

人參養榮湯이 장기간 고용량 스테로이드 투여 hairless mice의 피부장벽에 미치는 영향

남혜정·김윤범

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

Effect of *Insamyangyoung-tang* on the TEWL of High Dose Steroid Injected Hairless Mice.

Hae-Jeong Nam · Yoon-Bum Kim

Objective : The side effect of prolonged use of topical corticosteroids to skin is well-known. Moreover, recent studies have shown that prolonged use of systemic corticosteroids also negatively impacts skin barrier function. Corticosteroids have a major role in the practical management of many variable conditions. So, it is important to find the drug or the method which could protect the skin from the damage caused by corticosteroids. At former study, we investigated that *Insamyangyoung-tang* has some effect on skin barrier function of DNCB induced contact dermatitis hairless mice. So, this study was performed to research the effect of *Insamyangyoung-tang* on the TEWL with high dose steroid injected hairless mice.

Method : Hairless mice were divided into 4 groups ; Control group, Group A, Group B and Group C. All groups were injected triamcinolone 0.4mg for 10 times. Control group was medicated distilled water during the experimental period. Group A was medicated distilled water for 5 days before the 1st injection day, and then medicated *Insamyangyoung-tang* extract during the experimental period. Group B was medicated *Insamyangyoung-tang* extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated distilled water during the experimental period. Group C was medicated *Insamyangyoung-tang* extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated *Insamyangyoung-tang* extract during the experimental period. TEWL of each group was measured for 5 times. After the 10th injection, the tissue sample was made and the damage of epithelial cell was examined. Statistical significance was set at $p < 0.05$ by using non parametric methods and repeated-anova.

Results : Group C showed significant effect on TEWL change of hairless mice evoked by triamcinolone injection. Group A and Group B also showed some effect, but there was no statistical significance.

Key words : *Insamyangyoung-tang*, TEWL, Systemic Corticosteroids, Hairless mice

서 론

피부는 외부 환경과 항상 접하는 기관으로 우리 몸을 지키는 보호 장벽의 역할을 하고 있다. 이 피부장벽은 표피 각질층에 존재하는데, 각질층은 피부 밖으로 수분과 전해질의 소실을 억제하는 보호막의 역할을 함으로써 표피의 건조를 막고 표피가 정상적인 생화학적 대사를 할 수 있는 환경을 제공하며 물리적 손상과 화학물질로부터 인체를 보호하고 세균, 곰팡이, 바이러스 등이 피부로 침입하는 것을 방지하는 역할을 한다^{1,2)}.

장기간의 스테로이드 사용은 피부에 다양한 부작용을 나타낸다. 피부가 취약해지고 이차 세균감염의 위험이 높아진다. 무엇보다도 피부장벽기능의 이상을 초래할 수 있다. 국소 스테로이드의 도포에 의한 피부장벽 손상은 여러 연구에 의해 이미 알려져 있었으나 이에 더하여 최근 저용량 및 고용량의 전신 스테로이드 사용이 외용의 경우와 마찬가지로 피부장벽의 손상을 유발한다는 연구가 발표되었다³⁻⁵⁾. 전신 스테로이드 사용은 피부 질환 및 다양한 자가 면역성 염증 질환에 多用되는 치료 요법이므로 스테로이드 사용 시 피부장벽 손상을 최소화 시킬 수 있는 방법이 필요하다.

人參養榮湯은 《太平惠民和劑局方》⁶⁾에 수록된 처방으로 營血의 부족을 기르는 대표적인 처방이다. 임상에서 주로 만성 피부염증성 질환, 만성 호흡기 질환, 만성 소모성 질환, 만성 쇠약 등의 질환에 많이 사용되어 왔으며⁷⁾ 人參養榮湯 경구 투여는 면역력을 높이는 것으로 밝혀졌다^{8,9)}.

또한 저자들의 앞선 연구에서 외부 자극에 의한 피부장벽 손상을 억제하는 효과가 있다는 것이 밝혀졌다¹⁰⁾.

