

건선과 건선성 관절염(Psoriasis and Psoriatic Arthritis) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

피부장벽은 외부로부터 피부를 보호해주고 체내의 수분이 소실되지 않도록 방어하는 역할을 하는데 각질 형성세포의 분화과정이 비정상적으로 일어나게 되면 피부장벽 기능에 이상이 발생하게 된다. 건선은 피부의 각질세포가 너무 빨리 증식되어 각질층이 비정상적으로 두꺼워지는 만성 염증성 피부질환으로 인체의 면역 체계가 피부를 외부물질로 오인, 공격하는 일종의 자가면역질환이라 할 수 있다. 건선성 관절염은 건선 환자에서 생기는 인대, 건, 근막, 척추 및 말초관절의 자가면역성질환으로 피부 또는 조갑의 건선이 동반된 염증성 관절염이다. 국내에서 건선성 관절염추첨은 희귀난치성질환으로 지정되어 있다.

건선 및 건선성 관절염에 사용하는 약제는 국소치료를 제외하고는 유사한 기전의 약제이라고 할 수 있다. 현재 건선에 사용하는 약제로 국소치료제(스테로이드제 등), retinoid 유도체(acitrein), 전신스테로이드제, csDMARDs(methotrxate, cyclosporine), bDMARDs로서 TNF- α 억제제(infliximab, adalimumab, etanercept), IL-12/23 억제제(ustakinumab), IL-17A 억제제(secukinumab, ixekizumab), tsDMARD로서 PDE-4 억제제(apremilast)가 있다.

또한 건선성 관절염에 사용하는 약제로 csDMARDs(methotrxate, sulfasalazine, leflunomide), bDMARDs로서 TNF- α 억제제(infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab), IL-12/23 억제제(ustakinumab), IL-17A 억제제(secukinumab), tsDMARD로서 PDE-4 억제제(apremilast)가 있다.

이들 약제 중 ixekizumab(제품명: 탈츠 오토인젝터주, Taltz[®])은 두 번째 IL-17A 억제제로 IL-17A에 결합하는 인간화 IgG4 단클론항체이다. 이 약제는 2016년 3월 미 FDA와 2017년 12월 국내에서 '광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상건선'에 승인되었다. 이 약제는 대규모 비교 임상 시험을 통해 etanercept와 ustekinumab과 직접비교를 통해 더 높은 수준의 효과와 유사한 수준의 안전성 프로파일을 확인한 바 있다.

또한 Apremilast(제품명 : 오테즐라 정, Otezla[®])는 최초의 PDE-4 억제 경구약제로 2014년 미 FDA와 2017년 11월 국내에서 ‘이전 항류마티스(DMARD)요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료’와 ‘광선치료 및 전신치료 대상성인 환자의 중등도~중증 판상건선 치료’에 승인되었다. 이 약제는 기존의 생물학제제들의 장기적 안전성 문제, 결핵, 기타 악성종양, 신경학적 반응 등의 우려가 감소되었으며 특히 잠복결핵에 대한 사전 검사와 모니터링이 필요하지 않은 것으로 되어 있다. 또한 경구 투여를 통해 치료가 가능하기 때문에 주사 부위의 부종이나 알러지 반응, 감염 등이 없고 자가 주사에 대한 거부감이 심한 환자들에게도 사용할 수 있는 장점을 가지고 있다.

따라서 이 두 약제들이 국내에 소개되면서 건선 및 건선성 관절염 환자의 임상적 치료효과 및 순응도 측면에서 많은 진전이 있을 것이라 예상된다.

피부(Skin)

피부는 체내 수분을 보유하고 항원, 감염원 등 외부 인자의 내부 침입을 보호하는 장벽(barrier) 기능을 수행하면서 면역반응을 나타내는 기관이다. 피부의 장벽 기능을 하는 표피층은 기저층(stratum basale), 유극층(stratum spinosum), 과립층(stratum granulosum) 및 각질층(stratum corneum)의 4층으로 이루어져 있다. 각질층을 포함한 표피층은 인체의 조직 가운데에서 가장 역동적으로 세포의 형성, 분화 및 탈각과정이 끊임 없이 반복하면서 표피의 항상성(epidermal homeostasis)을 유지하고 있다.

각질층은 단백질이 풍부한 각질세포와 각질세포 간을 메워주는 세라마이드(ceramide), 자유지방산, 콜레스테롤과 같은 각질세포간 지질들로 구성되어 있다. 또한 각질세포는 케라틴(keratin), 천연보습인자(natural moisturizing factor) 및 수분 등을 함유하고 있다. 특히 10~20%의 수분이 함유되어 있으며 수분량이 10% 이하가 되면 피부가 거칠어지고 건조해진다.

따라서 피부의 보습은 각질층의 수분량과 밀접한 관련이 있다. 건조한 피부는 각질층의 수분이 부족한 상태로 피부장벽에 이상이 생겨 경피의 수분 손실량이 증가해진 결과이다. 피부장벽은 외부로부터 피부를 보호해주고 체내의 수분이 소실되지 않도록 방어하는 역할을 하는데 각질형성세포의 분화과정이 비정상적으로 일어나게 되면 피부장벽 기능에 이상이 발생하게 된다.

▣ 표피(Epidermis)의 구조

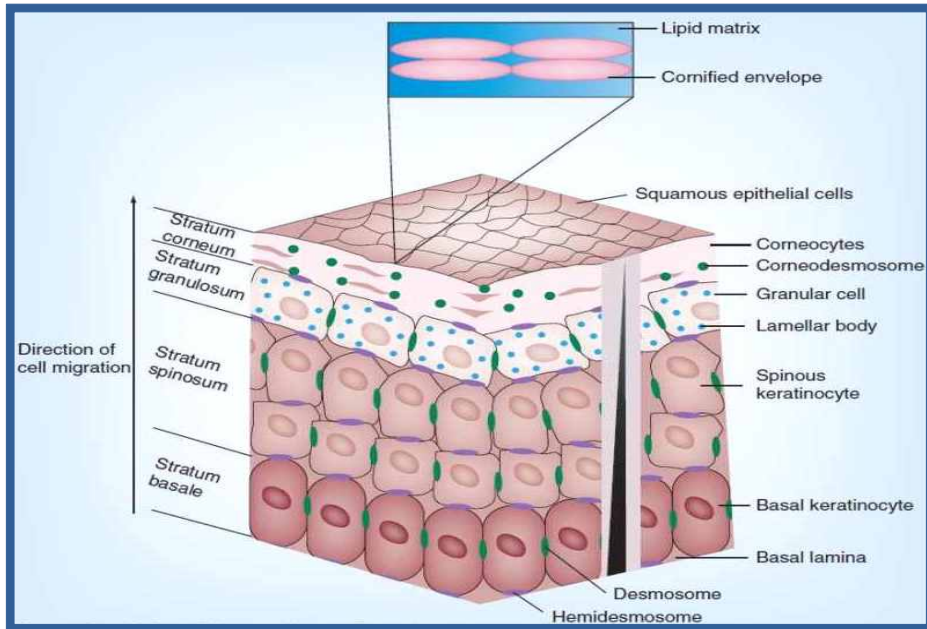


그림 1. Epidermis(출처: www.medscape.com)

1. 기저층(Stratum basale, Basal layer)

기저층은 표피의 가장 아래층에 위치하고 있는 분열세포층으로 진피(dermis)와 접하고 있으며 진피의 모세혈관으로부터 산소와 영양소를 공급받는 매개체 역할을 한다. 이 층에는 기저막과 각질형성세포(keratinocyte), 멜라닌형성세포(melanocyte)가 존재한다. 이 중 각질형성세포의 10%가 줄기세포로서 세포분열을 통해 새로운 각질형성세포를 형성하여 표피의 최상층으로 각질형성세포를 공급하면서 지속적으로 분화에 기여한다. 분열 후 위쪽으로 이동하면서 분화가 일어나기 시작하고 다양한 조절인자의 작용에 의해 영향을 받는다. 이어 각질형성세포는 최종적으로 각질층을 생성하는 각질세포(corneocyte)가 된다.

