

인진호탕 투여로 발생한 완고한 소양감의 호전 및 피부 색소 발현에 대한 증례보고

이 찬¹, 서형범¹, 조임학¹, 허기윤¹, 강희경¹, 한창우^{1,2}, 김소연^{1,2},
최준용^{1,2}, 박성하^{1,2}, 윤영주^{1,2}, 홍진우^{1,2}, 권정남^{1,2}, 김군하³, 이 인^{1,2}

¹부산대학교한방병원 한방내과, ²부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ³부산대한방병원 한의약임상연구센터

A Case Report of Improvement in Stubborn Pruritus and Skin Pigment Expression using *Injinho-tang*

Chan Lee¹, Hyung-bum Seo¹, Im-hak Cho¹, Gi-yoon Heo¹, Hee-kyung Kang¹,
Chang-woo Han^{1,2}, So-yeon Kim^{1,2}, Jun-yong Choi^{1,2}, Seong-ha Park^{1,2},
Young-ju Yun^{1,2}, Jin-woo Hong^{1,2}, Jung-nam Kwon^{1,2}, Kyun-ha Kim³, In Lee^{1,2}

¹Dept. of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

²School of Korean Medicine, Pusan National University

³National Clinical Research Center for Korean Medicine

ABSTRACT

Objectives: This study reports a case of a 66-year-old Korean female with stubborn pruritus and assesses the effectiveness of Korean medical treatment.

Methods: A patient was treated with acupuncture, electro-acupuncture, and herbal medicine. We evaluated the improvement in symptoms by changes in global assessment (G/A) and sleep quality.

Results: After Korean medical treatment, improvements were observed in G/A, and sleep quality. Skin and excretions turned blue to green, with no abnormal findings on the examination.

Conclusions: This study suggests that Korean medical treatment is effective in treating stubborn pruritus caused by prurigo. Further studies are needed.

Key words: pruritus, *Injinho-tang*, discoloration, pigment expression, gardenia, *Bacillus subtilis*, case report

1. 서 론

가려움 발진은 원인은 알 수 없는 만성 가려움
피부질환을 칭할 때 흔히 사용되는 용어로 심한 가

려움증을 동반하는 구진 또는 작은 돌출된 결절이
나타나며 긁거나 문지르면서 증상이 더 악화된다.
가려움 발진은 진피 상층에서 발생하는 삼출성 염
증으로 단핵구와 호산구 침윤이 동반되며 만성적
으로 진행되면 심한 가려움증으로 인한 긁음의 결
과로 삼출물과 딱지가 형성되어 혼합된 구진과 태
선화된 병변이 생긴다. 임상 양상에 따라 크게 단
순 양진, 결절성 양진, 색소성 양진, 임신성 양진
등으로 분류하는데 원인은 많은 경우에 알려지지

· 투고일: 2020.09.09, 심사일: 2020.11.04, 게재확정일: 2020.11.04
· 교신저자: 이 인 경상남도 양산시 물금읍 부산대학교 49
부산대학교한방병원 한방내과
TEL: 055-360-5960 FAX: 055-360-5960
E-mail: leein21@pusan.ac.kr

않았으며 벌레 물림, 기계적 또는 전기적 자극이나 특정 음식, 히스타민과 같은 화학적 자극 등이 원인이 될 수 있다^{1,2}.

일반적으로 양방적 치료로는 국소 스테로이드제와 경구용 항히스타민제가 1차적으로 사용되며 심한 경우에는 신경 안정제나 삼환계 항우울제 또는 면역억제제 등을 투여하고 효과가 없는 경우에는 냉동치료, 국소 스테로이드 주사 등이 도움을 줄 수 있다².

