

소아 아토피피부염에서 중증도 및 흡입 항원 감작과 요중 leukotriene E4농도의 연관성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과¹,
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과², 임상의학연구소³

신순정¹ · 김민지¹ · 정민희² · 진현승² · 한명기² · 박기영² · 오미영³ · 김봉성²

=Abstract=

Association of SCORAD Index and Aeroallergen Sensitization on Urinary Leukotriene E4 in Children with Atopic Dermatitis

Soon Jung Shin, MD¹, Min Jee Kim, MD¹, Min Hee Jung, MD², Hyun-Seong Jin, MD²,
Myung Ki Han, MD², Kie Young Park, MD², Mi Young Oh³, Bong-Seong Kim, MD, PhD²

¹Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul,

²Department of Pediatrics, ³Biomedical Research Center, Gangneung Asan Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Purpose : Atopic dermatitis (AD) is a genetically determined, chronic relapsing skin disease. The pathogenesis of AD is complex and the course is unpredictable. Atopy is an important risk factor for the development of AD. Cysteinyl leukotrienes (Cys-LTs) were implicated in the pathophysiology of allergic diseases, and are being targeted for their diagnosis and treatments. Early detection of tissue inflammation of target organ is important to enable early prevention and management of allergic diseases. The aim of our study is to evaluate the differences in urinary leukotrienes E4 (LTE4) levels, according to AD symptom score and aeroallergen sensitization in children with AD by using noninvasive techniques.

Methods : We recruited 46 children with AD, using predetermined criteria. Clinical features of AD were evaluated by a physician, using scoring atopic dermatitis (SCORAD) index. Aeroallergen sensitization was measured by using a skin prick test and UniCap. Urine samples were also collected on day of the 1st and 2nd visits, and were analyzed for LTE4 with an enzyme-linked immunoassay kit.

Results : SCORAD indices of children with AD were correlated with urinary LTE4 levels. Total immunoglobulin E (IgE) and eosinophil counts also had significant correlation with urinary LTE4 levels. Especially, aeroallergen sensitization of atopic AD significantly correlated with urinary LTE4 of these patients.

Conclusion : Urinary LTE4 levels significantly correlated with serum total IgE and number of sensitized aeroallergen in children with AD. Clinical features of AD evaluated with SCORAD index related with urinary LTE4 level. Urinary LTE4 might be a valuable, noninvasive marker for different pathogenesis of AD. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:302-311]

Key Words : Atopic dermatitis, Leukotrien E4, Aeroallergen, Symptom score

본 논문은 2009년 울산대학교 의과대학 강릉아산병원 임상의학연구소 학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

접수: 2012년 7월 23일, 수정: 2012년 8월 29일, 승인: 2012년 9월 4일

책임저자: 김봉성, 강원도 강릉시 사천면 방동길 38 울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과

Tel: (033)610-3166 Fax: (033)641-8148 E-mail: bskim@gnah.co.kr

서 론

아토피피부염은 영유아기부터 시작되는 만성 염증성 피부 질환으로 기관지 천식, 알레르기비염, 두드러기 및 식품 알레르기 등 다른 알레르기 질환과 밀접한 연관이 있다.¹⁾ 한편 아토피피부염은 질병 자체의 다양성(heterogeneity)이 존재하고 최근 알려진 면역병리의 새로운 지식과 병인론을 바탕으로 새로운 치료 방향이 모색되고 있다.¹⁾ 그 중 한 가지가 생물학적 표지(biomarker)의 이용으로 진단에 있어 질병을 보다 정확하게 분류하고 이에 맞게 치료법을 적용하여 만성 염증을 보다 효과적으로 줄일 수 있을 것으로 기대하고 있다.¹⁻³⁾

증상 점수(symptom score)는 아토피피부염 환자, 특히 소아에서 질환의 진단과 치료에서 중요한 도구로 아토피피부염에서 현재까지 13가지 이상의 증상 점수가 사용되고 있다.⁴⁾ 이 중 scoring atopic dermatitis (SCORAD) index는 아토피피부염의 중증도 평가를 위한 도구로 유럽을 비롯한 전 세계에서 널리 사용되고 있는 평가지수이다.^{4,5)} 이는 SCORAD가 관찰자들 간에 편차가 발생하는 문제점은 있으나 이미 SCORAD를 이용한 자료들을 통해 타당성(validity), 신뢰성(reliability), 민감성(sensitivity) 그리고 수용성(acceptability)이 보장되는 거의 유일한 지수이기 때문이다. 하지만 이 방법 역시 주관적인 요소가 포함되어 측정자 간에 오차가 존재하고 심지어 한 측정자에 작성된 점수도 일치하지 않는 단점이 있다.⁶⁾ 따라서 아토피피부염의 질병 상태를 잘 반영하는 객관적인 실험실 지표가 있다면 임상가에게 매우 유용할 것이다.

선행 연구들에서 요중 leukotriene E4 (LTE4)의 농도가 아토피피부염의 중증도와 연관이 있다는 보고가 있었고 질환의 급성 악화와 상관관계를 보인 연구가 있었다. 이 같은 결과들은 요중 LTE4가 아토피피부염의 표적 장기인 피부의 알레르기염증의 정도를 반영하는 생물학적 표지가 될 수 있는 가능성을 시사하는 소견으로 받아들일 수 있다.⁶⁻⁸⁾ LTE4 외에 Th2 림프구와 관련된 사이토카인들의 경우 많은 연구 결과가 있고 실제로 질환의 중증도를 나타내는 지표로서의 가치가 있는 경우도 있었다.⁹⁾ 하지만 이러한 물질들이 앞서의 연구에서 일관성과 재현성이 낮은 문제가 있었고 소아 환자에서 혈액 채취가 선행되는 혈청 검사를 반복해서 시행해야 하는 어려움이 있었다. 따라서 아토피피부염 환자에서 요 검체를 이용한 요중 LTE4의 측정은 비침습적(noninvasive)이며 체내 leukotriene 생성의 지표로 표적

장기의 염증의 정도를 잘 반영할 가능성이 있다.^{6,7)} 그리고 요중 LTE4 농도가 아토피피부염의 임상 증상과 연관성이 좋다면 임상적으로도 유용한 지표로 사용될 수 있다.

