

저주파 저출력 펄스형 전자기장(LLLF_PEMF) 자극을 이용한 DNCB로 유발된 아토피성 피부염의 개선효과

김준영¹ · 박창순¹ · 유현선² · 이용흠^{1*}

연세대학교 보건과학대학 의공학부, 의료전자기시스템연구실¹

연세대학교 보건과학대학 의공학부, 생체의공학연구실²

Effect on improvement of atopic dermatitis induced by DNCB using Low-level, Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields (LLLF_PEMF) stimulation

Junyoung Kim, Changsoon Park, Hyunseon Yu, and Yongheum Lee*

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

Biomedical optics laboratory, Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*koaim@yonsei.ac.kr

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of using low-level, low-frequency pulsed electromagnetic field (LLLF_PEMF) stimulation to improve atopic dermatitis induced by 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB). Twenty 6-week-old hairless mice were randomly divided into Normal(AOO) (n = 5), PEMF 15 Hz (n = 5), PEMF 75 Hz (n = 5), and sham (n = 5) groups. The DNCB solution was applied to each mouse for 6 weeks every 3–4 days. Following the onset of atopic dermatitis symptoms, the PEMF groups (15 Hz and 75 Hz) were stimulated with LLLF_PEMF (15 mT) for 8 h per day for 1 week. The result of the sensory evaluation analysis (clinical scoring) revealed that the difference in the average sensory evaluation score between the PEMF 15 Hz group and the sham group was 1.6 points, demonstrating statistical significance ($p < 0.05$). As a result of TEWL measurement, there was no significant difference in moisture loss between the normal group and the PEMF 15Hz group ($p < 0.05$). On the other hand, in comparison with the PEMF 75Hz group, a relatively larger percutaneous moisture loss was measured, indicating a significant difference ($p < 0.05$). In the Sham group with the highest moisture loss, deteriorated skin conditions were observed with the largest difference compared to the normal group ($p < 0.01$). From the results of this study, we observed the relief of atopic dermatitis symptoms in the DNCB-induced AD model and concluded that it could be a cornerstone of further research.

1. 연구 배경

아토피성 피부염은 소양증을 주된 증상으로 하는 특정 알레르겐에 대한 반복적인 노출로 인해 유발되는 지연성 과민반응으로, 만성적인 염증성 피부질환이며 재발성 질환에 해당한다. 소양감은 매우 주관적인 감각이나, 신체 부위나 개인의 차이로 다양하게 나타나며 피부를 긁거나 문지르고 싶은 충동을 강하게 일으키는 불쾌한 감각을 수반한다. 아토피성 피부염 환자들은 과면역 반응에 의한 혈중 immunoglobulin E (IgE)의 과다 생성으로 항원-항체 반응의 결과인 Histamine의 분비를 촉진하여 염증을 수반한다[1]. 이로 인해 피부를 긁게 되면 피부 조직 및 인근 림프절의 2차 감염을 초래할 수 있으며, 피부 병변의 발현이 진행됨에 따라 더욱 심한 소양증을 유발하는 순환적 인과관계가 반복되기 때문에, 정신적 스트레스로 인한 삶의 질 저하로 신경 피부염이라 부르기도 한다. 이러한 악순환이 반복되면 피부장벽의 기능을 상실하고, 피부 수분도가 급격히 떨어져 피부 표면이 건조하고 딱딱하게 굳어지는 태선화(Lichenification)가 발생하게 된다[2].

본 연구에서는, 선행 연구를 통해 조직 재생 및 항염에 효과가 있음이 규명된 LLLF_PEMF 자극을 통해 약물 과민성 반응으로 나타나는 피부 건조에 의한 각질화 및 태선화 증상의 개선효과를 관찰하고자 하였다[3,4]. 또한, 항염 및

조직재생은 대상 부위 전체에 걸쳐서 관찰되어야 한다. 이를 검증하기 위해 LLLF_PEMF 자극에 노출된 Hairless mouse 기반의 아토피성 피부염 모델에서 항염 및 조직 재생의 효과 여부를 관찰하기 위해 AD 모델에서 나타나는 대표 증상과 수분 손실도의 상관관계를 분석하기 위해 이 선행연구를 수행하였다. 따라서, 아토피성 피부염 환자에게 나타나는 대표적인 증상을 육안적 방법으로 평가하기 위해 관능평가(Clinical Scoring)를 실시하였고, 증상에 따른 수분 손실도를 측정하고자 피부 임피던스를 통해 측정된 경피 수분 손실도를 분석하였다. 연구결과, LLLF_PEMF 자극에 의한 AD의 개선 효과가 확인되어 이를 보고하고자 한다.

