

펄스형 전자기장(PEMF) 자극을 이용한 DNCB로 유발된 아토피성 피부염 개선 효과

김준영¹ · 이지영² · 이자우¹ · 이수경¹ · 박창순¹ · 양세정² · 이용흠^{1*}

¹연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료전자기시스템 연구실

²연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료영상인공지능 연구실

Effect on Improvement of Atopic Dermatitis Induced by DNCB using PEMF(Pulsed Electromagnetic Fields) Stimulation

Junyoung Kim¹, Jiyoung Lee², Jawoo Lee¹, Sookyung Lee¹, Changsoon Park¹,
Sejung Yang² and Yongheum Lee^{1*}

¹Biomedical Electromagnetic System Laboratory, Department of Biomedical Engineering,
Yonsei University, Republic of Korea

²Lab of artificial intelligence in biomedical imaging, Department of Biomedical Engineering,
Yonsei University, Republic of Korea

(Manuscript received 1 February 2021 ; revised 7 April 2021 ; accepted 15 April 2021)

48

Abstract: Objective: The purpose of this study is to evaluate the improvement of atopic dermatitis induced by DNCB using pulsed electromagnetic fields (PEMF) stimulation through animal models. **Methods:** Twenty 6-week Hairless Mouse (SKH1) models were randomly divided into normal groups (n=5), PEMF 15 Hz groups (n=5), PEMF 75 Hz groups (n=5), and Sham groups (n=5). To induce uniform atopic dermatitis, the DNCB(2,4-Dinitrochlorobenzene) solution was applied for 6 weeks. During the process of skin inflammation, sensory evaluations were conducted every 3~4 days to grade symptoms of atopic dermatitis. Following the onset of atopic dermatitis symptoms, the PEMF stimulation (15 mT) in the PEMF group (15 Hz & / 75 Hz) was stimulated for 8 hours per day for 1 week. After all experiments, the dorsal skin tissue was sectioned at 4 μ m, and after H&E Staining, the skin tissue was observed through the light microscopy to analyze the skin lesion size. **Results:** As a result of the sensory evaluation, the difference in average sensory evaluation scores between PEMF groups (15 Hz & 75 Hz) was 0.4 points, indicating a low statistical significance. Between the PEMF 15 Hz Group and the Sham Group, the difference in average sensory evaluation scores was reduced to 1.6 points, resulting in high statistical significance ($P < 0.05$) and the best effect. As a result of analyzing the size of the lesion, the difference in size of the lesion area between PEMF groups (15 Hz & 75 Hz) was 807 pixels, indicating a low statistical significance. Between the PEMF group (15 Hz & 75 Hz) and the Sham group, the size difference of the lesion area was 12946 pixels, 13753 pixels, respectively, indicating high statistical significance ($P < 0.001$). It means that inflammation has improved in dorsal skin tissue. **Conclusions:** This study confirms that PEMF (15 Hz / 75 Hz, 15 mT) stimulation can improve symptoms of DNCB-induced atopic dermatitis.

Key words: PEMF, DNCB, Atopic dermatitis, Sensory evaluation, Lesion, Inflammation

서론

*Corresponding Author : Yongheum Lee
Department of Biomedical Engineering, Yonsei University,
1 Yonseidaegil, Wonju, Gangwon-do, Republic of Korea
Tel: +82-33-760-2863
E-mail: koaim@yonsei.ac.kr

아토피성 피부염은 특정 알레르겐에 반복적으로 노출되어 유발되는 지연성 과민반응으로, 만성 염증성 피부질환이다. 특히, 이 질병을 겪는 대부분의 환자들은 극심한 소양증으로 인해 일상생활 내에서 삶의 질이 크게 떨어지며, 가려움증으로

인해 피부를 긁게 되면 각질층의 구성요소 중, 탄소시슬이 긴 세라마이드와 유리지방산으로 이루어진 지질 이중막 구조가 손상되어 지질의 층상 구조로 구성된 피부장벽의 기능을 상실하고, 피부가 수분을 잃어 건조해지며 딱딱하게 굳어지는 태선화가 발생하게 된다[1,2]. 아토피성 피부염은 주로 유아기 혹은 아동기에서 가장 많이 나타나며, 청소년기와 성인기에도 발병하여 증상이 오랫동안 지속될 수 있는 만성 염증성 피부질환으로, 발병 원인은 환경적인 요인, 유전적 소인, 면역학적 이상 및 피부보호막의 이상 등의 다양한 원인으로 아직 확실하게 알려져 있지 않다[3,4]. 최근 상당수의 환자에서 필라그린(filagrin) 유전자의 이상으로 피부장벽기능의 저하가 발생하였다고 보고되었다[5].

