

알레르기질환 및 아토피피부염에서 가려움증의 병인 및 치료적 접근

울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과학교실

원 종 현 · 홍 승 필

Pathophysiology and Therapy of Pruritus in Allergic and Atopic Diseases

Chong-Hyun Won and Seung-Phil Hong

Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pruritus, briefly defined as an unpleasant sensation provoking the desire to scratch, is a major characteristic and one of the most debilitating symptoms in allergic diseases and atopic dermatitis. Although recent observations have clearly improved our knowledge of the pathophysiology of pruritus, it is still too complex involving neurophysiological

and neuroimmunological aspects. In this review, we summarize the current information regarding the role of mediators and receptors related to trigger or inhibit pruritus, and the management of pruritus in allergic and atopic disease. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010; 30:184-192)

Key words: Atopic dermatitis, Pruritus, Itch, Allergy

서 론

가려움증은 긁고 싶은 욕구를 불러일으키는 유쾌하지 않은 감각으로 정의할 수 있고, 점막을 포함한 피부와 결막에서 느낄 수 있다. 건강에 심각한 위해는 아니지만 치료에 잘 반응하지 않고 개인의 삶의 질을 매우 떨어뜨릴 수 있다. 두드러기 및 아토피피부염과 접촉피부염으로 대표되는 알레르기성 피부질환의 가장 두드러진 증상이다.

통증과는 독립된 감각으로 교과서적으로는 아래와 같이 그 차이를 설명할 수 있다.¹⁾ 가려움증은 긁는 행위를, 통증은 회피를 유발하고, morphine에 의해 통증은 완화되나 가려움증은 악화된다. 또한 가려움증은 대뇌피질에서 인지되나 통증은 시상에서 인지되며, 동통과 가려움증이 동일한 부위에서 각기 따로 인지될 수 있다.

가려움증은 개인의 감수성에 따라 매우 주관적이고 스트레스 등의 심리 상태와도 연관이 크기 때문에 객관적 평가가 어렵다. 그러나 최근 신경생리학적 연구 성과들로 인해 말초신경계뿐만 아니라 대뇌와 척수같은 중추신경계도 신경 정보의 해석과 조절을 통해 가려움증을 느끼는데 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.²⁾

이 글에서는 최근까지 밝혀진 아토피피부염을 비롯한 알레르기질환들에서 가려움증을 느끼게 하는 생체 내 물질들과 신경전달 과정에 대해 간단히 정리해보고, 이를 토대로 임상적인 접근과 치료에 대해서 주로 기술하고자 한다.

가려움증의 신경전달 경로

피부에 존재하는 무수초 C 신경섬유는 통증과 가려움증을 척수로 전달하는 신경이다. 그 중 histamine-sensitive C 신경이 병적인 가려움증을 전달하는 주요 통로로 알려져 있다.³⁾ 이 신경섬유의 자유신경종말은 표피, 유두진피, 피부부속기 주변에 분포하여 다양한 외인성 및 내인성 자극에 의해 흥분되고 신경 정보를 중추신경계로 전달한다. 아토피피부염처럼 가려움증을 주로 매개하는 물질(예, 히스타민, IL-31, substance P 등)이 풍부한 염증일 때 가려움증을 인지하는 C 섬유 신경말단 수용체(pruriceptors)가 활성화되어 가려움 신호를 중추신경계로 전달한다. 척수 후각의 Lamina I에는 가려움증 신호를 처리하는 뉴런이 위치하며 가려움증 신호와 통증신호를 구분하여 뇌에서 각기 인지할 수 있도록 조정해주는 역할을 한다. 구별된 신호는 반대측 척수시상 경로(contralateral spinothalamic tract)로 연결되어 시상(thalamus)까지 연결되고 최종적으로 대뇌피질로 전달된다.⁴⁾ Lamina I에 존재하는 다양한 신경세포 중 히스타민이나 gastrin releasing peptide (GRP)에 반응하거나 neurokinin (NK)-1 receptor (NK1R)를 표현하는 뉴런이 가려움증을 중추신경계로 전달하는데 중요한 역할을

책임저자 : 원종현, 울산대학교 서울아산병원 피부과
서울시 송파구 아산병원길 86, 우: 138-736
Tel: 02) 3010-3460, Fax: 02) 3010-7831
E-mail: drwon@amc.seoul.kr

할 것으로 추정된다.⁵⁾ 특히, 생쥐의 척수 후각에서 GRP receptor (GRPR)을 표현하는 신경세포를 선택적으로 절제하였을 때 히스타민, serotonin, protease-activated receptor-2 (PAR-2) 작용제 같은 가려움증 매개체에 의해 나타나는 긁는 행동

이 나타나지 않았다.⁶⁾

위와 같이 말초의 C 신경섬유를 통해 중추신경으로 감각 신경 신호를 상행 전달하지만, 흥분된 신경말단에서 역신호로 신경펩티드(예, substance P), prostanoids, nitric oxide 등을 분