2. 연구 방법

DNCB 반응에 의해 유발된 아토피성 피부염에서 PEMF 자극에 의한 항염 및 피부 조직재생 효과를 평가하기 위해 6채널 자기장 발생 코어를 갖는 시스템을 설계하였다. 본 시스템은 자극 파라미터를 조절, 가변, 제어할 수 있도록 H/W 및 S/W 를 설계하였다. 또한, LLLF_PEMF의 자속밀도 (10mT~20mT)를 조절 가능하도록 코어에 인가되는 전압 및 전류를 다단계로 제어할 수 있게 설계하였다. 특히, 자기장 발생 코어의 발열 문제를 해결하기 위해서

인가전원에 따른 Pulse width modulation(PWM)을 통해 Duty ratio 가 10%~50%로 가변 될 수 있도록 설계하였다.

실험에 사용된 마우스는 무게 26~27g 인 6주령의 수컷 Hairless Mouse(SKH1), 총 20마리 (Normal group (AOO) : n=5, Sham group: n=5, PEFM 15Hz group: n=5, PEFM 75Hz group: n=5)를 사용하였다.

DNCB 반응에 의해 아토피성 피부염이 유발된 Hairless mouse를 3개의 그룹으로 나누고, Sham group과 실험군 (PEFM 15Hz, 75Hz Group)로 구분하였다. Normal group의 경우, AOO용액을 3~4일 간격으로 200 µl 씩 Micro pipette을 이용하여 경피도포 하였고, 실험군(PEFM 15Hz, 75Hz group)과 대조군(Sham group)은 총 6주간 각 개체별 증상에 따라 DNCB 용액을 0.1%~1%로 농도를 조절하며 200 µl 씩 Micro Pipette을 이용하여 경피도포 하였다.

실험군(PEFM 15Hz, 75Hz Group)은 6개의 LLLF_PEFM 발생 코어를 비접촉식(10mm)으로 cage bottom 전체에 골고루 위치시켜 1주일간 총 8시간씩 매일 자극하였다. Sham group의 경우, 실험군과 동일하게 코어를 배치하였으나, LLLF_PEFM 자극을 조사하지 않았다. 본 연구를 위해 진행된 모든 실험방법 및 실험과정은 연세대학교 동물실험 윤리위원회(IACUC, Yonsei Univ)의 승인(YWCI-202002-003-01)을 받은 후 진행하였다.

3. 연구 결과

LLL_PEFM 자극 종료인 48일 시점에서, Normal 그룹을 기준으로 모든 PEFM 그룹과 Sham 그룹의 평균 관능 평가 점수를 One way ANOVA(Tukey's multiple comparison test)를 이용해 비교 분석한 결과, PEFM 15Hz 그룹에서 이상 증후 평가에 대한 점수 차가 통계적으로 유의미하게 나타났으며(p<0.01), PEFM 75Hz 그룹과 Sham 그룹에서는 이상 증후에 따른 점수 차가 있었으나, 동일 수준의 통계적 유의성이 나타났(p<0.001). PEFM 15Hz와 75Hz의 피부 이상 증후에 대한 평균 점수 차를 비교한 결과, PEFM 자극 주파수에 따른 증상의 유의한 차이는 나타나지 않아 증상에 대한 소견과 일치한 결과가 나타났다(p<0.05). PEFM 75Hz 그룹의 경우, Sham 그룹과 비교 시 유의한 개선 효과(p<0.05)는 보이지 않았으나 이상 증후에 대한 관능 평가 결과로 평균 1.2점 감소한 결과를 보였다. 반면, PEFM 15Hz 그룹의 경우, 평균 1.6점의 감소차를 보이며 PEFM 자극에 의한 아토피성 피부염의 이상 증후가 통계적으로 유의하게(p<0.05) 개선된 것으로 나타났다(그림 1).

