

수종 한약 처방이 아토피 피부염 환자의 SCORAD 및 Cytokine 변화에 미치는 영향

양성완, 김윤범, 김선여¹, 최 현³, 손영주², 박성규, 손낙원¹, 정혁상
경희대학교 한의과대학, 한의학연구소, ¹경희대학교 동서의학대학원
²상지대학교 한의과대학, ³(주)함소아 제약

ABSTRACT

Effect of Several Herbal Medicines on Atopic Dermatitis Patients' SCORAD and Cytokine Levels

Sung-Wan Yang, Yoon-Bum Kim, Sun-Yeou Kim¹, Hyeon Choi³,
Young-Joo Sohn², Seong-Kyu Park, Nak-Won Sohn¹, Hyuk-Sang Jung
College of Oriental Medicine, Institute of Oriental Medicine, Kyung Hee University
¹Graduate School of East-West Medicine, Kyung Hee University
²College of Oriental Medicine, Sangji University, ³Hamsosa Pharmaceutical Co.

The purpose of this study is to determine whether the clinical activity of patients with atopic dermatitis(AD) correlate with their serum cytokine levels. 86 patients with AD were treated with KHS, YMH and GHT. On each visit to the clinic, their skin status was evaluated using the SCORAD index and serum IL-4, IFN- γ , IL-12, IL-13, IL-2 and IL-10 were measured by ELISA. After oral administration of herbal medicine, patients' skin status and subjective parameters such as pruritus and sleeplessness were significantly improved according to regression

-
- 교신저자 : 정혁상
 - 서울 동대문구 회기동 1 경희대학교 한의과대학 해부학교실, 한의학연구소
 - Tel : 02-961-9449 Fax : 02-961-0327 E-mail : jhs@khu.ac.kr
 - 접수 : 2008/ 06/ 02 채택 : 2008/ 06/ 12

analysis. In particular, patients aged 0-9 showed stronger responses to treatment, which implies that the younger patients aged, the easier the treatment by herbal formula became. In analysis of the type of chosen herbal medicines, YMH treated group showed a stronger response in reduction of affected lesion, intensity of a lesion and subjective symptoms, while KHS treated group showed the least reduction. The levels of serum IL-4, IFN- γ and IL-2 correlated with disease activity. Moreover, in patients under 0-9, the IL-4 level had a correlation with disease activity; patients under 10-19 showed a correlation between the levels of IL-4 and IL-2 and disease activity; patients under 20-29 showed a correlation between the levels of IL-2, IL-12 and IFN- γ and disease activity. In comparison with chosen herbal medicines, the groups treated with YMH or GHT treated group showed a correlation between the levels of IL-4, IL-12 and IL-2 and disease activity while KHS treated group did not. Our data suggest that serum levels of IL-4 and IL-13 are good indicators of clinical improvement in treating AD.

Key word : atopic dermatitis, SCORAD index, IL-4, IL-13, regression analysis

1. 서론

아토피 피부염은 피부 충혈, 소양감, 만성적인 염증반응과 태선화 및 각질 등이 나타나는 난치성 질환으로¹⁾ 동·서양 의학 모두에서 효과적인 치료 방법이 정립되어 있지 않다. 한의학적으로 아토피 피부염은 奶癬, 胎癬, 胎斂瘡 등으로 표현하며²⁾, 피부가 燥, 熱, 火가 있는 상태로 風熱, 燥熱 및 濕熱의 皮膚炎 양상으로 관찰된다. 아토피 피부염에 대한 한의학적 치료의 목표는 인체 陰陽 虛實의 편차에 따른 表裏의 寒熱 불균형을 조절해 주는 것으로 정리할 수 있으나³⁾ 한방치료에 대한 임상효과와 예후판정을 위한 지표의 정립 및 개발에 대한 연구는 미흡한 상태이다.

아토피 피부염 환자들은 일반적으로 IgE 합성

의 증가와 호산구 증가증이 나타나는데 기존의 면역학적 연구에 의하면 아토피 질환은 2형 T helper cell이 분비하는 Interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-13과 같은 사이토카인이 증가하고 이로 인해 1형 T helper cell이 분비하는 interferone- γ (IFN- γ)가 감소하는 것과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. T helper cell (Th cell)은 분비하는 사이토카인에 따라 1형과 2형으로 구분되는데⁵⁾ 2형 Th cell이 분비하는 cytokine은 B cell로 하여금 다량의 IgE를 분비하게 한다. 그러나 60-80%의 아토피 피부염 환자들의 혈액이나 피부에는 total IgE와 allergen-specific IgE가 고농도로 존재하며 일부 환자들은 정상적인 IgE 농도를 보이거나 allergen-specific IgE가 발견되지 않는 경우도 있다⁶⁾. 또한 최근 연구에 의하면 만성으로 진행된 환자들의 피부와 장시간의 patch test 반응을 보면

IL-4는 검출이 되지 않으면서 IFN- γ , IL-5과 IL-13이 다량으로 존재하는 것으로 확인되었다⁷⁾. IFN- γ 의 증가에는 여러 가지 요소가 관여하는 것으로 보이나 특히 피부층에 존재하는 Langerhans cells, eosinophil, keratinocyte에서 분비되는 IL-12가 피부로 homing하는 T cell에게 IFN- γ 의 분비를 유도하는 주요 인자로 여겨지고 있다⁸⁾. Th1/Th2 cytokine의 조절에 대한 연구는 광범위하게 진행되어 상호 조절관계에 대한 많은 부분이 밝혀져 왔으나, 아토피피부염 환자의 증상 정도와 혈청에 존재하는 cytokine, chemokine 및 여러 단백질과의 상관관계는 아직 명확하게 정리되지 못한 상태이다⁹⁾.

이에 저자는 아토피 피부염 환자 86명에 대하여 表裏의 寒熱조절을 목표로 각각의 환자에 한의학 적 변증을 통하여 藿香正氣散, 加味六味地黃丸 및 加味葛根解肌湯을 투여하면서 SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis)¹⁰⁾ 지수를 이용하여 임상효과를 판정하였으며, 혈액내 IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-13, IL-2 및 IL-10을 측정하여 그 상관성을 관찰한바 유의한 결과를 얻었으므로 이에 보고 하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

2001년 9월부터 2003년 7월까지 22개월간 뉴코아한의원 (서울, 대한민국)에 내원한 환자 중에서 Hanifin과 Raika의 분류¹¹⁾에 따라 아토피 피부염으로 진단 및 증상의 평가후 면역학적 검사를 시행했던 환자 86명을 대상으로 하였다.

2. 약 물

실험에 사용한 처방은 藿香正氣散 (KHS), 加味六味地黃丸 (YMH) 및 加味葛根解肌湯 (GHT)으로 옴니허브닷컴에서 구입하였으며 각각의 구성

내용은 Table. 1, 2, 3과 같다. 藿香正氣散은 아토피 피부염 환자가 가지고 있는 전신증상중 1) 소화기능이 약하거나 식욕부진이 있고, 2) 피부에 나타나는 진물이 虛熱로 인해 나타나며, 3) 습기가 많은 여름철이나 비가 많이 오는 날에 심한 경우에 투여하였다. 加味六味地黃丸은 전신 증상중 1) 몸이 여위고 얼굴빛이 검푸르고 口乾, 盜汗, 潮熱이 있으며, 2) 피부 증상으로는 피부가 매우 건조하고 윤기가 없으며 가려움이 燥熱 증상과 함께 나타나며, 3) 날씨가 건조한 환절기나 가을, 겨울에 증상이 심한 경우에 투여하였다. 加味葛根解肌湯은 1) 전신 증상으로 평소에 땀을 많이 흘리고 소화기능이 왕성하고 변비 증상이 있으며, 2) 피부 증상으로는 피부가 매우 붉게 충혈되어 있고 진물이 많이 나며 뽀루지나 종기가 많이 있으며, 3) 날씨가 무더운 여름철이나 습기가 많은 날에 가려움증이 심한 경우에 투여하였다.

1) 藿香正氣散

藥物名	生藥名	容量(g)
藿香	Agastachis Herba	6
紫蘇葉	Perillae Folium	4
白芷	Angelicae Radix	2
大腹皮	Arecae Pericarpium	2
白茯苓	Hoelen	2
厚朴	Machili Cortex	2
白朮	Atractylis Rhizoma	2
陳皮	Aurantii nobilis Pericarpium	2
半夏(法製)	Pinelliae Rhizoma	2
桔梗	Platycodi Radix	2
甘草(炙)	Glycyrrhizae Radix	2
生薑	Zingiberis Rhizoma	4
大棗	Zizyphi inermis Fructus	4
	합 계	36

2) 加味六味地黃丸

藥物名	生藥名	容量(g)
熟地黃	Rehmanniae Radix	16
山藥	Dioscoreae Radix	8
山茱萸	Corni Fructus	8
白茯苓	Hoelen	6
牡丹皮	Moutan Cortex Radicis	6
澤瀉	Alismatis Rhizoma	6
荊芥	Nepetae Herba	4
防風	Sileris Radix	4
知母	Anemarrhenae Rhizoma	2
黃柏	Phellodendri Cortex	1.5
	합 계	61.5

3) 加味葛根解肌湯

藥物名	生藥名	容量(g)
葛根	Puerariae Radix	4
柴胡	Bupleuri Radix	4
黃芩	Scutellariae Radix	4
白芍藥	Paeoniae Radix	4
羌活	Angelicae Koreanae Radix	4
石膏	Gypsum Fibrosum	4
澤瀉	Alismatis Rhizoma	2
白茯苓	Hoelen	4
升麻	Cimicifugae Rhizoma	4
白芷	Angelicae Radix	4
桔梗	Platycodi Radix	4
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
大黃	Rhei Rhizoma	4
	합 계	48

3. SCORAD의 측정

아토피 피부염의 임상증상은 SCORAD 지수를 이용하여 측정하였는데 환자들의 피부상태를 직접 관찰하고 問診을 통해서 이루어졌으며 그 구성은 다음과 같다.

