조갑진균증 치료와 재발에 관련된 인자들

서울대학교 의과대학 피부과학교실[1], 서울대학교 보라매병원 피부과[2]

최재우[1] · 전혜찬[1] · 백승환[1] · 이종희[1,2] · 조소연[1,2]

= **Abstract** =

Prognostic Factors for Cure and Recurrence of Onychomycosis

Jae Woo Choi[1], Hye Chan Jeon[1], Seung Hwan Paik[1], Jong Hee Lee[1,2] and Soyun Cho[1,2]

Department of Dermatology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, Korea[1]
Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea[2]

Background: The cure of onychomycosis (OM) requires long-term oral antifungal treatment, and recurrences after successful treatment are relatively common (10~53%).

Objective: We sought to determine the factors affecting the duration of treatment and identify risk factors for recurrence.

Methods: We retrospectively reviewed successfully treated consecutive cases of onychomycosis between January 2006 and February 2010. We classified the patients into 7 groups: distal subungual onychomycosis (DSO) type I (~25% involved), type II (25~50%), type III (50~75%), type IV (75~100%), proximal subungual onychomycosis (PSO), superficial white onychomycosis (SWO), and candidal OM. The patients were treated with systemic agents including terbinafine, fluconazole and itraconazole. We analyzed the clinical data for factors affecting the duration of treatement and recurrence of onychomycosis. The factors included age, sex, subtype of onychomycosis, type of systemic antifungal agent as well as the existence of comorbidities.

Results: A total of 227 patients were enrolled: their mean age was 56.9 years (range, 11~90); mean duration of treatment was 7.2 months (range, 1~24). The duration of treatment of DSO type I (6.2 months) was shorter than that of DSO III (8.5 months) and IV (9.0 months). The other factors including age, sex, the existence of diabetes or vascular disease, and the type of systemic agents did not affect the duration of treatment. The recurrence rates after successful treatment were 12.5% in the patients with diabetes and 2.6% in the patients without diabetes (p = 0.026). There was no difference in recurrence rates of the patients with or without vascular diseases.

Conclusion: The duration of treatment to cure OM increased with the degree of involvement of DSO. No other factors affected the treatment duration significantly. recurrence rate was significantly higher in patients with diabetes. **[Kor J Med Mycol 2011; 16(1): 9-15]**

Key Words: Onychomycosis, Prognosis, Treatment

접수일: 2011년 1월 25일, 수정일: 2011년 3월 11일, 최종승인일: 2011년 3월 11일

†별책 요청 저자: 조소연, 156-707 서울시 동작구 보라매길 41, 서울대학교 보라매병원 피부과
전화: (02) 870-2385, Fax: (02) 870-3866, e-mail: sycho@snu.ac.kr

서 론

손발톱진균증은 피부사상균 (dermatophytes) 및 효모균 (yeast), 비피부사상균 (mold)에 의해 손발톱이 감염되어 변색, 손발톱하 과각화증, 손발톱 박리 등의 특징적인 임상 양상을 보이는 피부과적 질환으로서, 전세계적으로 지역에 따라 2~ 10%의 유병률을 보이는 흔한 진균증이다[1,2]. 손발톱진균증에 이환된 환자들의 경우 손발톱 모양이 변형되어 미용 상 좋지 않고, 손톱이 쉽게 부스러지고 박리되어 기능적인 저하가 초래되며, 다른 신체 부위가 감염된 손발톱에 닿은 경우 진균증이 전염될 수 있어 보건학적으로도 중요한 문제이다[3]. 특히 당뇨 혹은 말초 혈관질환을 가진 환자의 경우 손발톱진균증을 적절히 치료하지 않으면 종종 심부진균증으로까지 발전하여 조직 괴사와 족부 절단 등의 심각한 결과가 초래되기도 한다[4]. 하지만, 손발바닥에 흔히 발생하는 표재성 진균증에 비하여 손발톱진균증은 상대적으로 치료가 어려워 도포제뿐 아니라 경구제 치료를 요하는 경우가 대부분이며, 치료기간이 길고 완치 후 재발도 흔하다[5].

