

## Ebastine (Ebastel<sup>®</sup>) 복용 후 발생한 두드러기 2예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

최길순 · 성준모 · 이진우 · 박한정 · 예영민 · 남동호 · 박해심

### Two Cases of Urticaria Induced by Ebastine

Gil-Soon Choi, Jun-Mo Sung, Jin-Woo Lee, Han-Jung Park, Young-Min Ye, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Ebastine (ebastel<sup>®</sup>) is one of the most frequently used antihistamines for allergic diseases. It is a long-acting H1 receptor antagonist belonging to the family of piperidines. Recently, we experienced 2 cases of patients who developed urticaria after taking ebastine. There have been a few re-

ported cases of urticaria induced by antihistamines, such as cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, chlorpheniramine and hydroxyzine. To our best knowledge, this is the first case of urticaria caused by ebastine. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:64-68)

**Key words:** Ebastine (ebastel<sup>®</sup>), Urticaria

### 서론

항히스타민제는 두드러기, 소양증, 비염 등 알레르기 질환의 치료에 가장 흔히 사용되는 약물이지만 드물게 접촉성 피부염이나 두드러기와 같은 피부 과민 반응의 원인이 될 수 있다.<sup>1)</sup> 특히 두드러기의 경우, 국내에서 흔히 사용되고 있는 항히스타민제인 cetirizine (zyrtec<sup>®</sup>), levocetirizine (xyzal<sup>®</sup>), hydroxyzine (ucerax<sup>®</sup>), chlorpheniramine (peniramine<sup>®</sup>), fexofenadine (allegra<sup>®</sup>) 등에 의한 과민 반응이 보고된 바 있지만,<sup>2-8)</sup> 지금까지 ebastine (ebastel<sup>®</sup>) 복용 후 두드러기가 발생된 예는 보고되지 않았다. Ebastine은 2세대 piperidine 계열의 항히스타민제로 cetirizine, fexofenadine 등과 함께 알레르기 비염 및 두드러기에 널리 처방되는 약제이다. 저자들은 두드러기 환자의 치료를 위해 ebastine을 복용한 후, 오히려 두드러기의 악화를 보인 2명의 환자를 경험하여 이를 보고한다.

### 증례

#### 증례 1

**환자:** 김○○, 39세, 여자

**주소:** 팔, 얼굴 부위에 발생한 두드러기

**현병력:** 상기 환자는 2006년 3월 감기약을 복용한 후에 발생한 두드러기로 본원 내원하여 아스피린에 의한 급성 두드러기, 알레르기 비염 및 결막염으로 진단받고 ebastine (ebastel<sup>®</sup>) 과 levocetirizine (xyzal<sup>®</sup>)을 복용한 적이 있고, 2008년 4월 만성 두드러기로 ebastine과 levocetirizine을 다시 복용한 2~3일 후부터 팔과 다리에 두드러기가 악화되어 내원하였다.

**과거력:** 2006년 알레르기 비염 및 결막염으로 진단 받고, 2007년 1월부터 면역요법 중이었다.

**가족력:** 자녀가 아토피피부염으로 치료 중이다.

**이학적 소견:** 활력징후는 정상이었으며, 피부는 건조하였으며, 팔 부위에 0.5 cm 크기의 두드러기가 3~4개 관찰되었다. 흉부 청진상 이상 호흡음이나 심잡음은 들리지 않았고, 복부 이학적 검사상 특이 소견 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사상 백혈구 6,000/uL (호산구 60/uL), 혈색소 13.5 g/dL, 헤마토크릿 38.9%, 혈소판 266,000/uL 였고, 혈액 화학 검사상 간기능 및 신장기능 검사는 정상이었으며, 혈청 총 IgE치는 57 KU/L (참고치 0~114)였다. ANA는 양성, thyroglobulin 항체와 microsome 항체는 음성이었으며, Hbs-Ag 음성, HBs-Ab는 양성이었으며, 일반 요 화학 검사상

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 A030001).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지  
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실  
우: 442-821  
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154  
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2008년 10월 19일, 심사일: 2008년 12월 8일  
게재확정일: 2008년 12월 23일

정상 소견이었다. 알레르기 피부단자시험상 A/H 비(Allergen/Histamine 비)는 집먼지 진드기(6+)와 자작나무(4+), 개암나무(4+), 쭉 꽃가루(3+), 돼지풀 꽃가루화분(3+) 등 다양한 흡입 항원에 감작되어 있었다. 심진도 및 단순 흉부 방사선 촬영에서는 이상 소견 없었으며, 비 내시경 소견과 부비동 방사선 촬영에서는 양측 하비갑개 비후 소견과 양측 상악동염 소견이 관찰되었다.

