

한국인의 경도 및 중등도 여드름 환자에서 경구 Isotretinoin 사용 1년후 재발율에 관한 연구

연세대학교 원주의과대학 피부과학교실¹, 연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소², 서울대학교 의과대학 피부과학교실³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과학교실⁴, 연세대학교 의과대학 피부과학교실⁵

이진욱¹ · 장세진² · 서대현³ · 성경제⁴ · 이승현⁵ · 최응호¹

=Abstract=

The Relapse Rate after 1 Year Treatment with Oral Isotretinoin in Korean Patients with Mild to Moderate Acne

Jin Wook Lee, M.D.¹, Sei Jin Chang, Ph.D.², Dae Hun Suh, M.D.³, Kyung Jeh Sung, M.D.⁴,
Seung Hun Lee, M.D.⁵, Eung Ho Choi, M.D.¹

¹Department of Dermatology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea,
²Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine, ³Department of
Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, ⁴Department of
Dermatology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea,
⁵Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The efficacy of isotretinoin in the treatment of acne has been widely established. Recently oral isotretinoin has been used for any grades and any types of acne. There have been many articles on long-term follow up data with oral isotretinoin therapy.

Objective: To assess, after 1 year post-treatment with oral isotretinoin, the relapse rate, risk factor which influence the outcome, and the total cumulative dose of oral isotretinoin in mild to moderate acne patients in Korea, prospectively.

Material and methods: Patients with mild to moderate acne, visiting out-patient dermatology clinics of four university hospitals have taken oral isotretinoin 0.3-1.0 mg/kg/day over 16 weeks. The outcomes were evaluated by telephone contact, with regard to relapse, further treatment in cases of relapse; subjective assessment of sebum secretion and patient satisfaction. A total of 230 patients were evaluated at the end of the preliminary report, and 124 out of the 230 were contacted in this 1 year follow up.

Result: A relapse rate of 25% was obtained on our study. The patient's sex, seborrhea, acne grade prior to treatment, previous severest acne grade did not influence the relapse rate. It appeared that young age and the total cumulative dose (TCD) influenced the percentage of relapse. About 71.3% of patients were satisfied with the result after 1 year post-treatment with oral isotretinoin.

Conclusion: The dose schedule, in particular the cumulative dose, was an important factor in determining the relapse rate. It is capable of producing a low relapse rate and long-term remission in mild to moderate acne patients in Korea, if given in a dose regimen of a cumulative dose of 80 mg/kg. (Korean J Dermatol 2004;42(6):675~681)

Key Words: Acne vulgaris, Isotretinoin, Relapse rate

〈접수: 2003년 9월 9일〉

교신저자: 최응호

주소: 220-701 강원도 원주시 일산동 162

연세대학교 원주의과대학 피부과학교실

전화: 033)741-0623 Fax: 033)748-2650

E-mail: choieh@wonju.yonsei.ac.kr

서 론

경구 Isotretinoin은 결절성 낭성 여드름이나 응괴성 여드름을 포함한 중증의 여드름에 사용하여 그 효과를 확

실하게 인정받았으며 중증뿐 아니라 경도 및 중등도의 여드름 까지도 매우 효과적인 치료방법으로 보고되었다^{1,5}.

지난 1982년 처음 소개된 이후 지속적으로 사용되어 왔으며 치료후 장기간의 추적검사 결과도 많이 보고되었다^{2,4}. 논문에 따라 차이는 있지만 경구 Isotretinoin 으로 치료한 이후에 경구 Isotretinoin 재치료가 필요하였던 경우는 23% 정도로 보고 된바 있다^{4,6}. 그러나 기존의 외국의 결과는 대부분 중증 여드름 및 일반적인 경구 항생제 치료에도 반응하지 않거나 재발하는 중등도 이상의 여드름에 대한 것이고 이를 토대로 제시된 것은 누적용량이 적어도 120 mg/kg 이상이 되어야 재발율을 현저하게 줄일 수 있다는 것이었다^{1,4}.

