

## 알레르기성 피부질환에서 피부가려움증의 치료

단국대학교 의과대학 피부과학교실

박 병 철

### 서 론

가려움증(소양증)은 긁고자 마음을 불러일으키는 피부의 독특한 감각으로 피부질환의 가장 흔한 증상 중의 하나이다. 가려움증은 주로 specific (특히 histamine-sensitive) C nerve fiber에 의해서 전달되며, 표피 내에 free nerve ending을 갖고 있는 신경 섬유가 관찰되는 점에서 표피가 가려움증 수용체 역할을 하는 것으로 생각하고 있다. 가려움증의 기전과 원인이 다양하므로 그에 따른 다양한 치료가 있을 수 있으나, 알레르기 피부질환에 의한 가려움증은 피부에서 유래하는 가려움증이며 이는 주로 히스타민 수용체와 연관이 많다. 본 강좌에서는 가려움증을 치료할 수 있는 다양한 치료법에 대하여 국소 도포 치료법과 전신적 치료법으로 구분하여 살펴보고자 한다.

### 본 론

#### 1. 가려움증의 분류

가려움증에는 Pruritoceptive itch(피부에서 유래하는 가려움증) Neuropathic itch(구심성 신경 전달 경로에서 발생한 질환으로 인한 가려움증) Neurogenic itch(신경 자체에는 병리학적 이상이 없이 중추신경계에서 유래한 가려움증) Psychogenic itch(심리-정신적 이상에 의해서 생기는 가려움증)이다.(Fig. 1)

#### 2. 가려움증의 기전

피부에서는 많은 요소들이 가려움을 유도하고, 악화시키거나 억제한다. 한 예로 physical stimuli 인 추위나, 열은 상황에 따라 가려움을 악화시키거나, 약화시킨다. 또한 rubbing 혹은 scratching 같은 mechanical factor는 뇌의 특정 영역에 영향을 주는 신경 섬유를 활성화 시켜 가려움을 억제한다. 그런데 가려움의 가장 중요한 요소는 pruriceptor에 붙어 가려움을 직접 유발하는 물질들을 분비하는 다양한 피부 상재 세포들이다.(Fig. 2)

<b>Neuroanatomical classification</b>
Based on possible origin of pruritus
• pruritoceptive: pruritus arising in the skin
• neuropathic: pruritus resulting from peripheral nerve damage
• neurogenic: mediators produce pruritus in the CNS without nerve damage
• psychogenic
<b>Clinical classification</b>
Step I. Based on clinical picture
• Pruritus of primarily inflamed skin
• Pruritus of primarily non-inflamed skin
• Pruritus with chronic secondary scratch lesions (prurigo)
Step II. Based on potential underlying disease
• dermatologic diseases
• systemic diseases
• neurological diseases
• psychosomatic/psychogenic diseases
• mixed
• other (unknown cause)

Fig. 1. 소양증의 분류.

### 3. 가려움증의 임상 양상

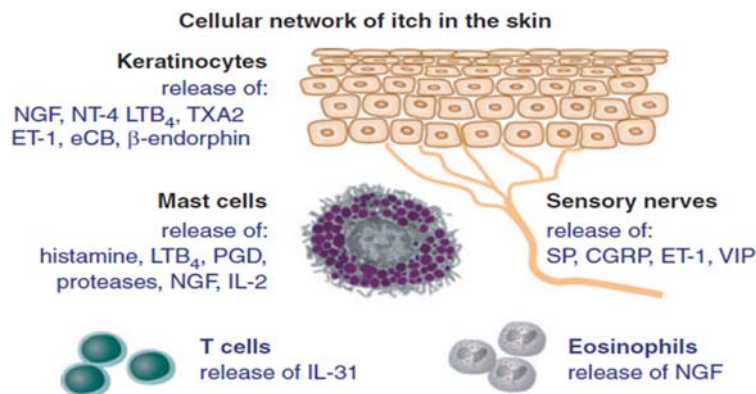


Fig. 2. 피부에서 소양증과 연관된 세포와 매개체.

