

아토피피부염 환자에서 APDDR-0801 보습 제품의 치료 효능

중앙대학교 의과대학 피부과학교실, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 피부과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 피부과학교실², 한양대학교 의과대학 피부과학교실³, 한림대학교 의과대학 강남성심병원 피부과학교실⁴, 아모레퍼시픽 기술연구원⁵

박주희 · 이광훈¹ · 김진우² · 노영석³ · 박천욱⁴ · 박원석⁵ · 고현주⁵ · 김정환⁵ · 서성준

The Therapeutic Efficacy of the Moisturizer APDDR-0801 for Patients with Atopic Dermatitis

Juhee Park, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D.¹, Jin Wou Kim, M.D.², Young Suck Ro, M.D.³, Cheon Wook Park, M.D.⁴, Won-Seok Park, M.D.⁵, Hyun-Ju Koh, M.D.⁵, Jeong-Hwan Kim, M.D.⁵, Seong Jun Seo, M.D.

Department of Dermatology, Chung-Ang University College of Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine², Uijeongbu, Hanyang University College of Medicine³, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine⁴, AmorePacific R&D Center⁵, Seoul, Korea

Background: The patients with atopic dermatitis (AD) show a defective barrier function of the skin and symptoms such as xerosis, pruritus and erythematous lesions with increased transepidermal water loss (TEWL). The choice of topical moisturizer is very significant for AD patients because these symptoms could be relieved by a local moisturizing agent that strengthens the epidermal barrier function.

Objective: This study was performed to evaluate the effects of the moisturizer APDDR-0801, which contains physiologic lipid granules (DermaON[®]), for relieving the symptoms associated with AD.

Methods: 128 patients (17.8±12.1 years) who were suffering from mild to moderate AD topically applied the test moisturizer twice daily for up to 4 weeks. The treatment efficacy was evaluated by the investigator global assessment (IGA) score, the eczema area and severity index (EASI) score, the transepidermal water loss (TEWL), the visual analogue scale (VAS) for pruritus and sleep disturbance, and the level of inflammatory cytokines in the horny layer of the flexural areas.

Results: The test moisturizer was well-tolerated and 58.6% of the patients achieved clinical improvements (over moderate) after the application of the test moisturizer for 4 weeks. The significant relief of AD symptoms was observed from 2 week to 4 week in a time-dependent manner. Significant improvements in the signs and symptoms of AD were observed at 4 week, such as the EASI score (37.8% improvement), the TEWL (20.3% improvement in the antecubital fossa lesion), the VAS score for pruritus (26.2% improvement), and VAS score for insomnia (39.7% improvement).

Conclusion: The moisturizer APDDR-0801 (Atobarrier Cream[®], which contains physiologic lipid granules, effectively relieved the symptoms associated with AD. (Korean J Dermatol 2010;48(2):93~100)

Key Words: Atopic dermatitis, Ceramide, Moisturizer, Physiologic lipid granules, Skin barrier

<접수: 2009. 12. 28, 수정: 2010. 1. 12, 게재허가: 2010. 1. 25.>

교신저자: 서성준

주소: 156-755 서울시 동작구 흑석동 224-1

중앙대학교병원 피부과

전화: 02)6299-1525, Fax: 02)823-1049

E-mail: drseo@hanafos.com

서 론

아토피(Atopy)는 그리스어인 a-topos가 어원으로 ‘특이한’, ‘부적당한’ 또는 ‘비정상적인 반응’ 등의 뜻을 가지고 있으며, 알레르기 반응을 일으키는 면역물질(IgE)을 쉽게

형성함으로써 천식, 고초열, 알레르기 비염, 아토피피부염 등을 잘 일으키는 유전적 경향이라고 알려져 있다. 아토피 피부염은 만성적으로 재발하는 흔한 습진성 병변으로 전 인구의 약 10% 정도에서 나타나며, 유소아기에 특히 높은 발생 빈도를 보인다. 아토피피부염의 치료는 염증과 소양 증의 조절, 2차 병변의 발생 방지를 목적으로 하며, 이 중 피부의 보습은 가장 기본적인 피부의 관리로 모든 단계의 아토피피부염 환자에게 필수적이다¹.

보습제 APDDR-0801 (Atobarrier Cream[®], AmorePacific) 은 각질층의 표피 과립층에 존재하는 층판소체(lamellae body)와 같이 생체지질성분을 이용하여 유동과립화 기술을 통해 제조된 유사층판소체(pseudo multi-lamellar granule, DermaON[®])를 함유하여 보다 인체 각질층 장벽 지질과 유사한 성분과 구조를 가지고 있으며^{2,3}, 이외에도 피부의 수분 함유력을 높이고, 아토피 증상을 진정시키는 niacinamide⁴, hyaluronic acid, allantoin 및 panduratin⁵ 추출물을 함유하고 있다.

