

Original Article / 원저

아토피피부염 환자에서 증정도 변화에 따른 SCORAD index와 혈청 총 IgE 및 호산구 수의 상관관계

곽재영¹⁾ · 김민희¹⁾²⁾ · 강민서¹⁾³⁾ · 최인화¹⁾⁴⁾*

¹⁾강동경희대학교병원 한방안이비인후피부과, ²⁾경희대학교 일반대학원 임상한 의학과

³⁾세명대학교 한의과대학 안이비인후피부과 교실

⁴⁾경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과

The Correlation between SCORAD Index and Serum Total IgE or Eosinophil Count in Individual Patients of Atopic Dermatitis

*Jae-Young Kwak¹⁾ · Min-Hee Kim¹⁾²⁾ · Min-Seo Kang¹⁾³⁾ · In-Hwa Choi¹⁾⁴⁾**

¹⁾Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Republic of Korea

²⁾Department of Clinical Korean Medicine, Graduate school, Kyung Hee University

³⁾Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University

⁴⁾Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : This study was aimed to evaluate the correlation between changes in disease severity and serum total IgE or eosinophil count in individual patients of atopic dermatitis depending on the change of severity.

Methods : We performed a retrospective chart review of 8 cases of atopic dermatitis who underwent blood tests more than five times. Disease severity was assessed by objective SCORing of Atopic Dermatitis index (OSI). Blood tests include serum total IgE, eosinophil counts, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr). In each subject, on the day that the blood test was performed, OSI was also assessed by a same physician. Correlation between OSI and total IgE or eosinophil count was analysed by nonparametric correlation analysis.

Results : There was a statistically significant positive correlation between OSI and total IgE in three cases and a positive correlation between OSI and eosinophil count in two cases. In other three cases, there were no significant correlation. There were no cases that OSI correlated with total IgE and eosinophil count at the same time. In all cases, AST, ALT, BUN and SCr were stable.

© 2018 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal 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.

Conclusions : We suggest that total IgE and eosinophil count may reflect the severity of atopic dermatitis differently in individual patients. We also suggest that total IgE and eosinophil counts may be used as biomarkers to predict the severity of atopic dermatitis in some patients depending on the underlying pathology.

Key words : Atopic dermatitis; SCORAD index; Serum total IgE; Eosinophil count

1. 서 론

아토피피부염은 극심한 소양감과 습진양 병변을 특징으로 하는 만성 염증성 피부질환으로 유병률은 전 세계적으로 5-20%에 달한다. 아토피피부염 환자들은 대부분 극심한 소양감과 수면장애로 인한 삶의 질의 저하를 겪기 때문에 이에 따른 사회적, 경제적 손실도 상당하다¹⁾.

대부분의 경우에서 호전과 악화를 반복하며 만성화 되는 특징이 있어 그 기전 및 유병기간과 예후에 미치는 인자를 알아내고자 현재까지 많은 연구가 이루어져왔다. 특히 총 immunoglobulin E (IgE) 와 호산구 수는 아토피피부염에서 특징적으로 높게 관찰되어 아토피피부염의 면역학적 기전을 설명할 수 있는 대표적인 생물학적 지표이다^{2,3)}. 아토피피부염 환자의 경우 알레르겐의 유입에 대하여 T세포를 매개로 하는 면역반응이 지나치게 활성화되는 특징이 있는데, 활성화된 T세포가 Interlukin-4, 5, 6 (IL-4, 5, 6) 등의 cytokine을 유리시켜 B세포에 작용해 IgE 항체를 유리시키므로 대다수의 아토피피부염 환자에서 증가된 IgE를 확인할 수 있다. 또한 T세포에서 유리된 IL-5는 호산구를 알레르기 자극 부위로 유주시키고 활성화하여 염증반응을 유발하기 때문에 아토피피부염 환자들에서 종종 호산구 수의 증가가 확인된다²⁾.

이상의 기존 연구 보고 및 병리 기전을 토대로 총 IgE 및 호산구 수가 아토피피부염의 진단과 평가에 사용되어 왔다. 나아가 아토피피부염의 중증도를 반영하는 지표로서 총 IgE 및 호산구수에 대한 연구가

이루어졌으나 이에 대해서는 상반된 보고들이 있어 명확히 밝혀진 바가 없다³⁻⁹⁾.

