

乾癬板檢査에 의한 諸局所副腎皮質 Hormone 軟膏의 臨床效果에 關한 比較研究

梨花女子大學校 醫科大學 皮膚科學教室

金鎮權 · 明基範 · 鞠泓一

= ABSTRACT =

A Comparative Study on the Clinical Effects of Various Topical Corticosteroids by Psoriasis Plaque Test

Jin Kwon Kim, M.D., Ki Bum Myung, M.D., Hong Il Kook, M.D.,

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

The psoriasis plaque test, as a clinical and non-artificial model, provides information on the antiproliferative effect of topical corticosteroids, and it makes possible to evaluate various preparations simultaneously at a given time.

In this assay we compared the antiproliferative effects of six topical corticosteroids with occlusive dressing technique in fourteen psoriatic patients.

The results are summerized as follows :

- 1) The psoriasis plaque test was an adequate method for evaluating antiproliferative effects of various corticosteroid preparations.
- 2) In contrast to prednisolone and triamcinolone acetonide, the effects of desoxymethasone, halcinonide, fluocinide, triamcinolone benetonide were evident, and the best of all was desoxymethasone.
- 3) No side effect developed during test period.

서 론

副腎皮質 hormone 은 抗炎, 抗免疫 및 抗增殖作用이 있어서 임상에서 널리 쓰이는 약물의 하나이다. 자연적으로 부신피질에서 분비되는 hormone 으로는 cortisol 이 있으며 구조적으로 cortisol 과 공통의 탄소골격을 갖고있는 많은 合成類似物을 개발하여 cortisol 보다 강한 치료효과를 얻을수 있었고 이와같은

합성 유사물들은 다양한 생물학적 특성을 갖고있다¹⁾. 여러가지 형태의 부신피질 hormone 은 임상에 사용하기 위해서는 부신피질 hormone 이 갖고있는 일반적인 특성을 이해함은 물론 각각의 부신피질 hormone 이 갖고있는 독특한 성질을 이해하여야 한다. 피부과 영역에서도 부신피질 hormone 은 중요한 치료제로써의 위치를 차지하고 있으나 여러가지 부신피질 hormone 의 모체인 cortisol¹⁾ 의 국소도포는 전혀 치료 효과가 없으며 hydrocortisone 이 유효하나 부신피질

hormone에 반응하는 질환전체에 만족할만한 치료효과가 없으므로 이들의 弗素화합물 유도체등 강력한 제제를 선택적으로 사용하게 되었다. 피부질환 치료에 있어서 부신피질 hormone의 선택은 이들이 갖고 있는 생물학적 특성과 피부질환의 病原論에 따라 결정하게 되며 또한 이들 약제가 갖고있는 부작용도 치료제의 선택에 있어서 하나의 결정요인이 되기도 한다. 많은 국소부신피질 hormone제제를 치료제로 사용하기 이전에 이들에 대한 약리학적으로 효과에 대한 평가가 선행되어야 하는데, 평가하고자 하는 약리학적으로 효과에 따라 평가방법이 다르다. 일반적으로 사용되고 있는 방법으로는 혈관수축검사²⁾, Pyrexal erythema 검사³⁾, Croton-oil kerosene 검사⁴⁾, Ammonium hydroxide 검사⁵⁾, Poison ivy 검사⁶⁾ 및 건선판검사⁷⁾ 方法이 있다. 부신피질 hormone은 간장이외의 모든 장기에서 DNA 合成을 억제⁸⁾함으로써 세포의 증식을 감소시키는데 乾癬板檢査는 이와같은 抗增殖效果를 검사하는 방법으로서 표피가 이상적으로 과도하게 증식하는것을 특징으로 하는 건선병변에 특별한 조작없이 부신피질 hormone제제를 국소도포하고 각제제의 항증식효과를 비교평가할 수 있다.

저자는 본 실험에서 건선판검사가 여러가지 국소 부신피질 hormone제의 항증식효과를 측정하고 비교하는데 유용한 방법인지를 알아보고 널리 쓰이는 수종의 각기 다른 국소피질 hormone제제의 항증식효과의 유의한 차이가 있는지를 알아보아 임상적 적용에 있어서 유의한 지점을 얻고져 본 실험을 수행하였다.

실험재료 및 방법

실험대상은 1981년 11월 16일부터 1982년 7월 6일 사이에 이화여자대학교 부속병원 피부과에 내원한 건선환자중 板狀乾癬을 갖고 있으며 내원전 3개월 동안 corticosteroid제제나 cytostatic제제를 국소도포하거나 전신 투여하지 않은 14명을 선정하였다. 선정된 환자는 남자 7명, 여자 7명이었고 연령분포는 10세부터 51세 사이이며 병력기간은 4개월부터 최고 20년 사이였다 (Table 1).

