

Review Article / **총설**

## 피부과 영역에서 steroid 테이퍼링 및 남용 완화를 위한 한약 사용에 대한 고찰

한창이<sup>1</sup> · 김준동<sup>1</sup> · 강동원<sup>1</sup> · 김규석<sup>2</sup> · 김윤범<sup>2</sup>  
경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과 (<sup>1</sup>수련의, <sup>2</sup>교수)

### Review about using Herbal medicine on steroid tapering and steroid overuse in Skin disease

*Chang-Yi Han · Jun-Dong Kim · Dong-Won Kang · Kyu-Seok Kim · Yoon-Bum Kim*

Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine,  
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

#### Abstract

**Objectives** : The purpose of this study is to investigate the effect and side effects of steroids on dermatitis and skin barrier through lipid metabolism. And to propose using Herbal medicine to suppress Steroid rebound and prevent side effects.

**Methods** : We reviewed recent studies about the relationship between dermatitis, skin lipid, steroid, and herbal medicine through Google scholar.

**Results** : In various inflammatory skin diseases, the corticosteroid is selected as the primary drug due to its strong anti-inflammatory and immunosuppressive effect. However, long-term use of steroids has a variety of side effects, especially lipid metabolism disruption, which aggravates skin barrier damage underlying various skin diseases and is more susceptible to inflammatory reactions.

**Conclusions** : Herbal medicine is used as a comprehensive approach, and it can be used to reduce the frequency of steroid exposure by protecting against barrier damage by controlling anti-inflammatory, antioxidant, and systemic/sebaceous lipid metabolism and stratum corneum protein differentiation.

**Key words** : Dermatitis, Steroid, Side effect, Lipid barrier, Herbal medicine

## I. 서 론

피부과 영역의 각종 알레르기, 자가면역 질환은 재발 및 악화를 반복하며, 다인자가 관여하는 질환의 특성상 적절한 약물을 선정하기가 쉽지 않다. 주류의학으로 자리 잡은 의학적 치료가 우선되는 현재 상황에서, 대부분 첫 번째 약물 선택은 gluco-corticoid, 이른바 steroid이다.

Steroid는 강력한 항염증 효과를 나타내어 피부과 질환뿐만 아니라 기타 다른 영역의 다양한 염증질환에 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 하지만 심혈관계 부작용, 위장관 부작용, 골다공증, 성장지연 및 피부 위축, 여드름양 발진, 다모증 등 크고 작은 부작용이 다양하게 발생할 수 있다. 특히 피부 장벽 기능이 떨어져 있는 대부분의 피부 질환에서 steroid를 사용할 경우 섬유모세포, 층판소체의 감소를 초래하여 새로운 표피 지질합성을 억제한다. 또한 경표피 수분손실 증가, 표피 이상분화로 피부 장벽 투과도 및 결합도 이상을 초래하여 장벽 손상을 심화시킨다<sup>2)</sup>.

따라서 만성 재발성 피부 질환의 경우, steroid를 대체하거나 사용을 최소화하는 것이 중요하지만 사용 용량과 빈도를 조절할 때에 기존에 억제되었던 증상이 본래보다 심하게 나타나는 반동현상이 나타나 의도치 않게 steroid를 장기간 사용하는 경우가 많다.

Steroid 사용을 줄이는 방법은 여러 가지가 제시되고 있으나, 공통적인 것은 시상하부-뇌하수체-부신 기능 억제에 의한 Cortisol 부족 현상이 나타나지 않는지, 염증의 활성도가 다시 올라가지 않는지를 살펴 계단식으로 용량을 줄여나가야 한다는 것이다<sup>3)</sup>. steroid 감량 중에 외부에서 지질을 첨가할 경우 장벽 투과도 및 결합도를 개선시켜 피부 장벽 손상을 억제하고, 피부 위축의 부작용을 경감시킨다고 알려져 있다<sup>2)</sup>.

