

소아 만성 두드러기의 임상 양상 및 경과

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

강 혜 선 · 신 미 용

= Abstract =

Clinical aspects of chronic urticaria in children

Hye Seon Kang, M.D. and Mee Yong Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Purpose : Chronic urticaria is a disorder characterized by the appearance of wheals for more than 6 weeks; in most cases, the etiology is unknown. This study was aimed to discover the clinical aspects, the etiologic factors, and the course of chronic urticaria.

Methods : 51 children who were diagnosed with chronic urticaria in the past 4 years, and who had had follow-ups more than 6 months after diagnosis in the pediatric department of Soonchunhyang University Hospital in Bucheon, were enrolled in the study. The laboratory findings, clinical aspects, and courses were retrospectively investigated by medical record review and telephone interview.

Results : The median age of children with chronic urticaria was 4 years (8 months to 16 years) and the ratio of male to female was 1.4:1. Of the total, 39.2% of patients had a history of atopy. Angioedema occurred concurrently with urticaria in 11.8% of patients, and dermatographism was seen in 41.2%. Results of thyroid function tests were normal and thyroid autoantibodies were absent in all cases. Regarding etiology, most cases (74.5%) were forms of idiopathic urticaria. Urticaria was induced by physical factors in 19.6% of patients. Open challenge tests revealed that 3 patients were allergic to food additives (glutamate 2, glutamate, and sulfite 1). In this study, most of the patients reported good response after medication of 1st- or 2nd-generation antihistamines alone. Follow-up at 6 months revealed that 70.6% of patients had experienced remission, and 84.8% of children who had follow-up at 1 year presented remission.

Conclusion : Chronic urticaria in most patients was idiopathic. Remission occurred within 1 year of diagnosis, in most cases so chronic urticaria in children seems to have good prognosis. (Korean J Pediatr 2009;52:205-212)

Key Words : Chronic urticaria

서 론

두드러기는 일반 인구의 20% 가량이 일생동안 한 번은 겪게 되는 흔한 질환^{1,2)}으로 흔히 수일 내에 호전되는 급성 두드러기의 형태로 나타난다. 두드러기가 6주 이상 지속적으로 또는 반복해서 발생하는 경우 만성 두드러기로 지칭된다. 급성 두드러기와 만성 두드러기로 구분하는 것은 매우 중요한데 그 이유는 두드러기의 병태생리 및 원인과 경과가 뚜렷이 다르기 때문이다. 급성

두드러기는 원인을 찾을 수 있는 경우가 대부분으로, 소아에서는 음식, 바이러스 감염, 약물 등이 원인이다. 반면에 만성 두드러기는 원인을 찾기가 쉽지 않으며 많은 연구에도 불구하고, 그 원인을 모르는 경우가 대부분이다^{1,3)}. 음식은 소아에서 급성 두드러기의 흔한 원인이지만 만성 두드러기에서는 음식이 원인이 되는 경우는 5% 미만으로 알려져 있다²⁻⁴⁾. 성인 만성 두드러기 환자의 약 40-50%가 자가면역 두드러기로 보고되고 있고⁵⁻⁷⁾, 최근 연구에서는 소아에서도 자가면역 두드러기가 만성 두드러기의 가장 흔한 원인으로 보고하였다^{8,9)}. 하지만 성인에서 만성 두드러기의 원인을 알아보는 데 도움이 된다고 알려진 갑상선 기능 검사, *Helicobacter pylori*, 마이코플라즈마 항체 검사, 자가면역 질환에 대한 검사 등은 소아에서 연구가 많지 않다^{8,10,11)}.

국내에서 소아 만성 두드러기에 대한 연구는 극히 적어서, 원 인이나 임상 경과에 대해 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 우리나라 소아 만성 두드러기 환자들을 대상으로 만성 두드러기

Received : 29 July/December 2008, Revised : 31 October 2008

Accepted : 2 November 2008

Address for correspondence : Mee Yong Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, 1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon-si, Gyeonggi-do, 420-767, Korea

Tel : +82.32-621-5406, Fax : +82.32-621-5596

E-mail : hwaph@chonbuk.ac.kr

의 임상 양상과 원인적 요소 및 임상 경과 등을 알아봄으로써 만성 두드러기의 원인을 파악하고, 진행 및 예후를 예측하며, 치료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 9월부터 2006년 12월까지 순천향대학교 부천병원 소아과에서 6주 이상 두드러기가 지속되어 만성 두드러기로 치료 받았던 환자 중 6개월 이상 외래 또는 전화 추적이 가능했던 51명을 대상으로 하였다.

2. 방법

만성 두드러기 환자들의 의무기록을 분석하거나 전화 설문문을 통하여 후향적으로 조사하였다. 성비 및 내원 시 연령, 두드러기 및 아토피 질환(알레르기 비염, 아토피 피부염, 천식)의 과거력과 가족력, 두드러기의 기간, 동반증상, 유발인자, 치료방법 및 치료에 대한 반응, 임상경과 등을 의무기록 분석과 전화 설문을 통해 조사하였다.

