

# Methyl Aminolevulinate를 이용하여 국소 광역동요법으로 치료한 광선 구순염 1예

분당서울대학교병원 피부과, 중앙대학교 의과대학 피부과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 피부과학교실<sup>3</sup>

허창훈 · 이혜인<sup>1</sup> · 노용관<sup>1</sup> · 김범준<sup>1</sup> · 김명남<sup>1</sup> · 송계용<sup>2</sup> · 이주희<sup>3</sup>

## A Case of Actinic Cheilitis Treated by Topical Photodynamic Therapy with Methyl Aminolevulinate

Chang Hun Huh, M.D., Hye In Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yong Kwan Rho, M.D.<sup>1</sup>, Beom Joon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Myeung Nam Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kye Yong Song, M.D.<sup>2</sup>, Ju Hee Lee, M.D.<sup>3</sup>

Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Departments of Dermatology<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, College of Medicine, Chung-Ang University, Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University<sup>3</sup>, Seoul, Korea

Actinic cheilitis is a pathologic condition affecting mainly the lower lip caused by long term exposure of the lips to UV radiation in sunlight. Analogous to actinic keratosis of the skin, actinic cheilitis is considered as a precancerous lesion and may develop into squamous cell carcinoma. Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality involving the use of a photosensitizing agent, oxygen, and light of a specific wavelength to produce controlled cell death. Photodynamic therapy (PDT) using the new highly selective photosensitizer methyl aminolevulinate (MAL) (Metvix<sup>®</sup>, Galderma, U.K.) is a promising new treatment modality for premalignant and malignant skin lesions. We report a case of actinic cheilitis treated with PDT using MAL, with satisfactory outcome in both clinical and pathological aspects. (Korean J Dermatol 2008;46(6):835~838)

**Key Words:** Actinic cheilitis, Methyl aminolevulinate, Photodynamic therapy

### 서론

광선 구순염은 장기간 일광에 노출되어 발생하는 광선 각화증이 입술에 발생하는 경우를 일컫으며, 흔한 피부암 전구증이지만 악성 변화를 예측하기 어렵기 때문에 조기 발견과 치료가 중요하다. 광선 구순염의 치료로 수술적 절제, 냉동요법, 전기건조법, 5-fluorouracil 국소 도포 등이 주로 사용되며<sup>1</sup>, 최근에는 광역동요법을 이용한 치료가 보고되고 있다<sup>2</sup>.

광역동요법(Photodynamic therapy, PDT)은 광과민제를 표적세포에 침투시킨 후 특정 파장의 광선을 조사하여 세

포막에 유리산소의 생성을 유도함으로써 표적세포를 선택적으로 파괴시키는 일종의 광화학 요법이다<sup>3</sup>. 광역동요법은 비침습적인 방법으로 선택적인 병변의 파괴를 이루어 낼 수 있고, 후유증이나 부작용이 경미하여 반복시술이 가능하다는 장점이 있어 기관지, 방광, 식도, 대장, 눈, 피부 등에 발생한 여러 조직의 표재성 종양의 치료에 이용되고 있다<sup>4</sup>. 피부과 영역에서는 광선각화증을 비롯하여 Bowen병, 유방외과질환 등의 전암성 병변과 기저세포암, 편평세포암, 카포시육종, 균상식육종 등의 악성 피부질환 및 건선, 바이러스 감염증 등의 염증성 피부질환에도 사용되고 있으며, 특히 비흑색종성 피부종양(nonmelanoma skin cancer, NMSC)과 피부암 전구증의 치료에 효과적이고 비침습적인 방법으로 각광받고 있다<sup>5</sup>. 강력한 광과민제로 작용하는 porphyrin의 생성을 자극하는 물질인 aminolevulinic acid (ALA)와 methyl aminolevulinate (MAL)는 국소적으로 작용하는 광과민제로 비흑색종성 피부종양(nonmelanoma skin cancer, NMSC)의 국소 광역동 치료에 사용되고 있다<sup>6</sup>. 최근 국소 광역동요법에 가장 많이 사용되고 있는 광과민제