본 연구는 경증 및 중증도의 아토피피부염 환자를 대상으로 인체 피부각질층 지질성분의 유사구조체를 포함한 보습제 APDDR-0801를 도포하여 아토피피부염 증상 완화 효과와 안정성에 대하여 알아보려고 수행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 2월부터 2009년 6월까지 5개 병원 피부과 외래에 내원한 환자들 중 Hanifin과 Rajka⁶의 진단기준에 따라 아토피피부염으로 진단받은 2세 이상의 남녀를 대상으로 EASI score⁷ 범위가 5 이상, 10 이하의 범위의 162명(기관당 30명 이상)의 환자를 대상으로 하였다. 아토피피부염으로 최근 1개월 내 면역억제제, 면역조절제로 치료받은 경우, 아토피피부염으로 최근 1주일 이내에 항히스타민제제로 치료받은 경우 및 연구 책임자의 판단으로 연구수행이 곤란하다고 판단되는 경우에는 본 시험에서 제외하였다. 임상시험은 각 5개 병원의 임상시험심사위원회(institutional review board)의 승인을 받았으며 서면으로 된 연구 동의서를 받은 후 시행되었다.

Table 1. Rating grade for investigator global assessment of clinical response

Investigator global assessment	Grade
Worsened greatly	1
Worsened moderately	2
Worsened slightly	3
No change	4
Improved slightly	5
Improved moderately	6
Improved greatly	7

2. 연구 방법

1) 치료 방법

보습 제품인 APDDR-0801를 환자에게 지급하고 4주간 아침, 저녁으로 아토피피부염 부위에 도포하도록 하였다. 시험 기간 중 시험 제품을 제외한 다른 종류의 보습제, 국소도포제 및 항히스타민제 등의 사용은 금지하도록 하였다.

2) 임상적 관찰 및 평가

(1) Investigator global assessment (IGA): 시험 제품의 도포 완료 시점인 임상 시험 개시 후 4주째의 방문에 연구자의 판단에 의하여 시험 개시 방문과 비교하여 아토피피부염 증상의 개선 정도를 평가하였다(Table 1).

(2) 습진 면적과 중증도 인덱스(EASI score) 평가: 습진 면적과 중증도 인덱스(EASI score)의 개선 정도를 평가하기 위하여 모든 방문일에 동일한 의사가 환자의 머리/목, 몸통, 하지에서 홍반, 부종/경결, 찰상, 태선화 정도를 관찰하고, 이를 각각 점수화하였다. 그리고 이 임상 소견 점수에 신체 부위별 병변 면적 점수를 곱하여 각 부위별로 개선 정도를 비교하였다(Table 2).

(3) 경표피수분손실량: 환자의 피부 장벽 상태를 평가하기 위해 경표피수분손실량을 모든 방문일마다 evaporimeter인 Tewameter TM 210[®] (Courage-Khazaha, Köln, Germany)을 사용하여 양쪽 전주와에서 측정하였으며 피부 병변의 위치 등으로 전주와에서 측정이 용이하지 않을 경우에 슬와부위, 혹은 이외의 부위에서도 측정이 가능하도록 하였다.

(4) 피험자의 주관적 평가: 아토피피부염 환자의 삶의 질 개선 평가를 위해 아토피피부염 증상에 대한 피험자의 주관적 개선 정도를 소양감 및 수면 장애(VAS=0~10, 0=증상 없음, 10=일상생활이 불가능할 정도로 심함)의 두 가지 항목에 대하여 모든 방문일에 환자가 직접 평가하도록 하였다.

Table 2. Eczema area and severity index: calculation for patients 8 years of age and older*

Body region	EASI score ^{†,‡}
Head/Neck (H)	(E+I+Ex+L)×Area×0.1
Upper limbs (UL)	(E+I+Ex+L)×Area×0.2
Trunk (T)	(E+I+Ex+L)×Area×0.3
Lower limbs (LL)	(E+I+Ex+L)×Area×0.4
EASI=	Sum of the above 4 body region scores

*For children aged 0~7 years, proportionate areas were head/neck, 20%; upper limbs, 20%; trunk, 30%; and lower limbs, 30%, †E: erythema; I: induration/population; Ex: excoriation; L: lichenification, ‡Where area is defined on a 7-point ordinal scale: 0=no eruption; 1=<10%; 2=10~29%; 3=30~49%; 4=50~69%; 5=70~89%; 6=90~100%.

