



장미증의 임상 양상 및 치료

신 민 경

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 피부과학교실

Clinical features and treatment of rosacea

Min Kyung Shin, MD, PhD

Department of Dermatology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Rosacea is a common facial dermatological disease characterized by central erythema and flushing. It is more common in females than males, with a prevalence of approximately 5.5% in the global population and 2.4% among all dermatological outpatients. In 2002, the National Rosacea Society Expert Committee suggested a subtype-based standardized classification system. The most common subtype of rosacea is erythematotelangiectatic rosacea (ETR), followed by papulopustular rosacea (PPR), phymatous rosacea, and ocular rosacea.

Current Concepts: Rosacea is characterized by hyperactive innate and neurovascular immune reactions, which lead to altered adaptive immune reactions and hyperreactive inflammation. In 2017, the National Rosacea Society Expert Committee developed a phenotype-based classification system. The diagnostic features include persistent centrofacial erythema and phymatous changes. ETR is associated with sensitive skin and may have a debilitating psychological impact, often leading to psychological conditions such as depression and anxiety. Doxycycline and minocycline are considered the gold-standard oral treatments for rosacea. Topical ivermectin and metronidazole are commonly used to treat PPR. Low-dose isotretinoin is an alternative to avoid long-term chronic antibiotic use. Carvedilol and propranolol are off-label medications used to reduce persistent facial flushing and erythema in rosacea. Some alpha-adrenergic receptor agonists have also been approved for the treatment of persistent erythema in rosacea.

Discussion and Conclusion: Rosacea exhibits multiple phenotypic manifestations. The treatment approach is individualized for each patient through the customization of multimodal treatments, including the avoidance of trigger factors and the assessment of comorbid diseases.

Key Words: Rosacea; Classification; Diagnosis; Therapeutics

서론

장미증(주사, rosacea)은 얼굴의 중앙부에 홍조, 홍반, 모세혈관확장 등의 임상 양상이 만성적으로 지속 또는 재발하는 질환이다. Rosacea는 그리스어로 장미 같은(rose-like)의 의미로, 홍조나 홍반을 묘사하는 기원에 근거하여 병명을 기술하였을 것으로 추정된다. 홍조를 의미할 수 있는 장미증은 돌발진인 Roseola infantum의 한글질환명인 영아 장미

Received: March 4, 2024 Accepted: April 19, 2024

Corresponding author: Min Kyung Shin

E-mail: haddal@hanmail.net

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Subtypes of rosacea	
Neurovascular changes	Inflammatory lesions
Erythematotelangiectatic rosacea (ETR)	Papulopustular rosacea (PPR)
Hypertrophic changes	Ocular involvement
Phymatous change (PR)	Ocular rosacea (OR)

Figure 1. Four clinical subtypes and main pathogenic features of rosacea.

Table 1. Clinical diagnostic phenotypes of rosacea

Diagnostic feature ^{a)}	Major features ^{b)}
Centrifacial erythema that may periodically intensify Phymatous changes	Flushing Papules and pustules Telangiectasia Ocular manifestations (lid margin telangiectasia, Interpalpebral conjunctival injection, spade-shaped infiltrates in the cornea, scleritis and sclerokeratitis)

Modified from Gallo RL et al. J Am Acad Dermatol 2018;78:148-155 [3].

^{a)}These features by themselves are diagnostic of rosacea. ^{b)}Two or more major features may be considered diagnostic.

증으로 이미 등재되어 있고, 장미증이라는 질환명이 치료 시 주입하는 ‘주사(injection)’, 알코올 과다 섭취 의미를 내포하는 ‘주사’로 오인되어 환자와의 명확한 의사소통에 방해가 되기 때문에 ‘주사피부염’이라는 질환명으로 환자들에게 설명하기도 한다. 구진농포형 장미증을 이전에는 여드름장미증(acne rosacea)으로 부르기도 하였으나 최근에는 장미증으로 통용하여 질환명을 사용한다.

장미증은 북유럽 백인들에게서 많이 관찰되어 “켈트족의 저주”라 부르기도 하였다. 점차 장미증에 대한 인식이 높아지면서 국내에서도 흔하게 관찰되고 있다. 건강보험심사평가원의 자료에 의하면 장미증 환자의 연간 발생빈도는 약 0.2%로 추정된다[1]. 전 세계적으로 장미증의 유병률은 성인 인구의 약 5.5%로 보고되고 있으며, 연구에 따라 2%에서 높게는 22%까지 보이고 있다. 국내의 외래 환자를 기반으로 한 발생률은 1.2%로 추정된다[2]. 장미증은 남성보다 여성에서 약 3배 높게 발생하며, 여성의 경우 30대에, 남성의 경우 40대에 발생하기 시작한다. 하지만 장미증은 소아기나 드물게 고령에서도 발생할 수 있다. 여성은 폐경기에 홍조와 함께 장미증의 유병률이 높아지는 것으로 알려져 있다. 장미증의 아형 중 비류는 남자에서 20배 정도 발생빈도가 높다.

