

## 아토피피부염의 가려움증: 그 발생기전과 치료

이갑석

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

## Itch in atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment

Kapsok Li

Department of Dermatology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

For allergists, itch is the most important symptom of atopic dermatitis (AD), and at the same time, the most difficult-to-manage complaint of atopic patient. Rather than just one symptom of AD, itch has more profound clinical significance in the following sense: itch, as a key component of so-called 'itch-scratch' vicious-cycle, plays a central role in the development and persistence of AD, thus, treating itch is not just alleviating one symptom of AD, but stopping genesis and progress of AD. In other words, itch is AD in itself. Pathomechanism underlying development of itch in AD could be summarized as follows: First, exogenous triggering factors penetrate impaired barrier, leading to allergic skin inflammation. Resulting characteristic itch of AD is amplified through the 'itch → scratch → inflammation → (again) → itch → ...' vicious-cycle. Thus, pathomechanism-based management strategy could be provided accordingly—avoidance of triggering factor, repair of impaired barrier, control of skin inflammation, and decreasing desire for itch/scratch. Among them, controlling inflammation is thought to be most effective measure based on the clinical experiences, for skin inflammation, as one of key components in 'itch-scratch-inflammation' vicious-cycle, at the same time, is a crucial connecting link between OUTSIDE and INSIDE. However, individualized approach should be taken for patient *per se*. Finally, following topics may be future topics for doctors always hungry for new weapon against AD and patients suffering from this out-of-place (a-top-y) disease: central itch pathway—emerging new hero; neural sensitization - still in the Dark-Ages in terms of diagnosis and management; and scratch-just in its infancy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:8-15)

**Keywords:** Atopic dermatitis, Itch, Pathogenesis, Treatment

## 서론

두드러기를 치료함에 있어 핵심적인 역할을 하는 항히스타민제는 아토피피부염의 치료에 있어서는 제한적인 역할밖에는 담당하지 못한다. 피부발진과 그와 연관된 가려움증이라는 면에서 공통점을 가지는 이 두 질환의 치료에 있어 항히스타민제의 효과가 그토록 다른 이유는 무엇일까? 쉽게 떠올릴 수 있는 이유로는, 두드러기에 있어 가려움증을 비롯한 임상 증상은 비만 세포에서 분비되는 히스타민이라는 매개체에 의해 발생하기 때문에 항히스타민제에 의해 가려움증을 비롯한 두드러기의 주요 증상이 효과적으로 억제되는 반면, 아토피피부염에 있어서는 가려움증을 유발하는 매개체가 히스타민 이외에도 너무 다양하기 때문에 항히스타민제만

으로는 가려움증조차도 효과적으로 조절할 수 없다는 것이 있다. 하지만, 더 핵심적인 이유는 아토피피부염에서 가려움증이 갖는 의미가 두드러기에서 가려움증이 갖는 의미와 그 차이를 전혀 달리하기 때문이다.

이 글에서는 먼저 아토피피부염에서 가려움증의 발생기전을 간단히 살펴보고, 아토피피부염에서 가려움증이 갖는 독특한 지위를 발생기전이라는 맥락하에서 재조명하고자 한다. 다음으로는 가려움증의 발생기전에 기초한 다양한 치료 전략을 소개한 뒤, 각각의 치료 전략이 갖는 한계는 무엇인지 알아보고자 한다. 그와 같은 한계를 극복하기 위해 향후 아토피피부염 관련 가려움증 연구가 나아가야 할 바를 마지막으로 전망하고자 한다.

Correspondence to: Kapsok Li

Department of Dermatology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine,  
102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea  
Tel: +82-2-6299-1541, Fax: +82-2-823-1049, E-mail: ksl0209@cau.ac.kr

Received: August 19, 2013 Revised: September 7, 2013 Accepted: September 12, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