1990년대에 들어서 terbinafine을 필두로 효과적인 경구 항진균제들이 개발되며 그 효과를 비교하기 위해 여러 임상 시험이 진행되었고 그 결과 손발톱진균증의 완치율이 향상되었을 뿐더러 치료 기간이 단축되었고 재발을 상당 기간 동안 억제할 수 있게 되었다[6]. 또한 치료를 받았으나 완치에 이르지 못한 환자의 경우에도, 진균의 종류와 환자의 임상적 특성을 종합하여 맞춤형 치료를 시도할 경우 대부분에서 좋은 결과를 얻을 수 있다는 보고가 있다[5]. 환자가 가지고 있는 다양한 숙주 인자들 (host factors)에 의하여 치료의 예후에 어떠한 차이가 발생하는지에 관해 다룬 연구결과가 국내외 피부과학 문헌에 보고된 바 있다[7,8]. 이에 저자들은 2006년부터 2010년까지 OOO병원 피부과에 내원한 손발톱진균증 환자를 대상으로 치료의 예후에 미치는 환자의 숙주 인자와 항진균제의 종류를 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2006년 1월부터 2010년 2월까지 4년 1개월간 OOO병원 피부과 외래에 내원하여 치료받고 완치된 손발톱진균증 환자를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 검토하였다.

2. 연구방법

의무기록에 명시된 환자의 성별, 연령, 당뇨 및 혈관질환 여부와 손발톱 병변의 종류, 그리고 사용한 경구제에 따라 치료 기간과 재발율에 차이가 있는지 비교 분석하였다. 손발톱 병변의 종류는 다음과 같이 7가지의 군으로 분류하였다: 본 연구에서는 원위부 손발톱하 진균증 (distal subungual onychomycosis, DSO) 환자의 비율이 높아서, 따로 DSO에 대해서 침범 정도에 따라 1군 (0~25% 침범), 2군 (25~50%), 3군 (50~75%), 4군 (75~100%)으로 분류하였다. 그 외에 근위부 손발톱하 진균증 (proximal subungual onychomycosis, PSO), 표재성 백색 손발톱진균증 (superficial white onychomycosis, SWO) 및 캔디다 손발톱진균증 (candidal onychomycosis, CO)가 있다. 환자들은 terbinafine (250 mg/day 매일), fluconazole (150 mg/week) 및 itraconazole (400 mg/day 4주마다 1주일씩) 경구제 중 한가지 방법을 선택하여 치료하였고, 3개월의 치료 후, 육안적으로 손발톱진균증 병변의 영역이 줄어들지 않거나, KOH 도말에서 균사가 관찰되면 다른 경구제로 변경하여 치료를 지속하였다. 육안적으로 손발톱에 병변이 사라진 임상적 완치와 KOH 도말에서 균사가 관찰되지 않는 진균학적 완치가 모두 만족되어야 완치로 인정하였다.

3. 통계 분석

앞서 언급한 환자의 숙주 인자들과 사용한 경

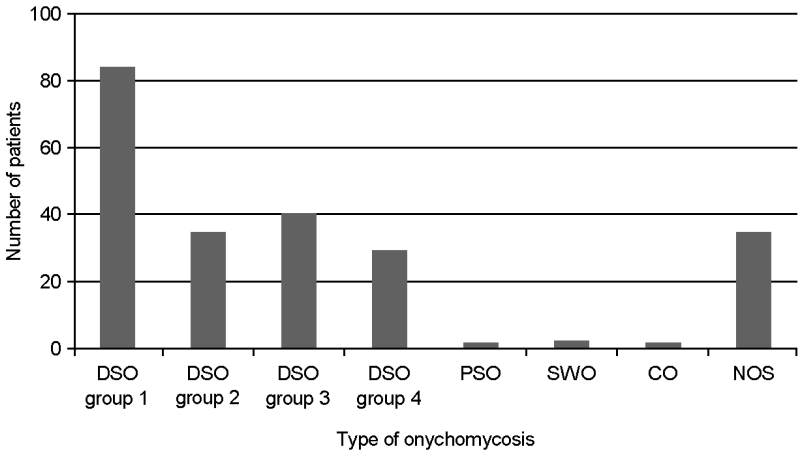

Fig. 1. Number of onychomycosis patients according to the type of lesion.

