

안면색소침착증의 임상적 연구

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실

박상수・함정희・국홍일

=ABSTRACT=

Clinical Study of Facial Melanosis

Sang Soo Park, M. D., Jeong Hee Hahm, M. D., and Hong Il Kook, M. D.
Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

Facial melanosis may be distinguished on the basis of etiology, associated morphologic changes, and distribution.

Factors contributing to the development of such pigmentation are contact dermatitis, sun exposure, systemic hormonal alterations, and toxic substances.

Among these facial disorders may be listed; melasma, postinflammatory hyperpigmentation, Riehl's melanosis, and mercurial pigmentation.

In order to compare facial melanosis, Ewha Womans University Hospital studied 1977 patients from July 1, 1980 to June 30, 1981.

The results were as follows:

1. The favorite site of melasma was cheek, malar prominences, and forehead in that order. Postinflammatory hyperpigmentation occurred on the forehead, malar prominences, and the cheek in that order. Riehl's melanosis developed on the face and mercurial pigmentation was on the cheek, malar prominences, and forehead.
2. The color of melasma was mostly brown, dark brown and subsequently light brown in that order. Postinflammatory hyperpigmentation was mostly dark brown, brown and subsequently light brown in that order. The color of Riehl's melanosis and mercurial pigmentation was dark brown.
3. In spring and summer seasons, melasma, postinflammatory hyperpigmentation and Riehl's melanosis were exacerbated by sunlight, but mercurial pigmentation was not affected by sunlight.
4. In all 19 cases (melasma 12 cases, postinflammatory hyperpigmentation 4

cases, Riehl's melanosis 2 cases, mercurial pigmentation 1 case) the C.B. C., urinalysis and liver function tests, were within normal limits.

- In 19 cases biopsy specimens revealed an increase of melanin pigment and chronic inflammatory cell infiltration. In one case, the findings were similar to those of a tattoo biopsy and 2 cases showed free zone beneath the papillary body.

Patients with facial melanosis, characteristically have a similar history, clinical and laboratory findings, and disease course.

서 론

주로 안면에 색소침착을 가져오는 질환은 상당히 많으며 뚜렷한 원인을 알지 못하는 경우도 꽤 있다. 알려졌거나 알려진 원인으로서는 여러가지 불순물이 포함된 화장품류와 각종 피부염증, 임신이나 경구피임약의 복용, 영양상태의 불량등이 있으며 은이나 수은과 같은 금속류와의 접촉등이 있다.

국민소득이 증가함에 따라 피부에 대한 관심도 높아지며 특히 안면에 색소침착을 주소로 내원하는 환자가 많다.

본 교실에서는 주로 안면에 색소침착증을 나타내는 질환중에서 melasma, postinflammatory hyperpigmentation, Riehl's melanosis, mercurial pigmentation의 원인 및 증상, 검사소견, 병리조직소견 등의 임상적인 면을 비교관찰하였다.

조사대상 및 방법

가. 조사대상

1980년 7월 1일부터 1981년 6월 30일까지 1년간 이화여자대학교 부속병원 피부과에 안면색소침착증으로 내원한 총 1,977명 환자를 대상으로 하였다.

나. 조사방법

저자가 설문지를 미리 준비하여 놓고 인터뷰 형식으로 설문내용은 병소의 색깔, 분포, 유병기간, 병의 발생 및 악화와 계절과의 관계, 동반하고 있는 다른질환 등으로 되어 있으며 가능한 한 모두 기재하였고 병의 분포, 색깔 등은 피부과 의사가 확인한 후 결정하였다. 가능한 환자에서는 이화학적 검사 및 조직검사를 시행하였다.

결 과

가. 성별 및 연령별 분포

1977명중 여성이 1,954명이고 남성이 23명 이었으며 평균연령은 34.7세 이었다.

melasma 환자의 성별을 보면 여성이 1,920명 (99.1%)이고 남성은 18명 (0.9%)이었다. 연령별로 보면 그 범위는 20세에서 59세까지 이었고 35세에서 39세까지의 집단이 33.0% (639명)으로 가장 많았으며 40.1%의 환자가 30대이었다. 기미환자의 조사대상 연령 분포는 Table 1과 같다.

