

## 아토피피부염(Atopic Dermatitis) (2)

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

최근 신약들이 소개되고 있다. 먼저, Crisaborole(제품명: 유크리사 2% 연고, Eucrisa<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)은 최초의 생물학적제제인 IL-4R $\alpha$  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.

## 가려움증(Itch, 소양증, Pruritus)

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.

이러한 가려움증은 내부적으로 아토피피부염, 접촉피부염, 두드러기, 피부건조증, 양진, 옴, 곤충물림 등의 피부질환과 만성간질환, 만성신부전, 당뇨병, 담도폐쇄질환, 요독증 등의 전신질환에서 흔히 볼 수 있는 증상이다. 또한 외부적으로 특정 물질과의 접촉, 주위의 높고 낮은 온도의 변화, 화학적 물질이나 전기적 자극 등에 의해서도 유발된다.

### ▣ 분류

가려움증은 크게 수용체성 가려움증(pruritoceptive itch), 신경성 가려움증(neurogenic itch), 신경병증성 가려움증(neuropathic itch), 심인성 가려움증(psychogenic itch) 등 네 가지로 분류할 수 있다.

수용체성 가려움증은 피부의 염증 혹은 피부장벽의 손상으로 인해 발생하며 노화에 의한 피부장벽기능의

변화에서도 발생할 수 있다. 이 가려움증은 가장 흔하게 볼 수 있는데, 이는 내인성 매개체나 외인성 매개체(알레르기) 모두가 가려움증 수용체를 자극할 수 있기 때문이다.

신경성 가려움증은 일차적 피부병변이나 신경 손상 없이 나타날 수 있으며, 중추신경계에 작용하는 매개체를 통한 신경화학적 활성의 결과로 발생한다. 예로 담즙정체성 간질환에서 opioid peptide의 활성화에 의한 가려움증이 있다.

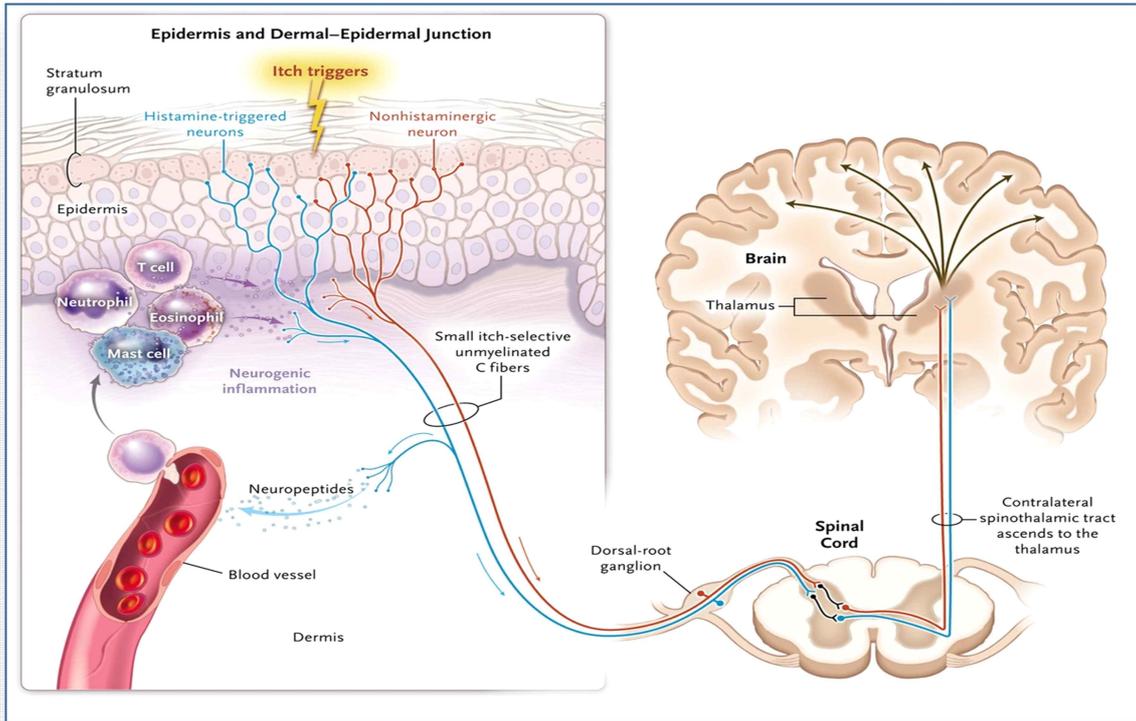
신경병증성 가려움증은 신경의 손상과 관련되어 발생하는 가려움증으로 뇌종양처럼 신경해부학적 병인의 결과로 발생한다. 그리고 심인성 가려움증은 정신질환에 따른 이차적인 가려움증으로 기생충공포증의 망상 상태에서 나타날 수 있다.

## ▣ 가려움증의 병태생리

### ■ 가려움증 전달경로

피부에는 여러 구심성(afferent) 신경섬유가 있는데, 이들 신경섬유를 통해 다양한 감각들이 척수의 감각 신경절과 대뇌로 전달된다. 촉각, 진동, 고유 감각들은 10~14um 정도의 직경을 갖는 두꺼운 베타 A 말이집 신경섬유(heavily myelinated beta A fiber)에 의해 전달된다. 가벼운 촉각(light touch)과 압각은 더 작은 직경의 감마 A 말이집 신경섬유(myelinated gamma A fibers)에 의해 전달된다. 통각, 온각 및 생리적 가려움(physiologic itching)은 델타 A 말이집 신경섬유(myelinated delta A fiber)에 의해 전달된다. 또한 통각, 온각, 병적 가려움(pathologic itching)은 직경 5um 이내의 C 민말이집 신경섬유(unmyelinated C fiber)에 의해 전달된다.

병적 가려움은 매우 불쾌하며 경계가 불명확한 감각으로서 여러 가지 피부질환에 나타나며 가려움증을 유발하는 분화된 감각수용체는 발견되지 않았으며 일반적으로 표피경계부에 위치한 미분화된 민말이집섬유 말단에 의해 발생한다고 알려져 있다. 이러한 병적 가려움에 자극받은 작고 가려움증-선택성 C 민말이집 신경섬유(small itch-selective unmyelinated C fiber)는 척수후각(dorsal horn)을 지나 반대측의 척수시상 경로(contralateral spinothalamic tract)를 따라 시상(thalamus)으로 올라가고 대뇌피질로 전달한다.

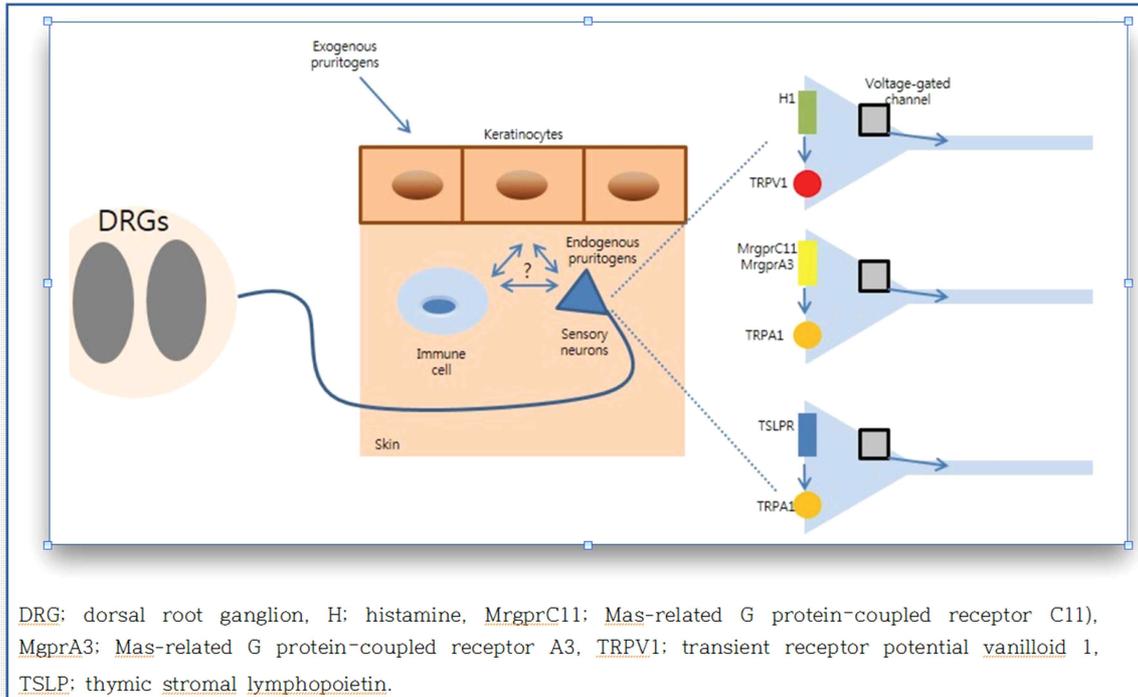


Pathways of Itch from Skin to Brain(출처: www.nejm. org)

■ 히스타민-의존 경로(히스타민-발단 뉴런)와 히스타민-비의존 경로(비히스타민성 뉴런)

가려움증을 전달하는 신경경로에는 다양한 가려움증 유도물질(pruritogen)들이 밝혀져 있으며, 이들은 C 신경섬유 말단의 가려움증 수용체(pruriceptor)를 활성화 시킴으로써 가려움증은 신경학적 신호로 척수를 거쳐 최종적으로 대뇌피질로 전달하는 역할을 한다. 가려움증은 표피에 있는 히스타민-발단 뉴런(histamine triggered neuron) 또는 비히스타민성 뉴런(nonhistaminergic neuron)에서 시작한다.

히스타민-의존 경로는 TRPV1 채널의 개방을 유도하는 히스타민 수용체 1(H1)을 통해 뉴런을 활성화시켜 가려움증을 전달한다. 히스타민-비의존 경로는 TRPA1 채널의 개방을 유도하는 MrgprC11와 MrgprA3 수용체 및 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)를 통해 뉴런을 활성화시켜 가려움증을 전달한다. 아토피피부염과 연관된 가려움증은 두 경로를 통해 유발된다.

