

## 소아 백반증의 한약 치료에 대한 최신 임상 연구 동향 - 중국 무작위 대조군 연구를 중심으로 -

장진우<sup>1,#</sup> · 최일신<sup>2,#</sup> · 박범찬<sup>1,2</sup> · 김기봉<sup>1,2</sup> · 천진홍<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 한의학 전문대학원, <sup>2</sup>부산대학교한방병원 한방소아과

### Abstract

## Review of Recent Clinical Research for Herbal Medicine Treatment on Vitiligo in Children - Focused on Chinese Randomized Controlled Trials -

Jang Jin Woo<sup>1,#</sup> · Choi Il Shin<sup>2,#</sup> · Park Beom Chan<sup>1,2</sup> · Kim Ki Bong<sup>1,2</sup> · Cheon Jin Hong<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>School of Korean Medicine, Pusan National University

<sup>2</sup>Dept. of Korean Pediatrics, Korean Medicine Hospital, Pusan National University

<sup>#</sup>Jang Jin Woo and Choi Il Shin are equally contributed to this paper as first authors

### Objective

The purpose of this study is to gather information from clinical studies conducted in China and analyze the effects of herbal medicine treatment for childhood vitiligo.

### Methods

The randomized controlled trials (RCTs) with herbal medicine treatment for childhood vitiligo from the Chinese Academic Journal (CAJ) from China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched. Then, each study was analyzed by demographics, disease durations, interventions, treatment periods, outcomes, adverse events, and compositions of the herbal medicine used.

### Result

A total of 6 RCTs were included. All the trials except for one used a combination of Chinese herbal medicine with Western medicine as their treatment groups. The total efficacy rate was used to measure the effectiveness, and the treatment groups reported a significantly higher total efficacy rate compared to the control groups in all studies. In one study, a control group treated with compound glycyrrhizin capsule and topical compound kaliziran tincture combination treatment was compared with a treatment group which used the same treatment that the control group received in addition to oral herbal medicine. This study also showed higher total effectiveness in the treatment group than the control group.

### Conclusions

In pediatric vitiligo, a combination of herbal medicine treatment rather than Western medical treatment alone can improve symptoms. In addition, it was suggested that the therapeutic effect can be enhanced when oral herbal medicine is used in combination with other herbal medicine treatments.

**Key words:** vitiligo, Herbal medicine, Child, Randomized Controlled Trial, Review

• Received: October 25, 2021 • Revised: November 16, 2021 • Accepted: November 19, 2021

\*Corresponding Author: Jin Hong Cheon

Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital, Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea

TEL: +82-55-360-5942 / FAX: +82-55-360-5942

E-mail: cheonjh@pusan.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

백반증은 피부에 있는 멜라닌 세포가 선택적으로 소실되어 경계가 명확한 탈색의 백색반을 특징으로 하는 후천성 저색소 질환으로<sup>1)</sup>, 유병률은 전 인구의 0.5-1%로 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 주로 10-30세 사이에서 호발하여 전체 백반증 환자의 1/3이 소아에 해당한다. 특히 12세 이하인 경우 탈색반이 많고, 가족력이 있고, 아토피 병력을 동반하는, 코브너 (Koebner) 현상이 잦은 분절형이 많으며, 12세 이상 늦게 발병하는 경우 갑상선 질환을 동반하는 말단 안면형이 많다고 한다<sup>3)</sup>.

멜라닌 세포를 표적으로 하는 CD (cluster of differentiation) 8 + T세포에 의한 자가면역이 백반증의 가장 중요한 발병기전으로 생각되고 있으며, 이외에 신경계 액절, 멜라닌 세포 자가파괴, 대사 이상, 산화 스트레스 손상 외에 일차적인 멜라닌 세포의 이상도 백반증을 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 단독으로는 백반증의 발병기전을 설명할 수 없으므로 유전적인 소인을 포함하여 생화학적, 환경적, 면역학적 요소들이 융합하여 다인자성으로 발병하는 것으로 이해되고 있다<sup>5)</sup>.

진단은 일반적으로 경계가 명확한 각질을 동반하지 않는 탈색반이 나타나는 임상 증상만으로 이루어진다. 다른 저색소질환과의 감별을 위해 우드등 검사 (wood's lamp)를 가장 많이 활용하고 있으며, 동반 증상으로 운륜모반 (halo nevus) 및 백모 등이 있을 경우 백반증 진단에 도움을 받을 수 있다. 진단은 임상 소견만으로 이루어지기 때문에 추가적인 실험실 검사는 필요하지 않지만, 임상양상이 비전형적인 경우에는 면역화학염색을 통해 병변 부위 표피 내에 멜라닌세포의 완전 소실 여부 및 진행성 경계부위의 표피에서 CD8 + T세포의 침윤 여부를 확인하여 진단에 참고할 수 있다<sup>1)</sup>.

백반증은 다른 증상 없이 탈색소 병변만 나타나는 경우가 많기 때문에 간혹 단순 미용질환 등 경미한 질환으로 간주되는 경우도 있으나 안면을 포함한 신체 어느 부위에든 지저분하게 발생하여 정신적인 스트레스를 유발하여 백반증 환자들의 삶의 질은 정상인에 비해 저하되어 있었으며, 우울, 불안 등의 심리적 스트레스로 일상생활 및 사회생활에서 고통을 받고 있다<sup>6)</sup>. 특히 소아의 경우 인지 장애, 의사소통 장애, 학습 장애로 쉽게 이어질 위험이 있어 적극적인 치료가 요구된다<sup>32)</sup>.

백반증은 그동안 다양한 분류법이 이용되었으나

2011년 Vitiligo Global Issues Consensus Conference에서 백반증 분류에 대한 국제적인 합의가 만들어졌다. 분명한 분절 형태의 탈색반이 있는 경우 분절형 백반증, 그 외 모든 형태의 비분절형 탈색반과 분절형과 비분절형이 동시에 발생하는 혼합형 백반증 등은 모두 비분절형 백반증으로 분류하였다. 이는 분절형과 분절형이 아닌 백반증의 예후가 다르기 때문인데, 분절형 백반증은 일반적으로 어린나이에 발생하는 경우가 많고 백모를 동반하는 경우가 많으며 자가면역질환과의 연관성이 낮은 편이며, 초기에 빠른 진행을 보인 후 진행이 멈추는 경향성을 보인다. 반면에 비분절형 백반증은 어느 시기에나 발생할 수 있지만 주로 시기가 늦는 편이며 초기에는 백모의 발생이 드문 편이며 자가면역 가족력과의 연관성이 있는 편이며 수술을 해도 재발이 잦은 편이다. 하지만 비분절형 백반증도 2가지 형태가 있어서 12세 이하에, 운륜모반과 조기백모 가족력이 있는 형태도 있다<sup>1)</sup>.

백반증은 자연 회복은 거의 없고 병변의 진행속도가 다양하고 경과를 예측하기 어렵다. 치료로는 크게 국소도포제, 경구제제, 광선치료 및 엑시머 레이저 (excimer laser), 표피 이식술 같은 외과적 치료로 크게 나눌 수 있다. 양방 의학적으로 백반증의 경과 및 치료 방향을 결정하는데 중요한 것은 백반증의 활동성 여부이다. 코브너 현상, 다색소 백반증, 염증성 백반증, 종이조각 병변이 나타나면 활동성 백반증이라 평가하게 된다. 활동성 백반증의 경우에는 질환의 안정화를 위하여 경구용 스테로이드제를 사용하게 되고, 백반증의 상태가 안정화되면 재색소 침착을 위해 국소치료와 자외선 치료 등을 병용하게 된다<sup>1)</sup>.

백반증의 한의학적 치료에 관련된 국내의 선행 임상 연구로는 소양인 수부 백반증을 침, 약침, 약물 등으로 치료한 Hong 등<sup>7)</sup>의 증례보고, 엑시머치료제만으로 백반증이 호전되지 않던 환자에게 한방통합치료를 병행하여 치료한 Lee 등<sup>8)</sup>의 증례보고 등이 있었으나, 대조군 연구는 아니었다.

선행 문헌고찰로는 백반증의 한약치료에 대한 Park 등<sup>9)</sup>의 임상 연구 고찰 등이 있었으나 실험대상애 소아가 포함되지 않아서 소아 백반증에 초점을 맞춘 연구는 없었다. 상대적으로 중국에서 소아 백반증의 한약 치료에 대해 무작위 대조군 연구가 활발하게 진행 중이므로 중국의 최신 연구동향을 분석하여, 향후 소아 백반증 치료에 한약을 활용하기 위한 기초 자료를 제시하고자 한다.

## II. Materials and Methods

### 1. 문헌 검색

중국의 전자 데이터베이스 검색 사이트인 중국 학술 정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 의 China Academic Journal (CAJ)을 이용하여 대상 논문을 검색하였다. 전문검색에서 검색식을 (SU = 'vitiligo' + '白斑' + '白斑症' + '白癩瘋') and (SU = '中药' + '中医药' + '本草' + '汤' + '丸' + '散' + '方' + '颗粒' + '胶囊' + 'herb' + 'herbal' + 'decoction' + 'traditional Chinese medicine' + 'combination of traditional Chinese medicine with western medicine' + 'compound' + 'therapy') and (SU = '儿童' + '小孩' + '子女' + 'child' + 'children' + 'childhood')로 설정하였다. 최신 연구동향 파악을 위해 2010년 1월 1일부터 검색일 이전까지 출판된 연구를 대상으로 하였다. 최종 검색일은 2021년 3월 17일이었다.