(5) **각질층의 염증성 시토카인(cytokine) 분석:** 실제 보습제에 의한 장벽 강화를 통해 염증이 완화된 정도를 비침습적인 방법으로 각질층의 염증성 시토카인 수준을 첫 방문과 도포 4주 후에 병변/비병변 부위(비병변 부위는 전 주와 아래/위 병변이 없는 부위)에서 측정하고자 D-Squame 원형 tape (Standard sampling discs, 22-mm diameter, Cuderm, Dallas, TX, USA)을 아토피피부염 병변 부위와 정상부위에 각각 엄지손으로 가볍게 누르고 부착하였다가 바로 떼는 작업을 동일한 부위에서 2회 실시하여 각질층을 채취하였다. -70°C에서 보관하며 일괄 수거하여 EASI score 정도에 따른 염증성 시토카인의 수준이 상관성이 있는지 확인하기 위해 첫 번째 방문 시 환자의 EASI score에 의한 중증도에 따라 5개의 그룹으로 분류(Table 3)한 후 pooling하여 multiple ELISA를 사용하여 다음과 같이 측정하였다⁸. 시토카인 level 분석을 위해서, 0.005% Tween-20 (Sigma, USA) 포함한 phosphate-buffered saline (PBS)을 D-squame 1장당 375 μ l를 첨가하여 얼음위에서 30분간 방치 후 15분 동안 4°C에서 sonification해주어 각질층에서 단백질을 용출하였다. 용출액을 15,000 g에서 1분간 원심 분리하여 상등액에 포함된 염증성 시토카인 IFN- γ , IL-1 α , TNF α , IL-13, IL-4, IL-5, IL-6의 농도를 멀티플렉스 비드-기반 시토카인 분석(Multiplex bead-based cytokine assay, Bio-plex 200, Komabiotech, Korea)을 의뢰하여 측정하였다.

3) 통계적 분석

모든 통계분석은 SPSS Package Window 10.0의 통계 software에 의해 처리하며 0, 2, 4주째로 분리하여 5가지 관찰항목을 수집하였다. 실험 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고, 분석적 통계로 분산분석 또는 paired t-test (또는 Wilcoxon signed ranks test)를 실시하여 평가하였다.

기기측정 및 문진 등으로 얻어진 0, 2, 4주째의 측정치를 근거로 하여 통계적 방법을 사용하여 시험제품의 사용 전과 사용 후 및 사용 2주째와 4주째의 수치를 비교 평가하였다. 측정치를 개별로 하며 사용 전과 후 차이에 대해 통계적 검증 후 *p*값이 0.05 이하면 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 임상적 관찰

실험 초기 EASI score 5 이상 10 이하 범위 내 아토피피부염 환자 162명이 선정되었으나 34명의 중도탈락자가 발

생하여 128명이 본 실험을 마쳤다. 중도 탈락자 34명 중 16명에서 제품 도포 시 보통 정도의 가려움, 붉은 반점, 발진 등의 이상 반응을 보였으나 도포 중단 시 이상반응은 사라졌다. 나머지는 실험 프로토콜을 준수하지 않아 본 실험에서 제외되었다. 환자 평균 연령은 17.8 \pm 12.1세로 남자 55명, 여자 73명이었다.

환자의 임상 전 아토피 치료 병력은 평균 75%이며, 주로 1) 스테로이드 제제를 제외한 국소 도포제 치료가 24명, 2) 경구 항히스타민 치료가 21명, 3) 국소 스테로이드 치료가 17명, 4) 보습제 치료가 14명으로 나타났다. 평균 아토피피부염 유병기간은 8.7 \pm 9.2년이었다. 특별한 피부과 질환 및 신체 질환은 없거나 극소수에 해당되었다.

2. 임상적 개선의 평가

1) Investigator global assessment (IGA)

보습제품 도포 완료 후 4주째에 연구자의 판단에 의한 개선 정도를 IGA로 평가한 결과 아토피피부염 환자의 58.6%가 중등도 이상의 수준으로 개선되었는데 이 중 10.9% (14명)는 매우 개선되었고, 47.7% (61명)는 중등 정도 개선되었고, 26.6% (34명)는 약간 개선되었다(Table 4).

2) 습진면적과 중증도 인덱스(EASI) 개선

EASI score로 측정한 아토피피부염의 호전 정도는 치료 2주 후부터 통계적으로 유의하게 나타났으며 4주 후 더 큰 개선 효과를 보였다. 치료 전 6.59 \pm 0.14의 EASI score가 치료 2주 후에는 5.33 \pm 0.18로 18.3% 개선되었고(*p*<0.001), 4주 후에는 4.06 \pm 0.20로 37.8% 개선되었다(*p*<0.001) (Fig. 1).