저자들은 면역 이상에 의한 피부 염증의 활성화를 조절하기 위하여 청혈이습약을 주로 운용하여 중증의 아토피피부염 환자를 치료하였으며 경과에 따라 총 IgE 및 호산구 수치가 중증도의 변화와 관련성이 있는 환자들을 종종 관찰하였다. 기존 연구들의 경우 대부분 단면조사 방법을 취하고 있어 환자 개인의 특성이 충분히 반영되지 않은 것으로 생각되어 한 환자 내에서 중증도의 변화에 따른 총 IgE, 호산구 수 간의 관련성을 분석하였으며 의미 있는 결과를 얻었기에 이에 대해 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2006년 7월 1일부터 2017년 9월 30일 사이에 강동경희대학교병원 한방안이비인후피부과에 내원하여 Hanifin과 Rajka가 제시한 기준에 의해³⁾ 아토피피부염으로 진단받은 환자 중에서 총 IgE 및 호산구수를 포함한 혈액 검사를 5회 이상 시행한 11례 중 사진 또는 의무기록 상 중증도 평가가 가능한 8례를 대상으로 하였으며 의무기록조사를 통해 후향적으로 분석하였다(Fig. 1).

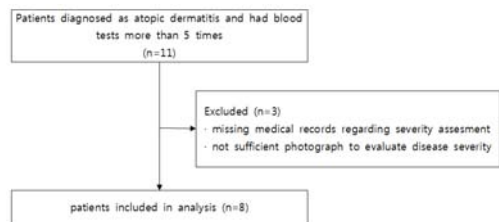


Fig. 1. Flowchart of the Study Selection Process

Corresponding author : Inhwa Choi, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, Korea (Tel: 02-440-6235, E-mail: inhwajun@khnmc.or.kr)

• Received 2018/1/13 • Revised 2018/2/5 • Accepted 2018/2/12

2. 방법

각 증례에서 혈액검사를 시행한 시점을 기준으로 중증도를 평가하여 비모수 상관분석을 통해 중증도와 총 IgE 및 호산구 수의 상관관계를 관찰하였다. 처음과 마지막 혈액검사 상 간기능과 신기능 수치를 비교하여 치료과정에서의 안전성을 확인하였다.

1) objective SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD) index

아토피피부염의 중증도를 평가하기 위하여 objective SCORAD index (OSI)를 이용하였다. OSI는 SCORAD index¹⁰⁾의 평가항목인 피부병변의 범위, 병변의 중증도, 주관적 증상 중에서 주관적 증상을 제외한 평가방법으로 피부 병변의 범위와 6개의 임상 증상(홍반, 부종/구진, 삼출/가피, 찰상, 태선화, 건조)의 중증도를 평가하여 합산한 것이다. 총점은 83점이며 이에 따라 중증도를 분류한다(경증; <15, 중등증; 15-40, 중증; >40).

2) 혈액검사

임상이가 판단하기에 치료 경과 중에 임상 양상의 유의한 변화가 있을 때 총 IgE, 호산구 수, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN) 및 serum creatinine (SCr)을 포함한 혈액검사를 시행하였으며, 검사와 검사 사이에는 최소 7일 이상의 기간을 두었다.

3) 치료의 안전성 확인

치료 시작 전과 마지막 혈액검사 시의 간기능 및 신기능을 AST, ALT, BUN 및 SCr 검사결과를 통해 확인하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago,

IL, USA) 프로그램을 이용하여 시행하였다. 각 증례 별로 OSI와 총 IgE 및 호산구 수 사이의 상관관계를 알아보기 위해 비모수 상관분석(Spearman's rho)을 이용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 의미가 있다고 하였다.

4. 윤리적 승인

본 연구는 강동경희대학교한방병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 시행되었다(KHNMCOH 2017-12-006).

III. 결 과

1. 연구 대상자의 특성

남녀는 각각 4명이었고, 평균 연령은 22.4±7.1세로 모두 만 14세 이상의 청소년 또는 젊은 성인이었다. 첫 번째 내원 시 OSI는 평균 65.3±9.9점으로 모든 환자들 이 OSI가 40점 이상인 중증의 아토피피부염에 속하였다. 총 IgE 및 호산구 수 또한 모든 환자에서 증가되어 있음을 확인하였다(Table 1).

