

아토피피부염: 내과 의사가 치료할 수 있을까?

인하대학교 의과대학 내과학교실

김 철 우

Atopic dermatitis

- Chronic, relapsing, pruritic inflammatory skin disease that occur mostly in children, but also affect adults
- Associated with elevated serum IgE levels and a personal or family history of type I allergies
- 50%: develop within first year of life
90%: onset below 5 years of age
- 75%: spontaneous remission before adolescence
25%: continue into adulthood or relapse after remission
- 50–75% of early-onset AD: sensitized to allergen(s)
Patients with late-onset AD: less often sensitized.

아토피피부염

1. “아토피피부염은 영아기로부터 주로 발생하는 심한 가려움증을 동반한 **만성적인 알레르기 피부 질환**을 말합니다.”

<대한소아알레르기호흡기학회 소아청소년 아토피피부염 진료 가이드라인>

2. “아토피피부염은 재발 가능성이 있는 급성 또는 만성습진으로, **대표적인 알레르기 습진성 피부질환**이다.”

<대한피부과학회 산하 대한아토피피부염학회 발행 ‘아토피피부염의 모든 것’>

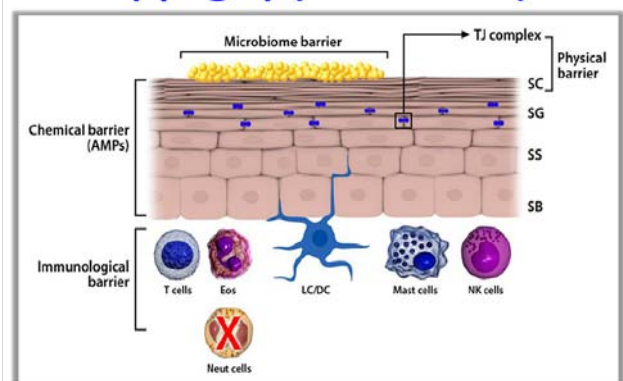
3. “아토피피부염은 **아토피질환들(기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 알레르기 결막염)과 동반되거나 아토피 질환의 가족력을 보이며 소양증을 동반한 만성 피부염**으로 정의된다. 아토피피부염이라는 명칭은 질환의 발병에 알레르기 기전이 중요한 역할을 한다는 의미를 내포한다.”

<대한천식알레르기학회 산하 난치성 아토피피부염 Work Group 보고서>

아토피피부염의 병인

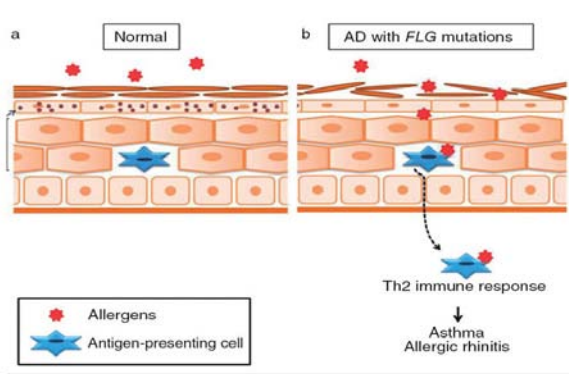


피부 장벽 (Skin barrier)



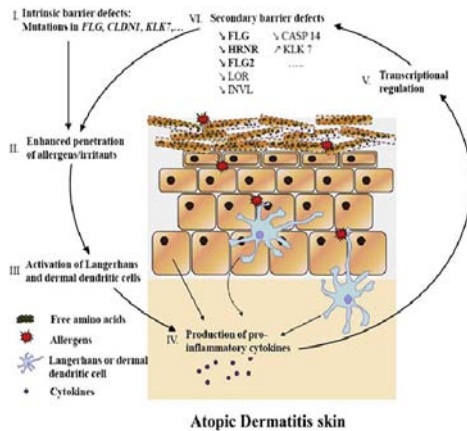
The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis.
Kuo IH et al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:266-78.

