

Itraconazole 치료로 호전을 보인 두경부 피부염 1예

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

유광호 · 노용관 · 안지영 · 서성준 · 홍창권

= Abstract =

A Case of Head and Neck Dermatitis Treated with Itraconazole

Kwang-Ho Yoo, Yong-Kwan Rho, Ji-Young Ahn, Seong Jun Seo and Chang Kwun Hong

Department of Dermatology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Head and neck dermatitis is a variant of atopic dermatitis often seen in young adults. *Pityrosporum* is a normal skin commensal. Thus, its importance as a pathogen of atopic dermatitis was neglected in the past. It was found, however, that the treatment of head and neck dermatitis with an antifungal agent results in clinical improvement. At present, although the pathogenesis of atopic dermatitis has not yet been fully elucidated, *Pityrosporum* is considered one of the triggers of head and neck dermatitis. The case of an 18-year-old male who had a history of head and neck atopic dermatitis with erythematous xerotic patches accompanied by a yellowish colored crust and oozing on the facial area is reported herein. The lesion was treated with itraconazole monotherapy for four weeks, after which its condition improved. [Kor J Med Mycol 2008; 13(3): 142-146]

Key Words: Head and neck dermatitis, Itraconazole, *Pityrosporum*

서 론

아토피 피부염은 소양증을 동반한 만성적 염증성 피부 병변으로, 원인으로는 유전적, 면역학적, 환경적인 요인이 관여하는 것으로 알려져 있다¹. 또한 최근에는 여러 진균이 아토피 피부염의 악화 요인과 연관되어 있다는 보고가 있으며, 이러한 진균 중 *Malassezia* 속에 속하는 *Pityrosporum ovale*가 가장 대표적인 것으로 알려져 있다². 특히 아토피 피부염 환자에서 얼굴 및 목 부위에 주로 기생하여 만성적으로 염증 반응을 악화시키는 것으로 밝혀졌다. 이런 이유로 아토피 피부염 환자 중 두경부 피부염 증상이 심한 만성적인 환자에서 항진균제를 치료에 사

용하면 두경부를 포함한 아토피 피부염 증상이 호전됨이 Svegaard 등³에 의해서 보고되었다.

저자들은 만성적인 두경부 아토피 피부염 환자에서 국소용 스테로이드제 사용 없이 itraconazole 단독 요법으로 치료하여 얼굴 병변의 호전을 보인 증례를 경험하였고, 이에 항진균제 치료가 만성적 경과를 보이는 아토피 피부염 환자에서 얼굴 피부 병변을 호전시키는데 도움이 될 것으로 생각되어 국내 문헌에는 아직 보고가 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정 OO, 18세, 남자

주 소: 얼굴 부위에 발생한 홍반성 건성 반과 진물이 나는 노란색의 가피

현병력: 환자는 7년 전부터 얼굴을 포함한 체간과 사지에 습진성 병변과 소양증 발생하여 타

†별책 요청 저자: 서성준, 156-755 서울시 동작구 흑석동 224-1, 중앙대학교병원 피부과
전화: (02) 6299-1525, Fax: (02) 823-1049
e-mail: drseo@hanafos.com

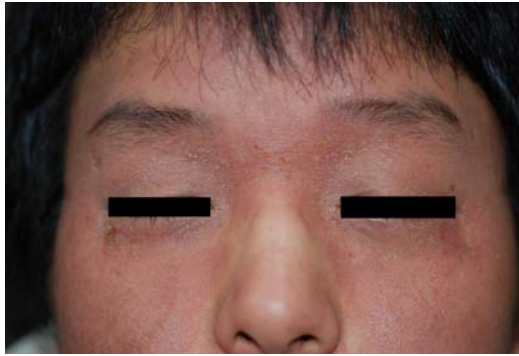


Fig. 1A. Erythematous xerotic patch and yellowish colored crust and oozing on the facial area



Fig. 1B. Facial lesions are improved after 4 weeks later.

병원에서 아토피 피부염으로 진단 받고 지속적으로 스테로이드 제제 경구 복용과 국소 도포, 항히스타민 제제의 경구 복용으로 얼굴을 제외한 다른 피부의 병변은 호전되었으나 얼굴 부위의 병변이 지속적으로 악화되어 본원으로 내원하였다.

