

Original Article / 원저

중등도 이하 아토피 피부염에 영향을 미치는 환자 요인

강동원 · 김윤범

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과 (¹수련의, ²교수)

본 논문은 2020년도 경희대학교 석사학위 졸업논문임.

Aggravating and Mitigating Patient Factors Affecting Mild to Moderate Atopic Dermatitis

Dong-Won Kang · Yoon-Bum Kim

Department of Korean Medicine Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology,
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : To investigate aggravating and mitigating factors of atopic dermatitis and to utilize the outcome in treatment planning.

Methods : The research has a cross-sectional study design. Patients' SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Index, demographic, physical characteristics, social history, serologic index and skin related instrumental measurements were analyzed with correlation and regression analysis method.

Results : 48 patients in total were enrolled in the study. Skin Surface Hydration (SSH) and sex were found to be statistically significant aggravating and mitigating factors. As SSH increased, Total SCORAD (tSCORAD) and Objective SCORAD (oSCORAD) increased as well. As SSH decreased, tSCORAD and oSCORAD decreased as well. Female patient had a higher probability of suffering from severer subjective symptoms than that of male. Age, body mass index (BMI), alcohol consumption and smoking, transepidermal water loss (TEWL), IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ were found not to be statistically significant. There was no correlation between Subjective SCORAD (sSCORAD) and oSCORAD neither with Eczema Area and Severity Index (EASI).

Conclusions : Increasing cutaneous moisture should be included in the treatment plan of atopic dermatitis. More emphasis should be put on alleviating subjective discomforts of female patients than that of male. Establishing separate strategies of managing objective eczema status and subjective discomforts respectively should be considered.

Key words : Atopic Dermatitis; SCORAD Index; Factor Analysis; Correlation; Aggravating Factor; Mitigating Factor; Skin Moisture

I. 서 론

아토피 피부염은 심한 가려움증 및 재발성 습진성 병변을 특징으로 하는 만성 염증성 피부질환이다. 소아 유병률이 높고 청소년기를 지나며 호전되는 경우가 많아 과거 소아 피부질환으로 여겨졌으나, 최근에는 성인 기까지 지속되거나 성인기에 초발하는 경우도 증가하고 있는 것으로 보고되고 있다^{1,2)}. 아토피 피부염은 지속적인 가려움증과 반복적인 발병으로 환자와 가족 모두의 삶의 질을 저하시키는데³⁾, 아직까지 완치는 없고, 증상의 완화 및 장기적인 관리를 치료의 목표로 삼고 있다²⁾.

만성 재발성 경과를 가지는 아토피 피부염을 장기간 효과적으로 관리하기 위해서는 영향요인을 적절히 통제하는 것이 필요하며, 이를 위해서는 요인 파악이 선행되어야 한다. 기존 연구들은 피부 장벽 기능의 결함과 면역계의 조절 장애를 초래할 수 있는 다양한 인자가 아토피 피부염의 위험요인으로 작용한다는 것을 밝혔다⁴⁻⁶⁾. 기존 국내 연구들은 아토피의 개인력⁷⁻⁹⁾ 및 가족력⁷⁻¹⁰⁾, 출생 주수¹⁰⁾, 모유수유 여부⁸⁾, 영아기의 항생제 사용력⁹⁾, 영아기의 새집 이사력^{8,9,11)}, 간접 흡연^{8,12)}, 음식 알레르기⁸⁾, 거주 지역¹⁰⁾, 주거 공간의 노후도¹¹⁾, 주거 공간 내의 곰팡이 존재 유무⁹⁾ 등을 위험요인으로 보고한 바 있다. 그러나 이러한 기존 국내 연구들은 주로 유전적, 환경적인 위험요인을 분석하는 데 그쳤으며, 또한 소아를 대상으로 한 연구에 편중되어 있었다는 한계가 있었다.

이에 본 연구진은 아토피 피부염의 악화 · 완화요인을 탐색하고자, 중등도 이하 청소년 및 성인 아토피 피부염 환자를 대상으로 하는 단면 연구를 설계하였다. 비교적 높은 민감도, 타당도, 신뢰도가 검증되어^{13,14)}, 가장 빈번하게 활용되고 있는 Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Index^{15,16)}를 아토피 피부염의

상태를 반영하는 지표로 설정하고, 이를 기준으로 요인 분석을 실시하였다. 환자의 인구학적 특성, 신체검사 정보, 음주 · 흡연 여부, 혈액검사 상 생체 지표 및 피부 수분 관련 기계적 측정치에 대한 회귀분석을 시행하였는데, 유의미한 결과가 도출되었기에 보고하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상자 선정

1) 연구 기간 및 윤리적 승인

본 연구는 경희대학교 한방병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터에서 2018년 7월부터 2019년 4월까지 시행되었다 (연구 승인 번호: KOMCIRB-180523-HR-016).

2) 선정 기준 및 제외 기준

연구 대상자 선정 기준에 모두 부합하고 제외 기준에 해당되지 않는 사람을 대상으로 연구를 진행하였다.

① 선정 기준

- ㉠ 만 14 세 이상 60 세 미만의 남녀
- ㉡ Hanifin & Rajka 기준으로 아토피 피부염을 진단받았으며, 임상 양상이 3 개월 이상 일정한 자
- ㉢ Objective SCORAD (oSCORAD) 점수가 10 점 이상¹⁷⁾ 40 점 이하로 아토피 피부염의 수준이 경도에서 중등도¹⁸⁾인 자
- ㉣ 모든 스크리닝 검사 이전에, 본 연구에 대해 설명을 들은 후, 연구 참여에 자발적으로 동의하고 IRB 승인을 얻은 동의서에 서명한 자

② 제외 기준

- ㉤ 직전 1 개월간 아토피 피부염 치료 목적의 의약품을 적용한 적 있는 자
- ㉥ 연구 결과에 영향을 끼칠 수 있는 다른 치료를 병행하고 있는 자
- ㉦ 활동성의 전신 혹은 국소 감염증이 있는 자, 임신부 또는 기타 연구 한의사가 부적합하다고 생각

Corresponding author : Yoon-Bum Kim, Department of Korean Medicine Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Korea.
(Tel : 02-958-9177, E-mail : kyb0517@khu.ac.kr)

•Received 2020/10/1 •Revised 2020/10/20 •Accepted 2020/10/27

하는 병력이 있는 자

㉔ 직전 1 개월간 다른 임상 시험에 참여한 자

3) 연구 대상자 수

연구 기간, 통계 분석, 재정적 제약, 윤리적 문제를 고려하여 목표 연구 대상자의 수를 48 명으로 산출하였다.

