대한피부연구학회지. 제 11 권, 제 2 호
Korean Journal of Investigative Dermatology
2004 ; Vol. 11, No. 2, pp. 57 - 66

성인 아토피피부염 환자에서 Narrow-band Ultraviolet B의 치료 효과

정지인 · 이주희 · 이광훈

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학연구소

Clinical Improvement and Laboratory Parameters after Narrow-band Ultraviolet B Phototherapy in Adult Atopic Dermatitis Patients

Jeanne Jung, Ju Hee Lee, and Kwang Hoon Lee

Department of Dermatology, Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The increasing incidence of atopic dermatitis calls for attention on new therapeutic modalities such as phototherapy. Adverse outcomes following the continuous uses of corticosteroid and immunosuppressive agents could be avoided with the narrow-band ultraviolet B phototherapy. We aimed to assess the effects of narrow-band ultraviolet B phototherapy for adult atopic dermatitis patients with moderate to severe disease. We have conducted an uncontrolled study on 24 adult atopic dermatitis patients with moderate to severe disease. Laboratory data including eosinophil fraction, serum levels of eosinophilic cationic protein and soluble E-selectin that support the atopic inflammation were compared before and after the 12 week treatment session, as well as the clinical parameters assessed by eczema area severity index and patient questionnaires. Patients showed clinical improvement and serum eosinophilic fraction and E-selectin level showed significant decrements following the phototherapy. The improvements evidenced by clinical and laboratory data seem to be promising. Narrow-band ultraviolet B phototherapy may be an useful method for the treatment of adult atopic dermatitis patients with moderate to severe disease with fewer side effects.

Key words: Atopic dermatitis, Narrow-band ultraviolet B, Eosinophilic cationic protein, E-selectin, Phototherapy

서 론

아토피피부염은 보고자에 따라 유소아기에 전 인구의 약 9 - 12%에서 관찰되는 유병률이 높은 질환으로, 지난 30년간 유병률이 2 - 3배 증가하였다[1]. 최근 우리나라에서도 유아, 소아 및 성인에서 아토피피부염이 급증하는 추세이다. 이는 생활환경의 개선에 의해 아토피피부염의 원인 중 하나라고 생각되는 환경 항원에의 노출이 유아기 이후 늦게 이루어져 면역관용이 획득되지 못하여 발생하는 과민 반응[2], 간접흡연의 증가, 그리고 공업의 발달에 따른 새로운 항원물질의 등장 등이 급증의 원인 가설로 제시되고 있다[3]. 최근에는 아토피피부염의 증상이 성장 후에도 지속되는 경우가 증가하였으며 사춘기 이후에도 아토피피부염 환자의 40 - 91%[4]에서 증상이 남는다고 한다. 특히 성인 아토피피부염 환자의 위험

저자연락처 : 이 광 훈, (120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 피부과학교실,
Tel: 02) 361-5720 / Fax: 02) 393-9157 / E-mail: kwanglee@yumc.yonsei.ac.kr

인자는 얼굴과 목에 병변이 있거나 동물, 꽃가루, 니켈 알레르기, 그리고 아토피 환자인 형제자매가 있는 경우이다[5].

아토피피부염의 병인은 이와 같은 환경 항원과 자가 항원[6]에 대한 제 1형 과민면역 반응뿐만 아니라 CD4양성 T 세포와 CD8양성 T 세포의 비율 증가[7], Th2 세포가 매개하는 사이토카인인 interleukin (IL)-4, 5, 10의 증가[7], interferon (IFN)-γ의 감소[7], 비만세포의 증가나 활성화[8] 등이 제시되었다.

그럼에도 불구하고 직접적인 알레르기 항원에 관한 연구는 아직 확정적이지 못하여 저절로 호전될 때까지 유발 요인과 알레르기원의 차단 등 근본적인 치료는 거의 불가능하다. 따라서 현재로서는 과민반응을 억제하는 국소, 전신 스테로이드제의 사용과 가려운 증상을 약화시키는 항히스타민제, 또는 사이클로스포린과 같은 면역 억제제와 함께 광선치료와 FK506, ascomycin의 국소도포 요법 등이 사용되고 있다.

아토피피부염에 쓰이는 광선치료는 부신피질 호르몬 제제를 경구나 국소도포로 사용하는 것에 대한 거부감이 많은 환자에게도 적용할 수 있고, 어느 정도 지속되는 효과를 기대할 수 있다는 장점이 있다. 아토피피부염에 가장 보편적으로 사용되는 기존의 광선 치료는 고용량 UVA1을 이용한 것으로, 특히 급성으로 악화된 병변에서의 효과가 인정되고 있는 반면[9], broad-band ultraviolet B (BBUVB)의 효과는 어느 정도 기대할 수 있으나 작열감이나 피부염의 악화가 종종 일어나는 것으로 알려져 있다. 최근에는 건선과 백반증 치료에 이용하는 narrow-band ultraviolet B (NBUVB)를 이용한 광선 치료가 소개되어, 2000년도 이후 아토피피부염에서 그 임상적인 효과가 보고되고 있다. 12명의 환자에서 환자 개인 내에서 6주간의 8-methoxypsoralen bath-PUVA와 NBUVB의 치료 효과를 비교한 결과, 치료 전과 비교하여 bath-PUVA의 SCORAD (scoring atopic dermatitis) 점수가 65.7%, NBUVB가 64.1% 감소한 결과로 비슷한 치료 효과를 보였다[10]. 26명의 성인 아토피피부염 환자에서 12주간 주 2회씩 치료한 연구에서는 NBUVB와 UVA 치료 후 가시광선을 사용한 대조군에 비해 총 질환 활성도 점수가 각각 9.4점, 4.4점 감소한 것으로 나타났으며, 자신의 치료 전 점수에 비해 NBUVB는 6.7%, UVA는 1.0%가 감소된 결과를 얻었다[11]. 그 외에도 5회 정도 치료 후 개선이 시작되어 총 치료 횟수 22회, 누적 광량 21.9 J/cm^2 정도까지 치료를 성공적으로 시행했던 보고도 있었다[12]. 이 연구에서는 기기 내 기온이 31℃까지 증가하였으나 아토피피부염의 악화를 보이지 않았다고 하였다. 반면 다른 연구에서는 기기 내에 냉방장치를 장착하여 환자의 불편감과 기온 상승, 발한에 의한 피부염 악화를 막고 좋은 효과를 보여 24주 추적관찰시 50%의 국소 부신피질 호르몬제 수요가 감소했다[13]. 또 다른 연구에서는 최대 누적광량 59.2 J/cm^{2}까지도 조사해서 좋은 결과를 얻었다[14]. 즉, 아토피피부염에서 NBUVB의 치료 효과는 UVA의 효과와 비교할 때 비슷하거나 더 좋은 효과를 보이는 것으로 생각된다. 그러나 지금까지 NBUVB 치료 효과와 치료 전후의 검사실 소견과의 상관관계를 비교한 연구는 보고된 바가 없었다. 이에 본 연구에서는 성인 아토피피부염 환자에서 NBUVB 치료 전후의 임상적인 호전 정도와 검사실 소견의 변화를 관찰하므로써 아토피피부염의 치료에 있어 NBUVB의 유용성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

