

알레르기 행진: 아토피피부염에서 천식으로의 이행

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

유 진 호

Allergic March: Progression from Atopic Dermatitis to Asthma

Jinho Yu

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

Allergic march is progression of allergic disorders from atopic dermatitis in infancy to asthma or allergic rhinitis later. Most prospective epidemiologic studies suggest that early atopic dermatitis is a risk factor for the development of asthma, whereas only some subtypes of early atopic dermatitis with concomitant wheeze or less prevalent sensitization were recently reported to be at increased risk of development of asthma during childhood. There is a question as to whether atopic dermatitis itself is a true risk factor for the development of asthma later or allergic march just reflects the order of appearance of atopic dermatitis and asthma or allergic rhinitis. Filaggrin gene mutations are associated with atopic dermatitis as well as asthma with atopic dermatitis in the Western countries, and skin barrier dys-

function can initiate systemic sensitization in the mouse model. Therefore, skin barrier dysfunction can explain partly the mechanism of allergic march. Thymic stromal lymphopoietin and interleukin-17 can also be involved in the development of asthma in the mouse model of allergic march. Moreover, microbial organisms on the skin can enhance or modulate the immunologic mechanism of allergic march. A few pharmacologic agents have been investigated to interrupt allergic march, and the results are not promising. To find effective interruption of allergic march, a well-defined target, further understanding of the mechanism, and development of novel agents or combination of previous agents to modulate immune response remain to be solved. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2012;32:137-143)

Key words: Dermatitis, atopic; Asthma

서 론

알레르기 행진이란 알레르기질환이 특징적으로 순서에 따라 다양한 표현형이 나타나는 것을 의미하며, 아토피피부염과 그와 연관성이 있는 식품알레르기가 먼저 발생하여 생후 2년 동안 절정을 이루고, 이후 3세경에 흡입 항원에 대한 알레르기 감작이 시작됨에 따라 천식이나 알레르기비염과 같은 호흡기 알레르기질환의 발생이 증가한다(Fig. 1). 전향적

연구에서 아토피피부염이 천식의 위험인자라는 것은 여러 연구에서 이미 보고되었다.¹⁻⁴⁾ 그러나 아토피피부염의 일부 표현형만이 천식의 위험인자이고 아토피피부염 자체가 천식의 위험인자가 되지 못한다는 역학 연구의 결과도 존재한다.⁵⁾ 이러한 차이점에 대해서는 본론에서 다시 언급할 것이다.

아토피피부염과 천식이 연관성을 보이는 이유에 대해 두 가지 다른 관점으로 설명할 수 있을 것이다. 첫째는 아토피피부염과 천식이 immunoglobulin E (IgE) 매개, Th2 면역반응, 만성 염증이라는 공통점을 가지고 있지만, 질환 발생 기관이 다르고 그 기관 자체가 가지고 있는 문제점이 각각의 질병의 병인론에 관여하기 때문에 서로 연관성을 보이는 이유는 단지 공통된 면역반응에 의한 것으로 설명할 수 있다는 관점이다. 둘째는 선행하는 아토피피부염이 천식의 발생에 관여할 것이라는 관점이다. 이 경우에 아토피피부염에서 일어나는 면역반응이 전신적으로 작용하여 기도의 염증에 영향을 주거나, 피부가 중요한 감작의 경로로 작용하여 기도 염증을 유발한다고 생각하는 것이다.

이러한 알레르기 행진에 대한 논란의 여지가 존재하지만,

본 연구는 질병관리본부(Korea Centers for Disease Control and Prevention; KCDO)의 “아토피 천식 질환 원인 규명 코호트 연구(Childhood Asthma and Allergic Diseases Cohort Study)” 과제 지원(2009-E33033-00)에 의해 수행되었음.

