

Latanoprost 사용 후 임상적 호전을 보인 백반증 3예

연세대학교 의과대학 피부과학교실

노성민 · 김태균 · 오상호

Three Cases of Vitiligo Showing Response to Application of Latanoprost

Seongmin Noh, M.D., Tae Gyun Kim, M.D., Sang Ho Oh, M.D.

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Vitiligo, which is characterized by depigmentation of skin and mucosa is a common skin disease, affecting 1-4 % of population. Although the pathogenesis is not clear, the basic defect lies in a decrease or absence of melanocytes. Vitiligo causes cosmetic disfiguration and exerts negative effects on quality of life. Phototherapy and topical agents such as corticosteroids, calcineurin inhibitors, and vitamin-D derivatives are basic treatment modalities. Recently, prostaglandin analogues have been reported to be effective on pigmentation of vitiligo lesions. We present three patients with periorbital vitiligo, who did not respond to established treatments such as tacrolimus and excimer laser, responding to application of latanoprost, a prostaglandin F2 α analogue. (**Korean J Dermatol 2010;48(4):350~353**)

Key Words: Latanoprost, Prostaglandin F2 α , Vitiligo

서 론

백반증(vitiligo)은 인구의 1~4%에서 발생하는 대표적인 탈색소 질환으로 멜라닌 세포가 파괴되거나, 소실되어 다양한 크기의 탈색소반이 피부와 점막에 나타나는 질환이다. 주로 10~30대의 나이에 호발하며 성에 따른 발병 비율은 비슷하다. 백반증은 백인들에게는 큰 영향을 주지 않으나, 유색인종에게는 미용적인 문제를 야기시켜 환자 스스로 심리적으로 위축되고 대인관계와 삶의 질에 부정적인 영향을 준다.

백반증의 병인은 정확히 알려져 있지 않으나, 면역학적, 유전학적, 환경적인 요인들이 관여하는 것으로 알려져 있다. 치료로는 스테로이드 연고, 칼시뉴린 억제제, 비타민 D 유사체 등의 국소 치료제와 단파장 자외선 B치료, 308 nm 엑시머 레이저 등의 자외선 치료가 널리 이용되고 있다. 하지만 아직까지 치료 결과가 일정하지 않아 치료에 어려움을 겪는 경우가 많다. 최근 prostaglandin (PG) 유사체가 멜라닌세포에 미치는 영향에 관한 기초 연구와 함께 실제

백반증 환자에 사용하여 색소 침착에 큰 효과를 보았다는 임상 연구 결과들이 보고되었다^{1,2}. 이에 저자들은 3명의 눈 주위에 발생한 백반증 환자를 대상으로 녹내장 치료에 사용되는 PGF2 α 유사체를 사용하여 치료 결과를 보인 증례를 경험하고 보고하고자 한다.

증 례

환자 1은 15세 여자로서 오른쪽 눈 주위의 탈색반을 주소로 내원하였다. 내원 약 1년 전부터 오른쪽 눈 주위에 탈색반이 발생하였고, 이후 진행되는 소견 없이 지속되었다. 과거력 및 가족력 상 특기 사항 없었다. 검사 소견상 일반 혈액검사, 간 기능 및 신 기능, 소변 검사, 갑상선 기능 검사, 흉부 X-ray에서 모두 정상이었으며, 우드등 검사에서 탈색소반은 강조되었다. 환자는 tacrolimus 국소 도포와 함께 엑시머 레이저(PHAROS EX-308[®], Ra Medical Systems Inc., CA, USA) 치료를 초기 100 mJ/cm²에서 시작하여 매 회 50 mJ/cm²씩 증가하는 방법으로 3개월 동안 총 14회 치료 받았으나 반응을 보이지 않았으며(Fig. 1A), 이후 엑시머 레이저 치료 없이 latanoprost만을 눈 주위의 병변 부위에 2개월간 도포하여 색소침착과 함께 90% 이상의 호전을 보였다(Fig. 1B).

환자 2는 16세 남자로서 양쪽 눈 주위의 탈색반을 주소로 내원하였다. 내원 약 8년 전부터 양쪽 눈 주위와 허벅지, 손, 발등에 존재하는 탈색반으로 자외선치료 및 국소 스테

<접수: 2010. 1. 25, 수정: 2010. 3. 3, 게재허가: 2010. 4. 2.>

교신저자: 오상호

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: oddung93@yuhs.ac



Fig. 1. (A) Hypopigmented patch on the right lateral canthal area. (B) Vitiligo lesion showing >90% repigmentation 2 months after application of latanoprost. (C) Hypopigmented patches on both periorbital areas. (D) Vitiligo lesion showing about 20% repigmentation 2 months after application of latanoprost. (E) Hypopigmented patch on the right lower eyelid. (F) Vitiligo lesion showing about 50% repigmentation 2 months after application of latanoprost (Arrows indicate the margin of vitiligo lesion)

로이드를 사용하였으며 허벅지와 발등은 호전되었으나 눈 주위는 변화 없이 지속되는 소견을 보였다. 과거력 및 가족력 상 특기 사항 없었다. 일반 혈액검사, 간 기능 및 신 기능, 소변 검사, 갑상선 기능 검사, 흉부 X-ray에서 모두 정상이었으며, 우드등 검사에서 탈색소반은 강조되었다.

