

생체활성 각질층 지질 - 아토피 피부염 관리를 중심으로 -

박 병 덕[†] · 염 종 경 · 안 성 구* · 이 승 현*

Neopharm Co. Ltd, *연세대학교 피부과학교실

Stratum Corneum Lipids as Bioactive Materials for Atopic Dermatitis

Byeong Deog Park[†], Jong Kyung Youm, Sung Ku Ahn*, and Seung Hun Lee*

BVC-203, KRIBB, 52, Oeun-Dong, Yuseong-Gu, Daejeon 305-806, Korea

*Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University

요약: 아토피 피부염을 설명하는 데는 두 가지 패러다임이 있는데, 첫 번째는 outside-inside paradigm이고 두 번째는 inside-outside paradigm이다. Outside-inside paradigm에 의하면 아토피 피부염을 치료하기 위한 가장 좋은 방법은 피부 장벽 기능을 회복시키는 것이다. 장벽 기능은 각질층의 특징적인 구조에 의해 유지되는데, 각질층은 층상구조의 intercellular lipids와 corneocyte로 구성되어 있다. 아토피 피부염 환자, atopia 환자, atopia 환자의 각질층 내 층상구조는 hexagonal 구조가 많이 존재하고 있음을 보였으며, 이는 Ceramide 1 타입과 long chain fatty acid의 감소 때문이라고 보여진다. 이러한 이유에서 라멜라구조를 가지며 intercellular long periodicity phase 기능을 복원할 수 있는 보습제는 각질층의 intercellular lipid의 층상구조를 복원시킬 수 있을 것이다. 또한 세라마이드와 유사세라마이드를 함유한 보습제는 손상된 피부장벽, 피부질환, 아토피 피부염을 위한 유용한 치료제로 사용할 수 있다. Inside-outside paradigm에 따르면, 아토피 피부염 등이 보조 T cell, Ig E, eosinophil 등을 포함한 면역반응과 관계되는데, 특히 Th1/Th2 imbalance의 복원이 아토피 피부염을 치료하는데 효과적일 것이다. 현재 여러 종류의 면역억제제가 소개되고 있지만, 이들은 고유 면역기능을 감소시킬 우려를 가지고 있다. 따라서, 세라마이드 대사산물인 SPC와 SIP는 면역조절 기능 및 상처치유의 기능을 가짐으로써 향후 관심이 집중될 것이다.

Abstract: There are two paradigms to explain the atopic dermatitis. The first is outside-inside paradigm and the second is inside-outside paradigm. According to the outside-inside paradigm, the best way to treat the atopic dermatitis is recovery of skin barrier function. The barrier function is maintained by the specific structure of stratum corneum, which is constructed from corneocytes and intercellular lipids. In terms of lipid structures of SC in atopic dermatitis and lamellar ichthyosis, they contain more fluid hexagonal gel structures in SC and show deficiencies in free fatty acids, especially long chains and certain ceramides. With this reason, moisturizer which has the lamellar structure and restoring function of intrinsic intercellular long periodicity phase can maintain and restore the lamellar structure of intercellular lipids in SC. The moisturizers containing ceramide or pseudoceramide also seem to be reasonable therapy for atopic dermatitis and several skin diseases, which interrelated with impaired skin barrier. By the way, according to the inside-outside paradigm, immune response including helper T cells, IgE, eosinophils is related. It is effective treatment of atopic dermatitis to restore imbalance between Th1 and Th2 cells. Even though several kinds of immune-suppressor were introduced, these can affect the intrinsic immune function. SPC and SIP, metabolites of ceramide, would be interesting because they have the function of wound healing and immune modulating properties.

Keywords: inside-outside paradigm, outside-inside paradigm, multi-lamellar emulsion (MLE), pseudoceramide, immune function

[†] 주 저자 (e-mail: bdpark@dreamwiz.com)

1. 서 론

아토피 피부염은 건조피부, 소양증, 만성 습진성 증상이 주요 특징인 피부질환으로 흔히 태열이라고 불리며, 유아 습진의 가장 흔한 형태이기도 하다. 이 질환의 특징으로 심한 소양증, 홍조, 인설, 피부 균열 등을 나타내며, 극도로 민감한 피부 반응을 나타내고, 진드기나 꽃가루 등에 쉽게 과민반응을 나타낸다. 예전에는 주로 어린아이들에게 호발하는 질환으로 알려져 있었으나, 최근에는 성인 아토피 환자도 급증하고 있다. 아토피 피부염의 증상은 나이에 따라 유형에 차이를 보이며, 보통 2세 이전에 발생하는 유아기형은 이마, 뺨, 두피 등 얼굴과 머리에 피부 병변이 나타나 시간이 지나면서 전신에 퍼지고 심하면 진물이 생긴다. 소아기형은 2~12세의 소아에서 발생하고, 얼굴보다는 팔꿈치, 무릎 안쪽, 목, 겨드랑이, 엉덩이 등 주로 피부가 겹치고 맞닿는 부위에 잘 발생한다. 청소년 및 성인기형은 피부가 좀 더 건조하고 두꺼워져 태선화 등의 병변이 얼굴, 목, 앞가슴, 사지의 굴절부분, 손 등에 발생된다. Hannifin 그룹이 제안한 아토피 증상을 판단하는 기준으로 볼 때[1], 미국 어린이의 7% 정도가 아토피 질환을 가지고 있으며, 판단의 기준을 좀 더 확장할 경우 약 20%에 해당하는 어린이가 아토피 질환을 가지고 있다고 보고되고 있으며, 일본의 경우 어린 아이의 20%, 그리고 한국의 경우 15% 정도의 어린이가 아토피 질환을 가지고 있다고 보고되고 있다. 아토피 질환은 매우 난치성의 질환으로 그 원인을 설명하는데 크게 두 가지