3) 경표피수분손실량에 의한 피부 장벽 개선 평가

피부 장벽 기능 변화를 평가하기 위하여 경표피수분손실량 정도를 측정하였다. 측정 부위는 주로 전주와에서 측정하였고 슬와, 기타(팔, 허벅지, 목 등) 부위를 측정하였다. 부위별 경표피수분손실량 측정 결과 치료 전 전주와의 경표피수분손실량($g/m^2/h$)은 29.24 \pm 1.54, 슬와는 39.00 \pm 3.20, 기타 부위는 33.36 \pm 4.42이었다. 치료 2주 후에는 각각 23.87 \pm 1.34, 35.35 \pm 3.69, 27.41 \pm 3.34로 10.8% (*p*<0.001), 4.3%, 14.3% (*p*<0.05) 개선되었다. 치료 4주 후에

Table 3. Groups for cytokine analysis

Group	EASI score	No. of patient
1	5~5.9	49
2	6~6.9	38
3	7~7.9	11
4	8~8.9	9
5	9~10	19

Table 4. Investigator global assessment after application of Atobarrier[®] cream

Investigator global assessment	Grade	Patients	%
Worsened greatly	1	0	0
Worsened moderately	2	2	1.6
Worsened slightly	3	6	4.7
No change	4	11	8.6
Improved slightly	5	34	26.6
Improved moderately	6	61	47.7
Improved greatly	7	14	10.9

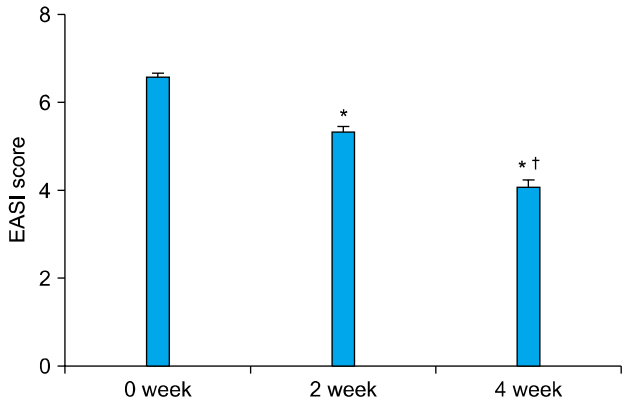


Fig. 1. Changes of EASI scores. Results presented are the means ± standard error. * $p < 0.001$ vs 0 week and † $p < 0.001$ vs 2 week with paired t-test

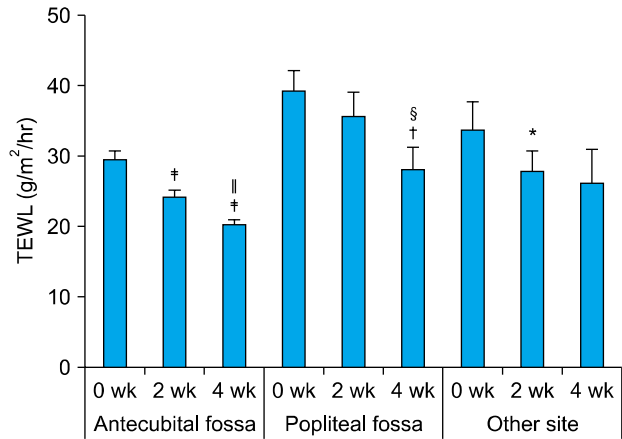


Fig. 2. Changes of transepidermal water loss (TEWL). Results presented are the means ± standard error. * $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.001$ vs 0 week and § $p < 0.05$, || $p < 0.001$ vs 2 week with paired t-test

는 각각 19.95 ± 1.11 , 27.92 ± 3.22 , 25.93 ± 5.13 로 20.3% ($p < 0.001$), 19.2% ($p < 0.05$), 16.4%의 개선을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

4) 환자 주관적 소양감 및 수면장애에 대한 VAS 개선

환자가 주관적으로 느끼는 소양감 및 수면장애의 심각도를 측정된 결과 소양감은 보습제 사용 2주, 4주 후 각각 12.6%, 26.2% 호전되었고($p < 0.001$), 수면장애는 각각 33.0%, 39.7%가 호전되었다($p < 0.001$). 따라서, 보습제 사용으로 환자 자신이 느끼는 삶의 질이 개선되는 것으로 관찰되었다(Fig. 3).