실험약물로 사용한 corticosteroid제제는 0.05% fluocinide, 0.25% desoxymethasone, 0.1% halcinonide, 0.075% triamcinolone benetonide, 0.25% prednisolone 및 0.025% triamcinolone acetanide 등 여섯가지 연고제제였으며 환자의 구간이나 사지에 있는 적당한 크기의 乾癬板을 선정하여 8개의 test field로 나누고 각 field를 받침 1cm 크기의 원으

로 표시한 후 (Fig. 1), 이중 6개의 test field에는 각각 다른 여섯종류의 corticosteroid제제를 도포하고 나머지 두개의 test field는 조절부위로 하여 하나는 기제를 도포하고 나머지 하나는 아무것도 도포하지 않았다. 각각의 test field를 5일동안 동시에 관찰하였다. Corticosteroid제제 및 기제의 적당한 양을 정해진 test field에 국소도포하고 24시간동안 polyvinylidene막으로 밀폐요법을 시행한 후 물과 acetone으로 검사부위의 물질을 깨끗하게 제거한 후 사진기록을 남겼으며 다음 두가지 기준으로 결과를 판독하였다. 즉 ○; 변하지 않거나, 덜 치료되었을때, +; 완전히 치료된 상태로 약간의 홍반이 남아있고 落屑, 肥厚가 없으면서 피부표면 위로 융기되어 있지 않은 상태로 표시하면서 동일한 방법으로 2일, 3일, 4

Table 1. Patient with psoriasis

Case	Sex / Age (yrs)	Duration of disease	Affected sites
1	M / 29	5 years	Trunk
2	M / 10	5 months	Knee, Abdomen
3	M / 19	1 year	Trunk, Extremities
4	F / 16	5 months	Trunk, Extremities
5	F / 15	2 years	Trunk, Extremities
6	F / 35	7 years	Trunk, Extremities
7	M / 41	10 years	Knee, Buttocks
8	M / 29	8 years	Trunk
9	M / 21	4 months	Knee, Elbow
10	F / 20	5 months	Knee, Elbow
11	F / 27	4 years	Knee
12	M / 44	8 years	Elbow
13	F / 29	5 months	Shoulder, Trunk
14	F / 51	20 years	Trunk

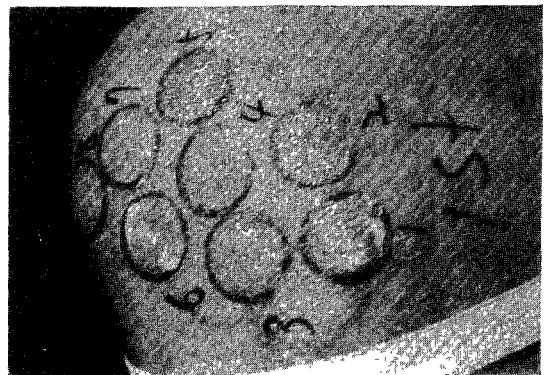


Fig. 1. Before corticosteroids application.

일 시행하고 5일째 최종평가를 하였다(Fig. 2).

실 험 성 적

각 corticosteroid 제제의 유효율은 전체대상환자에 대한 완전 치유된 환자수의 백분율로 나타내었으며 각각의 유효율을 보면 desoxymethasone 92.8%, halcinonide 85.7%, fluocinide 78.5%, triamcinolone benetonide 78.5%, triamcinolone acetonide 42.8%, prednisolone 35.7%였고 기제단 도포한 부위와 아무것도 도포하지 않고 개방해 놓은 부위는 각각 14.2% 및 7.1%로 각 제제의 효력과 활성의 정도를 알 수있는 유효한 결과를 얻었다(Table 2). 14명중 한 명에서 모든 제제에 반응하지 않았고 검사기간중 전에

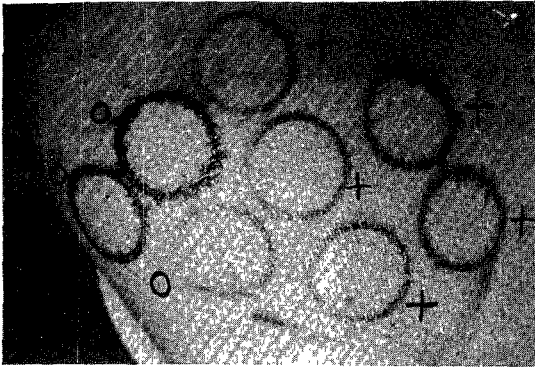


Fig. 2. Skin lesion after 5 days' treatment with corticosteroids. Positive(+) means complete healing of lesion and zero(0) means incomplete healing.

