

Anti-IgE therapy in patients with refractory chronic urticaria

아주의대 알레르기내과
김주희

<증례 1>

주소: 10 여년 간 지속된 만성 두드러기를 주소로 내원한 49세 남자

현병력: 10년 전 새우 섭취 후 전신 두드러기 발생한 이후로 간헐적으로 팔, 다리, 복부 및 배부에 두드러기 발생하여 인근 병원에서 증상 나타날 때에만 간헐적으로 약물 복용하면서 지내오던 중, 최근 2-3년 전부터 가려움증이 심해지고 두드러기가 전신에 매일 발생하는 등 증상이 악화되어 내원하였다. 해산물이나 육류, 메밀 국수 섭취 후 기존의 만성 두드러기 병변이 악화되었고, 진통 소염제 복용 후 급성 전신 두드러기로 응급실 방문한 과거력이 있었다. 그 외 정신적 스트레스, 운동이나 음주 등이 악화요인으로 작용하였다.

과거력: 알레르기 비염, 결막염, 아토피 피부염으로 진단받았으며 진통 소염제에 의한 약물 알레르기도 있었다.

진찰 소견: 전신의 소양증을 심하게 호소하였으며, 사지와 몸통에 다발성의 팽진과 구진이 관찰되었다. 그러나 혈관 부종은 동반되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 7,000/ μL (호산구 0.7%) 이었고, 혈청 총 IgE 는 1,105 KU/L로 증가되었다. 집먼지 진드기 두 종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*)과 개, 새우, 소고기, 닭, 메밀에 대한 특이 IgE가 모두 증가되어 있었다. 그러나 혈청 보체치(C3, C4)와 항핵항체, 갑상선 자가항체(thyroglobulin and microsomal antibodies)는 모두 음성이었으며 혈청 생화학 검사 및 소변검사는 정상이었다.

치료 및 경과: 항히스타민제를 증량하고 증상 악화 시마다 단기간 스테로이드를 사용하였으나 호전 경과가 느려 면역 글로불린 주사(500mg/kg, 5일간)를 2차례 투여하였다. 이후 두드러기가 호전되었으나 과음 후 다시 악화되어 사이클로스포린과 스테로이드를 추가하여 치료하던 중, 오말리주맙 375mg을 2주 간격으로 투여하였다. 다음 날부터 두드러기가 소실되어 사이클로스포린과 스테로이드를 중단하였고, 항히스타민도 2개월 동안 점차 감량하였다. 현재 증상이 없는 상태로 정기적으로 오말리주맙을 투여하면서 경과 관찰 중이다.

<증례 2>

주소: 내원 2개월 전부터 지속되는 두드러기를 주소로 내원한 43세 여자

현병력: 20여년 전 특별한 원인 없이 간헐적으로 두드러기가 발생하였으나 저절로 소실되었으며 이후 증상 없이 지내던 중, 내원 2개월 전부터 매일 팔, 다리, 복부에 소양증과 두드러기가 발생

하였다. 인근 병원에서 경구 항히스타민제와 스테로이드로 치료 후 호전되었으나 약을 중단하면 다시 증상이 재발하는 양상이 반복되어 내원하였다. 두드러기는 스트레스와 운동 후, 여름철에 악화되었다.

과거력: 알레르기 질환 및 약물 알레르기의 과거력은 없었다.

진찰 소견: 외부 병원에서 항히스타민제와 스테로이드제를 복용 후 내원하여 당시 피부 병변은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 5,600/ μ L (호산구 0.6%) 이었고, 혈청 총 IgE 는 140 KU/L로 증가되었으나 흔한 흡입성 항원인 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagooides pteronyssinus*, *D. farinae*), 그리고 오리나무, 너도밤나무, 돼지풀, 쑥 꽃가루에 대해서 모두 음성이었다. 혈청 보체치와 항핵항체, 갑상선 자가항체는 모두 음성이었으며 혈청 생화학 검사 및 소변검사도 정상이었다.

치료 및 경과: 항히스타민제와 증상 악화 시 경구 스테로이드를 단기간 복용하면서 치료하였다. 항히스타민제를 증량하여도 두드러기가 반복되어 사이클로스포린 200mg을 추가로 투약하면서 항히스타민제 요구량과 경구 스테로이드 복용 횟수가 감소하였다. 그러나 약에 대한 환자의 거부감으로 사이클로스포린 복용을 중지하고 오말리주맙 300 mg 4주 간격으로 투약을 시작하였다. 투여 24시간 이내에 두드러기가 완전히 소실되었으며 항히스타민제 복용도 중단하였다.

