



# 한국 만성두드러기 진료 지침



대한피부과학회  
Korean Dermatological Association



대한천식알레르기학회  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology



# 한국 만성두드러기 진료지침



**대한피부과학회**  
Korean Dermatological Association



**대한천식알레르기학회**  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

## 발간사

두드러기가 6주 이상 지속되는 경우에 만성 두드러기로 분류할 수 있으며, 평균적으로 1년에서 5년의 유병 기간을 보이는 경우가 많습니다. 급성 두드러기와는 다르게 만성 두드러기는 그 원인을 찾지 못하는 경우가 더 많고, 증상의 잦은 재발로 꾸준한 관리와 약물치료가 필요해서 그런지 진료 현장에서 환자를 치료할 때에 두드러기 조절이 쉽지 않아 애먹을 때가 있습니다. 최근에는 생물학적 약품이 개발되면서 해외에서는 기존 치료에 반응하지 않았던 만성 두드러기 환자들에게서 좋은 치료 효과를 발표하고 있지만 아직 우리 나라에서는 치료 지침이 정리되지 않았습니다. 이에 대한천식알레르기학회와 대한피부과학회가 협력하여서 만성두드러기 진료지침서를 만들게 되었습니다.

두드러기 환자를 진료하시는 39분의 알레르기내과, 피부과, 소아청소년과 전문가들이 모여서 만성두드러기 진료지침 개발을 시작하였으며, 진료지침 개발 전문가와 함께 문헌 고찰(literature search), 체계적 검토(systematic reviews)와 근거 합성(evidence synthesis)을 통하여 진료 현장에서 필요한 13개의 권고안을 도출하였습니다.

대한천식알레르기학회는 1994년에 천식 치료 지침서를 처음 만든 후에 지금까지 15종류의 진료지침서를 만들어서 배포한 바 있습니다. 이번에 개발된 만성두드러기 진료 지침을 포함하여 우리 학회에서 개발된 진료 지침들이 알레르기질환을 진료하는 선생님들에게 실질적인 도움이 되기를 소원합니다.

이번 만성두드러기 진료 지침은 대한피부과학회와 공동으로 개발한 것으로 기존에 있던 진료과 간의 경계를 허물고 환자 중심으로, 질환 중심으로 하여, 진료하는 의사들이 서로 협력하여 만든 권고안이라는 점에서 그 의미를 높게 평가하고 싶습니다.

이번 진료 지침을 만들기 위해 힘써 주신 39분의 진료지침 개발 위원과 두드러기/혈관부종/아나필락시스 워크그룹에 감사의 뜻을 전합니다.

2022년 8월

대한천식알레르기학회 이사장 지영구

## 발간사

만성두드러기는 흔한 알레르기성 질환으로 장기간의 유병기간을 보일 수 있고, 치료제에 대한 반응의 개개인의 차이가 커서 비교적 쉽게 조절되는 환자부터 대부분의 치료에 저항하는 환자까지 다양한 치료 반응을 보이는 질환입니다. 특히 대부분의 치료제에 반응을 보이지 않는 환자들은 진료실에 들어설 때 항상 찌푸린 얼굴과 우울감을 보이는 등 삶의 질에도 매우 좋지 않은 영향을 미치고 있습니다. 그동안 만성두드러기의 치료는 임상 의사들 개개인의 경험에 의존하여 이루어지다보니 어떤 의사를 만나느냐에 따라 환자들의 치료 효과에 차이가 나고, 경우에 따라서는 오랜 기간 약물치료에 의한 부작용을 경험하게 되는 환자들이 나오는 것도 사실입니다. 특히 치료에 저항하는 환자들에게 사용되는 일부 치료제의 경우, 1차 의료기관에서 적극적인 처방에 제약이 있어 의료전달체계에 따라 치료를 담당하는 의사의 분업이 필요하며 이에 따라 객관적인 증거에 기반한 임상진료지침이 필요한 질환입니다.

이번 만성두드러기 진료지침은 그간 일부 피부질환에서 산학학회 수준에서 진행되어 만들어진 논문양식의 진료지침이 아닌, 대한의학회 양식에 따라 작성되고, 대한피부과학회의 회원이 참여하여 발간되는 최초의 대한의학회인정 임상진료지침 이면서 만성두드러기를 진료하는 임상과인 피부과, 알레르기내과, 소아과 등의 다양한 임상과의 전문가들의 협업으로 개발되어 더 큰 의미를 지닌다 하겠습니다.

본 임상진료지침이 만성두드러기를 진료하는 많은 진료의들께 임상현장에서 실질적인 도움을 줄 수 있는 실용적인 진료지침으로 자리매김하기를 바라며, 이번 만성두드러기 진료지침 개발의 경험이 다른 만성 피부질환의 임상진료지침 개발에 밑거름이 되기를 바랍니다.

그동안 만성두드러기 진료지침이 만들어지기까지 수고해주신 모든 선생님들의 노고에 감사드립니다.

2022년 8월  
대한피부면역학회 회장 윤상웅



발간사	2
<b>I. 임상질문과 권고안 요약</b>	<b>9</b>
1. 만성자발성두드러기 치료제에 대한 핵심질문과 권고안	9
2. 근거수준의 등급	11
3. 권고등급	11
<b>II. 지침 개발과정</b>	<b>13</b>
1. 이해당사자의 참여	13
1) 운영위원회	13
2) 개발위원회	13
3) 방법론	14
2. 지침 개발 목적과 범주	14
1) 개발 목적	14
2) 지침 사용자	14
3) 지침이 다루는 인구집단	14
4) 개발 범주	14
3. 지침 개발방법	15
1) 임상질문의 도출과 문헌검색	15
2) 문헌선택	15
3) 문헌의 질 평가와 근거창출	15
4) 권고안 도출방법	16
4. 진료지침의 갱신과 방법	16
5. 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성	16
6. 지침 보급계획	17
<b>III. 만성자발성두드러기의 정의와 역학</b>	<b>19</b>
1. 정의	19
2. 역학	19
3. 만성자발성두드러기 환자 설문 결과: 미충족 수요	20
<b>IV. 만성자발성두드러기 치료</b>	<b>25</b>
[만성자발성두드러기 일차적 치료]	
1. H1 항히스타민	25
2. H2 항히스타민제	42



3. 전신스테로이드	47
4. 항류코트리엔제	50

[항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기의 치료]

5. 오말리주맙	54
6. 사이클로스포린	67
7. Methotrexate	72
8. Dapsone	75
9. 광선치료	78

**V. 부록** 83

1. 만성자발성두드러기의 단계적 치료	83
2. 문헌선택/제외 기준	83
3. 근거수준과 권고등급 분류기준	84
1) 근거수준 등급	84
2) 권고등급	84
4. 핵심질문별 문헌 검색식과 선택과정	84
1) H1 항히스타민제	85
2) H2 항히스타민제	90
3) 전신스테로이드제	94
4) 항류코트리엔제	98
5) 오말리주맙	100
6) 사이클로스포린	102
7) Methotrexate	105
8) Dapsone	107
9) 광선치료	110
5. 근거표	113
1) H1 항히스타민제	113
2) H2 항히스타민제	118
3) 전신스테로이드제	120
4) 항류코트리엔제	121
5) 오말리주맙	122
6) 사이클로스포린	127
7) Methotrexate	129
8) Dapsone	130
9) 광선치료	132



# I. 임상질문과 권고안 요약



## 1 만성자발성두드러기 치료제에 대한 핵심질문과 권고안

### H1 항히스타민제

PICO1. 만성자발성두드러기 환자에서 진정성(sedating) H1-항히스타민제에 비해 비진정성(non-sedating) H1-항히스타민제가 더 우수한가?

권고안1. 만성자발성두드러기의 초기 치료로 비진정성 H1-항히스타민제를 진정성 H1-항히스타민제보다 우선적으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).

PICO2. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 증량(2-4배)은 치료 효과를 개선시키는가?

권고안2. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 증상이 조절되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제 증량을 권고한다(근거수준: III, 권고등급: A).

PICO3. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제 조합 추가 (2-4종류)는 치료 효과를 개선시키는가?

권고안3. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제의 조합 추가를 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

PICO4. 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제의 규칙적 복용법(regular use)은 필요시 복용법(as needed use)보다 치료 효과가 우수한가?

권고안4. 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제 사용시 필요시 복용법(as needed use) 보다는 규칙적 복용법(regular use)을 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### H2 항히스타민제

PICO. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

권고안. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 병합치료를 고려할 것을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: B).

### 전신스테로이드제

PICO. 만성자발성두드러기 환자에서 스테로이드 사용은 위약군에 비해 두드러기 호전에 도움이 되는가?

권고안. 만성자발성두드러기의 치료로 스테로이드 사용은 권고하지 않는다(근거수준: IV, 권고등급: D).

### 항류코트리엔제

PICO. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

권고안. 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가투여의 제한적 사용을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: C).

### 오말리주맙(Omalizumab)

PICO1. H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙은 증상 개선에 도움이 되는가?

권고안1. H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙 치료를 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).

PICO2. H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙의 추가치료는 증상 개선에 도움이 되는가?

권고안2. H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙 추가치료를 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### 사이클로스포린(Cyclosporine)

PICO. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

권고안. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 사용을 고려할 것을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: B).

### Methotrexate

PICO. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

권고안. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate의 제한적인 사용을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: C).

### Dapsone

PICO. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 dapsone 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

권고안. 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 dapsone의 제한적인 사용을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: C).

### 광선치료

PICO. H1-항히스타민제에 대한 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료의 추가적 적용은 증상을 완화시키는가?

권고안. H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료를 추가하는 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

## 2 근거수준의 등급

근거수준	정의
I	연구설계와 수행의 비뚤림* 위험이 낮은 잘 수행된 무작위임상연구(RCT)/메타분석(Meta-analysis)이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없으며, 효과의 크기가 매우 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
II	연구설계와 수행의 비뚤림이 있는 무작위임상연구/메타분석 이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없으며, 효과의 크기가 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
III	연구설계와 수행의 비뚤림이 두 개 이상의 항목에서 제기되는 무작위 임상연구/메타분석이거나, 연구설계와 수행의 비뚤림이 없는 관찰연구로 인한 근거
IV	연구설계와 수행의 비뚤림이 있는 관찰연구나 증례보고 혹은 체계적이지 못한 관찰연구로 인한 근거

\*연구설계와 수행의 비뚤림(개별 연구설계 별 비뚤림 위험, 직접성, 정밀성, 일관성, 출판편향)

\*효과 크기(효과 크기, 용량 반응, 교란변수로 인한 효과 축소)

## 3 권고등급

권고등급	정의
A	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 명백히 상회하는 경우
B	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 상회하나 효과 크기 정도가 불확실한 경우
C	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 상회하나 효과 크기 정도가 불확실한 경우
D	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 명백히 상회하는 경우



## II. 지침 개발과정



### 1 이해당사자의 참여

본 진료지침은 대한천식알레르기학회와 대한피부과학회 구성원들이 참여하여 공동 개발되었다. 내과, 소아청소년과, 피부과(가나다 순) 등 만성두드러기 질환을 주로 진료하는 전문의들로 위원회가 구성되었으며, 1, 2, 3차 의료기관에 근무하는 의사들이 참여하였다. 명단은 다음과 같다.

#### 1) 운영위원회

임대현(인하대병 소아청소년과), 윤상웅(분당서울대병원 피부과), 노주영(가천대 길병원 피부과), 박경희(신촌세브란스병원 내과), 박영민(가톨릭대 서울성모병원 피부과), 송대진(고려대 구로병원 소아청소년과), 송우정(서울아산병원 내과), 예영민(아주대병원 내과), 이동훈(서울대병원 피부과), 최선희(경희대 강동경희병원 소아청소년과)

#### 2) 개발위원회

권재우(강원대병원 내과), 김건우(순천성가톨릭병원 내과), 김명화(단국대병원 피부과), 김미애(차의대 분당차병원 내과), 김민혜(이대목동병원 내과), 김병근(고려대 안암병원 내과), 김수정(경북대병원 내과), 김주영(경상대병원 내과), 김주희(한림대 평촌성심병원 내과), 김정수(한양대 구리병원 피부과), 김정은(가톨릭대 성바오로병원 피부과), 김효빈(인제대 상계백병원 소아청소년과), 김혜원(한림대 강남성심병원 피부과),

박귀영(중앙대병원 피부과), 박한기(경북대 칠곡병원 내과), 박현선(서울대 보라매병원 피부과), 배정민(가톨릭대 성빈센트병원 피부과), 변지연(이대목동병원 피부과), 안영민(노원을지병원 피부과), 윤춘식(예미원피부과), 윤홍석(하안나라피부과), 이승은(부산대 양산부산대병원 내과), 이영복(가톨릭대 의정부성모병원 피부과), 이중선(을지대병원 피부과), 이지현(가톨릭대 서울성모병원 피부과), 임경환(수도통합병원 내과), 장윤석(분당서울대병원 내과), 전유훈(한림대 동탄성심병원 소아청소년과), 전지현(고려대 구로병원 피부과), 주민숙(한양대병원 피부과), 최미라(인제대 일산백병원 피부과), 최정희(한림대 동탄성심병원 내과), 허규영(고려대 구로병원 내과)

### 3) 방법론

전문가 김현정(고려대 예방의학과)

## 2 지침 개발 목적과 범주

### 1) 개발 목적

본 진료지침은 만성자발성두드러기를 진료하는 일선 의사들에게 치료에 관한 근거 기반 권고를 제공함으로써 보다 안전하고 효과적인 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주고자 하였다.

### 2) 지침 사용자

만성자발성두드러기를 진료하는 모든 의사를 대상으로 하였다.

### 3) 지침이 다루는 인구집단

만성자발성두드러기를 가진 소아와 성인 환자를 대상으로 하였다.

### 4) 개발 범주

본 진료지침은 만성자발성두드러기를 대상으로 하였으며, 만성자발성두드러기를 동반하지 않은 유발성 두드러기, 혈관부종 등 기타 단독질환은 이번 진료지침에서는 다루지 않았다. 만성자발성두드러기 치료법에 대하여 핵심 임상질문(PICO)를 개발하고자



하였으며, 진단법에 대해서는 다루지 않았다.

### 3 지침 개발방법

본 진료지침은 핵심 임상질문에 대하여 체계적 문헌고찰을 통해 선별된 문헌의 질 평가와 이후 근거의 분석, 합성, 요약의 절차를 거쳐서 이 결과를 토대로 권고안을 개발하는 신규개발(De Novo) 과정을 통해 개발되었다.

#### 1) 임상질문의 도출과 문헌검색

본 진료지침에서는 개발위원회의 논의를 거쳐 만성자발성두드러기 치료에 대해 PICO 형식에 따른 13개의 임상질문을 도출하고, 5개의 검색원(Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Koreamed)을 대상으로 문헌검색을 진행하였다. 각 실무위원과 방법론 전문가가 최대한 문헌검색의 민감도를 높일 수 있도록 검색 용어를 선정하고 검색식을 만들어 적용하였으며 출판연도와 언어의 제한은 두지 않았다.

#### 2) 문헌선택

검색된 문헌은 각 임상질문에 따라 최소 2명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 합의된 선택 및 제외기준에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우에는 두 전문가의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

#### 3) 문헌의 질 평가와 근거창출

선택된 개별 문헌의 질 평가를 위해서 무작위배정 비교임상시험에 대해서는 코크란 연합의 평가방법을 사용하였고, 관찰 연구에 대해서는 ROBINS-I 척도를 사용하였다. 근거창출을 위하여 선택된 각 문헌에서 연구의 특성, 참여자의 유형, 개입과 결과변수와 그 결과를 수집하여 메타분석을 시행하였고 각 임상질문에 대한 근거의 질 평가는 GRADE 접근법을 사용하였다.

#### 4) 권고안 도출방법

개발위원회 구성원들은 중재치료의 바람직한 결과와 바람직하지 않은 결과 사이의 균형, 근거의 질, 환자 가치와 선호도, 타당성, 촉진요인과 장애요인을 고려하여 합의가 이루어질 때까지 직접 또는 이메일을 통해 논의를 진행하여 권고 사항의 방향과 강도를 결정하였다.

권고등급 강함(strong)은 개입에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 명백하게 클 때로 충분한 정보를 제공받은 대부분의 환자가 그 중재방법을 선택한다는 것을 의미하며 권고등급 선택적(conditional)은 개입에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 큰지 여부가 불확실한 때로, 충분한 정보를 제공받은 환자가 다른 개입방법을 선택할 수 있음을 의미한다(부록의 근거수준과 권고등급 분류기준 참조).

위원회가 작성한 권고안 초안은 자문위원회의 내부검토를 거쳐 외부검토를 위해 참석자 70% 이상의 찬성을 합의의 기준으로 공청회를 개최하여 의견을 청취하고 합의가 이루어지지 않은 임상질문에 대한 권고안에 대해서는 권고안을 조정할 수 있는 가능성에 대해 개발위원회에서 추가 논의를 거쳐 최종권고안을 결정하였다.

#### 4 진료지침의 갱신과 방법

본 진료지침은 새로운 약제, 치료법 등에 대한 양질의 근거가 명백한 경우 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안의 수정, 보완하는 방법으로 3-5년 주기로 개정을 계획하고 있다.

#### 5 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

1) 재정지원: 본 진료지침은 대한천식알레르기학회와 대한피부과학회 공동 지원으로 개발되었으며, 재정지원이 진료지침의 내용이나 지침개발 과정에 직접적인 혹은 잠재적인 영향을 주지 않았다.

2) 진료지침 개발에 참여 전 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충 관계 유무를 확인하기 위하여 최근 2년 동안 지침개발 내용과 관련된 주제로 1,000만원 이상의 후원

혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우, 특정기관 혹은 제약회사의 자금지원을 받아 연구를 수행한 경력이 있거나 경제적 이익에 대한 권리를 제공받는 경우가 있는지 여부를 조사한 결과 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없었다.

## 6 지침 보급계획

본 진료지침은 이용 편의성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며 전체지침과 함께 학회의 홈페이지 내 진료지침에 게시하여 만성자발성두드러기를 진료하는 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한, 인터넷 사용이 불편한 이용자를 위한 책자도 함께 제작하여 배포예정이다.



### III. 만성자발성두드러기의 정의와 역학



#### 1 정의

두드러기는 팽진(wheal, hive)과 혈관부종(angioedema), 또는 두 증상이 동반되어 발생하는 것을 특징으로 하는 흔한 질환이다. 두드러기 환자는 거의 항상 홍반에 의하여 둘러싸여 있는 다양한 크기의 중심부 부종, 가렵거나 가끔 화끈거리는 감각, 보통 30분 안에서 24시간 안에 정상으로 돌아오는 변화하는 경과를 특징으로 갖는다. 혈관부종은 하부 진피, 피하지방, 또는 점막의 홍반성 또는 피부색의 갑작스럽고 뚜렷한 부종, 가려움보다는 때때로 통증, 72시간까지 지속될 수 있는 느린 관해를 특징으로 한다.<sup>1</sup> 두드러기 환자의 약 1/3은 팽진과 혈관부종이 모두 동반되며, 30~40%는 팽진만, 10~20%는 혈관부종만 나타난다.<sup>2</sup> 성인과 소아에서 팽진 또는 혈관부종이 6주 이상 지속될 경우 만성두드러기라 정의한다. 만성두드러기는 특정 유발 요인의 유무에 따라 만성자발성두드러기와 만성유발성두드러기로 나눌 수 있다. 본 진료지침에서는 만성자발성두드러기의 치료에 중점을 둔다.

#### 2 역학

전체 인구의 10~20%에서 평생 한 번은 두드러기를 겪는다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 이 중 만성자발성두드러기의 유병율은 0.02~5.0% 정도로 보고되어 있다.<sup>2-5</sup> 국내 연구에 따르면, 만성두드러기의 유병률은 0.16~2.3%으로 매년 증가하는 추세이다.<sup>6-10</sup> 최근 국민

건강보험공단 표본 코호트 자료를 바탕으로 분석한 결과에 따르면 10년간 만성두드러기의 누적 발생율은 4.9%이며, 새로 발생한 두드러기 환자 중 만성두드러기는 7.8%였다.<sup>11</sup> 만성두드러기의 유병기간은 평균 591일 이었으며, 약 61.9%의 환자는 적어도 1년 증상이 지속되었다.<sup>8</sup> 성인 만성자발성두드러기 환자의 경우 증상의 관해율(최소 1년 이상 두드러기로 병원을 방문하지 않는 비율)은 1년 후 21.5%였으며, 5년이 경과한 후에도 44.6%에 그쳤다.<sup>12</sup> 국내 소아 만성두드러기 환자의 경우 평균 유병기간은 10.2개월이었으며, 24개월 째 71.2%에서 증상이 소실되었다.<sup>13</sup>

만성자발성두드러기의 위험인자에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다. 국민건강보험공단 표본 코호트 자료 분석 결과에서 만성자발성두드러기와 자가면역 갑상선질환 및 비만과의 연관성을 확인한 바 있다.<sup>14, 15</sup> 또한 도시에 거주하는 사람들 대상으로 한 국내연구에서는 새 집에 거주하거나 고소득가정일수록 만성자발성두드러기의 위험이 증가한다고 보고하였다.<sup>9</sup>

만성두드러기는 생명에 치명적인 질환은 아니지만, 심한 가려움증, 예측할 수 없는 경과 및 증상의 악화, 피로, 수면 장애, 미용적 측면 및 약제 부작용 등으로 인하여 환자의 삶의 질을 크게 저하시킨다.<sup>16-22</sup> 국내에서 시행된 다기관연구에 따르면 두드러기의 활성화도, 피부묘기증의 여부 및 스트레스가 만성두드러기 환자의 삶의 질과 연관성이 있다고 발표한 바 있다.<sup>22</sup> 또한 압박이나 추위 등과 같은 물리적 인자도 만성두드러기의 악화와 연관되어 있다.<sup>23</sup> 만성 자발성두드러기 환자에서 강박장애 및 우울증 같은 정신질환의 유병률도 높아진다는 보고도 있다.<sup>24-26</sup> 이러한 여러 측면에서 만성두드러기 자체가 일상생활에 큰 영향을 미치게 되며, 이로 인해 사회경제적인 손실도 클 것으로 예측할 수 있다. 국내에서는 아직 이에 대한 자료는 없는 실정이나, 해외의 연구에 따르면 생산성이 감소하고 경제손실이 상당수 발생한다는 보고가 다수 나온 바 있다.<sup>25, 26</sup>

### 3 만성자발성두드러기 환자 설문 결과: 미충족 수요

만성자발성두드러기 환자 100명을 대상으로 진단, 치료 등에 관한 미충족 요구 수요에 대한 설문조사를 시행했다. 만성자발성두드러기 환자의 주된 병원 내원 사유는 치료(93%), 진단 및 원인 검사(53%)를 위한 경우가 많았다. 기존의 두드러기 치료

과정에서 해결되지 않은 문제점으로는 치료 약제 효과의 부족(61%), 약제 비용(21%), 부작용(16%) 순으로 응답하였다. 향후 두드러기 치료과정에서 중요하다고 생각되는 항목으로는 가려움증 감소(76%), 팽진 등의 발진 감소(62%), 삶의 질 개선(48%), 부작용 최소화(32%), 약제비용 최소화(29%) 순으로 응답하였다.

## 참고 문헌

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.
2. Antia C, Baquerizo K, Korman A *et al.* Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 599–614.
3. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C *et al.* Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–30.
4. Chu CY, Cho YT, Jiang JH *et al.* Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 192–8.
5. Zuberbier T, Balke M, Worm M *et al.* Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–73.
6. Kim BR, Yang S, Choi JW *et al.* Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol* 2018; 45: 10–6.
7. Kim YS, Park SH, Han K *et al.* Prevalence and incidence of chronic spontaneous urticaria in the entire Korean adult population. *Br J Dermatol* 2018; 178: 976–7.
8. Lee N, Lee JD, Lee HY *et al.* Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 438–45.
9. Lee SJ, Ha EK, Jee HM *et al.* Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 212–9.

10. Shin M, Lee S. Prevalence and Causes of Childhood Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 189–90.
11. Eun SJ, Lee JY, Kim DY *et al.* Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int* 2019; 68: 52–8.
12. Kim YS, Park SH, Han K *et al.* Clinical Course of Chronic Spontaneous Urticaria in the Korean Adult Population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 83–7.
13. Park H, Lee JY, Song A *et al.* Natural course and prognostic factors of chronic urticaria in Korean children: A single center experience. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37: 19–24.
14. Kim YS, Han K, Lee JH *et al.* Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 373–7.
15. Kim YS, Han K, Lee JH *et al.* Can Body Mass Index and/or Waist Circumference Be the Risk Factors of Chronic Spontaneous Urticaria?: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Dermatol* 2019; 31: 482–5.
16. Choi WS, Lim ES, Ban GY *et al.* Disease-specific impairment of the quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 185–92.
17. Hoskin B, Ortiz B, Paknis B *et al.* Exploring the real-world profile of refractory and non-refractory chronic idiopathic urticaria in the USA: clinical burden and healthcare resource use. *Current medical research and opinion* 2019; 35: 1387–95.
18. Kang MJ, Kim HS, Kim HO *et al.* The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients. *Ann Dermatol* 2009; 21: 226–9.
19. Lee EA, Kim HS, Lee JY *et al.* Analysis of the Effect of Oral Antihistamines in Patients with Chronic Urticaria in Terms of the Disease Outcome and Quality of Life. *Korean J Dermatol* 2010; 48: 758.
20. Lee JH, Bae YJ, Lee SH *et al.* Adaptation and Validation of the Korean Version



- of the Urticaria Control Test and Its Correlation With Salivary Cortisone, *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 55–67.
21. Vietri J, Turner SJ, Tian H *et al.* Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 306–11.
  22. Ye YM, Park JW, Kim SH *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.
  23. Kim YS, Bang CH, Lee JH *et al.* Self-Reported Provoking Physical Factors in Patients with Chronic Urticaria: A Questionnaire Study. *Ann Dermatol* 2018; 30: 478–80.
  24. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *Journal of psychosomatic research* 2008; 64: 225–9.
  25. Guillet G, Becherel PA, Pralong P *et al.* The burden of chronic urticaria: French baseline data from the international real-life AWARE study. *Eur J Dermatol* 2019; 29: 49–54.
  26. Kulthanan K, Chusakul S, Recto MT *et al.* Economic Burden of the Inadequate Management of Allergic Rhinitis and Urticaria in Asian Countries Based on the GA(2)LEN Model. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 370–8.



## IV. 만성자발성두드러기 치료



### 만성자발성두드러기 일차적 치료(First-line management)

#### 1 H1 항히스타민

##### 임상질문(PICO) 1

만성자발성두드러기 환자에서 진정성(sedating) H1-항히스타민제에 비해 비진정성(non-sedating) H1-항히스타민제가 더 우수한가?

- 환자(Population): 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(Intervention): 비진정성 H1-항히스타민제(non-sedating H1RA)
- 비교대상(Comparison): 진정성 H1-항히스타민제(sedating H1RA)
- 치료결과(Outcome): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

##### 권고안

만성자발성두드러기의 초기 치료로 비진정성 H1-항히스타민제를 진정성 H1-항히스타민제보다 우선적으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).

#### 1) 배경

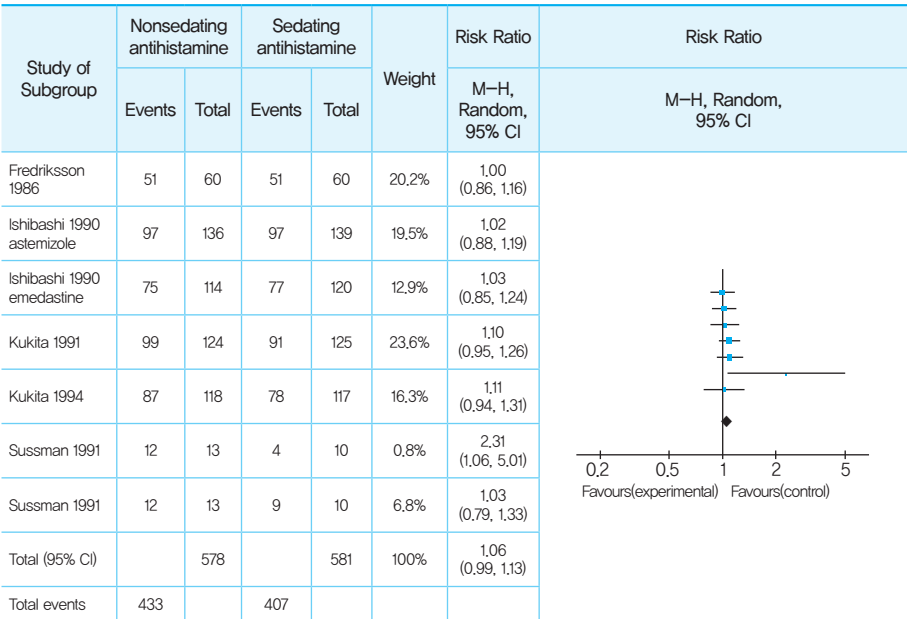
두드러기는 비만세포에 의한 질환으로, 활성화된 비만세포에서 나오는 히스타민과 다른 매개체, 사이토카인이 세포 침윤, 감각 신경 활성화, 혈관확장, 혈장의 혈관 밖 유출을 가져오게 되며, 주로 혈관내피세포와 감각신경에 있는 H1 수용체에 대한 히스타민의 효과에 의하여 매개된다.<sup>1</sup> 따라서 비만세포 매개체의 분비와 효과를 막는 약물 치료를 사용하게 된다.

이에 본 진료지침에서는 만성자발성두드러기에서 진정성 H1-항히스타민제와 비진정성 H1-항히스타민제의 치료결과, 즉 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용에 대한 문헌 고찰을 시행하고, 근거 중심의 권고안을 제시하고자 하였다.