한약은 종합적인 접근법으로 사용되고 있으며, 개별 약제 및 복합 처방은 항염증, 항산화 작용 및 전신 지질 대사, 피부 지질대사 조절을 통해 장벽손상으로부터 보호 효과 및 실제 steroid 노출 빈도를 줄일 수 있다는 연구<sup>4)</sup>가 보고되고 있다. 다만 아직까지 steroid 작용기전에 각 한약이 미치는 영향은 불분명한 상황으로, 본 연구에서는 상기 주제와 관련된 선행 문헌을 포괄적으로 고찰한 바, 향후 보존적 치료로서 한약의 steroid 반동 억제, 지나친 약물의존으로 인한 과사용 및 그로 인한 부작용 예방의 가능성에 대해 제시하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. Steroid와 피부 질환

발행연도는 2000년 이후로 한정하였으며, Google scholar에서 초록을 통해 키워드 “dermatitis” and (“steroid” or “corticosteroid” or “glucocorticoid”)로 피부 염증질환에서 steroid 작용기전 및 부작용에 대한 연구를 조사하였으며, “skin lipid” and (“corticosteroid” or “steroid” or “glucocorticoid”)로 steroid가 피부 장벽 지질에 미치는 영향에 관한 연구를 선별하여, 장벽 기능이 저하되어 있는 피부 염증 질환에서 steroid 사용에 대해 검토하였다.

### 2. 한약의 피부 장벽 및 지질 개선

발행연도는 2000년 이후로 한정하였으며, Google scholar에서 초록을 통해 키워드 “skin barrier” and “lipid” and “Chinese herbal medicine”로 피부 염증질환의 한약 치료에 대해 보고된 연구 중 피부 장벽 및 지질대사 관련하여 설명한 논문을 선별하여 고찰하였다.

Corresponding author : Yoon-Bum Kim, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Korea. (Tel : 82-2-958-9177, E-mail : kyb0517@khu.ac.kr)

•Received 2020/7/6 •Revised 2020/7/20 •Accepted 2020/7/27

### III. 결 과

#### 1. 피부 질환과 피부 장벽, 지질대사

##### 1) 피부 질환과 피부 장벽

피부는 외부 환경에 직접 노출되어 체액의 손실을 막고 유해환경으로부터 인체를 보호하는 장벽 기능을 수행한다. 물리, 화학적인 장벽기능 이외에도 비특이적, 특이적 면역반응을 통해 인체를 보호한다. 즉 림프구, 호산구, 호중구, 비만세포 및 피부 장벽을 지지하는 각질형성세포, 섬유아세포, 혈관내피세포, 신경세포에서 사이토카인, 케모카인, 신경펩티드를 분비하여 면역반응을 일으키게 되고, 이러한 면역체계가 유전적, 환경적 요인에 의해 과활성화 되거나 기능이 저하될 경우 각종 급만성 염증성 피부 질환이 나타난다<sup>5)</sup>.

피부 장벽 손상에 의해 면역학적 이상 및 염증반응이 유발되는 것인지, 아니면 면역학적 이상에 의한 과도한 염증반응으로 인해 피부 장벽 이상이 유발되는 것인지는 논란이 있다. 인과관계는 확실하지 않지만 각종 피부염, 건선, 여드름, 그리고 노화 피부 등 대부분의 피부 질환은 피부 장벽이 손상되어 있으며 어느 정도 상관관계가 있다.

대표적으로 아토피 피부염은 유전적으로 filaggrin 결핍으로 피부 장벽 기능이 저하된 상태에서 다양한 환경적 요인이 겹쳐져서 면역학적 기전에 의해 염증반응이 되풀이 된다<sup>6-7)</sup>.

또한 건선은 표피 분화이상으로 각질 이상증식이 나타나는 질환으로, 피부 장벽에서 lorixin, involucrin 비율이 변하면서 세포 미성숙이 발생하고, filaggrin 손실로 인해 각질층에서 케라틴 집합 이상이 나타나 과도한 인설이 나타난다. 특히 수분 손실을 막는 가장 중요한 성분인 ceramide-1이 감소되어 있으며, 지질 조성 및 함량변화로 피부 장벽 다층막 구조의 변형 및 결합도 저하를 나타낸다<sup>8)</sup>.

여드름에서도 테스토스테론을 포함한 여러 인자들의 영향으로 모낭 피지분비가 증가하면 희석 작용에 의해

스쿠알렌 및 필수 지방산이 감소하는 등의 지질 조성 변화가 나타난다. 이렇게 피부 장벽 이상이 나타남에 따라 각질 형성세포에서 DNA 합성 증가, 모낭상피 증식, 과각화에 의해 면포가 쉽게 형성된다<sup>9)</sup>.

노화 피부에서는 진피 콜라겐 섬유의 감소 및 변성을 보이며, 광노화가 겹칠 경우 더욱 심한 콜라겐 변성, 모세혈관 확장증, 멜라닌 색소 증가 소견을 보인다. 또한 콜레스테롤 및 glycerol 감소로 인한 전체적인 지질 및 수분 함량 감소, 그로 인한 피부 장벽 기능 저하로 건조증 상태에서 염증과 가려움증이 쉽게 발생한다<sup>10)</sup>.

