

# 아토피피부염의 표현형과 내재형

김민지,<sup>1</sup> 김지현<sup>2,3</sup><sup>1</sup>한림대학교 의과대학 동탄성심병원 소아청소년과, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, <sup>3</sup>삼성서울병원 아토피환경보건센터

## Phenotypes and endotypes of atopic dermatitis: Clinical implications

Minji Kim,<sup>1</sup> Jihyun Kim<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Dongtan; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease, characterized by a complex pathophysiology and a variety of clinical phenotypes. However, heterogeneous clinical phenotypes are generally not considered in treating AD. To date, phenotypes and endotypes have been proposed to classify AD mainly based on differences in age, IgE, severity, race, skin barrier dysfunction, immune (Th2/Th17/Th22) polarization, and skin microbiome. Various biologics to target polarized immune pathways, including dupilumab, have been newly developed for the personalized treatment of moderate-to-severe AD. Further understanding of AD pathophysiology and identification of novel biomarkers will not only allow clinically useful stratification of AD and but also achieve precision medicine for the prevention and treatment of AD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:9-14)

**Keywords:** Atopic dermatitis, Biomarker, Endotype, Phenotype, Precision medicine

### 서론

아토피피부염은 소아기에 발생하는 가장 흔한 만성염증성피부질환으로, 건조증, 홍반, 가려움, 줄까짐, 인설 등의 증상이 반복되고 세균, 바이러스, 진균 감염에 대한 감수성이 높아지는 특징을 나타낸다.<sup>1</sup> 장기간의 유병 기간 동안 피부 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 치료 방법이 부족하여 사회경제적 부담이 증가할 수 있다.<sup>2</sup> 아직까지 아토피피부염의 병태생리가 완전히 밝혀지지 않았지만, 피부장벽 기능 이상과 면역 조절 이상이 아토피피부염의 중요한 구성 요소로 알려져 있다.<sup>1</sup> 특히 피부장벽 기능 이상은 아토피피부염 뿐만 아니라 알레르기행진 발생의 초기 단계로 간주되고 있고, Th2 면역 활성화를 포함한 면역 조절 이상이 피부장벽 손상을 야기하여 피부염과 알레르기 감작을 더욱 악화시키는 것으로 보고되었다.<sup>3</sup> 최근에는 아토피피부염 병인에 있어서 피부 미생물 불균형과

표피 지질층 이상의 중요성이 함께 강조되고 있다.<sup>4,5</sup>

이러한 특성들을 바탕으로 아토피피부염의 표현형(phenotype)과 내재형(endotype)은 매우 다양하게 분류할 수 있으며, 이를 기반으로 하여 생물학적 제제와 같은 새로운 치료법이 개발되고 있다. 일반적으로 유전자와 환경 사이의 상호 작용으로 인해 나타나는 임상 양상을 바탕으로 표현형에 따른 분류가 이루어지고, 특징적인 병태생리유전학적 기전을 바탕으로 내재형에 따른 분류가 가능하다(Fig. 1).<sup>6</sup> 최근 많은 임상들이 아토피피부염 환자의 치료에 있어서 다양한 표현형과 내재형을 고려하고 있지만, 아직까지 대부분의 치료가 증상의 조절에 맞춰져 있으며 다양한 병인과 생체 지표, 임상적 특징을 기반으로 한 개인별 맞춤 치료를 적용하기는 어려운 실정이다. 이 종설에서 저자들은 최근까지 보고된 아토피피부염의 표현형과 내재형 분류를 소개하고 이를 기반으로 한 다양한 치료법에 대해 기술하고자 한다.

Correspondence to: Jihyun Kim  <https://orcid.org/0000-0001-8493-2881>

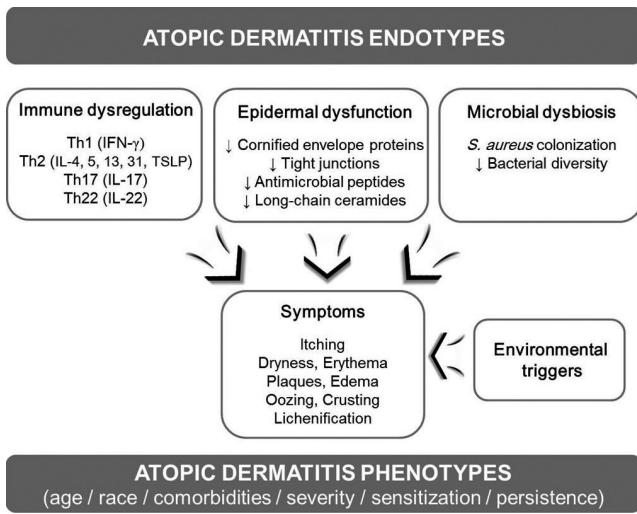
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: jhlovechild@gmail.com

• This study was funded by the Environmental Health Center Project of the Ministry of Environment, Republic of Korea.