현재까지 양진으로 인한 완고한 소양감에 대한 보고된 한방 연구는 결절성 양진에 대한 증례 3건^{3,5}과 색소성 양진에 대한 증례 1건⁶에 불과하다. 본 증례의 환자는 뇌동맥류 파열 후 좌측 편마비 증상을 나타내며 양진을 진단 받은 환자에게 인진호탕 투약 후 좋은 치료 효과를 얻었으며 피부와 대소변에 청녹색 이상반응이 발현되어 그에 대한 고찰과 가설을 함께 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 환 자 : 정○○(여성/66세)
2. 주소증 : Itching
3. 치료기간 : 2018년 12월 28일-2019년 3월 6일
4. 발병일 : 2016년 11월 27일
5. 진단명
 - 1) Prurigo
 - 2) Aneurysm ruptured middle cerebral artery(Rt. MCA)
6. 현병력

2018년 3월경부터 특별한 원인 없이 전신 가려움증 동반한 홍반성 구진과 색소침착이 발생하여 피부과 내원하였으며 prurigo(가려움 발진) 진단 후 스테로이드제 처치에도 호전 악화 경과를 반복하였다. 지속적 양약 치료에도 증상 지속되어 적극적인 한방치료 위해 2018년 12월 28일 본원 중풍뇌질환센터로 입원하였다.
7. 과거력

- 1) Aneurysm ruptured middle cerebral artery(Rt. MCA) : 2016년 11월 진단
 - 2) Post-hemorrhage hydrocephalus : 2017년 4월 진단 및 ventriculo-peritoneal shunt 시행
8. 입원소견
- 1) Itching
 - (1) 전신 벌레가 기어가는 듯한 야간에 심화되는 자각적 소양감 호소(VAS 7)
 - (2) 상하지에 다수의 삼출물을 동반한 미란과 찰과상 등이 확인됨(Fig. 1).
 - 2) Cognition
 - (1) Mental state : Nearly alert(GCS15=E4/V5/M6)
 - 3) Motor
 - (1) Manual muscle test(MMT) U/E Gr. 4+/1+, L/E 4+/2



Fig. 1. Status of skin at admission.

9. 치료내용
 - 1) 침 치료
 - (1) 입원 기간 동안 1회용 스테인리스 침(길이 30 mm, 두께 0.25 mm)을 사용하여 오전 1회 20분간 시행하였으며 침을 맞는 동안 좌측으로 전침 및 적외선 조사요법을 병행하였다.
 - (2) 穴位 : 百會(GV20), 神庭(GV24), 曲池(LI11),

- 합곡(LI4), 陽陵泉(GB34), 足三里(ST36), 陰陵泉(SP9), 太衝(LR3)
- 2) 한약 치료 : 2018년 12월 28일부터 2019년 3월 6일까지 본원에서 조제한 당약을 매일 2첩 3회로 나누어 식후 2시간에 복용하였다.
- (1) 2018년 12월 28일~2019년 1월 14일 : 正氣湯加味(황기 생강 6 g, 산약 백출 인삼 오약 향부자 감초 대조 4 g, 반하(강제) 진피 복령 강활 방풍 백지 3 g, 목향 계지 당귀(일) 세신 승마 2 g)
- (2) 2019년 1월 14일~2019년 1월 28일 : 養血消風散加減(생지황 8 g, 당귀(일) 형개 방풍 고삼 백질려 백선피 상백피 부평 목단피 지모 우방자 연교 4 g, 선퇴 2 g)
- (3) 2019년 1월 28일~2019년 3월 6일 : 茵陳蒿湯加味(인진호 12 g, 치자 대황 8 g, 시호 길경 천궁(거유) 복령 방풍 4 g, 형개 독활 3 g, 감초 생강 2 g)(Table 1)

Table 1. The Composition of *Injinho-tang-gami* (茵陳蒿湯加味)

Herb	Scientific name	Amount (g)
茵陳蒿	<i>Artemisia capillaris Thunb</i>	12
梔子	<i>Gardenia jasminoides</i>	8
大黃	<i>Rheum rhabarbarum</i>	8
柴胡	<i>Bupleurum falcatum</i>	4
桔梗	<i>Platycodon grandiflorum</i>	4
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	4
茯苓	<i>Poria cocos</i>	4
防風	<i>Ledebouriella seseloides</i>	4
荊芥	<i>Schizonepeta tenuifolia Briq.</i>	3
獨活	<i>Angelica pubescens for. biserrata Shan Etyuan.</i>	3
生薑	<i>Zingiber officinale</i>	2
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	2