위와 같이 각종 피부 질환은 피부 장벽 손상을 기저에 깔고 있으며, 생리적 지질과 유사한 보습제를 사용하여 장벽을 회복시키면 임상 증상 및 투과 장벽 기능 및 각질층 안정성이 회복됨이 밝혀진 바, 피부 질환 치료 시에 연속적인 피부 장벽 손상을 회복시키는 것이 중요하다<sup>2,11)</sup>.

##### 2) 피부 장벽과 지질대사

피부 장벽 기능을 유지하는데 가장 중요한 구조는 피부 가장 바깥에 위치하는 각질층이다.

각질층은 40%의 수분, 40%의 단백질이 풍부한 각질 세포, 그리고 그 사이를 채우고 있는 20%의 지질로 구성되는데, 특히 지질의 조성(composition)과 구조(organization)가 장벽의 주된 기능을 담당한다.

표피 지질은 각질 형성 세포와 피지선 세포에서 지질 신생성을 통해 만들어진다. 우선 각질형성 세포에서는 인지질, 콜레스테롤, 글루코실-세라마이드가 층판소체에 실려 각종 효소에 의해 변환 과정을 거쳐 과립층-각질층 경계 부위에서 유출된다. 이외에도 피지선에서 분비되는 글리세롤, 스쿠알렌, 왁스 에스테르 역시 표피 지질의 조성에 관여 한다<sup>12)</sup>. 이에 따라 각질층 지질 조성(composition)은 일반적인 인지질 생체막과는 달리, 세라마이드 50%, 콜레스테롤 25%, 자유지방산 15%의 구성을 나타낸다<sup>11,13)</sup>.

또한 각질층 지질 구조(organization)는 일반적인 이중층 구조와는 달리, 다중 층상 라멜라 구조이다. 비정

형으로 투과도가 높은 liquid crystalline 구조, 육각형의 일정한 배열의 hexagonal 구조, 조밀하여 투과도가 낮은 orthorhombic 구조가 복합되어 있어 적절한 투과장벽으로서 기능한다<sup>11)</sup>.

위와 같이 피부 장벽 지질은 각질형성세포와 피지선 세포에서 자체적으로 합성되기도 하지만, sterol regulatory element binding proteins(SREBPs), peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), fatty acid transporter protein(FATP), LDL-receptor를 통해 혈중 순환하는 지질을 능동적으로 흡수하여 표피 지질의 원료로 사용한다<sup>4)</sup>. 경구로 직접 글루코실-세라마이드를 섭취하는 경우에 장벽 기능이 개선되었다는 연구가 보고된 바 있으며<sup>15)</sup>, 피부 장벽이 손상되었을 때 경표피 수분 손실(trans-epidermal water loss, TEWL) 증가를 신호로 증판소체 분비가 증가하는데 그 과정에서 LDL 수용체, FATP, SREBP 수용체가 활성화됨은 피부 장벽 지질 합성 시에 피부 자체 지질 뿐만 아니라 혈중 지질도 함께 관여함을 의미한다<sup>16,17)</sup>.

## 2. 피부 질환에서 Steroid 작용 및 부작용

### 1) Steroid 작용

steroid는 일반적으로 gluco-corticoid를 지칭하며 항염증, 면역조절 효과로 각종 피부과 질환에서 가장 널리 사용되는 약제 중 하나이다.

steroid의 항염증 작용 및 면역 조절 과정은 분자학적으로 크게 2가지로 밝혀져 있다.

첫 번째는 유전자에 작용(genomic mechanism)하여 IL-1,2,3,6, TNF- $\alpha$ 와 같은 염증매개 물질의 생성을 억제함으로써 항염증 작용을 한다.

두 번째는 비유전자에 작용(non-genomic mechanism)하여 chaperone, co-chaperone과 같은 항염증 단백질을 분비하고, T 세포를 포함한 각종 면역세포에서 steroid 수용체의 과발현을 유도하여 세포 용해(cell lysis) 작용으로 면역 억제효과를 나타낸다<sup>3,18)</sup>.

### 2) Steroid 부작용

이처럼 steroid는 작용 기전이 다양하기 때문에 부작용 역시 다양하다.