이에 人參養榮湯 경구 투여가 전신 스테로이드 투여로 유발된 피부장벽 손상을 억제하는 효과가 있을 것이라고 가정하고 hairless mice에 고용량의 triamcinolone 0.4mg을 1주일에 2회 복강주사로 총 10회 주사하고 각기 다른 방법으로 人參養榮湯을 경구 투여하여 경피수분소실도(Transepidermal water loss, TEWL) 변화를 측정하고 피부조직검사를 통하여 피부장벽의 변화를 관찰하였다. 또한 전신 스테로이드 및 人參養榮湯 복용의 간독성 여부를 관찰하기 위하여 10회의 주사가 끝난 후 hairless mice 혈청 AST와 ALT를 측정 확인하였다.

실 험

1. 동물

생후 8-12주의 표준 체중 25g 암컷 hairless mice를 중앙실험동물(주)에서 공급받아 사용하였다. 동일한 표준 사료로 사육한 뒤 고형사료와 물은 제한 없이 공급하며 12시간 낮, 12시간 밤의 생활 리듬을 주어 실험실 내에서 1주일간 적응시킨 후 사용하였다.

2. 약제

人參養榮湯은 《方藥合編》¹¹⁾에 준하여 경희대학교 한의과 대학 부속병원에서 공급받았다. 처방 구성은 다음과 같다(Table 1).

주 저자: 남해정, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실
(Tel : 02-958-9244, E-mail : handr90@korea.com)
교신저자: 김윤범, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실
(Tel : 02-958-9177, E-mail : kyb6838@hanafos.com)
• 접수 2008/06/11 • 수정 2008/07/26 • 채택 2008/08/04
* 이 연구는 2007년도 경희대학교 연구비 지원에 의한 결과임
(KHU-20070697).

Table 1. Amount and Composition of *Insamyangyoung-tang* Extract

Herbal name	Drug name	Amount (g)
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	8
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	4
人參	<i>Ginseng Radix Alba</i>	4
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	4
黃芪(蜜炒)	<i>Astragali Radix</i>	4
肉桂	<i>Cinnamomi Cortex Spissus</i>	4
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	4
甘草(炙)	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Vapratum</i>	4
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	3
防風	<i>Ledebourieliae Radix</i>	3
遠志	<i>Polygalae Radix</i>	2
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	4
大棗	<i>Zizyphi Fructus</i>	4
Total		56

3. 검액제조

人參養榮湯 6첩 분량을 유리로 된 추출병에 넣고 증류수 2,000 cc를 첨가하여 시료가 충분히 잠기도록 2시간 동안 수침한 후, 환류 냉각장치에서 온도 100℃로 3시간 동안 가열하여 1차 전탕액을 얻고, 증류수 1000 cc를 다시 넣고 1차 전탕과 같은 방법으로 2차 전탕액을 얻는다. 1, 2차 전탕액을 혼합하여 여과(filter paper No.2 Toyo Rashi Kaisha, Ltd, Japan)한 후 회전식 진공 플라스크에 넣고 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에서 감압 농축한 후 동결건조기에서 人參養榮湯 117.6g를 얻었다(수득률 35%).

4. 실험방법

Hairless mice를 각각 6마리씩 1개의 대조군(

Control group)과 3개의 실험군(Group A, B, C)으로 나눴다. 실험은 2007년 10월 29일에서 11월 27일에 걸쳐 시행되었으며 Control group을 포함하여 모든 group은 triamcinolone 0.4mg을 총 10회 복강 내 주사하였다. 처음 8회는 매 주 월요일과 목요일에 각각 1회씩 주사하였고 마지막 2회는 일요일과 화요일에 주사하였다. 人參養榮湯 분말은 증류수에 녹여 10g/100cc의 실험용액을 만들어 1g/kg/day의 분량을 qd/day로, 마지막 주사하는 날까지 경구 투여하였고 증류수의 경우도 같은 방법으로 경구 투여하였다.

각 group은 다음과 같다.

Control group -

실험 기간 동안 증류수 qd/day 경구투여

Group A -

실험 시작 전 5일간 증류수 qd/day 경구투여.

실험 기간 동안 人參養榮湯 qd/day 경구투여.