가. 환자군의 선정

2003년 7월부터 2004년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 알레르기 특수 진료소 및 피부과에 내원하여 임상적으로 Hanifin 및 Rajka의 기준[15]에 의해 아토피피부염으로 진단된 환자 중, 임상적으로 중등도 이상의 증상을 가진 환자를 대상으로 다음과 같은 기준에 의해 선정하였다.

(1) 15세 이상의 성인 아토피피부염 환자로 내원 전 6개월간 비교적 증상이 심했던, 중등도 이상의 환자를 대상으로 하였으며, 충분히 규명되지 않은 광선치료의 안정성 때문에 임산부는 제외하였다.
(2) 과거력 상 광과민성 질환이나 피부암의 병력이 있는 환자는 배제하였다.
(3) 광선치료 기간동안에는 전신투여 약제의 사용을 중단시켰다. 그러나 평소에 사용하던 약제를 완전히 배제할 경우 평소보다 악화된 상태에서 치료를 시작하게 되므로 적절한 효과 판정에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이 때문에 증상이 심한 경우 실험자의 판단 하에 국소 부신피질호르몬제를 제한적으로 허용하였다. 보습제의 사용은 평소와 같이 자유롭게 허용하였다.

나. 대조군의 선정

혈청 E-selectin의 비교를 위한 정상 대조군은 아토피피부염 및 다른 알레르기성 질환의 과거력이나 가족력을 동반하지 않고 임상적으로 아토피피부염이나 기타 염증성 피부질환의 증거가 없는 20대 정상 성인 10명을 선정하였다.

2. 광선 치료 방법

Combined UVB irradiation device: HOUVA II TM with FSX72T12/HO UVB lamps (National Biological Corporation) 시스템을 이용하였으며, BBUVB 기구는 전원 차단한 후 NBUVB 기구만으로 일정한 양의 전신 조사를 실시하였다. 이때 안전하다고 생각되는 수준에서 설정하여 주 2회씩 광선 치료를 시행하였으며 총 12주가 경과한 후 치료 전과 비교하였다. 특히 4주마다 의사와 면담하도록 하여 임상적인 평가를 실시하여 부작용이나 악화, 호전 유무를 확인하였다.

아직까지 NBUVB에 대해서는 일정한 치료 기준이 없으므로 한국인의 NBUVB의 평균 최소홍반량(minimal erythema dose: MED)로 알려진 950 mJ/cm^2 16의 50%에서 광선 치료를 시작하여 20%씩 증량, 최대 2000 mJ 정도에서 유지하였다(Table 1). 여기서의 최대값은 경험적으로 우리나라 대학병원에서 백반증의 치료에 사용하는 최대 허용치이며 아직까지 국제적으로 적립된 최대 광선량이나 누적 광량의 허용 기준은 없는 상태이다. 본 연구에서 누적 광량은 40.51 J/cm^{2}로 통일하였다.

계절적인 일광 조사와, 복장의 변화에 의한 일광 노출의 차이를 최소화하기 위해, 가을부터 겨울, 초봄에 걸쳐 총 24회의 광선치료를 시행하였다.

3. 임상적 치료 효과의 평가

아토피피부염 환자들은 피부과 의사의 시진과 촉진을 통해 EASI (eczema area and severity index)에 의거하여 중증도를 평가받았다.

가. 치료 효과의 객관적인 판정

치료 전후인 0주와 12주에 EASI 점수를 동일 의사가 판정하였고, 이 때 전신사진을 촬영하여 비교하였다. Wilcoxon rank sum t-test에 의해 치료 전후의 점수의 변화와 그 유의성을 확인하였다.

나. 환자의 주관적 평가

환자 자신이 생각하는 소양증의 정도를 치료 전과 치료 종료 후에 각각 0에서 10까지 점수로 기재하여 비교하였다.

4. 시료 수집과 검사실 소견의 확인

환자의 치료 전후의 혈청 총 IgE 수치, 혈중 호산구 분획, CAP (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)을 통한 집먼지 진드기인 *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *D. farinae*에 대한 특이 IgE 항체가의 변화, 그리고 알레르기성 염증의 지표로 알려진 E-selectin (R & D systems, Minneapolis, MN, USA)과 eosinophilic cationic protein (ECP; Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)의 수치 변화를 측정하였다.

가. 혈구 분획의 측정

적혈구 수치와 호산구 분획을 포함한 백혈구 분획을 자동혈구 계산기인 Coulter STKS (Coulter Electronics Inc., Hialeah, FL, USA)를 사용하여 측정하였다.

나. 혈청 총 IgE와 집먼지 진드기 특이 IgE의 측정

혈청 내 총 IgE와 특이 IgE는 Pharmacia CAP system (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)의 키트(IgE FEIA/TEMPO)를 이용하여 측정하였다.