장미증의 임상 양상과 유형

장미증은 얼굴의 가운데 부위, 특히 볼록한 부분인 뺨, 코, 턱 등에 홍반(erythema)이 발생하는 것이 가장 특징적인 임상 양상이나 그 외 목, 가슴, 특히 탈모가 진행되어 자외선에 노출되는 두피에도 발생할 수 있다. 발생 초기의 가장 흔한 임상 양상은 양 볼의 반복적인 홍조이며, 일부는 입 주위 피부염 양상으로 시작하는 경우도 있다. 반복되면 홍반과 홍조가 지속되고, 혈관확장이 발생한다. 반면 피부의 민감함이 심하지 않으면서 구진과 농포가 급성의 원발 형태로 발생하는 장미증인 경우에는 장기

적인 예후 및 치료 결과가 좋은 편이다. 대부분 양쪽 얼굴의 대칭적인 양상으로 나타나나, 악화인자가 자외선인 경우 반복적으로 더 많이 노출되는 한쪽 편에 비대칭적으로 나타날 수도 있다.

다양한 임상증상을 보이는 장미증은 전통적으로는 다음과 같은 4가지의 임상 아형으로 분류한다. (1) 홍반혈관확장형 장미증(erythematotelangiectatic rosacea, ETR), (2) 구진농포형 장미증(papulopustular rosacea, PPR), (3) 비후형 장미증(phymatous rosacea, PR), (4) 안구형 장미증(ocular rosacea, OR). 이를 각각 특징적인 병태생리에 따라 혈관형, 염증형, 비대형, 안구형으로 요약하여 기술하기도 한다(Figure 1). 이 중 ETR이 가장 흔하며, PPR보다 4배 이상 흔하다. 국내 역학연구에서도 ETR이 60%, PPR이 18%, PR이 6%, 복합형이 16%로 나타났고, 복합형은 ETR과 PPR이 중첩되어 나타나는 양상이 가장 흔하다고 보고하였다[1]. 전통적인 임상 아형은 임상치료 지침을 위한 연구데이터의 표준으로 제시할 수 있다는 장점이 있었지만, 장미증의 시기에 따라 임상 양상이 변하거나, 복합형으로 관찰될 수 있다는 점, 그리고 치료의 접근은 임상증상에 따라 이루어진다는 점에서 국제장미증협회(National Rosacea Society)는 장미증의 임상증상 각각에 따른 표현형의 조합으로 장미증을 진

Table 2. Clinical features for differential diagnosis of red face

Disease	Features
Acne	Affects teenagers Truncal acne Presence of comedones and acne scarring
Seborrheic dermatitis	Appears during late puberty, predominantly in males Affects also scalp, eyebrows Slight yellowish scales
Facial atopic dermatitis	Head and neck involvement Eyelid and lip involvement Generalized itching
<i>Demodex</i> folliculitis	Follicular plugs, scaling, and sandpaper like appearance Demodex follicular opening and tails on dermoscopy >5 <i>Demodex</i> mites/cm ² in microscopy
Systemic lupus erythematosus	Edematous sharply demarcated butterfly erythema Systemic reactions (arthritis, nephritis...) Skin biopsy, histopathologic examination
Polymorphous light eruption	Sparing on sun protected areas More monomorphic lesion Onset several hours after sun exposure Typically occurs in spring and early summer
Drug induced	Steroid induced dermatitis Vasodilator induced flushing Calcineurin inhibitor related rosaceiform dermatitis, or alcohol induced rash Dupilumab related facial erythema Epidermal growth factor receptor inhibitor associated eruption

단하도록 제시하였다[3,4]. 이는 표현형을 한 가지 이상 증상으로도 진단이 가능한 진단적 표현형과 두 가지 이상 증상이 있을 시 진단이 가능한 주 표현형, 부가적으로 나타날 수 있는 이차표현형으로 나누었다(Table 1) [3]. 진단적 표현형에는 주기적으로 악화되는 고정성 안면 중심의 홍반(fixed centrofacial erythema)과 피부 두께의 증가 및 섬유화가 특징인 조직비후(phymatous changes) 두 가지이다. 주 표현형은 구진과 농포, 홍조, 모세혈관확장, 안구 증상으로는 눈꺼풀 경계 부위의 모세혈관확장, 안검 사이 결막충혈, 각막 내 삽모양의 침윤(spade-shaped infiltrates), 공막염 및 공막각막염이다. 진단적 표현형이 없는 경우 두 가지 이상의 주 표현형을 보이면 장미증으로 진단할 수 있다. 이차 표현형은 작열감 및 따가움, 부종, 건조함, 안구 증상으로는 메이보미안샘의 기능 이상, 아래 눈썹의 가피(honey crust)와 원통형의 잔고리(collarette) 축적, 불규칙한 눈꺼풀 경계, 안구 건조가 있다. 지루피부염이나 아토피피부염 등 다른 얼굴 염증성 질환에서도 안구 침범이 있을 수 있으나, 장미증에서는 눈꺼풀 경계 부위를 침범하는 것이 특징적이다. 장미증 환자의 안구 침범은 약 6%에서 50%까지 다양하게 보고되어 있으며, 일반적으로 약 30% 정도일 것으로 추정된다[5,6]. 대