Group B -

실험 시작 전 5일간 人參養榮湯 qd/day 경구 투여

실험 기간 동안 증류수 qd/day 경구투여

Group C -

실험 시작 전 5일간 人參養榮湯 qd/day 경구 투여

실험 기간 동안 人參養榮湯 qd/day 경구투여

5. 검사 및 관찰

1) TEWL의 측정

실험 전, 2회째 주사 96시간 후, 4회째 주사 96시간 후, 7회째 주사 72시간 후 그리고 10회째 주사 24시간 후에 총 5회 TEWL을 측정하였다. 또한 人參養榮湯의 투여 방법에 따른 효능의 차이를 관찰하기 위하여 각 group 간 TEWL 변화율을 구하여 비교하였다. TEWL의 측정은 Vapometer (Delfin Technology, Finland)를 이용하여 실내 온도 24±0.5℃, 습도 55-57%로 동일한 실험실 환

경에서 측정하였다.

2) 안정성 확인

人參養榮湯 및 고용량 스테로이드 주입에 따른 간독성 여부를 확인하기 위하여 10회째 주사 24시간 후 모든 hairless mice 혈액 내 AST, ALT를 조사하였다.

3) 조직검사

10회째 주사 24시간 후 실험군과 대조군 hairless mice의背部에서 각각 생검 조직을 채취하여 hematoxylin-eosin 염색을 위해 10% formalin 용액에 고정한 후 paraffin으로 embedding한 조직을 5µm 두께로 잘라 H&E 염색을 시행하고 광학현미경으로 실험군과 각 대조군의 피부 두께, 표피 및 각질층의 변화를 관찰한다.

4) 자료 분석 및 통계처리

통계분석은 SPSS 12.0으로 하였다. 개별 group의 실험 전 후 TEWL의 차이 및 AST와 ALT는 비모수적 방법으로 통계처리 하였고 group 간 TEWL의 차이는 repeated-anova로 검증하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

실험결과

1. 개별 group의 측정 시간에 따른 TEWL

개별 group의 측정 시기에 따른 TEWL 변화에서 Group A, Group B는 실험 전과 비교하여 10회 주사 후 TEWL이 낮아졌으나 통계적 유의는 없었다. Group C는 10회 주사 후 실험 전과 비교하여 유의하게 TEWL이 낮아졌다. Control group은 10회 주사 후 TEWL이 유의하게 상승하였다 (Fig. 1).

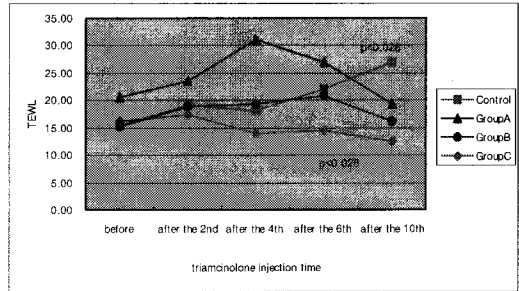


Fig. 1. Change of TEWL of each group as experimental period. Control group showed significantly higher TEWL at after the 10th injection than before injection ($p < 0.028$). Group C showed significantly lower TEWL at after the 10th injection than before injection ($p < 0.028$). The other two groups showed lower TEWL at after the 10th injection than before injection but there was no statistical significance. All groups were injected triamcinolone 0.4mg for 10 times. Control group was medicated distilled water during the experimental period. Group A was medicated distilled water for 5 days before the 1st injection day, and then medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period. Group B was medicated Insamyangyoung-tang extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated distilled water during the experimental period. Group C was medicated Insamyangyoung-tang extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period.

2. 시간 별 TEWL 변화율

TEWL 변화율 =

$$(\text{측정 당시 TEWL} - \text{실험 전 TEWL}) / \text{실험 전 TEWL} \times 100(\%)$$

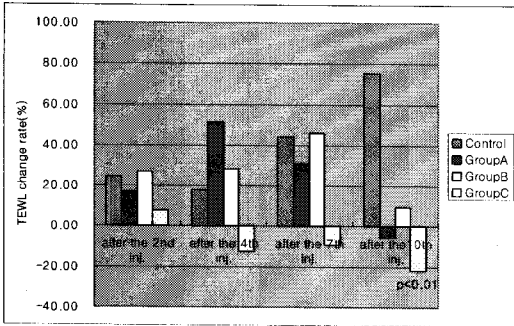


Fig. 2. TEWL change rate of each group according to the experimental period. Group C showed significantly lower TEWL change rate than Control group. Group A showed negative TEWL change rate at after the 10th injection, but there was no statistical significance. All groups were injected triamcinolone 0.4mg for 10 times. Control group was medicated distilled water during the experimental period. Group A was medicated distilled water for 5 days before the 1st injection day, and then medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period. Group B was medicated Insamyangyoung-tang extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated distilled water during the experimental period. Group C was medicated Insamyangyoung-tang extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period.