구제에 따른 치료 기간 및 재발율을 비교하기 위해 t-test 및 ANOVA 검정을 시행하였다. 모든 통계학적 처리의 유의 수준은 *p*-value 0.05 이하로 설정하였다. 결과 분석은 SPSS (Version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 환자

총 227명의 환자 중 남자 102명, 여자 125명이었고, 나이는 평균 56.9±14.3세 (범위: 11~90세)였으며, 당뇨 환자는 33명 (14.5%), 혈관 질환자는 46명 (20.3%), 당뇨와 혈관질환에 동시에 이환된 환자는 13명 (5.7%)였다.

227명 중 220명이 경구제 요법으로 치료받았으며 7명은 도포제로만 치료받았다. 경구제 치료를 받은 220명 전원은 먼저 terbinafine 복용을 하였으며, terbinafine 치료만으로 완치에 이르지 못한 경우, 추가로 fluoconazole을 복용한 환자는 24명, 그리고 itraconazole을 복용한 환자는 70명이었다.

치료 기간은 평균 7.27±3.79개월 (범위: 1~24개월)이었고, 9명 (4%)에서 완치 후 재발하였다.

2. 손발톱 병변

손발톱 병변에 따라서는 DSO 1군 84명 (37%), 2군 35명 (15%), 3군 40명 (17%), 4군 29명 (12%), PSO 1명 (0.4%), SWO 2명 (0.8%), CO 1명 (0.4%)이었고, 두 가지 이상에 해당되어 어느 한 군으로만 분류가 어려운 경우는 35명 (15.4%)였다 (Fig. 1). 원위부 손발톱하 진균증을 제외한 나머지 손발톱진균증의 경우 연구에 포함된 환자의 숫자가 충분하지 않은 관계로, 원위부 손발톱하 진균증의 병변 침범 정도와 성별 및 나이와의 상관관계를 알아보았다.

남자에서는 DSO 1군 46명 (44%), 2군 20명 (19%), 3군 21명 (20%), 4군 17명 (16%), 여자에서는 1군 38명 (45%), 2군 15명 (17%), 3군 19명 (22%), 4군 12명 (14%)으로 성별에 따라 손발톱 병변 분포에 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

나이와 연관성 분석에서는 원위부 손발톱하 진균증의 침범 정도가 증가하는 양상을 보였다. Pearson 분석에서 나이와 DSO군 사이에 유의한 상관관계가 있음을 확인할 수 있었다 (p = 0.047) (Fig. 3).

3. 치료 기간

치료 기간은 환자가 내원하여 치료를 시작한 일자로부터 완치 판정을 받기까지 소요된 기간을 의미한다. 나이와 치료 기간 사이의 관계를 알아

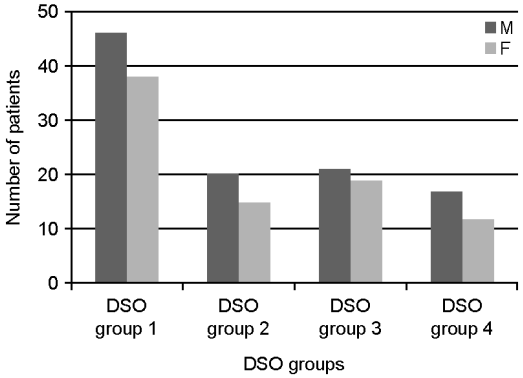

Fig. 2. Gender difference in the distribution of DSO groups.

