

마우스 모델에서의 생약복합제의 여드름 치료 효능

이기만^{1,2} · 이금선^{1,2} · 심 홍^{1,2} · 오세균³ · 박일호¹ · 임동술¹ · 강태진^{1,2*}

¹삼육대학교 약학대학, ²삼육대학교 만성병 연구소, ³(주)로다멘코스메틱스

Anti-Acne Effects of Herbal Complex in Acne Vulgaris Mouse Model

Ki Man Lee^{1,2}, Geum Seon Lee^{1,2}, Hong Shim^{1,2}, Se Koon Oh³, Il Ho Park¹,
Dongsool Yim¹ and Tae Jin Kang^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

²Institute of Chronic Disease, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

³Lordamen Cosmetics Co., Seoul 137-070, Korea

Abstract – Acne, also known as Acne vulgaris, is a common disorder of human skin involving the sebaceous gland and *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). The purpose of this study was to demonstrate whether anti-acne herbal complex (AAHC), a functional extract from herbal complex can be used for acne treatment as a natural product. We first demonstrated anti-acne activity of AAHC in mouse acne model. Acne was induced by injecting *P. acnes* on the backside 2×10^7 CFUs in ICR mice and then the mice were treated with AAHC by dermal application once daily. ACFREE[®] (clindamicin phosphate) was used as a positive control. Treatment with AAHC decreased the *P. acnes*-induced skin swelling and inflammation. AAHC treatment significantly decreased serum DHT concentration in acne-induced mice. Especially, treatment of 20% AAHC in mice was more effected than 40%. We next evaluated the antimicrobial property of AAHC against *P. acnes*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), and *Escherichia coli* (*E. coli*). Incubation of *P. acnes*, *S. aureus*, and *E. coli* with AAHC showed minimal inhibitory concentration (MIC) values against the bacterial growth lower. Alamar blue method was also carried for the antibacterial activity. It was effectively MIC level at 6.25% of *P. acnes*. AAHC effectively inhibited the growth of *S. aureus* and *E. coli* at 0.097% on MIC level, respectively. Our results showed the potential of using AAHC as an alternative treatment for antibiotic therapy of acne and the application of AAHC as a herbal medicine for acne treatment.

Key words – Acne vulgaris, *Propionibacterium acnes*, AAHC, DHT, MIC

피부표면의 형태변화는 여러 가지 피부노화, 혹은 피부질 환들과 관련되어 있으며,^{1,2)} 인구의 80~90%가 경험하는 흔한 피부질환인 여드름은 일부에선 심한 염증반응으로 흉터를 남기게 된다.^{3,4)} 여드름의 원인은 다양한 인자가 관련되어 있으며 여러 인자의 상호작용으로 인하여 임상증상이 나타나지만 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 잘 알려진 여드름의 병인은 면포형성과 남성호르몬에 의해 유발된 피지분비 증가, 박테리아의 증가, 염증유발 및 피부장벽의 기능 이상 등이 있다.⁵⁾ 면포는 모피지선 내의 각질세포 축적에 의해 발생되는데 이 원인은 비정상적으로 증가된 모낭 표피의 각질형성세포의 과증식 현상과 각질세포의 탈락이 제대로 일어나지 못해 생기는 각질세포의 유착 때문이다.⁵⁾

또한 남성호르몬의 분비 증가에 따른 피지의 과도한 생성으로 발생하는 염증질환으로 원인으로 알려진 여드름균인 *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)는 지방분해효소(lipase)를 분비하여 피지를 유리지방산으로 지질분해하고 모낭벽을 자극하여 모낭 및 그 주위에 여드름을 형성하는 것으로 알려져 있다.^{3,6)} 우리 몸은 스트레스를 받게 되면 스트레스를 극복할 수 있는 호르몬인 코티솔(cortisol)을 분비하는데^{2,7)} 이로 인해 피지분비가 더 많아지고 여드름을 악화시키는 기전으로 스트레스가 피지선 과형성을 유발하는 부신 안드로겐과 glucocorticoid를 증가시키는 것으로 보고되었다.⁸⁾ 여드름 병변에서 염증에 주요한 역할을 하는 substance P를 함유한 신경섬유가 피지선 주위에 더 많았으며 또한 분해 효소인 neutral endopeptidase가 증가되어 있는 것이 관찰된 연구가^{5,9)} 있고 배양된 피지선에도 substance