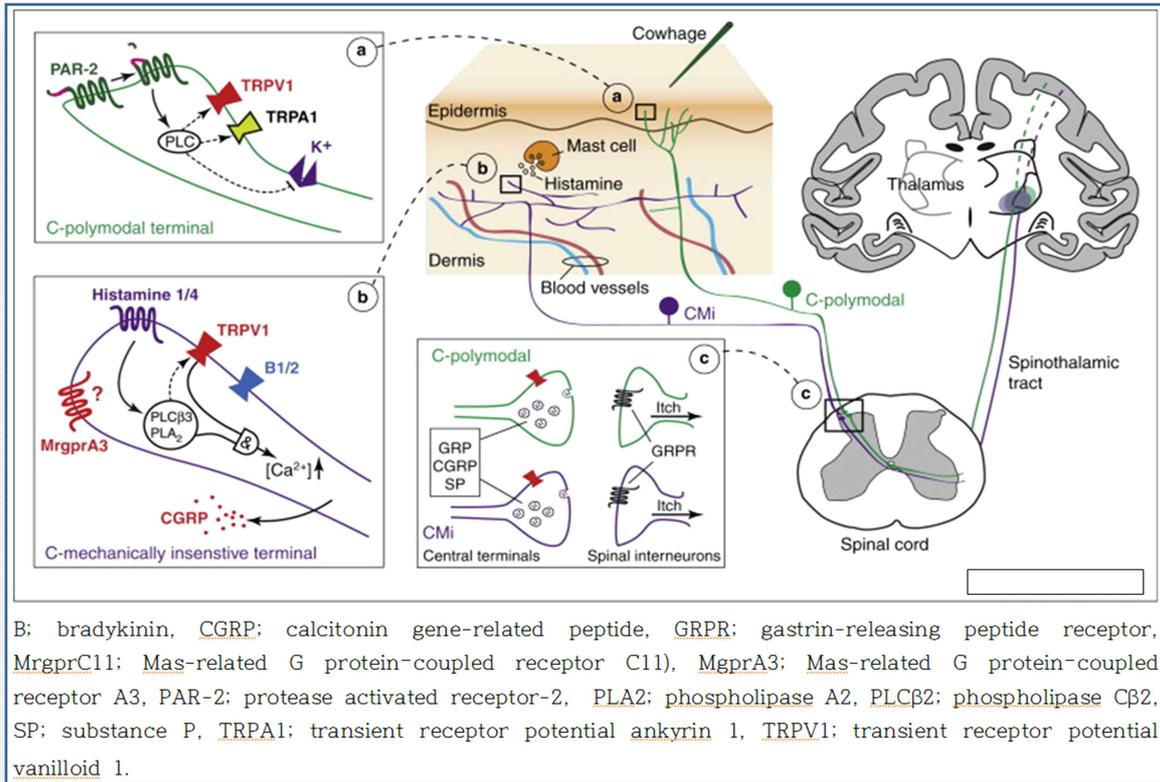


**Various Itch Receptors(출처: Journal of Life Science 2017)**

■ 가려움증 매개체(mediator)와 수용체

가려움증 매개체는 여러 염증성 피부질환에서 가려움증을 유발하지만 모든 형태의 가려움증이 매개체와 연관되어 있는 것은 아니며 기계적 자극, 전기적 자극, 그리고 건조한 피부에 의해 나타나는 가려움증은 매개체와 관련이 없는 경우도 있다.

가려움증의 매개체와 수용체는 주로 피부와 말초신경에 존재하며, 여기에는 히스타민 수용체, PAR-2(protease-activated receptor-2), CGRP(calcitonin gene-related peptide), IL-31 수용체, 말초 mu ( $\mu$ )- and kappa( $\kappa$ )-opioid 수용체, Mrgpr(Mas-related G protein-coupled receptor) 등이 있다. 또한 중추신경계 중 척수에는 GRP(gastrin-related peptide)와 그 수용체, substance P와 그 수용체인 neurokinin receptor-1가 있다.



The Multiple Pathways for Itch(출처: www.cell.com)

1. 히스타민(Histamine) 수용체

히스타민은 생리활성 아민으로서, 조직에 존재하는 히스타민은 대부분 비만세포나 각질형성세포 안 과립포에 존재하다가 여러 자극에 의해 세포 밖으로 방출된다. 히스타민은 각질형성세포, 수지상세포, 비만세포의 일차성 구심성 뉴런(primary afferent neuron)에 발현되어 있는 TRPV1 채널을 활성화시키고 중추에서 glutamate, GRP 등 신경펩티드를 방출시켜 가려움증의 신호를 전달한다.

이러한 히스타민이 유두진피(papillary dermis)에 존재하는 비만세포에서 분비되면 두드러기(urticaria)가 발생하고 팽진(wheal), 발적(flare), 가려움증이 유발되며, 반면 망상진피(reticular dermis) 또는 피하조직(subcutaneous tissue)에서 분비되면 혈관부종(angioedema)이 발생하고 가려움증보다 오히려 통증이 유발된다.

히스타민과 히스타민 수용체의 작용은 대체로 빠른 상호작용을 보이기 때문에 만성적인 가려움증보다는 일시적 가려움증에 그 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 측면에서 만성 가려움증의 대표 질환인 아토피 피부염에서의 항히스타민제의 치료적 역할은 제한적일 수 밖에 없다.

### 1) H1 수용체(Histamine 1 receptor, H1R)

히스타민이 수 세기동안 가려움 유발의 원형(prototype)이라 생각하였으나, 그 역할에 대한 증거와 H1 히스타민 수용체 차단제의 효과는 두드러기, 비만세포증, 알레르기 약물반응, 곤충자상반응 등 소수의 질환에 국한되어 있다. 한편 6주이상의 대부분의 만성 가려움증에서 히스타민의 역할은 미미하였고 항히스타민제는 흔히 효과가 없었다.

### 2) H4 수용체(Histamine 4 receptor, H4R)

H4 수용체는 비만세포뿐 아니라 염증반응을 매개하는 T 세포표면에도 존재하며, 이는 염증반응에도 관여한다. 실제 아토피피부염 환자의 Th2 세포에 H4 수용체가 발현되고 있으며 H4 수용체를 상향조절(up-regulation) 시켰을 때 가려움증 매개체인 IL-31의 분비가 증가되어 가려움증을 유발하게 된다.

기존의 항히스타민제는 H1 수용체 차단제로서 말초의 히스타민만을 차단하므로 다양한 매개체의 작용에 의해 발생하는 가려움증에서는 치료효과가 제한적일 수밖에 없다. 그러나 H4 수용체 차단제는 단순히 가려움증 매개체를 차단할 뿐 아니라 가려움증의 만성화에 중요한 염증반응 자체를 차단할 수 있다는 점에서 그 유용성이 크다. 또한 H1 히스타민 수용체 차단제에 내성을 보이는 substance P-매개 가려움증에도 효과적이라는 보고가 있다.

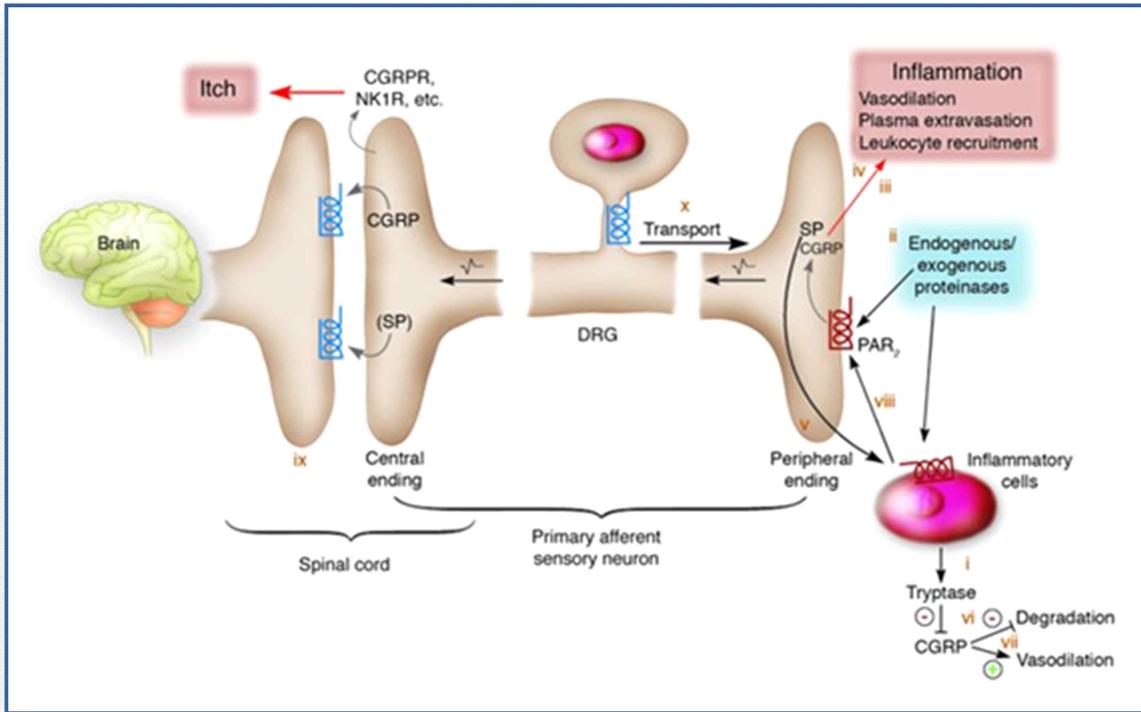
## 2. 단백질분해효소활성수용체-2(Protease activated receptor-2, PAR-2)

단백분해효소(Protease)에는 내부요인으로 trypsin, tryptase, cathepsin S, kallikrein-related peptidases(KLKs) 등이 있고 이 중 KLK-5, KLK-14는 아토피피부염 환자에서 상향조절되어 있다. 또한, 외부요인으로는 열대 식물의 하나인 cowhage(*Mucuna pruriens*), dust mites, cockroaches 등이 있다.