- 3) 양약 치료
- (1) MAGMIL TAB 1 Tab 아침, 저녁 식후 30

- 분에 복용
- (2) SINIL FOLIC ACID TAB 1 Tab 아침 식후 30분에 복용
- (3) CETIZAL 1 Tab 아침 식후 30분에 복용
- (4) EBASTEL 1 Tab 저녁 식후 30분에 복용
- (5) LEXAPRO 0.5 Tab 저녁 식후 30분에 복용
- (6) ALPRAM 0.5 Tab 저녁 식후 30분에 복용
- (7) ASTRIX 1 Cap 저녁 식후 30분에 복용
- (8) CURAN 1 Tab 아침, 저녁 식후 30분에 복용
- (9) NEUROMED 1 Tab 아침, 저녁 식후 30분에 복용
- (10) AMANTA 1 Tab 아침, 저녁 식후 30분에 복용
- (11) NEUTOIN 1 Tab 자기 전 복용
- (12) METHYLON 1 Tab 아침, 저녁 식후 30분에 복용
- (13) RAVELIA 외용스테로이드 Apply

10. 평가도구

- 1) Global assessment(G/A) : 입원 당시 환자가 느꼈던 소양감 정도를 '10'으로, 소양감이 없을 때를 '0'으로 가정했을 때, 치료 이후 환자가 자각하는 증상의 정도를 입원 당시와 비교하여 숫자로 표현하도록 하였다.
- 2) Sleep Quality : 환자의 소양감으로 인한 각성 횟수를 기록하여 비교하였다.

11. 연구방법

본 연구는 개인정보보호 및 대상자 동의 면제를 위해 부산대 한방병원 연구윤리심의위원회에서 승인을 받은 연구계획서(E2020007)에 따라 진행되었다.

III. 결 과

1. 2018년 12월 28일~2019년 1월 14일
- 입원 당시 사지에 지속적으로 오후와 야간에 심화되는 경향의 소양감(VAS 7)을 호소하였으며 正氣湯加味를 사용하며 11일 후 G/A 10에서 5까지

호전되는 양상을 보였으나 이후 호전과 악화를 반복하며 G/A 5~8의 경과를 나타냈다.

잦은 각성으로 인한 수면불량을 호소하였는데 1~5회의 소양감으로 인한 각성과, 얇은 수면 양상을 나타냈다.

2. 2019년 1월 14일~2019년 1월 28일

지속되는 소양감으로 養血消風散加減으로 처방 변경하여 투약 시작하였으나 호전과 악화가 반복되며 G/A 6~8 사이에서 유지되었다.

소양감으로 인한 각성 횟수는 2~5회를 나타내며 여전한 불편함을 호소하였다.

3. 2019년 1월 28일~2019년 3월 6일

1월 28일부터 茵陳蒿湯加味로 변경하여 투약하기 시작하였고 동시에 피부과 협진 진료 하에 Methylon은 1 mg에서 4 mg, 하루 1회에서 2회로 증량하여 투약하였다. 인진호탕 투약 3일차부터 소양감은 G/A 3으로 경감되었다. 그러나 2월 8일 피부과 진료 하에 Methylon을 하루 2회에서 1회로 tapering 후 반동작용으로 소양감 G/A 3에서 5로 심화되는 양상이 나타났다. 이후 지속적으로 인진호탕 투여 후 2월 14일부터 경감되기 시작하여 2월 22일 이후로는 퇴원 시까지 소양감 G/A 2로 유지되었다.