1) 손상부위(Extent of affected areas)

아토피 피부염이 나타나 있는 피부의 면적을

Rule of nines에 의해서 계산하였다 (0-100).

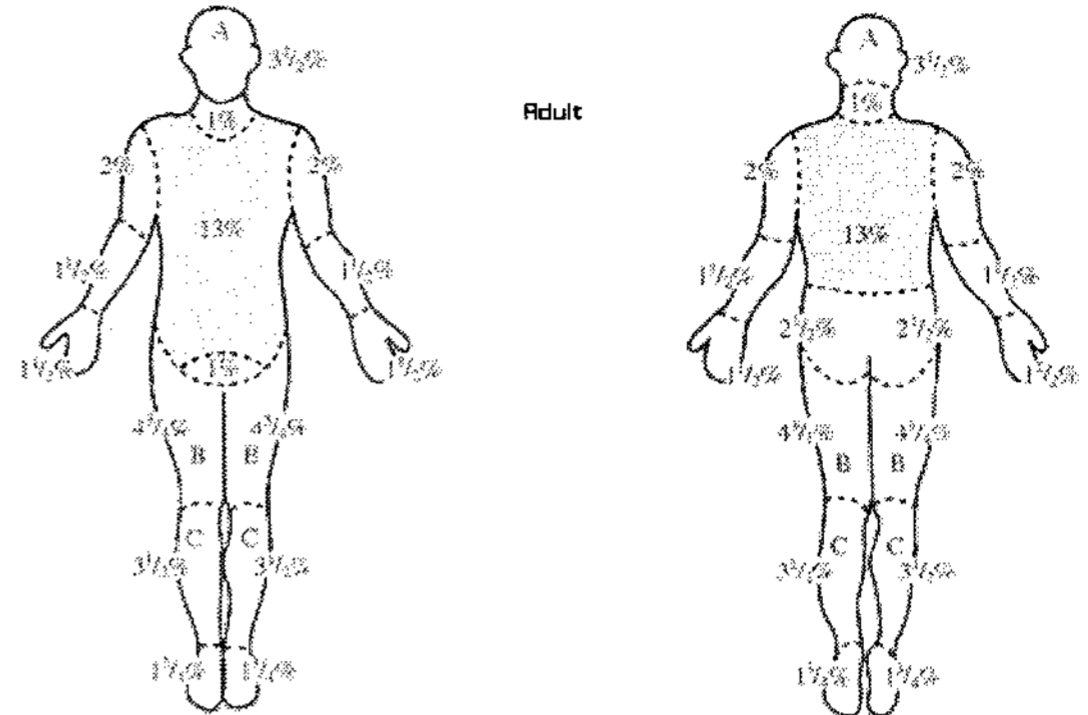


Fig. 1. Area of atopy dermatitis in SCORAD

2) 병변의 정도 (Intensity of a typical lesion)

아토피 피부염에 나타나는 다음의 6가지 피부 병변의 정도를 0-3 (0은 none, 3은 매우 심함)으로 등급을 매겼다.

- (1) 홍반 (Erythema)
- (2) 부종/구진 (Edema/papulation)
- (3) 삼출/가피 (Oozing/crust)
- (4) 찰과 (Excoriation)
- (5) 태선 (Lichennification)
- (6) 손상되지 않은 부위의 건조 (Dryness of unaffected area)

3) 환자의 주관적 증상 (Subjective symptoms)

소양증(pruritus)은 0에서 10까지 등급을 매겼으며 0은 가려움이 없는 것, 10은 매우 심한 것으로 표시하였다. 수면곤란(sleep loss)도 환자가 가려움증으로 인해서 밤에 잠을 이루지 못한 정도를 0에서 10까지 표시하였다.

SCORAD 점수는 다음의 공식에 의해서 계산하였다.

$$SCORAD = [(1) \text{ 손상 부위} / 5] + [(2) \text{ 병변의 정도} / 2 \times 7] + [(3) \text{ 주관적 증상}]$$

4. 혈청 cytokines의 측정

환자들의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후

혈청 cytokines 중 IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-13, IL-2 및 IL-10을 ELISA 방법으로 측정하였으며, 그 과정을 간단히 설명하면 다음과 같다. 96 well microplate에 먼저 100 μ l의 murine monoclonal antibody against human IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-2, IL-10 (Pharmingen, CA, U.S.A.), murine IL-13 antibody (R & D, MN, U.S.A.)를 넣고 overnight동안 coating하였다. Coating된 antibody를 제거하고 wash buffer (0.05% Tween in phosphate buffered solution (PBS)로 3번씩 washing하였다. Assay diluent (Pharmingen, CA, U.S.A.)를 200 μ l/well씩 넣고 1시간 상온에 둔 채 blocking하였다. Blocking buffer를 제거한 후 동일한 wash buffer로 3회 washing하였다. Standard IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-2, IL-10 (Pharmingen, CA, U.S.A.), IL-13 (R & D, MN, U.S.A.)과 희석된 혈청을 100 μ l씩 분주하여 2시간 상온에 두었다. Standard와 혈청을 제거한 후 5회 washing한 후에 biotin과 conjugation이 된 IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-13, IL-2, IL-10 detection antibody를 100 μ l씩 분주한 후 1시간 상온에 두었다. Antibody를 제거한 후 avidin을 1:1000으로 희석한 후 100 μ l 넣고 30분간 상온에 두었다. Avidin을 제거한 후 7회 washing한 후에 TMB substrate reagent (Pharmingen, CA, U.S.A.)를 100 μ l를 가하였다. 30분 후에 1M H₂SO₄ 50 μ l를 첨가한 후 microplate reader (Sunrise, Tecan, Austria)로 파장 450-570 nm에서 샘플의 optical density를 측정하였다.

5. 통계처리

모든 데이터는 SPSS 11.0을 이용하여 처리하였다. 시간에 따른 SCORAD 각 항목과 cytokine은 regression analysis를 이용하였고 SCORAD 항목과 cytokine의 관계는 Spearman rank correlation test를 이용하였다. 치료전후의 SCORAD 변화는 paired T test를 이용하였다.

III. 실험성적

1. 성별 연령별 분포

86 명의 아토피 피부염 환자들에 대한 성별 연령별 분포를 살펴보면 전체 환자 중 남성은 45명, 여성은 41명으로 나타났으며 연령별로 보면 10-19세의 남성과 0-9세의 여성이 가장 많았다 (Table 1).

Table 1. Sex and Age Distribution

Sex \ Age	Male (%)	Female (%)
0-9	10(11.6)	15(17.4)
10-19	23(26.7)	10(11.6)
20-29	10(11.6)	10(11.6)
30-39	1(1.2)	3(3.4)
40-	1(1.2)	3(3.4)
Total	45(52.3)	41(47.7)

2. 사용처방에 따른 분포

86명의 아토피 피부염 (Atopic dermatitis, AD) 환자들에게 사용한 KHS, YMH, GHT을 기준으로 분류한 결과 KHS은 37명, YMH은 22명, GHT은 27명이었다(Table 2).

Table 2. Distribution of AD Patients according to Treated Herbal Formula.

Herbal formula	No. of patients (%)
KHS	37 (43.0)
GHT	27 (31.4)
YMH	22 (25.6)
Total	86 (100.0)

3. 치료기간의 분포

내원한 환자들의 치료기간은 3개월에서 13개월에 걸쳐 분포하였으며 평균 7.2개월이 소요되었고 6개월과 7개월이 가장 많았다(Table 3).

Table 3. Distribution of Treatment Period.

Periods	No. of patients (%)
3	3(3.4)
4	6(6.9)
5	7(8.1)
6	14(16.2)
7	15(17.4)
8	9(10.4)
9	9(10.4)
10	13(15.1)
11	5(5.8)
12	1(1.1)
13	4(4.6)
Total	86(100)

4. 치료 전후의 SCORAD 항목 변화

환자들의 초진시 각 SCORAD 항목과 진료종결시의 SCORAD 항목의 변화를 paired T test를 이용하여 통계분석한 결과 모두 유의성 있는 차이가 인정되었다(Table 4).

Table 4. Difference in the Scores of AD Activity Parameters and SCORAD Using Paired T Test.