아토피성 피부염의 대표적인 증상은 피부 가려움과 건조 피부(pruritus & dry skin), 태선화(lichenification), 찰과상(excoriation), 홍반(erythema), 부종(edema), 그리고 짓무름(erosion)이 있다. 이 질환은 혈청 내 IgE (Immunoglobulin E) 농도의 상승 등을 동반하고 습진성 피부 병변이 관찰되는 면역학적 근거가 제시되었다[6,7]. 이 질환을 겪는 70~80% 환자들은 IgE 매개성의 외인성유형에 영향을 받고, 20~30%의 환자들은 IgE 비매개성의 내인성유형에 영향을 받는다[8]. 아토피성 피부염은 환경적 요인, 감수성 유전자, 약리학적 이상 증후, 케라틴층의 결함과 각종 면역 인자들의 상호관계로 나타나는 질병이며[9], 최근 피부장벽기능 이상 증후도 중요한 요인 중 하나로 여겨지고 있는 추세이다. 피부장벽기능의 손상은 특정 알레르겐, 박테리아, 또는 자극성 물질의 피부 투과성을 높여 염증반응 발생과 동시에 피부 상태를 악화시키기 때문에, 이러한 문제를 해결하는 것이 아토피성 피부염 치료의 해결방법 중 하나이다[10].

현재 가장 잘 알려진 약물치료의 경우, 회복할 수 있는 한계가 있으며 내성으로 인한 시간에 따른 호전도가 감소해 더 많은 약물 투입으로 인한 다양한 부작용을 초래할 수 있으므로 새로운 방식의 치료법이 연구 개발될 필요가 있다고 사료된다. 현재까지도 약물치료를 대체할 수 있는 치료수단이 없으며 다양한 약물치료에 대한 임상적 효과도 매우 확률론적으로 다양한 패턴에 의해 보고되었다.

따라서, 약물요법의 부작용을 최소화하고, 항염과 피부 조직재생에 효과를 나타낼 수 있으며 피부 깊숙이 자극을 줄 수 있는 새로운 방법을 개발할 필요가 있다. 자기장은 매질에 관계없이 투과하는 특성이 있기 때문에 생체 내 깊은 곳까지 자극할 수 있는 비침습적이며 비접촉적인 방법이다. 이에 정자계(static magnetic field)로써 지속적인 자극을 유지하는 방법보다, 역치에 간섭을 최소한으로 하여 생체 내 자극을 효과적으로 전달할 수 있는 펄스형 전자기장(PEMF)을 이용하고자 하였다. 또한, PEMF는 많은 선행연구에서 피부 상처 치유[11-14], 조직재생[15-19], 혈관재생[20], 및 항염[21,22]

에 대한 치료 효과가 있다는 것이 입증되었다. 그러나, 많은 선행연구에서 PEMF의 항염 및 조직재생 효과를 아토피성 피부염에 적용하여 유의성 있는 결과를 도출한 사례가 적었다.

본 연구의 목적은 PEMF의 혈류개선, 조직재생 효과가 아토피성 피부염 모델에서 약물치료를 대체할 수 있는 효과적인 해결책을 제시하고, 아토피성 피부염에서 나타나는 증상들을 완화하며 병리학적 효과를 평가하는 것이다. 이를 평가하기 위해서 아토피성 피부염 환자에게서 나타나는 대표적인 증상을 육안적 방법으로 평가하는 관능평가(clinical scoring)를 실시하고[23], 아토피성 피부 조직을 4 μm 로 박절한 뒤, H&E Staining 과정을 거쳐 병변의 크기를 관찰하였다. 연구결과, PEMF가 동물모델 기반의 아토피성 피부염 모델에서 항염 개선 효과가 확인되어 이를 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 펄스형 시변 미약 전자기장(PEMF) 시스템

(1) 펄스형 시변 미약 전자기장(PEMF) 자극 장치 설계
DNCB 반응에 의해 유발된 아토피성 피부염에서 PEMF 자극에 의한 항염 및 피부 조직재생 효과를 평가하기 위해 펄스형 자기장 자극 시스템을 설계하였다. 본 시스템은 자극 파라미터를 조절, 가변, 제어할 수 있게 H/W 및 S/W를 설계하였다. 또한, PEMF의 자극강도(10 mT ~ 50 mT)를 조절 가능하도록 코어에 인가되는 전압 및 전류를 다단계로 제어할 수 있다. 특히, 자기장 발생 코어의 발열 문제를 해결하기 위해서 인가전원에 따른 펄스폭 변조(pulse width modulation)를 통해 펄스폭이 10%~50%로 가변 될 수 있도록 설계하였다. 또한, 펄스형 자기장 모드는 단극성(mono-phasic), 양극성(bi-phasic), 시간차 양극성(time interval bi-phasic) 모드 중 선택할 수 있다.

