

Trend Focus

아토피피부염 국내·외 가이드라인 및 신규 key player 치료제 소개

저자 김현정

가톨릭대학교 은평성모병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

아토피피부염은 만성 재발성 피부질환으로 심한 가려움증과 이로 인해 피부에 생기는 병변을 동반하며, 불면증, 정서장애, 학습장애, 사회 활동력 감소 등이 유발되어 삶의 질 저하를 야기한다. 따라서 아토피피부염의 적절한 치료는 환자들의 삶의 질 향상에 직접적인 영향을 미치는 요인이 된다. 본고에서는 아토피피부염의 개요 및 진단방법, 2021년 한국형 아토피피부염 치료가이드라인과 2020 유럽형 치료가이드라인을 비교하여 정리하였다. 또한, 최근 아토피피부염 치료제의 Key player로 대두되고 있는 생물학적 제제 및 JAK 억제제 등 새로운 약물들의 작용기전 및 용법·용량, 국내 승인현황 등을 함께 소개한다.

키워드

아토피피부염, 치료 가이드라인, 생물학적 제제, 바이오 의약품, biologics, 두필루맙, 바리시티닙, 유파다시티닙, 아브로시티닙, JAK-inhibitor

아토피피부염

아토피피부염(atopic dermatitis)은 주로 유아기 또는 소아기에 시작되는 만성 재발성 염증성 피부질환으로 심한 가려움증과 피부건조증, 피부염(습진)을 주요 증상으로 한다. 병변의 초기인 급성기에는 가려

음증이 심한 홍반성 구진과 수포가 발생하고, 굵게 되면 진물이 나오는 삼출성 병변으로 변한다. 병변이 진행된 아급성기에는 찰상, 인설이 덮인 구진이 발생하며, 만성기에 접어들면 피부가 두껍게 되는 태선화 현상이 일어난다. 아토피피부염이 유발하는 가려움증은 전형적으로 저녁에 심해지고, 이를 해소하기 위하여 피부를 긁음으로써 유발되는 피부의 변화는 습진과 가려움증의 악화라는 악순환을 반복한다. 또한, 가려움증으로 인하여 불면증, 정서장애, 학습장애, 환경 적응 능력의 감소, 사회적 활동력의 감소 등이 유발된다. 따라서 아토피피부염의 적절한 치료는 환자들의 삶의 질 향상과 직접적으로 연결된다고 할 수 있다.

진단방법 및 질병 정도의 평가방법

아토피피부염은 가려움증, 특징적인 피부염의 모양 및 부위, 아토피 질환(아토피피부염, 천식, 알레르기 비염)의 과거력이나 가족력 등으로 진단하고, 원인 알러젠(allergen)을 찾기 위하여 피부단자검사, 혈청내 특이면역글로불린E 검사를 실시할 수 있다. 질병의 중증도 평가는 EASI (Eczema Area and Severity Index) 또는 SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)를 이용한다. 두 도구의 평가방법과 진단 기준은 (표 1)과 같다.

표 1. 아토피피부염의 중증도 평가방법

	EASI (Eczema Area Severity Index)	SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)
측정방법	신체 부위를 4개(얼굴과 목, 상지, 몸통, 하지)로 나누고 부위별 병변 면적을 체크한 다음, 아토피피부염의 특징적인 4가지 징후(홍반, 부종 및 구진, 줄까짐, 태선화)에 대한 중증도를 신체 부위별 가중치에 맞게 계산	피부의 병변 범위, 홍반, 부종, 구진, 삼출, 찰과상 정도, 태선화, 건조증상의 심각한 정도(Intensity Criteria), 가려움증과 수면장애와 같은 주관적 증상을 나누어 수치화 합산
중증도 평가 기준	<ul style="list-style-type: none"> · EASI < 16 : 경증 · 16 ≤ EASI < 23 : 중등증 · 23 ≥ EASI : 중증 	<ul style="list-style-type: none"> · SCORAD < 15 : 경증 · 15 ≤ SCORAD < 40 : 중등증 · 40 ≥ SCORAD : 중증
비고	질병으로 인한 가려움증과 이로 인한 생활에서 환자가 느끼는 불편함을 반영하지 못함	ETFAD(2020)에서는 다른 기준을 제시함 SCORAD < 25 : 경증 25 ≤ SCORAD < 50 : 중등증 50 ≥ 중증

치료 가이드라인

아토피피부염은 불편함을 느끼지 않는 단계에서부터 일상생활에 어려움을 겪을 정도까지 다양한 증상을 보이므로, 환자의 병력, 병변의 범위, 중증도를 평가하여 단계에 맞는 치료가 필요하다.