### 2. 선정기준 및 배제 기준

문헌 선정 기준으로는 (1) 20세 미만의 소아를 대상으로 한 연구 (2) 무작위 대조군 연구 (3) 치료군에 경구 복용 한약치료가 포함된 연구 (4) 대조군에 경구복용 또는 연고 또는 레이저 양약치료가 포함된 연구로 한정하였다. 배제기준으로는 (1) 경구용 한약을 사용하지 않고 외용제 등의 다른 방식으로만 한약을 사용한 연구 (2) 사용된 한약의 구성 약재를 명시하지 않은 연구로 설정하였다. 그 외 다른 조건은 치료군과 대조군의 설계가 동일한 연구만 포함하였다.

### 3. 자료수집 및 추출 항목

최근 출판된 연도순으로 선정된 연구들을 배열하였으며, 각 연구 별로 참여 인원수와 연령 등 특성, 유병 기간 및 기타 특징을 정리하였으며 (Table 1), 치료 방법과 기간, 평가지표 및 결과, 이상 반응 등에 관한 정보도 정리 및 요약하였다 (Table 2). 또한, 중재로 사용된 한약 처방의 구성을 정리하였다 (Table 3). 추가로 각 연구에서 사용한 약제의 빈도를 계산하여 정리하였다 (Table 4).

Table 1. Characteristics of Included Studies

1 <sup>st</sup> Author (year)	Sample size	Gender (M:F)	Age distribution (M ± SD)	Duration of disease (M ± SD)	Characteristics of Disease
Chen <sup>10</sup> (2020)	78	T: 39 (13:26)	4-12 y (8.3 ± 2.6 y)	1-24 m	Vitiligo with spleen-stomach weakness syndrome type
		C: 39 (23:16)	4-12 y (8.7 ± 2.6 y)	1-48 m	
Han et al <sup>11</sup> (2018)	70	T: 35 (20:15)	1.5-13 y (8.6 ± 2.3 y)	10.56 ± 3.79 m	Vitiligo with spleen-stomach weakness syndrome type
		C: 35 (18:17)	2-14 y (8.9 ± 2.4y)	11.77 ± 3.61 m	
Luo et al <sup>12</sup> (2017)	126	T: 63 (28:35)	2-14 y (8.36 ± 3.12 y)	1 m - 3.8 y (1.89 ± 0.63 y)	Vitiligo with Qi-blood disharmony syndrome type
		C: 63 (31:32)	3-13 y (8.79 ± 2.98 y)	2 m - 4.1 y (2.03 ± 0.86 y)	
Gao et al <sup>13</sup> (2015)	205	T: 114 (58:56)	6-14 y (10.23 ± 3.58 y)	5 m - 4y (13.32 ± 4.31 m)	NR
		C: 91 (42:49)	6-14 y (10.81 ± 3.23 y)	1 m - 4 y (12.60 ± 3.63 m)	
Wang et al <sup>14</sup> (2014)	85	T: 45 (27:18)	3-11 y (5.2 ± 1.3 y)	3 m - 4 y (9.7 ± 1.4 m)	Number of cases by lesion site (T/C) - Head/face: 10/7 - Trunk: 26/28 - Extremities: 9/5
		C: 40 (24:16)	4-12 y (5.7 ± 1.2 y)	2 m - 3.5 y (9.4 ± 1.6 m)	
Wang et al <sup>15</sup> (2014)	144	T: 90 (47:43)	3-15 y (7.52 ± 0.24 y)	3 m - 4 y (10.26 ± 0.28 m)	Number of cases by clinical type (T/C) - Vulgaris: 50/28 - Segmental: 40/26
		C: 54 (30:24)	3-14.85 y (7.28 ± 0.35 y)	3 m - 3 y 10 m (9.62 ± 0.46 m)	

M:F: male:female, M ± SD: mean ± standardized deviation, NR: not reported, T: treatment group, C: control group, y: year, m: month

Table 2. Characteristics of the Included Studies

Author (year)	Intervention		Outcome measure	Result	AE
	Methods	Period			
Chen <sup>10</sup> (2020)	T: CTx + OHM (Jianpi Xiaobai-Fang, bid) C: 308 nm excimer laser 2-3 times/w	3m	1) TER (%)	1) T>C* T: 92% C: 74%	T: erythema, swelling, blister 3 C: erythema, swelling, blister 4
Han et al <sup>11</sup> (2018)	T: CTx + OHM (Neifu-Fang, bid) C: 0.03% tacrolimus ointment	3m	1) TER (%) 2) Pigment score 3) DLQI	1) T>C* T: 97.1% C: 87.5% 2) T>C* T: 2.46 ± 0.03 C: 1.68 ± 0.07 3) C>T* T: 2.47 ± 1.29 C: 6.23 ± 2.61	NR
Luo et al <sup>12</sup> (2017)	T: CTx + OHM (Modified Guizhi-tang, tid) C: 0.03% tacrolimus ointment bid	3m	1) TER (%) 2) Recolor situation 3) VASI, DIQL, 氣-血 discord score 4) MCI 5) IgG, IgA levels 6) IgM, C3, C4 level 7) CD3 +, CD4 +, CD4 + /CD8 + level 8) CD8 + level	1) T>C T: 84.13 C: 63.49 2) T>C T: 62.83 ± 11.47% C: 53.78 ± 10.29% 3) C>T T: 6.53 ± 2.85 C: 10.25 ± 4.06 T: 5.66 ± 1.39 C: 8.75 ± 2.27 T: 5.21 ± 2.47 C: 9.73 ± 2.92 4) T>C T: 71.52 ± 15.43 C: 62.43 ± 13.78 5) T>C T: 10.21 ± 2.03 C: 9.87 ± 2.43 T: 1.49 ± 0.53 C: 1.05 ± 0.35 6) T=C(*) T: 1.43 ± 0.51 C: 1.26 ± 0.42 T: 0.82 ± 0.17 C: 0.81 ± 0.16 T: 0.18 ± 0.05 C: 0.17 ± 0.04 7) T>C T: 63.05 ± 6.93 C: 58.51 ± 5.49 T: 40.66 ± 4.67 C: 36.52 ± 3.93 T: 1.67 ± 0.45 C: 1.32 ± 0.30 8) C>T T: 25.13 ± 2.86 C: 27.75 ± 3.06	NR

Author (year)	Intervention		Outcome measure	Result	AE
	Methods	Period			
Gao et al <sup>13</sup> (2015)	T: CTx + OHM (Modified Wumei-tang, qd) + THM (Xicao Zengse-ye) + Triamcinolone acetonide C: oral treace elements + UVA therapy	6m	1) TER (%)	1) T>C <sup>+</sup> (%) T: 78.1% C: 55.0%	T: erythema, desquamation, swelling 9 C: erythema, desquamation, swelling 7
Wang et al <sup>14</sup> (2014)	T: CTx + OHM (Yangxue Qufeng-tang, 250-300ml, bid) C: 0.03% tacrolimus ointment bid	3m	1) TER (%) 2) Incidence of adverse reations	1) T>C <sup>*</sup> T: 91.1% C: 72.5% 2) C>T <sup>*</sup> T: 13.3% C: 30%	T: folliculler papule 1, erythema 2, itching 2, mild burning sensation 1 C: folliculler papule 4, erythema 3, itching 2, mild burning sensation 2, atrophoderma 1
Wang et al <sup>15</sup> (2014)	T: CTx + OHM (self-made Xiaobai decoction, 300ml, bid) C: WM (Compound Glycyrrhizin, 25mg, tid) + THM(Compound Kaliziran Tincture, bid)	3m	1) TER (%) 2) MER (%) 3) curative effect of different TCM syndrome types	1) T>C <sup>*</sup> T: 95.55% C: 81.48% 2) T>C <sup>*</sup> T: 78.88% C: 40.74% 3) T=C(*)	T: erythema, itching, blister 14 C: erythema, itching, blister 8

AE: adverse effect, NR: not reported, TER: total effective rate, DLQI: dermatology Life Quality Index, VASI: vitiligo area scoring index, MCI: melanin content index, WM: western medicine, MER: markedly effective rate, w: week, d: day, m: month, CTx: control group treatment, OHM: oral herbal medicine, THM: topical herbal medicine, qd: once a day, bid: twice a day, tid: 3 times a day, IgA: immunoglobulin A, IgG: immunoglobulin G, IgM: immunoglobulin M, C3: complement component 3, C4: complement component 4, CD8 + : cluster of differentiation 8, CD4 + : cluster of differentiation 4, TCM: traditional Chinese medicine [ : P<0.05, \*: P<0.01, (\*): P>0.05]