알레르기 염증 반응의 주요 매개체 중 하나인 leukotriene은 5-lipoxygenase (LO) 경로를 통해 염증 세포의 arachidonic acid로부터 합성되며 알레르기 염증 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 중 cysteinyl-leukotriene (Cys-LTs) 중 하나인 LTE4는 가장 안정적이고 요중으로 배설되는 특징이 있다.¹⁰⁾ 급성 천식, 알레르기 유발 이후의 초기 천식 반응, 심한 아토피피부염에서 요중 LTE4의 증가를 관찰할 수 있다.^{10,11)} 따라서 본 연구자들은 아토피피부염 소아에서 요중 LTE4를 측정하고 증상 점수 혹은 흡입 항원 감작 정도와의 관련성을 분석하여 아토피피부염의 임상지표 및 생물학적 표지로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 2009년 12월부터 2010년 5월까지 6개월 동안 강릉아산병원 소아청소년과에 아토피피부염의 증상을 주소로 내원한 5-12세 소아 46명을 대상으로 하였다. 아토피피부염의 진단은 Hanifin과 Rajka¹²⁾가 제안한 진단 범주에 의거하였다. 이 환자들을 대상으로 알레르기 질환에 대한 설문지를 작성하게 하였다. 설문지는 기존의 설문지 중 가장 타당도 조사가 잘되어 있는 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 설문지를 이용하여 외래 방문 시 시행하였다. 한글화된 ISAAC 설문지에는 알레르기 질환의 가족력, 기관지 천식 혹은 알레르기비염 등 다른 알레르기 질환의 병력이 포함되어 있다. 알레르기 질환에서 현증 질환이란 지난 12개월 내에 해당 알레르기 질환의 증상, 진단 혹은 치료를 받았던 경우로 정의하였다. 외래 방문 시 최근 3일 동안의 증상 정도를 SCORAD index를 이용하여 증상 점수를 기록하였다.⁵⁾ SCORAD에서 아토피피부염 병변의 범위(extent)와 정도(intensity)에 대한 진찰을 시행하고 주관적 증상(subjective symptoms)에 대해 문진으로 평가하였다. 증상 점수의 기록은 1인의 연구자가 시행하여 일관성을 유지하도록 하였다. 추적 관찰이 가능한 대상군은 6개월 간격으로 2회 방문하여 각 방문 당시 요중 LTE4의 채취와 분석을 시행하고 SCORAD를 이용한 증상 점수를 기록하였다.

2. 요중 LTE4의 채취와 분석

요 채취는 환아 내원 당일에 시행되며 분석이 이루어질 때까지 즉시 -70°C에서 보관하였다. 요중 LTE4의 분석은 ACE enzyme immunoassay kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 사용하여 시행하였다. 이 방법은 한정된 양의 LTE4 항혈청에 대한 LTE4와 LTE4 acetylcholinesterase (AChE) conjugate (LTE4 tracer) 간의 경쟁을 이용한 분석 방법이다. LTE4 kit의 검출 한계치는 25 pg/mL이며 모든 측정은 반복적으로 이루어졌다. 채뇨 당시 소변 농도의 차이를 보정하기 위해 요 크레아티닌(urinary creatinine)을 동시에 측정하여 요 LTE4 농도를 크레아티닌에 대한 비율로 계산하였다.¹³⁾

3. 혈청 총 immunoglobulin (IgE)와 흡입 항원에 대한 특이 IgE 항체 검사

환아 내원한 당일에 혈청 총 IgE를 paper radioimmunosorbent test 방법으로 측정하였고 흡입 알레르겐 6종 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, cat, dog, cockroach, alternaria)에 대한 특이 IgE 항체 검사는 UniCAP (UniCAP system, Pharmacia & UpJohn Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 시행하여 0.35kU/L 이상을 양성으로 판정하였다. 별도로 피부단자 검사를 흡입 및 식품 알레르겐 28종 (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, cockroach, birch, oak, acacia, pine, ragweed, mugwort, timothy grass, alternaria, cladosporium, aspergillus, penicillium, cat, dog, hamster, beef, pork, chicken, cod, lobster, shrimp, peanut, egg, milk, rye, wheat)에 대해 시행하였다.

4. 통계 분석

통계 처리는 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 시행하였다. 요중 LTE4농도와 혈청 총 IgE는 정규 분포에 가깝도록 log 변환 후 분석하였다. 대상군에서 천식, 알레르기비염 등 다른 알레르기 질환의 병력 및 알레르기 질환의 가족력과 요중 LTE4 농도와의 관련성 검증에는 비모수 방법인 Mann-Whitney *U*-test를 사용하였고 아토피군과 비아토피 군간의 요중 LTE4농도 비교 역시 Mann-Whitney *U* test를 이용하였다. 요중 LTE4와 아토피피부염의 이환 기간, SCORAD를 이용한 증상 점수, 혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE와 흡입 항원에 대한 특이 IgE

항체 감작 정도와의 상관 관계 분석은 Pearson correlation method를 사용하였다. 추적 관찰이 가능한 환자군에서 SCORAD를 이용한 증상 점수의 변화와 요중 LTE4 변화 역시 상관관계 분석을 사용하였다. 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 인 경우로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