1. 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인

2015 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인 및 2021년 Lee et al.의 'Consensus Update for Systematic Treatment of Atopic Dermatitis'에 따르면 아토피피부염의 치료는 환자의 중증도와 상태에 따라 기본치료, 적극치료, 유지치료를 나누며, 환자들은 올바른 목욕법과 보습제 사용, 악화인자의 회피, 환자교육 등 기본치료를 필수적으로 시행한다.

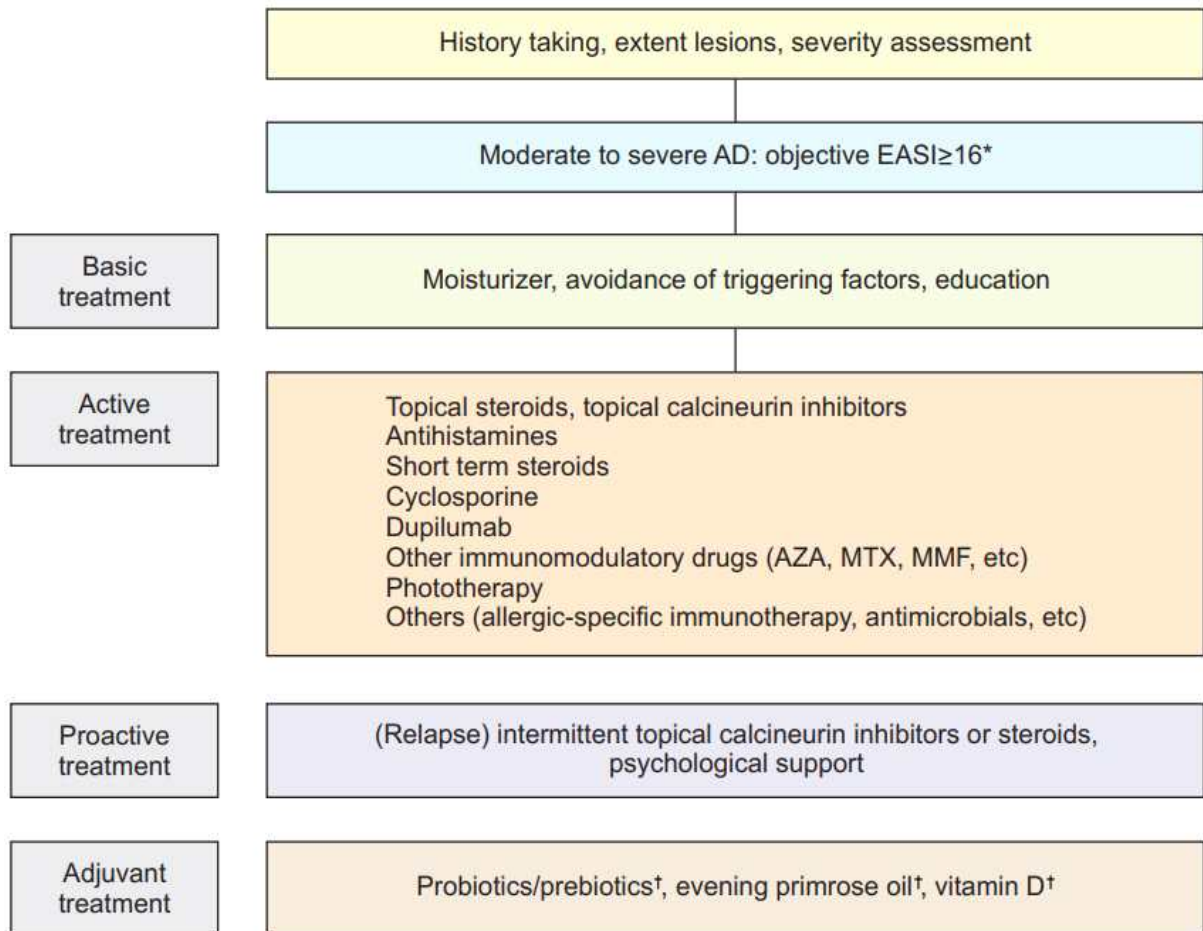


그림 1. 중등증~중증 아토피피부염의 치료알고리즘 (출처: Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis, Ann Dermatol. 2021 Dec;33(6):497-514.)