Table 3. Constituent of Herbal Medicine

First author (year)	Herbal medicine Ingredients
Chen <sup>10</sup> (2020)	<b>Jianpi Xiaobai-Fang (健脾消白方)</b> <i>Radix Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘) 10 g, <i>Radix Astragali</i> (黃芪) 10 g, <i>Radix Angelicae Gigantis</i> (當歸) 6 g, <i>Poria Cocos Wolf</i> (茯苓) 10 g, <i>Atractylodes lancea</i> (白朮) 10 g, <i>Radix Paeoniae Alba</i> (白芍藥) 6 g, <i>Radix Saposhnikoviae</i> (防風) 12 g, <i>Periostracum Cicadae</i> (蟬蛻) 6 g, <i>Fructus Crataegi</i> (山楂) 10 g, <i>Fructus Hordei Germinatus</i> (麥芽) 10 g, <i>Pericarpium Citri</i> (陳皮) 6 g, <i>Radix Litbospermi</i> (紫草) 10 g, <i>Radix Glycyrrhizae</i> (甘草) 6 g
Han et al <sup>11</sup> (2018)	<b>Neifu-Fang (內服方)</b> <i>Galli Stomachichum Corium</i> (雞內金) 9 g, <i>Fructus Hordei Germinatus</i> (焦麥芽) 9 g, <i>Radix Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘) 9 g, <i>Atractylodes lancea</i> (白朮) 9 g, <i>Poria Cocos Wolf</i> (茯苓) 6 g, <i>Radix Glycyrrhizae</i> (炙甘草) 3 g, <i>Radix Astragali</i> (炙黃芪) 9 g, <i>Pericarpium Citri</i> (陳皮) 6 g, <i>Semen Sesami Nigrum</i> (黑芝麻) 10 g, <i>Radix Angelicae Gigantis</i> (當歸) 9 g, <i>Flos Lonicerae</i> (金銀花) 9 g, <i>Radix Saposhnikoviae</i> (防風) 9 g - constipation (大便秘結): add <i>Semen Pruni</i> (郁李仁) - upper body vitiligo: add <i>Curcuma longa</i> (姜黃) - lower body vitiligo: add <i>Fructus Chaenomelis</i> (木瓜)
Luo et al <sup>12</sup> (2017)	<b>Modified Guizhi-tang (桂枝湯加味)</b> <i>Ramulus Cinnamomi</i> (桂枝) 5-10 g, <i>Radix Paeoniae Alba</i> (白芍藥) 5-10 g, <i>Fructus Jujubae</i> (大棗) 4-10 g, <i>Rhizoma Zingiberis Crudus</i> (生薑) 4-10 g, <i>Radix Glycyrrhizae</i> (甘草) 3-6 g, <i>Poria Cocos Wolf</i> (茯苓) 8-15 g, <i>Atractylodes lancea</i> (白朮) 6-10 g
Gao et al <sup>13</sup> (2015)	<b>Modified Wumei-tang (烏梅湯加減)</b> <i>Fructus Mume</i> (烏梅) 6 g, <i>Fructus Tribuli</i> (刺蒺藜) 9 g, <i>Semen Sesami Nigrum</i> (黑芝麻) 9 g, <i>Radix Astragali</i> (炙黃芪) 9 g, <i>Radix Pseudostellaria heterophylla</i> (太子參) 9 g, <i>Atractylodes lancea</i> (炒白朮) 9 g, <i>Semen Astragali Complanati</i> (沙苑子) 9 g, <i>Fructus Amomi</i> (砂仁) 6 g, <i>Fructus Crataegi</i> (山楂) 9 g, <i>Concha Ostreae</i> (煅牡蠣) 12 g, <i>Fructus Crataegi</i> (焦山楂) 9 g, <i>Semen Coicis</i> (薏苡仁) 15 g, <i>Radix Glycyrrhizae</i> (生甘草) 6 g

First author (year)	Herbal medicine Ingredients
	<p><b>Yangxue Qufeng-tang (養血祛風湯)</b>  <i>Radix Astragali</i> (黃芪) 9 g, <i>Radix Codonopsis Pilosulae</i> (炒黨參) 9 g, <i>Atractylodes lancea</i> (炒白朮) 9 g, <i>Semen Cuscutae</i> (菟絲子) 9 g, <i>Semen Astragali Complanati</i> (沙苑子) 9 g, <i>Semen Psoraleae</i> (補骨脂) 9 g, <i>Fructus Lycii</i> (枸杞子) 9 g, <i>Fructus Ligustri Lucidi</i> (女貞子) 9 g, <i>Herba Ecliptae</i> (旱蓮草) 9 g, <i>Semen Sesami Nigrum</i> (黑芝麻) 10 g, <i>Radix Angelicae Gigantis</i> (當歸) 9 g, <i>Radix Salviae Miltiorrhizae</i> (丹參) 9 g, <i>Caulis Spatholobi</i> (雞血藤) 9 g, <i>Radix Paeoniae Alba</i> (白芍藥) 10 g, <i>Radix Saposhnikovia</i> (防風) 6 g, <i>Fructus Tribuli</i> (刺蒺藜) 9 g, <i>Radix Angelicae Daburicae Radix</i> (白芷) 9 g, <i>Radix Glycyrrhizae</i> (甘草) 6 g</p> <p>(2014) - Those with severe spleen deficiency, loose stools (脾虛甚者, 便溏者): add <i>Dioscorea polystachya</i> (山藥) 15 g, <i>Poria cocos</i> (白茯苓) 9 g, <i>Fructus Jujubae</i> (大棗) 9 g</p> <p>- Those with thin yellow tongue coating and bloating (苔薄黃、腹脹者): add <i>Pericarpium Citri</i> (陳皮) 9 g, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 6 g</p> <p>- Those with red tongue and less fur (舌紅苔少者): add <i>Scrophularia ningpoensis</i> (元參) 5 g, <i>Opbitopogin japonicum</i> (麥冬) 9 g, <i>Dendrobium nobile</i> (石斛) 9g, <i>Polygonatum odoratum</i> (玉竹) 9 g</p>
	<p><b>self-made Xiaobai decoction (自擬消白湯)</b>  <i>Radix Astragali</i> (炙黃芪) 15 g, <i>Angelicae Gigantis</i> (酒當歸) 9 g, <i>Rhizoma Atractylodis</i> (蒼朮) 9 g, <i>Radix Polygoni Multiflori</i> (制何首烏) 12 g, <i>Rhizoma Cnidii</i> (川芎) 9 g, <i>Radix Angelicae Daburicae Radix</i> (白芷) 9 g, <i>Radix Salviae Miltiorrhizae</i> (酒丹參) 20 g, <i>Radix Lithospermi</i> (新疆紫草) 9 g, <i>Radix Paeoniae Alba</i> (炒白芍) 9 g, <i>Semen Psoraleae</i> (鹽補骨脂) 10 g, <i>Fructus Tribuli</i> (刺蒺藜) 12 g</p> <p>(2014) - liver-kidney deficiency type (肝腎不足型): add <i>Eucommia ulmoides</i> (鹽杜仲) 12 g, <i>Fructus Ligustri Lucidi</i> (酒女貞子) 10 g</p> <p>- wind-dampness retained heat type (風濕蘊熱型): add <i>Phellodendron chinense</i> (黃柏) 12 g, <i>Notopterygium incisum</i> (羌活) 10 g</p> <p>- static blood obstructing collateral vessels type (瘀血阻絡型): add <i>Rosaceae Prunus</i> (炒桃仁) 10 g, <i>Carthamus tinctorius</i> (西紅花) 9 g</p> <p>- spleen-stomach weakness type (脾胃虛弱型): add <i>Poria Cocos Wolf</i> (茯苓) 15 g, <i>Dioscorea polystachya</i> (麩炒山藥) 15 g</p> <p>- liver depression and qi stagnation type (肝郁氣滯型): add <i>Bupleurum chinense</i> (北柴胡) 12 g</p>
	<p><b>Compound Kaliziran Tincture (復方卡力孜然酊)</b>  <i>Vernonia antbelmintica</i> (驅蟲斑鳩菊), <i>Semen Psoraleae</i> (補骨脂), <i>Radix Polygoni Multiflori</i> (何首烏), <i>Radix Angelicae Gigantis</i> (當歸), <i>Radix Saposhnikovia</i> (防風), <i>Fructus Cnidii</i> (蛇床子), <i>Cortex Dictamni Radicis</i> (白鮮皮), <i>Fructus Mume</i> (烏梅), <i>Semen Sinapis</i> (白芥子), <i>Flos Caryophylli</i> (丁香)</p>