피부 묘기증의 유무는 손톱으로 피부를 약간 세게 긁고 나서 5-10분 후에 선상의 붉은 팽진이 나타나는지의 여부로 판단하였다. 한랭 두드러기가 의심되는 경우에는 ice cube test를 시행하여 확인하였으며, 콜린성 두드러기는 병력 상 운동, 뜨거운 목욕, 고온에의 노출, 감정 변화 후 점상의 작은 팽진과 홍반성 발적이 나타나는 경우에 임상적으로 진단하였고, 압력 두드러기는 옷이나 신발 등에 의해 조이거나 압력을 받는 부위에 두드러기가 나타나는 병력이 있는 경우에 진단하였다.

6세 이상이고 5일 이상 항히스타민제의 중단이 가능했던 환자 중 보호자가 동의한 경우에는 자가혈청 피부반응시험(autologous serum skin test, ASST)을 시행하였다. ASST는 환자의 혈청 50 μ L를 전박부에 피내 주사하였고 음성 대조군으로는 동량의 0.9% 생리 식염수를, 양성 대조군으로 동량의 히스타민(10 mg/mL)을 5 cm 이상의 간격을 두고 피내 주사하였다. 30분 후 팽진의 크기를 측정하였으며, 히스타민에 대한 정상 반응이 있으면서 팽진이 음성 대조군보다 1.5 mm 이상 큰 경우에 양성으로 판정하였다⁴⁾.

병력에서 식품 첨가물 알레르기가 강하게 의심되는 경우에는 5일 이상 항히스타민제를 제한한 후 글루타민산염(glutamate)과 아황산염(sulfite)으로 개방 경구 유발 검사를 시행하였다. 글루타민산염은 1시간 간격으로 각각 20 mg, 40 mg, 100 mg을 투여하였고, 아황산염은 1시간 간격으로 각각 20 mg, 50 mg, 100 mg을 투여하였는데 약물 투여후 각각 30분, 1시간마다 총 3시간 동안 혈압, 호흡수, 심박동수 등의 생징후를 측정하였고, 새로 나타나는 임상증상을 관찰하였는데, 생징후의 변화 또는 새로운 임상증상이 나타났을때 양성으로 판정하였다.

치료는 일차적으로 1세대 또는 2세대 항히스타민을 사용하였고, 이에 호전이 없는 경우 H₂-수용체 길항제나 Monteleukast (Singulair[®], MSD, USA)를 추가로 사용하였다. 일반적인 항히스타민제 치료에도 불구하고 두드러기가 호전되지 않으면서 혈청 *H. pylori* IgG 항체가 양성인 경우에는 일부 환자에서 omeprazole, amoxicillin +clavulanic acid, clarithromycin 병합 요법(1주 또는 2주)을 시도하였다.

3. 검사실 검사

만성 두드러기 환자에서 기본 검사로 알려진 전체혈구계산(complete blood count, CBC), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 소변 분석 검사, 간기능 검사(aspartate aminotransferase, AST), (alanine aminotransferase, ALT) 및 갑상선 기능 검사와 갑상선 자가 항체를 검사하였다. 갑상선 기능을 알기 위해 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)과 유리 티록신(free T4)을 시행하였으며, 갑상선 자가 항체로는 anti-microsomal antibody를 검사하였다.

기본 검사 외에 아토피 및 음식 알레르기 유무를 알기 위해 총 면역글로불린 E, 피부단자시험이나 multi-allergen screening test (MAST) 또는 ImmunoCAP100E[®] (Phadia AB, Uppsala, Sweden)검사를 시행하였다. 그리고 일부 환자에서 감염의 유무를 확인하기 위해 *H. pylori* IgG 항체, 마이코플라즈마 항체(enzyme immunoassay for detecting mycoplasma pneumoniae IgM antibodies, Platelia[®], Biorad, Hercules, CA, USA), Epstein-Barr 바이러스(EBV) 항체검사(anti-EBV VCA IgM), ASO, anti-HCV, HBs-Ag 검사를 시행하였으며 자가면역 질환의 단서를 얻기 위해 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), rheumatoid factor, 혈청 보체 검사(C3, C4, CH50)를 검사하였다. 한랭 두드러기가 의심되는 경우에는 cryoglobulin을 검사하였다.

호산구수는 500/mm² 이상을 증가한 것으로 정의하였으며, total IgE는 CAP 검사상 100 IU/mL 이상을 증가한 것으로 정의하였다. 혈청 특이 IgE는 MAST는 3 positive 이상 CAP에서는 2 positive 이상을 양성으로 판단하였으며¹²⁻¹⁴⁾ 단자시험에서는 각 항원에 대한 팽진이 3 mm 이상이면서 팽진 크기가 양성 대조군보다 같거나 큰 경우를 양성으로 판정하였다. *H. Pylori* IgG 항체가 5 U/mL 이상일 때를 양성으로 간주하였고, 역가와 상관없이 양성 또는 음성인 경우만으로 구분을 하였다.