2. 유극층(Stratum spinosum, Spinous layer, Squamous layer)

유극층은 표피층 중에서 가장 두꺼운 세포층으로 5~10층의 다각형 세포들로 구성되어 있고 세포의 분화가 시작되면서 세포와 세포 사이의 유착에 관계하는 교소체(desmosome)가 풍부하게 존재한다. 각질형성세포는 유극층과 과립층으로 도달할수록 모양이 편평하게 변하며 세포 소기관중의 하나인 층판소체(lamella body)가 유극층 상부에서 처음으로 관찰된다.

3. 과립층(Stratum granulosum, Granular layer)

과립층은 유극세포에서 이행되어 온 과립세포층으로 보통 2~3층으로 구성되어 있다. 과립층에 있는 각질형성세포는 분화과정을 통해 각질형성세포 내 케라틴 중간 미세섬유(keratin intermediate microfilament)가 증가하고 분화 단백질이 집중되어 있는 세포 내 소기관인 각질유리과립(keratohyalin granule)과 각질세포간 지질 및 기타 단백질이 포함되어 있는 층판소체(lamella body)가 형성된다. 또한 표피세포가 퇴화되면서 각질화가 시작되고 무핵세포와 유핵세포가 공존하며 수분이 감소된다.

이어 각질형성세포는 과립층에서 각질층으로 이동하면서 납작한 모양의 핵이 없는 각질세포로 변형되고 케라틴을 포함한 각질유리과립 내 단백질이 세포질 내 다른 단백질과 교차 결합되어 각질세포를 둘러싸는 외막이 형성된다.

4. 각질층(Stratum corneum, Horny layer)

각질층은 약 10~20 μm 두께의 구조물로서 체내 수분 손실의 방지와 외부 유해물질의 침입을 막아주는 장벽 기능에 있어 가장 중요한 역할을 한다. 각질층에서 각질형성세포가 무핵세포인 각질세포로 변화되고, 각질세포는 각질층 내 존재하는 다양한 단백질분해효소에 의해 탈락하는데 이러한 최종 분화과정에서 다양한 단백질과 지질이 생성된다. 또한 각질층은 표피가 분화되면서 세포간격이 점점 넓어지는데 과립층에서 전 부피의 1%를 차지하는데 비해 각질층에서는 약 5~30%를 차지하게 된다.

각질층은 비록 핵이 없는 죽은 세포와 케라틴이라는 단백질로 구성되어 있으나 피부의 보호기능에서 가장 중요한 위치를 차지하며 수분과 전해질의 소실을 억제하여 건조 방지, 세균 증식의 억제, 물리적, 화학적 물질로부터 인체를 보호하는 장벽 역할을 담당하게 된다.

피부장벽의 주된 지질인 세라마이드 및 콜레스테롤, 자유지방산 등은 각질층의 모든 층에 같은 양으로 존재하는 것이 아니라 상부로 올라 갈수록 점차 많아진다. 또한 교소체에 의한 각질세포 간 결합도 상부로 올라 갈수록 약해지고 교소체의 숫자도 적어지면서 형태도 점차 소멸되는데 이와 같은 현상은 글리코시다아제(glycosidase)와 단백질분해효소(protease) 등이 교소체에 작용하기 때문으로 이는 각질세포의 탈락에 중요한 역할을 한다.

▣ 각질형성세포(Keratinocyte)

각질형성세포의 분화과정은 4 단계(기저세포의 분열, 유극세포에서의 합성 및 정비, 과립세포에서의 자기

분해, 각질세포에서의 재구축)에 걸쳐서 일어나며 분화의 마지막 단계로 각질층이 형성되는데 이를 각화(keratinization)라 한다. 만약 각질형성세포의 분화가 비정상적으로 일어나게 되면 피부장벽 기능에 결함이 생기게 되고 이는 피부건조를 유발시켜 건선, 아토피 등 만성피부질환이 발생된다.

각질형성세포는 활발한 증식과 분화과정을 수반하는 표피의 주요 구성 세포로서 표피세포의 95%를 차지하며 기저층에서 상층부인 과립층으로 올라갈수록 최종 분화 과정을 거치게 된다. 분화과정을 거친 각질세포는 층판소체에 의해 분비된 지질인 세라마이드, 자유 지방산, 콜레스테롤 등의 이중막에 의해 둘러싸여 있는데 이러한 구조를 'bricks and mortar' 구조라 한다.

각질형성세포는 기저층의 줄기세포에서 유래하여 증식되고 세포 분열하여 보통 14일에 거쳐 유극층, 과립층을 거쳐 가장 바깥층의 각질층까지 이동하면서 분화과정을 거친다. 이 후 14일 경과 후 체외로 탈락해 총 4주의 기간에 걸쳐 세포재생이 일어나게 된다. 이러한 분화는 정교하게 조절 받는 유전자 발현 변화의 결과로서 세포주기의 정지 및 현저한 세포모양의 변화를 수반하며, 이러한 최종 분화과정을 거치고 분열 및 분화를 통해 피부장벽을 형성하게 된다.

각질형성세포가 분화하는 과정에서 케라틴 섬유(Keratin filament)는 분화하는 과정에서 생성되는 특징적인 단백질 성분이다. 또한 분화단백질이 집중되어 있는 세포내 소기관인 각질유리과립(keratohyalin granule)과 각질세포 간 지질 및 기타 단백질이 포함되어있는 층판소체(lamella bodies)가 형성된다.