Filaggrin & Skin Diseases



Skin Barrier Defects

- Filaggrin ↓: Hydration ↓
- Proteases SCCE ↑ → Corneodesmosomes ↓
- Proteases inhibitors ↓ → Protease ↑
- SC lipids (Ceramide) ↓
- SC pH ↑



아토피피부염의 병인



아토피피부염은 알레르기 질환

1. 알레르겐에 노출 시(경구복용, 피부접촉, 기도흡입) 새로운 아토피피부염 병변이 생기거나 기존의 병변이 악화됨 <근거등급 A>
2. 알레르겐 회피 시 임상 증상이 호전됨 <근거등급 B>
3. 알레르겐을 소량씩 투여(피하 또는 설하)하여 알레르기를 감소시키는 면역요법에 의해서 임상증상이 호전됨 <근거등급 B>
4. Anti-IL-4 receptor antibody의 현저한 치료효과 [RCT - positive] (Beck LA, et al. N Engl J Med 2014;371:130-139.)

알레르기 기전의 간접적인 근거

■ 연관성에 근거

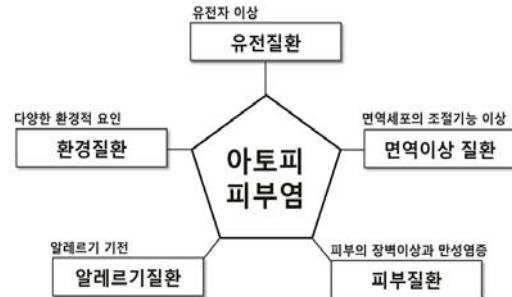
- ① 대부분(80 - 90%)의 환자들에서 음식물 혹은 흡입성 물질들에 대해서 알레르기 반응을 보임.
- ② 혈청 총 IgE 항체 농도가 상승되어 있음.
- ③ 다른 알레르기 질환들(알레르기비염, 알레르기 결막염, 천식)과 흔하게 동반됨.
- ④ 아토피피부염을 앓은 소아의 50%이상에서 성장하면서 천식과 비염이 발생함(알레르기 행진).

면역기전의 직접적인 근거

■ 임상적 치료 효과에 근거

- ① T 세포의 기능을 억제하는 면역억제 약물들(cyclosporine, mycophenolate, 등)에 의해서 호전됨 <evidence A>
- ② Anti-IL 4 receptor 항체 치료에 의해서 호전됨 <evidence B>
- ③ B 세포의 숫자를 감소시키는 항체치료(anti-B cell monoclonal antibody)에 의해서 호전됨 <evidence C>
- ④ 혈액의 전체 면역글로불린을 흡착하여 제거하는 치료법(immuno-adsorption plasmapheresis)에 의해서 호전됨 <evidence C>
- ⑤ 아토피피부염 환자의 골수를 이식 받은 환자에서 아토피피부염이 발병됨

아토피피부염의 병인기전



Diagnostic criteria for atopic dermatitis

Essential features

- Itch
- Eczema with typical morphology and age-specific pattern

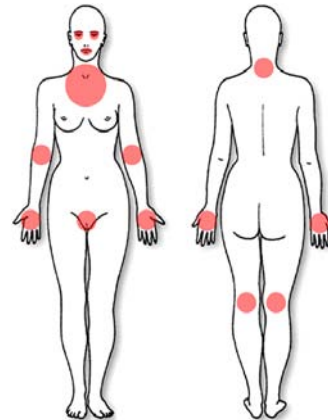
Important features

- Early age of onset
- Atopy (personal or family history)
- Dry skin

Associated features

- Atypical vascular response (facial pallor, white dermographism)
- Keratosis pilaris, palmar hyperlinearity, ichthyosis
- Ocular and periorbital changes
- Other regional findings (perioral and periauricular lesions)
- Perifollicular accentuation, lichenification, and excoriations

