

건선의 치료

Treatment of Psoriasis

윤 재 일

서울의대 서울대병원 피부과

서울 종로구 연건동 28

Jai-Il Youn, M.D.

Department of Dermatology

Seoul National University College of Medicine & Hospital

E-mail : jaiil@snu.ac.kr

Abstract

Psoriasis is a common, chronic skin disease. The goal of therapy is always to use the appropriate medication to achieve the desired effect while minimizing side effect. The three types of traditional therapies for treatment of psoriasis are topical therapies, phototherapies and systemic therapies. Topical steroid, vit D derivatives are frequently prescribed with other agents. Broad band UVB, PUVA and narrow band UVB therapies are most commonly used phototherapy. Three main systemic agents now used for moderate to severe psoriasis are retinoid, cyclosporine and methotrexate. Psoriasis is recently found to be an T-cell mediated immunologic disease. This lead to the developing new targeted immunobiologic agents. The newer biologic agents appear to combine greater efficacy of treatments with less toxicity by targeting T cell activation or specific mediator, TNF- α .

Keywords : Psoriasis; Phototherapy; Retinoid; Cyclosporine; Biologics

핵심용어 : 건선; 광치료; 레티노이드; 사이클로스포린; 생물학제제

건선은 흔히 보는 만성 피부병이다. 처음에는 은백색의 인설을 동반한 구진을 나타내는데 점차 주위로 확산되어 다양한 크기의 판상 병변을 나타낸다. 그 외 농포형, 박탈형, 물방울양형 등 여러가지 다른 모양도 있다. 대개 악화와 호전을 반복하면서 재발하는 피부 질환이다 (1). 건선의 병인 연구에서는 아직 완전하지는 않으나 최근 괄목할만한 진전을 보이고 있으며 그 발전에 맞추어 새로운 약제들이 개발되어 유용하게 쓰이고 있다. 건선은 현재 유전적 요인 하에 개인의 생활과 환경적 요인이 유발인으로 작용하며 T 보조세포의 활성화와 분비되는 TNF- α 를 위시한 여러 cytokine들에 의하여 각질형성 세포의 증식이 일어나는 질환으로 밝혀졌다(2). 건선 자체가 치명적이지는 않으나 만성적인 피부병으로 인하여 미용적인 면이나 정신적인 면에서 많은 불편을 초래하는 만성 재발성 질환이므로 우수한 효과를 내면서도 부작용이 적은 치료법이 요망된다(3).

건선의 치료에는 크게 국소치료, 전신치료 및 광치료 등이 있으며 최근에는 건선의 병인에 근거한 면역생물학 제제들이 개발되었다. 그 외 효과는 높이고 부작용은 감소시키기 위하여 이들을 적절히 같이 사용하는 복합요법이 많이 쓰이고 있다(표 1). 또한 건선의 장기 치료에는 이들 각종 치료법을 순환하며 사용하는 순환요법이 있다.

표 1. Type of psoriasis treatment

- ① 국소치료
- ② 광치료
- ③ 전신치료
- ④ 면역생물학제제
- ⑤ 복합요법
- ⑥ 순환요법

표 2. Factors influencing choice of psoriasis therapy

- ① 건선의 경중도
- ② 건선의 활성도
- ③ 건선의 형태
- ④ 건선의 발생 피부 부위
- ⑤ 환자의 나이
- ⑥ 환자의 치료접근 가능성
- ⑦ 환자의 정신적 상태

이들 치료법들은 어느 것이나 장·단점을 가지고 있으므로 어느 환자에게 어느 것이 꼭 좋다고 단정하기는 어려우나 환자의 여러가지 면을 고려하여 적절한 치료방법을 시기에 맞추어 선택하여야 한다. 치료방법의 선택에 영향을 미치는 요인들은 표 2와 같다(1).

국소치료(Topical Therapy)

경증의 치료로 흔히 선택되는 방법으로 연고나 크림, 또는 로션제 등의 국소용제를 환부에 바르는 방법이다. 바르는 약제들은 스테로이드, 안쓰라린, 타르, 비타민 D 유도체, 비타민 A 유도체 등이 있다. 그 외 살리셀산과 같은 각질용해제와 피부연화제가 사용된다(표 3).

