

## 개 아토피성 피부염 장기치료 1례

박은정 · 윤기영<sup>1</sup> · 박정호 · 이왕희 · 박성준\*

충남대학교 수의과대학 · 동물위과학연구소, <sup>1</sup>신구대학 자원동물과

### Long-term Management of Canine Atopic Dermatitis

Eun-Jeong Park, Ki-Young Yoon<sup>1</sup>, Jeong-Ho Park, Wang-Hui Lee and Seong-Jun Park\*

Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine,  
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

<sup>1</sup>Department of Animal Science, Shingu College, Seongnam 462-743, Korea

**Abstract** : A 7-year-old male castrated Shih-tzu dog was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University for severe pruritus. On physical examination were confirmed systemic erythema and alopecia, crust on the neck and flank region. Tape strip test identified numerous degenerative neutrophils and severe *Malassezia* infection. Treatment for severe pruritus was applied with systemic antihistamine therapy and topical therapy with antimicrobial shampoos. For the finding of appropriate treatment of atopic dermatitis, it was chosen six immune-related treatments. And clinical sign scores were evaluated by investigator with CADESI-03 after each application of six treatments. Application of human immunoglobulin G and leflunomide showed the remarkable regression of lesions.

Key words : Atopic dermatitis, immunotherapy, glucocorticoids, cyclosporine, immunoglobulin, leflunomide, methotrexate

### 서론

개의 아토피성 피부염은 유전적으로 발생하는 염증성, 소양성 특징이 있는 알러지성 피부질환이며, 외부 알러겐에 대한 IgE 항체와 관련되어 발생한다<sup>11</sup>. 진단은 병력과 신체 검사시에 나타나는 특징적인

임상 증상에 근거를 둔다<sup>16</sup>.

치료방법은 다양한 방법이 알려져 있지만, 일반적으로 항미생물제 요법, 알러젠의 회피, 항염증성 약물의 적용, 알러젠 특이적 면역요법을 병용하며 개체별로 치료법과 단계는 다양하게 적용할 수 있다. 아토피성 피부염의 환축에서 피부 병변의 개선 여

\*Corresponding author: 042-821-6764, parksj@cnu.ac.kr

부 평가에는 병변의 범위와 중등도를 평가할 수 있는 CADESI-03(canine atopic dermatitis extent and severity index)을 이용할 수 있다<sup>17</sup>. 이 방법은 병변이 호발되는 신체의 62부위를 아토피성 피부염의 주된 증상(홍반, 표피박리, 자가창상에 의한 탈모, 태선화)을 심한 정도에 따라 네 단계(0=증상없음, 1=경미한 증상, 2~3=중등도 증상, 4~5=심각한 증상)로 구분하여 점수를 매기며, 합산 점수가 120 점 이상일 경우 심각한 경우로 판단할 수 있는 평가방법이다<sup>17</sup>. 치료방법은 먼저, 국소치료로 항생제, 항진균제 처치와 항히스타민과 필수지방산첨가 방법으로 소양감을 제어할 수 있으며, 그 다음으로 적용할 수 있는 치료 과정에는 6가지 방법이 있다. 면역치료요법, glucocorticoids, cyclosporine, 사람의 면역글로불린(human intravenous immunoglobulin, IVIG), leflunomide, methotrexate가 있다.

본 논문은 5년 전부터 피부질환이 발생하여 심한 가려움증을 주 증으로 본원에 내원 후, 아토피성 피부염으로 진단 받은 환자를 위의 6가지 방법의 치료를 시행한 결과, 두 가지 약물에 대해 현저한 임상증상의 개선을 보였기에 그 치료 결과를 보고하고자 한다.

## 증례

### 병력

체중 6 kg, 7년령의 중성화 한 수컷 시츄가 5년 전부터 발생한 피부질환에 의한 심한 가려움증의 문제로 본 수의과대학 부속 동물병원에 진료 의뢰되었다. 2년간 지역병원에서 치료 받았으며, 피부병에 좋은 사료를 급여하였으나, 임상증상의 개선은 보이지 않았다.