茵陳蒿湯加味로 변경 후 각성 횟수가 0~3회로 감소하는 경과를 보였으나 2월 8일 피부과 tapering 후 각성 횟수 3~4회로 증상이 심화되는 양상이 나타났다. 지속적 인진호탕 투여 후 소양감이 심하여 각성 시 굵지 않고는 참을 수 없던 환자가 2월 12일부터 굵지 않고 병변 부위를 가볍게 닦아주면 소양감을 크게 호소하지 않게 되었고 각성 횟수는 2월 17일부터 경감되기 시작하여 2월 28일부터는 퇴원 시까지 각성 없이 깊은 수면을 취할 수 있었다(Fig. 2, 3).

2018년 2월부터 안면 및 대소변이 미세하게 청녹색을 띠게 되어 ○○과 진료 의뢰하여 urine analysis, blood test 등 검사를 시행하였으나 검사 결과 상 유

해 소견 및 특이소견 발견되지 않아 경과관찰 하도록 하였고 이후 퇴원 시까지 색 발현 양상은 유지되었지만 그 외 연관 증상은 나타나지 않았다. 소변(Fig. 4)은 사진으로 제시하였으나 피부 색 변화는 육안 상 연하게 관찰되고 사진 상 색 반영이 되지 않아 결과로는 남기기 어려워 제시하지 않았다.

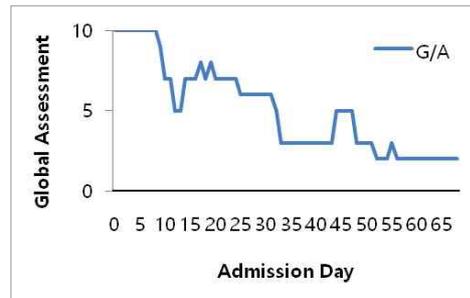


Fig. 2. Change of global assessment.

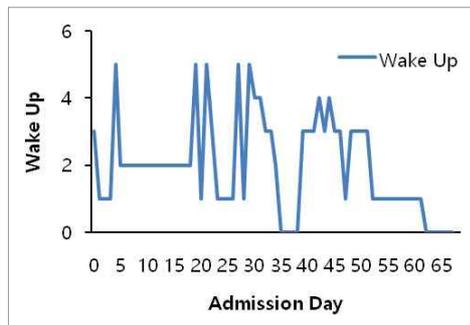


Fig. 3. Number of wake up.



Fig. 4. Change in urine color.

IV. 고 찰

양진은 심한 가려움증을 동반하는 반구형 구진을 특징으로 하며 주로 중년 여성에게 흔히 발생한다⁷. 재발이 되는 경우도 흔하기 때문에 심한 소양감으로 인해 삶의 질을 떨어뜨리고 종종 가려움으로 인한 수면불량을 호소할 수 있다. 임상증상은 특징적인 반구형 구진으로 끝에 소수포가 주로 발생하지만 주로 긁어서 없어지기 때문에 주로 딱지가 덮인 구진이 형성되고 지속되면 초기의 소수포와 긁어서 생긴 흉터가 동시에 나타나기도 한다. 사지와 엉덩이 바깥 쪽 측면에서 가장 흔히 발생하지만 머리와 목, 몸통 및 사지 어디에서나 발생할 수 있다^{1,8}.

크게 급성, 아급성 만성으로 구분하여 진단하고 있으나 양진의 병리조직학적 소견은 특징적이지 않다⁷. 이전 연구에 따르면 환자들의 경우 정신과적 이상과 아토피, 고혈당 등을 동반하는 경우가 가장 많았으며 그 외에도 영양결핍, 간 및 신장 기능 저하 등이 공존하거나 가려움증의 초기 원인이 될 수 있다⁹.

현재 서양의학적 치료는 주로 스테로이드를 사용한 국소 항염증 치료 및 항히스타민제를 이용하고 있고 사이클로스포린과 같은 면역 억제요법, 오피오이드 수용체 길항제 등이 사용되고 있다. Psoralen ultraviolet A therapy(PUVA), ultraviolet A1(UVA1) 및 type B ultraviolet(UVB)를 포함한 광화학요법에 대한 무작위 연구에서는 효과적인 치료 가능성을 보였지만 있지만 아직은 연구가 더 필요한 실정이다. 양진의 원인이 되는 병태 생리학적 메커니즘에 대한 지식이 부족하기 때문에 표적화된 치료법이 없어 치료는 환자와 의사 모두에게 실망적일 때가 많고 다양한 치료 방법의 시도에도 불구하고 부작용이 없는 효율적이고 안전한 장기 치료는 여전히 어렵다고 할 수 있다^{7,10}.

