

아토피피부염(Atopic Dermatitis) (3)

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. 이를 요인들과 피부장벽(skin barrier)의 손상은 서로 복잡한 상호작용 의하여 발생한다.

아토피피부염에서 가장 주요한 증상인 가려움증의 정의는 ‘긁고 싶은 충동을 불러일으키는 유쾌하지 못한 자각증상’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, 유발 인자의 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

부작용의 가능성으로 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 승인 되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 또한 Dupilumab(제품명: 듀피젠프리필드 주, Dupixent[®])은 최초의 생물학적제제인 IL-4R α 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 전환점이 될 것으로 기대해 본다.

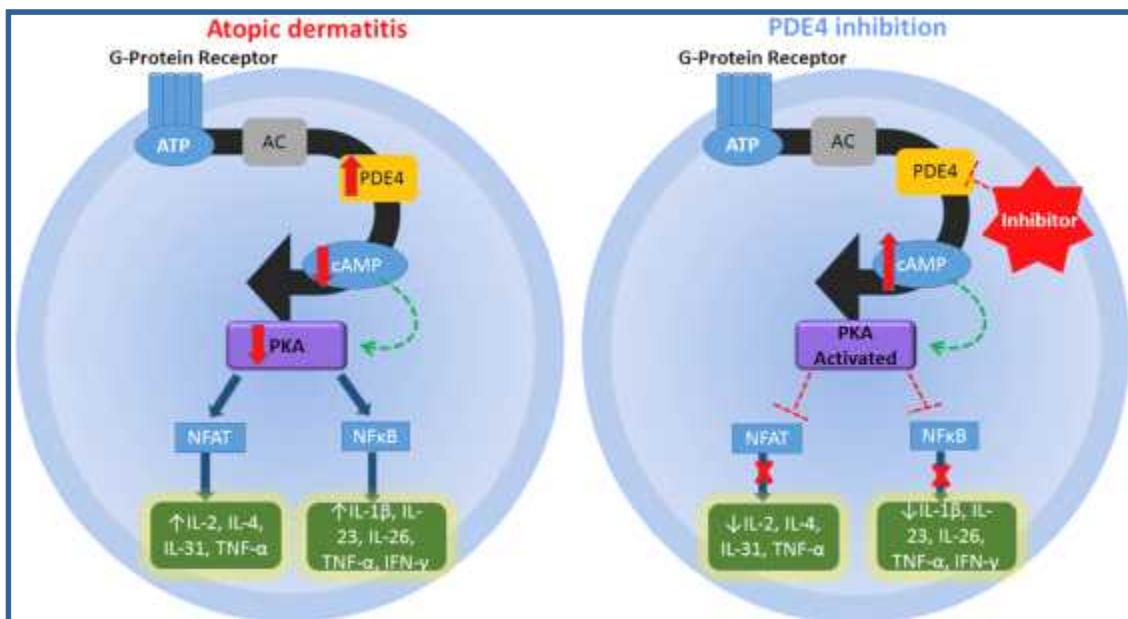
신약

■ Crisaborole(크리사보롤, 제품명: 유크리사 2% 연고, Eucrisa[®], Pfizer)

Crisaborole은 최초의 국소PDE-4 억제제 2% 연고로서 2016년 12월 미 FDA에서 '2세 이상의 경도에서 중등도 아토피 피부염'에 1일 2회 도포 연고제로 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

단핵구에서 PDE(phosphodiesterase)의 과도한 활성은 cAMP를 감소시켜 염증성 싸이토카인의 생산이 증가 시킨다. 이들은 IFN- γ 를 억제하고 Th0 세포를 Th2 세포로 분화하게 하는데 관여한다. 백혈구에서도 cAMP-PDE의 활성이 증가되어 B 세포에 의한 IgE의 합성과 Th2 세포에 의한 IL-4의 생산을 증가시키는 데 관여한다. 호산구는 Th2 cytokine인 IL-5에 의해 활성화되며, eotaxin과 MCP(monocyte chemoattractant protein)에 의해 피부로의 이동이 유도된다.