4. 통계

성별과 연령에 따른 두드러기의 지속 기간 및 ANA 양성 유무에 따른 나이와 총 지속기간의 차이는 student t-test로 검정하였으며, 성별과 연령에 따른 두드러기 완해율 및 ANA 양성 유무에 따른 성비의 차이는 Pearson's chi-square test를 이용하여 분석하였다. 통계 분석은 SPSS (ver 14.0)을 이용하였고 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

내원 시 연령은 중앙 연령 4세(8개월-16세)이었고, 남아가 30명(58.8%), 여아가 21명(41.2%)으로 남아가 더 많았다. 내원시 연령 분포를 보면 1세 미만은 3명(5.9%), 1-4세가 23명(45.1%), 5-9세가 16명(31.4%), 10세 이상이 9명(17.6%)으로 1-4세 사이에 가장 많은 환자가 분포하고 있었다(Fig. 1). 51명의 환자 중에 두드러기의 과거력이 있는 환자는 11명(21.6%), 아토피 질환의 과거력이 있는 환자는 20명(39.2%)이었고, 6명(11.8%)에서 급성 또는 만성 두드러기의 가족력이 있었으며, 11명(18.9%)은 알레르기 비염, 아토피 피부염, 천식 등 아토피 질환의 가족력이 있었다. 22명(42.3%)에서 피부 묘기증이 동반되어 나타났으며, 혈관 부종은 6명(11.5%)에서 동반되었다(Table 1). 두드러기는 야간

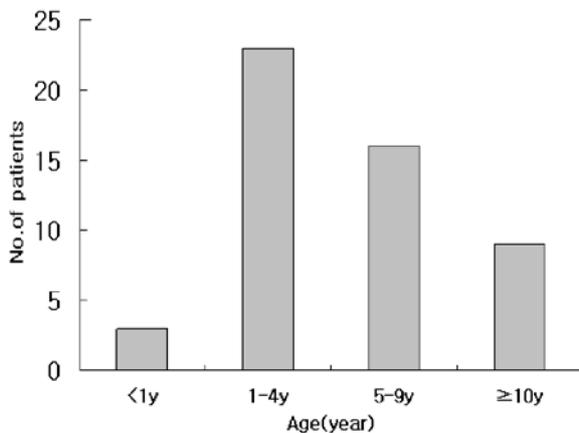


Fig. 1. In the graph showing age distribution of children with chronic urticaria most of the children were in 1-4 years old (n=23, 45.1%).

Table 1. Clinical Characteristics of Chronic Urticaria

Characteristics	
Gender, n (%)	
male/female	30 (58.8)/21 (41.2)
Age at first visit (median)	4 yrs (8 mo-16 yrs)
Duration of symptoms before first visit	17 wks (6-40 wks)
Past history, n (%)	
urticaria	11 (21.6)
atopy	20 (39.2)
Family history, n (%)	
urticaria	6 (11.8)
atopy	11 (18.9)
Associated symptoms, n (%)	
dermographism	22 (42.3)
angioedema	6 (11.5)

에 주로 발생하였으며, 14명(27.5%)은 밤에만 두드러기가 발생하였다.

1) 두드러기 발생 원인

병력과 여러 가지 검사에도 불구하고 38명(74.5%)에서 두드러기의 발생 원인을 확인할 수 없었다. 밝혀진 원인으로는 물리적 두드러기가 10명(19.6%)으로 가장 많았으며 이 중 콜린성 두드러기 5명, 압력 두드러기 3명, 한랭 두드러기가 2명이었다. 글루타민산염과 아황산염에 대한 개방경구유발검사는 5명에서 시행되었으며 이 중 2명은 글루타민산염 섭취 후 30분 이내에 두드러기가 발생하였으며, 1명은 글루타민산염과 아황산염 모두에 두드러기가 발생하였다(Table 2).

2. 검사 소견

1명(2.0%)에서만 빈혈(2-6세 소아의 Hb 정상 하한치 11.5 g/dL 이하인 10.0 g/dL)이 있었으며 AST/ALT는 모두에서 정상이었다. 호산구수는 51명 중 6명(11.8%)에서 증가되어 있었고, 혈청 총 IgE 수치가 증가된 환자는 51명 중 34명(64.0%)이었으며 14명(28.6%)에서 집먼지 진드기에 양성 반응을 보였다. 식품 특이 IgE 검사에서는 계란흰자에 2명, 새우 또는 게에 2명, 우유에 1명이 양성이었으나, 모두 병력에서 해당 식품과 두드러기 발생 사이에 연관성을 찾을 수 없었다. 혈청 *H. pylori* IgG 항체는 33명 중 18명(54.5%)에서 양성이었으며, ASO 검사를 시행한 30명 중 6명에서 증가되어 있었다. 다른 감염성 원인을 찾기 위해 시행한 마이코플라즈마 항체, anti-EBV VCA IgM, Anti-HCV와 HBs-Ag 검사에서 양성인 환자는 한 명도 없었다. 소변 분석 검사에서 농뇨(4단계, 백혈구 10-29개/고배율)를 보인 환자가 1명(2.0%) 있었으나 우연히 발견된 경우로 요로 감염을 시사하는 임상양상은 동반되어 있지 않았다. 갑상선 자가 항체와 갑상선기능검사를 시행했던 37명 모두에서 정상으로 나타나, 자가면역 갑상선질환이 의심되었던 경우는 없었다. ANA는 검사를 시행한 36명 중 9명(25.0%)에서 양성이었으며, 보체 검사에서는 단지 1명에서만 C3가 약간 감소되어 있었다. Cryoglobuline과 rheumatoid factor 검사에서는 시행 받은 모든 환자에서 증가되어 있지 않았다. ASST를 2명에서 시행하였는데, 그 중 1명이 양성 반응을 나타내었다(Table 3).

