

## 늘어만 가는 아토피피부염: 현황과 대책

한림대학교 의과대학 한강성심병원 소아과학교실

이 소연

### 서 론

아토피피부염은 소아기의 가장 흔한 염증성 피부질환으로 영아 초기에 가장 흔하며 시간이 경과함에 따라 다양한 자연경과를 가지는 질환이다. 아토피피부염의 특징은 급성기에는 부종, 소포(vesicle), 삼출을 동반하는 홍반을 보이며 만성기에는 피부가 두터워지는 태선화(lichenification) 양상을 볼 수 있는데 정확한 진단을 내리기가 어려운 면이 있다. 용어상으로는 “아토피” 피부염이지만 실제 항원에 대한 특이 IgE가 있는 경우는 학령기에서는 45~60% 정도, 성인에서조차도 60% 정도 수준이다. 따라서 World Allergy Organization에서 새로운 명명법을 제안하였는데 여기에서 atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS)로 명명하였고 또한 atopic eczema, nonatopic eczema로 나누어 구분하였다(Fig. 1). 이렇게 구분하는 이유 중 하나는 nonatopic eczema를 가지는 소아가 atopic eczema를 가지는 소아의 경우보다 청소년기에 천식의 발생 위험성이 적기 때문이다.

많은 역학조사에서 아토피피부염이 서구와 개발도상국에서 증가하고 있음을 보여 주고 있다. 미국이나 서유럽에서는 어린 학령기 아동들에서 15~20%의 아토피피부염 유병률을 보고하고 있는데 이는 지난 30년 동안 2~3배 증가된 것을 알 수 있다. 이러한 증가는 유전적 요인으로만은 설명할 수 없으며 환경적 요인이 영향을 미치는 것으로 생각된다. 아토피피부염은 시골 지역보다는 도시 지역에 많이 발생하고, 가

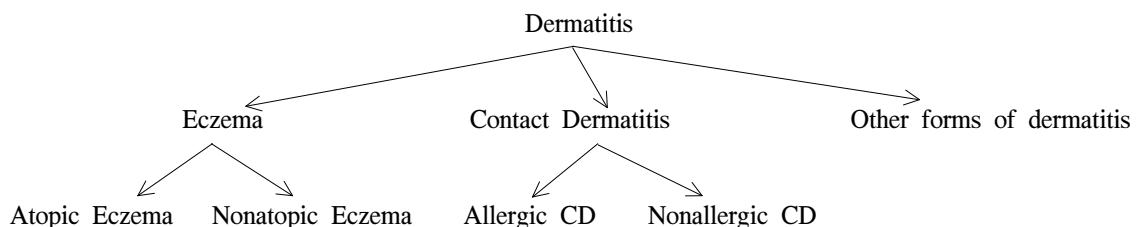


Fig. 1. Revised nomenclature for allergy for global use (J Allergy Clin Immunol 2003;113:834).

즉 구성원이 적은 경우, T 세포 분화에서 Th1으로의 반응을 유발하는 감염에 노출이 적은 것 등이 증가의 요인으로 꼽힌다. 국내에서도 ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood)의 설문지를 바탕으로 1995년, 2000년에서 아토피피부염 유병률의 변화를 조사하였는데 1995년에 비해 2000년에 유병률이 6~12세(1995년 15.3%, 2000년 17.0%)와 12~15세(1995년: 7.2%, 2000년 9.2%)에서 증가된 것을 알 수 있었다. 이번 강좌에서는 점점 증가하는 아토피피부염의 자연경과와 예후, 아토피 행진, 약물치료와 예방 요법에 대한 것을 다루고자 한다.

## 자연 경과

아토피피부염은 크게 영유아시기, 소아기, 성인기 3가지 시기로 흔히 구분되는데 시기 별로 아토피피부염의 특징이 다르다.

