

## H<sub>1</sub> 및 H<sub>2</sub> 수용체 차단제가 피부 히스타민반응에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실

명 기 범

=ABSTRACT=

### The Effect of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> Blockade on Cutaneous Histamine Response in Man

Ki Bum Myung, M.D.

*Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Histamine-induced cutaneous wheal responses were measured in 24 healthy subjects. The effect of the potent H<sub>1</sub> blocker, hydroxyzine HCl, the H<sub>2</sub> blocker, cimetidine, and the two drugs in combination was determined. The H<sub>1</sub> blocker alone produced a mean wheal suppression of 77% ( $p < 0.005$ ). The H<sub>2</sub> blocker alone produced a mean wheal suppression of 35% ( $p < 0.01$ ). The H<sub>1</sub> plus H<sub>2</sub> blocker produced 79% suppression. But the augmented suppression of H<sub>1</sub> plus H<sub>2</sub> blocker vs H<sub>1</sub> blocker was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The result provide evidence that H<sub>2</sub> receptors are present in the human cutaneous blood vessel, but additional studies must be performed to determine the significance of combined H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> blockade over H<sub>1</sub> blocker alone in suppression of histamine-induced wheal formation.

### 서 론

히스타민은 기관지와 소화관 평활근의 위축, 혈관의 이완과 위산 분비를 강하게 자극하는데 이와같은 작용은 히스타민 수용체에 의하여 매개된다<sup>1)</sup>. 히스타민 수용체에는 H<sub>1</sub> 및 H<sub>2</sub>가 있으며 H<sub>2</sub> 수용체는 최근에 발견되었다<sup>2)</sup>. 이 두 수용체는 여러가지 히스타민과 유사한 작용물질에 대하여 달리 반응한다. 2-methylhistamine은 주로 H<sub>1</sub> 수용체에 의하여 매개되어 반응을 나타내고 4-methylhistamine은 H<sub>2</sub> 수용체를 통한 매개로 반응

을 일으킨다<sup>2)</sup>.

최근에 개발된 H<sub>2</sub> 항히스타민제는 히스타민의 생리학적 작용을 평가하는데 유용한 약제로 이용되고 있다<sup>3,4)</sup>. H<sub>2</sub>수용체 차단제인 cimetidine은 소화성 궤양과 기타 위장질환을 성공적으로 치료할 수 있다<sup>5,6)</sup>. 최근 연구에 의하면 피부혈관에도 H<sub>1</sub> 수용체는 물론 H<sub>2</sub>수용체도 존재함이 알려졌으며 만성 담마진등 피부혈관반응을 보이는 여러가지 피부질환 치료에 cimetidine이 유효하다는 보고가 있다<sup>7-10)</sup>.

저자는 H<sub>2</sub> 차단제인 cimetidine이 전통적으로 사용되어 오고있는 H<sub>1</sub>항히스타민제인 hydroxyzine

과 복합투여하였을 때 히스타민에 의하여 야기되는 팽진반응에 hydroxyzine 단독투여보다 더 큰 억제효과가 있는지를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

### 연구대상 및 방법

건강한 성인 24명을 대상으로 항히스타민을 투여하지 않고 히스타민에 대한 기준피부반응을 검사하였다. Histamine phosphate 0.1mg/ml 인 수용액 0.1ml를 전박굴측부에 피내주사하고 10 분 후에 팽진의 경계부를 잉크로 그린다음 투명한 집착 테이프를 부착시켜 팽진을 복사하여 10 배로 확대한후 planimeter(Gelman Instrument사제품)로 팽진의 면적을 계산하였다. 모든 팽진의 면적은 cm<sup>2</sup>로 표시하였다.