부분 피부 장미증 병변이 안구 병변 전에 선행하여 나타나지만, 약 20%의 환자는 피부 증상 전에 안병변의 장미증 증상이 먼저 나타날 수 있다[7]. 안구 증상의 중증도와 장미증의 피부병변의 중증도는 비례하지 않고 독립적이거나, 안구 장미증과 심한 홍조는 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. 장미증은 환자에 따라서, 악화인자나 진행 단계에 따라 여러 가지 임상 양상이 동시에 또는 변화하며 나타날 수 있지만, 일반적으로 PPR의 장미증으로 나타나는 환자들이 피부의 민감도가 적고, 치료에 대한 반응 및 예후도 좋은 편이다. 반면 ETR이나 신경성 장미증(neurogenic rosacea)인 경우가 재발도 잦고, 피부 민감도도

높아 치료가 어려운 편이다.

만성적으로 지속되고, 치료에 잘 반응하지 않으며, 정상으로 보이는 피부에 단단하고 작은 모낭성 구진이나 결절을 보이는 경우는 육아종 장미증으로 분류한다. 장미증 중 응괴여드름과 비슷하게 출혈성 결절 농양이나 경결성 판이 발생하는 경우에는 응괴장미증으로, 특히 임신부에서 급성 혹은 아급성으로 심하게 발생하지만, 전신 증상은 잘 동반되지 않고, 급격한 발생을 보이는 홍반성 구진, 농포, 결절, 낭종, 터널 등을 특징으로 하는 심한 장미증의 아형은 전격장미증으로 명명한다. 피부의 염증이 선행되지 않고 지속적인 부종과 홍반만 국소적으로 발생하는 경우에는 Morbihan 병으로 부른다. Morbihan 병은 solid facial lymphoedema의 질환명으로 사용하기도 하며, 주로 얼굴의 상부에 호발하고, 선행하는 장미증의 피부염증 없이 주로 무증상의 붉고 단단한 부종으로만 나타난다. Morbihan 병이 눈꺼풀에 발생하는 경우에는 알레르기접촉피부염이나 맥관부종, 연조직염과의 감별이 필요하다.

장미증의 주 표현형으로 구진, 농포 외에 결절, 낭종은 동반할 수 있으나, 여드름이 동반되지 않는 이상 장미증에서는 면포나 여드름흉터(acne scar)는 관찰되지 않는다. 이러한

점이 여드름과 장미증의 감별점이 될 수 있다(Table 2). 그 외에도 장미증은 소위 붉은 얼굴(red face)을 보일 수 있는 여러 가지 임상질환과 감별이 필요하다. 장미증은 얼굴 중심 부 외에 목, 앞가슴, 귀 뒤편, 두피에도 홍반이 나타날 수 있으나, 아토피피부염과는 달리 눈 주변은 창백한 특징을 보인다. 반면 지루피부염이나 아토피피부염은 눈꺼풀을 침범할 수 있다. 얼굴의 지루피부염과 장미증은 비교적 흔하게 동반될 수 있으나 지루피부염은 치료에 대한 반응이 더 빠르고 좋은 편이다. 국내의 장미증 환자를 대상으로 한 연구에서는 장미증 환자의 약 40.8%에서 지루피부염이 동반되고, 그 외 여드름이 20.8%에서 동반, 아토피피부염이 13.8%에서 동반된 것으로 나타났는데, 이는 장미증과 다른 피부질환이 함께 동반될 수도 있음을 시사한다[1]. 지루피부염은 눈썹이나 비구순, 외이도에 기름기 있는 노란 인설이 관찰되는 점, 전신 홍반루푸스는 관절염이나 신장 침범 등 전신 증상과 함께 비구순 주름은 침범하지 않고, 좀 더 경계가 뚜렷하고 명확한 판 병변을 보이는 점이 장미증과의 감별에 도움을 줄 수 있다. 고령에서는 광노화로 인한 병변과 장미증의 병변을 감별하거나 동반될 수도 있지만 광노화는 햇빛 노출 부위인 얼굴의 옆 부위나, 목도 함께 침범하는 점이 감별점이다. 청소년기에는 홍반모공각화증도 감별이 필요하나, 이는 일반적으로 뺨의 외측면을 침범하는 모공 각진이나 구진형태로 나타난다. 고령에서는 잠행백선의 진균감염이 장미증으로 오인되거나, 비후성 아형은 림프종이나 안면육아종을 장미증으로 치료하였지만 호전이 없어 조직검사를 시행한 후 진단되는 경우가 있다.

