

Review Article / 종설

건선 환자에서 아시트레틴 치료에 추가한 한방 약욕 효과 : 체계적 문헌 고찰과 메타 분석

전서연¹ · 박수진¹ · 이지은¹ · 김규석²

경희대학교 한의과대학(¹학부생)

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실(²교수)

Add-on Effect of Herbal Bath Combined with Acitretin Treatment in Patients with Psoriasis : Systemic Review and Meta-analysis

Seoyeon Jun¹ · Soojin Park¹ · Jieun Lee¹ · Kyuseok Kim²

¹College of Korean Medicine, Kyung Hee University

²Dep. of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, and Dermatology of Korean Medicine,
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : This study aims to evaluate the add-on effect of herbal bath combined with acitretin in patients with psoriasis.

Methods : We searched randomized controlled trials(RCTs) reporting the effect of herbal bath and acitretin combined treatment for psoriasis in 10 electronic databases from their inception to January 2023. Study collection, data extraction, and risk of bias assessment were performed by two independent researchers. Data synthesis and risk of bias evaluation was conducted using Revman 5.4.

Results : Ten RCTs with 1,008 subjects were included. Herbal bath and acitretin combined treatment group showed higher average total effective rate than acitretin alone group(RR 1.39; 95% CI: 1.15-1.68, P=0.0006, I²=0%). Herbal bath and additional treatments such as phototherapy(NB-UVB) and oral herbal medicine, combined with acitretin group also showed higher average total effective rate than acitretin alone group(RR 1.81; 95% CI: 1.47-2.22, P<0.00001, I²=43%). Herbal bath and phototherapy(NB-UVB) combined with acitretin group also showed higher average total effective rate than acitretin alone group(RR 1.51; 95% CI: 1.18-1.93, P=0.0009, I²=0%). The overall risk of bias of the included studies was unclear or of high risks.

Conclusions : This review showed that the add-on of herbal bath combined with acitretin treatment could be more effective than acitretin alone treatment in patients with psoriasis. However, because of few included studies, heterogeneity between studies, and insufficient quality of included studies, further well-designed RCTs are needed to confirm the add-on effect of herbal bath on psoriasis.

Key words : Psoriasis; Herbal bath; Acitretin; Systematic review; Meta-analysis

I. 서 론

건선은 만성적인 염증성 피부 질환으로 반복적으로 재발하며 면역 매개성이라는 특징을 가진다. 전 세계적으로는 약 2%의 발병률을 지니며 90%의 환자들은 심상성 건선에 해당한다¹⁾. 건선 발생의 주요 병리과정은 완전히 밝혀지지 않았으나 각질세포의 과도한 증식과 진피와 표피에서의 면역 세포 침윤이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 전형적인 건선은 선명한 경계를 지니고 은색 비늘과 같은 인설을 동반하는 홍반성 병변이 피부를 덮는 양상으로 나타난다²⁾. 환자들은 피부 병변으로 인한 일상생활에서의 불편함을 호소하며, 건선은 삶의 질에 감정적, 사회적, 신체적 측면에서 부정적인 영향을 미친다³⁾. 또한, 건선은 건선성 관절염으로 이어져 움직임에서의 강직(stiffness)이 나타날 수 있고 심혈관계 질환, 대사성 질환을 유발하기도 한다⁴⁾.

건선의 일반적인 치료법은 국소 치료와 전신 치료로 구별된다. 병변이 체표면적의 10% 미만인 환자의 국소 치료는 코르티코스테로이드(corticosteroid), 비타민 D3 유사체, 칼시뉴린(calcineurin) 억제제, 보습제 등이 사용된다. 중증 건선의 경우에는 전신 치료가 권장되며, 메토크세이트(methotrexate), 싸이클로스포린(cyclosporine), 아시트레틴(acitretin), 광선 요법, 생물학적 제제 등이 사용된다⁵⁾. 이 중 아시트레틴(acitretin)은 각질세포의 증식과 분화를 조절하는 레티노산(retinoic acid)의 대사산물로 일반적인 건선 치료제로 널리 활용된다⁶⁾. 그러나 아시트레틴(acitretin)은 피부 및 점막 건조증, 이상지질혈증, 근육통, 위장관 질환, 탈모증, 기형 유발과 같은 부작용을 지녀 장기 복용 제한과 용량 제한이 필요하며 일반적으로 단독 요법이 다른 건선에 대한 전신 요법들에

비해 덜 효과적이라고 알려져 있다⁷⁾.

한의학은 건선 치료에 다양한 외용제를 사용해왔으며, 그중 한방 약육은 한약재를 적절한 용매로 추출하여 몸의 특정 부분 혹은 전신을 담그는 방식으로 이루어진다⁸⁾. 약육은 내복약과 달리 위장관 소화 과정에서 손실 없이 피부에 직접적으로 작용하며 내복약보다 간독성과 부작용에 대한 우려가 적다는 장점이 있다⁹⁾. 다양한 제제와 약육의 병행 효과가 연구되고 있는데, 약육과 건선 치료에 자주 활용되는 광선 요법의 추가 치료 효과(add-on effect)의 유효성^{9,10)}은 지속적인 연구를 통해 그 근거가 마련되고 있다. 그러나 임상에서 널리 쓰이는 건선 치료제인 아시트레틴(acitretin)과 약육을 병행하였을 때의 추가 치료 효과(add-on effect)에 대한 근거 마련은 아직까지 이루어지지 않았다.

이에 본 연구에서는 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 통해 건선 치료에서 다빈도로 사용되는 양약인 아시트레틴(acitretin)에 약육을 추가로 적용하였을 때, 아시트레틴(acitretin) 단독 치료 시와 비교하여 약육의 추가 치료 효과를 평가하고 고찰하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

문헌 검색은 10개의 데이터베이스상 최초 문헌부터 2023년 1월 9일까지 출판된 문헌을 대상으로 이루어졌다. 데이터베이스로는 China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang Database, Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed, KMBASE, KISS, ScienceOn, Koreascience를 이용하였다. 검색어는 각 데이터베이스마다 적절한 방법과 언어를 사용하였고, 임상 질환으로 건선, 실험군에 가해지는 중재로 약육, 대조되는 처치로 아시트레틴(acitretin), 연구 유형으로 무작위 배정 대조군 비교임상시험연구(randomized

Corresponding author : Kyuseok Kim, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea.

(Tel : 02-958-9499, E-mail : kmcdskim@khu.ac.kr)

• Received 2023/7/11 • Revised 2023/7/26 • Accepted 2023/8/2

controlled trial, RCT) 등의 검색어를 활용하여 검색하였다(Appendix 1).

2. 문헌 선정 및 추출 방법

1) 문헌 선정 기준

- (a) 무작위 배정 대조군 비교임상시험연구(RCT)
- (b) 전선으로 진단받은 환자를 대상으로 한 연구
- (c) 중재로 천연물 약물을 사용한 연구
- (d) 아시트레틴(acitretin)에 추가한 약물의 효과를 확인하기 위해 대조군과 실험군의 처치에 아시트레틴(acitretin)을 포함한 연구
- (e) 결과지표로 총유효율(total effective rate), PASI 점수 등을 포함한 연구
- (f) 기타 : 약물의 추가 효과를 다각도로 증명하기 위해 실험군에 약물과 아시트레틴(acitretin) 외에 광선 등의 추가적인 처치나 공통중재를 처리한 연구

2) 문헌 배제 기준

- (a) RCT가 아닌 것(case report, review, letter, conference abstract 등)
- (b) 전문이 제공되지 않는 것
- (c) 동물을 실험 대상으로 하는 것
- (d) 학위 논문

3) 문헌 선정 및 자료 추출

검색된 문헌에서 중복된 문헌을 제거하고 두 명의 독립된 연구자(JSY, PSJ)가 논문 제목과 초록을 확인하여 1차 선정 후 원문을 통해 2차 선정을 수행하였다. 두 연구자 간의 합의를 통해 최종 포함 문헌을 선정하였으며, 합의를 이루지 못하는 경우 제3의 연구자(KSK)와 논의하여 최종적으로 결정하였다. 선정된 문헌에서 제 1저자, 출판연도, 국가, 연구 대상자 수와 평균 나이, 중증도, 실험군과 대조군의 치료방법 및 기간, 평가지표, 이상반응 등의 항목을 포함하여 엑셀 형식으로 독립된 2인(JSY, LJE)이 자료 추출을 수행하

였고, 일치하지 않은 내용은 재검토 및 논의를 통하여 결정하였다.

3. 비뚤림 위험 평가 방법

선정된 RCT 연구의 비뚤림 위험 평가는 코크란(Cochrane)의 비뚤림 위험 평가 도구(Risk of Bias tool) 5.4.1에 의해 진행하였다. 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 그 외 비뚤림의 7가지 영역으로 평가하였으며, 비뚤림 위험은 '높음(high risk)', '낮음(low risk)', '불확실(unclear risk)'로 분류되었다. 비뚤림 위험 평가는 2명의 검토자(JSY, PSJ)가 독립적으로 시행하였으며, 두 연구자 간의 합의를 이루지 못하는 경우 제3연구자(KSK)의 자문을 통해 결정하였다.

4. 자료 합성 및 분석 방법

통계 분석은 RevMan 5.4 소프트웨어를 통해 정량적 합성이 가능한 PASI 60을 총유효율의 지표로 사용한 5개의 연구를 대상으로 메타분석을 진행하였다. 위험비(risk ratios, RRs)와 95% 신뢰구간(95% confidence intervals, CIs)을 이용하여 이분형 자료를 분석하였으며, 포함 논문의 중재법 등의 다양성을 고려하여 변량 효과 모형(random effect model)을 사용했다. 이질성 정도는 I^2 test를 사용하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정 과정

10개 데이터베이스에서 최초 문헌부터 2023년 1월 9일까지 출판된 문헌을 대상으로 검색한 결과 CNKI에서 25편, Wanfang Database에서 1편, Pubmed에서 0편, EMBASE에서 0편, Cochrane Library에서 0편, KoreaMed에서 0편, KMBASE에서 31편,

KISS에서 30편, Science on에서 13편, Koreascience에서 49편이 검색되었다. 총 149편에서 중복을 제외하고, 95편이 검토되었으며 제목과 초록의 검토를 통해 1차 선별과정을 거쳐 RCT가 아닌 연구 70편, 건선과 관련되지 않은 연구 2편, 실험군에 약육을 처치하지 않은 연구 4편, 대조군에 아시트레틴(acitretin)을 처치하지 않은 연구 3편, 학위논문 1편이 제외되었다. 전문을 확인하는 2차 선별과정을 통해 전문이 제공되지 않는 연구 1편, 실험군에 약육을 처치하지 않은 연구 1편, 대조군에 아시트레틴(acitretin)을 처치하지 않은 연구 1편, 실험군에도 아시트레틴(acitretin)을 처치하지 않아 약육의 추가 효과를 확인할 수 없도록 설계된 연구 2편을 제외하였다. 10편의 연구가 최종 선정되었으며, PASI 60을 총유효율의 평가 지표로 활용한 5편의 연구가 메타분석에 활용되었다(Fig. 1).