paradigm으로 설명이 되어 왔다. 하나는 아토피 질환을 전통적인 알러지 질환으로 인식하고 생체 내에서의 면역학적 이상이 아토피 증상을 야기한다는 이론으로 inside-outside paradigm이라고 불린다. 또 다른 paradigm은 피부장벽 기능의 이상으로 여러 가지 항원들이 피부내로 침투가 용이하고 그 결과 아토피 질환으로 발전한다는 이론으로 UCSF의 Elias 그룹에 의해 주장되어 왔으며, outside-inside paradigm으로 불린다[2].

이 두 가지 paradigm이 마치 닭이 먼저냐 달걀이 먼저냐와 같은 논쟁처럼 쉽게 결론이 나지 않으나, 현재로서는 두 가지 paradigm 모두 아토피 피부염의 효과적인 관리를 위해서 고려되어야 하고, 두 패러다임에서 제시하는 근본적인 문제점에 대하여 고찰하고 이에 따른 대책을 강구하는 것이 바람직하다고 보여진다. 본고에서는 아토피 피부염을 두 가지 패러다임에서 고찰하고, 각각의 패러다임에 근거한 아토피 피부염의 관리 전략 및 각질층 지질의 역할에 대해 그 동안의 연구 결과들을 소개하고자 한다.

2. 본 론

2.1. Outside-inside paradigm에 근거한 아토피 피부염의 관리

피부의 최외각층에 위치하며 외계와 직접 접촉하고 있는 각질층은 피부를 통한 수분과 전해질의 손실을 억제함으로써 피부가 정상적인 생물학적 기능을 유지할 수

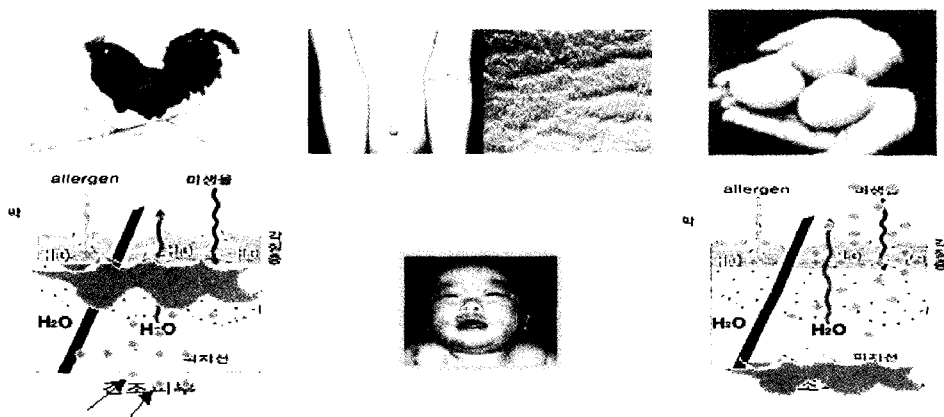


Figure 1. Inside-outside paradigm vs. outside-inside paradigm.

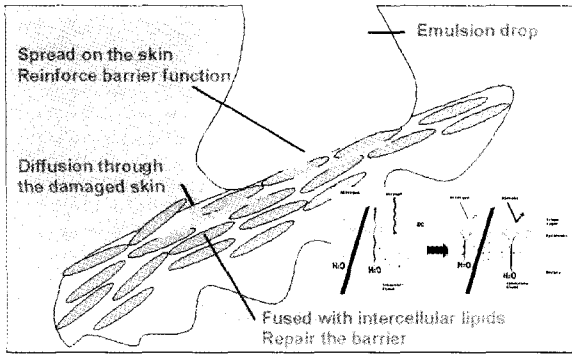


Figure 2. The proposed mechanism of barrier recovery with emulsion.

있는 환경을 제공하고, 외부로부터 항원이나 미생물로부터 신체를 보호하는 중요한 역할을 수행하고 있다[3]. Outside-inside paradigm에 의하면, 각질층 세포간지질의 주성분인 세라마이드의 함량이 감소되고, 장벽기능이 약화되어 있으며[4], 피부 건조증이 쉽게 유발되며, 외부로부터 미생물이나 항원들의 침투가 용이하여, 면역학적 이상이 야기되고 아토피 질환으로 발전한다고 설명하고 있다. 따라서, outside-inside paradigm에 의하면, 아토피 피부염의 관리는 일차적으로 세라마이드의 보충과 각질층 내 지질의 라멜라 구조를 복원하여 아토피 질환을 관리하는 것이 가장 핵심이 된다.