Table 4. Frequency of Herb Using to Treat Pediatric Vitiligo

Herb	Frequency
<i>Radix Astragali</i> (黃芪), <i>Atractylodes lancea</i> (白朮), <i>Radix Glycyrrhizae</i> (甘草), <i>Radix Angelicae Gigantis</i> (當歸)	5
<i>Radix Paeoniae Alba</i> (白芍藥), <i>Radix Saposhnikovia</i> (防風)	4
<i>Radix Codonopsis Pilosulae</i> (黨參), <i>Poria Cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Semen Sesami Nigrum</i> (黑芝麻), <i>Fructus Tribuli</i> (刺蒺藜), <i>Semen Psoraleae</i> (補骨脂)	3
<i>Fructus Crataegi</i> (山楂), <i>Fructus Hordei Germinatus</i> (麥芽), <i>Pericarpium Citri</i> (陳皮), <i>Radix Lithospermi</i> (紫草), <i>Semen Astragali Complanati</i> (沙苑子), <i>Radix Salviae Miltiorrhizae</i> (丹參), <i>Radix Angelicae Daburicae Radix</i> (白芷), <i>Radix Polygoni Multiflori</i> (何首烏), <i>Fructus Mume</i> (烏梅)	2
<i>Periostracum Cicadae</i> (蟬蛻), <i>Flos Lonicerae</i> (金銀花), <i>Ramulus Cinnamomi</i> (桂枝), <i>Fructus Jujubae</i> (大棗), <i>Rhizoma Zingiberis Crudus</i> (生薑), <i>Radix Pseudostellaria heterophylla</i> (太子參), <i>Fructus Amomi</i> (砂仁), <i>Rhizoma Dioscoreae</i> (山藥), <i>Concha Ostreae</i> (牡蠣), <i>Semen Coicis</i> (薏苡仁), <i>Semen Cuscutae</i> (菟絲子), <i>Fructus Lycii</i> (枸杞子), <i>Fructus Ligustri Lucidi</i> (女貞子), <i>Herba Ecliptae</i> (旱蓮草), <i>Caulis Spatholobi</i> (雞血藤), <i>Rhizoma Atractylodis</i> (蒼朮), <i>Rhizoma Cnidii</i> (川芎), <i>Vernonia antbelmintica</i> (驅蟲斑鳩菊), <i>Fructus Cnidii</i> (蛇床子), <i>Cortex Dictamni Radicis</i> (白鮮皮), <i>Semen Sinapis</i> (白芥子), <i>Flos Caryophylli</i> (丁香), <i>Galli Stomachicum Corium</i> (雞內金)	1

### III. Results

#### 1. 검색결과

총 30편의 문헌이 검색되었으며, 제목 및 초록을 검토하여 23편의 문헌이 제외되었다. 최종적으로 7편의 논문을 전문 검토한 결과, 대조군이 한약 치료이며 치료군에 양방 중재를 추가한 1편을 제외하고 총 6편의 문헌을 본 연구의 분석대상으로 선정하였다 (Fig 1).

#### 2. 연도별 분포

2014년과 2편<sup>14,15)</sup>, 2015년에 1편<sup>13)</sup>, 2017년<sup>12)</sup>, 2018년<sup>11)</sup>, 2020년<sup>10)</sup>에 각 1편의 연구가 포함되었다.

#### 3. 연구 설계

선정된 6편의 연구들 중 5편<sup>10,11,13-15)</sup>은 모두 치료군과 대조군으로 이루어졌다. Luo<sup>12)</sup>의 연구는 치료군 및 대조군과 백반증이 없는 건강군을 비교하여 면역학적 특징을 연구하였다. 대조군으로 사용된 양방치료는 모두 경구용 혹은 연고용 혹은 레이저 치료를 포함하고 있었다.

총 6편의 연구 중 3편<sup>11,12,15)</sup>의 연구는 한약 경구 복용과 양방 연고 치료를 병용한 치료군을 양방 연고만

적용한 대조군과 비교하였으며, 그 중 1편<sup>11)</sup>의 연구에서는 한약의 경구 복용 외에 추가적으로 한약제 추출액 외용법도 치료군의 치료에 포함시켰다. 4편<sup>11,12,15)</sup>의 연구에서 사용된 양방 연고는 모두 0.03% tacrolimus ointment (他克莫司软膏)이었다.

한약 경구 복용과 광치료 병용요법을 광치료 단독요법을 대조군으로 하여 비교한 연구가 1편<sup>10)</sup>, 한약 경구 복용, 한약 외용법, 미량원소 경구 복용 및 광치료 병행요법을 시행한 치료군과 미량원소 경구 복용 및 광치료 병행치료를 시행한 대조군을 비교한 연구가 1편<sup>13)</sup>이었다.

나머지 1편<sup>15)</sup>은 한약 경구 복용, 감초 (甘草) 화합물 경구 복용 및 한약제 추출물 외용 팅크제 (tincture) 병용요법을 사용한 치료군과 감초 화합물 경구 복용 및 한약제로 만든 연고 병용요법을 사용한 대조군을 비교하였다. 한약제 추출물 외용 팅크제는 위구르 의학에서 파생된 kaliziran 팅크제가 사용되었다.

#### 4. 연구대상자의 특성

연구 대상자 수는 최소 70명<sup>11)</sup>에서 최대 205명<sup>13)</sup>이었으며, 연구 대상자의 나이는 최소 1.5<sup>11)</sup>세에서 최대 15세<sup>15)</sup>이었다.

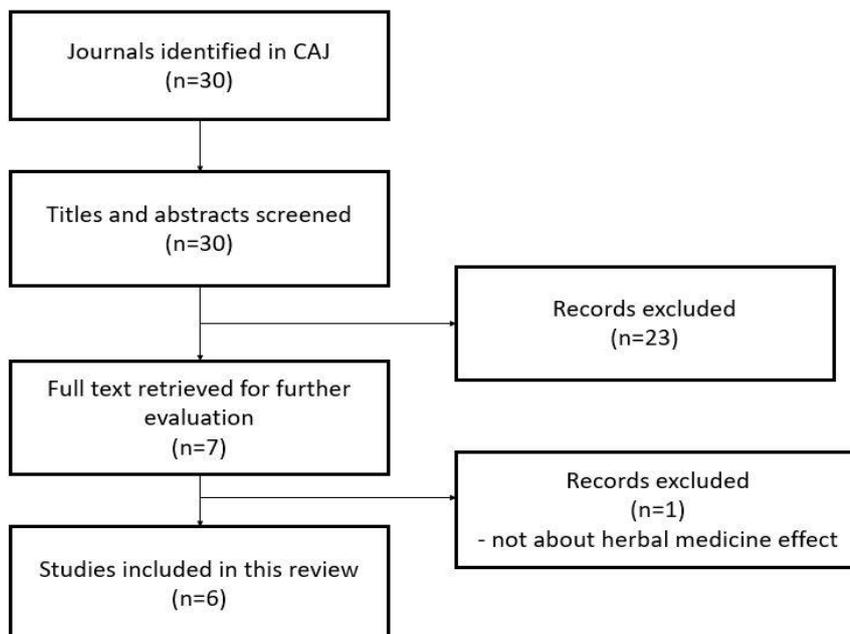


Figure 1. Flow chart of study selection process

백반증의 유병 기간을 mean  $\pm$  standard deviation의 형태로 제시한 연구는 5편<sup>11-15)</sup>이었으며, 나머지 1편<sup>10)</sup>의 연구에서는 유병 기간의 최솟값과 최댓값을 제시하는 방식을 사용하였다. 최소 유병 기간은 1개월<sup>10,12,13)</sup>이었으며, 최대 유병 기간은 4년 1개월<sup>12)</sup>이었다.

백반증의 유형을 구별한 연구는 1편<sup>15)</sup>이었으며, 비분절형과 분절형으로 분류하였다. 병변 부위에 따라 분류한 연구는 1편<sup>14)</sup>으로, 두부/안면, 체간 및 사지로 구분하였다. 활동성 백반증과 안정기 백반증을 구분한 연구는 없었다. 나머지 4편<sup>10-13)</sup>의 연구는 백반증의 유형 및 부위를 표기하지 않았다.

연구 대상자를 변증에 따라 모집한 연구는 총 3편<sup>10-12)</sup>으로, 비위허약형(脾胃虛弱型)이 2편<sup>10,11)</sup>, 기혈불화형(氣血不和型)이 1편<sup>12)</sup>이었다. 1편<sup>15)</sup>은 모집한 연구 대상자들을 간신부정형(肝腎不足型), 풍습온열형(風濕蘊熱型), 어혈조락형(瘀血阻絡型), 비위허약형(脾胃虛弱型), 간울기체형(肝鬱氣滯型)으로 구분하여 각 변증별로 1종류 또는 2종류의 약재를 추가하여 치료하였다 (Table 1).

## 5. 진단 기준

6편의 연구 모두 백반증의 임상 증상을 진단 기준으로 하였다. 유백색의 탈색반, 백색 모발 또는 정상 모발, 크기와 모양이 다양하며, 어느 부위에나 발생할 수 있다고 설명하여 진단 기준에서 특정 유형의 백반증을 명시한 연구는 없었다. 中国中西医结合皮肤性病专业委员会 (Combination of Traditional and Western medicine dermatology)에서 설정한 백반증 임상 진단 기준에 따른 연구는 1편<sup>14)</sup>, 《实用皮肤科学》, 《皮肤性病学》, 《黄褐斑和白癜风的诊疗标准》, 《临床皮肤病学》, 《中国临床皮肤病学》의 진단기준을 사용한 연구가 각 1편씩 있었다.