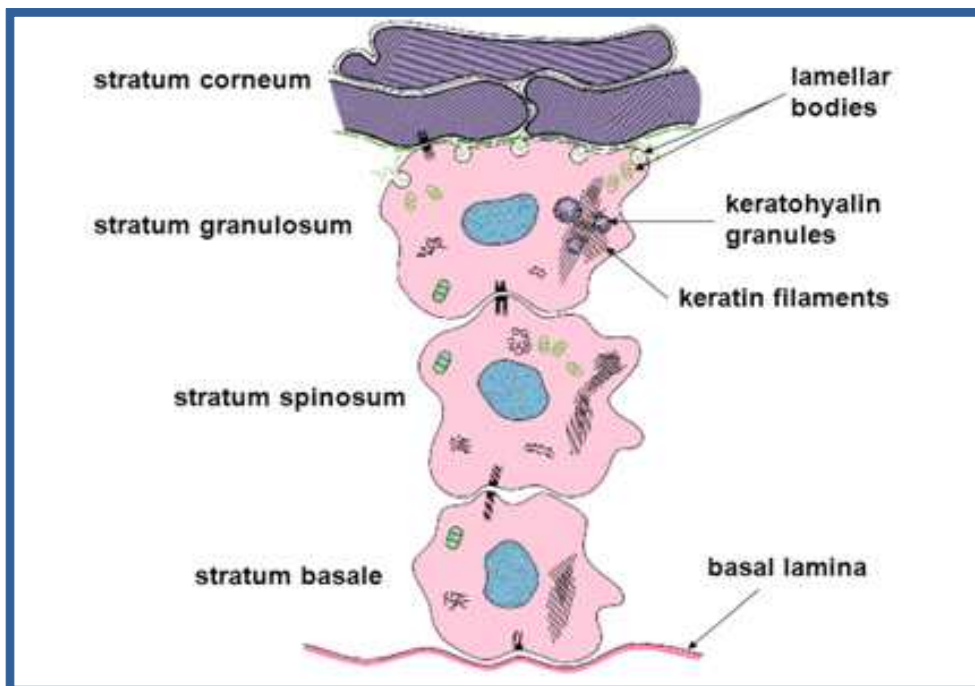


그림 2. Keratinization

이러한 각질형성세포의 분화에 영향을 미치는 인자로는 calcium, vitamin D, retinoic acid 등이 알려져 있다. 이 중 calcium은 각질형성세포의 분화를 촉진하는 생체인자로 가장 잘 알려져 있으며 표피의 상부로 올라 갈수록 농도가 증가한다. Calcium 농도의 균형은 피부장벽 손상 후 재생과정에 관여하는 피부장벽 항상성 조절의 필수 요소로 피부의 수분 유지에 중요하다.

▣ 각질세포(Corneocyte)

피부장벽(각질층)은 각질세포를 비롯하여 각질세포외막(cornified envelope), 각질세포간 지질(lamellar membrane lipid, intercorneocyte lipid), 각질교소체(corneodesmosome) 등으로 구성되어 있다. 각질세포외막은 각질세포와 각질세포 간 지질과 더불어 각질층을 구성하는 대표적 성분으로 안쪽에 약 10nm 두께의 단백질 외막(inner cornified protein envelope)과 바깥쪽에는 약 5nm의 지질외막(outer cornified lipid envelope)으로 구성되어 있다.

각질형성세포의 분화와 관련되어 발현이 증가하는 유전자로는 transglutaminase 1 및 3, involucrin, cornifin, loricrin, filaggrin 등이 있으며 이들 세포의 분화가 시작되면 세포막의 안쪽에 involucrin, cornifin, loricrin 등의 구조단백질을 transglutaminase가 결합시켜 각질층이 피부 장벽기능을 수행하는데 있어 가장 중요한 역할을 하는 물에 녹지 않은 단단한 구조물인 각질세포막을 형성하게 된다.

각질세포 단백질외막은 물리적 장벽의 역할을 담당하며 involucrin, loricrin, small proline rich(SPR) proteins, keratin filaggrin 등의 단백질이 교차 결합되어 형성되어 있다. 각질세포 지질외막은 각질세포 내 존재하는 involucrin을 주축으로 하는 각질세포 단백질외막을 구성하는 단백질이 각질세포 외부의 지질 중 ω -hydroxyceramid와의 공유 결합으로 연결되면서 생성되는 지질막이다. 각질세포 지질외막은 각질세포 간 지질의 다중 층상 구조 형성을 유도 하는 비계(scaffold) 역할을 하면서 완전한 피부장벽 구조를 형성하도록 한다.

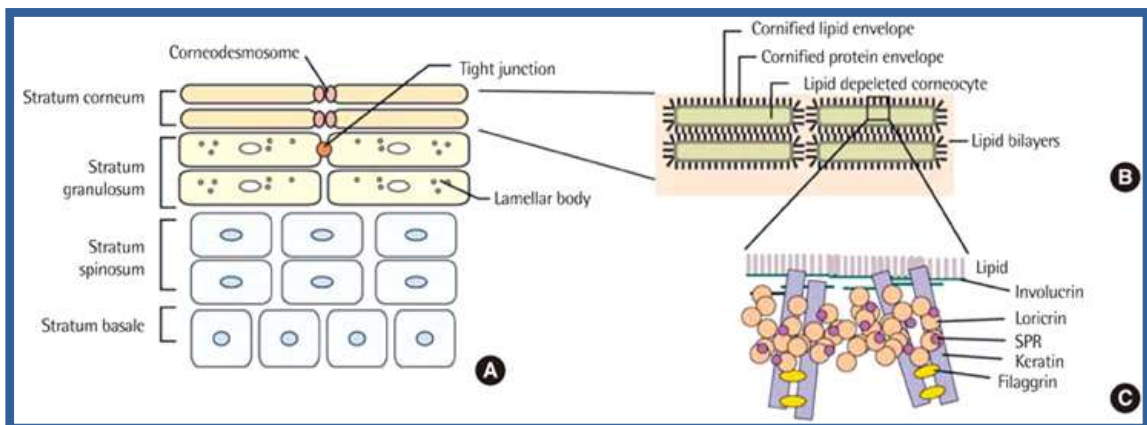


그림 3. Corneocyte(출처: Allergy Asthma Respir Dis. 2013)

건선과 건선성 관절염

■ 건선(Psoriasis)

건선은 피부의 각질세포가 너무 빨리 증식되어 각질층이 비정상적으로 두꺼워지는 만성 염증성 피부질환으로 면역체계가 피부를 외부물질로 오인, 공격하는 일종의 자가면역질환이라 할 수 있다. 건선의 정확한 발병 원인은 확실하지 않지만, 비정상적으로 T 세포의 활동성 증가에 의한 과도한 면역 물질이 피부의 각질세포를 자극해 각질세포의 과도한 증식과 염증을 일으키는 것으로 알려져 있다.

특히 건선은 피부에 경계가 뚜렷하고 크기가 다양한 붉은색 구진이나 발진이 반복적으로 발생한다. 또한 자가면역반응에 따른 염증으로 인해 대사증후군, 심혈관 질환, 건선성 관절염(psoriatic arthritis, PsA) 등과 같은 다양한 질환을 동반할 수 있으며 임상 양상과 치료에 대한 반응은 환자마다 매우 다양한 차이를 보인다. 아울러 아킬레스건 부위의 골부착염(enthesis), 포도막염(uveitis), 관절의 윤활막 관절염(synovial arthritis), 척추 염증성 관절염(spinal inflammatory arthritis), 발가락의 지염(dactylitis), 손톱 건선(nail psoriasis)으로 진행될 수 있다.

■ 병리

건선의 알려진 유전자는 약 9개가 있다. 유전적인 소인이 있는 상태에서 스트레스, 약물, 감염 등의 자극이 반복되면 피부의 면역체계가 발동하면서 T 세포에 영향을 주게 되고, 이에 따라 IL-17A, TNF- α 와 같은 cytokine이 작용하여 표피세포가 정상보다 많이 증식하여 건선이 발생한다.

정상 피부의 경우 표피세포 4~10개가 층을 이루지만 건선피부는 표피세포가 정상 이상으로 빠른 속도로 증식하여 두께가 두꺼워지면서 튀어나온다. 또한 정상적으로 성장한 세포는 표면에 각질층을 형성하여 피부를 유지하지만, 건선 피부는 각질층을 정상적으로 형성하지 못하여 세포가 빠르게 증식되어 올라오면서 각질이 탈락된다.

