

발톱 조갑진균증에서의 Itraconazole 경구 복용과 5% Amorolfine Nail Lacquer 도포의 병합 요법에 의한 치료 효과

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

윤양현 · 안지영 · 노병인

=Abstract=

Experience of Combination Treatment of Toenail Onychomycosis with Oral Itraconazole and Topical 5% Amorolfine Nail Lacquer

Yang Hyun Yoon, Ji Young An and Byung In Ro

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

Background: Target of oral itraconazole is nail matrix via nail bed diffusion. On the contrary, topical amorolfine directly acts on nail plate through a transungual drug delivery system. When this combination treatment of oral itraconazole and topical amorolfine nail lacquer is applied for onychomycosis, we may expect their synergistic effects.

Objective: We will discuss our clinical experiences of 78 patients in Chung Ang University hospital about combination treatment of onychomycosis with oral itraconazole and topical 5% amorolfine nail lacquer.

Methods: We treated 135 toenail onychomycosis patients (M/F=79/56) from January 2001 to April 2004. But, among 135 patients, we analyzed only 78 (57.8%) patients (M/F=46/32) treated by combination treatments composed of twice weekly application of topical 5% amorolfine nail lacquer and 3 pulse therapy of oral itraconazole. Efficacies of treatment are composed of clinical cure based on decrement of affected nail area by digital camera recording and mycological cure based on KOH exam, and fungus cultures on after 6 months.

Results: Distribution of patients by clinical types is as follows; distal subungual onychomycosis (DSO): 68 patients (87.2%), whitish superficial onychomycosis (WSO): 4 patients (5.1%), and total dystrophic onychomycosis (TDO): 6 patients (7.7%). Reduction rates of affected area by clinical types are DSO: 85.1%, WSO: 83.1%, and TDO: 70.3%. Isolated strains from the fungal culture are *T. rubrum*: 67 (85.9%), *T. mentagrophytes*: 5 (6.4%), and *Candida spp.*: 6 (7.7%). Reduction rate of affected nail area (75.0%) in patients with diabetes mellitus is significantly reduced comparing with that (80.8%) of patients without associated disease. The total reduced rate of affected nail area and cure rate are 81.5%, and 57.4% respectively.

Conclusion: Oral itraconazole and topical amorolfine nail lacquer combination therapy will be a promising treatment modality for onychomycosis. [Kor J Med Mycol 2004; 9(3): 159-165]

Key Words: Combination treatment, Onychomycosis, Oral itraconazole, Topical amorolfine nail lacquer

†별책 요청 저자: 노병인, 100-272 서울특별시 중구 필동 2가 82-1, 중앙대학교부속병원 피부과학교실
전화: (02) 2260-2173, Fax: (02) 2268-1049, e-mail: drro2@hanafos.com

*본 논문의 요지는 2003년 5월 25일 미국 San Antonio에서 개최된 제15차 ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) 학술대회에서 발표하였음.

서 론

조갑진균증은 조갑 질환 중 약 50%를 차지하고 있으며 진균성 피부 질환의 8~15% 정도를 차지할 만큼 흔한 질환으로 현재 itraconazole, allylamine, fluconazole 등의 경구 요법과 ciclopirox, amorolfine nail lacquer 등의 도포 요법이 있다. 병합 요법 중 조갑 표면에 씻겨나가지 않는 비수용성 막을 형성하고 조갑 반월이나 조갑 기질이 침범되지 않아 병적 조갑 면적이 원위부 2/3 이하인 조갑진균증에 주로 사용되고 있는 5% amorolfine nail lacquer와 진균의 ergosterol 생합성의 강한 억제제로 알려져 있는 itraconazole은 경구 주기 요법은 환자의 순응도가 좋고 독성이 적고 두 가지 약의 상승 작용 및 보상 효과를 기대할 수 있어서 최근에 많이 이용되고 있는 치료 방법이다¹. 이에 저자들은 중앙대학교 피부과에서 2001년 1월부터 2004년 4월까지 조갑진균증으로 방문한 환자 중 임상 양상, KOH 직접도말검사 및 진균 배양검사에서 양성 (*T. rubrum* 116 (85.9%), *T. mentagrophytes* 8 (5.9%), *Candida spp.* 11 (8.2%))인 135명 중 3회의 itraconazole 주기 요법과 5% amorolfine nail lacquer의 병합 요법으로 치료를 완료한 78명의 환자에 대하여 치료 6개월 후 임상 사진과 진균 검사로 치료 효과를 분석하여 병합 요법의 결과를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 기간 및 대상

