

Review Article / 종설

가려움증의 기전에 대한 최신 논의 고찰 - 최근의 연구 동향과 위장관계와의 연관성

김준동¹ · 한창이¹ · 서광일¹ · 김규석² · 김윤범^{2*}
경희대학교 한의과대학 안아비인후피부과(¹수련의, ²교수)

A Review of the Latest Discussions on the Mechanism of Itching
- A Study on Recent Research Trend and the Relationship between Gastrointestinal Tract and Itching
Jundong Kim · Chang-Yi Han · Gwang-Yeel Seo · Kyu-Seok Kim · Yoon-Bum Kim

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

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to review the latest discussions on the mechanism of Itching.

Methods : Articles that reviewed the mechanism of itching were searched from Pubmed (January 2016 to June 2021). In addition, review articles discussing the gastrointestinal tract and the mechanisms of pruritus were searched separately.

Results : The articles are classified into three categories. These categories are the classification according to the passage of time (acute, chronic), the immune factors involved (inflammatory, non-inflammatory), and the neurophysiological mechanism (pruritoceptive itching, neuropathic itching, neurogenic itching, psychogenic itching). In each category, the articles over the past five years are summarized and reviewed. Also, how the status of the gastrointestinal tract is reflected in itching was discussed in terms of leaky gut syndrome, neuro/gastrointestinal peptides, and gut microbiota.

Conclusions : This review introduces the recently discussed mechanism of itching, and in particular, examines how the gastrointestinal tract is related to skin itching. Based on these considerations, it is expected that more diverse therapeutic approaches can be explored in the future.

Key words : Itching; Pruritus; Mechanism; Gastrointestinal tract

I. 서 론

가려움증은 긁고 싶게 하는 불쾌한 감각으로 정의된다¹⁾. 한 역학 연구에 따르면 인구 집단 내 다섯 명 중 한 명은 일생에서 만성적인 가려움증으로 고통 받는 것으로 보고된 바 있고²⁾, 이러한 만성 가려움증은 수면, 집중력, 기분 상태 전반에 영향을 끼치면서 삶의 질을 저하시킨다³⁾. 이에 가려움증을 호소하며 피부과 외래를 방문하는 환자는 상당수를 차지하지만, 가려움증을 치료하는 것은 임상 의사에게 여전히 하나의 큰 과제이다. 그 발생 원인과 기전은 워낙 복잡하고 방대한 반면에, 치료적인 접근법은 오히려 선택지가 다양하지 못하기 때문이다⁴⁾.

이전에 가려움증은 히스타민(histamine) 매개체를 중심으로 논의되었다. 그러나 최근에는 5-hydroxy tryptamine(5-HT), proteases, opioid peptides 등 훨씬 다양한 매개 물질이 보고되고 있다. 매개 물질뿐 아니라 신경 말단의 수용체와 그 신호 전달 경로, 척수 수준의 수용체와 주변의 세포, 중추 신경계의 활성화 등에 관련해서도 점차 다양한 보고가 이루어지는 추세이다¹⁾. 이에 본 논문은 가려움증의 기전에 대한 최신 논의를 고찰하는 것을 목적으로 하였다. 가려움증을 시간적 경과, 관여하는 면역 인자, 신경생리학적 병변 부위의 세 가지 축으로 분류하고, 각 분류 안에서 최근 5년 이내에 새로이 논의된 내용을 고찰하였다.

한방 치료는 전인적인 관점을 특징으로 한다¹⁾. 따라서 발생 기전에 대한 충분한 이해를 바탕으로, 피부의 가려움증과 타 신체 기관과의 관련성에도 주목할 필요가 있다. 한의 임상 현장에서 가려움증과 소화기 증상은 서로 상호 작용을 가지는 것으로 인식되며, 최근 한 임상 연구에서는 아토피 피부염의 중증도와 소화기 증상이 양의 상관 관계를 가지는 것을 보고하기도 하였다⁵⁾.

이외에도 피부와 위장관계 사이의 연결성에 대한 다양한 논의가 있었는데, 본 논문에서는 장누수 증후군, 신경 펩타이드, 장내 미생물총의 개념을 중심으로 이러한 논의를 고찰하였다.

본 논문은 가려움증을 분류하고 그 안에서 새로이 논의된 내용을 소개하며, 최근 대두되는 위장관계와 가려움증의 연관성에 대하여 고찰하는 것에 목적이 있다. 이러한 고찰을 토대로, 추후 보다 다양한 치료적 접근법을 모색할 수 있기를 기대한다.

II. 연구대상 및 방법

Pubmed에서 '(itch*) AND (mechanism)'를 검색어로 하여, 2016년 1월부터 2021년 6월 17일 사이에 발표된 논문을 검색하였다. 출판 언어는 영어로 한정하였으며, 전문을 제공하는 논문 중에서 가려움증의 발생 기전을 중심으로 논의한 종설 논문을 선정하였다. 임상 연구, 실험 연구, 특정한 부위(항문 등)나 특정한 상황(야간, 화상 후, 계절성 등) 아래에서의 가려움증을 다룬 논문 등은 제외하였다.

그리고 가려움증을 시간적 경과에 따라 급성과 만성으로, 관여하는 면역 반응에 따라 염증성과 비염증성으로, 신경생리학적 기전에 따라 수용체성(pruritoceptive itching), 신경병증성(neuropathic itching), 신경성(neurogenic itching), 정신 질환성(psychogenic itching)으로 분류하였다. 이를 기준으로 앞서 선정된 논문을 나누어 분류하였으며, 이를 통해 각각의 분류에서 최근 논의되고 있는 가려움증의 기전에 대하여 고찰하였다.