Table 2. Etiologies of the Chronic Urticaria

Etiology	n (%)
Unknown (Idiopathic)	38 (74.5)
Physical	10 (19.6)
cholinergic	5 (9.8)
pressure	3 (5.9)
cold	2 (3.9)
Food additives	3 (5.9)
glutamate	2 (3.9)
glutamate+Sulfite	1 (2.0)
Total	51 (100)

3. 임상경과

내원 전 두드러기 지속 기간은 평균 17주(6-40주)였다. 내원 후 6개월까지의 추적 관찰에서 51명 중 36명(70.6%)의 환아가 완해를 보였고, 내원 후 완해까지의 기간은 평균 6주(1주일-18주)였으며 6개월 이내에 완해진 환자의 두드러기의 총 지속기간은 평균 20주(6-100주)였다. 51명 중 46명이 내원 후 1년 후까지 추적이 가능하였고, 46명 중 39명이 두드러기가 소실되어 84.8%의 완해율을 보였다. 이들 39명의 내원 후 완해까지의 기간은 평

균 11주(1-52주)였으며 이들의 총 지속기간은 평균 23주(6-100주)였다(Table 4). 7명(13.7%)은 내원 후에 1년 이상 두드러기가 지속되었고, 이들의 두드러기의 총 지속기간은 평균 1년 10개월(13개월 2주-3년 9개월)이었다.

내원 당시 나이를 5세 미만과 5세 이상으로 나누어 총 지속기간과 완해율을 비교해 보았을 때 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 남녀 간에 총 지속기간과 완해율의 차이도 보이지 않았다(Table 5).

두드러기 시작 후 1년 이내에 두드러기가 소실된 환자 36명과 1년 이상 지속된 환자 10명의 나이와 성비를 비교해 보았을 때, 성비 차이는 없었으며, 총 지속기간이 1년 이상이었던 환자에서 평균 연령이 더 높았으나, 역시 통계적 유의성은 없었다.

ANA가 양성이어서 자가면역 두드러기의 가능성이 있는 환아와 음성인 환아를 비교해 보았을 때, 연령과 성비의 차이는 보이지 않았으며 내원 후 두드러기의 평균 지속 기간은 ANA가 음성인 경우에 오히려 더 길었으나 통계적인 유의성은 없었다. 두드러기의 내원전부터의 총 지속기간은 ANA가 음성인 환자에서 양성인 환아들에 비해 더 길게 나타났다(Table 6).

대부분의 환아(44명, 86.3%)가 1세대 또는 2세대 H₁ 항히스타민제만으로 증상이 조절되었다. 나머지 7명은 H₁ 항히스타민제 치료에도 불구하고 두드러기가 지속되어 H₂-수용체 길항제나 Monteleukast 또는 *H. pylori* 박멸 요법으로 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin의 PPI (proton pump inhibitor) 삼제 치료를 사용하였는데 *H. pylori* 박멸 요법을 사용했던 5명이 모두 치료 후 호전을 보였으나 3명은 수개월 후 두드러기가 재발하였다.

Table 3. Laboratory Findings

Findings	n (%)
Elevated total IgE (n=51)	34 (66.7)
Eosinophilia (n=51)	6 (11.8)
Specific IgE (n=49)	17 (34.7)
Serologic tests to viruses & bacteria	
<i>H. pylori</i> Ab (IgG)	18/33 (54.5)
ASO	6/30 (20)
mycoplasma Ab	0/15 (0)
HBsAg	0/11 (0)
anti-EBV VCA IgM	0/6 (0)
Abnormal liver function	0/49 (0)
Anemia	1/51 (2)
Others	
antinuclear antibody	9/36 (25.0)
decreased C3 and/or C4	1/24 (4.2)
abnormal thyroid function	0/37 (0)
antimicrosomal antibody	0/37 (0)
cryoglobulin	0/6 (0)

Specific IgE : Number of patients shown positive results to house dust mite, egg white, crab or shrimp, milk are 17

Table 4. Clinical Outcome of Children with Chronic Urticaria (n=51)

	6 months after first visit	1 year after first visit
Remission	36/51 (70.6%)	39/46 (84.8%)
Duration of urticaria after first visit	6 wks (1-18 wks)	11 wks (1-52 wks)
Total duration of urticaria	20 wks (6-100 wks)	23 wks (6-100 wks)

Table 5. Comparison of Total Duration and Resolution Rate of Chronic Urticaria According to Gender and Age