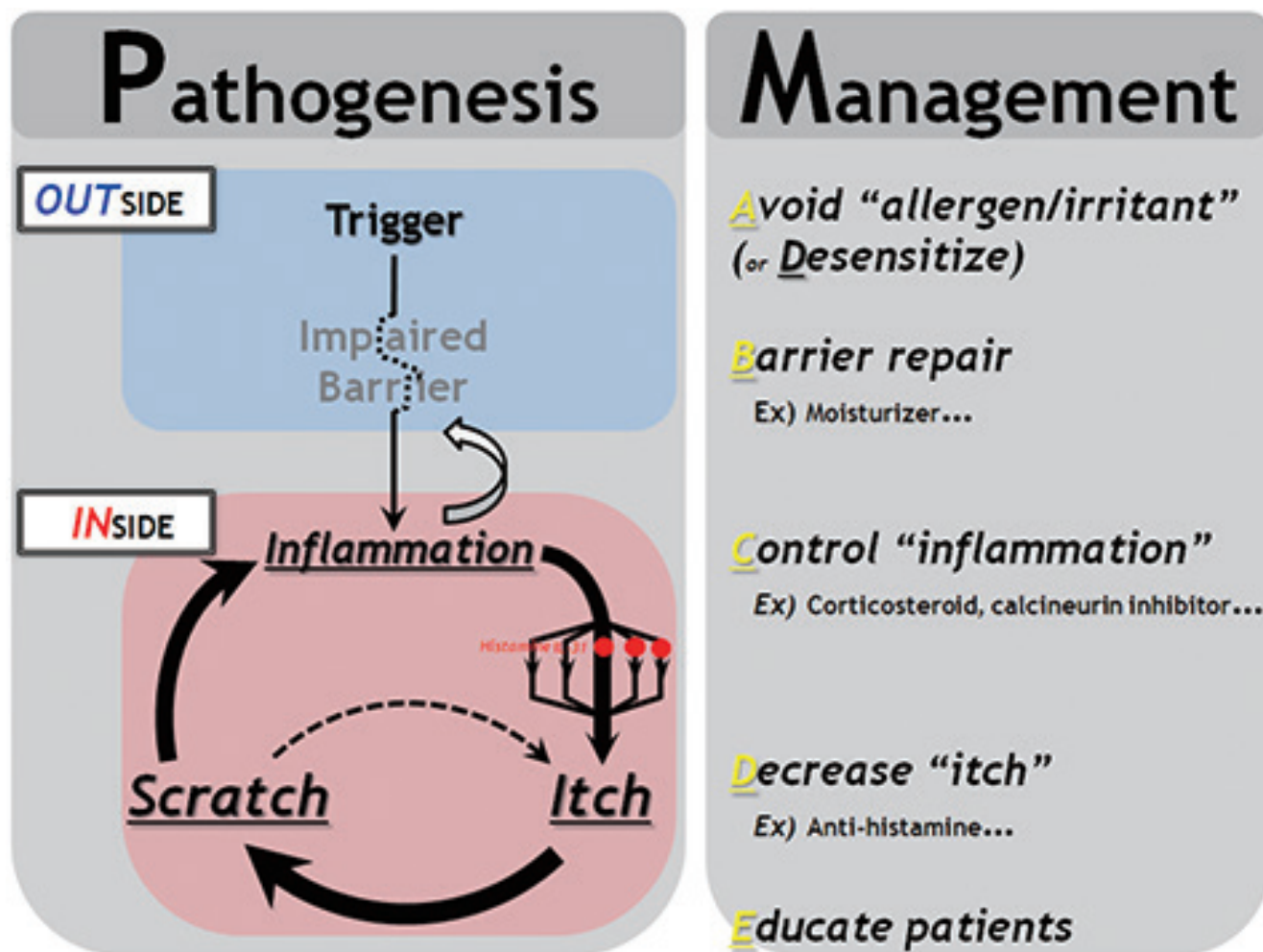
<http://www.aard.or.kr>

## 본 론

### 1. 아토피피부염에서 가려움증의 발생기전: 악순환과 악순환의 만남(crossing of two vicious cycles)

아토피피부염에 있어 가려움증이 발생하는 기전을 간략히 개관하자면 Fig. 1의 왼쪽 부분과 같다. 먼저, 알레르겐과 같은 외부자극원(trigger)이 아토피피부염 환자의 손상된 피부장벽(impaired barrier)을 투과하여 피부에 도달하게 되면, 알레르기염증 반응(inflammation)이 일어난다. 염증 반응에 의해 만들어진 히스타민을 비롯한 여러 매개체(mediator)들은 가려움증(itch)을 야기시킨다. 이렇게 시작된 가려움증은 긁는 행동(scratch)을 유발시키고, 긁으면서 발생한 조직 손상 등의 결과 다시 피부염증이 악화되면서 소위 ‘가려움증 - 긁기’ 악순환(itch-scratch vicious cycle)의 고리가 완성된다(Fig. 1).

아토피피부염에서 가려움증의 발생 및 만성화에 있어서는 두 개의 악순환의 고리가 연결됨에 주목할 필요가 있다. 널리 알려진 ‘가려움증 - 긁기’ 악순환 이외에 아토피피부염(및 가려움증)의 발생에 있어 중요한 또 다른 악순환은 손상된 장벽(impaired barrier)과 피부염증(inflammation) 사이에서 일어난다. 아토피피부염 발생과 관련하여 닙이 먼저냐 달걀이 먼저냐는 논란과 유사한 해묵은 논쟁이 벌어지고 있는 분야가 바로 안(INSIDE)이 먼저냐 바깥(OUTSIDE)이 먼저냐의 논란이다.<sup>1)</sup> 이 논란의 핵심은 피부 안의 염증 반응(INSIDE)과 피부 바깥의 장벽기능손상(OUTSIDE) 중 어느 쪽이 아토피피부염 발생의 시발점 역할을 하는지이다. 시대에 따라 유행처럼 안과 바깥이 마치 시소를 타듯이 부침을 거듭해 왔는데, 최근에는 피부장벽의 핵심 구성성분인 필라그린(FLG) 변이에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라 바깥(OUTSIDE)의 중요성이 크게 부각되는 상황이다. “OUTSIDE”가 먼저라는 주장은 손상된



**Fig. 1.** Pathogenesis-based management of itch in atopic dermatitis (AD). On the left panel, simplified version on the pathogenesis of itch in AD is presented. On the right panel, *ABCDE* management strategy for atopic itch is summarized. For each key pathogenetic factor in left panel, corresponding management strategy appears side-by-side in right panel: *A*void allergen/irritant for trigger; *B*arrier repair for impaired skin barrier; *C*ontrol inflammation for flaring allergic skin inflammation; *D*ecrease itch for intractable itchy desire leading to scratch; *E*ducate patients for improved understanding and cooperation on the patients' side (see text for details).

장벽을 통해 외부의 자극원이 침투하여 피부에 염증 반응을 일으킬 수 있다는 직관적인 병태생리에 대한 상황 인식과 부합하는 면이 있어 쉽게 받아들일 수 있다. 하지만, 아토피피부염의 기초 연구를 통해 잘 알려진 사실 중 하나는 아토피피부염에서 발생하는 알레르기염증 반응이 피부의 장벽기능에 직접적인 영향을 준다는 점이다. Th2 면역 반응이 일어나는 조건하에서 피부장벽 형성의 핵심적인 역할을 담당하는 필라그린 발현이 줄어든다는 것이 실험적으로 입증된 바 있고,<sup>2)</sup> Netherton syndrome에서는 단백질분해효소 억제제의 유전적 결함이 결국은 건습을 수 없는 염증 반응을 일으켜 피부장벽의 이상을 가져오기도 한다(Fig. 1).<sup>3)</sup> 따라서, 바깥의 피부장벽기능과 안의 피부염증과의 관계는 ‘장벽손상 → 피부염증’과 같은 일방적인 관계가 아니라 상호피드백을 통해 증폭되는 악순환의 고리를 형성하고 있다고 판단된다. 이 악순환의 고리는 특징적인 건조한 피부와 피부의 심한 알레르기염증 반응이 아토피피부염 환자에서 공존하는 현상을 설명해 주는 열쇠가 된다. 정상인에서는 피부장벽에 손상이 생기더라도 그것이 일시적인 장벽기능의 저하를 일으킨 다음 항상성 유지 차원에서 일어나는 생체 반응에 의해 장벽기능이 회복되며 정상화된다. 하지만, 아토피피부염 환자에서는 사소한 피부장벽의 손상이 일어나더라도 그것이 피부의 염증 반응에 불을 붙이고 그 염증 반응이 피부장벽 기능을 다시 손상시켜 생리적으로 일어나는 장벽기능 회복을 위한 항상성 유지 노력을 압도하며 ‘장벽손상 → 피부염증 → (다시) → 장벽손상 → ...’으로 이어지는 악순환을 통해 정상궤도를 벗어난 ‘건조한 피부에 발생하는 피부의 염증 반응’으로 귀결되는 것이라 생각된다.

