백반증의 발병기전

석 승 휘 · 김 동 현

CHA 의과대학과 분당차병원 피부과

Pathogenesis of vitiligo

Seung Hui Seok, MD · Dong Hyun Kim, MD

Department of Dermatology, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Vitiligo is an autoimmune disease in which CD8+ T-cells target and destroy melanocytes, leaving areas of skin without pigment production. Nonsegmental vitiligo, the classical form of the disease, results in symmetrical, bilateral white patches. Vitiligo is a chronic, unpredictable disease, characterized by flares, with depigmentation and periods of disease arrest alternating. This process can be stressful and negatively impact one's quality of life. Various hypotheses have been offered, including cellular stress causing degeneration of melanocytes, chemical toxicity causing melanocyte death, and neural changes that influence melanocytes or their ability to produce melanin. Recently, the interaction between oxidative stress and autoimmune-mediated melanocyte loss has been proposed as the primary pathogenesis of vitiligo. It is now well accepted that interferon- γ and/or C-X-C motif chemokine ligand 10 axis is functionally required for both progression and maintenance of vitiligo, making this pathway a potential therapeutic target. Most therapeutic interventions in the management of vitiligo have been developed based on this immunopathogenesis. This article aims to review the current understanding of the vitiligo pathogenesis.

Key Words: Vitiligo; Etiology; Melanocytes; Autoimmune diseases

서론

백반증은 멜라닌세포를 표적으로 하는 CD8+ T세포에 의한 자가면역이 가장 중요한 발병기전으로 생각되며, 높은 가족력과 갑상샘질환이 자주 동반되는 것으로 보아 유전적 소인을 포함하여 다인자성으로 발병하는 것으로 알려져 있다 [1]. 자가면역 이외 신경체액설, 멜라닌세포 자가파괴, 대사 이상, 산화스트레스 손상 외에 일차적인 멜라닌세포의 이상

도 백반증의 발병기전으로 알려져 있다. 이러한 면역학적 기전과 비면역학적 기전 모두 단독으로는 백반증의 발병기전을 완전히 설명할 수는 없으므로 유전적인 소인과 함께 동반된 생화학적, 환경적, 면역학적 요소들이 융합되어 작용할 것으로 설명하고 있다 [2]. 백반증의 임상형에 따라 발병기전에 차이가 있을 수 있는데 분절형은 어린 나이에 발생, 백모증 동반, 자가면역질환이 동반되지 않는 특징이 있다. 최근 화장품에 포함된 rhododendrol에 의한 백반증 또는 백색피부증과 programmed cell death protein-1 (PD-1)을 표적으로 하는 면역관문억제제 치료 후 발생한 백반증이 보고되어 발병기전에 대한 새로운 연구가 진행되고 있다.

백반증의 원인과 면역학적 발병기전에 대해 기술하고, 최근 가장 많이 연구가 되었던 멜라닌세포 특이 CD8+ T세포, interferon (IFN)- γ /CXCR3/CXCL9-10 케모카인축 등에 관하여 간략히 정리하고자 한다.

Received: October 14, 2020 **Accepted:** November 9, 2020

Corresponding author: Dong Hyun Kim
E-mail: terios92@cha.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

자가면역

단일뉴클레오타이드다형태(single nucleotide polymorphism)를 이용한 연구에서 백반증과 연관될 것으로 생각되는 여러 유전자가 발견되었으며, HLA class 1, HLA class 2, PTPN22 등 10여 개의 유전자가 백반증과 관련된다는 주장이 있다[1]. 그러나 특정유전자와의 관련은 인종 간 상이한 결과를 보이기도 한다[1,3].

부신세포질, 갑상샘세포질, 갑상샘글로불린, 위벽세포, 췌장소도세포 등에 대한 기관특이자가항체의 발생빈도가 높으며, 자가면역질환을 동반하는 경우가 많다[4]. 특히 멜라닌세포 항원에 대한 자가항체의 발생으로 인하여 멜라닌세포 파괴나 기능 이상을 초래하며, 한 연구 결과 항체 혈중치가 백반증의 침범 범위나 활성도와 비례한다는 보고가 있으나 이에 관하여 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다[5].