1. 국소 스테로이드(Topical Steroid)

스테로이드제의 국소도포는 표피의 항증식 작용, 항소

표 3. Topical agents in the treatment of psoriasis

- ① 스테로이드
- ② 안쓰라린
- ③ 비타민 D 유도체
- ④ 비타민 A 유도체
- ⑤ 타르
- ⑥ 각질용해제
- ⑦ 피부연화제

표 4. Side reactions of topical steroid

- ① 피부위축
- ② 모세혈관 확장
- ③ 자반증
- ④ 팽창선조
- ⑤ 여드름 발생 및 악화
- ⑥ 주사 발생 및 악화
- ⑦ 피부감염 발생 및 악화
- ⑧ 반동현상

염 작용으로 인하여 건선에 치료효과를 나타낸다. 건선의 정도에 따라 하루 1~3회 발라준다. 사용되는 제제는 스테로이드 자체의 화학적 성상 및 농도에 따라 효과가 결정되는데, 대개 0.1%가 많이 쓰이나 화학적 성상에 따라 그 이하로도 많이 쓰인다. 화학적 성상과 농도에 따라 스테로이드제의 종류를 강도에 따라 가장 높은 I에서 VII까지로 나누고 있다.

국소스테로이드의 장기 사용시에는 여러 가지 부작용이 올 수 있으므로(표 4) 항상 유의하여야 한다. 특히 강한 국소스테로이드의 경우 장기 사용을 피하여야 한다.

2. 안쓰라린(Anthralin)

안쓰라린은 건선의 치료제로서 우수한 효과를 나타낸다. 그러나 최근에는 약의 부작용인 피부의 일시적인 착

색과 자극반응으로 인하여 그 사용이 많이 줄었다. 안쓰라린 건선에 대한 치료 작용기전은 DNA 합성 억제, 세포주기의 정상화 및 세포증식의 억제로 일어나는데, 이런 작용은 주로 mitochondria의 효소계에 작용해서 일어난다.

사용법은 대개 0.1%에서부터 시작하여 서서히 환자의 적응 정도에 따라 농도를 증가시켜 나간다. 즉 0.1%, 0.25%, 0.5% 순으로 증가시킨다(4). 때로는 부작용으로 자극이 많이 되는 경우 0.01%나 0.05%로 낮출 수도 있다(5). 사용횟수는 저녁에 한번 바른다. 최근에는 단기 접촉요법(short contact therapy)이라고 하여 도포시간을 10~20분으로 감소시킬 수 있다. 즉 10~20분만 바른 후 씻어버리기 때문에 편리하며, 옷이나 침구 등을 손상시킬 우려가 없어 환자들이 선호하는데, 농도를 1~3%로 증가시킬 수 있다.

안쓰라린 단독으로 효과가 없는 경우 UVB를 추가하여 Ingram법을 시행할 수 있다(6).

3. 비타민 D 유도체:

칼시포트리올(Calcipotriol), 칼시트리올(Calcitriol)

건선의 새로운 효과적인 국소치료제로 비타민 D3 유도체인 calcipotriol과 calcitriol이 새로이 이용되고 있다. 건선의 새로운 치료법으로 비타민 D3가 연구된 것은 골다공증 환자를 치료하기 위하여 calcitriol의 합성 전구물질인 1α -hydroxyvitamin D3를 경구 투여하던 환자에서 동반질환인 건선의 병변이 호전됨을 보고한 이후부터이다. 비타민 D3의 활성형인 calcitriol($1,25-(OH)_2$ vitamin D₃)은 뼈와 신장 및 위장관에 주로 작용하는 호르몬이지만 면역계, 내분비기관, 피부 등 다양한 기관에도 작용한다. 이러한 calcitriol의 수용체는 여러 표적기관이나 정상 및 건선 피부의 각질형성세포, 진피의 섬유

모세포 및 내피세포 등에 분포함이 증명되었다. 또한 각질형성세포 배양에 calcitriol을 처리하면 세포의 분화가 촉진되고 증식은 억제됨이 관찰되었다. 따라서 calcitriol과 그 유도체들이 표피의 분화와 증식에 이상을 보이는 건선의 치료에 국소적으로 시도되었으나, 경피적인 흡수로 인한 과칼슘혈증이나 신기능장애 등의 부작용을 초래할 수 있기 때문에 임상에는 사용되지 못하였다. 그러나 최근에 칼슘대사나 신기능에는 거의 영향을 미치지 않으나 효과면에서는 우수한 calcitriol과 새로운 유도체인 calcipotriol이 새로이 연고로 개발되어 건선의 치료제로 이용하게 되었다(7, 8).

Calcipotriol의 작용기전은 세포분화의 촉진과 증식억제 뿐만 아니라 T 보조세포를 억제하는 작용 등으로 설명하고 있다.