*교신저자(E-mail): kangtj@syu.ac.kr
(Tel): +82-2-3399-1608

P가 피지선 내에 neutral endopeptidase의 발생을 유발시키는 것이 관찰되었는데 이것은 여드름이 신경학적이거나 정신적 요소와 관련 있음을 나타내 주는 것이다.⁵⁾ 남성호르몬인 안드로겐의 작용에 있어서 특히 모유두부(follicular in fundibulum)와 피지선내의 type I 5알파-환원효소(5 α -reductase)가 증가하여 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)의 생성이 증가하게 되고 이는 수용체의 민감성 증가와 함께 피지생성의 증가에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.²⁾

여드름의 병인에 중요한 역할을 하게 되는 박테리아의 증식 역시 중요한 역할을 하게 되는데 특히 여드름균의 경우 정상 성인의 피부 상재균 임에도 불구하고 병인의 중요한 역할을 담당한다.⁵⁾ 그리고 피지 내 지질성분이 변화하게 되어 유발된 여드름 피부는 콜레스테롤과 콜레스테롤 황산염간의 불균형을 초래하여 모낭 내 각질세포 사이의 결합을 증진시킴으로 모낭정체 과각화증이 초래되며, 아실세라미이드의 리놀산의 감소 역시 모낭의 수분함량증가와 여드름균 증식을 촉진시켜 염증을 악화시킨다.¹⁰⁾ 여드름균의 작용을 억제하기 위해 화학적 합성 항생제가 여드름 치료제로 처방이 되고 있으나 내성과 같은 다양한 부작용으로 문제가 되고 있다. 항생제의 부작용을 줄이려는 측면에서 천연물이 주요한 대체 제제로 주목받고 있고, 더불어 해양 천연물에 대한 연구도^{11,12)} 발표된 바 있으며 여러 한약재나 패치¹³⁾등을 이용한 치료 방법의 개발 등 다각도의 연구들이 진행되고 있는 실정이지만 아직도 정확한 병인이 밝혀지지 않았으며 획기적인 치료제도 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 민간에서 피부질환의 예방과 치료에 사용되어온 생약복합제를 가지고 연구를 진행하였는바 그 중 항균작용을 가진 오배자와 천련자, 항염과 항미생물 효능을 지닌 것으로 보고된 창이자 및 피부 종기 등에 사용되어 왔다는 초장초를 혼합한 조성물인 AAHC (anti-acne herbal complex)를 이용하여 여드름질환 동물모델에서 여드름의 치료효능과 여드름균, 황색포도상구균에 대한 항균 효과에 대해 평가함으로써 여드름 관련 제품으로의 개발 가능성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 시료 - ACFREE 외용액(용액 100 ml 중 클린다마이신포스페이트(7(S)-chloro-7-dexylincomycin-2-phosphate) 1.188 g (클린다마이신으로서 1.0 g)은 (주)신신제약(Ansan, Korea)에서 시판중인 것을 구입하여 사용하였으며, (주)로다멘코스메틱스(Seoul, Korea)에서 제작된 AAHC를 공급받아 시료로 사용하였다. 그 외의 시약은 시중에서 구입할 수 있는 최상급을 사용하였다.

실험동물 - 실험동물로 사용한 ICR 마우스(4주령, 18-20 g)는 (주)한림실험동물(Whasung, Korea)에서 공급받아 삼육

Table I. List of herbal medicine used for experiment

생약명	
초장초(酢漿草)	Oxalidis Herba
오배자(五倍子)	Galla Rhois
창이자(蒼耳子)	Xanthii Fructus
천련자(川練子)	Meliae Fructus

대학교 의명신경과학연구소 동물실에서 1주일 동안 안정화시킨 후 사용하였다. 온도(23 \pm 2°C), 습도(55 \pm 10%) 및 명암 주기(12 시간)는 자동으로 조절되도록 하였으며 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

실험물질 AAHC의 제조 - 본 실험에서 사용한 약제는 경동시장에서 구입하였고 (주)로다멘코스메틱스에서 제조한 것을 공급받아 사용하였다. 초장초 잎 10 g, 오배자 10 g, 천련자 열매 5 g, 창이자 잎 5 g의 건조분말을 혼합, 에탄올과 정제수의 혼합 극성용매로 추출한 후 그 추출액을 수욕상에서 감압 농축하여 실험물질을 얻었다(Table I). 이 추출물들을 (주)로다멘코스메틱스가 지정한 비율로 혼합한 후 연고기계(프로필렌글리콜, 세라미이드 및 피롤리돈 카르본산 나트륨 혼합물)를 첨가하여 여드름치료용 조성물을 제조하였다.