**피부단자시험 및 첩포시험:** 일주일간 두드러기가 없는 상태에서 환자가 복용하였던 ebastine (ebastel<sup>®</sup>, 보령제약)과 levocetirizine (xyzal<sup>®</sup>, 한국 유씨비)을 비롯하여 cetirizine (zyrtec<sup>®</sup>, 한국 유씨비), loratadine (clarityne<sup>®</sup>, 유한양행), fexofenadine (allegra<sup>®</sup>, 한독약품), hydroxyzine (ucerax<sup>®</sup>, 한국 유씨비)에 대한 검사를 진행하였다. 항히스타민제를 생리식염수에 각각 희석하여 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL의 농도로 만들었으며, 동량의 glycerine (Sigma Co., St. Louis, MO)을 섞어 알레르기 피부단자시험용 시약을 만들었다. 항히스타민제 검사시약과 양성 대조액으로 히스타민(1 mg/mL)을, 음성 대조액으로 생리식염수를 사용하여 피부단자시험을 시행하였으나, 모두 음성 소견을 보였다. 또한 항히스타민제를 바셀린(국전원료약품)과 1 : 9로 섞어 만든 시약으로 첩포시험을 시행하였으며, 첩포 부착 후 48시간과 96시간 후에 부착부위를 관찰하였으나 음성이었다(Table 1).

**경구 유발검사:** 먼저 환자가 복용하지 않았던 cetirizine, loratadine, fexofenadine, hydroxyzine에 대해 유발검사를 진행하였다. Cetirizine 10 mg, loratadine 10 mg, fexofenadine 180 mg, hydroxyzine 25 mg을 각각 복용 후 2시간 동안 관찰하였으나 특이 소견 없었고, 다음으로 환자가 복용했던 levocetirizine 5 mg을 경구 투여한 후 4시간을 관찰하였으나 음성 반응이었다(Table 1). 하지만 ebastine 10 mg을 경구 복용 1시간 후 환자의 귀 부분에 홍반이 발생하면서 4시간 후에는 팔 등 여러 부위에 두드러기가 발생하였다.

**임상 경과:** 환자의 병력과 경구 유발검사 결과를 바탕으로 환자는 ebastine에 의한 두드러기로 확진하였으며, 그 이후 ebastine을 회피하도록 교육하였고, 현재 알레르기 비염 및 결막염으로 면역요법 중이며, ebastine을 제외한 다른 항히스타민제로 증상을 조절하고 있다.

**증례 2**

**환 자:** 이○○, 28세, 남자

**주 소:** 얼굴 및 전신에 발생한 두드러기

**현병력:** 상기 환자는 2003년 전신에 발생한 두드러기로 본원 내원하여 아스피린과 연관된 만성 두드러기, 알레르기 비염 및 결막염 진단받고 항히스타민제를 복용하였다. 환자는 2005년 1월 2주간, 2005년 3월부터 2달 동안 매일 ebastine (ebastel<sup>®</sup>) 10 mg을 복용하였다. 이후 만성 두드러기는 호전되었으나 2006년 10월 콧물, 코막힘 등 비염 증상 발생하여 ebastine을 포함한 항히스타민제를 다시 복용하기 시작했고, 2일 후부터는 약 복용 3~5시간 후 얼굴에 열감과 함께 반복적인 두드러기의 악화를 경험하여 환자가 자가로 약을 중단하고 본원에 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 유년기 때부터 알레르기 비염으로 치료받았으며, 2005년 8월부터 알레르기 비염 및 결막염으로 면역요법 중이다.

**이학적 소견:** 활력징후는 정상이었고, 피부는 건조하였으며, 두드러기는 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 이상 호흡음이나 심잡음은 들리지 않았고, 복부 이학적 검사 결과 특이 소견 보이지 않았다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사상 백혈구 8,020/uL (호산구 240/uL), 혈색소 14.9 g/dL, 헤마토크릿 43.7%, 혈소판 282,000 /uL였고, 혈액 화학 검사상 간기능 검사 및 신장기능 검사 등은 정상이었으며, Hbs-Ag 음성, HBs-Ab는 양성이었다. 알레르기 피부단자시험상 A/H 비(Allergen/Histamine 비)는 집먼지

**Table 1.** Tests performed with antihistamines

	Skin prick test		Patch test		OPT	
	Case 1	Case 2	Case 1	Case 2	Case 1	Case 2
Piperidine group						
Ebastine	-	-	-	-	+	+
Fexofenadine	-	-	-	-	-	-
Loratadine	-	-	-	-	-	-
Piperazine group						
Cetirizine	-	-	-	-	-	-
Levocetirizine	-	-	-	-	-	-
Hydroxyzine	-	-	-	-	-	-
Histamine	6×5/30×20 (mm) 3×2/15×10 (mm)					

OPT = oral provocation test; - = negative; + = positive. Skin prik test result is expressed as wheal/erythema diameter.