책임저자: 유진호, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 소아과, 우: 138-736

Tel: 02) 3010-3922, Fax: 02) 3010-6978

E-mail: jyu3922@gmail.com

투고일: 2012년 4월 9일, 심사일: 2012년 5월 5일

게재확정일: 2012년 5월 8일

Copyright © 2012 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

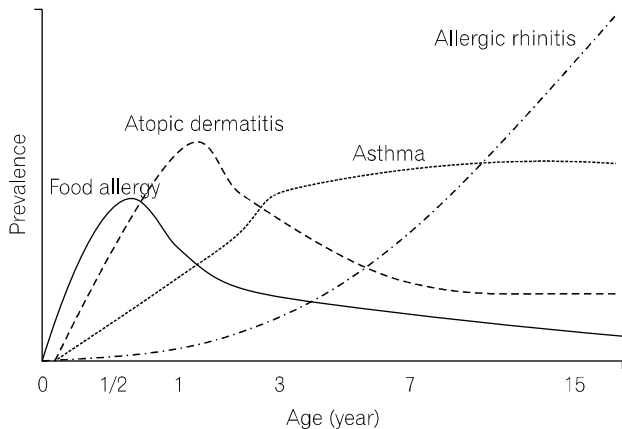


Fig. 1. Progression of allergic march.

동물 실험 모델에서 피부 감작은 기도 염증을 유발하는 주요한 하나의 경로이고, 이의 기전에 대한 연구들이 지속적으로 보고되고 있다. 이에 대해서는 본론의 알레르기 행진의 기전에 다를 것이며, 이러한 과정에서 미생물의 역할에 대해서도 언급을 할 것이다. 마지막으로 알레르기 행진을 차단하고자 하는 연구들을 소개할 것이다.

본 론

1. 알레르기 행진 역학 연구

아토피피부염을 가진 환자에서 천식이나 알레르기비염의 위험이 증가한다는 역학적 연구는 지금까지 많이 보고되었고, 대부분의 연구는 다양한 연령에서 후향적 연구로 이루어져 있다. 후향적 연구는 아토피피부염과 호흡기 알레르기질환의 연관성을 보여줄 수 있으나, 인과 관계를 증명하기 어려운 단점이 있다. 최근 전향적인 출생코호트 연구들^{2,7)}은 이러한 문제를 해결해 줄 수 있을 것으로 기대해왔다. 1995년에 Martinez 등²⁾이 출생코호트 연구에서 1세 이내의 아토피피부염이 6세까지 지속하는 천명의 위험인자로 보고하였다 (odd ratio [OR] 2.4, 95% confidence interval [CI] 1.3~4.6). Melbourne Atopic Cohort Study의 연구⁶⁾ 결과에서는 2세 이내의 아토피피부염은 초기 알레르기 감작과 천명을 보정해도 6~7세의 천식의 위험인자임을 보여주었는데, 이 위험은 남아에서만 존재하고(OR 2.45, 95% CI 1.31~4.46), 여아에서는 존재하지 않았다(OR 0.88, 95% CI 0.43~1.77). Tasmanian Longitudinal Health Study의 보고⁸⁾에 의하면, 7세 아토피피부염의 8~12세 천식의 발생에 대한 hazard ratio (HR)는 1.70 (95% CI 1.05~2.75), 13~20세 HR 2.14 (95% CI 1.33~3.46), 21~44세 HR 1.63 (95% CI 1.28~2.09)으로 소아시기를 지나서도 아토피피부염이 성인시기까지 천식의 위험을 증가시키

는 것을 알 수 있다. 그리고 6개월 이내의 아토피피부염이 1세와 2세 때 각각 새로운 감작(1세는 주로 음식물 항원, 2세는 주로 흡입 항원)의 위험을 증가시킨다는 보고⁹⁾는 흡입 항원 감작과 천식의 연관성을 고려한다면, 아토피피부염-흡입 항원 감작-천식이라는 순차적 관계를 떠올리게 한다.

그러나 German Multicenter Atopy Study (MAS)에서는 다른 의견을 제시하였다.⁵⁾ 2세 이전의 아토피피부염 자체는 7세 때 천식의 위험을 증가시키지 않는다. 아토피피부염과 3세 이전의 초기 천명이 있는 경우에 OR은 2.84 (95% CI 1.54~5.24), 아토피피부염과 흔하지 않은 알레르기 항원에 감작이 있는 경우에 OR은 6.68 (95% CI 1.90~23.50)로 증가하였고, 다변량 분석에서 아토피피부염 자체는 OR 1.22 (95% CI 0.63~2.35)로 천식의 위험을 증가시키지 않고, 초기 천명과 흔하지 않은 알레르기 항원 감작이 각각 OR 1.93 (95% CI 1.09~3.39), 3.53 (95% CI 1.15~10.80)으로 천식의 위험을 증가시켰다. 따라서 아토피피부염 자체보다는 아토피피부염 안에서 천명 같이 천식의 증상을 갖거나 특별한 알레르기 항원 감작이 된 표현형 군이 천식으로 이행할 가능성이 있다.