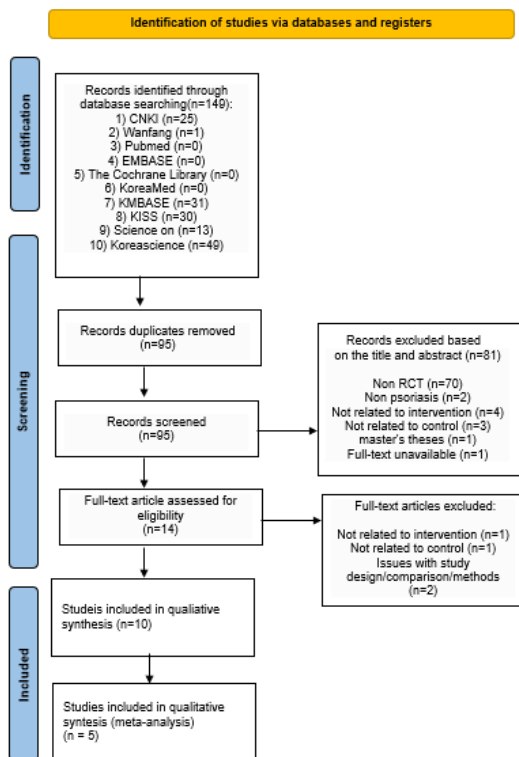


Fig. 1. PRISMA Flowchart Diagram

2. 문헌 분석

1) 연구 개요

최종 선정된 10편¹¹⁻²⁰⁾의 연구는 2010년부터 2020년까지 발표된 RCT 연구로 출판 연도는 2010년에 3편, 2011년에 1편, 2013년에 2편, 2014년에 1편, 2016년에 1편, 2020년에 1편이었다(Table 1).

2) 연구 대상 정보

포함된 모든 RCT는 중국에서 진행되었으며 총 1,008명의 참가자가 10편의 연구에 참여하였다. 메타분석에 포함된 5개 연구에는 518명이 참여하였다. 전체 10편의 연구에서 577명의 남성과 431명의 여성이 참가하였으며 참가자들의 평균 연령은 약 32세에서 46.6세 사이였다. 6편의 연구^{11,12,14,15,17,19)}는 심상성 건선 환자들을 대상으로 하였으며 2편의 연구^{16,20)}는 농포성 건선 환자들을 대상으로 하였고 1편의 연구¹⁸⁾는 판상 건선 환자들을 대상으로 하였으며, 1편의 연구¹²⁾는 건선의 유형을 명시하지 않고 건선 환자들을 대상으로 하였다. 1편의 연구¹⁴⁾에서 한의학 변증에 따라 환자들을 분류하여 3개의 실험군 그룹으로 연구를 진행하였으며, 이 외 다른 연구에는 변증을 적용한 경우는 없었다. 유병기간은 1주에서 50년까지 다양했으며, 4편의 연구^{11,12,14,18)}에서 체표면적을 기준으로 한 병변 면적을 제시하였다. 1편의 연구¹⁵⁾에서 PASI 점수를 제공하였으며 5편의 연구에서 질병의 중증도에 대한 기준이 제시되지 않았다. 그러나 모든 연구에서 균형된 기준 자료(balanced baseline data)를 명시하였다.

3) 중재 분석

전체 10편의 연구 중에서 약육+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 연구는 3편^{14,16,20)}, 약육+일반적 치료+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin)+일반적 치료군과 비교한 연구는 3편^{11,12,17)}, 약육+추가적 치료+아시트레틴(acitretin)군을

아시트레틴(acitretin) 그룹과 비교한 연구는 3편^{13,18,19)}, 약육+추가적 치료+아시트레틴(acitretin)+기타 치료 그룹을 아시트레틴(acitretin)+기타 치료 그룹과 비교한 연구는 1편¹⁵⁾이었다. 일반적 치료란 아시트레틴(acitretin) 이외에 칼시포트리올(calcipotriol) 연고, 광선 요법, triamcinolone urea 크림 등 건선 치료에 일반적으로 활용되는 치료법을 의미하며, 추가적 치료는 실험군에만 더해진 치료법을 말하며 기타 치료는 추가적 치료 외에 실험군과 대조군에 공통적으로 행해진 치료법을 의미한다.

모든 연구에서 실험군과 대조군에 아시트레틴(acitretin)이 처방되었다. 아시트레틴(acitretin) 용량은 다양하게 나타났으나 주로 0.5mg/(kg·d) 혹은 20mg/d이 적용되었으며 1일 2-3회는 3편^{14,16,20)}, 1일 2회는 3편¹⁷⁻⁹⁾, 1일 3회는 1편¹⁵⁾, 1일 1회는 3편¹¹⁻³⁾이었다. 약육과 아시트레틴(acitretin)과 함께 일반적 치료를 처방한 3편의 연구에서는 실험군과 대조군 모두에 공통 증재로 칼시포트리올(calcipotriol) 연고를 사용한 연구가 1편¹⁷⁾, 광선을 사용한 연구가 1편¹²⁾, triamcinolone urea 크림을 사용한 연구가 1편¹¹⁾이었다. 약육과 아시트레틴(acitretin)과 함께 추가적 치료를 처방한 3편의 연구에서는 실험군에만 추가적 치료로 광선을 사용한 연구가 2편^{13,19)}, 한약(板藍根 30g, 赤芍藥 9g, 生地黃 30g, 土茯苓 30g, 丹蔘 30g, 山豆根 9g, 菝葜 30g, 牡丹皮 9g, 青杞 30g, 澤漆 30g, 苦蔘 15g)을 투여한 연구가 1편¹⁸⁾이었다. 약육과 아시트레틴(acitretin)과 함께 추가적 치료와 기타 치료를 병행한 1편의 연구¹⁵⁾에서는 실험군에만 광선과 글리시리진 정맥주사가 가해졌고, 실험군과 대조군 모두에 공통 증재로 백선태탕(baixuan xiatare) 정제가 사용되었다.

약육은 모든 연구에서 약육 처방에 물을 넣고 달인 것에 입욕하는 방식으로 이루어졌다. 약육 시간의 경우 1회 20-30분으로 진행된 연구가 1편²⁰⁾, 30분으로 진행된 연구가 5편^{12,13,16,17,19)}, 20분으로 진행된 연구가 3편^{11,14,18)}이었다. 약육의 빈도로는 격일 1회가 5

편^{14-6,19,20)}이었고, 1일 1회로 진행된 연구가 2편^{11,18)}이었다. 약육의 시간이 명시되지 않은 연구는 1편¹⁵⁾이었고, 약육의 빈도가 명시되지 않은 연구는 3편^{12,13,17)}이었으나 그중 2편^{12,13)}은 약육 직후에 이루어진 다른 처치에 관한 서술을 통해 격일 2회로 추정할 수 있었다.

각 연구에서 사용된 약육의 처방 구성은 Table 2와 같다. 2편의 연구^{13,14)}에서 일부 동일한 처방(側柏葉(Thujae Orientalis Folium) 100g, 紫蘇葉(Perillae Folium) 120g, 白蒺藜(Tribulus terrestris) 240g)을 사용하였고, 이 외 8편의 연구에서는 서로 다른 처방을 사용하였다. 가장 많이 사용된 약재는 白鮮皮(Dictamni Radicis Cortex), 苦蔘(Sophorae Radix), 丹蔘(Salviae Miltiorrhizae Radix), 地榆(Sanguisorbae Radix) 순으로 나타났다.

4) 치료기간과 추적기간

치료기간은 다양하게 나타났으나 4주 동안 진행된 연구가 2편^{11,14)}, 8주 동안 진행된 연구가 3편^{13,16,20)}, 12주 동안 진행된 연구가 2편^{15,18)}이었다. 2편의 연구^{11,20)}에서 추적기간을 언급하였고 7-32개월과 2년으로 나타났다. 이 외의 연구에서는 추적기간을 밝히지 않았다.

5) 평가 지표

10편의 연구에서 주요 결과 지표로 5편^{13,14,17-9)}이 PASI 점수 감소로 정의된 총유효율(total effective rate, TER)을 사용하였고 1편¹⁵⁾은 PASI 점수 감소와 다른 기준에 따른 병변 개선으로 나타난 총유효율을 사용하였으며 3편^{11,12,16)}은 다른 기준에 따른 병변 개선으로 나타난 총유효율을 사용하였다. 증재의 효과는 '임상적 완치', '호전', '무효'의 3가지 수준으로 보고한 1편의 연구¹⁵⁾를 제외하고 모두 대체로 '완치', '현효', '유효', '무효'의 4가지 수준으로 보고되어 각 수준에 해당하는 참가자의 수를 제시하여 총유효율을 계산하였다. 각각의 수준의 정의와 표현은 연구마다 다양했으며 PASI(90-60-20), PASI(90-60-25) 등으

로 나타내었다. 예를 들어 PASI(90-60-20)은 ‘완치’가 PASI 점수가 90-100% 감소한 것을 의미하고 ‘현효’는 60-89% 감소를 의미하고 ‘유효’는 20-59% 감소를 의미하며 ‘무효’는 20% 미만의 감소를 의미한다. PASI 60을 기준으로 삼은 연구는 6편으로 가장 많았으며 이에 본 연구에서 메타 분석의 지표로 활용되었다. PASI(90-60-20)은 4편의 연구^{14,17,18,20)}, PASI(90-60-25)는 2편의 연구^{13,19)}에서 사용되었다. PASI 이외의 기준에 따른 병변 개선으로 총유효율을

나타낸 3편의 연구^{11,12,16)}와 PASI와 다른 기준을 동시에 사용한 1편의 연구¹⁵⁾는 객관성을 확보한 지표를 활용하지 않은 것으로 판단되어 메타 분석에서 제외되었다.

1편의 연구²⁰⁾에서 치료 전후의 PSS 점수를 나타내었고 2편의 연구^{15,18)}에서 치료 전후의 PASI 점수를 언급하였다. 1편의 연구¹¹⁾에서 완치율과 재발 사례를 보고하였다.