<접수: 2008년 3월 17일>

교신저자: 김범준

주소: 140-757 서울시 용산구 한강로 3가 65-207

중앙대학교 용산병원 피부과

전화: 02)748-9573, Fax: 02)6359-9573

E-mail: beomjoon@unitel.co.kr

인 5-aminolevulinic acid는 세포 내에서 광과민제의 최종산물인 protoporphyrin IX (PpIX)으로 대사되어 세포내에 축적됨으로써 광화학 반응을 일으키게 된다<sup>4</sup>. 한편 MAL은 새로운 국소 광과민제로 ALA에 비하여 증가된 지용성으로 피부침투력이 우수하고 암세포에 대한 선택성이 뛰어나며, 광역동요법 시술동안 환자가 느끼는 국소적인 통증의 강도가 덜하다는 장점을 가진다<sup>7-9</sup>. MAL을 이용한 광역동요법에는 noncoherent filtered lamp같은 비레이저 광원과 레이저 광원, light-emitting diodes (LEDs) 광원을 포함한 다수의 광원이 사용된다. MAL의 작용으로 생성된 광과민제인 porphyrin은 피부에 깊이 침투되는 red light에 의해 활성화되며 MAL을 이용한 국소 광역동요법을 위해 특별히 고안된 Aktilite<sup>®</sup> lamp는 fan-cooled LEDs로, PpIX의 최대 흡수 파장과 일치하는 방출 스펙트럼을 가진다. 국내 보고에 비흑색종성 피부종양(nonmelanoma skin cancer, NMSC)

에 ALA를 이용한 국소 광역동 요법은 많지만 MAL을 이용한 보고는 아직 없다. 저자들은 MAL (Metvix<sup>®</sup>, Galderma, U.K.)과 광원으로 Aktilite<sup>®</sup> lamp (PhotoCure, Oslo, Norway)를 이용한 국소 광역동 요법으로 부작용 없이 효과적으로 치료된 광선구순염 1예를 보고한다.