비타민 D 유도체는 경증 내지는 중등증의 몸과 사지에 있는 판상 건선에 주로 쓰인다. 얼굴에는 피부자극을 줄 수 있으므로 사용하지 않는다. 그러나 칼시트리올은 얼굴 피부에도 사용이 가능하나 우선 자극 유무를 관찰하는 것이 안전하다(9, 10). 스테로이드 크림의 장기사용으로 오는 피부위축, 혈관확장 또는 팽창선조 등이 없으므로 스테로이드 크림의 부작용이 우려되는 경우 사용할 수 있다.

부작용으로 홍반, 작열감, 표피탈락, 피부염 등의 국소자극 작용이 나타날 수 있다. 또한 가려움증이 올 수 있다.

4. 비타민 A 유도체: 타자로텐(Tazarotene)

국소적으로 비타민 A 유도체를 사용하는 경우 피부자극이 오기 때문에 지금까지 많이 쓰이지 않았다. 최근 tazarotene이 개발되어 쓰이고 있는데 기존의 유도체들보다 자극이 적으며 스테로이드에 비해 효과가 빠르지는 않으나 조금 오래 지속되는 것으로 알려졌다. 건선에서의

효과는 각질 형성세포의 증식과 분화에 대한 조절에 의한 것이다. Tazarotene의 주된 부작용은 피부자극 반응이다. Tazarotene과 스테로이드를 복합하는 경우 자극을 줄이며 스테로이드의 피부 위축반응도 감소시킬 수 있다(11).

5. 타르(Tar)

만성 판상 건선에 주로 쓰인다. 그러나 대개 tar 단독으로는 효과가 약하므로 광선치료와 겸하여 사용한다. 안쓰라린과 같이 활성도가 높은 경우에 사용시 자극으로 병을 오히려 악화시킬 수도 있다. 두부건선에는 샴푸형으로 된 tar 샴푸가 쓰이고 있다.

부작용으로 피부자극반응이 나타날 수 있으며 모낭염이 올 수 있다. 그리고 tar의 냄새와 흑갈색의 색깔을 환자들이 싫어하는 경우가 많다. 최근의 제제들은 냄새와 색깔을 많이 제거한 제형들이 나오고 있다.

6. 각질용해제(Keratolytics)

각질용해제가 건선의 치료에 쓰이는데, 그 효과는 건선의 인설을 제거하는 직접적인 작용과 다른 약물의 피부침투를 증가시키는 간접작용으로 볼 수 있다. 그러므로 적응증도 인설이 아주 두터운 판상 건선이나 손, 발바닥의 과각화형 건선 등에 주로 쓰인다. 가장 많이 쓰이는 제제는 살리실산(salicylic acid)으로서 단독으로 쓰거나 또는 타르, 안쓰라린 등에 혼합하여 쓴다. 대개 2~10% 정도까지가 주로 쓰이는데 인설의 정도와 효과에 따라 농도를 조절한다.

7. 피부연화제(Emollients)

피부를 부드럽게 만들어 주며 각질층의 수분 손실을 보충해 주는 제제로 이용된다. 건선의 피부는 건조할 뿐만

표 5. Phototherapeutic agents in the treatment of psoriasis

- ① 자외선 B 치료
- ② 광화학요법
- ③ 단일파장 자외선 B 치료

아니라 계속해서 인설이 발생하고 있다. 또한 치료를 위하여 일광노출을 자주하거나 자외선 치료를 받는 경우 피부는 더욱 건조해진다. 건조한 피부는 가려움증을 일으키며 가려움증은 건선을 악화시키는 악순환의 고리로 작용한다. 그러므로 적당한 피부연화제를 수시로 사용하는 것이 좋다.

광치료(Phototherapy)

광치료란 광선을 이용하여 질병을 치료하는 것이다. 광치료의 효시는 Finsen으로서 1903년 광치료의 의학적 응용에 대한 업적으로 노벨상을 수상한 바 있다. 광치료법은 이후 광생물학, 광화학, 광물리학 등의 기초학문과 원하는 광선을 조사할 수 있는 인공광원의 개발과 함께 많은 발전을 이룩하였다.

현재 UVB를 이용하는 자외선 치료법은 건선에서는 이미 효과적인 기본치료법으로 자리잡았다. 또한 광감작제인 psoralen을 복용하거나 바른 후 UVA를 조사하는 광화학요법은 전혀 새로운 개념의 인간의 질병 치료법으로서 건선에 효과적인 치료법으로 인정을 받아 널리 쓰이고 있다. 그리고 최근에는 311nm의 단일파장 자외선 B 치료법이 자외선 B 치료를 대체하여 널리 쓰이고 있다(표 5).