균주 - 항균 실험에 사용한 균주는 혐기성 균주인 여드름 유발균주(*P. acnes*)로 삼육대학교 예방약학 연구실에서 분양받아 사용하였다. 균의 생육배지로써 Reinforced-clostridial Broth (Difco, USA)를 사용하였으며 37°C, 72시간 동안 배양하였다. 대장균(*Escherichia coli* KACC 25922)과 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus* KACC 10768)은 국립농업유전자센터에서 분양 받아 사용하였다. ampoule상태로 분양된 균주를 각각 멸균수에 현탁한 후 LB agar (BioShop) 배지에 접종하고 37°C에서 24시간 배양하여 single colony를 확인하였다. 이후 single colony를 LB broth (BioShop)에서 증식하여 실험에 사용하였다. 균 보존은 20% glycerol (Sigma Co.)을 이용하여 -70°C에서 동결 보존하였으며 시험 하루 전 증식시켜 사용하였다.

마우스의 여드름 유발 - 안정화 기간이 지난 후 마우스 등의 귀 하단부에서부터 꼬리 상단부까지 전체를 제모하고 24시간 방치한 후 4등분하여 각 부위에 소독된 주사기를 이용하여 2 \times 10⁷ CFUs의 여드름균을 주입하여 여드름을 유도하였다.¹⁴⁾ 일주일 동안 상태를 관찰한 후 같은 양의 균을 재주입하여 여드름을 유발시켰다(Fig. 1A).

시험약물의 처치 및 항여드름 효능 - 여드름이 유발된 마우스를 선별하였으며 여드름 비유발군, 대조군, 시험물질 도포군과 양성대조군으로 분류한 후 오전 10시-11시 사이에 대조군에는 control base를, 처치군에는 AAHC 10, 20, 40%를 함유한 연고 20 mg을 1일 1회, 1주일 또는 2주일 동안 등 부위에 붓을 이용하여 도포하였으며, 양성대조군의 동물

에는 ACFREE 외용액을 도포하였다. 시험물질을 도포 후 1, 3, 7, 14일이 되는 시점에 육안으로 여드름 증상의 정도를 측정하였다.

혈중 DHT 측정 - 시험물질 처치 후 2주되는 시점에서 thiopental sodium (50 mg/kg)을 복강 주사하여 마우스를 마취시킨 후 심장 혈액을 채취하였고, 3,500 rpm, 7분, 4°C에서 원심분리하여 혈장을 얻은 후 DHT (디하이드로테스토스테론, dihydrotestosterone) ELISA kit (Alpha Diagnostic intl. San Antonio, TX. USA)를 사용하여 DHT 함량을 측정하였다.

항균활성 실험 - 항균 효능을 측정하기 위해 paper disc diffusion 방법을 사용하였다. 배양된 세균을 LB agar 배지에 1×10^6 CFU/ml로 되도록 희석하여 각각 100 µl 씩 spreading 하였다. Paper disc (Advantec, 8 mm)에 AAHC를 각각 50 µl 씩 흡수시키고 실온에서 1시간 확산시킨 후 세균이 도달된 배지 상에 고정시켜 37°C에서 배양하였다. 24시간 후 paper disc 주위의 inhibition zone 생성 여부를 항균활성을 확인하였다. 또 다른 항균 활성을 알아보기 위한 최소성장 억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 측정은 alamar blue (Invitrogen, USA) 지시약을 이용하여 실시하였

다. 간단히 설명하자면, 96 well plate에 LB broth 배지를 각각 100 µl 씩 넣은 후 AAHC를 각각 첫 번째 well에 100 µl 씩 첨가하였다. 이후 100 µl 씩 단계 희석하여 농도별로 희석된 모든 well에 증식된 세균 (5×10^5 CFUs/ml)을 100 µl 씩 넣어 최종 volume을 200 µl로 고정하였다. 이를 37 °C에서 24시간 배양한 후 alamar blue 시약을 20 µl 씩 넣어 1시간 다시 배양하고 발색여부로 MIC를 확인하였다. 균주는 여드름균, 대장균 및 황색포도상구균을 사용하였다.