저자들은 2000년에 경도 및 중등도 여드름에서 경구 Isotretinoin을 사용한 연구보고⁵에 이어서 1년후의 추적관찰을 통해 치료효과, 재발율 및 재발에 영향을 미치는 요인을 알아보고 재발율을 줄일 수 있는 적정용량을 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

1998년 6월 1일부터 1999년 5월 31일까지 1년간 4개 대학병원의 피부과외래로 내원한 여드름 환자 중 Cunliffe⁷가 제시한 여드름 등급(acne grading)의 표준 임상사진을 참조하여 3.0이하인 경도 및 중등도 환자를 선택하였으며 3.5를 초과하는 중증은 시험에서 제외하였다. 투여 시작전 8주 이내에 경구 Isotretinoin을 복용했거나 가임기 여성중 적절한 피임법을 사용하지 않는 환자는 제외하였다.

연구방법

첫 내원 당시 환자에 대한 설문조사에서 과거 여드름이 심했던 정도와 지루정도를 확인하여 기록하였다. 과거 여드름의 중증도는 여드름이 있었다고 대답한 환자에게 Culniffe⁷가 제시한 여드름 등급의 표준 임상사진을 보여주고 자신에게 여드름이 가장 심했던 등급을 지적할 것을 요구하여 그 답변을 기록하였다. 지루정도는 중증(severe)은 얼굴이 피지분비로 번들거려 하루에 4회 이상 세수를 해야하거나 얼굴이 번들거려 화장이 안 먹는 경우, 중등도(moderate)는 아침에 일어나면 얼굴에 피지분비가 심하고 얼굴이 번들거리지만 화장 등에는 큰 문제가 없는 경우, 경도(mild)는 아침에만 피지분비로 얼굴이 번들거림을 느끼는 경우로 저자들이 임의로 정하여 환자에게 질문하여 기록하였다. 이때 중증과 중등도는 심한 경우로 경도는 보통인 경우로 분석하였다.

재발 유무에 대한 조사는 각각의 환자들에 대하여 치

료종료 1년후에 전화설문을 통하여 조사하였다. 전화설문으로는 재발여부와 재발시 치료여부 및 치료방법, 피지분비감소 정도 그리고 만족도 등을 질문하였다.

평가방법

재발유무에 대한 평가에 있어서 단지 국소치료(benzoyl peroxide, retinoic acid, or topical antibiotics 등)만을 필요로 하는 상태, 경구항생제 혹은 경구 Isotretinoin 복용이 필요할 정도로 악화된 경우를 재발되었다고 판단하였으며 더 이상 여드름에 대한 치료가 필요치 않은 상태일 경우 재발되지 않았다고 판단하였다.

치료종료 1년후 환자의 만족도를 매우만족, 만족, 보통, 불만으로 기록하였다.

통계학적 분석은 치료종료 1년후에 재발유무를 종속변수로 하고 성별, 나이, 과거 가장 심했던 여드름 등급, 투여전 여드름 등급, 지루정도, 약물누적용량을 독립변수로 하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 시행하였다. 누적용량에 따른 재발율은 χ^2 분석을 시행하였다.

결 과

1. 임상조건

치료가 종료되어 1차 평가를 받은 환자는 총 230명으로 여자가 69.9%(160명), 남자가 30.4%(70명)이었으며, 평균나이는 21.9세, 평균 유병기간은 5.46년 이었다.

내원 당시 여드름 등급은 경도인 0.75이하가 12.6%(29명), 중등도인 1에서 3까지는 87.4%(101명)이었다.

치료종료 1년후에 전화설문이 가능하였던 환자는 124명이었으며 여자가 29%(36명), 남자가 71%(88명)이었다.

2. 치료종료 1년후의 재발율

전화 설문이 가능하였던 124명중 31명(25%)에서 재발하였고 93명(75%)에서는 재발없이 호전된 상태를 유지하였다(Table 1).