(2) PEMF 발생 코어 및 파라미터

PEMF 발생 코어 크기는 외경, 내경, 높이가 각각 60 mm, 35 mm, 30 mm인 코어 6개를 사용하였으며, 본 연구에서는 15 Hz와 75 Hz(pulse duty ratio : 30%)의 주파수와 자극 강도는 15 mT의 단극성 자극이 사용되었다. 기존 세포실험이나 동물실험 연구에서 100 Hz 이하 저주파영역에서 혈류개선, 염증완화 효과를 근거로, 15 Hz와 75 Hz를 선정하였다. 자극강도의 경우 세포실험은 5~10 mT, 동물실험에서는 30 mT 정도를 사용하였기에 평균값인 15 mT를 사용하였다. 코어의 재질은 SM45C이며, 중심 코어에 코일을 균일하게 권선하여 제작하였다. 코어에 인가되는 펄스형 전압 및 전류 패턴은 자극 강도, 자극 주파수, 펄스폭 변조의 설정값에 따라 결정된다.

2. 재료 및 방법(Materials & Methods)

(1) 실험동물

실험에 사용된 마우스는 무게 26~27 g인 6주령의 수컷 Hairless Mouse(SKH1), 총 20마리(Normal group: n=5, Sham group: n=5, PEMF 15 Hz group: n=5, PEMF 75 Hz group: n=5)를 사용하였다. 반입 후, 동물실험시설 규정에 적합한 교내 동물 사육시설에서 SPF 환경에 1주일간 적응시켰으며, 적응 기간부터 실험 종료 기간까지 적합한 고형 사료와 증류수를 충분히 공급하여 자율적으로 섭취하도록 하였다. 사육시설은 12시간 명암주기 및 실내온도(24± 2°C)와 습도(55 ± 5%)가 일정하게 유지되었다.

(2) 실험시약

아토피성 피부염(atopic dermatitis)을 인위적으로 유발시키는 DNCB 용액을 제조하기 위해 DNCB(2,4-Dinitrochlorobenzene, Sigma 23732-9) 결정체를 사용하였다. AOO용액 제조를 위해 Olive Oil(Shinyo Chemical 912193)과 100% Acetone을 사용하였다.

(3) DNCB 제조 및 아토피성 피부염 유발 방법

DNCB 결정체를 AOO용액(Olive Oil : 100% Acetone = 1 : 3)에 희석하여 DNCB 용액을 제조하였다[24,25]. DNCB 반응에 의해 아토피성 피부염이 유발된 Hairless Mouse를 3개의 그룹으로 나누고, Sham group과 실험군(PEMF 15 Hz, 75 Hz group)로 구분하였다. Normal group의 경우, AOO 용액을 3~4일 간격으로 200 µl씩 Micro Pipette을 이용하여 경피 도포 하였고, 실험군(PEMF 15 Hz, 75 Hz group)과 대조군(Sham group)은 총 6주간(1주에서 6주까지) 각 개체별 증상에 따라 DNCB 용액을 0.1%~1%로 농도를 조절하며 200 µl씩 Micro Pipette을 이용하여 경피 도포 하여 모든 개체에서 관능평가지 사용된 아토피성 피부염의 대표 증상 6가지를 기준으로 유사한 증상의 아토피성 피부염을 유발시켰다. 본 연구를 위해 진행된 전체 모든 실험방법 및

실험과정은 연세대학교 동물실험윤리위원회(IACUC, Yonsei Univ)의 승인(YWCI-202002-003-01)을 받은 후 진행하였다.

(4) PEMF 자극 방법

실험군(PEMF 15 Hz, 75 Hz group)은 6개의 PEMF 발생 코어를 비접촉식(10mm)으로 케이지 바닥 전체에 골고루 위치시켜 1주일간 총 8시간씩 매일 15 mT 자극하였다(Fig. 1). Sham group과 Normal group의 경우, 실험군과 동일하게 코어를 배치하였으나, PEMF 자극을 조사하지 않았다.

(5) 관능평가(Clinical Scoring)

총 6주간(1주에서 6주까지) DNCB 반응으로 유발된 아토피성 피부염 증상을 평가하기 위해, 3~4일 간격으로 일반적으로 사용되어지는 임상 육안적 방법인 관능평가를 실시하였다. 관능평가 결과는 다음의 6가지 항목을 각 개체별 평가한 점수의 합을 통하여 그룹별 평균 점수로 나타내었다. 평가 항목은 가려움과 건조 피부(pruritus & dry skin), 태선화(lichenification), 찰과상(excoriation), 홍반(erythema), 부종(edema), 그리고 짓무름(erosion)으로 나누었다. 이 각각의 항목은 없음(0), 약함(1), 중증도(2), 심함(3)으로 채점하였다. 모든 그룹의 평가 항목에 대한 증상 정도를 DSLR 카메라(Eos 550d, Canon, Japan)를 이용하여 3~4일 간격으로 촬영하여 기록하였다.