Control group은 TEWL 변화율이 점차로 증가하여 실험이 진행되면서 TEWL이 점점 더 증가하는 양상을 보였다. Group A는 4회째 가장 증가하여 점차로 감소하여 마지막 측정에서는 (-) 변화율을 보였고 Group B는 7회째에서 가장 증가하였다. Group C는 2회째 이후에는 지속적으로 (-) 변화율을 나타내었다. 특히 Group C는 Control group과 비교하여 통계적으로 유의하게 TEWL 변

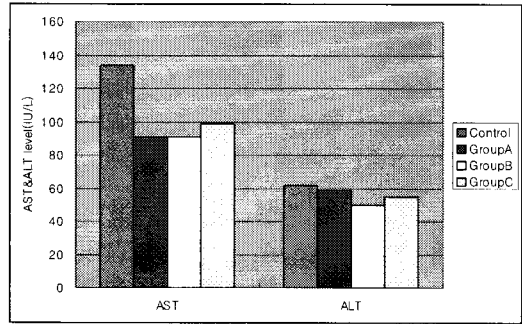


Fig. 3. AST and ALT level of each group 24 hour after the 10th injection. Control group showed higher AST and ALT than the other groups. But there was no statistical significance in both AST and ALT. Statistical significance was set at p(0.05) by using Kruskal-Wallis. All groups were injected triamcinolone 0.4mg for 10 times. Control group was medicated distilled water during the experimental period. Group A was medicated distilled water for 5 days before 1st injection day, and then medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period. Group B was medicated Insamyangyoung-tang extract for 5 days before the 1st injection day, and then medicated distilled water during the experimental period. Group C was medicated Insamyangyoung-tang extract from 5 days before the 1st injection day, and medicated Insamyangyoung-tang extract during the experimental period.

화율이 낮아졌다(p < 0.01). Group A와 Group B는 Control group과 비교하여 10회 주사 이후에 낮은 TEWL 변화율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2).

3. AST와 ALT

10회 주사 24시간 이후에 측정된 AST와 ALT

의 결과는 다음과 같았다(Fig. 3).

AST는 Control group이 다른 group과 비교하여 약간 상승되었고, ALT는 Control group과 비교하여 다른 3개의 group이 모두 비슷한 상태를 보였으며 통계적 의의는 없었다.

4. 조직

모든 그룹에서 표피층이 얇아져 있었고 각질층의 손상이 관찰되었다. 군 간 겉으로 드러나는 차이는 그다지 크지 않았다.

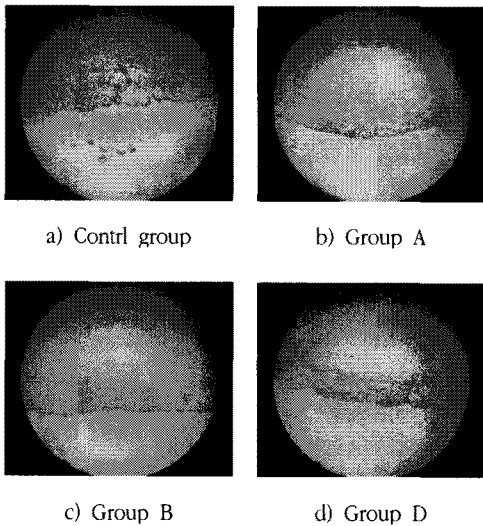


Fig. 4. Changes of epidermis. There was no significant difference of epidermis among the groups. All the groups showed thin and damaged epidermis(H&E, X 100).

