족부 조갑진균증에 대한 Itraconazole 주기 요법

경북대학교 의과대학 피부과학교실[1], 부산대학교 의과대학 피부과학교실[2],
충남대학교 의과대학 피부과학교실[3], 영남대학교 의과대학 피부과학교실[4],
고신대학교 의과대학 피부과학교실[5]

전재복[1] · 권경술[2] · 박장규[3] · 김기홍[4] · 김상태[5] · 이성훈[1]

=Abstract=

Itraconazole Pulse Therapy for Onychomycosis of Toenail - An Open Multicenter Trial -

Jae Bok Jun[1], Kyung Sool Kwon[2], Jang Kyu Park[3], Ki Hong Kim[4], Sang Tae Kim[5] and Sung Hoon Lee[1]

Department of Dermatology, Kyungpook National University School of Medicine[1], Pusan National University College of Medicine[2], Chungnam National University College of Medicine[3], Yeungnam University College of Medicine[4], Kosin Medical College[5], Taegu[1,4], Pusan[2,5], Taejon[3], Korea

Background: Toenail onychomycosis still remains difficult to treat. Pulse therapy of itraconazole is frequently prescribed to lighten the patient's burden of economical problems, frequent side effects, resulting in good compliance.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the clinical efficacy and adverse reactions of pulse therapy of itraconazole.

Methods: From March to September 1996, a total of 108 patients with onychomycosis of toenail diagnosed at Department of Dermatology of 5 university hospitals, were enrolled in a subject group for the study. Itraconazole was administered, 200 mg twice daily, in every first week of 3 consecutive months. Clinical symptoms and sings with or without mycologic findings were assessed at baseline, at the end of 4, 8, 12, 24, 36 and 48 weeks after the start of therapy.

Results: Fifty six patients (male 22, female 34; mean age 44.0±13.3) completed the follow-ups. As causative agents, *Trichophyton* (*T.*) *rubrum* was isolated in 51 of them, *T. mentagrophytes* 2, and yeast 3. Decrease in initial percentages of patients showing pathologic changes in target nail at the last follow-up 12 months after starting therapy: for onycholysis, from 51.8% to 21.4%; for subungual hyperkeratosis, from 96.4% to 39.3%; for nail discoloration, from 100.0% to 50.0%. Mycological cure rate was 82.1% at the last follow-up. Overall clinical responses evaluated at the last follow-up were 'cured' in 28 patients (50.0%), 'markedly improved' in 15 (26.8%), 'moderately improved' in 9 (16.1%), and 'deteriorated' in 4 (7.1%), making a clinical response rate of 92.9%. During therapy, transient epigastric pain and indigestion developed in 2 patients (3.6%), respectively.

Conclusion: With these results, itraconazole pulse therapy is considered an effective and safe

†별책 요청 저자: 전재복, 700-712 대구직할시 중구 삼덕동 2가 50번지 경북의대 피부과학교실

treatment modality for onychomycosis of toenail. **[Kor J Med Mycol 3(2): 163-171]**

Key Words: Onychomycosis of toenail, Pulse therapy, Itraconazole

서 론

조갑진균증 (爪甲眞菌症, onychomycosis)은 백선균, 효모균 및 사상균 (絲狀菌, mould) 등의 진균에 의해 손톱 혹은 발톱에 생기는 감염성 질환으로서[1], 전체 진균성 피부 질환의 약 3분의 1 정도를 점유하는 흔한 병이다[2,3]. 과거에는 우수한 치료제가 없었고 경제적인 어려움과 더불어 일상생활에 그다지 불편을 주지 않는 질환이라는 이유에서 그 치료를 소홀히 하는 경향이 많았으나, 근래에 경제적 여유와 함께 미용에 대한 관심이 고조되어 이에 대한 치료를 원하는 사람들이 점차 증가되고 있는 추세이다. 또한 조갑진균증은 미용상의 문제 뿐만 아니라 손 · 발톱의 기능적 장애도 초래할 수 있고 타인으로의 전염 가능성도 있으므로 의학적인 관점에서도 적극적인 치료가 필요하다[3].

