

아토피피부염에 관한 실험연구의 최신 동향 분석 : 최근 10년간 (2016-2025) 대한한방소아과학회지 중심으로

안상현¹ · 천진홍^{2,3} · 김기봉^{2,3,*}

¹세명대학교 한의과대학 해부학교실, ²부산대학교 한의학전문대학원, ³부산대학교한방병원 한방소아과

Abstract

Analysis of Recent Trends in Experimental Research on Atopic Dermatitis : Focusing on the Journal of Pediatric Korean Medicine over the Past 10 Years (2016-2025)

Ahn Sang Hyun¹ · Cheon Jin Hong^{2,3} · Kim Ki Bong^{2,3,*}

¹Dept. of anatomy, College of Korean Medicine, Semyung University

²School of Korean Medicine, Pusan National University

³Department of Korean Pediatrics, Korean Medicine Hospital, Pusan National University

Objectives

This study aimed to analyze research trends and the mechanisms of action of herbal medicines in animal studies on atopic dermatitis (AD) published in the Journal of Pediatric Korean Medicine (JPKM) from 2016 to 2025.

Methods

A manual search of the entire JPKM archive was conducted, and 19 animal studies that met the predefined inclusion criteria were selected for final analysis. The mechanisms of action were classified into four categories: ① endocannabinoid system (ECS) modulation, ② skin barrier regulation, ③ skin epithelial microenvironment regulation, and ④ immune modulation.

Results

The number of published studies increased markedly after 2020. ECS modulation was the most frequently investigated mechanism, accounting for 8 studies (42%). A common signaling pathway involving cannabinoid receptor type 2 activation, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) inhibition, and T helper 2 (Th2) cytokine reduction consistently identified. Five studies on skin barrier regulation reported multilayered effects, including tight junction protein restoration, ceramide synthesis promotion, and antimicrobial peptide upregulation. Two studies on skin epithelial microenvironment regulation demonstrated vascular endothelial growth factor suppression and inhibition of neuroimmune interactions. Seven studies on immune modulation consistently reported reductions in serum IgE levels and correction of Th1/Th2 imbalance.

Conclusions

Animal studies on AD published in JPKM have grown both quantitatively and qualitatively, with ECS modulation as the primary research focus. However, the analysis identified a notable concentration of research among a limited number of investigators and insufficient evidence regarding herbal prescriptions commonly used in clinical practice. Future studies should prioritize diversification of research groups, translation into clinical trials, and standardization of active constituents.

Key words: Atopic dermatitis, Herbal medicine, Animal study, Endocannabinoid system, Skin barrier

•Received: June 15, 2026 •Revised: July 24, 2026 •Accepted: July 29, 2026

*Corresponding Author: Kibong Kim

Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital,
Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea
Tel: +82-55-360-5952 / Fax: +82-55-360-5952
E-mail: kkb@pusan.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

아토피피부염 (Atopic Dermatitis)은 만성 재발성 염증성 피부질환으로, 심한 소양감과 피부 병변을 특징으로 하며 전 세계적으로 소아의 15 - 20%, 성인의 1 - 3%에서 발생하는 매우 흔한 질환이다¹⁾. 특히 영유아기 및 소아기에 높은 유병률을 보이며, 국내에서도 소아 아토피피부염의 유병률이 지속적으로 높게 보고되고 있어 소아과 영역에서 중요한 치료 대상 질환으로 자리잡고 있다²⁾. 아토피피부염의 병태생리는 피부장벽 기능 이상, T helper 2 (Th2) 우세의 면역 불균형, 환경적 유발 인자에 대한 과민 반응이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며³⁾, 최근에는 Endocannabinoid system (ECS)의 조절 이상과 피부 미세환경의 손상이 새로운 병태생리 기전으로 주목받고 있다⁴⁾.

현대 의학에서는 아토피피부염의 치료에 국소 스테로이드제, 국소 칼시뉴린 억제제, 항히스타민제 등을 주로 사용하며, 중등도 이상의 경우 전신 면역억제제나 생물학적 제제 (두필루맵 등)를 사용한다. 그러나 스테로이드의 장기 사용에 따른 피부 위축, 모세혈관 확장 등의 부작용과 생물학적 제제의 높은 비용 부담으로 인해, 보다 안전하고 경제적인 대안적 치료에 대한 관심이 높아지고 있다⁵⁾. 이러한 배경에서 한약 치료는 오랜 임상 경험과 다성분-다표적 (multi-component multi-target) 작용 특성을 바탕으로 기존의 아토피피부염 치료의 보완, 대체 치료로 고려되고 있다.

한의학에서 아토피피부염은 전통적으로 태열 (胎熱), 습진 (濕疹), 내선 (奶癬), 사만풍 (四彎風) 등의 범주에 해당하며, 태독 (胎毒), 습열 (濕熱), 혈허풍조 (血虛風燥) 등의 병기 (病機)로 이해되어 왔다⁶⁾. 이러한 이유로 황련해독탕, 백호탕, 갈근황금황련탕, 사백산 등 다양한 처방이 임상에서 활용되고 있으며, 최근에는 그 과학적 기전을 분자·세포 수준에서 규명하려는 연구가 활발히 이루어지고 있다.

한약의 작용기전 규명에 있어 동물실험은 필수적인 연구 방법이다. NC/Nga mouse, DNCB (dinitrochlorobenzene) 유도 백서 등 표준화된 아토피피부염 동물 모델을 활용하면, 임상시험에 앞서 한약의 유효성과 안전성을 체계적으로 검증할 수 있다⁷⁾. 특히 분자생물학적 지표를 통해 ECS 조절, 피부장벽 단백질 발현, 면역 사이토카인 변화 등을 정밀하게 측정할 수 있어, 한약의 작용기전을 현대 의과학적 언어로 해석하는 데 효과적인 수

단이 될 수 있다.

대한한방소아과학회지 (Journal of Pediatric Korean Medicine)는 한방 소아, 청소년 의학 분야의 대표적인 학술지로서, 아토피피부염에 관한 다양한 연구를 꾸준히 게재해 왔다. 2016년 이후 본 학회지에는 ECS 조절, 피부장벽 회복, 피부 미세환경 개선, 면역조절 등 다양한 기전에 초점을 맞춘 동물실험 연구들이 축적되었다. 그러나 이들 연구를 종합적으로 분석하여 연구 동향과 기전별 특성을 체계적으로 정리한 리뷰 연구는 아직 이루어지지 않았다.

이에 본 연구는 2016년부터 2025년까지 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 동물실험 논문 19편을 대상으로, 연구 동향과 한약의 작용기전을 ECS 조절, 피부장벽 조절, 피부 미세환경 조절, 면역조절의 4가지 범주로 분류하여 분석하고자 한다. 이를 통해 지난 10년간 해당 분야 연구의 성과와 한계를 조망하고, 향후 연구 방향 설정 및 임상 적용 가능성 탐색에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

II. Method

1. 자료 수집

본 연구는 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 관련 동물실험 논문을 대상으로 하였다. 자료 수집은 대한한방소아과학회 홈페이지 (www.akop.or.kr)를 통해 이루어졌으며, 검색 기간은 2016년 1월부터 2025년 12월까지 10년간 발행된 전체 호 (30권 1호 ~ 39권 4호)를 대상으로 하였다.

검색에 사용된 주요 검색어는 ‘아토피피부염’, ‘아토피유사피부염’, ‘아토피’, ‘Atopic Dermatitis’로 하였으며, 이를 각각 단독으로 검색을 수행하였다. 또한 검색 도구에 의한 누락을 최소화하기 위하여 해당 기간의 전체 목차를 수기로 확인하는 수동 검색 (manual search)을 병행하였다. 수동 검색은 2016년 30권 1호부터 2025년 39권 최종호까지 각 호의 목차를 순차적으로 검토하여 아토피피부염과 관련된 논문을 빠짐없이 확인하는 방식으로 진행되었다.