아토피피부염이 천식의 발달에 영향을 준다는 연구가 많지만, 그렇지 않다는 연구가 존재하는 이유는 연구 디자인의 차이에서 비롯된다. 아토피피부염과 천식의 진단기준, 아토피피부염과 천식 진단의 시점, 천명과 알레르기 감작의 보정, 아토피피부염의 중증도 등의 차이가 연구 결과의 차이를 설명할 수 있을 것이다. 따라서 좀더 명확한 결론을 확보하기 위해서는 시기별 아토피피부염과 천식의 진단이 필요하고 각 시기별로 아토피피부염이 다음 시기의 천식 위험을 증가시키는지 확인을 해야 하고, 시기별 천명의 유무와 함께 천명의 지속과 시기별 알레르기 감작을 조사하고 아토피피부염의 중증도를 보정해줄 필요가 있다.

2. 알레르기 행진 기전 연구

알레르기 행진 기전 연구에 대해서 논하기 전에 알레르기 항원 노출의 경로와 기도 염증의 차이에 대한 언급이 필요하겠다. 천식의 원인이 되는 알레르기 항원의 노출은 대부분 흡입 항원이므로 기도에 직접 노출이 되고 그곳에서 감작이 되고 또한 염증이 유발되는 것으로 생각할 수 있다. 그러나 알레르기 행진에서 가장 중요한 기전은 앞에서 기술한 것처럼 피부를 통한 감작과 기도 염증의 발생이다. 피부가 중요한 감작의 장소라면 피부를 통한 감작은 흡입 경로를 통한 감작과 비교하여 천식의 기도 염증의 정도나 그 구성에 영향을 줄 수 있을까 하는 의문이 들 것이다. 그러나 이러한 의문에 대한 연구는 인간에서 밝히기 어려운 점이 있어, 동물 실험 결과들이 존재하는 수준에 머물러 있다.

동물 실험에서 천식 모델은 intraperitoneal (IP)로 ovalbumin

(OVA) 감작을 시키고 OVA를 흡입시켜 기도 염증을 유발한다. 그러나 감작의 경로가 실제 인간의 상황에 적용시키기 어렵다. 위의 의문을 해결하기 위해서는 동물 모델 중 intranasal (IN)과 epicutaneous (EC)로 감작을 시킨 모델의 비교가 필요하겠는데, 이러한 연구는 매우 부족하다. Herrick 등¹⁰⁾은 IN과 EC로 OVA를 감작시키고 OVA를 IN으로 기도 염증을 유발하였을 때, IN 감작을 했을 경우는 interleukin (IL)-4 의존적 Th2 기도 염증이 유발되었고, EC 감작을 했을 경우에는 IL-13 의존적 Th2 기도 염증이 유발되어 감작의 경로가 기도 염증을 유발하는 기전에 차이를 만들 수 있음을 보여주었다. 최근에 IP 모델과 EC 모델에서 기도염증의 차이를 비교한 연구¹¹⁾에서 기관지폐포세척액에서 EC 감작을 시킨 경우 호중구가 증가하고 IL-17을 차단했을 경우 호중구가 감소하고 기관지과민성이 감소하여 EC 모델에서 IL-17에 의한 호중구 증가와 이에 의한 기관지과민성 증가가 중요한 특징임을 보여주었다. 이러한 결과들은 감작 경로에 따라 기도 염증의 기전 및 염증의 구성이 다를 수 있음을 보여주고 있다. 이러한 결과들은 인간에서 아토피피부염이 선행하고 천식이 발생하는 군과 아토피피부염 없이 천식이 발생한 군에서 기도 염증의 기전이 동일하지 않을 수도 있을 가능성을 생각해 보게 한다.

알레르기 행진의 기전을 연구하기 위해서는 알레르기 행진에 대한 동물 모델이 필수적이다. 1998년도에 Spergel 등¹²⁾이 EC로 OVA를 1주간 3번 패치로 부착하여 피부 감작을 유발하고, 이후 OVA를 흡입시켜 기도 염증, 특히 호산구 증가, 기관지과민성을 보여주었다. 이 모델은 인간에서 아토피피부염이 음식물알레르기 항원과 관련이 있고, 천식은 흡입 알레르기 항원과 관련이 있다는 점에서 완벽히 알레르기 행진을 반영하기는 어렵지만, 피부로 감작이 되고 그러한 피부 감작이 전신 면역반응을 이끌어 기도 염증을 유발한다는 부분에 초점을 맞추고 있다.

