아토피피부염(Atopic Dermatitis) (1)

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

요약

아토피피부염(Atopic dermatitis)은 '가렵지 않으면 아토피가 아니다'라는 말이 있을 정도로 가려움증(소양증, itch, pruritus)을 특징으로 피부발적, 태선화(lichenification) 및 피부감염 등을 보이는 만성 난치성 염증성 피부질환이다. 그 원인은 선천적인 요인(유전적인 요인)과 후천적인 요인으로 나눌 수 있다. 유전적인 요인으로 filaggrin의 유전자 변이(gene mutation) 등이 있고, 후천적인 요인으로는 다양한 유발 물질의 자극과 면역학적인 요인 등이 있다. 이들 요인들과 피부장벽(skin barrier)의 손상은 서로 복잡한 상호작용 의하여 발생한다.

아토피피부염에서 가장 주요한 증상인 가려움증의 정의는 '긁고 싶은 충동을 불러일으키는 유쾌하지 못한 지각증상'이며, 이러한 충동은 가려움증을 일으킨 부위로 손이 가서 그 부위를 긁게 만든다. 이는 자극원(pruritogen)에서 시작한 가려움증이 감각신경(sensory nerve) 말단 수용체를 통해 척수를 거쳐 대뇌로 이어지는 가려움증경로가 대뇌피질의 운동영역에서 긁기(scratching)라는 행동으로 유발시키기 때문이다. 따라서, 긁기는 가려움증을 유발시킨 자극원을 제거하는 효과적인 행동이라 할 수 있다.

현재 아토피피부염을 100% 완치시킬 수 있는 방법은 없다. 따라서, 치료방법으로는 피부를 보호해 주는 기본적인 방법과 피부에 대한 수분 공급 및 소양감을 감소시키기 위한 대증요법, 피부염에 대한 치료, 유발인자의 확인 및 제거하는 방법들이 있다.

약물치료에는 국소스테로이드제와 국소칼시뉴린억제제가 주로 사용되고 있다. 그 중 국소스테로이드제는 가장 강력한 효과를 나타내는 약제이다 하지만, 지속적으로 사용할 경우에는 심각한 문제를 일으킬 수 있다. 부작용은 연고의 강도, 도포 부위, 밀폐 유무, 도포 면적 등과 관계가 있다. 소아, 특히, 영유아는 체중에 비해 체표면적이 넓으므로 스테로이드제가 전신으로 흡수되어 부신억제와 같은 부작용이 나타날 가능성이 크며, 기저귀 착용 부위는 밀폐가 되므로 흡수율이 높아질 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 반면, 국소칼시뉴린억제제는 기존의 치료방법에 보충적으로 사용하거나, 국소스테로이드제와 달리 장기간 사용 시에도 비교적

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

부작용의 가능성이 적으므로 병변 재발의 예방 목적으로 장기간에 걸쳐 사용할 수 있다.

최근 신약들이 소개되고 있다. 먼저, Crisaborole(제품명: 유크리사 2% 연고, Eucrisa®)은 최초의 국소 PDE-4 억제제 2% 연고로서 '2세 이상의 경도에서 중등도 아토피 피부염'에 1일 2회 도포 연고제로 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 또한 Dupilumab(제품명: 듀피젠트 프리필드 주, Dupixent®)은 최초의 생물학적제제인 IL-4Rα 억제제로 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장 되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료. 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인되었다.

지금까지 아토피피부염에 사용하는 치료약제가 부족한 상황에서 이들 두 약제들의 등장은 아토피피부염 치료의 새로운 전화점이 될 것으로 기대해 본다.

아토피피부염(Atopic dermatitis, AD)

▣ 정의

아토피피부염은 '가렵지 않으면 아토피가 아니다'라는 말이 있을 정도로 가려움증(소양증, itch, pruritus)을 특징으로 피부발적, 태선화(lichenification) 및 피부감염 등을 보이는 만성 난치성 염증성 피부질환이다.

그 원인은 선천적인 요인(유전적인 요인)과 후천적인 요인으로 나눌 수 있다. 유전적인 요인으로 filaggrin의 유전자 변이(gene mutation) 등이 있고, 후천적인 요인으로는 다양한 유발 물질의 자극과 면역학적인 요인 등이 있다. 이들 요인들과 피부장벽(skin barrier)의 손상은 서로 복잡한 상호작용 의하여 발생한다.

따라서, 표피를 구성하는 구조단백, 지방, 단백분해효소 또는 분해억제효소 등의 이상에 의한 피부장벽의 손상과 이로 인한 외부 항원의 침투 증가 및 Th1/Th2 면역반응의 균형에 의한 면역조절이상(immune dysregulation)이 원인이라 할 수 있다.

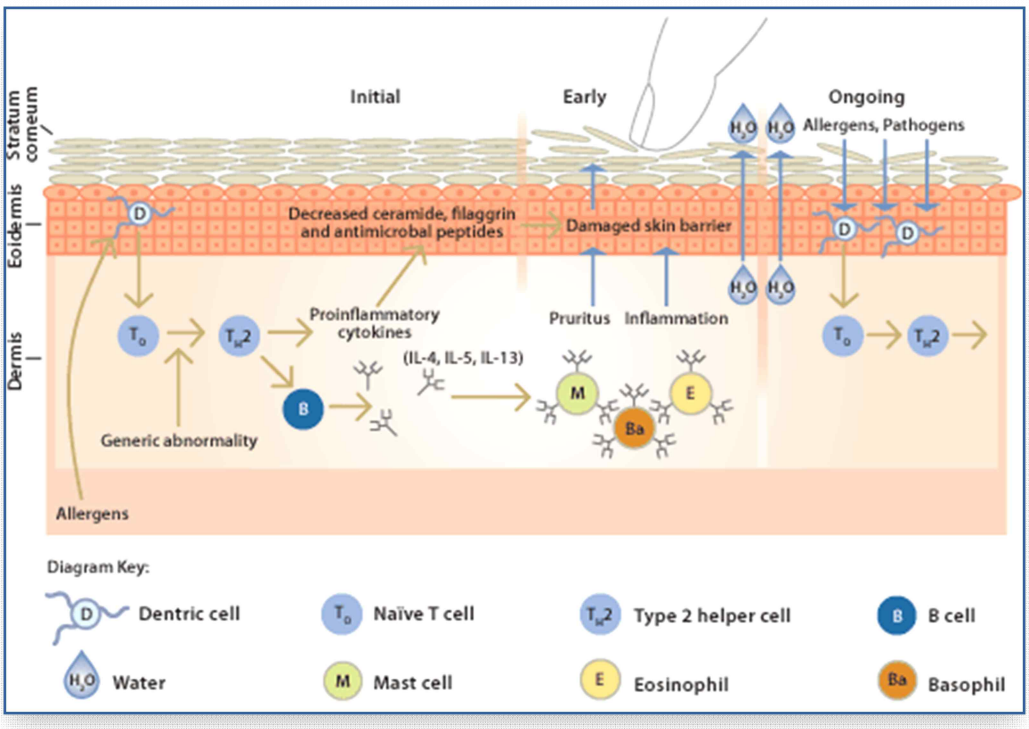
이러한 아토피피부염의 임상양상은 매우 다양하며 나이에 따라 차이가 있는데 유아기에는 뺨이나 이마, 두피 등에 호발하고 진물(oozing)이나 가피 형태의 급성 습진성 병변의 양상을 흔히 나타나는 반면 소아기로 가면서 팔꿈앞부위, 오금부 등의 굽힘쪽에 병변이 뚜렷해지며, 건조증의 형태로 나타나는 경우가 많다. 또한 사춘기와 성인기로 가면서는 간찰부위, 목뿐 아니라 안면과 손에도 흔히 침범하고 양진(prurigo)과 태선화가 관찰된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

▣ 발병의 가설

발병의 가설은 아토피피부염의 시작이 INSIDE(피부 안)이냐 OUTSIDE(피부 밖)이냐에 따라 구분된다. 원래 아토피피부염는 면역이상에 의한 염증반응에 초점이 맞추어져 있었지만 모든 환자에서 알레르겐에 대한 감작을 비롯한 면역반응의 이상이 나타나는 것이 아니기 때문에 피부장벽 기능의 손상도 초기 아토피피부염의 발병 기전으로도 제기되었다.

INSIDE->OUTSIDE는 일차적인 면역학적 이상으로인해 특정 알레르겐에 대한 IgE 감작이 일어나 혈청 IgE를 상승시키고 제2형 보조 T 세포(Th2 cell), 수지상세포, 호산구 등의 활성화 에 따른 염증반응의 결과로 피부장벽의 이상을 초래한다는 가설이다. 즉 Th2 세포에서 분비된 IL-4는 피부장벽의 손상 시 세라마이드의 회복을 억제하고 IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 등은 피부장벽의 주요 구성 단백인 filaggrin, involucrin, loricrin 등의 발현을 감소시킨다. 또한 Th2 세포 면역반응 이외에 IL-17, IL-22 등도 피부장벽의 손상을 초래한다는 보고가 있다.

