

전신적 자외선 차단

서울대학교 의과대학 피부과학교실, 보라매병원 피부과

조 소 연

Systemic Sun Protection

Soyun Cho, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine &
Boramae Medical Center, Seoul, Korea

In view of the central role of oxidative stress in the inflammatory UV radiation-induced sunburn reaction, subsequent suppression of T cell-mediated immune function, and the development of photocarcinogenesis, dietary supplementation of antioxidants could provide a valuable photoprotective measure in addition to topical sunscreen use. Carotenoids, including β -carotene and lycopene, are antioxidants whose most important action is quenching of singlet oxygen. Administration of over 20 mg/d for at least 10 weeks is needed for successful photoprotection. Vitamin E (α -tocopherol) is a chain-breaking antioxidant that increases minimal erythema dose (MED) only when combined with vitamin C intake. Coenzyme Q10 prevents lipid peroxidation and regenerates endogenous vitamin E. Vitamin C (ascorbic acid), in addition to synergism with vitamin E in increasing MED, normalizes epidermal lipid profiles and regulates collagen type I & III gene transcription. Niacinamide, the amide form of vitamin B3, is inexpensive, patent-free and safe; it enhances skin barrier, inhibits inflammatory cytokines, and prevents UV-induced immunosuppression by preventing p53 downregulation. Polyphenolic flavonoids are powerful antioxidants synthesized by virtually all plants. Polyphenols have anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, and DNA-repairing properties. Green tea contains powerful antioxidant epigallocatechin gallate (EGCG). Isoflavones are polyphenolic structures with weak estrogen-like effect (phytoestrogens). Genistein is the most abundant isoflavone from soy products. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in oily fish and oilseed crops moderate the pro-inflammatory effects of omega-6 PUFA and confer photoprotection through anti-inflammatory and antioxidant effects. Intake of probiotics and subcutaneous implant of α -MSH analogue are novel strategies for systemic photoprotection.

Key Words: Antioxidant, Photoprotection, Systemic

서 론

자외선은 파장이 길수록 피부 깊숙이 침투하여 우리 몸에 여러가지 영향을 미치는데, 주로 자외선 B가 일으키는 급성의

일광화상 외에도 장기적으로 특히 자외선 A의 경우 진피의 혈관과 피하지방층에까지 투과되어 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 발생시켜 염증반응, 콜라겐 생성감소 및 기존 콜라겐/탄력섬유 분해 등의 광노화 현상을 일으키고 나아가 광발암의 주범이 되기 때문에 국소적으로 자외선차단제를 바르는 것에 추가로 항산화제를 복용하면 활성산소종의 발생을 억제하여 전신적인 광보호 효과를 나타낼 것으로 기대되어 최근 관심이 고조되고 있다¹. 활성산소종은 산소대사의

접수일: 2012년 8월 29일, 수정일: 2012년 9월 24일, 승인일: 2012년 10월 8일

교신저자: 조소연, ☎ 156-707 서울시 동작구 보라매로5길 20
서울대학교 의과대학 피부과학교실, 보라매병원 피부과
Tel: 02-870-2385, Fax: 02-870-3866
E-mail: sycho@snu.ac.kr

필연적인 부산물로, DNA, 단백질, 지방을 손상시키고 환원형 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)를 고갈시키는데 피부에서도 각질형성세포와 섬유모세포에서 매 순간 발생하고 있다. 활성산소종은 효소계/비효소계 항산화제에 의해 신속하게 제거되는데, 우리 몸 안에 존재하는 효소계 항산화 방어시스템에는 superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase 등이 있고 비효소계, 즉 식이를 통해 섭취해야 하는 항산화제로는 carotenoids, tocopherols (vitamin E), ascorbic acid (vitamin C), flavonoids/polyphenols, monounsaturated fatty acids 등이 있다. 이들에 대해 좀 더 자세히 살펴보도록 하자.