이 질환에 대한 치료법은 크게 항진균제의 경구 투여 및 국소 도포, 수술적 처치 그리고 이들을 병용하는 복합적 치료로 나눌 수 있겠는데 최근에는 경구용 항진균제에 의한 전신 치료가 주종을 이루고 있다[4]. 경구용 항진균제에 의한 전신 치료시 장기간에 걸친 약제의 투여가 필요하므로 이에 따른 부작용 발생의 빈도를 감소시키고 환자의 순응도를 높이기 위해 최근에는 이들 약제를 주기적으로 투여하는 주기 요법 (週期療法, pulse therapy)의 처방의 빈도가 증가되고 있는 추세이나, 국내에서는 아직까지 이 요법의 치료 효과 및 부작용의 발생 빈도에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 족부 조갑진균증 환자들을 대상으로 itraconazole 주기 요법을 시행하여 치료 효과 및 안전성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1996년 3월부터 1996년 9월까지 6개월간 경북대학교병원, 부산대학교병원, 충남대학교병원, 영남대학교병원, 고신의대 복음병원 등 5개 대학병원 피부과 외래에 내원한 환자 가운데 임상적 소견 및 KOH 직접 도말 검사와 진균 배양 검사로 족부 조갑진균증으로 확진된 남 · 여 환자들 중 본 임상 연구의 참여에 동의하였던 환자 108명 (남 50명, 여 58명)을 대상으로 하였다. 대상 환자 선정시 연령은 18세 이상 70세까지로 제한했으며 병력 청취를 통해 최근 2주 이내에 국소용 항진균제를 도포했거나 최근 4주 이내에 전신적 항진균제를 투여 받았던 사람, 임신 또는 수유 중인 여성, 본 약제와 상호 영향을 줄 수 있는 약물 (rifampicin, phenytoin, digoxin, 경구 항응고제, cyclosporin, H_2 차단제나 다른 제산제, terfenadine, astemizole, cisapride 등)을 복용 중인 사람, azole계 항진균제에 대한 과민 반응의 병력이 있는 사람, 건선 등 발톱의 병변을 유발할 수 있는 질환을 가지고 있는 사람, 기타 심각한 전신 질환이 있거나 여러 사유로 시험을 종료하기 어렵다고 판단되는 사람들은 대상에서 제외시켰다. 또한 혈액 검사 및 생화학적 검사를 시행하여 그 수치가 정상치의 2배 이상인 경우도 역시 대상에서 제외시켰다.

이상의 조건을 만족시키는 대상 환자들에 대하여 본 임상 연구의 취지, 약제의 효과, 발생할 수 있는 부작용 등에 관해 충분히 설명한 뒤 임상 실험 참가 동의서를 받은 후 투약을 시작했다.

2. 연구 방법

1) 약제의 투여

대상 환자들에게 itraconazole 200 mg을 1일 2회씩 1주 투약한 후 3주간 휴약하는 것을 1주기 (1 cycle)로 하여 이를 총 3회 반복하였다. 즉, 첫 방문시 1주일, 한 달 후 두 번째 방문시 1주일, 다시 한 달 후 세 번째 방문시 1주일 씩 3개월에 걸쳐 총 3주간 약제를 복용시켰다. 투약 기간동안 다른 전신적 혹은 국소용 항진균제의 사용을 일체 사용하지 못하도록 하였으며, 또한 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 기타 다른 약제의 사용도 가능하면 금하도록 하였다.

2) 추적 관찰

3주기 투약 완료 후 추적 관찰 기간은 최장 9개월이었는데, 9개월 이전이라도 임상적으로 병변이 소실되고 진균학적 검사가 2회 연속해서 음성으로 나올 경우 완치로 판정하고 임상 연구가 완료된 것으로 간주하였다. 전 환자에 대해 치료

전 (1차 방문), 치료 중에는 매 주기의 말일 (2, 3, 4차 방문), 치료 종료 후에는 매 3개월마다 세 번 내원 (5, 6, 7차 방문)하여 정해진 시점에 진균학적 검사와 약효 평가를 위시한 임상적 평가, 부작용 및 안정성 평가를 받도록 하였다.

(1) 연구대상 조갑 선정

조갑백선의 임상적 증상 및 징후의 정도가 가장 심한 조갑판 (爪甲板)을 표적 조갑으로 선정하여 추적기간 동안 이에 대해 임상적 평가 및 진균학적 검사를 시행함으로써 치료 효과를 판정하였다.