Table 1. Variable mediators related to pruritus

Pruritogenic stimuli (mediator)	Source	Receptor	Target cell	Function/comments
Histamine	Mast cell, KC	H1~H4 Rc	Sensory nerve	Induction of itch via Rc stimulation (H1 >> H2) H3 & H4 Rc antagonists as a new therapeutic agent
Substance P	Sensory nerve fiber	Neurokinin Rc (NK1-3)	Mast cell	Involved in pruritus and pain At physiologically relevant concentration, release of TNF- α , histamine, LTB4, PGD2 from mast cell
VIP	Sensory nerve fiber	VIP Rc	Mast cell	Mast cell degranulation
Acetylcholine	Autonomic cholinergic Nerve, KC, melanocyte, lymphocyte	Nicotinic (nAChR) and muscarinic M1~M5 Rc	Sensory nerve, KC	Induction of pain and itch via Rc stimulation Mediates itch in AD; M3R probably involved in itch
Proteases (Tryptase, kallikreins)	Mast cell, KC, EC, platelets	PAR-2	Nerve cell	Neurogenic inflammation Induction itch via Rc stimulation
Cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-31)	KC, immune cells, nerves	Cytokine Rc	Nerve	Activator of cutaneous C-fibers T cell release IL-31 during inflammation and activate monocyte and KC via IL-31 Rc.
Cannabinoids	Nerve, immune cell, KC, hair follicle	Cannabinoid receptors (CB1, CB2)	Nerves	Suppression of histamine-induced itch via Rc stimulation
Opioids	Nerve, KC	μ -, κ -, δ -opioid Rc	Nerve	Antipruritic in the periphery Modification of peripheral and central induced pruritus Antipruritic effect of μ -opioid antagonist (central effect) and κ -opioid agonists (spinal cord level)
Prostaglandins	Sensory nerve fiber, KC	Prostanoid (P) Rc	Nerve	Potential of histamine-induced itch
CGRP	Sensory nerve	CGRP Rc	Sensory nerve, KC, EC	KC and EC proliferation; stimulation of cytokine production. Increased CGRP nerves in AD and nummular eczema
Kinins	EC	Bradykinin Rc (B1, B2)	Sensory nerve	Bradykinin induces pain over pruritus; Bradykinin B2 Rc antagonists reduce itch.
Neurotrophins (NGF, NT-4, BDNF)	NGF: KC, MC, eosinophil, fibroblast BDNF: eosinophil	Specific Rc TrkA (NGF), TrkB (NT-4, BDNF)	Nerve, MC	Sensitization of receptive nerve endings, upregulation of neuronal neuropeptides, and TRPV1 NGF induces mast cell degranulation.
Endovallinoids (heat, acidosis, eicosanoids, histamine, bradykinin, PGs, various NTs)	Sensory neurons, MC, KC, Langerhans cells, External environment	TRPV1	Sensory nerve	Short-term TRPV1 activation: Induces pain and itch Long term: antipruritic effect of TRPV1 agonists (e.g., capsaicin)

AD = atopic dermatitis; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; EC = endothelial cell; KC = keratinocyte; LT = leukotriene; MC = mast cell; NGF = nerve growth factor; NT = neurotrophin; PG = prostaglandin; Rc = receptor; VIP = vasoactive intestinal polypeptide.

비하여 직접적인 신경성 염증을 유발할 수도 있다.⁷⁾ 그 결과 비만세포에서 히스타민, tryptase 같은 가려움 매개체를 분비하여 염증과 가려움증이 악화되는 과정이 반복된다.

가려움증 매개체와 수용체

가려움증 발생에 중요한 역할을 하는 다양한 말초신경성 및 중추신경성 매개체들이 있다(Table 1). 히스타민, 단백분해효소(proteases), substance P, nerve growth factor, interleukins, prostaglandins들은 대표적인 말초성 매개체이며, 아편유사제(opioids), neuroadrenaline은 중추성 매개체이다.⁸⁾

1. 히스타민

비만세포 과립에 저장되어 있다가 여러 자극에 의해 분비되며, 각질형성세포에서도 생성될 수 있다.⁹⁾ 진피 비만세포와 무수초 C 신경세포는 가까이 위치하기 때문에 pseudo-synapse로 상호 연결되어 작용하는 것으로 보인다.

현재까지 히스타민 수용체는 H1~H4까지 네 종류가 확인되었고, 가려움증의 발생에는 H1 수용체가 주로 작용한다. 피부에서 히스타민과 그 수용체의 작용은 빠른 내성현상을 보이기 때문에 두드러기, 색소성 두드러기, 곤충 교상, 알레르기성 약진 같은 일시적 가려움증에 더 중요한 역할을 하고 오래 지속되는 가려움증에는 그 역할이 적은 것으로 알려져 있다. 따라서 만성 가려움증의 대표 질환인 아토피피부염에서 항히스타민제의 역할은 제한적이다. Prostaglandin E1은 히스타민의 작용을 더 증강시킬 수 있다.