초기 검색을 통해 확인된 논문은 제목 및 초록 검토 단계를 거쳐 1차 선별하였으며, 이후 원문 전체를 검토하여 최종 포함 여부를 결정하였다. 최종 선정된 논문에서 추출한 항목은, 기본 서지 정보로는 게재 연도,

권, 호, 제목, 저자를 수집하였고, 연구 중재와 관련하여 사용된 처방명 또는 약제명, 약제의 구성 및 추출 방법을 추출하였다. 실험 방법에 관해서는 사용된 실험동물의 종류 및 계통, 아토피피부염 유발 방법, 투여 용량 및 기간을 정리하였다. 평가 지표로는 피부 임상 증상 평가, 조직학적 검사 결과, 분자·세포생물학적 지표를 추출하였으며, 각 논문의 주요 결론 및 제시된 작용기전을 함께 수집하였다.

2. 논문 선정 기준

최종 분석 대상 논문의 선정은 사전에 설정한 포함 기준과 제외 기준에 따라 수행하였다.

포함 기준 (Inclusion criteria)은 다음과 같이 설정하였다. 먼저, 대한한방소아과학회지에 게재된 원저 (original article) 논문으로 한정하였다. 또한, 아토피피부염 또는 아토피유사피부염을 주된 연구 주제로 다룬 논문이어야 하며, 실험 대상으로 마우스 (mouse) 또는 백서 (rat) 등의 실험동물을 사용한 in vivo 동물실험 연구이어야 하였다. 아울러 한약 단미 또는 복합처방 추출물, 혹은 한약 유래 성분을 치료적 중재로 사용한 연구만을 포함하였으며, 검색 기간인 2016년 1월 1일부터 2025년 12월 31일 사이에 게재된 논문으로 한정하였다.

제외 기준 (Exclusion criteria)은 다음과 같이 설정하였다. 임상연구, 증례보고, 증례군 연구 등 동물실험이

포함되지 않은 연구는 제외하였으며, 세포주 (cell line) 만을 대상으로 한 in vitro 단독 연구 역시 제외하였다. 단, in vitro 실험이 in vivo 동물실험과 함께 수행된 경우에는 포함 대상으로 하였다. 또한, 한약이 아닌 침구 치료, 물리적 처치, 서양 약물 등을 단독 중재로 사용한 연구는 제외하였고, 연구 동향 분석, 문헌 고찰, 메타분석 등 2차 연구 (secondary study) 역시 제외하였다. 마지막으로, 설문조사, 개인건강기록 분석 등 역학적·관찰적 연구 설계에 해당하는 논문은 제외하였으며, 게재는 되었으나 전문 (full text)을 확인할 수 없는 논문도 제외하였다.

위의 선정 기준을 적용한 결과, 2016년부터 2025년까지 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 관련 논문 총 24편 중 연구 동향 분석 1편, 임상 증례군 연구 1편, 설문조사 연구 1편, 전통 치법 (하태독법) 관련 비동물실험 연구 2편 등 총 5편이 제외 기준에 해당하여 최종적으로 19편의 논문이 분석 대상으로 선정되었다 (Fig. 1). 선정된 19편의 논문에 대해 게재 연도, 처방 또는 약제 분류, 실험동물 모델, 평가 지표, 주요 작용기전을 항목별로 추출하여 분석하였다. 작용기전은 ECS (Endocannabinoid system) 조절, 피부장벽 조절, 피부 미세환경 조절, 면역조절의 4가지 범주로 분류하였다. 하나의 논문이 2가지 이상의 기전을 다루는 경우에는 해당 기전 모두에 중복 분류하는 방식을 적용하였다.

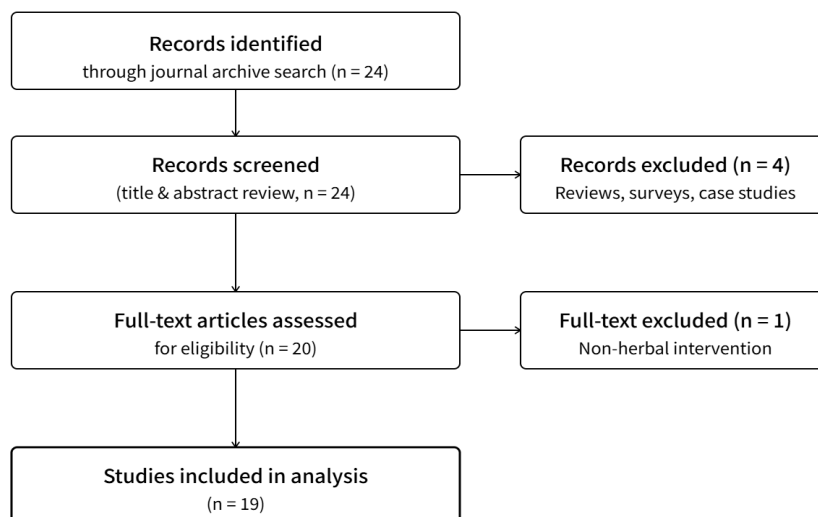


Fig. 1. PRISMA Flow Diagram of Study Selection

Animal Studies on Atopic Dermatitis Published in the Journal of Pediatric Korean Medicine (2016 - 2025). Of 24 records initially identified from the full journal archive (2016 - 2025), 4 were excluded after title and abstract screening (reviews, surveys, case series, and non-animal studies). Of the remaining 20 full-text articles, 1 was further excluded as it did not use herbal medicine as the primary intervention, leaving 19 studies for final analysis.

III. Result

1. 연구 현황

1) 연도별 발표 현황

2016년부터 2025년까지 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 동물실험 논문은 총 19편으로, 연도별 발표 현황은 Table 1과 같다.

Table 1. Status of animal study papers on atopic dermatitis published in the Journal of Pediatrics Korean Medicine from 2016 to 2025

Year	count	Prescription
2016	3	Douchi Hataedock
		Prunus Armeniaca Linne (杏仁)
		Forsythiae Fructus (連翹)
2017	1	Douchi Hataedock
2018	1	Hwangnyeonhaedok-tang
2020	1	β -glucan
2021	4	Gleditsiae Fructus (皂莢)
		Coptidis Rhizoma (黃連)-ceramide
		Scutellaria baicalensis (黃芩)
		Galgeunhwanggeumhwangryeon-tang
2022	1	Sabaek-san
2023	2	Baekho-tang
		Sabaek-san
2024	3	Galgeunhwanggeumhwangryeon-tang
		Baekho-tang
		Chijagamchosi-tang
2025	3	Puerariae Radix (葛根) and Douchi Complex (ECS)
		Puerariae Radix (葛根) and Douchi Complex (skin barrier)
		Gamchosi-tang

2016년에는 두시 하태독법의 Protein Kinase C (PKC) 활성 조절을 통한 항염증 효과, 행인 (杏仁) 분획물의 Th2 사이토카인 억제 효과, 연교 (連翹) n-BuOH 분획물의 아토피피부염 억제 효과를 다룬 3편이 게재되었으며, 2017년에는 두시 하태독법의 Interleukin-4 (IL-4) 활성 조절 기전에 관한 1편이 발표되었다. 2018년에는 황련해독탕의 피부 지방장벽 개선 및 Th2 분화 조절 효과를 다룬 1편이 게재되었고, 이후 2019년에는 해당 주제의 논문이 확인되지 않았다.

2020년에는 β -glucan의 ECS 활성을 통한 아토피피부염 유발 상피 염증 억제 효과를 보고한 1편이 게재되었는데, 이 논문은 본 학회지에서 ECS 조절 기전을 처음으로 다룬 연구라는 점에서 이후 연구 흐름의 전환

점이 되었다. 2021년에는 조합 n-hexane 추출물, 황련 추출물-ceramide 복합물, 황금 추출물의 ECS 조절, 갈근황금황련탕의 ECS 조절 등 4편이 집중적으로 발표되어 단일 연도로는 가장 많은 논문이 게재되었다. 2022년에는 사백산 추출물의 ECS 조절 기전을 다룬 1편이, 2023년에는 백호탕 추출물의 ECS 조절 및 사백산 추출물의 피부장벽 손상 회복을 주제로 한 2편이 게재되었다.

2024년에는 갈근황금황련탕 추출물의 피부 보습, 항균, 밀착연접 회복 효과와 백호탕 추출물의 피부상피 미세환경 손상 회복, 치자감초시탕 추출물의 ECS 조절 등 3편이 발표되었으며, 2025년에는 갈근과 두시 복합추출물의 피부장벽 손상 회복, 갈근과 두시 복합추출물의 ECS 조절, 감초시탕 추출물의 proactive therapy 효과를 주제로 한 3편이 게재되어 꾸준히 연구 논문이 발표되었다.