각질층의 라멜라 구조를 효율적으로 복원하기 위한 전략으로서 라멜라 구조를 형성하는 각 지질의 특성을 고찰하고, 이들의 조성비에 따른 라멜라 구조의 차이점에 대해 점검하는 것이 우선적으로 매우 중요하다고 볼 수 있다.

2.1.1. 각질층 지질 성분

각질세포간 지질성분 중 50% 이상으로 존재하는 세라마이드는 sphinganine (D-erythro-2-amino-octadecane-1,3-diol)에서 유래한 물질로서, sphinganine은 네 번째 탄소 위치에 이중결합을 지니고 있는 sphingosine이라는 불포화 물질로 변화하게 된다. Sphingosine은 세라마이드의 구조에서 기본적인 단위를 구성하는 물질이며, 지방산과의 N-acylation을 반응으로 세라마이드가 만들어진다.

돼지의 피부에서 발견되는 세라마이드는 long chain base의 종류(sphingosine or phytosphingosine)와 amide linked fatty acid 형태(ω -OH or α -OH), ester linked fatty acid의 종류에 따라서 크게 6가지 군으로 분류되고 있으며[5], 사람의 경우 Robson의 분류에 의하면 7가지 종류의 세라마이드가 존재하며[6], 각각 다양한 탄소분포를 보이고 있어 실제 인체의 각질층에는 매우 많은 종류의 세라마이드가 존재한다. 이들 중에서 type 1 세라마이드

(Downing 등의 분류로서는 type 1와 4)는 ω -hydroxy기의 앞에 linoleic acid가 ester 결합을 하고 있기 때문에 O-acylceramide라고도 불리고 있으며, 탄소수는 50개 정도로서 세라마이드의 소수성층을 통과하여 배열할 수 있는 구조를 가지고 있다. 이러한 구조적인 특징에 의해 각질세포간 지질이 형성하는 다층의 층상을 관통하는 리벳(rivet)과 같은 역할로서 각각의 층상을 튼튼하게 묶어 주어 장벽기능에 중요한 역할을 하고 있다고 생각되고 있다[7].

세라마이드에 있어서 또 다른 특징은 세라마이드를 구성하고 있는 지질의 탄소수가 C16~C33으로서 생체 지질막에 존재하는 인지질의 C16, C18에 비해 긴 탄소 분포를 보이며, 각질층에 존재하는 유리지방산 역시 C22와 C24가 매우 높은 장쇄 지방산으로 구성되어, 이것이 생체막보다 더 튼튼한 층상구조를 형성할 수 있는 하나의 요인이 된다. 일반적으로 지방산에 있어서 탄소수가 증가됨에 따라서 녹는점이 증가되고 보다 튼튼한 구조 형성이 가능하다. 또한, 불포화 결합의 존재는 지방산의 유동성을 증가시켜 융점을 크게 감소시키는데, 생체막을 구성하고 있는 인지질의 경우 C16, C16:1, C18:1, C18:2로서 불포화 탄화수소가 대량 존재하는데 비하여, 세포간지질을 구성하는 세라마이드에 있어서는 ceramide 1을 제외한 다른 세라마이드를 구성하는 지방산들은 대부분 포화지방산으로 구성되어 있어 튼튼한 층상구조 형성이 가능하다. 또한, 인지질의 경우 이온성으로서, 친수성이 높은 지질로 구성되어 있는데 반하여, 각질층간 지질은 대부분 중성지질로서 생체막을 구성하는 지질에 비해 친수성이 크지 않으며, 세라마이드 친수성기의 OH기나 amide기간의 수소결합에 의해 분자간의 회합력이 증대되고, 친수성이 크지 않으므로, 물에 노출되어도 쉽게 층상구조가 손상되지 않는다. 각질층간 구조를 이해하는데 있어서 초창기에는 각질층간 지질 사이에 다량의 물이 함유되어 보습기능을 부여하는 것으로 이해 하였으나, 여러 가지 분석결과 각질층간 층상구조 사이에는 결합수로서 존재하며, 과도한 물의 존재는 층상구조를 파괴하게 된다.

각질층간 지질성분 중 콜레스테롤 역시 층상구조를 형성하는데 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 이해되고 있다. 콜레스테롤은 그 분자 구조가 판상의 구조를 가지고 있으며, 융점이 높아 콜레스테롤 입자간의 회합력이 매우 크고, 다른 지질과 혼합될 경우 지질간의 결합력을 높여 상전이 온도를 증가시키는 역할을 한다. 이것은 다른 측면으로는 유연성을 감소시키기 때문에, 생체 내에서 과도한 콜레스테롤 함량의 증가는 동맥경화나 여러 가지 성인병의 적신호가 된다. 그러나, 피부 각질층에는 약 30% 정도의 콜레스테롤이 존재하며, 세라마이드, 지방산과 함께 튼튼한 층상구조 형성에 주요한 역할을 하는

것으로 이해되고 있다.

