

피부질환 환자의 PUVA 치료효과에 대한 고찰

동남보건전문대학 물리치료과
송영화 · 이경희 · 홍완성

A Study for Effects of PUVA Treatment on Patients with Skin Disease

Department of Physical Therapy, Dongnam Health Junior College
Song, Yong-Hwa, Lee, Kyung-Hee, Hong, Wan-Sung

〈Abstract〉

This study was to consider the effect of PUVA treatment on patients with skin disease.

The result can be summarized as follows :

- 1) PUVA treatment may effect directly on lymphocytes to be permeable locally in Skin disease.
- 2) PUVA treatment may effect on abnormal immune reacton in skin disease.

The significance on the effect of PUVA treatment is still unknown. So, we will study continuously for PUVA treatment on patients with skin disease.

I. 서 론

광선을 이용한 치료는 1899년 Dr. Finsen이 커다란 유리렌즈를 사용하여 태양광선을 피부에 사용하면서 부터이다(Granerus등, 1981). 그 후 다양한 광선을 이용하여 여러가지 피부질환 등을 치료하여 왔으며, 점차적으로 더 세분화 되어진 광선을 이용하여 직접적으로 인체에 적용하여 왔다.

자외선의 경우 보통 A, B, C type으로 구분이 되어지는데 각각 320~400nm, 280~320nm, 200~280nm의 파장을 갖는다(Buck등, 1960). 이 중 UVA(320~400nm)에 Psoralen을 병용한 치료법을 PUVA치료법이라 하는데 Psoralen이란 식물에서 추출한 광활동성 물질로서 오래전부터 백반증의 색소 침착에 사용되어 왔었고, UVA와 같은 긴 파장의 자외선 영향하에서 DNA의 pyrimidine계 염기(base)에 작용하여 광화산물(photoproduct)을 형성하여 (Kraemer등, 1981) DNA합성을 저해시키며 표피소견을 정상적으로 회복

시키는 것으로 알려져 있는 약물이다.

최근에는 UVA에 의해 활성화된 Psoralen이 DNA에 작용하여 antimitotic effect를 나타내는 것을 이용하여 건선이나 균상식육종(T 림프구 유래의 악성 신생물로서 만성 진행성 경과를 취하는 치사성의 드문 질환) 등의 증식성 질환에 사용하면 5-Hydroxypsoralen과 같이 DNA에 작용하지 않는 세제는 백반증의 치료에 이용되고 있는데, Psoralen은 복용 후 2시간에 혈중 최고농도를 나타내며 24시간 내에 간에서 대사되어 배출된다.

단순한 UVA치료와 UVA에 Psoralen을 병용한 치료법을 비교하면 UVA에 Psoralen을 병용한 치료법이 효과는 더욱 좋지만 단점을 지적해 본다면 첫째, 급성 광독성 반응이 일어날 가능성이 있고 둘째, 백내장이나 발암현상과 같은 장기적 부작용이 많고 셋째, 단순한 UVA치료보다는 간편하지 못하다는 점이다(Fitzpatrick등, 1974).

II. 본 론

1. 개 념

광화학(PUVA)요법이란 Psoralen복용 후 자외선(UVA)을 조사하는 것으로서 백반증의 치료로 1948년 EI-Mofty에 의해 최초로 개발된 광독성 물질인 Psoralen을 태양광선과 함께 이용했던 것이고, 1974년 Parrison등이 강도 높은 UVA광선을 개발하여 전신 광화학 요법으로 응용함으로써 현재까지 주된 치료법으로 쓰이고 있고(Gupta와 Anderson, 1987), 색소성 두드러기의 한 형태인 지속성 발진성 반상 모세혈관 확장증도 1978년 Christophers(Hozle등, 1980)의 PUVA요법의 적용으로 좋은 결과를 보고한 바가 있다.

또한 원인불명으로 만성 경과를 취하여 치료의 효과가 일정치 않은 피부질환으로 혈관염증의 소견을 보이는 PLC(pityriasis lichenoides chronica, 만성태선양비강진)도 Hoffman(Nordlund와 Lerner, 1982) 등은 좋은 효과를 보고하였다.

이와같이 PUVA치료법은 피부질환치료에 있어 없어서는 안될 필수적인 치료법으로서 광독성반응을 유발하는데 광알레르기성 반응과는 달리 충분한 양의 광감작물질은 그 물질에 특정한 energy파장의 광선을 흡수하여 활성화되면 피부세포에 energy를 이용시켜 여러변화를 일으키게 된다(Vellabriffa등, 1983). 이렇게 광감작반응을 일으키는 파장은 Psoralen이 340~380nm(Peak: 365nm)이고, Tar는 340~430nm(Peak: 370nm)이다(Harber와 Baer, 1972; 조광열 등, 1987).