Table 1. Age distribution in melasma

Age	Patients (No)	%
20 - 24	162	8.4
25 - 29	307	15.8
30 - 34	435	22.5
35 - 39	639	33.0
40 - 44	273	14.1
45 - 49	107	5.5
50 - 54	12	0.6
55 - 59	3	0.2
Total	1938	100.0

Postinflammatory hyperpigmentation의 성별을 보면 여성이 32명 (88.9%)이고 남성은 4명 (11.1%)이었다. 연령별로 보면 그 범위는 21세에서 54세까지 이었고 30세에서 34세까지의 집단이 25% (9명)으로 가장 많았으며 47.2%의 환자가 30대이었다. Postinflammatory hyperpigmentation 환자의 조사대상의 연령분포는 Table 2와 같다.

Riehl's melanosis는 2예로서 모두 여성이었으며 연령은 각각 42세, 62세이었다.

Mercurial pigmentation은 1예로서 남성이었으며 연령은 47세이었다.

나. 병소의 분포

편의상 안면을 이마, 헐골돌출부, 코, 뺨, 상순, 턱의 6부위로 나누었다.

Melasma는 한 환자에서 평균 2부위 이상에 병소가

Table 2. Age distribution in postinflammatory hyperpigmentation

Age	Patients (No)	%
20 - 24	5	13.9
25 - 29	8	22.2
30 - 34	9	25.0
35 - 39	8	22.2
40 - 44	3	8.3
45 - 49	1	2.8
50 - 54	2	5.6
Total	36	100.0

있었으며 가장 많이 생기는 부위는 뺨이었으며 그 다음이 혈관돌출부, 이마의 순이었다. 병소의 분포는 Table 3과 같다.

Postinflammatory hyperpigmentation은 한 환자에서 평균 1부위 이상에 병소가 있었으며 가장 많이 생기는 부위는 이마였으며 그 다음이 혈관돌출부, 뺨의 순이었다. 병소의 분포는 Table 4와 같다.

Table 3. Locational distribution in melasma

Location	Patients (No)	%
Cheek	1534	79.2
Malar prominence	1429	73.7
Forehead	1012	52.2
Jaw	427	22.0
Upper lip	398	20.5
Nose	232	12.0
Others	51	2.6
Total	5083	262.2

Table 4. Locational distribution in postinflammatory hyperpigmentation

Location	Patients	%
Forehead	32	88.9
Malar prominence	26	72.2
Cheek	2	5.6
Jaw	1	2.8
Upper lip	1	2.8
Total	62	172.3

Riehl's melanosis는 두에 모두 안면에 전체적으로 병소가 있었으며 한 예에서는 목에도 병소가 있었다.

Mercurial pigmentation은 뺨, 혈관돌출부, 이마에 병소가 있었다.

다. 병소의 색깔

색깔은 편이상 연한갈색, 갈색, 진한갈색의 3등급으로 나누었다. Melasma는 갈색을 띄우는 환자가 1,224명으로 전체의 63.2%를 차지하며 다음이 연한갈색, 진한갈색의 순이었다. 병소의 색깔은 Table 5와 같다.

Table 5. Color of lesion in melasma

Color	Patients (No)	%
Brown	1224	63.2
Light brown	378	19.5
Dark brown	336	17.3
Total	1938	100.0

Postinflammatory hyperpigmentation은 진한갈색을 띄우는 환자는 22명으로 전체의 61.1%를 차지하며 다음이 갈색, 연한갈색의 순이었다. 병소의 색깔은 Table 6과 같다. Riehl's melanosis는 두에 모두 진한갈색이었다. Mercurial pigmentation의 병소의 색깔은 진한갈색이었다.

Table 6. Color of lesion in postinflammatory hyperpigmentation

Color	Patients (No)	%
Dark brown	22	61.1
Brown	9	25.0
Light brown	5	13.9
Total	36	100.0

라. 유병기간

여기서 말하는 유병기간이라함은 병이 발생되어 초진 당시까지의 기간을 뜻한다. Melasma는 유병기간이 가장 짧은 환자는 두달미만이었으며 가장 긴 환자는 20년 이상이었다. 환자의 반수 이상이 4년 이내이었으며 환자의 80% 이상이 9년 이하이었다. 유병기간은 Table 7과 같다.