본 론

1. Carotenoids

Carotenoids는 모든 녹황색 식물 및 조류(algae), 세균과 음식에 들어있는 물질로 식물이 자신의 엽록소에 의해 광합작 되는 것을 막는다. Carotenoids가 가장 많이 들어있는 음식은 당근이며, 그 외 고구마, 케일, 시금치, 토마토, 망고 등에도 많이 있다. 섭취한 carotenoids의 30~60%는 소장에서 흡수되는데 소장에서 micelle을 형성해서 흡수되기 위해서는 bile salt가 필요하여 흡수량에 개인차가 크다. Beta-carotene은 소장세포 안에서 일부 retinol (vitamin A)로 전환되나 대부분은 beta-carotene 형태로 저장되므로 hypervitaminosis A는 발생하지 않으며, beta-carotene은 매우 지방친화성이 높아

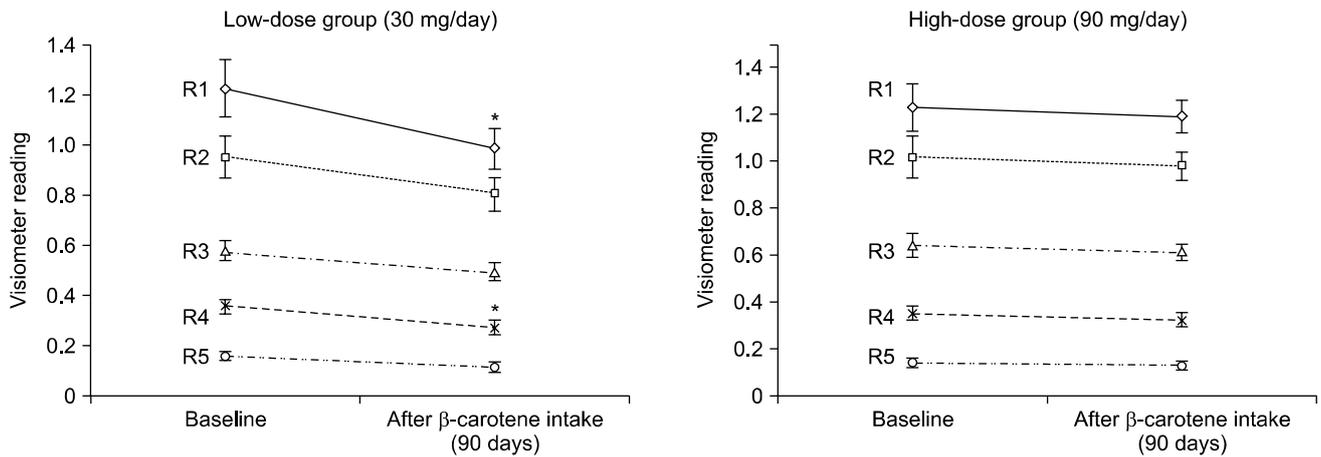


Fig. 1. Changes in facial wrinkles measured by Visiometer in each treatment group. The Visiometer R1, R4 and R5 values in the low-dose group were significantly lowered after 3 months of beta-carotene supplementation. The Visiometer R1-R5 values decreased in the high-dose group, but without statistical significance. * $p < 0.05$ by Wilcoxon signed rank test (from ref. 4)