연도별 추이를 종합하면, 2016년부터 2019년까지의 초기 4년간 (5편)에 비해 2020년부터 2025년까지의 후기 6년간 (14편)에 연구 편수가 현저히 증가하였음을 확인할 수 있었다. 특히 2020년 이후에는 ECS 조절 기전을 중심으로 한 연구가 급격히 증가하면서 전체 연구의 양적 성장을 견인하였으며, 피부장벽 조절 및 피부 미세환경 조절 등 다양한 기전 연구로 점차 확장되는 경향을 보였다.

2) 실험동물 모델 분석

분석 대상 19편에서 사용된 실험동물 모델은 크게 두 가지 유형으로 구분되었다.

첫 번째 유형은 NC/Nga mouse 모델로, 2016년과 2017년에 발표된 두시 하태독법 관련 연구 2편, 2016년의 행인 및 연교 관련 연구 2편, 그리고 2021년의 조합 연구 1편 등 총 5편에서 활용되었다. NC/Nga mouse는 일반 환경 (conventional condition)에서 사육 시 인간의 아토피피부염과 유사한 피부 병변이 자연 발생하는 유전적 아토피 모델로⁸⁾, 혈청 IgE 상승, 표피 비후, 비만세포 침윤 등 인간 아토피피부염의 특징적 소견을 잘 재현한다는 장점이 있다. 이들 연구에서는 주로 *Dermatophagoides farinae* (집먼지진드기) 항원 추출물을 피부에 반복 도포하여 아토피 유사 피부 병변을 유발하는 방식이 사용되었으며, 혈청 IgE, IL-4, Interferon-gamma (IFN- γ) 등의 면역학적 지표와 피부 조직의 조직학적 변화를 주요 평가 지표로 활용하였다.

두 번째 유형은 Sprague-Dawley (SD) rat을 사용한 DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) 유도 모델로, 2018년 이후 발표된 14편의 대다수에서 채택되었다. DNCB는 반응성이 강한 접촉성 항원으로, 등 피부에 반복 도포함으로써 접촉성 과민 반응을 유발하여 아토피 유사 피부염 병변을 재현하는 방식이다⁹⁾. 이 모델은 비교적 단기간에 안정적이고 재현성 높은 피부 병변을 유발할 수 있으며, NC/Nga mouse에 비해 실험 비용이 낮고 개체 간 균일성이 높다는 실용적 장점이 있어 최근 한약 연구에서 광범위하게 활용되고 있다. 해당 모델을 사용한 연구들에서는 피부 증상 점수 (dermatitis score), 경피수분손실량 (TEWL), 혈청 IgE 및 사이토카인 (IL-4, IL-31, Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등), 피부 조직의 H&E 및 톨루이딘블루 염색 소견, ECS 관련 지표 (CB1, CB2, fatty acid amide hydrolase (FAAH), anandamide (AEA)), 밀착연접 단백질 (Claudin-1, Occludin, zonula occludens-1 (ZO-1)), 항균 펩타이드 (β -defensin) 등 다양한 지표가 활용되었다.

두 모델의 시계열적 분포를 살펴보면, 초기 (2016~2021년)에는 NC/Nga mouse와 SD rat 모델이 혼재하였으나 2022년 이후에는 SD rat DNCB 모델로 완전히 수렴하는 경향이 뚜렷이 관찰되었다. 이는 실험의 재현성과 경제적 효율성을 중시하는 연구 환경의 변화를 반영하는 것으로 해석된다.

2. 작용기전 분석

1) Endocannabinoid System (ECS) 조절

Endocannabinoid system은 내인성 리간드인 anandamide (AEA)와 2-arachidonoylglycerol (2-AG), 이들의 수용체인 cannabinoid receptor type 1 (CB1) 및 type 2 (CB2), 그리고 대사 효소인 fatty acid amide hydrolase (FAAH)와 monoacylglycerol lipase (MAGL)로 구성된 생체 내 지질 신호 전달 시스템이다. ECS는 중추신경계와 면역계의 항상성 조절에 핵심적인 역할을 담당하며, 피부에서는 각질형성세포 (keratinocyte), 비만세포 (mast cell), 수지상세포 (dendritic cell), 감각신경섬유 등에 CB1 및 CB2 수용체가 광범위하게 발현되어 피부 염증 조절, 피부장벽 유지, 소양감 억제 등 다양한 생리적 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 아토피피부염 환자 및 동물 모델에서 ECS 기능의 저하, 특히 CB2 수용체 발현 감소와 내인성 카나비노이드 농도의 불균형이 보고된 바 있으며⁹⁾, 이는 ECS 활성화가 아토피피부

염의 새로운 치료 타겟이 될 수 있음을 시사한다.

본 학회지에서 ECS 조절 기전을 다룬 논문은 2020년부터 2025년까지 총 8편으로, 분석 대상 19편 중 가장 많은 비중을 차지하였다. 2020년 서 등¹¹⁾은 β -glucan의 아토피피부염 유발 상피 염증 억제 효과를 DNCB 유도 SD rat 모델에서 최초로 보고하였으며, β -glucan이 CB2 수용체 활성화를 통해 protein kinase A (PKA)/cAMP response element-binding protein (CREB) 경로를 활성화하고, nuclear factor- κ B (NF- κ B) 억제를 통해 IL-4, IL-31, TNF- α 등 Th2 관련 사이토카인의 발현을 유의하게 감소시켰음을 보고하였다. 이 논문은 본 학회지에서 ECS 기전을 최초로 도입한 연구로서, 이후 이어지는 ECS 관련 연구들의 방법론적 기반을 제시하였다는 점에서 의의가 크다.

2021년 안 등¹²⁾은 황금 (Scutellaria baicalensis) 추출물이 ECS 조절을 통해 아토피피부염의 염증을 완화함을 보고하였다. 황금 추출물은 FAAH 효소의 활성을 억제함으로써 내인성 카나비노이드인 AEA의 분해를 저해하고, 이로 인해 상승한 AEA 농도가 CB1 및 CB2 수용체를 활성화하여 NF- κ B 경로 억제 및 Th2 사이토카인 감소로 이어지는 기전이 제시되었다. 같은 해 김 등¹³⁾은 갈근황금황련탕 추출물의 ECS 조절을 통한 염증 완화 효과를 보고하였으며, 갈근황금황련탕이 CB2 수용체를 통해 cAMP 생성을 촉진하고 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 신호 경로를 억제함으로써 피부 조직 내 염증 침윤 세포 감소 및 사이토카인 발현 억제 효과를 나타냄을 확인하였다.

2022년 안 등¹⁴⁾은 사백산추출물의 ECS 조절을 통한 염증 완화 효과를 보고하였다. 사백산은 지모, 상백피, 지골피, 감초로 구성된 청열 (淸熱)하는 처방으로, 해당 연구에서 사백산 추출물이 CB1과 CB2 수용체를 복합적으로 활성화하여 phospholipase C (PLC) 및 protein kinase C (PKC) 신호 경로를 억제하고, 이를 통해 비만세포의 탈과립과 히스타민 분비를 억제함으로써 소양감과 염증 반응을 완화하는 것으로 나타났다. 2023년에는 백호탕 추출물의 ECS 조절 기전¹⁵⁾이 보고되었으며, 백호탕이 CB2 수용체 활성화를 통해 cAMP/PKA 경로를 상향 조절하고 염증성 사이토카인인 IL-4, IL-13, IL-31의 발현을 억제하며 혈청 IgE 수준을 감소시켰음을 확인하였다.

2024년 안 등¹⁶⁾은 치자감초시탕 추출물이 ECS 조절을 통해 아토피피부염의 염증을 조절함을 보고하였다. 치자감초시탕은 치자와 감초로 구성된 비교적 단순한

처방으로, 이 연구에서는 치자의 주요 성분인 genipin 이 CB2 수용체 친화성을 가질 가능성이 제시되었으며, 추출물 투여 후 피부 조직 내 CB2 발현 증가, FAAH 활성 억제, AEA 농도 상승이 확인되었다.

