

# 외인성 아토피피부염과 내인성 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵세포와 피부 병변에서 IL-3와 FcεRI 발현의 차이

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학 연구소<sup>1</sup>, BK21 연세 의과학 사업단<sup>2</sup>

김 산<sup>1,2</sup> · 노성민<sup>1</sup> · 배병기<sup>1</sup> · 박창욱<sup>1</sup> · 이광훈<sup>1,2</sup>

## Differential Expressions of IL-3 and FcεRI in the Peripheral Blood Mononuclear Cells and Lesional Skin of Patients with Extrinsic Atopic Dermatitis and Intrinsic Atopic Dermatitis

Shan Jin, M.S.<sup>1,2</sup>, Seongmin Noh, M.D.<sup>1</sup>, Byung Gi Bae, M.D.<sup>1</sup>,  
Chang Ook Park, M.D.<sup>1</sup>, Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

Department of Dermatology & Cutaneous Biology Research Institute<sup>1</sup>, Brain Korea 21 Project  
for Medical Science<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** A small subgroup of atopic dermatitis (AD) patients show low total and allergen-specific immunoglobulin (IgE) levels. This subgroup has been termed ‘intrinsic’ AD (IAD) as compared to its counterpart ‘extrinsic’ AD (EAD). However, the difference of cytokine expression between IAD and EAD has not been fully understood.

**Objective:** To compare the expression of various inflammatory cytokines in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and lesional skin of patients with IAD and EAD, which are known to be associated with AD pathophysiology.

**Methods:** We assessed the protein levels of cytokines in the PBMCs and lesional skin. We evaluated the levels of IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, FcεRI and FcεRII from the PBMCs and lesional skin of patients with IAD and EAD.

**Results:** The patients with EAD had elevated levels of the IL-3 expression in their PBMCs and elevated levels of FcεRI in their lesional skin compared to that of the patients with IAD. The expression of other cytokines did not differ in the PBMCs and lesional skin from the two subgroups.

**Conclusion:** This study suggests that IL-3 could be associated with the pathophysiology of EAD as compared to that of IAD, along with FcεRI which was previously shown to be highly expressed in EAD patients. (**Korean J Dermatol 2011;49(6):491~498**)

**Key Words:** Atopic dermatitis, Extrinsic, FcεRI, IL-3, Intrinsic

### 서 론

아토피피부염(atopic dermatitis)은 유소아에서 발생하여 흔히 성인까지 지속되는 심한 소양증과 특징적인 피부 소견을 보이는 만성 염증성 질환이다. 아토피피부염의 병인

으로는 유전적 배경과 면역학적 기전, 환경적 요인 등 다양한 인자가 복합되어 있는 것으로 알려져 있지만 주된 발병 기전이 무엇인지는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

아토피피부염은 환경적 항원 및 immunoglobulin (Ig) E 매개성으로 혈청 IgE 증가와 연관 있는 외인성(extrinsic) 아토피피부염과 이들 인자와 관련이 없는 내인성(intrinsic) 아토피피부염으로 나뉘는데, 이들 각각의 병인은 서로 다를 것으로 추측되고 있다<sup>1</sup>. 외인성 아토피피부염 환자에서는 총 혈청 IgE와 알레르겐 특이 IgE가 증가되어 있고 일반적인 알레르겐에 대한 피부단자검사에서도 양성으로 나오는 경우가 많으나 내인성 아토피피부염 환자에서는 임상 증상은 유사하지만 혈청 IgE가 증가되어 있지 않고 공기

<접수: 2011. 4. 15, 수정: 2011. 5. 31, 게재허가: 2011. 5. 31.>

교신저자: 이광훈

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학 연구소

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: kwanglee@yuhs.ac

증 흡입항원이나 음식 항원과 관련이 없다<sup>2</sup>.