이 약제는 PDE-4를 억제하여 세포내 cAMP를 증가시킨다. 피부의 염증세포에서의 cAMP의 증가는 NFAT(nuclear factor of activated T-cell)를 차단하여 IL-2, 4, 31 및 TNF- α 등의 방출을 억제시키고 NF γ B(nuclear factor- γ B)를 억제하여 IL-1, 23, 26, TNF- α 및 IFN- γ 등의 방출을 억제시킨다.



PDE4 Inhibititon in Atopic Dermatitis(출처: www.sciencedirect.com)

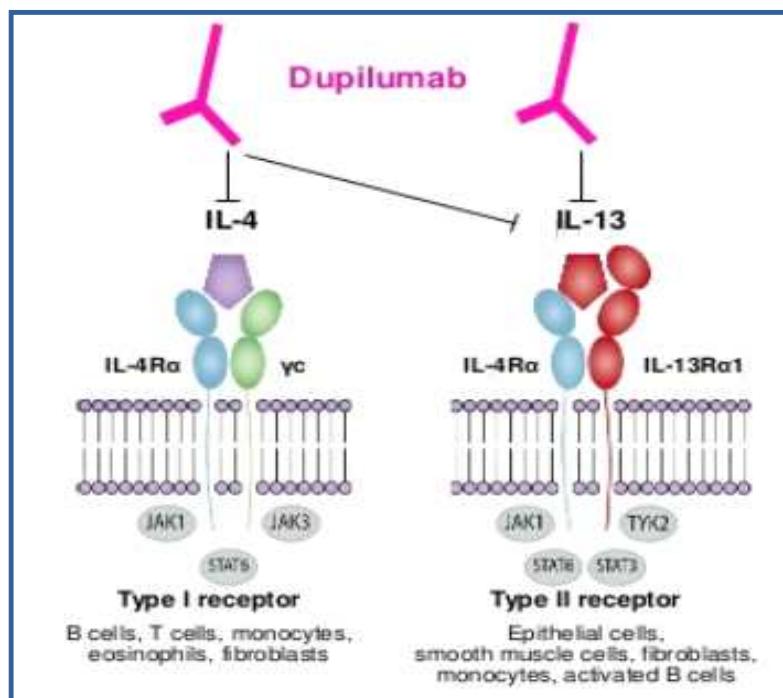
■ Dupilumab(두필루주맙, 제품명: 듀피젠틱 프리필드 주, Dupixent®, 사노피-리제네론)

듀피젠틱은 최초의 생물학적제제인 IL-4R α 억제제로 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 ‘국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장 되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료. 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여’에 승인되었다.

이 약제는 성인에서 첫 회 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회)투여하고, 이후 2주 간격으로 300mg을 피하주사한다. 또한 이 약제는 단독 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여한다. 국소칼시뉴린저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다.

이 약제는 인간 단클론 IgG4 항체로서 Type I 수용체(IL-4R α / γ c)를 통해 IL-4 신호전달을 그리고 Type II 수용체 (IL-4R α / IL-13R α)를 통해 IL-4 및 IL-13 신호전달을 동시에 모두 차단하여 염증촉진 사이토카인, chemokines, IgE 등의 방출을 억제한다.

듀피젠틱(dupilumab)는 경쟁물질로 떠오르던 '네몰리주맙(nemolizumab)', '트랄로키누맙(tralokinumab)'의 임상보다 한발 앞서면서 해외 출시를 앞두고 있다.



Dupilumab(출처: www.slideshare.net)

신약 허가임상

■ EUCRISA

아토피피부염 치료가 가능한 체표면적(body surface area, BSA) 5%에서 95%를 가진 2세에서 79세 까지 총 1,522명(86.3%)는 2세에서 17세 까지 환자)을 대상으로 두 임상연구(trial 1, 2)가 진행되었다.