널리 알려진 ‘가려움증 - 긁기’의 악순환도 자세히 살펴보면, 흥미로운 점들이 발견된다. 즉, 단순히 세 가지 구성 요소인 가려움증, 긁기, 염증이 고리 모양으로 연결된 순환구조라기보다는 몇몇 흥미로운 변화가 가미되어 있다. 임상적으로 가장 중요한 의미를 갖는 것은 피부염증으로부터 가려움증에 이르는 길이 하나가 아니라 다양한 갈래길로 존재한다는 점이다(Fig. 1; 왼쪽 부분의 아래쪽에 위치한 여러 갈래 화살표). 수많은 매개체 중에서 히스타민과 interleukin 31만 표시하고 나머지는 ‘...’으로 나타냄). 앞서 언급한 것처럼 두드러기에 효과적인 항히스타민제가 아토피피부염에서는 제한적인 효과를 가질 수밖에 없는 것은 이 여러 갈래길 중에서 히스타민에 의해 매개되는 가려움증 경로만을 차단할 뿐 다른 길들을 통한 가려움증을 차단하지 못한다는 점에서 유래한다. 사실 피부염증과 가려움증을 연결하는 매개체는 한두 가지가 아니므로 그 전체를 한꺼번에 막는 것은 현실적으로 거의 불가능해 보인다. 이 상황을 더욱 악화시키는 것은 긁기로 말미암아 가려움증이 직접적으로 더 악화될 수 있다는 점이다. 생리적으로 긁기는 가려움증에 의해 유발되는 행동으로 마치 뜨거운 물에 닿았을 때 손을 움츠리는 반사작용과 같은 부류의 반응이라 여겨진다. 오래 전 인류의 조상이 진화 과정 중에 ‘가려움증에 뒤이은 긁기’라는 행동을 만들어낸

수밖에 없었던 까닭을 상상해 본다면, 모기 같은 곤충이 피부(혹은 털가죽) 위에 붙게 될 때 가려움증이 발생하고 이를 피부에서 떼어내기 위해 행동으로 긁기가 유발되는 장면을 연상해 볼 수 있다. 한편, 긁기는 곤충 등의 이물질을 피부에서 제거함과 동시에 곤충 등에 의해 유발된 가려움증을 잠재우는 가장 효과적인 방법이다.<sup>4)</sup> 말초신경 말단에서 시작된 가려움증 자극이 중추신경계를 타고 대뇌에 도달하려면 관문을 통과해야 하는데, 그 관문을 조절(gate control)하는 가장 중요한 문지기가 통증 감각이다. 긁기는 조직 손상에 따른 통증을 수반하는데(즉, “긁으면 아프다”), 긁기에 의한 유발된 통증 감각은 척수 관문의 수준에서 가려움증의 중추신경계로서의 전달을 차단할 수 있고 그 과정을 통해 발생한 가려움증을 종식시키는 유용한 역할을 한다. 이상과 같은 의미에서, 즉 긁기는 유해할지도 모르는 다른 생물체를 피부에서 제거함과 동시에 가려움증이라는 불쾌한 감정을 소멸시켜 버린다는 점에서 개체에게 유익한 합목적적 행동임을 알 수 있다. 하지만, 아토피피부염을 비롯한 여러 만성 가려움증 질환에서는 그토록 유용했던 긁기라는 행동이 원래 목적과는 정반대로 가려움증을 더 악화시키는 역설적인 상황이 벌어진다. 여기에는 말초 및 중추신경계에서 일어나는 신경감작(neural sensitization)이란 병태생리가 관여한다.<sup>5)</sup> 임상적으로 신경감작에 의한 가려움은 두 가지 의미를 갖고 있는데, 하나는 원래 가려움증을 야기시키지 못하던 아주 약한 자극에도 가려움증을 느끼는 과다과민성에 의한 가려움(hyperknesis)과 가려움증과는 무관한, 예를 들어 바늘로 찌르는 통증 감각을 가려움증으로 느끼는 이질적 자극에 대한 과민성(alloknesis) 가려움이 다른 하나이다. 정상적인 상황과는 달리 아토피피부염에서는 긁기로 인한 피부염증 반응의 결과 수많은 신경전달물질이 분비되고 그로 말미암아 가려움증을 지각하는 Cδ 신경말단이 감작되어 평소에는 가려움으로 인식하지 못했을 자극까지도 가려움증으로 느끼는 “hyperknesis” 상태가 된다. 다른 한편에서는 신경전달물질과 같은 매개체의 분비와는 무관하게, 긁을 때 발생하는 통증이라는 이질적 자극마저도 가려움증으로 둔갑하는 “alloknesis”가 발생하여 ‘가려움증 → 긁기 → (다시) → 가려움증 → ...’와 같이 중간에 염증을 거치지 않는 악순환의 지름길(short circuit)이 만들어진다(Fig. 1; 왼쪽부분 아래쪽에 있는 점선으로 된 화살표). 이상의 두 가지 신경감작 과정이 관여하면서 정상적으로는 가려움증을 소멸시키는 작용을 했던 긁기 행동이 오히려 가려움증을 증폭시키는 역설적인 상황이 발생하여, ‘가려움증 → 긁기 → 염증 → (다시) → 가려움증 → ...’의 악순환의 고리가 멈추지 않고 끊임없이 돌아가게 된다.