Table 2. Herbal Bath Formula

First Author(publication year)	Herbal Bath Formula
Fu Fen(2020) ²⁰⁾	<i>Artemisiae Argyi Folium</i> 20g, <i>Puerariae Radix</i> powder 50g, <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> 20g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> 20g, <i>Carthami Flos</i> 20g, <i>Carpesium Abrotanoides Fruit</i> 20g, <i>Sophorae Radix</i> 20g, <i>Dictamni Radicis Cortex</i> 20g, <i>Cnidi Fructus</i> 20g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 20g
Zhao Wei(2016) ¹⁹⁾	<i>Smilacis Rhizoma</i> , <i>Cnidi Fructus</i> , <i>Dictamni Radicis Cortex</i> , <i>Sophorae Radix</i> , <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> , <i>Lithospermi Radix</i> , <i>Kochiae Fructus</i> , <i>Sanguisorbae Radix</i> , <i>Cynanchi Paniculati Radix et Rhizoma</i> 30g for each
Hao Wen-ping(2015) ¹⁸⁾	<i>Artemisiae Argyi Folium</i> 20g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> 20g, <i>Cnidi Fructus</i> 20g, <i>Thujae Orientalis Folium</i> 30g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 20g, <i>Gleditsia japonica</i> 20g, <i>Spatholobi Caulis</i> 20g, <i>Dictamni Radicis Cortex</i> 20g, <i>Phryma leptostachya</i> 30g
Yu Minglian(2014) ¹⁷⁾	<i>Prunellae Spica</i> 30g, <i>Sanguisorbae Radix</i> 30g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> 30g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 30g, <i>Dictamni Radicis Cortex</i> 30g, <i>Phellodendri Cortex</i> 30g, <i>Isatidis Folium</i> 30g, <i>Smilacis Rhizoma</i> 30g
Geng Qingna(2013) ¹⁶⁾	<i>Scutellariae Radix</i> , <i>Patrinia scabiosaefolia</i> , <i>Taraxaci Herba</i> , <i>Paeoniae Radix Rubra</i> , <i>Moutan Radicis Cortex</i> , <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> , <i>Asparagi Tuber</i> , <i>Rehmanniae Radix Recens</i> , <i>Dictamni Radicis Cortex</i> , <i>Sanguisorbae Radix</i> , <i>Atractylodis Rhizoma</i>
Yu Minglian(2013) ¹⁵⁾	<i>Gleditsia Japonica</i> , <i>Dictamni Radicis Cortex</i> , <i>Sanguisorbae Radix</i> , <i>Sophorae Radix</i> 50g for each, <i>Phryma Leptostachya</i> , <i>Thujae Orientalis Folium Recens</i> 100g for each
Cheng Lixue(2011) ¹⁴⁾	T1, T2: <i>Thujae Orientalis Folium</i> 100g, <i>Perillae Folium</i> 120g, <i>Tribulus terrestris</i> 240g T3: <i>Thujae Orientalis Folium</i> 100g, <i>Sophorae Radix</i> 50g, <i>Fructus Broussonetiae</i> 50g, <i>Gleditsiae Spina</i> 25g, <i>Phryma leptostachya</i> 25g
Luo Li(2010) ¹³⁾	<i>Thujae Orientalis Folium</i> 100g, <i>Perillae Folium</i> 120g, <i>Tribulus Terrestris</i> 240g
Wang Jie(2010) ¹²⁾	<i>Chrysanthemum Indicum</i> 240g, <i>Zanthoxylum Piperitum</i> 120g, <i>Smilacis Rhizoma</i> 150g, <i>Sophorae Radix</i> 300g, <i>Sanguisorbae Radix</i> 300g
Zhao Xingmiao(2010) ¹¹⁾	<i>Sophorae Radix</i> , <i>Rehmanniae Radix Recens</i> , <i>Dictamni Radicis Cortex</i> , <i>Zaocys Dhumnades</i> , <i>Vespae Nidus</i> , <i>Rubia Cordifolia</i> , <i>Lycii Radicis Cortex</i> , <i>Phryma Leptostachya</i> 50g for each, <i>Moutan Radicis Cortex</i> , <i>Carthami Flos</i> , <i>Angelicae Gigantis Radix</i> , <i>Sophorae Radix</i> , <i>Cnidi Fructus</i> 30g for each

Table 1. Characteristic of Included Studies

First Author (publication year); Country	Sample Size(T:C)	Age(mean age); Gender(M/F)	Severity	Duration of Condition (mean duration)	Intervention Group(T)	Control Group(C)	Treatment and Followup Duration	Outcome Measurement	Adverse Events
Fu Fen (2020); China	T: 18-60(46.6±6.3); 17/13 60(30:30) C: 15-56(46.4±6.1); 16/14	T: 1w-5y(5.8±1.3y) C: 2w-6y(5.7±1.2y)	NS	T: 1w-5y(5.8±1.3y) C: 2w-6y(5.7±1.2y)	1. HM bath: 20-30min, qod; 2. Acitretin: consistent with control intervention	Acitretin: 0.5mg/(kg·d), 2-3 times during meal or after meal, reduce 10mg every 2 weeks, maintain 10mg/d for more than 1 month during the 10-20mg/d period	T: 20d*(prospected based on treatment intervention) C: NS	1. TER based on PASI(90-60-20) 2. PSS score before and after treatment 3. Days of pustule lost 4. Days of hospitalization 5. Results of laboratory inspection before and after treatment	relapse after stopping acitretin, dryness, transaminase and TG increase
Zhao Wei (2016); China	T: 20-64(40.09±3.57); 15/12 54(27:27) C: 22-65(41.52±3.02); 14/13	T: 1y-19y(10.36±4.52y) C: 1y-17y(10.41±4.49y)	NS	T: 1y-19y(10.36±4.52y) C: 1y-17y(10.41±4.49y)	1. HM bath: 30m, qod, 10 times. 2. NB-UVB(310-313nm): 0.5J/cm ² as initial dose, increase by 0.1J/cm ² each time if no side effects, do not exceed maximum accumulated dose as 2.5 J/cm ²	Acitretin: 20mg, bid	T: 20d*(prospected based on treatment intervention) C: NS	TER based on PASI(90-60-25)	NS
Hao Wen-ping (2015); China	T: 18-65(41.0±0.5); 41/39 160(80:80) C: 16-63(39.0±0.5); 38/42	T: lesion covers 22.67% of body C: lesion covers 21.45% of body	NS	T: 3-16y(7.98±1.46y) C: 3-16y(7.98±1.46y)	1. HM bath: 20m, qd; 2. HM decoction: orally taken, daily boiled	Acitretin: 20mg, bid	12w	1. TER based on PASI(90-60-20) 2. PASI score before and after treatment	C: dryness, itchiness, rash, liver dysfunction, TG increase, low density lipoprotein, CHO increase
Yu Minglian (2014); China	T: 13-68(68.6±8) C: 13-68(68.6±8)	T: 21-62(41.62±4.81); 39/29 C: 21-62(41.62±4.81); 39/29	NS	T: 3-16y(7.98±1.46y) C: 3-16y(7.98±1.46y)	1. HM bath: 30m;	1. Acitretin: 0.3-0.5mg/(kg·d), once in	6w	TER based on PASI(90-60-20)	T and C: dryness, blood lipid

First Author (publication year); Country	Sample Size(T:C)	Age(mean age); Gender(M/F)	Severity	Duration of Condition (mean duration)	Intervention Group(T)	Control Group(C)	Treatment and Followup Duration	Outcome Measurement	Adverse Events
					2. Acitretin: consistent with control intervention; 3. Calcipotriol ointment: consistent with control intervention	the morning and once in the evening; 2. Calcipotriol ointment: once in the morning and once in the evening			increase, liver dysfunction
Geng Qingna (2013); China	80(40:40)	32-56(39.3); 58/22	NS	C: 2-17y(7.93± 1.51y)	1. HM bath: 30m, qod; 2. Acitretin: 20-40mg/d(0.5mg/kg-d), 2-3 times during meal or after meal	Acitretin: consistent with treatment intervention	8w	TER based on lesion reduction(90-75-50) of 1w, 4w, 8w after treatment	T and C: dryness, itchiness, transaminase and blood lipid increase
Yu Minglian (2013); China	78(39:39)	17-68(36.45±8 .52); 50/28	PASI score: 6-21(14. 23±4.50)	5m-25y(7.66 ±2.41y)	1. HM bath: qod, 30d per each and 2-3 times(60-90d); 2. NB-UVB(311-315nm): After taking HM bath, 0.3-0.5J/cm ² as initial dose, increase by 0.1J/cm ² each time, decrease or stop increasing dose if side effects appear, maximum accumulated dose as 2.5J/cm ² ; 3. IV: Glycyrrhizin injection 80ml+5% glucose injection 250ml, qd 4. Acitretin: consistent with control intervention 5. Baixuan xiatare tablet: consistent with control intervention	1. Acitretin: 20-40mg/d as initial dose, 25-50mg/d maintenance (0.9g for 1 time per patient condition), tid, 8-12w 2. Baixuan xiatare tablet: 0.9g, tid, 10w	12w	1. TER based on PASI or lesion reduction(95-50) 2. PASI score before and after treatment	T: skin symptoms C: skin pain, burning sensation, itchiness, dryness, ALT and AST increase, CHO increase

First Author (publication year); Country	Sample Size(T:C)	Age(mean age); Gender(M/F)	Severity	Duration of Condition (mean duration)	Intervention Group(T)	Control Group(C)	Treatment and Followup Duration	Outcome Measurement	Adverse Events
Cheng Lixue (2011); China	160(123; 37)	T1: 19-65(36.4); 25/18	lesion covers 10%-49% of body	T1: 2m-50y(NS)	1. HM bath: 20m, qod; 2. Acitretin: 20-40mg/d (0.5mg/kg-d) orally taken, 2-3 times with meals	Acitretin: orally taken	4w	TER based on PASI(90-60-20)	dryness, TBIL and DBIL increase, ALT and AST increase in both group; T: palpitation, acceleration in breathing
		T2: 14-68(35.0); 24/22		T2: 3m-38y(NS)					
		T3: 20-70(37.1); 18/16 C: 15-68(35.2); 21/16		T3: 6m-40y(NS) C: 3m-48y(NS)					
Luo Li (2010); China	84(44:40)	T: 23-65(35); 26/18 C: 22-63(32); 25/15	NS	T: 4m-17y(NS) C: 36m-20y(NS)	1. HM bath: 30m 2. NB-UVB(310-315nm): immediately after HM bath, MED as 0.6J/cm ² based on Chinese skin type, initial dose as 70% of MED(approximately 0.4J/cm ²), increase by 10%-20% depending on reaction, maintain qod until light erythema appears. 3. Acitretin: 20mg, qd	Acitretin: 20mg, qd	8w	TER based on PASI(90-60-25)	T: dryness, minor pigmentation after radiation C: dryness
Wang Jie (2010); China	140(70:70)	18-80(NS); 72/68	overall of body	1-22y(NS)	1. HM bath: 1w after taking acitretin, 30mi; 2. NB-UVB: immediately after taking a bath, initial dose as 0.5J/cm ² , increase by 10-20% each time, qod, do radiation 3 times a week, twice a week if rash improves,	1. NB-UVB: consistent with treatment intervention; 2. Acitretin: consistent with treatment intervention	21d	TER based on lesion reduction(90-70-30)	T and C: dryness, erythema