최근 H4 수용체도 가려움증 발생에 중요하게 연관되어 있다는 결과들이 보고되고 있다. 아토피피부염 환자에서 H4 수용체의 3가지 single nucleotide polymorphism이 발견되어 병인에 연관된다고 하였고,¹⁰⁾ 생쥐 피부에서 아토피피부염과 유사한 양상의 Th2 세포매개성 염증에 H4 수용체가 관여하며, H4 수용체 대항제(JNJ 777120)를 투약한 후 가려움 및 염증 반응의 현저한 억제가 확인되었다.¹¹⁾

2. 단백분해효소(Proteases)

진피 비만세포에서 tryptase와 chymase가 분비되어 주변 C 신경섬유 말단에 존재하는 PAR-2가 활성화되고, 그에 따라 말초신경 말단에서는 신경성 염증에 관여하는 calcitonin-gene related peptide (CGRP)와 substance P가 분비되어 염증반응 및 가려움증 발생에 관여한다.¹²⁾ 임상적으로는 아토피피부염 환자의 진피에서 tryptase와 PAR-2가 유의하게 증가되어 있으며,¹³⁾ 집먼지진드기와 바퀴벌레 항원도 외인성 단백분해효소로 작용하여 피부장벽 기능을 손상시키고 PAR-2를 활성화시킨다.¹⁴⁾ 따라서 피부염증, 가려움증, 피부장벽 기능이 PAR-2

의 작용으로 서로 연결될 수 있다.

3. 신경펩티드: Substance P

Substance P는 중추 및 말초신경계에 광범위하게 존재하는 신경펩티드로 비만세포에서 히스타민을 분비시켜 가려움증을 더 심하게 느끼게 한다. 앞서 언급한 것처럼 신경섬유와 비만세포사이의 직접적인 연결을 매개하는 주요 물질이다.¹⁵⁾ 비만세포의 즉각적인 탈과립을 유도하려면 고농도의 Substance P가 필요하지만, 저농도에서는 비만세포 표면의 NK-1 수용체의 활성화를 유도하여 비만세포를 민감하게 하고 TNF- α 의 생성을 증가시킨다. C 신경세포의 중심체에서 생성되어 각종 자극에 의해 분비되면 가려움증과 함께 혈관확장, 혈관투과성을 증대시켜 홍반, 팽진, 발적 같은 신경성 염증을 유발한다.¹⁶⁾

Vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin, secretin, neurotensin도 Substance P와 비슷한 작용기전으로 가려움증을 악화시킬 수 있으며, 피부 조직에서의 신경펩티드들 간의 부조화가 아토피피부염에서 관찰되는 것으로 확인되었다.¹⁶⁾

4. 아편유사제(Opioids)

중추신경계 및 말초신경성 가려움증 발생에 모두 관여하는 강력한 신경전달물질로 두 가지 기전으로 가려움증을 일으킨다. 첫째, μ (mu)-아편유사제 수용체의 활성화를 통한 말초와 중추신경에서 직접적인 가려움증을 유발한다. 둘째, 피부 비만세포의 탈과립을 유도한다.¹⁷⁾

Morphine으로 대표되는 μ -수용체 작용제들은 전신적 가려움증을 발생시킬 수 있다. 반면에 κ (κ appa)-수용체의 활성화는 이를 억제한다.¹⁸⁾ 아편유사제 같은 중추신경성 매개체는 만성 가려움증이 나타나는 피부 및 전신질환에서 가려움증 매개체에 민감해지도록 하며, 이런 경우에 μ - 및 κ -아편유사제 수용체 사이의 조절 불균형이 나타날 수 있다고 밝혀졌다.¹⁹⁾ 특히 만성신기능부전과 연관된 가려움증에 원인인자로 대두되고 있다.²⁰⁾

5. Neurotrophins

Nerve growth factor (NGF)는 직접 가려움증을 유발하는 매개체라기 보다는 피부에서의 말초 신경 섬유 성장, 신경말단의 민감성을 증대시키는 역할을 통해 가려움증 발생에 관여한다. 아토피피부염 환자에서 각질형성세포, 비만세포 등에서 발현이 증가되어 있고 혈중 NGF도 유의하게 높았다.^{21,22)}

6. Prostaglandins (PGs)

가려움증을 직접 매개하지는 않지만 신경섬유에서 히스타

민의 작용을 강화시켜서 가려움증 발생에 관여한다. PGE2가 가려움증을 전달하는 신경에서 히스타민의 활성 작용을 지속시켰으며, 피부염증이 있을 때 척수 신경에서 프로스타글라딘 생성에 필요한 cyclooxygenase의 발현이 증가되며 이때의 PGE1 및 PGE2의 농도가 중추성 가려움증과 비례한다는 보고가 있었다.^{23,24)}

7. Interleukins

여러 사이토카인이 있지만 IL-2와 IL-8은 신경세포 존재하는 수용체를 통하여 가려움증 발생에 관여한다. 아토피피부염에서 많이 사용되는 cyclosporine 및 외용 tacrolimus/pimecrolimus는 T 세포에서 IL-2 생성을 억제하여 효과를 나타낸다.