2001년 6월부터 2004년 4월까지 중앙대학교 부속 병원 피부과에 내원한 환자 중 임상 소견 및 진균 검사에 의하여 진단된 조갑진균증 환자 중 병합 요법을 시행한 135명을 대상으로 하였으며 그 중 최근 3개월 이내에 경구용 항진균제 복용의 과거력이 있는 자, 간기능 (AST/ALT)이 정상 보다 3배 이상 증가한 환자, 심각한 내과적 질환을 가지고 있거나 임신, 수유중인 여자, itraconazole과 중요한 상호작용을 일으킬 수 있는 약물을 복용하고 있는 환자 및 3회의 주기 요법을 시행하지 않은 환자는 제외되었다.

2. 방법

1) 진단

임상 양상, 양성 KOH 직접도말검사 및 Sabouraud 배지를 이용한 진균 배양에서의 양성 소견의 3가지의 진단적 기준을 모두 만족하는 환자를 조갑진균증으로 진단하였다.

2) 치료 방법

3회의 itraconazole의 월 주기 요법 (1일 200 mg 두 번 복용으로 7일간 복용)과 동시에 주 2회의 5% amorolfine nail lacquer 도포 요법으로 병합 요법을 시행하였다.

3) 치료 효과의 평가

치료 전과 치료 시작 1, 2, 3, 6개월 후에 디지털 카메라에 의한 감염부위의 기록을 시행하였고 치료 시작 6개월 후에 재검사 (KOH 검사, 진균 배양) 및 임상 평가 (카메라 기록에 의한 감염부위 감소 정도)를 통하여 치료 효과를 판정하였다. 평가는 Hay 등²이 제안한 회복되는 조갑의 비율에 의한 효과 판정을 근거로 하여 치료 전 각각의 병적 조갑의 면적에 대하여 치료 후 감소된 병적 조갑 면적을 5단계의 백분율 (95% 이상, 75%, 50%, 25%, 0%)로 표시하도록 하였으며, 한 환자 당 여러 개의 조갑이 이환된 경우는 환자 당 감소된 병적 조갑 면적을 합산하여 그 환자의 병적 조갑의 개수로 나누어 평균치를 구하였다. 완치는 95% 이상의 병적 조갑 면적 감소와 KOH 직접도말검사 및 진균 배양검사에서의 음성으로 정의하였다. 조갑이 침범된 임상 양상에 따른 유형별로 원위부 조갑하 진균증 (distal subungual onychomycosis, DSO), 근위부 조갑하 진균증 (proximal subungual onychomycosis, PSO), 완전 파괴형 조갑진균증 (total dystrophic onychomycosis, TDO), 백색 표재성 조갑진균증 (whitish superficial onychomycosis, WSO)의 4가지로 분류하여 유형별 치료 효과를 관찰하였다.

4) 부작용 및 안정성 평가

임상적 평가 시점 마다 국소적 또는 전신적 부작용에 대한 문진 및 치료 전 간기능 검사를 실시한 후 정상보다 수치가 3배 이하지만 비교적 높은 환자는 1개월마다 재검사를 실시하였다.

Table 1. Involvement rates of toenails of both feet

Toenails	Right (%)	Left (%)	Total (%)
1st	65 (27.5)	68 (30.5)	133 (29.5)
2nd	45 (19.1)	42 (18.8)	87 (18.5)
3rd	42 (17.8)	39 (17.1)	81 (17.6)
4th	41 (17.7)	36 (16.1)	77 (16.8)
5th	43 (17.9)	38 (17.0)	81 (17.6)
Total	236 (100)	223 (100)	459 (100)

*Average involved toe nail numbers per one patient: 5.9 toe nail

5) 통계 처리

각 유형별 및 나이 동반된 질환의 유무에 따른 치료 효과의 비교를 위해서 paired t test를 이용하였고 p 값 0.05 이하를 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자와 성별, 연령별 분포에 따른 치료 효과

대상 환자 135명 중 2회 주기 요법 21명 (15.6%) 과 1회 주기 요법 36명 (26.7%)의 환자가 실험 대상에서 제외되어 총 78명 (57.8%)의 환자가 치료를 완료하였다. 총 78명의 환자 중 남자는 46명 (59.0%) 여자는 32명 (41.0%)였으며 평균 연령은 53.9세로 25세에서 79세까지 광범위한 분포를 보였다.