아직 내인성 및 외인성 아토피피부염의 발병 기전의 차이에 대해서는 잘 알려져 있지 않아 이에 대한 규명이 필요한 실정이다. 최근에 Mori 등<sup>3</sup>에 의해 외인성과 내인성 아토피피부염 환자의 수분 함유량이 다르다는 것이 밝혀져 피부장벽 기능에서도 차이가 있는 것으로 보고된 바 있다. 면역학적으로도 차이가 있을 것으로 생각되는데, Park 등<sup>4</sup>에 의해 CCL 18이 외인성 아토피피부염 병변에서 높게 관찰되었다는 보고가 있지만, 아직까지 두 종류의 아토피피부염의 면역학적 차이에 대한 연구는 많지 않다. 따라서 본 연구에서는 내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 피부 병변과 말초혈액 단핵세포에서 여러 가지 시토카인의 발현 양상을 관찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

신촌세브란스병원 알레르기 특수 진료소 및 피부과에 내원하여 임상적으로 Hanifin 및 Rajka<sup>5</sup>의 기준에 의해 아토피피부염으로 진단된 환자 23명을 대상으로 하였다.

알레르겐 특이 IgE는 Phadia CAP system FEIA (Uppsala, Sweden)을 이용하여 집먼지 진드기(*Dermatophgoides (D) farinae*), 계란, 우유, 밀, 땅콩, 대두, 돼지고기, 고등어, 포도상구균 장독소 B의 항목을 검사하였다. 피부단자검사는 집먼지 진드기(*D. farinae* 및 *D. pteryngissinus*), 화분, 곰팡이, 동물털, 음식물 항원이 포함된 55종의 시약(Bencard, Brenford, UK)을 이용하였고 양성 대조액은 0.1% histamine 용액을, 음성 대조액은 normal saline 용액을 사용하였다.

총 혈청 IgE와 알레르겐 특이 IgE가 증가되어 있거나 피부단자검사서 양성을 보이는 경우 외인성 아토피피부염으로 진단하였고, 가족력과 과거력상 기관지 천식이나 알레르기성 비염 등의 알레르기성 질환이 없고 총 혈청 IgE가 정상범위(<150 kU/L)에 있으며 알레르겐 특이 IgE가 발견되지 않고 피부단자검사가 음성인 경우 내인성 아토피피부염으로 진단하였다. 아토피피부염 환자들은 the eczema area and severity index (EASI)에 따라 중증 정도를 평가하였다. 임상시험은 본원의 임상시험심사위원회(institutionalreview board)의 승인을 받았으며 서면으로 된 연구동의서를 받은 후 시행되었다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 말초혈액 단핵세포의 분리와 flow cytometry

(1) 말초혈액 단핵세포의 분리: 정상 대조군 5명과 아토피피부염 환자 15명(외인성: 10명, 내인성: 5명)의 혈액 20 ml를 5 U/ml heparin, 2 mM EDTA가 포함된 20 ml phosphate-buffered saline (PBS) 용액과 혼합한 후 50 ml의 시험관에 들어있는 15 ml Ficoll/Hypaque (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden; density: 1.0777 g/ml) 용

액 위에 혼합액을 조심스럽게 부은 후 상온에서 15분 동안 원심분리를 하였다(200 ×g). 원심분리 후 상층의 혈장 20 ~ 25 ml를 분리한 다음 다시 20분 동안 상온에서 원심분리를 계속하였다(400 ×g). 원심분리 후 생긴 계면을 모아 차가운 5 mM EDTA의 PBS 용액으로 5차례에 걸쳐 세척하여(2,500 rpm, 10 min) 말초혈액 단핵세포를 얻었다.

(2) Flow cytometry: 말초혈액 단핵세포는 0.4% 소혈청알부민을 함유한 PBS에서 mouse anti-IL-3, anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IL-13 단클론항체(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)와 anti-Fc ε RI, anti-Fc ε RII 단클론항체(Abcam plc, Cambridge, UK)를 1 ug/ml (1 : 50~100)으로 희석하여 30분간 처리를 한 후, fluorescein isothiocyanate conjugated 된 이차 항체(BD Biosciences, San Jose, CA, USA)로 처리 후 formaldehyde/saponin 용액(Sigma, St Louis, MO, USA)에 고정을 하였다. 분석은 FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA)로 하였고, 결과는 Relative fluorescence intensity (RFI)=(MFI<sub>parameter evaluated</sub> - MFI<sub>control</sub>)/MFI<sub>control</sub>로 계산하여, RFI로 표현하였다.