## 2) 문헌검색 및 분석 결과

검색된 문헌 총 3,918편 중 진정성 H1-항히스타민제와 비진정성 H1-항히스타민제를 비교한 1,562명을 대상으로 하는 11편의 무작위배정 비교연구를 선정하여 권고안 도출을 위한 메타분석을 시행하였다.<sup>2-12</sup> 전반적인 개선 효과를 평가 가능하였던 7편의 메타분석 결과 진정성 H1-항히스타민제에 비하여 비진정성 H1-항히스타민제 사용시 전반적인 개선 효과에서 유의한 차이는 없었다(Mean Difference: 1.06, 95% CI: 0.99 to 1.13, p=0.12, I<sup>2</sup>=0%, 표 4-1). Fredriksson 등은 비진정성 H1-항히스타민제인 terfenadine과 진정성 H1-항히스타민제인 clemastine, 위약을 각각 2주간 교차 시험(crossover) 연구로 비교하였다.<sup>4</sup> Ishibashi 등은 진정성 H1-항히스타민제인

**[표 4-1]** 진정성 H1-항히스타민제에 비하여 비진정성 H1-항히스타민제 사용시 전반적인 개선 효과(중등도 이상 개선을 평가하기 위한 Forest plot



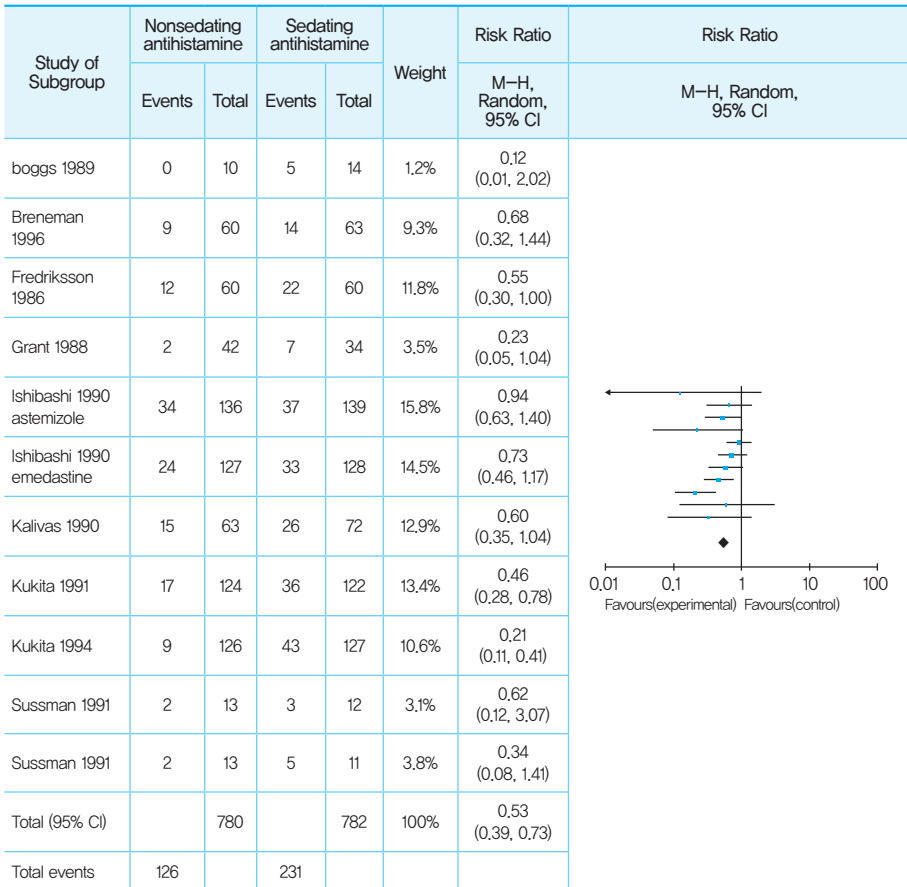
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>= 0.00; Chi<sup>2</sup>=5.42, df=6 (P=0.49); I<sup>2</sup>=0%

Test for overall effect: Z=1.56 (P=0.12)

ketotifen과 비진정성 H1-항히스타민제인 astemizole,<sup>6</sup> emedastine difumarate<sup>7</sup>를 각각 비교하였으며, Kukita 등은 3상 임상시험을 통하여 ketotifen과 epinastine,<sup>9</sup> ebastine<sup>10</sup>을 각각 비교하였다. Sussman 등은 비진정성 H1-항히스타민제인 astemizole와 진정성 H1-항히스타민제인 diphenhydramine, hydroxyzine hydrochloride을 비교하였다.<sup>12</sup>

또한 진정성 H1-항히스타민제에 비하여 비진정성 H1-항히스타민제 사용시 부작용은 유의하게 적은 것을 확인하였다(Mean Difference: 0.53, 95% CI: 0.39 to 0.73,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=49\%$ , 표 4-2). 부작용으로는 졸림(somnolence), 졸음증(lethargy), 진정, 피곤함, 두통, 구역, 어지러움, 입마름, 소화불량 등이 보고되었으며, 다수의 연구

**[표 4-2]** 진정성 H1-항히스타민제에 비하여 비진정성 H1-항히스타민제 사용시 부작용을 평가하기 위한 Forest plot



Heterogeneity:  $\tau^2=0.11$ ;  $\text{Chi}^2=19.65$ ,  $\text{df}=10$  ( $P=0.03$ );  $I^2=49\%$

Test for overall effect:  $Z=4.01$  ( $P<0.0001$ )

에서 진정 작용으로 인한 부작용의 차이를 보였다.

대상이 되는 연구들이 비교적 오래 전에 수행되어 비플립 위험을 평가하기 위한 정보가 확실하지 않은 경우가 대부분이었으며, 연구의 질 평가에서 risk of bias는 -1으로, 근거의 질은 moderate로 평가하였다.

권고안 제시를 위한 메타분석 결과 진정성 H1-항히스타민제에 비하여 비진정성 H1-항히스타민제 사용시 효과는 유사하며 부작용이 적음을 확인할 수 있었다. 2014년 개정된 미국(Joint Task Force on Practice Parameters, JTFPP) 가이드라인에서도 진정성 H1-항히스타민제는 비진정성 H1-항히스타민제와 비슷한 효과를 가지지만, 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)를 통과하는 특성으로 인한 진정 작용으로 덜 선호됨을 기술하였다.<sup>13</sup> 또한 진정성 H1-항히스타민제는 급속 안구 운동 수면(Rapid eye movement sleep, REM 수면)을 방해하고 학습과 수행에 영향을 미칠 수 있다.<sup>1</sup> 또한 진정성 H1-항히스타민제는 항콜린 작용으로 인한 구강내 건조 증상과 변비와 같은 위장관계 부작용을 유발할 수 있다.<sup>14</sup> 진정성 H1-항히스타민제는 알코올과 중추신경계에 영향을 미치는 약제와 많은 상호작용을 갖는다. 비진정성 H1-항히스타민제는 진정작용이 적거나 없으며 항콜린 효과를 갖지 않는다.<sup>1</sup> 2018년에 개정된 유럽 및 미국 학회 공동의 두드러기 치료 가이드라인에서는 2세대 H1-항히스타민제(비진정성 H1-항히스타민제)를 사용할 수 없는 드문 지역을 제외하고 만성 두드러기의 1차 치료로 1세대 H1-항히스타민제(진정성 H1-항히스타민제)를 사용하지 않는 것을 권고하였으며, 또한 2세대 H1-항히스타민제(비진정성 H1-항히스타민제)를 만성 두드러기의 1차 치료로 권고하였다.<sup>1</sup> 메타분석 결과와 기존 연구 및 가이드라인에 근거하여 만성자발성두드러기의 초기 치료로 비진정성 H1-항히스타민제를 진정성 H1-항히스타민제보다 우선적으로 사용할 것을 권고하기로 도출하고 근거등급은 중등도(moderate)로 보고, 대부분의 환자에게 적용 가능하므로 권고등급은 강함으로 결정하였다.

### 3) 결론

본 지침에서는 만성자발성두드러기의 초기 치료로 비진정성 H1-항히스타민제를 진정성 H1-항히스타민제보다 우선적으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).

## 참고문헌

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.
2. Boggs PB, Ellis CN, Grossman J *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of terfenadine and hydroxyzine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy* 1989; 63: 616–20.
3. Breneman D. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. In: *Annals of pharmacotherapy*, Vol. 30, 1996; 1075–9.
4. Fredriksson T, Hersle K, Hjorth N *et al.* Terfenadine in chronic urticaria: a comparison with clemastine and placebo. *Cutis* 1986; 38: 128–30.
5. Grant J, Bernstein D, Buckley C *et al.* Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. In: *Journal of allergy and clinical immunology*, Vol. 81, 1988; 574–9.
6. Ishibashi Y, Harada S, Kukita A *et al.* A Clinical Study of Astemizole (MJD-30) in Treating Chronic Urticaria: a Double Blind, Comparative Study Using Ketotifen Fumarate as a Control Drug. In: *Rinsho iyaku (journal of clinical therapeutics and medicines)*, Vol. 6, 1990; 1623–38.
7. Ishibashi Y, Harada S, Niimura M *et al.* Clinical Evaluation of KG-2413 (Emedastine Difumarate) on Chronic Urticaria by Multicenter Double-Blind Study: comparative Study between 2mg/day, 4mg/day, and Ketotifen Fumarate. In: *Rinsho iyaku (journal of clinical therapeutics and medicines)*, Vol. 6, 1990; 141–59.
8. Kalivas J, Breneman D, Tharp M *et al.* Urticaria: Clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 86: 1014–8.
9. Kukita A, Harada S, Okawara A *et al.* Phase III Study of WAL801CL (Epinastine) on Chronic Urticaria: a Double Blind Study in Comparison with Ketotifen Fumarate. In: *Rinsho iyaku (journal of clinical therapeutics and medicines)*, Vol. 7.

- 1991; 2303–20.
10. Kukita A, Harada S, Yoshida H *et al.* Phase III Study of LAS-90 on Chronic Urticaria: double Blind Comparative Study with Ketotifen Fumarate. In: *Rinsho iyaku (journal of clinical therapeutics and medicines)*, Vol. 10. 1994; 895–912.
  11. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G *et al.* Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2001; 87: 48–53.
  12. Sussman G, Jancelewicz Z. Controlled trial of H1 antagonists in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy* 1991; 67: 433–9.
  13. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–7.
  14. Antia C, Baquerizo K, Korman A *et al.* Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 617–33.



표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 증량(2-4배)은 치료 효과를 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 증량(2-4배)
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제 증량 없음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

**권고안**

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 증상이 조절되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제 증량을 권고한다(근거수준: III, 권고등급: A).

**1) 배경**

두드러기는 비만세포로부터 기인하는 질병이다. 히스타민과 다른 매개체들이 활성화된 피부의 비만세포에서 분비되어 혈관확장, 감각 신경 활성화, 혈장 누출 등을 일으켜 두드러기와 발적, 가려움증을 일으킨다.<sup>1,2</sup> 이에 비만세포에서 분비되는 히스타민을 줄여 증상을 완화시키기 위해 만성 두드러기의 치료로는 가이드라인에서도 진정작용이 약한 2세대 H1-항히스타민제를 첫번째로 추천하고 있다.<sup>1,3</sup> 만약 이러한 1차 치료법, 즉 2세대 H1-항히스타민제의 표준 용량에 반응하지 않는 두드러기 환자에게는 H1-항히스타민제를 증량하는 것을 2차 치료법으로 권장하고 있다.<sup>1,3</sup> 하지만 아직까지도 이러한 H1-항히스타민제의 효능에 대해서 잘 설계된 임상 연구는 매우 부족한 상태이고,<sup>1</sup> 심지어 국내 환자를 대상으로 한 연구결과는 없는 상태이다.

이에 본 진료지침에서는 표준 용량의 항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성 두드러기 환자에서 항히스타민제의 증량의 치료효과에 대한 문헌고찰을 시행하고, 근거 중심의 권고안을 제시하고자 하였다.

**2) 문헌검색 및 분석 결과**

검색된 문헌 중 H1-항히스타민제의 용량에 따른 효과 비교연구는 총 15편이었으나 임상질문과 일치하여 메타분석에 포함된 연구는 2편이었다.<sup>4,5</sup> 표준용량 치료에 호전되지 않은 환자가 대상이 아닌 6편, 비교대상 없이 단일군에서 증량 전후를 비교한 7편은 메타분석에서 제외하였다.

메타분석 결과, 표준용량의 H1-항히스타민제에 반응이 불충분한 환자에서 용량을 2배로 투여한 군은 표준용량을 유지한 군과 비교, 가려움 증정도 지표에서 유의한 개선을 보였다(Standard Mean Difference: -3.30, 95% CI: -4.71 to -1.90,  $p < 0.00001$ ,  $I^2=47\%$ , [표 4-3](#)). 또한, 용량을 2배로 투여한 군은 표준용량을 유지한 군에 비해 총 증상 지표에서도 유의한 개선 효과를 보였다(Standard Mean Difference: -2.10, 95% CI: -2.89 to -1.30,  $p < 0.00001$ ,  $I^2=0\%$ , [표 4-4](#)).

분석에 포함된 연구 중, Tanizaki 등이 만성자발성두드러기 환자 20명을 대상으로 한 연구에서 fexofenadine 120mg을 4주 유지 후 240mg으로 증량하여 4주 유지한 군은 120mg을 그대로 유지한 군에 비해 가려움증에 대한 Visual analog scale과 증상 증정도 지표에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다.<sup>4</sup> Kameyoshi 등의 연구에서는

**[표 4-3]** Forest plot for pruritus severity score, H1-antihistamines in two-times conventional doses vs. conventional doses

Study of Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Tanizaki et al., 2013	-29.2	8.84	10	-4.62	8.79	10	56.3%	-2.67, (-3.94, -1.40)	
Y. Kameyoshi et al., 2007	-1.07	0.17601	11	-0.317	0.175	10	43.7%	-4.12 (-5.74, -2.49)	
Total (95% CI)			21			20	100%	-3.30 (-4.71, -1.90)	

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2=0.49$ ;  $\text{Chi}^2=1.89$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.17$ );  $I^2=47\%$   
 Test for overall effect:  $Z=4.60$  ( $P<0.00001$ )

**[표 4-4]** Forest plot for total symptom score, H1-antihistamines in two-times conventional doses vs. conventional doses

Study of Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Tanizaki et al., 2013	-1.02	0.44	10	-0.1	0.44	10	50.6%	-2.00 (-3.12, -0.89)	
Y. Kameyoshi et al., 2007	-2.24	0.4241	11	-1.236	0.455	10	49.4%	-2.20 (-3.33, -1.07)	
Total (95% CI)			21			20	100%	-2.10 (-2.89, -1.30)	

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2=0.00$ ;  $\text{Chi}^2=0.06$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.81$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=5.18$  ( $P<0.00001$ )

21명의 만성자발성두드러기 환자에서 cetirizine을 20mg을 2주 유지 후 20mg을 2주 더 유지한 군과 10mg으로 감량한 군을 비교 시 20mg 군에서는 두드러기 개수, 가려움증 정도, 전체 증상 지표에서 개선 효과가 증가했으나 10mg 군에서는 두드러기 개수, 가려움증 정도가 악화되었다.<sup>5</sup>

Tanizaki 연구에서는 fexofenadine 120mg, 240mg 투여군 모두에서 부작용 호소가 없었으며, Kameyosi 연구에서는 21명 중 cetirizine 20mg 투여 중 2명이 졸음을 호소하였고 이는 10mg으로 감량시 호전되었다.<sup>4, 5</sup>

이상의 분석 결과를 통해 표준용량의 H1-항히스타민제 투여에도 증상이 완전히 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 증량하는 것은 두드러기 증상 감소 효과가 있다는 결론을 도출하였다. 메타분석에 포함된 연구의 개수가 2개로 적고 질 평가 상 부족한 정보로 인해 근거수준은 낮음이나 대부분의 환자에게 적용 가능하다고 판단되어 권고등급은 A로 한다.

### 3) Evidence to decision

2018년에 개정된 유럽 및 미국 학회 공동의 두드러기 치료 가이드라인에서는 2014년과 동일하게 표준용량의 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 환자에서 2세대 H1-항히스타민제를 4배까지 증량하는 것을 다음 단계 치료로 권고하였다.<sup>1, 6</sup> 근거로 제시한 9편의 연구 중에서 5편은 만성자발성두드러기가 아닌 압박두드러기, 한랭두드러기, 콜린성두드러기가 대상이었고,<sup>7-11</sup> 1편은 히스타민 유발 피부반응검사 결과를 본 연구였다.<sup>12</sup> 만성자발성두드러기를 대상으로 한 나머지 3편 중 Staevska 등의 연구에서는 조절되지 않는 만성두드러기 환자 80명에서 13명이 표준용량의 levocetirizine과 desloratadine에 반응했고, 28명은 2~4배의 고용량에서 증상이 조절되었다.<sup>13</sup> Rupatadine 10mg, 20mg의 위약 대비 두드러기 조절 효과를 본 Giménez-Arnau의 연구에서는 75% 이상 증상 호전을 보인 환자수가 20mg 투여군에서 10mg 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 많았다.<sup>14</sup> 위의 두 연구는 표준용량보다 고용량에서 반응한 환자가 있다는 점에서는 의미가 있으나 본 지침에서 제시한 표준용량 유지군과 증량군을 비교하고자 한 임상질문에는 맞지 않아 메타분석에서는 제외하였다.

2018년에 개정된 유럽 및 미국 학회 공동의 두드러기 치료 가이드라인에서 항히스타민제 증량의 근거로 제시한 연구 중 나머지 하나는 Guillén-Aguinaga 등의 만성

두드러기 환자에서 2세대 항히스타민제 증량에 대한 체계적 문헌고찰로 저자들은 이 연구에서 두 가지 메타분석을 시행했다.<sup>15</sup> 첫 번째 표준용량 및 고용량 항히스타민제의 효과를 위약과 비교한 5개 연구의 메타분석에서 두드러기 개수는 표준용량과 고용량에서 의미 있는 차이를 보이지 않았고 가려움 증정도 지표에서만 고용량군에서 통계적으로 유의한 호전을 보였다.<sup>15</sup> 두 번째 분석에서는 표준용량 항히스타민제에서 반응하지 않는 환자 중 고용량에서 반응할 가능성을 확인, relative risk는 2.27(95% CI: 1.68 to 3.06), sensitivity는 63.2%(95% CI: 57 to 69.6)로 보고되었으나 포함된 연구 모두 무작위 대조군 연구가 아니며 뚜렷한 이질성을 보인다는 한계점이 보고되었다.<sup>15</sup>

본 지침에서는 H1-항히스타민제 표준용량 유지를 비교대상으로 해서 증량이 두드러기 조절에 이득이 있는가를 임상질문으로 선택했으므로 이에 해당하는 무작위 대조군 연구만을 메타분석에 포함하였다. 기존 가이드라인과 Guillén-Aguinaga 등의 메타분석에 포함된 대부분의 연구는 표준용량을 유지한 군을 비교대상으로 하지 않았거나 단일군에서 증량 전후 증상 지표 비교, 또는 반응 환자수만을 비교한 연구이다. 표준용량 유지에 따른 추가적인 효과도 고려해야 하기 때문에 같은 용량을 일정 기간 유지한 후 용량이 다른 두 군으로 무작위 배정한 연구만을 메타분석하여 증량에 따른 유의한 이득이 있음을 확인한 것은 중요하다 할 수 있다. Finn, Weller 등의 무작위 대조군 연구에서는 표준용량에 반응하지 않았다는 전제 없이 위약, 표준용량, 고용량 군으로 나누어 비교했을 때 표준용량과 고용량에서 효과의 차이가 없었음을 보여주기도 했다.<sup>16, 17</sup>

Siebenhaar 등의 연구에서 desloratadine 4배 증량,<sup>9</sup> Gimenez-Arnau 등의 연구에서 rupatadine 2배 증량,<sup>18</sup> Staevska 등의 연구에서 levocetirizine, desloratadine의 4배 증량군 모두 표준용량 투약군과 비교하여 통계적으로 의미 있는 부작용 발생을 증가시키는 없었으며 투약을 중지할 만한 심각한 부작용의 발생도 보고되지 않았다.<sup>13</sup> 본 지침의 메타분석에 포함된 두 연구에서도 증량군과 표준용량군 모두에서 심각한 부작용의 보고는 없었고 통계적으로 의미 있는 차이도 없었다.<sup>4, 5</sup> 다만, Kameyosi 연구에서 cetirizine 20mg 투여 중 졸림을 호소한 대상군이 10mg으로 감량 시 호전되었고 Gimenez-Arnau 등의 연구에서도 rupatadine 20mg이 표준용량 10mg에 비해서는 졸림 호소가 많았음을 언급하여 이에 대한 주의는 필요하다.<sup>5, 18</sup>

기존 여러 국제 가이드라인에서 표준용량의 항히스타민제에 반응하지 않는 만성 두드러기 환자의 1차 치료로 항히스타민제의 증량을 제시하고 있음에도 불구하고 국내에서는 단일 H1-항히스타민제 4배 증량을 보험에서 허가하고 있지 않아 이에 대한 개선이 필요하다. 또한 항히스타민제 증량에 반응하는 환자군의 임상적 특성이나 항히스타민제 종류에 따른 차이를 확인하기 위해서 향후 대규모 무작위 대조군 연구가 필요할 것으로 보인다.

#### 4) 결론

위의 메타분석 결과 및 참고문헌에 근거하여 본 지침에서는 표준용량의 H1-항히스타민제에 조절되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제의 증량을 권고한다. 임상질문에 해당하는 연구 2편만이 메타분석에 포함되었고 이 중 한 연구는 이중맹검이 제대로 되지 않아 근거수준은 낮음이나 기존 가이드라인에서 근거로 제시한 다수의 연구를 참고하고 다른 약제나 치료방법에 비해 낮은 비용과 위험성을 고려할 때 대부분의 환자에게 적용 가능하므로 권고등급은 A로 하였다(근거 수준: III, 권고등급: A).

#### 참고문헌

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
2. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C *et al.* Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295-7.
3. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
4. Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y *et al.* Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin responses in Japanese populations. *Journal of*

*Dermatological Treatment* 2013; 24: 477–80.

5. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S *et al.* Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: An open study of 21 patients [3]. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 803–4.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *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.
7. Fili KK, Maniakatou G, Dee-maka P. Therapeutic effects of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3: 23–5.
8. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U *et al.* Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996; 193: 324–7.
9. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T *et al.* 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.
10. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 366–71.
11. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE *et al.* In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394–402.
12. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *European journal of clinical pharmacology* 1989; 36: 617–9.
13. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T *et al.* The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125: 676–82.
14. 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.

15. Guillen–Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga–Ontoso E *et al.* Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta–analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1153–65.
16. Finn Jr AF, Kaplan AP, Fretwell R *et al.* A double–blind, placebo–controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria☆☆☆☆★. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104: 1071–8.
17. Weller K, Ardelean E, Scholz E *et al.* Can on–demand non–sedating antihistamines improve Urticaria symptoms? A double–blind, randomized, single–dose study. *Acta Dermato-Venereologica* 2013; 93: 168–74.
18. Gimenez–Arnau A, Pujol R, Ianosi S *et al.* Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double–blind, randomized, placebo–controlled multicentre study. In: *Allergy*, Vol. 62, 2007; 539–46.

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제 조합 추가 (2-4종류)는 치료 효과를 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): 만성자발성두드러기(표준 용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는)
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 조합 추가(2-4종류)
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제 추가 없음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

**권고안**

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제의 조합 추가를 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

**1) 배경**

실제 임상에서는 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 환자에서 서로 다른 약제의 조합 용법이 고려되어 왔다. 하지만 이러한 조합 추가 용법의 치료 효과와 부작용에 대해서는 아직 논란이 있다.

**2) 문헌검색 및 분석 결과**

서로 다른 H1-항히스타민제의 조합 추가에 따른 만성두드러기의 호전, 삶의 질, 부작용과 관련된 무작위 배정 위약 대조군 비교연구를 리뷰 하였고 최종적으로 메타분석을 위해 남은 논문은 없었다. 검색된 문헌 3,377편 중 3편이 제목과 초록만으로 배제되지 않았으나 3편을 최종 리뷰 한 결과 두 편은 초록 이외에 논문의 본문을 확인할 수 없었고,<sup>1,2</sup> 한편은 cross-over 연구이며, 항히스타민제제 조합추가 vs 항히스타민제 용량증가를 비교한 결과로 본 PICO 3에서 의도한 결과와 연구설계가 달라<sup>3</sup> 메타분석에 포함시킬 수 없었다.

메타분석을 시행하지 못하였으나 참고하였던 논문을 소개하면 중국 그룹에서 2013년 발표한 논문에서는 106명의 mizolastine + ketotifen 투여군과 103명의 mizolastine 단독투여군을 비교하였고 2제 투여그룹에서는 76.1%의 치료율과 10.4%의 약제중단 4주 후 재발률을 보인 반면 단독투여군에서는 43.5%의 치료율과 22.8%의 약제중단 4주 후 재발률을 보여 효과 및 재발률감소에서 복합투여가 유의미하게 개선되며, 부작용의 유의미한 차이는 없었음을 보고하였다.<sup>1</sup>



2011년 Popescu 등은 포스터를 통해 desloratadine 단독, levocetirizine 단독, desloratadine+levocetirizine 조합, placebo 등 네 개의 치료군을 분석하여 약제 복용 후에도 QTc증가의 부작용 발생빈도의 차이가 없음을 보여주었다.<sup>2</sup>

Staevska 등이 보고한 2014년 논문에서는 levocetirizine 20mg과 levocetirizine 15mg +hydroxyzine 50mg의 두 군을 cross-over의 방식으로 비교하였고 두 군간에 삶의 질 개선의 효과는 차이가 없었으나 낮시간 졸음의 부작용이 hydroxyzine을 복용하였을 때 더 크게 나타난다고 보고하였다.<sup>3</sup>

서로 다른 H1-항히스타민제의 조합 추가에 대한 연구는 매우 부족하다. 하지만 소수의 연구와 개발위원회의 임상경험을 기초로 할 때, 항히스타민의 추가가 항히스타민의 용량 증량과 유사한 치료 효과가 예상되었다. 부작용은 조합하는 약제의 특성에 기인할 것으로 예상된다. H1-항히스타민제 사용에 대한 의료접근성은 양호하며, 약제비용도 저렴하다.

### 3) 결론

본 지침에서는 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제의 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### 참고문헌

1. Guo XL, Yang WB, Huang FY *et al.* Clinical observation on the efficacy of mizolastine and ketotifen for treating chronic urticaria. *Journal of Clinical Dermatology* 2013; 42: 697-9.
2. Popescu F, Florincescu-Gheoghe A, Gheonea C *et al.* Desloratadine combined with levocetirizine does not prolong the QTc interval in chronic urticaria patients. *Allergy* 2011; 66: 272.
3. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C *et al.* Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 148-54.

만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제의 규칙적 복용법(regular use)은 필요시 복용법(as needed use)보다 치료 효과가 우수한가?

- 환자(POPULATION): 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 규칙적 복용
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제필요시 복용
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

#### 권고안

만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제 사용시 필요시 복용법(as needed use) 보다는 규칙적 복용법(regular use)을 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### 1) 배경

만성자발성두드러기는 평균 2년 이상의 오랜 유병기간이 예상되며, 따라서 표준 치료제인 H1-항히스타민제를 규칙적으로 복용할 것인지 또는 증상 발생시에만(필요시) 복용할 것인지에 대한 정보가 필요하다.

### 2) 문헌검색 및 분석 결과

Grob 등이 18세 이상의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 시행한 8주 임상시험에 따르면, desloratadine 5mg 1일 1회 규칙적 복용법(필요시 추가약제는 위약)이 필요시 복용법(1일 1회 규칙적 복용약제는 위약)에 비해 4주 및 8주째 삶의질 점수가 유의하게 우수하였다.<sup>1</sup> 대상군은 desloratadine 5mg 1일 1회 용법에 반응하는 것이 확인된 환자군이었으므로 초기 치료에 반응하는 환자군으로 이해될 수 있다. 약물 부작용은 전체 임상시험 환자 31.8%에서 보고되었으나 가장 흔한 것은 비인후염(6.7%)과 두통(5.7%)였으며 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

대조군이 적합하지 않아 분석 대상으로 선정되지는 않았으나 Weller 등의 임상시험에서는 필요시 복용법의 효과를 desloratadine 5mg과 20mg 두 용량군으로 나누어 조사하였다.<sup>2</sup> 대상군은 항히스타민제에 반응하는 중등도 이상의 만성자발성두드러기 환자였으며(UAS7 평균 점수 약 21점), 항히스타민제 복용 5시간 후 thermography로 측정된 두드러기 병변의 감소 정도를 복용 전과 비교 평가하였다. 결과, desloratadine 20mg 용법과 5mg 용법 복용군 모두 '치료 없음' 군에 비해 두드러기 크기를 감소시

켰으나 통계적인 유의성은 없거나 경계선 정도였다. 이러한 결과는 ‘필요시 복용법’의 효과가 고용량 용법에서도 크지 않을 가능성을 시사하였다.

근거의 수와 수준은 부족하지만 현재까지 출판된 임상근거와 개발위원회의 임상 경험을 바탕으로 볼 때, H1-항히스타민제 치료를 요하는 만성자발성두드러기 환자에서 규칙적 용법은 필요시 복용법에 비해 효과 측면에서 우수하므로 사용이 권고된다. 표준 용량을 사용할 경우 부작용의 우려는 크지 않을 것으로 예상된다.

### 3) 결론

본 지침에서는 만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제 사용시 필요시 복용법(as needed use) 보다는 규칙적 복용법(regular use)을 고려할 것을 제안한다(근거 수준: IV, 권고등급: B).

### 참고문헌

1. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I *et al.* How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64: 605-12.
2. Weller K, Ardelean E, Scholz E *et al.* Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-74.

## 2 H2 항히스타민제

### 임상질문(PICO)

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): H2-항히스타민제 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약 추가
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기의 호전

### 권고안

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 병합치료를 고려할 것을 제안한다(근거수준: III, 권고등급 B).

### 1) 배경

만성 두드러기의 치료는 항히스타민제, 그 중에서도 H1 수용체를 차단하는 H1-항히스타민제가 근간을 이룬다. H2 수용체의 경우 주로 위산 분비에 관여하나, 피부에 분포하는 히스타민 수용체의 15% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 그러나 만성 두드러기에서 H2 수용체의 역할에 대한 기전은 잘 알려지지 않았다.