2. 이환된 조갑

이환된 조갑의 개수는 전체 459개 (오른쪽 발톱: 188, 왼쪽 발톱: 191)로 환자 1명 당 평균 5.9개였다. 이 중 엄지 발톱이 133개 (29.0%)로 가장 많았다 (Table 1).

3. 유형별 및 진균학적 분류

유형별로는 원위부 조갑하 진균증 (DSO)이 68명 (87.2%), 백색 표재성 조갑진균증 (WSO)이 4명 (5.1%), 완전 파괴형 조갑진균증 (TDO)이 6명 (7.7%)으로 원위부 조갑하 진균증이 가장 많았고 근위부 조갑하 진균증 (PSO)는 관찰되지 않았다. 진균 배양 검사 상 배양된 균은 *T. rubrum*이 67주 (85.9%), *T.*

*mentagrophytes*가 5주 (6.4%), *Candida spp.*가 6주 (7.7%)였다.

4. 부작용

부작용은 크게 두 가지로 경구 치료에 대한 부작용과 국소 치료에 대한 부작용으로 나눌 수 있고 총 78명 중 7명 (9.0%)에서 관찰되었고 위장관 증상을 보인 예가 6예, 착색이 1예였지만 계속 사용하거나 일시 중단 후 다시 시작하였을 때 증상이 소실되거나 호전되어 치료를 중단할 정도의 예는 관찰되지 않았다.

5. 유형별 치료 후 조갑 면적의 치료 효과

총 82.3%의 이환 조갑 면적의 감소율을 보였으며 유형별로는 원위부 조갑하 진균증 (DSO, 68명)이 85.1%, 백색 표재성 조갑진균증 (WSO, 4명)이 88.3%, 완전 파괴형 조갑하 진균증 (TDO 6명)이 70.3%의 감소율을 보였다. 유형별로는 백색 표재성 조갑진균증과 원위부 조갑하 진균증이 완전 파괴형 조갑하 진균증보다 통계적으로 치료 효과에 유의한 차이를 보였지만 ($p=0.02$) 백색 표재성 조갑진균증과 원위부 조갑하 진균증과 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p>0.05$) (Fig. 1).

6. 다른 동반 질환유무에 따른 치료 효과 후 조갑 면적의 평가

대상 환자 78명 중 총 31명 (39.7%)에서 동반 질환이 있었으며 그 중 당뇨 (diabetes mellitus)가 12명 (15.3%)으로 가장 많았고, 원형 탈모증 (alopecia areata)이 7명 (9.0%), 안드로젠성 탈모증 (baldness)가 6명 (7.7%), 기타 질환 (고혈압, 지루피부염, 경련) 등을 가진 환자가 6명 (7.7%)이었다 (Fig. 2). 동반 질환에 따른 조갑 면적의 치료 효과에 있어서는 동반 질환이 없는 경우가 80.8%로 동반 질환이 있는 81.0%와는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만 ($p>0.05$), 동반 질환 중 제일 흔하였던 당뇨에서는 75.0%로 동반 질환이 없었던 질환과 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.045$) (Fig. 3).

7. 병변부 조갑 감소율 및 완치율

6개월의 병합 요법 치료 후 (Fig. 4, 5)에 병변부

조갑 감소율은 81.2%였고 Fig. 1, 2의 환자와 같이 조갑 면적 95% 이상의 감소와 KOH 직접도말검사 및 진균 배양검사에서 음성 소견을 보이는 환자는 45명으로 완치율은 57.4%였다.

고 찰

조갑진균증은 피부 사상균, 호모균, moulds 등에

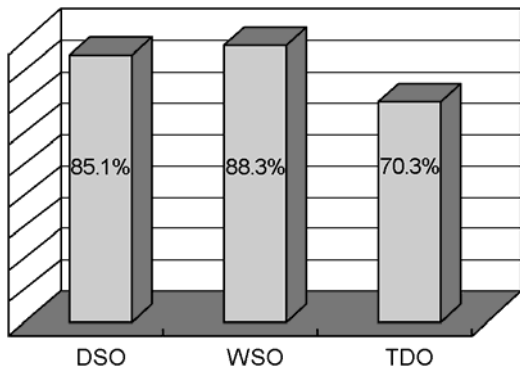


Fig. 1. Reduction rates of affected area after treatment according to the clinical type.