히스타민에 대한 피부반응의 기준검사를 시행한후 연구대상자를 세 군으로 나누어 24시간동안 제 1군 8명에게는 H<sub>1</sub>히스타민제인 hydroxyzine HCl 25mg을 매 6시간마다 복용토록하고 제 2군 8명에게는 H<sub>2</sub>항히스타민제인 cimetidine 300mg 을 매 6시간마다 경구투여하고 제 3군 8명에게는 hydroxyzine 25mg과 cimetidine 300mg을 동시에 매 6시간마다 경구투여하였으며 마지막 항히스타민 투여 2시간 후에 기준검사와 동일한 농도와 양

Table 1. Cutaneous wheal response to hydroxyzine HCl(H<sub>1</sub>)

Subject	Area of Wheal (cm <sup>2</sup> )		% of Decrease
	pre-treatment	post-treatment	
1	1.69	0.43	74.56
2	2.16	0.35	83.30
3	1.65	0.27	83.64
4	2.04	0.47	76.96
5	1.45	0.55	62.07
6	2.71	0.35	87.08
7	1.73	0.43	75.14
8	2.00	0.47	76.50
Mean±SD	1.93 ± 0.39	0.42 ± 0.09	77.47 ± 7.71
P - Value			<0.005

의 히스타민을 전박굴측부에 피내주사한 10분 후에 팽진의 면적을 측정하여 항히스타민 투여전 히스타민에 의하여 생긴 팽진의 면적과 비교하였다.

모든 팽진면적의 비교는 Student's t-test 로 통계학적인 의의를 검정하였다.

### 결 과

Hydroxyzine을 단독 투여한 군에서 hydroxyzi-

Table 2. Cutaneous wheal response to cimetidine(H<sub>2</sub>)

Subject	Area of Wheal (cm <sup>2</sup> )		% of Decrease
	pre-treatment	post-treatment	
1	1.41	1.22	13.48
2	1.81	1.49	17.68
3	2.22	0.86	62.28
4	1.30	1.18	9.23
5	2.39	1.69	29.29
6	1.41	0.82	41.84
7	2.94	1.77	39.80
8	1.88	0.63	66.65
Mean±SD	1.93 ± 0.57	1.29 ± 0.38	35.03 ± 21.63
P - Value			<0.01

Table 3. Cutaneous wheal response to combination treatment with hydroxyzine HCl and cimetidine (H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>)

Subject	Area of wheal (cm <sup>2</sup> )		% of Decrease
	pre-treatment	post-treatment	
1	1.49	0.31	79.19
2	1.57	0.08	94.90
3	1.41	0.12	91.49
4	1.57	0.31	80.25
5	1.61	0.59	63.35
6	1.37	0.24	82.48
7	1.57	0.47	70.06
8	0.98	0.24	75.51
Mean±SD	1.45 ± 0.21	0.30 ± 0.17	79.65 ± 10.39
P - Value			<0.005

**Table 4.** The effect of H<sub>1</sub> and H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub> on histamine-induced cutaneous wheal

Histamine Conc. 0.1mg/ml	Treatment Group	
	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>
Wheal size (cm <sup>2</sup> )	0.42 ± 0.09	0.30 ± 0.17
△ suppression (cm <sup>2</sup> )	1.51	1.15
% of suppression	77.47	79.65
P-Value	1	< 0.005 (> 0.05)*

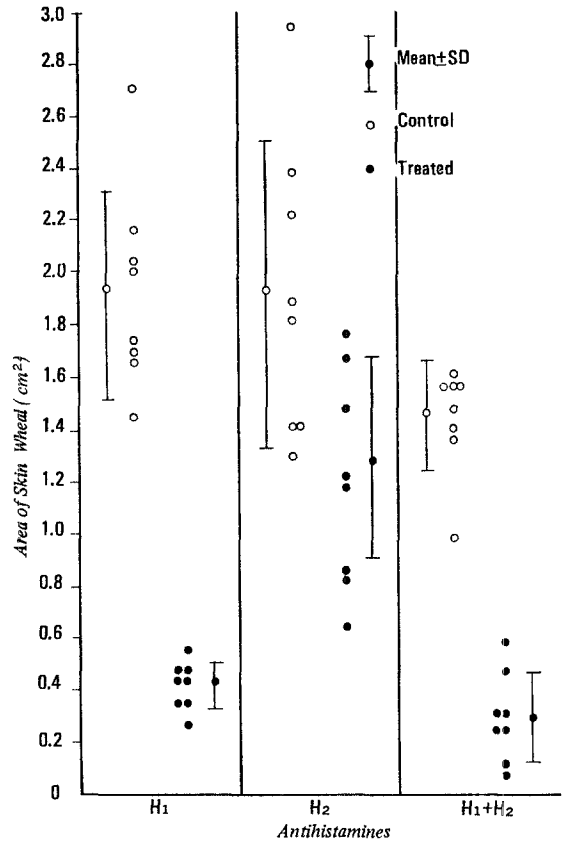
\*Parentheses indicate significance of H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub> Vs H<sub>1</sub> alone.