진드기(5+), 점박이 응애(6+) 소견을 보였으며, Immuno-CAP system (Phadia, Sweden)으로 측정된 혈청 총 IgE치는 234 KU/L (참고치 0~114)로 증가되어 있었다. 일반 요 화학검사상 정상 소견이었고 심전도 및 단순 흉부 방사선 촬영에서는 정상 소견을 보였으며, 부비동 방사선 촬영에서는 양측 상악동염 소견 관찰되었다.

**피부단자시험과 첩포시험 및 경구 유발검사:** 첫번째 환자와 동일한 방법으로 각각의 항히스타민제에 대해 피부단자 시험 및 첩포시험을 위한 시약을 만든 후에 검사를 진행하였다(Table 1). 피부단자시험 및 48시간과 96시간 후에 확인한 첩포시험 결과는 음성이었으며, cetirizine 10 mg, loratadine 10 mg, fexofenadine 180 mg, hydroxyzine 25 mg, levocetirizine 5 mg 을 각각 경구 투여하고 2시간동안 관찰하였으나 두드러기는 발생하지 않았다. Ebastine 10 mg을 경구 복용 후, 2시간 경과 하자 환자는 전신에 소양증을 호소하였으며, 약 복용 5시간 10분 후에는 얼굴에 열감과 함께 두드러기가 발생하였고, 팔 다리 부위에도 0.5 cm 크기의 두드러기가 여러 개 발생하였다.

**임상 경과:** 환자는 첫번째 증례와 마찬가지로 ebastine에 의한 두드러기 발생을 확인하였으며, 이후 환자에게 ebastine 을 제외한 다른 항히스타민제를 복용하도록 교육하였다. 현재 환자는 외래에서 추적 관찰 중으로, 다른 약물 이상 반응은 나타나지 않고 있다.

## 고 찰

최근 알레르기 질환의 증가와 함께 주된 치료약인 항히스타민제의 사용도 급격하게 늘고 있으며, 이에 따라 항히스타민제에 의한 부작용 보고도 증가하고 있다. 1세대 항히스타민제는 뇌혈관 장벽(blood brain barrier)을 통과하여 중추신경계에 작용하여 진정효과와 심한 졸음을 유발하며, 다른 수용체에도 비특이적으로 작용하여 구갈과 배뇨장애, 빈맥, 발기부전, 녹내장, 두통 등의 부작용을 일으키는 데 비해 2세대 항히스타민제는 뇌혈관 장벽을 통과하지 않아 진정 작용이 적고, 히스타민 수용체에 특이적으로 작용하여 부작용도 덜한 것으로 알려져 있다.<sup>1,9,10)</sup> 항히스타민제의 부작용으로 흔하지 않지만 피부 과민 반응도 보고되고 있으며, 대표적인 예로 접촉성 피부염, 습진, 다형 홍반, 수포성 발진, 광과민성 등<sup>11)</sup>이 있으며, 드물게 두드러기 발생도 보고되고 있다. 1986년 Stricker 등<sup>11)</sup>은 108명의 환자에서 terfenadine 복용 후 나타난 두드러기 및 피부 발진을 보고하였고, hydroxyzine에 의한 두드러기 및 접촉성 피부염 보고도 있다.<sup>2-4)</sup> 국내에서는 peniramine maleate (avil<sup>®</sup>)의 근육 주사 후 악화된 만성 두드러기 1예<sup>5)</sup>와 hydroxyzine과 cetirizine을 복용한 후 발생한 두드러

기 1예가 보고되었다.<sup>6)</sup> 하지만, ebastine에 의한 두드러기 발생은 국내외에 보고된 문헌이 없어, 본 증례가 최초 보고이다. 본 증례에서 두 환자 모두 ebastine을 포함한 약제를 복용한 2~3일 후부터 약 복용 후 4~5시간 경과 후 매번 두드러기가 악화되는 양상을 호소하였다. 두 환자 모두 면역주사치료를 시행 받고 있던 환자로 이와 관련하여 두드러기가 악화되었을 가능성을 생각해 볼 수 있으나, 면역주사치료 후 발생하는 두드러기는 대부분이 급성 부작용으로 발생하므로 두 환자의 경우 면역주사치료 후 2~3주 지난 후에 두드러기가 악화되었기 때문에 이에 대한 가능성은 매우 낮을 것으로 생각된다. 물론 이 경우, 환자의 기저 질환인 만성 두드러기가 재발했거나, 악화 되었을 가능성을 배제할 수 없지만 환자의 병력상 약물에 의한 두드러기 반응이 강력하게 시사되었기 때문에 환자가 복용 중이었던 항히스타민제와의 관련성을 의심하고 이를 이용한 피부단자시험 및 경구유발시험을 진행한 결과 ebastine에 의한 두드러기로 확진하였다.