*DSO (distal subungual onychomycosis)
WSO (whitish superficial onychomycosis)
TDO (total dystrophic onychomycosis)

의해 조갑에서 발생하는 질환으로 그 유병율이 2~13%에 달하는 흔한 질환으로 노령 인구의 증가, 약물 남용, 면역억제제의 사용이나 AIDS 등과 같은 면역 결핍 질환의 증가, 짝 조이는 의류나 신발의 착용, 스포츠 레저 등 신체 활동의 증대 등으로 인해 발생 빈도가 증가하고 있는 추세이고³ 표제성 진균증 중 치료에 가장 저항을 보이며 치료 기간이 길고 완치 후에도 재발이 흔하다^{4,5}. 특히 조갑판의 80% 이상을 침범하는 심한 조갑진균증을 위하여 복합 요법에 의한 치료가 많이 시도되어 왔다. 복합 요법은 크게 세 가지로 분류할 수 있는데⁶ 첫번째는 두 가지 이상의 경구 치료제를 복용하는 방법으로 좋은 효과를 나타내지만 간독성이나 신독성의 증가

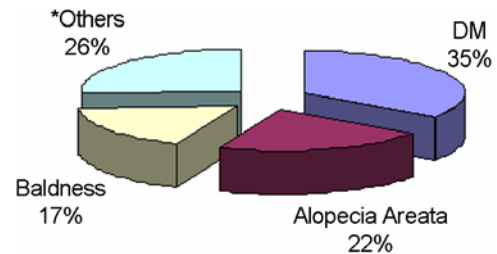


Fig. 2. Incidence rates of associated diseases.

*Others: hypertension, seborrheic dermatitis, alopecia totalis

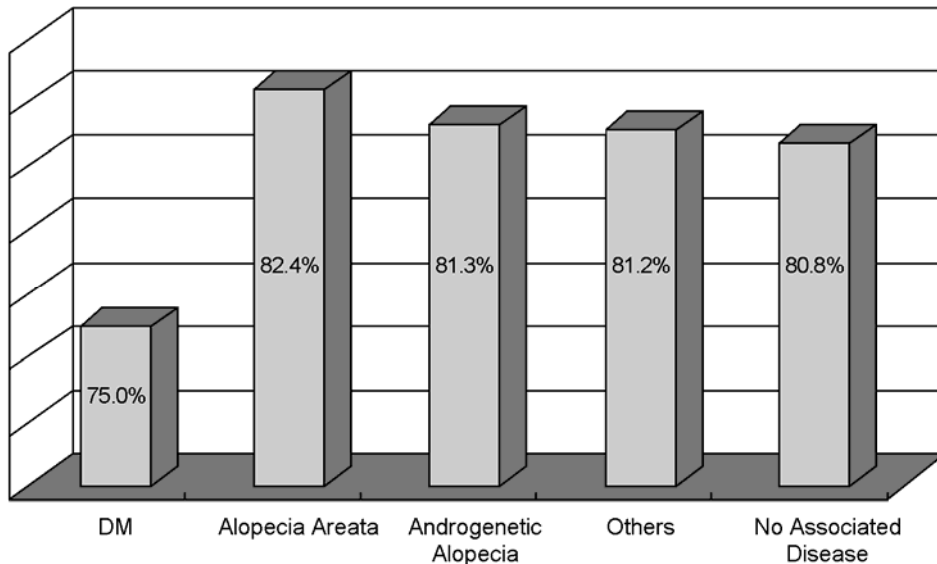


Fig. 3. Reduction rates of affected area after treatment according to the associated diseases.



Fig. 4. A sixty one year old-male patient with distal subungual onychomycosis by *T. rubrum*. Pretreatment (A), cured after 6 month treatment (B).



Fig. 5. A forty eight year old-female patient with white superficial onychomycosis by *T. mentagrophytes*. Pretreatment (A), cured after 6 month treatment (B).