투여전 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적은 1.45cm<sup>2</sup> 내지 2.71cm<sup>2</sup>로 평균 1.93 ± 0.39cm<sup>2</sup>이었으며 hydroxyzine 100mg을 1일간 투여한후 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적은 0.27cm<sup>2</sup> 내지 0.55cm<sup>2</sup>로 평균 0.42 ± 0.09cm<sup>2</sup>였다(Table 1). Hydroxyzine 투여로 팽진 면적이 평균 77% 감소되어 통계학적으로 매우 유의하였다(p < 0.005).

Cimetidine을 단독 투여한 군에서 cimetidine 투여전 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적은 1.30cm<sup>2</sup> 내지 2.94cm<sup>2</sup>로 평균 1.93 ± 0.57cm<sup>2</sup>이었으며 cimetidine 1200mg을 1일간 투여한 후에 히스타민 피내주사로 생긴 팽진면적은 0.63cm<sup>2</sup> 내지 1.77cm<sup>2</sup>로 평균 1.29 ± 0.38cm<sup>2</sup>였다(Table 2). Cimetidine 투여로 팽진의 면적이 평균 35% 감소되었다(p < 0.01).

Hydroxyzine과 cimetidine을 복합투여한 군에서 이들 항히스타민제를 투여하기전 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적은 0.98cm<sup>2</sup> 내지 1.61cm<sup>2</sup>로 평균 1.45 ± 0.21cm<sup>2</sup>였는데 비하여 항히스타민제를 1일간 투여한 후에 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적은 0.08cm<sup>2</sup> 내지 0.59cm<sup>2</sup>로(평균 0.30 ± 0.17cm<sup>2</sup>) 축소되어 항히스타민의 복합투여가 팽진의 면적을 약 80% 감소시켜 통계학적으로 매우 유의하였다(p < 0.005; Table 3).

Cimetidine의 단독투여가 히스타민에 의한 팽진 발생에 통계학적으로 유의한 감소효과를 보였으나 hydroxyzine과 cimetidine을 복합투여하였을 경우 hydroxyzine 단독투여보다 2% 정도의 팽진감소



**Fig.** Inhibitory effect of antihistamines on wheal response.

효과는 있었으나 통계학적으로 유의있는 차이는 아니었다(Table 4).

각 실험군에서 항히스타민 투여 전과후에 히스타민 피내주사로 생긴 팽진의 면적을 그림으로 요약하였다(Fig. 1).

## 고 찰

히스타민이 인체내에서 다양한 역할을 함은 이미 오래전에 알려져 왔으나<sup>10</sup> 히스타민 수용체에 H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>가 있으며 이들이 세포조절 기능에 중요한 역할을 한다는 것은 최근에 알려졌다<sup>11</sup>. Black 등<sup>2</sup>에 의하여 H<sub>2</sub>수용체 차단제가 개발됨으로써 전에 알려지지 않았던 다른 기관에도 히스타민 수용체가 있음이 밝혀졌으며 포유동물의 혈관에도 H<sub>1</sub>수용체 외에 H<sub>2</sub>수용체가 존재함을 알게

되었다<sup>8)12)14)</sup>. 혈관에도 H<sub>2</sub>수용체가 존재함이 알려지고 이 수용체가 H<sub>2</sub>수용체 차단제인 cimetidine에 의하여 효과적으로 차단됨이 입증됨으로써 히스타민에 의하여 야기되나 H<sub>1</sub>수용체 차단제만으로 효과적으로 치료할 수 없었던 여러 질환에 H<sub>2</sub>수용체 차단제를 치료제로서 사용하려는 노력이 있었다<sup>5)</sup>. 그 대표적인 예가 만성 담마진이다.