Received: May 30, 2019 Revised: August 6, 2019 Accepted: August 6, 2019

© 2020 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



**Fig. 1.** Overview of atopic dermatitis phenotypes and endotypes. Th, T-helper type; IFN, interferon; IL, interleukin; TSLP, thymic stromal lymphopoietin. *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*.

### 연령에 따른 분류

아토피피부염의 임상적 양상은 질환이 발생한 연령에 따라 크게 달라지는데, 일반적으로 영아기, 아동기, 청소년기/성인기, 노년기로 구분한다.<sup>7</sup> 아토피피부염 환자의 60%–80%는 2세 미만 영아기에 증상이 발생한다.<sup>8</sup> 영아기에 발생하는 피부병변은 주로 생후 2개월 전후에 시작하며, 양측 볼에 부종을 동반한 구진과 수포의 형태로 나타나고 삼출성병변과 가피를 동반하기도 한다.<sup>7</sup> 병변은 주로 두피, 목, 사지의 신전부, 가슴, 복부 등에 발생한다.<sup>9</sup> 이들 중 약 40% 정도는 영아기 이후에도 피부 증상이 지속되며, 이러한 환자들은 알레르기행진으로 진행되는 고위험군에 해당한다.<sup>10</sup> 아동기(2–12세)에 발병하는 환자들은 만성질환으로 진행되거나 알레르기비염 발생과 연관될 가능성이 높다.<sup>11</sup> 전체 아토피피부염 환자의 10% 미만은 청소년기에 발병하는데, 급성병변과 함께 태선화와 같은 만성병변을 동반하고 피부 건조증은 더욱 악화된다.<sup>7</sup> 전체 인구의 20%는 성인기(20–60세)에 아토피피부염으로 진단받게 되는데, 주로 여자 환자가 많고 일반적으로 경한 증상을 보이며 알레르겐 감작이 적고 IgE 수치가 정상 범주에 있는 경우가 많다.<sup>8</sup> 노년기(>60세)에 발생하는 아토피피부염은 최근 발병률이 증가하고 있으며, 이 환자들 중 일부는 과거에 아토피피부염을 앓고 장기간 완치되었다가 다시 질환이 발생한 경우로 일반적으로 중증의 경과를 나타냈다.<sup>12,13</sup> 연령에 따른 아토피피부염의 발생 기전에 차이가 있을 것이라는 가설과 함께 이와 연관한 생체 지표에 대한 연구가 진행되고 있으나, 아직 명확히 정립된 바는 없다. 하지만, 성인에 비하여 소아 환자에서 interleukin (IL)-9, IL-31, IL-33이 더 증가되어 있고, Th17과 관련된 사이토카인과 항균 펩티드가 더 높은 것으로 보고되었다.<sup>14,15</sup>

아토피피부염의 발생 시점에 따른 표현형과 자연경과를 이해하는 것은 알레르기행진을 예방하고, 개인 맞춤치료를 적용하는데 매우 중요하므로 이에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 국내 코호트 연구에서는 초기에 아토피피부염이 발생한 환자들 중 IgE, 호산구, IL-13가 높은 경우 아토피피부염의 완치율이 낮았으며, 추적 관찰 중 기관지과민성과 천식 발생이 높은 것으로 보고하였다.<sup>16</sup> 유럽의 출생 코호트에서는 부모가 알레르기질환이 있는 경우 초기 지속성 아토피피부염이 발생할 가능성이 6배 증가하며, 수유방법, 거주 환경, 성별 등은 질환의 경과에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.<sup>11</sup> 또한 초기 지속성 아토피피부염 환자들은 추적 관찰 기간 중 천식, 식품알레르기, 알레르기비염의 발병률이 증가하였다.<sup>11</sup>