#### 2) 조직생검과 면역조직화학염색

정상 대조군 5명과 아토피피부염 환자 23명에서 피부 조직생검을 시행하여 조직을 채취하였다. 채취한 조직 중 일부는 면역조직화학염색을 위해 Tissue-Tek<sup>®</sup> (Sakura Finetechnical Co., Tokyo, Japan)에 넣고 실험에 사용하기 전까지 -70°C에서 냉동 보관하였다. 냉동 보관한 조직을 6 μm 크기로 동결절편하여 silane coated 슬라이드(Muto Pure Chemicals, Tokyo, Japan)에 부착시킨 다음 아세톤에서 15분간 고정하고 PBS로 세척하였다. 동결절편은 mouse anti-IL-3, anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IL-13, anti-Fc ε RI, 과 anti-Fc ε RII 단클론항체 혹은 isotype 항체(R&D system)를 이용하여 처리 후, Histostatin-DS<sup>®</sup> kit (Zymed Lab., South San Francisco, CA, USA)을 이용하여 염색하였다. 결과는 독립된 2인의 관찰자가 광학현미경으로 검경하였으며, 판독은 염색 정도에 따라 6단계로 나누어 0에서 6까지 점수화하였다<sup>6</sup>.

### 3. 통계 분석

내인성 및 외인성 아토피피부염의 임상 및 검사실 소견과 면역조직화학염색 소견을 비교하기 위해 SAS (statistical analysis system) version 9.1 프로그램을 이용하였고 Student's *t*-test를 사용하여 통계학적 유의성을 알아보았으며 유의수준은 0.05 미만으로 설정하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 관찰

총 6명의 내인성 아토피피부염 환자와 17명의 외인성 아토피피부염 환자가 등록되었다(Table 1). 평균 나이는 외인성과 내인성이 각각 17.5세, 22.5세로 통계학적으로 유

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with AD

	IAD	EAD
Number of patients	6	17
Male	1	10
Female	5	7
Age (years) (Mean ± S.D.)	22.5 ± 10.3	17.5 ± 8.5
Onset of AD (n)		
Infant	2	6
Early childhood	2	3
Late childhood	0	7
Adolescent	1	0
Adult	1	1
Total IgE* (Mean ± S.D.)	94.4 ± 100.6	3107.5 ± 1747.2
EASI score (Mean ± S.D.)	20.2 ± 21.1	21.8 ± 14.2

Student's t-test was performed, \**p* < .0001.

**Table 2.** Levels of cytokines and IgE receptor from PBMCs of patients with AD

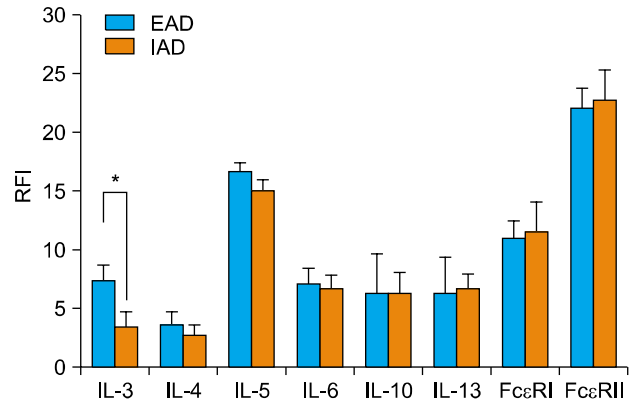
Relative fluorescence intensity	IAD Mean ± S.D.	EAD Mean ± S.D.
<b>IL-3*</b>	3.47 ± 1.23	7.41 ± 1.24
IL-4	2.72 ± 0.86	3.58 ± 1.11
IL-5	14.94 ± 0.99	16.67 ± 0.74
IL-6	6.67 ± 1.11	7.04 ± 1.36
IL-10	6.31 ± 1.73	6.3 ± 3.33
IL-13	6.67 ± 1.23	6.29 ± 3.09
FcεRI	11.5 ± 2.59	11 ± 1.48
FcεRII	22.72 ± 2.59	22 ± 1.73

Student's t-test was performed, \**p* < .05.

의한 차이는 보이지 않았다. EASI score로 측정된 아토피 피부염 중증도 또한 차이를 보이지 않았다. 총 혈청 IgE 농도는 외인성 아토피피부염 환자에서 3,107.5 kU/L로 내인성 아토피피부염 환자의 수치인 94.4 kU/L보다 유의하게 높은 수치를 보였다(*p* < 0.0001).