장미증은 주로 임상적으로 진단하며, 일부 환자에서는 조직검사를 시행할 수 있다. 조직검사는 감별진단이나 일부 장미증의 아형의 진단에 도움을 줄 수 있다. 장미증의 병리조직학적 소견은 진피의 혈관 및 림프관의 확장, 혈관 주위 염증세포의 침윤, 비만세포의 증가, 진피의 광노화와 부종을 보일 수 있으나 특징적이지는 않다. ETR 유형에서는 혈관 주변의 염증으로 시작되는 반면, PPR 유형은 모낭 주변의 염증이 두드러지는 양상으로 시작되는 병리 조직 소견을 보일 수 있다. 국내의 조직병리학적 소견은 진피의 변화뿐만 아니라 표피의 가시세포층, 염증세포의 표피 내 침윤, 표

피의 해면화, 과각화증, 이상각화 증가가 장미증 환자의 약 40%에서의 관찰됨을 보고하였다[8]. 이 연구에서는 모낭진드기(demodex)가 약 30%의 환자에서 관찰되었으며, ETR과 PPR 두 유형에서 유의한 차이가 없어 한국인의 장미증 발생에는 demodex가 큰 영향을 미치지 못할 것으로 추정하였다. 입주위피부염에서는 모낭 주변과 혈관 주변의 육아종성 침윤이 관찰될 수 있으며, 육아종성 장미증에서는 비건락성 유상피세포육아종(noncaseating epitheloid granuloma)이, 안면과종좁쌀루프스(lupus miliaris disseminates faciei, LMDF)에서는 건락성육아종(caseating granuloma)이 관찰되어 조직학적으로 각각 사르코이드증 및 피부결핵과의 감별이 필요할 수 있다.

장미증의 병인 및 악화인자

장미증은 여러 가지의 발생 기전이 복합적으로 발생 및 악화에 관여할 것으로 추정되고 있다. 주요한 병인은 선천면역 조절의 이상 및 inflammasome이나 산화스트레스로 증가로 나타나는 염증, 신경혈관 조절의 이상이며, 이는 모낭층 번식으로 대표되는 피부균총의 변화 및 피부 장벽 기능의 저하를 유발하고 궁극적으로 장미증을 악화시켜 증폭되는 경과 및 재발에 관여한다. 장미증에서는 선천면역의 이상 및 T helper (Th) 1/Th17 세포의 우세를 보이는 후천면역의 부조화도 함께 관여한다. Toll-like receptor 2 (TLR-2) 및 proteinase-activated receptor 2 (PAR2)가 활성화되어 선천면역의 과활성이 관찰되며, TLR-2는 항균 펩타이드인 cathelicidin의 발현을 증가시키며 이는 kallikrein 5 (KLK-5) protease를 통하여 bioactive한 LL-37을 활성화시켜 홍반과 혈관 신생을 유발한다. 또한 TLR-2는 NLRP3 inflammasome을 활성화시켜 인터루킨(interleukin, IL)-1을 유리시켜 염증반응을 촉발시킨다. 후천면역으로는 Th1 및 Th17 세포가 발현되어 인터페론(interferon), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF), IL-17A, IL-22 같은 사이토카인(cytokine)을 유리하여 장미증의 병인에 관여한다. Th17 세포는 혈관내피생성인자(vascular endothelial

growth factor)를 분비하여 혈관 신생에 관여한다. Th1의 활성화로 대식세포와 비만세포가 모여들게 되고, CXCL8, CXCL1, 2, 5, 6의 증가와 함께 염증조직으로 몰려든 중성구는 임상적으로 농포로, 모세혈관 주변의 비만세포의 침윤은 염증반응으로 인한 부종 및 혈관확장의 증상에 기여한다. 비만세포는 B 세포와 함께 matrix metalloproteinases (MMPs)를 분비하여 피부의 섬유화에 관여한다. 염증 및 면역반응의 결과로 분비된 MMPs 외에도 단백분해효소, transforming growth factor, fibroblast growth factor와 같은 성장인자는 진피의 세포외기질 구조를 파괴시켜 피부 혈관을 지지하는 진피 결합조직의 탄성이 저하되면서 혈관 확장을 일으킨다.

ETR 장미증에서는 피부의 혈관벽 평활근을 조절하는 교감신경계의 과민함 및 감각신경의 밀도도 증가되어 있다. 감각신경은 transient receptor potential cation channel (TRP channel)을 통해 substance P (SP), calcitonin gene related peptide (CGRP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, vasoactive intestinal peptide도 증가되어 혈관내피세포와 평활근에 작용하여 부종 및 혈관 확장을 일으킨다. Endoplasmic reticulum (ER) stress나 PAR-2, nitric oxide (NO) 등도 장미증에 있어 주요한 매개체 역할을 하게 된다.

장미증 환자의 약 20-25%가 장미증에 대한 가족력이 있다. 특히 유전적 소인이 있는 경우에는 장미증이 좀 더 어린 나이에 일찍 발병할 수 있다. 현재까지 glutathione S-transferase, 삭제돌연변이다형태증, butyrophilin-like 2와 HLA-DRB1*03:01, HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01, Tachykinin receptor 3의 유전적 다형성이 보고되었다.