SCORAD 15 미만 또는 EASI 16 미만인 경증 아토피피부염은 국소 스테로이드와 국소 면역조절제로 조절한다. 보습제와 국소도포제 사용에도 가려움증의 호전이 없으면 경구 항히스타민제를 사용할 수 있다. EASI≥16의 중등도 및 중증 아토피피부염은 국소도포제 치료와 전신치료를 병행한다. 전신치료에는 단기 간의 전신 스테로이드제나 경구용 사이클로스포린을 일반적으로 고려한다. 그러나 국소도포제와 사이클로스포린으로 조절되지 않는다면 치료에 대한 반응, 부작용, 환자의 연령이나 건강상태, 임신 여부, 선호도에 따라 azathioprine (AZP), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), 항원특이면역치료, 광선치료, 두필루맵(dupilumab)과 같은 생물학적 제제 등을 이차적으로 선택한다. 중증도에서 중증의 아토피피부염에서는 임상적으로 병변들이 소실되거나 소양증이 없어도 재발을 방지하기 위해서 국소 면역조절제를 이용한 전향적 치료를 권고한다. (그림 1)

2. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children

A.Wollenberg et al.(2020)에서 제시한 유럽형 아토피피부염 치료 가이드라인 (그림 2) 또한 국내 가이드라인과 유사하다. 다만 국소 스테로이드제의 강도를 독일 기준인 Niender Class으로 분류하고 있다는 점을 차이점으로 들 수 있다. 충분한 보습제의 사용과 악화인자의 회피, 교육 프로그램과 같은 기본 치료는 국내 지침과 동일하다. SCORAD<25인 경증 아토피피부염은 국소치료부터 실시한다. 기본적으로 국소 스테로이드제(class II)를 1차 치료제로 사용하되, 피부가 연약하고 민감한 부분에서는 국소 면역조절제(칼시뉴린 억제제)를 1차 치료제로 선택한다. (경증: 피메크로리무스 연고, 중등증 이상: 타크로리무스 연고). SCORAD 25-50의 중등증 이상인 환자는 국소 항염증제 치료 시에 습포 밀폐요법을 사용하여 치료 효과를 높일 수 있다. 병변이 호전되면 국소 스테로이드(class II, III)나 전신 면역억제 요법과 함께 광선치료를 병행할 수 있다. SCORAD>50인 중증 아토피피부염은 입원 후 급성기 치료를 위하여 전신치료제의 사용을 고려한다. 성인은 단기간의 경구 스테로이드와 사이클로스포린을 복용하고 치료효과가 충분하지 않을 경우에는 2차적으로 MTX나 AZP, MMF 등을 사용하거나 생물학적 제제인 두필루맵을 사용할 수 있다. 소아는 전신 스테로이드 부작용을 고려하여 사이클로스포린 치료를 권장되고, 2차 치료제에서는 안전성을 고려하여 저용량 MTX 사용이 가능하지만, 치료기간이 오래 걸리고 사이클로스포린보다 효과가 적을 수 있다. 따라서 최근 소아/청소년의 전신치료는 두필루맵을 우선적으로 사용하는 방법이 고려된다.

(a) Treatment of atopic dermatitis: adult

- For every grade, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; short course of cyclosporin A ^{1,2} , dupilumab ² , short course of oral glucocorticosteroids ^{1,2} ; longer course of systemic immunosuppression: methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ ; PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ² , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹ topical crisaborole ³
BASELINE Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

(b) Treatment of atopic dermatitis: children

- For every grade, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; dupilumab ^{1,2} ; course of systemic immunosuppression: cyclosporin A ³ , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ² , wet wrap therapy, UV therapy ¹ (UVB 311 nm), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹ topical crisaborole ³
BASELINE Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

그림 2. 유럽형 아토피피부염의 치료 가이드라인 (출처: ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec;34(12):2717-2744.)

아토피피부염의 최신 치료제

아토피피부염의 치료 방법은 크게 질병을 예방하기 위한 관리, 그리고 질병의 발생 시 국소치료, 전신 치료 방법으로 나뉜다. 이러한 다양한 치료법 중 본고에서는 최근에 개발되어 사용하고 있는 최신 치료제를 위주로 다뤄보고자 한다.