기준선(Baseline)에서 통상적인 아토피피부염(홍반, 경화/구진, 삼출/가피) 증상을 0에서 4까지의 중증도(severity)를 구분하였을 때, ISGA(Investigator's Static Global Assessment) score 2(경증)에 해당하는 환자의 38.5%이었고, ISGA score 3(중등도)에 해당하는 대상환자는 61.5%이었다.

두 임상연구는 대상환자를 2:1로 무작위 배정하여 각각 UCRISA 또는 vehicle(용매)를 1일 2회 28일간 도포하였다. Vehicle 도포군과 UCRISA 도포군과 비교하여 1차 평가지표는 29일째 판정된 결과치로 설정했으며, ISGA 달성(success in ISGA)은 기준선으로 부터 2점이상 개선된 ISGA 중 score 0은 clear(깨끗함), score 1은 almost clear(거의 깨끗함)으로 하였다.

임상연구 결과, 경증에서 중등도의 아토피피부염 환자에서 1차 유용성 평가는 29일째 Trial 1에서

EUCRISA 도포군 32.8%과 Vehicle도포군 25.4%, Trial 2에서 EUCRISA 도포군 31.4%과 Vehicle도포군 18.0%로 임상적 유용성이 입증되었다.(Table 2)

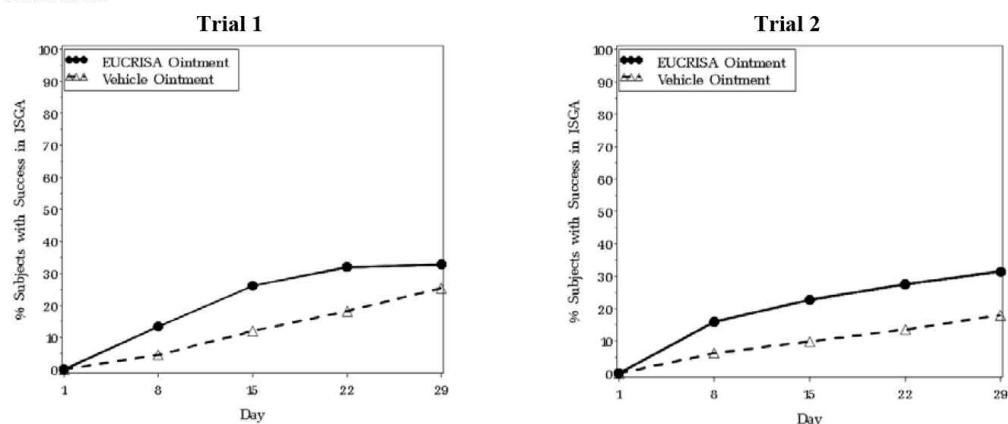
Table 2: Primary Efficacy Outcomes in Subjects with Mild to Moderate Atopic Dermatitis at Day 29

	Trial 1		Trial 2	
	EUCRISA (N=503)	Vehicle (N=256)	EUCRISA (N=513)	Vehicle (N=250)
Success in ISGA ^a	32.8%	25.4%	31.4%	18.0%

^a Defined as an ISGA score of Clear (0) or Almost Clear (1) with a 2-grade or greater improvement from baseline.

경증에서 중등도의 아토피피부염 환자에서 29일간에 걸쳐 EUCRISA 도포군과 Vehicle도포군의 ISGA 달성을률이다.(Figure 1)

Figure 1: Success in ISGA^a Over Time in Subjects with Mild to Moderate Atopic Dermatitis



^a Success is defined as an ISGA score of Clear (0) or Almost Clear (1) with a 2-grade or greater improvement from baseline.