최근 Th2 세포에서 주로 생성되는 IL-31도 가려움증 발생에 관여한다고 밝혀졌으며, 아토피피부염이나 결절성 양진의 피부에서 증가되어 있고 포도알구균 초항원에 의해 분비가 증가됨을 확인하였다.²⁵⁾ 만성 피부염증을 특징으로 하는 건선보다도 아토피피부염이나 알레르기성 접촉피부염의 가려움증과 연관 깊으며, 특히 아토피피부염의 임상적 중증도와 혈중 IL-31 수치가 비례한다는 연구결과도 보고되었다.²⁶⁾ 히스타민-4 수용체가 Th2 세포에 존재하며 활성화 되었을 때 AP-1과 IL-31의 증가를 유도할 수 있어 아토피피부염 발생과도 연관성이 있다.²⁷⁾

8. Mrgpr (Mas-related G-protein-coupled receptor)

G-protein coupled receptor group으로 일부 아형이 감각 신경에 존재하는데, chloroquine에 의한 가려움증 발생에 작용하는 것으로 최근 확인되었다.²⁸⁾

가려움증의 임상적 접근: 분류와 감별진단

가려움증의 체계적인 진단과 치료를 위해 몇 가지 분류기준이 제시되었다. 2003년 Twycross 등²⁹⁾은 신경생리학적 기원에 따라 말초 피부신경 말단에서 가려움증 유발인자들에 의해 피부신경이 활성화 되는 ‘pruritoceptive’, 신경 자체의 질환 혹은 병변으로 인한 ‘neuropathic’, 신경 손상은 없이 중추성 가려움증 유도 매개체에 의한 ‘neurogenic’, 비정상적 심리정신상태에 기인하는 ‘psychogenic’의 네 가지로 분류하였다. 2007년에는 국제적인 분류법을 확립하기 위한 시도가 있었으며, 가려움증을 피부증상의 유무로 우선 세 그룹(원발성 피부염, 피부염 없는 경우, 속발성 피부염)으로 나눈 후, 원인 질환에 따라 Twycross의 분류법과 유사하게 다시 세부적으로 분류하는 체계를 발표하였다.³⁰⁾

알레르기질환과 연관된 가려움증에서도 중추신경계의 민

감성이 증가되어 있는 경우가 많으며, 또한 전신 질환에 의한 가려움증이라도 내적 인자뿐 아니라 기온, 습도, 피부 관리 상태 같은 외적 인자에 따라서 호전 악화되는 양상이 바뀔 수 있다. 가려움증과 함께 통증, 화끈거림 같은 증상이 동반되면 신경병적 요인이 있을 가능성 있다.

가려움증과 연관된 많은 피부질환 및 전신질환들이 있지만 임상적으로 흔히 마주치게 되는 질환들 몇 가지만 간단히 정리하였다.

1. 아토피피부염

말초와 중추성 가려움증, 심리요인이 모두 나타나는 만성 가려움증의 대표적인 질환이다. 밤에 가려움을 많이 느끼며 숙면을 취하지 못해 항시 피곤하고 의욕이 떨어지는 등 삶의 질에 심각한 저하를 초래한다.

가려움증이 피부염에 선행하는지, 그 반대인지 아직 명확하지 않지만, 가려움증과 긁는 행위의 악순환에 의해 병의 경과가 악화된다.³¹⁾ 그러나 생쥐를 이용한 아토피피부염 동물 실험에서는 가려움증이 피부염에 선행하였다.³²⁾ 가려워서 피부를 긁게 되면 피부장벽의 파괴와 자극에 의한 이차 염증성 물질(neuropeptides, tryptase, 기타 매개체들)이 피부에서 분비된다. 이런 것들이 C nerve fiber를 자극하고 다시 가려워지는 악순환 고리가 형성된다.

Alloknesis 현상 같은 중추 신경계의 과민성 및 심리적 요인도 깊게 연관되어 있다. ‘Alloknesis’는 쉽게 가려움증을 느끼는 피부로 중추신경계의 민감성이 높아졌기 때문에 발생한다. 모직물에 살짝 닿거나, 땀이 나거나, 온도 변화, 옷을 입거나 벗을 때 정도의 약한 물리적 자극만으로도 심한 가려움증을 느끼게 된다. 중추성 아편유사제와 연관성이 있어 H1 항히스타민제로 억제가 잘 되지 않는다. 아토피피부염 환자들은 불안, 우울 등의 심리적 스트레스에 가려움증이 민감하게 반응하는 데 자율신경계의 조절이상과 연관 있으며, 교감신경계의 과도한 반응과 지속적으로 상승된 부교감신경 자극이 나타난다.³³⁾

2. 접촉피부염

알레르기 항원이나 자극원에 접촉하여서 발생하는 접촉피부염은 대표적인 습진이다. 알레르기성과 자극성으로 나눌 수 있는데 알레르기성은 특정 항원이 원인으로 작용하고, 자극성은 자극물질이 작용한다는 점이 다르지만 둘 다 면역반응을 통한 피부염증과 가려움증을 나타낼 수 있어 구별이 어려운 경우가 많다.³⁴⁾ 일반적으로 알레르기성에서 가려움증이 더 심하고 뚜렷하고, 자극성의 경우 따갑거나 쓰라린 느낌이 좀 더 흔히 나타나는 경향이 있다. 옷나무, 은행은 접촉 시 심한 가려움증과 피부염이 나타난다. 특히, 우리나라는 이들

을 식용으로 많이 이용하는데 전신적인 알레르기반응이 심하게 유발될 수 있다. 그 외에도 금속(니켈, 크롬), 머리염색약(paraphenylene diamine), 각종 방부제, 향료 등에 의한 알레르기성 접촉피부염이 흔하다.