과거력: 알레르기성 비염과 결막염, 아토피 피부염으로 타 병원에서 진단 받고 치료 받았음.

가족력: 형이 아토피 피부염으로 치료 받고 있음.

이학적 소견: 피부 소견 이외에 특이 사항 없음.

피부 소견: 얼굴에서 가려움증을 동반한 홍반성 건성 반과, 특히 눈 주위에서 진물이 나는 노란색 색깔의 가피가 관찰되었다 (Fig. 1A).

진균학적 검사 소견: 눈꺼풀에서 시행한 20%

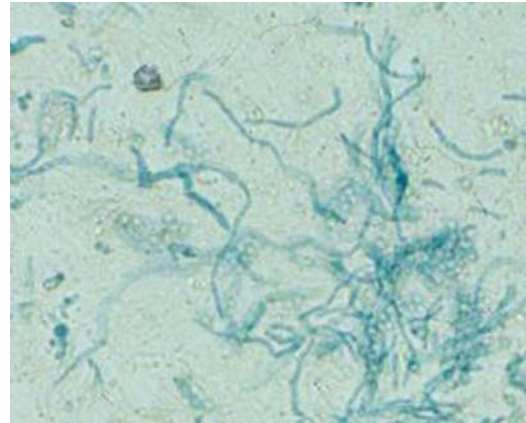


Fig. 2A. KOH direct smear shows numerous fungal spores and hyphae, so called "spaghetti and meatballs" appearance (Parker blue stain, $\times 100$).



Fig. 2B. *Malassezia* culture shows oval shaped central induration with peripheral clear margin.

KOH 용액 도말 검사 상 다수의 포자와 짧은 균사 (hyphae)가 관찰되었으며 (Fig. 2A), 지방이 함유된 특수 배지에서 중심부가 용기되고 주변부가 창백하게 자란 균이 배양되었다 (Fig. 2B).

검사실 소견: 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사, 일반 요 검사에서 정상이었으며 Total IgE와 Total eosinophil, Eosinophil Cationic Protein (ECP)이 각각 4125 kU/l, 468 mm³, 48.1 $\mu\text{g/l}$ 로 증가 소견 보였으며 *Pityrosporum*에 대한 특이 항체인 Anti-*Pityrosporum* IgE 검사에서도 class 5로 증가 소견 보였다.

치료 및 경과: 국소용 스테로이드제 사용 없이 itraconazole (Sporanox[®] 100 mg)을 하루 200 mg

씩 4주간 경구로 단독 투여한 후 홍반성 반의 감소와 함께 진물 및 가피가 사라졌으며 (Fig. 1B), 추적 검사로 시행한 KOH 도말 검사에서 균사가 관찰되지 않았고 현재 12주째 외래에서 추적 관찰 중이며 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

고 찰

아토피 피부염은 알레르기성 피부 질환으로서 만성적인 경과를 거치며 재발이 잦고 심한 가려움증을 동반하는 것이 특징이며 아직까지 정확한 병인은 알려져 있지 않으나 유전적인 요인 외에 면역학적 이상, 환경학적 요인이 중요한 역할을 할 것으로 추측된다^{1,2}. 아토피 피부염 중 얼굴, 두피 그리고 목에만 국한된 형태를 두경부 피부염 (head and neck dermatitis)이라고 명명되는데 젊은 성인에게서 많이 나타나며 *P. ovale*에 대한 과민 반응이 원인에 중요할 것으로 생각되고 있다³.

*P. ovale*은 지방 친화성 효모균으로써 *Pityrosporum orbiculare* 또는 *Malassezia furfur*라고도 불리며 사람의 머리, 얼굴, 목 부위를 비롯한 거의 전 피부에 집락하여 기회감염을 일으킨다^{4,5}.