### 증 례

**환 자:** 주○○, 70세, 남자

**초진일:** 2007년 2월 20일

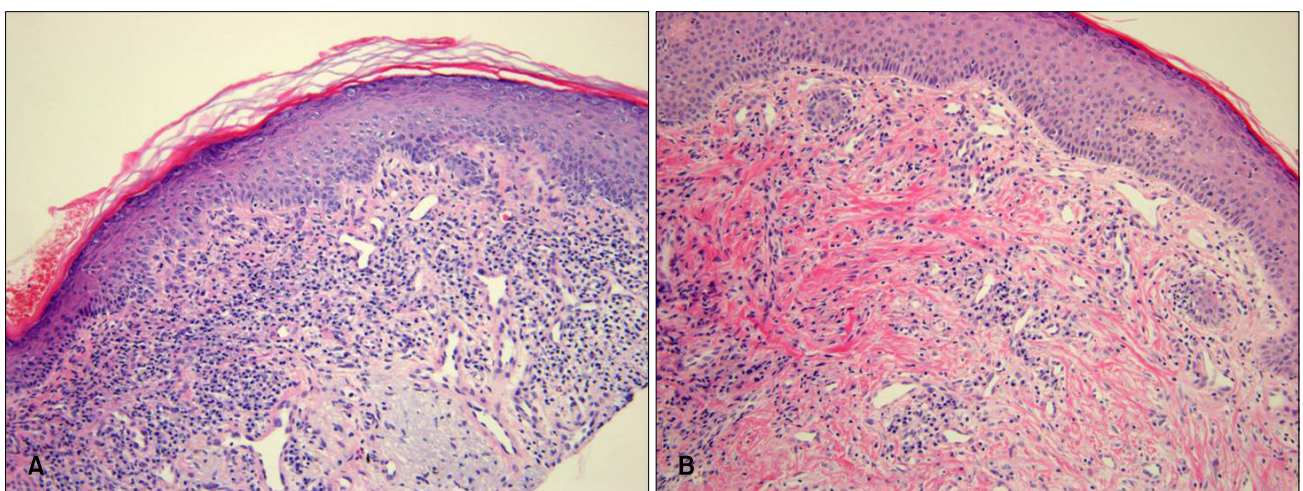
**주 소:** 하구순에 발생한 홍반성 판

**현병력:** 내원 5개월 전부터 하구순에 발생한 미란과 가피를 동반한 홍반성 판이 발생하여 내원함.

**과거력 및 가족력:** 고혈압으로 10년 전부터 Amlodipine (calcium channel blocker) 복용 중



**Fig. 1.** (A) The clinical feature of the first examination. Erythematous keratotic plaque with erosion and crust on the lower lip, (B) 1 week after 1st topical photodynamic therapy, (C) 6 weeks after 2nd topical photodynamic therapy. Topical photodynamic therapies were done 2 times per week.



**Fig. 2.** (A) Hyperkeratosis and acanthosis with moderate infiltration of inflammatory cells with solar elastosis and mild atypical squamous cells in lower epidermis with lymphocytes and plasma cells in dermis (H&E stain, ×200), (B) Normal appearance of epidermis with a few lymphocytes and plasma cells and marked decrease in inflammatory cell infiltration, increased dermal collagen after treatment after 2 sessions of PDT (H&E stain, ×200)

**피부 소견:** 하구순 전체에 걸쳐 미란과 가피를 동반한 비교적 경계가 명확한 홍반성 판이 관찰되었다. 왼쪽 반절은 딱딱하고 두꺼워진 각질성 판으로 구성되어 있었으며 미란 부위에서는 진물이 동반되었다(Fig. 1A).

**이학적 소견:** 통증을 호소하였음.

**검사 소견:** 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 신장 기능 검사상 정상 소견 보였음.

**병리조직학적 소견:** 병변의 가피 부위에서 실시한 조직 검사상 표피에서는 과각화증, 극세포증 및 하부 표피에서는 비전형적인 편평세포들이 관찰되었다. 진피에서는 광선 탄력섬유증(solar elastosis)과 형질세포를 포함한 중증도의 염증세포의 침윤소견이 관찰되었다(Fig. 2A).

**진 단:** 광선 구순염

**치료 및 경과:** 2007년 2월 조직검사 결과 광선 구순염 진단하에 1차례의 냉동치료와 3차례 국소 스테로이드 주사치료를 시행하였으나 큰 호전이 없어 2007년 12월 12일 methyl aminolevulinat (Metvix<sup>®</sup>, Galderma, U.K.)를 이용한 광역동요법(Photodynamic therapy)을 실시하였다. 광역동요법 전에 환자의 병변부위를 알코올로 탈지질화한 후 소파기구를 이용하여 병변의 가피와 각질을 제거하고, 병변의 표면을 약간 거칠게 만들었다. 병변 위에 Methyl ALA cream 160 mg/g (Metvix<sup>®</sup>)을 1 mm 두께로, 병변을 중심으로 정상 피부를 5 mm 정도 포함하여 넓게 도포한 후 연고 도포 부위를 Polyurethane film (Tegaderm<sup>®</sup>, 3M, USA)로 3 시간 동안 밀폐하였다. 3시간 후, 우드등으로 병변 부위가 붉은 형광을 나타냄을 확인하고 광원을 조사하였다. 광원은 평균 630 nm의 파장을 갖는 light-emitting diodes (LEDs)를 이용한 Aktelite<sup>®</sup> lamp (PhotoCure, Oslo, Norway)를 사용하였으며, 총 조사광량은 37 J/cm<sup>2</sup>, 조사강도는 75 mW/cm<sup>2</sup>로 하였다. 최적의 효과를 얻기 위해 광원을 병변 부위에서 50 mm 거리에서 조사하였으며, 총광선 조사 시간은 9분 40초가 소요되었다. 치료 후 예상되는 광과민증을 예방하기 위해 과도한 일광노출은 피하고 자외선 차단제의 사용을 권장하였다. 광역동치료 1주일 후 병변에 가피가 남아있었으나 통증이나 부종은 관찰되지 않았으며(Fig. 1B) 두번째 광역동치료를 시행하였다. 두번째 광역동치료 6주 후 임상적으로 치료 전에 있던 비후된 병변과 미란이 소실되었으며(Fig. 1C), 병리조직학적 검사에서 염증세포의 침윤과 증가되었던 진피의 콜라겐이 크게 감소하였으며 림프구와 형질세포 침윤이 거의 없는 정상 표피의 소견을 보였다(Fig. 2B).