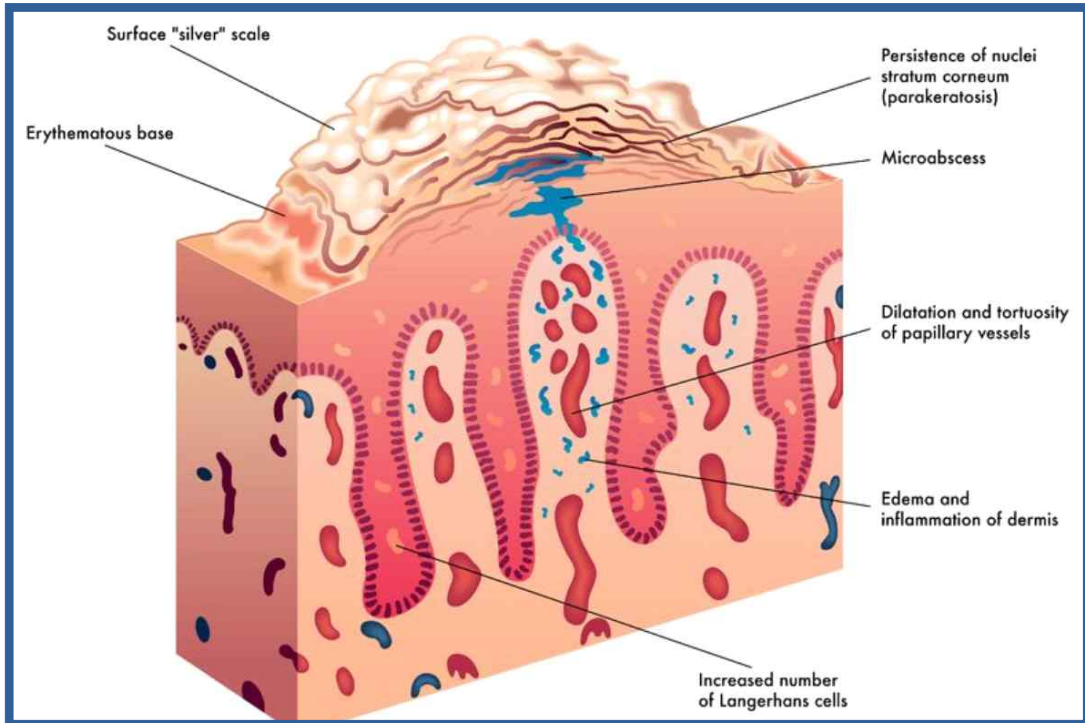


그림 4. Histopathology of Psoriasis(출처: www.naturopathiccurrents.com)

■ 유형

건선은 대개 두피에서 최초로 발생한다. 건선에는 심상성 건선(psoriasis vulgaris), 판상 건선(plaque psoriasis), 물방울 건선(guttate psoriasis), 습진양 건선, 농포성 건선(pustular psoriasis), 홍피성 건선(erythrodermic psoriasis), 박탈성 건선(exfoliative psoriasis) 등이 있다.

심상성 건선은 가장 일반적인 형태의 건선으로, 붉게 튀어나온 피부 발진과 각질이 주요 증상이다. 심상성 건선을 치료를 하지 않고 장기간 방치할 경우 크기가 커지고 여러 병변이 뭉쳐 큰 판을 만들게 되는데, 이를 판상 건선이라 한다.

판상 건선은 건선 중 가장 흔한 형태로 건선환자의 80%를 차지한다. 특징적으로 팔꿈치, 무릎, 두피, 등 피부의 어느 부위에서 나타날 수 있는데, 처음에 작은 붉은 점으로 나타나 점차 커져서 눈에 잘 띄는 붉게 솟아오른 판과 같은 모양으로 변한다. 이 반점들은 벗겨지기 쉽고 은백색의 겹겹이 쌓인 죽은 각질세포(인설)들로 덮여 있고, 인설들은 피부로 부터 느슨해 끊임없이 떨어지며, 환부는 매우 건조하고, 통증과 가려움과 피부가 갈라지는 증상을 나타낸다.

물방울 건선은 작고 붉은 물방울 형태의 발진이 급성으로 나타나는 건선으로, 자연 관해되기도 하지만 이후 판상형 건선으로 재발할 수 있다. 습진양 건선은 습진과 유사한 형태를 보이는 건선의 한 유형이다.

농포성 건선은 피부에 비세균성 농포가 나타나는 유형이다. 과거에는 심상성 건선의 변이 형태로 간주되었으나 실제로는 병인이 완전히 다른 질환이다. 농포성 건선은 손발바닥에만 국한되거나 전신적으로 나타나기도 하는데, 전신성의 경우 치료가 매우 까다롭고 심하면 사망에까지 이를 수 있다. 홍피성 건선은 전신으로 발병하는 유형으로 피부 전체에 홍반이 넓게 발생하는 양상을 보인다. 홍피성 건선이 심해질 경우 전신 피부의 각질이 벗겨지는 박탈성 건선으로 발전할 수 있다.

■ 감별질환

건선은 피부에 나타나는 병변의 모양, 부위, 경과, 병력을 고려하여야 한다. 분명한 과거력과 육안소견을 보일 경우 임상적인 양상만으로도 진단이 가능하다. 하지만 지루피부염, 유건선, 모공홍색잔비늘증, 장미색 잔비늘증 등 건선과 유사한 소견을 보이는 피부 질환들과 이보다 빈도는 낮지만 역시 건선과 구별하기 어려운 소견을 보이기도 하는 다른 질환(약진, 건선모양 매독 발진, Reiter 증후군, 균상 식육종, 편평태선, 만성단순태선, 진균질환 등)과 감별이 필요한 경우 피부조직검사, 진균검사, 혈액검사 등을 시행한다.

■ 진단 및 평가기준

건선은 전신에 분포하는 전형적인 병변 형태로, 육안으로 진단이 가능하다. 일반적으로 흔하지 않으나 증상이 악화되는 경우 가려움증을 동반할 수 있다. 건선은 병변의 형태, 시간 경과, 치료 여부 등에 따라 조직학적 차이를 보인다.

건선은 건선의 침범 정도가 체표면적(BSA)의 3% 미만이면 경증, 3~10%이면 중등도, 10% 이상이면 중증으로 분류한다. 일반적으로 전신 치료를 시작하는 것은 건선의 침범 범위가 5~10% 이상인 경우이다. 건선의 면적 및 중증도 척도(PASI) 점수는 건선 부위의 홍반, 인설 두께 및 병변의 범위를 기준으로 건선의 중증도를 평가하는 도구이다. 유럽에서는 중증도의 산정에 삶의 질 척도(DLQI)도 함께 고려하여 분류하기도 한다.

1. BSA(Body Surface Area)

BSA는 palm method라 하여 환자의 손가락을 포함한 손바닥의 면적을 체표면적의 1%로 가정하여 전신 피부 면적에서 건선 병변이 차지하는 면적을 측정하는 방법이다. 이는 일정한 형태와 분포를 보이지 않는 건선 병변을 1%로 축소한 손바닥에 대입한다. 하지만 환자의 임상적 증상 개선 시 병변의 홍반, 두께, 인설과 같은 중증도 지표들은 먼저 호전되는 반면 병변의 면적이 가장 늦게 줄어들기 때문에 BSA의 변화를 기준으로 임상적 호전을 판단하기는 매우 어렵다. 따라서 건선의 초기 중증도 평가에는 BSA를 이용하나 임상

적 개선도에서는 BSA보다는 PASI를 선호하는 경향이 있다.

2. PASI(Psoriasis Area and Severity Index)

PASI는 건선 병변의 침범 면적(BSA)과 병변의 중증도를 결합시킨 일종의 복합지수(composite index)이다. PASI는 건선 병변의 붉어짐(홍반), 각질(인설), 두께의 분포범위를 계산하여 건선 침범부위 심각성 정도를 측정하는 지표로 치료제의 효능을 평가한다.