	Before (N=86)	After (N=86)	Sig.
Affected Area	18.27 ± 16.43	6.22 ± 6.73	P < 0.001
Intensity	8.95 ± 3.15	3.93 ± 2.71	P < 0.001
Subjective symptoms	11.03 ± 3.60	4.90 ± 2.78	P < 0.001
SCORAD	46.02 ± 16.13	19.90 ± 12.64	P < 0.001

5. SCORAD와 각 항목의 상관관계

1) 전체 환자

SCORAD 점수와 각 단일 항목 점수간의 상관관계를 Spearman rank correlation test를 통해 분

석하였다. 염증 면적이나 증상의 강도는 의사의 객관적 소견이며 소양증과 수면곤란을 측정한 주관적 증상은 환자가 느끼는 증상이다. 전체 환자 중 초진 시와 치료종결 모두 증상의 강도에 대한 점수가 SCORAD와 가장 높은 상관관계를 보였고, 그 다음으로 주관적 소견, 염증 면적 순이었다(Table 5).

Table 5. Correlation of the Extent of Affected Area, Intensity, and Subjective Symptoms with SCORAD before and after Treatment in All Patients (n=86).

	Before (r, P)	After (r, P)
Affected Area vs. SCORAD	r=0.643, P<0.001	r=0.786, P<0.001
Intensity vs. SCORAD	r=0.971, P<0.001	r=0.978, P<0.001
Subjective symptoms vs. SCORAD	r=0.827, P<0.001	r=0.899, P<0.001

2) 연령별

연령별로는 10대 이하의 경우 증상의 강도가 SCORAD와 가장 높은 상관관계를 보였지만 치료종결 시에는 증상의 강도뿐만 아니라 환자의 주관적 증상도 비슷하게 높은 상관관계수 값을 보여주어 환자들 스스로가 증상의 호전을 많이 느꼈음을 알 수 있었다. 그러나 염증면적은 다른 연령층에 비해 가장 낮은 상관계수를 보여주었다. 10대들도 증상의 강도와 SCORAD 사이에 가장 높은 상관계수를 보여주었고 초진에 비해 종결시의 염증면적과 주관적 증상이 모두 비슷하게 높은 상관관계수 값을 보여주었다. 20대는 초진과 종결 모두 증상의 강도와 주관적 증상이 SCORAD에 모두 높게 반영되어 높은 상관계수를 보여주었다(Table 6).

3) 처방별

처방별로는 KHS군의 경우 증상의 강도와 주관적 증상이 높은 상관계수를 보여주었다. GHT군은

증상의 강도가 SCORAD간에 가장 높은 상관계수를 보여주었다. YMH군도 증상의 강도와 주관적

증상이 높은 상관계수를 보여주었다(Table 7).

Table 6. Correlation of the Extent of Affected Area, Intensity, and Subjective Symptoms with SCORAD before and after Treatment According to Age.

	0-9 (N=26)		10-19 (N=33)		20-29 (N=19)	
	Before (r, P)	After (r, P)	Before (r, P)	After (r, P)	Before (r, P)	After (r, P)
Affected area vs. SCORAD	r=0.561, P<0.005	r=0.630, P<0.001	r=0.502, P<0.005	r=0.832, P<0.001	r=0.814, P<0.001	r=0.827, P<0.001
Intensity vs. SCORAD	r=0.959, P<0.001	r=0.970, P<0.001	r=0.958, P<0.001	r=0.973, P<0.001	r=0.963, P<0.001	r=0.988, P<0.001
Subjective symptoms vs. SCORAD	r=0.765, P<0.001	r=0.913, P<0.001	r=0.818, P<0.001	r=0.848, P<0.001	r=0.911, P<0.001	r=0.918, P<0.001

Table 7. Correlation of the Extent of Affected Area, Intensity, and Subjective Symptoms with SCORAD before and after Treatment according to Prescription.

	KHS (N=37)		GHT (N=27)		YMH (N=22)	
	Before (r, P)	After (r, P)	Before (r, P)	After (r, P)	Before (r, P)	After (r, P)
Affected area vs. SCORAD	r=0.521, P<0.001	r=0.768, P<0.001	r=0.816, P<0.001	r=0.798, P<0.001	r=0.623, P<0.002	r=0.815, P<0.001
Intensity vs. SCORAD	r=0.975, P<0.001	r=0.979, P<0.001	r=0.939, P<0.001	r=0.955, P<0.001	r=0.965, P<0.001	r=0.975, P<0.001
Subjective symptoms vs. SCORAD	r=0.822, P<0.001	r=0.935, P<0.001	r=0.823, P<0.001	r=0.826, P<0.001	r=0.807, P<0.001	r=0.923, P<0.001

6. 치료기간과 SCORAD 각 항목의 상관관계

치료를 처음 시작한 달을 기준으로 하여 치료를 종결하는데 걸리는 치료기간을 독립변수로 하고 SCORAD를 이루는 각각의 지표인 손상부위(extent of affected area), 병변의 정도(intensity of a typical lesion) 그리고 수면곤란과 소양증에 대한 주관적 증상(subjective symptoms)을 종속변수로 하여 회귀분석을 하였다.

1) 전체 환자

내원한 86명의 환자들을 2회에서 5회에 걸쳐 SCORAD 항목에 대해 점수를 매겼다. 손상부위, 증상의 강도와 같은 객관적인 아토피 피부상태나

수면곤란과 소양증과 같은 환자의 주관적인 증상 모두 시간에 따라 통계적으로 유의성 있는 관계를 보여주었다(Table 8). 회귀분석 결과 아토피 피부염 임상 지수는 시간에 따라 모두 감소하였음을 알 수 있었다.

2) 연령별

아토피 피부염 환자들의 시간과 SCORAD 항목에 대한 회귀분석을 연령별로 분석하였다(Table 8). 기울기는 모두 통계적으로 유의성이 있었으며 특히 0-9세에서의 기울기 값이 다른 연령층에 비해 컸다. 이것은 10세미만의 환자들 치료에 대한 반응이 보다 더 강함을 시사한다. 30세 이상은

샘플 수가 적어서 통계처리를 하지 않았다.

3) 처방별

아토피 피부염 환자들의 시간과 SCORAD 항목에 대한 회귀분석을 처방별로 나누어 분석하였다 (Table 8). 염증면적 항목인 경우 KHS군의 기울기는 -0.268, GHT군은 -0.274여서 전체환자군의

기울기인 -0.291과 비슷한 경향을 보였으나 YMH군의 기울기는 -0.435이어서 치료에 대한 반응이 더 강하였음을 알 수 있었다. 염증의 강도나 주관적인 증상에 대한 기울기는 세 처방중 YMH군이 가장 컸으며 KHS군은 전체환자군보다 더 작은 값을 나타냈다.

Table 8. Regression Analysis of Measures of Treatment Time (independent variable) and AD Activity Parameters (dependent variable).

	All patients	Age			Prescription		
		0-9	10-19	20-29	KHS	GHT	YMH
Extent of affected area	R ² = 0.085 F(1, 327) = 30.284 β = -0.291 P < 0.001	R ² = 0.170 F(1, 80) = 16.533 β = -0.412 P < 0.001	R ² = 0.078 F(1, 131) = 11.154 β = -0.279 P < 0.005	R ² = 0.147 F(1, 77) = 13.418 β = -0.383 P < 0.001	R ² = 0.072 F(1, 138) = 10.762 β = -0.268 P < 0.005	R ² = 0.075 F(1, 107) = 8.782 β = -0.274 P < 0.005	R ² = 0.189 F(1, 76) = 17.992 β = -0.435 P < 0.001
Intenstiy	R ² = 0.255 F(1, 327) = 112.365 β = -0.505 P < 0.001	R ² = 0.341 F(1, 80) = 41.867 β = -0.584 P < 0.001	R ² = 0.269 F(1, 131) = 48.595 β = -0.519 P < 0.001	R ² = 0.276 F(1, 77) = 29.758 β = -0.526 P < 0.001	R ² = 0.214 F(1, 138) = 37.841 β = -0.463 P < 0.001	R ² = 0.272 F(1, 107) = 40.318 β = -0.521 P < 0.001	R ² = 0.345 F(1, 76) = 40.606 β = -0.588 P < 0.001
Subjective symptoms	R ² = 0.605 F(1, 327) = 115.346 β = -0.510 P < 0.001	R ² = 0.345 F(1, 80) = 42.661 β = -0.587 P < 0.001	R ² = 0.078 F(1, 131) = 59.573 β = -0.558 P < 0.001	R ² = 0.216 F(1, 77) = 21.490 β = -0.465 P < 0.001	R ² = 0.182 F(1, 138) = 30.892 β = -0.426 P < 0.001	R ² = 0.308 F(1, 107) = 48.151 β = -0.555 P < 0.001	R ² = 0.351 F(1, 76) = 41.598 β = -0.592 P < 0.001

7. 치료기간과 사이토카인의 상관관계

치료를 처음 시작한 달을 기준으로 하여 치료를 종결하는데 걸리는 치료기간을 독립변수로 하고 각각의 혈청 사이토카인을 종속변수로 하여 회귀분석을 하였다.