병소가 작을 경우 국소도포의 방법을 이용하는데 각질층의 두께와 피부부속선의 총표면적 등에 영향을 미치며, 표피내 멜라닌의 양과 위치에도 영향을 준다(Nakagawa등, 1984; 허원 등, 1990). 병소가 넓을 경우에는 내복법을 이용하는 것이 바람직한데 오심등의 약한 소화기 증상 이외에는 내복으로 인한 전신적인 부작용이 드물며, 과도한 광독성 반응을 일으키는 일이 적기 때문이다(Kruger등, 1978).

그 이외에도 균상식육종 피부염, 원형탈모증, 일광담마진, 혈액투석시의 심한 가려움증 등에서 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.

2. PUVA의 기전.

PUVA가 여러가지 피부질환 치료에 효과적으로 이용되고 있는데 있어서 점차 그 숫자도 증가되고

있지만 PUVA 치료법의 작용기전에 대하여 정확히 알려지고 있지는 않다(Morison등, 1981). 그러나 PUVA 치료가 병의 발생원인에 면역학적 이상이 연관된다고 알려져 있는 질환들에게 만족스러운 효과를 보이고 있기 때문에 (Morison등, 1981), PUVA가 인체의 면역체계를 구성하는 세포에 영향을 미치는 것으로 추정하고 있다. 이러한 PUVA가 피부에 존재하는 면역세포에 미치는 영향에 대하여는 표피의 Langerhans세포 뿐만 아니라 혈관 내의 단핵세포, 조직 내의 대식세포에도 영향을 초래하며 (황영희 등, 1984) 또한 림프구에도 영향을 미쳐 림프구의 생존능(viability)과 외부자극에 대한 증식능력 및 면역 저해구에 대한 결합능력의 기능에 영향을 준다고 알려져 있다. 또한 T림프구의 생성을 유도하여 동물과 사람피부에서 여러 항원에 대한 지연 면역반응을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 림프구에 Psoralen을 처리한 후 UVA의 용량이 증가할수록 더욱 억제된다고 알려져 있다(Ortonne등, 1979; Rhodes등, 1983).

질환에 따른 기전을 보면 성인에게 주로 발병하며 지속적으로 모세혈관 확장을 동반한 색소성발진이 발생하는 색소성 두드러기에 PUVA의 작용기전은 Granerus(Lassus등, 1984)에 의하면 비만세포에서 DNA의 pyrimidine계 염기와 photoconjugation(광결합) 하여 DNA합성과 세포분열을 억제하고 이 결과 비만세포수의 감소로 인해 히스타민 유리와 재생산의 감소에 기인한다고 하였고, Vellabriffa(함용운, 1991) 등은 비만세포 수와는 관계없고 히스타민 유리에 방해물 일으키기 때문이라고 주장하였다.

특발성, 광피부증에 속하는 질환인 일광담마진(solar urticaria) 환자에게서 좋은 효과를 보았다고 보고하는 Holze(Verhagen등, 1983)등과 Parrish(Nordlund와 Lerner, 1981)등은 PUVA 치료효과의 기전으로 첫째, PUVA치료로 비만세포의 탈과립을 유발하여 팽진을 일으키는 중개물질의 결핍을 가져온다는 점과 둘째로, 이 치료로 비만세포의 막의 변성을 유발해 탈과립과 중개물질의 유리를 저해한다는 점과 셋째로, 멜라닌 발생과 각질층이 비후해져 진피 비만세포로 일광의 전파를 감소시킨다는 점과, 네째로, 이 치료의 광면역학적 효과로 항원-항체 반응을 저해할 수 있다는 점을 들었다. 다양한 크기와 형태의 백색 탈색반을 특징으로하는 후천성 색소 이상 질환인 백반증에서의 광화학 요법의 작용 기전에 대해 Ortonne(85) (Tannenbaum등, 1975)등은 PUVA치료 후 피부 멜라닌 세

포의 전자현미경적 연구에서 멜라닌 세포가 비후되어 탈색소반으로 이동되는 것을 발견하였으며, Nordlund와 Lerner(Scherer등, 1977)는 PUVA가 모낭내 멜라닌 세포의 핵분열을 자극하여 증식에 직접적인 자극을 주는 것이 아니라 멜라닌 세포를 파괴시키는 표피내의 억제물에 손상을 주거나 (Scherer등, 1977), PUVA가 멜라닌 세포의 tyrosine의 활성을 증가시키고 세포표면에서 melanotropic receptor의 유효성을 증가시킨다고 설명하기도 한다(Stern등, 1979).