5) 각질층의 시토카인 level 변화

환자의 아토피피부염 염증 개선 정도를 정량적으로 분석하고자 각질층에서 관찰할 수 있는 pro-inflammatory 시

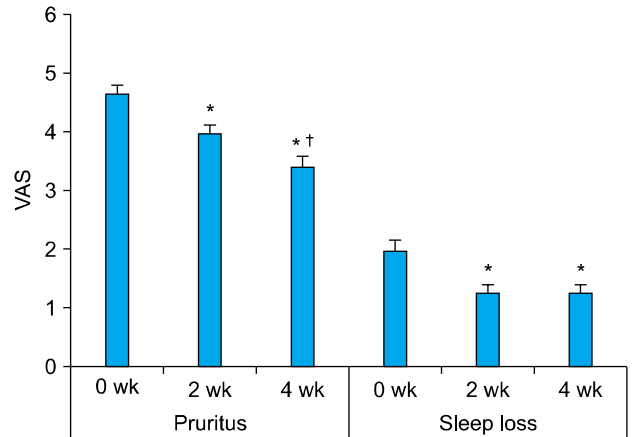


Fig. 3. Changes of visual analogue scale (VAS) on pruritus and sleep loss. Results presented are the means ± standard error. * $p < 0.001$ vs 0 week and † $p < 0.001$ vs 2 week with Wilcoxon signed ranks test

토카인(IL-1 α , TNF- α)과 Th-2 면역반응(IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) 및 만성염증단계의 인자로서 IFN- γ 를 선정하여 각 질층의 시토카인 level을 측정하였다. 비병변부와 비교해서 초기에 각 EASI 스코어로 분류한 그룹에서 4가지의 Th-2 림프구로 매개된 Interleukin이 증가된 것을 관찰할 수 있었으며, IL-4, IL-6의 경우 전체 그룹에서 보습제 사용 후에 각각 7.7% ($p < 0.05$), 32.4% ($p < 0.001$)로 유의하게 감소하였고, IL-5의 경우는 한 그룹에서만 유의하게 감소하였고, IL-13의 경우에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. Pro-inflammatory 시토카인으로 TNF- α 의 경우 그룹별로는 비병변부와 유의한 차이를 나타내지는 않았지만, 보습제 사용 전후로 전체 그룹에서 6.5% ($p < 0.01$) 감소하여 통계적으로 유의하였으며, IL-1 α 의 경우는 전체 그룹에서 보습제 사용 후에 33% ($p < 0.001$) 감소하여 비병변부 각질층의 시토카인 수준과 비교될 정도로 유의한 결과를 관찰할 수 있었다. 환자의 각질층의 염증 수준이 경미하거나 중등도 수준이어서 만성염증 상태에서 많이 발견되는 IFN- γ 는 비병변부와 차이가 없었으며, 보습제 사용 전후에도 정상수준으로 변화가 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

일반적인 아토피피부염의 치료는 스테로이드제의 국소 도포 요법이 사용되고 있으나, 스테로이드의 장기적인 사용에 따른 전신적, 국소적인 부작용으로 인해 그 사용이 비교적 제한적이다. 이와 함께 최근에는 면역억제제의 일종인 calcineurin inhibitors를 사용하기도 하나 면역억제제의 작용 기전 상 장기간 사용 시 면역력 저하로 인한 다양한 부작용이 유발될 가능성이 제기되면서, 최근 미국 식품의약품안전청(FDA)에서 2세 이하의 영, 유아를 대상으로