(2) 치료에 대한 임상적 평가

① 임상 증상 및 징후

조갑진균증의 4가지 증상 및 징후의 심한 정도를 다섯 등급으로 분류하여 평가하였다. 조갑판과 조갑상 (爪甲床) 사이가 분리되는 조갑박리 (爪甲剝離, onycholysis), 조갑하 과각화증 (爪甲下 過角化症, subungual hyperkeratosis) 및 조갑변색 (discolorations)에 대해서는 병변이 전무하면 없음, 표적 조갑 전체 면적의 25% 미만에서 보이면 경도, 25% 이상 50% 미만이면 중증도, 50% 이상 75% 미만이면 심함, 75% 이상이면 매우 심함으로 구분했으며, 조갑주위염 (paronychial inflammation)에 대해서는 전무하면 없음, 표적 조갑의 조갑 추벽 전체의 25% 미만이 침범되면 경도, 25% 이상 50% 미만에서 보이면 중등도, 50% 이상 75% 미만에 나타나면 심함, 75% 이상에서 있으면 매우 심함으로 분류했다.

모든 환자에서 치료 전의 첫 방문 이후 7차에 걸친 방문시 마다 눈금이 표시된 접착성 투명 테이프를 표적 조갑에 부착한 후 진균 감염에 의한 병변 부위와 조갑 전체의 윤곽을 유성 펜으로 각각 표시, 이를 통해 전체 조갑 면적 중 감염된 면적이 차지하는 정도를 백분율 (%)로 나타냄으로써 병변의 호전 여부를 객관적으로 평가하였다. 또한 내원시 마다 표적 조갑을 사진 촬영하여 기록으로 보존하였다.

② 진균학적 검사

모든 대상 환자에서 치료 전의 1차 및 투약 후의 5, 6, 7차 방문시 KOH 직접 도말 검사와 진균 배양 검사를 각각 시행하였다. 진균 배양 검사시 증류수 500 ml에 potato dextrose agar 10 g, corn meal agar 10 g, peptone 1 g, tween 80 3 ml, chloramphenicol 250 mg/L 및 cycloheximide 250 mg/L을 넣어 만든 배지 (PDAC)에 표적 조갑으로부터 채취한 가검물을 접종하여 1~3주간 실내 온도에 두고 수시로 육안 및 현미경하에서 집락을 관찰함으로써 원인균을 동정하였다.

Table 1. Age distribution of patients

Age (Yr)	No. of patient (%)
≤29	1 (1.8)
30~39	15 (26.8)
40~49	8 (14.3)
50~59	14 (25.0)
≥60	18 (32.1)
Total	56 (100.0)

③ 약효의 총괄적 평가

치료 효과에 대한 총체적 평가는 투약 완료 직후의 3차 이후 7차까지 매 방문시 마다 표적 조갑의 병변 감소율을 종합하여 완치 (cured), 현저한 호전 (markedly improved), 다소 호전 (moderately improved), 무변화 (not changed), 악화 (deteriorated)의 다섯 가지 범주로 나누어 행하였는데, 조갑에 임상적으로 병변이 남아 있지 않은 경우를 완치, 병변 면적 비율의 감소가 50% 이상인 경우를 매우 호전, 50% 미만인 경우를 다소 호전, 치료 전 · 후로 아무런 차이가 없을 경우를 무변화, 오히려 병변부의 넓이가 확대된 경우를 악화로 정의하였다.

(3) 부작용 및 안정성 평가

투약 전, 중, 후의 7차에 걸친 내원시마다 부작용 발생 여부를 문진과 신체 검사를 통해 확인하였으며, 다른 약물의 사용 여부도 조사하였다. 또한 혈액 검사 및 생화학적 검사를 같이 시행하여 약물 투여 전 · 후의 혈액학적 및 생화학적 변동 유 · 무를 관찰하였다

결 과

1. 환자의 인적 사항

1) 성별, 연령 분포 및 치료력

연구 대상으로 처음 등록된 108명 중 추적 관찰을 완전히 마친 환자는 56명 (이하 이들을 대상 환자 또는 환자로 칭함)이었다. 이들 환자 중 남자는 22명 (39.3%), 여자는 34명 (60.7%)이었으며, 연령 분포는 최저 23세에서 최고 70세로 평균 연령은 44.0±13.3세이었고, 60세 이상의 환자가 18명 (32.1%)으로 가장 많았다 (Table 1). 또 전체 환자