3. 치료종료 1년후의 재발율에 영향을 미치는 변수 (Table 2)

성별($p=1.000$), 과거 가장 심했던 여드름 등급($p=0.337$),

Table 1. Relapse rate after 1 year treatment with oral isotretinoin

Sex	Relapse(%)	Remission(%)	Total(%)
Male	9(25)	27(75)	36(29)
Female	22(25)	66(75)	88(71)
Total	31(25)	93(75)	124(100)

Table 2. Factors which might influence the relapse rate

	<i>p</i> -value
Sex	1.000
Age (≤ 18)	0.066
Age (≤ 25)	0.678
Previous severest acne grade	0.337
Acne grade prior to treatment	0.864
Seborrhea	0.540
Total cumulative dose	0.006

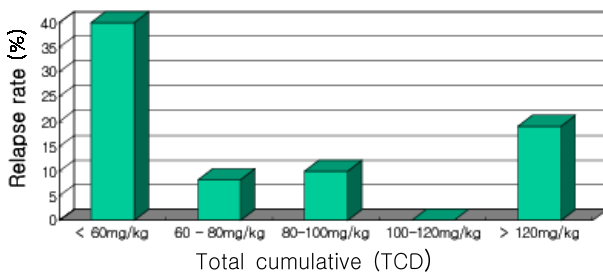


Fig. 2. Relapse rate (Total cumulative dose)

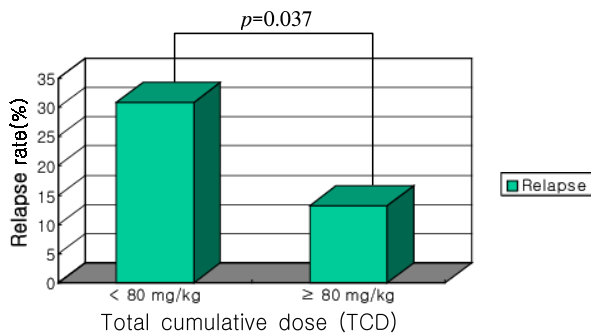


Fig. 3B. Relapse rate (TCD: 80 mg/kg)

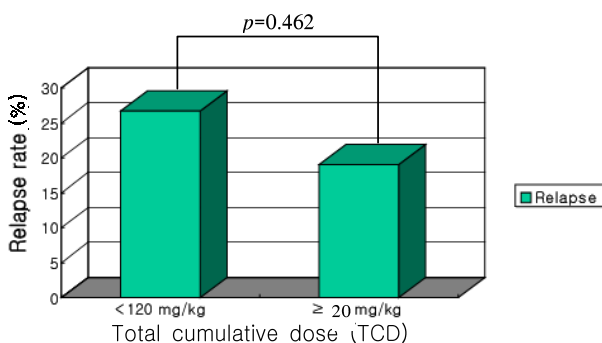


Fig. 3D. Relapse rate (TCD: 120 mg/kg)

투여전 여드름 등급($p=0.864$), 지루정도($p=0.540$)에 대하여는 통계학적으로 재발율에 영향을 미치지 않았다. 환자의

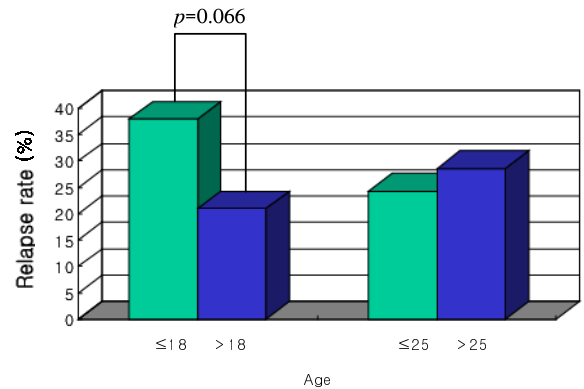


Fig. 1. Relapse rate (Age)

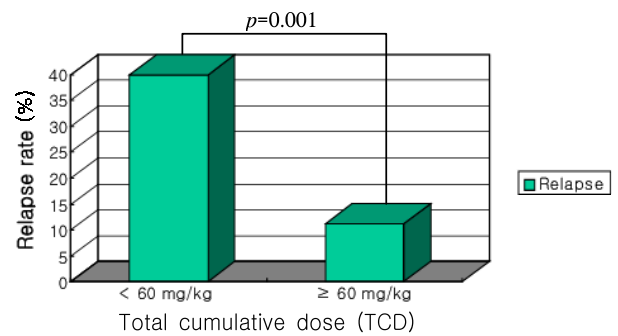


Fig. 3A. Relapse rate (TCD: 60 mg/kg)