다. 혈청 내 활성도 표지자의 확인

치료 전과 치료 후 아토피피부염 환자의 말초 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 다음 실내 온도에서 각각 2시간 보관,

Table 1. Narrow-band Ultraviolet B Dose Used in Treatment of Adult Atopic Dermatitis Patients

Week	Frequency	Dose (mJ)
1st	1	475
	2	570
2nd	3	684
	4	821
3rd	5	985
	6	1182
4th	7	1418
	8	1702
5th-12th	9-24	2042

혈구 성분을 침전시킨 후 4℃에서 10분간 원심분리(1300 × g)한 다음 SST tubes (Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA)에 담아 -70℃에서 사용시까지 보관하였다.

(1) 혈청 ECP의 정량

ECP 측정은 ECP fluoroenzyme immunoassay kit (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)를 사용하여 측정하였으며, 이 시약의 최소 검출 가능 단위는 2.0 μg/l이다. 공급회사의 지시서에 따라 혈청 40 μl에 conjugate (β-galactosidase-anti-ECP mouse monoclonal antibodies)를 50 μl 첨가하여 37℃에서 2시간 반응시킨 후 세척액으로 세척하고 발색용액(4-methylumbelliferyl-β-D-galactoside 0.01%)을 50 μl씩 첨가한 후 stop solution (sodium carbonate 4%) 100 μl으로 반응을 중지시킨 후 UniCap 100 ε reader (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)로 농도를 측정하였다.

(2) 혈청 가용성 E-selectin 농도의 측정

정상 성인 대조군 10명의 안정 상태에서의 혈청과 NBUVB 치료 전후의 혈청을 이용하여 sandwich ELISA kit (R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 가용성 E-selectin의 농도를 측정하였다.

먼저 상품화되어 있는 conjugate concentrate (horseradish peroxidase에 결합된 인간 sE-selectin에 대한 항체)를 conjugate diluent에 용해시켜 각 well에 100 μl씩 담고, 이에 각각 환자의 혈청과 kit에 포함되어 있는 대조용액을 sample diluent에 20배 희석한 상태로 100 μl씩 더하여 반응시킨다. 90분 후 wash buffer로 6회 세척하고 tetramethylbenzidine substrate solution을 100 μl씩 넣어 30분간 실내 온도에서 반응시켰다. Stop solution으로 반응을 중지시킨 후 Spectra max 340 reader (Global Medical Instrument, Albertville, MN. USA)를 이용, 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이 키트에 포함되어 있는 표준 용액도 같은 방법으로 흡광도를 측정하여 표준 곡선을 구하였다. 환자의 혈청 내 가용성 E-selectin의 농도는 Soft max pro 4.0으로 이와 같이 얻어진 표준 곡선과 비교하여 얻었다. E-selectin (R&D systems, Arbington, UK) kit의 최소 검출 단위는 0.1 ng/㎖이다.

5. 부작용의 평가

가. 부작용 평가 설문

홍반, 감염, 소양증, 멜라닌 색소 침착, 화상의 항목에 대해 치료 0, 4, 8, 12주에 의사와의 면담을 통하여 작성하였으며, 부작용 발생시에는 즉시 내원하여 중단 사유를 기재하고 다른 치료를 시행하도록 하였다.

나. 기본 혈액검사

NBUVB 치료 전후에 일반 혈액 검사, 일반 화학검사, 소변 검사를 시행하였다.

6. 통계 분석

Wilcoxon ranked sum t-test를 이용하여 치료 전후의 임상적 치료 효과와 검사실 소견의 변화를 비교, 분석하였다. 95% 신뢰구간을 설정하여 p값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 아토피피부염 환자에서 광선 치료 전과 후의 임상적인 평가

가. EASI 점수와 각 항목에 대한 평가

치료 전 총 EASI는 평균 22.0 ± 2.2점, 치료 후에는 12.2 ± 2.0점으로 유의하게 감소하였다 ($p<0.001$). 호전된 사람이 17명 (89.5%), 변화 없었던 사람이 1명 (5.3%), 악화된 사람이 1명 (5.3%)이었다. 홍반, 태선화, 침윤, 찰상의 각각의 항목에 대해 분석을 실시하였으며, 모든 항목이 통계적으로 유의하게 호전되었다 (Fig. 1).

① 홍반에 대한 평가

홍반은 1차적인 아토피피부염의 징후로 생각되며, 치료

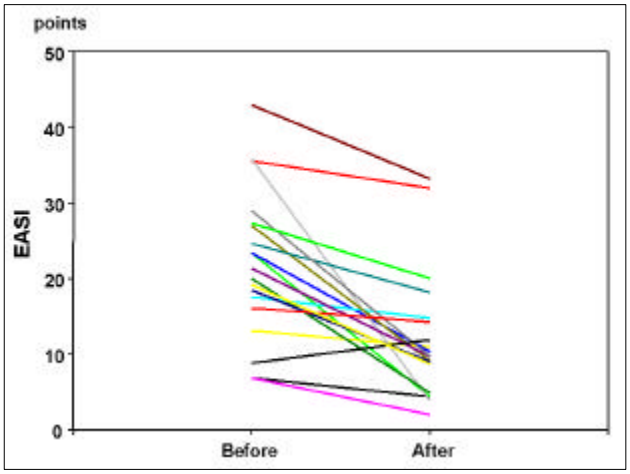

Fig. 1. Eczema area and severity index (EASI) assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. EASI score was significantly decreased, from average 22.0 ± 2.2 points before treatment to average 12.2 ± 2.0 points after treatment ($p<0.001$) in 89.5% of all patients.