건선의 치료효과 판정은 치료 전과 비교했을 때의 침범된 BSA 및 PASI 점수의 변화를 통해 모니터링 할 수 있다. 일반적으로 75% 치료 호전율(PASI75)을 목표로 하고 있지만 최근 환자의 기대치에 보다 근접하는 이전 대비 PASI90의 달성을 추구하는 경향이다.

PASI 구성은 개별 병변의 중증도를 홍반, 두께 및 인설의 3개 분야로 나누어 각각 0~4단계까지 5단계로 구분하고, 병변의 침범면적을 6단계로 구분하여 각각에 할당된 가중치를 합산하는 방식을 택하고 있다. 따라서 PASI 점수는 0(최저)~72(최고)까지 나올 수 있다. 우리나라의 경우 PASI 가 10점 이상이면서 BSA이 10% 이상이면 만성 중증의 판상 건선으로 분류한다.

$$\text{PASI} = 0.1 \times (\text{Ehead} + \text{Shead} + \text{Thead}) \times \text{Areahead} + 0.3 \times (\text{Etrunk} + \text{Strunk} + \text{Ttrunk}) \times \text{Areatrunk} \\ + 0.2 \times (\text{Earm} + \text{Sarm} + \text{Tarm}) \times \text{Areaarm} + 0.4 \times (\text{Eleg} + \text{Sleg} + \text{Tleg}) \times \text{Arealeg}$$

표 1. PASI(Psoriasis Area and Severity Index)

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is a quantitative rating score for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance.

Plaque characteristic	Lesion score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None				
	1 = Slight				
Induration/Thickness	2 = Moderate				
	3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A).					
Lesion Score Sum (A)					

Percentage area affected	Area score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Area Score (B) <i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>	0 = 0%				
	1 = 1% - 9%				
	2 = 10% - 29%				
	3 = 30% - 49%				
	4 = 50% - 69%				
	5 = 70% - 89%				
	6 = 90% - 100%				
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).					
Subtotals (C)					
Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs.					
Body Surface Area		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Totals (D)					
Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.					
PASI Score =		<input type="text"/>			

3. DLQI(Dermatology Life Quality Index)

DLQI는 피부질환이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 평가하는 도구로서 환자가 자신의 질환이 삶의 질에 미치는 영향을 스스로 평가하는 도구이다. DLQI는 총 10개의 문항으로 구성되어 있다. 이들 문항들은 질환에 대한 증상과 느낌, 일상생활, 여가 활동, 직업 또는 학교생활, 개인 관계 등에 미치는 영향과 치료와 연관된 항목을 포함하고 있다. 각 문항은 0~3점으로 평가하게 되어 있고 삶의 질에 미치는 영향이 나쁜 쪽으로 강하게 작용할수록 높은 점수를 받는다.

표 2. DLQI(Dermatology Life Quality Index)

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick (✓) one box for each question.		
1. Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been?	Very much	<input type="checkbox"/>
	A lot	<input type="checkbox"/>
	A little	<input type="checkbox"/>
	Not at all	<input type="checkbox"/>
2. Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin?	Very much	<input type="checkbox"/>
	A lot	<input type="checkbox"/>
	A little	<input type="checkbox"/>
	Not at all	<input type="checkbox"/>

3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying ?	Yes No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying ?	A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

SCORING

The scoring of each question is as follows:

Very much	scored 3
A lot	scored 2
A little	scored 1
Not at all	scored 0
Not relevant	scored 0
Question 7, 'prevented work or studying'	scored 3

The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

HOW TO INTERPRET MEANING OF DLQI SCORES

0 – 1	no effect at all on patient's life
2 – 5	small effect on patient's life
6 – 10	moderate effect on patient's life
11 – 20	very large effect on patient's life
21 – 30	extremely large effect on patient's life

■ 건선성 관절염(Psoriatic arthritis, PsA)

건선성 관절염은 건선이 있는 환자에서 발생하는 관절염으로 처음에는 류마티스성 관절염이나 척추염의 한 변형이라고 알려졌다. 하지만 1950년대 이후 건선성 관절염에서 류마티스성 인자 음성, HLA B27 양성, 부착부염(enthesitis)과 척추염 등을 나타내고 류마티스성 결절이 동반하지 않으므로 류마티스성 관절염과 다른 독립된 질환으로 간주되었다. 건선성 관절염은 건선 환자에서 생기는 인대, 건, 근막, 척추 및 말초관절의 자가면역성질환으로 피부 또는 손발톱 건선이 동반된 염증성 관절염이다.

■ 증상

건선성 관절염의 주요 임상적 특징은 아침에 몸이나 관절이 뻣뻣한 느낌(조조 경직감, morning stiffness)이 많은 환자에서 나타나고, 일상 업무 및 생활에 지장을 줄 정도의 기능적 장애(ACR functional class III/IV), 염증성 경부 통증/경직감(inflammatory neck pain/stiffness), 염증성 허리 통증/경직감(inflammatory back pain/stiffness), 아킬레스건 부위의 골부착염(enthesitis), 수지 및 족지 관절에 나타나는 손발가락염(dactylitis), 원위지관절(distal interphalangeal joints, DIPs) 등이 나타난다.

관절외 증상으로 대부분 전형적 심상성 건선의 피부증상을 보이며 피부증상의 심한 정도와 관절염의 정도와는 커다란 상관관계는 없다. 손톱 이상은 손톱이 갈라지거나(onycholysis), 움푹 들어간(pitting) 경우, 주름이 있는 경우 (ridging) 등 다양하며 이런 조갑병변은 건선성 관절염의 발병과 관련성이 있다고 알려져 있다. 즉 건선성 관절염이 있는 경우 조갑병변이 약 80%에서 나타나는 반면 건선성 관절염이 없는 건선에서는 약 30%에서만 보이기 때문이다. 이밖에 안과적 이상으로 결막염(conjunctivitis), 홍채염(iritis) 등이 나타날 수 있다.

■ 감별진단

류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF)가 음성인 경우라면 더욱 진단이 용이해진다. 만약 류마티스 인자가 양성이라면 류마티스관절염과 감별을 위해 anti-CCP 항체나 X ray 소견을 면밀히 관찰하여 감별을 할 수 있다. 중년 및 고령 환자에서 DIP관절만 침범한 경우라면 퇴행성 골관절염과 감별이 쉽지 않다. 이 경우 전신적 염증 소견의 유무, 엑스선 소견을 종합하여 판단하여야 한다.

일부 환자에서는 피부증상을 호소하기 전 관절 증상이 먼저 나타나는 경우도 있어 X ray상 특징적 건선성 관절염의 소견을 보이는 경우는 역으로 잠재되어 있거나 아직 발견되지 않은 건선 병변을 찾거나 향후 건선 증세 발생에 대해 관심을 갖고 면밀히 관찰할 필요가 있다.

표 3. Differentials Diagnosis of Psoriatic Arthritis

Clinical feature	PsA	RA	AS	Reactive	IBD
Gender	M=F	F> M	M>F	M>F	M=F
Pph joint	oligo/poly asymmet	polyartic symmet	oligo lower limb	oligo lower L.	oligo Lower L.
DIP joint	+++	+	-	-	-
Dactylitis	+++	-	+	++	+
Enthesitis	++	-	++	+++	++
Spondylitis	++	-	+++	+	++
Sacroilitis	asymm	-	symm	asymm	symm
Eye involve	+	++	++	+++	+
nodules	-	+++	-	-	-
Skin/nail	+++	-	-	++	-
RF (+)	-	+++	-	-	-

▪ 진단 및 평가기준

건선성 관절염의 진단은 Classification of Psoriatic Arthritis(CASPAR) criteria에 따라 환자의 병력, 건선의 존재, 특징적인 말초 및 척추 관절염의 증상, 징후, 영상소견 등을 참고로 한다. 또한 질병의 진행을 파악하는 정량적 도구로 류마티스 관절염에서 사용하는 ACR(American College of Rheumatology)를 적용한다. 일반적으로 약물의 임상적 효과평가의 1차 평가지표(primary endpoint)로는 ACR20을 기준으로 사용되고 있다.