특히 steroid는 콜레스테롤을 원료로 하며 지질대사에 영향을 미치는데, 이는 각 조직에 따라 다소 차이가 있다. 간에서는 지방산과 콜레스테롤 합성을 증가시켜 혈중 중성지방 및 콜레스테롤 수치를 상승시킨다. 하지만 피부조직에서는 섬유모세포 억제, 증판소체의 감소를 초래하여 새로운 표피 지질합성을 억제한다. 경표피 수분손실 증가, 표피 이상분화로 피부 장벽 투과도 및 결합도(integrity) 이상을 초래하여, 조직학적으로 표피 얇아짐, 해면화, 과립층의 소실, 진피층 콜라겐의 소실 및 확장된 혈관, 피지선 주위 염증물질 증대가 확인된다<sup>2)</sup>.

일반적인 피부의 각질층은 steroid의 투과를 억제하는 장벽 기능의 역할과 동시에 일종의 저장고 역할을 담당한다. 하지만 각종 염증으로 피부 장벽이 손상된 상태에서는 다량의 steroid가 흡수되어 부작용의 가능성이 높아질 뿐 아니라, 증판소체 생성 저하, 표피 분화 억제 및 각질층 결합도를 낮춰 악순환으로 이어질 수 있다<sup>1)</sup>. 각종 피부 질환에서 종종 임상 증상이 갑자기 악화되는 flare 현상이 나타나기도 하는데, 이것이 장기간 steroid 사용과 연관되어 있다는 연구도 있다<sup>2)</sup>. 실제 외용 steroid로 인한 피부과적 부작용 원인으로 중등도-높은 역가의 steroid를 얼굴과 성기와 같이 피부가 얇은 부위에 잦은 빈도로 과사용 했음을 제시하며, 가장 흔한 부작용 증상으로 작열감과 따끔거림(65.5%) 이, 가장 흔한 징후로는 홍반(92.3%)이 보고된 바 있다<sup>19)</sup>.

### 3) Steroid 감량방법

steroid 부작용은 대부분 사용 용량과 기간에 비례하는 경향이 있으므로 증상이 조절되면 용량을 줄이고, 최종적으로는 사용하지 않는 것이 바람직하다. 다만 갑자기 steroid를 중단하게 되면 몸에서 이에 대한 보상 작용이 일어나는데 시간이 걸려 평소보다 항염증 능력

이 떨어지고, 억제되었던 증상이 본래보다 더욱 악화되는 반동현상이 나타난다.

따라서 이러한 반동현상을 줄이기 위하여 점차적으로 사용량을 줄여나가야 한다. 구체적인 방법으로는 여러 가지가 제시되고 있으나, 공통적인 것은 시상하부-뇌하수체-부신 기능 억제에 의해 cortisol 부족 현상이 나타나지 않는지, 염증의 활성도가 다시 올라가지 않는지를 살펴 계단식으로 용량을 줄여나가야 한다는 것이다<sup>3)</sup>. 피부과적 부작용과 관련하여 steroid 감량 시에 외부에서 피부 장벽 지질조성과 동일하게 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산을 첨가하면 경피 수분 손실을 억제하고, 투과도 및 결합도를 개선시켜 장벽 손상을 억제하고, 피부 위축을 경감시킨다고 알려져 있다<sup>2,6)</sup>.

### 3. 피부 질환에서 한약의 효과

#### 1) 항염증, 항산화 작용

많은 염증질환에서 미토콘드리아의 호흡증가에서 나타나는 반응성 산소종(Reactive Oxygen Species, ROS) 및 그로 인한 산화스트레스, 세포사멸이 염증반응에 관여함이 알려져 있으며, 각종 피부 염증질환에서도 산화 스트레스와 관련된 NF- $\kappa$ B 병리가 직접적으로 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.

이에 黃芩, 黃蓮, 蒲公英, 地黃, 芍藥 등 많은 한약재에서 다양한 경로를 통해 NF- $\kappa$ B를 억제하고 TNF- $\alpha$ , Interleukin, Chemokine 등 염증 매개체의 발현을 감소시켜 항염증 작용을 나타냄이 보고되어 있으며<sup>20)</sup>, 牡丹皮, 芍藥, 甘草, 肉桂, 魚腥草의 한약재 복합 추출물은 섬유아세포에서 xanthine oxidase를 저해하고, SOD-like 활성을 통해 항산화 효과를 보임이 밝혀진 바 있다<sup>21)</sup>.

#### 2) 피부 장벽 기능 개선

대부분의 염증성 피부 질환에서 steroid 복용을 장기간 지속함에 따라 간에서는 지방산과 콜레스테롤 합성을 증가시켜 혈중 지질 수치를 높이지만, 피부조직에서는 반대로 총판소체의 감소를 통해 표피 지질 합성을

억제하므로 피부 장벽 손상을 심화시키고 더욱 쉽게 염증이 발생하게 되는 악순환 과정을 거치게 된다.