■ DUPIXENT

■ Efficacy(유효성)

세 임상연구(Trial 1, 2 및 3)는 국소약제에 의해 적당하게 조절이 안되는 18세 이상의 중증 아토피피부염 환자 2119명을 대상으로 무작위 이중맹검, 위약대조군, 다기관에서 진행되었다. 대상환자의 질병의 중증도는 IGA(Investigator's Global Assessment) score 0-4에서 3이상(≥ 3), EASI(Eczema Area and

Severity Index) score 0~72에서 16이상(≥ 16), 그리고 최소 BSA(body surface area) 10% 이상인 경우로 설정하였다.

기준선에서 대상환자 중 52%는 IGA score 3(중등도)이였고 48%는 score 4(중증)이였고, 기준선의 평균 EASI score는 33이였으며 또한 기준선 매주 평균 최고 가려움증(baseline weekly averaged peak pruritus) NRS(Numeric Rating Scale)는 0~10 중 7이였다.

세 임상연구 모두에서 DUPIXENT 투여군은 처음(0주째) DUPIXENT 600mg, 다음부터 매 2주째(Q2W) 300mg를 피해주사하였다. 이 중 단독요법(Trial 1, 2)은 16주간 DUPIXENT 혹은 위약을 투여하였다. 병합요법(Trial 3)에서는 52주간 DUPIXENT 혹은 위약을 국소스테로이드제(TCS)와 같이 도포하고 필요시 얼굴, 목, 간찰부위, 성기부위에 국소칼시뉴린억제제(TCI)를 도포하였다.

12주간 연구결과, Trial 1에서 IGA(0 혹은 1)은 DUPIXENT 투여군 38% vs. 위약군 10%, EASI-75는 DUPIXENT 투여군 51% vs. 위약군 15%, EASI-90는 DUPIXENT 투여군 36% vs. 위약군 8%이였으며 NRS(≥ 4) 개선은 DUPIXENT 투여군 41% vs. 위약군 12%이였다.

Trial 2에서 IGA(0 혹은 1)은 DUPIXENT 투여군 36% vs. 위약군 9%, EASI-75는 DUPIXENT 투여군 44% vs. 위약군 12%, EASI-90는 DUPIXENT 투여군 30% vs. 위약군 7%이였으며 NRS(≥ 4) 개선은 DUPIXENT 투여군 36% vs. 위약군 10%이였다.

Trial 3에서 IGA(0 혹은 1)은 DUPIXENT+TCS 투여군 39% vs. 위약+TCS투여군 12%, EASI-75는 DUPIXENT 투여군 69% vs. 위약+TCS 투여군 23%, EASI-90는 DUPIXENT 투여군 40% vs. 위약+TCS 투여군 11%이였으며 NRS(≥ 4) 개선은 DUPIXENT 투여군 59% vs. 위약+TCS 투여군 20%이였다.

Table 2: Efficacy Results of DUPIXENT With or Without Concomitant TCS at Week 16 (FAS)

	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of subjects randomized (FAS) ^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
Number of subjects with baseline Peak Pruritus NRS score ≥ 4	213	212	225	221	102	299
Peak Pruritus NRS (≥ 4 -point improvement) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

^a Full Analysis Set (FAS) includes all subjects randomized.

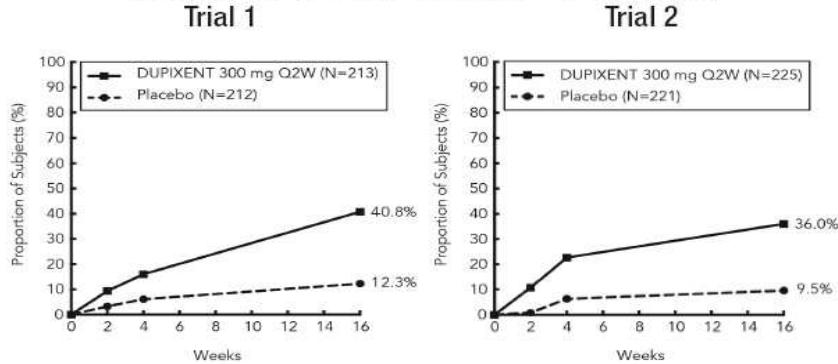
^b Responder was defined as a subject with IGA 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 IGA scale.