리뷰: Anti-IgE therapy in patients with refractory chronic urticaria

임상양상: 만성 두드러기는 팽진의 발생이 6주 이상 거의 매일 나타나는 경우로, 인구의 3% 이상에서 발생하는 높은 유병률을 보인다. 여러 검사에서도 원인을 찾을 수 없는 경우가 많으며, 일부에서는 물리적 자극, 하시모토 갑상선염 등 자가면역성 내분비계의 이상, *Helicobacter pylori*, B형 및 C형 간염을 포함한 감염성 질환 및 악성 종양, 정신적 요인 등이 관련된다는 보고들이 있다. 최근에는 약 40~50%의 만성 두드러기 환자들에서 IgE 항체에 대한 고친화 수용체인 Fc ϵ RI α 에 대한 IgG 항체가 관여한다고 알려져 있으며, 만성 두드러기 환자의 약 30%에서 아스피린 과민증이나 음식물 첨가제에 대한 위알레르기 반응과의 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다. 대부분의 만성 두드러기는 약물 치료에도 불구하고 재발과 호전을 반복하는 난치성의 임상경과를 보이며 환자들의 삶의 질을 저하시킨다.

진단: 원인이 비교적 뚜렷한 급성 두드러기와는 달리 만성 두드러기는 두드러기를 유발하는 인자에 대한 면밀한 검사가 필요하다. 동반된 내과적 질환이나 NASID와 같은 약물 복용력, 식품이나 식품 첨가제와의 연관성 및 두드러기의 특성에 대한 자세한 병력 청취를 통해 두드러기를 유발하거나 악화시키는 가능한 원인을 찾아야 한다. 또한 혈액학적인 검사(CBC with differential count, ESR, CRP), 갑상선 자가항체, 자가혈청피부검사(autologous serum skin test, ASST) 나 피부 조직검사 등이 진단에 도움이 될 수도 있다.

치료 및 예후: 만성 두드러기의 치료 원칙은 기저 원인이나 유발 요인을 규명하여 이를 제거하고 증상을 조절하는 것이다. 증상 조절을 위해서 우선적으로 2세대 항히스타민제를 선택하고 중증도에 따라 권장량의 4배까지 증량할 수 있으며, 악화 시 단기간으로 경구 스테로이드를 사용할 수 있다. 그러나 두드러기의 표준 치료에도 증상의 호전이 없는 경우를 불응성의 만성 두드러기라고 하며 이 환자들에게는 면역 조절제인 사이클로스포린, 맵손, H2 항히스타민제 등의 추가적인 치료를 시행해 볼 것을 제안하고 있다.

그 중 오말리주맙(omalizumab, Xolair®, Novartis)은 기존의 치료에 호전을 보이지 못했던 만성 특발성 두드러기, 콜린성 두드러기, 한냉 두드러기, 일광 두드러기 등 다양한 아형의 만성 두드러기 환자들에서 증상의 소실이 보고된 바가 있다. 오말리주맙은 혈청 유리 IgE에만 선택적으로 결합하는 재조합 인간화 단클론 항체로, IgE가 세포 수용체에 결합하지 못하게 함으로써 염증 매개체의 알레르기 반응이 시작되지 못하게 하는 작용을 한다. 또한 세포막의 IgE 수용체가 발현되는 것을 하향 조정시키고, 기관지 호산구 침윤을 감소시킨다고 알려져 있다. 그러나 두드러기 치료에 있어 오말리주맙의 효과와 기전에 대해서는 아직까지 잘 밝혀져 있지 않다. 2008년 Kaplan 등에 의해 발표된 연구에 의하면, 만성 특발성 두드러기 환자 12명을 대상으로 16주간 오말리주맙을 투여하여 11명의 환자에서 urticaria activity score(UAS), 삶의 질 지표, 약물 요구량의 호전을 경험하였고, 이 중 7명에서 완전한 증상의 소실을 보였다. 또한 이 환자들의 호염기구 히스타민 유리 능이 치료 후 현저히 감소하는 것을 확인하였다. 작용 기전으로는 오말리주맙에 의해 유리 IgE 가 감소하고 호염기구와 비만세포 표면의 IgE 수용체 발현이 줄어들고, 다양한 사이토카인의 분비가 감소하며, 자가면역성 IgG 항체생성을 막는 음성 피드백 작용을 할 것으로 추정하고 있다.

현재까지 보고된 외국의 사례들과 저자가 경험한 상기 두 환자도 기존의 치료에 반응을 보이지 않았으나 오말리주맙 투여 후 증상의 극적인 호전을 보여, 불응성의 만성 두드러기 환자들에게 오말리주맙이 향후 기대되는 치료법이 될 것으로 예상할 수 있다. 그러나 불응성의 만성 두드러기 환자들에서 오말리주맙의 투여 기간이나 용량, 증상의 효과를 보이는 환자들의 특징 혹은 투여 중단 후의 경과에 대한 임상적 정보가 아직 부족하며 추후 더 많은 임상 자료와 기전 연구가 필요할 것으로 생각한다.