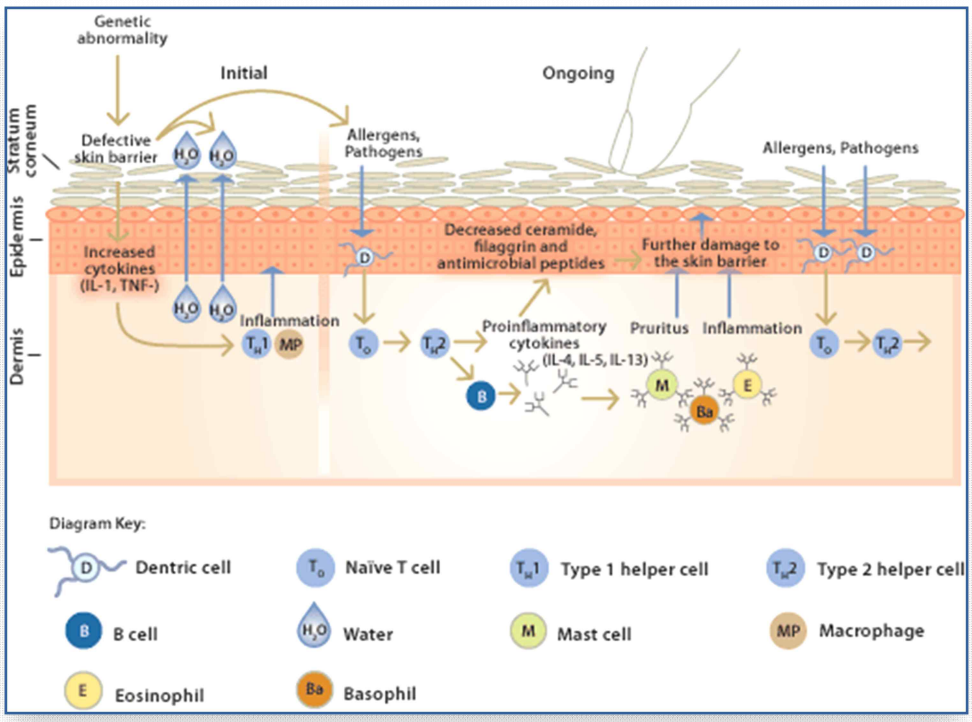


Inside Outside Theory(출처: www.epiceram.ca)

OUTSIDE->INSIDE는 일차적으로 피부장벽의 주요 구성성분인 filaggrin의 이상을 일으키는 유전적 변이가 선행되고 그로인해 면역학적 변화가 발생한다는 가설이다. 즉, 피부장벽이 손상되면 외부의 자극원이 침투

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

하여 염증성 싸이토카인 IL-1, TNF-α , GM-CSF 등의 생성과 분비를 일으켜 염증반응이 발생한다는 점이다.



Outside-Inside Theory(출처: www.epiceram.ca)

또한 피부장벽의 손상은 Th2 염증반응을 일으키며 호산구의 침윤과 함께 TARC(thymus activation regulated chemokine)와 RANTES(regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)의 발현을 증가시키게 된다. 그 외에도 아토피피부염에서 중요한 싸이토카인인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)의 발현이 PAR2의 활성화에 의한다는 보고도 이러한 가설을 뒷받침하고 있다.

종합해보면, INSIDE의 면역이상에 의한 염증반응과 OUTSIDE의 피부장벽 손상과의 관계는 서로 독립적이지 않고 유기적으로 연결되어 있음을 알 수 있으며 일방적인 관계가 아니라 상호피드백을 통해 증폭되는 악순환의 고리를 형성하고 있다고 할 수 있다.

▣ 표피의 항상성(Epidermal homeostasis)

- **산성도(pH)**

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

정상적인 피부의 각질층의 산성도는 여러 기전을 통해 pH 4.5~5.5를 유지하고 있다. 그 기전에는 첫째, 표피의 과립층과 각질층의 경계선상에 분비되는 phospholipase(sPLA2)에 의해 phospholipid가 유리지방산(free fatty acid)으로 대사되면서 산성화가 유지된다. 둘째, 나트륨-수소이온교환통로(Na+-H+ exchanger 1)에 의한 H+이온 증가에 의해 해 과립층과 각질층의 경계부 및 하부의 산성화가 유지된다. 셋째, fillagrin이 분해·생성된 탈아미노화 카르복실산인 urocanic acid(trans-UCA)에 의해 산성화가 유지된다. 아울러 표피의 세라마이드에 의한 각질층의 산성화도 제기되고 있다.

하지만, 아토피피부염에서의 병변 부위는 비병변 부위 보다 pH가 더 높게 측정되고, 증가된 pH는 다양한 경로로 피부장벽 기능을 손상시키고 단백분해효소의 활성이 증가하면서 각질층의 급격한 탈락이 일으킨다. 반대로, pH가 증가되지 않는 건선에서는 각질세포가 적절히 탈락되지 못하고 두껍게 쌓이는 증상이 나타나게 된다. 이는 pH에 의해 각질세포의 탈락에 관여하는 단백분해효소의 활성이 조절되기 때문이다.

또한, 각질층에서 pH가 증가하면 세균, 효모, 진균류 등 감염에 대한 방어기능이 저해되어 이들 병원체의 군락화가 촉진되고, 항균펩타이드가 감소되어 피부감염이 증가하게 된다.

- **단백분해효소(Protease)**

각질세포의 정상적인 탈락은 단백분해효소에 의해 각질교소체(corneodesmosome)가 분해되면서 이루어진다. 이러한 단백분해효소는 피부의 산성도에 따라 활성도가 조절된다.

단백분해효소에는 serine protease, cysteine protease, aspartate protease 등이 있으며, serine protease를 제외한 효소들은 산성 상태에서 최적의 활성화를 나타내고 주로 정상적인 피부 상태에서의 각질세포의 탈락을 일으킨다. 이에 반해, serine protease는 피부염 또는 피부장벽 손상 등으로 인해 피부표면의 pH가 지속적으로 증가하면 활성도가 증가하여 비정상적으로 각질교소체의 구성 성분을 분해함으로써 각질층의 응집력 이상을 일으키고 결국 각질세포의 탈락을 일으킨다.

한편, 인체의 정상 피부에는 내인성 단백분해효소 저해제인 cystatin A가 과립층과 각질층에 존재하는데, 아토피피부염 환자의 피부에서 감소되어 있다. 이 물질은 땀으로도 분비되어 집먼지진드기나 포도상구균에 의해 생성되는 외인성 단백분해효소를 저해하여 피부를 보호하는 기능을 가지고 있다.

- **단백분해효소활성수용체(Protease activated receptor-2, PAR-2)**

PAR-2는 각질세포, 비만세포, 혈관 내피세포에 존재하며 다양한 염증반응, 색소 생성과 피부장벽 기능에

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

관여한다. 다양한 단백분해효소에 의해 활성화된 PAR-2는 각질형성세포 내 칼슘 농도의 변화를 유발하며, 층판소체의 분비를 억제함으로서 표피 투과 장벽의 손상을 초래한다.

집먼지진드기와 바퀴벌레의 항원은 자체가 단백분해효소에 활성도를 가지며 이는 직접적으로 피부장벽을 손상한다. 따라서, 장벽기능에 이상이 있는 경우 집먼지진드기와 바퀴벌레 등 다양한 항원의 투과를 증가시켜 면역반응을 유발하여 아토피피부염을 악화시킴과 동시에 이러한 항원 자체가 아토피피부염에서 피부장벽의 항상성 유지를 직접적으로 방해한다.

▣ 피부장벽(Skin barrier)

피부는 인체의 가장 외부에 존재하는 기관으로 체내 수분을 보호하고 외부 인자(항원, 감염원 등)의 침입을 보호하는 필수적인 장벽기능을 수행한다. 그 중 표피는 약 80%의 수분으로 구성되어 있으며, 인체에서 가장 역동적인 조직으로 표피세포의 형성, 분화 및 탈각과정이 끊임없이 반복되면서 표피의 항상성(epidermal homeostasis)을 유지하고 있다.

표피의 주요 구성세포는 각질형성세포(keratinocyte)이며, 각질화(keratinization) 과정은 기저세포의 분열과정->유극세포의 합성 및 정비과정->과립세포의 자기 분해과정->각질세포의 재구축(remodeling)과정을 거쳐 최종적으로 일어난다.

이러한 각질형성세포의 분화가 비정상적으로 일어나게 되면 피부장벽 기능에 결함이 생기게 되는데, 이는 피부건조를 유발시켜 아토피피부염 등과 같은 만성 피부 염증질환을 발생시킨다.

▪ 기능과 역할

피부장벽은 각질세포(corneocyte), 각질세포외막(cornified envelope), 각질세포간 지질(lamellar membrane lipid, intercorneocyte lipid), 각질교소체(corneodesmosome)로 구성되며, 피부장벽에 관련된 단백질 성분으로는 외피단백질(envelope protein)이 있다.

과거에는 피부 각질층을 구조적인 기능에 초점을 맞춘 'brick and mortar'로 설명하였다. 즉, 각질형성세포가 증식과 분화를 통해 각질세포로 변화되는 과정 중 최종 단계에서 다양한 단백질과 지질이 생성되며 이렇게 생성된 각질층의 구조와 기능을 'brick and mortar'이라 한다. 이는 약 40%의 단백질, 20%의 지질과 수분으로 이루어진 각질층을 각질세포는 벽돌로, 각질세포 간 지질(intercellular lipids)을 회반죽으로 비유하였다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

하지만, 최근에는 밀착연접(tight junction), 랑게르한스 세포(Langerhans cell)의 항원제시반응에 근거한 새로운 피부장벽의 개념으로 설명하고 있다. 이에는 공기-액체 장벽(air-liquid barrier)으로서 각질층에 의한 피부장벽, 액체-액체 장벽(liquid-liquid barrier)으로서 밀착연접 단백질에 의한 피부장벽, 랑게르한스세포 네트워크에 의한 면역장벽(immune barrier)이 있다.

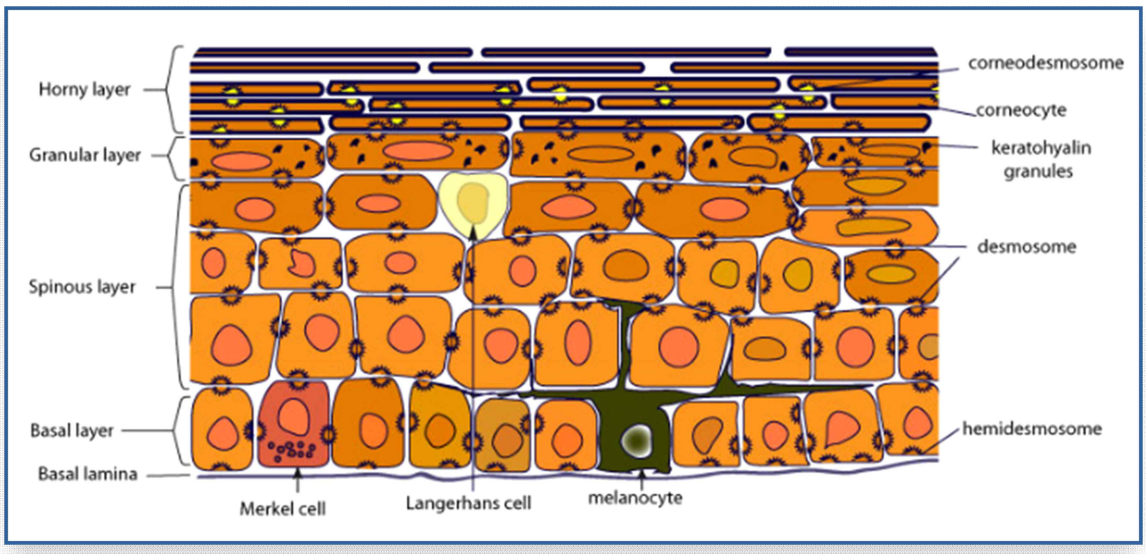
따라서, 피부장벽 기능 중 물리적 장벽기능은 각질층, 밀착연접이 담당하고, 화학적·생화학적 장벽기능은 지질, 산성 상태, 리소좀, 항균 펩타이드(antimicrobial peptide) 등이 담당하고 있다.