표 4. CASPAR(Classification of Psoriatic Arthritis)

	점수
1. 건선의 증거	
현재 건선이 존재	2 또는
건선의 과거력	1 또는
건선의 가족력	1
2. 건선 손발톱이상증(nail dystrophy)	
오목증, 손발톱박리증, 손발톱밀착화과다증	1
3. 류마티스 인자 음성	1
4. 손발가락염	
현재 하나의 손발가락 전체가 부어있음	1 또는
손발가락염의 과거력	1
5. 방사선학적 증거	
손, 발의 단순 방사선 사진상 관절주위 신생골의 형성	1

반응평가지표는 활동성 및 진행성 건선성 관절염 정의에서 사용하는 압통, 부종관절수이며 3개 이상의 압통관절과 3개 이상의 부종관절이 존재하여야 하며 1개월 간격으로 2회 연속 측정된 결과이다. 약물의 유효성 평가지표는 압통, 부종관절 수의 감소로 3개월간 사용 후 활성관절수가 기준보다 30%이상 감소된 경우를 호전 상태로 정의하며 추가 3개월 사용을 인정하고 이후 6개월마다 평가하여 첫 3개월의 결과가 유지되면 지속 투여를 인정한다.

약물치료

■ 건선

건선의 약물치료는 중증도에 의해 결정된다. 중등도 내지 중증의 건선 환자의 치료 전략은 주로 회전요법 (rotational therapy), 병용요법(combination therapy), 순차요법(sequential therapy)과 같은 한 가지 이상의 다양한 치료 전략을 환자의 상태에 따라 적절히 선택하게 된다. 회전요법은 장기 단독요법으로 인한 독성을 예방하기 위해 1~3년마다 약물을 전환하는 방법이다. 과거에는 국소제제(topical therapy), cyclosporine, acitretin, 단파장 자외선 B요법, methotrexate 등의 치료법을 환자의 상태에 따라 적절히 선택하여 돌아가며 치료하였는데 최근에는 생물학적제제(biologics)가 추가되었다. 병용요법은 단독 요법이 실패했을 때 두 가지 이상의 약물을 저용량으로 동시에 투여하는 방법으로 독성을 최소화하면서 치료 효과를 높일 수 있는 방법이다.

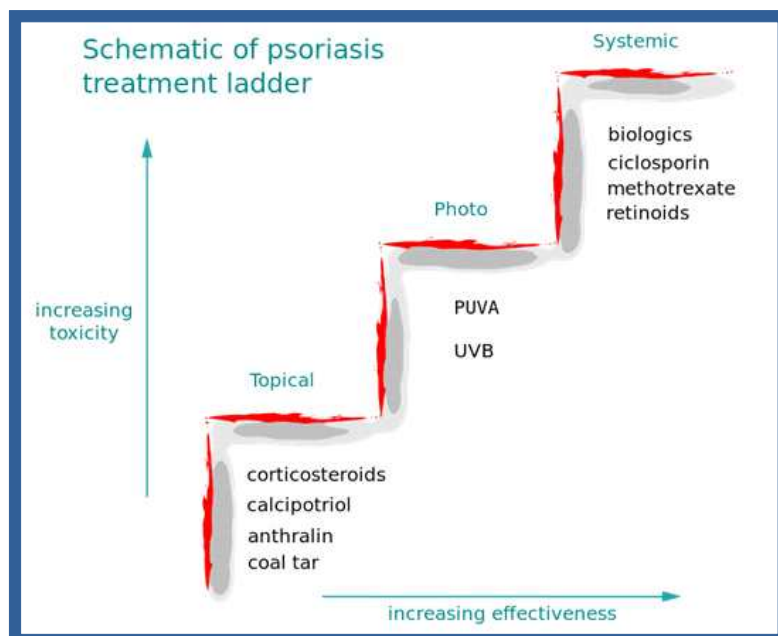


그림 5. Schematic of Psoriasis Treatment Ladder

▣ 건선성 관절염

건선성 관절염의 일반적인 치료원칙은 경도의 관절염만 있는 경우 비스테로이드성항염제(NSAID) 또는 관절강 내 스테로이드 주사(intra-articular steroid)로 먼저 사용하고, NSAID에 반응하지 않거나 처음부터 다발성 관절염이나 골미란을 동반한 심한 관절염이 있을 경우 DMARD를 사용한다. 즉 methotrexate나 sulfasalazine을 우선적으로 선택하며, 이들 약제로 3개월 이상 치료하여도 호전이 없을 경우 leflunomide 또는 cyclosporine 단독, 또는 methotrexate 병합요법을 사용한다. 이와 같이, 적극적인 DMARD 치료를 6개월 이상 시행함에도 불구하고 활동성의 관절염이 있을 경우 생물학제제(TNF- α 억제제 및 IL 억제제)의 사용을 고려한다.

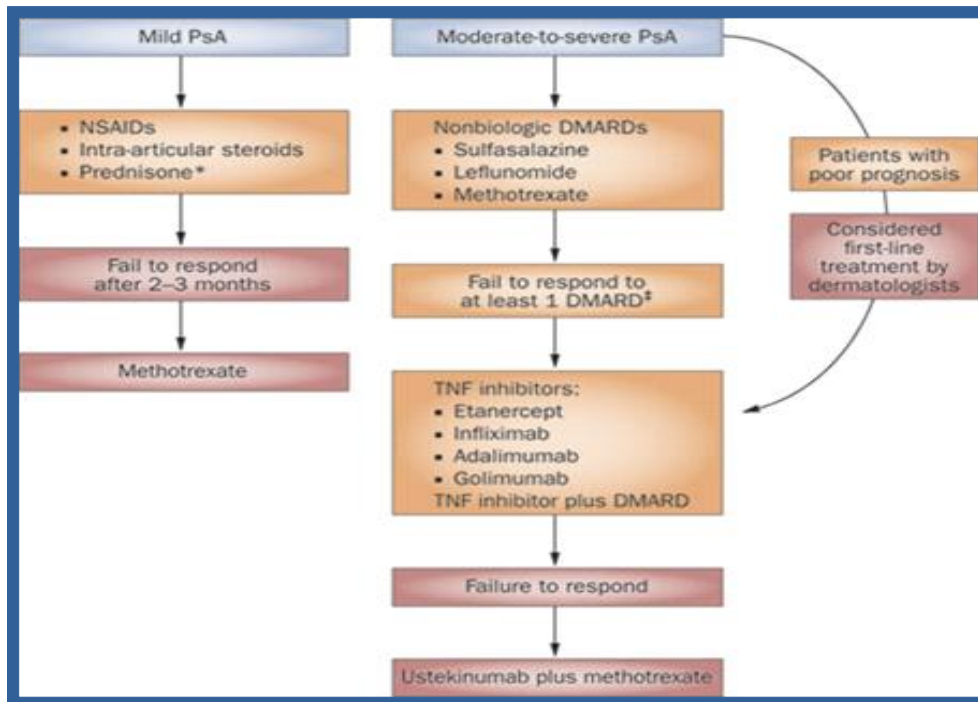


그림 6. Management of Psoriatic Arthritis(출처 : www.nature.com)

치료약제

▣ 국소치료(Topical therapy)

국소치료에는 스테로이드제, 비타민 D 유도체(calcipotriol), anthralin, tar제 등이 있다. 이 외에도 salicylic acid과 같은 각질용해제(keratolytics)와 피부연화제(emollients) 등도 사용된다. 가장 일반적으로 사용되는 국소치료제는 외용스테로이드제로 건선 병소에서 국소적인 면역 억제 작용을 나타낸다. 하지만 장기간 사용하여 나타나는 부작용을 개선하기 위해 비타민 D 연고가 개발되었다.