^c Subjects who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

따라서, 세 임상연구 모두에서 위약군 대비 우수한 유효성으로 평가되었다. 특히 DUPIXENT+TCS 투여군이 DUPIXENT 단독 투여군보다 1차평가지표 모두에서 통계적으로 유의할 만한 차이는 보이지 않았다.

Trial 1과 2에서 16주간에 걸쳐 NRS 4점이상 개선된 환자의 비율에 대한 그림이다.(Figure 1) 두 연구에서 구원 치료를 받은 환자와 자료 손실된 경우는 비반응자로 간주하였다.

Figure 1: Proportion of Subjects with ≥ 4 -point Improvement on the Pruritus NRS in Trial 1^a and Trial 2^a Studies (FAS)^b



^a In the primary analyses of the efficacy endpoints, subjects who received rescue treatment or with missing data were considered non-responders.

^b Full Analysis Set (FAS) includes all subjects randomized.

Trial 3은 DUPIXENT 투여군 중 대상환자 353명에 대해 DUPIXENT+TCS 투여군과 위약+TCS 투여군으로 무작위 배정하여 52주간 계속된 임상연구이다

임상연구 결과, Trial 3에서 16주와 52주째 모두 반응을 보인 환자는 DUPIXENT+TCS 투여군 22% vs. 위약+TCS 투여군 7%, 16주에만 반응을 보인 환자는 DUPIXENT+TCS 투여군 20% vs. 위약+TCS 투여군 7%, 52주째만 반응을 보인 환자는 DUPIXENT+TCS 투여군 13% vs. 위약+TCS 투여군 6%, 16주와 52주째 모두 반응을 안보인 환자는 DUPIXENT+TCS 투여군 44% vs. 위약+TCS 투여군 80%, 통상 52주째에 반응을 보인 환자는 DUPIXENT+TCS 투여군 36% vs. 위약+TCS 투여군 13%이였다. 따라서, DUPIXENT+TCS 투여군은 위약+TCS 투여군 보다 16주와 52주째 약효가 지속적으로 반응을 보이는 것으로 관찰된다.

Table 3: Efficacy Results (IGA 0 or 1) of DUPIXENT with Concomitant TCS at Week 16 and 52

	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of Subjects ^a	89	264
Responder ^{b,c} at Week 16 and 52	22%	7%
Responder at Week 16 but Non-responder at Week 52	20%	7%
Non-responder at Week 16 and Responder at Week 52	13%	6%
Non-responder at Week 16 and 52	44%	80%
Overall Responder ^{b,c} Rate at Week 52	36%	13%

^a In Trial 3, of the 421 randomized and treated subjects, 68 subjects (16%) had not been on study for 52 weeks at the time of data analysis.

^b Responder was defined as a subject with IGA 0 or 1 ("clear" or "almost clear") with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 IGA scale.

^c Subjects who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

■ 안정성(Safety)

16주간 DUPIXENT 투여군 vs. 위약군, DUPIXENT+TCS 투여군 vs. 위약+TCS 투여군 비교하여 1% 이상의 유해반응은 주로 주사주위의 부작용, 결막염, 구강헤르페스 등이 관찰되었다.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of the DUPIXENT Monotherapy Group or the DUPIXENT + TCS Group in the Atopic Dermatitis Trials through Week 16

Adverse Reaction	DUPIXENT Monotherapy ^a		DUPIXENT + TCS ^b	
	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c N=529 n (%)	Placebo N=517 n (%)	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c + TCS N=110 n (%)	Placebo + TCS N=315 n (%)
Injection site reactions	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjunctivitis ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blepharitis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Oral herpes	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Keratitis ^e	1 (<1)	0	4 (4)	0
Eye pruritus	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Other herpes simplex virus infection ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Dry eye	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

^a pooled analysis of Trials 1, 2, and 4

^b analysis of Trial 3 where subjects were on background TCS therapy

^c DUPIXENT 600 mg at Week 0, followed by 300 mg every two weeks

^d Conjunctivitis cluster includes conjunctivitis, allergic conjunctivitis, bacterial conjunctivitis, viral conjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, eye irritation, and eye inflammation.