Common locations of eczema



SCORAD index = A/5 + 7B/2 + C

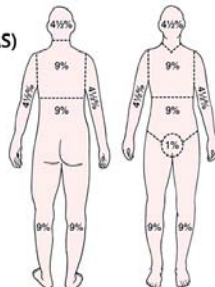
A: 병변의 범위 (extent)

B: 병변의 중증도 (intensity)

C: 소양감과 수면박탈의 주관적 증상 (VAS)

Intensity

- Erythema : 0: absence
- Edema/Papulation: 1: mild
- Oozing/Crust: 2: moderate
- Excoriation: 3: severe
- Lichenification:
- Dryness:



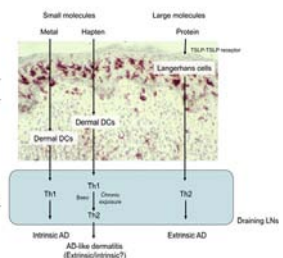
Visual analog scale (VAS)

- Pruritus
- Sleep loss

Extrinsic vs. Intrinsic AD

Table 1
Characteristics of extrinsic and intrinsic AD [5].

	Extrinsic	Intrinsic
Frequency	80%	20%
Serum IgE	Elevated	Normal
Filaggrin mutation	High	Normal
Incidence (male:female)	1:1	1:3-4
Onset	Early	Relatively late
Skin barrier	Disrupted	Normal
Immunological feature	Th2 dominant	Th1 dominant
Metal allergy	Not related	High prevalence



J Dermatol Sci 2013;70:3-11

ABCs of managing severe atopic dermatitis

A: Avoidance of triggers (irritants and allergens)

- Education for patients and caregivers
- Approach allergy evaluation in a critical manner

B: Barrier repair and maintenance

- Emphasis on hydration and moisturizers
- Address itch-scratch cycle with drug and behavioral modification
- Consider wet-wrap therapy for limited periods

C: Control of inflammation and infections

- Proactive(twice weekly) therapy in patients with relapsing course
- Use diagnostics effectively (culture and sensitivity test, viral Cx.)
- Use antimicrobial agents appropriately
- Use topical corticosteroids and TCIs appropriately

Therapeutic approaches

Topical treatments

- Corticosteroids
- Calcineurin inhibitors

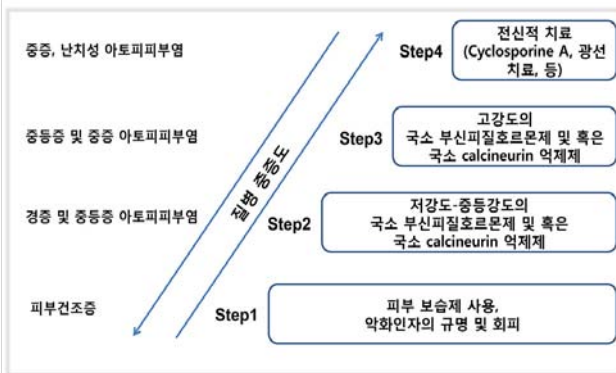
Phototherapy

- Ultraviolet light A (UVA)
- Ultraviolet light B (UVB)
- Ultraviolet light A + Psoralene (PUVA)

Systemic treatments

- Oral corticosteroids
- Cyclosporine A
- Azathioprine
- Methotrexate

아토피피부염의 단계적 치료법의 개념



PRACTALL consensus Report. J Allergy Clin Immunol. 2006

1 단계 : 경증 – 기본적인 치료

1. 보습 및 보습제의 적절한 사용
(skin hydration and emollients)
2. 특이적 악화 인자(알레르겐) 검사 및 규명
및 회피방법 교육
3. 비특이적 악화 인자 규명 및 회피방법 교육