• 물리적 장벽기능

1. 각질층(Stratum corneum)

피부 각질층은 약 10-20μm 두께의 구조물로서 체내 수분의 손실방지와 외부 유해물질의 침입을 막아주는 장벽기능에 있어 가장 중요한 역할을 담당한다. 표피 기저층(stratum basale)에서 유래한 각질형성세포가 증식과 최종 분화를 통해 각질세포로 변화하게 되며, 각질세포는 각질층 내에 존재하는 다양한 단백분해효소에 의해 궁극적으로 탈락하게 된다.

아울러, 각질층을 구성하는 대표적 성분에는 각질세포를 연결하는 단백질 구조체인 각질교소체와 각질세포를 둘러싸고 있는 각질세포 단백질외막(cornified protein envelope)과 각질세포 지질외막(cornified lipid envelope) 등이 있다.



Epidermis(출처:www.biologiedelapeau.fr)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

1) 각질세포(Corneocyte)

표피(Epidermis)는 기저층(basal layer, Stratum basale), 가시층(spinous layer, Stratum spinosum), 과립층(granular layer, Stratum granulosum), 각질층(horny layer, Stratum corneum)의 네 층으로 나눈다. 각질형성세포는 표피세포의 95%를 차지하는 구성성분이며 기저층에서 상층부인 과립층으로 올라갈수록 최종 분화과정을 거치게 된다. 분화과정을 통하여 각질형성세포 내의 케라틴 중간 미세섬유(keratin intermediate microfilament)가 증가하고 분화 단백질이 집중되어 있는 세포 내 소기관인 각질유리과립(keratohyalin granule)과 각질세포 간 지질 및 기타 단백질이 포함되어 있는 층판소체(lamella body)가 형성된다.

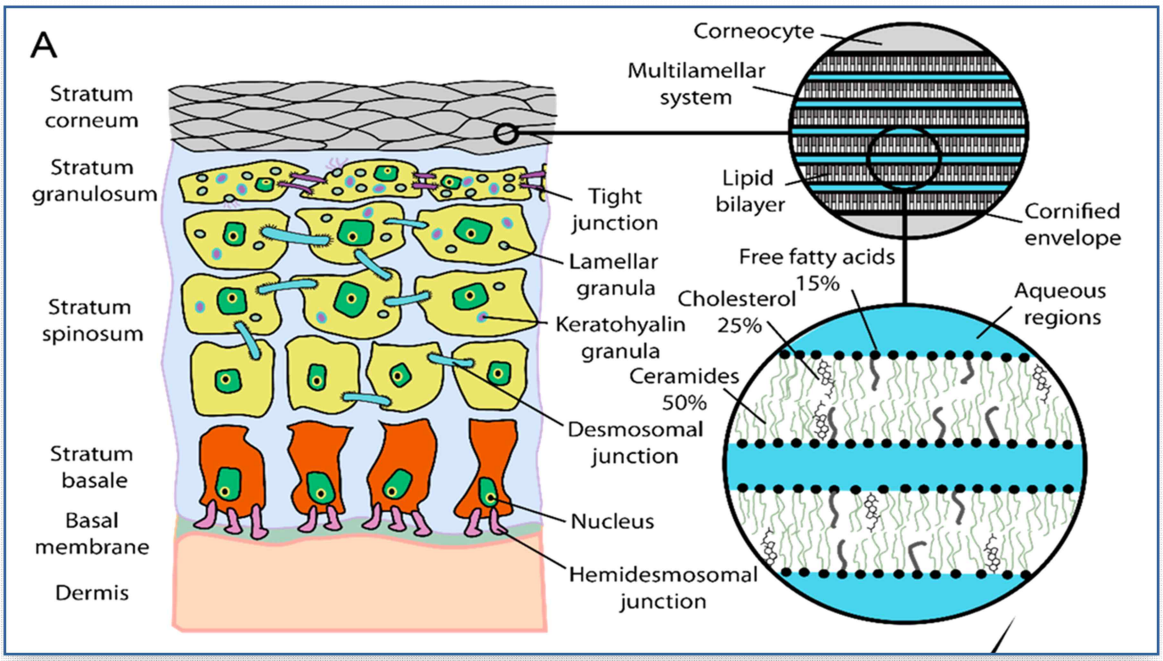
각질형성세포가 과립층에서 각질층으로 이동하면서 납작한 모양의 핵이 없는 각질세포로 변형되고 케라틴을 포함한 각질유리과립 내의 단백질이 세포질 내의 다른 단백질과 교차 결합되어 각질 세포를 둘러싸는 각질세포외막이 형성된다.

각질세포 외막은 약 10nm 두께의 각질세포 단백질외막(cornified protein envelope)과 5nm 두께의 각질세포 지질외막(cornified lipid envelope)으로 이루어져 있다. 각질세포 단백질외막은 물리적 장벽의 역할을 담당하며 involucrin, loricrin, trichohyalin, small proline-rich proteins 등의 단백질이 교차 결합되어 형성된다.

각질세포 지질외막은 각질세포 내에 존재하는 involucrin을 주축으로 하는 각질세포 단백질외막을 구성하는 단백질이 각질세포 외부의 지질 중 ω-hydroxyceramide와의 공유 결합으로 연결되면서 생성되는 지질막이다. 각질세포 지질외막은 각질세포 간 지질의 다중 층상 구조 형성을 유도하는 비계(scaffold) 역할을 하면서 완전한 피부 장벽 구조를 형성하도록 한다.

각질세포 외막과 케라틴 중간 미세섬유를 연결하는 중요한 역할을 하는 단백질 중 하나인 filaggrin은 최근 아토피피부염의 유전적 소인 중 하나로 주목을 받고 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



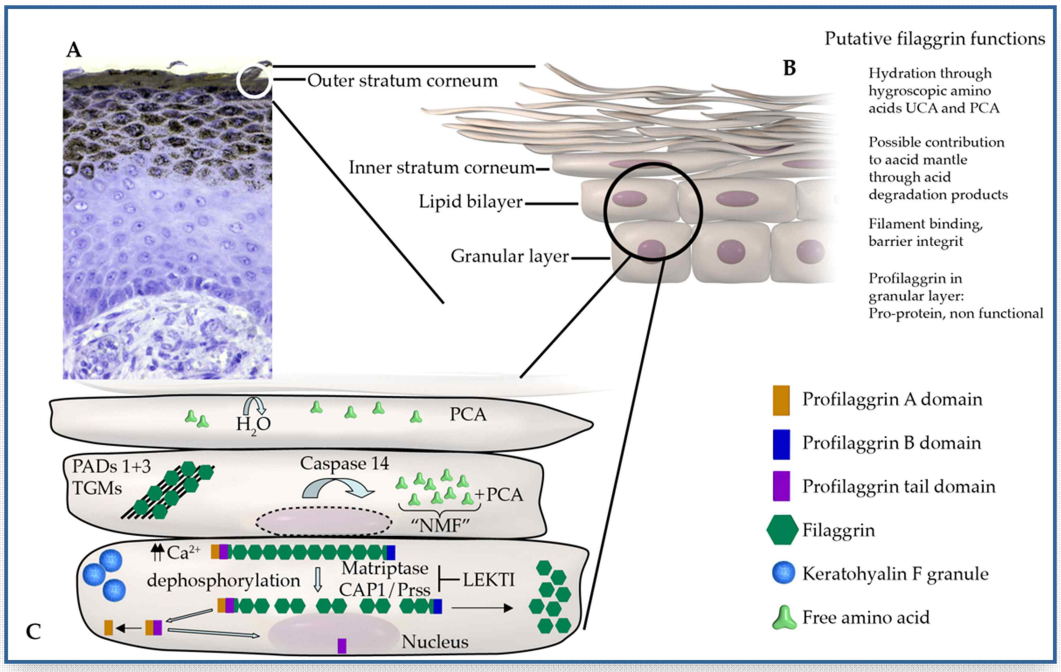
Corneocyte(출처; www.mdpi.com)

2) Filagrrin

Filaggrin은 정상적인 피부에서 전구체인 profilaggrin의 형태로 과립층의 각질유리과립 내에 존재하다가 최종 분화과정에서 단백분해효소에 의해 분해되고, 이후 탈인산화를 거쳐 생성된다. Fillagrin은 각질세포막을 형성할 때 케라틴 섬유(keratin filament) 끼리 서로 응집하게하는 접착제 역할을 하여 이들이 견고하게 붙게 하고 여 단단하고 편평한 구조를 만들어 피부장벽에서 벽돌(brick)의 역할을 한다.

Filaggrin은 peptidylarginine deiminase isoforms 1과 3에 의해 탈아미노산화가 일어나면 케라틴 중간 미세섬유에 의한 접착력이 떨어지고 분리된 filaggrin 단위체는 caspase 14, calpain, bleomycin hydrolase 등에 의해 최종 분해 산물인 pyrrocarboxylic acid(PCA)나 trans-urocanic acid(UCA) 등의 아미노산으로 분해된다. 이들은 천연보습인자(natural moisturizing factor, NMF)로서 각질층의 수화(보습), 각질층 pH의 정상화(약산성 유지), 투과장벽 및 각질층의 견고함(integrity/cohesion), 항균 및 항염작용 등을 한다.

