전풍에서 Itraconazole 1주 요법의 효과

건국대학교 의과대학 피부과학교실, (주) 한국 얀센*

안규중 · 김경진 · 이길주 · 양경미*

=Abstract=

Efficacy of One-week Regimen of Itraconazole for Pityriasis Versicolor

Kyu Joong Ahn, Kyoung Jin Kim, Gil Ju Yi and Kyung Mee Yang*

Department of Dermatology, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea
Janssen Korea, Ltd., Seoul, Korea*

Background: Pityriasis versicolor is often found following pathologic transformation of *Malassezia* fungi from yeast to mycelial forms by a poorly understood mechanism and is characterized by squamous skin lesions manifesting hyper- or hypo-pigmentation. Itraconazole is a synthetic oral antifungal agent of triazole family, which acts as a selective inhibitor of the cytochrome P-450-dependent synthesis of ergosterol and is reported to demonstrate a potent antifungal efficacy against *Malassezia* yeasts.

Object: The present clinical study was designed to evaluate the therapeutic efficacy of one-week regimen of itraconazole by studying 20 patients with pityriasis versicolor, who were diagnosed both clinically and mycologically. In addition, we wished to identify *Malassezia* species from skin lesions of pityriasis versicolor and examine the possible correlation of a certain *Malassezia(M.)* species and pityriasis versicolor.

Methods: Twenty patients (ages, 18 to 49) were included in the study, following the diagnosis of pityriasis versicolor, which was based on clinical examinations and mycological studies (microscopy and culture). Patients received a single 200 mg dose of itraconazole (Sporanox®) capsules daily with a full meal for one week. For all patients, clinical examinations and culture and microscopic studies were done before treatment, at the end of treatment, and 4 weeks later. Scales obtained from skin lesions were studied by Parker-KOH smear examination and culture studies to identify *Malassezia* yeasts. Cultures were done using agar media of Leeming & Notman.

Results: By comparing skin lesions before and immediately after treatment, marked improvement was observed in 7 patients (35%) and moderate improvement in 12 patients (60%) among a total of 20 patients, and 1 patient (5%) showed no response. On the other hand, by comparing skin lesions examined before treatment and 4 weeks after completing medication, complete cure was observed in 13 cases (65%), marked improvement in 5 (25%), and moderate improvement in 2 (10%). With culture studies before treatment, *M. globosa, M. furfur,* and *M. restricta* were isolated as a major fungal species in 18, 1, and 1 patients, respectively.

Conclusion: The result suggested that administration of a single dose of 200 mg itraconazole (Sporanox®) capsules daily for a week is a very effective treatment for pityriasis versicolor and

†별책 요청 저자: 안규중, 143-130 서울특별시 광진구 화양동 1번지 건국대학교 서울병원 피부과학교실

also indicated that pityriasis versicolor is very closely related with the infection of *M. globosa*.
[Kor J Med Mycol 4(2): 124-130]

Key Words: Pityriasis versicolor, Itraconazole, One-week regimen, *M. globosa*

서 론

전풍은 아직 밝혀지지 않은 기전에 의하여 효모상으로 존재하던 *Malassezia* 효모균이 균사상으로 변화하면서 병원성을 보여 피부에 과색소성 또는 저색소성의 인설성 병변을 형성하는 피부질환으로 주로 피지의 분비가 많은 체간 상부에 발생한다[1]. Allen과 Charles는 과색소 부위의 적갈색조는 정상인에 비하여 멜라닌소체의 크기가 증가하고 분포가 변한 것에 기인한다고 하였다[2]. Charles 등은 저색소 부위에서 비정상적으로 작은 멜라닌소체를 발견하고 멜라닌소체가 멜라닌세포로 부터 각질세포로의 이동하는 데 장애가 있을 것이라고 하였다[3]. Nazaro-Poro와 Passi는 본 균종이 tyrosinase 활동을 억제하는 물질을 생산하여 멜라닌의 형성을 방해할 것이라고 하였다[4].

Itraconazole은 triazole 계의 항진균제로서 cytochrome P450의 heme과 결합한다. 진균에서 lanosterol의 α-14 demethylation이 억제되어 진균 세포막의 주성분인 ergosterol의 합성이 차단되고 α-14 methyl sterols이 축적된다. 이 두 가지 결과는 세포막의 기능을 저해하고 진균의 성장을 억제한다[5]. Itraconazole은 피부사상균, 칸디다균을 비롯하여 *Malassezia* 효모균 등 표재성 진균증을 일으키는 진균에 대하여 항진균 효과가 있다[5,6].