아토피피부염 환자군은 모두 46명으로 평균 연령은 9.5 ± 2.0 세(5년 11개월-12년 8개월)이었으며, 남자가 19, 여자가 27명이었다. 병력에서 아토피피부염을 앓은 기간은 평균 7년 10개월(2년 6개월-12년)이었고 SCORAD를 이용한 증상 점수는 평균 47.8점이었다. 동반된 알레르기 질환으로 12개월 내에 증상이 있었던 현증 천식(current asthma) 환자가 7명 (15.2%), 현증 비염/결막염(current rhinitis and/or conjunctivitis) 환자가 10명(21.7%)이었다. 그리고 천식 진단을 받았던 환자가 16명(34.8%), 비염 혹은 결막염 진단을 받은 적이 있는 환자가 16명 (34.8%)이었다. 대상군의 평균 혈청 총IgE는 365.5 IU/mL (표준 오차 85.3), 총 호산구 수(total eosinophil count)는

Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects (n=46)

Characteristic	Value
Age (yr)*	9.50±2.05
Gender (male/female)	19/27
Mean duration of atopic dermatitis (mo)*	93.6±31.3
SCORAD (total)*	47.7±11.8
History of other allergic diseases	
Current asthma	7 (15.2%)
History of asthma diagnosis	16 (34.8%)
Current rhinitis and/or conjunctivitis	10 (21.7%)
History of rhinitis diagnosis	16 (34.8%)
History of food allergy	5 (10.9%)
Family history of atopy	14 (30.4%)
Blood total eosinophil count (/mm ³) [†]	314.4 (34.8)
Serum ECP (μg/L) [†]	35.8 (5.6)
Serum total IgE (IU/mL) [†]	365.5 (85.3)
Urine LTE4 (pg/mg Cr) [†]	1,475.2 (214.6)

*Values are presented as mean±SD. [†]Values are presented as mean (standard error). SCORAD, scoring of atopic dermatitis; ECP, eosinophil cationic protein; IgE, immunoglobulin E; LTE4, leukotriene E4.

314.4/mm³ (표준오차 34.8)이었다. 대상군의 평균 요중 LTE4 농도는 1475.2 pg/mg Cr (표준오차 214.6)이었다. (Table 1) 대상군 중 알레르기 감작이 있었던 군에서 요중 LTE4의 평균 농도는 1710.1 pg/mg Cr (표준오차 159.0)이었고 없었던 군에서 요중 LTE4의 평균 농도는 509.7 pg/mg Cr (표준오차 249.8)으로 두 군 간 유의한 차이가 있었다. ($P=0.015$)

2. 천식 등 다른 알레르기 질환의 병력 및 아토피피부염의 이환 기간과 요중 LTE4 농도와의 관계

대상군의 병력에서 아토피피부염의 이환 기간과 요중 LTE4 농도는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. ($\gamma=0.229$, $P=0.126$) 일생 동안 천식을 진단받았던 병력이 있는 아토피피부염 환자가 그렇지 않은 환자보다 평균 요중 LTE4 농도가 유의하게 높았으나, ($P=0.015$) 지난 12개월 동안 증상이 있었던 현증 천식이 있는 아토피피부염 환자는 요중 LTE4 농도가 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다. ($P=0.367$) (Table 2) 현증 알레르기비염을 갖고 있는 환자를 비롯하여 일생 동안의 알레르기비염과 식품 알레르기 등 다른 알레르기 질환의 병력이 있는 아토피피부염 환자 역시 그렇지 않은 환자보다 평균 요중 LTE4 농도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 알레르기 질환의 가족력 역시 요중 LTE4 농도는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. ($P=0.206$) (Table 2)

3. SCORAD 점수와 요중 LTE4 농도의 상관관계

SCORAD 점수의 총점(total SCORAD, tSCORAD)과 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관 관계를 보였다. (γ

$=0.340$, $P=0.021$) (Fig. 1) 특히 SCORAD 항목 중 주관적 증상을 제외하고 진찰 소견만을 포함한 점수를 사용한 objective SCORAD (oSCORAD) 역시 유의한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.342$, $P=0.020$) '병변의 정도(intensity)'를 나타내는 세부 항목 중에서 부종/구진(edema/papulation), 삼출(진물)/가피(딱지)(oozing/crust) 점수가 개별적으로도 요중 LTE4 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.297$, $P=0.045$; $\gamma=0.294$, $P=0.047$) 병변의 정도 총점과 세부 항목 중 홍반(erythema, redness) 점수의 경우 상관관계의 경향을 보이나 통계적으로 유의하지는 않았다. ($\gamma=0.290$, $P=0.051$; $\gamma=0.283$, $P=0.056$) 반면에 병변의 정도를 나타내는 세부 항목이지만

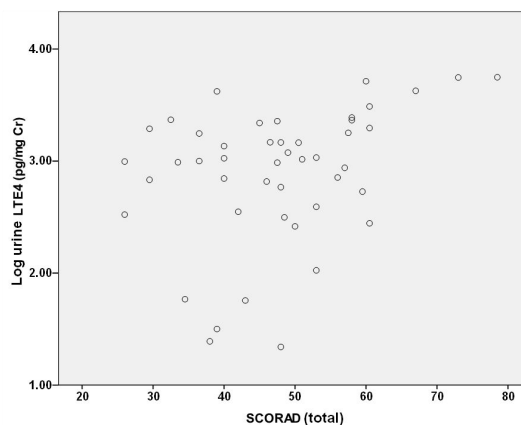


Fig. 1. Relationship between urine log-leukotrienes E4 (LTE4) concentration in pg /mg Cr and overall scoring of atopic dermatitis (SCORAD). The correlation of log-LTE4 concentration to the total SCORAD was detected. ($\gamma=0.340$, $P=0.021$) (Pearson's correlation coefficient)