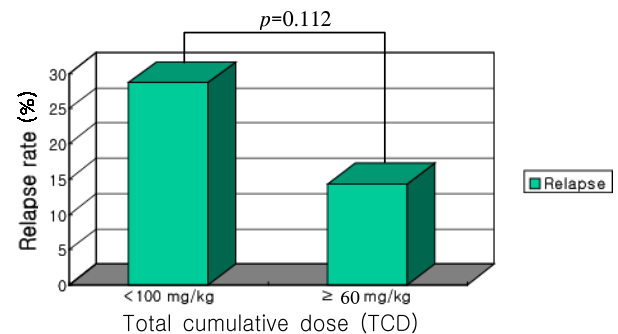


Fig. 3C. Relapse rate (TCD: 100 mg/kg)

나이에 대해서는 25세를 기준으로 나누었을 경우($p=0.678$)는 재발율에 별다른 차이를 보이지 않았으나 18세를 기준으로 나누었을 경우($p=0.066$)는 조금 다른 결과를 보였다. 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았으나 18세 이하에서 다소 재발율이 높은 경향을 나타내었다(Fig. 1). 약물의 누적용량(Total cumulative dose)만이 재발율에 의미있는 영향을 주는 결과를 보였는데 누적용량으로 80 mg/kg 이상을 사용할 경우가 80 mg/kg 미만을 사용할 경

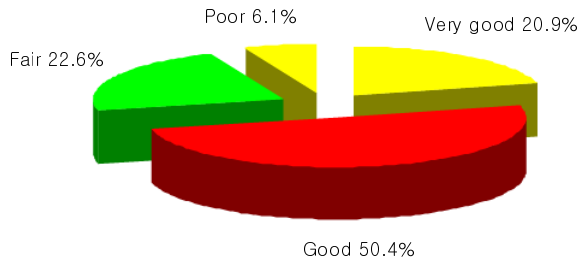


Fig. 4. The satisfaction of patients after 1 year treatment with oral isotretinoin

Table 3. Factors which might influence the satisfaction of patients

	<i>p-value</i>
Sex	0.775
Age (≤ 18)	0.275
Age (≤ 25)	0.587
Previous severest acne grade	N.S
Acne grade prior to treatment	N.S
Total cumulative dose	N.S

Table 4. Reported relapse rate

Reference	Initial acne severity	Relapse rate	Relapse definition	Duration of follow up
Lehucher Ceyrac D, et al. ²	Severe	49%	Recurrence lesions	0.3 to 12.3 years
Lehucher Ceyrac D, et al. ³	Severe	38%	>Acne grade 3	Mean 27 months
White GM ⁶	Severe	49.7%	3*,4*	3 years
Layton AM et al. ¹⁰	Severe	39%	3,4	10 years
Ng PP et al. ¹⁴	Severe	47.4%	3,4	1 year
Layton AM et al. ¹⁵	Severe	39%	3,4	10 years
Chivot M, et al. ¹⁷	?	21%	3,4	2 to 41 months
Cunliffe WJ, et al. ²⁵	Severe	39%	3,4	?
Hennes R, et al. ²⁶	Severe	19%	Additional Tx [□]	12 to 21 months
Harms M, et al. ²⁷	Severe	14.6%	>3 new inflamm [▽] or Tx again	6 to 47 months
This report	Mild to moderate	25%	2,3,4	1 year

* 1. No recurrence

2. Recurrence, then treatment with topical therapy only

3. Recurrence and treatment with oral antibiotics

4. Recurrence and treatment with a second course of isotretinoin

□ Treatment

▽ Inflammatory lesions

우보다 통계적으로 의미있게 재발율이 감소하는 결과를 보였다($p=0.006$)(Fig. 2, 3).

4. 치료종료 1년 후의 환자의 만족도

전화설문이 가능하였던 124명을 대상으로 조사한 환자의 만족도는 매우 만족이 20.9%, 만족이 50.4%로 71.3%가 만족감을 나타내어(Fig. 4) 만족도 측면에서 아주 우수한 결과를 얻었다.

이러한 만족도와 다른 항목들(성별, 나이, 과거 가장 심했던 여드름 등급, 투여전 여드름 등급, 약물누적용량)사이에 통계적인 유의성은 없었다(Table 3).