2. OSI와 총 IgE 및 호산구 수의 상관관계

3례에서 OSI와 총 IgE가 유의한 양의 상관관계를 보였고, 2례에서 OSI와 호산구 수가 유의한 양의 상관관계를 보였다. 나머지 3례에서는 OSI가 총 IgE 및 호산구 수 모두와 유의한 상관관계가 없었으며, OSI가 총 IgE 및 호산구 수 모두와 유의한 상관관계가 있는 증례는 없었다(Table 2, Fig. 2,3).

3. 치료 경과 중 간기능 및 신기능의 변화

치료 전 혈액검사 시 3례에서 AST 또는 ALT의 상승이 관찰되었으나 치료 후 마지막 혈액검사 시 모든 환자들에서 참고치 내의 값을 확인하였다(Table 3).

Table 1. Characteristics of Patients

Case	Age(yr)	Sex(M/F)	First visit			Follow-up period [times †]
			OSI	IgE* (IU/ml)	Eosinophil † (/μl)	
1	21	M	70.6	25094	1206	2016.09.20. ~ 2017.10.24. [11]
2	14	F	66.6	466	1915	2014.08.06. ~ 2017.02.26. [10]
3	24	M	71.9	1996	1400	2016.02.15. ~ 2016.03.12. [6]
4	25	M	79.5	7647	2660	2015.05.22. ~ 2017.09.25. [7]
5	14	M	61.0	531	2178	2015.01.02. ~ 2016.05.13. [9]
6	22	F	44.0	1070	678	2014.10.31. ~ 2015.12.23. [7]
7	38	F	68.1	999	3193	2014.02.04. ~ 2014.05.29. [6]
8	21	F	60.5	13750	792	2014.10.16. ~ 2015.09.23. [8]

OSI, objective SCORAD index; IgE, serum total IgE
 Reference value: * 10-15yr ≤200, 19 yr or older ≤100, † 50~500
 † the times of blood test

Table 2. The Correlation between Objective SCORAD Index and Serum Total IgE or Eosinophil Count

Case	Correlation (r)	
	IgE	Eosinophil count
1	0.210	0.817**
2	-0.233	0.233
3	0.943**	0.486
4	0.805*	-0.019
5	0.550	0.550
6	0.829*	0.143
7	-0.086	0.829*
8	0.144	0.120

r=Spearman' s rho *P<0.05 **P<0.01

Table 3. Follow-up of AST, ALT, BUN and SCr in Cases

Case	Age(yr)	Sex(M/F)	First visit				Last visit			
			AST*	ALT [†]	BUN [‡]	SCr [§]	AST	ALT	BUN	SCr
1	21	M	21	16	11	0.81	13	9	13	0.66
2	14	F	40	27	7	0.50	21	12	9	0.50
3	24	M	47	62	13	0.97	28	22	12	0.82
4	25	M	37	49	11	0.90	37	25	13	0.64
5	14	M	19	12	12	0.81	18	10	10	0.86
6	22	F	18	13	11	0.80	19	9	11	0.60
7	38	F	39	26	11	1.00	26	15	8	0.60
8	21	F	36	30	6	0.50	25	17	8	0.46

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urine nitrogen; SCr, serum creatinine
 Reference value: * <40, † <40, ‡ 8~20, § male 0.5~1.2, female 0.4~1.1

