

소아 만성 두드러기

유진호

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

Chronic urticaria in children

Jinho Yu

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Although it is difficult to find a cause of chronic urticaria in children, previous studies have been identified some triggers, such as autoimmunity, physical stimuli, food and its additives, and infection. History taking and physical examination remain the best tool for identifying an underlying cause of urticaria. First investigations include a complete blood count with differential, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in children with chronic urticaria. If physical stimuli are suspected as triggers of chronic urticaria, appropriate provocation tests can be performed. Although the frequency of autoimmune urticaria was relatively high compared to the other causes in children with chronic urticaria, it is not easy to apply routine use of autologous serum skin tests to clinical practice. Additional extensive laboratory investigations are not required in the majority of cases. Second-generation H1-antihistamines are the mainstay of treatment from current guidelines in children with chronic urticaria, and dosage can be increased if the standard dose is not effective. Data on chronic urticaria in children are scarce, and causes have been considered to be similar to those in adults. Therefore, diagnostic approaches and treatment principles of chronic urticaria in children have been derived from extrapolating data in adults. In the future, comparative studies for the causes of chronic urticaria between children and adults, and therapeutic modalities for refractory cases will be needed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:236-242)

Keywords: Urticaria, Child

서론

두드러기는 가려움을 동반한 팽진(wheel) 및 혈관부종(angioedema)을 그 특징으로 한다. 만성 두드러기에 대한 연구는 성인을 대상으로 하는 것이 많았고, 소아에 대한 연구는 상대적으로 적고, 성인의 연구 결과를 소아의 연구 설계 또는 실제 임상에 적용하는 경우가 많았다.

만성 두드러기는 일반적으로 6주 이상 지속되는 두드러기로 정의한다. 실제 임상에서 급성 두드러기가 드물게 6주 이상 지속되는 경우도 있으므로 12주를 주장하는 연구자들도 있다.¹⁾ 만성 두드러기에서 팽진과 혈관부종의 빈도는 226명의 만성 두드러기 소아를 대상으로 한 연구 결과를 보면 팽진만을 보인 경우가 78.4%, 팽진 없이 혈관부종을 보인 경우가 6.6%이고 나머지는 두 가지 모두를 보였다.²⁾

European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Glob-

al Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) 가이드라인 2013 개정에 의하면 만성 두드러기는 크게 만성 자발성 두드러기(chronic spontaneous urticaria)와 유도성 두드러기(inducible urticaria)로 분류되고 유도성 두드러기는 한랭 두드러기, 지연성 압박 두드러기, 일광 두드러기, 열 두드러기, 진동 혈관부종, 콜린성 두드러기, 접촉성 두드러기, 수인성 두드러기로 분류할 수 있다(Table 1).³⁾

소아 두드러기의 유병률은 2.1%~6.7%로 보고되었는데, 남녀에서 동일하게 발생하였고 일반 인구집단과 비교하여 아토피 비율이 높았다.^{4,5)} 소아의 만성 두드러기 유병률은 그보다 낮아 0.1%~3%였다.⁶⁾ 이러한 소아의 만성 두드러기의 자연 경과와는 보고마다 다르지만, 5년간 추적 시 50%에서 소실되었고, 연령, 성별, 혈관부종 동반, 다른 알레르기질환 동반, 자가면역질환 가족력, 자가혈청 피부시험(autologous serum skin test) 결과 등은 예후에 영향을 주지 못하였다.⁷⁾

Correspondence to: Jinho Yu

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3922, Fax: +82-2-3010-6978, E-mail: jyu3922@gmail.com

Received: August 29, 2014 Revised: September 2, 2014 Accepted: September 4, 2014

© 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/>).

Table 1. Classification of chronic urticaria subtypes

Chronic urticaria subtypes
Chronic spontaneous urticaria*
Inducible urticaria
Dermographism
Cholinergic urticaria
Cold urticaria
Solar urticaria
Contact urticaria
Aquagenic urticaria
Delayed pressure urticaria
Heat urticaria
Vibratory angioedema

*Definition: Spontaneous appearance of wheals, angioedema, or both for more than 6 weeks.

Adapted from European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) guideline 2013 revision.³⁾

이 종설은 소아 만성두드러기의 원인과 진단 및 치료에 대해 최근 연구 결과들을 정리하여 만성 두드러기에 대한 이해를 향상시키고 실제 임상에서 진단적 접근과 치료에 도움이 되는데 그 목적이 있다.