피부 장벽 각질층 지질은 sterol regulatory element binding proteins(SREBPs), peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs)를 통해 혈중 순환 지질을 능동적으로 흡수하여 피부 지질의 원료로 이용할 수 있다. 또한 혈중 지질 수치가 높은 고지방식이 쥐에서 표피 hyaluronan 및 tropocollagen 저하를 통한 피부 장벽 저하가 보고된 바 있는데<sup>22)</sup>, 이는 SREBPs, PPARs 기전을 통해 혈중 지질을 조절함으로써 2차적으로 피부 장벽에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 이에 SREBPs, PPARs에 작용하는 한약 처방이 보고되고 있는데, 抑肝散은 3T3-L1 마우스에서 SREBP-1c 활성을 억제하는 기전으로 간에서 지방산과 중성지방 생성을 용량 의존적으로 조절하며<sup>23)</sup>, 大靑龍湯은 SREBP-1뿐만 아니라 PPAR- $\gamma$  mRNA 발현을 농도 의존적으로 초기에 억제하여 중성지방의 축적을 유의하게 억제함이 보고되었다<sup>24)</sup>. 또한 단일 한약재로 薏苡仁은 PPAR- $\gamma$  작용제(agonist)로서 역할 한다고 알려져 있으며 in-vivo 및 증례에서도 경구 복용 시 혈중 지질 농도를 효과적으로 개선함이 확인되었다<sup>25-27)</sup>. 이외 枳實은 SREBP-1, PPAR- $\beta$ ,  $\gamma$ 를 통해 직접적으로 피부 지질을 개선시키고 보습 소재로 가능성이 밝혀진 바 있다<sup>28)</sup>.

표피 지질은 총판소체에서 생성되는 각질세포간 지질과 피지선에서 생성되어 모낭을 통해 분비되는 피지가 일정하게 복합되어 있다. 만약 피지 분비가 과도하면 희석작용에 의해 linoleic acid와 같은 필수 지방산이 감소하게 되고 전체 지질 조성의 변화가 나타난다. linoleic acid가 장기간 결핍되면 표피가 이상 증식되고 오히려 수분 손실을 초래하여 유·수분 균형을 깨뜨리게 된다. 따라서 각질세포간 지질을 조절하는 것뿐만 아니라 피지 조절 역시 중요한데, 牛蒡子是 항염 유효지방산으로 linoleic acid를 주성분으로 하고, 사람의 피지선 세포에서 SREBP-1을 경유하는 기전을 통해 cholesterol을 조절함이 보고된 바 있다<sup>29)</sup>.

이외에도 피부 장벽은 지질뿐만 아니라 단백질 역시 그 구성 성분으로 하는데, 대표적으로 filaggrin은 케라틴을 서로 붙게 하는 접착제로서의 역할을 하며 자연습 인자(natural moisturizing factor)로서 각질층의 수분을 유지한다. 또한 involucrin, loricrin은 각질세포간 지질 중  $\omega$ -hydroxy 세라마이드와 공유 결합하여 각질층 단백질 외막을 형성하여, 피부 장벽의 물리적 지지 작용에 기여하고 있다<sup>7)</sup>.

知母 추출물은 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  자극으로부터 filaggrin 감소를 단백질, mRNA 수준에서 회복시키고<sup>30)</sup>, 黃蓮 추출물은 아토피 피부염 유발 마우스에서 filaggrin과 loricrin의 분해를 억제하여 손상으로부터 보호 작용을 하며<sup>31)</sup>. 芍藥은 filaggrin, loricrin, involucrin 전자인자인 ER3 발현을 촉진하는 과정으로 장벽 기능을 회복시킴<sup>32)</sup>이 제시된 바, 이러한 각질층 단백질의 분해를 억제하고 합성을 촉진하는 각종 한약재들을 피부 장벽기능이 저하되어 있는 피부 질환에 응용해 볼 수 있다.

### 3) Steroid 사용량 감소

한 후향적 코호트 연구에서 한약 병용 시 경구 및 국소 steroid 노출을 감소시킨다는 연구 결과가 보고된 바 있다. 대상 군은 12세 이하 소아 아토피 피부염 환자로, 한약과 steroid 병용 치료군 9012명에서 1년간 47,573건의 한방 처방전이 발부되었으며, 해당 한방 처방전의 98.5%가 한약 처방 건수로, 1명이 1년간 평균적으로 약 8.9회의 한약 처방을 받았다고 볼 수 있다.