고 찰

경구 Isotretinoin은 소개된지 20년이 지난 현재 여드름 환자의 70% 이상에서 장기간의 여드름 소실을 보일 수

있는 가장 효과적인 약제로 인정 받고 있다. 20년동안 꾸준히 사용되어온 만큼 외국의 논문에는 경구 Isotretinoin 사용에 대한 장기간의 통계자료와 장기추적결과에 대한 보고 들이 많이 있으며 이를 토대로 우수한 효과를 나타내면서 재발율을 줄일 수 있는 적정용량을 제시하게 되었다⁴. 그러나 아직까지 국내에서 경구 Isotretinoin에 대한 전향적인 연구는 거의 없는 실정이다.

미국에서는 일반적인 치료에 반응하지 않는 난종형 여드름에 경구 Isotretinoin을 사용할 수 있는 것으로 허가되었으나 최근 8년 사이에 250%의 처방증가를 기록하고 있고 이는 경증 및 중등도의 여드름에 대한 처방이 증가된 결과라 할 수 있다⁸. Cunliffe 등¹은 실제적인 사용에 있어서 거의 모든 여드름 환자에서 사용한 보고를 하기도 하였다. Isotretinoin을 중증이 아닌 여드름 환자에도 사용해야 하는 지에 대한 문제는 논란이 있었으나 항생제 내성 *Propionibacterium acnes*를 확실하게 감소시킬 수 있고, 전

체적인 비용에서 저렴하고, 여드름에 의한 반흔을 남기지 않기 때문에 정신적인 상처까지도 치료하고 예방할 수 있으며, 부작용이 예측 가능하고 쉽게 효과적으로 치료되고, 다른 약제와의 병용도 이미 널리 알려져 있기 때문에 사용할 수 있다는 것이 최근의 추세이고 실제로 많이 사용되어 좋은 결과를 보이고 있다⁹. 국내에서도 중증이 아닌 경도 및 중등도의 여드름에 사용한 보고에서 뚜렷한 치료효과 및 90%이상의 치료의사 및 환자의 만족도를 확인할 수 있었다⁵. 치료 비용의 측면을 고려할 경우에도 장기간 추적 관찰한 결과에서 기존의 항생제 요법으로 오랫동안 치료했을 경우와 비교하면 Isotretinoin요법이 사실상 비용효율적이며 항생제 요법에 실패한 환자들에게 특히 효과적이다¹⁰⁻¹³.

많은 논문들에서 비슷한 기준에 대한 재발율을 보고하였는데 Layton 등⁴은 39%에서 경구항생제 혹은 경구 Isotretinoin 복용이 필요하다고 보고하였으며 White 등⁶은 49.7%, Ng 등¹⁴은 47.4%의 재발율을 보고하였다. 재발율에 대한 보고들은 Table 4에 정리하였다. 저자들의 연구 결과에서 1년후의 재발율은 25%였다. 이것은 아마도 기존의 보고들에서 경구 Isotretinoin이 주로 결절성 낭성 여드름이나 응괴성 여드름을 포함한 중증의 여드름에 사용된 것을 감안한다면 본 연구에서는 경도 및 중등도의 여드름을 보이는 환자들에게 경구 Isotretinoin을 사용하였기에 재발율에 차이를 보였다고 생각된다.

재발에 영향을 주는 요소들로는 Layton 등⁴은 기존의 보고들^{15,16}과는 달리 나이, 성별 및 치료 전 여드름 지속기간 등은 재발에 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다. 반면 사용한 경구 Isotretinoin의 용량 특히 누적용량이 재발에 중요한 영향을 미친다고 하였고 치료전 여드름의 정도가 심했던 경우 재발율이 높은 것으로 보고하였다. White 등⁶은 나이가 어릴 수록, 누적용량이 낮을수록 재발율이 높다고 하였고 성별과 여드름이 심한 정도, 여드름의 위치, 치료기간 등은 재발율에 별다른 영향을 미치지 않는다고 하였다. Chivot 등¹⁷은 나이와 여드름이 심한 정도가 재발율에 영향을 준다고 하였다. 그밖에 다른 보고에서는 낮은 일일 용량의 사용^{4,16,18}, 짧은 치료기간¹⁵이 재발과 관련이 있다는 보고도 있었다. 부위에 따라서는 몸통에 발생한 경우가 얼굴에 생긴 여드름보다 재발율이 높다고 하였다⁴. 본 연구에서는 약물누적용량이 재발율과 연관이 있었고 18세 이하의 나이에서는 재발을 잘하는 경향이 있었다. 그러나 성별, 과거에 가장 심했던 여드름 등급, 투여전 여드름 등급 그리고 지루정도는 재발율에 별다른 영향을 미치지 못하였다.