韓醫學的으로 양진은 粟粒의 범주에 속하며 馬疹, 血疔, 血風瘡이라 불리기도 한다. 醫宗金鑑·外

科心法要訣에서는 “形如粟粒, 其色紅, 搔之愈痒, 久而不瘥, 亦能消耗血液, 膚如蛇皮.”라 하여 樣相, 經過에 대해 기술하였고 “粟瘡癢證屬 火生, 風邪乘皮起粟形, 風爲火化能作癢, 通聖苦蔘及消風”이라 하여 原因과 治法에 대하여 제시하였다^{4,11}.

본 증례의 환자는 심한 소양감을 동반한 구진을 주 증상으로 내원하였는데 계통적 문진 결과 실한 체형의 환자로 몸이 나른하고 입 마름, 식욕저하 및 변비 경향을 보였다. 처음에는 解表化濕, 理氣和中¹²하는 처방인 正氣湯加味을 투약하였고 소양감 여전하여 풍열로 인한 다양한 피부 질환에 사용하는¹³ 養血消風散加減으로 변경 투약하며 관찰한 결과 약간의 호전을 보였지만 여전히 심한 소양감과 수면불량으로 불편감을 겪고 있었다. 이에 습열로 인한 소양증으로 판단하여 청열리습하는 대표방 중 하나인 茵陳蒿湯加味¹¹ 투여하였고 소양감이 효과적으로 경감되는 것을 확인할 수 있었다. 茵陳蒿湯은 담즙 분비 촉진과 담낭 수축 작용, 간염에 대한 간 보호작용이 있어 주로 간염, 간경화, 담낭 및 담도 질환 등에서 나타나는 황달에 사용하는 것으로 유명한 처방이나 항알레르기, 항염증, 해열 작용 등에 대한 연구 결과가 있어 습열로 인한 소양감 환자에게 사용할 수 있다¹⁴⁻¹⁶. 인진호탕을 스테로이드제와 병용 투여하였으며 증례가 1건에 불과하여 한방치료 단독의 효과를 평가하기 어렵다는 한계가 있으나 환자의 소양증 onset이 9개월이 넘었고, 그 동안 심한 소양증으로 스테로이드 등 피부과 약물 투여해왔으나 본 증례처럼 눈에 띄게 호전된 적 없었으며 투약 중간에 스테로이드 tapering의 반동작용으로 일시적 악화가 나타났으나^{17,18} 지속적 인진호탕 투여 후 짧은 시간 만에 다시 호전되어 퇴원 시까지 증상이 완화된 상태를 유지하였기에 유효성이 있다고 판단된다. 양진으로 인한 소양감에 인진호탕을 사용하여 호전된 이전 보고가 없어 의의가 있고 향후 관련 효과에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

특이적으로 확인된 것은 인진호탕 투여 후 수

일이 지난 후부터 안면 피부 및 대소변이 미세하게 청녹색으로 변화하는 이상반응이 나타난 것으로 호흡 불편감이나 통증, 피부 냉감 등의 증상은 동반되지 않았다. 구체적인 검사를 위해 Urine 검사 등 시행 결과 유해 소견은 발견되지 않아 병적 질환은 제외되어 경과관찰 하도록 하였으며 특정 질환으로 인한 변화를 제외하면 청색 식용 색소가 다량 포함된 음식 섭취로 인해 일시적으로 변색되는 경우가 있으나 본 증례의 환자는 병원에서 제공되는 식사를 제외하면 추가적으로 섭취하는 음식이 없었기에 그 가능성은 배제되었다.