1) 전체 환자

내원한 86명의 환자들을 2회에서 5회에 걸쳐 혈액을 채취하여 ELISA를 이용하여 cytokine을 측정하였다. IL-12를 제외하고는 통계적으로 유의한 회귀방정식을 보여주었다(Table 9). IL-4, IFN-γ은 기울기가 음수 값으로써 시간에 따라 감소함을

알 수 있었으나 IL-13, IL-2, IL-10은 반대로 기울기가 양수 값으로 나타나 시간에 따라 증가함을 알 수 있었다.

2) 연령별

아토피 피부염 환자들의 치료시간과 사이토카인에 대한 회귀분석을 연령별로 분석하였다(Table 9). 0-9세군은 IL-4만이 통계적으로 유의성 있는 회귀방정식을 나타내었으며 전체환자군과 마찬가지로 음수 값을 나타냄으로써 시간에 따라 감소함을 알 수 있었다. 10-19세군은 IL-4, IFN-γ가 치료시간에 따른 유의성 있는 회귀방정식을 보여주

었는데 기울기는 모두 음수 값으로써 시간에 따라 감소함을 알 수 있었다. 20-29세는 IL-13, IL-2, IL-10에 대해 유의한 회귀방정식을 보여주었다. 이로써 연령에 따라 사이토카인의 변화가 다양함을 알 수 있었다.

3) 처방별

아토피 피부염 환자들의 치료시간과 사이토카인에 대한 회귀분석을 사용한 처방별로 분석하였다(Table 9). KHS군은 IL-4, IFN- γ 에 대해 시

간에 따라 유의성 있는 회귀방정식을 보여주었고 이들은 시간에 따라 감소하는 경향으로 나타났다. GHT군은 IL-4와 IL-13만이 통계적으로 유의성 있는 회귀방정식을 나타내었으나 IL-4의 기울기는 음수로써 시간에 따라 감소하였으되 IL-13은 증가함을 알 수 있었다. YMH군은 IL-10에서만 통계적으로 유의한 회귀방정식을 보여주었으며 다른 군과 달리 IL-4에 민감하게 반응하지 않았다.

Table 9. Regression Analysis of Measures of Treatment Time (independent variable) and AD Activity Parameters (dependent variable).

	All patients	Age			Prescription		
		0-9	10-19	20-29	KHS	GHT	YMH
IL-4	$R^2=0.059$ F(1, 326) =20.477 $\beta=-0.243$ $P<0.001$	$R^2=0.097$ F(1, 79) =8.640 $\beta=-0.312$ $P<0.005$	$R^2=0.077$ F(1, 131) =10.955 $\beta=-0.277$ $P<0.005$	$R^2=0.029$ F(1, 77) =2.317 $\beta=-0.170$	$R^2=0.087$ F(1, 137) =13.119 $\beta=-0.295$ $P<0.001$	$R^2=0.088$ F(1, 107) =10.465 $\beta=-0.297$ $P<0.005$	$R^2=0.010$ F(1, 76) =0.750 $\beta=-0.098$
IFN- γ	$R^2=0.013$ F(1, 323) =4.406 $\beta=-0.116$ $P<0.05$	$R^2=0.039$ F(1, 79) =3.261 $\beta=-0.198$	$R^2=0.038$ F(1, 111) =5.168 $\beta=-0.196$ $P<0.05$	$R^2=0.003$ F(1, 76) =0.252 $\beta=-0.057$	$R^2=0.040$ F(1, 136) =5.666 $\beta=-0.199$ $P<0.05$	$R^2=0.000$ F(1, 106) =0.049 $\beta=0.021$	$R^2=0.009$ F(1, 75) =0.719 $\beta=-0.097$
IL-12	$R^2=0.000$ F(1, 324) =0.062 $\beta=-0.014$	$R^2=0.389$ F(1, 78) =0.389 $\beta=-0.070$	$R^2=0.022$ F(1, 130) =2.886 $\beta=-0.147$ $P<0.001$	$R^2=0.025$ F(1, 77) =1.982 $\beta=0.157$	$R^2=0.000$ F(1, 138) =0.026 $\beta=-0.014$	$R^2=0.003$ F(1, 104) =0.274 $\beta=-0.051$	$R^2=0.003$ F(1, 76) =0.212 $\beta=0.052$
IL-13	$R^2=0.018$ F(1, 310) =5.579 $\beta=0.133$ $P<0.05$	$R^2=0.018$ F(1, 72) =2.339 $\beta=0.176$	$R^2=0.017$ F(1, 125) =2.208 $\beta=0.131$	$R^2=0.116$ F(1, 75) =9.997 $\beta=0.314$ $P<0.005$	$R^2=0.018$ F(1, 132) =2.503 $\beta=0.136$	$R^2=0.039$ F(1, 100) =3.258 $\beta=0.197$	$R^2=0.004$ F(1, 72) =0.320 $\beta=0.066$
IL-2	$R^2=0.039$ F(1, 139) =5.648 $\beta=0.197$ $P<0.05$	$R^2=0.011$ F(1, 25) =0.011 $\beta=-0.021$	$R^2=0.020$ F(1, 45) =0.962 $\beta=-0.143$	$R^2=0.264$ F(1, 49) =17.940 $\beta=0.514$ $P<0.001$	$R^2=0.000$ F(1, 58) =0.006 $\beta=0.010$	$R^2=0.079$ F(1, 37) =3.258 $\beta=0.281$	$R^2=0.074$ F(1, 38) =3.136 $\beta=0.273$
IL-10	$R^2=0.026$ F(1, 205) =5.589 $\beta=0.163$ $P<0.05$	$R^2=0.057$ F(1, 38) =2.368 $\beta=-0.239$	$R^2=0.001$ F(1, 82) =0.093 $\beta=-0.034$	$R^2=0.154$ F(1, 64) =11.866 $\beta=0.393$ $P<0.005$	$R^2=0.032$ F(1, 84) =2.793 $\beta=-0.178$	$R^2=0.046$ F(1, 59) =2.885 $\beta=0.214$	$R^2=0.073$ F(1, 56) =4.470 $\beta=0.270$ $P<0.05$

8. 임상증상과 사이토카인의 상관관계

아토피 피부염 환자들의 치료기간, SCORAD의 각 지표 그리고 혈청의 사이토카인의 상관관계를 2-tailed test에 따라 Spearman rank correlation을 이용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전체환자

Spearman rank 상관관계 분석 결과 시간에 따라 SCORAD 각 항목은 모두 유의성 있는 상관관계를 보여 주었으며 사이토카인은 IL-4, IL-13만이 통계적으로 유의성있는 상관관계를 보여 주었다(Table 10). 각각의 SCORAD 항목은 서로 매우 유의성있는 상관관계를 보여주었다. 한편 첫 번째 항목인 염증면적은 IFN- γ 와 IL-2와 유의성있는 상관관계를 보여주었는데, 모두 염증면적과 negative한 상관관계를 나타내었다. 반면 염증의

강도와 환자의 주관적인 증상지표는 IL-4, IL-2와 유의성있는 상관관계를 나타냈는데 IL-4는 positive한 상관관계를 보여주었으며 IL-2는 negative한 상관관계를 보여주었다.

사이토카인끼리의 상관관계를 보면 IL-2는 IL-13을 제외한 모든 사이토카인과 유의성있는 상관관계를 보여주었는데 모두 positive한 관계를 보여주었다. IL-4는 IFN- γ , IL-12와 유의성 있는 상관관계를 나타내 주었는데 길항적 작용을 하는 이들 사이토카인들은 예상과 달리 positive한 관계를 보여주었다. IFN- γ 는 IL-12와 positive한 상관관계를 보여주었으며 IL-10과도 상관관계를 보여주었다. IL-12와 IL-13은 서로 negative한 상관관계를 보여주었다.

Table 10. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serumd Serum Cytokine Levels In All Patients. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.428**								
intensity	-0.557**	r=0744**							
sub. sx.	-0.544**	0.739**	r=0.853**						
IL-4	-0.381**	0.079	0.186**	0.181**					
IFN- γ	-0.074	-0.136*	-0.074	-0.085	0.404**				
IL-12	0.055	-0.081	-0.008	-0.051	0.138*	0.270**			
IL-13	0.166**	-0.034	-0.052	-0.057	-0.091	-0.019	-0.120*		
IL-2	0.146	-0.324**	-0.211	-0.218**	0.248**	0.398**	0.245*	0.100	
IL-10	-0.007	-0.008	-0.121	-0.119	0.076	0.145*	-0.043	0.105	0.098

Spearman rank correlation. **: P <0.01, *: P <0.05

2) 연령별

연령에 따라 시간과 SCORAD 각 항목, 그리고 사이토카인에 대한 Spearman rank test로 상관관계를 분석하였다(Table 11, 12, 13). 전체환자와 마찬가지로 모든 연령층에서 염증면적과 증상의 정도 및 환자의 주관적인 증상은 유의성있는 상관관계를 보여주었다. IL-4는 모든 연령층에서 시간에

따라 negative한 상관관계를 보여 주었으나 20-29세층이 다른 연령층에 비해 상관계수는 낮았다. 0-9세에서는 IFN- γ 도 시간에 따라 역시 negative한 상관관계를 보여주었다. 0-9세에서는 염증면적에 대해 어떠한 사이토카인도 유의성있는 상관관계를 나타내지 못했다. 그러나 염증의 정도와 주관적인 증상은 IL-4와 positive한 상관관계를 보여

주었다. 10-19세 연령층에서는 염증면적과 증상의 정도, 주관적인 증상 모두 IL-4와 positive한 상관관계를 보여주었으나 20-29세층에서는 IL-4와 어떠한 상관관계도 나타나지 않았다. 그러나 20-29세층에서는 IFN- γ 이 염증면적에 대해 negative한 상관관계를 보여주었다. 세 연령층 모두 IL-4와 IFN- γ 사이 positive한 상관관계가 나타났다. 이 밖에 10-19세층에서는 염증면적에 대해 IL-2와

negative한 상관관계를 보여주었으며 IL-2는 다른 사이토카인인 IL-4, IFN- γ , IL-12에 대해 positive한 관계를 보여주었다. 20-29세층에서는 IL-12가 특이적으로 염증면적에 대해 negative한 상관관계를 보여주었다. 또한 이 연령층에서도 IL-2는 염증의 강도에 대해 negative한 관계, IFN- γ 에 대해서는 positive한 관계를 보여주었다. 그 외 IL-13과 IL-10 간에도 positive한 상관관계를 보여주었다.