2025년에는 갈근과 두시 복합추출물¹⁷⁾ 및 감초시탕 추출물¹⁸⁾의 ECS 조절 기전이 각각 보고되었으며, 특히 갈근과 두시 복합추출물 연구에서는 ECS 조절과 피부장벽 회복이 연계되는 통합 기전이 처음으로 제시하였다.

이들 8편의 연구를 종합하면, CB2 수용체가 활성화되어 cAMP가 증가하고 NF- κ B가 억제되어 Th2 사이토카인 (IL-4, IL-31, TNF- α)이 감소되는 공통 신호 경로가 반복적으로 확인되었다. 처방별로는 FAAH 억제를 통한 내인성 카나비노이드 농도 상승 (황금), PKC 경로 억제를 통한 비만세포 탈과립 억제 (사백산), cAMP/PKA 경로 활성화 (백호탕, β -glucan) 등 세부 기전에서 다소의 차이가 관찰되었는데, 이는 각 처방의 구성 약재와 주요 활성 성분의 차이에서 기인하는 것으로 해석될 수 있다. ECS 기전 연구는 2020년 이후 본 학회지에서 아토피피부염 연구의 핵심 축으로 자리 잡았으며, 기존의 면역억제 중심 접근에서 내인성 항염증 시스템 강화라는 새로운 방향성을 제시하였다는 점에서 의미가 있다.

2) 피부장벽 조절

피부장벽 (skin barrier)은 외부 환경으로부터 신체를 보호하는 동시에 체내 수분을 유지하는 핵심 방어 구조로, 물리적 장벽, 화학적 장벽, 지질 장벽의 세 가지 구성 요소로 이루어진다. 물리적 장벽은 각질세포 (corneocyte)와 이들을 연결하는 밀착연접 (tight junction) 단백질인 Claudin-1, Occludin, ZO-1 등으로 구성되며, 화학적 장벽은 β -defensin, cathelicidin 등의 항균 펩타이드로 이루어진다. 지질 장벽은 세라마이드 (ceramide), 유리지방산 (free fatty acid), 콜레스테롤 등으로 구성된 각질층 지질이 라멜라 구조 (lamellar body)를 형성함으로써 이루어진다. 아토피피부염에서는 filaggrin 유전자의 기능 소실 돌연변이에 의한 filaggrin 단백질 발현 감소, 밀착연접 단백질의 손상, 세라마이드 결핍이 복합적으로 작용하여 경피수분손실량 (TEWL) 증가, 피부 pH 상승, 외부 항원 및 미생물의 침투 증가로 이어지며, 이는 면역 과민 반응을 촉발하고 염증을 악화시키는 악순환을 형성한다¹⁹⁾.

본 학회지에서 피부장벽 조절 기전을 주요 주제로 다룬 논문은 5편으로 확인되었다. 2021년 안 등²⁰⁾은 황련추출물-ceramide 복합물이 지방장벽 형성 조절을 통해 상피 염증을 완화함을 보고하였다. 이 연구는 황련 (Coptidis Rhizoma) 추출물을 현대 피부과학의 핵심 장벽 소재인 세라마이드와 복합하여 적용한 시도로, 복합물 투여군에서 serine palmitoyltransferase (SPT)와 ceramide synthase의 활성이 유의하게 증가하고, 라멜라 과립의 분비가 촉진되어 각질층의 지질 구조가 정상화됨을 조직학적, 분자생물학적으로 확인하였다. 또한 ceramide 생합성 경로의 핵심 효소인 sphingomyelinase의 발현 변화와 함께 경피수분 손실량의 현저한 감소가 관찰되었으며, 이는 한약과 피부 주요 소재와의 융합 연구라는 점에서 매우 독창적인 접근으로 평가받을 수 있다.

2023년 안 등²¹⁾은 사백산추출물의 피부장벽 손상 회복 효과를 보고하였다. 해당 연구에서 사백산 추출물은 DNCB 유도 아토피피부염 백서에서 Filaggrin, Involucrin, Loricrin 등 각질화 관련 단백질의 발현을 유의하게 회복시켰으며, tight junction 관련 단백질인 Claudin-1과 Occludin의 발현 증가를 통해 물리적 피부장벽을 강화하는 효과가 확인되었다. 피부 조직의 H&E 염색에서도 표피 두께의 정상화와 염증 세포 침윤의 감소가 관찰되었다.

2024년 안 등²²⁾은 갈근황금황련탕추출물의 아토피피부염 유발 백서에서 피부 보습, 항균, 밀착연접 회복 효과를 종합적으로 보고하였다. 이 연구는 피부장벽의 세 가지 구성 요소를 동시에 평가한 포괄적 연구로, 갈근황금황련탕 추출물 투여 후 AQP3 (aquaporin-3) 및 hyaluronic acid 합성 효소 (HAS2)의 발현 증가를 통한 보습 기능 개선, β -defensin-2와 cathelicidin (LL-37)의 발현 증가를 통한 항균 기능 강화, 그리고 Claudin-1, Occludin, ZO-1의 발현 회복을 통한 밀착연접 기능 정상화가 동시에 확인되었다. 이처럼 단일 처방이 피부장벽의 보습, 항균, 물리적 장벽 기능을 다층적으로 회복시킨다는 결과는 갈근황금황련탕의 아토피피부염 치료 기전을 피부장벽 측면에서 체계적으로 규명하였다.

2024년 안 등²³⁾이 보고한 백호탕추출물 연구에서도 피부상피 미세환경 손상 회복과 더불어 Filaggrin 발현 증가 및 TEWL 감소 등 피부장벽 관련 지표의 개선이 확인되었다. 2025년에는 안 등²⁴⁾은 갈근과 두시 복합추출물이 아토피피부염 유발 백서에서 피부장

벽 손상을 회복함을 보고하였으며, 복합추출물 투여 후 Claudin-1, Occludin, ZO-1의 단백 발현이 유의하게 증가하고 TEWL이 감소하였으며, 피부 조직 내 수분 함량이 정상에 가깝게 회복되었음을 확인하였다. 특히 이 연구에서는 피부장벽 회복이 ECS 활성화와 연계되는 기전이 함께 제시되어, 두 기전의 통합적 상호작용 가능성을 시사하였다.

이들 5편의 연구를 종합하면, 분석 대상 논문에서 다루어진 피부장벽 조절 기전은 크게 밀착연접 단백질 발현 회복 (Claudin-1, Occludin, ZO-1), 각질화 단백질 발현 회복 (Filaggrin, Involucrin, Loricrin), 지질 장벽 강화 (세라마이드 합성 효소 활성화), 보습 기능 개선 (AQP3, HAS2), 항균 기능 회복 (β -defensin, cathelicidin)의 다섯 가지 세부 경로로 분류할 수 있었다. 각 처방마다 강조되는 세부 경로에 차이가 있었으나, 공통적으로 TEWL의 감소와 피부 조직의 조직학적 정상화가 확인되었다는 점에서 한약이 피부장벽 기능을 다양한 경로로 회복시키는 효과를 가지고 있음을 확인하였다.

3) 피부 미세환경 조절

피부 미세환경 (skin epithelial microenvironment)은 각질형성세포, 비만세포, 수지상세포, 감각신경섬유, 혈관내피세포 등 다양한 세포 구성 요소와 이들이 분비하는 사이토카인, 신경펩타이드, 성장인자 등이 복잡하게 상호작용하는 조직 환경을 의미한다. 아토피피부염에서 피부 미세환경의 손상은 단순한 면역 이상이나 피부장벽 손상과는 구별되는 개념으로, 신경-면역 상호작용 (neuro-immune crosstalk), 혈관 투과성 증가, 비만세포 과활성화, 표피 두께 이상 등이 복합적으로 나타나는 다세포적 병태생리를 포함한다²⁵⁾. 최근 피부 미세환경 개념은 아토피피부염의 만성화 및 소양감 발생 기전을 이해하는 데 있어 중요한 연구 패러다임으로 부상하고 있으며, 이를 표적으로 하는 치료 전략에 대한 관심이 높아지고 있다.