임상적으로 H2-항히스타민제는 H1-항히스타민제 치료 효과가 충분하지 않은 일부 만성 두드러기 환자에 경험적으로 추가되어 왔으며, 일부 가이드라인에서도 이를 권고하고 있다.<sup>2-4</sup> 그렇지만 관련 연구의 양과 질이 부족하기 때문에 이를 권고하고 있는 가이드라인들에서도 권고등급이 낮은 편이며, 2018년 EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO 가이드라인에서는 관련 근거의 부족 등의 이유로 H2-항히스타민제 추가에 대해 권고 방향을 제시하지 않았다.<sup>5</sup> 본 진료지침에서는 표준용량의 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않은 성인 만성자발성두드러기 환자에서 H2 항히스타민제 추가의 치료효과에 대한 문헌고찰과 지침 개발위원회 논의를 통해 권고안을 제시하고자 하였다.

### 2) 문헌 검색 및 분석 결과

만성자발성두드러기와 H2-항히스타민제로 검색된 문헌 총 1,531편(중복 제외) 중 최종적으로 2건의 cimetidine을 사용한 무작위 대조연구와 1건의 ranitidine을 사용한

무작위 대조연구가 확인되어 메타분석을 시행하였다.

메타분석 결과, 표준용량의 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않은 만성자발성 두드러기 환자에서 H2-항히스타민제를 추가한 군이 위약군에 비하여 팽진과 가려움 증의 증상점수 호전이 유의하게 높았다(Std. Mean Difference: -1.22, 95% CI: -1.92 to -0.51,  $p < 0.00001$ ,  $I^2=65%$ )([표 4-5](#)).

**[표 4-5]** Forest plot comparing combined urticarial wheals and pruritus scores in subjects randomized to H2-antihistamines taken in combination with H1-antihistamines versus H1-antihistamines alone for the treatment of chronic spontaneous urticaria

Study of Subgroup	H2RA + H1RA			H1RA			Weight	Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Bleehen, Ss, 1987	-13.5	11.4237	21	-1.4	8.714	19	34.8%	-1.16 (-1.84, -0.48)	
Elizabeth Guevara-Gutierrez, 2015	-2.84	1.6	16	-2	0.96	16	33.7%	-0.62 (-1.33, -0.09)	
Harvey, R, R., 1981	-4.25	0.72	19	-2.5	1.04	19	31.5%	-1.92 (-2.70, -1.13)	
Total (95% CI)			56			54	100%	-1.22 (-1.92, -0.51)	

Heterogeneity:  $Tau^2= 0.26$ ;  $Chi^2=5.77$ ,  $df=2$  ( $P=0.06$ );  $I^2=65%$   
 Test for overall effect:  $Z=3.36$  ( $P=0.0008$ )

분석에 포함된 연구 중, Harvey 등이 시행한 연구에서는 H1-항히스타민제 치료에 불응한 19명의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 hydroxyzine 25 mg qid에 cimetidine 300 mg qid 또는 위약을 추가하여 이중 눈가림 무작위방식으로 비교하였다.<sup>6</sup> Cimetidine 병합군에서 hydroxyzine 단독군에 비해 증상 점수(팽진의 개수와 소양증 정도의 합계)의 평균 감소폭(호전폭)이 유의하게 컸다( $p < 0.05$ ). 히스타민으로 유도한 팽진 반응에 있어서도 cimetidine 병합군이 위약군에 비해 유의한 억제(호전)을 보였다( $p < 0.05$ ). 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 부작용의 빈도는 군 간 차이를 보이지 않았다.

Bleehen 등은 5개의 센터에서 120명의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.<sup>7</sup> 우선, 모든 환자에게 6주간의 H1-항히스타민제 치료를 시행하였고, 그 중에 치료에 불응한 40명의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 8주 동안

실험군(21명)은 chlorpheniramine 4mg qid에 cimetidine 400mg qid를 병행하였고, 대조군(19명)은 chlorpheniramine 4mg qid에 위약을 추가하여 이중 눈가림 무작위방식으로 두 군을 비교하였다. Cimetidine 병합군에서 chlorpheniramine 단독군에 비해 치료 4주 후와 8주 후 모두 증상 점수(팽진의 개수와 소양증 정도의 합계)의 평균 감소폭(호전폭)이 유의하게 컸다(4주 후 treatment difference: 9.0, 95% confidence interval CI: 1.3-16.7,  $p < 0.05$ , 8주 후 treatment difference 17.1, 95% CI: 4.6-29.5,  $p < 0.01$ ). 연구자들이 평가한 피부 상태 평가 척도에 있어서도 cimetidine 병합군이 위약군에 비해 호전을 보였으나 통계적 차이는 없었다. 부작용에 있어서도 양 군에서 유의한 차이는 보이지 않았다.

Guevara-Gutierrez 등이 발표한 논문에서는 만성자발성두드러기 환자에게 cetirizine에 ranitidine을 병합하였을 때 cetirizine에 위약을 추가한 군에 비해 유의한 효과를 입증하지 못하였다.<sup>8</sup> 양 군은 공통적으로 cetirizine 10mg/day를 기본적으로 투여하면서 ranitidine 300mg/day를 추가한 투약군(16명)과 위약군(16명)으로 무작위 배정하여 이중 눈가림방식으로 비교하였으며 투약기간은 30일간이었다. Ranitidine 병합군이 cetirizine 단독군에 비해 두드러기 활성도 점수의 호전폭이 컸으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그밖에 치료 전후 만성 두드러기 삶의 질 설문 점수(Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire), 시각아날로그척도(visual analogue scale, 0-10)에 있어서도 양군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 부작용의 빈도는 양군에서 차이를 보이지 않았으며, 양군 모두 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에게 H2-항히스타민제 추가에 대한 메타분석 결과 치료가 효과적인 것으로 분석되었다. 다만 cimetidine을 이용한 비교적 오래전 실시된 연구에서만 통계적인 유의성이 입증되었고, ranitidine을 이용한 연구에서는 차이가 입증되지 않았다. 또한 각 연구들에 참여한 환자들의 수도 매우 적은 수준이었다. 이에 따라 여러 국제 가이드라인이나 전문가 의견 등에 있어서도 H2-항히스타민제 병합에 대한 추천은 일정하지 않거나 유보적이다.<sup>9-11</sup> 본 위원회에서는 H2-항히스타민제 병합에 대한 관련 근거가 풍부하지는 않으나, 좋은 효과를 기대할 수 있는 환자군이 일정 부분 존재하며, 안정성, 내약성, 경제성 등에서 위해에 비해 장점을 지니고 있다는 점을 기반으로, 만성자발성두드러기 환자 치료에 있어 H1-항히스타민제에 대한 병합요법의 옵션 중 하나로 H2-항히

스타민제도 제시 가능할 것으로 판단하였다.

### 3) 결론

H1-항히스타민제에 불응한 한국 성인 만성자발성두드러기 환자에서 치료효과, 안전성, 내약성 등에 기반하여 H2-항히스타민제 추가를 고려할 수 있다고 제안한다(근거수준: III, 권고등급: B). 다만, 관련 근거수준이 낮으며 최신 연구가 없다는 점에서 4-8주 이상 투여 시에도 두드러기 호전이 없을 경우에는 위험과 이득에 대한 재평가가 수반되어야 할 것이다. 또한, H2-항히스타민제 추가는 H1-항히스타민제에 불응할 경우 사용할 수 있는 많은 치료 전략 중의 하나일 뿐이지, 다른 치료 옵션들에 비해 우선적으로 추천하기는 어려운 치료임이 전제되어야 하겠다. 그럼에도 불구하고, 부작용이나 경제성 등에 있어 위험이 적으면서도 치료 효과를 기대해 볼 수 있다는 점에서 H1-항히스타민제에 불응하는 만성자발성두드러기 환자의 치료에 있어 H2-항히스타민제 병합을 시도해 볼 수 있을 것으로 판단된다.

### 참고문헌

1. Lippert U, Artuc M, Grutzkau A *et al.* Human skin mast cells express H2 and H4, but not H3 receptors. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 116-23.
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
3. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ *et al.* Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125-47.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C *et al.* EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
6. Harvey RP, Wegs J, Schocket AL. A controlled trial of therapy in chronic

- urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 262–6.
7. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW *et al.* Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 81–8.
  8. Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernandez-Arana S *et al.* Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 548–50.
  9. Antia C, Baquerizo K, Korman A *et al.* Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 617–33.
  10. Shahzad Mustafa S, Sanchez-Borges M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18: 36.
  11. Ye YM, Jang GC, Choi SH *et al.* KAAACI Work Group report on the management of chronic urticaria. *Allergy asthma Respir Dis* 2015; 3: 3–14.



### 3 전신스테로이드

#### 임상질문(PICO)

만성자발성두드러기 환자에서 스테로이드 사용은 위약군에 비해 두드러기 호전에 도움이 되는가?

- 환자(Population): 만성자발성두드러기
- 치료법(Intervention): 전신 스테로이드 사용
- 비교대상(Control): 위약군
- 치료결과(Outcome): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

#### 권고안

만성자발성두드러기의 치료로 스테로이드 사용을 권고하지 않는다(근거수준: IV, 권고등급: D).

#### 1) 배경

기본적인 만성 두드러기 치료는 항히스타민제의 적용을 근간으로 한다. 그러나 항히스타민제의 복용으로 잘 조절되지 않는 두드러기 증상의 급성 악화나 증상 자체가 심한 경우에는 임상적으로 전신 스테로이드제의 투여를 고려하게 된다. 그러나, 최근까지의 유럽 및 미국 만성 두드러기 진료 지침에 따르면, 만성 두드러기에서 전신 스테로이드의 장기간 사용은 다양한 부작용 우려로 인하여 가능한 피하도록 강력히 권고하며, 급성 두드러기나 만성 두드러기 증상의 급성 악화 시 단기간 사용하는 것은 허용하고 있다.<sup>1,2</sup> 유럽 진료지침은 최대 10일을 넘기지 않도록 권고하며, 미국 진료지침은 두드러기 증상 조절을 위해 1-3주 사용해 볼 수 있다고 제시한다.

실제로 임상 현장에서 심한 만성 두드러기의 증상 조절을 위해 경구 스테로이드제를 포함한 전신 스테로이드제 적용이 빈번하게 이루어지고 있으나 이에 대한 근거는 명확하지 않다.

#### 2) 문헌검색 및 분석결과

해당 PICO에 적합한 연구는 총 3편이 있었다. 연구는 후향적 분석으로 이루어졌고, 항히스타민제 사용 중 두드러기 조절 정도에 따른 스테로이드 추가 후 두드러기 조절을 확인한 연구가 2편이었고, 전신 스테로이드를 투여한 환자가 포함된 두드러기 환자들을 1년 추적하여 두드러기 소실을 확인한 연구가 1편이었다. 각 연구마다 약제

사용 기간 및 두드러기 추적 기간 및 두드러기 평가 지표가 다르고, 동등한 중증도의 환자를 대상으로 약제의 효과를 비교한 연구가 아니라 메타분석을 시행하지 못하여, 각각의 결과를 아래에 기술하였다.

Asero 등은 총 750명의 만성 두드러기 환자를 대상으로 단기간 스테로이드를 사용하는 것은 항히스타민제 불응성 두드러기에서 일시적 증상 조절에 도움이 되는 것을 확인하였다.<sup>3</sup> 즉, 만성 두드러기 환자에서 단기간(10일)의 전신 스테로이드의 유용성을 확인하기 위해 750명의 만성 두드러기 환자의 치료를 후향적으로 분석하였다. 항히스타민제에 반응하지 않는 만성 두드러기 환자 중 약 50%는 1회의 단기간 스테로이드 추가 후 항히스타민제 단독으로 조절되었고, 스테로이드를 재투여 시 9%가 추가 반응을 보였으나, 약 15%의 환자에서는 스테로이드에도 반응을 보이지 않았다.

Kim 등은 총 641명의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 경구 항히스타민제를 단독으로 복용한 환자군과 경구 항히스타민제와 전신 스테로이드를 복합하여 치료한 환자군 간의 약제를 통하여 두드러기 증상이 조절 상태에 도달하기까지 소요되는 시간을 분석하였다.<sup>4</sup> 그 결과 항히스타민제 사용군과 항히스타민제 및 스테로이드 사용군에서 두드러기 조절 상태에 도달하는 시간에 차이가 없었다(3개월째, 경구 항히스타민제 단독군 81.8% vs. 경구 항히스타민제와 전신 스테로이드제 복합군 71.9%, 6개월째, 경구 항히스타민제 단독군 91.3% vs. 경구 항히스타민제와 전신 스테로이드제 복합군 89.1%).

Tanaka 등은 총 386명의 급성과 만성자발성두드러기 환자를 대상으로, 두드러기 증상 치료를 위하여 경구 항히스타민제만을 투여했던 환자들과, 경구 항히스타민제와 전신 스테로이드를 함께 투여했던 환자들을 1년간 관찰하여 두드러기 증상의 소실시까지 경과한 기간을 관찰한 결과, 전신 스테로이드 사용은 두드러기 증상의 경과 기간을 줄이는데 도움이 되지 않는다는 결과를 보고하였다.<sup>5</sup>

만성 두드러기 증상 조절에 있어서 전신 스테로이드 투여에 관한 체계적인 연구가 충분하지 않아서 메타분석은 시행하지 못하였다. 그러나, 해당 PICO에 적합하였던 세 연구는 만성 두드러기에 대한 전신 스테로이드 사용은 두드러기 경과에 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 반면에 전신 스테로이드 투여 기간이 장기화될수록 의학적으로 도움을 주기 보다는 스테로이드 투여에 관계된 부작용에 따른 위험도가 상회하므로, 만성 두드러기에서 스테로이드 사용을 권고하지 않기로 도출하고 근거

등급은 매우 낮은(very low) 것으로 보고, 권고등급은 강함으로 결정하였다.

### 3) 결론

만성 두드러기에서 전신 스테로이드 치료 효과를 확인한 연구는 매우 드물다. 전신 스테로이드의 장기 사용에 대한 부작용의 우려가 크고, 전신 스테로이드 사용 유무가 두드러기 증상의 조절, 경과 및 예후에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있어서, 만성 두드러기 증상의 조절 및 소실을 위한 장기간의 전신 스테로이드 사용은 권고하지 않는다(근거수준: IV, 권고등급: D). 단, 증상이 일시적으로 악화한 경우에 증상 완화를 목적으로 단기간 (10일 이내, 경우에 따라서는 1-3주) 사용은 고려될 수 있다.

### 참고문헌

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
3. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 386-90.
4. Kim S, Baek S, Shin B *et al.* Influence of initial treatment modality on long-term control of chronic idiopathic urticaria. *PLoS One* 2013; 8: e69345.
5. Tanaka T, Hiragun M, Hide M *et al.* Analysis of primary treatment and prognosis of spontaneous urticaria. *Allergol Int* 2017; 66: 458-62.

## 4 항류코트리엔제(Leukotriene Receptor Antagonist: LTRA)

### 임상질문(PICO)

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): 항류코트리엔제 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약 추가
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기의 호전

### 권고안

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가투여의 제한적 사용을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: C).

### 1) 배경

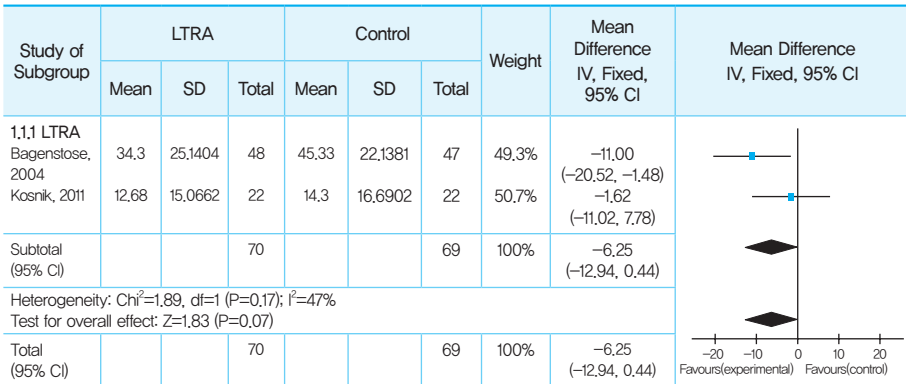
비록 만성 두드러기의 병태생리에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만 최종 단계에서 비만세포와 호염기구에서 분비되는 히스타민과 염증 유발 매개체들이 중추적 역할을 하는 것은 잘 알려져 있다.<sup>1</sup> 류코트리엔은 만성 두드러기의 병태생리에 관여하는 강력한 염증 유발 매개체 중 하나로<sup>2,3</sup> 이를 차단하는 항류코트리엔제는 천식과 알레르기 비염에서는 그 효과가 입증되어 있다. 이를 바탕으로 항류코트리엔제를 만성자발성두드러기 환자에서 단독 혹은 다른 일차 약제들과 병합투여하는 방법이 흔히 사용되고 있으나 그 효과에 대해서는 아직 논란이 있다.<sup>4</sup> 이에 본 지침에서는 일차 약제로 사용되고 있는 H1-항히스타민제 표준용량 치료로 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제를 추가하여 병합투여하는 치료방법의 효과에 대한 문헌고찰과 지침 개발위원회 논의를 통해 권고안을 제시하고자 하였다.

### 2) 문헌검색 및 분석결과

표준용량의 H1-항히스타민제에 호전되지 않는 6주 이상의 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 항류코트리엔제를 추가 사용하여 그 효과를 분석한 연구를 검색한 결과 1개의 무작위 대조군 연구와 1개의 이중맹검 교차시험 연구가 있었다.<sup>5,6</sup> Bagenstose 등은 12세 이상 만성 두드러기 환자를 대상으로 1주간 cetirizine 10mg을

투여하고 두드러기가 지속되는 95명의 환자들을 무작위 배정하여 3주간 cetirizine 10mg 치료에 하루 2회 zafirlukast 20mg 혹은 위약을 추가하여 치료한 뒤 그 효과를 비교하였다. 결과에서 cetirizine 단독 투약군(47명)과 비교하여 zafirlukast 추가 투약군(48명)에서 시각아날로그척도(Visual analogue scale, 0: 두드러기 없음-100: 체표 전체에 두드러기 있음)이 의미있게 개선되었다( $34.3 \pm 25.1$  vs.  $45.3 \pm 22.1$ ). 하지만 그 효과는 자가혈청피부시험(autologous serum skin test: ASST) 환자에서만 관찰되었고 음성인 환자군에서는 차이를 보이지 않아 항류코트리엔제 추가는 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 자가면역 만성두드러기 환자에게만 유익이 있음을 시사하고 있다.<sup>5</sup> Kosnik 등은 24명의 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 성인 만성자발성두드러기 환자들을 대상으로 1주간의 휴약기를 사이에 두고 2주간 복용중인 항히스타민제에 montelukast 10mg 혹은 위약을 이중맹검으로 교차투여하여 그 효과를 비교하였다. 결과에서 팽진의 정도(0: 팽진없음 -10: 2cm 이상 두드러기 30개 이상 혹은 혈관부종 동반)는 두 군간 차이를 보이지 않았고( $12.6 \pm 15.0$  vs.  $14.3 \pm 16.6$ ), 가장 심한 5명의 환자에서만 위약추가군 대비 montelukast 추가군에서 우위를 보였다.<sup>6</sup> 메타분석 결과, H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제를 추가 투여한 후 시각아날로그척도 혹은 팽진의 정도로 측정된 두드러기의 중증도 지표의 변화는 위약 추가 대비 유의한 개선 효과를 보이지 않았다(Std. Mean Difference:  $-6.25$ , 95% CI:  $-12.94$  to  $0.44$   $p=0.07$ ,  $I^2=47\%$ ) (표 4-6).

[표 4-6] Forest plot: 항류코트리엔제를 추가 투여와 위약 추가 투여 후 두드러기 중증도 차이 비교



Heterogeneity:  $\text{Chi}^2=1.89$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.17$ );  $I^2=47\%$   
Test for overall effect:  $Z=1.83$  ( $P=0.07$ )  
Test for subgroup differences: Not applicable

적은 연구 수와 낮은 근거수준을 감안하여야 하겠으나 현재까지의 치료효과를 종합하면 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기에서 항류코트리엔제의 추가는 두드러기의 호전에 의미있는 차이를 보이지 못하였다. 자가면역 만성두드러기나 중증도가 높은 일부 만성두드러기 환자에서 항류코트리엔제의 추가에 따른 이익이 있을 가능성이 있으나 연구에 포함된 해당 환자 수가 적어 그 효과를 제대로 추정하기 어려웠다. 위원회에서는 현재까지의 근거와 약제 사용에 따른 추가 비용 및 약물 이상반응 발생 가능성을 함께 고려하여 권고안을 도출하였다.

### 3) 결론

이상의 문헌 분석결과와 고려를 바탕으로 본 지침에서는 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가투여의 제한적 사용을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: C). 효과를 입증할 충분한 근거가 생성될 때까지 이러한 환자들에서 항류코트리엔제 추가치료를 사용할 때에는 비용, 위험/이익에 대한 충분한 검토를 바탕으로 신중한 접근이 필요하다.

## 참고문헌

1. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 47-62.
2. Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A *et al.* Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 254-60.
3. Soter NA, Lewis RA, Corey EJ *et al.* Local effects of synthetic leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, and LTB<sub>4</sub>) in human skin. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 115-9.
4. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC *et al.* Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 24.
5. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine

improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134-40.

6. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir Med* 2011; 105 Suppl 1: S84-8.

# 항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기의 치료

## 5 오말리주맙(Omalizumab)

### 임상질문(PICO) 1

H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙은 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제불응성 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): 오말리주맙
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전(UAS7)

### 권고안

H1-항히스타민제불응성 만성자발성두드러기 환자에서오말리주맙 치료를 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).

### 임상질문(PICO) 2

H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙의 추가치료는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제불응성 만성두드러기환자
- 치료법(INTERVENTION): 오말리주맙
- 비교대상(COMPARISON): 항히스타민제 단독 또는 사이클로스포린, 스테로이드, 메토티렉세이트, 덱손 등과 병용
- 치료결과(OUTCOME): 치료 전후 반응률

### 권고안

H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서오말리주맙 추가치료를 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

## 1) 배경

오말리주맙은 두드러기의 병인에서 중요한 역할을 하는 면역글로블린 E에 대한 인간화(humanized) 단클론 항체로, 면역글로블린 E의 heavy chain에 위치한 Cε3 domain에 결합하여 면역글로블린 E가 비만세포 등에 위치한 FcεRI와 결합하는 것을 저해하는 작용을 한다.<sup>1</sup> 오말리주맙은 2003년에 알레르기천식에 대한 추가 요법(add-on)으로 미국 FDA 적응증을 받았으며, 2014년에는 항히스타민제 불응성 두드



러기에 대한 추가요법으로도 승인을 받았다 국내에서도 항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기에 대한 임상시험이 완료되어,<sup>2</sup> 2017년 항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기에 대해 식약처의 적응증을 받았다.

2013년 개정된 유럽 (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO) 두드러기 가이드라인<sup>3</sup>에서는 2세대 항히스타민제를 4배로 증량해도 효과가 없는 경우, 오말리주맙 또는 사이클로스포린 또는 류코트리엔 수용체 길항제를 추가할 것을 권고하였다.<sup>3</sup> 한편, 2014년 개정된 미국(Joint Task Force on Practice Parameters, JTFPP) 가이드라인에서는 H1-항히스타민제 단일요법에 불응할 경우, H1-항히스타민제, H2-항히스타민제, 1세대 H1-항히스타민제 추가나 증량, 류코트리엔 수용체 길항제 추가를 시도하고 이에도 반응하지 않을 경우 오말리주맙이나 사이클로스포린, 기타 면역조절제, 생물학적제제를 추가하도록 권고하였다.<sup>4</sup> 이처럼 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기에 대해 오말리주맙의 사용이 시도되고 있으나 아직 효과에 대한 체계적 분석은 부족한 실정이다. 2018년 발표된 유럽 및 미국 학회 공동의 만성두드러기 치료지침에는 그 동안 많은 연구를 통해 효과와 안전성이 입증된 오말리주맙을 우선적으로 고려하도록 개정하였다.<sup>5</sup> 그러나, 아직 국내 환자를 대상으로 한 연구결과는 부족하며, 고가의 약제로 여전히 치료적 접근성이 제한적인 것은 분명하다.

이에 본 진료지침에서는 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙의 치료효과에 대한 문헌고찰을 시행하고, 지침 개발위원회의 논의를 통해 두 가지의 권고안을 제시하고자 하였다. 권고안 1,은 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 수행된 8건의 무작위배정 위약 대조 이중맹검 임상시험 결과를 분석하였다. 권고안 2,는 H1-항히스타민제 증량 또는 사이클로스포린 등 면역조절제를 함께 치료하는데도 조절되지 않는 H1-항히스타민제 불응성 만성두드러기 환자들을 대상으로 한 26건의 치료반응률 평가가 포함된 공개(open-label) 관찰연구들을 분석하였다.

## 2) 문헌검색 및 분석결과

### ① 권고안 1

검색된 문헌 총 2,031편 중 8편의 무작위 배정 위약 대조군 비교연구를 선정하여 권고안 1 도출을 위한 메타분석을 시행하였다.<sup>1, 2, 6-11</sup> 이 연구들에서는 무작위 배정

전에 사용하던 항히스타민제를 유지하면서 추가치료로 오말리주맙 또는 위약을 투약 하였으며, 필요시 응급약을 추가하는 방식으로 진행되었다.

메타분석 결과, H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙을 투여한 후 확인한 두드러기 호전 정도는 UAS7 점수에서 위약 대비 유의한 개선 효과를 보였다(Mean Difference: -7.87; 95% CI: -9.99 to -5.75;  $p < 0.001$ ;  $I^2=68\%$ ; 표 4-7).

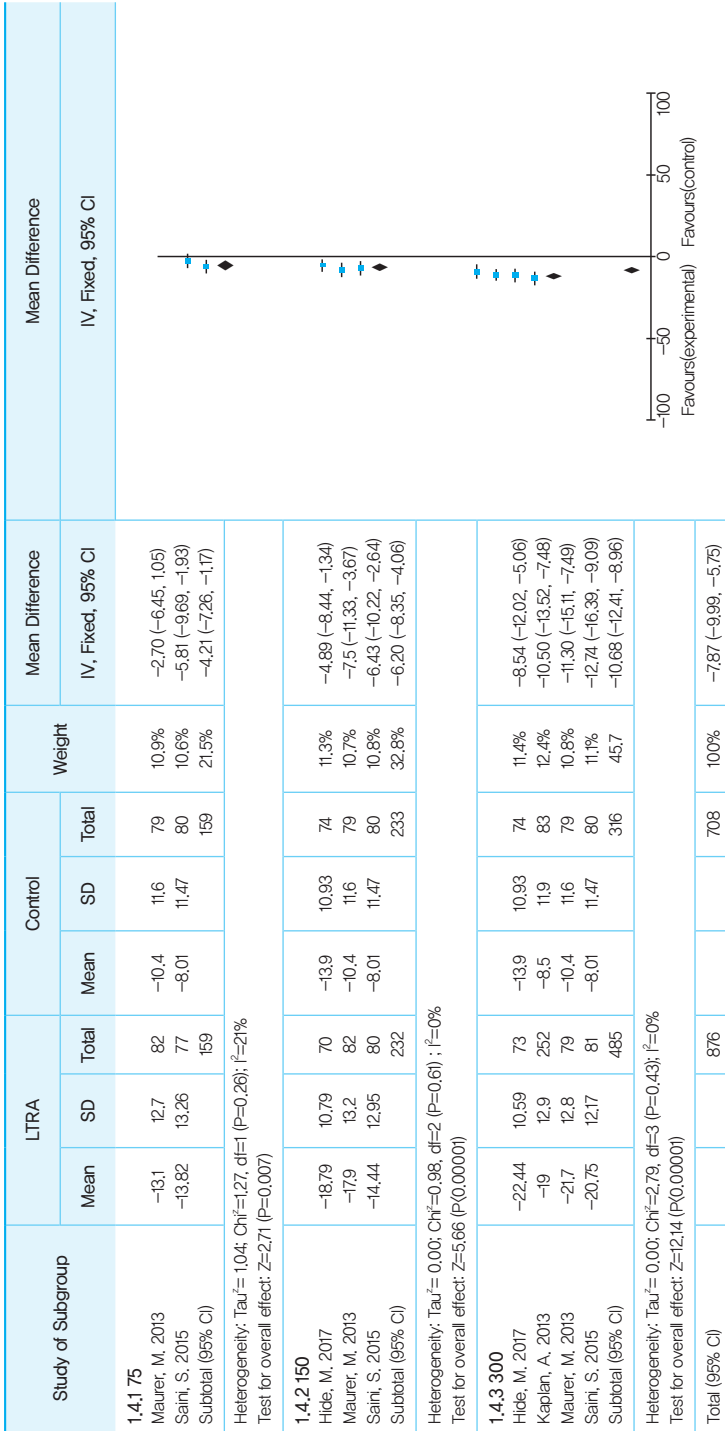
또한 이는 용량-반응 관계가 있어 150mg 대비 300mg 오말리주맙으로 치료한 경우 유의하게 큰 개선 효과를 보였다(Mean Difference: -4.54; 95% CI: -6.72 to -2.35;  $p < 0.001$ ;  $I^2=0\%$ ; 표 4-8).

대부분의 기존 연구들이 주로 서양인을 대상으로 시행되었으나, 아시아인(일본인, 한국인)을 대상으로 시행한 연구가 한 건 있었다.<sup>2</sup> 이에 서양인에서의 용량에 따라 증가하는 치료 효과가 아시아인에서도 유효한지를 추가적으로 분석해보았다. 아시아인에서도 역시 150mg 대비 300mg 오말리주맙으로 치료한 경우 유의하게 큰 개선효과를 보였다(Mean Difference: -3.65; 95% CI: -7.16 to -0.14;  $P=0.04$ ;  $I^2=$ not applicable; 표 4-9). 그러나 서양인(Mean Difference: -5.10; 95% CI: -7.89 to -2.31;  $p < 0.001$ ,  $I^2=0\%$ )과 비교하여 그 폭이 작고, 이것이 수학적인 통계적 유의성뿐 아니라 임상적으로도 의미 있는 차이인지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 뿐만 아니라 서양인과 아시아인의 용량 대비 치료반응 비교 분석에 포함된 연구의 수가 적어 향후 추가 연구가 더 필요하다.