인간의 아토피피부염 환자에서 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)의 발현이 표피에 증가되어있다는 보고¹³⁾가 있는 이후 아토피피부염과 알레르기 행진에서 TSLP의 역할에 대한 동물 모델 연구가 진행되었다. Zhang 등¹⁴⁾은 피부에 MC903 (a low calcemic analogue of vitamin D3)을 적용하여 표피에 TSLP 발현을 유도한 마우스 모델을 사용하여 TSLP가 아토피피부염을 유발할 뿐 아니라 OVA에 의해 유도된 천식을 악화시키는 것을 보여주어 피부 표피의 TSLP가 아토피피부염에서 천식으로의 이행에 중요한 인자임을 제시하였다.

동물모델에서 피부 감작을 통한 천식의 기전이 기존의 천식 동물 모델과 기도 염증과 그 기전에서 다를 수 있음을 보여준 연구결과가 있다. He 등¹¹⁾은 기존의 IP 경로로 OVA를 감작시킨 천식 모델과 비교하여 피부로 OVA를 감작시켰을

때 IL-17 발현이 피부에서 증가하고 비장에서 IL-17 생산 T세포가 증가하고, 혈청에서 IL-17이 증가하고 이로 인해 폐에서 호중구가 증가하고 기관지과민성이 증가하는 것을 보여주었고, 이 것이 항-IL-17 항체 투여로 기관지과민성의 소실을 보여주었다. 아토피피부염에서 피부로 알레르기 항원이 감작되면 IL-17의 증가를 유도하고 이는 기도의 염증을 유발할 수 있음을 제시하였다. 이 연구는 앞에서 언급한 Spergel 등¹²⁾의 연구 방법을 사용한 것으로 패치 부착 전에 피부의 털을 제거하고 테이프를 피부의 표피를 벗기는 과정이 포함되어 있다. 이러한 과정은 일종의 피부 장벽의 손상을 유도하는 것으로 피부 장벽 손상 후 알레르기 항원이 피부로 감작되는 과정을 반영하고 있다.

알레르기 행진의 기전으로 최근에는 피부 표피 장벽의 결손으로 감작이 일어나고 전신적 알레르기를 유발하고 천식이 발생한다는 가설이 주목을 받고 있다. 피부에서 표피 투과 장벽은 일종의 자연 면역의 하나의 구성인자이고 stratum corneum의 하단에 위치한다.¹⁵⁾ 이러한 구조적인 장벽의 역할 이외에 피부표피세포가 손상을 받을 때 미생물의 침입을 막기 위해 작동기 세포, antimicrobial peptide, pathogen recognition receptor 등이 존재한다. 이러한 장벽의 역할은 경피를 통한 수분 손실을 막고, 외부환경의 자극원, 미생물, 알레르기 항원을 막는 데 있다. 아토피피부염 환자의 피부 병변 부위와 병변이 없는 부위에서도 피부 장벽의 결손으로 transepidermal water loss (TEWL)의 증가를 확인할 수 있다.¹⁶⁾ 피부 장벽은 집먼지진드기의 protease나 포도상구균 같은 다양한 종류의 자극원과 알레르기 항원에 의해 손상을 받을 수 있고, 사이토카인의 생성, 염증, 습진양 병변이 생기는 부위이다. 또한 다양한 화분에서 분비되는 peptidase에 의해 손상을 받아 투과성이 증가되고 이는 알레르기 항원의 침투를 용이하게 만든다. 호흡기 바이러스도 피부 장벽을 손상시키고 상피세포의 기능에 영향을 줄 수 있다.¹⁷⁾