본 학회지에서 피부 미세환경 조절을 명시적 연구 주제로 다룬 논문은 2편으로 확인되었으며, 백호탕 (白虎湯) 추출물과 갈근황금황련탕 추출물을 중재로 사용하였다.

2024년 안 등²³⁾은 백호탕 추출물의 아토피피부염 유발 백서에서의 피부상피 미세환경 손상 회복 효과를 보고하였다. 백호탕은 석고, 지모, 갱미, 감초로 구성된 청열생진 (淸熱生津)하는 처방으로, 전통적으로 고열 및 번갈 (煩渴) 증상에 주로 활용되어 왔으나 이 연구

에서는 피부 미세환경 개선 효과가 분자생물학적 수준에서 규명되었다. 구체적으로, 백호탕 추출물 투여군에서는 혈관신생 관련 인자인 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 발현이 유의하게 억제되어 비정상적인 혈관 증식과 혈관 투과성 향진이 감소하였다. 또한 신경펩타이드인 substance P와 calcitonin gene-related peptide (CGRP)의 피부 조직 내 발현이 현저히 감소하였는데, 이는 아토피피부염에서 신경-면역 상호작용에 의한 소양감 악화 기전을 억제하는 효과로 해석된다. 비만세포의 피부 조직 내 침윤이 유의하게 감소하였으며, 비만세포 활성화 지표인 tryptase의 활성도 함께 억제되어 히스타민 및 사이토카인 분비 감소로 이어지는 연쇄 반응이 차단됨을 확인하였다. 아울러 표피 두께 (epidermal thickness)와 진피 두께 (dermal thickness)가 정상에 가깝게 회복되었으며, collagen 섬유의 조직학적 배열이 개선되어 피부 조직 재형성 (tissue remodeling)이 촉진되었음이 관찰되었다.

2024년 안 등²²⁾의 갈근황금황련탕 연구에서도 피부 보습 및 항균 기능과 함께 피부 미세환경 관련 지표의 일부가 평가되었다. 특히 표피 각질형성세포의 증식 (proliferation)과 분화 (differentiation) 관련 단백질 발현 변화, 그리고 피부 조직 내 염증 세포 구성의 변화가 관찰되어 갈근황금황련탕이 피부 미세환경 회복에도 효과가 있을 가능성을 제시하였다.

이들 연구를 종합하면, 피부 미세환경 조절 기전은 신경-면역 상호작용 억제 (substance P, CGRP 감소), 비정상 혈관신생 억제 (VEGF 감소), 비만세포 활성화 억제 (tryptase 활성 감소), 피부 조직 재형성 촉진 (표피·진피 두께 정상화, collagen 배열 개선)의 네 가지 경로로 분류할 수 있었다. 피부 미세환경을 주제로 한 연구는 현재 2편으로 다른 기전에 비해 편수가 적으나, 이는 동시에 향후 연구 확장 가능성이 가장 높을 수 있는 영역이기도 하다. 피부 미세환경 개념은 아토피피부염의 만성화, 신경감작 (neuronal sensitization), 조직 섬유화 (fibrosis) 등 기존 면역 조절이나 피부장벽 회복만으로는 설명하기 어려운 병태생리를 이해하는 데 중요한 관점을 제공하므로, 향후 한약의 작용기전 연구에서 보다 적극적으로 다루어질 필요가 있음을 제시하였다.

4) 면역조절

아토피피부염의 면역학적 병태생리는 급성기에 Th2 면역 반응이 우세하여 IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 등의 사이토카인과 IgE의 과잉 생산이 나타나고, 만성기에는

Th1과 Th17 반응이 혼재하는 복합적인 면역 이상을 특징으로 한다²⁶⁾. 피부 상피세포에서 분비되는 TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-25, IL-33 등의 상피 유래 사이토카인이 Th2 분화를 촉진하고, 이렇게 활성화된 Th2 세포는 IL-4와 IL-13을 통해 B세포의 IgE 전환을 유도하며 filaggrin 발현을 억제하여 피부장벽 손상을 악화시킨다. 또한 비만세포 (mast cell)의 IgE 매개 탈과립 반응, 호산구 (eosinophil) 침윤, 조절 T세포 (Treg)의 기능 저하 등이 복합적으로 작용하여 만성 염증 상태를 유지시킨다²⁷⁾. 이러한 복잡한 면역 이상을 표적으로 하는 면역조절 연구는 본 학회지에서 아토피 피부염 동물실험의 가장 오랜 연구 흐름으로, 2016년부터 꾸준히 이어져 온 주요 기전 영역이라 할 수 있다.

본 학회지에서 면역조절 기전을 주요 주제로 다룬 논문은 7편으로 확인되었으며, Th1/Th2 균형 회복, PKC 신호 억제, NF- κ B 경로 억제, 지방장벽 개선을 통한 면역 조절 등 다양한 세부 기전이 보고되었다.

2016년 안 등²⁸⁾은 두시 (豆豉, *Sojae Semen Praeparatum*) 하태독법의 항염증 작용이 PKC 활성화 조절을 통해 *D. farinae* 항원 유도 아토피유사피부염의 발병을 억제함을 NC/Nga mouse 모델에서 보고하였다. 두시 하태독법은 출생 직후 두시를 복용하여 태독 (胎毒)을 제거함으로써 아토피피부염 발생을 예방한다는 한의학적 개념에 기반한 치료법으로, 이 연구에서 두시 추출물이 PKC α , β , ϵ 아형의 활성을 선택적으로 억제하고, 이를 통해 비만세포의 탈과립과 히스타민 분비를 억제하며 IL-4, TNF- α 등 전염증성 사이토카인의 발현을 감소시킴이 확인되었다. 2017년 안 등²⁹⁾은 두시 하태독법의 IL-4 활성화 조절이 *D. farinae* 유도 아토피유사피부염 발병 억제에 미치는 효과를 추가로 보고하였다. 이 연구에서는 두시 추출물이 IL-4 수용체 (IL-4R α)의 발현을 하향 조절하고 JAK1/STAT6 신호 전달 경로를 억제함으로써 Th2 분화 및 IgE 전환을 감소시키는 기전이 제시되었으며, 혈청 IgE와 IL-4의 유의한 감소가 확인되었다.

2016년 강 등³⁰⁾은 행인 (杏仁, *Armeniacae Semen*) 분획물이 Th2 사이토카인 발현과 NC/Nga mouse의 아토피피부염에 미치는 영향을 보고하였다. 행인의 지질 분획물이 혈청 IgE, IL-4, IL-5의 발현을 유의하게 억제하고 IFN- γ 의 발현은 상대적으로 유지시켜 Th1/Th2 불균형을 교정하는 효과가 확인되었으며, 피부 조직의 비만세포 및 호산구 침윤 감소가 함께 관찰되었다. 같은 해 이 등³¹⁾은 연교 (連翹, *Forsythiae Fructus*) n-BuOH

분획물의 아토피피부염 억제 효과를 보고하였으며, 연교 분획물이 IL-4와 IFN- γ 의 균형을 회복시키고 NF- κ B 활성화를 억제하며 혈청 IgE와 히스타민 수준을 유의하게 감소시킴을 확인하였다. 연교는 항염증 및 항균 효능이 알려진 약제로, 이 연구는 연교의 아토피피부염에 대한 면역학적 작용기전을 동물실험 수준에서 처음으로 규명하였다는 점에서 그 의미가 있다.

2018년 손 등³²⁾은 황련해독탕 (黃連解毒湯)이 피부 지방장벽 개선을 통한 Th2 분화 조절로 아토피피부염을 완화함을 보고하였다. 황련해독탕은 황련, 황금, 황백, 치자로 구성된 청열해독 (淸熱解毒)하는 처방으로, 이 연구에서 황련해독탕 추출물은 ceramide 합성을 촉진하여 지질 장벽을 강화하고, 이를 통해 외부 항원의 피부 침투를 차단하여 Th2 면역 반응의 촉발을 근본적으로 억제하는 기전이 제시되었다. 아울러 IL-4, IL-13의 발현 감소, IgE 수준 감소, 피부 비만세포 탈과립 억제가 함께 확인되었으며, 피부장벽 개선과 면역 조절이 상호 연계되는 복합 기전이 보고되었다는 점에서 매우 특징적이고 의미있는 연구로 보여진다.