저자들은 전풍 환자 20명을 대상으로 itraconazole의 캡슐 제제를 투여하고 그 효과를 임상 및 진균학적으로 평가하고자 본 연구를 시도하였다. 또한 전풍 병변에서 배양되는 *Malassezia* 균주들을 Guého 등이 새롭게 분류한 기준[7,8]에 따라 분류하고 이 가운데 특정 균종이 전풍의 발생과 관계가 있는 지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

임상소견과 진균검사 (직접도말검사와 배양 검사)로 진단된 18~49세의 전풍 환자 20명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 전풍 환자에게 스포라녹스 캡슐을 1일 1회 200 mg 씩 1주일 간 투여하고, 투약 효과는 투약 완료 직후와 4주 후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하여 판정하였다. Del Palacio Hernanz 등의 방법을 참고하여[9], 병변의 상태는 소양감, 과(저)색소침착 정도, 홍반 및 인설의 정도를 각각 0, 0.5, 1, 1.5, 2의 5단계로 구분하여 점수화 한 후 이를 합산하여 평가하였다. 투약 직전에 비하여 투약 후 (완료 직후와 4주 후)에 합산한 점수가 감소한 정도에 따라 100% 감소를 치유, 62.5~99% 감소를 현저히 호전, 25~62.4% 감소를 약간 호전, 24% 이하를 호전 없음으로 투약 효과를 판정하였다.

2) 투약 직전과 이후에 병변에서 인설을 채취하여 Parker-KOH 도말검사와 배양을 시행하고 배양된 *Malassezia* 효모균을 분류하였다. 배양 시에는 Leeming과 Notman의 배지를 사용하였다[10].

결 과

1. 연구 대상 (Table 1)

총 20명 (평균 26.6세)으로 남자 14명 (70%, 평균 26.9세), 여자 6명 (30%, 평균 25.7세)이었다. 10대가 5명 (남자 4명, 여자 1명), 20대가 9명 (남자 6명, 여자 3명), 30대가 5명 (남자 3명, 여자 2명), 40대가 1명 (남자 1명)으로 30대 이하가 19명 (95%)이었다 (Table 2). 발병시 부터 내원 시까지의 유병 기간은 1개월 이내 5명, 2~3개월 6명, 4~6개월 4명, 7~12개월 1명, 1~3년 2명, 4년 이상 2명으로 6개월 이내가 15명 (75%)이었다 (Table 3). 대상 환자 중 6명 (30%)은 재발한 경우이었다. 투약 효과와 균종분류를 위하여 선정한 부위로는 경부 3예, 액와부 3예, 흉부 6예, 복부 2예, 배부 4예, 서혜부 2예로 체간부가 15예 (75%)이었다 (Table 4). 선정된 부위는 대부분 환자가 처음 지적한 병변의 발생부위 이었고, 여러 부위인 경우는 병변이 주로 분포하였고 평가가 용이한 부위이었다. 병변부의 색소 침착 여부는 과색

Table 1. Summary of the subjects

Case No	Age	Sex	Duration	Body area of the target lesion	Pigmentation of the target leson
1	20	M	9 mon	back	hyperpigmented
2	30	F	1 mon	groin	hyperpigmented
3	19	M	3 mon	back	hyperpigmented
4	35	M	15 year	chest	hyperpigmented
5	19	M	4 mon	chest	hyperpigmented
6	42	M	2 year	neck	hyperpigmented
7	21	F	1 mon	axilla	hyperpigmented
8	39	M	2 mon	groin	hyperpigmented
9	28	M	2 mon	neck	hypopigmented
10	18	M	6 mon	back	hyperpigmented
11	27	M	4 year	chest	hyperpigmented
12	18	M	1 mon	chest	hypopigmented
13	23	M	2 mon	axilla	hyperpigmented
14	32	M	3 year	abdomen	hyperpigmented
15	23	F	6 mon	chest	hyperpigmented
16	39	F	3 mon	axilla	hyperpigmented
17	29	M	1 mon	neck	hyperpigmented
18	22	F	1 mon	abdomen	hyperpigmented
19	19	F	6 mon	chest	hyperpigmented
20	28	M	2 mon	back	hyperpigmented

Table 2. Age and sex distribution of the subjects

Age \ sex	Male	Female	Total
18~19	4	1	5
20~29	6	3	9
30~39	3	2	5
40~49	1	0	1
Total	14	6	20

Table 3. Duration of the lesions

Duration \ sex	Male	Female	Total
less than 1 mon	2	3	5
2~ 3 mon	5	1	6
4~ 6 mon	2	2	4
7~12 mon	1	0	1
1~ 3 year	2	0	2
more than 4 years	2	0	2
Total	14	6	20

소 침착이 18예 (90%), 저색소 침착이 2예 (10%)이었다 (Table 5).