Cunliffe 등¹⁹은 피지분비가 여드름의 심한 정도와 관련이 있다고 보고한 바 있지만 장기간의 추적검사 결과에서 경구 Isotretinoin의 장기간 피지분비의 감소 효과와 장

기간의 치료효과 사이에는 관련이 없다고 하였다. 저자들의 연구 결과에서도 피지분비의 감소정도와 재발율과는 관련이 없었다. 이것은 아마도 경구 Isotretinoin의 효과가 직접적인 피지분비의 감소에 의해서만이 아니라 여드름의 병인에 대한 다른 인자들에 대한 작용이 같이 관여하기 때문인 것으로 생각된다. 즉 면포형성을 억제하고²⁰, *P. acnes*를 억제하며²¹, 항염증 효과와 다형핵 백혈구²²와 단핵구²³의 화학주성을 감소시키는 등의 다른 효과들이 있다.

저자들의 연구결과에서도 기존의 보고들^{6,15-17}과 마찬가지로 나이와 여드름의 재발과 관련이 있는 경향을 보였다. 이것은 아마도 여드름의 진행과정에서 오래지속된 병변의 경우에 자연치유 기회가 많은 것과 연관이 있는 것으로 판단된다¹⁷. 나이가 많은 환자들에게서 재발없이 치유될 수 있는 기회가 상대적으로 많다고 할 수 있다.

누적용량(total cumulative dose: total dose per kilogram of body weight)을 고려하는 것은 매우 유용한 것이라고 생각되는데 이것은 매일 사용하는 용량과 치료기간이 모두 포함된 개념으로 여드름의 심한 정도와도 관련이 있다고 할 수 있다¹⁴. 일반적으로 누적용량이 많은 경우 재발율이 낮다고 할 수 있으며 본 연구결과에서도 여기에 부합하는 결과를 나타내었다(Fig. 2). 하지만 각각의 누적용량에 따른 재발율을 살펴볼 때(Fig 3A,3B,3C,3D) 누적용량 120 mg/kg 이상에서 재발율에 유의한 차이가 없는 것으로($p=0.462$) 나타난 것은 이 그룹에 속한 환자들이 다른 그룹에 속한 환자들에 비하여 여드름이 좀더 심한 중증 여드름이었고 이것은 높은 재발율에 영향을 주는 다른 요인들을 많이 가지고 있기 때문인것으로 생각된다. Ng 등¹⁴도 이와 유사한 결과를 얻었으며 큰 면포의 형성이나 농루(sinus tract)형성과 같은 치료에 저항하는 여드름을 가진 환자가 많기 때문인것으로 판단하였다. 더우기 다른 기존의 보고들과는 달리 본 연구의 대상이 된 환자군의 경우는 경도 및 중등도의 환자들을 대상으로 하였으므로 이것이 연구결과에 영향을 주었을 것이라 사료된다.

재발을 감소시킬 수 있는 적절한 누적용량에 대한 제시에 있어서는 기존의 Layton 등⁴이 제시한 용량 ≥ 120 mg/kg뿐만 아니라 Lehucher-Ceyrac 등³ ≥ 110 mg/kg, Ng 등⁸ ≥ 100 mg/kg, Harms 등²⁴ ≥ 100 mg/kg 이 있다. 본 연구 결과들을 고려할 때 경도 및 중등도 여드름 환자들에서 재발을 감소시킬 수 있는 누적용량은 ≥ 80 mg/kg인 것으로 판단된다. 앞에서 기술하였듯이 로지스틱 회귀분석을 이용하여 평가한 결과 누적용량, 성별, 여드름 유병기간, 여드름 정도 중에서 누적용량만이 재발율에 의미있는 영향을 주는 결과를 보였으며 누적용량으로 80 mg 이상을 사용할 경우가 80 mg 미만을 사용할 경우보다 통계적으로 의미있게 재발율이 감소하는 결과를 보였다. 다른 논

문의 결과들에 비하여 다소 낮은 것은 아마도 대상환자들이 경도 및 중등도 환자들이었기 때문인 것으로 생각된다. 본 저자들의 연구결과에 따른 누적용량 80mg/kg 이상은 1년후의 재발도 크게 감소시킬 수 있고 환자의 만족도를 높일 수 있는 용량이라고 생각된다.

