

조갑진균증의 재발과 재감염

영남대학교 의과대학 피부과학교실

김 기 흥

=Abstract=

Relapse and Reinfection of Onychomycosis

Ki Hong Kim

Department of Dermatology, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Onychomycosis is a common nail disease caused by a fungal infection. Mycologically confirmed onychomycosis should be treated. This is based on disease-specific considerations; cosmetic and functional disability, lack of spontaneous remission, impairment of health and well-being in elderly patients and need to reduce contamination in public bathing places and interpersonal infection among family. Though severity of onychomycosis is variable, treatment schedule is same according to fingernail onychomycosis and toenail onychomycosis. Combined treatment should be considered in special conditions; severe onycholysis, lateral onychomycosis, dermatophytoma, longitudinal streaks of onychomycosis, fungal disease involving the lunula, thickened nail plate. Duration of treatment should adjust to the individual cases by its severity of infection and infected characteristics. Objective method should be used to evaluate regularly efficacy of antifungal agents. Long-term and careful follow-up is necessary to reduce relapse or reinfection. [Kor J Med Mycol 6(4): 213-218]

Key Words: Onychomycosis, Relapse, Reinfection

서 론

조갑진균증은 백선균, 칸디다 및 기타 진균이 손톱과 발톱에 감염을 일으켜 조갑 하부에 각화증이 발생하고, 조갑의 유백색 혹은 황갈색 변색과 파괴를 초래하는 질환이다¹. 가장 흔한 것은 백선균에 의한 조갑백선으로서 발톱 조갑진균증의 약 90%를 차지하는데², 보고자와 지역에 따라 칸디다 및 기타 진균에 의한 조갑진균증의 비율은 차이가 있다. 조갑진균증은 진균의 침범 형태와 부위에 따라 여러

가지로 구분하고 그 중 원위부 조갑하 조갑진균증이 가장 흔하다^{1,3}. 침범되는 과정은 원인 진균이 조갑하 소피 (hyponychium)나 측면 조갑 주름 (lateral nail fold)을 통해 조갑상 (nail bed)의 각질층에 침범하여 표피에 급성 및 아급성 염증을 일으키고, 이로 인해 각질층이 두꺼워져 조갑하 각질 증식이 생기게 된다. 이어서 조갑판의 하부로 침범하여 조갑상과 조갑판의 경계부가 파괴되어 조갑박리가 일어나게 된다³. 조갑박리 후 여러 가지 세균이 이차로 침범하면 회색, 녹색을 나타낼 수 있다.

최근에 조갑진균증이 증가하고 있는데 이는 노인 인구가 증가하고 여러 가지 발생하기 쉬운 조건을 동반하고 있는 경우가 많아지고 있기 때문이다. 조갑진균증이 잘 발생할 수 있는 조건은 유전적인 감수성, 발을 덮고 습기 찬 환경에 오래 노출시켰을

†별책 요청 저자: 김기흥, 705-717 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 부속병원 피부과
전화: (053) 620-3741, Fax: (053) 622-2216
e-mail: khkim@med.yu.ac.kr

때, 외상, 말초 혈관 장애, 당뇨 등이 있다¹. 조갑진균증은 미용적인 관점에서 뿐만 아니라 기능적인 장애를 초래할 수 있고, 방치하였을 때 자연 치유되지 않으며, 환자의 병변을 통해 가족간의 감염을 일으키는 감염원으로 역할을 할 수 있으며 공공 장소를 통해 일반인에게도 전파시키는 기회를 제공할 수 있으므로 반드시 치료하여야 한다⁴.