아토피피부염 및 그에 연관된 가려움증을 다른 질환으로 인한 가려움증과 구분 짓는 특징은 앞서 언급한 두 가지 악순환의 고리가 염증을 공통 분모로 연결되어 각각의 악순환만 따로 있을 때보다 상황을 더 악화시킨다는 점에 있다. 즉, 피부장벽의 손상만 있을 때 결국은 항상성 차원에서 회복되던 장벽기능은 그것을 압도하는

아토피피부염 특유의 ‘염증 → 긁기 → 가려움증 → (다시) → 염증 → ...’의 악순환의 고리를 돌면서 악화된 염증에 의해 장벽기능이 추가적으로 손상되면서 정상적인 회복 과정을 밟지 못하게 된다. 한편, 긁기가 됐건, 가려움증이 됐건, 아니면 염증이 됐건, 아토피피부염 환자의 피부 안쪽에서 시작한 사소한 트러블은 그 자체의 악순환의 고리를 타고 악화됨과 동시에 염증으로 인한 장벽기능 저하와 그에 따른 외부자극원에 대한 노출증가 및 ‘염증 → 장벽손상 → (다시) → 염증 → ...’이라는 악순환의 결과 한번 불붙은 피부의 염증 반응이 증폭되어 더 강력한 악순환의 고리가 돌아가는 상황이 발생한다. 이처럼 두 개의 악순환의 고리가 서로 맞물려 돌아감으로써 상호 증폭하는 효과를 갖는 것이 어린선(ichthyosis)처럼 피부장벽에만 문제가 있는 질환과 피부장벽에는 문제없이 끊임없이 돌아가는 ‘가려움증 - 긁기’의 악순환에 의해 발생하는 양진(prurigo)과 같은 피부질환과 아토피피부염의 병태생리를 구분 짓는 중요한 차이점이라 생각되며, 아토피피부염의 가려움증을 치료함에 있어서 이 점을 명심할 필요가 있다고 판단된다.

## 2. 아토피피부염의 가려움증: 그 특별한 의미

앞서 서론에서 아토피피부염에서의 가려움증은 두드러기에서의 가려움증과는 다른 차원의 문제라 언급한 적이 있다. 그 의미는 두드러기의 경우 가려움증(을 비롯한 팽진과 같은 임상 증상)이 주로 히스타민에 의해 매개되는 반면 아토피피부염에서는 다양한 매개체가 관여하여 항히스타민제의 임상적 치료 효과가 제한적이라는 것만을 의미하는 것은 아니다. 아토피피부염의 가려움증을 두드러기의 가려움증과 구별되게 하는 결정적 특징은 아토피피부염의 가려움증은 병태생리의 결과물로서 나타나는 하나의 증상이 아니라 병태생리에 중요한 한 축을 담당하는 핵심 요소라는 데 있다. 다시 말하자면, 두드러기에서 가려움증은 그것이 히스타민 분비의 최종 결과물로서 가려움증을 치료하지 않았을 경우 추가적으로 발생하는 병적 상황이 없는 반면, 아토피피부염의 가려움증은 한번 발생하면 ‘가려움증 - 긁기’의 악순환에 의해 끊임없이 증폭되면서 질환의 만성화에 중요한 역할을 하는 핵심 요소라는 점이다. 따라서 두드러기 치료에 있어 가려움증 치료는 질환의 병태생리에서 발생한 증상 중 하나를 대증적으로 완화시킨다는 소극적 의미만을 갖는데 반하여, 아토피피부염의 가려움증을 치료한다는 것은 단순히 증상만을 완화시키는 것이 아니라 질환의 발생 및 만성화를 차단한다는 점에서 적극적 치료라는 의미를 갖게 된다. 아토피피부염을 이르는 말 중에서 “an itch that rashes, not a rash that itches”라는 말<sup>6)</sup>은 아토피피부염에서 가려움증이 차지하는 중요성을 단적으로 나타낸다고 생각된다. 보통 피부질환을 얘기할 때, 피부의 발진(rash)이 먼저이고 가려움증은 그에 수반되는 증상이라는 의미에서 가려운 발진(itchy rash) 혹은 가려움증을 동반한 발진(rash associated with itching sensation)이라는 말이 일반적으로 사용된다.

하지만, 아토피피부염의 가려움증은 병태생리에 중요한 한 축을 담당하고 있으므로, 단순한 증상을 넘어서는 의미를 갖는다고 할 수 있고 나아가서는 가려움증이 곧 아토피피부염 그 자체라 말할 수 있다. 아토피피부염의 모든 진단기준에 가려움증이 제일 먼저 갖대로서 등장하고, ‘가렵지 않으면 아토피피부염이 아니다’라는 말까지 사용되는 것 또한 같은 맥락이라 생각된다. 그러므로, 아토피피부염의 핵심에는 가려움증이 있고, 피부의 발진은 ‘가려움증 - 긁기’의 악순환의 고리가 돌아가는 과정에서 부수적으로 피부에 나타난 증상이라는 의미에서 “an itch that rashes”라는 말이 쓰이게 된 것이 아닐까 추정해 본다. 아토피피부염 환자, 특히 어린이에게 처방을 하는 경우, ‘이것은 증상만을 조절하는 약이 아닌가요’라는 보호자들의 의심 섞인 질문에 주눅들 수밖에 없었다면, 이제는 이렇게 말해야 할 것 같다: ‘예, 맞습니다. 증상을 조절하는 약입니다. 하지만, 아토피피부염에서는 (가려움증이라는) 증상을 조절하지 않는 한 병을 고칠 수 없습니다’.

## 3. 아토피피부염의 가려움증: 치료법 및 그 임상적 의의

아토피피부염의 가려움증이 발생하는 기전을 간략히 다시 정리하자면, 외부자극이 손상된 장벽을 뚫고 피부에 도달하면, 알레르기염증 반응이 유발되고, 그 결과 발생한 가려움증이 ‘가려움증 → 긁기 → 염증 → (다시) → 가려움증 → ...’의 악순환을 통해 견잡을 수 없이 증폭되는 것이다. 따라서 가려움증 발생기전의 핵심 요소 각각을 차단함으로써 아토피피부염의 가려움증은 효과적으로 치료될 수 있다(Fig. 1; ABCDE strategy 참조). 먼저, 외부자극원의 영향을 최소화하기 위해서는, 알레르겐 혹은 자극물질(allergen or irritant)의 노출을 최소화하기 위한 회피요법(Avoidance)이나 온도/습도 등 환경 요인의 관리가 필수적이다. 일부 알레르겐의 경우에는 노출 후 반응을 경감시키기 위한 탈감작(desensitization) 방법의 하나인 면역요법(immunotherapy)이 현재 임상에 적용되고 있다. 다음으로는 손상된 장벽기능의 회복(Barrier repair)을 위한 피부 관리로서 이의 실천을 위해서는 보습제 사용 등이 강조된다. 보습제는 수분 손실이 심한 아토피피부염의 건조한 피부에 단지 수분을 공급하는 소극적인 개념이 아니라, 피부장벽의 구성 요소 중 부족한 부분을 보충하여 피부 스스로 수분을 지킬 수 있도록 도와준다는 적극적 개념으로 사용된다.<sup>7)</sup> 하지만, 최근에는 보습제가 단지 현재 부족한 성분만을 외부에서 보충하는 것이 아니라, 피부의 내재적인 장벽 회복기능을 활성화하여 피부 스스로 부족한 성분을 다시 만들어 내도록 하는 능동적 개념의 보습제로 진화하고 있다.<sup>8)</sup> 피부염증 반응의 억제(Control inflammation)는 대부분의 아토피피부염 치료제가 목표로 삼는 것으로 임상적으로는 스테로이드, 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor; 예: tacrolimus, pimecrolimus) 등이 현재 처방되고 있다. 아토피피부염 치료를 위해 개발된 신약이 그 효과를 검증 받을 경우, 아토피피부염에서 특징적으로 나