1. Phosphodiesterase 4(PDE-4) 억제제

아토피 환자의 면역세포(T-cell)에서는 정상 피부와 비교하여 PDE-4의 활동이 증가되어 있는 것이 관찰된다. PDE4는 cAMP를 분해하면서 염증반응에 관여하는데, 크리사보롤(crisaborole)이 PDE-4에 결합하여 이 과정을 억제하면 cAMP가 증가한다. 그 결과 cAMP에 의해 활성화되는 면역반응이 억제되어 염증반응이 억제된다. (그림 3) 크리사보롤 2% 연고는 PDE-4 억제제로 2세 이상의 경증에서 중증의 아토피피부염 치료에 2016년 미국에서 승인을 받았으며 스테로이드의 장기 부작용이 없고, 국소 면역조절제의 부작용을 경감할 수 있는 장점이 있다. 국내에는 아직 도입되지 않았으나 2020년부터 국내 승인을 위한 3상 임상시험이 진행 중이다.

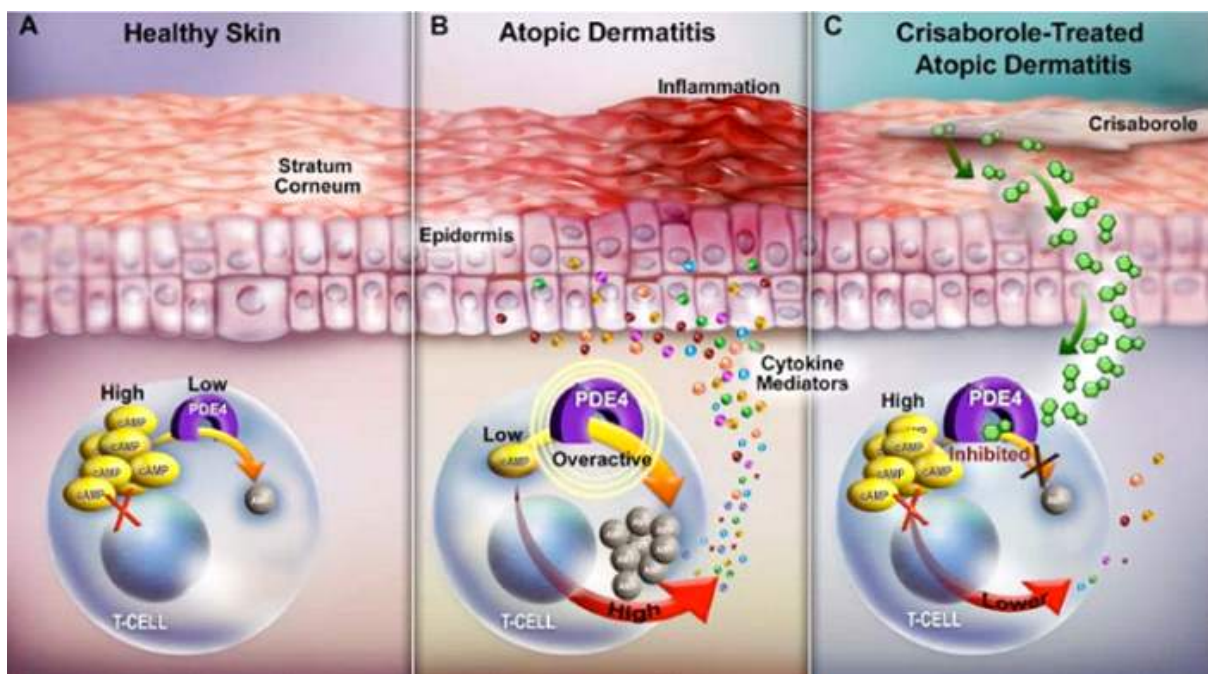


그림 3. 크리사보롤의 작용기전 (출처: J Drugs Dermatol. 2016 Apr;15(4):390-396.]

2. 생물학적 제제(전신치료)

생물학적 제제는 최근 스테로이드제와 면역조절제로도 치료되지 않는 중등도~중증 아토피피부염에서 새로운 치료 옵션으로 적용되고 있다.