Table 5. Changes of cytokine level

Cytokine (pg/ml)	Group	0 week		4 week		p values
		Mean	SE	Mean	SE	
IL-1 α	1	556.90	40.39	330.56	28.51	0.00
	2	511.82	79.74	402.53	114.92	0.0986
	3	447.38	5.41	301.36	10.29	0.0301
	4	266.58	98.02	117.07	17.45	0.1650
	5	383.58	101.94	217.93	35.07	0.1553
	Total	482.87	34.98	312.44	0.00	0.00
	Non-lesion				295.54	0.00
IL-6	1	0.48	0.05	0.33	0.04	0.0289
	2	1.35	0.21	0.94	0.19	0.0911
	3	0.31	0.05	0.24	0.00	0.5000
	4	0.71	0.13	0.34	0.06	0.0363
	5	0.84	0.23	0.20	0.03	0.2437
	Total	0.80	0.09	0.49	0.07	0.0009
	Non-lesion				0.24	0.00
IL-4	1	8.77	1.20	7.26	0.28	0.1259
	2	7.35	0.31	6.74	0.08	0.0739
	3	7.33	0.24	6.58	0.17	0.0337
	4	6.29	0.00	6.16	0.09	0.5000
	5	7.24	0.26	6.68	0.36	0.0054
	Total	7.85	0.49	6.89	0.13	0.0179
	Non-lesion				6.55	0.00
TNF- α	1	2.26	0.05	2.23	0.05	0.602
	2	2.61	0.14	2.24	0.05	0.042
	3	2.43	0.10	2.34	0.05	0.373
	4	2.51	0.16	2.50	0.10	0.993
	5	3.03	0.35	2.35	0.04	0.091
	Total	2.52	0.08	2.29	0.03	0.008
	Non-lesion				2.09	0.04
IL-5	1	6.60	0.02	6.70	0.09	0.271
	2	6.61	0.02	6.62	0.02	0.614
	3	6.62	0.03	6.59	0.03	0.391
	4	6.59	0.03	6.62	0.03	0.638
	5	6.66	0.02	6.56	0.03	0.045
	Total	6.61	0.01	6.64	0.03	0.472
	Non-lesion				6.56	0.00
IL-13	1	6.58	0.02	6.56	0.05	0.775
	2	6.80	0.18	6.86	0.21	0.439
	3	6.59	0.08	6.55	0.13	0.730
	4	6.55	0.13	6.52	0.10	0.796
	5	6.58	0.08	6.67	0.05	0.465
	Total	6.64	0.06	6.66	0.07	0.650
	Non-lesion				6.53	0.09
IFN- γ	1	4.69	0.08	4.62	0.07	0.580
	2	4.61	0.06	4.40	0.06	0.053
	3	4.65	0.12	4.65	0.21	0.994
	4	4.33	0.11	4.22	0.12	0.638
	5	4.33	0.13	4.43	0.11	0.566
	Total	4.57	0.05	4.49	0.05	0.227
	Non-lesion				4.72	0.14

Total: Group 1~5, Group 1: EASI score 5~5.9, Group 2: EASI score 6~6.9, Group 3: EASI score 7~7.9, Group 4: EASI score 8~8.9, Group 5: EASI score 9~10, SE: standard error.

한 처방을 금지한 바 있다.

아토피피부염에 있어 피부 장벽의 역할은 중요하다. 유전적인 원인을 포함한 다양한 원인에 의하여 손상된 피부 장벽으로 인해 피부 건조가 유발되어 소양증이 유발되고, 이러한 소양증으로 피부를 긁게 되면 다시금 피부 장벽이 손상되게 하는 악순환을 반복하게 된다. 또한 손상된 피부 장벽으로 인해 자극성 물질 및 알레르겐 등의 침투가 증가하면서 염증 반응이 발생하거나 악화되며, 이렇게 악화된 염증 반응에 의하여 피부 장벽의 손상이 가속화되면서 악순환 된다. 대표적인 자극원(irritants)으로는 비누, 세제, 화학약품, 미생물 등과 같이 피부 내로 침투할 수 있는 물질 뿐만 아니라 모직이나 나일론 등과 같이 피부에 물리적인 자극을 가할 수 있는 섬유로 이루어진 의류 등이 있다.

아토피피부염 환자들은 흔히 피부 건조증을 동반하고 자극물질에 민감하여 피부염을 일으키기도 하므로, 일상생활에서 적절한 보습제를 충분히 사용하여 피부를 통한 수분 소실을 막고, 손상된 피부 장벽의 자연 회복을 돕는 것이 효과적인 치료의 보조수단일 것이다⁹.

피부각질층에 존재하는 세라마이드, 지방산(stearic acid), 콜레스테롤을 포함하는 각질세포간 생리지질은 일반적으로 피부 장벽 및 보습에 중요한 것으로 알려져 있으며, 특히 아토피피부염에서 세라마이드가 부족하다는 소견과¹⁰ 피부 표피장벽의 개선을 위한 세 가지 각질층 세포 간 지질의 최적 조성이 3 : 1 : 1이라고 보고되었다¹¹. 이러한 각질층 세포 간 생리지질을 포함하는 보습제는 아토피피부염에 효과적인 보조 치료 방법으로 알려져 있다¹². 기존 보습제는 liposome 혹은 multi-lamellar emulsion 방식으로 유화 에멀전 형태로 많이 제조되었으나¹³, 사용하는 세라마이드 종류 및 그 구조에 따라 인체 각질층의 구조와 조성이 다르게 되고, 보습제의 여러 제형에서도 과량을 넣게 되면 gelling 현상을 유발하여 사용 문제점을 발생시켜 다량을 첨가하지 못하였다^{14,15}.