### 신체검사 및 임상증상

초진시 실시한 일반 신체검사에서 전신적인 발적을 확인할 수 있었으며, 목 부위와 옆구리 부위에서 부분적인 탈모를 관찰할 수 있었다(Fig 1). 또한, 배 부위에서 발적을 관찰하였으며, 등쪽 부위에서 탈모와 심한 각질을 확인하였다.

### 일반적인 피부검사

Tape strip test에서 세균감염으로 인한 많은 퇴행성 호중구를 관찰할 수 있었으며, 심한 말라세치아 감염을 확인할 수 있었다(Fig 1).

### 진단

임상 증상과 병력을 종합하여 Prelaud 등<sup>12</sup>의 진단 기준에 따라 이환축을 아토피성 피부염으로 진단하였다. Prelaud 등<sup>12</sup>의 진단기준에서 증상이 6개월령에서 3년령 사이에 발생, 스테로이드성 약물에 민감한 가려움증, 귓바퀴 부위의 홍반, 양측 앞발의 홍반성 지간염, 구순염의 5가지 항목에 대해 구순염을 제외한 4가지 항목에 해당되었다. 정확한 치료를 위해 피내 알러지검사(Intradermal skin test, IDST)를 실시하였다.

### 치료 및 경과

초기 치료는 세균과 말라세치아 감염에 대한 치료로 Cephalexin(팔렉신, 동화약품, 한국) 30mg/kg, Itraconazole(이코나졸, 신풍제약, 한국) 5mg/kg, Zinc gluconate(Zinc 50, GNC, 미국) 5mg/kg의 용량으로 1일 2회 2주 동안 경구투여 하였다. 2주 후, 목 부위에서 가려움증이 더욱 심해져 자가 창상으로 인한 발적, 태선화가 관찰되었으며, 머리 뒷 부분에서 심한 찰과상과 홍반이 확인되었다. 이후 실시된 피내 알러지 검사를 통해 양성반응이 나온 알러젠으로 면역치료요법(Immunotherapy)을 시행하였다.

면역치료 후, 일시적으로 병변의 개선효과를 보였으나, 2개월 후 심한 가려움증과 전신적인 홍반, 지루증이 나타나 glucocorticoids 적용 치료를 시도하였다. 대표적인 glucocorticoids인 prednisolone(프레드니솔론, 한국파마, 한국)을 0.5mg/kg의 용량으로 1일 2회에서 1일 1회, 2일 1회로 점차 줄여나가며, 3개월 동안 전신적인 상태를 관찰하면서 약물의 양을 점차 줄여나가는 방법을 시행하였다.

Glucocorticoid 투여 3개월 후 전반적으로 가려움증은 감소하였으나, 비듬양은 여전히 많은 편이었으며, 귀와 지간부의 가려움증은 남아 있어, cyclosporine(Cipol·N, 종근당, 한국) 적용 치료로 전환하였다. Cyclosporine을 5mg/kg의 용량으로 1일 1회 6개월

동안 경구투여 하였다.