두드러기의 병태생리

두드러기는 비만 세포와 호염기구의 탈과립에 의해 발생한다. 전형적인 1형 과민반응으로 알레르기항원에 대한 IgE 항체가 비만 세포의 high-affinity IgE receptor (FcεRI)에 결합되어 있다가 알레르기항원의 재노출 시 cross-linking되면서 신호가 전달되어 히스타민, 트립타제와 같은 이미 형성된 매개체를 분비하고 새롭게 형성된 프로스타글란딘, 류코트리엔 등의 매개체와 화학주성인자, 사이토카인을 분비하여 결과적으로 혈관 확장, 발적, 팽진을 형성하게 된다. 최근에는 만성 두드러기에서 anti-IgE와 anti-FcεRI IgG 항체가 IgE와 FcεRI를 통해 작용하여 두드러기를 유발하는 자가면역 기전이 대두되었다. 앞으로 여기에서도 anti-IgE와 anti-FcεRI IgG 항체가 양성인 만성 자발성 두드러기를 그 기전에 따라 자가면역 두드러기라 부르겠다. 그밖에 비면역학적 기전으로 비만 세포를 자극하는 아편제(opiate), C5a와 같은 보체, 줄기세포 인자, 신경펩티드(neuropeptide) 등은 FcεRI를 통하지 않고 별도로 비만 세포 탈과립화를 유도할 수 있다.¹⁾

만성 두드러기의 원인

연구집단의 다양성, 원인을 찾기 위해 사용한 검사 수와 양성 판독의 기준에 따라 다를 수 있지만, 만성 두드러기의 원인을 찾을 수 있는 경우는 21%–83%로 보고되고 있다.⁴⁾ Volonakis 등²⁾은 비교적

많은 대상수인 226명 만성 두드러기 소아에서 원인을 찾을 수 있는 경우로 물리적 인자 6.2%, 감염 4.4%, 음식 4%, 음식 첨가물 2.6%, 흡입 알레르기항원 2.2%, 약물 1.8%로 보고하였다. 그러나 최근 성인에서처럼 소아에서도 자가면역 두드러기가 만성 자발성 두드러기 31%–47%를 차지하는 것으로 보고되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 이러한 연구 결과들을 보면 소아에서도 각 원인의 비율이 성인과 차이가 있을 가능성은 있지만, 원인의 종류가 성인과 다르지는 않을 것으로 생각한다.³⁾ 현재까지의 소아에 대한 연구 결과를 종합해 보면, 소아 만성 두드러기는 그 원인을 찾을 수 없는 특발성의 비율이 높으며, 원인으로 간주되는 것은 그 다빈도 순서에 따라 자가면역, 유도성, 음식첨가물, 감염, 음식물, 자가면역질환 순으로 생각해 볼 수 있겠다. 각 원인에 대해 좀 더 구체적으로 기술해보겠다.

1. 만성 자발성 두드러기

1) 자가면역

소아의 만성 두드러기에서 자가면역 두드러기가 차지하는 비율은 자가혈청 피부시험 또는 호염기구 히스타민 유리시험(basophil histamine release assay)을 진단검사로 사용하였을 때 만성 자발성 두드러기의 31%–47%로 보고되었다.⁷⁻¹⁰⁾ 이러한 자가항체에 대한 검사를 시행하여 자가면역 두드러기를 진단하게 되면 만성 두드러기 중 가장 높은 비율을 차지하는 원인인 특발성은 52%에서 29%로 감소하게 된다.¹⁰⁾ 성인에서는 이런 자가항체 양성인 두드러기 환자가 음성인 환자보다 중증도가 심하다는 보고가 있지만,¹¹⁾ 소아에서는 임상적 특징, 중증도, 그리고 자연경과의 차이가 없다는 보고가 많다.^{7-10,12)} 이런 점에서는 자가면역 진단을 위한 검사를 소아 만성 자발성 두드러기 환자에서 아직까지 실제 임상에 적용하기는 쉽지 않을 것으로 생각한다. 그러나 만성 자발성 두드러기에서 자가혈청 피부시험 또는 호염기구 히스타민 유리시험을 시행하여 양성이 나온다면, 원인을 찾기 위한 다른 광범위한 검사들을 할 필요가 없어진다는 점은 고려할 수 있겠다.