### 1. 영아기(infantile phase): 출생~2세

아토피피부염은 영유아기에 발생하는 가장 흔한 피부질환으로 소아의 45%에서 생후 6개월경에 시작하게 되고, 아토피피부염을 가진 소아의 60%는 생후 1년 전에 병변이 발생한다. 이 시기의 병변은 뺨과 이마, 두피에 전형적인 홍반성 구진과 수포의 양상을 보이며 매우 가렵다. 병변은 주로 얼굴과 몸통, 사지의 신축부(extensor aspects)에 산재되고 경계가 불분명하며 자주 양측이 동일한 양상으로 보인다. 얼굴의 병변은 이빨이 나면서 침이 증가하여 자극을 받기도 하고, 또한 이유식을 하면서 음식에 의한 자극에 의해서 악화되기도 한다. 영아기의 특징은 전반적인 건조증이 흔하며 침범된 부위의 부종이 나타나는 경향이 뚜렷하고 이어서 삼출과 2차 감염과는 연관 없는 가피가 생성된다. 생후 8~10개월경엔 팔과 다리의 신축부에 피부염이 발생하는데 이는 아마도 기기 시작하면서 이불이나 카펫과 같은 항원유발 또는 자극유발 원인에 대한 마찰에 의한 것으로 생각된다. 전주와(antecubital fossa)와 슬와(popliteal fossa), 눈주위와 목은 소아기나 청소년기의 흔한 병변 부위이지만 이 시기에도 나타날 수 있다. 전형적으로 아토피피부염의 병변이 영아기 동안은 기저귀 부위에는 침범하지 않는다는 것인데 이것은 기저귀에 의해 보습이 증가되고 기저귀에 의해 긁지 못하고 다른 원인물질로부터 보호받기 때문일 것으로 생각된다. 생후 첫 1~2개월 동안 지루성피부염이 적지 않게 발생하는데 가려움증이 동반되거나 인설이 건조한 특징을 보이는 경우 지루성피부염 보다는 아토피피부염에 가까우며 또는 이 두 가지 질환이 함께 동반된 것으로 보아야 한다.

1세 이후가 되면 동전 모양의 병변이 아토피피부염의 전형적인 건조하고 인설이 있는 홍반성 습진을 동반하게 되는데 이러한 병변은 자주 이차 감염이 발생하고 국소 치료에 잘 듣지 않는 경향을 보인다.

### 2. 소아기(childhood phase): 2~12세

이 시기에는 영아기의 삼출성 병변은 덜하고 만성병변에서 많이 보이는 태선화가 흔하다. 침범되는 일반적인 부위는 손, 발, 손목, 발목, 전주와와 슬와 부위인데 굽축부(flexural areas)가 흔하지만 어떤 아이들은 신축부에 처음으로 병변이 나타나기도 한다. 얼굴은 상대적으로 영아기에 잘 나타나지 않던 부위인 눈주위와 입주위에 국한되어 많이 나타나는 편이다. 가려움증은 매우 심하여 종종 수면에 방해가 된다. 이 시기의

아토피피부염을 가진 소아에서 림프선이 종종 커지는 경우를 볼 수가 있는데 이는 국소 감염과 염증을 조절하는데 림프절이 역할을 하는 것을 반영한다고 볼 수 있다.

### 3. 성인기(adult phase): 사춘기 이후

자주 침범되는 부위는 굴측부, 얼굴과 목, 팔의 상단 부위, 등, 손등, 발, 손가락, 발가락 등이다. 전조한 인설이 동반된 홍반성 구진이 특징적이며 병변의 만성화로 인한 태선화가 넓게 형성되어 있는 것을 종종 관찰할 수 있다. 포도상구균에 의한 2차 감염으로 인해 삼출과 가피가 형성되기도 한다.