그러나 아직도 광화학 요법이 정확히 어떤 기전으로 멜라닌 세포의 영향을 미치고, 모낭에서 멜라닌 세포의 증식을 일으키는지는 불명이다(Christophers등, 1978).

3. PUVA치료의 부작용

최근 자외선은 피부질환 치료에 널리 사용되어지고 있는데 비해 그로 인해 나타나는 부작용 또한 적지 않음으로 자외선이 피부에 미치는 영향에 대한 기전이나 조직변화에 대한 연구가 활발해지고 있다(Miller, 1982). 따라서 점차적으로 드러나고 있는 부작용에 대해 알아보려고 한다.

색소침착: 이미 잘 알려져 있는 부작용으로 보통 전신에 균일하게 침착되므로 이용적인 측면에서는 그다지 문제가 되지는 않으나(Ramsay, 1977), 이러한 색소침착 외에 가끔 PUVA 치료 후 주근깨와 유사하게 색소침착이 된 반점들이 일광에 차단됐던 부분까지도 발생되었다는 보고(85, V23)가 있었고 (Ramsay, 1977), 이를 PUVA lentigo라 처음 명명(김정애와 윤재일, 1986) 하였다. 이 PUVA lentigo의 소인이 되는 인자는 PUVA치료 횟수가 많을수록 잘 생기고 (100회이상 -31%, 100회 미만 -13-), PUVA 치료를 시작한 당시 나이가 많을수록 잘 생기며 (35세이상 -27%, 35세미만 -17%), 남자에게 더 많이 나타나는 것으로 보고되었다.

우리나라에서는 PUVA치료에 의해 발생된 PUVA lentigo나 피부암에 대한 보고는 아직 없었으나 외국의 보고서에 의하면 발생률이 상당히 많으므로 우리나라에서도 잘 관찰하면 상당수 발견할 수 있으리라 생각된다(D'all Acqua등, 1979).

암: PUVA 치료에 의해 생기는 피부암으로는 편평상피세포암과 기저세포암이 많이 발생하는 것으로 보고되었고 PUVA lentigo로부터 악성흑색종이 발생하는 가능성이 있다고 보고하고 있다(Rhodes등,

1983; Willis, 1975; 김정애와 윤재일, 1986).

Stern(이종석등, 1985)등은 PUVA치료를 받은 환자군에서 대조군보다 피부암의 발생률이 2.63배나 많은 것을 관찰하였고 이들 중에는 PUVA치료 전에 방사선 치료를 받았거나 피부암이 있었던 환자에서 PUVA치료 후 피부암의 발병률이 가장 높게 나타난 것을 관찰하였다.

그 외에도 전신 광화학요법의 부작용으로는 흉반, 구토, 소양증, 두통이 보고된 바 있고(Pathak 등, 1974), 국내 보고(Gachnait와 Brenner, 1981)로도 색소침착, 소양증, 오심, 흉반, 두통 등이 나타난다고 하였는데 박윤기(Christophers등, 1978) 등에 의하면 소양증, 흉반, 위장장애, 두통의 순이 있으나 대개 증상이 경미하다고 하였고, 장기적인 치료로 인한 독성은 아직 확실히 밝혀진 바 없으나 이 PUVA 치료 자체가 대개 1년 이상의 장기적인 치료를 요하므로 지속적인 추적 관찰이 필요하다고 생각이 된다.

4. 금기 및 주의사항

1. 18세 미만의 환자.
2. 임산부.
3. 광과민성의 과거력이 있는 환자.
4. Arsenics를 복용했거나 방사선 치료를 받은 기왕력이 있는 환자.
5. 심한 광선 손상을 받은 환자.
6. 심한 심장혈관계의 이상이 있는 환자.
7. 기저상피세포암, 편평상피세포암 및 악성흑색종이 있거나 과거력이 있는 환자.
8. 부신피질 호르몬제나 화학요법 등의 전신적 건선치료를 받고있는 환자.
9. 면역기능이 저하된 사람.

* 광선조사 24시간 전후에는 태양광선 노출을 금해야 하며 광선조사시는 특수한 광선차단제로 만든 보호안경을 착용하여 자외선의 백내장 유발효과를 막아야 한다. 또한 기형발생의 확실한 근거는 없으나 치료중에는 피암을 하는 것이 좋다. 일반적으로 PUVA 치료는 다른 치료에 반응하지 않고 광범위(신체의 30%이상)한 건선환자에서 18세 이상일 때 시행한다 (Granger등, 1981).

