

건선 치료시 Etretinate와 PUVA의 병용요법에 대한 임상적 고찰*

계명대학교 의과대학 피부과학교실

노 용 지 · 최 윤 애 · 박 의 수 · 이 규 석 · 송 준 영

=Abstract=

Clinical Evaluation of Etretinate and PUVA Combination Therapy in Psoriasis

Yong Ji Ro, MD; Yoon Yae Choi, MD; Eui Soo Park, MD;
Kyu Suk Lee, MD; Joon Young Song, MD

Department of Dermatology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

RePUVA therapy is the combination of an oral aromatic retinoid(Etretinate) with oral photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. This combination therapy has the advantage of faster clearance with fewer side effects.

Thirty ambulatory psoriasis patients received RePUVA treatment. Etretinate was administered in a dosage of 0.75mg/kg body weight, and PUVA was tried two times per week. Initial response of RePUVA therapy occurred in patients with an average of 13.8 ± 9.5 day, 6.0 ± 2.8 irradiation and an accumulated ultraviolet A(UVA) dose of 6.8 ± 4.8 J/cm². Clearance of lesion occurred in 53% of patients with an average of 115.1 ± 63.5 day, 20.1 ± 6.5 irradiation and an accumulated ultraviolet A(UVA) does of 38.9 ± 17.7 J/cm². Side effects were occurred in 27 patients. Dry skin & lip was most prominent side effect and erythematous pruritus, massive desquamation were followed. GI trouble, brittle nail, hair loss manifested, too.

Key Word : Etretinate, Psoriasis, PUVA, RePUVA

서 론

건선은 만성 피부질환으로 그 원인은 아직 확실히 알려져 있지 않으며 그 치료 방법도 다양하게 보고되고 있다. 과거부터 건선의 치료에는 부신피질ホルモン제제¹⁾ tar²⁾ methotrexate³⁾ 등의 항암제가 사용되어 왔으며, 근자에는 광화학요법(photochemotherapy)⁴⁾이 새로운 방법으로 사용되고 있다. 광화학요법은 phototoxicity, severe pruritus, 등의 급성 부작용은

적은 반면 장기간 광선에 노출 할 때에는 축적효과로 인한 피부의 노화, 백내장, 악성 피부종양 등을 유발할 수 있음이 최근 강조되고 있다^{5,6)}. 그리고 PUVA와 Etretinate를 복합요법으로 사용하여 건선의 치료 효과를 더욱 촉진시키며 PUVA 단독 치료시 생길 수 있는 UVA의 축적 효과를 감소 시킴으로 부작용을 줄일 수 있다⁷⁾.

이에 저자들은 본원 피부과학교실에서 RePUVA 치료를 한 30명의 환자를 대상으로 그 효과 및 부작용을 조사하여 보고하는 바이다.

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 응용연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

재료 및 방법

1. 실험대상

대상환자는 체표면적의 5% - 30%를 침범한 30명의 건선환자를 대상으로 조사하였으며 남자 12명, 여자 18명 이었으며 평균 나이는 각각 33.2±15.3세, 31.3±12.6세였다(Table 1, Table 2).

Table 1. Characteristics of patients

total No.	sex(명)		age(세)	
	M	FM	M	FM
30	12	18	33.2±15.3	31.3±12.6

Table 2. Involvement of body surface area

body surface area involved(%)	No. of patients
5%>	15
5-10%	9
10-20%	2
20-30%	4
30%<	.
	30

2. 실험방법

1) 재료 ; 실험약물로는 vitamin A acid의 aromatic analogue인 Etretinate(Ro10-9359)를 사용하였으며 radiation의 source로는 Ultralite 6809 phototherapy process controller를 사용하였다.

2) 방법 ; 대상환자 30명에 Etretinate(Tigason[®])을 몸무게 1kg당 0.75mg씩을 매일 경구투여 하였으며 PUVA는 0.6-0.8J/cm²으로 시작하여 주 2회씩 조사하였고 점차 조사량을 증가시켰다. 위의 두가지 전부 부작용이 나타날 때에는 그 양을 줄이거나 치료를 생략하였다.

3. 검사소견

대상환자에 대한 검사는 간기능 검사, 혈청 지질 검사, 혈액 검사, 소변 검사등을 치료 시작전 실시하였으며 치료 후 추적 관찰하였다.