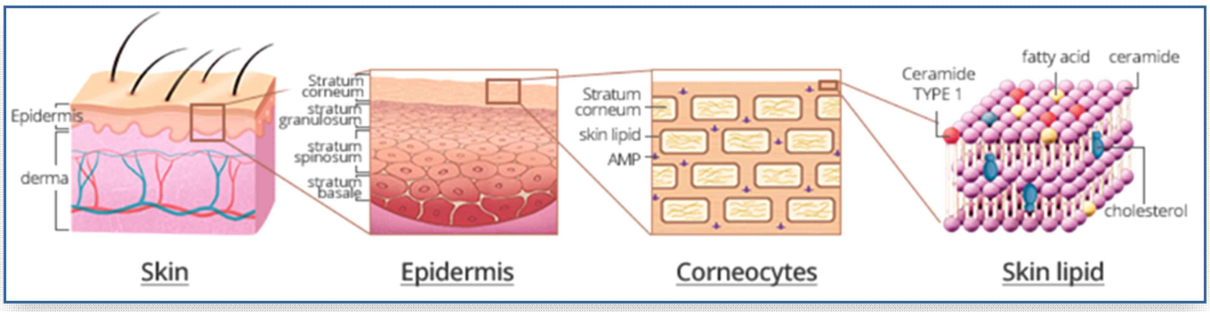
©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Filaggrin(출처: www.tara.tcd.ie)

3) 표피 지질(Epidermal lipid)

층판소체는 각질형성세포의 최종 분화를 통하여 나타나는 세포 소기관으로서 가시층에서 시작하여 과립층에 가장 많이 존재한다. 층판소체에는 각질세포간 지질을 구성할 지질 성분, 지질 성분의 전구체, 지질 전구체의 세포 외 변환 반응을 촉매하는 지질변환효소, 각질세포의 탈락에 관여하는 단백분해효소와 단백분해효소저해제, 항균 기능을 담당하는 항균 펩타이드 등이 포함되어 있다.



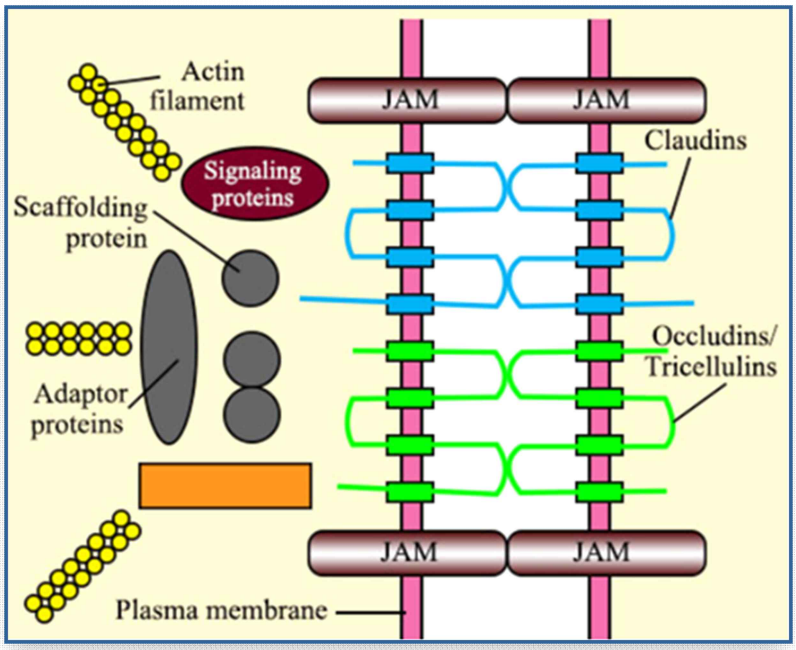
이들 지질 및 지질 전구체는 과립층과 각질층 경계부에서 분비된 후 지질변환효소에 의한 세포 외 변환 과정을 거치며 특징적인 다층 지질막 구조로 배열된다. 각질세포 지질은 주로 세라마이드, 콜레스테롤, 유리지방산으로 이루어져 있으며, 각각이 약 1:1:1의 몰 비율로 구성되어 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

2. 밀착연접(Tight junction)

밀착연접은 상피세포에 존재하며 이웃한 세포막의 측면을 서로 고정시키고 세포 사이를 통한 수분의 흐름을 방지하는 기능을 수행한다. 표피에서는 과립층 상부의 각질형성세포막 측면에 존재하며 두 세포를 고정시키고 형태를 잡아 주는 역할을 수행한다.

밀착연접을 구성하는 단백질에는 막투과단백질(transmembrane protein)인 claudin을 비롯하여, occludin junctional adhesion molecule(JAM), zonula occludens proteins(ZO)-1, 2, multi-PDZ domain protein 1, cingulin, symplkin 등이 있다.



Tight Junction(출처: www.biologywise.com)

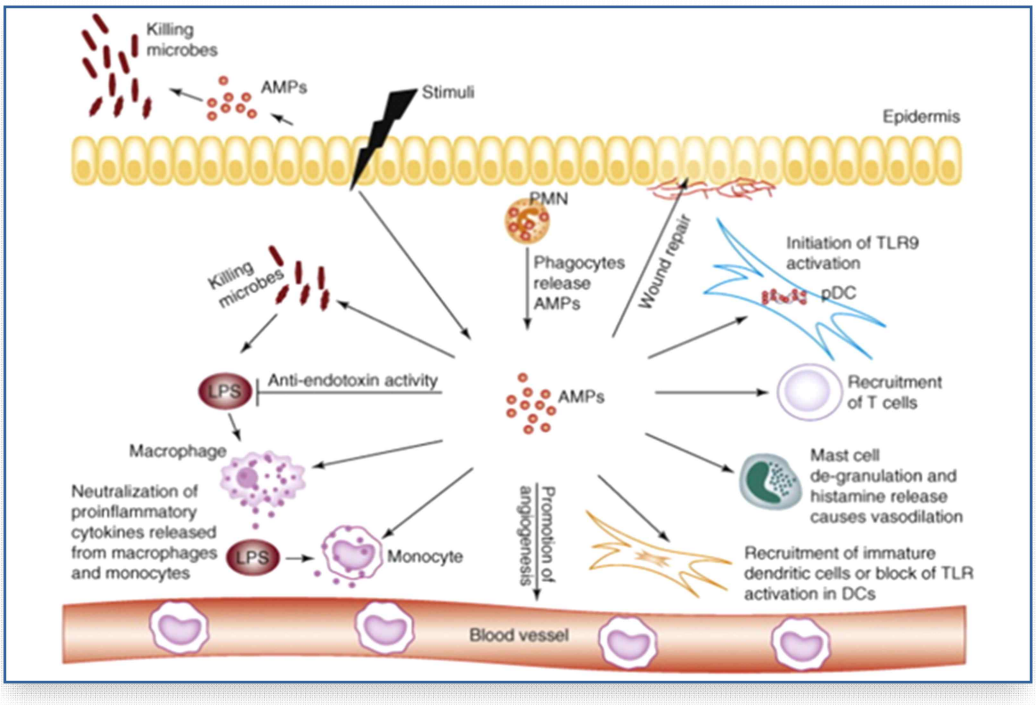
다양한 단백질 중 특히 claudin의 고리 형태의 구조는 세포 사이의 공간을 채우는 형태로 연결되어 세포간 이동 경로를 효율적으로 차단한다. 이러한 밀착연접은 피부 장벽으로서 각질층과 상호 보완적인 기능을 수행하는 것으로 알려져 있다.

• 화학적·생화학적 장벽기능

피부는 항균장벽의 기능도 갖고 있다. 이러한 기능은 각질층 내 각질세포 간 지질의 투과 장벽기능과 피부 표면의 낮은 산성도, 각질층 내 항균펩타이드(anti-microbial peptide, AMP) 등에 의해 유지된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

항균펩타이드(AMP)는 선천성 내재면역(innate immunity)을 구성하는 가장 중요한 요소 중 하나이다. 일반적으로 항균펩타이드는 비교적 단순한 구조로 이루어진 양이온성 펩타이드(cationic peptide) 화합물로서 그람 양성균, 그람 음성균, 진균, 바이러스 등에 대한 광범위한 항균 스펙트럼을 지니고 있으며, 그 기전은 완전히 밝혀져 있지는 않지만 일반적으로 미생물의 세포막을 파괴하는 작용기전을 통하여 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한 후천성 적응면역(adaptive immunity)을 활성화시켜 생체 손상 후 상처회복 기능에도 관여한다.



Antimicrobial Peptides(출처: www.sciencedirect.com)

항균펩타이드에는 human betadefensin, cathelicidin, lysozyme, RNase 7, elafin, psoriasin, dermcidin, adrenomedullin 등이 있으며, 새로운 항균펩타이드가 지속적으로 발견되고 있다. 이러한 항균펩타이드는 주로 층판소체를 통해 각질층으로 분비되며 정상 피부에서는 비교적 낮은 상태로 유지되고 있다가 감염이나 상처가 발생하는 경우 발현이 급격히 증가하면서 피부의 항균력을 증진하는 기능을 하게 된다.

■ **피부장벽 결손(Skin barrier defect)**

피부장벽의 결손은 유전적인 원인이나 다양한 싸이토카인들에 의해 발생하고, 이로 인해 알레르기 유발 물질이나 미생물이 피부를 통한 침투가 용이해져 만성 염증성 피부 반응이 일어난다. 또한, 다양한 대기 오염

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

물질이 피부장벽에 손상을 일으켜 아토피피부염을 유발 또는 악화시키기도 한다.

피부장벽 기능의 손상과 이와 관련된 면역반응은 아토피피부염의 주요 원인이다. 또한, 아토피피부염에서 아토피 행진(atopy march)으로 발전되는 기전에서 중요한 원인이기도 하다. 아토피피부염은 병변 부위와 비병변 부위에서 경피수분손실(transepidermal water loss)의 증가, 각질층 내 수분량의 감소, 피부표면 pH의 증가와 같은 장벽기능의 이상이 관찰되는데, 이러한 이상은 병변의 중증도와 연관이 있을 것이라 판단된다.