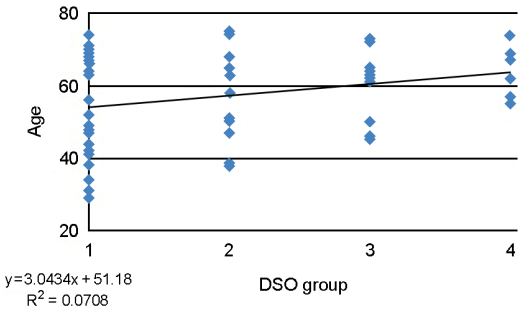

Fig. 3. Relationship between age and DSO groups. Each dot represents age and DSO group of individual patient. Trend line is calculated and plotted as a solid line. Linear regression is performed to obtain the approximation equation in the left-bottom corner.

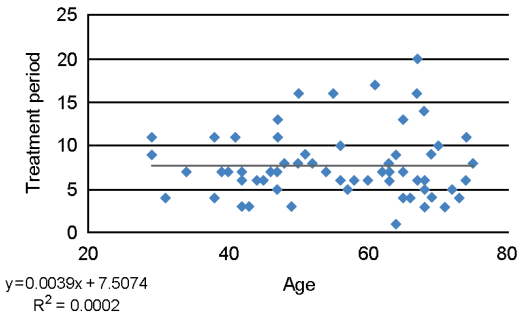

Fig. 4. Relationship between age and treatment period.

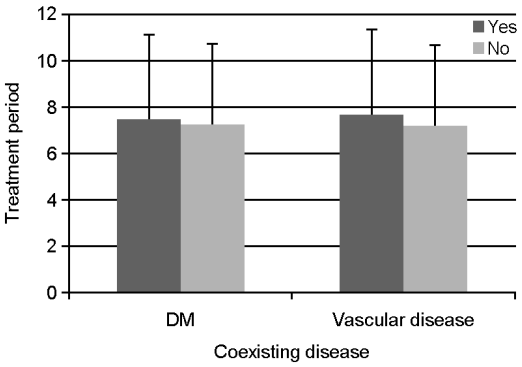

Fig. 5. Comparison of treatment period with respect to whether diabetes/vascular disease coexists or not (error bars represent S.D.).

보기 위해 Pearson 분석을 실시하였으나 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다 (Fig. 4). 치료 기간은 남자에서 7.07±3.66개월, 여자에서 7.43±3.90개월로 성별에 따라 치료 기간에 유의한 차이는 없었다. 당뇨가 있는 환자의 치료 기간은 7.45±3.95개월로, 당뇨가 없는 환자의 7.24±3.77개월에 비해 길었지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 마찬가지로 혈관질환이 있는 환자의 치료 기간은 7.65±3.45개월, 혈관질환이 없는 환자의 치료 기간은 7.17±3.88개월로 양자간 차이는 없었다 (Fig. 5). 원위부 손발톱하 진균증의 침범 정도에 따른 치료 기간은 DSO 1군에서 6.18±2.95개월, 2군에서 7.74±3.27개월, 3군에서 8.55±3.79개월, 4군에서 9.00±3.78개월로 관찰되어 ANOVA 분석상 침범 정도에 따른 치료 기간에 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.001$). 3군과 4군은 1군에 비해 치료 기간이 유의하게 길어 ($p < 0.001$), 침범정도가 클수록 치료 기간이 더 필요함을 확인하였다 (Fig. 6). 경구제로 terbinafine 외에 추가로 fluconazole을 복용한 환자들의 치료 기간은 9.62±3.72개월, itraconazole을 복용한 환자들의 치료 기간은 8.57±4.42개월로 관찰되어 양자간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. 재발률

완치 판정 후 재발한 경우는 남자에서는 102명 중 3명 (2.9%), 여자에서는 123명 중 6명 (4.8%)으로 양자간의 유의한 차이는 없었다. 또한 나이에 따른 재발률은 20~39세에서 7명 중 1명

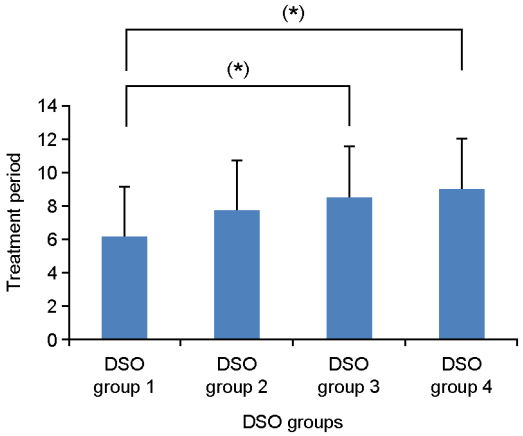

Fig. 6. Differences in treatment period according to DSO groups (error bars represent S.D.).