타나는 피부염증 반응(예: Th2 면역 반응)을 얼마나 효과적으로 억제하는지가 그 신약의 전임상시험(preclinical trial)의 성패를 결정짓는 하나의 척도로 간주될 만큼, 피부염증 반응의 억제는 아토피 피부염 및 그 가려움증 치료의 핵심이라 할 수 있다. 마지막으로, 가려움증은 앞서 언급한 대로 하나의 증상으로 그치는 것이 아니라 아토피피부염 자체의 발생 및 만성화에 결정적으로 기여하고 있는 아토피피부염 병태생리의 핵심 중의 핵심이므로 가려움증 억제(Decrease itch)는 단지 환자가 호소하는 하나의 증상을 대증적으로 완화시키는 것이 아니라 아토피피부염 그 자체의 병태생리를 차단하는 근본적 치료로서의 성격도 가진다고 할 수 있다. 하지만, 병태생리에 있어 가려움증이 갖는 중요성에 비해 현재 임상에서 사용할 수 있는 무기는 항히스타민제 정도에 그치는 것이 현실이다. 한편, 치료에 있어 간과할 수 없는 것은 병태생리에 대한 환자의 이해를 높이고 치료의 대상이 아니라 스스로 치료의 주체로 나설 수 있도록 하는 환자교육(Educate patient)의 중요성이다. 외부자극원의 노출을 최소화하거나 피부장벽기능 회복을 위한 보습제 사용 등에 있어 환자의 올바른 이해와 협조는 필수적이다. 한편, '가려움증 - 긁기' 악순환의 차단을 위해서는 환자가 긁기가 가져오는 유해한 결과를 이해하고 긁지 않기 위한 여러 노력(예: 손톱 짧게 깎기, 가려울 때 냉찜질 하기)에 환자의 동참이 절대적이며, 약의 적절한 사용이 치료에 필수적인 요소라는 것을 이해하는 것이 스테로이드 공포증(steroid phobia)에 빠지지 않고 약물에 대한 환자의 자발적 순응도를 높이는 지름길일 것이다.

위에 언급된 가려움증 억제를 위한 여러 방법과 관련하여 반드시 기억해야 할 점은 각각의 치료법이 갖는 임상적 중요성이 동등하지 않다는 점이다. 아토피피부염을 치료하는 의사라면 누구나 잘 알고 있는 사실 중 하나인 항히스타민제가 아토피피부염 및 그 가려움증 치료에 있어 제한적이라는 점과 반면 스테로이드제의 국소도포는 가장 효과적인 치료법이라는 점은 이를 단적으로 말해주는 좋은 예이다. 즉, 외부자극 최소화, 보습제사용, 항염증 치료, 가려움증을 줄이는 치료는 동일한 치료 효과를 가지고 있지 않다. 개인적인 경험으로는 스테로이드제 > 항히스타민제 > 보습제 정도의 순서로 치료 효과를 갖고 있다고 생각한다. 외부자극 최소화의 경우, 알레르기검사 후 양성 소견을 보이는 자극원을 적절히 피하더라도 임상 증상에 거의 영향을 받지 않는 환자까지 있어 일률적으로 그 치료 효과를 논하는 것은 곤란하다고 판단된다. 환자나 보호자 입장에서는 스테로이드제 사용을 줄일 수 있다는 의미에서 선호되고, 의사들에 의해서도 그 사용이 적극 권장되고 있는 보습제 사용은 손상된 장벽이 아토피피부염의 병태생리에 한 축을 담당하고 있다는 면에서는 타당한 접근법이라 생각되기는 하지만, 실제적인 효과라는 점에 있어서는 스테로이드나 항히스타민제에 비해 한참 부족한 효과만을 내는 현실을 고려할 때는 임상적 중요성

이 크게 떨어진다고 생각된다. 비용 대비 효과라는 측면에서는 더욱, 보습제 사용을 그렇게 권장하는 것이 과연 타당한가에 대한 의구심까지 드는 것이 사실이고, 아토피피부염 환자를 둔 보호자에게 불필요한 자책감까지 들게 할 정도인 보습제 사용지침 - 보습제의 작용시간은 몇 시간 정도이므로, 하루에 여러 차례 그것도 전신에 꼼꼼히 발라줘야 한다 - 은 그 실천이 결코 만만치 않은 일이라는 점과 그 임상적 효과가 갖는 한계를 고려할 때 과도하다는 느낌마저 들게 한다. 보습제의 효과에 대해 더 회의적인 생각이 들 수 밖에 없는 다른 이유로는 다음과 같은 것들이 또 있다. 먼저, 유아기에 아토피피부염을 앓다가 커가면서 좋아진 환자들을 보면 어른이 되더라도 건조한 피부는 그대로 갖고 있는 경우가 많다. 즉, 건조한 피부는 변하지 않더라도 아토피피부염은 악순환의 고리를 벗어나아 있는 경우를 흔히 볼 수 있다. 아토피피부염이 나은 이 경우에도 피부의 장벽기능은 여전히 정상화되지 않았다는 사실은 과연 장벽기능 손상으로 인한 건조한 피부가 아토피피부염의 근본적 원인인가라는 의심을 갖게 한다. 건조한 피부는 다른 원인들이 존재하는 경우 그들 원인의 영향력을 단지 증폭시켜 임상적 증상을 심하게 만드는 하나의 악화 인자로 작용하는 것이 아닌가 생각된다. 아토피피부염이 좋아진 많은 사람들의 여전히 건조한 피부는 장벽기능이 손상된 건조한 피부가 아토피피부염 발병의 충분 조건은 아니라는 의구심을 갖게 만들며, 이는 임상적으로 경험되는 보습제의 미약한 치료 효과와 연관된다고 생각된다. 보습제 및 손상된 장벽기능과 관련하여 그 중요성을 약화시키는 또 다른 사례는 자가항체가 관찰되는 일부 환자군의 존재이다.<sup>9)</sup> 내인성 아토피피부염(intrinsic atopic dermatitis)의 경우, 정의상 증상 악화와 관련된 외부자극원이 없을 가능성이 높다. 그 중에서도 자가항체가 발견되는 일부 환자군은 외부자극원의 존재와는 무관하게 염증 반응이 저절로 일어나고 그로부터 '가려움증 - 긁기'의 악순환이 지속되는 것으로 생각된다. 이 경우에는 피부장벽 기능의 회복 유무는 환자의 증상 조절과는 무관하다고 생각되며, 이는 자가항체를 가진 만성화된 환자의 경우 보습제 사용이 임상적으로 증상 개선에 있어 큰 영향을 주지 못한다는 것으로 다시 한 번 확인된다. 정리하자면, 보습제 사용은 병태생리학적으로 보나 임상적 효과를 보나 그 중요성에 비해 과도하게 강조되고 있는 측면이 있다고 생각된다.