III. 고 찰

현재 PUVA가 건선에 좋은 효과를 보이는 기전은 UVA에 의하여 활성화된 Psoralen이 DNA와 결합하여 표피세포의 증식을 억제하기 때문으로 알려져 있으나 PUVA가 백납, 원형탈모증, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 균상식육종(Morison 등, 1981) 등과 같은 서로 연관이 없는 질환에서 만족스러운 치료효과를 보이는 이유에 대하여는 잘 알려져 있지 못하며, 아마도 PUVA요법이 이들 질환의 피부병변에 국소적으로 침윤되어 있는 림프구에 직접적으로 영향을 주거나, 이들 질환에서 관찰되는 비정상적인 면역반응에 영향을 미쳐 효과를 나타낼 가능성이 있는 것으로 알려져 있다.

이러한 자외선은 파장과 용량에 따라 DNA합성을 억제시키는 정도가 다른데 그효과는 UVC, UVB, UVA순으로 크다고 알려져 있다. UVA가 림프구의 DNA합성을 억제하는 작용은 UVB에 비하여 매우 작으나, 림프구에 Psoralen을 처리하고 UVA를 단독으로 조사한 경우에 비하여 억제가 매우 증가한다고 알려져 있다(Nordlund 등, 1978; Ortonne 등, 1979; Rhodes 등, 1983). 또한 Morison(Rhodes 등, 1983) 등은 UVA, UVB, UVC의 자외선을 림프구에 조사하여 관찰해 본 결과 림프구의 DNA합성을 억제하는 용량보다 적은 용량에서 림프구의 생존능이 억제되며, 반대로 PUVA의 경우에는 DNA합성을 억제하는 용량이 생존능에 영향을 주는 용량에 비하여 작다고 하였다.

PUVA가 세포의 DNA합성에 미치는 영향은 세포 주기에 따라 다르다고 알려져 있다(박윤기와 박희용, 1985). 따라서 계속적으로 PUVA가 림프구를 비롯한 면역세포들의 기능에 미치는 영향을 계속 연구하므로써 PUVA가 여러질환에서 치료효과를 보이는 기전과 이들 질환의 병인론을 억제하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

IV. 결 론

PUVA치료가 백납, 원형탈모증, 접촉성 피부염, 아토피성피부염, 균상식육종등과 같이 서로 연관이 없는 질환에서 만족스러운 치료효과를 보이는 이유는 아마도 아래 두가지 영향으로 볼수 있다.

1) PUVA치료가 이들 피부질환의 피부병변에 국소적으로 침윤되어 있는 림프구에 직접적으로 영향을 준다.

2) PUVA치가 이들 피부질환에서 관찰되는 비정상적인 면역반응에 영향을 준다.

그러므로 PUVA치료가 림프구를 비롯한 면역세포들의 기능에 미치는 영향을 계속하여 연구해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 김정애, 윤재일 : UVA조사가 UVB에 의한 흥반반응에 미치는 영향, 대한피부과학회지, Vol. 24, No. 5, pp 594-601, 1986.
2. 박윤기, 박희용 : 전신 광화학요법에 의한 백반증의 치료, 대한피부과학회지, Vol. 23, No5, 1985.
3. 이종석, 정은정, 박시룡 : PUVA Lentigo 1예, 대한피부과학회지, Vol. 23, No.3, 1985.
4. 조광열, 윤재일, 이유신 : 광선 치료를 시행한 일광담마진 1예, 대한피부과학회지, Vol. 25, No.3, pp 379-382, 1987.
5. 함용운 : 광선 치료학, 현문사, 1991, PP 124-125.
6. 황영희, 명기범, 국홍일 : 건선 및 백반증에 대한 광화학 요법의 치료효과에 관한 연구, 대한의학협회지, Vol.27, P 623, 1984.
7. 허 원, 한승경, 이승현, 이상현 : 자기 피부이식과 전신 광화학 요법에 의한 국소성 백반증의 치료, 대한피부과학회지, Vol. 28, No. 5, pp 660-664, 1990.
8. Buck HW, Magnus IA and Porter AD : The action spectrum of 8-methoxypsoralen in human skin. Brit. J. Dermatol., 72 : 249-255, 1960.
9. Christophers E, Honigsmann H, Wolff K et al. : PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. Br J Dermatol 98 : 701-705, 1978.
10. D'all Acqua F, Vedaldi D and Bordin F, et al. : New studies on the interaction between 8-methoxypsoralen and DNA in vitro. J Invest Dermatol 73 : 191, 1979.
11. Fitzpatrick TB, Parrish JA and Pathak MA : Phototherapy of vitiligo (idiopathic leukoderma), pp 783-791. in Sunlight and Man. Pathak, M. A., et al (eds.) : Tokyo, University of Tokyo Press, 1974.
12. Granerus G, Roupe G and Swanbeck G : Decreased urinary histamine metabolite after successful PUVA treatment of urticaria pigmentosa. J Invest Dermatol 76 : 1-3, 1981.
13. Gschnait F, Brenner W : Pattern of UV injury to the epidermis. The epidermis in Disease. Philadelphia, Lippincott Co, pp 423-428, 1981.
14. Gupta AK and Anderson TF : Psoralen photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 17 : 703-734, 1987.