한편, 본 메타분석에 포함된 연구들이 대부분 오말리주맙과 연관되어 있는 제약사의 후원을 받아 진행되어 기타(other bias) 항목에서 비뚤림 위험이 높다고 평가된 것을 제외하면, 대부분의 항목이 비뚤림 위험 낮음으로 평가되었다.

권고안 1에서 총 8건의 비뚤림 위험이 낮은 위약 대비 무작위 배정 연구를 포함한 메타분석 결과, H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙이 위약과 비교하여 유의하게 두드러기를 호전시킴을 알 수 있었다. 또한 위약 대비 오말리주맙의 두드러기 개선효과에 대한 연구들의 GRADE 근거수준은 중등도(Moderate)로 평가되었으며, 권고등급은 A(strong)로 사용을 권고하였다. 다만 오말리주맙의 비용이 상대적으로 고가이며, 건강보험 적용을 준비 중에 있어, 아시아인에게 가장 적절한 용량을 결정함에 있어서는 추가 연구가 필요하다.

[표 4-7] Forest plot: Omalizumab(75mg, 150mg, 300mg)과 위약 투여 후 UAS7 변화 비교

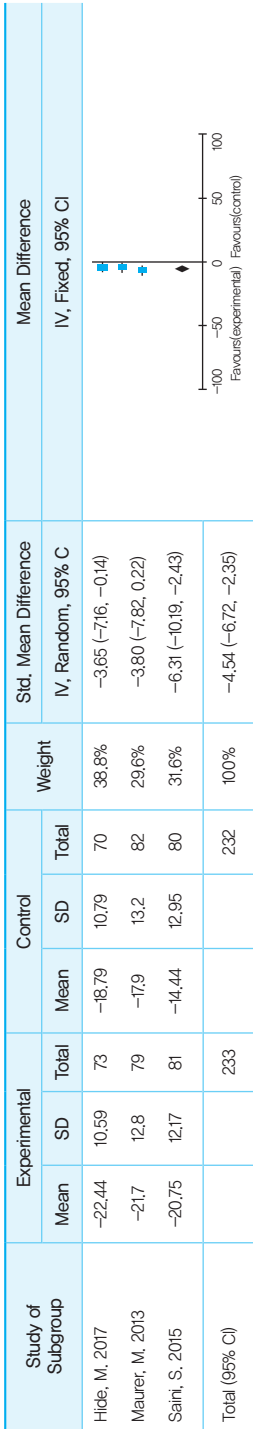


Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>= 7.08; Chi<sup>2</sup>= 24.64, df=8 (P=0.002); I<sup>2</sup>=68%

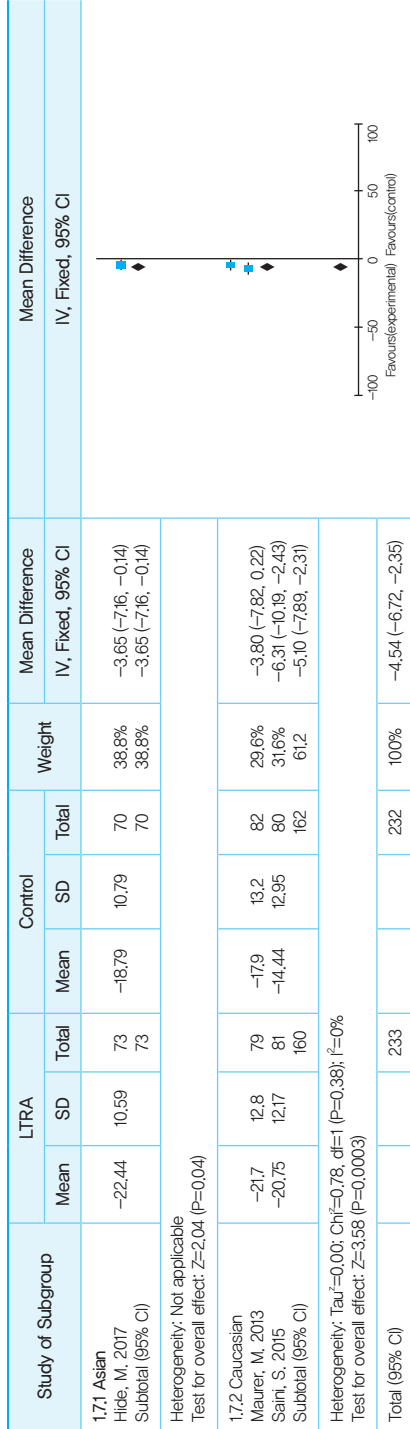
Test for overall effect Z=7.28 (P<0.00001)

Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup>=17.86, df=2 (P=0.0001); I<sup>2</sup>=88.8%

[표 4-8] Forest plot: 오말리주람 150mg과 300mg 치료에 따른 UAS7의 변화 비교



[표 4-9] Forest plot: 동양인과 서양인에서 오말리주람150 mg과 300 mg 치료에 따른 UAS7의 변화 비교



## ② 권고안 2

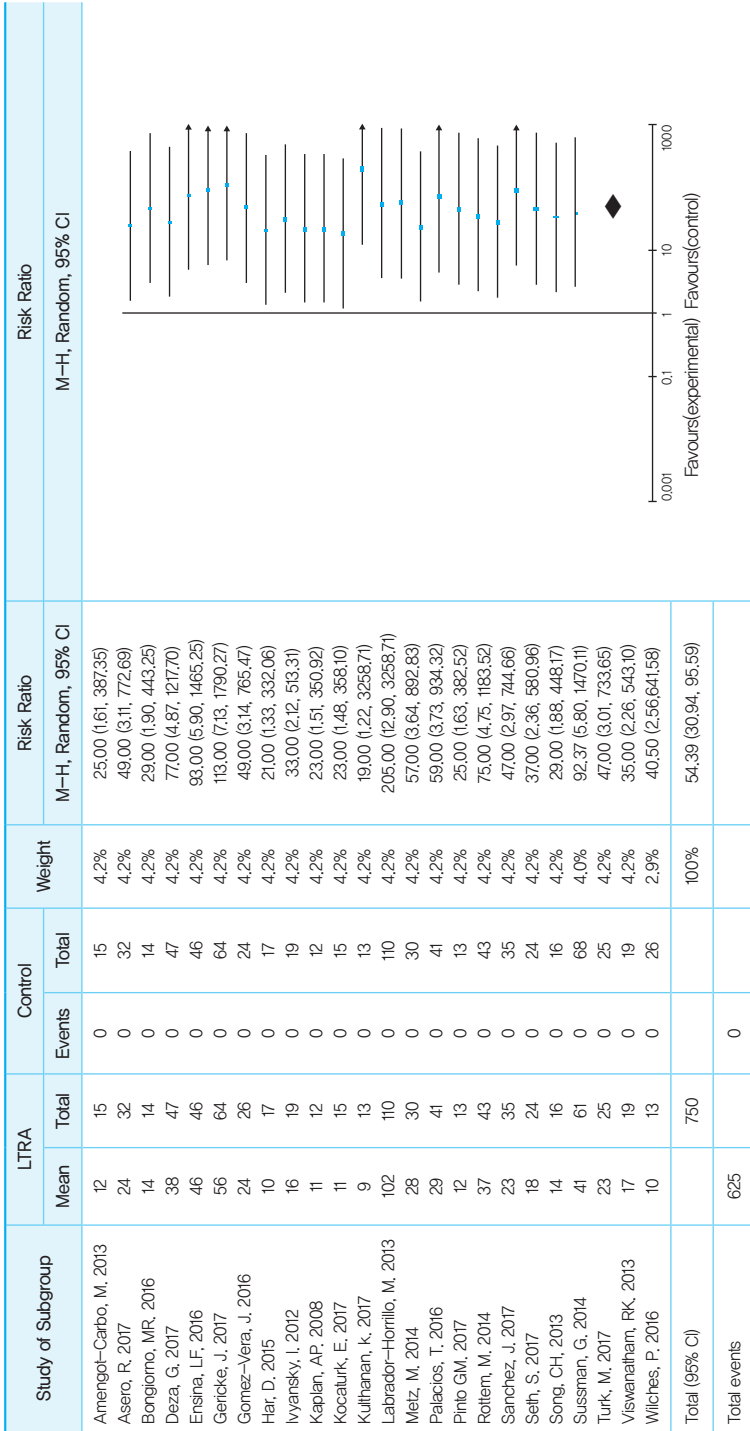
검색된 문헌 총 2,031편 중 중복문헌을 제외한 1,297건 중 10명 이하의 case series, 체계적 고찰이나 메타분석 논문, 기존 무작위 이중맹검 위약대조 임상시험의 사후분석연구, 오말리주맙의 만성두드러기 치료효과와 관련이 없거나 치료 전후 반응 평가가 불가능한 문헌을 제외한 총 26편의 문헌이 분석 대상이 되었다.<sup>12-37</sup> 10건의 전향적 관찰연구와<sup>12-21</sup> 16건의 후향적 관찰연구가<sup>22-37</sup> 포함되었으며, 연구대상자수는 12-110명으로 대부분 소규모 연구에 해당하였다. 이 연구들에서는 H1-항히스타민제 증량 또는 병용 또는 H1-항히스타민제와 함께 사이클로스포린, 덱손, 메토크세이트, 하이드록시클로로퀸 등 면역조절제를 사용함에도 증상이 조절되지 않는 만성두드러기(일부 연구에서는 콜린성 두드러기 등 만성유발성두드러기 환자도 포함됨) 환자를 대상으로 오말리주맙을 추가한 후 치료반응을 증상이 개선된 환자의 비율 등으로 기술하였다. 오말리주맙의 용량에 따른 치료효과를 기술한 연구 중 150mg에 대한 결과가 있는 연구가 5건,<sup>20, 25, 27, 32, 36</sup> 300mg에 대한 결과가 포함된 연구가 11건이었으며,<sup>12, 14-19, 22, 23, 26, 27</sup> 9건의 연구는 150mg으로 조절되지 않으면 300mg으로 증량하거나, 잘 조절되면 감량 또는 투여간격을 늘리는 등 용량을 조절하면서 관찰한 연구로<sup>13, 21, 24, 28-31, 33, 34</sup> 분류할 수 있었다.

메타분석 결과, H1-항히스타민제 및 면역조절제에 반응하지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙의 추가는 치료 전에 비해 유의한 치료반응률의 개선을 보였다. (Risk ratio: 54.39; 95% CI: 30.94 to 95.59;  $I^2=0\%$ ;  $p<0.001$ ; [표 4-10](#)).

또한, 오말리주맙의 용량에 따른 치료반응율을 추가로 분석하였다([표 4-11](#)). 그 결과 150mg 치료 전후 비교연구에서 risk ratio 47.11(95% CI: 13.64 to 162.73;  $I^2=0\%$ ;  $p<0.001$ ), 300mg 비교연구에서 risk ratio 53.00(95% CI: 23.09 to 121.63;  $I^2=0\%$ ;  $p<0.001$ ), 용량조절 연구에서 risk ratio 53.89(95% CI: 21.51 to 135.01;  $I^2=0\%$ ;  $p<0.001$ )로 확인되어 모든 비교에서 오말리주맙 추가 전에 비해 호전을 보이는 환자의 비율이 유의하게 증가함을 알 수 있었다.

그러나, 권고안 2를 도출하기 위해 이용된 논문들은 모두 치료 전후를 비교한 관찰 연구로 오말리주맙 이외의 다른 치료들이 전혀 통제되지 않은 상태에서 오말리주맙이 추가된 결과이며, 치료반응을 평가하기 위한 객관적인 도구 없이 완치 및 증상이 호전된 환자들의 비율을 확인하여 결과를 평가하였고, 일부는 만성유발성두드러기 환자를

[표 4-10] Forest plot: 항히스타민제 및 면역조절제불응성 만성두드러기 환자에서 오말리주맙 추가에 대한 치료반응률



Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>=4.74, df=23 (P=1.00); I<sup>2</sup>=0%  
 Test for overall effect: Z=13.89 (P<0.00001)

**[표 4-11] Forest plot: 항히스타민제 및 면역조절제불응성 만성두드러기 환자에서 오말리주맙 150mg, 300mg 추가 및 오말리주맙 용량조절치료에 대한 치료반응**

150 mg Study of Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Sussman, G, 2014	41	61	0	68	20.4%	92.37 (5.80, 1470.11)	
Ensina, LF, 2016	20	20	0	20	21.6%	41.00 (2.65, 634.60)	
Wilches, P, 2016	10	13	0	26	14.8%	40.50 (2.56, 641.58)	
Ivyansky, I, 2012	16	19	0	19	21.6%	33.00 (2.12, 513.31)	
Song, CH, 2013	14	16	0	16	21.6%	29.00 (1.88, 448.17)	
Total (95% CI)		129		149	100%	47.11 (13.64, 162.73)	
Total events	101		0				

Heterogeneity:  $Chi^2=0.43$ ,  $df=4$  ( $P=0.98$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=6.09$  ( $P<0.00001$ )

300 mg Study of Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Asero, R, 2017	24	32	0	32	9.1%	49.00 (3.11, 772.69)		
Bongiorno, MR, 2016	14	14	0	14	9.1%	29.00 (1.90, 443.25)		
Deza, G, 2017	38	47	0	47	9.1%	77.00 (4.87, 1217.70)		
Ensina, LF, 2016	26	26	0	46	9.1%	53.00 (3.40, 826.17)		
Gericke, J, 2017	56	64	0	64	9.1%	113.00 (7.13, 1790.27)		
Gomez-Vera, J, 2016	24	26	0	24	9.1%	49.00 (3.14, 765.47)		
Kocaturk, E, 2017	11	15	0	15	9.1%	23.00 (1.48, 358.10)		
Palacios, T, 2016	29	41	0	41	9.1%	59.00 (3.73, 934.32)		
Sanchez, J, 2017	23	35	0	35	9.1%	47.00 (2.97, 744.66)		
Seth, S, 2017	18	24	0	24	9.1%	37.00 (2.36, 580.96)		
Turk, M, 2017	23	25	0	25	9.1%	47.00 (3.01, 733.65)		
Total (95% CI)		349		349	100%	53.00 (23.09, 121.63)		
Total events	286		0					

Heterogeneity:  $Chi^2=0.99$ ,  $df=10$  ( $P=1.00$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=9.37$  ( $P<0.00001$ )

용량조절 Study of Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Amengol-Carbo, M, 2013	12	15	0	15	11.1%	25.00 (1.61, 387.35)	
Har, D, 2015	10	17	0	17	11.1%	21.00 (1.33, 332.06)	
Kaplan, AP, 2008	11	12	0	12	11.1%	23.00 (1.51, 350.92)	
Kulthanan, k, 2017	9	13	0	13	11.1%	19.00 (1.22, 3258.71)	
Labrador-Horrillo, M, 2013	102	110	0	110	11.1%	205.00 (12.90, 3258.71)	
Metz, M, 2014	28	30	0	30	11.1%	57.00 (3.64, 892.83)	
Pinto GM, 2017	12	13	0	13	11.1%	25.00 (1.63, 382.52)	
Rottem, M, 2014	37	43	0	43	11.1%	75.00 (4.75, 1183.52)	
Viswanatham, RK, 2013	17	19	0	19	11.1%	35.00 (2.26, 543.10)	
Total (95% CI)		272		272	100%	53.89 (21.51, 135.01)	
Total events	238		0				

Heterogeneity:  $Chi^2=3.03$ ,  $df=8$  ( $P=0.93$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=8.51$  ( $P<0.00001$ )

포함한 연구도 있었으며, 치료 후 경과관찰 기간 또한 연구간, 개인간 편차가 크다는 여러 가지 제한점들로 인해 GRADE 근거수준은 매우 낮은 것으로 평가되었다.

한편, 권고안 1을 도출하기 위해 선정된 연구들은 모두 위약 대비 오말리주맙의 효과를 비교한 잘 설계되고 다른 요인들이 통제된 연구들이나 표준용량 H1-항히스타민제에 반응 없는 환자들도 포함된 연구들이다. 그러나, 치료비용 등을 고려할 때 실제 임상진료 현장에서는 H1-항히스타민제를 증량하거나, 4종까지 병용해도 잘 조절되지 않는 환자 또는 H1-항히스타민제에 사이클로스포린 등 면역조절제를 추가하여 치료함에도 증상이 지속되는 환자에서 주로 오말리주맙의 추가를 고민하게 될 때가 많다. 따라서, 대부분의 메타분석연구에서는 질적인 문제로 제외되기 쉬운 관찰연구 26건을 분석하여 권고안 2를 도출하였다. 그러나, 오말리주맙을 추가치료가 H1-항히스타민제 및 면역조절제에도 반응하지 않는 만성두드러기 환자에서 치료반응률을 유의하게 증가시킴을 확인하였지만, 관찰연구가 지니는 여러 가지 제한점 때문에 매우 낮은 근거수준과 권고등급 B를 부여할 수 밖에 없다. 물론, 제한적으로 해석할 수 밖에 없는 결과지만, 오말리주맙 300mg을 유지했던 연구와 용량 또는 투여간격을 조정한 연구에서 유사한 치료반응률을 보였던 점을 고려하면, 두드러기 증상의 중증도 및 조절상태를 주기적으로 평가하면서 환자에 따라 적정 용량과 투여간격을 설정할 필요가 있다. 향후 이에 대한 많은 연구들이 보고되어 권고안에 반영될 수 있기를 기대한다.

### 3) 결론

두 건의 메타분석 결과 및 참고문헌에 근거하여 본 지침에서는

- ① H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맙을 사용할 것을 권고한다(근거수준: II, 권고등급: A).
- ② H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙의 추가치료를 고려할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).



## 참고문헌

1. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–35.
2. Hide M, Park HS, Igarashi A *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci* 2017; 87: 70–8.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *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.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–7.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.
6. Maurer M, Altrichter S, Bieber T *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202–9 e5.
7. Metz M, Staubach P, Bauer A *et al.* Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcepsilonRI-positive cells in the skin. *Theranostics* 2017; 7: 1266–76.
8. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M *et al.* Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 925.
9. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ *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.

10. Kaplan A, Ledford D, Ashby M *et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–9.
11. Staubach P, Metz M, Chapman–Rothe N *et al.* Effect of omalizumab on angioedema in H1 –antihistamine–resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X–ACT, a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71: 1135–44.
12. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines–Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 177–82 e1.
13. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A *et al.* Long–term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 735–42.
14. Kocaturk E, Can PK, Akbas PE *et al.* Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. *J Dermatol Sci* 2017; 87: 60–9.
15. Gericke J, Metz M, Ohanyan T *et al.* Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1059–61 e1.
16. Deza G, Bertolin–Colilla M, Pujol RM *et al.* Basophil FcεpsilonRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 698–704.
17. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S *et al.* D–Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 40–4.
18. Gomez–Vera J, Gutierrez–Avila SA, Acosta–Gutierrez DN *et al.* Omalizumab in the treatment of antihistamine–resistant chronic urticaria in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 204–6.
19. Bongiorno MR, Crimi N, Corrao S *et al.* Omalizumab for the treatment of

- chronic spontaneous urticaria in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 703–7.
20. Sussman G, Hebert J, Barron C *et al.* Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 170–4.
  21. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ *et al.* Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569–73.
  22. Turk M, Yilmaz I, Bahcecioglu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int* 2018; 67: 85–9.
  23. Seth S, Khan DA. The Comparative Safety of Multiple Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 165–70 e2.
  24. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L *et al.* Omalizumab therapy for treatment of recalcitrant chronic spontaneous urticaria in an Asian population. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 160–5.
  25. Wilches P, Wilches P, Calderon JC *et al.* Omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 36.
  26. Palacios T, Stillman L, Borish L *et al.* Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 529–30.
  27. Ensina LF, Valle SO, Juliani AP *et al.* Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A Brazilian Real-Life Experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 121–4.
  28. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 126–9.
  29. Rottem M, Segal R, Kivity S *et al.* Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 487–90.
  30. Metz M, Ohanyan T, Church MK *et al.* Omalizumab is an effective and rapidly

- acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57-62.
31. Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 446-52.
  32. Song CH, Stern S, Giruparajah M *et al.* Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 113-7.
  33. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M *et al.* Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1225-8.
  34. Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B *et al.* Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther* 2013; 26: 257-9.
  35. Nam YH, Kim JH, Jin HJ *et al.* Effects of omalizumab treatment in patients with refractory chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 357-61.
  36. Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 19-26.
  37. Buyukozturk S, Gelincik A, Demirturk M *et al.* Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012; 39: 439-42.

## 6 사이클로스포린(Cyclosporine)

### 임상질문(PICO)

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제증량(2-4배)/or H1-항히스타민제조합(2-4종류)으로 치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Cyclosporine의 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전/삶의 질/부작용

### 권고안

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 사용을 고려할 것을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: B).

### 1) 배경

H1-항히스타민제의 증량이나 조합에도 반응하지 않는 만성자발성두드러기일 경우 경험적으로 면역조절제를 추가해보려는 시도가 이전부터 있어왔다. 하지만 약제의 특성상 효과뿐만 아니라 부작용 측면에서도 체계적인 분석이 필요하나 아직까지 부족한 실정이다.

사이클로스포린(Cyclosporine, CsA)은 칼시뉴린억제제로 두드러기의 병인에 관여하는 비만세포, T 세포, B 세포 등에 작용하여 히스타민의 분비를 억제하고 IL-2, 3, 4, TNF- $\alpha$  등을 억제하여 IgE의 생산을 억제하는 효과가 있다. 본 지침에서는 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기에 사용되는 면역조절제 중 가장 널리 쓰이고 있는 CsA의 효과에 대하여 문헌고찰을 통해 권고안을 제시하고자 하였다.

### 2) 문헌검색 및 분석결과

H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 H1-항히스타민제를 사용하면서 CsA을 추가 사용하여 그 효과를 분석한 무작위 대조군 연구를 검색하였고, 2개의 연구가 검색되었다.<sup>1,2</sup> 그외에 만성자발성두드러기에서 CsA의 효과를 관찰한 전향적 공개(open-label) 연구나 후향적 연구는 8편 있었으나, 본 진료 지침에서는 H1-항히스타민제에 추가요법으로서의 CsA의 효과를 보는 PICO를 정하

였으므로, 이들 연구는 분석에 포함시키지는 않았다.<sup>3-10</sup>

Grattan 등 (2000)<sup>1</sup>은 H1-항히스타민제에 반응하지 않고 ASST에 양성인 만성자발성두드러기 환자 30명을 대상으로 cetirizine 20mg/day를 복용하면서 추가적으로 CsA를 복용하였을 때 UAS7의 변화를 통하여 치료 효과를 평가하였다. 20명의 환자에게 CsA를 4mg/kg/day의 용량으로 4주간 투여하였고, 10명의 대조군을 두었다. UAS7이 25% 이상 감소되는 비율을 조사하였을 때 CsA 투여군에서는 40%의 환자에서 효과를 보였으나 위약군에서는 호전된 환자가 없어, 4주간의 CsA 치료가 통계적으로 유의하게 만성자발성두드러기를 호전시키는 것을 확인하였다. 이후 위약군을 대상으로 공개 연구로 전환하여 4주간 CsA를 투여하였을 때 70%의 환자에서 증상이 호전되었음을 보고하였다. CsA 투여군에서도 치료 효과가 적었던 환자(7명)를 대상으로 8주까지 치료를 지속하였을 때, 57%에서 증상이 호전되었다. 부작용을 경험한 환자의 비율은 96.7%였으며, CsA 투여와 관련된 부작용으로는 손발의 저림, 복통, 두통 등이 있었으나 대부분 경미하였고, 치료를 중단할 만한 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

Vena 등 (2006)<sup>2</sup>도 cetirizine 10mg/day를 복용하는 중에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자 99명을 대상으로 CsA의 치료 효과를 보기 위한 무작위 대조군 연구를 시행하였다. Breneman scale score를 이용하여 전후 50% 이상 호전되었을 때 효과가 있다고 정의하여 두드러기 치료효과를 판정하고자 하였고, 총 3군으로 나누어 연구가 진행되었다. 첫 번째 군(31명)에서는 CsA의 용량을 첫 2주 동안 5mg/kg/day로 시작하고, 이후 2주간은 4mg/kg/day로 줄여서 투여한 뒤 16주까지 3mg/kg/day로 투여하였고, 두 번째 군(33명)은 3mg/kg/day까지 줄여서 8주까지만 유지하고 9-16주 사이에는 위약을 투약하여 치료 후 재발율을 보고자 하였다. 위약군에서는 cetirizine만 복용하였다. 이 연구 결과 CsA를 8주간 복용하였을 때 87%에서 증상이 호전되고, 16주 치료군에서는 77.4%에서 효과가 나타났다. 따라서 CsA 투여군에서 위약군에 비하여 통계적으로 유의하게 만성자발성두드러기가 호전되었으며, DLQI로 평가한 삶의 질 역시 호전되는 것을 확인하였다. 부작용은 CsA 투약군의 68.8%, 위약군의 45.7%에서 경험하였으며, CsA 투약군의 6%에서 고혈압(2명) 등의 부작용으로 투약을 중단하였다.

본 PICO에 맞는 문헌 검색 결과 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성

두드러기에서 CsA의 치료효과를 평가한 무작위대조군연구가 2건에 그쳐 메타분석을 시행하지 못하였으며, 각각 다른 척도를 사용하여 효과를 판정하고 대상자 수도 충분하지 못하다고 판단하여 근거수준은 III로 결론지었다. 하지만 만성자발성두드러기에 CsA를 투여한 경우 치료 효과가 유의하고 부작용이 견딜수 있는 정도이므로 권고 수준 B로 정하였다. 부작용을 발견하기 위하여 주의깊고 규칙적인 환자 모니터링이 필요하며,<sup>11-13</sup> 고혈압, 신장 장애, 다른 심한 조절되지 않는 부작용이 발생할 경우 CsA 중단을 고려하여야 한다.<sup>14</sup>

2018년에 개정된 유럽 및 미국 학회 공동의 두드러기 치료 가이드라인에서는 오말리주맵이 두드러기에 허가사항을 받았으며, CsA 보다 안전성 측면에서 우수함을 근거로 하여 항히스타민제에 불응하는 만성자발성두드러기에 오말리주맵 치료를 CsA보다 먼저 시도할 것을 권고하고 있다.<sup>15</sup> 그러나, CsA과 오말리주맵을 직접적으로 비교하여 안전성, 유효성 및 경제성을 평가한 연구는 없으며, 오말리주맵에 대한 연구결과가 최근 상대적으로 증가한 것이 2018년 유럽 및 미국 학회의 가이드라인 개정의 토대가 된 것임을 고려할 필요가 있다. CsA는 아토피피부염, 건선 등 다양한 피부 질환에 이미 효과적으로 널리 사용되고 있는 약물로서 부작용에 대한 우려가 있긴 하나, 최근 만성자발성두드러기에 CsA의 치료 효과에 대한 메타 분석 및 체계적 문헌 고찰 논문에 따르면 CsA 복용에 따른 부작용은 용량 의존적으로 증가하는 반면, 치료 효과는 용량에 따른 차이는 뚜렷하지 않아 상대적으로 저용량(2-4mg/kg/day)을 사용할 경우 심각한 부작용에 대한 우려 없이 효과적으로 두드러기의 증상 호전을 기대할 수 있을 것이라 생각된다.<sup>14</sup>

### 3) 결론

이상의 분석 결과 및 참고 문헌에 따라 본 지침에서는 고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 CsA 사용을 고려할 것을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: B). 다만 적정 용량 및 치료기간 등에 대한 연구는 추가적으로 필요하다.

## 참고문헌

1. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM *et al.* Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. In: *British journal of dermatology*, Vol. 143. 2000; 365-72.
2. Vena GA, Cassano N, Colombo D *et al.* Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of the american academy of dermatology*, Vol. 55. 2006; 705-9.
3. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478-82.
4. Toubi E, Blant A, Kessel A *et al.* Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-6.
5. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 523-8.
6. Guaragna MA, Albanesi M, Stefani S *et al.* Chronic urticaria with high IgE levels: first results on oral cyclosporine A treatment. *Clin Ter* 2013; 164: 115-8.
7. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L *et al.* Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 205-13.
8. Ohtsuka T. Response to oral cyclosporine therapy and high sensitivity-CRP level in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2010; 49: 579-84.
9. Di Leo E, Nettis E, Aloia AM *et al.* Cyclosporin-A efficacy in chronic idiopathic urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 195-200.
10. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C *et al.* Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol* 2008; 35: 276-82.
11. Antia C, Baquerizo K, Korman A *et al.* Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am*



*Acad Dermatol* 2018; 79: 617–33.

12. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–7.
13. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 949–72; quiz 73–4.
14. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C *et al.* Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 586–99.
15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.

### 임상질문(PICO)

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 증량(2-4배) 또는 H1-항히스타민제 조합(2-4종류)으로 치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Methotrexate의 추가
- 비교대상(COMPARISON): Methotrexate를 추가하지 않음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

### 권고안

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate의 제한적인 사용을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: C).

### 1) 배경

Methotrexate는 면역조절과 항염 작용을 갖는 항대사약(anti-metabolite)이다. Methotrexate는 표준용량의 H1-항히스타민제로 조절되지 않는 만성자발성두드러기에 대하여 항히스타민제의 용량을 올리거나, 다른 종류의 항히스타민제를 추가하여도 반응하지 않을 때 다른 약제의 선택이 어려운 경우 고려할 수 있는 3차 선택약제 중 하나로 언급되어 왔으며 두드러기가 호전된 사례들의 보고가 있었다.<sup>1-3</sup> 하지만, 국외 진료지침에서 methotrexate의 일반적인 추가 사용을 권고하고 있지는 않다.<sup>4, 5</sup> 이에 체계적인 문헌고찰을 통해 H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기에 대한 methotrexate 추가치료의 효과 및 부작용을 살펴보고 권고안을 제시하고자 한다.

### 2) 문헌검색 및 분석결과

H1 항히스타민제의 증량 및 조합 추가에도 조절이 되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate를 추가로 복용한 후 효과를 확인한 연구 중, 전체 논문을 확인할 수 없거나 유발성 두드러기나 두드러기혈관염 등의 다른 대상환자를 포함하고 있는 연구들을 제외하고 최종적으로 무작위 대조군 연구 1편만이 선정되어 그 결과를 아래에 기술하였다.