3. 만성 두드러기

아토피피부염과는 달리 심한 가려움증에 비해 태선화, 미란, 긁은 상처 등의 이차 피부발진(속발진)을 만들지 않는 경향이 있다. 또한 히스타민 연관성 높아 기존의 항히스타민제로 증상의 조절이 가능하다. 다만, 특정한 원인을 찾지 못하는 경우가 많고 약 반수는 자가면역성 두드러기로 발생하기 때문에 투약을 중단하면 재발하는 경우가 흔하다.

치 료

쉽지 않은 일이지만 우선 가려움을 악화시키는 내적 원인

및 외적 환경인자를 파악하고 최대한 회피 하도록 해야 한다. 건조피부, 발한, 심리적 스트레스, 모직 옷, 뜨겁고 매운 음식, 술을 피하도록 교육한다. 밤에 자는 동안 긁는 것이 문제가 될 때는 자기 전 부드러운 면장갑을 착용해 볼 수 있다.

피부를 차갑게 해줄 수 있는 가벼운 냉찜질, 실내 냉방장치 사용, 가볍고 시원한 의복 착용도 도움이 된다. 가려울 때는 긁지 말고 시원한 냉습포나 부드러운 천으로 감싼 얼음을 가볍게 대주는 것도 해볼 수 있다. 만성적인 가려움증이 있는 경우에는 습관적으로 긁는 경우가 많으므로 환자에게 이러한 점을 상기하도록 교육하고 필요 시 심리 행동 치료도 고려해야 한다.

아토피피부염의 경우 피부장벽 기능을 강화하기 위한 치료가 꼭 동반되어야 한다. 특히 피부 각질층의 수분 함량이 현저하게 감소되면 뚜렷한 건조피부 양상을 보이면서 가려움증이 발생한다. 각질층의 장벽 기능 손상은 외부 자극원의 투과를 쉽게 하여 염증 유발과 가려움증 발생을 심화시킬 수

Table 2. Topical and systemic antipruritic treatments

Medication	Dose	Indication	Notes
Topical agents			
Barrier repairing moisturizer	-	Any skin barrier disrupted conditions (AD, xerosis, etc)	Ceramide-containing, weak acidic cream/lotion
Tacrolimus	0.03 or 0.1% ointment	Chronic dermatosis	Stinging, burning sensation
Pimecrolimus	1% cream	Chronic dermatosis	Stinging, burning sensation
Menthol	1% cream	Patients respond well to cold showers	Skin irritation
Capsaicin	0.75~1% cream	Neuropathic itch, uremic itch, psoriasis, atopic dermatitis	Transient burning sensation
Doxepine	5% cream	AD	Drowsiness in 25% of patients; allergic contact dermatitis
Polidocanol	5% urea+3% polidocanol	Pruritic dermatosis	-
Systemic agents			
H1-antihistamines	-	Urticaria, useful in most itch patients	Drowsiness, dry mouth
Doxepine	25~100 mg PO qd	Urticaria	Drowsiness, dry mouth; confusion (after abrupt withdrawal)
Naltrexone	12.5~250 mg PO qd	Cholestatic and uremic pruritus, neurogenic pruritus	Hepatotoxicity, nausea and vomiting, difficultsleeping, reversal of analgesia; contraindicated in patients with liver dysfunction
Naloxone	0.002 μ /kg/min increased gradually up to 0.2 μ /kg/min over 24 h	Cholestatic and uremic pruritus, neurogenic pruritus	Hepatotoxicity, nausea and vomiting, difficult sleeping, reversal of analgesia
Butorphanol	Epidural route or 1~4 mg inhaled	Generalized intractable pruritus	Drowsiness, dizziness, nausea and vomiting
Mirtazapine	15 mg PO qhs	Generalized intractable pruritus	Drowsiness, increased weight and appetite, dry mouth
Paroxetine	20 mg PO qd	Generalized intractable pruritus	Insomnia, sexual dysfunction
Thalidomide	100 mg PO qd	Chronic dermatosis, uremic pruritus, postherpetic neuralgia	Teratogenicity, peripheral neuropathy, drowsiness
Gabapentin	300~2,400 mg PO qd	Neuropathic pain	Drowsiness, Constipation
Pregabalin		Neuropathic pain	

AD = atopic dermatitis.

있다. 피부 상태에 알맞은 약산성의 세라마이드가 함유된 보습제는 피부장벽 기능을 보강해 주어 피부염증과 가려움증을 감소시킨다.³⁵⁾ 피부장벽기능의 호전은 피부의 균열을 감소시켜 자극원들이 피부 C 신경 섬유를 자극하는 것을 줄여 줄 수 있다.

알레르기성 접촉피부염은 급성 습진이지만 재발이 흔해 호전악화를 반복하는 경향이 있다. 따라서 의심되는 경우 피부 침포검사와 발생 부위, 환자의 개인적 생활사 등을 종합적으로 판단하여 원인물질을 찾고 이를 회피하는 방법이 치료에서 가장 중요하다.