단백분해효소는 백혈구, 각질형성세포, 비만세포, 혈관내피세포(endothelial cell)에서 분비되며 C 신경섬유에 발현되어 있는 PAR-2를 활성화시켜 CGRP, substance P를 분비시키고 이로 인해 염증반응 및 가려움증이 유발된다. 단백질분해효소들에 의해 유도되는 가려움증은 히스타민 매개체와 관련없이 PAR-2 또는 PAR-4를 통해 활성화된다.

PAR는 G-단백질결합수용체(G-protein-coupled receptor, GPCR)로서 protease에 의해 PAR-2의 세포외 영역 말단에 있는 펩타이드 서열 중 특정 부위가 절단되고, 그 절단된 PAR-2 부위에 활성화 물질(activating peptide)이 결합(PAR-2-activating peptide)하면서 활성화된다.

PAR-2는 인체의 다양한 세포에서 발현되며 특히, 피부의 염증반응, 피부장벽 기능 및 가려움증과 매우 밀접한 관계가 있다. 따라서, 피부장벽의 기능이 손상되면, 각질층 내에서 단백질분해효소의 활성이 급격히 증가 되고, 이에 따라 PAR-2가 활성화되면 아토피피부염 유발 및 악화를 유도한다. 아울러 알레르겐의 일종인 집먼지진드기(dust mite)나 바퀴벌레 유래 물질도 PAR-2의 활성화에 영향을 미친다.



Itch and CGRP(출처: [www.jci.org](http://www.jci.org))

#### 4. IL-31

IL-31은 가려움증에 중요한 역할을 하는 대표적인 사이토카인의 하나로 알려져 있다. IL-31은 급성 아토피 피부염의 주요 염증세포인 Th2 세포에서 주로 생산되는 반면에, 만성 아토피피부염의 주요 염증세포인 Th1 세포에서는 상대적으로 적은 양의 IL-31을 생산한다.

IL-31 수용체는 다른 조직과 비교하여 가려움증을 매개하는 후근신경절(DRG)에서 더 많이 발현된다. 따라서 Th 세포는 염증반응에 의해 증가되고 이로 인해 IL-31의 분비가 증가하고 증가한 IL-31은 수용체에 결합 하면서 가려움증의 신경전달경로를 자극하여 가려움증을 유발한다.

## 5. Substance P(SP)

Substance P는 tachykinin계열의 신경펩티드로서 C 신경섬유의 후근신경절(DRG)에서 합성되어 신경전달 물질로 작용하며 강력한 혈관확장, 발적 및 가려움증을 유발한다. Substance P는 비만세포의 트립신분해효소에 의해 방출되며 직접적으로 또는 각질형성세포, 혈관내피세포, 면역세포 등의 세포표면에 있는 NK-1 수용체 (neurokinin-1 receptor)에 작용하여 히스타민 등 가려움증 매개체의 분비를 자극한다.

## 6. Mrgpr family

Mrgpr family에는 MrgprA3(chloroquine 수용체), MrgprC11(mast cell amide 2,6-dichlorobenzamide 수용체), MrgprD(B- alanine 수용체) 등이 있다. 이들은 히스타민과 유사하게 TRPA1 이온통로와 반응하여 가려움증을 조절하며, chloroquine 약제에 의한 가려움증과 관련된다.

## 7. 말초 $\mu(\mu)$ - and $\kappa(\kappa)$ -opioid 수용체

아편유사체는 중추신경계 및 말초신경성 가려움증 발생에 모두 관여하는 강력한 신경전달물질로서 척수에서  $\mu$ -아편유사제 수용체 작용제( $\mu$ -opioid agonist)들은 가려움증을 발생시키며  $\kappa$ -아편 유사제 수용체 작용제( $\kappa$ -opioid agonist)들은 이를 억제한다. Morphine은 대표적인  $\mu$ -아편유사제 수용체 작용제로 히스타민에 비의존적이며 항히스타민제에 내성을 가지고 있다.

가려움증을 유발하는 질환군에서 투석 관련 가려움증이나 담즙정체성 가려움증은 항히스타민제 치료효과가 적은 반면,  $\mu$ -아편유사제 수용체의 길항제인 naloxone과 naltrexone 등에 치료적 효과가 나타나는데, 이는 가려움증의 또 다른 매개체의 존재를 의미한다.

## 8. 기타

세로토닌(Serotonin)은 혈소판 내에 존재하며, 진피 비만세포의 활성화를 일으켜 히스타민을 분비하거나 중추신경계의 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 작용하여 가려움증을 유발시킨다. 프로스타글란딘 E(Prostaglandin E)는 아라키돈 산(arachidonic acid) 대사물질로서 다양한 염증성 피부질환에서 관여한다. 프로스타글란딘 E 또한 그 자체로 가려움증을 유발시키지 않지만 다른 매개체에 의한 가려움증을 증가시키는 특성이 있고 습진, 자외선에 의한 염증과 같은 가려움증과 연관된 피부질환에서 증가되어 있다. 그러나 leukotriene B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> 등과 같은 지방산화(lipoxygenase) 대사산물들은 강력한 염증 매개물질임에도 불구하고 가려움증에 관여

하지 않는다. 또한 혈소판활성인자(platelet-activating factor)는 광범위한 염증세포에서 분비되는 강력한 염증 유도물질로서 비만세포의 히스타민 분비를 유도하여 간접적으로 가려움증을 유발시킨다.

■ 가려움TRP(Transient receptor potential, 일시적 수용체 전위) 이온통로

TRP 이온통로는 네 개의 아단위로 구성되어 있으며 각 아단위는 6개의 막횡단 영역(transmembrane domain)을 가지는 펩타이드 사슬(peptide chain)로 이루어져 있다. 이 이온통로는 뉴런, 피부, 심장, 호흡기관, 신장 등 다양한 조직에서 다양한 수준으로 발현되어 있는 양이온 채널(cation channel) 단백질로서 TRPC(canonical), TRPV(vanilloid), TRPM melastatin), TRPP(polycystin), TRPML(mucolipin), TRPA(ankyrin) 등이 있다.

이 이온통로는 활성화하면 양이온의 세포 내 유입(intracellular influx)을 일으켜 세포를 자극시키는 수용체의 역할을 하여 주로 열감이나 통증을 매개하지만, 가려움증도 매개하는 것으로 알려져 있다.

이 이온통로는 현재까지 30여 가지가 알려져 있고 생리적 기능도 각각 다르지만, 종류에 관계없이 두 가지의 유사성을 가지고 있다. 먼저, 비특이적 양이온 채널이면서 주로 Ca<sup>2+</sup> 이온에 대한 세포 내 통로로 작용한다. Ca<sup>2+</sup>이온의 세포 내 유입은 해당 세포들의 탈분극 및 활성화를 유도한다. 다음, 이온통로를 활성화시킬 수 있는 자극원이 작용제(agonist) 이외에도 광자극, 진동이나 접촉 등의 기계적 자극, 온도자극, 화학자극, 삼투압의 변화 등으로 매우 다양하다.

1) TRPV1 이온통로

TRPV1 이온통로는 1997년 바닐로이드(vanilloid) 수용체로 처음으로 보고되었다. 이 수용체는 캡사이신(capsaicin)에 의해 활성화되고 유해한 온도(열)에도 반응하는 특성을 가지고 있다. 캡사이신은 초기에 화끈거리는 통증을 유발하고 나중에는 오히려 통증을 감소시켜 포진상 신경통과 당뇨병성 신경병증 등 다양한 통증 양상에 사용하고 있다.

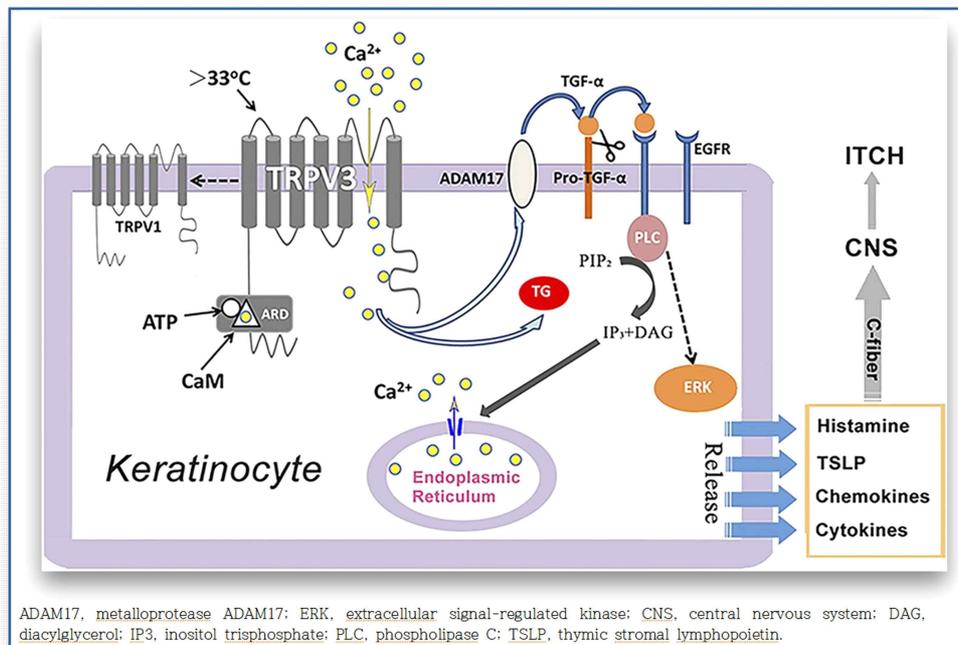
캡사이신은 감각신경에 존재하는 TRPV 1에 작용하여 substance P 같은 신경펩타이드를 방출하는데 최근 가려움증의 병인에서 TRPV1이 중요하다는 점이 밝혀졌고 이에 근거하여 캡사이신이 가려움증에 사용하고 있다. 또한 국소calcineurin 억제제도 항염증효과 이외에 TRPV1에 대한 효과를 통하여 가려움증을 억제한다.

## 2) TRPV3 이온통로

TRPV3은 TRPV1과 마찬가지로 각질형성세포와 말초신경에서 발현되어 이들을 조절하면 표피와 말초신경에서 발생하는 가려움증을 억제할 수 있다. 따라서, 캄파(camphor)는 TRPV1과 TRPV3에 모두 작용할 수 있으므로 하나의 가려움증 전달경로에 다수의 수용체를 조절할 수 있다.