2.1.2. 각질층 지질의 층상 구조

White 등은 small angle XRD (SXRD) 분석 결과에서 각질세포간 지질의 층상구조가 13.1 nm의 간격으로 규칙적으로 배열하고 있으며[8], 70°C가 되면 이와 같은 규칙성이 사라지고, 이후 다시 25°C로 온도를 낮추면 13.4 nm의 규칙적인 구조가 다시 회복이 되어 층상구조가 가역적으로 형성될 수 있음을 보였다. 또한, 유기용매로 지질을 제거한 각질층에서는 이와 같은 규칙적인 반복구조가 나타나지 않음을 보여 이러한 구조가 각질층 내 지질로부터 유래한 것이며, 특히 라멜라 구조의 반복구조 중 long periodicity phase가 장벽기능에 있어서 매우 중요하다는 사실을 보고하였다. 또한, wide angle XRD (WXRd) 연구결과를 통하여 각질세포간 지질의 층상구조는 head group의 배열 형태와 알킬기의 측면 packing 방법에 따라 결정구조(orthorhombic)와 젤구조(hexagonal gel structure), liquid lamellar 구조로 존재함이 보고되었다. White 등은[9] 각질층의 WXRd 분석결과로부터 25°C에서는 전형적인 orthorhombic의 peak pattern (0.375 nm and 0.416 nm)과 liquid lamellar peak pattern (0.46 nm)를 보이며, 45°C에서는 0.375 nm의 peak (orthorhombic)와 0.46 nm의 peak (liquid lamellar)가 사라지고, 0.412 nm 하나의 peak만이 보여, hexagonal gel 상태의 homogeneous한 상으로 전이됨을 보였다. 온도가 더욱 증가하여 70°C가 되면 alkyl chain의 운동성이 증가되고, XRD 상으로는 0.46 nm의 liquid lamellar 구조만 나타남을 보였다. 각각의 배

열 구조와 XRD peak pattern 을 Figure 3에 나타내었다. 여러 가지 약물의 전달속도는 liquid lamellar > hexagonal gel state > orthorhombic의 순으로 나타나고, 온도의 증가에 따라서 피부 각질층을 통과하는 약물의 전달속도가 빨라지므로, permeability barrier 기능은 liquid lamellar < hexagonal gel state < orthorhombic의 순으로 유리하다고 볼 수 있다. 각질층의 층상구조는 상기의 3가지 구조가 같이 존재하며, 온도와 습도가 높거나, 글리세린과 같은 다가 알코올 등이 존재할 경우 유동성의 liquid lamellar로 상전이가 일어나고, 온도가 감소되거나, 습도가 낮은 경우 결정상태의 orthorhombic 구조로의 전이가 일어난다[10]. Bouwstra 등의 연구 결과에 의하면 각질층을 구성하는 각각의 지질 조성비의 변화 역시 상기 3가지 상의 존재형태에 큰 영향을 주는 것으로 알려지고 있으며, 층상 구조적인 측면에서 볼 때 각질층간 지질 조성비의 변화가 상기 층상구조의 3가지 상의 비율 달리하여 피부장벽 기능에 변화를 초래하는 것으로 이해되고 있다. Bouwstra은 WXRd와 freeze fracture electron microscopy (FFEM)을 이용하여 정상인, 아토피 피부염 환자, lamellar ichthyosis 환자의 각질층 내 층상구조를 분석한 결과[11], 전체적으로 아토피 피부염과 lamellar ichthyosis 환자에 있어서는 정상인 대비하여 hexagonal 구조가 많이 존재하고 있음을 보였으며, 이는 ceramide 1 타입의 감소와 long chain fatty acid의 감소로 인해 orthorhombic 구조에 비해 유동성이 높은 hexagonal 구조로 존재한다고 설명하고 있다. Orthorhombic 구조가 hexagonal 구조에 비해 permeability 속도가 낮고, 장벽기능 측면에

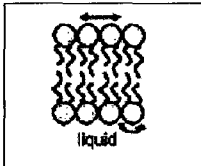
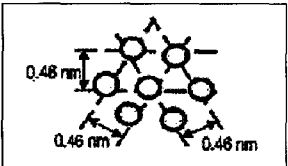

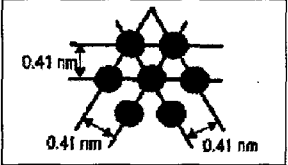

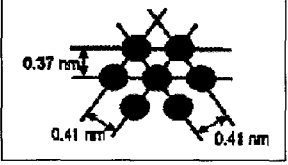
	Types	Lateral packing	Permeability barrier
Liquid Lamellar phase			Weak
Hexagonal Gel phase			Middle
Orthorhombic Crystalline phase			Strong

Figure 3. The types of lamellar structure and their permeability barrier.