Table 2. Psoriasis plaque test results in 14 patients

Test Material	Concentration	No of Healings (%)
Control group		
Uncovered area		1 (7.1%)
Ointment base		2 (14.2%)
Test group		
Fluocinide	0.05 %	11 (78.5%)
Desoxymethasone	0.25 %	13 (92.8%)
Halcinonide	0.1 %	12 (85.7%)
Triamcinolone Benetonide	0.075 %	11 (78.5%)
Prednisolone	0.25 %	5 (35.7%)
Triamcinolone Acetonide	0.025 %	6 (42.8%)

에서 특별한 부작용은 발견할 수 없었다.

고 찰

1925년 Goeckerman⁹⁾이 건선치료에 crude coal tar 를 도포하고 자외선을 조사하는 것이 효과가 있다고 보고한 후 여러 저자에 의해 여러가지 변법(modification)이 소개되었으며¹⁰⁾¹¹⁾ 많이 사용되는 변법으로는 corticosteroid의 극소도포와 자외선에 노출시키는 방법¹⁰⁾이 있다. 1952년 hydrocortisone이 염증성 피부염⁹⁾에 유효하다는 보고가 있은후 보다 강한 corticosteroid에 의해 피부병변 치료에 획기적인 도움이 있었으나 corticosteroid의 극소도포후 발생하는 혈관수축, 염증의 감소, 표피세포의 유사분열 감소등에 관한 정확한 기전은 확실치 않으며 효력이 강한 corticosteroid가 개발될 후 반발현상, 過耐性, 치유기간등의 문제가 발생되었다¹²⁾. Steroid ring 중 에서 항염효과에 주로 관여하는 부분은 6 α -methylation, C₁₁, 그리고 17- α hydroxy compound 부위로 최근에 개발되는 steroid 제제의 대부분은 17- α -hydroxy compound이다. 새로 개발된 corticosteroid 제제의 효과와 경피흡수 정도를 측정하기 위하여 혈관수축검사²⁾, Pyrexal erythema test³⁾, Crotonoil kerosene test⁴⁾, Ammonium hydroxide blister test⁵⁾, Poison ivy test⁶⁾ 및 乾癬板檢査⁷⁾ 방법이 제안되었다¹³⁾. 혈관수축검사는 정상인에 인위적으로 흥반을 유발시키고 corticosteroid 제제를 도포한 후 혈관수축 유무와²⁾ 정도¹⁴⁾를 측정하여 corticosteroid 제제의 효과를 알아보는 방법이며 좌상지가 예민하고 남녀 차이는 없다¹⁵⁾. Solomon 및 Wentzel¹⁶⁾은 corticosteroid가 피부에 저장되어 있는 norepinephrine을 분비 시킨다고 했으며 Frank 및 Rapp¹⁷⁾는 histamine, bradykinin, alcohol등의 혈관확장작용을 억제한다고 보고했으며 De vivier와 Stoughton¹²⁾ 간접적으로 endogenous norepinephrine을 분비하고 직접적으로 cyclic adenosine monophosphate, guanosine monophosphate을 분비한다고 했으나 기전은 확실치 않다. Takeda 및 Ichihara¹⁸⁾는 corticosteroid가 어떤 효소에 의해 분산된 간세포의 투과력을 감소시키는 결과로 항염효과를 추정했고 Makman 및 Nakagawa¹⁹⁾는 cortisol이 RNA, DNA와 단백질 합성을 억제하여 세포막에서 세포분열을 억제한다고 보고했다. Corticosteroid를 복용, 도포시 antimitotic 효과가²⁰⁾ 있으며 건선병변에서도 mitotic activity의 심한 감소가 있다²¹⁾. 정상피부의 suprabasal 부위에서 30% 정도 유사분열이 일어나며 1,000