의사의 입장에서는 가려움증으로 인식을 할 수 있으나, 실제 환자는 가려움에 대해서 주관적 느낌으로 표현하는 경우가 많으며, 다양한 임상 양상이 있을 수 있다. 순수한 가려움만 있을 수도 있지만, 화끈한 느낌, 따까운 느낌 등이 동반되어 가려움을 표현하기도 한다. 이러한 증상의 구별은 가려움의 원인을 파악하는데 도움을 줄 수 있으며, 향후 치료적 접근에 중요한 단서를 제공한다.(Fig. 3)

	Diagnosis	Patient history, affected site*	Type of itch*
Internal diseases	Kidney disease requiring dialysis	2-3 months after initiation of dialysis, generalized or localized, often additional xerosis, often prurigo	Pure itch, occasionally attacks of itch or stinging during or right after dialysis, often very severe
	Cholestatic diseases	Generalized pruritus, especially on distal extremities; typically triggered by tight clothing; few lesions from scratching	Pure itch; can be mechanically induced; not diminished by scratching, scratching is avoided
	Polycythemia vera	Generalized pruritus, prurigo possible	Stinging, aquagenic itch: pruritus after contact with water
	Hodgkin's disease	Pruritus in area of affected lymph nodes, generalized in conjunction with mediastinal sites, premonitory onset	Itch only
Drug-induced pruritus	Hydroxyethyl starch (HES)	After infusions with large cumulative doses (>200 g), no lesions from scratching!	Mechanically induced pruritus with attacks of stinging, can be triggered by rubbing, etc., scratching is avoided
	Drug-induced pruritus	Temporal relationship is often uncertain, occurs usually after several months, typical drugs: cytostatics, cytokines, statins	Itch only
Neurological disorders	Brachioradial pruritus	In the area of brachioradialis muscle (C6 dermatome), unilateral or bilateral, trigger: UV light, possible prurigo	Neuropathic pruritus: itch with painful qualities such as burning, stinging, biting, piercing, tingling
	Notalgia paraesthetica	Pruritus between the shoulder blades, or possibly other areas on the back, hyperpigmented maculae	Neuropathic pruritus
Psychiatric disorders	Somatoform and dissociative disorders, schizophrenia	Pruritus often starts on the head, possibly spreading to the upper trunk or whole body, occasionally with severe lesions resulting from scratching	Itch with painful qualities such as burning, stinging, biting, piercing, tingling
	Tactile hallucinations, delusional parasitosis	Interpretation of symptoms as moving skin parasites, particles are collected as evidence	Pruritus, stinging, tingling, sometimes moving up or down the extremities
	Adjustment disorder	Reactive depression to long-standing pruritus	Pruritus characteristics are the same, with additional depression or other psychosomatic symptoms
	Emotional factors	Anxiety, fatigue, stress, burn-out syndromes, or personality disorders exacerbate existing pruritus	Increased itch, occasionally stinging
Skin diseases	Atopic dermatitis	Pruritus with flare-ups or in the interval in between	Itch, occasionally focal stinging, burning after scratching; scratching exacerbates pruritus; alopecia
	Psoriasis	Strictly limited to the psoriatic plaques	Itch only
	Urticaria, mastocytosis	Purely itch with oedema, erythema	Histamine-mediated pruritus, sometimes mechanically induced, scratching is avoided

Fig. 3. 다양한 질환에서 소양증의 임상 양상.

#### 4. 가려움증의 치료

##### 1) 일반적인 접근과 유도 인자의 제거

가려움증을 유발할 수 있는 유도인자는 열, 땀, 뜨거운 입욕, 집먼지, 세정제 등의 자극제, 건조증, 울섬유(wool fiber), 감정적 스트레스 등이 잘 알려져 있다.(Fig. 4)

한 연구에 의하면 땀이 날 경우 가려움증은 96% 에서 악화되고, 피부 건조증과 스트레스에서는 약 71% 에서 악화된다는 연구가 있다. 따라서 약물적 치료 이전 혹은 약물적 치료와 병행하여 삶의 형태를 변화시키는 것도 중요하다.