고 찰

Corticosteroids는 외용 및 내복에서 다양한 부작용을 나타낼 수 있으며 특히 피부 문제는 매우

빈번하게 나타나고 중요한 부작용 중의 하나이다. 피부 위축을 가져오고 홍반을 형성하며 상처 회복을 더디게 만들고 steroid acne를 유발하기도 한다⁴⁾.

기존 corticosteroid가 피부에 미치는 영향에 대해 많은 연구결과들이 보고되었으나 대부분의 경우 세포배양에 의한 결과나 혹은 국소 도포를 할 경우 나타나는 부작용에 대한 것이었고 전신 투여의 경우도 3-4일의 짧은 기간 동안 투여하였을 경우 나타난 변화를 관찰한 것이었다¹²⁻¹⁸⁾.

최근 연구에서 안 등³⁾은 급성 피부장벽 손상 후 전신 스테로이드 주사가 스테로이드 국소 도포와 마찬가지로 표피지질 생성을 억제하여 피부장벽 회복을 저하시킨다는 것을 확인하였다. 이 등³⁾은 장기간 및 고용량 전신 스테로이드 투여가 hairless mice의 TEWL을 증가시키고 각질층을 소실시키며 총판소체의 수를 현저하게 감소시키는 것을 밝혔다. Jose A.P 등⁴⁾도 연구를 통해 저용량이라 하더라도 장기간 전신 스테로이드 요법은 피부에 안전하지 않다고 발표하였다.

Corticosteroids는 여러 다양한 질환에 있어서 임상에 필수적이다. 특히 자가면역질환 및 각종 염증성 질환의 필수약이라고 할 수 있는데 일례로 미국의 경우 rheumatoid arthritis 환자의 45-75%가 Corticosteroids를 처방 받는다고 한다¹⁹⁾. 이렇듯 많은 환자들이 장기간 corticosteroid를 내복한다는 점을 감안하면 corticosteroid의 피부에 미치는 부작용을 최소화 시킬 수 있는 방법에 대한 연구가 필요지만 아직까지 특별한 방법은 없고 다양한 보습제의 사용을 권장하는 연구^{20,21)}가 대부분이다.

최근 들어 섭취를 통해 피부장벽의 기능 유지 혹은 회복에 관여하는 미용기능식품에 대한 관심이 높아지고는 있으나 아직까지는 초기 단계로 항노화 혹은 항산화에 집중되어 있다²²⁾. 만약 어떤 약물 혹은 천연물이 섭취를 통해서 corticosteroid

로 유발된 피부장벽의 손상을 억제할 수 있다면 이는 많은 환자들을 스테로이드로 인한 피부 손상에서 벗어나게 하는 중요한 발견이 될 것이다.

人參養榮湯은 人參, 黃芪, 五味子로 補肺生津하고 當歸, 白芍藥으로 養肝藏血하여 衛氣營血의 부족을 보충하고 기능을 조절하는 대표적인 처방으로¹¹⁾ 임상에서는 虛損으로 인한 四肢沈滯, 少氣, 食慾無味 등에 상용되었고 피부과 영역에서는 피부 건조 및 과민 피부에 多用된 처방이다⁷⁾.

한의학적 입장에서 피부장벽을 고찰해보면 그 기능이 衛氣營血의 기능과 매우 유사하다는 것을 발견하게 된다. 《內經·本藏篇》에서 “衛氣는 皮膚 肌肉 腠理를 따뜻하게 하고 皮毛를 潤澤하게 하며 汗孔의 開闔을 조절하는 기능을 가졌다” 라고 하고 있다. 이제 저자들은 衛氣營血을 조화롭게 하는 대표 처방의 하나인 人參養榮湯이 피부장벽에 미치는 영향에 대한 연구로 일차적으로 DNCB로 접촉피부염이 유발된 hairless mouse를 이용하여 人參養榮湯이 피부장벽 손상을 막는 다는 것을 확인하였다¹⁰⁾.