1. 자외선 B 치료(Ultraviolet B Phototherapy)

과거부터 우리 인간은 태양을 종교적인 의미로 숭배하

였으며 또한 햇빛을 쬌이면 건강해진다고 믿고 있었다. 고대 인디아, 아시리아, 페르시아, 에집트, 페니키아인 등은 태양을 인간에게 생과 삶을 위한 건강을 주는 신으로 숭앙하였다. 일광을 이용한 치료는 Helios, 그리스 신화에서의 태양신의 이름을 빌어 지금도 heliotherapy라고 부르고 있다. 로마시대에도 일광욕실(solarium)을 건설하였으며 햇빛을 쬌임으로써 건강을 증진시킬 수 있다고 믿었다.

1925년 미국 Mayo clinic의 Goeckerman은 tar와 고압수은 등을 이용한 건선치료 효과를 처음으로 보고하였으며 이후 현재까지 다양한 변형법들이 개발되어 Goeckerman 치료법이라는 이름으로 이용되고 있다(12). 1953년 영국 Leeds의 Ingram은 anthralin과 수은 등을 이용한 Ingram법을 보고하였다(13). 현재 여러 가지 변형된 광치료법이 개발되었으나 크게는 위의 두 가지 방법이 건선의 자외선 치료의 근간을 이루고 있다(14). 단지 tar나 anthralin 등의 변형이나 새로이 개발된 광원을 사용한 약간씩의 변형된 방법이 이용되고 있다. 아울러서 최근에는 광치료와 retinoid를 이용한 복합요법(combination therapy)이 강구되고 있다. 즉 양자를 복합함으로써 치료효과는 높이고 부작용은 줄일 수 있기 때문이다.

2. 광화학요법(Photochemotherapy, PUVA)

광화학요법은 광독성약물인 psoralen을 바르거나 먹은 후 UVA를 조사하여 병을 치료하는 새로운 치료방법이다. 이 때 화학약물인 psoralen과 이의 작용파장 광선인 UVA를 조사하므로 광화학요법이라고 부르며 PUVA라고 줄여서 부른다. 1974년 Parrish 등은 처음으로 21명의 건선환자를 대상으로 8-MOP를 경구투여한 후 고강도의 UVA를 조사하여 좋은 효과를 거두었으며 이를

광화학요법이라고 명명하였다(15). 이후 많은 연구가 이루어져 1982년에는 미국 FDA에서 건선의 치료방법으로 인정을 받았으며 현재는 건선, 백반증 외에 많은 피부 질환에 전 세계적으로 널리 쓰이고 있다.

광화학요법은 성인 건선을 대상으로 하며 대개 중등증이상에서 쓰인다(16). 백인에서는 광량의 증가로 인한 피부암 발생의 우려에 대한 보고가 나오고 있다(17).

3. 단일파장 UVB 치료(Narrow Band UVB Therapy)

1981년 Parrish와 Jaenicke는 건선에 가장 유효한 action spectrum에 대한 연구를 하였다. 그 결과 254, 280, 290nm의 경우 10~50MED를 조사하여도 홍반은 초래되나 치료효과가 거의 없었다. 296, 300, 304nm의 경우 홍반양이 건선의 병변 소실에 도움이 되나 313nm의 경우 저홍반량을 써도 건선 병변이 잘 소실됨을 보고하였다(18). 이후 Philips사에서 TL-01이라는 311nm 파장을 주로 내는 단일파장 UVB 램프를 개발하였다. 1988년 van Weelden은 TL-01을 experimental lamp라고 불렀으며 이를 이용한 건선의 치료효과를 처음으로 보고하였다(19).

이후 1989년에는 311nm 단일파장 UVB인 TL-01 lamp가 유럽 전역에 널리 보급되기 시작하였다. 1997년 보고에는 1996년까지 전 유럽에서 UVB를 사용하는 치료의 30% 가량이 단일파장 UVB라고 하였다.

현재는 전 세계적으로 기존의 자외선 B 치료를 거의 대체하여 사용할 정도로 많이 쓰이고 있다. 그 이유는 anthralin이나 tar 도포 없이도 기존의 자외선 B 치료보다 우수하며(20) 광화학요법에 필적할 만한 효과를 내기 때문이다.

