

아토피피부염의 병인

박영립 · 박 준

순천향대학교 의과대학 피부과학교실

Pathogenesis of Atopic Dermatitis

Young Lip Park and Joon Park

Department of Dermatology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Atopic dermatitis is a pruritic, chronic, relapsing, inflammatory skin condition with variable clinical features. With a prevalence of 10% to 30% in children and 1% to 3% in adults, it is one of the most common skin diseases. The prevalence of atopic dermatitis has been on the rise over the past thirty years. There are many known factors related with atopic dermatitis. First of all, genetic factors play an important role in causing atopic dermatitis. Genetic factors are also known to play a major role in inducing asthma. Mutation of IL-4 promoter genes is one such example. Hence, today many studies focus on identifying polymorphic markers and SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Cytokines are another trigger of atopic dermatitis. In acute atopic dermatitis, Th2 lymphocytes produce many interleukins (IL)-4, 5, 6, 13, which bring about increases in IgE production. IgE, in turn, activates mast cells and basophils. Activated mast cells and basophils are related with acute skin reaction. In chronic atopic dermatitis, Th1-related cytokines induce chronic inflammation. Keratinocytes and Langerhans cells can also cause and aggravate atopic dermatitis. Keratinocytes form protective skin films and produce many cytokines. They are influenced by cytokines which are produced by other cells. In atopic dermatitis, Langerhans cells and their specific IgE receptors increase. Langerhans cells make a significant contribution to causing lesion and making continuous immune responses by transmitting allergens.

Key words : Atopic dermatitis, Cytokines, Pathogenesis

INTRODUCTION

아토피피부염은 가려움증을 보이는 만성, 재발성의 염 증성 피부상태를 말하며, 주로 유아와 소아에서 많이 발생한다^{1,2}. 알레르기성 비염, 기관지 천식과 함께 가장 대표적인 알레르기성 질환으로 어린이에서는 10 - 30%의 유병률을 보이고 어른에서는 1 - 3%의 유병률을 보인다고 알려져 있다^{1,3}. 지난 30년간 유·소아의 유병률이 2 - 3배 증가하고 있고⁵ 최근에는 성인에서도 아토피피부염이 증가하고 있으며⁴ 성인에서의 아토피피부염의 위험인자로 얼굴과 목에 병

변이 있는 경우나 동물, 꽃가루, 니켈 알레르기가 있는 경우, 형제가 아토피피부염 환자인 경우 등이 제시되고 있다⁶.

현재까지 아토피피부염은 환경적인 요소와 유전적인 소인이 모두 관여하는 복합적인 질환으로 알려져 있다⁶. 최근 아토피피부염의 발생률의 증가에 영향을 미치는 요인으로는 대기 오염, 핵가족화, 모유 수유의 감소, 수입과 교육수준의 증가, 항생제 사용의 증가로 인한 항원에 대한 노출의 증가, 주거환경 변화, 공업 발달로 인한 새로운 항원물질의 등장 등이 관여하는 것으로 생각되어 진다⁷.

아토피피부염에서 유전적 요인이 중요한 역할을 한다

는 것은 잘 알려져 있는데, 최근의 연구에 의하면 부모 중 한 사람이 아토피피부염, 기관지 천식 또는 알레르기성 비염이 있는 경우에 자녀의 약 40%에서 아토피피부염이 나타날 수 있으며 부모 모두가 이들 질환을 가졌을 경우에는 자녀의 약 70%에서 아토피피부염이 발생할 수 있다고 알려졌다. 원인 유전자에 대해서는 IL-4 promoter 혹은 IL-4 수용체의 변이 등이 제시되었으나 유전 양식과 원인 유전자는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다⁸.

그 밖에도 여러 세포들(T lymphocytes, Langerhans cells, eosinophils, keratinocytes)과 인자들(cytokines과 immunoglobulin 특히 IgE)이 아토피피부염의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. CD4+ T세포와 CD8+ T세포 비율의 증가⁹, Th2 매개 사이토카인 Interleukin (IL)-4, IL5, IL-10의 증가와 IgE의 증가 및 Interferon- γ 의 감소⁹와 interferon을 생산하는 T세포의 감소^{10,11}, Langerhans세포의 활성 증가¹², 비만세포의 증가나 활성화¹³ 등이 대표적인 예이나 아토피피부염의 병인은 아직까지 완전히 밝혀져 있지 않다. 이 글에서는 현재까지 밝혀진 아토피피부염의 발생에 관련된 인자와 원인에 대하여 간략하게 논의하고, 앞으로의 연구 방향에 대해 모색해 보고자 한다.