2) 식품첨가물

환자 및 보호자들은 식품을 두드러기의 가장 흔한 원인으로 생각하지만 영아를 제외하고는, 소아의 급성 두드러기의 5.3%, 만성 두드러기의 2.1%에 해당될 정도로 결코 흔한 원인은 아니다.^{13,14)} 최근의 연구 결과들을 참고해 본다면 만성 두드러기에서 식품알레르기 보다는 식품첨가물 가성알레르기를 더 높은 비중을 두어 고려해야 할 것이다.¹⁵⁾ 만성 자발성 두드러기 소아 16명에서 75%가 가성알레르기에 의한 두드러기라고 보고하였고,¹⁶⁾ 120명의 재발성 두드러기 소아에서 식품첨가물을 회피한 후에 7가지 첨가물을 추가하였을 때, 위약군과 비교하여 46%에서 양성 반응을 보였다는 보고가 있다.¹⁷⁾ 놀랍게도 매우 높은 수치에 해당되지만, 최근 한 systematic review에서는 식품첨가물은 소아 만성 두드러기의 18.9%

를 차지하는 것으로 보고하였다.¹⁸⁾ 성인을 포함한 연구들은 1%에서 50% 이상으로 다양한 결과를 보고하였다.¹⁹⁾ 이러한 다양한 연구 결과들은 연구 대상과 진단 기준이 서로 다르기 때문일 것으로 생각된다. 소아 만성 두드러기 환자의 병력에서 식품첨가물이 원인으로 의심이 되는 경우에는 3 주간의 식품첨가물 함량이 낮은 식이를 진행하여 증상 소실을 관찰한 후에 식품첨가물이 풍부한 식이를 유발검사를 하여 확진할 필요가 있다.¹⁹⁾ 소아에서는 이러한 과정 중 영양 결핍의 위험성이 존재하므로 영양 상태의 평가와 대비를 미리 하는 것이 필요하다.

3) 감염

감염은 소아의 급성 두드러기의 가장 흔한 원인이며, 특히 상기도 감염과 관계가 있다.²⁰⁾ 만성 두드러기에서는 급성 바이러스 감염은 악화의 인자로 생각되나 그 자체가 원인으로 간주되지는 않는다.²¹⁾ 세균 감염도 두드러기와 관련될 수 있는데, 베타 용혈성 연쇄구균은 급성 두드러기 소아의 40%에서 보고되었다.²²⁾ 또한 마이코플라스마와 요로감염을 급성 및 만성 두드러기와 관련이 있는 것으로 보고하였으나,^{23,24)} 이러한 세균 감염이 만성 두드러기의 원인의 상당부분을 차지하지는 않는 것 같다.⁴⁾ Epstein-Barr 바이러스를 소아에서 급성 두드러기의 원인으로 보고하였고,²⁴⁾ 만성 두드러기 소아 93명에서 7명(7.5%)에서 양성을 보였다는 보고도 존재하지만, 이 연구에서 인과관계에 대한 언급은 없다.¹⁰⁾ 기생충 감염의 경우도 호산구 증가와 기생충 감염이 호발하는 지역으로의 여행력이 없다면 만성 두드러기의 원인을 찾고자 하는 검사에 포함되는 것을 권하지 않는다.²⁵⁾ 기생충 검사 양성인 만성 두드러기 환자를 실제 기생충 치료를 하여도 만성 두드러기가 호전되지 않았다.⁸⁾ *Helicobacter pylori*와 만성 두드러기의 관계에 대한 연구는 주로 성인에서 이루어졌고, 만성 두드러기 환자에서 *H. pylori* 양성률과 *H. pylori* 치료 후 두드러기 호전에 대해 조사한 결과, 일관된 연관성을 보이지 못하였다.²⁶⁻³⁰⁾ 최근에 대변 항원을 이용하여 소아와 성인을 대상으로 비교한 연구를 보면 만성 두드러기 소아에서 *H. pylori* 양성률은 31.2%, 성인에서는 51.4%이었고, *H. pylori* 치료 후 소아에서 100%, 성인에서 83.3%에서 두드러기 호전을 보였다.³¹⁾ 그러나 이 연구는 32명 소아와 35명 성인으로 그 대상수가 적어서 성인의 일관되지 않은 결과와 종합해 보면 소아에서 *H. pylori*가 만성 두드러기의 원인이라고 결론을 유도하기는 어려울 것으로 생각한다. 대상 선정과 *H. pylori* 감염률의 지역적인 차이가 결과에 영향을 줄 수 있으므로 이러한 결과를 임상적으로 적용하기 위해서는 대상수가 크고 선정 기준을 명확히 한 국내 데이터가 필요하겠다.