위와 같은 전반적인 관리사항뿐 아니라 피부염과 동반된 국소적인 경우에는 외용제를 처방하고 증상이 심하고 광범위한 경우에는 전신치료제를 사용한다(Table 2).

1. 외용치료제

1) 국소 칼시뉴린억제제와 부신피질호르몬제: 최근 아토피피부염 및 다양한 만성 염증성 피부질환에 사용되고 있는 tacrolimus (프로토픽[®])와 pimecrolimus (엘리텔[®])은 C 신경섬유에 직접 작용하여 가려움을 조절 할 수 있다.³⁶⁾ 다만 사용 초기에는 capsaicin과 유사하게 C 신경원에 존재하는 TRPV-1의 일시적 활성화가 일어나 세포 내로 칼슘 이동으로 인한 전위가 발생하면서 substance P가 분비되어 화끈거림, 약간의 통증, 가려움을 느끼지만 몇 일 지나면서 탈감작화 되어 칼슘의 이동의 억제를 통해 가려움증을 억제할 수 있다.³⁷⁾ 부작용이 스테로이드제보다 적고, 장기간 사용할 수 있는 점으로 인해 앞으로 그 사용이 점점 늘어날 것이다. 외용 코르티코스테로이드제는 피부염과 동반된 경우 외에 가려움증 자체에 대한 효과는 미미하다.

2) Menthol: 박하 속에 들어 있는 휘발성의 menthol을 함유한 로션은 피부냉각제로 과거부터 사용되던 것으로 시원한 느낌을 주어 가려움증을 완화 시킨다. 각질형성세포와 피부 신경 섬유에 존재하는 채널 단백질인 Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)은 25°C 이하에서 활성화되면서 냉각 감각신호를 전달하는데 Menthol도 TRPM8에 작용하여 채널을 활성화 시킬 수 있다.³⁸⁾ 따라서 menthol 1% 크림을 바르면 시원한 느낌이 생기며 가려움을 일시적으로 완화시켜 준다. 따라서 굵고자 하는 가려움증이 일시적으로 악화될 때마다 이를 차단하는 용도로 도포할 수 있다. Menthol과 비슷한 작용을 할 수 있는 것들로 urea, camphor, polidocanol이 함유된 제품들이 있다. 그러나 고농도로 사용 시 피부 자극을 유발시킬 수 있다.

3) Capsaicin: C 신경 섬유나 각질형성세포에서 transient receptor potential vallinoid 1 (TRPV-1)의 활성화를 통해 substance P 같은 신경펩티드 분비를 유도한다. 따라서 초기에는

오히려 화끈거림이 느껴질 수 있는데 며칠 시간이 지나면서 substance P가 고갈되고 신경의 탈민감이 발생하여 가려움증과 통증을 억제하는 효과를 보인다. 아토피피부염, 포진후 동통 및 가려움증, nostalgia paresthetica, 요독증 같은 신경병적 기원의 국소적 가려움증 및 통증에 효과가 있다. 초기의 작열감, 불편감으로 인해 사용을 중단하게 되는 경우가 흔한 것이 단점이다.

4) 외용 항히스타민제: 삼환계 항우울제의 일종으로 H1- 및 H2-히스타민 수용체를 강력히 억제할 수 있는 dexepine 5% 함유 제제가 아토피피부염에서 가려움증을 완화 시킬 수 있다.³⁹⁾ 그러나 전신흡수가 잘되어 25% 정도에서 졸음이 나타나고, 알레르기 접촉피부염 발생빈도가 높아 장기 사용에 제한이 많다.

5) 기타 외용제: 아스피린 경구 투약은 polycythemia vera에서의 가려움증 외에는 효과가 없지만 외용 아스피린제를 만성 국소 가려움증 환자에 사용했을 때 피부에서 프로스타글란딘합성 억제를 통해 가려움을 줄여주었다는 보고가 있다.⁴⁰⁾

2. 전신치료제

1) 부신피질호르몬제와 면역조절제: 항염, 면역억제를 통해 가려움증을 발생시키는 염증을 완화시킬 수 있는 전신 부신피질호르몬제, cyclosporine 등은 기본적으로 가려움증 완화에 도움이 된다.

2) 항히스타민제: 두드러기와 같은 H1 수용체를 통한 가려움증 치료에 특히 효과적이며, 특성에 따라 1~2세대로 나눌 수 있다. 1세대는 진정작용과 항콜린작용을 강하게 갖고 있고, 2세대는 지질 용해도가 낮아 뇌혈관장벽 통과가 적어 진정작용이 적다. 가려움증에 가장 많이 사용되는 약제지만 아토피피부염 같이 다양한 가려움증 유발 기전이 관여하거나, 다른 기전으로 발생하는 가려움증에는 효과가 제한적이다.¹⁶⁾