Postinflammatory hyperpigmentation에서 유병기간이 가장 짧은 환자는 세달이었으며 가장 긴 환자는 16

Table 7. Duration of melasma

Duration (year)	Patients (No)
0 - 1	205
1 - 4	825
5 - 9	527
10 - 14	265
15 -	116
Total	1938

Table 8. Duration of postinflammatory hyperpigmentation

Duration (year)	Patients (No)
0 - 1	14
1 - 4	9
5 - 9	7
10 - 14	5
15 -	1
Total	36

년이였다. 1년 이하가 38.9%이었으며 환자의 80% 이상이 9년 이하이었다. 유병기간은 Table 8과 같다. Riehl's melanosis의 유병기간은 각각 20년, 30년 이상이었다. Mercurial pigmentation의 유병기간은 6년이었다.

마. 계절과의 관계

Melasma는 조사환자의 37.3%가 봄에 발생하여 가장 많았으며 그 다음이 여름 (28.7%)이며 발생계절이 불확실한 경우도 26.8%나 되었다. 발생계절을 알고 있는 환자의 97.8%에서 봄과 여름에 악화되었으며 2.2%에서는 가을과 겨울에 악화된다고 하였다. 계절과의

Table 9. Seasonal variation in melasma

Season	Onset		Exacerbation	
	Patients(No)	%	Patients(No)	%
Spring	723	37.3	835	46.1
Summer	575	29.7	938	51.8
Fall	58	3.6	16	0.9
Winter	62	3.2	23	1.2
Uncertain	520	26.8	-	-
Total	1938	100.0	1812	100.0

관계는 Table 9와 같다.

Postinflammatory hyperpigmentation 환자의 80% 이상에서 봄과 여름에 악화되었으며 가을과 겨울에 악화되는 환자도 4명이었다. Riehl's melanosis는 두에 모두 발생에는 계절이 불확실하나 봄 및 여름에 악화를 보였다. Mercurial pigmentation은 병소의 악화와 계절과는 별 관계가 없었다.

바. 동반하고 있는 다른질환

Melasma는 환자의 20.1% (399명)에서 다른질환을 동반하고 있었으며 Freckle이 188명으로 제일 많았으며 acne (141명), telangiectasia, syringoma, contact dermatitis의 순이었다.

Postinflammatory hyperpigmentation은 환자의 16.7% (6명)에서 다른 질환을 동반하고 있었으며 acne가 4명, freckle이 1명, lentigo가 1명이었다.

Riehl's melanosis와 mercurial pigmentation은 동반질환이 없었다.

Table 10. Seasonal variation in postinflammatory hyperpigmentation

Season	Exacerbation	
	Patients (No)	%
Spring	14	38.9
Summer	18	50.0
Fall	3	8.3
Winter	1	2.8
Total	36	100.0

사. 검사소견

melasma 12명, postinflammatory hyperpigmentation 4명, Riehl's melanosis 2명, mercurial pigmentation 1명에서 Hb, Hct, ESR, WBC, RBC, 일반혈액검사, 간기능검사, 소변검사 등에서 모두 정상범위이었다.

아. 병리조직소견

melasma 및 postinflammatory hyperpigmentation의 침착이나 또는 inflammatory cell infiltration을 보였고 1예는 tattoo와 유사한 소견을 보였으며 2예에서는 papillary body 바로 밑에 free zone 및 진피내염 증세포침윤 등을 보였다.

고 안

주로 안면에 색소침착을 가져오는 질환은 상당히 많으며 비교적 흔히 볼 수 있고 임상소견이 비슷하고 검사등에서 별 이상이 없는 경우가 많다.

기미는 안면에 색소침착을 가져오는 비교적 흔한 질환으로 본 조사에서 보는바와 같이 주로 여성에서 발생하나 간혹 남성에서도 볼 수가 있으며 봄과 여름에 발생하며 악화된다는 사실은 잘 알려져 있고 태양광선에 과잉노출이 중요한 원인으로 생각되고 있다.

Newcomer 등¹⁶⁾은 이 질환이 여름에 발생되고 겨울에는 일시적인 증상의 완화를 보이지만 완전히 색소침착이 소실되는 것은 아니며 그의 환자들에서도 발생당시 태양광선에 과잉노출된 병력은 없었고 일단 기미가 발생된 후에 태양광선에 과잉노출로 악화되었다고 하였다. 이등¹⁷⁾도 태양광선에 과잉노출이 원인이라고 생각되는 환자보다는 태양광선에 노출로 악화되는 환자가 많은 것을 보고 하였다.