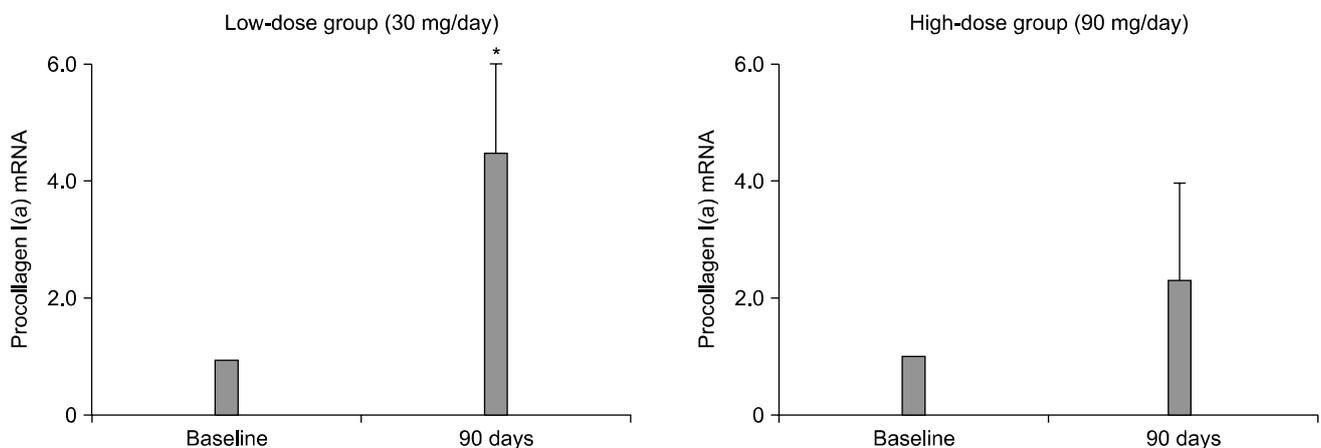


Fig. 2. Type I procollagen mRNA expression in each dose group. Procollagen I(a) mRNA levels were measured by real-time RT-PCR before and after oral beta-carotene supplementation in the low-dose (30 mg/day) group (n=6) and the high-dose (90 mg/day) group (n=6). * $p < 0.05$ by Wilcoxon signed rank test (from ref. 4)

피하지방의 노란색은 바로 beta-carotene에 의한 것이다². 사람의 피와 조직에 있는 carotenoids로는 beta-carotene, alpha-carotene, lutein, lycopene, zeaxanthin이 있다. Carotenoids의 가장 중요한 작용기전은 *cis*-carotenoid에서 *trans*-carotenoid로 이성화하면서 조사에너지를 열에너지로 변환시켜 singlet oxygen을 제거하는 것이나, 일정 레벨 이상에서는 오히려 prooxidant로 작용할 수 있으며 흡연자에서의 장기 복용은 폐암 위험을 높이는 것으로 보고되었다. 최대 흡수파장대는 400~450 nm이며 erythropoietic protoporphyria 치료 용량은 하루 180~300 mg이다. 진피 콜라겐의 proline이 자외선에 의해 산화되는 것을 막아주고, 종양세포에 대한 포식세포의 세포독성을 증가시키고 입과 구 생식을 증가시킨다. 토마토에 많이 함유된 lycopene은 사람 피부에서 자외선에 의한 미토콘드리아의 DNA 손상을 억제하고 MMP-1 억제, fibrillin-1 감소 억제, procollagen I 축적 증가 효과를 나타냈다³. Carotenoids 섭취 임상연구를 종합해 보면, 섭취 기간은 적어도 10주간, 용량은 적어도 하루 20 mg 이상 복용한 경우 자외선에 대한 보호효과를 나타냈다. 필자가 시행한 임상시험에서는 저용량(30 mg)과 고용량(90 mg)으로 나누어 50세 이상 자원자에게 90일간 복용시킨 결과 저용량군에서만 피부주름이 유의하게 감소하고(Fig. 1) 피부조직에서 procollagen I mRNA가 증가하며(Fig. 2) 산화 DNA 손상의 지표가 되는 8-hydroxy-deoxyguanosine의 발현이 감소한 반면, 고용량군에서는 오히려 최소항반량이 감소하여 용량에 따라 광보호효과가 달라짐을 확인하였다. 즉, 하루 30 mg 섭취는 추천되나, 90 mg은 오히려 해로운 것으로 결론 내릴 수 있었다⁴.