이러한 피부 장벽 결손과 관련이 있는 대표적인 유전자로 표피 분화와 관련이 있는 filaggrin (FLG) 유전자가 있다.^{18,19)} Fallon 등²⁰⁾은 flaky tail 마우스에서 FLG 유전자의 변이를 발견하고 TEWL 증가를 확인하였다. 이 마우스의 피부에 OVA를 적용하였을 때, 피부 염증과 OVA에 대한 IgE 항체와 Th2 사이토카인의 증가를 보여주었다. 따라서 FLG 유전자의 변이가 피부 장벽 결손을 유발하고 이는 알레르기 항원의 침투를 용이하게 하여 알레르기 면역반응을 유도한다는 가설을 잘 입증해 주고 있다. 그러나 이 모델을 가지고 알레르기 행진까지는 증명하지 못하였다. 최근에는 FLG 유전자 변이와 천식과 연관이 있다는 인간 연구 결과가 있다.²¹⁾ 이 연구에서 FLG 유전자 변이는 아토피피부염이 있는 천식과 연관이 있고 아토피피부염이 없는 천식과는 관계가 없고, 유전자 변이

가 알레르기 감작과 관련이 있어, 피부 장벽 결손이 아토피 피부염을 발생시키고 또한 알레르기 감작을 유발하여 천식과 관련이 있다는 가설을 잘 뒷받침해 주고 있다. 그러나 국내에서는 FLG 유전자와 아토피 피부염의 연관성에 대한 보고²²⁾가 일부 있기는 하나, 그 결과는 기존 국외 연구와 같은 연관성을 보이지 않아 FLG 유전자와 아토피 피부염의 연관성은 인종 편향적일 가능성이 있다. 따라서 국내에서는 FLG 이외의 다른 피부 장벽 결손과 관련된 유전자가 관여할 가능성이 있어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Fig. 2는 상기 언급한 다양한 알레르기 행진의 기전과 뒤에 서 설명할 미생물의 역할을 포함하여 정리한 것이다.

3. 알레르기 행진과 미생물

정상인 피부의 10%에서 포도상구균이 관찰되는 반면, 아토피 피부염 환자의 피부에서는 90%에서 포도상구균의 관찰되고,^{23,24)} 포도상구균의 약 50%가 포도상구균 장독소 B (Staphylococcal enterotoxin B)를 분비한다.²⁵⁾ 이러한 포도상구균 장독소 B는 과거 초항원으로서 T 세포 활성화에 관여하

거나 Th1 반응을 강화시켜 아토피 피부염의 만성화에 관여하는 것으로 알려졌으나,^{26,27)} 최근 Toll-like 수용체를 통한 Th2 세포 분화에도 관여하는 것으로 알려졌다.²⁸⁾ 따라서 저자는 아토피 피부염 피부에 상재해 있는 포도상구균이 T세포의 분화에 영향을 미치어 전신적 면역반응을 유도하고 결과적으로 기도 염증을 유발하여 천식의 발생에 영향을 줄 것이라고 가설을 세우고 이를 증명하기 위해 마우스를 이용한 실험을 하였다.²⁹⁾ 피부에 OVA를 감작시키고 OVA를 기도 주입하여 기도 염증을 유발한 모델에 포도상구균 장독소 B를 피부에 적용시켰을 때 기도 염증이 더 증가하고, Th2는 물론 Th17 면역반응의 증가소견이 있었으며, IL-17A knock-out 마우스를 이용하였을 때 기도 염증 및 기관지과민성의 감소소견이 보여 아토피 피부염의 피부에 있는 포도상구균이 알레르기 행진의 기도 염증 악화에 영향을 주고 이러한 과정에 Th17이 관여함을 알 수 있었다. 이러한 Th17 반응은 피부 임파선과 비장 세포에서 IL-6의 증가와 관련이 있었다. 일반적으로 알레르기 항원의 감작과 질환의 발생에 미생물이 영향을 끼친다는 점을 고려할 시, 기존의 아토피 피부염 악화에서 포도상