4) 약물

소아 만성 두드러기의 원인으로 약물이 17%를 차지한다는 보고가 있지만,²⁰⁾ 감염과 관련하여 약물을 사용하는 경우가 흔하기 때

문에 약물이 실제 원인이 아닐 가능성이 높다. 한 연구에서 페니실린 사용 후 피부 발진의 대부분의 원인은 베타락탐 알레르기라기 보다는 바이러스 감염이 중요한 역할을 한다고 보고하였다.³²⁾ 그러나 비스테로이드성 항염증제는 면역학적 기전에 의하지 않고 두드러기를 유발할 수 있으므로 고려해 봐야 한다.

5) 자가면역질환

소아의 만성 두드러기와 자가면역질환과의 관계에서는 두드러기 병력이 없는 소아에서 보이는 자가면역 갑상선질환의 유병률이 0.35%–1.6%인 반면에 만성 자발성 두드러기 소아의 4.3%–14.8%에서 갑상선 자가면역을 갖는다는 보고가 있다.^{12,33)} 이는 성인의 14%–43%의 수치보다는 낮다.^{34,35)} 갑상선 자가항체는 그 자체가 병적이라기보다는 환자의 자가면역 성향을 가진 것을 의미하여 항체를 가진 대부분의 환자는 갑상선기능은 정상이다.³⁶⁾ 그밖에 소아 만성 두드러기가 류마티스성 관절염, 루푸스, 인슐린 의존성 당뇨병과도 관련이 있는 것으로 보고되었다.^{14,37)} 그러나 이러한 연관성은 두드러기의 원인이라기보다는 자가면역 성향을 반영할 가능성이 높으며 실제 기저질환 치료와 만성 두드러기의 호전은 일관된 상관관계를 보이지는 않았다.¹⁾

2. 유도성 두드러기

유도성 두드러기는 물리적 두드러기와 콜린성 두드러기를 포함한다.³⁸⁾ 소아 만성 두드러기에서 차지하는 비율을 53%로 높게 보고한 연구도 있을 정도로 가장 흔한 원인 중 하나이다.²⁴⁾ 의사 진단에 의한 소아의 유도성 두드러기에서 가장 많은 비율을 차지하는 것은 피부묘기증과 콜린성 두드러기이다. 한 연구에서는 각각 38%, 19%로 보고하였다.³⁹⁾ 또한 유도성 두드러기의 17%에서는 혼합 형태를 보이는데 가장 흔한 조합은 피부묘기증과 콜린성 두드러기로 알려져 있다. 혈관부종의 동반도 67%로 보고되었다. 두드러기의 평균 기간은 47개월이었고 5년 후 38.4%에서 소실되었다. 한냉 두드러기는 그 빈도는 드물지만 1/3에서 아나필락시스 반응을 보이는 것으로 보고되었다.⁴⁰⁾ 한냉 두드러기는 대부분 일차성이지만, 바이러스 감염 또는 cryoglobulinaemia와 관련하여 이차적으로 발생할 수도 있다.⁴¹⁾ 이러한 유도성 두드러기는 알레르기 병력이 있거나 그 빈도가 많은 경우 예후가 더 좋지 않다.³⁹⁾

3. 두드러기성 혈관염

두드러기성 혈관염은 leukocytoclastic 혈관염의 한 형태이다. 두드러기에 포함되지는 않지만, 비슷한 피부병변 때문에 두드러기로 오진되기 쉬우므로 감별진단에 필요하다. 두드러기성 혈관염은 전체 연령에서 만성 두드러기의 5%에 해당하지만, 소아에서는 드물다. 대개는 발열, 관절통을 동반하고 가렵기보다는 통증이 있고, 24 시간 지속되는 두드러기 또는 출혈 반점 양상을 보이고, 호전되어