**2. 내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵 세포에서 시토카인과 IgE 수용체의 발현 양상**

내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵 세포에서 flow cytometry로 분석 결과, IgE의 생산과 관계된 시토카인인 IL-4, IL-13의 농도는 차이가 없었다. 호산구와 관계된 시토카인인 IL-3, IL-5 중 IL-3만이 외인성 아토피피부염에서 유의하게 높게 관찰되었으며(*p* < 0.05), Th17 세포와 관계된 시토카인인 IL-6, Treg 세포와 관계된 시토카인인 IL-10에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았고, IgE 수용체인 FcεRI, FcεRII에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2, Fig. 1, 2).



**Fig. 1.** Expressions of cytokines and IgE receptors in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), there is significantly increased expression of IL-3 in patients with EAD than patients with IAD. There is no significant difference among other cytokines and IgE receptors. \**p* < .05.

**3. 내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 병변 조직에서 시토카인과 IgE 수용체의 발현 양상**

내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 병변 조직에서 면역조직화학염색 결과 IgE의 생산과 관계된 시토카인인 IL-4, IL-13의 발현은 차이를 보이지 않았다. 또한, 호산구와 관계된 시토카인인 IL-3, IL-5와 Th17 세포와 관계된 시토카인인 IL-6, Treg 세포와 관계된 시토카인인 IL-10의 발현에 있어서 모두 유의한 차이가 관찰되지 않았다. IgE 수용체인 FcεRI, FcεRII 중 FcεRII의 발현에는 두 종류의 아토피피부염에서 차이를 보이지 않았지만, FcεRI의 발현이 외인성 아토피피부염에서 유의하게 높게 관찰되었다(*p* < 0.05)(Table 3, Fig. 3, 4).

**고 찰**

1967년 Ishizaka 등<sup>7</sup>에 의해 IgE가 발견된 후 대부분의 아토피피부염 환자에서 총 혈청 IgE와 알레르겐 특이 IgE가 증가되어 있어 IgE가 아토피피부염에서 중요한 역할을 할 것으로 생각되었지만, IgE의 증가와 관계없는 내인성 아토피피부염이 알려지면서 IgE가 아토피피부염의 병인에서 필수적이지는 않다고 생각되고 있다. 내인성 아토피피부염은 보고자에 따라 아토피피부염 환자 중에 10~45% 정도 되는 것으로 알려져 있으며, 가족력 및 유병기간, 병변의 분포 등 임상적 특징은 외인성 아토피피부염과 차이가 없는 것으로 보고되고 있다<sup>2</sup>. 내인성 아토피피부염 환자의 경우 여자에서 더 흔한 것으로 알려져 있는데 그 기전으로 여성호르몬이 영향을 미칠 것으로 추측하고 있다<sup>1</sup>.

아직까지 내인성 아토피피부염이 외인성 아토피피부염과 다른 독립된 질환인지 아니면, 동일한 질환의 다른 표현형인지에 대해서는 정확히 알려진 바가 없다. 내인성 아



Fig. 2. Expressions of cytokines and IgE receptors in peripheral blood mononuclear cells by flow cytometry

토피피부염의 소아를 대상으로 한 연구에서 9년 후 자연 경과를 관찰한 결과 내인성 아토피피부염 환자가 외인성 아토피피부염으로 바뀔 수 있다는 사실은 내인성 및 외인성 아토피피부염이 동일 질환의 다른 표현형일 가능성을 시사한다<sup>8</sup>. 또한 내인성 아토피피부염 환자의 일부에서 아토피 첩포 검사에 양성 반응을 보인다는 점은 내인성 아토피피부염이 국소적인 IgE의 영향을 받을 수 있으며 이 또한 내인성과 외인성이 동일 질환일 가능성을 시사한다<sup>9</sup>. 그러나 성인이 되어도 계속 내인성 아토피피부염으로 남아 있는 환자가 상당수 존재하고 있으며, 두 군간에 면역