장미증 환자들은 환자에 따라 개별적인 특정 악화인자를 파악하고 이를 회피하도록 교육해야 한다. 국제장미증협회에서 환자를 대상으로 설문 조사를 실시한 결과, 응답자의 81%가 자외선 노출과 관련되어 악화됨을 보고하였다. 그 다음으로는 79% 환자들이 감정적 스트레스, 75% 환자들은 더운 날씨, 57% 환자들은 강한 바람, 56% 환자들은 격렬한 운동, 52% 환자들은 음주, 51% 환자들은 뜨거운 목욕, 46%

는 차가운 바람, 45%는 매운 음식에 의해 장미증이 유발됨을 보고하였다. 그 밖에는 습도, 사우나 또는 난로와 같은 실내의 더운 환경, 화장품, 뜨거운 음료 등에 의해 장미증이 반복적으로 악화됨을 경험한다. 국내 장미증 환자들의 설문 조사에서는 52%가 감정변화에 의해 악화됨을 호소하여 감정변화가 가장 흔한 악화 요인이었으며, 그 다음으로 스트레스가 악화인자로 작용하는 환자들이 48%, 더운 날씨 45%, 뜨거운 목욕 40%, 매운 음식이 36%로 나타났는데, 이는 지역과 같은 환경적, 사회적 요인 및 인종에 따라 악화인자는 달라질 수 있음을 의미한다[1]. 또한 국내 장미증 환자들은 1인당 평균 4.63개의 악화인자를 보고하여 여러 요인에 의해 악화될 수 있음을 알 수 있다[1]. 열 자극의 온도변화나 화학적 자극에 노출되면 다양한 TRP channel을 통해 SP, CGRP 등의 neuropeptide가 분비되어 혈관확장이 발생하게 된다. Transient receptor potential vanilloid channel 1(TRPV1), TRPV2, TRPV3, TRPV4, transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)이 대표적으로 관여하는 TRP channel로 따라서 TRPV1 억제제의 국소도포가 이론적으로 장미증의 증상을 완화 또는 예방할 수 있을 것으로 추정해 볼 수 있다. 그 외 장미증 환자에서 편두통과 같은 신경질환, 심혈관질환, 대사질환 등의 전신질환의 위험이 높아짐이 보고되었다[9,10].

특정 약제 복용 후 장미증이 악화됨을 호소하는 경우에는 혈관확장제, 칼슘통로차단제, 니코틴산(nicotinic acid), 아편제, 니아신(niacin), 타목시펜(tamoxifen), 브로모크립틴(bromocriptine), 실데나필(sildenafil), 리팜피신(rifampin), 화학요법제, 사이클로스포린, 혈관조영제, 고용량스테로이드 등의 복용력을 확인한다.

장미증의 치료

구진 및 농포의 치료를 위해서는 doxycycline이나 minocycline과 같은 tetracycline 계열의 항생제를 항염 기능 목적으로 저용량으로 치료하거나, 연령이나 부작용의 우려가 있는 경우에는 macrolide 계열의 erythromycin,

azithromycin 등을 사용할 수 있다[11]. Doxycycline 40 mg/day의 저용량의 항생제는 submicrobial dose로 명명하는데, 항균작용은 없으면서 주로 항염 작용으로 작용하기 때문에 홍반의 염증을 완화시키는 치료효과도 보인다. 항염 작용의 기전은 MMP-1, MMP-8, MMP-13 등의 collagenase의 억제, MMP-2, MMP-9의 gelatinase의 억제, tissue inhibitor of metalloproteinase의 기능 상승, phospholipase A2 억제, 혈관확장을 유발할 수 있는 NO 및 inducible nitric oxide (iNOS)를 감소시키는 효과, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8과 같은 염증성 사이토카인 및 백혈구의 화학주성을 억제하는 효과, 활성산소 분비 감소, granuloma 형성 억제 등이 다양한 기전을 통해 작용한다고 알려져 있다. Minocycline은 국소제의 foam 제형이 2020년도에 미국 식품의약국 승인을 받았다. 국소제로 사용 시에는 경구제를 사용할 때 드물지만 가능한 부작용으로 delayed hypersensitivity나 minocycline 관련 색소침착에 대한 우려가 없고, 염증병변의 감소에 있어서도 효과적이었다고 하나 아직 국내에는 도입되지 않았다. 3세대의 tetracycline 계열로 narrow spectrum을 보이는 sarecycline도 장미증 환자에서 치료제로 연구되고 있다. Benzoyl peroxide도 사용할 수 있으며, silica microencapsulation 시킨 제형으로 tretinoin과 함께 장미증 환자에서의 삼상 임상연구결과에서 효능이 입증되었다. 메트로니다졸(metronidazole)은 경구제와 국소제가 모두 장미증 치료에 사용되는데, 경구제인 경우는 복용 시에 효과는 좋으나, 중단하면 빠르게 재발하는 양상을 보일 수 있다. 장미증 환자에서 항생제는 3주경부터 치료반응을 확인할 수 있으며, 연속적으로 사용하는 것은 2-3개월 이상 사용하는 것을 추천한다. 재발하여 장기간 치료가 필요한 장미증의 특성상 저용량 doxycycline 주 2회 요법이나 minocycline 50 mg의 격일요법으로 유지하기도 한다. 국소제로는 이버멕틴(ivermectin) 1% (Soolantra), 메트로니다졸(Rozex), azelaic acid 15% 등을 사용한다. 지속적인 치료가 필요한 경우에는 0.3 mg/kg 이하의 저용량 이소트레티노인(isotretinoin)도 고려할 수 있으나, 안구 건조 등이 심한 경우에는 주의할 필요가 있다. 비후형 장미증 치료에서도 아이소트레티노인을 사용한다. 대부분 저용량으로 아

이소트레티노인은 레이저나 수술적 치료를 시행 시에도 지속할 수 있으나 레이저나 수술적 치료의 범위나 강도에 따라 일시적으로 아이소트레티노인을 중지하기도 한다.