항히스타민제는 히스타민과 구조적으로 유사한 ethylamine 구조를 기본으로 가지고 있으며, 이 기본 구조에 치환되는 기의 종류에 따라 alkylamine, ethnolamine, ethylenediamine, phenothiazine, piperazine, piperidine 등의 6개 그룹으로 나누어진다. Piperazine 계열에 속하는 cetirizine과 levocetirizine을 제외하면 2세대 항히스타민제는 대부분이 piperidine 계열에 속하며,<sup>1)</sup> 본 증례에서 보고한 ebastine도 piperidine 계열에 속한다.<sup>1,12)</sup> 현재까지의 문헌 보고에 의하면 단일 항히스타민제에 의한 피부 과민 반응이 주로 보고되고 있으며, 드물게 두 종류 이상의 항히스타민제에 동시에 반응을 보인 예도 있었다. 이는 동일한 계열에 속하는 두 종류의 항히스타민제에 의한 보고가 대부분이지만,<sup>6-8,13,14)</sup> 드물게 구조가 다른 cetirizine과 fexofenadine에 의해 두드러기가 발생한 예<sup>8)</sup>도 있었으며, ethylenediamine과 piperazine과의 교차 반응을 통해 항히스타민제간의 교차반응 가능성을 제시한 보고도 있었다.<sup>15,16)</sup> 따라서 본 증례에서는 ebastine뿐만 아니라 현재 흔히 사용되는 다른 항히스타민제에 대해서도 검사를 진행하였다. 그 결과 두 환자 모두 ebastine에만 두드러기 반응을 보였으며, 이는 다른 항히스타민제와의 교차 반응 가능성이 낮음을 시사한다.

항히스타민제에 의한 두드러기의 발생 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않다. Catelain 등<sup>17)</sup>은 cysteinyl leukotriene이 두드러기 발생에 중요하게 관여한다고 보고하였으며, 일부에서는 항히스타민제에 대한 피부반응 검사상 양성 소견을 바탕으로 IgE 매개 반응이 중요하다는 보고도 있는데, 여기에는 항히스타민제가 hapten으로 작용하여 두드러기를 일으킨다는 가설도 제시되고 있다.<sup>8)</sup> 한편 항히스타민제에 의해 두드러기가 발생한 환자들을 조사해 본 결과 약제에 대한 피부단

자시험 및 ELISA를 이용하여 항히스타민제에 대한 혈청 특이 IgE 치를 검사하였으나 음성 소견을 보이고, 호염기구 히스타민 유리능 검사(basophil histamine releasability test)에서 양성 반응을 보여 항히스타민제에 의한 두드러기 발생 과정에 비 IgE 매개 반응이 관여한다는 주장도 제기되고 있다.<sup>6)</sup> 그 외 항히스타민제에 첨가된 tartrazine에 의해 발생된 재발성 두드러기의 증례 보고를 통해, 항히스타민제 자체보다 약제에 포함된 방부제나 첨가제에 의해 두드러기가 발생할 가능성 등<sup>18)</sup> 다양한 의견이 제시되고 있지만, 아직 뚜렷하게 밝혀진 바가 없으며, 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. 약물 알레르기의 병인기전은 매우 다양하며, 대부분에서 잠작 기간이 있는 것이 특징적으로, 본 증례의 경우 유행률이 매우 낮아 기존 연구를 참고할 만한 문헌도 없고 연구도 제한적이라 단정할 수 없지만 IgE 매개반응에 의한 경우 피부반응검사 결과에서 강양성 반응을 나타내는 데 비해 본 증례에서는 두 명의 환자 모두 피부 반응검사결과 결과 음성이나 유발 검사상 확실한 양성 반응을 나타내었으므로, 비 IgE 매개 반응에 의해 두드러기로 생각되며, 확인을 위해서는 약제에 대한 ELISA 및 호염기구 히스타민 유리능 검사가 필요할 것으로 보여진다.