Table 11. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the Age of 0-9. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.458**								
intensity	-0.655**	0.660**							
sub. sx.	-0.652**	0.707**	0.867**						
IL-4	-0.421**	0.100	0.225*	0.163					
IFN- γ	-0.224*	-0.010	0.039	0.048	0.425**				
IL-12	0.195	-0.113	-0.430	-0.131	0.068	-0.023			
IL-13	0.126	0.081	0.101	0.056	-0.138	-0.157	-0.007		
IL-2	-0.076	-0.135	-0.043	-0.110	0.208	-0.031	0.183	0.111	
IL-10	-0.110	-0.122	-0.292	-0.252	0.200	0.150	-0.163	-0.166	0.181

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

Table 12. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the Age of 10-19. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.440**								
intensity	-0.580**	0.745**							
sub. sx.	-0.609**	0.761**	0.859**						
IL-4	-0.475**	0.204*	0.260**	0.360**					
IFN- γ	-0.130	-0.086	-0.055	-0.031	0.360**				
IL-12	0.098	-0.053	-0.028	-0.028	0.195**	0.453**			
IL-13	0.147	-0.070	-0.077	-0.133	-0.011	0.105	-0.005		
IL-2	-0.087	-0.421**	-0.247	-0.274	0.428**	0.446**	0.376**	-0.021	
IL-10	-0.121	0.091	-0.088	-0.112	0.063	0.068	-0.044	0.115	-0.243

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$.

Table 13. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the Age of 20-29. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.500**								
intensity	-0.535**	0.761**							
sub. sx.	-0.448**	0.647**	0.796**						
IL-4	-0.239*	-0.002	0.200	0.066					
IFN- γ	0.069	-0.232*	-0.117	-0.220	0.515**				
IL-12	0.217	-0.249*	-0.050	-0.093	0.168	0.333**			
IL-13	0.210	-0.107	-0.167	-0.090	-0.136	-0.081	-0.308**		
IL-2	0.342*	-0.332*	-0.288*	-0.223	0.135	0.442**	0.122	0.225	
IL-10	0.206	-0.072	-0.137	-0.111	0.084	0.136	-0.049	0.272*	0.233

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

3) 처방별

사용한 처방에 따라 시간과 SCORAD 각 항목, 그리고 사이토카인에 대하여 Spearman rank test 로 상관관계를 분석하였다(Table XIV, XV, XVI). 전체환자와 마찬가지로 모든 처방 군에서 염증면적과 증상의 정도 및 환자의 주관적인 증상은 유의성있는 상관관계를 보여주었다. IL-4 또한 모든 처방 군에서 시간에 따라 negative한 상관관계를 보여 주었으며 특히 GHT군의 상관계수가 다른 군에 비해 현저하게 높았다. 또한 GHT군에서는 IL-13 역시 시간에 대해 positive한 상관관계를 보여주었다. KHS군에서는 SCORAD 항목에 대해 어떠한 사이토카인도 유의성있는 상관관계를 나타내지 못했다. 반면 GHT군에서는 염증면적에 대해 IFN- γ 와 IL-2가 negative한 상관관계를 보여주었고 염증 정도에 대해 IL-4가 positive한 상관관계를 보여주었다. YMH군에서는 염증면적에 대해 IL-12, IL-2가 negative한 상관관계를 보여주었고 염증의 정도와 주관적인 증상에 대해 IL-4와는 positive한 상관관계를 보여주었고 IL-2에 대해서는 negative한 상관관계를 보여주었다. 세 처방 모두 IL-4와 IFN- γ , IFN- γ 와 IL-12간에 positive한

상관관계를 보여주었다. 그 외 KHS군에서는 IL-4와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여주었다. GHT군에서는 IL-4와 IL-10, IFN- γ 와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여준 반면, IL-12와 IL-13 간에는 negative한 상관관계를 보여주었다. YMH군에서는 IFN- γ 와 IL-2, IL-12와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여주었다(Table 14, 15, 16).

9. 치료전과 치료후의 Th1, Th2 사이토카인 조합의 분포

아토피 피부염 치료의 가장 중요한 증상 가운데 하나가 바로 가려움증이고, 특히 밤에 가려움이 심하다. 이러한 가려움증의 해소가 아토피치료의 핵심적인 목표가 되는 것인데, 한약물을 투여하였을 때 환자들이 느끼는 자각증상인 가려움증의 호전과 치료전과 치료후의 Th1, Th2 사이토카인 조합의 상관성이 어떻게 나타나는지를 분석하였다(Table XVII). 가려움증의 호전은 보면 Th2 사이토카인인 IL-4, IL-13이 검출되지 않을 때 가장 좋았다. 그러나 Th1 사이토카인인 IFN- γ , IL-12이 검출된다고 하여 증상의 호전과 직접적인 연관은 나타나지 않았다(Table 17).

Table 14. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the KHS group. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.352**								
intensity	-0.515**	0.719**							
sub. sx.	-0.468**	0.721**	0.892**						
IL-4	-0.396**	0.093	0.159	0.165					
IFN- γ	-0.154	-0.089	-0.049	-0.026	0.387**				
IL-12	0.066	0.006	0.070	0.056	0.127	0.193*			
IL-13	0.083	-0.083	0.019	0.004	-0.067	-0.055	-0.041		
IL-2	0.044	-0.250	-0.062	-0.039	0.345**	0.215	0.100	0.231	
IL-10	-0.176	0.080	-0.008	-0.054	0.026	0.148	0.080	-0.006	0.036

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

Table 15. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the GHT group. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.449**								
intensity	-0.569**	0.793**							
sub. sx.	-0.571**	0.754**	0.834**						
IL-4	-0.456**	0.071	0.221*	0.179					
IFN- γ	-0.044	-0.222*	-0.144	-0.141	0.431**				
IL-12	-0.046	-0.053	-0.013	-0.049	0.111	0.335**			
IL-13	0.218**	-0.004	-0.121	-0.071	-0.119	0.022	-0.231*		
IL-2	0.234	-0.350*	-0.309	-0.238	0.093	0.529**	0.292	0.038	
IL-10	0.119	-0.050	-0.236	-0.067	0.366**	0.204	-0.007	0.214	0.146

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

Table 16. Correlation Among Treatment Time, Disease Activities and Serum Cytokine Levels in the YMH group. Data Represent Correlation Efficient(r).

	month	area	intensity	sub. sx.	IL-4	IFN- γ	IL-12	IL-13	IL-2
area	-0.583**								
intensity	-0.639**	0.733**							
sub. sx.	-0.635**	0.730**	0.825**						
IL-4	-0.273*	0.143	0.308**	0.237*					
IFN- γ	0.020	-0.110	-0.018	-0.137	0.401**				
IL-12	0.143	-0.267*	-0.119	-0.243*	0.208	0.338**			
IL-13	0.224	-0.018	-0.093	-0.137	-0.083	-0.017	-0.136		
IL-2	0.276	-0.527**	-0.402**	-0.539**	0.212	0.508**	0.520**	0.027	
IL-10	0.047	0.041	-0.086	-0.189	-0.113	0.118	-0.182	0.132	0.137

Spearman rank correlation. **: $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

Table 17. Percentages of Th1/Th2 Cytokines before and after Treatment

Th1		Th2		Before	After
IFN- γ	IL-12	IL-4	IL-13		
+	+	-	-	7(8.9%)	45(54.0%)
+	-	-	-	3(3.8%)	8(9.6%)
-	+	-	-	9(11.5%)	4(4.8%)
-	-	-	-	8(10.2%)	3(3.6%)
+	+	-	+	26(33.3%)	2(2.4%)
-	+	-	+	3(3.8%)	0
+	-	-	+	11(14.1%)	2(2.4%)
-	-	+	-	1(1.2%)	0
+	+	-	+	1(1.2%)	9(10.8%)
-	+	-	+	1(1.2%)	1(1.2%)
+	-	-	+	3(3.8%)	5(6.0%)
-	-	-	+	4(5.1%)	1(1.2%)
+	+	+	+	1(1.2%)	3(3.6%)
-	+	+	+	0	0
+	-	+	+	0	0
-	-	+	+	0	0
Total				78(100%)	83(100%)

(+) represents levels above 0 and (-) represents undetectable levels.