홍조 및 홍반의 치료를 위해서는 혈관수축제, 혈관레이저 등을 사용할 수 있다. 피부의 혈관 주변에는 unmyelinated sympathetic nerve가 분포하는데, 노르에피네프린(norepinephrine)을 유리하는 adrenergic neuron에는 α_1 , α_2 의 α 수용체와 β_1 , β_2 의 β 수용체가 존재한다. 혈관 평활근은 α -adrenoreceptor에 의해 수축되고, β_2 -adrenoreceptor에 의해 이완된다. 따라서 장미증 환자의 홍조를 완화시키기 위해 α -adrenergic receptor agonist 및 β -adrenergic receptor blocker를 사용할 수 있다. 국소제제로는 α_1A -adrenoceptor agonist인 oxymetazoline (Rhofade), α_2 -adrenoceptor agonist인 brimonidine tartrate (Mirvaso), 전신치료제로는 β -adrenergic receptor blocker인 propranolol, carvediol, nadolol을 사용할 수 있다. 다른 β -blocker에 비해 carvediol과 propranolol은 추가적인 항산화 및 항염기능을 가질 수 있어 장미증 환자에서 사용하며, 고혈압의 치료용량의 절반 또는 1/4의 용량을 사용하게 된다. 저혈압, 불면증, 피로, 기관지수축 등의 부작용은 장미증에서는 저용량으로 사용하기 때문에 드물다. 편두통의 예방이나 불안증과 같은 신경과 질환에도 사용되는 propranolol을 사용하는 경우도 있고, carvediol은 propranolol보다 부작용이 적어 내약성이 좋다. Nadolol은 14-24시간 정도의 긴 반감기로 하루 1회 용법이 가능한 장점이 있다.

피부의 소혈관에는 α_1 -수용체에 비해 α_2 -수용체가 주로 존재하므로, α_2 -수용체에 1,000배 정도 더 높은 친화도를 가지는 brimonidine은 효과적인 국소제로 사용되었으나, 현재 국내에서 판매 중지된 상태이다. 도포 시에는 4-6시간 후 최대효과를 보이고 효과는 12시간까지도 지속될 수 있다. 약제의 기전이 혈관의 수축을 목표로 하는 만큼 반동작용이 발생할 수 있다는 점 및 국소제제에 의한 자극반응으로 환자에 따라서 사용이 어려운 경우가 있다. Pulsed dye laser (PDL), neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG)과 같은 레이저나 intense pulsed light (IPL) 같은 라이트, botulinum toxin도 지속적인 홍반 또는

혈관확장에 미용적인 도움을 줄 수 있다. 최근 PDL과 다른 light-based therapies를 비교한 메타분석에서 지속된 홍반이나 혈관확장 치료의 효과는 PDL, 1064 nm Nd:YAG, IPL이 비슷하다는 것이 확인되었다[12]. 하지만 통증 정도는 IPL, PDL, Nd:YAG 순으로 IPL이 상대적으로 치료 시 통증이 컸다. 홍반을 관리하기 위한 국소제로 비스테로이드 항염증제인 pimecrolimus와 타크로리무스(tacrolimus)도 사용해 볼 수 있다. 타크로리무스 연고제형으로 사용하는 경우에는 일부 환자에서는 드물게 여드름양 발진이 발생하거나, 도포 시 작열감 및 눈의 따가움을 호소할 수 있어 환자에게 미리 설명하는 것이 필요하다. 장미증에서 비만세포의 병인으로서의 역할이 제기됨에 따라 ketotifen, cromolyn sodium, olopatadine, azelastine, tranilast와 같은 비만세포안정화제의 장미증 병변 호전 가능성이 제기되어 부가적인 치료제로 사용할 수 있으나, 단일 약제에 대한 효과에 대한 임상연구 결과는 부재하여 임상결과가 축적되어야 할 필요성이 있다.

장미증은 불규칙적으로 재발하고 얼굴이 뜨거워지고 붉어지는 현상으로 일상생활의 삶의 질에 많은 영향을 미친다. 우울증이나 불안장애 등의 정신질환의 동반하는 경우도 비교적 흔하다. 심하고 지속적인 홍반을 보이고, 심한 따가움 및 작열감, 감각이상을 동반하는 민감피부 양상의 신경성 장미증 환자들은 일반적인 장미증 치료에 잘 반응하지 않는 경우가 있으며, 이러한 경우에는 amitriptyline 등 tricyclic antidepressants 계열의 항우울제나 세로토닌(serotonin) 재흡수 선택적 차단제인 paroxetine, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 차단제인 duloxetine과 항경련제(gabapentin, pregabalin)가 필요할 수 있다[13,14]. 편두통의 예방을 위해 사용되는 CGRP receptor의 human monoclonal antibody인 erenumab도 4주 간격으로 치료하는 방법으로 장미증에 대한 임상연구가 진행되고 있다.