평가 척도는 steroid 사용빈도, 사용기간, steroid 처방을 받기 위해 의료기관에 방문한 횟수 이렇게 3가지로 steroid 노출 정도를 평가하였는데, 병용 치료군에서 steroid 사용빈도는 42.1% 감소한 반면, 단독 사용군에서는 34.5%가 증가하였다. steroid 사용기간 및 steroid 처방을 받기 위해 의료기관에 방문한 횟수 역시 유사한 결과를 나타내었다<sup>4)</sup>.

해당 연구는 장기간 대규모 연구로, 한약 사용을 통해 스테로이드 노출빈도를 감소시킬 수 있음을 제시하

였지만 대상군이 소아 아토피 피부염 환자로 한정되어 있고, 1인당 평균 1-2달에 1회 한약 처방을 받은 것으로 볼 수 있는데, 사용한 한약 종류가 각기 달랐고 그 사용 기간 역시 일관되지 않았다.

## IV. 고 찰

일반적으로 다루기 힘든 많은 질환들에서 다양한 치료법을 결합한 병용치료(Add-on therapy)는 유용한 전략으로 간주되는데, 이는 별개의 작용기전을 통해 증상 개선에 효과적이기 때문이며<sup>33)</sup>, 간접적으로 양약의 노출 정도를 줄여 원치 않는 부작용 혹은 독성 반응을 억제하기 때문이다<sup>1)</sup>. 양약 대부분은 single-compound로 특정 작용점에서 용량 의존적으로 작용한다. 반면 한약은 대부분은 복합처방 multi-compound로 전탕을 통해 각 약제에 함유된 유효성분이 용출되고 상호 화학반응하기 때문에 저분자에서 고분자까지 다양한 화합물이 혼합되어 다양한 활성을 나타낸다. 따라서 양약보다 특정 효과는 강력하진 않지만 부작용이 적으며, pharmacokinetic synergy라고 불리는 이러한 이득은 복수의 작용 부위에 도달하여 각각 약효를 발휘하고 항상성을 유지하도록 조절한다는 장점이 있다<sup>34)</sup>. 이러한 병용치료는 특히 피부과 영역에서 유용하게 작용할 수 있다고 사료된다.

한의원 및 한방병원을 내원하는 각종 만성 비감염성 염증성 피부질환자들은 steroid를 장기간 사용하는 경우가 많다. 강력한 항염증 및 면역 억제효과로 불가피하게 steroid를 사용해야 되는 경우에 있어서, 피부 질환의 특성상 피부 장벽 손상을 기저에 깔고 있는 경우가 대부분으로, 이 상태에서 steroid를 장기간 사용할 경우 표피 지질을 억제하고, 장벽 투과도 및 결합도를 저하시켜 장벽 기능이 더욱 취약해지는 악순환으로 쉽게 이행된다. 더 나아가 피부과적 위축 및 쉽게 피하 출혈이 발생하는 것 이외에도 전신적으로 고혈압, 당뇨 등 심혈관계 위험성이 증가하고, 위장관 장애, 골다공증, 우울장애, 감염 기회 증가 등 다양한 부작용의 위험

성이 커진다. 게다가 이러한 부작용은 대부분 사용한 용량 및 기간에 비례하는 경향이 있으므로, 한방 치료의 목표는 일차적으로 steroid를 단계적으로 감량하는 과정을 도와 장기간 과사용으로 인한 부작용을 줄이는 것 그 자체로서 충분한 의미가 있다.

Steroid 사용량을 줄이면 잠시 억눌려져 있던 증상이 마치 용수철처럼 올라오는 반동현상을 보이므로 그 용량을 줄이는 것은 쉽지 않다. 이 때 한약을 병용하면 장점이 있는데, 염증 및 항산화 작용으로 반동현상으로 나타나는 증상을 일부 조절할 수 있다. 하지만 그보다 더 중요한 것은 steroid로 인한 피부 장벽 손상으로부터 보호 효과를 나타낸다는 것이다. 피부 장벽 지질은 SREBPs, PPARs를 통해 혈중 순환 지질을 흡수하여 피부 지질의 원료로 이용 가능한데, 복합 처방으로 抑肝散<sup>23)</sup> 및 大靑龍湯<sup>24)</sup>이, 단일 한약재로는 薏苡仁<sup>25-27)</sup>이 혈중 순환 지질의 SREBPs, PPARs를 조절하여 간접적으로 피부 지질을 개선시킬 수 있으며, 직접적으로는 枳實<sup>28)</sup>이 SREBPs, PPAR- $\beta$ ,  $\gamma$ 를 통해 장벽기능을 개선함이 보고되어 있다. 또한 牛蒡子是 항염 유효지방산으로 필수지방산인 linoleic acid를 주성분으로 하며 피지선 세포에서 SREBP-1을 통해 지질 합성을 조절함이 보고된 바<sup>29)</sup>, 향후 steroid를 단계적으로 감량할 때에 피부 장벽 기능을 개선을 통해 피부 위축 및 염증에 더 취약해지는 것 등의 제반 부작용을 막고, 반동현상을 줄일 목적으로 앞서 제시한 처방 및 한약재의 병용 사용에 대한 가능성을 제시해 보는 바이다.