2. 투약 효과 (Table 6)

연구 대상 총 20예에서, 투약 완료 직후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하였을 경우, 현저히 호전이 7예 (35%), 약간 호전이 12예 (60%), 호전 없음이 1예 (5%)로 판정되었다. 또한, 투약 완료 4주 후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하였을 경우, 치유가 13예 (65%), 현저히 호전이

Table 4. Body area of the target lesion for the drug efficacy and the species of *Malassezia* yeast

Site \ sex	Male	Female	Total
Neck	3	0	3
Axilla	1	2	3
Chest	4	2	6
Abdomen	1	1	2
Back	4	0	4
Groin	1	1	2
Total	14	6	20

Table 5. Pigmentation of the target lesion

Pigmentaion \ sex	Male	Female	Total
Hyperpigmentation	12	6	18
Hypopigmentation	2	0	2
Total	14	6	20

5예 (25%), 약간 호전이 2예 (10%)로 판정되었다 (Table 7). 투약과 관련된 부작용은 없었다.

3. 진균학적 검사 결과 (Table 8)

투약 직전에 병변에서 채취한 인설로 시행한 Parker-KOH 도말검사 결과는 20예 (100%)에서 양성이었다. 투약 완료 직후에는 19예 (95%)에서, 투약 완료 4주 후에는 2예 (10%)에서 각각 양성이었다. 투약 직전에 시행한 배양 검사 결과 (Table 9) 각각의 경우에서 가장 많이 배양된 균종을 기준으로 *M. globosa*가 18예 (90%), *M. furfur*와 *M. restricta*가 각각 1예 (5%)이었다. 10% 이상 다른 균종이 함께 배양된 경우는 8예 (40%)로서, *M. globosa*가 주로 배양되고 10%의 *M. furfur*가 함께 배양 (이하 *M. globosa*/*M. furfur* 10%로 표시)된 경우가 2예, *M. globosa*/*M. sympodialsis* 10%가 1예, *M. globosa*/*M. furfur* 20%가 2예, *M. restricta*/*M. globosa* 10%, *M. furfur* 10%가 1예, *M. globosa*/*M. restricta* 40%가 1예, *M. furfur*/*M. globosa* 40%가 1예이었다. 투약 완료 직후에 시행한 배양 검사 결과 각각의 경우에서 가장 많이 배양된 균종을 기준으로 *M. globosa*가 14예 (70%), *M. furfur, M. sympodialsis, M. restricta*가 각각 1예 (5%)이었다. 3예 (15%)에서는 배양 검사가 음성이었다. 10% 이상 다른 균종이 함께 배양된 경우는 3예 (15%)로서, *M. globosa*/*M. furfur* 20%가 2예, *M. furfur*/*M. globosa* 10%가 1예이었다. 투여 완료 4주 후에도 Parker-KOH 도말검사가 양성이었던 2예에서는 모두 *M. globosa*가 배양되었다. 본 임상 연구에서 배양된 균종에 따른 임상적 차이는 없었다.

Table 6. Therapeutic efficacy of itraconazole

Case No	Just after therapy	4 weeks after therapy
1	no change	healed
2	mod improved	healed
3	mod improved	mod improved
4	mark improved	healed
5	mark improved	healed
6	mod improved	mod improved
7	mark improved	healed
8	mod improved	healed
9	mod improved	healed
10	mark improved	healed
11	mod improved	mark
12	mod improved	mark
13	mod improved	mark
14	mod improved	mark
15	mod improved	healed
16	mark improved	mark
17	mod improved	healed
18	mark improved	healed
19	mod improved	healed
20	mark improved	healed