1) Dupilumab(국내 상품명: 듀피젠트®)

Dupilumab은 IL-4 receptor α 에 결합하여 IL-4와 IL-13 수용체 공통의 α -chain을 차단하는 단일 클론항체이다. (그림 4) 2017년에 미국과 유럽에서 12세 이상의 환자의 중등도 또는 중증의 아토피피부염 치료제로 최초로 승인되었으며, 2020년에 만 6~11세 소아 중증 아토피피부염 치료제로 미국 FDA 승인을 받았다. 국내에서는 성인(만18세 이상)과 청소년(만12~17세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 치료제로 승인된 후, 2021년 3월 만 6~11세 소아까지 연령이 확대되었다. 18세 이상 성인에서는 중증 아토피피부염의 기준을 충족할 경우 보험급여가 인정되며, 보험약가는 707,464원/2 mL(관) 이다. 권장용량은 성인에서 첫 회 600 mg 피하주사(300 mg을 다른 투여부위에 연속 2회 투여) 하고, 이후 2주 간격으로 300 mg을 투여한다.

2) Tralokinumab

Tralokinumab은 IL-13에 직접 결합하여 IL-13이 IL-13R α 와 decoy IL-13R α 2에 결합하는 것을 차단한다. (그림 4) 중등증~중증 아토피피부염을 가진 18세 이상 성인환자를 대상으로 한 치료제로 전신 스테로이드 요법과 병용 또는 단독으로 투여한다. 최초 600 mg 피하주사 투여 후 격주마다 300 mg을 투여하고, 16주 이후 피부병변이 거의 사라진 100 kg 이하의 환자를 대상으로 4주마다 300 mg 추가 투여할 수 있다. '21년 12월 미국 FDA의 승인을 받았으며 국내에서도 상품명 애드트랄자(Adtralza)®로 허가를 준비 중이다.

3) Lebrikizumab

IL-13은 아토피피부염 병변에서 유의하게 증가되어 있으며, IL-13의 발현은 질환의 중증도와 관련 있다. Lebrikizumab은 수용성 IL-13과 결합하여 IL-13R α 와 IL-4R α 간 복합체의 형성과 후속 전달을 특이적으로 차단한다. (그림 4) 중등증~중증 아토피피부염 성인을 대상으로 한 ADVocate1, 2 연구결과에 따르면 레브리키주맙 16주 단독요법은 시험군의 50% 이상에서 EASI 75 도달률을 보였다. 대상자들은 초기 2주까지 레브리키주맙 500 mg을 피하주사로 투여받고 이후 2주마다 250 mg씩 투여받았다. 이상반응은 결막염, 감기, 두통 등이 보고되었다. 현재 여러 국가에서 품목 승인절차가 진행 중에 있다.

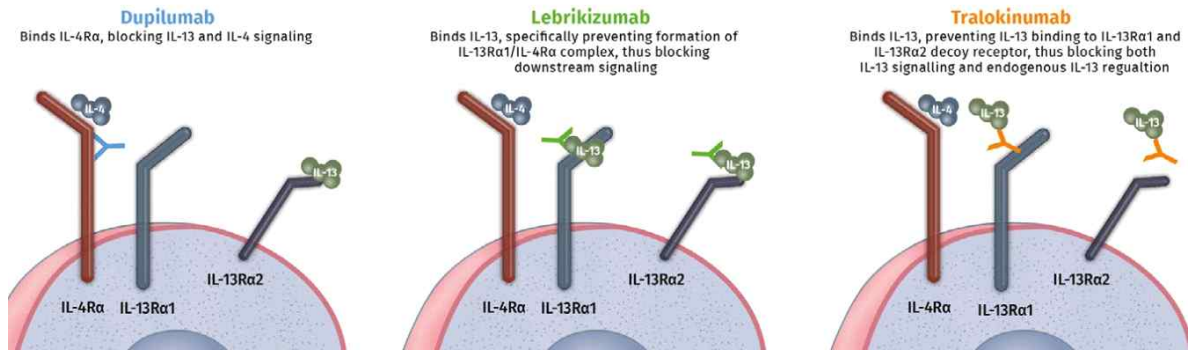


그림 4. Dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab의 작용기전 (출처: Experimental Dermatology. 2019;28:756-768.)