전신치료(Systemic Therapy)

중증 건선 또는 중등증 건선에서 약물을 전신투여하는 방법이다. 주로 사용하는 약제로는 레티노이드(retinoid), 싸이클로스포린(cyclosporine), 메토틱렉세이트(methotrexate)가 있다(표 6). 어느 경우나 부작용이 오는 수가 있으므로 주의를 요한다. 그러므로 부작용을 피하기 위하여 정기적인 진찰과 임상검사 등이 꼭 필수적이다.

전신치료제는 중등증 또는 중증 건선에 쓰인다. 박탈성 건선이나 전신성 농포성 건선 등도 중증 건선이므로 전신 치료제가 사용될 수 있다. 중등증 건선에서도 쓰이는데 국소치료나 광선치료로 효과가 없거나 부작용이 우려되는 경우 또는 국소치료나 광선치료를 시행할 수 없는 경우 등에 사용할 수 있다.

아직까지는 전신투여제의 적응증 선택시 약제의 장기 부작용을 고려하여 소아나 임신 가능성이 있는 여자, 간이나 신장 등 내부 장기의 기능 저하나 질병 여부, 혈액 질환 이상 유무 및 환자의 신뢰성 여부 등을 엄격히 고려한 후 사용하여야 한다.

1. 레티노이드(Retinoid)

레티노이드란 비타민 A와 자연 혹은 합성 비타민 A 유도체를 총칭해서 쓰는 말이다. 비타민 A의 합성 유도체는 1960년대 후반부터 본격적으로 개발되기 시작하였으며 현재까지 개발된 비타민 A 합성 유도체는 그 수가 2,100여개에 달한다. 이들 중 현재 임상적으로 사용중인 합성유도체는 tretinoin(all-trans-retinoic acid)과 그의 합성 유도체들인 isotretinoin(13-cis-retinoic acid), etretinate(ethyl ester of trimethoxymethylphenyl retinoic acid), acitretin(carboxylic acid of trimethoxy-

표 6. Systemic agents in the treatment of psoriasis

- ① 레티노이드
- ② 싸이클로스포린
- ③ 메토틱렉세이트

methylphenyl retinoic acid) 등의 4가지이다.

건선에 주로 사용되는 합성 레티노이드인 etretinate는 1972년에 처음 합성되어 이후 건선의 주 치료 합성 레티노이드로 자리잡았다. 80년대 후반에는 acitretin이 합성되었으며 그 건선 치료 효과가 입증되었다.

Etretinate는 경구복용시 장에서 흡수되며 생체 이용률은 40% 정도이다. 복용 2~3시간에 혈중 최고 농도에 이르며 반감기는 1회 복용시는 6~13시간이고 계속적인 복용시는 80~100일 가량이다. 대사 후 배설은 80%는 대변으로, 20%는 요로 배설된다. 대사과정을 밟지 않는 etretinate가 주로 지방조직에 오래동안 저장되는데, 이는 etretinate의 호지방성 때문이다. Acitretin은 반감기가 약 50시간 정도로 짧으며 지방음식과 섭취시 흡수가 증가된다.

레티노이드의 주된 작용기전은 DNA의 합성을 억제하는 것이다. 또한 세포의 증식을 억제하며 분화를 조절한다. 그리고 레티노이드는 항염증 작용을 일으키며, 호중구의 표피이동 억제, 호중구의 활성 억제와 화학주성을 억제한다.

관상 건선의 경우 etretinate 0.6~0.75mg/kg을 복용한다. 그러나 우리나라에서는 백인들에서보다 적은 양으로 시작하는 것이 좋다. 그래서 하루 10mg으로 시작하여 점차 내약성을 보아 5~10mg씩 증량하는 것이 좋다. 대개 1개월에 인설과 비후가 감소되며 2개월경에 홍반이 감소되고 대개 4개월 가량이면 최대효과를 볼 수 있다(21).

레티노이드는 부작용이 수반되므로 약의 효용과 부작용 정도를 잘 비교하여 사용하여야 한다.

임신부와 수유중인 여성에서는 절대로 사용해서는 안되며 태아에서의 기형형성 부작용 때문에 여성에서 치료 중과 치료 후 2년 동안 꼭 임신을 피해야 한다.

지방대사와 관련한 질병인 췌장염, 관상동맥질환, 동맥경화 등의 경우에도 주의를 요한다. 레티노이드의 주된 부작용은 cholesterol과 triglyceride와 같은 혈중 지방의 증가와 간 효소치의 증가이므로 고지혈증이나 간 질환에는 특히 주의를 요한다. 특히 우리나라에서는 간 질환이 흔하므로 꼭 B형 간염의 유무를 검사하여야 하며 최근에는 C형 간염도 문제되므로 이의 여부도 검사하는 것이 좋다.