피부 건조증은 그 자체로 가려움에 대한 역치를 낮추어 가려움을 유도 혹은 악화 시킬 수 있으며, 피부

Itch triggers	Examples
Endogenous triggers	Perspiration Xerosis Physical exertion Emotional stress
Exogenous triggers	Warm environments Wool fibers Soaps, detergents Hot water Contact with allergens Flare of atopic dermatitis

Fig. 4. 소양증의 악화 요인.

Therapeutical modalities	Examples
General principles	Emollients/basis therapy to reduce dry skin Elimination of provocative factors: avoidance of too long and hot bathing, contact with irritant substances or allergens
Unspecific physical modalities	Acupuncture Cutaneous field stimulation

Fig. 5. 소양증에 대한 물리적 환경적 치료법.

Anti-inflammatory therapy	Corticosteroids, t* Ciclosporine, o* Tacrolimus, t* Pimecrolimus, t* Ultraviolet light (NB-UVB)
Adjuvant specific antipruritic therapies	Creams/lotions containing urea, camphor, menthol, polidocanol or N-palmitoylethanolamin, t Capsaicin, t Opioid receptor antagonists, o* (e.g. naltrexone)
Sedation	Sedative antihistamines, o*

Fig. 6. 소양증의 다양한 의학적 치료법.

장벽기능을 손상 시켜 외부로부터 allergen의 유입과 이로 인한 allergic reaction을 증가 시킬 수 있다. 이를 방지 하기 위하여 적당한 보습제(emollient, moisturizer, occlusion)의 사용이 권장된다. 보습제는 최소 하루 2회 이상 사용을 권장하며 목욕 후 3분 이내에 도포하는 것이 좋다.(Fig. 5)

## 2) 약물 치료

약물치료는 크게 작용기전에 따라서는 항 염증 치료제, 항 소양증 치료제 및 기타 보조 치료제로 구분할 수도 있으며, 처방형태에 따라서는 국소 도포제와 전신치료제로 나눌 수 있겠다.(Fig. 6)

스테로이드는 훌륭한 면역 억제제이며 항 염증제이다. 스테로이드는 다양한 종류의 백혈구 유래 세포와 T 세포, B 세포, 대식세포 등의 세포 이주를 막아주는 역할을 한다. 특히 호산구는 스테로이드에 의해서

가장 빨리 억제 혹은 사라지는 세포로 알려져 있어, 알레르기 질환에서 유용하게 사용될 수 있다. 다만 소양증의 최종 목표에서는 다른 치료제와 차이가 없을 수 없으며, 치료를 멈추었을 때 rebound 현상이 생길 수 있으므로 주의 깊게 사용해야 한다.

또한 국소 스테로이드는 알레르기성 피부 질환의 치료에서 주춧돌 역할을 해 왔으며, 대체적으로 사용 후 30-40%의 소양증 감소를 유도할 수 있다. 한 연구에 의하면 very mild steroid는 moderate 혹은 high potency 스테로이드에 비해 효과가 떨어지며, moderate와 high potency 사이에는 차이가 없다고 한다.(Fig. 7)

이 외에도 다양한 종류의 면역억제제(cyclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil)가 알레르기성 소양증에 사용될 수 있으며, 통상적으로는 장기이식 시 사용되는 상용량 보다는 저용량으로 치료적 접근을 한다.