양쪽 눈 주위의 저색소반에 latanoprost만을 하루에 두 번씩 2개월간 도포하였으며 치료 전(Fig. 1C)에 비해 약 20%의 호전과 함께 눈 주위 피부가 검게 변하는 소견이 관찰되었고(Fig. 1D) 그 이상의 색소 호전 소견을 보이지 않아 엑시머 레이저 병행 치료를 시작하였다.

환자 3은 18세 남자로 오른쪽 눈 밑, 오른쪽 볼 부위의 탈색 반을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 약 6개월 전부터 오른쪽 눈 밑과 볼 부위의 탈색반을 주소로 내원하여 백반증으로 진단하였고 초기에는 진행하는 양상을 보여

경구 스테로이드를 1개월간 복용하고 더 이상 진행하는 소견이 없었으며 오른쪽 볼 부위는 tacrolimus 국소 도포와 엑시머 레이저의 병행 치료를 4개월 동안 하여 많은 호전을 보였으나 눈 밑의 병변은 위치상 치료에 제한이 있어 tacrolimus 연고만 국소 도포하였으나 호전 소견 보이지 않았다. 과거력 및 가족력 상 특기 사항 없었고, 일반 혈액검사, 간 기능 및 신 기능, 소변 검사, 갑상선 기능 검사, 흉부 X-ray에서 모두 정상이었으며, 우드등 검사에서 탈색소반은 강조되었다. 오른쪽 볼 병변은 tacrolimus 국소 도포와 엑시머 레이저 치료를 초기 100 mJ/cm²에서 시작하여 병변의 반응에 따라 매회 50 mJ/cm²씩 증량하여 계속 치료 중이며 많은 호전을 보였다. 눈 밑 피부 병변은 tacrolimus 국소 도포에 호전 없어 latanoprost 단독요법으로 하루에 두 번씩 도포하게 하였으며 치료 전(Fig. 1E)에 비해 2개월

후 약 50%의 병변 호전을 보였다(Fig. 1F).

고 찰

PG은 세포막의 인지질로부터 유리된 arachidonic acid가 cyclooxygenase (COX) 효소에 의해 변환되어 생성되는 지방 유도체로서, 피부의 염증 반응, 상처 치유시 분비되고, 자외선 조사와 같은 자극에 의해서도 발현된다³. 피부에서 발현되는 PG의 아형으로는 대부분 PGE2, PGF2 α 이며 소량의 prostacyclin이 있다. 피부의 각질형성세포에서 주로 생성되어지는 PG은 자외선 조사에 의한 멜라닌 생성과 멜라닌 세포의 증식에 관여하는 것으로 알려져 있어 최근 백반증의 새로운 치료법으로 대두되고 있다¹. 자외선 조사에 의하여 피부에서 PGE2, PGF2 α 가 증가한다는 것은 잘 알려져 있으며⁴, PGE2와 PGF2 α 는 모두 멜라닌 세포의 돌기성을 증가시켜 멜라닌 세포의 전달을 증가시키며, 멜라닌 생성을 증가시킨다는 보고가 있다^{1,5,6}. PGE2는 그 외에도 멜라닌 세포의 밀도를 높인다고 알려져 있다⁷.

임상적으로도 PGE2 국소 치료에 의해 백반증의 색소침착에 큰 효과를 보았다는 연구들이 보고된 바 있다. Parsad 등¹은 PGE2 겔 제제 0.5 mg/g을 매일 저녁 도포하여 24명 중 15명(62%)에서 75% 이상의 호전을 보였다고 보고하였고, Kapoor 등²은 PGE2 겔 제제 0.25 mg/g을 56명 환자를 대상으로 매일 2회 도포하여 8명(14.3%)은 완전 호전을 보였으며, 22명(39.3%)은 75% 이상의 호전을 나타냈다고 보고하였다.

본 증례에서 사용된 Latanoprost 점안액(XALATAN[®]; Pfizer Inc., NY, USA)은 PGF2 α 유사체로써 포도공막 방수 유출을 증가시켜 안구 내 압력을 낮추는 작용을 하여 녹내장의 치료에 쓰이는 약제이다. Latanoprost 점안액을 사용하면 홍채가 어두워지거나 속눈썹의 성장, 눈 주위 피부의 과색소 침착 등의 부작용이 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다⁸. 또한 Sasaki 등의 보고에 따르면 PGF2 α 유사체가 생쥐 모델에서 모발 성장과 모낭의 색소 생성을 자극하는 것으로 알려져 있다⁹.