Table 2. Relationship between Urine Leukotrienes E4 Concentration in pg/mg Cr (mean \pm SE) and History of Other Allergic Diseases

	History of disease		P-value
	Positive	Negative	
History of other allergic diseases			
Current asthma	1,965.6 \pm 672.9	1,387.2 \pm 224.0	0.367
History of asthma diagnosis	2,063.3 \pm 397.1	1,161.5 \pm 237.4	0.015*
Current rhinitis and/or conjunctivitis	1,118.5 \pm 445.8	1,574.3 \pm 245.3	0.192
History of rhinitis diagnosis	1,447.6 \pm 365.1	1,489.9 \pm 269.8	0.982
History of food allergy	2,014.9 \pm 975.6	1,409.4 \pm 213.4	0.609
Family history of atopy	1,429.6 \pm 214.7	1,495.2 \pm 296.0	0.206

SE, standard error.

*Mann-Whitney U test.

줄까짐(excoriation), 피부 태선화(lichenification), 피부 건조증(dryness) 등의 점수는 요중 LTE4 농도와 유의한 상관 관계가 없었다.(Table 3) 그리고 대상군의 SCORAD 점수에서 병변의 범위(extent)와 가려움증과 수면 장애가 포함된 주관적 증상(subjective symptoms) 요소도 요중 LTE4 농도와 유의한 상관 관계가 없었다.(Table 3) 46명의 대상군 중 5-6개월 간격으로 추적 관찰이 가능하였던 11명의 환자에서 SCORAD 점수의 변화와 요중 LTE4 농도 변화의 상관관계를 조사하였으나 tSCORAD 점수와 SCORAD의 각 요소 점수 모두에서 유의한 상관관계를 관찰하지 못하였다.(Table 4)

4. 혈액 내 총 호산구 수, 혈청 총 IgE 및 흡입 항원의 감작과 요중 LTE4 농도의 상관관계

대상군의 혈액 내 총 호산구 수와 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.347$, $P=0.018$) 혈청 총 IgE와 요중 LTE4 농도 역시 비교적 강한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.390$, $P=0.007$) (Fig. 2A, B) 그리고 대상군의 알레르기 피부 반응 검사에서 양성을 보인 알레르겐의 수와 요중 LTE4 농도는 양의 상관관계를 보였으며, ($\gamma=0.340$, $P=0.021$) 특히 감작된 흡입 알레르겐의 수와 요중 LTE4 농도는 보다 강한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.414$, $P=0.004$) (Fig. 2C, D)

고 찰

본 연구에서 아토피피부염 환자의 알레르기 피부반응 검사에서 양성을 보인 알레르겐의 수와 요중 LTE4 농도는 양의 상관관계를 보였으며, 특히 감작된 흡입 알레르겐의 수와 요중 LTE4 농도는 보다 강한 양의 상관관계를 보였다. 한 연구에 의하면 임상적으로 정의된 아토피피부염을 말하는 아토피성 습진/피부염 증후군(atopic eczema/dermatitis syndrome, AEDS)에서 임상적으로 심한 AEDS 환자에서 요중 LTE4 농도가 높았으며 알레르겐 감작 정도와 요중 LTE4 농도가 연관성이 있었다.⁸⁾ 이 연구에서 연구자들은 요중 LTE4 농도가 질환의 중증도와 알레르겐 감작 정도를 반영한다고 하였다. 아울러 본 연구에서 혈액 내 총 호산구 수와 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였는데 이는 앞서의 연구와 일치하는 결과이다.⁷⁾

또한 본 연구에서 아토피피부염 환자의 tSCORAD과 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였다. 하지만 SCORAD의 세부 항목에서는 아토피피부염 병변의 범위, 병변의 정도와 주관적 증상의 각 요소 모두가 요중 LTE4 농도와 연관성을 보이지는 않았다. SCORAD 항목 중 '병변의 정도'를 나타내는 세부 항목 중에서 부종(구진)과 삼출(가피) 점수가 개별적으로도 요중 LTE4 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였지만 줄까짐, 태선화와 피부 건조

Table 3. Relationship between Urine Leukotrienes E4 Concentration in pg/mg Cr and Overall and Objective SCORAD

	Correlation coefficient (n=46)	P-value
SCORAD, total	0.340	0.021*
SCORAD, objective	0.342	0.020*
Extent	0.240	0.108
Intensity	0.290	0.051
Erythema, redness	0.283	0.056
Edema/papulation	0.297	0.045*
Oozing/crust	0.294	0.047*
Excoriation	0.084	0.578
Lichenification	-0.172	0.253
Dryness	-0.063	0.677
Subjective symptoms	0.145	0.338
Sleep loss	0.039	0.795
Pruritus	0.229	0.126

SCORAD, scoring of atopic dermatitis.

*Pearson correlation method.

Table 4. Relationship between Changes of Urine Leukotrienes E4 Concentration in pg /mg Cr and changes of SCORAD during 6 months

	Correlation coefficient (n=11)	P-value
SCORAD, total	0.179	0.599
SCORAD, objective	0.039	0.910
Extent	-0.214	0.527
Intensity	0.179	0.599
Erythema, redness	0.214	0.527
Edema/papulation	-0.039	0.910
Oozing/crust	0.214	0.527
Excoriation	-0.463	0.152
Lichenification	-0.239	0.479
Dryness	0.311	0.353
Subjective symptoms	0.179	0.599
Sleep loss	-0.069	0.840
Pruritus	-0.069	0.840

SCORAD, scoring of atopic dermatitis.