서 좀더 강한 장벽기능을 수행한다고 알려져 있으므로, 아토피 피부염에서 나타나는 피부장벽기능의 저하와 TEWL 값의 증가가 설명될 수 있다.

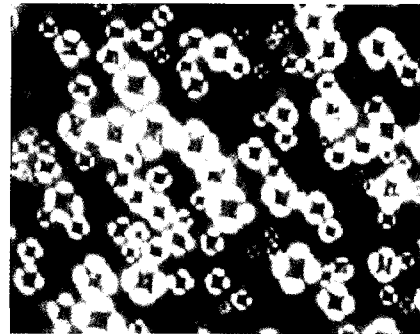
2.1.3. 층상 구조를 갖는 피부 외용제

White와 Bouwstra의 연구결과로 보면 효과적인 아토피 피부염의 관리방안은 라멜라 구조를 복원하는데 있어서, 특히, 라멜라 구조의 반복 구조 중 long periodicity phase가 복원되도록 해야 한다는 것이며, orthorhombic과 hexagonal 구조가 적절한 비율로 존재해야 한다고 볼 수 있다. 이와 같은 목적을 달성하기 위해서 가장 이상적인 피부외용제는 사람의 각질층 지질과 동일한 조성물이라고 볼 수 있으나, 사람의 피부에서 추출을 통해 대량의 세라마이드를 얻기는 불가능하며, 사람의 지질과 유사하다고 보여지는 돼지 피부로부터 얻는 것도 최근 동물성 원료에 대한 여러 가지 우려 때문에 어려움이 있다고 볼 수 있다. 또한, 각질층에 존재하는 유리지방산의 탄소 분포는 C22, C24가 많이 존재하고, 이러한 탄소 분포를 갖는 지방산은 식물성 유래로부터 얻기가 매우 어렵다.

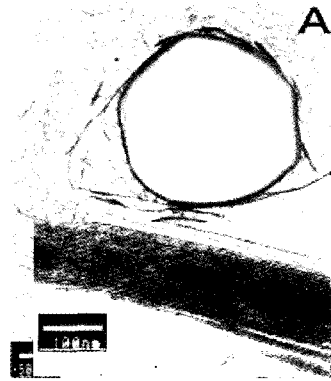
현재 상업적으로 사용 가능한 세라마이드는 ceramide III형으로서, 사람의 경우 7가지 타입 중에 한 가지에 해당하는 것이며, 또한 각각의 세라마이드의 탄소분포를 감안하면 수십 종의 세라마이드 중 하나를 이용하는 셈이다. 최근 아토피 피부염 환자의 경우 세라마이드 총량의 부족과 더불어 지렛대의 역할을 하는 ceramide 1, 4의 중요성이 이야기 되고, 이러한 세라마이드를 공업적으로 대량으로 얻는 것은 더욱 더 어렵다. Long chain 지방산의 중요성도 여러 연구결과에서 지적되고 있는 점들로 미루어 볼 때, 피부와 동일한 조성의 피부 외용제는 현실적으로 만들기 어렵고 피부각질층의 조성과 가능한 유사하게 조합을 하고, 피부각질층에서 나타나는 층상 구조와 같은 혹은 층상 구조의 복원에 도움을 주는 조성물의 개발이 좀 더 현실적이라고 볼 수 있다.

최근 연구 결과에 의하면 생체 내에 존재하는 세라마이드와 구조가 동일하지는 않으나, 생체 세라마이드와 같이 지방산과 콜레스테롤과 혼합 시에 매우 뛰어난 액정 형성능을 보이는 유사세라마이드(myristyl/palmityl-oxo-stearamide/arachamide MEA, PC-9SP)를 이용하여, 다층의 층상구조를 갖는 유화물(multi-lamellar emulsion; MLE)을 제조하고, 층상 구조 분석을 수행한 결과가 있다[12]. 유화물은 편광현미경하에서, maltase cross 구조를 보여 표면 지질의 배향이 층상 구조임을 보여주고 있으며, 전자현미경 사진에서는 유화물의 표면에 실제 각질층간에서 나타나는 층상구조와 매우 유사한 층상구조가 있음을 확인할 수 있다.

라멜라의 WXRDB분석 결과에서 층상구조의 반복주기가



(a) Maltase cross texture



(b) Lamellar structure of MLE

Figure 4. The Maltase cross texture and lamellar structure of MLE.

11.5 nm로서 Bouwstra 등이 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산과의 혼합계에서 발견한 13.4 nm보다는 짧지만, 규칙적인 반복주기가 있음을 보인다.