가려움증 기전에 대한 보다 심층적인 연구를 위하여, 위에서 발췌된 논문 중에서 'GI tract, gastrointestinal, gut microbiota, gastric, gut' 등의 소화 기관과 연관된 단어가 제목과 초록에 포함된 경우를 따로 분류하여 선정하였다. 더하여, 위 키워드를 중심으로 가려움증과 위장관계와의 연관성에 대하여 언급한 논문을 Pubmed 에서 추가적으로 검색하여 선정하였다. 논

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

•Received 2021/7/2 •Revised 2021/7/24 •Accepted 2021/7/31

문들의 초록을 토대로 하여 알맞은 내용의 논문을 선정하였으며, 이에 따라 장누수 증후군, 신경 펩타이드, 장내 미생물총의 개념을 중심으로 가려움증과 소화기관의 연관성을 고찰하였다.

III. 결과 및 고찰

위 방법론에 따라 모두 47편의 논문이 검색되었다. 여기에 각 논문의 제목과 초록을 참고하여 적절한 논문을 선정하고 연관이 없는 논문은 제외하였다. 선정된 논문은 급성 및 만성 가려움증에 관련한 논문, 염증성 및 비염증성 가려움증에 관련한 논문, 신경생리학적 발생 부위에 대한 메커니즘을 다룬 논문으로 각각 따로 분류하였다. 그리고 위장관계와 가려움증의 연관성에 대해서는 추가적인 논문 검색을 시행하였다(Appendix 1).

가려움증은 벌레나 독성 식물 등의 자극성 물질로부터 몸을 보호하는 자연스러운 반응이다. 그러나 이러한 반응이 과민하게 발생하거나 과하게 지속되는 병리적인 상황에서의 가려움증은 다양한 축으로 나누어 이해할 수 있다. 시간적인 경과에 따라, 6주를 기준으로 급성과 만성 가려움증으로 나누기도 하며, 관여하는 면역 인자에 따라서 염증성과 비염증성으로 나누기도 한다. 또한 가려움증의 신경생리학적 발생 부위에 따라서 네 가지로 분류하기도 한다^{6,7)}.

1. 가려움증의 분류

1) 시간적 경과에 따른 분류 : 급성과 만성 가려움증

급성 가려움증은 벌레에 물리거나, 특정 화학 물질이 닿거나 주입되는 등의 상황에서 발생할 수 있다. 각질 형성세포(keratinocyte)와 국소 면역세포들이 물리적 화학적 자극원을 감지하면, 비만세포(mast cell)로 대표되는 다양한 과립세포들의 탈과립이 유발된다. 이렇게 방출되는 매개 물질로는 히스타민(histamine), 세로토닌(serotonin), 프로테아제(protease) 등이 대표적이

며 이외에도 다양한 사이토카인(cytokine)이 관여한다⁸⁾. 이러한 화학적 환경 변화는 가려움증을 감지하는 감각 신경 말단에서 수용되어 일시적인 가려움증을 유발하게 되며, 일반적으로 하루에서 이틀 정도가 소요된다⁶⁾.

이러한 일시적인 급성의 가려움증 사건과는 별개로, 상당수의 피부염은 반복적이거나 지속적인 가려움증을 동반한다. 만성적으로 반복되는 피부에서의 면역 반응 활성화는 피부 두꺼워짐, 표피의 형태학적 변화, 면역세포 침윤과 함께 지속적인 가려움증을 유발하며, 6주 이상 지속될 때 만성 가려움증이라고 부른다. 이러한 만성 가려움증에는 일반적으로 T helper 2 (Th2) 세포의 표현형을 가지는 CD4+ T 세포의 침윤이 위주가 되는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

이러한 가려움증의 만성화에 있어서, 최근 세포막에 존재하는 이온채널형의 수용체의 역할에 대하여 논의되었다⁹⁻¹¹⁾. 고전적으로 Transient receptor potential channel 은 온도, 산성 자극, 캡사이신, 장력 등의 다양한 자극을 수용하고 전달하는 것으로 알려져 있다. 이러한 이온채널에 만성적인 염증 인자에 의한 자극이 주어졌을 때, Transient receptor potential channel subfamily V1 (TRPV1), transient receptor potential channel subfamily A1 (TRPA1)을 중심으로 가려움증 역치의 저하가 발생함이 확인되었다. 이러한 가려움증 역치 저하는 가려움증을 악화시키고 만성화시키는 데에 일조할 수 있다¹⁰⁾.

또한, 만성 가려움증에 대한 별아교세포(astrocyte)의 역할에 대해서도 활발한 논의가 있었다^{12,13)}. 별아교세포는 중추신경계에서 가장 풍부한 아교세포인데, 일반적으로 신경 손상 후 반응성 별아교세포(reactive astrocyte)가 되면 중추 신경계에 병리적으로 작용한다. 그러나 만성 가려움증 상황 하에서 별다른 신경 손상이 없이도 척수 후각에 존재하는 별아교세포가 반응성 별아교세포로 전환되어 리포칼린-2(lipocalin-2) 방출을 통해 가스트린 유리 펩타이드(Gastrin releasing peptide, GRP) 경로를 경유하여 가려움증을 유발시킴이 밝혀졌다¹³⁾. 그리고 이러한 반응성 세포로의 전환은

signal transducer and activator of transcription 3(STAT3)와 toll-like receptor 4(TLR4)에 의해 촉발됨이 보고되었다¹²⁾. 이는 가려움증의 만성화와 굵기-가려움증 악순환의 형성에 척수 후각의 별아교세포가 일조하고 있음을 의미한다.