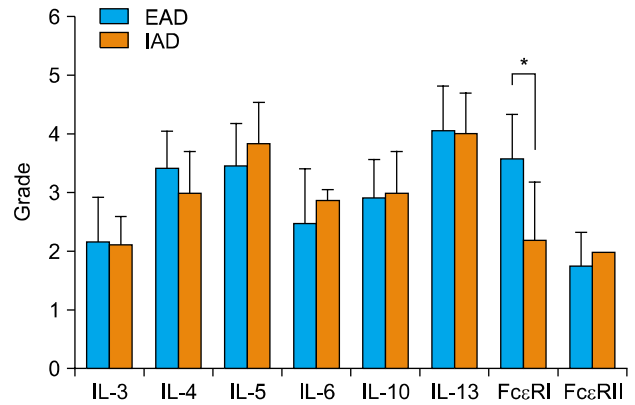
학적인 기전의 차이가 있다는 것은 잘 알려진 사실이다<sup>10</sup>.

외인성 아토피피부염 환자에서 filaggrin 유전자의 기능 상실 돌연변이가 주요한 역할을 한다고 밝혀진 바 있다. 외인성 아토피피부염 환자의 30% 이상에서 이러한 돌연변이가 발견된다고 보고되고 있는데<sup>11</sup>, 이러한 filaggrin 유전자의 기능 상실은 피부 장벽의 기능 이상을 일으켜 외부 알레르겐이 침투하여 면역 반응을 일으킨다고 생각되고 있다. 실제로 외인성과 내인성 아토피피부염 환자의 피부를 측정된 결과 정상인에 비해 외인성 아토피피부염 환자에서는 경피수분손실량이 증가하고, 표피 수분함량이 감소

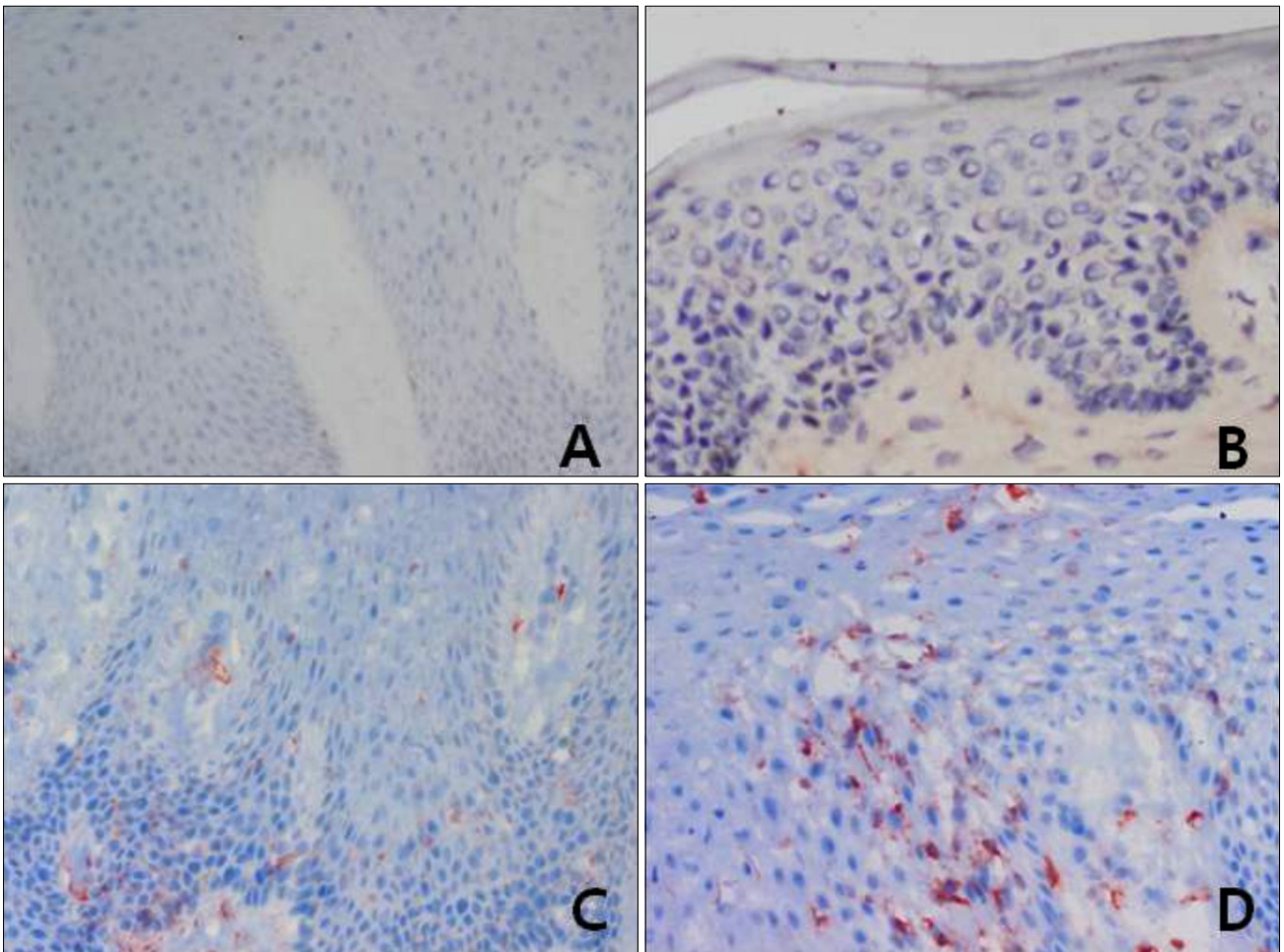
**Table 3.** Expression of cytokines and IgE receptor from lesional skin of patients with AD