도 색소침착을 보이며, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)가 증가한다.²⁵⁾ 대부분의 경우는 특발성이지만 보체 저하를 동반하기도 하며, 전신질환과 연관이 있는 경우가 있다. 루프스, 류마티스성 관절염, B형 또는 C형 간염, paraproteinemia, 비스테로이드성 항염증제, 페니실린, 설폰아마이드에 의해 발생할 수 있다. 그 밖에 Epstein-Barr 바이러스, Sjögren 증후군, IgA와 IgM monoclonal gammopathies, mixed cryoglobulins, 종양과 관련이 있을 수 있다.^{42,43)}

만성 두드러기의 진단

병력과 이학적 소견이 소아의 만성 두드러기 원인을 밝히는데 기본적인 것인 가장 좋은 방법이다. 추가적인 검사도 병력과 이학적 소견의 결과를 토대로 이루어져야 한다. 특히 알레르기검사는 병력을 통해 시행 여부를 결정해야 위양성을 피할 수 있다. 최근 EAA-CI/GA2LEN/EDF/WAO 가이드라인에서도 병력과 이학적 검사 이외의 다른 검사들은 병력과 두드러기 양상에 따라 제한적으로 시행하도록 권고하고 있다.³⁾

우선적으로 병력 청취에서 발열, 관절과 골 통증, 권태감과 같은 전신 증상이 있는지 확인하고, 이러한 전신 증상이 있는 경우에는 백혈구 백분율과 ESR, C-반응성단백(c-reactive protein, CRP)을 확인한다. 양성인 경우에는 류마티스성 관절염, cryopyrin associated periodic syndrome과 같은 자가염증질환을 의심해야 하며, 필요에 따라서 조직 생검이 필요할 수 있다. 전신 증상이 없는 경우에는 팽진의 지속 시간이 24시간을 넘는지 확인하고 그러한 경우에는 혈관염을 의심하여 조직 생검을 고려해야 한다. 팽진의 지속 시간이 24시간 미만이면 우선적으로 유도성 두드러기인지를 병력과 이학적 소견에서 확인하고 의심된다면 유발검사를 시행하여 유도성 두드러기를 진단한다. 유도성 두드러기진단법은 Table 2에 기술하였

다.³⁾ 유도성 두드러기가 아니라면 자발성 두드러기를 의심해야 한다(Fig. 1).

만성 자발성 두드러기의 경우 일차적으로 백혈구 백분율, ESR, CRP를 시행하고, 병력에서 약물 두드러기가 의심되는 경우 약물 중단을 시도해볼 수 있다. 이차적으로 시행하는 검사는 병력을 토대로 시행해야 하겠다. 이차적인 검사로는 그 빈도를 고려한다면 자가혈청 피부시험 또는 호염기구 히스타민 유리시험을 우선적으로 고려해 볼 수 있겠다.⁹⁾ 그러나 앞서서도 기술한 것처럼 검사 결과가 예후에 영향을 주지 못하고⁷⁻¹⁰⁾, 검사 방법 또한 실제 임상에 적용하기가 쉽지는 않다. 그러나 검사를 시행하여 양성이라면 다른 광범위한 2차적인 검사를 시행하지 않아도 되는 임상적 의미를 생각해 볼 수 있다. 그 외 검사로는 소변검사와 *H. pylori*와 같은 감염에 대한 검사, 피부단자시험 같은 알레르기검사, 갑상선 기능 및 갑상선 자가항체, 전신 알레르기 증상이 동반된 경우 트립타제, 항핵항체 (antinuclear antibody), 보체검사 등이 있다. 소아에서는 보호자가 음식물이 원인이라고 생각하여 음식물을 제한하는 경우가 많은데, 이런 경우에 음식물에 대한 피부단자시험은 무분별한 음식 제한을 풀어주는 데 도움을 줄 수 있다. 식품첨가물이 그 원인으로 의심스럽다면, 첨가물 제거 식이를 3주간 시행해 볼 수 있겠다. 그러나 제거 기간 동안 저절로 두드러기가 좋아질 수 있으므로 식품첨가물 유발로 확인을 할 필요가 있다. 앞에서 열거한 검사들은 임상적으로 연관성이 있을 때만 시행하는 것을 권유하고 있다.²⁵⁾ 그리고 검사와 관련된 질환의 증상이 없는 만성 두드러기 소아에서 이러한 검사들의 양성률은 매우 낮고, 검사에서 양성을 보여서 그 결과와 관련된 질환을 치료한다 해도 두드러기의 소실을 보장할 수는 없다. 172명 만성 두드러기 소아를 대상으로 한 연구에서 알레르기 검사를 제외한 추가적인 검사에서 양성률은 단지 5.2%로 매우 낮았고, 이러한 수치는 95% 신뢰수준에서 보면 위양성률 정도 수준이어서 추가적 검사들이 필요하지 않음을 알 수 있다.⁴⁴⁾ 근거 중