피부의 윤기와 탄력은 각질층에 존재하는 수분해 의해 많이 좌우되며 만성 피부염 환자에서 자주 볼 수 있는 건조 피부는 각질층의 수분 함량 감소가 주요 원인이다^{23,24)}. 인체 피부 표피는 각질층을 형성해서 건조한 환경에서도 0.2-0.4mg/hr/cm²의 수분 소실만을 허용하여 피부 건조를 방지하고 다양한 외부유해인자로부터 인체를 보호하는 일차적 방어기능이 있고 이런 기능에 각질층 세포를 둘러싸고 있는 지질막 성분들이 피부 수분함량을 조절하는 인자로서 중요한 역할을 하고 있다^{25,26)}. 이러한 피부 수분 농도를 반영하는 지표는 경피수분소실(Transepidermal water loss, TEWL)로 나타낸다. 피부를 통한 수분 손실은 땀과 표피를 통한 증발로 이루어지며 이 중 표피를 통한 수분 증발은 각질층을 통한 수동확산으로 주위의 온도, 상대 습도, 피부 온도 및 각질층의 완전도에 의해

서 결정되며 이를 TEWL 이라고 한다²⁷⁾. TEWL의 측정은 피부장벽 연구에서 가장 기본이면서 중요한 부분이다.

한약을 corticosteroids 같은 약을 사용하면서 복용할 때에는 용량도 중요하지만 방법도 매우 중요하다. 약을 먹는 방법에 따라 작용하는 효능의 차이를 확인하는 것은 앞으로의 연구 방향 설정에 있어서도 매우 중요하다고 할 수 있다. 따라서 본 실험에서는 人參養榮湯 복용 실험군을 triamcinolone 주사 시작과 함께 복용하는 group(Group A), 주사 전에만 복용하고 주사 이후에는 복용을 중단한 group(Group B), 주사 전부터 실험 종료까지 지속적으로 복용한 group(Group C)로 나누어서 관찰하였다.

본 실험에서 triamcinolone 주사 직전 TEWL이 각 군간 차이가 심하게 나타났다. 특히 Group A의 경우 다른 group과 비교하여 전 기간 동안 높은 TEWL을 나타내었다. 이는 같은 실험실 환경이었지만 개별 group의 스트레스 지수 차이에 기인하는 것으로 보인다. 따라서 이 연구에서는 group간 TEWL의 비교는 하지 않았고 개별 group 내에서 실험 전·후비교를 하였다.

본 연구에서 corticosteroids인 triamcinolone 주사는 hairless mouse의 TEWL을 증가시키며, 人參養榮湯의 복용은 triamcinolone 주사로 인해 유발된 무모생쥐 TEWL 증가를 억제하는 것으로 나타났다. 다만 본 실험 결과 실험 전 단지 5일 동안만 人參養榮湯을 복용 한 Group B가 실험 시작 후 30일 동안 人參養榮湯을 복용 한 Group A와 비교하여 별다른 차이점을 보이지 않았으며, 지속적인 복용을 한 Group C가 다른 그룹과 비교하여 두드러지는 효과를 나타내었다는 점은 고려해 봐야 하는 중요한 문제점이다. 본 실험이 각 그룹의 수가 6 마리로 적고 또한 비교 대상을 TEWL로 한정하였고 30일이라는 비교적 긴 기간의 실험 동안 hairless mouse의 스트레스로 인한 상해가 있

있음을 감안할 때, 앞으로 다양한 복용법에 따른 한약의 효과에 대한 연구가 더 많이 진행되어야 할 것으로 사료된다.

조직학적으로 별다른 차이가 없는 것은 장기간의 스테로이드 주사로 인한 각질층의 위축이 심했기 때문으로 짐작된다.

한약과 다른 약을 병행 치료하거나 한약을 장기간 복용할 경우 간독성에 대한 문제가 때때로 제기된다. 이 실험에서 AST와 ALT level의 결과로 미루어 人蔘養榮湯은 간독성을 보이지 않으며 스테로이드 주사와 人蔘養榮湯을 병행치료 하는 것은 hairless mouse의 간기능에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

결 론

위의 실험결과에 따라 人蔘養榮湯의 복용은 hairless mouse의 triamcinolone 주사로 인한 피부 TEWL의 증가를 억제하고 그 효과는 주사 시작 전부터 복용하기 시작하여 주사를 맞는 기간 동안 연속 복용 할 경우에 가장 크다.