그에 따라 복용 중인 약에 연관성이 있을 것으로 판단하였다. 약물로 유발되는 색소 침착은 후천성 색소 침착의 10~20% 정도를 차지하는데 다양한 약물에 의해 유발될 수 있다. 주요 연관 약약으로는 NSAID, phenytoin, amiodarone, 항정신병약 등이 있으며 그 원인은 멜라닌과의 반응 또는 생성된 색소의 축적 등과 연관이 있다¹⁹. 본 증례의 환자의 경우 복용중인 약의 종류에는 변화가 없었기에 색소 발현 직전 복용하기 시작한 인진호탕에 그 원인이 있을 것이라고 생각되었으며 청색소로 변환이 가능한 치자로 인한 가능성이 높다고 판단되었다.

이에 유사 이상반응 여부를 확인하기 하고자 DB에 검색 결과 국내에는 유사 이상반응이 보고된 적 없었으며 해외의 Pubmed, JAMA, American botanical council/herbal library, NCCIH와 해외 이상반응 보고사이트인 FDA adverse event reporting system (FAERS), Canada vigilance adverse reaction (CVAR) 등의 DB에 skin color, urine color, hyperpigmentation, discoloration, Gardenia, 梔子 등의 keyword를 이용하여 검색하였으나 본 증례와 같이 피부와 대소변에 모두 청녹색이 발현된 사례는 없었다.

Mizawa 등²⁰은 shishihakuhto 복용 후 안면에 회색 변화가 나타난 사례를 들어 치자의 주성분인 Geniposide의 대사산물 Genipin에 의해 멜라닌의

기질이 강화되어 안면 색 변화가 발생함을 제시하였다. 인진호탕 복용 후 청녹색의 피부 변화를 보인 본 증례의 환자도 치자에 의한 변화로 추정된다.

이에 추가적으로 대소변의 청녹색 변화는 장내 세균에 의한 청색소 발현으로 인한 변화 가능성이 있다. 김과 이²¹는 치자의 황색을 내는 물질인 geniposide가 Bacillus subtilis에 의해 청색소가 생산됨을 보였다. Bacillus Subtilis 균은 토양, 반추 동물과 인간의 Gastrointestinal Tract에서 발견되는 그람 양성균으로²² 25~35 °C, 12~72 hr, pH 6~7, Glucose 0~3% 등의 색소 변환 최적 생성 조건에서 청색소 발현이 가능하다. 본 증례의 경우 장내 환경을 측정하지 못해 일치한다고 정확히 말할 수 없으나 색소 발현이 가능한 범주^{23,24} 내에 포함되어 치자 추출물로 인하여 색소가 발현되었을 가능성이 있다고 판단된다.

V. 결 론

본 증례는 소양증에 사용할 수 있는 인진호탕 등 한방치료를 받은 양진 환자에게 개선된 결과를 나타냈으나 스테로이드제와 병용 투여하였고 증례가 1건에 불과하여 추후 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 피부 및 대소변이 청녹색으로 변색되는 이상반응이 함께 나타나 이에 대한 가설과 고찰을 함께 보고하며 향후 치자가 함유된 한약을 처방할 시 색소 발현 가능성에 대해 염두하고 유사 반응 발생시 참고하여 판단하길 바라는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2020년도 부산대학교 한방병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