이 이온통로는 가려움증 수용체(pruriceptor)의 감수성을 증가시키기 위해 히스타민, TSLP, chemokine, 싸이토카인 등 다양한 염증성 물질을 방출한다.

이 이온통로는 세포 내 산성화 증가, 온도, 활성물질 등에 의해 활성화되어  $Ca^{2+}$ -의존성 생성의 증가와 TGF- $\alpha$  혹은 다른 EGFR 리간드의 방출을 초래한다. 이어 TGF- $\alpha$ 는 EGFR를 자극하고 이는 생리적으로 신호전달복합체를 형성하려는 TRPV3와 관련하여 내부 반응을 감지한다.



TRPV3(출처: Molecular Pharmacology September 2017)

결국, TRPV3와 TGF- $\alpha$ /EGFR 사이의 연결고리는 각질형성세포의 최종적 분화를 일으켜 재표피화(reepithelialization), 상처 폐쇄(wound closure) 및 모발 형성(hair morphogenesis)에 관여한다. TRPV3와 TRPV1의 동시 발현은 세포내  $Ca^{2+}$ 농도의 캄사이신- 혹은 전자(proton)-유발 상승을 촉진시키는데 이는 두 이온통로 간의 생리적인 연관성을 제시한다.

#### ■ GRPR(Gastrin-releasing peptide receptor) 뉴런

가려움증의 억제에 있어 항히스타민제가 효과적이지 못한 이유는 가려움증을 유발하는 다양한 경로 중 히스타민이 단지 하나에 불과하다는 사실에서 기인한다. 이에 GRPR 뉴런은 중추신경계 가려움증 경로 (central itch pathway)로서 다양한 가려움증 매개체에 의해 활성화된다.

## 약물요법

현재 아토피피부염을 100% 완치시킬 수 있는 방법은 없다. 아토피피부염 환자는 피부장벽의 기능이 손상되어 있기 때문에 적절한 보습제의 규칙적인 사용과 같은 보조적인 기본치료가 필수적이다. 그러므로 피부를 보호해 주는 기본적인 방법, 피부에 대한 수분 공급 및 가려움증을 감소시키기 위한 대증요법, 피부염증에 대한 치료, 그리고 유발인자의 확인 및 제거와 같은 방법들이 필요하다.

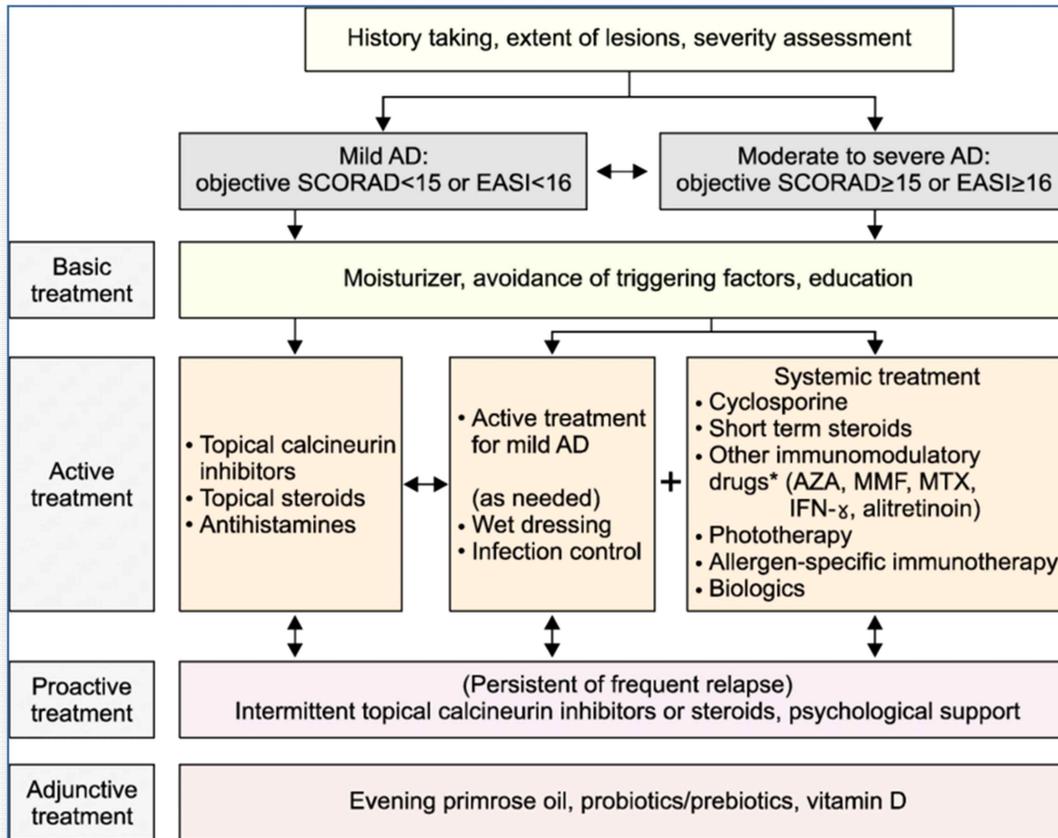
치료방법을 결정함에 있어 환자의 나이, 성별, 비용, 병변의 위치와 중증도 등을 고려하여야 하며, 환자마다 개인화하여 악화요인을 규명하고 이에 대처하는 방법을 설명하여야 한다. 아울러 초기 단계에 치료를 개시하여 병변의 악화를 예방하고 가능한 한 재발을 방지하여야 한다.

기본적인 피부관리는 아토피피부염의 가장 중요한 치료원칙으로 건강한 피부장벽을 유지시키고 피부의 면역반응과 염증반응을 정상화 시키는데 목적이 있다. 건강한 피부장벽은 피부를 통한 수분 손실을 줄여줄 뿐 아니라, 다양한 자극이나 항원, 피부에 있는 감염원 등의 침입을 막아주는 역할을 한다.

### ■ 2015년 아토피피부염 가이드라인

가이드라인에 따르면 아토피피부염은 환자 병력, 병변 범위, 중증도 평가에 따라 경증(oSCORAD 15점 미만 또는 EASI 16점 미만)과 중등증·중증(oSCORAD 15점 이상 또는 EASI 16점 이상)으로 구분하고 이에 따라 기본치료(basic treatment), 적극치료(active treatment), 유지치료(proactive treatment), 보조치료(adjunctive treatment) 순의 개념을 적용하고 있다.

Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea



또한, 가이드라인에서 아토피피부염의 주요 약제인 보습제, 국소스테로이드제 및 국소칼시뉴린억제제에 대해 다음과 권고하고 있다. 보습제는 하루 2회 꾸준한 사용이 장·단기적으로 국소스테로이드제 사용량을 줄이고 재발 빈도를 감소시키는 효과가 있다고 권고했고, 일부 보습제는 피부장벽 기능을 개선시키고 자극원에 노출을 줄이며 항염, 항생, 항소양효과가 있다고 언급하였다. 아울러 병변이 없는 상태에서는 보습제만 도포하지만 경미한 정도의 병변이 발생한 경우에는 약하거나 중간 단계의 국소스테로이드 병용 치료가 필요하다고 권고하였다.

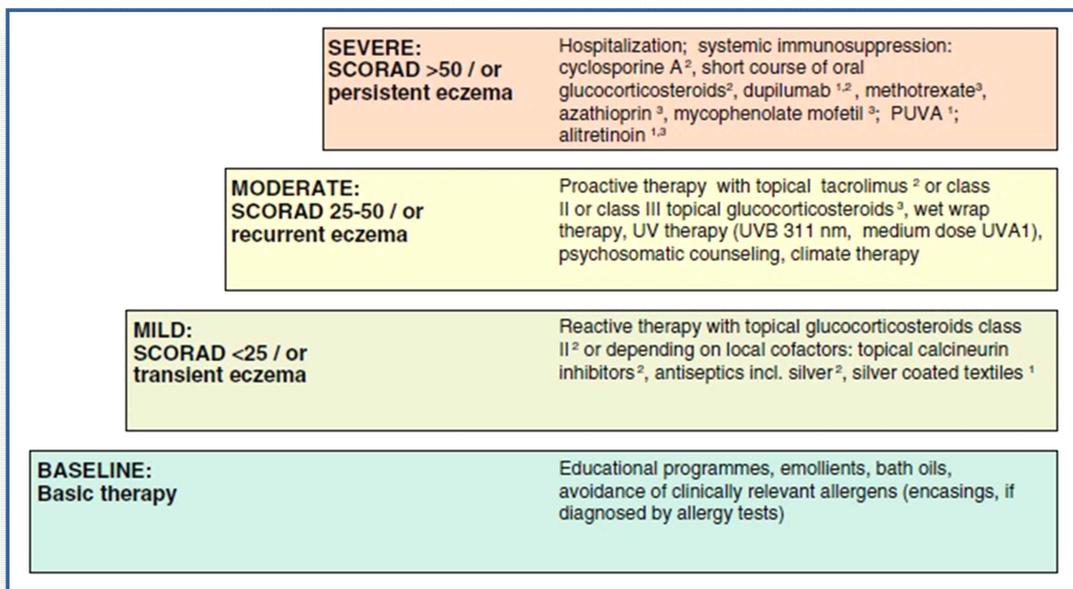
국소스테로이드제는 가장 아토피피부염 치료에 강력한 효과를 나타내는 약물로 효능 및 효과에 대한 언급과 함께 적정 사용량을 6개 항목을 통해 제시하였다. 우선 경증에는 약하거나 중등도 역가의 국소스테로이드를, 중등증에는 중등도 또는 강한 역가, 중증의 경우에는 강한 등급의 국소스테로이드를 하루 1~2회 도포하라고 권고하였다.

국소스테로이드제는 혈관 수축작용에 따라 가장 강한 1등급에서 가장 약한 7등급까지 7개 등급으로 나눈다. 성인과 달리 유소아나 노인은 피부가 얇아서 국소스테로이드의 투과율이 높기 때문에 권고된 등급보다 한 등급 낮은 제제를 사용해야 한다.