Genetics

아토피피부염의 병인 중 유전적인 요소가 매우 중요한 역할을 하는데, 천식과 알레르기성 비염에서보다 유전적 소인이 더 큰 것으로 생각된다. 최근의 연구가 아토피피부염의 원인 유전자에 대한 유전자 다형성에 초점을 맞추면서 이에 따라 아토피피부염도 기관지 천식의 구분처럼 외인성(extrinsic) 및 내인성(intrinsic) type으로 구분하고 있다^{14,15}. 즉, 외부 항원 및 혈청 IgE 증가와 관련된 외인성 아토피피부염과 이들 인자와는 상관관계가 없는 내인성 아토피피부염으로 나뉜다¹⁶. 내인성 아토피피부염의 경우

외인성 아토피피부염에 비해 질환의 경과가 경하고 여성에서 많이 나타나며, 호흡기질환의 동반이 적으며, 외인성 아토피피부염의 발생 연령보다 늦은 나이에 발생하는 특성을 보인다¹⁷. 또한, fillagrin 변이로 인해 나타나는 몇 가지 임상적인 양상도 IgE의 증가와 연관된 외인성 아토피피부염에서 많이 나타나며, 내인성 아토피피부염에서는 적게 나타났다¹⁸. 이러한 근거로 내인성 아토피피부염과 외인성 아토피피부염을 다른 질환으로 보는 이도 있다¹⁹. 각각의 병인은 서로 다를 것으로 생각되나, 둘 다 유전적, 면역학적, 환경적 소인 등의 다양한 인자가 복합되어 아토피피부염을 일으킬 것으로 생각된다²⁰.

아토피피부염과 같이 복합적이고 다양한 유전 양상을 보이는 질환에서 원인 유전자를 찾는 것은 쉽지 않다. 현재까지 알려진 유전질환의 원인을 규명하는데 가장 좋은 도구는 모든 유전자에 존재하는 polymorphic markers를 찾는 것이다²¹. 같은 알레르기성 질환인 기관지 천식에서 IL-4의 promoter 부위에 유전자 하나가 바뀐 것을 찾아낸 것이 가장 대표적이며⁸, 이후 SNP (single nucleotide polymorphism)에 대한 연구가 본격화되고 있다. 특정 집단에서 정상인의 DNA상에 존재하는 염기서열 중의 하나가 변이되어, 그 빈도가 1% 이상인 것을 SNP라 하는데, 이러한 SNP가 유전자 다형성의 90%를 차지하고 있어 그 중요성이 크다고 할 수 있다²¹. SNP에 대한 연구는, 기존에 알려진 SNP에 대하여 질환과의 관계를 찾는 SNP validation과 새로운 SNP를 찾아가는 SNP identification으로 구분할 수 있다²¹. SNP에 대한 결과는 개개인이 모두 다르게 나올 수 있으며, 이것은 임상 소견과 SNP 결과 사이의 상관관계를 분석함으로써 규명될 수 있다. 현재까지 gene linkage 연구들에서 아토피피부염과 관련이 있는 몇 가지 chromosomal region이 보고되었으며(Table 1) 이것들이 아토피피부염의 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

Table 1. Summary of Major Linkage Studies for AD

Chromosomal site	Candidate gene	Study, year
14q11.2	Mast cell chymase	Mao et al, 1996
5q31-33	Interleukin 4	Kawashima et al, 1998 Forrest et al, 1998
11q13	b subunit of the high-affinity receptor for IgE(Fc ϵ RIb)	Folster-Holst et al, 1998
3q21	Costimulatory molecules involved in T-lymphocyte activation (CD80 and CD86)	Lee et al, 2000
13q12-14	None identified	Beyer et al, 2000
1q21, 17q25, 20p	Dermal inflammatory genes?	Cookson et al, 2001

Lymphocytes & cytokines

아토피피부염에는 여러 가지 세포들(T lymphocytes, Langerhans cells, eosinophils, keratinocytes)과 인자들(cytokine 들과 immunoglobulin 특히 IgE)이 관여한다(Table 2)²².