2. 연구 방법

1) 연구 과정

연구 대상자로 선정된 자는 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터에 총 1회 방문하여 성별, 연령, 신체 질량지수(Body Mass Index, BMI), 흡연력, 음주력, 피부 수분량(Skin Surface Hydration, SSH), 경피수 분손실량(Transepidermal water loss, TEWL), Eczema Area and Severity Index (EASI), SCORAD Index에 대한 측정을 시행하였다. 또한, 같은 날 혈액 검체를 채취하였다.

2) 평가항목 및 방법

① SCORAD Index

SCORAD Index는 아토피 피부염의 중증도를 평가하는 임상 척도로, European Task Force on Atopic Dermatitis에 의해 개발되었다¹³⁾. SCORAD Index에는 습진성 병변의 중증도 및 범위를 객관적 항목으로 측정하는 oSCORAD, 가려움증 및 수면장애로 인한 환자의 주관적 불편감을 측정하는 Subjective SCORAD (sSCORAD), 이 두 지표를 합하여 아토피 피부염의 객관적, 주관적 증상을 종합적으로 평가하는 Total SCORAD (tSCORAD)가 있다. 본 연구에서는 세 종류의 SCORAD Index 모두를 이용하여 환자의 아토피 피부염 상태를 평가하였다.

가려움증 시각상사척도(Visual Analogue Scale for itch, VAS(Itch))와 수면장애 시각상사척도(Visual Analogue Scale for insomnia, VAS(Insomnia))의 합인 sSCORAD는 0에서 20

사이의 값을 가지며, oSCORAD는 0에서 83, 이 둘의 합인 tSCORAD는 0에서 103 사이의 값을 가진다. European Task Force on Atopic Dermatitis는 2주 간격으로 측정한 oSCORAD의 평균값이 0 이상 15 미만인 경우 경증(Mild), 15 이상 40 미만인 경우 중등도(Moderate), 40 이상인 경우 중증(Severe)으로 분류할 것을 제안하였고¹⁸⁾ 이후 이 분류가 임상 및 많은 연구에서 활용되고 있다. 본 연구에서도 이 분류 기준을 따라 경증 및 중등도 환자를 연구 대상으로 하였으며, 선행연구를 참고하여 oSCORAD가 10점 이상¹⁷⁾인 경우로 참여를 제한하였다.

SCORAD Index는 평가자 간(inter-rater) 신뢰도가 낮다는 문제점이 지적되기도 하였으나^{14,19)}, 여러 연구에서 높은 타당도, 좋은 평가자 내(intra-rater) 신뢰도, 양호한 평가자 간 신뢰도가 보고되어^{13,14,20,21)} 아토피 피부염의 임상평가 척도로서 가장 다용되고 있다. 본 연구에서는 모든 연구 대상자의 SCORAD Index 평가를 한 명의 연구 담당자가 시행하였다.

② VAS(Itch), VAS(Insomnia)

아토피 피부염은 주관적 증상이 큰 불편감을 야기하는 피부질환이며, 특히 가려움증의 경우 여러 아토피 피부염 진단기준의 공통적인 주 진단기준 항목에 포함되어 있다. 본 연구에서는 sSCORAD의 하위항목이기도 한 VAS(Itch), VAS(Insomnia)를 통하여 가려움증과 수면장애의 주관적 심각도를 평가하였다. 가려움증과 수면장애로 인한 직전 3일간의 불편감의 정도를 각각 연구 대상자가 직접 100 mm의 선분 위에 사선으로 표시하도록 하였고 그 길이를 cm단위로 소수점 첫 번째 자리까지 측정하여 분석에 활용하였다.

③ EASI

EASI는 아토피 피부염의 습진 상태를 객관적으로 평가하기 위해 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)에 착안하여 개발한 임상 척도이다

²²⁾ 전신을 머리/목, 체간, 상지, 하지의 네 부위로 나누어 흉반, 부종/구진, 찰상, 태선화를 평가한다. 0에서 72 사이의 값을 가지며, 0 초과 6 미만인 경우 경증, 6 이상 23 미만인 경우 중등도, 23 이상인 경우 중증으로 분류할 것이 제안된 바 있다²³⁾. 여러 연구를 통해 민감도, 타당도, 신뢰도가 검증^{21,22,24)}되어 SCORAD Index와 더불어 다용되고 있다. 본 연구에서는 모든 연구 대상자의 EASI 평가를 한 명의 연구 담당자가 시행하였다.

④ SSH

피부 표면의 수분함량을 객관적 측정이 가능한 기계로 평가하는 방법이다. SSH는 피부 장벽 기능과 염증 상태를 객관적으로 평가하는 수단이 될 수 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 Corneometer® (CM 825, C+K electronic GmbH, Cologne, Germany)를 사용하였다. 이 장비는 수분이 피부에서 가장 높은 정전부하용량을 가지고 있다는 점을 이용하여 피부 전기 용량의 측정을 통해 간접적으로 수분량을 측정한다. 건조한 피부의 측정 시 민감도가 더 높아 아토피 피부염, 건선 등의 병변부 측정 시 유용하고, 각질층 최상단 약 30-40 μ m 깊이 내에 존재하는 수분함량을 일정하게 측정할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

SSH는 대기 온도 및 습도에 의해 영향을 받을 수 있으므로 연구 대상자 내원 때 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터 내의 항온항습실에서 15분간 안정을 취하게 한 뒤, 해당 공간 내에서 병변부를 세 번 측정한 결과값의 평균을 분석에 활용하였다. 결과값은 0에서 130 사이의 값을 가지며²⁵⁾ 제조사 임의의 단위(Corneometer-Unit)로 표기하였다. 본 연구에서는 모든 연구 대상자의 SSH 측정을 한 명의 연구 담당자가 시행하였다.