## 아토피피부염의 예후

아토피피부염은 어린 나이에 심한 증상을 보이고 만성 병변이 지속되다가 나이가 들면서 호전되는 경향이 있다. 최근 독일에서 출생부터 생후 7년간 조사하여 발표한 자료에 의하면 영아기에 아토피피부염을 가졌던 아이들 중 43.2%가 3세 이후 완해를 가져왔고 38.3%는 질환이 간헐적으로 지속되었고, 18.7%는 증상이 계속 지속되었다. 이러한 영아기 아토피피부염을 가진 아이들에서 호전 여부를 결정하는 요인은 질환의 중증도와 항원에 대한 조기 감작 여부이었다. 핀란드에서 시행한 연구에서는 중등증 또는 중증의 아토피피부염을 가지는 사춘기 환자에서 77~91%가 성인이 되어도 피부염이 지속되거나 자주 재발하였다고 보고하였고 아토피피부염 소아환자를 11~13세까지 관찰한 연구에서는 환자의 65%가 중증도는 감소하였으나 18%에서만 완해를 가져왔다고 보고하고 있다. Rhodes 등이 보고한 바에 의하면 1세경의 아토피피부염의 유병률이 20% 정도였지만 22세경에는 아토피피부염 환자의 5%만이 아토피피부염이 지속되었다고 보고하고 있다. 아토피피부염이 호전되는 정도는 보고하는 문헌마다 차이가 있는데 이는 포함되는 아토피피부염의 진단기준과 중증도가 다르기 때문이다. 이러한 아토피피부염의 예후 정도를 판정하는 예후인자는 보고마다 차이가 있지만 알려진 바는 아토피피부염이 오랫동안 지속되는 경우는 아토피피부염이 심할수록, 항원에 대한 조기 감작이 이루어진 경우, 어린 나이에 발병할수록, 부모가 아토피피부염을 가지는 경우, 다른 알레르기질환이 동반된 경우 등이다.

## 아토피 행진(atopic march)?

많은 연구에서 아토피피부염으로부터 시작하여 천식이나 알레르기비염 발생에 이르는 아토피 행진에 대한 증거를 제시하고 있다. Gustafsson 등이 8년간 아토피피부염을 가진 환자를 관찰한 결과, 환자의 43%에서 8년 동안 천식이 발생하였고 45%에서 알레르기비염이 발생하였다. 그러나 중증의 아토피피부염을 가지는 경우 70%에서 천식이 발생하였고 경증의 경우 30%에서만 천식이 발생하여 천식의 연이은 발생의 위험인자는 아토피피부염의 중증도라고 밝히고 있다. 또한 아토피피부염의 중증도는 알레르기비염 발생의 위험도와 전체 IgE 농도, 특히 항원에 대한 IgE 농도와 비례하는데, IgE의 상승은 천식 발생의 위험도와도 연관성을 가진다. 따라서 높은 IgE 농도와 아토피피부염이 천식의 발생의 위험도와 상관있음을 알 수 있다. 독일의 연구(German Multicenter Atopy Study, MAS)에서는 어린 나이에 아토피피부염이 발생하고 알레르기

가족력이 있는 환자의 50%에서 5세경에 알레르기 호흡기 질환이 발생하였지만 아토피피부염이 없고 가족력이 없는 경우엔 12%에서 발생하였음을 보고하였다.

아토피피부염의 조기 발현은 천식의 위험성과 관련이 있고, 아토피 행진(atopic march)의 첫 걸음의 하나로 여겨지고 있다. 그러나 아토피피부염에서 출생부터 충분한 기간을 두고서 경과를 본 연구가 거의 없어 아토피피부염의 정확한 자연경과나 다른 아토피 질환과의 연속성에 대해 구체적으로 알려져 있지는 않다. 최근에 발표된 MAS의 1,314명을 대상으로 출생부터 7세까지 관찰한 보고에 의하면 2세 이전에 발생한 아토피피부염이 학령기의 천식과 연관성이 있기는 하지만 이러한 천식 환자의 상당수가 아토피피부염 발생 이전 또는 발생 당시에 천명을 가지는 것으로 조사되었다. 따라서 아토피피부염과 천명을 가지는 아이는 뚜렷한 폐기능 감소를 보이는데 이는 아토피피부염에서 천식으로 진행하여 발달하는 것이라기보다는 또 다른 표현형일 가능성을 제기하고 있다. 많은 유전 연구에서도 아토피피부염에 감수성을 보이는 유전자 가 천식에 감수성을 보이는 유전자와 일치하는 경우가 거의 없어 다른 아토피 질환의 병인에 각각 다른 유전자가 작용할 가능성을 보여주고 있어 이 또한 아토피피부염이 단지 천식이나 알레르기비염에 선행해서 나타나는 아토피 질환이 아닌 다른 질환일 가능성을 뒷받침하고 있다.