Table 2. Distribution of patients by onycholysis of target nails

Degree	Visit						
	1st (%)	2nd (%)	3rd (%)	4th (%)	5th (%)	6th (%)	7th (%)
Absent	27 (48.2)	29 (51.8)	30 (53.6)	33 (58.9)	34 (60.7)	36 (64.3)	44 (78.6)
Mild	17 (30.4)	15 (26.8)	18 (32.1)	20 (35.7)	20 (35.7)	19 (33.9)	9 (16.1)
Moderate	5 (8.9)	7 (12.5)	5 (8.9)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.4)
Severe	5 (8.9)	4 (7.1)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
Very severe	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Degree: Mild: area affected > 25% of total surface of target nail
Moderate: 25%≤～<50%, Severe: 50%≤～ <75%, Very severe: ≥75%

Table 3. Distribution of patients by subungual hyperkeratosis of target nails

Degree	Visit						
	1st (%)	2nd (%)	3rd (%)	4th (%)	5th (%)	6th (%)	7th (%)
Absent	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.4)	7 (12.5)	17 (30.4)	28 (50.0)	34 (60.7)
Mild	15 (26.8)	20 (35.7)	24 (42.9)	30 (53.6)	34 (60.7)	23 (41.1)	18 (32.1)
Moderate	14 (25.0)	14 (25.0)	21 (37.5)	16 (28.6)	4 (7.1)	3 (5.4)	1 (1.8)
Severe	13 (23.2)	13 (23.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
Very severe	12 (21.4)	7 (12.5)	5 (8.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)

중 과거에 항진균제로 치료를 받은 경험이 있는 사람은 모두 18명 (32.1%)이었다.

2) 연구대상 조갑의 위치

연구대상 조갑은 엄지 발톱이 좌, 우 각각 23개 (41.1%)로 대부분을 차지하였으며, 다음이 우측 둘째 (3개) 및 셋째 (2개) 순 이었고, 우측 넷째 발톱을 제외한 나머지 발톱이 각각 1개여서, 전체적으로 볼 때 우측 발톱이 29개 (51.9%)로 좌측 (27개, 48.1%) 보다 약간 많았다.

2. 치료에 대한 반응

1) 임상 증상 및 징후

조갑 박리의 경우, 치료전에 병변을 보였던 환자는 29명 (51.8%)으로 그 중 경도 내지 중등도였던 환자는 22명 (39.3%), 심하거나 매우 심했던 환자는 7명 (12.5%)이었으나 투약 3주기 말의 4차 방문 때는 병변 보유자가 23명 (39.3%), 그리고 최종 7차 방문시엔 12명 (21.4%)으로 지속적으로 감소하였으며 이들 12명의 경우도 모두 경도 내지 중등도 병변을 보였을 뿐 이었다 (Table 2).

조갑하 과각화증의 경우, 치료 전 병변을 보였던 환자는 54명 (96.4%)으로 그 중 경도 내지 중등도였던 환자는 29명 (51.8%), 심하거나 매우 심했던 환자는 25명 (44.6%)이었으나 투약기 말의 4차 방문시엔 병변 보유자가 49명 (87.5%), 그리고 최종 7차 방문시엔 22명 (39.3%)으로 지속적으로 감소하였으며, 이들 22명의 경우도 대부분 (18명, 32.1%) 경도의 병변을 보였다 (Table 3).

조갑변색의 경우, 치료 전 병변을 가진 환자는 모두 56명 (100.0%)으로 그 중 경도 내지 중등도였던 환자는 30명 (53.6%), 심하거나 매우 심했던 환자는 26명 (46.4%)이었는데, 투약기 종료 3개월 후인 5차 방문시부터 그 수가 줄어들기 시작하여 최종 7차 방문시엔 28명 (50.0%)으로 급격히 감소하였으며, 이 때 환자는 대부분 (24명, 42.8%) 경도 내지 중등도의 병변을 보였다 (Table 4). 한편 조갑주위염은 대상 환자 중 한 명에서도 관찰되지 않았다.