1. Filaggrin 유전자 변이

Filaggrin 유전자 변이는 아토피피부염, 천식, 알레르기비염의 주 소인으로 보고되었다. 유전자 변이가 있는 경우에 좀 더 심하고, 또한 성인 아토피피부염으로 진행될 수 있다. 반면, 유전자 변이가 없는 경우에는 급성 아토피피부염 병변이 정상 부위에 비하여 filaggrin 발현이 감소되어 있고 IL-4와 IL-13이 과발현되어 있으며, 이는 IL-4와 IL-13은 분화된 각질형성세포에서 filaggrin 발현을 감소시킨다고 보고되고 있다.

2. 표피 지질의 감소

각질세포 간 지질막을 형성하는 지질에는 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산 등이 있으며, 이 중 세라마이드가 50% 정도를 차지하고 있다. 이러한 세라마이드가 감소되면 아토피피부염의 건조한 피부의 원인이 되고 콜레스테롤의 감소도 노화 피부에서의 피부장벽 기능 저하에 관여한다.

세라마이드는 각질세포의 외부를 둘러싸고 있는 대표적인 수분 보존 물질(water-retaining molecules)로 다양한 종류의 세라마이드가 존재하나 아토피피부염에서는 특히 ceramide 1이 감소되어 있다. 세라마이드의 감소 원인은 glucocylceramidase 및 sphingomyelinase에 의한 세라마이드의 합성 이상과 spingomyelin deacylase와 glucosyl ceramide deacylase의 증가에 의한 세라마이드의 비정상적인 대사의 증가 그리고 ceramidease에 의한 세라마이드의 과도한 분해 때문이다.

3. 항균펩타이드의 감소

아토피피부염 환자의 피부에는 항균펩타이드의 발현이 감소되어 있다. 이는 아토피피부염의 병인에서 중요한 역할을 하는 Th2 cytokine인 IL-4, IL-10, IL-13 등에 의하여 항균펩타이드가 감소되었다는 점이다. 따라서, 항균펩타이드의 감소는 아토피피부염에서 흔히 나타나는 2차 감염, 특히 S. aureus에 의한 감염과 밀접한 관련이 있는 것으로 예상한다. 아울러, 심리적인 스트레스도 항균펩타이드의 발현을 억제하는 것으로 보고된 바 있으며, 이는 스트레스에 의하여 분비되는 스테로이드 호르몬에 의한 것으로 알려져 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

4. 밀착연접(Tight junction) 단백질의 감소

밀착연접 단백질은 각질층 손상에 따른 외부 알레르겐 침입에 대하여 추가적인 장벽 기능을 가지고 있다. 그러므로 물리적인 손상 등으로 인한 위험 신호에 의해 밀착연접의 결합이 느슨해지면서 랑게르한스세포들이 느슨해진 밀착연접 사이로 수지(dendrite)를 내어서 항원을 인식하고 면역 염증반응을 유도한다.

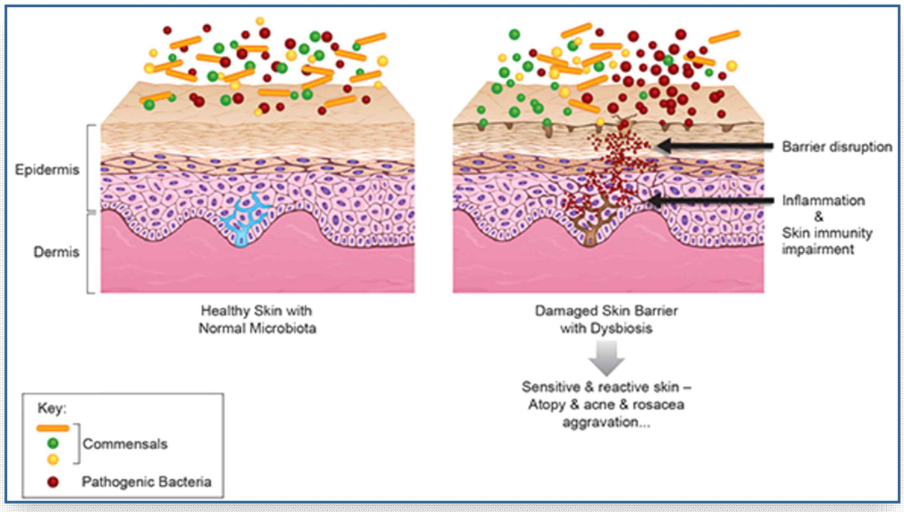
5. 싸이토카인

아토피피부염의 급성 피부 병변에는 Th2 cytokine이 과발현되는데, 이는 알레르기반응을 유발할 뿐만 아니라 선천성 면역반응을 저하 시킨다. Th2 면역반응으로 생성된 싸이토카인이 직접적으로 장벽 기능을 저하 시킨다는 보고가 있어 피부장벽 이상과 면역학적 이상에 대한 새로운 개념이 제시되고 있다.

대표적으로 IL-4와 IL-13이 피부에 비정상적으로 높게 발현되어 있으며 filaggrin을 비롯한 피부장벽 단백질인 세라마이드의 발현을 억제할 뿐만 아니라 항균펩타이드의 발현도 억제하여 피부장벽의 결손을 유발하고, IL-33도 피부에 높게 발현이 되는데 Th2 cytokine의 발현을 유도하여 피부장벽 결손과 염증성 반응을 유발하는 것으로 알려져 있다.

6. 감염(Infection)

Filaggrin 결핍과 anti-microbial peptides 등의 저하로 인한 미생물의 감염은 아토피 피부염의 임상증상을 악화시키며 치료에 저항하게 하고 유병기간을 길게 한다. 포도상알균(staphylococcus)이나 herpes 바이러스에 의한 감염이 가장 흔하며 임상적으로 중요하다.



Skin Barrier and Infection(출처:www.pupesosweet.com)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

특히 포도상알균은 아토피 피부염 환자의 약 90%에서 동정되며 포도상 구균에 의해 분비되는 독소(α-toxin, staphylococcal enterotoxin B 등)들은 Th2 cytokine 분비를 자극하여 filaggrin 등의 피부장벽 단백질의 발현을 억제할 뿐만 아니라 anti-microbial peptides의 발현도 억제하여 염증을 더욱 악화시키고 바이러스의 감염도 유도한다.

▣ 면역학적인 병인

면역학적인 병인에는 T 세포, 호산구(eosinophil), 랑게르한스세포(Langerhans cell), 각질형성세포와 같은 세포들과 싸이토카인, IgE 등이 아토피피부염의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이에따라 CD4+/CD8+ T 세포 비율의 증가, Th2 매개 IL-4, IL-5, IL-10 및 IgE의 증가, Interferon-γ과 interferon을 생산하는 T 세포의 감소, 랑게르한스세포의 활성 증가 또는 비만세포의 증가나 활성화 등이 나타나지만 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않았다.

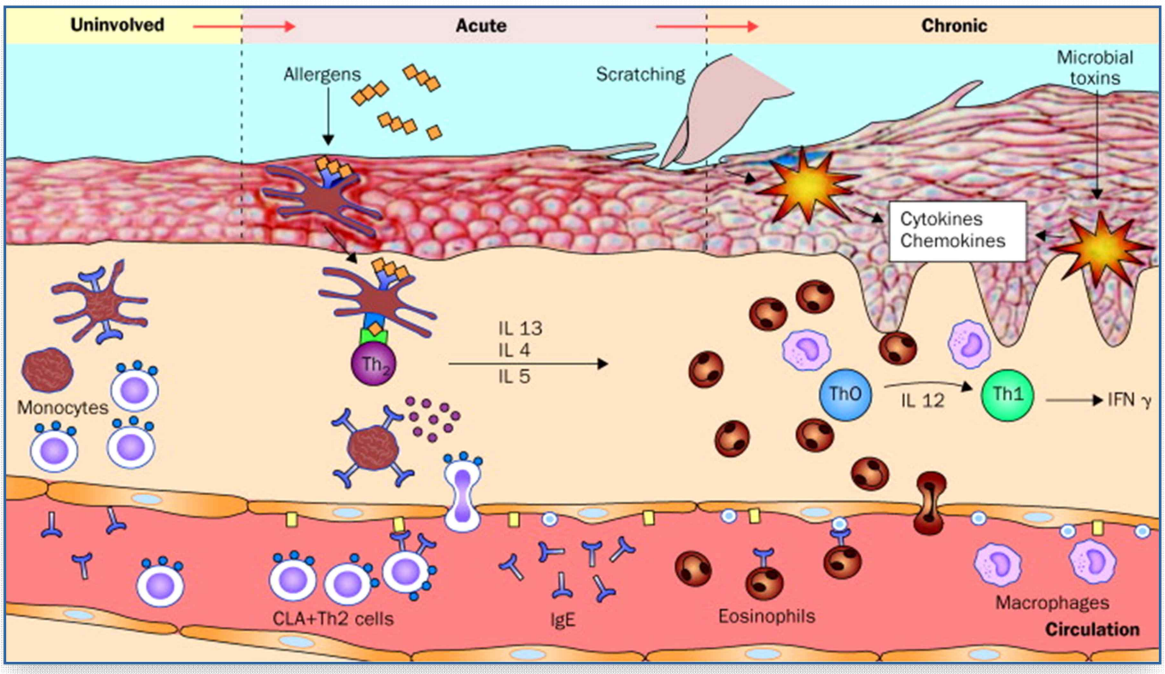
■ T 세포와 싸이토카인

아토피피부염 병변에는 보조 T 세포(Th 세포)가 주로 침윤하는데, 기능에 따라 제1형 보조 T 세포(Th1 세포)와 제2형 보조 T 세포(Th2 세포)로 나눈다. 이들 Th 세포는 피부병변의 활성도와 기간에 의존하여 피부의 염증반응을 일으킨다.

Th1 세포는 IL-2, IFN-ɣ, TNF-α 등을 생산하고 대식세포(macrophage)를 활성화시켜 세포매개성 지연형 면역반응(type 4 hypersensitivity)을 유발한다. 반면 Th2 세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13을 생산하고 IgE 합성을 증가시키며 호산구(eosinophil)의 분화를 유도하여 알레르기성 속효성 면역반응(type 1 hypersensitivity)을 유발한다.