육아종성 장미증은 일반적인 장미증 치료에 잘 호전되지 않는 경우가 있고, 치료약제에 대한 충분한 논의가 이루어지지 않았다. 드물게는 infliximab이나 etanercept 치료 후에도 발생한 증례보고가 있으므로 약제 복용력도 확인할 필요가 있으나 anti-TNF 치료 후 오히려 호전되었

음을 보고한 증례들도 있다. 일반적인 장미증 치료에 반응하지 않는 육아종성 장미증이나 LDMF에서는 dapsone, hydroxychloroquine, 저용량 경구 스테로이드나 사이클로스포린, 1450-nm diode laser, CO₂ laser 등의 치료를 고려해 볼 수 있다.

*Helicobacter pylori*와 감염과의 연관성도 다양한 연구에서 보고되어 있다. 체계적 고찰 및 메타분석을 시행하였을 때는 유의한 결과를 보이지 않는 것으로 결론지을 수 있으나, *Helicobacter*에 대한 항생제 치료 후 장미증 병변의 호전되었다는 증례들은 지속적으로 보고되어 있다. 또한 소장 세균과잉증식(small intestinal bacterial overgrowth)이 장미증 환자에서 50%까지 동반되며, 이를 rifaximin 치료 시 장미증의 완화를 보였다는 보고들이 있다[15,16]. 하지만 이러한 치료는 일반적인 장미증 환자에서 효과적인 치료로 입증되지는 않았으므로 환자에 따라 추가적인 치료로 고려해 볼 수 있다.

장미증 환자들은 피부 장벽의 손상으로 물리적, 화학적 자극에 취약하여 다양한 화장품을 사용할 때 민감피부를 호소할 수 있다. 한 보고에 따르면 장미증 환자의 82%가 민감피부라는 보고가 있으며, 민감피부에서 대표적인 기저피부질환은 장미증으로 알려져 있다. 또한 자극이 될 수 있는 피부 시술이나 관리 시 홍조가 심하게 올라오거나, 구진농포성 장미증 양상으로 시술부작용이 나타날 수 있어 주의를 요한다. 과도한 세안, 특히 화장을 깨끗하게 씻어내야 한다는 생각에 클렌징제품을 두 가지 이상 사용하는 이중세안, 딥클렌징이나 오일클렌저, 스크럽제, 각질제거제, 비누 기반의 알칼리 세정제의 사용, 과도한 마찰이나 물리적인 자극을 줄 수 있는 의료기기의 사용은 장미증을 악화시킬 수 있다[17,18]. 따라서 세안제는 거품이 적은 액상의 약산성 클렌저를 하루 1-2회로 제한하여 미지근한 물로 가볍게 세안하는 것을 추천한다. 또한 알코올 성분의 토너 등으로 문지르는 것도 피해야 한다. 단 지성피부의 장미증에서는 세정제를 조절하거나 코 부위처럼 피지샘 분포가 높은 곳에 국소적으로 사용하는 것을 고려해 볼 수 있다. 화장품은 민감피부의 일반적인 가이드라인에 준하여 성분이 최소화되고, 대표적인 알레르기 유발 향료나 보존제가 포함되지 않는 것으로 선택하

Table 3. Recommended skin care in patients with rosacea

Cleanser	Basic skin care	Sunscreen	Color makeup	Procedure
Use soap-free and pH balanced gentle cleansers. Cleansers are applied gently with fingertips and avoid the excess rubbing. Avoid the double-cleansing and deep cleansers on the full face. Limit the use of facial cleanser to 1-2 times a day.	Daily application of a moisturizing cream is important. Use cosmetics that contain minimal number of ingredients. Avoid astringents, toners, and abrasive exfoliators. Avoid cosmetics that contain alcohol, menthols, camphor, witch hazel, peppermint, and eucalyptus oil. Don't use cosmetics containing formaldehyde and perfume.	Use sunscreens of sunscreen SPF of at least SPF ≥30 in the morning. Use sunscreens containing the inorganic filters titanium dioxide and/or zinc oxide in a dimethicone or cyclomethicone vehicle. Use a UV-blocking sunglasses especially patients with ocular rosacea.	Water-soluble facial powder containing green pigment helps to neutralize the perception of erythema. Use facial foundation of power or cream variety with mattenish. Avoid waterproof cosmetics and heavy foundations that are difficult to remove without solvents. Don't use light-reflective powders containing mica.	Avoid procedures such as irritating chemical peeling or dermabrasion on the full face. Avoid procedures impacting the excess thermal accumulation when unstable rosacea.

SPF, sun protection factor; UV, ultraviolet.