국소 도포제로 면역반응이나 염증 반응을 억제하는 국소 면역조절제로는 macrolactam 계의 국소 tacrolimus와 pimecrolimus가 있다. 이들은 T 세포 활성을 억제하며, 사이클로 스포린에 비해서는 10-100배 정도 강하고 분자량이 적어서 국소용으로 사용할 수 있다. 다만 정상 피부에서는 500Da 이하의 분자량만 흡수되므로 타크로리무스(822.05Da), 피메크로리무스(810.48Da)는 잘 흡수 되지 않으므로, 피부 장벽에 손

Class	Drug	Dosage form(s)	Strength (%)
I. Very high potency	Augmented betamethasone dipropionate	Ointment	0.05
	Clobetasol propionate	Cream, foam, ointment	0.05
	Difflorasone diacetate	Ointment	0.05
	Halobetasol propionate	Cream, ointment	0.05
II. High potency	Amcinonide	Cream, lotion, ointment	0.1
	Augmented betamethasone dipropionate	Cream	0.05
	Betamethasone dipropionate	Cream, foam, ointment, solution	0.05
	Desoximetasone	Cream, ointment	0.25
	Desoximetasone	Gel	0.05
	Difflorasone diacetate	Cream	0.05
	Fluocinonide	Cream, gel, ointment, solution	0.05
	Halcinonide	Cream, ointment	0.1
	Mometasone furoate	Ointment	0.1
	Triamcinolone acetonide	Cream, ointment	0.5
III-IV. Medium potency	Betamethasone valerate	Cream, foam, lotion, ointment	0.1
	Clocortolone pivalate	Cream	0.1
	Desoximetasone	Cream	0.05
	Fluocinolone acetonide	Cream, ointment	0.025
	Flurandrenolide	Cream, ointment	0.05
	Fluticasone propionate	Cream	0.05
	Fluticasone propionate	Ointment	0.005
	Mometasone furoate	Cream	0.1
	Triamcinolone acetonide	Cream, ointment	0.1
V. Lower-medium potency	Hydrocortisone butyrate	Cream, ointment, solution	0.1
	Hydrocortisone probutate	Cream	0.1
	Hydrocortisone valerate	Cream, ointment	0.2
	Prednicarbate	Cream	0.1
VI. Low potency	Alclometasone dipropionate	Cream, ointment	0.05
	Desonide	Cream, gel, foam, ointment	0.05
	Fluocinolone acetonide	Cream, solution	0.01
VII. Lowest potency	Dexamethasone	Cream	0.1
	Hydrocortisone	Cream, lotion, ointment, solution	0.25, 0.5, 1
	Hydrocortisone acetate	Cream, ointment	0.5-1

Fig. 7. 모세혈관 정도에 따른 국소 스테로이드의 분류.

상이 발생하는 중등도 이상의 알레르기성 소양성 피부질환에 주로 사용된다. 최근에는 경증에서도 사용해서 좋은 효과를 보인다고나, 유지 요법으로도 사용가능하다는 보고가 있다.

피부에 관여하는 히스타민 수용체는 H1과 H2 수용체가 있으며 이들은 주로 혈관확장과 두드러기 형성에 관여한다. 피부의 가려움증은 H1 수용체가 주로 관계가 있다. 기존의 1세대 H1 항히스타민제는 뇌혈관 장벽을 통과하여 진정작용이 심가고, 항콜린성 활성화로 구강건조증, 변비, 시야의 흐려짐 등이 있었지만, 2세대 H1 항히스타민제는 뇌혈관 장벽 통과가 없거나 최소화 되어 상기의 부작용이 적다.(Fig. 8)

1세대 항히스타민제는 급성두드러기 홍반과 두드러기의 크기 및 수를 감소시키고 진정작용이 함께 있어서 가려움증을 감소시키는데 탁월한 효과가 있다. 이들은 알코올에 의해 진정작용이 상승될 수 있으며, 낮 시간에는 진정작용으로 인한 일상에 지장을 초래 할 수 있으므로 저녁에 복용하는 것도 하나의 방법이 될 수 있다.