그러므로, 아토피피부염 급성기에는 피부병변에 CLA(cutaneous lymphocyte antigen)+Th2 세포의 생산이 증가하여 IL-4, IL-5, IL-13 등의 싸이토카인들이 발현이 증가하며 혈액 내 IgE의 농도가 증가한다. 하지만, 만성기로 가면서 Th2 보다 Th1 세포의 생산이 증가하여 IL-5, IL-12, IFN-γ 등의 싸이토카인들의 발현이 증가하며 혈액 내 호산구와 대식세포의 침윤을 동반한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Mechanism of Atopic Dermatitis(출처: www.middleeast.thelancet.com)

이렇게 아토피피부염 급성기에 Th2 세포가 우세한 이유는 IL-4 수용체 유전자의 다형성과 같은 유전적 요인이 관여하고, 항원에 노출 시 증가하는 싸이토카인이나 항원전달세포(antigen presnting cell)들이 우세하게 발현하기 때문이다. 또한, Th2 세포에 의해 생산된 싸이토카인은 B 세포의 생산과 분화를 유도하고 Th1 세포 활성을 억제시키기 때문이다. 아울러 급성기에서 우세한 Th2 세포와 세포독성 T 세포는 granzyme B를 발현하여 피부의 염증반응에 촉진한다.

종합해 보면, 급·만성병변은 정상피부와 비교하여 모두 IL-4, IL-5, IL-13에 대한 mRNA의 발현이 증가되지만 만성병변에서는 IL-5, IL-12의 발현과 호산구의 침윤이 관여한다. 특히, IL-12은 급성병변의 Th2 반응에서 만성병변의 Th1 반응으로 전환되는데 중요한 역할을 한다.

■ **말초혈액 내 IgE, 호염기세포, 비만세포, 호산구, 대식세포**

아토피피부염의 대부분에서 혈청 IgE가 증가하지만 IgE의 수치와 증상과의 연관성이 부족하다. 아토피피부염의 급성기에 IL-4가 증가하는데, IL-4는 IFN-γ의 합성을 억제하고 B 세포를 자극하여 IgE를 합성한다. 알레르겐특이 IgE(Allergen specific IgE)는 고친화성 IgG 수용체(high-affinity IgE receptor, FcεRI)와 작용하여 호염기세포와 비만세포를 활성화 시킨다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

호염기세포와 비만세포는 활성화하면 즉각적인 피부반응에 관여하는데, 이는 알레르기 항원에 노출 시 나타나는 가려움증과 홍반이 알레르겐특이 IgE를 가진 비만세포에 의해 분비되는 물질과 관련이 있음을 나타낸다. 또한, IgE 자가반응력(IgE autoreactivity)도 아토피피부염의 병인도에 관여하는데, 아토피피부염을 가진 대부분의 환자들은 내인성 단백질에 대한 순환 IgE 자가항체를 가지고 있어 알레르기 자극물질의 노출 후에 알레르기 염증을 유지하게 된다.

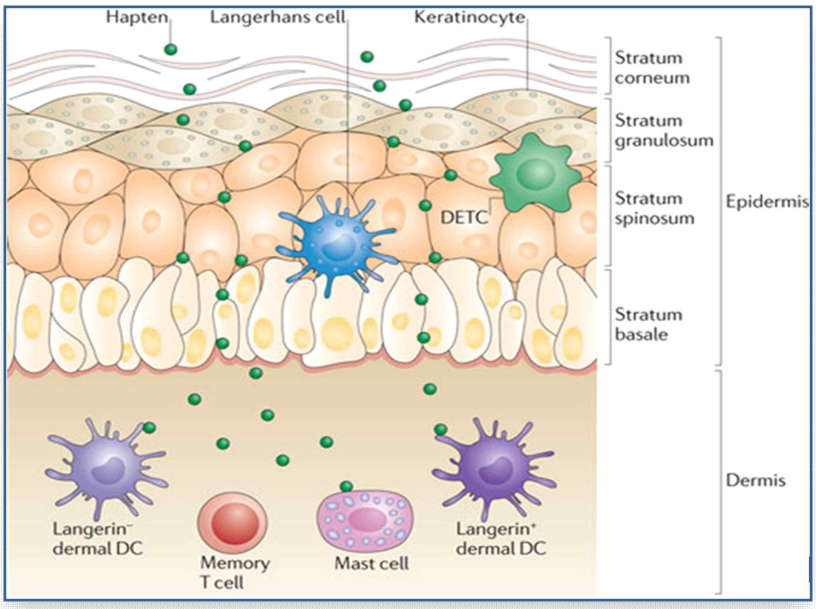
호산구와 대식세포의 병변내 침윤과 IL-12의 생성은 아토피피부염 병변에 의한 만성 염증성 반응에서 중요한 역할을 한다. 대부분의 아토피피부염 환자에서 나타나는 호산구는 알레르기성 염증과 면역반응에서 중요한 역할을 하는 호산구양이온단백질(eosinophil cationic protein, ECP)의 수준을 증가시킨다.

■ **랑게르한스세포(Langerhans cell)와 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)**

랑게르한스세포는 표피세포의 2~8%를 차지하며, 피부에서 알레르기 원인물질(항원)을 인식하고 이를 T세포(dendritic epidermal T cell, DETC)에 전달하여 세포매개 면역반응을 유도함으로써 병변을 유발시킬 수 있을 뿐만 아니라 면역반응을 지속적으로 유지시키는데 중요한 역할을 한다. 즉, 체액 면역반응과 세포매개 면역반응 사이에 연결고리 역할을 한다. 따라서, 아토피피부염의 만성 피부병변에는 랑게르한스세포가 증가되어 있으며 세포표면에 IgE와 결합하는 수용체도 증가되어 있다.

아토피피부염의 피부병변에는 정상 피부와 달리 항원제시세포의 수지상세포군(dendritic cell family)의 하나인 CD1a+ 표피 랑게르한스세포들이 증가되어 있다. 이들 세포표면에 발현되는 고친화성 IgG 수용체(Fcε RI)는 Th1과 Th2 세포에 대한 항원발현에 중요한 역할을 한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Langerhans Cell(출처: www.nature.com)

또한, 랑게르한스세포는 T 세포의 활성 및 성장과 다량의 염증촉진 싸이토카인(IL-12, IL-18, IFN-γ 등)의 분비에 필요한 동시자극분자(costimulatory molecule)인 CD80과 CD86를 다량 발현시킨다.

■ **각질형성세포(Keratinocyte)**

각질형성세포는 피부에서 일차적 면역반응으로 작용한다. 이 세포는 여러 자극에 의해 IL-4, TNF-α, IFN-γ 등 다양한 싸이토카인을 분비하고, 각질형성세포성장인자(keratinocyte growth factor)-β(TGF-β)의 수용체를 갖고 있어 이러한 싸이토카인에 의해 영향을 받기도 한다.

이 중 IL-4는 아토피피부염의 주요한 싸이토카인이며 IgE의 생성과 비만세포의 활성화에 중요한 역할을 한다. 염증성 사이토카인인 TNF-α는 여러 싸이토카인의 생성, 세포의 성장과 분화, 괴사에 작용하여 아토피피부염에 영향을 미친다. TGF-β는 세포의 증식과 분화, 면역 반응, 상처치유 등에 관여한다.

또한, 아토피피부염의 각질형성세포에는 고농도의 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 MDC(macrophage-derived chemokine)가 존재한다. TSLP는 CD11c+ 수지상세포를 자극해서 TARC(thymus and activation-regulated chemokine)와 MDC 생성을 증가시킨다.

TSLP는 Th2 면역반응의 유도에 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 아토피피부염의 각질형성세포에서 SLP가 과발현되는 소견을 보이지만 다른 피부염에서는 정상과 비슷하기 때문이다. 또한, TSLP는

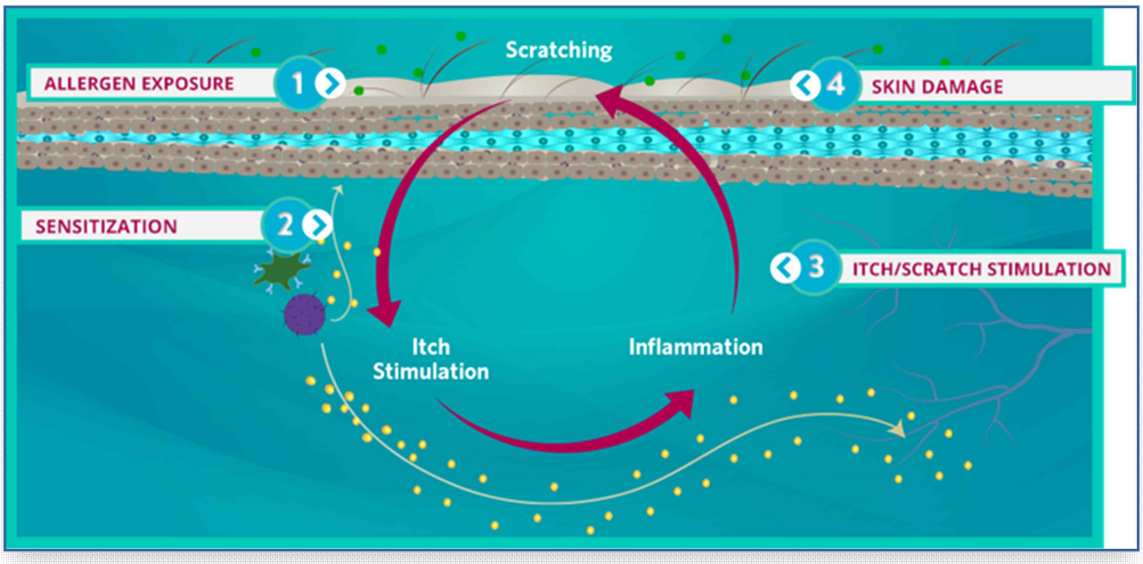
©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

CD11c+ 수지상 세포를 활성화 시키며, 활성화된 수지상세포는 T 세포는 IL-5, IL-13, TNF-a 등의 제2형 싸이토카인의 분비를 촉진하고 IL-10과 IFN-γ같은 제1형 싸이토카인을 억제하는 것으로 알려져 있다.