⑤ TEWL

피부를 통한 체내 수분의 손실량을 객관적 측정이 가능한 기계로 평가하는 방법이다. 본 연구에서 사용한 Vapometer® (Delfin Technologies

Ltd, Kuopio, Finland)는 센서가 탑재된 챔버가 폐쇄형으로 설계되어, 주변 공기의 흐름에 영향을 받지 않는 측정 장비이다. 일관된 조건에서의 TEWL 측정을 위해 연구 대상자 내원 시 측정 부위를 비누 또는 폼클렌저로 씻어내고 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터 내의 항온항습실에서 30분간 안정을 취한 뒤, 해당 공간 내에서 병변부를 세 번 측정한 결과값의 평균을 분석에 활용하였다^{26,27)}. 본 연구에서는 모든 연구 대상자의 TEWL을 측정을 한 명의 연구 담당자가 시행하였으며 결과값은 $g/m^2 h$ 단위로 표기하였다.

⑥ 혈청 IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 농도

아토피 피부염의 면역학적 지표로서 혈청 Total IgE, 염증성 지표로서 IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 의 농도를 혈액검사를 통해 정량적으로 측정하였다. 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터에서 채취한 혈액검체를 경희대학교 한의과대학 해부학교실 연구센터에 이송하여 효소면역측정법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)으로 분석하였다. 결과값은 $\mu g/ml$ 단위로 표기하였다.

⑦ 성별, 나이, BMI, 음주 · 흡연 여부

환자의 인구학적 특성, 신체검사 정보 및 사회력 중 아토피 피부염과 관련이 있거나 교란변수로 작용할 것으로 예상되는 성별, 나이, BMI 그리고 음주 · 흡연 여부를 조사하였다. 만 나이를 조사하여 분석에 활용하였으며, BMI는 연구 대상자 내원 시 경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터 내의 신장 · 체중 자동측정기(DS-103, Dong Sahn Jenix Co., Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다. 음주 · 흡연 여부는 연구 참여 시점의 상태를 조사하여 분석에 활용하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SAS 소프트웨어(SAS institute inc., Version 9.4 for Windows)를 사용하였다. 통계적 유

의성은 95%의 신뢰 수준(Confidence level)에서 검증하였으며, 정규성 검정에는 샤피로-윌크 검정(Shapiro-ilk normality Test)을 사용하였다. 연속형 자료 중 정규분포를 보이는 것은 평균 $\pm$ 표준편차, 정규분포를 보이지 않는 것은 중앙값 (사분위수)로 표기하였으며, 범주형 자료는 절대 빈도 (상대 빈도, %)로 표기하였다.

변수 간 상관관계를 파악하기 위해 피어슨 상관계수 (Pearson's coefficient), 스피어만 등위상관계수 (Spearman rank-order coefficient), 그리고 양류상관계수(Point-biserial coefficient)를 사용하였다. 변수 간 함수 관계를 파악하고 종속변수가 독립변수들에 의해 어떻게 설명 혹은 예측되는지 알아보기 위해, 능형 회귀분석(Ridge regression, $\lambda=0.1$)을 사용하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상자

연구 참여를 희망하여 내방한 48명 전원이 모든 선정 기준을 만족하고 제외 기준에는 해당되지 않아 연구 대상으로 선정되었다. 혈액검사의 경우 연구 대상자 1명의 검체 분석 결과를 얻지 못해, 총 47명분의 혈액학적 정보만 분석에 활용하였다.

2. 연구 대상자의 특성

연구 대상자의 SCORAD Index 및 환자 특성에 관한 정보를 표로 제시하였다(Table 1). 본 연구는 만 14세 이상 60세 미만인 자를 연구 대상으로 설정하였으나 연구 결과 만 17세 연구 대상자 1명을 제외하고는 나머지 47명이 만 19세 이상이었다.

3. 상관성 분석

요인 분석을 시행하기 전 tSCORAD, oSCORAD, sSCORAD와 환자 특성 간 상관 분석을 시행하였고, 각각의 상관 계수 및 유의 확률을 표로 나타내었다.

1) tSCORAD (Table 2)

EASI는 tSCORAD와 유의적인 양의 상관관계를 보였으며($r=0.744$, $p<0.001$), SSH는 유의적인 음(-)의 상관관계를 보였다($r=-0.431$, $p=0.002$). TEWL($r=0.369$, $p=0.01$)과 IgE($r=0.385$, $p=0.008$)는 통계적 유의성은 있으나 낮은 상관 계수를 보였다. 이 외에 성별, 연령, BMI, 음주 · 흡연 여부, IL-4, IL-5,

Table 1. Demographic, Physical, Clinical, Serologic and Instrumentally Measured Cutaneous Characteristics of Patients with Mild to Moderate atopic dermatitis

	Statistic	n
Sex [†]	17/31 (35.42)	48
Age [§]	22.00 (3.00)	48
BMI	22.07 (3.50)	48
tSCORAD*	28.05 $\pm$ 8.65	48
oSCORAD	17.90 (12.40)	48
sSCORAD*	8.84 $\pm$ 3.27	48
VAS(itch)*	5.58 $\pm$ 1.77	48
VAS(Insomnia)	3.15 (4.35)	48
SSH	20.67 (17.94)	48
TEWL	11.83 (11.62)	48
Drinking [‡]	24/24 (50.00)	48
Smoking [‡]	7/41 (14.58)	48
EASI	2.60 (3.25)	48
IgE	666.65 (2450.48)	47
IL-4	1.64 (30.78)	47
IL-5	5.33 (2.92)	47
IL-6	1.27 (1.79)	47
IFN- γ	11.33 (256.95)	47

Statistics of continuous variables showing normal distribution are presented as Mean $\pm$ Standard Deviation; not showing normal distribution as Median (Quartile Deviation)

* Showing normal distribution verified by Shapiro-Wilk normality test ($p>0.05$)

[†] Absolute frequency of male / female (Relative frequency of Male, %)

[‡] Absolute frequency of the relevant / the irrelevant (Relative frequency of the relevant, %)

[§] The age of one study subject was below 19, those of the rest being 19 or above.