Expression level (0~6)	IAD Mean ± S.D.	EAD Mean ± S.D.
IL-3	2.12 ± 0.48	2.17 ± 0.76
IL-4	3 ± 0.71	3.42 ± 0.63
IL-5	3.85 ± 0.7	3.47 ± 0.71
IL-6	2.88 ± 0.18	2.48 ± 0.93
IL-10	3 ± 0.71	2.92 ± 0.65
IL-13	4 ± 0.71	4.06 ± 0.76
<b>FcεRI*</b>	2.2 ± 0.99	3.58 ± 0.76
FcεRII	2 ± 0	1.77 ± 0.56

Student's t-test was performed, \**p* < .05.



**Fig. 3.** Expressions of cytokines and IgE receptors in lesional skin, there is significantly increased expression of FcεRI in patients with EAD than patients with IAD. There is no significant difference among other cytokines and IgE receptors. \**p* < .05.



**Fig. 4.** Comparison of FcεRI expressions. (A) Isotype, (B) Normal control, (C, D) Higher FcεRI expressions were observed in lesional skin of EAD (D) than IAD (C).



한 반면에 내인성 아토피피부염 환자는 정상인과 차이를 나타내지 않는다고 보고된 바 있다<sup>3,12</sup>. 따라서, 피부장벽 기능이 외인성과 내인성 아토피피부염의 발병학적인 차이에 주요한 역할을 할 것이라고 생각할 수 있다.

면역학적으로도 최근에 내인성 및 외인성 아토피피부염의 발병 기전을 알기 위해 많은 연구가 시행되었다. IL-3, IL-5 등은 호산구의 분화, 생존에 관여하고, IL-4, IL-5, IL-13은 Th2 면역 반응과 관련되어 있으며, IL-10은 면역 반응을 억제하는 Treg 세포와 관련이 있다고 알려져 있다. IL-6는 류마티드 관절염, 크론병 등의 자가면역질환 등에서 연구되었는데, Th17 세포의 분화에 관여하여 Th17/Treg 세포의 균형에 작용을 한다고 보고된 바 있다<sup>13,14</sup>. Miraglia del Giudice 등<sup>15</sup>은 내인성 및 외인성 아토피피부염 환자의 말초혈액을 비교한 결과 외인성 아토피피부염 환자에서 더 높은 농도의 Th2 시토카인 IL-4, IL-5과 IL-13의 발현을 나타낸다고 보고하였다. 반면에, 외인성과 내인성 모두에서 IL-5와 IL-13이 증가되었다고 보고된 바 있어<sup>16</sup>, 기존 연구들의 결과가 서로 일치하지 않음을 보이고 있다. 외인성과 내인성 아토피피부염의 피부 병변에서의 시토카인 발현을 살펴본 연구에 의하면, IL-5, IL-13과 IL-1 $\beta$  등이 외인성에서 발현이 증가하였고, IL-4, IL-10, IL-12의 발현에는 차이가 없음이 보고되어 있다<sup>17</sup>. 종합적으로 아직까지 내인성과 외인성 아토피피부염에서 시토카인에 대한 정확한 면역학적 기전은 밝혀지지 않았지만, Tokura<sup>18</sup>은 외인성 아토피피부염이 Th2로 편향된 면역학적 경향을 보이는 반면에, 내인성 아토피피부염은 Th2의 경향과 함께, IFN- $\gamma$ 로 특징되는 Th1의 면역학적 경향도 나타낸다고 보인다고 주장한 바 있다.