Sharma 등은 H1-항히스타민제의 조합에도 UAS가 기저치보다 50% 이상 호전

되지 않은 만성자발성두드러기 환자 29명을 methotrexate군과 위약군으로 1:1 무작위 배정하여 각각 levocetirizine 5mg 매일 복용과 함께 경구 methotrexate 15mg 혹은 위약을 주 1회 복용한 후 12주 뒤 wheal과 pruritus score, wheal size, wheal duration 등의 기저치 대비 2/3 이상 호전된 비율을 비교하였다. 두 군 모두에서 기저치에 비해 12주째 유의한 값의 호전을 보였으나, 두 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 연구에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았으나 methotrexate군 중 한 명은 심한 구토와 오심으로 연구참여를 중단하였고 2명에서는 간기능 수치 상승을 보였는데, 그 중 한 명은 약제 사용 8주째에 기저치보다 1.5배의 상승이 있었으나 지속적인 복용에도 저절로 호전되었고 다른 한 명은 약제 중단시점인 12주째에 3배의 상승을 보였으나 약제 중단 7일 후 정상화되었다.<sup>6</sup>

연구의 질 평가에 포함되지는 않았으나 단일기관에서 이루어진 후향적 관찰연구 1편이 있었으며, 이 연구에서는 H1-항히스타민제의 증량과 조합추가 및 간헐적 혹은 장기간 경구 스테로이드제의 사용에도 두드러기가 조절되지 않아 methotrexate를 적어도 6주 이상 추가로 사용했던 8명의 환자 중 7명에서 증상이 없어지고 스테로이드제를 중단할 수 있었으며, 이러한 반응에 도달하기까지 평균  $4.6 \pm 1.6$ 주의 시간이 걸렸음을 보고하였다. 그러나, 이는 대조군이 없는 소규모의 단일군에 대한 관찰연구로 두드러기의 호전이 methotrexate의 효과에 의한 것인지를 확인하기 어려워 여러가지 제한점이 있다. 모든 환자들에서 심각한 이상반응은 없었으나 한 명에서 경증의 간기능 악화소견과 두 명의 환자에서 복부 불편감이 동반되었다.<sup>3</sup>

이와 같이 매우 한정적인 연구결과에서 methotrexate의 효과는 불분명하며 위장관계와 간기능의 혼하거나 잠재적으로 심각한 부작용 발생을 고려할 때 methotrexate 사용을 권고할만한 근거는 현재까지 매우 부족한 것으로 생각된다.

### 3) 결론

H1-항히스타민제의 용량을 증가시키거나 다른 종류의 H1-항히스타민제를 추가하여도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate의 추가치료의 효과를 판단할 수 있는 근거는 매우 빈약하나, 위약 대비 유의한 치료효과가 없었고 동반된 간기능 및 위장관계 장애를 고려할 때 methotrexate의 일반적인 사용을 권고하지 않으며, 제한적으로 사용할 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: C).

## 참고문헌

1. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW et al. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-3.
2. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 191-4.
3. Sagi L, Solomon M, Baum S et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 303-6.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
6. Sharma VK, Singh S, Ramam M et al. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 122-8.

## 임상질문(PICO)

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 dapsone 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 증량(2-4배) 또는 H1-항히스타민제 조합(2-4종류)으로 치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Dapsone의 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 증상(소양감과 팽진의 정도)/삶의 질/부작용: 오심, 구토, 두통, 빈혈

## 권고안

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 dapsone의 제한적인 사용을 제안한다(근거수준: III, 권고등급: C).

## 1) 배경

Dapsone(4,4'-Diaminodiphenylsulfone, DDS)은 sulfone계열 항생제 작용과 별개로 항염 작용과 면역조절 작용이 있는 것으로 알려져 있다. DDS는 프로스타글란딘, 류코트리엔, 염중 사이토카인을 감소시키며 호중구내의 myeloperoxidase와 용해소체 효소(lysosomal enzyme)을 억제하고, 호중구 부착, 이동, 활성화를 억제시키는 작용이 있다. 이러한 작용은 특히 호중구와 호산구의 침윤을 특징으로 하는 다양한 피부질환에서 DDS 사용의 배경이 되고 있다.<sup>1</sup>

만성두드러기에서 DDS는 기존의 치료에 반응하지 않는 경우 보고가 있으며, 자료의 부족으로 이번 진료지침에서는 DDS를 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 경우만을 고려하였다. 최근의 EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 만성두드러기 진료지침에서는 근거 부족으로 DDS를 더 이상 추천하지 않고 있다.<sup>2</sup>

## 2) 문헌 검색 및 검색 결과

모두 761개의 논문이 검색되었으며, 중복이 65개였다. 최종적으로 2개의 무작위 대조군 연구가 선정되었다. Morgan 등의 연구<sup>3</sup>는 H1-항히스타민제를 2-4배 이상 사용하거나 다제 H1-항히스타민제를 사용하는 환자를 대상으로 이중맹검 교차연구로

진행한 반면에, Engin 등의 연구<sup>4</sup>는 표준 용량의 H1-항히스타민제 복용환자를 대상으로 한 비맹검 연구로, 연구설계가 상이하여 메타분석은 시행하지 못하였다.

Morgan 등<sup>3</sup>은 H1-항히스타민을 2-4배 용량으로 사용하거나 여러 종류의 H1-항히스타민제 복용에도 1주일에 4일 이상 증상이 있는 성인 22명을 대상으로 DDS 100mg를 6주간 투여하면서 증상과 삶의 질을 분석하였다. 6주 후 DDS 군은 두드러기 점수, 가려움 점수, VAS, 피부과적 삶의 지표인 Skindex-29가 투여 전후로 유의한 호전이 있었으나, 위약군에서는 유의한 차이가 없었다. 위약군과 비교시에 DDS군에서 가려움 점수와 VAS가 유의하게 호전되었다. DDS 치료군에서 경미한 오심 2명, 칸디다 질염 1명, 신경병증 1명 있었으며, 예측된 부작용인 헤모글로빈 감소는 3주째까지 평균 1.8mg/dL(13.2%)의 저하가 있었으며 약제 중단 5주째에 정상화되었다.

Engin 등<sup>4</sup>은 desloratadine 10mg를 복용하는 만성두드러기 환자(시험군 n=38, 대조군 n=27)들을 대상으로 한 연구로, 시험군에서 DDS 50mg/day를 추가 복용하도록 하였다. 연구 시작 3개월에 DDS군과 대조군 모두 UAS와 VAS의 유의한 호전을 보여주었으나 호전 정도가 양군간에 차이가 없었다. 다만, DDS 복용군에서는 복용 중단 이후에도 UAS와 VAS의 호전이 지속되었으나, 대조군에서는 그렇지 않았다. 또한, DDS 복용 군 38명중에 9명이 증상의 완전 관해를 보였으나 대조군에서 완전 관해는 없었다. DDS군에서 5명의 환자에서 오심, 두통 등의 이상반응을 보고하였다.

### 3) 결론

이상의 문헌분석 결과 H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 DDS의 투여는 환자의 증상이나 삶의 질에 도움이 될 것으로 보이나, 근거수준이 비교적 낮고, 빈혈, 메트헤모글로빈혈증, 간독성, 드물지만 심각한 과민반응 증후군 등의 부작용을 반드시 고려해야 한다.<sup>1,5</sup> 전혈구계산과 간기능검사를 포함한 혈액 검사의 규칙적인 모니터링이 추천된다. 또한 한국에서는 glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍의 유병률이 비교적 낮지만<sup>6</sup> 사용전 glucose-6-phosphate dehydrogenase 치를 측정하는 것이 추천된다.<sup>1,5</sup>

## 참고문헌

1. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Archives of dermatological research* 2014; 306: 103–24.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.
3. Morgan M, Cooke A, Rogers L *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 601–6.
4. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 481–6.
5. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–7.
6. Goo YK, Ji SY, Shin HI *et al.* First evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in vivax malaria endemic regions in the Republic of Korea. *PLoS One* 2014; 9: e97390.

## 9 광선치료(Narrow band UVB phototherapy)

### 임상질문(PICO)

H1-항히스타민제에 대한 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료의 추가적 적용은 증상을 완화시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제에 대한 증량요법에도 불구하고 조절되지 않는 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): 광선치료 추가
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제
- 결과지표(OUTCOME): 두드러기 증상 호전

### 권고안

H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료를 추가하는 것을 제안한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### 1) 배경

광선치료란 태양광선을 이용해 질환을 치료하는 것으로 주로 자외선(자외선 A(UVA), 자외선 B(UVB))을 이용한다. 광선요법을 사용하는 대표적인 피부질환으로는 건선, 백반증, 아토피피부염 등이 있고, 그 외에 다양한 염증성 질환에 이용될 수 있다. 전통적으로 넓은 파장 자외선 B(broad band UVB, BBUVB) 요법과 광화학요법(psoralen and UV-A (PUVA) photochemotherapy)이 효과적으로 사용되어 왔으나, 최근에는 좁은 파장 자외선 B(narrow band UVB, NBUVB) 요법이 가장 많이 사용되고 있다. 311nm 근처의 좁은 파장을 방출하는 NBUVB 요법의 경우, 기존의 BBUVB 요법에 비해 광생물학적 활성도가 좋고, PUVA 요법에서와 같이 psoralen이라는 광감각제를 바르거나 복용해야 하는 불편함이 없다. 현재 국내에서는 psoralen 광감각제가 없어 PUVA 광화학요법은 불가능하며, 311nm NBUVB가 주된 광선치료 방법이다. 만성두드러기에서의 광선치료의 효과는 비만세포에서 히스타민과 여러 염증매개체의 분비 억제, 피부 비만세포의 세포자멸사(apoptosis), 항염증 사이토카인인 IL-10 증가와 관련된다.<sup>1,2</sup>

일반적 용량의 H1-항히스타민제에 대하여 반응하지 않는 만성자발성두드러기에 대하여 용량을 2-4배 증가시키거나 다른 종류의 H1-항히스타민을 추가하고, 이에 대하여 반응하지 않을 경우 광선치료를 경험적으로 사용하려는 시도가 있어 왔으나



그 동안 이의 효과와 안전성에 대한 체계적 분석이 부족하였다.

## 2) 문헌검색 및 분석결과

‘두드러기와 광선치료’로 검색된 문헌은 총 866편(중복 제외)이었으며, H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자를 대상으로 광선치료의 추가적 적응이 두드러기 증상을 완화시키는지를 비교하는 연구들 중에서 질 평가에 포함된 문헌은 총 6편이었고,<sup>1, 3-7</sup> 이 중 PICO에 적합한 환자-대조군 연구는 2008년 Engin 등이 발표한 논문 1편 뿐이었다.<sup>3</sup>

이 논문에서 보면, 만성자발성두드러기가 있는 총 81명의 환자가 모집되었으며, 이 중 48명이 NBUVB+H1-항히스타민제(levocetirizine) 그룹에 무작위 배정되었고, 대조군 33명은 levocetirizine만을 투여 받았다. 광선치료의 특성상 눈가림방식이 아닌 공개 연구 방식으로 진행되었다. 두 그룹 모두 치료 중과 치료 후 3개월까지 추적 관찰 시, UAS와 VAS가 호전되었다. 두 그룹을 비교하였을 때, NBUVB 치료를 10회, 20회 하였을 때, NBUVB 시행군에서 UAS가 통계적으로 유의하게 더 낮아지는 것이 확인되었다(10회 시, 22.6 vs. 27.3; 20회 시, 17.4 vs. 20.7). 치료 후 3개월째 두 그룹 간의 VAS에서도 유의한 차이가 나타났다( $p < 0.01$ ). NBUVB+levocetirizine 그룹 중 4명의 환자에서 한번 이상의 홍반(2명)과 가려움증(2명)의 부작용이 보고되었으나, 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

만성자발성두드러기 환자에서의 전신 NBUVB 광선치료의 사용에 대한 효과와 안전성에 대해 체계적으로 연구된 보고가 극히 드물어 높은 근거수준에 도달하는 결론을 낼 수 없었다. 그러나 기존 건선치료 환자에서의 전신 NBUVB 적용에서 잘 알려진 바와 같이, 전신 NBUVB 광선치료는 적정 용량과 사용법만 준수한다면 별다른 부작용 없이 대다수의 환자들에게 적용할 수 있는 안전한 치료법이다.<sup>8</sup> 특히 기존의 치료법들을 유지하거나 적용하기 어려운 간질환이나 만성신부전과 같은 전신질환을 동반한 환자, 임신부와 소아에게도 안전하게 적용할 수 있는 치료법이란 점이 큰 장점이라 하겠으며, 여러 가지 이유로 경구용 치료제를 기피하는 일부 환자에게 도움을 줄 수 있고, 비타민 D 결핍이 있는 환자에서 만성 두드러기 치료 외에 비타민 D 수치를 증가시키는 부수적 이점이 있다. 이와 같은 장점과 부작용 측면을 고려하여 볼 때, 기존의 H1-항히스타민제 치료에 대해 불응하는 만성자발성두드러기 환자에서의

추가적 사용이 권고될 수 있다는 결론을 내리게 되었다.

### 3) 결론

H1-항히스타민제에 불응하는 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료의 효과를 확인한 근거수준이 높은 객관적 임상 연구는 많지 않다. 하지만 전신 NBUVB 광선치료의 안전성이 높고, 최근에 보고된 환자-대조군 임상연구 결과에서 광선치료의 만성자발성두드러기에 대한 효능이 입증된 점에서, H1-항히스타민제에 불응하는 만성자발성두드러기 환자에서 전신 광선치료(NBUVB)의 추가적 사용을 제안하고자 한다(근거수준: IV, 권고등급: B).

### 참고문헌

1. Bishnoi A, Parsad D, Vinay K *et al.* Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-blinded comparative study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 62-70.
2. Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. *Dermatol Clin* 2014; 32: 399-413, ix-x.
3. Engin B, Ozdemir M, Balevi A *et al.* Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-51.
4. Olafsson JH, Larko O, Roupe G *et al.* Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Archives of dermatological research* 1986; 278: 228-31.
5. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2013; 29: 12-7.
6. Berroeta L, Clark C, Ibbotson SH *et al.* Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 97-8.

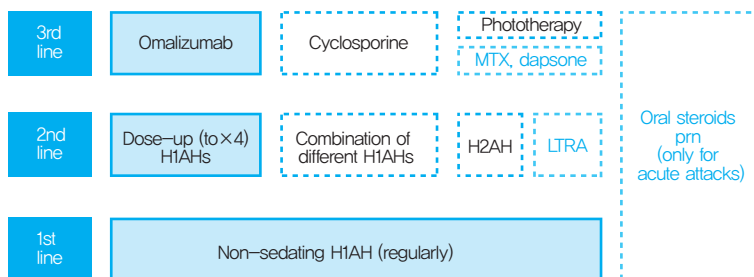
7. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S *et al.* Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol* 2012; 51: 98–103.
8. Sokolova A, Lee A, S DS. The Safety and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Treatment in Dermatology: *A Review. Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 501–31.



## V. 부록



### 1 만성자발성두드러기의 단계적 치료



Solid lines indicate strong recommendations, and broken lines are conditional recommendations. The pale boxes are conditional and against current recommendations. CSU, chronic spontaneous urticaria; H1AH, H1-antihistamines; H2AH, H2-antihistamines; LTRA, leukotriene receptor antagonist; MTX, methotrexate.

### 2 문헌선택/제외 기준

**Type of patients:** Patients with chronic spontaneous urticaria

**Types of interventions:** All randomized controlled comparisons

Trials only comparing two or more interventions without a placebo or placebo-like medication (i.e. medications known not to improve urticaria) comparison group were not included.

Trials that included the use of other medications or interventions (background treatment) were included if all participants had equal access to such medications or interventions.

**Exclusion criteria:** Urticarial diseases unrelated to chronic spontaneous urticaria

### 3 근거수준과 권고등급 분류기준

#### 1) 근거수준 등급

근거수준	정의
I	연구설계와 수행의 비둘림* 위험이 낮은 잘 수행된 무작위임상연구(RCT)/메타분석(Meta-analysis)이거나, 연구설계와 수행의 비둘림이 없으며, 효과의 크기가 매우 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
II	연구설계와 수행의 비둘림이 있는 무작위임상연구/메타분석 이거나, 연구설계와 수행의 비둘림이 없으며, 효과의 크기가 크다고 평가되는 관찰연구로 인한 근거
III	연구설계와 수행의 비둘림이 두 개 이상의 항목에서 제기되는 무작위 임상연구/메타분석이거나, 연구설계와 수행의 비둘림이 없는 관찰연구로 인한 근거
IV	연구설계와 수행의 비둘림이 있는 관찰연구나 증례보고 혹은 체계적이지 못한 관찰연구로 인한 근거

\*연구설계와 수행의 비둘림(개별 연구설계 별 비둘림 위험, 직접성, 정밀성, 일관성, 출판편향)

†효과 크기의 크기(효과 크기의 크기, 용량 반응, 교란변수로 인한 효과 축소)

#### 2) 권고등급

권고등급	정의
A	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 명백히 상회하는 경우
B	치료나 검사의 편익이 그로인한 위험, 부담, 비용을 상회하나 효과 크기 정도가 불확실한 경우
C	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 상회하나 효과 크기 정도가 불확실한 경우
D	치료나 검사의 위험, 부담, 비용이 그로인한 편익을 명백히 상회하는 경우

### 4 핵심질문별 문헌 검색식과 선택과정

본 진료지침 개발 근거는 MEDLINE, EMBASE, COCHRANE CENTRAL, Web of Science, KOREAMED 등 총 5개 주요 데이터베이스에서 검색되었으며, 검색식은 방법론 전문가 김현정 교수(고려대학교 예방의학과)와 협업을 통해 작성되었다. 각 PICO 질문과 검색식은 다음과 같다.

# 1) H1 항히스타민제

## ① PICO

### 임상질문(PICO) 1

만성자발성두드러기 환자에서 진정성(sedating) H1-항히스타민제에 비해 비진정성(non-sedating) H1-항히스타민제가 더 우수한가?

- 환자(Population): 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(Intervention): 비진정성 H1-항히스타민제(non-sedating H1RA)
- 비교대상(Comparison): 진정성 H1-항히스타민제(sedating H1RA)
- 치료결과(Outcome): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

### 임상질문(PICO) 2

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 증량(2-4배)은 치료 효과를 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 증량(2-4배)
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제 증량 없음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

### 임상질문(PICO) 3

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제 조합 추가(2-4종류)는 치료 효과를 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): 만성자발성두드러기(표준 용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는)
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 조합 추가(2-4종류)
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제 추가 없음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

### 임상질문(PICO) 4

만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제의 규칙적 복용법(regular use)은 필요시 복용법(as needed use)보다 치료 효과가 우수한가?

- 환자(POPULATION): 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): H1-항히스타민제 규칙적 복용
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제 필요시 복용
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

## ② 검색식

### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. "azelastine"[Supplementary Concept] OR "bepotastine"[Supplementary Concept] OR "bilastine"[Supplementary Concept] OR "bromodiphenhydramine"[Supplementary Concept] OR "carbinoxamine"[Supplementary Concept] OR "dexchlorpheniramine"[Supplementary Concept] OR "dextbrompheniramine" [Supplementary Concept] OR "ebastine"[Supplementary Concept] OR "emramine"[Supplementary Concept] OR "fexofenadine"[Supplementary Concept] OR "levocetirizine"[Supplementary Concept] OR "phenindamine"[Supplementary Concept] OR "phenyltoloxamine"[Supplementary Concept] OR "rupatadine"[Supplementary Concept] 1762
9. Brompheniramine[Mesh] OR Chlorpheniramine[Mesh] OR Cinnarizine[Mesh] OR Clemastine[Mesh] OR Cyclizine[Mesh] OR Cyproheptadine[Mesh] OR Dimenhydrinate[Mesh] OR Dimethindene[Mesh] Diphenhydramine[Mesh] OR Doxylamine[Mesh] OR Flunarizine[Mesh] OR Hydroxyzine[Mesh] OR Ketotifen[Mesh] OR Meclizine[Mesh] OR Methapyrilene[Mesh] OR Mianserin[Mesh] OR Promethazine[Mesh] OR Pylamine[Mesh] OR Tripelennamine[Mesh] OR Triprolidine[Mesh] OR Cetirizine[Mesh] OR Loratadine[Mesh] OR Dimetindene[Mesh] OR Meclozine[Mesh] OR Olopatadine[Mesh] 15078
10. "Histamine Antagonists"[Mesh] 27234
11. Antihistamines[TIAB] OR "Histamine Antagonists"[TIAB] OR Antihistaminics[TIAB] OR Antihistamine[TIAB] OR Antihistamic[TIAB] OR Brompheniramine[TIAB] OR Chlorpheniramine[TIAB] OR Cinnarizine[TIAB] OR Clemastine[TIAB] OR Cyclizine[TIAB] OR Cyproheptadine[TIAB] OR Dimenhydrinate[TIAB] OR Dimethindene[TIAB] OR Diphenhydramine[TIAB] OR Doxylamine[TIAB] OR Flunarizine[TIAB] OR Hydroxyzine[TIAB] OR Ketotifen[TIAB] OR Meclizine[TIAB] OR Methapyrilene[TIAB] 25433
12. Mianserin[TIAB] OR Pheniramine[TIAB] OR Promethazine[TIAB] OR Pylamine[TIAB] OR Tripelennamine[TIAB] OR Triprolidine[TIAB] OR Azelastine[TIAB] OR Bepotastine[TIAB] OR betotastine[TIAB] OR Bilastine[TIAB] OR Bromodiphenhydramine[TIAB] OR Carbinoxamine[TIAB] OR Cetirizine[TIAB] OR Dexchlorpheniramine[TIAB] OR Desloratadine[TIAB] OR dexchlorfeniramine[TIAB] OR dextrochlorpheniramine[TIAB] OR Loratadine[TIAB] OR Dextbrompheniramine[TIAB] OR Dimetindene[TIAB] OR Ebastine[TIAB] OR Emramine[TIAB] OR Fexofenadine[TIAB] OR Levocetirizine[TIAB] OR Meclozine[TIAB] OR Olopatadine[TIAB] OR Phenindamine[TIAB] OR Phenyltoloxamine[TIAB] OR Rupatadine[TIAB] 4008
13. 8-11/OR 51542
14. 7 AND 12 2698
15. 13 AND (groups[tiab] OR trial[TIAB] OR randomly[TIAB] OR "drug therapy"[SH] OR placebo[TIAB] OR randomized[TIAB] OR "controlled clinical trial"[PT] OR "randomized controlled trial"[PT]) NOT (animals[MH] NOT (humans[MH] AND animals[MH])) 1745

### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria'/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. 'chlorpheniramine'/exp OR 'cinnarizine'/exp OR 'clemastine'/exp OR 'cyclizine'/exp OR 'cyproheptadine'/exp OR 'dimetindene'/exp OR 'diphenhydramine'/exp OR 'doxylamine'/exp OR 'hydroxyzine'/exp OR 'ketotifen'/exp OR 'methapyrilene'/exp OR 'mianserin'/exp OR 'promethazine'/exp OR 'tripelennamine'/exp OR 'triprolidine'/exp OR 'cetirizine'/exp OR 'loratadine'/exp OR 'meclozine'/exp OR 'olopatadine'/exp OR 'azelastine'/exp OR 'bepotastine'/exp OR 'bilastine'/exp OR 'bromodiphenhydramine'/exp OR 'carbinoxamine'/exp OR 'dexchlorpheniramine'/exp OR 'dextbrompheniramine'/



exp OR 'ebastine/exp OR 'embramine/exp OR 'fexofenadine/exp OR 'levocetirizine/exp OR 'phenindamine/exp OR 'phenyltoloxamine/exp OR 'rupatadine/exp OR 'dimenhydrinate/exp OR 'flunarizine/exp OR 'meclozine/exp OR 'histamine H1 receptor antagonist/de 94177

8. 'antihistaminic agent/de OR 'brompheniramine/exp OR 'chlorpheniramine/exp OR 'cinnarizine/exp OR 'clemastine/exp 46770

9. Antihistamines:ab,ti OR "Histamine Antagonists":ab,ti OR Antihistaminics:ab,ti OR Antihistamine:ab,ti OR Antihistamic:ab,ti OR Brompheniramine:ab,ti OR Chlorpheniramine:ab,ti OR Cinnarizine:ab,ti OR Clemastine:ab,ti OR Cyclizine:ab,ti OR Cyproheptadine:ab,ti OR Dimenhydrinate:ab,ti OR Dimethindene:ab,ti OR Diphenhydramine:ab,ti OR Doxylamine:ab,ti OR Flunarizine:ab,ti OR Hydroxyzine:ab,ti OR Ketotifen:ab,ti OR Mecizine:ab,ti OR Methapyrilene:ab,ti OR Mianserin:ab,ti OR Pheniramine:ab,ti OR Promethazine:ab,ti OR Ppyrilamine:ab,ti OR Tripelennamine:ab,ti OR Triprolidine:ab,ti OR Azelastine:ab,ti OR Bepotastine:ab,ti OR betotastine:ab,ti OR Bilastine:ab,ti OR Bromodiphenhydramine:ab,ti OR Carbinoxamine:ab,ti OR Cetirizine:ab,ti OR Dexchlorpheniramine:ab,ti OR Desloratadine:ab,ti OR dexchlorfeniramine:ab,ti OR dextrochlorpheniramine:ab,ti OR Loratadine:ab,ti OR Dexbrompheniramine:ab,ti OR Dimetindene:ab,ti OR Ebastine:ab,ti OR Embramine:ab,ti OR Fexofenadine:ab,ti OR Levocetirizine:ab,ti OR Meclozine:ab,ti OR Olopatadine:ab,ti OR Phenindamine:ab,ti OR Phenyltoloxamine:ab,ti OR Rupatadine:ab,ti 6281

10. 7-9/OR 122103

11. 10 AND 6 10475

12. 11 AND ('crossover procedure/exp OR 'double blind procedure/exp OR 'randomized controlled trial/exp OR 'single blind procedure/exp OR random\* OR factorial\* OR crossover\* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo\* OR (doubl\* AND blind\*) OR (singl\* AND blind\*) OR assign\* OR allocat\* OR volunteer\*) 1686

13. 12 NOT ('in vitro study/de OR 'nonhuman/de) 1489

14. 13 NOT ('conference review/it OR 'review/it) 1175

#### KOREAMED

1. Antihistamines[ALL] OR "Histamine Antagonists"[ALL] OR Antihistaminics[ALL] OR Antihistamine[ALL] OR Antihistamic[ALL] OR Brompheniramine[ALL] OR Chlorpheniramine[ALL] OR Cinnarizine[ALL] OR Clemastine[ALL] OR Cyclizine[ALL] OR Cyproheptadine[ALL] OR Dimenhydrinate[ALL] OR Dimethindene[ALL] OR Diphenhydramine[ALL] OR Doxylamine[ALL] OR Flunarizine[ALL] OR Hydroxyzine[ALL] OR Ketotifen[ALL] OR Mecizine[ALL] OR Methapyrilene[ALL] OR Mianserin[ALL] OR Pheniramine[ALL] OR Promethazine[ALL] OR Ppyrilamine[ALL] OR Tripelennamine[ALL] OR Triprolidine[ALL] OR Azelastine[ALL] OR Bepotastine[ALL] OR betotastine[ALL] OR Bilastine[ALL] OR Bromodiphenhydramine[ALL] OR Carbinoxamine[ALL] OR Cetirizine[ALL] OR Dexchlorpheniramine[ALL] OR Desloratadine[ALL] OR dexchlorfeniramine[ALL] OR dextrochlorpheniramine[ALL] OR Loratadine[ALL] OR Dexbrompheniramine[ALL] OR Dimetindene[ALL] OR Ebastine[ALL] OR Embramine[ALL] OR Fexofenadine[ALL] OR Levocetirizine[ALL] OR Meclozine[ALL] OR Olopatadine[ALL] OR Phenindamine[ALL] OR Phenyltoloxamine[ALL] OR Rupatadine[ALL] AND urticaria[ALL] 88

2. Antihistamines[ALL] OR "Histamine Antagonists"[ALL] OR Antihistaminics[ALL] OR Antihistamine[ALL] OR Antihistamic[ALL] OR Brompheniramine[ALL] OR Chlorpheniramine[ALL] OR Cinnarizine[ALL] OR Clemastine[ALL] OR Cyclizine[ALL] OR Cyproheptadine[ALL] OR Dimenhydrinate[ALL] OR Dimethindene[ALL] OR Diphenhydramine[ALL] OR Doxylamine[ALL] OR Flunarizine[ALL] OR Hydroxyzine[ALL] OR Ketotifen[ALL] OR Mecizine[ALL] OR Methapyrilene[ALL] OR Mianserin[ALL] OR Pheniramine[ALL] OR Promethazine[ALL] OR Ppyrilamine[ALL] OR Tripelennamine[ALL] OR Triprolidine[ALL] OR Azelastine[ALL] OR Bepotastine[ALL] OR betotastine[ALL] OR Bilastine[ALL] OR Bromodiphenhydramine[ALL] OR Carbinoxamine[ALL] OR Cetirizine[ALL] OR Dexchlorpheniramine[ALL] OR Desloratadine[ALL] OR dexchlorfeniramine[ALL] OR dextrochlorpheniramine[ALL] OR Loratadine[ALL] OR Dexbrompheniramine[ALL] OR Dimetindene[ALL] OR Ebastine[ALL] OR Embramine[ALL] OR Fexofenadine[ALL] OR Levocetirizine[ALL] OR Meclozine[ALL] OR Olopatadine[ALL] OR Phenindamine[ALL] OR Phenyltoloxamine[ALL] OR Rupatadine[ALL] AND hives[ALL] 8