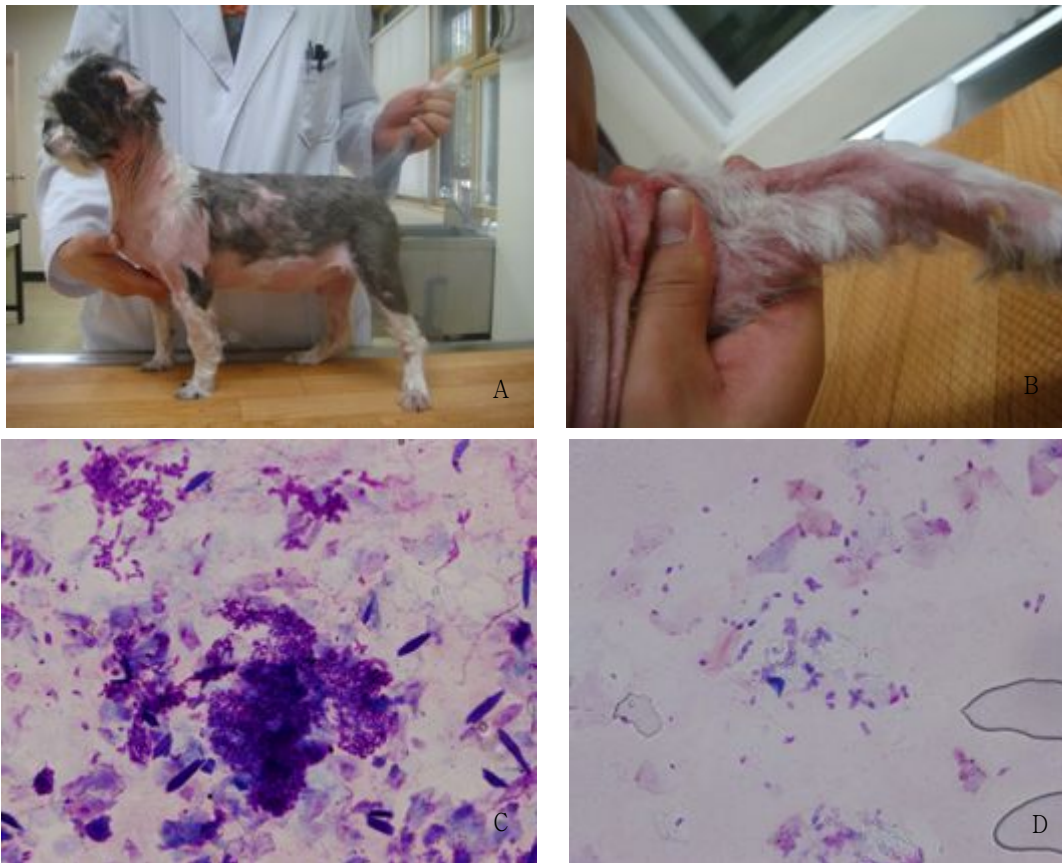
Cyclosporine 투여 6개월 후, 전신적인 탈모와 발적이 확인되었으며, 자가 창상으로 인해 머리 뒷부분의 심한 찰과상과 탈모, 염증을 확인하였다. Cyclosporine 투여로 병변의 개선이 전혀 없음을 확인하여, IVIG 치료 적용으로 전환하였다. 4주 간격으로 IVIG(Human Immunoglobulin-G 50ml, 2500mg/Vial, 녹십자)를 2.0g/kg 의 용량으로 3 번의 투여를 실시하였다.

IVIG투여 후, 전신적인 탈모와 발적이 크게 개선되었음을 확인할 수 있었으나, 시간이 지남에 따라 증상이 재발하여, leflunomide(아라바 정, (주)사노피-아벤티스 코리아, 프랑스)투여를 시도하였다. leflunomide 4mg/kg의 용량으로 1일 1회 5주간 투여하였다.

Leflunomide 투여 5주 후 가려움증, 발적, 비듬이 크게 개선되었음을 확인하였으며, leflunomide의 비싼 가격으로 인한 적용의 어려움과 다른 약물의 평가를 위해 methotrexate를 적용하였다. Methotrexate(엠티엑스, 중외제약, 한국) 0.06mg/kg의 용량으로 2일 1회 4주간 투여하였다. 4주 후, 전신적인 발적과 비듬, 지루증이 관찰됨으로 보아 이 약제에 대해 환축은 좋지 않은 반응을 보임을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

일반적으로 아토피성 피부염의 치료방법은 알러젠을 피하는 방법, 가려움증과 임상 증상을 감소시



**Fig 1.** Physical examination and skin examination. (A) Systemic erythema and alopecia, (B)Erythema, alopecia, crust of lt. fore limb, (C)Numerous degenerative neutrophils, (D)Severe *Malassezia* infection

**Table 1.** Results of canine atopic dermatitis extent and severity index (CADESI) scores before and after six treatments

	Dose	Duration	CADESI		Reduction rate (%)
			Before	After	
Leflunomide	4mg/kg SID	5weeks	192	75	-60.9
Immunoglobulin	2.0g/kg IV	3months	289	119	-58.8
Prednisolone	0.5mg/kg BID	3months	281	221	-21.3
Cyclosporine	5mg/kg SID	6months	221	289	+30.7
Immunotherapy	Df, Dp	80days	206	281	+36.4
Methotrexate	0.06mg/kg EOD	4weeks	127	174	+37.0