4. 치료효과와 측정기준

치료에 대한 반응정도의 측정은 다음과 같이 하였다.

Grade	Criteria	% Improvement
1	Minimal improvement-slightly less scale and/or erythema	5-20
2	Definite improvement-partial flattening of all plaque-less scaling and less erythema	20-50
3	Considerable improvement-nearly complete flattening of all plaques but border of plaques still palpable	50-95
4	Clearing-complete flattening of all plaques including borders plaques may be outlined by pigmentation	95<

* Criteria made by American PUVA Cooperative study group

결 과

1. 임상적 치료효과

30명의 환자중 16명(53%)에서 Grade 3 or 4, 12명(40%)에서 Grade2, 2명(7%)에서 호전 후 다시 악화되는 결과를 나타내었다. 치료의 초기 반응은 치료 후 평균 13.8±9.5일째, 평균 조사 횟수 6.0±2.8회, 평균 조사량 6.8±4.8J/cm²일때 나타났으며, Grade 3 or 4의 치료반응은 치료 후 115.1±63.5일째, 평균 조사 횟수 20.1±6.5회, 평균 조사량 38.9±17.7J/cm² 일때 나타났다(Table 3, Table 4).

Table 3. Initial response of PUVA and tigason combination therapy

onset of initial response(day)	total UVA dosage of initial response(J/cm ²)	exposure No.
13.8±9.5	6.8±4.8	6.0±2.8

2. 임상적 부작용

Etretinate의 부작용은 30명의 환자중 27명에서

Table 4. The result of RePUVA therapy

No. of patient treated	No. of patient cleared	duration of treatment(day)	total UVA dose at clearance(J/cm ²)	exposure No.
30	16	115.1±63.5	39.9±17.7	20.1±6.5

나타났으며 복용후 1주 이내에 9명, 1-2주에 4명, 2-3주 및 3-4주에 각각 5명, 4주 이후에도 4명이 나타났다.(Table 5) 주요 부작용으로 입술과 피부의 건조증(81.5%), 홍반성 소양감(78%), 심한 표피탈락(56%)등의 순서였다(Table 6).

Table 5. Onset of side effect

onset	No. of patients(명)
1wk>	9
1-2wk	4
2-3wk	5
3-4wk	5
4wk<	4
	27

Table 6. Side effect of treatment

Side effect	No. of patients(명)
Dryness of skin & lip	22(81.5%)
Pruritus	21(78%)
Massive desquamation	15(56%)
Facial flushing	3(11.5%)
Epigastric soreness	7(26.9%)
Costipation	2(7.7%)
Anorexia	2(7.7%)
N/V	4(15.3%)
Brittle nail	3(11.5%)
Fatigue	3(11.5%)
Arthralgia	2(7.7%)
Wt loss/Wt gain	2(7.7%)
Hair loss	4(15.3%)

고 찰

현재 PUVA 치료법은 일반적으로 건선 치료에 널리 사용되어지는 치료방법으로 1974년 피부과 영역에 새로운 개념으로 도입되었다⁴⁾. 그러나 이 PUVA 치료법을 장기간 사용했을시에 피부암등과 같은 심각한 부작용을 유발시킬 수 있으며 이는 총 UVA 조사량과

밀접한 관계에 있다고 하겠다⁵⁾. 그래서 PUVA와 다른 임상적으로 효과적인 치료방법들을 병용해서 사용하여 최소한의 치료와 최소한의 축적효과로서 병변을 소실시키는 연구가 활발히 진행되고 있다. 병용하여 사용하는 치료 방법들은 부신피질 호르몬제의 국소 요법⁸⁻¹⁰⁾, anthralin의 도포⁹⁾, 경구용 etretinate^{7,11)}와 methotrexate¹²⁾등이 있으며 이 중 Etretinate가 피부에 미치는 작용은 진피의 혈관을 확장시켜 홍반을 유발하고 표피의 세포분열을 증가시켜 표피를 두텁게 한다¹³⁾. 즉 중등도의 농도에서는 상부 표피세포에 lysosome의 막을 파괴시켜 hydrolase를 상피세포내로 유출시켜 세포를 용해시킴으로 과립층의 세포 분열을 자극시키고, 고농도에서는 하부 표피세포의 lysosome의 막에 작용하여 기저세포와 하부 표피세포에 acid hydrolase가 분비되어 세포분열을 자극한다고 Ryan 및 Codin¹⁴⁾이 보고 하였다. 새로운 병변이 확대되어가는 급성기에는 표피세포 진층에 hydrolase가 유리되어 하부 표피세포의 분열을 촉진시킴으로서 병변이 악화될 수도 있다. 그러나 만성 병변의 hydrolase활성은 표피세포에서는 거의 없고 다만 이상 각화증이 있는 각질에서만 강하므로 표피의 상부층에 hydrolase가 유리되어 건선에서 거의 소실된 과립층의 세포분열을 촉진시켜 정상적인 각질화 현상으로 유도시킴으로서 건선에 치료효과가 있는 것으로 알려져 있다. Verma¹⁵⁾등은 etretinate가 세포성장 및 분화에 관계된 polyamine의 생합성에 필요한 효소인 ornithine-decarboxylase(ODC)의 활성을 저해 함으로 치료에 도움이 된다고도 보고하였다.