통계처리 - 모든 실험 결과는 ANOVA (one way analysis of variance)를 이용하여 통계 처리하였고, Post-hoc test로 Newman-Keuls Test를 사용하여 p<0.05 수준 이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

결과 및 고찰

마우스에서의 함여드름 효능 시험 - 여드름 증상들을 종합하여 관찰한 결과 AAHC를 3일간 도포한 경우 AAHC의 10%, 20%와 40%의 투여군에서 유의성 있게 감소하였으며 7일간 도포한 실험군에서는 저용량을 제외한 모든 농도의 AAHC의 처리가 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다. 14일간 도포한 실험에서도 저용량을 제외한 모든 농도의 AAHC의 모든 용량군에서 ACFREE 외용액에 비해 더 좋은 효과를 보여주었다(Fig. 1B). 이상의 결과는 AAHC 도포가 여드름성 피부염의 증상을 완화시킬 수 있음을 시사한다.

DHT 생성 억제 효능 - 5알파-환원효소 활성 증가에 의한 DHT의 증가가 피지생성과 여드름 유발에 중요한 역할을 한다고 알려져 있었기 때문에 여드름이 유발된 마우스에 AAHC 처치 후 혈 중 DHT의 수치를 측정하였다. 그 결과 20% 농도를 처리한 마우스에서 혈 중 DHT의 농도가 유의하게 감소하는 경향을 보여주었다. 그러나 사용한 농도 중

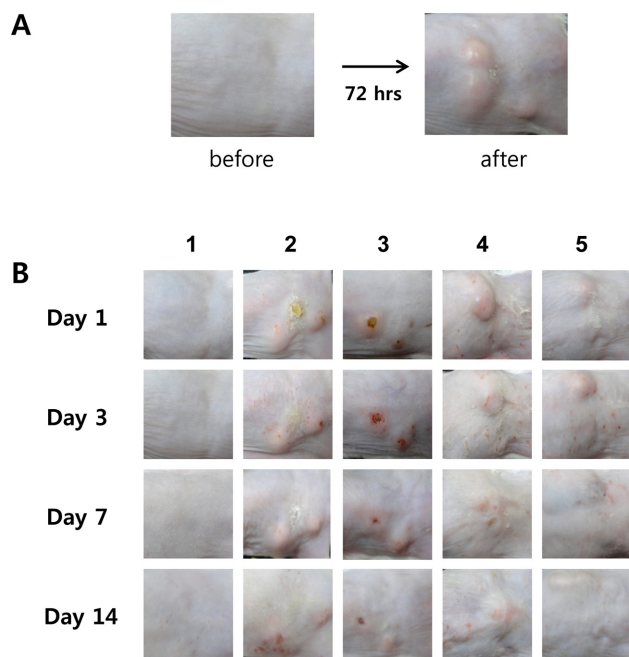


Fig. 1. Anti acne effect of AAHC in ICR mice (n=7). A. Induction of acne. *P. acnes* (2×10^7 CFU) were intradermally injected into backside of mice. Significantly swelling was observed in 72 hours after infection. B. The surface area of clinical sign was measured after dermal application of AAHC at dose 10%, 20%, and 40% ACFREE solution was used as a positive control. Non-treated mice were used as a control. (1) control (gel base), (2) AAHC 10%, (3) AAHC 20%, (4) AAHC 40%, (5) ACFREE

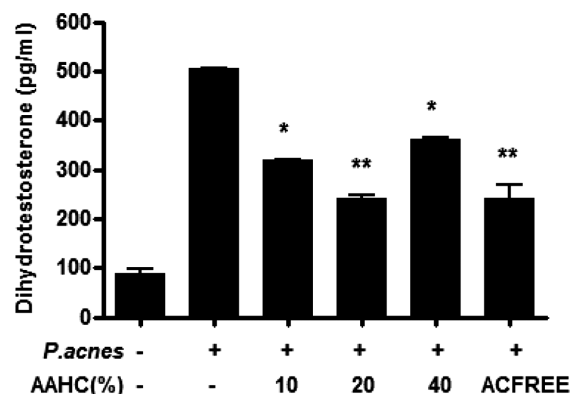


Fig. 2. The effect of AAHC on dihydrotestosterone (DHT) in mice serum (n=3). The acne-induced mice were treated with AAHC for 14 days and then cardiac blood was collected and used for DHT measurement. Each bar represents the mean±SEM of level of DHT. *p<0.05 **p<0.01 versus Control.