Spearman's rank correlation coefficient.

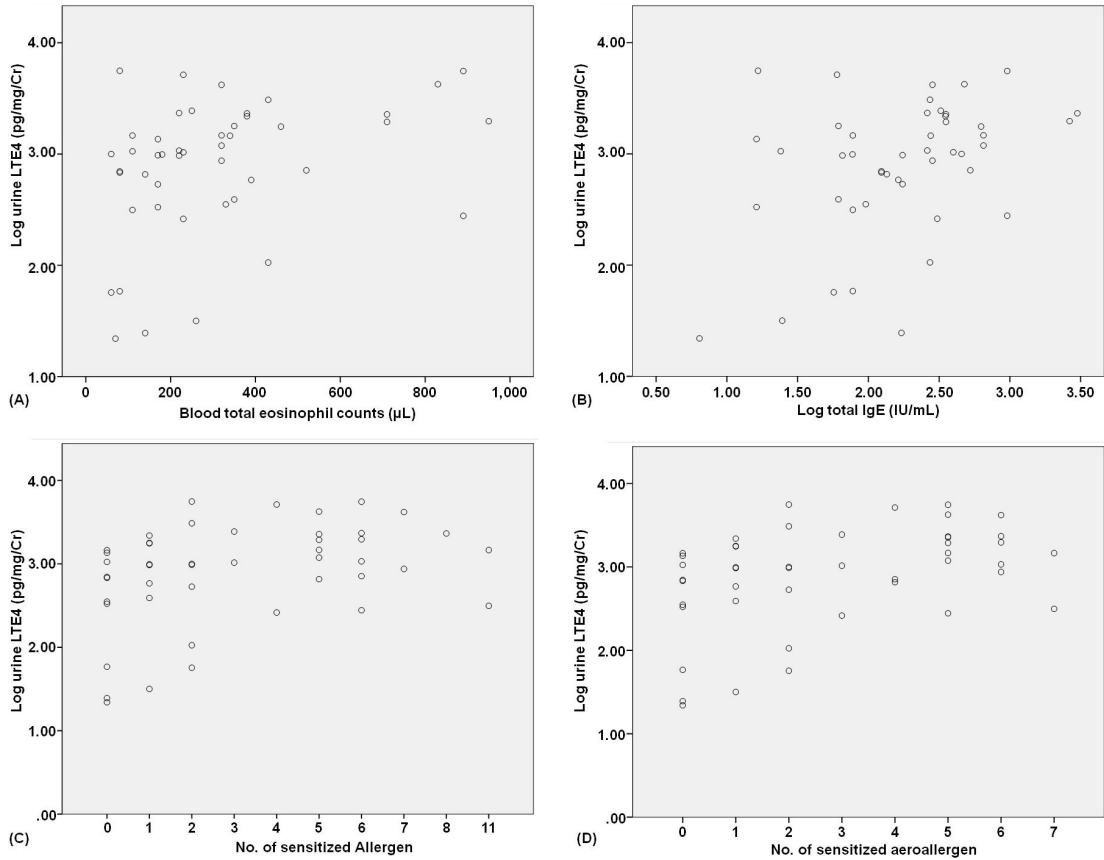


Fig. 2. Relationship between urine leukotrienes E4 (LTE4) concentration in pg/mg Cr and blood total eosinophil counts (A: $\gamma=0.347$, $P=0.018$), serum total immunoglobulin E (IgE) (B: $\gamma=0.390$, $P=0.007$) and number of sensitized allergen (C: $\gamma=0.340$, $P=0.021$; D: $\gamma=0.414$, $P=0.004$). (Pearson's correlation coefficient)

증 등의 점수는 요중 LTE4 농도와 전혀 상관관계를 보이지 않았다. 그리고 대상군의 SCORAD 점수에서 병변의 범위와 가려움증과 수면 장애가 포함된 주관적 증상 요소도 요중 LTE4 농도와 유의한 상관관계가 없었다. 이 결과는 요중 LTE4 농도가 SCORAD index의 객관적 지표의 세부 항목 중 급성 염증을 시사하는 소견과는 의미있는 상관관계를 보인 것으로 추정할 수 있다. '병변의 정도' 총점과 세부 항목인 홍반 점수의 경우도 통계적으로 유의하지는 않았지만 상관관계의 방향은 보여주었다고 평가할 수 있다. 아울러 SCORAD 항목 중 주관적 증상을 제외하고 진찰 소견만을 포함한 점수를 사용한 oSCORAD는 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 이전 연구에서도 SCORAD index와 요중 LTE4 농도가 유의한 상관관계를 보인 결과들이 있었다.⁶⁻⁸⁾ 하지만 일부 연구자들은 요중 LTE4의 농도와 임상 증상과 연관성에 의문을 제기하기도 하였다. 7명의 아토피피부염 환자

를 대상으로 한 연구에서 심한 급성 악화 전후에 요중 LTE4의 농도의 변화가 없었다는 보고가 있었다.¹⁴⁾ 다른 연구에서 17명의 대조군과 비교하여 20명의 아토피피부염 환자군에서 요중 LTE4의 농도가 높았고 혈청 총 IgE 농도가 높은 환자에서 요중 LTE4가 높았다는 보고가 있었다. 하지만 이 연구에서도 아토피피부염의 중증도와 요중 LTE4의 농도의 의미 있는 상관관계가 없는 것으로 보고하였다.¹⁵⁾ 그러나 다른 연구는 소아 아토피피부염 환자군에서 요중 LTE4의 농도가 증가하며 요중 LTE4의 농도는 SCORAD로 측정된 아토피피부염의 중증도와 높은 상관관계가 있다고 보고하여 논란의 여지가 있다.⁶⁾