신장 질환이 있는 경우도 당연히 주의를 요한다. Etretinate 사용 전에 혈액검사, 요검사, 간기능검사, BUN, creatinine, 혈당, 혈청지질을 검사하여야 하며 간 기능 검사와 혈청지질은 투약 후 4~6개월까지는 2~4주에 한번씩, 그 이후는 2~3개월에 한번씩 검사를 시행하는 것이 좋다.

2. 싸이클로스포린(Cyclosporine)

1979년 처음으로 싸이클로스포린의 건선 치료 효과를 보고하였으며 이후 구미에서 다수의 건선 치료 효과에 대한 임상보고들이 나오고 있다. 최근 T 보조세포 활성화에 의해서 결국 각질형성세포의 증식이 일어나게 된다는 건선의 면역학적 병인론이 대두되면서 T 보조세포 활성을 억제하는 기능을 가진 싸이클로스포린이 건선에 있어 치료제로서의 가능성이 인식되었다. 그 결과 다수의 임상연구가 진행되었는데 대부분의 보고들은 우수한 효과를 인정하면서도 용량이 증가되면 부작용, 특히 신부작용이 문제가 될 수 있을 것으로 지적

하고 있다(22).

싸이클로스포린은 다른 치료법에 반응하지 않는 중증 건선에 사용된다. 과거에는 하루 5mg/kg의 용량으로 사용하였으나 점차 저용량 싸이클로스포린의 효과가 알려짐으로써 요즘은 2~3mg/kg 또는 2.5mg/kg의 저용량으로 치료를 시작한다. 보고에 따라 다르나 대개 2~4주의 치료로 호전되지 않으면 0.5~1mg/kg를 증가시키며 4주간 치료한 후 다시 호전되지 않으면 0.5~1mg/kg를 증가시킨다. 그러나 5mg/kg 이상은 넘지 않도록 한다. 즉 5mg/kg 이내에서 최소량을 사용한다(23).

치료중 부작용이 나타나면 용량을 0.5~1mg/kg씩 줄여가며 그래도 부작용이 해소 안되면 중단하여야 한다. 싸이클로스포린 자체가 면역억제기능을 가지고 있으므로 다른 면역억제제나 방사선치료 또는 자외선 치료중인 환자들은 치료대상에서 제외하며 면역감소질환이나 감염, 악성 종양을 가진 환자도 당연히 제외된다.

싸이클로스포린은 신장에 주된 부작용을 일으키며 혈압을 상승시킬 수 있다. 그러므로 신장기능 이상, 고혈압, 요산 증가 등의 경우에도 제외한다. 치료 전 혈압을 검사하며 혈청 creatinine을 두 번 검사한다. 싸이클로스포린 치료중 혈청 creatinine이 치료 전보다 30% 이상 증가하면 용량을 줄이며 50% 이상 상승시 즉시 중단한다. 그 외 bilirubin, 간효소치, 요산, 혈청지질과 potassium, magnesium 등을 주기적으로 검사한다.

혈압과 혈청 creatinine은 치료 처음 3개월 동안은 매 2주마다 검사하도록 하며 그 후는 매달 검사하면서 효과 및 부작용을 보아 용량을 조절한다.

3. 메토크세이트(Methotrexate, MTX)

레티노이드와 PUVA 요법이 사용되기 전에는 중증 건선, 박탈성 건선, 전신성 농포성 건선 등에 주로 MTX가

표 7. Strategies for biologic therapies of psoriasis

- ① 건선을 일으키는 T세포의 제거 : alefacept
- ② T세포의 활성화 억제 : efalizumab, alefacept
- ③ Th1/Th2 균형의 변화 유도 : IL-10
- ④ TNF- α 의 억제 : etanercept, infliximab

사용되는 등 지금까지 거의 40년간 중증 건선의 치료제로 쓰여 왔다. 그리고 아직도 서구에서는 MTX를 중증 건선에 사용하고 있다.

MTX는 DNA 합성에 필수적인 dihydrofolate reductase를 억제하여 DNA 합성을 억제하며 그 결과 세포주기의 S phase를 억제하게 되므로 건선에서 증가되어 있는 세포 증식을 막는다.