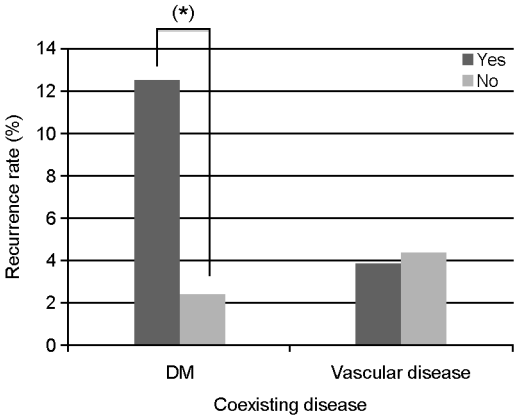

Fig. 7. The relationship between the recurrence rate and coexisting diabetes/vascular disease. * represents statistical significance (p<0.05).

(14%), 40~59세에서 24명 중 1명 (4.1%), 60~79세에서 34명 중 1명 (2.9%)으로 ANOVA 검정에서 유의한 차이는 없었다.

당뇨가 없는 환자에서는 193명 중 5명 (2.5%), 당뇨가 있는 환자에서는 32명 중 4명 (12.5%)으로 재발률에 유의한 차이가 관찰되었다 (p = 0.026). 하지만 혈관질환이 동반된 경우는 180명 중 7명 (3.8%), 그렇지 않은 경우는 45명 중 2명 (4.4%)으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 7).

고 찰

손발톱진균증은 피부의 표재성 진균증에 비해서 완치율이 낮고, 치료하는데 더 오랜 시간을 요한다. 그 이유로 손발톱은 피부의 각질에 비해 느리게 자라므로 기존의 병변이 감염원으로서 오래 작용하고, 도포제가 두꺼운 손발톱을 충분히 침투하여 작용하기 힘들다는 점을 들 수 있다[9]. 이에 전신적으로 작용할 수 있는 경구제의 필요성이 대두되었고, 1990년대 이후에 개발된 terbinafine, fluconazole 및 itraconazole 등의 제제가 각광받고 있으며, 이들 약제들간의 효용성을 비교하는 연구가 다수 보고된 바 있다. 하지만 연구자에 따라 동일한 약제를 동일한 방법으로 사용하였음에도 불구하고 완치율 및 치료 기간에 있어 큰 차이를 보이는데, 연구에 참여한 환자들이 서로 다른 예후 인자를 지니고 있어 발생하는 치료 난이도의 차이가 교란변수로 작용했다고 생각할 수 있다[10]. 손발톱진균증의 예후 인자는 나이, 성별, 손발톱 병변 침범 정도, 손발톱기질 (nail matrix) 침범 여부, 손발톱 성장 속도 및 이전 치료에 대한 반응 정도 등이 알려져 있으나, 연구마다 예후 인자 별로 유의성 여부가 상이하게 보고되어, 아직까지 손발톱 인자의 예후 인자가 확실하게 정립되지는 못했다[11~13].

일반적으로 나이가 많을수록 손발톱의 성장 속도가 느리며, 동반질환이 많아 경구제 사용에 제약이 발생하기에 손발톱진균증을 치료하기 어렵다고 받아들여져 왔다. 하지만, 고령에서 손발톱진균증의 유병률이 더 높다는 보고는 있으나[14] 나이에 따른 치료 성적을 비교하여 유의한 차이를 보고한 연구는 없었다. 본 연구에서도 나이에 따라서 완치까지 소요된 치료 기간에 유의한 차이가 관찰되지는 않았다. 하지만 본 연구에서 나이에 많을수록 DSO군에서 침범 정도가 크게 관찰된 점은 기존의 학설과 부합하는 결과이다.