### IgE에 따른 분류

내인성과 외인성 아토피피부염은 가장 대표적인 아토피피부염의 표현형 분류 방법 중 하나로, 총 IgE 수치가 증가되어 있거나 식품 또는 흡입 알레르겐에 대한 감작이 동반된 외인성 아토피피부염과 총 IgE 수치 상승이나 알레르겐 감작이 없는 내인성 아토피피부염으로 나눈다.<sup>17</sup> 내인성과 외인성 아토피피부염의 분포는 보고에 따라 차이가 있으며, 내인성 아토피피부염이 10%–45%로 알려져 있고 국내에서는 20% 정도로 보고되었다.<sup>17,18</sup> 주로 외인성 아토피피부염에서 피부장벽의 주요 구성 단백질로 알려진 필라그린의 이상이 발견된다.<sup>19</sup> 외인성 아토피피부염 환자에서는 내인성 아토피피부염 환자에 비해 병변과 비병변 모두에서 경피수분소실이 증가되어 있고 피부 표면에서 수분량이 의미 있게 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>20</sup> 내인성 아토피피부염은 주로 여성에서, 비교적 늦은 나이에 발병하고, 중증도가 외인성 아토피피부염에 비해 낮은 경향을 나타낸다.<sup>17</sup> 내인성 아토피피부염의 임상적 특징으로 데니-모르간(Dennie-Morgan) 주름이 자주 나타나고, 비늘증(ichthyosis)이나 두드러진 손금(palmar hyperlinearity) 등은 보이지 않는다.<sup>17</sup> 내인성 아토피피부염에서는 interferon (IFN)- $\gamma$ 와 함께 조절 T림프구의 주요 표지자인 forkhead box protein 3이 함께 증가하는데, 이러한 인자들은 내인성 아토피피부염에서 IgE 분포와 연관이 있을 것으로 생각한다.<sup>21</sup>

최근의 연구에서 내인성 아토피피부염은 외인성 아토피피부염보다 건선과 비슷한 양상의 염증 반응을 나타내며, Th1 반응과 관련이 있는 IFN- $\gamma$ , CXCL9, CXCL10, MX-1과 함께 Th17/Th22 활성화와 연관된 IL-17A, CCL20, peptidase inhibitor 3 (Elafin), IL-22 등이 증가된 것으로 보고되었다.<sup>22</sup> 이와 반대로 외인성 아토피피부염은 내인성 아토피피부염에 비해 Th2 반응이 더 높은 것으로 알려져 왔다.<sup>17</sup> 외인성 아토피피부염 환자들에서는 IL-4와 IL-13이 항바이러스 작용을 할 수 있는 cathelicidin (LL-37)의 발현을 억제함으로

써 바이러스 감염에 더 취약하다는 보고가 있었다.<sup>23</sup> 그러나 이러한 개념은 최근 Th2가 발현하는 사이토카인인 IL-4, IL-5, IL-13의 mRNA가 내인성, 외인성 아토피피부염에서 모두 증가한다는 것이 밝혀지면서 변하고 있다.<sup>21</sup> 또한 내인성과 외인성 아토피피부염의 구분이 총 IgE와 일부 항원에 대한 특이 IgE의 측정만을 바탕으로 한다는 점에서 한계가 있어 새로운 면역 반응을 바탕으로 한 내재형 분류가 이루어지고 있다.