IL-6, IFN- γ 는 tSCORAD 와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p>0.05$).

Table 2. Correlation between tSCORAD and Other Patient Characteristics

	Correlation coefficient	<i>p</i> value
tSCORAD		
EASI	0.744	<0.001*
Sex [†]	-0.015	0.918
Age	0.028	0.848
BMI	0.166	0.260
SSH	-0.431	0.002*
TEWL	0.370	0.010*
Drinking [‡]	0.102	0.491
Smoking [‡]	0.159	0.281
IgE	0.385	0.008*
IL-4	0.144	0.335
IL-5	0.235	0.112
IL-6	0.132	0.376
IFN- γ	0.280	0.057

Spearman rank-order coefficient of correlation used in default

[†] Pearson's coefficient of correlation used

[‡] Point biserial correlation used

* Correlation is statistically significant at the 0.05 level

2) oSCORAD (Table 3)

sSCORAD 는 oSCORAD 와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았고($r=0.275$, $p=0.059$), VAS(Itch)는 통계적 유의성은 있으나 낮은 상관 계수를 보였다($r=0.345$, $p=0.016$). EASI 는 oSCORAD 와 유의적인 양의 상관관계를 보였다($r=0.757$, $p<0.001$). SSH 는 유의적인 음의 상관관계를 보였으며($r=-0.494$, $p<0.001$), TEWL($r=0.414$, $p=0.004$)과 IgE($r=0.454$, $p=0.001$)는 유의적인 양의 상관관계를 보였다. 이 외에 VAS(Insomnia), 성별, 연령, BMI, 음주 · 흡연 여부, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 는 oSCORAD 와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p>0.05$).

Table 3. Correlation between oSCORAD and Other Patient Characteristics

	Correlation coefficient	<i>p</i> value
oSCORAD		
sSCORAD	0.275	0.059
VAS(Itch)	0.345	0.016*
VAS(Insomnia)	0.085	0.567
EASI	0.757	<0.001*
Sex [†]	-0.123	0.403
Age	0.090	0.544
BMI	0.195	0.185
SSH	-0.494	<0.001*
TEWL	0.414	0.004*
Drinking [‡]	0.199	0.174
Smoking [‡]	0.166	0.260
IgE	0.454	0.001*
IL-4	0.092	0.537
IL-5	0.177	0.234
IL-6	0.104	0.488
IFN- γ	0.244	0.098

Spearman rank-order coefficient of correlation used in default

[†] Point biserial correlation used

* Correlation is statistically significant at the 0.05 level

3) sSCORAD (Table 4)

oSCORAD 는 sSCORAD 와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았으며($r=0.275$, $p=0.059$), EASI 와는 통계적 유의성은 있으나 낮은 상관 계수를 보였다($r=0.353$, $p=0.014$). 이 외에 성별, 연령, BMI, SSH, TEWL, 음주 · 흡연 여부, IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 는 sSCORAD 와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p>0.05$).

상관 분석상, IgE 와 oSCORAD 간의 약한 상관관계를 제외하면, 혈액학적 지표와 SCORAD Index 간에는 통계적으로 유의한 상관관계가 나타나지 않았다. 이는 산점도를 통해서도 확인할 수 있었는데, SCORAD Index 와 혈액학적 지표 간 유의미한 관계가 나타나지 않았다(Fig. 1).

Table 4. Correlation between sSCORAD and Other Patient Characteristics

	Correlation coefficient	p value
sSCORAD		
oSCORAD	0.275	0.059
EASI	0.353	0.014*
Sex [†]	0.235	0.108
Age	-0.039	0.795
BMI	0.084	0.569
SSH	-0.044	0.765
TEWL	0.175	0.234
Drinking [‡]	-0.175	0.233
Smoking [‡]	0.050	0.736
IgE	0.117	0.435
IL-4	0.066	0.658
IL-5	0.141	0.343
IL-6	0.058	0.699
IFN- γ	0.130	0.383

Spearman rank-order coefficient of correlation used in default

[†] Pearson's coefficient of correlation used

[‡] Point biserial correlation used

* Correlation is statistically significant at the 0.05 level

4. 요인 분석

여러 환자 특성 중, 아토피 피부염의 악화 · 완화요인이 무엇인지 규명하고, 나이가 환자 특성이 변하였을 때 아토피 피부염의 상태에 어떠한 변화가 생길지 예측하기 위해 회귀분석을 시행하였다. 성별, 연령, BMI, SSH, TEWL, 음주 · 흡연 여부, IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 를 포함한 모형으로 분석을 시행하였다.

1) tSCORAD (Table 5)

tSCORAD 를 종속변수로 하여 회귀분석을 시행한 결과, 유일하게 SSH가 tSCORAD 의 악화 · 완화요인인 것으로 나타났다($\beta=-0.26$, $p=0.013$). SSH를 증가시키면 tSCORAD 가 감소하고, 반대로 SSH를 감소시키면 tSCORAD 가 증가한다는 것을 분석 결과 알 수 있었다. 상관 분석에서 통계적 유의성을 보였던 TEWL과 IgE는 다른 요인들의 영향을 배제한 결과 tSCORAD에 유의한 영향을 미치지 않았다.