T림프구가 항체 형성에 관여하고 아토피피부염 병변에 보조 T림프구가 주로 침윤된다. 보조 T림프구는 기능에 따라 Th1세포와 Th2세포로 구분할 수 있는데 급성기 아토피피부염에서는 Th2세포가 우세하게 나타난다^{23,24}. Th1세포는 IL-2, IFN- γ , TNF 등을 생산하여 macrophage를 활성화시켜 지연형 면역반응을 유발한다²⁵. 반대로 Th2세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13을 생산하여 IgE 합성을 증가시키고 mast cells과 eosinophils 분화를 유도해 type 1 과민반응을 유발한다^{26,27}(Fig. 1).

급성기의 아토피피부염에서 Th2 면역반응이 우세한 이유

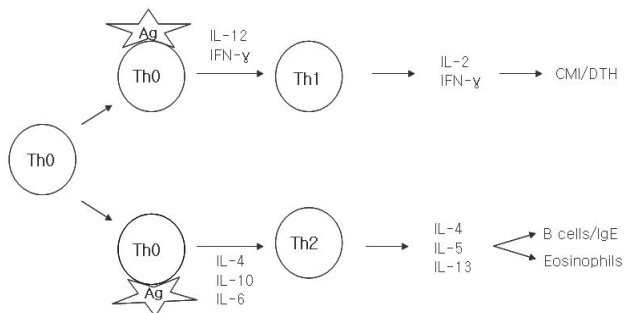


Fig. 1. Differentiation of T-helper (Th) lymphocytes²³⁻²⁷.

는 IL-4 수용체 유전자의 다형성과 같은 유전적 요인이 관여하고 항원 노출 시 증가되는 사이토카인이나 항원 전달 세포들이 Th2 면역 반응을 우세하게 나타내는데 기여하기 때문이라고 알려져 있다²³. 또한, Th2세포에 의해서 생성된 cytokines은 B림프구의 생성과 분화를 유도하고 Th1세포 활성을 억제시킨다²³. 이렇게 급성기 아토피피부염에서 우세한 Th2세포와 세포 독성 T세포는 granzyme B를 발현하여 피부의 염증 반응에 관여한다²⁸. 아토피피부염은 주로 Th2 반응이 관여하는 것 같지만, biphasic helper T-cell pattern을 보인다. 초기병변에서는 주로 Th2 면역반응을 보이나 만성병변에서는 Th1-like profile로 전환(switch)된다. 정상피부와 비교했을 때 급성 및 만성병변 모두에서 IL-4, IL-5, IL-13에 대한 mRNA의 발현이 증가되지만 만성병변에서는 IL-4와 IL-13 mRNA 발현은 적고 IL-5와 IL-12 mRNA 발현 및 anti-eosinophil cationic protein (ECP) antibody eosinophil은 증가되어 있다²⁹⁻³¹. 그러므로 아토피피부염의 만성병변의 발생에는 IL-5, IL-12의 발현과 eosinophil의 침윤이 관여한다는 것을 알 수 있다. 또한 IL-12가 급성병변의 Th2 반응에서 만성병변의 Th1 반응으로 전환되는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{29,31}. 또한, 많은 면역질환에서 자가 항체가 관여하고 있는 것처럼, 아토피피부염에서도 자가 항체가 관련되어 있다. 현재 Hom S1과 GPI 단백질이 자가 항체로 알려져 있으며, 이들은 아토피피부염 환자의 혈청 내에 정상인 보다 높게 존재한다고 알려져 있으나, 개인별 차이를 보인다³².

Table 2. Cytokines/chemokines Involved in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis²²

Cytokines/chemokines involved in the pathogenesis of atopic dermatitis	
Cytokine/chemokines	Role in atopic dermatitis
IL-4	B-cell class switching and IgE production
IL-5	Increases eosinophil survival in chronic AD
IL-11	Type I collagen production in chronic AD
IL-13	B-cell class switching and IgE production
IL-17	Skin remodelling in acute AD
TGF- β	Skin remodelling, anti-inflammatory action
IFN- γ	Increased production of MCP-1 and RANTES by keratinocytes in chronic AD
TNF- α	Increased production of MCP-1 and RANTES by keratinocytes in chronic AD
TSLP	Activates dendritic cells resulting in increased production of TARC and MDC
RANTES	Eosinophil and T-cell migration/activation: increases lymphocyte adhesion to endothelial cell surfaces
CCL22/MDC	T-cell recruitment and priming;increases T-cell production of IL-4, IL-5, IL-13 and TNF α
CCL17/TARC	T-cell recruitment and priming;increases T-cell production of IL-4, IL-5, IL-13 and TNF α
CCL27/CTACK	Lymphocyte recruitment and migration