본 실험 결과에 따르면, 내인성과 외인성 아토피피부염의 말초혈액 단핵세포와 피부 병변에서 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13의 발현의 차이를 보이지 않아 기존의 연구 결과와 차이를 보이며, 이는 기존의 연구와 연구 대상, 연구 대상의 중증도, 인종 등의 차이에 의해 발생하였을 것이라 생각해 볼 수 있지만, 이 부분에 대해서는 추후 검증이 필요할 것으로 생각된다. 이 연구에서 내인성에 비하여 외인성 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵세포에서 유의하게 증가된 시토카인은 IL-3로 관찰되었다. IL-3는 CD34+ 기원세포를 호염기, 비만 세포, 수지상 세포, 호산구 등의 분화와 성장에 중요한 작용을 하며<sup>19,20</sup>, IL-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)와 함께 공통의  $\beta$ 사슬을 공유하여 호산구가 골수에서 증식하고 말초 혈액에서 감작하는데 중요한 작용을 한다고 알려져 있다<sup>21</sup>. Ebner 등<sup>20</sup>은 IL-3가 수지상 세포를 분화시켜 Th2로 편향된 면역 반응을 일으킨다고 보고한 바 있어 IL-3가 Th1과 Th2 면역 반응을 조절하는 작용을 한다고 주장하였다. 또한 Munitz 등<sup>22</sup>은 IL-3가 호산구의 활성화에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 이 연구에서 외인성 환자의 말초혈액 단핵세포에서 IL-3의 증가가 관찰된 것으로 볼 때, 외인성 아토피피부염의 발병기전에는 Th2로 편향된 면역

반응과 함께 호산구의 활성화가 관련이 있을 것으로 생각되는데, 이를 뒷받침하는 것으로, Namkung 등<sup>23</sup>이 발표한 외인성 아토피피부염 환자에서 증가한 IL-5가 호산구의 활성화에 관여할 것이라는 보고가 있다. 따라서 IL-3은 외인성 아토피피부염에서 호산구의 활성화 및 증식을 유도할 수 있는 중요한 시토카인으로 외인성 아토피피부염에서 호산구 매개 알레르기 면역 반응에 관련이 있을 것으로 생각된다.

아토피 종류에 따라 피부 병변에서 IgE 수용체의 발현의 차이를 살펴 본 연구에 따르면, 외인성 아토피피부염 환자의 경우는 CD23 (Fc $\epsilon$ RII)을 표현하는 B세포가 증가되어 있는 것이 보고되어 있으며<sup>6</sup> CD1a에 양성을 보이는 표피의 수지상 세포를 관찰한 결과, 외인성 아토피피부염에서 Fc $\epsilon$ RI의 발현이 증가되어 있는 반면 내인성 아토피피부염에서는 현저하게 감소하는 것이 관찰되었다<sup>24</sup>. 이 연구에서는, 내인성과 비교하여 외인성 아토피피부염의 피부 병변에서 Fc $\epsilon$ RI가 증가됨을 보였지만, Fc $\epsilon$ RII의 증가는 보이지 않았다. 기존의 연구는 세포 종류별로 발현 정도를 비교한 반면에 이 연구에서는 조직 염색을 통하여 병변에 존재하는 모든 세포들에서의 발현을 비교하였기 때문에 차이가 나타난 것으로 생각된다.