3) 아편유사제 대항제/작용제(Opiate antagonists/ agonists): μ (mu)-아편유사제 수용체 대항제인 naloxone, naltrexone, butorphanol은 답즙정체, 요독증, 각종 피부질환 때 발생하는 가려움증 개선에 치료제로 사용할 수 있다.¹⁶⁾ 특히 기존 항히스타민제로 조절되지 않는 중추신경이 민감해진 경우나 신경병적 가려움증일 때 효과적이다. 부작용으로 간독성, 구역, 구토, 불면증, 진통효과의 감소 등이 있어 치료 초기부터 사용하기에는 부담이 있다. 아직 국내에 시판되지 않은 nalfurafine (TRK-820)은 새로운 κ (kappa)-수용체 작용제로서 신부전과 연관된 심한 가려움증 감소에 좋은 효과를 갖는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ Butorphanol은 κ -수용체 작용제 및 μ -수용체 길항제로 이중 작용하는 약제로 임상에서는 주로 진

통 목적으로 사용되고 있다. 경막외로 투약되면 경막의 morphine 투약과 연관된 가려움 발생을 줄여주며 진신질환 및 피부질환과 연관된 심한 가려움증에도 효과적인 것으로 보고된 바 있다.⁴¹⁾

담증정체성 및 신부전과 연관된 가려움증은 중추신경성 아편유사제가 연관된다고 밝혀지고 있지만, μ -아편유사제 수용체 대항제인 naltrexone으로 치료한 연구들에서 서로 상반된 효과가 보고된 바 있어 좀 더 연구가 필요하다.^{20,42,43)}

4) 항우울제-Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI): 다른 항우울제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)들과 달리 mirtazapine과 paroxetine은 가려움증을 완화시켜 줄 수 있다. 특히, 진정효과가 뛰어나 심하게 지속되는 야간 가려움증을 경감시키는 데 사용해 볼 수 있다.

5) Thalidomide: 각종 난치성 염증성 피부질환에 면역조절제로 사용될 수 있는 약제로 가려움증도 경감시켜줄 수 있다. TNF- α 합성을 억제하고 말초 및 중추신경을 억제할 수 있는 것이 작용기전으로 생각된다.

6) Gabapentin, pregabalin: 항경련 치료제로 신경전달물질인 γ -amino-butyric acid (GABA)의 구조적 유사체이다. Brachioradial pruritus, 다발성 경화증 등의 신경병증성 가려움증과 요독성 가려움증의 완화에 도움을 줄 수 있다.⁴⁴⁾ 더 최근에 개발된 pregabalin은 보다 적은 부작용에 약물 상호작용도 적으며, 초기 투약 시 용량의 점진적 증량도 필요하지 않은 장점이 있다.

7) 자외선 광선치료: 건선, 아토피피부염, 백반증 같은 피부질환에 사용하는 자외선 광선치료도 가려움증 완화에 도움이 된다. 기존의 광범위 자외선 B (broad-band UVB), psoralen-UVA 치료 보다 311~312 nm의 자외선 B 파장을 집중해서 조사하는 단파장 자외선 B (narrow-band UVB) 광선이 많이 사용되고 있다. 그 외에도 아토피피부염의 경우 자외선 A를 좀 더 세분화해서 psoralen 없이도 효과를 낼 수 있는 자외선 A1 (340~400 nm 파장)을 이용할 수도 있다.

아직 정확한 기전은 다 밝혀지지 않았으나, 피부염 치료의 기전인 면역억제 및 면역조절과 함께 비만세포의 세포자멸사를 유도하고 말초신경을 억제하며 피부에서 이가 양이온을 감소시킬 수 있는 것 등이 그 기전으로 제시되고 있으나 아직 정확한 것은 알려지지 않았다.

아토피피부염, 건선 같은 만성 피부염에 의한 가려움증 외에도 요독증, 담증정체성 가려움증에도 효과가 있다. 다만, 주 2~3회 병원에 내원하여 수 개월 치료를 받아야 하는 번거로움이 있어 적용에 제한이 있다.

3. 새로 개발 중인 치료제

최근 합성된 IL-31 억제제는 IL-31 수용체와 구조적으로 유

사한 융합 단백질로써 soluble receptor의 역할을 할 수 있는데, in vitro 상에서 IL-31의 작용을 상쇄시켰다.⁴⁵⁾ 아직 실용화 단계는 아니지만 이와 같은 싸이토카인 억제제는 아토피피부염의 발병과 가려움증에서 IL-31 역할이 중요하다는 최근 연구 결과들과 맞물려 향후 새로운 치료법으로 기대해 볼 만하다.

Neurokinin-1 receptor (NK1R) antagonist (BIIF1149 CL)를 NC/Nga 생쥐를 이용한 아토피피부염 모델에 경구 투약하여 가려움증의 뚜렷한 감소가 관찰되었다.⁴⁶⁾ 그 밖에 PAR-2 억제제, 히스타민 수용체-3 및 -4 억제제, TPRV-1 수용체 억제제, nerve-growth factor 억제제 등도 가려움증 치료제로 연구 중에 있다.^{16,47)}

결 론

알레르기질환과 아토피피부염에서 가려움증은 주요한 증상으로 환자의 병력과 임상 형태를 잘 파악하여 분류하고 그에 따른 진단 및 치료적 접근을 해야 한다. 가려움증은 특히 이러한 질환들에 의해 삶의 질에 미치는 영향이 크다는 점에서 적극적으로 파악하고 조절할 수 있어야 하겠다.