개의 표피세포중 0.4-2.5 (평균 1.45) 개의 유사분열이 일어나며²²⁾ 건선에서는 정상피부에 비해 유사분열이 현저히 증가되어 있다²³⁾. 건장인 피부와 피부병변 특히 건선에서 항증식, 항염, 혈관수축 효과는 차이가 있으므로 乾癬板檢査는 corticosteroid 제제의 항증식 효과를 쉽고 빨리 알기위하여 일차적으로 시행되는 검사로 같은 사람에서 여러가지 제제를 동시에 평가할 수 있다. 乾癬板檢査시 corticosteroid 를 도포하고 polyvinylidene 과 같은 비투과성 막으로 밀폐 함으로써 피부표면의 온도가 증가되고 표피浸軟 (maceration) 이 일어나 corticosteroid 의 경피흡수가 증가되어 병변내 주사와 같은 효과²⁴⁾ 를 나타내며 개개의 corticosteroid 제제의 항증식효과의 차이를 뚜렷히 알수 있다. Place²⁵⁾ 에 의하면 hydrocortison 국소도포 후 혈관수축효과는 미약하며 fluocinolone acetonide 의 1/1000 에 불과 하였으며 Fisher 및 Maibach 는²⁰⁾ hydrocortison 의 국소도포에 의한 표피세포의 유사분열 억제를 관찰할 수 없었다. 국소도포한 corticosteroid 사이의 항면역, 항염 및 항증식 효과의 차이는 이들이 갖고있는 약리학적 효과의 차이에 의한 뿐만 아니라, 이들 제제의 경피흡수 정도에 따라서도 차이가 있을수도 있다. 일반적으로 corticosteroid 의 phosphate salts 제제는 경피흡수가 잘 안되며 acetonide 제제가 흡수율이 좋다²⁶⁾. Fluorinated corticoid 는 항염효과 보다는 세포분열 억제가 더 강하다고 알려져 있으며²⁰⁾ fluocinilide 는 fluocinolone acetonide 보다 5 배 강하며 triamcinolone acetonide 와 betamethasone valerate 는 같은 정도의 活性이 있다¹⁵⁾. Betamethasone 의 여러가지 제제중 fluocinolone acetonide 보다 건선에 대한 항증식효과가 강한 것으로는 betamethasone 17, 21 - methyl-ortho-valerate 와 betamethasone 17 - valerate 가 있으며¹⁵⁾ Mckenzie 및 Atkinson¹⁵⁾ 의 rat thymolytic test 상 betamethasone 이 fluocinolone acetonide 제제보다 6 배 강하며 건선병변에서는 steroid 의 이동과 활성이 정상피부와 다르다고 했다. 본 교실의 乾癬板檢査에서는 desoxymethasone 의 유효율이 92.8 % 가장 높았으며 fluocinide, halcinonide, triamcinolone benetonide 는 70 % 이상의 유효율을 나타냈고 triamcinolone acetonide 와 prednisolone 은 효력이 약해 이들 제제를 항증식효과에 사용하는것은 적합치 않은 것으로 사료된다. 기제만 도포한 부위와 아무것도 도포하지 않고 개방해 놓은 부위의 偽藥효과는 14.2% 와 7.1% 로 Scholtz 및 Dumas⁷⁾ 가 보고한 18.2% 와 비슷한 결과를 보였으며 자연적으로 치유된것으로 생각된다. 검사기간중 제제에 대한 반응속도는 유효한 결과와 비슷

하여 desoxymethasone 과 halcinonide 는 검사기간 2 일째 병변의 호전을 보였다. 乾癬板檢査는 앞으로 개발될 corticosteroid 제제를 동시에 검사할 수 있는 利點이 있으며 不利한 點은 상당기간 병변을 치료하지 않은 건선환자가 비교적 적으므로 충분한 수의 검사대상을 획득하기가 어려운 點이다.

결 론

板狀乾癬환자 14 명에서 6 개의 corticosteroid 제제와 기제는 밀폐요법을 하고 나머지 한부위는 약제를 도포하지 않고 밀봉되어 있지 않은 부위 등 8 개의 검사부위에서 乾癬板檢査를 하여 유효한 결과를 얻었으며 4 개의 제제, 즉 desoxymethasone, halcinonide, fluocinide, triamcinolone benetonide 가 우수한 항증식효과가 있었으며, 가장 유효율이 높은 제제는 desoxymethasone 제제였다.