본 조사에서도 봄과 여름에 기미발생이 절대적으로 많았으며 봄과 여름에 악화되는 환자는 Newcomer 등¹⁶⁾이나 이등¹⁷⁾과 일치하는 소견을 보였다.

Postinflammatory hyperpigmentation은 염증후에 국소적으로 색소침착을 보이는 질환으로서 남성에서의 발생이 11.1%인 4명으로 melasma보다 높았으며 태양광선에 의한 악화는 melasma와 비슷하였다. Riehl's melanosis는 어느 연령층에도 발생할 수 있으나 특히 불순한 화장품에 노출된 병력이 있는 성인여성에서 많이 나타나는 질환으로서 본 조사에서도 2예 모두 여성이었으며 화장품의 사용이 원인이 되었고 태양광선의 과잉노출이 악화요인이었다. Mercurial pigmentation은 mercury가 함유된 제제를 도포함으로써 발생하는 것으로 성별이나 연령별의 구별은 없으나 본 조사에서는 성인남성이었다.

병소의 분포를 보면 4 질환에서 공통적으로 뺨, 턱골돌출부, 이마 등에 주로 병소가 있었다. Melasma는 뺨, 턱골돌출부, 이마의 순이었고, postinflammatory hyperpigmentation에서는 이마, 턱골돌출부, 뺨의 순이었으며 Riehl's melanosis에서는 안면에 전체적으로 병소가 있는 외에 한예에서는 목에도 병소가 있었고 mercurial pigmentation의 호발부위는 eyelid, nasolabial fold, face와 neck의 skin fold로서 본예에서는 뺨, 턱골돌출부, 이마 등에 병소가 있었다.

이등¹¹⁾은 melasma의 호발부위가 뺨, 턱골돌출부, 이마의 순으로 본 조사와 일치했으나 Resnik¹⁸⁾, Levantine¹²⁾ 등은 이마, 턱골돌출부, 뺨의 순위로 호발한다고 보고하였다. Mizuho Tadokoro¹⁴⁾는 Riehl's melanosis의 발병시 호발부위로는 안면전체, 구강주위, 뺨의 순이라고 보고하였다. 병소의 색깔을 보면 melasma는 갈색이 제일 많았으며 postinflammatory hyperpigmentation은 진한갈색이 가장 많았고 mercurial pigmentation이나 Riehl's melanosis도 진한갈색을 보였다. Newcomer 등¹⁶⁾은 기미병소의 색깔은 환자에 따라 연한갈색으로부터 진한갈색에 이르기까지 많은 차이를 보이며 피부색깔이 검은 사람일수록 기미는 광범위하고 진하게 발생한다고 하였다. 이등¹¹⁾은 기미병소의 색깔이 갈색, 연한갈색, 진한갈색의 순이라 보고하였다.

Mizuho Tadokoro¹⁴⁾는 Riehl's melanosis의 색깔 중 purple brown, purple black 등의 purple color가 제일 많았으며 그 다음이 진한갈색, 초코릿색 등의 갈색계통이었다.

안면색소침착을 나타내는 발생원인은 다양하며 확실치 모르는 경우도 많이 있다. Melasma의 발생원인에 대해 한등⁷⁾은 소화기장애, 피임제 복용, 태양광선, 과잉노출 등의 순으로 들고 있으며 Sutton은 저비타민증, 저단백질증, 갑상선기능저하증, 간장기능이상, 위장관내기생충만연, tropical sprue를 Carruthers²⁾는 영양실조를 Kern¹⁰⁾, Neering¹⁵⁾ 등은 화장품 특히 수은, bismuth 등의 중금속제가 포함된 약용크림이 원인이라고 하였다. 또한 Levantine¹²⁾은 전신적으로 사용한 hydantoin유도체 복용자의 10% 정도는 기미와 비슷한 소견을 보인다고 하였다.

1965년 이후부터 경구피임제에 대한 보고가 많이 나오고 있으며 Snell²⁰⁾, Sotainiemi²¹⁾ 등은 estrogen과 progesterone이 혼합된 약제가 더욱 melasma를 잘 생기게 한다고 하였다. Jelinek⁹⁾, Esoda⁸⁾, David³⁾ 등 여러 학자들은 피임제 복용후 melasma의 발생율을 5~43%로서 보고서에 따라 복용된 약제에 따라 조금씩 다르나 발생율은 높은 것으로 알려져 있다. Jackson⁸⁾은 피임제 복용자의 29% 정도에서 melasma가 발생하였고 이들의 80%는 임신시에도 melasma가 생겼다고 하였다.