결 론

한국인에서 경도 및 중등도 여드름에서 경구 Isotretinoin의 사용에 대한 1년후의 재발율은 25%이었고 재발에 영향을 주는 변수는 약물의 누적용량이었다. 약물의 누적용량은 80 mg/kg 이상이 1년후의 재발율을 감소시키는데 적당할 것으로 판단되며 이것은 환자들의 만족도를 높일 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Cunliffe WJ, van de Kerkhof, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Dermatology* 1997;194:351-357
2. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999;198:278-283
3. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123-128
4. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-296
5. 최응호, 황상민, 서대현, 성경제, 이승현. 한국인에서 경도 및 중등도의 여드름에 대한 경구 Isotretinoin의 유효성 및 안전성 평가. *대피지* 2000;38:1309-1314
6. White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998;134:376-378
7. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris: The Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;111:83-92
8. Wysowski DK, Swann J, Vega A. Use of isotretinoin (Accutane) in the united states: Rapid increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:505-509
9. Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy: Do we all agree? *Dermatology* 1997;195(suppl 1):34-37
10. Layton AM, Saintforth JM, Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1993;4(suppl 2):S2-S5
11. Lafange H, Levy PE. Evaluation économique d'une innovation médicamenteuse: le traitement de l'acné sévère par Roaccutane. *Journale d'Economie Medicale* 1987;5: 117-127
12. Cunliffe WJ, Gray JA, MacDonald Hull S et al. Cost effectiveness of isotretinoin. *J Dermatol Treat* 1991;1: 285-288
13. Newton JN. How cost-effective is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997;195(suppl 1):10-14
14. Ng PP, Goh CL. Treatment outcome of acne vulgaris with oral isotretinoin in 89 patients. *Int J Dermatol* 1999;38:213-216
15. Cunliffe WJ, Norris JFB. Isotretinoin - an explanation for its long term benefit. *Dermatologica* 1987;175(Suppl 1):133-137
16. Harms M, Masouyè I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986;172:148-153
17. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne - a study of relapses. *Dermatologica* 1990;180:420-243
18. Saintforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: routine monitoring for plasma lipids and liver function tests is not necessary. *Br J Dermatol* 1993;129:704-707
19. Cunliffe WJ, Shuster S. The rate of sebum excretion in man. *Br J Dermatol* 1969;81:697-704
20. Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J, Parkin D. Long-term benefit of isotretinoin in acne. Clinical and laboratory studies. In: *Retinoids: New Trends in Research and Therapy*. Basel: Karger. 1985:242-251
21. King K, Jones DH, Daltry DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13 cis-retinoic acid on acne, sebum excretion and microbial population. *Br J Dermatol* 1982;107:583-590
22. Pigatto PD, Fioroni A, Riva F et al. Effects of isotretinoin on the neutrophil chemotaxis in cystic acne. *Dermatologica* 1983;167:16-18
23. Falcon RH, Lee WL, Shalita AR et al. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1986;86:550-552
24. Harms M, Duvanel T, Williamson C, et al. Isotretinoin for acne: should we consider the total cumulative dose? In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*, Cardiff, 1988. London: Martin Dunitz, 1989:203-206

이진욱 · 장세진 · 서대현 외: 한국인의 경도 및 중등도 여드름 환자에서 경구 Isotretinoin 사용 1년후 재발율에 관한 연구

25. Cunliffe WJ, Layton AM. Oral isotretinoin: patient selection and management. *J Dermatol Treat* 1993;4(Suppl 2):S10-S15
26. Hennes R, Mack A, Schell H, Vogt HJ. 13-cis-retinoic-acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res* 1984;276:209-215
27. Harms M, Masouyé I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: A long term follow-up study. *Dermatologica* 1986;172:148-153