2021년 구 등³³⁾은 조협 (皂莢, *Gleditsiae Fructus*) n-hexane 추출물이 NC/Nga Tnd mouse의 아토피피부염에 미치는 영향을 보고하였다. 조협은 거담 (祛痰), 소종 (消腫)하는 효능이 있는 약제로, 이 연구에서 조협 n-hexane 추출물은 혈청 IgE와 IL-4의 유의한 감소, 피부 두께 및 소양 행동 (scratching behavior)의 개선, 피부 조직의 비만세포 침윤 감소를 나타내었다. 특히 조협의 주요 활성 성분인 saponin 계열 화합물이 Th2 편향적 면역 반응을 억제하는 데 기여할 가능성이 제시되어, 향후 약제의 단일 성분 수준의 기전 연구 필요성이 제기되었다.

2025년 안 등¹⁸⁾이 보고한 감초시탕 (甘草柴湯) 추출물을 이용한 proactive therapy 연구에서도 ECS 조절과 더불어 IL-4, IL-31, TNF- α 등 Th2 관련 사이토카인의 발현 억제 및 혈청 IgE 감소 등 면역조절 효과가 함께 보고되어, 면역조절 기전이 ECS 조절과 연계되는 통합적 작용임이 재확인되었다.

면역조절 기전 논문 7편을 종합하면, 다수의 연구에서 혈청 IgE 감소, IL-4 발현 억제, Th1/Th2 불균형 교정이 공통적으로 관찰되었으며, 비만세포 탈과립 및 히스타민 분비 억제, NF- κ B 신호 경로 억제 등이 한약의 주요 면역조절 기전으로 반복 확인되었다. 초기 (2016~2018년) 연구들이 Th2 면역 억제 및 IgE 감소를 중심으로 기전을 기술하였다면, 이후 연구에서는 ECS

조절, 피부장벽 회복과 면역조절이 상호 연계되는 통합적 기전 이해로 점차 발전하는 경향이 관찰되어, 향후 다기전 통합 연구의 필요성을 요구될 것으로 보여진다.

IV. Discussion

본 학회지에 게재된 아토피피부염 동물실험 논문들의 가장 두드러진 특징은 2020년을 기점으로 ECS 조절 기전 연구가 급격히 증가하였다는 점이다. 2016년부터 2019년까지 게재된 논문 5편에서는 ECS를 주요 기전으로 다룬 연구가 단 한 편도 없었으나, 2020년 β -glucan 연구를 시작으로 2025년까지 총 8편의 ECS 관련 논문이 집중적으로 발표되어 분석 대상 전체 19편의 42%를 차지하게 되었다. 이는 단순한 양적 증가를 넘어, 본 학회지에 게재된 아토피피부염 연구논문의 핵심 패러다임이 기존의 Th1/Th2 면역 불균형 교정 중심에서 ECS 활성화를 통한 내인성 항염증 시스템 강화라는 새로운 방향으로 전환되었음을 의미한다.

ECS 조절 기전이 아토피피부염 한약 연구에서 주목받게 된 배경에는 몇 가지 중요한 이유가 있다. 첫째, ECS는 피부 항상성 유지에 있어 면역 조절, 피부장벽 기능, 소양감 억제를 동시에 담당하는 통합적 시스템으로, 아토피피부염의 복합적인 병태생리와 직접적으로 연관된다. 피부 ECS의 기능 저하가 아토피피부염의 악화와 연관된다는 연구 결과들이 축적되면서, ECS 활성화가 단일 사이토카인 억제보다 더 포괄적인 치료 효과를 가져올 수 있다는 가능성이 제기되었다¹⁰⁾. 둘째, 한약의 다성분-다표적 (multi-component multi-target) 작용 특성은 CB1/CB2 수용체, FAAH 효소, PKC 경로 등 ECS의 복수 표적에 동시 작용하기에 적합하며, 이는 단일 성분 의약품에 비해 ECS 전체 시스템을 더 균형 있게 조절할 수 있다는 장점을 가진다. 셋째, 국제적으로 피부과학 분야에서 ECS를 기반으로 한 아토피피부염 치료 연구가 활발히 진행되고 있는 가운데⁴⁾, 한약 연구에서도 이를 주요 기전으로 채택함으로써 최신 연구 트렌드에 동참할 수 있게 되었다.

ECS 조절 연구들이 공통적으로 확인한 신호 경로는 CB2 수용체 활성화를 통해 cAMP가 증가하고 NF- κ B가 억제되어 Th2 사이토카인 (IL-4, IL-31, TNF- α)가 감소되는 순서로 요약되며, 처방에 따라 FAAH 억제를

통한 AEA 농도 상승 (황금), PKC 억제를 통한 비만세포 탈과립 차단 (사백산), 또는 CB1/CB2 복합 수용체 경로 활성화 (백호탕, 치자감초시탕) 등의 세부 경로 차이가 보고되었다. 이러한 세부 기전의 다양성은 각 처방의 구성 약제와 활성 성분의 차이를 반영하는 것으로, 향후 처방별 유효 성분 분리 및 동정 연구를 통해 ECS 조절에 기여하는 핵심 성분을 규명하는 연구로 발전할 필요가 있다. 또한 최근 2025년 연구들에서는 ECS 조절이 피부장벽 회복과 연계되는 통합 기전이 제시되기 시작하였는데, 이는 ECS 활성화가 면역 억제에 그치지 않고 피부장벽 단백질 발현 회복에도 기여한다는 점에서 향후 통합 기전 연구의 새로운 방향을 제시하고 있다.

또한 처방의 다양화와 기전 연구가 심화되는 경향을 보이고 있다. 분석 대상 19편에서 사용된 처방 및 약제는 β -glucan, 황금, 황련, 갈근황금황련탕, 사백산, 백호탕, 치자감초시탕, 감초시탕, 갈근+두시 복합추출물, 황련-ceramide 복합물, 황련해독탕, 조협, 행인, 연교, 두시 하태독법 등 총 15종으로 비교적 다양한 처방과 약제가 연구에 활용되었다. 그러나 이들 처방의 분포를 시계열적으로 살펴보면, 초기 (2016~2018년)에는 두시 하태독법, 행인, 연교, 황련해독탕 등 서로 다른 처방군이 다양하게 연구된 반면, 2020년 이후에는 갈근황금황련탕, 사백산, 백호탕, 치자감초시탕, 갈근+두시, 감초시탕 등 일부 특정 처방군을 중심으로 기전을 달리하여 반복 심화 연구하는 패턴이 뚜렷하게 나타났다.

이러한 경향은 두 가지 측면에서 해석될 수 있다. 긍정적 측면에서는, 동일 처방에 대해 ECS 조절, 피부장벽 회복, 피부 미세환경 조절 등 복수의 기전을 순차적으로 규명함으로써 해당 처방의 아토피피부염 치료 기전에 대한 다층적이고 체계적인 이해를 축적할 수 있다는 점이다. 예를 들어 백호탕의 경우, ECS 조절을 통한 염증 완화 (2023년)와 피부상피 미세환경 손상 회복 (2024년)이 각각 보고되어 백호탕의 아토피피부염 작용기전을 입체적으로 이해하는 기반이 마련되었다. 사백산 역시 ECS 조절 (2022년)과 피부장벽 손상 회복 (2023년)이 연속적으로 보고되어 유사한 패턴을 보였다.

그러나 부정적 측면에서는, 연구 처방이 일부 처방군으로 집중되면서 임상에서 실제로 자주 사용되는 다른 처방들, 예를 들어 온청음 (溫淸飲), 소풍산 (消風散), 당귀음자 (當歸飲子), 시호청간탕 (柴胡淸肝湯) 등

에 대한 동물실험 근거가 축적되지 못하는 문제가 발생할 수 있다. 또한 갈근, 두시, 치자, 감초 등 개별 약재를 중심으로 한 처방 구성이 반복되는 경향이 있어, 약재 간 조합의 다양성 측면에서는 오히려 연구의 폭이 좁아지는 역설적 상황이 나타날 수 있는 가능성이 있다. 향후 기전 심화 연구의 강점을 유지하면서도 연구 대상 처방의 다양화를 동시에 추구하는 균형 잡힌 연구 전략이 필요할 것으로 보여진다.