Postinflammatory hyperpigmentation은 염증과 색소와의 관계는 분명치 않고 염증후 색소침착이 나타나나 태양광선의 노출이나 estrogen과 progesterone therapy, photosensitizer 등과 복합적인 결과로도 발생한다. Riehl's melanosis의 원인은 wartime foodstuffs,

불순한 화장품, 저비타민증, hydrocarbons 와의 접촉 등이 있다.

Melasma 가 젊은여성에게 많이 발생하며 임신, 홀몬 제 복용과 관련있는 점으로 보아 원인의 하나로서 홀몬에 대해서는 오래전부터 연구되어 왔다. Smith 등¹⁹⁾ 은 피임제 복용으로 인해 melasma 가 발생한 환자에서 β -melanocyte stimulating hormone 치는 정상임을 보고하였으며 Bedi 등²⁾ 은 그의 환자에서 hemoglobulin 치가 정상보다 낮았고 melasma 치료시 철분제 첨가로 더욱 효과가 좋았다고 하였으나 Elizabeth⁵⁾ 는 분만환자 46 명중 melasma 가 있는 사람과 없는 사람을 비교한 바 hemoglobulin, hematocrit 등에서는 차이가 없었고 기미가 있는 환자에서 소변에 keton 의 배설이 많다고 보고하였고 이등은 일반혈액 검사, 간기능검사, 뇨검사에서 이상치를 발견하지 못했다. 본 조사에서도 이등¹¹⁾ 과 일치하는 소견을 보였다.

Mizuho Tadokoro¹⁴⁾ 는 Riehl's melanosis pathophysiological studies 에서 간기능검사상 약 22 % 에서 비정상치를 보였다. 본 조사에서는 2 예 모두 이상소견은 볼 수 없었다.

병리조직소견을 보면 Riehl's melanosis 는 색소침착의 분포양상이 특별해서 papillary body 나 basal cellular line 에는 전형적인 경우 색소의 증가를 보이지 않고 papillary body 바로 밑에 melanin 색소의 침착이 없는 free zone 이 나타나며 진피에는 염증성 세포의 침윤을 보인다. 본 조사의 두 예에서 모두 비슷한 소견을 보였다. mercurial pigmentation 은 조직학적으로 tattoo 와 유사하며 진피에 색소의 침착을 볼 수 있다. melasma 및 postinflammatory hyperpigmentation 환자의 조직검사상 소견에서는 melanin 색소의 증가나 진피내 염증세포의 증가 등을 볼 수 있었다.

결 론

1980 년 7 월부터 1981 년 6 월까지 1 년간 이화여자 대학교 부속병원 피부과에 내원한 안면색소침착증환자를 대상으로 저자가 준비한 설문지와 가능한 환자에서 조직 및 일반검사를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 조사대상자는 총 1,977 명이었으며 여성이 1,954 명, 남성이 23 명이였다.

2. 연령분포는 20 세에서 59 세까지 이었으며 평균 연령은 34.7 세이였다.

3. 병소의 분포는 melasma 의 경우 한 환자에서 2 부위 이상에 병소가 있었으며 뺨, 턱골돌출부, 이마의 순

이었고, postinflammatory hyperpigmentation 의 경우는 1 부위 이상에 병소가 있었으며 이마, 턱골돌출부, 뺨의 순이었고, Riehl's melanosis 는 안면전체에 mercurial pigmentation 은 턱골돌출부, 이마, 뺨의 3 곳에 병소가 있었다.

4. 병소의 색깔은 연한갈색, 갈색, 진한갈색의 3 등급으로 나누어 보았으며 melasma 의 경우 갈색, 연한갈색, 진한갈색의 순으로 많았고, postinflammatory hyperpigmentation 은 진한갈색, 갈색, 연한갈색의 순이었고 Riehl's melanosis 와 mercurial pigmentation 은 진한갈색에 속했다.

5. 병발생과 악화와 계절과의 관계에서 melasma 는 병의 발생이 봄에 가장 많았으며 여름에 악화되었다.