가려움증의 억제에 있어 항히스타민제가 효과적이지 못한 이유는 앞서 언급한 바와 같이 가려움증을 유발하는 다양한 경로 중 히스타민이 단지 하나에 불과하다는 사실<sup>10)</sup>에서 기인한다. 그런 점에서 최근 발견된 gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) 뉴런의 존재<sup>11)</sup>는 새로운 가능성을 열어주는 것에 틀림이 없다. 즉, 논문에 발표된 대로 다양한 가려움증 매개체에 의해 시작된 가려움증의 신경전달경로가 척수에서 GRPR 양성인 신경 하나로 모아진다면, 이론상으로는 GRPR 신경을 억제하는 단 하나의 약제만으로 가려움증 신호의 상향 전달경로(ascending pathway)가 효과적으로 차

단될 것이 예상된다. 하지만, 이 경우에도 가려움증이 완전히 차단되지 않을 가능성이 있는데, 이는 앞서 언급한 바 있는 신경감작(neural sensitization) 현상 때문이다. 굵어서 피부가 손상되면 그 결과 피부에 각종 매개체가 분비된다. 그 중 일부 매개체는 원래 가려움증과는 무관한데(예: bradykinin), 아토피피부염 환자에서는 이들 매개체가 통증 전달 경로를 따라 전달되다가 중추감작(central sensitization) 현상에 의해 가려움증으로 인식된다.<sup>12)</sup> 한편, 굵기 자체는 원래 가려움증을 종식시키는 유익한 기능을 갖고 있는데, 중추신경계에서 감작이 일어난 경우에는 굵기에 의한 통증 자극이 통증을 유발하는 것이 아니라 가려움증을 유발할 수 있어 매개체의 분비 여부와는 무관하게 가려움증을 악화시키는 ‘가려움증 - 굵기’의 새로운 악순환이 일어난다(Fig. 1). 따라서 가려움증의 중추 경로만을 억제하는 GRPR 신경에 대한 차단이라는 전략이 과연 이러한 중추신경 감작에 의한 가려움증까지도 차단하게 될지는 아직 그 해답을 알 수 없는 미해결의 문제라 할 수 있다.

현재까지의 임상적 경험을 종합해 본다면 다른 치료법보다 염증을 억제하는 치료가 가장 효과적인 아토피피부염(및 가려움증) 치료법이라 판단된다. 염증 치료가 효과적인 이유로는 가려움증이 다양한 매개체에 의해 전달되고 따라서 그 경로 중 하나를 항히스타민제 등으로 차단하는 것이 불완전할 수밖에 없는 반면에 스테로이드는 거의 모든 염증 반응을 효과적으로 차단하여 ‘가려움증 - 굵기’의 악순환을 염증이라는 연결고리에서 거의 완벽하게 차단하는 장점을 가졌다는 점에서 찾을 수 있다. 임상적으로 타크롤리무스나 피메크롤리무스와 같은 칼시뉴린 억제제가 스테로이드에 비해 효과가 떨어지는 이유 또한 피부의 염증 반응을 억제하는 범위의 차이에서 기인하는 것이라고 생각된다: 즉, T 세포 활성화 억제에만 초점을 맞춘 칼시뉴린 억제제에 비해 스테로이드는 거의 모든 종류의 피부염증 반응을 억제하고, 그런 면에서 bradykinin 등 다른 염증매개체의 생성까지도 차단할 수 있어 그 효과가 더 광범위할 수 있다고 판단된다. 피부염증 반응의 억제는 ‘가려움증 - 굵기’의 악순환의 고리만을 억제하는 것이 아니라 피부의 안(INSIDE)과 밖(OUTSIDE) 사이의 악순환의 고리도 효과적으로 차단할 수 있어, 다른 만성 가려움증과는 달리 피부장벽손상에 의한 가려움증이 악화되는 기전을 가진 아토피피부염에 있어 더욱 효과적이라고 판단된다. 즉, 피부염증 반응을 억제하는 것은 “INSIDE-OUTSIDE” 악순환에 의해 장벽기능이 회복되지 못하는 병적 상태에서 벗어나 정상적인 궤도로 회복되는 데 도움이 된다. 결론적으로, 피부의 염증 반응은 두 악순환(itch-scratch vicious cycle 및 INSIDE-OUTSIDE vicious cycle)의 연결고리에 해당되고, 염증 반응의 차단만으로 한꺼번에 두 가지 악순환이 차단할 수 있기 때문에 아토피피부염에 있어서는 염증억제가 가장 효과적인 치료법이 될 수 있다고 생각된다.