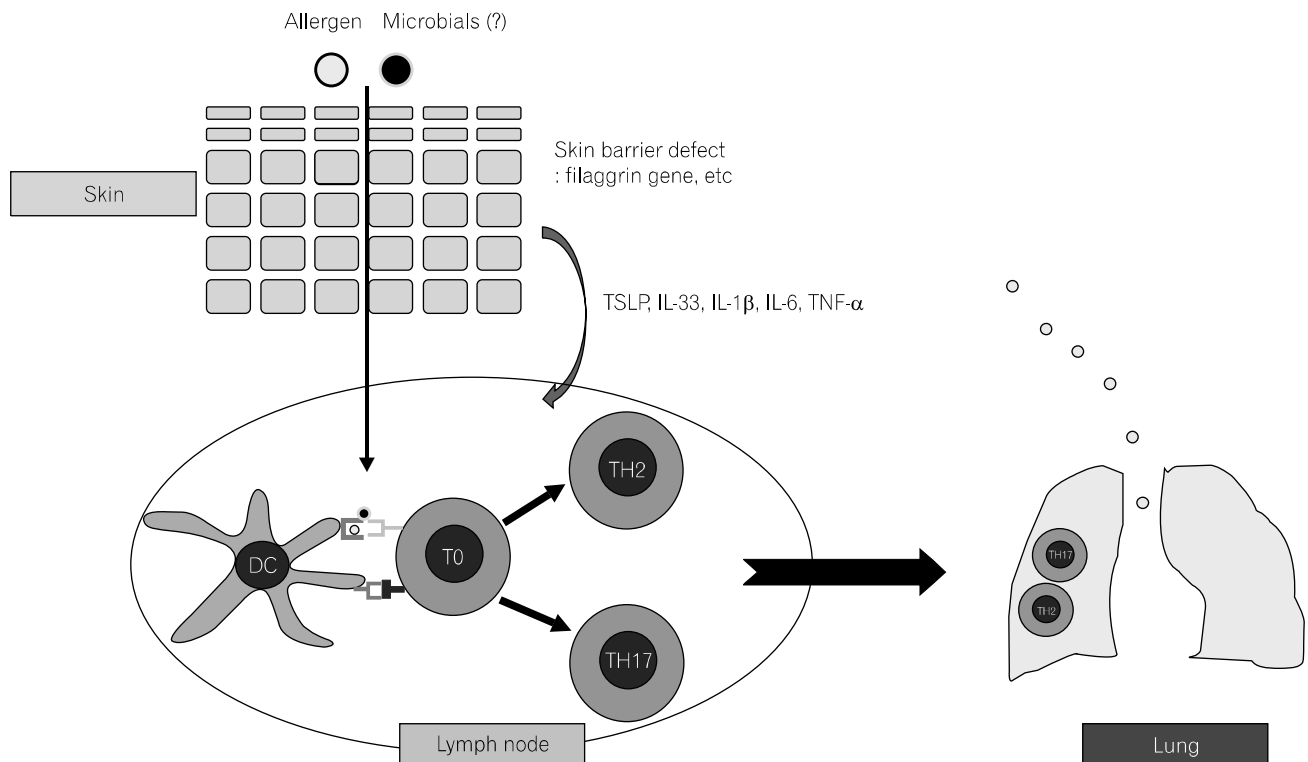


Fig. 2. Mechanism underlying allergic march. Skin barrier dysfunction can initiate systemic sensitization to allergen, which can be associated with mutation of filaggrin or other genes of skin barrier. Antigen presenting cells including dendritic cells uptake allergens, migrate to lymph nodes, and can differentiate naïve T cells into Th2 and Th17 cells. During these processes, keratinocytes can release thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin (IL)-33, pro-inflammatory cytokines including IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α with exposure to allergen and microbial organisms, which can provide microenvironment for T cell differentiation. Activated T cells can induce eosinophilic and neutrophilic inflammation in the airway when it will be exposed to allergen later. DC = dendritic cell.

구균의 역할을 벗어나 포도상구균의 제거가 단지 아토피 피부염 증상의 호전 이외에 이후 천식 발생에도 영향을 줄 수 있을 가능성이 있다. 이러한 가능성을 증명하기 위해서는 향후 전향적 임상 연구를 포함한 연구들이 이루어져야 할 것으로 생각한다.