일반적으로 남자 환자들이 손·발톱에 외상을 더 흔히 입으며, 치료 순응도가 여자에 비해 낮아 치료가 어렵다고 생각되나 성별의 경우에도, 일부 역학 조사를 통해 남자에서 손발톱진균증이

더 호발함이 알려져 있지만[15], 성별에 따른 치료 성적의 차이를 밝힌 연구는 없었다. 본 연구에서는 오히려 여자 환자에서 소요된 치료 기간이 더 길게 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다. 본 연구를 통해 나이 혹은 성별에 따라 치료 기간에 있어 유의한 차이점을 발견하지 못한 이유로는 연구에 포함된 환자의 숫자가 충분하지 못하고 (n = 227), 측정 변수가 완치율이 아니라 완치까지 걸린 치료 기간이어서 순응도가 낮은 환자는 연구에서 미리 제외되었기 때문이라 생각된다.

일반적으로 손발톱 병변 침범 정도가 클수록 치료가 어렵다고 생각되나, Sigurgeirsson 등의 보고에 따르면 경증 (침범 정도 25% 미만)이나 중증 (침범 정도 75% 이상)에서 완치율에 있어 유의한 차이가 없었다고 한다[2]. 하지만 본 연구에서는 DSO 1군 (침범 정도 25% 미만)에 비해 DSO 3군 (침범 정도 50~75%) 및 4군 (침범 정도 75% 이상)에서 치료 기간이 유의하게 더 소요되었음을 알 수 있었다. 본 연구에서 따로 파악하지는 못하였으나, 손발톱 가장자리를 침범한 경우 예후가 좋지 않다는 보고가 있는데[16,17], 침범 정도가 큰 군에서 가장자리가 침범된 경우가 더 많은 점 또한 치료 기간이 더 길게 관찰된 원인 중 하나로 작용하였으리라 생각된다.

당뇨 환자는 면역 기능 저하 및 미세 혈류 순환 장애로 인해 각종 감염질환에 취약하다고 알려져 있고, 특히 당뇨 환자의 1/3이 손발톱진균증에 이환되어 있다는 보고는 있으나[18], 당뇨 환자에서 손발톱진균증의 치료 성적이 일반 인구에 비해 어떤 차이가 있는지에 관해 명확히 도출된 결론은 없다. 본 연구에서는 동반질환으로 당뇨가 있다는 점이 손발톱진균증을 치료하는데 있어서 나쁜 예후 인자로 작용한다는 증거를 찾을 수 없었다. 그 이유로는, terbinafine의 경우 경구 혈당 강하제와 약물 상호 작용이 적어 안전하게 당뇨 환자에게 투약할 수 있으며, 당뇨 환자의 경우 당뇨족 (diabetic foot)에 대한 경각심으로 인해 손발톱진균증 치료에 더 적극적으로 임한 점 등을 생각해볼 수 있다. 하지만 재발률은 당뇨 환자에서 5배 가량 더 높게 측정되었으며 통계적으로도 유의하였는데, 이는 완전히 치료되지 못한 손발톱 병변으로 인한 재발뿐 아니라, 완치 후 재감염이 된 경우 역시 다수 포함되어 있으리라 생각된다.

현재 손발톱진균증 치료에 있어 가장 많이 사용되는 경구제들인 terbinafine, fluconazole, 및 itraconazole에 관해 치료 성적을 비교한 연구 결과가 다수 보고된 바 있다. 특히 fluconazole은 캔디다 손발톱진균증에는 효과가 좋으나, 피부 사상균에 의한 손발톱진균증에는 itraconazole에 비해 완치율이 떨어진다는 보고가 있었다[19]. 본 연구에서는 모든 환자가 terbinafine을 먼저 복용한 뒤, 일부 호전이 더딘 경우에서 itraconazole 혹은 fluconazole로 경구 항진균제를 교체하여 추가 투약하는 치료과정을 밟았다. Terbinafine을 복용한 기간을 보정하기 전이나 후 모두 itraconazole을 사용한 환자군과 fluconazole을 사용한 환자군 사이에서 치료 기간에 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 캔디다 손발톱진균증 환자는 1명에 불과해, 대다수가 피부 사상균에 의한 손발톱진균증 환자임을 상기해 본다면, 기존의 연구 결과와는 달리 fluconazole도 itraconazole만큼 좋은 치료제라고 생각할 수 있다.