고 찰

저자들은 전풍 환자 20명을 대상으로 표재성 진균증을 일으키는 진균에 대하여 항진균 효과가 있는 itraconazole의 캡슐제제 (sporanox®)를 투여하고 그 효과를 임상적으로 평가하였다. 대상이 되었던 전풍 환자들은 평균 연령이 26.6세이며 95% (19예)에서 30대 이하이고 남자가 70% (14예)인 점으로 미루어 본 질환은 활동성이 가장 왕성한

Table 7. Summary of the therapeutic efficacy of itraconazole

	Just after 1-week therapy (%)	4 weeks after the end of 1-week therapy (%)
Healed	0 (0%)	13 (65%)
Markedly improved	7 (35%)	5 (25%)
Moderately improved	12 (60%)	2 (10%)
No effect	1 (5%)	0 (0%)
Total	20 (100%)	20 (100%)

Table 8. Summary of the mycological study

Case No	Before therapy		Just after therapy		4 weeks after therapy	
	KOH	*Malassezia* species cultured	KOH	*Malassezia* species cultured	KOH	*Malassezia* species cultured
1	+	*M. globosa*[1]	+	*M. globosa*	–	–
2	+	*M. globosa*[2]	+	*M. sympodialis*	–	–
3	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*
4	+	*M. globosa*[3]	+	*M. globosa*[3]	–	–
5	+	*M. restricta*[4]	+	*M. restricta*	–	–
6	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*
7	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
8	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
9	+	*M. globosa*	+	–	–	–
10	+	*M. globosa*[3]	+	*M. globosa*[3]	–	–
11	+	*M. furfur*[5]	+	*M. furfur*[7]	–	–
12	+	*M. globosa*	–	–	–	–
13	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
14	+	*M. globosa*[6]	+	*M. globosa*	–	–
15	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
16	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
17	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
18	+	*M. globosa*	+	–	–	–
19	+	*M. globosa*	+	*M. globosa*	–	–
20	+	*M. globosa*[1]	+	*M. globosa*	–	–

Note: 1. With *M. furfur* (10%)
2. With *M. sympodialis* (10%)
3. With *M. furfur* (20%)
4. With *M. furfur* and *M. globosa*, both (10%)
5. With *M. globosa* (40%)
6. With *M. restricta* (40%)
7. With *M. globosa* (10%)

Table 9. Dominant *Malassezia* species cultured from the lesion

	Before therapy (%)	Just after 1-week therapy (%)	4 weeks after the end of 1-week therapy (%)
M. globosa	18* (90%)	14† (70%)	2 (10%)
M. furfur	1** (5%)	1†† (5%)	0 (0%)
M. rectricta	1*** (5%)	1 (5%)	0 (0%)
M. sympodialis	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
Negative	0 (0%)	3 (15%)	18 (90%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

*With *M. furfur* (10%) in 2 cases, *M. sympodialsis* (10%) in 1 case, *M. furfur* (20%) in 2 cases, *M. restricta* (40%) in 1 case, **With *M. globosa* (40%), ***With *M. globosa* (10%) and *M. furfur* (10%).
†With *M. furfur* (20%) in 2 cases. ††With *M. globosa* (10%)

사람에서 발생함을 알 수 있었다. 또한, 발생부위에 체간이 75% (15예)가 포함된 것은 그 부위가 체온 조절을 위하여 발한이 가장 많은 신체 부위인 점을 감안하면 본 질환이 발한과도 관계가 있음도 알 수 있었다. 90% (18예)에서 과색소 침착을 보인 것은 본 질환이 색소 이상 중 주로 과색소 침착을 보임을 알 수 있었다.

대상 환자에서 투약 완료 직후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하였을 경우, 현저히 호전된 경우는 7예 (35%)이고 나머지 13예 (65%)에서 약간 호전되거나 호전이 없어, 본 질환에서의 itraconazole의 효과는 1주일이 지나서야 충분한 항진균 효과가 나타남을 알 수 있었다. 또한, itraconzole의 투여 효과를 최종 판정하는 시기인 투약 완료 4주 후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하였을 경우, 치유 13예 (65%) 및 현저히 호전 5예 (25%) 등 대상 환자의 20예 중 19예 (90%)에서 현저히 호전 이상으로 판정되어 itraconazole을 100 mg 포함하는 Sporanox® 캡슐을 2개 씩 1일 1회 1주간 투여하는 방법이 본 질환의 치료에 매우 효과적임을 알 수 있었다.