본 임상연구에 사용된 APDDR-0801 (Atobarrier Cream[®]) 보습제의 특징은 표피 과립층에 존재하는 층판소체와 같이 다층 구조로 된 입자를 만들어 과량의 세라마이드 함량에 의한 gelling 문제를 해결하고자 하였으며, 다량의 세라마이드(PC-104), 콜레스테롤, 지방산으로 생체층판지질(physiologic lamella lipid)과 동일한 물리학적 거동을 가지면서 그 구조가 비슷하게 유동박막코팅 기술을 통해 새로 개발된 유사층판소체입자(DermaON[®]) 소재가 함유되어 2% 정도의 수준의 세라마이드 성분을 함유하도록 제조되었다^{2,3}.

APDDR-0801 도포 4주 후 환자의 10% 정도에서 이상 반응을 보였으나 도포 중지 후 사라지는 특성을 나타냈으며, 이는 스테로이드 등 항염증 치료제가 필요한 심한 병변 부위에 보습제가 도포되었을 때 일반 보습제에 과량 노출되어 일시적인 발진 형태로 나타난 것으로 추정된다. 전반적으로는 비교적 안전한 보습제로 판단되었다.

보습제품 도포 완료 후 4주째에 연구자의 판단에 의한

개선 정도를 IGA로 평가한 결과 변화가 없거나 중등도로 악화된 경우는 6.3% (8명)에 국한되었으며, 58.6% (75명)이 중등도 이상의 개선이 된 것으로 나타났다. 또한 아토피피부염 환자의 EASI score의 변화가 각각 도포한 기간에 비례하여 도포 2주 후 18.3%, 4주 후 37.8%로 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 비록 본 임상연구가 보습제 단독 사용에 의한 아토피피부염 증상 개선을 평가하기 위해서 경증에서 중등도에 해당하는 아토피피부염 환자(EASI score, 5~10)를 대상으로 효과를 관찰할 수 있었지만, 그 이상 중증의 아토피피부염 환자에서도 의사의 전문적 치료와 병행이 된다면 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 판단되었다.

세라마이드 등 각질세포간 생체지질에 의한 보습제의 피부 장벽 기능 변화를 평가하기 위하여 병변 부위(전주와 혹은 슬와 부위 등)에서 경표피수분손실량을 측정하였다. 아토피피부염 환자에서는 병변 부위의 피부 건조증뿐만 아니라 비병변 부위의 피부에서도 경표피수분손실량이 정상인의 피부에 비하여 2~5배 가량 증가되어 있으며 각질층의 수분 함량과 수분 결합력이 감소되어 있는 것으로 보고된 바 있다^{16,17}. 부위별 경표피수분손실량은 전주와, 슬와, 그리고 기타 부위 모두 2주 처치 후 처치 전 보다 유의하게 개선되었고 4주 처치 후 전주와와 슬와부위는 현저히 장벽 기능이 개선되어 피부 외각 각질층의 수분 상태가 호전된 것으로 판단되었다.

아토피피부염의 경우는 앞서 언급된 피부장벽 약화에 따른 건조증과 더불어 소양증을 동반하여 환자뿐만 아니라 주위 가족들의 삶의 질까지 영향을 주게 된다. 효과적인 호전의 인자로서 환자가 주관적으로 느끼는 소양감 및 수면장애의 심각도를 측정한 결과 보습제 사용 2주 후부터 소양감과 수면장애 모두 호전되어 본 연구에서 보습제 사용으로 경증에서 중등도 환자 자신이 느끼는 증상이 개선되는 것으로 관찰되었다.

아토피피부염의 발병 원인에 대한 지속적인 연구 결과에 의하면 선천적인 면역학적 이상, 특히 T cell의 불균형이 주요한 병인으로 제시되고 있다. 본 연구에서는 기존의 혈중 IgE 함량이 높아지면서 아토피피부염 증상이 심화되는 것으로 알려져 있지만¹⁸, sodium lauryl sulphate로 유도된 각질층에서 비침습적으로 IL-1 α , IL-8과 같은 염증성 시토카인을 최근에 정량한 것을 참고하여 보습제로 인한 피부 각질층의 염증 개선 상태를 평가하고자 하였다¹⁹.