이는 실제 생체계 내에서 존재하는 세라마이드나 지방산의 경우 장쇄의 지방산이 주 골격인데 반하여, C18의 짧은 지방산이 사용된 것이 주요한 요인이다. SXRD의 결과에서는 측면의 배향이 0.4119 nm으로서, 전형적인 hexagonal gel 구조임을 보여주고 있으며 온도증가에 따라서 측면배향거리는 길어지며, 80°C에서는 사라지는 pattern을 보여주고 있어, 70°C 이상의 온도에서 층상구조의 규칙성이 사라지는 각질층과 유사한 pattern을 보여 주며, 건조한 조건에서 수분의 증발을 유도하고 상전이를 관찰한 결과, homogeneous한 hexagonal gel 구조에서, liquid lamellar, hexagonal gel 구조, orthorhombic 구조로의 전환을 확인할 수 있어 실제 피부 각질층에서 나타나는 3 가지 상이 공존하는 것을 확인할 수 있었다.

따라서, 이러한 피부외용제를 피부에 도포할 경우, 피부 표면에서는 라멜라 구조가 존재함에 따라서 높은 보습효과를 보여줄 수 있으며, 각질층이 손상된 경우 손상된 각질층 사이로 라멜라 구조 입자가 침투하여 피부각질층 지질과 fusion으로 정상적인 피부 각질층 라멜라 구조를

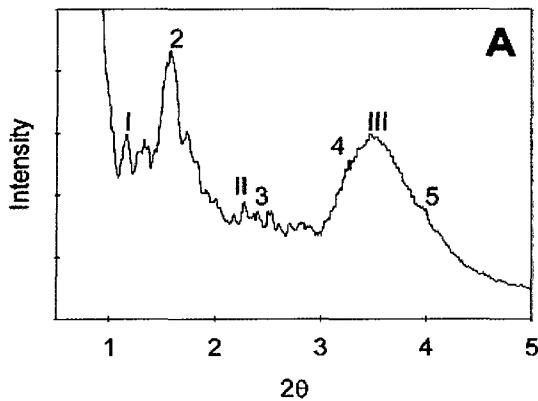


Figure 5. The diffraction pattern of MLE at 30°C. (A) The peaks indicated by the Arabic numbers in the figure are attributed to the long periodicity lamellar phase of 11.5 nm (second, third, fourth, and fifth order). The relatively short distance of the MLE compared to that in native stratum corneum lipids might be due to the short fatty acid chain length of the pseudoceramide and free fatty acid used in MLE.

복원하여 효율적인 피부보호 및 보습기능의 회복이 가능하다고 설명할 수 있으며, 실제 아토피 피부염에 적용하였을 때 매우 뛰어난 회복 효과를 확인한 바 있다.

2.2. Inside-outside paradigm에 의한 피부관리

Inside-outside paradigm에 의하면 아토피 질환을 전통적인 알러지 질환으로 인식하고 생체 내에서의 면역학적 이상이 아토피 증상으로 발전한다는 이론이다. 아토피 피부염에서 나타나는 면역학적인 특징은 Th1과 Th2 면역반응의 불균형에 의한 Th1 면역반응과 관련된 cytokine인 IFN- γ , IL-12가 감소되어 있고, Th2 면역반응과 관련된 cytokine인 IL-4, 5, 6, 10, 13 등이 증가되어 있다[13]. 또한 Th2 cytokine인 IL-4에 의해 즉시형 과민반응을 유발하는 IgE의 생산이 증가되고, histamine의 방출이 증가하게 된다. 또한, 만성 대식세포의 활성화를 가져오는 GM-CSF, FGE2, IL-10의 분비를 증가시킨다.

아토피 피부염은 이러한 특징을 가지고 피부 염증반응이 증가하게 되는데, 초기 병변을 가진 아토피 피부염 환자에서 긁으면 표피의 keratinocyte가 손상을 입고 RANTES, TNF- α , IL-4를 유리시킴으로써 혈관내피세포에 ICAM-1, VCAM-1과 E-selectin 발현을 유도하여 림프구, 대식세포, 수지상세포 및 호산구를 모이게 한다. 이어서 히스타민과 같은 proteolytic enzyme 등 염증 세포들의 생산물들을 유리하여 피부 염증반응을 지속시키기 때문에 더 긁고 가렵게 되는 악순환은 지속된다. 따라서, 면역학적으로는 미생물 항원과 기타 항원에 만성적인 노출,

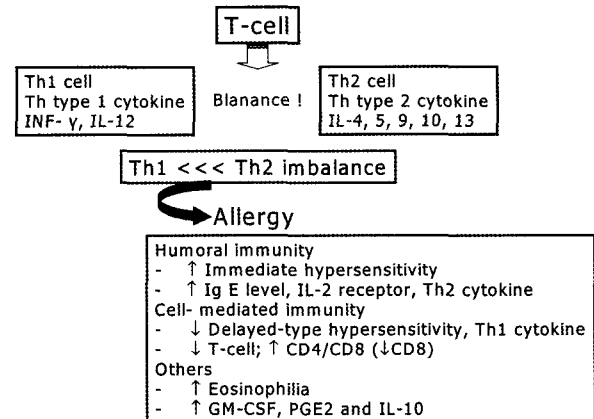


Figure 6. The imbalance of Th1/Th2 cell in atopic dermatitis.