2. Tocopherol (vitamin E) & ascorbic acid (vitamin C)

위에 언급한 대로 비효소계 항산화 시스템에는 비타민 C, 비타민 E가 포함되는데 비타민 C는 친수성 항산화제로 콜라겐 생성에 필수적이며 각질층 지질 형성에도 관여하여 장벽기능에 중요하다. 비타민 E는 세포막 즉 지방질 분획의 항산화제로, 비타민 C와 함께 작용해야 서로 광보호효과를 나타낸다. 이들 비효소계 항산화제는 서로 상호작용하는 네트워크를 형성하여, 세포막을 공격하는 활성산소종을 환원시키는 과정에서 비타민 E가 산화되면 비타민 C는 자신이 산화되면서 비타민 E를 환원, 재생시키고 비타민 C는 glutathion이 산화되면서 재생시키며 glutathion은 NADH가 NAD로 산화되면서 환원, 재생시킨다. 또 다른 세포막 항산화제인 coenzyme Q (ubiquinol)는 비타민 E를 재생시키고 자신은 ubiquinone으

로 산화된다.

비타민 E는 지용성으로 섭취량의 50~70%가 흡수되며 하루 800 mg 용량으로 수년간 복용해도 해가 밝혀진 바 없다. Alpha-tocopherol이 가장 많고 유일하게 생체 내 이용가능한 형태로, 단독투여해서는 아무리 높은 용량을 복용해도 광보호효과가 없으나 비타민 C와 병용하면 상승작용이 있어 광보호효과가 극적으로 증가, 비타민 E 2 g과 비타민 C 3 g을 50일간 같이 복용하면 최소항반량이 증가한다. 비타민 E의 주된 작용은 lipid-peroxyl radical을 신속하게 제거해서 세포막의 다른 지질과 반응하는 것을 사전에 차단하는 chain-breaking 항산화효과에 의한다⁵. 노화에 따라 혈중농도가 감소하나 장수인에서는 비장수인보다 혈중농도가 높은 것이 보고되었다. Coenzyme Q는 모든 세포막과 LDL의 electron & proton carrier로서 지용성이며 사람에서는 coenzyme Q10이 주된 형태다. 비타민 E와 유사하게 기능하여 환원형인 ubiquinol이 peroxyl radical을 환원시킴으로써 지질막의 peroxidation을 막으며, 지질막의 내인성 비타민 E를 재생시킨다. Carotenoid처럼 prooxidant potential도 있다.

비타민 C는 오직 음식을 통해서만 얻을 수 있는데, 피부 전층에 분포하며 단독투여해서는 항반을 감소시키지 못하나 비타민 E와 병용투여하면 자외선A, B에 의한 최소항반량을 증가시킨다. 제1형 및 3형 콜라겐 유전자 전사를 조절하고 표피 지질분포(특히 glucosphingolipids & ceramides)를 정상화시킨다.

3. Nicotinamide (vitamin B3)

비타민 B3의 amide 형태로, 저렴하고 특허도 없으며 하루 5.5 g의 고용량에서도 독성이 없다. 육류, 채소, 견과류, 곡류, 커피, 홍차 등에 많고, 계란, 낙농제품, 생선, 육류, 콩에서 분해된 tryptophan을 원료로 해서 간에서 생산하기도 한다. 사람에서 섭취하거나 바르면 광면역보호효과가 있는데, 자외선 조사에 의해 표피에서 고갈된다⁶. 표피 장벽 지질인 ceramide와 단백질인 keratin, involucrin, filaggrin의 생성을 증가시켜 피부장벽기능을 회복시키고, 핵에서 iNOS, ICAM-1, MHC class II, NF- κ B 발현을 조절하는 poly-ADP-ribose polymerase (PARP) 효소를 억제해서 염증성 cytokine을 억제, 장벽기능을 증강시킨다. P53의 저해를 예방하여 자외선에 의한 면역억제를 예방하고 세포 내 NAD를 보충하는 광보호효과도 있다⁷. 보습제에 포함된 경우 미세한 주름, 색소성 반점, 피부결, 홍반을 호전시키고 주사의 증상을 호전시킨다.