SCORAD index는 타당도가 높은 증상 평가 도구로 아토피피부염 연구에 널리 쓰이고 있다. 하지만 이 도구의 유용성을 제한하는 여러 문제들이 있다. 국내 한 연구에서 oSCORAD 역시 어느 정도 상관관계를 보였으나 주관적 증

상 점수가 포함된 tSCORAD가 oSCORAD 보다 더 환자 삶의 질과 강한 상관관계를 보였다.¹⁶⁾ 이는 SCORAD에 포함된 주관적 증상 점수의 임상적 유용성을 나타낸 것이라 할 수 있다. 그러나 주관적 증상에 관련된 문항의 특성상 소아 아토피피부염 환자를 보고 있는 보호자가 누구냐에 따라 혹은 환자의 연령에 따라 특히 야간 증상으로 나타나는 가려움증과 수면 장애 등 주관적 증상의 정도에 대한 답변이 정확하지 못할 가능성이 있다. 따라서 아토피피부염의 면역 기전과 관련이 있는 요 혹은 혈청 표지들이 단독으로 혹은 보조적으로 질환의 중증도를 정량적, 객관적으로 평가할 수 있는 중요한 도구가 될 수 있다. 현재까지도 아토피피부염의 중증도를 정확히 평가하는 결정적인 기준(gold standard)은 없다. 따라서 목적에 맞게 아토피피부염의 중증도를 평가할 때 중요한 것은 각 평가 도구가 아토피피부염의 어떤 요소를 측정하는지 아는 것이 중요하다. 일부 연구자는 아토피피부염의 정도를 평가하는 증상 점수 중에는 가려움증이나 수면 장애 같은 주관적 증상 요소를 배제하는 경우도 있다. SCORAD 항목 중 주관적 증상을 배제한 '변형된' SCORAD index가 아토피피부염의 중증도를 보다 정확히 반영한다는 주장도 있다.¹⁷⁾

AEDS에서 알레르기의 역할은 아직도 논란의 여지가 있다.¹⁾ 소아 AEDS 환자의 대부분은 혈청 총 IgE가 높거나 알레르겐 특이 IgE를 갖고 있으나 그렇지 않은 경우도 있다. 더욱이 면역학적 연구에서 T 세포 유래 사이토카인 분비에 차이가 있는 아형(subgroup)이 존재하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 본 연구의 결과와 같이 아토피피부염 환자의 혈청 총 IgE 및 알레르기 피부 반응 검사에서 양성을 보인 알레르겐의 수와 요증 LTE4 농도는 상관관계를 보였다. 그리고 대상군 중에서 총 IgE가 낮거나 알레르겐 감작이 없는 비아토피성 AEDS 환자의 경우 아토피성 AEDS 환자에 비해 요증 LTE4 농도가 낮았다. 다른 연구에서 이 같은 연관성이 경증·중등증이 아닌 중증 아토피피부염의 경우에만 보인 경우도 있었다.⁸⁾ 이 같은 결과들은 감작된 알레르겐에 의한 자극이 아토피피부염, 특히 중증 질환의 경우 질환의 급성 악화 과정에 Cys-LTs이 관여함을 시사한다. 한 연구에서 알레르겐으로 자극한 피부 조직에서 그렇지 않은 피부 조직 보다 높은 농도의 leukotriene 분비가 일어나는 것이 확인되었다.¹⁸⁾ 그리고 본 연구의 결과와 같이 한 연구에서 아토피피부염 환자에서 혈청 총 IgE와 요증 LTE4 농도가 상관관계를 보였다.¹⁵⁾ 이러한 결과들은 아토피피부염에서 Cys-LTs 분비에 IgE 매개 기전이 작동하는 것을 시사한다. 아토피피부염의 급성 악화 시 주로 호산구 같은 염증 세포로부터

Cys-LTs의 생합성이 증가하는 것으로 생각된다.⁷⁾

천식 및 알레르기 염증 반응에서 Cys-LTs의 하나인 LTE4의 병태생리학적 역할은 여러 선행 연구로부터 알려져 왔다. 동물 실험에서 LTE4가 피부 부종에 기여하며 인간에서 피부에 주사한 경우 LTC4 혹은 LTD4와 비슷한 팽진과 발적 (wheal and flare) 반응을 보인다는 연구 결과가 있다.^{10,19,20)} 한 연구에서 아토피피부염 환자의 피부와 혈청에서 Cys-LTs의 하나인 LTC4의 농도가 증가되어 있고 아토피피부염이 호전되면서 그 농도가 감소함을 보인바 있다.²¹⁾ 그리고 최근 연구에서 LTC4의 자극에 의해 인간 피부의 섬유아 세포(fibroblasts)에서 콜라겐 생성이 증가하며 Cys-LTs이 알레르기성 피부 염증에서 피부 과각화(hyperkeratosis)와 섬유화(fibrosis)에 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀 졌다.²²⁾

아토피피부염의 병태생리에서 leukotriene의 역할은 결국 질환의 치료에서 leukotriene 길항제가 효과를 보일 가능성을 시사한다. 실제로 몇몇 연구에서 leukotriene 길항제의 효과를 보고하기도 하였다.²³⁻²⁸⁾ 하지만 몇몇 연구는 아토피피부염의 치료에서 leukotriene 길항제가 역할을 하지 못했음을 보고하기도 하였다.^{29,30)} 아토피피부염의 다양성을 고려할 때 요증 LTE4 농도의 측정이 질환의 어떤 아형에서 leukotriene 길항제가 효과가 있을지 예측하는 하나의 지표로 이용될 수 있는 가능성이 있다.