Table 4. Distribution of patients by discoloration of target nails

Degree	Visit						
	1st (%)	2nd (%)	3rd (%)	4th (%)	5th (%)	6th (%)	7th (%)
Absent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (19.6)	18 (32.1)	28 (50.0)
Mild	9 (16.1)	16 (28.6)	24 (42.9)	40 (71.4)	38 (67.9)	29 (51.8)	18 (32.1)
Moderate	21 (37.5)	20 (35.7)	22 (39.3)	13 (23.2)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (10.7)
Severe	11 (19.6)	12 (21.4)	5 (8.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.1)
Very severe	15 (26.8)	8 (14.3)	5 (8.9)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)

Table 5. Distribution of causative agents isolated from target nails (n=56)

Causative agents	Visit				
	1st (%)	4th (%)	5th (%)	6th (%)	7th (%)
T. rubrum	51 (91.1)	8 (14.3)	3 (5.4)	7 (12.5)	5 (8.9)
T. mentagrophytes	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yeast	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

T.: *Trichophyton*

Table 6. Distribution of patients by negative mycological study*

Visit	No. of patients (%)
1st	0 (0.0)
4th	34 (60.7)
5th	52 (92.9)
6th	47 (83.9)
7th	46 (82.1)

*Negative mycological study: KOH/culture (-/-)

2) 진균학적 검사

치료전 시행한 KOH 직접 도말 검사에서는 56명 전원이 양성이었고 진균 배양 검사 결과 *Trichophyton* (*T.*) *rubrum* 51주 (91.1%), *T. mentagrophytes* 2주 (3.6%), yeast 3주 (5.4%)가 원인균으로 분리되었는데 *T. rubrum*만이 4차 방문이래 끝까지 소수 환자에서 계속 배양되었다 (Table 5).

투약기 말 4차 방문시 시행한 진균학적 검사상 전체 56명 중 34명 (60.7%)이 KOH 도말 및 진균 배양 검사에 다 같이 음성 소견을 보였다. 이 진균학적 검사 음성율은 투약기 종료 3개월 후인 5차 방문시 92.9%로 가장 높았다가 차차 감소하여 추적 완료 시점인 7차 방문시엔 82.1%였다 (Table 6).

3) 약효의 총괄적 평가

투약 완료 후 약효의 총괄적 평가에서 병변은 시일이 경과함에 따라 지속적으로 호전되는 경향을 보였는데 최종 7차 방문시엔 전체 56명 환자 중 완치된 환자가 28명 (50.0%), 현저히 호전된 환자가 15명 (26.8%), 다소 호전된 환자가 9명 (16.1%)이어서 임상적 반응률은 93.4%였으며, 악화된 환자가 4명 (7.1%)이었고, 변동이 없었던 환자는 전무하였다 (Table 7).

4) 약의 부작용 및 안정성

총 4명 (7.1%)에서 부작용이 발생하였는데, 상복부 통증, 소화불량이 각각 2명에서 나타났다. 이 때 증상은 모두 경미하였고 일시적이어서 4명 모두에서 치료 중단 없이 연구를 계속 진행하였다 (Table 8).

고 찰

조갑진균증은 모든 조갑 질환의 약 20%를 차지

Table 7. Distribution of patients by overall clinical response to pulse therapy

Clinical response	Visit			
	4th (%)	5th (%)	6th (%)	7th (%)
Cured	0 (0.0)	9 (16.1)	14 (25.0)	28 (50.0)
Markedly improved	32 (57.1)	38 (67.9)	34 (60.7)	15 (26.8)
Moderately improved	24 (42.9)	8 (14.3)	5 (8.9)	9 (16.1)
Unchanged	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deteriorated	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.1)
Total (%)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)

Table 8. Distribution of patients by the adverse experiences

Adverse experiences	No. of patients (%)
No	52 (92.9)
Yes	4 (7.1)
Epigastric soreness	2 (3.6)
Indigestion	2 (3.6)
Total	56 (100.0)

하는 흔한 질병으로[5] 그 임상 양상은 원위부 조갑하형, 근위부 조갑하형, 백색 표재성형, 칸디다 조갑진균증의 4가지 형태로 나뉘며 그 중 대부분이 원위부 조갑하 조갑진균증의 형태를 나타낸다[4]. 그 발생 기전을 보면 백선균, 효모균, 사상균 등이 측면 조갑구 (爪甲溝) 혹은 하조피 (下爪皮) 말단으로 침입하여 심부층인 조갑상 (爪甲床)으로 확산되면서 흰색 내지 황색 혹은 황갈색을 띠고 염증 반응과 각질층 비후를 일으킨 결과 조갑상과 조갑판 사이가 분리되고 각질 증식이 더욱 왕성해져 두터운 각질이 조갑판 아래 형성되는 과정을 보인다[6].