MTX는 중증 건선, 박탈성 건선, 농포성 건선, 건선 관절염에 주로 쓰인다. MTX 사용이 금지되는 경우는 간염, 간경화, 자주 과음하는 사람 및 간기능 장애자이다. 그리고 신장으로 배설되므로 신기능 장애에도 금지된다. 임신이나 임신 계획의 여성에서도 금지되며, 아기를 가지려는 남성의 경우도 계획 3달 전에 MTX 복용을 중단하여야 한다. 그외 골수 억제가 오히려 심한 백혈구 감소, 빈혈 및 혈소판 감소 때도 금지되며, 위궤양이나 심한 급성 감염증의 경우도 금지된다(24).

치료 전에 병력과 이학적 소견의 검사와 함께 신장 검사로 요검사, BUN, 혈청 creatinine, 24시간 요 creatinine clearance를 측정하며 간기능 검사로 SGOT, SGPT, alkaline phosphatase를 측정한다. 우리나라에서는 간염이 흔하므로 B형 간염에 대하여 HBs Ag과 HBs Ab를 검사한다. C형 간염 여부도 HCV Ab로서 미리 검사한다. 혈소판을 포함한 CBC, 흉부 X선사진 촬영 등이 필수적이다(25).

치료 도중에는 1~4주 간격으로 혈소판을 포함한

CBC, 요검사, BUN과 혈청 creatinine, 간기능 검사를 시행한다. 이러한 치료 도중의 검사 등은 치료 초기나 MTX 용량의 변경시 또는 탈수나 신기능 이상으로 MTX 혈중 농도가 높아졌다고 추측되는 경우에는 더 자주 시행하여야 한다(26).

MTX는 보통 36시간에 걸쳐 12시간 간격으로 3번에 나누어 경구로 투여한다. 주당 사용량은 7.5mg(3정)에서 25mg(10정) 정도까지로서 임상경과와 치료도중의 임상검사 소견에 따라 증량이나 감량해가면서 투여한다.

면역생물학 치료제(Immunobiologic Agents)

건선의 발생에는 Th1세포의 활성화가 가장 중요한 역할을 한다. 활성화된 T세포는 진피와 표피로 침윤되며 IL-2와 TNF- α 를 비롯한 type 1 반응과 연관되는 여러 cytokine 들을 분비하는데, 이들은 건선의 염증반응과 각질형성세포의 증식을 유도한다. 이러한 건선의 면역학적 병인을 치료하는 접근법으로는 여러가지가 있으나 크게 표 7과 같은 방법들이 있다.

현재 표 7에 열거한 병인에 근거한 다수의 면역생물학 치료제들이 활발히 개발되고 있다. 이 중 2006년 2월 현재 FDA의 승인을 받은 것은 3가지로서 alefacept가 2003년 1월, efalizumab이 2003년 10월, etanercept가 2004년 4월 승인을 받아 쓰이고 있다(27).

1. T세포 제제

1) Alefacept

사람 LFA3와 면역글로불린 IgG1 Fc region으로 구성된 fusion protein이다. T세포의 CD2 수용체에 결합하여 T세포의 CD2와 항원전달세포의 LFA3의 costi-

mulation 경로를 차단함으로써 건선 T세포의 활성화를 억제한다(28).

2) Efalizumab

LFA1의 CD11a에 대한 humanized anti CD11a 단클론 항체이다. T세포의 LFA1과 항원전달세포의 ICAM1과의 결합을 차단하여 건선 T세포의 활성을 억제한다. 또한 T세포의 LFA1과 내피세포의 ICAM-1과의 반응도 억제한다(29).


2. TNF- α 억제제

1) Etanercept

면역글로불린 Ig G1의 Fc region과 사람 TNF type II 수용체로 구성된 fusion protein으로서 TNF- α 와 결합하므로 TNF- α 의 작용을 억제한다(30).

2) Infliximab

사람 면역글로불린 Ig G1의 constant region과 murine variable region을 포함하는 chimeric 단클론 항체로서 TNF- α 에 결합하여 TNF- α 의 작용을 억제한다(31).

면역생물학제제는 건선의 발생기전에 근거한 치료제로서 좋은 효과를 내고 있어서 기존의 치료제에 치료 효과가 적거나 부작용을 나타내는 경우에 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 치료 효과와 편리성으로 보아 앞으로 새로운 면역생물학치료제가 많이 사용될 가능성이 크다. 그리고 부작용으로 나타나는 결핵을 비롯한 감염 질환의 문제를 비롯하여 장기간에 걸친 부작용에 대한 연구들이 계속해서 나와야 할 것으로 본다. 그리고 우리나라 환자들에의 적용의 문제점 및 효용성에 대한 연구가 필요할 것으로 본다. 