비록 etretinate가 건선 치료에 효과적으로 사용되어 진다고는 하나 피부 및 입술의 건조증, 표피의 탈락, 소양감, 탈모, 구순염, 소화장애 등의 부작용 등을 흔하게 볼 수 있다^{15,16)}. 그리고 이러한 부작용은 투여량과 관계되어 있다¹⁷⁾. 이외에도 장기간 사용시 혈청의 지질 및 지질단백의 비정상적인 소견을 볼 수 있다¹⁹⁾. 본원의 조사 결과에 따르면 치료기간이 단축되었기 때문에 이러한 비정상적인 실험실 결과는 나타나지 않았다. Etretinate 치료의 또다른 문제점은 태아에 대한 기형의 가능성으로 가임 연령층의 여

성은 치료기간 및 치료 후 6개월까지는 피임이 바람직하다 하겠다.^{25,26)}

PUVA와 etretinate의 병용요법은 건선 치료에 있어 진일보했다 하겠으며 현재 많은 연구들이 진행되어지고 있다.^{7,11,20-22)} Etretinate를 PUVA 치료 5-7일 전부터 하루에 몸무게 1kg당 1mg씩 투여하기 시작하여 병변이 소실될 때까지 계속하면 치료의 반응은 더욱더 가속화되어 전체 자외선 치료 횟수가 1/3수준으로 줄어들게 되고, 더 중요한 것은 필요한 총 자외선 조사량이 재래식 PUVA 치료법 보다 절반수준 이하로 준다는 것이다⁷⁾. 박동은 이 RePUVA 치료법의 결과와²³⁾ 재래식 PUVA치료법의 결과²⁴⁾ 비교 검토하여 위와 동일한 결과를 나타내었다. 그러므로 RePUVA 치료법의 장점은 총 UVA 조사량을 감소시키는 동시에 조사횟수를 줄임으로 축적효과를 최소화 하여 야기 되어지는 부작용 즉 피부암, 백내장, 피부의 노화현상의 발생 빈도를 감소시키는데 있다. 이외에 etretinate는 첫째; 정상적인 세포 분열을 유지시켜 주며 둘째; 여러종류의 표피 세포에서 pre-malignant squamous metaplasia를 억제시켜 PUVA 치료에 안정성을 더해주고 있다.

본원 피부과학 교실에서도 여러 문헌들에서 보고한 것과 동일한 정도의 좋은 임상적 결과를 얻었으며 부작용 또한 비슷하게 나타났고 피부암이나 백내장과 같은 합병증들은 관찰하지 못했다. 향후 이 RePUVA치료법은 치료기간의 단축과 치료에 필요한 총 UVA조사량을 감소시킬 수 있다는 장점으로 인하여 많은 광선치료팀에 의해 보다 더 각광 받을 것으로 사료된다.

요 약

RePUVA치료법은 경구용 Etretinate와 PUVA의 병용 치료법으로 부작용이 적은 반면에 빠른 치료 효과를 보이는 장점이 있다. 30명의 건선환자를 대상으로 Etretinate를 체중 1kg당 0.75mg을 투여하면서 1주에 2회씩 PUVA치료를 시작한 결과 30명의 환자중 16명(53%)에서 grade 3 혹은 4, 12명(40%)에서 grade 2, 2명(7%)에서 호전 후 다시 악화되는 결과를 나타내었다. 치료의 초기반응은 치료 후 평균 13.8±9.5일째, 평균 조사 횟수 6.0±2.8회, 평균 조사량 6.8±4.8J/cm²일때 나타났으며, Grade 3혹은 4의 치료반응은 치료 후 115.1±63.5일째, 평균 조사 횟수 20.1±6.5회, 평균조사량 38.9±17.7J/cm²일때 나타났다.