▣ 가려움증-긁기 악순환 고리(Itch-scratch vicious cycle)

두드러기를 비롯한 각종 피부질환의 가려움증은 비만세포에서 분비되는 히스타민에 의해 주로 발생하는 반면, 아토피피부염의 가려움증은 외부 자극원이 손상된 피부장벽을 투과하여 염증반응을 일으키고 이에 의해 생성된 히스타민을 비롯한 여러 가려움증 매개체들에 의해 발생한다.

즉, 두드러기는 비만세포에서 분비되는 히스타민이 핵심적인 역할을 하지만, 아토피피부염은 외부의 환경적 자극에 과민하게 반응하는 염증반응이 핵심적인 역할을 한다. 이러한 염증반응은 피부병변의 발생에 관여할 뿐 아니라 가려움증->긁기->가려움증 악순환의 고리가 계속 돌아가는데 있어 핵심적인 역할을 담당한다.



Itch-scratch vicious cycle(출처: www.apoqueldogs.com)

일반적으로 가려움증은 말초신경 말단에서 시작하여 중추신경계를 거쳐 척수 관문(gate)을 통과하여 대뇌에 도달한다. 척수의 관문은 통증감각이 조절하고 있으므로 긁기에 의해 유발된 통증 감각은 가려움증의 대뇌로의 신경전달을 차단할 수 있다. 긁기는 이 과정을 통해 발생한 가려움증을 없애는데 도움이 된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

따라서, 두드러기성 가려움증은 가려움을 느낀 후 긁게 되면 통증이 유발되고, 이 통증이 가려움증의 추가적인 발생을 차단하지만, 아토피피부염의 가려움증은 한 번 긁기 시작한 후 가려움증->긁기->가려움 악순환에 의해 긁기를 멈출 수 없는 경우가 흔하다. 이는 긁기로 인한 통증이 중추신경계에서의 감작 현상에 의해 다시 가려움증으로 바뀌어 인식되기 때문이다.

▣ 임상증상

아토피피부염은 발병 연령에 따라 유아형, 소아형 및 성인형으로 분류되며, 급성, 아급성, 만성에 따라 증상, 병변 형태 및 병변 분포가 다르다. 여러 병변 중 전와부(antecubital fossae) 또는 슬배부(popliteal fossae)의 습진 병변은 아토피피부염를 진단하는데 가장 중요한 소견이 된다. 일반적으로 급성 습진은 홍반, 물집, 진물 등이 주 증상이고, 만성 습진은 피부가 두꺼워지면서 거칠어지는 태선화(lichenification) 병변이 주 증상이다.

■ 연령별 증상

1. 유아형 아토피피부염(생후 2개월~2세)

유아형 아토피피부염은 생후 2개월 이후에 발생하는 피부염으로서 대개 두피나 얼굴(주로 양볼)에서부터 증상이 시작한다. 특히 홍반, 부종 및 진물 등 급성습진 증상이 흔하고 갑자가 악화되는 경우가 많으며 점차 목과 체간을 거쳐 사지로 퍼져나가는 경향을 보여 특정한 호발부위가 없다.

2. 소아형 아토피피부염(2~10세)

소아형 아토피피부염은 전와부, 목, 슬배부, 엉덩이 아래 접히는 부위, 손목이나 발목 등 주로 굽힘부위에 습진이 발생하는 경향을 보인다. 삼출성의 급성병변보다는 아급성 내지 만성병변으로 점차 변하면서 태선화된 병변이 흔하다.

3. 성인형 아토피피부염(10세 이후)

성인형 아토피피부염은 사춘기 이후에 처음 발생하였거나, 유아형 또는 소아형 피부염에서 증상이 소실되었다가 다시 재발하는 경우도 이에 해당한다. 증상은 소아형과 비슷한 피부병변과 병변분포를 보이지만 굽힘

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

부위의 병변이 더 뚜렷해지는 경향을 보인다. 특히 신체의 하반부보다 얼굴을 포함한 상반부에서 증상이 더 심해진다. 사춘기 이후에는 유두습진이 잘 발생하며 여성에서 더 흔하다.

■ **동반증상**

1. 피부 동반증상

피부 동반증상에는 전반적인 피부건조증(generalized skin dryness)이 아토피피부염 진단에 매우 중요한 소견이며, 모공주위 피부의 두드러짐(perifollicular accentuation), 잔금이 많은 손바닥(hyperlinear palm), 닭살(keratosis pilaris), 백색잔비늘증(pityriasis alba), 백색피부그림증(white dermographism) 등이 흔하게 나타난다. 가끔 어린선(ichthyosis)도 동반된다.

2. 눈 동반증상

눈 동반증상에는 눈 주위 색소침착으로 거무스름하게 색이 변하며 아래쪽 눈꺼풀의 만성습진으로 눈 아래 주름이 생기는 Dennie-Morgan 주름이 관찰되는 경우도 있다. 심한 아토피피부염 환자에서 백내장이 피부염 자체의 증상 또는 스테로이드제 과다사용의 후유증으로 발생하기도 한다.

3. 피부감염

피부감염은 피부장벽 손상 또는 면역반응이상, 항균펩티드 감소 등으로 인해 쉽게 발생할 수 있다. 세균감염에 의한 농가진(impetigo), 바이러스 감염에 의한 사마귀(wart)나 물사마귀(molluscum contagiosum) 등이 흔히 발생하는 피부감염증이다.

▣ 진단검사

1. 피부단자검사(Skin prick test)

피부단자검사는 특이 알레르기 항원에 대한 IgE의 존재를 확인하기 위한 검사법으로 피부검사에 대한 반응은 신체부위에 따라 다르므로 검사해야 할 부위를 선정하는 것이 중요하다. 일반적으로 등과 아래팔의 굽힘 부위에서 시행하는데, 시행 후 약 15분 후에 결과를 알 수 있으며 민감도가 높다는 것이 장점이다. 그러나 항히스타민제나 스테로이드제 복용에 의하여 반응이 억제될 수 있다는 점, 습진 증상이 등이나 팔

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

에 있는 경우, 또는 소아의 경우 비협조시에는 시행하기 힘들다는 것이 단점이다.

2. 특이항체검사

특이항체검사에는 RAST(radioallergosorbent test) 또는 간편하면서 신뢰성이 높은 MAST(multiple antigen simultaneous test)법이 있다. 이 검사들은 혈액 내 특이항체 IgE를 찾아내는 검사실 검사로서 피부병변 유무나 약물복용과 관계없이 검사가 가능하고 피부단자검사를 시행하기 힘든 소아에서도 검사가 가능하다는 것이 장점이다. 민감도는 낮지만 위양성의 가능성이 적다.

3. 혈청 IgE 검사

혈청 IgE 검사는 피부검사와 같이 감작된 원인 항원을 확인하는데 사용된다. 이는 아토피피부염 환자의 약 80%에서 혈중 총 IgE치가 높고 중증도와 상관관계가 있다. 하지만 소위 내적(intrinsic) 소인 아토피피부염 환자에서는 정상 수치를 보인다. 따라서 혈청 IgE검사는 필수적인 소견은 아니지만 진단이 애매한 환자, 증상의 중등도를 예측할 때, 또는 악화인자를 찾아내는 데 도움이 된다.

▣ 한국인 아토피피부염 진단기준

아토피피부염은 증상이 환자 개개인마다 다양하고 진단에 필수적인 증상이나 진단방법이 있는 것이 아니므로 임상양상을 포함한 진단기준에 의해 진단하게 된다. 임상양상도 매우 다양하므로 절대적으로 확립된 기준은 없으나 대부분의 나라에서는 Hanifin과 Rajka에 의해 제시된 진단기준을 가장 많이 이용하고 있으며, 각 나라마다 일부 조정된 진단기준을 사용하기도 한다.

아토피피부염의 진단기준이 되는 주 임상양상으로는 가려움증, 연령에 따라 특징적인 병변의 부위와 모양, 만성적이고 재발을 잘 하는 성향, 환자 본인이나 가족구성원 중에 알레르기 질환의 병력이 있는 경우가 해당된다. 가려움증은 아토피피부염의 가장 중요한 증상으로 다양한 유발과 악화 요인이 있으나 일반적으로 저녁에 심하며, 특히 아토피피부염 환자들이 가려움증에 대한 역치가 낮아서 더 가려움증을 느끼는 것으로 알려져 있다.

아토피피부염의 진단에는 결정적인 바이오마커가 존재하지 않으므로 임상증상, 과거력 및 검사실 소견을 종합하여 진단이 이루어지며, 그 중에서 피부소견이 진단에 있어 가장 중요한 역할을 한다.

우리나라에서는 2005년 대한피부과학회(Korean Dermato-logical Association, KDA)에서 Hanifin &

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

Rajka의 진단기준을 한국인에 맞게 변형시킨 아토피피부염 진단기준을 제정하여 발표하였다. Hanifin & Rajka 진단기준을 변형한 주 진단기준 3개 보조진단기준 14개로 구성되어 있으며, 이 중 2개 이상의 주 진단기준이면서 4개 이상의 보조진단기준을 만족시키면 아토피피부염으로 진단할 수 있다. 특이한 점은 한국인에서 귀주위습진(periauricular eczema)와 두피비듬(scalp scale)이 자주 관찰되어 진단기준에 포함되어 있다.

한국인 아토피피부염 진단기준

대한아토피피부염학회

주 진단기준	1.피부 소양증(가려움증) 2. 아토피(천식, 알레르기비염, 아토피피부염)의 개인 및 가족력 3. 특징적인 피부염의 모양 및 부위 - 2세 미만의 환자: 얼굴, 몸통, 사지 신측부(펴지는 부위) 습진 - 2세 이상의 환자: 얼굴, 목, 사지 굴측부(굽혀지는 부위) 습진
보조 진단기준	1. 피부건조증 2. 백색 비강진 3. 눈 주위의 습진성 병변 혹은 색소침착 4. 귀 주위의 습진성 병변 5. 구순염 6. 손, 발의 부특이적 습진 7. 두피 인설(각질) 8. 모공 주위 피부의 두드러짐 9. 유두 습진 10. 땀 흘릴 경우의 소양증(가려움증) 11. 백색 피부묘기증(dermographism) 12. 피부단자시험 양성반응 13. 혈청 면역글로블린(IgE)의 증가 14. 피부감염의 증가

▣ 중증도(Severity) 판정

임상에서 가장 널리 이용되고 있는 아토피피부염의 중증도 평가방법은 SCORAD(scoring atopic dermatitis)와 eczema area and severity index(EASI) 이다. SCORAD는 피부병변의 범위(A)와 심각성(B), 가려움증과 수면장애의 주관적 요소(C)가 결합된 이상적인 지표이지만 그 수식이 (=A/5+7XB/2+C) 너무 복잡하고 시간이 많이 소요된다는 단점이 있다. 국내 2015년 아토피피부염 치료 가이드라인에서는 중증도 기준을 주관적요소를 제외한 oSCORAD(objective SCORAD)로 하였다. EASI 는 피부병변의 범위(A)와 심각성(B)를 본다는 점에서 oSCORAD 와 거의 동일하며, 유효성이 충분히 검증된 평가방법이다.