(6) 병변 크기 측정(Lesion area measurement)

모든 실험이 종료된 이후, 경추탈골법으로 안락사 시킨 뒤, Skin 단면을 4 µm 두께로 박절하여 H&E Staining 후 Slide glass에 Mounting 한 뒤, 광학현미경(Light microscopy, Leica, Wetzler, Germany)을 이용해 100배로 촬영한 각 표본당 25장의 사진 중에서 가장 큰 병변이라고 판단되는 사진을 추출하였다. 병변의 크기를 정량적으로 측정하기 위해 “Matlab R2020a”를 이용하여 병변이 나타난 사진을 대비조정 한 뒤, 병변의 크기를 정확히 측정하기 위해서 Graph cut 방식을 이용하여 가장 큰 병변만을 추출하였다. 병변의

50

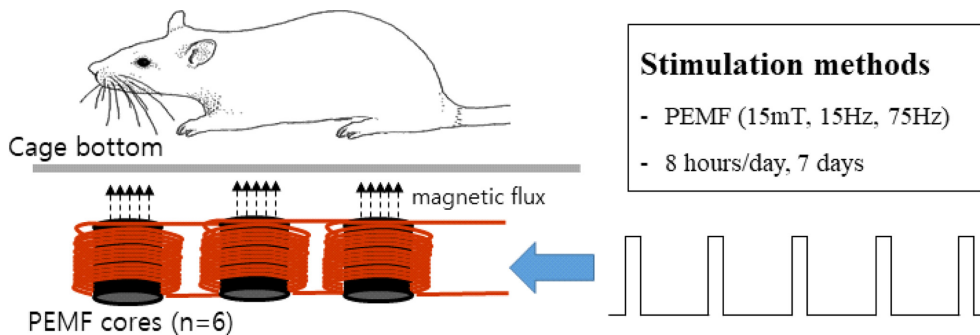


그림 1. 펄스형 전자기장 자극 방법
Fig. 1. PEMF stimulation method

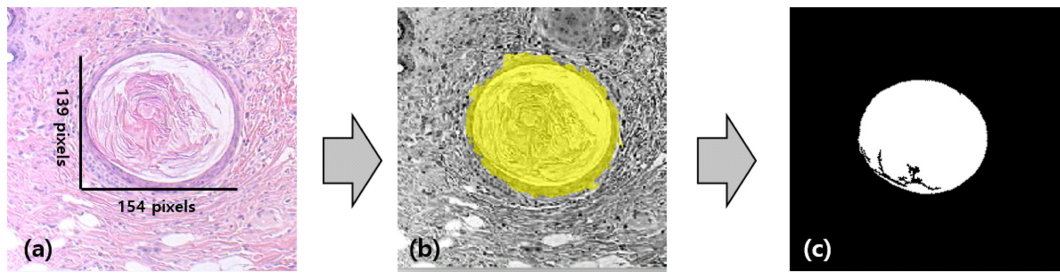


그림 2. Matlab을 이용한 병변의 크기 분석 예시

Fig. 2. Example of analyzing the size of a lesion using Matlab (a) Original picture showing the lesion. (b) Photos with lesion masked after contrast adjustment. (c) a figure representing the size of a lesion as the number of pixels

가장자리 부분을 기준으로 추출하였으며, 최대한 세포핵 영역만이 드러날 수 있도록 필터링 하였다. 추출된 병변의 영역은 전체 사진의 크기인 1024×768 pixel size 대비 해당 병변의 pixel size로써 정의하였다(Fig. 2). 각 그룹별 5마리의 표본에서 추출된 병변의 영역은 각 그룹별로 평균값을 구해 통계처리 하였다.

(7) 통계분석

모든 실험 결과는 Graphpad Prism(Ver 5.02)을 통해 분석하였으며, 그 값은 평균(Mean) \pm 표준오차(Standard error, SE)로 표기하였다. 각 그룹의 평균 비교 분석은 One way ANOVA (Tukey's Multiple Comparison Test)를 사용하여 관능평가 분석은 $p < 0.05$, 병변의 크기분석은 $p < 0.001$ 에서 통계적 유의성을 검정하였다.