Th2 연관성 염증 표지(inflammatory markers)가 아토피피부염의 병태생리와 연관되어 발견되고 있고 따라서 아토피피부염의 활성도를 측정하는 도구로 활용하려는 연구들이 있어 왔다. Macrophage-derived chemokine과 thymus and activation-regulated chemokine 등 Th2 특이 케모카인(chemokines)이 아토피피부염의 활성도를 감지하기 위한 도구로 제안한 연구들이 있다.^{9,31)} 그리고 혈청 E-selectin 농도가 통계적으로 유의하게 SCORAD 점수와 상관관계가 있다는 보고가 있다.³²⁾ 하지만 이러한 혈청 표지들은 소아 연령의 환자들에서 반복적으로 혈액을 채취해야 한다는 점 때문에 질환의 활성도를 연속적으로 감지하기에 적절하지 않다. 따라서 비침습적인 방법인 요증 LTE4의 측정은 소아 아토피피부염에서 하나의 대안이 될 수 있다. LTE4는 가장 안정된 cysteinyl-leukotriene으로 Cys-LTs 활성도 측정에 가장 유용하다.¹⁰⁾

본 연구에서 대상군 중 6개월 간격으로 추적 검사가 가능하였던 11명의 환자에서 SCORAD 점수의 변화와 요증 LTE4 농도 변화의 상관관계를 조사하였으나 전체 SCORAD 점수와 SCORAD의 각 요소 점수 모두에서 유의

한 상관관계를 관찰하지 못하였다. 본 연구와 같이 한 연구자에 의해 아토피피부염 환자에서 증상 점수를 측정하였음에도 불구하고 5-6개월 정도의 시간이 흐른 후 다시 측정하는 경우 증상 점수의 객관성이 약화되는 현상으로 판단할 수 있다. 아토피피부염 임상 평가의 한 수단으로서의 가능성이 입증되기 위해서는 보다 많은 대상군에서 추적 관찰 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로 대조군이 없는 환자군만의 관찰 연구라는 한계가 있으며 비교적 적은 수의 대상군도 연구의 통계적인 힘을 약화시키고 아토피피부염의 다양한 세부군의 특징을 모두 반영하지 못한 점 등이 있겠다. 향후 보다 많은 아토피피부염 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다. 하지만 대상군의 연령이 5-12세로 제한되어 있어 연령 차이에 의한 왜곡 현상을 줄일 수 있었고 SCORAD index의 측정이 한 연구자에 의해 이루어져 다소간 왜곡을 줄일 수 있었다. 그리고 비록 설문지를 통한 결과지만 대상군에 대하여 천식 등 다른 알레르기 질환의 동반 여부를 조사하여 천식 병력 이외에 다른 동반 알레르기 질환의 유무가 요중 LTE4의 농도에 영향이 작았을 것이라는 결과를 얻었다. 천식의 경우에도 일생 동안의 천식 병력의 유무는 요중 LTE4의 농도에 유의한 영향이 있었으나 지난 12개월 이내에 증상이 있었던 현증 천식의 경우 요중 LTE4의 농도에 미치는 영향이 크지 않았을 것으로 추정된다. 그리고 작은 수이지만 대상군에 대해 추적 관찰을 시행하였고 아토피피부염에 대한 요중 LTE4의 농도를 측정한 연구가 적어 향후 연구의 기초가 될 수 있으리라 사료된다. 아울러 최근 아토피피부염의 치료제로 시도되고 있는 leukotriene 길항제 투여에 대한 치료 반응의 예측지표로 요중 LTE4의 농도가 유용한지 여부에 대한 기초 자료로서의 가치도 있을 것으로 예상된다.

결론적으로 본 연구는 소아 아토피피부염 환자에서 요중 LTE4의 측정은 비침습적 방법이라는 장점이 있으며 감작된 알레르겐의 수와 연관성이 있고 알레르기 염증의 정도를 평가할 수 있는 생물학적 표지로서의 가능성을 제시한다. 본 연구에서 단면적으로는 요중 LTE4 농도가 아토피피부염의 일부 증상과 연관성이 있었다. 하지만 추적 검사가 가능하였던 11명의 환자에서 SCORAD 점수의 변화와 요중 LTE4 농도 변화의 상관관계를 입증하지 못하여 향후에 보다 많은 대상군에서 피부 소견과의 연관성을 증명해야 할 필요가 있다. 아울러 치료에서 leukotriene 길항제에 대한 반응을 예측하는 지표로서의 가치를 판단하는 후속 연구가 필요하다.

요 약

목 적: 아토피피부염은 질병 자체의 다양성(heterogeneity)이 존재하므로 질병 상태를 잘 반영하는 객관적인 실험실 지표가 유용할 수 있다. 아토피피부염 소아에서 요중 leukotriene E4 (LTE4)를 측정하고 증상 점수 혹은 흡입 항원 감작 정도와의 관련성을 분석하여 요중 LTE4가 아토피피부염에서 임상 지표와 상관관계가 좋은 생물학적 표지로서의 가능성이 있는지 알아보고자 하였다.