Table 2. Recommended diagnostic test in inducible urticaria

Subtype	Routine diagnostic test	Extended diagnostic test*
Dermographism	Elicit dermatographism and threshold test (dermographometer)	Differential blood count, ESR or CRP
Cholinergic urticaria	Exercise and hot bath provocation	None
Cold urticaria	Cold provocation and threshold test (ice cube, cold water, cold wind)	Differential blood count and ESR or CRP, cryoproteins, rule out other diseases, especially infections
Solar urticaria	UV and visible light of different wavelengths and threshold test	Rule out other light-induced dermatoses
Contact urticaria	Cutaneous provocation. Skin tests with immediate readings, e.g., prick test	None
Aquagenic urticaria	Wet cloths at body temperature applied for 20 minutes	None
Delayed pressure urticaria	Pressure test and threshold test	None
Heat urticaria	Heat provocation and threshold test	None
Vibratory angioedema	Test with, e.g., vortex	None

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

*Extended diagnostic test: for identification of underlying causes and for ruling out differential diagnoses.

Adapted from European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization (EAAACI/GA2LEN/EDF/WAO) guideline 2013 revision.³⁾

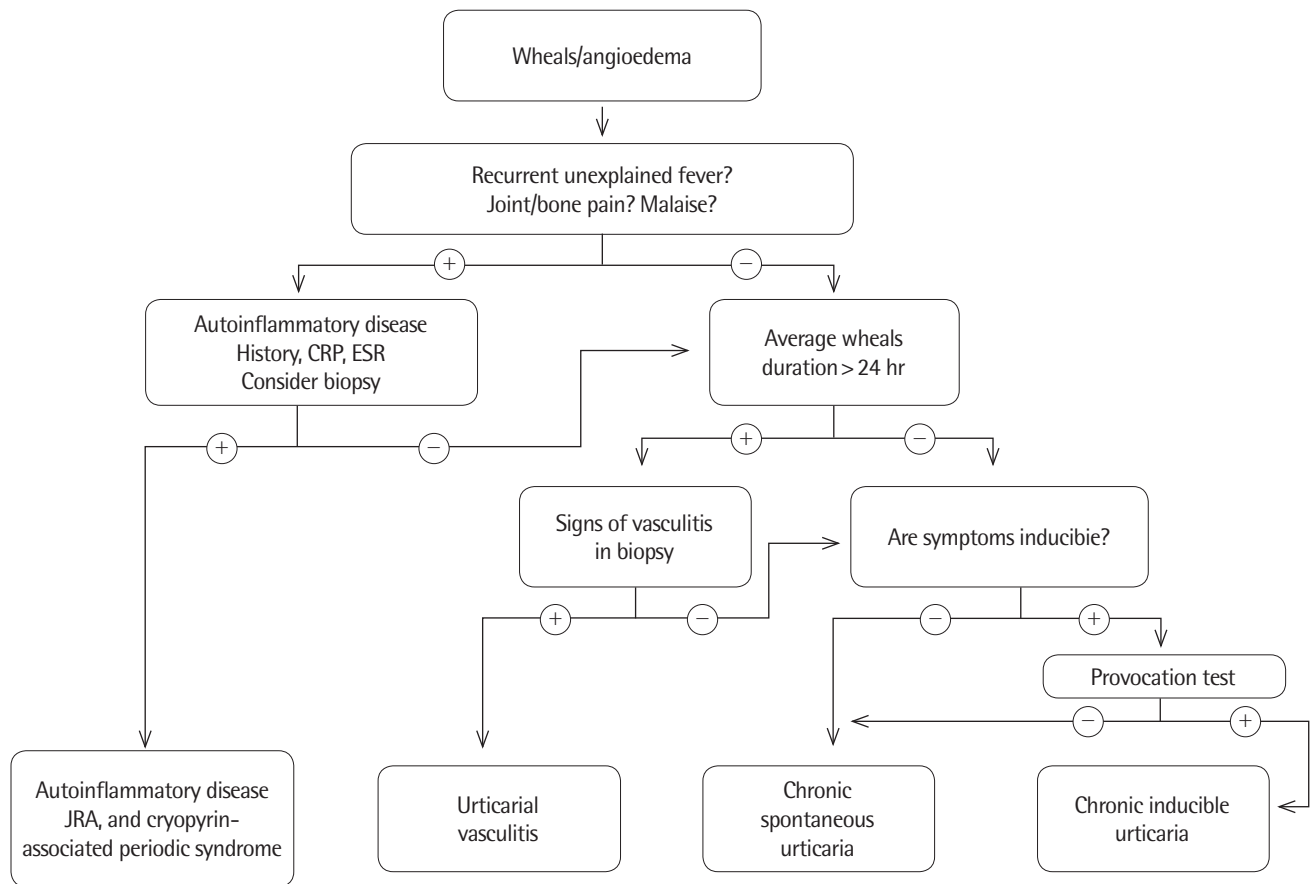