중의학적 진단기준을 활용한 연구는 총 4편<sup>10-12,15)</sup>으로, 그 중 《白癩风中医治疗专家共识》의 진단기준을 활용한 연구가 3편<sup>10-12)</sup>, 《白癩风的中医证型与分型分期的关系》의 진단기준을 활용한 연구가 1편<sup>15)</sup>이었으나 그 중 진단 증상을 명시한 연구는 2편<sup>10,12)</sup>이었다. 각각의 진단기준을 살펴보면, 《白癩风中医治疗专家共识》에서는 얼굴과 입술에 흔한 백반증 병변과 함께 전신피로감(神疲乏力), 식욕부진(纳差), 복창(腹胀), 변당(便溏), 설질담은(舌质淡嫩), 태백활(苔白滑), 맥허약(脉虚弱) 등을 비위허약형(脾胃虛弱型) 백반증의

기준으로 삼았으며, 백색반이 유백색 또는 분홍색 또는 빨강고 선명하지 않으며(皮肤白斑呈乳白或粉红色, 境界欠清), 얼굴과 노출 부위에 더 흔하고(多见于面部及暴露部位), 빠르게 발병하고 빠르게 진행되거나(发病急、发展较快), 가려움이나 작열감 또는 통증을 동반하며(伴有瘙痒或灼热或疼痛), 설담홍(舌淡红), 태백혹박황(苔白或薄黄), 맥현혹부삭(脉弦或浮数)한 경우 기혈불화형(氣血不和型) 백반증의 기준으로 삼았다.

## 6. 치료 기간 및 치료 내용

백반증의 한약 치료기간은 3개월이 총 6편 중 5편<sup>10-12,14,15)</sup>이 가장 많았고, 1편<sup>13)</sup>은 6개월이었다. 추적관찰을 시행한 연구는 없었다.

사용된 한약의 제형은 모든 연구에서 탕제(湯劑)를 사용하여 가장 많았으며, 한약액 외용제를 사용한 연구가 2편<sup>11,13)</sup>, 한약제 추출물 외용 톱크제를 사용한 연구가 1편<sup>15)</sup>, 감초 추출물 캡슐제를 사용한 연구가 1편<sup>15)</sup>이었다 (Table 2).

각 연구에서 사용한 처방을 분석했을 때, 건비소백방(健脾消白方), 내복방(內服方), 계지탕가미(桂枝湯加味), 오매탕가감(烏梅湯加減), 양혈거풍탕(養血祛風湯), 자가 개발한 소백탕(自擬消白湯) 등이 있었다 (Table 3).

각 연구에서 사용된 처방의 구성 약재들을 빈도를 분석한 결과, 황기(黃芪), 백출(白朮), 감초(甘草), 당귀(當歸)가 5회로 가장 많았다. 그 다음으로는 백작약(白芍藥), 방풍(防風)이 4회, 당삼(黨蔘), 복령(茯苓), 흑지마(黑芝麻), 질려자(刺蒺藜), 보골지(補骨脂)가 3회로 다빈도 사용되었다 (Table 4).

## 7. 평가 지표 및 평가 결과

선정된 6편의 연구는 모두 4-points scale (痊癒 / 顯效 / 有效 또는 好轉 / 無效)을 이용하는 총유효율 (Total effective rate, TER) 또는 유효율 (Markedly effective rate, MER)을 평가 지표로 사용하였다. 2편<sup>11,14)</sup>의 연구를 제외한 나머지 4편의 연구에서는 피부색이 정상으로 회복한 경우에는痊癒, 50% 이상을 회복한 경우에는顯效, 10% 이상 50% 미만으로 회복한 경우에는有效 또는 好轉, 10% 미만 또는 개선이 없거나 병변이 확대된 경우 無效로 하여 TER을 계산하였다. 1편<sup>11)</sup>의 연구에서는 나머지 기준은 동일하지만 색소 재생이 없

거나 백반증 병변이 확대되는 경우를 無效로 계산하였고, 다른 1편<sup>14)</sup>의 연구에서는 다른 기준은 동일하지만 好轉은 백반증 병변이 부분적으로 희미해지거나 축소된 경우로, 無效는 재색소 침착이 없거나 백반증 병변이 확대되지 않고 그대로 유지되는 경우로 계산하였다. 모든 연구에서 TER은 痊癒, 顯效, 有效 또는 好轉의 수를, MER은 痊癒와 顯效의 수를 합하여 계산하였다. 포함된 모든 연구에서 TER을 제시하였고, 모두 치료군의 TER이 대조군의 TER보다 높았으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다 ( $P < 0.05$ ). MER을 추가적으로 제시한 1편<sup>15)</sup>의 연구 또한 치료군의 유효율이 대조군의 유효율보다 유의하게 높았다.

총 유효율 외에도 Pigment score, dermatological quality of life questionnaire (DLQL), 재색소 침착 (recolor situation), vitiligo area score index (VASI), 氣 - 血 discolor score, melanin content index (MCI), immunoglobulin (Ig (immunoglobulin)G, IgM, IgA) level, complement (C (complement component)3, C4) level, T lymphocyte subsets (CD3 + , CD4 + , CD8 + , CD4 + / CD8 + ) level, curative effect of different traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types 등이 평가지표로 활용되었다.

Han<sup>11)</sup>의 연구에서는 백반증 병변에서 재색소 침착 상태를 0부터 3점까지 점수로 매긴 pigment score를 결과 지표로 사용하였다. 점수가 높을수록 백반증 피부 병변에 재색소 침착이 많이 일어난 것으로, 치료 후 치료군의 pigment score는 대조군에 비해 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ).

DLQL을 활용한 연구는 2편<sup>11,12)</sup>이며, 삶의 질이 낮을수록 점수가 높기 때문에 DLQL 점수는 삶의 질에 반비례하게 되는데, 치료 후 치료군의 삶의 질 점수는 대조군에 비해 유의하게 낮았다 ( $p < 0.05$ <sup>11)</sup>,  $p < 0.01$ <sup>12)</sup>).

Luo 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 치료전후 피부병변을 카메라로 촬영하여 소프트웨어를 사용하여 재색소 침착 상태를 평가하였다. 재색소 침착 상태를 나타내는 재색률은 (치료 전 백반부위 - 치료 후 백반증 부위) / 치료 전 백반증 부위 X 100%로 계산하였다. 치료 후 치료군이 대조군에 비해 재색률이 통계적으로 유의하게 높았다.

Luo 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 VASI를 활용하기도 하였다. VASI는 탈색반을 주어진 계산식을 통해 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% 또는 100%의 백분율로 표시하는 방법이다. 100%에서는 완전한 탈색을 의미하고, 90%에서

는 얼룩 정도의 색소가 보이며, 75%에서는 탈색반이 색소 침착 부위를 초과함을 의미하고, 50%에서는 탈색반과 색소 침착된 영역과 동일한 경우이며, 25%에서는 착색된 영역이 탈색반의 영역을 초과하는 경우를 말하며, 10%에서는 탈색반이 얼룩 정도로 존재함을 의미한다<sup>16)</sup>. 해당 연구에서 치료군이 대조군에 비해 유의하게 VASI 지수가 감소하였다 ( $P < 0.01$ ).

증상 점수를 활용한 연구들도 1편<sup>12)</sup> 있었다. Luo 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 기혈불화형 (氣血不和型) 백반증의 증상을 탈색반 부위가 유백색 또는 분홍색 또는 붉은색으로 (皮膚白斑呈乳白或粉紅色), 경계가 선명하지 않으며 (境界欠清), 얼굴과 노출 부위에 더 흔하며 (多见于面部及暴露部位), 빠르게 발병하고 빠르게 진행되거나 (发病急、发展较快), 간혹 소양감이나 작열감 또는 통증을 동반 (或伴有瘙癢或灼热或疼痛), 舌淡紅, 苔白或薄黃, 脉弦或浮數 등을 증상으로 설정하여 증상 없음, 경증, 중등도, 중증의 4단계로 나누어 각 0, 1, 2, 3점으로 평가하였다. 치료 후 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 기혈불화 점수가 감소하였다 ( $p < 0.01$ ).

MCI는 각질세포 내 멜라닌 양을 평가하기 위한 척도로, 전체 각질세포에서 멜라닌을 함유하는 각질세포의 비율을 의미한다<sup>17)</sup>. Luo 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 피부 다기능 테스트로 백반증 병변 중앙에서 3회 연속 측정된 평균값을 MCI 계산에 활용하였다. 치료후 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 MCI 점수가 증가하였다 ( $p < 0.01$ ).

Luo<sup>12)</sup>의 연구에서는 계지당을 활용한 소아 백반증 치료에서 자가 면역 조절 효과를 연구하기 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4 수치 및 CD3 + , CD4 + , CD4 + / CD8 + , CD8 + 수치를 평가하였다. 치료 전, 연구대상인 치료군 및 대조군을 백반증이 없는 건강한 15명의 소아와 비교하였을 때, 백반증이 있는 두 그룹의 말초 혈액의 IgG 및 IgA 수치는 건강군에 비해 크게 감소된 상태였고, IgM, C3, C4의 수치는 건강군과 크게 다르지 않은 상태였다. 또한 백반증이 있는 두 그룹의 CD3 + , CD4 + , CD4 + / CD8 + 수치는 건강군보다 낮았고, CD8 + 수치는 건강군보다 높았다 ( $p < 0.01$ ). 이는 최근 백반증의 중요 발병기전으로 여겨지는 CD8 + T세포에 의한 자가면역설에서 백반증 환자의 활동성 병변에서 CD8 + T세포가 더 많이 침윤되어 있어 멜라닌 세포를 선택적으로 파괴하며 이러한 CD8 + T세포가 활성화를 억제할 수 있는 조절 T세포의 능력은

감소되어 있다는 기존 연구결과와 일치하는 내용이다. 치료 후 치료군에서 IgG 및 IgA는 유의하게 증가하였으며, CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD 8 + 수치 또한 모두 상승하였으며 ( $p < 0.01$ ) 그 수치도 대조군보다 높았다 ( $p < 0.05$ ). 또한 치료 후 치료군의 CD8 + 수치는 감소하였으며 그 수준은 치료후 대조군보다 유의하게 낮았다 ( $p < 0.05$ ). 뿐만 아니라 치료 후 치료군의 IgG, IgA CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD 8 +, CD8 + 수치는 건강군과 비교하였을 때 통계적으로 유의미하지 않았다.