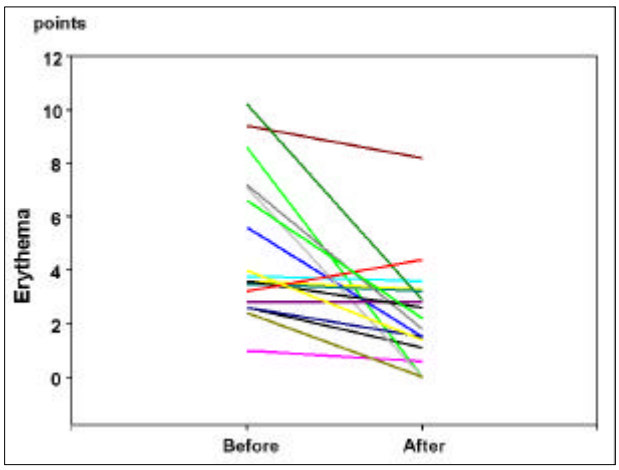

Fig. 2. Erythema assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Erythema was significantly decreased, from average 4.8 ± 0.6 points before treatment to average 2.3 ± 0.4 points after treatment (p=0.001) in 83.3% of all patients.

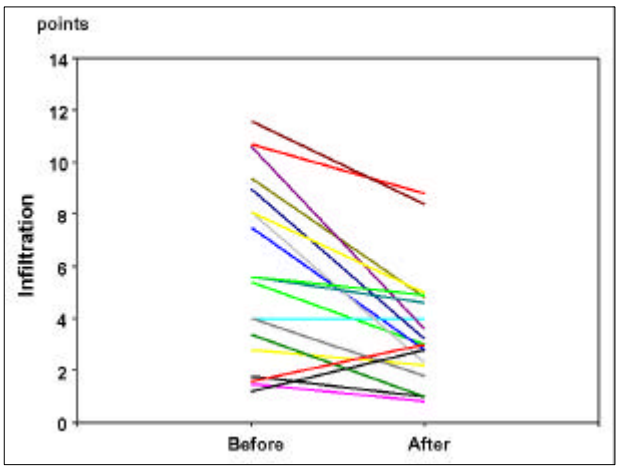

Fig. 4. Infiltration assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Infiltration was significantly decreased, from average 5.5 ± 0.8 points before treatment to average 3.1 ± 0.8 points after treatment (p=0.001) in 84.2% of all patients.

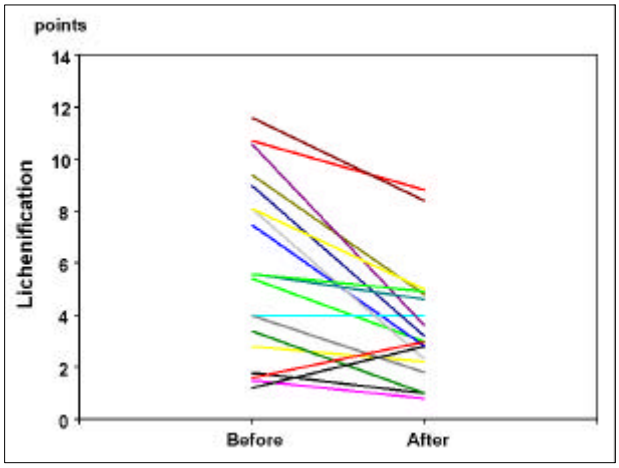

Fig. 3. Lichenification assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Lichenification was significantly decreased, from average 5.9 ± 0.8 points before treatment to average 3.6 ± 0.5 points after treatment (p=0.002) in 73.7% of all patients.

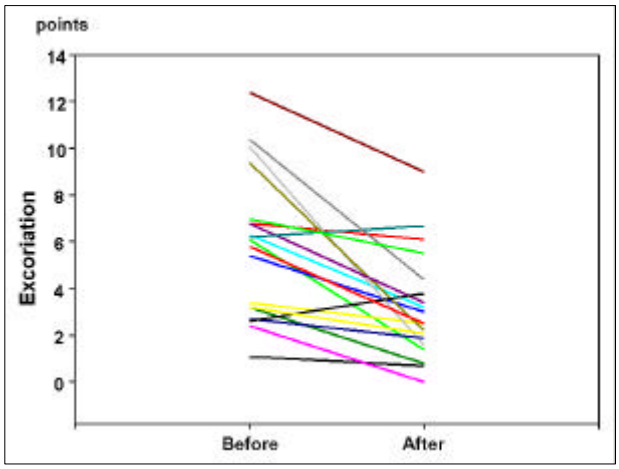

Fig. 5. Excoriation assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Excoriation was significantly decreased, from average 5.9 ± 0.7 points before treatment to average 3.2 ± 0.5 points after treatment (p=0.001) in 84.2% of all patients.

전 4.8 ± 0.6점에서 치료 후 2.3 ± 0.4점으로 유의하게 감소하였다. 15명 (83.3%)에서 호전을 보였고 3명 (15.8%)은 변화가 없었으며, 1명 (5%)에서는 악화되었다 (p=0.001)(Fig. 2).

② 태선화에 대한 평가

태선화의 경우 2차적으로 나타나는 것이므로 다른 증상의 호전에 따라 함께 개선될 수 있다. 치료 전 5.9 ± 0.8점에서 치료 후 3.6 ± 0.5점으로 유의하게 감소되었다 (p=0.002). 이는 14명 (73.7%)에서 개선을 보였으며 악화 4명 (21.1%), 변화가 없었던 경우가 1명으로 5.3%였다 (Fig. 3).

③ 침윤에 대한 평가

침윤은 1차적인 아토피피부염의 징후로 생각되며, 치료 전 평균 5.5 ± 0.8점에서 치료 후 3.1 ± 0.8점으로 유의하게 감소하였다 (p=0.001). 치료 후 치료 전에 비해 16명 (84.2%)에서 침윤이 호전되었고 3명 (15.8%)에서 악화되었다 (Fig. 4).