First Author (publication year); Country	Sample Size(T:C)	Age(mean age); Gender(M/F)	Severity	Duration of Condition (mean duration)	Intervention Group(T)	Control Group(C)	Treatment and Followup Duration	Outcome Measurement	Adverse Events
					radiation stops if painful erythema appears, and resumed if it subsides with radiation reduced by 50%;				
					3. Acitretin: 20mg/d, qd				
					1. HM bath: ≥20m 1 time/w, 4w;	1. Acitretin: 0.5-0.75mg/kg·d, qd;	1. TER based on lesion		
Zhao			lesion covers		2. Acitretin: consistent with control intervention	2. Triamcinolone urea cream(reamcinolone	4w, 2y	reduction(cure-75-30)	T: dizziness, palpation, dryness
Xingmiao	56(30:26)	16-66(37); 38/18	<10% of body; 27 ≥10% of body; 29	1y-40y(NS)	3. Triamcinolone urea cream: consistent with control intervention	0.02%+urea 10%): bid		2. cure rate 3. relapse case	C: dryness
(2010); China									

NS: not stated, w: weeks, y: years, HM: herbal medicine, di: per day, mi: months, TER: total effective rate, calculated as the percentage of "cured and remarkably effective" or "cured, remarkably effective, and effective" or "clinically cured, improvement" cases, PASI(90-60-20): "cured"-PASI score reduction of 90% to 100%; "remarkably cured"-PASI score reduction of 60% to 89%; "effective"-PASI score reduction of 20% to 59%; and "ineffective"-PASI score reduction of 0% to 20%. PASI(90-60-20), PASI(90-60-25) refer to effectiveness levels using different proportions of PASI score reduction, TG: trygliceride, NB-UVB: narrowband ultraviolet B, qd: once a day, CHO: cholesterol, lesion reduction(90-75-50), lesion reduction(90-75-30) refer to effectiveness levels using different proportions of psoriatic lesion reduction, IV: intravenous injection, PASI and lesion reduction(90-50): "clinically cured"-complete elimination of psoriatic lesion or PASI score reduction of 95%; "improvement"-decrease of psoriatic lesion or PASI score reduction of more than 50%; "ineffective"-decrease of psoriatic lesion or PASI score reduction of less than 50%; ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, qod: once in every two days, TBIL: total bilirubin, DBIL: direct bilirubin, MED: minimal erythema dose, lesion reduction(cure-75-30): "cured"-elimination of psoriatic lesion with no more new lesion; "remarkably cured"-psoriatic lesion reduction of more than 75%; "effective"-psoriatic lesion reduction of 30% to 69%; ineffective-psoriatic lesion reduction of less than 30%

5) 평가 지표

10편의 연구에서 주요 결과 지표로 5편^{13,14,17-19}이 PASI 점수 감소로 정의된 총유효율(total effective rate, TER)을 사용하였고 1편¹⁵은 PASI 점수 감소와 다른 기준에 따른 병변 개선으로 나타난 총유효율을 사용하였으며 3편^{11,12,16}은 다른 기준에 따른 병변 개선으로 나타난 총유효율을 사용하였다. 중재의 효과는 ‘임상적 완치’, ‘호전’, ‘무효’의 3가지 수준으로 보고한 1편의 연구¹⁵를 제외하고 모두 대체로 ‘완치’, ‘현효’, ‘유효’, ‘무효’의 4가지 수준으로 보고되어 각 수준에 해당하는 참가자의 수를 제시하여 총유효율을 계산하였다. 각각의 수준의 정의와 표현은 연구마다 다양했으며 PASI(90-60-20), PASI(90-60-25) 등으로 나타내었다. 예를 들어 PASI(90-60-20)은 ‘완치’가 PASI 점수가 90-100% 감소한 것을 의미하고 ‘현효’는 60-89% 감소를 의미하고 ‘유효’는 20-59% 감소를 의미하며 ‘무효’는 20% 미만의 감소를 의미한다. PASI 60을 기준으로 삼은 연구는 6편으로 가장 많았으며 이에 본 연구에서 메타 분석의 지표로 활용되었다. PASI(90-60-20)은 4편의 연구^{14,17,18,20}, PASI(90-60-25)는 2편의 연구^{13,19}에서 사용되었다. PASI 이외의 기준에 따른 병변 개선으로 총유효율을 나타낸 3편의 연구^{11,12,16}와 PASI와 다른 기준을 동시에 사용한 1편의 연구¹⁵는 객관성을 확보한 지표를 활용하지 않은 것으로 판단되어 메타 분석에서 제외되었다.

1편의 연구²⁰에서 치료 전후의 PSS 점수를 나타내었고 2편의 연구^{15,18}에서 치료 전후의 PASI 점수를 언급하였다. 1편의 연구¹¹에서 완치율과 재발 사례를 보고하였다.

3. 치료 효과 분석

10편의 모든 연구에서 아시트레틴(acitretin)에 약독 단독 혹은 약독과 추가적 처치, 공통중재와 함께한 그룹이 아시트레틴(acitretin) 단독 혹은 공통중재와 함께한 그룹보다 더 높은 총유효율을 나타내었다. 1편

의 연구²⁰에서 약독을 처치한 실험군이 대조군보다 치료 전후 PSS 점수 감소율이 높은 것으로 나타났고 1편의 연구¹⁸에서 대조군에 비해 약독을 처치한 실험군에서 치료 후 PASI 점수가 낮았으며 1편의 연구¹⁵에서 치료 전후 PASI 점수 감소가 실험군에서 대조군보다 크게 나타난 것으로 보고되었다.

전체 10편의 논문 중에서 PASI 60을 총유효율의 지표로 사용하지 않은 3편의 연구^{11,12,16}와 단독으로 사용하지 않은 1편의 연구¹⁵를 제외한 6편의 논문은 하위 그룹으로 분류되었다. 약독+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 연구 2편^{14,20}, 약독+일반적 치료+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin)+일반적 치료군과 비교한 연구 1편¹⁷, 약독+추가적 치료+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 연구 3편^{13,18,19}이었다. 이 중 1편¹⁷의 연구는 해당하는 하위 그룹의 연구가 1편만 존재하여 메타 분석에서 제외되었다.

1) 약독+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군과 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군의 비교

2편의 연구^{14,20}는 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군보다 약독+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군에서 높은 총유효율(PASI 60)의 평균을 나타내었고, 문헌간 이질성이 없어($I^2=0\%$) 통계적으로 유의하였다(RR 1.39; 95% CI: 1.15-1.68). 약독 처방으로 Cheng 등¹⁵의 연구에서는 2가지 종류를 사용하였으며, 그중 1가지의 처방과 Fu 등²⁰의 약독 처방에서 공통적으로 苦參(*Sophorae Radix*)이 사용되었다(Fig. 2).

2) 약독+추가적 처치+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군과 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군의 비교

3편의 연구^{13,18,19}에서는 보통의 이질성($I^2=43\%$)으로 약독+추가적 처치+아시트레틴(acitretin) 병행 치

료군에서 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군보다 유의하게 높은 총유효율(PASI 60)의 평균을 나타내었다(RR 1.81; 95% CI: 1.47-2.22). 약육 처방에 사용된 약재로는 전체 3편의 연구 중에서 2편^{18,19)}의 논문에서 蛇床子(*Cnidi Fructus*), 白鮮皮(*Dictamnus dasycarpus Turcz.*), 地榆(*Salviae Miltiorrhizae Radix*)가 공통적으로 사용되었고 2편^{13,18)}의 논문에서 側柏葉(*Thujae Orientalis Folium*)이 공통적으로 사용되었다(Fig. 3).

2-1) 약육+광선(phototherapy, PT; NB-UVB)+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군과 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군의 비교
광선(NB-UVB)이 추가적 치료로 동일한 연구 2편

^{13,19)}을 하위분석한 결과 약육+광선(NB-UVB)+아시트레틴(acitretin) 병행 치료군이 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군보다 유의하게 높은 총유효율(PASI 60)의 평균을 나타내었고, 문헌 간 이질성이 없어($I^2=0\%$) 통계적으로 유의하였다(RR 1.51; 95% CI: 1.18-1.93)(Fig. 4).

5. 중도탈락률

모든 연구에서 치료를 완료한 환자의 수가 무작위 배정된 환자의 수와 동일하게 나타났다.

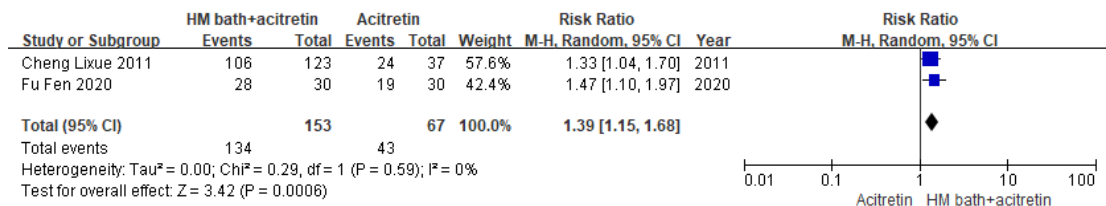


Fig. 2. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Bath Combined with Acitretin Treatment Group and Acitretin Treatment Alone Group for Psoriasis

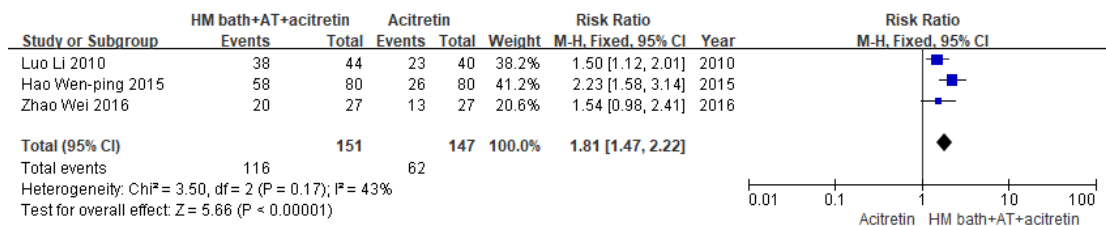


Fig. 3. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Bath and Additional Treatment Combined with Acitretin Treatment Group and Acitretin Treatment Alone Group for Psoriasis

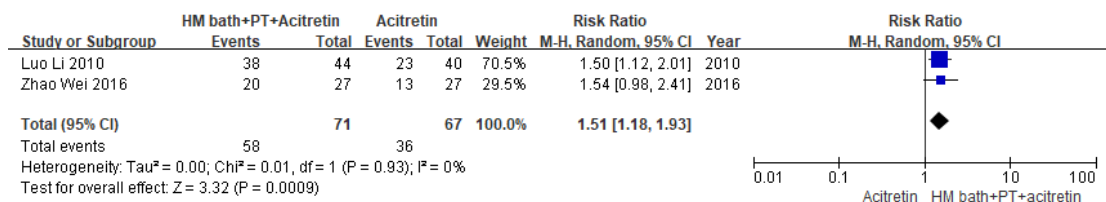


Fig. 4. Forest Plot: Comparison of Total Effective Rate of Herbal Bath+Phototherapy+Acitretin Treatment Group and Acitretin Treatment Alone Group for Psoriasis

6. 이상반응

1편의 연구¹⁹⁾에서는 부작용을 보고하지 않았으며 이 외 9편의 연구에서는 모두 부작용을 보고하였다. 9편의 연구에서 모두 건조를 부작용으로 제시하였으며 6편^{11-4,16,17)}은 대조군과 실험군 모두에서, 2편^{15,18)}은 대조군에서, 1편²⁰⁾은 특정 그룹을 명시하지 않고 건조를 부작용으로 언급하였다. 건조 다음으로 가려움이 3편의 연구에서 언급되었으며 1편의 연구¹⁶⁾에서 대조군과 실험군 모두에서, 2편^{15,18)}은 대조군에서 나타났다.