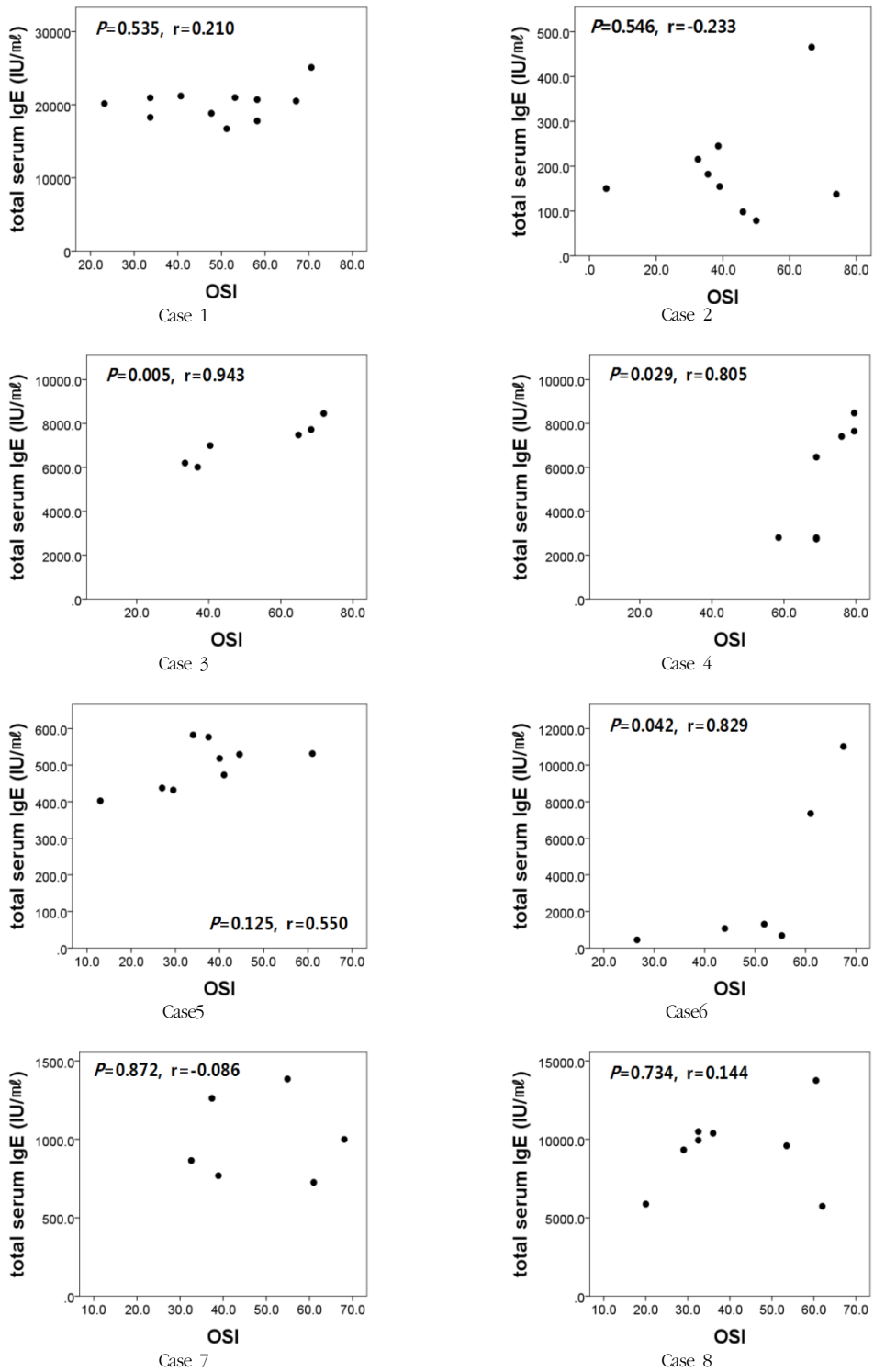


Fig. 2. The Correlation between Objective SCORAD Index (OSI) and Serum Total IgE

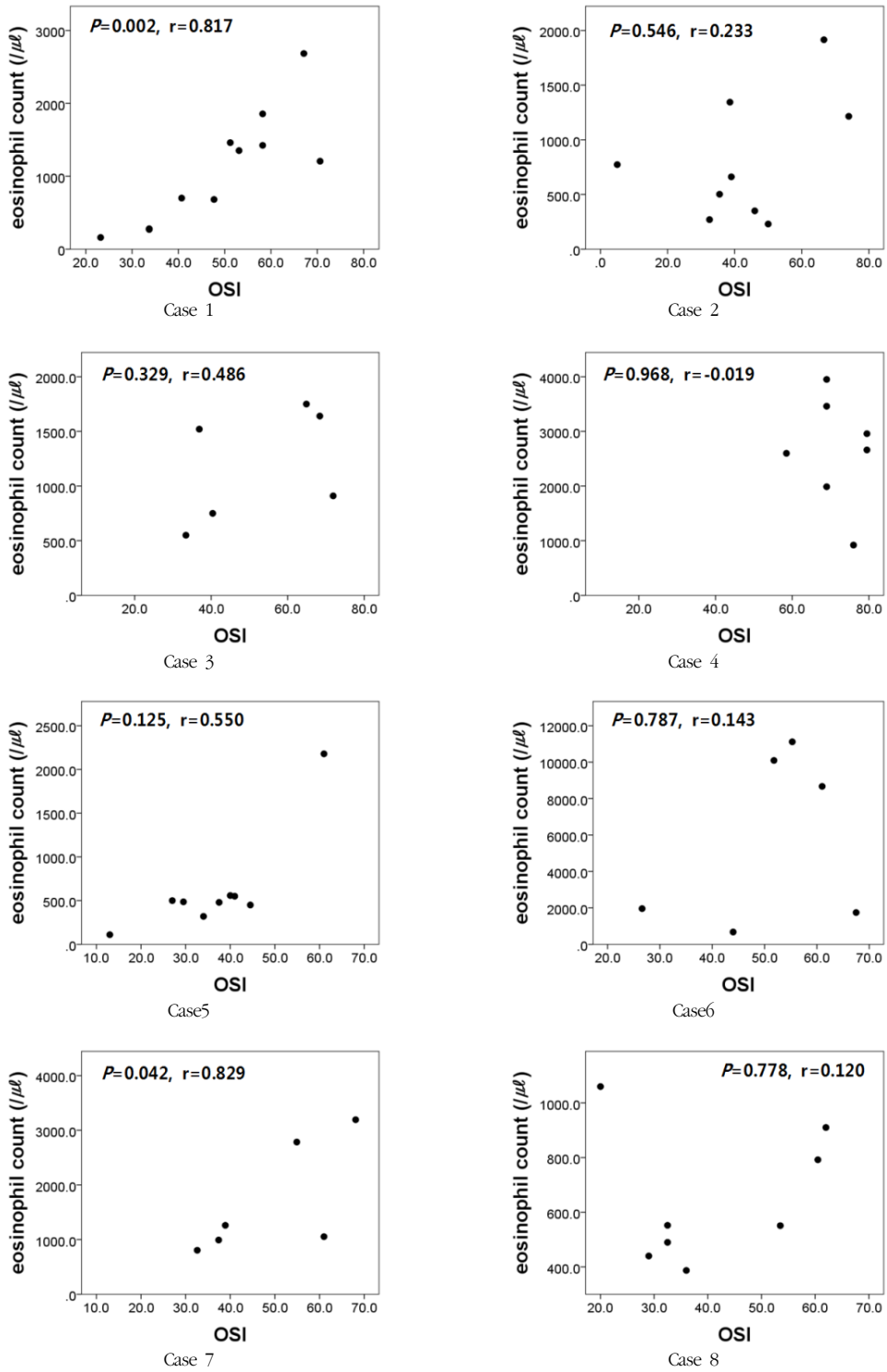


Fig. 3. The Correlation between Objective SCORAD index (OSI) and Eosinophil Count

Ⅳ. 고 찰

아토피피부염은 발생 기전이 복잡하고 표현형(phenotype)이 다양하여 임상양상에 따라 환자를 분류하려는 다양한 시도가 있어왔다¹¹⁾. 하지만 이러한 표현형 분류가 아토피피부염 병태 생리의 다양성을 제대로 반영하지 못하는 경우가 많아 관련성이 높은 생물학적 지표를 찾으려는 연구가 이루어지고 있다. 유용한 생물학적 지표를 바탕으로 아토피피부염 환자의 증증도를 객관적으로 평가할 수 있다면 질환의 경과를 정확하게 예측하고 치료 반응을 효과적으로 파악할 수 있을 것이다¹²⁾.