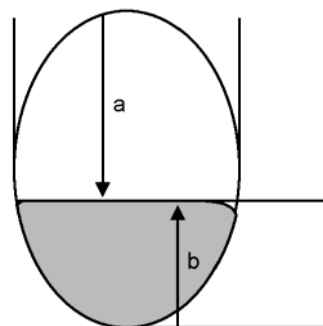
조갑진균증의 치료는 항진균제의 경구투여가 필수적인데 1958년부터 백선의 치료에 griseofulvin (GSF)을 사용하였다. GSF은 조갑백선을 치료하기 위하여 6~18개월간 장기간의 투약이 필요하며 발톱의 조갑백선에 대한 치료율이 3~38%로 낮다⁵. 따라서 최근에는 GSF 보다 효과적인 itraconazole (ICZ), terbinafine (TBF) 등 항진균제들이 개발되어 사용되고 있는데 손톱의 조갑백선은 8주간, 발톱의 조갑백선은 12주간으로 치료 기간이 단축되었다. 그러나 이러한 약제들의 치료율은 조갑의 침범 정도와 침범 부위에 따라 차이가 있을 수 있고, 연구자에 따라서도 차이가 있다. Epstein⁶은 medline을 검색하여 발톱의 조갑진균증에서 항진균제 복용 후 임상적 평가와 진균학적 평가(진균도말검사 및 진균배양검사)를 시행한 논문을 선택하여 결과를 종합하여 보았다. 그 결과 치료 후 임상적으로 완전히 정상 조갑이 자라고, 진균도말검사와 진균배양검사에서 음성인 경우를 완치라고 정의하였을 때 완치율은 TBF이 35%에서 50%, ICZ이 25%에서 40%라고 하였다.

본 논문에서는 조갑진균증 치료할 때 효과를 측정하는 방법, 치료 효과, 재발 및 재감염에 대하여 검토하고, 치료 효과를 높일 수 있는 방법에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

1. 조갑진균증 치료 효과에 대한 측정 방법

조갑진균증의 치료에 대한 임상 연구에서 치료 효과의 판정은 임상 증상의 호전 정도와 진균학적 검사를 병행하여 시행하지만 대부분은 진균학적인 기준에 초점을 두고 치유 여부를 판정하여 왔다. Shuster⁷는 조갑진균증의 치료에서 항진균제의 효과를 측정하기 위한 기존의 방법들이 혼란스러웠으며 결과



a: outward growth of nail
b: inward spread of infected nail
Zaias' method: a
Shuster's method: (nail length - b) / a

Fig. 1. Diagram of the objective method for determining clinical drug effectiveness with antifungal in onychomycosis.

의 재현성이 부족하였으므로 이를 개선하기 위해 측정 방법의 모든 절차에서 약점을 파악하고 논리적인 방법으로 결과의 재현성을 높여야 한다고 하였다. 임상적인 판정기준을 객관적으로 표시한 것은 1983년 Zaias⁸가 고안한 방법이 있다. 이 방법은 치료를 시작하기 전에 병적 조갑과 정상 조갑의 경계부의 조갑 표면에 표시를 하고 만약 효과적으로 치료되고 있으면 병변부가 표시한 경계 보다 더 이상 근위부로 확장되지 않고 조갑이 자라면서 원위부로 이동하여 마침내 정상 조갑으로 자라며, 효과적으로 치료되지 않는 경우에는 진균의 침범이 계속되어 표시한 경계를 침범하여 근위부로 확장된다 (Fig. 1). 이런 경우에는 확장된 경계부에 다시 경계를 표시하고 용량을 높이거나 항진균제를 다른 것으로 사용하여 효과를 판정한다. 한편 Hay 등⁹은 조갑의 길이 대신 회복되는 조갑의 비율을 표시하였다. 그러나 이것은 길이와는 달리 측정하기가 어렵고 근위부 추벽에 함몰되어 가려진 조갑의 범위가 다양하며, 조갑을 깎아버리면 영향을 미칠 수 있고 선상의 변화를 반영하지 못하는 단점이 있다¹⁰. Shuster⁷는 Zaias의 개념을 발전시켜 병변은 조갑상을 통해 근위부로 확장되고 조갑판의 성장은 원위부로 자라므로, 병적인 조갑과 정상적인 조갑의 성장 속도를 비교하여 "outward movement of disease / outward growth rate of nail"로 표시하였다 (Fig. 1). 이 방법의 의

하면 항진균제가 효과적으로 작용하여 조갑을 침범한 병변부가 더 이상 확장되지 않고 정지 상태이면 조갑의 성장 속도에 따라 경계부가 자라서 Zaias의 방법과 차이가 없으나, 효과적이지 못할 때는 조갑의 병변부는 근위부로 계속 자라며 (outward movement of disease), 조갑의 성장 속도 보다 병변이 확대됨으로 인해 그 비율이 감소할 것이다. 그러나 이 방법은 이론적으로는 타당성이 있으나 실제로 시행하는 것은 복잡하여 광범위하게 시행되지 않고 있다¹⁰.