보습제의 종류

밀폐제(occlusives)	습윤제(Humectants)
Petrolatum USP* (White Soft Paraffin BP)	Glycerin
Mineral Oil USP (Liquid Paraffin BP*)	PCA
Dimethicone	Urea
Vegetable oils	α -hydroxy acids
Lanolin	Propylene glycol
Beeswax	Sorbitol
Squalene	Sugars
Propylene glycol	Hyaluronic acid
장벽대체제(Barrier repair)	유화물(Emulsifiers)
Ceramides	Alkyl sulfates and sulfonates
Cholesterol	Glycerol monostearate
Fatty acids	Lanolin and derivatives
	Phosphoric acid esters
	Polyethylene glycols (PEGs)
	Propylene glycol fatty acid esters
	Sorbitan monolaurate, monopalmitate and mono-oleate
	Triethanolamine oleate

대한피부과학교과서

2 단계 : 중등증 – 외용 약물 치료

1. 국소면역조절제(칼시뉴린 억제제)
프로토픽 연고(0.03%, 0.1%)
엘리델 크림(0.1%)
2. 국소 스테로이드제
1%하이드로코티손, 0.05%데소니드 로션
3. 보조적인 약물 치료
경구 항히스타민제, 감염에 대한 치료

Topical corticosteroids			Class 4 (mid-strength)		
potency	generic name	Formulation			
Class 1 (superpotent)	Betamethasone	dipropionate	ointment		
	0.05%		cream, lotion, ointment, solution		
	Clobetasol propionate	0.05%	cream, ointment		
	Haloethanol propionate	0.05%	ointment		
	Diflucortone diacetate	0.05%			
Class 2 (potent)	Betamethasone	dipropionate	ointment, cream		
	0.05%		ointment		
	Mometasone furoate	0.1%	cream, ointment		
	Halobetasol	0.1%	cream, gel, solution		
	Fluocinonide	0.05%	ointment		
	Diflucortone diacetate	0.05%	cream, ointment		
	Desoximetasone	0.25%	gel		
	Desonitetasone	0.05%			
Class 3 (potent, upper mid-strength)	Alocetonide	0.1%	cream		
	Betamethasone	dipropionate	cream		
	0.05%		ointment, solution		
	Betamethasone valerate	0.1%	ointment		
	Fluocinonide	0.005%	cream		
Class 4 (mid-strength)	Mometasone furoate	0.1%	cream, lotion		
	Methylprednisolone	acetate	cream, lotion, ointment		
	0.1%		ointment		
	Triamcinolone acetonide	0.1%	lotion		
	Betamethasone valerate	0.025%	ointment		
Class 5 (mild-strength)	Fluocinonide	0.005%	cream		
	Hydrocortisone valerate	0.1%	cream		
	Hydrocortisone valerate	0.2%	cream		
	Fluocinonide	0.025%	cream, lotion		
	Betamethasone valerate	0.05%	cream, lotion, solution		
Class 6 (mild strength)	Alocetonide	dipropionate	cream, lotion		
	0.05%		cream, lotion		
	Desonide	0.05%	cream		
	Triamcinolone acetonide	0.025%			
	Topical	with hydrocortisone			

Topical corticosteroids의 종류

Potency

Example

Mild (Class I)

Hydrocortisone 락티케어 에취씨, 마데카솔, 엘라논, 하티손

Moderate (Class II)

Hydrocortisone-17-butyrate 하이드 로션, 푸란콜 로션/크림

Clobetasone butyrate 유모베이트

Strong (Class III)

Betamethasone valerate 덴드리 액, 바롤 액, 에몰 액, 쉐레스톤지

Fluticasone propionate 큐티베이트, 플루티카

Betamethasone 타메존, 더모 베타

Mometasone furoate 에로폼, 더미슨, 더모타손, 모메타손

Desoximetasone 데라파손, 에메타손

Fluocinonide 나이드, 라이덱스, 에스엘-원 겔

Very strong (Class IV)

Clobetasol propionate 더모베이트, 클로벡스, 베타베이트

Fingertip unit (FTU)



Figure 1. Fingertip unit (FTU) is defined as the amount of cream or ointment applied to the area of the fingertip that the area of the fingertip is equal to approximately 1% of the total body surface area of the patient.