Wang 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 치료군에서 다양한 TCM 증후군 유형을 구분하여 유형별로 1-2개의 약재를 가하여 유효율과 총 유효율과 비교해보았으나 결과적으로 TCM 증후군 유형별 유효율 및 총 유효율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $p > 0.05$ ).

## 8. 안전성 평가

선정된 연구 중 2편<sup>11,12)</sup>을 제외한 4편<sup>10,13-15)</sup>의 연구에서 부작용을 언급하였다. 피부 홍반, 부종, 수포, 박피, 경미한 작열감, 소양감, 피부위축 등이 대표적인 부작용이었다. 부작용을 보고한 4편<sup>10,13-15)</sup>의 연구 중 2편<sup>13,15)</sup>의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 부작용이 더 많이 발견되었으나 그 차이는 크지 않았다. 2편의 연구 모두 치료군에 한약액 외용제 적용 또는 한약 외용 톱크제를 외용 적용한 연구였다. 이외 2편<sup>10,14)</sup>의 연구에서는 대조군이 치료군에 비해 부작용이 더 많은 것으로 관찰되었으며, 이중 통계분석을 시행한 연구는 1편<sup>14)</sup>으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

## IV. Discussion

한의학에서는 백전풍(白癩風), 백박풍(白駁風) 등으로 언급되고 있으며, 병인으로 혈열풍열(血熱風熱), 습열(濕熱), 기혈허(氣血虛), 간기울결(肝氣鬱結), 간신허(肝腎虛), 혈허풍성(血虛風盛), 기체혈어(氣滯血瘀) 등으로 분류되고, 외인 또는 내인으로 인하여 기부실양(肌膚失養)하게 되어 발생하는 것으로 보았다<sup>8)</sup>.

6편의 연구 중 2편<sup>10,11)</sup>의 연구에서 비위허약형(脾胃虛弱型)에 해당하는 백반증 환아를 대상으로 하였기 때문에 사용된 처방과 구성 본초들을 분석했을 때, 보익약(補益藥)에 해당하는 약재들이 많이 활용되었다. 가장 많이 활용된 약재로는 황기(黃芪), 백출(白朮),

감초(甘草), 당귀(當歸)가 5회로 최다빈도 활용되었다. 황기는 炙하여 쓰면 補中益氣(보중익기)하여 모든 기쇠혈허의 증상(一切氣衰血虛之證)에 효과가 있다고 하였다<sup>19)</sup>. 황기를 사용했다고 언급한 5편의 연구 중 3편의 연구에서는 황기를 炙하여 사용하였고 나머지 연구에서는 포제법에 대한 언급이 없었으므로, 보중익기(補中益氣)의 의미로 사용한 것으로 생각된다.

백출(白朮)은 건비익기(健脾益氣), 조습리수(燥濕利水), 지한안태(止汗安胎)의 효능을 가진 약물로 비허식소(脾虛食少), 복창설사(腹脹泄瀉), 담음현훈(痰飲眩暈), 수종(水腫), 자한(自汗), 태동불안(胎動不安) 등에 효과가 있다고 하였다<sup>18)</sup>.

당귀(當歸)는 보혈약(補血藥)에 속하고, 보혈화혈(補血和血), 조경지통(調經止痛), 윤조활장(潤燥滑腸)하는 효능이 있으며, 월경부조(月經不調), 경폐복통(經閉腹痛), 징하결취(癥瘕結聚), 붕루(崩漏), 혈허두통(血虛頭痛), 현훈(眩暈), 위비(痿痺), 장조변난(腸燥便難), 응저창양(癰疽瘡瘍), 질타손상(跌打損傷)을 치료한다<sup>18)</sup>. Yu<sup>20)</sup>의 연구에서는 당귀 추출물 및 당귀의 주된 약리성분인 decursin이 피부노화억제효능, 항산화효과, 자외선 차단력 효과가 있음을 보고하였고, Gu<sup>21)</sup>의 연구에서는 UVA (ultraviolet A)로 유도된 인간 진피섬유 아세포의 손상에 당귀의 정유에 들어 있는 물질인 angelic acid의 세포 노화억제, 항산화 및 세포 보호 효과를 세포 효능 실험을 통해 확인하였다. 또한 Shin<sup>22)</sup>의 연구에서는 참당귀 에탄올 추출물이 일반적인 자극성 화학물질이나 열화상은 물론 아토피 및 접촉성 피부염을 포함한 알러지 반응에 광범위한 항염증 효능을 발휘함을 확인하였다.

한편, 6편의 연구 중 2편<sup>10,15)</sup>에서 치료군에 소백탕(消白湯)을 활용하였는데, 소백탕은 황기와 당귀가 함께 사용되어 보기활혈(補氣活血) 효능이 있으며, 연구에 따르면 황기와 당귀를 함께 사용하게 되면 비특이적 면역, 세포 면역 및 체액 면역을 통해 신체의 면역 기능을 향상시킬 수 있다는 보고가 있었다<sup>22)</sup>.

2020년 Park 등<sup>9)</sup>의 백반증의 한약 치료에 대한 임상 연구 고찰에 따르면 활용된 처방 중 최다빈도로 사용된 약물은 활혈거어약(活血祛瘀藥)에 속하는 홍화(紅花)였지만, 본 문헌고찰에서는 최다빈도로 사용된 약물은 보익약(補益藥)에 속하는 황기(黃芪), 백출(白朮), 감초(甘草), 당귀(當歸) 등이었다. Park 등<sup>9)</sup>의 연구는 최소 생후 22개월의 소아에서 최대 73세의 성인까지 포함하는 연구로, 기체혈어형(氣滯血瘀型) 백반

증을 대상으로 한 연구가 2편 포함되어 있었다. 반면에 본 문헌고찰에서는 최소 1.5세 및 최대 15세까지의 환아를 포함하는 소아 백반증으로 한정하였으며, 비위허약형(脾胃虛弱型) 백반증을 대상으로 한 연구가 2편 포함되었다. 이러한 각 연구에 포함된 증의 변증 경향성에 따른 최다빈도 약물 차이는 소아로 대상을 한정하는 경우 ‘臟腑妙嫩, 形氣未充’하여 ‘脾常不足, 肺常不足, 腎常虛’한 소아의 생리적 특징이 반영되어 나타나는 것으로 사료된다.

이와 같은 맥락으로 Luo<sup>12)</sup>의 연구에서 질병의 병인이 외부 위기(衛氣)가 견고하지 않고 기혈(氣血)이 실화(失和)하여 발생한다고 보았고, 병위가 비폐(脾肺)에 있다고 보아 건비익기(健脾益氣), 조화영위(調和營衛)할 수 있는 계지탕 가 복령, 백출(桂枝湯加茯苓, 白朮)을 사용한 점이 주목할 만하다.

백반증은 크게 분절형과 비분절형으로 분류하며, 분절형은 몸의 정중앙을 넘어가지 않으며 자가면역과의 연관성이 낮지만, 비분절형은 몸의 양측에 대칭적으로 침범하며 자가면역과의 연관성이 높은 편으로 발생기전이 다른 것으로 추정되고 있다. 또한 백반증이 활동성인지 안정성인지 구분하는 것도 양방향 임상에서는 중요하데, 활동성 백반증의 경우에는 질환의 안정화를 위해 경구용 스테로이드를 사용하고, 안정적인 백반증인 경우 재색소 침착을 위해 국소치료나 자외선 치료를 시행하는 등 시기에 따라 치료가 달라지기 때문이다<sup>1)</sup>. 본 문헌고찰에 포함된 연구 중 백반증의 유형을 분류한 연구는 1편<sup>15)</sup>, 활동성과 안정형을 분류한 연구는 1편도 없었고, 부위에 따른 분류를 한 연구는 1편<sup>14)</sup>이었으나 임상 유형 및 시기의 분류를 하였어도 치료 내용 및 방법에는 차이가 없었다.

대조군으로 쓰이는 서양의학적 중재로 0.03% 타크롤리무스(tacrolimus)를 대조군 치료로 사용한 연구는 3편<sup>11,12,14)</sup>이었다. 타크롤리무스는 장기이식 환자에게 사용되었던 면역억제제였으나 제형이 연고로 개발되면서 피부 질환 치료에 도입되었으며, 표피 및 진피 내 여러 가지 면역 반응을 조절하여 백반증 병변 부위를 호전시켜주는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>. 광선요법을 대조군 치료로 사용한 연구는 2편<sup>10,13)</sup>이었다. 1편<sup>10)</sup>의 연구에서는 308 nm 엑시머 레이저 치료를 사용하였으며, 1편<sup>13)</sup>의 연구에서는 UVA 치료를 사용하였다. 위와 같은 서양의학적 치료를 시행한 대조군에 비해 한약치료를 병용한 모든 치료군에서 높은 백반증 치료율과 1편<sup>12)</sup>의 연구에서는 면역 수치 개선까지 보여 임상적 유효

성을 확인할 수 있었다. 이는 난치성 질환인 백반증에 한약 치료가 도움이 될 수 있음을 시사한다.