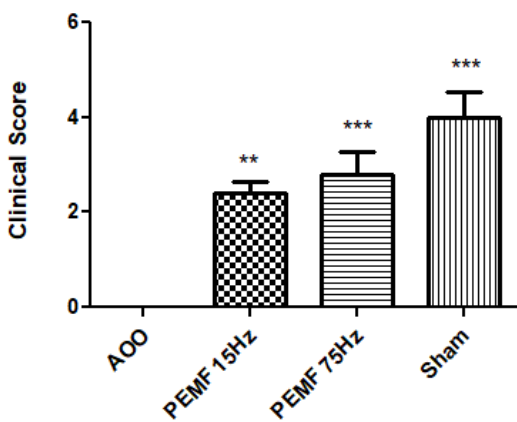


그림 1. 각 그룹별 AD 증상에 의한 감각 평가 결과

PEFM 자극 1일 차에서 경미한 수분 손실도 차이가 나타났으며, 자극 3일부터 5일 차 구간에서 PEFM 그룹 모두 수분 손실도의 급격한 하락을 보였으나, Sham 그룹에서는 경미한 감소 변화가 측정되었다. 모든 그룹별 평균값을 대비 검증한 결과, Normal 그룹과 PEFM 15Hz 그룹의 비교에서는 수분 손실량에 대한 차이가 통계적으로 유의미한(p<0.05) 차이를 보였으며, PEFM 75Hz 그룹과의 비교에서는 상대적으로 더 큰 경피 수분 손실도가 측정되어 유의한(p<0.01) 차이가 나타났다. 가장 높은 수분 손실도가 측정된 Sham 그룹에서는 Normal 그룹과 비교 시 자극 1주일 차 기준, 10.4의 수분 손실도 차이가 나타났으며, 통계적으로 유의한(p<0.001) 차이를 보였다. PEFM 그룹의 경우, 정상군과의 비교에서 주파수에 따른 유의한 차이가 나타났으나, Sham 그룹과의 비교에서는 PEFM 자극에 의한 유의미한(p<0.05) 차이가 나타나지 않았다(그림 2).

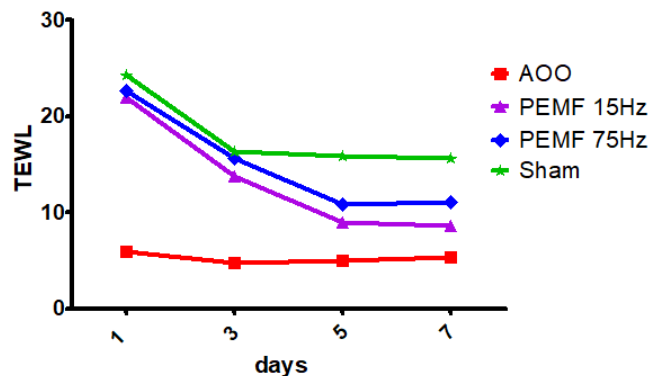


그림 2. 각 그룹별 피부 수분 손실도 분석결과

4. 결론

본 연구는 Hairless mouse model에 DNCB 감각에 의해 유발된 아토피성 피부염 모델에서, 펄스형 전자기장(PEFM) 자극에 따른 AD 증상의 개선 효과를 관찰하고자 하였다.

LLL_PEFM 자극 유/무에 의한 AD의 증상 개선은 15Hz 주파수에서 유의한 차이를 보였으며, PEFM 그룹 모두 Sham 그룹에 비해 증상이 개선된 결과를 보였다. AD가 유발되며 나타나는 피부 각질화 및 태선화에 따른 수분 손실도의 경우, DNCB 감각에 따른 증상 유발로 인해 Normal 그룹과 분명한 차이를 보이며 완전히 회복되지는 않았으나, 동일 증상이 유발된 Sham 그룹에 비해 약물 과민성 반응이 나타난 경피에서 일부 완화된 결과를 보이며 수분 손실도 수치에 의한 차이가 나타났다.

상기 연구 결과를 근거로, PEFM 자극은 아토피성 피부염에서 피부염증 및 병변을 완화시킬 수 있는 것으로 사료된다. 따라서, PEFM은 약물치료를 사용하지 않고도 아토피성 피부염을 치료할 수 있는 방법으로 사용될 수 있다고 사료된다.

5. 참고 문헌

- [1] Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. 2011. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol 41:298-310.
- [2] Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. 2004. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical

corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatology* 31:524-528.

[3] Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Gessi S, Merighi S, Setti S, Cadossi R, Goldring MB, Borea PA, Varani K. 2013.

Pulsed electromagnetic fields increased the anti-inflammatory effect of A2A and A3 adenosine receptors in human T/C-28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts. *PLoS one* 8:e65561.

[4] Ross CL, Zhou Y, McCall CE, Soker S, Criswell TL. 2019. The use of pulsed electromagnetic field to modulate inflammation and improve tissue regeneration: A review. *Bioelectricity* 1:247-259.

[5] Lee HN, Shin SA, Choo GS, Kim HJ, Park YS, Kim BS, Kim SK, Cho SD, Nam JS, Choi CS. 2018. Anti-inflammatory effect of quercetin and galangin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages and DNCB-induced atopic dermatitis animal models. *International journal of molecular medicine* 41:888-898.