## 고 찰

광선 구순염은 장기간 일광에 노출되어 발생하는 광선 각화증이 입술에 발생하는 경우를 일컬으며, 흔한 질환이지만 악성변화를 보일 수 있으므로 반드시 치료를 요한다. 최근, Markopoulos 등<sup>10</sup>은 65예의 광선 구순염에서 11예(16.9%)가 편평세포암으로 진행하였다고 보고하였다. 광선

구순염의 치료 방법에는 냉동요법, 수술적 절제, 전기건조법, 5-fluorouracil 국소도포가 주로 이용되며, 이 밖에도 레이저 치료, 화학적 박피, salicylic acid나 tretinoin 국소도포, 5% imiquimod 국소도포, 광과민제인 5-aminolevulinic acid를 이용한 광역동요법 등의 치료 방법이 드물게 사용된다<sup>1</sup>.

광역동요법(Photodynamic therapy, PDT)은 광과민제를 표적세포에 침투시킨 후 특정 파장의 광선을 조사하여 세포막에 유리산소의 생성을 유도함으로써 표적세포를 선택적으로 파괴시키는 일종의 광화학 요법으로, 광역동반응은 직접적인 세포의 파괴, 혈관의 손상, 염증 반응 및 숙주 면역 반응의 상호작용에 의하며, 이러한 광역동반응이 일어나기 위해서는 광과민제(photosensitizer), 광선(light), 산소(oxygen)의 3요소가 필요하다<sup>11</sup>. 작용기전은 표적 세포로 투입된 광과민제가 특정 파장의 광선에 노출되었을 때 광선에서 기원한 열에너지를 흡수하여 화학적으로 불안정한 흥분상태가 되고, 다시 안정화 된 기저상태로 환원되면서 세포막에 유리산소의 생성을 유도하여 병소를 파괴시켜 치료효과를 낸다<sup>7</sup>.

광역동요법에 사용되는 이상적인 광과민제는 화학적 순도가 높고, 중양 세포에 특이성을 보이며, 투여 후 빠른 조직 내 축적을 보여야 하고, 짧은 반감기와 정상조직에서의 빠른 배수성을 지녀야 하고, 적정 파장에서 활성화되고, 광원이 없을 때는 독성을 보이지 않는 조건을 만족시켜야 한다<sup>12</sup>. 국소 광과민제인 5-aminolevulinic acid와 methyl aminolevulinat은 비정상적인 종양 표피내로 침투하여 종양 세포내의 세포소기관의 막에서 광독성 물질인 protoporphyrin IX (PpIX)으로 일시적으로 축적되었다가 열에너지를 흡수하여 광역동반응을 일으킨다<sup>5,13</sup>. 최근 국소 광역동요법에 가장 많이 사용되고 있는 광과민제인 ALA와 비교하여, 본 증례에 이용된 MAL은 새로운 국소 광과민제로 ALA에 비하여 증가된 지용성으로 피부침투력이 우수하고<sup>7</sup> 암세포에 대한 선택성이 뛰어나며<sup>8</sup>, 광역동요법 시술동안 환자가 느끼는 국소적인 통증의 강도가 덜하다는 장점을 가진다<sup>9</sup>.