만성 담마진에 있어서 전통적인 H<sub>1</sub>항히스타민이 팽진의 발생을 항상 억제할 수 없는데에는 몇 가지 원인이 있다. 피부혈관 가까이 있는 비만세포에서 유리되는 히스타민이 국소적으로 높은 농도에 도달하기 때문에 전신투여한 항히스타민제가 혈관의 히스타민 수용체에 대한 친화성이 히스타민 보다 높더라도 히스타민과 충분히 경쟁할 수 있을 정도로 항히스타민의 국소농도를 상승시키기에는 곤란하며, 그 밖에 담마진성 팽진을 유발시키는 화학적 매개물질에는 히스타민 외에 키닌, 푸로스타그란딘과 혈관에 작용하는 보체성분 등이 있기 때문이다<sup>16)</sup>. 또한 사람 피부혈관에 H<sub>1</sub>수용체외에 H<sub>2</sub>수용체가 있는 것도 이유가 될 수 있다<sup>7)8)</sup>. 전통적인 항히스타민(H<sub>1</sub>)은 단지 H<sub>1</sub>수용체만을 차단하고 H<sub>2</sub>수용체는 유리된 히스타민과 반응할 수 있도록 남아있게 된다. 그러므로 히스타민의 매개에 의하여 생기는 팽진의 치료에는 H<sub>1</sub>항히스타민 단독투여보다는 H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>항히스타민 복합투여가 더 효과적일 수 있다<sup>17)18)19)</sup>.

본 연구에서는 건강한 성인을 대상으로 현재 사용하는 항히스타민제 중에서 가장 역가가 높은 hydroxyzine과 cimetidine의 단독 혹은 복합투여가 히스타민의 피내주사로 생기는 팽진에 어떤 영향을 미치는지 알아보았다. 그 결과 hydroxyzine과 cimetidine 단독투여 및 복합투여 후 히스타민에 의한 팽진의 크기가 항히스타민 투여전 히스타민에 의한 팽진 크기보다 각각 77%, 35%, 79% 감소하여 hydroxyzine과 cimetidine의 복합투여에서 hydroxyzine의 단독투여보다 2% 더 억제하였으나 통계학적인 의미는 없었다. 이와같은 결과는 Marks와 Greaves<sup>7)</sup>의 보고에서 H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>항히스타민의 복합투여가 H<sub>1</sub>항히스타민의 단독투여 보다 팽진감소에 효과적이었으며 Commens와 Greaves<sup>10)</sup>

가 만성 담마진 환자에 H<sub>1</sub> 및 H<sub>2</sub>항히스타민제의 복합투여가 H<sub>1</sub>항히스타민 단독투여보다 치료에 효과적 이었으나 통계학적으로는 유의차가 없었다는 보고와 유사하다.

본 연구에서 H<sub>2</sub>항히스타민제의 투여가 통계학적으로 유의하게( $p < 0.01$ ) 팽진의 크기를 35%감소 시킴으로써 피부미세혈관에 H<sub>2</sub>수용체가 있음을 간접적으로 증명할 수 있었으나 H<sub>1</sub>수용체 차단제와 H<sub>2</sub>수용체 차단제의 복합투여가 H<sub>1</sub>수용체 차단제 단독투여에 비하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 만성 담마진 환자에 H<sub>1</sub> 및 H<sub>2</sub>수용체 차단제를 복합투여하여 H<sub>1</sub>수용체 차단제 투여보다 치료효과가 월등하지 않았던 Commens와 Greaves<sup>10)</sup>의 보고는 제1형 알레르기성 질환의 치료에 있어서 피부혈관의 H<sub>2</sub>수용체 차단제의 임상적 유용성에는 아직 논란의 여지가 있다고 하겠으며 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

## 결 론

건강한 성인 24명을 대상으로 H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>수용체 차단제의 단독 및 복합투여가 피부히스타민 반응에 미치는 영향을 알아보고자 수용체 차단제 투여 전후에 히스타민에 의한 팽진의 면적을 측정하여 다음의 결과를 얻었다.