	Male	Female	P value	< 5 yrs	≥ 5 yrs	P value
Total duration (wks)	28.8±27.3	38.4±42.6	0.33	29.1±27.1	36.2±40.4	0.46
Resolution Rate	27/30 (90%)	17/21 (81.0%)	0.42	22/25 (88%)	22/26 (84.6%)	0.73

Table 6. Comparison According to Presence of Antinuclear Antibody

	ANA (+) (n=9)	ANA (-) (n=27)	P value
Age at first visit	4 yrs 7 mo (2-9 yrs)	6 yrs (11 mo-16 yrs)	0.31
Gender (M/F)	6/3	12/15	0.25
Total duration of symptom	18 wks (6 wks-10 mo)	9 mo (7 wks-3 yrs 8 mo)	0.03

고 찰

본 연구에서는 소아에서 아직 연구된 바가 많지 않은 만성 두드러기의 임상 양상과 원인적 요소 및 경과를 알아보았다.

소아에서 만성 두드러기의 호발 연령은 논문에 따라 약간씩 차이가 있지만 일반적으로 5-10세에 가장 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다^{2, 4, 8)}. 하지만 본 연구에서는 대상 환아들의 중앙 연령이 4세이고, 1세에서 4세 사이의 소아가 45%를 차지하고 있어 기존의 보고들보다 좀 더 어린 나이의 소아에서 발생하는 것으로 나타났다. 흔히 만성 두드러기는 급성 두드러기에 비해 더 큰 소아들에서 발생하는 것으로 알려져 있다^{2, 4)}. Sackesen 등²⁾의 연구 결과에 의하면 만성 두드러기에서는 급성에 비해 환아의 연령이 더 높고 남아가 더 많았다. 본 연구에서도 남녀 비가 1.4 : 1로 여아보다 남아가 많았으나 현재 우리나라의 어린이의 성비를 고려할 때 남녀 간의 발생률 차이는 없는 것으로 생각된다.

만성 두드러기는 급성 두드러기와 달리 여러 검사에도 불구하고 원인을 모르는 특발성 두드러기가 대부분인 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 74.5%에서 만성 두드러기의 확실한 원인을 찾을 수 없었다. *H. pylori* 감염에 의한 두드러기와 자가면역 두드러기가 의심된 경우도 있었지만 *H. pylori* IgG 항체가 *H. pylori* 감염을 확진하는 검사는 아니고, ASST도 두 명의 환아에서만 시행하였기 때문에 두드러기의 원인으로 단정하기에는 증거가 부족하여 원인에서 제외하였다. 1992년 226명의 소아 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 후향적 연구⁴⁾에서도, 본 연구 결과와 비슷하게 소아에서 만성 두드러기의 원인은 약 20%에서만 확인이 가능하였다. 연구자에 따르면 확인된 소아 만성두드러기의 원인으로는 물리적 두드러기(6.2%), 감염(4.4%), 음식물(4.0%), 식품 첨가물(2.6%), 약물(1.7%)의 순이었다⁴⁾. 만성 두드러기의 밝혀진 원인으로는 물리적 두드러기가 가장 흔한데, 물리적 두드러기가 차지하는 비율은 논문마다 차이가 커서 6-60%로 보고되고 있고 과거 보고일수록 만성 두드러기에서 물리적 두드러기가 차지하는 비율이 높았다. 본 연구에서는 물리적 두드러기가 소아 만성 두드러기의 20% 정도를 차지하였다. 최근 우리나라에서 발표된 논문도 소아 만성 두드러기의 밝혀진 원인으로 물리 두드러기가 35.9%로 가장 많은 것으로 보고하였다¹⁵⁾. 또한 많은 만성 두드러기 환자들이 물리적 자극에 의해서도 두드러기가 발생하는 것으로 알려져 있고¹⁶⁾, 본 연구에서도 42.3%에서 피부요기증이 동반되어 있었다.

식품 첨가물은 급성 두드러기의 한 원인으로 알려져 있고^{17, 18)}, 개방 또는 단중맹검 식품 첨가물 경구유발검사에서 반복성 급만성 두드러기가 있는 환자의 20-88%에서 한 가지 이상의 식품 첨가물에 의해 두드러기가 발생하였다는 보고도 있다^{19, 20)}. 하지만 이중맹검경구유발검사를 시행한 연구에서는 식품 첨가물이 만성 두드러기의 약 1-3%에서만 원인이 되는 것으로 보고되고 있다^{4, 21, 22)}. 글루타민산염과 아황산염, 벤조산염(benzoate), 타트

라진(tartrazine) 등이 가장 흔히 두드러기를 일으키는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 3명(5.9%)이 개방경구유발검사에서 글루타민산염과 아황산염이 만성 두드러기의 원인으로 확인되었으나 개방경구유발검사로 진단되었고 회피요법 시행 후 두드러기가 사라지는 것을 확인하여 확진하지 못하였다는 문제점이 있다. 또한 식품첨가물이 만성 두드러기의 원인이 아니고 단순히 악화인자일 가능성도 배제할 수 없을 것이다.