켜 줄 수 있는 항염증성 약물의 적용법, 면역치료요법(Immunotherapy), 균을 억제하는 약물의 적용방법이 있으며, 이 방법들의 적절한 조합으로 피부 병변을 개선시킬 수 있다<sup>15</sup>. 본 증례에서는 일반적인 아토피성 피부염의 치료에 대해 반응이 없는 환축에 대하여 다음에서 설명할 6가지 치료법을 적용하여 효과를 확인하고자 하였다. 임상 증상의 개선 여부는 CADESI-03 점수를 이용하여 병변의 주된 증상을 심각한 정도에 따라 점수를 측정하여 평가하였다. 면역치료요법(Immunotherapy)은 IDST와 혈청학적 알러지 검사를 통해 특이적 항원을 선택한 후, 항원의 양을 점차 늘려가면서 피내에 주입함으로써 항원에 대한 내성을 갖게 하는 치료방법이다. 이것의 기전은 많은 양의 항원이 주입될 경우, 알러젠에 특이적인 Treg 세포의 생성에 따라 알러젠에 특이적인 Th2 세포가 자극했던 작용들의 억제가 일어나고, 점차적으로 T세포의 tolerance가 생기게 하는 것이다<sup>10</sup>. 아토피성 피부염 개의 60~70%가 좋은 반응을 보이며, 부작용으로는 가려움, 종창, 발적이 있다. 본 환축에서는 이 치료 후에 CADESI-03점수가 206점에서 281점으로 상승한 것으로 보아, 면역치료요법에 대한 반응이 좋지 않음을 확인하였다.

다음으로 적용한 약물은 항염증작용과 면역억제 효과가 있는 glucocorticoids의 투여이다. 대표적으로 많이 쓰이는 glucocorticoids인 prednisolone은, 항염증효과에는 0.25-0.5mg/kg의 용량으로 1일 2회 투여하며, 면역억제 효과에는 1.0~2.0mg/kg의 용량으로 1일 2회 투여한다<sup>9</sup>. 기전은 glucocorticoids가 대식구의 발현을 줄임으로써 항원 프로세싱 및 프레젠텐팅하는 기능을 억압하고, T림프구를 직접적으로 억압하여 면역억제효과가 나타나게 하는 것이다. 부

작용으로는 행동이 둔해지거나, 체중증가, 구토, 설사가 있다. 본 환축에서는 glucocorticoids 약물 적용 후 CADESI-03 점수가 281점에서 221점으로 감소하였으나, 여전히 높은 점수이며, 지속적인 가려움증은 남아있는 것으로 보아 이 약물에서도 좋은 반응을 보이지 않음을 확인하여 cyclosporine의 투여로 진행하였다.

Cyclosporine은 세포내 칼시뉴린의 활성을 억제하여 활성화된 T림프구와 T림프구에서 생성하는 사이토카인을 조절함으로써 가려움증을 개선시킨다. 이 약제의 부작용으로는 구토, 식욕감소, 설사가 주된 증상으로 나타나며, 잇몸의 비후와 유두종이 일어날 수 있다. 본 환축은 cyclosporine의 경구 투여 후 CADESI-03점수가 221점에서 289점으로 증가하였으며, 이 약물이 환축에게는 전혀 반응을 보이지 않음을 확인하고 IVIG의 적용으로 진행하였다.

IVIG는 90% 이상이 IgG로 구성되어 있으며, 그 나머지를 IgM과 IgA가 차지하고 있다<sup>1</sup>. 반감기는 3주에서 4주 정도로 알려져 있으며, 환축의 IgG Fc receptor에 작용하여 그 부위를 차단 시켜서 자가면역이 일어나지 않도록 유도하며, pathogenic한 IgG 분해를 가속화시킨다. 또한, 사이토카인의 생산과 기능을 방해하며, 스테로이드에 대한 민감성을 증가시킨다. 이로 인한 전신적인 부작용은 발열, 권태감, 호흡곤란, 간병, 신부전이 있다. IVIG 투여 후, 환축의 CADESI-03점수는 119점으로 투여 전과 비교하였을 때, 점수가 크게 감소하였으며, 환축은 본 약물에 좋은 반응을 보였음을 확인하였다. 증상의 개선 효과를 보였지만, 시간이 지남에 따라 아토피성 피부염의 증상이 재발하여 leflunomide의 투여로 진행하였다.