참 고 문 헌

1. 윤재일. 건선. 제1판. 서울: 고려의학, 1996: 11 - 4
2. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 1 - 23
3. Dubertret L. Psoriasis from clinic to therapy. 1st ed. Paris: Medcom, 2005: 61 - 5
4. Seville RH. Advances in the use of anthralin. J Am Acad Dermatol 1981; 5: 319 - 21
5. Montes LF, Wilborn WH, Brody I. Low strength anthralin in Psoriasis. J Cut Pathol 1979; 6: 445 - 56
6. Farber EM, Abel EA, Charuworn A. Recent advances in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 311 - 21
7. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 95 - 120
8. Park SB, Suh DH, Youn JI. A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. Ped Dermatol 1999; 16: 321 - 25
9. Langner A, Verjans H, Sapor V, Molt M. 1 α , 25-dihydroxy vitamin D3 (Cicitriol) ointment in psoriasis. J Dermatol Treat 1992; 3: 177 - 80
10. 조성진, 윤현선, 윤재일. Calcitriol 연고를 이용한 얼굴 건선의 치료. 대한피부과학회지 2005; 43: 1461 - 7
11. Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis.

- Brit J Dermatol 1999; 140(Suppl): 24 - 8
12. LeVine MJ, White HA, Parrish JA. Components of the Goekerman regimen. J Invest Dermatol 1979; 73: 170 - 3
13. Ingram JT. The approach to psoriasis. Br Med J 1953; 2: 591 - 4
14. LeVine MJ, Parrish JA. Outpatient phototherapy of psoriasis. Arch Dermatol 1980; 116: 552 - 4
15. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tannenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. New Eng J Med 1974; 291: 1207 - 11
16. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. Br J Dermatol 1994; 130: 246 - 55
17. Stern RS, Lange R. Non—melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J Invest Dermatol 1988; 91: 120 - 4
18. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. J Invest Dermatol 1981; 76: 359 - 62
19. Van Weelden H, Faille B, Young E, Van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. Brit J Dermatol 1988; 119: 11 - 9
20. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudean P, Krueger G. Suberythemogenic narrow band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 893 - 900
21. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis; comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 591 - 4
22. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 464 - 75
23. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. systemic therapies. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 649 - 61
24. Roenigk HH Jr, Maibach HI, Weinstein GD. Guidelines on methotrexate therapy for psoriasis. Arch Dermatol 1972; 105: 363 - 5
25. Roenigk HH Jr, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate therapy for psoriasis: guideline revisions. Arch Dermatol 1973; 108: 36 - 42
26. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate guidelines—revised. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 145 - 55
27. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Boss JD, Chimenti S, Voorhees. Biological therapy in the systemic managements of psoriasis: International consensus conference. Brit J Dermatol 2004; 151: 3 - 17
28. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CEM. An international, randomized, double blind, placebo controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol 2003; 139: 719 - 27
29. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldmann SR, Gottlieb AB, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 425 - 33

30. Goffe B, Cather JC. Etanercept : An overview. J Am Acad Dermatol 2003; 49: S105 - 11

31. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG,

Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomised trial. Lancet 2001; 357:

1842 - 47



Peer Reviewer Commentary

최 지 호 (울산의대 피부과)

본 의학강좌는 난치성 피부 질환인 건선의 치료에 대하여 전통적으로 사용되어 오던 국소치료, 전신치료, 광치료 뿐만 아니라 최근에 많이 연구되고 있는 면역생물학제제에 대해서 중요한 핵심 사항을 체계적으로 잘 기술하고 있다. 국소치료제인 비타민 A와 D 유도체, 단파장 UVB 광선치료, 면역생물학제제 등에 관한 설명은 임상 의사에게 매우 도움이 될 것으로 생각한다. 건선의 면역학적 발생기전에 근거하여 개발되고 있는 생물학제제(biologics)는 종래의 치료법에 저항하는 심한 건선 환자의 치료에 사용할 수 있는 매우 강력한 치료제로 떠오르고 있으나, 부작용이나 비용-효과면에서 볼 때 좀 더 자세하고 광범위한 연구가 필요하다고 본다.

자율학습 1월호 (야 노 증) 정답

1. ④

2. ③

3. ②

4. ③

5. ④

6. ①

7. ④

8. ④

9. ③

10. ①