4. 알레르기 행진 차단 연구

알레르기 행진을 차단한다는 의미는 큰 의미에서 알레르기 질환의 예방의 범주에 들어갈 것이다. 일반적으로 알레르기 항원에 노출되어 알레르기 감작이 되지 않도록 예방하는 것이 1차적 예방이고, 알레르기 감작이 된 후 알레르기 질환이 발생하지 않도록 하는 것이 2차적 예방이고, 알레르기 질환이 진행하는 것을 예방하는 3차적 예방, 즉 치료에 해당될 것이다. 알레르기 행진을 차단한다는 것은 아토피 피부염에서 천식이 발생하는 것을 예방하겠다는 의미로 천식에 초점을 맞추면 2차 예방이라 할 수 있겠다. 예방을 하기 위해서는 예방의 대상이 필요하고 또한 예방하는 도구가 필요하다는 측면에서, 1차적 예방은 어려운 점이 있다. 일단 예방의 대상은 전체 인구 집단 또는 고위험군(부모, 순위 자녀가 알레르기 질환이 있는 경우)이 될 수밖에 없고, 따라서 예방에 사용할 도구가 강력한 효과를 발휘하는 것보다는 부작용이 적은 것을 선택할 수밖에 없다. 그러나 알레르기 행진의 차단은 아토피 피부염 환자라는 비교적 뚜렷한 대상을 가지고 있고 이후 천식을 예방한다는 측면에서 보다 더 강력한 예방 도구를 사용할 수 있을 것이다.

이러한 알레르기 행진 차단에 대한 연구가 진행되어 왔지만 그 결과는 전망적이지는 못하다.

Early Treatment of Atopic Children (ETAC) 연구³⁰⁾는 1~2세 아토피 피부염 환자를 대상으로 cetirizine을 18개월간 복용시키고 약을 끊은 후 18개월간 지켜보았다. 치료군과 위약군에서 누적 천식 유병률에는 차이가 없었으나, 집먼지진드기 또는 잔디 화분에 감작되어 있는 아토피 피부염 환자에서 위약군에 비교하여 천식이 발생할 확률이 의미 있게 감소하였고, 이러한 효과는 약을 중단한 후 18개월까지 유지되었다. 따라서 이러한 연구 결과를 대상수(n=510)를 늘려 확인하고자 Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) 연구³¹⁾가 수행되었고, 이 연구에서는 1~2세 집먼지진드기 또는 잔디 화분에 감작되어 있는 아토피 피부염 환자를 대상으로 levocetirizine을 18개월간 투여하였다. 그 결과는 levocetirizine 투여군에서 천식을 예방하는 효과는 없었다.

아토피 피부염 환자에서 천식을 예방하고자 하는 기존의 연구 결과들이 전망적이지 못하였고, 앞으로 이러한 차단법을 개발하고 적용하는데 있어서 고려해야 할 점은 다음과 같다. 첫째는, 대상군을 어떻게 선정해야 하는 가이다. 소아 아

토피 피부염 환자 모두가 IgE 매개성은 아니며, 동일한 병태 생리를 가지고 있다고 보기 어렵다. MAS 연구³⁾에서 2세 아토피 피부염 환자의 아토피 비율은 41%였다. 따라서 아토피 피부염에서 천식 예방 효과를 보기 위해서는 보다 천식과 관련이 있을 가능성이 높은 균일한 아토피 피부염 집단을 선정하는 것이 중요하다. EPAAC 연구는 집먼지진드기 또는 잔디 화분에 감작되어 있고 알레르기 가족력이 있는 아토피 피부염으로 대상을 선정하여 비교적 균일한 집단에서 효과를 판정하려 노력하였으나, 그 결과는 효과가 없었다. 그러나 이미 집먼지진드기에 감작이 되어있는 군에서 차단하는 것은 대상을 선정하기 쉬울지 모르지만, 그 차단 도구의 강도에 대한 고민이 필요할 것이다. 그러나 감작 전 대상을 선정하려면 그 대상의 선정의 어려움이 예상된다. 또한 FLG 연구에서처럼 피부 장벽 결손-알레르기 항원 감작-기도 염증의 관계를 고려한다면 피부 장벽 결손이 있는 집단에서 피부 장벽의 복원과 항원 감작을 예방하는 시도가 알레르기 행진의 차단법으로 고려될 수 있을 것이다.

둘째, 천식을 예방하기에 충분한 알레르기 면역반응을 조절할 수 있는 도구를 사용했는지, 그리고 알레르기 행진의 기전에 입각한 좀 더 특이적인 차단법을 사용해야 할지 고민할 필요가 있다. Cetirizine 또는 levocetirizine은 항히스타민제이다. 기존의 연구자들은 알레르기 항원에 의해 유도된 호산구와 호중구의 기도내 유입을 저해하는 효과를 기대하였다. 과연 항히스타민제가 전신적 알레르기 면역반응을 차단하여 기도 염증을 예방하는 데 적합한지는 의문이다. 또한 아토피 피부염에서 천식이 발생하는 기전으로 동물 실험 모델에서 언급한 TSLP와 IL-17을 고려 시 특이적 차단을 고려할 수 있겠다.