Postinflammatory hyperpigmentation 과 Riehl's melanosis 는 봄, 여름에 악화를 보였으며 mercurial pigmentation 은 계절과는 무관하였다.

6. Melasma 환자의 20.1 % (399 명) 에서 다른 질환을 동반하고 있었으며 freckle 이 188 명으로 제일 많았고 postinflammatory hyperpigmentation 은 16.7 % (6 명) 가 다른 질환을 동반하고 있었고 Riehl's melanosis 나 mercurial pigmentation 은 동반질환이 없었다.

7. 일반적인 혈액검사 및 뇨검사와 간기능검사에서 특기할 소견없이 정상범위이었다.

8. 병리조직소견에서 melasma 와 postinflammatory hyperpigmentation 은 melanin 색소의 침착이나 만성염증성세포의 침윤외에 특이소견이 없으나 Riehl's melanosis 2 예에서는 papillary body 바로 밑에 free zone 이 있었고 mercurial pigmentation 의 1 예에서는 tattoo 와 유사한 소견을 보였다.

-References-

- 1) Bedi, T. R. and Bhutani, L. K.: Aetiological factors in chloasma, The Brit. J. Clinical practice, 29: 107 - 109, 1975.
- 2) Carruthers, R.: Chloasma and the "pill" Brit. Med. J., 3: 307, 1967.
- 3) David, B. E. Q.: Chloasma and contraceptive pill, Brit. Med. J., 2: 638, 1967.
- 4) D. Joseph, Demis: Clinical Dermatology, Volume 2, 1976.
- 5) Elizabeth, R. S.: Some variables and their relationship to chloasma gravidarum in postpartum women, Nurs. Res., 22: 117 - 122,

- 1973.
- 6) Esoda, E. C. J.: Chloasma from progestational oral contraceptives, *Arch. Derm.*, 87: 486, 1963.
 - 7) 한지윤, 박선옥, 함정희, 국홍일: Glcetathione 제 (Tathione®) 의 기미에 대한 임상효과 「대한피부과학회지」 제 15 권 제 1 호, pp. 57-62, 1977.
 - 8) Jackson, R.: A statement on melasma, *Can. Med. Ass. J.*, 116: 1221-1226, 1977.
 - 9) Jelinek, J. E.: Cutaneous side effects of oral contraceptives, *Arch. Derm.*, 101: 73-82, 1970.
 - 10) Kern, A. B.: Mercurial pigmentation. *Arch. Derm.*, 99: 129-130, 1969.
 - 11) 이연복, 국홍일: 기미환자의 임상소견과 신체건강 상태에 관한 연구. 「대한피부과학회지」 제 17 권 제 1 호 pp. 39-47, 1979.
 - 12) Levantine, A. and Almeyda,: Drug induced changes in pigmentation. *Brit. J. Derm.*, 89: 105-112, 1973.
 - 13) Lucius, M. Lamar, M. D.: Localized pigmentation of the Skin to Topical Mercury. *Arch. Derm.*, 93: 450-453, 1966.
 - 14) Mizuho Tadokoro: Photo-physiological Studies on Melanosis Riehl. *Japanese Journal of Dermatology*, 75: 311-330, 1965.
 - 15) Neering, H.: Treatment of melasma by local application of a steroid cream, *Dermatologica*, 151: 349-353, 1975.
 - 16) Newcomer, V. D., Lindverg, M. C. and Sternberg, T. H.: A melanosis of the face. *Arch. Derm.*, 83: 284-298, 1960.
 - 17) Papa, C. M., and Kligman, A. M.: The behavior of melanocytes in inflammation. *J. Invest. Derm.*, 45: 465-474, 1965.
 - 18) Resnik, C. S.: Melasma induced by oral contraceptive drugs, *J. A. M. A.*, 199: 601-605, 1967.
 - 19) Smith, A. G., Shuster, S., Thody, A. J. and Peberdy M.: Chloasma, oral contraceptives, and plasma immunoreactive β -melanocyte stimulating hormone, *J. Invest. Derm.*, 68:169-170, 1977.
 - 20) Snell, R. S. and Bischitz, P. G.: The effect of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J. Invest. Derm.*, 35: 73-82, 1960.
 - 21) Sotaniemi, E., Kreuz, K. E., and Kaipainen, W. J.: Pigmentation and oral contraceptives, *Brit. Med. J.*, 2: 120, 1968.