2) 면역 반응에 따른 분류 : 염증성과 비염증성 가려움증

가려움증의 발생은 그 기전에 따라 염증성 혹은 비염증성으로 나누어 볼 수도 있다. 비염증성 가려움증을 유발하는 일차성 질환에는 요독성 가려움증(uremic pruritus), 담즙 울혈성 가려움증(cholestatic pruritus), 정신 질환에 의한 가려움증(psychogenic pruritus)이 가장 대표적이며, 이외에도 갑상선 질환이나 적혈구 증가증, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염증 등에서도 가려움증이 나타날 수 있다.

염증성 질환에서 발생하는 가려움증은 제 2형 염증 반응과 관련되는 다양한 사이토카인이 중심이 된다. 같은 피부 염증 질환이라고 하더라도 제 2형 염증 인자의 관여가 덜한 경피증, 홍반성 루푸스, 화농성 한선염, 여드름 등의 질환은 가려움증이 심하지 않으며, 반대로 아토피 피부염, 결절성 양진, 한포진, 두드러기, 옴 등의 가려움증이 심한 질환은 제 2형 염증 반응이 지배적이기 때문이다. 이렇게 제 2형 염증에 관여하는 면역세포들은 Th2 사이토카인을 강력하게 생산하는데, 대표적으로 IL-4, 13, 31 등이 있다. 이들은 전염증성 매개 물질로서 염증 반응을 증폭시키기도 하지만, 그 자체로 강력한 가려움증 유발 물질(pruritogen)로서 작용할 수도 있다. 후자의 상황에서 IL-4R, IL-3aRA, OSMR β 등의 수용체를 통해 감각 뉴런에 직접 작용한다¹⁴⁾. 특히 IL-4RA 수용체는 활성화되었을 때 감각 뉴런 자체를 민감하게 만든다는 것이 밝혀졌고, 이는 평소보다 훨씬 적은 양의 히스타민 자극으로도 큰 굵기 반응이 유발되는 '가려움증의 과민성(hyperknesis)'과의 연관 가능성을 시사한다¹⁵⁾.

또한 최근에는 상처 회복 모델에서 IL-31의 분비가 특히 증가하는 것이 확인되었다. 그리고 이러한 IL-31의 생산은 Th2 세포뿐만 아니라 피부의 수지상세포(dendritic cell)로부터도 발현이 유도됨이 보고되었는데¹⁶⁾, TGF- β 에 의해 자극되어 주변의 감각뉴런을 전반적으로 활성화시키는 방향으로 작용한다. 이 또한 수지상세포가 IL-31을 통해서 적은 양의 자극 혹은 이질적 자극을 가려움증으로 받아들이는 과민성(hyperknesis, alloknesis)에 관여할 수 있음을 의미한다.

3) 신경생리학적 기전에 따른 분류

가려움증은 신경생리학적 기전에 따라서 네 가지로 분류할 수 있다. 주로 피부과적 상황 하에서 발생하는 수용체성 가려움증(Pruritoceptive itching), 피부가 아닌 다른 장기로부터 유래되는 신경병증성 가려움증(neuropathic itching), 가려움증 전달 경로에서의 손상인 신경성 가려움증(neurogenic itching), 정신 질환으로부터 비롯되는 가려움증(psychogenic itching)이 있다. 여기에 기전을 알 수 없는 특발성 가려움증과, 두 가지 이상의 기전이 중첩되는 복합성 가려움증 또한 존재한다⁶⁾.

하지만 만성 가려움증은 대부분 복합적인 기전에 의해 발생한다. 가려움증의 초기 연구에서 주목 받았던 비만세포는 최근 다시금 재조명 받고 있다¹⁷⁻²⁰⁾. 비만세포는 골수로부터 발생하여 혈액을 순환하다가, 특정한 조직으로 들어가 성숙을 거치고 나서, 고친화성 수용체인 Fc ϵ RI를 통해 IgE 와 결합하고 활성화된다. 이후 비만세포는 탈과립되어 아나필락시스, 천식, 두드러기 등의 다양한 알레르기성 염증 반응의 주요한 면역세포로서 역할을 한다. 즉, 기존의 비만세포의 작용 메커니즘에 대한 이해는 '수용체성 가려움증'을 위주로 기술되어 있었다. 그러나 최근의 연구에 따르면 수용체성 가려움증, 신경병증성 가려움증, 신경성 가려움증과 심지어는 정신 질환성 가려움증까지 모두를 가로지르는 비만세포의 다양한 작용 가능성이 제시되고 있다¹⁷⁾.

피부를 포함해서 방광, 장, 폐 등의 다양한 조직에서

비만세포가 뉴런과 매우 근접하게 존재하는 것이 발견되었다. 이에 비만세포-신경 단위(Mast cell-nerve unit)를 형성하여 다양한 신경면역성 상호 작용을 조절할 것이라는 가설이 제시되었다. 비만세포에서 방출되는 신경 성장 인자(Nerve growth factor)는 감각 뉴런 신경돌기의 연장과 과성장을 유발한다. 아토피 피부염과 건선 환자를 대상으로 한 연구에서는 병변 부위와 비병변 부위에서 감각 신경 밀도의 차이를 확인하였고, 동시에 많은 수의 탈과립된 비만세포를 관찰하였다. 따라서 비만세포의 신경 성장 인자의 방출이 이러한 기저 메커니즘으로 작용할 가능성을 제기하였다²¹⁾.