백반증은 피부에 국한되어 탈색반이 생기는 경우가 대부분이나 눈의 홍채와 망막의 색소 이상을 동반할 수 있으며 갑상샘기능저하 혹은 항진증, 당뇨병, 악성빈혈, 애디슨병, 원형탈모증, 홍반루푸스, 피부경화증 등 자가면역질환이 동반하는 경우가 많다. 부분백모증, 테모양모반 발생이 흔히 관찰되며 건선, 편평태선이 동반될 수 있다[4]. 한편 백반증 환자에서 피부암의 발생 위험도는 오히려 낮게 보고되었는데, 최근 내부장기 암의 발생빈도도 감소된 것으로 보고되었다[6].

멜라닌세포 스트레스

백반증 환자의 멜라닌세포를 배양하는 것은 쉽지 않은데 활성산소종 증가, 세포질그물(endoplasmic reticulum) 확장, 미접합단백질반응(unfolded protein response) 등 외인성 산화스트레스에 민감한 소견이 관찰된다[7]. 멜라닌세포가 신경능선에서 기원하며 신경절에 따른 분포를 보이는 백반증도 있고, 신경손상이나 스트레스 등의 정신적 긴장이 백반증 발생 또는 악화와 관련되기도 한다[8]. 백반증 환자의 표피와 혈장에 노르에피네프린(norepinephrine)이 증가되어 있으며, 병변에 catechol-O-methyltransferase가 증가

되어 있다. 이러한 카테콜아민 생합성 이상과 함께 모노아민산화효소(monoamine oxidase)의 증가는 스트레스와 관련된 과산화수소를 생성하게 되고, 이로 인해 멜라닌세포가 손상을 받아 탈색소 병변이 나타난다. 병변내 신경펩타이드의 변화가 관찰되기도 하며, 티올, 페놀복합체, 카테콜, 카테콜 유도체, mercaptoamine과 여러 퀴논(quinone)이 타이로시나제(tyrosinase)의 작용을 억제하여 탈색소현상을 일으키게 된다[9]. 멜라닌 형성과정에 생기는 중간물질이나 대사물질들은 페놀 복합체로 멜라닌세포내에 축적되어 멜라닌세포를 파괴하게 된다. 피부에 위의 성분들이 닿게 되면 소위 ‘직업백반증(occupational vitiligo)’ 혹은 화학적백피증(chemical leukoderma)을 일으키게 된다[10].

백반증 병변에서 멜라닌세포가 점진적으로 소실되어 없어질 때 면역세포가 침윤되어 멜라닌세포에 염증신호를 주는 것으로 알려져 있다. 50명의 백반증 환자의 병변 가장자리의 조직학적 연구에서 소수포(microvesicle)는 보이는 염증형과 멜라닌세포의 경표피제거를 보이는 비염증성과 혼재형으로 나눌 수 있으며 이는 E-cadherin의 소실과 연관이 되는 것으로 보고되었다[11,12]. 이러한 소견은 백반증 발병기전에서 T세포 매개 세포독성이 중요함을 시사한다.

T세포 매개 세포독성 반응

백반증의 GWAS (Genome Wide Association Study) 연구에서 주조직적합복합체(MHC, major histocompatibility complex) 클래스 I 및 II 유전자좌와 백반증의 연관성을 확인하였고, CD8+ 및 CD4+ T세포는 새로 생기고 있는 백반증 병변의 가장자리에서 일관되게 관찰되었다[3]. 또한, 백반증 병변에서 면역관용이 억제되는 것은 작동 및 조절 T세포의 비율과 기능의 변화와 연관이 된다. 백반증 환자의 병변 주위와 비병변 피부에 있는 멜라닌세포 근처에서 granzyme과 perforin을 발현하고 피부로의 침윤을 유도하는 cutaneous lymphocyte antigen를 발현하는 CD8+ T세포의 침윤으로 CD8/CD4 비율의 증가를 보인다. 특히 안정화된 백반증과 정상 피부보다 활동성 백반증 병변에서 CD8+ T세포가 더

Figure 1. Immunopathogenesis of vitiligo. In a predisposed patient, melanocytes present abnormalities that lead to the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and contribute to activation of the innate immune response and subsequently to adaptive T-cell responses, through activation of TRM that reside in the skin and recruitment of T-cells expressing CXCR3. Interferon (IFN)- γ and downstream Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) signal pathway are involved in melanocyte loss and the development of white patches. HSP, heat shock protein. Illustrated by authors.

