화인자도 다양하다. 소아와 성인 모두에서 자가면역기전에 의한 만성 두드러기가 30%~50%를 차지하며, 알레르기질환 및 자가면역질환이 일반 인구에 비해 흔히 동반되며, 물리적 자극, 가성 알레르겐, 약물, 식품 등이 악화 요인으로 작용할 수 있어 환자의 임상 양상에 맞추어 관련 검사를 진행하고, 확인된 원인에 대한 교육이 필요하다.

만성 두드러기의 치료는 2세대 항히스타민제를 기본으로 용량을 증가시키거나 다른 항히스타민제를 추가하고, 류코트리엔 길항제, 사이클로스포린 또는 오말리주맙을 추가하는 단계적 치료를 권고한다. 환자의 증상을 두드러기 중증도 점수, 삶의 질 등을 통해 평가하고, 치료 단계를 상향 또는 하향 조절하며, 증상이 조절되는 최저 치료 단계로 충분히 증상을 조절한 후 서서히 감량하여 치료 중단을 결정하도록 한다. 그러나, 향후 한국형 만성 두드러기의 진료지침 개발을 위한 유병률, 원인, 진단, 치료, 예후 등에 대한 다양한 국내 연구 결과를 통해 충분한 근거 수준을 확보할 수 있기를 기대한다.

## REFERENCES

- 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.
- 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.
- Zuberbier T. A summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines in urticaria. *World Allergy Organ J* 2012;5 Suppl 1:S1-5.
- 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.
- 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.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
- Ye YM, Park JW, Kim SH, Choi JH, Hur GY, Lee HY, et al. Clinical evaluation of the computerized chronic urticaria-specific quality of life questionnaire in Korean patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:722-8.
- Kim S, Baek S, Shin B, Yoon SY, Park SY, Lee T, et al. Influence of initial treatment modality on long-term control of chronic idiopathic urticaria. *PLoS One* 2013;8:e69345.
- Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):1-8.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869-73.
- Kang HS, Shin MY. Clinical aspects of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:205-12.
- Choi S, Park H, Ahn Y. Chronic urticaria in childhood: etiology and outcome. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:38-47.
- Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:33-52.
- Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:98-102.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
- Suh YJ, Jeung CK, Lee SJ, Kim SS, Lee SG, Nahm DH, et al. The clinical significance of thyroid auto-antibodies in patients with chronic idiopathic urticaria. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:528-34.
- Lee SY, Song WJ, Jung JW, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. Thyroid autoantibodies and the prognosis of chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:151-6.
- Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol* 2013;93:156-60.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:103-8.
- Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:214-20.
- Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-8.
- Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-6.
- Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
- Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res* 2008;64:225-9.
- Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:21-6.
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-51.
- O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:89-104.
- Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-72.
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N,

- Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:508-14.
32. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;10:694-700.
  33. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:350-4.
  34. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):132-7.
  35. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
  36. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683-91.
  37. Chandrasekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets* 2014;25:162-5.
  38. Piconi S, Trabattini D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F, et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:59-66.
  39. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128:1956-63.
  40. Ye YM, Yang EM, Yoo HS, Shin YS, Kim SH, Park HS. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. *J Korean Med Sci* 2014;29:43-7.
  41. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
  42. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.
  43. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP, Phillips G, Ogbogu PU. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:29-33.
  44. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:425-30.
  45. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:360-4.
  46. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1139-43.
  47. Christensen CU, Vestergaard C, Hoffmann HJ. Activation Markers CD63 and CD203c Are Upregulated in Chronic Urticaria. *Ann Dermatol* 2013;25:522-3.
  48. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:337-41.
  49. Juhlin L, Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta Derm Venereol* 1969;49:26-36.
  50. Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4, and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:759-65.
  51. Smith CH, Atkinson B, Morris RW, Hayes N, Foreman JC, Lee TH. Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet* 1992;339:91-3.
  52. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1386-91.
  53. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:875-81.
  54. Tedeschi A, Lorini M, Suli C, Asero R. Serum interleukin-18 in patients with chronic ordinary urticaria: association with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:568-70.
  55. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:197-204.
  56. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
  57. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
  58. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
  59. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.
  60. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
  61. 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.
  62. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
  63. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78-83.
  64. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;304:257-62.
  65. Hide M, Hiragun T; Japanese Dermatological Association. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012;61:517-27.
  66. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64:605-12.
  67. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
  68. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.e4.
  69. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1088-91.

70. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9.
71. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times onventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
72. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:168-74.
73. Pollack CV Jr, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51.
74. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-31.
75. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Aug 19 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12194>.
76. 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.
77. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:101-9.
78. Kaplan AP, Popov TA. Biologic agents and the therapy of chronic spontaneous urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:347-53.
79. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:205-13
80. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:403-11.
81. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
82. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:105-16.
83. De Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodringo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allrgy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24.
84. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57:369-70.
85. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35:139-41.