### 중증도에 따른 분류

일반적으로 경증의 아토피피부염은 소아기에 호전되나, 중증의 아토피피부염은 자연관해가 어렵고 알레르기행진과 연관될 가능성이 높다.<sup>24,25</sup> 독일의 출생 코호트에서는 중증의 아토피피부염 환자가 학동기에 천식이 발생할 위험도가 6배 증가하였으며,<sup>24</sup> 미국의 연구에서도 중증의 아토피피부염이 경증이나 중등증 아토피피부염 환자보다 천식의 발병률이 높은 것으로 나타났다.<sup>25</sup> 아토피피부염의 중증도를 분류하는 방법으로 가장 널리 사용되는 것은 SCORing atopic dermatitis (SCORAD)와 Eczema Area and Severity Index scores (EASI) 지수이며, 이를 바탕으로 경증, 중등증, 중증으로 구분한다.<sup>7</sup> 그러나 SCORAD와 EASI는 검사자에 따라 평가 결과가 달라질 수 있기 때문에 아토피피부염 중증도의 경과를 예측하고 객관적으로 표현할 수 있는 생체 지표에 대한 연구가 이루어지고 있다. 최근의 연구에서는 thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17), pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC/CCL18), IL-22, sIL-2R의 4가지 생체 지표에 대한 종합적 고려가 개별적 생체 지표보다 질환의 중증도와 높은 상관관계를 보이는 것으로 보고하였다.<sup>26</sup> 또한 메타분석에서는 혈청 TARC/CCL17이 아토피피부염의 중증도를 가장 잘 반영할 수 있는 생체 지표인 것으로 나타났다.<sup>27</sup> 페리오스틴(periostin)과 편평상피암항원(squamous cell carcinoma antigen)도 Th2 면역반응과 관련하여 아토피피부염의 중증도를 반영하는 새로운 후보 물질로 연구되고 있다.<sup>28</sup> 이와 같이 환자의 중증도를 반영하는 생체 지표를 찾으려는 노력이 지속되고 있으나, 아직까지 단일 지표가 명확히 정립되지 않은 실정이다. 아토피피부염의 중증도는 피부 증상의 자연 경과 및 알레르기행진과 연관되므로, 향후 유용한 생체 지표의 개발이 질환의 예측과 맞춤형 치료에 도움이 될 것이다.

### 인종에 따른 분류

최근 연구에서 인종별로 아토피피부염의 임상 양상과 병태생리가 다른 것으로 보고되었다. 아시아인은 비교적 병변의 경계가 뚜렷한 홍반성 피부병변과 함께 판(plaque)형 피부병변을 자주 동반하지만, 유럽 환자들은 병변의 경계가 잘 구분되지 않으며 용기 정

도가 적은 홍반성 피부병변을 나타낸다.<sup>29</sup> 아프리카인의 경우 더 많은 태선화를 보이며, 아프리카계 미국인에서 중증 아토피피부염의 빈도가 다른 인종에 비해 더 높다.<sup>29</sup>

또한 유럽의 중증 아토피피부염 환자들 중 약 50%에서 R501X과 2282del14를 비롯한 필라그린의 유전자 이상을 나타내지만, 지중해 지역이나 아프리카의 아토피피부염 환자에서는 이러한 유전자변이가 거의 관찰되지 않는다.<sup>30,31</sup> 아시아인의 필라그린 변이는 9%–31%로 유럽인에 비해 낮고, 특정 유전자에 편중되기보다는 다양한 위치에서 변이가 보고되었다.<sup>32</sup> 필라그린은 아토피피부염의 발생과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있으나, 유전자와 표현형의 상관성이 완전히 일치하지는 않는다.<sup>33</sup>

우리나라를 포함한 아시아계 환자들은 유럽계 미국인의 아토피피부염 환자와 비교할 때 뚜렷한 표피의 증식, 착각화증(parakeratosis)과 같은 건선의 특성이 혼재된 임상 양상을 보인다.<sup>34</sup> 이는 아시아계 환자들에서 특징적으로 나타나는 IL-17 및 Th17 활성화와 연관된 것으로 생각된다.<sup>34</sup> 아시아인과 유럽계 미국인 아토피피부염 환자는 Th2 활성화 정도가 비슷하지만, 아시아계 아토피피부염 환자에서는 Th1의 반응이 저하되어 있는데, 이러한 현상 역시 Th17의 발현과 연관된 것으로 보인다.<sup>35</sup>