본 연구에서 분석된 19편의 동물실험 논문은 주로 NC/Nga mouse와 DNCB 유도 SD rat의 두 가지 모델을 사용하였다. 이들 모델은 각각 유전적 소인과 화학적 항원 감작이라는 서로 다른 아토피피부염 유발 기전을 가지며, 인간 아토피피부염의 일부 특성을 재현하는데 유용하지만 동시에 심각한 한계점을 내포하고 있다.

NC/Nga mouse 모델은 자연 발생적인 피부 병변과 IgE 상승, 비만세포 침윤 등 인간 아토피피부염과 유사한 특성을 보이거나, 발병 시점과 중증도에 개체 간 변이가 크고 특정 병원체 비존재 환경에서는 피부 병변이 나타나지 않는다는 제한이 있다³⁴⁾. DNCB 유도 SD rat 모델은 재현성과 균일성이 높고 실험 기간이 비교적 짧은다는 장점이 있으나, DNCB가 IV형 과민 반응 (지연형 과민 반응)을 주로 유발하여 Th1 편향 면역 반응을 나타내는 반면, 실제 아토피피부염은 급성기 Th2 반응이 우세하다는 점에서 면역학적 차이가 존재한다⁹⁾. 또한 DNCB는 강력한 반응성 물질로 피부 자극 자체에 의한 비특이적 염증 반응이 혼재할 가능성이 있으며, 쥐와 인간의 피부 구조, 지질 조성, 면역 세포 분포에 차이가 있어 동물실험 결과를 임상에 직접 적용하는 데는 신중한 접근이 요구된다.

임상 적용 가능성 측면에서 보면, 동물실험을 통해 유효성이 확인된 처방이 실제 환자에게 적용되기 위해서는 몇 가지 추가적인 검증 과정이 필요하다. 우선 동물실험에서 사용된 투여 용량을 인체 용량으로 환산하는 체중 보정 (allometric scaling) 작업이 필요하며, 추출물의 약동학적 (pharmacokinetic) 특성, 즉 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 데이터가 확보되어야 한다. 또한 동물실험에서 단기간 투여로 확인된 항염증 효과가 만성적인 경과를 보이는 아토피피부염 환자에서 장기 투여 시에도 동일하게 유지되는지, 그리고 장기 투여에 따른 독성 문제는 없는지에 대한 검증이 선행되어야 한다. 최근 3D 피부 오가노이드 모델이나 인체 피부 조직을 이용한 ex vivo 연구, humanized mouse 모델 등 인간 피부와의 유사성을 높인 새로운 실험 모델이 개발되고

있으므로, 향후 연구에서 이러한 첨단 모델의 도입을 적극 검토할 필요가 있다고 생각한다.

이번 연구를 통해 연구의 편향성이 보였는데, 분석 대상 19편의 저자 분포를 살펴보면 특정 단일 연구 그룹이 19편 중 15편 (약 79%)을 발표한 것으로 확인되었다. 나머지 4편 중 3편 역시 또다른 그룹 (행인, 연교, 조협 연구 3편)에 의해 발표되었다. 이처럼 특정 연구 그룹이 해당 분야 연구의 절대 다수를 주도하는 편중 현상은 몇 가지 측면에서 우려가 제기된다.

첫째는 연구 결과의 독립적 재현 (independent replication)이 이루어지기 어렵다는 문제가 있다. 과학적 연구에서 특정 연구 그룹의 결과는 독립적인 다른 연구 그룹에 의해 재현됨으로써 신뢰성이 검증되는데, 단일 그룹이 주도하는 연구 환경에서는 이러한 교차 검증의 기회가 제한된다. 둘째로, 연구 방법론의 다양성이 확보되기 어려울 수 있다. 동일 연구 그룹은 유사한 실험 설계, 측정 지표, 분석 방법을 반복 적용하는 경향이 있어, 방법론적 다양성을 통한 연구 결과의 강건성 (robustness) 검증이 이루어지지 못할 수 있다. 셋째는 장기적인 연구 지속 가능성의 문제이다. 특정 연구 그룹에 연구가 집중될 경우 해당 그룹의 연구 여건 변화에 따라 분야 전체의 연구 활동이 영향을 받을 수 밖에 없는 문제점이 발생하게 된다.

이러한 편중성을 해소하기 위해서는 다양한 연구자와 기관의 참여를 유도하는 학문적, 제도적 환경 조성이 무엇보다 필요하다고 할 수 있다. 구체적으로는 대한한방소아과학회 차원에서 아토피피부염 동물실험 연구에 대한 학술 지원 및 장려 정책을 고려할 수 있고, 다기관 공동연구 체계를 구축하며, 신진 연구자의 참여를 확대하는 방향으로 연구 생태계를 다양화하는 방법도 고민할 필요가 있다. 또한 임상에서 활발히 활용되고 있으나 동물실험 근거가 부족한 처방들에 대한 연구 우선순위를 설정하고, 이를 학회 차원의 연구 아젠다로 제시하는 것도 효과적인 방안이 될 수 있을 것이다.

동물실험은 임상시험을 위한 전임상 근거를 마련하는 단계로서, 동물실험에서 반복적으로 유효성이 입증된 처방들은 이제 임상시험으로 연결되어야 할 시점에 이르렀다. 황련해독탕, 갈근황금황련탕, 사백산, 백호탕 등 다수의 동물실험 근거가 축적된 처방을 대상으로 소규모 pilot 임상시험 또는 무작위대조시험 (RCT)을 설계하고, 동물실험에서 사용된 평가 지표와 대응되는 임상 바이오마커를 선정하여 전임상-임상 간의

연속성을 확보하는 연구 설계가 필요하다.

또한, 유효 성분의 분리·동정 및 표준화 연구가 병행되어야 한다. 현재 분석 대상 논문의 대부분은 처방 전체 추출물을 중재로 사용하고 있어, 어떤 성분이 ECS 조절이나 피부장벽 회복에 핵심적으로 기여하는지를 명확히 알 수 없다. 처방의 유효 성분을 분리하고 단일 성분 수준에서의 기전을 규명하는 연구, 그리고 이를 바탕으로 처방 추출물의 표준화 지표 성분을 설정하는 연구가 이루어져야 임상 적용 시 품질 균일성을 확보할 수 있다.

연구 모델의 다양화 역시 요구되는 부분 중 하나이다. 현재 주로 사용되고 있는 DNCB 유도 SD rat 모델 외에, 인간 피부와의 유사성이 더 높은 humanized mouse 모델, 3D 피부 오가노이드 모델, 인체 피부 조직을 이용한 ex vivo 연구 모델 등의 도입을 검토함으로써 동물실험 결과의 임상 번역 가능성 (translatability)을 높여야 한다.

아울러, 이제는 다기전 통합 연구가 필요한 시점이라고 생각한다. ECS 조절, 피부장벽 회복, 피부 미세환경 조절, 면역조절은 서로 독립적인 기전이 아니라 상호 연계되어 있음이 최근 연구들을 통해 확인되고 있다. 예를 들어 ECS 활성화가 피부장벽 단백질 발현을 회복시키고, 피부장벽 기능 개선이 면역 과민 반응의 발현을 억제하는 선순환 구조가 존재한다. 따라서 단일 기전에 집중하는 연구 설계에서 벗어나, 복수의 기전이 상호작용하는 통합적 관점에서 한약의 작용기전을 규명하는 연구 접근이 무엇보다도 필요한 시대가 되었다.

마지막으로, 향후 연구에서는 안전성 연구가 강하게 요구되고 있다. 아토피피부염은 영유아 및 소아에서 높은 유병률을 보이는 질환으로, 치료에 사용되는 한약의 안전성은 특히 중요하다고 할 수 있다. 현재 분석 대상 논문들은 대부분 단기 투여 효과를 평가하고 있어, 장기 투여에 따른 독성, 성장 발달에 대한 영향, 약물 상호작용 등에 관한 안전성 데이터가 매우 부족한 실정이다. 향후 연구에서는 이러한 문제점을 고려하여 유효성 평가와 함께 체계적인 안전성 평가를 병행하는 연구 설계를 채택함으로써 한약 치료의 완전한 근거 체계를 구축해 나가야 할 것이다.