고, 사용하는 화장품의 개수도 최소한으로 줄인다[18]. 특히 ETR 유형은 자외선 노출과 비례하여 질환의 발생 및 중증도가 증가할 수 있기 때문에 적절한 자외선 차단제의 사용이 필요하다[19]. 따라서 기초화장품은 보습에 도움이 되는 크림이나 로션, 자외선차단제로 국한하여 사용하도록 교육한다(Table 3). 색조화장은 압축된 가루형태의 파우더팩트가 가장 자극이 적으며, 홍반, 홍조를 가리기 위한 교정 화장으로 그린 톤의 베이스 제품을 사용할 수 있다.

결론

장미증은 특징적인 임상 양상을 보이는 경우에는 진단이 어렵지 않으나, 초기에는 비특이적인 양상으로 나타나 아토피 피부염이나 알레르기 접촉 피부염, 피부루푸스로 오인하여 스테로이드로 치료하는 경우에는 일시적으로 호전되었다가 결국 더 심해지면서 악화될 수 있다. 따라서 초기에 적절한 진단 및 치료와 환자교육이 병의 경과에 미치는 영향이 중요한 질환이다.

또한 장미증은 열감을 동반하며 반복적으로 재발하는 홍조로 인해 삶의 질이 저하되는 피부질환으로 우울이나 불안이 원발적으로 또는 이차적으로 동반되는 경우가 흔하므로 이를 잘 이해하고 치료하는 것이 필요하다. 장미증 환자에 따라서 악화인자가 다양하여 자외선, 뜨겁거나 찬 바람, 자극적인 화장품의 사용 여부를 확인한 후 이를 적절하게 관리하도록 교육하는 것이 중요하다. 특히 재발하는 홍반혈관 확장형 장미증에서는 과도한 세정 및 기초화장품의 잘못된

사용을 구체적으로 확인하여 반복적으로 교육하는 것이 재발을 줄일 수 있다. 장미증의 아형에 따라 홍반혈관 확장형에서 혈관확장이 뚜렷한 경우에는 레이저치료가 도움이 될 수 있다. 비후형 장미증에서도 수술적 또는 레이저 치료가 필요할 수 있다. 안구형 장미증에서는 안구통증이나 시야의 흐려짐, 광민감성을 보이는 경우에는 안과와의 협진이 필요할 수 있다.

찾아보기말: 장미증; 분류; 진단; 치료

ORCID

Min Kyung Shin, <https://orcid.org/0000-0001-9834-7931>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Lee JB, Moon J, Moon KR, et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: a multicenter cross-sectional study. *J Dermatol* 2018;45:546-553.
- Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;179:282-289.
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:148-155.
- Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for rosacea: the 2019 update by the

- National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1501-1510.
5. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL Jr, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133:49-54.
 6. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-1764.
 7. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1428-1431.
 8. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, et al. Histopathological analysis of 226 patients with rosacea according to rosacea subtype and severity. *Am J Dermatopathol* 2016;38:347-352.
 9. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:786-792.
 10. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang AL. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:156-166.
 11. Kim JH, Oh YS, Choi EH. Oral azithromycin for treatment of intractable rosacea. *J Korean Med Sci* 2011;26:694-696.
 12. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Light-based therapies in the management of rosacea: a systematic review with meta-analysis. *Int J Dermatol* 2022;61:216-225.
 13. Scharschmidt TC, Yost JM, Truong SV, Steinhoff M, Wang KC, Berger TG. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. *Arch Dermatol* 2011;147:123-126.
 14. Kim HO, Kang SY, Kim KE, Cho SY, Kim KH, Kim IH. Neurogenic rosacea in Korea. *J Dermatol* 2021;48:49-55.
 15. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:875-876.
 16. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:759-764.
 17. Lee SD, Suh DH, Kwon HE, et al. Clinical evaluation and skin care habits among 222 patients with rosacea: a comparison with 127 patients with acne. *Korean J Dermatol* 2023;61:494-505.
 18. Baldwin H, Alexis AF, Andriessen A, et al. Evidence of barrier deficiency in rosacea and the importance of integrating OTC skincare products into treatment regimens. *J Drugs Dermatol* 2021;20:384-392.
 19. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol* 2009;21:243-249.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 성인에서 만성적으로 얼굴 가운데 부위에 홍반과 구진, 농포, 혈관 확장 등의 임상 양상과 열감 등의 증상을 동반하여 삶의 질을 떨어뜨리고 사회활동에도 상당한 불편을 주는 장미증(주사, rosacea) 피부질환의 임상 양상과 치료법에 대하여 최신문헌을 토대로 정리하여 설명해 주고 있다. 장미증은 단순히 피부에만 국한된 질환이 아니라, 안구에도 병변이 발생할 수 있고, 위장관이나 정신과 질환과도 연관될 수 있음을 잘 언급하고 있다. 장미증은 만성적인 피부질환으로 삶의 질이 저하되며, 우울증이나 불안이 동반되는 경우가 많기에, 장기적인 치료와 악화 인자 회피 등의 교육이 매우 중요하다. 이 논문에서는 주된 약제들의 기전과 부작용을 기술하고, 최근 승인 받은 약제들의 기전, 화장품 사용 등 생활에서 주의할 점까지 잘 설명하고 있어 장미증 환자를 진료하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]