## 아토피피부염의 치료

아토피피부염의 치료는 피부보습관리와 국소 치료, 전신적인 치료로 나뉠 수 있는데 다음 장에서 보습관리와 국소 치료에 대해서 다루게 되므로 본 장에서는 전신적인 치료에 대해서만 언급할 예정이다.

### 아토피피부염의 전신적인 치료(systemic therapy)

#### 1. 항히스타민제

항히스타민제의 사용은 아토피피부염의 치료에서 도움을 주는지에 대한 증거는 없다. 그렇지만 때때로 진정효과를 위해 처방되는 경우가 있다. 진정효과가 없는 항히스타민제의 사용에 대해서는 의견이 분분한 상태이다. 아토피피부염에서 가려움증은 히스타민에 의한 것만이 아니라 여러 매개체에 의해 유발되기 때문에 항히스타민제의 사용이 직접적인 가려움증을 완화시키는 효과 외에 항불안과 진정 효과로 인해 아토피피부염 환자가 잠들기 쉽게 도와주는 역할이 있다고 볼 수 있다. 따라서 졸리지 않는 항히스타민제를 아토피피부염 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

#### 2. 항생제 치료

아토피피부염 환자들은 세균이나 바이러스, 곰팡이 감염의 위험성이 높다. 특히 포도상구균은 아토피부염의 병인에 관여하고, 피부염증을 악화시키거나 계속 지속시키는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 따라서 적절한 균 감염에 대한 조절은 아토피피부염 치료에 필수적이라고 볼 수 있다.

포도상구균에 대한 치료로 mupirocin acid 또는 fusidic acid와 같은 국소제제와 염증 정도에 따라서는 경구 또는 정맥 항생제 투여가 고려될 수도 있다. 주로 floxacillin, cephalexin 또는 amoxacillin-clavulanate

등이 사용되지만, 항생제 내성균주의 출현으로 인해 가급적이면 짧은 기간에 투여하도록 하여야 한다. 아토피피부염 자체에 대한 치료 과정에서 스테로이드만 사용할 경우에는 포도상구균에 의해 분비되는 초항원에 의해 스테로이드에 대한 저항성이 유발될 수 있을 뿐만 아니라, 치료 농도 이하의 항생제 농도에 의해 포도상구균에서 초항원의 생산을 감소시킬 수 있다. 그래서 스테로이드 국소 도포와 동시에 항생제를 같이 투여하면 단독으로 사용할 경우보다 더 좋은 효과를 기대할 수 있다.

곰팡이균 감염의 경우 ketoconazole 등이 고려될 수 있는데 두피나 지루성 병변의 경우 특히 *Malassezia furfur*에 대한 감수성이 증가해 있는 것을 관찰 할 수 있다. *Malassezia species*의 경우 azole계 약물들(ketoconazole, itraconazole, voriconazole)에 감수성이 높다.

국소적인 T 세포 기능 장애로 인하여 재발성 바이러스 감염이 올 수 있는데 헤르페스 감염으로 인한 파종성 바이러스 감염인 *eczema herpeticum*의 경우에는 항바이러스 제제의 사용이 필요하다. 치료에는 경증인 경우는 acyclovir 400 mg을 경구로 하루 5회 투여하고 중증인 경우 정맥으로 5~10 mg/kg/dose 하루 3회, 7일간 투여한다. 항바이러스 연고는 피부병변 치료에 효과적이지 않고, 눈에 합병증이 생긴 경우 예방과 치료 목적으로 효과적이다.

### 3. 면역조절제

단기간의 경구용 스테로이드 복용은 다른 치료에 반응하지 않는 심한 경우 때때로 고려될 수 있다. 그러나 약 중단 후 흔히 재발되고 부작용으로 인해 권장되는 치료법은 아니다. 사이클로스포린(cyclosporine)은 소아와 청소년기 중증 아토피피부염 환자에서 효과적인 치료법이다. 일반적으로 아토피피부염에서는 사이클로스포린보다 스테로이드가 더 흔히 쓰이지만, 미국 피부과 학회 가이드라인에서 중증 아토피피부염에서 치료 방법의 하나로 사이클로스포린을 권장하고 있다. 이것은 사이클로스포린의 경우 약제의 안전성이나 용량, 기간에 대한 연구가 이루어진 바 있기 때문이다. 사이클로스포린은 심한 치료 불응성 아토피피부염을 가진 소아나 성인 환자에서 2.5~5 mg/kg/일의 용량으로 4~8주간 정도의 단기간 사용을 고려할 수 있다. 그러나 스테로이드와 마찬가지로 치료 중단 후 흔히 재발하는 경우가 많다.