현재까지 가장 빈용되고 있는 생물학적 지표는 총 IgE로 Hanifin과 Rajka가 제시한 아토피피부염의 진단 기준 중 부소견으로 사용되며¹³⁾, 일반적으로 피부염의 증상이 심할수록 총 IgE 농도가 높은 것으로 알려져 있다^{14,15)}. 하지만 일부 연구자들은 총 IgE 농도와 증증도 간의 유의한 상관관계를 발견하지 못하였으며^{6,7)}, 총 IgE 및 알레르겐 특이 IgE가 모두 증가되지 않은 증증의 아토피피부염이 보고된 바 있어¹⁶⁾ 아직까지 아토피피부염의 증증도와 총 IgE의 상관관계에 대해서는 논란이 있다.

또한 급성기 아토피피부염 환자의 피부 병변 말초혈관에서 호산구의 증가가 보고되어 호산구 수가 아토피피부염의 활성도를 예견할 수 있는 생물학적 지표로서 제시된 바가 있다⁸⁾. 이에 아토피피부염의 증증도와 호산구 수 간에 유의한 상관관계가 있음을 보고한 연구가 있었으나¹⁷⁾, 이와 상이한 결과를 나타내는 일부 연구들도 보고되어^{6,9)}, 증증도와 상관관계에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없다.