많이 침윤되어 있어 활동성 병변에서 멜라닌세포의 선택적인 파괴와 관련이 있다. 이러한 멜라닌세포 특이 세포독성 CD8+ T세포가 활성화되는 것을 억제할 수 있는 조절 T세포의 능력은 감소되어 있다[13].

활동성 백반증 병변 주위에서 관찰되는 CD8+ T세포는 Tc1 관련 사이토카인인 IFN- γ 와 tumor necrosis factor (TNF)- α 를 생산하며 Melan-A/MART-1, gp100, tyrosinase와 같은 멜라닌세포 항원에 대해 반응한다. 이런 특이적인 면역이상이 백반증의 원인인지 결과인지, 혹은 부수적인 현상인지는 아직까지 결론을 내리기 힘들지만 HLA-A2-제한 멜라닌세포-특이적 CLA+CD8+ T세포는 질병의 활성도와 관련이 있다[14,15].

멜라닌세포가 파괴될 때 자가반응 CD4+ T세포가 관여하는지는 여전히 불분명하다. CD4+ T세포는 면역반응을 조정하는 데 중요한 역할을 하며, 세포독성 CD8+ T세포가 만들어지는 과정에 중요한 역할을 한다. 멜라닌세포-특이 T세포 수용체 형질전환 마우스 모델을 이용한 연구에서 CD4+ T세포에 의존하여 탈색 병변이 나타나며 Fas-FasL 신호전달이 관여할 것으로 생각된다[16,17].

백반증에서 Th17 세포의 역할은 아직 확실하지 않다. 백반증 환자의 혈액 및 병변 주위 피부에서 interleukin (IL)-17 발현이 증가해 있으나 IL-17 단독으로는 멜라닌세포에 거의 영향이 없으며, 염증성 사이토카인 증가를 통해 간접적으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다[18].

INF- γ /CXCR3/ CXCL9-10 케모카인 축

아토피피부염과 건선은 Th2- 또는 Th17- 우세한 사이토카인이 발병기전에서 중요하게 작용함이 밝혀진 후 이를 차단하는 다양한 생물학적제제가 우수한 임상효과를 보여주고 있다. 백반

증에서는 Th1-/Tc1 세포에서 분비되는 IFN- γ 및 TNF- α 가 증가되어 있는데, 최근에는 IFN- γ 에 의해 유도되는 케모카인이 질환의 활성도와 비례한다는 것이 알려지고 IFN- γ 를 억제하는 치료가 동물모델과 임상시험에서 효과를 보여, IFN- γ 가 백반증의 발병에 가장 중요한 염증물질로 생각되고 있다[19].

T세포가 조직으로 이동할 때 케모카인 리간드와 결합하는 동족 수용체를 발현하는 T림프구의 화학주성(chemotaxis)이 관여하는데 각질형성세포에서 분비되는 케모카인 CXCL16과 멜라닌세포에서 분비되는 CXCL12, CCL5가 백반증 병변에서 증가되어 있다고 알려졌다. 최근에는 백반증 발병 기전에서 CXCR3/CXCL9,10 케모카인 축이 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며, 백반증 환자의 피부에서 CXCR3 및 그의 리간드 CXCL9 및 CXCL10의 발현이 증가되어 있다[20,21]. 이들 케모카인은 면역 및 상피세포를 비롯한 다양한 세포 유형에서 IFN- γ 에 의해 유도된다. 백반증 마우스 모델에서 CD8+ T세포가 피부에 침착할 때 IFN- γ 및 CXCR3에 의존한다[22]. 백반증 피부에서 증가된 IFN- γ 에 의해 CXCL9 및 CXCL10 분비가 유도되며, CXCR3을 표

현하는 T세포의 피부 침착을 유도하여 염증을 증폭시킨다 (Figure 1). 또한 염증성 사이토카인은 멜라닌세포의 기능에도 직접 영향을 미칠 수 있어서 고농도의 IFN- γ 는 멜라닌 생성을 억제하고 멜라닌세포의 세포자멸사를 유도할 수 있다[19].