TSLP, thymic stromal lymphopoietin; MDC, macrophage-derived chemokine; TARC, thymus and activation-regulated chemokine; CTACK, cutaneous T-cell-attracting chemokine.

Langerhans cells and other APCs

피부에서 알레르기 원인물질을 인식하여 T림프구에 전달해 주는 기능을 갖고 있는 랑게르한스세포는 표피세포의 2 - 8%를 차지한다³³. 아토피피부염 환자는 랑게르한스세포에 알레르기 원인물질을 전달해 주는 세포표면의 수용체가 정상인보다 증가되어 있다^{22,33}. 환자의 만성 피부병변에는 랑게르한스세포가 증가되어 있으며, 세포 표면에 IgE와 결합하는 수용체가 존재한다³⁴. 피부병변 내의 랑게르한스세포는 T림프구를 강력하게 자극할 수 있고, 항원에 대한 특이 IgE는 랑게르한스 세포가 가진 이러한 항원전달 능력을 증가시킨다. 항원이 들어와 IgE에 결합하면 랑게르한스세포가 항원을 림프구에 전달하여 세포매개 면역반응을 유도함으로써 병변을 유발시킬 수 있을 뿐만 아니라, 면역반응을 지속적으로 유지시키는데 중요한 역할을 한다는 개념이 제시되어 랑게르한스세포가 체액 면역반응과 세포 면역반응 사이에 연결고리 역할을 한다고 알려져 있다³⁴.

아토피피부염 환자의 피부병변에는 APCs의 수지상세포군(dendritic cell family)의 하나인 CD1a+ 표피랑게르한스세포(LCs)가 증가되어 있다. 랑게르한스세포의 세포표면에는 high-affinity IgE receptor FcεRI가 발현되어 있는데 이는 아토피피부염에서 Th1과 Th2 림프구에 대한 항원발현에 중요한 역할을 한다^{35,36}. 아토피피부염 병변에는 염증성수지상표피세포(inflammatory dendritic epidermal cells, IDECs)라 부르는 CD1a+ 수지상표피세포가 존재하는데, 이세포는 정상피부에는 존재하지 않으며 보통의 랑게르한스세포와는 성질이 다르다. 그러나 IDECs의 세포표면에도 FcεRI가 발현되고 Th1과 Th2 림프구에 대한 항원발현에서도 중요한 역할을 하기도 한다. 또한 T세포의 활성화 및 성장과 다량의 proinflammatory cytokines (eg, IL-12, IL-18, and IFN-γ)의 분비에 필요한 costimulatory molecule인 CD80과 CD86이 다량 발현되는데 이것들이 아토피피부염과 관련된 염증반응을 악화 시킨다.

근래의 보고에 의하면, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)가 Th2 면역반응의 유도에 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다³⁷. 아토피피부염의 각질형성세포에서 SLP가 과발현되는 소견을 보이나, 다른 피부염에서는 정상과 비슷하여 TSLP가 아토피피부염에 특이하다는 주장이 있다³⁸. 또한 TSLP는 CD11c+ 수지상 세포를 활성화 시키며, 활성화된 수지상세포는 T세포로부터 IL-5, IL-13, TNF-α 등의 2형 사이토카인의 분비를 촉진시키며, IL-10과 IFN-γ 같은 제 1형 사이토카인을 억제하는 것으로 알려져 있다³⁷.

그 외 plasmacytoid dendritic cells(PDCs)는 다량의 IFN-α와 IFN-β를 생성하고, 아토피피부염 환자의 병변에서 소수

의 PDCs가 발견된다는 보고도 있다^{22,33}.