20%의 AAHC가 40%의 농도보다 DHT 생성 억제 효능을 보여주어 20% 농도가 최적의 항여드름 효과를 보여주는 것으로 생각된다(Fig. 2). 따라서 AAHC의 항여드름 효능은 여드름균에 대한 항균작용과 DHT 분비 억제를 통한 피지 생성의 감소 효과에 기인한 것으로 추측된다.

항균활성 시험 - 여드름을 유발시키는 여러 가지 병인 중 하나인 피부장벽기능의 저하가 염증에 취약해진 피부를 통해 여드름균 뿐만 아니라 다른 종류의 박테리아의 침투를 용이하게 하는 것도 병인의 다양한 인자 중 하나이다. 인체에서 장내 상재균으로 존재하거나 기생 감염하여 질병을 유발시킬 수 있는 그람 음성균의 종류 중 하나인 대장균(*E. coli*)과 그람양성균의 일종인 황색포도상구균(*S. aureus*)을 사용하여 여드름균(*P. acnes*)과 함께 항균활성 실험을 진행하였다. 그 결과 paper disc법을 이용하여 측정된 생약 혼합 추출물의 항균활성은 여드름균, 대장균, 및 황색포도상구균 모두에서 확인되어 inhibition zone의 크기는 여드름균에 대하여 20 mm, 대장균, 황색포도상구균에 대하여 각각 16 mm와 22 mm로 황색포도상구균에 대하여 더 강한 항균 활성을 보여주었다(Table II). Alama blue 방법을 이용한 여드름균에 대한 AAHC의 MIC는 6.25~12.5%에서 나타났고(Fig. 3A), 대장균에 대한 MIC는 0.097~0.195% (Fig. 3B), 황색포도상구균에 대한 MIC 또한 0.097~0.195% (Fig. 3C)를 보여주었다. 이상의 결과는 AAHC 처치가 여드름균 뿐 아니라 여드름 유발과 관련된 다른 균들에 대한 항균작용도 있음을 시사한다.

여드름은 사춘기에 가장 흔한 피부질환 중의 하나로 자연히 좋아지는 것으로 알려져 있지만, 일부에서는 나이가 들어도 지속되는 경우도 있고, 사춘기 여드름과 달리 염증성 병변이 많아서 흉터로 이어지는 것을 볼 수 있다. 특히 젊은 성인연령에서도 유병율이 증가되면서 외모적 스트레스의 주요 원인이 되고 있다.^{2,17} 심한 여드름은 남자에게서 많이 나타나며 면포, 농포, 낭종, 결절과 가끔 반흔을 형성하는 임상적 소견을 보이고 피지 분비가 많은 얼굴, 목, 가슴 부위에 많이 나타나는 양상을 보인다.³ 피질내의 지질의 조성, 남성호르몬, 국소적 싸이토카인 등이 중요한 인자로 작용하는 것으로 보이나 명확한 기전은 알려지지 않았다. 여드름에서 나타나는 과각화 현상은 모낭표피세포의 과증식을 유도하고 이들이 유착됨으로 더 심화될 것이다.¹⁸ 특별히 사춘기가 되면 남녀 모두 남성호르몬의 분비가 왕성하게 되고 이 남성호르몬(테스토스테론, testosterone)은 피부내의 5 α 과-환원효소에 의해 DHT로 바뀌게 되어 이것이 피지선 세포의 DNA와 결합하여 그 결과 피지세포의 분열이 증가하고 지질 생합성효소의 활성화가 증가되어 피지 분비량이 많아지게 된다. 여드름 환자는 피지분비량이 정상인보다 많고 이는 피지병변의 심한 정도와 밀접한 관련이 있는데 정상인의 피부에서보다 5 α 과-환원효소의 활성화도가 증가