또한, 비만세포는 탈과립하여 보다 연쇄적인 반응을 유도하면서 신경성 염증에 일조하는 것으로 보인다²¹⁾. 비만세포에서 방출하는 트립타아제(tryptase)는 Protease-activated receptor 2(PAR-2)를 통해 수용되어 많은 일차 구심성 뉴런에 작용한다. 이러한 PAR-2의 활성화는 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 와 substance P의 연쇄적인 방출을 유도하면서 신경성 염증과 조직의 염증을 유발한다. 즉, 비만세포가 가려움증과 조직 염증을 개시함과 동시에, 신경 펩타이드의 방출과 감각 뉴런의 염증을 유도하면서 가려움증과 염증의 만성화에 일조할 가능성이 있다²²⁾.

임상에서는 스트레스 상황하에 가려움증의 악화를 호소하는 환자들이 존재한다. 최근 아토피 피부염 환자에서, 스트레스 시 혈중의 Substance P, vasoactive intestinal peptide (VIP) 등의 신경 펩타이드 수치와 신경 성장 인자(nerve growth factor)의 수치가 증가됨을 확인하였다. 동시에 비만세포에 의한 팽진 반응 또한 증가하는 것이 보고되었다²³⁾. 그리고 스트레스 상황에서 피부와 두뇌에서의 비만세포의 활성화도가 동시에 올라감이 확인되었다¹⁷⁾. 이는 스트레스 상황에서 비만세포의 활성화도가 증가하면서 전신적인 영향을 끼칠 가능성을 시사하는데, 보다 자세한 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

2. 피부 가려움증과 소화기관의 상호작용

1) 장누수 증후군(leaky gut syndrome)과 가려움증

장 점막 세포에는 수많은 미세 용모(microbilli)가 존재하며, 이들은 치밀 결합(tight junction)에 의해 단단히 연결되어 있다. 이 미세 용모는 위장관에서 소화한 영양 물질을 능동 수송을 통해서 흡수하고, 치밀 결합은 소화가 완전히 되지 않은 물질이나 큰 분자량의 외부물질, 미생물, 유해 물질 등의 진입을 차단하는 방어막 역할을 수행한다. 그런데 다양한 이유에 의하여 정상적인 장 점막 세포의 미세 용모와 세포 간 치밀 결합이 손상될 수 있다²⁴⁾.

이러한 장 점막 세포의 치밀 결합은 150 종류 이상의 단백질로 구성됨이 밝혀지고 있으며, 조놀라 오클루덴-1(zonula occludens-1, ZO-1)을 시작으로 해서, 오클루딘(occludins), 클라우딘(claudins), 결합 부착 분자(junctional adhesion molecules, JAMs) 등의 단백질이 대표적이다. 이러한 치밀 결합과 연관되어 생리적으로 장 점막의 투과성을 조절하는 것으로 알려진 물질로 조놀린(zonulin)이 있다²⁵⁾. 조놀린은 장내 박테리아의 과성장과 글루텐의 두 가지 자극에 가장 강력하게 반응하여, ZO-1을 분해시키면서 장 투과성이 높아지는 병리적인 상황에 기여한다²⁵⁾.

이렇게 높아진 장 투과성을 기반으로 다양한 증상을 보이는 장누수 증후군(leaky gut syndrome)은 유기체적인 관점에서의 치료적 접근을 증시하는 의료인들에게 주목받고 있는 개념이다²⁶⁾. 높아진 장 투과성은 선천 면역과 적응 면역을 모두 항진시키면서 다양한 전염증성 싸이토카인과 알레르기 연관 물질을 방출시킨다. 여기에 분자량이 큰 물질과 박테리아성 항원의 유입 또한 증가되면서 면역 반응이 점차 격해진다. 이렇게 과항진된 면역 반응은, 유전적 소인을 가지는 사람에게 다양한 부위에서의 알레르기 반응 혹은 염증 반응을 유발하거나 심화시킬 수 있다²⁵⁾.

장누수 증후군은 특히 아토피 피부염을 중심으로 하여 많은 연구가 있었다. 아토피 피부염 환자에서 락툴

로오스와 만니톨 비율을 이용한 장 투과성 정도 평가를 진행하였을 때, 건강인에 비해서 장 투과성이 항진된 경향이 있음이 확인되었다²⁷⁾. 아토피 피부염의 병리에서 주요한 역할을 하는 IL-4/IL-13 경로의 불균형이 장내 클라우딘(claudin-2)의 발현을 상향 조절하면서 장 투과성을 높임이 밝혀졌고, 점막 고유층의 수지상세포가 장관 내 항원을 더욱 잘 포착하게 하면서 염증 반응을 가중시키는 것 또한 보고되었다. 아토피 피부염의 가려움증은 외인성 물질 뿐만 아니라, 히스타민, 프로테아제, Substance P 등의 다양한 내인성 물질에 의해서도 매개되어 개시될 수 있다²⁸⁾. 특히, IL-31은 아토피 피부염과 가려움증에 있어서 핵심적인 역할을 하는 싸이토카인에 해당하며, IL-31R 복합체는 장 점막에서 발현되는 것으로 알려져 있다. 염증성 장질환을 가지는 환자에서는 IL-31이 전염증성 물질의 발현을 촉진시키고 장 투과성을 조절하는 역할을 하는 것이 밝혀진 바 있다²⁹⁾. 따라서, 아토피 피부염 환자에서의 IL-31은 피부 자체에서의 염증, 가려움증을 매개하는 물질일 뿐만 아니라, 장 점막의 투과성을 높이면서 Th2를 중심으로 하는 염증 반응 자체를 항진시켜 가려움증의 악화에 기여할 수 있을 것으로 보인다.

2) 신경계와 내분비계가 공유하는 펩타이드

최근의 연구에서 소화기관에 존재하는 다양한 신경 전달 물질과 신경 조절 물질이 급만성 가려움증을 전달하는 것으로 밝혀지고 있다. 가장 대표적으로는 히스타민이 있으며, 소마토스타틴(somatostatin)과 가스트린 유리 펩타이드(gastrin-releasing peptide) 또한 그렇다³⁰⁻³²⁾.