다만, 앞서 언급한 임상적 효과의 유효성에 관한 논의는 일반적

인 내용이라는 점을 기억할 필요가 있다. 즉, 아토피피부염 환자 개개인에 있어서는 가려움증의 발생에 있어 각각의 요인들이 기여하는 바가 다를 수 있고, 그에 따른 최적의 치료방침이 달라질 수 있다. 특히, 외부자극원의 기여 정도는 여름철 증상 악화를 불러오는 땀을 제외하고는 대부분 병력 청취만으로 파악하기 어려운 경우가 많다. 또한, 알레르기검사에 양성을 보이더라도 실제 증상 악화와는 무관한 경우도 임상적으로 많아 그 기여도를 평가하기가 더 어렵다고 생각된다. 따라서 일률적인 치료방침을 개별 환자에게 적용하는 것은 한계가 있다고 생각된다. 하지만, 환자 개개인에 가장 알맞은 최적의 맞춤형 치료가 무엇인지를 초진 시에 결정할 방법이 아직 알려진 바가 없기 때문에, 초진 시 환자의 증증도에 기초한 대략적인 치료의 원칙을 갖고 있을 필요는 있다. 증상이 가벼운 환자라면 자극원을 회피하고 피부 관리 차원의 보습제 사용(A 또는 AB) 정도의 접근이면 충분할 것으로 생각된다. 중등도 이상의 증상이 있는 환자라면 상기 기본적인 관리에 덧붙여 치료제의 사용이 필요할 것이다(ABC 또는 ABCD). 하지만, 적절한 치료에도 호전되지 않는 환자의 경우에는 환자의 순응도 등을 제고시키고 치료의 주체로서 환자를 동참시킨다는 의미에서 환자 교육 및 적극적인 참여가 전신적인 치료제 사용에 추가되어야 할 것으로 생각된다(ABCDE).

#### 4. 아토피피부염 가려움증에 대한 연구: 나아갈 바(future perspective)

염증 치료가 앞서 언급한 것처럼 아토피피부염 발생에 중요한 두 개의 악순환을 한꺼번에 차단할 수 있기 때문에, 염증 치료에 초점을 맞춰 아토피피부염의 가려움증을 억제하는 방법이 현재 가장 효과적인 치료법이고 미래에도 그 핵심적 위치는 변하지 않을 가능성이 크다. 하지만, 현재의 스테로이드 혹은 칼시뉴린 억제제가 최선의 치료제인가라는 질문에는 ‘그렇다’라고 자신 있게 답하기 어렵다. 사실 치료방침을 논함에 있어 환자 교육이 강조되는 현 상황을 되짚어 본다면 의사들이 현재 아토피피부염 치료를 위해 사용하는 무기가 얼마나 한계가 많은지를 의사 스스로 고백하는 것이 나 닮았다 할 것이다. 따라서 향후 아토피피부염의 가려움증, 나아가서는 아토피피부염의 치료와 관련해서는 새로운 돌파구가 필요하다고 판단된다. 먼저, 앞서 잠시 언급된 바 있는 GRPR 신경 같은 중추신경계에서의 가려움증 경로(central itch pathway)에 대한 최신 연구가 어떤 결실을 맺을지 주목할 필요가 있다. 너무 많은 매개체에 의해 발생 및 전달되는 가려움증의 특성상 말초의 매개체(peripheral mediator) 하나를 대상으로 하는 치료제는 ‘가려움증 - 굵기’의 악순환을 가려움증이라는 연결고리에서 확실하게 차단하는 데는 한계를 가질 수밖에 없고, 따라서 중추에서의 가려움증 경로에 대한 연구와 그로부터 개발될 새로운 치료제는 만성 가려움증, 그 중에서도 아토피피부염 치료의 신기원을 열 것으로 기대된

다. 하지만, 앞서 언급한 바와 같이 현재로서 알 수 없는 것은 GRPR 신경에 대한 억제제가 아토피피부염의 가려움증에 있어 중요한 역할을 하는 신경감작(neural sensitization)에 의한 가려움증에도 효과적인지의 문제이다. 말초에서 일어난 신경감작에 의한 가려움증의 경우, 척수에서 GRPR 신경을 억제함으로써 충분히 차단될 가능성이 높지만, 중추신경 경로에서 일어나는 신경감작에 의한 가려움증까지도 GRPR 신경 차단에 의해 치료될지는 확실치 않다. 통증이나 다른 감각이 중추에서의 신경전달 과정에서 가려움증으로 바뀔 때 GRPR 신경이 관여하지 않는다면, 중추신경계에서의 신경감작에 의한 가려움증은 GRPR 신경을 억제하는 치료제에 의해 호전되지는 않을 것이다. 한편, 일반적으로 가려움증을 느낀 이후에 긁게 되면 통증이 유발되고, 이 통증이 가려움증의 추가적인 발생을 차단하는 정상 생리 현상과는 달리, 아토피피부염에서 한 번 긁기 시작한 환자는 ‘가려움증 - 긁기’ 악순환에 의해 긁기를 멈출 수 없는 경우가 흔하다. 이는 앞서 언급한 바처럼, 긁기로 인한 통증이 중추신경계에서의 감작 현상에 의해 가려움증으로 바뀌어 인식되기 때문이다. 이같이 긁기에 의해 악화되는 역설적 가려움증도 GRPR 신경 차단에 의해 억제되지 않을 가능성이 있다. 정리하자면, 신경감작 현상, 특히 중추신경계에서의 신경감작 현상이 GRPR 신경을 경유하지 않고 일어난다면, 가려움증에 있어서는 획기적인 발견이라 할 수 있는 GRPR 신경의 차단이 이룰 수 있는 성과에는 큰 한계점이 있을 수 밖에 없다. 현재까지는 신경감작 현상의 정확한 발생 기전을 이해하지 못하고 있는 상황으로 신경성장인자(nerve growth factor)가 관여하리라는 증거들이 부분적으로 제시되고 있는 현실<sup>13)</sup>에서 단시일 내에 임상에서 적용 가능한 약제가 개발될지는 불확실하다. 하지만, 신경감작, 특히 중추신경감작을 원상 회복시킬 수 있는 약제가 개발된다면 아토피피부염은 물론이고 다른 만성 가려움증의 치료에 획기적인 전기가 마련될 것으로 기대된다. 나아가서는 만성 가려움증과 많은 면에서 공통점을 보이는 만성 통증 분야까지 그 적용이 가능한 향후 중요한 연구과제라 생각된다.