감염은 급성 두드러기의 가장 흔한 원인으로 알려져 있고^{2, 23)}, 모든 만성 두드러기는 급성 두드러기로 시작되기 때문에 증거가 충분치 못함에도 불구하고 감염은 만성 두드러기의 흔한 원인으로 간주되어 왔다. 최근 연구에서는 급성 두드러기의 20-30%가 만성 두드러기로 진행한 점과, 감염에 의한 급성 두드러기의 경우에는 91%가 만성 두드러기로 진행하였던 점을 들어 감염이 만성 두드러기의 주된 원인이라고 하였다^{2, 23)}. 성인 환자들을 대상으로 한 연구들에서 감염은 0-30%에서 만성 두드러기의 원인이라고 다르게 보고²⁴⁾하고 있어 감염이 만성 두드러기의 흔한 원인이라고 단정하기에는 아직까지 증거가 부족하다. 만성 두드러기 환아에서 감염이 대조군에 비해 더 많은 것은 아니지만, 만성 두드러기 환자는 감염에 대한 면역 반응에 차이를 보여 감염 후 자가면역이 발생할 가능성이 있다. 더욱이 감염이 자가면역 질환의 발생에 있어 주요한 역할을 한다는 증거들이 제시되고 있어^{25, 26)}, 감염이 자가면역 두드러기의 발생에 관여하여 간접적으로 만성 두드러기와 연관이 있을 가능성이 있다.

성인에서는 *H. pylori* 감염이 만성 두드러기의 흔한 원인이라고 알려져 있고, *H. pylori* 감염이 있는 성인 만성 두드러기 환아에서 *H. pylori* 치료 후에 두드러기가 호전되었다는 보고^{2, 27)}도 많지만 소아에서는 이에 대한 보고가 적다. 지금까지의 보고를 보면 성인에 비해 *H. pylori*의 역할은 미미한 것 같다. 1998년 우리나라 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 만성 두드러기 환자의 67.7%에서 *H. pylori* 감염이 있었으나 대조군에서는 단지 8.8%에서만 *H. pylori* 감염이 있었다고 한다²⁸⁾. 하지만 성인 만성 두드러기 환아에서 *H. pylori* 감염률은 일반인과 비교해 높지는 않다는 보고²⁹⁾가 대부분이다. Choi 등¹⁵⁾의 연구에서는 소아 만성 두드러기 환자 17명 중 단지 1명(5.9%)만이 *H. pylori* IgG 항체가 양성되었던 반면에, 본 연구에서는 *H. pylori* 항체 검사를 시행한 환아 33명 중 18명(54%)에서 양성을 보였다. 이는 우리나라 정상 소아의 항체 양성률보다 현저히 높은 수준이다. Kim 등³⁰⁾이 서울지역 초등학생의 *H. pylori* IgG 항체 양성률을 조사한 결과에 따르면 만 6세에서는 양성률이 10.4%였고 초등학생의 전반적인 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 16.8%였으며, 본 대상 환자가 속해 있는 경인지역의 10-19세 정상 소아 및 청소년에서 *H. pylori* IgG 항체 양성률은 28.6%였다³¹⁾. 본 연구에서 *H. pylori* IgG 항체가 양성되었던 18명 중 5명은 항히스타민 치료에도 불구하고 두드러기가 지속되어 3제 요법을 받았으며 모두 치료 후 두드러기가 호전되었다. 이러한 결과로 미루어 *H. pylori* 감염이 소아에서도 만성 두드러기의 발생에 관여하고 있

을 가능성이 있다고 생각된다. 하지만 *H. pylori* IgG 항체는 *H. pylori* 감염을 확인하는 검사는 아니기 때문에 이들에서 *H. pylori* 감염이 만성 두드러기의 원인이라고 단정하기에는 어려움이 있고, 상부위장관 내시경 검사를 비롯한 추가적인 검사가 필요할 것이다.

본 연구에서는 74.5%가 만성 두드러기의 확실한 원인을 찾을 수 없는 특발성 두드러기였다. 성인에서는 만성 특발성 두드러기의 40% 이상이 자가면역 두드러기로 알려져 있다. 2004년 Brunetti 등이 93명의 소아 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 연구⁸⁾에서는 원인이 밝혀지지 않은 특발성 두드러기 환자의 약 50%에서 ASST와 호염구 히스타민 방출 검사(histamine basophil release test)에서 양성을 보임을 확인한 후, 소아에서도 자가면역 두드러기가 만성 특발성 두드러기의 주요 원인이 된다고 하였다. 이들의 연구에서는 소아 만성 두드러기의 31%가 자가 면역 두드러기로 확인되었다. 우리나라에서 소아 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 연구¹⁵⁾에서도 ASST를 시행받은 환자의 40%에서 양성을 보여, 특발성 두드러기의 상당수가 자가 면역 두드러기일 가능성을 시사하였다. 본 저자들도 자가 면역 두드러기의 여부를 확인하기 위해서 자가 혈청 피부 반응 시험을 시도하였으나 두드러기가 심한 경우에 항히스타민제 치료를 5일 이상 중단하기가 힘들었고, 또한 검사 결과를 아는 것이 두드러기의 치료에 영향을 주지 못할 것이라는 보호자들의 생각 때문에 동의를 구하기 어려워 2명에서만 시행할 수가 있었고 한 명이 양성 결과를 나타냈으나 임상적 의미를 두기는 어려웠다.