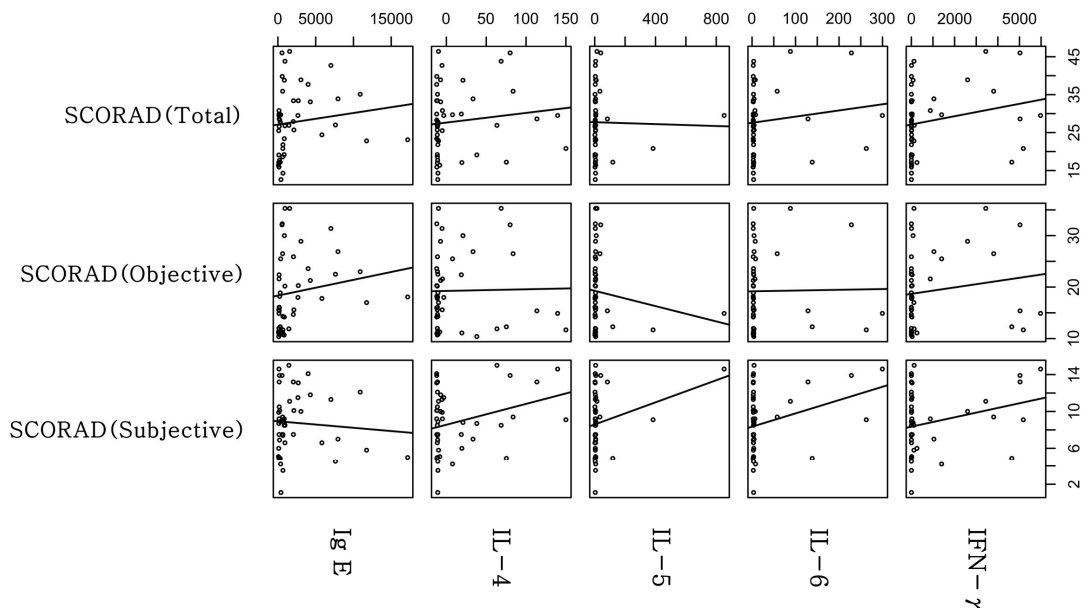


Fig. 1. Scatter Plot Matrix of SCORAD Index and Serologic Outcomes

Table 5. Factor Analysis for tSCORAD

	β	SE	p value
Sex [†]	1.69	3.10	0.589
Age	0.12	0.18	0.527
BMI	0.33	0.44	0.454
SSH	-0.26	0.10	0.013*
TEWL	0.12	0.09	0.217
Drinking [†]	-0.68	2.99	0.820
Smoking [†]	2.06	4.36	0.640
IgE	0.00	0.00	0.604
IL-4	0.04	0.06	0.458
IL-5	-0.02	0.02	0.332
IL-6	-0.01	0.06	0.856
IFN- γ	0.00	0.00	0.492

Multivariable ridge regression analysis used

* Statistically significant at the 0.05 level

† Risk of female over male

† Risk of the relevant over the irrelevant

Table 6. Factor Analysis for oSCORAD

	β	SE	p value
Sex [†]	-1.35	2.50	0.591
Age	0.08	0.15	0.599
BMI	0.07	0.35	0.833
SSH	-0.22	0.08	0.011*
TEWL	0.11	0.08	0.136
Drinking [†]	1.42	2.41	0.559
Smoking [†]	-0.57	3.51	0.872
IgE	0.00	0.00	0.241
IL-4	0.02	0.05	0.676
IL-5	-0.02	0.01	0.283
IL-6	-0.02	0.05	0.686
IFN- γ	0.00	0.00	0.306

Multivariable ridge regression analysis used

* Statistically significant at the 0.05 level

† Risk of female over male

† Risk of the relevant over the irrelevant

2) oSCORAD (Table 6)

oSCORAD 를 종속변수로 하여 회귀분석을 시행한 결과, 유일하게 SSH 가 oSCORAD 의 악화 · 완화요인 인 것으로 나타났다($\beta=-0.22$, $p=0.011$). SSH 를 증가

시키면 oSCORAD 가 감소하고, 반대로 SSH 를 감소시키면 oSCORAD 가 증가한다는 것을 분석 결과 알 수 있었다. 상관 분석에서 통계적 유의성을 보였던 TEWL 과 IgE 는 다른 요인들의 영향을 배제한 결과 oSCORAD 에 유의한 영향을 미치지 않았다.

3) sSCORAD (Table 7)

sSCORAD 를 종속변수로 하여 회귀분석을 시행한 결과, 유일하게 성별이 sSCORAD 에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다($\beta=3.05$, $p=0.016$). 성별은 상관 분석에서는 sSCORAD 간 통계적으로 유의한 상관성을 보이지 않았으나, 교란변수의 영향을 보정한 결과 sSCORAD 에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

IV. 고 찰

아토피 피부염의 국내 유병률은 명확히 추산되지 않으나, 미국의 경우 소아²⁸⁾와 성인¹⁾ 각각 약 10% 및 7%로 추산되고 있으며, 전 세계적으로는 지난 30년간 평

Table 7. Factor Analysis for sSCORAD

	β	SE	p value
Sex [†]	3.05	1.20	0.016*
Age	0.04	0.07	0.591
BMI	0.26	0.17	0.140
SSH	-0.05	0.04	0.257
TEWL	0.00	0.04	0.939
Drinking [†]	-2.11	1.16	0.078
Smoking [†]	2.63	1.69	0.130
IgE	0.00	0.00	0.269
IL-4	0.02	0.02	0.297
IL-5	0.00	0.01	0.786
IL-6	0.01	0.02	0.710
IFN- γ	0.00	0.00	0.713

Multivariable ridge regression analysis used

* Statistically significant at the 0.05 level

† Risk of female over male

† Risk of the relevant over the irrelevant

있다²⁾. 만성 재발성 경과를 보이는 아토피 피부염을 효생 유병률이 높아지는 추세를 보여온 것으로 보고되고 과적으로 관리하기 위해서는 악화 · 완화요인을 파악하고 이를 적절히 통제하는 것이 필요하다. 기존 연구에서는 대기 오염²⁹⁾, 식습관³⁰⁾, 유아기 항생제 사용³¹⁾, 간접 흡연³²⁾ 등이 위험요인으로 추정된 바 있다. 그런데 지난 20여 년간 소아 아토피 피부염과 관련하여 전 세계적인 다기관 연구를 진행해온 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)³³⁾는 국가 간, 지역 간, 인종 간 위험요인에 차이가 있을 수 있음을 보고하였다. 따라서 국내 임상 환경에서 성공적인 진료를 시행하기 위해서는 국내 연구가 필요하다.