항히스타민제에 의한 두드러기 발생은 매우 드물어 관련 위험 인자에 대해 알려진 바는 거의 없다. 다만, 항히스타민제에 의해 발생하는 접촉성 피부염, 습진, 다형 홍반, 수포성 발진, 광과민성 등의 피부 과민 반응의 경우, 알레르기 질환이 동반되어 있는 환자에서 발생 빈도가 높으며, 경구용 또는 주사용 항히스타민제보다는 국소 도포제에 의한 발생이 더 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>19)</sup> 본 증례 환자들도 알레르기 비염, 결막염, 그리고 두드러기 등 알레르기 질환을 동반하고 있으며, 특이할 점이 있다면 두 명의 환자 모두 아스피린 과민증을 보이고 있어 약물 알레르기가 있는 환자들이 다른 약물에 알레르기 반응을 보일 가능성이 높다는 점<sup>20)</sup>을 고려한다면 이를 하나의 위험인자로 고려해볼 수 있으나 이에 대해서 더 많은 연구가 뒷받침되어야 하겠다.

## 결 론

항히스타민제는 알레르기 질환의 치료에 흔히 처방되는 약제이지만, 항히스타민제에 의한 두드러기가 발생한 경우 환자의 기저 질환으로 오인되어 진단을 잘못하거나 치료를 어렵게 만들 수 있다. 저자들은 두드러기 및 비염 치료를 위해 복용한 ebastine에 의해 두드러기가 발생한 환자 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Simons FE. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:42-52
- 2) Ash S, Scheman AJ. Systemic contact dermatitis to hydroxyzine. *Am J Contact Dermat* 1997;8:2-5
- 3) Demoly P, Messaad D, Benahmed S, Sahla H, Bousquet J. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* 2000;55:679-80
- 4) Michel M, Domp Martin A, Louvet S, Szczurko C, Castel B, Leroy D. Skin reactions to hydroxyzine. *Contact Dermatitis* 1997;36: 147-9
- 5) Kim YJ, Choi JH, Bang JS, Suh MK, Lee JW, Kim TH. A case of pheniramine maleate - aggravated chronic urticaria. *Korean J Dermatol* 2000;38:1414-6
- 6) Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU. A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007;62:819-21
- 7) Kranke B, Mayr-Kanhauser S. Urticarial reaction to the antihistamine levocetirizine dihydrochloride. *Dermatology* 2005;210: 246-7
- 8) Gonzalez de Olano D, Roan Roan J, de la Hoz Caballer B, Cuevas Agustin M, Hinojosa Macias M. Urticaria induced by antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:144-6
- 9) Simons FE. Non-cardiac adverse effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *Clin Exp Allergy* 1999;29:125-32
- 10) Simons FE: Antihistamines, In Adkinson NF Jr, Bochner BS, Yunginger JW, Busse WW, Holgate ST, Simons FE(eds.): *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. p 834-869, Mosby Inc., Philadelphia, 2003
- 11) Stricker BH, Van Dijke CP, Isaacs AJ, Lindquist M. Skin reactions to terfenadine. *Br Med J* 1986;293:536
- 12) Wiseman LR, Faulds D. Ebastine; a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996;51:260-77
- 13) Cusano F, Ferrara G, Crisman G, Sarracco G, Zalaudek I, Argenziano G. Clinicopathologic features of systemic contact dermatitis from ethylenediamine in cetirizine and levocetirizine. *Dermatology* 2006;213:353-5
- 14) Kulthanan K, Tiprungkorn P, Linpiyawan R. Cutaneous reaction to oral antihistamine. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:229-30
- 15) Price ML, Hall-Smith SP. Allergy to piperazine in a patient sensitive to ethylenediamine. *Contact Dermatitis* 1984;10:120
- 16) Wright S, Harman RR. Ethylenediamine and piperazine sensitivity. *Br Med J* 1983;287:463-4
- 17) Catelain A, Freymond N, Queuille E, Nicolas JF. Urticaria paradoxically aggravated by H1 antihistamines. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:451-3
- 18) Hur H. A case of recurrent urticaria induced by tartrazine present in antihistamine. *Korean J Dermatol* 1998;36:742-4

- 19) Soleymanikashi Y, Weiss NS. Antihistaminic reactions: a review and presentation of two unusual examples. *Ann Allergy* 1970;28: 486-90
20. Adkinson NF Jr: Drug allergy, In Adkinson NF Jr, Bochner BS,

Yunginger JW, Busse WW, Holgate ST, Simons FE(eds.): *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. p 1679-94, Mosby Inc., Philadelphia, 2003

---