Table II. Inhibition zone and minimum inhibitory concentration of AAHC against *P. acnes*, *E. coli*, and *S. aureus*

Bacterial strain	Inhibition zone (mm)	MIC (%)
<i>P. acnes</i>	20	12.5-6.25
<i>E. coli</i>	16	0.195-0.097
<i>S. aureus</i>	22	0.195-0.097

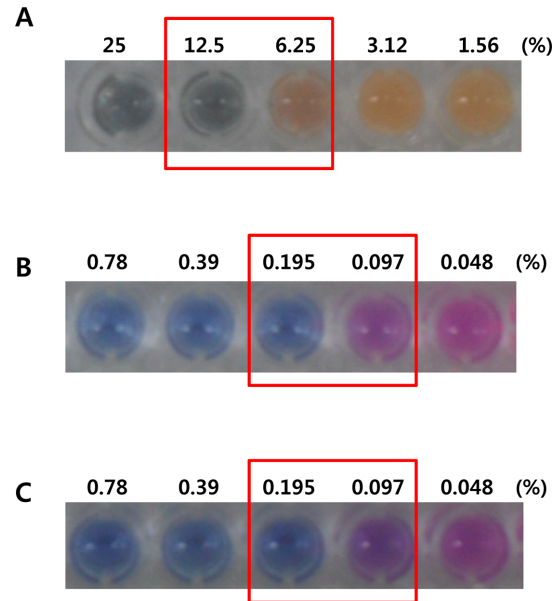


Fig. 3. The minimum inhibitory concentration (MIC) of AAHC against (A) *P. acnes*, (B) *S. aureus*, and (C) *E. coli*.

되어 있음이 밝혀지면서 성호르몬, 특히 국소적인 DHT의 불균형이 여드름의 중요 원인이 된다는 것이 밝혀지게 되었다.¹⁹

본 실험에서는 이러한 증상들과 연관된 여드름균에 의해 나타나는 피부변형 정도를 실험동물을 통하여 분석해 보고 (Fig. 1), 피지생성과 연관된 DHT 생성 억제 효과(Fig 2)를 측정함으로써 천연물 복합제제인 AAHC의 항여드름 효과를 평가한 결과 여드름 병인과 연관된 효과를 억제할 가능성이 있는 결과를 나타내었다. 항균 시험(Fig. 3) 결과 여드름균과 여드름 발생 후 이차감염과 관계된 대장균 또는 황색포도상구균에 대한 항균효능 또한 확인되었다. 여드름의 정확한 병인은 완전히 밝혀진 것은 아니지만 현재에도 다각도의 연구들이 수행되어지고 있고 특별히 천연물질을 통한 연구가 지속되어지며 또한 많은 실험적 연구를 통하여 실용 가능한 물질들이 개발되어서 여드름의 예방 및 치료에 기초가 마련되리라 기대해 본다. 이러한 문제를 해결하기 위해 과다 피지 조절, 각질형성조절을 통한 모공폐쇄방지, 항균 기능을 가지고 있으며 피부에 안전하면서도 천연소재에 의한 면역조절기능을 통한 여드름의 염증, 화농을

치료해야하는 보다 근본적인 대안이 필요하게 되었다. 비록 AAHC가 DHT 생성을 억제하는 결과를 보여주었지만 어떤 기전에 의해 또는 사용된 생약의 어떤 성분에 기인한 것인지 규명하는 것이 중요하다. 따라서 이후의 연구에서는 생약혼합물의 항여드름 효능을 보이는 주요 성분을 분석하고 그 생리활성을 규명하는 연구를 진행하고자 한다.