가려움증의 대증 치료는 증상이 전신적인지 국소적인지, 일반적인 항히스타민제에 반응을 보이는지, 생활에 지장을 얼마나 주는지 등에 따라서 단계적 치료를 시행할 수 있다. 예를 들어 외용제, 경구항히스타민제, 부신피질 호르몬(corticosteroid), 광선치료, 복합치료, 면역조절제(thalidomide, cyclosporine) 및 중추신경 조절제(gabapentin, mirtazapine 등), 아편유사수용체 대항제의 순서로 시도해 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 가려움증은 다양한 발생기전, 원인질환, 악화인자가 관여하기 때문에, 특히 가려움증을 만성적으로 느끼는 경우에 효과적인 치료가 어려운 경험할 수 있다. 최근 신경생리적 이해의 수준이 높아져 치료효율을 높일 수 있을 만한 다양한 치료제들이 속속 개발되고 있어 진단과 치료의 수준도 더 높아질 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Shin YW, Lee JO: Pruritus, psychocutaneous disorders, neurocutaneous dermatoses. In Board. KTE(eds.): Dermatology. 5th ed. p 93-104, Ryo Moon Gak, Seoul, 2008
- 2) Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. J Invest Dermatol 2006;126:1705-18
- 3) Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. J Neurosci 1997; 17:8003-8

- 4) Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:72-7
- 5) Carstens EE, Carstens MI, Simons CT, Jinks SL. Dorsal horn neurons expressing NK-1 receptors mediate scratching in rats. *Neuroreport* 2010;21:303-8
- 6) Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009;325:1531-4
- 7) Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuro-immunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006;86:1309-79
- 8) Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol* 2003;139:1463-70
- 9) Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol* 1996;106:785-9
- 10) Yu B, Shao Y, Zhang J, Dong XL, Liu WL, Yang H, et al. Polymorphisms in human histamine receptor H4 gene are associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;162:1038-43
- 11) Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol* 2010;130:1023-33
- 12) Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000;6:151-8
- 13) Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003;23:6176-80
- 14) Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, Ahn SK, Choi EH, Sohn MH, et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol* 2008;128:1930-9
- 15) Suzuki R, Furuno T, McKay DM, Wolvers D, Teshima R, Nakanishi M, et al. Direct neurite-mast cell communication in vitro occurs via the neuropeptide substance P. *J Immunol* 1999;163:2410-5
- 16) Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010;65:805-21
- 17) Fjellner B, Hagermark O. Potentiation of histamine-induced itch and flare responses in human skin by the enkephalin analogue FK-33-824, beta-endorphin and morphine. *Arch Dermatol Res* 1982;274:29-37
- 18) Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, Ando N, Yoshizawa Y, Honda T, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002;435:259-64
- 19) Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, et al. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *Eur J Pharmacol* 2003;477:29-35
- 20) Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3742-7
- 21) Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71-9
- 22) Groneberg DA, Serowka F, Peckenschneider N, Artuc M, Grutzkau A, Fischer A, et al. Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1. *J Neuroimmunol* 2005;161:87-92
- 23) Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003;89:2441-8
- 24) Greaves MW, McDonald-Gibson W. Itch: role of prostaglandins. *Br Med J* 1973;3:608-9
- 25) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarsci A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411-7
- 26) Raap U, Wichmann K, Bruder M, Stander S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:421-3
- 27) Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:619-25
- 28) Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, Kim S, Patel KN, Kim A, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009;139:1353-65
- 29) Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003;96:7-26
- 30) Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4
- 31) Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:306-11
- 32) Mihara K, Kuratani K, Matsui T, Nakamura M, Yokota K. Vital role of the itch-scratch response in development of spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Br J Dermatol* 2004;151:335-45
- 33) Tran BW, Papoiu AD, Russoniello CV, Wang H, Patel TS, Chan YH, et al. Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010;90:354-61
- 34) Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2009;19:325-32
- 35) Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment

- options. *Curr Med Res Opin* 2010;26:633-40
- 36) Senba E, Katanosaka K, Yajima H, Mizumura K. The immuno-suppressant FK506 activates capsaicin- and bradykinin-sensitive DRG neurons and cutaneous C-fibers. *Neurosci Res* 2004;50:257-62
- 37) Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol* 2010;163:70-7
- 38) Patel T, Ishiuiji Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:873-8
- 39) Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:613-6
- 40) Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, Goon A, Ngim S, Goh CL. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:910-3
- 41) Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:527-31
- 42) Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-82
- 43) Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008;21:161-5
- 44) Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009;69:251-63
- 45) Venereau E, Diveu C, Grimaud L, Ravon E, Froger J, Preisser L, et al. Definition and characterization of an inhibitor for interleukin-31. *J Biol Chem* 2010;285:14955-63
- 46) Ohmura T, Hayashi T, Satoh Y, Konomi A, Jung B, Satoh H. Involvement of substance P in scratching behaviour in an atopic dermatitis model. *Eur J Pharmacol* 2004;491:191-4
- 47) Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:236-42