Peripheral blood abnormalities (IgE, eosinophils, macrophages)

아토피피부염 환자의 대부분에서 혈청 IgE가 증가하지만 IgE의 수치와 증상과의 연관성이 결여되어 있어 아직은 아토피피부염에서 IgE의 역할은 불확실하다¹⁹. 아토피피부염의 급성기에 IL-4가 증가하는데, IL-4는 IFN-γ의 합성을 억제하고 B림프구를 자극하여 IgE를 합성한다²³. Allergen specific IgE는 high-affinity receptor for IgE (FcεRI)와 작용해서 비만세포와 호염기세포를 활성화 시킨다³⁹. 활성화된 비만세포와 호염기세포는 즉각적인 피부반응에 관여하는데, 이는 알레르기항원에 노출 시 나타나는 소양증과 홍반이 allergen-specific IgE를 가진 비만세포에 의해 분비되는 물질과 관련이 있음을 나타낸다. 또한 IgE autoreactivity가 아토피피부염의 병인에 관여하는데, 아토피피부염을 가진 대부분의 환자들은 내인성 단백질에 대한 순환 IgE 자가항체를 가지고 있어 알레르기 자극물질의 노출 후에 알레르기 염증을 유지하게 된다³¹.

호산구세포와 대식세포의 병변내 침윤과 IL-12의 생성은 아토피피부염 병변에 의한 만성 염증성 반응에서 중요한 역할을 한다^{29,31}. 아토피피부염 환자의 대부분에서 호산구세포가 나타나는데, 이는 ECP level을 증가시킨다. ECP는 toxic protein으로 알레르기성 염증 과정의 전달과 면역반응의 조절에 중요한 역할을 한다. 또한, 아토피피부염 환자에서는 delayed eosinophil apoptosis를 보인다⁴⁰.

아토피피부염 만성병변에서 주로 나타나는 세포인 단핵구는 세포고사(apoptosis)를 감소시켜 생존을 증가시키고 피부병변의 만성염증 반응에 관여한다⁴⁰. 이러한 현상은 단핵구에 의한 GM-CSF의 생성 증가와 관련되어 있으며, IL-10이 GM-CSF를 억제하여 단핵구 생존의 조절에 중요한 역할을 한다⁴¹.

Keratinocytes

각질형성세포는 각질층 구성에 필수적인 세포로 피부에서 발생하는 면역반응의 일차적인 유도체(inducer)와 표적(target)으로 작용한다. 각질형성세포는 여러 자극에 의해 IL-4, TNF-α, IFN-γ 등 다양한 사이토카인을 분비하기도 하고, TGF-β, Keratinocyte growth factor (KGF)의 수용체를 갖고 있어 이러한 사이토카인에 의해 영향을 받기도 한다⁴². IL-4는 아토피피부염의 주요한 사이토카인이며, IgE의 생성과 비만세포의 활성화에 중요한 역할을 한다. 염증성 사이토카인인 TNF-α는 여

러 사이토카인의 생성, 세포의 성장과 분화, 괴사에 작용하여 아토피피부염에 영향을 미친다^{43,44}. TGF- β 는 세포의 증식과 분화, 면역 반응, 상처치유 등에 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁵.

또한, 아토피피부염 환자의 각질형성세포에는 고농도의 TSLP와 MDC (macrophage-derived chemokine)가 존재한다³⁸. TSLP는 CD11c+ 수지상세포를 자극해서 TARC (thymus and activation-regulated chemokine)와 MDC 생성을 증가시킨다. 이러한 cytokine의 농도는 아토피피부염의 증상과 밀접한 연관성을 가지고 있다³⁸.

인체 표피의 각질세포 사이의 지질은 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산으로 구성되어 있으며, 피부의 보호막 역할을 수행한다^{46,47}. 이 중 세라마이드는 지질의 50% 이상을 차지하며, 피부장벽과 수분 유지에 중요한 기능을 한다^{46,47}. 인체와 외부환경 사이의 투과막인 피부 각질장벽이 손상되면 경표피수분손실 (transepidermal water loss)이 증가되고 수분결합력 (water-binding capacity)이 감소되어 아토피피부염에서 소양증이 심해지고 피부가 건조해진다⁴⁸.