와 같은 약물의 부작용을 고려해야 하는 단점이 있고⁷ 두번째는 변성된 조직의 제거 등의 외과적 시술을 포함한 복합 치료로서 효과적일 수 있지만 시술자마다 차이가 있고 감염의 위험에 노출되어 있는 단점이 있다. 셋째로 경구와 국소 요법을 병행하는 방법으로서 특히 조갑 박리증이나 외측 조갑판의 병변, 광범위한 병변에 효과가 좋아서 국외 및 국내에서도 보고 되어 있다⁸⁻¹⁰. 병합 요법 중 국소 요법에 주로 사용되는 약물로는 조갑 도포용으로 제조된 amorolfine nail lacquer가 있는데 도포할 때 조갑판에 film을 형성하고, 이 film 내에 존재하는 고농도의 amorolfine이 reservoir로 작용하여 계속적으로 조갑판을 통하여 침투하는 특성이 있다¹¹⁻¹³. 또한, 5%가 2%보다 치료 효과가 더 우수한 것으로 나타나^{14,15},

현재는 5% 제제를 단일 요법으로 주 1회 또는 2회 도포할 수 있도록 상품화되어 있다. 그러나, 심한 조갑 박리가 있는 경우, 사상균증 (dermatophytoma)이 있는 경우, 근위부에서 원위부로 선상으로 침범되어 있는 경우, 조갑반월 (lunula)이 침범된 경우, 조갑이 2 mm 이상 두꺼워져 있는 경우에는 병합 요법이 보다 더 바람직한 것으로 제시되어 왔다¹⁶. 같이 병합하여 쓸 수 있는 경구용 약제로서 griseofulvin, terbinafine, itraconazole 등이 있는데 특히, 본 연구에서도 사용된 itraconazole은 1980년 경구용 항진균제로 개발된 이래 전신성 진균증과 피부 사상균증에 효과적인 것으로 보고되어 족부 백선, 수부 백선, 완선, 체부 백선 및 조갑진균증에까지 치료 영역이 확대되었다^{17,18}. 그러나, 수개월 이상의 장기

간 투여가 필요한 경우에는 환자의 순응도를 향상시키기 위해 주기 요법이 개발되어 널리 시행되어 왔다¹⁹.

본 연구에서는 국소 치료제인 5% amorolfine nail lacquer와 경구 치료제인 itraconazole 3회 주기 요법의 병합 요법으로 81.2%의 비교적 높은 병적 조갑 감소율을 보였는데 유형별로는 완전 파괴형 조갑진균증 (TDO)의 70.3%에 비해 백색 표재성 조갑진균증 (WSO) 88.5%에서 통계적으로 유의하게 높은 병적 조갑 감소율을 보였다 ($p=0.02$). 또한, 관련된 질환 중 당뇨를 가지고 있는 환자에서 당뇨를 가지고 있지 않은 환자보다 통계적으로 유의하게 병적 조갑 감소율이 75.0%로 치료 효과가 좋지 않은 것으로 관찰되었다 ($p=0.045$). 조갑진균증에 있어서 경구용 항진균제에 의한 완치율은 Epstein²⁰ 보고에 의하면 25~50%였다. 따라서, 병합 요법을 사용하였을 때 상승적인 효과에 의해서 완치율의 증가를 기대할 수 있을 것으로 생각되었고 실제로도 Lecha 등²¹에 의한 병합 요법 6개월 후의 완치율이 68.8% 이었고 본 연구에서도 완치율이 57.4%로 증가되는 것이 관찰되었으며 단독 요법과의 비교에서도 김 등¹에서 45명에서 시행한 단독 요법 (경구 itraconazole 또는 terbinafine)에서의 22.2%, 은 등²²에서 29명에서 시행한 5% amorolfine nail lacquer 단독 요법에서의 31.0%보다 훨씬 높은 완치율을 보였다. 환자 순응도의 척도가 되는 치료 완료율에서도 본 연구에서는 57.8% (78/135)로 김 등¹⁸이 발표한 terbinafine 단독 주기 요법의 치료 완료율 28.8%, 김 등¹의 단독 요법 (경구 itraconazole 또는 terbinafine)에서의 20.8%보다 높았다. 따라서, 경구 itraconazole 주기 요법과 5% amorolfine nail lacquer 도포의 병합 요법은 조갑진균증의 치료에 있어서 완치율 및 치료 완료율을 증가시키는 아주 효과적이고 비교적 안전한 치료법으로 사료된다.