국소칼시뉴린억제제는 급성기·장기 유지에 모두 권장하며 항염증성 면역조절제로 아토피피부염을 치료하고 조절하는 데 효과적이고 안전한 약제로 언급하였다. 또한 장기간 사용에도 암 발생 위험이 증가하지 않는다는 항목과 장기간 사용 시 피부 위축 등의 부작용도 없다고 명시하였다.

■ 2018년 European guidelines treatment of atopic eczema:

Treatment recommendations for adults



치료약제

국내 아토피피부염 치료제 허가 현황

구분	성분명	제품명	적응증	용법용량
Topical Calcineurin Inhibitor	Tacrolimus 0.03%, 0.1%	프로토픽 연고	중등도~중증의 아토피성 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 치료	1일 2회
	Pimecrolimus 1%	엘리텔 크림	-면역기능이 정상인 2세 이상의 소아 (0.03%) 및 성인 환자 -대체요법이나 기존치료법에 효과가 없거나 내약성이 있는 환자	

$\gamma$ -linolenic acid	Evening primrose oil	에보프림 연질캡슐 소아용 에보프림 연질캡슐	아토피습진으로 인한 가려움증	인한 1일 2회
--------------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	-------------

## ■ 국소치료

아토피피부염에서 증상이 경증인 경우 보습제만으로 조절이 가능하지만, 중등도 이상인 경우에는 국소 칼시뉴린억제제를 투여하고, 증상 조절 효과가 충분치 않으면 중등도 강도의 국소스테로이드제를 함께 도포하도록 한다. 그 다음 단계로 국소스테로이드제와 국소칼시뉴린억제제를 함께 투여할 수 있으며, 그래도 증상이 호전되지 않는다면 경구 약제를 고려해야 한다.

결론적으로, pimecrolimus는 steroid와 달리 정상 피부 장벽(skin barrier)에는 영향을 미치지 않으면서 아토피 피부염을 개선시키는 안전하고 효과적인 약물이라 할 수 있겠다.

### ■ 보습제

#### 1) 효과

아토피피부염 환자의 피부는 건조하고 피부장벽의 기능이 저하되어 있어 보습제의 사용이 필수적이며 규칙적인 보습제의 사용은 아토피피부염 치료의 가장 기본이 되는 치료제이다.

보습제는 피부에 수분을 공급하고 아토피피부염의 주관적인 증상을 개선할 뿐 아니라 경표피수분손실 등의 객관적 지표도 호전시키는 효과가 있다.

경증 아토피피부염 환자에서는 보습제만 도포하여도 충분한 치료효과를 얻을 수 있으며 중등도 및 중증의 아토피피부염 환자에서도 항염치료와 함께 보습제의 사용은 필수적이다.

보습제의 규칙적 사용은 가려움, 홍반, 균열, 태선화 등의 증상을 호전시켜 단기간 장기적으로 국소스테로이드의 용량을 감소키는 역할을 한다.

보습제는 아토피피부염의 유지기 치료의 중요한 부분을 차지하며 재발의 빈도를 감소시키고 환자 및 가족의 삶의 질까지 개선하는 효과가 있다.

일부 보습제는 피부장벽의 기능을 개선시키고 자극원에 노출을 줄이며 항염, 항생, 항소양 효과를 가진다. 하지만 보습제의 사용이 figgrin 등의 유전자 발현에는 영향을 주지 못한다.

고위험군 환아에서 유소아 시기의 보습제의 꾸준한 사용은 아토피 발생을 예방하고 아토피피부염 환아에 서는 알레르기비염, 천식 등을 예방하는 효과에 대해 연구가 진행중이다.

## 2) 용법·용량

아토피피부염 환자의 피부는 병변이 없는 부위에도 장벽기능이 저하되어 있으므로 보습제는 병변을 포함 한 전신에 도포하여야 한다. 땀이나 노폐물에 의한 피부 자극을 피하기 위해 샤워 후 3분이내에 보습제를 도포하는 것이 바람직하나 씻지 않고 보습제를 덧바른다고 피부세균위 증식을 유발한다는 근거는 없다.

급성병변 발생 또는 건조할 때 횡수를 늘려 덧바라야 하며 병변 발생시에는 약하게 하거나 중간단계 국소 스테로이드제의 병용이 필요하다. 국소 항염치료가 없이 연화제 성분만 있는 보습제만 도포하는 경우 세균 또는 바이러스 감염의 우려가 있다.

외용제와 함께 도포하는 경우 순서와 시간 간격에 대해서 구체적으로 연구된 결과는 없지만 국소스테로 이드제 도포 10-15분 전 로션제형의 보습제를 도포하는 것이 스테로이드의 흡수를 도울 것으로 예상된다. 그러나 점도가 높은 연고 제형의 보습제는 국소 염증치료 도포후 도포하는 것이 바람직하다.

## 3) 보습제의 성분 및 제형

보습제의 제형에는 크림, 연고, 오일, 로션, 젤 등이 있다. 연고 제형은 보존제가 들어있지 않아 자극이 적고 보습력이 우수하지만 일부 환자에게는 끈적임 때문에 번거로울 수 있다. 로션 제형은 수분 증발이 많아 건조증이 심한 환자에게는 적합하지 않다. 보습력과 피부장벽 기능을 모두 만족시킬 수 있는 제형으로 oil in water(O/W) emulsion인 크림 형태의 보습제의 사용하는 것이 추천된다.

수분이 많은 제형의 보습제는 찬 공기에 노출되기 20-30분 전에 도포하고 도포 후 즉시 찬 공기에 노출할 경우에는 연고 제형을 사용한다. 자기전에는 로션이나 수성크림 제형을 사용하고 겨울철에는 좀 더 지질성분 이 많은 보습제를 사용하는 것이 좋다.

보습제의 성분에는 기능적으로 수분 손실을 줄이기 위한 피부표면에 밀폐막을 형성하는 밀폐(occlusion) 와 각질층의 수분 함량을 증가시키는 습윤제(humectant), 유분과 수분을 잘 섞기 위한 유탁액(emulsion)이 포함된다. 대부분의 보습제는 이러한 성분을 적절하게 배합하여 만든 것이며 대표적인 밀폐제(petrolatum, 미네랄 오일, 실리콘, 식물성 오일, 라놀린, 왁스, 지방산과 지방알코올 등), 습윤제(글리세린, pyrrolidone, carboxylic acid, 요소, 하이드록시산, 프로필렌글리콜 등), 유탁액(라놀린, 미네랄 오일, 바셀린 등)의 성분으 로는 다음과 같은 것이 있다.

각질세포간지질의 주성분인 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산이 장벽 기능에 매우 중요한 성분으로 밝혀져 있는데 장벽대체제라 불리우며 세라마이드:콜레스테롤:지방산이 3:1:1 또는 1:1:1로 배합된 생리적 지질혼합물(physiologic lipid mixtyre)이 함유된 보습제가 사용되고 있다. 일반적인 지질이 각질층 표면에서 밀폐작용을 하는데 반해 생리적 지질혼합물은 각질층을 통과하여 과립층의 각질층형성세포에서 지질합성을 하는데 이용되고 각질소체에 저장된후 운반되어 아토피피부염의 피부장벽 기능을 회복시킬 수 있는 것으로 알려져 있으나 임상적 근거는 부족하다.

## 2. 국소스테로이드제(Topical corticosteroid, TCS)

### 1) 기전

국소스테로이드제는 항염증, 면역억제, 증식억제 및 혈관수축 등 네가지 작용을 가지고 있다. 항염증작용은 국소 phospholipase A2의 분비를 억제하고 염증반응과 관련된 전사인자를 억제하며, 염증 회복에 관여하는 lipocortin I 같은 물질을 증가시켜 염증을 억제한다. 또한 염증성 사이토카인인 IL-1a의 분비를 낮춘다. 면역억제작용은 백혈구가 염증부위로 이동 현상을 막고, 내피세포, 과립구, 비만세포, 섬유아세포(fibroblast) 등의 면역기능을 방해한다. 또한 IL-2의 억제를 통해 T 세포의 증식을 감소시키고 세포 자멸사(apoptosis)을 유도한다.

증식억제작용은 DNA 합성과 유사분열을 억제한다. 또한 각질형성세포의 크기와 증식을 감소시키고 섬유아세포의 합성과 collagen 형성을 억제한다. 혈관수축작용은 히스타민, 프로스타글란딘 등 혈관확장물질의 분비를 억제한다. 또한 상부 진피층의 모세혈관을 수축시킴으로서 홍반을 감소시키기도 한다.

### 2) 효능·효과

국소스테로이드제는 아토피피부염 치료에서 보습제와 함께 가장 중요한 기초가 되는 약제로서 면역세포에 작용하여 항원전달을 방해하고 염증성 사이토카인의 분비를 억제하여 급성아토피피부염에서 중요한 항염제로 작용한다. 이 약제는 급성 가려움증을 완하시키는데 효과적이고 항미생물질의 생산을 억제하는 염증성 사이토카인을 감소시켜 아토피피부염 환자의 피부에서 황색포도알균(Staphylococcus)의 집락화를 감소시키는 효과가 있다.

국소스테로이드제는 혈관수축 작용에 따라 가장 강한 등급에서 가장 약한 등급까지 7등급으로 나누며, 피부염증의 심한 정도와 치료부위, 환자의 나이에 따라 적절한 약제를 선택한다. 유소아 또는 노인에서는 피부가 얇아 국소스테로이드제의 투과율이 높기 때문에 권고된 등급보다 한 등급 낮은 약제를 사용하도록 한다.