과거에는 단순히 미용적 측면만을 고려하여 이 질환의 치료를 소홀히 하는 경향이 있었으나 치료 없이 완치되는 경우가 거의 없고 대개 장기간 지속되며 또한 손 · 발톱의 기능적 장애를 초래할 수 있고 발톱 진균증의 경우 공중 목욕 시설을 통한 타인으로의 전염 가능성이 제기됨으로써 최근에는 그 치료에 대한 관심이 높아지고 있다[3,7,8].

본 질환의 치료법으로는 항진균제의 경구 투여, 국소 도포, 수술적 처치 및 이들을 병용하는 복합적 치료를 들 수 있는데 최근에는 경구용 항진균제에 의한 전신 치료가 주종을 이루고 있다[4,9]. 경구용 항진균제들 중 과거에 주로 사용된 griseofulvin, ketoconazole 등은 치료 성공률 자체가 낮을 뿐 아니라 재발률이 높고 간독성과 함께 체내 스테로이드 호르몬의 합성을 저해하는 등의 내분비 계통에 끼치는 부작용이 문제가 되었다[10,11]. 최근에는 장기간 투여해도 안전하고 효과적인 약제들이 새로이 개발되어 피부 진균증에 사용됨으로써 피부 진균증 치료에 있어 새로운 전환점을 가져다 주었지만 이 역시 매일 복용해야 하므로 환자들의 순응도 면에서 문제점이 될 수도 있다[10,11].

따라서 최근에는 경구용 항진균제에 의한 전신 치료시 장기간의 투여에 따른 부작용 발생의 빈도를 감소시키고 환자의 순응도를 높이기 위해 약제를 주기적으로 투여하는 주기 요법 처방의 빈도가 증가되고 있는 추세인데, itraconazole을 그 대표적인 예로 들 수 있겠다[12,13]. 조갑진균증에 대한 itraconazole 주기 요법의 결과는 De Doncker 등[8,14]이 보고하였는데, 아침에 200 mg, 저녁에 200 mg씩을 각각 1주일간 투여한 후 3주간 휴약하는 방법을 1주기로 할 때 보통 발톱의 경우에는 3주기를, 손톱만 감염된 경우에는 2주기를 시행한다. 따라서 실투약 일수를 각각 21일 및 14일로 단축시킴으로써 난치성으로 인식되어 왔던 조갑진균증을 짧아진 치료 기간으로 보다 효과적이고 안전하게 치료할 수 있게 되었다. 이와 같은 주기 요법이 가능하게 된 것은 itraconazole의 조갑 내 약물 역동학 때문이다. 즉, 이 약제를 주기 요법으로 투여하면 매일 200 mg 연속 투여시와 마찬가지로 빠르고 높은 농도로 조갑 내에 축적되

며, 3주기 투여 종료 후에도 각질에 강한 친화력이 있으므로 적어도 6~9개월 동안 치료농도 이상으로 조갑 내에서 잔류하여 지속적인 치료 작용을 나타내게 된다[15]. 반면 이러한 조갑 내에서의 지속적 작용과는 대조적으로 치료 효과와는 거의 관련이 없는 혈중 약물 농도는 투약 종료 후 7~14일 내에 검출할 수 없을 만큼 감소하게 된다[13,16,17]. 따라서 다음 주기 투여 시점에서는 혈중 농도가 거의 제로인 상태에서 시작하기 때문에 본 약제에 의한 연속 요법과 비교해 볼 때 고혈중 농도에 대한 노출기간 뿐만 아니라 방출되는 총 혈중 약물양이 감소되어 부작용 발현과 안전성 면에서 보다 나아졌다고 할 수 있다[18]. 또한 itraconazole 주기 요법은 조갑의 성장을 촉진시켜[19] 보다 빠른 임상 효과를 가져오고 투여 기간을 단축시킴으로써 환자의 순응도를 높이며, 연속 요법에 비해 총 복용량이 감소하므로 경제성이 크다고 할 수 있다[20].