방 법: 아토피피부염을 진단받은 5-12세 소아 46명을 대상으로 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 설문지를 이용하여 알레르기 질환의 병력을 조사하였고 증상 정도를 scoring atopic dermatitis (SCORAD) index로 평가하였다. 요중 LTE4의 분석은 ACE enzyme immunoassay kit를 사용하였다. 대상군에 대해 혈청 총 IgE와 UniCAP을 이용하여 흡입 알레르겐에 대한 특이 IgE 항체 검사를 시행하였고 피부 단자 검사를 흡입 및 식품 알레르겐 28종에 대해 시행하였다. 대상군에서 요중 LTE4농도와 천식 등 다른 동반 알레르기 질환의 병력의 상관관계를 분석하였고 요중 LTE4와 SCORAD를 이용한 증상 점수, 혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE와 흡입 항원에 대한 특이 IgE 항체 감작 정도와의 상관관계를 분석하였다.

결 과: 대상군의 전반적 SCORAD (total SCORAD, tSCORAD) 점수와 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.340$, $P=0.021$) 특히 SCORAD 항목 중 objective SCORAD (oSCORAD) 역시 유의한 양의 상관관계를 보였다. ($\gamma=0.342$, $P=0.020$) 대상군의 혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 총 Ig와 요중 LTE4 농도는 유의한 양의 상관 관계를 보였다. ($\gamma=0.347$, $P=0.018$; $\gamma=0.390$, $P=0.007$) 그리고 대상군에서 감작된 흡입 알레르겐의 수와 요중 LTE4 농도는 강한 양의 상관 관계를 보였다. ($\gamma=0.414$, $P=0.004$)

결 론: 요중 LTE4의 측정이 아토피피부염에서 비침습적 방법이라는 장점이 있으며 알레르기 염증의 정도를 평가할 수 있는 생물학적 표지로서의 가능성이 있다. 단면적으로는 요중 LTE4 농도가 아토피피부염의 일부 증상과 연관성이 있었지만 SCORAD 점수의 변화와의 상관관계를 입증하기 위해서는 보다 많은 대상군에서 후속 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
2. Pelclova D, Navratil T, Fenclova Z, Vlckova S, Kupka K, Urban P, et al. Increased oxidative/nitrosative stress markers measured non-invasively in patients with high 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin plasma level. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32 Suppl 1:71-6.
3. Taylor DR, Pavord ID. Biomarkers in the assessment and management of airways diseases. *Postgrad Med J* 2008;84:628-34.
4. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000;136:763-9.
5. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
6. Hon KL, Leung TF, Ma KC, Li AM, Wong Y, Li CY, et al. Urinary leukotriene E4 correlates with severity of atopic dermatitis in children. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:277-81.
7. Adamek-Guzik T, Guzik TJ, Czerniawska-Mysik G, Korpanty G, Mastalerz L, Radwan J, et al. Urinary leukotriene levels are increased during exacerbation of atopic eczema/dermatitis syndrome. Relation to clinical status. *Allergy* 2002;57:732-6.
8. Oymar K, Aksnes L. Increased levels of urinary leukotriene E4 in children with severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2005;60:86-9.
9. Leung TF, Ma KC, Hon KL, Lam CW, Wan H, Li CY, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:296-301.
10. Austen KF, Maekawa A, Kanaoka Y, Boyce JA. The leukotriene E4 puzzle: finding the missing pieces and revealing the pathobiologic implications. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:406-14.
11. Kwon SJ, Koo BS, Lee HB, Oh JW. Study of urinary leukotriene E4 and eosinophil cationic protein in nasopharyngeal aspiration from wheezing infants. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2004;14:46-52.
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1979;59(Suppl 92):44-7.
13. Kumlin M, Stensvad F, Larsson L, Dahlen B, Dahlen SE. Validation and application of a new simple strategy for measurements of urinary leukotriene E4 in humans. *Clin Exp Allergy* 1995;25:467-79.
14. Sansom JE, Taylor GW, Dollery CT, Archer CB. Urinary leukotriene E4 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:790-1.
15. Hishinuma T, Suzuki N, Aiba S, Tagami H, Mizugaki M. Increased urinary leukotriene E4 excretion in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:19-23.
16. Cho J, Lee JH, Suh J, Yu JS, Lee H, Park E, et al. Change in quality of life according to the change in atopic dermatitis severity. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2012;22:86-99.
17. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-9.
18. Koro O, Furutani K, Hide M, Yamada S, Yamamoto S. Chemical mediators in atopic dermatitis: involvement of leukotriene B4 released by a type I allergic reaction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:663-70.
19. Maekawa A, Kanaoka Y, Xing W, Austen KF. Functional recognition of a distinct receptor preferential for leukotriene E4 in mice lacking the cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16695-700.
20. Soter NA, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Local effects of synthetic leukotrienes (LTC4, LTD4, LTE4, and LTB4) in human skin. *J Invest Dermatol* 1983;80:115-9.
21. Hua Z, Fei H, Mingming X. Evaluation and interference of serum and skin lesion levels of leukotrienes in patients with eczema. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:51-5.
22. Oyoshi MK, He R, Kanaoka Y, ElKhal A, Kawa-

- moto S, Lewis CN, et al. Eosinophil-derived leukotriene C4 signals via type 2 cysteinyl leukotriene receptor to promote skin fibrosis in a mouse model of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:4992-7.
23. Kagi MK. Leukotriene receptor antagonists: a novel therapeutic approach in atopic dermatitis? *Dermatology* 2001;203:280-3.
24. Nettis E, Pannofino A, Fanelli M, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol* 2002;82:297-8.
25. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:89-93.
26. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-6.
27. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Montelukast treatment in children with moderately severe atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:232-6.
28. Broshtilova V, Gantcheva M. Therapeutic hotline: cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2010;23:90-3.
29. Veien NK, Busch-Sorensen M, Stausbol-Gron B. Montelukast treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:147-9.
30. Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1536-40.
31. Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, Nakayama T, Morita A, Katsumata H, et al. Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:139-46.
32. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002;147:914-9.