4. 식물 추출물의 flavonoids & 기타 polyphenols

식물 추출물은 독성이 낮고 흡수가 잘 되며 전신적인 항산화효과를 나타내어 유용한데, 거의 모든 식물을 비타민 C와 E, flavonoids를 합성한다. Flavonoids란 강력한 항산화효과를 갖는 polyphenol 화합물을 일컫는다. Flavonoids는 녹차(catechins [epigallocatechin-3-gallate, EGCG]), 홍차, carotenoids, 붉은 포도껍질(resveratrol), 카카오/포도씨(proanthocyanidin), 체리 등 berry 류 과일(anthocyanidins), 콩(genistein, isoflavone), 양파(flavonol), citrus 과일(flavonone), 그 외 각종 과일과 채소에 많이 들어 있다. Polyphenol은 대부분 노랑, 빨강, 보라색 등의 색소를 띠어서 자외선을 흡수하여 국소적으로 도포할 경우 sunscreen 효과를 나타내고, 전신적으로 항염증, 면역조절, 항산화, DNA 수복 기능이 있어 광발암을 억제한다.

녹차의 polyphenol은 비타민 C, E보다 강력한 항산화제로, 항암작용, 항염증, MMP 억제작용을 부르거나 먹을 때 모두 나타낸다. 그 중 EGCG는 녹차에 함유된 총 catechin의 59%를 차지하며 녹차의 생물학적 활성의 대부분을 제공한다⁸. 무모쥐에서 EGCG를 8주간 복용시킨 결과 최소홍반량이 유의하게 증가하고 TEWL은 유의하게 감소하여 자외선에 의한 피부손상을 막아줌이 밝혀졌다⁹. 엉겅퀴에서 추출한 자연 flavonoid인 silymarin은 주성분이 silybin으로, 자외선 B에 의한 pyrimidine dimer 형성을 예방하고 자외선에 의한 NF- κ B 활성화를 억제하며 혈관형성도 억제하여 항암효과가 있다. 보통 피부과보다는 내과에서 간을 보호하는 용도로 많이 처방한다. 포도껍질, 견과류, 과일, red wine에 많이 함유된 resveratrol은 내인성 항산화 방어효소의 고갈을 막아서 H₂O₂와 NO 생성을 억제하고 지질과 단백질의 산화를 막으며, MAPK와 NF- κ B 활성화를 억제하고 p53 활성화를 통해 세포고사를 예방한다. 포도씨에는 proanthocyanidin이 풍부한데 이는 비타민 C, E보다 강한 항산화성분으로 자외선 B에 의한 항산화 방어효소의 고갈을 막아준다. 석류의 액과 씨, 껍질에는 강력한 항산화성분이 있어서 껍질 추출물을 바를 경우에도 내인적 항산화 효소 활성을 증가시킨다. 프랑스의 해양소나무 추출물인 pycnogenol 또한 항산화 flavonoid로, 경구투여 시 최소홍반량이 증가한다. *Polypodium leucotomos*라는 열대 미역고사리과 식물에는 caffeic acid, ferulic acid 등과 같은 non-flavonoid catechol 성분이 많이 함유되어 자외선에 의한 활성산소종, DNA 손상, COX-2를 억제하고 *trans*-urocanic acid의 이성화/분해를 억제하며 세포고사/괴사, 세포의

기질 붕괴를 예방하는 기능이 있어 먹는 자외선차단제로 판매된다¹⁰. Goji berry 즉 구기자에도 polyphenol과 phytosterol이 많이 함유되어 있어서 무모쥐에서 자외선에 의한 일광화상 증상, 면역억제와 지질 과산화를 억제함이 밝혀졌다¹¹. 과일과 채소에 포함된 flavonoid인 quercetin은 자외선에 의한 NF- κ B를 감소시켜 염증을 줄인다.