Janus kinase-signal transducers and activators of transcription 경로

Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) 경로는 염증성 사이토카인의 신호 전달에 중요한 역할을 한다. 사이토카인이 세포 외 결합을 하면 JAK이 활성화되고, 활성화된 JAK은 STAT에 결합하여 인산화를 통해 신호가 전달된다. JAK은 JAK1, JAK2, JAK3와 tyrosine kinase 2가 있으며, 백반증의 발병기전에서 중요한 IFN- γ 는 IFN- γ 수용체를 통해 JAK1과 JAK2를 통해 STAT1에 신호를 전달한다. 따라서 이 경로를 억제하는 JAK 억제제가 새로운 치료 옵션으로 주목받고 있으며, 현재 경구 약제와 국소제제에 관하여 활발하게 연구되고 있다[23].

선천성 면역

산화스트레스의 증가와 미접합단백질반응 활성화의 장애는 멜라닌세포와 각질형성세포의 사멸을 유도하는 동시에 백반증 면역체계의 활성화에 중요한 전염증 사이토카인의 생성과 신호의 활성화를 유도할 수 있다[7].

1. Heat shock protein

Heat shock protein (HSP)은 외부 스트레스에 의해 발현이 유도되는 chaperone의 하나로 Toll-like receptor (TLR)-2, TLR-4와 여러 pathogen recognition receptor를 활성화시킨다. Inducible HSP (HSPi)는 화학적으로 유도된 스트레스에 의해 멜라닌세포로부터 발현이 유도되는데, 최근 마우스 모델 연구를 통해 HSP70i에 의해 백반증이

유도되거나 질병의 진행이 가속화된다는 것이 확인되었다. 그 기전은 HSP70i에 의해 plasmacytoid dendritic cell로부터 IFN- α 가 생산되며, IFN- α 는 표피세포의 CXCL9 및 CXCL10의 생산을 유도하여 작동 T세포가 침윤되도록 하는 것으로 생각된다[24].

2. High-mobility group box 1

High-mobility group box 1 (HMGB 1)은 세포의 핵 내에 존재하는 DNA 결합 단백질로 전사조절 인자들과의 상호작용을 통해 전사를 조절하는 역할을 한다. 외부 스트레스나 세포괴사에 의해 HMGB 1의 세포 외 분비가 일어나게 되는데, 세포 외로 분비된 HMGB 1은 TLR2, TLR4, TLR9과 같은 면역수용체와의 상호작용을 통해 NF- κ B의 활성화와 IL-6, TNF- α 의 생산을 유도하게 된다. 뿐만 아니라 HMGB 1은 그 자체로 멜라닌세포의 직접적인 사멸을 유도하기도 하며, 자유 DNA와 결합하여 plasmacytoid dendritic cell에 의한 I형 IFN 생성을 유도하는 것으로 알려져 있다[25].

3. TNF- α

백반증 환자의 피부에서 TNF- α 의 발현이 증가되어있다. TNF- α 는 주로 CD8+ T세포와 CD4+ T세포에 의해서 생산되나 염증 환경에서는 각질 세포, 섬유아세포 그리고 멜라닌세포도 TNF- α 를 생산할 수 있다. TNF- α 가 줄기세포로부터 멜라닌세포의 분화를 억제하고, 세포 사멸을 유도하여 멜라닌세포를 파괴한다는 것이 생체의 시험을 통해 확인되었다[26]. 그러나 백반증 발병기전에서 TNF- α 의 주요한 역할에도 불구하고, 백반증의 안정화와 색소재침착에 대한 TNF- α 길항제의 효과를 확인하지는 못하였다[27].