인체 각질층의 turn-over 주기가 임상기간과 동일한 4주 내외인 점을 활용하여 시작과 종료 시점에서 D-squame를 이용한 병변 부위의 2회 연속적으로 tape-stripping을 통해 자원자의 각질층을 비침습적으로 수거하여 초기염증인자(pro-inflammatory cytokine; IL-1 α , TNF- α), 중기 Th-2 반응 염증인자(IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) 및 만성염증인자(IFN- γ)로 3가지로 분류하여 분석하였다. 초기 염증인자를 비롯하여 Th-2 연계 염증인자와 만성염증인자가 표피에서 분화된 각질층에서 검출하는 것이 전체 피부병변을

대표하는 것에는 많은 제약이 따를 수 있지만, 많은 환자의 피부의 염증상태를 비침습적인 방법으로 각질층에서 간접적으로 효과적으로 분석할 수 있으리라 기대하였다. 또한, 본 연구는 앞서 언급한 것과 같이 EASI score 5~10 사이의 아토피피부염 환자를 대상으로 시행되었고, EASI score 증가에 따른 염증성 시토카인의 상관성을 찾기 위해 각질층 시료를 5개 그룹으로 나눠 분석하였다. 분석 결과 IFN- γ 를 제외한 염증성 시토카인의 경우 비병변부위보다 높게 나왔으나, 그룹 간 EASI score 차이가 낮아 score가 커질수록 염증성 시토카인이 증가하는 상관성을 찾기가 어려웠다. 각 그룹별 분석을 제외하고 전체 자원의 TNF- α , IL-1 α , IL-4, IL-6의 염증성 시토카인은 보습제 사용 전보다 4주 사용 후에 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다. 이러한 감소 수준은 전체 그룹에서 보습제 사용 후에 비병변부 수준의 각질층의 시토카인 수준을 나타낼 정도였다고 생각된다. 향후에는 보다 중등도 이상의 자원자 각질층을 대상으로 본 각질층 중의 염증성 시토카인을 분석한다면 치료 효과에 대한 검증이 용이할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 APDDR-0801 도포 4주 후 연구자의 임상 종합 평가(IGA) 결과 아토피피부염 증상이 개선되었고, 습진면적과 중증도 인덱스인 EASI score 평가에 의해 도포 2주 후부터 유의하게 개선됨을 확인하였다. 환자의 주관적인 가려움 및 수면장애 평가 결과 보습제 도포 초기인 2주 후부터 개선되어 이후 계속 지속되었고, 경표피수분손실량 감소와 각질층의 염증성 시토카인 level 감소로 환자의 피부 장벽 기능이 개선되었다.

이상의 연구결과에서 APDDR-0801 (Atobarrier cream[®]) 보습제는 비교적 안전한 보습제로써 아토피피부염 개선에 효과적인 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Lebwohl M, Herrmann LG. Impaired skin barrier function in dermatologic disease and repair with moisturization. *Cutis* 2005;76(Suppl. 6):7-12
2. Kim DH, An EJ, Kim J, Han SH, Kim JW, Oh SG, et al. Fabrication and characterization of pseudo-ceramide-based liposomal membranes. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2009; 73:207-211
3. Na JI, Hwang JS, Park HJ, Kim DH, Park WS, Young SW, et al. A new moisturizer containing physiologic lipid granules (DermaON[®]) alleviates atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2009;20:1-5
4. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005;44:197-202
5. Rukayadi Y, Lee K, Han S, Yong D, Hwang JK. In vitro activities of panduratin A against clinical *Staphylococcus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4529-4532
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92(Suppl):44-47
7. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10:11-18
8. Jongh CM, Verberk MM, Spiekstra SW, Gibbs S, Kezic S. Cytokines at different stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin. *Skin Res Technol* 2007;13:390-398
9. Hagstromer L, Kuzmina N, Lapins J, Talme T, Emtestam L. Biophysical assessment of atopic dermatitis skin and effects of a moisturizer. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:272-277
10. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-526
11. Man MQ M, Feingold KR, Thornfeldt CR, Elias PM. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J Invest Dermatol* 1996;106:1096-1101
12. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208
13. Park BD, Youm JK, Jeong SK, Choi EH, Ahn SK, Lee SH. The characterization of molecular organization of multilamellar emulsions containing pseudoceramide and type III synthetic ceramide. *J Invest Dermatol* 2003;121:794-801
14. Yilmaz E, Borchert HH. Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema-an in vivo study. *Int J Pharm* 2006;307: 232-238
15. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:215-223
16. Firooz A, Gorouhi F, Davari P, Atarod M, Hekmat S, Rashighi-Firoozabadi M, et al. Comparison of hydration, sebum and pH values in clinically normal skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:321-322
17. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:772-780
18. Waterman AH, van der Ent GM. A comparative study of

skin tests and determination of the serum level of specific IgE immunoglobulins by means of the radioallergosorbent test in subjects with atopy. *Dermatologica* 1976;152:100-108

19. Jongh CM, Verberk MM, Spiekstra SW, Gibbs S, Kezic S. Cytokines at different stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin. *Skin Res Technol* 2007;13:390-398