### 피부장벽 이상에 따른 분류

필라그린 이상을 가진 아토피피부염 환자는 질환이 조기에 발생하고 더 오랫동안 지속되며, 감염에 더 취약한 것으로 알려져 있다.<sup>36,37</sup> 필라그린은 피부장벽을 구성하는 중요한 단백질로 이상이 있을 경우 각질세포의 변형, 경피수분소실 증가, 피부 염증 유발, 알레르겐 및 미생물의 침투, 피부 pH 상승을 초래할 수 있다.<sup>38</sup> 아토피피부염 환자에서는 IL-4, IL-13, IL-25, IL-17A, IL-22이 증가되어 있으며, 이로 인해 필라그린의 발현이 감소될 수 있다.<sup>39,40</sup> 그러나 아토피피부염 환자들이 모두 필라그린 유전자 이상을 동반하는 것은 아니며, 필라그린 유전자 이상이 있는 사람의 약 40%에서는 아토피피부염을 나타내지 않는다.<sup>41,42</sup> 또한 필라그린 유전자 이상이 없는 경우에도 피부에서 필라그린 단백질이 감소할 수 있으며, 이는 다양한 사이토카인이나 낮은 습도, 피부 자극, 스트레스와 같은 환경인자에 의한 현상일 수 있다.<sup>43</sup> 피부의 밀착연접(tight junction) 역시 단백질 각질층 손상에 따른 외부 알레르겐 침입에 대하여 추가적인 장벽 기능을 수행하는데, 구성단백질인 claudin-1, claudin-23이 아토피피부염 환자에서 감소되어 있으며, claudin-1의 발현은 Th2 면역반응과 역상관계에 있는 것으로 보고되었다.<sup>44</sup> 각질형성세포는 항균펩티드인 LL-37과 beta-defensin을 생산하여 중요한 화학적 장벽기능을 하는데, 아토피피부염 환자에서는 Th2 사이토카인이 이들의 발현을 억제할 수 있다.<sup>45,46</sup>

최근 피부장벽을 구성하는 중요한 성분인 표피지질(epidermal



lipid)에 대한 연구가 증가하고 있다. 각질세포의 지질을 이루고 있는 세라마이드, 콜레스테롤, 자유티지방산 등은 피부장벽의 안정성과 항상성 유지에 필수적인데, 아토피피부염 환자의 피부에서는 세라마이드가 감소되어 있으며 이는 경피수분소실의 증가와 연관된다.<sup>47,48</sup> 또한 아토피피부염 환자에서는 장쇄 세라마이드가 정상인에 비해 감소되어 있으며, 이러한 이상 소견은 Th2 사이토카인의 증가에 의해 영향을 받는 것으로 보고되었다.<sup>49</sup>

최근 여러 연구들에서 고위험 신생아를 대상으로 생후 초기부터 피부에 보습제를 꾸준히 도포하였을 때 아토피피부염의 발생을 예방할 수 있다고 보고하였다.<sup>50</sup> 이러한 예방법은 피부장벽 손상을 보호함으로써 알레르겐의 통과를 막아 IgE 감작을 예방할 수 있다는 가설에 기반하기 때문에, 피부장벽 결함과 관련된 생체 지표를 발견하고 이에 따른 예방법과 치료법을 적용하는 추가 연구가 필요하다.

### 면역학적 이상에 따른 분류

아토피피부염의 병태 생리 연구 및 최근 개발된 표적 치료제를 이용한 임상 연구들을 바탕으로 다양한 면역 반응과 연관한 아토피피부염 분류가 이루어지고 있다. 최근의 연구에서 소아기 초기 아토피피부염의 경우 다른 T 세포 반응을 동반하지 않고 Th2 반응이 높은 경향을 나타냈다.<sup>51</sup> Th2 사이토카인은 단핵구와 수지상세포의 케모카인 생산, 피부장벽의 기능부전, 항균 펩타이드의 억제에 중요한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.<sup>52</sup> 대표적인 Th2 사이토카인인 IL-4와 IL-13은 필라그린, 케라틴, *loricrin*, *involucrin* 같은 피부장벽 단백질과 세라마이드를 하향 조절한다.<sup>53,54</sup> IL-31 역시 각질형성세포의 분화를 손상시키며, 필라그린의 분화를 억제하고, *brain-derived natriuretic peptide*의 분비를 증가시킴으로써 가려움증을 유발한다.<sup>55</sup> TSLP 역시 아토피피부염의 발생과 밀접한 연관이 있으며, 국내 코호트에서 비침습적 방법을 이용하여 2개월에 피부에서 측정된 TSLP가 증가된 영아에서 24개월까지 아토피피부염 발생률이 높았음을 보고한 바 있다.<sup>16</sup>