본 연구의 경우 대상 환자군의 성별 분포를 보면 여성이 남성보다 더 많아 일반적으로 조갑진균증의 이환율이 남성에서 더 높은 것으로 알려지고 있는 것과는 차이가 있었는데, 이것은 아마도 미용상의 문제로 여성들이 치료를 더 원하기 때문인 것으로 생각된다. 과거에 항진균제로 치료를 받은 경험이 있는 사람이 전체 56명 중 18명 (32.1%)이나 되었는데, 여기에는 약제 내성을 가진 균주가 원인균일 가능성과 치료효과가 우수한 약제를 썼더라도 충분하고 적절한 치료를 받지 않았을 가능성 등이 있을 것으로 생각된다. 한편 진균 배양 검사 결과 대상 환자 중 51명 (91.1%)에서 *T. rubrum*이, 2명 (3.6%)에서 *T. mentagrophytes*가, 3명에서 칸디다 등의 효모균이 분리 동정되었다.

치료 시작 12개월 후 최종 7차 방문시 시행한 진균학적 검사상 56명의 환자 중 46명 (82.1%)에서 KOH 도말 및 진균 배양 검사 모두에 음성 소견을 보여 진균학적 완치율은 82.1%였다. 또한 동일 시점에 시행한 치료 효과 판정에서 임상적으로 완치된 경우는 28명 (50.0%)이었고 완치와 호전을 합해 임상호전을 보인 경우는 52명 (92.9%)이었다. Doncker 등[13]이 총 14개의 논문으로부터 수합 분석한 1,389명의 조갑진균증 환자에서의 3회의 주기 요법 시작 후 12개월 째에 평가된 결과를 보면 진균학적 완치율이 77±5%, 임상적 완치율이 58±10%, 임상적 호전이 82±3%여서 저자들의 성적에 비해 임상적 완치율은 높았으나 진균학적 완치율 및 임상적 호전율은 낮았다. 본 연구에서 치료 시작 12개월 후 7차 방문 때의 진균학적 완치율이 투약완료 후 3개월째인 5차 방문 때에 비해 약 10.8% 정도 감소되어 있는 것을 볼 수 있는데 이를 재발로 간주할 경우 Gupta 등[15]이 보고한 재발률 10.4%와 비슷한 수치였다. 한편 유럽에서 시행된 한 연구[21]에서는 itraconazole 3주기 요법 후 근위 조갑의 침범이 없을 경우 완치율이 87%였으나 엄지 발톱의 근위부가 침범된 경우는 완치율이 64%, 그 외의 조갑 근위부 침범시는 77%로 보고하였다. 대부분의 족부 조갑진균증의 경우 3주기만의 주기 요법을 시행해도 충분하나 질환이 아주 오래 지속된 경우나 광범위한 조갑의 침범 혹은 근위 조갑의 침범이 있을 경우, 혹은 이전 치료에 실패했던 경우 등에서는 일반적으로 장기간의 치료가 필요하다[15]. 따라서 itraconazole은 투약을 끝낸 후에도 6~9개월간 조갑 내에서 치료 농도로 유지되므로 완치율을 높이기 위해서는 투약 종료 후 6개월 째에 추적 관찰을 시행하여 재발의 소견이나 근위부로 확장되는 소견을 보일 경우 추가적으로 주기 요법을 시행하는 것도 고려해 보아야 할 것이다.

Itraconazole 복용시 흔히 나타날 수 있는 부작용으로는 오심 (2.4%), 복통 (1.4%), 구토 (0.8%), 설사 (0.6%), 식욕 감퇴 (0.3%), 두통 (1.5%), 현기증 (0.7%), 피부 발진 (1.1%), 소양증 (0.7%), 피로 (0.5%), 발열 (0.3%), 쇠약감 (0.1%) 등이 있으며, 치료 과정 중 간효소치 증가가 0.3%에서 5%로 보고되어 있다[22,23]. 본 연구기간 중 상복부 쓰림과 소화불량이 각각 2명 (3.6%)씩 총 4예 (7.1%)에서 부작용이 발생하였으나 이를 이유로 치료를 중단한 경우는 없었고, 계속 약제를 투여하는 도중 자연 소실되었다.