기존 국내 연구에서는 아토피의 개인력⁷⁻⁹⁾, 가족력⁷⁻¹⁰⁾, 성별^{8,10)}, 나이⁸⁾, BMI¹⁰⁾, 거주 지역¹⁰⁾, 출생 주수¹⁰⁾, 모유수유 여부⁸⁾, 영아기의 항생제 사용력⁹⁾, 간접 흡연^{8,12)}, 음식 알레르기⁸⁾, 영아기의 새집 이사력^{8,9,11)}, 주거 공간의 노후도¹¹⁾, 주거 공간 내의 곰팡이 존재 유무⁹⁾ 등이 아토피 피부염의 위험요인으로 보고된 바 있다. 그러나 이러한 기존 국내 연구들은 주로 유전적, 환경적 위험요인에 초점을 둔 연구설계를 하였으며, 주로 소아를 대상으로 한 연구에 편중되어 있었다. 이에 본 연구는 상대적으로 연구가 부족한 청소년 및 성인 아토피 피부염 환자를 대상으로, 이미 발생한 아토피 피부염에 증상 변화를 일으킬 수 있는 영향요인을 탐색하고자 하였다. 본 연구에서는 기존 연구와는 다르게 환자 당사자의 내인적 요인을 중심으로 분석을 진행하였는데, 유전적, 환경적 요인에 비해 상대적으로 수정 가능성이 높기 때문이다.

회귀분석 결과 SSH는 tSCORAD 및 oSCORAD의 악화 · 완화요인인 것으로 나타났다. 따라서 임상에서 아토피 피부염을 관리함에 있어 피부 수분량 증가시키는 방향으로 치료 계획을 수립해야 한다. 건조증은 홍반, 구진, 인설, 찰상 등과 함께 아토피 피부염의 가장 대표적인 피부 증상 중 하나로서, Hanifin & Rajka의 아토피 부 진단기준 항목에 포함되어 있기도 하다. 이

미 2007년 Holm 등³⁴⁾은 SCORAD Index, EASI, Atopic Dermatitis Severity Index(ADSI)와 같은 아토피 피부염 임상 척도 점수가 TEWL, SSH과 같은 기계적 측정치와 상관관계를 보인다는 것을 보고한 바 있다. 국내에서도 2010년 Hwang 등²⁶⁾은 치료를 통해 아토피 피부염의 증상이 호전됨에 따라 병변부의 SSH는 높아지고, TEWL은 낮아진다고 보고하였다. 이러한 기존 연구는 상관 분석 및 평균 분석을 통해 상관성을 보여주는 데 그쳤는데, 교란변수의 영향을 고려하여 여러 위험인자가 관련되는 정도를 하나의 모형으로 설명하기 위해서는 회귀분석이 필요하다. 이러한 점에서 본 연구는 기계적 SSH 측정치와 연속형 변수로서의 SCORAD Index 간 함수관계를 보인 국내 첫 번째 보고라는 점에서 의미를 지닌다.

SSH가 각질층의 수분함유량을 반영하는 지표라면, TEWL은 세포의 기질을 통한 수분의 증발량을 반영하는 지표이다³⁵⁾. TEWL은 각질 세포와 그 사이를 메우고 있는 소수성 지질의 작용으로 결정되는 피부 투과성에 영향을 받기 때문에 피부 장벽 기능을 나타내는 지표로 받아들여져 왔을 뿐 아니라, TEWL이 증가하면 투과 장벽의 이상을 촉진하여 염증성 사이토카인의 신호전달을 증폭시킬 수 있기³⁵⁾ 때문에 피부의 염증 상태를 반영하는 지표로써도 활용될 수 있다고 제안된 바 있다. 그런데 본 연구의 분석 결과 TEWL은 oSCORAD와 상관관계는 있으나, 회귀분석을 통해 다른 요인의 영향을 배제한 결과 SCORAD Index에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

그 이유와 관련하여, 본 연구에서는 연구 참여 대상을 중등도 이하 아토피 피부염 환자로 한정하였는데 피부 장벽 손상 정도가 비교적 경미하여 TEWL이 유의하지 않은 결과를 보였을 가능성이 있다고 추정하였다. 다만, 동일한 조건임에도 SSH는 유의한 결과를 보인 이유와 관련하여 SSH는 염증이 가라앉은 후에도 저하 상태가 지속되는 경우가 있을 정도로 비교적 오랜 시간 지속되어온 피부건조증을 반영하는 결과인 경우가 많다고 알려져 있어³⁵⁾, 아토피 피부염의 만성도가 SSH에

반영되어 유의한 결과를 보였을 가능성이 있다고 분석하였다. 또한, 각질세포가 수분을 함유할 수 있는 데에는 필라그린이 분해되면서 생성되는 자연 보습인자가 각질세포 내부에 존재하며 삼투압에 의해 수분과 적극적으로 결합하는 것이 중요한 역할을 하는데 아토피 피부염은 필라그린 유전자의 이상이 병태생리에 관여하는 것으로 알려져 있다³⁶⁾. 따라서, 아토피 피부염의 유전적 측면이 SSH에 반영되어 유의한 결과를 보였을 가능성이 있다.

SSH 외에 유일하게 SCORAD Index에 영향을 미치는 환자 특성으로 나타난 것은 성별이었다. 회귀분석 결과 여성의 sSCORAD가 유의하게 높은 결과가 나왔는데 이는 영국³⁷⁾ 및 덴마크³⁸⁾의 유병률 연구와 동일한 결과를 보인 것이다. 다만, 국내 ISAAC 연구에서 6~13세 8000여 명의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 위험요인 분석에서는 성별은 유의하지 않은 것으로 나타났다⁹⁾. 본 연구의 결과를 바탕으로 보자면, 임상 현장에서 여성 아토피 피부염 환자가 상대적으로 가려움증이나 수면장애와 같은 주관적 증상을 더 심하게 호소할 수 있다는 점을 인지하고, 이를 고려한 치료 계획의 수립이 필요할 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 BMI는 유의하지 않은 결과를 보였는데, BMI와 관련하여 선행연구들도 상이한 결과를 보고하였다. 13-14세 3,000여 명의 청소년을 대상으로 한 외국의 역학조사는, BMI 기준 비만(obesity)의 유무는 아토피 피부염의 발생과 관련이 없다고 결론 내렸다³⁹⁾. 전 연령의 18,000여 명의 인구를 대상으로 역학조사를 실시한 다른 해외 연구는 모든 연령에 걸쳐 과체중, 비만은 아토피 피부염의 위험요인이 아니라고 결론내리기도 하였다⁴⁰⁾. 반면, 1995년과 2000년의 ISAAC 자료를 분석한 결과, BMI가 높은 중학생은 아토피 피부염 유병률이 높았다고 보고한 국내 연구¹⁰⁾가 있었으며, 소아 및 청소년군 모두 BMI가 중앙값보다 높은 경우 아토피 발생 가능성이 높았다고 보고한 국내 연구⁴¹⁾도 있었다. 5년 이상 지속되는 비만 혹은 5세 이전에 발생하는 비만은 아토피 피부염의 위험요인 혹은 악화·완