실제 임상에서 테이퍼링의 구체적인 예시를 제시하기 위해 선행논문을 광범위하게 찾아본 결과, 스테로이드 부작용 치험례, 반동현상 치험례 등 일차적인 증례 보고는 많았으나, 한약을 병용하며 스테로이드 사용량을 줄였다는 내용의 최근 임상 논문 중 의미 있다고 사료되는 것은 해당 코호트 연구 이외에는 크게 없었다. 이에 결과에서 제시한 내용을 바탕으로 향후 잘 설계된 임상 연구를 통해 steroid와 한약 병용 시 그 효과와 안정성에 대한 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

## IV. 결 론

각종 염증성 피부 질환에서 steroid는 강력한 항염증 및 면역억제 작용으로 일차 약물로 선택된다. 하지만 steroid를 장기간 사용하면 다양한 부작용이 발생하는데, 특히 지질대사 혼란으로 각종 피부 질환의 기저에 깔린 피부 장벽 손상을 심화시키고 더욱 염증 반응에 취약해지게 된다.

이에 본 연구는 피부 질환과 피부 장벽, 지질대사의 특성을 바탕으로 steroid, 한약의 작용을 포괄적으로 고찰한 바, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Steroid와 한약을 병용하여 steroid 사용량을 단계적으로 줄여나갈 때에 반동현상을 억제하고, 지나친 의존으로 원치 않은 과사용 및 그로 인한 부작용을 예방하는 데에 사용될 수 있다.
2. 이는 한약이 항염증, 항산화 작용을 통해 염증 일부를 억제하며, 전신 및 피지선의 지질 및 피표 단백질 합성을 조절하여 피부 장벽 손상으로부터 보호효과를 나타내기 때문으로 생각된다.

## ORCID

Chang-Yi Han  
(<https://orcid.org/0000-0002-6016-2277>)

Jun-Dong Kim  
(<https://orcid.org/0000-0002-3919-1508>)

Dong-Won Kang  
(<https://orcid.org/0000-0002-4685-9289>)

Kyu-Seok Kim  
(<https://orcid.org/0000-0002-3802-8717>)

Yoon-Bum Kim  
(<https://orcid.org/0000-0002-1254-7797>)

## References

1. Kim JH, Kim HW. Combination Treatment with Herbal Medicines and Western Medicines in Atopic Dermatitis: Benefits and Considerations. *Chin J Integr Med.* 2016;22(5):323-7.
2. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: Inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003;120:456-64.
3. Kim JM, Park SH. Risk and benefit of steroid therapy. *Korean journal of internal medicine.* 2009;77(3):298-303.
4. Chen HY, Lin YH, Wu JC, Hu S, Yang SH, Chen JL, et al. Use of traditional Chinese medicine reduces exposure to corticosteroid among atopic dermatitis children: A 1-year follow-up cohort study. *Journal of Ethnopharmacology.* 2015;1599:189-96.
5. Kim HO. Dermatologic immune and Skin Barrier. *The Journal of Skin Barrier Research.* 2019;21(1):53.
6. Peter M. E, Yutaka H, Mary L. W. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outsideinside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1337-43.
7. Kim HJ, Shin JU, Lee KH. Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2013;1(1):20-8.
8. Lee SH. Psoriasis and Skin Barrier. *The Journal of Skin Barrier Research.* 2017; 19(1):25-9.
9. Rocha.M.A, Bagatin.E, Skin barrier and microbiome in acne. *Archives of Dermatological Research.* 2018;310(3):181-5.
10. Lee SH. Dry skin and Skin Barrier. *Professional Medical Care Journal Monthly.*
11. Lee SH, Lee SE, Ahn SG, Hong SP, Kim HJ, Lee HG, et al. *Skin Barrier.* Seoul: RyoMoonGak. 2010.
12. Seo SH, Lee SE. Epidermal Lipids and Proteins, the Two Components of Skin Barrier. 2019;21(1):5-9.
13. Kruse V, Neess D, Færgeman N.J. The Significance of Epidermal Lipid Metabolism in Whole-Body Physiology. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2017; 28(9):669-83.
14. Dumas N.S, Ntambi M.J, A Discussion on the Relationship between Skin Lipid Metabolism and Whole-Body Glucose and Lipid Metabolism: Systematic Review. Dumas and Ntambi, *J Cell Signal.* 2018;3(3):191.
15. Kiyomi T, Susumu M, Junko I, Yutaka T, Masashi A, Hiroshi S, et al. Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice. *Journal of dermatological science.* 2006;44:101-7.
16. Im M. Lipid and Skin Barrier. *The Journal of Skin Barrier Research.* 2014;16(1):12-8.
17. Feingold R.K. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *Journal of Lipid Research.* 2009;50:417-22.
18. Lee JH, Park YM. Proper use of topical corticosteroids. *J Korean Med Assoc.* 2018; 61(10):632-6.
19. Hajar T, Leshem Y.A, Hanifin J.M, Nedorost