④ 찰상에 대한 평가

찰상은 환자의 심리 상태나 주관적인 소양증의 감각 차이에 의해 주관적으로 느끼는 소양증에 의해 악화 될 수 있는

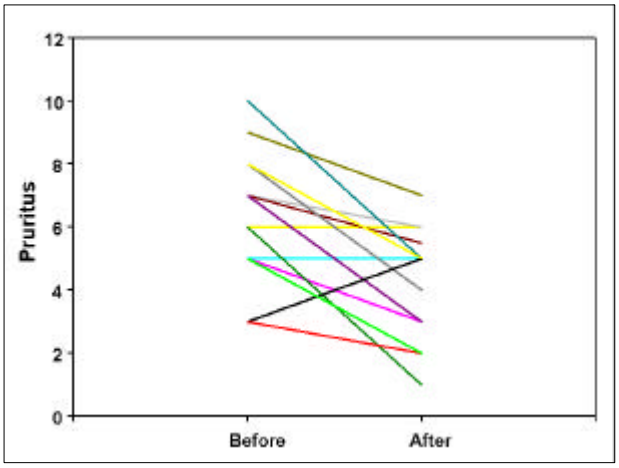

Fig. 6. Pruritus assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Pruritus was significantly decreased, from average 6.2 ± 0.4 points before treatment to average 4.0 ± 0.4 points after treatment (p=0.001) in 84.2% of all patients.

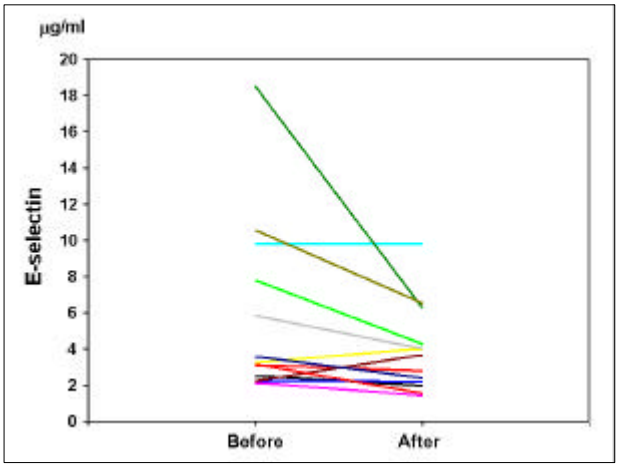

Fig. 7. Serum concentration of soluble E-selectin assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Serum concentration of soluble E-selectin was significantly decreased, from average 5.763 ± 1.340 ng/ml before treatment to average 3.915 ± 0.667 ng/ml after treatment (p=0.0398) in 84.6% of all patients.

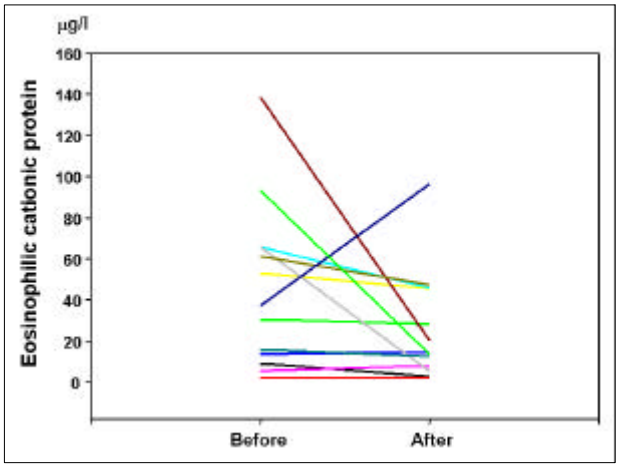

Fig. 8. Serum concentration of eosinophilic cationic protein (ECP) assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Serum concentration of ECP was insignificantly decreased, from average 49.75 ± 11.06 μg/l before treatment to average 26.60 ± 7.39 μg/l after treatment (p=0.0640).

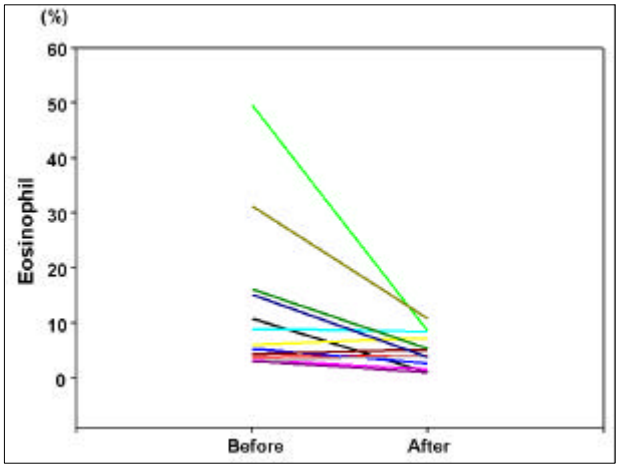

Fig. 9. Fraction of eosinophil assessed before and after narrow-band ultraviolet B (NBUVB) phototherapy in adult atopic dermatitis patients. Fraction of eosinophil was significantly decreased, from average 12.4 ± 3.80% before treatment to average 5.0 ± 0.86% after treatment (p=0.045) in 69.2% of all patients.

지표로서, 치료 전 평균 5.9 ± 0.7점에서 치료 후 3.2 ± 0.5점으로 호전되었다 (p=0.001). 호전된 경우가 16명으로 84.2%, 악화된 경우가 3명으로 15.8%였다 (Fig. 5).

나. 소양증에 대한 주관적 평가

1점에서 10점까지 주관적으로 평가한 소양증은 치료 전 평균 6.2 ± 0.4점에서 치료 후 4.0 ± 0.4점으로 통계학적으로 감소하였으며 (p=0.001), 호전된 경우는 19명 중 16명 (84.2%), 변화 없는 경우는 2명 (10.5%), 악화된 경우는 1명 (5.3%)이었다 (Fig. 6).

2. 아토피피부염 환자에서 광선치료 전과 후에 시행한 검사실 소견

가. 가용성 E-selectin

대조군 10명의 안정 상태에서의 혈청 E-selectin 평균 농

도는 1.539 ± 0.318 ng/ml이었으며 환자군의 혈청 농도는 치료 전 5.763 ± 1.340 ng/ml에서 치료 후 3.915 ± 0.667 ng/ml로 감소하였다(p=0.0398). 치료 후 혈청 농도가 감소한 환자는 84.6% (11/13), 오히려 증가한 환자는 13.4% (2/13)이었다(Fig. 7).