화요인이 된다고 보고한 해외 연구⁴²⁾도 있었다. 이러한 상반되는 개별 연구 결과들 속에서, ISAAC III는 전 세계 277,534 명의 소아청소년 데이터를 바탕으로, BMI를 기준으로 한 과체중(overweight) 및 비만은 아토피 피부염의 위험요인으로 작용하는 것으로 결론 내렸다⁴³⁾. 본 연구 결과 BMI는 유의하지 않은 결과를 보였으나 선행 연구들을 고려하였을 때 비만은 면역계에 영향을 끼쳐 아토피 질환의 심각도에 영향⁴⁴⁾을 미칠 가능성이 있다고 추정되는 바, 체중 관리가 아토피 피부염 치료의 잠재적인 중요한 전략 중 하나로 활용될 여지가 있는 것으로 생각된다.

흡연과 관련하여 역시 상반되는 선행연구 결과 보고가 있었다. 간접 흡연이 아토피 피부염의 위험요인이 된다고 결론 내린 국내 연구^{8,12)}가 있었고 ISAAC III는 전 세계 571,061 명의 소아청소년 데이터를 바탕으로 부모의 흡연이 자녀의 아토피 발병에 영향을 주며, 특히 어머니의 영향이 더 큰 것으로 결론 내렸다³²⁾. 이와 반대로 6-13세 8,000여 명을 대상으로 한 국내 ISAAC 연구는 위험요인 분석을 통해 출생 후 간접 흡연에 노출 및 임신 중 모체의 직접 흡연 모두 유의한 위험요인이 아닌 것으로 결론 내렸으며⁹⁾, 76명의 아토피 피부염 환자 및 228명의 건강인을 포함한 Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) 연구는 부모의 흡연 여부가 아토피 피부염의 위험요인이 아니라고 보고하였다⁴⁵⁾. 대다수의 기존 위험요인 연구는 소아청소년을 연구대상으로 하였기에 간접 흡연 여부를 분석하였다. 본 연구는 환자 당사자의 흡주 및 흡연이 아토피 피부염의 악화·완화요인이 되는지 분석하였고 그 결과 SCORAD Index에 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

연구는 계속되고 있으나 아직까지 아토피 피부염의 진단과 평가에 적합한 정도의 민감도와 특이도를 보이는 생체 지표는 존재하지 않는다³⁶⁾. 본 연구에서도 면역학적 지표 및 염증성 지표로서 IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ 를 분석한 결과 어떠한 혈액학적 지표도 아토피 피부염의 중증도에 영향을 주지 못하는 것으로

나타났다. 아토피 피부염과 관련하여 혈청 총 혹은 항원 특이 IgE 가 상대적으로 가장 연관성이 크다고 알려져 있으나, 이마저도 아토피 피부염 환자의 약 20%에서 음성 반응이 나오는 것으로 알려져 있으며⁴⁶⁾, 미국 전체인구의 55%에서 항원 특이 IgE 의 양성 소견이 나타난다고 알려져 있어⁴⁷⁾ 민감도와 특이도에서 모두 한계를 보인다. 기존 국내 연구 중 tSCORAD 가 50 이상인 군이 50 미만인 군에 비해 혈청 총 IgE 가 유의하게 높다는 결과를 보고한 연구가 있었다⁴⁸⁾. 마찬가지로, 본 연구에서도 IgE 는 oSCORAD 와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.454$, $p=0.001$). 그러나 회귀분석을 통해 교란변수의 영향을 보정하자 IgE 는 SCORAD Index 에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

본 연구의 결과 중 유의해야 할 점은 oSCORAD 와 sSCORAD 간 상관관계가 없었으며($r=0.275$, $p=0.059$), 특히 oSCORAD 와 VAS(Itch) 간 상관관계가 없었다는 점이다($r=0.345$, $p=0.016$). 이러한 결과를 재확인하기 위해 oSCORAD 와 마찬가지로 습진의 객관적 상태를 평가하는데 사용되는 EASI 와의 상관관계를 분석하였는데 EASI 와 VAS(Itch)간 유의한 상관관계가 나타나지 않았다($r=0.252$, $p=0.084$). 일반적으로 습진의 피부 징후를 치료함으로써 가려움증도 경감될 것으로 기대하는 경우가 많은데, 본 연구 결과를 바탕으로 보면 아토피 피부염의 치료에 있어 피부 징후의 개선 및 가려움증 관리에 대한 별개의 치료 계획을 설정할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 기존 연구들이 시도하지 않았던 환자 당사자의 내인적 특성에 대한 요인 분석을 청소년 및 성인 아토피 환자를 대상으로 시행하였다는 점에 의의가 있다. 악화 · 완화요인 탐색은 그 결과물이 아토피 피부염의 관리에 직접적 도움이 될 수 있을 뿐만 아니라, 유의한 요인들을 독립변수로 하는 아토피 피부염 평가 도구를 만들어 임상 척도에 의존하고 있는 종래의 진단 및 평가 방식보다 높은 객관성을 확보하는 방법 등으로 활용될 수도 있을 것으로 기대한다.