3. JAK (Janus kinase, JAK) inhibitor(전신치료)

JAK-STAT 신호전달 경로는 류마티스 관절염이나 건선관절염, 염증성 장질환, 아토피피부염과 같은 면역매개질환 병인에서 핵심적인 역할을 한다. JAK는 JAK1, JAK2, JAK3와 tyrosine kinase2(TYK2)로 구성된 분자들의 그룹이고, STAT은 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b와 STAT6로 구성된 그룹이다. IL-4와 IL-13은 만성 가려움의 매개에 JAK를 통하여 주요 역할을 하고, JAK1은 아토피피부염의 염증관련 사이토카인 IL-4, IL-5, IL-13, IL-31의 발현에 중요한 역할을 한다. JAK 저해 시 전사인자 STAT의 활성이 억제되어 사이토카인 의존적인 유전자 발현이 감소한다. (그림 5)

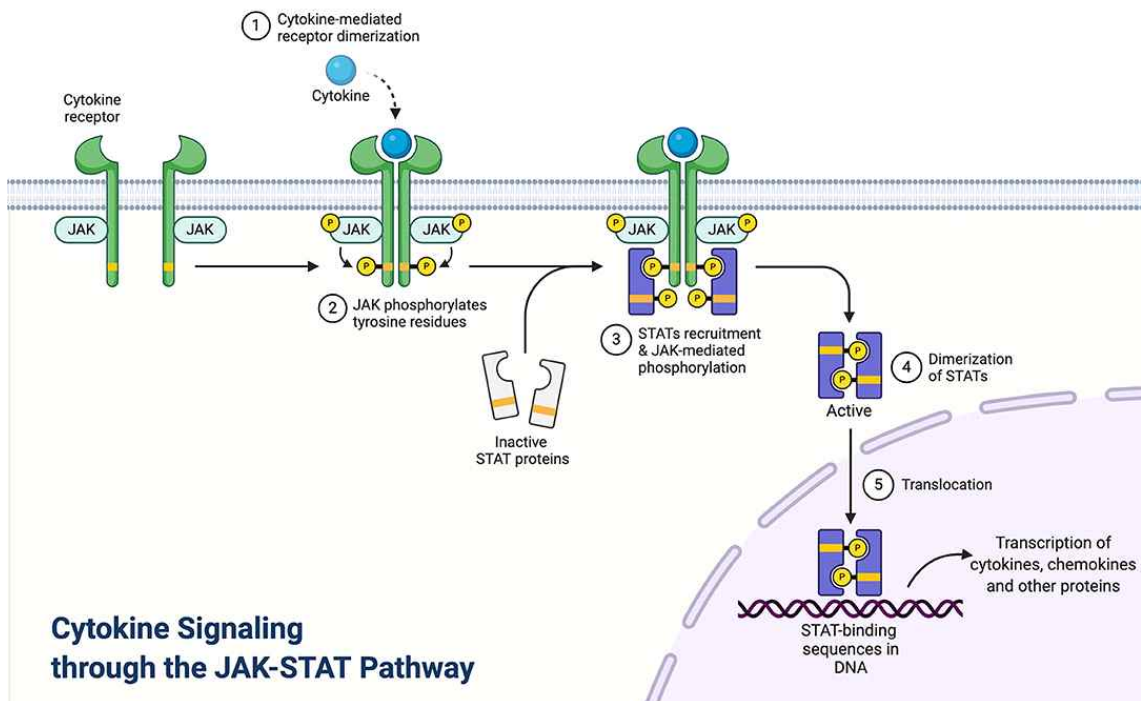


그림 5. JAK-STAT 경로를 통한 사이토카인 신호전달 (출처: BioRender.com (2020))

'22년 5월 기준 국내에서는 baricitinib(바리시티닙), upadacitinib(유파다시티닙), abrocitinib(아브로 시티닙) 총 3종의 JAK inhibitor가 아토피피부염 치료제로 허가되어 시판 중이다.

1) Baricitinib(국내 상품명: 올루미언트®)

바리시티닙은 JAK inhibitor 중 최초로 아토피피부염 치료제로 승인되었으며, 전신요법 대상인 성인의 중등증~중증 아토피피부염의 치료에 1일 1회 4 mg 경구 복용한다. 부작용으로 두통, 비인두염 등이 보고되었다. '22년 5월 1일부터 아토피피부염 치료에 급여 적용되었다.