3. 1 OR 2 88

#### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240

2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240

3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101

4. 1 OR 2 OR 3 2291

5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9 OR 10 OR 11 OR 12 537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Brompheniramine] explode all trees 110
23. MeSH descriptor: [Chlorpheniramine] explode all trees 242
24. MeSH descriptor: [Cinnarizine] explode all trees 99
25. MeSH descriptor: [Clemastine] explode all trees 84
26. MeSH descriptor: [Cyclizine] explode all trees 35
27. MeSH descriptor: [Cyproheptadine] explode all trees 537
28. MeSH descriptor: [Dimenhydrinate] explode all trees 91
29. MeSH descriptor: [Dimethindene] explode all trees 43
30. MeSH descriptor: [Diphenhydramine] explode all trees 403
31. MeSH descriptor: [Doxylamine] explode all trees 29
32. MeSH descriptor: [Flunarizine] explode all trees 128
33. MeSH descriptor: [Hydroxyzine] explode all trees 661
34. MeSH descriptor: [Ketotifen] explode all trees 193
35. MeSH descriptor: [Meclizine] explode all trees 24
36. MeSH descriptor: [Methapyrilene] explode all trees 3
37. MeSH descriptor: [Mianserin] explode all trees 382
38. MeSH descriptor: [Promethazine] explode all trees 249
39. MeSH descriptor: [Pyrilamine] explode all trees 18
40. MeSH descriptor: [Tripeleminamine] explode all trees 7
41. MeSH descriptor: [Triprolidine] explode all trees 73
42. MeSH descriptor: [Cetirizine] explode all trees 459
43. MeSH descriptor: [Loratadine] explode all trees 393
44. MeSH descriptor: [Dimethindene] explode all trees 43
45. MeSH descriptor: [Meclizine] explode all trees 24
46. MeSH descriptor: [Olopatadine Hydrochloride] explode all trees 82
47. 22-46/3035
48. MeSH descriptor: [Histamine Antagonists] explode all trees 2785
49. Antihistamines:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1894
50. "Histamine Antagonists":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 267
51. Antihistaminics:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 46
52. Antihistamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1894
53. Antihistamic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
54. Brompheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 98
55. Chlorpheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 467
56. Cinnarizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 194
57. Clemastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 193
58. Cyclizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 81
59. Cyproheptadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 297

60. Dimenhydrinate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 211  
 61. Dimethindene:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 64  
 62. Diphenhydramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 830  
 63. Doxylamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 61  
 64. Flunarizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 323  
 65. Hydroxyzine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 595  
 66. Ketotifen:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 484  
 67. Mecizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 36  
 68. Methapyriленe:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33  
 69. 49-68/5182  
 70. Mianserin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 636  
 71. Pheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 61  
 72. Promethazine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 672  
 73. Pyrilamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 26  
 74. Tripelennamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 12  
 75. Triprolidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 104  
 76. Azelastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 336  
 77. Bepotastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 41  
 78. Betastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6  
 79. Bilastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 68  
 80. Bromodiphenhydramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1  
 81. Carbinoxamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13  
 82. Cetirizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 868  
 83. Dexchlorpheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 67  
 84. Desloratadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 334  
 85. dexchlorfeniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2  
 86. dextrochlorpheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2  
 87. Loratadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 737  
 88. Dexbrompheniramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6  
 89. Dimetindene:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 70  
 90. Ebastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 124  
 91. Embramine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4  
 92. Fexofenadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 369  
 93. Levocetirizine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 239  
 94. Meclozine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24  
 95. Olopatadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 214  
 96. Phenindamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2  
 97. Phenyltoloxamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 49  
 98. Rupatadine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 67  
 99. 70-98/4315  
 100. 47 OR 48 OR 69 OR 99 9523  
 101. 21 AND 100 748  
 102. groups:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 472710  
 103. trial:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 561356  
 104. randomly:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 155117  
 105. placebo:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 198187  
 106. randomized:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 533732  
 107. 102-106/823084  
 108. 101 AND 107 645  
 109. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169  
 110. 108 AND NOT 109 645  
 111. 110 /TRIALS 639

WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613

2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403  
 3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103  
 4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289  
 5. 1-4/OR 22899  
 6. TOPIC: (Antihistamines OR "Histamine Antagonists" OR Antihistaminics OR Antihistamine OR Antihistamic OR Brompheniramine OR Chlorpheniramine OR Cinnarizine OR Clemastine OR Cyclizine OR Cyproheptadine OR Dimenhydrinate OR Dimethindene OR Diphenhydramine OR Doxylamine OR Flunarizine OR Hydroxyzine OR Ketotifen OR Mecizine OR Methapyrilene) OR TITLE: (Antihistamines OR "Histamine Antagonists" OR Antihistaminics OR Antihistamine OR Antihistamic OR Brompheniramine OR Chlorpheniramine OR Cinnarizine OR Clemastine OR Cyclizine OR Cyproheptadine OR Dimenhydrinate OR Dimethindene OR Diphenhydramine OR Doxylamine OR Flunarizine OR Hydroxyzine OR Ketotifen OR Mecizine OR Methapyrilene) 19810  
 7. TOPIC: (Mianserin OR Pheniramine OR Promethazine OR Pyrilamine OR Tripelennamine OR Triprolidine OR Azelastine OR Bepotastine betotastine OR Bilastine OR Bromodiphenhydramine OR Carbinoxamine OR Cetirizine OR Dexchlorpheniramine OR Desloratadine OR dexchlorfeniramine OR dextrochlorpheniramine OR Loratadine OR Dexbrompheniramine OR Dimetindene OR Ebastine OR Embramine OR Fexofenadine OR Levocetirizine OR Meclozine OR Olopatadine OR Phenindamine OR Phenyloxamine OR Rupatadine) OR TITLE: (Mianserin OR Pheniramine OR Promethazine OR Pyrilamine OR Tripelennamine OR Triprolidine OR Azelastine OR Bepotastine betotastine OR Bilastine OR Bromodiphenhydramine OR Carbinoxamine OR Cetirizine OR Dexchlorpheniramine OR Desloratadine OR dexchlorfeniramine OR dextrochlorpheniramine OR Loratadine OR Dexbrompheniramine OR Dimetindene OR Ebastine OR Embramine OR Fexofenadine OR Levocetirizine OR Meclozine OR Olopatadine OR Phenindamine OR Phenyloxamine OR Rupatadine) 10777  
 8. 6 OR 7 27483  
 9. 5 AND 8 1778  
 10. TOPIC: ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR randomized OR randomly) OR TITLE: ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR randomized OR randomly) 951480  
 11. 9 AND 10 271

-----  
 MEDLINE 1745  
 EMBASE 1175  
 COCHRANE 639  
 WOS 271  
 KOREAMED

전체 3918  
 중복 541  
 최종 3377

## 2) H2 항히스타민제

### ① PICO

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): H2-항히스타민제 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약 추가
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기의 호전

## ② 검색식

### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. Cimetidine[TIAB] OR Ranitidine[TIAB] OR Ranitidin[TIAB] OR Zantac[TIAB] OR "Ranitidine bismuth citrate"[TIAB] OR Famotidine[TIAB] OR Metiamide[TIAB] OR Nizatidine[TIAB] OR Burimamide[TIAB] OR Roxatidine[TIAB] OR Tiotidine[TIAB] OR Lafutidine [TIAB] OR Oxmetidine[TIAB] OR Zolantidine[TIAB] OR Ebrotidine[TIAB] OR Lavoltidine[TIAB] OR Lupitidine[TIAB] OR Mifentidine[TIAB] OR Etintidine[TIAB] OR loxitidine[TIAB] 17453
9. "Cimetidine"[Mesh] OR "Ranitidine"[Mesh] OR "ranitidine bismuth citrate" [Supplementary Concept] OR "Metiamide"[Mesh] OR "Nizatidine"[Mesh] OR "Burimamide"[Mesh] OR "roxatidine acetate"[Supplementary Concept] OR "tiotidine"[Supplementary Concept] OR "lafutidine"[Supplementary Concept] OR "oxmetidine"[Supplementary Concept] OR "zolantidine"[Supplementary Concept] OR "ebrotidine"[Supplementary Concept] OR "lupitidine"[Supplementary Concept] OR "mifentidine"[Supplementary Concept] OR "etintidine"[Supplementary Concept] OR "Histamine H2 Antagonists"[Pharmacological Action] OR "Histamine H2 Antagonists"[Mesh] OR "loxitidine"[Supplementary Concept] 18736
10. ("Histamine H2"[TIAB] OR H2[TIAB]) AND (antagonist[TIAB] OR blocker[TIAB] OR antagonists[TIAB] OR blockers[TIAB] OR Antihistaminics[TIAB] OR Antihistaminic[TIAB] OR Antihistamine[TIAB] OR Antihistamines[TIAB]) 9009
11. 8-10/OR 25913
12. 11 AND 7 291
13. 12 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] 226

### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria'/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. Cimetidine:ab,ti OR Ranitidine:ab,ti OR Ranitidin:ab,ti OR Zantac:ab,ti OR Famotidine:ab,ti OR Metiamide:ab,ti OR Nizatidine:ab,ti OR Burimamide:ab,ti OR Roxatidine:ab,ti OR Tiotidine:ab,ti OR Lafutidine:ab,ti OR Oxmetidine:ab,ti OR Zolantidine:ab,ti OR Ebrotidine:ab,ti OR Lavoltidine:ab,ti OR Lupitidine:ab,ti OR Mifentidine:ab,ti OR Etintidine:ab,ti OR loxitidine:ab,ti OR 'Ranitidine bismuth citrate':ab,ti 22794
8. 'histamine h2 receptor antagonist'/exp 65638
9. ("Histamine H2":ab,ti OR H2:ab,ti) AND (antagonist:ab,ti OR blocker:ab,ti OR antagonists:ab,ti OR blockers:ab,ti OR Antihistaminics:ab,ti OR Antihistaminic:ab,ti OR Antihistamine:ab,ti OR Antihistamines:ab,ti) 3912
10. 7-9/OR 68418
11. 6 AND 10 1958
12. NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 1718
13. 12 NOT 'review'/ti 1290

### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42

7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412  
 8. 6 OR 7 414  
 9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4  
 10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160  
 11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0  
 12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377  
 13. 9 OR 10 OR 11 OR 12 537  
 14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252  
 15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252  
 16. 14 OR 15 11252  
 17. 13 AND 16 366  
 18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33  
 19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5  
 20. 18 OR 19 35  
 21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681  
 22. Cimetidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2652  
 23. Ranitidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3034  
 24. Ranitidin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 29  
 25. Zantac:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22  
 26. "Ranitidine bismuth citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 176  
 27. Famotidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 788  
 28. Metiamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 31  
 29. Nizatidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 216  
 30. Burimamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2  
 31. Roxatidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 94  
 32. Tiotidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4  
 33. Lafutidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 39  
 34. Oxmetidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 36  
 35. Zolantidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0  
 36. Ebrotidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 25  
 37. Lavoltidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0  
 38. Lupitidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3  
 39. Mifentidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7  
 40. Etintidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11  
 41. loxtidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1  
 42. 22-41/5902  
 43. MeSH descriptor: [Cimetidine] explode all trees 1344  
 44. MeSH descriptor: [Ranitidine] explode all trees 1545  
 45. MeSH descriptor: [Metiamide] explode all trees 12  
 46. MeSH descriptor: [Nizatidine] explode all trees 117  
 47. MeSH descriptor: [Burimamide] explode all trees 0  
 48. MeSH descriptor: [Histamine H2 Antagonists] explode all trees 955  
 49. 43-48/3099  
 50. "Histamine H2":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1561  
 51. H2:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2585  
 52. 50 OR 51 2585  
 53. antagonist:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 34260  
 54. blocker:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14583  
 55. antagonists:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 34260  
 56. blockers:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14583  
 57. Antihistaminics:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 46  
 58. Antihistaminic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1017  
 59. Antihistamine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1894  
 60. Antihistamines:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1894  
 61. 53-60/44506

62. 52 AND 61 2125  
63. 42 OR 49 OR 62 6470  
64. 21 AND 63 111  
65. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169  
66. 64 AND NOT 65 111  
67. 66 /TRIALS 110

#### WOS

1. urticaria OR Urticarias OR hives 17612  
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6402  
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103  
4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289  
5. 1-4/22897  
6. TOPIC: (Cimetidine OR Ranitidine OR Ranitidin OR Zantac OR "Ranitidine bismuth citrate" OR Famotidine OR Metiamide OR Nizatidine OR Burimamide OR Roxatidine OR Tiotidine OR Lafutidine OR Oxmetidine OR Zolantidine OR Ebrotidine OR Lavoltidine OR Lupitidine OR Mifentidine OR Etintidine OR loxtidine) OR TITLE: (Cimetidine OR Ranitidine OR Ranitidin OR Zantac OR "Ranitidine bismuth citrate" OR Famotidine OR Metiamide OR Nizatidine OR Burimamide OR Roxatidine OR Tiotidine OR Lafutidine OR Oxmetidine OR Zolantidine OR Ebrotidine OR Lavoltidine OR Lupitidine OR Mifentidine OR Etintidine OR loxtidine) 19534  
7. TOPIC: ("Histamine H2" OR H2) OR TITLE: ("Histamine H2" OR H2) 27682  
8. (antagonist OR blocker OR antagonists OR blockers OR Antihistaminics OR Antihistaminic OR Antihistamine OR Antihistamines ) 405547  
9. 7 AND 8 2784  
10. 6 OR 9 21161  
11. 5 AND 10 142  
12. 11 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 126

#### KOREAMED

1. Cimetidine[ALL] OR Ranitidine[ALL] OR Ranitidin[ALL] OR Zantac[ALL] OR Famotidine[ALL] OR Metiamide[ALL] OR Nizatidine[ALL] OR Burimamide[ALL] OR Roxatidine[ALL] OR Tiotidine[ALL] OR Lafutidine [ALL] OR Oxmetidine[ALL] OR Zolantidine[ALL] OR Ebrotidine[ALL] OR Lavoltidine[ALL] OR Lupitidine[ALL] OR Mifentidine[ALL] OR Etintidine[ALL] OR loxtidine[ALL] AND urticaria[ALL] 8  
2. Cimetidine[ALL] OR Ranitidine[ALL] OR Ranitidin[ALL] OR Zantac[ALL] OR Famotidine[ALL] OR Metiamide[ALL] OR Nizatidine[ALL] OR Burimamide[ALL] OR Roxatidine[ALL] OR Tiotidine[ALL] OR Lafutidine [ALL] OR Oxmetidine[ALL] OR Zolantidine[ALL] OR Ebrotidine[ALL] OR Lavoltidine[ALL] OR Lupitidine[ALL] OR Mifentidine[ALL] OR Etintidine[ALL] OR loxtidine[ALL] AND OR Urticarias[ALL] 0  
3. Cimetidine[ALL] OR Ranitidine[ALL] OR Ranitidin[ALL] OR Zantac[ALL] OR Famotidine[ALL] OR Metiamide[ALL] OR Nizatidine[ALL] OR Burimamide[ALL] OR Roxatidine[ALL] OR Tiotidine[ALL] OR Lafutidine [ALL] OR Oxmetidine[ALL] OR Zolantidine[ALL] OR Ebrotidine[ALL] OR Lavoltidine[ALL] OR Lupitidine[ALL] OR Mifentidine[ALL] OR Etintidine[ALL] OR loxtidine[ALL] AND O hives[ALL] 0  
4. 1-3/OR 8

MEDLINE 226  
EMBASE 1290  
WOS 126  
COCHRANE 110  
KOREAMED 8

전체 1760  
중복 194  
최종 1566

### 3) 전신스테로이드제

#### ① PICO

만성자발성두드러기 환자에서 스테로이드 사용은 위약군에 비해 두드러기 호전에 도움이 되는가?

- 환자(Population): 만성자발성두드러기
- 치료법(Intervention): 전신 스테로이드 사용
- 비교대상(Control): 위약군
- 치료결과(Outcome): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

#### ② 검색식

##### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
  2. "Urticaria"[Mesh] 14745
  3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
  4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
  5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
  6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
  7. 1-6/21842
  8. steroid[TIAB] OR steroids[TIAB] OR Hydroxycorticosteroids[TIAB] OR Corticosterone[TIAB] OR Hydroxycorticosteroid[TIAB] OR Hydrocortisone[TIAB] OR Cortisone[TIAB] OR "Desoxycorticosterone Acetate" [TIAB] OR "DOC-21-acetate"[TIAB] OR "DOC 21 acetate"[TIAB] OR "Deoxycorticosterone-21-acetate"[TIAB] OR "Deoxycorticosterone 21 acetate"[TIAB] OR "Desoxycorticosterone-21-acetate"[TIAB] OR "Desoxycorticosterone 21 acetate"[TIAB] OR "Desoxycortone Acetate"[TIAB] OR Glucorticoid[TIAB] OR glucocorticoid[TIAB] OR glucocorticoids[TIAB] OR Betadexamethasone[TIAB] OR amcinonide[TIAB] OR Betamethasone[TIAB] OR Dexamethasone[TIAB] OR Methylprednisolone[TIAB] OR Prednisolone[TIAB] OR Prednisone[TIAB] OR Triamcinolone[TIAB] OR Hydrocortisone[TIAB] OR Solu-Cortef[TIAB] OR cortisol[TIAB] OR Cortisone[TIAB] OR deflazacort[TIAB] OR Calcort[TIAB] OR Solu-Medrol[TIAB] OR Solumedrol[TIAB] OR Hydroxysteroids[TIAB] OR Hydroxysteroid[TIAB] OR Glucorticoids[TIAB] 400867
  9. "Steroids"[Mesh:NoExp] OR "Hydroxycorticosteroids"[Mesh:NoExp] OR "Corticosterone"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Cortisone"[Mesh] OR "Desoxycorticosterone Acetate"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR "amcinonide"[Supplementary Concept] OR "Betamethasone"[Mesh] OR "betamethasone sodium phosphate"[Supplementary Concept] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "Methylprednisolone Hemisuccinate"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "prednisolone phosphate"[Supplementary Concept] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Triamcinolone"[Mesh] OR "triamcinolone benetonide"[Supplementary Concept] OR "Hydrocortisone"[Mesh:NoExp] OR "cortisol succinate"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Supplementary Concept] OR "Hydroxysteroids"[Mesh] 295464
- 8 OR 9 496343  
10 AND 7 1247  
11 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] 1040

##### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466



6. 1-5/OR 48681
7. steroid:ab,ti OR steroids:ab,ti OR hydroxycorticosteroids:ab,ti OR corticosterone:ab,ti OR hydroxycorticosteroid:ab,ti OR 'desoxycorticosterone acetate':ab,ti OR 'doc-21-acetate':ab,ti OR 'doc 21 acetate':ab,ti OR 'deoxycorticosterone-21-acetate':ab,ti OR 'deoxycorticosterone 21 acetate':ab,ti OR 'desoxycorticosterone-21-acetate':ab,ti OR 'desoxycorticosterone 21 acetate':ab,ti OR 'desoxycortone acetate':ab,ti OR glucorticoid:ab,ti OR glucocorticoid:ab,ti OR glucocorticoids:ab,ti OR betadexamethasone:ab,ti OR amcinonide:ab,ti OR betamethasone:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR prednisone:ab,ti OR triamcinolone:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR 'solu cortef':ab,ti OR cortisol:ab,ti OR cortisone:ab,ti OR deflazacort:ab,ti OR calcort:ab,ti OR 'solu medrol':ab,ti OR solumedrol:ab,ti OR hydroxysteroids:ab,ti OR hydroxysteroid:ab,ti OR glucorticoids:ab,ti 516732
8. 'steroid'/de OR 'corticosteroid'/de OR '11 hydroxycorticosteroid'/exp OR '17 hydroxycorticosteroid'/exp OR 'corticosteroid derivative'/exp OR 'glucocorticoid'/de OR 'amcinonide'/exp OR 'betamethasone derivative'/de OR 'betamethasone'/exp OR 'betamethasone sodium phosphate'/exp OR 'deflazacort'/exp OR 'dexamethasone derivative'/de OR 'dexamethasone sodium phosphate'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'hydrocortisone derivative'/de OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone sodium phosphate'/exp OR 'hydrocortisone sodium succinate'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone acetonide'/exp OR 'hydroxycorticosteroid'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone sodium succinate'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp 854782
9. 7 OR 8 1032479
10. 9 AND 6 10814
11. 10 NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 9268
12. 11 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 7366

#### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. steroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14192
23. steroids:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14192
24. Hydroxycorticosteroids:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 103
25. Corticosterone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 95
26. Hydroxycorticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 24
27. Hydrocortisone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8253
28. Cortisone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 392
29. "Desoxycorticosterone Acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3
30. "DOC-21-acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
31. "DOC 21 acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
32. "Deoxycorticosterone-21-acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
33. "Deoxycorticosterone 21 acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0

34. "Desoxycorticosterone-21-acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
35. "Desoxycorticosterone 21 acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
36. "Desoxycortone Acetate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
37. Glucocorticoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
38. glucocorticoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2564
39. glucocorticoids:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5203
40. Betadexamethasone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
41. amcinonide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 26
42. Betamethasone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1861
43. Dexamethasone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7137
44. Methylprednisolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3798
45. Prednisolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4928
46. Prednisone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7239
47. Triamcinolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1996
48. Hydrocortisone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8253
49. Solu-Cortef:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
50. cortisol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7452
51. Cortisone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 392
52. deflazacort:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 143
53. Calcort:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3
54. Solu-Medrol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27
55. Solumedrol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19
56. Hydroxysteroids:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18
57. Hydroxysteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 168
58. Glucocorticoids:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3
59. 22-58/OR 44281
60. MeSH descriptor: [Steroids] this term only 745
61. MeSH descriptor: [Hydroxycorticosteroids] this term only 10
62. MeSH descriptor: [Corticosterone] explode all trees 35
63. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees 5170
64. MeSH descriptor: [Cortisone] explode all trees 86
65. MeSH descriptor: [Desoxycorticosterone Acetate] explode all trees 0
66. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees 4091
67. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees 1096
68. MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 2616
69. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 1702
70. MeSH descriptor: [Methylprednisolone Hemisuccinate] explode all trees 56
71. MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees 3602
72. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2944
73. MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees 898
74. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] this term only 5114
75. MeSH descriptor: [Hydroxysteroids] explode all trees 14
76. 60-75/OR 17430
77. 59 OR 76 44405
78. 21 AND 77 167
79. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169
80. 78 AND NOT 79 /trials 166

WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103

4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289  
 5. 1-4/OR 22899
6. TOPIC: (steroid OR steroids OR Hydroxycorticosteroids OR Corticosterone OR Hydroxycorticosteroid OR Hydrocortisone OR Cortisone OR "Desoxycorticosterone Acetate" OR "DOC-21-acetate" OR "DOC 21 acetate" OR "Deoxycorticosterone-21-acetate" OR "Deoxycorticosterone 21 acetate" OR "Desoxycorticosterone-21-acetate" OR "Desoxycorticosterone 21 acetate" OR "Desoxycortone Acetate" OR Glucocorticoid OR glucocorticoid OR glucocorticoids OR Betadexamethasone OR amcinonide OR Betamethasone OR Dexamethasone OR Methylprednisolone OR Prednisolone OR Prednisone OR Triamcinolone OR Hydrocortisone OR Solu-Cortef OR cortisol OR Cortisone OR deflazacort OR Calcort OR Solu-Medrol OR Solumedrol OR Hydroxysteroids OR Hydroxysteroid OR Glucorticoids) OR TITLE: (steroid OR steroids OR Hydroxycorticosteroids OR Corticosterone OR Hydroxycorticosteroid OR Hydrocortisone OR Cortisone OR "Desoxycorticosterone Acetate" OR "DOC-21-acetate" OR "DOC 21 acetate" OR "Deoxycorticosterone-21-acetate" OR "Deoxycorticosterone 21 acetate" OR "Desoxycorticosterone-21-acetate" OR "Desoxycorticosterone 21 acetate" OR "Desoxycortone Acetate" OR Glucocorticoid OR glucocorticoid OR glucocorticoids OR Betadexamethasone OR amcinonide OR Betamethasone OR Dexamethasone OR Methylprednisolone OR Prednisolone OR Prednisone OR Triamcinolone OR Hydrocortisone OR Solu-Cortef OR cortisol OR Cortisone OR deflazacort OR Calcort OR Solu-Medrol OR Solumedrol OR Hydroxysteroids OR Hydroxysteroid OR Glucorticoids) 416137
7. 5 AND 6 618
8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 554

#### KOREAMED

1. glucocorticoids[ALL] OR Betadexamethasone[ALL] OR amcinonide[ALL] OR Betamethasone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] AND urticaria[ALL] 15
2. steroid[ALL] OR steroids[ALL] AND urticaria[ALL] 24
3. Hydroxycorticosteroids[ALL] OR Corticosterone[ALL] OR Hydroxycorticosteroid[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR Cortisone[ALL] OR "Desoxycorticosterone Acetate"[ALL] OR "DOC-21-acetate"[ALL] OR "DOC 21 acetate"[ALL] OR "Deoxycorticosterone-21-acetate"[ALL] OR "Deoxycorticosterone 21 acetate"[ALL] OR "Desoxycorticosterone-21-acetate"[ALL] OR "Desoxycorticosterone 21 acetate"[ALL] OR "Desoxycortone Acetate"[ALL] AND urticaria[ALL] 6
4. Triamcinolone[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR Solu-Cortef[ALL] OR cortisol[ALL] OR Cortisone[ALL] OR deflazacort[ALL] OR Calcort[ALL] OR Solu-Medrol[ALL] OR Solumedrol[ALL] OR Hydroxysteroids[ALL] OR Hydroxysteroid[ALL] OR Glucorticoids[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Prednisolone[ALL] AND urticaria[ALL] 20
5. glucocorticoids[ALL] OR Betadexamethasone[ALL] OR amcinonide[ALL] OR Betamethasone[ALL] OR Dexamethasone[ALL] OR Methylprednisolone[ALL] AND hives[ALL] 3
6. steroid[ALL] OR steroids[ALL] OR Hydroxycorticosteroids[ALL] OR Corticosterone[ALL] OR Hydroxycorticosteroid[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR Cortisone[ALL] OR "Desoxycorticosterone Acetate"[ALL] OR "DOC-21-acetate"[ALL] OR "DOC 21 acetate"[ALL] OR "Deoxycorticosterone-21-acetate"[ALL] OR "Deoxycorticosterone 21 acetate"[ALL] OR "Desoxycorticosterone-21-acetate"[ALL] OR "Desoxycorticosterone 21 acetate"[ALL] OR "Desoxycortone Acetate"[ALL] OR Glucocorticoid[ALL] OR glucocorticoid[ALL] AND hives[ALL] 1
7. Triamcinolone[ALL] OR Hydrocortisone[ALL] OR Solu-Cortef[ALL] OR cortisol[ALL] OR Cortisone[ALL] OR deflazacort[ALL] OR Calcort[ALL] OR Solu-Medrol[ALL] OR Solumedrol[ALL] OR Hydroxysteroids[ALL] OR Hydroxysteroid[ALL] OR Glucorticoids[ALL] OR Prednisone[ALL] OR Prednisolone[ALL] AND hives[ALL] 2
8. Glucocorticoid[ALL] OR glucocorticoid[ALL] AND urticaria[ALL] 2
9. 1-8/OR 50

MEDLINE 1040  
 EMBASE 7366  
 COCHRANE 166  
 WOS 554  
 KOREAMED 50  
 전체 9176  
 중복 1178  
 최종 7998

## 4) 항류코트리엔제

### ① PICO

표준용량 H1-항히스타민제치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): 표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): 항류코트리엔제 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약 추가
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기의 호전

### ② 검색식

#### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. "Leukotriene Antagonists"[Mesh] OR "montelukast"[Supplementary Concept] OR "pranlukast"[Supplementary Concept] OR "zafirlukast"[Supplementary Concept] 3704
9. "Leukotriene antagonists"[TIAB] OR "Leukotriene receptor antagonists"[TIAB] OR Antileukotriene [TIAB] OR Anti-leukotriene[TIAB] OR "Anti-leukotriene"[TIAB] OR Montelukast[TIAB] OR Pranlukast[TIAB] OR Zafirlukast[TIAB] 3315
10. 8 OR 9 4810
11. 7 AND 10 166
12. 11 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 98

#### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria'/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. 'leukotriene receptor blocking agent'/de OR 'montelukast'/exp OR 'pranlukast'/exp OR 'zafirlukast'/exp 14577
8. 'Leukotriene antagonists':ab,ti OR 'Leukotriene receptor antagonists':ab,ti OR Antileukotriene:ab,ti OR Anti-leukotriene:ab,ti OR 'Anti-leukotriene':ab,ti OR Montelukast:ab,ti OR Pranlukast:ab,ti OR Zafirlukast:ab,ti 5107
9. 7 OR 8 14964
10. 6 AND 9 1083
11. 11 NOT ('human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 955
12. 12 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 673

#### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101

4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Leukotriene Antagonists] explode all trees 433
23. "Leukotriene antagonists":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 514
24. "Leukotriene receptor antagonists":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 454
25. Antileukotriene:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 37
26. Anti-leukotriene:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17
27. "Anti-leukotriene":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17
28. Montelukast:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1274
29. Pranlukast:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 112
30. Zafirlukast:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 210
31. 22-30/1794
32. 21 AND 31 51
33. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169
34. 32 AND NOT 33 / trials 51

#### WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103
4. TOPIC: (dermatographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermatographism OR dermatographism) 289
5. 1-4/22899
6. TOPIC: ("Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast) OR TITLE: ("Leukotriene antagonists" OR "Leukotriene receptor antagonists" OR Antileukotriene OR Anti-leukotriene OR "Anti-leukotriene" OR Montelukast OR Pranlukast OR Zafirlukast) 4111
7. 5 AND 6 171
8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 132

#### KOREAMED

1. "Leukotriene antagonists"[ALL] OR "Leukotriene receptor antagonists"[ALL] OR Antileukotriene [ALL] OR Anti-leukotriene[ALL] OR "Anti-leukotriene"[ALL] OR Montelukast[ALL] OR Pranlukast[ALL] OR Zafirlukast[ALL] AND urticaria[ALL] 6
2. "Leukotriene antagonists"[ALL] OR "Leukotriene receptor antagonists"[ALL] OR Antileukotriene [ALL] OR Anti-leukotriene[ALL] OR "Anti-leukotriene"[ALL] OR Montelukast[ALL] OR Pranlukast[ALL] OR Zafirlukast[ALL] AND

urticarias[ALL] 0

3. "Leukotriene antagonists"[ALL] OR "Leukotriene receptor antagonists"[ALL] OR Antileukotriene [ALL] OR Anti-leukotriene[ALL] OR "Anti-leukotriene"[ALL] OR Montelukast[ALL] OR Pranlukast[ALL] OR Zafirlukast[ALL] AND hives[ALL]  
0