이런 변화는 세라마이드 전구물질인 sphingomyelin을 가수분해시키는 효소의 과분비에 의해 세라마이드가 감소되기 때문이다⁴⁹. 세라마이드의 생성감소는 protein kinase C의 수치를 증가시켜 각질형성세포로부터 GM-CSF를 과형성시킨다⁵⁰. GM-CSF는 랑게르한스세포를 유도해서 만성염증의 시작과 유지에 관여할 뿐만 아니라 각질형성세포의 과증식(hyperproliferation)과 세포괴사를 유발하고, 아토피피부염환자의 피부에서 고농도의 GM-CSF가 관찰된다²³. 또한, 가려움증으로 급계되면, 각질형성세포에서 여러가지 proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , IL-4, CC chemokines)들이 분비되어 염증을 악화시킨다⁴².

황색포도알균 초항원(staphylococcus aureus superantigen) 역시 아토피피부염의 발생에 관여하고 있다⁵¹. 피부각질층의 손상은 황색포도알균과 여러 미생물들의 침입을 용이하게 되어 cytolytic α toxin과 superantigen toxin과 같은 면역조절 단백질이 분비되어 균을 제거하는 역할을 하는 β -defensins, cathelicidins과 같은 antimicrobial peptide의 생성을 방해한다⁵¹. 또한 일부에서는 각질형성세포가 memory T세포를 재활성화시키고 TNF- α , IL-1, GM-CSF, IL-10, chemokines, CD54, CD40, CD58 등을 분비해서 염증에 관여한다는 보고도 있다.

CONCLUSION

아토피피부염에 유전적인 소인이 있다는 것은 매우 잘 알려진 사실이지만, 유전적 소인만으로는 최근에 급격하게

증가된 발병률을 설명하기는 어려워 유전적인 소인과 함께 환경적인 요소가 모두 관여하는 복합적인 원인에 의한 것으로 알려져 있다. 이들 면역학적 "trigger"는 개개인에 따라 다르고 음식 알레르겐, 공기 알레르겐, 자극성 또는 접촉물질, 호르몬, 스트레스, 기후, 미생물 등에 따라 각각 다르다. 또한 아토피피부염은 IgE와 관련된 질환으로 환자의 대부분에서 IgE가 과분비 되어 있으며 초기병변에서는 Th2-like 면역반응을 보이고 만성화 되면서 Th1-like 반응으로 전환된다. 앞으로의 연구는, 아토피피부염에 관해 많은 것들을 밝혀야겠지만 치료에 이론적 근거를 가질 수 있도록 병인을 포함한 면역조절 기전을 밝히고 유전자를 찾는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Leung DY, Bieber T. *Atopic dermatitis*. Lancet 2003;361:150-60
2. Sturgil S, Bernard LA. *Atopic dermatitis update*. Curr Opin Pediatr 2004;16:396-401.
3. Ozakaya E. *Adult-onset atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2005;52:579-82
4. Akmal S, Hassan, Ursula kaelin, Lasse Roger, Nikhil Yawalkar. *Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab*. J Am Acad Dermatol 2007;56:217-21
5. Larsen FS, Hanifin JM. *Secular change in the occurrence of atopic dermatitis*. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1992;176:7-12
6. Sandstrom MH, Faergemann J. *Prognosis and prognostic factors in adult patient with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study*. Br J Dermatol 2004;150:103-10
7. Wollenberg A, Kraft S, Opiel T, Bieber T. *Atopic dermatitis: pathogenetic mechanism*. Clin Exp Dermatol 2000;25:530-4
8. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, et al. *Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations*. Science 1994;264:1152-6
9. Patrick D. *Does atopic dermatitis result from cytokine dysregulation?* J invest Dermatol 1994;102:741
10. Harifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol(Stockh) 1980;92:44-7
11. Youn JL, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. *Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow-band UVB sensitivity in psoriasis patients*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003;19:201-4
12. Kevin DC. *Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy*. J invest Dermatol 1994;102:128-37
13. Horsmanheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. *Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1994;131:348-53