진균학적인 치유는 병변에서 진균이 완전히 제거되어 현미경검사와 진균배양검사에서 음성인 경우를 말한다. 조갑진균증의 진단을 위하여는 진균을 확인하는 것이 필수적인 과정이므로 치료 효과를 판정할 때도 진균 검사 결과에 의존하게 된다. 그러나 진균 검사 결과는 여러 가지 요소들에 의해 영향을 받을 수 있으므로 신뢰도를 높이기 위하여는 항상 일정한 결과를 나타낼 수 있도록 재현성이 유지되어야 한다. 하지만 임상적으로 조갑진균증이 의심이 되고 진균도말검사서 양성인 경우에도 진균배양검사의 양성율은 36%로 매우 낮다. 또한 약제에 대한 연구들에서 치료 전의 진균배양 음성률은 5%이나 치료 후에는 대조군에서도 이보다 높다⁷. Drake 등¹¹은 발톱의 조갑진균증을 대상으로 치료 완료 후 대조군에서 진균배양 음성이 20%이었고, Odom 등¹²은 손톱을 대상으로 한 연구에서 13%이었다고 하였다. 이런 사실들은 진균배양을 통한 약제의 효과가 실제 보다 더 과장되어 나타날 수 있음을 시사한다.

2. 재발 및 재감염

조갑진균증을 치료하여 진균학적으로 음성으로 치료되었다고 판단된 후 새로운 병변이 나타날 때에는 재발하였거나 또는 재감염 되었음을 시사한다. 이와 같은 치료 실패의 기전은 다음의 두 가지로 설명할 수 있다. 첫째는 비록 임상적으로나 진균학적으로 완치되었다고 판단하였으나 작은 부분에 진균들이 남아 있다가 시간이 지나면서 번식하고 새로운 병변으로 확장되어 임상적으로 나타나는 가능성이다. 이런 경우에는 재발 또는 치료 실패라 할 수 있을 것이다. Evans¹³는 조갑백선의 치료에서 실패

하는 원인은 항진균제를 투여하면 균사의 일부가 분절포자를 형성하여 성장을 멈추고, 이로 인해 약제에 영향을 덜 받기 때문에 오랫동안 항진균제로 치료하여도 영향을 받지 않고 남아 있을 수 있다고 하였다. 둘째는 처음 치료할 때 완치되었으나 그 후 다시 같은 균종이나 다른 균종에 의해 다시 감염되어 새로운 병변이 발생하는 것으로 이런 경우를 재감염이라 한다.

현실적으로 재발과 재감염은 구별하기가 어렵다. 즉 다른 균종에 의해 발생하는 것은 명백하게 재감염으로 확인할 수 있으나 조갑진균증의 원인균으로는 *Trichophyton (T.) rubrum*이 대부분을 차지하고 있어서 집락의 형태만으로는 서로 같은 균주인지, 또는 서로 다른 균주인지 구분하기 어려운 경우가 많다. 이에 따라 분자생물학적인 방법을 통해 같은 균종 내 균주를 구분하는 방법들이 연구되고 있다. 최근 김 등¹⁴은 *T. rubrum*의 균주간 구분을 하기 위해 ribosomal DNA nontranscribed spacer (NTS) 부위의 TRS (tandemly repeated subelement) 1, TRS 2 부분을 증폭하여 형태가 유사한 *T. rubrum*을 3가지로 구분할 수 있었으며, 동일한 환자의 다른 신체 부위에서 분리한 균이 4명에서 서로 다른 양상을 나타내었다고 보고하였다. 이와 같이 앞으로는 분자생물학적인 방법을 이용하여 집락의 형태로 구분하는 것 보다 더 자세하게 같은 균종 내의 균주를 구분할 수 있을 것으로 전망되어 이를 이용하면 많은 발전이 있을 것으로 기대된다.