7. 비뚤림 위험 평가

선정된 10편의 논문을 코크란(Cochrane)의 비뚤림 위험(Risk of Bias) 평가 도구를 사용하여 비뚤림 위험 평가를 하였다(Fig. 5, 6).

무작위 배정 순서 생성에서 2편의 연구^{18,19)}가 비뚤림 위험이 '낮음(low risk)'으로 평가되었으며 난수표법을 사용한 연구가 1편¹⁹⁾, 디지털 랜덤 테이블 방법을 사용한 연구가 1편¹⁸⁾이었다. 1편의 연구¹⁴⁾는 치료 순서에 따라 무작위 순서를 배정하였다고 언급하여 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가되었다. 이 외 7편의 연구^{11-3,15-7,20)}는 무작위 배정 순서 생성 방법에 대한 명확한 언급 없이 무작위로 군을 배정하여 비뚤림 위험을 '불확실(unclear risk)'로 평가하였다.

모든 연구에서 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험을 '불확실(unclear risk)'로 평가하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림의 경우 약육 특성상 모든 연구에서 대조군과 실험군에게 가해진 중재의 차이가 크기 때문에 외관상 눈가림이 이루어지기 어려워 비뚤림 위험을 '높음(high risk)'으로 평가하였다. 모든 연구에서 결과 평가에 대한 눈가림에 대한 언급이 없어 결과 확인 비뚤림 위험을 '불확실(unclear risk)'로 평가하였다. 모든 연구에서 프로토콜은 없지만 사전에 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하고 있어 보고 비뚤림 위험을 '낮음(low risk)'으로 평가하였다.

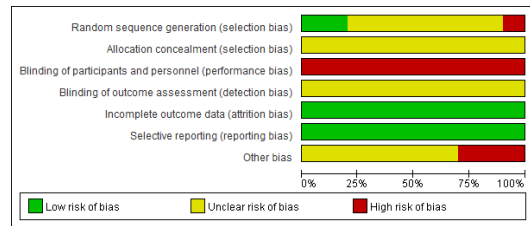


Fig. 5. Risk of Bias Graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cheng Lixue 2011	?	?	?	?	+	+	+
Fu Fen 2020	?	?	?	?	+	+	+
Geng Qingna 2013	?	?	?	?	+	+	?
Hao Wen-ping 2015	+	?	?	?	+	+	?
Luo Li 2010	?	?	?	?	+	+	?
Wang Jie 2010	?	?	?	?	+	+	?
Yu Minglian 2013	?	?	?	?	+	+	?
Yu Minglian 2014	?	?	?	?	+	+	?
Zhao Wei 2016	+	?	?	?	+	+	+
Zhao Xingmiao 2010	?	?	?	?	+	+	?

Fig. 6. Risk of Bias Summary

모집 비뚤림, 기저상태 불균형, 군집 소실, 부정확한 통계분석, 교차시험 설계의 적절성, 잔류효과 유무 등으로 잠재적인 비뚤림 위험을 판단하는데, 3편의 연구^{14,19,20)}는 잠재적 비뚤림 위험이 '높음(high risk)'으로 평가되었다. 각각 1편의 연구²⁰⁾에서는 결과 서술

에서 오류가 발견되었고 1편의 연구¹⁹⁾에서는 대조군의 치료 기간에 대한 내용이 명확하지 않았으며 1편의 연구¹⁴⁾에서는 실험군 123명, 대조군 37명으로 표본 수에 차이가 크게 나타나 연구 설계와 관련된 잠재적 비뚤림 위험이 있을 것으로 판단되었다. 7편의 연구^{11-3,15-8)}에서는 추가 비뚤림 가능성에 대한 여지가 있지만 비뚤림 위험을 평가할 만한 충분한 정보가 없어 잠재적인 비뚤림 위험을 ‘불확실(unclear risk)’로 평가하였다.

출판 편향을 평가하는 퍼널 플롯(funnel plot)는 메타 분석에 10개 미만의 연구가 포함되는 경우 검정력이 낮아 우연과 실제 비대칭을 구별할 수 없기 때문에²¹⁾ 본 연구에서는 메타 분석에 5편의 연구를 포함하여 퍼널 플롯(funnel plot) 평가는 수행하지 않았다.

IV. 고 찰

건선은 원형의 붉은 구진 또는 회색 혹은 은백색의 인설을 특징으로 하는 재발이 잦고 흔한 만성 염증성 피부 질환이다. 면역계의 지속적인 활성화와 함께 Th17 세포, IL-23, IL-17, TNF- α , IFN- γ 등이 증가하며 이로 인해 건선 조직의 염증 반응이 촉진되고 각질형성세포의 과도한 분화 이상과 증식, 혈관형성의 증가, 염증 세포의 침윤 등이 발생한다. 최근 연구에 따르면 중등도의 건선 환자에서 피부보다 더 깊은 피하 조직 및 동맥에도 염증 소견이 나타나며 건선성 관절염, 심혈관 질환, 염증성 장 질환 등으로 이어질 수 있어 건선은 피부 침범이 일반화된 전신 면역 매개 염증성 질환으로 이해되고 있다. 특히 IL-17, IL-23 및 TNF- α 는 건선의 염증성 특징에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려졌다²²⁾.

본 연구에서는 건선에서 아시트레틴(acitretin)에 한방 약육 요법을 추가(add-on)했을 때, 한방 약육 요법이 건선의 개선에 미치는 효과에 대해 평가하고자 하였다. 최초 문헌부터 2023년 1월 9일까지 출판된 문헌을 10개 데이터베이스에서 검색하여 아시트레

틴(acitretin)과 한방 약육을 병행한 10편의 RCT를 선정하여 체계적 문헌 고찰을 진행하였고 5편의 RCT를 메타 분석하였다.

10편의 연구에 대한 체계적 문헌 고찰의 결과 10편 모두에서 건선에 아시트레틴(acitretin)을 사용했을 때보다 약육 요법을 병행했을 때 더 높은 총유효율을 나타내었다. 약육을 아시트레틴(acitretin)과 병행한 3편의 연구와 광선요법, 칼시포트리올(calcipotriol), 글리시리진(glycyrrhizin IV), 트리암시놀론 유레아 크림(triamcinolone urea cream) 등의 건선에 활용되는 다양한 치료 방식을 약육과 함께 병행한 7편의 연구에서도 모두 약육을 병행한 그룹에서 총유효율이 유의미하게 높게 나타나 건선 치료에서 아시트레틴(acitretin)과 약육을 병행하는 것이 효과적인 치료법이 될 수 있으며 다른 치료 방식과 약육을 함께 병행하는 것 역시 건선의 치료에서 고려해볼 수 있음을 알 수 있다.

PASI 60을 총유효율의 지표로 활용한 5편의 메타 분석 결과 약육과 아시트레틴(acitretin)을 병행 처치한 군과 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군을 비교한 하위 그룹 1에서 약육 병행군의 PASI 60의 총유효율의 평균이 높게 나타난 것은(RR 1.39; 95% CI: 1.15-1.68) 다른 보조적 치료를 활용하지 않았고, PASI 60이라는 객관성을 확보한 지표를 사용하였기 때문에 약육의 추가치료 효과를 확인할 수 있는 연구 설계라고 할 수 있다.

특히 아시트레틴(acitretin)에 약육과 광선(NB-UVB) 및 한약을 병행했을 때를 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 하위 그룹 2에서 약육 병행 그룹이 가장 높은 유효성을 나타내어(RR 1.81; 95% CI: 1.47-2.22) 아시트레틴(acitretin) 사용 시 약육과 광선(NB-UVB) 및 한약을 병행하는 것을 고려해볼 수 있다. 하위 그룹 2에서 아시트레틴(acitretin), 약육, 광선(NB-UVB) 치료를 병행한 연구만을 따로 분석한 하위그룹 3의 경우에도 광선(NB-UVB) 치료를 약육과 병행할 경우 높은 유효성을

나타내어(RR 1.51; 95% CI: 1.18-1.93) 아시트레틴(acitretin) 사용 시 광선(NB-UVB) 치료와 약육의 병행이 유의미한 효과를 가질 수 있음을 보여준다.

이처럼 약육을 아시트레틴(acitretin) 치료에 병행함으로써 얻을 수 있는 추가적인 효과는 목욕의 온열 자극, 수화 방식, 약재의 효과라는 측면에서 분석될 수 있다. 온열 요법은 체온을 높이는 열 자극을 가하는 것으로 치료 및 재활 목적으로 피부 질환의 개선에 활용되며 건선의 병변 완화에 유효한 것으로 확인되었다²³⁾. 열 자극은 말초혈관을 확장시켜 피부 표면층으로의 혈액순환을 증진한다. 또한 분자운동이 활발해져 피부 투과성이 증가되어 유효물질의 침투가 용이해진다²⁴⁾. 약육은 열 자극과 함께 수화 방식을 이용한 수치료법(hydrotherapy)이라는 특징을 지닌다. 온수의 온열 자극을 이용한 목욕 요법은 명확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 항염증, 진통, 항산화 등의 효과를 지니는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 예를 들어 온수의 열은 혈장 β -엔도르핀을 증가시키며, β -엔도르핀은 항염증 인자인 IL-10의 생성을 통해 면역 체계에 관여한다²⁶⁾. 또한 반복적인 목욕 온열 요법이 건선의 병변 개선, 부종 감소 및 소양증 완화를 통해 건선에 효과적이라는 연구 결과 보고도 있다²⁷⁾.