Area that needs treatment	FTUs (adults)	FTUs (children 1-2 years)
Face and neck	2.5	1.5
One hand and fingers	1	0.5
One arm, hand, and fingers	4	1.5
Chest and abdomen	7	2
Back and buttocks	7	3
One leg and foot	8	2

26

3 단계 : 중증 및 난치성 환자의 전신적 치료

1. 면역 억제제 (사이크로스포린, 등)

2. 광선치료

3. 알레르겐 - 면역요법

전신 면역억제제

- Cyclosporin
 - : 치료효과가 입증됨 (EBM evidence A)
 - 2개월 이상 지속적으로 투여한 경우 평균 55%이상 호전
- Methotrexate
 - : 항암제, 류마티스 관절염, 건선치료에 효과
 - 난치성 아토피 피부염의 치료에 사용될 수 있음
 - 6개월 간 투여 시 52%의 질병 활성의 호전 보임
- Mycophenolate
 - : 소아 및 성인의 아토피 피부염에 유의한 효과
 - 비교적 매우 낮은 부작용의 면역조절제
 - 3개월간 치료 후에 68%의 호전

✓ 감염 위험 증가, 간 및 신장 독성을 포함한 전신 독성 발생여부를 1~2개월 간격으로 지속적으로 혈액검사로 확인 필요함.

• Recommendations for systemic treatment of moderate-to-severe AD

– 1st line: Cyclosporine A

– 2nd line: AZA

– 3rd line: MTX, IFN-γ

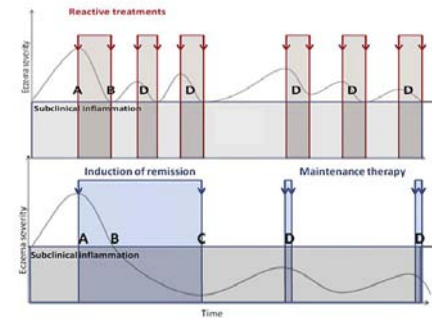
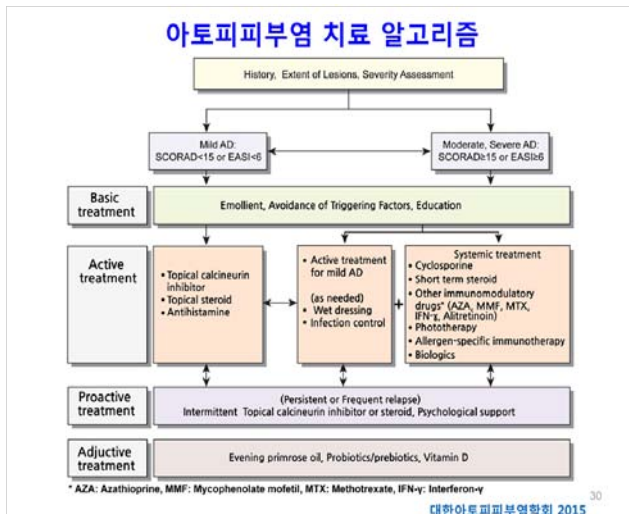
– Mycophenolate : maintenance after CSA induction

– Systemic steroid: not suitable to induce long-term remission

– Montelukast, Chinese herbal medicine, IVIG: not recommended

JACI 2014;133:429-38.