III. 연구결과 및 고찰

1. 관능평가(Clinical Scoring) 분석 결과

1일부터 48일까지 DNCB 반응이 일어난 3개의 그룹에서 비슷한 정도의 아토피성 피부염이 유발되었으나, 28일부터 40일까지의 기간에서는 약간의 차이를 보였다. 이에 각 그룹간 DNCB 용액의 농도를 다르게 조절하여 경피 도포 한 결과 42일 경과 후, 관능평가시 3개의 그룹 모두 비슷한 점수(PEMF 15 Hz Group : 15점, PEMF 75 Hz Group : 15.6점, Sham Group : 15.4점)로 채점되었다(Fig. 3). 모든 그룹에서 DNCB 반응에 따른 염증 정도를 3~4일 간격으로 촬영하여 확인한 결과, 평가 항목인 가려움과 건조 피부, 태선화, 찰과상, 홍반, 부종, 그리고 짓무름이 모두 관찰되었다. 증상의 발현 정도는 42일에서 가장 심하게 나타났으며, PEMF 자극 7 일째인 48일 시점에서 Sham Group과 실험군(PEMF 15 Hz, 75 Hz Group)에서 가려움과 건조 피부, 태선화, 그리고 찰과상이 매우 경미하게 관찰되었다(Fig. 4). PEMF 자극 1 주일 이후, PEMF 15 Hz 그룹 : 2.4점, PEMF 75 Hz 그룹 : 2.8점, Sham 그룹 : 4점으로 채점되었다. 모든 그룹을 One

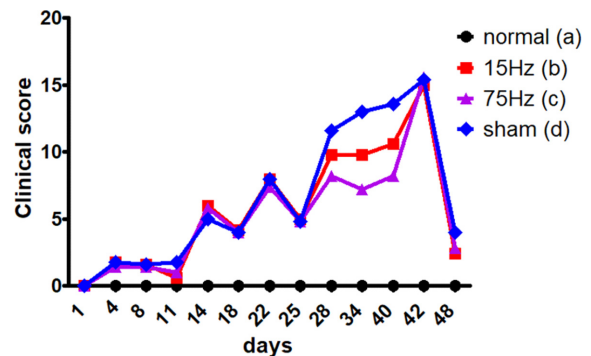
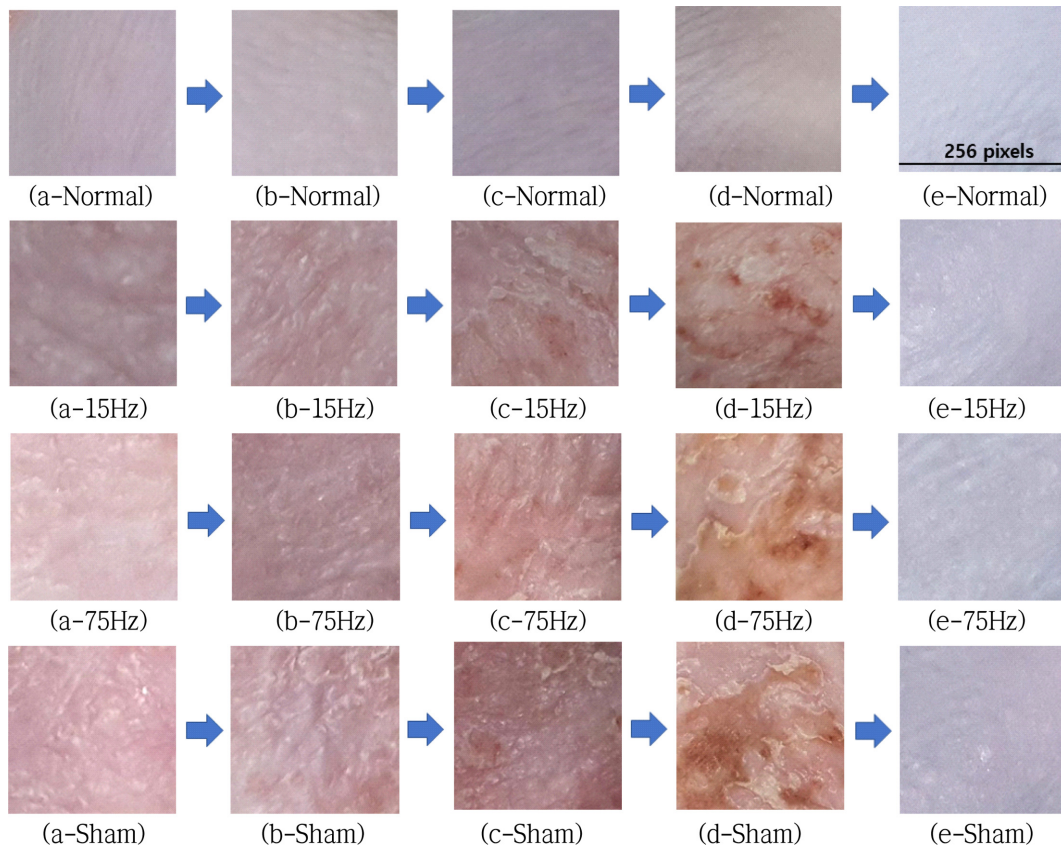