나. Eosinophilic Cationic Protein

대조군의 평균 혈청 ECP 혈청 농도는 5.71 ± 1.23 μg/l이었으며, 일반적으로 참고치는 15.00 μg/l 이하로 통용된다. 환자 군에서 치료 전 혈청농도 49.75 ± 11.06 μg/l는 치료 후 26.60 ± 7.39 μg/l로 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다(p=0.0640). 감소한 환자는 10명(76.9%), 증가한 환자는 3명(23.1%)이었다(Fig. 8).

다. 혈액 총 백혈구 중 호산구 분획

정상인의 혈액에서는 호산구 분획이 7% 이하로 알려져 있으며 환자에서 광치료에 의해 12.4 ± 3.8%에서 5.0 ± 0.9%로 감소하였다(p=0.045). 감소한 사람이 13명 중 9명(69.2%), 증가한 사람이 4명(30.7%)이었다(Fig. 9).

라. 총 IgE level, 집먼지 진드기 특이 IgE 항체가

항체가가 높은 경우에는 별도의 측정이 필요하여 통계처리 하지는 않았으나 임상적인 지표와의 연관성이 거의 없는 것으로 보였으며, 치료 후에도 높게 유지되거나 오히려 상승한 경우도 많았다. 다만 CAP 특이항체가 100 U/ml 이상, 혈청 총 IgE 항체가가 5000 U/ml 이상인 경우 다른 측정 방법을 필요로 하여 정량을 별도로 시행하지는 않았다(Table 2).

D. pteronyssinus 특이 IgE 항체가는 감소한 환자가 7명(53.8%), 오히려 증가한 환자가 2명(15.4%), 변화 없는 환자가 4명(30.8%)이었으며 *D. farinae* 특이 IgE 항체가는 감소한 환자가 5명(38.5%), 증가한 환자가 1명(7.7%) 그리고 변화 없는 환자가 7명(53.8%)이었다. 혈청 총 IgE 항체가는 감소한 환자가 6명(46.2%), 증가된 환자가 1명(7.7%), 변화가 없었던 환자가 6명(46.2%)이었다.

3. 부작용

가. 임상적 부작용

20명중 19명이 치료를 완결하였으며, 나머지 1명은 치료 3주째 카포시 수두양 발진으로 생각되는 병변이 하완부에 국한되어 나타났으며 증상은 심하지 않았다. 환자는 대증적인 치료와 5일간의 항바이러스제 복용으로 호전되었으나 더 이상의 광선치료를 원치 않아 사이클로스포린 복용 등 다른 치료로 전환하였다.

Table 2. *D. pteronyssinus-specific* IgE, *D. farinae-specific* IgE and Total IgE Assessed before and after Narrow-band Ultraviolet B (NBUVB) Phototherapy in Adult Atopic Dermatitis Patients (Unit: U/ml)

	D. pteronyssinus		*D. farinae*		Total IgE	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	15.2	13.6	21.5	17.5	310	267
2	1.8	1.75	1.05	1.93	436	324
3	12.6	6.31	17.1	13.7	>5000	>5000
4	89.5	>100	>100	>100	>5000	>5000
5	16.7	12.9	37.5	25.7	332	24
6	1.02	0.38	0	0	2004	1956
7	>100	>100	>100	>100	>5000	4894
8	3.3	1.7	3.73	2.11	>5000	>5000
9	0	0	0	0	810	1366
10	>100	93.5	>100	>100	>5000	>5000
11	>100	>100	>100	>100	>5000	>5000
12	>100	>100	>100	>100	>5000	>5000
13	0.77	1.01	1.03	0.88	386	201

그 외에 기존의 보고된 화상, 소양증 등의 부작용은 없었으며, 멜라닌 색소 침착은 어느 정도 나타났을 것으로 생각되나 이로 인한 불편감을 호소하거나 현저한 변화를 보인 환자는 없었다.

나. 기본 혈액 검사와 소변 검사 소견

혈중 칼슘, 인, 혈중 요소 질소(blood urea nitrogen), 식전 혈당, 총 콜레스테롤, 총 단백질과 알부민 농도, 간 효소인 aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase, alkaline phosphatase와 요산, 그리고 소변 검사를 실시하여 치료 후의 변화를 관찰 하였으나 혈청 전해질이나 간효소, 혈중요소질소, 크레아티닌, 소변 검사상에는 환자 모두에서 치료 전 후 특별한 이상이 관찰되지 않았다.

고 찰

현재 아토피피부염에 광선 치료를 적용할 때에는 급성기에 증상이 심할 경우에는 고용량의 UVA1 (340 - 400 nm)으로 단기간 치료하고 만성기의 유지요법으로 NBUVB나 UVA와 UVB 복합요법을 사용하는 것이 추세이다. 본 연구에서는 아직 보편적으로 이용되고 있지는 않으나, 최근 임상에서 점차 그 사용이 증가하고 있는 새로운 전신 치료 방법인 NBUVB 광선을 이용하여 성인 아토피피부염 환자에서의 치료 효과와 검사상 이상의 교정여부, 부작용의 가능성 등을 연구하였다. 이 방법은 전신적인 사이클로스포린 등의 면역억제제나 부신 피질 호르몬제의 투여에 따른 부작용을 어느 정도 배제할 수 있다는 점에서 치료 효과가 확인되면 그 활용도가 높을 것으로 기대되었다.