Th2 세포 자극, IgE 생산, 단핵구로부터 PGE-2, IL-10 생산 증가, 비만세포의 탈과립, 호산구 침윤, apoptosis의 지연, 그리고 긁음으로써 keratinocyte에 염증성 매체 출현 등의 복합적인 작용에 관여한다. 아토피 피부염 환자의 피부 조직학적 변화를 보면, 급성기에는 표피에 세포간 부종(spongiosis)과 진피에 T cell 침윤이 오며, 가렵고 홍반성 구진이 특징이나 때로는 광범위한 박피와 삼출이 동반된다. 이와 같은 일련의 과정으로 dry, itchy, flaky skin, oozing, weeping, fissuring, erythema, excoriation과 edema가 오며, 만성으로 변하면 epidermal hyperplasia, hyperkeratosis와 minimal spongiosis와 함께 태선화 등으로 피부가 두꺼워지고, 피부 주름의 증가, 탈색 또는 색소침착이 나타날 수 있다. Inside-outside paradigm에 의하면, 아토피 피부염은 Th1/Th2 면역반응의 불균형에 의해 나타나는 알레르기 질환으로, 질병의 유형이나 증상의 차이에 따라 면역조절제 또는 면역억제제가 아토피 피부염을 완화시키는 치료제로 사용되고 있다. 이들은 아토피 피부염을 생기게 하는 주된 면역세포인 T 림프구를 억제하거나 T 림프구에서 생산하는 염증물질을 억제한다. 면역억제제의 경우 사이클로스포린은 대표적으로 사용되고 있고, 면역 조절제로는 IFN- α , INF- γ , 면역글로불린 제제 등이 있다.

그 외 현재 FDA로부터 승인을 받은 tacrolimus (FK 506)와 pimecrolimus (elidel)가 있다. FK506은 현재 가장 널리 사용되는 면역억제제인 cyclosporin A (CsA)와 구조적으로는 다르지만, 그 작용기전은 유사한 것으로 알려져 있는데, 즉 작용 세포의 유전자 발현을 억제하여 그 효과를 나타내며 세포 내에서 tacrolimus는 우선 FK506 결합 단백질인 일종의 immunophilin에 결합하여 calcineurin이라는 phosphatase의 활성을 억제한다. 이러한 calcineurin의 활성억제는 calcium 의존적인 경로들을 저해

하는데 IL-2 유전자 전사, nitric oxide synthase 활성화, 세포의 degranulation, apoptosis를 억제하게 된다. 주요 작용 기전은 IL-2의 생성과 방출 억제와 IL-2 receptor의 발현을 억제함으로써 T cell의 분화와 증식 경로가 차단됨으로써 면역억제제로서의 역할을 하게 된다. 노바티스社의 elidel 역시 calcineurin inhibitor로 비스테로이드성 항염증 치료제로 23개월 된 아기부터 3세 유아의 비교적 경증의 아토피 피부염 증상을 치료하는데 효과적인 동시에 전신적인 부작용도 일으키지 않는다. 유아와 아이의 아토피 피부염의 장기 치료에 크게 치료적 효과가 있음을 보여주고 있다. 스테로이드를 함유하지 않는 elidel을 이용한 치료법은 유아에서 치료하기 어려운 질환인 아토피 피부염에 대해 새롭게 부상된 효과적인 요법이라 할 수 있다.

그러나, 이러한 면역 조절제는 피부에 도포하였을 때 burning, pruritus, erythema, irritation, edema, urticaria 등의 부작용 뿐만이 아니라, 면역력의 약화가 단점으로 지적된다[14].

최근 새로운 면역조절제의 개발은 T cell의 분화와 증식 경로를 차단하는 것이 아니라, T cell에서 Th1 cell이나 Th2 cell로의 분화 단계에서의 조절이나, T cell의 trafficking 단계의 조절에 관심이 모아지고 있다.

이러한 관점에서, 세라마이드 대사산물 중 SPC는 상처 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, 아올러 sphingosine-1-phosphate (S1P)는 DNA synthesis 촉진 (세포 증식효과, Ca²⁺ influx, ERK 활성화), 혈관 평활근 및 피부 내피세포의 migration 촉진(FAK 활성화), 세포 분화촉진(MAPK, NFκB) 및 apoptosis 억제(JNK, Caspases 억제) 등을 나타내어, 생체 내에서 아토피 피부염, 건선, 습진 등 알러지 질환 이외에도 피부재생효과 등 다양한 효능이 기대되어 inside-outside paradigm에 근거한 피부 관리 전략으로서 향후에 응용 가능성이 높다고 보여진다 [15,16].