Skin resident memory T lymphocyte

건선, 백반증, 고정약진 등 같은 부위에 재발하는 피부질환에서 피부에 상주하면서 작동 기억 T세포(memory T cell)로서 역할을 하는 skin resident memory T lymphocyte (TRM)의 역할에 대해 최근 알려지고 있다. 이 TRM은 cutaneous

lymphocyte antigen과 CCR4를 발현하고 T세포 활성화 표지자인 CD69와 αE integrin인 CD103을 발현하는 것이 특징이다. 최근 CD49a를 발현하는 TRM이 백반증 발병에 관여할 것이라는 연구결과가 보고되었다. 또 다른 연구에서 안정화된 백반증과 활동성 백반증 병변의 주변 피부에 침윤된 T림프구 중 CD69와 CD103을 모두 발현하는 CD8+ TRM이 건선과 정상피부에 비해 증가되어 있는 것을 확인하였다. CD103을 발현하는 CD8+ TRM은 주로 표피에 위치하였다. 멜라닌세포-특이 CD8+ T림프구를 포함하여 백반증 병변에 위치한 대부분의 CD8+ TRM에서 CXCR3가 발현되고 세포독성능의 증가와 함께 IFN- γ 와 TNF- α 의 생산이 증가되어 있어 백반증의 발병기전에서 기억 T세포가 주요하게 작용할 수 있음을 시사한다[28].

멜라닌세포 줄기세포

얼굴과 같이 멜라닌세포가 충분히 분포하는 신체부위는 비교적 치료가 되어 색소재침착이 잘 되는 한편, 말단부위와 같이 멜라닌세포가 부족한 신체 부위는 일반적으로 치료에 저항하게 된다. 따라서 멜라닌세포가 파괴되는 것을 막고 백반증 병변 부위로 멜라닌세포가 이동하게 하는 국소치료제, 광선치료, 전신치료법 등이 사용되고 있으나 치료가 안 되는 부위에는 탈색치료나 세포이식 등의 방법이 사용되고 있다[29].

결론

백반증은 비교적 흔하면서도 아직 발병기전이 완전히 밝혀지지 않아 효과적인 치료법의 개발이 더디게 진행되고 있다. 여러 가지 제안된 발병기전 중 자가면역질환의 동반, 면역조절 유전자 이상, 활동성 병변의 염증세포 침윤 등을 종합적으로 고려하여 자가면역/염증설이 가장 중요한 가설로 생각된다. 그 중 CD8+ T세포에서 생산되는 IFN- γ 와 CXCR3/CXCL9-10 케모카인의 활성화가 백반증에서 가장

중요한 발병기전으로 생각된다. 그러나 외부 자극에 대한 부적절한 적응을 보이는 멜라닌세포의 내인성 결함과 면역체계를 활성화시키는 위험신호 또한 중요한 발병기전으로 생각된다. 병변의 확산을 막고 색소재침착을 유도하는 고식적인 백반증 치료 방법 외에 새로운 면역기전에 대한 이해를 토대로 최근 IFN- γ /Th1 경로를 표적으로 하는 JAK억제제의 임상시험이 진행 중이므로 이에 대한 치료효과를 곧 알게 되어 새로운 치료의 장이 열리기를 기대한다.

찾아보기말: 백반증; 발병기전; 멜라닌세포; 자가면역질환

ORCID

Seung Hui Seok, <https://orcid.org/0000-0001-7228-7942>

Dong Hyun Kim, <https://orcid.org/0000-0003-3394-2400>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35:245-255.
2. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:52-67.
3. Cheong KA, Kim NH, Noh M, Lee AY. Three new single nucleotide polymorphisms identified by a genome-wide association study in Korean patients with vitiligo. *J Korean Med Sci* 2013;28:775-779.
4. Choi CW, Eun SH, Choi KH, Bae JM. Increased risk of comorbid rheumatic disorders in vitiligo patients: a nationwide population-based study. *J Dermatol* 2017;44:909-913.
5. El-Gayyar MA, Helmy ME, Amer ER, Elsaied MA, Gaballah MA. Antimelanocyte antibodies: a possible role in patients with vitiligo. *Indian J Dermatol* 2020;65:33-37.
6. Bae JM, Chung KY, Yun SJ, Kim H, Park BC, Kim JS, Seo SH, Ahn HH, Lee DY, Kim YC, Park HJ, Kim M. Markedly reduced risk of internal malignancies in patients with vitiligo: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2019; 37:903-911.
7. Toosi S, Orlov SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol* 2012;132:2601-2609.

8. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, van Geel N, Le Poole IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Gauthier Y, Hann SK, Picardo M, Taieb A; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:E1-E13.
9. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
10. Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 2004;17:208-214.
11. Benzekri L, Hmamouchi I, Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study. *Br J Dermatol* 2015;172:331-336.
12. Wagner RY, Luciani F, Cario-Andre M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, Ezzedine K, Lepreux S, Steingrimsson E, Taieb A, Gauthier Y, Larue L, Delmas V. Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2015;135:1810-1819.
13. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev* 2015;14:49-56.
14. Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, Storkus WJ, Das PK. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* 2003;83:683-695.
15. Steitz J, Wenzel J, Gaffal E, Tuting T. Initiation and regulation of CD8+ T cells recognizing melanocytic antigens in the epidermis: implications for the pathophysiology of vitiligo. *Eur J Cell Biol* 2004;83:797-803.
16. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleman TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2220-2232.
17. Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S, Ming L. Global activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PLoS One* 2012;7:e37513.
18. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Wei M, Liao W. The role of IL-17 in vitiligo: a review. *Autoimmun Rev* 2016;15:397-404.
19. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, Seneschal J. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27:398-407.
20. Wang S, Zhou M, Lin F, Liu D, Hong W, Lu L, Zhu Y, Xu A. Interferon- γ induces senescence in normal human melanocytes. *PLoS One* 2014;9:e93232.
21. Rezk AF, Kemp DM, El-Domyati M, El-Din WH, Lee JB, Uitto J, Igoucheva O, Alexeev V. Misbalanced CXCL12 and CCL5 chemotactic signals in vitiligo onset and progression. *J Invest Dermatol* 2017;137:1126-1134.
22. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8+ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012;132:1869-1876.
23. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol* 2019;10:2847.
24. Denman CJ, McCracken J, Hariharan V, Klarquist J, Oyarbide-Valencia K, Guevara-Patino JA, Le Poole IC. HSP70i accelerates depigmentation in a mouse model of autoimmune vitiligo. *J Invest Dermatol* 2008;128:2041-2048.
25. Kim JY, Lee EJ, Seo J, Oh SH. Impact of high-mobility group box 1 on melanocytic survival and its involvement in the pathogenesis of vitiligo. *Br J Dermatol* 2016;176:1558-1568.
26. Camara-Lemarroy CR, Salas-Alanis JC. The role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of vitiligo. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:343-350.
27. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, Kim GM, Park CJ, Park HJ. Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2018;138:768-774.
28. Frączek A, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. The role of TRM cells in the pathogenesis of vitiligo-a review of the current state-of-the-art. *Int J Mol Sci* 2020;21:3552.
29. Goldstein NB, Koster MI, Hoaglin LG, Spoelstra NS, Kechris KJ, Robinson SE, Robinson WA, Roop DR, Norris DA, Birlea SA. Narrow band ultraviolet B treatment for human vitiligo is associated with proliferation, migration, and differentiation of melanocyte precursors. *J Invest Dermatol* 2015;135:2068-2076.

Peer Reviewers' Commentary

백반증은 치료가 어려운 난치성 피부질환이다. 이 논문은 백반증의 원인과 면역학적 병인에 대하여 여러 가지 제기되는 학설들을 체계적으로 자세히 소개하고 있다. 최근 연구결과를 정리하여 자세히 설명하고 있어, 복잡한 기전을 그림을 이용해 도식적으로 설명하고 있어 백반증의 기전을 이해하는데 많은 도움이 될 것으로 기대된다. 백반증과 관련한 여러 가지 요인에 대한 이해를 통해, 환자들에게 백반증을 유발하거나 질병을 악화시키지 않는 생활 습관을 설명하고 교육시키는데 중요한 정보를 제공하고 있다. 또한 백반증이 단지 피부의 질환이 아니라 다양한 자가면역성 질환과 관련되어 있으므로, 의료진들은 이에 대한 검사 및 치료가 필요함을 인식해야 함을 강조하고 있다. 이 논문은 백반증의 다양한 원인과 발생기전을 이해하는데 좋은 자료가 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]