참고문헌

1. 대한피부과학회 교과서 편찬 위원회. 피부과학. 개정 6판. 서울: 대한의학서적; 2014, p. 116-1.
2. Shimizu H. *Shimizu's textbook of dermatology*. Japan: Hokkaido University Press; 2007, p. 111-2.
3. Weon YH, Cho YC. A Case of Prurigo Nodularis with Improvement of Intestinal Bacillus. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology* 2017;30(3):250-7.
4. Weon YH, Cho YC. A Case of Prurigo Nodularis. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology* 2016;29(4):232-8.
5. Pi CM, Jung JH, Lee EM, Lee JH, Bae JR. One Case Report of Prurigo Nodularis Patients Improved by Korean Medicine Treatment alone with Whidam's Su-Gi Therapy. *Medical Gigong* 2018;18(1):113-45.
6. Shin SH, Kim SW, Park JH, Yun JM, Yoon HJ, Ko WS. Two Cases of Prurigo Pigmentosa Improved by Korean Medical Treatment. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2019;32(1):83-91.
7. Gambichler T, Hyun J, Sommer A, Stücker M, Altmeyer P, Kreuter A. A randomised controlled trial on photo (chemo) therapy of subacute purigo. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology* 2006;31(3):348-53.
8. Greither A. Pruritus and prurigo. *Der Hautarzt: Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1980;31(7):397-405.
9. Günaslı Topal S, Karakuş G, Fettahhoğlu KB, Yücel A, Lütfü AV. The value of etiological tests and skin biopsy in the management of prurigo simplex subacuta. *Acta dermatovenerologica Croatica* 2017;25(4):276-8.
10. Krause K, Krull C, Kessler B, Lange AB, Maurer M, Metz M. Effective control of recalcitrant pruritus by bevacizumab: a possible role for vascular endothelial growth factor in chronic itch? *Acta Dermato-Venereologica* 2013;93(2):175-9.
11. 전국 한의과대학 피부외과학 교재편찬위원회. 한의피부외과학. 부산: 선우; 2007, p. 126, 533-2.
12. Han JK, Kim YH, Chae HY. Effects of Gagam-jeonggitang, Gami-hwajeongjeon and Gami-tonggyutang on secretion of airway mucus In Vitro and In Vivo. *The Journal of Korean Oriental Pediatrics* 2007;21(1):117-37.
13. Lee HJ, Sim BY, Bak JW, Kim DH. Effect of Gami-sopungsan on Inflammation and DNCB-induced Dermatitis in NC/Nga in Mic *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2014;28(2):146-53.
14. Yun HJ, Kim BW, Lee CH, Jung JH, Heo SK, Park WH, et al. Herbal medicine In-Jin-Ho-Tang as a potential anti-cancer drug by induction of apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *The Korea Journal of Herbology* 2007;22(3):27-37.
15. Zhou YX, Zhang RQ, Rahman K, Cao ZX, Zhang H, Peng C. Diverse pharmacological activities and potential medicinal benefits of geniposide. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019.
16. Eo KJ, Lyu JH, Lyu SA, Yoon HJ, Ko WS. The Anti-allergy Effects of Injinho-tang on the RBL-2H3 cells. *The Journal of Korean Oriental Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermatology* 2009;22(1):89-99.
17. Shin SH, Yun JM, Heo JE, Ko WS, Yoon HJ. A case study on steroid rebound phenomenon after steroids treatment for pompholyx. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology* 2014;27(3):155-61.

18. Forte WN, Sumita JM, Rodrigues AG, Liuson D, Tanaka E. Rebound phenomenon to systemic corticosteroid in atopic dermatitis. *Allergologia et immunopathologia* 2005;33(6):307-11.
19. Garcia RMG, Molina SC. Drug-induced hyperpigmentation: review and case series. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2019;32(4):628-38.
20. Mizawa M, Andoh T, Shimizu T. Gardenia Fruit-Related Blue-Gray Skin Pigmentation. *JAMA dermatology* 2020;156(3):351-3.
21. Kim HG, Lee SJ. Production of Gardenia Blue Color from Gardenia Waste by the Bacillus subtilis. *Korean J Food & Nutr* 1998;11(6):606-11.
22. Hong HA, Khaneja R, Tam NM, Cazzato A, Tan S, Urdaci M, et al. Bacillus subtilis isolated from the human gastrointestinal tract. *Research in microbiology* 2009;160(2):134-43.
23. Lee DU, Park CH, Kang SI, Min EG, Han YH, Lee CK. Isolation of the Component transformed into Blue Pigments by Aerobic Bacteria in the Fruits of Gardenia jasminoides. *Korean Journal of Pharmacognosy* 1998;29(3):204-8.
24. Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Danish medical bulletin* 1999;46(3):183-96.