본 문헌고찰에 포함된 연구들에서, 백반증의 호전여부를 관찰하기 위하여 다양한 평가지표를 사용하였는데, 모든 연구에서 TER 또는 MER의 형태로 치료효과를 계산하였다. 모든 연구에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 TER 또는 MER을 보였지만, 2편<sup>11,14)</sup>의 연구에서는 평가기준을 변형하여 독자적인 유효율 평가기준을 만들어 사용하였다. 따라서 연구 사이의 이질성을 줄이기 위한 통일된 평가지표의 활용이 필요할 것으로 사료된다.

그 다음으로 많이 활용된 평가지표로는 DLQI를 사용하였으며, 이는 증상과 감정상태, 일상생활, 여가생활, 직장/학교, 대인관계와 치료의 6개 항목을 평가하는 10문항으로 구성되어 있다. 각 문항에서 가장 높은 점수는 3점, 가장 낮은 점수는 0점으로 구성되어 있어 최하 점수는 0점, 최고 점수는 30점으로 수치화되며, 점수가 높을수록 백반증 환자의 삶의 질에 더 큰 악영향을 미치는 것을 의미한다<sup>26,27)</sup>. 백반증은 환자의 외모에 변화를 주어 환자의 자아상이나 대인관계 등에 영향을 미치며 심리적인 문제까지 발생시킬 수 있으므로<sup>6)</sup> 중요한 결과지표이지만 소아 백반증을 대상으로 한 연구임에도 불구하고 16세 이상 성인에게 시행하도록 권고<sup>28)</sup>하는 DLQI를 사용하였다. 소아의 삶은 성인의 삶과 현저하게 다르므로 성인을 위한 지표표 사용하는 것은 부적절하다. 따라서 만 16세 이하 피부과 환자에게 적용하도록 고안된 피부과 삶의 질 지수인 CDLQI(The Children's Dermatology life Quality Index)<sup>33)</sup> 등을 활용하는 것이 더 적합했을 것으로 판단된다.

치료 전후 혈액을 채취하여 CD3 + , CD4 + , CD4 + / CD8 + , CD8 + 등 T 림프구의 subset의 수치들을 비교한 연구도 있었는데, 멜라닌 세포를 표적으로 하는 CD8 + T세포에 의한 자가면역이 백반증의 가장 중요한 발병기전으로 생각되고 있는 최신 견해와 관련하여 의미가 있는 지표이다. 치료 후 면역수치가 개선되었을 뿐만 아니라 치료군은 대조군에 비해 수치 개선 정도가 더 높았으며, 백반증이 없는 정상 대조군과 비교하였을 때도 통계적으로 유의하지 않을 정도로 면역수치가 정상화되었다는 점에서 백반증의 환아가 비정상적인 면역 기능을 가지고 있을 때, 양·한방 병용 치료가 면역 수치 개선에 임상적으로 더 유효함을 알 수 있었다.

한편, Wang 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 양방향적인 중재가 포함되어 있지 않았다. 대조군으로는 감초추출물로 만든 compound Glycyrrhizin과 위구르 외용 compound kaliziran tincture를 활용하였고, 캡슐제형으로 감초에서 추출한 glycyrrhizin glycoside, glycine과 methionine이 주 성분으로, glycyrrhizin은 습진, 원형탈모, 건선, 백반증 등 염증성 피부 질환에 광범위하게 사용되고 있다<sup>28-31)</sup>. 또한 이는 호르몬 부작용 없이 호르몬 유사 효과를 내면서 백반증 치료에 효과를 보이는 일종의 면역 조절제라고 알려져 있다. 구충반구국(驅蟲斑鳩菊), 보골지(補骨脂), 하수오(何首烏), 당귀(當歸), 방풍(防風), 사상자(蛇床子), 백선피(白鮮皮), 오매(烏梅), 백개자(白芥子), 정향(丁香)으로 만든 复方卡力孜然酊(compound kaliziran tincture)은 한약 외용 티нк제제로 국소 미세 순환을 개선시키는 동시에 국소 감광성을 높이고 멜라닌 합성을 촉진하는 효과가 있다<sup>5)</sup>. 치료군에는 대조군의 치료에 경구 복용 한약으로 자가 개발한 소백당 추가하였는데, 대조군에 비해 치료군에서 TER 및 MER이 유의하게 높게 나타났다. 이는 양방 치료 없이 한약 단독 치료의 경우, 탕약 경구 복용을 추가하면 치료 효과를 높일 수 있음을 시사한다.

포함된 연구들에서 보고한 대표적인 부작용은 피부 홍반, 부종, 수포, 박피, 경미한 작열감, 소양감, 피부위축 등이었다. 부작용을 보고한 4편<sup>10,13-15)</sup>의 연구 중 2편<sup>10,14)</sup>의 연구에서는 대조군이 치료군에 비해 부작용이 더 많았다고 보고하였으며, 2편<sup>13,15)</sup>의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 부작용이 더 많았다고 보고하였다. 그러나 2편의 연구 모두 한약 치료와 더불어 양방 연고 적용이나 한약액 외용제 또는 한약제 추출물 외용 티нк제 치료 병용군을 치료군으로, 양방 외용연고 및 레이저 병용군 또는 한약제 외용연고 치료군을 대조군으로 설정한 연구였기에 치료군의 부작용이 한약 치료 때문인지 치료군에 적용되는 치료법의 수가 많아서인지는 구별할 수 없었다. 또한 안전성 검사에 대해 통계를 시행한 연구는 1편이었으나, 해당 연구에서도 통계적인 유의성이 없다고 보고하였으며, 통계를 시행하지 않은 다른 연구에서도 치료군과 대조군의 부작용 보고 수의 차이는 적은 편에 속하였다. 그럼에도 불구하고 종합해 보았을 때 포함된 연구군으로는 한약 치료군의 부작용이 대조군보다 적거나 유사하다고 결론 내리기는 근거가 부족하므로, 백반증 치료에서 한약치료와 양방치료가 병용되었을 때 한약이 피부병변에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할

것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, CNKI의 데이터베이스만을 사용하여 중국의 임상연구만을 분석하였기 때문에 도출된 결과가 편향되었을 우려가 있다. 둘째, 임상연구에 대한 윤리적 측면의 중요성이 강조되고 있지만 포함된 문헌 중에서 기관 윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 기재한 연구가 1편도 없었다. 셋째, 분석한 문헌의 수가 적어 일반화하기 어렵다는 점이다. 넷째, 부작용 여부를 보고한 문헌은 4편밖에 없었고, 그 중 통계학적인 방법으로 비교한 연구는 1편뿐이었다는 점에서 안전성을 정확하게 판단하기 어렵다. 또한 본 문헌고찰에 포함된 연구들의 질이 대체적으로 낮으므로 연구 결과에 대한 주의 깊은 해석이 필요할 것으로 사료된다.

그럼에도 불구하고 6편의 연구 중 1편<sup>15)</sup>을 제외한 5편의 연구에서 서양의학 단독 중재를 사용한 대조군에 비해 양·한방 병용 중재를 사용한 치료군에서 유의하게 높은 TER을 보고하였고, 서양의학적 중재가 부재한 경우에도 감초 화합물 경구 복용 및 한약제로 만든 연고를 적용한 대조군에 비해 대조군 치료에 한약 경구 복용을 추가한 치료군에서 유의하게 높은 TER 및 MER을 보고하였으므로 실제 임상에서 소아 백반증을 대상으로 한 치료에 한약 중재를 활용하기 위한 참고 자료가 될 수 있을 것이라 생각된다. 향후 본 연구에서 지적한 한계점을 보완한 체계적 문헌 고찰이나 무작위 대조 연구가 추가적으로 시행된다면 소아 백반증의 한약 치료에 대한 좀 더 견고한 근거를 마련할 수 있을 것이라 판단된다.

## V. Conclusion

중국의 전자 데이터베이스 검색 사이트인 CNKI의 CAJ에서 2010년 1월 1일부터 2021년 3월17일까지 소아 백반증에 대한 무작위 대조군 한약 임상연구 6편을 분석하여 다음 같은 결론을 얻었다.