결 론

여드름성 피부염의 ICR 마우스 모델에서 여드름 발현 정도는 AAHC 실험물질 도포군 전 용량에서 대조군에 비해 감소하였으며 그 감소 효능은 아크프리 외용액의 효능보다 우수하였다. 또한 AAHC 처치 시 혈 중 DHT의 생성을 억제하는 효과를 나타내었으며 이는 피지 생성 억제작용과 관련이 있음을 시사한다. paper disc diffusion 방법과 alamar blue 방법을 이용한 항균 효능에서도 여드름균 뿐 아니라 여드름 발생 후 이차 감염과 관련 있는 황색포도상구균에 대한 항미생물 효과를 확인하였다. 피부질환의 예방과 치료에 사용되어온 생약의 복합제를 가지고 연구를 진행하였는바 부작용 없이 안전하면서 여드름 증상을 완화시키는 효과를 가진 것으로 판단되며 여드름성 피부염의 새로운 치료제로서의 가능성을 확인하였다. 시험물질 AAHC 처치가 여드름성 피부염의 증상을 완화시키는 효능이 있지만 그 효능이 어떤 단일 성분 또는 어떤 성분들의 복합작용에 기인하는지는 확인되지 않았다. 그러므로 향후 연구를 통하여 실험물질 AAHC의 처치로 인한 여드름성 피부염 치료 효과가 어떤 성분에 기인하며 어떤 작용기전을 통하여 발현되는지 밝혀야 할 것이다.

사 사

본 연구는 2010년 삼육대학교 교내 연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

- Choi, H. C. and Oh, C. H. (1997) Evaluation of skin furrows in the ageing process using an image analysis system. *Kor. J. Dermatol.* **35**: 292-302.
- Klingman, A. M. (1974) An overview of acne. *J. Invest. Dermatol.* **62**: 268-287.
- Norris, J. F. and Cunliffe, W. J. (1988) A histological and immunological study of early acne lesions. *Br. J. Dermatol.* **118**: 651-659.
- Jeremy, A. H. T., Holland, D. B., Roberts, S. G., Thomson, K. F. and Cunliffe, W. J. (2003) Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J. Invest. Dermatol.* **121**: 20-27.
- Farrar, M. D. and Ingham, E. (2004) Acne: Inflammation. *Clin. Dermatol.* **22**: 380-384.
- Ki, H. G., Yun, S. J., Lee, J. B., Kim, S. J., Lee, S. C. and Won, Y. H. (2005) Microorganisms isolated from acne and their antibiotic susceptibility. *Kor. J. Dermatol.* **43**: 871-875.
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven P. and Everaerd, W. A. (2008) The effects of cortisol increase on long-term memory retrieval during and after acute psychosocial stress. *Acta Psychol.* **127**: 542-552.
- Cunliffe, W. J., Holland, D. B., Clark, S. M. and Stables, G. I. (2000) Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br. J. Dermatol.* **142**: 1084-1091.
- Toyoda, M., Nakamura, M., Makino, T., Kagoura, M. and Morohashi, M. (2002) Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp. Dermatol.* **11**: 241-247.
- Drake, D. R., Brogden, K. A., Dawson, D.V. and Wertz, P. W. (2008) Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J. Lipid Res.* **49**: 4-11.
- Kim, S. C., Park, S. J. and Park, C. I. (2010) Antimicrobial activities of ethanolic extracts of marine resources against *Propionibacterium acnes*. *Kor. J. Herbol.* **25**: 65-70.
- Eady, E. A. (1998) Bacterial resistance in acne. *Dermatology* **196**: 59-66.
- Lee, T. W., Kim, J. C. and Hwang, S. J. (2003) Hydrogel patches containing triclosan for acne treatment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **56**: 407-412.
- Nakatsuji, T., Kao, M. C., Fang, J. Y., Zouboulis, C. C., Zhang, L., Gallo, R. L. and Huang, C. M. (2009) Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* **129**: 2480-2488.
- Ku, D. D., Zaleski, J. K., Liu, S. and Brock T. A. (1993) Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am. J. Physiol.* **265**: H586-592.
- Bate, J. M., Akerlund, J., Mittge, E. and Guillemin, K. (2007) Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe.* **2**: 371-382.
- Jeong, E. G., Park, H. J., Lee, J. Y. and Cho, B. K. (2004) The study of post-adolescent acne in nurses. *Kor. J. Dermatol.* **42**: 1255-1262.
- Knaggs, H. E., Hughes, B. R., Morris, C., Wood, E. J., Holland, D. B. and Cunliffe, W. J. (1994) Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* **130**: 731-737.
- Thboutot, D., Harris, G., Iles, V., Cimisi, G., Gilliland, K. and Hagari, S. (1995) Activity of the type 1 5- α reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J. Invest. Dermatol.* **105**: 209-214.

(2012. 9. 17 접수; 2012. 11. 1 심사; 2012. 11. 2 게재확정)