그림 3. 각 그룹별 시간경과에 따른 Clinical Score

Fig. 3. Clinical Score by date for each group (a) Normal group applied AOO(Olive Oil : 100% Acetone = 1 : 3) solution and there was no pulsed electromagnetic field stimulation from 42 days to 48 days. (b) PEMF 15 Hz group applied DNCB solution(AOO + DNCB) and stimulated the pulsed electromagnetic field to an average of 15 mT at 15 Hz from 42 days to 48 days. (c) PEMF 75 Hz group applied DNCB solution(AOO + DNCB) and stimulated the pulsed electromagnetic field to an average of 15 mT at 75 Hz from 42 days to 48 days. (d) Sham group applied DNCB solution(AOO + DNCB) and there was no pulsed electromagnetic field stimulation from 42 days to 48 days.

way ANOVA(Tukey's Multiple Comparison Test)을 이용해 비교 분석한 결과, Normal Group과 PEMF 15 Hz Group을 비교 분석하였을 때, 평균 관능평가 점수 차이는 2.4점으로 통계적 유의성($p < 0.05$)을 보였고, Normal Group과 PEMF 75 Hz Group을 비교 분석하였을 때, 평균 관능평가 점수 차이는 2.8점으로 통계적 유의성($p < 0.05$)이 더 크게 나타났다. Normal Group과 Sham Group에서는 평균 관능평가 점수 차이가 4점으로 실험군(15 Hz, 75 Hz Group)에 비해 점수차가 약 1.4점이 더 크게 나타났으며, 통계적 유의성이($p < 0.05$) 나타났다. 한편, 실험군(15 Hz & 75 Hz) 간에서는 평균 관능평가 점수 차이가 0.4점으로 통계적 유의성이 보여지지 않았으며, PEMF 15 Hz Group과 Sham Group 간에서는 평균 관능평가 점수 차이가 1.6점으로 감소하여 통계적 유의성($p < 0.05$)을 보였고, 가장 좋은 효과를



52

그림 4. 각 그룹별 아토피 피부염 증상 변화

Fig. 4. Changes in atopic dermatitis symptoms for each group Photos of (a)14 days, (b)28 days, (c)34 days, (d)42 days, and (e)48 days of each group

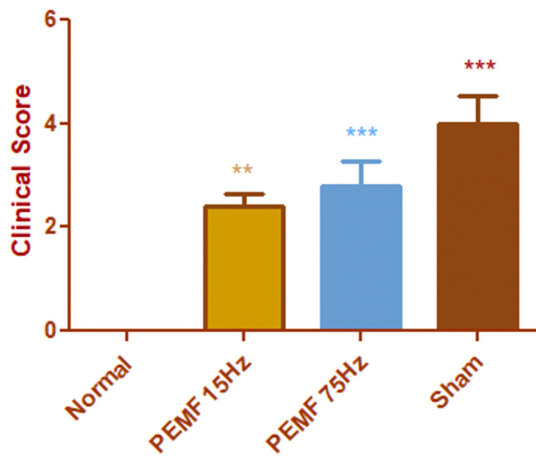


그림 5. 각 그룹별 시간경과에 따른 Clinical Score 분석

Fig. 5. Analysis of Clinical Score for each group on 48 days ($p < 0.05$)

확인하였다. PEMF 75 Hz Group과 Sham Group 간의 비교에서는 통계적 유의성을 보이지 않았으나 PEMF의 효과를 확인할 수 있었고, Clinical Score가 감소하는 결과를 확인하였다(Fig. 5).

2. 병변 크기 분석 결과(Lesion area measurement)

각 개체별 추출한 병변의 크기를 Pixel size를 통해 수치화한 뒤, 병변 영역의 평균값을 계산한 결과 Normal Group은 2133 pixels, PEMF 15 Hz Group은 7307 pixels, PEMF 75 Hz Group은 6500 pixels, Sham Group은 20253 pixels로 측정되었다. 측정된 각 그룹의 평균 병변 영역의 크기와 가장 근사한 값을 비교한 결과, 육안적으로도 구별이 가능할 만큼 크기의 차이가 나타났다. 모든 그룹을 One way ANOVA (Tukey's Multiple Comparison Test)을 이용해 분석한 결과, Normal Group과 PEMF 15 Hz Group을 비교 분석하였을 때, 두 그룹의 병변 영역 크기의 차이가 5174 pixels로 통계적 유의성($p < 0.001$)을 보였다. 또한, Normal Group과 PEMF 75 Hz Group을 비교 분석하였을 때, 병변 영역 크기의 차이가 4367 pixels로 통계적 유의성($p < 0.001$)을 보였다. Normal Group과 Sham Group에서는 그룹별 병변 영역 크기에 대한 차이가 18120 pixels으로 통계적 유의성이 더 크게($P < 0.001$) 나타났다. 한편, 실험군(15 Hz & 75 Hz) 간에서는 그룹별 병변 영역의 크기가 807 pixels로 통계적 유의성이 보여지지 않았으며, 실험군(15 Hz & 75 Hz)과 Sham Group 간에서는 그룹별 병변 영역의 크기 차이가 각각 12946