진균학적 검사 결과에서 투약 완료 직후에 병변에서 채취한 인설로 시행한 Parker-KOH 도말 검사 결과가 19예 (95%)에서 양성인 점은, 주로 피지 분비를 통하여 피부에 도달한다고 보고된[11] itraconazole은 1주일이 지나서야 충분한 항진균 효과가 나타날 것으로 사료되었다. Parker-KOH 도말검사는 투약 완료 4주 후에는 18예 (90%)에서 음성으로 전환되었고, 모두 현저히 호전 이상으로 판정되었다. 계속 양성이었던 2예는 모두 약간 호전으로 임상적 효과가 판정되었다. 투약 직전에 시행한 배양 검사 결과 각각의 경우에서 가장 많이 배양된 균종이 *M. globosa* (18예, 90%)이었던 점은 과거 저자의 연구 결과[12]와 일치하였다. 다만, 10% 이상 다른 균종이 함께 배양된 중복 감염의 경우가 8예 (40%)로서 앞으로도 주목해야 할 결과로 사료되었다. 또한 투약 직전에 시행한 배양 검사 시 *M. furfur*와 *M. restricta*가 가장 많이 배양되었던 2예에서도 각각 40%와 10%에서 *M. globosa*가 배양되어 전풍은 *M. globosa*와 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었다. 투약 직전과 투약 완료 직후에 시행한 배양 검사 결과 가장 많이 배양된 균종은 19예 (95%)에서 동일하였다. 배양된 균종이 서로 달랐던 유일한 경우는 Case 2로서 각각 *M. globosa*와 *M. sympodialis*가 배양되었다. 투약 완료 직후에 시행한 KOH 검사는 양성이었으나 배양 검사는 음성이었던 경우도 2예 (10%)가 있었다.

결 론

저자들은 전풍 환자 20명을 대상으로 itraconazole의 캡슐 제제인 Sporanox®를 투여한 후 그 효과를 임상 및 진균학적으로 평가하고, 또한 전풍 병변에서 배양되는 *Malassezia* 균주들을 Guého 등이 새롭게 분류한 기준에 따라 분류하여 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Itraconzole의 투여 효과를 최종 판정하는 시기인 투약 완료 4주 후의 병변의 상태를 투약 직전과 비교하였을 경우, 대상 환자 20예 중 18예

(90%)에서 현저히 호전 이상으로 판정되어 itraconazole을 100 mg의 sporanox 캡슐로 200 mg 1일 1회 1주간 투여하는 방법은 본 질환의 치료에 매우 효과적임을 알 수 있었다.

2. 투약 직전에 시행한 배양 검사 결과 각각의 경우에서 가장 많이 배양된 균종이 *M. globosa* (18예, 90%)이었고, *M. furfur*와 *M. restricta*가 가장 많이 배양되었던 2예에서도 각각 40%와 10%에서 *M. globosa*가 배양되어 본 질환은 *M. globosa*와 밀접한 관계가 있음을 확인하였다. 배양된 균종에 따른 임상적 차이는 없었다.

참 고 문 헌

1. Ingham E, Cunningham AC. *Malassezia furfur*. J Med Vet Mycol 1993; 31: 265-288
2. Allen HB, Charles CR. Hyperpigmented tinea versicolor. Arch Dermatol 1976; 112: 1110-1112
3. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor; a histochemical and electronmicroscopic study. Int J Dermatol 1973; 12: 48-58
4. Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. J Invest Dermatol 1978; 71: 205-208
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia:Lea & Febiger, 1992: 91-96
6. Ahn KJ, Ashbee HR. Determination of minimum inhibitory concentrations of several azole antifungals for *Malassezia furfur*. Ann Dermatol 1996; 8: 187-194
7. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. Antonie van Leeuwenhoek 1996; 69: 337-355
8. 안규중. *Malassezia* 속의 계통 분류. 의진균지 1998; 3(2): 81-88
9. Del Palacio Hernanz A, Frias-Iniesta J, Gonzalez-Valle O, et al. Itrraconazole therapy in pityriasis versicolor. Br J Dermatol 1986; 115: 217-225
10. Leeming JP, Notman FH. Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. J Clin Microbiol 1987; 25: 2017-2019
11. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. J Am Acad Dermatol 1988; 182: 263-268
12. 안규중. 전풍 병변에서 배양된 *Malassezia* 균종의 분류. 대피지 1997; 35: 736-743