IV. 고 찰

아토피 피부염은 피부에 만성적으로 가려움증을 일으키는 증상으로서, 가려워 긁으므로 인해서 피부에 염증반응과 태선화, 각질 등이 나타나는 질환이다. 일반적으로 아토피 피부염은 한의학적으로 보면 피부가 熱化된 상태라고 진단을 할 수 있는데 피부상태가 붉게 충혈되거나 진물이 흐르기도 하며, 시간이 진행이 되면서 태선화과정을 거치기도 하며, 건조하여 각질이 생기기도 한다. 이러한 현상은 한의학적으로는 피부가 燥, 熱, 火가 있는 상태라고 판단할 수 있으며 한편 피부에 진물이 흐르는 현상이 있는 경우에는 濕熱이 있다고 할 수 있다.

아토피 피부염의 피부증상을 위한 한의학적인 치료의 목표는 인체의 음양 허실의 편차에 따른 表裏의 한열불균형을 조절해 주는 것이다. 여기에서

表란 인체의 구조에서 피부와 근육 등을 이루는 부위이며, 裏란 간, 심, 폐, 비, 심, 대장, 소장, 담낭, 방광, 위장과 같은 내부 실질장기를 의미한다. 저자는 아토피 피부염이 있는 환자들의 표리의 한열조절을 위하여 藿香正氣散, 加味六味地黃丸, 加味葛根解肌湯을 투여하였다.

藿香正氣散은 밖으로는 風寒의 침범을 받고, 안으로는 濕滯가 생겨 惡寒發熱, 頭痛, 胸膈滿悶, 腹痛, 嘔吐, 腸鳴泄瀉, 舌苔白膩 등의 병증을 치료한다고 하였다¹²⁾. 한편 《東醫寶鑑》¹³⁾에는 “傷寒陰症으로 머리가 아프고 몸이 아픈 것을 치료한다. 만일 表證인가 裏證인가를 구분하기 어려울 때는 이 약 기운을 경락으로 이끌어 다른 변동이 없게 한다.” 고 나와 있다. 藿香正氣散의 처방약물 구성의 효능은 溫中祛濕으로 요약된다. 溫中이란 인체 내부의 소화기관이 차갑거나 기능적으로 역동적이지 못하여 음식물의 소화흡수기능이 떨어지는 것

을 따뜻하게 덮어서 소화기능을 회복시키는 것이며, 祛濕이란 내부장기와 피부에서의 수액운화가 잘되지 않아 수액이 정체되어 습기가 생기는 것을 치료한다는 것을 의미한다. 따라서 저자는 藿香正氣散을 사용하는 기준을 다음과 같은 증상이 있는 경우에 사용하였는데 1) 전신증상으로써 평소에 음식물을 소화시키는 기능이 약하거나 식욕부진이 있고, 2) 피부증상으로는 피부의 虛熱로 인해서 진물이 나타나기는 하지만 實熱의 경우처럼 흐르는 않는 경우이며, 3) 환경적 인자로서 주로 습기가 많은 여름철이나 비가 많이 오는 날씨에 증상이 더 심해지는 경우이다.

加味六味地黃丸은 六味地黃丸에 荊芥와 防風, 그리고 知母, 黃柏을 加한 처방이다. 《東醫寶鑑》에서 六味地黃丸은 腎水가 부족하고 陰이 허한 것을 치료한다.¹⁴⁾ 加味六味地黃丸의 약물구성을 보면 滋陰清熱의 효능이 있다는 것을 알 수 있다. 즉 陰이 부족한 상태는 六味地黃丸을 이용하여 陰을 보충해주고, 陰虛로 인한 虛熱이 나타나는 것은 知母와 黃柏으로 맑혀주면서 피부에 있는 虛熱을 荊芥와 防風으로서 제거해주는 것이다. 그래서 저자는 아토피 피부염에 加味六味地黃丸을 사용하는 기준은 1) 전신 증상으로 몸이 여위고 얼굴빛이 검푸르고 口乾, 盜汗, 潮熱이 있으며, 2) 피부 증상으로는 피부가 매우 건조하고 윤기가 없는 상태, 가려움증이 燥熱 증상과 함께 나타나는 경우이며, 3) 환경적 인자로는 날씨가 건조한 환절기나 가을과 겨울에 증상이 심해지는 경우이다.

加味葛根解肌湯은 《東醫寶鑑》에 나오는 葛根解肌湯¹⁵⁾에서 生薑과 大棗를 빼고 大黃을 가미하여 아토피 피부염에 응용을 하였다. 加味葛根解肌湯의 구성약물의 방향성을 볼 때 肌肉의 熱과 大腸의 熱을 동시에 清熱을 시키는 효능이 있다는 것을 알 수 있다. 즉 表와 裏가 모두 열이 있는 상태를 치료하는데 葛根과 柴胡, 黃芩은 肌肉과 피부의 열을 시원하게 맑혀주고, 石膏와 大黃은 胃와 大腸의 열을 풀어준다. 또한 열이 습을 동반

하는 경우가 많기 때문에 白茯苓과 澤瀉를 가미하여 소변을 통해서 습을 제거해주는 의미가 있다. 따라서 저자는 아토피 피부염에 加味葛根解肌湯을 사용하는 기준은 1) 전신증상으로 평소에 땀을 많이 흘리는 사람, 살집이 많은 사람, 잘 먹는 사람, 변비증상이 있는 경우이며, 2) 피부증상으로는 피부가 매우 붉게 충혈 되어 있으며, 진물이 많이 나거나 피부에 뽀루지나 종기 같은 것이 많이 나타나며, 3) 환경적 인자로는 날씨가 무더운 여름철이나 습기가 많은 날씨에 가려움증이 심해지는 경우이다.

아토피 피부염은 일반적으로 IgE 합성의 증가와 호산구 증가증이 나타나는데 기존의 면역학적 연구에 의하면 이 질환은 IL-4, IL-5와 같은 Th2 사이토카인이 증가하고 대표적인 Th1 사이토카인인 IFN- γ 의 분비가 감소하는 것과 관련이 있는 것으로 보고되었다. T cell은 면역 반응을 하는 동안 분비하는 사이토카인에 따라 Th1 cell과 Th2 cell로 분류된다^{16,17)}. Th1 cell은 IFN- γ , Tumor necrosis factor (TNF)- α , lymphotoxin 등을 분비하며 세균감염에 있어서 방어적 기능을 담당하고 지연형 과민반응에 관여한다¹⁸⁾. 가장 핵심적인 Th1 사이토카인인 IFN- γ 는 대식세포를 활성화하여 대식세포의 포식작용을 촉진하며 CD8 T cell이 강력한 cytotoxic cell로 분화하도록 유도하고 그 외에 다른 사이토카인과 협조하여 염증성 백혈구를 활성화시킨다. 미경험의 T helper cell이 활성화되어 Th1 세포로 분화하는데 영향을 주는 주요 사이토카인은 인간의 경우 IL-12와 IFN- α 이다¹⁹⁾. 이들은 STAT-4 pathway를 통하여 IFN- γ 합성을 조절하는데 세균이나 바이러스 감염시 IL-12, IFN- α 는 IFN- γ 합성을 강력하게 증가시킨다. 세균에 감염되면 세균이 합성한 endotoxin은 대식세포를 활성화시켜 IL-12를 유도하고 바이러스에 감염된 세포는 IFN- α 를 합성함으로써 T helper cell이 Th1 cell로 분화하게 하고 더 많은 IFN- γ 를 합성하게 한다. 따라서 세균감염이 빈번하지 않은

환경에서는 Th1 사이토카인 패턴이 만성 염증과 조직 손상 및 자가면역 질환에 우세하게 나타난다.

한편 Th2 cell은 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13을 분비하며 기생충 감염에 중요 역할을 하고 알러지 반응과 천식과 같은 만성적인 기관지 염증 및 기도 과민반응과 깊은 관련이 있다^{20,21)}. IL-4는 B cell로 하여금 IgE를 생산하도록 촉진하고 IL-13은 IL-4와 비슷한 기능을 하면서 기관지 과민반응을 유도하며 IL-5는 호산구를 활성화하여 천식 등에서 지속적인 염증을 일으킨다²²⁾.