또한, 약육은 한약재가 지니는 효과를 기대할 수 있다. 메타 분석에 포함된 RCT의 다빈도 약재 중 곽蓼(*Sophorae Radix*)은 kurarinone, kuraridin, kurarinol 등을 주성분으로 하는 다양한 isoprenoid flavonoids를 통한 항염증, 항균, 항산화, 항암, 항당뇨 활성 등의 효과를 나타낸다. kurarinone과 kuraridin은 LPS로 유도된 ROS 생성을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, LPS로 유도된 RAW264 모델에서 염증성 사이토카인, CCL2, TNF- α , IL-1b 및 iNOS의 발현을 현저하게 억제하여 항염증 효과를 나타낸다고 보고되어 있다²⁸⁾. 蛇床子(*Cnidium monnieri* (L.) Cuss.)는 주로 osthole, imperatorin, bergapten 및 glucoside와 같은 coumarine을 포함하며 항고혈압, 항염증, 진통 및 항암 효과를 지닌다.

in vivo 모델에서 osthole(50mg/kg)은 IL-10을 증가시키고 TNF- α 및 IL-17을 감소시켰으며 전염증성 사이토카인을 감소시키고 항염증성 사이토카인을 증가시켜 Th1, Th2 및 Th17 세포의 균형을 되돌리는 것으로 나타났다²⁹⁾. in vitro 모델에서 osthole은 용량 의존적으로 HaCaT 세포의 세포사멸을 유도하여 표피 세포의 과도한 증식을 억제하고 세포사멸을 유도함으로써 건선에 대한 치료 효과를 나타내는 것으로 보고되었다³⁰⁾. 白鮮皮(*Dictamni Radicis Cortex*)는 항균, 항염, 살충, 심혈관 활동 보호, 위장활동 개선, 항암, 대사기능 개선, 항산화, 신경보호 등의 약리학적 효과를 지닌다. 白鮮皮(*Dictamni Radicis Cortex*)의 물 추출물은 염증 조직에서 TNF- α , IFN- γ , IL-6의 생산을 감소시켜 피부가 두터워지는 증상과 표피 과증식, 과각화증을 억제하는 것으로 밝혀졌다³¹⁾. 丹蓼(*Salviae Miltiorrhizae Radix*)은 항염, 항산화, 항암, 항동맥형성, 항혈전, 항고혈압 등의 약리학적 효과를 지닌다. 유효성분 중 tanshinone IIA는 TNF- α 로 유도된 NF- κ B의 활성을 부분적으로 차단하며 danshenol A는 TNF- α , IL-1 β , IL-8의 분비를 억제한다³²⁾. 이처럼 다빈도 약재들은 IL-17, TNF- α 등을 억제하여 항염증 작용으로 건선의 주요 병리 기전인 전신성 염증 반응의 증상을 완화시킬 수 있다.

따라서 약재를 사용한 한방 약육은 온열 자극을 통해 모세혈관을 확장시켜 혈액 순환을 촉진하고 약물의 경피적 흡수를 돕는 것으로 알려져³³⁾ 유효성분이 효과적으로 흡수되어 건선 완화 효과를 나타낼 수 있다. 단순 목욕과 약육의 치료 효과에 대한 비교 연구는 아직 이루어지지 않아 후속 연구의 필요성이 대두되고 한약재에 따른 유효성분 유무에 의한 효과 차이가 나타날 것으로 예상된다.

건선의 양방치료로 사용된 아시트레틴(acitretin)은 레티노이드 유도체로 유전자 전사와 증식을 조절하고 IL-6에 의한 Th17 세포 자극을 억제하며 T 조절 세포의 분화를 촉진하며 혈관내피성장인자(VEGF)의 각질세포 생산과 호중구의 이동을 억제한다³⁴⁾. 약재를

경구 투여하게 되면 소장에서 흡수되며 간에서 대사되어 초회통과효과를 거치면서 전신순환에 도달하는 유효약물이 줄어들게 되고, 원하는 효과를 얻기 위해 더 많은 양의 약물이 필요하게 된다³⁵⁾. 경구 투여를 통해 치료 효과를 나타내는 아시트레틴(acitretin)은 용량 의존적인 효과가 있고 건선에 대해 매일 10-50 mg으로 투여되어야 하고 완전한 치료 반응을 위해서는 3-6개월이 걸려 상대적으로 느리게 작용하는 약물이다³⁶⁾. 그러나 약육은 피부와 점막의 흡수와 방사를 통해 체내로 유입되어 초회통과효과를 피하고 약물농도를 높일 수 있다³⁷⁾. 따라서 아시트레틴(acitretin)에 약육을 병행했을 때 나타나는 치료 효과의 증대는 약육의 열 자극으로 인한 혈액 순환 개선과 아시트레틴(acitretin)의 경구 투여를 통한 흡수와는 별도로 한약 성분의 경피 흡수를 통한 작용에 기인한 것으로 보인다.

광선 요법의 경우 특정 파장의 빛에 환자를 노출시키는 것으로 중등도의 건선 환자에게 효과적인 기본 치료법으로 사용된다. 메타 분석에 포함된 아시트레틴(acitretin)과 약육, 광선 치료를 사용한 2편의 RCT에서는 광선(NB-UVB) 요법을 사용하였다. 광선(NB-UVB) 요법은 건선 환자의 전신 혈청 비타민 D 수준의 증가에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다³⁸⁾. 비타민 D는 IL-17 와 TNF- α 매개 염증성 인자들의 발현을 감소시키고³⁹⁾ Th17 매개 건선 염증을 완화시키는 IL-33의 분비를 증가시킨다⁴⁰⁾. 그러나 광선 요법은 피부 건조, 가려움증, 홍반, 홍조, 작열감 및 물집과 같은 부작용이 나타날 수 있다. 선행 연구에 따르면 건선 치료에 광선과 약육을 병행했을 때 열 자극으로 혈액순환을 촉진하여 염증을 줄이며 수화 방식의 효과로 인설을 제거하고 레이저의 통과율을 높여 필요한 조사량을 줄임으로써 광선 치료의 부작용이 감소하고 건선의 재발률을 낮추며 치료효과를 높인다⁴¹⁾. 또한 2003년의 연구에 따르면 아시트레틴(acitretin)과 광선(NB-UVB) 요법을 함께 사용할 경우 저용량의 아시트레틴(acitretin)과 광선(NB-UVB) 요법으로도 판상 건선 치료에서 각각의 단일 치료보다 효과적인

것으로 나타났으며⁴²⁾, 2006년의 연구에서도 판상 건선에서 아시트레틴(acitretin)과 광선(NB-UVB) 요법의 결합 치료는 광선(NB-UVB) 용량을 줄이고 빠른 완화를 나타냈다⁴³⁾. 따라서 아시트레틴(acitretin), 광선(NB-UVB) 요법, 약육을 병행할 경우 방사선의 조사량을 줄이면서 약육의 열 자극과 화학적 효과로 항염증 작용을 강화하여 건선 치료의 효과를 높일 수 있으며 특히 판상 건선에서 효과적일 수 있다. 하지만 메타 분석에 포함된 RCT에서는 조사량의 감소에 대한 상세한 설명이 이루어지지 않았으며 부작용의 경우 1편의 연구에서는 언급되지 않았고 1편의 연구에서는 대조군과 실험군 모두에서 부작용을 언급하여 아시트레틴(acitretin)과 광선(NB-UVB), 약육을 병행하였을 때 방사선 조사량과 부작용 감소와 관련된 후속 임상 연구가 필요하다.

한약의 경우 항혈관생성, 각질 증식 억제, 면역 조절, 염증 세포 발현 억제 등의 효과를 지니는 한약재의 경구 복용과 흡수를 통해 단독 혹은 복합 치료로 건선의 치료에 광범위하게 사용되어 왔다⁴⁴⁾. 심상성 건선에 경구 한약을 사용한 17개의 논문에 대한 체계적 고찰과 메타 분석에서 PASI 점수의 감소가 나타났으며⁴⁵⁾, 아시트레틴(acitretin) 단독 치료 시보다 한약과 아시트레틴(acitretin)을 병행했을 때 건선에서 유효한 치료 효과가 나타났다^{46,47)}. 본 연구의 메타 분석에서 포함된 2편의 연구는 아시트레틴(acitretin)과 한약, 약육을 모두 병행하였을 때 치료 효과의 유효성을 보여주며 이는 아시트레틴(acitretin)과 한약의 경구 투여를 통한 약리 작용과 함께 약육의 온열 효과, 수화 효과, 경피 흡수에 따른 추가적 효과에서 기인한 것으로 보인다. 그러나 더 많은 표본을 확보하고 세 가지 방식을 병용할 때 약리적 기전에 대한 분석을 시행한 추가적 연구를 통해 높은 근거 수준의 마련이 필요하다.

이처럼 본 논문은 아시트레틴(acitretin)과 약육, 혹은 추가적인 다른 처치의 병행을 통해 추가 치료(add-on effect) 효과를 확인하였다. 아시트레틴

(acitretin)은 중증 건선에서 일반적인 치료제로 활용되지만 다양한 부작용을 지니고 제한적으로 사용되어야 한다⁷⁾는 점을 고려했을 때 아시트레틴(acitretin)의 투여 용량을 줄여 부작용을 완화하고 건선에 대한 치료 효과를 높이는 한양방 병행 치료가 이루어질 수 있을 것이라고 기대할 수 있으며 이를 확인하기 위한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

PASI는 건선 중증도를 평가하는 데 사용되는 대표적인 지표이다. PASI는 머리, 몸통, 상지 및 하지의 4가지 영역의 병변의 표면적, 발적, 두께, 인설을 기준으로 점수를 매겨 가중치를 곱하여 계산하며 0-72점 사이로 나타난다⁴⁷⁾. PASI 60은 중국의 “consensus of diagnosis and treatment of psoriasis vulgaris in integrative medicine”에서 유효성에 대한 임계값으로 제안되었으며, 포함된 RCT가 모두 중국에서 행해졌다는 것을 고려하여 PASI 60을 총유효율의 지표로 설정하였다. 한편 건선에 대한 임상 연구에서 치료법의 비교는 여러 가이드라인에 따라 PASI 50, 75, 90, 100과 같은 다양한 반응률에 근거하여 이뤄지며 이는 PASI 점수의 50%, 75%, 90% 혹은 100%의 감소를 말한다. 일반적으로 PASI 50이 달성되지 않으면 치료 실패로 간주되며 PASI 75는 임상적으로 현실적인 점수로 간주된다⁴⁸⁾.