Isoflavone은 estrogen 유사한 효과를 나타내는 polyphenol 구조물로 phytoestrogen으로 불리는데, radical 제거 기능이 있어서 지질의 과산화와 산화 DNA 손상을 억제하며, 완두콩과 식물에 가장 많이 들어있다. 구조적 특징으로 인해 estrogen 화합물이 차지할 공간을 대신 차지함으로써 steroid 유사효과를 나타낸다. Phytoestrogen의 활성은 스테로이드성 estrogen의 0.005~2%로 매우 약하기 때문에 스테로이드성 estrogen을 대체하기에는 불충분하다. 콩 제품에 가장 흔한 isoflavone은 genistein으로, 강력한 항산화, 항암, 항염증, 항노화효과를 나타내며 독성이 매우 낮다.

브로콜리에서 추출한 isothiocyanate sulforaphane은 화학적 발암에 대해 세포보호효과를 나타내는 quinone oxidoreductase 1을 유도한다. 브로콜리를 섭취한 고위험 무모쥐에서는 자외선에 의한 피부암 발생율, 종양개수가 모두 감소하는데, 이런 효소가 유도되고 염증성 경로가 차단되기 때문이다¹².

5. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA)

Omega-3 및 omega-6 PUFA는 음식물 섭취를 통해서만 얻을 수 있는데, long-chain omega-3 PUFA는 기름기 있는 생선과 씨에 많다. Omega-3 PUFA를 많이 섭취하면 더 강력하고 염증을 유발하는 방향으로 작용하는 arachidonic acid 같은 omega-6 PUFA와 경쟁적으로 COX 및 LOX에 작용해서, arachidonic acid에 의해 생성된 eicosanoids보다 덜 강력한 eicosanoids를 생성함으로써 전자에 의한 염증효과를 상쇄시키거나 약화시키는 방향으로 작용한다. Omega-3 PUFA는 자외선에 의한 NF- κ B 활성화, IL-1 β , COX-2, MMP-13을 감소시키고 항산화효소(manganese-superoxide dismutase, glutathione-S-transferase) 유전자 발현을 증가시키며 AP-1 활성을 효과적으로 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 즉, 섭취한 omega-3/omega-6 PUFA의 비율이 중요한 것이다. Omega-3 PUFA는 일광화상 반응을 감소시키고 광과민성질환을 유발하는 자외선의 역치를 증가시키며 쥐에서 피부암 발생 잠복기간 증가, 피부암 개수 감소 효과를 나타내어 광면역억제를 막아줌이 보고되었다¹³.

6. Probiotics

무작위 이중맹검 대조시험에서 자외선 조사 후 8주간 *Lactobacillus johnsonii*를 섭취하자 표피세포의 allostimulatory function이 더 일찍 회복되어 피부의 면역 항상성을 증강시키는 것이 확인되어 새로운 광보호 전략으로 떠올랐다¹⁴. 이 현상의 기전은 probiotics가 내장강 내에서 점막의 수지상세포에 의해 probiotic bacteria가 내장 상피세포 혹은 수지상세포와 상호작용을 해서 B & T cells 같은 다른 면역세포가 활성화되어 cytokine 등의 매개체가 분비되어 cytokine, 세균의 일부, 초회감작된 면역세포들이 혈액을 통해 피부로 이동하여 면역상태를 조절하는 것으로 생각된다.

7. Alpha-MSH analogue subcutaneous implant

α -MSH는 멜라닌색소형성을 시작하며, 면역조절작용, 항염증작용, 항산화작용을 한다. 최근 호주에서 개발된 *afamelanotide* (Senesce[®])라는 생분해 가능한 α -MSH 유사물질은 저용량인 16 mg을 겨울철에 1회 피하에 삽입했다니 2개월간 표피 멜라닌을 지속적으로 생성시키고 따라서 태양광선에 의한 두드러기를 낫은 파장대에 걸쳐 감소시켰다는 보고¹⁵가 있어 흥미롭다.