참고문헌

1. Elias PM, Epidermal lipids, barrier function and desquamation. J Invest Dermatol. 1983;80:44-9.
2. 이승헌, 황상민, 최중호 외 1인. 피부장벽. 대한피부과학회지. 1999;37(7):825-37.
3. 안성구, 천승혜나 최중호 외 1인. 무모생쥐에서 아세톤 자극후 스테로이드의 국소도포 및 스테로이드 주사에 의한 피부장벽의 회복효과. 대한피부과학회지. 2002;40(10):1173-80.
4. Jose A.P. Da Silva, Johannes W.G. Jacobs, Johannes W.J. Bijlsam. Revisiting the

Toxicity of Low-Dose Glucocorticoids ; Risks and Fears, Annals New York Academy of Sciences. 2006;1069:275-88.

5. 이진욱, 박하나, 안성구 외 2인. 장기간 및 고용량의 전신 스테로이드 투여가 hairless mice의 피부장벽에 미치는 영향. 대한피부과학회지. 2004;42(3):281-9.
6. 陳師文 等 編. 太平惠民和劑局方. 旋風出版社. 1990:165-6.
7. 조기호. 한방치방의 동서의학적 해석방법론. 서울:고려의학. 1999:411.
8. 하지용, 조성연. 인삼양영탕이 항암 및 면역조절작용에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 1998;12(1):60-71.
9. 은재순, 김대근, 최훈. 인삼양영탕이 생쥐의 특이적 면역반응에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2002;16(4):729-33.
10. Hae-Jeong Nam, Yoon-Bum Kim. Effect of Insamyangyoung-tang on the Skin Barrier Function of Hairless Mice. Korean Journal of Oriental Medicine. 2007;28(4):18-26.
11. 신재용. 方藥合編解說. 서울:成輔社. 1988;42.
12. Tammi R. A histometric and autoradiographic study of hydrocortisone action in cultured human epidermis, Br J Dermatol. 1981;105:383-9.
13. Viver A, Phillips H, Hehir M. Application of glucocorticosteroids. The effects of twice-daily vs once-every-other-day applications on mouse epidermal cell DNA synthesis, Arch Dermatol. 1982;118:305-8.
14. Woodbury R, Kligman AM. The hairless mouse model for assaying the atrophogenicity of topical corticosteroids, Acta Derm Venerol. 1992;72:403-6.
15. Sheu HM, Tai CL, Kuo KW et al.

- Modulation of epidermal terminal differentiation in patients after long-term topical corticosteroids, *J Dermatol*. 1991; 18:454-64.
16. Sheu HM, Lee JY, Chai CY et al. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids, *Br J Dermatol*. 1997;136:884-90.
17. Sheu HM, Lee JY, Kuo KW et al. Permeability barrier abnormality of hairless mouse epidermis after topical corticosteroid: characterization of stratum corneum lipids by ruthenium tetroxide staining and high-performance thin-layer chromatography, *J Dermatol*. 1998;25:281-9.
18. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ 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.
19. Townsend H.B., K.G. Saag. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis; benefits, mechanisms, and risks, *Clin. Exp. Rheumatol*. 2004;22:S77-S82.
20. Sung K, Ahn, Hana N, Bak, Byeong D, Park et al. Effects of a multilamellar emulsion on glucocorticoid-induced epidermal atrophy and barrier impairment, *Journal of Dermatology*. 2006;2:80-90.
21. Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J et al. A pilot study to determine the effect of tazarotene gel 0.1% on steroid-induced epidermal atrophy, *Int J Dermatol*. 2001;40:468-71.
22. 박장서. 피부장벽과 미용기능식품. *Food Science and Industry*. 2007;40(4):19-26.
23. 이승현, 정준, 안성구 외 2인. Hydrometer와 Corneometer를 이용한 피부표면 수분상태의 비교측정. *대한피부과학회지*. 1994;32(4):599-603.
24. 최지호. 아토피피부염에서의 피부장벽기능이상. *천식 및 알레르기*. 2000;20(5):693-4.
25. Tagami H. Electrical measurement of the water content of the skin surface. *Cosmetics and Toiletries*. 1982;92:39-47.
26. Imokawa G, Akasaki S, Hattori M. Selective recovery of damaged water holding properties by stratum corneum lipids. *Arch Dermatol Res*. 1986;281:45-51.
27. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T et al. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement, *Contact Dermatol*. 1990;22:164.