이러한 *Malassezia*가 두경부 피부염에 관여하는 기전으로는, 먼저 *Malassezia*가 하나의 감염원으로서의 작용보다는 알레르겐으로 작용한다는 보고가 밝혀졌다. Wessels 등⁶은 아토피 피부염 환자에서 RAST를 이용하여 Anti-*P. ovale* IgE와 혈청 총 IgE를 측정하여 이들이 서로 의미 있게 연관이 있다는 것을 보고하였으며, Kawaguchi 등⁷은 아토피 피부염 환자의 증상 악화에 관여하는 많은 알레르겐 중 진균이 작용할 것으로 생각하고 아토피 피부염 환자 중 반 수가 *Malassezia furfur*에 감염된 것을 특히 IgE 검사를 통해 밝혔다. 또한, Tengvall 등⁸은 *P. orbiculare*가 습진양 반응을 일으킨다는 것을 밝히기 위해 *P. orbiculare*의 추출물로 피부 첩포 검사와 함께 혈청 anti-*P. orbiculare* IgE를 RAST로 검사하였다. 그 결과

피부 첩포 검사 양성인 환자에서 혈청 내 anti-*P. orbiculare* IgE의 측정치가 높음을 발견하고 *P. orbiculare*가 아토피 피부염 환자에서 습진양 반응을 일으키는 중요한 유발인자로 작용할 수 있다고 하였다. 국내에서는 이 등⁹에 의해 아토피 피부염 환자 중 두경부 피부염을 동반한 환자가 비두경부 환자보다 *Pityrosporum*에 대한 양성율이 통계학적으로 유의하게 높았으며 anti-*P. IgE* RAST 측정치도 비두경부 피부염 환자보다 유의하게 높은 것을 확인하였다. 또한 *Malassezia*가 여러 효소들의 작용에 의해서 염증세포의 증가로 아토피 피부염의 증상 악화를 초래한다는 보고도 있으며¹⁰, Broberg 등¹¹은 *Malassezia*에 대한 RAST 양성인 아토피 환자에서 음성인 아토피 환자와 정상인에 비해 T helper-2 cytokine인 IL-4와 IL-10가 *Malassezia*에 의해 합성이 증가됨을 확인하였다.

항진균제는 여러 기전으로 두경부 피부염의 치료에 관여할 것으로 사료되는데, 우선 항진균 작용과 항염증작용이 있다. Itraconazole은 triazole 계의 항진균제로서 cytochrome P450의 heme과 결합한다. 진균에서 lanosterol의 α -14 demethylation이 억제되어 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성이 차단되고 α -14 demethyl sterols이 축적된다. 이 결과 세포막 기능을 저해하고 진균의 성장을 억제한다. 또한 표피의 각질세포에서 IL-8의 생성을 방해하여 호중구의 이동과 화학 주성을 억제함으로써 항염증작용을 하는 것으로 알려졌다^{12,13}. 또한 Naoko 등¹⁴은 아토피 환자에서 항진균제의 작용기전을 보고하였는데, 진균의 억제작용 외에 cAMP의 발현을 억제함으로써 IL-4와 IL-5의 생성을 차단하고 그 결과 T helper-2 cell에 의한 피부 알레르기 반응의 억제를 유도함으로써 아토피 피부염의 임상 증상 호전에 도움이 됨을 밝혔다. 이 경우 azole 계열의 항진균제인 ketoconazole, itraconazole, miconazole 등이 non-azole 계열인 terbinafine hydrochloride나 tolnaftate보다 더 효과적이었다. 또한 Ikezawa 등¹⁵은 두경부 피부염 환자에서 항진균제인 itracona-

zole을 투여한 결과 치료 전과 비교하였을 때 치료 후에 total IgE, eosinophil, *Malassezia*에 대한 특이 항체 수치가 유의 하게 감소한다고 보고하였다.