1. 연구 대상자 수는 최소 70명에서 최대 205명이었으며, 연구대상자의 나이는 최소 1.5세에서 최대 15세로 다양하였다.
2. 대조군으로 쓰인 양방 치료는 외용 연고 혹은 광

- 치료 요법 혹은 미량원소 경구 복용을 활용하였다. 한약 경구 복용과 양방 외용 연고 치료 병용한 치료군을 양방 외용 연고만 적용한 대조군과 비교한 연구는 3편, 한약 경구 복용과 광치료 병용요법을 광치료 단독요법을 대조군으로 하여 비교한 연구가 1편, 한약 경구 복용, 한약액 외용법, 미량원소 경구 복용 및 광치료 복합병용요법을 시행한 치료군과 미량원소 경구 복용 및 광치료 병용치료를 시행한 대조군을 비교한 연구가 1편이었다. 나머지 1편은 한약 경구 복용, 감초 화합물 경구 복용 및 한약제로 만든 연고 병용요법을 사용한 치료군과 감초 화합물 경구 복용 및 한약제로 만든 연고 병용요법을 사용한 대조군으로 구성하여 비교한 연구였으며, 이 연구에서는 양방 중재가 포함되어 있지 않았다.
3. 6편의 연구 중 2편의 연구에서 비위허약형 백반증을 대상으로 하였다.
  4. 한약 치료의 처방 제형으로 당제를 활용한 문헌이 6편으로 모든 연구에서 사용되었으며, 추가적인 한약 치료로 한약액 외용제를 사용한 연구는 2편, 한약제 추출물 외용 톱크제를 사용한 연구는 1편, 감초 추출물 캡슐제를 사용한 연구는 1편이 있었다.
  5. 사용된 처방은 연구별로 상이하였으나, 소백당을 활용한 연구는 2편이었으나, 처방의 약제 구성이나 용량은 달라, 공통된 약제는 황기, 당귀, 자초, 백작약뿐이었다.
  6. 다용된 약제로는 황기, 백출, 감초, 당귀가 5회로 가장 많았으며, 그 다음으로 백작약, 방풍 4회, 당삼, 복령, 흑지마, 질려자, 보골지 3회 순으로 사용되었다.
  7. 모든 문헌에서 TER을 평가지표로 사용하였으며, 1편의 연구에서 추가적으로 MER을 추가적으로 활용하였다. 백반증 피부병변의 소실 정도에 따라 TER 또는 MER을 평가하였다. 모든 연구에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 효과를 보고하였다.
  8. 1편의 연구에서는 서양 의학적 치료 중재가 부재하였는데, 대조군의 치료에 경구 당약 중재를 추가한 치료군에서 유의하게 더 높은 TER 및 MER을 보고하였다. 이는 한약 치료시에도 경구 당약 복용을 할 경우 치료 효과를 높일 수 있음을 시사한다.
  9. 그 외 평가지표로는 Pigment score, DLQL, recolor situation, VASI, 氣 - 血 discore score, MCI, immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) level, complement (C3, C4) level, T lymphocyte subsets (CD3 + , CD4 + , CD8 + , CD4 + / CD8 + ) level 등이 활용되었다. 모든 연구에서 치료군이 대조군에 비해 각 항목에서 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다.
  10. 부작용 여부에 대해 보고한 연구는 총 6편 중 4편이었으며, 피부 홍반, 부종, 수포, 박피, 경미한 작열감, 소양감, 피부위축 등이 대표적인 부작용이었다. 그 중 2편의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 부작용이 더 많이 발견되었으나 그 차이는 크지 않았다. 2편의 연구에서는 대조군이 치료군에 비해 부작용이 더 많이 발생하였다고 보고하였으며, 이 중 통계분석을 시행한 연구는 1편으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 소아는 성인보다 소화 기능이 약하고 약물의 부작용에 취약하므로 한약을 병용했을 때 이상 반응에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

## VI. Acknowledgement

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업 (2년)에 의하여 연구되었음.

## VII. References

1. Oh SH. Classification and diagnosis of vitiligo. J Korean Med Assoc. 2020;63(12):731-40.
2. Taieb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the

- Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007; 20:27-35.
3. Ezzedine K, Silverberg N. A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatr.* 2016;138(1):1-14.
  4. Spritz RA, Anderson GH. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):245-55.
  5. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-7.
  6. Kim DJ, Lee UH, Kim MS. Assessment of the quality of life in Korean patients with vitiligo. *J Korean Dermatol.* 2016;54(6):409-21.
  7. Hong YH, Kim SW, Cho YC. Four cases of Soyangins vitiligo patients gotten better by oriental medical treatment who have the symptoms in the hans. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2015;28(1): 152-9.
  8. Lee JH, Kim SY. Four cases of vitiligo patients treated by oriental medical treatment who have experienced Excimer laser treatment. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2014;27(3):205-12.
  9. Park SG, Park SH, Lee SH, Lee JY. A review of clinical researches for herbal medicine treatment on vitiligo. *J Pediatr Korean Med.* 2020;34(2):57-74.
  10. Chen XR. Clinical observation on the treatment of 39 cases of vitiligo in children with deficiency of spleen and stomach by self-made Jianpi Xiaobai Decoction combined with 308 excimer laser. *Shanxi J Chin Med.* 2020;49(15):2046-8
  11. Han XW, Li T, Zhang T. Clinical study of traditional Chinese medicine combined with tacrolimus ointment in treating 35 cases of spleen and stomach weakness in children with vitiligo. *Chin J DV Integr Med.* 2018;17(6):512-5.
  12. Luo GP, Wang TJ, Ren YY, Zhu GH. Regulatory effect of modified Guizhitang on immune function of atients with vitiligo with qi-blood circulation. *Chin J Experimental Traditional Med Formulae.* 2017;23(22): 188-93.
  13. Gao DW, Cai RK. All-Day Comprehensive therapy for children vitiligo. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine.* 2015;10(3):362-5.
  14. Wang LH, Zhang YQ. Effect of combined therapy of traditional Chinese and Western medicine on children's vitiligo. *Journal of Clinical Medicine in Practice.* 2014;18(17):172-3.
  15. Wang SC, Song L, Li L, Wang S. Clinical observation on treatment of 90 cases of vitiligo in children with self-made Xiaobai decoction combined with compound glycyrrhizin and compound Kali Cumin tincture. *J Tradit Chin Med.* 2014;55(16):1398-400.
  16. Tamihiro K, Takashi H. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatology Research and Practice.* 2011;2011:750342.
  17. Kwak TJ, Chang MY, Lee SM, Park SK, Park SM. Comparative study of melanin content in corneocyte with skin color. *J Soc Cosmet Scientists Kor.* 2010; 36(3):193-8.
  18. Kim IR, Kim HC, Kuk YB, Park SJ, Park YG, Park JH, Seo BI, Seo YB, Song HJ, Shin MK, Lee YJ, Lee YC, Lee JH, Lim GH, Jo SI, Jung JG, Joo YS, Choi HY. *Bonchohak.* 2nd ed. Seoul: Young Lim Sa Publishing Co. 2012:578-9.
  19. Kim IR, Kim HC, Kuk YB, Park SJ, Park YG, Park JH, Seo BI, Seo YB, Song HJ, Shin MK, Lee YJ, Lee YC, Lee JH, Lim GH, Jo SI, Jung JG, Joo YS, Choi HY. *Bonchohak.* 2nd ed. Seoul: Young Lim Sa Publishing Co. 2012:163-4.
  20. Yu MA. Studies on regulation of skin anti-aging related proteins in *Angelica Gigas Nakai* extracts and de-cursin-stimulated human dermal fibroblast [Doctorate]. [Suwon]: Ajou University Graduate School; 2011 Feb. 125p.
  21. Gu JE. Effect of angelic acid on cellular senescence, anti-oxidation, and DNA repair mechanism in human dermal fibroblasts [Doctorate]. [Seoul]: Konkuk University Graduate School; 2016 Feb. 82p.
  22. Shin SH. Anti-inflammatory effects of ethanol extract of *Angelica Gigantis Radix* [Doctorate]. [Cheongju]: Chungbuk University Veterinary; 2008 Feb. 159p.
  23. Jeong AR, Lee JY, Chang GT, Lee SH, Lee JH, Baek JH, Lee HR, Ku EJ, Kim JH, Min SY, Kim BNR, Yu SA, Kwon JH, Kim KB, Cheon JH, Jeong HS, Seong HG, Jeong MJ, Park EJ. *Pediatrics of Korean medicine.* 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co.

- 2020:30.
24. Jeong AR, Lee JY, Chang GT, Lee SH, Lee JH, Baek JH, Lee HR, Ku EJ, Kim JH, Min SY, Kim BNR, Yu SA, Kwon JH, Kim KB, Cheon JH, Jeong HS, Seong HG, Jeong MJ, Park EJ. *Pediatrics of Korean medicine*. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:881-2.
  25. Kim HJ, Sung HC, Park KD, Na GY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW. The effects of tacrolimus on keratinocytes and melanocytes of vitiligo. *J Kor Dermatol*. 2006; 44(6):708-13.
  26. Finlay AT, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
  27. Kim DJ, Lee UH, Kim MS. Assessment of the quality of life in Korean patients with vitiligo. *J Kor Dermatol*. 2016;54(6):409-21.
  28. Xu W, Li Y, Ju M, Lai W, Lu XY, Shi HJ, Shi WM, Gu H, Li LF. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of compound Glycyrrhizin capsules combined with a topical corticosteroid in adults with chronic eczema. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:6127327.
  29. Yang D, Zheng J, Zhang Y, Jun Y, Gan C. Total glucosides of paeony capsule plus compound glycyrrhizin tablets for the treatment of severe alopecia areata in children: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:378219.
  30. Wu WZ, Zhang FR. Glycyrrhizin combined with acitretin improve clinical symptom of psoriasis via reducing + 17 cell differentiation and related serum cytokine concentration. *Int J Clinical Experimental Med*. 2015; 8(8):16266-72.
  31. Mou KH, Han D, Liu WL, Li P. Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(8):e5354.
  32. Silverberg JI, Silverberg NB. Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):309-18.
  33. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942-9.