-References-

- 1) Dluhy RG, Newmark SR, Lauer DP, Thorn GW : Pharmacology and chemistry of adrenal Glucocorticoids. In steroid therapy. Azarnoff DL. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1975, pp. 1-14.
- 2) Mckenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch. Dermatol. 86 : 608-610, 1962.
- 3) Heilmeyer L, Hiemeyer U : Die Entzündung der Haut im pyrexaltest unter dem Einfluß entzündungshemmender Steroide sowie bei akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 85 : 102/1960. cited from Frosch PJ, Wendt H : Human bioassay methods for topical corticosteroids. 15 Congr. Intern. Dermatologiae Mexico D.F./ Mexico 16-22 Oct. 1977.
- 4) Kaidbey KH, Kligman AM : Assay of topical corticosteroids by suppression of experimental inflammation in humans. J. Invest. Derm. 63 : 292-297, 1974.
- 5) Frosch PJ, Kligman AM : Rapid blister formation in human skin with ammonium hydroxide. Brit. J. Dermatol. 96 : 461-473, 1977.
- 6) Kaidbey KH, Kligman AM : Assay of topical

- corticosteroids. *Arch. Dermatol.* 112 : 808–810, 1976.
- 7) Scholtz JR, Dumas KJ : Standards for clinical evaluation of topical steroids. 13th. Int. Congr. Derm., vol. 2 179, 1968. cited from Frosch PJ, Wendt H : Human bioassay methods for topical corticosteroids. 15 Congr. Int. Dermatologiae Mexico D.F./Mexico 16–22 Oct. 1977.
 - 8) Howard E : Effects of corticosterone and food restriction on growth and on DNA, RNA, and Cholesterol contents of the brain and liver in infant mice. *J. Neurochem.* 12 : 181, 1964.
 - 9) Goeckerman WH : The treatment of psoriasis. *Northwest Med.* 24 : 229–231 (May) 1925. cited from Mckenzie AW, Atkinson RH : Topical activities of Betamethasone esters in man. *Arch. Dermatol.* 89 : 741–746, 1964.
 - 10) Levine MJ, Parrish JA : The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 78 : 157–159, 1982.
 - 11) Perry HO, Soderstrom CW, Schulze RW : The Goeckerman treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 98 : 178–182, 1968.
 - 12) De vivier A, Stoughton RB : Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch. Dermatol.* 111 : 581–583, 1975.
 - 13) Frosch PJ, Wendt H : Human bioassay methods for topical corticosteroids. 15 Congr. Intern. Dermatologiae Mexico D.F./Mexico 16–22 Oct. 1977.
 - 14) Reid J, Brookes DB : Topical corticosteroid an experimental evaluation of the vasoconstrictor test as an index of antiinflammatory activity. *Brit. J. Dermatol.* 80 : 328, 1968
 - 15) Mckenzie AW, Atkinson RM : Topical activities of Betamethasone esters in man. *Arch. Dermatol.* 89 : 741–746, 1964.
 - 16) Solomon LM, Wentzel HE, Greenberg MS : Studies in the mechanism of steroid vasoconstriction. *J. Invest. Dermatol.* 44 : 129–131, 1965. cited from De vivier A, Stoughton RB : Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch. Dermatol.* 111 : 581–583, 1975.
 - 17) Frank L, Rappy Y, Biro L, et al : Inflammation mediators and the inflammatory reaction. *Arch. Dermatol.* 89 : 55–67, 1960.
 - 18) Takeda Y, Ichihara A, Tonica H, et al : The biochemistry of animal cells : 1. The effect of corticosteroids on leakage of enzyme from dispersed liver cells. *J. Biol. Chem.* 239 : 3590–3596, 1964. cited from Fisher LB, Maibach HI : The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch. Dermatol.* 103 : 39–44, 1971.
 - 19) Makman MH, Nakagawa S, White A : Studies on the mode of action of adrenal steroids on lymphocyte. *Rec. Progr. Hormone Res* 23 : 195–227, 1967. cited from Fisher LB, Maibach HI : The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch. Dermatol.* 103 : 39–44, 1971.
 - 20) Fisher LB, Maibach HI : The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch. Dermatol.* 103 : 39–44, 1971.
 - 21) Baxter DL, Stoughton RB : Mitotic index of psoriatic lesions treated with anthralin, glucocorticosteroid and occlusion only. *J. Invest. Dermatol.* 54 : 410–412. 1970.
 - 22) Penneys NS, Fluton JE Jr, Weinstein GD, et al : Location of proliferating cells in human epidermis. *Arch. Dermatol.* 101 : 323–327, 1970.
 - 23) Van scott EJ, Ekrl TM : Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 88 : 373–380, 1963.
 - 24) Sulzberger MB, Witten VH : Thin pliable plastic films in topical dermatological therapy. *Arch. Dermatol.* 84 : 1027, 1961.
 - 25) Place VA, Verazquez JG, Burdick KH : Precise evaluation of topically applied corticosteroid potency. Modification of the Stoughton–Mckenzie assay. *Arch. Dermatol.* 101 : 531–537, 1970.
 - 26) Mckenzie AW : Percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 86 : 611–614, 1962.