표 1. 국소 스테로이드제 등급

등급	성분명	제형	제품명
Level 1 가장 강함	Betamethasone dipropionate augmented 0.05% C, O	C, O	
	Clovetasol propionate 0.05%	C, O, S	클로벡스 로션, 삼푸, 더모베이트 등
	Diflorasonediacetate 0.05%	C, O	디프론크림, 디프라크림, 로아솔크림 등
	Diflucortolone valerate 0.3% -		네리소나연고, 디푸코, 나네신, 썬폴 등
	Halobetasol propionate 0.05%	C, O	
Level 2 강함	Betamethasone dipropionate 0.05% C, O -	C, O	네오덤, 모다덤, 믹스겐, 스킨지, 실크론 등
	Desoxymethasone 0.25% C, O, 0.05%(G) -	C, O	데옥솔겔, 데타손연고 0.25%, 메타파손겔 등
	Diflorasonediacetate 0.05% O -	O	디크론, 디프라크림, 태썬크림
	Fluocinonide 0.05% O -	O	스테파론
	Halcinonide 0.1% -		베로단연고 (할로그, 할로신, 할시콤, 하놀도 생산 중단)
	Mometasonefuroate 0.1% O -	O	에로콤연고(오인트먼트)
Level 3 강함	Amcinonide 0.1% C, L -	C, L	비스덤크림
	Betamethasone 0.05% C	C	
	Diffuprednate 0.05% -		리베카
	Desoxymethasone 0.25% L -	L	데옥솔로션, 데타손로션, 에스파손로션
	Fluocinonide 0.05% C -	C	나이드, 라이덱스, 엑스엘, 시노겐, 스키나
Level 4 중간	Budesonide 0.025% C -	C	나리코트, 라스나드, 로지나, 베베 등
	Betamethasone valerate -		썬레스트론지, 베다덤, 안타손크림 등
	Desoxymethasone 0.05% C, L -	L	데타손연고 0.05%
	Fluocinoloneacetoneide 0.02% C, 0.025% O -	O	후루모트크림
	Flurandrenolide 0.05% O	O	
	Hydrocortisone valerate 0.2% O	O	
	Momethasonefuroate 0.1% -	C	에로콤 크림, 더모타손, 모리코트, 모메타손, 모메손
	Methylprednisolone aceponate 0.1% -		아드반탄 연고
	Triamcinolone acetonide 0.1% O -	O	메디덤, 신스킨, 오라메디, 제미코트 등
Triamcinolone acetonide 0.1% C,L -	C, L	트리암시놀론크림, 스테라민, 트리나, 트리시놀, 트리코트나시론 등	
Level 5 중간	Betamethasone dipropionate 0.02% L 0.05% L	L	
	Clocortolone 0.1% C	C	
	Clobetasone butyrate 0.05% C -	C	유모베이트, 아미솔, 토피손, 유베나크림
	Fluocinoloneacetoneide 0.025% C, 0.01% O -	O	후루모트크림
	Flurandrenolide 0.05% C	C	
	Fluticasone propionate 0.05% C -	C	큐티베이트 크림
	Hydrocortisone butyrate(낙산) 0.1% C, L -	C, L	반델, 푸란콜, 톨로이드로션, 하이드로션 등
	Hydrocortisone valerate(길초산) 0.2% C -	C	웨스트코트, 코티손, 하이드코트, 하이티손크림
	Hydrocortisone 2.5% L -	L	락티케어 2.5%, 더모케어로션 2.5%, 스무스케어 등
	Prednicarbate -		더마덤, 더마키드, 더모프레드, 더마소론, 데르민, 베이드 등
Level 6 미약	Alicomethasonedipropionate 0.05% -		도레미, 알카타린, 알크로반, 알타손, 프로코트
	Betamethasone valerate 0.1% 액 :		에몰액, 바몰액
	Desonide 0.05% C -	C, L	데스오웬 크림, 로션
	Fluocinoloneacetoneide 0.01% C, S -	C, S	
Level 7 가장 약함	Triamcinolone acetoneide 0.025% C :	C	플로킨크림, 플루코트크림, 후루론크림
	Fluocinolone 0.25% -		프레드니솔론크림 로션, 캄비손, 캄비스톤
	prednisolone acetate -		더마케어, 바나론
	prednisolone valerate -		리도덱스, 레비손, 베로아, 보송, 스몰 등
	Hydrocortisone acetate 1% 이하 -		락티코트, 나나솔, 데마솔, 미라솔, 복힘아데카솔 등
	Hydrocortisone 1% 이하 -		락티케어 1%, 더마크린, 더모케어 1%, 락티손 등

3) 용법 · 용량

국소스테로이드제는 1일 2회 도포하는 방법을 추천한다. 일부 강한 국소스테로이드제 또는 일부 신제품의 경우에는 1일 1회 도포로 충분한 효과를 볼 수 있다. 적정량을 설명하기 위한 지표로 손가락마디단위(fingertip unit, FU)가 흔히 사용된다. 손가락마디단위는 5mm 직경의 연고를 환자의 검지손가락 끝한마디

길이 만큼 일렬로 짤 때의 용량으로 약 0.5g에 해당하며 환자의 손바닥 크기 2배의 면적에 도포할 적정량이다.

국소스테로이드제는 초기에 피부염증을 호전시킬 수 있는 충분히 강한 약제를 사용하고 이후 호전되면 도포 횟수나 약제의 강도를 낮춘다. 얼굴이나 외음부의 경우 상대적인 약물 흡수가 높은 부위이고, 국소스테로이드제 부작용이 쉽게 발생하기 때문에 가급적 낮은 강도의 연고를 사용해야 하며 몸, 팔과 다리 등은 중등도 혹은 높은 강도의 연고를 사용해야 한다. 손바닥이나 발바닥의 경우 연고제의 경표피 흡수가 가장 낮으므로 가장 높은 단계의 스테로이드제를 단기간 사용하는 것이 좋다.



이 약제들은 소아의 경우 체중에 비해 체표면적이 크기 때문에 동일량을 도포하더라도 과도하게 흡수할 수 있으므로 주의하여야 한다. 얼굴, 목, 접히는 부위처럼 피부가 얇은 부위에 도포할 경우에도 전신 흡수가 일어날 수 있기 때문에 주의하여야 한다.

이 약제들은 상처회복을 지연시키지만 딱지나 갈라진 부위에도 포함하여 병터 부위 전체를 덮을 수 있도록 충분히 넓고 고르게 도포하고 정상피부는 포함되지 않도록 주의가 필요하다. 병변이 없는 부위에 도포하는 경우 피부 위축을 초래할 수 있기 때문이다.

이 약제들은 태선화가 심한 병변에는 밀봉요법이 도움이 되며 효과를 높이기 위해서는 크림이나 연고를 바르기 전에 약 5분간 물에 담가 피부를 수화시키는 것이 좋다. 밀봉치료를 하면 약제의 피부 흡수가 10~100배까지 증가하여 국소 피부위축 혹은 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 같은 부작용이 조기에 나타날 수 있기 때문에 전신적으로 도포하는 경우 주의하여야 한다.

이 약제들은 염증 증상이 없어지면 점진적으로 감량이 필요하며 도포 횟수나 강도 낮은 약제로 변경하는 방법이 필요하다. 병변의 안정기에도 자주 재발하는 부위에 주 1~2회 도포할 경우 재발의 빈도를 감소시키는 효과가 있다.

#### 4) 부작용

국소스테로이드제는 안전성에 있어서, 특히 지속적으로 사용할 경우에는 심각한 문제를 일으킬 수 있어 주의하여야 한다. 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.

대표적인 국소 부작용으로는 팽창선(striase distensae), 피부위축, 입주위 피부염, 스테로이드 여드름 등이 나타날 수 있으나 약제 사용을 중지하면 없어진다. 전신 부작용으로는 체중에 비해 체표면적이 넓은 영, 유아에서 간혹 부신억제가 발생하기도 한다. 위와 같은 부작용을 최소화하기 위해서는 연고를 도포하는 횟수를 줄이면서 다른 치료법을 병행해야 한다.

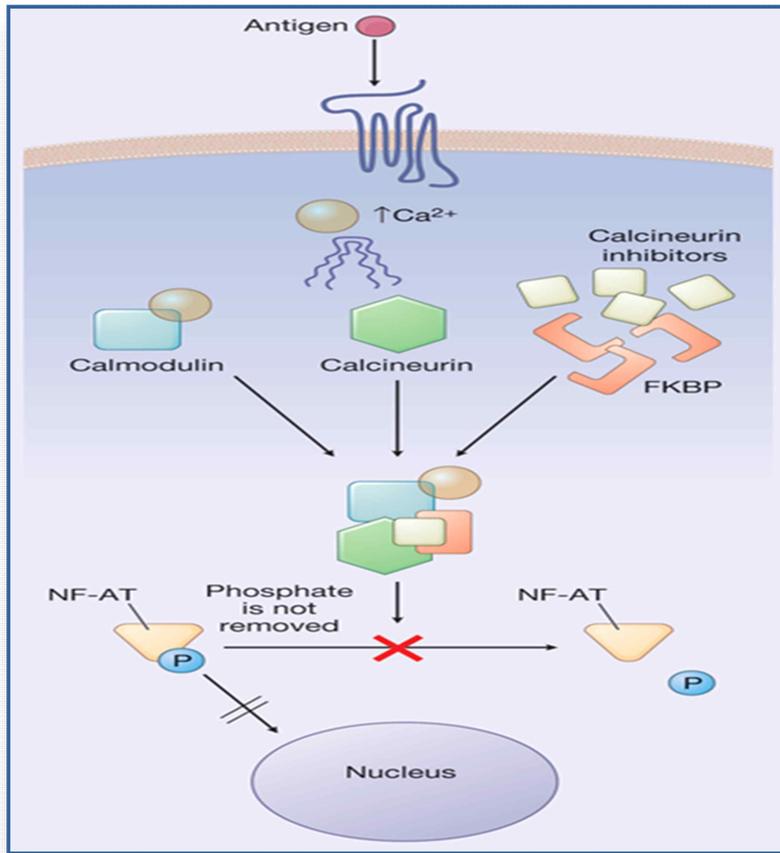
또한 국소스테로이드제 등이 병변 부위의 항균 펩타이드 발현을 감소시키는 것으로 알려져 있으며 이로 인하여 2차 감염 등이 쉽게 나타난다. 따라서, 이러한 증상을 개선하기 위한 외용 항균 펩타이드 제제의 개발이나 항균 펩타이드의 발현을 조절하는 물질의 개발 등이 아토피피부염의 개선이나 치료에 효과적일 것으로 예상할 수 있다.