Fig. 1. Diagnostic approach in children with chronic urticaria. ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; JRA, juvenile rheumatoid arthritis. Adapted from European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) guideline 2013 revision.³⁾

심의 원칙에 입각하여 원인을 확인할 수 있을 가능성이 있을 때만 검사를 시행하는 것이 타당할 것으로 생각한다. 특히, 두드러기가 경미하고 항히스타민제에 반응이 좋으면서 병력과 이학적 소견이 정상이라면 추가적인 검사의 필요성은 없다.

만성 두드러기의 치료

치료에 앞서 우선적으로 필요한 것은 교육이다. 어떤 피부병변이 두드러기이고 아닌지를 교육해야 한다. 환자 및 보호자 들은 알레르기가 원인이라고 생각하고 많은 종류의 음식물을 제한한다거나 광범위한 검사를 하게 되는데, 대부분은 심각한 의학적 문제가 없으며 안전하고 효과적인 치료가 가능하다는 점을 확인시켜 주어야 한다. 잘 조절되지 않는 두드러기 환자는 증상 일기가 도움이 될 수 있다. 그 빈도, 기간, 각 두드러기가 발생할 때 중증도, 유발 인자를 기록한다. 소아에서 아직 검증되지는 않았지만, 최근 EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 가이드라인에서 권고하는 두드러기 증상 점수 (urticaria activity score)는 초기 중증도를 평가하는 데 도움이 될

뿐만 아니라 치료에 대한 반응을 평가하는데 도움이 될 것으로 기대한다.³⁾

만성 두드러기의 치료는 우선적으로 유발 인자를 찾고 그것을 피하는 것이다. 약물 치료는 증상 완화를 목표로 하는 것이며 가장 많이 사용되고 있는 것은 항히스타민제이다. 항히스타민제는 소아에서도 2세대 항히스타민제가 기본이고 상용량이 효과가 없을 경우에는 4배까지 증량할 수 있음을 권고하고 있으나,^{3,45)} 소아에서 아직 검증되지는 않았다. 소아 두드러기에서 항히스타민제의 적절한 치료에 대한 근거는 대부분 비염이나 아토피피부염 치료의 연구 결과에서 비롯되었고, 특히 어린 연령에서 시행한 무작위 대조군 연구는 매우 부족하다.

H1-항히스타민제와 H2-항히스타민제의 병용에 대한 연구는 주로 성인에서 이루어졌고, 병용이 단독 사용보다 효과적이라는 결론을 짓기에는 아직까지 근거가 부족하다.⁴⁶⁾ 최근에 성인에서는 류코트리엔 길항제와 병용하는 것이 H1-항히스타민제 단독 사용보다 효과가 있음을 보고하였다.^{47,48)} 소아에서도 H1-항히스타민제에 조절되지 않는 만성 두드러기에서는 이러한 병용요법들을 고려해