14. Bruijnzeel P, Hamelink M, Prins J, Remmert G, Meyling FG. *Immunological aspects of extrinsic and intrinsic asthma*. Agents Actions Suppl 1989;28:233-8
15. Humbert M, Menz G, Ting S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. *The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic(non-atopic) asthma: more similarities than differences*. Immunol Today 1999;20:528-33
16. Akdis CA, Akdis M. *Immunological differences between intrinsic nad extrinsic types of atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:403-6
17. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wurthrich B. *Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic"(non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis(constitutional dermatitis)*. Allergy 2001;56:841-9
18. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriquez E, az-Lacava A, et al. *Loss-of function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:214-9
19. Elian E.A, Phyllis I, Catharina M, Robert Lindeboom, J. Henk, et al. *Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2008;58:407-14
20. Wollenberg SK, Opiel T, Beiber T. *Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms*. Clin Dermatol 2000;25:530-4
21. 양준모. 아토피피부염의 유전체 연구. 천식 및 알레르기. 2003;23:5-15
22. Abramovits W. *Atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2005; 53(Suppl):S98-104
23. Leung DYM. *Pathogenesis of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:S99-108
24. Morren Ma, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. *Atopic dermatitis:triggering factors*. J Am Acad Dermatol 1994;31:467-73
25. Van Reijnsen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, et al. *Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:184-93
26. Leung DYM, Sorter NA. *Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2001;44:S1-12
27. Valenta R, Seiberler S, Natter S, et al. *Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis?* J Allergy Clin Immunol 2000;105:432-7
28. Yawalkar N, Schmid S, Braathen LR, Pichler WJ. *Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis*. Br J Dermatol 2001;144:1133-9
29. Gollob JA, Li J, Reinherz EL, Ritz J. *CD2 regulates responsiveness of activated T cells to interleukin 12*. J Exp Med 1995;182:721-31
30. Janeford CK, Jenmalm MC. *PHA-induced IL-12RB2 m RNA expression in atopic and non-atopic children*. Clin Exp Allergy 2001;31:1493-500
31. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Schopf E, et al. *A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis*. Immunol Today 1998;19:356-61
32. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M, et al. *Molecular characterization of an autoallergen, Hom S1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients*. J Invest Dermatol 1998;111:1178-83
33. Novak N, Bieber T. *The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2005;53(Suppl):S171-6
34. Valladeau J, Saelan S. *Cutaneous dendritic cells*. Semin Immunol 2005;17:273-83
35. Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozlowski E, Braathen LR, Simon HU. *Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:887-95
36. Van Joost T, Kozel MM, Tank B, Troost R, Prens EP. *Cyclosporine in atopic dermatitis: Modulation in the expression of immunologic markers in lesional skin*. J Am Acad Dermatol 1992;27:922-8
37. Soumelis V, Liu YJ. *Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation*. Springer Semin Immunopathol 2004;25:325-33
38. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. *Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP*. Nat Immunol 2002;3:673-80
39. Muro Y. *Autoantibodies in atopic dermatitis*. J Dermatol Sci 2001;25:171-8
40. Kevin DC. *Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy*. J invest Dermatol 1994;102:128-37
41. Elliot Weiss, Adam Joseph, Stephania La Morgia, Binghe Wang, Claudio Feliciani, Antonio Tulli, et al. *The role of interleukin 10 in the pathogenesis andpotential treatment of skin diseases*. J Am Acad Dermatol 2004;50:657-75
42. Maeda S, Yanagihara Y. *Inflammatory cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13)*. Nippon Rinsho 2001;59:1984-9
43. Meyer O. *Role of TNF-a and cytokines in the physiopathology of rheumatoid arthritis. Therapeutic prespectives*. Bull Acad Natl Med 2003;187:935-54
44. Baugh JA, Bucala R. *Mechanisms for modulating TNF a in immune and inflammatory disease*. Curr Opin Drug Discov Devel 2001;4:635-50
45. Wimmer I, Grehn F. *Control of wound healing after glaucoma surgery*. Effects and inhibition of the growth factor TGF-β. Ophthalmologe 2002;99:678-82
46. PM Elias. *Lipid and the epidermal permeability barrier*. Arch Dermatol Res 1981;27:95-117
47. Elias PM. *Epidermal lipids. membranes, and keratinization*. Int J Dermatol 1981;20:1-19
48. Schaefer L, Kragballe K. *Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 1991;96:10-5
49. Okazaki T, Bell RM, Hannun YA. *Sphingomyelin turnover induced by Vitamin D3 in HL-60 cells. Roll in cell differentiation*. J Biol Chem 1989;264:19076-80
50. Hannun YA, Bell RM. *Lysosphingolipids inhibits protein kinase C: Implications for the sphingolipidoses*. Science 1989; 243:500-7
51. Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications*. Br J Dermatol 1998;139:13-6