인터페론 감마(recombinant interferon gamma)는 쉽게 호전되지 않는 중증 아토피피부염 환자에서 아토피피부염 환자의 증상을 완화시켜준다는 연구 결과가 보고되어 있으나 비용이 많이 들고, 주사제인 점, 그리고 지속적인 완해 상태를 유지하는 것에는 한계가 있다는 점 등이 아직 문제점으로 지적되고 있어 아직 아토피피부염 치료에서 FDA 공인은 받지 못한 상태이다. 이것은 장기간의 IFN- $\gamma$  치료가 호산구수를 감소시키지만 IgE 생산을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 임상 증상의 호전은 호산구수의 변화와 연관성이 있다. 따라서 치료 초기에 IFN- $\gamma$  을 높은 용량( $1.5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>)으로 시작한 후 유지치료에는 IFN- $\gamma$  용량을 낮추는 방법( $0.5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>)을 추천하고 있다.

면역 글로불린의 작용기전은 명확히 알려져 있지 않으나, 일부 심한 불응성 아토피피부염 환자, 특히 소아 환자에서 효과를 보고한 경우가 있다. 그러나 아직 FDA 공인이 되지 않은 치료 방법으로 2 g/kg/월 1회 용량으로 약 6개월 정도 투여하는 방법 외에 용량이나 기간에 대해 다양한 시도가 이루어지고 있다.

그 외에도 mycophenolate mofetil, azathioprine과 같은 면역 억제제가 고려될 수 있다.

#### 4. 그 외 다른 전신적인 치료 방법

Leukotriene receptor antagonist, omalizumab (humanized recombinant anti-IgE antibody), 경구용 pimecrolimus, methotrexate, BCG 등이 치료에 고려될 수 있지만 좀 더 많은 임상연구가 앞으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

특히 류코트리엔이 아토피피부염의 후기 반응 과정에서 중요한 염증 매체 중 하나로 알려져 있어 montelukast와 zileuton을 아토피피부염 환자에게 사용한 결과 심한 증상을 완화시킬 수 있었다는 보고가 있다. 그리고 humanized recombinant anti-IgE antibody인 omalizumab이 천식 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되어, 최근에 중증의 아토피피부염 환자에서도 그 효과가 보고 된 바 있어 앞으로 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

#### 5. 광선치료

아직 소수 환자에서의 연구결과만이 제시되고 있지만, 심한 아토피피부염 환자에서는 광선치료를 고려해 볼 수도 있다. Narrowband ultraviolet B (UVB) light와 high 또는 medium dose ultraviolet A (UVA) light를 쓸 수 있는데 다른 전신 약제와 유사하게 중단시 3개월 이내 악화하는 경우가 많다. Psoralen+UVA (PUVA)의 경우 일반적으로 효과가 적고 암발생 우려가 있어 최근에는 거의 쓰지 않는 치료법이다. 국소 스테로이드제와 병행하여 치료에 쓰이기도 한다.

### 예방 연구(Prevention studies)

천식과 아토피피부염 사이의 밀접한 관계로 인하여 아토피피부염을 가지는 소아가 천식 예방에 있어서 주요 목표물로 주목받고 관찰되어지고 있다. 일부 연구에서는 항히스타민을 아토피피부염이 있는 아이들에게 먹었을 때 이후 알레르기비염이나 천식과 같은 질환의 발생을 감소시키고 질환의 중증도도 감소시키는 것으로 보고하고 있다. Iikura 등에 의하면, 1개월에서 36개월 사이의 아토피피부염 121명의 환자를 대상으로 ketotifen (H1 antihistamine)과 위약을 1년 간 복용 후 높은 IgE 농도를 가졌던 환자들 중 ketotifen을 복용한 경우가 위약을 복용한 경우 보다 천식 발생이 낮음을 보고하였다. ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) 연구에서는 전체 환자를 대상으로는 효과가 없었지만 집먼지진드기와 목초(grass)에 감작이 된 경우 천식 발생이 50% 정도 감소함을 보였다.