특히, 소마토스타틴에 대한 기존의 연구와 보고는 소화기계, 내분비계뿐만 아니라 통증 분야에서 주로 이루어졌다. 소마토스타틴은 중추 신경계, 말초 신경계, 내장 신경계에서 두루 작용하는 보편적인 내분비 물질이며 펩타이드 호르몬이다. 주로 혈중의 포도당과 아미노산의 농도 상승에 반응하여 뇌하수체에서 분비되며, 소화관에서의 영양소의 소화 흡수를 감소시킨다. 또한 랑

게르한스 섬에서 분비되어 인슐린과 글루카곤의 분비를 억제하는 역할도 가진다. 이외에도 성장 호르몬의 분비를 억제하는 역할을 하기도 한다. 이러한 소마토스타틴의 수용체는 두뇌, 내장 신경계뿐만 아니라 피부와 척수의 후근 신경절(dorsal root ganglion, DRG)에서도 두루 분포하고 있다³⁰⁾.

최근 한 연구에서는 소마토스타틴이 신경 조절 물질로서 가려움증 전달을 증폭시키는 역할을 하는 것을 확인하였다³¹⁾. 특히, 소마토스타틴의 다양한 수용체 중 SstR2(somatostatin receptor 2) 수용체는 척수 후각에서 발현되며, SstR2A 수용체를 차단시킨 쥐에게 소마토스타틴으로 가려움증을 유발하였을 때 긁기 반응이 현저히 감소한다는 것을 보아, SstR2A+ 뉴런을 경유하여 가려움증 증폭 효과를 보이는 것으로 추정된다. 또한 일부 건선 환자에서는 건강인에 비해 SSTR4, 5가 많이 발현됨을 확인하였으며³³⁾, 이는 소양증이 동반되는 건선 환자에서 유의미한 결과일 수 있다.

음식물이 위장으로 들어갔을 때, 기계적인 이완이 발생하면 창자 신경 열기가 자극된다. 이러한 자극은 가스트린, 히스타민, 아세틸콜린 등의 신경 전달 물질의 방출을 유발하며, 미주신경 또한 자극한다. 미주신경의 자극은 가스트린 유리 펩타이드(Gastrin releasing peptide, GRP)를 분비하게 하며, 위의 G cell은 이를 수용하여 가스트린을 보다 본격적으로 분비하고, 더하여 위산, 소화효소, 점액의 분비가 함께 개시된다³⁴⁾.

이러한 GRP는 소형, 중형 크기의 척수 후근 신경절에서도 방출됨이 밝혀졌다. 특히, calcitonin gene-related peptide(CGRP), Substance P와 함께 방출되며, Mas-related GPCR member A3(MrgprA3)와 함께 존재한다. 이는 곧 GRP가 비히스타민성 경로를 통해서 가려움증을 매개하는 역할을 한다는 것을 시사한다고 볼 수 있다³²⁾. 즉, GRP는 위장관에서 가스트린, 위산 등의 분비에 관여하면서도 가려움증을 매개하는 뉴로 펩타이드로서의 작용도 가지는 물질이다. 비슷한 예로 뉴로키닌(neurokinin 1, NK-1)의 수용체 길항제는 척수 수준에서 가려움증과 메스꺼움을 모두 억제하

는 작용을 가지는 것으로 밝혀진 바³⁴⁾, GRP의 다기능 작용에 대한 추가적인 연구와 논의가 필요할 것이다.

위 내용을 토대로, 위장관계의 자극(운동성 항진/저하, 흡수 항진/저하, 기계적 팽만 등)이 내분비적인 불균형을 초래하였을 때, 가려움증의 전달 경로에 영향을 미칠 수 있음을 추정할 수 있다. 음식물의 저류로 인한 흡수 과다는 소마토스타틴을 과도하게 분비케 할 수 있으며, 전신적인 소마토스타틴의 증가는 가려움증의 전달 과정을 증폭시키는 방향으로 작용할 수 있을 것으로 보인다. 이러한 위장관계에서의 피드백 작용이 척수를 중심으로 하는 가려움증 전달 경로에 어떠한 영향을 미칠지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3) 장내 미생물총(intestinal/gut microbiota)과 피부 가려움증

피부 미생물총(cutaneous microbiota)은 인체의 신 경계에 다양한 방식으로 영향을 준다. 박테리아가 생성 하는 대사산물이나 독신(toxin), 특이성을 가지는 구조 등은 각각 일치하는 수용체를 통해서 뉴런에 작용할 수 있다. 또한 각질형성세포의 내분비능을 자극하거나 면역세포(싸이토카인, 프로테아제(protease))를 자극하는 등의 간접적인 방법으로 영향을 미치기도 한다³⁵⁾.

피부의 미생물총 뿐만 아니라, 장내 미생물총(intestinal/gut microbiota) 또한 피부와의 연관성을 가진다. 최근 많은 연구에서 장관 내의 미생물총을 피부 항상성과 연관 지으면서, 고유의 기능적 연결성에 대하여 보고하고 있다³⁵⁾.