- S.T, Lio P.A, Paller A.S, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal (“steroid addiction”) in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:541-9.
20. Hwang JG, Yun JK, Han KH, Do EJ, Lee JS, Lee EJ, et al. Anti-oxidation and Anti-aging Effect of Mixed Extract from Korean Medicinal Herbs. *Kor. J. Herbology* 2011;26(1):111-7.
21. Jeon SW, Jeung CW, Jo HG. Literature Review on Herbal Medicine Treatment of Psoriasis Based on Chronic Low-grade Inflammation Theory. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2018;31(4):22-30.
22. Takumi Y, Kazuo K-H, Yuichi O, Toshichika T. High-fat diet reduces levels of type I tropocollagen and hyaluronan in rat skin. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010;54:S53-61.
23. Masayuki I, Takashi S, Koh I, Kazuichi S. Chinese Herbal Medicine Yi-Gan-San Decreases the Lipid Accumulation in Mouse 3T3-L1 Adipocytes by Modulating the Activities of Transcription Factors SREBP-1c and FoxO1. *Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 219:53-62.
24. Lee JM, Cho SW, Kang KH, Lee SY, Yu S. The Effects of Daecheongryong-tang on transcription factors and adipogenic genes during 3T3-L1 differentiation. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine.* 2010; 24(3):92-105.
25. Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, Ohno T, Tanabe H, Inoue M. Peroxisome Proliferator- Activated Receptor  $\alpha$  Ligands Isolated from Adlay Seed. *Biol Pharm Bull.* 2009;32(4):735-40.
26. Song MY, Jung HW, Park YK. Antiobesity Effect of Water Extract of *Coix lacrymajobi* var. *mayuen* in High Fat Fed C5BL/6 Mice. *J Korean Med Obes Res.* 2016;16(1):27-35.
27. Kim BM, Jo HG. Progress of Short-term Herbal Medicine Administration for Hypertriglyceridemia: a Case Report. *J. Int. Korean Med.* 2019;40(3):517-24.
28. Kim DS, Jeon BK, Mun YJ, Lee GT, Lee KK, Woo WH. Ponciri Fructus Extract Induces Lipogenesis through Transcription Factor SREBP-1 Activation. *Yakhak Hoeji.* 2012; 56(4):268-73.
29. In MH, Mun YJ, Woo WH. Arctii Lappa Fructus Extract Induces Lipogenesis through SREBP-1 Activation of Sebocytes. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2020;34(1):1-6.
30. Jeong MR, Lee KY, Hong CH. Effects of Ethanol Extracts of *Anemarrhena asphodeloides* on Skin Barrier Function by Inflammation. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2018;31(2):11-23.
31. Jung AR, Ahn SH, Jeong HS, Kim KB. Effect of *Coptidis Rhizoma* extract on Atopic Dermatitis-like Skin Lesions in NC/Nga Mice. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2019;33(2):102-8.
32. Kim KH, Shim JS, Kim HJ, Son ED. Penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose from *Paeonia lactiflora* Pall. root extract enhances the expression of skin barrier genes via EGR3. *Journal of Ethnopharmacology.* 2020;248: 112337.
33. Ying Z, Hiroko K, Sei K. Add-on therapy

with traditional Chinese medicine: An efficacious approach for lipid metabolism disorders. *Pharmacological Research*. 2018;134:200-11.

34. Kim NJ. Interaction of Co-administration with Traditional Herbal Drugs and Western Drugs. *J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.* 1998; 15(2):247-57.