국소치료는 건선의 필수 치료제로서 건선의 증상 조절에 가장 먼저 그리고 가장 많이 사용되며 경증 건선에 외용제 단독으로도 좋은 효과를 보는 경우가 많다. 특히 소화 장애나 간, 신장 장애 등 전신 질환이 있는 환자에서 효과적이다. 따라서 국소치료는 경증의 건선에는 주치료제가 되지만 중증 건선에서는 다른 치료법에 보조치료로 사용된다.

1. 외용스테로이드제

외용스테로이드제는 저강도(low-potency)에서 고강도(high-potency)까지 다양한 제제가 사용되고 있다. 이 약제들은 효과가 빠르고 전신적 부작용이 적은 이점이 있는 반면 장기간 도포하면 주변 피부에 부작용이 발생하고, 피부가 얇아지거나, 탄살, 모세혈관 확장, 여드름양 발진 등을 일으킬 수 있다. 또한 안면, 성기부, 겨드랑이, 사타구니 등의 약한 피부에는 투여하기가 어렵고, 장기 사용 시 효과가 감소할 수 있다 (tachyphylaxis).

2. Calcipotriol 제제(제품명: 다이보넥스 액, 크림, 연고, 레오파마)

건선의 치료에서 비타민 D는 각질세포 증식 억제, 분화 촉진, 면역 조절 기능 등을 통하여 효과를 나타낸다. 이 약제는 체내 칼슘대사에 영향이 적은 비타민 D 유도체로서 스테로이드제가 가지고 있는 부작용이 없다는 장점이 있다 하지만 효과 발현이 느리고 단독 투여로 충분한 효과가 나타나지 않는다는 단점을 가지고 있다.

따라서 두 약물의 복합제(calcipotriol+betamethassone, 제품명: 다이보베트 연고, 레오파마)는 두 약물의 장단점을 보완하여 부작용은 감소시키고 효과는 증가시키므로 가장 대표적인 건선의 전문 국소치료제라 할 수 있다.

■ 광선치료(Phototherapy)

건선치료에서 국소치료가 필수적이지만 건선이 전신에 퍼져 있는 경우 광선치료가 필요하다. 광선치료는 국소치료에 반응하지 않는 중등증 이상의 건선치료에 1차적 치료로 고려될 수 있다. 따라서 약물 도포나 투여에 의한 전신적인 부작용이 없는 장점이 있으므로 중등증 이상의 소아 건선환자나 가임기 여성에게 가장 먼저 고려되는 전신요법이다.

건선의 광선치료에는 311nm 영역의 자외선 B를 이용하는 단파장 UVB(narrow-band UVB, NB-UVB)

치료가 현재 많이 사용되고 있으며 PUVA요법이나 광대역(broadband UVB) 자외선 치료에 비해 부작용이 적고 효과는 우수하다. 하지만 격리된 공간에 상당한 시간동안 혼자 서있을 수 있어야 하므로 지시에 따르기 어려운 소아, 장애인에게는 시행하기 어렵다.

■ 전신치료

표 5. 국내 건선 및 건선성 관절염치료제 현황

약제 분류	약제명	성분명(제품명)	허가사항	
			건선	건선성 관절염
비타민 A 유도체	Acitrein	-	0	-
전신 스테로이드제	Prednisolone 등	-	0	0
csDMARDs	Methotrexate	-	0	0
	Cyclosporine	-	0	-
	Sulfasalazine	-	-	0
	Leflunomide	-	-	0
bDMARDs	TNF- α inhibitors	Infliximab, Remicade [®] , 얀센 (레미케이드 주)	첫회: 5mg/kg 2주, 6주후: 5mg/kg 유지: 5mg/kg/8주	
		Adalimumab, Humira [®] , 애비브 (휴미라 주, 프리필드시린지주 등)	첫회: 80mg/1회 이후: 40mg/2주	40mg/2주
		Etanercept, Enbrel [®] , 화이자 (엔브렐 주, 프리필드주, 마이클릭펜주 등)	25mg/2회/1주 또는 50mg/1회/1주	
		Golimumab, Simponi [®] , 얀센 (심퍼니 주)	-	50mg/1달
	IL-12/23 inhibitor	Ustekinumab, Stelara [®] , 얀센 (스텔라라 프리필드주, 피하주사)	0주, 4주: 45mg, 이후: 45mg/12주 100kg초과는 90mg	
	IL-17A inhibitor	Secukinumab, Cosentyx [®] , 노바티스 (코센티스 주, 프리필드시린지.센소레디펜)	0~4주: 300mg/1주 이후: 300mg/1달	
Ixekizumab, Taltz [®] , 릴리 탈츠 오토인젝터주, 프리필드시린지주)		제 0주에 160mg 씩 (80mg씩 2회), 제 2, 4, 6, 8, 12주에 80mg 씩 그 이후에는 4주 마다 80mg 씩	국내 미승인	
tsDMARD	PDE-4 inhibitor	Apremilast, Otezular [®] , 세엘진 (오테즐라 정)	5일간 점진적 증가 후 1일 2회 30mg	

■ Retinoid 유도체(Acitrein) : 건선에만 사용

Retinoid 유도체는 비타민 A와 자연 또는 합성 비타민 A 유도체로서 주요 기전은 DNA의 합성을 억제하여 세포의 증식을 억제하고 분화를 조절한다. 또한 항염증 작용을 일으키며, 호중구의 표피이동 억제, 호중구의 활성 억제와 화학주성을 억제한다. Retinoid는 태아 기형을 유발할 수 있으므로 임신부와 수유중인 여성은 절대로 해당 약제를 복용해서는 안되며, 임신 가능성이 있는 여성 역시 주의하여야 한다. 또한 일시적으로 콜레스테롤 및 중성지방 수치가 증가할 수 있으므로 고지혈증 및 지방 대사 관련 질환자도 주의하여야 한다.

Acitrein은 성인 건선에서 농포성 건선이나 병변이 두터운 경우 오랫동안 사용되어왔다. 이 약제의 일반적인 부작용인 고지혈증과 간 기능 이상에 대해서도 주의가 필요하여 대사증후군을 동반한 건선 환자에서는 적합하지 않다.

■ 전신스테로이드제

전신스테로이드제는 강력한 효과를 가지고 있으나 복용 중단 시 증상이 심해지는 반동현상이 있으며, 당뇨병, 고혈압, 골다공증, 백내장, 녹내장, 위궤양 등 다양한 부작용 우려가 있다. 따라서 가능하면 투여하지 않지만 전신 농포성 건선과 같은 중증 건선 환자의 빠른 증상 개선을 위해 일시적으로 투여할 수 있다.