본 연구를 통해 손발톱진균증의 예후 인자로서 알려져 있던 기존의 요소들에 따라 완치에 필요한 치료 기간의 차이와 재발율의 차이를 살펴보았다. 이를 통해, 치료 기간은 원위부 손발톱하 진균증의 침범 정도와 비례하며, 재발은 당뇨 환자에서 더 흔하다는 결론을 얻을 수 있었다. 그 외 성별, 나이, 사용 약제의 종류에 따른 유의한 예후의 차이는 발견할 수 없었다.

본 연구는 후향적으로 완치된 환자들만을 대상으로 실시한 연구이기에 해석에 주의를 요하며, 기존의 연구들이 치료 성적을 가늠하는 잣대로서 완치율을 채택한 데 비해 본 연구는 완치까지의 치료 기간을 측정하였기에 기존의 연구 결과들과 직접적으로 비교하기에는 무리가 따른다. 하지만 현재까지도 손발톱진균증의 예후 인자들이 확립

되어 있지 않으므로, 본 연구를 통해 얻은 결과들은 실제 임상에서 가치 있게 활용될 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Macdonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. J Am Acad Dermatol 2000;43:244-248
2. Sigurgeirsson B, Steingrimsson O, Sveinsdottir S. Prevalence of onychomycosis in Iceland: a population-based study. Acta Derm Venereol 2002;82:467-469
3. Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. Am J Clin Dermatol 2000; 1:19-26
4. Cathcart S, Cantrell W, Elewski B. Onychomycosis and diabetes. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:1119-1122
5. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. Arch Dermatol 2002; 138:353-357
6. Niewerth M, Korting HC. Management of onychomycoses. Drugs 1999;58:283-296
7. Kang M, Kim J, Yu H. Cure rate, duration required for complete cure and recurrence rate in patients with onychomycosis of great toe nail according to the extent of nail involvement. Korean J Med Mycol 2008;13:53-60
8. Kim D, Park H, Lee J, Cho B. Clinical study of onychomycosis: factors contributing to the prognosis and reponse rate according to each factor and summation of factors. Korean J Med Mycol 2005;10: 55-69
9. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. Clin Microbiol Rev 1998;11:415 -429
10. Won CH, Lee J, Li K, Choi MR, Kim BJ, An JS, et al. The long term efficacy and relapse rate of itraconazole pulse therapy versus terbinafine continuous therapy for toenail onychomycosis: a 96-week follow-up study. Korean J Med Mycol 2007; 12:139-147
11. Sommer S, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Evans EG. Prediction of outcome in the treatment of onychomycosis. Clin Exp Dermatol 2003;28:425-428
12. Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, Evans EG. Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. Br J Dermatol 2002;147:1241-1243
13. Yu HJ, Kwon HM, Oh DH, Kim JS. Is slow nail growth a risk factor for onychomycosis? Clin Exp Dermatol 2004;29:415-418
14. Levy LA. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. J Am Podiatr Med Assoc 1997;87:546-550
15. Heikkila H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. Br J Dermatol 1995;133:699 -703
16. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:679-684
17. Baran R, de Doncker P. Lateral edge nail involvement indicates poor prognosis for treating onychomycosis with the new systemic antifungals. Acta Derm Venereol 1996;76:82-83
18. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. Br J Dermatol 1998; 139:665-671
19. Arca E, Tastan HB, Akar A, Kurumlu Z, Gur AR. An open, randomized, comparative study of oral fluconazole, itraconazole and terbinafine therapy in onychomycosis. J Dermatolog Treat 2002;13:3-9