결 론

1996년 3월부터 1996년 9월까지 6개월간 경북대학교병원, 부산대학교병원, 충남대학교병원, 영남대학교병원, 고신의대 복음병원 등 5개 대학병원 피부과 외래에 내원하여 임상 소견 및 KOH 직접 도말 검사상 조갑진균증으로 진단된 108명을 대상으로 itraconazole 200 mg을 1일 2회 매월 1주간 복용한 후 3주간 휴약하는 것을 세 번 반복한 다음 추후 9개월간 3개월마다 내원케 하여

치료 효과 및 부작용 발생 여부를 조사한 바 56명 (남자 22명, 여자 34명; 평균 44.0±13.3세)에서 추적 관찰을 마쳤는데 이를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 표적 조갑판의 병변을 가진 사람의 백분율은 먼저 조갑박리의 경우 치료 전 51.8%에서 연구 종료시 21.4%로 감소하였으며, 조갑하 과각화증의 경우는 96.4%에서 39.3%로, 조갑 변색의 경우는 100.0%에서 50.0%로 감소하여 임상적으로 뚜렷이 호전되는 양상을 보였다.

2) KOH 직접 도말 및 진균 배양 검사에서 모두 음성인 진균학적 완치율은 연구 종료시 82.1%이었다.

3) 연구 종료 후 행해진 총괄적 약효 판정에서 완치된 경우는 28명 (50.0%), 매우 호전된 경우는 15명 (26.8%), 다소 호전된 경우는 9명 (16.1%)이어서 92.9%의 임상 반응률을 보였으며, 동일 한 경우는 0명 (0.0%), 악화된 경우는 4명 (7.1%)이었다.

4) 투약기간 중 일시적인 상복부 통증, 소화불량이 각각 2명 (3.6%)에서 나타났다.

이상의 결과로 조갑진균증 치료에 있어서 itraconazole 주기 요법은 우수한 치료 효과를 보이며 부작용이라는 측면에서도 매우 안전한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Zaias N. The nail in health and disease. 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1990: 87-105
2. Ramesh V, Reddy BSN, Singh R. Onychomycosis. Int J Dermatol 1983; 22: 148-152
3. André J, Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol 1987; 26: 481-490
4. Haneke E. Fungal infection of the nail. Semin Dermatol 1991; 10: 41-53
5. Rippon JW. Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 169
6. Muller J, Polak-Wyss A, Melchinger W. Influence of amorolfine on the morphology of *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. Dermatology 1992; 184(Suppl 1): 8-17
7. Goodfield MJD, Andrew L, Evans EGV. Short-term treatment of dermatophyte onychomycosis with terbinafine. Br Med J 1992; 304: 1151-1554
8. De Doncker P, Van Lint J, Dockx P, et al. Pulse therapy with one-week itraconazole monthly for three or four months in the treatment of onychomycosis. Cutis 1995; 136: 180-183
9. Wu J, Wen H, Liao W. Small-dose itraconazole pulse therapy in the treatment of onychomycosis. Mycosis 1997; 40: 397-400
10. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part I. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 677-698
11. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 911-933
12. Matuszewski K, Park J. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis. J Pharm Practice 1997; 10: 101-104
13. De Doncker P, Gupta AK, Marynissen G, et al. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycosis: An overview. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 969-974
14. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE, et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. Arch Dermatol 1996; 132: 34-41
15. Gupta AK, De Doncker P, Scher RK, et al. Pharmacology and therapeutics: Itraconazole for the treatment of onychomycosis. Int J Dermatol 1998; 37: 303-308
16. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 263-268
17. Willemsen M, De Doncker P, Willems J, et al. Posttreatment itraconazole levels in nail. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 731-735
18. Van Doorslaser EKA, Tormans G, Gupta AK, et al. Economic evaluation of antifungal agents in the treatment of toenail onychomycosis in Germany. Dermatology 1996; 193: 239-244
19. De Doncker P, Pierard GE. Acquired nail beading in patients receiving itraconazole - An indicator of faster nail growth? A study using optical profilometry. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 404-406
20. Brandt VHH, Hollmen HHA, Rantanen ROT, et

al. A double-blind, randomized study comparing itraconzole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe nail onychomycosis. Br J Dermatol 1997; 136: 230-234

21. André J, De Doncker P, Ginter G, et al. Intermittent pulse therapy with itraconazole in onychomycosis: an update. Poster presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washinton, DC, 1996; Feb. 10-15

22. McEvoy GK. AHFS 95 Drug information. Maryland: American Society of Health-system Pharmacists, 1995: 86-88

23. Graybill JR, Sharkey PK. Fungal infections and their management. Br J Clin Pract 1990; 71: 23-31