최근 아토피피부염의 예방에서 관심을 끌었던 연구 중의 하나가 프로바이오틱스(probiotics)에 관한 연구이다. 프로바이오틱스란 숙주의 건강과 안녕에 도움이 되는 미생물 또는 미생물의 일부분을 가리키는 말로, 알레르기질환에서의 프로바이오틱스의 역할을 역학연구에서 보여 준 바로는 알레르기질환이 많은 스웨덴의 영아의 대변에서보다 알레르기질환이 상대적으로 적은 에스토니아의 영아에서의 대변에서 lactobacillus가 더 많은 것으로 보아 장내세균의 분포가 알레르기질환과 연관성이 있을 것으로 제시하였다. 이후 산모와 영아에서 lactobacilli를 투여한 경우 항원 감작 예방에는 효과가 없었지만, 생후 2세경까지의 아토피피부염의 발생을 50% 정도 감소시킨 것을 관찰할 수 있었고 아토피피부염을 가지는 유아와 소아를

대상으로 복용하였을 때에도 반 정도에서 아토피피부염의 호전을 관찰 할 수 있었다. 이러한 아토피피부염에서의 프로바이오틱스가 미치는 영향에 대한 기전은 아직 정확히 알려져 있지는 않지만, 영어에서 특히 결핍되어 있는 gut-associated lymphoid tissue의 성숙에 대한 미생물적 자극을 제공하여 증가된 장투과성을 정상화시키고 장의 면역학적 방어기전(IgA)을 호전시키며, 국소적, 전신적 알레르기 염증에 특징적인 proinflammatory 사이토카인(IL-4 등)을 하향 조절하며 항염증성 사이토카인인 IL-10, TGF- $\beta$ 를 분비를 자극하고 Th1 사이토카인인 IFN- $\gamma$ 를 증가시켜 전신적인 알레르기반응을 줄이는데 기여할 것으로 생각된다. 그렇지만 아직 정확한 기전을 잘 모르고 대부분 동물 실험에서의 연구가 많아 사람을 대상으로 하였을 때 어느 정도의 용량으로 얼마의 기간까지 복용해야 하는지 여부 등에 대한 연구가 앞으로 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

그 외에도 예방을 위한 것으로 모유수유, 환경 조절, 아토피피부염의 조기 치료 등이 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) 오재원, 김규언, 편복양, 이해란, 정지태. 1995년과 2000년의 학동기와 2003년 학동전기 소아에서의 아토피피부염의 역학적 변화에 관한 전국적인 연구. 소아알레르기 및 호흡기학회지 2003;13:227-37
- 2) Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy 2004;59:86-92
- 3) Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003;361:151-60
- 4) Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol 2000;12: 641-6
- 5) Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijse FC, Mudde GG, et al. Biphasic response against Aeroallergen on atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. J Allergy Clin Immunol 1996;97:828-37
- 6) Dohil M. A treatment approach for atopic dermatitis. Pediatric Annals 2000;34:201-10
- 7) Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;53:S70-7
- 8) Lee SY, Shim JY, Kim JH, Kim BS, Hong SJ. Cyclosporine treatment decreases the percentage of cutaneous lymphocyte antigen (CLA)+CD4+ T cells in children with severe atopic dermatitis. Allergy 2004;59:1129-30
- 9) Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." J Am Acad Dermatol 2004; 50:391-404
- 10) Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tuittanen M, Vaarala O et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN- $\gamma$  production in infants with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;114:131-6
- 11) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilomi H, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease. A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1076-9
- 12) Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon- $\gamma$  responses in very young children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2005;35:1557-64.
- 13) Williams H. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2005;352:2314-24
- 14) Illi S, Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. 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
- 15) Spergel J, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003;112:s118-27
- 16) Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. J Mol Med 2005;83:682-92
- 17) Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic

- march. J Allergy Clin Immunol 2003;112:S140-50
- 18) Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, Mutius EV. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. Clin Exp Allergy 2005;35:1301-8
  - 19) Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. J Allergy Clin Immunol 2006;117:184-9