4. 1-3/OR 6

MEDLINE 98

EMBASE 673

COCHRANE 51

WOS 132

KOREAMED 6

전체 960

중복 141

최종 822

## 5) 오말리주맵(omalizumab)

### ① PICO

#### 임상질문(PICO) 1

H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맵은 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 불응성 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): 오말리주맵
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전(UAS7)

#### 임상질문(PICO) 2

H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맵의 추가치료는 증상 개선에 도움이 되는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 불응성 만성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): 오말리주맵
- 비교대상(COMPARISON): 항히스타민제 단독 또는 사이클로스포린, 스테로이드, 메토크세이트, 덱손 등과 병용
- 치료결과(OUTCOME): 치료 전후 반응을

## ② 검색식

### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. "anti-IgE antibodies"[Supplementary Concept] OR "Omalizumab"[Mesh] 1712
9. anti-IgE[TIAB] OR anti-IgEid[TIAB] OR Omalizumab[TIAB] 4052
10. 8 OR 9 4423
11. 10 AND 7 485
12. 11 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] 352

### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. anti-IgE:ab,ti OR anti-IgEid:ab,ti OR Omalizumab:ab,ti 6142
8. 'omalizumab/exp 5619
9. 7 OR 8 8651
10. 9 AND 6 1418
11. 10 NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 1168
12. 11 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it) 899

### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681

22. MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees 124  
 23. anti-IgE:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 244  
 24. anti-IgEid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0  
 25. Omalizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 542  
 26. 22-25/OR 640  
 27. 21 AND 26 93  
 28. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169  
 29. 27 AND NOT 28 / TRIALS 92

#### WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613  
 2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403  
 3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103  
 4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289  
 5. 1-4/OR 22899  
 6. TOPIC: (anti-IgE OR anti-IgEid OR Omalizumab) OR TITLE: (anti-IgE OR anti-IgEid OR Omalizumab) 4816  
 7. 5 AND 6 829  
 8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 680

#### KOREAMED

1. "anti-IgE antibodies"[ALL] OR anti-IgE[ALL] OR anti-IgEid[ALL] OR Omalizumab[ALL] AND urticaria[ALL] 7  
 2. "anti-IgE antibodies"[ALL] OR anti-IgE[ALL] OR anti-IgEid[ALL] OR Omalizumab[ALL] AND urticarias[ALL] 0  
 3. "anti-IgE antibodies"[ALL] OR anti-IgE[ALL] OR anti-IgEid[ALL] OR Omalizumab[ALL] AND hives[ALL] 1  
 4. 1-3/OR 8

MEDLINE 352  
 EMBASE 899  
 COCHRANE 92  
 WOS 680  
 KOREAMED 8

전체 2031  
 중복 511  
 최종 1520

## 6) 사이클로스포린(Cyclosporine)

### ① PICO

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 증량(2-4배)/or H1-항히스타민제 조합(2-4종류)으로 치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Cyclosporine의 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전/삶의 질/부작용



## ② 검색식

### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/OR 21842
8. ("Cyclosporins"[Mesh]) OR "Cyclosporine"[Mesh] 37834
9. Cyclosporines[TIAB] OR Cyclosporin[TIAB] OR Cyclosporine[TIAB] OR Ciclosporin[TIAB] OR Ciclosporine[TIAB] OR "Sandimmun Neoral"[TIAB] OR "CyA-NOF"[TIAB] OR "CyA NOF"[TIAB] OR Sandimmune[TIAB] OR "CsA-Neoral"[TIAB] OR "CsA Neoral"[TIAB] OR CsANeoral[TIAB] OR Cyclosporins[TIAB] 48107
10. 8 OR 9 55718
11. 7 AND 10 190
12. 11 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 123

### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. 'cyclosporin derivative'/exp OR 'cyclosporin'/exp 75921
8. cyclosporines:ab,ti OR cyclosporin:ab,ti OR cyclosporine:ab,ti OR ciclosporin:ab,ti OR ciclosporine:ab,ti OR 'sandimmun neoral':ab,ti OR 'cya-nof':ab,ti OR 'cya nof':ab,ti OR sandimmune:ab,ti OR 'csa-neoral':ab,ti OR 'csa neoral':ab,ti OR csaneoral:ab,ti OR cyclosporins:ab,ti 64232
9. 8 OR 9 110957
10. 7 AND 10 1289
11. 10 NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 1086
12. 11 NOT 'review'/it 661

### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9 OR 10 OR 11 OR 12 537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366

18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 2752
23. MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees 2335
24. 22 OR 23 2752
25. Cyclosporines:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
26. Cyclosporin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3041
27. Cyclosporine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4599
28. Ciclosporin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 260
29. Ciclosporine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 29
30. "Sandimmun Neoral":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 45
31. "CyA-NOF":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1
32. Sandimmune:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 102
33. "CsA-Neoral":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 20
34. "CsA Neoral":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 20
35. CsANeoral:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
36. Cyclosporins:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 457
37. 25-36/6100
38. 24 OR 37 6100
39. 21 AND 38 32
40. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169
41. #39 AND NOT #40 32
42. 41 /TRIALS 31

#### WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103
4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289
5. 1-4/22899
6. TOPIC: ((Cyclosporines OR Cyclosporin OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR Ciclosporine OR "Sandimmun Neoral" OR "CyA-NOF" OR "CyA NOF" OR Sandimmune OR "CsA-Neoral" OR "CsA Neoral" OR CsANeoral OR Cyclosporins) OR TITLE: (Cyclosporines OR Cyclosporin OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR Ciclosporine OR "Sandimmun Neoral" OR "CyA-NOF" OR "CyA NOF" OR Sandimmune OR "CsA-Neoral" OR "CsA Neoral" OR CsANeoral OR Cyclosporins) 69009
7. 5 AND 6 227
8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 174

#### KOREAMED

1. Cyclosporines[ALL] OR Cyclosporin[ALL] OR Cyclosporine[ALL] OR Ciclosporin[ALL] OR Ciclosporine[ALL] OR "Sandimmun Neoral"[ALL] OR "CyA-NOF"[ALL] OR "CyA NOF"[ALL] OR Sandimmune[ALL] OR "CsA-Neoral"[ALL] OR "CsA Neoral"[ALL] OR CsANeoral[ALL] OR Cyclosporins[ALL] AND urticarias[ALL] 0
2. Cyclosporines[ALL] OR Cyclosporin[ALL] OR Cyclosporine[ALL] OR Ciclosporin[ALL] OR Ciclosporine[ALL] OR "Sandimmun Neoral"[ALL] OR "CyA-NOF"[ALL] OR "CyA NOF"[ALL] OR Sandimmune[ALL] OR "CsA-Neoral"[ALL] OR "CsA Neoral"[ALL] OR CsANeoral[ALL] OR Cyclosporins[ALL] AND urticaria[ALL] 13
3. Cyclosporines[ALL] OR Cyclosporin[ALL] OR Cyclosporine[ALL] OR Ciclosporin[ALL] OR Ciclosporine[ALL] OR "Sandimmun Neoral"[ALL] OR "CyA-NOF"[ALL] OR "CyA NOF"[ALL] OR Sandimmune[ALL] OR "CsA-Neoral"[ALL] OR "CsA Neoral"[ALL] OR CsANeoral[ALL] OR Cyclosporins[ALL] AND hives[ALL] 2
4. 1-3/OR 13

MEDLINE 123  
EMBASE 661  
COCHRANE 31  
WOS 174  
KOREAMED 13

전체 1002  
중복 168  
최종 834

## 7) Methotrexate

### ① PICO

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에  
서 methotrexate 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 증량(2-4배) 또는 H1-항히스타민제 조합(2-4종류)으로  
치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Methotrexate의 추가
- 비교대상(COMPARISON): Methotrexate를 추가하지 않음
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 호전, 삶의 질, 부작용

### ② 검색식

#### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB]  
OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. "Methotrexate"[Mesh] 34778
9. Amethopterin[TIAB] OR Methotrexate[TIAB] OR Mexate[TIAB] 36827
10. 8 OR 9 48636
11. 10 AND 7 80
12. 11 NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) 58

#### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermatographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681

7. 'methotrexate/exp 155624
8. Amethopterin:ab,ti OR Methotrexate:ab,ti OR Mexate:ab,ti 55204
9. 7 OR 8 159976
10. 6 AND 9 1540
11. 10 NOT ('human tissue'/de OR 'nonhuman'/de) 1315
12. 11 NOT 'review'/it 789

#### COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 2979
23. Amethopterin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 12
24. Methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7851
25. Mexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
26. 22-25/OR 7858
27. 21 AND 26 40
28. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169
29. 27 AND NOT 28 / trials 40

#### WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103
4. TOPIC: (dermatographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermatographism OR dermatographism) 289
5. 1-4/OR 22899
6. TOPIC: (Amethopterin OR Methotrexate OR Mexate) OR TITLE: (Amethopterin OR Methotrexate OR Mexate) 46284
7. 5 AND 6 54
8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 44

#### KOREAMED

1. Amethopterin[ALL] OR Methotrexate[ALL] OR Mexate[ALL] AND urticaria[ALL] 1
2. Amethopterin[ALL] OR Methotrexate[ALL] OR Mexate[ALL] AND urticarias[ALL] 0

3. Amethopterin[ALL] OR Methotrexate[ALL] OR Mexate[ALL] AND hives[ALL] 0  
4. 1-3/OR 1

MEDLINE 58  
EMBASE 789  
COCHRANE 40  
WOS 44  
KOREAMED 1

전체 932  
중복 82  
최종 850

## 8) Dapsone

### ① PICO

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성 특발성 두드러기 환자에서 dapsone 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 증량(2-4배) 또는 H1-항히스타민제 조합(2-4종류)으로 치료 중인 만성자발성두드러기 환자
- 치료법(INTERVENTION): Dapsone의 추가
- 비교대상(COMPARISON): 위약
- 치료결과(OUTCOME): 두드러기 증상(소양감과 팽진의 정도)/삶의 질/부작용: 오심, 구토, 두통, 빈혈

### ② 검색식

MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. "Sulfasalazine"[Mesh] OR "Dapsone"[Mesh] OR "SDDS"[Supplementary Concept] 8444
9. Dapson[TIAB] OR "4,4'-Diaminophenyl Sulfone"[TIAB] OR "4,4' Diaminophenyl Sulfone"[TIAB] OR Diaminodiphenylsulfone[TIAB] OR Diaphenylsulfone[TIAB] OR "Diaminodiphenyl sulfone"[TIAB] OR "Diaphenyl sulfone"[TIAB] OR "sulfamoyldapsone"[TIAB] 330
10. Sulfasalazine[TIAB] OR Sulphasalazine[TIAB] OR Salazosulfapyridine[TIAB] OR Salicylazosulfapyridine[TIAB] OR Sulfasalazin[TIAB] 4363
11. 8-10/OR 10423
12. 7 AND 10 84

## EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria'/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinces:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. 'salazosulfapyridine'/exp OR 'dapson'/exp 38856
8. Dapson:ab,ti OR "4,4-Diaminophenyl Sulfone":ab,ti OR "4,4 Diaminophenyl Sulfone":ab,ti OR Diaminodiphenylsulfone:ab,ti OR Diphenylsulfone:ab,ti 362
9. Sulfasalazine:ab,ti OR Sulphasalazine:ab,ti OR Salazosulfapyridine:ab,ti OR Salicylazosulfapyridine:ab,ti OR Sulfasalazin:ab,ti 6442
10. 7-9/OR 39598
11. 6 AND 10 1108
12. 11 NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'nonhuman'/de) 953
13. 12 NOT 'review'/it 622

## COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinces:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees 425
23. MeSH descriptor: [Dapsone] explode all trees 218
24. 22 OR 23 643
25. Dapson:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1
26. "4,4-Diaminophenyl Sulfone":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1
27. "4,4' Diaminophenyl Sulfone":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1
28. Diaminodiphenylsulfone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7
29. Diphenylsulfone:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
30. "Diaminodiphenyl sulfone":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3
31. "Diaphenyl sulfone":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
32. "sulfamoyldapsone":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
33. 25-32/11
34. Sulfasalazine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 685
35. Sulphasalazine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 252
36. Salazosulfapyridine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 550

37. Salicylazosulfapyridine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13  
38. Sulfasalazin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 9  
39. 34-38/1077  
40. 24 OR 33 OR 39 1302  
41. 21 AND 40 10  
42. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169  
43. 41 AND NOT 42 10  
44. 43 /TRIALS 10

#### WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613  
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema)  
6403  
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR  
TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103  
4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289  
5. 1-4/22899  
6. TOPIC: (Dapson OR "4,4'-Diaminophenyl Sulfone" OR "4,4' Diaminophenyl Sulfone" OR Diaminodiphenylsulfone OR  
Diaphenylsulfone OR "Diaminodiphenyl sulfone" OR "Diaphenyl sulfone" OR "sulfamoyldapsone") OR TITLE: (Dapson  
OR "4,4'-Diaminophenyl Sulfone" OR "4,4' Diaminophenyl Sulfone" OR Diaminodiphenylsulfone OR Diaphenylsulfone OR  
"Diaminodiphenyl sulfone" OR "Diaphenyl sulfone" OR "sulfamoyldapsone") 912  
7. TOPIC: (Sulfasalazine OR Sulphasalazine OR Salazosulfapyridine OR Salicylazosulfapyridine OR Sulfasalazin) OR TITLE:  
(Sulfasalazine OR Sulphasalazine OR Salazosulfapyridine OR Salicylazosulfapyridine OR Sulfasalazin) 5200  
8. 6 OR 7 6111  
9. 5 AND 8 44

#### KOREAMED

1. Dapson[ALL] OR Diaminodiphenylsulfone[ALL] OR Diaphenylsulfone[ALL] OR "Diaminodiphenyl sulfone"[ALL]  
OR "Diaphenyl sulfone"[ALL] OR "sulfamoyldapsone"[ALL] OR Sulfasalazine[ALL] OR Sulphasalazine[ALL] OR  
Salazosulfapyridine[ALL] OR Salicylazosulfapyridine[ALL] OR Sulfasalazin[ALL] AND urticaria[ALL] 1  
2. Dapson[ALL] OR Diaminodiphenylsulfone[ALL] OR Diaphenylsulfone[ALL] OR "Diaminodiphenyl sulfone"[ALL]  
OR "Diaphenyl sulfone"[ALL] OR "sulfamoyldapsone"[ALL] OR Sulfasalazine[ALL] OR Sulphasalazine[ALL] OR  
Salazosulfapyridine[ALL] OR Salicylazosulfapyridine[ALL] OR Sulfasalazin[ALL] AND urticarias[ALL] 0  
3. Dapson[ALL] OR Diaminodiphenylsulfone[ALL] OR Diaphenylsulfone[ALL] OR "Diaminodiphenyl sulfone"[ALL]  
OR "Diaphenyl sulfone"[ALL] OR "sulfamoyldapsone"[ALL] OR Sulfasalazine[ALL] OR Sulphasalazine[ALL] OR  
Salazosulfapyridine[ALL] OR Salicylazosulfapyridine[ALL] OR Sulfasalazin[ALL] AND hives[ALL]  
4. 1\_3/OR 1

MEDLINE 84  
EMBASE 622  
COCHRANE 10  
WOS 44  
KOREAMED 1

전체 761  
중복 65  
최종 696

## 9) 광선치료

### ① PICO

H1-항히스타민제에 대한 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료의 추가적 적용은 증상을 완화시키는가?

- 환자(POPULATION): H1-항히스타민제 다제 혹은 증량요법에도 불구하고 조절되지 않는 만성자발성두드러기
- 치료법(INTERVENTION): 광선치료 추가
- 비교대상(COMPARISON): H1-항히스타민제
- 결과지표(OUTCOME): 두드러기 증상 호전

### ② 검색식

#### MEDLINE

1. urticaria[TIAB] OR Urticarias[TIAB] OR hives[TIAB] 13461
2. "Urticaria"[Mesh] 14745
3. Angioedemas[TIAB] OR Angioedema[TIAB] 5003
4. ((Quincke's[TIAB] OR Quincke[TIAB] OR Quinckes[TIAB] OR Angioneurotic[TIAB] OR Angioneurotic) AND (Edemas[TIAB] OR Edema[TIAB])) 872
5. dermatographism[TIAB] OR dermatographism[TIAB] 301
6. "Familial dermatographism" [Supplementary Concept] 4
7. 1-6/21842
8. ("Phototherapy"[Mesh:NoExp]) OR "Photochemotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Ultraviolet Therapy"[Mesh] 28858
9. Phototherapies[TIAB] OR Phototherapy[TIAB] OR Photoradiation[TIAB] OR Ultraviolet[TIAB] OR Photochemotherapies[TIAB] OR Photochemotherapy[TIAB] OR PUVA[TIAB] OR UVA[TIAB] OR "light therapy"[TIAB] OR "light therapies"[TIAB] OR uv[TIAB] 185308
10. 8 OR 9 203596
11. 10 AND 7 348
12. 11 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] 267

#### EMBASE

1. urticaria:ab,ti OR Urticarias:ab,ti OR hives:ab,ti 20348
2. 'urticaria/exp 38968
3. Angioedemas:ab,ti OR Angioedema:ab,ti 8909
4. (quincke:ab,ti OR quinckes:ab,ti OR angioneurotic:ab,ti OR angioneurotic) AND (edemas:ab,ti OR edema:ab,ti) 2376
5. 'dermographism':ab,ti OR dermatographism:ab,ti 466
6. 1-5/OR 48681
7. 'phototherapy'/de OR 'photochemotherapy'/de OR 'puva'/exp OR 'ultraviolet phototherapy'/exp 33266
8. phototherapies:ab,ti OR phototherapy:ab,ti OR photoradiation:ab,ti OR ultraviolet:ab,ti OR photochemotherapies:ab,ti OR photochemotherapy:ab,ti OR puva:ab,ti OR uva:ab,ti OR 'light therapy':ab,ti OR 'light therapies':ab,ti OR uv:ab,ti 205487
9. 7 OR 8 223715
10. 9 AND 6 1041
11. 10 NOT ('human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de) 874
12. 11 NOT 'review'/t 599



## COCHRANE

1. urticaria:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
2. Urticarias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2240
3. hives:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 101
4. 1 OR 2 OR 3 2291
5. MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees 578
6. Angioedemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 42
7. Angioedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412
8. 6 OR 7 414
9. Quincke's:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4
10. Quincke:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 160
11. Quinckes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
12. Angioneurotic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 377
13. 9-12/537
14. Edemas:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
15. Edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11252
16. 14 OR 15 11252
17. 13 AND 16 366
18. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33
19. dermatographism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5
20. 18 OR 19 35
21. 4 OR 5 OR 8 OR 17 OR 20 2681
22. MeSH descriptor: [Phototherapy] this term only 753
23. MeSH descriptor: [Photochemotherapy] this term only 798
24. MeSH descriptor: [Ultraviolet Therapy] explode all trees 622
25. 22-24/OR 2091
26. Phototherapies:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11
27. Phototherapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1985
28. Photoradiation:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 14
29. Ultraviolet:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2461
30. Photochemotherapies:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0
31. Photochemotherapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 968
32. PUVA:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 470
33. UVA:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 467
34. "light therapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1237
35. "light therapies":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1237
36. uv:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1338
37. 26-36/6423
38. 25 OR 37 6444
39. 21 AND 38 28
40. MeSH descriptor: [Review Literature as Topic] explode all trees 169
41. 39 AND NOT 40 / TRIALS 26

## WOS

1. TOPIC: (urticaria OR Urticarias OR hives) OR TITLE: (urticaria OR Urticarias OR hives) 17613
2. TOPIC: (Angioedemas OR Angioedema) OR TITLE: (Angioedemas OR Angioedema) 6403
3. TOPIC: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) OR TITLE: (((Quincke's OR Quincke OR Quinckes OR Angioneurotic OR Angioneurotic) AND (Edemas OR Edema ))) 1103

4. TOPIC: (dermographism OR dermatographism) OR TITLE: (dermographism OR dermatographism) 289

5. 1-4/OR 22899

6. TOPIC: (Phototherapies OR Phototherapy OR Photoradiation OR Ultraviolet OR Photochemotherapies OR Photochemotherapy OR PUVA OR UVA OR "light therapy" OR "light therapies" OR uv) OR TITLE: (Phototherapies OR Phototherapy OR Photoradiation OR Ultraviolet OR Photochemotherapies OR Photochemotherapy OR PUVA OR UVA OR "light therapy" OR "light therapies" OR uv) 477877

7. 5 AND 6 323

8. 7 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( REVIEW ) 270

KOREAMED

1. Phototherapies[ALL] OR Phototherapy[ALL] OR Photoradiation[ALL] OR Ultraviolet[ALL] OR Photochemotherapies[ALL] OR Photochemotherapy[ALL] OR PUVA[ALL] OR UVA[ALL] OR "light therapy"[ALL] OR "light therapies"[ALL] OR uv[ALL] AND urticaria[ALL] 13

2. Phototherapies[ALL] OR Phototherapy[ALL] OR Photoradiation[ALL] OR Ultraviolet[ALL] OR Photochemotherapies[ALL] OR Photochemotherapy[ALL] OR PUVA[ALL] OR UVA[ALL] OR "light therapy"[ALL] OR "light therapies"[ALL] OR uv[ALL] AND urticarias[ALL] 0

3. Phototherapies[ALL] OR Phototherapy[ALL] OR Photoradiation[ALL] OR Ultraviolet[ALL] OR Photochemotherapies[ALL] OR Photochemotherapy[ALL] OR PUVA[ALL] OR UVA[ALL] OR "light therapy"[ALL] OR "light therapies"[ALL] OR uv[ALL] AND hives[ALL] 0

1. 1-3/OR 13

MEDLINE 280

EMBASE 599

COCHRANE 26

WOS 270

KOREAMED 13

전체 1162

중복 309

최종 866

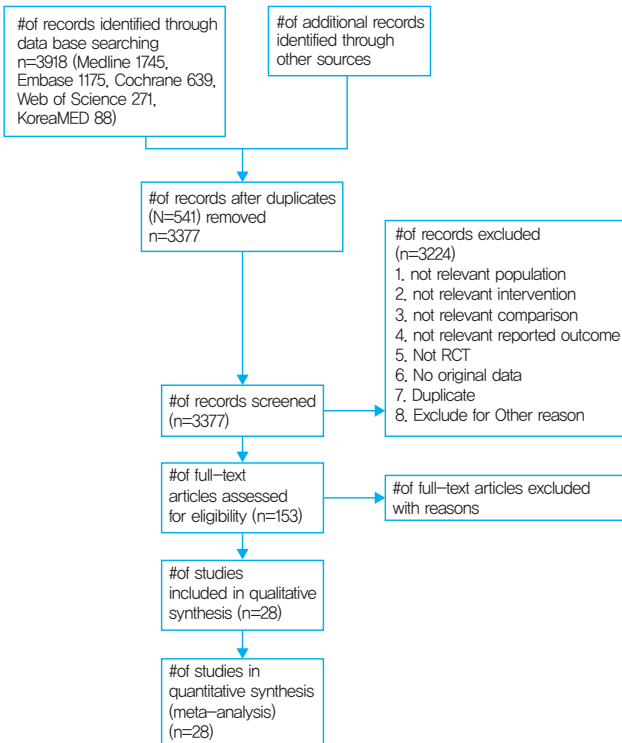
## 5 근거표

### 1) H1 항히스타민제

#### 임상질문(PICO) 1

만성자발성두드러기 환자에서 진정성(sedating) H1-항히스타민제에 비해 비진정성(non-sedating) H1-항히스타민제가 더 우수한가?

#### ① 근거선택과정



② 효능: Overall improvement(>moderate improvement)

Study of Subgroup	nonsedating antihistamine		sedating antihistamine		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Fredriksson 1986	51	60	51	60	20.2%	1.00 (0.86, 1.16)	
Ishibashi 1990 astemizole	97	136	97	139	19.5%	1.02 (0.88, 1.19)	
Ishibashi 1990 emedastine	75	114	77	120	12.9%	1.03 (0.85, 1.24)	
Kukita 1991	99	124	91	125	23.6%	1.10 (0.95, 1.26)	
Kukita 1994	87	118	78	117	16.3%	1.11 (0.94, 1.31)	
sussman 1991	12	13	4	10	0.8%	2.31 (1.06, 5.01)	
sussman 1991	12	13	9	10	6.8%	1.03 (0.79, 1.33)	
Total (95% CI)		578		581	100%	1.06 (0.99, 1.13)	
Total events	433		407				

Heterogeneity:  $\tau^2=0.00$ ;  $\chi^2=5.42$ ,  $df=6$  ( $P=0.49$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=1.56$  ( $P=0.12$ )

③ 부작용

Study of Subgroup	nonsedating antihistamine		sedating antihistamine		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
boggs 1989	0	10	5	14	1.2%	0.12 (0.01, 2.02)	
Breneman 1996	9	60	14	63	9.3%	0.68 (0.32, 1.44)	
Fredriksson 1986	12	60	22	60	11.8%	0.55 (0.30, 1.00)	
Grant 1988	2	42	7	34	3.5%	0.23 (0.05, 1.04)	
Ishibashi 1990 astemizole	34	136	37	139	15.8%	0.94 (0.63, 1.40)	
Ishibashi 1990 emedastine	24	127	33	128	14.5%	0.73 (0.46, 1.17)	
Kalivas 1990	15	63	26	72	12.9%	0.60 (0.35, 1.04)	
Kukita 1991	17	124	36	122	13.4%	0.46 (0.28, 0.78)	
Kukita 1994	9	126	43	127	10.6%	0.21 (0.11, 0.41)	
sussman 1991	2	13	3	12	3.1%	0.62 (0.12, 3.07)	
sussman 1991	2	13	5	11	3.8%	0.34 (0.08, 1.41)	
Total (95% CI)		780		782	100%	0.53 (0.39, 0.73)	
Total events	126		231				

Heterogeneity:  $\tau^2=0.11$ ;  $\chi^2=19.65$ ,  $df=10$  ( $P=0.03$ );  $I^2=49\%$   
 Test for overall effect:  $Z=4.01$  ( $P<0.0001$ )

④ Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
boggs 1989	?	?	?	?	+	+	?
Breneman 1996	+	?	?	?	+	+	?
Fredriksson 1986	?	?	?	?	+	●	?
Grant 1988	?	?	?	?	+	+	?
Ishibashi 1990 astemizole	?	?	?	?	+	●	?
Ishibashi 1990 emedastine	?	?	?	?	+	●	?
Kalivas 1990	?	?	?	?	+	●	?
Kukita 1991	?	?	?	?	+	●	?
Kukita 1994	?	?	?	?	+	●	?
La Rosa 2001	+	+	+	?	+	+	?
sussman 1991	+	+	+	?	●	+	?

⑤ 근거표

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
New Outcome												
11	RCT	-1				none	-	1562	Improvement 1.06 (0.99, 1.13)	-	Moderate	
								%	Side effect 0.53 (0.39, 0.37)			
									Pruritus -1.22 (-1.72, -0.73)			
									Erythema -0.70 (-1.18, -0.23)			

## 임상질문(PICO) 2

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 증량(2-4배)은 치료 효과를 개선시키는가?

### ① 효능: Pruritus severity score

Study of Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Tanizaki et al., 2013	-29.2	8.84	10	-4.62	8.79	10	56.3%	-2.67 (-3.94, -1.40)	
Y. Kameyoshi et al., 2007	-1.07	0.17601	11	-0.317	0.175	10	43.7%	-4.12 (-5.74, -2.49)	
Total (95% CI)			21			20	100%	-3.30 (-4.71, -1.90)	

Heterogeneity:  $\tau^2=0.49$ ;  $\chi^2=1.89$ ,  $df=1$  ( $P=0.17$ );  $I^2=47\%$   
 Test for overall effect:  $Z=4.60$  ( $P<0.00001$ )

### ② 효능: Total symptoms score

Study of Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Tanizaki et al., 2013	-1.02	0.44	10	-0.1	0.44	10	50.6%	-2.00 (-3.12, -0.89)	
Y. Kameyoshi et al., 2007	-2.24	0.4241	11	-1.236	0.455	10	49.4%	-2.20 (-3.33, -1.07)	
Total (95% CI)			21			20	100%	-2.10 (-2.89, -1.30)	

Heterogeneity:  $\tau^2=0.00$ ;  $\chi^2=0.06$ ,  $df=1$  ( $P=0.81$ );  $I^2=0\%$   
 Test for overall effect:  $Z=5.18$  ( $P<0.00001$ )

### ③ Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Tanizaki et al., 2013	?	?	?	?	+	?	+
Y. Kameyoshi et al., 2007	?	?	●	?	+	+	?

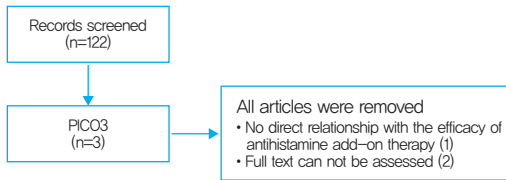
#### ④ 근거표

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
New Outcome												
2	RCT	-1	0	0	-1	none	41	20	-	-	low	
								48,8%		-		

#### 임상질문(PICO) 3

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 다른 H1-항히스타민제 조합 추가(2-4종류)는 치료 효과를 개선시키는가?

#### ① 근거선택과정



#### ② 관련 논문

Study ID	Study design	Setting / Country	Study year	Population		Intervention		Inclusion Criteria	Outcome	
		의료기관, 국가, 인종 등	연구 기간	실험군	대조군	실험군	대조군	질병특성	Intervention	Control
Xiao-lan 2013	RCT	China	10wks	106	103	Mizolastine +Ketotifen	Mizolastine alone	CU	81	45

## 임상질문(PICO) 4

만성자발성두드러기 환자에서 H1-항히스타민제의 규칙적 복용법(regular use)는 필요시 복용법(as needed use)보다 치료 효과가 우수한가?