아울러 본 연구는 대한한방소아과학회지에 게재된 논문만을 대상으로 수행된 연구동향 분석이므로, 분석 결과를 국내 전체 또는 한약 연구 전반으로 일반화하는 데에는 분명한 제한이 있음을 밝혀둔다.

V. Conclusion

2016년부터 2025년까지 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 동물실험 논문 19편을 대상으로, 연구 동향과 한약의 작용기전을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 2016년부터 2025년까지 대한한방소아과학회지에 게재된 아토피피부염 동물실험 논문은 총 19편으로, 2020년 이후 연구 편수가 현저히 증가하는 추세를 보였다.
2. 실험동물 모델은 초기 (2016~2021년)에 NC/Nga mouse와 DNCB 유도 SD rat 모델이 혼재하였으나, 2022년 이후에는 DNCB 유도 SD rat 모델로 완전히 수렴하는 경향이 확인되었다.
3. 연구에 사용된 처방 및 약제는 β -glucan, 황금, 황련, 갈근황금황련탕, 사백산, 백호탕, 치자감초시탕, 감초시탕, 갈근+두시 복합추출물, 황련-ceramide 복합물, 황련해독탕, 조협, 행인, 연교, 두시 하태독법 등 총 15종으로 다양하였다.
4. ECS 조절 기전을 다룬 논문은 총 8편으로 전체의 42%였으며, CB2 수용체 활성화를 통해 cAMP가 증가하고 NF- κ B가 억제되어 Th2 사이토카인이 감소되는 공통 신호 경로가 반복적으로 확인되었다.
5. 피부장벽 조절 기전을 다룬 논문은 총 5편으로, 밀착연접 단백질 (Claudin-1, Occludin, ZO-1) 발현 회복, 각질화 단백질 (Filaggrin, Involucrin) 발현 증가, 세라마이드 합성 촉진, 보습 기능 개선, 항균 펩타이드 발현 증가 등 다층적 피부장벽 회복 효과가 확인되었다.
6. 피부 미세환경 조절 기전을 다룬 논문은 총 2편으로, VEGF 억제를 통한 비정상 혈관신생 억제, substance P 및 CGRP 감소를 통한 신경-면역 상호작용 억제, 비만세포 활성화 억제, 피부 조직 재형성 촉진 효과가 확인되었다.
7. 역조절 기전을 다룬 논문은 총 7편으로, 혈청 IgE 및 IL-4 감소, Th1/Th2 불균형 교정, PKC 신호 억제를 통한 비만세포 탈과립 억제, NF- κ B 경로 억제를 통한 전염증성 사이토카인 감소 등의 효과가 공통적으로 보고되었다.
8. 2020년 이후 ECS 조절 기전 연구가 급격히 증가

하였으며, 최근 연구에서는 ECS 조절과 피부장벽 회복이 연계되는 통합 기전이 제시되어 두 기전의 상호작용 가능성이 확인되었다.

VI. Acknowledgment

본 연구는 2026년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

VII. 참고문헌

- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8-16.
- Lee E, Kim HS, Kim KH, Min TK, Suh DI, Hwang YH, Jung SS, Jung MY, Park YA, Kim MJ, Sol IS, Jeon YH, Woo SI, Lee YJ, Kim JD, Yang HJ, Jang GC. The KAPARD guidelines for atopic dermatitis in children and adolescents: Part I. Skin care and topical treatment. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2024;12(4):170-6.
- Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233-46.
- Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid signaling in the skin: therapeutic potential of the “c(ut)annabinoid” system. *Molecules.* 2019;24(5):918.
- Yun Y, Kim K, Kim H, Ko SG. Topical herbal application in the management of atopic dermatitis: a review of animal studies. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:752103.
- Kwon CY, Lee B, Kim SY, Chang GT. Effectiveness and safety of herbal medicine for atopic dermatitis: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:4140692.
- Shin HT. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies. *Ann Dermatol.* 2017;29(3):253-64.
- Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Sperl J, Tsudzuki M, Hiroi J, Matsumoto M, Ushio H, Saito S, Askenase PW, Ra C. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol.* 1997;9(3):461-6.
- Fujii Y, Takeuchi H, Sakuma S, Sengoku T, Takakura S. Characterization of a 2,4-dinitrochlorobenzene-induced chronic dermatitis model in rats. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(5):240-7.
- Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(8):411-20.
- Seo IB, Ahn SH, Kim KB. Effect of β -glucan on epithelial inflammation induced by atopic dermatitis through endocannabinoid system activity. *J Pediatr Korean Med.* 2020;34(4):22-30.
- Ahn SH, Kim KB. ECS modulating effect of scutellaria baicalensis extract on inflammation relief in atopic dermatitis-induced mice. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(3):118-27.
- Kim KB, Ahn SH. Inflammation relief effect through ECS control of Galgeunhwanggeumhwangryeon-tang extract in atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(4):48-55.
- Ahn SH, Jeong AR, Kim KB. Anti-inflammatory effect of Sabaek-san extract through ECS control in atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2022;36(3):87-96.
- Ahn SH, Kim KB, Jeong AR. Anti-inflammatory effect of Baekho-tang extract through endocannabinoid system(ECS) control in atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2023;37(4):53-62.
- Ahn SH, Kim KB. Anti-inflammatory effect of Chijagamchosi-tang extract through endocannabinoid system control in atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2024;38(4):44-52.
- Ahn SH, Cheon JH, Kim KB. Anti-inflammatory effect of puerariae radix and douchi complex extract through endocannabinoid system control in atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2025;39(1):31-9.
- Ahn SH, Park BC, Kim KB. The effect of proactive therapy using Gamchosi-tang on alleviating atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2025;39(4):33-48.
- 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.

20. Ahn SH, Kim KB. Effect of epithelial inflammation relief through regulation of lipid barrier formation of coptidis rhizoma extract-ceramide complex. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(3):128-37.
21. Ahn SH, Kim KB. Effect of Sabaek-san extract on skin damage recovery in atopic dermatitis-induced mice. *J Pediatr Korean Med.* 2023;37(4):25-33.
22. Ahn SH, Jeong AR, Kim KB. Effect of Galgeunhwang-geumhwangryeon-tang extract on skin moisturizing, antibacterial, and tight junction recovery in atopic dermatitis-induced mice. *J Pediatr Korean Med.* 2024;38(1):1-9.
23. Ahn SH, Jeong AR. Recovery of skin epithelial micro-environment damage by Baekho-tang extract in atopic dermatitis-induced mice. *J Pediatr Korean Med.* 2024;38(4):71-81.
24. Ahn SH, Kim KB. Effect of puerariae radix and douchi complex extracts on skin barrier damage recovery in atopic dermatitis-induced rats. *J Pediatr Korean Med.* 2025;39(3):31-40.
25. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(1):19-30.
26. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483-94.
27. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233-46.
28. Ahn SH, Kim KB. Anti-inflammatory effects of hataedock with douchi in atopic dermatitis-like skin lesions in house dust mite-induced NC/Nga mice. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(4):77-86.
29. Ahn SH, Kim JK, Cheon JH, Kim KB. The effect of douchi hataedock treatment for dermatophagoides farinae-induced atopic dermatitis-like skin lesions by controlling IL-4 activity. *J Pediatr Korean Med.* 2017;31(1):43-51.
30. Kang KY, Han JK, Kim YH. The effects of prunus armeniaca linne var fractions on Th2 cytokine expression and atopic dermatitis of NC/Nga mouse. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(4):29-59.
31. Lee JH, Han JK, Kim YH. The effects of forsythiae fructus n-BuOH fraction on atopic dermatitis. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(3):1-17.
32. Son SH, Ahn SH, Park SY, Kim KB. Hwangnyeonhaedok-tang extracts ameliorates atopic dermatitis via epidermal lipid barrier regeneration in NC/Nga mouse. *J Pediatr Korean Med.* 2018;32(3):90-9.
33. Koo EJ, Kim YH. The effects of gleditsiae fructus n-hexane extract on atopic dermatitis of NC/Nga Tnd mouse. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(1):76-103.
34. Jin H, He R, Oyoshi M, Geha RS. Animal models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):31-40.