## 2. 국소칼시뉴린억제제(Topical calcineurin inhibitor, TCI)

국소칼시뉴린억제제는 광범위한 부위에 장기간 사용할 수 있고 국소스테로이드제에서 나타날 수 있는 국소 부작용 뿐만 아니라 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA) 억제나 성장장애와 같은 전신적인 부작용이 없다. 또한 경증의 아토피피부염 치료와 유지요법으로 사용하기에 적절하다.

### 1) 기전

체내 염증반응은 항원이 T 세포의 수용체에 결합하여 T 세포가 활성화되면 세포 내 칼슘이온이 증가하고 칼슘이온이 calmodulin과 결합하여 phosphatase인 calcineurin을 활성화시킨다. 활성화된 calcineurin은 세포질 내 NF-ATp(nuclear factor of activated T cells)에서 phosphate기를 제거하면 NF-ATp가 핵내로 이동하고 핵 내 NF-ATn과 결합하여 유전자의 promotor에 결합함으로써 IL-2, IL-3, IL-4, TNF- $\alpha$  같은 염증성 사이토카인의 전사를 유도하게 된다.



**Mechanism of Calcineurin Inhibitor(출처: www. accessmedicine.com)**

국소칼시뉴린억제제는 세포질 내의 immunophilin인 FKBP(FK-506 binding protein)과 결합하여 calmodulin-dependent phosphatase인 calcineurin의 작용을 억제하며, NF-ATp가 핵내로 이동하는 것을 차단함으로써 Th 세포의 활성화를 억제하여 염증성 사이토카인의 생성을 차단한다. 또한 항염증효과이외에도 TRPV1에 대한 효과를 통하여 가려움증을 억제한다.

## 2) 효능·효과

국소칼시뉴린억제제는 기존의 치료방법에 보충적으로 사용하거나, 국소스테로이드제와 달리 장기간 사용 시에도 비교적 부작용의 가능성이 적으므로 병변 재발의 예방 목적으로 장기간에 걸쳐 사용할 수 있다.

임상적으로 국소칼시뉴린억제제는 국소스테로이드제에 비해 효과가 열등한데 이유는 피부의 염증반응을 억제하는 범위의 차이에서 기인한다 즉, T 세포 활성화 억제에만 주로 관여하는 국소칼시뉴린억제제에 비해 국소스테로이드제는 모든 종류의 피부염증 반응을 억제하고, bradykinin 등 다른 염증매개체의 생성까지도 차단할

수 있기 때문이다.

하지만, 국소스테로이드제에 의한 피부위축이나 혈관확장을 일으키지 않기 때문에 얼굴, 눈주위, 입주위, 성기 부위, 사타구니, 겨드랑이 등 접히는 부위에 효과적이다. 도포 초기에 환자에게 화끈거림이나 피부발진 등이 생길 수 있지만 국소스테로이드제처럼 collagen 합성을 억제하여 피부위축을 유발하는 부작용이 없고, 장기간 도포 하여도 전신적으로는 흡수되는 양이 미미하여 전신 부작용의 우려가 거의 없는 장점이 있기 때문에 국소스테로이드제에 대한 대체효과가 있다.

2009년 JAAD에는 소아 아토피 피부염 환자에게 tacrolimus 또는 steroid를 국소 투여 시 효과를 비교한 예비 연구 결과가 발표되었다. 이 연구는 처음 2주 동안은 아침에 tacrolimus를 저녁에 steroid를 도포하도록 해 증상을 조절했고, 이후 2주 동안은 주중에는 tacrolimus를 1일 2회 계속 도포하고 주말 2일 동안은 아침에 tacrolimus를 저녁에 steroid를 도포하도록 했다. 증상 호전이 유지되면 이후 2주 동안은 tacrolimus만 1일 2회 도포하다가 1일 1회로 줄이고(2주간), 마지막에는 피부 연화제만 투여하도록 했다. 그 결과, 이상반응을 유발하지 않으면서 아토피 피부염의 급성 증상 악화도 예방할 수 있었다. 따라서 pimecrolimus를 steroid와 적절히 투여하면 steroid의 이상반응을 최소화하면서 아토피 피부염을 효과적으로 조절할 수 있었다고 보고했다.

### 3) 용법·용량

국소칼시뉴린억제제는 1일 2회 도포가 일반적인 방법이다. 1일 2회 도포는 1일 1회 도포보다 염증의 감소, 병변의 소실, 가려움의 감소 모두에서 효과적이다. 따라서 적극 치료 단계와 유지 치료 단계에서 사용이 권장된다. 적극 치료시 급성기 병변이 소실될 때 까지 1일 2회 도포하며 병변이 자주 재발하는 경우 병변이 호전되어 정상으로 보이는 부위에도 잦은 재발이 보이는 부위에 주 2~3회 약제를 도포하는 유지 치료가 아토피 피부염의 재발 횟수를 감소시키며 재발을 지연시키는 효과가 있다.

### 4) 부작용

국소칼시뉴린억제제의 가장 흔한 부작용은 도포 부위의 따갑고 화끈거리는 느낌(작열감, burning sensation)이며 tacrolimus는 약 26~58%, pimecrolimus는 10~26%로 약간의 차이가 있다. 부작용은 시간이 지나면서 호전되며 심한 경우 국소스테로이드제를 먼저 얇게 바른 후에 도포하면 호전된다.

현재까지는 tacrolimus와 pimecrolimus 모두 2세 이상의 소아에서 사용하도록 허가가 되어 있으나 0.03% tacrolimus와 pimecrolimus는 2세 이하의 영유아에서도 안전하게 사용할 수 있다. Tacrolimus와 pimecrolimus 혈중 농도를 정기적으로 모니터링 할 필요는 없다.

## 5) 해당 약제

국소칼시뉴린 억제제에는 tacrolimus와 pimecrolimus이 있다. 두 약제는 화학 구조도 비슷하고 작용 기전도 유사하지만 약간의 차이가 있다. Tacrolimus는 기본적으로 장기 이식 후 거부 반응을 억제하기 위한 경구 제제로 개발된 약물이지만, pimecrolimus는 처음부터 피부 질환 치료제로 개발되었다. 치료 효과는 tacrolimus가 pimecrolimus보다 우수하지만 tacrolimus는 지용성이 적기 때문에 피부를 쉽게 통과한다. 반면, pimecrolimus는 지용성이 크기 때문에 주로 피부에만 분포되고 전신으로는 거의 흡수되지 않는다.

Tacrolimus는 중등도 또는 중증의 아토피피부염에, pimecrolimus는 경증 또는 중등증의 아토피피부염에 사용한다. 이 약제들은 급성기 아토피피부염의 치료뿐 아니라 유지(proactive) 치료에도 사용하는 것을 권장하고 있다.

### (1) Tacrolimus(제품명: 프로토픽 연고, Protopic®)

Tacrolimus는 Tsukuba의 't', macrolide의 'acrol', immunosuppressant에서 'imus'를 따 만들어진 이름이다. 이 약제는 Streptomyces tsukubaensis에서 추출되어 개발된 약제이다. 원래 간이나 신장 등의 장기 이식환자에서 거부 반응을 억제하기 위하여 전신적으로 사용되어 왔던 면역억제제이다. 이 약제는 cyclosporin보다 면역억제 효과가 10~100배 강한 것으로 알려져 있고, cyclosporin은 국소제로 사용할 경우 효과가 없는 반면에 tacrolimus는 분자량이 상대적으로 작아 적어도 염증이 있는 피부에는 비교적 잘 흡수되어 효과를 나타낸다.

### (2) Pimecrolimus(제품명: 엘리델 크림, Elidel®)

Pimecrolimus는 Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus에서 추출한 항진균제를 선별하는 과정에서 발견된 ascomycin 유도체이다. Tacrolimus와 함께 아토피피부염의 치료에 효과적이며 부작용 적은 국소면역억제제이다.

이 약제는 tacrolimus와 동일한 작용 부위로 알려진 FKBP12에 대한 친화력은 tacrolimus가 pimecrolimus보다 더 강하지만 두 약물의 화학 구조는 거의 동일하며 일부 작용기만 차이가 있을 뿐이다. 하지만 tacrolimus와 달리 전신으로 거의 흡수되지 않으므로 면역억제와 같은 전신적인 이상반응을 거의 유발하지 않는다. 또한 국소스테로이드제와 달리 피부를 위축시키지 않고 T세포에서 염증성 싸이토카인의 분비를 선택적으로 저해하며, Langerhans cell도 고갈시키지 않아 국소스테로이드제 보다 안전하다.

이 약제는 경증에서 중증의 유아, 소아 및 성인 아토피피부염 환자에서 안전하고 효과적인 치료성적을 나타내었으며, 매우 민감한 부위의 피부에도 큰 자극 없이 사용할 수 있다. 이는 지질친화성으로 피부에 흡수가 잘

될 뿐만 아니라 도포 초기에 환자에서 나타나는 화끈거리는 증상이 tacrolimus보다 적은 것으로 알려져 있다.

## ▣ 전신치료

전신치료제는 보습제 사용, 약화인자 회피, 환자 교육 등과 국소스테로이드, 국소칼시뉴린억제제 도포 등의 국소 적극치료에 반응하지 않는 경우에 사용한다. 현재 사용이 가능한 전신면역조절제는 단기간의 전신스테로이드제, 알레르겐면역요법(allergen immunotherapy), cyclosporine 외에도 반응 및 환자의 연령, 알레르기 동반 유무, 일반 건강 상태, 임신 여부, 선호도에 따라 azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, alitretinoin, IFN- $\gamma$  등이 있다. 하지만 전신스테로이드제를 제외한 전신 약제들은 국내에서 아토피피부염의 치료에 승인되지 않았다.

### 1. 알레르겐 면역요법(Allergen immunotherapy)

면역요법은 알레르기질환의 주요 발병기전인 알레르기 반응을 근본적으로 개선시킬 수 있는 치료법이다. 면역요법은 임상증상을 호전시킬 뿐만 아니라 약물요법의 필요성을 감소시키고 새로운 알레르기질환의 발생을 예방하며 치료 종료 후에도 장기적으로 임상증상의 호전을 유지시킬 수 있다.