이상반응은 총 9편의 연구에서 보고되었으며 건조, 가려움 등이 명시되었다. 1편²⁰⁾은 특정 그룹을 명시하지 않았고 4편¹⁵⁻⁸⁾은 대조군에서, 1편¹⁶⁾의 연구에서 대조군과 실험군 모두에서 나타났다. 추적검사는 총 2편^{11,20)}에서 이루어졌으며 건선은 만성 재발성 질환에 해당하기 때문에 많은 연구에서 추적관찰이 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 연구에서 분석한 10편의 연구에 대한 비뚤림 평가를 시행하였는데, 무작위 배정 순서 생성에서 2편의 연구^{18,19)}가 난수표본과 디지털 랜덤 테이블 방법을 이용하여 비뚤림 위험이 ‘낮음(low risk)’으로 평가되었다. 1편의 연구¹⁴⁾는 치료순서에 따라 무작위 순서를 배정하여 ‘높음(high risk)’으로 평가되었고 7편의 연

구^{11-3,15-7,20)}는 무작위 배정을 언급하였으나 생성 방법을 밝히지 않아 ‘불확실(unclear risk)’로 평가하였다. 배정 순서 은폐에서는 모든 연구에서 언급이 없어 비뚤림 위험을 ‘불확실(unclear risk)’로 평가하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림의 경우 약육 특성상 중재의 차이가 크기 때문에 외관상 눈가림이 이루어지기 어렵다고 판단해 모든 연구를 ‘높음(high risk)’로 평가하였다. 결과 평가에 대한 눈가림의 경우 모든 연구에서 비뚤림 위험을 ‘불확실(unclear risk)’로 평가하였고 모든 연구에서 프로토콜은 없지만 사전 계획을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하여 보고 비뚤림 위험을 ‘낮음(low risk)’으로 평가하였다. 잠재적인 비뚤림 위험에서는 3편의 연구^{14,19,20)}가 각각 결과 서술의 오류, 대조군의 치료 기간이 명확하지 않음, 표본 수의 차이가 커 연구 설계상의 문제가 있음을 근거로 비뚤림 위험이 ‘높음(high risk)’으로 평가되었다. 7편의 연구^{11-3,15-8)}에서는 정보를 파악할 수 없어 잠재적인 비뚤림 위험을 ‘불확실(unclear risk)’로 평가하였다.

본 연구의 한계점으로는 폭넓은 자료 수집을 목적으로 아시트레틴(acitretin)에 약육과 병행 가능한 여러 처치를 포함하여, 치료군의 중재뿐만 아니라 평가 지표의 설계가 다양하여 결과를 비교할 수 있는 연구만을 대상으로 메타 분석을 시행하였고, 대상이 된 논문의 수가 적어 출판 편향은 평가할 수 없었다. 또한 평가된 연구들이 모두 ‘중국’에서 시행되어 지역적인 편향이 있다. 비뚤림 위험이 높거나 불확실한 연구들이 다수를 차지하였고 추적검사가 시행된 연구가 적었다는 점 등이 있다. 향후 아시트레틴(acitretin)에 대한 약육의 추가(add-on) 효과를 확인하는 연구에서는 같은 용량과 처치 방법으로 아시트레틴(acitretin)을 투여하고 입욕 시간, 횟수 등 약육의 처치 방법을 동일하게 한다면 연구의 이질성을 낮추는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 약육과 병행된 추가적인 처치들의 치료 기전에 대한 근거를 마련할 수 있는 질 높은 RCT 연구가 더욱 필요하다.

이러한 한계점들에도 불구하고 본 연구는 건선에 대해 최초로 중등도 건선의 일반적 치료제인 아시트레틴(acitretin)과 약육 단독 혹은 약육과 추가적 처치를 병행했을 때의 추가(add-on) 효과를 평가한 체계적 문헌 고찰과 메타 분석이라는 논문이라는 점에서 의의가 있다. 후속 연구에서 위의 한계점들을 보완하여 근거 수준이 높은 다수의 RCT들을 포함한 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

건선에 대한 아시트레틴(acitretin)에 약육을 추가(add-on)하여 병행한 효과를 알아보고자 2023년 1월 9일까지 출판된 연구들을 대상으로 수행한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내외 전체 10개의 데이터베이스에서 총 10편의 RCT가 체계적 문헌 고찰 대상으로 선정되었으며 약육과 아시트레틴(acitretin) 병행 치료와 아시트레틴(acitretin) 단독 치료와 비교한 연구는 3편, 약육, 일반적 치료, 아시트레틴(acitretin) 치료를 아시트레틴(acitretin)과 일반적 치료군과 비교한 연구는 3편, 약육, 추가적 치료, 아시트레틴(acitretin) 병행 치료를 아시트레틴(acitretin) 단독 치료와 비교한 연구는 3편, 약육, 추가적 치료, 기타 치료, 아시트레틴(acitretin) 병행 치료를 아시트레틴(acitretin)과 기타 치료와 비교한 연구는 1편이었다.
2. 모든 연구에서 총유효율을 평가 지표로 활용하였고, 메타 분석이 가능한 연구는 5편이었다. 그 외 치료 전후의 PSS 점수, 치료 전후의 PASI 점수, 완치율 등이 평가 지표로 활용되었다.
3. 약육과 아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 2편의 연구와 약육, 광선(NB-UVB) 요법, 경구 한약, 아시트레틴(acitretin) 병행 치료군과 아시트레틴

(acitretin) 단독 치료군을 비교한 3편의 연구를 포함한 5편의 연구를 메타 분석한 결과 약육을 포함한 치료군은 약육을 포함하지 않은 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군에 비해 PASI 60을 기준으로 한 총유효율이 유의하게 높았다. 또한, 약육, 광선(NB-UVB) 요법, 아시트레틴(acitretin) 병행 치료군을 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군과 비교한 2편의 연구를 하위 분석(sub-analysis)한 경우에도 약육 및 추가 치료를 포함한 치료군은 약육을 포함하지 않은 아시트레틴(acitretin) 단독 치료군에 비해 총유효율이 유의하게 높았다.

4. 전체 10편의 논문에서 아시트레틴(acitretin)의 용량은 주로 0.5mg/(kg·d) 혹은 20mg/d이 적용되었으며, 1일 2-3회와 1일 2회가 가장 많았다. 약육은 1회 30분으로 진행된 연구가 가장 많았고, 다빈도 약재는 白鮮皮(*Dictamni Radicis Cortex*), 苦參(*Sophorae Radix*), 丹參(*Salviae Miltiorrhizae Radix*), 地榆(*Sanguisorbae Radix*) 순으로 나타났다.
5. 메타 분석이 시행된 5편의 논문에서 다빈도 약재는 苦參(*Sophorae Radix*), 蛇床子(*Cnidi Fructus*), 白鮮皮(*Dictamni Radicis Cortex*), 丹參(*Salvia miltiorrhiza Bge.*), 側柏葉(*Thujae Orientalis Folium*) 순이었다.
6. 이상의 결과들을 종합해 볼 때, 중증 건선에 일반적 치료제로 사용되지만 다양한 부작용으로 제한점이 있는 아시트레틴(acitretin) 단독 치료에 비해 위장관 손실 없이 온열 자극과 수화방식으로 유효성분의 효과적인 흡수가 이루어지는 약육을 병행할 경우 아시트레틴(acitretin)의 투여 용량을 줄여 부작용을 완화하고 건선에 대한 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다. 다만, 약육의 건선에 대한 단독 효과 및 약육의 병행 효과를 확정하기 위해 추후 잘 설계된 RCT를 바탕으로 한 후속 연구가 이루어져야 할 것이다.

ORCID

- Seoyeon Jun
(<https://orcid.org/0009-0002-3777-6163>)
- Soojin Park
(<https://orcid.org/0000-0002-2585-9837>)
- Jieun Lee
(<https://orcid.org/0009-0006-8465-3499>)
- Kyuseok Kim
(<https://orcid.org/0000-0002-3802-8717>)

References

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis (Primer). *Nature Reviews:Disease Primers*. 2016;2(1):1-18.
2. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(6):1-28.
3. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The Impact of Psoriasis on Quality of Life:Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Archives of Dermatology*. 2001;137(3):280-4.
4. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *DERMATOLOGY*. 2017;232(6):633-9.
5. Zhu B, Jing M, Yu Q, Ge X, Yuan F, Shi L. Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology therapy. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(3):460-71.
6. Diaz BV, Lenoir MC, Ladoux A, Frelin C, Démarchez M, Michel S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *J Biol Chem*. 2000;275(1):642-50.
7. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6): 649-58.
8. Liu H, Gu Y, Zhang C, Liu Z, Yao S, Feng L, et al. The observed of clinical curative effect of traditional Chinese medicine bath combined with narrow spectrum UVB radiation in the treatment of psoriasis vulgaris. *Shijiazhuang:The Fifth Annual Conference of Dermatology Branch of Chinese Society of Chinese Medicine*. 2008:176-8.
9. Lei H, Chen M, Zhang N, Guo X, Yuan X, Tang L, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese medicine bath in the treatment of psoriasis vulgaris. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):10674-83.
10. Yu JJ, Zhang CS, Zhang AL, May B, Xue CC, Lu C. Add-on effect of chinese herbal medicine bath to phototherapy for psoriasis vulgaris: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:1-14.
11. Zhao X, Ma G, Han L, Li H, An Y. Effect of traditional Chinese medicine bath combined with Avi A on psoriasis vulgaris. *Medical research and education*. 2010; 27(3):66.
12. Wang J, Deng C, Li J. Therapeutic effect of traditional Chinese medicine bath

- combined with narrowband UVB on psoriasis. Medical Journal of West China. 2010;22(12):2304,2305.
13. Luo L, Cheng L, Huang C. Clinical observation on treatment of psoriasis vulgaris with narrow spectrum medium wave ultraviolet. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2010;16(12):52,53.
14. Cheng L, Luo L, Huang C, Ruan A. Clinical observation on moderate and severe psoriasis vulgaris treated by traditional Chinese medicine bath. Guangming Journal of Chinese Medicine. 2011;26(5):938-40.
15. Yu M, Wang C, Li H, Xu X, Yuan Y. Treatment of psoriasis with western medicine 39 cases. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine. 2013;34(2):192-4.
16. Geng Q. Clinical observation of 40 cases of psoriasis psoriasis treated with Avei A capsule and traditional Chinese medicine bath. Henan Traditional Chinese Medicine. 2013;33(3):391,392.
17. Yu M, Wang C, Xu X, Yuan Y. Ave A and carbtriol combined with traditional Chinese medicine bath for 68 cases of psoriasis vulgaris. China Pharmaceuticals. 2014;23(12):104,105.
18. Hao W. Observation on the curative effect of traditional Chinese medicine bath combined with Jiedu Huayu decoction on generalized plaques psoriasis. Journal of Taishan Medical College. 2015;36(7):768-70.
19. Zhao W. Observation of 54 cases of psoriasis vulgaris treated with narrow spectrum medium wave ultraviolet. Guide to Chinese Medicine. 2016;14(22):203.
20. Fu F, Chen LM. Clinical observation on treatment of psoriasis with Avi A combined with traditional Chinese medicine bath. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine. 2020;32(1):156-9.
21. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. Bmj. 2011;342:d4002.
22. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an immune-mediated and inflammatory systemic disease: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. Biomedicines. 2021;9(11):1-20.
23. Yu JJ, Zhang CS, Zhang AL, May B, Xue CC, Lu C. Add-on effect of chinese herbal medicine bath to phototherapy for psoriasis vulgaris: a systematic review. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:1-15.
24. Kwon HJ, Han SR, Jung NS. The Influence of Skin surface temperature on Transdermal Absorption of Active Substances and Changes in Skin Condition. Journal of the Korean Applied Science and Technology. 2019;36(1):299-304.
25. Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, Annunziata MC, Napolitano M, Patruno C,