NBUVB가 아토피피부염에서 미칠 수 있는 영향은 항원전달 세포인 랑게르한스 세포의 기능을 저하시키고, 각질형성세포의 사이토카인 분비능을 변화시키는 것으로 추정되지만 아직까지 명확하게 규명되지는 않았다[17]. 또한 UVB는 황색 포도상구균에 대한 살균 효과가 있는 것으로 알려져 있으며[18] 최근 문헌에서는 비만세포의 고사를 유발한다는 설이 있다. 그리고 치료 용량에서 Th1세포가 분비하는 IFN-γ와 Th2 세포가 분비하는 IL-4를 감소시킨다는 보고도 있는 반면, IL-4의 분비가 증가한다는 연구 결과도 있다[19]. IFN-γ의 감소는 만성기의 아토피피부염의 병인을 고려해 볼 때 긍정적인 효과를 가져올 수도 있을 것으로 보이나 정확히 어떤 기전으로 NBUVB 치료가 아토피피부염을 호전시키는 지에 대해서는 더 연구가 필요하다. 본 연구의 누적 광량은 40.51 J/cm^{2}로 외국 보고에 비해 많았다. 외국 논문에서는 누적 용량이 59.2 J/cm^{2}까지도 올라갔던 경우가 있지만 보통 관해가 올 때까지 20 J/cm^2 내외로 시행한 경우가 대부분이었다. 그러나 외국 논문은 대부분 북미나 유럽에서 나온 것으로서, 백인의 경우 대부분 제 1 - 2 피부형 (Fitzpatrick skin type I-II)에 속하며, 최소 홍반량이 400 mJ/cm^{2}에서 770 mJ/cm^{2}로 제[3-5] 피부형인 한국인의 950 mJ/cm^{2}보다 낮기 때문에 같은 기준을 적용하는 것은 무리가 있다.

기존의 연구자들이 어린이에게도 비교적 안전한 치료로 인정하지만 저자들은 발암의 가능성에 대한 우려 때문에 소아 환자를 배제하였다.

아토피피부염의 주 징후 별 개선 정도를 확인하기 위해 EASI 평가 항목 중에 포함되어 있는 홍반, 찰상, 태선화, 그리고 침윤에 대해 개별적인 평가를 실시하였다. EASI는 본래 부위의 면적에 따른 상수를 해당 부위의 점수에 곱하는 형식으로 이루어진다. 각 항목의 점수는 통계학적으로 유의하게 감소하였으며, 환자의 주관적 소양증의 감소가 유의하게 나타났으므로, 이와 함께 객관적인 점수도 호전 된 것으로 보인다. 물론 EASI의 경우 의사가 평가하게 되므로 치료 전에 비해 좋은 점수를 주려 할 가능성이 크고, 환자의 소양증 자가 평가의 경우 기대치, 치료자와의 관계에 따라 실제보다 좋거나 나쁜 점수를 줄 가능성을 배제할 수는 없다.

이제까지 확립된 아토피피부염의 혈청 활성도 표지자는 없으나 검사실 소견을 살펴보면, 아토피피부염 환자의 약 80%에서 혈청 IgE의 증가를 보이고, 알레르기 단자 시험상 흡입성 항원이나 식품 항원에 대한 양성률이 정상인에 비해 높다고 보고되었다[20]. 염증 유발시 혈관 내피세포 표면에 발현되었다가 혈중에 유리된 E-selectin[21], 활성화된 호산구에서 분비되는 ECP[22], 산화질소계 생성물(nitric oxide products)[21], 최근 주목받고 있는 케모카인의 일종인 TARC (thymus and activation regulated chemokine: CCL17)[23], intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)[24], eotaxin[25], 랑게르한스세포 표면의 고친화성 IgE 수용체 I형 (FcεRI)[26] 등이 임상적 활성도와 연관이 있다는 보고가 있다. 그밖에도 연구자에 따라, 가용성 IL-2 receptor[22], thrombospondin[27] 등의 혈중 수치 등을 활성화 수치로 제시하고 있다. 이중 많은 문헌에서 긍정적으로 평가되고 있는 앞의 두 가지를 선택하여 측정하였다.

E-selectin은 알레르기성 염증반응에 필수인 백혈구의 이동 시작을 중재하여 혈관내피세포에 약하게 부착되도록 하는 세포 표면 물질이다. 혈관내피세포가 tumor necrosis factor-α, IL-1β, endotoxin등의 자극을 받은 후 6시간에 최대로 표면에 발현하는 것으로 알려져 있으며, 혈중 가용성 E-selectin은 혈관내피세포에서 이렇게 염증성 신호 전달이 끝난 후 유리된 잔여물로, 이론적으로 거의 모든 종류의 염

증성 질환에서 비특이적으로 증가될 수 있다. 자유 용해 상태에서 특별한 역할이 알려져 있지는 않으나 혈중으로 유리된 세포 표면 단백 중 특히 ICAM-1과 E-selectin은 아토피피부염의 활성도와 연관이 있는 것으로 인정되며, 이중에서도 특히 E-selectin이 연관성이 더 뚜렷하여 선정하였다. 가용성 E-selectin의 농도 측정이 현재 임상에서 상용화 단계는 아니지만 아토피피부염 뿐만 아니라 류마티스 관절염, 건선, 천식, 그리고 악성 흑색종의 일부에서 혈중 농도가 증가될 수 있다. 또한 여러 가지 세균 감염이나 기타 염증이 동반된 환자의 경우 활성도 측정에 영향을 줄 수 있을 것으로 보인다. 실제로 정상 대조군에 포함시키지는 않았으나 지루성 피부염이 있는 환자 한 사람의 검체를 포함하여 실험한 결과 높은 수치(8.11 ng/ml)를 확인하였다. 정상 대조군의 혈청 농도는 평균 1.54 ng/ml로 이는 특별한 자극이 없는 건강한 상태의 기본값이었다. 대조군으로 선정된 10명과 환자 13명 모두 현증으로 다른 염증성 질환, 감염 등의 증거는 없었다.

ECP의 경우 이미 알레르기 비염이나 천식 환자에서 활성도 평가에 임상에서 상용되고 있다. 본 연구의 혈청 검사를 시행했던 13례 중 현재 천식을 가진 환자는 한 명도 없었으며, 4명에서 비염이 동반되어 있었다. 이 4명 중 1명은 카포시 수두양 발진으로 치료를 중단하였으며, 나머지 3명에서는 모두 치료 전보다 ECP가 감소되었으며 이는 아토피피부염의 호전과 연관이 있을 것으로 판단된다.