조갑진균증의 재감염과 재발은 임상적 및 진균학적으로 치료되었다고 판정한 후 환자를 장기간 추적 관찰해야 하므로 자료가 많지 않다. Korting과 Schafer-Korting⁵은 GSF으로 치료하여 9~12개월 이상 관찰한 결과 40~70%에서 재발하였다고 하였으며, Tosti 등¹⁵은 전신적인 항진균제 복용으로 완치 후 12개월 후 3%, 24개월 후 19.4%, 36개월 후 22.2%가 재발되었다고 하였다. Drake 등¹¹은 발톱의 조갑진균증 환자 358명을 대상으로 TBF 1일 250 mg, 12주와 24주간 치료한 후 이들을 48~96주간 추적 관찰하였다. 그 결과 12주 치료군은 12개월에 4%, 그 후 11%가 재발하여 96주간에 15%가 재발하였고, 24주 치료군은 12개월에 2%, 이후 6%가 재발하여 96주간에 8%가 재발하였다. 전체적으로 추적 관찰 96

주간에 평균 11%가 재발하였으므로 엄지 발톱이 광범위하게 침범된 경우에는 12주 보다 더 장기간 투여하는 것이 재발을 낮추는데 도움이 된다고 하였다¹¹.

3. 치료 효과를 높이기 위한 고려 사항

현재 조갑진균증의 치료는 침범 조갑을 손톱과 발톱인지 구별하여 각각의 치료 기간을 정하고 이에 따라 조갑의 침범 부위와 범위에 관계없이 일률적으로 치료하고 있다. 그러나 Gupta와 Baran은 항진균제가 조갑에서 침범한 진균의 성장을 억제할 수 있는 충분한 농도로 작용할 수 없는 조건들을 제시하고 다음과 같은 경우에는 병합요법이 필요하다고 하였다¹⁶.

1) 심한 조갑박리가 있을 때

항진균제를 투여하면 혈류를 통해 흡수되어 조갑상으로부터 병변 조갑으로 배출되는데 조갑박리가 있으면 병변 조갑에 항진균제가 충분히 침투하지 못하여 병변 내에서의 항진균제의 농도가 낮으므로 항진균 작용이 불충분하여 진균이 살아 남을 수 있다.

2) 외측부의 조갑과 조갑상이 침범되었을 경우

중앙부에 비하여 상대적으로 항진균제의 농도가 낮다고 한다.

3) Dermatophytoma

조갑상과 조갑 사이에 조갑박리가 있어 공간을 만들고 그 속에 케라틴과 진균들이 엉켜 있는 상태이며 경구 치료 단독만으로는 치료가 불충분하다고 한다.

4) 근위부에서 원위부로 선상으로 침범되어 있는 경우

Dermatophytoma와 마찬가지로 케라틴과 진균들이 엉켜 있고 주위의 조갑상에 부종이 있어서 조갑상으로부터 조갑으로 약제의 침투가 불충분하다고 한다.

5) 조갑 반월 (lunula)이 침범되어 있을 때

6) 조갑이 2 mm 이상 두꺼워져 있을 때

조갑의 가장 표면까지 진균의 발육을 억제할 수 있는 충분한 농도의 항진균제가 도달하지 못한다고 한다.

이와 같이 경구투여만으로 충분한 치료 결과를 얻지 못하는 경우에는 처음부터 발조술 및 국소 치료제 병용요법 등을 시도할 수 있을 것이다. Baran

등은 조갑 기질 (nail matrix) 부위를 침범한 발톱 조갑백선 환자들을 대상으로 TBF을 1일 250 mg 씩 12주간 경구투여한 군과 TBF 경구투여와 함께 5% amorolfine nail lacquer를 1주에 한번씩 국소 도포하는 치료를 병용한 군을 치료 18개월 후 임상적 및 진균학적으로 완치된 치료 효과를 비교하였다¹⁷. 그 결과 TBF 단독 치료군에서는 37.5%가 완치되었으나 국소 치료를 병용한 군에서는 72.3%가 완치되었으며, 특히 조갑 기질 부위를 침범한 발톱 조갑백선 환자들에서는 병용 치료가 상승적인 치료 효과를 나타낸다고 하였다¹⁷.

경구 치료 때 항진균제가 조갑에 도달하는 경로는 조갑 기질을 통해서 조갑에 도달하는 것과 조갑상을 통해 조갑에 도달하는 것의 2가지가 있으며 조갑상을 통해서 조갑의 내면에서 외부로 퍼져간다. 만약 국소 치료를 병용하면 조갑의 외부로부터 내면으로 스며들게 되어 항진균제의 농도를 더 높일 수 있어 상승작용을 할 수 있을 것이다¹⁰.