Itraconazole의 사용 기간과 용량에 대해서는 아직 명확하게 확립되지는 않았지만, Svejgaard 등³은 itraconazole의 용량을 200 mg/day, 400 mg/day으로 나누어 사용하였는데 치료 효과는 200 mg/day와 400 mg/day를 사용한 군 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 itraconazole의 장기간 또는 고용량의 복용 시 흔히 나타날 수 있는 부작용으로는 오심, 복통, 구토, 설사 등의 위장관계 증상, 두통, 현기증 등의 중추신경계 증상, 피부 발진, 소양 등의 피부 증상과 간 효소치의 증가가 있기 때문에 치료 효과의 큰 차이를 보이지 않고 발생할 수 있는 부작용이 적은 200 mg/day의 사용이 400 mg/day의 사용보다 더 권장됨을 생각할 수 있다. 또한 Svejgaard 등³은 치료 기간을 1주간 사용하였는데 추후 재발율이 50%가 넘는 것을 관찰하였다. 그러나 Clemmensen 등¹⁶은 4주간의 치료 기간으로 사용하였는데 이때는 재발율이 10% 미만인 것을 확인하였다. 따라서 본 증례에서는 200 mg/day의 용량으로 4주간 사용하였으며 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

두경부에 발생한 아토피 피부염인 경우 지루 피부염과는 호발 연령과 증상의 분포 부위, 소양증의 정도 및 과거력과 가족력 등의 차이를 통해서 감별을 할 수 있다¹⁷. 본 환자의 경우 두경부 피부염이 호발하는 10대에 발생하였으며, 지루피부염의 호발 부위인 코 주위 및 입 주위 등에는 병변이 발생하지 않았고, 자각 증상으로 심한 소양감을 호소하였으며, 아토피 피부염의 과거력과 가족력 등의 보인 점으로 미루어 보았을 때 지루피부염과 감별할 수 있었다.

저자들은 아토피 피부염으로 진단 받은 이후 경구용 스테로이드 제제 및 항히스타민 제제, 국소용 스테로이드 제제로 치료하여 얼굴을 제외한 다른 피부의 병변은 호전되었으나 얼굴 부위의 병변이 지속적으로 악화되어, itraconazole 단

독 요법으로 치료하여 얼굴 병변의 호전을 보인 증례를 경험하였다. 이에 저자들은 두경부 피부염에서 *Pityrosporum*이 증상의 악화에 영향을 줄 것으로 판단하고, 전신적인 항진균제 치료가 만성적 경과를 보이는 두경부 피부염의 증상 호전에 도움이 될 것으로 생각되어 국내 문헌에는 아직 보고가 없기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Larsen FS, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 176: 7-12
2. Ogawa H, Yoshiike T. A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *J Dermatol Sci* 1993; 5: 197-204
3. Svejgaard E, Olholm LP, Deleuran M, Temowitz T, Roed-Peterson G, Nilsseon J. Treatment of haed and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 445-449
4. Yarrow D. A taxonomic study of yeast, 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 1984: 882-885
5. Waersted A, Hjorth N. *Pityrosporum obbicularis*: a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 114: 146-148
6. Wessels MW, Doekes G, Ieperen-van DIJK, Koers WJ, Young E. IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 227-232
7. Kawaguchi H, Akiyama K. *Malassezia* and atopic dermatitis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2003; 44: 65-69
8. Tengvall LM, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reaction to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 122-131
9. 이영, 서영준, 이증훈 등. 두경부 아토피 피부염 환자에서 *Pityrosporum* 특이 항체 검출과 임상 양상과의 관계. *대피지* 2005; 43: 1482-1487

10. Erika JJ, Lars KP, Marianne K, et al. Atopic dermatitis of the face, scalp, and neck: Type 1 reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*?. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 44-51
11. Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. Acta Derm Venereol 1995; 75: 46-49
12. Sehgal VN, Khandpur S. Antifungal agents: unapproved uses, dosages, or indication. Clin Dermatol 2002; 20: 481-489
13. Ahn KJ, Ashbee HR. Determination of minimum inhibitory concentrations of several azole antifungal for *Malassezia furfur*. Ann Dermatol 1996; 8: 187-194
14. Naoko K, Utayo E, Shinichi W. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2001; 117: 1635-1646
15. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, and antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. Eur J Dermatol 2004; 14: 400-406
16. Clemmensen, Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with Type 1 sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. Semin Dermatol 1983; 2: 26-29
17. 권순백, 장재원, 이석중 등. 청년기 지루피부염 환자의 아토피 증상 조사 및 혈중 IgE치와 호산구수 측정. 대피지 1999; 37: 1269-1275