장내 미생물총은 방대한 종류의 박테리아, 바이러스, 진균, 원생 동물의 집합이다. 숙주의 열 배가 넘는 수에 150배 많은 유전 물질을 포함하는 것으로 알려져 있다. 이러한 장내 미생물총은 피부의 항상성에 영향을 미친다. 아직 완벽히 밝혀지지지는 않았지만, 일부 박테리아로부터 생성되는 retinoic acid, polysaccharide A는 항염증 반응에 관여하는 조절 T 세포(regulatory T cell), 림프구(lymphocytes)의 축적을 유도한다. 또한 단쇄 지방산(Short chain fatty acids, SCFAs), 그 중에서

도 특히 부티레이트(butyrate)는 염증 세포들의 증식, 이주, 부착, 싸이토카인 생산의 전 과정을 억제하면서 면역 반응을 억제한다. 또한 히스톤 탈아세틸화를 억제 하여 모낭의 줄기 세포 분화, 상처 치유의 조절에 관여 하는 세포를 증식시키는 데에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다³⁶⁾. 최근에는 장내 미생물과 그 대사 산물이 혈류를 통해 피부에 축적되어 피부 항상성에 기여하는 과정이 밝혀진 바 있다³⁷⁾. 관련해서, *Lactobacillus reuteri* 보충제를 투여 받은 쥐는 진피 두께 증가, 모낭 생성 증가, 피지세포 생성 증가를 통해 더욱 두껍고 빛나는 털을 보였다. 인간 대상의 임상 연구에서는 *L. brevis SBC8803*를 12주간 경구로 투여하였을 때, 경피 수분 손실량(trans-epidermal water loss, TEWL)의 유의한 감소를 확인하였으며³⁸⁾, 다른 임상 연구에서는 TGF- β 의 발현 증가를 동반하는 피부의 수화를 확인 하였다³⁷⁾.

반면에 이러한 장내 미생물총의 균집 붕괴(dysbiosis)가 발생하면 피부의 항상성에 악영향을 미칠 수 있다³⁶⁾. 특히, 방향족 아미노산의 대사 산물인 Free phenol, p-cresol은 *Clostridium difficile* 등의 특정한 병원성 박테리아로부터 생성되는데, 혈류 순환을 통해서 피부에 우선적으로 축적되어 표피의 분화와 피부 장벽의 통합성에 악영향을 끼친다³⁷⁾. 혈청 내의 p-cresol 수치는 피부의 수화 감소 및 정상 각질화 기능의 손상과 상관 관계를 가지는 것이 밝혀진 바 있다. 또한, 장내 미생물총의 붕괴는 장벽의 투과성을 상향 조절하는 강력한 인자 중 하나인데²⁵⁾, 이를 통해 발생하는 다양한 염증 물질의 전신 순환과 소화되지 않은 음식, 미생물, 독소 등의 장벽 투과는 Th2 면역 반응을 중심으로 하는 염증 반응을 강력하게 유발한다.

피부에서의 가려움증을 중심으로 하는 대표적인 만성 염증 질환인 아토피 피부염과 장내 미생물총의 균집 붕괴 사이의 상관성에 대해서도 많은 연구가 있었다. 아토피 피부염 환자에서는 대조군에 비해서 *Faecalibacterium prausnitzii*의 유의한 감소가 확인되었으며, 단쇄지방산의 감소 또한 확인되었다³⁹⁾. 동반하여 부

티레이트(butyrate), 프로피오네이트(propionate)도 감소되었다. 따라서, *F. prausnitzii*를 위주로 한 군집 붕괴와 장 점막 상피의 만성 염증이 악순환의 고리를 형성하게 되고, 이러한 악순환이 전신적인 Th2 염증 반응을 항진시키면서 아토피 피부염의 만성 경과에 일조할 수 있음을 보고하였다.

정리하면, 미생물총의 군집 붕괴(Microbiota dysbiosis)는 전신에서의 만성 염증 반응을 유도하는 방식으로, 혹은 각질형성세포의 분화 조절, 피부장벽의 통합성, 표피의 수화 등 피부의 항상성에 악영향을 끼치는 방식으로 가려움증에 일조할 수 있다.

IV. 결 론

최근 5년 내에 논의된 가려움증의 기전에 대한 내용을 분류하고 정리하였다. 가려움증을 시간적 경과에 따라 나누어 보았을 때, 가려움증의 만성화에는 신경 세포막에 존재하는 이온채널인 TRP 채널과 중추 신경계의 별아교세포가 일조할 수 있다. 또한 염증성 가려움증에 있어서 제 2형 염증 인자와 관련되는 싸이토카인과 수용체의 역할이 논의되었는데, 특히 IL-31과 IL-4RA는 감각 뉴런을 민감하게 활성화하면서 가려움증에 대한 과민성(hyperknesis)를 유도할 수 있다. 가려움증은 신경생리학적 기전에 따라서 네 가지로 분류될 수 있으며, 이러한 신경생리학적 기전의 증첩에 비만세포가 일조할 수 있음을 확인하였다. 비만세포는 비만세포-신경 단위(Mast cell-nerve unit)를 형성하여 신경계와 면역계 간의 매개자로서의 역할을 가지며, 연쇄적인 염증 물질의 방출로 신경성 염증을 유발하기도 하고, 스트레스 상황에서 그 활성도가 증가하였다.

가려움증과 소화기관의 상호 작용에 있어서, 장 점막의 투과성 증가로 비롯하는 장누수 증후군을 중심으로 가려움증의 악화 반응이 발생할 수 있다. 또한 소마토스타틴과 가스트린 유리 펩타이드는 내분비계와 신경계, 위장관과 피부 및 신경 전달 경로에 동시에 작용하는 대표적인 펩타이드로서 가려움증과 위장관의 상태에

모두 관여할 가능성이 있다. 또한 장내미생물이 피부 항상성에 일조하며, 이러한 장내 미생물총의 군집 붕괴는 전신적인 만성 염증 상태를 유도하고, 각질형성세포의 분화를 조절하며, 피부 장벽의 통합성과 피부 수화를 낮추는 방식으로 가려움증에 일조할 수 있다.