다만, 본 연구는 현실적인 제약으로 인해 표본의 수

가 적다는 한계가 있었다. 연구 결과 유의한 악화 · 완화요인이 SSH, 성별 두 가지인 것으로 나타났으나 표본의 크기가 커지면 유의한 요인이 보다 많이 도출될 수 있을 것으로 예상하며, 층화분석을 시행할 수도 있을 것으로 생각한다. 따라서 추후 연구가 시행된다면 보다 큰 표본 크기를 가지는 연구 설계를 하고 ‘총 이환 기간’, ‘1년 중 증상 발생 기간’ 등 분석 항목을 추가할 필요성이 있다. 본 연구의 또 다른 한계는 연구 대상자에 따라 서로 다른 부위의 병변부 SSH와 TEWL 측정값을 바탕으로 분석을 시행하였다는 점인데, 신체 부위 차이로 인한 비뚤림 위험이 존재한다. 이 문제를 해결하기 위한 이상적인 방안은 모든 연구 대상자에서 공통적으로 병변이 나타나지 않는 부위의 측정값을 보정에 활용하는 것인데, 아토피 피부염의 습진 병변은 전신 어디든 나타날 수 있어 해당 조건을 만족하는 부위를 설정하는데 현실적인 어려움이 있다. 따라서 향후 연구에서는 일반적으로 아토피 피부염이 잘 발생하지 않는 복수의 기준 부위를 설정하고 그 측정값들을 분석에 반영하는 등의 방법을 활용하여 측정 부위의 차이로 인한 비뚤림 위험을 감소시키는 것이 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로, 아토피 피부염은 질병의 상태와 환자 특성이 상호 영향을 주며 변화하는 특징을 지니고 있기에 단면 연구뿐 아니라 향후 전향적 코호트 연구 및 실험 역학 연구도 시행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

만 14세 이상 60세 미만 중등도 이하 아토피 피부염 환자 48명을 대상으로 인구학적 특성, 신체검사 정보, 음주 · 흡연 여부, 혈액검사 상 생체 지표 및 피부 수분 관련 기계적 측정치를 수집하여 SCORAD Index와의 상관 분석 및 회귀분석을 통한 요인 분석을 시행한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 피부 수분량이 증가할수록 아토피 피부염의 상태가 호전되고, 피부 수분량이 감소할수록 아토피 피부염

- 의 상태가 악화된다. 아토피 피부염 치료 계획 수립 시 피부 수분량 지표의 개선을 목표로 삼아야 한다.
2. 가려움증, 수면장애와 같은 주관적 증상으로 인한 불편감이 남성에 비해 여성에서 크게 나타날 수 있다. 여성 환자의 아토피 피부염 치료 계획 수립 시 주관적 불편감을 경감시키는데 더욱 주의를 기울일 필요성이 있다.
 3. 습진의 피부 징후와 가려움증, 수면장애와 같은 주관적 증상의 중증도 간에는 상관성이 없었다. 아토피 피부염 치료 계획 수립 시 피부 징후 개선과 가려움증 혹은 수면장애 관리에 대한 별개의 방향을 설정해야 할 필요성이 있다.

ORCID

Dong-Won Kang

(<https://orcid.org/0000-0002-4685-9289>)

Yoon-Bum Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-1254-7797>)

References

1. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):595-605.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
3. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyid S, et al. Quality of life in atopic dermatitis patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(3):260-4.
4. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350-8 e351.
5. Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1548-55.
6. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S138-49.
7. Kim YH, Urm SH, Kim WK. Prevalence of Allergic Diseases and Risk Factors in Preschool Children, 2009. *Pediatr Allergy Respir Dis*. 2011;21(3):165-75.
8. Baek JO, Hong S, Son DK, Lee JR, Roh JY, Kwon HJ. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):79-85.
9. Park YM, Lee SY, Kim WK, et al. Risk factors of atopic dermatitis in Korean schoolchildren: 2010 international study of asthma and allergies in childhood. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(1):65-72.
10. Park YM. Epidemiologic Study and Risk Factors of Atopic Dermatitis. *Pediatr Allergy Respir Dis*. 2011;21(2):74-7.
11. Choi WJ, Ko JY, Kim JW, et al. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):467-71.
12. Yi O, Kwon HJ, Kim H, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res*. 2012;113:40-5.
13. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index. Consensus Report of the

- European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
14. Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):932-41.
15. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011;6(4):e17520.
16. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):906-17.
17. Park JG, Park HJ, Chae Y, Kim YK, Lee H, Kim K. Acupuncture Treatment for Symptom Management in Atopic Dermatitis: A Study Protocol for a Randomized, Participant- and Assessor-Blind, Sham-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:1907578.
18. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD Index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
19. Oranje AP, Stalder JF, Taieb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(1):28-34.
20. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1389-98.
21. Bozek A, Reich A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*. 2017;233(1):16-22.
22. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8.
23. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017; 177(5):1316-21.
24. Barbier N, Paul C, Luger T, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol*. 2004;150(1): 96-102.
25. Barel AO, Clarys P. In vitro calibration of the capacitance method (Corneometer CM 825) and conductance method (Skicon-200) for the evaluation of the hydration state of

- the skin. *Skin Res Technol*. 1997;3(2):107-13.
26. Hwang SW, Kang JH, Seol JE, Seo JK, Lee DBR, Sung HS. The Correlation between SCORAD Index and Instrumental Assessment in Evaluation of Atopic Dermatitis Severity. *Korean J Dermatol*. 2010;48(4):266-71.
27. Miteva M, Richter S, Elsner P, Fluhr JW. Approaches for optimizing the calibration standard of Tewameter TM 300. *Exp Dermatol*. 2006;15(11):904-12.
28. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67-73.
29. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, et al. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1791-8.
30. Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax*. 2013;68(4):351-60.
31. Foliaki S, Pearce N, Bjorksten B, et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):982-9.
32. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, Group IPTS. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012;67(11):941-9.
33. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
34. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Assessment of atopic eczema: clinical scoring and noninvasive measurements. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):674-80.
35. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337-43.
36. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
37. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1776-84.
38. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;176:7-12.
39. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):

- 199-205.
40. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Obesity--a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr.* 2015;18(3):530-36.
41. Lee SI, Shin MH, Lee HB, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J Korean Med Sci.* 2001;16(2):155-64.
42. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1180-6 e1181.
43. Mitchell EA, Beasley R, Bjorksten B, et al. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):73-84.
44. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol.* 2000;199(1):15-24.
45. Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, et al. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1336-41.
46. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3-11.
47. Arbes SJ, Jr., Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):377-83.
48. Park GH, Park JH, Hwang YH, Sung MS, Kim SW. The correlation between the severity of atopic dermatitis classified by SCORing atopic dermatitis Index and the laboratory tests. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2013;1(1):79-83.