호산구 분획은 아토피피부염 환자에서 증가될 수 있다고 하나 활성도와 관계된다는 증거는 부족하지만, 환자들에게서 NBUVB 치료 후 유의하게 감소되었다. 총 호산구 수치도 평균 $1.193 \pm 0.537 \times 10^3/\mu l$ 에서 $0.513 \pm 0.123 \times 10^3/\mu l$으로 감소하였다.

이 실험에서는 13명의 환자에 대해 치료 전후의 혈액 검사를 시행하였으며 호산구 분획, E-selectin과 ECP 농도는 모두 치료 후 감소하였지만 ECP의 경우 통계학적인 의의는 없었다.

광선치료에 의해 발생할 수 있는 합병증으로는 화상, 발한에 의한 피부염 자체의 악화, 자극, 색소침착, 소양증의 유발 등이 있으며, 이론적으로는 국소 면역억제에 의해 감염의 위험이 증가할 수 있을 것으로 생각된다. 색소침착에 대해서는 별도로 측정을 시행하지 않았으나 환자가 불편을 호소하거나 큰 변화는 없었다. 본 연구에서는 피부염이 악화된 경우가 1명 있었고, 1명에서 치료중 카포시 수두양 발진이 국소적으로 나타나서 중단하였으므로 후자는 평가에서 제외하였으나 크게 문제가 될만한 부작용은 관찰되지 않았다.

광선치료에 어느 정도 불가피하게 동반되는 발열은 발한을 유발하여 소양증의 악화와 환자의 불편감을 유발할 수 있으므로 냉방장치나 환풍기가 장착된 광선치료 기구를 사용하는 경우도 있으나 아직 국내에는 널리 보급되어 있지 않다. NBUVB가 다른 파장의 광선에 비해 높은 온도를 일으키지는 않는 편이어서 본 실험에서도 기계 내부 기온이 26℃ 이상인 경우는 없었고 환자의 불편감 호소도 없어서 크게 문제가 되지는 않았다. 치료 부작용으로 발생 가능한 화상의 발생빈도도 오히려 psoralen을 복용하고 시행하는 UVA에 비해 낮은 편이며, 저자들은 아직 경험한 적이 없다.

또한 일부 환자들이 피부암의 발생의 가능성이 커지지 않을까 우려하였는데 이 파장의 광선치료 후 아직 사람에서의 피부암 발생이 보고된 바는 없으며, 쥐를 대상으로 한 실험에서 BBUVB와 비교하여 발암력이 높다는 연구 결과가 1990년대 초 문헌에는 많이 보고되었으나 최근의 연구 결과들에서는 더 낮은 것으로 보고되고 있어서[14] 단기간의 아토피피부염의 치료에 있어서 우려할 정도는 아닐 것으로 생각된다.

본 연구의 결과로 NBUVB는 성인 아토피피부염의 치료에 매우 효과적으로 적용할 수 있을 것으로 생각되며 추후 다른 광선치료나 면역 억제제 치료와의 비교 연구가 기대된다. 또한 어린이에게 더욱 안심하고 적용하기 위해서는 향후 DNA에 대한 생체 내 실험을 통해 발암성에 대한 연구와 안전한 누적 용량의 확립이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Larsen FS, Hanifin JM. *Secular change in the occurrence of atopic dermatitis.* Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1992;176: 7-12
2. Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size.* Br Med J 1989;299:1259-60
3. Wollenberg A, Kraft S, Oppel T, Bieber T. *Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms.* Clin Exp Dermatol 2000;25:530-4
4. Wuthrich B. *Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:464-70
5. Sandstrom MH, Faergemann J. *Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study.* Br J Dermatol 2004;150:103-10
6. Muro Y. Autoantibodies in atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2001; 25:171-8
7. Patrick D. *Does atopic dermatitis result from cytokine dysregulation?* J Invest Dermatol 1994;102:741
8. Horsmanheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. *Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis.* Br J Dermatol

1994;131:348-53
9. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. *High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial.* J Am Acad Dermatol 1998;38:589-93
10. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. *Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis.* Br J Dermatol 2000;142:39-43
11. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. *Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial.* Lancet 2001;357:2012-6
12. Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. *Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis.* Br J Dermatol 1996;135:332
13. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. *Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis.* Br J Dermatol 1993;128:49-56
14. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. *Narrowband UV-B vs. medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis.* Arch Dermatol 2003;139:223-4
15. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol(Stockh) 1980;s92:44-7
16. Youn JI, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. *Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow-band UVB sensitivity in psoriasis patients.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003;19:201-4
17. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. *Atopic dermatitis (atopic eczema).* In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003:1180-93
18. Jekler J, Bergbrant IM, Faergemann J, Larko O. *The in vivo effect of UVB radiation on skin bacteria in patients with atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol. 1992;72:33-6
19. Di Nuzzo S, Sylva-Steenland RM, Koomen CW, et al. *UVB irradiation of normal human skin favors the development of type-2 T-cells in vivo and in primary dermal cell cultures.* Photochem Photobiol 2002;76:301-9
20. MacKie RM, Cobb SJ, Cochran RE, Thomson J. *Total and specific IgE levels in patients with atopic dermatitis. The correlation between prick testing, clinical history of allergy, and in vitro quantification of IgE during clinical exacerbation and remission.* Clin Exp Dermatol 1979;4:187-95
21. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. *Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores.* Br J Dermatol 2002;147:914-9
22. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B. *Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis.* Dermatology 1992;185:88-92
23. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al. *Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell- attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113:334-40
24. Wuthrich B, Joller-Jemelka H, Kagi MK. *Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity?* Allergy 1995;50:88-9
25. Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, et al. *Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis: serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis.* Clin Exp Immunol 2003;134:309-13
26. Semper AE, Heron K, Woollard AC, et al. *Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:411-9
27. Huang SW, Kao KJ. *The relationship between plasma thrombospondin level and the clinical course of atopic dermatitis.* Allergy Proc 1993;14:357-61