본 논문은 최근 논의된 가려움증의 발생 기전을 소개하며, 특히 위장관이 피부 가려움증과 어떠한 방식으로 상호 작용을 가지는지 고찰하였다. 이러한 고찰을 토대로, 추후 보다 다양한 치료적 접근법을 모색할 수 있기를 기대한다.

ORCID

Jundong Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-3919-1508>)

Chang-Yi Han

(<https://orcid.org/0000-0002-6016-2277>)

Gwang-Yeel Seo

(<https://orcid.org/0000-0002-5235-6194>)

Kyu-Seok Kim

(<https://orcid.org/0000-0002-3802-8717>)

Yoon-Beom Kim

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

References

1. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *BioMed research international*. 2018;2018:9625936.
2. Weisshaar E, Szepletowski J, Dalgard F, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau Ana, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta dermato-venereologica*. 2019;

- 99(5):469-506.
3. Whang K, Khanna R, Williams K, Mahadevan, Varun S, Yevgeniy K, Shawn G, et al. Health-Related QOL and Economic Burden of Chronic Pruritus. *J Invest Dermatol* 2021;141(4):754-60.
 4. Besner Morin C, Misery L. Emerging Treatments and Novel Pathways in Pruritus. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2019;23(5):528-36.
 5. Park JG, Park HJ, Chae Y, Kim YK, Lee H, Kim K, et al. Acupuncture Treatment for Symptom Management in Atopic Dermatitis: A Study Protocol for a Randomized, Participant- and Assessor-Blind, Sham-Controlled Trial. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019:1907578.
 6. Dong X, Dong X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron* 2018; 98(3): 482-94.
 7. Wong LS, Wu T, Lee CH. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1-13.
 8. Green D, Dong X. The cell biology of acute itch. *J Cell Biol*. 2016;213(2):155-61.
 9. Maglie R, Araujo D, Antiga E, Geppetti P, Nassini R, Logu F, et al. The role of trpa1 in skin physiology and pathology. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(6):1-13.
 10. Xie B, Li X. Inflammatory mediators causing cutaneous chronic itch in some diseases via transient receptor potential channel subfamily V member 1 and subfamily A member 1. *J Dermatol* 2019;46(3):177-85.
 11. Silverman H, Chen A, Kravatz N, Chavan, Sangeeta S, Chang E, et al. Involvement of Neural Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:590261.
 12. Tsuda M. Spinal dorsal horn astrocytes: New players in chronic itch. *Allergol Int*. 2017;66(1):31-5.
 13. Shiratori H, Tsuda M. Role of reactive astrocytes in the spinal dorsal horn under chronic itch conditions. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020;144(3): 147-50.
 14. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2021;9(3):1-16.
 15. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan T, Niu H, Guo C, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171(1): 217-28.
 16. Xu J, Zanvit P, Hu L, Tseng P, Liu N, Wang F, et al. The Cytokine TGF- β Induces Interleukin-31 Expression from Dermal Dendritic Cells to Activate Sensory Neurons and Stimulate Wound Itching. *Immunity*. 2020;53(2):371-83.
 17. Wang F, Yang T, Kim BS. The Return of the Mast Cell: New Roles in Neuroimmune Itch Biology. *J Invest Dermatol*. 2020; 140(5): 945-51.
 18. Landucci E, Laurino A, Cinci L, Gencarelli M, Raimondi L. Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less

- Explored Issue. *Front Cell Neurosci* 2019; 13(79):1-7.
19. Kim HS, Kawakami Y, Kasakura K, Toshiaki K, et al. Recent advances in mast cell activation and regulation. *F1000Research*. 2020;19(9):1-11.
 20. Gupta K, Harvima I. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunol Rev*. 2018;282(1):168-87.
 21. Green D, Limjunyawong N, Gour N, Pundir P, Dong X. A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain. *Neuron*. 2019;101(3):412-20.
 22. Petra A, Panagiotidou S, Stewart J, Conti P, Theoharides T. Spectrum of mast cell activation disorders. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014;10(6):729-39.
 23. Kimata H. Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(6):513-17.
 24. Lee JC, Park SK, Bang JK. Study on the Relationship between Dae-Jang-Jung-Gyeok (大腸正格) and Leaky Gut Syndrome. *J Korean Med Class*. 2013; 26(4):105-16.
 25. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020; 9:69.
 26. Farshchi M, Azad F, Salari R, Mirsadraee M, Anushiravani M, et al. A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion. *J Evidence-Based Complement Altern Med* 2017;22(3):378-80.
 27. Odenwald M, Turner J. Intestinal Permeability Defects: Is It Time to Treat? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9): 1075-83.
 28. Zhu T, Zhu T, Tran K, Sivamani R, Shi V. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(3):570-581.
 29. Basci I, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141 (3): 858-66.
 30. Shamsi B, Chato M, Xu X, Xu X, Chen X, et al. Versatile Functions of Somatostatin and Somatostatin Receptors in the Gastrointestinal System. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:652363.
 31. Fatima M, Ren X, Pan H, Slade H, Asmar A, Xiong C, et al. Spinal somatostatin-positive interneurons transmit chemical itch. *Pain*. 2019;160(5):1166-74.
 32. Weber HC. Gastrointestinal peptides and itch sensation. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2015;22(1):29-33.
 33. Hagstromer L, Emtestam L, Stridsberg M, Talme T. Expression pattern of somatostatin receptor subtypes 1-5 in human skin: An immunohistochemical study of healthy subjects and patients with psoriasis or atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2006;15 (12):950-7.
 34. Sanders K, Nattkemper L, Yosipovitch G.