이 외에도 호산구의 활성도를 반영하는 지표인 eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN)과 같은 호산구로부터 분비되는 과립 단백질^{18,19)}, interleukin (IL)-2R, IL-18, IL-31, thymus and activation-regulated chemokine

(TARC/CCL17), lactate dehydrogenase (LDH) 등이 아토피피부염의 증증도를 추적 관찰할 수 있는 대안으로 연구되고 있으며, 특히 최근의 메타 분석에서는 혈청 TARC가 아토피피부염의 증증도를 가장 잘 반영하는 신뢰할 수 있는 생물학적 지표로 보고된 바 있다²⁰⁾. 그러나 EDN, 혈청 TARC 등은 임상에서 접근성이 낮고 환자가 부담하게 되는 검사비용이 높아 아토피피부염의 증증도를 반영하는 생물학적 지표로 사용하기에는 아직 어려움이 있어 총 IgE와 호산구 수가 갖는 의미를 재고할 필요가 있다.

기존 연구들은 아토피피부염 환자를 임상양상 혹은 병리적 특징에 따라 분류하지 않고 일괄적으로 증증도와 생물학적 지표 사이의 상관관계를 분석하였다. 그러나 아토피피부염은 환자에 따라 다양한 양상으로 표현되며 내재된 병리기전이 복잡하기 때문에 환자 개인의 특수성을 고려한 접근이 필요하다. 이에 본 연구에서는 한 환자 내에서 증증도 변화에 따라 총 IgE 및 호산구수의 변화를 관찰하고 상관관계를 분석하여 환자에 따라 총 IgE와 호산구수가 생물학적 지표로서의 의미에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

저자들은 임상에서 5회 이상의 혈액검사를 추적관찰 하였을 때 아토피피부염 증증도와 유의한 상관관계가 있음을 경험적으로 체득하였기에 5회 이상의 혈액검사를 시행한 증례에 대해 후향적으로 분석하였다. 증례들은 첫 내원 시에 모두 14세 이상, OSI 40점 이상의 증증 아토피피부염 환자였고, 모두 혈청 IgE와 호산구수가 증가되어 있다는 공통점이 있었다. 하지만 증증도와 생물학적 지표의 상관관계에서는 상이한 결과가 확인되었다. 총 8례 중 3례에서 혈청 총 IgE가 OSI와 강한 상관관계를 보였고(각각 0.943, 0.805, 0.829), 2례에서 호산구수가 OSI와 강한 상관관계(각각 0.817, 0.829)를 보였다. 단, OSI가 혈청 총 IgE와 호산구수 모두와 동시에 유의한 상관관계가 있는 증례는 없었다.

이는 증례들의 표현형이 유사함에도 임상양상으로 설명할 수 없는 병리 기전의 분류 아형이 존재할 수

있음을 시사한다. Thijs 등²¹⁾은 193명의 환자의 혈액 표본을 채집하여 146개의 혈청학적 지표를 바탕으로 군집분석(cluster analysis)을 시행한 결과, 총 4개의 유형으로 분류하여 T세포 매개 면역 반응이 아토피피부염 병리 기전에 관여하는 정도가 아형에 따라 다를 수 있음을 밝히고, 홍반형과 태선화형의 임상 양상 분류 이상의 세밀한 분류를 통해 환자에게 더욱 적합한 치료를 수 있음을 보고하였다. 이로 미루어 볼 때 아토피피부염 환자에서 내재된 병리기전에 따라 중증도를 반영할 수 있는 혈청학적 지표가 환자 별로 다를 수 있음을 고려해볼 수 있다.

본 연구를 통해 저자들은 총 IgE와 호산구 수가 환자에 따라 아토피피부염 중증도의 반영 정도가 다를 수 있음을 확인하였으며, 이 차이는 아토피피부염의 다양한 표현형 및 병리적 특징에서 기인하는 것으로 보인다. 또한 간기능과 신기능의 추적관찰을 통해 한방 치료의 안전성을 확인하였다. 다만 본 연구의 대상자들이 단 8명이며, 혈액검사 횟수 및 추적 관찰 기간이 상이함을 고려할 때, 연구 결과를 일반화하는 데는 한계가 있다. 따라서 향후 혈액검사 횟수 및 관찰 기간이 통일된 대규모의 전향적 연구가 이루어진다면 보다 유의미한 결과와 아토피피부염의 세밀한 아형 분류에 대한 단서를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