2) Upadacitinib(국내 상품명: 린버크®)

유파다시티닙은 성인 및 만 12세 이상 청소년에게도 적응증을 받았으며, 성인 및 체중 40 kg 이상인 12세 이상 청소년은 1일 1회 15 mg 투여하며, 적절한 반응에 도달하지 않는 청소년과 65세 미만 성인의 경우 투여량을 1일 1회 30 mg까지 증량할 수 있다. 부작용으로 혈전 및 색전 위험성이 류마티스 관절염 임상에서 보고된 바 있으며, 아토피피부염 치료 관련하여 여드름, 비인두염이 보고되었다. 바리시티닙 과 함께 '22년 5월 1일부터 중증 아토피 치료에 급여 적용되었다.

3) Abrocitinib(국내 상품명: 시빈코®)

아브로시티닙은 유파다시티닙과 적응증은 동일하다. 1일 1회 100~200 mg 투여로 100 mg 용량에 반응하지 않는 환자에서 200 mg까지 증량할 수 있다. 중등도 신부전 환자와 CYP450 2C19저해제로 치료 중인 환자 또는 CYP450 2C19의 대사에 문제가 있는 환자에서는 50 mg 용량으로 승인되었으며, 50 mg 용량에 반응하지 않는 환자에서 100 mg까지 증량 가능하다. (표 2)

표 2. 국내 사용 중인 JAK-inhibitor 제제 비교('22.5 기준)

성분명	바리시티닙	유파다시티닙	아브로시티닙
상품명	올루미언트정® 2/4 mg 	린버크서방정® 15 mg 	시빈코정® 50/100/200 mg 
제약회사	릴리	애브비	화이자

기전	JAK1, JAK2 선택적 억제	JAK1 억제	JAK1 억제
적응증	전신요법 대상인 성인의 중등증~중증 아토피피부염 치료	전신요법 대상인 성인 및 만12세 이상 청소년의 중등증-중증 아토피피부염 치료	
투여방법	1일 1회 4 mg	1일 1회 15mg 질병부담↑ 1일 1회 30 mg	권장용량 1일 1회 200 mg
급여 여부	급여적용('22.5.1.)	급여적용('22.5.1.)	급여준비
보험약가	2mg - 14,624원/정 4mg - 21,941원/정	21,085원/정	-

JAK inhibitor는 경구제로 투약이 간편하지만, 최근 중요한 안전성 이슈가 있으므로 사용 시 주의가 필요하다. '21년 9월 식약처에서는 토파시티닙을 비롯한 바리시티닙, 유파다시티닙 등 3개 성분의 JAK inhibitor가 중증 심장관련 질환 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 의약품 안전성 서한을 배포하였다. 이전에 미국 식품의약품안전처에서는 토파시티닙 성분의 안전성 관련 대규모 무작위 임상시험을 검토한 결과 해당 제제 복용 시 심장마비나 뇌졸중, 암, 혈전 등의 위험이 증가함을 확인하였고, 동일한 기전을 가진 바리시티닙, 유파다시티닙 성분의 경우도 유사한 위험을 수반할 것으로 간주한 바 있다.

한편 사이토카인 신호전달체계에서 SYK (spleen tyrosine kinase)가 억제되면 하부 인산화 효소 활성이 저해되어 염증반응이 억제된다. 2b상 임상시험이 진행 중인 Gusacitinib (ASN002)는 JAK-SYK 이중 억제제로 JAK와 SYK를 동시에 억제하여 상승적인 항염 효과를 나타내며, 신규 치료물질로 개발 중이다. (그림 6)