^e Keratitis cluster includes keratitis, ulcerative keratitis, allergic keratitis, atopic keratoconjunctivitis, and ophthalmic herpes simplex.

^f Other herpes simplex virus infection cluster includes herpes simplex, genital herpes, herpes simplex otitis externa, and herpes virus infection, but excludes eczema herpeticum.

결론

아토피 피부염은 가장 흔한 만성 피부 질환으로 지속적으로 유병률이 세계적으로 증가하고 있다. 현재까지 많은 연구가 진행되었지만 아직 정확한 기전은 알려지지 않았다. 아토피피부염은 일시적인 치료로 근치되는 질병이 아니라 만성질환으로서 조절되는 질환이므로 국소스테로이드제나 국소칼시뉴린억제제 등으로 초기 치료를 시행하고 증상이 호전된 후에도 지속적으로 유지요법을 시행 하여야 한다. 하지만 이들 두 약제로는 아토피피부염 치료를 위해 제한점이 많다.

미 FDA 신약 중 유크리사(Eucrisa[®], 성분명: crisaborole, 크리사보롤) 연고는 국소PDE-4 억제제로 '2세 이상의 경도에서 중등도 아토피피부염에 1일 2회 도포'로 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 PDE-4를 억제하여 세포내 cAMP를 증가시켜 염증촉진성 싸이토카인의 방출을 억제시키고 항염증성 싸이토카인의 방출을 증가시켜 면역 항상성을 유지시키는 작용을 가지고 있다. 따라서 이 약제는 경증의 아토피피부염의 증상 개선 또는 기존 약제와의 병용요법으로 사용이 가능할 것으로 예상한다.

하지만 이 약제의 임상연구를 참고하면 투여기간, 평가방법 및 효과적 부분에 대한 임상이 전반적으로 미진하고 기존 약제들(국소스테로이드제 및 국소칼시뉴린억제제 등)과의 비교시험도 아직 이루어지지 않은 상황이라 좀 더 추가적인 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

최초의 아토피피부염의 생물학적제제인 듀피젠틴(Dupixent[®], 성분명: dupilumab, 두필루맙)는 IL-4R α 억제제로 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장 되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염 성인 환자의 치료. 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인되었다. 하지만 이 약제는 소아환자에서의 사용이 제한되는 단점을 가지고 있다. 이 약제는 아토피 피부염과 관련된 기저 염증의 유발물질로 여겨지는 제2형(Th2 포함) 면역 반응에 필요한 두 가지 주요 싸이토카인 IL-4 및 IL-13의 신호전달을 억제하는 기전을 가지고 있다. 두피센트외에도 네몰리주맙(nemolizumab), 트랄로키누맙(tralokinumab) 등 생물학제제와 표적치료제 JAK 억제제 baricitinib도 소개될 예정에 있다.

앞으로 새로운 가려움증 치료제로 각광을 받을 수 있는 약제로는 H4 히스타민 수용체 차단제, PAR 2 길항제, opioid 길항제, IL-31 억제제, TRPV1 조절제 등이 대표적이다. 한편 국내에서도 가려움증 유발물질인 류코트리엔(leukotriene)을 차단하는 세계 최초의 가려움증치료제가 임상 중에 있고 아토피피부염에서 세계 최초의 줄기세포를 이용한 신약도 준비 중에 있다. 따라서, 아토피피부염과 가려움증 치료제의 연구가 성공적으로 진행되어 다양한 기전의 신약들이 개발되기를 기대한다.

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