- 김철우. 아토피피부염: 내과 의사가 치료할 수 있을까? -



- Consistent evidence of **subclinical inflammation** in nonlesional normal-appearing skin and in treated skin of patients with AD
- **Induction of remission** followed by **maintenance therapy** might prove to be an integral part of a disease-modifying strategy

알레르기 질환의 3대 치료법

1. 원인 알레르겐 규명 및 회피
2. 약물요법
3. 알레르겐 면역요법

악화 인자의 종류

- **비특이적인 악화인자**
 자극물질 (거친 옷감, 화학적 자극물질, 등)
 심리적 스트레스, 세균 감염
 대기오염 (미세먼지)
- **특이적인 악화인자 (알레르겐)**
 음식물(계란, 우유, 등)
 흡입성 물질(진드기, 애완동물, 등)
 접촉성 물질(금속, 곰팡이, 등)

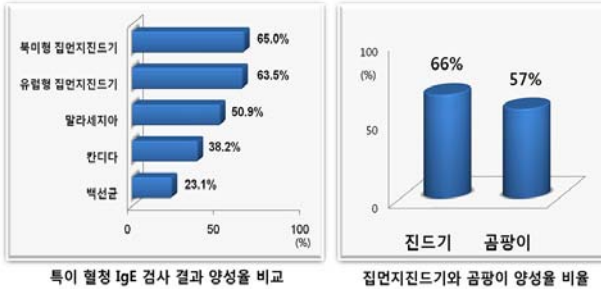
알레르기 악화인자 규명

- **병력**
직업력, 새집증후군, 음식물 관련성
애완동물 유무, 특이 환경인자.
- **알레르기 피부단자검사**
- **혈청 특이-IgE 항체 검사**

연령별 주된 알레르기 유발물질(알레르겐)

- **3세 이하의 소아에서 중요한 음식물 알레르겐**
계란 흰자, 우유, 새우, 게, 땅콩, 밀가루
- **3세 이상의 소아나 성인에서 중요한 흡입성 알레르겐**
집먼지 진드기, 애완동물 등
- **사춘기 이후의 청소년 및 성인에서 중요한 피부 상재 곰팡이 알레르겐** : 말라세지아 곰팡이

우리나라 아토피피부염 환자의 주요 알레르겐



• 총 523명의 환자 중 394명(75%)의 환자에서 하나 이상의 원인 물질에 강한 알레르기 반응을 보임

곰팡이 알레르기의 치료

1. 피부 상재 곰팡이에 대한 혈청 특이 IgE 항체가 양성인 아토피피부염의 경우, 전신 항진균제 치료 혹은 외용 항진균제(특히 삼푸 형태)의 사용이 임상적으로 효과적임이 입증됨
2. 곰팡이 알레르기가 확인된 환자들에서 적극적으로 곰팡이 치료를 시행할 경우 아토피피부염을 호전시킬 수 있음

(Darsow U, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010)

난치성 아토피피부염 Work Group 〈의사에 대한 권고안〉

1. 체계적이고 객관적인 기준으로 아토피피부염을 진단한다.
2. 알레르기 검사와 상세한 병력청취로 환자들 개개인에게서 악화인자를 찾아낸다.
3. 알레르기 검사와 병력청취를 통해 규명된 악화인자에 대하여 적극적인 회피방법을 교육한다.
4. 기본적인 피부관리(목욕 및 보습제 사용) 요령과 자가관리 및 표준 치료법에 대하여 교육한다.
5. 아토피피부염 환자들과 의사-환자간 신뢰관계를 형성하기 위해 노력하고, 지속적이고 일관성 있는 치료를 시행한다.
6. 아토피피부염은 각 환자마다 특성이 다르기 때문에 일률적인 치료보다는 환자 개개인에 맞는 맞춤형 치료를 시행한다.
7. 환자가 지시한 약물을 제대로 사용하고 있는지 확인한다.
8. 세균감염에 의한 아토피피부염의 급성 악화 시 적절한 항생제 치료를 시행한다.
9. 중증 혹은 난치성 아토피피부염 환자들에게 외용 또는 전신 면역조절제 치료를 포함한 선택적 치료방법을 적극적으로 시행한다.
10. 일정기간 적절한 치료에도 불구하고 아토피피부염이 호전되지 않을 경우 환자를 3차 진료기관으로 전원 한다.

(2010년 12월 난치성 아토피피부염 Work Group 보고서)



아토피피부염: 내과 의사가 치료할 수 있을까?