■ Conventional systemic disease modifying antirheumatic drugs(csDMARDs)

1. Methotrexate(MTX)

Methotrexate는 retinoid 유도체와 PUVA(Psoralen + UVA) 요법이 소개되기 전 중증 건선, 박탈성 건선, 전신성 농포성 건선 등에 거의 40년간 중증 건선의 치료제로 사용되어 왔다. 이 약제는 DNA 합성에 필수적인 dihydrofolate reductase(DHFR)를 억제하여 DNA 합성을 억제하며 그 결과 세포주기의 S-phase를 억제하게 되므로 건선에서 증가되어 있는 각질형성세포의 증식을 억제한다.

이 약제는 건선 및 건선성 관절염 뿐만 아니라 류마티스성 질환에서도 많이 사용되는 약제이다. 약제비가 저렴하고 1주에 한 번 씩 투여하므로 편리한 점이 있다. 하지만 골수 억제, 간독성, 신독성을 고려하여 정기적으로 혈액검사를 시행하면서 투여해야 한다. 또한 임신부나 임신 계획이 있는 여성 모두 복용이 금기이다. 임신 계획이 있는 남성도 3개월 전부터는 복용을 중단해야 한다.

Methotrexate 제제 중 메토젝트 주(Metoject® inj, 비엘엔에이치)는 다른 약물로 효과가 없는 중증의 불응성 건선에 치료 1주일 전 1회 methotrexate로서 5~10mg의 시험 용량을 경구 투여하여 특이체질의 이상

반응 시험을 권장한다. 기존의 요법에 불응성인, 심하고 통제 불가능한 건선에 대한투여는 일반적으로 1주 1회 10~25mg을 경구투여하나, 피하주사, 근육주사 또는 정맥주사하기도 한다.

2. Cyclosporine

Cyclosporine은 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI)로서 calcineurin을 억제하여 T 세포 활성화에 의한 각질형성세포의 증식을 억제한다. 아 약제는 건선에 사용하는 경우 저용량으로 치료 효과를 기대할 수 있다. 이 약제는 효과는 강력하지만 지속적 사용 시 혈압상승 또는 신독성의 부작용이 발생할 수 있다.

최근에는 신독성으로 인해 이 약제에 대한 치료지침이 강화되는 추세이다. 이 약제는 6개월 이상 투여 시 신증을 요하며 최대 1년 이상은 연속 투여하지 않는 것이 바람직하며 투여 시 혈압과 신기능에 대한 추적검사가 필요하다. 부작용 발생 위험을 줄이기 위해 용량을 감소시키는 방법을 고려할 수 있다.

3. Sulfasalazine

Sulfasalazine은 건선성 관절염을 포함한 혈청 음성 척추관절병증의 척추외 관절염에 효과적이며, 특히 건선성 관절염의 피부증상도 호전시킨다. 강직성 척추염의 경우 염증성 요통의 치료에 권장되지 않고, 말초 관절염이 동반된 경우에만 추천된다. 이 약제는 위장관계 부작용 등으로 중단하는 경우가 흔하다. 백혈구 감소증과 sulfa제의 과민반응이 나타날 수 있다.

4. Leflunomide

Leflunomide는 isoxazol 유도체로 dihydroorotate dehydrogenase(DHODH) 효소를 억제하여 pyrimidine 생합성을 억제한다. 즉 질병에 의해 자극된 활성화된 림프구는 평소에 비해 약 8배의 pyrimidine ribonucleotide를 필요로 한다. 이때 사용되는 ribonucleotide pool의 증가는 pyrimidine과 purine의 de novo 생합성에 관여하는 효소의 활성화에서 시작된다. De novo rUMP의 생합성은 glutamine에 ATP가 결합하는 것부터 시작하여 여러 효소들에 의해 세포질내에서 dihydroorotate가 합성되고, mitochondria내로 확산되어 DHODH 효소에 의해 orotate로 합성된다. 이는 다시 세포질로 나와 rUMP가 만들어 진다. rUMP는 DNA 합성에 필요한 deoxynucleotide와 RNA 합성에 필요한 ribonucleotide 합성의 재료로 사용되며, 또한 세포막 생합성에 필요한 기질(rUDP-glucose)이나 활성화된 세포의 에너지원(rUTP, rGTP, rATP)으로 사용된다.

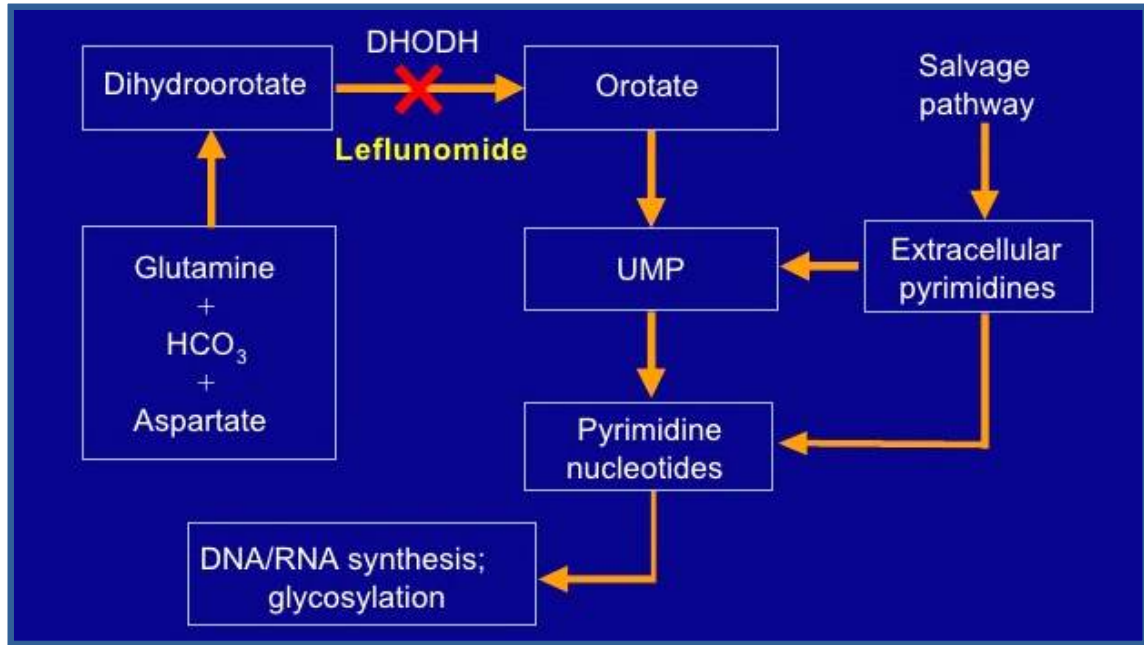


그림 7. Mechanism of Leflunomide

이 약제는 건선성 관절염의 경우 methotrexate에 반응이 없는 환자들에게 추천된다. 이 약제의 이상반응은 간독성의 위험, 설사, 탈모, 발진 등이 있다. 따라서 이 약제를 투여를 시작할 경우에는 반드시 간기능을 확인하도록 하고 있고 간기능에 이상이 있는 경우에는 사용이 권장되지 않는다.

참고자료

- 식약처 허가사항
- 미 FDA 허가사항
- 유럽 EMA 허가사항
- J Korean Med Assoc 2015 October; 58(10): 917-922
- Kor. J. Aesthet. Cosmetol., Vol. 13 No. 6, 713-720, December 2015
- Hanyang Med Rev 2013;33:17-26
- Allergy Asthma Respir Dis 1(1):20-28, March 2013
- Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 10, No. 1, 11-14, 2013
- Hanyang Medical Reviews Vol. 32, No. 2, 2012
- Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 1-5, 2007
- Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 11-15, 2007
- Journal of the Korean Society for Psoriasis Vol. 4, No. 1, 6 - 10, 2007
- 기타 인터넷 자료