마지막으로 이러한 차단을 어떤 시기에 시작할 것인지에 대한 고민이 필요하다. 그러나 시기를 결정하는 것은 시기 자체만을 결정하는 것이 아니라, 대상의 선정 및 차단법과 연관되어 있다. 이미 대상이 전신적 면역반응이 알레르기에 편향되어 있는 시기라면 대상 선정은 상대적으로 어렵지 않을 수 있으나 보다 더 그 면역반응을 조절하기에 충분한 차단법이 요구되고, 그 이전이라면 향후 알레르기 질환 및 알레르기 행진의 경과를 보일 대상을 선정하는 연구가 우선적으로 필요할 것이다.

결론

알레르기 행진은 아토피 피부염과 천식 또는 알레르기 비염 같은 알레르기 호흡기 질환이 순차적으로 발생하는 것을 의미하며, 이러한 순차성에서는 아토피 피부염이 천식의 위험인자로 작용하는 것 또는 공통적인 IgE 매개 면역반응이

각각의 기관에 단지 순차적으로 나타나는 것으로 생각해 볼 수 있다. 알레르기 행진의 기전을 밝히기 위한 연구들이 진행되어 왔고, 현재까지 피부로 알레르기 항원의 감작을 통한 기도 염증이 발생한다는 설명이 일반적으로 받아들여지고 있으며, 피부 장벽 결손, TSLP, IL-17이 관여할 것으로 추정된다. 알레르기 행진을 차단하고자 하는 몇몇의 연구는 효과적 차단법을 제시하지 못하고 있으며, 향후 대상과 기전과 관련된 차단법의 선정에 대한 고민을 바탕으로 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:67-73.
- 2) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332:133-8.
- 3) Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics.* 2001;108:E69.
- 4) Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyper-responsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005;127:502-8.
- 5) Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al; Multicenter Allergy Study Group. 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.
- 6) Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1190-5.
- 7) Almquist C, Li Q, Britton WJ, Kemp AS, Xuan W, Tovey ER, et al; CAPS team. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1296-302.
- 8) Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:280-5.
- 9) Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, Carlin JB, Bennett CM, Dharmage SC, et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy.* 2007;37: 536-42.
- 10) Herrick CA, MacLeod H, Glusac E, Tigelaar RE, Bottomly K. Th2 responses induced by epicutaneous or inhalational protein exposure are differentially dependent on IL-4. *J Clin Invest.* 2000; 105:765-75.
- 11) He R, Oyoshi MK, Jin H, Geha RS. Epicutaneous antigen exposure induces a Th17 response that drives airway inflammation after inhalation challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:15817-22.
- 12) Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest.* 1998;101:1614-22.
- 13) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3: 673-80.
- 14) Zhang Z, Hener P, Frossard N, Kato S, Metzger D, Li M, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:1536-41.
- 15) Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:3-21.
- 16) Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:429-33.
- 17) Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:99-106.
- 18) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
- 19) Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38:337-42.
- 20) Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009;41:602-8.
- 21) Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:872-7.
- 22) Lee DE, Park SY, Han JY, Ryu HM, Lee HC, Han YS. Association between filaggrin mutations and atopic dermatitis in Korean pregnant women. *Int J Dermatol.* 2011 Sep 19. Epub.
- 23) Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90:525-30.
- 24) Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy.* 2001;56:1034-41.

- 25) Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:814-9.
- 26) Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1998;139 Suppl 53:17-29.
- 27) Bright JJ, Xin Z, Sriram S. Superantigens augment antigen-specific Th1 responses by inducing IL-12 production in macrophages. *J Leukoc Biol.* 1999;65:665-70.
- 28) Mandron M, Ariès MF, Brehm RD, Tranter HS, Acharya KR, Charveron M, et al. Human dendritic cells conditioned with *Staphylococcus aureus* enterotoxin B promote TH2 cell polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1141-7.
- 29) Yu J, Oh MH, Park JU, Myers AC, Dong C, Zhu Z, et al. Epicutaneous exposure to *Staphylococcal* superantigen enterotoxin B enhances allergic lung inflammation via an IL-17A dependent mechanism. *PLoS One.* 2012;7:e39032.
- 30) Warner JO; ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:929-37.
- 31) Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:535-42.