건강한 소아에서도 약 12-15%에서 ANA가 양성이라고 알려져 있으며^{32, 33)}, 특히 5세에서 10세 사이의 소아에서 양성률이 높다고 한다³³⁾. 본 연구에서는 ANA 검사를 시행 받은 환자의 25%에서 양성을 보여 기존 보고보다 높게 나타났는데, 이는 우리나라 소아 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 기존 연구와도 다른 결과이다. Choi 등¹⁵⁾의 연구에서는 검사를 시행한 17예 모두에서 ANA가 음성이었다. ANA는 자가면역 두드러기를 진단하는데 의미가 없다고 알려져 있지만, 본 연구에서는 타 연구에 비해 양성률이 높게 나타나, 자가면역 두드러기와의 연관성을 알기 위해서는 앞으로 추가적인 연구와 우리나라 정상 소아에서의 ANA 양성률에 대한 조사가 이루어져야 할 것이다. ANA가 양성인 환자와 음성인 환자를 비교해 보았을 때, 두 군간에 연령, 성비의 차이는 없었으나 일반적인 예상과 달리 내원 후 두드러기의 총 지속 기간은 ANA가 음성인 경우에 오히려 약간 길게 나타났다.

성인에서는 만성 두드러기 환자의 14-33%에서 자가면역 갑상선 질환과의 연관성이 보고되고 있다³⁴⁾. 하지만 성인에 비해 소아에서는 자가면역 갑상선 질환과 연관되어 나타나는 경우가 드물다고 알려져 있고¹³⁾, 본 연구에서도 갑상선기능검사에서 이상을 보인 경우가 없었으며 갑상선 자가 항체도 검사를 시행한 모든 예에서 음성이었다. Choi 등¹⁵⁾의 보고에서도 자가면역 갑상선 질환이 의심된 경우는 없었던 점을 고려하면, 우리나라 소아에서는 자가면역 갑상선 질환과 연관된 만성 두드러기는 매우 드

물다고 생각된다. 하지만 소아에서 만성 두드러기 발생 후 수 년 후에 갑상선 기능 저하증이 발생하였다는 보고¹⁰⁾도 있기 때문에 향후 갑상선 질환의 발생에 대해 추적 관찰이 필요할 것이다.

일반적으로 대부분의 만성 두드러기는 3-4년 이내에 소실되는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 소아에서 만성 두드러기의 자연 경과에 대한 보고는 적지만, 대략 50% 정도가 1년 이내에 두드러기가 소실되는 것으로 보고되고 있다^{3, 35)}. 1984년 Kauppine 등³⁵⁾의 보고에 의하면 소아 만성 두드러기 환자를 1년 이상 관찰했을 때 50%에서 두드러기가 소실되었으며, 최근 우리나라 만성 두드러기 환자를 대상으로 한 연구에서도 6개월 이상 추적 관찰 시에 56.4%의 환자에서 두드러기가 호전되었다. 성인 대상의 한 연구에서는 41%의 만성 두드러기 환자가 6개월 이내에 두드러기가 호전되었고 특히 나이가 어릴수록 예후가 양호하였다고 보고하였다³⁶⁾. 본 연구에서는 70.6%가 6개월 이내에, 84.8%가 1년 이내에 두드러기가 소실되어, 기존 보고보다 완해율이 좀 더 높게 나타났다. 지금까지의 보고와 본 연구 결과를 종합해 보면 소아에서 만성 두드러기의 예후는 성인에 비해 양호하고, 두드러기의 완해율이 매우 높기 때문에 환자와 보호자에게 만성 두드러기의 자연 경과를 설명하여 치료를 시작하기에 앞서 먼저 불안감을 없애 주도록 노력해야 할 것이다.

Harris 등³⁾은 소아 만성 두드러기를 대상으로 한 연구에서 통계적으로 유의하지는 않지만, 여아에서 남아보다 완해율이 높았으며 8세 이하의 환자에서 8세 이상보다 높은 완해율을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 연령과 성에 따라 두드러기 지속 기간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

결론적으로 소아 만성 두드러기의 원인으로서는 특발성이 대부분이었고, 밝혀진 원인으로는 물리적 두드러기가 가장 많았다. 대부분에서 내원 1년 이내에 두드러기가 소실되어 소아 만성 두드러기의 예후는 양호함을 알 수 있었다. 본 대상 환자에서 *H. pylori* 항체 양성률과 ANA 양성률이 높게 나타나, 이들과 소아 만성 두드러기와의 관계를 규명하기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 만성 두드러기는 적어도 6주 이상 팽진이 지속되는 것으로 정의되며, 그 원인을 모르는 경우가 대부분이다. 본 연구에서는 소아에서의 만성 두드러기의 원인과 임상경과를 알아보고자 하였다.

방법 : 최근 4년간 순천향대학교 부천 병원에서 치료받았던 만성 두드러기 환자 51명을 대상으로 의무기록 분석과 전화 추적을 통해 검사결과와 임상양상 및 경과를 조사하였다.