지금까지 PGE2의 백반증에 사용한 연구들은 많이 보고되고 있으나 아직까지 국내에서는 산부인과에서 PGE2 제제인 dinoprostone 을 분만 유도를 위해 질경으로 사용하는 것 외에는 피부에 직접적으로 사용하는 PGE2 제제는 없는 실정이다. PGF2 α 는 아직까지 백반증 환자에 직접 사용한 바는 없지만, 색소세포의 돌기성을 증가시키며, 멜라닌 생성을 촉진한다고 보고된 바 있으며, PGE2의 생성을 자극하는 효과를 지니고 있고 녹내장 치료에서 과색소 침착을 보인 예들을 볼 때^{8,9} 백반증의 향후 치료에 있어서도 충분히 효과를 나타낼 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 저자들은 녹내장 환자에게 널리 이용되어지고 눈 주위 피부에 과색소 침착을 유발시키는 부작용을 갖고 있는 PGF2 α 유사체를 이용하여 눈 주위에 발생된 백반증 피부에 직접 발랐을 때 치료효과가 있는지를 확인해보고자 하였다.

점안액을 피부에 바르도록 하였기 때문에 피부로의 흡수가 낮을 가능성을 고려하여 피부가 얇은 눈 주위 백반증 환자를 대상으로 하였고 latanoprost만의 효과를 확인하기 위해 기존 tacrolimus 사용과 엑시머 레이저 치료에 효과가 없었던 환자를 대상으로 하였다. 증례 1, 2, 3의 경우는 2달간 다른 백반증 치료법을 병용하지 않고 latanoprost만 사용하여 각각 90% 이상과 20%, 50% 정도의 치료 효과를 보았으며 증례 2의 경우 백반증 병변이 아닌 정상 피부 부위가 진하게 변하는 것을 관찰할 수 있었다.

본 연구는 증례의 수가 적고 사용 기간과 추적 관찰 기간이 짧아 latanoprost의 효과를 정확히 증명하기 어려울 뿐 아니라 환자마다 치료반응이 달랐고 tacrolimus 연고 도포나 엑시머 레이저 치료 효과가 늦게 나타나는 경우도 있을 수 있으므로 latanoprost만의 효과라고 보기 어렵다는 점 등의 한계점이 있다. 하지만 본 증례에서는 기존 치료에 반응이 없었던 눈 주위 백반증에 latanoprost 단독 사용으로 색소 침착의 효과를 보았으며 특히 눈 주위 피부는 얇아 스테로이드 장기 사용의 부작용이 걱정되고 tacrolimus나 pimecrolimus 연고 도포에 의해 화끈거리는 부작용이 있을 수 있으며 위치상 엑시머 레이저 치료가 어려운 경우가 많은데 latanoprost는 부작용 없이 쉽게 치료가 가능했다. 실제로 녹내장 치료로 눈에 도포시 10% 내외에서 자극감이 있을 수 있다고 알려져 있지만, 안구에 직접 도포하지 않고, 눈 주위에만 도포하기 때문에 이러한 자극이 적은 것으로 생각된다. 향후 백반증 환자를 대상으로 대규모로 이 약물에 대한 대조군 비교 임상연구가 필요하겠고 PGE2와 PGF2 α 유사체의 치료 효과 비교, 적절한 농도 및 적절한 기제 등에 대해서도 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 증례는 PG 유사체들이 백반증에서 부작용 없이 단독 또는 엑시머 레이저 등과 병용요법으로 효과적으로 사용될 수 있는 가능성을 보여준 의미 있는 증례라고 생각된다.

저자들은 백반증에서 PGF2 α 유사체인 latanoprost에 의해 효과를 보인 증례를 경험하고 백반증의 치료에서 PG의 유용성에 대하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo--a preliminary study. *Int J Dermatol* 2002;41:942-945
2. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2009;160:861-863
3. Scott G, Jacobs S, Leopardi S, Anthony FA, Learn D, Malaviya R, et al. Effects of PGF2 α on human melanocytes and regulation of the FP receptor by ultraviolet radiation. *Exp Cell Res* 2005;304:407-416
4. Pentland AP, Mahoney M, Jacobs SC, Holtzman MJ.

- Enhanced prostaglandin synthesis after ultraviolet injury is mediated by endogenous histamine stimulation. A mechanism for irradiation erythema. *J Clin Invest* 1990;86:566-574
5. Scott G, Leopardi S, Printup S, Malhi N, Seiberg M, Lapoint R. Proteinase-activated receptor-2 stimulates prostaglandin production in keratinocytes: analysis of prostaglandin receptors on human melanocytes and effects of PGE2 and PGF2alpha on melanocyte dendricity. *J Invest Dermatol* 2004;122:1214-1224
 6. Prota G, Vincensi MR, Napolitano A, Selen G, Stjernschantz J. Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridial melanocytes of cynomolgus monkeys. *Pigment Cell Res* 2000;13:147-150
 7. Nordlund JJ, Collins CE, Rheins LA. Prostaglandin E2 and D2 but not MSH stimulate the proliferation of pigment cells in the pinnal epidermis of the DBA/2 mouse. *J Invest Dermatol* 1986;86:433-437
 8. Sodhi PK, Verma L, Ratan SK. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol* 2004;137:783
 9. Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F2alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol* 2005;14:323-328