V. 결 론

아토피피부염 환자 개인의 중증도 변화에 따른 총 IgE 및 호산구 수의 상관관계를 확인하고자 2006년 7월 1일부터 2017년 9월 30일 사이에 강동경희대학교 병원 한방안이비인후피부과에 내원하여 한방치료를 시행하면서 5회 이상의 혈액검사를 시행한 8명의 환자를 대상으로 의무기록조사를 통해 후향적으로 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대상자들의 성별은 남녀 각각 4명이었고, 평균 연

령은 22.4±7.1세로 모두 만 14세 이상의 청소년 또는 젊은 성인이었다. 첫 번째 내원 시 OSI는 평균 65.3±9.9점으로 모든 환자들이 OSI가 40점 이상인 중증의 아토피피부염에 속하였다. 총 IgE 및 호산구 수 또한 모든 환자에서 증가되어 있었다.

2. 총 8례 중 3례에서 혈청 총 IgE가 OSI와 강한 양의 상관관계를 보였고(상관계수=0.943, 0.805, 0.829), 2례에서 호산구 수가 OSI와 강한 양의 상관관계(상관계수=0.817, 0.829)를 보였다. 나머지 3례에서는 OSI가 혈청 총 IgE 또는 호산구 수 중 어떤 것에도 유의한 상관관계가 없었으며, OSI가 혈청 총 IgE와 호산구 수 모두와 동시에 유의한 상관관계가 있는 증례는 없었다.
3. 간기능과 신기능의 평가를 위해 치료 전 혈액검사와 마지막 혈액검사 시의 AST, ALT, BUN 및 SCr 수치를 비교한 결과, BUN과 SCr은 치료 전후 모두 참고치 내의 값을 확인하였으며, 치료 전 3례에서 AST 또는 ALT의 상승이 관찰되었으나 치료 후 마지막 혈액검사 시 모든 환자들에서 AST와 ALT 모두 참고치 내의 값을 확인하였다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (HI12C1889, HI13C0530)

References

1. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Journal of allergy and clinical*

- immunology. 1999;103(1):125-38.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
 - Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*(Stockh)(suppl). 1980;92:44-7.
 - Park GH, Park JH, Hwang YH, Seong MS, Kim SW. The correlation between the severity of atopic dermatitis classified by SCORing atopic dermatitis index and the laboratory tests. *Allergy Asthma & Respiratory Disease*. 2013;1(1):79-83.
 - Noh G, Lee K. Blood eosinophils and serum IgE as predictors for prognosis of interferongamma therapy in atopic dermatitis. *Allergy*. 1998;53(12):1202-7.
 - Kim MN, Shin BJ, Tak WJ, Ro BI, Park AJ. Eosinophil counts in peripheral blood, serum total IgE, eosinophil cationic protein, IL-4 and soluble E-selectin in atopic dermatitis. *Korean Journal of Dermatology*. 2002;40(11):1367-73.
 - Lee JH. A Study on the Relationship of the Severity of Atopic Dermatitis, Serum IgE and IFN-gamma. *Korean Journal of Dermatology*. 2001;39(10):1067-71.
 - Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *British Journal of Dermatology*. 2001;145(5):720-9.
 - Simon D, Braathen L, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59(6):561-70.
 - Kunz B, Oranje A, Labreze L, Stalder J-F, 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.
 - Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67(12):1475-82.
 - Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and future biomarkers in atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2017;37(1):51-61.
 - Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(2):252-62.
 - Clendenning WE, Clack WE, Ogawa M, Ishizaka K. Serum IgE studies in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1973;61(4):233-6.
 - Kang DG, Park CW, Lee CH. The serum eosinophils and serum IgE in patients with atopic dermatitis. *Korean Journal of Dermatology*. 1992;30(1):51-6.
 - Simon D, Simon HU, Akdis C, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic"(non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56(9):841-9.
 - Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*. 1990;15(4):264-6.
 - Park SY, Oh S, Kim EJ, Yoon SY, Park HS, Yoon H-S, et al. Utility of eosinophil cationic protein levels in the diagnosis of intrinsic atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(3):333-4.
 - Kim HS, Kim JH, Seo YM, Chun YH, Yoon

- J-s, Kim HH, et al. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017;119(5):441-5.
20. Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen C, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(3):698-701.
21. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CA, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(3):730-7.