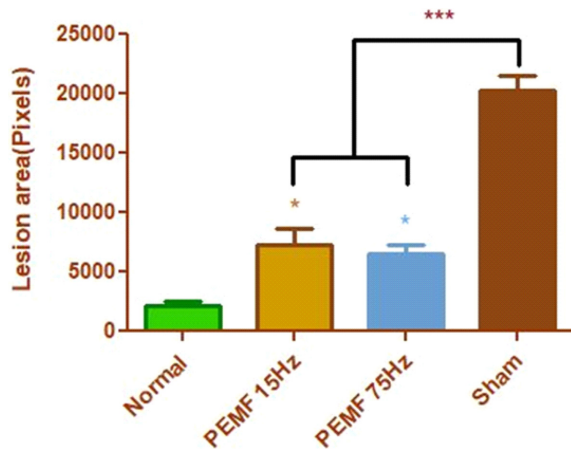


그림 6. 각 그룹별 병변 영역 크기 분석
Fig. 6. Analysis of Lesion area for each group ($p < 0.001$)

pixels, 13753 pixels으로 모두 통계적 유의성($p < 0.001$)을 보였다(Fig. 6).

IV. 결 론

본 연구는 Hairless Mouse(SKH1) Model에 DNCB 반응에 의해 유발된 아토피성 피부염(Atopic dermatitis)을 펄스형 전자기장(PEMF) 자극에 대한 피부 염증 개선 효과를 평가하였다. 혈류개선 및 조직재생 효과를 통해 항염에 효과가 있는 펄스형 전자기장(PEMF) 자극을 이용해 매질에 관계없이 투과시켜 깊은 곳 까지 자극할 수 있는 비침습적인 방법을 통해 아토피성 피부염을 개선하고자 하였다.

본 연구의 결론은 다음과 같다.

1. 관능평가(Clinical Scoring)의 경우, Sham Group에 비해서 PEMF 15 Hz Group이 PEMF 75 Hz Group보다 더 낮은 점수로 평가되었으며 가장 좋은 효과를 확인하였다. 중증도 이상의 아토피성 피부염이 비슷하게 발현이 된 그룹들에서, 관능평가로도 PEMF 자극을 조사한 실험군(15 Hz, 75 Hz Group)과 Sham Group이 차이가 나타났다. 이는, PEMF의 항염 및 피부 조직재생 효과가 아토피성 피부염의 증상 완화 효과가 있음을 의미한다.

2. 병변의 크기를 비교 분석한 결과, 실험군(15 Hz & 75 Hz)이 Sham Group에 비해 병변의 크기가 확연히 줄어든 결과를 확인하였고, 평균적으로 PEMF 75 Hz Group이 PEMF 15 Hz Group보다 크기가 작은 것으로 나타났다. 관능평가의 결과와는 다르게 통계적 유의성은 낮았으나, PEMF 자극은 병변의 크기를 완화시키는데 효과적이라고 판단된다. 또한, PEMF 75 Hz Group이 PEMF 15 Hz Group보다 평균 병변의 크기가 작은 것은 75 Hz의 주파수가 15 Hz보다 병

변의 크기를 완화시키는데 있어서 더 효과가 좋은 것으로 사료된다.

본 연구 결과는 기존의 많은 PEMF 대표적 연구결과인 혈류개선, 항염, 조직재생과 같은 긍정적인 효과와 부합하는 결과임을 확인하였다. 또한, 비침습, 비접촉, 비구속적 자극으로 아토피성 피부염에서 피부염증 및 병변을 완화시킬 수 있는 효과적인 방법임을 제안한다.

추후 연구로, PEMF 자극과 약물치료와 병행실험을 통해서, 아토피성 피부염을 효과적으로 치료할 수 있는 방법을 개발하고자 한다. 또한, 본 연구에서 제시한 고정 자극 프로토콜 이외의 다양한 PEMF 자극 파라미터에 대한 면역학적, 항염 및 조직재생과 같은 연구를 진행하고, 이를 근거로 아토피성 피부염 치료기전에 대한 메커니즘을 밝힐 필요가 있다.