볼 수 있겠다. 그 밖에 치료로 불응성 환자에서 cyclosporin 사용에 대한 제한적인 보고가 있다. 7명의 소아 만성 두드러기에서 cyclosporin 1일 3 mg/kg을 사용하였을 때 수개월 치료 후 모든 환자에서 두드러기가 소실되었고 심각한 부작용도 없었다.⁴⁹⁾ Omalizumab은 만성 특발성 두드러기 환자 12세 이상에서 효과와 안정성이 보고되었다.⁵⁰⁾

결론

소아 만성 두드러기는 원인을 찾을 수 없는 특발성의 비율이 높으며, 원인으로는 자가면역, 유도성, 음식첨가물, 감염, 음식물, 자가면역질환 등을 고려해 볼 수 있다. 진단을 위해서는 병력과 이학적 소견이 가장 중요하며, 전신 증상과 백혈구 백분율, ESR, CRP를 우선적으로 확인하고, 유도성 두드러기를 의심하는 경우에는 유발검사를 시행할 수 있다. 만성 자발성 두드러기에서 각 원인의 빈도를 고려한다면 자가면역 관련 검사를 시행할 수 있지만 실제 임상에 적용하기가 쉽지 않다. 그 외 2차적인 검사들은 유용성이 낮아 원인을 확인할 수 있을 가능성이 있을 때만 검사를 시행하는 것이 타당하다. 만성 두드러기의 치료로 2세대 항히스타민제가 기본이고 상용량이 효과가 없을 경우에는 증량할 수 있다. 소아 만성 두드러기의 원인이 성인의 연구 결과와 크게 다르지 않다고 간주해왔고, 소아를 대상으로 한 연구 결과는 부족하기 때문에 그 진단과 치료에 성인의 연구 결과를 적용해왔다. 앞으로 성인과 소아에서 만성 두드러기의 원인의 차이에 대한 비교 연구와 소아에서 상용량의 항히스타민제에 반응하지 않는 두드러기에 치료 대한 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Zitelli KB, Cordoro KM. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 2011;28:629-39.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5.
- 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.
- Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:485-90.
- Leech S, Grattan C, Lloyd K, Deacock S, Williams L, Langford A, et al. The RCPCH care pathway for children with urticaria, angio-oedema or mastocytosis: an evidence and consensus based national approach. *Arch Dis Child* 2011;96 Suppl 2:i34-7.
- Kaplan AP. Clinical practice: chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-9.
- 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.
- 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.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:341-4.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzter MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:922-7.
- Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705-6.
- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
- Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, Tsekoura T, Tsilimigaki A, Grattan CE. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):36-42.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51(2 Pt 1):161-5.
- 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.
- Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074-7.
- de Martino M, Peruzzi M, Galli L, Lega L, Zammarchi E, Vierucci A. Food-additive intolerance and its correlation with atopy in children with recurrent or intermittent urticaria-angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:33-8.
- Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostini F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-72.
- Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:70-7.
- Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, et al. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1043-51.
- 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.
- Schuller DE, Elvey SM. Acute urticaria associated with streptococcal infection. *Pediatrics* 1980;65:592-6.
- Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, Shiohara T. Mycoplasma pneumoniae infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2 Suppl):S33-5.
- 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.
- 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.
- Wustlich S, Brehler R, Luger TA, Pohle T, Domschke W, Foerster E. Helicobacter pylori as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999;198:130-2.
- Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural

- course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:60-3.
28. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998;78:440-2.
 29. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-6.
 30. Bretag AH, Archer RS, Atkinson HM, Woods WH. Circadian urticaria: another campylobacter association. *Lancet* 1984;1:954.
 31. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Mar 20 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.12.001>.
 32. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
 33. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-9.
 34. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):229-32.
 35. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:93-5.
 36. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-40.
 37. Dalal I, Levine A, Somekh E, Mizrahi A, Hanukoglu A. Chronic urticaria in children: expanding the "autoimmune kaleidoscope". *Pediatrics* 2000;106:1139-41.
 38. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
 39. 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.
 40. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113:e313-7.
 41. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013;93:500-8.
 42. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.
 43. Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:179-87.
 44. Thomas P, Perkin MR, Rayner N, Cox H, Fox AT, Leech S, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1061-2.
 45. 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.
 46. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD008596.
 47. Netti E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1401-7.
 48. Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat* 2009;20:194-7.
 49. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
 50. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.e1.