Etretinate의 부작용은 30명의 환자 중 27명에서 나타났으며, 주요 부작용은 입술과 피부의 건조증, 홍반성 소양감, 심한 표피탈락 등의 순이었다. Etretinate 치료 전후의 검사 소견상 이상은 없었다.

참 고 문 헌

1. Crounce RG, Smith C, Strahan JF: *Clinical Dermatology*. Harper and Row, 1976, pp 1-2, pp 15-16.
2. Goeckerman WH: Treatment of psoriasis. *North-west Med* 1925; 24: 399-445.
3. Leavel UW, Yabro JW: Hydroxyurea, a new treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1970; 102: 144-150.
4. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and long wave ultraviolet light. *New Engl J Med* 1974; 271: 1207-1211.
5. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, et al: Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxalen photochemotherapy for psoriasis. *New Engl J Med* 1979; 300: 809-813.
6. Hofmann C, Plewig G, Braun Falco O: Bowenoid lesions, Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1979; 101: 685-692.
7. Fritsch PO, Honismann H, Jaschke A, et al: Augmentation oral methoxalen photochemotherapy with oral retinoic acid derivatives. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 178-182.
8. Schmoll M, Hensler T, ChristophersE: Evaluation of PUVA, topical corticosteroids, combination of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99: 698-702.
9. Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH: Combination therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 115: 693-702.
10. Could PW, Wilson L: Psoriasis treated with clobetasol propionate and photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1978; 98: 133-136.
11. Michaelsson G, Noren P, Vahlquist A: Combined therapy with oral retinoid and PUVA both in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99: 221-222.
12. Morrison WL, Momtaz TK, Parrish JA, et al: Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 46-52.
13. Jarrett A, Spearmann RIC: *Histochemistry of Skin:*

- psoriasis*. London, English university Press, 1964.
14. Ryan WL, Cardin D: Lysosomal stimulation and inhibition of the growth of cells in tissue culture. *Proc Soc Exper Biol Med* 1967; 126: 112-114.
 15. Verma Ak, Rice HM, Shapas PG, et al: Inhibition of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-130-acetate-induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis by vitamin A analogue(retinoids). *Cancer Institute* 1979; 63: 401-409.
 16. Dahl B Mollenbach K, Reymann F: Treatment of psoriasis vulgaris with a new retinoic acid derivative RO 10-9359. An uncontrolled trial. *Dermatologica* 1977; 154: 261-267.
 17. Lee KB, Lee SB: A case of generalized pustular psoriasis in an infant treated etretinate. *Kor J Dermatol* 1988; 26(3): 394-399.
 18. Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis-Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-244.
 19. Vahlequist C, Michaesson G, Vahloquist A, et al: A sequential comparison of etretinate(Tigason) and isotretinoin(Roaccutane) with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol* 1985; 69:L 112-119.
 20. Van der rhee HJ, Tijssen JGP, Herrmann WA, et al: Combined treatment of psoriasis with a new aromatic retinoid(Tigason) and triamcinalone acetone cream topically: a double blind trial. *Br J Dermatol* 1980; 102: 203-212.
 21. Heidbreder G, Christophers E: Therapy of psoriasis with retinoid plus PUVA: Clical and histological data. *Arch Dermatol Res* 1979; 264: 331-337.
 22. Lauharanta J, Juvakoski T, Lassus A: A clinical evaluation of an aromatic retinoid(Tigason), combination of retinoid and PUVA, and PUVA alone in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1981; 104: 331-337.
 23. YK Park, Sk Han: A clinical evaluation of the effects of combination photochemotherapy in the treatment of psoriasis with Etreinate and PUVA. *Kor J Dermatol* 1987; 4: 460-466.
 24. 박윤기 · 김형일 ; 건선치료를 위한 자외선 B조사와 광화학요법(PUVA)의 비교연구. 연세논총 1985; 25: 97-102.
 25. Orfanos CE: Oral retinoid-present status. *Br J Dermatol* 1980; 103: 473-478.
 26. Voorhees JJ, Orfanos CE: Oral retinoid. *Arch Dermatol* 1981; 117: 418-425.