광역동요법에서 표적 세포의 성공적인 제거를 위해서는 충분한 양의 광과민제가 조직 내에 축적되고 적절한 깊이까지 투과하여 광과민제를 활성화시킬 수 있는 광원의 선택이 중요한데, 이는 암 병변의 위치, 운반되는 광량, 사용되는 광과민제의 종류에 따라 결정된다<sup>14</sup>. 사용되는 광과민제를 활성화시킬 수 있으며, 병변 조직 전체를 조사하기에 충분한 깊이까지 침투할 수 있는 파장을 가진 광원을 선택하는 것이 중요하다<sup>15</sup>. 현재 다양한 레이저 광원(색소 레이저, Nd:YAG 레이저 등) 및 비레이저 광원(텅스텐 필라멘트, 세논 아크, 금속성 할로젠, 형광 램프 등)이 사용되고 있으며, 최근에는 light-emitting diodes (LEDs)라는 새로운 광원이 개발되었다. 빛의 조직 내 침투 깊이는 파장에 따라 다르며, 진피와 진피하까지 도달하기 위해서는 가장 깊숙이 침투하는 red light가 사용되어야 한다. ALA나 MAL

의 작용에 의해 축적되는 PpIX는 400 nm 근처의 solet band부터 635 nm를 중심으로 하는 red region까지 분포하는 흡수띠를 가지며 흡수되는 모든 파장이 광원으로 이용될 수 있지만<sup>16</sup>, 실제적으로는 조직내 침투를 최대화시키기 위해서 PpIX의 최대 흡수 파장인 630~635 nm 근처의 파장을 갖는 광원이 요구된다<sup>5</sup>. MAL PDT를 이용한 대부분의 연구는 570~670 nm의 파장과 조사강도 200 mW/cm<sup>2</sup> 미만, 총 조사광량 75 J/cm<sup>2</sup>의 광원을 이용하였다. 본 증례에 이용된 Aktelite<sup>®</sup> lamp는 PpIX의 최대 흡수 파장인 630~635 nm와 거의 일치하는 파장을 방출하는 LEDs를 이용한 광원으로 70~100 mW/cm<sup>2</sup> 조사강도에서 37 J/cm<sup>2</sup>의 조사광량을 전달한다.

ALA나 MAL을 이용한 국소 광역동 요법의 가장 큰 장점은 사용의 편리함이다. 저자들은 MAL로 치료한 광선 구순염 1예를 경험하고 MAL을 이용한 국소 광역동요법이 NMSC의 치료에 효과적이며 편리한 치료법으로, Metvix<sup>®</sup> cream을 병변부위에 국소 도포한 후 porphyrin이 적절한 수준까지 축적되기 위해 3시간 동안을 유지한 후 선택된 광원을 짧은 시간동안 조사하는 방식으로 특별한 기술을 요하지 않으며 외래에서 손쉽게 이용될 수 있음을 고찰하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Picascia DD, Robinson JK. Actinic cheilitis: a review of the etiology, differential diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:255-264
- Kodama M, Watanabe D, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:209-210
- Weishaupt KR, Gomer CJ, Dougherty TJ. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor. *Cancer Res* 1976;36:2326-2329
- Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997;79:2282-2308
- Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-567
- Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:227-232
- Kloek J, Beijersbergen van Henegouwen GMJ. Prodrugs of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1996;64:994-1000
- Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of 5-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998;68:218-221
- Rud E, Gederaas O, Hogset A, Berg K. 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. *Photochem Photobiol* 2000;71:640-647
- Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis* 2004;10:212-216
- Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:443-456
- Moan J. Properties for optimal PDT sensitizers. *J Photochem Photobiol B* 1990;5:521-524
- Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:264-271
- Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:389-413
- Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2002;143:699-700
- Brown SB. The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatol Treat* 2003;14(Suppl. 3):11-14