15. Harber LC and Baer RL : Photobiologic mechanisms of drug-induced photosensitivity. *J. Invest. Dermatol.*, 58(6) : 327-341, 1972.
16. Holzle E, Hoffman C, Plewing C and Plewing G : PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction. *Arch Dermatol Res* 269 : 87, 1980.
17. Kraemer KH and Waters HL, Cohen LF et al : Effects of 8-methoxypsoralen and ultraviolet radiation on human lymphoid cells in vitro. *J Invest Dermatol* 76 : 80-87, 1981.
18. Kruger JP, Cristopher E, Schlaak M : Dose-effects of 8-methoxypsoralen and UVA in cultured human lymphocytes. *Br J Dermatol* 98 : 141-144, 1978.
19. Lassus A, Häime K and Eskelinen A, et al. : Treatment of vitiligo with oral methoxsalen and UVA. *Photodermatology* 1 : 170, 1984.
20. Miller RA : Psoralen and UVA-induced stellate hyperpigmented freckling. *Arch. Dermatol.* 118 : 619, 1982.
21. Morison WL, Parrish JA and Mcauliffe DJ et al : Sensitivity of mononuclear cells to PUVA : effect on subsequent stimulation with mitogens and on exclusion of Trypan blue dye. *Clin Exp Dermatol* 6 : 273-277, 1981.
22. Nakagawa H, Rhodes AR and Momataz TK : Morphologic alterations of epidermal melanocytes and melanosomes in PUVA lentiginosities : a comparative ultrastructural investigation of lentiginosities induced by PUVA and sunlight. *J. Invest. Dermatol.* 82 : 101-107, 1984.
23. Nordlund JJ and Lerner AB : Vitiligo. *Arch. Dermatol.* 118 : 5, 1982.
24. Nordlund JJ, Lerner AB and Miller LH, et al. : Proceedings of the first international workshop on vitiligo. *J Invest Dermatol* 71 : 165, 1978.
25. Ortonne JP, MacDonald DM and Micoud A, et al. : PUVA-induced repigmentation of vitiligo. *Br J Dermatol* 101 : 1, 1979.
26. Pathak MA, Kramer DM and Fitzpatrick TB : Photobiology and photochemistry of furocoumarins (psoralens), in *Sunlight and Man* University of Tokyo Press, 1974, pp 365-368.
27. Ramsay CA : Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light. *Arch Dermatol* 113 : 1222, 1977.
28. Rhodes AR, Harrist UJ and Momataz TK : The PUVA-induced pigmented macule : a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical, melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 9 : 47, 1983.
29. Rhodes AR, Stern RS and Melski JW : The PUVA lentigo : an analysis of predisposing factors. *J Invest Dermatol* 81 : 459, 1983.
30. Scherer R, Kern B and Braun-Falco O : UVA-induced inhibition of proliferation of PHA-stimulated lymphocytes from humans treated with 8-methoxypsoralen. *Br J Dermatol* 97 : 519-527, 1977.
31. Stern RS, Thibodeau LA and Kleinerman RA, et al : Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 300 : 890-813, 1979.
32. Tanenbaum L, Parrish MA, Anderson R and Fitzpatrick, T. B. : Tar phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 111 : 467, 1975.
33. Vellabriffa D, Eady RA and James MP et al. : Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 109 : 67-75, 1983.
34. Verhagen AR, Bergens M and Jongh GD et al : Effects of PUVA on human blood monocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 81 : 201-203, 1983.
35. Willis I : Photosensitivity. *Int J Dermatol* 14(5) : 326-327, 1975.