Leflunomide는 DNA합성에 필요한 엽기중 피리미딘의 생합성에 필수요소인 Dihydroorotate dehydrogenase(DHODH)에 특이적으로 작용하여, 이 효소를 억제함으로써, 활성화된 T 림프구의 증식을 억제하는 작용을 나타낸다<sup>6</sup>. 이런 작용으로 T 림프구와 B 림프구에 대한 억제작용을 나타내어 면역억제효과 및 항염증효과를 나타내어 다양한 분야에 이용된다<sup>4</sup>. 용량은 3-4mg/kg로 1일 1회 4-6주 동안 경구 투여하며 부작용으로는 미약한 혈소판감소증, 백혈구감소증, 고콜레스테롤혈증이 있다고 보고되고 있다. 본 환축은 leflunomide 투여 후 CADESI-03점수가 75점으로 감소하였음을 확인하여 이 약물에 좋은 반응을 보임을 알 수 있다. Leflunomide의 비싼 가격으로 인한 적용의 어려움과 다른 약물의 평가를 위해 여섯 번째 치료 약물인 methotrexate를 적용하였다.

Methotrexate는 Dihydrofolate reductase를 억제하여 folate의 환원을 차단한다<sup>3</sup>. 이것은 결과적으로 T 림프구의 증식을 억제하게 된다. 용량은 0.06mg/kg로 2일 1회 4-8주간 경구투여하며, 부작용으로는 위장관계의 문제와 식욕부진, 피로 등이 있으므로 주기적인 모니터링이 요구되는 약물이다. 이 약제의 투여 후 환축의 CADESI-03점수는 174점으로 증가하였으며, 이 결과로 환축에게는 임상적 효과가 좋지 않음이 평가되었다.

## 결론

본 논문은 일반적인 아토피성 피부염의 치료에 대한 반응이 없는 환축에 대하여 여러 가지 치료법을 적용하여 각각의 치료법의 효과를 확인하고, 여러 치료 방법 중 IVIG와 Leflunomide를 이용한 치료법이 가장 효과가 좋았음을 확인한 증례이다.

## 참고문헌

1. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW et al. Intravenous immunoglobulins - understanding properties and mechanisms. Clin Exp Immunol 2009; 158 Suppl 1:2-13.
2. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Arch Dermatol 2003; 139:1051-1059.
3. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:43-49.
4. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). J Am Vet Med Assoc 2010; 236:312-318.
5. DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. Vet Immunol Immunopathol 2001; 81:271-276.
6. Feng H, Li XY, Zheng JR et al. Inhibition of nuclear Factor- $\kappa$ B signaling pathway by leflunomide or triptolide also inhibits the anthralin-induced inflammatory response but does not affect keratinocyte growth inhibition. Biol Pharm Bull. 2005; 28:1597-1602.
7. Goujon C, Berard F, Dahel K et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. Eur J Dermatol. 2006; 16:155-158.
8. Bayry J. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. Neurol Sci 2003; 24:S217-S221.
9. Maddison JE, Page SW, Church DB. Small animal clinical pharmacology, 2nd ed. St. Louis: Saunders, 2008:181-183.
10. Boyce JA, Fred Finkelman MD. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:1022.
11. Hnilica KA. Small animal dermatology. St. Louis: Elsevier, 2011; 175-182.

12. Prelaud P: Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev Med Vet* 1998; 149:1057-1064.
13. Ryan ME, Webster ML, Statlirt JD: Adverse effects of intravenous immuno-globulin therapy. *Clin Pediatr* 1996; 35:23-31.
14. Radowicz SN, Power HT. Longterm use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005; 16:81-86.
15. Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81:311-316.
16. Olivry T, DeBoer DJ. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the international task force on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21:233-248.
17. Olivry T, Marsella R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. 2007 *ESVD and ACVD*;18: 78 - 86.
18. Thomas RC. Canine atopic dermatitis: Old and new therapies. *NAVC* 2005;234-235.