하지만 Th2 면역 반응만으로는 아토피피부염의 발생을 모두 설명할 수 없는데, 특히 아시아계 환자에서 유럽계 미국인 환자보다 더욱 우세한 Th17의 활성화를 관찰할 수 있으며, IL-17은 mRNA와 단백질 수준에서 필라그린과 *involucrin* 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>56,57</sup> 또한 아토피피부염이 있는 성인 환자의 말초혈액에서 Th22 반응이 증가된 것으로 보고되었으며, Th22 상승은 각질형성세포 분화와 피부장벽에 이상을 초래할 수 있다.<sup>58,59</sup>

이러한 면역학적 이상 소견을 바탕으로 중증 아토피피부염 치료를 위한 다양한 생물학적 제제들이 개발되고 있다. 가장 대표적으로 IL-4와 IL-13을 차단하는 단클론항체인 *dupilumab*이 아토피피부염에 대한 치료 효과를 인정받아 임상에서 사용되고 있으며, 소

아 연령에서도 임상 연구가 진행 중이다.<sup>60,61</sup> 아토피피부염 환자에서 Th17과 Th22 사이토카인이 상승되어 있음이 밝혀짐에 따라 *secukinumab*과 ILV-094를 이용하여 이들 경로를 차단했을 때 아토피피부염 치료에 효과가 있는지에 대한 연구가 이루어지고 있다.<sup>1</sup> 또한 중증 아토피피부염을 가진 성인 아토피피부염 환자의 치료에서 Th1, Th17, Th22 면역 반응을 억제하는 IL-12/IL-23p40 길항제인 *ustekinumab*의 긍정적인 효과가 보고된 바 있다.<sup>62</sup> 그러나 치료군과 대조군 사이에 치료 효과의 의미 있는 차이가 아직 명확하지 않고 일관된 연구 결과가 부족하여 이에 대한 추가 연구가 필요하다.<sup>62,63</sup> 이외에도 *nemolizumab* (anti-IL-31R mAb), *lebrikizumab* (anti-IL-13 mAb), *tralokinumab* (anti-IL-13 mAb), BMS-981164 (anti-IL-31 mAb), *tezepelumab* (anti-TSLP mAb), MK-8226 (anti-TSLP receptor mAb) 등의 치료 효과와 안전성에 대한 추가 연구가 활발하게 이루어지고 있다.<sup>1,61</sup>

### 피부 감염 여부에 따른 분류

아토피피부염 환자는 피부장벽 단백질의 발현 감소와 항균펩티드 감소, 피부 표면의 pH 증가 등으로 인해 황색포도알균 감염에 취약하여, 환자의 약 90% 정도에서까지 황색포도알균 집락이 보고되었다.<sup>54,64</sup> 황색포도알균이 생산하는 독소는 초항원으로 작용하여 환자의 체내에서 특정 IgE를 생성하며, 이는 호염기구의 활성화와 IgE 매개 염증 반응을 일으킬 수 있다.<sup>65</sup> 황색포도알균이 집락화된 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 더 심한 중증도를 보이며, Th2 사이토카인이 더 높고, 알레르겐 감작률이 높으며, 피부장벽의 더 심한 손상과 *lactate dehydrogenase* 상승을 동반한다.<sup>66</sup>

또한 아토피피부염 환자는 바이러스 감염에도 취약한데, 이중 대표적인 것이 단순포진바이러스에 의한 포진습진(*eczema herpeticum*)이다.<sup>67</sup> 포진습진은 중증의 아토피피부염, 높은 호산구, 높은 CCL17, 천식 동반, 알레르겐 감작과 연관되어 있다.<sup>68</sup> 아토피피부염 환자들에서는 정상인에 비하여 *Malassezia*의 집락화 빈도 역시 더 높으며, 사지와 몸통에 비해서 두경부에 7-10배 정도 더 높게 발견된다.<sup>69</sup> *Malassezia* 역시 아토피피부염 환자에서 특이 IgE 생산과 관련이 있는데, 특히 두경부에 병변이 있는 경우 더 빈번하며, 소아보다 성인의 경우 빈도가 더 높다.<sup>70</sup> 피부 감염의 존재 여부에 따른 면역학적 차이에 대한 연구를 통하여 피부 감염과 연관된 특정 아토피피부염 표현형 및 내재형에 대한 개인별 맞춤형 치료 전략 수립이 필요할 것으로 보인다.