따라서 그간 아토피 피부염은 Th2 사이토카인이 지나치게 분비하기 때문에 Th2 cell이 병리적으로 중요한 역할을 하는 것으로 이해되어 왔다. 그러나 아토피 피부염 환자의 피부 조직을 분석하면 급성기에는 IL-4, IL-5, IL-13의 양이 증가하여 전형적인 Th2 반응이 특징적이거나 만성적인 병변에는 IL-12와 IFN- γ 의 양이 증가하는 Th1 패턴이 나타난다^{23,24)}. 또한 아토피 피부염은 일반적으로 IgE 농도가 높아서 흡입성 또는 음식 항원에 대해 즉각적인 반응을 보이지만 일부 아토피 피부염 환자들은 IgE도 정상 범위에 있으면서 항원에 대한 과민반응과 무관한 유형이 있다^{25,26)}. 전자를 extrinsic type 아토피 피부염이라고 하며 후자는 intrinsic type의 아토피 피부염이라고도 분류되기도 하는데 intrinsic type은 보고마다 다르지만 전체 아토피 피부염에서 15-45%를 차지하는 것으로 알려져 있다^{27,28)}. 이 두 유형은 사이토카인 발현면에서도 뚜렷한 차이점이 있는데 IL-5와 IFN- γ 는 모두 비슷한 양으로 검출되나 extrinsic type은 intrinsic type에 비해 IL-4, IL-13 발현이 증가하였고 IgE에 대한 B cell의 Fc receptor (CD23)가 증가하였다²⁹⁾. 이처럼 아토피 피부염의 면역학적인 측면은 기관지 천식이나 알러지 비염과 같은 다른 아토피 질환에 비해 매우 복잡한 양상을 가진다.

아토피 피부염은 만성적인 염증이 지속적으로

반복되는 특징을 가지기 때문에 염증의 경중을 모니터링할 수 있는 지표를 알아보려고 하는 연구들이 광범위하게 진행되어 왔다. 현재까지 증상지표로 연구된 대상 물질로는 E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, eosinophil cationic protein, nitric oxide metabolic products, cysteinyl leukotrienes, serum thymus and activation-regulated chemokine, soluble IL-2 receptor, macrophage-derived chemokine 등이 있다³⁰⁻³²⁾. 한편 혈청의 사이토카인의 양과 아토피 피부염 질환의 경중과의 상관관계를 보고한 연구에 의하면 IL-18이 아토피 피부염 증상과 상관관계가 있었고 IL-12와 IL-10이 서로 상관관계가 있었으며³³⁾, 치료에 따른 사이토카인 측정의 경우 IL-4는 혈액에서 거의 검출되지 않았으나 IL-5가 치료 후 감소되었으며 IL-16도 증상의 경중과 상관관계가 있다는 보고가 있다^{34,35)}. 그러나 아토피 피부염 질환 자체가 자극물질, 흡입성 allergen, 감염 등과 같은 유발 인자가 다양한 경로를 통해 피부염을 유발하기 때문에 지표 물질들이 증상의 경중을 항상 일정하게 반영하지 못한다.

본 연구에서는 내원한 아토피 피부염 환자들을 대상으로 表裏의 寒熱조절을 목표로하여 藿香正氣散, 加味肉味地黃丸, 加味葛根解肌湯을 투여한 후 처방에 따른 증상의 변화를 SCORAD 지수로 측정하고 아울러 혈액내 IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ 의 양과의 상관성을 살펴보았다.

전체 86명의 아토피 피부염 환자들에 대한 성별 연령별 분포를 살펴보면 전체환자 중 남성은 45명, 여성은 41명으로 나타났으며 10-19세의 남성(26.74%)과 0-9세의 여성이 가장 많았다. 처방의 빈도를 보면 광항정기산은 37명, 가미육지황환은 22명, 가미갈근해기탕군은 27명이었다. 내원한 환자들의 치료기간은 3개월에서 13개월에 걸쳐 분포하였으며 평균 7.24달이 소요되었고 6개월과 7개월이 가장 많았다. 아토피 피부염의 한방치료 기간은 환자의 상태에 따라서 개인차가 매우 심하지

만, 위 결과를 볼 때 평균 6-7개월간의 치료 기간이 소요됨을 알 수 있었다.

초진시의 SCORAD와 진료 종결시의 SCORAD의 차이를 보면 먼저 염증면적인 경우 10점이하가 가장 많았고 (62.8%) 병변의 강도는 0-5점이 가장 많았으며 (51.2%) 주관적인 증상도 0-5점이 가장 많았다 (45.3%). SCORAD를 구성하는 각각의 항목과 전체 SCORAD 점수간의 상관관계를 초진시와 진료종결시로 나누어 분석한 결과 두 번째 항목인 병변의 강도가 전체 점수와 가장 높은 상관관계를 보여주었고 그 다음으로는 주관적 소견, 염증 면적 순이었다. 이러한 경향은 연령별, 처방별로 나누어 분석할 때도 같은 양상을 보여주었다. 즉 아토피 피부염은 피부에 나타나는 질환으로서 피부에서의 변화 및 염증 증상의 정도와 환자 본인이 느끼는 자각증상이 아토피 피부염의 치료 및 예후를 판단하는 중요한 기준이 된다는 것을 알 수 있었다.

치료를 처음 시작한 달을 기준으로 하여 치료를 종결하는데 걸리는 치료기간을 독립변수로 하고 염증면적과 병변의 강도, 그리고 수면곤란과 소양증에 대한 주관적 증상을 종속변수로 하여 회귀분석을 한 결과 전체 86명의 환자 모두 시간에 따라 각각의 지표들이 통계적으로 유의성 있게 감소하였다. 연령별로 나누어 분석한 결과 0-9세층의 회귀계수(기울기)가 가장 컸는데 이것은 치료에 대한 환자들의 반응이 다른 연령층에 비해 가장 컸음을 시사한다. 이 결과는 아토피 피부염이 성인보다는 소아들의 경우에 치료에 대해 훨씬 긍정적인 반응을 보임을 알 수 있었다. 특히 아토피 피부염이 발생한 시간이 짧을수록 치료기간이 짧았고, 나이가 어릴수록 치료가 비료적 쉽게 호전되는 것을 볼 수 있었다. 처방별로 나누어 분석한 경우에는 염증면적의 경우 YMH군의 기울기가 가장 컸고 병변의 강도와 주관적 증상 지수에 있어서는 KHS군의 기울기가 가장 작았다.

내원한 86명의 환자들을 2회에서 5회에 걸쳐 혈

액을 채취하여 ELISA를 이용하여 cytokine을 측정하였다. IL-12를 제외하고는 통계적으로 유의한 회귀방정식을 보여주었는데 IL-4, IFN- γ 은 시간에 따라 감소하였으나 IL-13, IL-2, IL-10은 시간에 따라 증가함을 알 수 있었다. 연령별로 나누어 보면 0-9세군에서는 IL-4만이 통계적으로 유의성 있는 회귀방정식을 나타내었으며 시간에 따라 감소하였다. 10-19세군은 IL-4, IFN- γ 가 치료시간에 따른 유의성 있는 회귀방정식을 보여주었는데 모두 시간에 따라 감소함을 알 수 있었고 20-29세는 IL-13, IL-2, IL-10에 대해서 유의성 있는 회귀방정식을 보여주었다. 처방별로 나누어 보면 KHS군은 IL-4, IFN- γ 에 대해 시간에 따라 시간에 따라 유의성 있게 감소하였고 GHT군의 경우 IL-4는 시간에 따라 감소하였으나 IL-13은 증가하였다. YMH군은 IL-10에서만 통계적으로 유의한 회귀방정식을 보여주었다. 위의 실험결과를 보건대 증상이 호전된다고 해서 Th2 계열의 cytokine이 반드시 감소한다고 볼 수는 없었으나 IL-4만은 전체적으로 예후를 평가하는 지표로 삼을 수 있었다.

SCORAD 각각의 임상지수와 사이토카인의 관계를 Spearman rank test로 분석한 결과 SCORAD 각 항목은 시간에 따라 모두 유의성 있는 상관관계를 보여 주었으며 임상지수들과 IL-2, IL-4, IFN- γ 사이에만 통계적으로 유의성 있는 상관관계를 보여 주었다. 염증면적과 IFN- γ 와 IL-2간의 상관계수는 음수값이었으며 반면 염증의 강도와 환자의 주관적인 증상지표인 경우 IL-4와 positive한 상관관계를 보여주었고 IL-2와는 negative한 상관관계를 보여주었다. IL-2는 실험적으로 B cell에 의한 IgE를 억제한다는 보고가³⁶⁾ 있기 때문에 본 실험의 결과는 이를 뒷받침한다. 사이토카인끼리의 상관관계를 보면 IL-2는 IL-13을 제외한 모든 사이토카인과 유의성 있는 상관관계를 보여주었는데 모두 positive한 관계를 보여주었다. IL-4는 IFN- γ , IL-12와 유의성 있는 상관관

계를 나타내 주었는데 길항적 작용을 하는 이들 사이토카인들은 예상과 달리 positive한 관계를 보여주었다. IFN- γ 는 IL-12와 positive한 상관관계를 보여주었으며 IL-10과도 상관관계를 보여주었다. IL-12와 IL-13은 서로 negative한 상관관계를 보여주었다. 위에 언급했듯이 Th1 cytokine과 Th2 cytokine이 항상 길항적으로 나타나지 않음을 기존의 보고와 마찬가지로³³⁾ 본 실험에서도 확인할 수 있었다.