References

- [1] Norlen L, Nicander I, Lundsjo A, Cronholm T, Forslind B. A new HPLC-based method for the quantitative analysis of inner stratum corneum lipids with special reference to the free fatty acid fraction. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:508-16.
- [2] Imokawa G. A possible mechanism underlying the ceramide deficiency in atopic dermatitis: Expression of a deacylase enzyme that cleaves the N-acyl linkage of sphingomyelin and glucosylceramide. *Journal of Dermatological Science.* 2009;55:1-9.
- [3] Kang KD, Park CW, Lee CH. A study of peripheral blood eosinophil and serum IgE level in patients with atopic dermatitis. *Kor J. Dermatol.* 1992;30(1):51-6.
- [4] Oh JW, Kim Ke, Pyun BY, Lee HR, Choung JT, Hong SJ. Nationwide study for epidemiological changes of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindergarten aged children in 2003 in Korea. *Pediatr Allergy Resp.* 2003;13:277-80.
- [5] Alibardi L. Light and electron microscopical localization of filagrin-like immunoreactivity in normal and regenerating epidermis of the lizard *Podarcis muralis*. *Acta Histochem.* 2000;102:453-73.
- [6] Kimata H. Enhancement of IgE Production in B Cells by Neutrophils via Galectin-3 in IgE-Associated Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:168-70.
- [7] Yoshino S, Mizutani N, Chutha SW. IgE-Mediated Atopic Dermatitis-like Skin Inflammation Is Downregulated By the Application of Allergen-Specific Monoclonal Antibody IgG1 Fab Fragments to the Skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:AB282.
- [8] Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge, Van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.
- [9] Mark B, Donald YML. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews.* 2011;242:233-46.
- [10] Ogawa H, Yoshiike T. A speculative view of atopic dermati-

- tis: barrier dysfunction in pathogenesis. *Journal of Dermatological Science*. 1993;5:197-204.
- [11] Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, Aarabi S, Ghali S, Kinucan ER, Simon BJ, Gurtner GC. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:130-41.
- [12] Ahmed I, Vojisavljevic V, Pirogova E. Design and Development of an Extremely Low Frequency (ELF) Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) System for Wound Healing Promotion. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. 2013;39:27-30.
- [13] Choi MC, Cheung KK, Li X, Cheing GLY. Pulsed electromagnetic field (PEMF) promotes collagen fibre deposition associated with increased myofibroblast population in the early healing phase of diabetic wound. *Arch Dermatol Res*. 20-21-9.
- [14] Cheing GLY, Li X, Huang L, Kwan RLC, Cheung KK. Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF) Promote Early Wound Healing and Myofibroblast Proliferation in Diabetic Rats. *Bioelectromagnetic*. 2014;35:161-9.
- [15] Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. The diabetic foot. *Q J Med*. 2008;101:685-95.
- [16] Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998;176:11-9.
- [17] Yarkony GM. Pressure Ulcers: A Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:908-17.
- [18] Hidalgo F, Mas D, Rubio M, Garcia-Hierro P. Infections in critically ill burn patients. *Medicina Intensiva*. 2016;40:179-85.
- [19] Macedo JLS, Santos JB. Predictive factors of mortality in burn patients. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2007;49:365-70.
- [20] Weber RV, Navarro A, Wu JK, Yu H, Strauch B. Pulsed magnetic fields applied to a transferred arterial loop support the rat groin composite flap. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1185.
- [21] Ross CL, Zhou Y, McCall CE, Soker S, Criswell TL. The Use of Pulsed Electromagnetic Field to Modulate Inflammation and Improve Tissue Regeneration: A Review. *Bioelectricity*. 2019;1:247-59.
- [22] Pena-Philippides JC, Yang Y, Bragina O, Hagberg S, Nemoto E, Roitbak T. Effect of Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) on Infarct Size and Inflammation After Cerebral Ischemia in Mice. *Transl Stroke Res*. 2014;5:491-500.
- [23] Hashimoto Y, Arai I, Nakanishi Y, Sakurai T, Nakamura A, Nakaike S. Scratching of their skin by NC/Nga mice leads to development of dermatitis. *Life Sciences* 76. 2004;783-94.
- [24] Matsumoto K, Mizukoshi K, Oyobikawa M, Oshima H, Tagami H. Establishment of an atopic dermatitis-like skin model in a hairless mouse by repeated elicitation of contact hypersensitivity that enables to conduct functional analyses of the stratum corneum with various non-invasive biophysical instruments, *Skin Research and Technology*. 2004;10:122-9.
- [25] Kim KS, Ahn MJ, Kim GS, Park SC, Rhee MH, In JG, Kim BH, Nah YL, Kim HH, Han SH. Effects of *Opuntia humifusa* Extract on DNCB-Induced Allergic Contact Dermatitis in BALBc Mice. *Laboratory Animal Research*. 2007;23(2),169-73.