- The gut-itch connection. *Experimental Dermatology*. 2016;25(5):344,345.
35. Kim HS, Yosipovitch G. The Skin Microbiota and Itch: Is There a Link? *J Clin Med*. 2020;9(4):1190.
36. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum M. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1459.
37. O'Neill C, Monteleone G, McLaughlin J, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*. 2016;38(11):1167-76.
38. Ogawa M, Saiki A, Matsui Y, Tsuchimoto N, Nakakita Y, Takata Y, et al. Effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88TM) on dry skin conditions: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Exp Ther Med*. 2016;12(6):3863-72.
39. Song H, Yoo Y, Hwang JH, Na YC, Kim HN. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):852-60.

Appendix 1. The Result of Searching and Classification.

Title	authors	Journal	Publication Year	Reference number
classification according to the passage of time (acute, chronic)				
The cell biology of acute itch	Green D, Dong X	J Cell Biol	2016	6
chronic itching : TRP channel and astrocyte in spinal dorsal horn				
The role of trpa1 in skin physiology and pathology	Maglie R, Araujo D, Antiga E, Geppetti P, Nassini R, Logu F, et al	International Journal of Molecular Sciences	2021	9
Inflammatory mediators causing cutaneous chronic itch in some diseases via transient receptor potential channel subfamily V member 1 and subfamily A member 1	Xie B Li X	J Dermatol	2019	10
Involvement of Neural Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Inflammation	Silverman H, Chen A, Kravatz N, Chavan, Sangeeta S, Chang E, et al	Front Immunol	2020	11
Spinal dorsal horn astrocytes: New players in chronic itch	Tsuda M.	Allergol Int	2017	12
Role of reactive astrocytes in the spinal dorsal horn under chronic itch conditions	Shiratori H, Tsuda M	Journal of Pharmacological Sciences	2020	13
classification according to the immune factors involved (inflammatory, non-inflammatory)				
Puritus as a distinctive feature of type 2 inflammation	Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G, et al	Journal of Pharmacological Sciences	2021	14

Title	authors	Journal	Publication Year	Reference number
Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch	Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan T, Niu H, Guo C et al	Cell	2017	15
The Cytokine TGF- β Induces Interleukin-31 Expression from Dermal Dendritic Cells to Activate Sensory Neurons and Stimulate Wound Itching	Xu J, Zanvit P, Hu L, Tseng P, Liu N, Wang F, et al.	Immunity	2020	16
classification according to the neurophysiological mechanism (pruritoceptive itching, neuropathic itching, neurogenic itching and psychogenic itching)				
histamine and neurophysiological mechanism				
The Return of the Mast Cell: New Roles in Neuroimmune Itch Biology	Wang F, Yang T, Kim BS	J Invest Dermatol	2020	17
Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less Explored Issue	Landucci E, Laurino A, Cinci L, Gencarelli M, Raimondi L,	Front Cell Neurosci	2019	18
Recent advances in mast cell activation and regulation	Kim HS, Kawakami Y, Kasakura K, Toshiaki K, et al	F1000Research	2020	19
Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch	Gupta K, Harvima I	Immunol Rev	2018	20
A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain	Green D, Limjunyawong N, Gour N, Pundir P, Dong X	Neuron	2019	21

Title	authors	Journal	Publication Year	Reference number
Gastrointestinal tract and Mechanism of Itching				
Leaky Gut Syndrome and Itching				
A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion	Farshehi M, Azad F, Salari R, Mirsadraee M, Anushiravani M et al.	J Evidence-Based Complement Altern Med	2017	26
Intestinal Permeability Defects: Is It Time to Treat? Clin Gastroenterol Hepatol	Odenwald M, Turner J	Clin Gastroenterol Hepatol.	2013	27
Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation	Zhu T, Zhu T, Tran K, Sivamani R, Shi V	British Journal of Dermatology	2018	28
IL-31: A new key player in dermatology and beyond	Basci I, Ruzicka T	Journal of Allergy and Clinical Immunology	2018	29
Neuropeptides and Itching				
Versatile Functions of Somatostatin and Somatostatin Receptors in the Gastrointestinal System	Shamsi BH, Chatoo M, Xu XK, Xu X, Chen XQ.	Front Endocrinol (Lausanne)	2021	30
Spinal somatostatin-positive interneurons transmit chemical itch	Fatima M, Ren X, Pan H, Slade H, Asmar A, Xi'ong C, et al.	Pain	2019	31
Gastrointestinal peptides and itch sensation	Weber HC	Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity	2015	32

Title	authors	Journal	Publication Year	Reference number
Expression pattern of somatostatin receptor subtypes 1-5 in human skin: An immunohistochemical study of healthy subjects and patients with psoriasis or atopic dermatitis	Hagstromer L, Ernstam L, Stridsberg M, Talme T	Exp Dermatol	2006	33
The gut-itch connection	Sanders K, Nattkemper L, Yosipovitch G.	Experimental Dermatology	2016	34
Microbiota and Itching				
The Skin Microbiota and Itch: Is There a Link?	Kim HS, Yosipovitch G.	J Clin Med	2020	35
The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis	Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum M.	Frontiers in Microbiology	2018	36
The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications	O'Neill C, Monteleone G, McLaughlin J, Paus R	BioEssays	2016	37
Effects of oral intake of heat-killed <i>Lactobacillus brevis</i> SBC8803 (SBI88TM) on dry skin conditions: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Ogawa M, Saiiki A, Matsui Y, Tsuchimoto N, Nakakita Y, Takata Y, et al.	Exp Ther Med	2016	38
Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis	Song H, Yoo Y, Hwang JH, Na YC, Kim HN	J Allergy Clin Immunol	2016	39