연령별로 보면 0-9세에서는 염증면적에 대해 어떠한 사이토카인도 유의성있는 상관관계를 나타내지 못했다. 그러나 염증의 정도와 주관적인 증상은 IL-4와 positive한 상관관계를 보여주었다. 10-19세 연령층에서는 염증면적과 증상의 정도, 주관적인 증상 모두 IL-4와 positive한 상관관계를 보여주었으나 20-29세층에서는 IL-4와 어떠한 상관관계도 나타나지 않았다. 그러나 20-29세층에서는 IFN- γ 이 염증면적에 대해 negative한 상관관계를 보여주었다. 세 연령층 모두 IL-4와 IFN- γ 사이에 positive한 상관관계가 나타났다. 이밖에 10-19세층에서는 염증면적에 대해 IL-2와 negative한 상관관계를 보여주었으며 IL-2는 다른 사이토카인인 IL-4, IFN- γ , IL-12에 대해 positive한 관계를 보여주었다. 20-29세층에서는 IL-12가 특이적으로 염증면적에 대해 negative한 상관관계를 보여주었다. 또한 이 연령층에서도 IL-2는 염증의 강도에 대해 negative한 관계, IFN- γ 에 대해서는 positive한 관계를 보여주었다. 그 외 IL-13과 IL-10간에도 positive한 상관관계를 보여주었다.

처방별로 보면 KHS군에서는 SCORAD 항목에 대해 어떠한 사이토카인도 유의성있는 상관관계를 나타내지 못했다. 반면 GHT군에서는 염증면적에 대해 IFN- γ 와 IL-2가 negative한 상관관계를 보여주었고 염증 정도에 대해 IL-4가 positive한 상관관계를 보여주었다. YMH군에서는 염증면적에 대해 IL-12, IL-2가 negative한 상관관계를 보여주었고 염증의 정도와 주관적인 증상에 대해 IL-4와는

positive한 상관관계를 보여주었고 IL-2에 대해서는 negative한 상관관계를 보여주었다. 세 처방 모두 IL-4와 IFN- γ , IFN- γ 와 IL-12간에 positive한 상관관계를 보여주었다. 그 외 KHS군에서는 IL-4와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여주었다. GHT군에서는 IL-4와 IL-10, IFN- γ 와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여준 반면, IL-12와 IL-13간에는 negative한 상관관계를 보여주었다. YMH군에서는 IFN- γ 와 IL-2, IL-12와 IL-2간에 positive한 상관관계를 보여주었다.

마지막으로 치료 종결시의 사이토카인 변화를 Th1 사이토카인과 Th2 사이토카인으로 나누어 살펴본 결과 83명의 환자중 60명의 환자에서 Th2 사이토카인인 IL-4, IL-13이 검출되지 않았다. 그러나 Th1 사이토카인인 IL-12와 IFN- γ 이 검출된다고 하여 증상의 호전과 직접적인 연관은 나타나지 않았다.

인체의 면역계란 외부로부터 인체에 해가 될 수 있는 세균, 박테리아, 기생충 등의 침입을 방어하는 것을 목표로 하고 있다. 그래서 면역계를 크게 나누면 자연면역과 특이 면역으로 나눌 수 있는데, 자연면역은 외부 침입에 대한 1차 방어를 담당하고, 특이 면역은 자연면역만으로는 해결할 수 없는 상황을 대비하여 존재하는 것으로 볼 수 있다. 대부분의 외부 물질은 피부와 점막표면을 통해 들어오기 때문에 대부분의 감염은 피부점막 표층에서 일어나는데 피부점막 면역은 자연면역이 어느 인체 부위보다도 고도로 잘 발달되어 있다³⁷⁾. 아토피 피부염의 경우는 1차 방어역할을 하는 피부면역이 약화되어 있고, 대신에 특이면역이 과도하게 발달되어 있는 상태이다³⁸⁾. 그중 특히 세포성면역보다는 항체면역이 과도하게 발달되어 있는데, IgE를 매개로 한 항체면역의 발달이 주요 특징이다. 이러한 면역학적인 상태를 자연면역의 일부와 세포성 면역을 담당하는 것으로 알려진 Th1 계열의 IFN- γ 와 IL-12, 그리고 항체면역을 담당하는 것으로 알려진 Th2 계열의 IL-4, IL-13

을 중심으로 하여 측정하고자 하였다. 그러나 본 연구에서는 IL-4와 IFN- γ 가 서로 길항적으로 작용한다고 보기 어려웠다. 또한 한약물을 사용하여 아토피 피부염을 치료하였을 때 증상이 좋아지는 단계에서는 IL-4, IL-13의 감소가 가장 중요한 호전 지표로 나타났음을 알 수 있었다.

이러한 결과로 볼 때 아토피 피부염의 면역학적인 특징인 자연면역의 약화와 특이면역의 과잉 발달 중에서 자연면역의 약화보다는 특이면역의 과잉발달이 더욱 큰 문제점으로 판단이 된다. 그래서 아토피 피부염 치료에 있어서 특이면역의 조절이 보다 더 중요한 치료 목표가 될 것으로 생각된다.

Acknowledgement

본 연구는 경희-태평양 미용건강 연구센터의 지원에 의해 이루어진 것임.

This research was supported by a grant from KyungHee-Pacific Beauty & Health Research Center, Kyung Hee University, Seoul, Republic of Korea.

참고문헌

1. Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*. 2000;12:641-6.
2. 강병수, 한방임상 알레르기. 서울: 성보사. 1987:196-201.
3. 양성완 외. 한방으로 잡는 아토피 피부염. 서울: 시공사. 2003:149-66.
4. Tang ML, Coleman KJ, Kemp AS. Interleukin-4 and interferone- γ production in atopic and non-atopic children with asthma. *Clin. Immunol*. 1995;25:515-21.
5. Mosmann TR, Coffman RI. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73.
6. Wuthrich B. Serum IgE in atopic dermatitis. *Clin Allergy*. 1978;8:241-8.
7. Akidris CA, Akidris M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Grarzl S, Kreyden O, Disch R, Wuthrich B. T cells and T cell derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1999;113:628-34.
8. Grewe M, Czech W, Morita A, Werfel T, Klammer M, Kapp A, Ruzicka T, Schopf E, Krutmann J. Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. *J Immunol*. 1998;161:415-20.
9. Gitgesell C, Heise S, Seubert DO, Stichtenoth DO, Froloch JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *British Journal of Dermatology*. 2002;147:914-19.
10. European Task Force on Atopic Dermatitis. Consensus Report. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186:23-31.
11. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
12. 동양의학대사전 권1. 서울: 경희대학교출판국. 1999:502.
13. 허준, 대역동의보감. 서울: 법인문화사. 1999:1018.
14. 허준, 대역동의보감. 서울: 법인문화사. 1999:331.
15. 허준, 대역동의보감. 서울: 법인문화사. 1999:1170.
16. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte

- grows up. *Genes Dev.* 2000;14:1693-711.
17. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today.* 1997;18:263-6.
 18. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383:787-93.
 19. Anjana Rao, Orly Avni. Molecular aspects of T-cell differentiation. *British Medical Bulletin.* 2000;56:969-84.
 20. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 Cytokines. Its Relavance to Autoimmunity and allergy. *Immunologic Research.* 1999;20:147-61.
 21. Pual WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell.* 1994;76:241-51.
 22. 강재성 외. 세포분자면역학. 서울: 범문사. 2002 :258-62.
 23. Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA, Kalinski P. The paradigm of type1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:33-6.
 24. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1994;94:870-6.
 25. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy.* 1998;53:731-9.
 26. Schmid P, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic"(non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy.* 2001;56:841-9.
 27. Hochreutener H. Clinical aspects and allergy-immunologic parameters in 40 children 0-7 years of age with atopic dermatitis. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1991;139:618-25.
 28. Kagi MK, Wuthrich B, Montano E, Barandun J, Blaser K, Walkr C. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;103:332-40.
 29. Akdis M, Simon UH, Weigl L, Kreyden O, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production on atopic dermatitis. *J Immunol.* 1999;163:466-75.
 30. Hirai S, Kageshima T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, Ono T. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996;134:657-61.
 31. Koide M, Furukawa F, Tokura Y, Shirahama S, Takigawa M. Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 1997;24:88-93.
 32. KaKinuma T, Nakamura K, Wakugawa H, Mitusi H, Tada Y, Saeki H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2002; 127:270-3.
 33. Yoshizawa H, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin and Exp Dermatol.* 2002;27:225-9.
 34. Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2001;28(5):237-43.
 35. Frezzolini A, Paradisi M, Zaffiro A, Provini

- A, Cadoni S, Ruffelli M, De Pita O. Circulating interleukin 16 in children with atopic/eczema dermatitis syndrome(AEDS): a novel serologic markers of disease activity. *Allergy*. 2002;57(9):815-20.
36. Miyajima H, Hirano T, Hirose S, Karasuyama H, Okumura K, Ovary Z. Suppression by IL-2 of IgE production by B cells stimulated by IL-4. *J Immunol*. 1991;146:457-62.
37. Tlaskalova-Hogenova H, Tuc L, Lodinova-Zadnikova R et al. Mucosal Immunity: Its role in Defense and Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:77-89.
38. Peter M. Elias MD. Barrier Function and pathogenesis of infection in atopic dermatitis. *The Journal of Skin Research*. 2003;5(1):3-18.