2세대 항히스타민제는 페소페나딘, 로라타딘, 세트리진, 에바스틴 등 다양하게 개발되어 있으며, fexofenadine은 노인이나 신장 질환자에서 용량 조절이 필요하나 간질환자에서는 안전하게 사용할 수 있다. Loratadine은 P450 효소를 통해 대사되지 않으므로 심장 부정맥환자에서 사용하지만 히스타민 분비억제가 약해 치료효과가 적다. 최근에는 이성체인 des loratadine이 출시되었다.

Cetirizine은 hydroxyzine의 대사물이므로 약간의 진정작용이 있지만, 간에서 대사가 잘 안되며, chemotaxis를 억제하여 호산구 침윤이 심한 질환에서 효과가 있다.

H2 수용체가 피부혈관에도 존재하므로 H2 항히스타민제를 알레르기성 피부질환에 사용할 수 있으며, H1과 H2 수용체에 전부 작용하는 doxepine은 국소 도포제로도 사용할 수 있다.

이 외에도 소양증을 완화 하기 위한 국소 도포제로 Menthol, Cannaboids 등이 사용될 수 있다.

그리고 중추신경계에 작용하는 항 우울제(SSRI, TCA) 나 naltrexone 같은 opiate 수용체 조절제도 사용된다.

Comparison between first- and second-generation H <sub>1</sub> antihistamines		
	First-generation	Second-generation
Receptor selectivity	Inverse agonists at H <sub>1</sub> receptors Weak antimuscarinic α-anti-adrenergic (promethazine) anti-serotonergic (cyproheptadine)	Highly selective for H <sub>1</sub> receptors
Central H <sub>1</sub> occupation	High occupancy	0-30% occupancy
Examples	Trimethoprim Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Hydroxyzine Diphenhydramine Promethazine	Astemizole (not currently used) Terfenadine (not currently used) Fexofenadine (metabolite of terfenadine) Acrivastine Cetirizine Levocetirizine (isomer of cetirizine) Loratadine Desloratadine (metabolite of loratadine) Mizolastine
Side effects	CNS depression (somnolence, impaired cognitive and psychomotor performance); other CNS effects (seizures, dyskinesia, dystonia, hallucinations) Anticholinergic effects (dry mouth, blurred vision, urine retention) Drugs of abuse Drugs of suicide and infanticide Weight gain (cyproheptadine)	Minimal or no CNS depression Minimal or no anticholinergic effects Polymorphic ventricular tachycardias with torsade de pointes and ventricular fibrillation (astemizole and terfenadine)

Fig. 8. 항히스타민제의 분류와 작용, 부작용.



## 결 론

알레르기성 피부질환에 의한 소양증은 비록 생명과 직결되는 증상이나, 질환은 아니지만, 노출부인 피부 표면에 증상이 발생할 수 있어서 환자에게는 상당히 괴로운 질환이다. 이러한 알레르기성 피부질환의 일차적인 접근은 항 염증과 면역 억제를 할 수 있는 국소 스테로이드 도포제를 사용하는 것이며, 대략 중등도 이상의 효능이 있는 것이 권장될 수 있다. 이 외에도 다양한 국소 도포제가 전신적 부작용 없이 사용될 수 있다. 전신적인 항 히스타민제는 비교적 안전하게 사용될 수 있으므로 치료 초기부터 국소 도포제와 함께 많이 사용되고 있으며, 그 밖의 다양한 면역 조절제와 보조적 치료법들이 알레르기성 소양증에서 효과가 있다.

## 참 고 문 헌

1. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. *Dermatol Ther.* 2013 Mar-Apr;26(2):110-9.
2. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. Metz M, Wahn U, Gieler U, Stock P, Schmitt J, Blume-Peytavi U. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Sep;24(6):527-39.
3. Chronic pruritus--pathogenesis, clinical aspects and treatment. Metz M, Ständer S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Nov;24(11):1249-60.
4. Management of itch in atopic dermatitis. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun;30(2):71-86.
5. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. Ring J et al. European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Sep;26(9):1176-93.
6. Textbook of Dermatology 6th edition. 대한피부과학회.
7. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 8th Edition, P. 2767-2775.