### 결론

현재까지 아토피피부염의 표현형과 내재형은 주로 연령, IgE, 중증도, 인종, 피부 장벽 이상, Th2/Th17/Th22 반응과 같은 면역학적

이상, 피부 감염 여부 등에 따른 차이를 바탕으로 분류되고 있다. 임상에서 아토피피부염의 다양한 표현형에 따라 개인별 맞춤형 치료를 적용하는 것은 아직 초기 단계에 불과하지만, IL-4와 IL-13 차단 항체인 dupilumab을 포함한 다양한 생물학적 제제들이 개발되고 있다. 개인별 특성에 따른 아토피피부염의 맞춤 치료와 예방법을 적용하기 위해서는 아토피피부염의 병인과 생체 지표, 임상적 특징, 자연 경과를 기반으로 한 표현형과 내재형 연구가 필요하며, 이를 위해서는 아토피피부염의 병태 생리와 함께 다양한 임상 표현형을 반영할 수 있는 생체 지표 연구가 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:84-92.
- Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1645-51.
- Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:207-15.
- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, et al. TNF- $\alpha$  and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol* 2014;134:1941-50.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
- Yang HJ, Kim BS, Kim WK, Kim J, Kim JT, Suh DI, et al. Phenotype and endotype in pediatric asthma. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:85-90.
- Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4S):S58-64.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498-506.
- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:161-83.
- Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139:834-9.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr* 2017;171:655-62.
- Tanei R, Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J Dermatol* 2008;35:562-9.
- Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16 Suppl 1:75-86.
- Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1930-8.
- Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is T(H)2 but also T(H)17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1639-51.
- Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Cho HJ, Yang SI, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy* 2016;71:692-700.
- Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010;58:1-7.
- Choi SJ, Song MG, Sung WT, Lee DY, Lee JH, Lee ES, et al. Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients. *J Korean Med Sci* 2003;18:93-6.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:214-9.
- Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;162:83-90.
- Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:361-70.
- Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Zaba LC, Cardinale I, Nograles KE, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008;181:7420-7.
- Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, Flaig M, Streib JE, Wong C, et al. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
- Illis S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- Silverberg JL, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:476-86.
- Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:698-701.
- Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:453-60.
- Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:98-104.
- Leung DY. Atopic dermatitis: age and race do matter! *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1265-7.
- Heimall J, Spergel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:189-97.
- Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol* 2011;131:982-4.
- Li K, Oh WJ, Park KY, Kim KH, Seo SJ. FLG mutations in the East Asian atopic dermatitis patients: genetic and clinical implication. *Exp Dermatol* 2016;25:816-8.
- Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* 2010;162: 472-7.
- Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H,

- et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1254-64.
35. Damsker JM, Hansen AM, Caspi RR. Th1 and Th17 cells: adversaries and collaborators. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:211-21.
36. Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:12-6.
37. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
38. 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.
39. 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.
40. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol* 2012; 21:104-10.
41. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123: 1361-70.e7.
42. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Margolis DJ. Influence of FLG mutations and TSLP polymorphisms on atopic dermatitis onset age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:737-8.e1.
43. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:689-93.
44. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.e1-7.
45. Hata TR, Kotel P, Boguniewicz M, Taylor P, Paik A, Jackson M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human  $\beta$ -defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;163:659-61.
46. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
47. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000;115:406-13.
48. Li S, Villarreal M, Stewart S, Choi J, Ganguli-Indra G, Babineau DC, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177: e125-7.
49. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight* 2018;3:e98006.
50. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134: 818-23.
51. Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, Malajian D, Shemer A, Noda S, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:941-51.e3.
52. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1477-87.
53. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int* 2018;67:3-11.
54. 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* 2009;124(3 Suppl 2):R7-12.
55. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:426-33, 433. e1-8.
56. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2625-30.
57. Tan Q, Yang H, Liu E, Wang H. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep* 2017;16:8863-7.
58. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573-85.
59. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1244-52.e2.
60. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1293-300.
61. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:145-65.
62. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017;26:28-35.
63. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol* 2017;177:419-27.
64. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:384-9.
65. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DY. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:39-49.
66. Simpson EL, Villarreal M, Jepsen B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol* 2018;138:2224-33.
67. Wollenberg A, Wetzl S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:667-74.
68. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:260-9, 269.e1-7.
69. Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, et al. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2001;39:3486-90.
70. Takahata Y, Sugita T, Kato H, Nishikawa A, Hiruma M, Muto M. Cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1178-82.