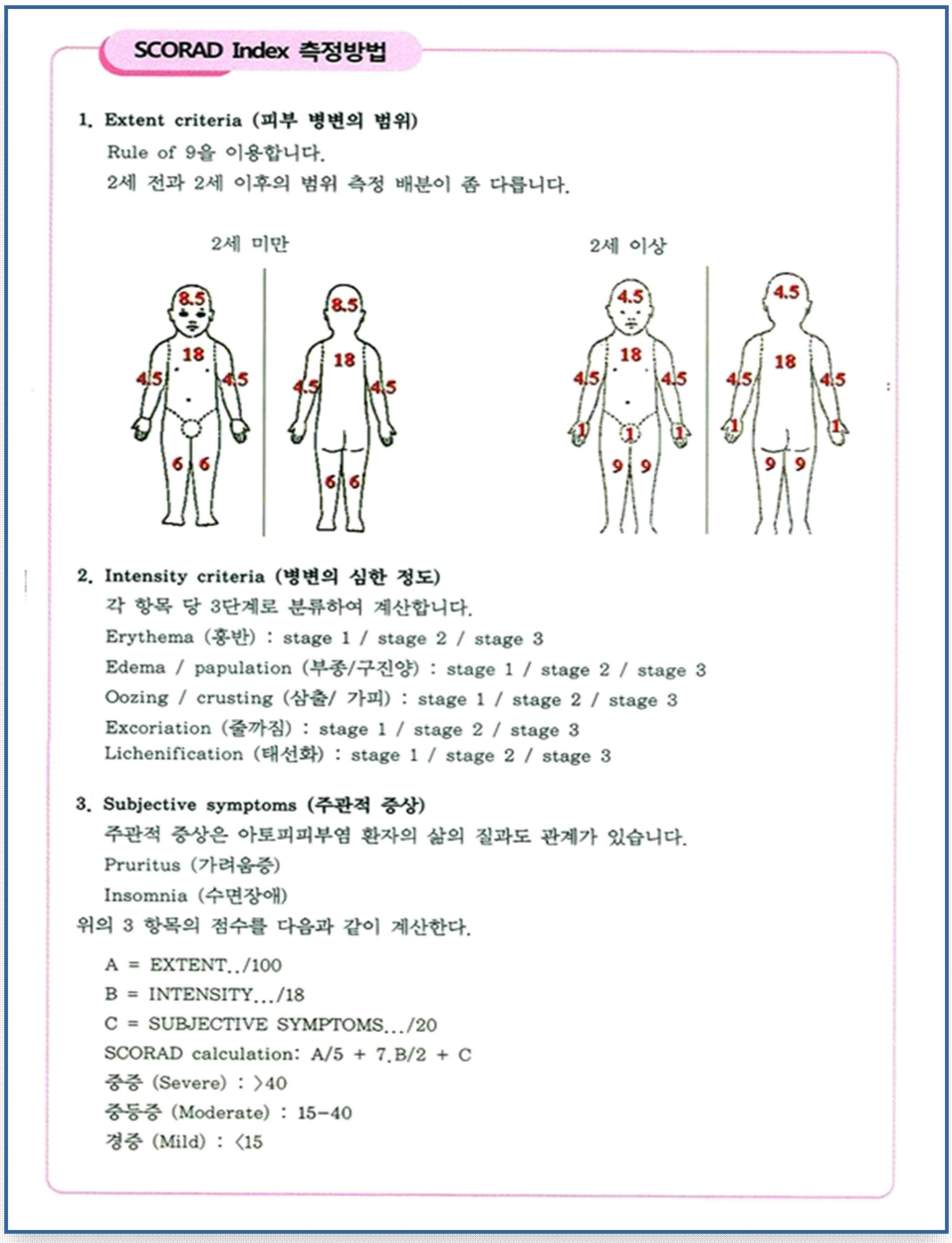
EASI는 피부염증질환인 건선에서 사용하는 PASI(Psoriasis Area Severity Index) 와 특징적인 병변특성만 다를 뿐 (건선: 홍반, 경결, 인설; 아토피피부염: 홍반, 구진, 찰상, 태선화), 범위와 심각도를 평가한다는 측면에서 유사하다.

1. SCORAD(Scoring atopic dermatitis)

SCORAD는 국제적으로 가장 많이 이용되고 있는 중증도 지표로 발진의 범위(extent criteria), 발진 형태

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

의 정도(intensity criteria, 발적, 부종과 구진, 삼출물과 가피, 태선화, 긁은 자국, 건조한 정도), 주관적인 증상(subjective criteria)인 가려움증과 수면장애 등의 요소들을 2:6:2의 비율로 평가하여 측정한다.



SCORAD Index 측정방법

1. Extent criteria (피부 병변의 범위)

Rule of 9을 이용합니다.

2세 전과 2세 이후의 범위 측정 배분이 좀 다릅니다.

2세 미만 / 2세 이상

2. Intensity criteria (병변의 심한 정도)

각 항목 당 3단계로 분류하여 계산합니다.

Erythema (홍반) : stage 1 / stage 2 / stage 3

Edema / papulation (부종/구진양) : stage 1 / stage 2 / stage 3

Oozing / crusting (삼출/ 가피) : stage 1 / stage 2 / stage 3

Excoriation (찰과상) : stage 1 / stage 2 / stage 3

Lichenification (태선화) : stage 1 / stage 2 / stage 3

3. Subjective symptoms (주관적 증상)

주관적 증상은 아토피피부염 환자의 삶의 질과도 관계가 있습니다.

Pruritus (가려움증)

Insomnia (수면장애)

위의 3 항목의 점수를 다음과 같이 계산한다.

A = EXTENT../100

B = INTENSITY.../18

C = SUBJECTIVE SYMPTOMS.../20

SCORAD calculation: A/5 + 7.B/2 + C

중증 (Severe) : >40

중등증 (Moderate) : 15-40

경증 (Mild) : <15

SCORAD(Scoring Atopic Dermatitis)

2. EASI(Eczema area and severity index)

EASI는 습진의 주요 증상들의 심한 정도에 대하여 몸을 해부학적으로 4 부분으로 나누어 평가한다. EASI score는 환자의 머리/목, 몸통, 상지, 하지에서 홍반, 부종/경결, 찰상, 태선화 정도를 관찰하고, 이를 각각 0~3점(0=없음, 1=경증, 2=중등도, 3=중증)으로 점수화하였다. 이 임상 소견 점수에 신체 부위별 병변

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

면적 점수(0=없음, 1≤10%, 2=10~29%, 3=30~49%, 4=50~69%, 5=70~89%, 6≥90%)를 곱한다. 이 신체 부위별 점수에 머리/목은 0.1, 상지는 0.2를, 몸통은 0.3을, 하지는 0.4를 곱하여 모두 합산한다.

성인 아토피피부염은 주로 얼굴, 목 등 안면부 병변이 많이 나타나는 특징을 갖는데, EASI 점수 상 얼굴/목의 체표면부위지수(proportional body surface area)는 다른 부위보다 가중치가 적게 부여되므로 안면부에 중증 병변이 집중되어 있는 경우 EASI score 자체는 민감도가 떨어진다.

EASI scoring system

Body region	Erythema	Edema/ papulation	Excoriation	Lichenification	Area score	Multiplier	Score
Head/neck	(+	+	+	)	x	x 0.1	
Trunk	(+	+	+	)	x	x 0.3	
Upper extremities	(+	+	+	)	x	x 0.2	
Lower extremities	(+	+	+	)	x	x 0.4	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores							——— (0-72)

3. IGA(Investigator global assessment) in Atopic Dermatitis

IGA는 임상시험의 평가도구로서 아토피피부염의 전반적인 피부징후 정도를 0(clear)-4(severe)까지 5단계로 평가하며, 임상의가 간단하게 종합적 평가를 할 수 있다.

Investigator's Global Assessment (IGA)		
SCORE	CATEGORY	DEFINITION
0	Clear	No signs of inflammatory AD
1	Almost Clear	Faint, barely detectable erythema and/or trace residual elevation in limited areas; neither excoriation nor oozing/crusting are present
2	Mild	Light pink erythema and slightly perceptible elevation; excoriation, if present, is mild
3	Moderate	Dull red, clearly distinguishable erythema and clearly perceptible elevation but not extensive; excoriation or oozing/crusting, if present, are mild to moderate.
4	Severe	Deep/dark red erythema, and marked and extensive elevation; excoriation and oozing/crusting are present.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
2015년 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인
Journal of Life Science 2017 Vol. 27. No. 5. 600~610
Kor. J. Aesthet. Cosmetol., Vol. 13 No. 6, 713-720, December 2015
Kor. J. Aesthet. Cosmetol., Vol. 13 No. 6, 713-720, December 2015
AAD clinical guideline, J Am Acad Dermatol. 2014 Jul;71(1):116-32.
J Korean Med Assoc 2015 May; 58(5): 433-440
Allergy Asthma Respir Dis 2(1):8-15, March 2014
J Korean Med Assoc 2014 March; 57(3): 212-217
J Korean Med Assoc 2014 March; 57(3): 226-233
Allergy Asthma Respir Dis 1(1):20-28, March 2013
대한피부과학회지 2013;51(4):243~248
Korean Journal of Investigative Dermatology 2007 ; Vol. 14, No. 3, pp. 67 - 72
각종 인터넷 자료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000