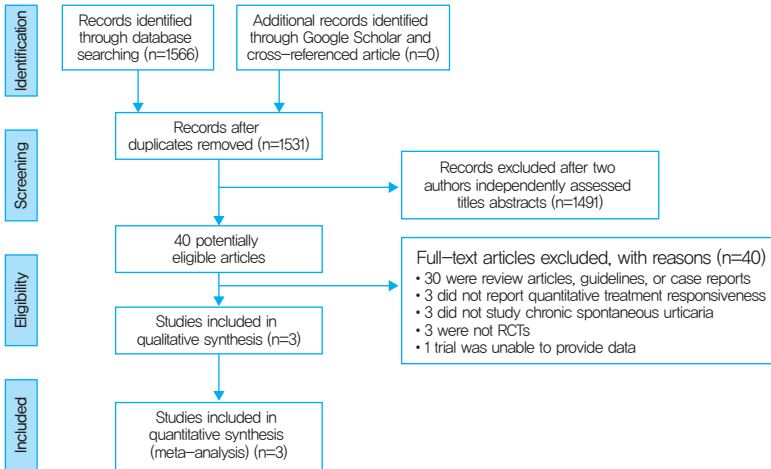
### ① 관련 논문

Author year	Journal	Study design	Setting/Country	Study year	Population (Intervention/Control)		Inclusion Criteria	Primary Outcome	Secondary Outcome	Inter. (n)	Cont. (n)
Grob 2009	Allergy	Randomized, double-blind, parallel-group study	35 centers /France	n.a.	desloratadine 5mg once daily (continuous treatment)	desloratadine 5mg only when wheals develop (PRN treatment)	daily desloratadine	VQ-Dermato (validated French QOL instrument), Dermatology life Quality Index		46	60

## 2) H2 항히스타민제

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 H2-항히스타민제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

### ① 근거선택과정





## ② 효능

Study of Subgroup	H2RA+H1RA			H1RA			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Bleehen, Ss, 1987	-13.5	11.4237	21	-1.4	8.714	19	34.8%	-1.16 (-1.84, -0.48)	
Elizabeth Guevara-Gutierrez, 2015	-2.84	1.6	16	-2	0.96	16	33.7%	-0.62 (-1.33, -0.09)	
Harvey, R. R., 1981	-4.25	0.72	19	-2.5	1.04	19	31.5%	-1.92 (-2.70, -1.13)	
Total (95% CI)			56			54	100%	-1.22 (-1.92, -0.51)	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.26; Chi <sup>2</sup> = 5.77; df = 2 (P = 0.06); I <sup>2</sup> = 65% Test for overall effect: Z = 3.36 (P = 0.0008)									

## ③ 근거표

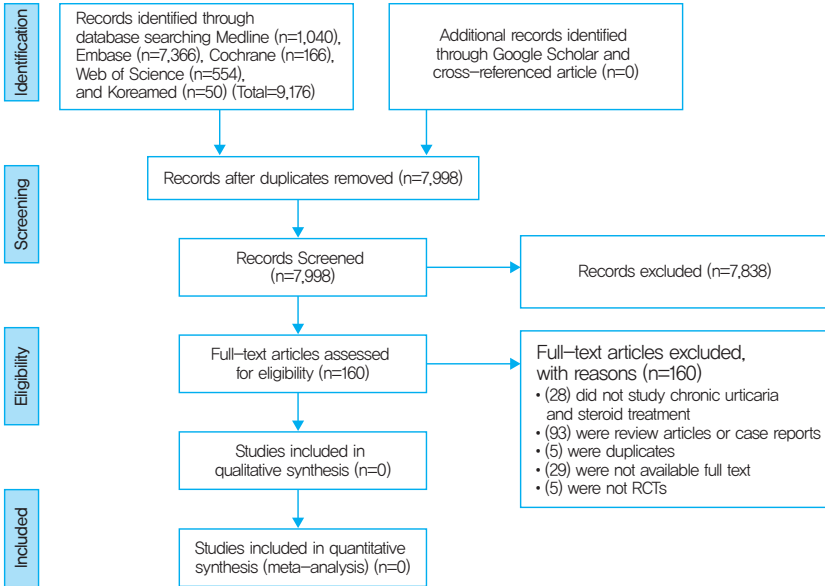
No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
3	RCT	-1	0	0	-1	none	56	54	-1.22	-	low	-	
								0%		-			

New Outcome

### 3) 전신스테로이드제

만성자발성두드러기 환자에서 스테로이드 사용은 위약군에 비해 두드러기 호전에 도움이 되는가?

#### ① 근거선택과정

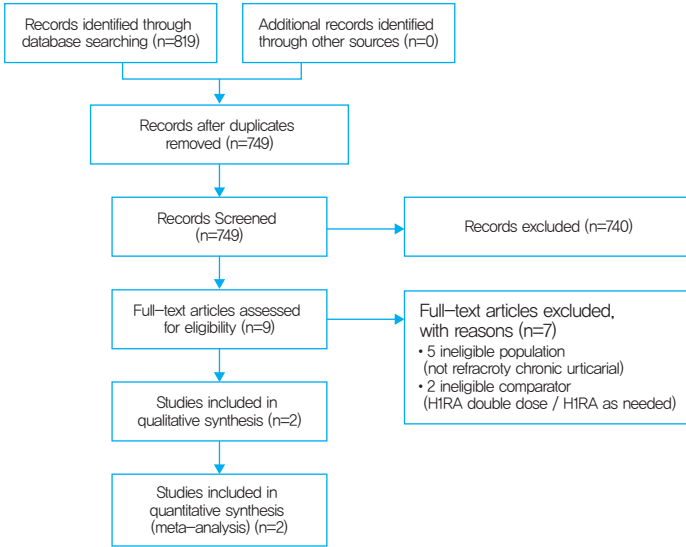


※ 관련 논문이 없어 전문가 합의를 통해 권고안을 도출함.

#### 4) 항류코트리엔제

표준용량 H1-항히스타민제 치료에 호전되지 않은 만성자발성두드러기 환자에서 항류코트리엔제 추가는 증상 개선에 도움이 되는가?

##### ① 근거선택과정



##### ② 효능

Study of Subgroup	LTRA			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.1.1 LTRA									
Bagenstose, 2004	34.3	25.1404	48	45.33	22.1381	47	49.3%	-11.00 (-20.52, -1.48)	
Kosnik, 2011	12.68	15.0662	22	14.3	16.6902	22	50.7%	-1.62 (-11.02, 7.78)	
Subtotal (95% CI)			70			69	100%	-6.25 (-12.94, 0.44)	
Heterogeneity: $\text{Chi}^2=1.89, \text{df}=1 (P=0.17)$ ; $I^2=47\%$ Test for overall effect: $Z=1.83 (P=0.07)$									
Total (95% CI)			70			69	100%	-6.25 (-12.94, 0.44)	

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2=1.89, \text{df}=1 (P=0.17)$ ;  $I^2=47\%$   
Test for overall effect:  $Z=1.83 (P=0.07)$

Test for subgroup differences: Not applicable

### ③ 근거표

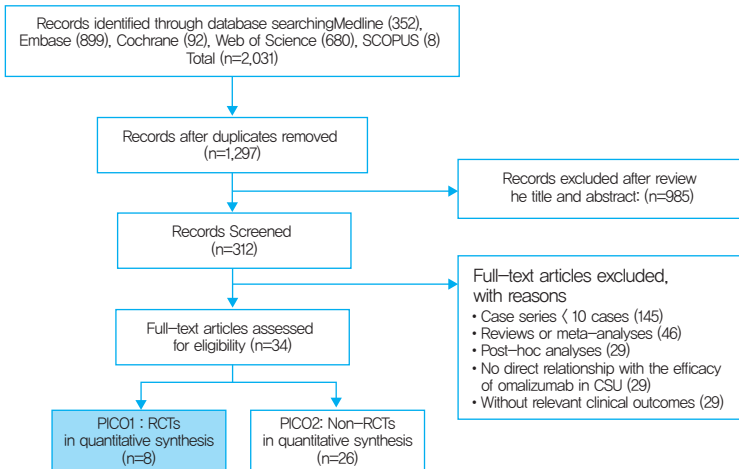
Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	WMD	Absolute		
New Outcome												
2	RCT	Serious	No serious	No serious	Serious	No serious	70	69	-6.25 (-12.94, -0.44)	-	low	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	50.3%	49.7%		-		

## 5) 오말리주맵(omalizumab)

### 임상질문(PICO) 1

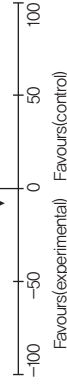
H1-항히스타민제에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 오말리주맵은 증상 개선에 도움이 되는가?

### ① 근거선택과정



② 효능

Study of Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Events	SD	Total		
<b>1.4.1 75</b>								
Maurer, M, 2013	-13.1	12.7	82	-10.4	11.6	79	10.9%	-2.70 (-6.45, 1.05)
Saini, S, 2015	-13.82	13.26	77	-8.01	11.47	80	10.6%	-5.81 (-9.69, -1.93)
Subtotal (95% CI)			159			159	21.5%	-4.21 (-7.26, -1.17)
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =1.04; Chi <sup>2</sup> =1.27, df=1 (P=0.26); I <sup>2</sup> =21%								
Test for overall effect: Z=2.71 (P=0.007)								
<b>1.4.2 150</b>								
Hide, M, 2017	-18.79	10.79	70	-13.9	10.93	74	11.3%	-4.89 (-8.44, -1.34)
Maurer, M, 2013	-17.9	13.2	82	-10.4	11.6	79	10.7%	-7.5 (-11.33, -3.67)
Saini, S, 2015	-14.44	12.95	80	-8.01	11.47	80	10.8%	-6.43 (-10.22, -2.64)
Subtotal (95% CI)			232			233	32.8%	-6.20 (-8.35, -4.06)
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0.00; Chi <sup>2</sup> =0.98, df=2 (P=0.61); I <sup>2</sup> =0%								
Test for overall effect: Z=5.66 (P<0.00001)								
<b>1.4.3 300</b>								
Hide, M, 2017	-22.44	10.59	73	-13.9	10.93	74	11.4%	-8.54 (-12.02, -5.06)
Kaplan, A, 2013	-19	12.9	252	-8.5	11.9	83	12.4%	-10.50 (-13.52, -7.48)
Maurer, M, 2013	-21.7	12.8	79	-10.4	11.6	79	10.8%	-11.30 (-15.11, -7.49)
Saini, S, 2015	-20.75	12.17	81	-8.01	11.47	80	11.1%	-12.74 (-16.39, -9.09)
Subtotal (95% CI)			485			316	45.7%	-10.68 (-12.41, -8.96)
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0.00; Chi <sup>2</sup> =2.79, df=3 (P=0.43); I <sup>2</sup> =0%								
Test for overall effect: Z=12.14 (P<0.00001)								
Total (95% CI)			876			708	100%	-7.87 (-9.99, -5.75)
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =7.08; Chi <sup>2</sup> =24.64, df=8 (P=0.002); I <sup>2</sup> =68%								
Test for overall effect: Z=7.28 (P<0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> =17.86, df=2 (P=0.0001); I <sup>2</sup> =88.8%								



### ③ Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hide, M. 2017	+	+	+	+	+	+	-
Kaplan, A. 2013	+	+	+	+	+	+	-
Maurer, M. 2011	+	+	+	+	+	+	-
Maurer, M. 2013	+	+	+	+	+	+	-
Mets, M. 2017	?	?	+	+	+	+	-
Saini, S. 2011	+	+	+	+	+	+	-
Saini, S. 2015	+	+	+	+	+	+	-
Staubach, P. 2016	+	+	+	+	+	+	-

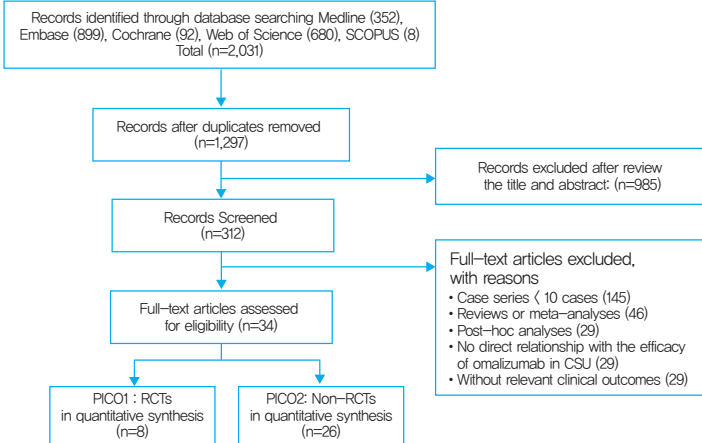
### ④ 근거표

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pt	Control	WMD (95% CI)	Absolute		
UA; 150mg vs placebo												
3	RCT	-1	No	No	0		232	233	-	-	Mod	
								0%		-		
UA; 300mg vs placebo												
4	RCT	-1	No	No	0		-	-	-	-	Mod	
								0%		-		

## 임상질문(PICO) 2

H1-항히스타민제 및 면역조절제로 호전되지 않는 만성두드러기 환자에서 오말리주맙의 추가치료는 증상 개선에 도움이 되는가?

### ① 근거선택과정



### ② 결과 요약

Group	Study ID	Improvement / Response					
		Event	Total	Event	Total	response	
		Baslin		최종		rate	
OMA150	Ensina, LF, 2016	0	0	20	20	20	75.9%
OMA150	Ivyansky, I, 2012	0	0	19	16	19	
OMA150	Song, CH, 2013	0	0	16	14	16	
OMA150	Sussman, G, 2014	0	0	68	47	68	
OMA150	Wilches, P, 2016	0	0	26	10	26	
OMA300	Asero, R, 2017	0	0	32	24	32	82.9%
OMA300	Bongiorno, MR, 2016	0	0	14	14	14	
OMA300	Deza, G, 2017	0	0	47	38	47	
OMA300	Ensina, LF, 2016	0	0	26	26	26	
OMA300	Gericke, J, 2017	0	0	64	56	64	
OMA300	Gomez-Vera, J, 2016	0	0	26	24	26	
OMA300	Kocaturk, E, 2017	0	0	15	11	15	
OMA300	Palacios, T, 2016	0	0	41	29	41	
OMA300	Sanchez, J, 2017	0	0	35	23	35	
OMA300	Seth, S, 2017	0	0	24	18	24	
OMA300	Turk, M, 2017	0	0	25	23	25	
OMA용량조절	Amengot-Carbo, M, 2013	0	0	15	12	15	83.7%
OMA용량조절	Har, D, 2015	0	0	17	10	17	
OMA용량조절	Kaplan, AP, 2008	0	0	12	11	12	
OMA용량조절	Kulthanan, k, 2017	0	0	13	9	13	
OMA용량조절	Labrador-Horrillo, M, 2013	0	0	110	102	110	
OMA용량조절	Metz, M, 2014	0	0	30	28	30	
OMA용량조절	Pinto GM, 2017	0	0	13	12	13	
OMA용량조절	Rottem, M, 2014	0	0	43	37	43	
OMA용량조절	Viswanatham, RK, 2013	0	0	19	17	19	

③ 효능

Study of Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Amengot-Carbo, M. 2013	12	15	0	15	4.2%	25.00 (1.61, 387.35)	
Asero, R. 2017	24	32	0	32	4.2%	49.00 (3.11, 772.69)	
Bongiomo, MR. 2016	14	14	0	14	4.2%	29.00 (1.90, 443.25)	
Deza, G. 2017	38	47	0	47	4.2%	77.00 (4.87, 1217.70)	
Ensina, LF. 2016	46	46	0	46	4.2%	93.00 (5.90, 1465.25)	
Genicke, J. 2017	56	64	0	64	4.2%	113.00 (7.13, 1790.27)	
Gomez-Vera, J. 2016	24	26	0	24	4.2%	49.00 (3.14, 765.47)	
Har, D. 2015	10	17	0	17	4.2%	21.00 (1.33, 332.06)	
Ilyavsky, I. 2012	16	19	0	19	4.2%	33.00 (2.12, 513.31)	
Kaplan, AP. 2008	11	12	0	12	4.2%	23.00 (1.51, 350.92)	
Kocaturk, E. 2017	11	15	0	15	4.2%	23.00 (1.48, 358.10)	
Kulthanan, k. 2017	9	13	0	13	4.2%	19.00 (1.22, 3258.71)	
Labrador-Horrillo, M. 2013	102	110	0	110	4.2%	205.00 (12.90, 3258.71)	
Metz, M. 2014	28	30	0	30	4.2%	57.00 (3.64, 892.83)	
Palacios, T. 2016	29	41	0	41	4.2%	59.00 (3.73, 934.32)	
Pinto GM. 2017	12	13	0	13	4.2%	25.00 (1.63, 382.52)	
Rottem, M. 2014	37	43	0	43	4.2%	75.00 (4.75, 1183.52)	
Sanchez, J. 2017	23	35	0	35	4.2%	47.00 (2.97, 744.66)	
Seth, S. 2017	18	24	0	24	4.2%	37.00 (2.36, 580.96)	
Song, CH. 2013	14	16	0	16	4.2%	29.00 (1.88, 448.17)	
Sussman, G. 2014	41	61	0	68	4.0%	92.37 (5.80, 1470.11)	
Turk, M. 2017	23	25	0	25	4.2%	47.00 (3.01, 733.65)	
Viswanatham, RK. 2013	17	19	0	19	4.2%	35.00 (2.26, 543.10)	
Wilches, P. 2016	10	13	0	26	2.9%	40.50 (2.56, 641.58)	
Total (95% CI)		750		770	100%	54.39 (30.94, 95.59)	
Total events	625		0				

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>=4.74, df=23 (P=1.00); I<sup>2</sup>=0%  
 Test for overall effect: Z=13.89 (P<0.00001)



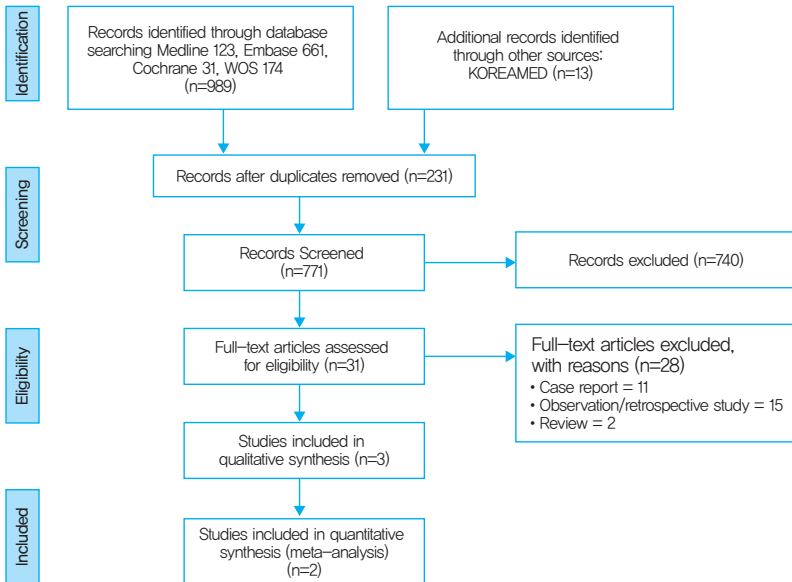
#### ④ 근거표

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients	Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Relative (95% CI)	Absolute		
New Outcome											
PICO2 (N=24)	Before after study	-1	-1	0	0	None	770	-	-	Very low	

#### 6) 사이클로스포린(Cyclosporine)

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에도 증상이 지속되는 만성자발성두드러기 환자에서 cyclosporine 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

#### ① 근거선택과정



## ② 요약표

Study	Study design	Region	Population (n)	Intervention	Comparison	Results
Grattan 2000	Randomized placebo-controlled study	UK	Severe daily or almost daily chronic idiopathic urticaria for over 6 weeks (n=30)	Cetirizine 20mg qd	Cetirizine +CsA 4mg/kg	1. At 4 wk, CsA improved clinical severity of CSU compared with antihistamine. 2. Some patients with CSU responded to CsA at 8 wk.
Vena 2006	Randomized placebo-controlled study	Italy	Severe relapsing CIU (n=99)	Cetirizine 10mg qd	Cetirizine +CsA (5→4→3mg/kg)	1. CsA significantly reduced CSU severity after 8 weeks compared with placebo. 2. DLQI significantly decreased in CsA-treated group compared with placebo.

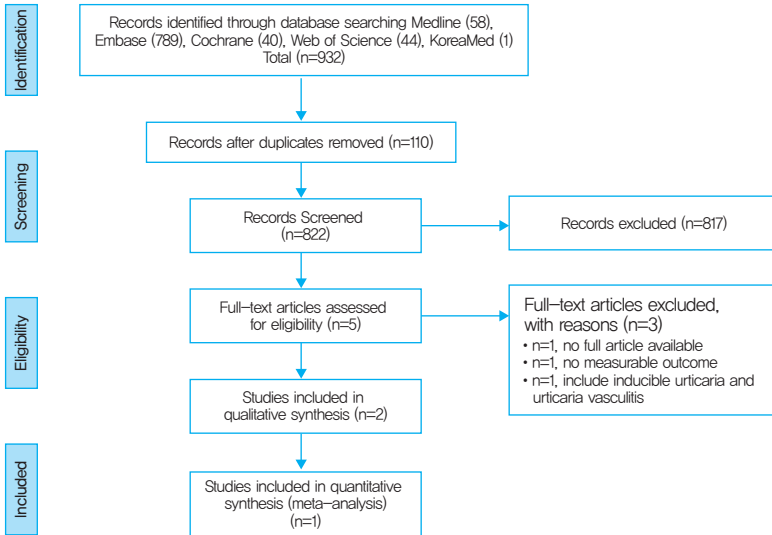
## ③ 근거표

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pt	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
New Outcome												
2	RCT	-1	0	0	-1	none	84	45	-	-	Mod	
								34.9%		-		

## 7) Methotrexate

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성자발성두드러기 환자에서 methotrexate 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

### ① 근거선택과정



### ② 요약표

Study	Study design	Region	Population	Intervention	Comparison	Results
Sharma VK, 2014	Randomized double blind placebo-controlled study	India	Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria (defined as those on 5 mg of levocetirizine or 10 mg of cetirizine twice a day for 15 days and a combination of fexofenadine 180 mg and hydroxyzine 25 mg for another 15 days without >50% reduction of baseline urticaria activity scores)	MTX 15mg per week + levocetirizine 5mg daily for 3months (n=14)	Placebo + levocetirizine 5mg daily for 3 months (n=15)	1. Wheal & pruritus score, wheal size, wheal duration, wheal episodes, days with urticaria per week of 기저치 대비 2/3이상 호전된 비율에서 두 군간의 유의한 차이는 없었고, 두 군 모두 기저치에 비해 12주째 유의한 값의 호전을 보임. 2. Placebo군에서 이상반응은 없었고, MTX군에서 한 명은 심한 구토와 오심으로 연구참여를 중단하였고, 2명에서는 1.5-3배의 간기능 수치 상승을 보임.

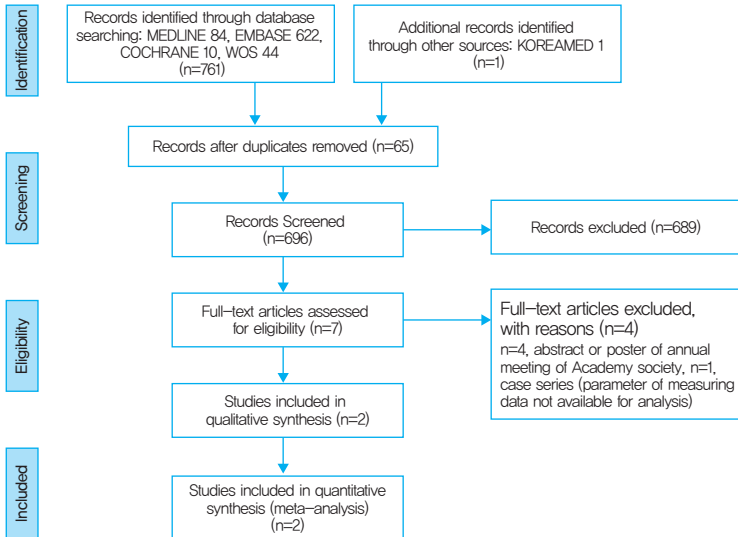
### ③ 근거표

No of studies	Design	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pt	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
New Outcome													
1	RCT	-1	-1	0	-1	none	29	15	Wheal score: 0.70 (0.20-2.51) Pruritus score: 0.56 (0.23-1.37)	-	Very low		
							51.7%			-			

## 8) Dapsone

고용량 또는 다제 H1-항히스타민제 치료에 반응하지 않는 만성 특발성 두드러기 환자에서 dapsone 추가 치료는 증상을 개선시키는가?

### ① 근거선택과정



## ② 요약표

study ID	Study design	Setting /Country	Intervention	Control	Inclusion Criteria	Result	Adverse reaction
Morgan M 2014	Double blinded placebo control study	Texas SW univ, USA	Dapsone 100mg/day	Placebo	1. diagnosed CIU 2. itching and hive at least 4day in excess of standard antihistamine dosage, 2 to 4 times/or multiple antihistamines	1. 주간 평균(itching), 소양감(itching), Visual Analogue Scale(VAS)은 dapsone군에서 치료 진후로 유의한 호전이 있었고, 이는 위약군과 유의한 차이를 보였다. 2. 피부과적 삶의 지표인 Skindex (emotion, function, symptom) 은 dapsone군에서 치료 진후로 차이를 보였으나 위약군과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다. 3. 다른 피부과적 삶의 지표인 Survey SF12(physical, mental)에서는 dapsone군에서 치료 진후와 위약군간의 차이가 없었다.	DDS군에서 1. 치료 1주에 2명에서 두드러기 구토 2. 치료 2주에 1명에서 candida 질염, 3. 치료 6주에 1명에서 neuropathy 4. 메스된 부작용인 헤르페스 바이러스 감염의 감소가 3주째부터 관찰되었으며 평균 1.8mcg/dL (13.2%)의 저하가 있었으며 약제 중단 5주째에 정상화 위약군은 바이러스 호환기 감염 3명
Eugin B2008	Prospective Randomized non-blinded trial	Selcuk Univ, Turkey	Dapsone 50mg/day	none	1. CIU poorly responsive to existing urticaria treatment. 2. Exclusion criteria: systemic steroid within 2wks., or cyclosporine within 1month, or physical, vasculitis and C1 esterase inhibitor deficiency	1. 연구 시작 3개월에 DDS군과 대조군 모두 UAS(urticarial activity score)와 VAS의 향상을 보여주었으나 이 차이는 연구 3개월째에는 호전 정도가 양군간에 차이가 없었다. 2. DDS 복용군 38명중에 9명이 증상의 완전 완해를 보여 주었으나 대조군에서는 완전 완해는 없었다.	DDS군에서만 오심, 두통 등이 이상반응을 5명

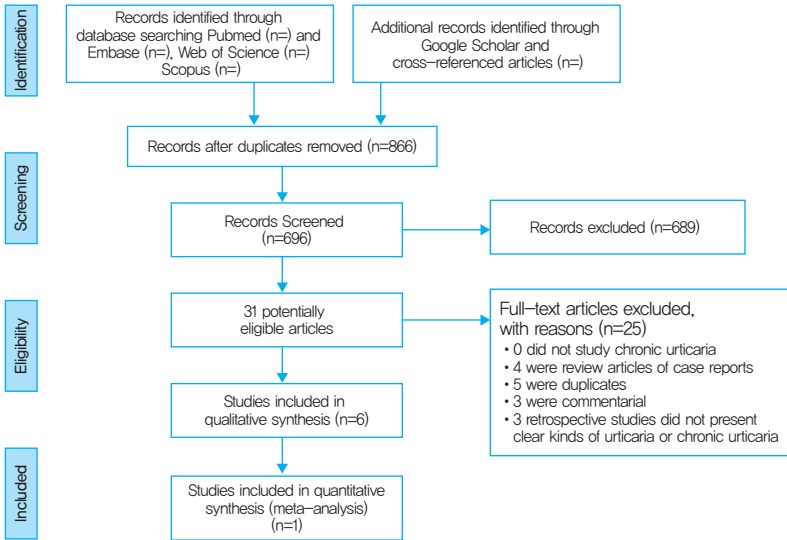
## ③ 근거표

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Effect		Quality Importance	
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients	Control		Relative (95% CI)
New Outcome										
1	RCT	-1	0	0	-1	none	10	12	WHS -3.5 (95% CI : -6.2 to -0.9) WIS -4.8 (95% CI : -7.5 to -2.1)	Low
										-
										-

## 9) 광선치료

H1-항히스타민제에 대한 불응성 만성자발성두드러기 환자에서 광선치료의 추가적 적용은 증상을 완화시키는가?

### ① 근거선택과정



### ② 요약표

Study	Study design	Region	Population (n)	Intervention	Comparison	Results
Engin B, et al., 2008	Randomized, open, 3-months	Turkey	Uncontrolled chronic idiopathic urticaria (n=81)	Levocetirizine 10mg qd	Levocetirizine 10mg qd+ NBUVB	Significantly lower UAS in the NB-UVB plus antihistamine, compared with antihistamine only group

### ③ 근거표

No of studies	Design	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pt	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
New Outcome													
1	RCT	-1	-1	0	-1	none	45	33	UAS (0-42) 16.27 (19.5-13.01)	18.51 ±8.35		Very low	
										2.24 ±4.98			
										3.1			
								42.3%		VAS (0-10) 0.9			
										2.2			



## 한국 만성두드러기 진료지침

집필진 대한피부과학회, 대한천식알레르기학회

발행인 윤상웅, 지영구

발행처 대한피부과학회

서울특별시 서초구 서초대로 78길 44 나산스위트 303호

Tel. 02-3473-0284 Fax. 02-3472-4203

<http://www.derma.or.kr>

대한천식알레르기학회

서울시 종로구 새문안로 92 광화문오피시아빌딩 1329호

Tel. 02-747-0528 Fax. 02-3676-2847

<https://www.allergy.or.kr>

기획·디자인 동명사 031-955-7200





---

한국 만성두드러기  
**진료 지침**

---