결 론

결론적으로, 피부의 광노화과정에는 자외선에 의한 활성산소종 발생, 그 후 뒤따르는 신호전달경로에 의한 AP-1 및 NF- κ B 같은 전사인자의 활성화가 필수적이며, 이에 맞서 활성산소종을 제거하는 인체의 효소계/비효소계 항산화제들은 서로서로를 재생시키면서 협동한다. 시장에 나와 있는 경구 항산화제에는 비타민 C, 비타민 E, 식물에서 추출한 다양한 flavonoids (polyphenols)가 있다. Omega-3 PUVA는 항염증 및 항산화 효과에 의해 광보호효과를 나타낸다. 새로운 전신적 광보호 전략에는 probiotics와 α -MSH 유사체 피하 삽입 등이 있다. 이런 다각적 노력에 의해 전신적으로 기초 보호력을 높이면 자외선에 의한 피부 손상을 일생 동안 방어하는데 도움을 줄 수 있다. 그러나 이런 전신적 보호방법은 매일 자외선차단제를 충분히 바르고 의복으로 피부를 보호하는 기본적인 광방어 전략에 비하면 그 효과가 훨씬 낮으므로 기본에 충실하면서 추가적으로 시행할 일이다.

참고문헌

- Rosen CF. Topical and systemic photoprotection. *Dermatol Ther* 2003;16:8-15
- Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H, et al. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:222-231
- Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* 2006;5:238-242
- Cho S, Lee DH, Won CH, Kim SM, Lee S, Lee MJ, et al. Differential effects of low-dose and high-dose beta-carotene supplementation on the signs of photoaging and type I procollagen gene expression in human skin in vivo. *Dermatology* 2010;221:160-171
- Anstey AV. Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:170-176
- Damian DL. Photoprotective effects of nicotinamide. *Photochem Photobiol Sci* 2010;9:578-585
- Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Role of nicotinamide in DNA damage, mutagenesis, and DNA repair. *J Nucleic Acids* 2010;2010
- Jang S, Jeong HS, Park JS, Kim YS, Jin CY, Seol MB, et al. Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate against quinolinic acid-induced excitotoxicity via PI3K pathway and NO inhibition. *Brain Res* 2010;1313:25-33
- Jeon HY, Kim JK, Kim WG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:137-141
- Gonzalez S, Gilaberte Y, Philips N. Mechanistic insights in the use of a *Polypodium leucotomos* extract as an oral and topical photoprotective agent. *Photochem Photobiol Sci* 2010;9:559-563
- Reeve VE, Allanson M, Arun SJ, Domanski D, Painter N. Mice drinking goji berry juice (*Lycium barbarum*) are protected from UV radiation-induced skin damage via antioxidant pathways. *Photochem Photobiol Sci* 2010;9:601-607

12. Dinkova-Kostova AT, Fahey JW, Benedict AL, Jenkins SN, Ye L, Wehage SL, et al. Dietary glucoraphanin-rich broccoli sprout extracts protect against UV radiation-induced skin carcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Photochem Photobiol Sci* 2010;9:597-600
13. Pilkington SM, Watson RE, Nicolaou A, Rhodes LE. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: photoprotective macronutrients. *Exp Dermatol* 2011;20:537-543
14. Guéniche A, Philippe D, Bastien P, Blum S, Buyukpamukcu E, Castiel-Higounenc I. Probiotics for photoprotection. *Dermatoendocrinol* 2009;1:275-279
15. Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes LE. Systemic photoprotection in solar urticaria with α -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle⁴-D-Phe⁷]- α -MSH. *Br J Dermatol* 2011;164:407-414