- 1) H<sub>1</sub>차단제 단독투여시 팽진이 평균 77%감소되었다( $p < 0.005$ ).
- 2) H<sub>2</sub>차단제 단독투여시 팽진이 평균 35%감소되었다( $p < 0.01$ ).
- 3) H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>차단제 복합투여시 팽진이 평균 79% 감소되었다( $p < 0.005$ ).

4) H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>차단제 복합투여가 H<sub>1</sub>차단제 단독투여에 비해 팽진 발생을 차단하는 효과가 컸으나 통계학적인 유의차는 볼 수 없었다( $p > 0.05$ ).

이상의 결과로 피부미세혈관에 H<sub>2</sub>수용체가 존재함은 알 수 있었으나 H<sub>1</sub>과 H<sub>2</sub>차단제 투여가 H<sub>1</sub>차단제 투여보다 히스타민에 의해 발생하는 팽진을 억제하는 효과가 우월한지에 관해서는 앞으로 더 연구가 필요하다.

## REFERENCES

- 1) Ash ASF, Schild HO : *Receptors mediating some actions of histamine. Brit J Dermatol* 1966, 27:427
- 2) Black JW, Duncan WAM, Durant CT et al : *Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. Nature* 1972, 236:385
- 3) Lichenstein LM, Gillespie E: *Inhibition of histamine release by controlled H<sub>2</sub> receptor. Nature* 1973, 244:287
- 4) Chakrin LW, Krell JM, Young CE, Wardell JR: *Effect of a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist on immunologically induced mediator release in vitro. Agents Action* 1974, 4:297
- 5) Clayman CB: *Evaluation of Cimetidine (Tagamet), an antagonist of hydrochloric acid secretion. JAMA* 1977, 238:1289
- 6) Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, Go VLW: *Rationale for the use of cimetidine in pancreatic insufficiency. Mayo Clin Proc* 1978, 53:79
- 7) Marks R, Greaves MW: *Vascular reaction to histamine and compound 48/80 in human skin: suppression by a histamine H<sub>2</sub>-receptor blocking agent. Brit J Clin Pharmacol* 1977, 4:367
- 8) Robertson E, Greaves MW: *Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. Brit J Clin Pharmacol* 1978, 5:319
- 9) Roberts LJ, Marney SR, Oates JA: *Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor antagonists. N Engl J Med* 1979, 300
- 10) Commens CA, Greaves MW. *Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study. Brit J Dermatol* 1978, 99:675
- 11) Phanuphak P, Schocket A, Kohler PF: *Treatment of chronic urticaria with combined H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> blockers. Clin Allergy* 1978, 8:429
- 12) Code CF: *Reflections on histamine, gastric secretion and the H<sub>2</sub> receptor. N Engl J Med* 1976, 295:1160
- 13) Green JP, Maayani S: *Tricyclic antidepressant drugs block histamine H<sub>2</sub> receptor in brain. Nature* 1977, 269:163
- 14) Powell JR, Brody MJ: *Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. J Pharmacol Exp Ther* 1976, 196:1
- 15) Warin RP, Champion RH: *Acute and chronic urticaria: Treatment. In Urticaria, London: W.B. Saunders Co. Ltd., 1974:100*
- 16) Dale HH: *The action and uses of the antihistamine drugs are applied to dermatology. Brit J Dermatol* 1950, 62:151
- 17) Matthews CNA, Boss JM, Warin RP, Storani F: *The effect of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine antagonists on symptomatic dermatographism. Brit J Dermatol* 1979, 101:57
- 18) Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J et al : *Combined H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antihistamine therapy in chronic urticaria. Arch Dermatol* 1981, 117:404
- 19) Kaur S, Greaves MW, Eftekhari N: *Factitious urticaria: treatment by cimetidine and chlorpheniramine in a randomized double-blind study. Brit J Dermatol* 1981, 104:185