말초혈액 단핵세포에서 Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ RII의 발현 연구를 보면, Novak 등<sup>25</sup>에 의해 외인성 아토피피부염의 단핵세포에서는 Fc $\epsilon$ RI 및 Fc $\epsilon$ RII의 발현이 내인성보다 증가되어 있으며 IL-4R $\alpha$ 의 발현도 증가되어 있어 외인성 아토피피부염에서 나타나는 총 혈청 IgE와 알레르겐 특이 IgE의 증가와 부합하는 소견을 보인다고 보고한 바 있다. 이 연구에서는 외인성과 내인성 환자의 말초혈액 단핵세포에서는 Fc $\epsilon$ RI와 Fc $\epsilon$ RII의 발현의 차이가 유의하게 나타나지 않았다. 외인성 아토피피부염의 발병 기전에 있어 Fc $\epsilon$ RI가 과발현되어 있는 inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC)이 외인성 아토피피부염의 발병 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데<sup>1</sup>, IDEC의 경우 주로 피부 병변 부위에 많이 존재하여 말초혈액 단핵세포보다는 피부 병변 부위에서 Fc $\epsilon$ RI의 발현이 현저하게 차이가 난 것으로 생각되며 이는 아토피피부염의 발병에 있어 전신적인 면역 이상뿐만 아니라 국소적인 피부 병변의 micro-milieu 또한 중요한 역할을 함을 시사한다. 그러나 IgE가 높은 외인성 아토피피부염에서 Fc $\epsilon$ RI 등의 IgE 수용체의 발현이 증가하지만 이런 수용체의 증가로 IgE가 증가하는지 IgE 증가의 결과로 IgE 수용체가 증가하는지는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 따라서 본 결과를 종합해 보면, 외인성 아토피피부염 환자의 피부 병변에서 증가된 Fc $\epsilon$ RI은 외인성 아토피피부염에서 증가된 IgE와 관련되어 외인성 아토피피부염의 국소적인 IgE 매개성 면역 유발 기전을 유발하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

## 결 론

이번 연구를 통해, 내인성 아토피피부염 환자에 비하여 외인성 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵세포에서 IL-3의 농도의 증가와 피부 병변에서 FcεRI의 발현이 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 외인성 아토피피부염의 경우 내인성 아토피피부염보다 IgE 및 호산구 매개성 면역 유발 기전이 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 앞으로 내인성 아토피피부염의 발병 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-262
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, 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;56:841-849
- Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;162:83-90
- Park CO, Lee HJ, Lee JH, Wu WH, Chang NS, Hua L, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in extrinsic atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2008;17:24-29
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;92(Suppl.):S44-S47
- Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, et al. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:628-634
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody. *J Immunol* 1967;98:490-501
- Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:452-453
- Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:187-193
- Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:1-5
- 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;38:441-446
- Choi SJ, Song MG, Sung WT, Lee DY, Lee JH, Lee ES, et al. Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients. *J Korean Med Sci* 2003;18:93-96
- Fujimoto M, Serada S, Mihara M, Uchiyama Y, Yoshida H, Koike N, et al. Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Arthritis Rheum* 2008;58:3710-3719
- Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830-1835
- Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S, Maioello N, Amelio R, Capasso A, et al. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:451-455
- Simon D, Von Gunten S, Borelli S, Braathen LR, Simon HU. The interleukin-13 production by peripheral blood T cells from atopic dermatitis patients does not require CD2 costimulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:148-155
- Jeong CW, Ahn KS, Rho NK, Park YD, Lee DY, Lee JH, et al. Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1717-1724
- Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010;58:1-7
- Lantz CS, Boesiger J, Song CH, Mach N, Kobayashi T, Mulligan RC, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature* 1998;392:90-93
- Ebner S, Hofer S, Nguyen VA, Furhapter C, Herold M, Fritsch P, et al. A novel role for IL-3: human monocytes cultured in the presence of IL-3 and IL-4 differentiate into dendritic cells that produce less IL-12 and shift Th cell responses toward a Th2 cytokine pattern. *J Immunol* 2002; 168:6199-6207
- Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. *Allergy* 2004;59:793-805
- Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, Khodoun M, Finkelman FD, Rothenberg ME, et al. CD48 is an allergen and IL-3-induced activation molecule on eosinophils. *J Immunol*

2006;177:77-83

23. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Cho HJ, Kim S, Shin ES, et al. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans. *Allergy* 2007;62:934-942
24. Opiel T, Schuller E, Gunther S, Moderer M, Haberstok J, Bieber T, et al. Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:1193-

1198

25. Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Klucken H, Fimmers R, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;119:870-875
-