3. 결 론

아토피 질환은 매우 난치성의 질환으로 그 원인을 설명하는데 크게 두 가지 paradigm으로 설명이 되어 왔다. 하나는 아토피 질환을 전통적인 알러지 질환으로 인식하고 생체 내에서의 면역학적 이상이 아토피 증상을 야기한다는 이론으로 inside-outside paradigm이라고 불린다. 또 다른 paradigm은 피부장벽 기능의 이상으로 여러 가지 알러젠들이 피부내로 침투가 용이하고 그 결과 아토피 질환으로 발전한다는 이론으로 UCSF의 Elias 그룹에 의해 주장되어 왔으며, outside-inside paradigm으로 불린다. outside-inside paradigm에 의하면 피부각질층 내의

세포간지질 중 주성분인 세라마이드의 감소에 의해 장벽기능이 약화되고, 피부 건조증이 쉽게 유발되며, 외부로부터 미생물이나 항원들의 침투가 용이하여 아토피 질환으로 발전한다고 설명하고 있다. 이에 세라마이드와 각질층 지질의 라멜라 구조를 복원하여 아토피 피부염을 관리하려는 시도들이 있어 왔으며, 매우 긍정적인 결과들이 보고되고 있다. 그러나, 피부장벽기능의 회복만으로 아토피 피부염을 완전하게 치료하는 것은 불가능하며, 면역학적인 관점에서 효과가 있는 원료의 개발과 적용이 필요하다고 보여진다. 이런 관점에서도 세라마이드 대사물질인 SIP나 SPC는 향후에도 많은 관심과 응용이 기대된다.

참 고 문 헌

1. J. M. Hinifin, Pharmacophysiology of atopic dermatitis, *Clin Rev Allergy*, **4**, 43 (1986).
2. P. M. Elias and K. R. Feingold, Lipids and the epidermal water barrier: metabolism, regulation and pathophysiology, *Semin Dermatol.*, **11**, 176 (1992).
3. P. M. Elias, Lipid and the epidermal permeability barrier, *Arch Dermatol. Res.*, **27**, 95 (1981).
4. J. A. Bouwstra, G. S. Gooris, FER Dubbelaar, A. Weerheim, A. P. Ljzerman, and M. Ponc, Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids, *J. Lipid Res.*, **39**, 186 (1998).
5. P. W. Wertz and D. T. Downing, Ceramides of pig epidermis: structure dertermination, *J. Lipid Res.*, **24**, 759 (1983).
6. K. J. Robson, M. E. Stewart, S. Michelson, N. D. Lazo, and D. T. Downing, 6-Hydroxy-4-sphingenine in human epidermal ceramides, *J. Lipid Res.*, **35**, 2060 (1994).
7. P. W. Wertz, J. L. Meton, D. C. Swartzendruber, and D. T. Downing, Effects of essential fatty acid deficiency on epidermal O-acylsphingolipids and transepidermal water loss in young pigs, *Biochem. Biophys. Acta*, **921**, 191 (1987).
8. S. H. White, D. Mirejovski, and G. J. King, Structure of lamellar lipid domains and corneocytes envelopesof murine stratum corneum : An X-ray diffraction study, *Biochemistry*, **27**, 3725 (1988).
9. G. Imokawa, A. Abe, K. Jin. Y. Higaki, M. Kawashima, and A. Hidano, Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiologic factor on atopic dry skin, *J. Invest. Dermatol.*, **96**, 523 (1991).

10. C. Frobe, F. A. Simion, H. Ohlmeyer, L. D. Rhein, J. Matti, R. H. Cagan, and S. Friberg, Prevention of stratum corneum lipid phase transition *in-vitro* by glycerol: An alternative mechanism for skin moisturization, *J. Soc. Cosmetic Chem.*, **41**, 51 (1990).
11. S. K. Gonneke, Pilgram, C. J. Debby, Vissers, Hans van der Meulen, P. Stan, P. M. Sjan, Lasvrijsen, J. K. Bouwstra, and H. K. Koerten, Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis, *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 710 (2001).
12. B. D. Park, J. K. Youm, E. H. Choi, S. K. Ahn, and S. H. Lee, The characterization of molecular organization of multi lamellar emulsions containing pseudoceramide and type III synthetic ceramide, *J. Invest. Dermatol.*, **121**, 794 (2003).
13. T. Thepen, E. G. Langeveld-Wildshut, I. C. Bihari, D. F. Wichen, F. C. Reijssen, G. C. Mudde, and C. A. Bruijnzeel-Koomen, Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response *in situ*: an immunocytochemical study, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **97**, 828 (1996).
14. D. S. Im, Linking Chinese medicine and G-protein-coupled receptors, *Trends in Pharmacol. Sci.*, **24**, 2 (2003).
15. V. Rdiger, S. Bettina, D. S. Kim, S. Monika, and K. Burkhard, Sphingosine-1-phosphate and its potentially paradoxical effects on critical parameters of cutaneous wound healing, *J. Invest. Dermatol.*, **120**, 693 (2003).
16. W. Hisashi, M. Kayo, N. Kenji, T. Yoshiki, F. Fukumi, and T. Masahiro, Sphingosylphosphorylcholine stimulates proliferation and upregulates cell surface associated plasminogen activator activity in cultured human keratinocytes, *J. Invest. Dermatol.*, **110**, 253 (1998).