결 론

2001년 6월부터 2004년 4월까지 중앙대학교 부속 병원 피부과에 내원한 환자를 대상으로 임상 소견 및 진균 검사에 의하여 진단된 조갑진균증 환자 118명을 대상으로 3회의 itraconazole 월 주기 요법과

동시에 시행한 주 2회의 amorolfine nail lacquer 5% 도포 요법의 병합 요법을 완료한 78명을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

- 1) 이환된 조갑의 갯수는 전체 459개 (오른쪽 발톱: 188, 왼쪽 발톱: 191)로 환자 한 명당 평균 5.9개였다. 이 중 엄지 발톱이 133개 (29.0%)로 가장 많았다.
- 2) 진균 배양검사상 배양된 균은 *T. rubrum*이 67주 (85.9%)이었고, *T. mentagrophytes*가 5주 (6.4%)이었으며, *Candida spp.*가 6주 (7.7%)였다.
- 3) 유형별로는 원위부 조갑하 진균증 (DSO)이 68명 (87.2%), 백색 표재성 조갑진균증 (WSO)이 4명 (5.1%), 완전 파괴형 조갑진균증 (TDO)이 6명 (7.7%)의 순이었고 백색 표재성 조갑진균증과 원위부 조갑하 진균증이 완전 파괴형 조갑하 진균증보다 통계적으로 병적 조갑 면적 감소에 대한 치료 효과가 더 우수하였다 ($p=0.02$).
- 4) 대상 환자 78명 중 당뇨 (diabetes mellitus)가 12명 (15.3%)으로 가장 많았으며, 당뇨를 동반한 환자의 병적 조갑 감소율은 75.0%로 동반 질환이 없었던 환자에서의 감소율 (81%)와 비교하여 치료 효과가 보다 더 나쁜 것을 확인할 수 있었다 ($p=0.045$).
- 5) 6개월의 병합 요법 치료 후에 병적 조갑의 총 감소율은 81.2%였고 조갑 면적 95% 이상의 감소와 KOH 및 배양검사에서 음성 소견을 보인 환자는 45명으로 완치율은 57.4%였다

참 고 문 헌

1. 김현철, 정기백, 신동훈, 최중수, 김기홍. 발톱 조갑진균증에서 항진균제 경구 치료와 국소제 병용 치료의 순응도 및 완치율 비교. 의진균지 2002; 1: 35-41
2. Hay RT, Clayton YM, Griffiths WAD, Dowd PM. A comparative double blind study of ketoconazole and griseofulvin in dermatophytosis. Br J Dermatol 1985; 112: 691-696
3. 조백기, 박종갑, 김형옥 등. 한국의 발톱진균증 환자의 삶의 질에 관한 연구. 의진균지 1998; 3: 115-124
4. Rovers DT. Oral therapeutic agents in fungal nail

- disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(suppl): 798-811
5. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 40: 911-933
 6. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001; 145 (Suppl. 60): 3-8
 7. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Sequential pulse therapy with itraconazole and terbinafine to treat onychomycosis of the fingernails. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 151-154
 8. Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994; 130 (Suppl. 43): 15
 9. 이종욱, 조백기, 윤재일 등. 피부 사상균에 대한 Itraconazole 경구 요법의 임상연구. *대피지* 1989; 27: 287-295
 10. 김현철, 박진우, 정기백, 최종수, 김기홍. 조갑진균증에서 경구 치료제 치료와 국소제 병합 치료의 경과 관찰 비교. *대한의진균학회 제8차 학술대회 초록집* 2001: 40
 11. Polak A. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Dermatology* 1992; 184 (suppl 1): 3-7
 12. Pittrof F, Gerhards J, Erni W, Klecak G. Loceryl nail lacquer-realization of a new galenical approach to onychomycoses therapy. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (Suppl 6): 26-28
 13. Zaugg M, Hergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycosis and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (Suppl 1): 61-67
 14. Franz T. Absorption of amorolfine through human nail. *Dermatology* 1992; 184 (Suppl 1): 18-20
 15. Polak A. Kinetics of amorolfine in human nails. *Mycoses* 1993; 36: 101-103
 16. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 65): 5-9
 17. Clayton YM. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses. *Br J Dermatol* 1994; 130 (Suppl 4): 7-8
 18. 김정애, 윤재일, 김영환 등. 조갑진균증에 대한 itraconazole 경구 요법의 치료 효과-공동연구. *대피지* 1992; 30: 508-518
 19. 김기홍, 정기백, 최종수 등 대구지역 발톱 조갑진균증 환자에서 terbinafine 연속 요법과 itraconazole 주기 요법에 대한 치료 완료율 비교. *의진균지* 2002; 7: 217-223
 20. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? *Arch Dermatol* 1998; 134: 1551-1554
 21. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis: result of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145 (Suppl 60): 21-26
 22. 은희철, 이무형, 김수남 등. 조갑진균증에 대한 amorolfine nail Lacquer solution 5% 1주 1회 도포 요법의 치료 효과. *대피지* 1995; 33: 314-321