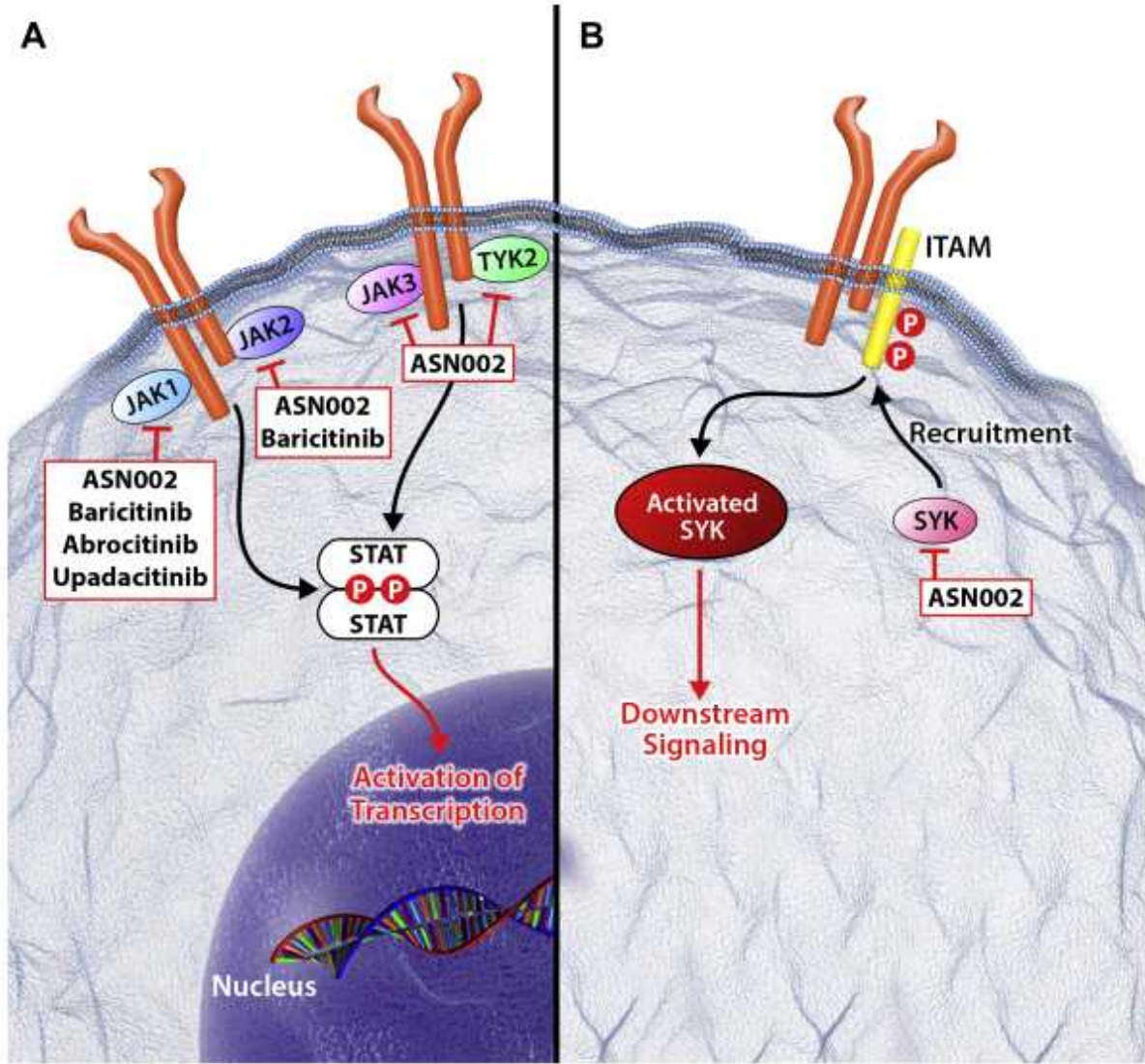


그림 6. JAK-SYK 신호전달 및 약물타겟 (출처: Ann Allergy Asthma Immunol. 2020,124,28e35)

약사 Point

- 국내에서 현재 아토피피부염 치료에 급여 가능한 생물학적 제제 및 JAK 억제제를 포함한 새로운 약물로는 듀피젠트®와 올루미엔트®, 린버크®가 있다.
- 국내에서 아토피피부염 치료제로 승인된 JAK-inhibitor는 현재 올루미엔트®, 린버크®, 시빈코® 총 3종이며 경구 제제로 투여가 용이하다.
- 듀피젠트®는 IL-4, IL-13 저해제로 만 2세 이상의 소아, 청소년을 포함한 성인의 중등증~중증 아토피피부염 치료제로 승인되었다.
- 현재 연구 중인 새로운 약물로 구사시티닙, 트랄로키누맙, 레브리키주맙 등이 주목받고 있다.

참고문헌

1. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, Journal of European Academy of Dermatology and Venereology/Vol 34, Issue12/p.2717-2744
2. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis, Ann Dermatol. 2021 DEC;33(6):497-514
3. 대한약사저널 2020년
4. 소아 아토피피부염의 최신 치료, Allergy Asthma Respir Dis 9(2):59-68, April 2021
5. 강동경희대학교병원 약품정보지 Vol. 33, 4월호, 2021
6. 서울대학교 병원 의학정보