- et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(9):1-19.
26. Moini JA, Ayati MH, Nadiri AA, Nasimi DAR. Efficacy of hydrotherapy, spa therapy, and balneotherapy for psoriasis and atopic dermatitis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2023;62(2):177-89.
27. Boreham DR, Gasmann HC, Mitchel REJ. Water bath hyperthermia is a simple therapy for psoriasis and also stimulates skin tanning in response to sunlight. *Int J Hyperthermia*. 1995;11(6):745-54.
28. Li JJ, Zhang X, Shen XC, Long QD, Xu CY, Tan CJ, et al. Phytochemistry and biological properties of isoprenoid flavonoids from *Sophora flavescens* Ait. *Fitoterapia*. 2020;143:1-6.
29. Khairy H, Saleh H, Badr AM, Marie MAS. Therapeutic efficacy of osthole against dinitrobenzene sulphonic acid induced-colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;100:42-51.
30. Yang D, Wang H, Peng Y, Tang Q, Ma C. Effects of Osthole on the Proliferation. Cell Cycle and Apoptosis in Human Breast Cancer Cells. *J Nanjing Norm Univ*. 2010;33:76-80.
31. Yang B, Lee HB, Kim S, Park YC, Kim K, Kim H. Decoction of *Dictamnus Dasycarpus* Turcz. Root bark ameliorates skin lesions and inhibits inflammatory reactions in mice with contact dermatitis. *Pharmacognosy Magazine*. 2017;13(51): 483-7.
32. Xiao DME, Cao YF, Che YY, Li J, Shang ZP, Zhao WJ, et al. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview. *Chin J Nat Med*. 2019;17(1):59-80.
33. Guo Z, Li Y, Hou Y, Wang Y, Liang Y, Si X, et al. Chinese herbal bath therapy for the treatment of Atopic dermatitis in children: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2022;101(47):1-8.
34. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, Sibbald RG, Toole J, Vender R, et al. Acitretin Use in Dermatology. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017; 21(3):2-12S.
35. Sung HJ, Ok SM, Huh JY, Ko MY, Ahn YW. A Study for Direct Application of Drug on Oral Mucosa. *Journal of Oral Medicine and Pain*. 2010;35(4):229-35.
36. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DM, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6): 1445-86.
37. Sun Z, Mi X, Shi W. Observation on the clinical curative effect of traditional Chinese medicine bath combined with narrow-band ultraviolet radiation in the treatment of psoriasis vulgaris. *Contemporary Medicine*. 2010;16:152,153.
38. Brożyna AA, Slominski RM, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Slominski AT. Vitamin D

- Signaling in Psoriasis: Pathogenesis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):1-23.
39. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, Mattii M, Prevete N, Balato N, et al. Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Archives of Dermatological Research*. 2013;305(3):255-62.
 40. Chen Z, Hu Y, Gong Y, Zhang X, Cui L, Chen R, et al. Interleukin-33 alleviates psoriatic inflammation by suppressing the T helper type 17 immune response. *Immunology*. 2020;160(4):382-92.
 41. Yi L, Li X, Wang Z, Zheng X, Hang H, Li L. Efficacy and safety of external application of Chinese herbal medicine for psoriasis vulgaris: a systematic review of randomized controlled trials. *J Tradit Chin Med*. 2022;42(4):493-504.
 42. Spuls PI, Rozenblit M, Lebwohl M. Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretin. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(2):17-20.
 43. Kampitak T. UVB(TL-01) and Acitretin vs Narrowband UVB Alo, in Plaque-Type Psoriasis: A Retrospective Study. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(3):S20-4.
 44. Yang XY, Cai WL, Guo CL, Chen QH. Chinese Medicine as Supporting Therapy for Psoriasis: Past, Present, and Future. *Chin J Integr Med*. 2023;29(3):280-8.
 45. Dai D, Wu H, He C, Wang X, Luo Y, Song P. Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):671-81.
 46. Zhang CS, Yang L, Zhang AL, May BH, Yu JJ, Guo X, et al. Is Oral Chinese Herbal Medicine Beneficial for Psoriasis Vulgaris? A Meta-Analysis of Comparisons with Acitretin. *J Altern Complement Med*. 2016;22(3):174-88.
 47. Zhang J, Yu Q, Peng L, Qin Y, Jing M, Huang D, et al. Benefits and Safety of Chinese Herbal Medicine in Treating Psoriasis: An Overview of Systematic Reviews. *Front Pharmacol*. 2021;12:1-15.
 48. Ihtatho D, Fadzil MHA, Affandi AM, Hussein SH. Area Assessment of Psoriasis Lesion for PASI Scoring. 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2007;2007:3446-9.
 49. Romero IB, Dauden E, Foraster CF, González-Cantero A, Carrascosa JMC. Therapeutic goals and treatment response evaluation in moderate to severe psoriasis: an experts opinion document. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1727-36.

Appendix 1. Search Terms Used in Databases

1. CNKI

(TI='psoriasis' + 'psoriasis' + '银屑病' + '白疔' + '乾癬' + '松皮癬' + '牛皮癬' + '馬皮癬' + '疔風' + '白殼瘡' + 'acitretin' + '阿维 A' + '阿维 A 胶囊') AND (TI='药浴' + 'dipping' + 'bath') AND (AB='acitretin' + '阿维 A' + '阿维 A 胶囊') AND (FT='随机' + 'RCT' + 'randomized controlled trial' + 'controlled clinical trial' + 'controlled trial' + 'clinical trial' + 'clinical' + 'randomized' + 'random' + 'controlled' + 'trial' + 'observation')

2. Pubmed

- #1 Psoriasis[MeSH Terms] OR Psoriasis[tiab] OR Palmoplantar Pustulosis[tiab] OR Pustular Psoriasis of Palms and Soles[tiab] OR Pustulosis of Palms and Soles[tiab] OR Pustulosis Palmaris et Plantaris[tiab]
- #2 traditional Chinese medicine[tiab] OR Korean medicine[tiab] OR Kampo medicine[tiab] OR herb[tiab] OR herbal[tiab] OR herbal medicine[tiab] OR botanical[tiab] OR plant extracts[tiab] OR medicinal plant[tiab]
- #3 dipping[tiab] OR bath[tiab]
- #4 Acitretin[MeSH Terms] OR Etretin[tiab] OR Isoetretin[tiab] OR Ro 10-1670[tiab] OR Neotigason[tiab] OR Ro-13-7652[tiab]
- #5 ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[Mesh Terms])
- #6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

3. Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
- #2 (psoria*):ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 (dipping):ti,ab,kw OR (bath*):ti,ab,kw OR (soak*):ti,ab,kw OR (balneology):ti,ab,kw OR (balneotherapy):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Baths] explode all trees
- #6 #4 OR #5
- #7 (traditional Chinese medicine):ti,ab,kw OR (Korean medicine):ti,ab,kw OR (Kampo medicine):ti,ab,kw OR (herb):ti,ab,kw OR (herbal):ti,ab,kw
- #8 (herbal medicine):ti,ab,kw OR (botanical):ti,ab,kw OR (plant extracts):ti,ab,kw OR

- (medicinal plant):ti,ab,kw
- #9 #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees
- #11 ("randomized-controlled trials"):pt OR ("randomized-controlled trial"):pt OR ("controlled clinical trial"):pt OR (randomized):ti,ab,kw OR (placebo):ti,ab,kw
- #12 (randomly):ti,ab,kw OR (trial):ti,ab,kw OR (groups):ti,ab,kw
- #13 #11 OR #12
- #14 (animals):ti,ab,kw
- #15 (#3 AND #6 AND #9 AND #10 AND #13) NOT #14

4. EMBASE

- #1 'psoriasis'/exp
- #2 'bath':ti,ab,kw
- #3 'dipping':ti,ab,kw
- #4 #2 OR #3
- #5 'acitretin':ti,ab,kw
- #6 'traditional Chinese medicine':ti,ab,kw OR 'korean medicine':ti,ab,kw OR 'kampo medicine':ti,ab,kw
- #7 'herb':ti,ab,kw OR 'herbal':ti,ab,kw OR 'herbal medicine':ti,ab,kw OR 'botanical':ti,ab,kw OR 'plant extracts':ti,ab,kw OR 'medicinal plant':ti,ab,kw
- #8 #6 OR #7
- #9 ('randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,kw OR 'placebo':ti,ab,kw OR 'randomly':ti,ab,kw OR 'trial':ti,ab,kw OR 'groups':ti,ab,kw) NOT 'animals'/exp
- #10 #1 AND #4 AND #5 AND #8 AND #9

5. KoreaMed

((("psoriasis"[TIAB])) AND ("bath"[TIAB])) AND ("acitretin"[TIAB])) AND (((((((("traditional chinese medicine"[TIAB])) OR ("korean medicine"[TIAB])) OR ("kampo medicine"[TIAB])) OR ("herb"[TIAB])) OR ("herbal"[TIAB])) OR ("herbal medicine"[TIAB])) OR ("botanical"[TIAB])) OR ("plant extracts"[TIAB])) OR ("medicinal plant"[TIAB]))

6. 한국 의학 논문 데이터베이스(<https://kmbase.medric.or.kr/>)

([ALL=건선] AND [ALL=한의])
 ([ALL=건선] AND [ALL=한방])
 ([ALL=건선] AND [ALL=한의학])

([ALL=건선] AND [ALL=목욕])

([ALL=건선] AND [ALL=약욕])

([ALL=건선] AND [ALL=acitretin])

7. 한국 학술 정보(<https://kiss.kstudy.com/index.asp>)

전체=건선 AND 전체=한의

전체=건선 AND 전체=한방

전체=건선 AND 전체=목욕

전체=건선 AND 전체=약욕

전체=건선 AND 전체=acitretin

8. 과학기술 지식 인프라 science on(<https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do>)

(건선) (한약 | 한방 | 한의 | acitretin | 천연물) (무작위 | 대조 | 실험 | 대조군 | 임상 연구)

9. Koreascience(<https://koreascience.kr/main.page>)

“건선” AND “한의”

“건선” AND “한방”

“건선” AND “목욕”

“건선” AND “약욕”

“건선” AND “acitretin”

10. Wanfang database

题名或关键词:(银屑病 or 白疔 or 乾癬 or 松皮癬 or 牛皮癬 or 馬皮癬 or 疥風 or 白殼瘡) 题名或关键词:(药浴) 题名或关键词:("阿维 A" or "阿维 A 胶囊") 全部:(随机)