마지막으로 아토피피부염을 비롯한 만성화된 가려움증 치료에 있어 미개척분야 중 하나는 긁기에 관한 연구이다. 최근까지도 긁는다는 행동은 가려움증을 느꼈을 때, 뒤따르는 반사적인 행동 정도로 간주되어 왔다.<sup>14)</sup> 덧붙여, 정상적인 경우, 가려움증을 중단시키는 가장 효과적인 방법이 긁기라는 점은 긁기라는 행동이 나타난 진화론적 합목적성을 잘 대변한다. 하지만, 긁기에 의해 발생할 수 있는 잠재적인 조직 손상 가능성과 긁기에 의해 즉각적으로 느껴지는 통증으로 인한 괴로움을 고려한다면, 긁는다는 행동은 필요하기는 하지만 고통이 수반된다는 점에서 쉽게 내키지 않는 행동이 될 가능성이 크다. 이런 고통스럽지만 반드시 필요한 행동을 하게 만드는 숨은 원동력이 될 수 있는 것 중 하나는 바로 우리 뇌의 보상 시스템(reward system)이라 생각된다. 가려운데 긁지 못하는 때 느끼는 조바심과 긁는 순간에 느끼는 카타르시스를 상기한다

면, 가려움증에 대한 단순한 조건반사를 넘어서서 우리의 뇌가 긁기 행동을 유발함에 있어 얼마나 정교하게 관여하고 있는지 엿볼 수 있다. 최근 일부 학자를 중심으로 긁기가 갖는 이런 보상적 속성을 쾌락이라는 측면에서 접근하는 시도가 시작되어,<sup>15)</sup> 그 귀추가 주목된다. 먼 훗날 긁기라는 행동의 발생기전과 그에 관여하는 여러 요소가 밝혀진다면, ‘가려움증 - 긁기 - 염증’ 악순환의 고리에서 한 축을 담당하면서도 치료제 개발이라는 면에서는 거의 무시되어 왔던 긁기를 조절할 수 있는 치료제가 개발될 수 있지 않을까 기대해 본다. 다양한 매개체가 존재하여 완벽한 차단이 곤란했던 가려움증, 스테로이드라는 결출한 억제제가 존재하여 지금까지 치료의 중책을 담당했지만 끊임없는 약제의 안전성 논란에서 자유로울 수 없었던 염증과는 달리 긁기라는 연결고리는 ‘가려움증 - 긁기 - 염증’ 악순환의 고리 중에서 보면 치료제 개발이라는 측면에서는 전인미답의 새로운 영역이라 할 수 있다. 하지만, 아직 관련 연구 분야가 걸음마 단계에 불과하고, 약제의 성격상 보상 혹은 쾌락과 관계되는 신경정신과 분야의 약물과 연관될 가능성이 커 조심스러운 접근이 필요할 것으로 예상된다.

## 결론

아토피피부염의 가려움증은 단순히 질병의 병태생리에 의해 나타나는 하나의 증상이라기보다는 아토피피부염 병태생리의 핵심 요소 중 하나로, ‘가려움증 - 긁기’의 악순환을 가능케 함으로써 아토피피부염의 만성화에 있어 중추적인 역할을 맡고 있다. 따라서, 아토피피부염에 있어 가려움증을 치료한다는 것은 질병에서 나타나는 하나의 증상을 완화시킨다는 의미보다는 질병 그 자체의 발생과 진행을 막는다는 의미를 갖는다고 할 수 있다. 그런 점에서 가려움증은 아토피피부염 그 자체이다. 아토피피부염에서 가려움증이 발생하는 기전은, 외부자극이 손상된 장벽을 뚫고 피부에 도달하면, 알레르기염증 반응이 유발되고, 그 결과 발생한 가려움증이 ‘가려움증 → 긁기 → 염증 → (다시) → 가려움증 → ...’의 악순환을 통해 견잡을 수 없이 증폭되는 것으로 요약할 수 있다. 따라서, 발생기전에 기초한 아토피피부염 가려움증의 치료 전략은 외부자극의 제거, 손상된 피부장벽의 회복, 피부염증의 조절, 가려움증/긁기의 억제 등에 주안점을 두게 된다. 경험적으로 본다면, 스테로이드로 대표되는 피부염증 반응 조절제가 아토피피부염의 가려움증을 치료하는 데 있어 가장 효과적이라 판단되는데, 이는 피부염증 반응이야말로 ‘가려움증 → 긁기 → 염증 → ...’ 악순환에 있어 핵심 요소 중 하나이면서 동시에 외부요인(OUTSIDE)과 내부요인(INSIDE)의 연결고리 역할을 하기 때문이 아닐까 생각된다. 다만, 개개인에 있어 발생기전 각각이 기여하는 정도는 다를 수 있으므로, 피부염증 조절이라는 획일적 접근보다는 환자 개개인에 특화된 맞춤형 치료법이 요구된다. 한편, 향후 아토피피부염의 가려움증

치료에 있어 연구가 더 필요한 주제로는 중추신경계에서의 가려움증 경로(itch pathway) 분야와 현재 특별한 진단 및 치료법이 알려져 있지 않은 신경감작(neural sensitization) 분야, 그리고 이제 막 걸음마 단계라 할 수 있는 굵기 분야 등이 있을 수 있다. 상기 분야를 비롯한 아토피피부염 기초 연구에서 획기적 연구 성과가 나와, 현재 스테로이드제만을 갖고 약전고투하고 있는 의사들이 아토피피부염과 싸울 수 있는 신무기를 제공받음과 동시에 이 알 수 없는 질환으로 인해 고통받는 환자들 또한 새 희망을 갖게 되기를 희망한다.

## REFERENCES

1. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1337-43.
2. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
3. Siegel DH, Howard R. Molecular advances in genetic skin diseases. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:419-25.
4. Akiyama T, Iodi Carstens M, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One* 2011;6:e22665.
5. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:535-47.
6. Charlesworth EN. Practical approaches to the treatment of atopic dermatitis. *Allergy Proc* 1994;15:269-74.
7. Kim MB. Moisturizer and skin barrier. *J Skin Barrier Res* 2009;11:64-80.
8. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:75-80.
9. Muro Y. Autoantibodies in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2001;25:171-8.
10. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010;65:805-21.
11. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007;448:700-3.
12. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006;126:16-23.
13. Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci* 2009;110:265-9.
14. Misery L. Are pruritus and scratching the cough of the skin? *Dermatology* 2008;216:3-5.
15. Bin Saif GA, Papoiu AD, Banari L, McGlone F, Kwatra SG, Chan YH, et al. The pleasurability of scratching an itch: a psychophysical and topographical assessment. *Br J Dermatol* 2012;166:981-5.