우리나라에서는 80년대에는 조갑진균증의 치료에 외과적 발조술과 화학적 발조술을 병용하여 완치율을 높이기 위해 노력하였으나 TBF과 ICZ이 광범위하게 사용된 이후에는 이들 약제의 단독 치료가 주로 사용된 듯하다. 외래에서 실제로 치료하는 환자들은 임상 연구 때와는 달리 적은 수의 환자들만 관심을 가지고 처방된 항진균제를 규칙적으로 복용하는 것으로 추측된다. 저자가 조사한 결과로는 치료 기간이 길수록 치료에 대한 순응도가 떨어졌으며 6개월 이상 투여하여야 하는 GSF과 ketoconazole의 경우 치료를 완료한 비율이 각각 6.8%, 7.4%였으며, 12주간 투여하여야 하는 TBF과 ICZ은 각각 31.8%, 32.8%에서 치료를 완료하였다¹⁸.

김 등은 조갑진균증 환자들의 치료에 대한 순응도를 경구용 항진균제 단독 치료와 경구용 및 국소용 항진균제 병용 치료를 비교한 결과 단독 치료에서는 39%, 병용 치료에서는 61%를 나타내어 항진균제 경구투여 및 국소 도포를 병용하였을 때 순응도를 높일 수 있었다¹⁹.

그러므로 조갑진균증 병변의 특징과 침범 정도 등을 고려하여 필요한 경우에는 국소용 항진균제를 병용 치료하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

여러 가지 경구용 항진균제의 개발로 조갑진균증은 완치될 수 있는 질환으로 인식되고 있지만 실제로는 치료 중에 포기하는 경우가 많고 완치되는 비율도 아직 낮다. 그러므로 병변의 침범 부위, 침범 정도, 특성 등을 고려하여 경구용 항진균제와 국소용 항진균제를 병용 투여하는 것이 조갑진균증의 완치율을 높이기 위하여 필요하다고 생각된다. 또한 치료 효과를 관찰하기 위해 객관적인 방법을 사용해 주기적으로 평가하고, 치료 후에도 좀더 장기간 동안 추적 관찰하여 완치 여부를 확인함으로써 조갑진균증의 치료에 대한 신뢰를 높일 수 있고 재발을 줄일 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Gupta AK, Albreski D, Rosso JQ, Konnikov N. The use of the new oral antifungal agents, itraconazole, terbinafine, and fluconazole, to onychomycosis and other dermatomycoses. *Curr Probl Dermatol* 2001; 13: 213-248
- Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wateel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologist's offices in Ontario, Canada - a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 783-787
- Zaias N, Drachman D. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 263-274
- Robert DT. Onychomycosis: current treatment and future challenge. *Br J Dermatol* 1999; 141: S1-4
- Korting HC, Schafer-Korting M. Is tinea unguium still widely incurable? *Arch Dermatol* 1992; 128: 243-248
- Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? *Arch Dermatol* 1998; 134: 1551-1554
- Shuster S. Onychomycosis: making sense of the assessment of anti-fungal drugs. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 1-4
- Zaias N, Drachman D. A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 912-919
- Hay RJ, Clayton YM, Griffiths WAD, Dowd PM. A comparative double blind study of ketoconazole and griseofulvin in dermatophytosis. *Br J Dermatol* 1985; 112: 691-696
- Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A, Piraccini BM. *Onychomycosis*. 1st ed, London, Martin Dunitz Ltd, 1999: 1-74
- Drake LA, Shear NH, Arlette JP et al. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 740-745
- Odom RB, Aly R, Scher RK et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of intermittent therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 231-235
- Evans EGV. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: review. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S32-36
- 김현철, 박진우, 정기백 등. Ribonomal DNA의 Nontranscribed Spacer를 이용한 *Trichophyton rubrum* 균주 간 구분. *대피지* 2001; 39: S88
- Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology* 1998; 197: 162-166
- Gupta AK, Baran R. Ciclopirox nail lacquer solution 8% in the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S96-102
- Baran R, Feuilhade M, Detry A et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1177-1183
- 이지민, 신동훈, 최종수, 김기홍. 최근 12년간 피부과 외래를 방문한 조갑백선 환자의 치료결과

대한의진균학회지 제 6권 제 4호 2001

분석을 통한 실제 임상에서 항진균제의 효과 및
환자의 순응도 조사. 대피지 1998; 36: 772-779
19. 김현철, 박진우, 정기백, 최종수, 김기홍. 조갑진

균증에서 경구치료제 치료와 국소제 병용치료의
경과관찰 비교. 대한의진균학회 제8차 학술대회
초록집 2001: 40