결과 : 내원 시 연령은 중앙 나이가 4년(8개월-16세)이었고, 남아가 30명, 여아가 21명으로 남녀 비는 1.4:1이었다. 원인으로서는 원인이 밝혀지지 않은 경우가 38명(74.5%)으로 가장 많았으며, 물리적 두드러기가 10명(19.6%), 식품 첨가물이 원인인 경

우가 3명(5.9%)이었다. 피부 묘기증이 22명(42.3%), 혈관부종이 6명(11.5%)에서 동반되었다.

검사실 소견상 33명 중 18명(54.5%)에서 *H. pylori* IgG 항체가 양성되었고, 이중 5명이 이에 대한 치료를 받았으며 모두 치료 후 호전을 보였으나 3명은 수개월 후 두드러기가 재발하였다. 36명 중 9명(25.0%)은 ANA가 양성이었다. 갑상선 자가 항체를 포함한 갑상선 검사는 모두 정상이었다. 식품 첨가물 유발 검사에서 양성을 보인 환아가 3명(글루타민산염 2명, 글루타민산염 & 아황산염 1명) 있었다. 내원 전 두드러기 지속기간은 평균 17주(6-40주)였다. 치료 후 6개월까지의 추적 관찰에서 51명 중 36명(70.6%)의 환아가 완해를 보였다. 내원 후 1년까지 46명 중 39명(84.8%)이 완해를 보였으며, 이들의 내원 후 완해까지의 기간은 평균 11주(1주-1년)였으며 총 지속기간은 24주(6주-2년)였다. 1년 이상 지속된 환아는 7명으로, 두드러기의 총 지속기간은 평균 1년 10개월(13개월 2주-3년 9개월)이었다.

결론: 소아 만성 두드러기의 원인으로는 특발성이 대부분이었고, 밝혀진 원인으로는 물리적 두드러기가 가장 많았다. 대부분에서 내원 1년 이내에 두드러기가 소실되어 소아 만성 두드러기의 예후는 양호함을 알 수 있었다. 본 대상 환자에서 *H. pylori* 항체 양성률과 ANA 양성률이 높게 나타나, 이들과 소아 만성 두드러기와의 관계를 규명하기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-6.
- Cansin S, Bulent E, Fazil O, Can NK, Ayfer T, Ganul A. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-5.
- Valonakis M, Katsarou KA, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5.
- Schocket AL. Chronic urticaria pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:90-5.
- Hide M, Francis DM, Gratton CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
- Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kint JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-5.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer 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.
- Boguniewicz M. Chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:13-7.
- Levy Y, Segal N, Weintraub N, Danon YL. Chronic urticaria association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-9.
- Martina MAK, Ruth AS. Chronic urticaria. *Drugs* 2004;64:2515-36.
- Sampson HA, Allan S. Evolution of food allergy. In: Leung DY, Sampson HA, Geha RS, Szefer S.J. editors. *Pediatric allergy; principles and practice*. St. Louis: Mosby, 2003:478-87.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
- Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991;67:511-4.
- Choi SY, Park HY, Ahn YM. Chronic urticaria in childhood: Etiology and outcome. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2006;17:38-47.
- Bruce L, Zuraw BL. Urticaria and angioedema. In: Leung DY, Sampson HA, Geha RS, Szefer S.J. editors. *Pediatric allergy; principles and practice*. St. Louis: Mosby, 2003:574-83.
- Batey J, Cazzo M, Marin A, Eserverri JL. Monosodium glutamate and skin pathology in pediatric allergology. *Allergol Immunopathol(Madr)* 1988;16:425-8.
- Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151:898-902.
- Genton C, Frei PC, Poud A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:40-5.
- Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet* 1986;18:2907-9.
- Ortolani C, Pastorello E, Fontana A, Gerosa S, Ispano M, Pravettoni V, et al. Chemicals and drugs as triggers of food-associated disorder. *Ann Allergy* 1988;60:358-66.
- Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate(MSG). *J Nutr* 2000;130(4 Suppl):1063S-1066S.
- Bettina W, Ulrike R, Alexander K. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Immunol* 2004;4:387-96.
- Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-104.
- 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.
- 28) Jang MK, Kim JW, Kim SS, Seok SM, Kim KJ, Lee CJ. A prospective study for the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria in Korea. *Korean J Dermatol* 1998;36:1005-11.
- 29) Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
- 30) Kim JW, Kim HS, Chung KS. Influence of environmental living standards on *Helicobacter pylori* infection in Korean elementary school children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;4:10-7.
- 31) Kang DH, Park HC, Choi DJ, Kim YK, Park JJ, Kim SS, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity among healthy persons in metro-Inchon. *Korean J Med* 1999;56:576-80.
- 32) Wanankul S, Voramethkul W, Kaewapras Y. Prevalence of positive antinuclear antibodies in healthy children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005;23:153-7.
- 33) Hildrio MO, Len CA, Roja SC. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:637-42.
- 34) Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bartolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:93-5.
- 35) Kauppine K, Juntune K, Lanki H. Urticaria in children. *Allergy* 1984;39:469-72.
- 36) 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.