하지만 치료효과가 높은 환자를 미리 예측할 수 있는 임상지표 혹은 검사지표가 명확하지 않고 환자 개개인마다의 치료효과가 다를 수 있으며 치료기간이 장기간 필요하다.

#### 1) 기전

면역요법에 대한 기전은 아직까지 완전하게 밝혀져 있지 않지만 피하 혹은 설하로 투여된 고농도의 알레르겐이 항원제시세포(antigen-presenting cell)인 수지상세포(dendritic cell)를 통해서 알레르겐-특이 조절 T세포(regulatory T cell)를 활성화시켜 IL-10과 TGF- $\beta$  분비를 유도하고, 분비된 IL-10과 TGF- $\beta$ 에 의해 알레르겐 특이 Th2 세포의 활성화가 억제되고, 알레르겐 특이 B 세포에서 차단항체인 IgG 항체 생산이 증가되어 알레르기 반응을 억제하는 것으로 추측되고 있다.

#### 2) 대상환자

대상환자는 알레르기 검사(알레르기 피부시험 또는 혈청 알레르겐-특이 IgE 항체 검사) 양성 결과에 따라 알레르겐에 대한 감작이 명확하게 확인된 환자들에서 시행된다. 또한 감작된 원인 알레르겐에 노출 시

알레르기 증상이 발생되며 원인 알레르겐에 대한 충분한 회피가 어려운 환자들과 표준적인 약물치료만으로 알레르기질환의 증상이 잘 조절되지 않거나 약물치료에 부작용이 있는 경우 혹은 환자가 장기적인 약물요법을 거부하는 경우에도 해당된다.

### 3) 알레르겐의 종류 및 선정

알레르겐 종류에는 꽃가루와 집먼지진드기, 그리고 곰팡이 그리고 개와 고양이가 있다. 이들 알레르겐의 종류를 선정할 때에는 알레르기 피부단자 시험 또는 혈청 알레르겐 특이 IgE 항체가 양성을 보이고 의심되는 알레르겐에 대해서 잦은 빈도로 실생활에서 노출되며 알레르겐에 대한 노출과 임상증상간의 연관성이 병력이나 유발 검사 결과로 확인된 알레르겐으로 한정하는 것이 바람직하다.

### 4) 종류 및 방법

알레르겐의 투여 경로에 따라 피하, 설하, 비강/기관지 내 흡입과 경구로 투여하는 방법들이 있다. 전통적으로 알레르겐을 피하주사로 투여하는 피하면역요법이 가장 널리 사용되어 왔으며 설하면역요법도 사용이 증가되고 있다. 피하면역요법은 설하면역요법보다 더 높은 치료효과를 보이지만 심한 전신 부작용의 발생이 많을 수 있다.

## 2. Cyclosporine

Cyclosporine은 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor)로서 T 세포에서 IL-2 같은 염증성 사이토카인의 분비를 억제하는 작용을 한다. 이 약제는 국소치료제, 경구항히스타민제와 같은 1차 약제로 호전되지 않는 중등도 이상의 환자에서 면역조절제가 필요한 경우 사용할 수 있다. 또한 2세 이상 소아에서 사용할 수 있지만 아직 안전성은 명확히 밝혀지지 않았다. 이 약제는 국내에서 승인은 되지 않았지만 기존치료에 불응성인 중증의 아토피피부염에 2차적으로 투여하는 경우 보험에서는 인정하고 있다.

## 3. Azathioprine

Azathioprine은 항대사제 기전의 면역억제제로서 cyclosporine 보다 골수기능 억제, 피부암, 백혈구 감소 등 심각한 부작용을 초래할 수 있고 치료효과가 부족하므로 cyclosporine 사용에도 불구하고 반응이 없거나 부작용이 발생하여 사용하기 힘든 중등도 이상의 성인 환자에게 단기간 사용할 수 있는 2차 약제이다.

#### 4. Alitretinoin(제품명: 알리톡 연질캡슐)

Alitretinoin은 경구 retinoid 제제로 RAR(retinoic acid receptor)와 RXR(retinoid X receptor) 모두에 효능약(agonist)으로 작용한다. 이 약제는 9-cis retinoid이고 isotretinoin은 13-cis retinoid로, 화학 구조는 유사하지만 피부건조 부작용 발생율이 낮고 안전하며 ‘최소 4주간 강력한 국소스테로이드제 치료에도 반응하지 않는 성인의 만성 재발성 만성 손습진’에 사용한다.

이들 retinoid 제제들은 RAR과 RXR에 작용하는 정도가 다르므로 isotretinoin은 여드름 치료제로, acitretin은 건선 치료제로 사용되고 있다. Alitretinoin이 피부 건조나 지질 상승 등의 이상반응이 적기 때문에 이론적으로는 건선의 유지 요법으로 투여하는 것도 고려할 수 있다. Alitretinoin, isotretinoin, acitretin 모두 각질 세포의 apoptosis를 촉진한다는 공통점이 있고 다만 그 정도의 차이가 있으므로 각각의 적응증이 다르다.

### ▣ 보조적인 치료

#### 1. 경구항히스타민제

경구항히스타민제에는 hydroxyzine, diphenhydramine 등이 있다. 이 약제들은 주로 진정작용이 있는 H1 항히스타민제가 유효하며, 이러한 항히스타민제는 수면장애를 일으킬 정도로 심한 소양감을 효과적으로 조절할 수 있다. 진정작용이 없는 항히스타민제는 아토피 피부염의 소양증 조절에 거의 효과가 없는 것으로 알려져 있으나 leukotriene이나 platelet activating factor의 작용을 억제하는 항히스타민제는 효과를 기대할 수 있다.

항히스타민제는 아토피피부염의 치료에 있어서는 제한적인 역할밖에는 담당하지 못한다. 피부발진과 이와 연관된 가려움증은 이라는 면에서 공통점을 가지는 이 두 질환의 치료에 있어 항히스타민제의 효과가 그토록 다른 이유는 무엇일까? 쉽게 떠올릴 수 있는 이유로는,

두드러기에 의한 가려움증을 비롯한 임상 증상은 비만세포에서 분비되는 히스타민이라는 매개체에 의해 발생하기 때문에 항히스타민제에 의해 가려움증을 비롯한 두드러기의 주요 증상이 효과적으로 억제되는 반면 아토피피부염에 있어서는 가려움증을 유발하는 매개체가 히스타민 이외에도 매우 다양하기 때문에 항히스타민제만으로는 가려움증을 효과적으로 조절할 수 없기 때문이다. 따라서 아토피피부염의 가려움증 치료에 항히스타민제가 얼마나 효과가 있는지에 대하여는 논란이 있다.

항히스타민제는 아토피피부염에서 항히스타민제의 역할은 제한적이지만 가려움증 조절에 필요하고 항히스타민제와 국소스테로이드제 병합요법은 가려움증 완화에 도움을 준다.

## 2. 항균제제

Staphylococcus aureus은 균 자체가 생산하는 독소가 초항원(superantigen)으로 작용하여 아토피 피부염을 악화시키는 것으로 알려져 있다. 갑자기 피부염이 심해지는 경우 전신적으로 항생제를 투여함으로써 치료 효과를 볼 수 있으며 피부염이 심한 국소부위에는 항생제 연고를 도포하는 것이 도움이 될 수 있다. 경구약제로는 cephalosporin 및 erythromycin 혹은 같은 계열인 azithromycin, clarithromycin을 많이 사용하고 국소적으로는 주로 mupirocin을 도포한다.

피부장벽기능 손상으로 인해 세균, 바이러스 등의 2차적 감염을 위해 사용하는 항균제에 대한 신중한 선택이 필요하다. 국소 또는 전신 항생제의 장기간 사용은 오히려 항생제 내성의 위험과 감작을 증가시킬 수 있다. 하지만 효모균 감염이 의심되는 두경부 피부염(head and neck dermatitis) 등이 있을 때에는 항진균제가 도움이 될 수 있다.

## 3. 건강기능식품

건강기능식품 중 프로바이오틱스, 감마리놀렌산, 생약, 비타민D 등 보조요법은 아토피피부염 예방 및 치료에 도움이 될 수 있다고 언급은 했으나 실제 임상에서는 많이 적용하고 있지는 않고 있다. 특히 probiotics (유산균제제 등)의 치료효과는 메타분석에 따라 치료적 유용성이 입증은 안되었다는 연구가 있고 아토피피부염의 예방에 효과적이라는 연구도 있다. 후자의 경우 알레르기 소인 유무에 상관없이 출생 전후에 산모와 아기가 유산균제제 단독 혹은 유산균 복합제를 복용하는 것이 효과적이라 보고하고 있다. 하지만 아직까지는 임상적으로 충분한 근거를 마련하지 못하고 있다.

문항	근거 수준	추천 강도	평균	7점 이상 응답비율	
<b>Probiotics, Prebiotics, Synbiotics</b>					
1	아토피 질환의 고위험군 산모는 probiotics를 임신말기부터 수유기간 동안 복용하고, 아기는 생후 6개월까지 복용하는 것이 신생아 아토피피부염 발생 예방에 도움	1a	A	6.2	48.5%
2	소아와 성인 아토피피부염 환자가 probiotics를 지속 복용하는 것이 아토피피부염 치료에 도움	1a	A	5	25%
<b>Essential fatty acid</b>					
1	감마리놀렌산이 함유된 달맞이꽃 종자유를 복용하는 것이 아토피피부염 치료에 도움	4	C	6.4	50%
<b>Herb medicine</b>					
1	일시적 효능을 보이는 한약 제제에 스테로이드 효능을 가진 제제가 함유되어 있을 가능성이 있음.	-	D	7.1	79.5%
2	특정 한약 제제의 투여에 의한 간기능 손상에 대한 주의 필요	4	C	7.9	94.9%
<b>Vitamin D</b>					
1	vitamin D섭취가 병변 완화에 도움	4	C	5.2	18.8%
<b>Acupuncture</b>					
1	침시술의 치료 효과는 검증되지 않아 현재로서는 권유할 수 없음	-	D	7.8	87.2%

## 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